(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117751110 A
(43)申请公布日 2024.03.22

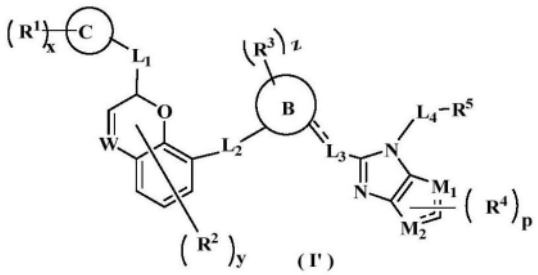
(21)申请号 202280053790.2
(22)申请日 2022.08.03
(66)本国优先权数据
202110892791.3 2021.08.04 CN
202111322097.4 2021.11.09 CN
202210041958.X 2022.01.14 CN
202210540040.X 2022.05.17 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.02.01
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2022/110017 2022.08.03
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/011539 ZH 2023.02.09
(71)申请人 上海翰森生物医药科技有限公司
地址 201203 上海市浦东新区张江高科技园区金科路3728号2号楼
申请人 江苏豪森药业集团有限公司
(72)发明人 苏熠东 毛枭峰 汪军 周骁汉 俞文胜
(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314
专利代理师 程伟
(51)Int.Cl.
C07D 405/14(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61K 31/4188(2006.01)
A61K 31/4184(2006.01)
A61K 31/435(2006.01)
C07D 407/14(2006.01)

(54)发明名称

环烯类衍生物调节剂、其制备方法和应用

(57)摘要

提供一种多环类衍生物调节剂、其制备方法和应用。特别地,提供通式(I')所示的化合物、其制备方法及含有该化合物的药物组合物,及其作为调节剂在制备治疗代谢疾病及相关疾病的药物中的应用,其中通式(I')中的各取代基与说明书中的定义相同。



(I')

CN 117751110 A

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2023 年 2 月 9 日 (09.02.2023)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2023/011539 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 405/14 (2006.01) *A61K 31/4188* (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/110017

(22) 国际申请日: 2022 年 8 月 3 日 (03.08.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202110892791.3	2021年8月4日 (04.08.2021)	CN
202111322097.4	2021年11月9日 (09.11.2021)	CN
202210041958.X	2022年1月14日 (14.01.2022)	CN
202210540040.X	2022年5月17日 (17.05.2022)	CN

(71) 申请人: 上海翰森生物医药科技有限公司 (SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。 江苏豪森药业集团有限公司 (JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: 苏熠东 (SU, Yidong); 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。 毛泉峰 (MAO, Xiaofeng); 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。 汪军 (WANG, Jun); 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。 周骁汉 (ZHOU, Xiaohan); 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。 俞文胜 (YU, Wensheng); 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD); 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼10层程伟 (David W.Cheng), Beijing 100738 (CN)。

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

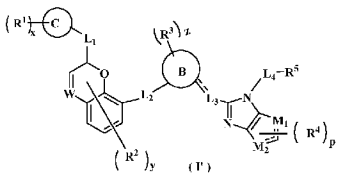
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:
— 包括国际检索报告 (条约第21条 (3))。

WO 2023/011539 A1

(54) **Title:** CYCLOALKENE DERIVATIVE REGULATOR, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 环烯类衍生物调节剂、其制备方法和应用



(I')

(57) **Abstract:** Provided are a polycyclic derivative regulator, a preparation method therefor, and an application thereof. In particular, provided are a compound represented by general formula (I'), a preparation method therefor, a pharmaceutical composition comprising the compound, and an application thereof as a regulator in the preparation of a drug for treating metabolic diseases and related diseases; the substituents in general formula (I') are the same as those defined in the description.

(57) 摘要: 提供一种多环类衍生物调节剂、其制备方法和应用。特别地, 提供通式(I')所示的化合物、其制备方法及含有该化合物的药物组合物, 及其作为调节剂在制备治疗代谢疾病及相关疾病的药物中的应用, 其中通式(I')中的各取代基与说明书中的定义相同。

环烯类衍生物调节剂、其制备方法和应用

技术领域

本发明属于生物医药领域，具体涉及一种环烯类衍生物调节剂及其制备方法和应用。

背景技术

糖尿病（diabetes mellitus）是一种常见的内分泌代谢疾病，由多种原因引起代谢紊乱而导致多系统、多脏器损害。发病率高，全球大约有 4.25 亿名糖尿病患者，中国的糖尿病发病率约为 10%，其中 II 型糖尿病占 90%，而且患病率仍在增加，患病年龄日趋年轻化。

目前针对 II 型糖尿病的治疗已有多类药物上市，包括胰岛素、双胍类、胰高血糖素样肽-1（glucagon-likepeptide 1, GLP-1）受体激动剂、二肽基肽酶（DPP-IV）抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2（SGLT-2）抑制剂、α-糖苷酶抑制剂等，其中 GLP-1 受体激动剂最受关注。

GLP-1 是由人肠道 L 细胞分泌的一种肽类激素，其受体分布在胰岛细胞、多种胃肠道细胞、中枢神经系统以及外周神经系统的神经元中，GLP-1 受体激活后具有促进胰岛素分泌、抑制胰高糖素分泌、抑制食欲和延缓胃排空等生理作用。临床证据显示，对比其他降血糖药物，GLP-1 受体激动剂具有更好的降血糖效果，不容易出现低血糖等副作用。此外还具有额外的心血管收益，且可减少食物摄取和延缓胃排空，有利于控制体重。

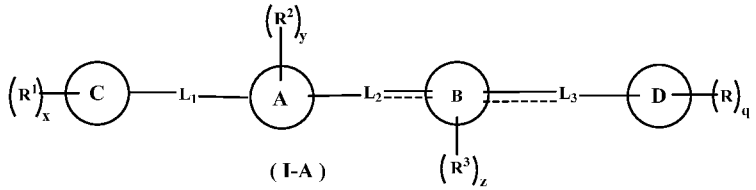
目前已上市的 GLP-1 受体激动剂均为多肽类药物，大多需要皮下给药，患者的依从性不佳，而口服多肽的生物利用度非常低。所以开发口服小分子 GLP-1 受体激动剂存在着很大的临床需求。

目前尚无小分子 GLP-1 受体激动剂获批，已有 3 个小分子 GLP-1 受体激动剂进入临床研究阶段，如 Pifzer 公司开发的 PF-06882961 和 PF-07081532，vTv 公司开发的 TTP273，目前均处于临床 I/II 期研究阶段。其中 PF-06882961 在早期临床中展示了显著的降糖和降体重的效果，且安全性和多肽类 GLP-1 受体激动剂相似，预期未来可以为糖尿病、肥胖症、NASH 患者带来更多的治疗选择。

GLP-1 受体激动剂存在巨大的临床需求。成本更低，顺应性更佳的口服小分子 GLP-1 受体激动剂有治疗多种代谢类疾病的潜力，具有广阔的市场前景。

发明内容

本发明的目的在于提供一种通式（I-A）所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(I-A)

其中：

L_1 选自键、亚烯基、亚炔基、$-(CH_2)_{n1}-$、$-(CH_2)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$、$-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}O(CH_2)_{n2}-$、$-(CH_2)_{n1}O(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$、$-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}S(CH_2)_{n2}-$、$-(CH_2)_{n1}S(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$、$-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}(CH_2)_{n2}NR_{cc}-$、$-(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_{n2}-$、$-(CH_2)_{n1}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$、$-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}-$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}-$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}NR_{aa}-$、$-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}-$或$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}-$；

R_{aa}、R_{bb}和R_{cc}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代；

或者，R_{aa}、R_{bb}和R_{cc}中任意两个可链接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

L_2 选自键、亚烯基、亚炔基、$-(CH_2)_{n3}-$、$-(CH_2)_{n3}(CR_{a1}R_{b1})_{n4}-$、$-(CR_{a1}R_{b1})_{n3}O(CH_2)_{n4}-$、$-(CH_2)_{n3}O(CR_{a1}R_{b1})_{n4}-$、$-(CR_{a1}R_{b1})_{n3}S(CH_2)_{n4}-$、$-(CH_2)_{n3}S(CR_{a1}R_{b1})_{n4}-$、$-(CR_{a1}R_{b1})_{n3}(CH_2)_{n4}NR_{c1}-$、$-(CH_2)_{n3}NR_{a1}(CR_{b1}R_{c1})_{n4}-$、$-(CH_2)_{n3}C(O)(CR_{a1}R_{b1})_{n4}-$、$-(CH_2)_{n3}NR_{a1}C(O)(CR_{a1}R_{b1})_{n4}-$、$-(CH_2)_{n3}P(O)R_{a1}-$、$-(CH_2)_{n3}S(O)_{m2}-$、$-(CH_2)_{n3}S(O)_{m2}NR_{a1}-$、$-(CH_2)_{n3}NR_{a1}S(O)_{m2}-$或$-(CH_2)_{n3}C(O)NR_{a1}-$；

R_{a1}、R_{b1}和R_{c1}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代；

或者，R_{a1}不存在；

或者，R_{a1}、R_{b1}和R_{c1}中任意两个可链接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

L_3 选自键、亚烯基、亚炔基、$-(CH_2)_{n5}-$、$-(CH_2)_{n5}(CR_{a2}R_{b2})_{n6}-$、$-(CR_{a2}R_{b2})_{n5}O(CH_2)_{n6}-$、$-(CH_2)_{n5}O(CR_{a2}R_{b2})_{n6}-$、$-(CR_{a2}R_{b2})_{n5}S(CH_2)_{n6}-$、$-(CH_2)_{n5}S(CR_{a2}R_{b2})_{n6}-$、$-(CR_{a2}R_{b2})_{n5}(CH_2)_{n6}NR_{c2}-$、$-(CH_2)_{n5}NR_{a2}(CR_{b2}R_{c2})_{n6}-$、$-(CH_2)_{n5}C(O)(CR_{a2}R_{b2})_{n6}-$、$-(CH_2)_{n5}NR_{a2}C(O)(CR_{a2}R_{b2})_{n6}-$、$-(CH_2)_{n5}P(O)R_{a2}-$、$-(CH)_n(CH_2)_{n5}S(O)_{m3}-$、$-(CH_2)_{n5}S(O)_{m3}NR_{a2}-$、$-(CH_2)_{n5}NR_{a2}S(O)_{m3}-$或$-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a2}-$；

R_{a2}、R_{b2}和R_{c2}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代；

或者，R_{a2}不存在；

或者，R_{a2}、R_{b2}和R_{c2}中任意两个可链接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

环 A 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

或者，环 A 不存在；

环 B 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

或者，环 B 不存在；

环 C 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

或者，环 C 不存在；

环 D 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

或者，环 D 不存在；

R^1各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

或者，任意两个R^1链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R^1与L_1链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^2各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

或者，任意两个R^2链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R^2与L_1链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R^2与L_2链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R^2与R^3链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^3各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、巯基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

或者，任意两个R^3可链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R^3与L_2链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R^3与L_3链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、羧基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代；

“”表示单键或双键；

x为0~12的整数；

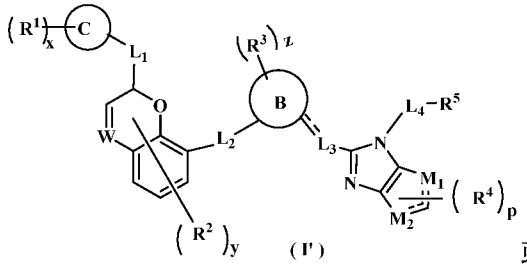
y为0~12的整数；

z为0~12的整数；

m1~m3为0~2的整数；且

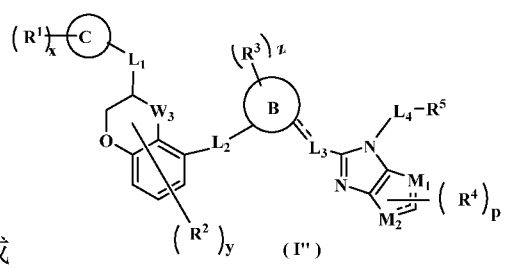
n1~n6为0~3的整数。

在本发明进一步优选的某些实施方式中，所述化合物进一步如通式(I')或(I")所示：



(I')

或



(I")

R^1，R^2，R^3，L_1，L_2，L_3，x，y，z，环 B 的定义如前所述；

W 选自 CR_m 或 N；

W_3 选自 $CR_{m1}R_{m2}$ 或 NR_{m3}；

环 C 选自芳基或杂芳基，优选苯基或吡啶基；

L_4 选自键、$-(CH_2)_{n7}-$、$-(CH_2)_{n7}(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}O(CH_2)_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}O(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}S(CH_2)_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}S(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}(CH_2)_{n8}NR_{c3}-$、$-(CH_2)_{n7}NR_{a3}(CR_{b3}R_{c3})_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}C(O)(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}NR_{a3}C(O)(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}P(O)R_{a3}-$、$-(CH_2)_{n7}S(O)_{m4}-$、$-(CH_2)_{n7}S(O)_{m4}NR_{a3}-$、$-(CH_2)_{n7}NR_{a3}S(O)_{m4}-$或$-(CH_2)_{n7}C(O)NR_{a3}-$；

R_{a3}、R_{b3} 和 R_{c3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R_{a3}、R_{b3} 和 R_{c3} 中任意两个可链接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，任选的可以进一步被取代；

R^4 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、羧基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^5 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_m、R_{m1}、R_{m2} 和 R_{m3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，任选地可以进一步被取代；

M_1 为 O、S、N、C、$(CH)_{n9}$、$(CH_2)_{n9}O$、$(CH_2)_{n9}S$、$(CH_2)_{n9}NH$ 或$(CH_2)_{n9}$；

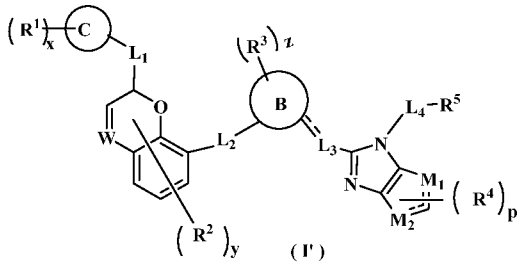
M_2 为 O、S、N、C、$(CH)_{n10}$、$(CH_2)_{n10}O$、$(CH_2)_{n10}S$、$(CH_2)_{n10}NH$ 或$(CH_2)_{n10}$；

p 为 0~4 的整数；

n7~n10 为 0~3 的整数；

m4 为 0~2 的整数。

在本发明进一步优选的某些实施方式中，所述化合物进一步如通式（I’）所示：



(I')

为单键或双键；

环 B 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；或者，环 B 不存在；

环 C 选自芳基或杂芳基，优选苯基或吡啶基；

L_1 选自键、亚烯基、亚炔基、$-(CH_2)_{n1}-$、$-(CH_2)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$、$-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}O(CH_2)_{n2}-$、$-(CH_2)_{n1}O(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$、$-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}S(CH_2)_{n2}-$、$-(CH_2)_{n1}S(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$、$-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}(CH_2)_{n2}NR_{cc}-$、$-(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_{n2}-$、$-(CH_2)_{n1}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$、$-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}-$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}-$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}NR_{aa}-$、$-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}-$或$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}-$；

R_{aa}、R_{bb} 和 R_{cc} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代；

或者，R_{aa}、R_{bb} 和 R_{cc} 中任意两个可链接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

L_2 选自键、亚烯基、亚炔基、$-(CH_2)_{n3}-$、$-(CH_2)_{n3}(CR_{a1}R_{b1})_{n4}-$、$-(CR_{a1}R_{b1})_{n3}O(CH_2)_{n4}-$、$-(CH_2)_{n3}O(CR_{a1}R_{b1})_{n4}-$、$-(CR_{a1}R_{b1})_{n3}S(CH_2)_{n4}-$、$-(CH_2)_{n3}S(CR_{a1}R_{b1})_{n4}-$、$-(CR_{a1}R_{b1})_{n3}(CH_2)_{n4}NR_{c1}-$、$-(CH_2)_{n3}NR_{a1}(CR_{b1}R_{c1})_{n4}-$、$-(CH_2)_{n3}C(O)(CR_{a1}R_{b1})_{n4}-$、$-(CH_2)_{n3}NR_{a1}C(O)(CR_{a1}R_{b1})_{n4}-$、$-(CH_2)_{n3}P(O)R_{a1}-$、$-(CH_2)_{n3}S(O)_{m2}-$、$-(CH_2)_{n3}S(O)_{m2}NR_{a1}-$、$-(CH_2)_{n3}NR_{a1}S(O)_{m2}-$或$-(CH_2)_{n3}C(O)NR_{a1}-$；

R_{a1}、R_{b1} 和 R_{c1} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代；

或者，R_{a1} 不存在；

或者，R_{a1}、R_{b1} 和 R_{c1} 中任意两个可链接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

L_3 选自键、亚烯基、亚炔基、$-(CH_2)_{n5}-$、$-(CH_2)_{n5}(CR_{a2}R_{b2})_{n6}-$、

$-(CR_{a2}R_{b2})_{n5}O(CH_2)_{n6}-$ 、 $-(CH_2)_{n5}O(CR_{a2}R_{b2})_{n6}-$ 、 $-(CR_{a2}R_{b2})_{n5}S(CH_2)_{n6}-$ 、 $-(CH_2)_{n5}S(CR_{a2}R_{b2})_{n6}-$ 、 $-(CR_{a2}R_{b2})_{n5}(CH_2)_{n6}NR_{c2}-$ 、 $-(CH_2)_{n5}NR_{a2}(CR_{b2}R_{c2})_{n6}-$ 、 $-(CH_2)_{n5}C(O)(CR_{a2}R_{b2})_{n6}-$ 、 $-(CH_2)_{n5}NR_{a2}C(O)(CR_{a2}R_{b2})_{n6}-$ 、 $-(CH_2)_{n5}P(O)R_{a2}-$ 、 $-(CH)_n(CH_2)_{n5}S(O)_{m3}-$ 、 $-(CH_2)_{n5}S(O)_{m3}NR_{a2}-$ 、 $-(CH_2)_{n5}NR_{a2}S(O)_{m3}-$ 或 $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a2}-$；

R_{a2}、R_{b2} 和 R_{c2} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代；

或者，R_{a2} 不存在；

W 选自 CR_m 或 N；

R_m 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，任选地可以进一步被取代；

L_4 选自键、$-(CH_2)_{n7}-$、$-(CH_2)_{n7}(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}O(CH_2)_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}O(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}S(CH_2)_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}S(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}(CH_2)_{n8}NR_{c3}-$、$-(CH_2)_{n7}NR_{a3}(CR_{b3}R_{c3})_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}C(O)(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}NR_{a3}C(O)(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}P(O)R_{a3}-$、$-(CH_2)_{n7}S(O)_{m4}-$、$-(CH_2)_{n7}S(O)_{m4}NR_{a3}-$、$-(CH_2)_{n7}NR_{a3}S(O)_{m4}-$或$-(CH_2)_{n7}C(O)NR_{a3}-$；

R_{a3}、R_{b3} 和 R_{c3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R_{a3}、R_{b3} 和 R_{c3} 中任意两个可链接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，任选的可以进一步被取代；

R^1 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 或 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

或者，任意两个 R^1 链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R^1 与 L_1 链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^2各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

或者，任意两个R^2链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R^2与L_1链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R^2与L_2链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R^2与R^3链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^3各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、巯基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

或者，任意两个R^3可链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R^3与L_2链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R^3与L_3链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^4各自独立的选自氢、氘、卤素、氧代基、氨基、硝基、羟基、羧基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^5选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，任选地可以进一步被取代；

M_1为O、S、N、C、$(CH)_{n9}$、$(CH_2)_{n9}O$、$(CH_2)_{n9}S$、$(CH_2)_{n9}NH$或$(CH_2)_{n9}$；

M_2为O、S、N、C、$(CH)_{n10}$、$(CH_2)_{n10}O$、$(CH_2)_{n10}S$、$(CH_2)_{n10}NH$或$(CH_2)_{n10}$；

x为0~12的整数；

y为0~12的整数；

z为0~12的整数；

p为0~4的整数；

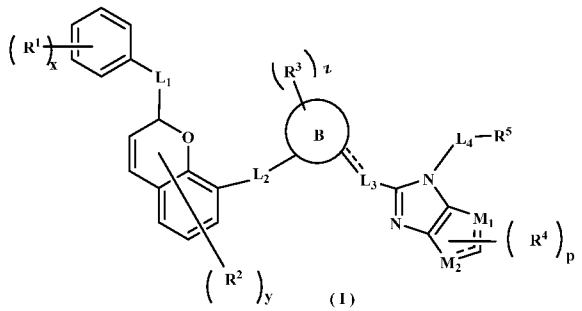
n1~n6 为 0~3 的整数；且

n7~n10 为 0~3 的整数；

m1~m3 为 0~2 的整数；

m4 为 0~2 的整数。

在本发明进一步优选的某些实施方式中，所述化合物进一步如通式（I）所示：



(I)

R^1，R^2，R^3，L_1，L_2，L_3，x，y，z，环 B 的定义如前所述；

L_4 选自键、$-(CH_2)_{n7}-$、$-(CH_2)_{n7}(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}O(CH_2)_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}O(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}S(CH_2)_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}S(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}(CH_2)_{n8}NR_{c3}-$、$-(CH_2)_{n7}NR_{a3}(CR_{b3}R_{c3})_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}C(O)(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}NR_{a3}C(O)(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}P(O)R_{a3}-$、$-(CH_2)_{n7}S(O)_{m4}-$、$-(CH_2)_{n7}S(O)_{m4}NR_{a3}-$、$-(CH_2)_{n7}NR_{a3}S(O)_{m4}-$或$-(CH_2)_{n7}C(O)NR_{a3}-$；

R_{a3}、R_{b3} 和 R_{c3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R_{a3}、R_{b3} 和 R_{c3} 中任意两个可链接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，任选的可以进一步被取代；

R^4 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、羧基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^5 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，任选地可以进一步被取代；

M_1 为 O、S、N、C、$(CH)_{n9}$、$(CH_2)_{n9}O$、$(CH_2)_{n9}S$、$(CH_2)_{n9}NH$ 或$(CH_2)_{n9}$；

M_2 为 O、S、N、C、$(CH)_{n10}$、$(CH_2)_{n10}O$、$(CH_2)_{n10}S$、$(CH_2)_{n10}NH$ 或$(CH_2)_{n10}$；

p 为 0~4 的整数；

n7~n10 为 0~3 的整数；

m4 为 0~2 的整数。

在本发明进一步优选的某些实施方式中，前述通式(I-A)，(I')，(I'')和(I)化合物中：

环 B 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；

优选 C_{3-8} 环烷基、4-12 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

更优选 C_{5-8} 环烷基、含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂环基、C_{6-8} 芳基或含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基；进一步优选 5-10 元含氮杂环基;最优选哌啶基或哌嗪基。

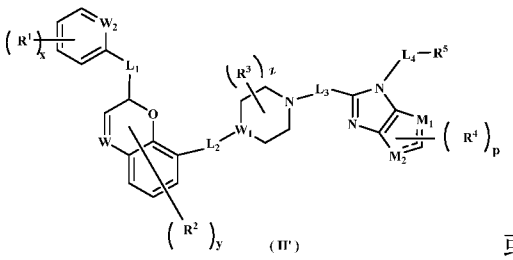
在本发明进一步优选的实施方式中，前述通式(I-A)，(I')，(I'')和(I)化合物中：

环 B 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；

优选 C_{3-8} 环烷基、4-12 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

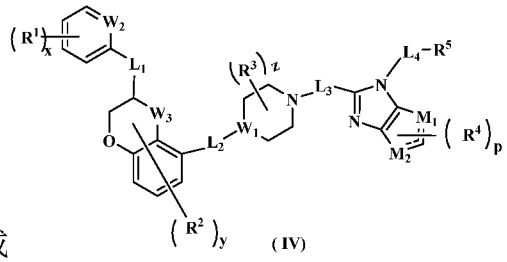
更优选 C_{5-8} 环烷基、含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂环基、C_{6-8} 芳基或含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基；进一步优选 5-10 元含氮杂环基;最优选哌啶基。

在本发明进一步优选的某些实施方式中，所述化合物进一步如通式（II'）或(IV)所示：



(II')

或



(IV)

W 选自 CR_m 或 N；

W_1 选自 CH 或 N；

W_2 选自 CR_{m5} 或 N；

W_3 选自 $CR_{m1}R_{m2}$ 或 NR_{m3}；

R^1 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基，优选氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基，更优选氢、氘、氟、氯、氰基、$-OCD_3$ 或甲氧基；

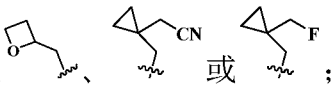
R^2 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基，优选氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基，更优选氢、氘、氟、氯或甲基；

R^3 各自独立地选自氢、氘、氟、甲基、氘代甲基或卤代甲基，优选氢或甲基；

R_{m5} 选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、

C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基，优选氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基，更优选氢或氘；

R^4 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、羧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，优选羧基；

R^5 选自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选地进一步被卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基中的一个或多个取代基所取代，优选 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基，任选地进一步被卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基中的一个或多个取代基所取代，更优选 ；

L_1，L_2 各自独立地选自键或-$(CH_2)_{n1}$-，优选键；

L_3 选自键或-$(CH_2)_{n1}$-，优选-CH_2-；

L_4 选自键或-$(CH_2)_{n7}$-，优选键或-CH_2-；

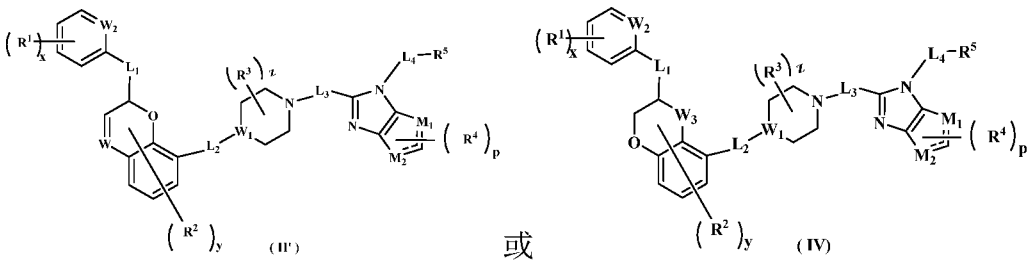
M_1 为 N、C 或$(CH)_{n9}$；

M_2 为 N、C 或$(CH)_{n10}$；

n9 或 n10 各自独立地为 0~2 的整数；

x，y，z 的定义如前所述。

在本发明进一步优选的某些实施方式中，所述化合物进一步如通式（II'）或(IV)所示：



(II')　或　(IV)

W_1 选自 CH 或 N；

W_2 选自 CR_{m5} 或 N；

R^1 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基；

R^2 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基；

R^3 各自独立地选自氢、氘、氟、甲基、氘代甲基或卤代甲基；

R_{m5} 选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、

C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基，优选氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基，更优选氢或氘；

R^4 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、氧代基、C_{1-6} 羧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基或含有 1-4 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基，任选地，所述 C_{1-6} 羧基或含有 1-4 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基，进一步被一个或多个选自氧代、卤素、氰基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基的取代基所取代，优选羧基或-C(O)OCH_3；

R^5 选自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选地进一步被卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氰基烷基、C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基中的一个或多个取代基所取代，优选 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基，任选地进一步被卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氰基烷基、C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基中的一个或多个取代基所取代；

L_1，L_2 各自独立地选自键或-$(CH_2)_{n1}$-，优选键；

L_3 选自键或-$(CH_2)_{n1}$-，优选-CH_2-；

L_4 选自键或-$(CH_2)_{n7}$-，优选键或-CH_2-；

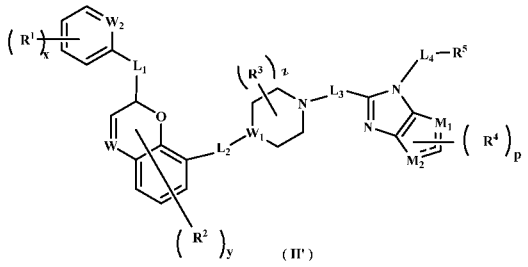
M_1 为 N、NH、O、S、C 或$(CH)_{n9}$；

M_2 为 N、NH、O、S、C 或$(CH)_{n10}$；

n9 或 n10 各自独立地为 0~2 的整数；

x，y，z 的定义如前所述。

在本发明进一步优选的某些实施方式中，所述化合物进一步如通式（II'）所示：



(II')

W_1 选自 CH 或 N；

W_2 选自 CR_{m5} 或 N；

R^1 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、-C(O)R_{aa} 或 -C(O)$NR_{aa}R_{bb}$；

R_{aa} 和 R_{bb} 各自独立地选自氢、氘、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、

C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

R^2 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基；

R^3 各自独立地选自氢、氘、氟、甲基、氘代甲基或卤代甲基；

R_{m5} 选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基，优选氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基，更优选氢或氘；

R^4 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、氧代基、C_{1-6} 羧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基或取代或未取代的 5-6 元杂芳基，任选地，所述 C_{1-6} 羧基进一步被一个或多个选自卤素和 C_{1-6} 烷基的取代基所取代，优选羧基或 $-C(O)OCH_3$；

R^5 选自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选地进一步被卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氰基烷基、C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基中的一个或多个取代基所取代，优选 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基，任选地进一步被卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氰基烷基、C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基中的一个或多个取代基所取代；

L_1，L_2 各自独立地选自键或 $-(CH_2)_{n1}-$，优选键；

L_3 选自键或 $-(CH_2)_{n1}-$，优选 $-CH_2-$；

L_4 选自键或 $-(CH_2)_{n7}-$，优选键或 $-CH_2-$；

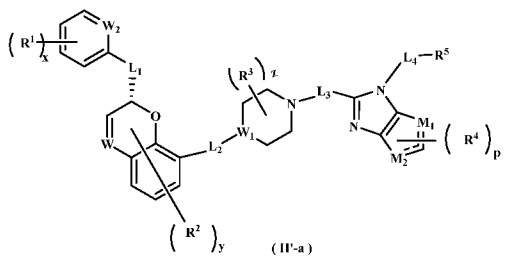
M_1 为 N、NH、O、S、C 或 $(CH)_{n9}$；

M_2 为 N、NH、O、S、C 或 $(CH)_{n10}$；

n9 或 n10 各自独立地为 0~2 的整数。

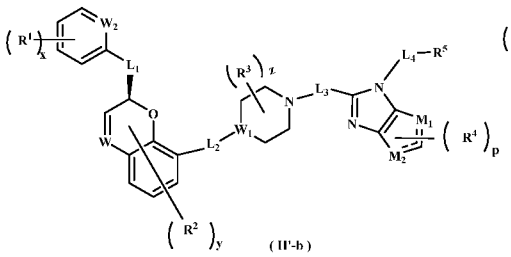
在本发明进一步优选的某些实施方式中，R_{aa} 和 R_{bb} 各自独立地选自氢、氘、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基。

在本发明进一步优选的某些实施方式中，所述化合物进一步如下述通式所示：

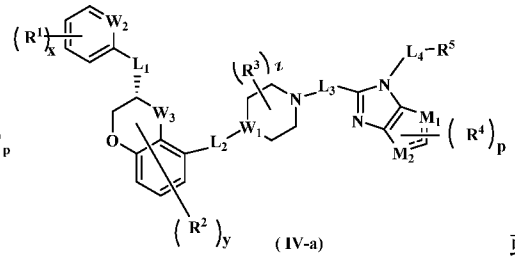


(II'-a)

或

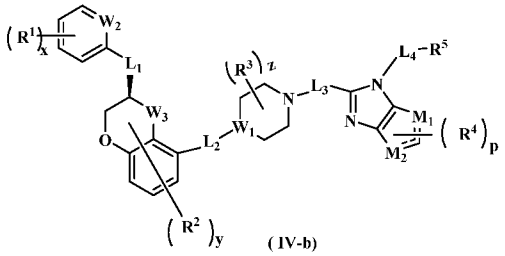


(II'-b)



(IV-a)

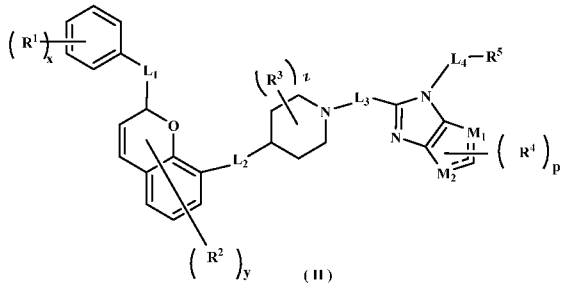
或



(IV-b)

。

在本发明进一步优选的某些实施方式中，所述化合物进一步如通式（II）所示：



(II)

R^1 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选地进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，任意两个 R^1 链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，

或，R^2 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选地进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6}

氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，任意两个R^2链接形成C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或，R^3各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选地进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或，R^4各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选地进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，

或者，任意两个R^4链接形成C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基，任选地进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，

或，R^5各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选地进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，

或，M_1为O、S、N、C、CH或$(CH)_2$；

或，M_2 为 O、S、N、C、CH 或$(CH)_2$；

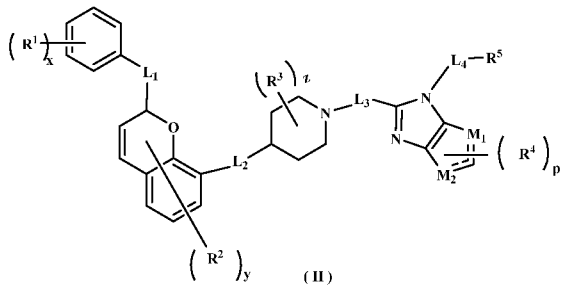
或，x 为 0、1、2、3、4 或 5；

或，y 为 0、1、2、3 或 4；

或，z 为 0、1、2、3 或 4；

或，p 为 0、1、2 或 3。

在本发明进一步优选的某些实施方式中，所述化合物进一步如通式（II）所示：



(II)

R^1 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选地进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，任意两个 R^1 链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^2 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选地进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，任意两个 R^2 链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6}

烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^3 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基，任选地进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^4 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基，任选地进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，

或者，任意两个 R^4 链接形成 C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基和 5-10 元杂芳基，任选地进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^5选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基，任选地进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氰基烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

M_1为 O、S、N、NH、C、CH 或$(CH)_2$；

M_2为 O、S、N、NH、C、CH 或$(CH)_2$；

x 为 0、1、2、3、4 或 5；

y 为 0、1、2、3 或 4；

z 为 0、1、2、3 或 4；

p 为 0、1、2 或 3。

在本发明进一步优选的某些实施方式中，前述各通式中，R^1 各自独立的选

自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基或C_{1-6}卤代烷氧基，优选氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基或C_{1-3}卤代烷氧基，更优选氢、氘、氟、氯、氰基、$-OCD_3$或甲氧基。

在本发明进一步优选的某些实施方式中，前述各通式中，R^2各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基或C_{1-6}卤代烷氧基，优选氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基或C_{1-3}卤代烷氧基，更优选氢、氘、氟、氯或甲基。

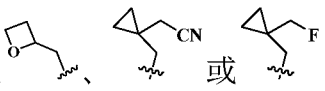
在本发明进一步优选的某些实施方式中，前述各通式中，R^3各自独立地选自氢、氘、氟、甲基、氘代甲基或卤代甲基，优选氢或甲基。

在本发明进一步优选的某些实施方式中，前述各通式中，R^4各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基或C_{1-6}卤代烷基，优选羧基。

在本发明进一步优选的某些实施方式中，前述各通式中，R^4各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、氧代基、C_{1-6}羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基或含有1-4个选自N、O或S原子的5-6元杂芳基，任选地，所述C_{1-6}羧基或含有1-4个选自N、O或S原子的5-6元杂芳基，进一步被一个或多个选自氧代、卤素、氰基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基或C_{1-3}卤代烷氧基的取代基所取代，优选羧基或$-C(O)OCH_3$。

在本发明进一步优选的某些实施方式中，前述各通式中，R^5选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选地进一步被卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氰基烷基、C_{3-8}环烷基或3-8元杂环基中的一个或多个取代基所取代，优选C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基，任选地进一步被卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氰基烷基、C_{3-6}环烷基或3-6元杂环基中的一个或多个取代基所取代，更优选C_{3-6}环烷基或含1-2个选自N、O或S原子的3-6元杂环基，任选地进一步被卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}氰基烷基或C_{1-3}卤代烷基中的一个或多个取代基所取代，更进一步优选、或。

在本发明进一步优选的某些实施方式中，前述各通式中，R^5选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选地进一步被卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、

C_{3-8}环烷基或 3-8 元杂环基中的一个或多个取代基所取代，优选 C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基，任选地进一步被卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{3-6}环烷基或 3-6 元杂环基中的一个或多个取代基所取代，更优选。

在本发明进一步优选的某些实施方式中，前述各通式中，M_1为 N、C 或$(CH)_{n9}$。

在本发明进一步优选的某些实施方式中，前述各通式中，M_2为 N、C 或$(CH)_{n10}$。

在本发明进一步优选的某些实施方式中，前述各通式中，n9 或 n10 各自独立地为 0~2 的整数。

在本发明进一步优选的某些实施方式中，前述各通式中，L_1，L_2各自独立地选自键或$-(CH_2)_{n1}-$，优选键。

L_3选自键或$-(CH_2)_{n1}-$，优选$-CH_2-$。

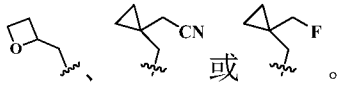
L_4选自键或$-(CH_2)_{n7}-$，优选键或$-CH_2-$。

在本发明进一步优选的实施方式中，前述各通式中，R^1各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲氧基或$-OCD_3$。

R^2各自独立地选自氢、氘、氟或甲基。

R^3各自独立地选自氢或甲基。

R^4各自独立地选自氢或羧基。

R^5选自。

R^5选自。

L_1，L_2各自独立地为键；L_3为$-CH_2-$；L_4为键。

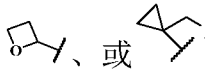
在本发明进一步优选的实施方式中，R^1各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基或甲氧基。

R^2各自独立地选自氢、氘、氟或甲基。

R^3各自独立地选自氢。

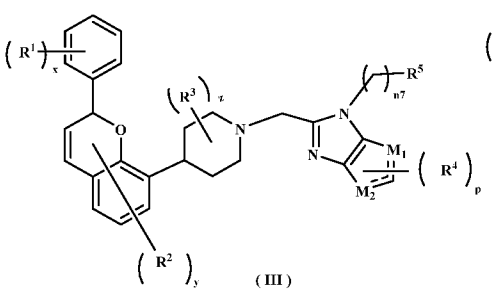
R^4各自独立地选自氢或羧基。

R^5选自。

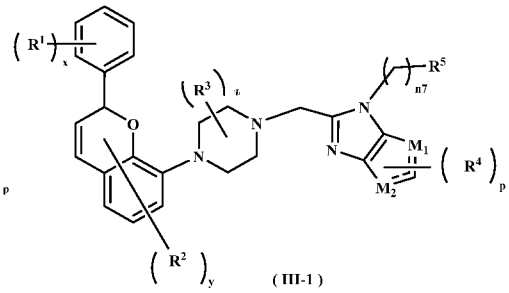
R^5选自。

L_1，L_2各自独立地为键；L_3为$-CH_2-$；L_4为键。

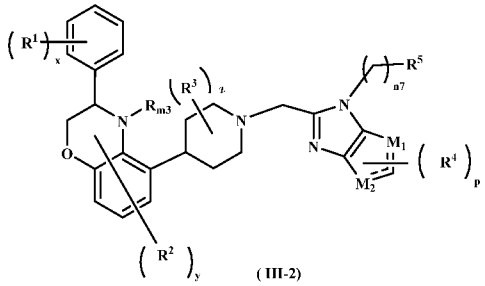
在本发明进一步优选的实施方式中，所述化合物进一步如通式（III）~(III-3)所示：



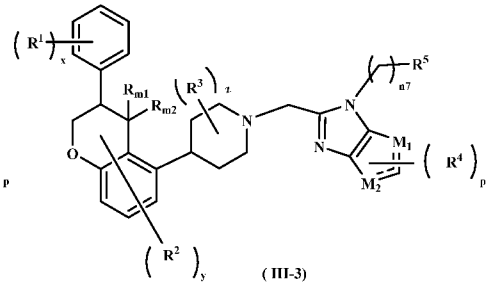
(III)



(III-1)



(III-2)



(III-3)

R^1 各自独立的选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基；

R^2 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基；

R^3 各自独立地选自氢、氘、氟、甲基、氘代甲基或卤代甲基；

R^4 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、羧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_5 选自 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基，任选地进一步被卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 卤代烷基中的一个或多个取代基所取代；

M_1 为 O、S、N、C、CH 或$(CH)_2$；

M_2 为 O、S、N、C、CH 或$(CH)_2$；

n7 为 0、1、2 或 3；

x 为 0、1、2、3、4 或 5；

y 为 0、1、2、3 或 4；

z 为 0、1、2、3 或 4；

p 为 0、1、2 或 3。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述化合物进一步如通式(III)~(III-7)，其中：

R^1 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基；

R^2 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基；

R^3 各自独立地选自氢、氘或氟；

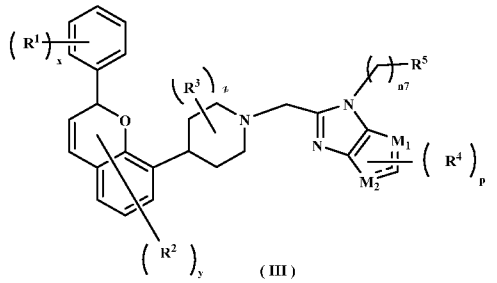
R^4 各自独立地选自含有 1-4 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基，进一步被一个或多个选自氧代、卤素、氰基、C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 卤代烷基的取代基所取代，$-(CH_2)_nCOOH$ 或 $-(CH_2)_nC(O)OCH_3$；

R^5 选自 C_{3-6} 环烷基或含 1-2 个选自 N、O 或 S 原子的 3-6 元杂环基，任选地进一步被卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 氰基烷基或 C_{1-3} 卤代烷基中的一个或多个取代基所取代；

M_1 和 M_2 各自独立地选自 N、CH 或 $(CH)_2$；

n 为 0、1、2 或 3。

在本发明进一步优选的某些实施方式中，所述化合物进一步如通式（III）所示：



（III）

R^1 各自独立的选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基；

R^2 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基；

R^3 各自独立地选自氢、氘、氟；

R^4 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、羧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_5 选自 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基，任选地进一步被卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 卤代烷基中的一个或多个取代基所取代；

M_1 为 O、S、N、C、CH 或 $(CH)_2$；

M_2 为 O、S、N、C 或 CH；

n7 为 0、1、2 或 3；

x 为 0、1、2、3、4 或 5；

y 为 0、1、2、3 或 4；

z 为 0、1、2、3 或 4；

p 为 0、1、2 或 3。

在本发明进一步优选的某些实施方式中，对于通式（III）~(III-7)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中：

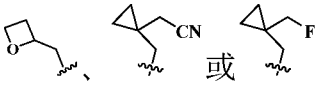
在某些实施方式中，R^1 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基，

优选为氢、氘、氟、氯、氰基、甲氧基或-OCD_3；

在某些实施方式中，R^2 各自独立地选自优选氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基，优选为氢、氘、氟或甲基；

在某些实施方式中，R^3 各自独立地选自氢、氘、氟或甲基，优选为氢或甲基；

在某些实施方式中，R^4 各自独立地为羧基；

在某些实施方式中，R^5 各自独立地选自；

在某些实施方式中，x 为 0；在某些实施方式中，x 为 1；在某些实施方式中，x 为 2；在某些实施方式中，x 为 3；在某些实施方式中，x 为 4；在某些实施方式中，x 为 5；

在某些实施方式中，y 为 0；在某些实施方式中，y 为 1；在某些实施方式中，y 为 2；在某些实施方式中，y 为 3；

在某些实施方式中，z 为 0；在某些实施方式中，z 为 1；在某些实施方式中，z 为 2；在某些实施方式中，z 为 3；

在某些实施方式中，n7 为 0；在某些实施方式中，n7 为 1；在某些实施方式中，n7 为 2；

在某些实施方式中，p 为 0；在某些实施方式中，p 为 1；在某些实施方式中，p 为 2；在某些实施方式中，p 为 3。

在本发明进一步优选的实施方式中，对于通式（III）所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中：

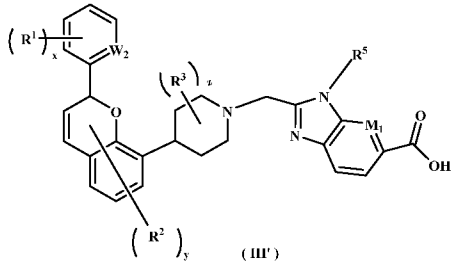
R^1 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基；

R^2 各自独立地选自优选氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基；

R^3 各自独立地选自氢、氘或氟；

R^4 为羧基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述化合物进一步如通式（III'）所示：



（III'）

R^1 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3}

卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基或C_{1-3}卤代烷氧基，优选为氢、氘、氟、氯、甲氧基或-OCD_3；

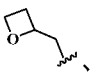
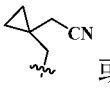
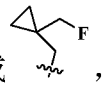
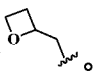
R^2各自独立地选自优选氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基或C_{1-3}卤代烷氧基，优选为氢、氘、氟、氯或甲基；

R^3各自独立地选自氢、氘或氟，优选为氢；

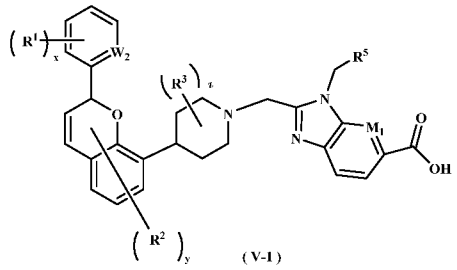
M_1为N或CH，优选为N；

W_2为N或CH，优选为CH；

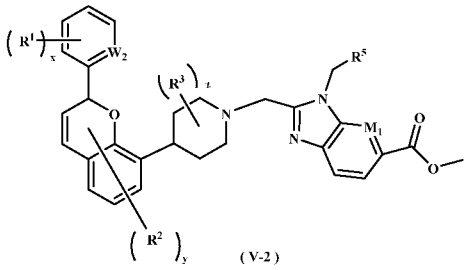
x、y和z各自独立地为0、1或2；

R^5选自、或，优选为。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述化合物进一步如通式(V-1)或通式(V-2)所示：


(V-1)

或


(V-2)

，

R^1各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基或C_{1-3}卤代烷氧基，优选为氢、氘、氟、氯、甲氧基或-OCD_3；

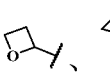
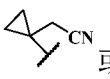
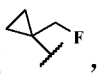
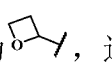
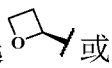
R^2各自独立地选自优选氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基或C_{1-3}卤代烷氧基，优选为氢、氘、氟、氯或甲基；

R^3各自独立地选自氢、氘或氟，优选为氢；

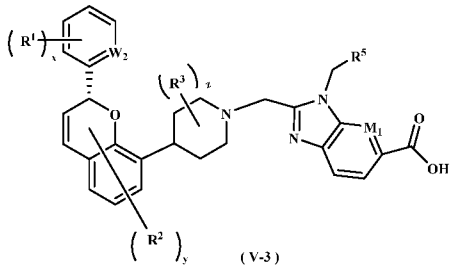
M_1为N或CH，优选为N；

W_2为N或CH，优选为CH；

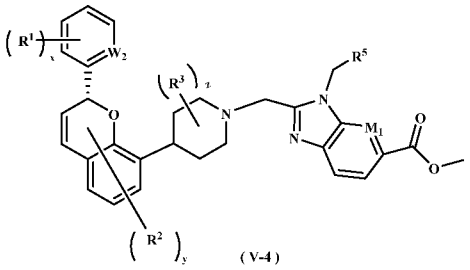
x、y和z各自独立地为0、1或2；

R^5选自、或，优选为，进一步优选或。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述化合物进一步如通式(V-3)或通式(V-4)所示：

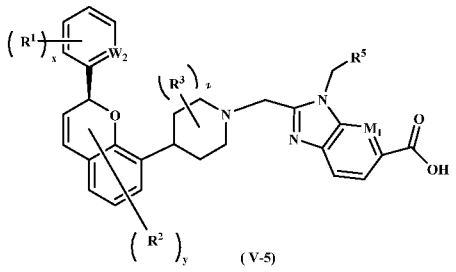

(V-3)

或

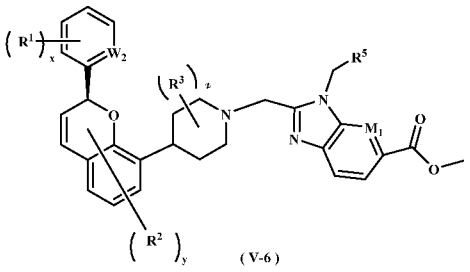

(V-4)

。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述化合物进一步如通式(V-5)或通式(V-6)所示：


(V-5)

或


(V-6)

。

本发明进一步涉及一种药用组合物，其包括治疗有效剂量的任一所示的通式化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本发明进一步涉及任一所示的通式化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或所述的药物组合物在制备 GLP-1 受体激动剂药物中的应用。

本发明进一步涉及通式所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物在制备治疗代谢性相关疾病的药物中的应用，其中所述代谢性相关疾病选自糖尿病、肥胖或非酒精性脂肪性肝炎相关疾病或由糖尿病、肥胖或非酒精性脂肪性肝炎引起的其他相关疾病。

本发明进一步涉及通式所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物在制备治疗代谢疾病及相关疾病的药物中的方法。

本发明还涉及一种治疗预防和/或治疗治疗代谢性相关疾病的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的通式所示的化合物其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物。

本发明还提供了使用本发明的化合物或药物组合物治疗疾病状况的方法，该疾病状况包括但不限于与 GLP-1 受体调节剂有关的状况。

本发明还涉及治疗哺乳动物中的代谢疾病性相关疾病的方法，其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。

发明的详细说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链

基团，优选含有 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选 1 至 6 个碳原子的烷基，最更优选 1 至 3 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基，本发明优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和羟基取代的烷基。

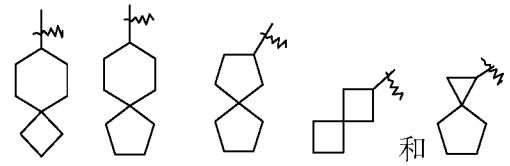
术语“亚烷基”是指烷基的一个氢原子进一步被取代，例如：“亚甲基”指-CH_2-、“亚乙基”指-$(CH_2)_2$-、“亚丙基”指-$(CH_2)_3$-、“亚丁基”指-$(CH_2)_4$-等。

术语“亚烯基”是指烯基的一个氢原子进一步被取代，例如“亚乙烯基”是指- CH_2=CH_2-、“亚丙烯基”是指- CH_2-=CH_2-CH_2-等。亚烯基可以是取代或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，更优选包含 3 至 8 个碳原子，进一步优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基，优选环丙基、环丁基、环戊

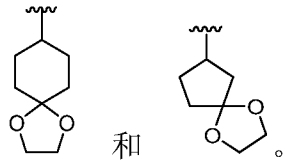
基、环己基和环庚基。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含3至20个碳原子，优选包含3至12个碳原子，更优选包含3至6个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基，优选环丙基、环丁基、环己基、环戊基和环庚基。

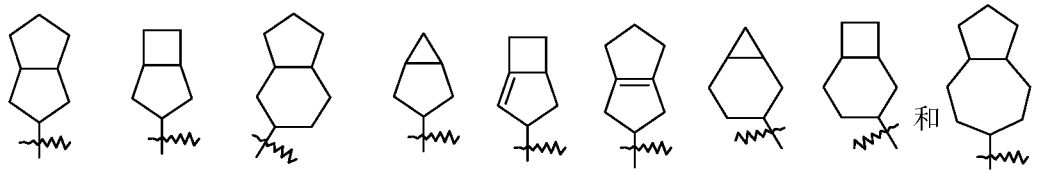
术语“螺环烷基”指5至20元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：


和
；

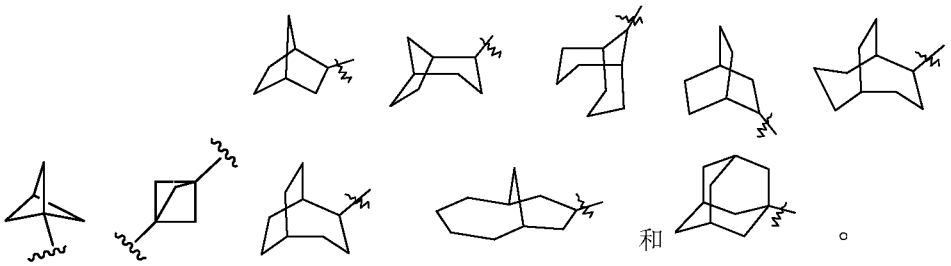
也包含单螺环烷基与杂环烷基共用螺原子的螺环烷基，非限制性实例包括：


和
。

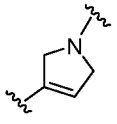
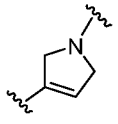
术语“稠环烷基”指5至20元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为5元/5元或5元/6元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：


和
。

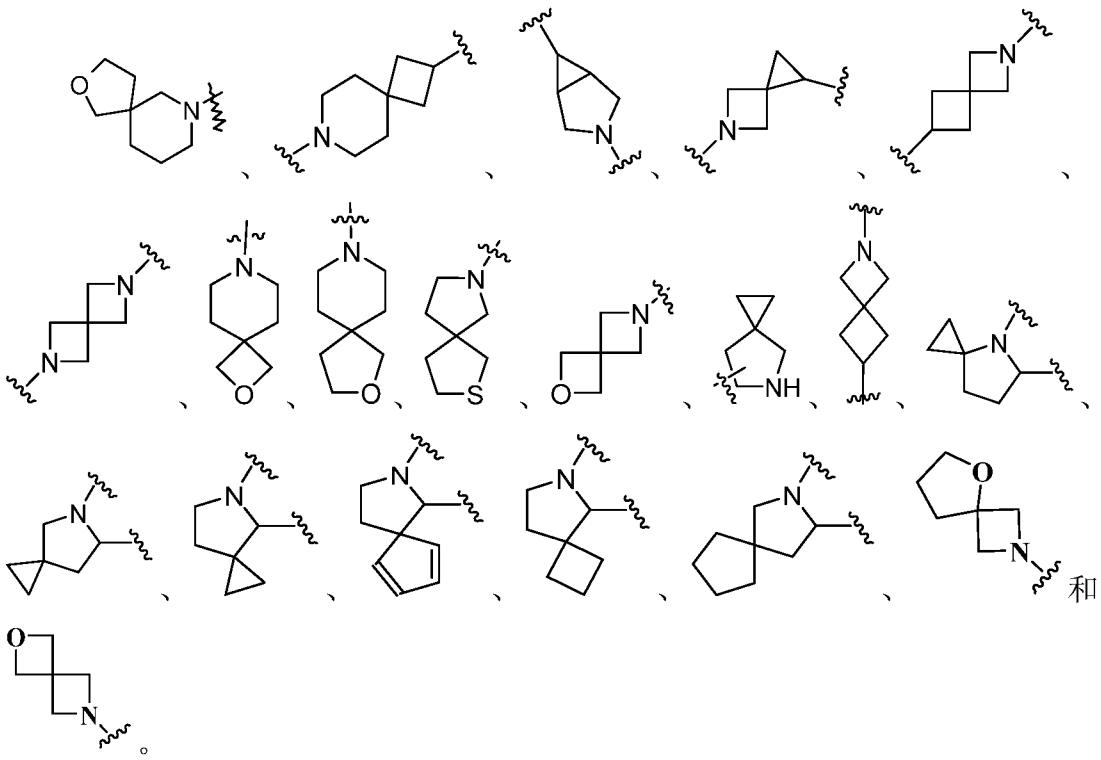
术语“桥环烷基”指 5至20元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：


和 。

所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

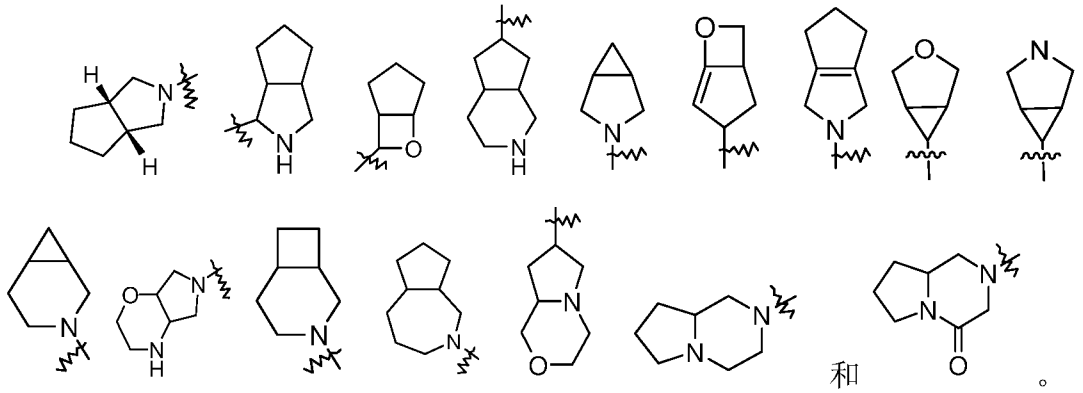
术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$(其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1～4 个是杂原子；更优选包含 3 至 10 个环原子；进一步优选包含 3 至 8 个环原子；更进一步优选包含 3 至 6 个环原子，其中 1～2 个是选自氮、氧或硫的杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、氧杂环己烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基和吡喃基等；优选咯烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡唑烷基、吗啉基、、哌嗪基和吡喃基；更有选咯烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、氧杂环己烷基、哌啶基、、哌嗪基和吡喃基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基；其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其他基团通过单键相连接，或者通过环上的任意两个或者两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。

术语“螺杂环基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$(其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括：


和

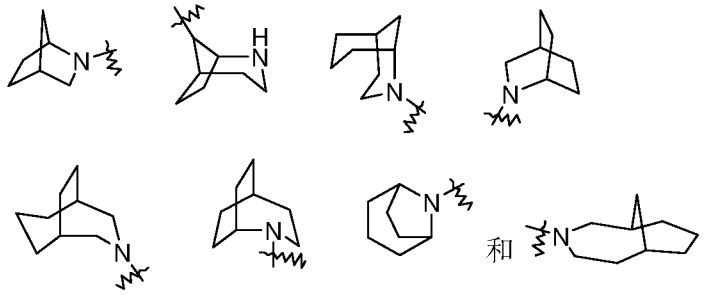
。

术语“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$(其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：


和

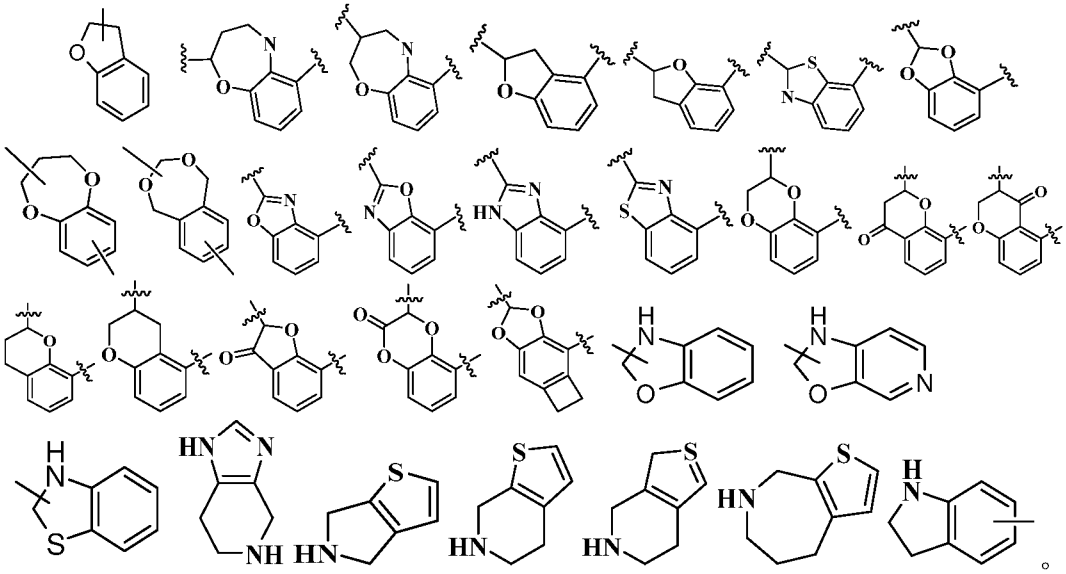
。

术语“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$(其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：


和

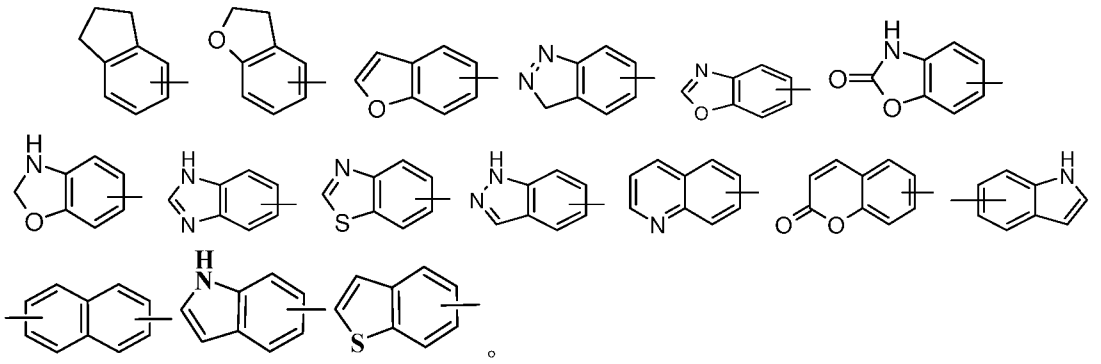
。

所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：


。

杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

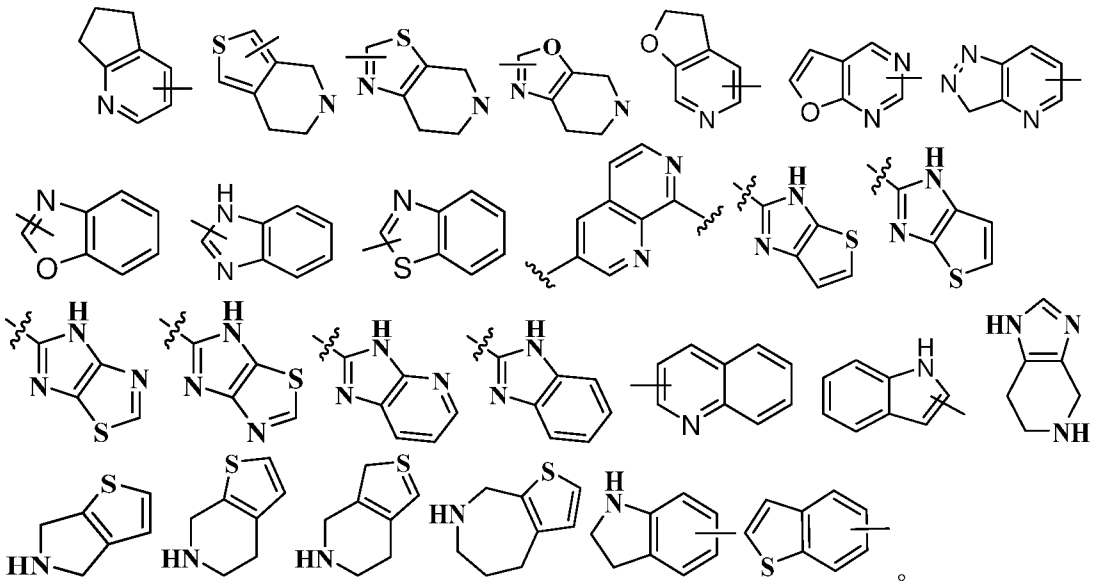
术语“芳基”指具有共轭的π电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为6至10元，更优选6至8元，例如苯基和萘基。更优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：


。

芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下

基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 10 元，更优选 5 至 8 元，最优选为 5 元或 6 元，例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等，优选为三唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基或嘧啶基、噻唑基；更有选三唑基、吡咯基、噻吩基、噻唑基和嘧啶基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：



。

杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述，优选含有 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选 1 至 6 个碳原子的烷基，更优选 1 至 3 个碳原子的烷基。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“烯基”指链烯基，又称烯烃基，优选含有 2 至 8 个碳原子的烯基，更优选 2 至 6 个碳原子的烯基，最更优选 2 至 3 个碳原子的烯基，例如乙烯基、1-丙烯基、

2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。其中所述的烯基可以进一步被其他相关基团取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“炔基”指（CH≡C-），优选含有2至8个碳原子的炔基，更优选2至6个碳原子的炔基，最更优选2至3个碳原子的炔基。其中所述的炔基可以进一步被其他相关基团取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“亚炔基”是指炔基的一个氢原子进一步被取代，例如“亚乙炔基”是指-C≡C-、“亚丙炔基”是指-C≡C-CH_2-等。亚炔基（含三个碳原子以上）可以是取代或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。

“卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定义。

“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

“C_{1-6}氰基烷基”是指-C_{1-6}烷基CN，例如-CH_2CN、-CH_2CH_2CN等。

“C_{1-6}羧基”是指-C_{1-5}烷基COOH。

“羟基”指-OH基团。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氨基”指-NH_2。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO_2。

“羧基”指-C(O)OH。

“THF”指四氢呋喃。

“EtOAc”指乙酸乙酯。

“MeOH”指甲醇。

“DMF”指N、N-二甲基甲酰胺。

“DIPEA”指二异丙基乙胺。

“TFA”指三氟乙酸。

“MeCN”指乙腈。

“DMA”指N,N-二甲基乙酰胺。

“Et_2O”指乙醚。

“DCE”指 1,2 二氯乙烷。

“DIPEA”指 N，N-二异丙基乙胺。

“NBS”指 N-溴代琥珀酰亚胺。

“NIS”指 N-碘代丁二酰亚胺。

“Cbz-Cl”指氯甲酸苄酯。

“$Pd_2(dba)_3$”指 三(二亚苄基丙酮)二钯。

“Dppf”指 1,1’-双二苯基膦二茂铁。

“HATU”指 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N’,N’-四甲基脲六氟磷酸酯。

“KHMDS”指六甲基二硅基胺基钾。

“LiHMDS”指双三甲基硅基胺基锂。

“MeLi”指甲基锂。

“n-BuLi”指正丁基锂。

“$NaBH(OAc)_3$”指三乙酰氧基硼氢化钠。

“”表示单键或双键。

“X 选自 A、B、或 C”、“X 选自 A、B 和 C”、“X 为 A、B 或 C”、“X 为 A、B 和 C”等不同用语均表达了相同的意义，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一种或几种。

本发明所述的氢原子均可被其同位素氘所取代，本发明涉及的实施例化合物中的任一氢原子也均可被氘原子取代。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1～3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

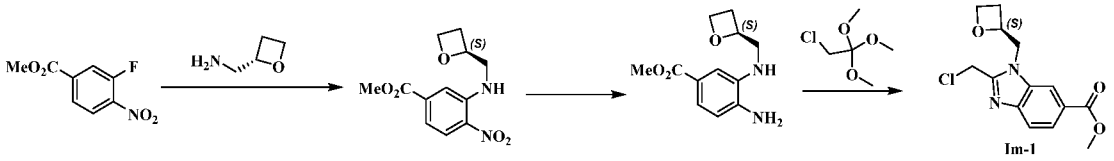
“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“药学上可接受盐”是指本发明化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

具体实施方式

中间体 Im-1

((*S*)-2-(氯甲基)-1-(噁丁环-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲基酯)的合成



第一步

(*S*)-4-硝基-3-((噁丁环-2-基甲基)氨基)苯酸甲基酯

在 50 mL 反应瓶中将 3-氟-4-(1-((6-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)氧代)环丙基)苯甲腈(2 g，10.04 mmol)，K_2CO_3(2.78 g，20.08 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)，然后加入(*S*)-噁丁环-2-基甲胺(874 mg，10.04 mmol)，反应液在室温下搅拌 12 小时。停止反应，加入水(20 mL)淬灭反应，用乙酸乙酯(15 mL×2)萃取，合并有机相用饱和氯化钠(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物(*S*)-4-硝基-3-((噁丁环-2-基甲基)氨基)苯酸甲基酯（2.0 g，黄色固体），产率：74.8%。

MS m/z (ESI): 267.0 [M+1].

第二步

(*S*)-4-氨基-3-((噁丁环-2-基甲基)氨基)苯酸甲基酯

(*S*)-4-硝基-3-((噁丁环-2-基甲基)氨基)苯酸甲基酯（3 g，11.27 mmol）溶于甲醇（30 mL）中，然后加入 10% Pd/C（300 mg），氢气置换三次，搅拌反应 3 小时。反应液过滤，有机相干燥后旋干得到标题产物(*S*)-4-氨基-3-((噁丁环-2-基甲基)氨基)苯酸甲基酯（2.6 g，黄色固体），产率：97.7%。

MS m/z (ESI): 237.1 [M+1].

第三步

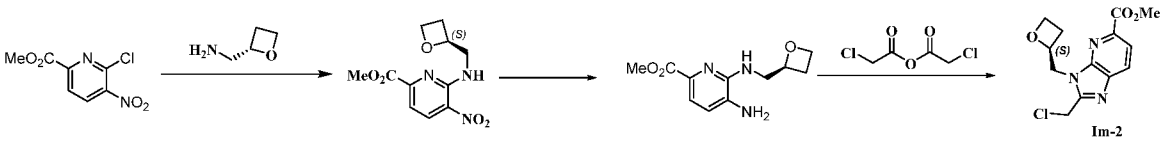
(*S*)-2-(氯甲基)-1-(噁丁环-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲基酯

在 50 mL 反应瓶中将(*S*)-4-硝基-3-((噁丁环-2-基甲基)氨基)苯酸甲基酯(2 g，8.46 mmol)，对甲苯磺酸(86 mg，499.41 μmol)溶于四氢呋喃(100 mL)，然后加入 2-氯-1,1,1-三甲氧基乙烷(1.3 g，8.41 mmol)，反应液在 60℃下搅拌 1 小时。停止反应，冷至室温，减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物(*S*)-2-(氯甲基)-1-(噁丁环-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲基酯（Im-1）（1.3 g，黄色固体），产率：52.0%。

MS m/z (ESI): 295.0 [M+1].

中间体 Im-2

((*S*)-2-(氯甲基)-3-(噁丁环-2-基甲基)-3H-咪唑[4,5-d]吡啶-5-甲酸甲酯)的合成



第一步

(*S*)-5-硝基-6-((噁丁环-2-基甲基)氨基)2-吡啶甲酸甲酯

以 6-氯-5-硝基-2-吡啶甲酸甲酯为原料，参考中间体 Im-1 步骤一，得到标题产物(*S*)-5-硝基-6-((噁丁环-2-基甲基)氨基)2-吡啶甲酸甲酯。

MS m/z (ESI): 268.1 [M+1].

第二步

(*S*)-5-胺基-6-((噁丁环-2-基甲基)氨基)2-吡啶甲酸甲酯。

以(*S*)-5-硝基-6-((噁丁环-2-基甲基)氨基)2-吡啶甲酸甲酯为原料，参考中间体 Im-1 步骤二，得到标题产物(*S*)-5-胺基-6-((噁丁环-2-基甲基)氨基)2-吡啶甲酸甲酯。

MS m/z (ESI): 238.1 [M+1].

第三步

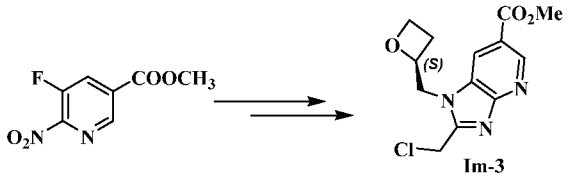
((*S*)-2-(氯甲基)-3-(噁丁环-2-基甲基)-3H-咪唑[4,5-d]吡啶-5-甲酸甲酯

室温下，将(*S*)-5-胺基-6-((噁丁环-2-基甲基)氨基)2-吡啶甲酸甲酯(340 mg, 1.43 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL)，然后滴加氯乙酸酐(257.27 mg, 1.50 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL)溶液，室温搅拌 30 分钟，然后加热至 60°C，反应 2 小时，冷却至室温，LCMS 指示反应结束 。反应液用乙酸乙酯稀释（30 mL), 然后用饱和碳酸氢钠溶液洗涤（15mL×3），饱和氯化钠溶液洗涤（15mL×3），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得到标题产物((*S*)-2-(氯甲基)-3-(噁丁环-2-基甲基)-3H-咪唑[4,5-d]吡啶-5-甲酸甲酯（Im-2）（黄色油状物，0.4 g），产率：94.4%，该粗产物直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 296.1 [M+1].

中间体 Im-3

(*S*)-2-(氯甲基)-1-(噁丁环-2-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸甲基酯

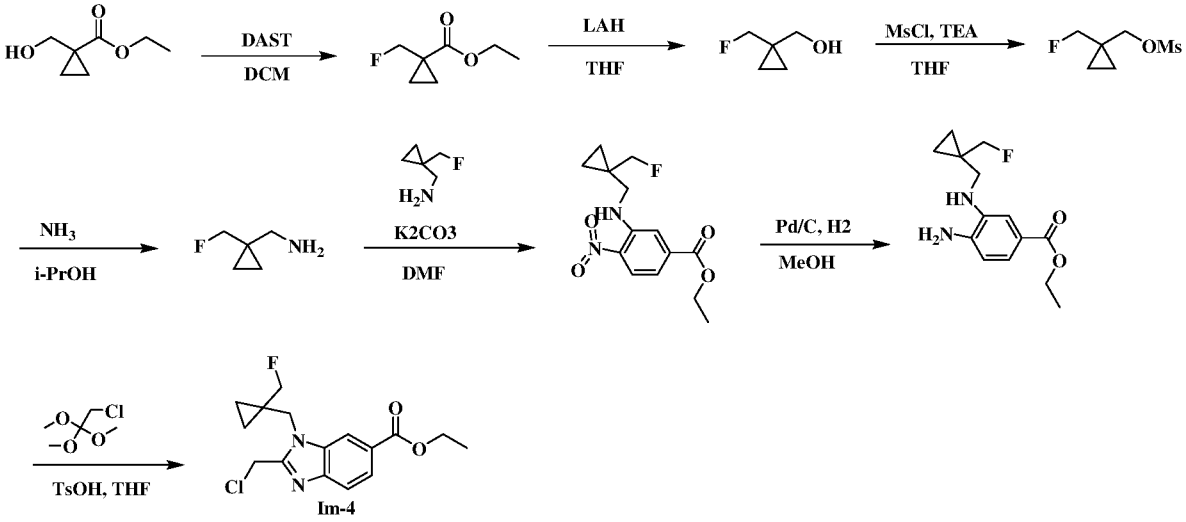


以 5-氟-6-硝基尼古丁酸甲基酯为原料，参考中间体 Im-2 的合成，得到产品(*S*)-2-(氯甲基)-1-(噁丁环-2-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸甲基酯。

MS m/z (ESI): 296.1 [M+1].

中间体 Im-4

2-(氯甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸乙酯的合成



第一步

1-(氟甲基)环丙烷-1-羧酸乙酯

将 1-(羟甲基)环丙羧酸乙酯(7 g,48.55 mmol)溶于 DCM(100 mL)中,在-78 ℃下，向其中加入 DAST (8.61 g, 53.41 mmol)。反应体系自然升至室温，搅拌 16 小时。反应完毕后，向其中加入水 50 mL, 用二氯甲烷(50 mL×2)萃取，饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL×2)，无水硫酸钠干燥后，浓缩得标题产物 1-(氟甲基)环丙烷-1-羧酸乙酯(6.5 g, 黄色油状物), 产率：91.6%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.52 (dd, 1.5 Hz, 2H), 4.17 (q, 2H), 1.41 – 1.33 (m, 2H), 1.26 (t, 3H), 1.05 – 0.95 (m, 2H).

第二步

1-(氟甲基)环丙基甲醇

将 1-(氟甲基)环丙烷-1-羧酸乙酯(6.5 g, 44.47 mmol)溶于 THF (60 mL)，在冰水浴中，向其中加入 LiAlH4 (2.53 g, 66.71 mmol)。反应体系自然升至室温，搅拌 16 小时。反应完毕后，向其中加入十水硫酸钠 15 g 淬灭反应, 经过滤，浓缩，得标题产物 1-(氟甲基)环丙基甲醇(3.5 g, 黄色油状物), 产率：75.6%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.36 (d, 2H), 3.58 (s, 2H), 0.60 (m, 4H).

第三步

(1-(氟甲基)环丙基)甲基甲磺酸酯

将 1-(氟甲基)环丙基甲醇(1.3 g,12.49 mmol)溶于 DCM(30 mL)中，在冰水浴中向其中滴加甲磺酰氯(1.86 g, 16.23 mmol, 1.26 mL)以及三乙胺(2.53 g, 24.97 mmol, 3.48 mL)。反应体系在 20℃搅拌。待反应完毕后，滴加饱和 $NaHCO_3$(10 mL)淬灭反应，经过二氯甲烷(20 mL×3)萃取，饱和氯化钠溶液(20 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，得粗品(1-(氟甲基)环丙基)甲基甲磺酸酯（2.0 g, 浅黄色油状），产率：87.0% 。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.32 (d, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 0.81 – 0.72 (m, 4H).

第四步

(1-(氟甲基)环丙基)甲胺

将(1-(氟甲基)环丙基)甲基甲磺酸酯(1.0 g, 5.49 mmol)溶于 NH3/i-PrOH (10 mL)中,反应体系在微波 60 ℃下，加热 6 小时。反应完毕后，浓缩，得标题产物(1-(氟甲基)环丙基)甲胺(600 mg, 黄色油状物)。粗品直接用于下一步反应。

第五步

3-(((1-(氟甲基)环丙基)甲基)氨基)-4-硝基苯甲酸乙酯

将 3-氟-4-硝基苯甲酸乙酯(1.24 g, 5.82 mmol)溶于 DMF(30 mL)中，向其中加入(1-(氟甲基)环丙基)甲胺(600 mg,5.82 mmol)以及 K_2CO_3(1.61 g, 11.64 mmol)。反应体系在 20℃下，搅拌四小时。反应完毕后，向其中加水(10 mL)稀释，乙酸乙酯(20 mL×2)萃取，饱和氯化钠溶液(20 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，得粗品。用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 3-(((1-(氟甲基)环丙基)甲基)氨基)-4-硝基苯甲酸乙酯(1.2 g, 淡黄色固体)，产率：69.6%。

MS m/z (ESI): 297.1 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.22 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.41 (q, 2H), 4.30 (d, 2H), 3.42 (d, 2H), 1.41 (t, 3H), 0.76 (m, 4H).

第六步

4-氨基-3-(((1-(氟甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸乙酯

将 3-(((1-(氟甲基)环丙基)甲基)氨基)-4-硝基苯甲酸乙酯(1.2 g, 4.05 mmol)溶于 MeOH (30 mL)中，向其中加入 Pd/C (200 mg, 10% purity)。反应体系抽换氢气三次后，置于 20 ℃下搅拌 2 小时。反应结束后，经硅藻土过滤，滤液浓缩，得标题产物 4-氨基-3-(((1-(氟甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸乙酯(1.0 g, 黄色固体)，产率：92.7%。

MS m/z (ESI): 267.1 [M+1].

第七步

2-(氯甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸乙酯

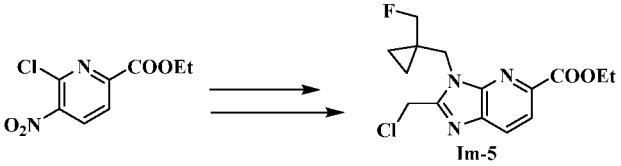
将 4-氨基-3-(((1-(氟甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸乙酯(1.0 g, 3.76 mmol)溶于 MeCN(30 mL)中，向其中加入对甲苯磺酸(193.99 mg, 1.13 mmol)以及 2-氯-1,1,1-三甲氧基乙烷(1.16 g, 7.51 mmol)。反应体系在油浴 60 ℃下，搅拌 4 小时。待反应完毕后，浓缩，得粗品。用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到 2-(氯甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸乙酯 (700 mg, 黄色固体), 产率：57.4%。

MS m/z (ESI): 325.1 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.21 (s, 1H), 8.04(d,1H), 7.81 (d, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.44 (q, 2H), 4.03 (d, 2H), 1.43 (t, 3H), 0.92 – 0.82 (m, 4H)。

中间体 Im-5

2-(氯甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯的合成



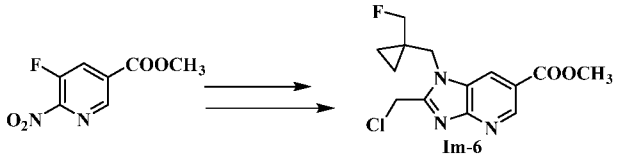
Im-5

以 6-氯-5-硝基吡啶甲酸乙酯为原料，参考中间体 Im-4 的合成，得到标题产物 2-(氯甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸乙酯。

MS m/z (ESI): 326.10 [M+1].

中间体 Im-6

甲基 2-(氯甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸酯



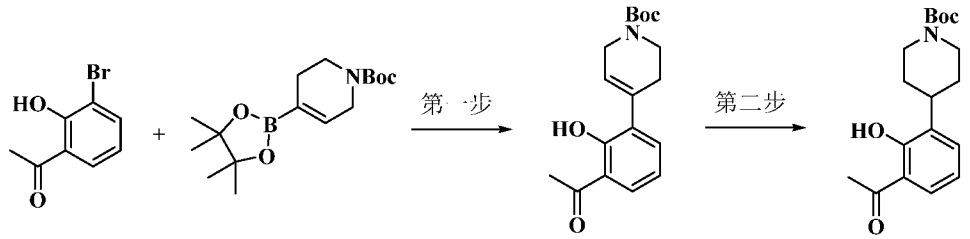
Im-6

以甲基 5-氟-6-硝基尼古丁酸酯为原料，参考中间体 Im-4 的合成，得到产品甲基 2-(氯甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸酯。

MS m/z (ESI): 312.1 [M+1].

中间体 Im-7

叔丁基-4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯



Im-7a Im-7b Im-7

第一步

叔-丁基 4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯

将 1-(3-溴-2-羟基苯基)乙烷-1-酮 **Im-7a** (20 g, 0.09 mol)、叔丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(32 g, 0.10 mol)、$Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2$ (7.6 g, 9.40 mmol)、无水碳酸钾(39 g, 0.28 mol)溶于 250 mL 二氧六环和水(4:1)的混合溶剂中。将反应加热至 100 ℃，搅拌反应 8 小时。停止反应，将反应液冷却至环境温度，反应液经硅藻土过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱

色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物，得到标题产物叔丁基-4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯 **Im-7b** (26 g, 无色油状物)，产率：88.1%。

MS m/z (ESI): 318.1 [M+1].

第二步

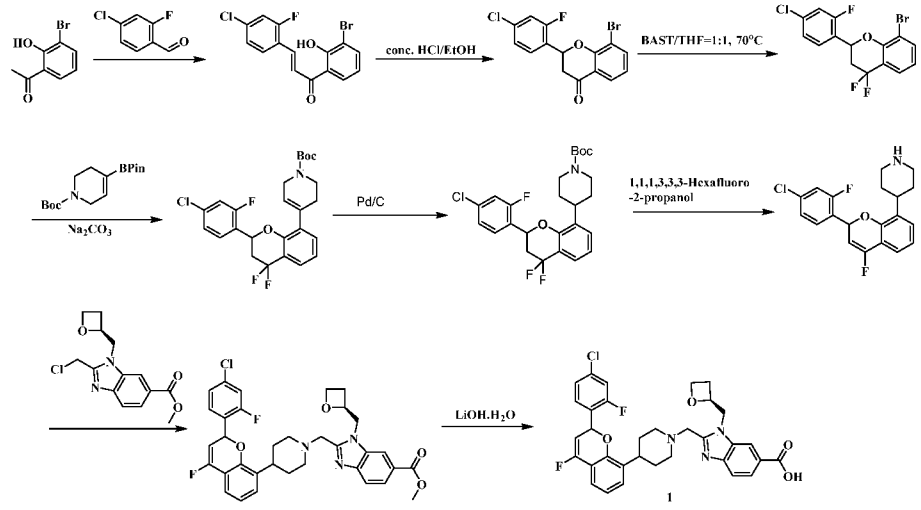
叔丁基-4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯

将叔丁基- 4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯 Im-7b (26 g, 0.08 mol)、Pd/C (2.6 g, 10% wt.)分散于甲醇(300 mL)中，通入氢气 3 次，排出空气。将反应液搅拌反应 12 小时。停止反应，将反应液经硅藻土过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物，得到标题产物叔丁基-4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯 **Im-7** (25 g, 白色固体)，产率：95.6%。

MS m/z (ESI): 320.1 [M+1].

实施例 1

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸



第一步

(*E*)-1-(3-溴-2-羟基-苯基)-3-(4-氯-2-氟-苯基)丙-2-烯-1-酮

向 1-(3-溴-2-羟基-苯基)乙酮(13 g, 60.45 mmol)，4-氯-2-氟-苯(甲)醛 (10.06 g, 63.48 mmol)的乙醇(125 mL), 水(200 mL)溶液中加入四硼酸十水合钠(45.97 g, 66.50 mmol)，然后在 90°C 搅拌 12 小时，冷却，过滤，滤饼水洗,滤饼烘干，得到标题产物(*E*)-1-(3-溴-2-羟基-苯基)-3-(4-氯-2-氟-苯基)丙-2-烯-1-酮(20 g, 黄色固体)，产率：93.0%。

MS m/z (ESI): 354.9 [M+1]

第二步

8-溴-2-(4-氯-2-氟-苯基)色烷-4-酮

将(*E*)-1-(3-溴-2-羟基-苯基)-3-(4-氯-2-氟-苯基)丙-2-烯-1-酮(2 g, 5.62 mmol)，浓盐酸(4 mL)的乙醇(10 mL)溶液在微波条件下 110 摄氏度搅拌 20 小时，冷却，旋干，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 8-溴-2-(4-氯-2-氟-苯基)色烷-4-酮（1.8 g，黄色固体），产率：90.0%。

MS m/z (ESI): 355.0 [M+1]

第三步

8-溴-2-(4-氯-2-氟-苯基)-4,4-二氟-色烷

向 8-溴-2-(4-氯-2-氟-苯基)色烷-4-酮(1.8 g, 5.06 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液中滴加 2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-(三氟-硫烷基)乙胺(10 mL)，然后在 70°C 搅拌 12 小时，冷却，加水淬灭反应，二氯甲烷（50 mL×3）萃取，有机相用饱和碳酸氢钠溶液(50 mL×2)和饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 8-溴-2-(4-氯-2-氟-苯基)-4,4-二氟-色烷(400 mg ，黄色固体)，产率：20.9% 。

MS m/z (ESI): 377.0 [M+1]

第四步

4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4,4-二氟-色烷-8-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯

将 8-溴-2-(4-氯-2-氟-苯基)-4,4-二氟-色烷 (400 mg, 1.06 mmol)，叔-丁基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸酯 (360.32 mg, 1.17 mmol)，碳酸钠 (280.71 mg, 2.65 mmol)，[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(77.44 mg, 105.94 μmol)，1,4-二氧六环 (10 mL)，水 (2 mL)的混合物在氮气保护下 100°C 搅拌 2 小时，冷却，加水，二氯甲烷(10 mL×2)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4,4-二氟-色烷-8-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯 (450 mg, 黄色油状物)，产率 88.5%。

MS m/z (ESI): 480.1 [M+1]

第五步

4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4,4-二氟-色烷-8-基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯

将 4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4,4-二氟-色烷-8-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(450 mg, 937.66 μmol)，钯碳(80 mg, 10%),乙酸乙酯(30 mL)的混合物氢气置换三次，搅拌反应 5 小时。过滤，旋干，得到标题产物 4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4,4-二氟-色烷-8-基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯(380 mg, 淡黄色油状物)，产率：84.1%

MS m/z (ESI): 482.2 [M+1]

第六步

4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基]哌啶

将 4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4,4-二氟-色烷-8-基]哌啶-1-甲酸叔丁基酯(340 mg, 705.49μmol)，六氟异丙醇(10 mL)的混合物在微波条件下 80°C 搅拌 4 小时，冷却，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基]哌啶(40 mg，无色油状物)，产率：15.7%。

MS m/z (ESI): 362.1 [M+1]

第七步

2-[[4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基]-1-哌啶基]甲基]-3-[[1-(氟甲基)环丙基]甲基]苯并咪唑-5-甲酸甲酯

将 4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基]哌啶(40 mg, 110.55 μmol)，Im-1 (46.68 mg, 143.72 μmol)，碳酸钾 (61.03 mg, 442.22μmol)，乙腈(5 mL)的混合物在 50°C 搅拌 3 小时，冷却，加 5 mL 水，二氯甲烷（20 mL×3）萃取，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 2-[[4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基]-1-哌啶基]甲基]-3-[[1-(氟甲基)环丙基]甲基]苯并咪唑-5-甲酸乙酯（30 mg，无色油状物），产率：43.7%。

MS m/z (ESI): 620.2 [M+1]

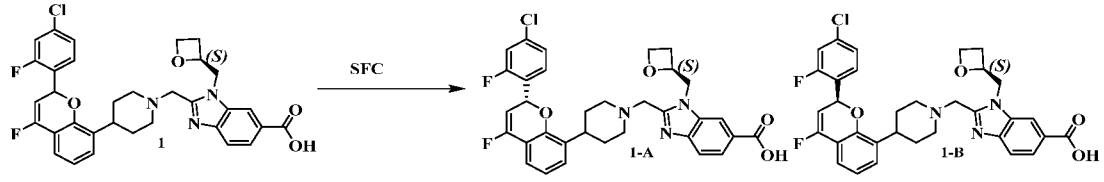
第八步

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

将 2-[[4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基]-1-哌啶基]甲基]-3-[[1-(氟甲基)环丙基]甲基]苯并咪唑-5-甲酸甲酯(30 mg, 48.38 μmol)，氢氧化锂单水合物 (20 mg, 476.62 μmol)，甲醇(2 mL)，水 (2 mL)，四氢呋喃 (3 mL)的混合物在室温搅拌 12 小时，加甲酸调节 pH=6，旋干，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸（20 mg, 白色固体），产率：68.2%。

MS m/z (ESI): 606.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸手性分离得到



2-((4-((*R*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸（1-A）

MS m/z (ESI): 606.2 [M+1].

2-((4-((*S*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸（1-B）

MS m/z (ESI): 606.2 [M+1].

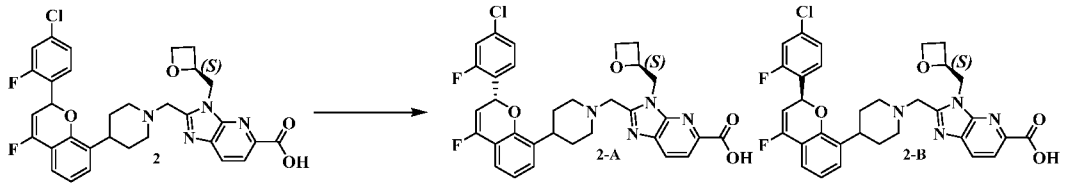
实施例 2

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

将 Im-1 替换为 Im-2，参考实施例 1 得到 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

MS m/z (ESI): 607.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸手性拆分得到



2-((4-((*R*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 2-A)

MS m/z (ESI): 607.2 [M+1].

2-((4-((*S*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 2-B)

MS m/z (ESI): 607.2 [M+1].

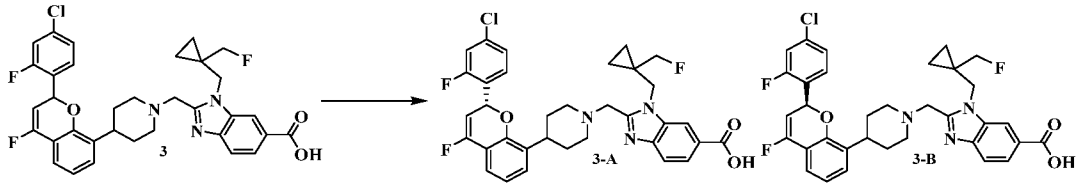
实施例 3

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

将 Im-1 替换为 Im-4，参考实施例 1 得到 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

MS m/z (ESI): 622.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸手性分离得到



(*R*)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 3-A)

MS m/z (ESI): 622.2 [M+1].

(*S*)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 3-B)

MS m/z (ESI): 622.2 [M+1].

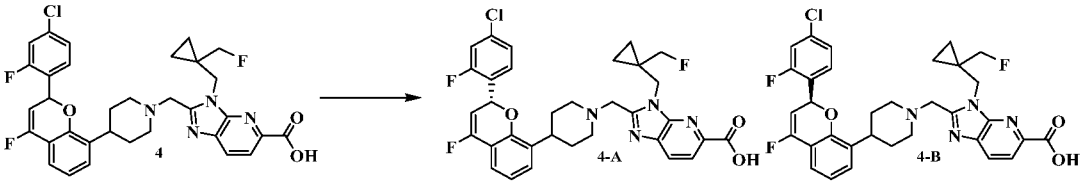
实施例 4

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

将 Im-1 替换为 Im-5，参考实施例 1 得到 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

MS m/z (ESI): 623.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸手性分离得到



(*R*)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 4-A)

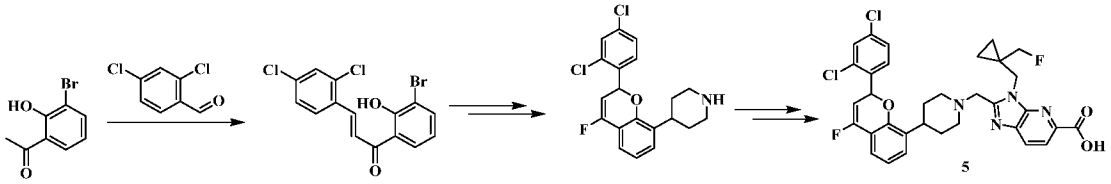
MS m/z (ESI):623.2 [M+1].

(*S*)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 4-B)

MS m/z (ESI):623.2 [M+1].

实施例 5

2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



第一步

(*E*)-1-(3-溴-2-羟基苯基)-3-(2,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-酮

以 2,4-二氯苯(甲)醛为原料参考实施例 1 第一步得到(*E*)-1-(3-溴-2-羟基苯基)-3-(2,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-酮

MS m/z (ESI):371.0 [M+1].

第二步

4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶

以(*E*)-1-(3-溴-2-羟基苯基)-3-(2,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-酮为原料，参考实施例 1 第二步到第六步得到 4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶

MS m/z (ESI):378.1 [M+1].

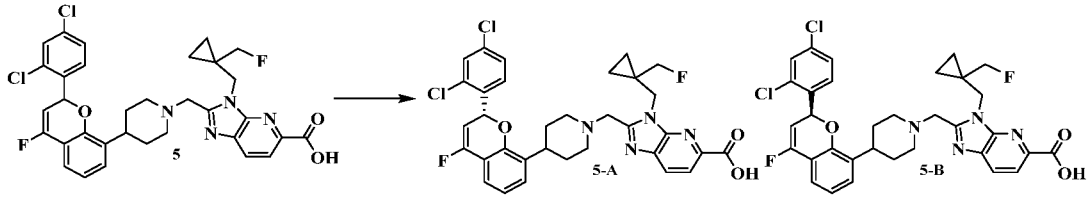
第三步

2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

以 4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶和 Im-5 为原料，参考实施例 1 第七步到第八步得到 2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

MS m/z (ESI):639.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸手性分离得到



(*R*)-2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 5-A)

MS m/z (ESI):639.2 [M+1].

(*S*)-2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 5-B)

MS m/z (ESI):639.2 [M+1].

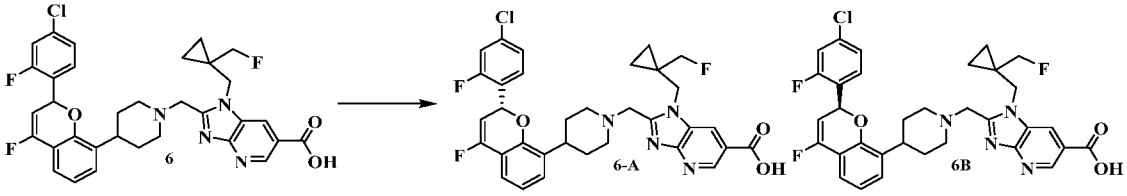
实施例 6

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸

将 Im-1 替换为 Im-6，参考实施例 1 得到 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸

MS m/z (ESI): 623.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸手性分离得到



(*R*)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸(实施例 6-A)

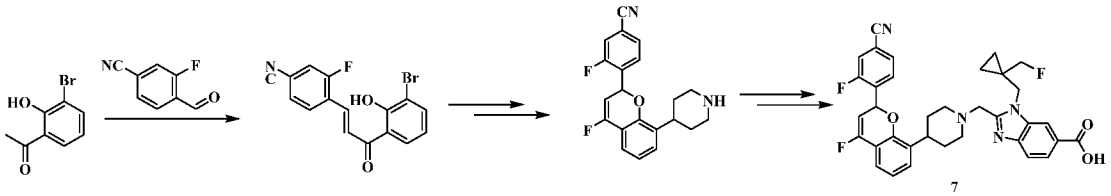
MS m/z (ESI):623.2 [M+1].

(*S*)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸(实施例 6-B)

MS m/z (ESI): 623.2 [M+1].

实施例 7

2-((4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸



第一步

(*E*)-4-(3-(3-溴-2-羟基苯基)-3-羰基丙-1-烯-1-基)-3-氟苯甲腈

以 3-氟-4-甲酰基苯甲腈为原料参考实施例 1 第一步得到(E)-4-(3-(3-溴-2-羟基苯基)-3-羰基丙-1-烯-1-基)-3-氟苯甲腈

MS m/z (ESI):346.0 [M+1].

第二步

3-氟-4-(4-氟-8-(哌啶-4-基)-2H-色烯-2-基)苯甲腈

以(*E*)-1-(3-溴-2-羟基苯基)-3-(2,4-二氯苯基)丙-2-烯-1-酮为原料，参考实施例 1 第二步到第六步得到 3-氟-4-(4-氟-8-(哌啶-4-基)-2H-色烯-2-基)苯甲腈

MS m/z (ESI):353.1 [M+1].

第三步

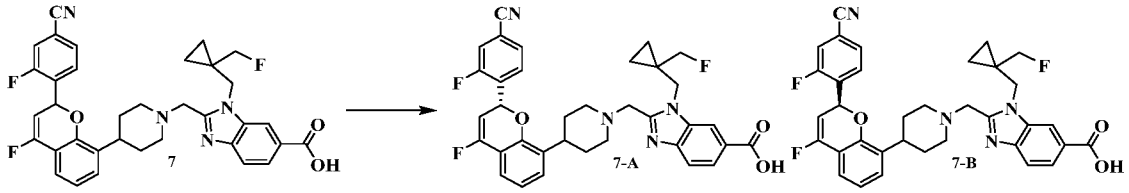
2-((4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环

丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

以 3-氟-4-(4-氟-8-(哌啶-4-基)-2H-色烯-2-基)苯甲腈和 Im-4 为原料，参考实施例 1 第七步到第八步得到 2-((4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

MS m/z (ESI):613.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸手性分离得到



(*R*)-2-((4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 7-A)

MS m/z (ESI):613.2 [M+1].

(*S*)-2-((4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 7-B)

MS m/z (ESI):613.2 [M+1].

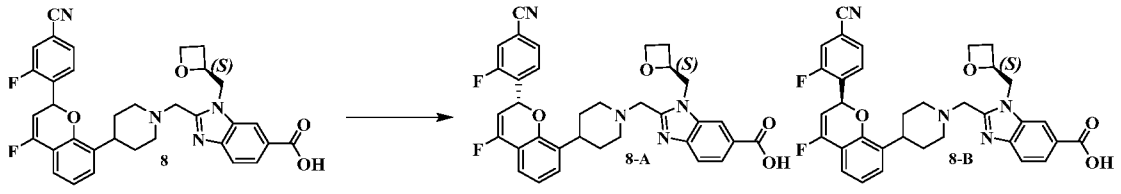
实施例 8

2-((4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

以 3-氟-4-(4-氟-8-(哌啶-4-基)-2H-色烯-2-基)苯甲腈和 Im-1 为原料，参考实施例 1 得到 2-((4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

MS m/z (ESI):597.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸手性分离得到



2-((4-((*R*)-2-(4-氰基-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 8-A)

MS m/z (ESI):597.2 [M+1].

2-((4-((*S*)-2-(4-氰基-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环

-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 8-B)

MS m/z (ESI):597.2 [M+1].

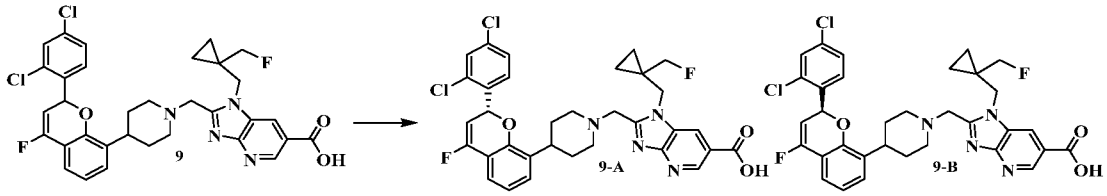
实施例 9

2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸

以 4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶和 Im-6 为原料，参考实施例 1 得到 2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸

MS m/z (ESI):639.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸手性分离得到



(*R*)-2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸(实施例 9-A)

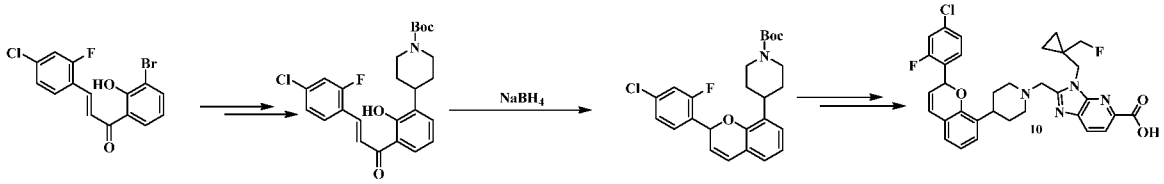
MS m/z (ESI):639.2 [M+1].

(*S*)-2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸(实施例 9-B)

MS m/z (ESI):639.2 [M+1].

实施例 10

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



第一步

(*E*)-4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)丙烯酰)-2-羟基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯

以(*E*)-1-(3-溴-2-羟基-苯基)-3-(4-氯-2-氟-苯基)丙-2-烯-1-酮为原料，参考实施例 1 第四步，第五步得到(*E*)-4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)丙烯酰)-2-羟基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯

MS m/z (ESI):460.2 [M+1].

第二步

4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯

向 50°C 的(*E*)-4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)丙烯酰)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯(1 g, 2.18 mmol)的异丙醇 (25 mL)溶液中加入硼氢化钠(248 mg, 6.54 mmol)，然后在室温搅拌 16 小时，加 10 mL 水淬灭反应，二氯甲烷（50 mL×3）萃取，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤（20 mL×3），无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯（260 mg, 淡黄色油状物）产率：26.9%

MS m/z (ESI):444.2 [M+1].

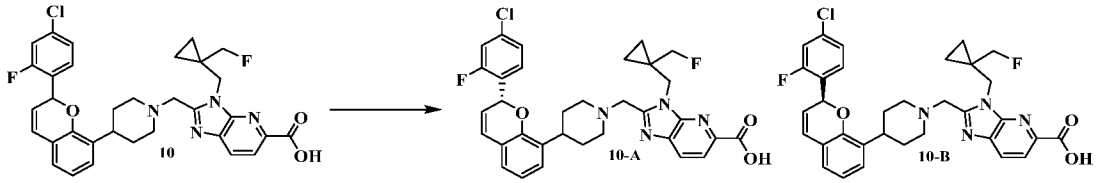
第三步

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

以 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯和 Im-5 为原料，参考实施例 1 第六步到第八步得到 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

MS m/z (ESI):605.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸手性分离得到



(*R*)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 10-A)

MS m/z (ESI):605.2 [M+1].

(*S*)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 10-B)

MS m/z (ESI):605.2 [M+1].

实施例 11

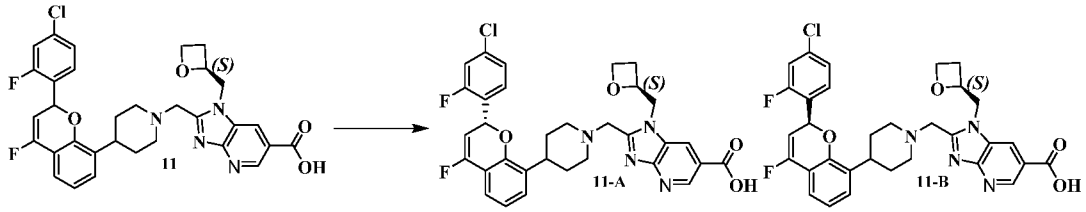
2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸

以 4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基]哌啶和 Im-3 为原料，参考实施例 1 得到 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁

丁环-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸

MS m/z (ESI):607.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸手性分离得到



2-((4-((*R*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸(实施例 11-A)

MS m/z (ESI):607.2 [M+1].

2-((4-((*S*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸(实施例 11-B)

MS m/z (ESI):607.2 [M+1].

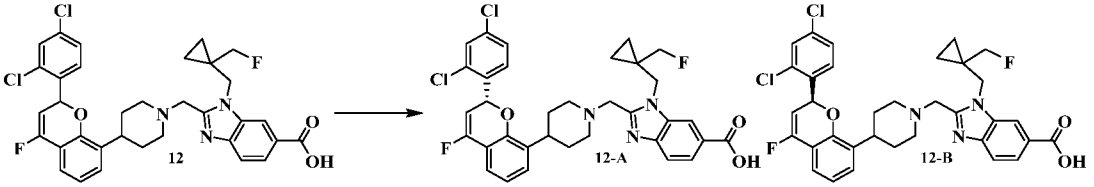
实施例 12

2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

以 4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶和 Im-4 为原料，参考实施例 1 得到 2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

MS m/z (ESI):638.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸手性分离得到



(*R*)-2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 12-A)

MS m/z (ESI):638.2 [M+1].

(*S*)-2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 12-B)

MS m/z (ESI):638.2 [M+1].

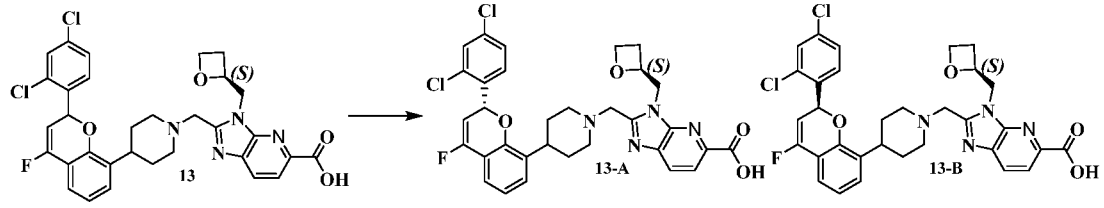
实施例 13

2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

以 4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶和 Im-2 为原料，参考实施例 1 得到 2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

MS m/z (ESI):623.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸手性分离得到



2-((4-((*R*)-2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 13-A)

MS m/z (ESI):623.2 [M+1].

2-((4-((*S*)-2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 13-B)

MS m/z (ESI):623.2 [M+1].

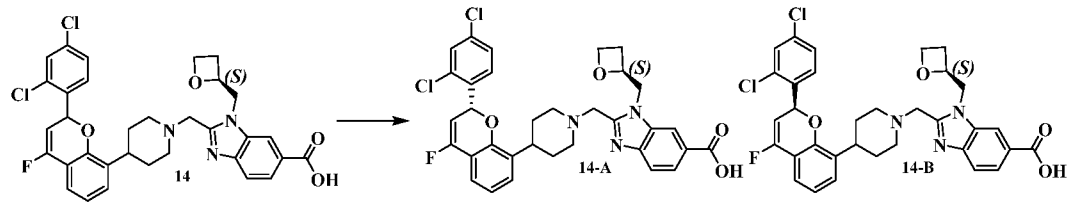
实施例 14

2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

以 4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶和 Im-1 为原料，参考实施例 1 得到 2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

MS m/z (ESI):622.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸手性分离得到



2-((4-((*R*)-2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 14-A)

MS m/z (ESI):622.2 [M+1].

2-((4-((*S*)-2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 14-B)

MS m/z (ESI):622.2 [M+1].

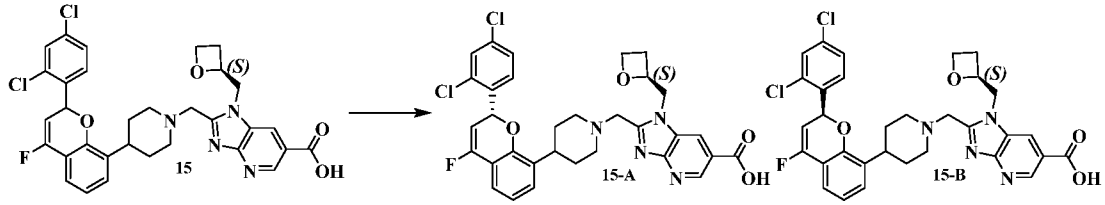
实施例 15

2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸

以 4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶和 Im-3 为原料，参考实施例 1 得到 2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸

MS m/z (ESI):623.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸手性分离得到



2-((4-((*R*)-2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸(实施例 15-A)

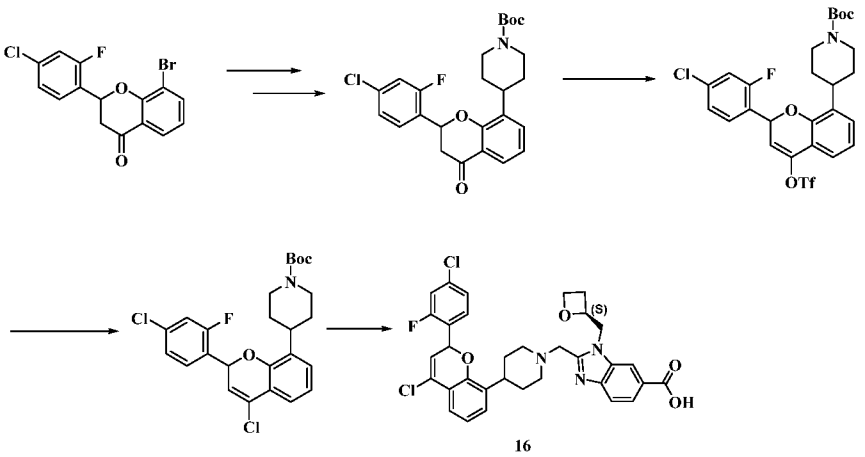
MS m/z (ESI):623.2 [M+1].

2-((4-((*S*)-2-(2,4-二氯苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸(实施例 15-B)

MS m/z (ESI):623.2 [M+1].

实施例 16

2-((4-(4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸



16

第一步

叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-羰基色烷-8-基)哌啶-1-羧酸酯

以 8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)色烷-4-酮为原料，参考实施例 1 第四步和第五步得到产品叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-羰基色烷-8-基)哌啶-1-羧酸酯。

MS m/z (ESI): 460.1[M+1].

第二步

叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-(((三氟甲基)磺酰)氧代)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸酯

将叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-羰基色烷-8-基)哌啶-1-羧酸酯（1 g, 2.17 mmol）溶于 20 mL THF 中，-78℃下加入双三甲基硅基胺基锂（2.4 mL, 2.40 mmol），反应 1 小时。-78℃下加入 2-[N,正双(三氟甲烷烷磺酰)氨基]-5-氯吡啶（0.94 g, 2.4 mmol）的 THF（20 mL）溶液，缓慢升至室温搅拌 5 小时。加入碳酸氢钠(10 mL)淬灭反应，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2)，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品。用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-(((三氟甲基)磺酰)氧代)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸酯 (456 mg, 产率：35.5%)。

MS m/z (ESI): 592.1[M+1].

第三步

叔-丁基 4-(4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸酯

将叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-(((三氟甲基)磺酰)氧代)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸酯（0.5 g, 0.84 mmol）溶于 10 mL DMA/THF (v:v = 1:3) 中，加入四水醋酸镍（24.8 mg, 0.1 mmol），Zn 粉（10 mg, 0.16 mmol），1,5-环辛二稀（11 mg, 0.1 mmol）和氯化锂（53 mg, 1.3 mmol），氮气保护下室温反应 16 小时。加入水(10 mL)淬灭反应，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2)，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品。用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到叔-丁基 4-(4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸酯 (241 mg, 产率：60.0%)。

MS m/z (ESI): 478.1[M+1].

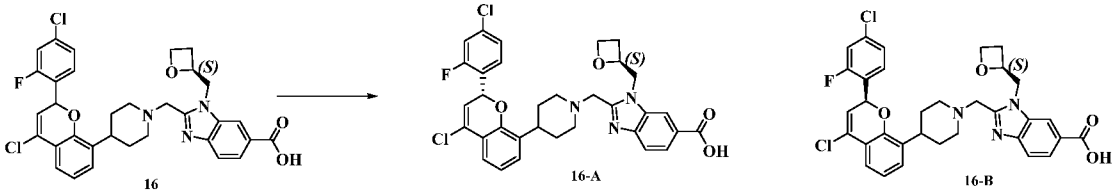
第四步

2-((4-(4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

以叔-丁基 4-(4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸酯和 Im-1 为原料参考实施例 1 第六步到第八步得到产品 2-((4-(4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 622.1[M+1].

将 2-((4-(4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸进行拆分得到产品



16 16-A 16-B

2-((4-((*R*)-4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 16-A)

MS m/z (ESI): 622.1[M+1].

2-((4-((*S*)-4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 16-B)。

MS m/z (ESI): 622.1[M+1].

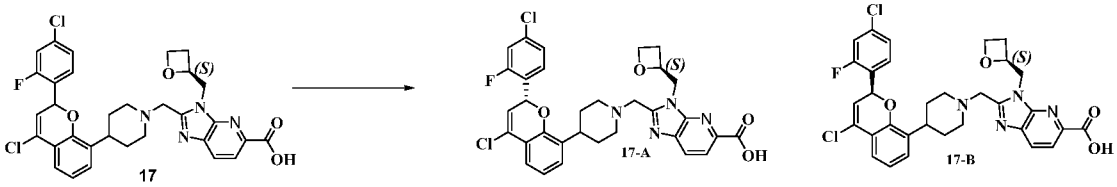
实施例 17

2-((4-(4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

以叔-丁基 4-(4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸酯和 Im-2 为原料，参考实施例 1 第六步到第八步得到产品 2-((4-(4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸。

MS m/z (ESI): 623.1[M+1].

将 2-((4-(4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸进行拆分得到产品



17 17-A 17-B

2-((4-((*R*)-4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 17-A)

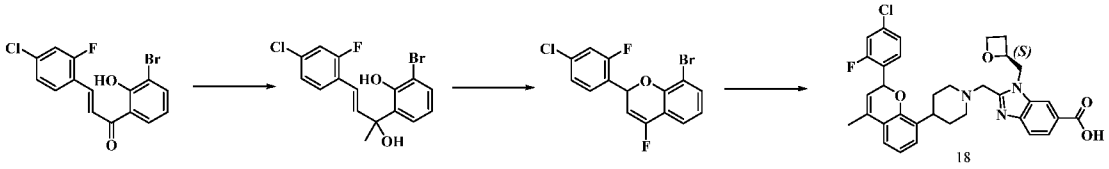
MS m/z (ESI): 623.1[M+1].

2-((4-((*S*)-4-氯-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 17-B)。

MS m/z (ESI): 623.1[M+1].

实施例 18

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸



第一步

(*E*)-2-溴-6-(4-(4-氯-2-氟苯基)-2-羟基丁-3-烯-2-基)苯酚

将(*E*)-1-(3-溴-2-羟基苯基)-3-(4-氯-2-氟苯基)丙-2-烯-1-酮（1 g, 2.81 mmol）溶于 30 mL THF 中，0℃下加入甲基溴化镁（7 mL, 7 mmol），缓慢升至室温搅拌 3 小时。加入氯化铵(10 mL)淬灭反应，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2)，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品。用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到得到(*E*)-2-溴-6-(4-(4-氯-2-氟苯基)-2-羟基丁-3-烯-2-基)苯酚 (831 mg, 产率：79.6%)。

MS m/z (ESI): 370.9 [M+1].

第二步

8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2*H*-色烯

将(*E*)-2-溴-6-(4-(4-氯-2-氟苯基)-2-羟基丁-3-烯-2-基)苯酚（0.5 g, 1.34 mmol）溶于 15 mL 硝基甲烷中，加入(2,3,4,5-四氟苯基)硼酸（52 mg，0.26 mmol），60℃下搅拌 16 小时。加入水(10 mL)淬灭反应，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2)，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品。用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到 8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2*H*-色烯(326 mg, 产率：68.0%)。

MS m/z (ESI): 356.9 [M+1].

第三步

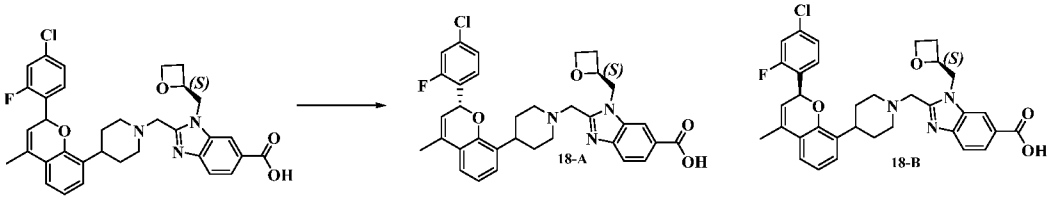
2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-甲基-2*H*-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-羧酸

以 8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯为原料参考实施例 1 第四步，第五步，

第七步和第八步得到产物 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-甲基-2*H*-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 602.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-甲基-2*H*-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-羧酸羧酸进行拆分得到产品



2-((4-((*R*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-甲基-2*H*-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 18-A)

MS m/z (ESI): 602.2 [M+1].

2-((4-((*S*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-甲基-2*H*-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 18-B)。

MS m/z (ESI): 602.2 [M+1].

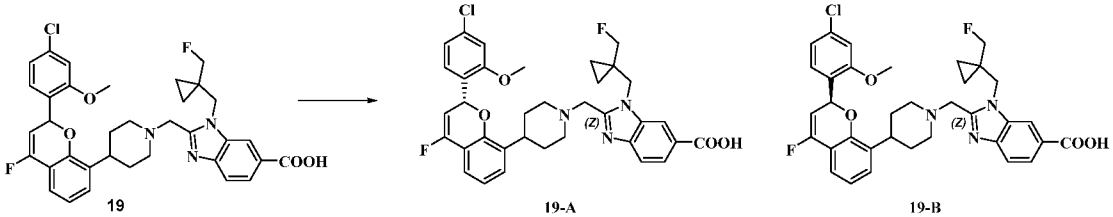
实施例 19

2-((4-(2-(4-氯-2-甲氧苯基)-4-氟-2*H*-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-羧酸

以 4-氯-2-甲氧基苯(甲)醛为原料，参考实施例 3 得到产品 2-((4-(2-(4-氯-2-甲氧苯基)-4-氟-2*H*-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 634.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(4-氯-2-甲氧苯基)-4-氟-2*H*-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-羧酸进行拆分得到产品



(*R*)-2-((4-(2-(4-氯-2-甲氧苯基)-4-氟-2*H*-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 19-A)

MS m/z (ESI): 634.2 [M+1].

(*S*)-2-((4-(2-(4-氯-2-甲氧苯基)-4-氟-2*H*-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 19-B)。

MS m/z (ESI): 634.2 [M+1].

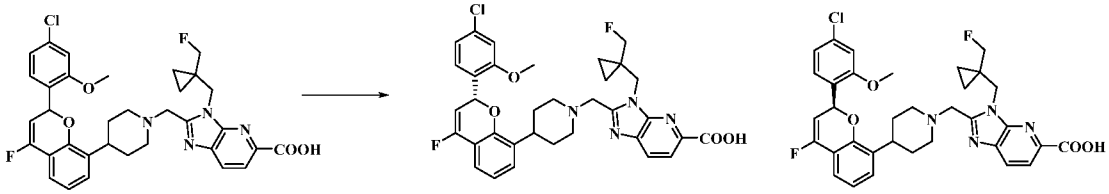
实施例 20

2-((4-(2-(4-氯-2-甲氧苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

以 4-氯-2-甲氧基苯(甲)醛为原料参考实施例 4 得到产品 2-((4-(2-(4-氯-2-甲氧苯基)-4-氟-2*H*-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸。

MS m/z (ESI): 635.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(4-氯-2-甲氧苯基)-4-氟-2*H*-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸进行拆分得到产品



20 20-A 20-B

(R)-2-((4-(2-(4-氯-2-甲氧苯基)-4-氟-2*H*-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 20-A)

MS m/z (ESI): 635.2 [M+1].

(S)-2-((4-(2-(4-氯-2-甲氧苯基)-4-氟-2*H*-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 20-B)。

MS m/z (ESI): 635.2 [M+1].

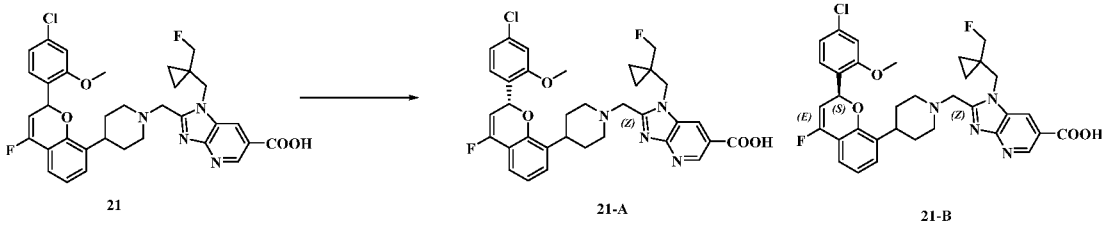
实施例 21

2-((4-(2-(4-氯-2-甲氧苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸

以 4-氯-2-甲氧基苯(甲)醛为原料，参考实施例 6 得到产品 2-((4-(2-(4-氯-2-甲氧苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 635.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(4-氯-2-甲氧苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸进行手性分离得到



21 21-A 21-B

(*R*)-2-((4-(2-(4-氯-2-甲氧苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸(实施例 21-A)

MS m/z (ESI): 635.2 [M+1].

(*S*)-2-((4-(2-(4-氯-2-甲氧苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸(实施例 21-B)

MS m/z (ESI): 635.2 [M+1].

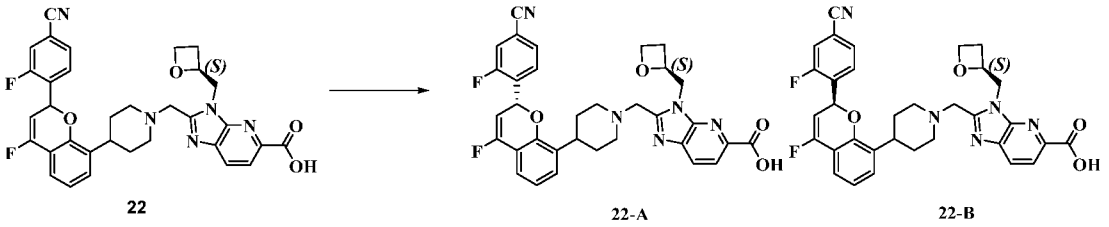
实施例 22

2-((4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

以 3-氟-4-(4-氟-8-(哌啶-4-基)-2H-色烯-2-基)苯甲腈和 Im-2 为原料，参考实施例 1 第七步到第八步得到产品 2-((4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸。

MS m/z (ESI): 598.2[M+1].

将 2-((4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸手性分离得到



22 22-A 22-B

2-((4-((*R*)-2-(4-氰基-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 22-A)

MS m/z (ESI): 598.2 [M+1].

2-((4-((*S*)-2-(4-氰基-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 22-B)

MS m/z (ESI): 598.2 [M+1].

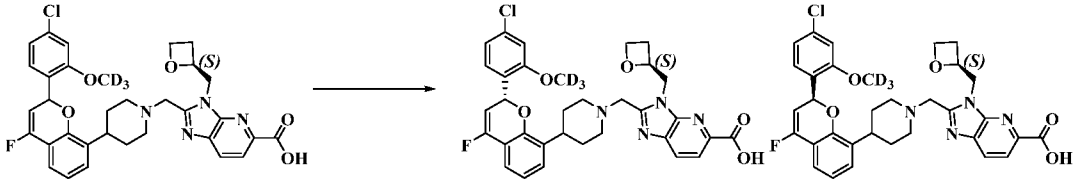
实施例 23

2-((4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

以 4-氯-2-(甲氧基-d3)苯(甲)醛为原料，参考实施例 2 得到产品 2-((4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸。

MS m/z (ESI): 622.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸手性分离得到



23 23-A 23-B

2-((4-((*R*)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 23-A)

MS m/z (ESI): 622.2 [M+1].

2-((4-((*S*)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 23-B)

MS m/z (ESI): 622.2 [M+1].

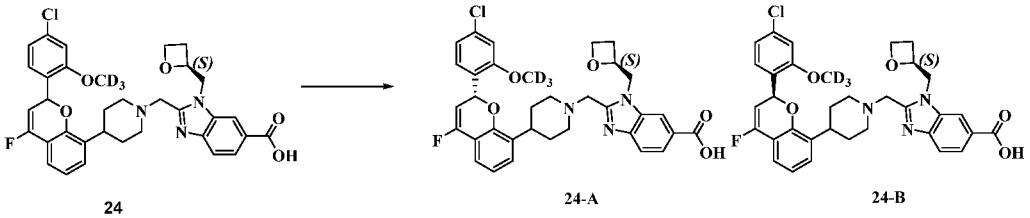
实施例 24

2-((4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

以 4-氯-2-(甲氧基-d3)苯(甲)醛为原料，参考实施例 1 得到产品 2-((4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 621.2[M+1].

将 2-((4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸手性分离得到



24 24-A 24-B

2-((4-((*R*)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 24-A)

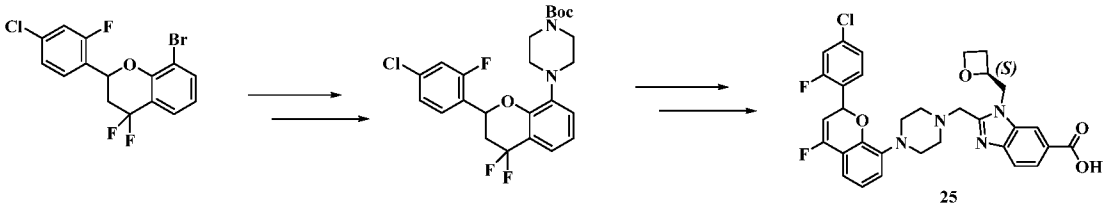
MS m/z (ESI): 621.2 [M+1].

2-((4-((*S*)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 24-B)

MS m/z (ESI): 621.2 [M+1].

实施例 25

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸



25

第一步

叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4,4-二氟色烷-8-基)哌嗪-1-羧酸酯

向 8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-4,4-二氟色烷（1 g，2.65 mmol），叔-丁基哌嗪-1-羧酸酯（740 mg，3.97 mmol），碳酸铯（2.59 g，7.95 mmol）和甲苯（30 mL）的混合物溶液加入三(二亚苄基丙酮)二钯（238 mg，0.26 mmol）和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽（300 mg，0.52 mmol），氮气置换后在 80℃搅拌 12 小时，反应完毕后冷却过滤，滤液减压浓缩干，用硅胶柱色谱法以洗脱剂石油醚和乙酸乙酯体系纯化所得残余物，得到叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4,4-二氟色烷-8-基)哌嗪-1-羧酸酯(750 mg)，产率：58.6%。

MS m/z (ESI): 483.1 [M+1].

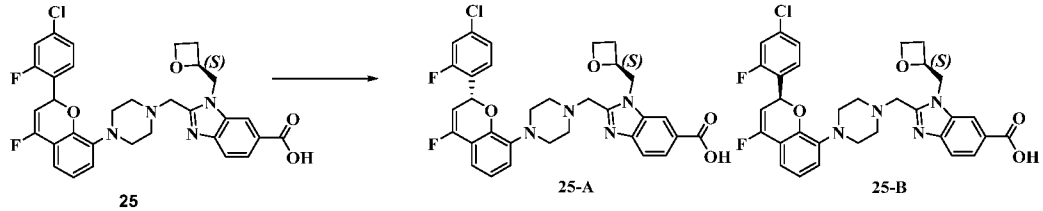
第二步

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4 氟-2H-色烯-8-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

以叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4,4-二氟色烷-8-基)哌嗪-1-羧酸酯为原料，参考实施例 1 第六步到第八步得到产品 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 607.1[M+1].

将 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸手性拆分得到



25 25-A 25-B

2-((4-((*R*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 25-A)

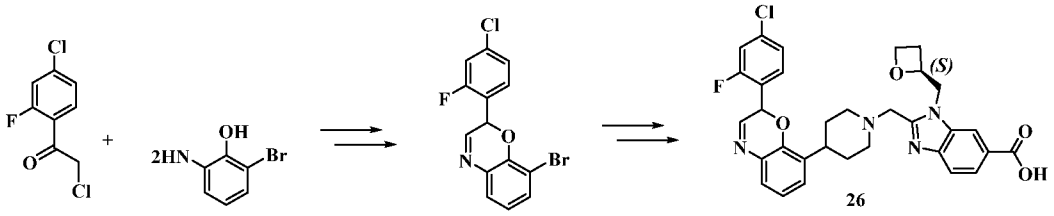
MS m/z (ESI): 607.1 [M+1].

2-((4-((*S*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 25-B)

MS m/z (ESI): 607.1 [M+1].

实施例 26

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸



第一步

8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪

将 2-氯-1-(4-氯-2-氟苯基)乙烷-1-酮（1 g，4.83 mmol）和 2-氨基-6-溴苯酚（908 mg，4.83 mmol）溶于 THF（30 mL）中，氮气置换后在 60℃微波搅拌 2 小时，反应完毕后冷却，滤液减压浓缩干，用硅胶柱色谱法以洗脱剂石油醚和乙酸乙酯体系纯化所得残余物，得到 8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(810 mg)，产率：49.2%。

MS m/z (ESI): 340.1 [M+1].

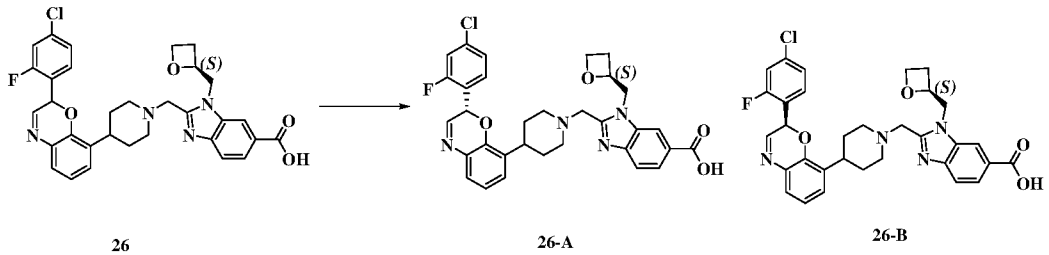
第二步

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

以 8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁为原料，参考实施例 1 第四步到第八步得到产品 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 589.2[M+1].

将 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸手性拆分得到



2-((4-((*S*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 26-A)

MS m/z (ESI): 589.2 [M+1].

2-((4-((*R*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 26-B)

MS m/z (ESI): 589.2 [M+1].

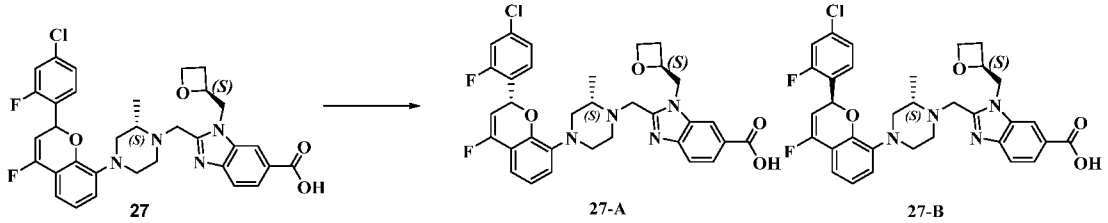
实施例 27

2-(((2*S*)-4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

以 8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-4,4-二氟色烷和(*S*)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁基酯为原料参考实施例 25 得产品 2-(((2*S*)-4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

MS m/z (ESI): 621.2 [M+1]

将 2-(((2*S*)-4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸手性拆分得到



27 27-A 27-B

2-(((*S*)-4-((*R*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸（（实施例 27-A）

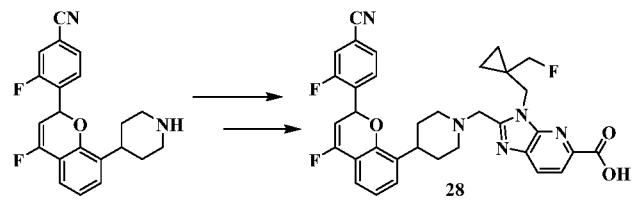
MS m/z (ESI): 621.2 [M+1].

2-(((*S*)-4-((*S*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸（实施例 27-B）

MS m/z (ESI): 621.2 [M+1].

实施例 28

2-((4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

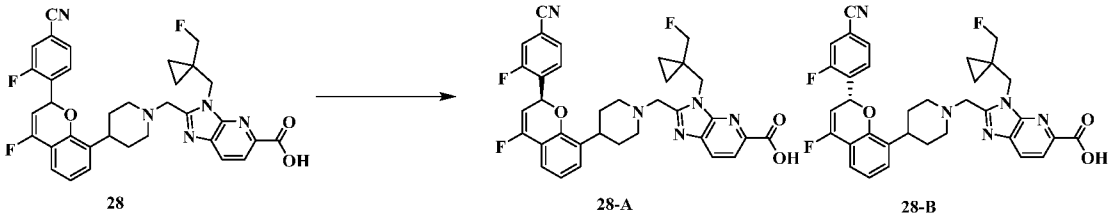


28

以 3-氟-4-(4-氟-8-(哌啶-4-基)-2H-色烯-2-基)苯甲腈和 Im-5 为原料，参考实施例 1 第七步到第八步得到 2-((4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸。

MS m/z (ESI):614.2 [M+1].

将 2-((4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸手性分离得到



28 28-A 28-B

(*S*)-2-((4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸（实施例 28-A）

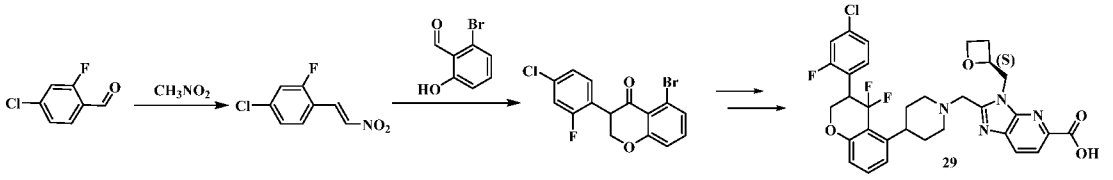
MS m/z (ESI):614.2 [M+1].

(*R*)-2-((4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸（实施例 28-B）

MS m/z (ESI):614.2 [M+1].

实施例 29

2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-4,4-二氟色烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



29

第一步

(E)-4-氯-2-氟-1-(2-硝基乙烯基)苯

将 4-氯-2-氟苯(甲)醛(4 g，25.23 mmol)，硝基甲烷（14 mL）溶于冰醋酸（50 mL）中，加入乙酸铵(5.83 g, 75.68 mmol)，在 110℃下搅拌 3 小时，冷却，将反应液加入冰水中，有固体析出，过滤，滤饼通过硅胶柱色谱法以洗脱剂石油醚和乙酸乙酯体系纯化所得残余物，得到*(E)*-4-氯-2-氟-1-(2-硝基乙烯基)苯（2.50 g，产率：49.2%）

MS m/z (ESI):202.0 [M+1].

第二步

5-溴-3-(4-氯-2-氟苯基)色烷-4-酮

向(*E*)-4-氯-2-氟-1-(2-硝基乙烯基)苯(451.26 mg,2.24 mmol)，2-溴-6-羟基苯(甲)醛(300 mg,1.49 mmol)，4A 分子筛 (400 mg)的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入 3-乙基-5-(2-羟乙基)-4-甲基噻唑溴化物(37.63 mg,149.24 μmol)，然后在室温搅拌 0.5 小时，然后滴加 1,4-二叠氮双环[2.2.2]辛烷(33.48 mg, 298.48μmol)在氮气保护下室温搅拌 12 小时，拌硅胶减压浓缩干，用硅胶柱色谱法以洗脱剂石油醚和乙酸乙酯体系纯化所得残余物，得到 5-溴-3-(4-氯-2-氟苯基)色烷-4-酮（90 mg,产率：16.9%）

MS m/z (ESI):355.0 [M+1].

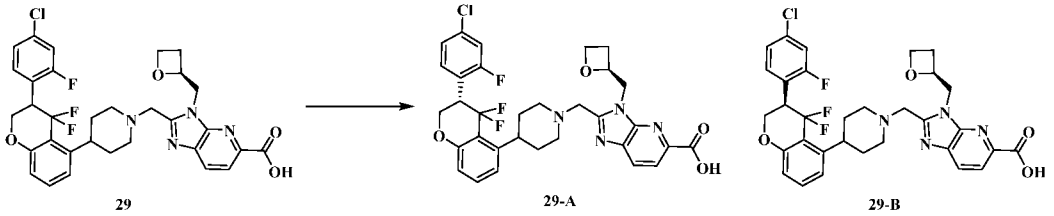
第三步

2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-4,4-二氟色烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

以 5-溴-3-(4-氯-2-氟苯基)色烷-4-酮为原料参考实施例 1 第三到第八步得产品 2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-4,4-二氟色烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

MS m/z (ESI): 627.2[M+1].

将 2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-4,4-二氟色烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸手性拆分得到



29 29-A 29-B

2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-4,4-二氟色烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸（实施例 29-A）

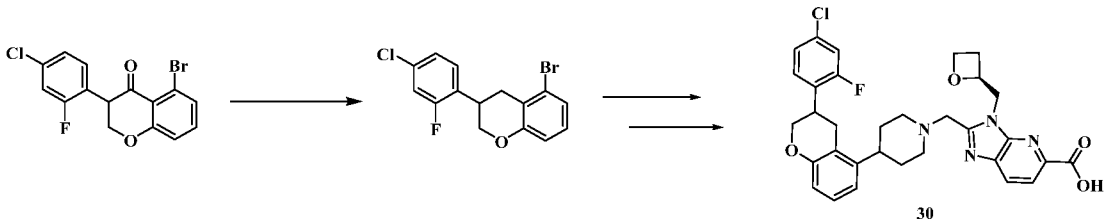
MS m/z (ESI): 627.2[M+1].

2-((4-((*R*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-4,4-二氟色烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸（实施例 29-B）

MS m/z (ESI): 627.2[M+1].

实施例 30

2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)色烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



30

第一步

5-溴-3-(4-氯--氟苯基)色烷

向 5-溴-3-(4-氯-2-氟苯基)色烷-4-酮(500 mg，1.41 mmol) 的三氟乙酸(5 mL)中滴加三乙基硅烷(655 mg，0.9 mL，5.65 mmol) ，然后在 60 摄氏度搅拌 8 小时，冷却，加水淬灭反应，二氯甲烷（30 mL×3）萃取，有机相用饱和碳酸氢钠溶液(50 mL×2)和氯化钠溶液(50 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，通过硅胶柱色谱法以洗脱剂石油醚和乙酸乙酯体系纯化所得残余物，得到淡黄色固体 5-溴-3-(4-氯-2-氟苯基)色烷（230 mg，产率：47.8%）

MS m/z (ESI): 340.9[M+1].

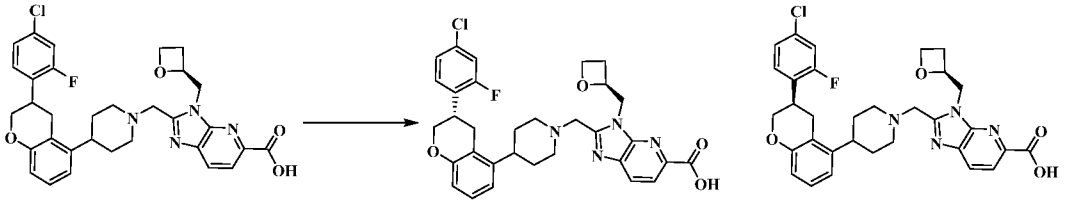
第二步

2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)色烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

以 5-溴-3-(4-氯-2-氟苯基)色烷为原料为原料参考实施例 1 第四步到第八步得到 2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)色烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

MS m/z (ESI): 591.2[M+1].

将 2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)色烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸手性分离得到



30 30-A 30-B

2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)色烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸（实施例 30-A）

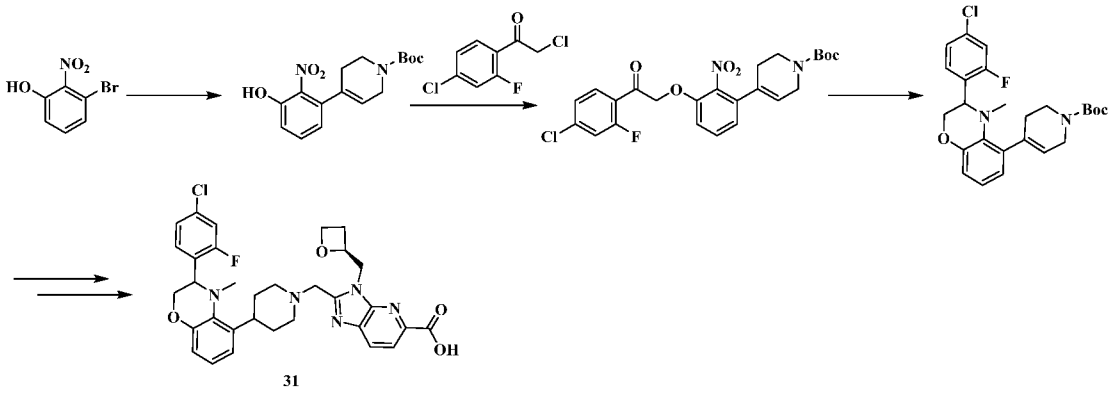
MS m/z (ESI): 591.2[M+1].

2-((4-((*R*)-3-(4-氯-2-氟苯基)色烷-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸（实施例 30-B）

MS m/z (ESI): 591.2[M+1].

实施例 31

2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



31

第一步

4-(3-羟基-2-硝基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁基酯

将 3-溴-2-硝基苯酚(2 g，9.17 mmol)， 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯 (2.84 g, 9.17 mmol)，碳酸钠 (1.94 g, 18.34 mmol)，[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(335.48 mg,458.5 μmol)，溶解于 1,4-二氧六环 (20 mL)，水 (3 mL) 中，反应在 80 ℃搅拌反应 6 小时。向反应液中加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取(15 mL×3)，合并有机相，依次用饱和碳酸氢钠溶液(5 mL×2)、饱和氯化铵溶液(5 mL×2)、饱和食盐水洗涤(5 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂石油醚和乙酸乙酯体系纯化所得残余物，得到标题产物 4-(3-羟基-2-硝基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁基酯 (2.3 g，黄色固体)，产率：78.3%。

MS m/z (ESI):321.1 [M+1]

第二步

4-(3-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-羰基乙氧基)-2-硝基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁基酯

将 4-(3-羟基-2-硝基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁基酯(2.30 g, 7.18 mmol)， 2-氯-1-(4-氯-2-氟苯基)乙烷-1-酮 (1.49 g, 7.18 mmol)，碳酸钾 (1.98 g, 14.36 mmol)溶解于甲苯 (20 mL)中，反应在 80 ℃搅拌反应 2 小时。向反应液中加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取(15 mL×3)，合并有机相，依次用饱和碳酸氢钠溶液(5 mL×2)、饱和氯化铵溶液(5 mL×2)、饱和食盐水洗涤(5 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂石油醚和乙酸乙酯体系纯化所得残余物，得到标题产物 4-(3-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-羰基乙氧基)-2-硝基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁基酯(3.1 g，黄色固体)，产率：87.9%。

MS m/z (ESI):491.1 [M+1]

第三步

4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-基)-3,6-二氢吡

啶-1(2H)-甲酸叔丁基酯

将 4-(3-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-羰基乙氧基)-2-硝基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁基酯 (3.10 g，6.31 mmol)，多聚甲醛（1.13 g，12.62 mmol）溶解于 30 mL 甲醇和 10 mL 水中，加入钯/碳(310 mg，10%)，氢气置换三次，搅拌反应 12 小时。过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法硅胶柱色谱法以洗脱剂石油醚和乙酸乙酯体系纯化所得残余物，得到标题产物 4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁基酯(1.30 g，黄色油状物)，产率：44.9%。

MS m/z (ESI):459.1 [M+1]

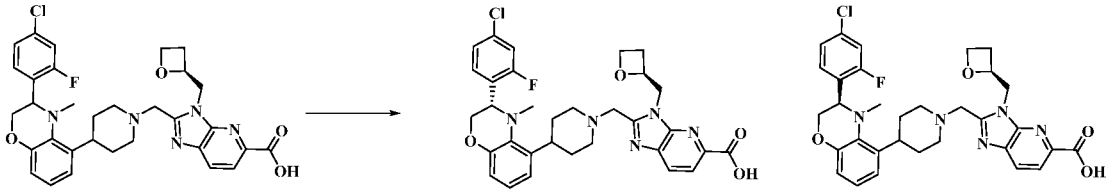
第四步

2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

以 4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁基酯为原料参考实施例 1 第五至第八步得产品 2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

MS m/z (ESI):606.2 [M+1]

将 2-((4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸手性拆分得到



31 31-A 31-B

2-((4-((*S*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸（实施例 31-A）

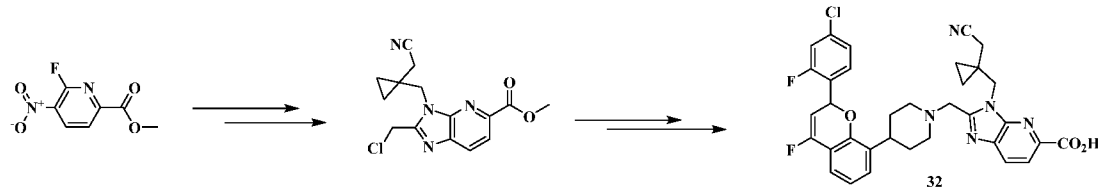
MS m/z (ESI):606.2 [M+1]

2-((4-((*R*)-3-(4-氯-2-氟苯基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸（实施例 31-B）

MS m/z (ESI):606.2 [M+1]

实施例 32

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



32

第一步

2-(氯甲基)-3-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲基酯

以 6-氟-5-硝基甲基吡啶酸甲基酯和 2-(1-(氨基甲基)环丙基)乙腈为原料，参考 Im-2 的合成，最终得到产品 2-(氯甲基)-3-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲基酯

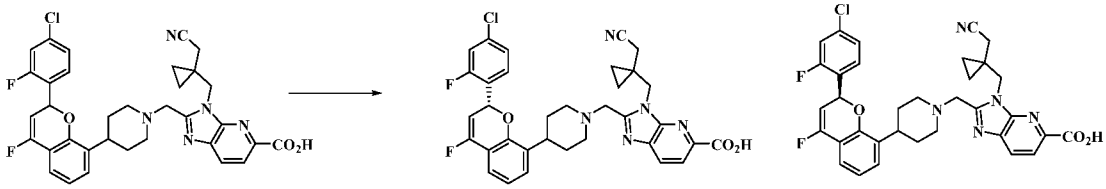
MS m/z (ESI): 319.0 [M+1]

第二步：2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

以 2-(氯甲基)-3-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲基酯和 4-[2-(4-氯-2-氟-苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基]哌啶为原料参考实施例 1 第七至第八步的合成得产品 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

MS m/z (ESI):630.2 [M+1]

将 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸手性拆分得到



32 32-A 32-B

(*R*)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸（实施例 32-A）

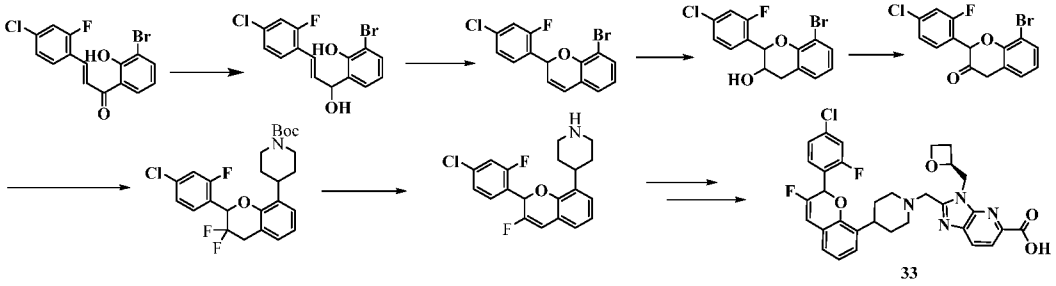
MS m/z (ESI):630.2 [M+1]

(*S*)-2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸（实施例 32-B）

MS m/z (ESI):630.2 [M+1]

实施例 33

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



33

第一步

(*E*)-2-溴-6-(3-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基烯丙基)苯酚

将(*E*)-1-(3-溴-2-羟基苯基)-3-(4-氯-2-氟苯基)丙-2-烯-1-酮(500 mg，1.41 mmol)溶于甲醇(15 mL) 中，加入硼氢化钠(64 mg，1.69 mmol) ，室温搅拌 2 小时，加水淬灭反应，二氯甲烷（30 mL×3）萃取，饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂石油醚和乙酸乙酯体系纯化所得残余物，，得到(*E*)-2-溴-6-(3-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基烯丙基)苯酚（454 mg，产率：90.0%）

MS m/z (ESI): 356.9[M+1].

第二步

8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯

将(E)-2-溴-6-(3-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基烯丙基)苯酚(300 mg，0.84 mmol) 溶于二氯甲烷(10 mL) 中，加入对甲苯磺酸(29 mg，0.17 mmol) ，室温搅拌 2 小时，加水淬灭反应，二氯甲烷（30 mL×3）萃取，饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂石油醚和乙酸乙酯体系纯化所得残余物，，得到(8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯（200 mg，产率：70.1%）

MS m/z (ESI): 338.9[M+1].

第三步

8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)色烷-3-醇

将(8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯(200 mg，0.59 mmol) 溶于 THF(10 mL)中，加入硼烷的 THF 溶液(0.71 mL，0.71 mmol) ，0°C 搅拌 1 小时，加 2mL 水，随后加入 NaOH（71 mg，1.77 mmol）和 0.1 mL 过氧化氢溶液，40°C 搅拌 2h。加 10 mL 水淬灭反应，二氯甲烷（30 mL×3）萃取，饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂石油醚和乙酸乙酯体系纯化所得残余物，得到 8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)色烷-3-醇（63 mg，产率：29.8%）

MS m/z (ESI): 356.9[M+1].

第四步

8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)色烷-3-酮

将 8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)色烷-3-醇(500 mg，1.40 mmol) 溶于 DCM(20 mL)中，加入戴斯-马丁氧化剂(0.71 mL，1.67 mmol) ，0°C 搅拌 1 小时。 加 10 mL 水淬灭反应，二氯甲烷（30 mL×3）萃取，饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂石油醚和乙酸乙酯体系纯化所得残余物，得到 8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)色烷-3-酮（448 mg，产率：89.9%）

MS m/z (ESI): 354.9[M+1].

第五步

叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-3,3-二氟色烷-8-基)哌啶-1-羧酸酯

以 8-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)色烷-3-酮为原料参考实施例 1 第三到第五步得产品叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-3,3-二氟色烷-8-基)哌啶-1-羧酸酯

MS m/z (ESI): 482.2[M+1].

第六步

4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基)哌啶

以叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-3,3-二氟色烷-8-基)哌啶-1-羧酸酯为原料参考实施例 1 第六步得产品 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基)哌啶

MS m/z (ESI): 362.1[M+1].

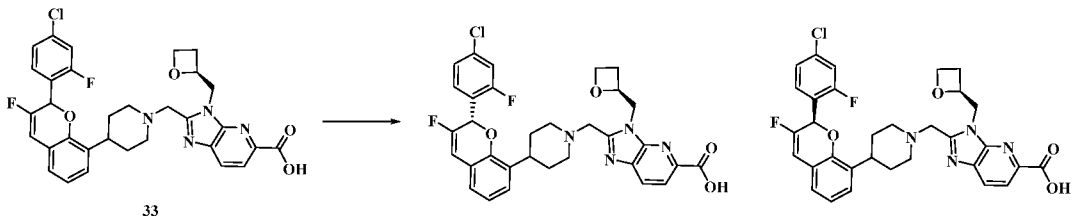
第七步

2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

以 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基)哌啶为原料参考实施例 1 第七步和第八步得产品 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

MS m/z (ESI): 607.1[M+1].

将 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸手性拆分



33 33-A 33-B

2-((4-((*S*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 33-A)

MS m/z (ESI): 607.1 [M+1].

2-((4-((*R*)-2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((*S*)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸（实施例 33-B）

MS m/z (ESI): 607.1 [M+1].

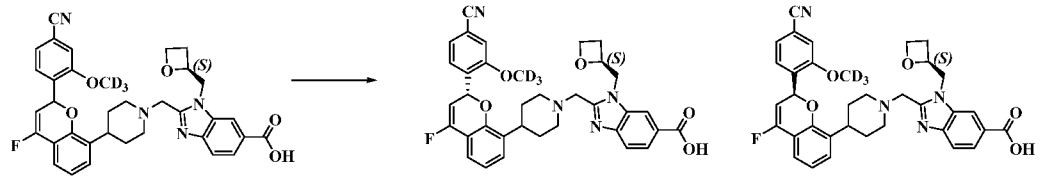
实施例 34

2-((4-(2-(4-氰基-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

以 4-甲酰基-3-羟基苯甲腈为原料参考实施例 24 得产品 2-((4-(2-(4-氰基-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

MS m/z (ESI): 612.2[M+1].

将 2-((4-(2-(4-氰基-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸手性拆分得到



2-((4-((*R*)-2-(4-氰基-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(实施例 34-A)

MS m/z (ESI): 612.2 [M+1].

2-((4-((*S*)-2-(4-氰基-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸（实施例 34-B）

MS m/z (ESI): 612.2 [M+1].

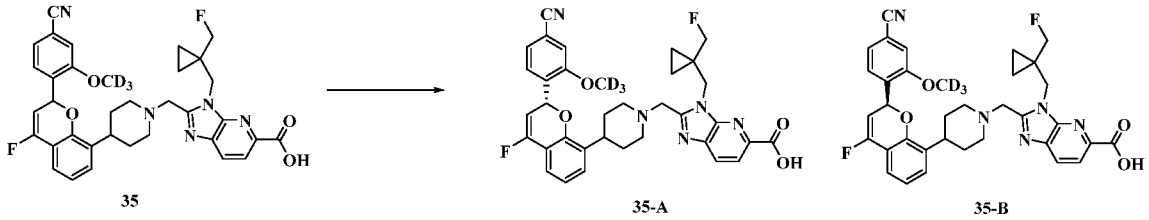
实施例 35

2-((4-(2-(4-氰基-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

以 4-甲酰基-3-羟基苯甲腈为原料参考实施例 20 得产品 2-((4-(2-(4-氰基-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

MS m/z (ESI): 629.2[M+1].

将 2-((4-(2-(4-氰基-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸手性拆分得到



35 35-A 35-B

(*R*)-2-((4-(2-(4-氰基-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(实施例 35-A)

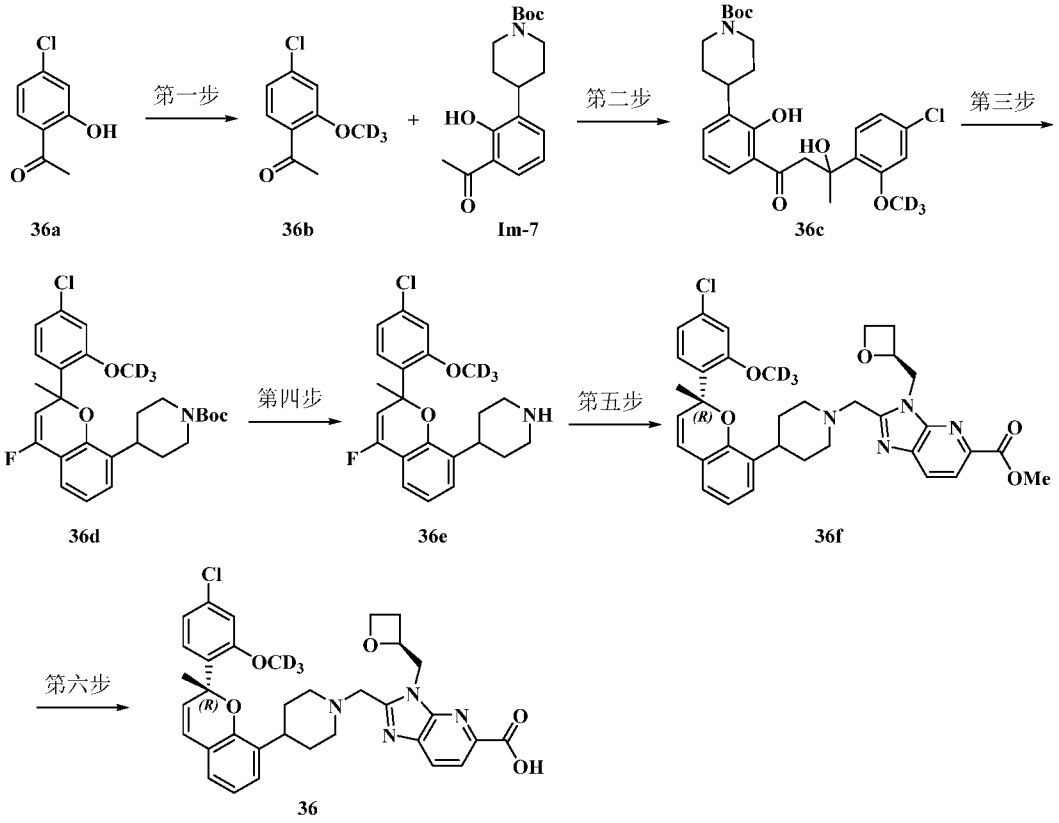
MS m/z (ESI): 629.2 [M+1].

(*S*)-2-((4-(2-(4-氰基-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸（实施例 35-B）

MS m/z (ESI): 629.2 [M+1].

实施例 36

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



36a 36b Im-7 36c 36d 36e 36f 36

第一步

1-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)乙烷-1-酮

将 1-(4-氯-2-羟基苯基)乙烷-1-酮 **36a** (15 g, 87.93 mmol)、氘代碘甲烷(16.57 g, 114.31 mmol)、无水碳酸钾(36.46 g, 0.26 mol)分散于 DMF (150 mL)中。将反应液加热至 50 ℃，剧烈搅拌反应 12 小时。停止反应，将反应液经硅藻土过滤，滤液

减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物，得到标题产物 1-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)乙烷-1-酮 **36b** (15 g)，产率：90.9%。

MS m/z (ESI): 188.1 [M+1].

第二步

叔丁基-4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-3-羟基丁酰)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯

将叔丁基-4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯 **Im-7** (25 g, 79.94 mmol)溶于四氢呋喃(300 mL)中。将该溶液置于干冰/乙醇浴中冷却，向其中缓慢加入 LiHMDS (18.4 mL, 0.184 mol, 1 M 的 THF 溶液)，加完后搅拌反应 30 分钟。将 1-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)乙烷-1-酮 **36b** (15 g, 79.94 mmol)溶于 THF (30 mL)中，将此溶液缓慢滴加至前述反应也中，维持干冰/乙醇浴温度搅拌反应 40 分钟。停止反应，撤去干冰/乙醇浴，向反应液中加入饱和氯化铵溶液淬灭反应，用乙酸乙酯萃取 (300 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠洗涤(500 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物，得到标题产物叔丁基-4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-3-羟基丁酰)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯 **36c** (31 g)，产率：76.5%。

MS m/z (ESI): 507.2 [M+1].

第三步

叔丁基-4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸酯

将叔丁基-4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-3-羟基丁酰)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯 **36c** (2.00 g, 4.07 mmol)、BAST (10 mL)溶于 DMF (10 mL)中，随后向该反应液中加入乙醇(20 μL)，搅拌反应 4 小时。停止反应，将反应液缓慢加入至冰水中淬灭，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合并有机相，用水洗涤(100 mL)，用饱和碳酸氢钠洗涤(100 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物，得到标题产物叔丁基-4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸酯 **36d** (750 mg)，产率：38.7%。

MS m/z (ESI): 491.2 [M+1].

第四步

4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶

将叔丁基-4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸酯 **36d** (750 mg, 1.53 mmol)、三氟化硼乙醚(543 mg, 3.83 mmol)、粉末状 4 □分子筛(750 mg)分散于二氯甲烷(10 mL)中，维持 0 ℃ 搅拌反应 3 小时。停止反应，向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应。将该混合物经硅藻土过滤，静

置滤液，分出有机层，水层用二氯甲烷萃取(20 mL×2)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系二氯甲烷和甲醇纯化所得残余物，得到标题产物 4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶 **36e** (490 mg)，产率：82.1%。

MS m/z (ESI): 391.2 [M+1].

第五步

甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯

将 4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶 **36e** (490 mg, 1.25 mmol)、甲基(S)-2-(氯甲基)-3-(噁丁环-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯 **Im-2** (371 mg, 1.25 mmol)、无水碳酸钾(518 mg, 3.75 mmol)分散于乙腈(8 mL)中。将反应液加热至 50 ℃，剧烈搅拌反应 3 小时。停止反应，将反应液冷却至室温，将其经硅藻土过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系乙酸乙酯纯化所得残余物，再将纯化所得样品送手性 HPLC 制备分离，得到标题产物甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯 **36f** (210 mg)，产率：26.5%。

MS m/z (ESI): 632.2 [M+1].

第六步

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

将甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯 **36f** (210 mg, 332.19 μmol)、氢氧化锂(133 mg, 3.32 mmol)溶于 9 mL THF、水和甲醇(4:4:1)的混合溶剂中，搅拌反应 3 小时。停止反应，加甲酸调节 pH = 6，减压浓缩反应液，制备 HPLC 纯化所得残余物，得到标题产物 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 **36** (170 mg)，产率：82.8%。

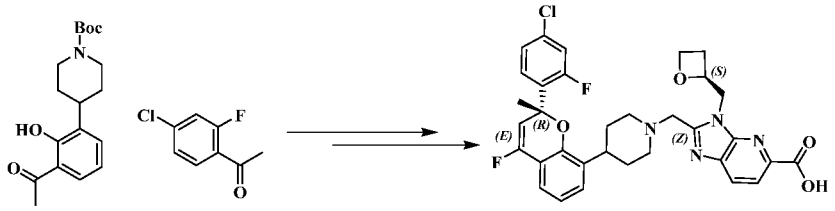
MS m/z (ESI): 618.2 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.16 – 7.97 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 – 6.98 (m, 2H), 6.94 – 6.85 (m, 2H), 6.81 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 14.9, 6.7 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 14.9, 3.1 Hz, 1H), 4.66 – 4.53 (m, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 1H), 4.25 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.12 (d, J =

11.5 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 1H), 2.61 – 2.41 (m, 3H), 1.85 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.68 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 14.9 Hz, 1H).

实施例 37

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

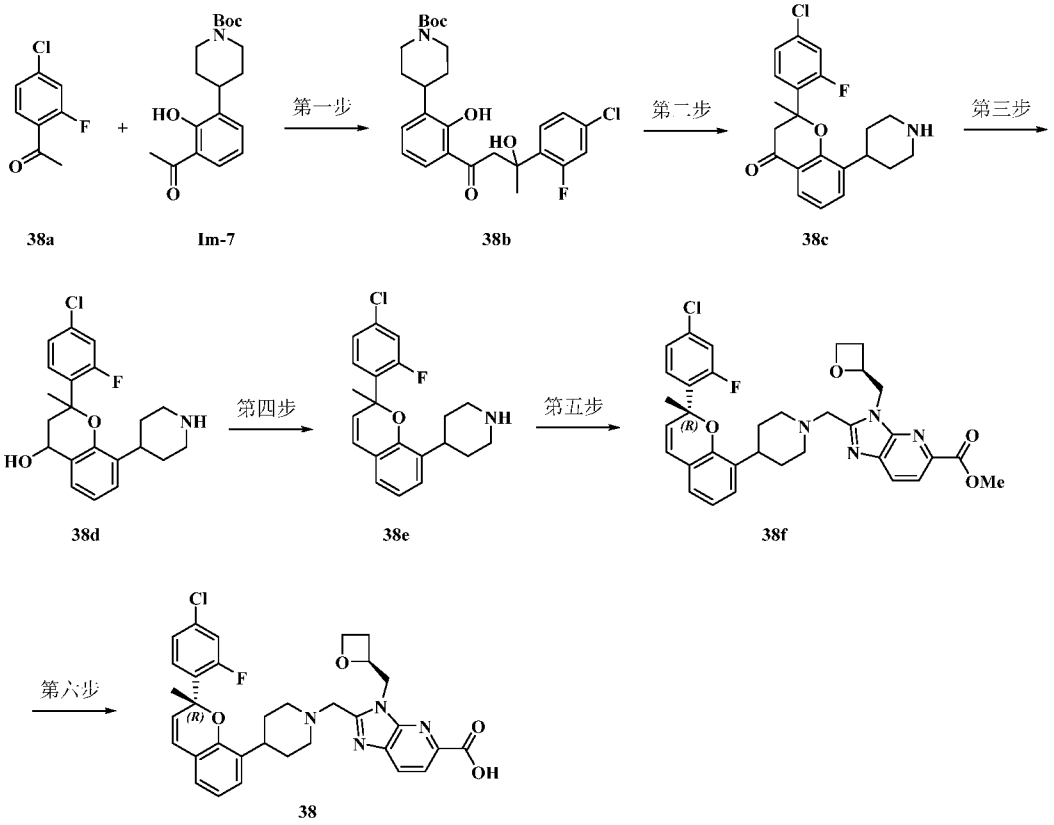


以 4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 **Im-7** 和 1-(4-氯-2-氟苯基)乙烷-1-酮为原料，参考实施例 36 第二至第六步得到 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 **37**。

MS m/z (ESI):621.2 [M+1].

实施例 38

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



第一步

叔丁基-4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基丁酰)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯

参照实施例 **37** 的合成方法，投料 1-(4-氯-2-氟苯基)乙烷-1-酮 **38a** (5 g, 28.97 mmol)、Im-7 (9.25 g, 28.97 mmol)、LiHMDS (66.6 mL, 66.63 mmol)、THF (100 mL)得到标题产物叔丁基-4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基丁酰)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯 **41b** (7.60 g)，产率：53.3%。

MS m/z (ESI): 492.2 [M+1].

第二步

2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-8-(哌啶-4-基)色烷-4-酮

将叔丁基-4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基丁酰)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯 **38b** (5 g, 10.16 mmol)、对甲苯磺酸(5.25 g, 30.48 mmol)溶于甲苯(50 mL)。将反应液加热至 100 ℃，搅拌反应 5 小时。停止反应，将反应液冷却至室温，向其中加 2 M 氢氧化钠溶液淬灭反应，分出有机层，水层用二氯甲烷萃取(50 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系二氯甲烷和甲醇纯化所得残余物，得到标题产物 2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-8-(哌啶-4-基)色烷-4-酮 **38c** (2.36 g)，产率：62.1%。

MS m/z (ESI): 374.1 [M+1].

第三步

2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-8-(哌啶-4-基)色烷-4-醇

将 2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-8-(哌啶-4-基)色烷-4-酮 **38c** (2 g, 5.35 mmol)溶于甲醇(30 mL)。冰浴下，向该溶液中缓慢分批加入硼氢化钠(396 mg, 10.70 mmol)，加完后撤去冰浴，使反应液自然升温至环境温度反应 2 小时。停止反应，向反应液中加入饱和氯化铵溶液淬灭反应，用 1 M 氢氧化钠溶液调 pH = 10，用二氯甲烷萃取(50 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物 2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-8-(哌啶-4-基)色烷-4-醇 **38d** (1.88 g)，产率：93.5%，该化合物不经纯化，直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 376.1 [M+1].

第四步

4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶

将 2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-8-(哌啶-4-基)色烷-4-醇 **38d** (1.50 g, 3.99 mmol)、对甲苯磺酸(2.06 g, 11.97 mmol)溶于甲苯(20 mL)。将反应液加热至 100 ℃，搅拌反应 30 分钟。停止反应，将反应液冷却至室温，向其中加 2 M 氢氧化钠溶液淬灭反应，分出有机层，水层用二氯甲烷萃取(30 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶 **38e** (1.02 g)，产率：71.4%，该化合物不经纯化，直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 358.1 [M+1].

第五步

甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯

参照实施例 **37** 第五步的合成方法，投料 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶 **38e** (500 mg, 1.40 mmol)、甲基(S)-2-(氯甲基)-3-(噁丁环-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯 **Im-2** (413 mg, 1.40 mmol)、无水碳酸钾(580 mg, 4.20 mmol)、乙腈(10 mL)，得到标题产物甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯 **41f** (263 mg)，产率：30.5%。

MS m/z (ESI): 617.2 [M+1].

第六步

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

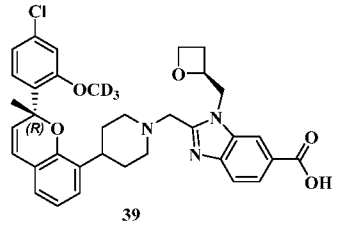
参照实施例 **37** 第六步的合成方法，投料甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯 **38f** (100 mg, 162 μmol)、氢氧化锂(39 mg, 1.62 mmol)，得到标题产物 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁

丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 **38** (76 mg)，产率：77.8%。

MS m/z (ESI): 603.2 [M+1].

实施例 39

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)- 1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸



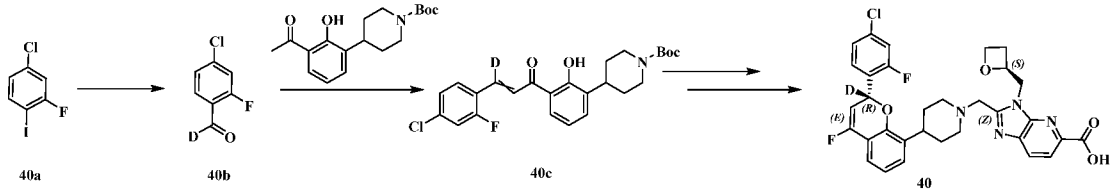
39

参考实施例 **36** 的合成方法，以 **Im-1** 为起始物，得到标题产物 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2-甲基-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)- 1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 617.3 [M+1].

实施例 40

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



40a 40b 40c 40

第一步

4-氯-2-氟<α-2H>苯(甲)醛

4-氯-2-氟-1-碘-苯 (5 g, 19.50 mmol) 和甲苯(50 mL)加入到 100mL 烧瓶中，在-30°C 下加入异丙醇氯化镁 (12.9 mL, 3M, 38.99 mmol) ，反应液在-20°C 下反应 2h。然后 N,N-二甲基甲酰胺-D7 (3.12 g, 38.99 mmol) 加入到反应液中，继续 0°C 反应 1 小时。停止反应，反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭，加水（50 mL），用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 4-氯-2-氟<α-2H>苯(甲)醛 **40b** （2.7 g），产率：86.79%。

MS m/z (ESI): 160.0 [M+1].

第二步

4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯

4-氯-2-氟<α-2H>苯(甲)醛 **40b** (1.5 g, 9.40 mmol) , 4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 **Im-7** (3.00 g, 9.40 mmol) 和四氢呋喃 (40 mL) 加入到 100 mL 烧瓶中，在 0°C 下加入氢化钠 (1.13 g, 28.20 mmol, 60% purity) ，然后反应液在 25°C 下反应 3h。停止反应，反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭，加水（20 mL），用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 **40c**（3 g），产率：69.23%。

MS m/z (ESI): 461.1 [M+1].

第三步

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

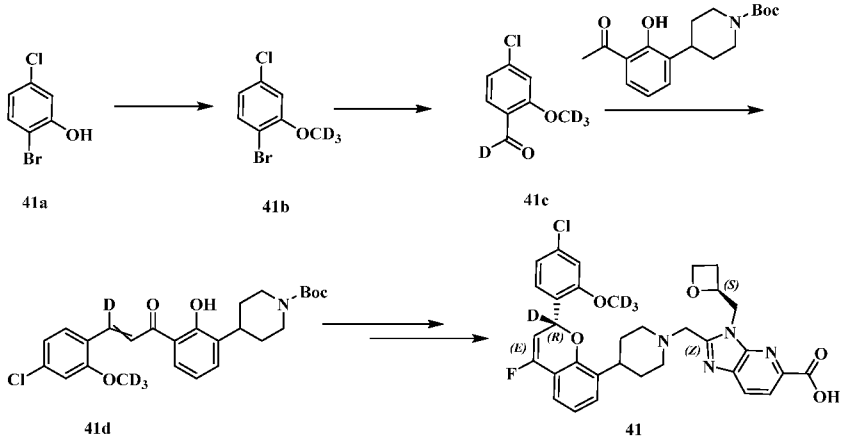
以 4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 **40c** 为原料，参考实施例 36 第三至第六步的合成方法得到 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 **40**。

MS m/z (ESI):608.1 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.24 –7.15 (m, 2H), 6.96(t, 1H), 5.67 (d, 1H), 5.20 – 5.11 (m, 1H), 4.88 – 4.79 (m, 1H), 4.74 – 4.65 (m, 1H), 4.53 – 4.43 (m, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 2.98 – 2.91 (m, 1H), 2.87 – 2.79 (m, 1H), 2.75 – 2.62 (m, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 2.25 – 2.07 (m, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 2H), 1.54 – 1.41 (m, 1H), 1.37 – 1.29 (m, 1H).

实施例 41

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



第一步

1-溴-4-氯-2-(甲氧基-d3)苯

以 2-溴-5-氯苯酚 **41a** 为原料，参考实施例 36 第一步的合成方法得到 1-溴-4-氯-2-(甲氧基-d3)苯 **41b**。

MS m/z (ESI):223.9 [M+1].

第二步

4-氯-2-(甲氧基-d3) <α-2H>苯(甲)醛

以 1-溴-4-氯-2-(甲氧基-d3)苯 **41b** 为原料，参考实施例 40 第一步的合成方法得到 4-氯-2-(甲氧基-d3) <α-2H>苯(甲)醛 **41c**。

MS m/z (ESI):175.0 [M+1].

第三步

4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯

以 4-氯-2-(甲氧基-d3) <α-2H>苯(甲)醛 **41c** 为原料，参考实施例 40 第二步的合成方法得到 4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 **41d**。

MS m/z (ESI):476.2 [M+1].

第四步

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

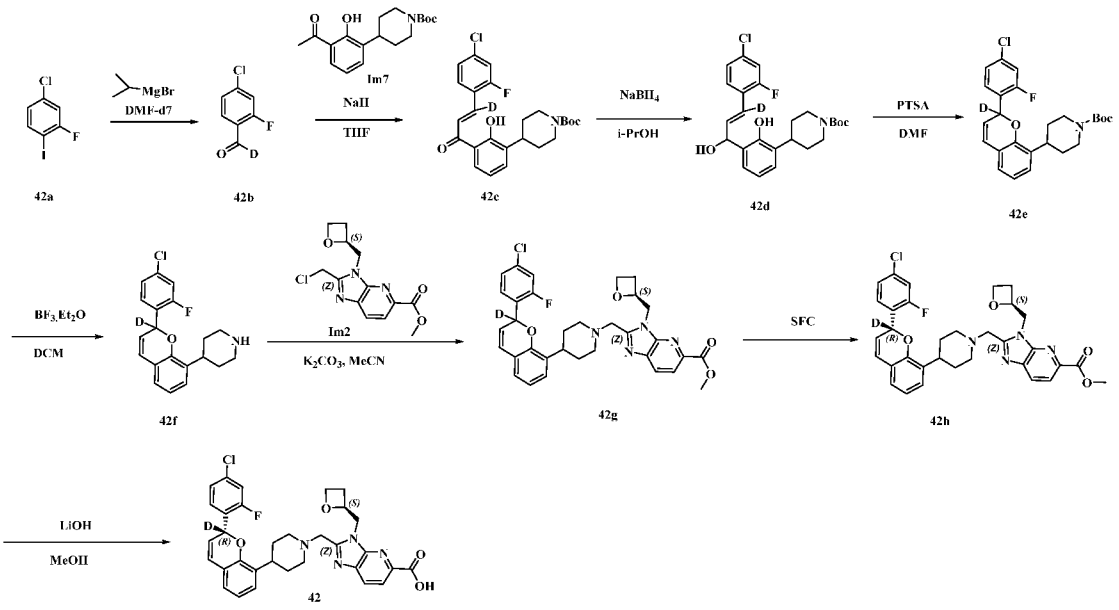
以 4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 **41d** 为原料，参考实施例 36 第三至第六步的合成方法得到 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 **41**。

MS m/z (ESI):623.2 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.14 – 8.04 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.96 – 6.87 (m, 2H), 5.36 (d, 1H), 5.29 – 5.24 (m, 1H), 5.03 – 4.93 (m, 1H), 4.82 – 4.75 (m, 1H), 4.65 – 4.55 (m, 1H), 4.45 – 4.36 (m, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 1H), 3.09 – 3.02 (m, 1H), 2.91 – 2.86 (m, 1H), 2.81 – 2.72 (m, 1H), 2.57 – 2.37 (m, 3H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 1H), 1.59 – 1.52 (m, 1H).

实施例 42

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



第一步

4-氯-2-氟<α-2H>苯(甲)醛

4-氯-2-氟-1-碘-苯 **42a** (5 g, 19.50 mmol) 和甲苯(50 mL)加入到100mL烧瓶中，在-30°C 下加入异丙醇氯化镁 (12.9 mL, 3M, 38.99 mmol) ，反应液在-20°C 下反应 2h。然后 N,N-二甲基甲酰胺-D7 (3.12 g, 38.99 mmol) 加入到反应液中，继续 0°C 反应 1 小时。停止反应，反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭，加水（50 mL），用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 4-氯-2-氟<α-2H>苯(甲)醛 **42b** （2.7 g），产率：86.79%。

MS m/z (ESI): 160.0 [M+1].

第二步

4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯

4-氯-2-氟<α-2H>苯(甲)醛 **42b** (1.5 g, 9.40 mmol) , 4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 **Im-7** (3.00 g, 9.40 mmol) 和四氢呋喃 (40 mL) 加入到 100 mL 烧瓶中，在 0°C 下加入氢化钠 (1.13 g, 28.20 mmol, 60% purity) ，然后反应液在 25°C 下反应 3h。停止反应，反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭，加水（20 mL），用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 **42c**（3 g），产率：69.23%。

MS m/z (ESI): 461.1 [M+1].

第三步

4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基烯丙基-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 **42c** (3 g, 6.51 mmol)和异丙醇 (50 mL)加入到 250 mL 烧瓶中，在 0°C 下加入硼氢化钠 (369.33 mg, 9.76 mmol)。然后反应液在 20°C 反应 3 小时。停止反应，反应液用水(10 mL)淬灭，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得标题产物 4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基烯丙基-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **42d** （3 g），产率：99.56%。

MS m/z (ESI): 463.1 [M+1].

第四步

4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-羧酸叔丁酯

4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基烯丙基-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **42d** (3 g, 6.48 mmol)和N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL)加入到100 mL烧瓶中，在25°C下加对甲苯磺酸 (1.67 g, 9.72 mmol)。然后反应液在50°C反应4小时。停止反应，反应液用水(20 mL)淬灭，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得标题产物 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **42e** （1.7 g,），产率：58.96%。

MS m/z (ESI): 445.1 [M+1].

第五步

4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶

4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **42e** (1.7 g, 3.82 mmol) 和二氯甲烷(25 mL)加入到 100mL 烧瓶中，在 0°C 下加入 4A 分子筛（1.7 g）和三氟化硼乙醚 (1.36 g, 9.55 mmol) 。然后反应液在 0°C 下反应 2 小时。停止反应，反应液用饱和碳酸氢钠水溶液（10 mL）淬灭，加水（10 mL），用二氯甲烷(20 mL×3)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得到标题产物 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶 **42f** （1.3 g），产率：98.67%。

MS m/z (ESI): 345.1 [M+1]

第六步

2-((4-(-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷 -2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶 **42f** (1.3 g, 3.77 mmol) 和乙腈 (15 mL)加入到 100mL 烧瓶中，在 25°C 下加入碳酸钾（1.04 g, 7.54 mmol）和 (S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 **Im2** (1.11 g, 3.77 mmol) 。然后反应液在 25°C 下反应 10 小时。停止反应，反应液用水溶液（10 mL）淬灭，用二氯甲烷(10 mL×3)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油

醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 2-((4-(-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷 -2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 **42g**（1.7 g,），产率：74.65%。

MS m/z (ESI): 604.2 [M+1]

第七步

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷 -2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

将 2-((4-(-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷 -2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 **42g** 手性拆分得到 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷 -2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 **42h**。

拆分条件：D-H 4.6*250

Hexane:EtOH:MeOH:DEA=70:15:15:0.1%

F=1mL T=35° C

第八步

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

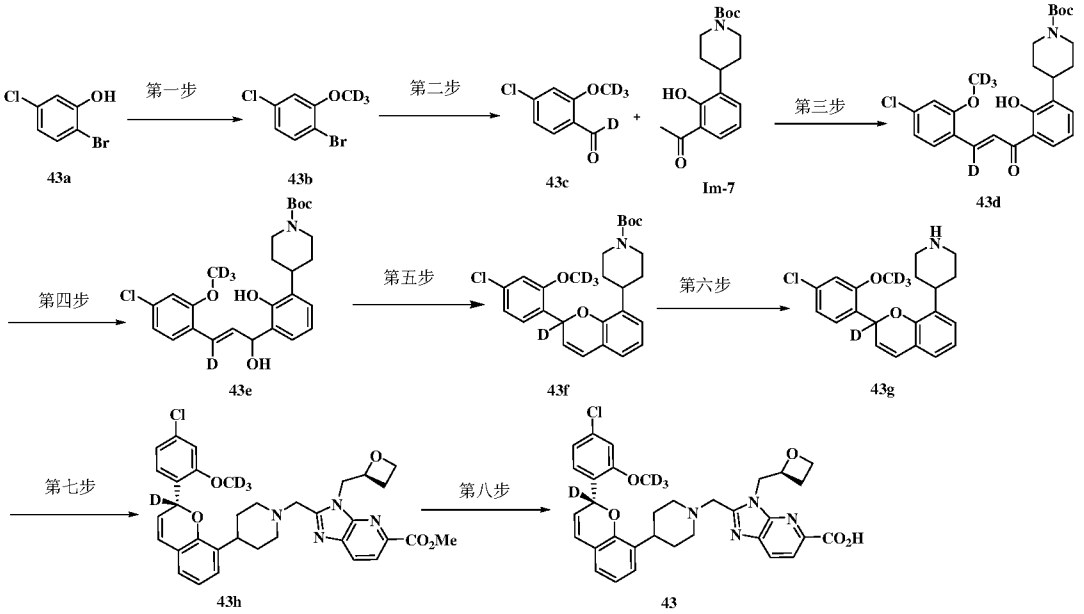
2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷 -2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 **42h** (100 mg, 165.54 μmol)和甲醇(2 mL)加入到 25mL 烧瓶中，将氢氧化锂（39.64 mg, 1.66 mmol）溶于水（1 mL）中在 25°C 下滴加入到反应液中。然后反应液在 25°C 下反应 1 小时。停止反应，反应液用甲酸淬灭（0.1 mL），加水（2 mL），用二氯甲烷(2 mL×3)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（2 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，用 prep-HPLC 纯化所得残余物得到标题产物 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 **42** （70 mg），产率：71.66%。

MS m/z (ESI): 590.2 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.91 (d, 1H), 5.18 – 5.11 (m, 1H), 4.87 – 4.80 (m, 1H), 4.72 – 4.65 (m, 1H), 4.53 – 4.43 (m, 1H), 4.39 – 4.31 (m, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.01 – 2.90 (m, 1H), 2.89 – 2.79 (m, 1H), 2.77 – 2.61 (m, 2H), 2.48 – 2.45 (m, 1H), 2.27 – 2.08 (m, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 1H), 1.42 – 1.34 (m, 1H).

实施例 43

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



第一步

1-溴-4-氯-2-(甲氧基-d3)苯

将 2-溴-5-氯苯酚 **43a** (10 g, 48.20 mmol)、氘代碘甲烷(10.48 g, 72.30 mmol)、无水碳酸钾(13.33 g, 96.41 mol)分散于 DMF (100 mL)中。将反应液加热至 50 ℃，剧烈搅拌反应 12 小时。停止反应，将反应液经硅藻土过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物，得到标题产物 1-溴-4-氯-2-(甲氧基-d3)苯 **43b** (10 g)，产率：92.5%。

MS m/z (ESI): 223.9 [M+1].

第二步

4-氯-2-(甲氧基-d3)苯甲醛-d

将 1-溴-4-氯-2-(甲氧基-d3)苯 **43b** (1.6 g, 7.13 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中，抽换氮气后，在-78 ℃下向其中缓慢滴加 *n*-BuLi (2.5 M, 3.42 mL)。滴加完毕后，在-78 ℃下维持搅拌 1 小时，然后向其中滴加 N, N-二甲基甲酰胺-D7 (856.71 mg, 10.69 mmol)。反应体系继续搅拌 3 小时并自然升至室温。向其中缓慢滴加饱和氯化铵溶液(20 mL)淬灭反应后，乙酸乙酯萃取(30 mL X 3)，饱和食盐水洗涤(30 mL X 2)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得白色固体 4-氯-2-(甲氧基-d3)-苯甲醛-d **43c** (1.2 g, 6.87 mmol) ，产率：96.42%。

MS m/z (ESI): 175.0 [M+1].

第三步

叔-丁基 (E)-4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-

羧酸酯

将 4-氯-2-(甲氧基-d3)-苯甲醛-d **43c** (700 mg, 4.01 mmol)以及叔丁基-4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯 **Im-7** (1.28 g, 4.01 mmol) 溶于四氢呋喃 (40 mL)中，在冰水浴中，向其中分批加入氢化钠(481.05 mg, 12.03 mmol, 60% purity) 。反应体系先在冰水浴中搅拌 0.5 小时后，置于室温 20 °C 下，搅拌 2.5 小时。待反应完毕后，滴加水(20 mL)淬灭反应，并用乙酸乙酯萃取(30 mL x 3)，饱和食盐水洗涤(30 mL x 2)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得粗品。粗品用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得到标题产物叔-丁基(E)-4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯 **43d** (1.5 g)。产率：78.6%

MS m/z (ESI): 476.2 [M+1].

第四步

叔-丁基 (E)-4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-1-羟基烯丙基-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯

将 叔-丁基(E)-4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)丙烯酰-3-d-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯 **43d** (1.4 g, 2.94 mmol) 溶于四氢呋喃(30 mL) 中，在室温中，向其中分批次加入硼氢化钠(333.82 mg, 8.82 mmol)。反应体系在室温下，搅拌 2 小时。待反应完毕后，滴加水(20 mL)淬灭反应，并用乙酸乙酯萃取(30 mL x 3)，饱和食盐水洗涤(30 mL x 2)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得标题产品叔-丁基(E)-4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-1-羟基烯丙基-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯 **43e** (1.4 g) 。

MS m/z (ESI): 478.2 [M+1].

第五步

叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-羧酸酯

将叔-丁基 (E)-4-(3-(3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-1-羟基烯丙基-3-d)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸酯 **43e** (1.40 g, 2.93 mmol,)溶于二氯甲烷(20 mL)中，向其中加入对甲基苯磺酸(151.62 mg, 880.49 μmol)。反应体系在室温下搅拌 3 小时。待反应完毕后，直接浓缩溶剂得粗品。粗品用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得到标题产物叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-羧酸酯 **43f** (600 mg, 1.30 mmol) ，产率 44.4%

MS m/z (ESI): 460.2 [M+1].

第六步

4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶

将叔-丁基 4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-羧酸酯 **43f** (260 mg, 565.22 μmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中，在冰水浴中向其中加入 4A°

分子筛(260 mg)以及三氟化硼乙醚(240.66 mg, 1.70 mmol)。反应体系在冰水浴中继续搅拌 1 小时。待反应完毕后滴加饱和碳酸氢钠溶液(10 mL)淬灭反应，二氯甲烷萃取(20 mL x 3)，饱和食盐水洗涤(20 mL x 2)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得粗品 4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶 **43g** (200 mg) 。

MS m/z (ESI): 360.2 [M+1].

第七步

甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯

将 4-(2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶 **43g** (200 mg, 555.74 μmol，crude)，(S)-2-(氯甲基)-3-(噁丁环-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 **Im-2** (180.17 mg, 611.31 μmol) 以及碳酸钾(230.42 mg, 1.67 mmol) 溶于乙腈(10 mL) 中。反应体系置于油浴 60 °C 下搅拌 4 小时。待反应完毕后，加水(10 mL)稀释反应液，乙酸乙酯萃取(20 mL x 3)，饱和食盐水洗涤(20 mL x 2)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得粗品。粗品用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化，再将纯化所得样品送手性 HPLC 制备分离，得到标题产物甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯 **43h** (100 mg, 161.5 μmol,)，产率：29.1%。

MS m/z (ESI): 619.2 [M+1].

第八步

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

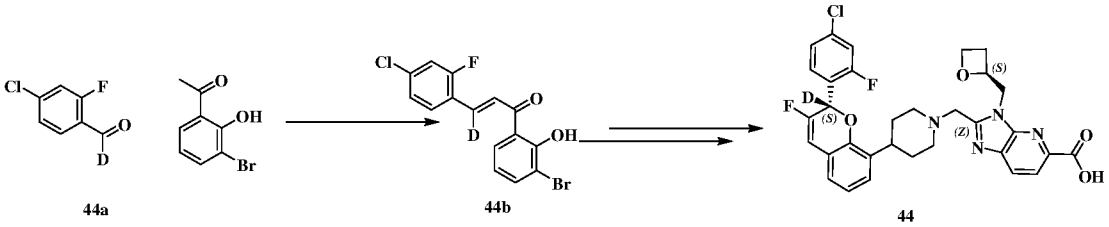
将甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸酯 **43h** (100 mg, 161.5 μmol)、氢氧化锂(38.8 mg, 1.62 mmol)溶于 9 mL THF、水和甲醇(4:4:1)的混合溶剂中，搅拌反应 3 小时。停止反应，加甲酸调节 pH = 6，减压浓缩反应液，制备 HPLC 纯化所得残余物，得到标题产物 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 **43** (60 mg)，产率：61.5%。

MS m/z (ESI): 605.2 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 6.82 (t, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 5.17 – 5.11 (m, 1H), 4.86 – 4.77 (m, 1H), 4.73 – 4.65 (m, 1H), 4.51 – 4.45 (m, 1H), 4.38 – 4.30 (m, 1H), 3.97 – 3.84 (m, 2H), 2.98 – 2.91 (m, 1H), 2.87 – 2.81 (m, 1H), 2.76 – 2.64 (m, 2H), 2.47 – 2.45 (m, 1H), 2.24 – 2.09 (m, 2H), 1.70 – 1.64 (m, 2H), 1.50 – 1.38 (m, 2H).

实施例 44

2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



44a 44b 44

第一步

1-(3-溴-2-羟基苯基)-3-(4-氯-2-氟苯基)丙-2-烯-1-酮-3-d

以 4-氯-2-氟<α-2H>苯(甲)醛 **44a** 和 1-(3-溴-2-羟基苯基)乙烷-1-酮为原料，参考实施例 1 第一步的合成方法得到 1-(3-溴-2-羟基苯基)-3-(4-氯-2-氟苯基)丙-2-烯-1-酮-3-d **44b**。

MS m/z (ESI):355.9 [M+1].

第二步

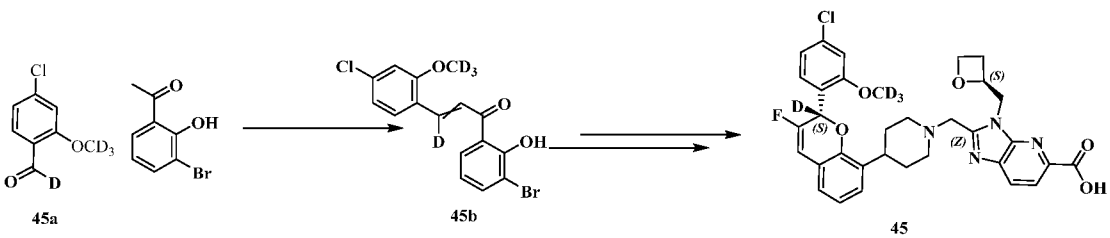
2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

以 1-(3-溴-2-羟基苯基)-3-(4-氯-2-氟苯基)丙-2-烯-1-酮-3-d **44b** 为原料，参考实施例 33 的合成方法得到 2-((4-((S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 **44**。

MS m/z (ESI):608.1 [M+1].

实施例 45

2-((4-((S)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



45a 45b 45

第一步

1-(3-溴-2-羟基苯基)-3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)丙-2-烯-1-酮-3-d

以 4-氯-2-(甲氧基-d3) <α-2H>苯(甲)醛 **45a** 和 1-(3-溴-2-羟基苯基)乙烷-1-酮为原料，参考实施例 1 第一步的合成方法得到 1-(3-溴-2-羟基苯基)-3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)丙-2-烯-1-酮-3-d **45b**。

MS m/z (ESI):371.0 [M+1].

第二步

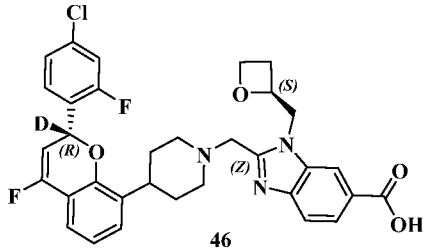
2-((4-((S)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

以 1-(3-溴-2-羟基苯基)-3-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)丙-2-烯-1-酮-3-d **45b** 为原料，参考实施例 33 的合成方法得到 2-((4-((S)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-3-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 **45**。

MS m/z (ESI):623.2 [M+1].

实施例 46

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸



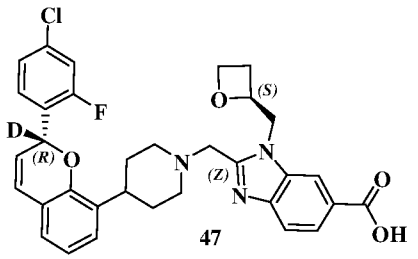
46

以中间体 Im1 为原料参考实施例 40 得到产品 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 607.2 [M+1].

实施例 47

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸



47

以中间体 Im1 为原料参考实施例 42 得到产品 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 589.2 [M+1].

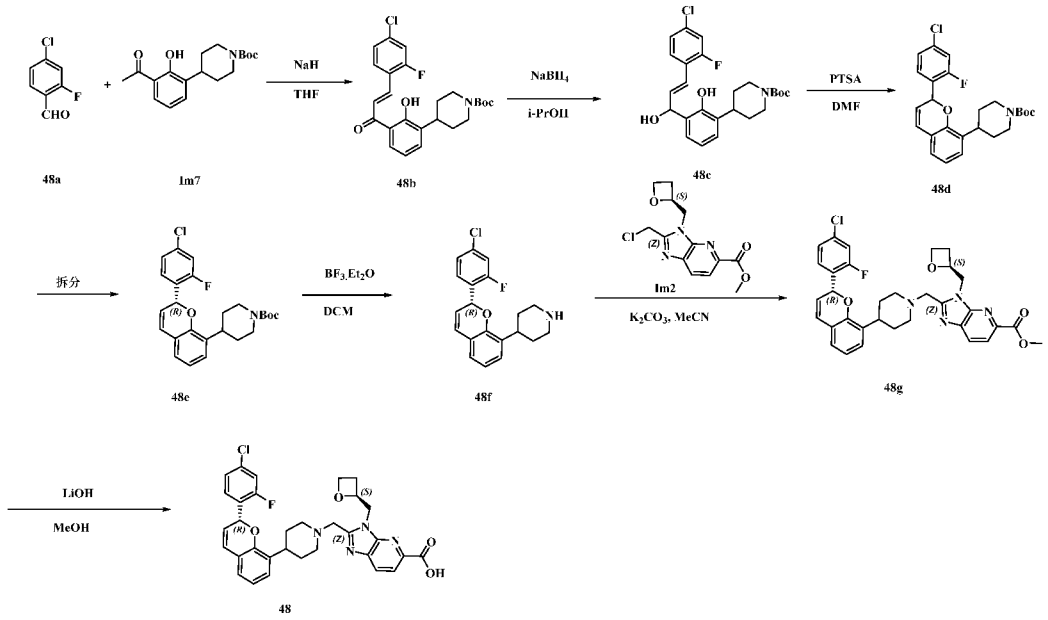
实施例 48

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

方法一

参考实施例 42 得到产品 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸。

方法二



第一步

4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)丙烯酰基)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

4-(3-乙酰基-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 **Im7** (20.3 g, 63.56 mmol) 和四氢呋喃(300 mL)加入到 1000 mL 烧瓶中，在 0°C 下冷却 10 分钟，加入氢化钠(7.63 g, 190.67 mmol, 60% purity)。然后 4-氯-2-氟苯甲醛 **48a** (10.08 g, 63.56 mmol) 溶于 THF (100 mL) 并通过恒压滴液漏斗持续 20 分钟缓慢滴入反应液中。加毕后，升至 25°C 反应 2 小时。停止反应，反应液用饱和氯化铵水溶液(200 mL)淬灭，加水（50 mL），用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（200 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，加入乙酸乙酯（60 mL），打浆（搅拌 15 分钟），过滤，滤饼以石油醚（30 mL）洗涤，干燥，得标题产物 4-(3-(3-(4-

氯-2-氟苯基)丙烯酰基)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **48b** （15.2 g），产率：52.00%。

MS m/z (ESI): 460.1 [M+1].

第二步

4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基烯丙基)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)丙烯酰基)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **48b** (25 g, 54.36 mmol)和异丙醇 (500 mL)加入到 1000 mL 烧瓶中，在 0°C 下加入硼氢化钠 (3.08 g, 81.53 mmol)。然后反应液在 20°C 反应 3 小时。停止反应，反应液用水(100 mL)淬灭，用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（200 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得标题产物 4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基烯丙基)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **48c** （25 g），产率：99.56%。

MS m/z (ESI): 462.1 [M+1].

第三步

4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

4-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基烯丙基)-2-羟基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **48c** (25 g, 54.12 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺 (300 mL)加入到 500 mL 烧瓶中，在 25°C 下加对甲苯磺酸 (13.98 g, 81.18 mmol)。然后反应液在 50°C 反应 4 小时。停止反应，反应液用水(200 mL)淬灭，用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（200 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得标题产物 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **48d** （13 g），产率：54.11%。

MS m/z (ESI): 444.1 [M+1].

第四步

(R)-4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

将 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **48d** 手性分离得到 (R)-4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **48e**

拆分条件

OD-H 4.6*150

Hexane：IPA :DEA =90 :10 :0.1%

F=1mL T=35° C

MS m/z (ESI): 444.1 [M+1].

第五步

(R)-4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶

(R)-4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **48e** (2.55 g, 5.74 mmol) 和二氯甲烷(50 mL)加入到 100mL 烧瓶中，在 0°C 下加入 4A 分子筛（2.55 g）和三氟化硼乙醚 (2.04 g, 14.36 mmol) 。然后反应液在 0°C 下反应 2 小时。

停止反应，反应液用饱和碳酸氢钠水溶液（10 mL）淬灭，加水（10 mL），用二氯甲烷(20 mL×3)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得到标题产物(R)-4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶 **48f**（1.97 g,），产率：100%。

MS m/z (ESI): 344.1 [M+1]

第六步

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷 -2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

(R)-4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶 **48f** (1.97 g, 5.73 mmol) 和乙腈(50 mL)加入到 100mL 烧瓶中，在 25°C 下加入碳酸钾（1.58 g, 11.46 mmol）和(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 **Im2** (1.69 g, 5.73 mmol) 。然后反应液在 25°C 下反应 10 小时。停止反应，反应液用水溶液（20 mL）淬灭，用二氯甲烷(20 mL×3)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷 -2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 **48g**（3.1 g,），产率：89.71%。

MS m/z (ESI): 603.2 [M+1]

第七步

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯 **48g** (3.1 g, 5.14 mmol) 和甲醇(25 mL)加入到 100mL 烧瓶中，将氢氧化锂（1.23 g, 51.40 mmol）溶于水（10 mL）中在 25°C 下滴加入到反应液中。然后反应液在 25°C 下反应 1 小时。停止反应，反应液用甲酸淬灭（1 mL），加水（20 mL），用二氯甲烷(20 mL×3)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，用 prep-HPLC 制备纯化所得残余物得到标题产物 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸 **48**（2.1 g,），产率：69.35%。

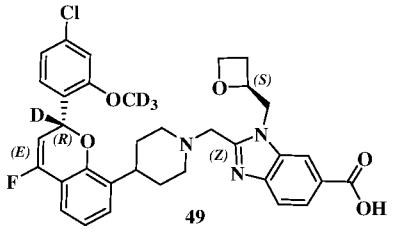
MS m/z (ESI): 589.1 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.14 – 8.03 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.21 (dd, 1H), 5.82 (dd, 1H), 5.30 – 5.24 (m, 1H), 5.03 – 4.93 (m, 1H), 4.85 – 4.81 (m, 1H),4.64 – 4.54 (m, 1H), 4.45 – 4.35 (m, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.25 – 3.18 (m, 1H),

3.12 – 3.05 (m, 1H),2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 1H), 2.57 – 2.38 (m, 3H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.63 (m, 1H), 1.59 – 1.51 (m, 1H).

实施例 49

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸



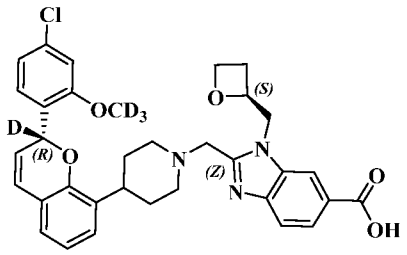
49

参考实施例 41 得到产品 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-4-氟-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 622.2 [M+1].

实施例 50

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

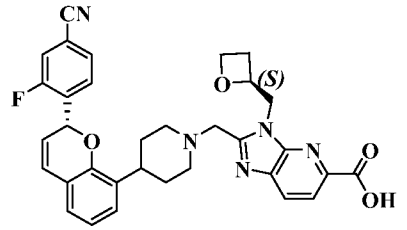


参考实施例 43 得到产品 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-(甲氧基-d3)苯基)-2H-色烯-8-基-2-d)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 604.2 [M+1].

实施例 51

2-((4-((R)-2-（4-氰基-2-氟苯基）-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸



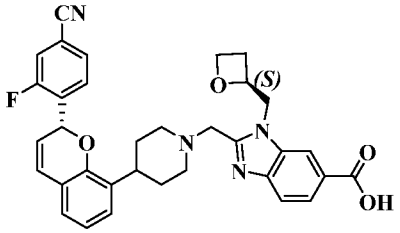
以 4-氰基-2-氟苯甲醛和中间体 Im-2 为原料参考实施例 42 得到产品 2-((4-((R)-2-（4-氰基-2-氟苯基）-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸。

MS m/z (ESI): 580.2 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.13 – 8.02 (m, 2H), 7.71 – 7.57 (m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.15 – 7.02 (m, 1H), 6.97 – 6.91 (m, 1H), 6.92 – 6.83 (m, 1H), 6.73 – 6.64 (m, 1H), 6.33 – 6.25 (m, 1H), 5.89 – 5.80 (m, 1H), 5.37 – 5.18 (m, 1H), 5.05 – 4.92 (m, 1H), 4.84 – 4.79 (m, 1H), 4.72 – 4.58 (m, 1H), 4.52 – 4.39 (m, 1H), 4.35 – 4.19 (m, 2H), 3.29 – 3.25 (m, 1H), 3.21 – 3.12 (m, 1H), 3.02 – 2.86 (m, 1H), 2.82 – 2.69 (m, 1H), 2.65 – 2.42 (m, 3H), 1.98 – 1.72 (m, 3H), 1.68 – 1.59 (m, 1H).

实施例 52

2-((4-((R)-2-（4-氰基-2-氟苯基）-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)- 1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)- -1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸



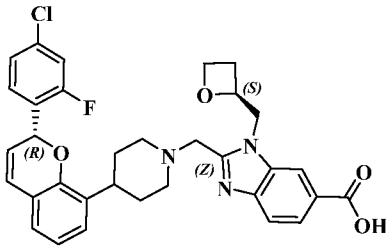
以 4-氰基-2-氟苯甲醛和中间体 Im-1 为原料参考实施例 42 得到产品 2-((4-((R)-2-（4-氰基-2-氟苯基）-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)- 1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)- -1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 579.2 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.33 (dd, 1H), 5.93 (dd, 1H), 5.11 – 5.00 (m, 1H), 4.85 – 4.71 (m, 1H), 4.67 – 4.58 (m, 1H), 4.52 – 4.44 (m, 1H), 4.42 – 4.31 (m, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.04 – 2.92 (m, 1H), 2.83 – 2.62 (m, 3H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 2.23 – 2.02 (m, 2H), 1.73 – 1.56 (m, 2H), 1.48 – 1.34 (m, 2H).

实施例 53

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)- 1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸



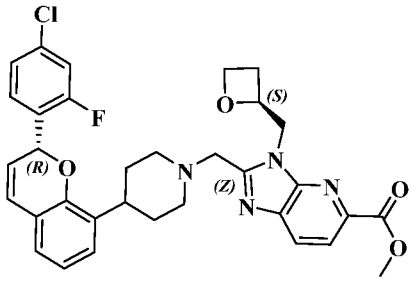
以 Im-1 为原料参考实施例 48 得到产品 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)- 1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸。

MS m/z (ESI): 588.2 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.30 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.23 – 6.19 (m, 1H), 5.83 (dd, 1H), 5.27 – 5.20 (m, 1H), 4.85 – 4.80 (m, 1H), 4.74 – 4.62 (m, 2H), 4.48 – 4.41 (m, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.12 – 3.05 (m, 1H), 2.94 – 2.77 (m, 3H), 2.55 – 2.46 (m, 1H), 2.39 – 2.25 (m, 2H), 1.82 – 1.73 (m, 2H), 1.66 – 1.50 (m, 2H).

实施例 54

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯

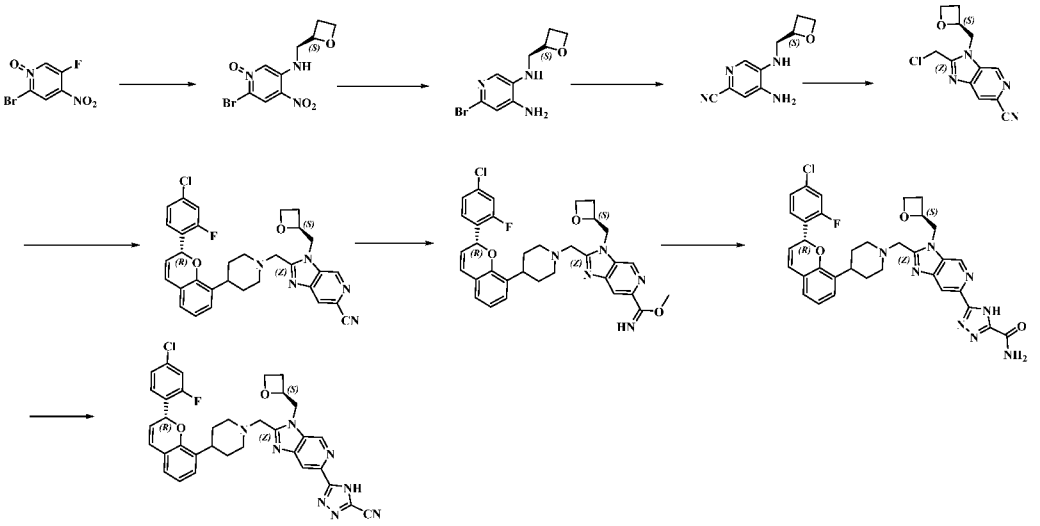


参考实施例 48 得到产品 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸甲酯。

MS m/z (ESI): 603.2 [M+1].

实施例 55

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基）-4H-1,2,4-三唑-3-甲腈



第一步

（S）-2-溴-4-硝基-5-（（噁丁环-2-基甲基）氨基）吡啶 1-氧化物

以 2-溴-5-氟-4-硝基吡啶 N-氧化物为原料参考中间体 Im-1 第一步得到产物（S）-2-溴-4-硝基-5-（（噁丁环-2-基甲基）氨基）吡啶 1-氧化物。

MS m/z (ESI):303.9 [M+1].

第二步

(S)-6-溴-N3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)吡啶-3,4-二胺

室温下，将(（S）-2-溴-4-硝基-5-（（噁丁环-2-基甲基）氨基）吡啶 1-氧化物(1 g, 3.28 mmol)和 Zn 粉 (2.1 g, 32.8 mmol)溶于甲醇中 (25 mL)，然后滴加醋酸(985 mg, 16.4 mmol)，加热至 60 °C 搅拌 2 小时。冷却至室温，过滤，滤液用饱和碳酸氢钠调至 pH=7，乙酸乙酯萃取（30 mL×3），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得到标题产物(S)-6-溴-N3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)吡啶-3,4-二胺（804 mg），产率：95%。

MS m/z (ESI):258.0 [M+1].

第三步

(S)-4-氨基-5-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)吡啶甲腈

室温下，将(S)-6-溴-N3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)吡啶-3,4-二胺(500 mg, 1.94 mmol)，RuPhos-Pd-G3 (324.5 mg, 0.39 mmol)，X-Phos (186mg, 0.39 mmol) 和 $Zn(CN)_2$ (458 mg, 3.9 mmol) 溶于 NMP 中 (15 mL)，氮气置换三次，加热至 130 °C 搅拌 0.5 小时。冷却至室温，过滤，滤液用乙酸乙酯萃取（30 mL×3），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物(S)-4-氨基-5-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)吡啶甲腈（345 mg），产率：87.1%。

MS m/z (ESI):205.1 [M+1].

第四步

(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈

以(S)-4-氨基-5-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)吡啶甲腈为原料参考中间体 Im-2 第三步得到产物(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈。

MS m/z (ESI):263.0 [M+1].

第五步

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈

以(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈和(R)-4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶为原料参考实施例 48 第六步得到产物 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷- 2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈。

MS m/z (ESI):570.2 [M+1].

第六步

甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷 -2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-碳酰亚胺酸酯

室温下，将 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷- 2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈 (500 mg, 0.88 mmol)溶于甲醇中 (15 mL)，加入甲醇钠(95 mg, 1.76 mmol)，室温搅拌 24 小时。加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取（30 mL×3），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干得到标题产物甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷 -2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-碳酰亚胺酸酯（450 mg），产率：85%。

MS m/z (ESI): 602.2 [M+1].

第七步

5-(2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S) 氧杂环丁烷 -2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

将甲基 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷 -2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-碳酰亚胺酸酯 (100 mg, 0.17 mmol)和 2-肼基-2-氧代乙酰胺(35 mg, 0.34 mmol)溶于正丁醇中 (5 mL)，加入 DIEA(66 mg, 0.51 mmol)，用氮气置换三次并在氮气保护下 120 °C 反应 16 小时。冷却至室温，加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取（30 mL×3），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系二氯甲烷和甲醇纯化所得残余物得到标题产物 5-(2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S) 氧杂环丁烷 -2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺（67 mg），产率：60%。

MS m/z (ESI): 655.2 [M+1].

第八步

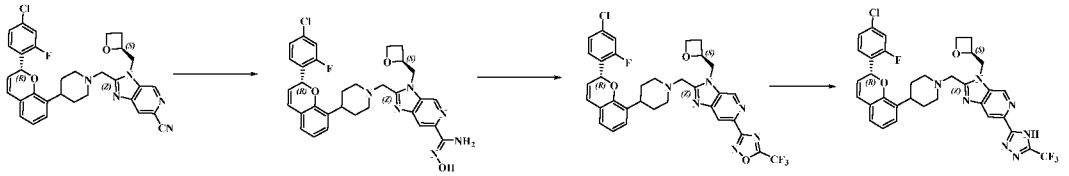
2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基）-4H-1,2,4-三唑-3-甲腈

将 5-(2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S) 氧杂环丁烷 -2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 (50 mg, 0.076 mmol)和 DIEA(30 mg, 0.23 mmol)溶于 DCM 中，加入 TFAA(24mg, 0.11 mmol)，室温搅拌 10 分钟。加入 50 mL 水，用乙酸乙酯萃取（10 mL×3），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，用 prep-HPLC 制备纯化所得残余物得到标题产物 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基）-4H-1,2,4-三唑-3-甲腈（12 mg），产率：25%。

MS m/z (ESI): 637.2 [M+1].

实施例 56

2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶



第一步

(Z)-2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-N'-羟基-3 -(((S)-氧杂环丁烷- 2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲脒

将 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷- 2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈 (50 mg, 0.088 mmol)，DIEA(57 mg, 0.44 mmol)和盐酸羟胺(12 mg, 0.18 mmol)溶于乙醇（5 mL）中，90 °C 搅拌 2 小时。过滤，固体旋干得到标题产物(Z)-2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-N'-羟基-3 -(((S)- 氧杂环丁烷- 2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲脒（21.2 mg），产率：40%。

MS m/z (ESI): 603.2 [M+1].

第二步

3-(2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S) -氧杂环丁烷- 2-基)甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-恶二唑

将(Z)-2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-N'-羟基-3

-(((S)- 氧杂环丁烷- 2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲脒 (50 mg, 0.083 mmol)，三氟乙酸酐 TFAA(87 mg, 0.42 mmol)溶于 THF（5 mL）中，60 °C 搅拌 2 小时。加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液，用乙酸乙酯萃取（10 mL×3），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系二氯甲烷和甲醇纯化所得残余物得到标题产物 (3-(2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S) -氧杂环丁烷- 2-基)甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-恶二唑（41.3 mg），产率：73%。

MS m/z (ESI): 681.2 [M+1].

第三步

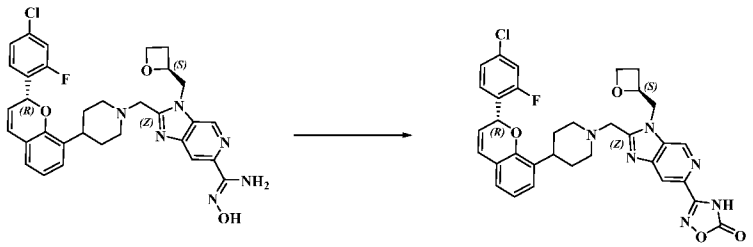
2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶

将(3-(2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S) -氧杂环丁烷- 2-基)甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-恶二唑(50 mg, 0.073 mmol)，2 滴水合肼溶于 DMF（2 mL）中，室温搅拌 2 小时。过滤，旋干，用 prep-HPLC 制备纯化所得残余物得到标题产物 2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-氧杂环丁烷- 2-基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶（21 mg），产率：42%。

MS m/z (ESI): 680.2 [M+1].

实施例 57

3-(2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S) 氧杂环丁烷- 2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1,2,4-恶二唑-5(4H)-酮

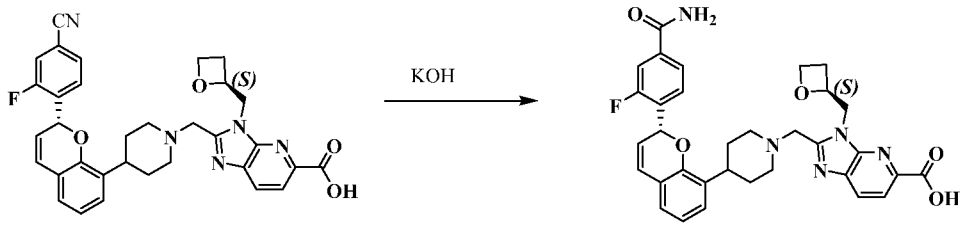


将(Z)-2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-N'-羟基-3-(((S)- 氧杂环丁烷- 2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲脒(50 mg, 0.083 mmol)，CDI (27 mg, 0.166 mmol)溶于 DMF（2 mL）中，80 °C 搅拌 2 小时。过滤，旋干，用 prep-HPLC 制备纯化所得残余物得到标题产物 3-(2-((4-((R)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S) 氧杂环丁烷- 2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1,2,4-恶二唑-5(4H)-酮（20.9 mg），产率：40%。

MS m/z (ESI): 629.2 [M+1].

实施例 58

2-((4-((R)-2-(4-氨基甲酰-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸

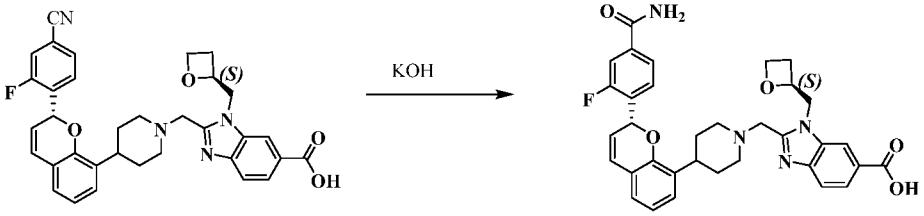


2-((4-((R)-2-(4-氰基-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸(100 mg, 172.52 μmol) 和乙醇(5 mL)加入到25mL烧瓶中，将氢氧化钾（96.79 mg, 1.73 mmol）溶于水（1 mL）中在25°C下滴加入到反应液中。然后反应液在80°C 下反应2小时。停止反应，冷至25°C，反应液用甲酸淬灭（0.1 mL），加水（2 mL），用二氯甲烷(2 mL×3)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（2 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，用prep-HPLC纯化所得残余物得到标题产物2-((4-((R)-2-(4-氨基甲酰-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羧酸（40 mg），产率：38.79%。

MS m/z (ESI): 598.2 [M+1]

实施例59

2-((4-((R)-2-(4-氨基甲酰-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

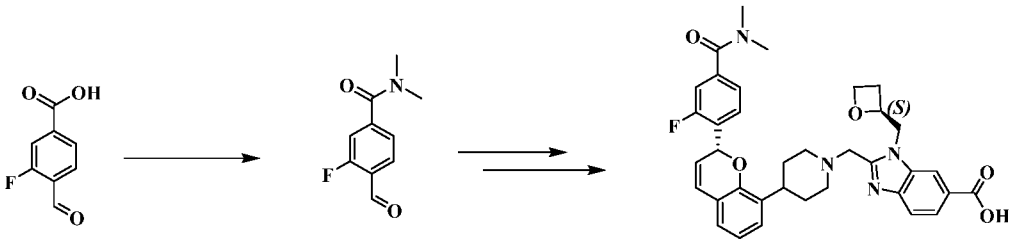


2-((4-((R)-2-(4-氰基-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸 (100 mg, 172.82 μmol) 和乙醇(5 mL)加入到25mL烧瓶中，将氢氧化钾（96.96 mg, 1.73 mmol）溶于水（1 mL）中在25°C下滴加入到反应液中。然后反应液在80°C 下反应2小时。停止反应，冷至25°C，反应液用甲酸淬灭（0.1 mL），加水（2 mL），用二氯甲烷(2 mL×3)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（2 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，用prep-HPLC纯化所得残余物得到标题产物2-((4-((R)-2-(4-氨基甲酰-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸（35 mg），产率：33.94%。

MS m/z (ESI): 597.2 [M+1]

实施例 60

2-((4-((R)-2-(4-(二甲基氨基甲酰)-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸



第一步

3-氟-4-甲酰基-N,N-二甲基苯酰胺

将 3-氟-4-甲酰基苯甲酸 (5 g, 29.74 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(50 mL)，然后将二甲胺(1.34 g, 29.74 mmol)、HATU(11.30 g, 29.74 mmol)、DIEA(3.84 g, 29.74 mmol)加入到反应中。反应加在 25 ℃ 搅拌反应 8 小时。停止反应，加水（50 mL），用二氯甲烷(30 mL×3)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（30 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物，得到标题产物 3-氟-4-甲酰基-N,N-二甲基苯酰胺 (4.5 g)，产率：77.52%。

MS m/z (ESI): 196.0 [M+1].

第二步

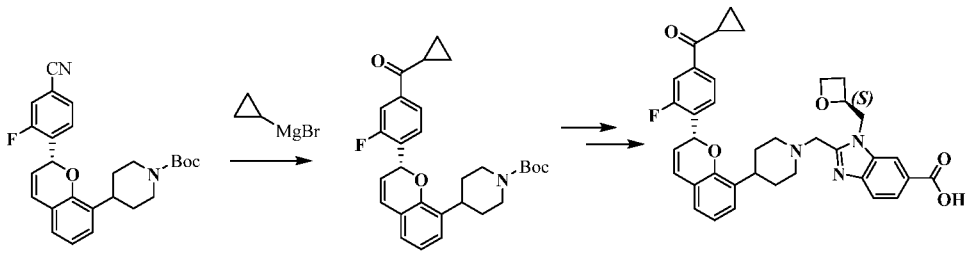
2-((4-((R)-2-(4-(二甲基氨基甲酰)-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

以 3-氟-4-甲酰基-N,N-二甲基苯酰胺为原料参考实施例 48 得目标产物 2-((4-((R)-2-(4-(二甲基氨基甲酰)-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

MS m/z (ESI): 625.2 [M+1].

实施例 61

2-((4-((R)-2-(4-(环丙羰基)-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸



第一步

(R)-4-(2-(4-(环丙羰基)-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯

(R)-4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯(1 g, 2.30 mmol) 和四氢呋喃(20 mL)加入到 100mL 烧瓶中，在 0°C 下加入环丙基溴化镁(2.3 mL, 1M, 2.30 mmol) ，反应液在 80°C 下反应 12h。反应液冷至 0°C，然后将 2N 的盐酸（2 mL） 加入到反应液中，继续 0°C 反应 2 小时。然后用碳酸氢钠饱和溶液中和。用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物(R)-4-(2-(4-(环丙羰基)-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯（0.6 g），产率：54.59%。

MS m/z (ESI): 478.2 [M+1]

第二步

2-((4-((R)-2-(4-(环丙羰基)-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

以(R)-4-(2-(4-(环丙羰基)-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯为原料参考实施例 48 第五至第七步得目标产物 2-((4-((R)-2-(4-(环丙羰基)-2-氟苯基)-2H-色烯-8-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸

MS m/z (ESI): 622.2 [M+1].

生物学测试评价

以下结合测试例进一步描述解释本发明，但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

一、 本发明化合物刺激人 GLP1 受体稳转细胞株产生 cAMP 能力的测定

1. 实验目的：

该测试例的目的是测试化合物激活细胞表面人 GLP-1 受体的能力。激动后刺激生成 AMP 的 EC_{50} 表征化合物对人 GLP-1 受体的激活能力。

2. 实验试剂和仪器：

2.1 实验仪器：

酶标仪(BioTek Synergy H1)；

移液器(Eppendorf & Rainin)。

2.2 实验试剂：

DMEM/F12 培养基购自 Gibco，货号 11330032；

酪蛋白购自 Sigma，货号 C3400；

384 孔板购自 Sigma，货号 CLS4514；

IBMX 购自 Sigma，货号 I7018；

Cisbio cAMP - Gs Dynamic kit 购自 Cisbio，货号 62AM4PEC。

3. 实验方法：

从液氮罐中取出冻存的人 GLP1 受体稳转细胞株 CHO-K1/GLP-1R/CRE-luc，放入 37℃水浴锅中快速融化，用 DMEM/F12 培养基重悬，离心后清洗一遍细胞，使用实验缓冲液即含 0.1%酪蛋白的 DMEM/F12 培养基重悬，使用实验缓冲液调整细胞密度，以 2500 个细胞/5μL/孔的密度铺于 384 孔板，然后每孔加入 2.5μL 缓冲液配制的 IBMX 工作液，IBMX 终浓度为 0.5mM，以及 2.5μL 梯度稀释的化合物样品（1000 nM 起始，3 倍稀释，11 个浓度），1000rpm 离心 1min，震荡 30 秒混匀，室温静置孵育 30 分钟。使用 Cisbio cAMP - Gs Dynamic kit 进行检测，将 cAMP-d2 和 Anti-cAMP-Eu^{3+}-Cryptate 分别用 cAMP Lysis & Detection Buffer 稀释 20 倍混匀。每孔加入 5 μL 稀释后的 cAMP-d2 溶液，再加入 5 μL 稀释后的 Anti-cAMP- $Eu3^{+}$-Cryptate 溶液，震荡 30 秒混匀，室温避光孵育 1 小时。使用 Biotek Synergy H1 酶标仪进行 HTRF 的信号读取，激发波长为 320 nm，发射波长为 620 nm 和 665 nm。

4. 实验数据处理方法：

计算信号比值（665nm/620nm*10,000），并在 GraphPad Prism 6 中将信号比值与样品浓度使用四参数方程进行非线性拟合，得出 EC_{50} 值。

5. 实验结果：

表 1

实施例	EC_{50} (nM)
1	0.13
2-A	0.07
3	0.06
23-A	0.07
24-A	0.05
40	0.1
41	0.04
42	0.07
43	0.05
47	0.08
48	0.03
49	0.08
52	0.05

53	0.06

6. 实验结论

通过以上方案得出，本发明实施例化合物刺激人 GLP1 受体稳转细胞株产生 cAMP 的实验中，显示出良好的生物活性。

二、本发明化合物单次给药对 GLP-1R 人源化小鼠腹腔糖耐量的影响

1. 试验目的：

评价本发明化合物单次给药在 GLP-1R 人源化 C57BL/6 小鼠的腹腔糖耐量（*ip*GTT）实验中对血糖变化的影响。

2. 实验材料：

C57BL/6_*hGLP-1R*，雄性，5-8 周；超净工作台；电子天平；活力型血糖仪；葡萄糖。

3 实验操作及数据处理：

3.1、实验前一天，根据动物体重进行随机分组，每组 5 只。所有动物撤去粮食过夜禁食，至给药时禁食 16 h 以上；

3.2、使用纯水配制 0.2 g/mL 的葡萄糖溶液，经 0.22 μm 滤膜过滤后备用；

3.3、测试当天，给药前通过剪尾法依次测量每只动物血糖值，记为 Baseline 值；

血糖测试方法：将小鼠置于保定器内，用酒精棉球消毒尾尖部位，然后用剪刀剪去少许尾尖，弃去第 1 滴血后，将第 2 滴血滴至准备好的血糖试纸上检测血糖值；

3.4、根据动物体重进行给药并记录每只动物给药时间。给药 1 h 后，依次测量每只动物的血糖值，记为 0 min 血糖值；

3.5、随后根据当天体重，立即腹腔注射纯水或葡萄糖溶液，体积为 10 mL/kg，葡萄糖剂量为 2 g/kg；

3.6、在纯水或葡萄糖溶液注射 15、30、60、90 和 120 min 后分别测量每只小鼠的血糖值并记录时间和数据；

3.7、测试结束后，所有动物恢复进食。

3.8、数据处理：

绘制血糖 (BG)-时间曲线，并计算血糖-时间曲线下面积，计算公式：

AUC (mmol/L.hr)＝(BG0+BG15)×0.25/2 + (BG15+BG30)×0.25/2 + (BG30+BG60)×0.5/2 + (BG60+BG90)×0.5/2+ (BG90+BG120)×0.5/2。

注：BG0、BG15、BG30、BG60、BG90 和 BG120 分别代表给糖前（0 min）、给糖后 15、30、60、90 和 120 min 时的血糖值。

根据每个时间点的平均血糖值和血糖 AUC 计算各时间点和 AUC 的血糖下降率，计算公式：血糖下降率＝(给药组血糖/AUC－模型对照组血糖/AUC)/ 模

型对照组血糖/AUC×100%。

4 实验结果：

化合物	剂量 (mg/kg)	动物数量	血糖 AUC 下降率%
Vehicle	-	5	-
实施例 41	0.3	5	53.09
实施例 42	0.3	5	56.79
实施例 43	0.3	5	46.57
实施例 48	0.3	5	62.89

5. 实验结论

根据上述实验结果可以看出，本发明实施例化合物能够有效地降低小鼠血糖。

三、本发明化合物长期给药对高脂饲料喂养的GLP-1R人源化小鼠体重和摄食的影响

1. 实验目的：

该测试目的在于评价化合物长期给药对高脂饲料喂养的GLP-1R人源化C57BL/6小鼠的体重和摄食的影响。

2. 实验试剂和仪器

C57BL/6_*hGLP-1R*，雄性，5-8周；60%高脂饲料（HFD）；超净工作台；电子天平。

3. 实验方法

3.1 高脂饲料开始喂养当天，将 C57BL/6 小鼠根据体重随机分成两组，第一组为 Blank，7 只，喂养正常对照饲料，剩余动物为造模组，喂养高脂饲料，持续到实验终点。

3.2 HFD 喂养第 8 周，将造模组动物根据体重随机分组，每组 7 只，第一组为 Vehicle 组(Vehicle：0.5%CMC-Na+1%Tween 80)，给予溶媒；剩余组为给药组；给药方案：口服给予相应化合物，给药周期为 14 天，每天一次，给药剂量为 10mg/kg，给药体积为 10 mL/kg。Blank 组继续喂养正常饲料，不做任何给药操作。

3.3 给药当天定义为 Day 0。

3.4 每次给药时，动物进行称重并记录数据，根据体重进行口服给药，给药体积为 10 mL/kg。

3.5 从实验第 0 天开始，每三天一次，测量各组小鼠摄食量，具体为每次称重给药后更换饲料并记录添加和剩余量。

3.6 Day 14 终点当天，根据分组顺序依次安乐死所有小鼠，解剖取出肝脏并称重。

4. 实验数据处理及统计分析

对给药后小鼠的体重和体重变化率进行汇总和统计分析。体重变化率计算：（BWt - BW0）/ BW0 × 100%。BWt 表示实验第 t 天的小鼠体重，BW0 表示实验第 0 天的小鼠体重。

摄食量计算：（添加量（g）- 剩余量（g））/ 每笼动物数量，累计摄食量为给药期间每只动物每天摄食量的总和。

实验数据用GraphPad Prism软件分析。两组之间比较采用t-test方法检验。三组或多组间比较用one-way ANOVA方法检验。

5. 实验结果

化合物	剂量 (mg/kg)	体重 (g)-D0			体重 (g)-D10			体重变化(%)-D10
		Mean	±	SEM	Mean	±	SEM	Mean
Vehicle	-	28.52	±	0.54	28.28	±	0.58	-0.84%
实施例 41	10	28.54	±	0.37	26.20	±	0.36	-8.19%
实施例 40	10	28.40	±	0.67	26.01	±	0.85	-8.49%
实施例 42	10	28.54	±	0.46	26.04	±	0.42	-8.75%

化合物	剂量 (mg/kg)	体重 (g)-D0			体重 (g)-D10			体重变化(%)-D10
		Mean	±	SEM	Mean	±	SEM	Mean
Vehicle	-	28.09	±	0.81	28.23	±	0.75	0.55%
实施例 43	10	28.37	±	1.06	26.57	±	1.14	-6.37%
实施例 48	10	28.23	±	0.37	25.85	±	0.44	-8.44%
实施例 53	10	28.34	±	0.46	25.65	±	0.77	-9.53%

6. 实验结论

根据上述实验结果可以看出，本发明实施例化合物长期给药对高脂饲料喂养的 GLP-1R 人源化 C57BL/6 小鼠具有较好地降体重效果。

四、 SD 大鼠药代动力学测定

1. 研究目的：

以 SD 大鼠为受试动物，研究以下化合物实施例，在 50 mg/kg 剂量下口服给药在大鼠体内血浆的药代动力学行为。

2. 试验方案

2.1 试验药品：

溶媒配方：0.5%CMC-Na(1%吐温 80)；

本发明实施例，自制。

2.2 试验动物：

SD 大鼠每组 3 只，雄性。

2.3 给药：

SD 大鼠每组 3 只，雄性，禁食一夜后分别 PO，剂量为 50 mg/kg，给药体积 10 mL/kg。

2.4 样品采集：

大鼠给药前和给药后，在 0、0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时，采用颈静脉采血 0.2mL，置于 EDTA-K_2 试管中，4℃ 6000 rpm 离心 6 min 分离血浆，于-80℃保存，给药后 4 h 进食。

2.5 样品处理：

1） 血浆样品 40 uL 加入 160 uL 乙腈沉淀，混合后 3500 × g 离心 5~20 分钟。

2）取处理后上清溶液 100 uL 进行 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度。

2.6 液相分析

- 液相条件：Shimadzu LC-20AD 泵
- 质谱条件: AB Sciex API 4000 质谱仪
- 色谱柱：phenomenex Gemiu 5 um C18 50 × 4.6 mm
- 移动相：A 液为 0.1%甲酸水溶液，B 液为甲醇
- 流速：1.0 mL/min
- 洗脱时间：0-4.0 分钟，洗脱液如下：

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

3. 试验结果与分析

药代动力学主要参数用 WinNonlin 8.2 计算得到。

4. 试验结果

化合物	t_{max}(h)	C_{max}(ng/mL)	AUC_{0-t}(ng/mL*h)	AUC0-∞ (ng/ml*h)	$t_{1/2}$(h)
实施例 2-A	2.0	7157	35755	35838	3.1
实施例 40	1.0	2303	10311	10831	2.0
实施例 48	2.0	6403	19084	19114	3.8
实施例 52	1.0	9397	12550	12555	1.6
实施例 53	0.5	7980	21532	21556	2.0

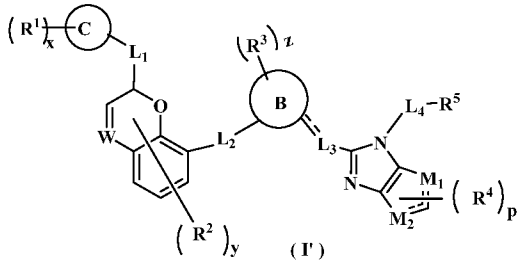
5. 实验结论：

从表中大鼠药代实验结果可以看出，50 mg/kg 剂量下，本发明实施例化合物

表现出良好的代谢性质，暴露量 AUC 和最大血药浓度 C_{max} 都表现良好。

权利要求书：

1.通式 (I')所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：



(I')

为单键或双键；

环 B 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；或者，环 B 不存在；

环 C 选自芳基或杂芳基，优选苯基或吡啶基；

L_1 选自键、亚烯基、亚炔基、$-(CH_2)_{n1}-$、$-(CH_2)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$、$-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}O(CH_2)_{n2}-$、$-(CH_2)_{n1}O(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$、$-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}S(CH_2)_{n2}-$、$-(CH_2)_{n1}S(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$、$-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}(CH_2)_{n2}NR_{cc}-$、$-(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_{n2}-$、$-(CH_2)_{n1}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$、$-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}-$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}-$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}NR_{aa}-$、$-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{m1}-$或$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}-$；

R_{aa}、R_{bb} 和 R_{cc} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代；

或者，R_{aa}、R_{bb} 和 R_{cc} 中任意两个可链接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

L_2 选自键、亚烯基、亚炔基、$-(CH_2)_{n3}-$、$-(CH_2)_{n3}(CR_{a1}R_{b1})_{n4}-$、$-(CR_{a1}R_{b1})_{n3}O(CH_2)_{n4}-$、$-(CH_2)_{n3}O(CR_{a1}R_{b1})_{n4}-$、$-(CR_{a1}R_{b1})_{n3}S(CH_2)_{n4}-$、$-(CH_2)_{n3}S(CR_{a1}R_{b1})_{n4}-$、$-(CR_{a1}R_{b1})_{n3}(CH_2)_{n4}NR_{c1}-$、$-(CH_2)_{n3}NR_{a1}(CR_{b1}R_{c1})_{n4}-$、$-(CH_2)_{n3}C(O)(CR_{a1}R_{b1})_{n4}-$、$-(CH_2)_{n3}NR_{a1}C(O)(CR_{a1}R_{b1})_{n4}-$、$-(CH_2)_{n3}P(O)R_{a1}-$、$-(CH_2)_{n3}S(O)_{m2}-$、$-(CH_2)_{n3}S(O)_{m2}NR_{a1}-$、$-(CH_2)_{n3}NR_{a1}S(O)_{m2}-$或$-(CH_2)_{n3}C(O)NR_{a1}-$；

R_{a1}、R_{b1} 和 R_{c1} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代；

或者，R_{a1} 不存在；

或者，R_{a1}、R_{b1}和R_{c1}中任意两个可链接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

L_3选自键、亚烯基、亚炔基、$-(CH_2)_{n5}-$、$-(CH_2)_{n5}(CR_{a2}R_{b2})_{n6}-$、$-(CR_{a2}R_{b2})_{n5}O(CH_2)_{n6}-$、$-(CH_2)_{n5}O(CR_{a2}R_{b2})_{n6}-$、$-(CR_{a2}R_{b2})_{n5}S(CH_2)_{n6}-$、$-(CH_2)_{n5}S(CR_{a2}R_{b2})_{n6}-$、$-(CR_{a2}R_{b2})_{n5}(CH_2)_{n6}NR_{c2}-$、$-(CH_2)_{n5}NR_{a2}(CR_{b2}R_{c2})_{n6}-$、$-(CH_2)_{n5}C(O)(CR_{a2}R_{b2})_{n6}-$、$-(CH_2)_{n5}NR_{a2}C(O)(CR_{a2}R_{b2})_{n6}-$、$-(CH_2)_{n5}P(O)R_{a2}-$、$-(CH)_n(CH_2)_{n5}S(O)_{m3}-$、$-(CH_2)_{n5}S(O)_{m3}NR_{a2}-$、$-(CH_2)_{n5}NR_{a2}S(O)_{m3}-$或$-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a2}-$；

R_{a2}、R_{b2}和R_{c2}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代；

或者，R_{a2}不存在；

W选自CR_m或N；

R_m选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，任选地可以进一步被取代；

L_4选自键、$-(CH_2)_{n7}-$、$-(CH_2)_{n7}(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}O(CH_2)_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}O(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}S(CH_2)_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}S(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}(CH_2)_{n8}NR_{c3}-$、$-(CH_2)_{n7}NR_{a3}(CR_{b3}R_{c3})_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}C(O)(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}NR_{a3}C(O)(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}P(O)R_{a3}-$、$-(CH_2)_{n7}S(O)_{m4}-$、$-(CH_2)_{n7}S(O)_{m4}NR_{a3}-$、$-(CH_2)_{n7}NR_{a3}S(O)_{m4}-$或$-(CH_2)_{n7}C(O)NR_{a3}-$；

R_{a3}、R_{b3}和R_{c3}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R_{a3}、R_{b3}和R_{c3}中任意两个可链接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，任选的可以进一步被取代；

R^1各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$或$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

或者，任意两个R^1链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、

杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R^1与L_1链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^2各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

或者，任意两个R^2链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R^2与L_1链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R^2与L_2链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R^2与R^3链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^3各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、巯基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

或者，任意两个R^3可链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R^3与L_2链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R^3与L_3链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^4各自独立的选自氢、氘、卤素、氧代基、氨基、硝基、羟基、C_{1-6}羧基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^5选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，任选地可以进一步被取代；

M_1为O、S、N、C、$(CH)_{n9}$、$(CH_2)_{n9}O$、$(CH_2)_{n9}S$、$(CH_2)_{n9}NH$或$(CH_2)_{n9}$；

M_2为O、S、N、C、$(CH)_{n10}$、$(CH_2)_{n10}O$、$(CH_2)_{n10}S$、$(CH_2)_{n10}NH$或$(CH_2)_{n10}$；

x为0~12的整数；

y 为 0~12 的整数；

z 为 0~12 的整数；

p 为 0~4 的整数；

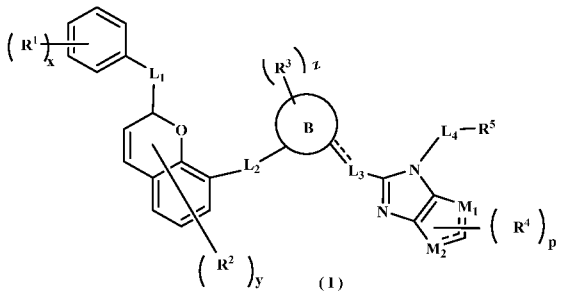
n1~n6 各自独立地为 0~3 的整数；

n7~n10 各自独立地为 0~3 的整数；

m1~m3 各自独立地为 0~2 的整数；且

m4 为 0~2 的整数。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物进一步如通式（I）所示：



(I)

L_4 选自键、$-(CH_2)_{n7}-$、$-(CH_2)_{n7}(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}O(CH_2)_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}O(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}S(CH_2)_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}S(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CR_{a3}R_{b3})_{n7}(CH_2)_{n8}NR_{c3}-$、$-(CH_2)_{n7}NR_{a3}(CR_{b3}R_{c3})_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}C(O)(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}NR_{a3}C(O)(CR_{a3}R_{b3})_{n8}-$、$-(CH_2)_{n7}P(O)R_{a3}-$、$-(CH_2)_{n7}S(O)_{m4}-$、$-(CH_2)_{n7}S(O)_{m4}NR_{a3}-$、$-(CH_2)_{n7}NR_{a3}S(O)_{m4}-$或$-(CH_2)_{n7}C(O)NR_{a3}-$；

R_{a3}、R_{b3} 和 R_{c3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R_{a3}、R_{b3} 和 R_{c3} 中任意两个可链接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，任选的可以进一步被取代；

R^4 各自独立的选自氢、氘、卤素、氧代基、氨基、硝基、羟基、羧基、氰基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^5 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，任选地可以进一步被取代；

M_1 为 O、S、N、C、$(CH)_{n9}$、$(CH_2)_{n9}O$、$(CH_2)_{n9}S$、$(CH_2)_{n9}NH$ 或$(CH_2)_{n9}$；

M_2 为 O、S、N、C、$(CH)_{n10}$、$(CH_2)_{n10}O$、$(CH_2)_{n10}S$、$(CH_2)_{n10}NH$ 或$(CH_2)_{n10}$；

p 为 0~4 的整数；

n7~n10 各自独立地为 0~3 的整数；

m4 为 0~2 的整数。

3. 根据权利要求 1-2 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，

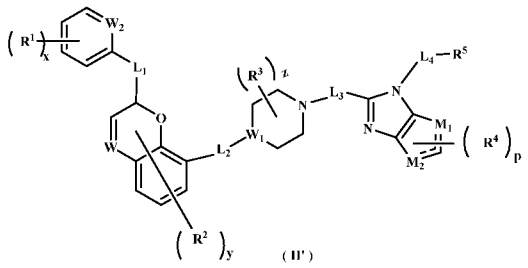
环 B 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；

优选 C_{3-8} 环烷基、4-12 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

更优选 C_{5-8} 环烷基、含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂环基、C_{6-8} 芳基或含 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基；

进一步优选哌啶基或哌嗪基，更进一步优选哌啶基。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物进一步如通式 (II')所示：



(II')

W_1 选自 CH 或 N；

W_2 选自 CR_{m5} 或 N；

R^1 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、$-C(O)R_{aa}$ 或 $-C(O)NR_{aa}R_{bb}$；

R_{aa} 和 R_{bb} 各自独立地选自氢、氘、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

R^2 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基；

R^3 各自独立地选自氢、氘、氟、甲基、氘代甲基或卤代甲基；

R_{m5} 选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基，优选氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基，更优选氢或氘；

R^4 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、氧代基、C_{1-6} 羧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基或取代或未取代的 5-6 元杂芳基，任选地，所述 C_{1-6} 羧基进一步被一个或多个选自卤素和 C_{1-6} 烷基的取代基所取代，优选羧基或

-C(O)OCH$_3$；

R^5选自 C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基，任选地进一步被卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氰基烷基、C_{3-8}环烷基或 3-8 元杂环基中的一个或多个取代基所取代，优选 C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基，任选地进一步被卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氰基烷基、C_{3-8}环烷基或 3-8 元杂环基中的一个或多个取代基所取代；

L_1和 L_2各自独立地选自键或-$(CH_2)_{n1}$-，优选键；

L_3选自键或-$(CH_2)_{n1}$-，优选-CH_2-；

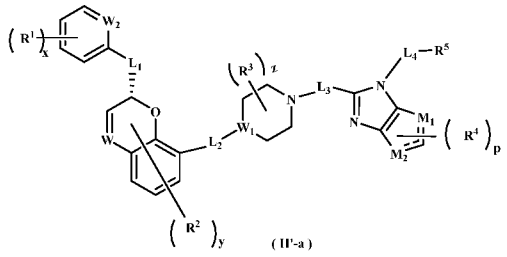
L_4选自键或-$(CH_2)_{n7}$-，优选键或-CH_2-；

M_1为 N、NH、O、S、C 或$(CH)_{n9}$；

M_2为 N、NH、O、S、C 或$(CH)_{n10}$；

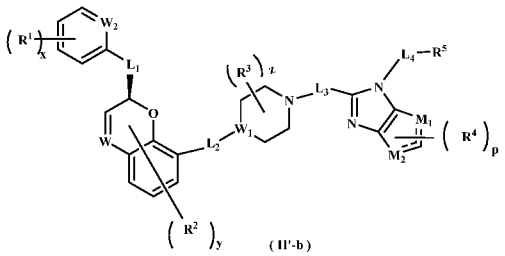
n9 或 n10 各自独立地为 0~2 的整数。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物进一步如通式 (II'-a) 或(II'-b)所示：



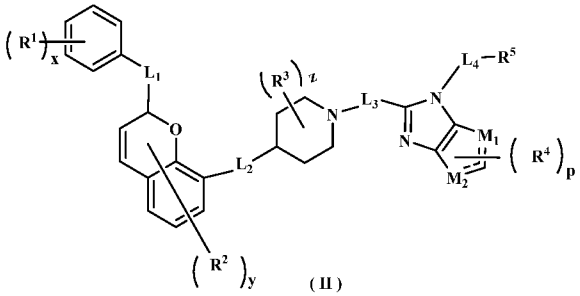
(II'-a)

或



(II'-b)。

6. 根据权利要求 3 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物进一步如通式（II）所示：



(II)

R^1 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选地进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，任意两个 R^1 链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^2 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选地进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，任意两个 R^2 链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^3 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选地进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、羧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^4 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10

元杂芳基，任选地进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，

或者，任意两个R^4链接形成C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基，任选地进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^5选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、羧基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选地进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氰基烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

M_1为O、S、N、NH、C、CH或$(CH)_2$；

M_2为O、S、N、NH、C、CH或$(CH)_2$；

x为0、1、2、3、4或5；

y为0、1、2、3或4；

z为0、1、2、3或4；

p为0、1、2或3。

7. 根据权利要求1-6任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，

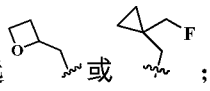
R^1各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{1-6}卤代烷氧基，优选氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}卤代烷氧基，更优选氢、氘、氟、氯、氰基或甲氧基；

R^2各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{1-6}卤代烷氧基，优选氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}卤代烷氧基，更优选氢、氘、氟、氯或甲基；

R^3各自独立地选自氢、氘或氟，优选氢；

R^4各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基

或 C_{1-6} 卤代烷基，优选羧基；

R^5 选自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选地进一步被卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基中的一个或多个取代基所取代，优选 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基，任选地进一步被卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基中的一个或多个取代基所取代，更优选  ；

L_1，L_2 各自独立地选自键或-$(CH_2)_{n1}$-，优选键；

L_3 选自键或-$(CH_2)_{n1}$-，优选-CH_2-；

L_4 选自键或-$(CH_2)_{n7}$-，优选键或-CH_2-。

8. 根据权利要求 1-6 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，

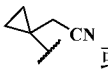
R^1 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基，优选氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基，更优选氢、氘、氟、氯、氰基、-OCD_3 或甲氧基；

R^2 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基，优选氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基，更优选氢、氘、氟、氯或甲基；

R^3 各自独立地选自氢、氘或氟，优选氢；

R^4 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、氧代基、C_{1-6} 羧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基或含有 1-4 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基，任选地，所述 C_{1-6} 羧基或含有 1-4 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基，进一步被一个或多个选自氧代、卤素、氰基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基的取代基所取代，优选羧基或-$C(O)OCH_3$；

R^5 选自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选地进一步被卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氰基烷基、C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基中的一个或多个取代基所取代，优选 C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基，任选地进一步被卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氰基烷基、C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基中的一个或多个取代基所取代，更优

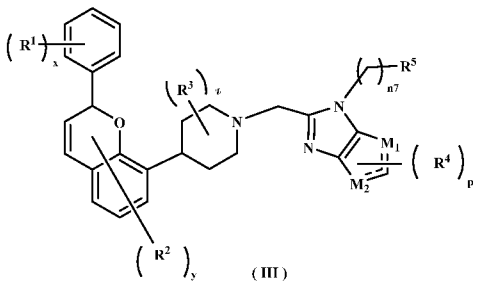
选 C_{3-6} 环烷基或含 1-2 个选自 N、O 或 S 原子的 3-6 元杂环基，任选地进一步被卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 氰基烷基或 C_{1-3} 卤代烷基中的一个或多个取代基所取代，更进一步优选 、或；

L_1，L_2 各自独立地选自键或-$(CH_2)_{n1}$-，优选键；

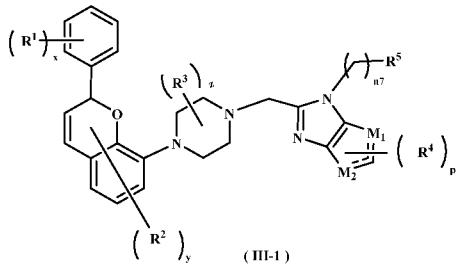
L_3 选自键或-$(CH_2)_{n1}$-，优选-CH_2-；

L_4 选自键或-$(CH_2)_{n7}$-，优选键或-CH_2-。

9. 根据权利要求 4、7 或 8 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物进一步如通式(III)-(III-1)所示：


(III)

或


(III-1)

其中：

R_5 选自 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基，任选地进一步被卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 氰基烷基或 C_{1-6} 卤代烷基中的一个或多个取代基所取代；

M_1 为 O、S、N、C、CH 或$(CH)_2$；

M_2 为 O、S、N、C、CH 或$(CH)_2$；

n7 为 0、1、2 或 3；

x 为 0、1、2、3、4 或 5；

y 为 0、1、2、3 或 4；

z 为 0、1、2、3 或 4；

p 为 0、1、2 或 3。

10. 根据权利要求 4 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，

R^1 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基；

R^2 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基；

R^3 各自独立地选自氢、氘或氟；

R^4 各自独立地选自含有 1-4 个选自 N、O 或 S 原子的 5-6 元杂芳基，进一步被一个或多个选自氧代、卤素、氰基、C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 卤代烷基的取代基所取代，

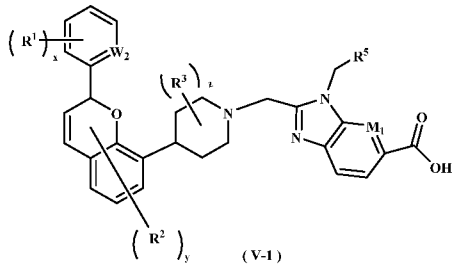
$-(CH_2)_nCOOH$ 或$-(CH_2)_nC(O)OCH_3$；

R^5选自C_{3-6}环烷基或含 1-2 个选自 N、O 或 S 原子的 3-6 元杂环基，任选地进一步被卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}氰基烷基或 C_{1-3}卤代烷基中的一个或多个取代基所取代；

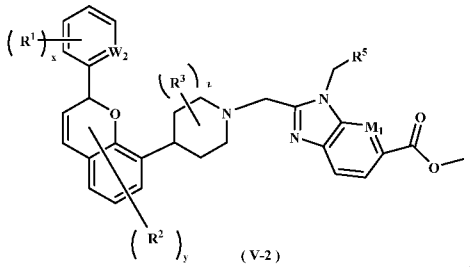
M_1和M_2各自独立地选自 N、CH 或$(CH)_2$；

n 为 0、1、2 或 3。

11. 根据权利要求 4 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物进一步如通式(V-1)或通式(V-2)所示：


(V-1)

或


(V-2)

，

其中：

R^1各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基或C_{1-3}卤代烷氧基，优选为氢、氘、氟、氯、甲氧基或$-OCD_3$；

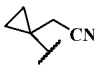
R^2各自独立地选自优选氢、氘、氟、氯、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基或C_{1-3}卤代烷氧基，优选为氢、氘、氟、氯或甲基；

R^3各自独立地选自氢、氘或氟，优选为氢；

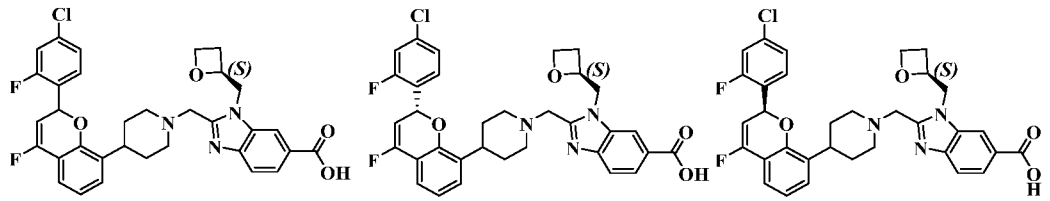
M_1为 N 或 CH，优选为 N；

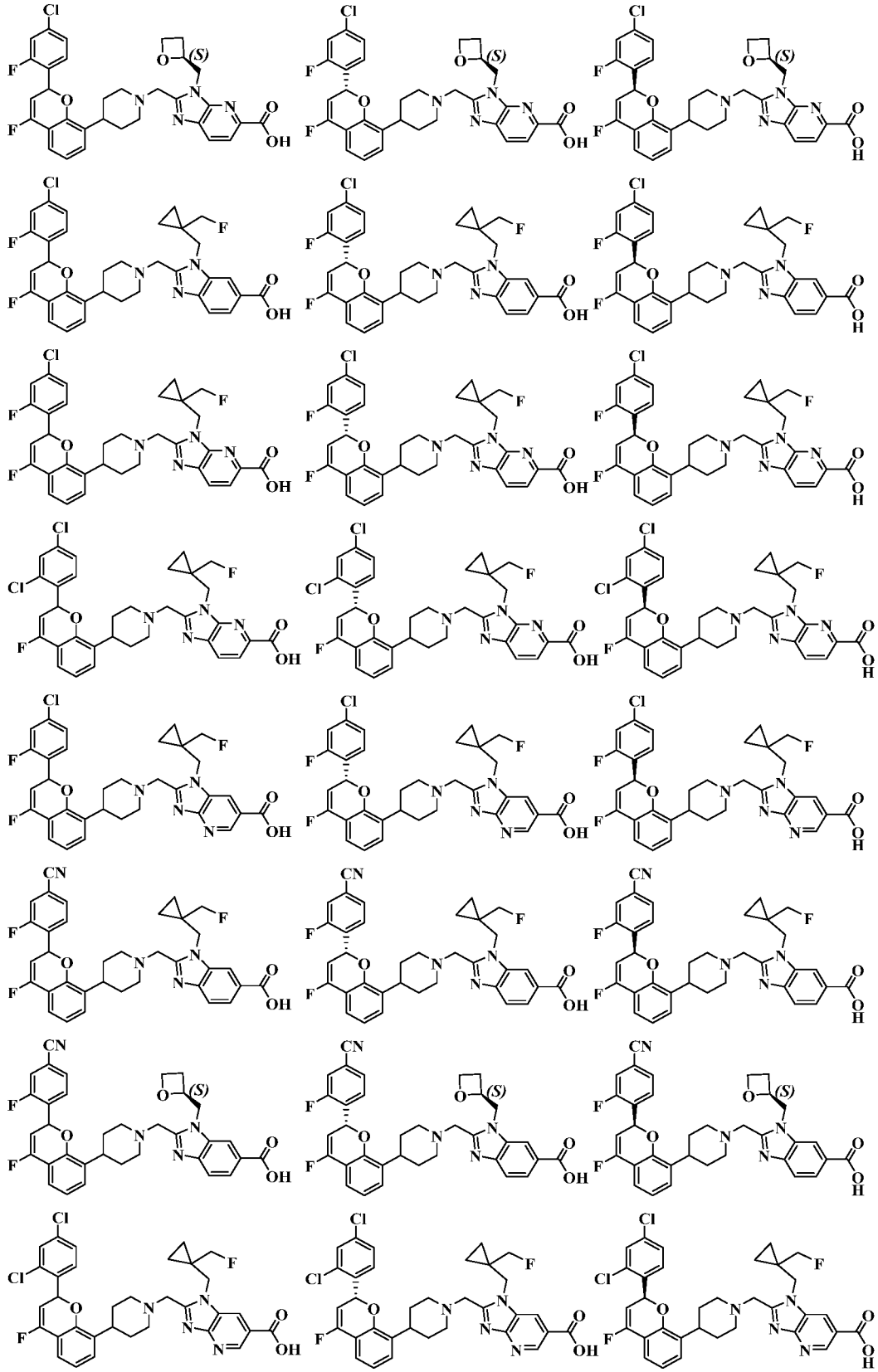
W_2为 N 或 CH，优选为 CH；

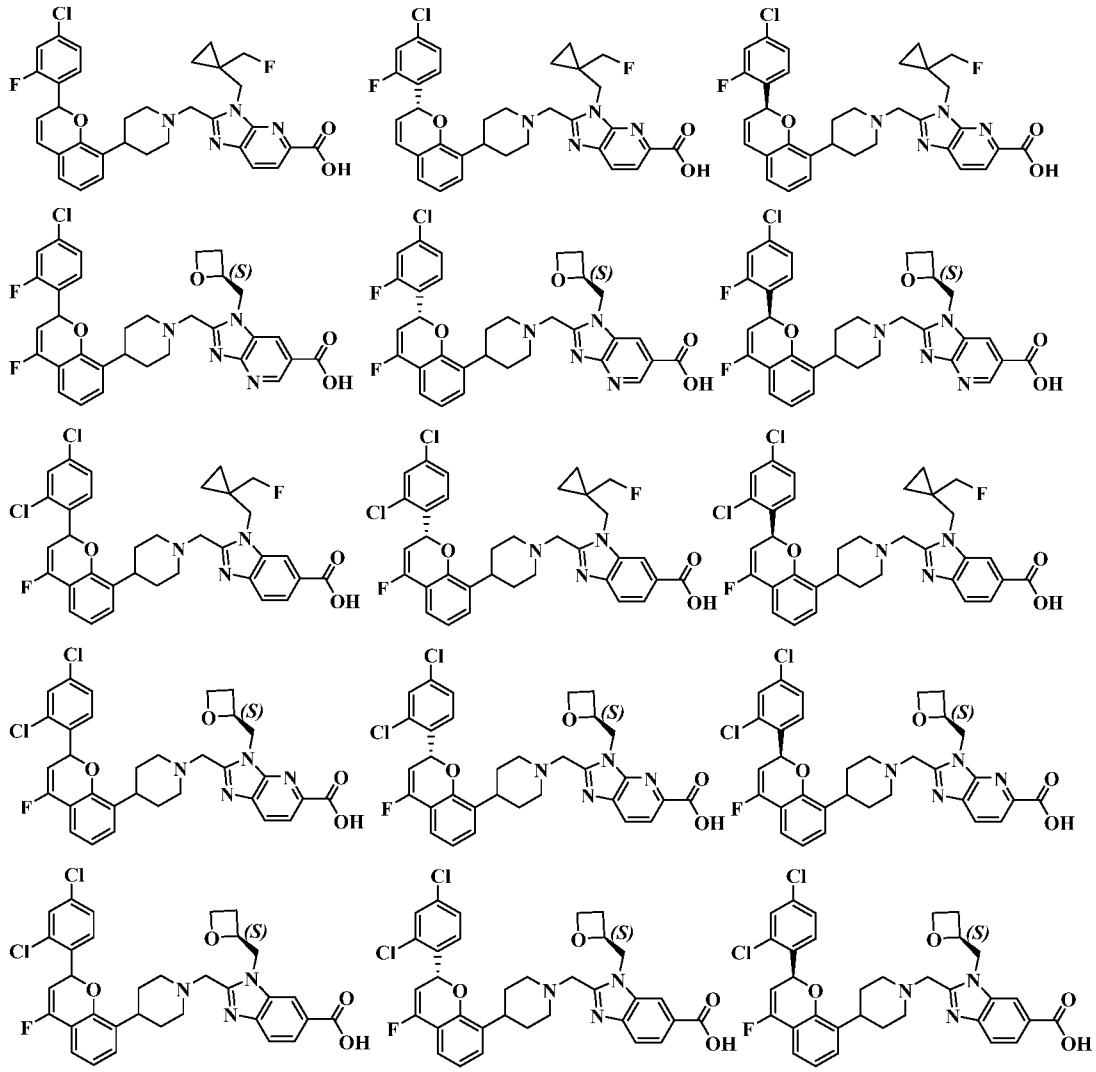
x、y 和 z 各自独立地为 0、1 或 2；

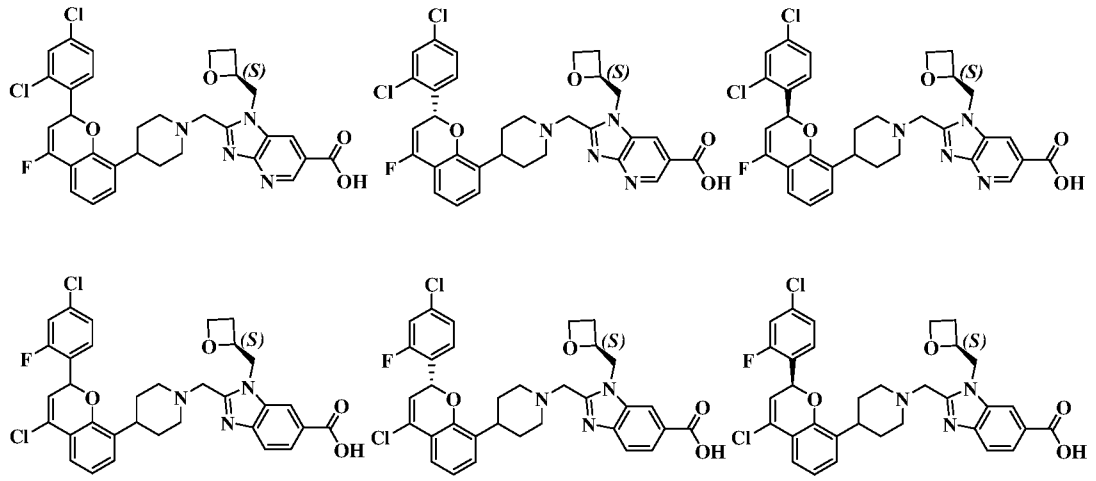
R^5选自、或，优选为。

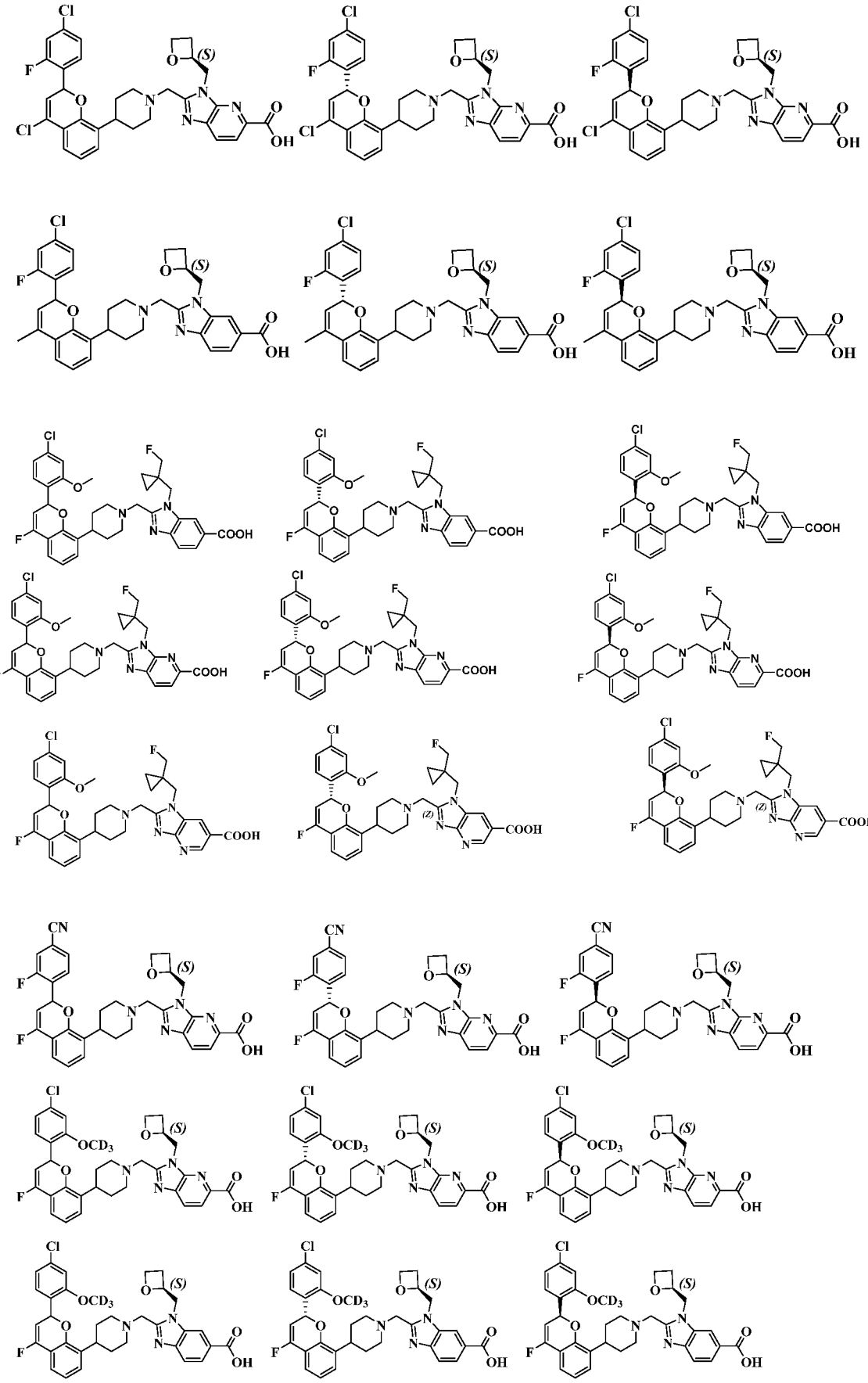
12. 如下所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，化合物结构如下：

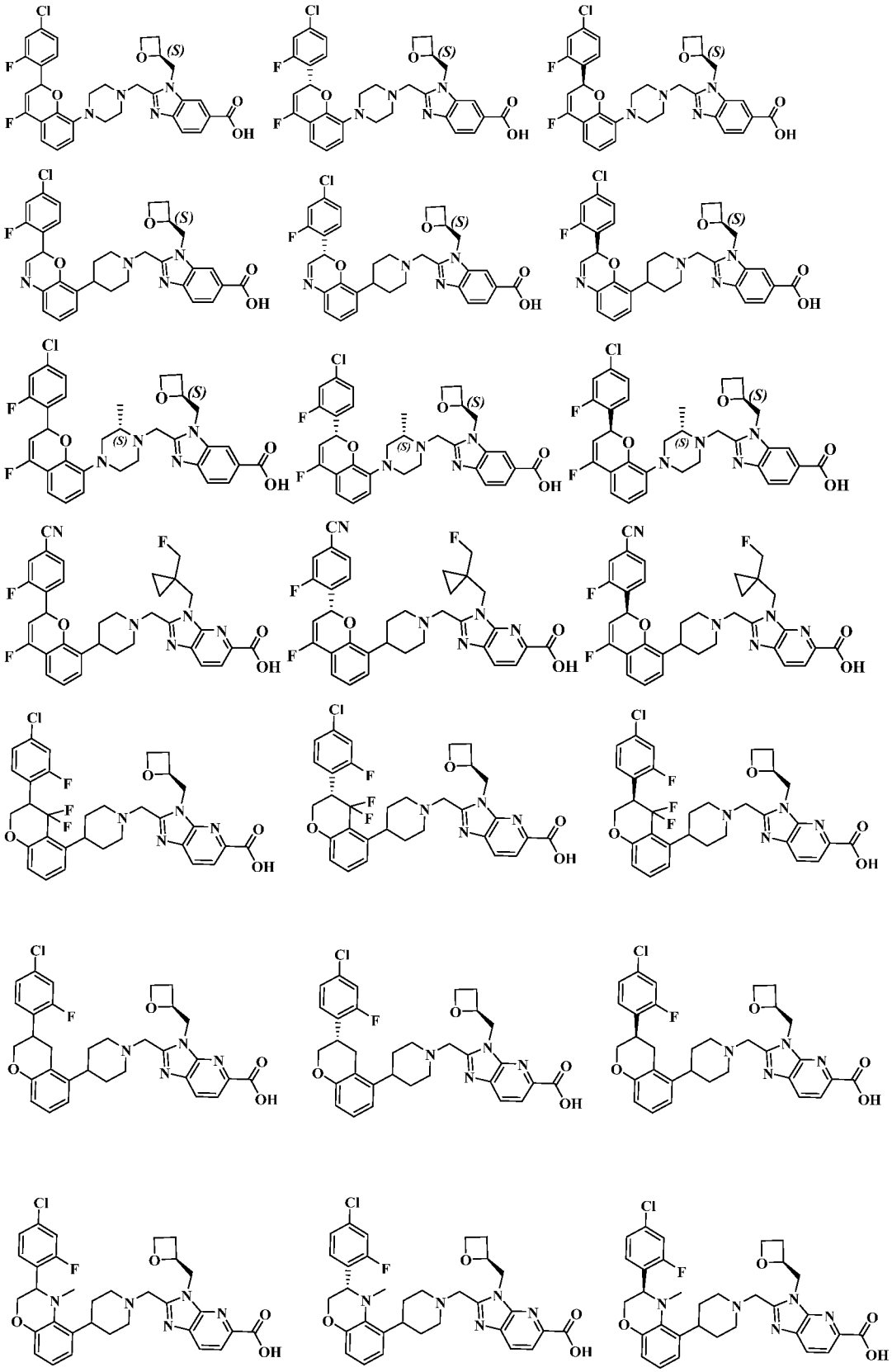


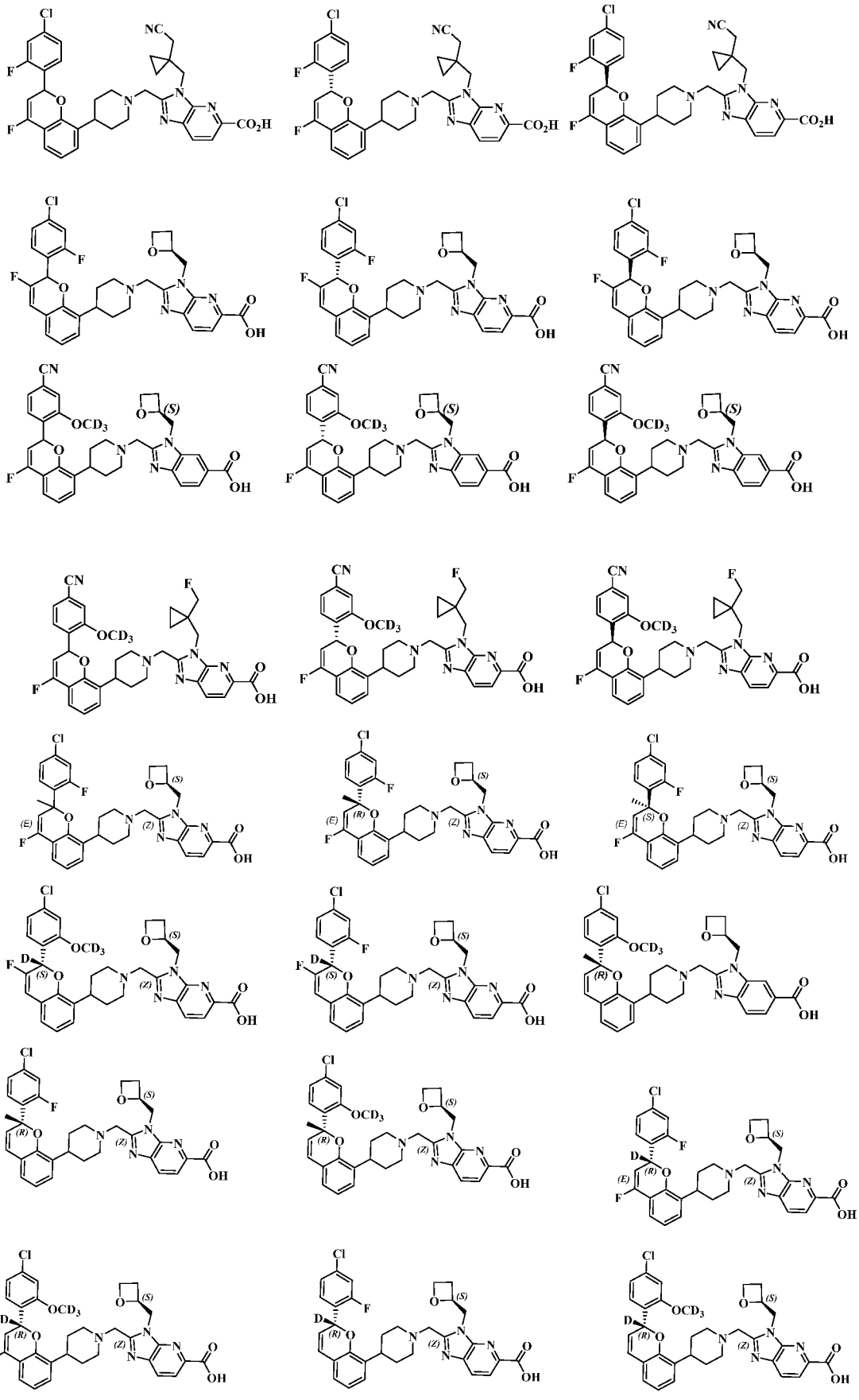


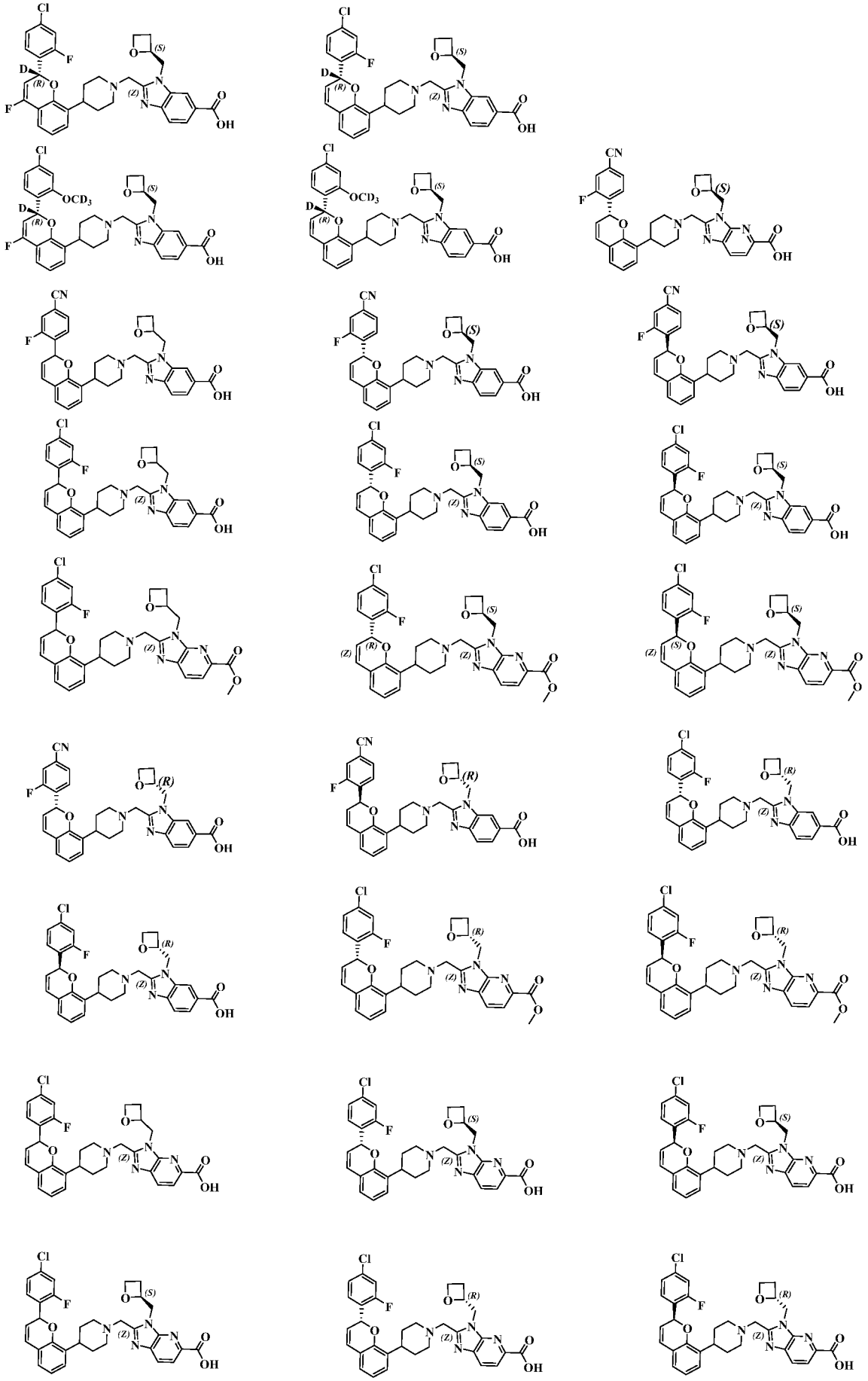


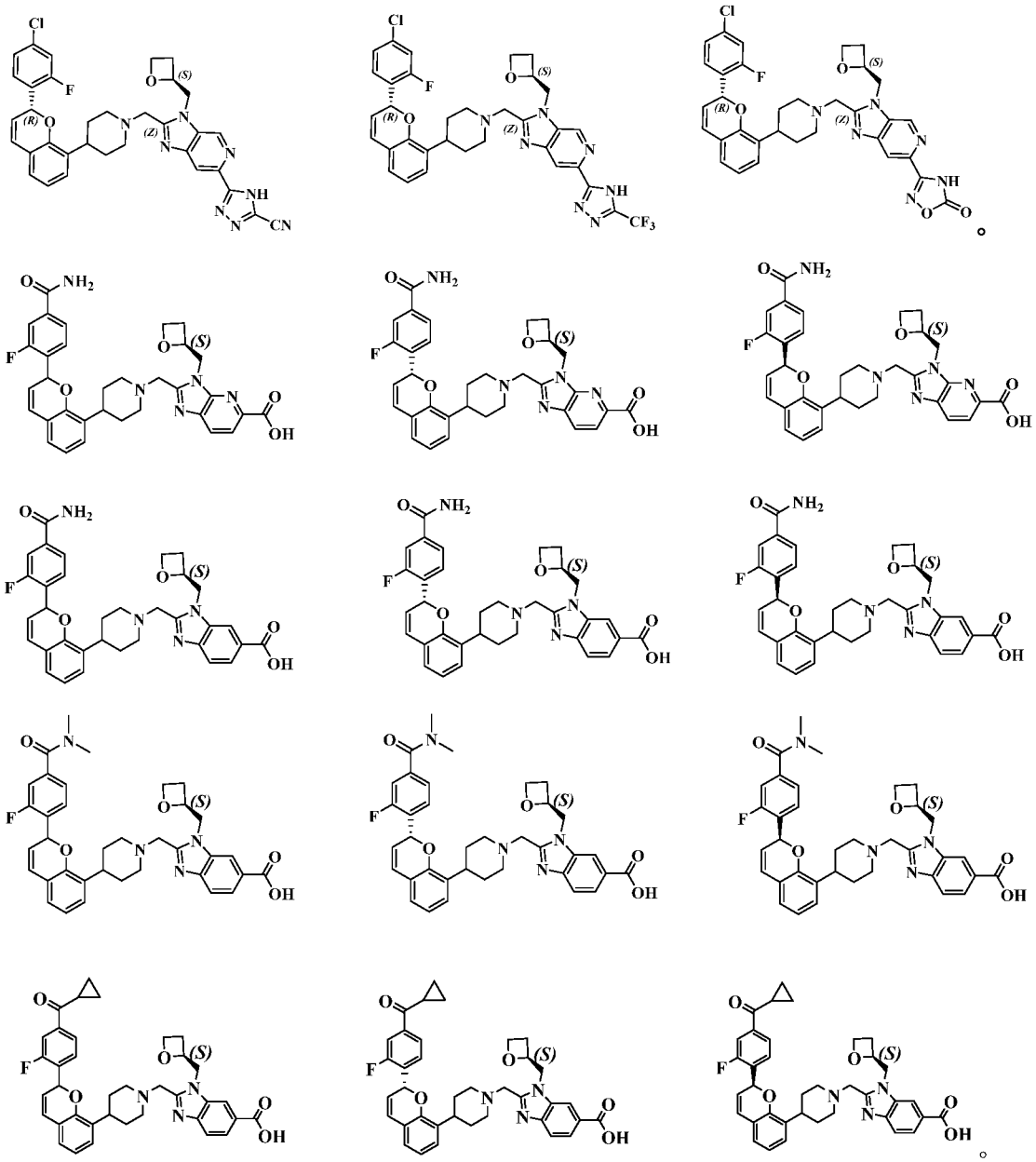












13. 一种药物组合物，其包括治疗有效剂量的权利要求 1～12 任一项所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

14. 根据权利要求 1～12 任一项所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求 13 所述的药物组合物在制备 GLP-1 受体激动剂药物中的应用。

15. 根据权利要求 1～12 任一项所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求 13 所述的药物组合物在制备治疗代谢性相关疾病的药物中的应用；优选地，所述的代谢性相关疾病选自糖尿病、肥胖或非酒精性脂肪性肝炎相关疾病或由糖尿病、肥胖或非酒精性脂肪性肝炎引起的其他相关疾病。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/110017

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 405/14(2006.01)i; C07D 407/14(2006.01)i; A61K 31/435(2006.01)i; A61K 31/4184(2006.01)i; A61K 31/4188(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D;A61K;A61P

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

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

WPI, CAPLUS (STN), EPODOC, CNPAT, CNKI: 上海翰森生物医药科技有限公司, 江苏豪森药业集团有限公司, 胰高血糖素样肽, GLP, 糖尿病, 肥胖, 非酒精性, 脂肪肝, glucagon likepeptide, diabete?, obesity, non-alcoholic, fatty liver, steatohepatitis, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021018023 A1 (THE TITAN LEADING MEDICAL TECHNOLOLGY INC.) 04 February 2021 (2021-02-04) claims 1-11 and 14-15, and specification, preparation embodiments	1-15
PX	CN 114805336 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 29 July 2022 (2022-07-29) claims 1, 16, and 20-23, and description, embodiment 1	1-15
PX	WO 2022007979 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 13 January 2022 (2022-01-13) claims 1-24 and 28-31	1-15
PX	WO 2022040600 A1 (TERNS PHARMACEUTICALS, INC.) 24 February 2022 (2022-02-24) claims 36-75	1-15
A	CN 110325530 A (PFIZER INC.) 11 October 2019 (2019-10-11) claims 1-24	1-15
A	CN 112533674 A (PFIZER INC.) 19 March 2021 (2021-03-19) claims 1-20 and 40-43	1-15

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 October 2022	**01 November 2022**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 112566637 A (PFIZER INC.) 26 March 2021 (2021-03-26) claims 1-20	1-15
A	WO 2020103815 A1 (QILU REGOR THERAPEUTICS INC.) 28 May 2020 (2020-05-28) claims 1-40	1-15
A	WO 2020207474 A1 (QILU REGOR THERAPEUTICS INC.) 15 October 2020 (2020-10-15) claims 1-23	1-15
A	WO 2021081207 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 29 April 2021 (2021-04-29) claims 1-67	1-15
A	WO 2021096284 A1 (ILDONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 20 May 2021 (2021-05-20) claims 1-20	1-15
PA	WO 2021219019 A1 (GASHERBRUM BIO, INC. et al.) 04 November 2021 (2021-11-04) claims 1-194	1-15
PA	WO 2022078407 A1 (GASHERBRUM BIO, INC. et al.) 21 April 2022 (2022-04-21) claims 1-210 and 280-317	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/110017

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021018023	A1	04 February 2021	None			
CN	114805336	A	29 July 2022	None			
WO	2022007979	A1	13 January 2022	TW	202220985	A	01 June 2022
WO	2022040600	A1	24 February 2022	TW	202227410	A	16 July 2022
				US	2022089578	A1	24 March 2022
CN	110325530	A	11 October 2019	US	2019119255	A1	25 April 2019
				EC	SP19041071	A	30 June 2019
				UA	122035	C2	25 August 2020
				UY	37514	A	31 July 2018
				MX	2019007077	A	01 August 2019
				IL	267288	A	29 August 2019
				PH	12019501360	A1	10 February 2020
				AR	110387	A1	27 March 2019
				TW	201835066	A	01 October 2018
				CL	2019001651	A1	04 October 2019
				US	2020255406	A1	13 August 2020
				MA	56480	A	27 April 2022
				US	2018170908	A1	21 June 2018
				AU	2017374860	A1	20 June 2019
				EP	3555064	A1	23 October 2019
				KR	20190094433	A	13 August 2019
				JP	6637641	B1	29 January 2020
				US	2021047298	A1	18 February 2021
				JP	2020063287	A	23 April 2020
				CO	2019006046	A2	19 June 2019
				PE	20191501	A1	22 October 2019
				ZA	201904616	B	26 May 2021
				BR	112019012211	A2	12 November 2019
				KR	20210127782	A	22 October 2021
				DO	P2019000166	A	31 July 2019
				RU	2740135	C1	11 January 2021
				CR	20190289	A	21 August 2019
				CA	2988721	A1	16 June 2018
				WO	2018109607	A1	21 June 2018
				EA	201991193	A1	15 January 2020
				CU	20190056	A7	03 January 2020
				GE	P20217265	B	25 June 2021
CN	112533674	A	19 March 2021	US	2021163455	A1	03 June 2021
				SG	11202011465Q	A	30 December 2020
				EP	3806955	A1	21 April 2021
				CO	2020015305	A2	08 March 2021
				IL	279300	A	31 January 2021
				CU	20200099	A7	06 August 2021
				PH	12020552069	A1	31 May 2021
				KR	20210019529	A	22 February 2021
				UA	124371	C2	01 September 2021
				US	2019382387	A1	19 December 2019
				CR	20200612	A	20 January 2021
				US	2019382388	A1	19 December 2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/110017

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				JP	6916968	B1	11 August 2021
				RU	2769715	C1	05 April 2022
				US	2019382384	A1	19 December 2019
				EC	SP20078651	A	29 January 2021
				AU	2019285491	A1	17 December 2020
				NI	202000091	A	23 March 2021
				BR	112020024470	A2	02 March 2021
				UY	38261	A	31 January 2020
				WO	2019239319	A1	19 December 2019
				MA	52882	A	21 April 2021
				CL	2020003222	A1	30 April 2021
				TW	202015679	A	01 May 2020
				CA	3045644	A1	13 December 2019
				PE	20211601	A1	18 August 2021
CN	112566637	A	26 March 2021	US	2021332034	A1	28 October 2021
				JP	2021528394	A	21 October 2021
				RU	2765721	C1	02 February 2022
				IL	279224	A	31 January 2021
				EP	3806855	A1	21 April 2021
				BR	112020024956	A2	09 March 2021
				CA	3103051	A1	19 December 2019
				WO	2019239371	A1	19 December 2019
				AU	2019285570	A1	17 December 2020
				KR	20210020095	A	23 February 2021
				SG	11202011704X	A	30 December 2020
WO	2020103815	A1	28 May 2020	SG	11202105241Y	A	29 June 2021
				CU	20210042	A7	13 January 2022
				TW	202039458	A	01 November 2020
				BR	112021009877	A2	17 August 2021
				AU	2019382642	A1	10 June 2021
				CN	113227068	A	06 August 2021
				JP	2022508203	A	19 January 2022
				CR	20210341	A	25 November 2021
				US	2022024901	A1	27 January 2022
				KR	20210106447	A	30 August 2021
				US	2020283424	A1	10 September 2020
				PH	12021551165	A1	25 October 2021
				MA	54555	A	29 September 2021
				IL	283322	A	29 July 2021
				EP	3883928	A1	29 September 2021
				PE	20211871	A1	21 September 2021
				CA	3120499	A1	28 May 2020
				EA	202191432	A1	14 October 2021
				CO	2021008089	A2	09 September 2021
				CL	2021001332	A1	05 November 2021
WO	2020207474	A1	15 October 2020	EA	202192684	A1	28 December 2021
				MA	55627	A	16 February 2022
				EP	3953344	A1	16 February 2022
				AU	2020256647	A1	18 November 2021
				JP	2022527607	A	02 June 2022

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/110017

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				PE	20220143	A1	27 January 2022
				CO	2021015060	A2	19 November 2021
				IL	287128	A	01 December 2021
				DO	P2021000208	A	21 November 2021
				SG	11202110825W	A	28 October 2021
				CR	20210562	A	18 February 2022
				KR	20210152513	A	15 December 2021
				CU	20210083	A7	11 May 2022
				CA	3136375	A1	15 October 2020
				CL	2021002649	A1	06 May 2022
WO	2021081207	A1	29 April 2021	AU	2020369568	A1	05 May 2022
				US	2021171499	A1	10 June 2021
				CO	2022005077	A2	10 May 2022
				IL	292399	A	01 June 2022
				KR	20220092909	A	04 July 2022
				CA	3157525	A1	29 April 2021
				PE	20221040	A1	17 June 2022
				TW	202130630	A	16 August 2021
				CR	20220178	A	15 June 2022
				BR	112022007627	A2	12 July 2022
				CN	114630823	A	14 June 2022
				EP	4048664	A1	31 August 2022
WO	2021096284	A1	20 May 2021	AU	2020384121	A1	23 June 2022
				EP	4058445	A1	21 September 2022
				CA	3160518	A1	20 May 2021
				WO	2021096304	A1	20 May 2021
				BR	112022009287	A2	09 August 2022
				KR	20210059653	A	25 May 2021
				DO	P2022000100	A	15 August 2022
				IL	292943	A	01 July 2022
				KR	20210149005	A	08 December 2021
				EP	4059929	A1	21 September 2022
				CO	2022006183	A2	20 May 2022
				KR	20220101092	A	19 July 2022
WO	2021219019	A1	04 November 2021	TW	202206429	A	16 February 2022
WO	2022078407	A1	21 April 2022		None		

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/110017

A. 主题的分类

C07D 405/14(2006.01)i; C07D 407/14(2006.01)i; A61K 31/435(2006.01)i; A61K 31/4184(2006.01)i; A61K 31/4188(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D;A61K;A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

WPI，CAPLUS（STN），EPODOC，CNPAT，CNKI：上海翰森生物医药科技有限公司，江苏豪森药业集团有限公司，胰高血糖素样肽，GLP，糖尿病，肥胖、非酒精性，脂肪肝，glucagon likepeptide，diabete?，obesity，non-alcoholic，fatty liver，steatohepatitis，结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2021018023 A1 (济南泰达领创医药技术有限公司) 2021年2月4日 (2021-02-04) 权利要求1-11、14-15，说明书制备实施例	1-15
PX	CN 114805336 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2022年7月29日 (2022-07-29) 权利要求1、16、20-23，说明书实施例1	1-15
PX	WO 2022007979 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2022年1月13日 (2022-01-13) 权利要求1-24、28-31	1-15
PX	WO 2022040600 A1 (TERNS PHARMACEUTICALS, INC.) 2022年2月24日 (2022-02-24) 权利要求36-75	1-15
A	CN 110325530 A (辉瑞大药厂) 2019年10月11日 (2019-10-11) 权利要求1-24	1-15
A	CN 112533674 A (辉瑞公司) 2021年3月19日 (2021-03-19) 权利要求1-20、40-43	1-15
A	CN 112566637 A (辉瑞公司) 2021年3月26日 (2021-03-26) 权利要求1-20	1-15

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2022年10月20日	2022年11月1日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 李虎强 电话号码 86-(10)-53962168

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2020103815 A1 (QILU REGOR THERAPEUTICS INC.) 2020年5月28日 (2020-05-28) 权利要求1-40	1-15
A	WO 2020207474 A1 (QILU REGOR THERAPEUTICS INC.) 2020年10月15日 (2020-10-15) 权利要求1-23	1-15
A	WO 2021081207 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 2021年4月29日 (2021-04-29) 权利要求1-67	1-15
A	WO 2021096284 A1 (ILDONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2021年5月20日 (2021-05-20) 权利要求1-20	1-15
PA	WO 2021219019 A1 (GASHERBRUM BIO, INC.等) 2021年11月4日 (2021-11-04) 权利要求1-194	1-15
PA	WO 2022078407 A1 (GASHERBRUM BIO, INC.等) 2022年4月21日 (2022-04-21) 权利要求1-210、280-317	1-15

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/110017

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2021018023	A1	2021年2月4日	无			
CN	114805336	A	2022年7月29日	无			
WO	2022007979	A1	2022年1月13日	TW	202220985	A	2022年6月1日
WO	2022040600	A1	2022年2月24日	TW	202227410	A	2022年7月16日
				US	2022089578	A1	2022年3月24日
CN	110325530	A	2019年10月11日	US	2019119255	A1	2019年4月25日
				EC	SP19041071	A	2019年6月30日
				UA	122035	C2	2020年8月25日
				UY	37514	A	2018年7月31日
				MX	2019007077	A	2019年8月1日
				IL	267288	A	2019年8月29日
				PH	12019501360	A1	2020年2月10日
				AR	110387	A1	2019年3月27日
				TW	201835066	A	2018年10月1日
				CL	2019001651	A1	2019年10月4日
				US	2020255406	A1	2020年8月13日
				MA	56480	A	2022年4月27日
				US	2018170908	A1	2018年6月21日
				AU	2017374860	A1	2019年6月20日
				EP	3555064	A1	2019年10月23日
				KR	20190094433	A	2019年8月13日
				JP	6637641	B1	2020年1月29日
				US	2021047298	A1	2021年2月18日
				JP	2020063287	A	2020年4月23日
				CO	2019006046	A2	2019年6月19日
				PE	20191501	A1	2019年10月22日
				ZA	201904616	B	2021年5月26日
				BR	112019012211	A2	2019年11月12日
				KR	20210127782	A	2021年10月22日
				DO	P2019000166	A	2019年7月31日
				RU	2740135	C1	2021年1月11日
				CR	20190289	A	2019年8月21日
				CA	2988721	A1	2018年6月16日
				WO	2018109607	A1	2018年6月21日
				EA	201991193	A1	2020年1月15日
				CU	20190056	A7	2020年1月3日
				GE	P20217265	B	2021年6月25日
CN	112533674	A	2021年3月19日	US	2021163455	A1	2021年6月3日
				SG	112020011465Q	A	2020年12月30日
				EP	3806955	A1	2021年4月21日
				CO	2020015305	A2	2021年3月8日
				IL	279300	A	2021年1月31日
				CU	20200099	A7	2021年8月6日
				PH	12020552069	A1	2021年5月31日
				KR	20210019529	A	2021年2月22日
				UA	124371	C2	2021年9月1日
				US	2019382387	A1	2019年12月19日
				CR	20200612	A	2021年1月20日
				US	2019382388	A1	2019年12月19日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/110017

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				JP	6916968	B1	2021年8月11日
				RU	2769715	C1	2022年4月5日
				US	2019382384	A1	2019年12月19日
				EC	SP20078651	A	2021年1月29日
				AU	2019285491	A1	2020年12月17日
				NI	202000091	A	2021年3月23日
				BR	112020024470	A2	2021年3月2日
				UY	38261	A	2020年1月31日
				WO	2019239319	A1	2019年12月19日
				MA	52882	A	2021年4月21日
				CL	2020003222	A1	2021年4月30日
				TW	202015679	A	2020年5月1日
				CA	3045644	A1	2019年12月13日
				PE	20211601	A1	2021年8月18日
CN	112566637	A	2021年3月26日	US	2021332034	A1	2021年10月28日
				JP	2021528394	A	2021年10月21日
				RU	2765721	C1	2022年2月2日
				IL	279224	A	2021年1月31日
				EP	3806855	A1	2021年4月21日
				BR	112020024956	A2	2021年3月9日
				CA	3103051	A1	2019年12月19日
				WO	2019239371	A1	2019年12月19日
				AU	2019285570	A1	2020年12月17日
				KR	20210020095	A	2021年2月23日
				SG	11202011704X	A	2020年12月30日
WO	2020103815	A1	2020年5月28日	SG	11202105241Y	A	2021年6月29日
				CU	20210042	A7	2022年1月13日
				TW	202039458	A	2020年11月1日
				BR	112021009877	A2	2021年8月17日
				AU	2019382642	A1	2021年6月10日
				CN	113227068	A	2021年8月6日
				JP	2022508203	A	2022年1月19日
				CR	20210341	A	2021年11月25日
				US	2022024901	A1	2022年1月27日
				KR	20210106447	A	2021年8月30日
				US	2020283424	A1	2020年9月10日
				PH	12021551165	A1	2021年10月25日
				MA	54555	A	2021年9月29日
				IL	283322	A	2021年7月29日
				EP	3883928	A1	2021年9月29日
				PE	20211871	A1	2021年9月21日
				CA	3120499	A1	2020年5月28日
				EA	202191432	A1	2021年10月14日
				CO	2021008089	A2	2021年9月9日
				CL	2021001332	A1	2021年11月5日
WO	2020207474	A1	2020年10月15日	EA	202192684	A1	2021年12月28日
				MA	55627	A	2022年2月16日
				EP	3953344	A1	2022年2月16日
				AU	2020256647	A1	2021年11月18日
				JP	2022527607	A	2022年6月2日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/110017

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				PE	20220143	A1	2022年1月27日
				CO	2021015060	A2	2021年11月19日
				IL	287128	A	2021年12月1日
				DO	P2021000208	A	2021年11月21日
				SG	11202110825W	A	2021年10月28日
				CR	20210562	A	2022年2月18日
				KR	20210152513	A	2021年12月15日
				CU	20210083	A7	2022年5月11日
				CA	3136375	A1	2020年10月15日
				CL	2021002649	A1	2022年5月6日
WO	2021081207	A1	2021年4月29日	AU	2020369568	A1	2022年5月5日
				US	2021171499	A1	2021年6月10日
				CO	2022005077	A2	2022年5月10日
				IL	292399	A	2022年6月1日
				KR	20220092909	A	2022年7月4日
				CA	3157525	A1	2021年4月29日
				PE	20221040	A1	2022年6月17日
				TW	202130630	A	2021年8月16日
				CR	20220178	A	2022年6月15日
				BR	112022007627	A2	2022年7月12日
				CN	114630823	A	2022年6月14日
				EP	4048664	A1	2022年8月31日
WO	2021096284	A1	2021年5月20日	AU	2020384121	A1	2022年6月23日
				EP	4058445	A1	2022年9月21日
				CA	3160518	A1	2021年5月20日
				WO	2021096304	A1	2021年5月20日
				BR	112022009287	A2	2022年8月9日
				KR	20210059653	A	2021年5月25日
				DO	P2022000100	A	2022年8月15日
				IL	292943	A	2022年7月1日
				KR	20210149005	A	2021年12月8日
				EP	4059929	A1	2022年9月21日
				CO	2022006183	A2	2022年5月20日
				KR	20220101092	A	2022年7月19日
WO	2021219019	A1	2021年11月4日	TW	202206429	A	2022年2月16日
WO	2022078407	A1	2022年4月21日		无		