



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112239459 B

(45) 授权公告日 2021.11.26

(21) 申请号 202010667271.8

(22) 申请日 2020.07.13

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112239459 A

(43) 申请公布日 2021.01.19

(66) 本国优先权数据
201910654591.7 2019.07.19 CN

(73) 专利权人 中国科学院上海药物研究所
地址 201203 上海市浦东新区张江祖冲之
路555号

(72) 发明人 熊兵 李佳 耿美玉 沈竞康
臧奕 艾菁 陈丹琦 王琪 董莹
彭霞 季寅淳 谭倩

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283
代理人 王卫彬 陈卓

(51) Int.Cl.

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 239/84 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

(56) 对比文件

EP 1878727 A1, 2008.01.16

WO 2016051186 A1, 2016.04.07

EP 1836174 A2, 2007.09.26

WO 2018183559 A1, 2018.10.04

CN 109305944 A, 2019.02.05

WO 2017198202 A1, 2017.11.23

审查员 李占成

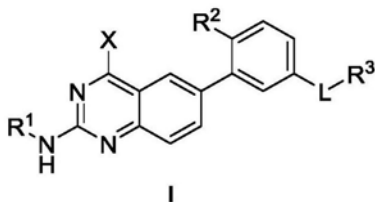
权利要求书20页 说明书79页 附图14页

(54) 发明名称

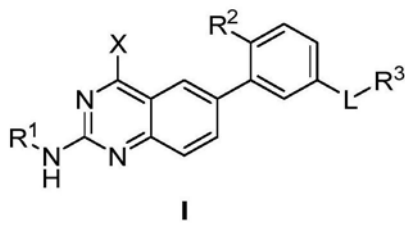
稠环嘧啶氨基化合物、其制备方法、药物组合物及应用

(57) 摘要

本发明涉及一种稠环嘧啶氨基化合物、其制备方法、药物组合物及应用。本发明具体公开了一种如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体。本发明的稠环嘧啶氨基化合物对DDR_s尤其是DDR₂具有很好的抑制活性,对肿瘤、纤维化疾病特别是对肺部炎症和肺纤维化有良好的治疗作用。本发明还公开了如式I所示化合物的制备方法及其应用。



1. 一种如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体,其结构如下所示:



其中,X为氢;

R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基或未取代或 R^{3-3} 取代的 C_{6-10} 芳基并 C_{3-8} 环烷基;

R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为羟基、未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、 C_{1-6} 的烷氧基或未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

R^{3-3} 独立地为氢或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 的烷基;

R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基、卤素或未取代或 $R^{3-1-1-1}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基;

$R^{3-1-1-1}$ 为 C_{1-4} 的烷基;

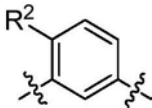
R^2 为甲基、乙基、异丙基或环丙基;

当 R^2 为甲基或乙基时,L为-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-或-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-;

当 R^2 为甲基或乙基时, R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基或未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-或-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-;

当 R^2 为异丙基或环丙基时, R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的5~10元”的杂芳基;

L的左端与  相连,右端与 R^3 相连;

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 独立地为氢、 C_{1-4} 的烷基,或者, R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基;

R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、未取代或 R^{1-1-3} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基或NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵;

$R^{1-1-1} \sim R^{1-1-5}$ 独立地为羟基或 C_{1-6} 的烷基。

2. 如权利要求1所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体,其特征在于,

其中,X为氢;

R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基或未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为羟基、未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、或未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基、卤素或未取代或 $R^{3-1-1-1}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基;

$R^{3-1-1-1}$ 为 C_{1-4} 的烷基;

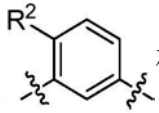
R^2 为甲基、乙基、异丙基或环丙基;

当 R^2 为甲基或乙基时,L为-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-或-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-;

当 R^2 为甲基或乙基时, R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基或未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-或-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-;

当 R^2 为异丙基或环丙基时, R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的5~10元”的杂芳基;

L的左端与  相连,右端与 R^3 相连;

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 独立地为氢、 C_{1-4} 的烷基,或者, R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基;

R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、未取代或 R^{1-1-3} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基或NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵;

$R^{1-1-1} \sim R^{1-1-5}$ 独立地为羟基或 C_{1-6} 的烷基。

3.如权利要求1或2所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体,其特征在于,当 R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 R^{3-1} 的个数为一个或多个,当存在多个 R^{3-1} 时,所述的 R^{3-1} 可相同或不同;

或,当 R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 C_{6-10} 的芳基为苯基;

或,当 R^3 为未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时,所述的 R^{3-2} 的个数为一个或多个,当存在多个 R^{3-2} 时,所述的 R^{3-2} 可相同或不同;

或,当 R^3 为未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时,所述的杂芳基为“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~6元”的杂芳基;

或,当 R^{3-1} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{3-1-1} 的个数为一个或多个,当存在多个 R^{3-1-1} 时,所述的 R^{3-1-1} 可相同或不同;

或,当 R^{3-1} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基为 C_{1-4} 的烷基;

或,当 R^{3-1} 为未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 R^{3-1-4} 的个数为一个或多个,当存在多个 R^{3-1-4} 时,所述的 R^{3-1-4} 可相同或不同;

或,当 R^{3-1} 为未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 C_{6-10} 的芳基为苯基;

或,当 R^{3-2} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{3-1-1} 的个数为一个或多个,当存在多个 R^{3-1-1} 时,所述的 R^{3-1-1} 可相同或不同;

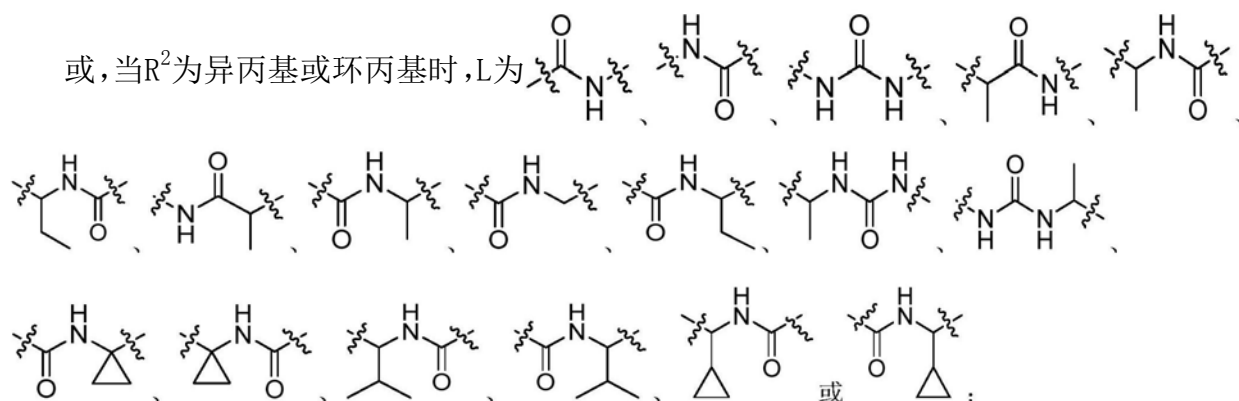
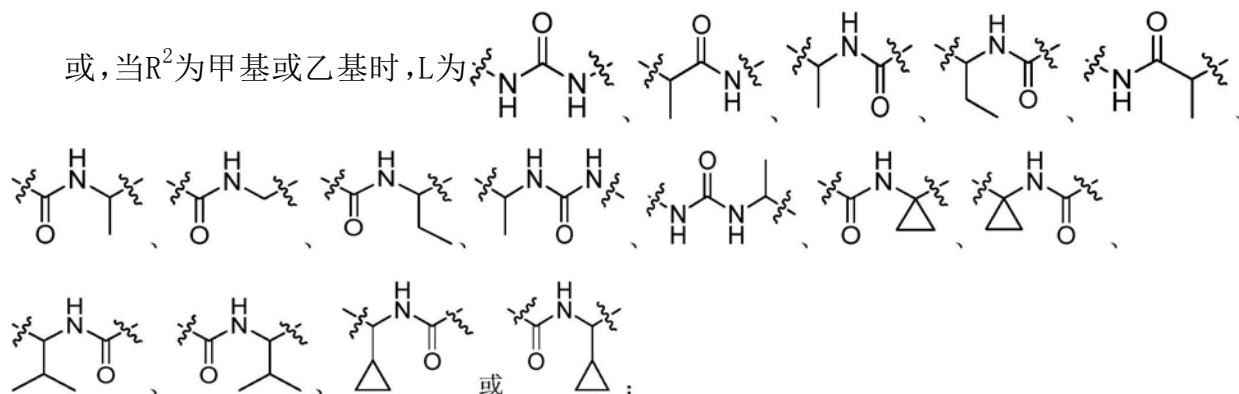
或,当 R^{3-2} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基为 C_{1-4} 的烷基;

或,当 R^{3-2} 为未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 R^{3-1-4} 的个数为一个或多个,当存在多个 R^{3-1-4} 时,所述的 R^{3-1-4} 可相同或不同;

或,当 R^{3-2} 为未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 C_{6-10} 的芳基为苯基;

或,当 R^{3-1-1} 为卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

或,当 R^{3-1-4} 为卤素时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘;



或,当 R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 R^{1-1} 的个数为一个或多个,当存在多个 R^{1-1} 时,所述的 R^{1-1} 可相同或不同;

或,当 R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 C_{6-10} 的芳基为苯基;

或,当 R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时,所述的 R^{1-2} 的个数为一个或多个,当存在多个 R^{1-2} 时,所述的 R^{1-2} 可相同或不同;

或,当 R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时,所述的杂芳基为“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~6元”的杂芳基;

或,当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{1-1-1} 的个数为一个或多个,当存在多个 R^{1-1-1} 时,所述的 R^{1-1-1} 可相同或不同;

或,当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基为 C_{1-4} 的烷基;

或,当 R^{1-1} 为 C_{1-6} 的烷氧基时,所述的 C_{1-6} 的烷氧基为 C_{1-4} 的烷氧基;

或,当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时,所述的 R^{1-1-2} 的个数为一个或多个,当存在多个 R^{1-1-2} 时,所述的 R^{1-1-2} 可相同或不同;

或,当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时,所述的 C_{3-10} 的环烷基为 C_{3-6} 的环烷基;

或,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{1-1-1} 的个数为一个或多个,当存在多个 R^{1-1-1} 时,所述的 R^{1-1-1} 可相同或不同;

或,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基为 C_{1-4} 的烷基;

或,当 R^{1-2} 为 C_{1-6} 的烷氧基时,所述的 C_{1-6} 的烷氧基为 C_{1-4} 的烷氧基;

或,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时,所述的 R^{1-1-2} 的个数为一个或多个,当存在多个 R^{1-1-2} 时,所述的 R^{1-1-2} 可相同或不同;

或,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时,所述的 C_{3-10} 的环烷基为 C_{3-6} 的环烷基;

或,当 R^{1-1-2} 为 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基为 C_{1-4} 的烷基;

或,当 R^{1-1-4} 为 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基为 C_{1-4} 的烷基;

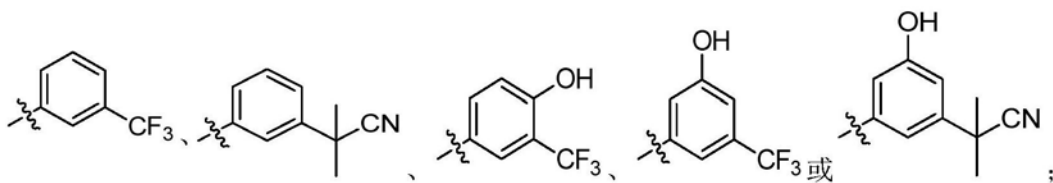
或,当 R^{1-1-5} 为 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基为 C_{1-4} 的烷基;

或,当 $R^{4-1} \sim R^{4-6}$ 独立地为 C_{1-4} 的烷基时,所述的 C_{1-4} 的烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

或,当 R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基,所述的 C_{3-6} 的环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

4.如权利要求1或2所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体,其特征在于,当 R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 R^{3-1} 的个数为1个、2个、3个或4个;

或,当 R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基为

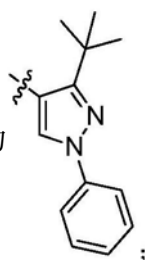


或,当 R^3 为未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时,所述的 R^{3-2} 的个数为1个、2个或3个;

或,当 R^3 为未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时,所述的杂芳基为吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、呋咱基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻二唑基、二噻唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、二嗪基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁嗪基、噻嗪基、二噁英基、二噻英基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基或四嗪基;

或,当 R^3 为未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时,所述的 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数

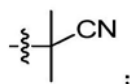
为1-4个的5~10元”的杂芳基为



或,当 R^{3-1} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{3-1-1} 的个数为1个、2个或3个;

或,当 R^{3-1} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

或,当 R^{3-1} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基为 $-CF_3$ 或

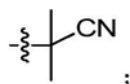


或,当 R^{3-1} 为未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 R^{3-1-4} 的个数为1个、2个、3个或4个;

或,当 R^{3-2} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{3-1-1} 的个数为1个、2个或3个;

或,当 R^{3-2} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

或,当 R^{3-2} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基为 $-CF_3$ 或



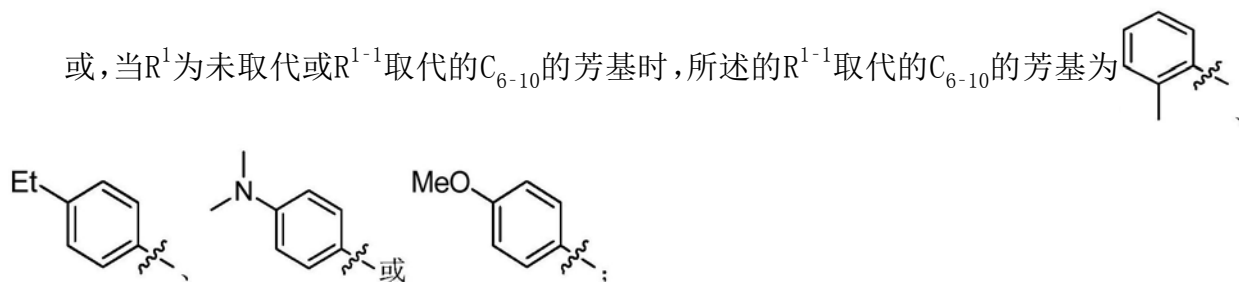
或,当 R^{3-2} 为未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 R^{3-1-4} 的个数为1个、2个、3个或4个;

或,当 R^{3-1-1} 为卤素时,所述的卤素为氟;

或,当 R^{3-1-4} 为卤素时,所述的卤素为氟;

或,当 R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 R^{1-1} 的个数为1个、2个、3个或4个;

或,当 R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基为

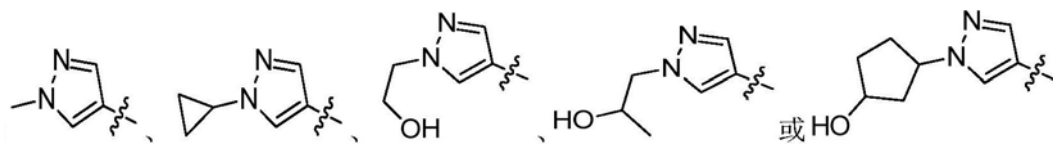


或,当 R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时,所述的 R^{1-2} 的个数为1个、2个或3个;

或,当 R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时,所述的杂芳基为吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、呋咱基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻二唑基、二噻唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、二噻喃基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁嗪基、噻嗪基、二噁英基、二噻英基、1,2,3-三嗪

基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基或四嗪基；

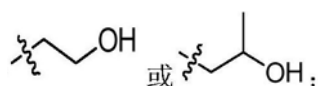
或，当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时，所述的 R^{1-2} 取代的杂芳基为



或，当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时，所述的 R^{1-1-1} 的个数为1个、2个或3个；

或，当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时，所述的 C_{1-6} 的烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；

或，当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时，所述的 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基为

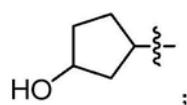


或，当 R^{1-1} 为 C_{1-6} 的烷氧基时，所述的 C_{1-6} 的烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基；

或，当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时，所述的 R^{1-1-2} 的个数为1个、2个或3个；

或，当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时，所述的 C_{3-10} 的环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

或，当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时，所述的 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基为

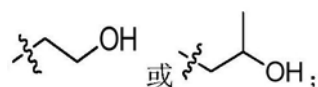


或，当 R^{1-1} 为 $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ 时，所述的 $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ 为 $-N(Me)_2$ ；

或，当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时，所述的 R^{1-1-1} 的个数为1个、2个或3个；

或，当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时，所述的 C_{1-6} 的烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；

或，当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时，所述的 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基为

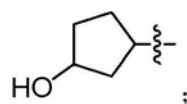


或，当 R^{1-2} 为 C_{1-6} 的烷氧基时，所述的 C_{1-6} 的烷氧基为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基；

或，当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时，所述的 R^{1-1-2} 的个数为1个、2个或3个；

或，当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时，所述的 C_{3-10} 的环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

或，当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时，所述的 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基为



或,当 R^{1-2} 为 $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ 时,所述的 $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ 为 $-N(Me)_2$;
或,当 R^{1-1-4} 为 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基为甲基;
或,当 R^{1-1-5} 为 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基为甲基;
或,当 $R^{4-1} \sim R^{4-6}$ 独立地为 C_{1-4} 的烷基时,所述的 C_{1-4} 的烷基为甲基或乙基;
或,当 R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基时,所述的 C_{3-6} 的环烷基为环丙基。

5.如权利要求4所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体,其特征在于,当 R^3 为未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时,所述的杂芳基为吡唑基;

或,当 R^{3-1} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基为甲基、异丙基或叔丁基;

或,当 R^{3-2} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基为甲基、异丙基或叔丁基;

或,当 R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时,所述的杂芳基为吡唑基;

或,当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基为甲基、乙基或异丙基;

或,当 R^{1-1} 为 C_{1-6} 的烷氧基时,所述的 C_{1-6} 的烷氧基为甲氧基;

或,当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时,所述的 C_{3-10} 的环烷基为环丙基或环戊基;

或,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基为甲基、乙基或异丙基;

或,当 R^{1-2} 为 C_{1-6} 的烷氧基时,所述的 C_{1-6} 的烷氧基为甲氧基;

或,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时,所述的 C_{3-10} 的环烷基为环丙基或环戊基。

6.如权利要求1或2所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体,其特征在于,

当 R^3 为未取代或 R^{3-3} 取代的 C_{6-10} 芳基并 C_{3-8} 环烷基时,所述的 R^{3-3} 的个数为一个或多个,当存在多个 R^{3-3} 时,所述的 R^{3-3} 可相同或不同;

或,当 R^3 为未取代或 R^{3-3} 取代的 C_{6-10} 芳基并 C_{3-8} 环烷基时,所述的 C_{6-10} 芳基为苯基;

或,当 R^3 为未取代或 R^{3-3} 取代的 C_{6-10} 芳基并 C_{3-8} 环烷基时,所述的 C_{3-10} 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基;

或,当 R^{3-3} 为被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的卤素的个数为1、2或3个;

或,当 R^{3-3} 为被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的卤素为氟、氯、溴或碘;

或,当 R^{3-3} 为被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基为 C_{1-4} 的烷基;

或,当 R^{3-1-1} 为未取代或 $R^{3-1-1-1}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基时,所述的 $R^{3-1-1-1}$ 的个数为一个或多个;当存在多个 $R^{3-1-1-1}$ 时,所述的 $R^{3-1-1-1}$ 相同或不同;所述的 $R^{3-1-1-1}$ 的个数为1个、2个、3个或4个;

或,当 R^{3-1-1} 为未取代或 $R^{3-1-1-1}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为

1-3个的3~10元”的杂环烷基时,所述的杂环烷基为“杂原子为N,杂原子数为1或2个的5~6元”的杂环烷基;

或,当 $R^{3-1-1-1}$ 为 C_{1-4} 的烷基时,所述的 C_{1-4} 的烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

或,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-3} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基时,所述的 R^{1-1-3} 的个数为一个或多个,当存在多个 R^{1-1-3} 时,所述的 R^{1-1-3} 相同或不同;

或,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-3} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基时,所述的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基为“杂原子为N,杂原子数为1或2个的5~6元”的杂环烷基;

或,当 R^{1-1-3} 为 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基为 C_{1-4} 的烷基。

7.如权利要求6所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体,其特征在于,当 R^3 为未取代或 R^{3-3} 取代的 C_{6-10} 芳基并 C_{3-8} 环烷基时,所述的 R^{3-3} 的个数为1个、2个、3个或4个;

或,当 R^3 为未取代或 R^{3-3} 取代的 C_{6-10} 芳基并 C_{3-8} 环烷基时,所述的 C_{3-10} 环烷基为环戊基;

或,当 R^{3-3} 为被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的卤素为氟;

或,当 R^{3-3} 为被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基为甲基;

或,当 R^{3-1-1} 为未取代或 $R^{3-1-1-1}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基时,所述的杂环烷基为哌嗪基;

或,当 $R^{3-1-1-1}$ 为 C_{1-4} 的烷基时,所述的 C_{1-4} 的烷基为乙基;

或,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-3} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基时,所述的 R^{1-1-3} 的个数为1个、2个或3个;

或,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-3} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基时,所述的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基为哌啶基;

或,当 R^{1-1-3} 为 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基为甲基。

8.如权利要求1或2所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体,其特征在于, R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基或未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

或, R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为羟基、未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基或未取代或 R^{3-1-4} 取代的苯基;

或, R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素;

或, R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

或, R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为羟基或 C_{1-6} 的烷基;

或,当 R^2 为甲基或乙基时,L为 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 或 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$;

或,当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 或 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 。

9. 如权利要求8所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体,其特征在于, R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基或未取代或 R^{3-1-4} 取代的苯基;

或, R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为 C_{1-6} 的烷基;

或,当 R^2 为甲基或乙基时,L为 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$;

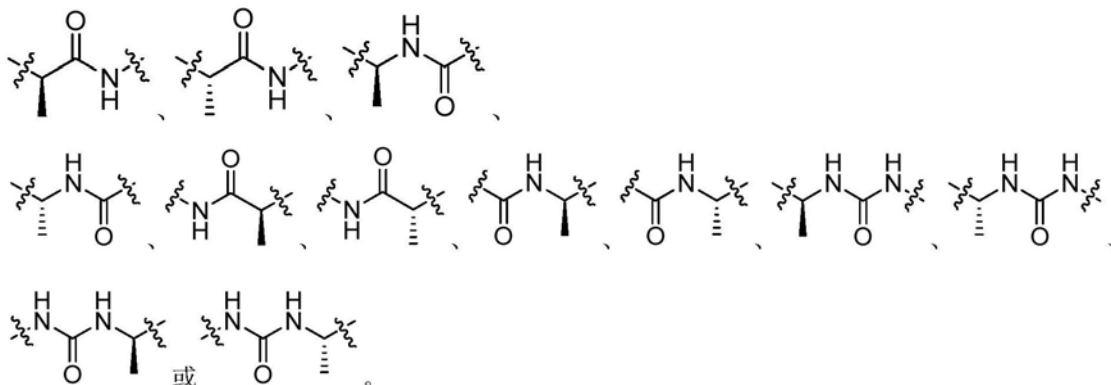
或,当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 。

10. 如权利要求1或2所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体,其特征在于, R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、未取代或 R^{1-1-3} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基或 $\text{NR}^{1-1-4}\text{R}^{1-1-5}$;

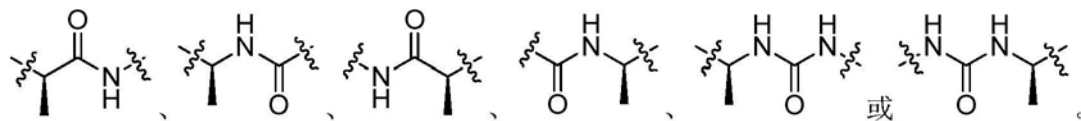
或, R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为 C_{1-6} 的烷基;

或,当所述的如式I所示化合物中含有手性C原子时,所述的C原子为S构型或R构型;

或,当L为 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 或 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 时,所述的 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 或 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 为



11. 如权利要求10所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体,其特征在于,当L为 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 或 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 时,所述的 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 或 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 为



12. 如权利要求1或2所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体,其特征在于,所述的如式I所示化合物为以下任一方案:

方案1:

X为氢;

R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基或未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为羟基、未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基或未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素; R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷

基、 C_{1-6} 的烷氧基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基或 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$;

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为羟基或 C_{1-6} 的烷基;

当 R^2 为甲基或乙基时, L为 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3-}$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4-}$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6-}$ 或 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8-}$;

当 R^2 为异丙基或环丙基时, L为 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3-}$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4-}$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6-}$ 或 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8-}$;

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 独立地为氢、 C_{1-4} 的烷基, 或者, R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基;

方案2:

X为氢;

R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基或未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种, 杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为羟基、未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基或未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素;

R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种, 杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基或 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$;

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为羟基或 C_{1-6} 的烷基;

当 R^2 为甲基或乙基时, L为 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3-}$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4-}$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6-}$ 或 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8-}$;

当 R^2 为异丙基或环丙基时, L为 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3-}$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4-}$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6-}$ 或 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8-}$;

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 独立地为氢、 C_{1-4} 的烷基, 或者, R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基;

方案3:

X为氢;

R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基或未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种, 杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为羟基、未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基或未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素; R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基或 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$;

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为羟基或 C_{1-6} 的烷基;

当 R^2 为甲基或乙基时, L为 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$;

当 R^2 为异丙基或环丙基时, L为 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$;

R^{4-2} 为氢或 C_{1-4} 的烷基；

方案4：

X为氢；

R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基或未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基；

R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为羟基、未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基或未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基；

R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素；

R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基或未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基；

R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基或 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为羟基或 C_{1-6} 的烷基；

R^2 为环丙基；

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

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 独立地为氢、 C_{1-4} 的烷基，或者， R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基；

方案5：

X为氢；

R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基或未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基；

R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为羟基、未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基或未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基；

R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素；

R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基或未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基；

R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基或 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为羟基或 C_{1-6} 的烷基；

R^2 为异丙基；

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

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 独立地为氢、 C_{1-4} 的烷基，或者， R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基；

方案6：

X为氢；

R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基或未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基；

R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基或未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基；

R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素；

R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基；

R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基或 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为 C_{1-6} 的烷基；

当 R^2 为甲基或乙基时，L为-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-或-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-；

当 R^2 为异丙基或环丙基时，L为-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-或-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-；

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 独立地为氢、 C_{1-4} 的烷基，或者， R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其相连的碳原子形成 C_{3-6} 的环烷基；

方案7：

X为氢；

R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基或未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基；

R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基或未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基；

R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素；

R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基；

R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基或 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为 C_{1-6} 的烷基；

R^2 为异丙基或环丙基；

L为-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-或-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-；

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 独立地为氢、 C_{1-4} 的烷基，或者， R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基；

方案8：

X为氢；

R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基或未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基；

R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基或未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基；

R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素；

R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基或 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$;

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为 C_{1-6} 的烷基;

当 R^2 为甲基或乙基时,L为 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 或 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$;

当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 或 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$;

$R^{4-1} \sim R^{4-6}$ 独立地为氢、 C_{1-4} 的烷基。

13. 如权利要求1或2所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体,其特征在于,所述的如式I所示化合物为以下任一方案:

方案9:

X为氢;

R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基或未取代或 R^{3-3} 取代的 C_{6-10} 芳基并 C_{3-8} 环烷基;

R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基或未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

R^{3-3} 为氢或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 的烷基;

R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基、卤素或未取代或 $R^{3-1-1-1}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基;

$R^{3-1-1-1}$ 为 C_{1-4} 的烷基;

R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、未取代或 R^{1-1-3} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基或 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$;

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为 C_{1-6} 的烷基;

当 R^2 为甲基或乙基时,L为 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 或 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$;

当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 或 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$;

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 独立地为氢、 C_{1-4} 的烷基,或者, R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其相连的碳原子形成 C_{3-6} 的环烷基;

方案10:

X为氢;

R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种

或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基或未取代或 R^{3-3} 取代的 C_{6-10} 芳基并 C_{3-8} 环烷基;

R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基或未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

R^{3-3} 为氢或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 的烷基;

R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基、卤素或未取代或 $R^{3-1-1-1}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基;

$R^{3-1-1-1}$ 为 C_{1-4} 的烷基;

R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、未取代或 R^{1-1-3} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基或 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$;

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为 C_{1-6} 的烷基;

R^2 为异丙基或环丙基;

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

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 独立地为氢、 C_{1-4} 的烷基,或者, R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基;

方案11:

X为氢;

R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基或未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基或未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基、卤素或未取代或 $R^{3-1-1-1}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基;

$R^{3-1-1-1}$ 为 C_{1-4} 的烷基;

R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、未取代或 R^{1-1-3} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基或 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$;

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为 C_{1-6} 的烷基;

当 R^2 为甲基或乙基时,L为 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 或 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$;

当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 或 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$;

$R^{4-1} \sim R^{4-6}$ 独立地为氢、 C_{1-4} 的烷基;

方案12:

X为氢;

R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基或未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基或未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素;

R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、未取代或 R^{1-1-3} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基或未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基;

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为 C_{1-6} 的烷基;

当 R^2 为甲基时,L为-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-或-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-;

当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为-CO-NH-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-或-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-;

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 独立地为氢、 C_{1-4} 的烷基,或者, R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基;

方案13:

R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

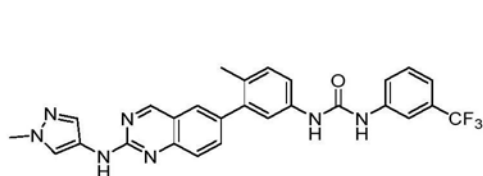
方案14:

R^2 为环丙基;

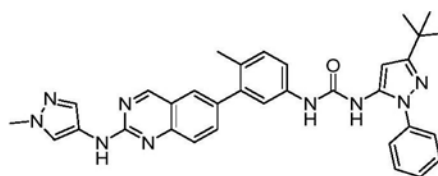
方案15:

R^2 为异丙基。

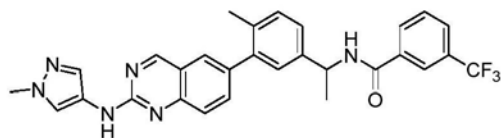
14.如权利要求1或2所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体,其特征在于,如式I所示化合物以下任一化合物:



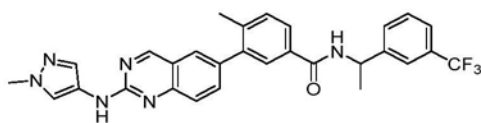
S1



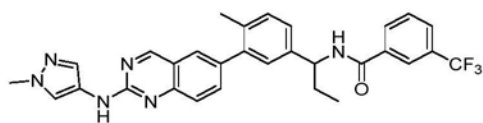
S2



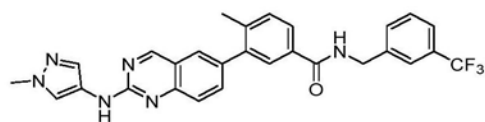
S4



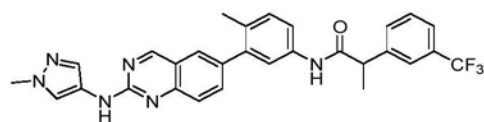
S5



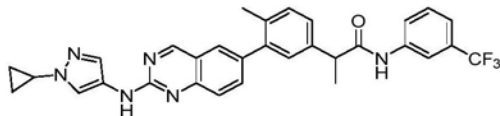
S6



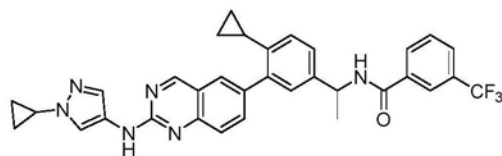
S7



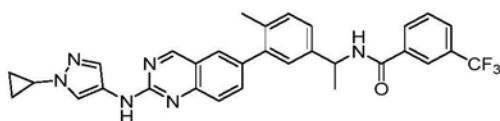
S8



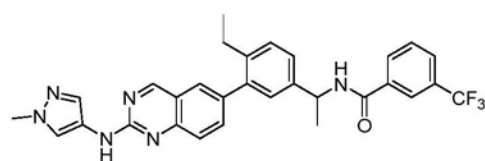
S9



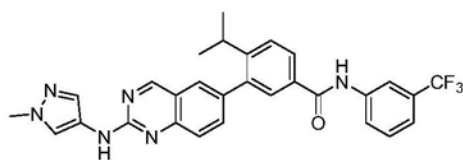
S10



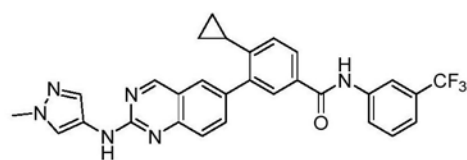
S11



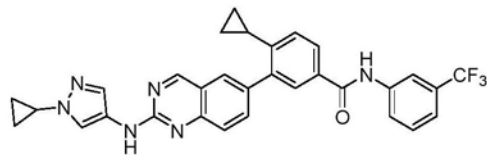
S12



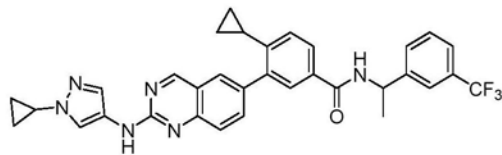
S13



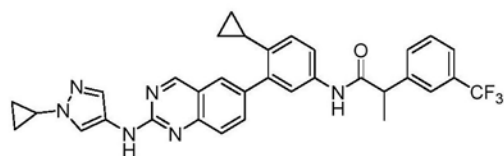
S14



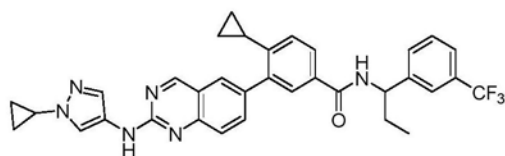
S15



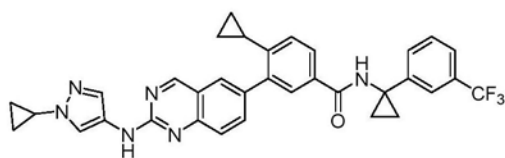
S16



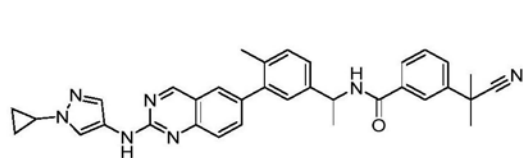
S17



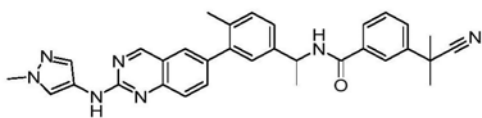
S18



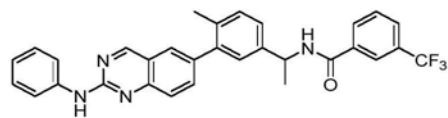
S19



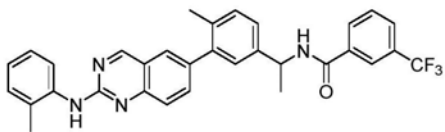
S20



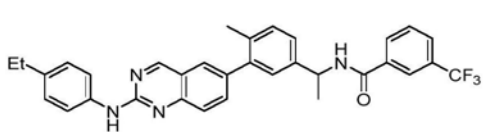
S21



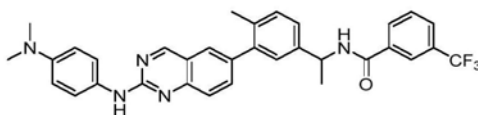
S22



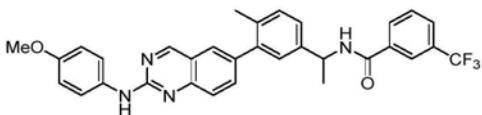
S23



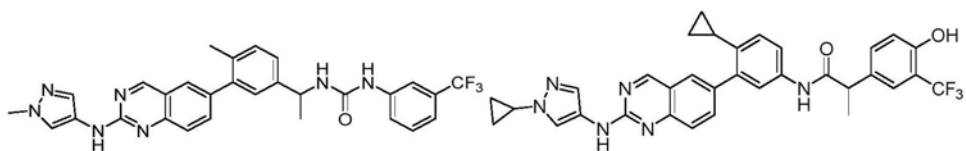
S24



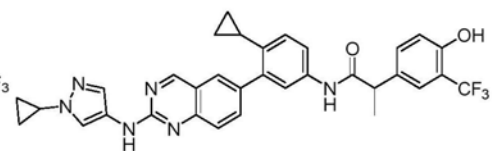
S25



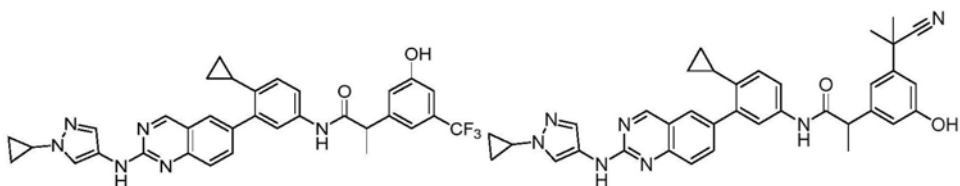
S26



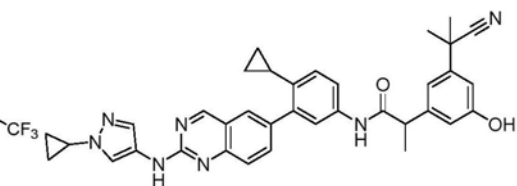
S27



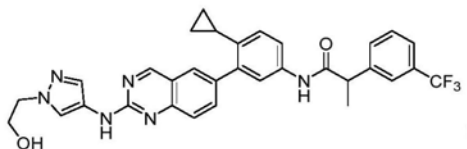
S28



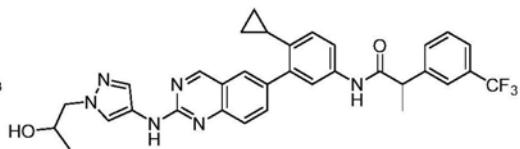
S29



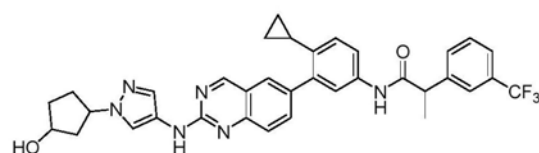
S30



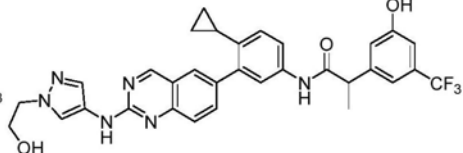
S31



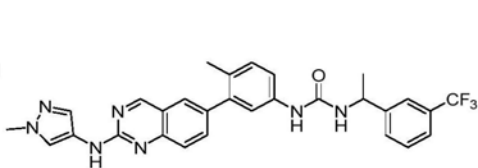
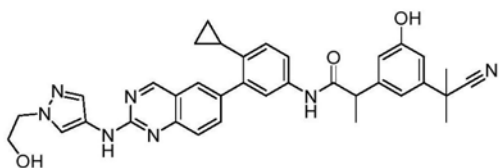
S32

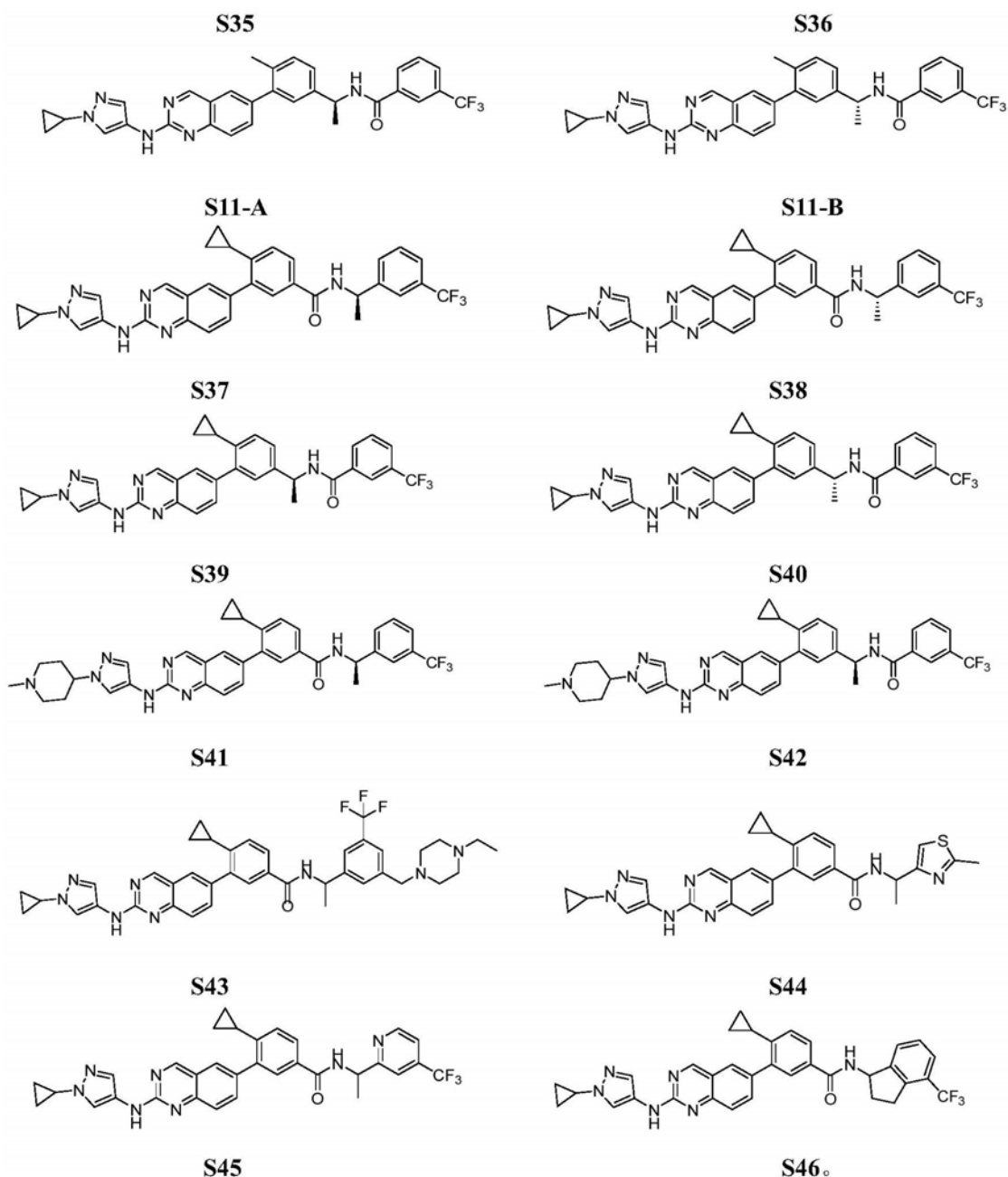


S33

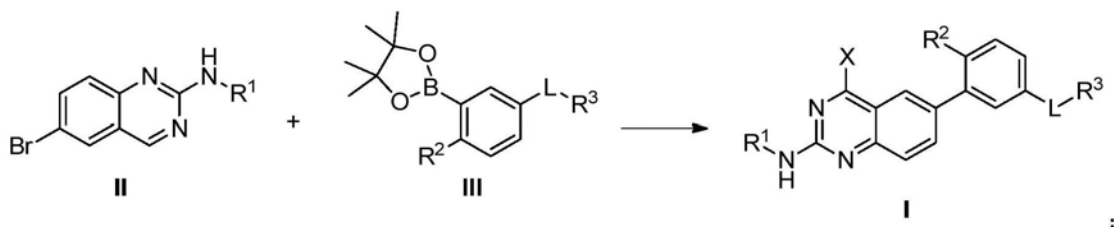


S34





15. 一种如权利要求1-14中任一项所述的如式I所示化合物的制备方法, 其特征在于, 其包括以下步骤: 在溶剂中, 在碱和钯催化剂的作用下, 将如式II所示化合物与如式III所示化合物进行如下所示的偶联反应, 即可;



其中, X、L、R¹、R²和R³的定义如权利要求1-14中任一项所述。

16. 一种药物组合物, 其包括如权利要求1-14中任一项所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体, 和药用辅料。

17. 一种如权利要求1-14中任一项所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体、或如权利要求16所述的药物组合物在制备DDR_s抑制剂中的应用。

18. 一种如权利要求1-14中任一项所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体、或如权利要求16所述的药物组合物在制备药物中的应用, 其特征在于, 所述的药物用于治疗纤维化、关节炎、动脉粥样硬化或肿瘤。

19. 如权利要求18所述的应用, 其特征在于, 所述的药物用于治疗纤维化、肿瘤或关节炎。

20. 如权利要求18或19所述的应用, 其特征在于, 所述的纤维化为肺纤维化。

21. 一种如权利要求1-14中任一项所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体、或如权利要求16所述的药物组合物在制备治疗DDR_s相关疾病药物中的应用。

22. 如权利要求21所述的应用, 其特征在于, 所述的DDR_s相关疾病为纤维化、关节炎、动脉粥样硬化或肿瘤。

23. 如权利要求22所述的应用, 其特征在于, 所述的DDR_s相关疾病为纤维化、肿瘤或关节炎。

24. 如权利要求22或23所述的应用, 其特征在于, 所述的纤维化为肺纤维化。

25. 一种药物组合, 其特征在于, 其包括如权利要求1-14中任一项所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体, 和PD-1/PD-L1抑制剂。

26. 一种药物组合物, 其包括如权利要求1-14中任一项所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体, PD-1/PD-L1抑制剂, 和药用辅料。

27. 一种如权利要求25所述的药物组合或权利要求26所述的药物组合物在制备用于治疗肿瘤的药物中的应用。

28. 一种如权利要求1-14中任一项所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体在制备用于治疗肿瘤的药物中的应用, 其特征在于, 所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体或其立体异构体与PD-1/PD-L1抑制剂联用。

稠环嘧啶氨基化合物、其制备方法、药物组合物及应用

技术领域

[0001] 本发明属于生物医药技术领域,涉及一种稠环嘧啶氨基化合物、其制备方法、药物组合物及应用。

背景技术

[0002] 各型纤维化如肺纤维化(pulmonary fibrosis,PF)皆以成纤维细胞(Fibroblast,Fb)增殖及大量细胞外基质(ECM)聚集为特征。多种因素均可引起肺纤维化,如职业性粉尘(SiO_2 等)、放射性损伤及某些药物(博来霉素)等,此外还有一类不明病因的肺纤维化——特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis,IPF)。虽然其成因不同,但纤维化的发展与结局基本相似,即由下呼吸道炎症细胞浸润起始,逐步引起肺泡上皮细胞和血管内皮细胞损伤,并伴有肌成纤维细胞(myofibroblast,MF)和II型肺泡上皮细胞增值的细胞因子等的释放,致使细胞外基质蛋白和胶原沉积,最终引起肺结构的损害。肺纤维化晚期多引起心、肺功能衰竭而死亡,对人类的危害极大。目前肺纤维化发生的确切机制尚不清楚,早起防治未获得突破性进展。

[0003] 盘状结构域受体(discoidindomain receptors,DDRs)是一种受体型蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinases,RTKs)。目前发现该家族包含两个成员:DDR1和DDR2。

[0004] 盘状结构域受体与机体的正常发育密切相关。将小鼠全身性盘状结构域受体基因敲除,虽然小鼠胚胎发育正常,但是基因敲除会导致大范围的组织器官缺陷。盘状结构域受体基因缺失直接导致的最明显的表型便是体型大小的改变,包括骨骼的大小、体重的大小和脂肪量。敲除DDR1基因会导致腓骨钙化减少,乳腺形态发生改变引起哺乳障碍,囊胚无法植入子宫壁导致生殖障碍。敲除DDR2基因导致软骨细胞增殖降低从而引起骨骼生长缺陷,成纤维细胞增殖降低从而导致伤口无法愈合。因此盘状结构域受体对于骨骼的正常发育、乳腺的分化和胚泡的着床十分重要。盘状结构域受体在机体发育至成熟的各个阶段扮演着重要角色。在细胞和组织分布当中,DDR1和DDR2具有明显的特异性。DDR1的表达主要局限于上皮细胞,而DDR2的表达则主要局限于间质细胞。盘状结构域受体除了在免疫细胞和发育中的神经系统中广泛表达以外,DDR1仅高表达于小鼠和人的脑、肺、肾、脾和胎盘等组织,而DDR2高表达于骨骼、心脏、肌肉、肾脏和肺。此外,在不同的组织当中,不同亚型的分布也具有明显的差异性。DDR1b主要表达在胚胎和成年组织中,DDR1a则高表达于人的乳腺癌细胞和神经胶质瘤细胞当中。正是因为盘状结构域受体在人体内的广泛表达,因此其在调节器官的发育,影响细胞的黏附、分化、增殖、迁移,调控基质金属蛋白酶的表达和上皮间充质转化,重塑细胞外基质等发挥着重要作用。盘状结构域受体的异常活化会导致疾病的发生。目前有研究表明盘状结构域受体通过信号通路活化调节肿瘤、纤维化、动脉粥样硬化、骨关节炎等疾病的发生与发展。

[0005] 盘状结构域受体的突变和表达水平变化常见于肿瘤的发生发展,这暗示其可能在同一肿瘤的不同阶段或者不同的肿瘤类型中发挥着关键的促进肿瘤发展的角色。如图,盘状结构域受体在肿瘤细胞的增殖和凋亡中发挥的作用有所不同。DDR1无论在恶性还是非恶

性肿瘤细胞中均能够促进肿瘤细胞的增殖和生长,如在人结直肠癌、人胶质瘤细胞、乳腺癌等恶性肿瘤细胞中会促进肿瘤细胞的增殖和凋亡,但是也有一些文献报道,DDR1在某些肿瘤细胞中能够抑制肿瘤细胞的增殖和生长。DDR2能够促进人鳞状细胞癌、结肠癌等细胞的增殖与生长。上皮-间充质转移在胚胎发育、组织重建、慢性炎症反应、多种纤维化疾病和癌症转移中发挥着重要的作用。通过上皮-间充质转移,上皮细胞会失去细胞极性,同时失去与基质膜的链接等上皮表型,进而获得迁移和侵袭的能力,并同时获得抗凋亡和降解细胞外基质的能力。盘状结构域受体在上皮-间质转移中发挥着重要作用,在人类肺癌细胞中敲除盘状结构域受体(DDR1和DDR2)均能够抑制上皮-间质转移的发生。^[38]盘状结构域受体一个很重要的功能便是对细胞粘附的调节。通过促进肿瘤细胞与细胞外基质的胶原蛋白的黏附,启动并信号通路并放大级联反应,随后引起肌球蛋白的收缩和肌动蛋白的聚合,致使肿瘤细胞发生扩散。^[39,40]肿瘤细胞外基质微环境的变化会使肿瘤细胞获得侵袭性表型。肿瘤细胞侵袭细胞外基质是一个多基因参与的复杂过程,但是最终会取决于细胞外基质的受体和细胞外基质中的基质金属蛋白酶。肿瘤细胞需要破坏细胞外基质来突破组织屏障,在肿瘤细胞中,盘状结构受体能够破坏正常的细胞与基质间的信号转导,从而促进肿瘤细胞的迁移和侵袭。

[0006] 通过对国内外不同类型纤维化临床样本患者的组织标本进行分析,明确了在各种肺纤维化组织中胶原蛋白受体的分布与含量。在纤维化组织中,DDR1、DDR2、整合素 $\alpha 1$ 、整合素 $\alpha 10$ 等四种胶原受体基因的mRNA表达水平较正常肺组织显著升高,其中最为显著的是DDR2表达平均水平超过近百倍,按照mRNA表达量依次是DDR1、整合素 $\alpha 1$ 、整合素 $\alpha 10$ 。盘状结构域受体家族DDR1和DDR2在正常的肺组织中表达水平很低,不同的是,在特发性肺纤维化中,DDR2的表达极为显著,在所有病例中,DDR2的mRNA含量相比正常肺组织全部显著升高,且蛋白质水平也全部显著升高。DDR1个体差异性较大,而整合素 $\alpha 1$ 、整合素 $\alpha 10$ mRNA的表达水平在特发性肺纤维化患者肺组织中较正常肺组织有所降低。

[0007] 目前,针对盘状结构域受体的肺纤维化机制研究主要集中在基因缺失的小鼠模型的建立。在特发性肺纤维化模型中,DDR2是促进肺纤维化的关键因子。DDR2的蛋白质水平和mRNA水平在I型胶原和博来霉素诱导的肺纤维化模型中均能够显著上调,而DDR2基因的缺失,会显著降低肺纤维化损伤的程度。DDR1的表达主要集中在上皮细胞和巨噬细胞中,而DDR2在间质细胞中高表达,如TGF- β 刺激后的肺成纤维细胞,肺纤维化中的肌成纤维细胞,在肺纤维化中,I型胶原诱导的DDR1的表达则主要依赖于DDR2受体激活后的信号转导作用,这暗示着DDR2在早期和晚期均发挥着更重要的作用。

[0008] DDR2可以通过活化和非活化的方式,调控肌成纤维细胞的活化。TGF- β 是能够诱导肌成纤维细胞活化的最重要的细胞因子之一。在整个纤维化的进程中,TGF- $\beta 1$ 的表达水平呈现先升高后降低的趋势。在炎症反应最严重的时期,TGF- β 表达达到最高点。而胶原蛋白在炎症后期即纤维化期开始大量表达。在TGF- β 诱导或者在胶原刺激的情况下,DDR2是通过不同的信号转导途径对纤维化进程进行调控。在炎症早中期,DDR2受体本身,可以通过调控TGF- $\beta 1$ 诱导的p38/Akt的磷酸化,以活化非依赖的方式促进肌成纤维细胞的形成。在纤维化期,DDR2以活化以来的方式通过感知细胞外基质的大量胶原蛋白,活化下游Erk1/2通路激活肌成纤维细胞,加速肺纤维化的进程。

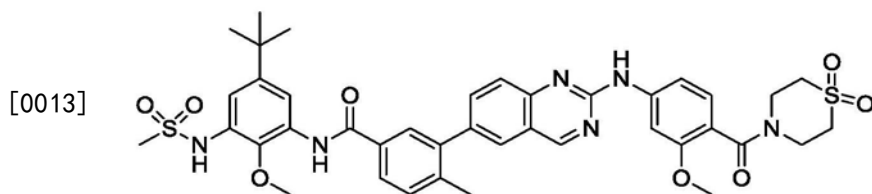
[0009] DDR2是内皮细胞活性和血管生成的重要调节器。^[120]在纤维化进程中,DDR2的过

表达能够促进脐静脉内皮细胞的体外增殖、迁移并能够促进VEGFR诱导的血管新生。DDR2能够通过参与调控促血管生成的血管内皮生长因子、人血管生成素、成纤维细胞生长因子的表达来调节肺纤维化进程中的血管新生进程。同时DDR2还能够调控肺纤维化的组织修复过程。

[0010] 动脉粥样硬化是常见的心脑血管疾病之一,因其具有高发病率以及高致死率逐渐引起人们的关注。炎症反应在动脉粥样硬化发生和发展中发挥着重要作用,而盘状结构域受体参与调控动脉粥样硬化的炎症反应。DDR1能够调节炎症细胞的浸润和积累,致使伪足延伸以增加通过三维胶原网的迁移速率,增加盘状结构域受体对胶原蛋白的黏附和侵袭能够促进巨噬细胞在内皮下的聚集和炎症细胞的浸润,最终导致动脉粥样硬化的发生。此外DDR1通过调节细胞的分化,产生趋化因子和细胞因子持续激活DDR1信号通路促进动脉粥样硬化的进展。DDR2能够特异性地介导人树突细胞功能的激活,并通过增加TNF- α 、IL-12和IFN- α 等细胞因子的水平,提高抗原摄取的能力同时激活T淋巴细胞的浸润。在动脉粥样硬化的模型中,巨噬细胞中DDR2的表达水平明显升高,证明DDR2在动脉粥样硬化的发生发展中同样发挥着重要作用。平滑肌细胞在动脉粥样硬化中起着重要作用。成熟的动脉血管平滑肌细胞在炎症刺激下会去分化由收缩性平滑肌细胞转化为分化程度较低的分泌型平滑肌细胞,通过不断增殖去分化,迁移进入内膜合成大量细胞外基质蛋白,导致动脉粥样硬化的发生。平滑肌细胞产生的I型胶原蛋白和III型胶原蛋白通过维持弹性恢复力和抗拉力强度以及斑块的稳定性,促进平滑肌细胞的表型转化和炎症细胞的聚集。在动脉粥样硬化的斑块中,平滑肌细胞上的盘状结构域受体能够结合多种胶原蛋白,这意味着盘状结构域受体将参与调解平滑肌细胞的表型转化并在促进增值、迁移和平滑肌细胞参与的细胞外基质的合成中发挥着关键作用。动脉粥样硬化斑块的稳定性是防止终末期事件如心肌梗死、心源性猝死和脑卒中等的重要因素。细胞外基质的积累是稳定动脉粥样硬化斑块的重要特征。在动脉粥样硬化的晚期,斑块的稳定性将会受到胶原蛋白降解酶——细胞外基质金属蛋白酶(MMPs)的影响。盘状结构域受体能够通过调节平滑肌细胞和巨噬细胞产生基质金属蛋白酶如MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9降解细胞外基质,进而破坏动脉粥样硬化斑块的稳定性,导致斑块破裂。

[0011] 类风湿性关节炎是一种以关节滑膜炎为主要特征,由于滑膜过度增生和反复发作的剧烈炎症导致关节软骨和骨被破坏的一种自身免疫性疾病。在类风湿性关节炎的滑膜组织中特异性高表达着盘状结构域受体DDR2,在II型胶原蛋白的刺激下,DDR2能够使滑膜细胞高表达一种能够破坏软骨的基质金属蛋白酶-1或13。实验表明,关节软骨的间质成分为II型胶原蛋白,在异常的免疫状态下,关节腔内崩解产生极少量的II型胶原蛋白,胶原蛋白作用于DDR2,引起基质金属蛋白酶-1或13过表达,对关节软骨造成破坏。溶出的II型胶原蛋白会再次刺激DDR2的过表达和MMP-1的分泌,循环往复,形成具有级联放大效应的恶性循环。有研究表明,合适的受体阻断剂能够有效切断II型胶原蛋白与DDR2的结合,进而减轻软骨破坏。这为类风湿性关节炎的治疗提供了新的思路。

[0012] 专利申请W02016/051186A1公开了一类稠环嘧啶氨基类化合物,并具体公开了如下结构的化合物。该化合物是p38MAPK抑制剂,可以用于治疗炎症引起的疾病。

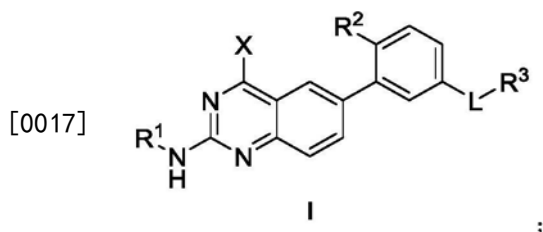


发明内容

[0014] 本发明要解决的技术问题是克服现有的DDR_s抑制剂结构单一的缺陷,而提供了一种稠环嘧啶氨基化合物、其制备方法、药物组合物及应用。本发明的稠环嘧啶氨基化合物对DDR_s尤其是DDR₂具有很好的抑制活性,且对肺部炎症和肺纤维化有良好的治疗作用。

[0015] 本发明通过以下技术方案解决上述技术问题。

[0016] 本发明提供了一种如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药,其结构如下所示:



[0018] 其中,X为氢或氨基;

[0019] R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基、未取代或 R^{3-3} 取代的 C_{6-10} 芳基并 C_{3-8} 环烷基、或、未取代或 R^{3-4} 取代的 C_{6-10} 芳基并“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~8元”的杂环烷基;

[0020] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为氘、羟基、未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、未取代或 R^{3-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、未取代或 R^{3-1-3} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基、未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{3-1-5} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的5~6元”的杂芳基;

[0021] R^{3-3} 和 R^{3-4} 独立地为氢或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 的烷基;

[0022] $R^{3-1-1} \sim R^{3-1-5}$ 独立地为羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 的烷基、 C_{3-10} 的环烷基、或、未取代或 $R^{3-1-1-1}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基;

[0023] $R^{3-1-1-1}$ 为羟基、 $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \\ \parallel \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ C_{1-4} 的烷基、 C_{3-6} 的环烷基、 C_{1-4} 的烷基羰基、或、 $-NR^{3-1-1-1'}R^3$

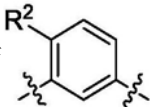
$-1-1-1'$; $R^{3-1-1-1'}$ 和 $R^{3-1-1-1''}$ 独立地为氢或 C_{1-4} 的烷基;

[0024] 当 R^2 为甲基或乙基时,L为 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}$;

[0025] 当 R^2 为甲基或乙基时, R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0026] 当 R^2 为异丙基或环丙基时, L为 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、或 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$;

[0027] 当 R^2 为异丙基或环丙基时, R^1 为氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种, 杂原子数为1-3个的5~10元”的杂芳基、未取代或 R^{1-3} 取代的杂环烷基、未取代或 R^{1-4} 取代的杂环烷基- C_{1-6} 烷基、未取代或 R^{1-5} 取代的 C_{3-7} 环烷基、未取代或 R^{1-6} 取代的 C_{3-7} 环烷基- C_{1-6} 烷基、未取代或 R^{1-7} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种, 杂原子数为1-3个, 碳原子个数为1-6个”的 C_{1-6} 杂烷基; 所述的杂环烷基为“杂原子选自N、O和S中的一种或多种, 杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基;

[0028] L的左端与相连, 右端与 R^3 相连;

[0029] $R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 独立地为氢、 C_{1-4} 的烷基、“杂原子选自N、O和S中的一种或多种, 杂原子数为1-2个, 碳原子个数为1-4个”的 C_{1-4} 杂烷基、 C_{3-6} 的环烷基、“杂原子选自N、O和S中的一种或多种, 杂原子数为1-2个的3-7元”的杂环烷基, 或者, R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基;

[0030] R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为氘、未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、未取代或 R^{1-1-3} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种, 杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基、或 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$;

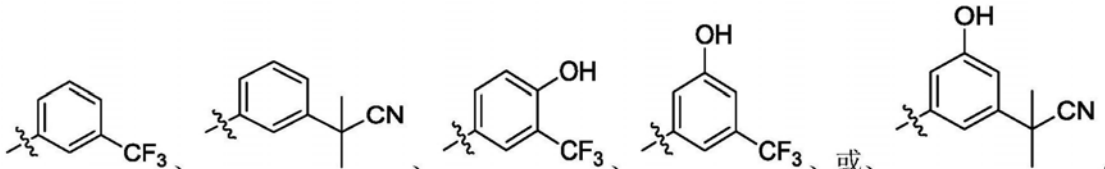
[0031] $R^{1-1-1} \sim R^{1-1-5}$ 独立地为羟基、 C_{1-6} 的烷基、 C_{3-10} 的环烷基、或“杂原子选自N、O和S中的一种或多种, 杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基;

[0032] $R^{1-3} \sim R^{1-7}$ 独立地为卤素、羟基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-4} 酰基氧基- C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 羟基烷基。

[0033] 本发明中, 当 R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基时, 所述的 R^{3-1} 的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个、3个或4个), 当存在多个 R^{3-1} 时, 所述的 R^{3-1} 可相同或不同。

[0034] 本发明中, 当 R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基时, 所述的 C_{6-10} 的芳基优选苯基。

[0035] 本发明中, 当 R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基时, 所述的 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基优选

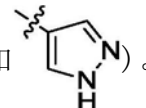
[0036] 、或、

[0037] 本发明中, 当 R^3 为未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种, 杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时, 所述的 R^{3-2} 的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个或3个), 当存在多个 R^{3-2} 时, 所述的 R^{3-2} 可相同或不同。

[0038] 本发明中, 当 R^3 为未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种, 杂原

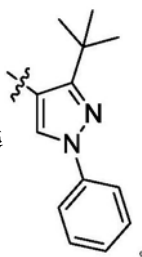
子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时,所述的杂芳基优选“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~6元”的杂芳基,例如吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、呋咱基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻二唑基、二噻唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、二嗪基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁嗪基、噻嗪基、二噁英基、二噻英基、1,2,

3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基或四嗪基,更优选吡唑基(例如



[0039] 本发明中,当 R^{3-2} 为未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时,所述的 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多

种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基优选

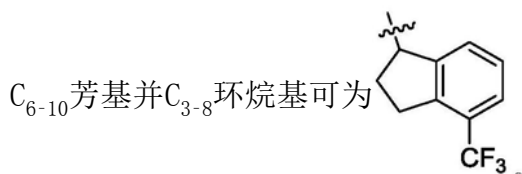


[0040] 本发明中,当 R^3 为未取代或 R^{3-3} 取代的 C_{6-10} 芳基并 C_{3-8} 环烷基时,所述的 R^{3-3} 的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个、3个或4个),当存在多个 R^{3-3} 时,所述的 R^{3-3} 可相同或不同。

[0041] 本发明中,当 R^3 为未取代或 R^{3-3} 取代的 C_{6-10} 芳基并 C_{3-8} 环烷基时,所述的 C_{6-10} 芳基可为苯基。

[0042] 本发明中,当 R^3 为未取代或 R^{3-3} 取代的 C_{6-10} 芳基并 C_{3-8} 环烷基时,所述的 C_{3-8} 环烷基可为 C_{3-6} 环烷基,又可为环丙基、环丁基、环戊基或环己基,例如环戊基。

[0043] 本发明中,当 R^3 为未取代或 R^{3-3} 取代的 C_{6-10} 芳基并 C_{3-8} 环烷基时,所述的 R^{3-3} 取代的



[0044] 本发明中,当 R^{3-1} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{3-1-1} 的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个或3个),当存在多个 R^{3-1-1} 时,所述的 R^{3-1-1} 可相同或不同。

[0045] 本发明中,当 R^{3-1} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基优选 C_{1-4} 的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,更优选甲基、异丙基或叔丁基。

[0046] 本发明中,当 R^{3-1} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的

烷基优选- CF_3 、或、。

[0047] 本发明中,当 R^{3-1} 为未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 R^{3-1-4} 的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个、3个或4个),

当存在多个 R^{3-1-4} 时,所述的 R^{3-1-4} 可相同或不同。

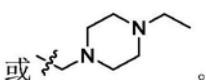
[0048] 本发明中,当 R^{3-1} 为未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 C_{6-10} 的芳基优选苯基。

[0049] 本发明中,当 R^{3-2} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{3-1-1} 的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个或3个),当存在多个 R^{3-1-1} 时,所述的 R^{3-1-1} 可相同或不同。

[0050] 本发明中,当 R^{3-2} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基优选 C_{1-4} 的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,更优选甲基、异丙基或叔丁基。

[0051] 本发明中,当 R^{3-2} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的

烷基优选 $-CF_3$ 、 $-\text{C}(\text{CN})_3$ 或



[0052] 本发明中,当 R^{3-2} 为未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 R^{3-1-4} 的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个、3个或4个),当存在多个 R^{3-1-4} 时,所述的 R^{3-1-4} 可相同或不同。

[0053] 本发明中,当 R^{3-2} 为未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 C_{6-10} 的芳基优选苯基。

[0054] 本发明中,当 R^{3-3} 为被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的卤素的个数可为1、2或3个。

[0055] 本发明中,当 R^{3-3} 为被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的卤素可为氟、氯、溴或碘,优选氟。

[0056] 本发明中,当 R^{3-3} 为被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基可为 C_{1-4} 的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,更优选甲基。

[0057] 本发明中,当 R^{3-3} 为被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 的烷基为 $-CF_3$ 。

[0058] 本发明中,当 R^{3-1-1} 为卤素时,所述的卤素可为氟、氯、溴或碘,优选氟。

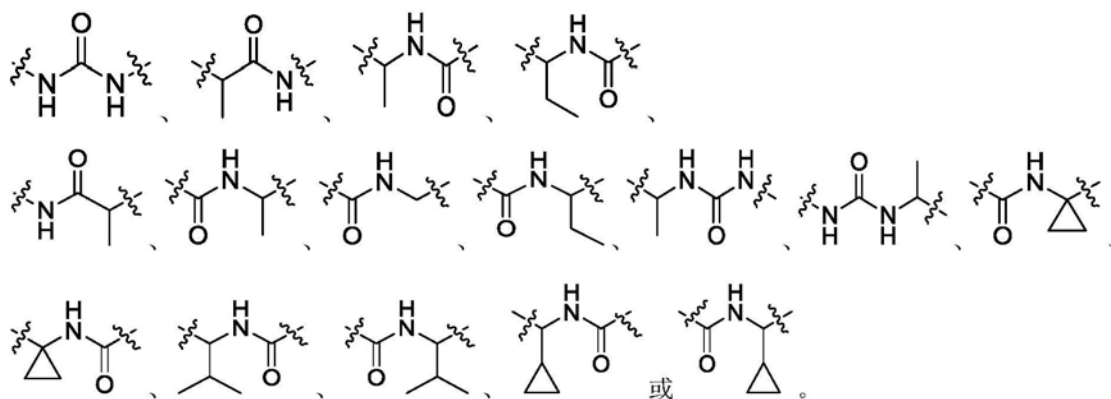
[0059] 本发明中,当 R^{3-1-1} 为未取代或 $R^{3-1-1-1}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基时,所述的 $R^{3-1-1-1}$ 的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个、3个或4个),当存在多个 $R^{3-1-1-1}$ 时,所述的 $R^{3-1-1-1}$ 可相同或不同。

[0060] 本发明中,当 R^{3-1-1} 为未取代或 $R^{3-1-1-1}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基时,所述的杂环烷基可为“杂原子为N,杂原子数为1或2个的5~6元”的杂环烷基,又可为哌嗪基。

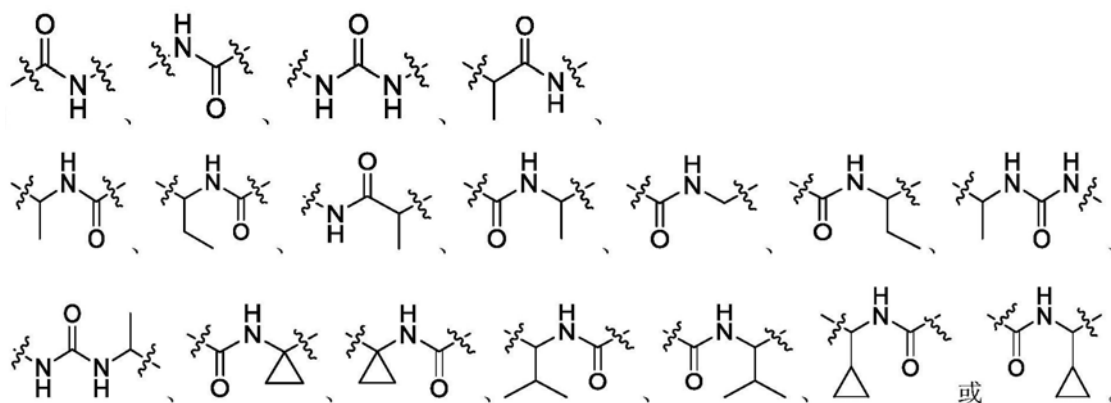
[0061] 本发明中,当 R^{3-1-4} 为卤素时,所述的卤素可为氟、氯、溴或碘,优选氟。

[0062] 本发明中,当 $R^{3-1-1-1}$ 为 C_{1-4} 的烷基时,所述的 C_{1-4} 的烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,可为乙基。

[0063] 本发明中,当 R^2 为甲基或乙基时,L优选



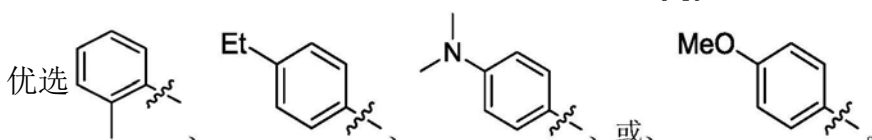
[0064] 本发明中,当 R^2 为异丙基或环丙基时,L优选



[0065] 本发明中,当 R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 R^{1-1} 的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个、3个或4个),当存在多个 R^{1-1} 时,所述的 R^{1-1} 可相同或不同。

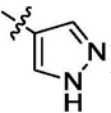
[0066] 本发明中,当 R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 C_{6-10} 的芳基优选苯基。

[0067] 本发明中,当 R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基

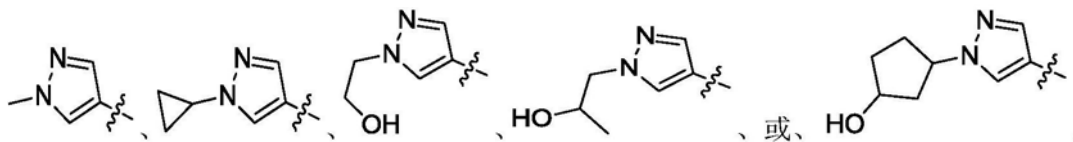


[0068] 本发明中,当 R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时,所述的 R^{1-2} 的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个或3个),当存在多个 R^{1-2} 时,所述的 R^{1-2} 可相同或不同。

[0069] 本发明中,当 R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时,所述的杂芳基优选“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~6元”的杂芳基,例如吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、呋咱基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻二唑基、二噻唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、二嗪基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁嗪基、噻嗪基、二噁英基、二噻英基、1,2,

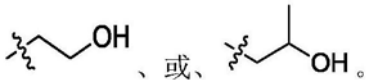
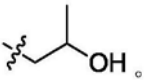
3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基或四嗪基,更优选吡啶基(例如 )。

[0070] 本发明中,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时,所述的 R^{1-2} 取代的杂芳基优选



[0071] 本发明中,当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{1-1-1} 的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个或3个),当存在多个 R^{1-1-1} 时,所述的 R^{1-1-1} 可相同或不同。

[0072] 本发明中,当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基优选 C_{1-4} 的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,更优选甲基、乙基或异丙基。

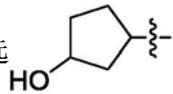
[0073] 本发明中,当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基优选  、或、  。

[0074] 本发明中,当 R^{1-1} 为 C_{1-6} 的烷氧基时,所述的 C_{1-6} 的烷氧基优选 C_{1-4} 的烷氧基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基,更优选甲氧基。

[0075] 本发明中,当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时,所述的 R^{1-1-2} 的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个或3个),当存在多个 R^{1-1-2} 时,所述的 R^{1-1-2} 可相同或不同。

[0076] 本发明中,当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时,所述的 C_{3-10} 的环烷基优选 C_{3-6} 的环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基,更优选环丙基或环戊基。

[0077] 本发明中,当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时,所述的 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10}

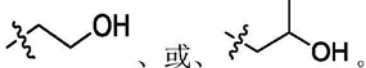
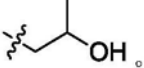
的环烷基优选  。

[0078] 本发明中,当 R^{1-1} 为 $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ 时,所述的 $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ 优选 $-N(Me)_2$ 。

[0079] 本发明中,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{1-1-1} 的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个或3个),当存在多个 R^{1-1-1} 时,所述的 R^{1-1-1} 可相同或不同。

[0080] 本发明中,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基优选 C_{1-4} 的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,更优选甲基、乙基或异丙基。

[0081] 本发明中,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的

烷基优选  、或、  。

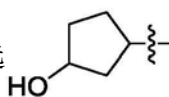
[0082] 本发明中,当 R^{1-2} 为 C_{1-6} 的烷氧基时,所述的 C_{1-6} 的烷氧基优选 C_{1-4} 的烷氧基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基,更优选甲氧基。

[0083] 本发明中,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时,所述的 R^{1-1-2} 的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个或3个),当存在多个 R^{1-1-2} 时,所述的 R^{1-1-2} 可相同或不同。

[0084] 本发明中,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时,所述的 C_{3-10} 的环烷基优选 C_{3-6} 的环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基,更优选环丙基或环戊基。

[0085] 本发明中,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时,所述的 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10}

的环烷基优选



[0086] 本发明中,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-3} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基时,所述的 R^{1-1-3} 的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个或3个),当存在多个 R^{1-1-3} 时,所述的 R^{1-1-3} 可相同或不同。

[0087] 本发明中,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-3} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基时,所述的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基可为“杂原子为N,杂原子数为1或2个的5~6元”的杂环烷基,又可为哌啶基。

[0088] 本发明中,当 R^{1-2} 为 $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ 时,所述的 $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ 优选 $-N(Me)_2$ 。

[0089] 本发明中,当 R^{1-1-2} 为 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基优选 C_{1-4} 的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

[0090] 本发明中,当 R^{1-1-3} 为 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基优选 C_{1-4} 的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,又可为甲基。

[0091] 本发明中,当 R^{1-1-4} 为 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基优选 C_{1-4} 的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,更优选甲基。

[0092] 本发明中,当 R^{1-1-5} 为 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基优选 C_{1-4} 的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,更优选甲基。

[0093] 本发明中,当 $R^{4-1} \sim R^{4-6}$ 独立地为 C_{1-4} 的烷基时,所述的 C_{1-4} 的烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,更优选甲基或乙基。

[0094] 本发明中,当 R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基时,所述的 C_{3-6} 的环烷基可为环丙基、环丁基、环戊基或环己基,优选环丙基。

[0095] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述): R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基。

[0096] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述): R^2 为环丙基。

[0097] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述): R^2 为异丙基。

[0098] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0099] X为氢;

[0100] R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0101] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为羟基、未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、或、未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

[0102] R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素;

[0103] R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0104] R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$;

[0105] R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为羟基、或、 C_{1-6} 的烷基;

[0106] 当 R^2 为甲基或乙基时,L为-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、或、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-;

[0107] 当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、或、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-;

[0108] $R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 独立地为氢、 C_{1-4} 的烷基,或者, R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基。

[0109] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0110] X为氢;

[0111] R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0112] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为羟基、未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、或、未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

[0113] R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素;

[0114] R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0115] R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$;

[0116] R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为羟基、或、 C_{1-6} 的烷基;

[0117] 当 R^2 为甲基或乙基时,L为-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、或、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-;

[0118] 当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、或、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-;

[0119] $R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 独立地为氢、未取代或 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-4} 的烷基,或者, R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的

碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基。

[0120] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0121] X为氢;

[0122] R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0123] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为羟基、未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、或、未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

[0124] R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素;

[0125] R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0126] R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$;

[0127] R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为羟基、或、 C_{1-6} 的烷基;

[0128] 当 R^2 为甲基或乙基时,L为 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$;

[0129] 当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$;

[0130] R^{4-2} 为氢、未取代或 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-4} 的烷基。

[0131] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0132] X为氢;

[0133] R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0134] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为羟基、未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、或、未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

[0135] R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素;

[0136] R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0137] R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$;

[0138] R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为羟基、或、 C_{1-6} 的烷基;

[0139] R^2 为环丙基;

[0140] L为 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3-}$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4-}$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6-}$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8-}$;

[0141] $R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 独立地为氢、未取代或 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-4} 的烷基,或者, R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基。

[0142] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0143] X为氢;

[0144] R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S

中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0145] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为羟基、未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、或、未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

[0146] R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素;

[0147] R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0148] R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$;

[0149] R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为羟基、或、 C_{1-6} 的烷基;

[0150] R^2 为异丙基;

[0151] L为 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3-}$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4-}$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6-}$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8-}$;

[0152] $R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 独立地为氢、未取代或 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-4} 的烷基,或者, R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基。

[0153] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0154] X为氢;

[0155] R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基、或、未取代或 R^{3-3} 取代的 C_{6-10} 芳基并 C_{3-8} 环烷基;

[0156] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、或、未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

[0157] R^{3-3} 为氢或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 的烷基;

[0158] R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基、卤素、或、未取代或 $R^{3-1-1-1}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基;

[0159] $R^{3-1-1-1}$ 为 C_{1-4} 的烷基;

[0160] R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0161] R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、未取代或 R^{1-1-3} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$;

[0162] R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为 C_{1-6} 的烷基;

[0163] 当 R^2 为甲基或乙基时,L为 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3-}$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4-}$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6-}$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8-}$;

[0164] 当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3-}$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4-}$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6-}$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8-}$;

[0165] $R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 独立地为氢、未取代或 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-4} 的烷基,或者, R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其相连的碳原子形成 C_{3-6} 的环烷基。

[0166] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0167] X为氢;

[0168] R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0169] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、或、未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

[0170] R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素;

[0171] R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0172] R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$;

[0173] R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为 C_{1-6} 的烷基;

[0174] 当 R^2 为甲基或乙基时,L为-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、或、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-;

[0175] 当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、或、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-;

[0176] $R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 独立地为氢、未取代或 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-4} 的烷基,或者, R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其相连的碳原子形成 C_{3-6} 的环烷基。

[0177] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0178] X为氢;

[0179] R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基、或、未取代或 R^{3-3} 取代的 C_{6-10} 芳基并 C_{3-8} 环烷基;

[0180] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、或、未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

[0181] R^{3-3} 为氢或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 的烷基;

[0182] R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基、卤素、或、未取代或 $R^{3-1-1-1}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基;

[0183] $R^{3-1-1-1}$ 为 C_{1-4} 的烷基;

[0184] R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0185] R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、未取代或 R^{1-1-3} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$;

[0186] R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为 C_{1-6} 的烷基;

[0187] R^2 为异丙基或环丙基;

[0188] L为 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 、或、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CR}^{4-7}\text{R}^{4-8}-$;

[0189] $\text{R}^{4-1} \sim \text{R}^{4-8}$ 独立地为氢、未取代或 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-4} 的烷基,或者, R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基。

[0190] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0191] X为氢;

[0192] R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0193] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、或、未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

[0194] R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素;

[0195] R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0196] R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、或、 $\text{NR}^{1-1-4}\text{R}^{1-1-5}$;

[0197] R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为 C_{1-6} 的烷基;

[0198] R^2 为异丙基或环丙基;

[0199] L为 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 、或、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CR}^{4-7}\text{R}^{4-8}-$;

[0200] $\text{R}^{4-1} \sim \text{R}^{4-8}$ 独立地为氢、未取代或 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-4} 的烷基,或者, R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基。

[0201] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0202] X为氢;

[0203] R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0204] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、或、未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

[0205] R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基、卤素、或、未取代或 $\text{R}^{3-1-1-1}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基;

[0206] $\text{R}^{3-1-1-1}$ 为 C_{1-4} 的烷基;

[0207] R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0208] R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、未取代或 R^{1-1-3} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基、或、 $\text{NR}^{1-1-4}\text{R}^{1-1-5}$;

[0209] R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为 C_{1-6} 的烷基;

[0210] 当 R^2 为甲基或乙基时,L为 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-$

NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、或、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-;

[0211] 当R²为异丙基或环丙基时,L为-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、或、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-;

[0212] R⁴⁻¹~R⁴⁻⁶独立地为氢、未取代或R⁴⁻¹⁻¹取代的C₁₋₄的烷基。

[0213] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0214] X为氢;

[0215] R³为未取代或R³⁻¹取代的C₆₋₁₀的芳基、或、未取代或R³⁻²取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0216] R³⁻¹和R³⁻²独立地为未取代或R³⁻¹⁻¹取代的C₁₋₆的烷基、或、未取代或R³⁻¹⁻⁴取代的C₆₋₁₀的芳基;

[0217] R³⁻¹⁻¹和R³⁻¹⁻⁴独立地为氰基或卤素;

[0218] R¹为未取代或R¹⁻²取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0219] R¹⁻¹和R¹⁻²独立地为未取代或R¹⁻¹⁻¹取代的C₁₋₆的烷基、未取代或R¹⁻¹⁻²取代的C₃₋₁₀的环烷基、或、NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵;

[0220] R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻⁴和R¹⁻¹⁻⁵独立地为C₁₋₆的烷基;

[0221] 当R²为甲基或乙基时,L为-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、或、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-;

[0222] 当R²为异丙基或环丙基时,L为-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、或、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-;

[0223] R⁴⁻¹~R⁴⁻⁶独立地为氢、未取代或R⁴⁻¹⁻¹取代的C₁₋₄的烷基。

[0224] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0225] X为氢;

[0226] R³为未取代或R³⁻¹取代的C₆₋₁₀的芳基、或、未取代或R³⁻²取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0227] R³⁻¹和R³⁻²独立地为未取代或R³⁻¹⁻¹取代的C₁₋₆的烷基、或、未取代或R³⁻¹⁻⁴取代的C₆₋₁₀的芳基;

[0228] R³⁻¹⁻¹和R³⁻¹⁻⁴独立地为氰基或卤素;

[0229] R¹为未取代或R¹⁻²取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0230] R¹⁻¹和R¹⁻²独立地为未取代或R¹⁻¹⁻¹取代的C₁₋₆的烷基、未取代或R¹⁻¹⁻³取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基、或、未取代或R¹⁻¹⁻²取代的C₃₋₁₀的环烷基;

[0231] R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻³、R¹⁻¹⁻⁴和R¹⁻¹⁻⁵独立地为C₁₋₆的烷基;

[0232] 当R²为甲基时,L为-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-或-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-;

[0233] 当R²为异丙基或环丙基时,L为-CO-NH-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-或-

CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-;

[0234] R⁴⁻¹~R⁴⁻⁸独立地为氢、未取代或R⁴⁻¹⁻¹取代的C₁₋₄的烷基,或者,R⁴⁻⁷和R⁴⁻⁸与其间的碳原子一起形成C₃₋₆的环烷基。

[0235] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):X为氢。

[0236] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0237] R³为未取代或R³⁻¹取代的C₆₋₁₀的芳基、或、未取代或R³⁻²取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基。

[0238] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0239] R³⁻¹和R³⁻²独立地为羟基、未取代或R³⁻¹⁻¹取代的C₁₋₆的烷基、或、未取代或R³⁻¹⁻⁴取代的苯基。

[0240] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0241] R³⁻¹和R³⁻²独立地为未取代或R³⁻¹⁻¹取代的C₁₋₆的烷基、或、未取代或R³⁻¹⁻⁴取代的苯基。

[0242] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0243] R³⁻¹⁻¹和R³⁻¹⁻⁴独立地为氰基、卤素、或、未取代或R³⁻¹⁻¹⁻¹取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基。

[0244] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0245] R³⁻¹⁻¹和R³⁻¹⁻⁴独立地为氰基或卤素。

[0246] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0247] R³⁻¹⁻¹⁻¹为C₁₋₄的烷基。

[0248] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0249] R¹为未取代或R¹⁻¹取代的C₆₋₁₀的芳基、或、未取代或R¹⁻²取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基。

[0250] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0251] R¹为未取代或R¹⁻²取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基。

[0252] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0253] R¹⁻²为未取代或R¹⁻¹⁻¹取代的C₁₋₆的烷基、未取代或R¹⁻¹⁻²取代的C₃₋₁₀的环烷基、未取代或R¹⁻¹⁻³取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环

烷基、或、 $\text{NR}^{1-1-4}\text{R}^{1-1-5}$ 。

[0254] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0255] R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、或、 $\text{NR}^{1-1-4}\text{R}^{1-1-5}$ 。

[0256] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0257] R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为 C_{1-6} 的烷基。

[0258] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0259] R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为羟基、或、 C_{1-6} 的烷基。

[0260] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0261] R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为 C_{1-6} 的烷基。

[0262] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0263] 当 R^2 为甲基或乙基时,L为 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 、或、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CR}^{4-7}\text{R}^{4-8}-$ 。

[0264] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0265] 当 R^2 为甲基或乙基时,L为 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、或、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 。

[0266] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0267] 当 R^2 为甲基或乙基时,L为 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 。

[0268] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0269] 当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 、或、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CR}^{4-7}\text{R}^{4-8}-$ 。

[0270] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

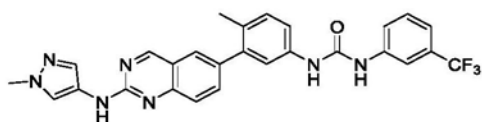
[0271] 当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、或、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 。

[0272] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

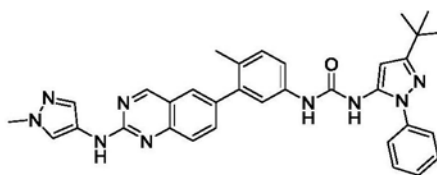
[0273] 当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 。

[0274] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述): R^2 为异丙基或环丙基。

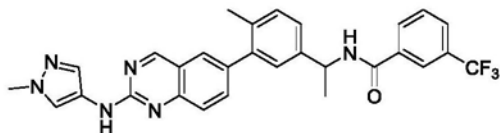
[0286]

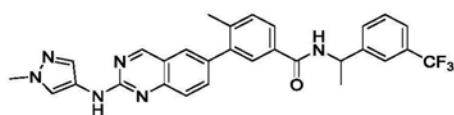


S1

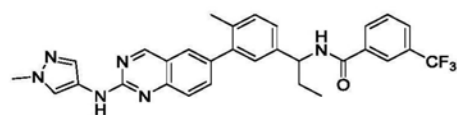


S2

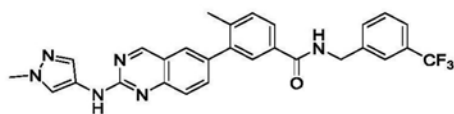




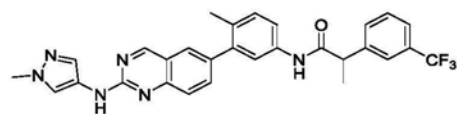
S5



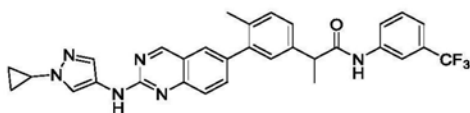
S6



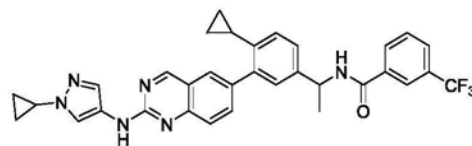
S7



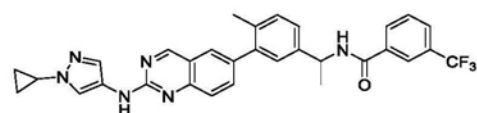
S8



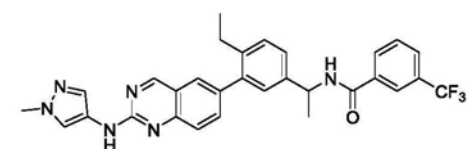
S9



S10

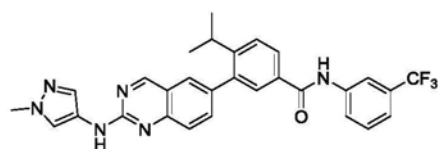


S11

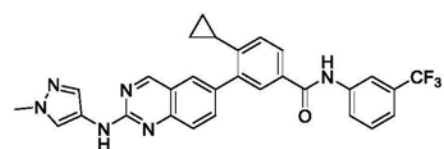


S12

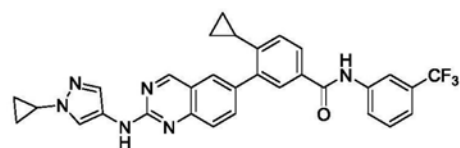
[0287]



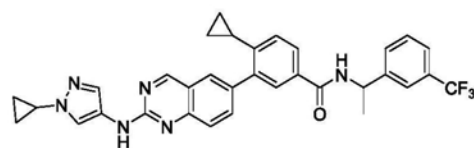
S13



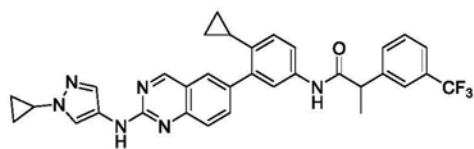
S14



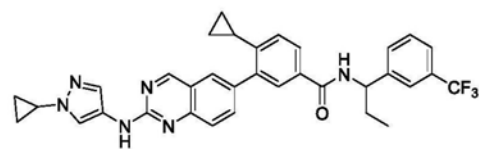
S15



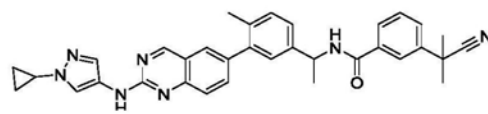
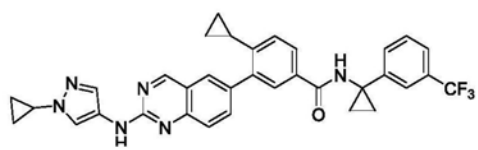
S16



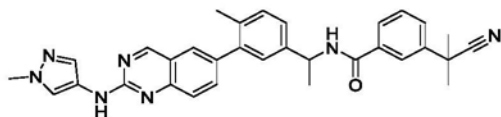
S17



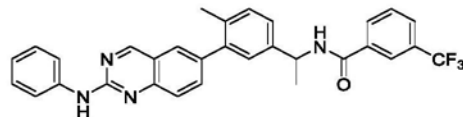
S18



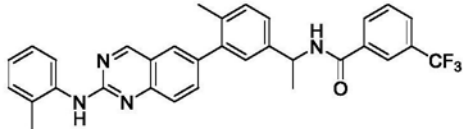
S19



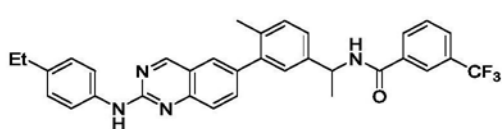
S20



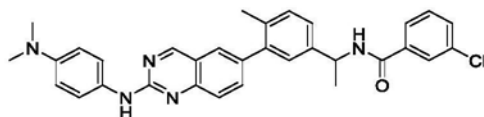
S21



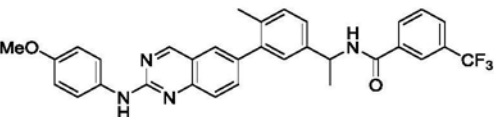
S22



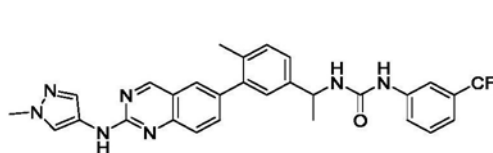
S23



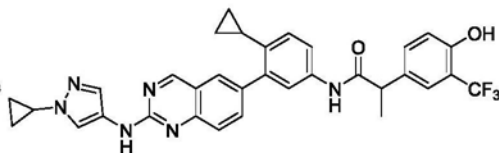
S24



S25

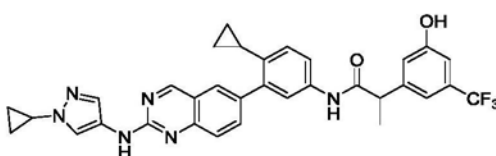


S26

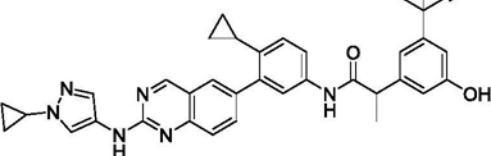


[0288]

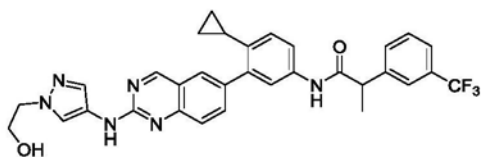
S27



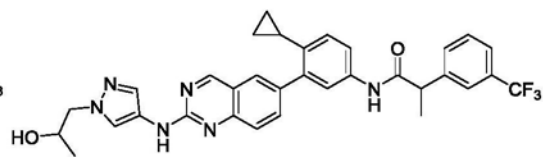
S28



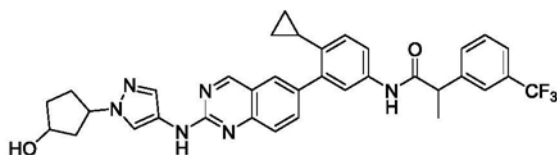
S29



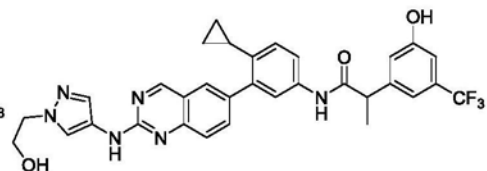
S30



S31



S32

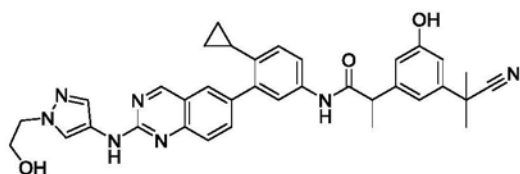


S33

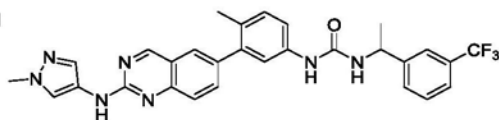


S34

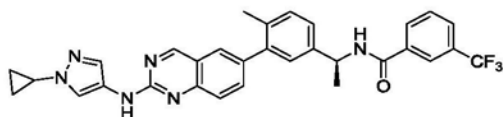




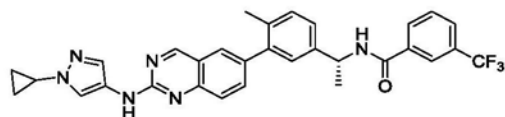
S35



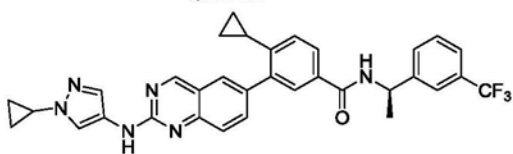
S36



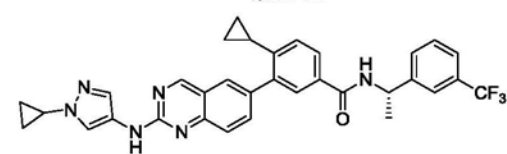
S11-A



S11-B

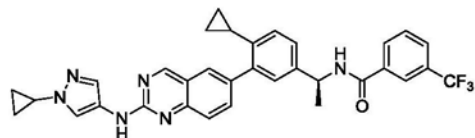


S37

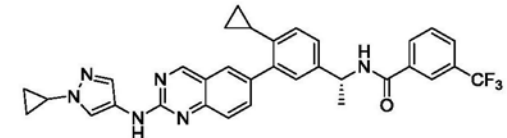


S38

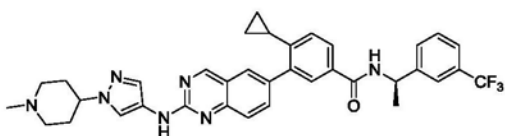
[0289]



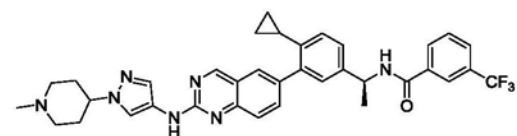
S39



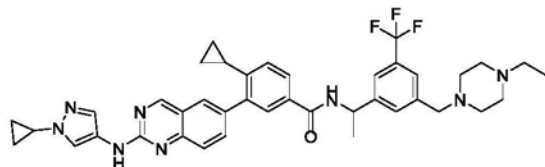
S40



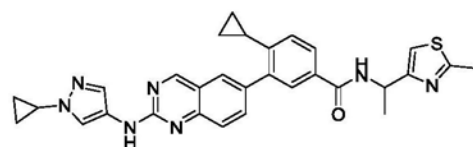
S41



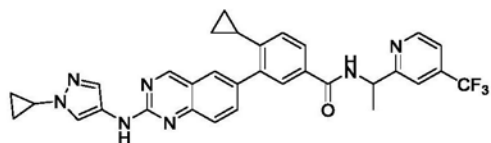
S42



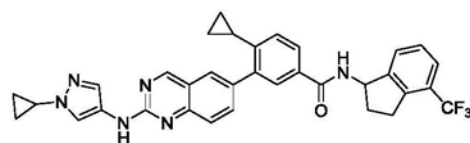
S43



S44

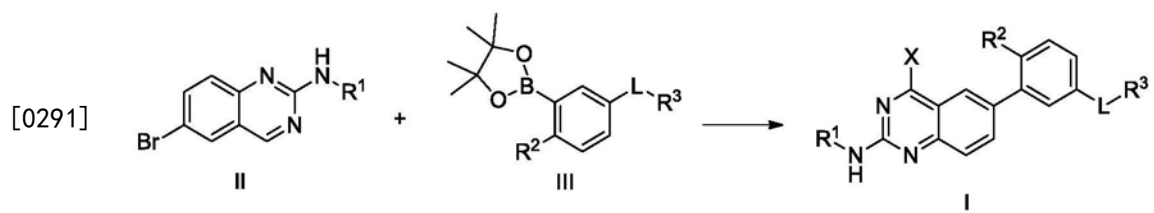


S45



S46。

[0290] 本发明还提供了一种如式I所示化合物的制备方法,其包括以下步骤:在溶剂中,将碱和钯催化剂的作用下,将如式II所示化合物与如式III所示化合物进行如下所示的偶联反应,即可;



[0292] 其中,X、L、R¹、R²和R³的定义如前所述。

[0293] 本发明中,所述的偶联反应优选在保护气体氛围下进行,所述的保护气体可为本领域常规的保护气体,例如氩气和/或氮气。

[0294] 本发明中,所述的溶剂可为本领域常规的溶剂,优选水和/或醚类溶剂。所述的醚类溶剂优选二氧六环。

[0295] 本发明中,所述的碱可为本领域常规的碱,优选碱金属碳酸盐,例如碳酸钾。

[0296] 本发明中,所述的钯催化剂可为本领域常规的钯催化剂,优选零价钯催化剂,例如[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物。

[0297] 本发明中,所述的如式II所示化合物在溶剂中的摩尔浓度可为本领域常规的摩尔浓度,优选0.01-0.05mol/L,例如0.0186mol/L、0.01925mol/L、0.03285mol/L。

[0298] 本发明中,所述的如式III所示化合物和所述的如式II所示化合物的摩尔比可为本领域常规的摩尔比,优选0.8:1~1.5:1,例如1:1、1.1:1。

[0299] 本发明中,所述的碱和所述的如式II所示化合物的摩尔比可为本领域常规的摩尔比,优选1:1-3:1,例如2:1。

[0300] 本发明中,所述的钯催化剂和所述的如式II所示化合物的摩尔比可为本领域常规的摩尔比,优选1:30-1:35,例如1:30.8、1:31.8、1:32.85。

[0301] 本发明中,所述的偶联反应的温度可为本领域常规的温度,优选70-90℃。

[0302] 本发明中,所述的偶联反应的进程可通过本领域常规的手段来监控(例如TLC、HPLC或LCMS),所述的时间优选2-4小时,例如3小时。

[0303] 本发明中,所述的偶联反应结束后,较佳地,其还可进一步包括后处理步骤。所述的后处理的条件 and 操作可为本领域常规的后处理的条件 and 操作,其包括以下步骤:将反应液冷却,加入溶剂,萃取得有机层,干燥、过滤、除去滤液中的溶剂得残留物,将残留物分离纯化,即可。所述的冷却优选冷却至室温。所述的溶剂优选食盐水,例如饱和食盐水。所述的萃取的条件 and 操作可为本领域常规的条件 and 操作,所述的萃取的溶剂优选酯类溶剂,例如乙酸乙酯。所述的干燥的条件 and 操作可为本领域常规的条件 and 操作,所述的干燥的试剂可为本领域常规的试剂,例如无水硫酸钠。所述的过滤的条件 and 操作可为本领域常规的条件 and 操作。所述的除去溶剂的条件 and 操作可为本领域常规的条件 and 操作,例如蒸干溶剂。所述的分离纯化优选柱层析分离。

[0304] 如无特殊说明,本发明所述的“室温”指20-30℃。

[0305] 本发明还提供了一种药物组合物,其包括上述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药,和药用辅料。

[0306] 在所述的药物组合物中,所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药的用量可为治疗有效量。

[0307] 本发明还提供了一种如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其

立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药、或上述的药物组合物在制备DDR_s (盘状结构域受体) 抑制剂中的应用。

[0308] 本发明中,所述的DDR_s抑制剂优选DDR1和/或DDR2抑制剂,更优选DDR2抑制剂。

[0309] 本发明还提供了一种如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药、或上述的药物组合物在制备药物中的应用。

[0310] 本发明还提供了一种如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药、或上述的药物组合物在制备药物中的应用,所述的药物可用于治疗纤维化、关节炎、动脉粥样硬化或肿瘤,优选纤维化、肿瘤或关节炎,所述的纤维化优选肺纤维化。

[0311] 本发明还提供了一种如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药、或上述的药物组合物在制备治疗DDR_s相关疾病药物中的应用。

[0312] 本发明中,所述的DDR_s相关疾病包括但不限于纤维化、关节炎、动脉粥样硬化或肿瘤,优选纤维化、肿瘤或关节炎,所述的纤维化优选肺纤维化。

[0313] 本发明还提供了一种治疗纤维化、关节炎、动脉粥样硬化或肿瘤的方法,其包括向患者施用治疗有效量的上述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药。

[0314] 本发明还提供了一种药物组合,其包括:如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药,和,PD-1/PD-L1抑制剂。所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药,和PD-1/PD-L1抑制剂可同时施用或分别施用。

[0315] 本发明还提供了一种上述的药物组合在制备用于治疗肿瘤的药物中的应用。

[0316] 本发明还提供了一种药物组合物,其包括上述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药,PD-1/PD-L1抑制剂,和药用辅料。所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药,和PD-1/PD-L1抑制剂可同时施用或分别施用。

[0317] 本发明还提供了一种上述的药物组合物在制备用于治疗肿瘤的药物中的应用。

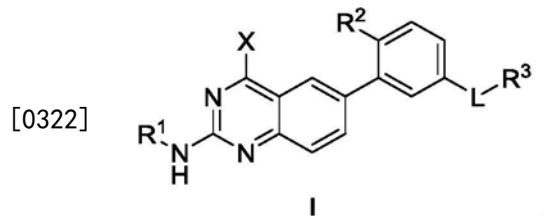
[0318] 本发明还提供了一种上述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药在制备用于治疗肿瘤的药物中的应用,所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药与PD-1/PD-L1抑制剂联用。所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药,和PD-1/PD-L1抑制剂可同时施用或分别施用。

[0319] 本发明还提供了一种上述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药,和PD-1/PD-L1抑制剂在制备用于治疗肿瘤的药物中的应用,所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药与所述的PD-1/PD-L1抑制剂联用。所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢

前体或其前药,和PD-1/PD-L1抑制剂可同时施用或分别施用。

[0320] 本发明中,所述的肿瘤包括但不限于肺癌、乳腺癌、头颈部鳞癌、肝癌、胃癌或结直肠癌。

[0321] 本发明提供了一种如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药,其结构如下所示:



[0323] 其中,X为氢或氨基;

[0324] R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0325] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为氘、羟基、未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、未取代或 R^{3-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、未取代或 R^{3-1-3} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基、未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{3-1-5} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的5~6元”的杂芳基;

[0326] $R^{3-1-1} \sim R^{3-1-5}$ 独立地为羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 的烷基、 C_{3-10} 的环烷基、或、未取代或 $R^{3-1-1-1}$ 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基;

[0327] $R^{3-1-1-1}$ 为羟基、 $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \\ \parallel \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ C_{1-4} 的烷基、 C_{3-6} 的环烷基、 C_{1-4} 的烷基羰基、或、 $-NR^{3-1-1-1'} R^{3-1-1-1''}$;

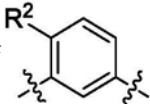
$R^{3-1-1-1'}$ 和 $R^{3-1-1-1''}$ 独立地为氢或 C_{1-4} 的烷基;

[0328] 当 R^2 为甲基或乙基时,L为 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 、或、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CR}^{4-7}R^{4-8}-$;

[0329] 当 R^2 为甲基或乙基时, R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0330] 当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 、或、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CR}^{4-7}R^{4-8}-$;

[0331] 当 R^2 为异丙基或环丙基时, R^1 为氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的5~10元”的杂芳基、未取代或 R^{1-3} 取代的杂环烷基、未取代或 R^{1-4} 取代的杂环烷基- C_{1-6} 烷基、未取代或 R^{1-5} 取代的 C_{3-7} 环烷基、未取代或 R^{1-6} 取代的 C_{3-7} 环烷基- C_{1-6} 烷基、未取代或 R^{1-7} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个,碳原子个数为1-6个”的 C_{1-6} 杂环烷基;所述的杂环烷基为“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基;

[0332] L的左端与  相连,右端与R³相连;

[0333] R⁴⁻¹~R⁴⁻⁸独立地为氢、C₁₋₄的烷基、“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-2个,碳原子个数为1-4个”的C₁₋₄杂烷基、C₃₋₆的环烷基、“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-2个的3-7元”的杂环烷基,或者,R⁴⁻⁷和R⁴⁻⁸与其间的碳原子一起形成C₃₋₆的环烷基;

[0334] R¹⁻¹和R¹⁻²独立地为氘、未取代或R¹⁻¹⁻¹取代的C₁₋₆的烷基、C₁₋₆的烷氧基、未取代或R¹⁻¹⁻²取代的C₃₋₁₀的环烷基、未取代或R¹⁻¹⁻³取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基、或NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵;

[0335] R¹⁻¹⁻¹~R¹⁻¹⁻⁵独立地为羟基、C₁₋₆的烷基、C₃₋₁₀的环烷基、或“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-3个的3~10元”的杂环烷基;

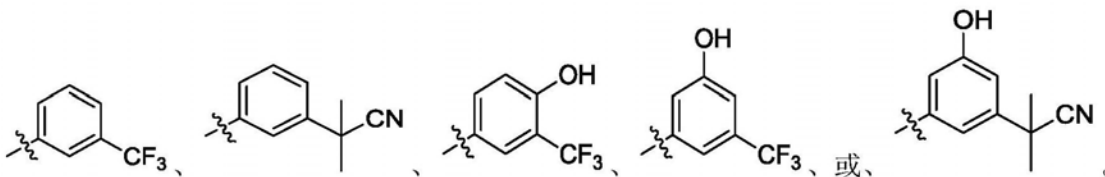
[0336] R¹⁻³~R¹⁻⁷独立地为卤素、羟基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₄酰基氧基-C₁₋₃烷基或C₁₋₃羟基烷基。

[0337] 本发明中,当R³为未取代或R³⁻¹取代的C₆₋₁₀的芳基时,所述的R³⁻¹的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个、3个或4个),当存在多个R³⁻¹时,所述的R³⁻¹可相同或不同。

[0338] 本发明中,当R³为未取代或R³⁻¹取代的C₆₋₁₀的芳基时,所述的C₆₋₁₀的芳基优选苯基。

[0339] 本发明中,当R³为未取代或R³⁻¹取代的C₆₋₁₀的芳基时,所述的R³⁻¹取代的C₆₋₁₀的芳基优选

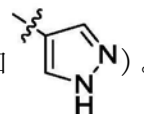
[0340]



[0341] 本发明中,当R³为未取代或R³⁻²取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时,所述的R³⁻²的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个或3个),当存在多个R³⁻²时,所述的R³⁻²可相同或不同。

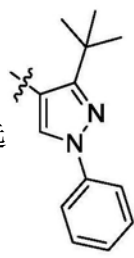
[0342] 本发明中,当R³为未取代或R³⁻²取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时,所述的杂芳基优选“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~6元”的杂芳基,例如吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、呋咱基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻二唑基、二噻唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、二嗪基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁嗪基、噻嗪基、二噁英基、二噻英基、1,2,

3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基或四嗪基,更优选吡唑基(例如



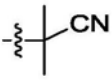
[0343] 本发明中,当R³为未取代或R³⁻²取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时,所述的R³⁻²取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多

种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基优选



[0344] 本发明中,当 R^{3-1} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{3-1-1} 的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个或3个),当存在多个 R^{3-1-1} 时,所述的 R^{3-1-1} 可相同或不同。

[0345] 本发明中,当 R^{3-1} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基优选 C_{1-4} 的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,更优选甲基、异丙基或叔丁基。

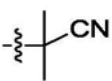
[0346] 本发明中,当 R^{3-1} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基优选 $-CF_3$ 、或、。

[0347] 本发明中,当 R^{3-1} 为未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 R^{3-1-4} 的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个、3个或4个),当存在多个 R^{3-1-4} 时,所述的 R^{3-1-4} 可相同或不同。

[0348] 本发明中,当 R^{3-1} 为未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 C_{6-10} 的芳基优选苯基。

[0349] 本发明中,当 R^{3-2} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{3-1-1} 的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个或3个),当存在多个 R^{3-1-1} 时,所述的 R^{3-1-1} 可相同或不同。

[0350] 本发明中,当 R^{3-2} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基优选 C_{1-4} 的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,更优选甲基、异丙基或叔丁基。

[0351] 本发明中,当 R^{3-2} 为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基优选 $-CF_3$ 、或、。

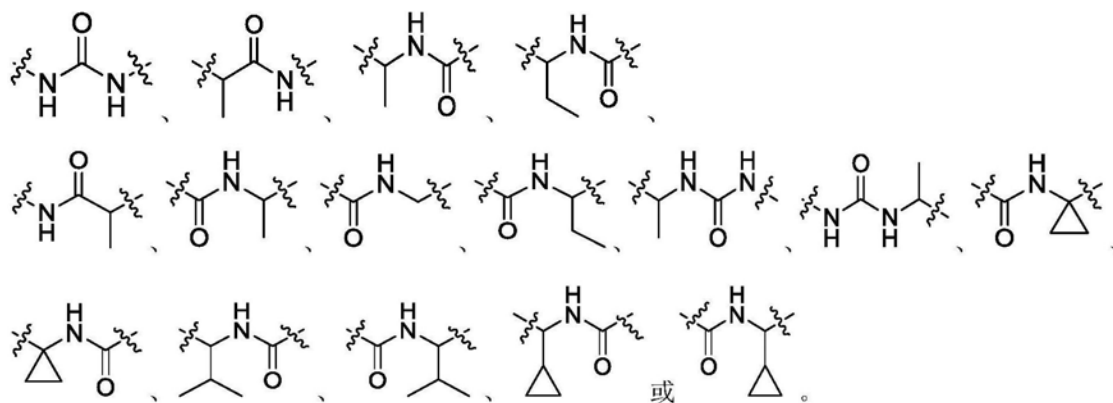
[0352] 本发明中,当 R^{3-2} 为未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 R^{3-1-4} 的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个、3个或4个),当存在多个 R^{3-1-4} 时,所述的 R^{3-1-4} 可相同或不同。

[0353] 本发明中,当 R^{3-2} 为未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基时,所述的 C_{6-10} 的芳基优选苯基。

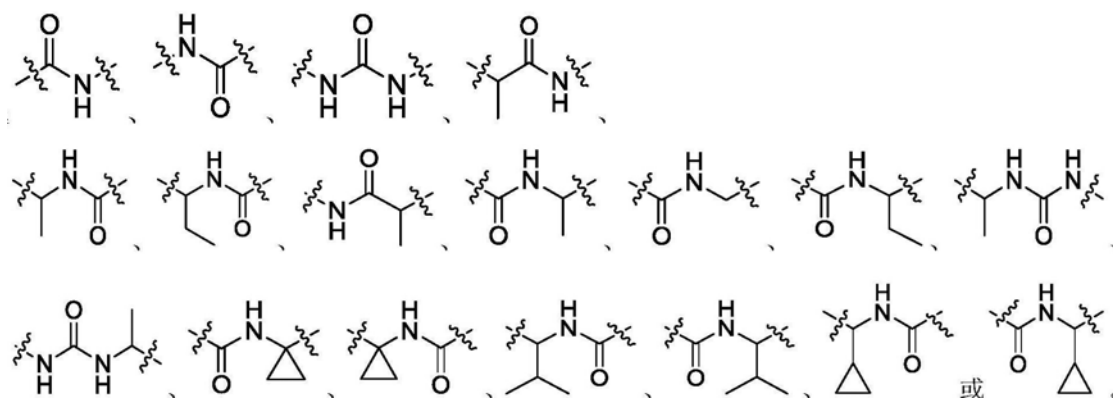
[0354] 本发明中,当 R^{3-1-1} 为卤素时,所述的卤素可为氟、氯、溴或碘,优选氟。

[0355] 本发明中,当 R^{3-1-4} 为卤素时,所述的卤素可为氟、氯、溴或碘,优选氟。

[0356] 本发明中,当 R^2 为甲基或乙基时,L优选



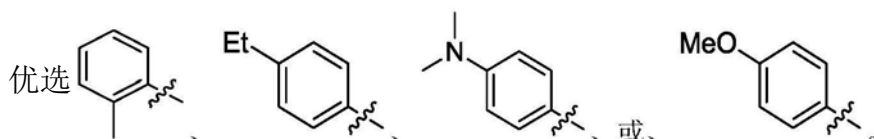
[0357] 本发明中,当R²为异丙基或环丙基时,L优选



[0358] 本发明中,当R¹为未取代或R¹⁻¹取代的C₆₋₁₀的芳基时,所述的R¹⁻¹的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个、3个或4个),当存在多个R¹⁻¹时,所述的R¹⁻¹可相同或不同。

[0359] 本发明中,当R¹为未取代或R¹⁻¹取代的C₆₋₁₀的芳基时,所述的C₆₋₁₀的芳基优选苯基。

[0360] 本发明中,当R¹为未取代或R¹⁻¹取代的C₆₋₁₀的芳基时,所述的R¹⁻¹取代的C₆₋₁₀的芳基

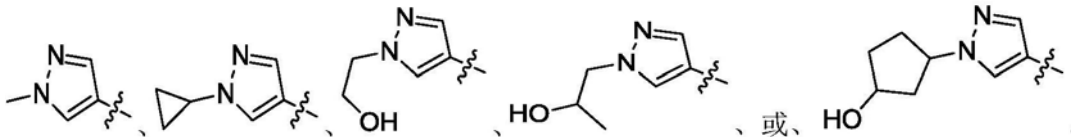


[0361] 本发明中,当R¹为未取代或R¹⁻²取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时,所述的R¹⁻²的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个或3个),当存在多个R¹⁻²时,所述的R¹⁻²可相同或不同。

[0362] 本发明中,当R¹为未取代或R¹⁻²取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时,所述的杂芳基优选“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~6元”的杂芳基,例如吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、呋咱基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻二唑基、二噻唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、二噻喃基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁嗪基、噻嗪基、二噁英基、二噻英基、1,2,

3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基或四嗪基,更优选吡啶基(例如 )。

[0363] 本发明中,当R¹为未取代或R¹⁻²取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基时,所述的R¹⁻²取代的杂芳基优选



[0364] 本发明中,当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{1-1-1} 的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个或3个),当存在多个 R^{1-1-1} 时,所述的 R^{1-1-1} 可相同或不同。

[0365] 本发明中,当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基优选 C_{1-4} 的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,更优选甲基、乙基或异丙基。

[0366] 本发明中,当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基优选  或 。

[0367] 本发明中,当 R^{1-1} 为 C_{1-6} 的烷氧基时,所述的 C_{1-6} 的烷氧基优选 C_{1-4} 的烷氧基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基,更优选甲氧基。

[0368] 本发明中,当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时,所述的 R^{1-1-2} 的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个或3个),当存在多个 R^{1-1-2} 时,所述的 R^{1-1-2} 可相同或不同。

[0369] 本发明中,当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时,所述的 C_{3-10} 的环烷基优选 C_{3-6} 的环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基,更优选环丙基或环戊基。

[0370] 本发明中,当 R^{1-1} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时,所述的 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10}

的环烷基优选 

[0371] 本发明中,当 R^{1-1} 为 $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ 时,所述的 $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ 优选 $-N(Me)_9$ 。

[0372] 本发明中,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{1-1-1} 的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个或3个),当存在多个 R^{1-1-1} 时,所述的 R^{1-1-1} 可相同或不同。

[0373] 本发明中,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基优选 C_{1-4} 的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,更优选甲基、乙基或异丙基。

[0374] 本发明中,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基时,所述的 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的

烷基优选 、或、

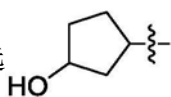
[0375] 本发明中,当 R^{1-2} 为 C_{1-6} 的烷氧基时,所述的 C_{1-6} 的烷氧基优选 C_{1-4} 的烷氧基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基,更优选甲氧基。

[0376] 本发明中,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时,所述的 R^{1-1-2} 的个数可为一个或多个(其个数以取代后的基团符合价键理论、稳定存在为准。例如1个、2个或3个),当存在多个 R^{1-1-2} 时,所述的 R^{1-1-2} 可相同或不同。

[0377] 本发明中,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时,所述的 C_{3-10} 的环烷基优选 C_{3-6} 的环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基,更优选环丙基或环戊基。

[0378] 本发明中,当 R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基时,所述的 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10}

的环烷基优选



[0379] 本发明中,当 R^{1-2} 为 $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ 时,所述的 $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ 优选 $-N(Me)_2$ 。

[0380] 本发明中,当 R^{1-1-2} 为 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基优选 C_{1-4} 的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

[0381] 本发明中,当 R^{1-1-4} 为 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基优选 C_{1-4} 的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,更优选甲基。

[0382] 本发明中,当 R^{1-1-5} 为 C_{1-6} 的烷基时,所述的 C_{1-6} 的烷基优选 C_{1-4} 的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,更优选甲基。

[0383] 本发明中,当 $R^{4-1} \sim R^{4-6}$ 独立地为 C_{1-4} 的烷基时,所述的 C_{1-4} 的烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,更优选甲基或乙基。

[0384] 本发明中,当 R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基时,所述的 C_{3-6} 的环烷基可为环丙基、环丁基、环戊基或环己基,优选环丙基。

[0385] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0386] X为氢;

[0387] R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0388] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为羟基、未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、或、未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

[0389] R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素;

[0390] R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0391] R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、或、 $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$;

[0392] R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为羟基、或、 C_{1-6} 的烷基;

[0393] 当 R^2 为甲基或乙基时,L为 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$;

[0394] 当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、

或、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CR}^{4-7}\text{R}^{4-8}-$;

[0395] $\text{R}^{4-1}\sim\text{R}^{4-8}$ 独立地为氢、 C_{1-4} 的烷基,或者, R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基。

[0396] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0397] X为氢;

[0398] R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0399] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为羟基、未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、或、未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

[0400] R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素;

[0401] R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0402] R^{1-2} 为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、或、 $\text{NR}^{1-1-4}\text{R}^{1-1-5}$;

[0403] R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为羟基、或、 C_{1-6} 的烷基;

[0404] 当 R^2 为甲基或乙基时,L为 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 、或、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CR}^{4-7}\text{R}^{4-8}-$;

[0405] 当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 、或、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CR}^{4-7}\text{R}^{4-8}-$;

[0406] $\text{R}^{4-1}\sim\text{R}^{4-8}$ 独立地为氢、未取代或 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-4} 的烷基,或者, R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基。

[0407] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0408] X为氢;

[0409] R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0410] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为羟基、未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、或、未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

[0411] R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素;

[0412] R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0413] R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、或、 $\text{NR}^{1-1-4}\text{R}^{1-1-5}$;

[0414] R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为羟基、或、 C_{1-6} 的烷基;

[0415] 当 R^2 为甲基或乙基时,L为 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$;

[0416] 当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$;

[0417] R^{4-2} 为氢、未取代或 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-4} 的烷基。

[0418] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0419] X为氢;

[0420] R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0421] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为羟基、未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、或、未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

[0422] R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素;

[0423] R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0424] R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$;

[0425] R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为羟基、或、 C_{1-6} 的烷基;

[0426] R^2 为环丙基;

[0427] L为 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3-}$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4-}$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6-}$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8-}$;

[0428] $R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 独立地为氢、未取代或 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-4} 的烷基,或者, R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基。

[0429] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0430] X为氢;

[0431] R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0432] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为羟基、未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、或、未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

[0433] R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素;

[0434] R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0435] R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$;

[0436] R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为羟基、或、 C_{1-6} 的烷基;

[0437] R^2 为异丙基;

[0438] L为 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3-}$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4-}$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6-}$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8-}$;

[0439] $R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 独立地为氢、未取代或 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-4} 的烷基,或者, R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基。

[0440] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0441] X为氢;

[0442] R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0443] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、或、未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

[0444] R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素;

[0445] R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0446] R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$;

[0447] R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为 C_{1-6} 的烷基;

[0448] 当 R^2 为甲基或乙基时,L为-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、或、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-;

[0449] 当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、或、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-;

[0450] $R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 独立地为氢、未取代或 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-4} 的烷基,或者, R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其相连的碳原子形成 C_{3-6} 的环烷基。

[0451] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0452] X为氢;

[0453] R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0454] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、或、未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

[0455] R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素;

[0456] R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0457] R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$;

[0458] R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为 C_{1-6} 的烷基;

[0459] R^2 为异丙基或环丙基;

[0460] L为-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、或、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-;

[0461] $R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 独立地为氢、未取代或 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-4} 的烷基,或者, R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基。

[0462] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0463] X为氢;

[0464] R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S

中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0465] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、或、未取代或 R^{3-1-4} 取代的 C_{6-10} 的芳基;

[0466] R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素;

[0467] R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基;

[0468] R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$;

[0469] R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为 C_{1-6} 的烷基;

[0470] 当 R^2 为甲基或乙基时,L为 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、或、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$;

[0471] 当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、或、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$;

[0472] $R^{4-1} \sim R^{4-6}$ 独立地为氢、未取代或 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-4} 的烷基。

[0473] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):X为氢。

[0474] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0475] R^3 为未取代或 R^{3-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{3-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基。

[0476] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0477] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为羟基、未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、或、未取代或 R^{3-1-4} 取代的苯基。

[0478] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0479] R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为未取代或 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、或、未取代或 R^{3-1-4} 取代的苯基。

[0480] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0481] R^{3-1-1} 和 R^{3-1-4} 独立地为氰基或卤素。

[0482] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0483] R^1 为未取代或 R^{1-1} 取代的 C_{6-10} 的芳基、或、未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基。

[0484] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0485] R^1 为未取代或 R^{1-2} 取代的“杂原子选自N、O和S中的一种或多种,杂原子数为1-4个的5~10元”的杂芳基。

[0486] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0487] R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为未取代或 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 的烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、未取代或 R^{1-1-2} 取代的 C_{3-10} 的环烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ 。

[0488] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0489] R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为羟基、或、 C_{1-6} 的烷基。

[0490] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0491] R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 和 R^{1-1-5} 独立地为 C_{1-6} 的烷基。

[0492] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0493] 当 R^2 为甲基或乙基时,L为-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、或、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-。

[0494] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0495] 当 R^2 为甲基或乙基时,L为-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、或、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-。

[0496] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0497] 当 R^2 为甲基或乙基时,L为-CHR⁴⁻²-NH-CO-。

[0498] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0499] 当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、或、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-。

[0500] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0501] 当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、或、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-。

[0502] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述):

[0503] 当 R^2 为异丙基或环丙基时,L为-CHR⁴⁻²-NH-CO-。

[0504] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述): R^2 为异丙基或环丙基。

[0505] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述): R^2 为环丙基。

[0506] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如前任一方案所述): R^2 为异丙基。

[0507] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如任一方案所述):

[0508] $R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 独立地为氢、未取代或 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-4} 的烷基,或者, R^{4-7} 和 R^{4-8} 与其间的碳原子一起形成 C_{3-6} 的环烷基。

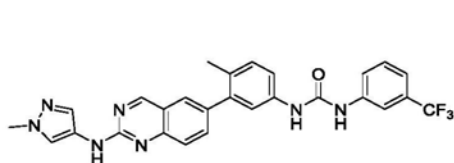
[0509] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如任一方案所述):

[0510] $R^{4-1} \sim R^{4-6}$ 独立地为氢、未取代或 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-4} 的烷基。

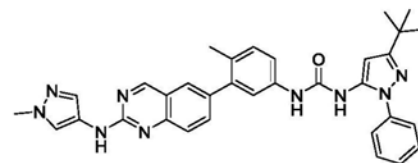
[0511] 在某一方案中,所述的式I所示化合物的某些基团的定义如下(未定义的基团如任一方案所述):

[0512] R^{4-2} 为氢、未取代或 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-4} 的烷基。

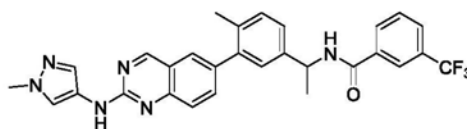
[0513] 在某一方案中,所述的式I所示化合物可为以下任一结构:



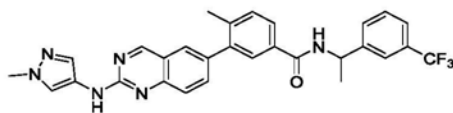
S1



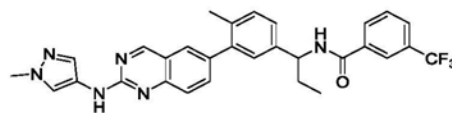
S2



S4

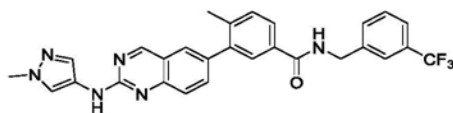


S5

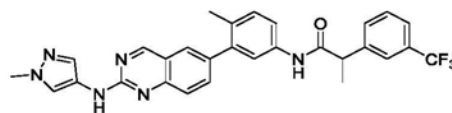


S6

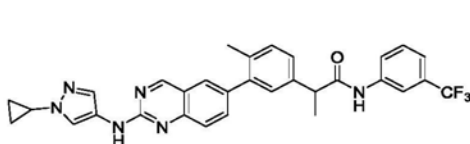
[0514]



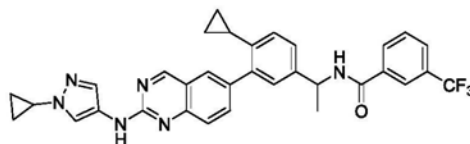
S7



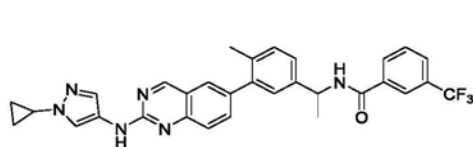
S8



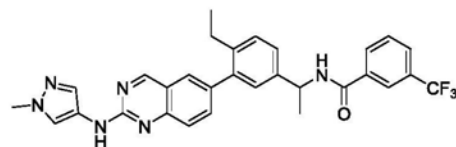
S9



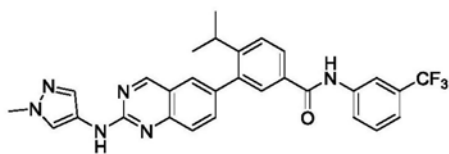
S10



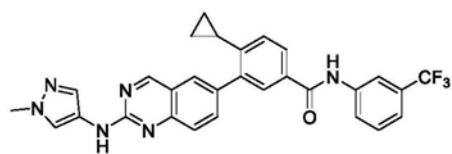
S11



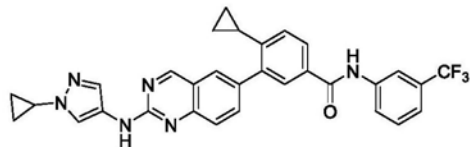
S12



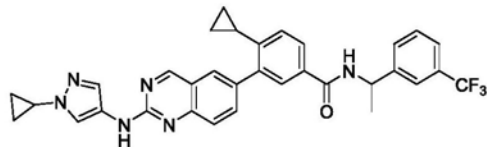
S13



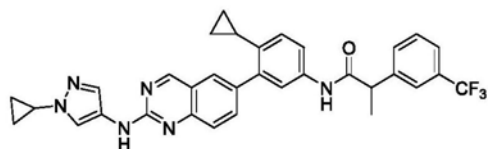
S14



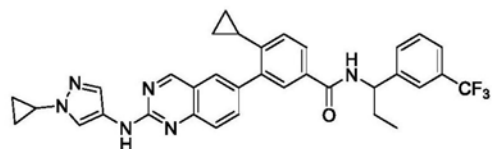
S15



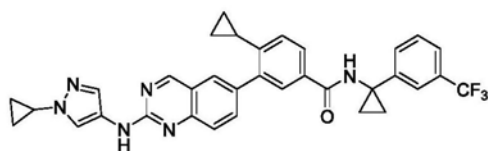
S16



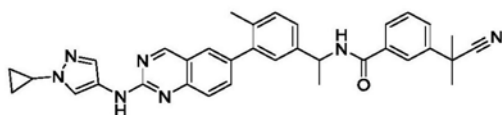
S17



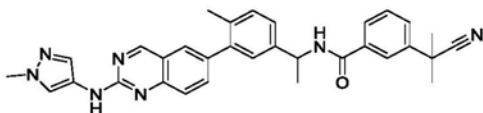
S18



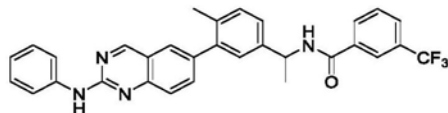
S19



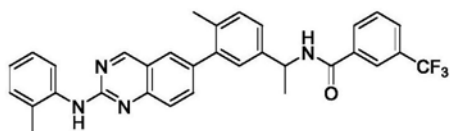
S20



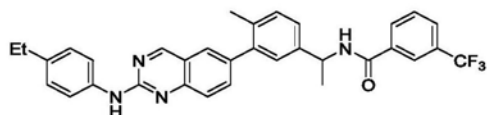
S21



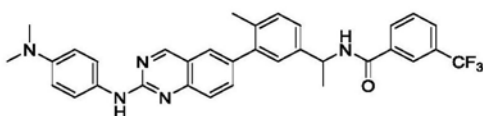
S22



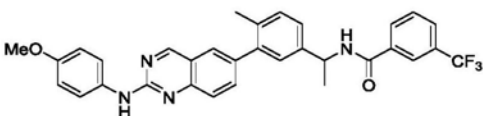
S23



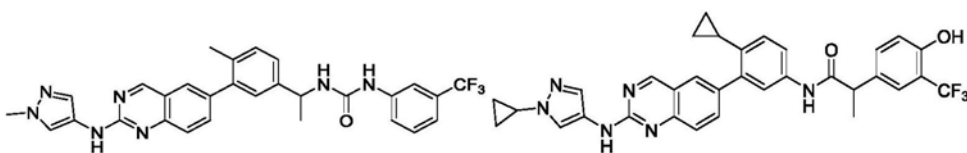
S24



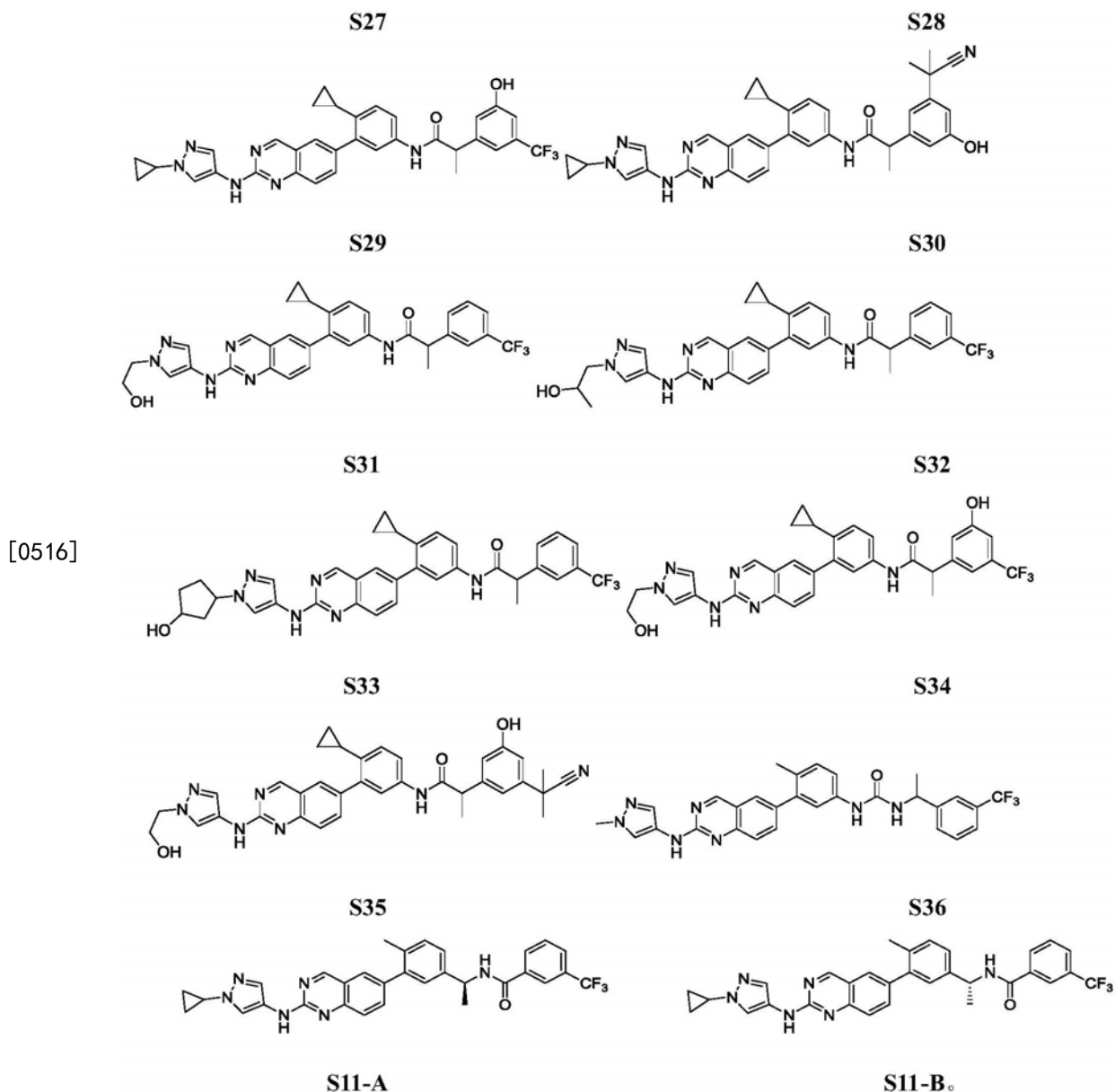
S25



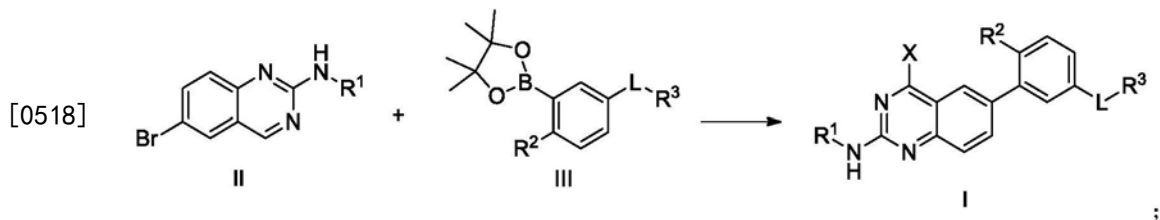
S26



[0515]



[0517] 本发明还提供了一种如式I所示化合物的制备方法,其包括以下步骤:在溶剂中,将碱和钯催化剂的作用下,将如式II所示化合物与如式III所示化合物进行如下所示的偶联反应,即可;



[0519] 其中,X、L、R¹、R²和R³的定义如前所述。

[0520] 本发明中,所述的偶联反应优选在保护气体氛围下进行,所述的保护气体可为本领域常规的保护气体,例如氩气和/或氮气。

[0521] 本发明中,所述的溶剂可为本领域常规的溶剂,优选水和/或醚类溶剂。所述的醚类溶剂优选二氧六环。

[0522] 本发明中,所述的碱可为本领域常规的碱,优选碱金属碳酸盐,例如碳酸钾。

[0523] 本发明中,所述的钨催化剂可为本领域常规的钨催化剂,优选零价钨催化剂,例如[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷络合物。

[0524] 本发明中,所述的如式II所示化合物在溶剂中的摩尔浓度可为本领域常规的摩尔浓度,优选0.01-0.05mol/L,例如0.0186mol/L、0.01925mol/L、0.03285mol/L。

[0525] 本发明中,所述的如式III所示化合物和所述的如式II所示化合物的摩尔比可为本领域常规的摩尔比,优选0.8:1~1.5:1,例如1:1、1.1:1。

[0526] 本发明中,所述的碱和所述的如式II所示化合物的摩尔比可为本领域常规的摩尔比,优选1:1-3:1,例如2:1。

[0527] 本发明中,所述的钨催化剂和所述的如式II所示化合物的摩尔比可为本领域常规的摩尔比,优选1:30-1:35,例如1:30.8、1:31.8、1:32.85。

[0528] 本发明中,所述的偶联反应的温度可为本领域常规的温度,优选70-90℃。

[0529] 本发明中,所述的偶联反应的进程可通过本领域常规的手段来监控(例如TLC、HPLC或LCMS),所述的时间优选2-4小时,例如3小时。

[0530] 本发明中,所述的偶联反应结束后,较佳地,其还可进一步包括后处理步骤。所述的后处理的条件和操作可为本领域常规的后处理的条件和操作,其包括以下步骤:将反应液冷却,加入溶剂,萃取得有机层,干燥、过滤、除去滤液中的溶剂得残留物,将残留物分离纯化,即可。所述的冷却优选冷却至室温。所述的溶剂优选食盐水,例如饱和食盐水。所述的萃取的条件和操作可为本领域常规的条件和操作,所述的萃取的溶剂优选酯类溶剂,例如乙酸乙酯。所述的干燥的条件和操作可为本领域常规的条件和操作,所述的干燥的试剂可为本领域常规的试剂,例如无水硫酸钠。所述的过滤的条件和操作可为本领域常规的条件和操作。所述的除去溶剂的条件和操作可为本领域常规的条件和操作,例如蒸干溶剂。所述的分离纯化优选柱层析分离。

[0531] 如无特殊说明,本发明所述的“室温”指20-30℃。

[0532] 本发明还提供了一种药物组合物,其包括上述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药,和药用辅料。

[0533] 在所述的药物组合物中,所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药的用量可为治疗有效量。

[0534] 本发明还提供了一种如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药、或上述的药物组合物在制备DDR_s抑制剂中的应用。

[0535] 本发明中,所述的DDR_s抑制剂优选DDR₁和/或DDR₂抑制剂,更优选DDR₂抑制剂。

[0536] 本发明还提供了一种如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药、或上述的药物组合物在制备药物中的应用。

[0537] 本发明还提供了一种如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药、或上述的药物组合物在制备药物中的应用,所述的药物可用于治疗纤维化、关节炎、动脉粥样硬化或肿瘤,优选纤维化、肿瘤或关节炎,所述的纤维化优选肺纤维化。

[0538] 本发明还提供了一种如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药、或上述的药物组合物在制备治疗DDR_s相关疾病药物中的应用。

[0539] 本发明中,所述的DDR_s相关疾病包括但不限于纤维化、关节炎、动脉粥样硬化或肿瘤,优选纤维化、肿瘤或关节炎,所述的纤维化优选肺纤维化。

[0540] 本发明还提供了一种药物组合,其包括:如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药,和,PD-1/PD-L1抑制剂。所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药,和PD-1/PD-L1抑制剂可同时施用或分别施用。

[0541] 本发明还提供了一种上述的药物组合在制备用于治疗肿瘤的药物中的应用。

[0542] 本发明还提供了一种药物组合物,其包括上述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药,PD-1/PD-L1抑制剂,和药用辅料。所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药,和PD-1/PD-L1抑制剂可同时施用或分别施用。

[0543] 本发明还提供了一种上述的药物组合物在制备用于治疗肿瘤的药物中的应用。

[0544] 本发明还提供了一种上述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药在制备用于治疗肿瘤的药物中的应用,所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药与PD-1/PD-L1抑制剂联用。所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药,和PD-1/PD-L1抑制剂可同时施用或分别施用。

[0545] 本发明还提供了一种上述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药,和PD-1/PD-L1抑制剂在制备用于治疗肿瘤的药物中的应用,所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药与所述的PD-1/PD-L1抑制剂联用。所述的如式I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药,和PD-1/PD-L1抑制剂可同时施用或分别施用。

[0546] 本发明中,所述的肿瘤包括但不限于肺癌、乳腺癌、头颈部鳞癌、肝癌、胃癌或结直肠癌。

[0547] 术语“PD-1/PD-L1抑制剂”是指可以阻断PD-1与PD-L1的结合,阻断负向调控信号,使T细胞恢复活性,从而增强免疫应答的物质。

[0548] 术语“同时施用”是指在同一时间点施用,例如,施用同时包含如I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药,和PD-1/PD-L1抑制剂的单独的药物组合物;或者,在相同的时间点施用“包含如I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药的单独的药物组合物”和“包含PD-1/PD-L1抑制剂的单独的药物组合物”。

[0549] 术语“分开施用”是指在不同时间点给药,例如,在不同的时间点施用“包含如I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药的单独的药物组合物”和“包含PD-1/PD-L1抑制剂的单独的药物组合物”;或者,例

如,先施用“包含如I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药的单独的药物组合物”和“包含PD-1/PD-L1抑制剂的单独的药物组合物”中的一种,然后再施用另一种。分开施用可以在时间上接近或间隔很久,但需确保如I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药,和PD-1/PD-L1抑制剂可以共同起作用以提供所需的治疗效果。例如,在施用PD-1/PD-L1抑制剂之前(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1星期、2星期、3星期、4星期、5星期、6星期、8星期、或12星期之前)优先施用,或在施用PD-L1抑制剂之后(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1星期、2星期、3星期、4星期、5星期、6星期、8星期、或12星期之后)施用如I所示化合物、其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其代谢产物、其代谢前体或其前药。

[0550] 所述的药用辅料可为药物生产领域中广泛采用的那些辅料。辅料主要用于提供一个安全、稳定和功能性的药物组合物,还可以提供方法,使受试者接受给药后活性成分以所期望速率溶出,或促进受试者接受组合物给药后活性成分得到有效吸收。所述的药用辅料可以是惰性填充剂,或者提供某种功能,例如稳定该组合物的整体pH值或防止组合物活性成分的降解。所述的药用辅料可以包括下列辅料中的一种或多种:粘合剂、助悬剂、乳化剂、稀释剂、填充剂、成粒剂、胶粘剂、崩解剂、润滑剂、抗粘着剂、助流剂、润湿剂、胶凝剂、吸收延迟剂、溶解抑制剂、增强剂、吸附剂、缓冲剂、螯合剂、防腐剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

[0551] 本发明的药物组合物可根据公开的内容使用本领域技术人员已知的任何方法来制备。例如,常规混合、溶解、造粒、乳化、磨细、包封、包埋或冻干工艺。

[0552] 本发明所述的药物组合物可以任何形式给药,包括注射(静脉内)、粘膜、口服(固体和液体制剂)、吸入、眼部、直肠、局部或胃肠外(输注、注射、植入、皮下、静脉内、动脉内、肌肉内)给药。本发明的药物组合物还可以是控释或延迟释放剂型(例如脂质体或微球)。固体口服制剂的实例包括但不限于粉末、胶囊、囊片、软胶囊剂和片剂。口服或粘膜给药的液体制剂实例包括但不限于悬浮液、乳液、酏剂和溶液。局部用制剂的实例包括但不限于乳剂、凝胶剂、软膏剂、乳膏剂、贴剂、糊剂、泡沫剂、洗剂、滴剂或血清制剂。胃肠外给药的制剂实例包括但不限于注射用溶液、可以溶解或悬浮在药学上可接受载体中的干制剂、注射用悬浮液和注射用乳剂。所述的药物组合物的其它合适制剂的实例包括但不限于滴眼液和其他眼科制剂;气雾剂:如鼻腔喷雾剂或吸入剂;适于胃肠外给药的液体剂型;栓剂以及锭剂。

[0553] 术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐,由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时,可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机氨或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时,可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐,所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、碳酸氢根、磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等;以及有机酸盐,所述有机酸包括例如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸;还包括氨基酸(如

精氨酸等)的盐,以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐(参见Berge et al.,“Pharmaceutical Salts”,Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19(1977))。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团,从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。优选地,以常规方式使盐与碱或酸接触,再分离母体化合物,由此再生化合物的中性形式。化合物的母体形式与其各种盐的形式不同之处在于某些物理性质,例如在极性溶剂中的溶解度不同。

[0554] 本发明的“药学上可接受的盐”可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下,这样的盐的制备方法是:在水或有机溶剂或两者的混合物中,经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。一般地,优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。

[0555] 术语“互变异构体”是指因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体,可通过低的能垒互相转换的具有不同能量。

[0556] 术语“立体异构体”是指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,对映异构体和构象异构体三种,也可分为对映异构体和非对映异构体两大类。所述的顺反异构体是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,例如顺-2-丁烯和反-2-丁烯。所述的对映异构体是指互为实物与镜像而不可重叠的立体异构体,例如L-乳酸与D-乳酸。所述的构象异构体是指由于单键的旋转而引起的立体异构体,例如椅式环己烷和船式环己烷。

[0557] 术语“代谢产物”是指式I所示化合物或其盐通过体内代谢产生的药学活性产物。这种产物可以从例如所给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺、酯化、脱酯、葡萄糖醛酸化(glucoronidation)、酶促裂解等产生。因此,本发明包括本发明的化合物的代谢产物,包括使本发明的化合物与哺乳动物接触足够得到其代谢产物的一段时间的方法而产生的化合物。

[0558] 代谢产物的鉴定典型地通过制备本发明化合物的放射性标记的(例如, ^{14}C 或 ^3H)同位素、将其以可检测的剂量(例如,大于约0.5mg/kg)非肠道给予动物,例如大鼠、小鼠、豚鼠、猴、或人,允许充分的时间以发生代谢(典型地约30秒到30小时)和从尿、血液或其它生物样本分离其转化产物。这些产物容易分离,因为它们是被标记的(其它通过利用能够结合存在于代谢物中的抗原表位的抗体分离)。以常规的方式确定代谢物结构,例如,通过MS, LC/MS或NMR分析。通常,代谢物的分析是以与本领域技术人员公知的常规药物代谢研究相同的方法进行的。只要代谢物产物不是以其它方式在体内不能被发现,否则它们可用于本发明化合物的治疗剂量给药的检定测定法。本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氚(^3H),碘-125(^{125}I)或C-14(^{14}C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。

[0559] 除了盐的形式,本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转成本发明的化合物。可在体内转化以提供生物活性物质(即式I所示化合物)的任何化合物是在本发明的范围和主旨内的前药。例如,含有羧基的化合物可形成生理上可水解的酯,其通过在体内水解以得到式I所示化合物本身而充当前药。所述前药优选口服给药,这是因为水解在许多情况下主要在消化酶的影响下发生。当酯本身具有活性或水解发生在血液中时,可使用肠胃外给药。具体的前药制备方

法可参照Saulnier, M.G., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1994, 4, 1985-1990; Greenwald, R.B., et al., J. Med. Chem. 2000, 43, 475。

[0560] 术语“活性成分”、“治疗剂”、或“活性物质”是指一种化学实体,它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

[0561] 当所列举的连接基团没有指明其连接方向,其连接方向按与从左往右的读取顺序

相同的方向连接,例如  $\text{L}-\text{R}^3$ 中连接基团L为 $-\text{CO}-\text{NH}-$,此时 $-\text{CO}-$ 与  连接, $-\text{NH}-$ 与 R^3 连接。

[0562] 本领域技术人员可以理解,根据本领域中使用的惯例,本申请描述基团的结构式中所使用的“”是指,相应的基团通过该位点与式I所示化合物中的其它片段、基团进行连接。

[0563] 本发明中的“取代”可为一个或多个,当存在多个“取代”时,所述的“取代”可为相同或不同。

[0564] 术语“多个”是指2个、3个、4个或5个。

[0565] 术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0566] 术语“烷基”是指具有指定的碳原子数的直链或支链烷基。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基及其类似烷基。

[0567] 术语“烷基羰基”是指基团 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^{\text{X}}$,其中, R^{X} 为如上文所定义的烷基。

[0568] 术语“烷氧基”是指基团 $-\text{O}-\text{R}^{\text{Y}}$,其中, R^{Y} 为如上文所定义的烷基。

[0569] 术语“环烷基”是指饱和的单环或多环的烷基。所述的单环环烷基优选具有3~7个环碳原子、更优选3-6个碳原子的单价饱和的环状烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。所述的多环环烷基的每个环均是饱和的,可为具有4~10个碳原子的二环或三环环烷基。

[0570] 术语“杂环烷基”是指具有杂原子的饱和的单环或多环基团。所述的单环优选含有1个、2个或3个独立地选自N、O和S的3~7元饱和的单环杂环烷基,其示例包括但不限于:吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、四氢吡啶基、四氢吡咯基、氮杂环丁烷基、噻唑烷基、唑烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基、二氧戊环基、二氧六环基等。所述的多环优选其中至少一个环上含有1个、2个或3个独立地选自N、O和S的8~10元饱和的多环杂环烷基,可为双环或三环,实例包括但不限于八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪基、(1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基。

[0571] 术语“芳基”是指具有指定的碳原子数的芳香基团,优选单环、双环或者三环的芳香基团,当为双环或者三环时,每个环均满足休克尔规则。本发明的 C_{6-10} 的芳基指含有6~10个碳原子的芳香基团,例如苯基或萘基。

[0572] 术语“杂芳基”是指含有杂原子的芳香基团,优选含有1个、2个或3个独立选自氮、氧和硫的芳族5~6元单环或9~10元双环。所述的5~6元的单环包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、呋咱基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻二唑基、二噻唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、二嗪基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁嗪基、噻嗪基、

二噁英基、二噻英基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基或四嗪基。所述的9~10元双环包括但不限于苯并咪唑基、吲哚基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并异唑基、喹啉基、异喹啉基。

[0573] 在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0574] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0575] 本发明的积极进步效果在于:

[0576] (1) 本发明的稠环嘧啶氨基化合物对DDR_s尤其是DDR2具有很好的抑制活性。

[0577] (2) 本发明化合物对肺部炎症和肺纤维化有良好的治疗作用。

[0578] (3) 进一步地,本发明化合物对激酶有较好的选择性,可减少副作用的发生。

附图说明

[0579] 图1为效果实施例3中阳性药Nintedanib和化合物S15对肺成纤维细胞株MRC-5的细胞毒活性。

[0580] 图2为效果实施例3中阳性药Nintedanib和化合物S15对支气管上皮细胞株Beas-2B的细胞毒活性。

[0581] 图3为效果实施例4中H&E染色的肺切片组织。

[0582] 图4为效果实施例4中HE染色的评分。

[0583] 图5为效果实施例4中BALF中的总细胞数。

[0584] 图6为效果实施例4中BALF中的蛋白质浓度。

[0585] 图7为效果实施例4中ALP血清水平。

[0586] 图8为效果实施例4中LDH血清水平。

[0587] 图9为效果实施例4中TNF- α 的mRNA水平。

[0588] 图10为效果实施例4中IL-6的mRNA水平。

[0589] 图11为效果实施例4中IL-1 β 的mRNA水平。

[0590] 图12为效果实施例5中MASSON染色和 α -SMA的免疫组织化学染色的肺切片组织。

[0591] 图13为效果实施例5中MASSON染色的评分。

[0592] 图14为效果实施例5中全肺的羟脯氨酸水平。

[0593] 图15为效果实施例5中BALF (EG) 中的活性TGF- β 1水平。

[0594] 图16为效果实施例5中纤维化相关标志物TGF- β 1的mRNA水平。

[0595] 图17为效果实施例5中纤维化相关标志物Collagen1- α 1的mRNA水平。

[0596] 图18为效果实施例5中纤维化相关标志物 α -SMA的mRNA水平。

[0597] 图19为效果实施例6中TGF- β 1刺激对MRC-5中DDR2、Fibronectin、 α -SMA、Collagen1- α 1和 α -SMA的水平的影响。

[0598] 图20为效果实施例6中将DDR2的定量结果归一化为GAPDH。

[0599] 图21为效果实施例6中化合物S15和阳性药Nintedanib (OFEV) 对MRC-5中DDR2、Fibronectin、 α -SMA、Collagen1- α 1和 α -SMA的水平的影响。

[0600] 图22为效果实施例6中不同浓度的化合物S15对MRC-5中Fibronectin、Collagen1- α 1和 α -SMA的水平的影响。

[0601] 图23为效果实施例6中化合物S15对DDR2、AKT、Erk1/2和p38的磷酸化水平的影响。a) 为化合物S15对各细胞因子及其磷酸化水平的影响;b) 为化合物S15对DDR2的磷酸化水平的影响;c) 为化合物S15对AKT的磷酸化水平的影响;d) 为化合物S15对Erk1/2的磷酸化水平的影响;e) 为化合物S15对p38的磷酸化水平的影响。

[0602] 图24为效果实施例7中H&E染色和MASSON染色的肺切片组织。

[0603] 图25为效果实施例7中H&E染色的评分。

[0604] 图26为效果实施例7中MASSON染色的评分。

[0605] 图27为效果实施例7中化合物S11-A和S11-B对全肺中羟脯氨酸水平的影响。

[0606] 图28为效果实施例7中化合物S11-A和S11-B对Fibronectin的mRNA水平的影响。

[0607] 图29为效果实施例7中化合物S11-A和S11-B对COL-1的mRNA水平的影响。

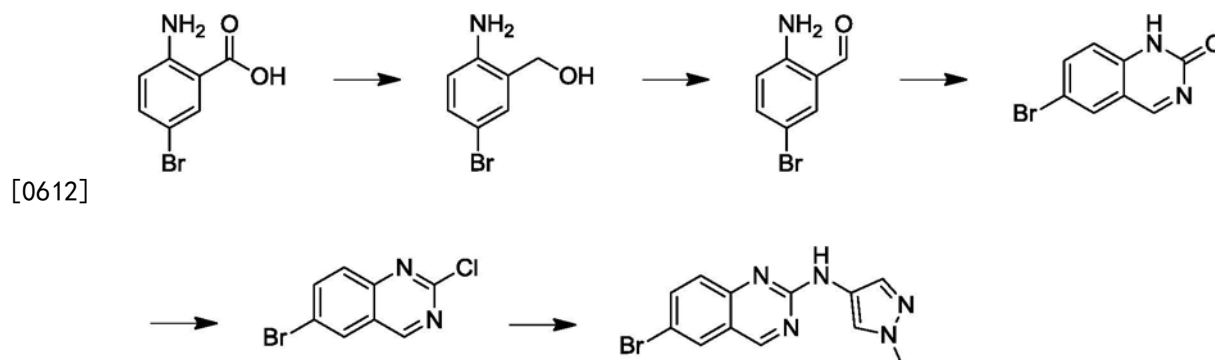
[0608] 图30为效果实施例7中化合物S11-A和S11-B对 α -SMA的mRNA水平的影响。

[0609] 图31为效果实施例7中化合物S11-A和S11-B对TGF- β 1的mRNA水平的影响。

具体实施方式

[0610] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0611] 实施例1:6-溴-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-胺的合成



[0613] 步骤1:合成(2-氨基-5-溴苯基)甲醇

[0614] 称取2-氨基-5-溴苯甲酸(10g, 46.3mmol)溶解于80ml干燥的四氢呋喃中,冰浴条件下,用恒压滴液漏斗缓慢将1M硼烷四氢呋喃溶液(231ml)滴加到反应液中,滴加完毕后,冷却至室温并搅拌过夜,待反应结束后,向反应液中小心滴加水淬灭,用乙酸乙酯萃取,用水和饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸干溶剂,得到白色固体9g。产率96%。

[0615] ^1H NMR (400MHz, Chloroform-d): δ 7.24-7.17 (m, 2H), 6.57 (d, J =8.3Hz, 1H), 4.61 (s, 2H)。

[0616] 步骤2:合成2-氨基-5-溴苯(甲)醛

[0617] 称取中间体(2-氨基-5-溴苯基)甲醇(9g, 44.54mmol),二氧化锰(27g, 312mmol)于100ml二氯甲烷中,室温下搅拌6h,待反应完全反应后,抽滤除掉二氧化锰,滤饼用二氯甲烷洗涤,合并滤液,蒸干溶剂,得到黄棕色固体7.2g。产率80%。

[0618] ^1H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ : 9.79 (s, 1H), 7.58 (d, J =2.4, 1H), 7.37 (dd, J =8.8, 2.3, 1H), 6.56 (d, J =8.8, 1H), 6.14 (brs, 2H)。

[0619] 步骤3:合成6-溴喹唑啉-2(1H)-酮

[0620] 称取2-氨基-5-溴苯(甲)醛(3.7g, 18.5mmol)和尿素(16.6g, 277mmol)于圆底烧瓶中,油浴加热至180℃,待固体溶解,搅拌5h后,冷却至室温,加水搅拌,此时有固体析出,抽滤,用水洗涤,干燥得到浅黄色固体直接投下一步4g。产率96%。

[0621] 步骤4:合成6-溴-2-氯喹唑啉

[0622] 将上一步所得中间体直接投入到圆底烧瓶中,加入25ml三氯氧磷。将反应液置于110℃油浴回流加热6h,但反应完全后,冷却至室温,向反应体系中加入冰水小心淬灭反应,用饱和碳酸钠溶液中和并调节PH值到8-9,用乙酸乙酯萃取3次,并用无水硫酸钠干燥,过滤,蒸干溶剂,粗产品用硅胶色谱柱层析纯化得到白色固体2g。产率46%。

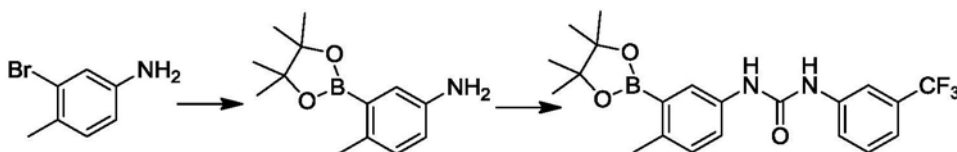
[0623] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.58 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.94 (d, J=9.0Hz, 1H) .

[0624] 步骤5:合成6-溴-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-胺

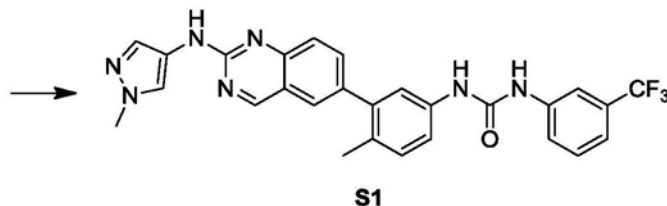
[0625] 称取上一步得到的中间体(250mg, 1.03mmol)于圆底烧瓶中,向其中加入1-甲基-1H-吡唑-4-胺(122.65mg, 1.23mmol),三氟乙酸(265mg, 2.05mmol)并用30ml异丙醇溶解。将反应液置于85℃油浴上加热4h。待原料完全消失后,向反应中加水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取3次,用无水硫酸钠干燥,过滤并蒸干溶剂得到粗产物黄色固体,用二氯甲烷打浆纯化得到黄色固体240mg。产率88%。

[0626] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (dd, J=8.9, 2.1Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.6Hz, 2H), 3.85 (s, 3H) .

[0627] 实施例2:合成化合物S1



[0628]



[0629] 步骤1:合成4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯胺

[0630] 称量化合物3-溴-4-甲基苯胺(10g, 53.75mmol)于Schlenk瓶中并溶于80ml干燥的二甲亚砷中,分别加入联硼酸频那醇酯(17.74g, 69.87mmol)、乙酸钾(15.82g, 161.25mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(1.32g, 1.61mmol),用真空泵和氩气球进行气体置换除去反应体系中的空气,三次置换处理后,用氩气球保护,置于80℃油浴中反应3小时。反应完毕后,待反应体系冷却至室温,加入饱和食盐水,用乙酸乙酯萃取3次,有几层用无水硫酸钠干燥、过滤并蒸干溶剂。粗产品用硅胶色谱柱层析纯化得到棕色固体(10.6g)。产率84.6%。

[0631] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 6.94 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.55 (dd, J=8.0, 2.3Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.28 (s, 12H) .

[0632] 步骤2:合成1-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

[0633] 将中间体4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯胺(10g, 42.9mmol)溶解在干燥的四氢呋喃中,向其中缓慢滴加3-(三氟甲基)异氰酸苯酯(8.0g, 42.9mmol),室温下搅拌3小时,有白色固体析出,待反应结束后,抽滤,得到白色固体(14g)。产率77%。

[0634] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.51 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.45 (dd, $J=8.2, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.31 (s, 12H)。

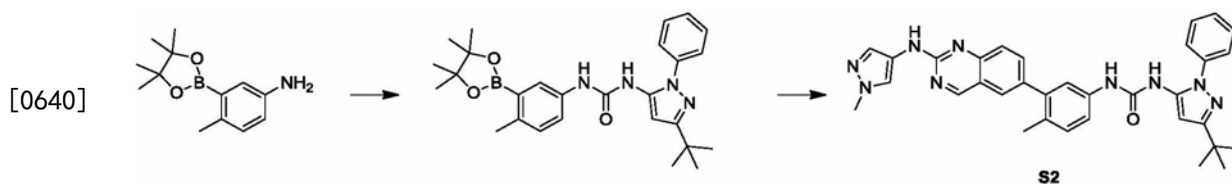
[0635] 步骤3:合成1-(4-甲基-3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹啉-6-基)苯基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲(S1)

[0636] 称量化合物6-溴-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-2-胺(200mg, 0.657mmol)于Schlenk瓶中并溶于16ml二氧六环和4ml水中,分别加入1-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲(304mg, 0.723mmol)、碳酸钾(182mg, 1.32mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(16mg, 0.020mmol),用真空泵和氩气球进行气体置换除去反应体系中的空气,三次置换处理后,用氩气球保护,置于80℃油浴中反应3小时。反应完毕后,待反应体系冷却至室温,加入饱和食盐水,用乙酸乙酯萃取3次,有几层用无水硫酸钠干燥、过滤并蒸干溶剂。粗产品用硅胶色谱柱层析纯化得到黄色固体(260mg)。产率76%。

[0637] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.82 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (dd, $J=8.7, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

[0638] HRMS m/z (ESI) found 518.1921 ($M+H$) $^+$, $C_{27}H_{23}F_3N_7O^+$ calcd for 518.1911, retention time 3.212min, 纯度:>99%。

[0639] 实施例3:化合物S2的合成



[0641] 步骤1:合成1-(3-(叔丁基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)脲

[0642] 称量三光气(84mg, 0.283mmol)溶解在二氯甲烷当中,冰浴下向反应液中缓慢加入3-(叔-丁基)-1-苯基-1H-吡唑-5-胺(184.71mg, 0.858mmol)中,反应30分钟后,向反应液中加如300 μL DIPEA,4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯胺(200mg, 0.858mmol),室温下搅拌6小时,有白色固体析出,反应结束后抽滤得到白色固体,用乙醚洗涤滤饼。产率86%

[0643] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 4H), 7.41 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.07 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.38 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.29

(d, J=2.6Hz, 2H) .

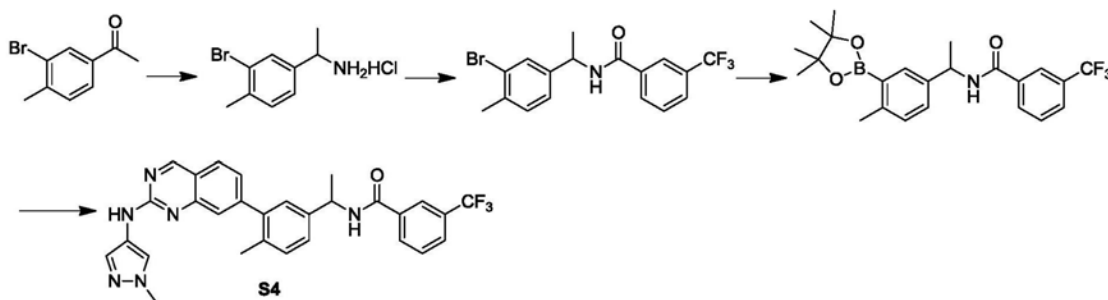
[0644] 步骤2:合成1-(3-(叔-丁基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-6-基)苯基)脲(S2)

[0645] 称量化合物6-溴-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-胺(200mg, 0.657mmol)于Schlenk瓶中并溶于16ml二氧六环和4ml水中,分别加入1-(3-(叔-丁基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)脲(312mg, 0.657mmol)、碳酸钾(182mg, 1.32mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(16mg, 0.020mmol),用真空泵和氩气球进行气体置换除去反应体系中的空气,三次置换处理后,用氩气球保护,置于80℃油浴中反应3小时。反应完毕后,待反应体系冷却至室温,加入饱和食盐水,用乙酸乙酯萃取3次,有几层用无水硫酸钠干燥、过滤并蒸干溶剂。粗产品用硅胶色谱柱层析纯化得到黄色固体(283mg)。产率75%

[0646] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.81 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 4H), 7.48 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.28 (dd, J=8.3, 2.1Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.28 (s, 9H) .

[0647] HRMS m/z (ESI) found 572.2893 ($M+H$) $^+$, C₃₃H₃₄N₉O $^+$ calcd for 572.2881, >99% pure.

[0648] 实施例4:化合物S4的合成



[0650] 步骤1:合成1-(3-溴-4-甲基苯基)乙烷-1-胺盐酸

[0651] 将3-溴-4-甲基苯乙酮(5g, 23.47mmol)溶解在100ml无水甲醇中,向其中加入2g 4A分子筛。称取醋酸铵固体(18g, 234.7mmol)分批加入到无水乙醇当中,室温下搅拌2小时后,冰浴条件下缓慢加入氰基硼氢化钠(4.42g, 70.4mmol),加毕在室温下搅拌48小时后,待原料完全反应后,减压蒸馏除去溶剂甲醇,用乙酸乙酯萃取,水洗涤除去多余的固体,收集有机相并用无水硫酸钠干燥,减压蒸馏,除去乙酸乙酯。将所得到的油状物加入乙醚盐酸溶液,超声,此时有大量白色固体析出,抽滤,用无水乙醚洗涤滤饼,得白色固体共4.8g,产率81.7%。

[0652] 步骤2:合成N-(1-(3-溴-4-甲基苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯酰胺

[0653] 称量中间体1-(3-溴-4-甲基苯基)乙烷-1-胺盐酸(3g, 11.97mmol)、HATU(5g, 11.97mmol)和DIPEA(4.64g, 35.92mmol)于圆底烧瓶中,向其中加入50ml无水N,N-二甲基甲酰胺。室温下搅拌30min后,向反应液中滴加入3-三氟甲基苯甲酸(2.3g, 11.97mmol)。反应液室温下继续搅拌4小时,待反应物完全反应后,向反应液中加入饱和食盐水,用乙酸乙酯萃取3次,有几层用无水硫酸钠干燥、过滤并蒸干溶剂。粗产品用硅胶柱色谱纯化得到黄色

油状液体共4g。产86.5%。

[0654] ^1H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 8.04 (s, 1H), 7.97 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.31-5.26 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.61 (d, J=6.9Hz, 3H)。

[0655] 步骤3:合成N-(1-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯酰胺

[0656] 称量中间体N-(1-(3-溴-4-甲基苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯酰胺(3g, 7.77mmol)于Schlenk瓶中并溶于30ml干燥的二甲亚砷中,分别加入联硼酸频那醇酯(2.17g, 8.54mmol)、乙酸钾(2.29g, 23.30mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(189mg, 0.23mmol),用真空泵和氩气球进行气体置换除去反应体系中的空气,三次置换处理后,用氩气球保护,置于80℃油浴中反应3小时。反应完毕后,待反应体系冷却至室温,加入饱和食盐水,用乙酸乙酯萃取3次,有几层用无水硫酸钠干燥、过滤并蒸干溶剂。粗产品用硅胶色谱柱层析纯化得到白色固体共3g。产率89%。

[0657] ^1H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.80 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.58 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.38 (dd, J=9.0, 1.1Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.33 (d, J=9.1Hz, 1H), 5.33 (p, J=7.6Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.65 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.37 (s, 12H)。

[0658] 步骤4:合成N-(1-(4-甲基-3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-7-基)苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯酰胺(S4)

[0659] 称量化合物6-溴-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-胺(140mg, 0.462mmol)于Schlenk瓶中并溶于20ml二氧六环和4ml水中,分别加入N-(1-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯酰胺(200mg, 0.462mmol)、碳酸钾(138mg, 0.923mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(15mg, 0.015mmol),用真空泵和氩气球进行气体置换除去反应体系中的空气,三次置换处理后,用氩气球保护,置于80℃油浴中反应3小时。反应完毕后,待反应体系冷却至室温,加入饱和食盐水,用乙酸乙酯萃取3次,有几层用无水硫酸钠干燥、过滤并蒸干溶剂。粗产品用硅胶色谱柱层析纯化得到黄色固体共150mg,产率77%。

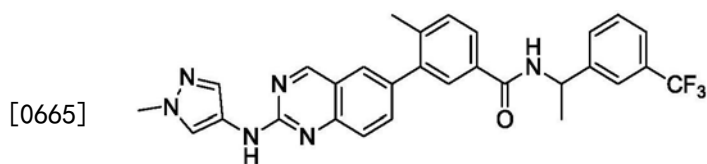
[0660] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.79 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.84 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 7.72 (t, J=7.9Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.34 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.23 (p, J=7.8Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.54 (d, J=7.0Hz, 3H)。

[0661] HRMS m/z (ESI) found 531.2118 (M+H)⁺, C₂₉H₂₆F₃N₆O⁺ calcd for 531.2115, >99% pure

[0662] 以下实施例5~8中的化合物S5~S8均可按上述实施例的合成方法获得,只需更换相应的原料即可。

[0663] 实施例5:化合物S5的合成

[0664] 4-甲基-3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-6-基)-N-(1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)苯酰胺(S5)

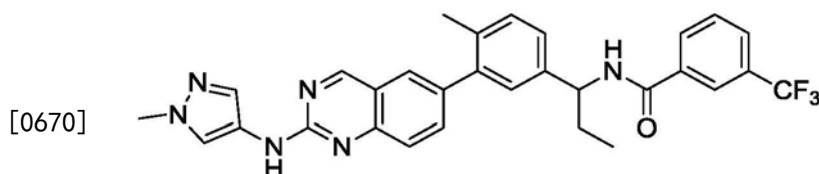
**S5**

[0666] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.95 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.71 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J=16.7, 8.0\text{Hz}$, 3H), 7.45 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.27 (p, $J=8.0, 7.5\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.51 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

[0667] HRMS m/z (ESI) found 531.212 ($M+H$) $^+$, $C_{29}H_{26}F_3N_6O$ calcd for 531.2115, >99% pure

[0668] 实施例6:合成化合物S6

[0669] N-(1-(4-甲基-3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-6-基)苯基)丙基)-3-(三氟甲基)苯酰胺 (S6)

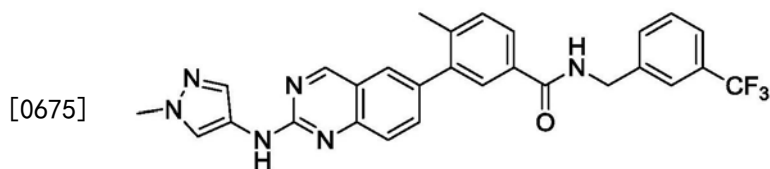
**S6**

[0671] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.79 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.03 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.73 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.30 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.06-4.92 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.89 (qt, $J=13.7, 6.6\text{Hz}$, 2H), 0.94 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

[0672] HRMS m/z (ESI) found 545.2284 ($M+H$) $^+$, $C_{30}H_{28}F_3N_6O$ calcd for 545.2271, >99% pure

[0673] 实施例7:合成化合物S7

[0674] 4-甲基-3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-6-基)-N-(3-(三氟甲基)苯甲基)苯酰胺 (S7)

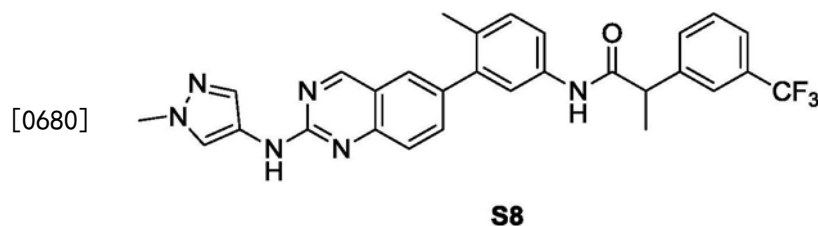
**S7**

[0676] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.82 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.19 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.74 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 3H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.47 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.57 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

[0677] HRMS m/z (ESI) found 517.1948 ($M+H$) $^+$, $C_{28}H_{24}F_3N_6O$ calcd for 517.1958, >99% pure

[0678] 实施例8:合成化合物S8

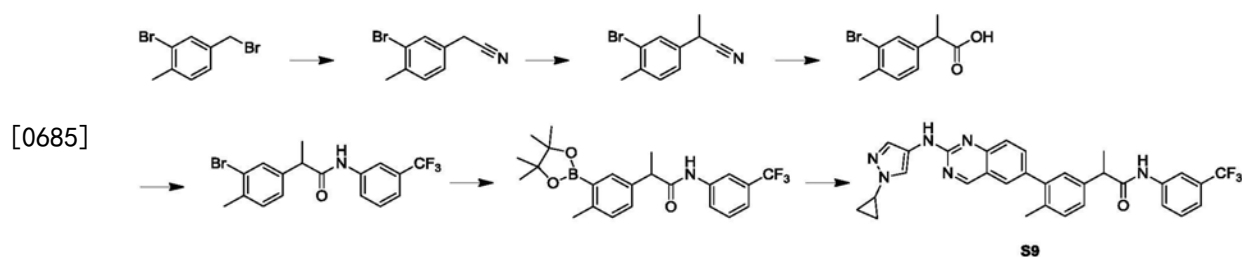
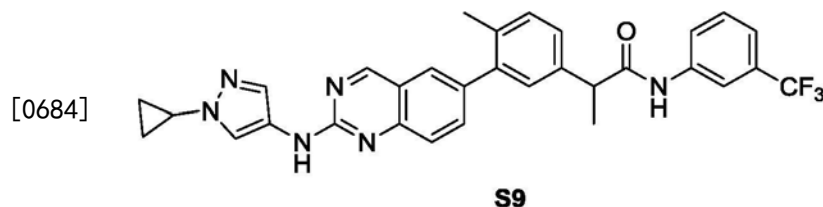
[0679] N-(4-甲基-3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)丙酰胺(S8)



[0681] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.21 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 7.70 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.49 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.96 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.46 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H).

[0682] HRMS m/z (ESI) found 531.2123 ($M+H$) $^+$, $C_{29}H_{26}F_3N_6O$ calcd for 531.2115, >99% pure

[0683] 实施例9:合成化合物S9



[0686] 步骤1:合成2-(3-溴-4-甲基苯基)乙酰胺

[0687] 将2-溴-4-(溴甲基)-1-甲基苯(5g, 18.94mmol)溶解在30ml无水乙腈中,向其中加入18-冠醚-6(15g, 56.83mmol),缓慢加入氰化钾(1.36g, 20.84mmol),在室温下搅拌6小时后,待原料完全反应后,用乙酸乙酯和水萃取3次,收集有机相并用无水硫酸钠干燥,减压蒸馏,除去乙酸乙酯。粗产品用硅胶色谱柱层析纯化得到无色油状液体共2g。产率50%。

[0688] ^1H NMR (400MHz, Chloroform- d) δ 7.49 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

[0689] 步骤2:合成2-(3-溴-4-甲基苯基)丙腈

[0690] 将中间体2-(3-溴-4-甲基苯基)乙酰胺(1g, 4.76mmol)溶解在10ml无水DMF中,冰浴条件下缓慢加入氢化钠(60%, 209mg, 5.24mmol),冰浴条件下搅拌30分钟后,向反应液中滴加碘甲烷(675mg, 4.76mmol)。反应约5小时后,待原料完全反应,用乙酸乙酯和水萃取3次,收集有机相并用无水硫酸钠干燥,减压蒸馏,除去乙酸乙酯。粗产品用硅胶色谱柱层析纯化得到黄色油状液体共700mg。产率66%。

[0691] ^1H NMR (400MHz, Chloroform- d) δ 7.52 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H),

7.20 (dd, $J=7.9, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.85 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.63 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 3H).

[0692] 步骤3:合成2-(3-溴-4-甲基苯基)丙酸

[0693] 将中间体2-(3-溴-4-甲基苯基)丙腈(500mg, 2.23mmol)溶于在20ml 4N氢氧化钠溶液中, 125℃搅拌6小时后, 待黄色油状悬浮物完全消失后, 用乙酸乙酯和水萃取, 弃去有机相保留水层, 水层用盐酸酸化至 $\text{pH}=2\sim 3$, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 并用无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏, 除去乙酸乙酯。得到无色油状液体400mg。产率74%。

[0694] ^1H NMR (400MHz, Chloroform- d) δ 7.53 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.71 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.52 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

[0695] 步骤4:合成2-(3-溴-4-甲基苯基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)丙酰胺

[0696] 称量中间体2-(3-溴-4-甲基苯基)丙酸(300mg, 1.23mmol)、HATU(516mg, 1.36mmol)和DIPEA(319mg, 2.47mmol)于圆底烧瓶中, 向其中加入15ml无水N,N-二甲基甲酰胺。室温下搅拌30min后, 向反应液中滴加入间氨基三氟甲苯(199mg, 1.23mmol)。反应液室温下继续搅拌4小时, 待反应物完全反应后, 向反应液中加入饱和食盐水, 用乙酸乙酯萃取3次, 有几层用无水硫酸钠干燥、过滤并蒸干溶剂。粗产品用硅胶柱色谱纯化得到黄色油状液体共400mg。产率84%。

[0697] ^1H NMR (400MHz, Chloroform- d) δ 7.76 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 3.65 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.56 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H).

[0698] 步骤5:合成2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)丙酰胺

[0699] 称量中间体2-(3-溴-4-甲基苯基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)丙酰胺(300mg, 0.777mmol)于Schlenk瓶中并溶于10ml干燥的二甲亚砷中, 分别加入联硼酸频那醇酯(217mg, 0.854mmol)、乙酸钾(229mg, 2.33mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钪二氯甲烷络合物(19mg, 0.02mmol), 用真空泵和氩气球进行气体置换除去反应体系中的空气, 三次置换处理后, 用氩气球保护, 置于80℃油浴中反应3小时。反应完毕后, 待反应体系冷却至室温, 加入饱和食盐水, 用乙酸乙酯萃取3次, 有机层用无水硫酸钠干燥、过滤并蒸干溶剂。粗产品用硅胶色谱柱层析纯化得到白色固体共270mg。产率80%。

[0700] ^1H NMR (400MHz, Chloroform- d) δ 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.27 (m, 4H), 7.20 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 3.70 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.57 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.26 (s, 12H).

[0701] 步骤6:合成2-(3-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-6-基)-4-甲基苯基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)丙酰胺(S9)

[0702] 称量中间体6-溴-N-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-胺(136mg, 0.446mmol, 除原料不同外, 合成方法同实施例1)于Schlenk瓶中并溶于20ml二氧六环和4ml水中, 分别加入中间体2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)丙酰胺(200mg, 0.446mmol)、碳酸钾(123mg, 0.892mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钪二氯甲烷络合物(11mg, 0.014mmol), 用真空泵和氩气球进行气体置换除去反应体系中的空气, 三次置换处理后, 用氩气球保护, 置于80℃油浴中反应3小时。反应完毕后, 待反应体系冷却至室温, 加入饱和食盐水, 用乙酸乙酯萃取3次, 有机层用无水硫酸钠

干燥、过滤并蒸干溶剂。粗产品用硅胶色谱柱层析纯化得到黄色固体共175mg。产率77%。

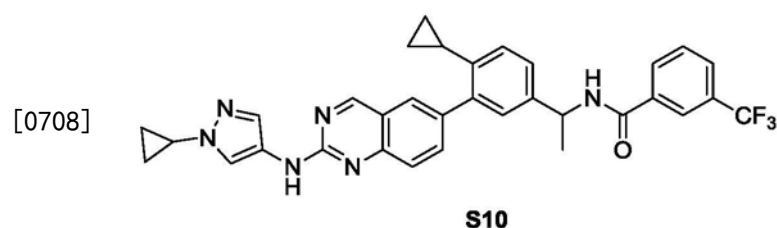
[0703] ^1H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 9.04 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.33 (s, 3H), 7.23 (s, 1H), 3.76 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.61 (tt, $J=7.3, 3.8\text{Hz}$, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.63 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.17 (p, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 1.06-0.99 (m, 2H).

[0704] 以下实施例中的化合物均可按上述实施例的合成方法获得, 只需更换相应的原料即可。

[0705] 实施例10: 化合物S10的合成

[0706] 其合成方法参照实施例4。

[0707] N-(1-(4-环丙基-3-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-7-基)苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯酰胺 (S10)



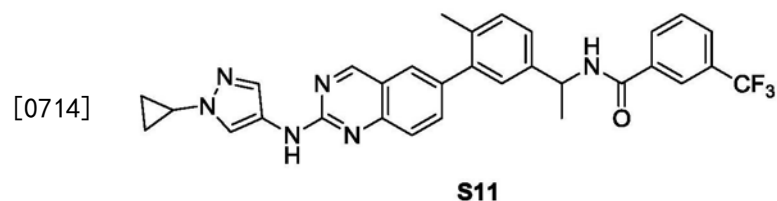
[0709] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.78 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.09 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.27-8.21 (m, 2H), 8.19 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.86 (dd, $J=8.6, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.72 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.01 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 5.22 (p, $J=7.5, 7.0\text{Hz}$, 1H), 3.74 (tt, $J=7.6, 4.1\text{Hz}$, 1H), 1.84 (ddt, $J=12.4, 9.0, 4.2\text{Hz}$, 1H), 1.53 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.09-1.02 (m, 2H), 1.00-0.93 (m, 2H), 0.86-0.80 (m, 2H), 0.67 (q, $J=4.9\text{Hz}$, 2H).

[0710] HRMS m/z (ESI) found 583.2438 ($M+H$)⁺, C₂₉H₂₇F₃N₇O⁺ calcd for 583.2428, >99% pure

[0711] 实施例11: 化合物S11的合成

[0712] 其合成方法参照实施例4。

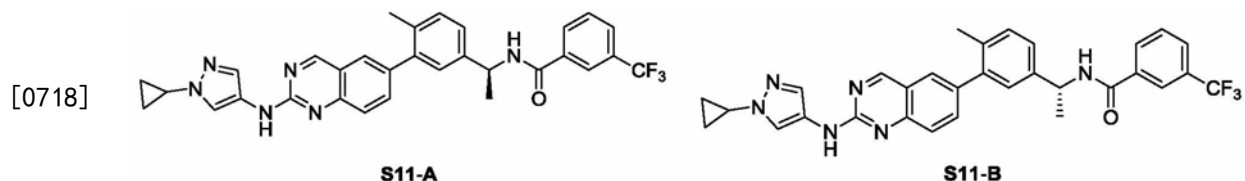
[0713] N-(1-(3-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-7-基)-4-甲基苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯酰胺 (S11)



[0715] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.79 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.10 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.19 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (dd, $J=8.5, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.30 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.31-5.16 (m, 1H), 3.74 (tt, $J=7.4, 3.9\text{Hz}$, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.54 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.06 (dt, $J=7.8, 3.8\text{Hz}$, 2H), 0.97 (dt, $J=6.6, 3.0\text{Hz}$, 2H).

[0716] HRMS m/z (ESI) found 557.2277 ($M+H$)⁺, $C_{31}H_{28}F_3N_6O$ ⁺ calcd for 557.2271, >99% pure

[0717] 实施例12: 化合物S11-A和化合物S11-B的合成



[0719] 化合物S11具有一个手性中心, 表现为一对非对映异构体。我们使用手性柱对化合物S11进行手性拆分。手性柱拆分条件如下表1所示, 流动相使用甲醇和N,N-二甲基乙二胺(体积比为100:0.5)。

[0720] 表1 化合物S11的手性拆分条件

	手性柱	Superchiral S-OJ
	手性柱大小	0.46 cm I.D. × 15 cm L, 5μm
[0721]	注射体积	5 ul
[0722]	流动相	MeOH / DEA = 100/0.05 (v/v)
	流速	0.9 ml/min
	波长	UV 220 nm
	温度	40 °C

[0723] 拆分后得一对非对映异构体S11-A和S11-B, ee值如下表2所示。

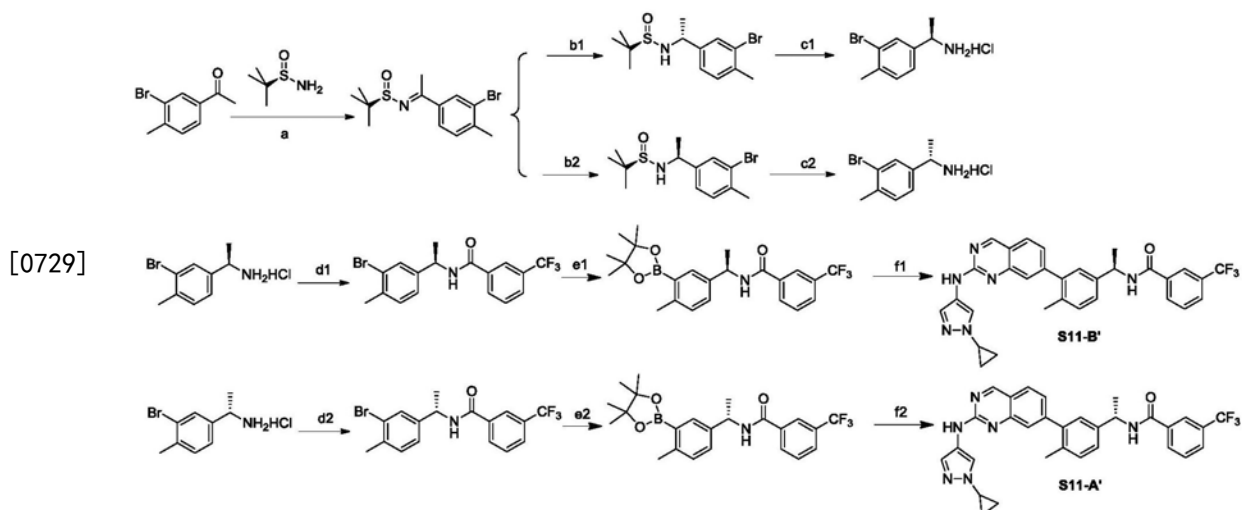
[0724] 表2 化合物S11-A和化合物S11-B的手性柱数据

	No.	t_R (min)	Area	Area%	T.Plates	Tailing	ee 值
[0725]	S11-A	3.903	4990552	99.9157	4351.762	1.087	98%
	S11-B	4.829	4685583	99.8157	2600.659	1.077	98%

[0726] 本发明通过前期手性合成S和R构型, 通过对比活性差距确定化合物S11-A、S11-B的构型。

[0727] 化合物S11-A、S11-B的核磁、质谱数据同化合物S11。

[0728] 实施例13: 手性合成化合物S11-A' 和化合物S11-B'



[0730] 其中,步骤a、步骤b1和步骤b2的操作参照文献(DOI:10.1021/jo0609834; 10.1021/jo0616512)

[0731] 其他步骤参照实施例4中的操作,更换不同的原料即可。

[0732] 制得的化合物S11-A'和S11-B'的核磁和质谱数据同实施例11中的S11。

[0733] 测试实施例12中拆分得到的化合物S11-A和S11-B、实施例13中手性合成的化合物S11-A'和S11-B'的旋光度以及DDR2酶抑制活性(参照效果实施例1的操作),结果如下表3所示:

[0734] 表3活性与旋光性对比

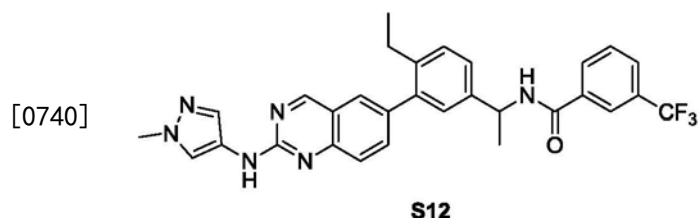
	S11-A' (手性合成)	S11-B' (手性合成)	S11-A (拆分)	S11-B (拆分)
[0735] 分子活性对比	5.9±0.3 nM	20.2±0.4nM	5.0±0.1 nM	14.4±2.1 nM
旋光度对比	10.2	-9.4	9.4	-6.4

[0736] 结果:从上表可以看出,实施例13中手性合成的化合物S11-A'、S11-B'分别与实施例11中拆分制得的化合物S11-A和S11-B具有相同的构型。

[0737] 实施例14:化合物S12的合成

[0738] 其合成方法参照实施例4。

[0739] N-(1-(4-乙基-3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-7-基)苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯酰胺(S12)



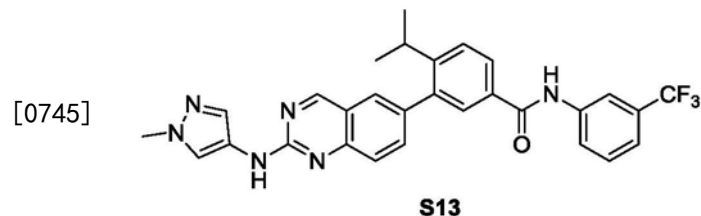
[0741] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.80 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.10 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.91 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76-7.67 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.39 (dd, $J=8.0, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.23 (p, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.58 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.53 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.04 (t, $J=7.5\text{Hz}$,

3H) .

[0742] HRMS m/z (ESI) found 545.228 (M+H)⁺, C₃₀H₂₈F₃N₆O⁺ calcd for 545.2271, >99% pure

[0743] 实施例15:化合物S13的合成

[0744] 4-异丙基-3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-6-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯酰胺 (S13)

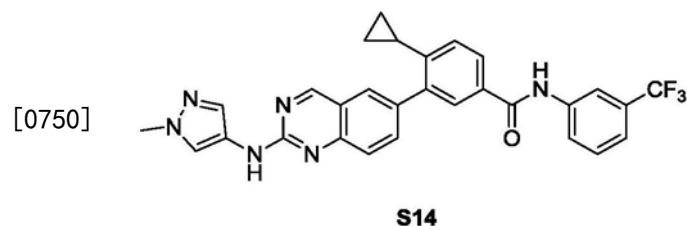


[0746] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.08 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.67 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.63 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.10 (p, J=7.1Hz, 1H), 1.20 (d, J=6.7Hz, 6H) .

[0747] HRMS m/z (ESI) found 531.2109 (M+H)⁺, C₂₉H₂₆F₃N₆O⁺ calcd for 531.2115, >99% pure

[0748] 实施例16:化合物S14的合成

[0749] 4-环丙基-3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-6-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯酰胺 (S14)

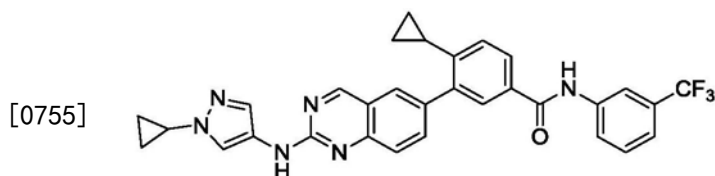


[0751] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.08 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.00 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.78 (d, J=10.3Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.95 (td, J=8.6, 4.6Hz, 1H), 0.97 (q, J=5.1, 3.8Hz, 2H), 0.84 (q, J=5.1Hz, 2H) .

[0752] HRMS m/z (ESI) found 529.197 (M+H)⁺, C₂₉H₂₄F₃N₆O⁺ calcd for 529.1958, >99% pure

[0753] 实施例17:化合物S15的合成

[0754] 4-环丙基-3-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-6-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯酰胺 (S15)

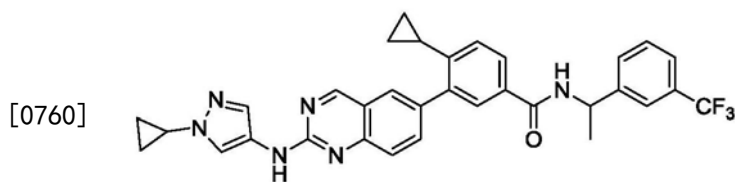
**S15**

[0756] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.53 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.09 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.79 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 3.75 (s, 1H), 1.95 (p, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 1.07 (s, 2H), 1.02-0.93 (m, 4H), 0.84 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 2H).

[0757] ^{13}C NMR (126MHz, DMSO- d_6) δ 165.82, 162.78, 157.06, 150.98, 145.56, 141.12, 140.46, 136.38, 135.23, 131.72, 130.46, 130.30, 129.80 (d, $J=31.5\text{Hz}$), 129.17, 128.60, 127.84, 125.68, 124.63 (d, $J=272.1\text{Hz}$), 124.55, 124.24, 123.50, 120.32 (d, $J=3.9\text{Hz}$), 120.27, 120.17, 116.86 (d, $J=3.8\text{Hz}$), 33.15, 14.12, 10.83, 6.63.

[0758] 实施例18: 化合物S16的合成

[0759] 4-环丙基-3-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-6-基)-N-(1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)苯酰胺 (S16)

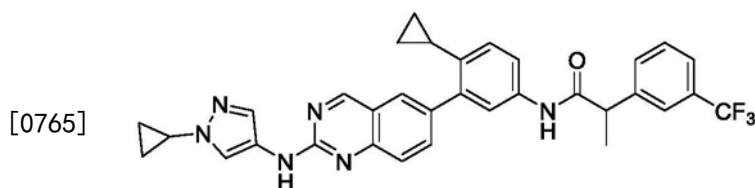
**S16**

[0761] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.93 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.03-7.93 (m, 1H), 7.89 (dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.77 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.56 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.39-5.16 (m, 1H), 3.74 (tt, $J=7.5, 4.0\text{Hz}$, 1H), 1.98-1.82 (m, 1H), 1.50 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.06-1.02 (m, 2H), 1.00-0.95 (m, 2H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.82-0.74 (m, 2H).

[0762] HRMS m/z (ESI) found 583.243 ($M+H$) $^+$, $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ calcd for 583.2428, >99% pure

[0763] 实施例19: 化合物S17的合成

[0764] N-(4-环丙基-3-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)丙酰胺 (S17)

**S17**

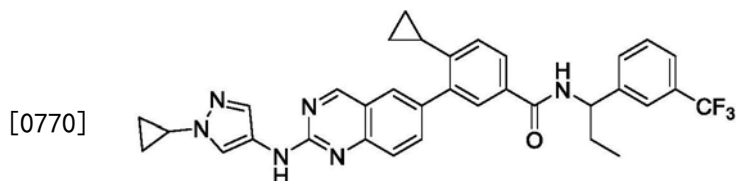
[0766] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H),

7.88 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 7.76-7.67 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.57 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.50 (dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.95 (q, J=7.2Hz, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.45 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.07-1.00 (m, 2H), 1.00-0.92 (m, 2H), 0.84-0.77 (m, 2H), 0.68-0.57 (m, 2H).

[0767] HRMS m/z (ESI) found 583.2433 (M+H)⁺, C₃₃H₃₀F₃N₆O⁺ calcd for 583.2428, >99% pure

[0768] 实施例20: 化合物S18的合成

[0769] 4-环丙基-3-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-7-基)-N-(1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)苯酰胺 (S18)



S18

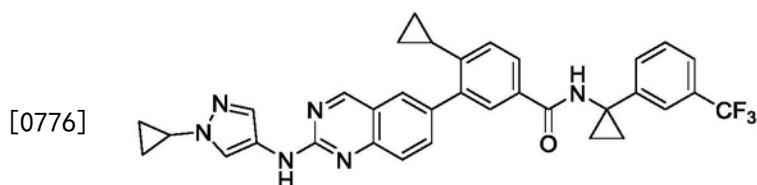
[0771] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.82 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.86 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.8, 1.7Hz, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.70 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.08-4.94 (m, 1H), 3.74 (tt, J=7.7, 3.7Hz, 1H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.05 (d, J=3.8Hz, 2H), 0.98 (dt, J=9.6, 4.5Hz, 2H), 0.91 (t, J=7.3Hz, 5H), 0.81-0.75 (m, 2H).

[0772] ¹³C NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 166.08, 162.75, 157.05, 150.90, 146.09, 144.73, 141.04, 136.39, 135.44, 131.76, 131.33, 130.44, 129.76, 129.42 (d, J=31.0Hz), 128.76, 128.47, 127.44, 125.60, 124.79 (d, J=272.5Hz), 124.35, 123.92, 123.50, 120.25, 120.13, 73.98, 55.09, 33.14, 29.25, 25.42, 11.77, 6.62.

[0773] HRMS m/z (ESI) found 597.2586 (M+H)⁺, C₃₄H₃₂F₃N₆O⁺ calcd for 597.2584, >99% pure

[0774] 实施例21: 化合物S19的合成

[0775] 4-环丙基-3-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-7-基)-N-(1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)苯酰胺 (S19)



S19

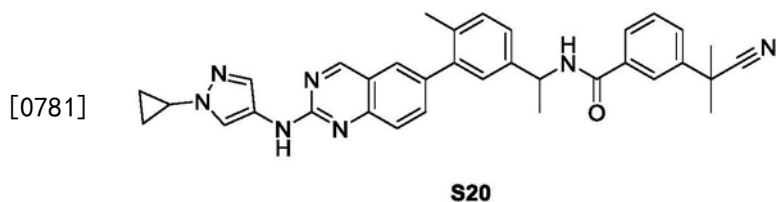
[0777] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.82 (s, 1H), 9.30 (d, J=7.1Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.85 (d, J=13.2Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.3Hz, 4H), 7.11 (d, J=8.2Hz, 1H), 3.73 (d, J=8.1Hz, 1H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.42-1.28 (m, 4H), 1.20 (m, 2H), 0.95 (m, 4H), 0.83-0.65 (m, 2H).

[0778] HRMS m/z (ESI) found 595.2420 (M+H)⁺, C₃₄H₃₀F₃N₆O⁺ calcd for 595.2519, >

99% pure

[0779] 实施例22:化合物S20的合成

[0780] 3-(2-氰基丙烷-2-基)-N-(1-(3-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-6-基)-4-甲基苯基)乙基)苯酰胺(S20)

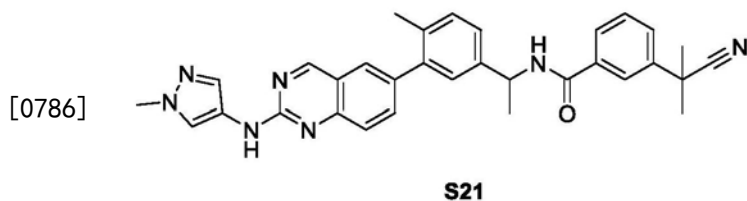


[0782] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.79 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.93 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (t, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.78 (dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.30 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.30-5.17 (m, 1H), 3.74 (tt, $J=7.2, 3.8\text{Hz}$, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.71 (s, 6H), 1.53 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.02 (m, 2H), 1.01-0.93 (m, 2H).

[0783] HRMS m/z (ESI) found 556.2803 ($M+H$) $^+$, $C_{34}H_{34}N_7O$ calcd for 556.2819, >99% pure

[0784] 实施例23:化合物S21的合成

[0785] 3-(2-氰基丙烷-2-基)-N-(1-(4-甲基-3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-6-基)苯基)乙基)苯酰胺(S21)

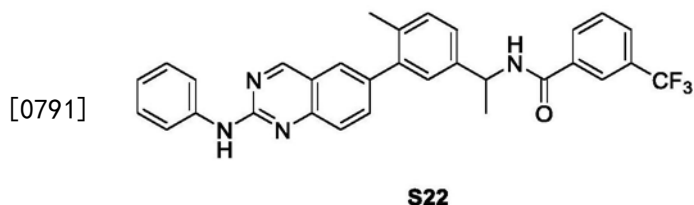


[0787] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.79 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.92 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (dd, $J=8.7, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.23 (p, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.71 (s, 6H), 1.53 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

[0788] HRMS m/z (ESI) found 530.2666 ($M+H$) $^+$, $C_{32}H_{32}N_7O$ calcd for 530.2663, >99% pure.

[0789] 实施例24:化合物S22的合成

[0790] N-(1-(4-甲基-3-(2-(苯基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯酰胺(S22)

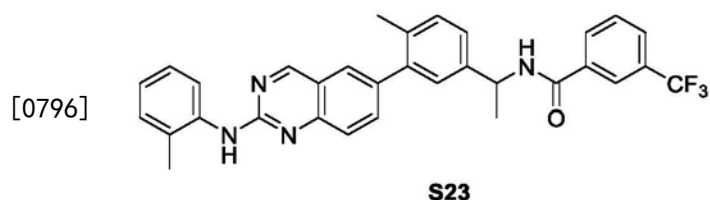


[0792] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.10 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.82 (dd, $J=8.7, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (dt, $J=7.8, 3.5\text{Hz}$, 2H), 7.38-7.29 (m, 5H), 7.00 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 5.24 (p, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.54 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H).

[0793] MS (ESI $^+$) m/z 527.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0794] 实施例25: 化合物S23的合成

[0795] N-(1-(4-甲基-3-(2-(*o*-苯甲基氨基)喹啉-6-基)苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯酰胺 (S23)

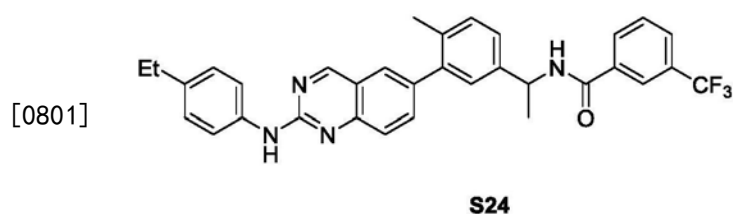


[0797] ^1H NMR (400MHz, Chloroform- d) δ 9.11 (s, 1H), 8.37 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.73 (dd, $J=8.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.57 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.35 (q, $J=8.1\text{Hz}$, 4H), 7.27 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 5.39 (p, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.68 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H).

[0798] MS (ESI $^+$) m/z 541.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0799] 实施例26: 化合物S24的合成

[0800] N-(1-(3-(2-((4-乙基苯基)氨基)喹啉-6-基)-4-甲基苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯酰胺 (S24)

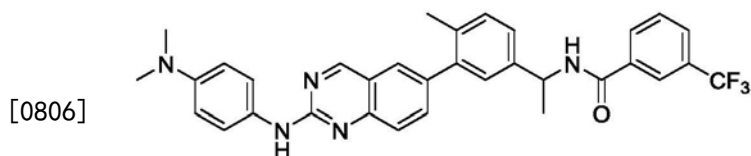


[0802] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.10 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.88 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 2H), 7.80 (dd, $J=8.7, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.31 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 5.29-5.18 (m, 1H), 2.58 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.54 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.19 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H).

[0803] MS (ESI $^+$) m/z 555.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0804] 实施例27: 化合物S25的合成

[0805] N-(1-(3-(2-((4-(二甲氨基)苯基)氨基)喹啉-6-基)-4-甲基苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯酰胺 (S25)

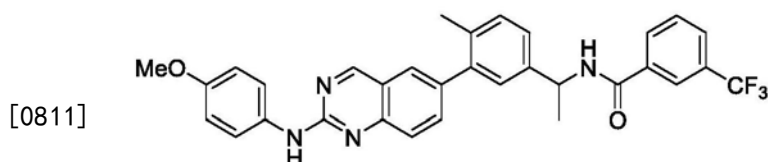
**S25**

[0807] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.10 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.61 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.30 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 5.23 (p, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.54 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

[0808] MS (ESI $^+$) m/z 570.39 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0809] 实施例28: 化合物S26的合成

[0810] N-(1-(3-(2-((4-甲氧苯基)氨基)喹唑啉-6-基)-4-甲基苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯酰胺 (S26)

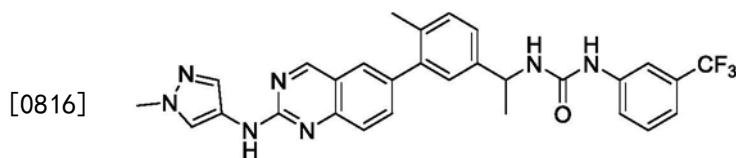
**S26**

[0812] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.10 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.78 (dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.31 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 5.23 (p, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.54 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

[0813] MS (ESI $^+$) m/z 557.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0814] 实施例29: 化合物S27的合成

[0815] 1-(1-(4-甲基-3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-6-基)苯基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲 (S27)

**S27**

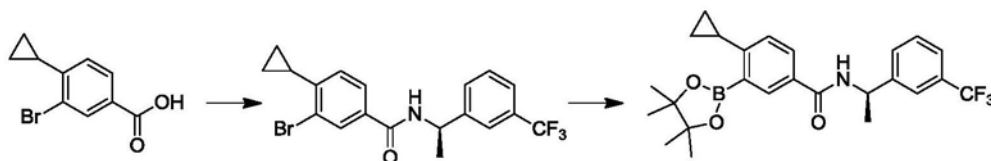
[0817] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.79 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J=8.7, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 3H), 7.22 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.90-6.74 (m, 1H), 4.87 (p, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.44 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H).

[0818] ^{13}C NMR (126MHz, DMSO- d_6) δ 162.65, 157.00, 154.70, 150.82, 143.27, 141.66, 140.74, 136.09, 133.80, 130.96, 130.25, 130.20, 129.88 (d, $J=31.2\text{Hz}$), 128.03, 127.62, 125.51, 124.70 (d, $J=272.2\text{Hz}$), 123.69, 121.58, 121.08, 120.11, 117.73, 113.91, 48.94,

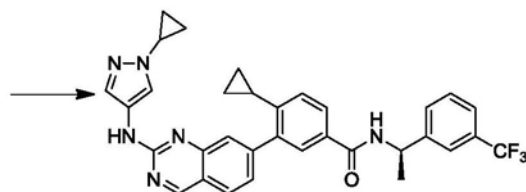
39.21, 23.57, 20.30.

[0819] HRMS m/z (ESI) found 546.2235 ($M+H$)⁺, C₂₉H₂₇F₃N₇O⁺ calcd for 546.2224, >99% pure.

[0820] 实施例30: 化合物S37的合成



[0821]

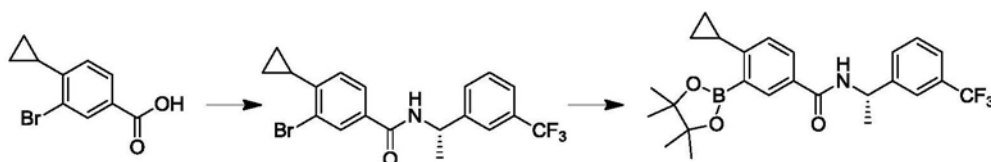


S37

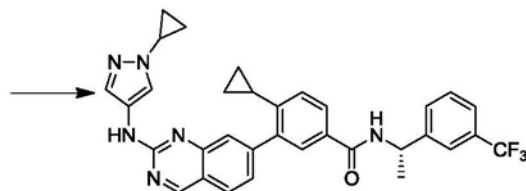
[0822] 其合成条件参照实施例4, 其中的手性是原料胺自身具备的, 市售可得。

[0823] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.92 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.96 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.93-7.81 (m, 3H), 7.80-7.67 (m, 3H), 7.64-7.54 (m, 3H), 7.11 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.26 (p, J=7.1Hz, 1H), 3.74 (tt, J=7.1, 3.5Hz, 1H), 1.99-1.77 (m, 1H), 1.50 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.11-1.02 (m, 2H), 1.06-0.83 (m, 3H), 0.81-0.75 (m, 2H). ESI: 583 [M+H].

[0824] 实施例31: 化合物S38的合成



[0825]

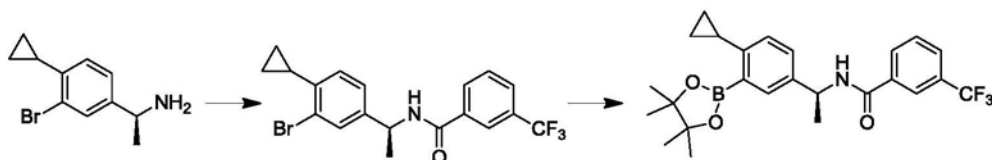


S38

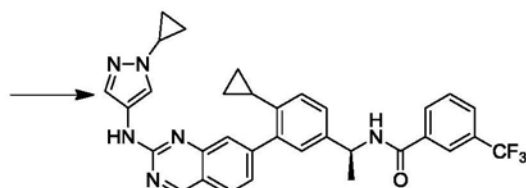
[0826] 其合成条件参照实施例4, 其中的手性是原料胺自身具备的, 市售可得。

[0827] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.92 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.96 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.93-7.81 (m, 3H), 7.80-7.67 (m, 3H), 7.64-7.54 (m, 3H), 7.11 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.26 (p, J=7.1Hz, 1H), 3.74 (tt, J=7.1, 3.5Hz, 1H), 1.99-1.77 (m, 1H), 1.50 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.11-1.02 (m, 2H), 1.06-0.83 (m, 3H), 0.81-0.75 (m, 2H). ESI: 583 [M+H].

[0828] 实施例32: 化合物S39的合成



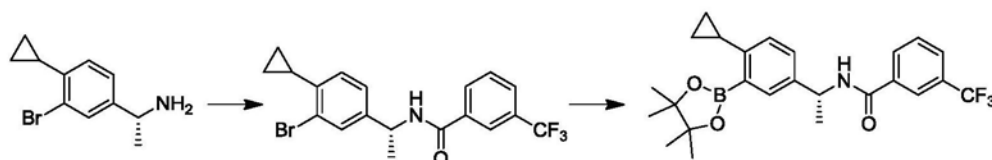
[0829]

**S39**

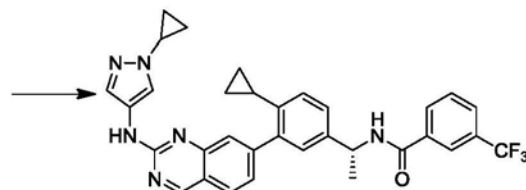
[0830] 其合成条件参照实施例4,其中的手性是原料胺自身具备的,市售可得。

[0831] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.09 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.86 (dd, $J=8.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.01 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 5.23 (p, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.54 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.11-0.98 (m, 2H), 1.02-0.92 (m, 2H), 0.89-0.77 (m, 1H), 0.71-0.63 (m, 2H). ESI: 583 [M+H].

[0832] 实施例33: 化合物S40的合成



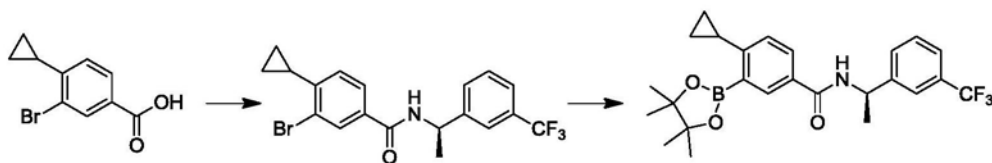
[0833]

**S40**

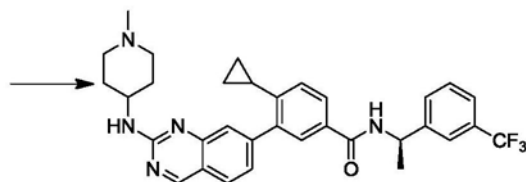
[0834] 其合成条件参照实施例4,其中的手性是原料胺自身具备的,市售可得。

[0835] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.08 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.85 (dd, $J=8.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.01 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.22 (p, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.53 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.09-1.02 (m, 2H), 1.02-0.93 (m, 2H), 0.90-0.75 (m, 2H), 0.72-0.62 (m, 2H). ESI: 583 [M+H].

[0836] 实施例34: 化合物S41的合成



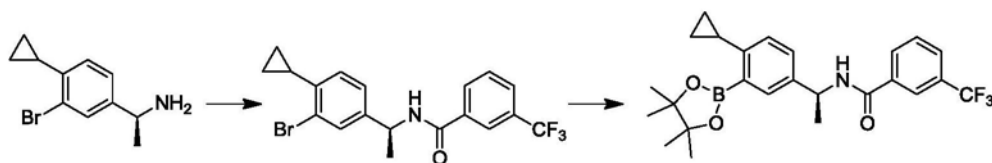
[0837]

**S41**

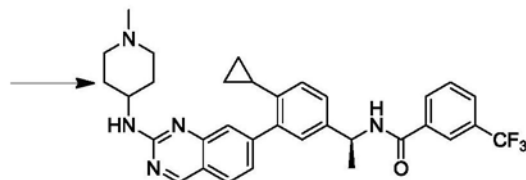
[0838] 其合成条件参照实施例4,其中的手性是原料胺自身具备的,市售可得。

[0839] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.79 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.91 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.92-7.80 (m, 3H), 7.80-7.63 (m, 4H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.10 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.26 (p, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.18-4.06 (m, 1H), 3.17 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 2.87 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.14-1.81 (m, 5H), 1.50 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 0.97-0.87 (m, 2H), 0.81-0.75 (m, 2H). ESI: 640 [M+H].

[0840] 实施例35: 化合物S42的合成



[0841]

**S42**

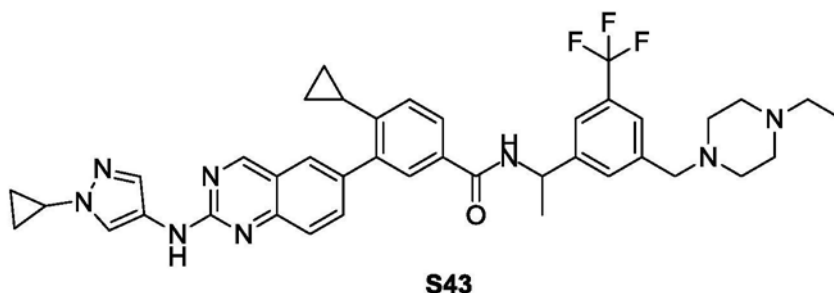
[0842] 其合成条件参照实施例4,其中的手性是原料胺自身具备的,市售可得。

[0843] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.76 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.08 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.19 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.72 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 7.01 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 5.23 (p, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.12 (p, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 2.87 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.12-1.91 (m, 5H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.53 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 0.82 (dt, $J=8.7, 3.1\text{Hz}$, 2H), 0.71-0.62 (m, 2H). ESI: 640 [M+H].

[0844] 实施例36: 化合物S43的合成

[0845] 合成方法参照实施例4,换用不同原料即可。

[0846]

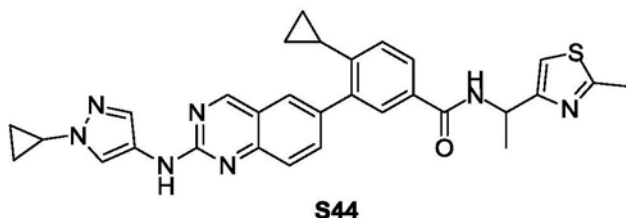


[0847] ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 9.14 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89-7.78 (m, 4H), 7.73 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.09 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.28 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.68-3.59 (m, 3H), 3.00-2.84 (m, 4H), 2.80 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.68-2.56 (m, 4H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.59 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.19 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.81-0.75 (m, 2H). ESI: 709 [M+H].

[0848] 实施例37: 化合物S44的合成

[0849] 合成方法参照实施例4, 换用不同原料即可。

[0850]

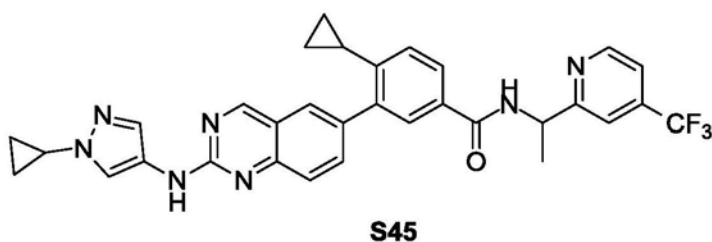


[0851] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.78 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.92-7.81 (m, 3H), 7.80-7.69 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.33-5.21 (m, 1H), 3.79-3.66 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.49 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.11-1.01 (m, 2H), 1.00-0.87 (m, 4H), 0.76 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H). ESI: 536 [M+H].

[0852] 实施例38: 化合物S45的合成

[0853] 合成方法参照实施例4, 换用不同原料即可。

[0854]

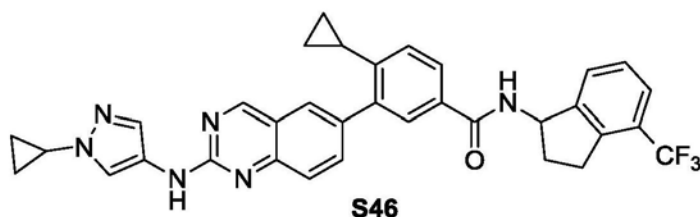


[0855] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.79 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.94 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 8.80 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.92-7.81 (m, 3H), 7.75 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 2H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.10 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.29 (p, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.78-3.66 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.52 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.09-0.98 (m, 2H), 0.98-0.89 (m, 5H), 0.80-0.73 (m, 2H). ESI: 584 [M+H].

[0856] 实施例39: 化合物S46的合成

[0857] 合成方法参照实施例4, 换用不同原料即可。

[0858]



[0859] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.85-9.70 (m, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.85 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.87 (dq, $J=6.1, 2.0\text{Hz}$, 3H), 7.74 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.40 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.63 (q, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.23-3.09 (m, 1H), 3.06-2.91 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.08-1.00 (m, 2H), 0.97-0.87 (m, 4H), 0.80-0.73 (m, 2H). ESI: 595 $[\text{M}+\text{H}]$.

[0860] 效果实施例1: DDR2酶活性测试

[0861] 检测方法: 酶联免疫吸附测定 (ELISA)

[0862] 受试受体酪氨酸激酶: DDR2

[0863] 试验批次: 2批次

[0864] 试剂、耗材与仪器:

[0865] 实验中所用激酶由本实验室利用昆虫杆状病毒表达系统表达纯化蛋白激酶区重组蛋白; 多聚谷氨酸-酪氨酸肽段【Poly (Glu, Tyr) 4:1】及钒酸钠购自Sigma公司; 抗磷酸化单抗PY99购自Santa Cruz公司; 辣根过氧化物酶标记羊抗鼠二抗购自Calbiochem公司; ATP及OPD购自上海生工; 其余所用试剂均购自国药集团化学试剂有限公司。反应酶标板 (#2592) 购自Corning公司。实验读板用全波长型酶标仪为Molecular Device公司产品, 型号: SpectraMax 190; 实验用水为国药集团产蒸馏水。

[0866] 化合物配制:

[0867] 化合物12000g离心5min, 加入DMSO配制成10-2M储液, 涡旋均匀后超声10min待用, -40°C 保存。测试时将化合物用DMSO从储液稀释到所测试浓度的100倍 (体系中DMSO浓度为1%)。

[0868] 试验方法:

[0869] 1) 酶反应底物Poly (Glu, Tyr) 4:1用无钾离子的PBS (10mM磷酸钠缓冲液, 150mM NaCl, pH7.2-7.4) 稀释成20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 125 $\mu\text{L}/\text{孔}$ 包被酶标板, 置37 $^\circ\text{C}$ 反应12-16小时。弃去孔中液体。洗板, 用T-PBS (含0.1% Tween-20的无钾离子的PBS, 200 $\mu\text{L}/\text{孔}$) 洗板三次, 每次5分钟。于37 $^\circ\text{C}$ 烘箱中干燥酶标板1-2小时。

[0870] 2) 每孔加入以反应缓冲液 (50mM HEPES pH 7.4, 50mM MgCl_2 , 0.5mM MnCl_2 , 0.2mM Na_3VO_4 , 1mM DTT) 稀释的ATP溶液49 μL , 每孔中加入1 μL 待测试化合物, 再加入50 μL 以反应缓冲液稀释的DDR2激酶域重组蛋白启动反应, 每次实验需设无ATP对照孔两孔。置37 $^\circ\text{C}$ 摇床 (100rpm) 反应1小时。弃去孔中液体, T-PBS洗板三次。

[0871] 3) 加入抗体PY99稀释液 (抗体用含BSA 5mg/mL的T-PBS 1:500稀释), 100 $\mu\text{L}/\text{孔}$, 37 $^\circ\text{C}$ 摇床反应0.5小时。弃去孔中液体, T-PBS洗板三次。

[0872] 4) 加入辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠二抗稀释液 (抗体用含BSA 5mg/mL的T-PBS 1:2000稀释), 100 $\mu\text{L}/\text{孔}$, 37 $^\circ\text{C}$ 摇床反应0.5小时。弃去孔中液体, T-PBS洗板三次。

[0873] 5) 加入2mg/ml的OPD显色液100 μ L/孔【用含有0.03% H_2O_2 的0.1M柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液(pH=5.4)稀释】,25 $^{\circ}$ C避光反应1-10分钟。

[0874] 6) 加入2M H_2SO_4 50 μ L/孔中止反应,用可调波长式微孔板酶标仪VERSAmax读数,波长为490nm。

[0875] 7) 结果分析

$$[0876] \quad \text{抑制率(\%)} = \left(1 - \frac{\text{化合物 OD 值} - \text{无酶对照孔 OD 值}}{\text{阴性化合物 OD 值} - \text{无酶对照孔 OD 值}} \right) \times 100\%$$

[0877] IC_{50} 值采用酶标仪随机附带软件以四参数法回归求得。

[0878] 其结果如下表4所示:

[0879] 表4DDR2酶活性测试

[0880]

化合物	R ¹	R ²	R ³	L	DDR2 IC ₅₀
S1		CH ₃			6.6 $\pm$ 0.4 nM
S2		CH ₃			9.7 $\pm$ 0.6 nM
S4		CH ₃			4.1 $\pm$ 0.1 nM
S5		CH ₃			2.9 $\pm$ 0.8 nM
S6		CH ₃			5.0 $\pm$ 0.5 nM
S7		CH ₃			1.3 $\pm$ 0.2 nM
S8		CH ₃			2.2 $\pm$ 0.2 nM
S9		CH ₃			2.7 $\pm$ 0.1 nM
S10		c-Pr			35.5 $\pm$ 3.9 nM
S11		CH ₃			4.3 $\pm$ 1.0 nM
S11-A		CH ₃			5.0 $\pm$ 0.1 nM
S11-B		CH ₃			14.4 $\pm$ 2.1 nM
S12		CH ₂ CH ₃			14.6 $\pm$ 3.3 nM
S13		i-Pr			5.4 $\pm$ 0.4 nM
S14		c-Pr			4.3 $\pm$ 0.7 nM
S15		c-Pr			6.1 $\pm$ 0.5 nM

[0881]

S16		c-Pr			38.3±2.8 nM
S17		c-Pr			1.7±0.3 nM
S18		c-Pr			3.7±0.2 nM
S19		c-Pr			4.6±0.3 nM
S20		CH ₃			5.6±0.3 nM
S27		CH ₃			8.7±1.1 nM
S37		c-Pr			13.5±7.2 nM
S38		c-Pr			100 nM
S39		c-Pr			31.0±5.8 nM
S40		c-Pr			336.2±108.3 nM
S41		c-Pr			4.7±0.01 nM
S42		c-Pr			8.2±2.3 nM
S43		c-Pr			57.6% (0.1μM 时的抑制率)
S44		c-Pr			72.9% (0.1μM 时的抑制率)
S45		c-Pr			68.4% (0.1μM 时的抑制率)
S46		c-Pr			47.7% (0.1μM 时的抑制率)

[0882] 效果实施例2:化合物的选择性测试

[0883] 除酶不同外,其他测试方法和条件均同效果实施例1中的DDR2酶活测试方法。

[0884] IC₅₀测试结果如下表5所示(单位:nM),本发明化合物S10、S12、S15、S16和S18对激酶具有很好的选择性。

[0885] 表5酶选择性测试结果

[0886]

	VEGFR-1	PDGFR-α	PDGFR-β	C-Kit	Flt-3	EGFR	ErbB2
s18	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s16	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s10	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s12	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s15	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000

	ErbB4	Src	Abl	EPH-A2	IGF-1R	AXL	Met
s18	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s16	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s10	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s12	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s15	>10	>100	<10	>10	>1000	>1000	>1000
	ALK	RET	FGFR-1	FGFR-2	FGFR-3	FGFR-4	KDR
s18	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s16	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s10	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s12	>1000	>100	>100	>10	>100	>1000	>1000
s15	>1000	>1000	>10	--	--	--	<10
P38MAPK							
s18	>1000						
s16	>1000						
s10	>1000						
s6	>1000						
s15	>1000						

[0888] 效果实施例3:化合物S15的细胞毒活性测试

[0889] 实验目的:测试化合物S15对支气管上皮细胞株Beas-2B和肺成纤维细胞株MRC-5的细胞毒活性。

[0890] 1) 收集人支气管上皮细胞系Beas-2B和人胚肺成纤维细胞系MRC-5,将细胞按照一定的密度(约5000-10000个细胞)接种到96孔板上(边缘孔用无菌水或者PBS填充)每板设置对照(加入100μL培养基);

[0891] 2) 置于37℃,5%CO₂孵育过夜。倒置在显微镜下观察。

[0892] 3) 每孔加入不同浓度待检测化合物的溶液,同时设置对照孔(有细胞,但是不加药的培养基和MTS溶液),空白孔(无细胞,培养基和MTS溶液),每组设定3-5个复孔,37℃孵育48-72小时。

[0893] 4) 将10μL/孔的MTS/PMS (20:1, Promega Corp) 溶液加入到含有100μL培养基的每个孔中,然后轻轻摇动。37℃孵育2-4小时。

[0894] 5) 使用M5酶标仪 (Molecular Device, USA) 在490nm下测量溶液的吸光度。

[0895] 6) 数据收集和结果分析:将各测试孔的OD值减去调零孔OD值或者对照孔OD值。各重复孔的OD值取平均数。

[0896] 细胞活力(cell viability)% = $\frac{\text{加药细胞 OD} - \text{空白 OD}}{\text{对照细胞 OD} - \text{空白 OD}} \times 100\%$

[0897] 实验结果:图1为阳性药尼达尼布 (Nintedanib) 和化合物S15对肺成纤维细胞株MRC-5的细胞毒活性测试结果;图2为阳性药Nintedanib和化合物S15对支气管上皮细胞株Beas-2B的细胞毒活性测试结果。由图1和图2可以看出,Nintedanib在5μM浓度下显示出明

显的细胞毒性,而化合物S15在10 μ M时对人支气管上皮细胞系Beas-2B和肺成纤维细胞系MRC-5几乎没有表现出毒性。上述结果表明,化合物S15的细胞毒性比阳性药nintedanib低很多。

[0898] 效果实施例4:评价化合物S15对由BLM引起的肺部损伤和炎症的影响

[0899] 实验目的:本组实验旨在研究化合物S15在博来霉素(BLM)诱导的急性肺损伤和炎症中的治疗潜力。

[0900] 实验分组(每组小鼠8只):

[0901] 模型组(BLM):小鼠经气管内滴注BLM(1.7U/kg);

[0902] 化合物S15组(S15):分为三个剂量组,分别是30、60和90mg/kg;

[0903] 阳性对照组(Nintedanib):Nintedanib给药组;

[0904] 阴性对照组(Control):仅用生理盐水。

[0905] 组织石蜡包埋切片的实验过程:

[0906] 1)取材:将新鲜组织固定在4%多聚甲醛24小时以上。将组织从固定液中取出并将目的部位组织修平整,将修整好的组织做好标记后放于脱水盒内待用。

[0907] 2)脱水:将脱水盒放于脱水机内依次用不同浓度梯度的酒精进行脱水。75%酒精(4小时)、85%酒精(2小时)、90%酒精(2小时)、95%酒精(1小时)、无水乙醇I(30分钟)、无水乙醇II(30分钟)、醇苯(5-10分钟)、二甲苯I(5-10分钟)、二甲苯II(5-10分钟)、蜡I(1小时)、蜡II(1小时)、蜡III(1小时)。

[0908] 3)包埋:先将高温融化的蜡放入包埋框;在蜡冷却凝固之前,将组织从脱水盒内取出,按照包埋面的要求放入包埋框并做好标记。并放置-20℃冷却,待完全凝固后,将蜡块从包埋框中取出并修整。

[0909] 4)切片:将修整好的蜡块放在石蜡切片机上进行切片,切片厚度约为4 μ m。将切片漂浮于摊片机40℃的温水上并将其展平,用载玻片将组织从温水中捞起,并将其放进60℃烤箱内烤片。待水烤干、蜡烤化后取出放于常温保存备用。

[0910] 石蜡制片HE染色的实验过程

[0911] 1)依次将切片放入二甲苯I(20分钟)、二甲苯II(20分钟)、无水乙醇I(10分钟)、无水乙醇II(10分钟)、95%酒精(5分钟)、90%酒精(5分钟)、80%酒精(5分钟)、70%酒精(5分钟)、蒸馏水洗。

[0912] 2)利用苏木素染细胞核:将切片放入Harris苏木素染色3-8分钟,然后用自来水洗,用1%的盐酸酒精溶液分化数秒,用自来水冲洗,用0.6%的氨水返蓝,再用流水冲洗。

[0913] 3)用伊红染细胞质:将切片置入伊红染液中染色1-3分钟。

[0914] 4)脱水封片:将切片依次放入95%酒精I(5分钟)、95%酒精II(5分钟)、无水乙醇I(5分钟)、无水乙醇II(5分钟)、二甲苯I(5分钟)、二甲苯II(5分钟)中脱水透明化,将切片从二甲苯拿出来稍晾干用,用中性树脂胶封片。

[0915] 5)用显微镜镜检,采集图像进行分析。

[0916] 6)染色结果:细胞核为蓝色,细胞质为红色。

[0917] 小鼠肺组织的形态学分级标准(肺泡炎分级):

[0918] 1、0级(1分):正常肺组织;

[0919] 2、I级(2分):轻度肺泡炎,有少量炎症细胞浸润,肺泡间隔稍增宽;

[0920] 3、II级(3分):中度肺泡炎,炎症细胞较前增多,肺泡形态更加紊乱;

[0921] 4、III级(4分):重度肺泡炎:大量炎症细胞浸润,病变呈现弥漫性,肺泡结构完全被破坏;

[0922] (1)组织病理学评估

[0923] BLM诱导的肺损伤的小鼠模型被广泛用于特发性肺纤维化的研究。在BLM(2mg/kg)口服给药后第3天,化合物S15以30、60和90mg/kg三个剂量组每天一次(qd)口服给药,持续给药12天。Nintedanib以30mg/kg单一剂量组每天一次(qd)口服给药,持续给药12天。后制备肺组织切片,并使用H&E染色对小鼠肺切片进行组织病理学评估,如图3和图4所示,BLM诱导引起严重的肺部损伤,正常的肺泡结构消失,肺泡壁增厚明显,有大量的炎症细胞浸润并出现局灶性纤维化病变,而口服化合物S15和Nintedanib给药组的BLM诱导的肺损伤均有明显好转。

[0924] (2)对炎症细胞的数目和相关蛋白质的浓度的影响

[0925] 1、BALF中细胞总数的测定。将收集的BALF在4℃下以1000rpm离心10分钟,在上清液中加入25×Cocktail保存于零下八十摄氏度用于蛋白质浓度检测和随后的细胞因子测定。使用50μL生理盐水重悬细胞沉淀。通过细胞计数仪器检测BALF中的细胞总数。

[0926] 2、蛋白质浓度的测定。实验中使用BCA蛋白浓度测定试剂盒(碧云天)测定BALF中总蛋白的浓度,实验步骤如下:

[0927] 1).蛋白标准品的准备

[0928] a.向一管蛋白标准(20mg BSA)中加入0.8ml蛋白标准配制液,充分溶解混匀,配制成为25mg/ml的蛋白标准溶液。配制后可立即使用并-20℃保存。

[0929] b.取适量25mg/ml的蛋白标准,将其稀释至目标浓度为0.5mg/ml。注意蛋白样品与标准品应用同一种溶液稀释,也可以用0.9%NaCl或PBS稀释标准品。稀释后的0.5mg/ml蛋白标准可以-20℃长期保存。

[0930] 2).BCA工作液的配制

[0931] 根据样品的数量,将BCA试剂A:BCA试剂B按照体积比为50:1配制适量BCA工作液,将其充分混匀。并将工作液放于室温24小时内稳定。

[0932] 3).蛋白浓度检测

[0933] a.将标准品按照0μl、1μl、2μl、4μl、8μl、12μl、16μl、20μl八个浓度依次加到96孔板的标准品孔中,向其中加入标准品并将稀释液定容到20μl,相当于标准品浓度分别为0mg/ml、0.025mg/ml、0.05mg/ml、0.1mg/ml、0.2mg/ml、0.3mg/ml、0.4mg/ml、0.5mg/ml。

[0934] b.向96孔板的样品孔中加入适当体积样品。如果样品不足20μl,加标准品稀释液定容到20μl。

[0935] c.各孔加入200μl BCA工作液,并于37℃环境下放置20-30分钟。

[0936] d.在540-595nm波长范围之间的吸光度或用酶标仪测定A562。

[0937] e.根据使用的样品体积和标准曲线计算出样品的蛋白浓度。

[0938] 实验结果:对实验各组支气管肺泡灌洗液进行分离,如图5和图6所示,BLM诱导会显著上调BALF中包含巨噬细胞、中性粒细胞等炎症细胞总细胞数和蛋白质浓度,而S15可以剂量依赖性的降低炎症细胞的数目和相关蛋白质的浓度。

[0939] (3)肺部损伤炎性反应评价

[0940] 碱性磷酸酶 (ALP) 水平和乳酸脱氢酶 (LDH) 水平。利用全自动血液指标分析仪以及相关试剂盒 (碱性磷酸酶测定试剂盒和乳酸脱氢酶测定试剂盒) 测量相关指标。

[0941] 血清乳酸脱氢酶 (LDH) 和碱性磷酸酶 (ALP) 是肺部损伤炎性反应的重要标志物。从图7和图8中可以看到, 博来霉素诱导肺部损伤, 会显著升高血清乳酸脱氢酶和碱性磷酸酶的含量, 化合物S15对比尼达尼布能够更有效地抑制ALP的水平。化合物S15 (90mg/kg) 在高剂量组也可以有效抑制血清LDH水平。

[0942] (4) 炎症细胞因子的mRNA水平评价

[0943] 实验使用qRT-PCR技术测试了肺组织中促炎细胞因子的mRNA水平。实时定量PCR检测TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、TGF- β 等mRNA水平。

[0944] 1) mRNA的提取

[0945] 称取30mg左右的冻存肺组织, 加入Trizol 200 μ L (Takara, 9109#) 匀浆裂解, 向对应灭菌EP管中转移经RNA灭菌级枪头收取的孔内裂解后的液体。加入400 μ L氯仿, 剧烈振荡30sec, 置于4 $^{\circ}$ C, 12000rpm离心机离心15分钟。将上层水相层转移到新EP管中, 用等体积的异丙醇去沉淀水相中的RNA, 于-20 $^{\circ}$ C静置1hr以上。4 $^{\circ}$ C, 12000rpm, 离心15min, 弃上清。加入75%乙醇洗涤RNA沉淀, 4 $^{\circ}$ C, 12000rpm, 离心15min, 弃上清。在室温放置10-20min, 干燥RNA沉淀。加入25-200 μ L无RNase的水溶解, 于-80 $^{\circ}$ C保存。

[0946] 2) 逆转cDNA

[0947] 选用PrimeScriptTM RT Master Mix (Takara, RR036A) 进行mRNA反转, 体系请参见说明书。简言之, 取1 μ g mRNA加入20 μ L体系中, 混匀后在37 $^{\circ}$ C水浴中恒温15分钟, 之后在85 $^{\circ}$ C下酶灭活5秒。离心后, 用双蒸水稀释10倍。

[0948] 3) 实时定量PCR技术 (QPCR)

[0949] Q-PCR技术选用2x SYBR Green qPCR Master Mix (B21202, Biomake公司), 反应体系可以参照说明书配制 (10 μ L 2x SYBGreen, 8.8 μ L cDNA模板, 1.2 μ L 5 μ M引物Mix)。反应条件为: 95 $^{\circ}$ C预变性5min, 95 $^{\circ}$ C变性反应30sec, 60 $^{\circ}$ C退火30sec, 72 $^{\circ}$ C延伸30sec, 反应循环数为40Cycles。其中涉及的引物如下表6所示:

[0950] 表6引物

	基因名称	引物1(5'-3')	引物2(5'-3')
[0951]	GAPDH	CATTCCTGGTATGACAACGA	GTCTACATGGCAACTGTGAG
	TNF- α	GGTGCCTATGTCTCAGCCTCTT	GCCATAGAACTGATGAGAGGGAG
	IL-6	TACCACTTCACAAGTCGGAGGC	CTGCAAGTGCATCATCGTTGTTC
	IL-1 β	TGGACCTTCCAGGATGAGGACA	GTTCATCTCGGAGCCTGTAGTG
[0952]	α -SMA	CTGACAGAGGCACCACTGAA	CATCTCCAGAGTCCAGCACA
	TGF- β 1	TGATACGCCTGAGTGGCTGTCT	CACAAGAGCAGTGAGCGCTGAA
	CollagenI	GAGCGGAGAGTACTGGATCG	TACTCGAACGGGAATCCATC

[0953] 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6) 在众多炎症细胞因子当中发挥着重要的作用。其中, 在炎症反应过程中, TNF- α 是出现最早而且最重要的炎性介质, 它能够激活淋巴细胞和中性粒细胞, 促使血管内皮细胞通透性增加, 能够调节其他组织的代谢活性同时能够调控其他细胞因子的合成与释放。IL-1 β 和IL-6含量的变

化能够与HE染色肺泡炎症严重程度趋势一致。IL-6作为是炎症反应的促发剂则能诱导B细胞分化并产生抗体,进而诱导T细胞的活化、增殖与分化,参与机体的免疫应答。IL-1 β 是在体内发挥作用最强的前炎症免疫反应的主要诱导剂,能够介导炎症及损伤后的修复和过度修复。巨噬细胞中的IL-1 β 过表达能够促进肺癌细胞的增殖。

[0954] 结果如图9~图11所示,与对照组(Control)相比,BLN滴注能够显著增加肺组织中TNF- α ,IL-1 β 和IL-6的mRNA水平。化合物S15能够剂量依赖的显著降低促炎细胞因子的水平。

[0955] 从上述实验结果可以判定,化合物S15能够有效减轻BLN诱导的肺部损伤和炎症反应,其同等剂量组显示出了与nintedanib相当或甚至更好的治疗效果,而高剂量组在可以耐受的情况下,体现了更优的治疗效果。

[0956] 效果实施例5:化合物S15对由博来霉素诱导的肺纤维化的影响

[0957] 小鼠分组同效果实施例2。

[0958] 1) 石蜡切片脱蜡至水:依次将切片放入二甲苯I(20分钟)-二甲苯II(29分钟)-无水乙醇I(5分钟)-无水乙醇II(5分钟)-75%酒精(5分钟),然后用自来水洗。

[0959] 2) 重铬酸钾染色:切片入重铬酸钾浸泡过夜,自来水洗。

[0960] 3) 铁苏木素染色:铁苏木素A液与B液等比混合成铁苏木素染液,然后把切片放入到铁苏木素中大约3分钟,用自来水洗,并用盐酸酒精溶液分化,再用自来水冲洗。

[0961] 4) 丽春红酸性品红染色:把切片放入到丽春红酸性品红溶液中浸染5-10分钟,自来水漂洗。

[0962] 5) 用磷钼酸染色:将切片放置到磷钼酸水溶液中浸染1-3分钟。

[0963] 6) 用苯胺蓝染色:磷钼酸染色之后不用水洗,直接入苯胺蓝染液中染色3-6分钟。

[0964] 7) 分化:切片用1%冰醋酸分化,两缸无水乙醇脱水。

[0965] 8) 透明封片:切片放入第三缸无水乙醇5分钟,二甲苯5分钟透明,使用中性树胶进行封片。

[0966] 9) 使用显微镜镜检,采集图像并进行分析。

[0967] 10) 结果判读:肌纤维、纤维素和红细胞呈红色,胶原纤维呈蓝色。

[0968] 小鼠肺组织的形态学分级标准(肺纤维化分级):

[0969] 1、0级(1分):正常肺组织,无或极少量细丝状胶原纤维;

[0970] 2、I级(2分):胶原纤维稍增多,呈细束状;

[0971] 3、II级(3分):胶原纤维中度增多,呈条带状,肺泡结构紊乱;

[0972] 4、III级(4分):胶原纤维明显增多,呈宽带状或片状,肺泡塌陷融合,结构紊乱。

[0973] 在BLM诱导引起早期肺损伤和炎症后,肺部将经历异常修复并最终导致肺纤维化。

[0974] (1) 组织病理学评估和免疫组化实验

[0975] 在BLM(2mg/kg)口服给药后第3天,化合物S15以30、60和90mg/kg三个剂量组每天一次(qd)口服给药,持续给药12天。Nintedanib以30mg/kg单一剂量组每天一次(qd)口服给药,持续给药12天。后制备肺组织切片,并进行MASSON染色和 α -SMA的免疫组织化学染色,对小鼠肺切片进行组织病理学评估,如图12和图13所示。结果显示BLM能够导致小鼠肺组织中胶原蛋白在肺泡间隔中大量堆积,胶原染色明显,且肺泡结构几乎完全消失,肺间质内成纤维细胞增多,形成肺实变。化合物S15能够显著减轻BLM诱导的肺损伤和炎症,并且还可以减

轻肺纤维化。表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)阳性的细胞肌成纤维细胞是胶原的重要来源,因此 α -SMA肌成纤维细胞的特异性标志。通过 α -SMA的免疫组化实验也可以证实博来霉素能够诱导严重的肺纤维化。化合物S15可以剂量依赖性地降低胶原蛋白和 α -SMA表达,给药组(化合物S15组和Nintedanib组)的小鼠肺组织炎性细胞浸润较前者为轻,成纤维细胞明显较少。

[0976] (2) 羟脯氨酸水平评价

[0977] 通过使用羟脯氨酸检测试剂盒测定羟脯氨酸的变化,步骤如下:

[0978] 1) 准确称量不同组别的肺组织湿重,称重后将肺组织置于20ml离心管中。

[0979] 2) 向20ml离心管中加入1ml水解液,并置于沸水中恒温20分钟。

[0980] 3) 试剂盒提供的试剂将样品pH调节至6.0-8.0之间

[0981] 4) 将离心管中试剂用蒸馏水定容至10ml,充分混匀。

[0982] 5) 从离心管中吸取5ml水解液,并加入适量活性碳,充分混匀,3500rpm离心机离心10分钟,取1ml上层清液作后续监测。

[0983] 6) 按照顺序分别加入试剂一、二、三,充分混匀后,60℃水浴放置15分钟,再室温放置5分钟,3500rpm离心机离心10分钟。取100 μ l上层清液并将其置于96孔板中,将蒸馏水作为调零孔,测定各样品在550nm波长的吸光度值。

[0984] 7) 按照标准品的吸光度绘制标准曲线,并以此为依据确定各个样品的羟脯氨酸含量。

[0985] 羟脯氨酸是胶原蛋白的主要成分,大约占氨基酸总量的13%,其他除了弹性蛋白含有少量的羟脯氨酸(约为1%)以外,均不含羟脯氨酸。因此羟脯氨酸可以作为胶原组织代谢的重要指标,也是纤维化的重要标志物(图14)。与BLM对照组相比,化合物S15可以显著降低羟脯氨酸水平。

[0986] (3) TGF- β 1表达水平评价

[0987] 通过使用TGF- β 1的ELISA检测试剂盒(上海武昊生物科技有限公司)检测BALF中活性TGF- β 1的表达水平。步骤如下:

[0988] 1) 在酶标包被板上设置标准品孔10孔,将标准品稀释后各孔加样量都为50 μ l,浓度分别为1800ng/L,1200ng/L,600ng/L,300ng/L,150ng/L,每两管浓度一致。

[0989] 2) 加样:分别设空白孔(不加样品及酶标试剂)、待测样品孔。将样品稀释液40 μ l加入到酶标包被板上待测样品孔中,然后再加入10 μ l待测样品。

[0990] 3) 温育:将待测样品用封板膜封板后置37℃温育30分钟。

[0991] 4) 配液:将30(48T的20倍)倍浓缩洗涤液用蒸馏水30(48T的20倍)倍稀释后备用。

[0992] 5) 洗涤:弃去液体并甩干,洗涤液注满每孔,静置30秒后弃去洗涤液,如此重复5次,拍干。

[0993] 6) 加酶:酶标试剂50 μ l加入每孔中,空白孔除外。

[0994] 7) 温育、洗涤:操作同上。

[0995] 8) 显色:显色剂A50 μ l先加入每孔中,再加入显色剂B50 μ l,轻轻震荡混匀,37℃恒温下避光显色大约15分钟。

[0996] 9) 终止:加终止液50 μ l到每孔中以终止反应(颜色由蓝色立转黄色)。

[0997] 10) 测定:反应终止后15分钟内用空白孔调零,450nm波长下依次测量每孔的吸光

度(OD值)。

[0998] TGF- β 1被认为是IPF期间诱导纤维化进展的重要主要开关,同时也是诱导肌成纤维细胞活化的最重要的细胞因子,也是目前已知最强的促纤维化因子。TGF- β 1不仅可以促进成纤维细胞、内皮细胞以及肺泡上皮细胞转化为肌成纤维细胞,而且还是合成胶原蛋白最有效的刺激物,能够增加胶原蛋白mRNA转录的稳定性,并且可以抑制胶原酶的活性,促使基质金属蛋白酶抑制物在纤维灶上过度表达,最终导致胶原的过度沉积加速纤维化进展。本实验研究了化合物S15对支气管肺泡灌洗液中TGF- β 1的抑制作用。从图15中可以看出,化合物S15 (90mg/kg) 可以将活性TGF- β 1从123pg/ml降低至48pg/ml。

[0999] (4) 肺纤维化相关标志物的mRNA水平评价

[1000] 实验使用qRT-PCR技术测试肺组织中纤维化相关标志物的mRNA水平。

[1001] 实验方法同炎症细胞因子的mRNA水平评价。

[1002] S15 (60, 90mg/kg) 可使TGF- β 1, Collagen1- α 1和 α -SMA的表达降低约90% (图16~图18)。因此,给予S15可以减缓的BLM诱导的肺纤维化进程甚至改善,其对于纤维化的治疗效果与Nintedanib相当,甚至更好。

[1003] 效果实施例6:化合物S15对TGF- β 1诱导的肺成纤维细胞活化的影响

[1004] (1) TGF- β 1刺激对DDR2、Fibronectin、 α -SMA、Collagen1- α 1和GAPDH表达的影响

[1005] 1) 细胞蛋白样品的制备:弃细胞培养液,用PBS洗涤1次,加入1 $\times$ SDS-Loading收集。样品搜集后置于100 $^{\circ}$ C金属浴,煮样10min,后样品保存于4 $^{\circ}$ C,等待后续检测。

[1006] 2) 配胶与上样:根据检测检测蛋白的分子量大小,选择不同浓度的分离胶。灌满1 $\times$ 电泳缓冲液后,最左边,右边依次加入等体积的蛋白样品4 μ l蛋白Marker。

[1007] 3) 电泳:将电泳槽置于冰水混合物的容器中,液面与电泳槽持平,电流设为最大值,适当调整电压,实时观察样品电泳情况。当样品处于浓缩胶时,将电压设置为80V;当样品电泳至分离胶时,加大电压至120V,直至溴酚蓝电泳至凝胶的最下方,电泳结束。

[1008] 4) 转膜:在转移缓冲液中放置凝胶与NC膜。转移夹黑色部分置于左侧,上方依次放入海绵垫、滤纸、凝胶、NC膜、滤纸、海绵垫,除去缝隙中的空气后,将转移夹夹紧并置于转移槽中,根据所需目的蛋白的分子量大小,100V电压下1-2h小时不等,。

[1009] 5) 丽春红染色:将膜放置于丽春红染液中,观察蛋白样品的电泳转移情况。将目的蛋白位置与蛋白Marker做比较,剪去多余的NC膜。用TBST快速洗涤3次,每次大约5分钟,直到NC膜红色褪去。

[1010] 6) 封闭:称取2g脱脂奶粉放置在40ml TBST中,用搅拌器搅拌均匀后,将膜置于到混合溶液中,室温条件下孵育大约1小时。

[1011] 7) 一抗:用TBST稀释所有的一抗,各自的稀释比如下:DDR2 (1:500);Fibronectin、 α -SMA、GAPDH等其他抗体 (1:1000)。混合溶液置于4 $^{\circ}$ C下孵育过夜。

[1012] 8) 二抗:复温孵育一抗的膜,约半小时后,回收一抗,用TBST溶液快速洗涤3次,每次10分钟。将膜放置在相应的二抗中再次孵育,DDR2专用二抗的稀释比为1:5000;其余二抗均为1:8000待用。室温下孵育约1小时。

[1013] 9) 化学发光:采用检测试剂盒 (Genshare超敏化学发光底物) 对膜上蛋白进行检测,将A、B显色液体按照体积比1:1混合后立即滴加到膜上,利用Tanon化学发光成像仪进行图像采集分析。

[1014] TGF- β 1是多种器官系统(包括IPF)中纤维化过程的关键介质,高表达TGF- β 1就可以诱导动物模型产生肺部纤维化。我们进一步研究化合物S15在原代分离野生型小鼠的肺成纤维细胞中的生物学功能。在TGF- β 1处理之前,可以看到肺成纤维细胞中DDR2、纤维连接蛋白(Fibronectin)、 α -SMA的表达量极低。在TGF- β 1刺激诱导肺成纤维细胞4小时、8小时、12小时和48小时之后,通过WesternBlot分别测定DDR2、Fibronectin、 α -SMA和Collagen1- α 1的表达量。从上图19和图20,可以看出,MRC-5中DDR2表达量随着TGF- β 1刺激诱导时间的增加而逐渐增多,其特征是 α -SMA, Collagen1- α 1和Fibronectin的表达也持续增加。

[1015] (2) 化合物S15对TGF- β 1诱导的MRC-5的抑制作用

[1016] 实验方法同效果实施例3中的细胞毒活性测试实验。

[1017] 证实化合物S15可以剂量依赖性地抑制用TGF- β 1诱导的MRC-5的活化,其与尼达尼布的作用相似或甚至有更好的效果(图21)。此外,在从不同实验组小鼠中分离的原代肺成纤维细胞中,化合物S15还可以以剂量依赖性方式抑制肌成纤维细胞活化(图22)。

[1018] (3) 化合物S15调节肺肌成纤维细胞生物学的分子机制研究

[1019] 实验方法同免疫印迹实验。

[1020] 与体外分子活性一致,化合物S15能够有效地抑制DDR2的磷酸化水平。此外,通过WesternBlot分析TGF- β 主要下游介质的磷酸化水平。与野生型MRC-5相比,TGF- β 1处理导致ERK1/2, Akt和p38的磷酸化水平明显增加,上图证明,化合物S15可通过抑制DDR2的磷酸化水平显着抑制下游ERK1/2, Akt和p38的磷酸化水平。(图23)

[1021] DDR2可以通过TGF- β 1参与到p38和AKT非经典活化通路,同时DDR2可以以活化的方式通过ERK1/2调控肌成纤维细胞的形成。通过对化合物S15调节肺肌成纤维细胞生物学的分子机制的研究,我们认为化合物S15可能通过抑制TGF- β 诱导的ERK1/2的活化方式和p38和Akt非活化方式从而抑制肺纤维化过程中肌成纤维细胞的活化。

[1022] 效果实施例7: 化合物S11手性拆分化合物S11-A和S11-B对于BLM诱导的肺部炎症和肺纤维化的影响

[1023] 实验目的: 本组实验旨在研究化合物S11-A/S11-B在BLM诱导的急性肺损伤和炎症中的治疗潜力。

[1024] 实验分组(每组小鼠8只):

[1025] 模型组(Vehicle): 小鼠经气管内滴注BLM(1.7U/kg);

[1026] 化合物S15组(S15): 分为三个剂量组,分别是30、60和90mg/kg;

[1027] 阳性对照组(Nintedanib): Nintedanib给药组;

[1028] 阴性对照组(WT): 仅用生理盐水。

[1029] (1) 组织病理学评估

[1030] 在BLM(1.7U/kg)口服给药后第3天,化合物S11-A以30mg/kg三个剂量组每天一次(qd)口服给药,持续给药12天。尼达尼布以30mg/kg单一剂量组每天一次(qd)口服给药,持续给药12天。后制备肺组织切片,并使用H&E染色(图24和图25)对小鼠肺切片进行组织病理学评估,结果显示博来霉素诱导引起严重的肺部损伤,正常的肺泡结构紊乱,肺泡壁增厚明显,有大量的炎症细胞浸润并出现局灶性纤维化病变;在口服S11-A和Nintedanib给药组,BLM诱导的肺损伤明显好转。

[1031] 在BLM(1.7U/kg)口服给药后第3天,化合物S11-A以30mg/kg三个剂量组每天一次

(qd)口服给药,持续给药12天。尼达尼布以30mg/kg单一剂量组每天一次(qd)口服给药,持续给药12天。后制备肺组织切片,并使用Masson三色染色(图24和图26)对小鼠肺切片进行组织病理学评估,结果显示:博来霉素能够导致小鼠肺组织中胶原蛋白在肺泡间隔中大量堆积,胶原染色明显,且肺泡结构几乎完全消失。肺间质内成纤维细胞增多,形成肺实变;S11-A相比尼达尼布、S11-B能够显著减轻BLM诱导的肺损伤和炎症,并且还可以减轻肺纤维化。

[1032] (2) 化合物S11-A/S11-B对于BLM诱导的羟脯氨酸表达量

[1033] 实验方法同效果实施例5中羟脯氨酸是水平评价方法。

[1034] 羟脯氨酸是胶原蛋白的主要成分,大约占氨基酸总量的13%,其他除了弹性蛋白含有少量的羟脯氨酸(约为1%)以外,均不含羟脯氨酸。因此羟脯氨酸可以作为胶原组织代谢的重要指标,也是纤维化的重要标志物。从图27可以看出,与BLM组相比,化合物S11-A/S11-B可以显著降低羟脯氨酸水平。

[1035] (3) 化合物S11-A/S11-B对于博来霉素诱导的纤连蛋白、胶原蛋白、 α -SMA和TGF- β 1表达量的影响

[1036] 实验使用qRT-PCR技术测试肺组织中纤维化相关标志物的mRNA水平。

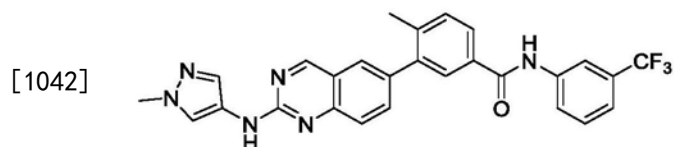
[1037] 实验方法同炎症细胞因子的mRNA水平评价。

[1038] 实验结果:S11-A(30mg/kg)可使TGF- β 1, Collagen1- α 1和 α -SMA的表达降低约50%(图28~图31)。因此,给予S11-A可以减缓的BLM诱导的肺纤维化进程甚至改善,其对于纤维化的治疗效果与nintedanib相当,甚至更好。

[1039] 本发明中,图1~图31中的条形组代表平均值 $\pm$ SD;*代表 $P<0.05$,**代表 $P<0.01$,***代表 $P<0.001$ 。

[1040] 对比实施例1:激酶选择性实验

[1041] 测试方法同效果实施例1中的DDR2酶活性测试方法,其结果见下表7和表8。

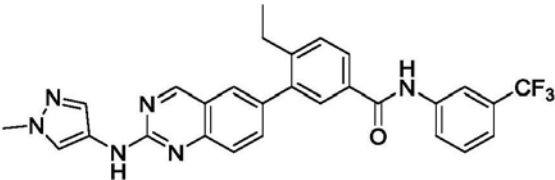


[1043] 表7

[1044]

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

[1045]



[1046] 表8

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

[1047]

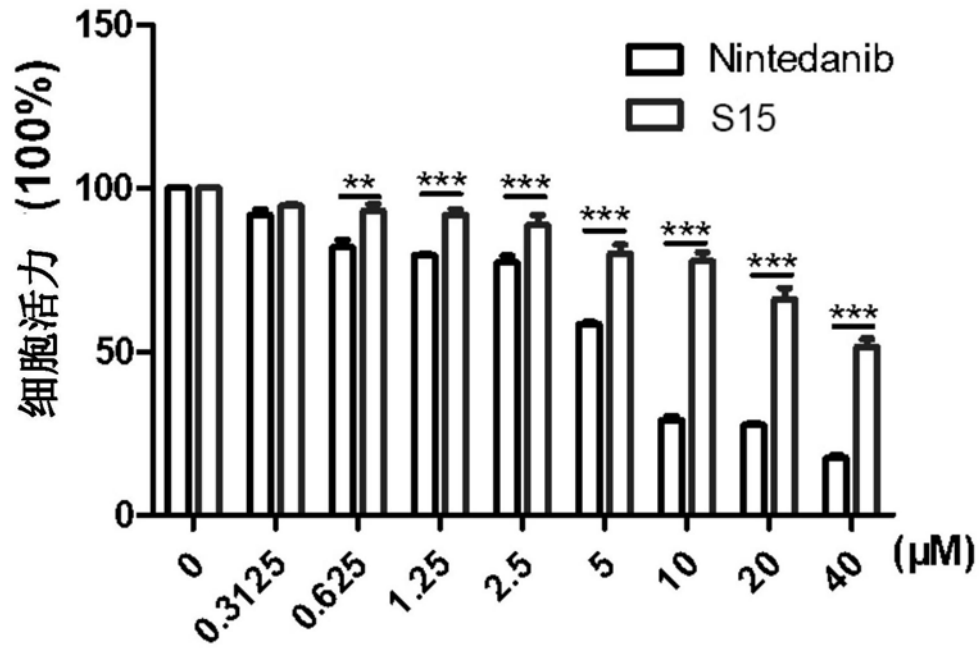


图1

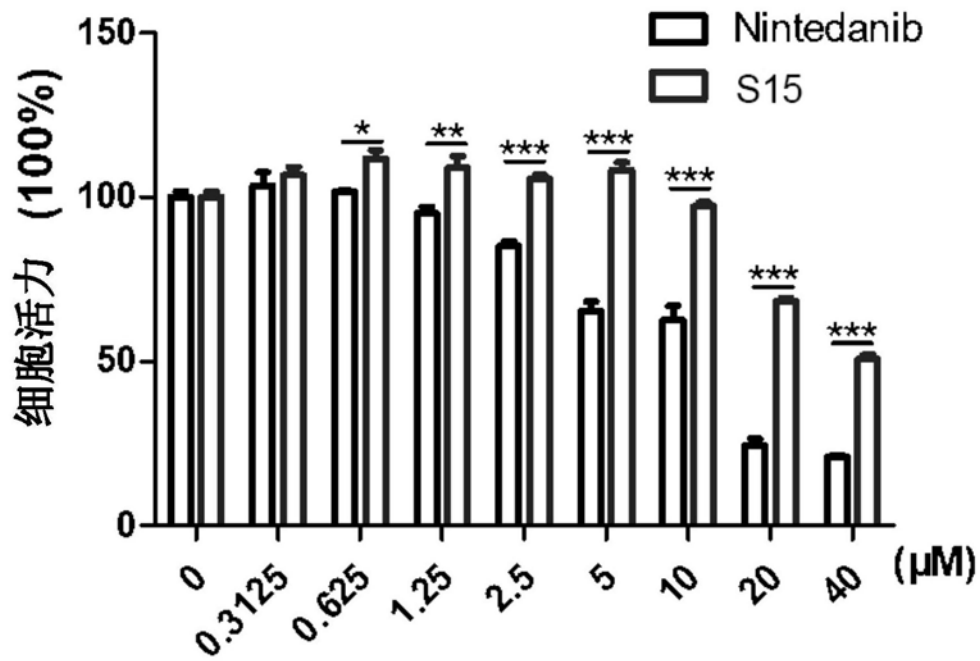


图2

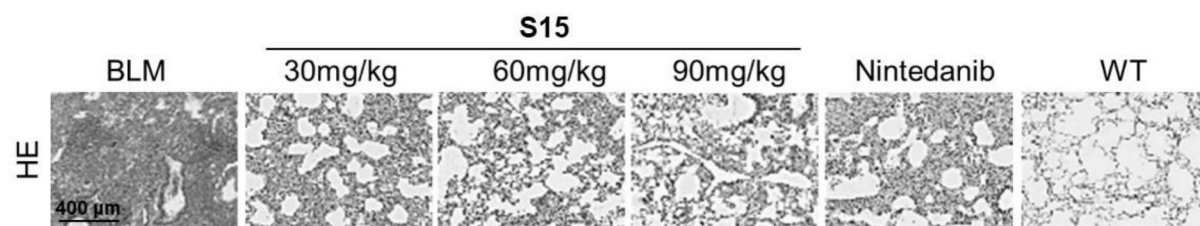


图3

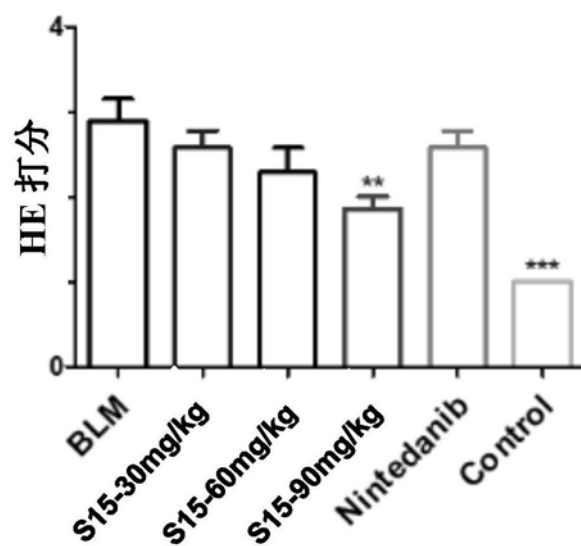


图4

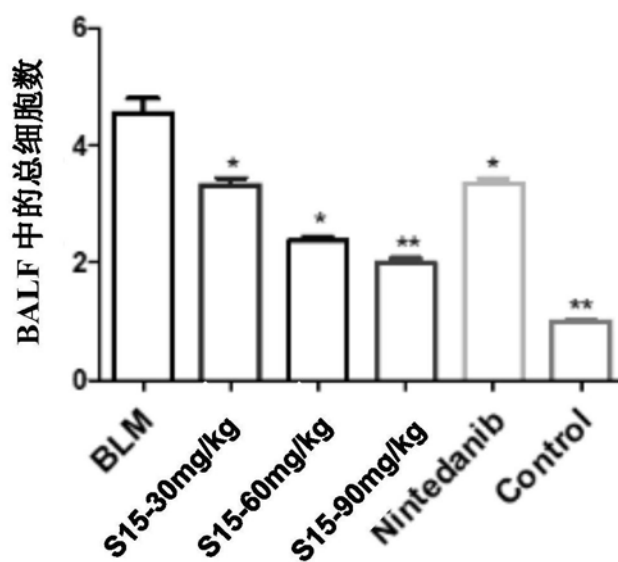


图5

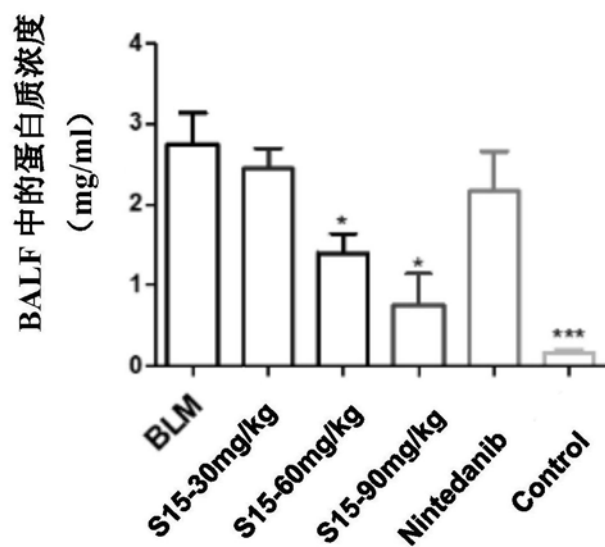


图6

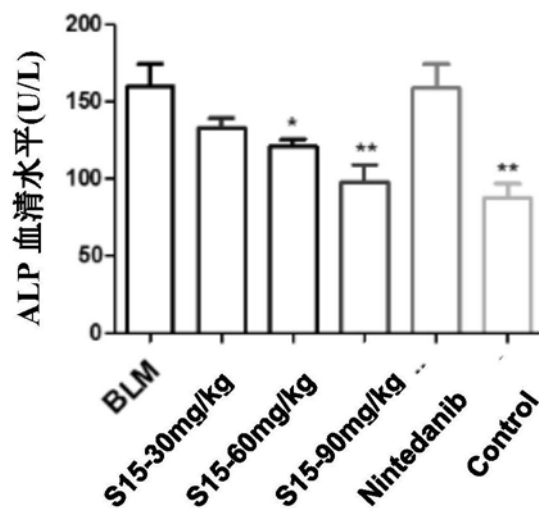


图7

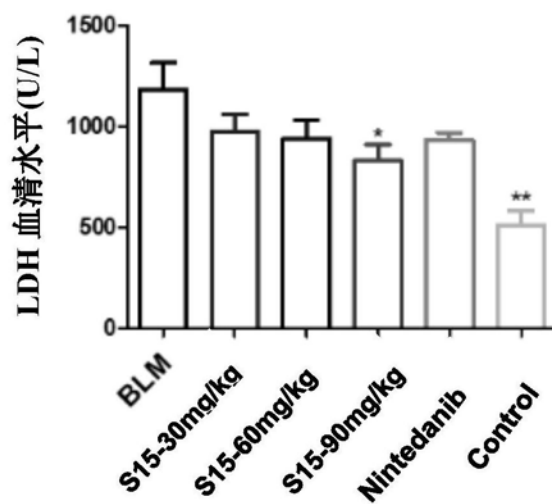


图8

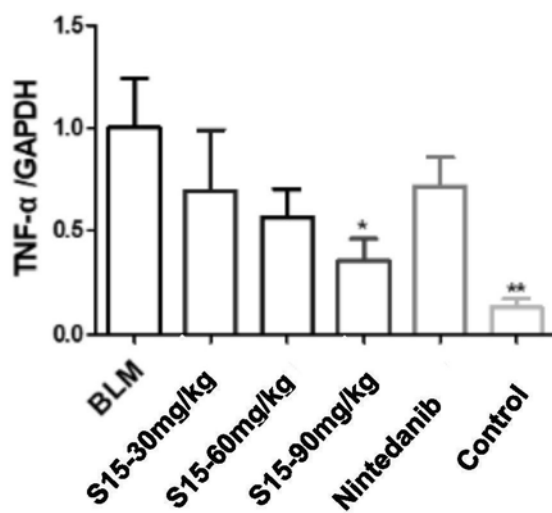


图9

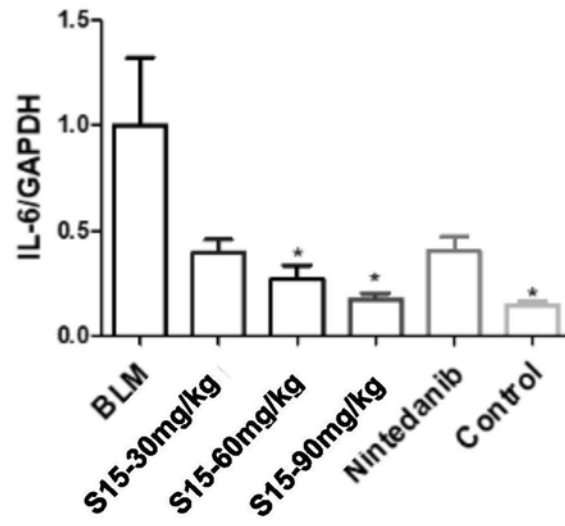


图10

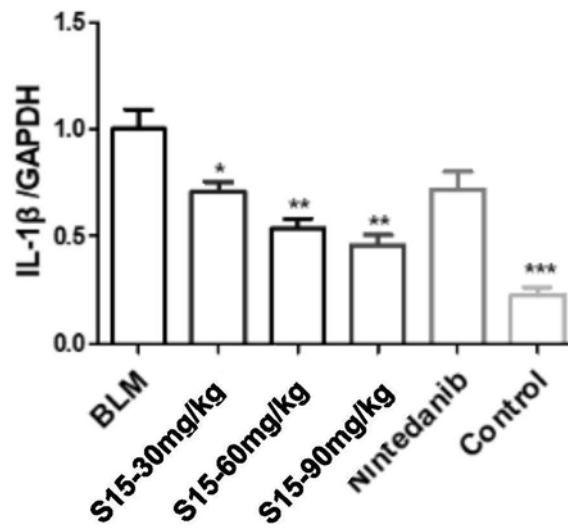


图11

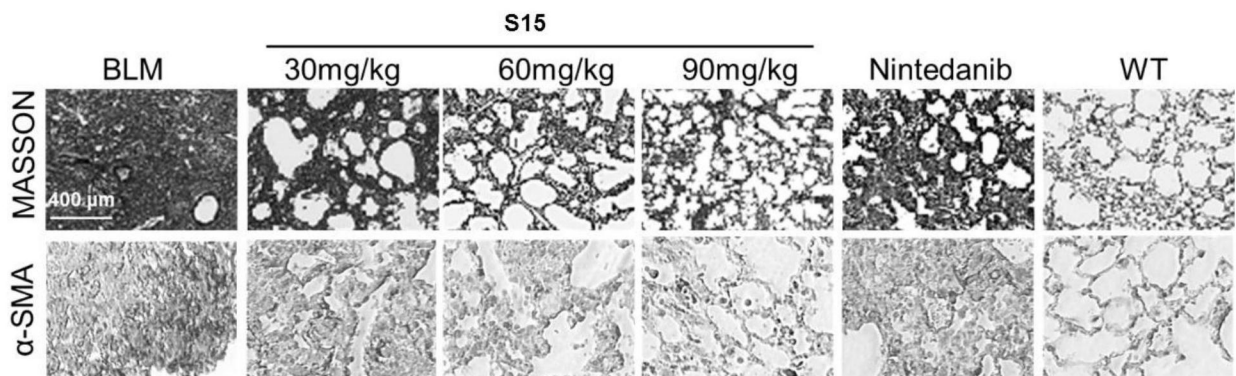


图12

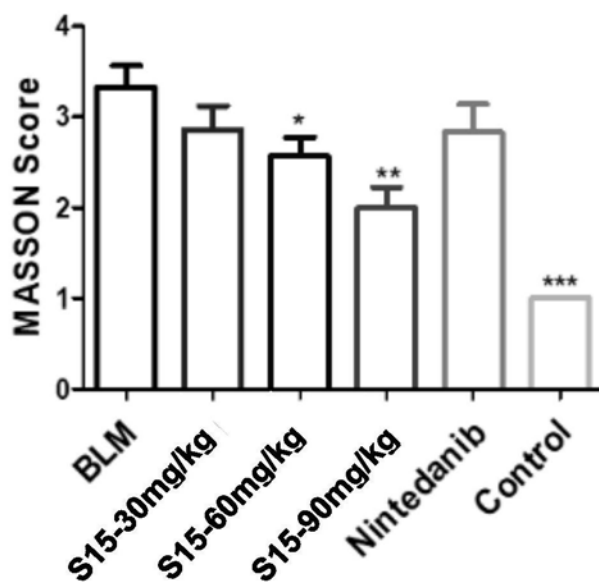


图13

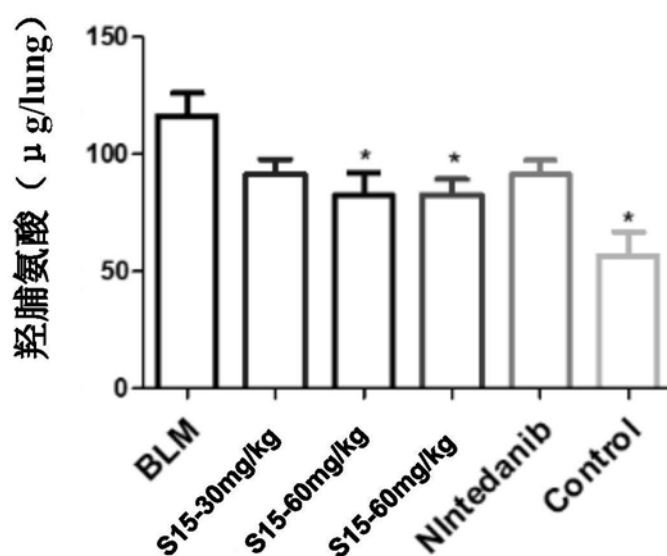


图14

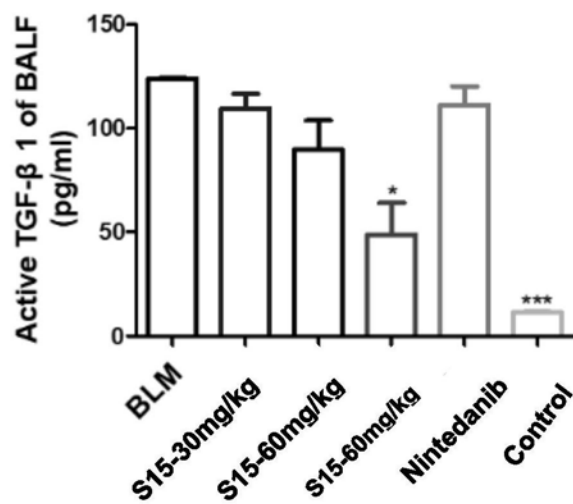


图15

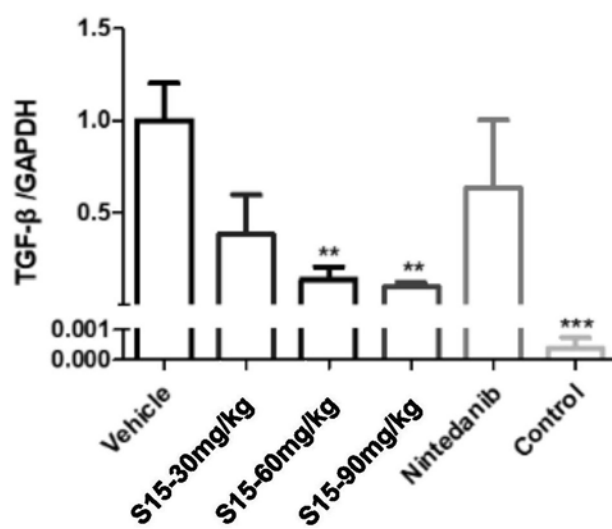


图16

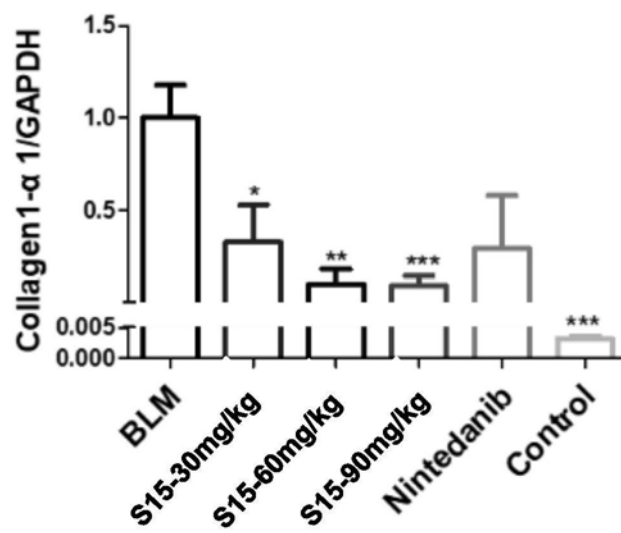


图17

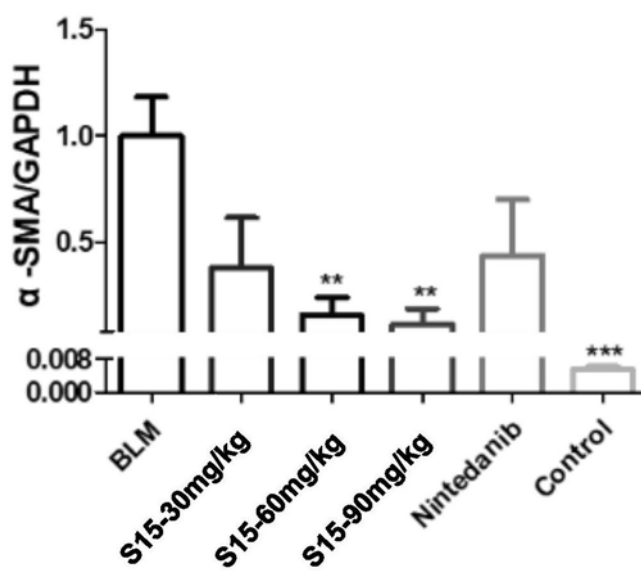


图18

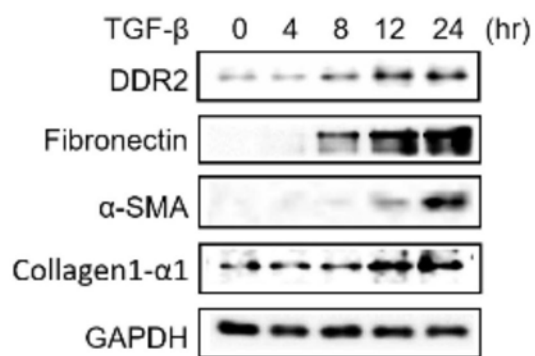


图19

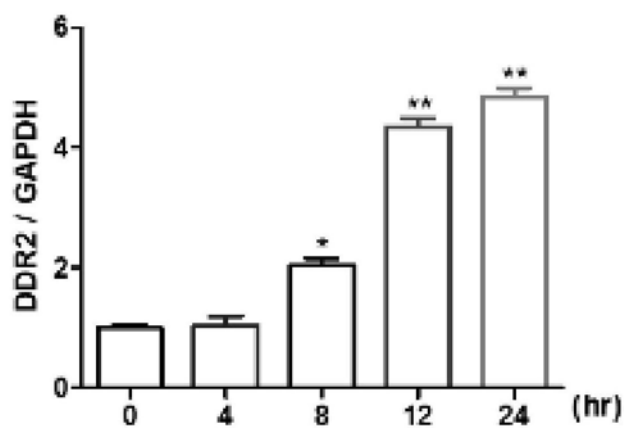


图20

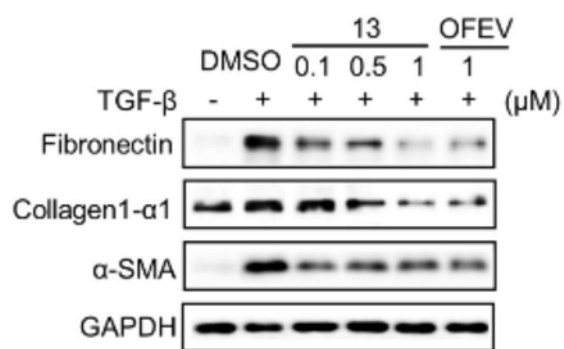


图21

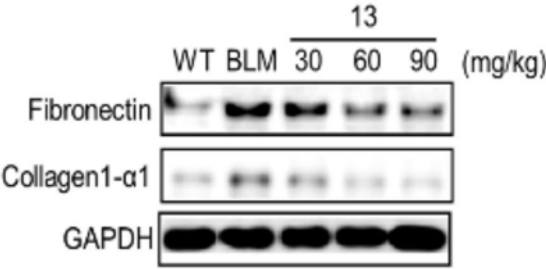


图22

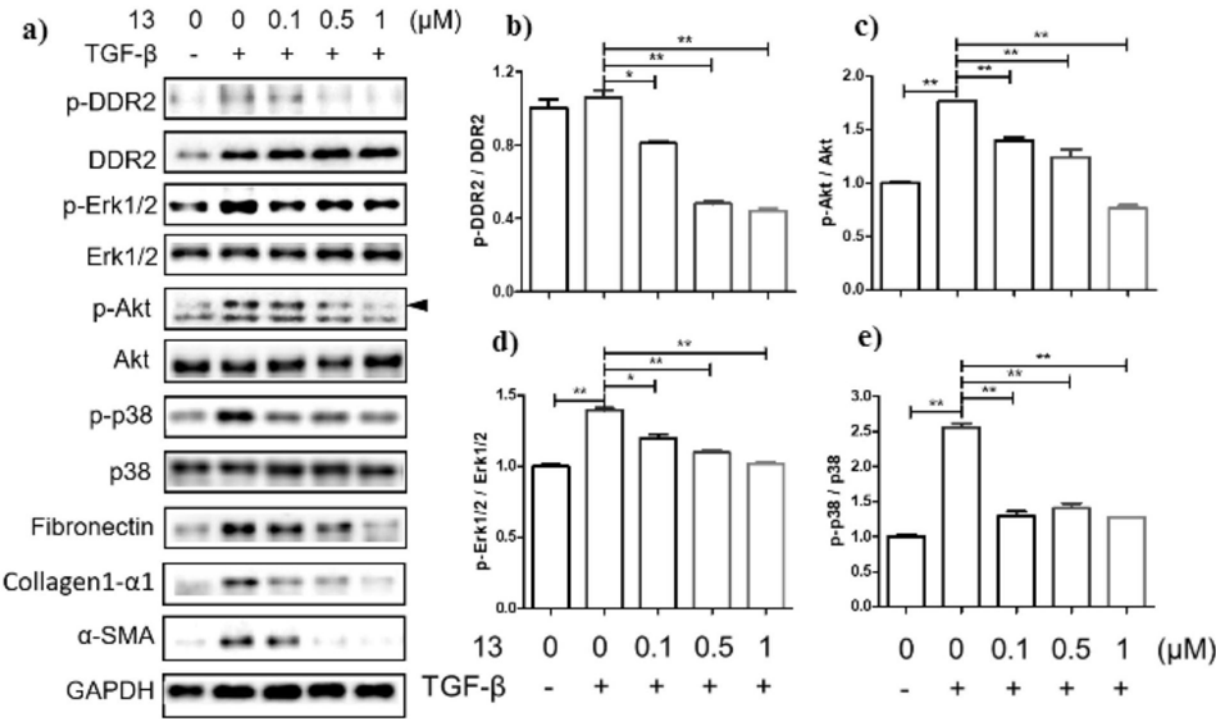


图23

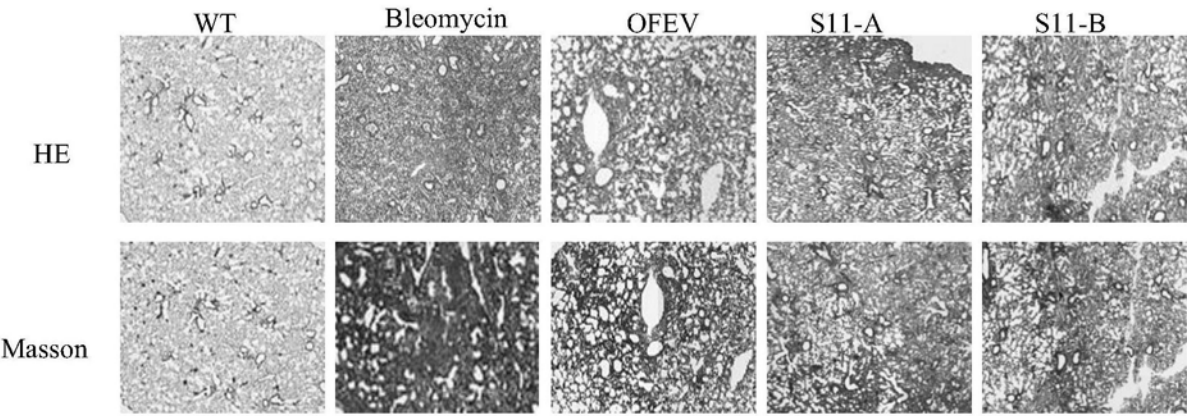


图24

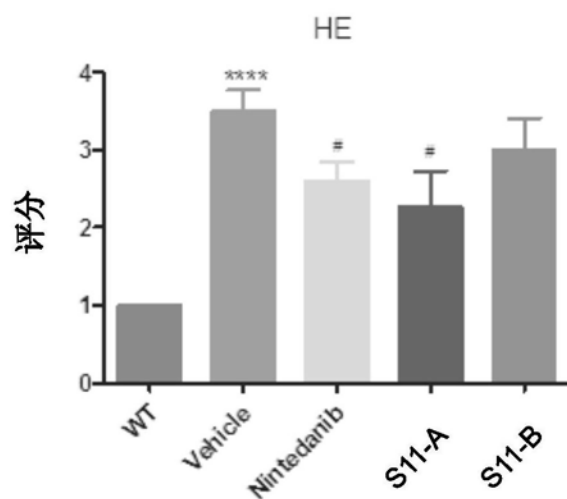


图25

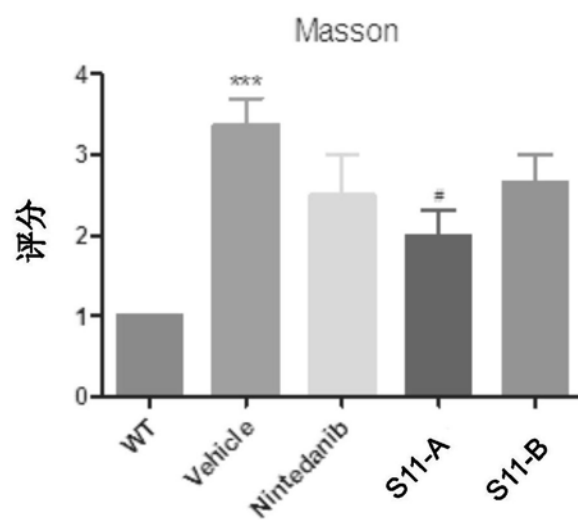


图26

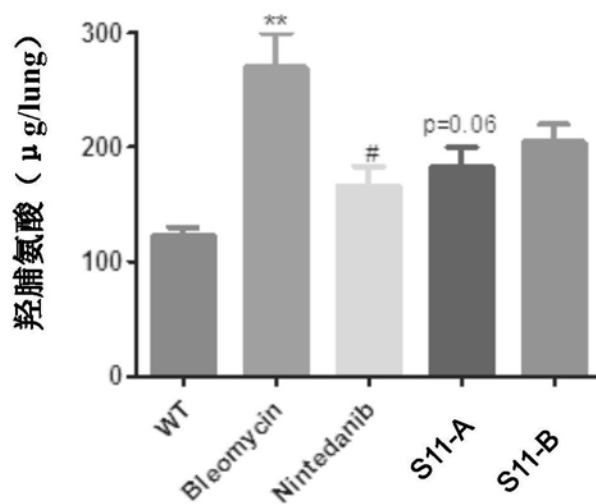


图27

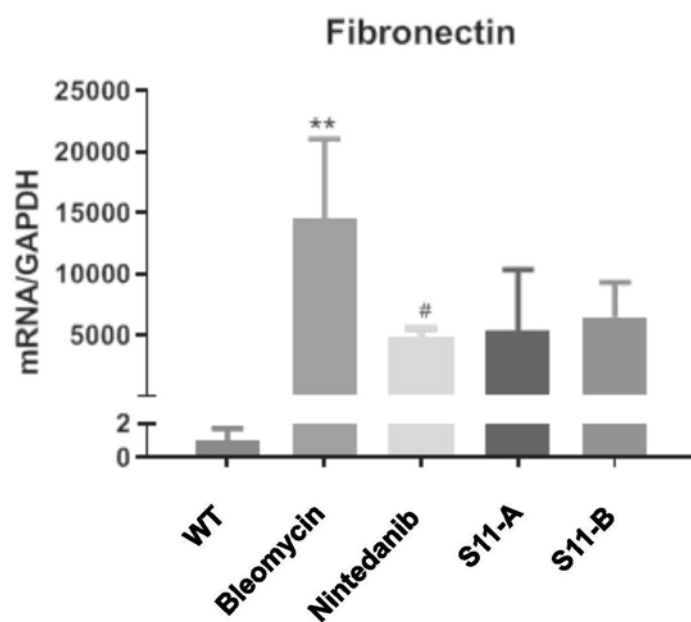


图28

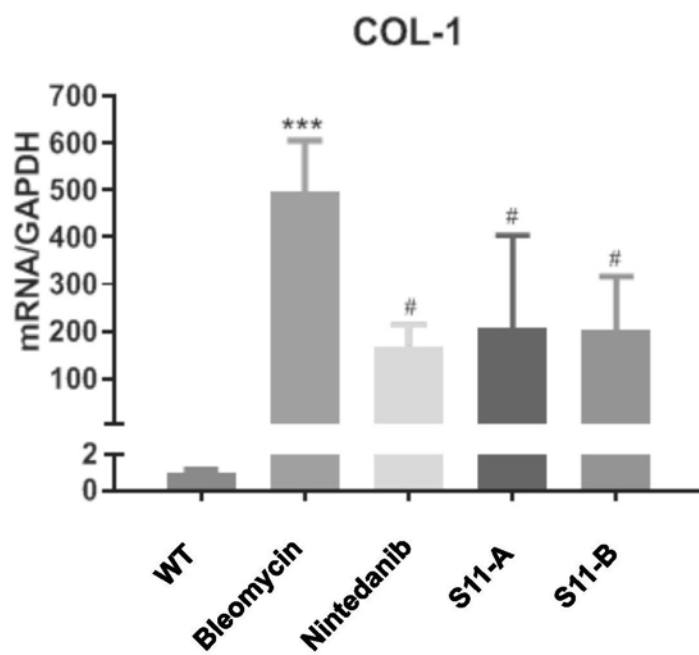


图29

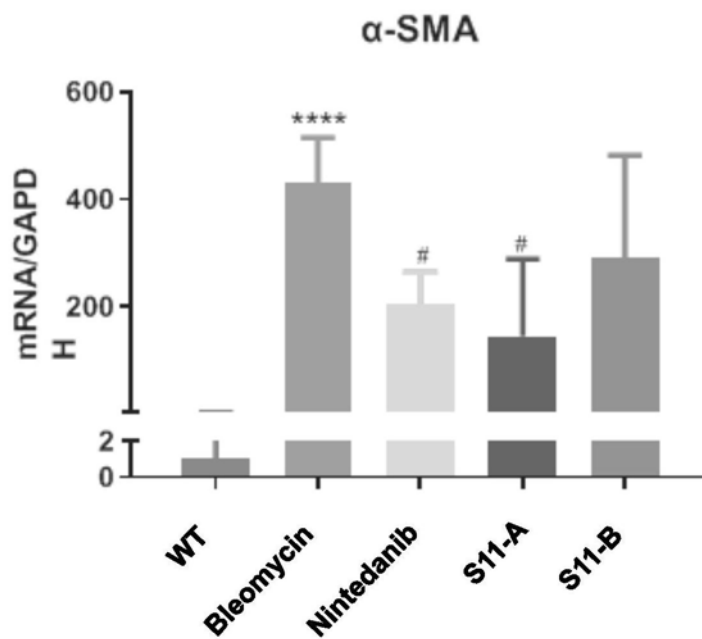


图30

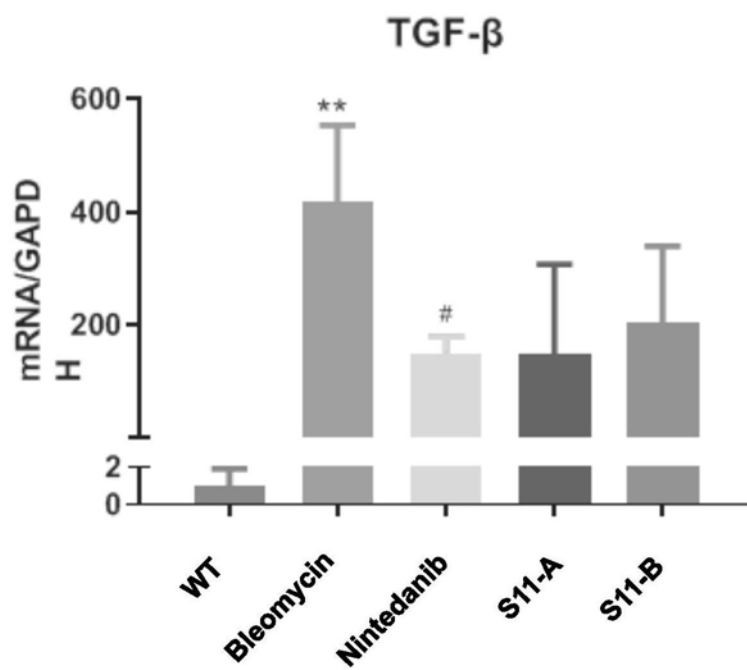


图31