(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
2020 年 7 月 2 日 (02.07.2020)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2020/135771 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61P 11/14* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/129382

(22) 国际申请日: 2019 年 12 月 27 日 (27.12.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

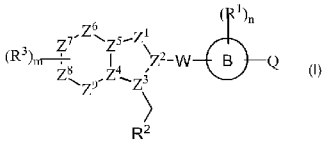
(30) 优先权:
201811642319.9 2018年12月29日 (29.12.2018) CN
201910440214.3 2019年5月24日 (24.05.2019) CN
201911016158.7 2019年10月24日 (24.10.2019) CN

(71) 申请人: 武汉朗来科技发展有限公司 (**WUHAN LL SCIENCE AND TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。 武汉启瑞药业有限公司(**WUHAN QR PHARMACEUTICALS CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区庙山小区, Hubei 430223 (CN)。

(72) 发明人: 娄军(**LOU, Jun**); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。 陈永凯(**CHEN, Yongkai**); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。 刘军华(**LIU, Junhua**); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。 张轶涵(**ZHANG, Yihan**); 中

(54) **Title:** HETEROCYCLIC COMPOUND INTERMEDIATE, PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 杂环类化合物、中间体、其制备方法及应用



(I)

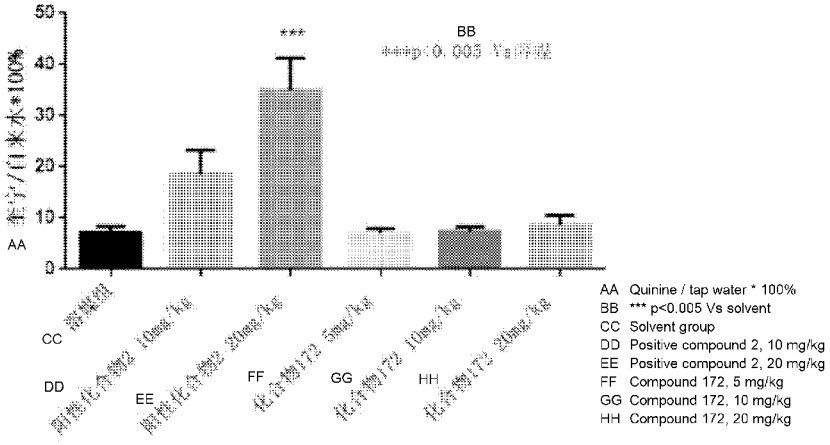


图 8

(57) **Abstract:** Disclosed by the present invention is a heterocyclic compound, an intermediate, a preparation method therefor and an application thereof. Provided by the present invention are a heterocyclic compound as shown in formula I, and a stereoisomer, a geometric isomer, a tautomer, a nitrogen oxide, a hydrate, a solvate, a metabolite, an ester, a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof. The heterocyclic compound has a high P2X3 antagonistic activity, and has good selectivity, low toxicity, good metabolic stability and little taste influence.

WO 2020/135771 A1

[见续页]

国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。 **郭晓丹(GUO, Xiaodan)**；中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。 **柳力(LIU, Li)**；中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。 **钱丽娜(QIAN, Lina)**；中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。 **王朝东(WANG, Chaodong)**；中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地研发区C2-2, Hubei 430075 (CN)。

(74) **代理人：上海弼兴律师事务所(SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE)**；中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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)。

根据细则4.17的声明：

— 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))

— 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布：

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(57) **摘要**：本发明公开了一种杂环类化合物、中间体、其制备方法及应用。本发明提供了一种如式I所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药。该杂环类化合物具有高的P2X3拮抗活性，且具有较好的选择性，毒性较低、代谢稳定性较好、味觉影响较小。

杂环类化合物、中间体、其制备方法及应用

本申请要求申请日为2018年12月29日的中国专利申请CN 201811642319、申请日为2019年05月24日的中国专利申请CN201910440214.3和申请日为2019年10月24日的中国专利申请CN201911016158.7的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种杂环类化合物、中间体、其制备方法及应用。

背景技术

ATP受体基于分子结构、转导机理和药理学特性被分类成两个主要家族，P2Y-和P2X-嘌呤受体。P2X-嘌呤受体是ATP-门控的阳离子通道的家族，已克隆数种亚型，包括：六种同聚受体，P2X1；P2X2；P2X3；P2X4；P2X5；和P2X7；和三种杂聚受体P2X2/3，P2X4/6，P2X1/5。研究发现，P2X3受体特别表达于“中空内脏”的初级传入神经纤维，例如下尿路和呼吸道。

咳嗽是呼吸系统疾病的主要症状表现，呼吸科门诊中，70%~80％的患者都具有咳嗽症状。随着COPD、IPF等患病率逐渐升高，而咳嗽作为大多数呼气道疾病的主要表现症状，需求也随之增大。作为机体的防御性神经反射，咳嗽有利于清除呼吸道分泌物和有害因子，但频繁剧烈的咳嗽会对患者的工作、生活和社会活动造成严重影响。

P2X3拮抗剂明确针对咳嗽适应症进行开发的品种并不多，目前进展较快的项目为罗氏的AF-219项目，其在已最新完成的II期临床试验针对难治性咳嗽疗效较好，但味觉障碍问题严重。

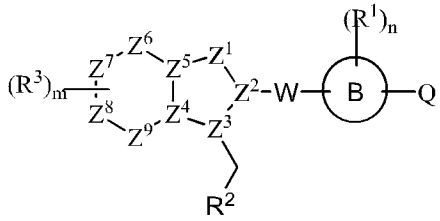
目前尚无P2X3抑制途径治疗包括慢性咳嗽在内的众多病症的药物上市。因此，开发新的可抑制P2X3活性的化合物对于疾病的治疗具有积极意义。

发明内容

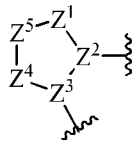
本发明所要解决的技术问题是针对现有技术中P2X3拮抗剂不足的缺陷，而提供了一种杂环类化合物、中间体、其制备方法及应用。本发明的杂环类化合物具有高的P2X3拮抗活性，且具有较好的选择性，毒性较低、代谢稳定性较好、味觉影响较小。

本发明是通过下述技术方案来解决上述技术问题的。

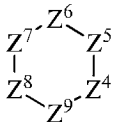
本发明提供了一种如式I所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，

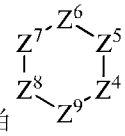


I



其中，为 5 元杂芳基、或、5 元杂环烯基；所述的 5 元杂芳基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；所述的 5 元杂环烯基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；

为苯基、5~6 元杂环烷基、5~6 元杂环烯基、或、5~6 元杂芳基；所述的 5~6 元杂环烷基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~6 元杂环烯基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；

Z^1、Z^2、Z^3、Z^4、Z^5、Z^6、Z^7、Z^8 和 Z^9 独立地表示环原子；当为 5 元杂环烷基、5 元杂环烯基、或、5 元杂芳基时，Z^6 或 Z^9 表示单键；

m 为 1、2、3 或 4；

R^3 为 H、卤素、-OH、卤代 C_1~C_6 烷基、-CN 或 C_1~C_6 烷基；当 m 不为 1 时，R^3 独立地为相同或不同；或者，当存在相邻的两个 R^3 时，相邻的两个 R^3 与所直接连接的环原子一起共同形成 C_3~C_6 的环烷基、C_3~C_6 的环烯基、C_3~C_9 的杂环烷基、C_3~C_9 的杂环烯基、苯基或 5~6 元杂芳基；所述的 C_3~C_9 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 C_3~C_9 的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；

W 为单键或-C(=O)-NH-；

为苯基、5~6 元杂芳基、或、C_3~C_9 杂环烷基；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 C_3~C_9 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；

n 为 1、2、3 或 4；

R^1 独立地为 H、卤素、-OH、-CN、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、或、未取代或取代的 C_1~C_6 烷

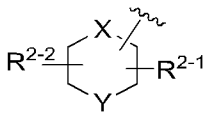
基-O-；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、或、所述的取代的 C_1~C_6 烷基-O-中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、或、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；当 n 不为 1 时，R^1 独立地为相同或不同；

Q 为 H、卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、$-NH-C(=O)-R^{1-1}$、$-C(=O)-R^{1-2}$、$-O-C(=O)-N(R^{1-3}R^{1-4})$、$-C(=O)-N(R^{1-5}R^{1-6})$、$-C(=NH)-N(R^{1-7}R^{1-8})$、$-S(=O)_2-N(R^{1-9}R^{1-10})$、$-S(=O)-N(R^{1-11}R^{1-12})$、$-O-C(=O)-R^{1-13}$、$-N(R^{1-14}R^{1-15})$、$-NH-S(=O)_2-R^{1-16}$、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基-O-、未取代或取代的 C_3~C_{10} 环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烯基、未取代或取代的 C_6~C_{10} 芳基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基；所述的 C_3~C_9 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 C_3~C_9 的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~10 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_1~C_6 烷基-O-、所述的取代的 C_2~C_6 烯基、所述的取代的 C_2~C_6 烯基-O-、所述的取代的 C_3~C_{10} 环烷基、所述的取代的 C_6~C_{10} 芳基、所述的取代的 C_3~C_9 杂环烷基、所述的取代的 C_3~C_9 杂环烯基、或、所述的取代的 5~10 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）、$-N(R^{1-21}R^{1-22})$、$-C(=O)-N(R^{1-23}R^{1-24})$、$-S(=O)_2-N(R^{1-25}R^{1-26})$、$-C(=O)-O-R^{1-27}$、或者、未取代或被一个或多个 R^a 取代的：C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 的环烷基，R^a 为多个时，相同或不同，R^a 为卤素、-OH、=O、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 独立地为 H、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基-O-、未取代或取代的 C_2~C_6 炔基、未取代或取代的 C_3~C_{10} 环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烯基、未取代或取代的苯基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基；所述的 C_3~C_9 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 C_3~C_9 的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~10 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_1~C_6 烷基-O-、所述的取代的 C_2~C_6 烯基、所述的取代的 C_2~C_6 烯基-O-、所述的取代的 C_2~C_6 炔基、所述的取代的 C_3~C_{10} 环烷基、所述的取代的 C_3~C_9 杂环烷基、所述的取代的 C_3~C_9 杂环烯基、所述的取代的苯基、或、所述的取代的 5~10 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-COOCH_3$、$-NH_2$、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）、或者、未取代或被一个或多个 R^d 取代的：C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 环烷基，R^d 为多个时，相同或不同，R^d 独立地为 H、卤素、-OH、=O、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$；当取代基为多个时，所述

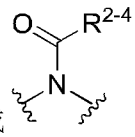
的取代基相同或不同；

或者，R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、R^{1-11} 和 R^{1-12}、R^{1-14} 和 R^{1-15}、R^{1-21} 和 R^{1-22}、R^{1-23} 和 R^{1-24}、或、R^{1-25} 和 R^{1-26} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成未取代或取代的 C_3~C_9 的杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 的杂环烯基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基；所述的 C_3~C_9 的杂环烷基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的一种或多种、1~2 个的杂原子；所述的 C_3~C_9 的杂环烯基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的一种或多种、1~2 个的杂原子；所述的 5~10 元杂芳基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的一种或多种、1~2 个的杂原子；所述的取代的 C_3~C_9 的杂环烷基、所述的取代的 C_3~C_9 的杂环烯基、或、所述的取代的 5~10 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）、或者、未取代或被一个或多个 R^b 取代的：C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 的环烷基，R^b 为多个时，相同或不同，R^b 为卤素、-OH、=O、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

R^2 独立地为 

、$-C(=O)N(R^{2-5}R^{2-6})$、或、未取代或取代的 5~6 元杂芳基；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、-CN、未取代或卤素取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或卤素取代的 C_1~C_6 烷基-O-、$-C(=O)R^{2-7}$、或$-C(=O)N(R^{2-8}R^{2-9})$；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

R^{2-1} 和 R^{2-2} 独立地为 H、卤素、-OH、-CN、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-、或、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、或所述的取代的 C_1~C_6 烷基-O-中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、或=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

X 和 Y 独立地为单键、亚甲基、-O-、$-N(R^{2-3})$-、或 

；

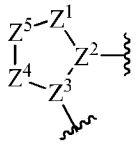
R^{2-3}、R^{2-4}、R^{2-5} 和 R^{2-6} 独立地为 H、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_3-C_8 环烷基、未取代或取代的 C_3-C_8 环烷基-O-、或、未取代或取代的 C_1-C_6 烷基-O-；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_3-C_8 环烷基、所述的取代的 C_3-C_8 环烷基-O-、或、所述的取代的 C_1-C_6 烷基-O-中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、或=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

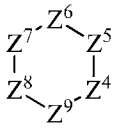
R^{2-7} 独立地为 H、卤素、-OH、-CN、未取代或卤素取代的 C_1~C_6 烷基、或未取代或卤素取代的

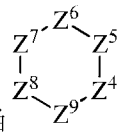
C_1~C_6烷基-O-；

R^{2-8}和R^{2-9}独立地为H、或未取代或卤素取代的C_1~C_6烷基。

本发明中，所述的如式I所示的杂环类化合物中某些取代基的定义可如下所述，未提及的取代基的定义均如上任一方案所述。

在本发明一优选实施方案中，其中，为5元杂芳基、或、5元杂环烯基；所述的5元杂芳基中，杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1~2个；所述的5元杂环烯基中，杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1~3个；

为苯基、5~6元杂环烷基、5~6元杂环烯基、或、5~6元杂芳基；所述的5~6元杂环烷基中，杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1~3个；所述的5~6元杂环烯基中，杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1~3个；所述的5~6元杂芳基中，杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1~3个；

Z^1、Z^2、Z^3、Z^4、Z^5、Z^6、Z^7、Z^8和Z^9独立地表示环原子；当为5元杂环烷基、5元杂环烯基、或、5元杂芳基时，Z^6或Z^9表示单键；

m为1、2、3或4；

R^3为H、卤素、-OH、卤代C_1~C_6烷基、-CN或C_1~C_6烷基；当m不为1时，R^3独立地为相同或不同；或者，当存在相邻的两个R^3时，相邻的两个R^3与所直接连接的环原子一起共同形成C_3~C_6的环烷基、C_3~C_6的环烯基、C_3~C_9的杂环烷基、C_3~C_9的杂环烯基、苯基或5~6元杂芳基；所述的C_3~C_9的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为1~3个；所述的C_3~C_9的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为1~3个；所述的5~6元杂芳基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为1~3个；

W为单键或-C(=O)-NH-；

为苯基、5~6元杂芳基、或、C_3~C_9杂环烷基；所述的5~6元杂芳基中，杂原子为N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1~3个；所述的C_3~C_9的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为1~3个；

n为1、2、3或4；

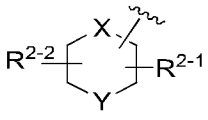
R^1独立地为H、卤素、-OH、-CN、未取代或取代的C_1~C_6烷基、或、未取代或取代的C_1~C_6烷基-O-；所述的取代的C_1~C_6烷基、或、所述的取代的C_1~C_6烷基-O-中，所述的取代各自独立地是指

下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、-CF_3、-CN、-COOH、-C(=O)NH_2、C_1~C_6烷基、C_1~C_6烷基-O-、或、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团O取代）；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；当n不为1时，R^1独立地为相同或不同；

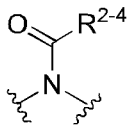
Q为H、卤素、-OH、-CF_3、-CN、-NH-C(=O)-R^{1-1}、-C(=O)-R^{1-2}、-O-C(=O)-N($R^{1-3}R^{1-4}$)、-C(=O)-N($R^{1-5}R^{1-6}$)、-C(=NH)-N($R^{1-7}R^{1-8}$)、-$S(=O)_2$-N($R^{1-9}R^{1-10}$)、-S(=O)-N($R^{1-11}R^{1-12}$)、-O-C(=O)-R^{1-13}、-N($R^{1-14}R^{1-15}$)、-NH-$S(=O)_2$-R^{1-16}、未取代或取代的C_1~C_6烷基、未取代或取代的C_1~C_6烷基-O-、未取代或取代的C_2~C_6烯基、未取代或取代的C_2~C_6烯基-O-、未取代或取代的C_3~C_{10}环烷基、未取代或取代的C_3~C_9杂环烷基、未取代或取代的C_3~C_9杂环烯基、未取代或取代的C_6~C_{10}芳基、或、未取代或取代的5~10元杂芳基；所述的C_3~C_9的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为1~3个；所述的C_3~C_9的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为1~3个；所述的5~10元杂芳基中，杂原子为N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1~3个；所述的取代的C_1~C_6烷基、所述的取代的C_1~C_6烷基-O-、所述的取代的C_2~C_6烯基、所述的取代的C_2~C_6烯基-O-、所述的取代的C_3~C_{10}环烷基、所述的取代的C_6~C_{10}芳基、所述的取代的C_3~C_9杂环烷基、所述的取代的C_3~C_9杂环烯基、或、所述的取代的5~10元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、-CF_3、-CN、-COOH、-C(=O)NH_2、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团O取代）、-N($R^{1-21}R^{1-22}$)、-C(=O)-N($R^{1-23}R^{1-24}$)、-$S(=O)_2$-N($R^{1-25}R^{1-26}$)、-C(=O)-O-R^{1-27}、或者、未取代或被一个或多个R^a取代的：C_1~C_6烷基、C_1~C_6烷基-O-或C_3~C_6的环烷基，R^a为多个时，相同或不同，R^a为卤素、-OH、=O、-CF_3、-CN、-COOH、-C(=O)NH_2；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26}和R^{1-27}独立地为H、未取代或取代的C_1~C_6烷基、未取代或取代的C_1~C_6烷基-O-、未取代或取代的C_2~C_6烯基、未取代或取代的C_2~C_6烯基-O-、未取代或取代的C_2~C_6炔基、未取代或取代的C_3~C_{10}环烷基、未取代或取代的C_3~C_9杂环烷基、未取代或取代的C_3~C_9杂环烯基、未取代或取代的苯基、或、未取代或取代的5~10元杂芳基；所述的C_3~C_9的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为1~3个；所述的C_3~C_9的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为1~3个；所述的5~10元杂芳基中，杂原子为N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1~3个；所述的取代的C_1~C_6烷基、所述的取代的C_1~C_6烷基-O-、所述的取代的C_2~C_6烯基、所述的取代的C_2~C_6烯基-O-、所述的取代的C_2~C_6炔基、所述的取代的C_3~C_{10}环烷基、所述的取代的C_3~C_9杂环烷基、所述的取代的C_3~C_9杂环烯基、所述的取代的苯基、或、所述的取代的5~10元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、-CF_3、-CN、-COOH、-$COOCH_3$、-NH_2、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团O取代）、或者、未取代或被一个或多个R^d取代的：C_1~C_6烷基、C_1~C_6烷基-O-或C_3~C_6环烷基，R^d为多个时，相同或不同，R^d独立地为H、卤素、-OH、=O、-CF_3、-CN、-COOH、-C(=O)NH_2；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

或者，R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、R^{1-11} 和 R^{1-12}、R^{1-14} 和 R^{1-15}、R^{1-21} 和 R^{1-22}、R^{1-23} 和 R^{1-24}、或、R^{1-25} 和 R^{1-26} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成未取代或取代的 C_3~C_9 的杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 的杂环烯基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基；所述的 C_3~C_9 的杂环烷基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的一种或多种、1~2 个的杂原子；所述的 C_3~C_9 的杂环烯基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的一种或多种、1~2 个的杂原子；所述的 5~10 元杂芳基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的一种或多种、1~2 个的杂原子；所述的取代的 C_3~C_9 的杂环烷基、所述的取代的 C_3~C_9 的杂环烯基、或、所述的取代的 5~10 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）、或者、未取代或被一个或多个 R^b 取代的：C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 的环烷基，R^b 为多个时，相同或不同，R^b 为卤素、-OH、=O、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

R^2 为  或$-C(=O)N(R^{2-5}R^{2-6})$；

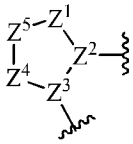
R^{2-1} 和 R^{2-2} 独立地为 H、卤素、-OH、-CN、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-、或、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、或所述的取代的 C_1~C_6 烷基-O-中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、或=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

X 和 Y 独立地为单键、亚甲基、-O-、$-N(R^{2-3})$-、或  ；

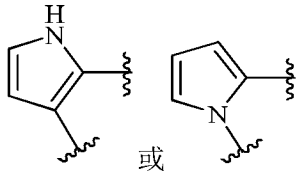
R^{2-3}、R^{2-4}、R^{2-5} 和 R^{2-6} 独立地为 H、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_3-C_8 环烷基、未取代或取代的 C_3-C_8 环烷基-O-、或、未取代或取代的 C_1-C_6 烷基-O-；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_3-C_8 环烷基、所述的取代的 C_3-C_8 环烷基-O-、或、所述的取代的 C_1-C_6 烷基-O-中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、或=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。

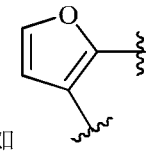
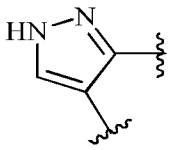
本发明中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药中某些取代基的定义可如下所述，未提及的取代基的定义均如任一方案所述。

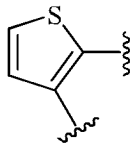
在本发明一优选实施方案中，Z^6 为单键，Z^9 为 NH、O 或 S；或者，Z^9 为单键，Z^6 为 NH、O 或 S。

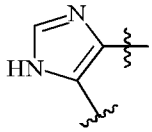


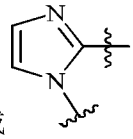
在本发明一优选实施方案中，当 为 5 元杂芳基时，所述的 5 元杂芳基为吡咯基（例如

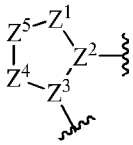


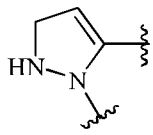
或 ）、呋喃基（例如 ）、吡唑基（例如 ）、噻吩基（例如

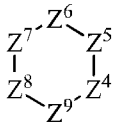


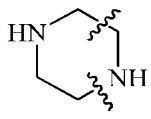
）或咪唑基（例如 

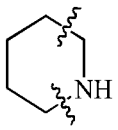
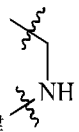
或 ）。（结构式中，右侧键与 W 连接）

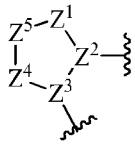


在本发明一优选实施方案中，当 为 5 元杂环烯基时，所述的 5 元杂环烯基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；2,3-二氢-1H-吡唑基（例如 ）。（结构式中，右侧键与 W 连接）

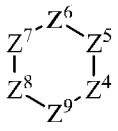


在本发明一优选实施方案中，当 为 5~6 元杂环烷基时，所述的 5~6 元杂环烷基为 6 元杂环烷基，所述的 6 元杂环烷基中，杂原子为 N，杂原子数为 1~3 个；较佳地为哌嗪基（例如 ）

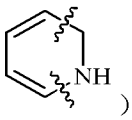
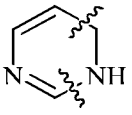
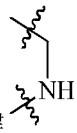
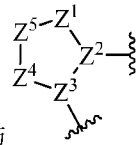
或哌啶基（例如 ）。（结构式中，右侧碳氮键 

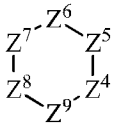
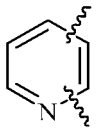
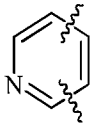
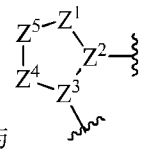
表示与 

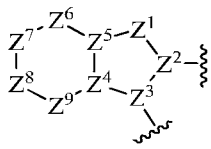
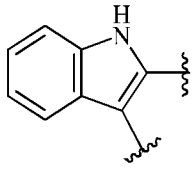
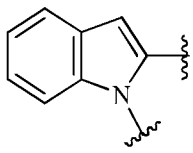
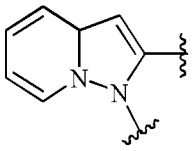
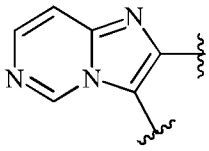
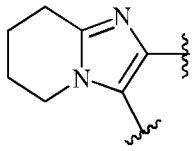
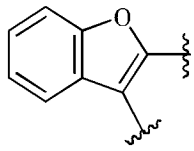
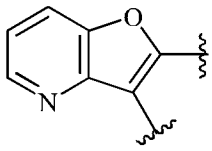
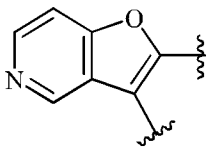
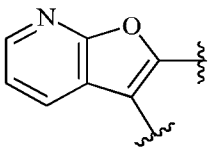
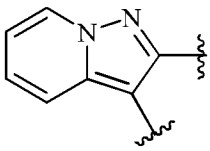
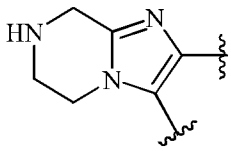
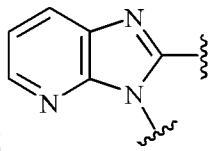
并环连接的位置）

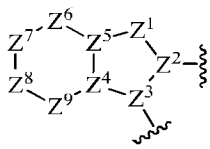
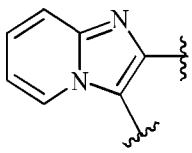


在本发明一优选实施方案中，当 为 5~6 元杂环烯基时，所述的 5~6 元杂环烯基为 6 元杂环烯基，所述的 6 元杂环烯基中，杂原子为 N，杂原子数为 1~3 个；较佳地为 1,2-二氢吡啶（例如


）或 1,6-二氢嘧啶（例如）。（结构式中，右侧碳氮键表示与并环连接的位置）

在本发明一优选实施方案中，当为 5~6 元杂芳基时，所述的 5~6 元杂芳基为 6 元杂芳基，所述的 6 元杂芳基中，杂原子为 N，杂原子数为 1~3 个（例如吡啶基或嘧啶基），较佳地为吡啶基（例如、或）。（结构式中，右侧碳碳双键表示与并环连接的位置）

在本发明一优选实施方案中，为、、、、、、、、、、或。

在本发明一优选实施方案中，为。

在本发明一优选实施方案中，m 为 1 或 2；

在本发明一优选实施方案中，Z^7 被 R^3 取代，Z^8 被 R^3 取代或未被取代，Z^6 和 Z^9 未被取代，当为多个 R^3 时，R^3 相同或不同；更佳地，Z^7 被 R^3 取代，Z^6、Z^8 和 Z^9 未被取代。

在本发明一优选实施方案中，当 R^3 为卤素时，所述的卤素为氟、氯、溴或碘。

在本发明一优选实施方案中，当 R^3 为 C_1~C_6 烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）时，所述的 C_1~C_6 烷基为 C_1~C_4 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基），较佳地为甲基。

在本发明一优选实施方案中，R^3 为卤代 C_1~C_6 烷基中的卤为氟、氯、溴或碘氟、氯、溴或碘；较佳地为氯。

在本发明一优选实施方案中，R^3 为卤代 C_1~C_6 烷基中卤代的个数可为一个或多个（例如 1、2、3、4 或 5 个），较佳地为 1、2 或 3 个。

在本发明一优选实施方案中，R^3 为-CF_3、-CH_2F 或-CHF_2。

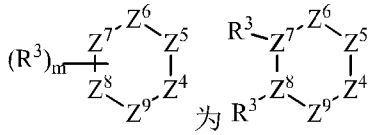
在本发明一优选实施方案中，当存在相邻的两个 R^3，且相邻的两个 R^3 与所直接连接的环原子一起共同形成 C_3~C_6 的环烷基时，所述的 C_3~C_6 的环烷基为环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

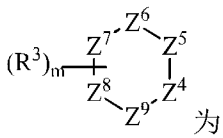
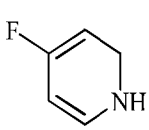
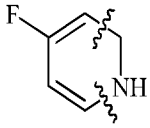
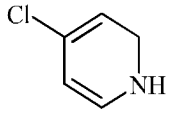
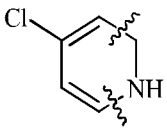
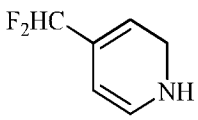
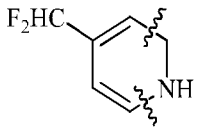
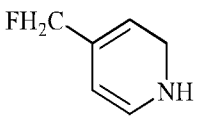
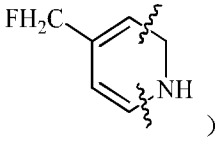
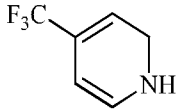
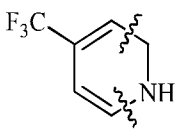
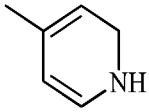
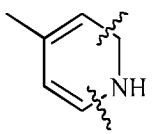
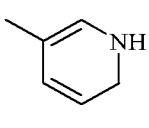
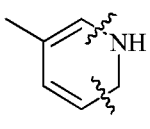
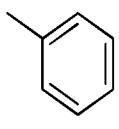
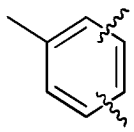
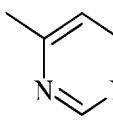
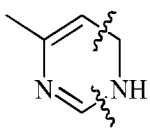
在本发明一优选实施方案中，当存在相邻的两个 R^3，且相邻的两个 R^3 与所直接连接的环原子一起共同形成 C_3~C_6 的环烯基时，所述的 C_3~C_6 的环烯基为环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基或环己二烯基。

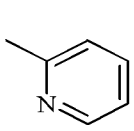
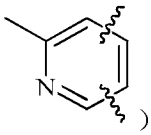
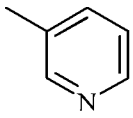
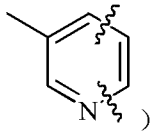
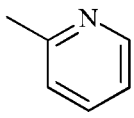
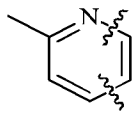
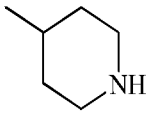
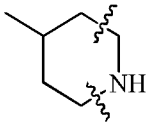
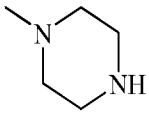
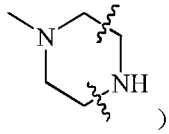
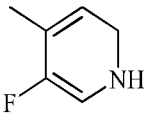
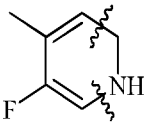
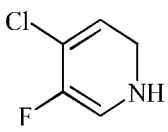
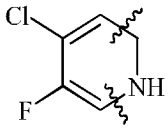
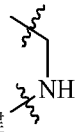
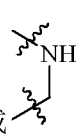
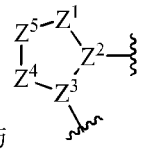
在本发明一优选实施方案中，当存在相邻的两个 R^3，且相邻的两个 R^3 与所直接连接的环原子一起共同形成 C_3~C_9 的杂环烷基时，所述的 C_3~C_9 的杂环烷基为 C_4~C_5 杂环烷基，所述的 C_4~C_5 杂环烷基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个。

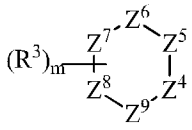
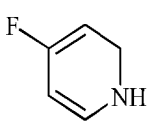
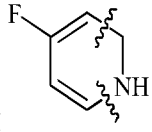
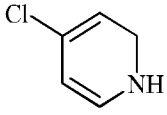
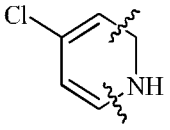
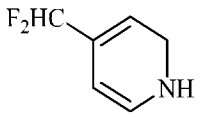
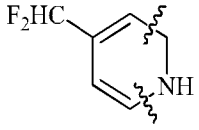
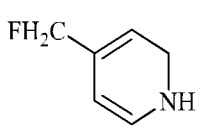
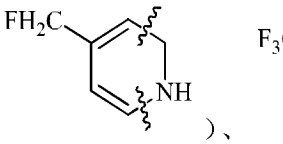
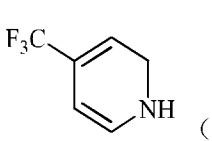
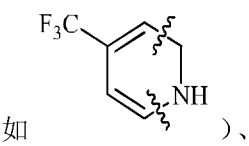
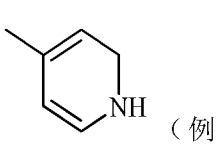
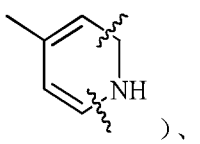
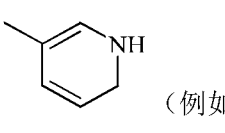
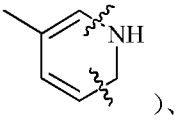
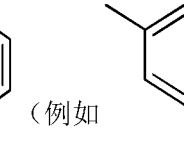
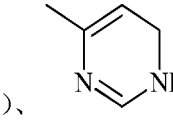
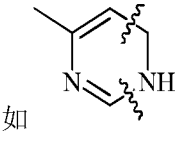
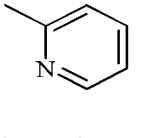
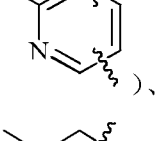
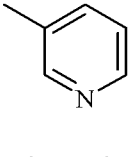
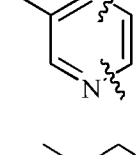
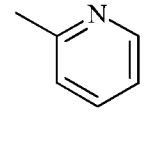
在本发明一优选实施方案中，当存在相邻的两个 R^3，且相邻的两个 R^3 与所直接连接的环原子一起共同形成 C_3~C_9 的杂环烯基时，所述的 C_3~C_9 的杂环烯基为 C_4~C_5 杂环烯基，所述的 C_4~C_5 杂环烯基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个。

在本发明一优选实施方案中，当存在相邻的两个 R^3，且相邻的两个 R^3 与所直接连接的环原子一起共同形成 5~6 元杂芳基时，所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个。

在本发明一优选实施方案中， 为 （如上所述，R^3 相同或不同）。

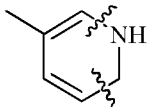
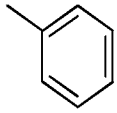
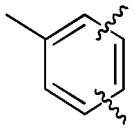
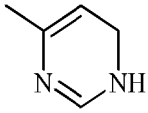
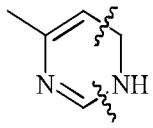
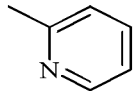
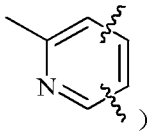
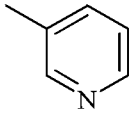
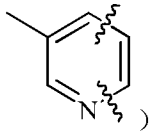
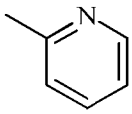
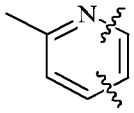
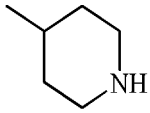
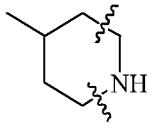
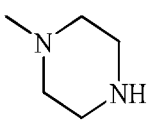
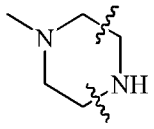
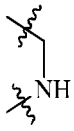
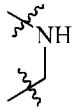
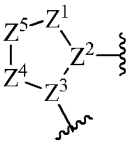
在本发明一优选实施方案中， 为  （例如 、、、（例如 ）、（例如 ）、（例如 ）、（例如 ）、（例如 ）、（例如 ）、（例如 ）、

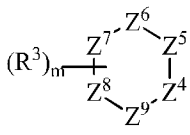
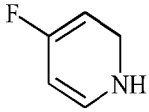
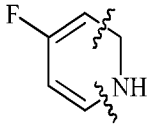
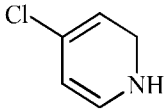
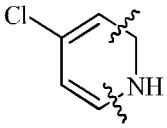
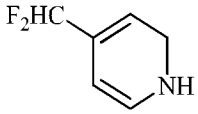
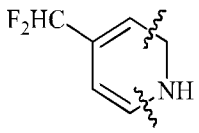
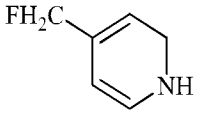
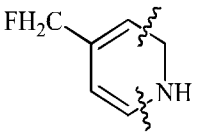
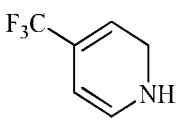
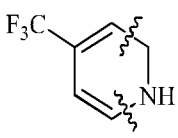
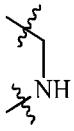
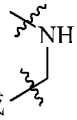
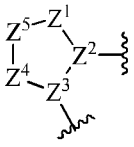
（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）。（结构式中，右侧碳氮键或与并环连接）

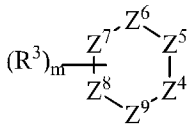
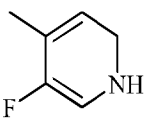
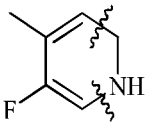
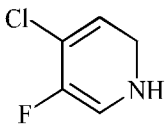
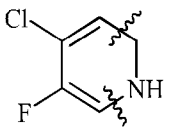
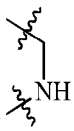
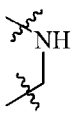
在本发明一优选实施方案中，为（例如、、）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）或（例如）。（结构式中，右侧碳氮键

或与并环连接）

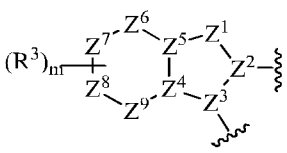
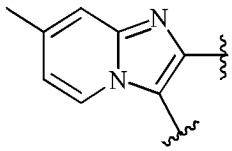
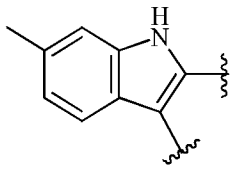
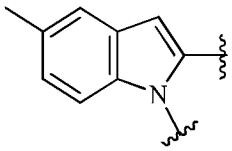
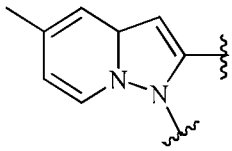
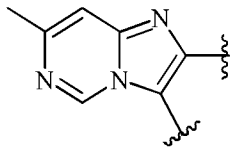
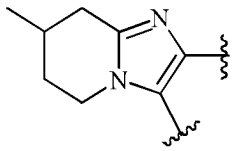
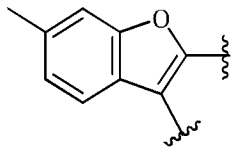
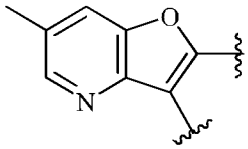
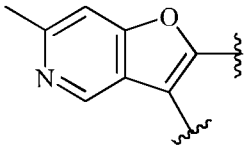
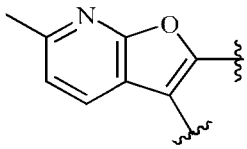
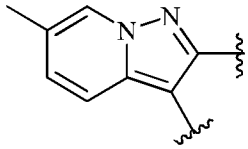
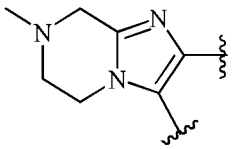
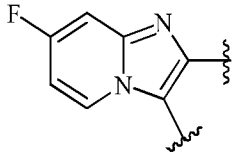
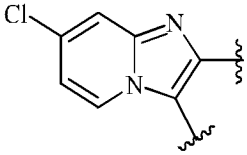
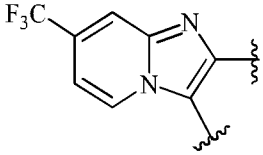
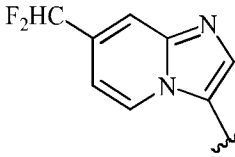
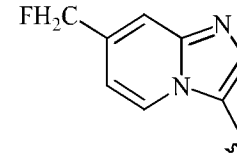
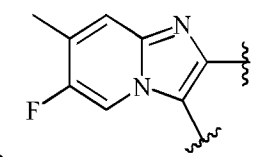
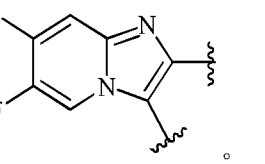
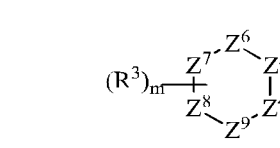
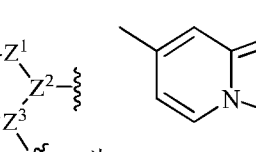
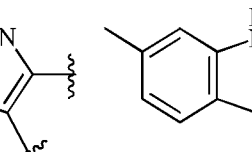
在本发明一优选实施方案中，为（例如、）、

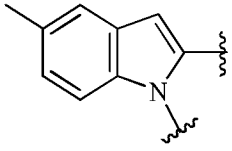
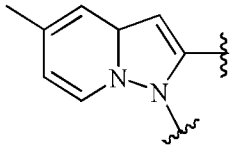
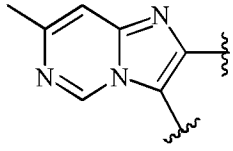
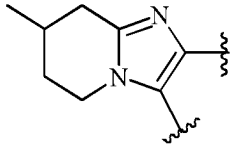
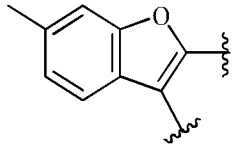
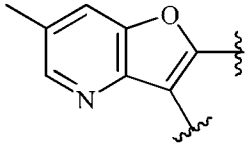
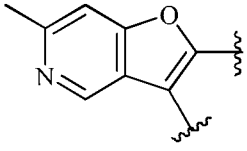
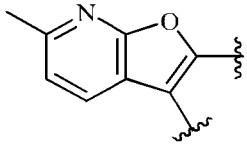
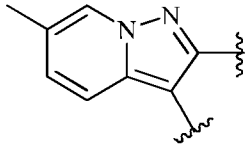
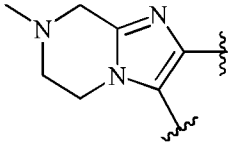
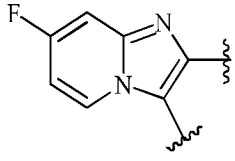
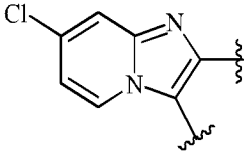
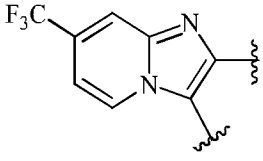
（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）或（例如）。（结构式中，右侧碳氮键、或碳碳双键与并环连接）

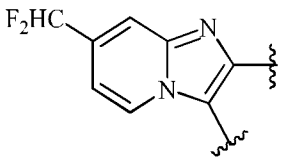
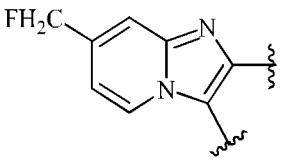
在本发明一优选实施方案中，为（例如）、（例如）、（例如）、（例如）或（例如）。（结构式中，右侧碳氮键或与并环连接）

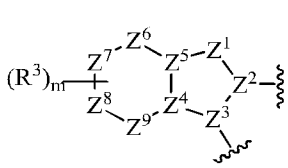
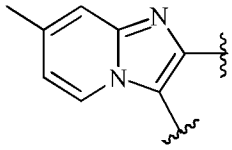
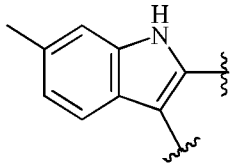
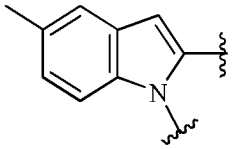
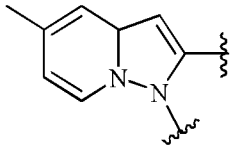
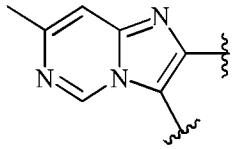
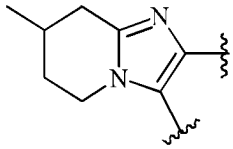
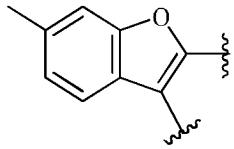
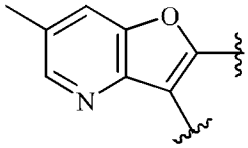
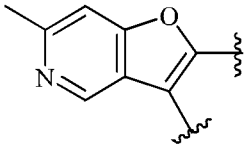
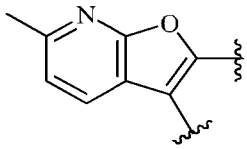
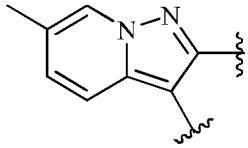
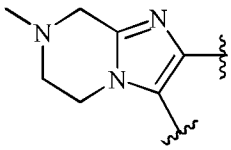
在本发明一优选实施方案中，为（例如）、（例如）。（结构式中，右侧碳氮键、或碳碳双键与并环连接）

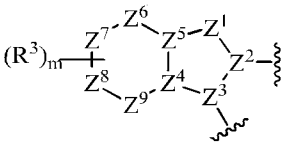
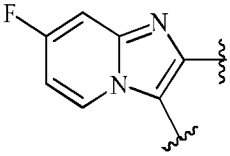
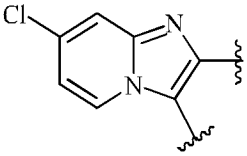
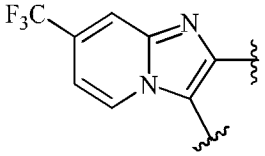
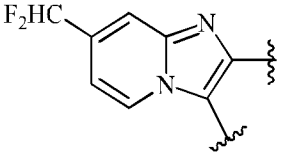
在本发明一优选实施方案中，为。

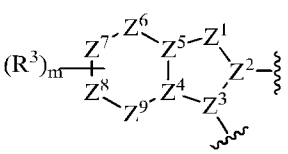
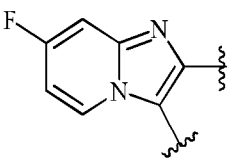
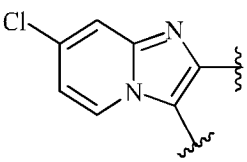
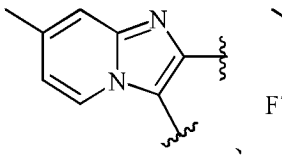
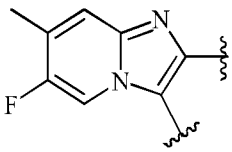
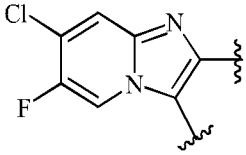
在本发明一优选实施方案中， 为、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、或。

在本发明一优选实施方案中， 为、、、、、、、、、、、、、、、、、、、


或

。

在本发明一优选实施方案中，为、、、、、、、、、、或
。

在本发明一优选实施方案中，为、、或。

在本发明一优选实施方案中，为、、、或。

在本发明一优选实施方案中，n 为 1 或 2。

在本发明一优选实施方案中，R^1 各自独立地位于所述的  与 Z^2 连接键的 α 位（是指 Z^2 的邻位）或 β 位（是指 Z^2 的间位）。

在本发明一优选实施方案中，至少有一个 R^1 位于所述的  与 Z^2 连接键的 α 位；较佳地，当 n 为 2 时，R^1 都独立地位于所述的  与 Z^2 连接键的 α 位。

在本发明一优选实施方案中，当 R^1 为卤素时，所述的卤素为氟、氯、溴或碘。

在本发明一优选实施方案中，当 R^1 为未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、或、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的 C_1~C_6 烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）独立地为 C_1~C_4 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基），较佳地为甲基。

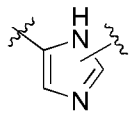
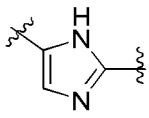
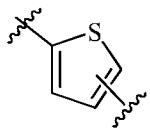
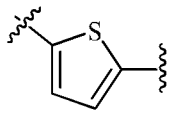
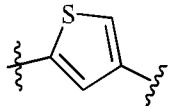
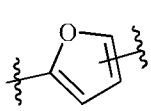
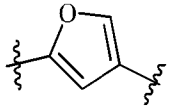
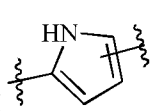
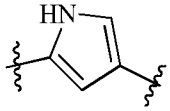
在本发明一优选实施方案中，当 R^1 为取代的 C_1~C_6 烷基、或、取代的 C_1~C_6 烷基-O-，所述的取代各自独立地为卤素时，所述的卤素为氟、氯、溴或碘。

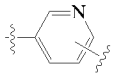
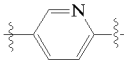
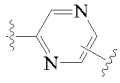
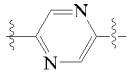
在本发明一优选实施方案中，当 R^1 为取代的 C_1~C_6 烷基、或、取代的 C_1~C_6 烷基-O-，所述的取代各自独立地为 C_1~C_6 烷基、或 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的取代中所述的 C_1~C_6 烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）独立地为 C_1~C_4 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基），较佳地为甲基。

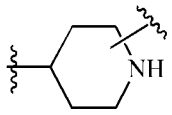
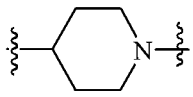
在本发明一优选实施方案中，当 R^1 为取代的 C_1~C_6 烷基、或、取代的 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的取代的个数独立地为 1、2 或 3。

在本发明一优选实施方案中，当 R^1 为取代的 C_1~C_6 烷基、或、取代的 C_1~C_6 烷基-O-，所述的取代各自独立地为卤素时，所述的取代的 C_1~C_6 烷基、或、所述的取代的 C_1~C_6 烷基-O-里的取代的 C_1~C_6 烷基独立地为-CF_3。

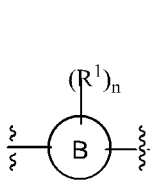
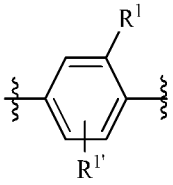
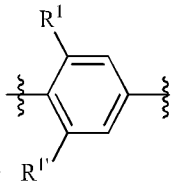
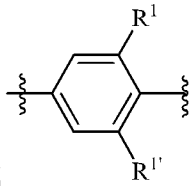
在本发明一优选实施方案中，Q 位于所述的  与 W 连接键的 β 位或 γ 位。

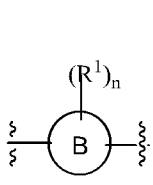
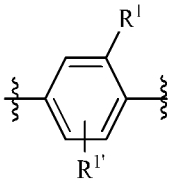
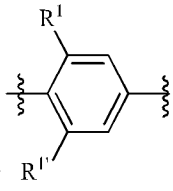
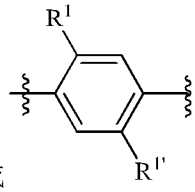
在本发明一优选实施方案中，当  为 5~6 元杂芳基时，所述的 5~6 元杂芳基为 5 元杂芳基，所述的 5 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；较佳地为咪唑基（例如 ，又例如 ）、噻吩基（例如 ，又例如 或 ）、呋喃基（例如 ，又例如 ）或吡咯基（例如 ，又例如 ）。（结构式中，左侧键与 W 相连，右侧键与 Q 相连）

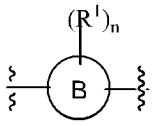
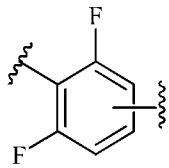
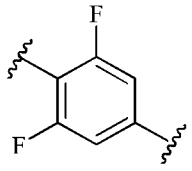
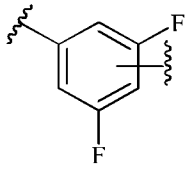
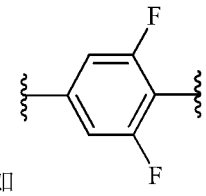
在本发明一优选实施方案中，当  为 5~6 元杂芳基时，所述的 5~6 元杂芳基为 6 元杂芳基，所述的 6 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；较佳地为吡啶基（例如 ，又例如 ）或吡嗪基（例如 ，又例如 ）。（结构式中，左侧键与 W 相连，右侧键与 Q 相连）

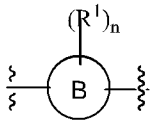
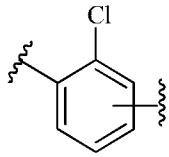
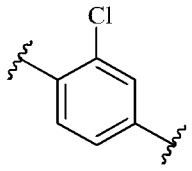
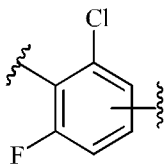
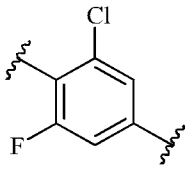
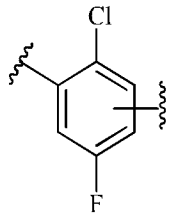
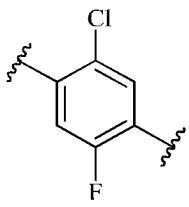
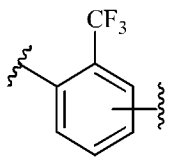
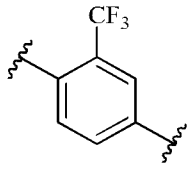
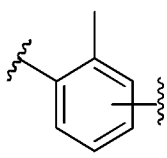
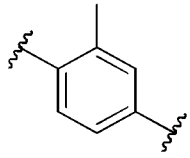
在本发明一优选实施方案中，当  为 C_3~C_9 杂环烷基时，所述的 C_3~C_9 杂环烷基为 C_3~C_5 杂环烷基，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；较佳地为 C_4~C_5 杂环烷基，所述的 C_4~C_5 杂环烷基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；较佳地为哌啶基（例如 ，又例如 ）。（结构式中，左侧键与 W 相连，右侧键与 Q 相连）

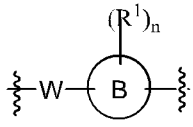
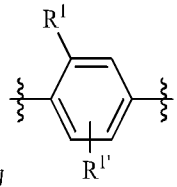
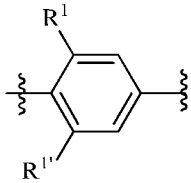
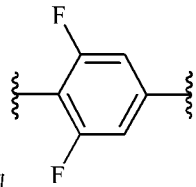
在本发明一优选实施方案中，R^1 位于所述的  与 Z^2 连接键的 β 位。较佳地，当 n 为 2 时，R^1 都独立地位于所述的  与 Z^2 连接键的 β 位。

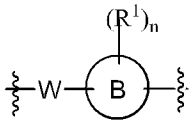
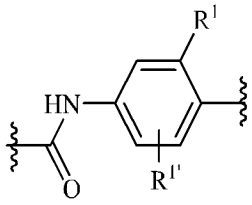
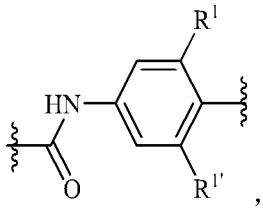
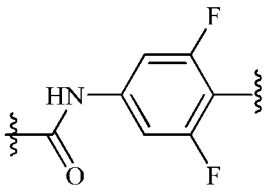
在本发明一优选实施方案中，当所述的  为苯基时， 为 或 ，$R^{1'}$ 的定义同 R^1，$R^{1'}$ 与 R^1 相同或不同；较佳地为  或 。（结构式中，左侧键与 W 相连，右侧键与 Q 相连）

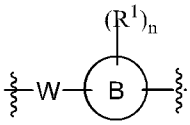
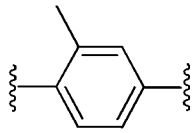
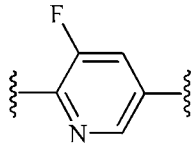
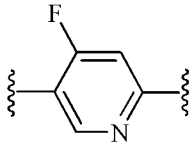
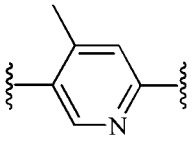
在本发明一优选实施方案中，当所述的  为苯基时， 为 或 ，$R^{1'}$ 的定义同 R^1，$R^{1'}$ 与 R^1 相同或不同；较佳地为  或 。（结构式中，左侧键与 W 相连，右侧键与 Q 相连）

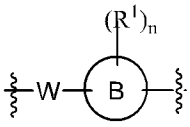
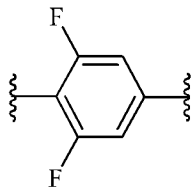
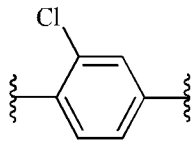
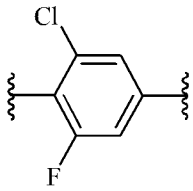
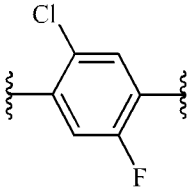
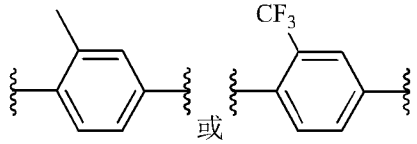
在本发明一优选实施方案中，当所述的  为苯基时， 为  （例如  ）或  （例如  ）。（结构式中，左侧键与 W 相连，右侧键与 Q 相连）

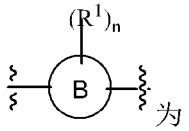
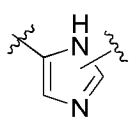
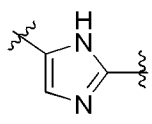
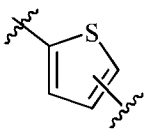
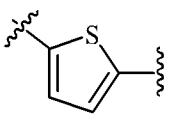
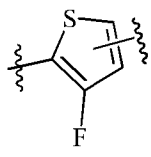
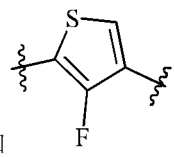
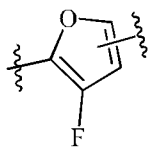
在本发明一优选实施方案中，当所述的  为苯基时， 为  （例如  、 （例如  ）、 （例如  ）、 （例如  ）或  （例如  ）。（结构式中，左侧键与 Z^2 相连，右侧键与 Q 相连）

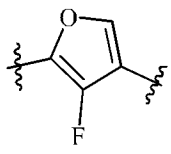
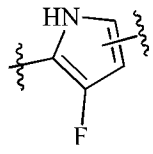
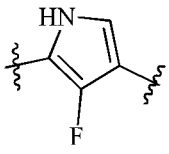
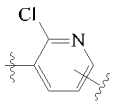
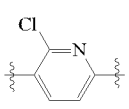
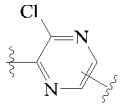
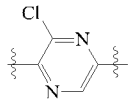
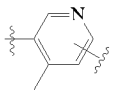
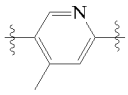
在本发明一优选实施方案中，当所述的  为苯基时， 为  ，较佳地为  ，$R^{1'}$的定义同 R^1，$R^{1'}$与 R^1 相同或不同；更佳地为  。（结构式中，左侧键与 Z^2 相连，右侧键与 Q 相连）

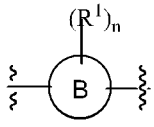
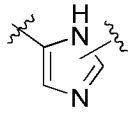
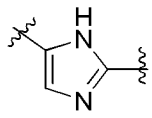
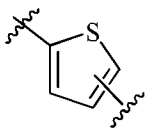
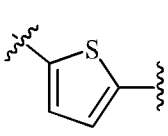
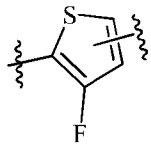
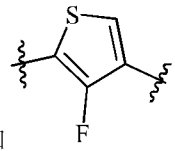
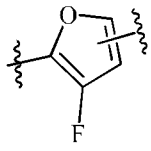
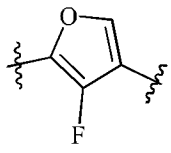
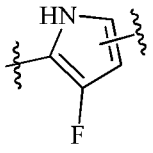
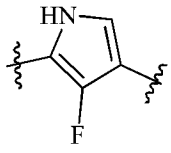
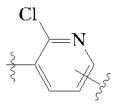
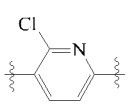
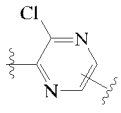
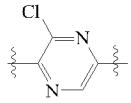
在本发明一优选实施方案中，为，较佳地为，$R^{1'}$的定义同R^1，$R^{1'}$与R^1相同或不同；更佳地为。（结构式中，左侧键与Z^2相连，右侧键与Q相连）

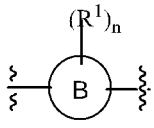
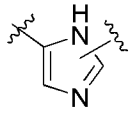
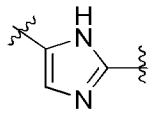
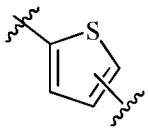
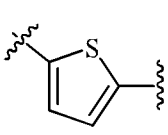
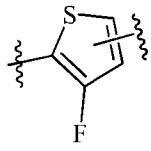
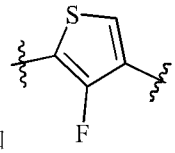
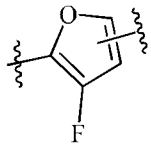
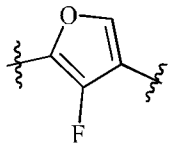
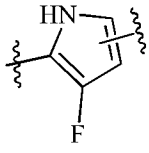
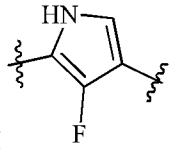
在本发明一优选实施方案中，为、、或。

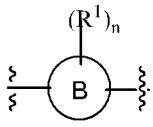
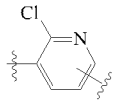
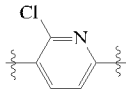
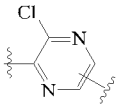
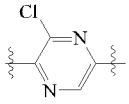
在本发明一优选实施方案中，为、、、、或。

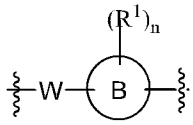
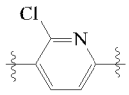
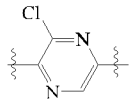
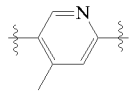
在本发明一优选实施方案中，当所述的为5~6元杂芳基时，为（例如）、（例如）、（例如）、

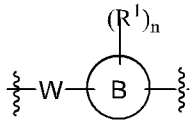
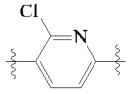
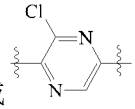
（例如）、（例如）、（例如）、（例如）或（例如）。（结构式中，左侧键与 W 相连，右侧键与 Q 相连）

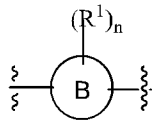
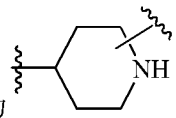
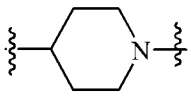
在本发明一优选实施方案中，当所述的为 5~6 元杂芳基时，为（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）或（例如）。（结构式中，左侧键与 W 相连，右侧键与 Q 相连）

在本发明一优选实施方案中，当所述的为 5~6 元杂芳基时，为（例如）、（例如）、（例如）、（例如）或（例如）。（结构式中，左侧键与 W 相连，右侧键与 Q 相连）

在本发明一优选实施方案中，当所述的为5~6元杂芳基时，为（例如）或（例如）。（结构式中，左侧键与W相连，右侧键与Q相连）

在本发明一优选实施方案中，为、或。

在本发明一优选实施方案中，为或。

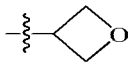
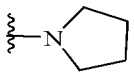
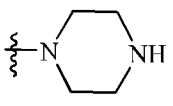
在本发明一优选实施方案中，当所述的为C_3~C_5杂环烷基时，为（例如）。（结构式中，左侧键与W相连，右侧键与Q相连）

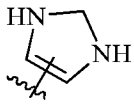
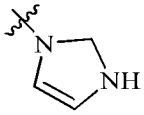
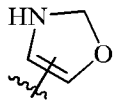
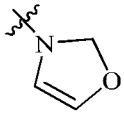
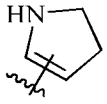
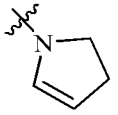
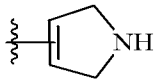
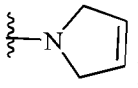
在本发明一优选实施方案中，当Q为卤素时，所述的卤素为氟、氯、溴或碘。

在本发明一优选实施方案中，当Q为未取代或取代的C_1~C_6烷基、或、未取代或取代的C_1~C_6烷基-O-时，所述的C_1~C_6烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）独立地为C_1~C_4烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基）。

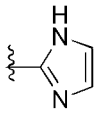
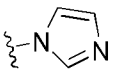
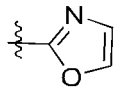
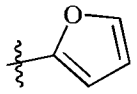
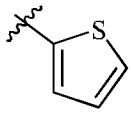
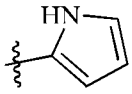
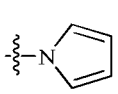
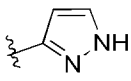
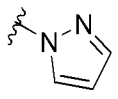
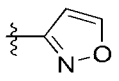
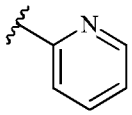
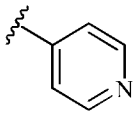
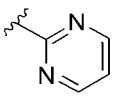
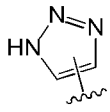
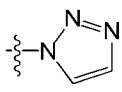
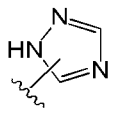
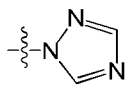
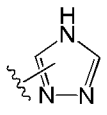
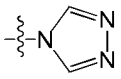
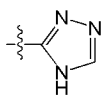
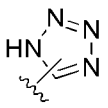
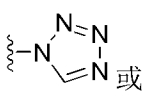
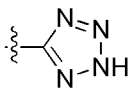
在本发明一优选实施方案中，当Q为未取代或取代的C_2~C_6烯基、或、未取代或取代的C_2~C_6烯基-O-时，所述的C_2~C_6烯基为C_2-C_4的烯基{例如乙烯基、丙烯基（例如1-丙烯基或2-丙烯基）或丁烯基（例如2-丁烯基、1-丁烯基或丁二烯基）}。

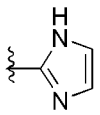
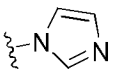
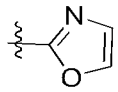
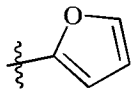
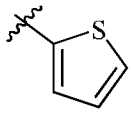
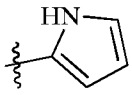
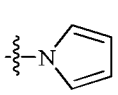
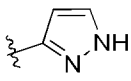
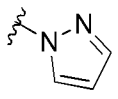
在本发明一优选实施方案中，当Q为未取代或取代的C_3~C_{10}环烷基时，所述的C_3~C_{10}环烷基为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。

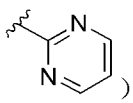
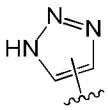
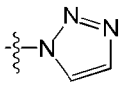
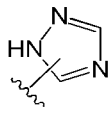
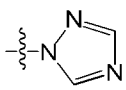
在本发明一优选实施方案中，当Q为未取代或取代的C_3~C_9杂环烷基时，所述的C_3~C_9杂环烷基为C_3~C_5的杂环烷基，所述的C_3~C_5的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为1-3个；较佳地为C_4~C_5杂环烷基，所述的C_4~C_5杂环烷基中，杂原子为N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1~2个；较佳地为环氧丙烷基（又例如）、吡咯烷基（例如）或哌嗪基（例如）。

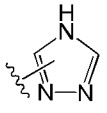
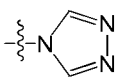
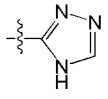
在本发明一优选实施方案中，当 Q 为未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烯基时，所述的 C_3~C_9 杂环烯基为 C_3~C_5 的杂环烯基；所述的 C_3~C_5 的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；较佳地为 C_4~C_5 杂环烯基，所述的 C_4~C_5 杂环烯基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；较佳地为  （例如 ）、 （例如 ）、 （例如 ）或  （例如 ）。

在本发明一优选实施方案中，当 Q 为未取代或取代的 C_6~C_{10} 芳基时，所述的 C_6~C_{10} 芳基为苯基。

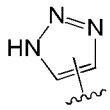
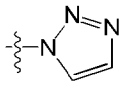
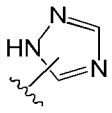
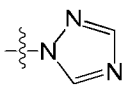
在本发明一优选实施方案中，当 Q 为未取代或取代的 5~10 元杂芳基时，所述的 5~10 元杂芳基为 5~6 元杂芳基，较佳地为咪唑基（例如  或 ）、噁唑基（例如 ）、呋喃基（例如 ）、噻吩基（例如 ）、吡咯基（例如  或 ）、吡唑基（例如  或 ）、异噁唑基（例如 ）、吡啶基（例如  或 ）、嘧啶基（例如 ）、三唑基{例如  （又例如 ）、 （又例如 ）、 （又例如  或 ）}或  （例如  或 ）。

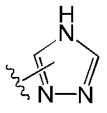
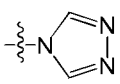
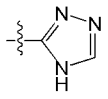
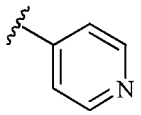
在本发明一优选实施方案中，当 Q 为未取代或取代的 5~10 元杂芳基时，所述的 5~10 元杂芳基为 5~6 元杂芳基，较佳地为咪唑基（例如  或 ）、噁唑基（例如 ）、呋喃基（例如 ）、噻吩基（例如 ）、吡咯基（例如  或 ）、吡唑基（例如  或 ）、异噁唑基（例如 ）、吡啶基（例如 或 ）、嘧啶

基（例如）或三唑基{例如（又例如）、（又例如）、

（又例如或）}。

在本发明一优选实施方案中，当 Q 为未取代或取代的 5~10 元杂芳基时，所述的 5~10 元杂芳基

5~6 元杂芳基，较佳地为三唑基{例如（又例如）、（又例如）、

（又例如或）}或。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 Q 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_1~C_6 烷基-O-、取代的 C_2~C_6 烯基、取代的 C_2~C_6 烯基-O-、取代的 C_3~C_{10} 环烷基、取代的 C_6~C_{10} 芳基、取代的 C_3~C_9 杂环烷基、取代的 C_3~C_9 杂环烯基、或、取代的 5~10 元杂芳基时，所述的取代的个数为各自独立地为 1、2、3 或 4。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 Q 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_1~C_6 烷基-O-、取代的 C_2~C_6 烯基、取代的 C_2~C_6 烯基-O-、取代的 C_3~C_{10} 环烷基、取代的 C_6~C_{10} 芳基、取代的 C_3~C_9 杂环烷基、取代的 C_3~C_9 杂环烯基、或、取代的 5~10 元杂芳基，所述的取代为卤素时，所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘，又例如氟。

在本发明一优选实施方案中，所述的未取代或被一个或多个 R^a 取代的 C_1~C_6 烷基或 C_1~C_6 烷基-O-里的 C_1~C_6 烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）独立地为 C_1~C_4 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基），较佳地为甲基或异丙基。

在本发明一优选实施方案中，所述的未取代或被一个或多个 R^a 取代的 C_3~C_6 的环烷基里的 C_3~C_6 的环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在本发明一优选实施方案中，当 R^a 为卤素时，所述的为卤素独立地为氟、氯、溴或碘。

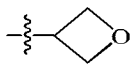
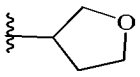
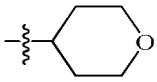
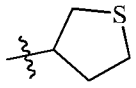
在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 为未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、或、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的 C_1~C_6 烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）独立地为 C_1~C_4 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基）或叔戊基（1,1-二甲基-丙基）。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 为未取代或取代的 C_2~C_6 烯基、或、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基-O-时，所述的 C_2~C_6 烯基为 C_2-C_4 的烯基{例如乙烯

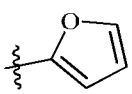
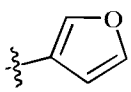
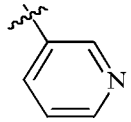
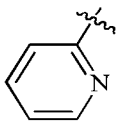
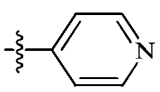
基、丙烯基（例如 1-丙烯基或 2-丙烯基）、或丁烯基（例如 2-丁烯基、1-丁烯基或丁二烯基）}，较佳地为乙烯基。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 为未取代或取代的 C_2~C_6 炔基时，所述的 C_2~C_6 炔基为 C_2-C_4 的炔基{例如乙炔基、丙炔基（例如 1-丙炔基或 2-丙炔基）、或丁炔基（例如 2-丁炔基、1-丁炔基或丁二炔基）}，较佳地为乙炔基。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 为未取代或取代的 C_3~C_{10} 的环烷基时，所述的 C_3~C_{10} 的环烷基为 C_3~C_6 的环烷基，较佳地为环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 为未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烷基，所述的 C_3~C_9 杂环烷基为 C_3~C_5 的杂环烷基，所述的 C_3~C_5 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；较佳地为 C_4~C_5 杂环烷基，所述的 C_4~C_5 杂环烷基中，杂原子为N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1~2个；例如环氧丙烷基（又例如）、四氢呋喃基（又例如）、四氢吡喃基（又例如）或四氢噻吩基（例如）。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 为未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烯基，所述的 C_3~C_9 杂环烯基为 C_3~C_5 的杂环烯基，所述的 C_3~C_5 的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；较佳地为 C_4~C_5 杂环烯基，所述的 C_4~C_5 杂环烯基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 为未取代或取代的 5~10 元杂芳基时，所述的 5~10 元杂芳基为 5~6 元杂芳基，其中杂原子为 N、O 和 S 中的一种或二种，杂原子数为 1~2 个；较佳地为呋喃基（例如或）或吡啶基（例如、或）。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_1~C_6 烷基-O-、取代的 C_2~C_6 烯基、取代的 C_2~C_6 烯基-O-、取代的 C_2~C_6 炔基、取代

的 C_3~C_{10} 环烷基、取代的苯基、取代的 C_3~C_9 杂环烷基、取代的 C_3~C_9 杂环烯基、或、取代的 5~10 元杂芳基，所述的取代为卤素时，所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘，较佳地为氟。

在本发明一优选实施方案中，R^d 独立地为卤素时，所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘，较佳地为氟。

在本发明一优选实施方案中，R^d 的个数各自独立地为 1、2、3 或 4；较佳地为 1 或 2。

在本发明一优选实施方案中，未取代或被一个或多个 R^d 取代的 C_1~C_6 烷基或 C_1~C_6 烷基-O-里的 C_1~C_6 烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）独立地为 C_1~C_4 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基）。

在本发明一优选实施方案中，所述的未取代或被一个或多个 R^d 取代的 C_3~C_6 的环烷基里的 C_3~C_6 的环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_1~C_6 烷基-O-、取代的 C_2~C_6 烯基、取代的 C_2~C_6 烯基-O-、取代的 C_2~C_6 炔基、取代的 C_3~C_{10} 环烷基、取代的苯基、取代的 C_3~C_9 杂环烷基、取代的 C_3~C_9 杂环烯基、或、取代的 5~10 元杂芳基时，所述的取代的个数各自独立地为 1、2、3 或 4；较佳地为 1 或 2。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、R^{1-11} 和 R^{1-12}、R^{1-14} 和 R^{1-15}、R^{1-21} 和 R^{1-22}、R^{1-23} 和 R^{1-24}、或、R^{1-25} 和 R^{1-26} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成未取代或取代的 C_3~C_9 的杂环烷基时，所述的 C_3~C_9 的杂环烷基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的 1 个的杂原子；较佳地为 C_3~C_5 的杂环烷基。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、R^{1-11} 和 R^{1-12}、R^{1-14} 和 R^{1-15}、R^{1-21} 和 R^{1-22}、R^{1-23} 和 R^{1-24}、或、R^{1-25} 和 R^{1-26} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成未取代或取代的 C_3~C_9 的杂环烯基时，所述的 C_3~C_9 的杂环烯基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的 1 个的杂原子；较佳地为 C_3~C_5 的杂环烯基。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、R^{1-11} 和 R^{1-12}、R^{1-14} 和 R^{1-15}、R^{1-21} 和 R^{1-22}、R^{1-23} 和 R^{1-24}、或、R^{1-25} 和 R^{1-26} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成未取代或取代的 5~10 元杂芳基时，所述的 5~10 元杂芳基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的 1 个的杂原子；较佳地为 5~6 元杂芳基。

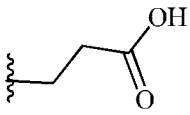
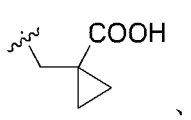
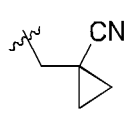
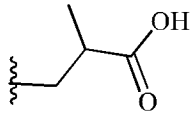
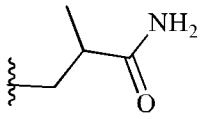
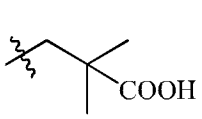
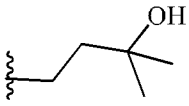
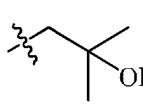
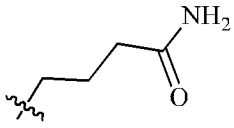
在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、R^{1-11} 和 R^{1-12}、R^{1-14} 和 R^{1-15}、R^{1-21} 和 R^{1-22}、R^{1-23} 和 R^{1-24}、或、R^{1-25} 和 R^{1-26} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成取代的 C_3~C_9 的杂环烷基、取代的 C_3~C_9 的杂环烯基、或取代的 5~10 元杂芳基，所述的取代为卤素时，所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘。

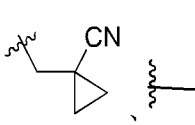
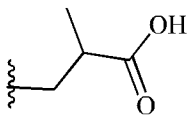
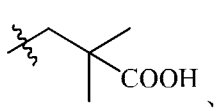
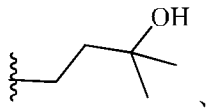
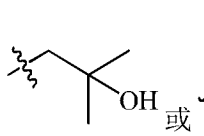
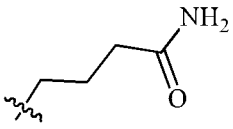
在本发明一优选实施方案中，所述的未取代或被一个或多个 R^b 取代的 C_1~C_6 烷基或 C_1~C_6 烷基-O-里的 C_1~C_6 烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）独立地为 C_1~C_4 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基）。

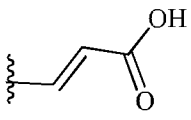
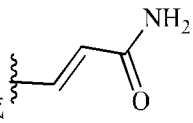
在本发明一优选实施方案中，所述的未取代或被一个或多个 R^b 取代的 C_3~C_6 的环烷基里的 C_3~C_6 的环烷基为环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

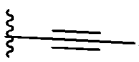
在本发明一优选实施方案中，当 R^b 为卤素时，所述的为卤素独立地为氟、氯、溴或碘。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、R^{1-11} 和 R^{1-12}、R^{1-14} 和 R^{1-15}、R^{1-21} 和 R^{1-22}、R^{1-23} 和 R^{1-24}、或、R^{1-25} 和 R^{1-26} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成取代的 C_3~C_9 的杂环烷基、取代的 C_3~C_9 的杂环烯基、或取代的 5~10 元杂芳基时，所述的取代的个数为各自独立地为 1、2、3 或 4；较佳地为 1 或 2。

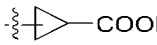
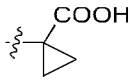
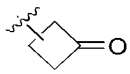
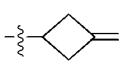
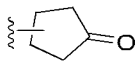
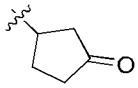
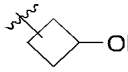
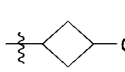
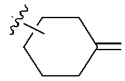
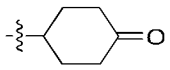
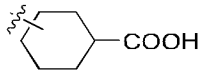
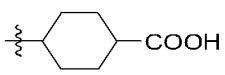
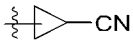
在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 为取代的 C_1~C_6 烷基时，所述的取代的 C_1~C_6 烷基为、、、、、、、或。

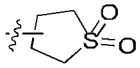
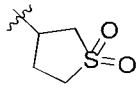
在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 为取代的 C_1~C_6 烷基时，所述的取代的 C_1~C_6 烷基为、、、、或。

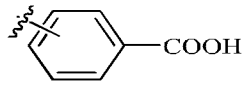
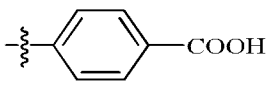
在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 为取代的 C_2~C_6 烯基时，所述的取代的 C_2~C_6 烯基可为或。

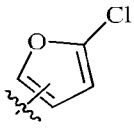
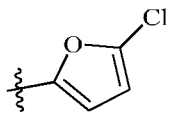
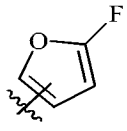
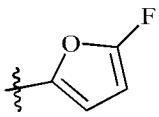
在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 为取代的 C_2~C_6 炔基时，所述的取代的 C_2~C_6 炔基为。

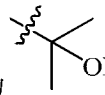
在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 为取代的 C_3~C_{10}

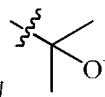
环烷基时，所述的取代的 C_3~C_{10} 环烷基为（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）或（例如）。

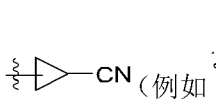
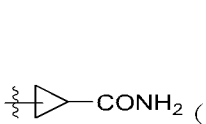
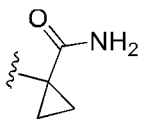
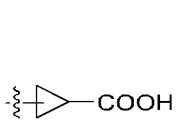
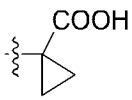
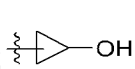
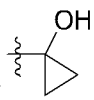
在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 为取代的 C_3~C_9 ~~杂~~环烷基时，所述的取代的 C_3~C_9 杂环烷基为（例如）。

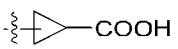
在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 为未取代或取代的苯基时，所述的取代的苯基为（例如）。

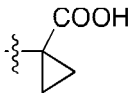
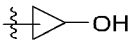
在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 为未取代或取代的 5~10 元杂芳基时，所述的取代的 5~10 元杂芳基为（例如）或（例如）。

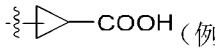
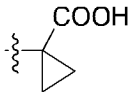
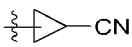
在本发明一优选实施方案中，被一个或多个 R^a 取代的 C_1~C_6 烷基为。

在本发明一优选实施方案中，被一个或多个 R^a 取代的 C_1~C_6 烷基为或。

在本发明一优选实施方案中，被一个或多个 R^a 取代的 C_3~C_6 的环烷基为（例如）、（例如）、（例如）或（例如）。

在本发明一优选实施方案中，被一个或多个 R^a 取代的 C_3~C_6 的环烷基为（例如


）或（例如）。

在本发明一优选实施方案中，所述的被一个或多个 R^d 取代的 C_3~C_6 的环烷基为（例如）或（例如）。

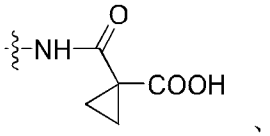
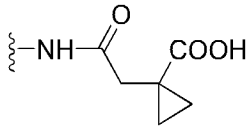
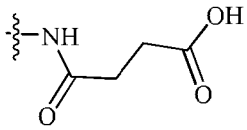
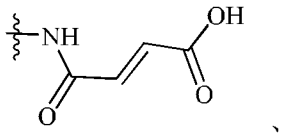
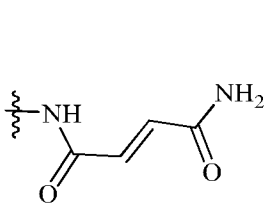
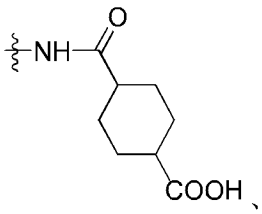
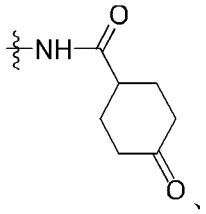
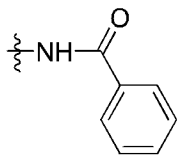
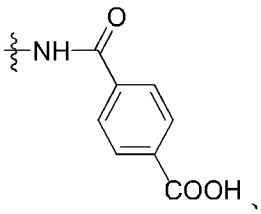
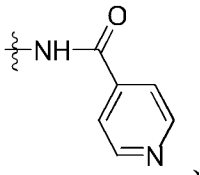
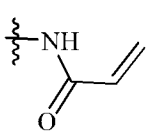
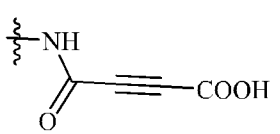
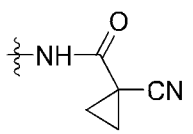
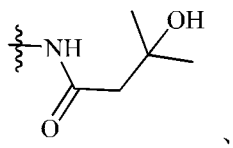
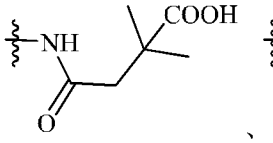
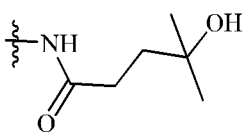
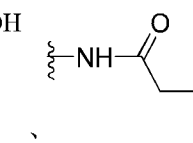
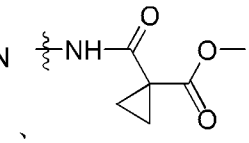
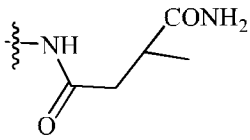
在本发明一优选实施方案中，-N($R^{1-21}R^{1-22}$)为-$NHCH_3$ 或-NH_2。

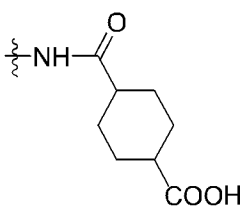
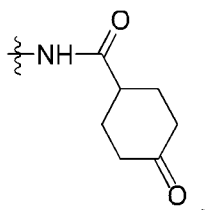
在本发明一优选实施方案中，-C(=O)-N($R^{1-23}R^{1-24}$)为-C(=O)-NH_2 或-C(=O)-$NHCH_3$。

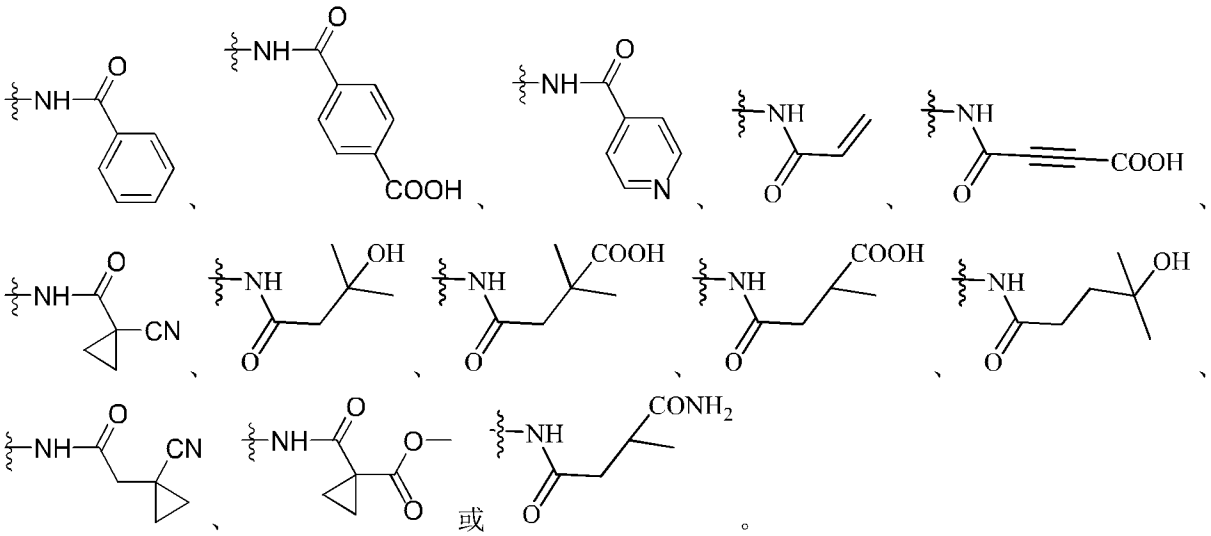
在本发明一优选实施方案中，-$S(=O)_2$-N($R^{1-25}R^{1-26}$)为-$S(=O)_2$-NH_2。

在本发明一优选实施方案中，-C(=O)-O-R^{1-27} 为-COOH、-$COOCH_3$ 或-$COOC_2H_5$。

在本发明一优选实施方案中，-C(=O)-O-R^{1-27} 为-COOH 或-$COOCH_3$。

在本发明一优选实施方案中，-NH-C(=O)-R^{1-1} 为-NH-C(=O)-CH_3、-NH-C(=O)-O-CH_3、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、或。

在本发明一优选实施方案中，-NH-C(=O)-R^{1-1} 为、、



在本发明一优选实施方案中，-C(=O)-R^{1-2} 为-C(=O)-CH_3、或、-C(=O)-O-CH_3。

在本发明一优选实施方案中，-O-C(=O)-N($R^{1-3}R^{1-4}$)为-O-C(=O)-NH-CH_3。

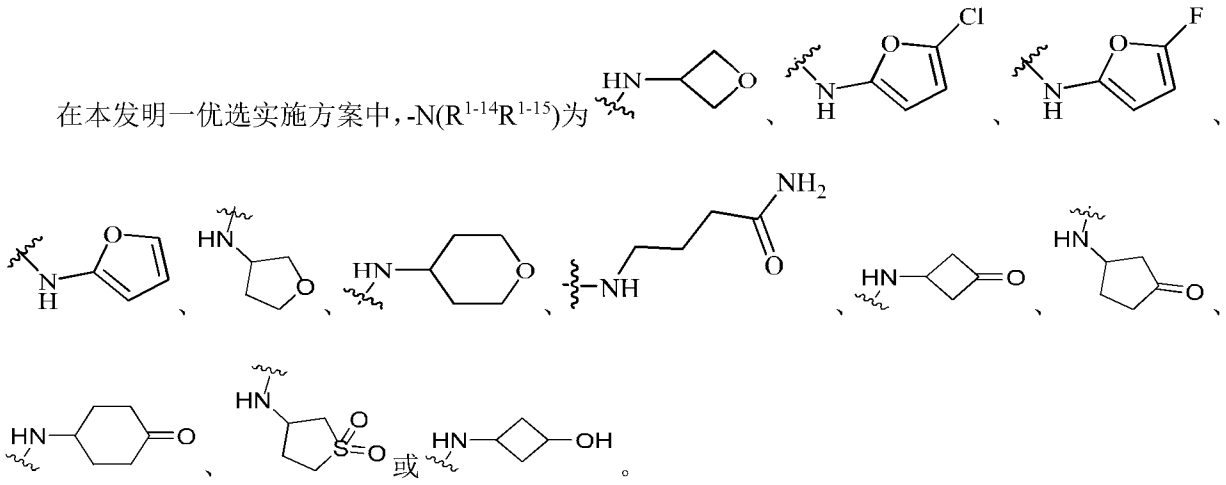
在本发明一优选实施方案中，-C(=O)-N($R^{1-5}R^{1-6}$)为-C(=O)-NH-CH_3。

在本发明一优选实施方案中，-C(=NH)-N($R^{1-7}R^{1-8}$)为-C(=NH)-NH-CH_3。

在本发明一优选实施方案中，-S(=O)$_2$-N($R^{1-9}R^{1-10}$)为-S(=O)$_2$-NH-CH_3 或-SO_2NH_2。

在本发明一优选实施方案中，-O-C(=O)-R^{1-13} 为-O-C(=O)- NH-CH_3。

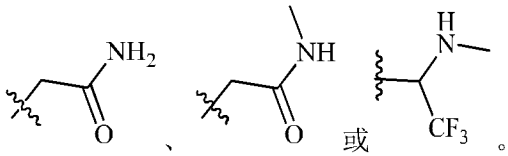
在本发明一优选实施方案中，-N($R^{1-14}R^{1-15}$)为



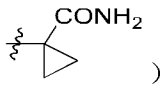
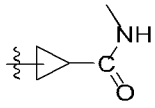
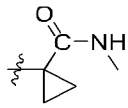
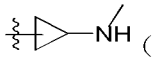
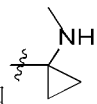
在本发明一优选实施方案中，Q 为-N($R^{1-14}R^{1-15}$)，例如-NH_2。

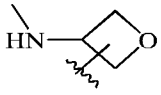
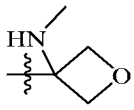
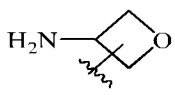
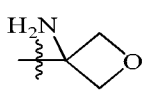
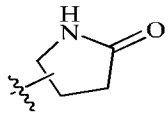
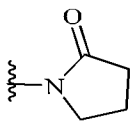
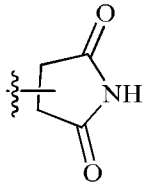
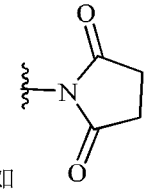
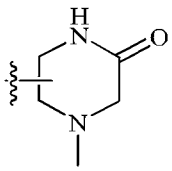
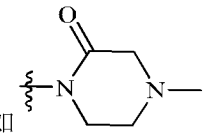
在本发明一优选实施方案中，-NH-S(=O)$_2$-R^{1-16} 为-NH-S(=O)$_2$-CH_3。

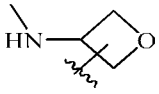
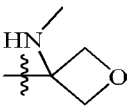
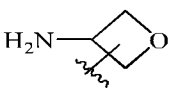
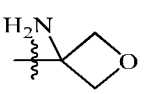
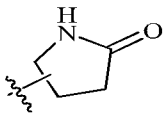
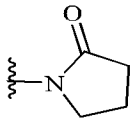
在本发明一优选实施方案中，当所述的 Q 为取代的 C_1~C_6 烷基时，所述取代的 C_1~C_6 烷基为

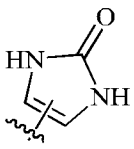
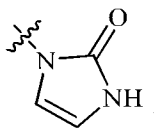
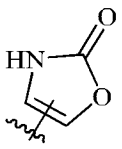
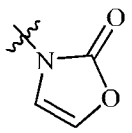
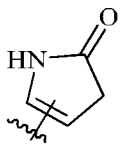
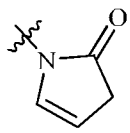
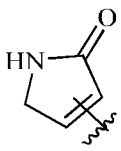
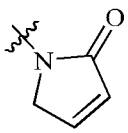
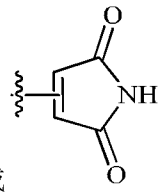
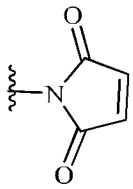


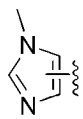
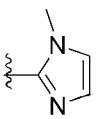
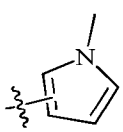
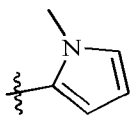
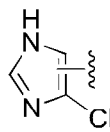
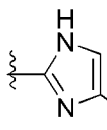
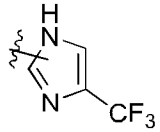
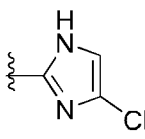
在本发明一优选实施方案中，当所述的 Q 为取代的 C_3~C_{10} 环烷基时，所述取代的 C_3~C_{10} 环烷基

为（例如）、（例如）或（例如）。

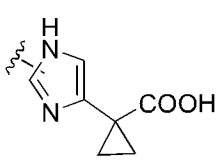
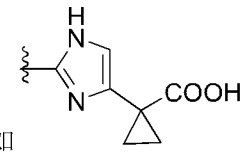
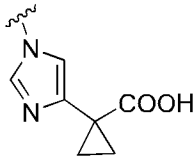
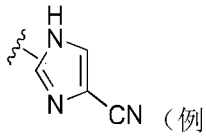
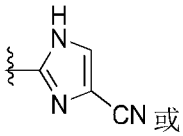
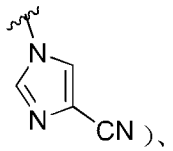
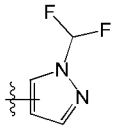
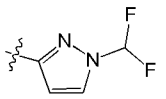
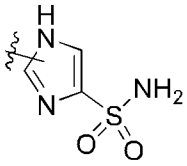
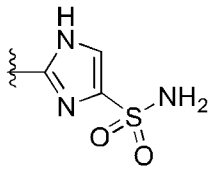
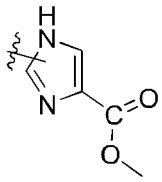
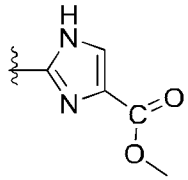
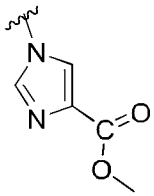
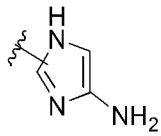
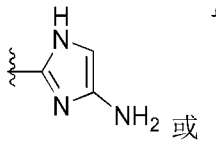
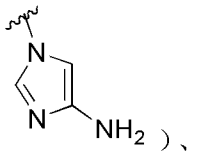
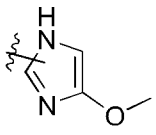
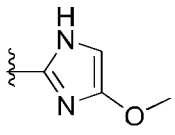
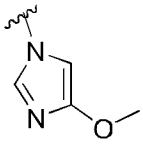
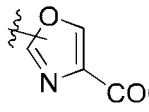
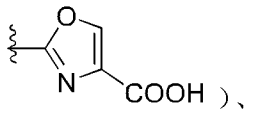
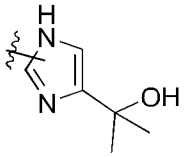
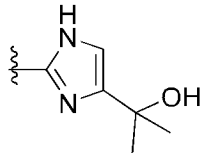
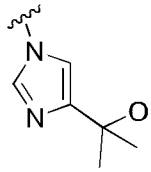
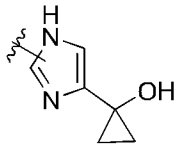
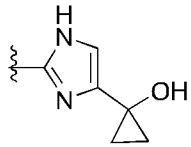
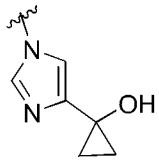
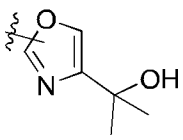
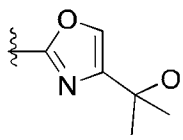
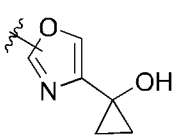
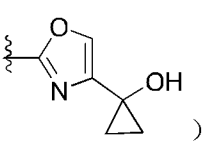
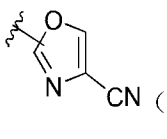
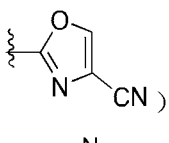
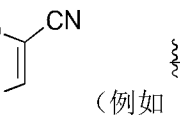
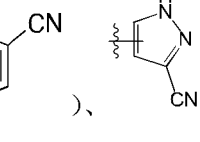
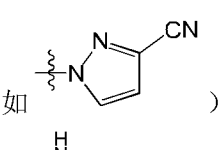
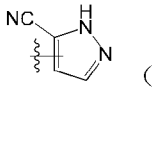
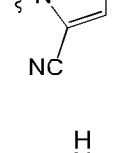
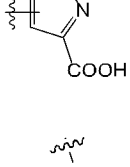
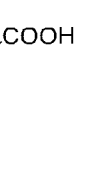
在本发明一优选实施方案中，当所述的 Q 为取代的 C_3~C_9 杂环烷基时，所述取代的 C_3~C_9 杂环烷基为（例如）、（例如）、（例如）、（例如）或（例如）。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 Q 为取代的 C_3~C_9 杂环烷基时，所述取代的 C_3~C_9 杂环烷基为（例如）、（例如）或（例如）。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 Q 为取代的 C_3~C_9 杂环烯基时，所述取代的 C_3~C_9 杂环烯基为（例如）、（例如）、（例如）、（例如）或（例如）。

在本发明一优选实施方案中，当 Q 为取代的 5~10 元杂芳基时，所述的取代的 5~10 元杂芳基为（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、。

在本发明一优选实施方案中，当 Q 为取代的 5~10 元杂芳基时，所述的取代的 5~10 元杂芳基为（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、。


（例如

或

）、

（例如

或

）、

（例如

）、

（例如

）、

（例如

或

）、

（例如

或

）、

（例如

或

）、

（例如

）、

（例如

或

）、

（例如

或

）、

（例如

）、

（例如

）、

（例如

）、

（例如

）、

（例如

）、

（例如

）、

（例如

）、

（例如

）、

（例如

）、

（例如

）、

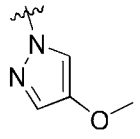
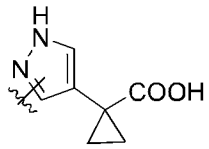
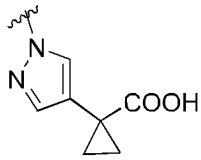
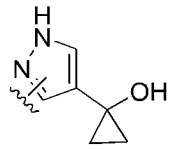
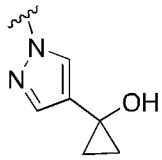
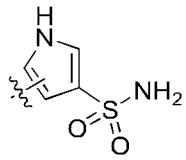
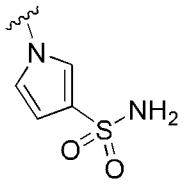
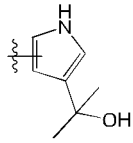
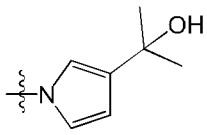
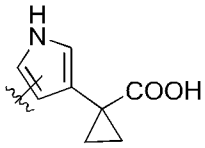
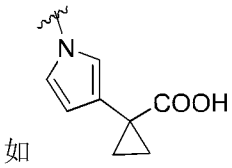
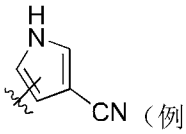
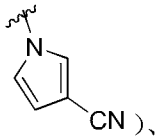
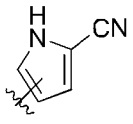
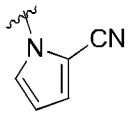
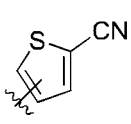
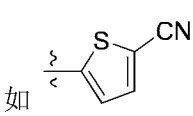
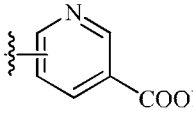
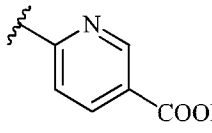
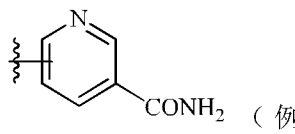
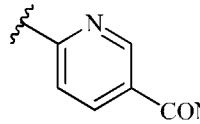
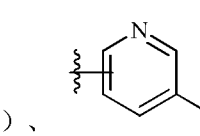
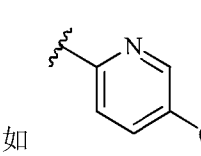
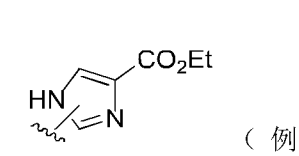
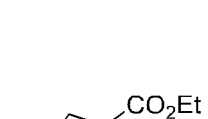
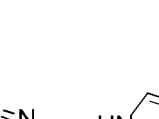
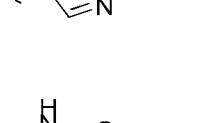
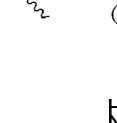
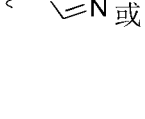
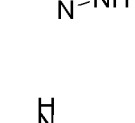
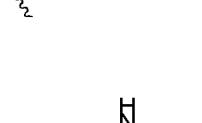
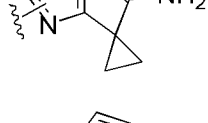
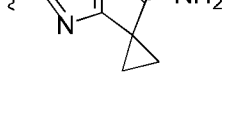
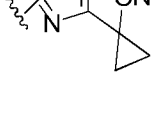
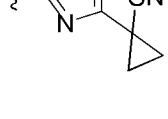
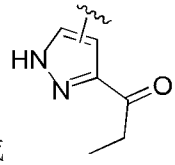
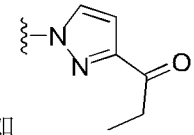
（例如

）、

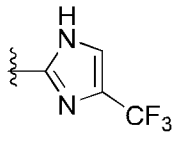
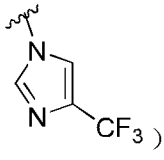
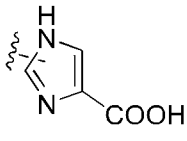
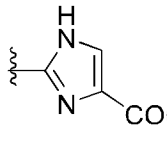
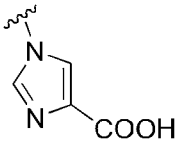
（例如

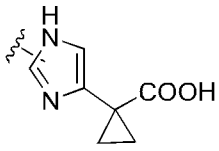
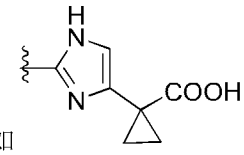
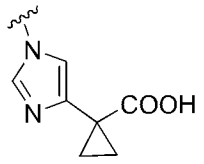
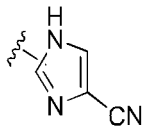
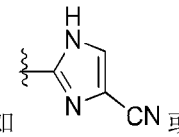
）、

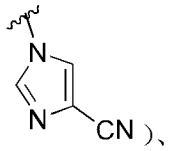
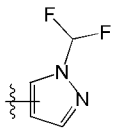
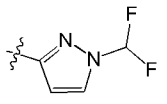
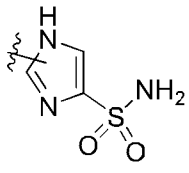
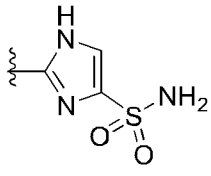
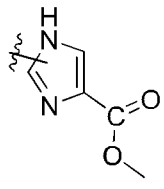
（例如

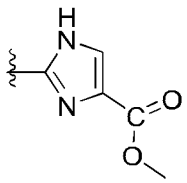
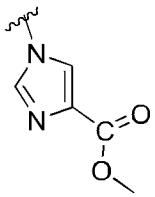
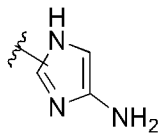
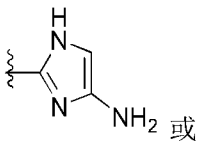
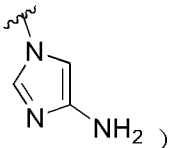
、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如或）、（例如）、（例如）、（例如）或（例如）。

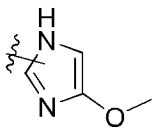
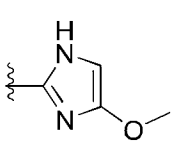
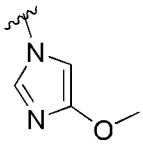
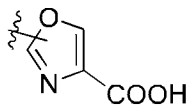
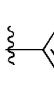
在本发明一优选实施方案中，当 Q 为取代的 5~10 元杂芳基时，所述的取代的 5~10 元杂芳基为（例如）、（例如）、（例如）、。

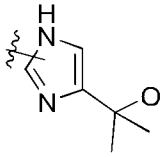
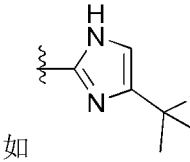
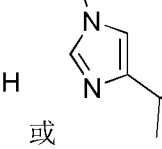
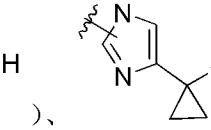
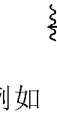
（例如或）、（例如或）、

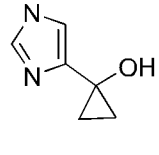
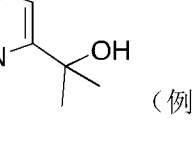
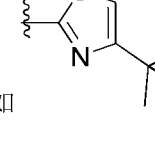
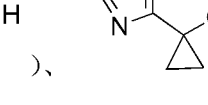
（例如或）、（例如或

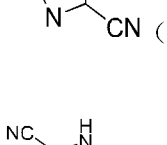
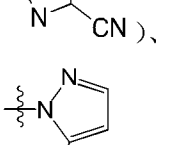
、（例如）、（例如）、

（例如或）、（例如或）、

（例如或）、（例如）、

（例如或）、（例如）、

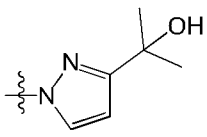
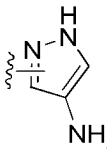
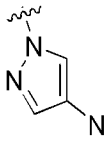
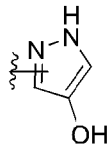
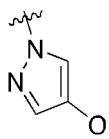
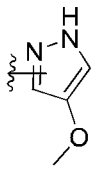
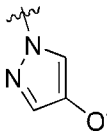
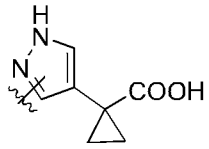
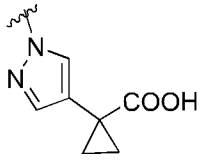
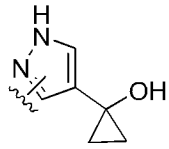
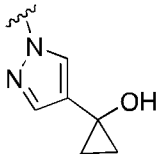
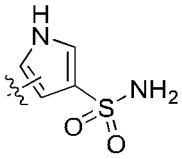
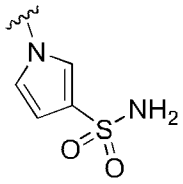
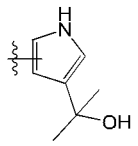
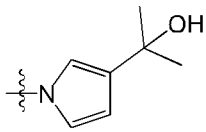
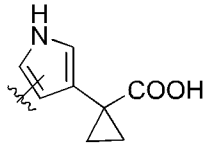
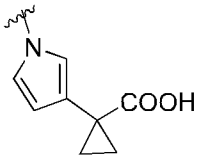
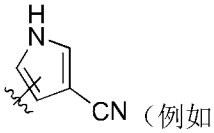
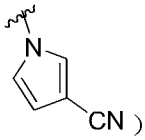
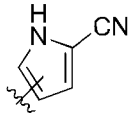
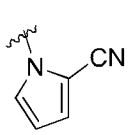
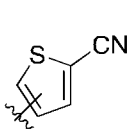
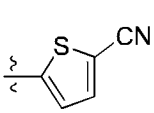
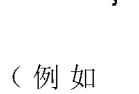
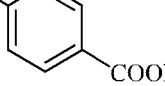
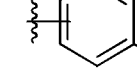
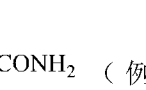
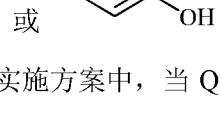
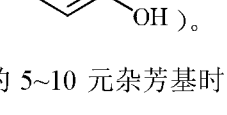
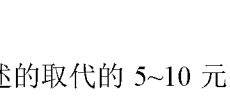
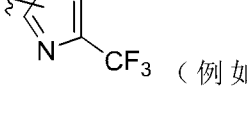
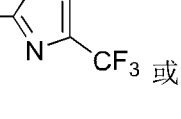
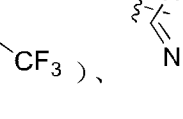
（例如或）、（例如）、

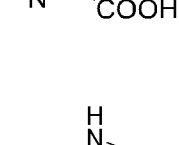
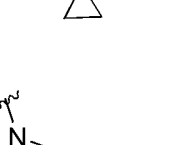
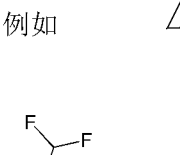
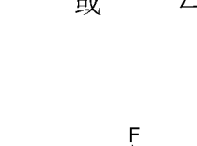
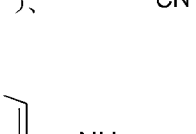
（例如或）、（例如）、

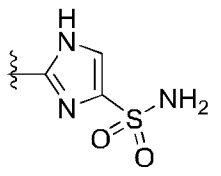
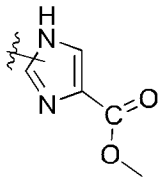
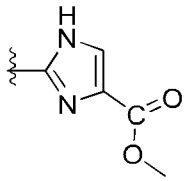
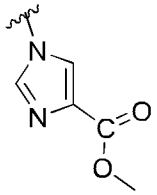
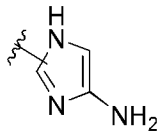
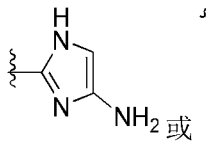
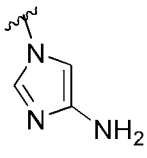
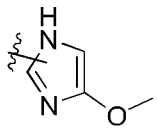
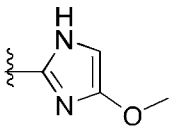
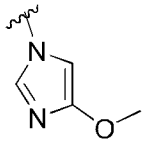
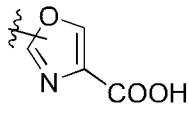
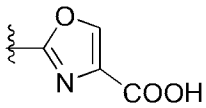
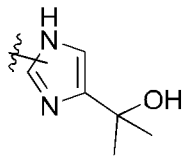
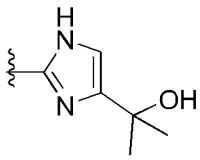
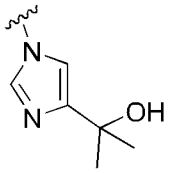
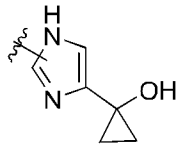
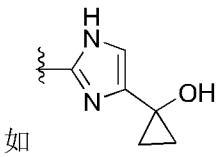
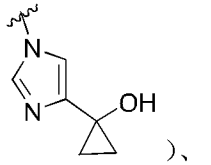
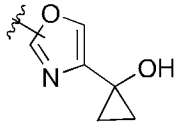
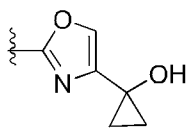
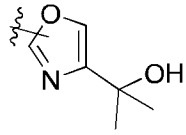
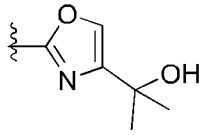
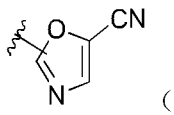
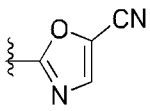
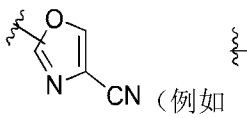
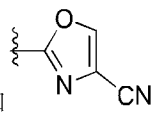
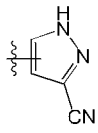
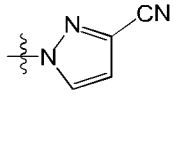
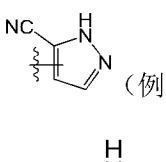
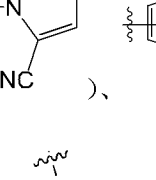
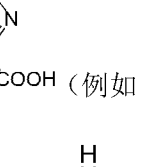
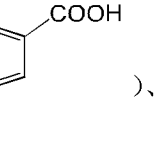
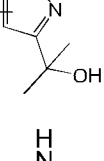
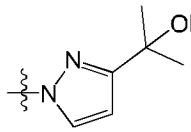
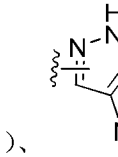
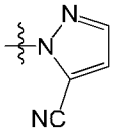
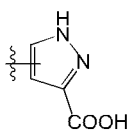
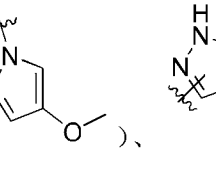
）、（例如）、（例如）、

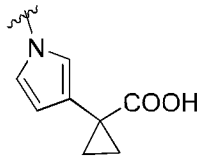
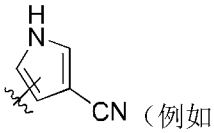
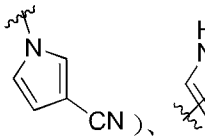
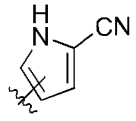
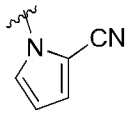
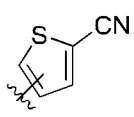
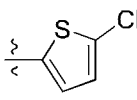
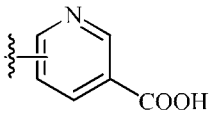
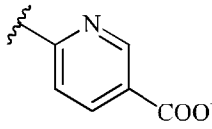
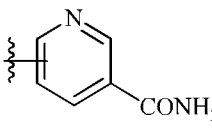
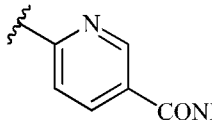
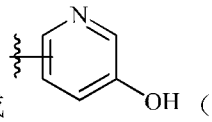
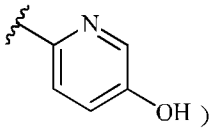
（例如）、（例如）、（例如）、

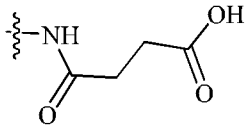
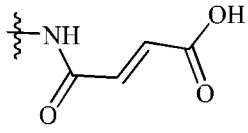
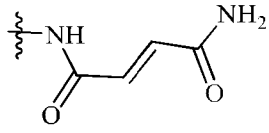
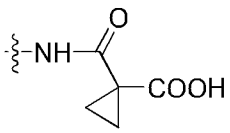
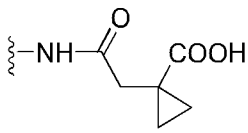
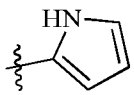
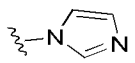
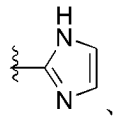
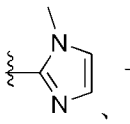
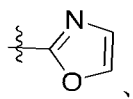
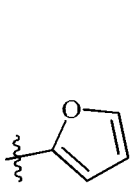
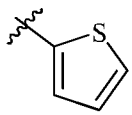
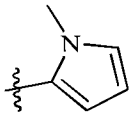
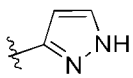
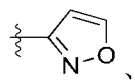
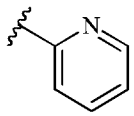
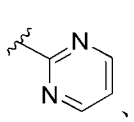
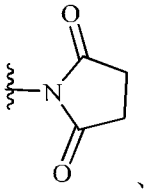
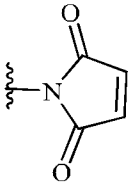
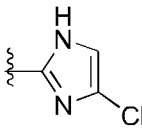
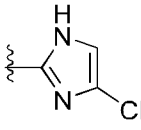
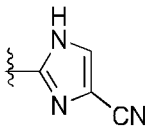
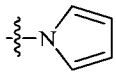
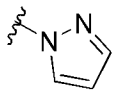
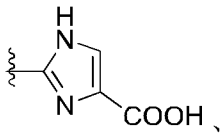
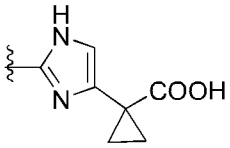
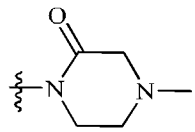
（例如）、（例如）、（例如

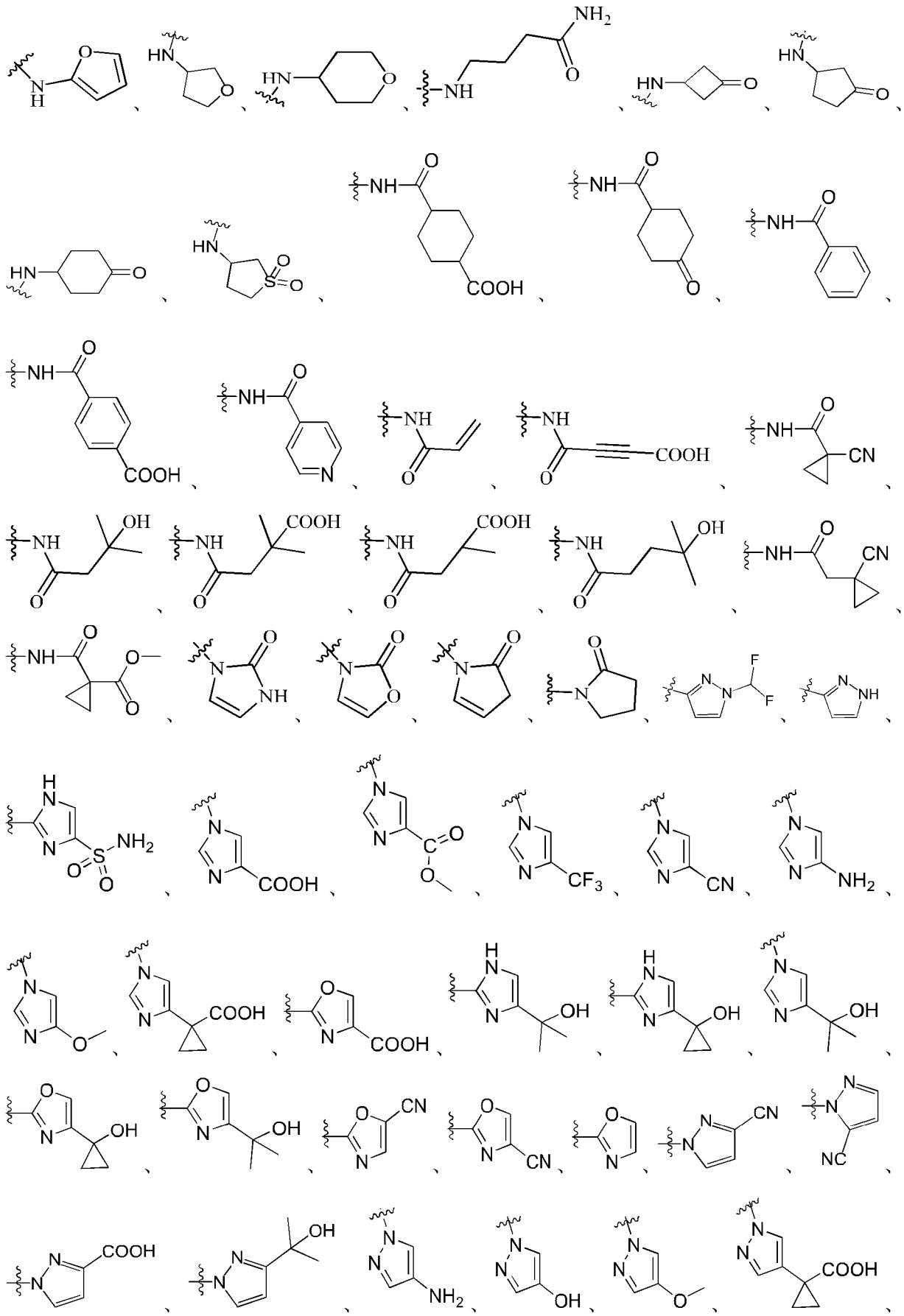
、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）或（例如）。

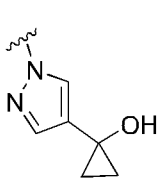
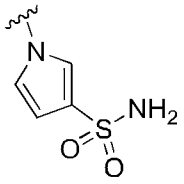
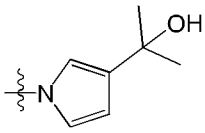
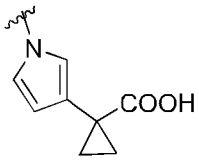
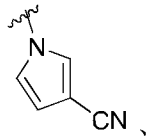
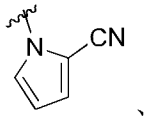
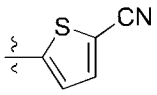
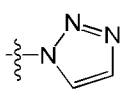
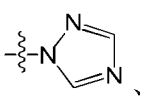
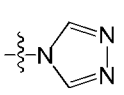
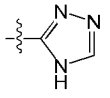
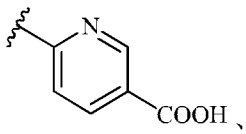
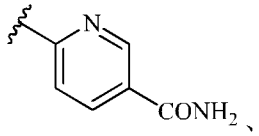
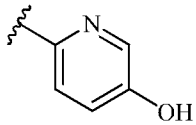
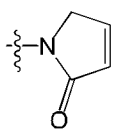
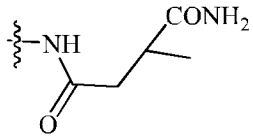
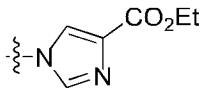
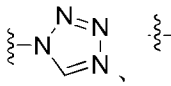
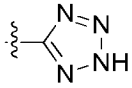
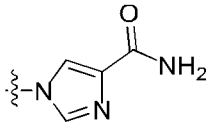
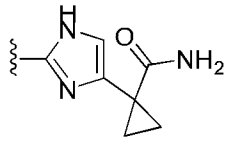
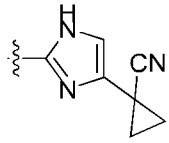
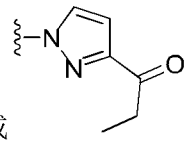
在本发明一优选实施方案中，当 Q 为取代的 5~10 元杂芳基时，所述的取代的 5~10 元杂芳基为（例如或）、（例如或）、（例如或）、（例如）、或）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如

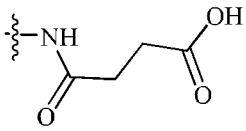
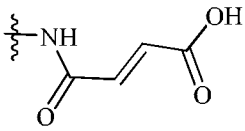
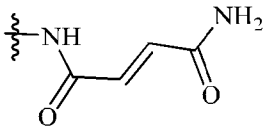
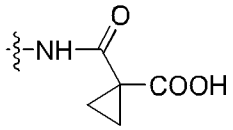
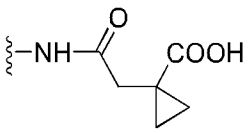
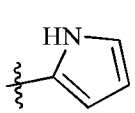
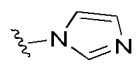
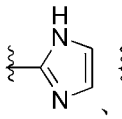
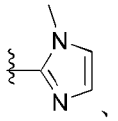
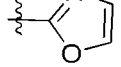
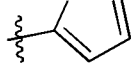
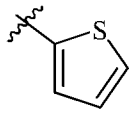
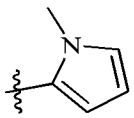
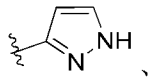
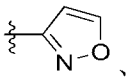
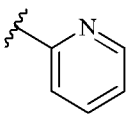
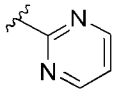

、（例如或）、（例如或）、（例如或）、（例如）、（例如或）、（例如或）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例如）、（例

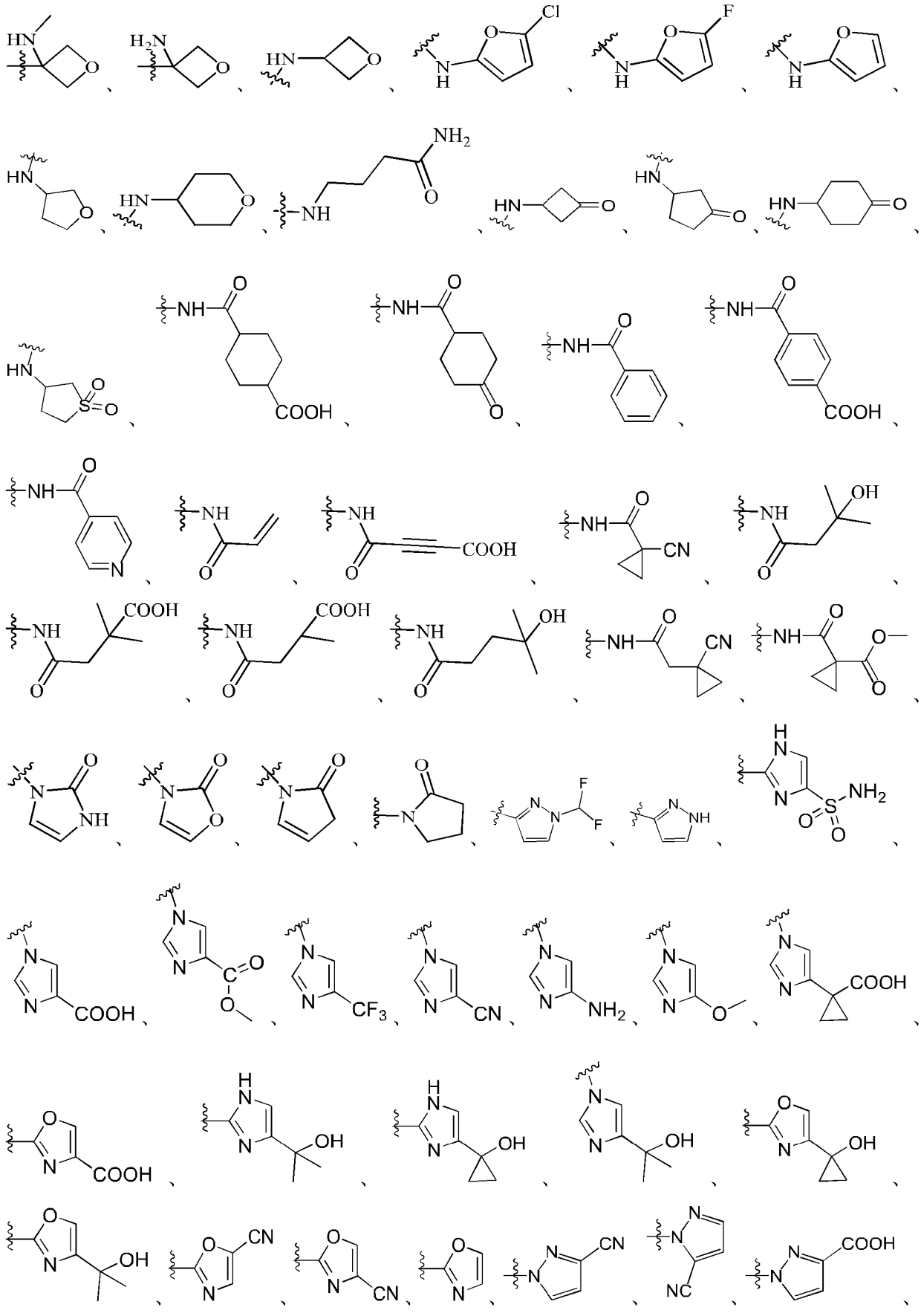
如)、(例如)、(例如)、(例如)、(例如)、(例如)或(例如)。

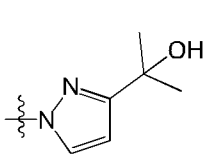
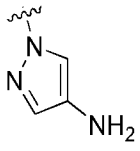
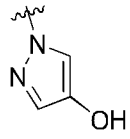
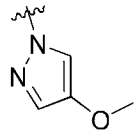
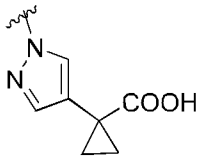
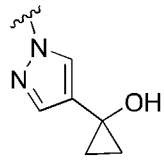
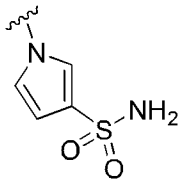
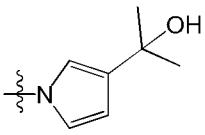
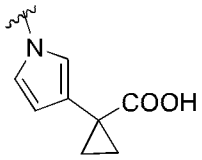
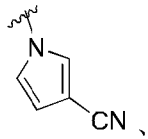
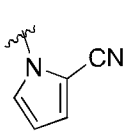
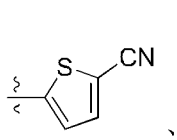
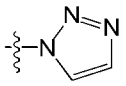
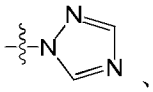
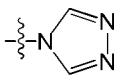
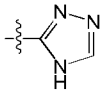
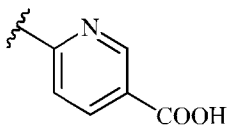
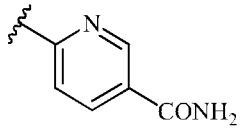
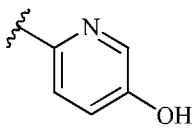
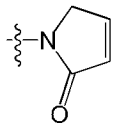
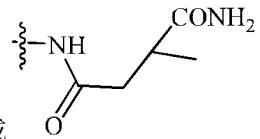
在本发明一优选实施方案中，Q为H、-OH、-CF_3、-CN、-NH_2、-NH-C(=O)-CH_3、-NH-C(=O)-O-CH_3、、、、-C(=O)-CH_3、-C(=O)-C_2H_5、-C(=O)-O-CH_3、-O-C(=O)-NH-CH_3、-C(=O)-NH-CH_3、-C(=NH)-NH-CH_3、-$S(=O)_2$-NH-CH_3、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

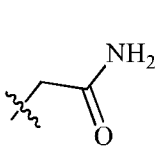
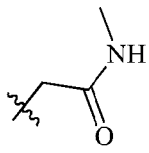
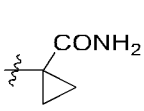
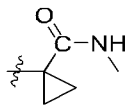
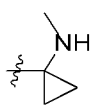
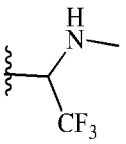
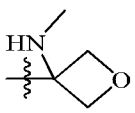
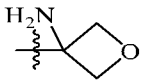
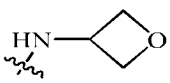
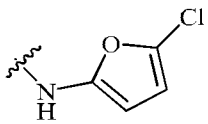
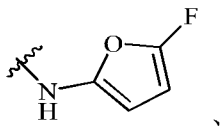
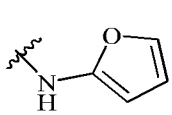
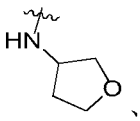
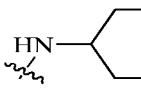
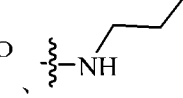
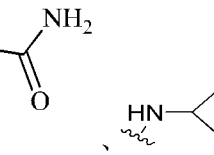
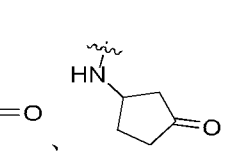


、、、、、、、、、、、、、、、、、-NH-S(=O)$_2$-CH$_3$、-S(=O)$_2$-NH$_2$、、、、、或。

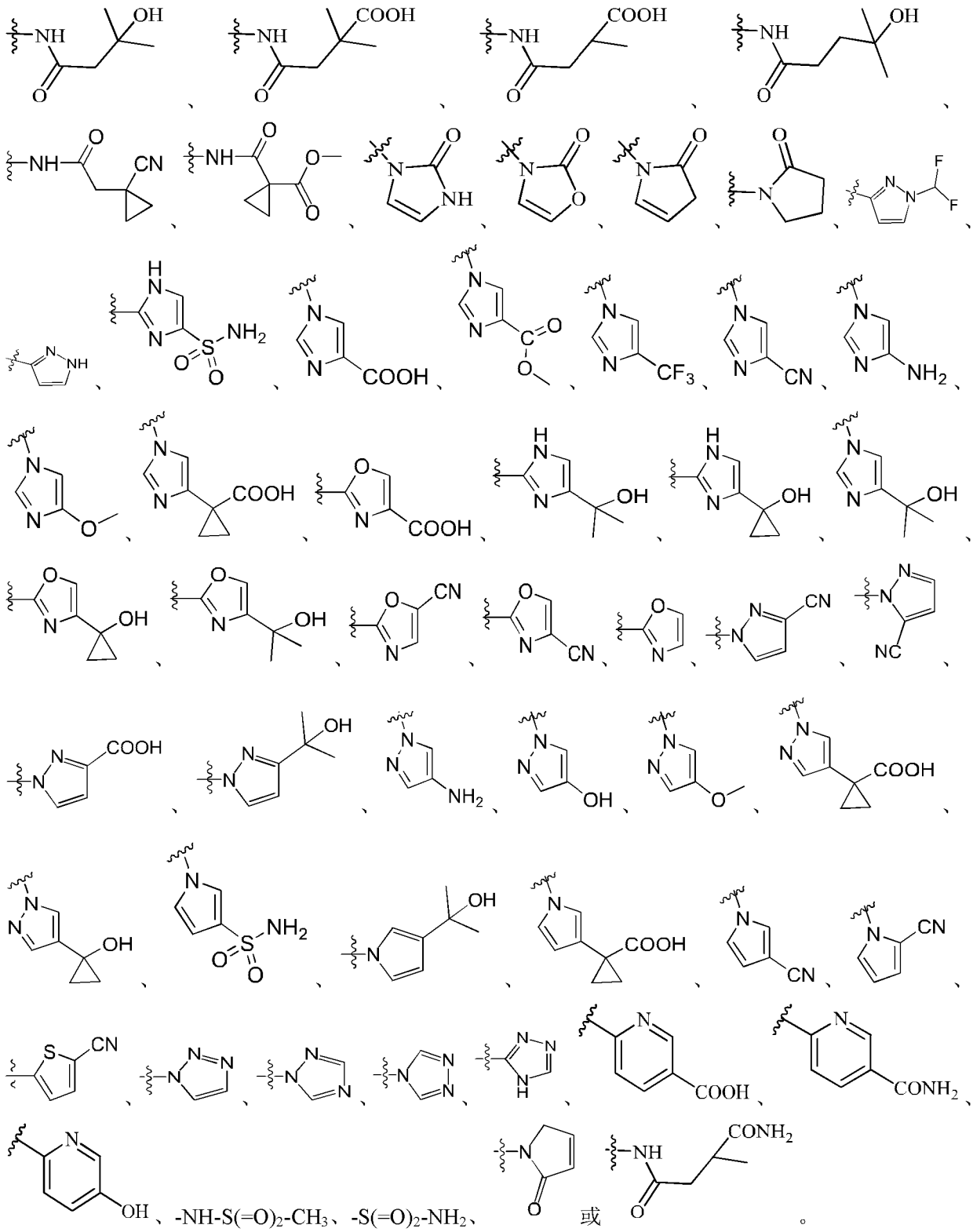
在本发明一优选实施方案中，Q 为 H、-OH、-CF$_3$、-CN、-NH-C(=O)-CH$_3$、-NH-C(=O)-O-CH$_3$、、、、-C(=O)-CH$_3$、-C(=O)-C$_2$H$_5$、-C(=O)-O-CH$_3$、-O-C(=O)-NH-CH$_3$、-C(=O)-NH-CH$_3$、-C(=NH)-NH-CH$_3$、-S(=O)$_2$-NH-CH$_3$、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、
























-NH-S(=O)$_2$-CH$_3$、-S(=O)$_2$-NH$_2$、或。

在本发明一优选实施方案中，Q 为






















在本发明一优选实施方案中，当 R^{2-1} 或 R^{2-2} 为卤素时，所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘。

在本发明一优选实施方案中，当 R^{2-1} 或 R^{2-2} 为未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、或、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的 C_1~C_6 烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）独立地为 C_1-C_4 的烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基）。

在本发明一优选实施方案中，当 R^{2-1} 或 R^{2-2} 为取代的 C_1~C_6 烷基、或、取代的 C_1~C_6 烷基-O-，所

述的取代为卤素时，所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘。

在本发明一优选实施方案中，当 R^{2-1} 或 R^{2-2} 为取代的 C_1~C_6 烷基、或、取代的 C_1~C_6 烷基-O-，所述的取代为 C_1~C_6 烷基、或、取代的 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的取代中所述的 C_1~C_6 烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）独立地为 C_1~C_4 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基）。

在本发明一优选实施方案中，当 R^{2-1} 或 R^{2-2} 为取代的 C_1~C_6 烷基、或、取代的 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的取代的个数为各自独立地为 1、2、3 或 4；较佳地为 1 或 2。

在本发明一优选实施方案中，当 R^{2-3}、R^{2-4}、R^{2-5} 或 R^{2-6} 为未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、或、未取代或取代的 C_1-C_6 烷基-O-时，所述的 C_1~C_6 烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）独立地为 C_1-C_4 的烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基）。

在本发明一优选实施方案中，当 R^{2-3}、R^{2-4}、R^{2-5} 或 R^{2-6} 为未取代或取代的 C_3-C_8 环烷基、或、未取代或取代的 C_3-C_8 环烷基-O-时，所述的 C_3-C_8 环烷基为 C_3-C_6 环烷基（例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基）。

在本发明一优选实施方案中，当 R^{2-3}、R^{2-4}、R^{2-5} 或 R^{2-6} 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_3-C_8 环烷基、取代的 C_3-C_8 环烷基-O-、或、取代的 C_1-C_6 烷基-O-，所述的取代为卤素时，所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘。

在本发明一优选实施方案中，当 R^{2-3}、R^{2-4}、R^{2-5} 或 R^{2-6} 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_3-C_8 环烷基、取代的 C_3-C_8 环烷基-O-、或、取代的 C_1-C_6 烷基-O-，所述的取代为 C_1~C_6 烷基、或、取代的 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的取代中所述的 C_1~C_6 烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）独立地为 C_1~C_4 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基），较佳地为甲基或乙基。

在本发明一优选实施方案中，当 R^{2-3}、R^{2-4}、R^{2-5} 或 R^{2-6} 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_3-C_8 环烷基、取代的 C_3-C_8 环烷基-O-、或、取代的 C_1-C_6 烷基-O-，所述的取代为 C_1~C_6 烷基、或、取代的 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的取代的个数为各自独立地为 1、2、3 或 4；较佳地为 1 或 2。

在本发明一优选实施方案中，R^{2-7} 独立地为卤素、R^{2-7} 独立地为卤素取代的 C_1~C_6 烷基、或 R^{2-7} 独立地为卤素取代的 C_1~C_6 烷基-O-里的卤素独立地为氟、氯、溴或碘。

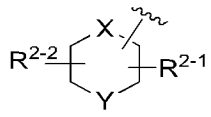
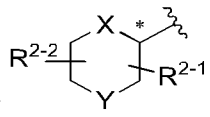
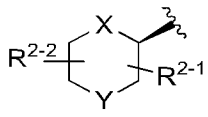
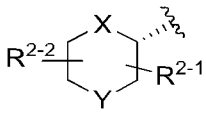
在本发明一优选实施方案中，R^{2-7} 独立地为未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、或、R^{2-7} 独立地为未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-里的 C_1~C_6 烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）独立地为 C_1-C_4 的烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基）。

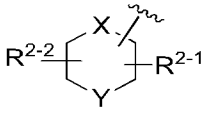
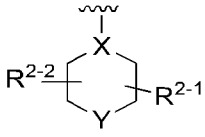
在本发明一优选实施方案中，R^{2-8} 或 R^{2-9} 独立地为卤素取代的 C_1~C_6 烷基里的卤素独立地为氟、氯、溴或碘。

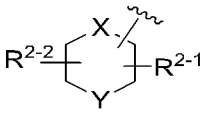
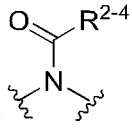
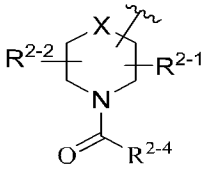
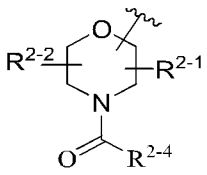
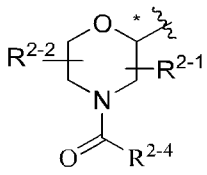
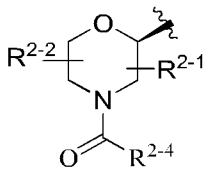
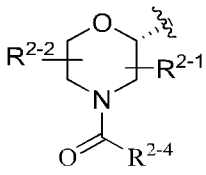
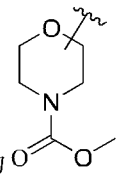
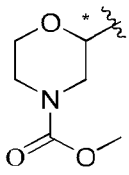
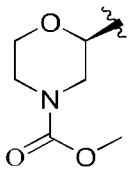
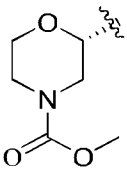
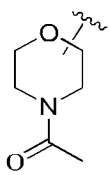
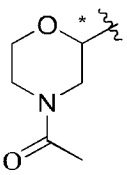
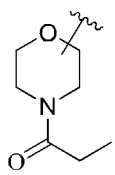
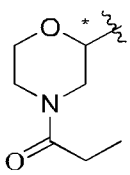
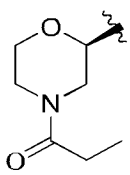
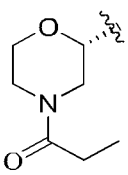
在本发明一优选实施方案中，R^{2-8} 或 R^{2-9} 独立地为未取代或卤素取代的 C_1~C_6 烷基里的 C_1~C_6 烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）独立地为 C_1-C_4 的烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基）。

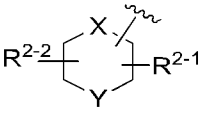
在本发明一优选实施方案中，-C(=O)N($R^{2-5}R^{2-6}$)为-C(=O)NH_2。

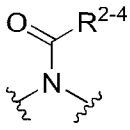
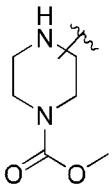
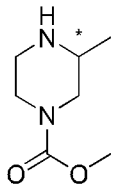
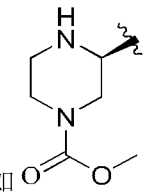
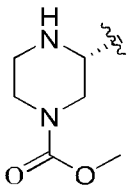
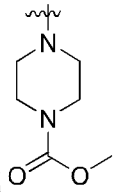
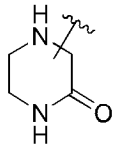
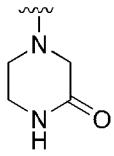
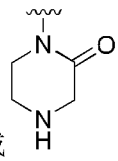
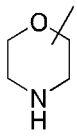
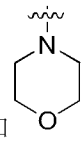
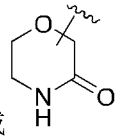
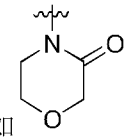
在本发明一优选实施方案中，-C(=O)N($R^{2-8}R^{2-9}$)为-C(=O)$NHCH_3$。

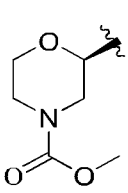
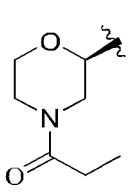
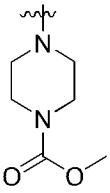
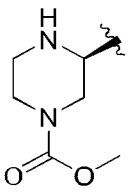
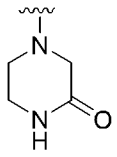
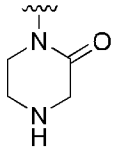
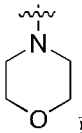
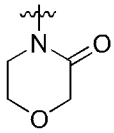
在本发明一优选实施方案中， 为  （例如  或 ）。其中，带“*”碳原子为手性碳原子，为 S 构型、R 构型或它们的混合物；较佳地，以（R）或（S）单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

在本发明一优选实施方案中， 为  （其中，X 为亚甲基、或、-NH-）。

在本发明一优选实施方案中，当 R^2 为  时，X 和 Y 中的一个为 ，另一个为单键、亚甲基、或、-O-（例如 ，其中，X 为单键、亚甲基、或、-O-）；较佳地 X 为 -O-，即 R^2 为 ｛例如 （例如  或 ）｝；更佳地 R^2 为 （例如 ，又例如  或 ）、（例如 ）或 （例如 ，又例如  或 ）。

在本发明一优选实施方案中，当 R^2 为  时，X 或 Y 为-N(R^{2-3})-；较佳地 X 和 Y 中

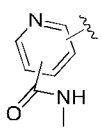
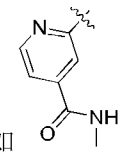
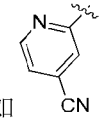
的一个为-N(R^{2-3})-，另一个为-O-、-N(R^{2-3})-、或；更佳地 R^2 为{例如（例如或）或}、（例如或）、（例如）或（例如）。

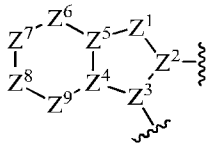
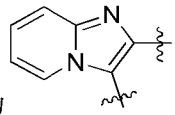
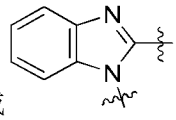
在本发明一优选实施方案中，R^2 为、、、、、、或。

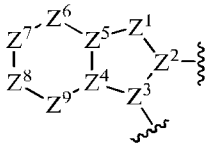
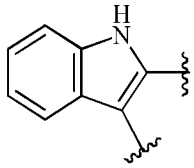
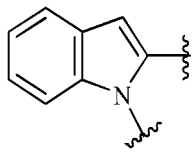
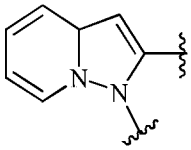
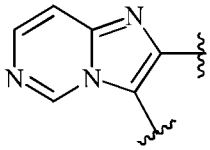
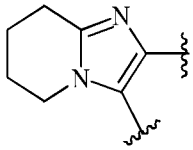
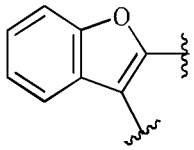
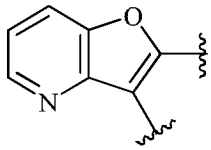
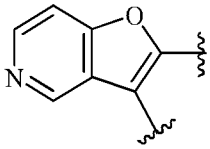
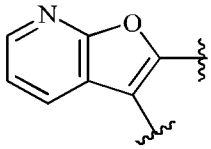
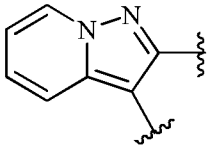
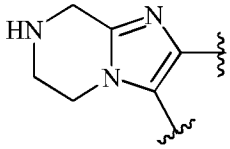
在本发明一优选实施方案中，R^2 独立地为未取代或取代的 5~6 元杂芳基里的 5~6 元杂芳基独立地为吡啶基（例如，又例如）。

在本发明一优选实施方案中，当 R^2 独立地为取代的 5~6 元杂芳基时，所述的取代中所述的卤素、卤素取代的 C_1~C_6 烷基、或卤素取代的 C_1~C_6 烷基-O-里的卤素独立地为氟、氯、溴或碘。

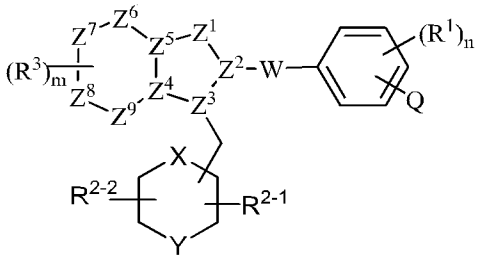
在本发明一优选实施方案中，当 R^2 独立地为取代的 5~6 元杂芳基时，所述的取代中所述的未取代或卤素取代的 C_1~C_6 烷基、或未取代或卤素取代的 C_1~C_6 烷基-O-里的 C_1~C_6 烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）独立地为 C_1~C_4 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基）

在本发明一优选实施方案中，R^2 独立地为未取代或取代的 5~6 元杂芳基，所述的取代的 5~6 元杂芳基独立地为（例如）或（例如）。

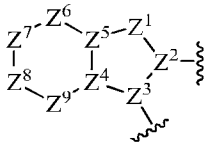
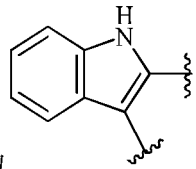
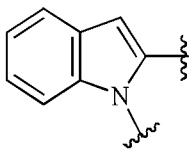
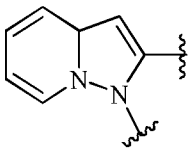
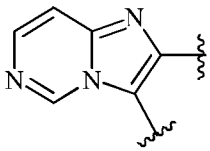
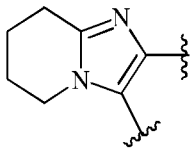
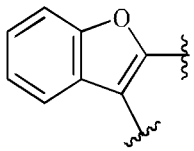
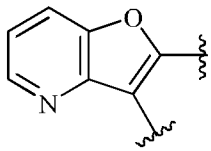
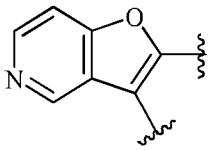
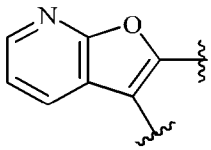
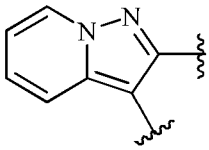
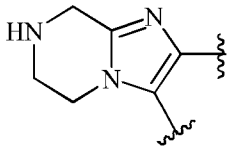
在本发明一优选实施方案中， 不为  或  。

在本发明一优选实施方案中， 为  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

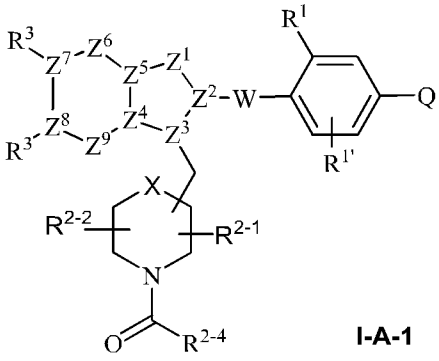
在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-A 所示：



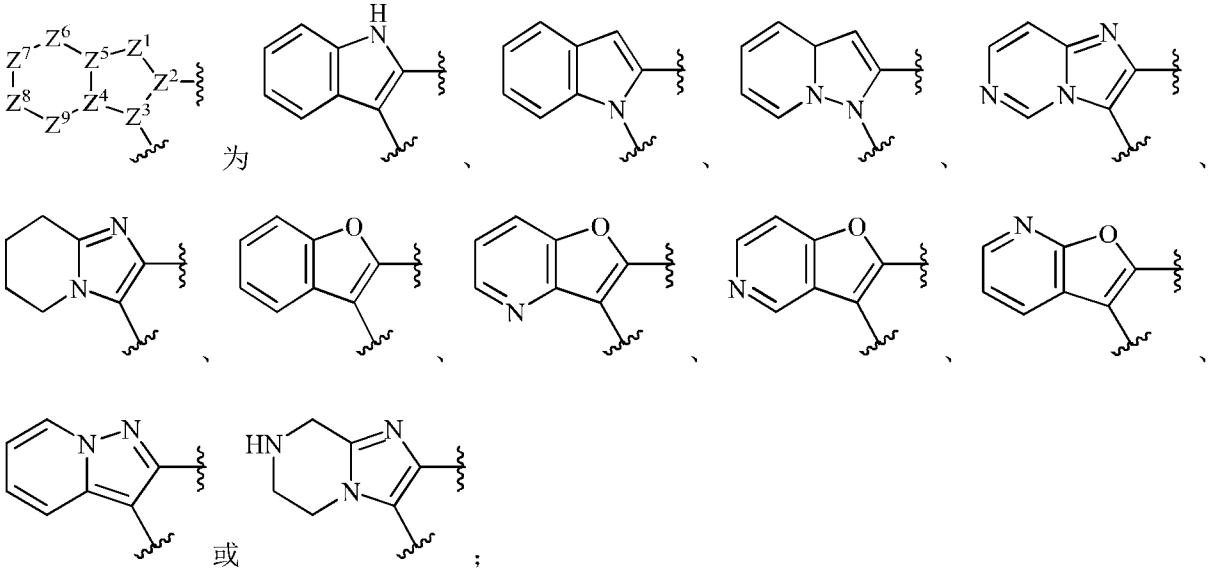
I-A

，其中， 为  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  ；

较佳地，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-A-1 所示：

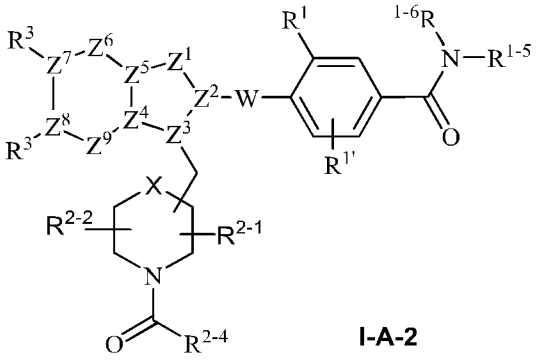


I-A-1 ，其中，$R^{1'}$的定义同 R^1，$R^{1'}$与 R^1 相同或不同，W 为单键；

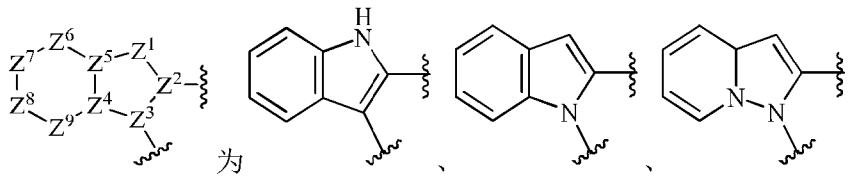


为 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 或 ；

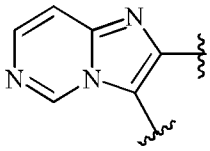
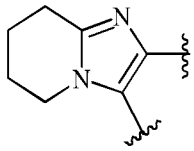
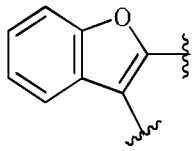
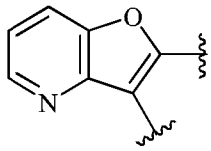
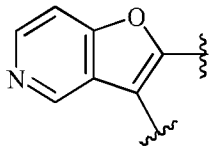
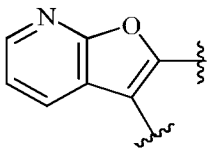
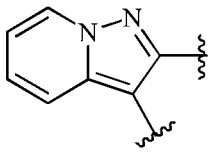
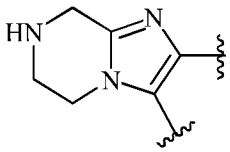
更佳地，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-A-2 所示：



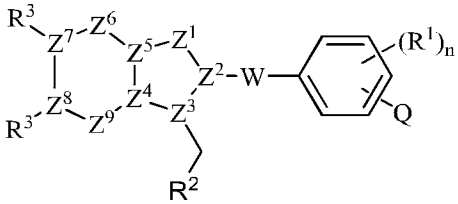
I-A-2 ，其中，$R^{1'}$的定义同 R^1，$R^{1'}$与 R^1 相同或不同；W 为单键；X 为单键、亚甲基、或、-O-；

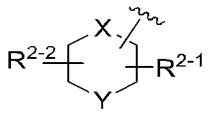


为 、 、 、

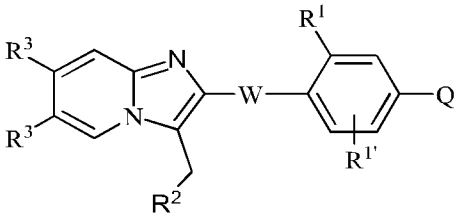

、
、
、
、
、
、
或
。

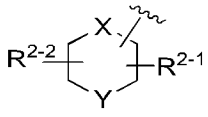
在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-B 所示：



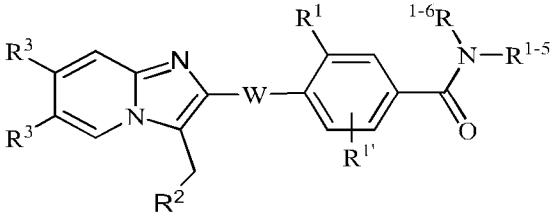
I-B ，其中，R^2 为或-C(=O)N($R^{2-5}R^{2-6}$)，X 或 Y 为-N(R^{2-3})-；

较佳地，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-B-1 所示：

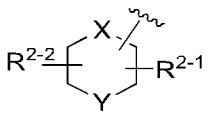


I-B-1 ，其中，$R^{1'}$的定义同 R^1，$R^{1'}$与 R^1 相同或不同；W 为单键；R^2 为或-C(=O)N($R^{2-5}R^{2-6}$)；X 或 Y 为-N(R^{2-3})-；

更佳地，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-B-2 所示：

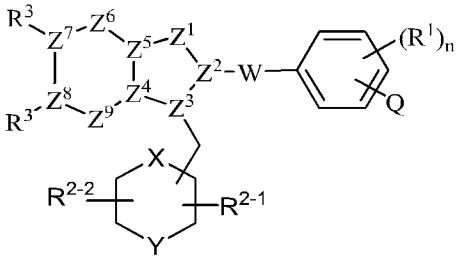


I-B-2 ，其中，$R^{1'}$的定义同 R^1，$R^{1'}$与 R^1 相同或不同，

W 为单键；R^2 为  或-C(=O)N($R^{2-5}R^{2-6}$)；X 或 Y 为-N(R^{2-3})-。

在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物中，Q 为 H、卤素、-OH、-CF_3、-CN、-NH-C(=O)-R^{1-1}、-C(=O)-R^{1-2}、-O-C(=O)-N($R^{1-3}R^{1-4}$)、-C(=NH)-N($R^{1-7}R^{1-8}$)、-$S(=O)_2$-N($R^{1-9}R^{1-10}$)、-S(=O)-N($R^{1-11}R^{1-12}$)、-O-C(=O)-R^{1-13}、-N($R^{1-14}R^{1-15}$)、-NH-$S(=O)_2$-R^{1-16}、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基-O-、未取代或取代的 C_3~C_{10} 环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烯基、未取代或取代的 C_6~C_{10} 芳基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基。

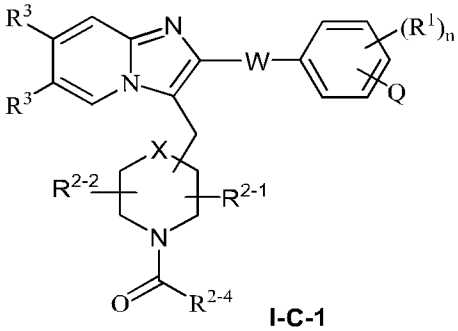
在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-C 所示：



I-C

，其中，Q 为 H、卤素、-OH、-CF_3、-CN、-NH-C(=O)-R^{1-1}、-C(=O)-R^{1-2}、-O-C(=O)-N($R^{1-3}R^{1-4}$)、-C(=NH)-N($R^{1-7}R^{1-8}$)、-$S(=O)_2$-N($R^{1-9}R^{1-10}$)、-S(=O)-N($R^{1-11}R^{1-12}$)、-O-C(=O)-R^{1-13}、-N($R^{1-14}R^{1-15}$)、-NH-$S(=O)_2$-R^{1-16}、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基-O-、未取代或取代的 C_3~C_{10} 环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烯基、未取代或取代的 C_6~C_{10} 芳基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基；

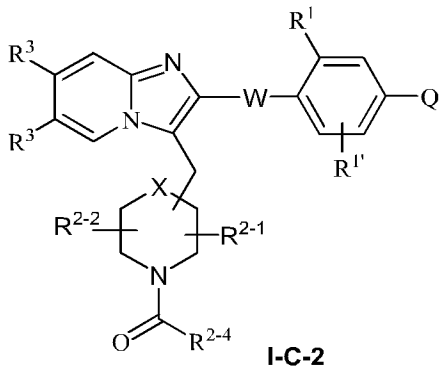
较佳地，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-C-1 所示：



I-C-1

；

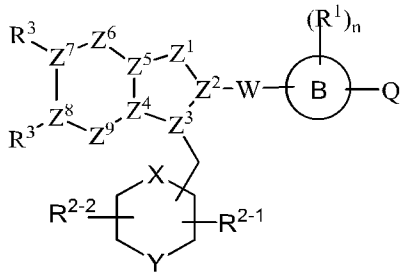
更佳地，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-C-2 所示：



I-C-2

，其中，$R^{1'}$的定义同 R^1，$R^{1'}$与 R^1 相同或不同，X 为单键、亚甲基、或、-O-。

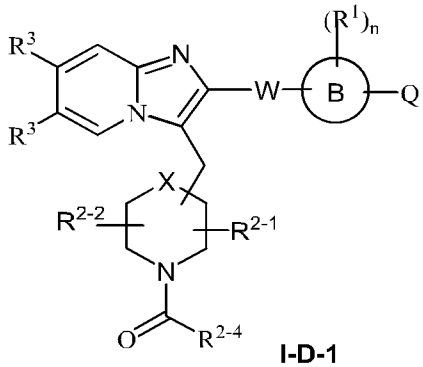
在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-D 所示：



I-D

，其中， 为 5~6 元杂芳基、或、C_3~C_5 杂环烷基；

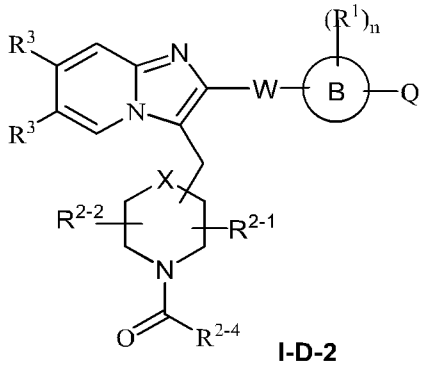
较佳地，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-D-1 所示：



I-D-1

，其中， 为 5~6 元杂芳基、或、C_3~C_5 的杂环烷基；

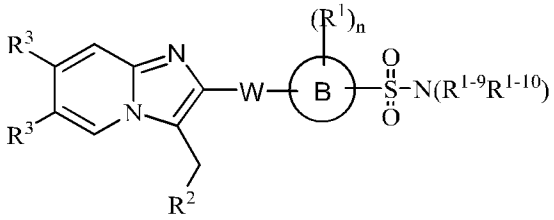
更佳地，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-D-2 所示：



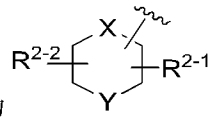
I-D-2

，其中，X 为单键、亚甲基、或、-O-；W 为单键； 为 5~6 元杂芳基、或、C_3~C_5 的杂环烷基。

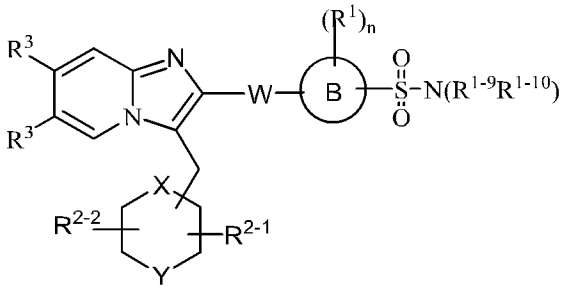
在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-E 所示：



I-E

；其中，R^2 独立地为  、或、未取代或取代的 5~6 元杂芳基；例如 W 为单键；

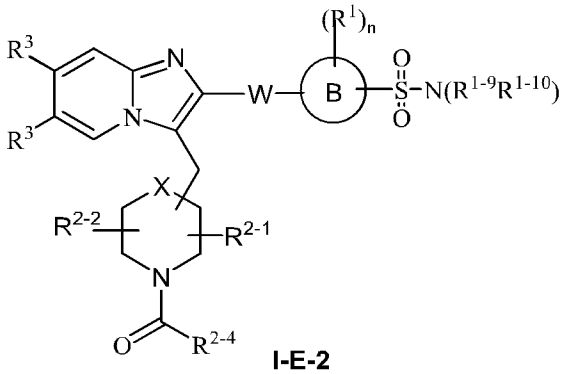
较佳地，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-E-1 所示：



I-E-1

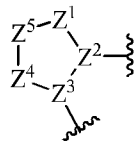
；例如  为苯基或 6 元杂芳基；

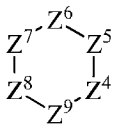
更佳地，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-E-2 所示：

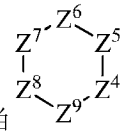


I-E-2

；例如  为苯基。

在本发明一优选实施方案中，  为 5 元杂芳基；

 为苯基、5~6 元杂环烷基、5~6 元杂环烯基、或、5~6 元杂芳基；所述的 5~6 元杂环烷基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~6 元杂环烯基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；

Z^1、Z^2、Z^3、Z^4、Z^5、Z^6、Z^7、Z^8 和 Z^9 独立地表示环原子；当  为 5 元杂环烷基、5 元杂环烯基、或、5 元杂芳基时，Z^6 或 Z^9 表示单键；

m 为 1、2、3 或 4；

R^3 为 H、卤素、-OH、卤代 C_1~C_6 烷基或 C_1~C_6 烷基；

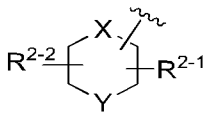
W 为单键或-C(=O)-NH-；

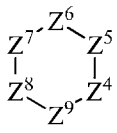
 为苯基、5~6 元杂芳基、或、C_3~C_9 杂环烷基；

n 为 1、2、3 或 4；

R^1 独立地为 H、卤素、-OH、-CN、或未取代或取代的 C_1~C_6 烷基；

Q 为 H、卤素、-OH、-CN、-NH-C(=O)-R^{1-1}、-C(=O)-R^{1-2}、-O-C(=O)-N($R^{1-3}R^{1-4}$)、-C(=O)-N($R^{1-5}R^{1-6}$)、-C(=NH)-N($R^{1-7}R^{1-8}$)、-S(=O)$_2$-N($R^{1-9}R^{1-10}$)、-N($R^{1-14}R^{1-15}$)、-NH-S(=O)$_2$-R^{1-16}、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_3~C_{10} 环烷基、未取代或取代的 C_3~ C_9 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烯基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基；

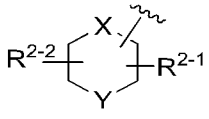
R^2 独立地为  、-C(=O)N($R^{2-5}R^{2-6}$)、或、未取代或取代的 5~6 元杂芳基；

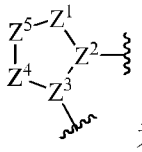
较佳地，  为苯基、6 元杂环烷基、6 元杂环烯基、或、6 元杂芳基；

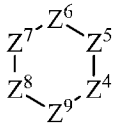
m 为 1 或 2；

R^1 中所述的取代基各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、-CN 或-C(=O)NH_2；又例如卤素；

R^3 为 H、卤素、-OH、-CF_3 或 C_1~C_6 烷基；

R^2 独立地为  或-C(=O)N($R^{2-5}R^{2-6}$)。

在本发明一优选实施方案中，  为 5 元杂芳基。

在本发明一优选实施方案中，  为苯基、6 元杂环烷基、6 元杂环烯基、或、6 元杂芳基。

在本发明一优选实施方案中，m 为 1 或 2。

在本发明一优选实施方案中，R^3 为 H、卤素、-OH、卤代 C_1~C_6 烷基或 C_1~C_6 烷基；较佳地为 R^3 为 H、卤素、-OH、$-CF_3$ 或 C_1~C_6 烷基。

在本发明一优选实施方案中，W 为单键。

在本发明一优选实施方案中，n 为 1 或 2。

在本发明一优选实施方案中，R^1 独立地为 H、卤素、-OH、-CN、或未取代或取代的 C_1~C_6 烷基；较佳地为 H、卤素、或未取代或取代的 C_1~C_6 烷基。

在本发明一优选实施方案中，R^1 中所述的取代基各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、-CN 或$-C(=O)NH_2$；又例如卤素。

在本发明一优选实施方案中，Q 为 H、卤素、-OH、-CN、$-NH-C(=O)-R^{1-1}$、$-C(=O)-R^{1-2}$、$-O-C(=O)-N(R^{1-3}R^{1-4})$、$-C(=O)-N(R^{1-5}R^{1-6})$、$-C(=NH)-N(R^{1-7}R^{1-8})$、$-S(=O)_2-N(R^{1-9}R^{1-10})$、$-N(R^{1-14}R^{1-15})$、$-NH-S(=O)_2-R^{1-16}$、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_3~C_{10} 环烷基、未取代或取代的 C_3~ C_9 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烯基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基。

在本发明一优选实施方案中，Q 为 H、卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、$-NH-C(=O)-R^{1-1}$、$-C(=O)-R^{1-2}$、$-O-C(=O)-N(R^{1-3}R^{1-4})$、$-C(=O)-N(R^{1-5}R^{1-6})$、$-C(=NH)-N(R^{1-7}R^{1-8})$、$-S(=O)_2-N(R^{1-9}R^{1-10})$、$-S(=O)-N(R^{1-11}R^{1-12})$、$-O-C(=O)-R^{1-13}$、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基-O-、未取代或取代的 C_3~ C_9 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烯基、未取代或取代的 C_6~C_{10} 芳基、或、未取代或取代的 5~6 元杂芳基；

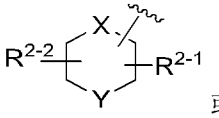
较佳地，为 H、卤素、-OH、-CN、$-NH-C(=O)-R^{1-1}$、$-C(=O)-R^{1-2}$、$-O-C(=O)-N(R^{1-3}R^{1-4})$、$-C(=O)-N(R^{1-5}R^{1-6})$、$-C(=NH)-N(R^{1-7}R^{1-8})$、$-S(=O)_2-N(R^{1-9}R^{1-10})$、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_3~ C_9 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烯基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基。

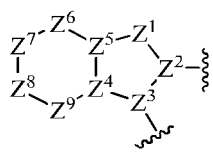
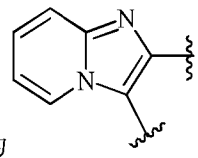
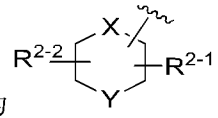
在本发明一优选实施方案中，所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_1~C_6 烷基-O-、所述的取代的 C_2~C_6 烯基、所述的取代的 C_2~C_6 烯基-O-、所述的取代的 C_6~C_{10} 芳基、所述的取代的 C_3~C_5 杂环烷基、所述的取代的 C_3~C_5 杂环烯基、或、所述的取代的 5~6 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）、或者、未取代或被一个或多个 R^a 取代的：C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 的环烷基，R^a 为多个时，相同或不同，R^a 为卤素、-OH、=O、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。

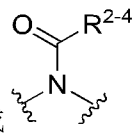
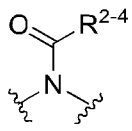
在本发明一优选实施方案中，R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12} 和 R^{1-13} 独立地为 H、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基-O-、未取代或取代的 C_3~C_6 环烷基、未取代或取代的 C_3~C_5 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_5 杂环烯基、未取代或取代的苯基、或、未取代或取代的 5~6 元杂芳基；所述的 C_3~C_5 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；所述的 C_3~C_5 的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；所述的 5~6

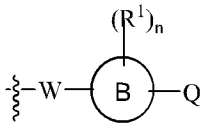
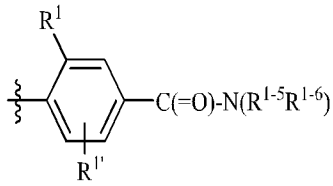
元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_1~C_6 烷基-O-、所述的取代的 C_2~C_6 烯基、所述的取代的 C_2~C_6 烯基-O-、所述的取代的 C_3~C_6 环烷基、所述的取代的 C_3~C_5 杂环烷基、所述的取代的 C_3~C_5 杂环烯基、所述的取代的苯基、或、所述的取代的 5~6 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、-CF_3、-CN、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、C_3~C_6 环烷基、-COOH 或=O；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。

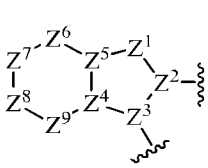
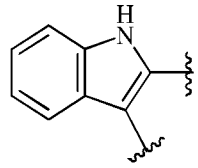
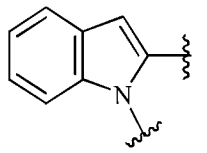
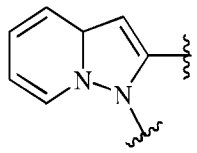
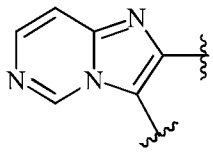
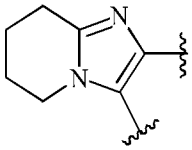
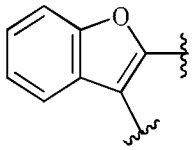
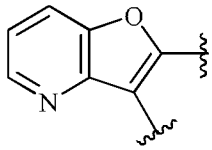
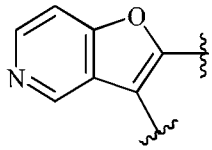
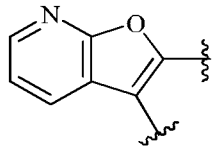
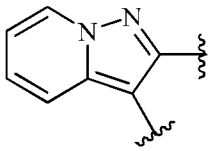
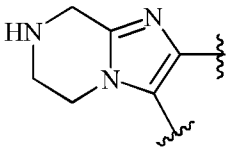
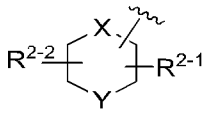
在本发明一优选实施方案中，R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、或、R^{1-11} 和 R^{1-12} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成未取代或取代的 C_3~C_5 的杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_5 的杂环烯基、或、未取代或取代的 5~6 元杂芳基；所述的 C_3~C_5 的杂环烷基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的一种或多种、1-2 个的杂原子；所述的 C_3~C_5 的杂环烯基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的一种或多种、1-2 个的杂原子；所述的 5~6 元杂芳基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的一种或多种、1-2 个的杂原子；所述的取代的 C_3~C_5 的杂环烷基、所述的取代的 C_3~C_5 的杂环烯基、或、所述的取代的 5~6 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、-CF_3、-CN、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）、或者、未取代或被一个或多个 R^a 取代的 C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 的环烷基，R^b 为多个时，相同或不同，R^b 为卤素、-OH、=O、-CF_3、-CN、-COOH、-C(=O)NH_2；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。

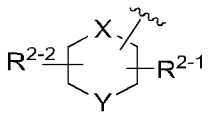
在本发明一优选实施方案中，R^2 独立地为  或-C(=O)N($R^{2-5}R^{2-6}$)。

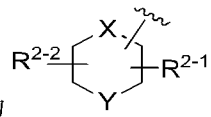
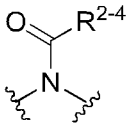
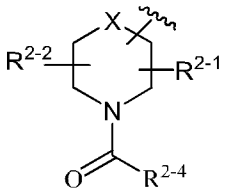
在本发明一优选实施方案中，当 Q 为 H、卤素、-OH、-CF_3、-CN、-NH-C(=O)-R^{1-1}、-C(=O)-R^{1-2}、-O-C(=O)-N($R^{1-3}R^{1-4}$)、-C(=NH)-N($R^{1-7}R^{1-8}$)、-$S(=O)_2$-N($R^{1-9}R^{1-10}$)、-S(=O)-N($R^{1-11}R^{1-12}$)、-O-C(=O)-R^{1-13}、-N($R^{1-14}R^{1-15}$)、-NH-$S(=O)_2$-R^{1-16}、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基-O-、未取代或取代的 C_3~C_{10} 环烷基、未取代或取代的 C_3~ C_9 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烯基、未取代或取代的 C_6~C_{10} 芳基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基时，  为  ；或 R^2 为  ，

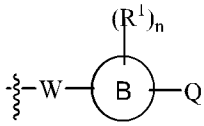
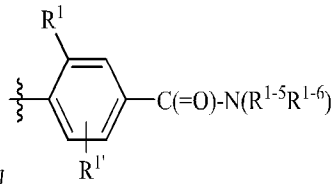
X 和 Y 独立地为单键、亚甲基、-O-、或  ，例如  。

在本发明一优选实施方案中，当  为  时，

 为 、、、、、、、、、、 或 ；或，R^2 独立地为 、-C(=O)N($R^{2-5}R^{2-6}$)、或、未取代或取代的 5~6 元杂芳基；X 或 Y 为-N(R^{2-3})-。

在本发明一优选实施方案中，R^2 独立地为 、-C(=O)N($R^{2-5}R^{2-6}$)、或、未取代或取代的 5~6 元杂芳基；X 或 Y 为-N(R^{2-3})-。

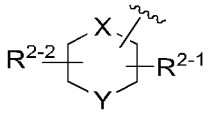
在本发明一优选实施方案中，R^2 独立地为 ；较佳地，X 和 Y 独立地为单键、亚甲基、-O-或 ；更佳地为 。

在本发明一优选实施方案中， 为 。

在本发明一优选实施方案中，R^3 为卤素、卤代 C_1~C_6 烷基或 C_1~C_6 烷基；

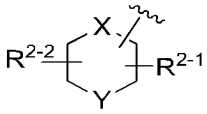
Q 为-NH-C(=O)-R^{1-1}、-C(=O)-N($R^{1-5}R^{1-6}$)、-$S(=O)_2$-N($R^{1-9}R^{1-10}$)、-N($R^{1-14}R^{1-15}$)、-NH-$S(=O)_2$-R^{1-16}、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_3~C_{10} 环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烷基、未取

代或取代的 C_3~C_9 杂环烯基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基；所述的 C_3~C_9 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 C_3~C_9 的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~10 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_3~C_{10} 环烷基、所述的取代的 C_3~C_9 杂环烷基、所述的取代的 C_3~C_9 杂环烯基、或、所述的取代的 5~10 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：-OH、-CF_3、-CN、-N($R^{1-21}R^{1-22}$)、-C(=O)-N($R^{1-23}R^{1-24}$)、-S(=O)$_2$-N($R^{1-25}R^{1-26}$)、-C(=O)-O-R^{1-27}、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）、或者、未取代或被一个或多个 R^a 取代的：C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 的环烷基，R^a 为多个时，相同或不同，R^a 为卤素、-OH、-COOH、；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

R^2 独立地为  、-C(=O)N($R^{2-5}R^{2-6}$)、或、未取代或取代的 5~6 元杂芳基；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、-CN、未取代或卤素取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或卤素取代的 C_1~C_6 烷基-O-、-C(=O)R^{2-7}、或-C(=O)N($R^{2-8}R^{2-9}$)；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

较佳地，Q 为-S(=O)$_2$-N($R^{1-9}R^{1-10}$)；

W 为单键；  为苯基；

R^2 独立地为  、或、未取代或取代的 5~6 元杂芳基。

在本发明一优选实施方案中，R^3 为卤素、卤代 C_1~C_6 烷基或 C_1~C_6 烷基；

Q 为-NH-C(=O)-R^{1-1}、-C(=O)-N($R^{1-5}R^{1-6}$)、-N($R^{1-14}R^{1-15}$)、-NH-S(=O)$_2$-R^{1-16}、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_3~C_{10} 环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烯基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基；所述的 C_3~C_9 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 C_3~C_9 的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~10 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_3~C_{10} 环烷基、所述的取代的 C_3~C_9 杂环烷基、所述的取代的 C_3~C_9 杂环烯基、或、所述的取代的 5~10 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：-OH、-CF_3、-CN、-N($R^{1-21}R^{1-22}$)、-C(=O)-N($R^{1-23}R^{1-24}$)、-S(=O)$_2$-N($R^{1-25}R^{1-26}$)、-C(=O)-O-R^{1-27}、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）、或者、未取代或被一个或多个 R^a 取代的：C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 的环烷基，R^a 为多个时，相同或不同，R^a 为卤素、-OH、-COOH、；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

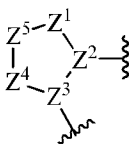
R^{1-1}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 分别独立地 H、未取代或

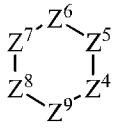
取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基、未取代或取代的 C_2~C_6 炔基、未取代或取代的 C_3~C_{10} 环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烷基、未取代或取代的苯基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基；所述的 C_3~C_5 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~10 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_2~C_6 烯基、所述的取代的 C_2~C_6 炔基、所述的取代的 C_3~C_{10} 环烷基、所述的取代的 C_3~C_9 杂环烷基、所述的取代的苯基、或、所述的取代的 5~10 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$、$-COOCH_3$、$-NH_2$、=O、或者、未取代或被一个或多个 R^d 取代的 C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 环烷基，R^d 为多个时，相同或不同，R^d 独立地为 H、卤素、-OH、=O、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。

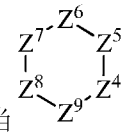
在本发明一优选实施方案中，R^3 为卤素、$-CHF_2$、$-CH_2F$、或 C_1~C_6 烷基；

Q 为-NH-C(=O)-R^{1-1}、-N($R^{1-14}R^{1-15}$)、-NH-$S(=O)_2$-R^{1-16}、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_3~C_{10} 环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烷基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基；所述的 C_3~C_9 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~10 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_3~C_{10} 环烷基、所述的取代的 C_3~C_9 杂环烷基、或、所述的取代的 5~10 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：-N($R^{1-21}R^{1-22}$)、-C(=O)-N($R^{1-23}R^{1-24}$)、-$S(=O)_2$-N($R^{1-25}R^{1-26}$)、-C(=O)-O-R^{1-27}；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

R^{1-1}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 分别独立地为 H、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_2~C_6 炔基、未取代或取代的 C_3~C_{10} 环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烷基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基；所述的 C_3~C_9 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~10 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_2~C_6 炔基、所述的取代的 C_3~C_9 杂环烷基、或、所述的取代的 5~10 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、-CN、=O、-COOH、$-C(=O)NH_2$、$-COOCH_3$、$-NH_2$、或者、未取代或被一个或多个 R^d 取代的：C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 环烷基，R^d 为多个时，相同或不同，R^d 独立地为 H、卤素、-OH、=O、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。

在本发明一优选实施方案中，其中，  为 5 元杂芳基、或、5 元杂环烯基；所述的 5 元杂芳基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；所述的 5 元杂环烯基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；


为苯基、5~6 元杂环烷基、5~6 元杂环烯基、或、5~6 元杂芳基；所述的 5~6 元杂环烷基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~6 元杂环烯基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；

Z^1、Z^2、Z^3、Z^4、Z^5、Z^6、Z^7、Z^8 和 Z^9 独立地表示环原子；当  为 5 元杂环烷基、5 元杂环烯基、或、5 元杂芳基时，Z^6 或 Z^9 表示单键；

m 为 1、2、3 或 4；

R^3 为 H、卤素、-OH、$-CF_3$、-CN 或 C_1~C_6 烷基；当 m 不为 1 时，R^3 独立地为相同或不同；或者，当存在相邻的两个 R^3 时，相邻的两个 R^3 与所直接连接的环原子一起共同形成 C_3~C_6 的环烷基、C_3~C_6 的环烯基、C_3~C_5 的杂环烷基、C_3~C_5 的杂环烯基、苯基或 5~6 元杂芳基；所述的 C_3~C_5 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 C_3~C_5 的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；

W 为单键或-C(=O)-NH-；


为苯基、5~6 元杂芳基、或、C_3~C_5 杂环烷基；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 C_3~C_5 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；

n 为 1、2、3 或 4；

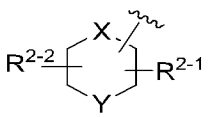
R^1 独立地为 H、卤素、-OH、-CN、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、或、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、或、所述的取代的 C_1~C_6 烷基-O-中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、或、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；当 n 不为 1 时，R^1 独立地为相同或不同；

Q 为 H、卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、$-NH_2$、$-NH-C(=O)-R^{1-1}$、$-C(=O)-R^{1-2}$、$-O-C(=O)-N(R^{1-3}R^{1-4})$、$-C(=O)-N(R^{1-5}R^{1-6})$、$-C(=NH)-N(R^{1-7}R^{1-8})$、$-S(=O)_2-N(R^{1-9}R^{1-10})$、$-S(=O)-N(R^{1-11}R^{1-12})$、$-O-C(=O)-R^{1-13}$、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基-O-、未取代或取代的 C_6~C_{10} 芳基、未取代或取代的 C_3~C_5 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_5 杂环烯基、或、未取代或取代的 5~6 元杂芳基；所述的 C_3~C_5 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 C_3~C_5 的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂

原子数为 1~3 个；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_1~C_6 烷基-O-、所述的取代的 C_2~C_6 烯基、所述的取代的 C_2~C_6 烯基-O-、所述的取代的 C_6~C_{10} 芳基、所述的取代的 C_3~C_5 杂环烷基、所述的取代的 C_3~C_5 杂环烯基、或、所述的取代的 5~6 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、-CF_3、-CN、-COOH、-C(=O)NH_2、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）、或者、未取代或被一个或多个 R^a 取代的：C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 的环烷基，R^a 为多个时，相同或不同，R^a 为卤素、-OH、=O、-CF_3、-CN、-COOH、-C(=O)NH_2；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

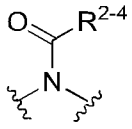
R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12} 和 R^{1-13} 独立地为 H、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基-O-、未取代或取代的 C_3~C_6 环烷基、未取代或取代的 C_3~C_5 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_5 杂环烯基、未取代或取代的苯基、或、未取代或取代的 5~6 元杂芳基；所述的 C_3~C_5 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 C_3~C_5 的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_1~C_6 烷基-O-、所述的取代的 C_2~C_6 烯基、所述的取代的 C_2~C_6 烯基-O-、所述的取代的 C_3~C_6 环烷基、所述的取代的 C_3~C_5 杂环烷基、所述的取代的 C_3~C_5 杂环烯基、所述的取代的苯基、或、所述的取代的 5~6 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、-CF_3、-CN、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、C_3~C_6 环烷基、-COOH 或=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

或者，R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、或、R^{1-11} 和 R^{1-12} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成未取代或取代的 C_3~C_5 的杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_5 的杂环烯基、或、未取代或取代的 5~6 元杂芳基；所述的 C_3~C_5 的杂环烷基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的一种或多种、1~2 个的杂原子；所述的 C_3~C_5 的杂环烯基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的一种或多种、1~2 个的杂原子；所述的 5~6 元杂芳基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的一种或多种、1~2 个的杂原子；所述的取代的 C_3~C_5 的杂环烷基、所述的取代的 C_3~C_5 的杂环烯基、或、所述的取代的 5~6 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、-CF_3、-CN、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）、或者、未取代或被一个或多个 R^b 取代的：C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 的环烷基，R^b 为多个时，相同或不同，R^b 为卤素、-OH、=O、-CF_3、-CN、-COOH、-C(=O)NH_2；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

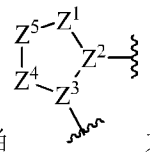
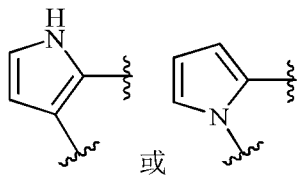
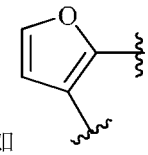
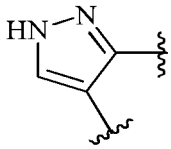
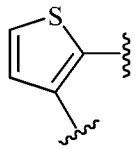
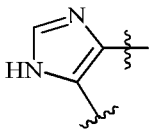
R^2 为  或-C(=O)N($R^{2-5}R^{2-6}$)；

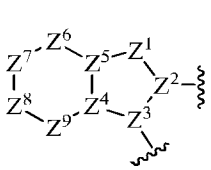
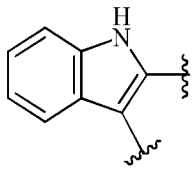
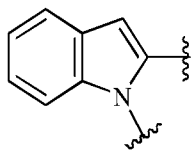
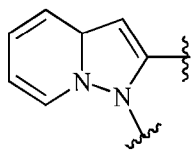
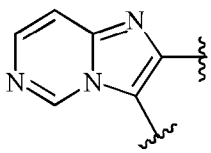
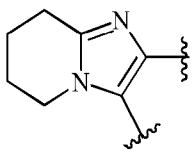
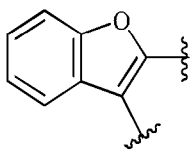
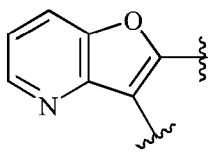
R^{2-1} 和 R^{2-2} 独立地为 H、卤素、-OH、-CN、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_1~C_6

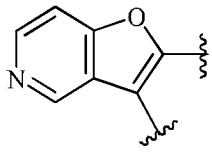
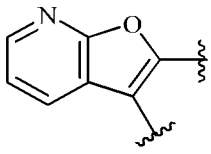
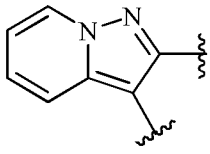
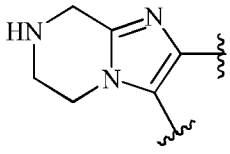
烷基-O-、或、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、或所述的取代的 C_1~C_6 烷基-O-中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、-CF_3、-CN、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、或=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

X 和 Y 独立地为单键、亚甲基、-O-、-N(R^{2-3})-、或  ；

R^{2-3}、R^{2-4}、R^{2-5} 和 R^{2-6} 独立地为 H、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_3-C_8 环烷基、未取代或取代的 C_3-C_8 环烷基-O-、或、未取代或取代的 C_1-C_6 烷基-O-；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_3-C_8 环烷基、所述的取代的 C_3-C_8 环烷基-O-、或、所述的取代的 C_1-C_6 烷基-O-中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、-CF_3、-CN、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、或=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。

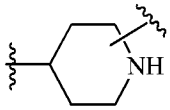
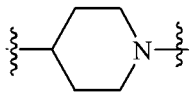
在本发明一优选实施方案中，当  为 5 元杂芳基时，所述的 5 元杂芳基为吡咯基（例如  或 ）、呋喃基（例如 ）、吡唑基（例如 ）、噻吩基（例如 ）或咪唑基（例如 ）。（结构式中，右侧键与 W 连接）

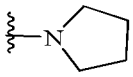
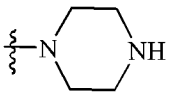
在本发明一优选实施方案中， 为 、、、、、、、

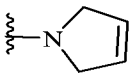
、、或。

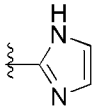
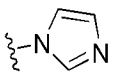
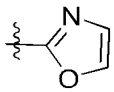
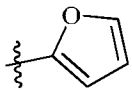
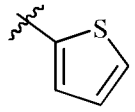
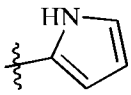
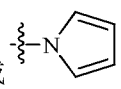
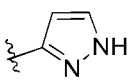
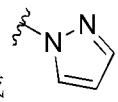
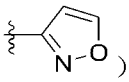
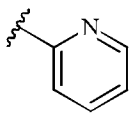
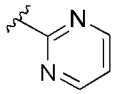
在本发明一优选实施方案中，当存在相邻的两个 R^3，且相邻的两个 R^3 与所直接连接的环原子一起共同形成 C_3~C_5 的杂环烷基时，所述的 C_3~C_5 的杂环烷基为 C_4~C_5 杂环烷基，所述的 C_4~C_5 杂环烷基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个。

在本发明一优选实施方案中，当存在相邻的两个 R^3，且相邻的两个 R^3 与所直接连接的环原子一起共同形成 C_3~C_5 的杂环烯基时，所述的 C_3~C_5 的杂环烯基为 C_4~C_5 杂环烯基，所述的 C_4~C_5 杂环烯基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个。

在本发明一优选实施方案中，当为 C_3~C_5 杂环烷基时，所述的 C_3~C_5 杂环烷基为 C_4~C_5 杂环烷基，所述的 C_4~C_5 杂环烷基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；较佳地为哌啶基（例如，又例如）。（结构式中，左侧键与 W 相连，右侧键与 Q 相连）

在本发明一优选实施方案中，当 Q 为未取代或取代的 C_3~C_5 杂环烷基时，所述的 C_3~C_5 杂环烷基为 C_4~C_5 杂环烷基，所述的 C_4~C_5 杂环烷基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；较佳地为吡咯烷基（例如）或哌嗪基（例如）。

在本发明一优选实施方案中，当 Q 为未取代或取代的 C_3~C_5 杂环烯基时，所述的 C_3~C_5 杂环烯基为 C_4~C_5 杂环烯基，所述的 C_4~C_5 杂环烯基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；较佳地为 2,5-二氢-1H-吡咯基（例如）。

在本发明一优选实施方案中，当 Q 为未取代或取代的 5~6 元杂芳基时，所述的 5~6 元杂芳基为咪唑基（例如或）、噁唑基（例如）、呋喃基（例如）、噻吩基（例如）、吡咯基（例如或）、吡唑基（例如或）、异噁唑基（例如）、吡啶基（例如）或嘧啶基（例如）。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 Q 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_1~C_6 烷基-O-、取代的 C_2~C_6 烯基、取代的 C_2~C_6 烯基-O-、取代的 C_6~C_{10} 芳基、取代的 C_3~C_5 杂环烷基、取代的 C_3~C_5 杂环烯基、或、取代的 5~6 元杂芳基时，所述的取代的个数为各自独立地为 1、2、3 或 4。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 Q 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_1~C_6 烷基-O-、取代的 C_2~C_6 烯基、取代的 C_2~C_6 烯基-O-、取代的 C_6~C_{10} 芳基、取代的 C_3~C_5 杂环烷基、取代的 C_3~C_5 杂环烯基、或、取代的 5~6 元杂芳基，所述的取代为卤素时，所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘，又例如氟。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 Q 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_1~C_6 烷基-O-、取代的 C_2~C_6 烯基、取代的 C_2~C_6 烯基-O-、取代的 C_6~C_{10} 芳基、取代的 C_3~C_5 杂环烷基、取代的 C_3~C_5 杂环烯基、或、取代的 5~6 元杂芳基，所述的取代为被一个或多个 R^a 取代的：C_1~C_6 烷基或 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的取代中所述的 C_1~C_6 烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）独立地为 C_1~C_4 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基），较佳地为甲基。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 Q 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_1~C_6 烷基-O-、取代的 C_2~C_6 烯基、取代的 C_2~C_6 烯基-O-、取代的 C_6~C_{10} 芳基、取代的 C_3~C_5 杂环烷基、取代的 C_3~C_5 杂环烯基、或、取代的 5~6 元杂芳基，所述的取代为被一个或多个 R^a 取代的 C_3~C_6 的环烷基时，所述的取代中所述的 C_3~C_6 的环烷基（例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基）为环丙基。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 Q 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_1~C_6 烷基-O-、取代的 C_2~C_6 烯基、取代的 C_2~C_6 烯基-O-、取代的 C_6~C_{10} 芳基、取代的 C_3~C_5 杂环烷基、取代的 C_3~C_5 杂环烯基、或、取代的 5~6 元杂芳基，所述的取代为被一个或多个 R^a 取代的：C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 的环烷基，R^a 为卤素时，所述的为卤素独立地为氟、氯、溴或碘。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12} 或 R^{1-13} 为未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、或、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的 C_1~C_6 烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）独立地为 C_1-C_4 的烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基），较佳地为甲基或乙基。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12} 或 R^{1-13} 为未取代或取代的 C_2~C_6 烯基、或、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基-O-时，所述的 C_2~C_6 烯基为 C_2-C_4 的烯基{例如乙烯基、丙烯基（例如 1-丙烯基或 2-丙烯基）、或丁烯基（例如 2-丁烯基、1-丁烯基或丁二烯基）}，较佳地为乙烯基。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12} 或 R^{1-13} 为未取代或取代的 C_3~C_5 杂环烷基，所述的 C_3~C_5 杂环烷基为 C_4~C_5 杂环烷基，所述的 C_4~C_5 杂环烷基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12} 或 R^{1-13} 为未取代或取代的 C_3~C_5 杂环烯基，所述的 C_3~C_5 杂环烯基为 C_4~C_5 杂环烯基，所述的 C_4~C_5 杂环烯基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12} 或 R^{1-13} 为未取代或取代的 5~6 元杂芳基时，所述的 5~6 元杂芳基为中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或二种，杂原子数为 1~2 个。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12} 或 R^{1-13} 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_1~C_6 烷基-O-、取代的 C_2~C_6 烯基、和取代的 C_2~C_6 烯基-O-、取代的苯基、取代的 C_3~C_5 杂环烷基、取代的 C_3~C_5 杂环烯基、或、取代的 5~6 元杂芳基，所述的取代为卤素时，所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘，较佳地为氟。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12} 或 R^{1-13} 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_1~C_6 烷基-O-、取代的 C_2~C_6 烯基、取代的 C_2~C_6 烯基-O-、取代的苯基、取代的 C_3~C_5 杂环烷基、取代的 C_3~C_5 杂环烯基、或、取代的 5~6 元杂芳基，所述的取代为 C_1~C_6 烷基、或 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的取代中所述的 C_1~C_6 烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）独立地为 C_1~C_4 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基）。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12} 或 R^{1-13} 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_1~C_6 烷基-O-、取代的 C_2~C_6 烯基、取代的 C_2~C_6 烯基-O-、取代的苯基、取代的 C_3~C_5 杂环烷基、取代的 C_3~C_5 杂环烯基、或、取代的 5~6 元杂芳基，所述的取代为 C_3~C_6 的环烷基时，所述的取代中所述的 C_3~C_6 的环烷基（例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基）为环丙基。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12} 或 R^{1-13} 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_1~C_6 烷基-O-、取代的 C_2~C_6 烯基、取代的 C_2~C_6 烯基-O-、取代的苯基、取代的 C_3~C_5 杂环烷基、取代的 C_3~C_5 杂环烯基、或、取代的 5~6 元杂芳基时，所述的取代的个数为各自独立地为 1、2、3 或 4；较佳地为 1 或 2。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、或 R^{1-11} 和 R^{1-12} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成未取代或取代的 C_3~C_5 的杂环烷基时，所述的 C_3~C_5 的杂环烷基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的 1 个的杂原子。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、或 R^{1-11} 和 R^{1-12} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成未取代或取代的 C_3~C_5 的杂环烯基时，所述的 C_3~C_5 的杂环烯基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的 1 个的杂原子。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、或 R^{1-11} 和 R^{1-12} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成未取代或取代的 5~6 元杂芳基时，所述的 5~6 元杂芳基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的 1 个的杂原子。

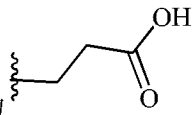
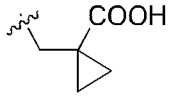
在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、或 R^{1-11} 和 R^{1-12} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成取代的 C_3~C_5 的杂环烷基、取代的 C_3~C_5 的杂环烯基、或取代的 5~6 元杂芳基，所述的取代为卤素时，所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘。

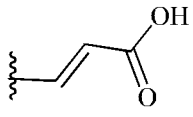
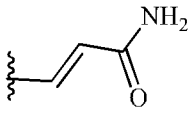
在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、或 R^{1-11} 和 R^{1-12} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成取代的 C_3~C_5 的杂环烷基、取代的 C_3~C_5 的杂环烯基、或取代的 5~6 元杂芳基，所述的取代为被一个或多个 R^b 取代的：C_1~C_6 烷基或 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的取代中所述的 C_1~C_6 烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）独立地为 C_1~C_4 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基）。

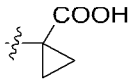
在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、或 R^{1-11} 和 R^{1-12} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成取代的 C_3~C_5 的杂环烷基、取代的 C_3~C_5 的杂环烯基、或取代的 5~6 元杂芳基，所述的取代为被一个或多个 R^b 取代的 C_3~C_6 的环烷基时，所述的取代中所述的 C_3~C_6 的环烷基为环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

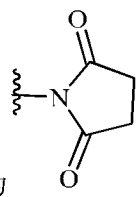
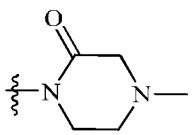
在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、或 R^{1-11} 和 R^{1-12} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成取代的 C_3~C_5 的杂环烷基、取代的 C_3~C_5 的杂环烯基、或取代的 5~6 元杂芳基，所述的取代为被一个或多个 R^b 取代的：C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 的环烷基，R^b 为卤素时，所述的为卤素独立地为氟、氯、溴或碘。

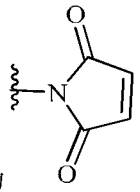
在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、或 R^{1-11} 和 R^{1-12} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成取代的 C_3~C_5 的杂环烷基、取代的 C_3~C_5 的杂环烯基、或取代的 5~6 元杂芳基时，所述的取代的个数为各自独立地为 1、2、3 或 4；较佳地为 1 或 2。

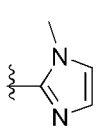
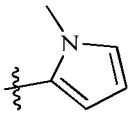
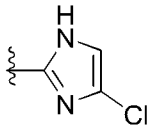
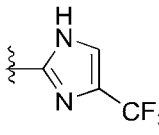
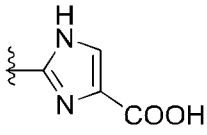
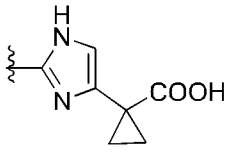
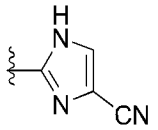
在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12} 或 R^{1-13} 为取代的 C_1~C_6 烷基时，所述的取代的 C_1~C_6 烷基为  或  。

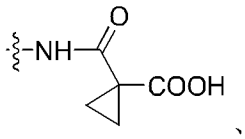
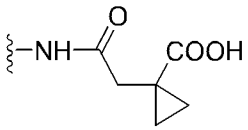
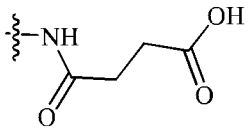
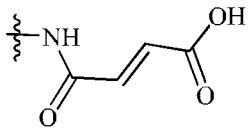
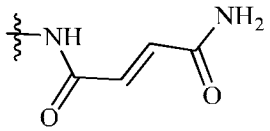
在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12} 或 R^{1-13} 为取代的 C_2~C_6 烯基时，所述的取代的 C_2~C_6 烯基可为  或  。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12} 或 R^{1-13} 为取代的 C_3~C_6 环烷基时，所述的取代的 C_3~C_6 环烷基为  。

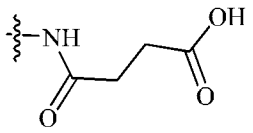
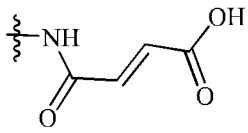
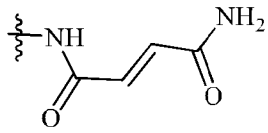
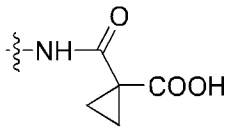
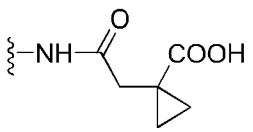
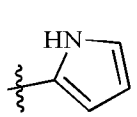
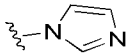
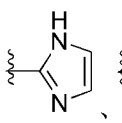
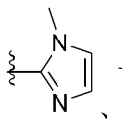
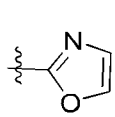
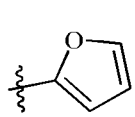
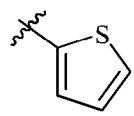
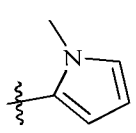
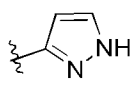
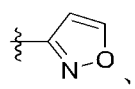
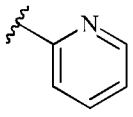
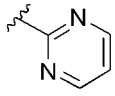
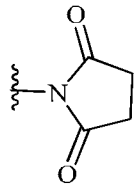
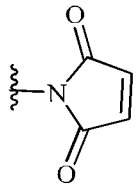
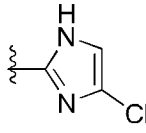
在本发明一优选实施方案中，当所述的 Q 为取代的 C_3~C_5 杂环烷基时，所述取代的 C_3~C_5 杂环烷基为  或  。

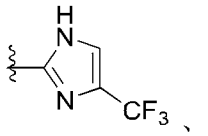
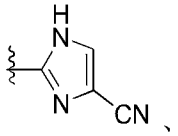
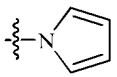
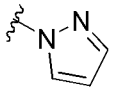
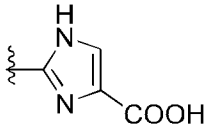
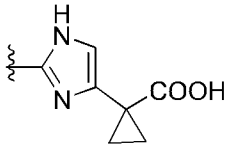
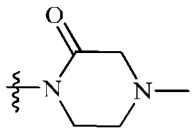
在本发明一优选实施方案中，当所述的 Q 为取代的 C_3~C_5 杂环烯基时，所述取代的 C_3~C_5 杂环烯基可为  。

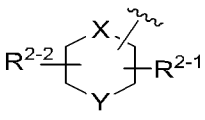
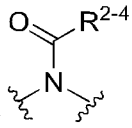
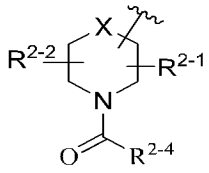
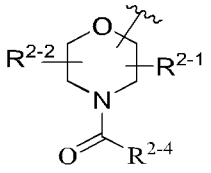
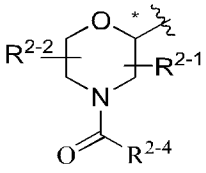
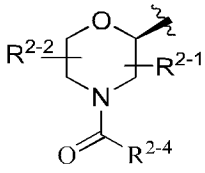
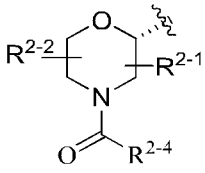
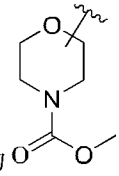
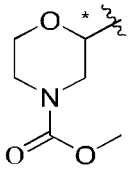
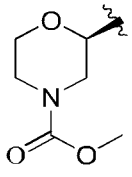
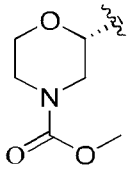
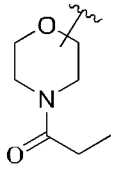
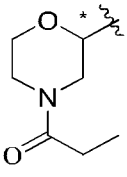
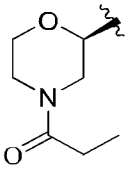
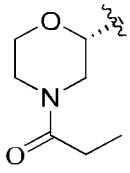
在本发明一优选实施方案中，当 Q 为取代的 5~6 元杂芳基时，所述的取代的 5~6 元杂芳基为 、、、、、或。

在本发明一优选实施方案中，当所述的 Q 为-NH-C(=O)-R^{1-1} 时，所述的-NH-C(=O)-R^{1-1} 为-NH-C(=O)-CH_3、-NH-C(=O)-O-CH_3、、、、、或。

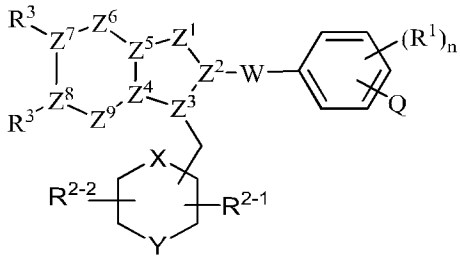
在本发明一优选实施方案中，当所述的 Q 为-S(=O)$_2$-N($R^{1-9}R^{1-10}$)时，所述的-S(=O)$_2$-N($R^{1-9}R^{1-10}$)为-S(=O)$_2$-NH-CH_3。

在本发明一优选实施方案中，Q 为 H、-OH、-CF_3、-CN、-NH-C(=O)-CH_3、-NH-C(=O)-O-CH_3、、、、-C(=O)-CH_3、-C(=O)-C_2H_5、-C(=O)-O-CH_3、-O-C(=O)-NH-CH_3、-C(=O)-NH-CH_3、-C(=NH)-NH-CH_3、-S(=O)$_2$-NH-CH_3、、、、、、、、、、、、、、、、、、

、、、、、或。

在本发明一优选实施方案中，当 R^2 为时，X 和 Y 中的一个为，另一个为单键、亚甲基、或、-O-（例如，其中，X 为单键、亚甲基、或、-O-）；较佳地 X 为-O-，即{例如（例如或）}；更佳地为（例如，又例如或）或（例如，又例如或）。

在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-C' 所示：

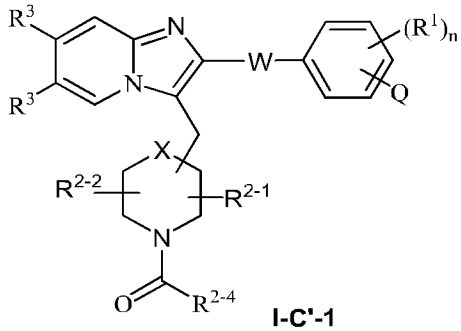


I-C'

，其中，Q 为 H、卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、$-NH_2$、-NH-C(=O)-R^{1-1}、-C(=O)-R^{1-2}、-O-C(=O)-N($R^{1-3}R^{1-4}$)、-C(=NH)-N($R^{1-7}R^{1-8}$)、$-S(=O)_2$-N($R^{1-9}R^{1-10}$)、-S(=O)-N($R^{1-11}R^{1-12}$)、-O-C(=O)-R^{1-13}、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-、未取代或取代的

C_2~C_6烯基、未取代或取代的C_2~C_6烯基-O-、未取代或取代的C_6~C_{10}芳基、未取代或取代的C_3~C_5杂环烷基、未取代或取代的C_3~C_5杂环烯基、或、未取代或取代的5~6元杂芳基；

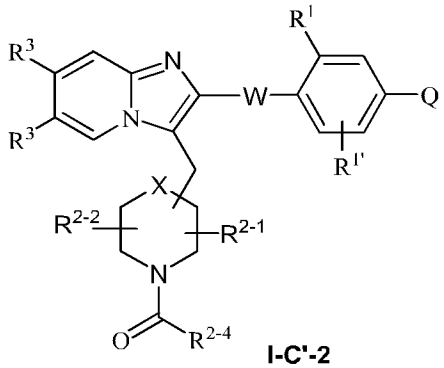
较佳地，所述的如式I所示的杂环类化合物为如下式I-C'-1所示：



I-C'-1

，其中，Q为H、卤素、-OH、-CF_3、-CN、-NH_2、-NH-C(=O)-R^{1-1}、-C(=O)-R^{1-2}、-O-C(=O)-N($R^{1-3}R^{1-4}$)、-C(=NH)-N($R^{1-7}R^{1-8}$)、-$S(=O)_2$-N($R^{1-9}R^{1-10}$)、-S(=O)-N($R^{1-11}R^{1-12}$)、-O-C(=O)-R^{1-13}、未取代或取代的C_1~C_6烷基、未取代或取代的C_1~C_6烷基-O-、未取代或取代的C_2~C_6烯基、未取代或取代的C_2~C_6烯基-O-、未取代或取代的C_6~C_{10}芳基、未取代或取代的C_3~C_5杂环烷基、未取代或取代的C_3~C_5杂环烯基、或、未取代或取代的5~6元杂芳基；

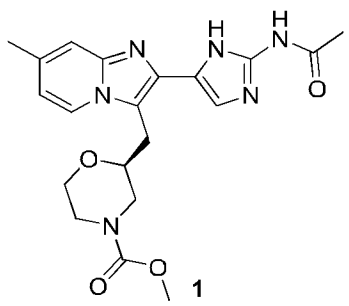
更佳地，所述的如式I所示的杂环类化合物为如下式I-C'-2所示：



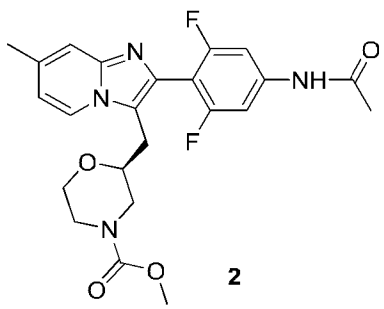
I-C'-2

，其中，$R^{1'}$的定义同R^1，$R^{1'}$与R^1相同或不同，X为单键、亚甲基、或、-O-；Q为H、卤素、-OH、-CF_3、-CN、-NH_2、-NH-C(=O)-R^{1-1}、-C(=O)-R^{1-2}、-O-C(=O)-N($R^{1-3}R^{1-4}$)、-C(=NH)-N($R^{1-7}R^{1-8}$)、-$S(=O)_2$-N($R^{1-9}R^{1-10}$)、-S(=O)-N($R^{1-11}R^{1-12}$)、-O-C(=O)-R^{1-13}、未取代或取代的C_1~C_6烷基、未取代或取代的C_1~C_6烷基-O-、未取代或取代的C_2~C_6烯基、未取代或取代的C_2~C_6烯基-O-、未取代或取代的C_6~C_{10}芳基、未取代或取代的C_3~C_5杂环烷基、未取代或取代的C_3~C_5杂环烯基、或、未取代或取代的5~6元杂芳基。

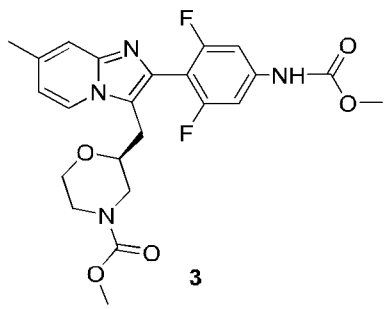
在本发明一优选实施方案中，所述的如式I所示的杂环类化合物优选下列任一化合物：



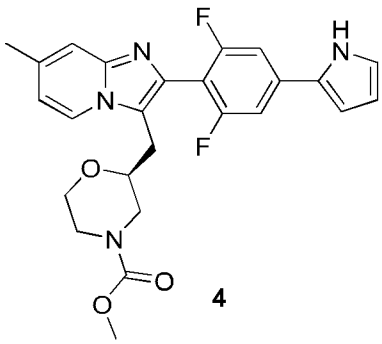
1、

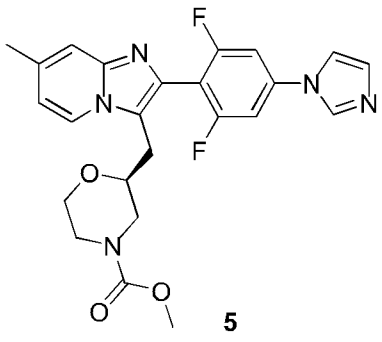


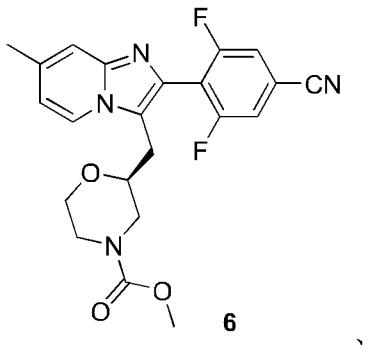
2、

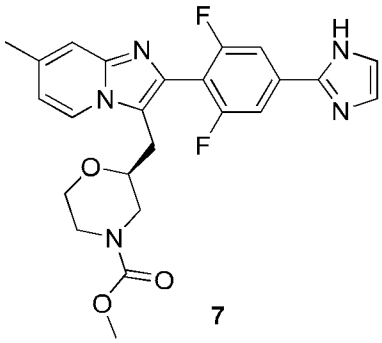


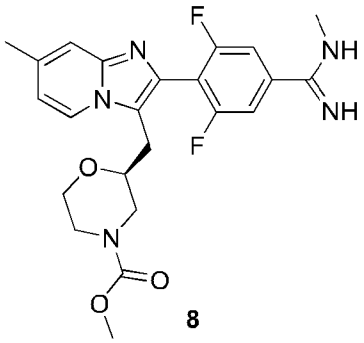
3、

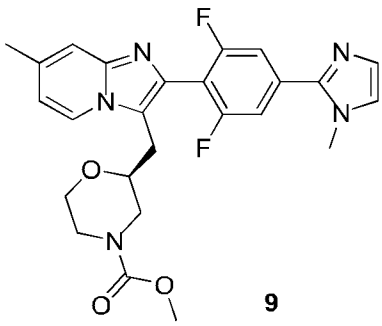

4

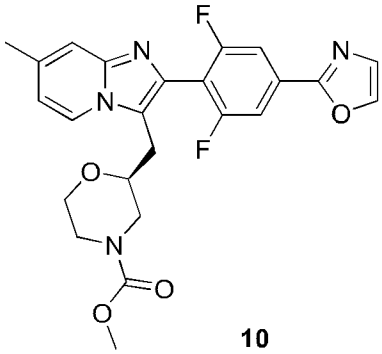

5

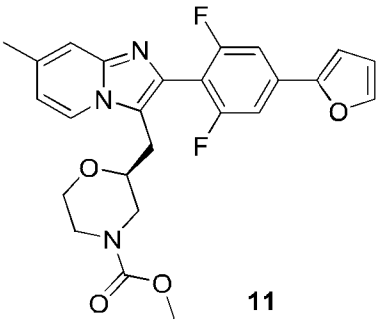

6

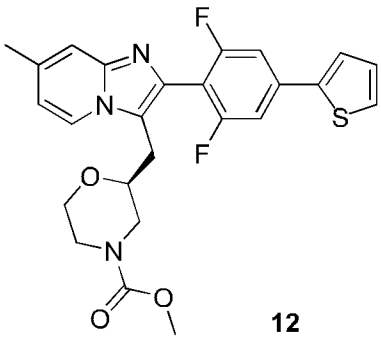

7

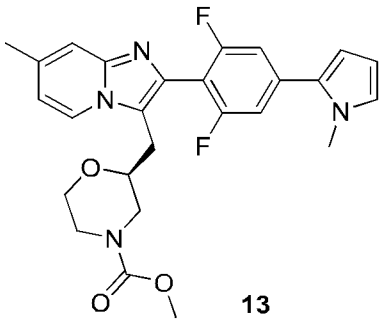

8

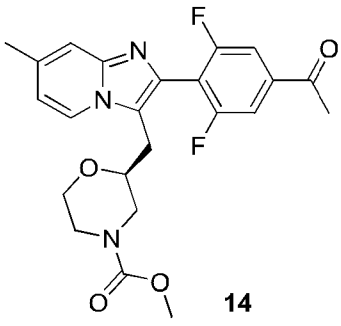

9

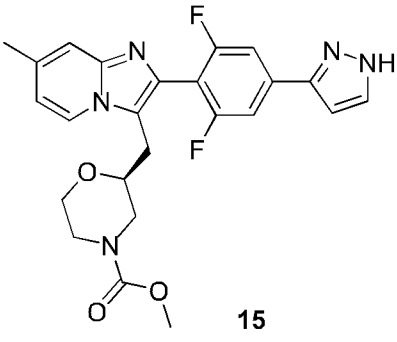

10

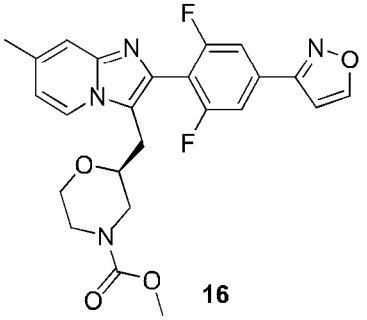

11

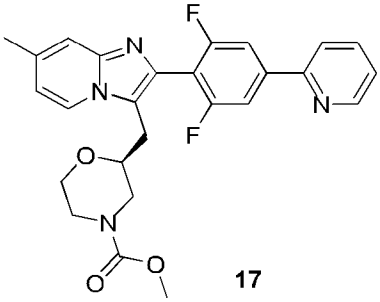

12

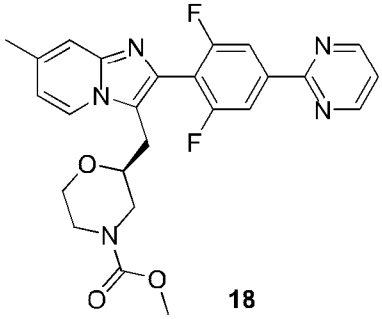

13

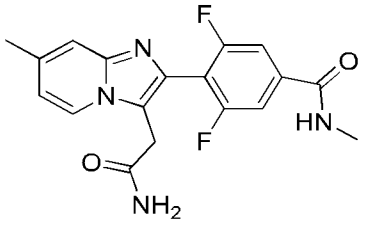

14

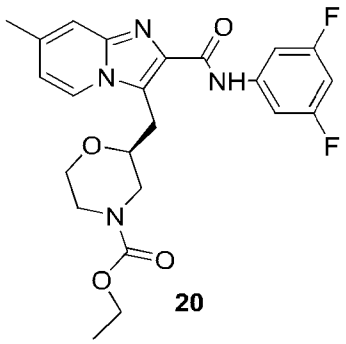

15

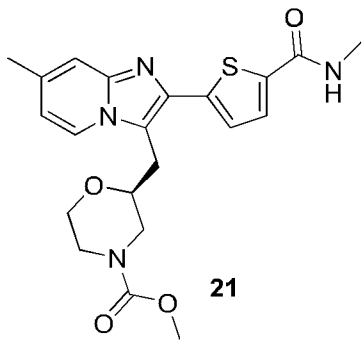

16

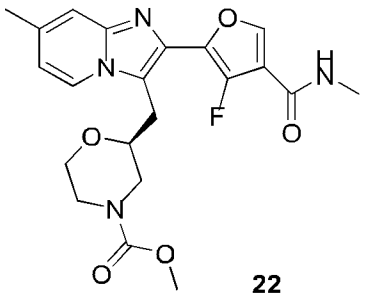

17

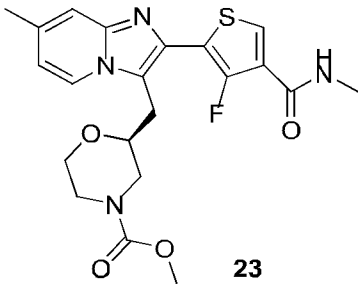

18

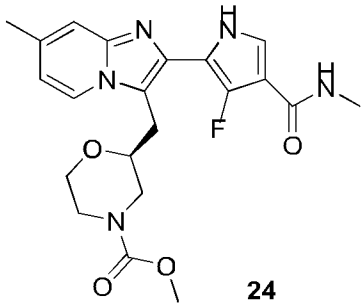

19

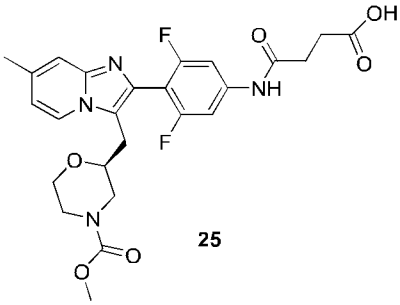

20

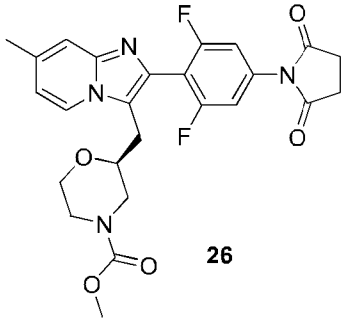

21

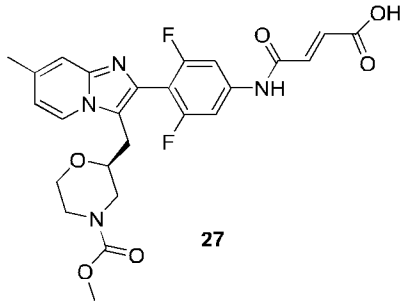

22

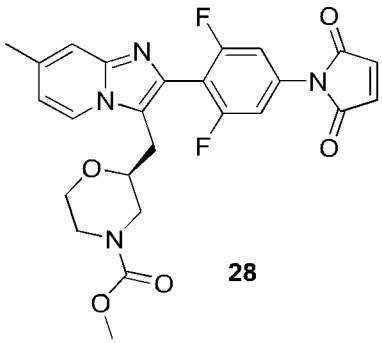

23

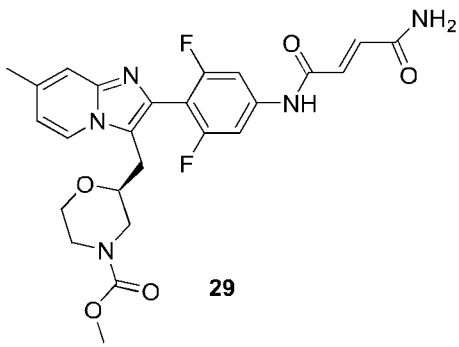

24

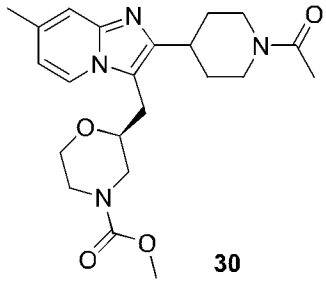

25

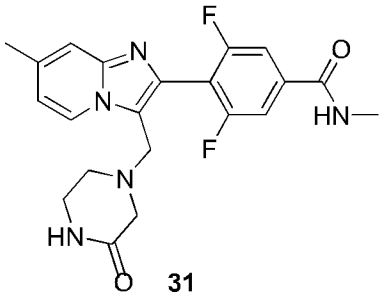

26

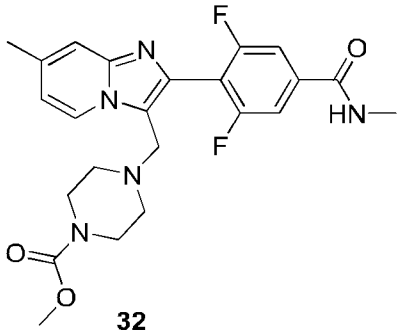

27

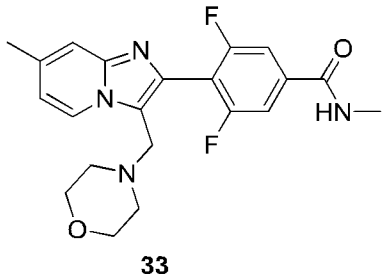

28

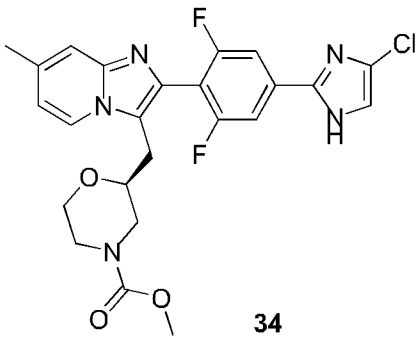

29

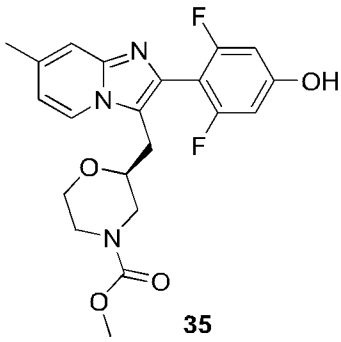

30

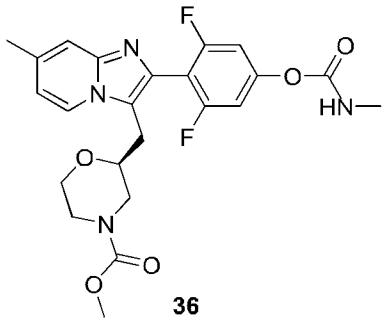

31

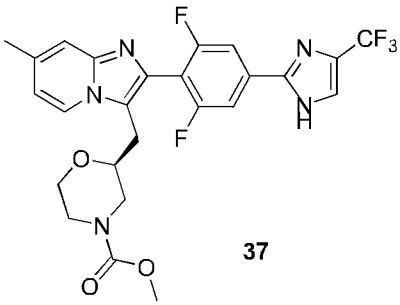

32

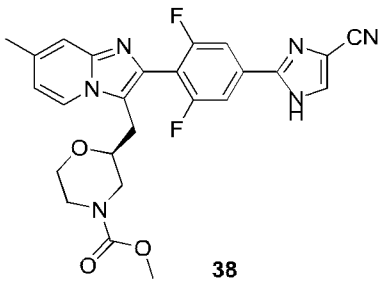

33

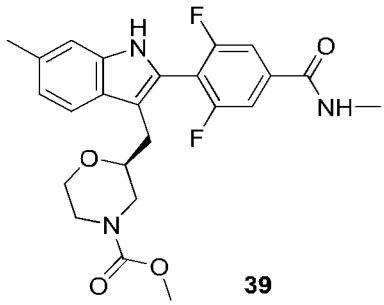

34

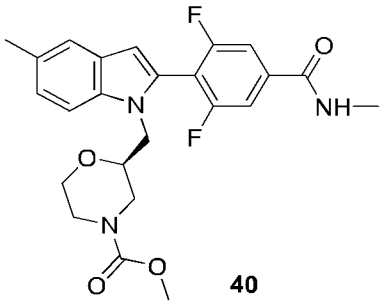

35

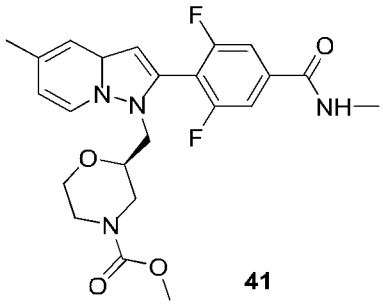

36

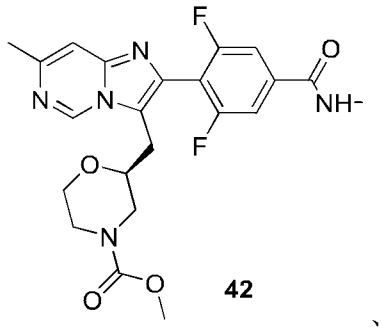

37

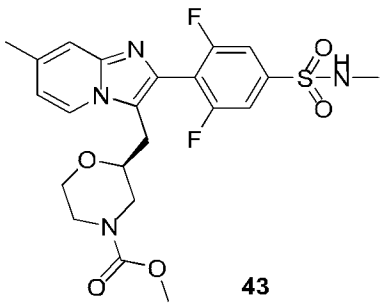

38

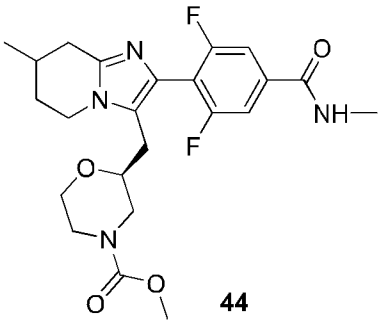

39

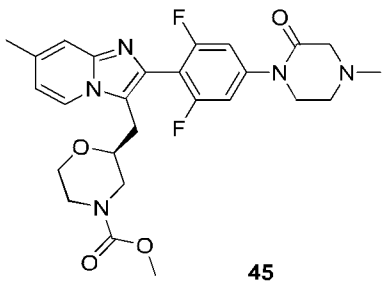

40

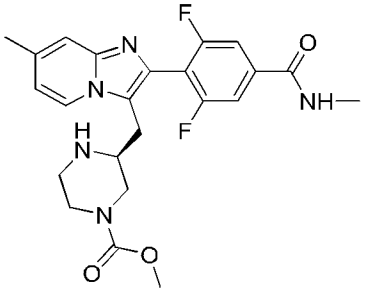

41

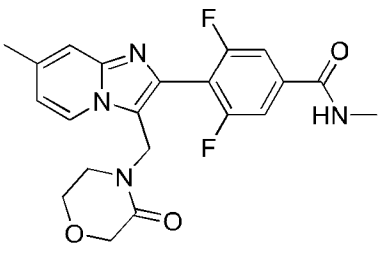

42

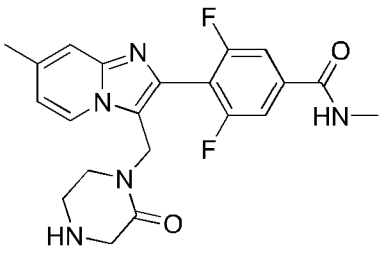

43

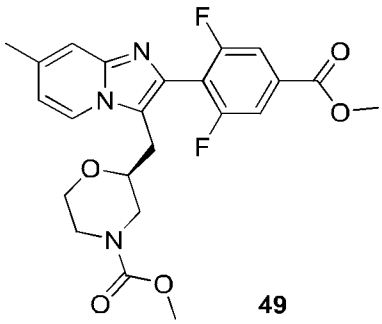

44


45

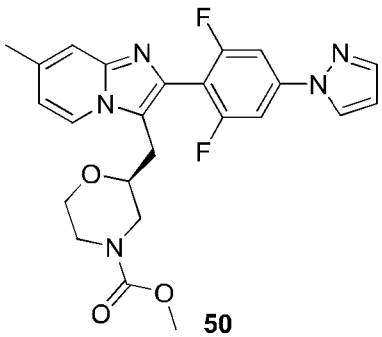

46


47

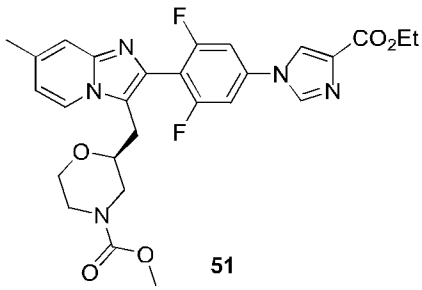

48



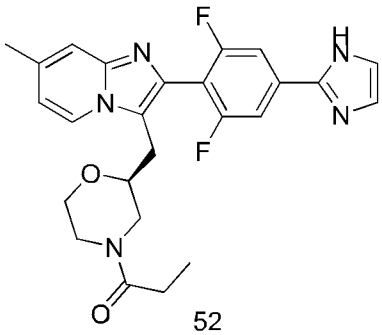
49



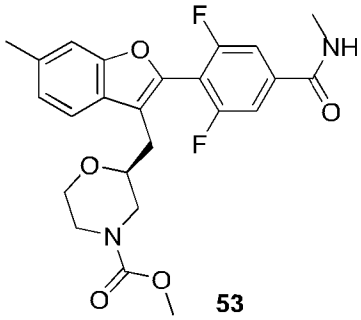
50



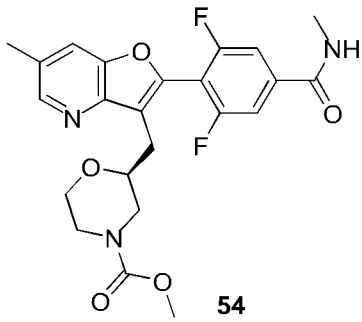
51



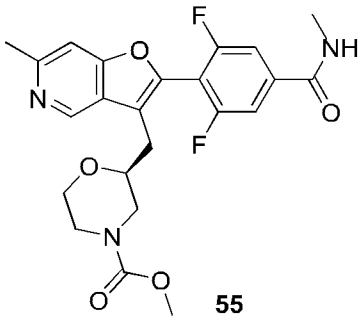
52



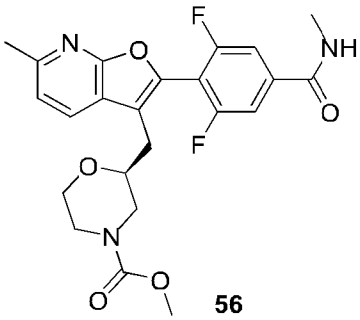
53



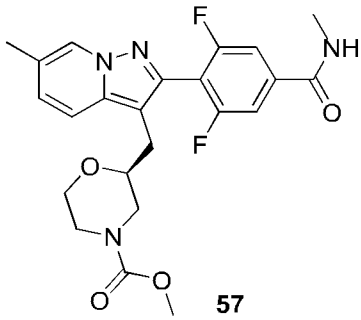
54



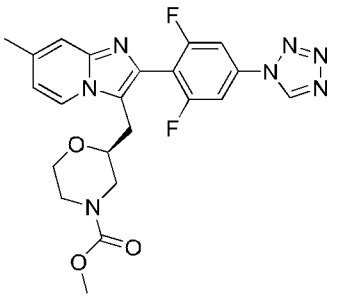
55



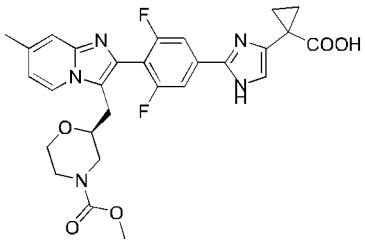
56



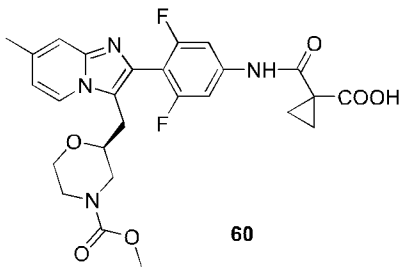
57



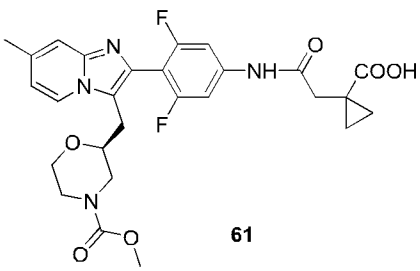
58



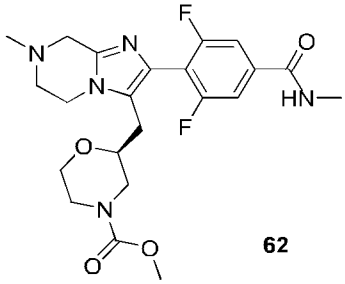
59



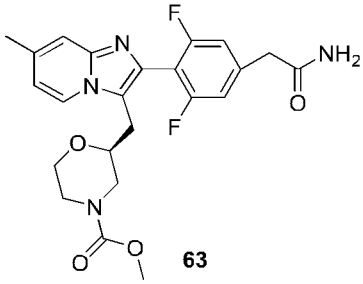
60



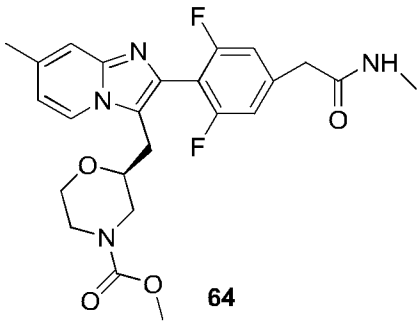
61

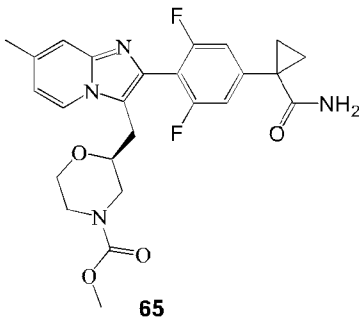


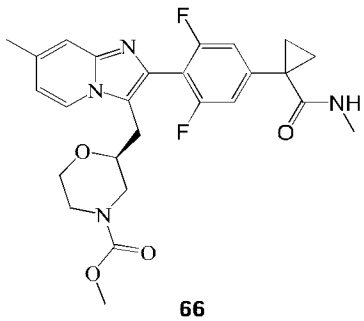
62

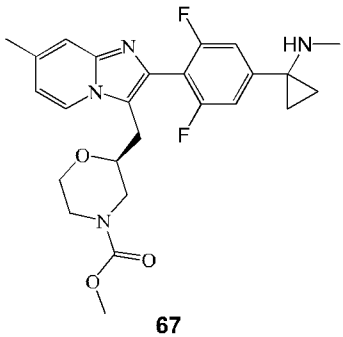


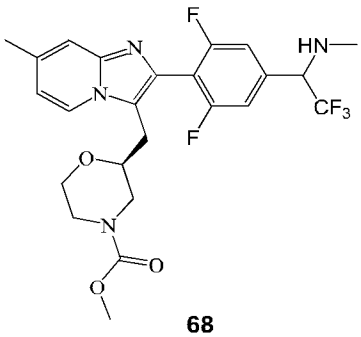
63

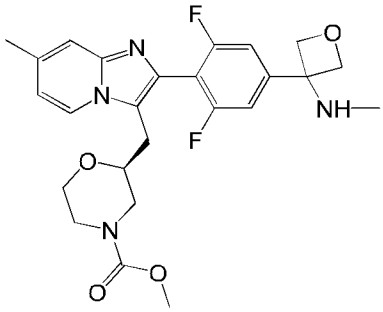

64

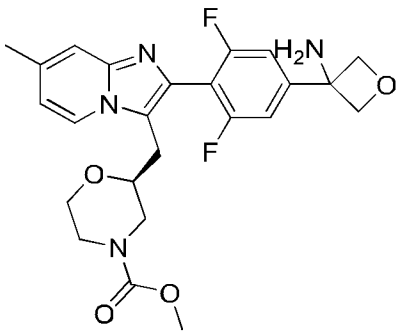

65

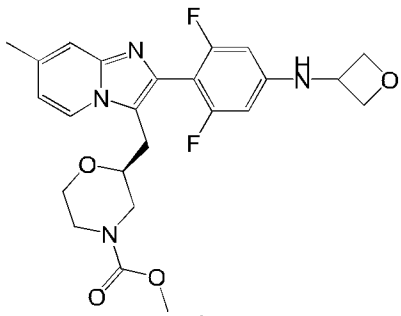

66

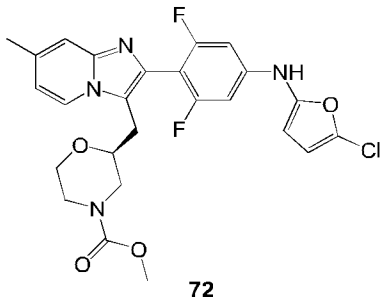

67

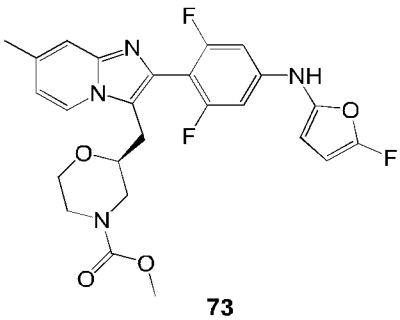

68

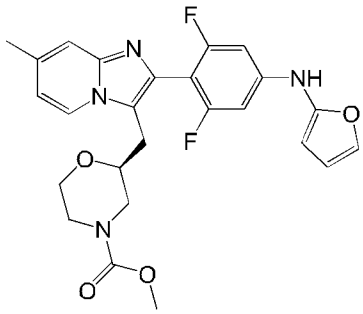

69

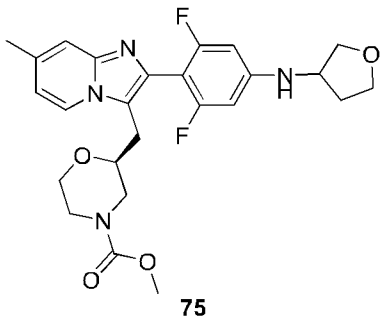

70

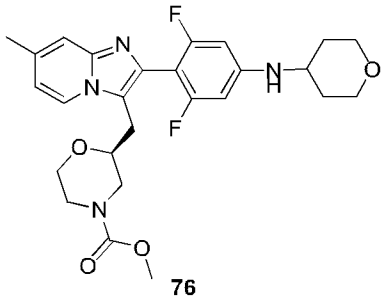

71

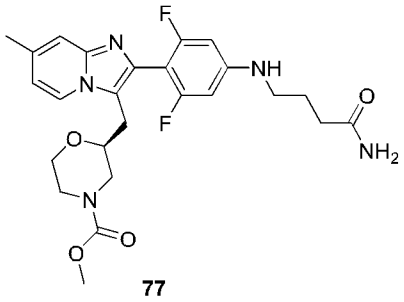

72

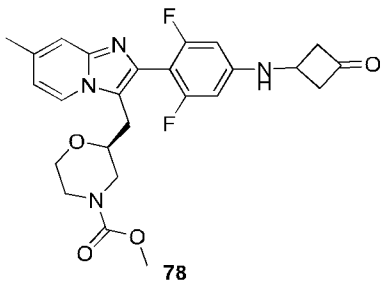

73

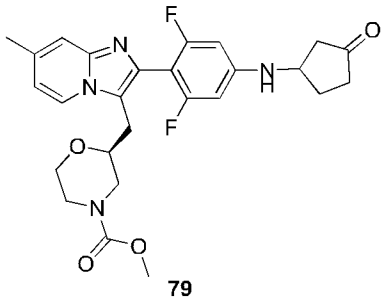

74

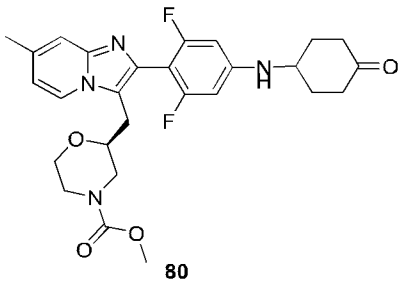

75

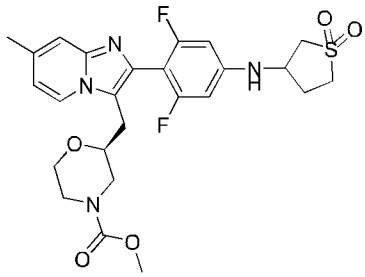

76

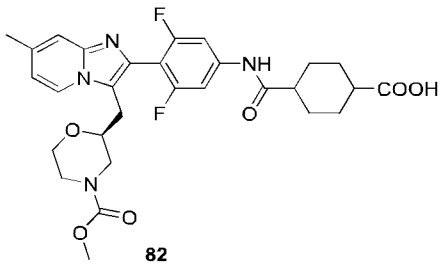

77

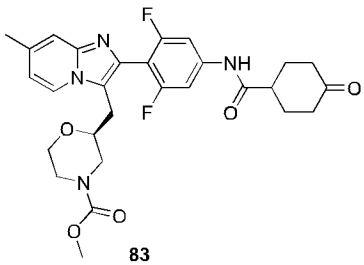

78

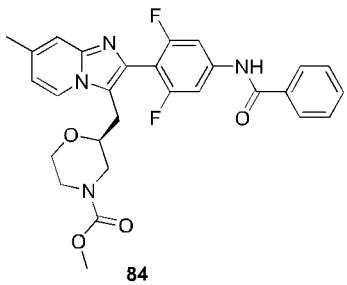

79

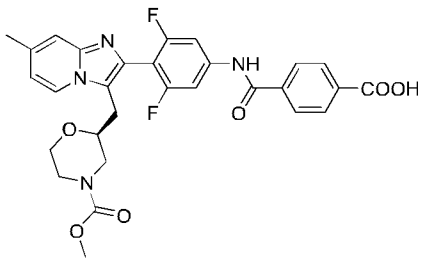

80

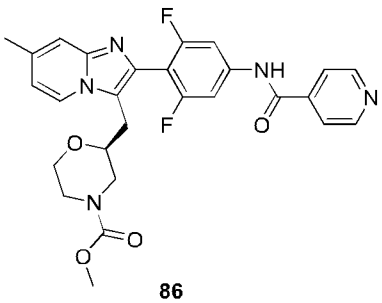

81

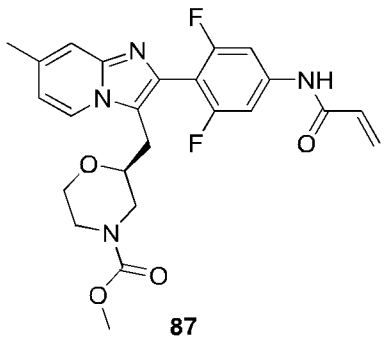

82

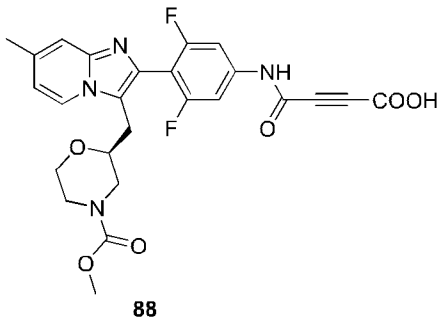

83

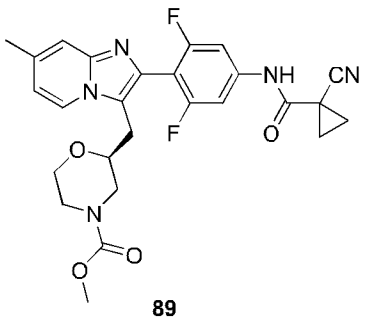

84

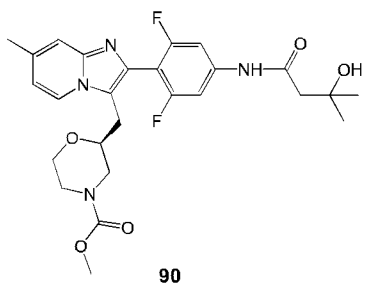

85

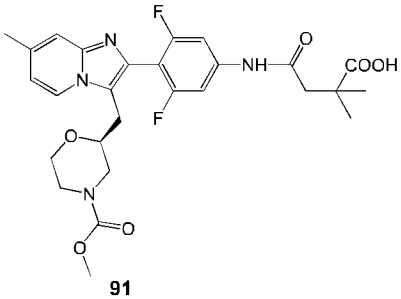

86


87

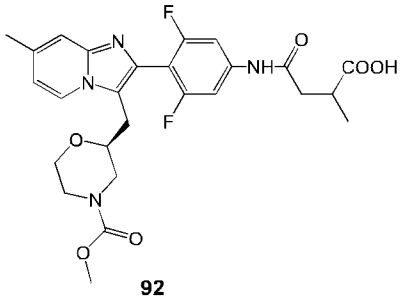

88


89

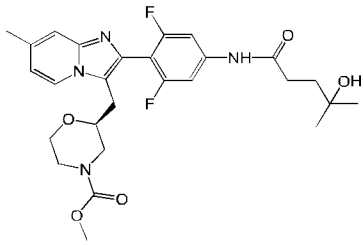

90



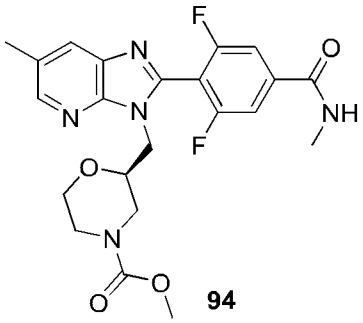
91



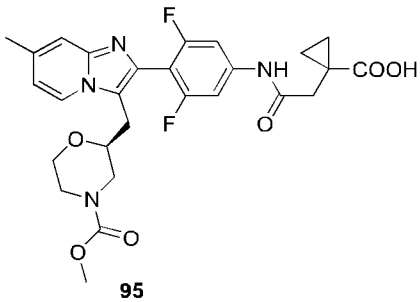
92



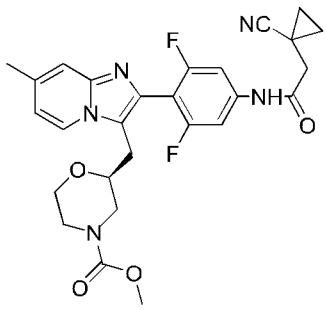
93



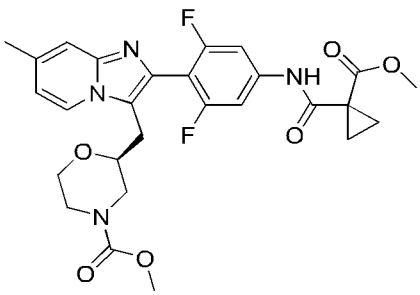
94



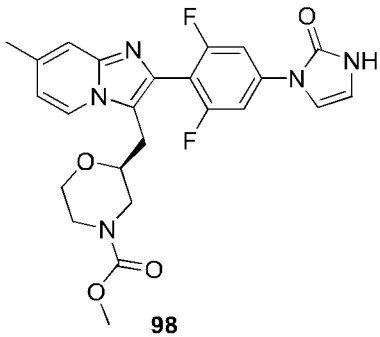
95



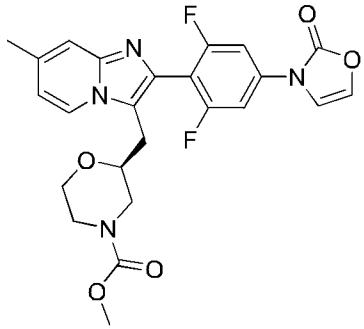
96



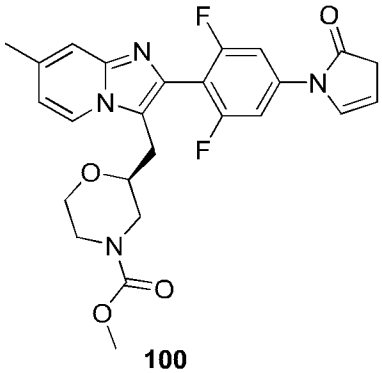
97



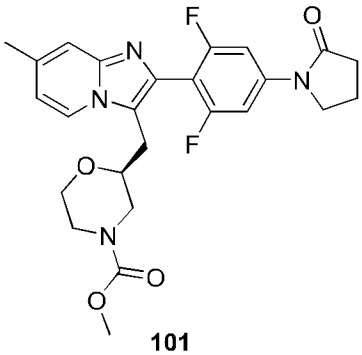
98



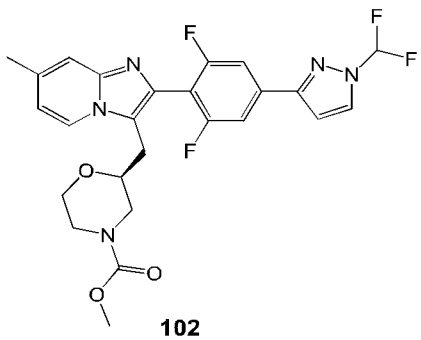
99



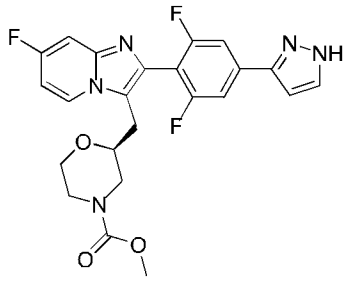
100



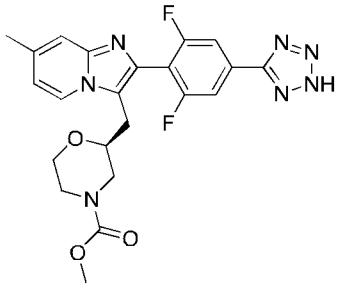
101



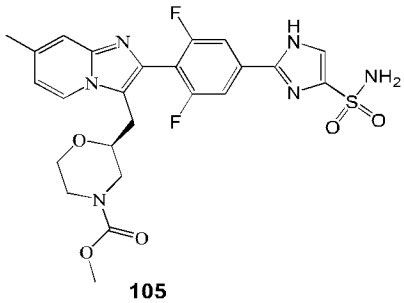
102



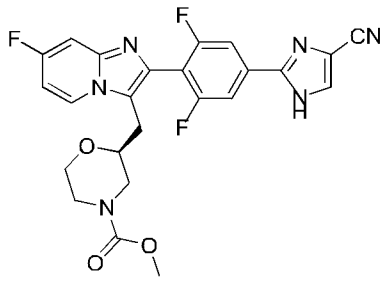
103



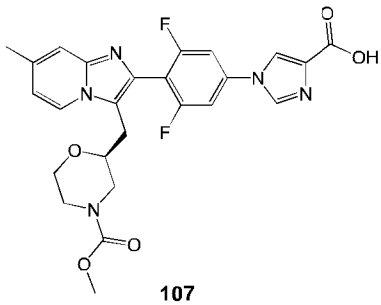
104



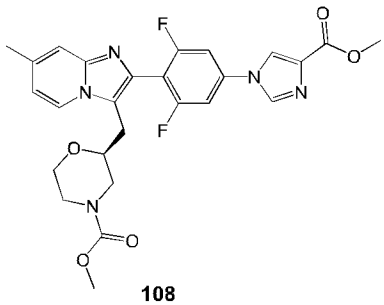
105



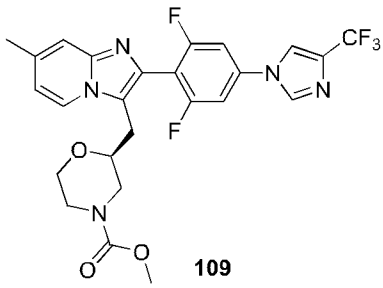
106



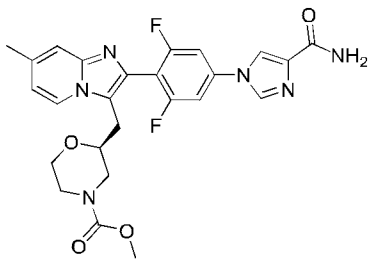
107



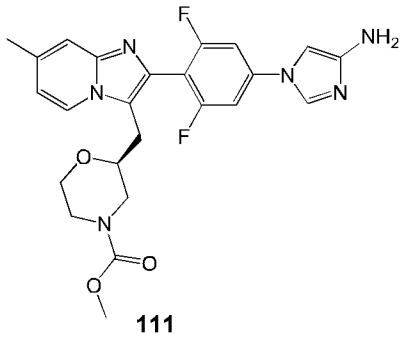
108



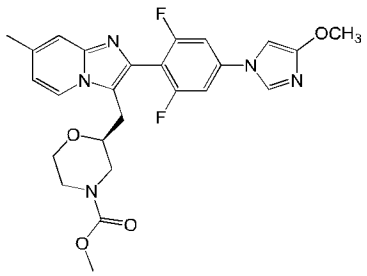
109



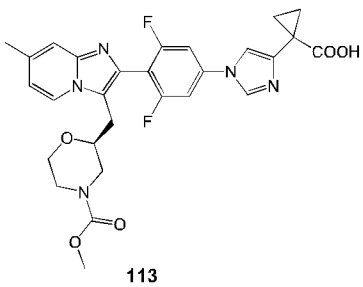
110



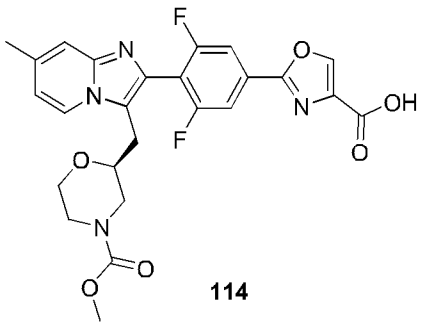
111



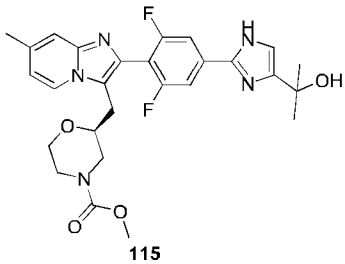
112



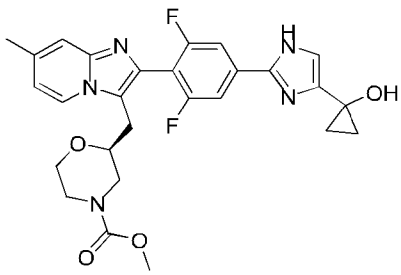
113



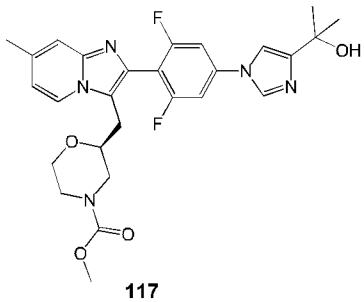
114



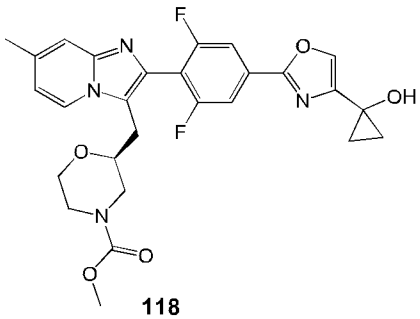
115

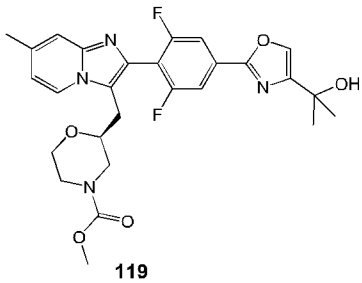


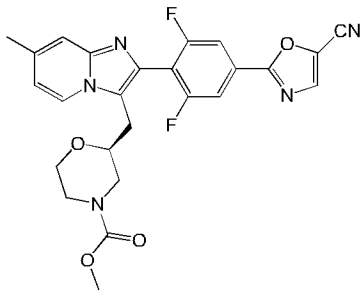
116

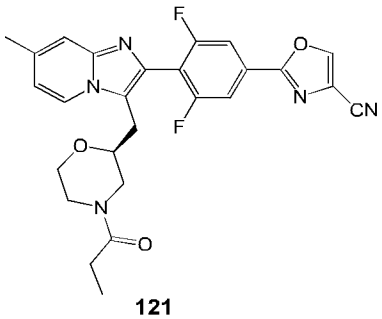


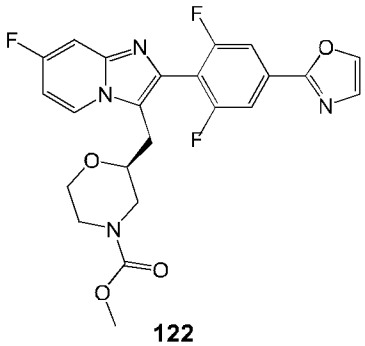
117

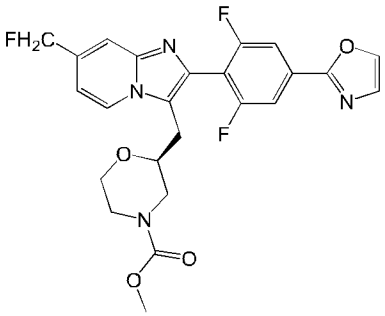

118

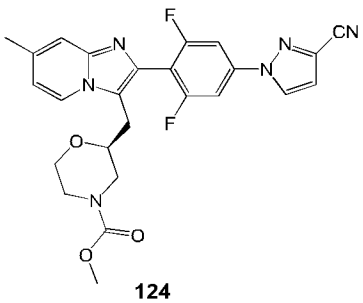

119

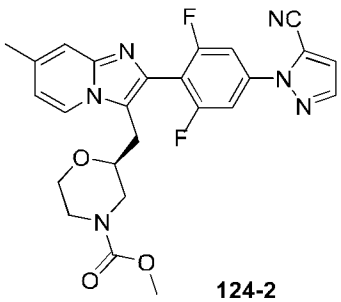

120

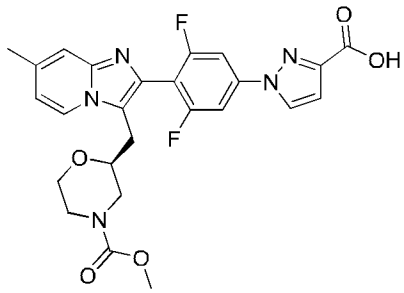

121

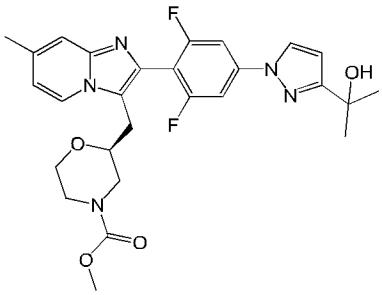

122

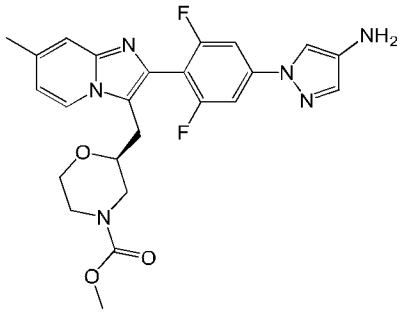

123

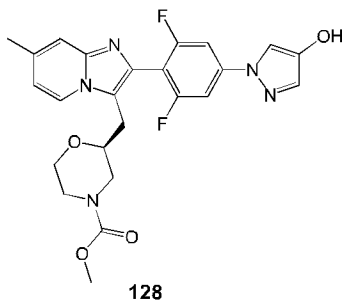

124

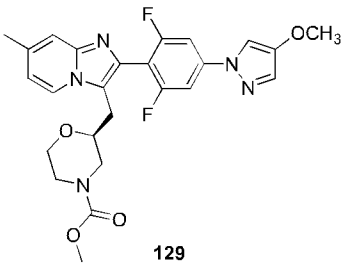

124-2

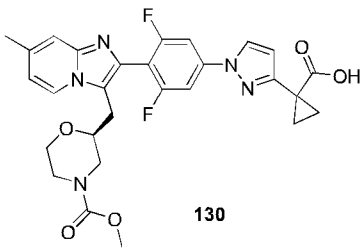

125

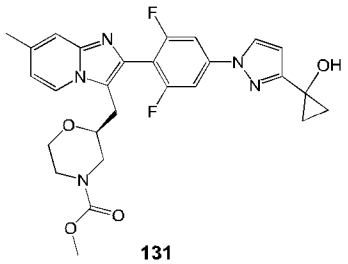

126

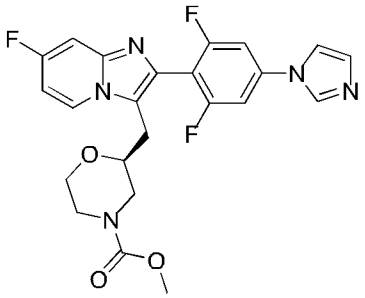

127


128

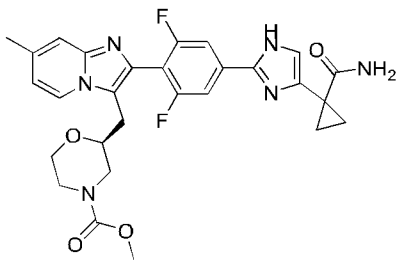

129


130

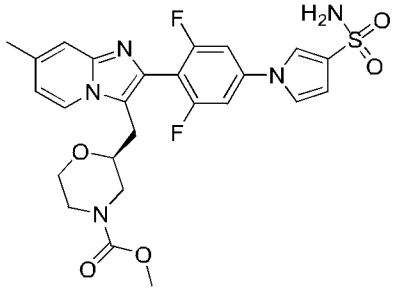

131



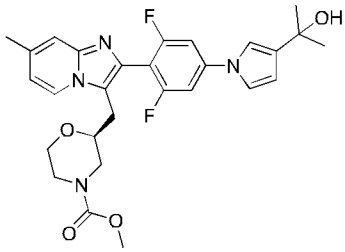
132



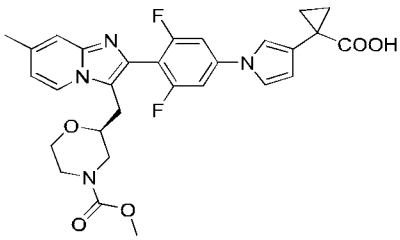
133



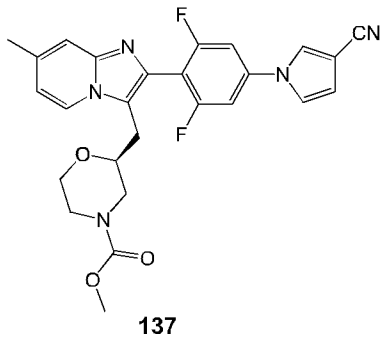
134



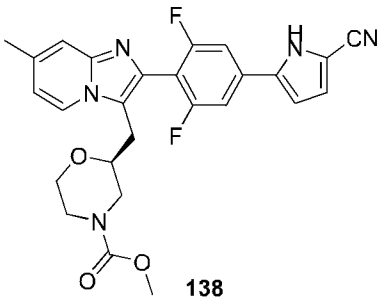
135



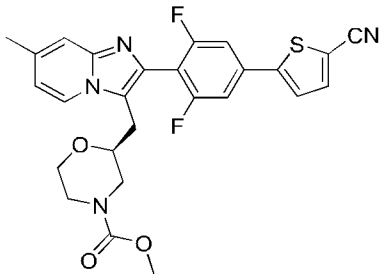
136



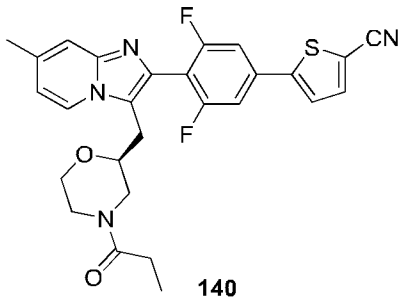
137



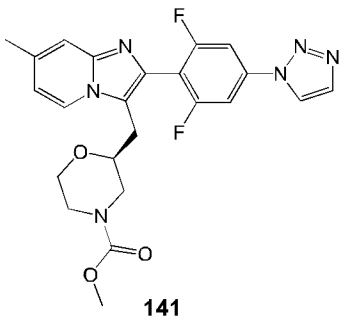
138



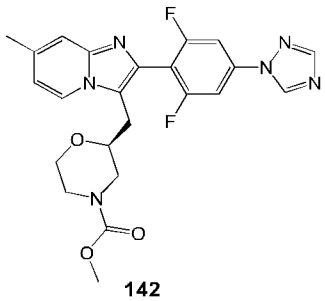
139



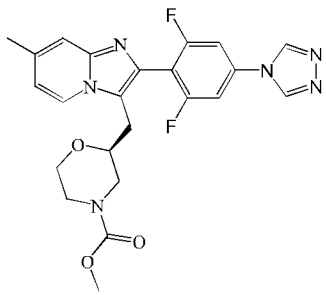
140



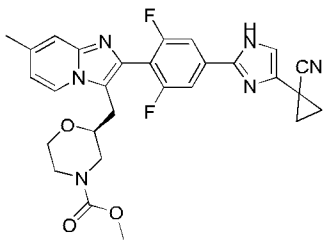
141



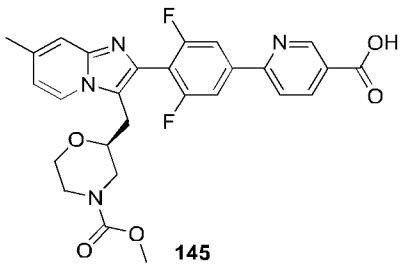
142



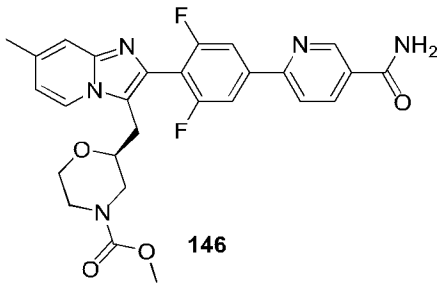
143



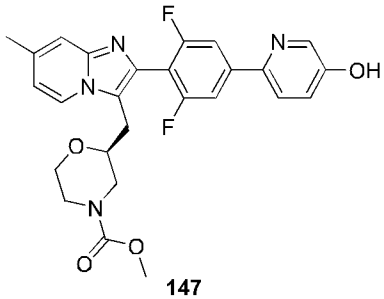
144

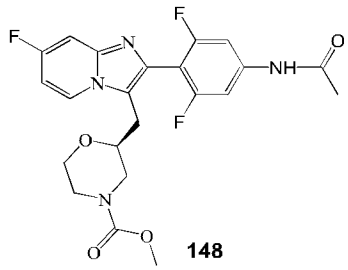


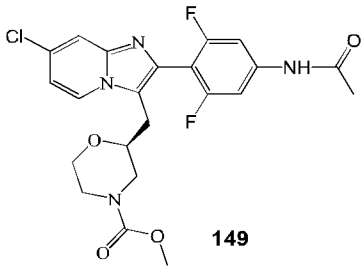
145

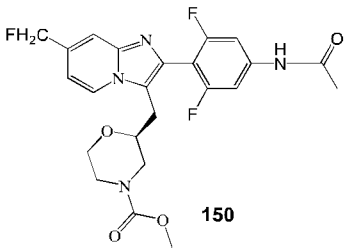


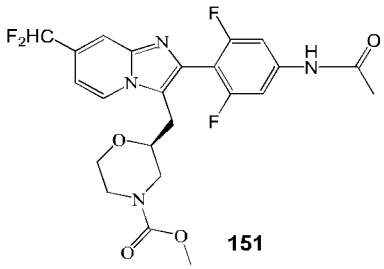
146

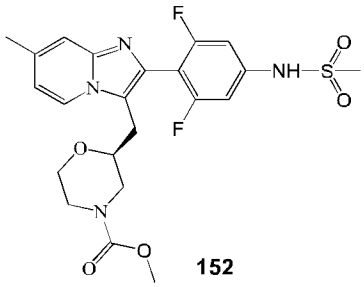

147

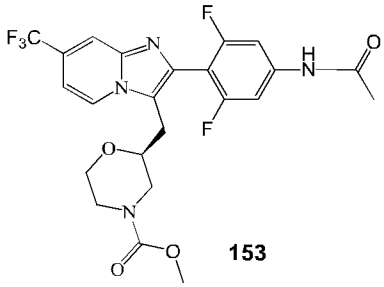

148

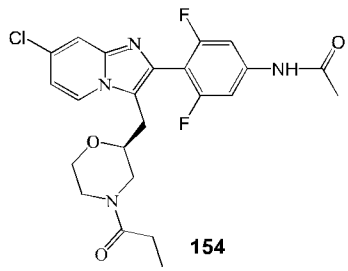

149

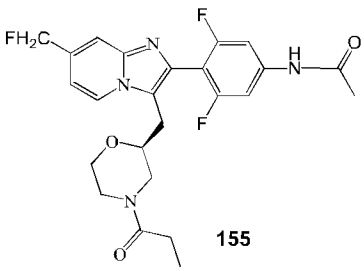

150

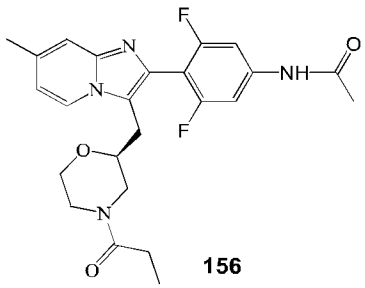

151

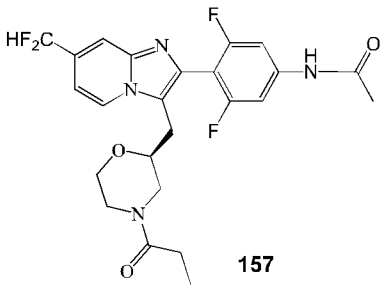

152

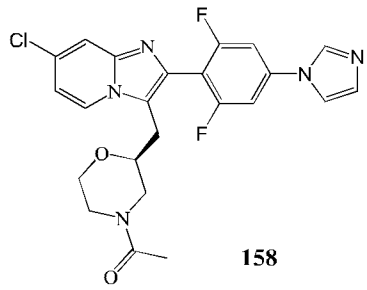

153

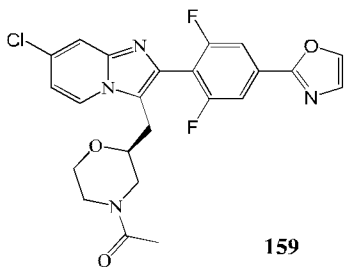

154

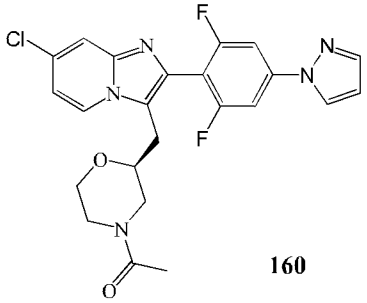

155

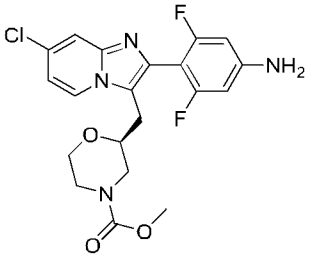

156

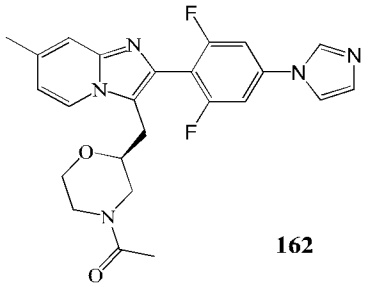

157

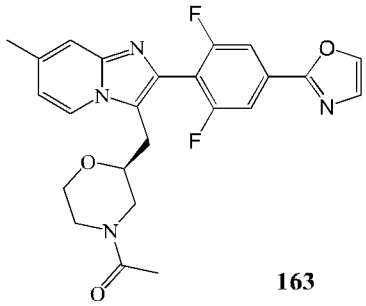

158

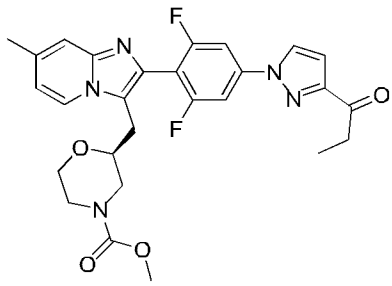

159

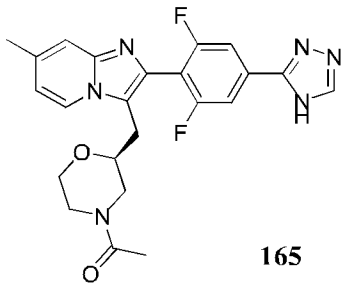

160

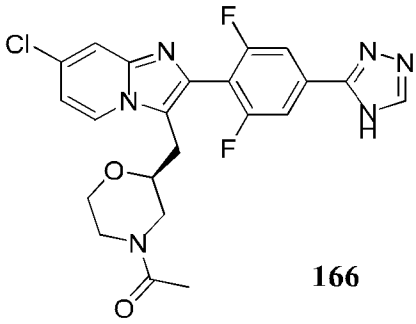

161

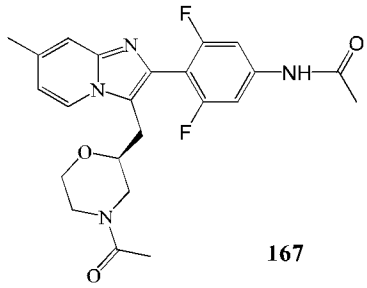

162

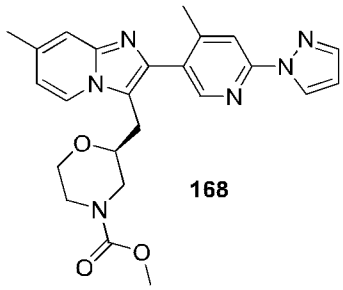

163

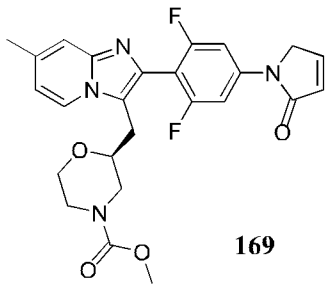

164

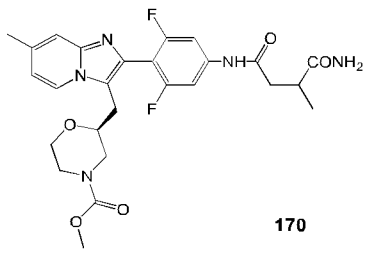

165

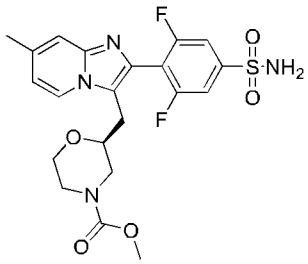

166

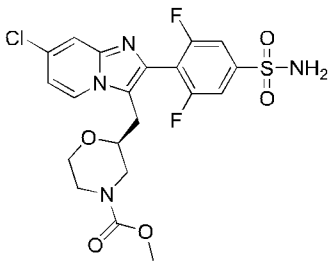

167

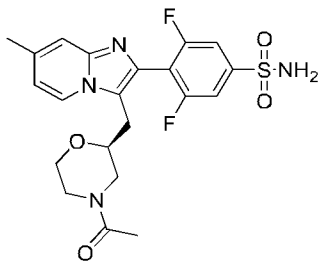

168

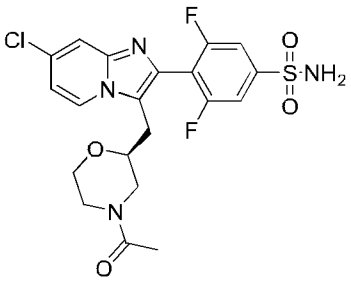

169

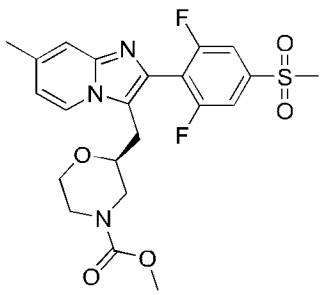

170

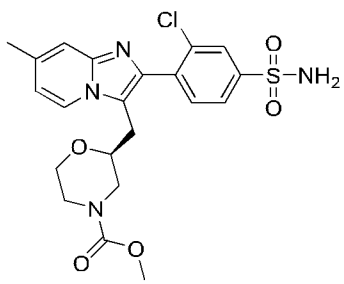

171

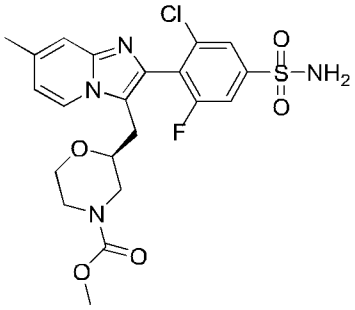

172


173

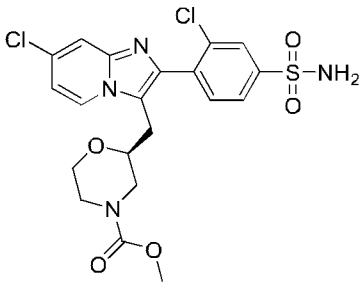

174


175

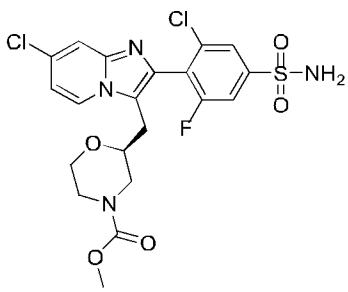

176



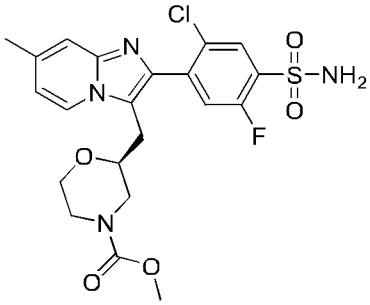
177、



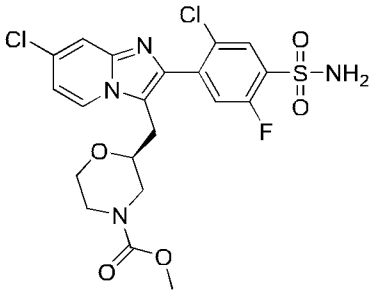
178、



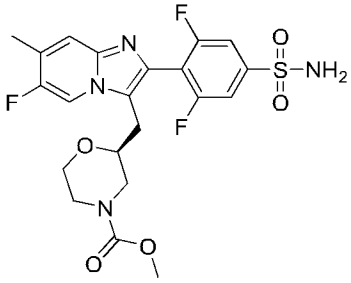
179、



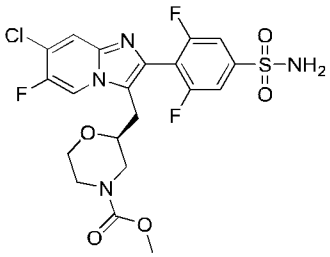
180、



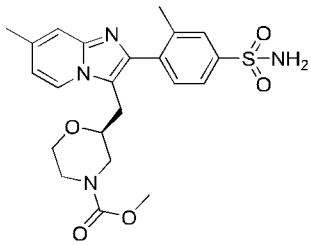
181、



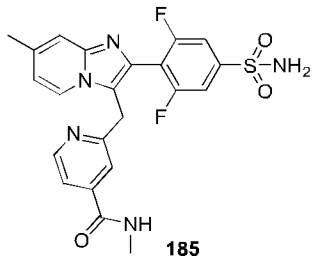
182、



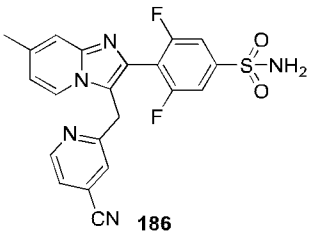
183、



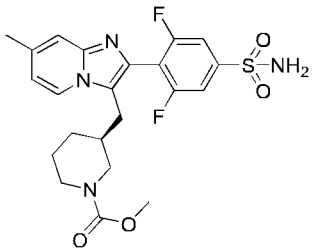
184、



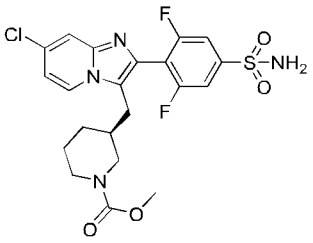
185、



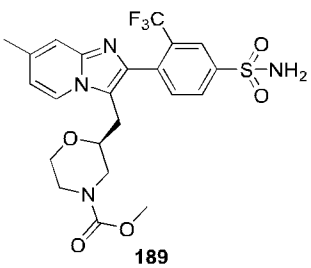
186、



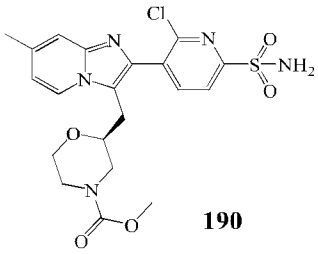
187、



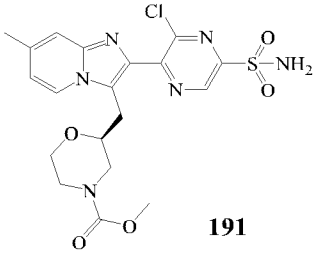
188、



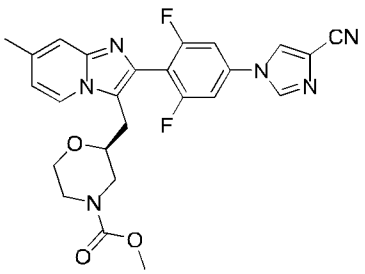
189、



190、



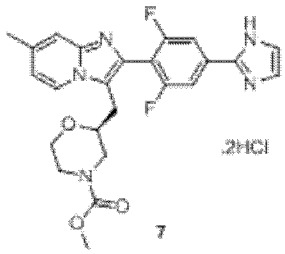
191 或



192

。

在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物的药学上可接受的盐优选下列化合物：



7

。

由此，在本说明书通篇中，本领域技术人员可对所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药中所述基团及其取代基进行选择，以提供稳定的如式 I 所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，包括但不限于本发明的实施例中所述的化合物。

本发明还包括同位素标记的本发明所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，其中一个或多个原子被一个或多个具有特定原子质量或质量数的原子取代。可以掺入本发明化合物中的同位素的实例包括但不限于氢，碳，氮，氧，氟，硫和氯的同位素（例如 ^{2}H，^{3}H，^{13}C，^{14}C，^{15}N，^{18}O，^{17}O，^{18}F，^{35}S 和 ^{36}Cl）。同位素标记的本发明化合物可用于化合物及其前药和代谢物的组织分布的测定；用于此类测定的优选同位素包括 ^{3}H 和 ^{14}C。此外，在某些情况下，用较重的同位素（例如氘（2H 或 D））取代可以提供增加的代谢稳定性，这提供了治疗优势，例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求。

本发明的同位素标记的化合物通常可以根据本文所述的方法通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

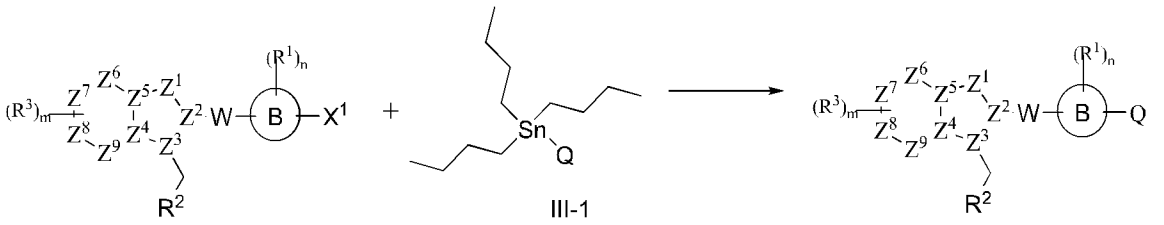
本发明所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药可通过包括与化学领域公知方法相似的方法合成，其步骤和条件可参考本领域类似反应的步骤和条件，特别是根据本文说明进行合成。起始原料通常是来自商业来源，例如 Aldrich 或可使用本领域技术人员公知的方法（通过 SciFinder、Reaxys 联机数据库得到）容易地制备。

本发明中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物，也可以通过已制备得到的所述的如式 I 所示的杂环类化合物，采用本领域常规方法，经外周修饰进而得到其他所述的如式 I 所示的杂环类化合物。

一般地，本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到，除非有进一步的说明，其中取代基的定义如式 I 所示。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

本发明提供了所述的如式 I 所示的杂环类化合物的制备方法，其包括如下方案：

方案一、其包括如下步骤：在有机溶剂中，在催化剂存在下，将如式 II-1 所示的化合物与如式 III-1 所示的有机锡试剂进行如下所示的 Stille 偶联反应，得到所述的如式 I 所示的杂环类化合物即可；



II-1　　III-1　　I

；

其中 X^1 为 Br 或 Cl。

所述的 Stille 偶联反应的方法和条件为本领域中该类反应常规的方法和条件。例如：

所述的有机溶剂优选环醚类溶剂（例如四氢呋喃和/或二氧六环）和/或芳香烃类溶剂（例如甲苯）。所述的有机溶剂的用量可不作具体限定，只要不影响反应进行即可。

所述的催化剂优选 $Pd(PPh_3)_4$。所述的催化剂与所述的如式 II-1 所示的化合物的摩尔比可为 1:5~1:20（例如 1:10）。

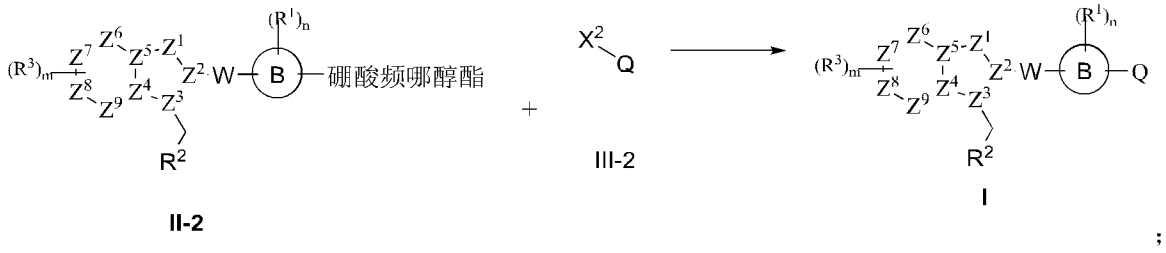
所述的如式 II-1 所示的化合物与所述的如式 III-1 所示的有机锡试剂的摩尔比可为本领域中常规的摩尔比，本发明中所述的化合物 II-1 与所述的如式 III-1 所示的有机锡试剂的摩尔比较佳地为 1:3~1:4。

所述的 Stille 偶联反应的温度可为 85℃~110℃（例如 95℃~100℃）。

所述反应的进程可采用本领域常规的检测方法（例如 TLC、GC、HNMR 或 HPLC 等）进行监测，优选以检测到所述的如式 II-1 所示的化合物消失时作为反应的终点。

在本发明一优选实施方案中，方案一中，所述的 Q 为未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基、未取代或取代的 C_6~C_{10} 芳基、未取代或取代的 C_3~C_5 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_5 杂环烯基、或、未取代或取代的 5~6 元杂芳基。

方案二、其包括如下步骤：在溶剂中，在催化剂、碱试剂存在下，将如式 II-2 所示的化合物与如式 III-2 所示的化合物进行如下所示的 suzuki 偶联反应（铃木反应），得到所述的如式 I 所示的杂环类化合物即可；



;

其中 X^2 为 Br 或 Cl。

所述的 suzuki 偶联反应的方法和条件为本领域中该类反应常规的方法和条件。例如：

所述的溶剂可为水和有机溶剂，所述的有机溶剂优选环醚类溶剂（例如四氢呋喃和/或二氧六环）。所述的有机溶剂的用量可不作具体限定，只要不影响反应进行即可。

所述的催化剂优选 $Pd(PPh_3)_4$。所述的催化剂与所述的如式 II-2 所示的化合物的摩尔比可为 1:5~1:20（例如 1:20）。

所述的碱试剂可为 Na_2CO_3，所述的碱试剂与所述的如式 II-2 所示的化合物的摩尔比可为 1:1~5:1（例如 3:1）。

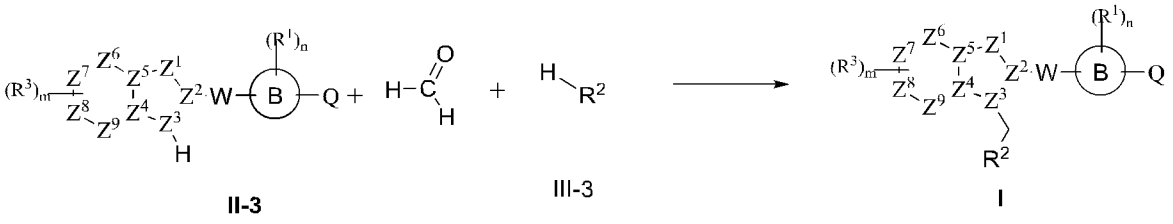
所述的如式 II-2 所示的化合物与所述的如式 III-2 所示的化合物的摩尔比可为本领域中常规的摩尔比，本发明中所述的化合物 II-2 与所述的如式 III-2 所示的化合物的摩尔比较佳地为 1:1~1:1.2。

所述的 suzuki 偶联反应的温度可为 90℃~100℃。

所述反应的进程可采用本领域常规的检测方法（例如 TLC、GC、HNMR 或 HPLC 等）进行监测，优选以检测到所述的如式 II-2 所示的化合物消失时作为反应的终点。

在本发明一优选实施方案中，方案二中，所述的 Q 为未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基、未取代或取代的 C_6~C_{10} 芳基、未取代或取代的 C_3~C_5 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_5 杂环烯基、或、未取代或取代的 5~6 元杂芳基。

方案三、其包括如下步骤：在有机溶剂中，将如式 II-3 所示的化合物、如式 III-3 所示的化合物与甲醛进行如下所示的反应，得到所述的如式 I 所示的杂环类化合物即可；



。

所述反应的方法和条件为本领域中该类反应常规的方法和条件。例如：

所述的有机溶剂优选羧酸类溶剂（例如乙酸）。所述的有机溶剂的用量可不作具体限定，只要不影响反应进行即可。

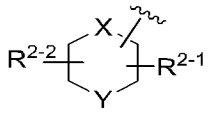
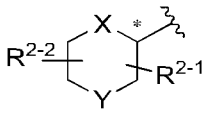
所述的甲醛可为甲醛水溶液，较佳地为质量百分比浓度 37%的甲醛水溶液；所述的甲醛与所述的如式 II-2 所示的化合物的摩尔比可为 1:1。

所述的如式 II-2 所示的化合物与所述的如式 III-2 所示的化合物的摩尔比可为本领域中常规的摩

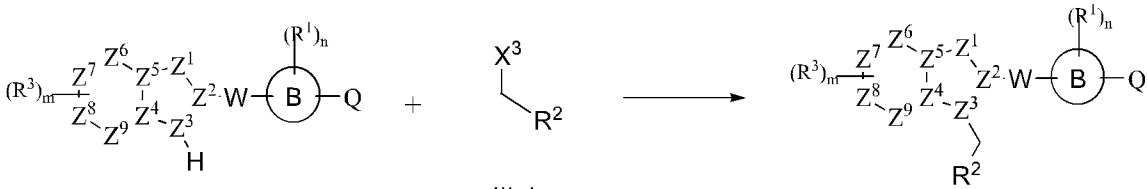
尔比，本发明中所述的化合物 II-2 与所述的如式 III-2 所示的化合物的摩尔比较佳地为 1.2:1~1:1.2。

所述反应的温度可为 40℃~60℃。

所述反应的进程可采用本领域常规的检测方法（例如 TLC、GC、HNMR 或 HPLC 等）进行监测，优选以检测到所述的如式 II-3 所示的化合物消失时作为反应的终点。

在本发明一优选实施方案中，方案三中，其中，Z^3 为碳原子；R^2 为 ，较佳地为 。

方案四、其包括如下步骤：在有机溶剂中，将如式 II-3 所示的化合物与如式 III-4 所示的化合物进行如下所示的反应，得到所述的如式 I 所示的杂环类化合物即可；



II-3　　III-4　　I

其中，X^3 为离去基团（例如-OMs、Br 或 Cl）。

所述反应的方法和条件为本领域中该类反应常规的方法和条件。例如：

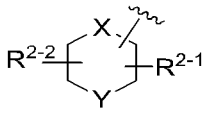
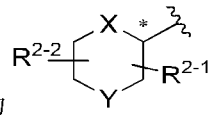
所述的有机溶剂优选酰胺类溶剂（例如 N,N-二甲基甲酰胺）。所述的有机溶剂的用量可不作具体限定，只要不影响反应进行即可。

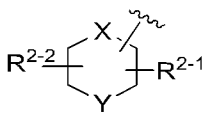
所述的碱试剂可为叔丁醇钾，所述的碱试剂与所述的如式 II-3 所示的化合物的摩尔比可为 2:1~3:1（例如 2.2:1）。

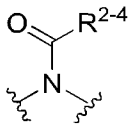
所述的如式 II-3 所示的化合物与所述的如式 III-4 所示的化合物的摩尔比可为本领域中常规的摩尔比，本发明中所述的化合物 II-3 与所述的如式 III-4 所示的化合物的摩尔比较佳地为 1.2:1~1:1.2。

所述反应的温度可为 100℃~120℃。

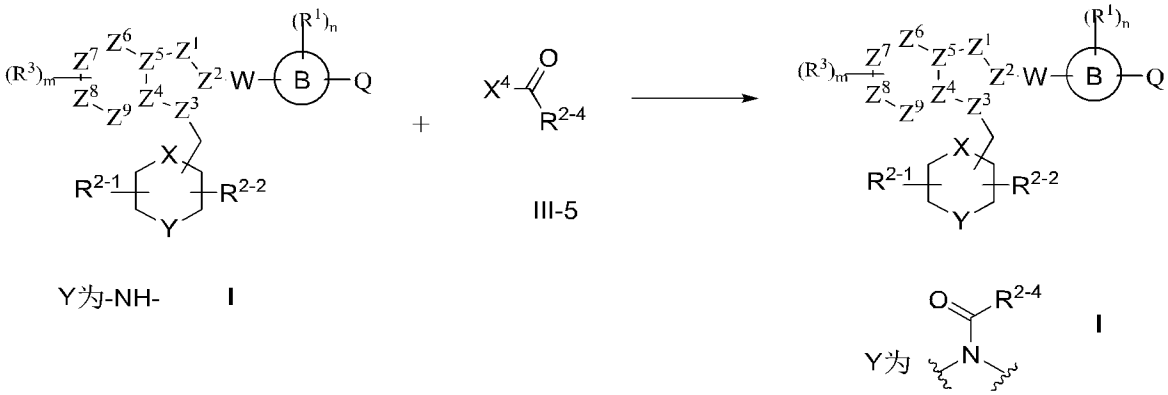
所述反应的进程可采用本领域常规的检测方法（例如 TLC、GC、HNMR 或 HPLC 等）进行监测，优选以检测到所述的如式 II-3 所示的化合物消失时作为反应的终点。

在本发明一优选实施方案中，方案四中，其中，R^2 为 ，较佳地为 。

方案五、其包括如下步骤：在有机溶剂中，在碱性试剂存在下，将 R^2 为 ，Y 为 -NH-的如式 I 所示的化合物与如式 III-5 所示的化合物进行如下所示的酰胺化反应，得到 Y 为



的所述的如式 I 所示的杂环类化合物即可；



其中，X^4 为卤素（例如 Br 或 Cl）。

所述酰胺化反应的方法和条件为本领域中该类反应常规的方法和条件。例如：

所述的有机溶剂优选卤代烷类溶剂（例如二氯甲烷）。所述的有机溶剂的用量可不作具体限定，只要不影响反应进行即可。

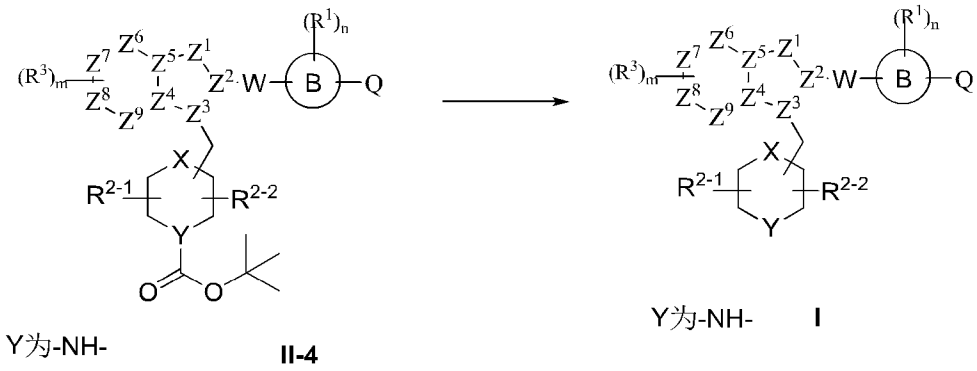
所述的碱性试剂可为 N,N-二异丙基乙胺，所述的碱性试剂与所述的如式 II-4 所示的化合物的摩尔比可为 2:1~4:1（例如 3:1）。

所述的如式 II-4 所示的化合物与所述的如式 III-5 所示的化合物的摩尔比可为本领域中常规的摩尔比，本发明中所述的化合物 II-4 与所述的如式 III-5 所示的化合物的摩尔比较佳地为 1.2:1~1:1.2。

所述的酰胺化反应的温度可为-10℃~20℃。

所述酰胺化反应的进程可采用本领域常规的检测方法（例如 TLC、GC、HNMR 或 HPLC 等）进行监测，优选以检测到所述的如式 II-4 所示的化合物消失时作为反应的终点。

方案六、其包括如下步骤：在有机溶剂中，在酸存在下，将如式 II-4 所示的化合物与如式 III-5 所示的化合物进行如下所示的脱保护基反应，得到所述的如式 I 所示的杂环类化合物即可；



其中，Y 为-NH-。

所述脱保护基反应的方法和条件为本领域中该类反应常规的方法和条件。例如：

所述的有机溶剂优选醇类溶剂（例如乙醇）。所述的有机溶剂的用量可不作具体限定，只要不影

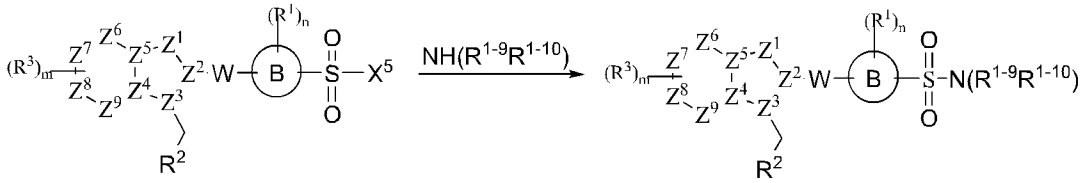
响反应进行即可。

所述的酸可为盐酸，所述的酸与所述的如式II-4所示的化合物的摩尔比可为1:1~4:1（例如1.5:1）。

所述的脱保护基反应的温度可为-10℃~20℃。

所述酰胺化反应的进程可采用本领域常规的检测方法（例如TLC、GC、HNMR或HPLC等）进行监测，优选以检测到所述的如式II-4所示的化合物消失时作为反应的终点。

方案七、其包括如下步骤：在有机溶剂中，将如式II-5所示的化合物与$NH(R^{1-9}R^{1-10})$进行如下所示的取代反应，得到所述的如式I所示的杂环类化合物即可；Q为$-S(=O)_2-N(R^{1-9}R^{1-10})$；



II-5 I

；

其中X^5为Br或Cl。

所述反应的方法和条件为本领域中该类反应常规的方法和条件。例如：

所述的有机溶剂优选腈类溶剂（例如乙腈）。所述的有机溶剂的用量可不作具体限定，只要不影响反应进行即可。

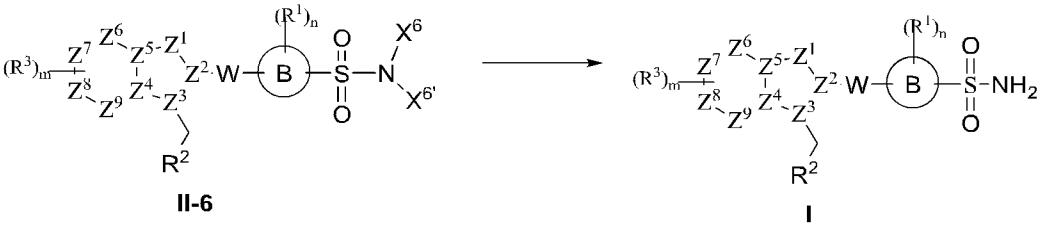
所述的如式II-5所示的化合物与所述的$NH(R^{1-9}R^{1-10})$的摩尔比可为1:1~1:5。

所述的$NH(R^{1-9}R^{1-10})$可为本领域常规的形式，例如当为NH_3时，可为氨水形式。

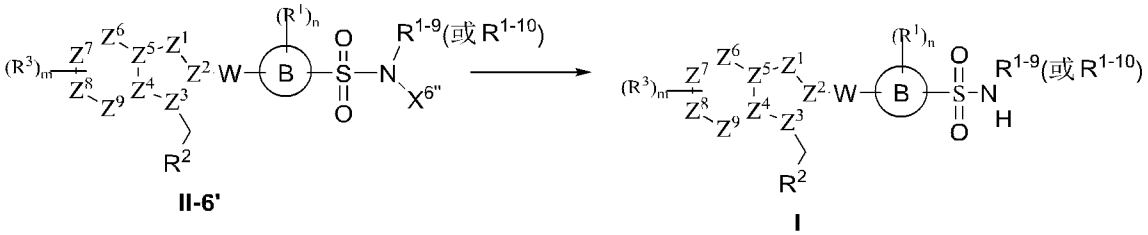
所述反应的温度可为-10℃~20℃（例如0℃）。

所述反应的进程可采用本领域常规的检测方法（例如TLC、GC、HNMR或HPLC等）进行监测，优选以检测到所述的如式II-3所示的化合物消失时作为反应的终点。

方案八、其包括如下步骤：在有机溶剂中，在酸存在下，将如式II-6或式II-6'所示的化合物进行如下所示的脱保护基反应，得到所述的如式I所示的杂环类化合物即可；



II-6 I



II-6' I

；

其中X^6、$X^{6'}$和$X^{6''}$为N保护基。

在某一优选方案中，X^6、$X^{6'}$和$X^{6''}$为N保护基时，所述的N保护基可为4-甲氧苄基(PMB)。

所述的所述反应的方法和条件为本领域中该类反应常规的方法和条件。例如：

所述的有机溶剂优选卤代烷烃类溶剂（例如二氯甲烷）。所述的有机溶剂的用量可不作具体限定，只要不影响反应进行即可。

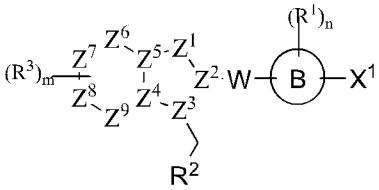
所述的碱可为三氟甲磺酸，所述的酸与所述的如式 II-6 或式 II-6'所示的化合物的体积质量比可为 1 mL/ g ~ 5 mL/ g（例如 3 mL/ g~ 4 mL/ g）。

所述反应的温度可为 0℃~100℃(例如 30℃~50℃)。

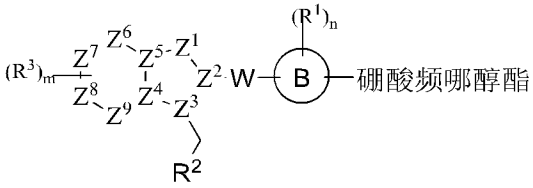
所述反应的进程可采用本领域常规的检测方法（例如 TLC、GC、HNMR 或 HPLC 等）进行监测，优选以检测到所述的如式 II-6 或式 II-6'所示的化合物消失时作为反应的终点。

本发明中，所述的反应结束后，可采用本领域常规的后处理方法进行处理。本发明中，后处理后若得到所述的如式 I 所示的杂环类化合物粗品，可采用制备型 HPLC、制备型 TLC 或重结晶等常规手段分离纯化。

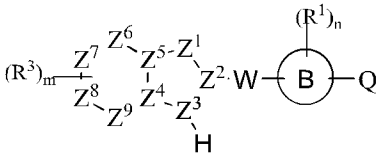
本发明还提供了如式 II-1、II-2、II-3、II-4、II-5、II-6 或 II-6'所示的化合物：



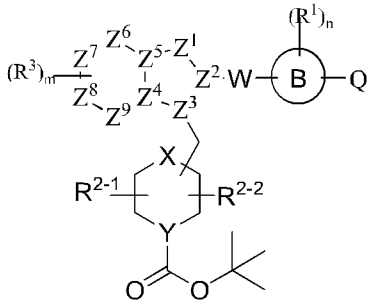
II-1、



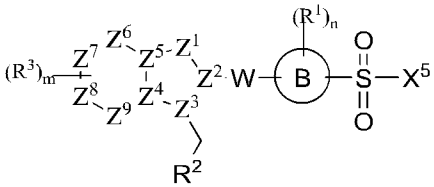
II-2、



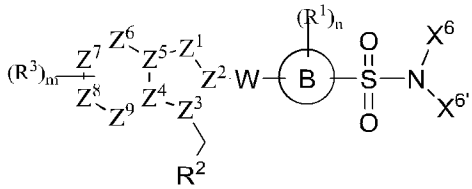
II-3、



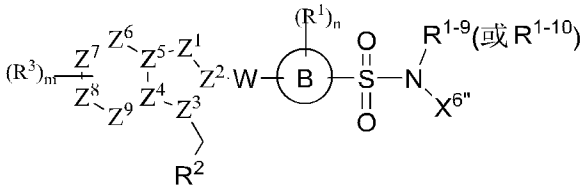
Y为-NH- II-4、



II-5、

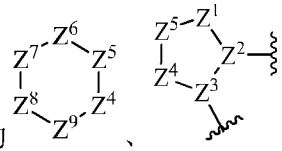


II-6、或

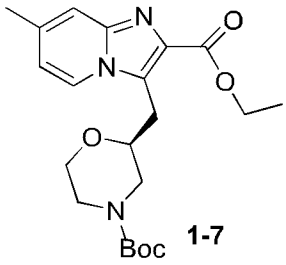


II-6'

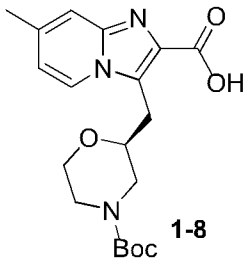
;

其中，所述的  、 、R^3、R^2、R^1、W、X、Y、R^{2-1}、R^{2-2}、n、m、X^5、X^6、$X^{6'}$、$X^{6''}$和 X^1 如上所述。

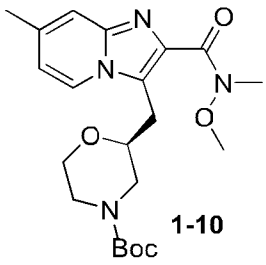
本发明还提供了如下所示的化合物：



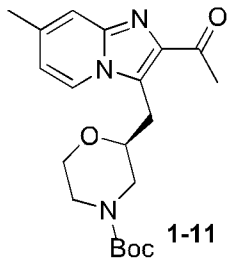
1-7 、



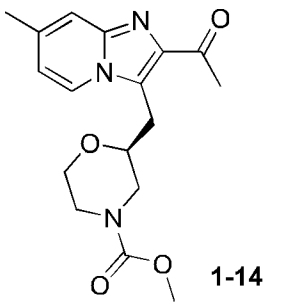
1-8 、



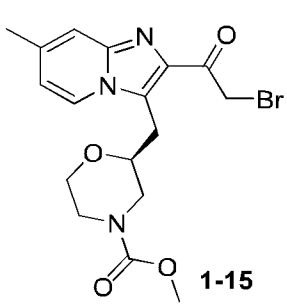
1-10 、



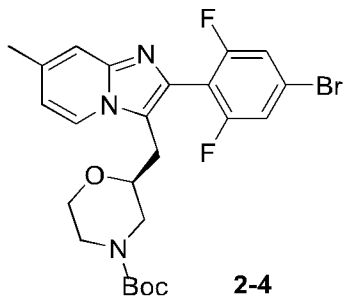
1-11 、



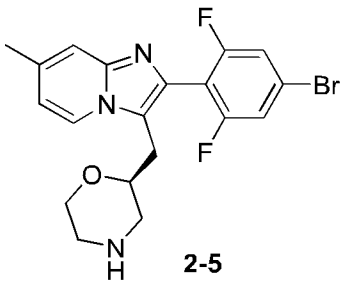
1-14 、



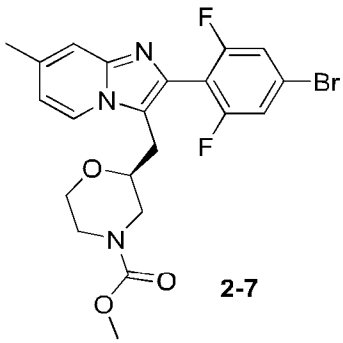
1-15 、



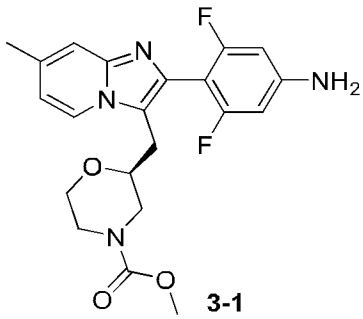
2-4 、



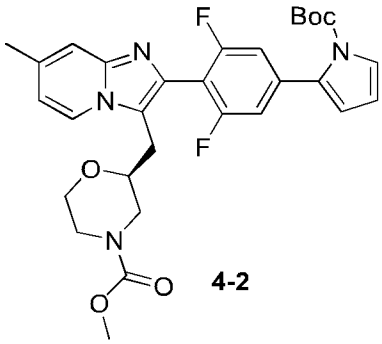
2-5 、

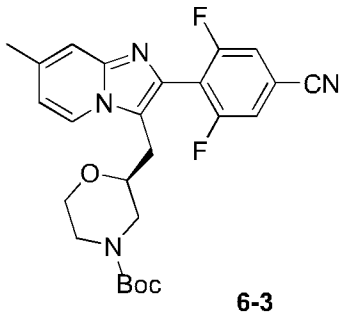


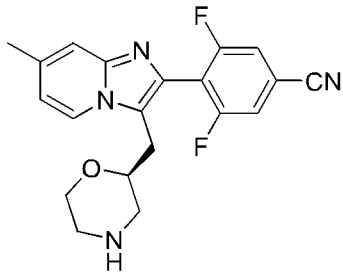
2-7 、

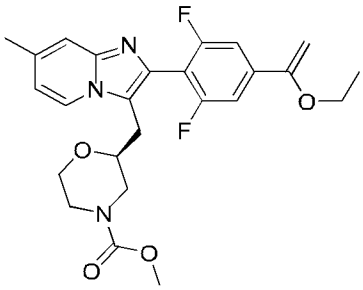


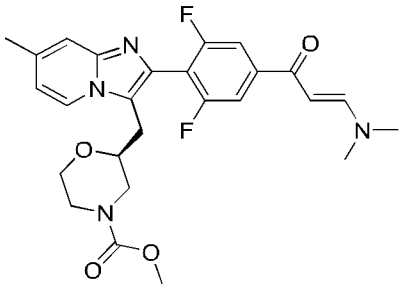
3-1 、

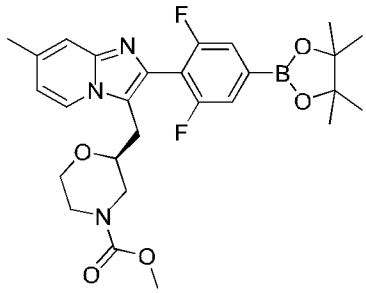

4-2

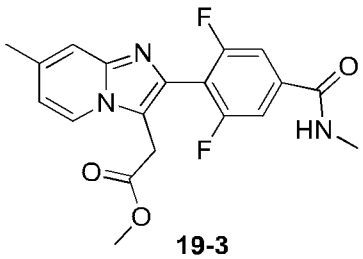

6-3

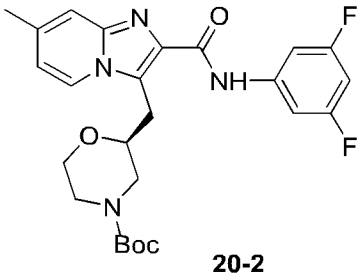

6-4

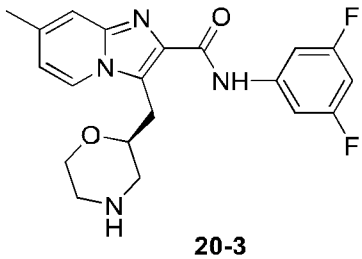

14-2

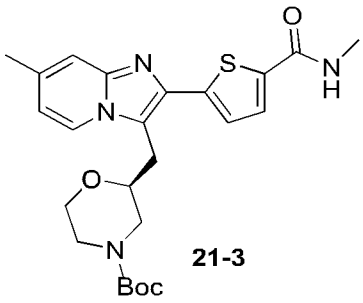

15-1

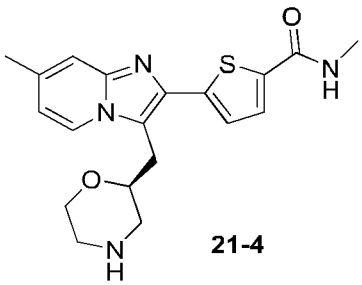

17-2

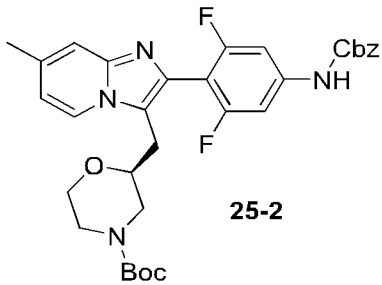

19-3

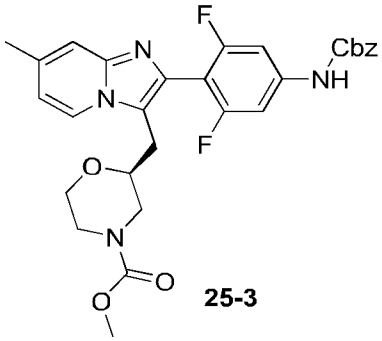

20-2

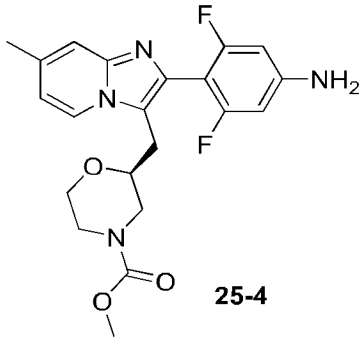

20-3

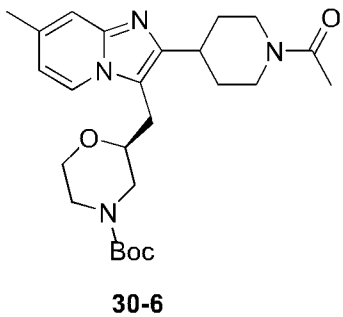

21-3

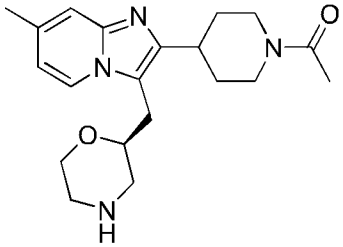

21-4


25-2

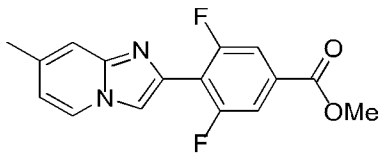

25-3


25-4

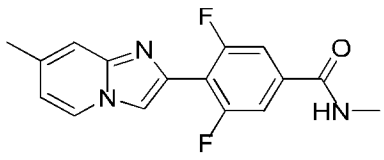

30-6



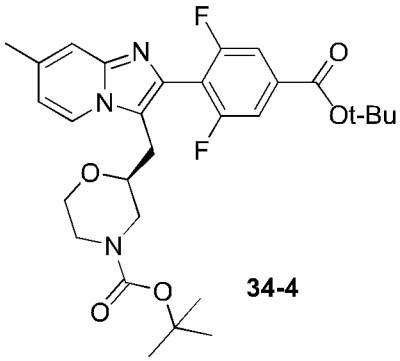
30-7



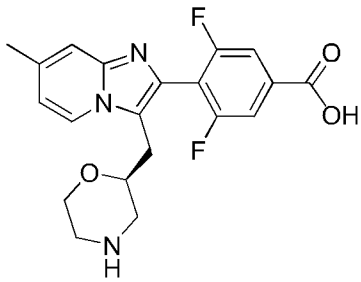
31-6



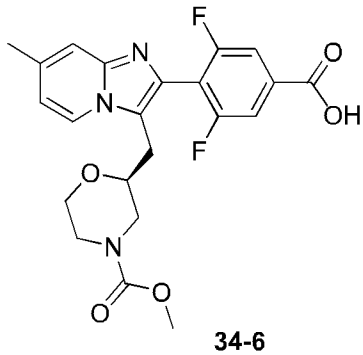
31-7



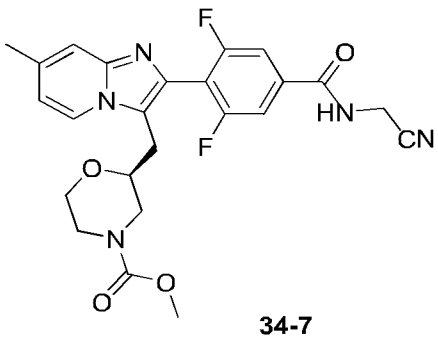
34-4



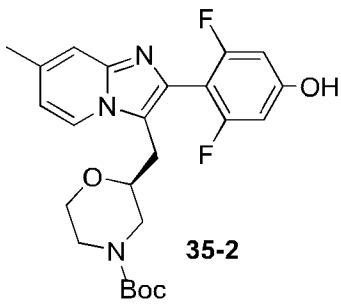
34-5



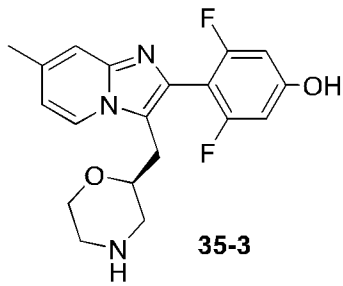
34-6



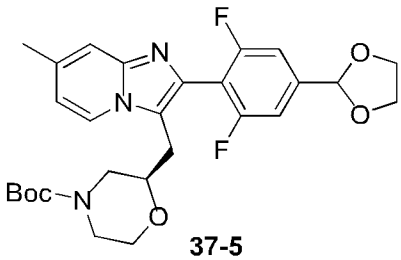
34-7



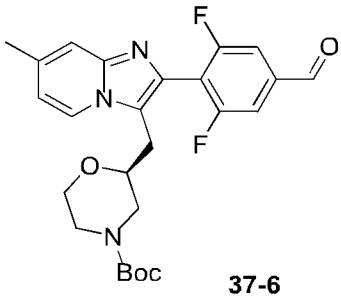
35-2



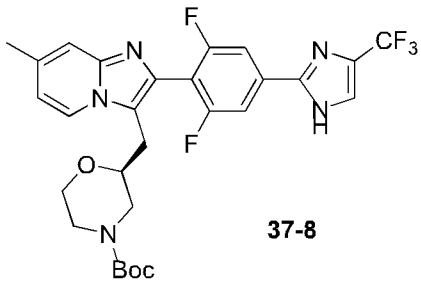
35-3



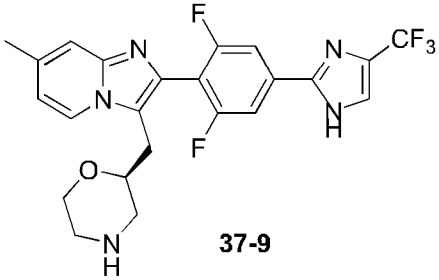
37-5



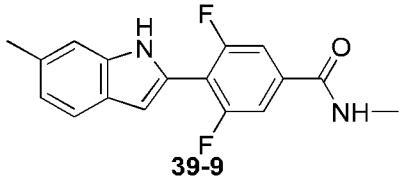
37-6



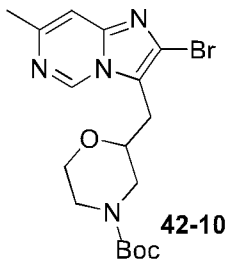
37-8



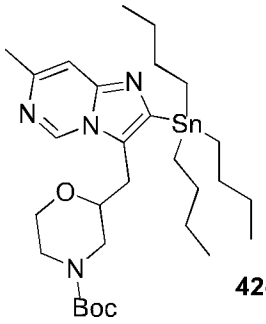
37-9

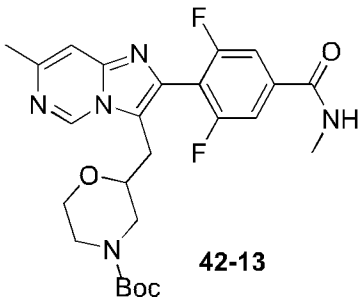


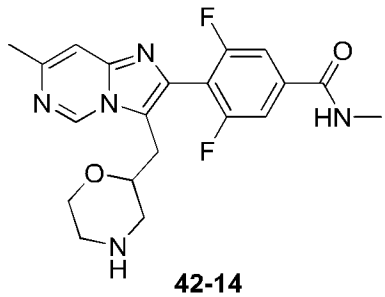
39-9

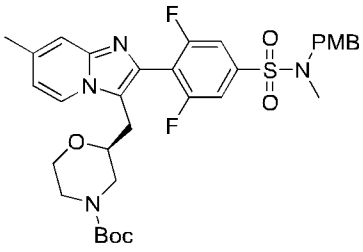


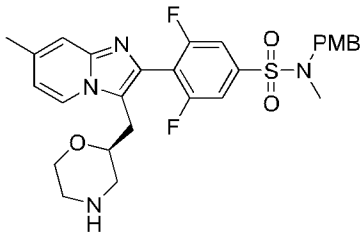
42-10

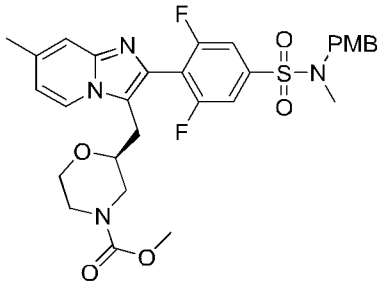

42-11

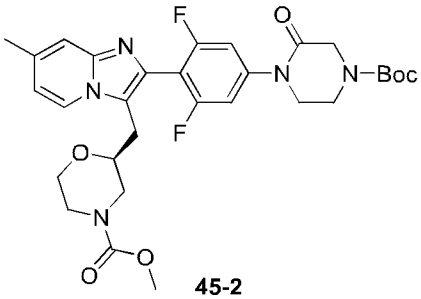

42-13

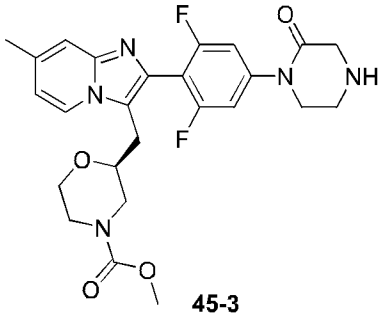

42-14

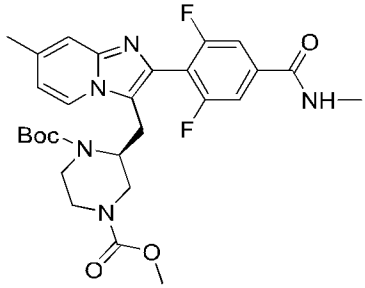

43-5

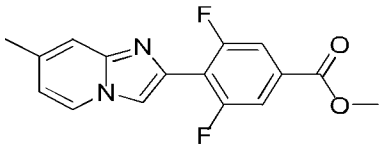

43-6

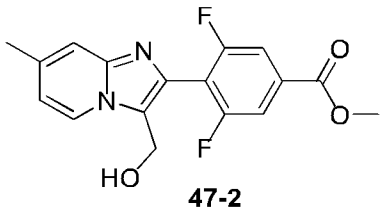

43-7

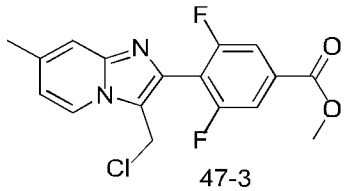

45-2

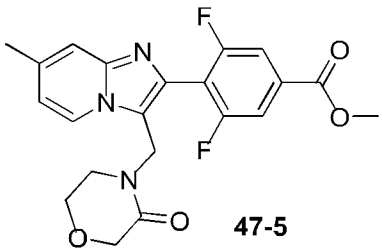

45-3

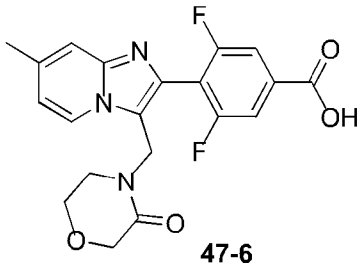

46-6

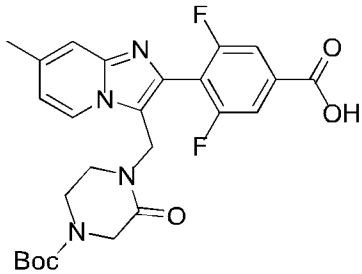

47-1

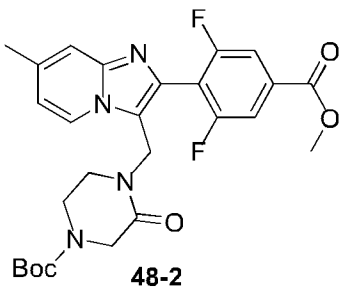

47-2

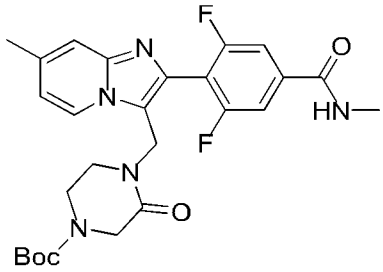

47-3

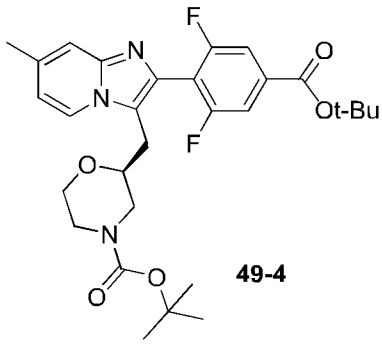

47-5

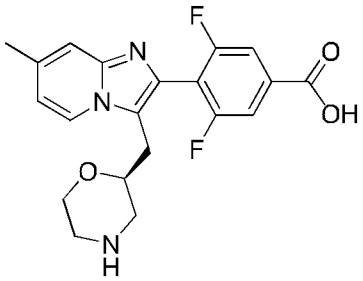

47-6

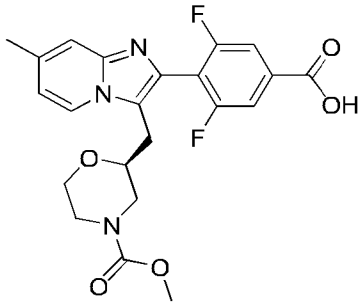

48-1

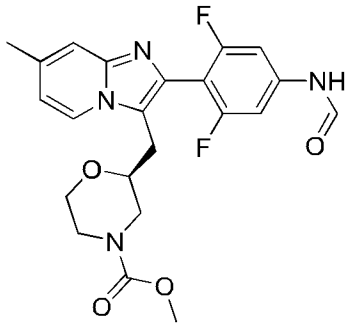

48-2

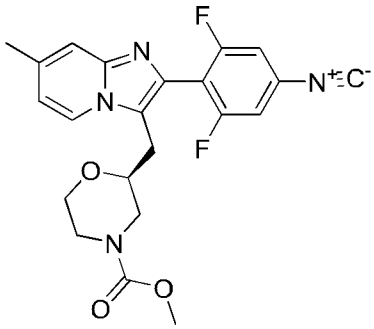

48-3

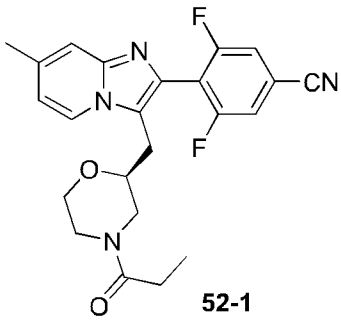

49-4

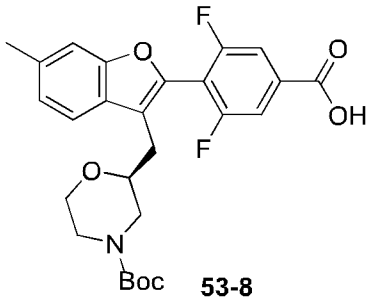

49-5

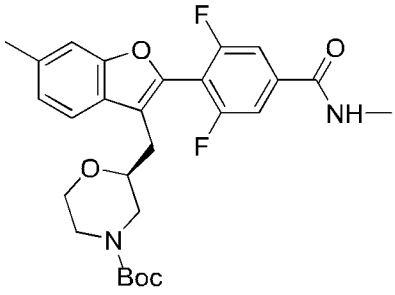

49-6

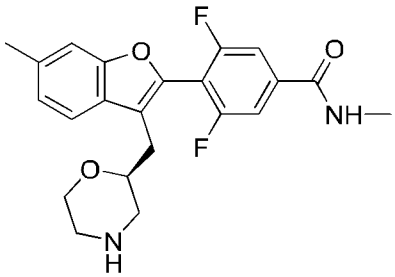

51-1

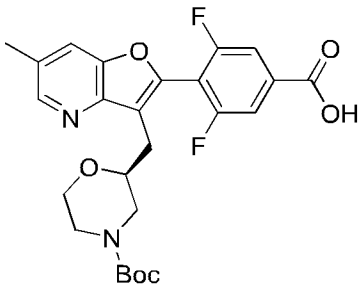

51-2

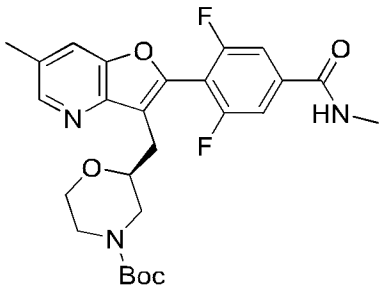

52-1


53-8

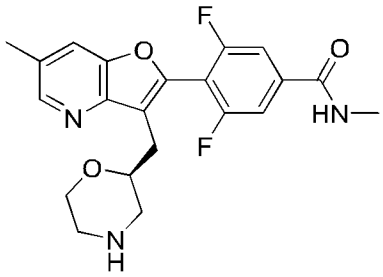

53-9


53-10

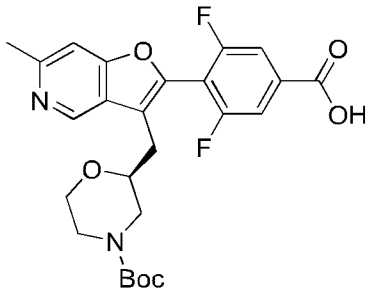

54-7



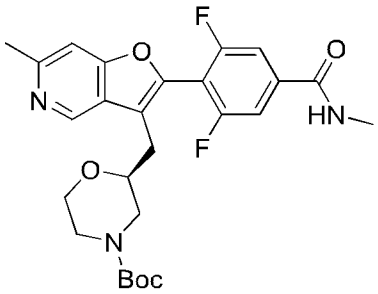
54-8



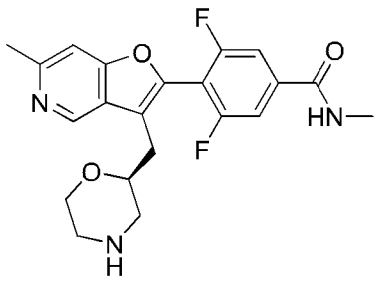
54-9



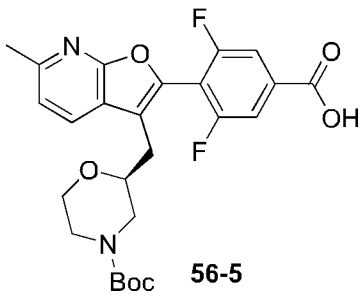
55-6



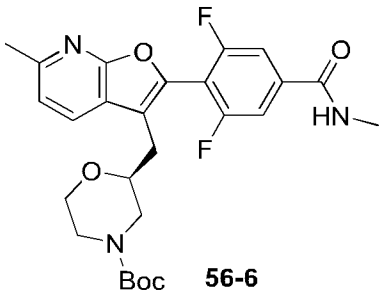
55-7



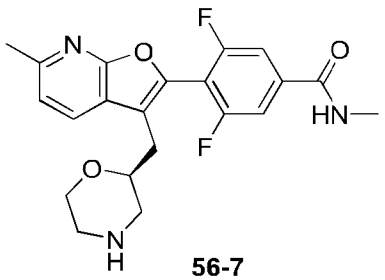
55-8



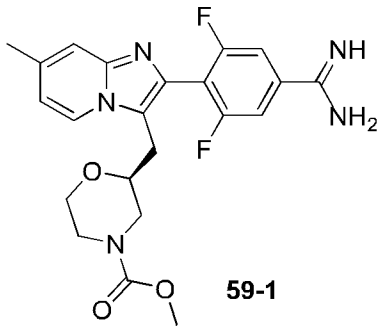
56-5



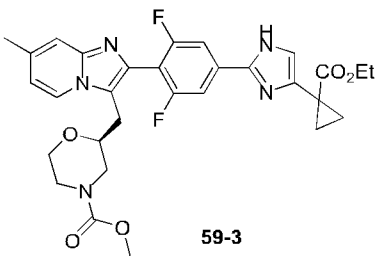
56-6



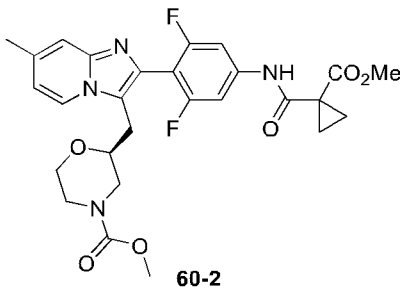
56-7



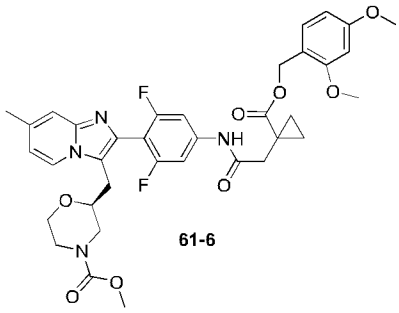
59-1



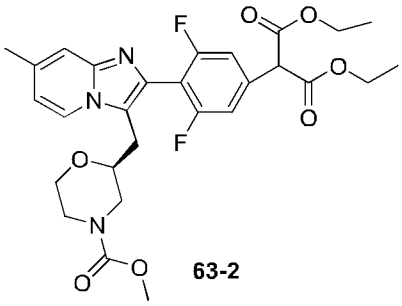
59-3

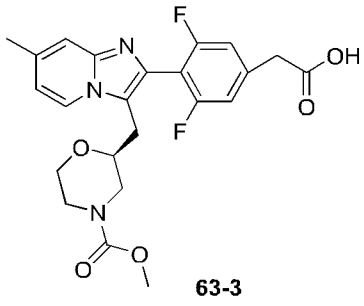


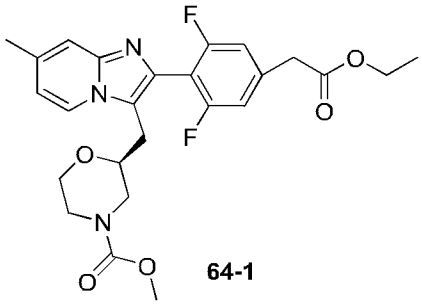
60-2

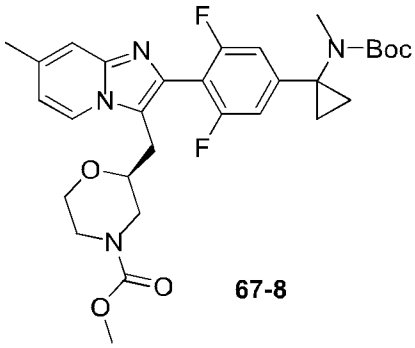


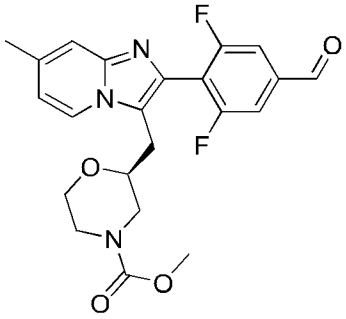
61-6

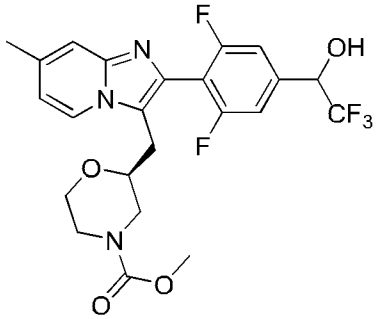

63-2

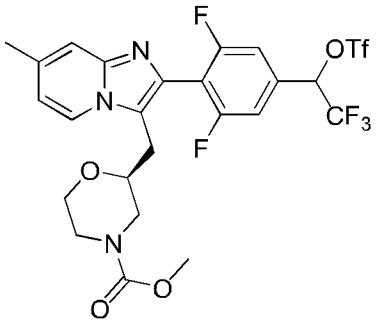

63-3

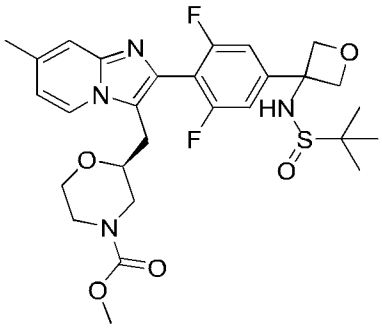

64-1

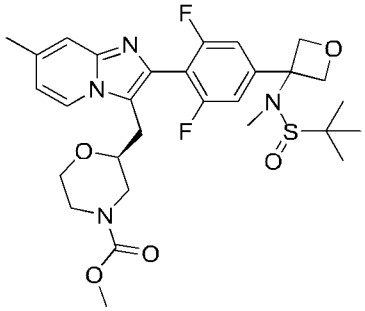

67-8

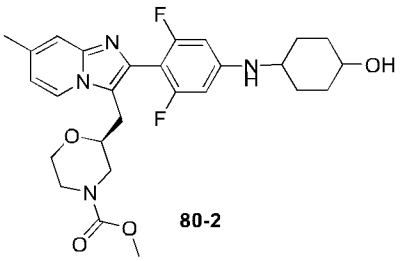

68-1

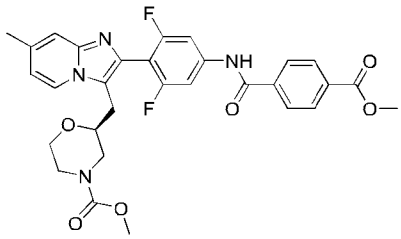

68-2

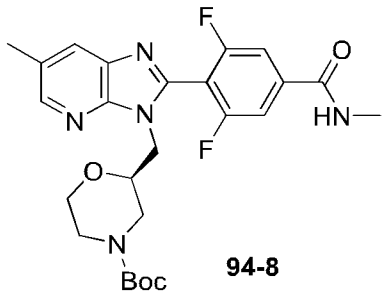

68-3

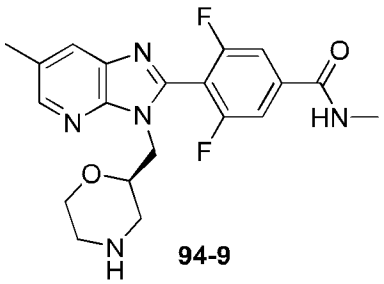

69-2

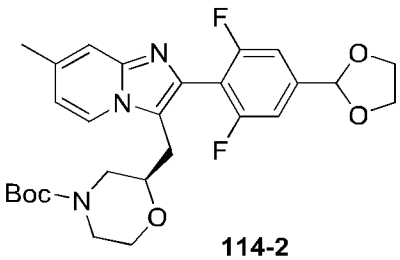

69-3

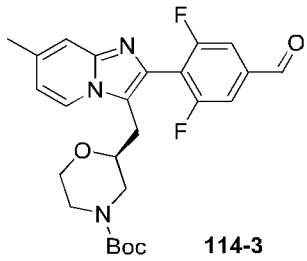

80-2

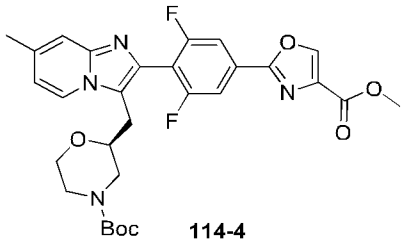

85-2

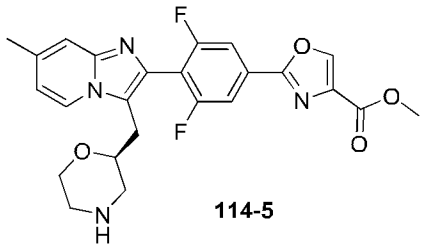

94-8

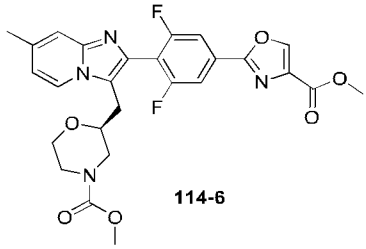

94-9

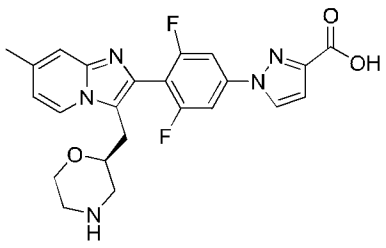

114-2

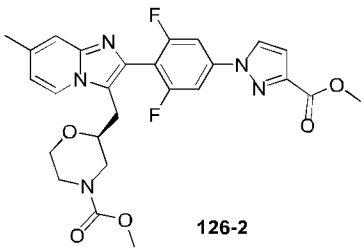

114-3

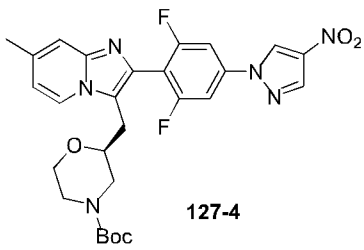

114-4

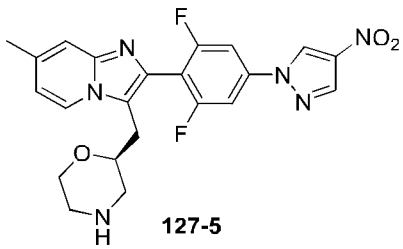

114-5

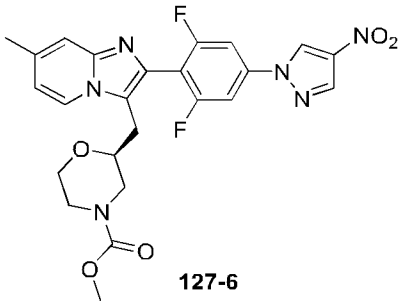

114-6

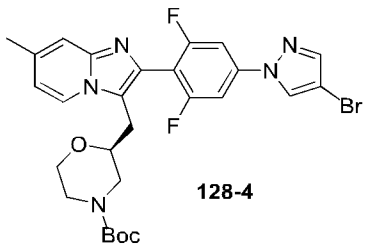

125-1

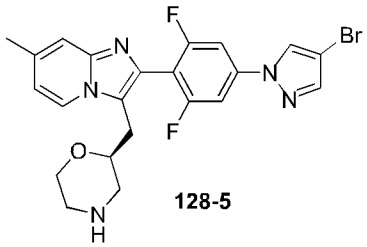

126-2

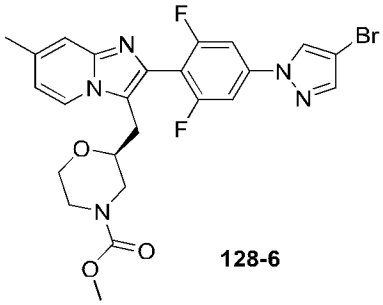

127-4

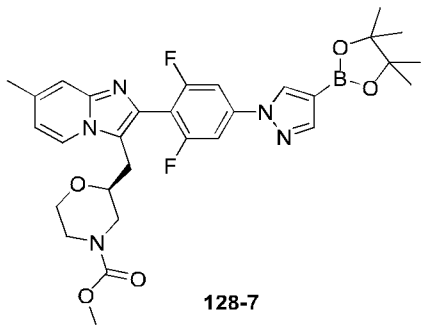

127-5

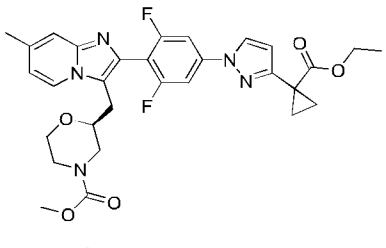

127-6

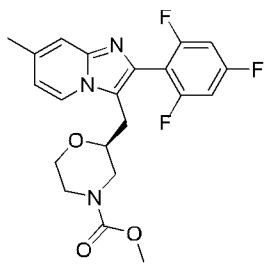

128-4

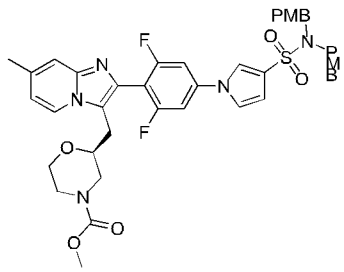

128-5

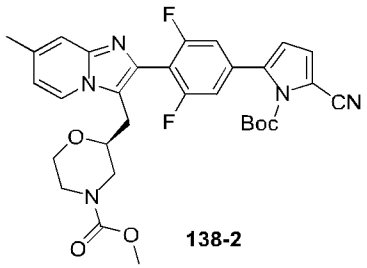

128-6


128-7

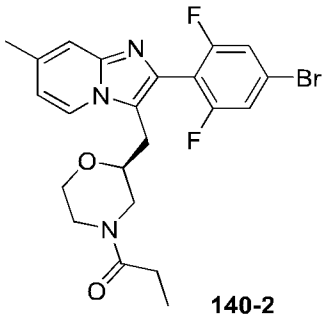

130-8


134-7

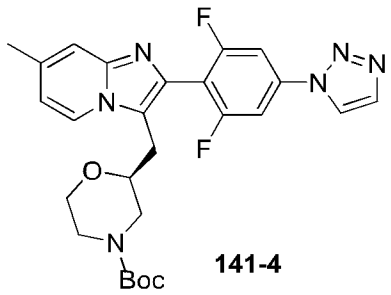

134-8



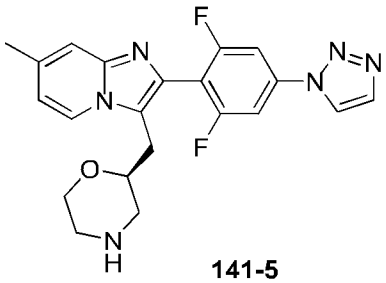
138-2



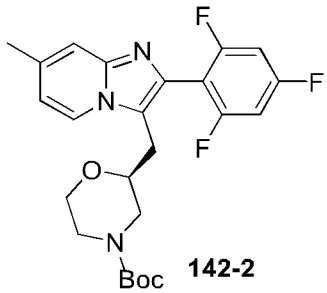
140-2



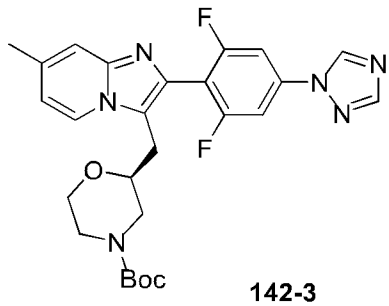
141-4



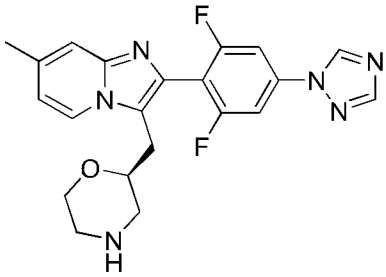
141-5



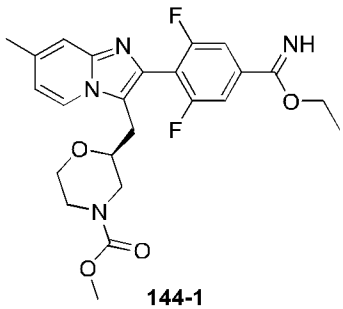
142-2



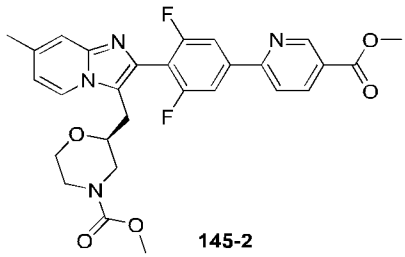
142-3



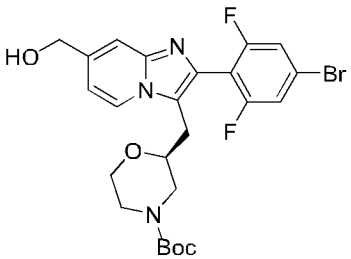
142-4



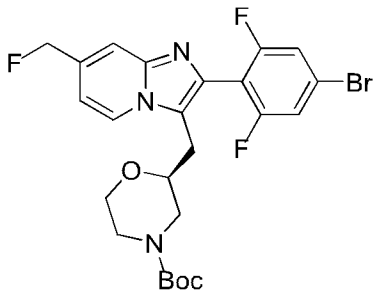
144-1



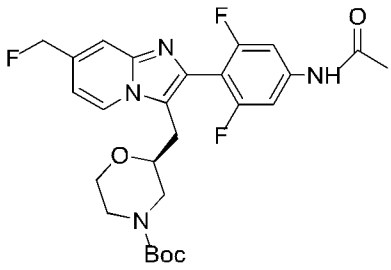
145-2



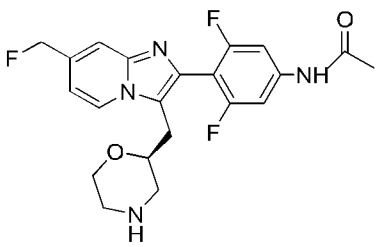
150-2



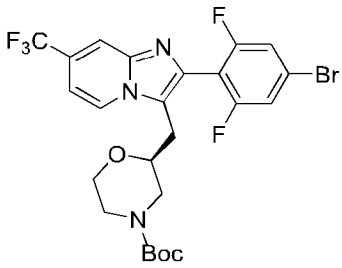
150-3



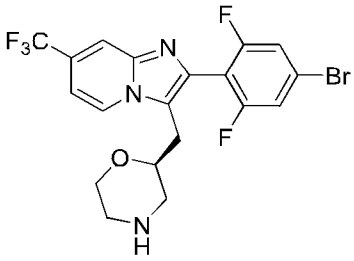
150-4



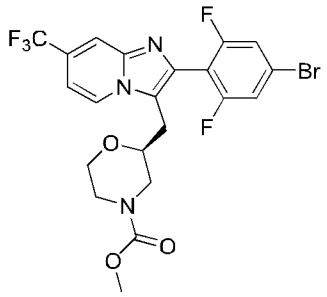
150-5



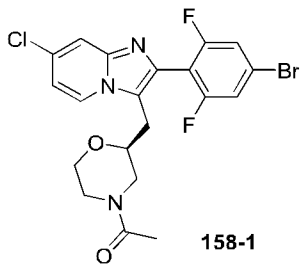
153-2



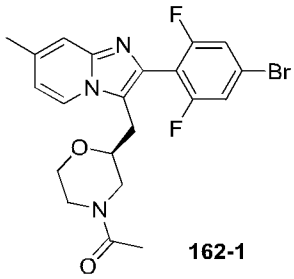
153-3



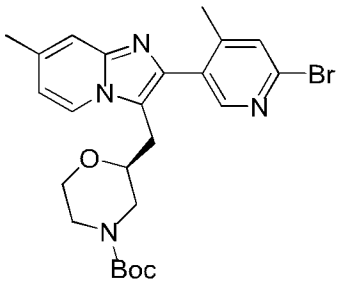
153-4



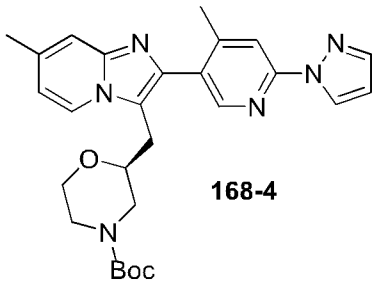
158-1



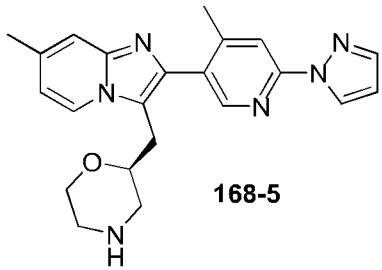
162-1



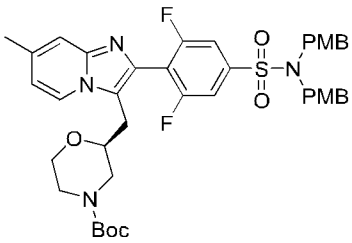
168-3



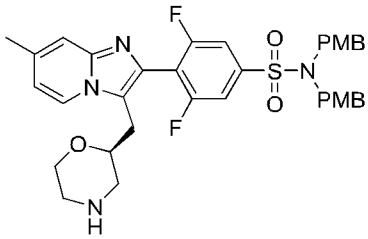
168-4



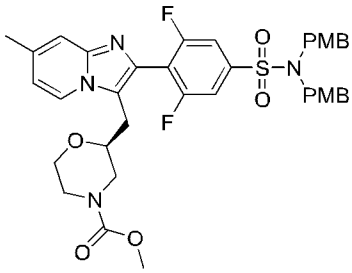
168-5



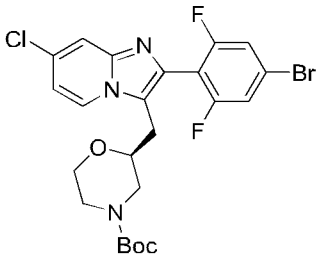
171-5



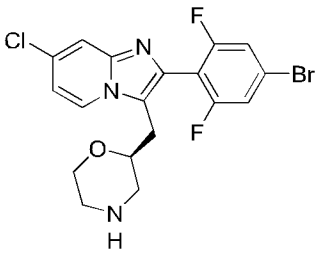
171-6



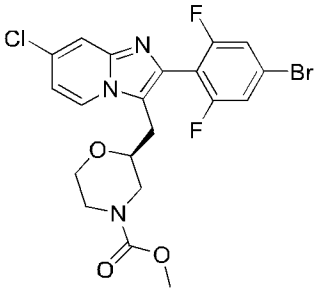
171-7



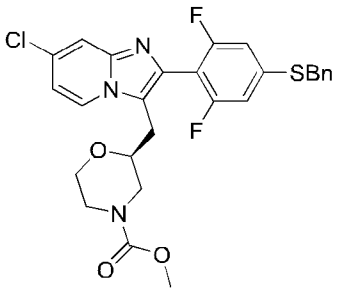
172-3



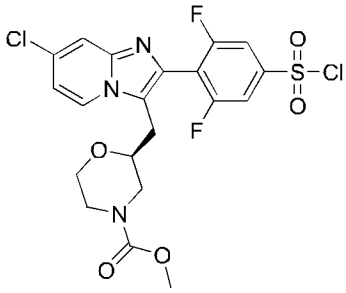
172-4



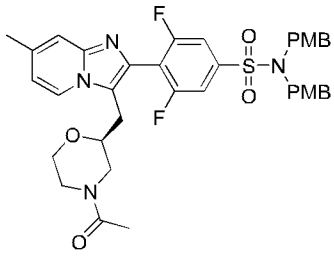
172-5



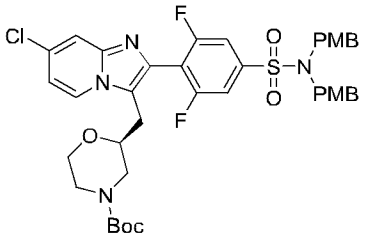
172-6



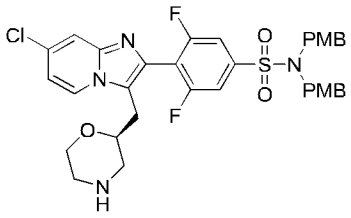
172-7



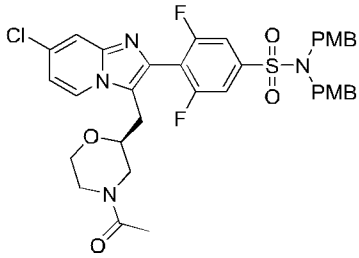
173-1



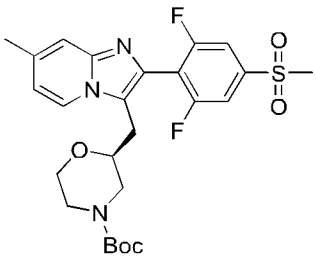
174-1



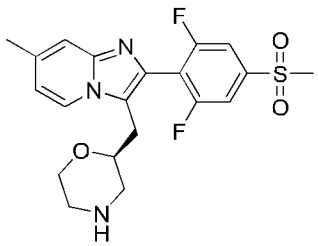
174-2



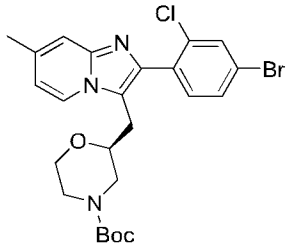
174-3



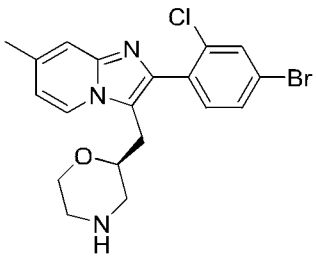
175-1



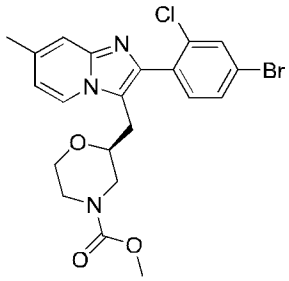
175-2



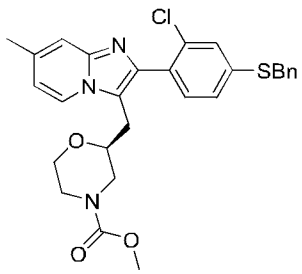
176-2



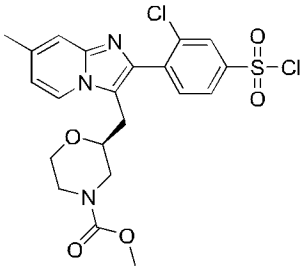
176-3



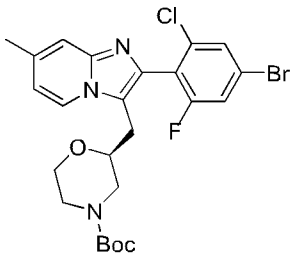
176-4



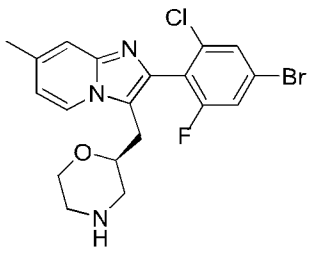
176-5



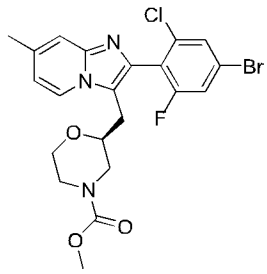
176-6



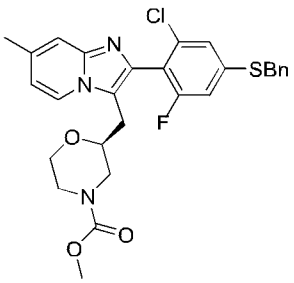
177-3



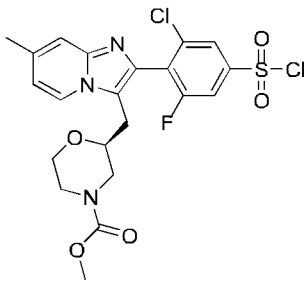
177-4



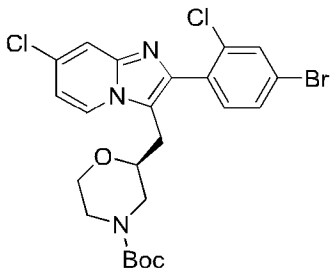
177-5



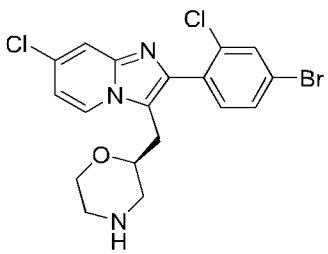
177-7



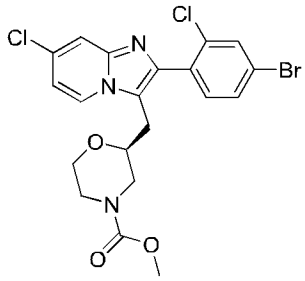
177-8



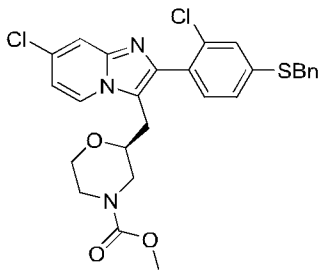
178-2



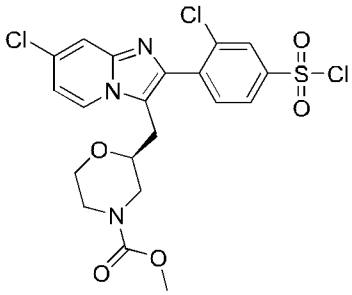
178-3



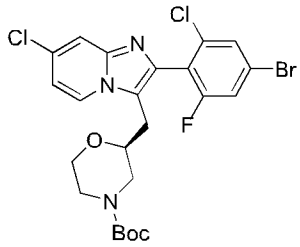
178-4



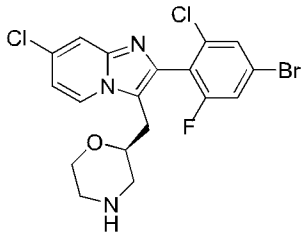
178-5



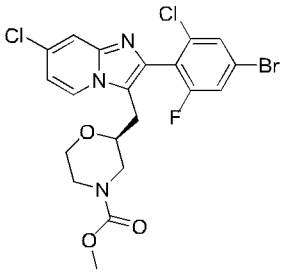
178-6



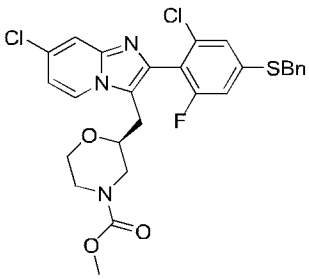
179-2



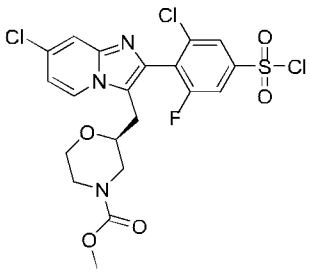
179-3



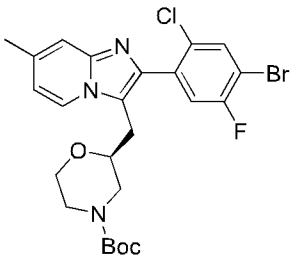
179-4



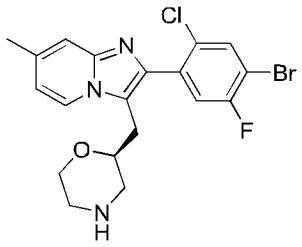
179-5



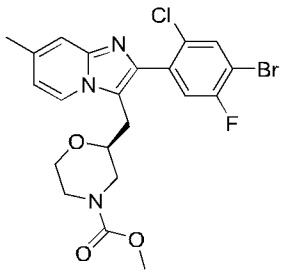
179-6



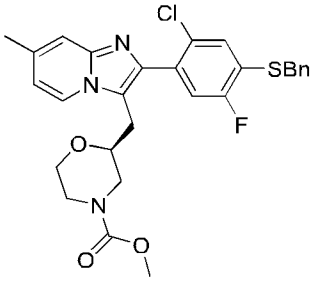
180-2



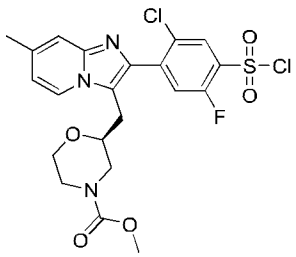
180-3



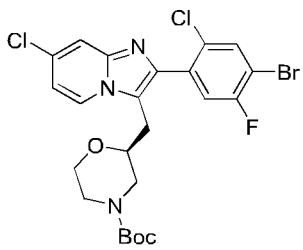
180-4



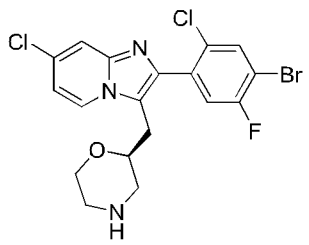
180-5



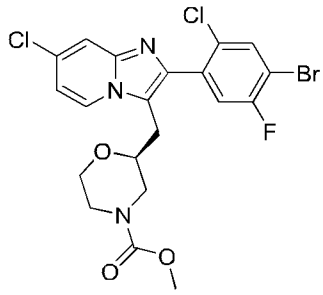
180-6



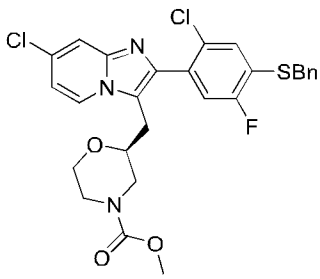
181-1



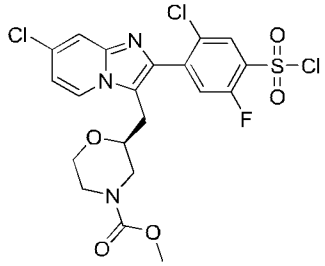
181-2



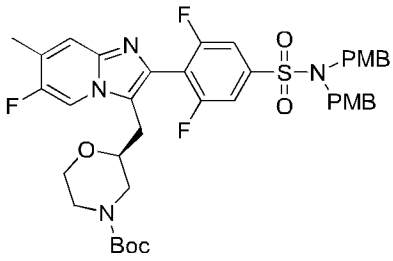
181-3



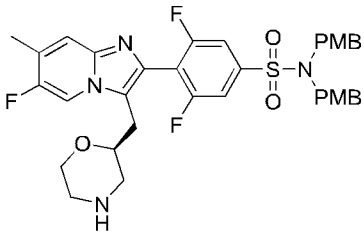
181-4



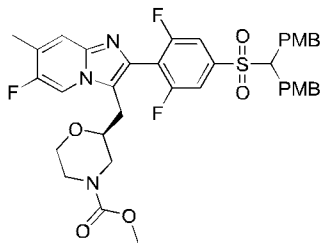
181-5



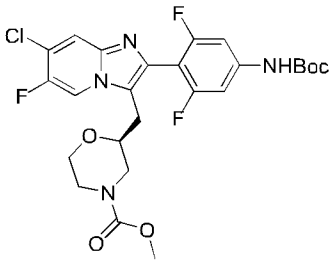
182-2



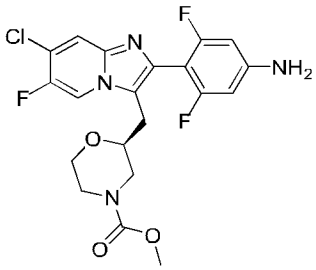
182-3



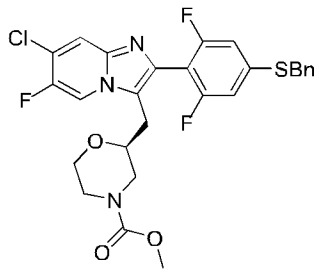
182-4



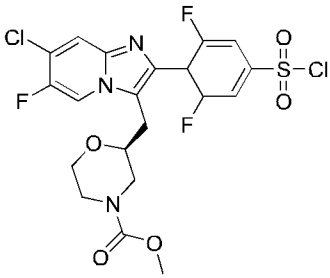
183-3



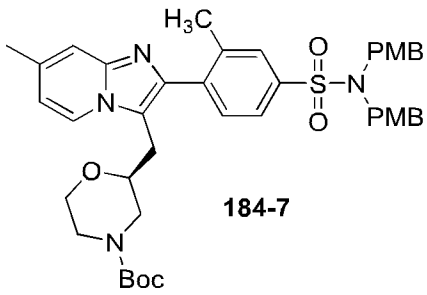
183-4



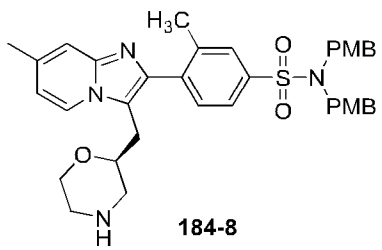
183-5



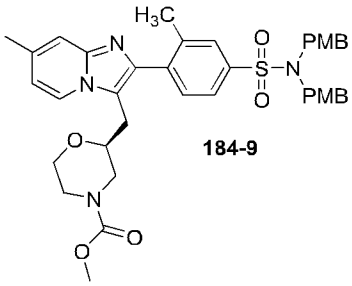
183-6



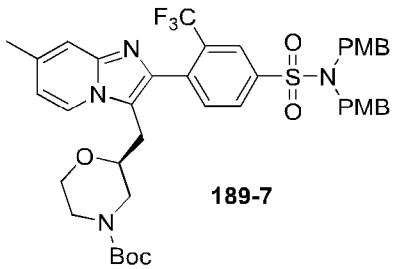
184-7



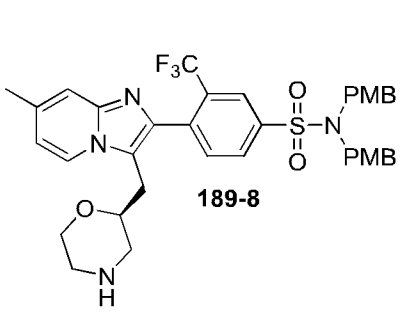
184-8

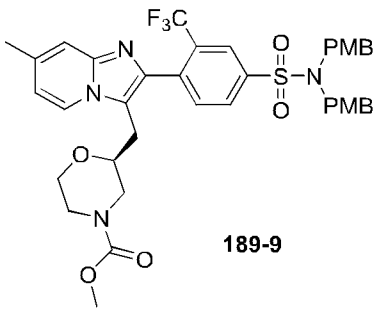


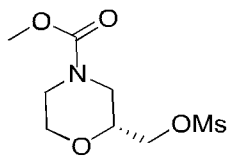
184-9

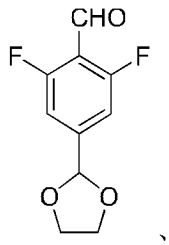


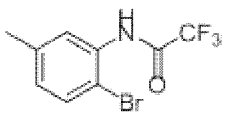
189-7

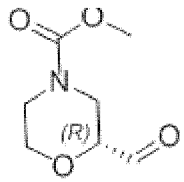

189-8、

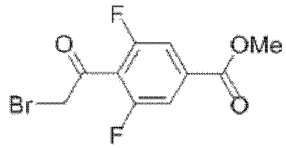

189-9、

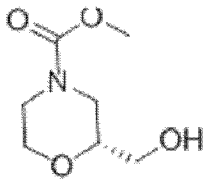
、

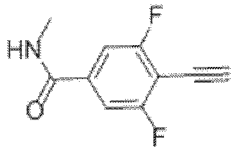
、

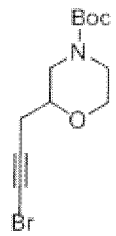
、

、

、

、

、

。

本发明还提供了一种药物组合物，其包含所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药，和至少一种药用辅料。所述药物组合物还可以包含一种或多种另外的活性成分。举例来说，这种药物组合物可以包含一种或多种另外的如式 I 所示的杂环类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药。作为另外一种选择或除此之外，所述药物组合物还可以例如包含除如式 I 所示的杂环类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药以外的一种或多种活性成分。

在所述的药物组合物中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药的剂量，可为治疗有效量。

本发明所述化合物、药物组合物或药物的有效量可通过常规实验容易的测定，最有效和方便的给药途径以及最适当的制剂也可通过常规实验测定。

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

防腐剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

可作为药学上可接受辅料的物质包括，但并不限于，离子交换剂，铝，硬脂酸铝，卵磷脂，血清蛋白，如人血清蛋白，缓冲物质如磷酸盐，甘氨酸，山梨酸，山梨酸钾，饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物，水，盐或电解质，如硫酸鱼精蛋白，磷酸氢二钠，磷酸氢钾，氯化钠，锌盐，胶体硅，三硅酸镁， 聚乙烯吡咯烷酮，聚丙烯酸脂，蜡，聚乙烯-聚氧丙烯-阻断聚合体，羊毛脂，糖，如乳糖，葡萄糖和蔗糖；淀粉如玉米淀粉和土豆淀粉；纤维素和它的衍生物如羧甲基纤维素钠，乙基纤维素和乙酸纤维素；树胶粉；麦芽；明胶；滑石粉；辅料如可可豆脂和栓剂蜡状物；油如花生油，棉子油，红花油，麻油，橄榄油，玉米油和豆油；二醇类化合物，如丙二醇和聚乙二醇；酯类如乙基油酸酯和乙基月桂酸酯；琼脂；缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝；海藻酸；无热原的水；等渗盐；林格(氏)溶液；乙醇，磷酸缓冲溶液，和其他无毒的合适的润滑剂如月桂硫酸钠和硬脂酸镁，着色剂，释放剂，包衣衣料，甜味剂，调味剂和香料，防腐剂和抗氧化剂。

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

本发明的化合物的医药剂型可以以速释、控释、缓释或靶药物释放系统形式提供。例如，常用剂型包括溶液和悬浮液、（微）乳液、软膏、凝胶和贴片、脂质体、片剂、糖衣药丸、软壳或硬壳胶囊、栓剂、胚珠、植入物、非晶形或结晶粉末、气溶胶和冻干制剂。视所用的给药途径而定，可能需要特殊装置来施用或给予药物，例如注射器和针、吸入器、泵、注射笔、涂药器或专用瓶（Specialflask）。药物剂型常常由药物、赋形剂和容器/密封系统组成。可将一种或多种赋形剂（又称为非活性成分）添加到本发明的化合物中来改善或促进药物的制造、稳定性、给药和安全性，并且可提供获得所需药物释放曲线的方法。因此，添加到药物中的赋形剂类型可视各种因素而定，例如药物的物理和化学特性、给药途径和制备步骤。在该领域中存在药用赋形剂并且包括各种药典中所列的那些。(参见美国药典(U.S. Pharmacopeia, USP)、日本药典(Japanese Pharmacopoeia, JP)、欧洲药典(European Pharmacopoeia, EP)和英国药典(British pharmacopoeia, BP)；美国食品与药品管理局(the U.S. Food and Drug Administration, www.fda.gov)药物评价与研究中心(Centerfor Drug Evaluation and Research, CEDR)出版物，例如《非活性组分指南》(Inactive Ingredient Guide, 1996)；Ash 和 Ash 编写的《药物添加剂手册》(Hand book of Pharmaceutical Additives, 2002,联合信息资源公司(Synapse Information Resources, Inc., Endicott NY；etc.)。

本发明化合物的药物剂型可通过本领域中熟知的任一种方法来制造，例如通过常规混合、筛分、溶解、熔化、造粒、制造糖衣药丸、压片、悬浮、挤压、喷雾干燥、研磨、乳化、(纳米/微米级)囊封、包理或冻干工艺。如上文所述，本发明的组合物可包括一种或一种以上生理学上可接受的非活性成分，这些非活性成分会促进活性分子被加工成用于医药用途的制剂。

适当的制剂视所需的给药途径而定。例如，对于静脉注射来说，组合物可配制于水溶液中，必要时使用生理上相容的缓冲剂，包括例如用于调整制剂 pH 值的磷酸盐、组氨酸或柠檬酸盐，以及诸如氯化钠或右旋糖的张度剂。对于经粘膜或鼻给药来说，可首选半固体、液体制剂或者贴片、可能含有

渗透增强剂；所述渗透剂通常为本领域所已知。对于口服给药来说，化合物可配制成液体或固体剂型并作为速释或控释/缓释制剂。用于个体口服摄取的合适剂型包括片剂、药丸、糖衣药丸、硬壳和软壳胶囊、液体、凝胶、糖浆、膏剂、悬浮液和乳液。化合物也可以被配制在直肠组合物中，诸如栓剂或保留灌肠剂，例如含有常规的栓剂基质如可可脂或其它甘油酯。

固体口服剂型可使用赋形剂获得，所述赋形剂包括填充剂、崩解剂、粘合剂(干和湿)、溶解延缓剂、润滑剂、助流剂、抗粘剂、阳离子性交换树脂、湿润剂、抗氧化剂、防腐剂、着色剂和调味剂。这些赋形剂可为合成或天然来源。所述赋形剂的实例包括纤维素衍生物、柠檬酸、磷酸二钙、明胶、碳酸镁、月桂基硫酸镁/月桂基硫酸钠、甘露糖醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、硅酸盐、二氧化硅、苯甲酸钠、山梨糖醇、淀粉、硬脂酸或其盐、糖(即右旋糖、蔗糖、乳糖等)、滑石、西黄蓍胶浆(tragacanth mucilage)、 植物油(氢化)和蜡。乙醇和水可用作造粒助剂。在某些情况下，需要用例如掩味膜、抗胃酸膜或延缓释放膜来涂覆片剂。常常将天然和合成的聚合物与着色剂、糖和有机溶剂或水组合用于涂覆片剂，从而产生糖衣药丸。当胶囊优于片剂时，可以用兼容的硬壳或软壳胶囊形式递送其药物粉末、悬浮液或溶液。

在一些实施方案中，本发明的化合物可局部给药，例如通过皮肤贴片、半固体或液体制剂，如凝胶、(微)乳液、软膏、溶液、(纳米/微米级)悬浮液或泡沫。药物的皮肤和下层组织渗透可通过以下方式来调节：例如使用渗透增强剂；使用亲脂性、亲水性和两亲性赋形剂的适当选择和组合，包括水、有机溶剂、蜡、油、合成和天然的聚合物、表面活性剂、乳化剂；通过调整 pH 值；和使用络合剂。例如离子电渗疗法(iontophoresi)的其它技术也可以用于调节本发明的化合物的皮肤渗透。例如在需要以最小全身性暴露局部给药的情形下，将首选透皮或局部给药。

对于通过吸入给药或鼻给药来说，根据本发明使用的化合物以溶液、悬浮液、乳液或半固体气溶胶的形式从加压包或喷雾器中方便地给药，通常借助于推进剂，例如衍生自甲烷和乙烷的卤化碳、二氧化碳或任何其它合适的气体。对于局部气溶胶来说，如丁烷、异丁烯和戊烷等烃是适用的。在加压气溶胶的情况下，适当的剂量单位可通过提供阀门传递计量来测定。可配制用于吸入器或吹入器中的具有例如明胶的胶囊和药筒。这些通常含有化合物与合适粉末基质(如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

用于通过注射非经肠给药而配制的组合物通常是无菌的并且可以用单位剂型提供，例如安瓿瓶、注射器、注射笔、或多剂量容器，后者通常含有防腐剂。组合物可采用在油性或水性载体中的悬浮液、溶液或乳液等形式，并且可含有配制试剂，例如缓冲剂、张度剂、粘度增强剂、表面活性剂、悬浮剂和分 散剂、抗氧化剂、生物相容性聚合物、螯合剂和防腐剂。视注射部位而定，所述载体可含有水、合成或植物油和/或有机共溶剂。在某些情况下，例如对于冻干产物或浓缩物，会在给药之前将非经肠制剂重 组或加以稀释。提供本发明的化合物的控释或缓释的贮库制剂(depot formulation)可包括纳米/微米级微粒或者纳米/微米级或非微细化晶体的可注射悬浮液。本领域其它熟知的基质，聚(乳酸)、聚(乙醇酸)或其共聚物等聚合物可被用作控释/缓释基质。可以以需要切口的植入物和泵的形式提供其它的贮库型(depot)给药系统。

用于静脉注射的本发明化合物的合适的载体为本领域所熟知并且包括含有碱(如氢氧化钠)的水基

溶液，用于形成离子化合物；作为张度剂的蔗糖或氯化钠；例如含有磷酸盐或组氨酸的缓冲剂。可添加如聚乙二醇的共溶剂。这些水基体系能有效溶解本发明的化合物并且在全身性给药后产生低毒性。在不破坏溶解性和毒性特征的情况下，可大大改变溶液体系的组分的比例。此外，可改变组分的特性。举例来说，可使用诸如聚山梨醇酯或泊洛沙姆(poloxamer)的低毒性表面活性剂，也可使用聚乙二醇或其它共溶剂，可添加诸如聚乙烯毗略烷酮的生物相容性聚合物，并且可用其它糖和多元醇来替代右旋糖。

治疗有效剂量可首先使用本领域中熟知的各种方法来估算。用于动物研究的初始剂量可基于细胞培 养测定中所确立的有效浓度。适合于人个体的剂量范围例如可使用从动物研究和细胞培养测定所获得的数据来确定。在某些实施方案中，可以将本发明的化合物制备为用于口服的药剂。

药剂(例如本发明的化合物)的有效量或治疗有效量或剂量指的是引起个体症状改善或存活延长的药剂或化合物的量。所述分子的毒性和治疗功效可在细胞培养物或实验动物中通过标准医药程序来测定，例如通过测 LD_{50}(使群体 50%致死的剂量)和 ED_{50}(对群体的 50%治疗有效的剂量)。毒性作用与治疗作用的剂量比是治疗指数，可表示为 LD_{50}/ED_{50}。优选显示高治疗指数的药剂。

有效量或治疗有效量是将会引发研究人员、兽医、医生或其它临床医生所探求的组织、系统、动物或人类的生物或医学反应的化合物或医药组合物的量。剂量优选在包括极小毒性或无毒性的 ED_{50} 的循环浓度的范围内。剂量可在这个范围内变化，视所用的剂型和/或所用的给药途径而定。应根据本领域中已知的方法，考虑个体状况的特殊性来选择正确的制剂、给药途径、剂量和给药间隔时间。

剂量和间隔时间可个别地加以调整以提供足以获得所需效果的活性部分的血浆水平；即最小有效浓度(minimal effective concentration，MEC)。各化合物的 MEC 将有所不同，但可以例如从体外(invitro)数据和动物实验估算。获得 MEC 所必需的剂量将视个体特征和给药途径而定。在局部给药或选择性摄取的情况下，药物的有效局部浓度可能与血浆浓度无关。

所施予的药剂或组合物的量可视各种因素而定，包括所治疗个体的性别、年龄和体重、病痛的严重性、给药方式和处方医师的判断。

在需要时，本发明的组合物可以用含有一个或一个以上单位剂型(含有活性成分)的包装或分配装置提供。举例来说，所述包装或装置可包含金属或塑料箔(如发泡包装)或玻璃和橡皮塞，如在小瓶中。所述包装或分配装置可附有用药说明书。也可以制备包含在相容性医药载体中配制的本发明化合物的组合物，将其置于适当容器中，并且加上用于治疗指定病状的标签。

本发明还提供了所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或如上所述的药物组合物在制备 P2X3 抑制剂中的应用。

本发明还提供了所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或如上所述的药物组合物在制备药物中的应用。所述的药物用于防护、处理、治疗或减轻动物的至少部分由 P2X3 介导的或活性相关的疾病；或者，所述的药物为用于治疗疼痛、泌尿道疾病或呼吸系统疾病的药物。

在一些实施方案中，所述药物可用于治疗动物（例如人类）的泌尿道疾病；所述的泌尿道疾病包括但不限于：尿失禁、膀胱过度活动症、排尿困难、膀胱炎。

在一些实施方案中，所述药物可用于治疗动物（例如人类）的呼吸系统疾病，所述呼吸系统疾病包括但不限于：呼吸障碍，包括特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病、哮喘、支气管痉挛、或慢性咳嗽。

在一些实施方案中，所述药物可用于治疗动物（例如人类）的疼痛，所述疼痛包括但不限于：炎性疼痛、手术疼痛、内脏疼痛、牙痛、经前期疼痛、中枢性疼痛、由灼伤所致疼痛、偏头痛、或簇性头痛、慢性疼痛。

本发明还提供了所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或如上所述的药物组合物在治疗与预防疾病中的应用。

本发明还提供了所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或如上所述的药物组合物在用于防护、处理、治疗或减轻动物（例如人类）的至少部分由 P2X3 介导的或活性相关的疾病中的应用。所述的疾病包括但不限于，呼吸系统疾病、咳嗽、慢性咳嗽、特发性肺纤维化、慢性肺阻塞、哮喘、疼痛、尿失禁、自身免疫病、膀胱过度活动症、排尿困难、炎症、老年痴呆症、帕金森、睡眠障碍、癫痫、精神疾病、关节炎、神经退行性变、外伤性脑损伤、心肌梗死、类风湿性关节炎、脑卒中、血栓症、动脉粥样硬化、结肠综合症、炎性肠病、消化道疾病；胃肠功能紊乱、呼吸衰竭、性功能障碍、心血管系统疾病、心衰、高血压、尿失禁、膀胱炎、关节炎、子宫内膜异位、血液病、肌肉骨骼和结缔组织发育障碍、系统性障碍疾病。

在一些实施方案中，所述疾病包括疼痛；所述疼痛包括但不限于：炎性疼痛、手术疼痛、内脏疼痛、牙痛、经前期疼痛、中枢性疼痛、由灼伤所致疼痛、偏头痛、或簇性头痛。

在一些实施方案中，所述疾病包括泌尿道疾病。

在一些实施方案中，所述疾病包括呼吸系统疾病，所述呼吸系统疾病包括但不限于：呼吸障碍，包括特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病、哮喘、支气管痉挛、或慢性咳嗽。

本发明还提供了一种治疗或预防疾病的方法，向患者施用有效剂量的所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药或如上所述的药物组合物。

定义和一般术语

除非另外说明，本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

除非另外说明，应当应用本文所使用的下列定义。出于本发明的目的，化学元素与元素周期表 CAS 版，和《化学和物理手册》，第 75 版，1994 一致。此外，有机化学一般原理可参考"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999, 和"March's Advanced Organic Chemistry"by Michael B.Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, New York: 2007 中的描述，其全部内容通过引用

并入本文。

术语“包括”为开放式表达，即包括本发明所指明的内容，但并不排除其他方面的内容。

“立体异构体”是指具有相同化学构造，但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体(旋转异构体)、几何异构体(顺/反)异构体、阻转异构体，等等。

“对映异构体”是指一个化合物的两个不能重叠但互成镜像关系的异构体。

“非对映异构体”是指有两个或多个手性中心并且其分子不互为镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质，如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体混合物可通过高分辨分析操作如电泳和色谱，例如 HPLC 来分离。

本发明所使用的立体化学定义和规则一般遵循 S.P.Parker，Ed.，McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company，New York；and Eliel，E. and Wilen，S.，“Stereo chemistry of Organic Compounds”，John Wiley & Sons，Inc.，New York，1994。

本发明公开化合物的任何不对称原子(例如，碳等)都可以以外消旋或对映体富集的形式存在，例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型形式存在。在某些实施方案中，各不对称原子在(R)-或(S)-构型方面具有至少 0%对映体过量，至少 60%对映体过量，至少 70%对映体过量，至少 80%对映体过量，至少 90%对映体过量，至少 95%对映体过量，或至少 99%对映体过量。

所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体，对映异构体，非对映异构体，例如，通过色谱法和/或分步结晶法。

术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的可通过低能垒(low energy barrier)互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中)，则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体(proton tautomer)(也称为质子转移互变异构体(prototro pictautomer))包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体(valen cetautomer)包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。酮-烯醇互变异构的具体实例是戊烷-2,4-二酮和 4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的互变。互变异构的另一个实例是酚-酮互变异构。酚-酮互变异构的一个具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的互变。除非另外指出，本发明化合物的所有互变异构体形式都在本发明的范围之内。

一般而言，术语“取代的”表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。进一步地，当该基团被 1 个以上所述取代基取代时，所述取代基之间是相互独立，即，所述的 1 个以上的取代基可以是互不相同的，也可以是相同的。除非其他方面表明，一个取代基团可以在被取代基团的各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不只一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代，那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。

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

在本说明书的各部分，本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出，本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如，术语“C_1~C_6烷基”或“C_1-$_6$烷基”可以为直链或支链形式，特别指独立公开的甲基、乙基、C_3烷基、C_4烷基、C_5烷基和C_6烷基；“C_1-$_4$烷基”特指独立公开的甲基、乙基、C_3烷基（即丙基，包括正丙基和异丙基）、C_4烷基（即丁基，包括正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基）。

在本发明的各部分，描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时，针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如，如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”，则应该理解，该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

本发明使用的术语“烷基”，表示含有 1 至 20 个碳原子，饱和的直链或支链的一价烃基基团。烷基基团的实例包含，但并不限于，甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，正戊基，2-戊基，3-戊基，2-甲基-2-丁基，3-甲基-2-丁基，3-甲基-1-丁基，2-甲基-1-丁基，正己基，2-己基，3-己基，2-甲基-2-戊基，3-甲基-2-戊基，4-甲基-2-戊基，3-甲基-3-戊基，2-甲基-3-戊基，2,3-二甲基-2-丁基，3,3-二甲基-2-丁基，正庚基，正辛基，等等。

在一些具体的结构中，当烷基基团清楚地表示为连接基团时，则该烷基基团代表连接的亚烷基基团，例如，基团“卤代-C_1~C_6烷基”中的C_1- C_6烷基应当理解为C_1~C_6亚烷基。

术语“亚烷基”表示从饱和的直链或支链烃基中去掉两个氢原子所得到的饱和的二价烃基基团。亚烷基基团的实例包括亚甲基(-CH_2-)，亚乙基(包括-CH_2CH_2-或-$CH(CH_3)$-)，亚异丙基(包括-$CH(CH_3)CH_2$-或-$C(CH_3)_2$-)等等。

术语“烯基”表示含有 2-12 个碳原子的直链或支链一价烃基，其中至少有一个不饱和位点，即有一个碳-碳 sp^2 双键，其中，其包括“cis”和“tans”的定位，或者"E"和"Z"的定位。烯基基团的实例包括，但并不限于，乙烯基(-$CH=CH_2$)、烯丙基(-$CH_2CH=CH_2$)等等。

术语“烷氧基”或“烷基-O-”表示烷基基团通过氧原子与分子其余部分相连，其中烷基基团具有如本发明所述的含义。烷氧基基团的实例包括，但并不限于，甲氧基，乙氧基，1-丙氧基，2-丙氧基，1-丁氧基等等。

术语“卤代烷基”、“卤代烷氧基”或“卤代烷基-O-”表示烷基或烷氧基基团被一个或多个卤素原子所取代，这样的实例包含，但并不限于，三氟甲基、三氟甲氧基等。

术语“环烷基”表示含有 3-12 个环碳原子的，单价或多价的饱和单环、或双环体系。环烷基基团的实例包括，但并不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基，等等；其中，所述的C_3-C_6环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

术语“环烯基”表示含有 3-6 个环碳原子的个环原子的单环的，不饱和的碳环烯基基团（“C_3-C_6环烯基”）。环烯基基团的实例包括，但并不限于，环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基或环己二烯基，等等。

术语“杂环烷基”是指包含 3-10 个环原子的，饱和的单环、或双环体系，其可包括融合的、桥联的或螺的环系统（例如二环系统（“二环的杂环烷基”）；其中包含 3-9 个环碳原子以及至少一个选自氮、

硫和氧的环杂原子（“C_3~C_9 杂环烷基”）。杂环烷基二环的环系统可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。）并且是饱和的。除非另外说明，杂环烷基可以是碳基或氮基，且-CH_2-基团可以任选地被-C(=O)-替代。环的硫原子可以任选地被氧化成 S-氧化物。环的氮原子可以任选地被氧化成 N-氧化物。在一些实施方案中，杂环烷基为 C_3~C_5 杂环烷基，表示杂环烷基含有 3-5 个环碳原子和至少一个选自 O、S 和 N 的环杂原子。杂环烷基的实例包括，但不限于：环氧乙烷基、硫杂环丁基，吡咯烷基，吡唑啉基，吡唑烷基，咪唑啉基，咪唑烷基，噁唑烷基，四氢呋喃基，哌啶基，吗啉基，四氢嘧啶基，恶嗪烷基，硫代吗啉基和哌嗪基等。杂环烷基中-CH_2-基团被-C(=O)-取代的实例包括，但不限于，2-氧代吡咯烷基、2-哌啶酮基、3-吗啉酮基、3-硫代吗啉酮基和氧代四氢嘧啶基等，或者其同分异构体和立体异构体。在一些实施方案中，示例性 C_3~C_9 杂环烷基基团包括但不限于，上述 C_3~C_5 杂环烷基基团连同氮杂环庚烷基，氧杂环庚烷基，硫杂环庚烷基，二氮杂环庚基，氮杂环辛四烷基，氧杂环辛四烷基，硫杂环辛四烷基，奎宁环基，八氢吲哚基，八氢异吲哚基，十氢喹啉基，十氢异喹啉基，或者其同分异构体和立体异构体。

术语“杂环烯基”是指含有部分不饱和烯基的单环、或双环体系，其中包含 3-9 个环碳原子以及至少一个环原子选自氮、硫和氧原子（“C_3~C_9 杂环烯基”）；其中，所述杂环烯基是非芳香性的，且不包含任何芳香环。除非另外说明，杂环烯基可以是碳基或氮基，且-CH_2-基团可以任选地被-C(=O)-替代。环的硫原子可以任选地被氧化成 S-氧化物。环的氮原子可以任选地被氧化成 N-氧化物。在一些实施方案中，杂环烯基较佳地为 C_3~C_5 杂环烯基；C_3~C_5 杂环烯基的实例包括，但不限于，二氢呋喃基，二氢噻吩基，二氢吡咯基，二氧杂环戊烯基，二氢咪唑基，二氢吡唑基，二氢噻唑基，二氢异噻唑基，二氢噁二唑基，二氢噻二唑基，二氢三唑基，二氢四唑基，四氢吡啶基，3,4-二氢-2H-吡喃，吡喃基，噻喃基，二氢吡啶基，二氢吡嗪基，二氢嘧啶基，噁嗪基及二氢四唑基，或者其同分异构体和立体异构体。在一些实施方案中，示例性 C_3~C_9 杂环烯基基团包括但不限于，上述 C_3~C_5 杂环烯基基团连同八氢异喹啉基，3H-吲哚基，二氢异喹啉基，二氢喹啉基或 4H-喹嗪基，或者其同分异构体和立体异构体。

术语“卤素”或“卤”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

术语“芳基”表示含有 6-14 个环原子，或 6-10 个环原子的单环、双环和三环的碳环体系。芳基基团的实例可以包括苯基、萘基和蒽基。除非另外说明，基团“C_6-C_{10} 芳基”表示含有 6-10 个环碳原子的芳基基团。

术语“杂芳基”表示含有 5-6 个环原子，或 5-10 个环原子，或 5-12 个环原子的单环、双环和三环体系，其中至少一个环包含一个或多个选自氮、氧、硫的环杂原子。除非另外说明，所述的杂芳基基团可以通过任何合理的位点（可以为 CH 中的 C，或者 NH 中 N）连接到分子其余部分（例如通式中的主体结构）上。实例包括，但并不限于，呋喃基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基等；也包括以下的双环，但绝不限于这些双环：苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、氧代吲哚基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基等等。

另外，需要说明的是，除非以其他方式明确指出，在本发明中所采用的描述方式"...独立地为"应做广义理解，是指所描述的各个个体之间是相互独立的，可以独立地为相同或不同的具体基团。更详细地，描述方式"...独立地为"既可以是指在不同基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响；也可以表示在相同的基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

术语"药学上可接受的"是指当给人施用时生理上可耐受的并且一般不产生过敏或相似不适当的反应，例如肠胃不适、眩晕等的分子实体和组合物。

术语"载体"指与所述化合物一同施用的稀释剂、辅剂、赋形剂或基质。这些药物载体可以是无菌液体，例如水和油类，包括石油、动物、植物或合成来源的，例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。水和水性溶液盐水溶液和水性葡萄糖与甘油溶液优选用作载体、特别是可注射溶液。适宜的药物载体描述于 E.W. Martin 的"Remington's Pharmaceutical Sciences"中。

本发明所使用的术语"前药"，代表一个化合物在体内转化为式 I 所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯，在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类，脂肪族(C_{1-24})酯类，酰氧基甲基酯类，碳酸酯，氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基，即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯，如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。关于前体药物完整的讨论可以参考以下文献：T. Higuchiand V. Stella, Pro-drugsas Novel Delivery Systems, Vol.14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriersin Drug Design, American Pharmaceutical Associationand Pergamon Press, 1987, J. Rautioetal., Prodrugs: Designand Clinical Applications, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255-270, and S. J. Heckeretal., Prodrugs of Phosphatesand Phosphonates, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 2328-2345。

本发明所使用的术语"代谢产物"是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以是通过给药化合物经过氧化，还原，水解，酰氨化，脱酰氨作用，酯化，脱脂作用，酶裂解等等方法得到。相应地，本发明包括化合物的代谢产物，包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

本发明所使用的"药学上可接受的盐"是指本发明化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的，如文献：S. M. Bergeetal., describe pharmaceutical lyacceptable saltsindetailin J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1-19. 所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括，但并不限于，无机酸盐，如盐酸盐，氢溴酸盐，磷酸盐，硫酸盐，高氯酸盐；有机酸盐，如乙酸盐，草酸盐，马来酸盐，酒石酸盐，柠檬酸盐，琥珀酸盐，丙二酸盐；或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换 法来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括，己二酸盐，藻酸盐，抗坏血酸盐，天冬氨酸盐，苯磺酸 盐，苯甲酸盐，重硫酸盐，硼酸盐，丁酸盐，樟脑酸盐，樟脑磺酸盐，环戊基丙酸盐，二葡萄糖酸盐，十二烷基硫酸盐，乙磺酸盐，甲酸盐，反丁烯二酸盐，葡庚糖酸盐，甘油磷酸盐，葡萄糖酸盐，半硫酸 盐，庚酸盐，己酸盐，氢碘酸盐，2-羟基-乙磺酸盐，乳糖醛酸盐，乳酸盐，月桂酸盐，

月桂基硫酸盐，苹果酸盐，甲磺酸盐，2-萘磺酸盐，烟酸盐，硝酸盐，油酸盐，棕榈酸盐，扑酸盐，果胶酸盐，过硫酸盐，3-苯基丙酸盐，苦味酸盐，特戊酸盐，丙酸盐，硬脂酸盐，硫氰酸盐，对甲苯磺酸盐，十一酸盐，戊酸盐，等等。通过与适当的碱反应得到的盐包括碱金属，碱土金属，铵和 $N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$的盐。本发明也拟构思了任何包含 N 的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。可以形成盐的碱金属或碱土金属包括钠，锂，钾，钙，镁，等等。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵，季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子，如卤化物，氢氧化物，羧化物，硫酸化物，磷酸化物，硝酸化物，C_{1-8}磺酸化物和芳香磺酸化物。

本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括，但并不限于，水，异丙醇，乙醇，甲醇，二甲亚砜，乙酸乙酯，乙酸和氨基乙醇。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

本发明的“酯”是指含有羟基或羧基的化合物形成的体内可水解的酯。这样的酯是，例如在人或动物体内水解产生母体醇或酸的药学上可接受的酯。本发明式 I 化合物含有羧基，可以与适当的基团形成体内可水解的酯，这样的基团包括，但不限于，烷基、芳基烷基等。

本发明的“氮氧化物”是指当化合物含几个胺官能团时，可将 1 个或大于 1 个的氮原子氧化形成 N-氧化物。N-氧化物的特殊实例是叔胺的 N-氧化物或含氮杂环氮原子的 N-氧化物。可用氧化剂例如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)处理相应的胺形成 N-氧化物(参见 Advanced Organic Chemistry, Wiley Interscience, 第 4 版, Jerry March, pages)。尤其是，N-氧化物可用 L.W.Deady 的方法制备(Syn.Comm.1977, 7,509-514)，其中例如在惰性溶剂例如二氯甲烷中，使胺化合物与间-氯过氧苯甲酸(MCPBA)反应。

如本发明所使用的术语“治疗”任何疾病或病症，在其中一些实施方案中指改善疾病或病症（即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展）。在另一些实施方案中，“治疗”指缓和或改善至少一种身体参数，包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施方案中，“治疗”指从身体上（例如稳定可察觉的症状）或生理学上（例如稳定身体的参数）或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施方案中，“治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发生或恶化。

本发明所使用的任何保护基团、氨基酸和其它化合物的缩写，除非另有说明，都以它们通常使用的、公认的缩写为准，或参照 IUPAC-IUB Commissionon Biochemical Nomen clature(参见 Biochem.1972，11：942-944)。

本发明化合物的生物活性可通过使用任何常规已知方法评定。适当的检测方法是本领域众所周知的。例如，可以通过适当的常规方法检测本发明化合物的 P2X3 抑制活性、药代动力学活性和/或肝微粒体稳定性等。本发明提供的检测方法仅作为实例呈现且不限制本发明。本发明化合物在至少一种本发明提供的检测方法中具有活性。

在本说明书的描述中，参考术语“一些实施例”、“示例”、或“一优选实施方案”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中，对上述术语的示意性表述不必须针对的是相同的实施例或示例。而且，描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外，在不相互矛盾的

情况下，本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

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

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明的杂环类化合物具有高的 P2X3 拮抗活性，且具有较好的选择性，毒性较低、代谢稳定性较好、味觉影响较小。具有良好的药物开发前景。

附图说明

图 1 为化合物与溶媒相比柠檬酸诱导咳嗽次数；

图 2 为化合物与溶媒相比柠檬酸诱导咳嗽潜伏期；

图 3 为化合物与自身基础值相比柠檬酸诱导咳嗽次数；

图 4 为对于部分化合物在体内所获得的咳嗽次数、咳嗽抑制率和咳嗽潜伏期；

图 5 为化合物在 ATP-柠檬酸模型中咳嗽次数；

图 6 为化合物在 ATP-柠檬酸模型中咳嗽潜伏期；

图 7 为化合物给药后大鼠奎宁/自来水饮水比例；

图 8 为浓度梯度的化合物给药后大鼠奎宁/自来水饮用比例。

具体实施方式

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

下面简写词的使用贯穿本发明：

TEMPO（2,2,6,6-四甲基-1-哌啶酮），LDA（二异丙基氨基锂），DMF（N,N-二甲基甲酰胺），DMA（N,N-二甲基乙酰胺），DCM（二氯甲烷），DME（乙二醇二甲醚），PE（石油醚），EA（乙酸乙酯），DIPEA（N,N-二异丙基乙胺），THF（四氢呋喃），Ac（乙酰基），MeOH（甲醇），Boc（叔丁氧基羰基），B2Pin2（联硼酸频那醇酯），rt（室温），HATU（2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯），reflux（回流），eq 是指当量，Rf：比移值，g（克），mg（毫克），mol（摩尔），mmol（毫摩尔），h（小时），min（分钟），mL（毫升），μL（微升）。

过夜是指 8 小时~15 小时，例如 12 小时；室温是指 10℃~30℃；溶剂比例如 PE/EA 是指体积比。

下面所描述的实施例，除非其他方面表明，所有的温度定为摄氏度。除非其他方面表明，试剂购买于商品供应商如 Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company，使用时都没有经过进一步纯化；一般的试剂从汕头西陇化工厂，广东光华化学试剂厂，广州化学试剂厂，天津好寓宇化学品有限公司，青岛腾龙化学试剂有限公司，和青岛海洋化工厂购买得到。

无水四氢呋喃，二氧六环，甲苯，乙醚是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氢化钙回流干燥得到。乙酸乙酯，石油醚，正己烷，N,N-二甲基乙酰胺和 N,N-二甲基甲酰胺是经无水

硫酸钠事先干燥使用。

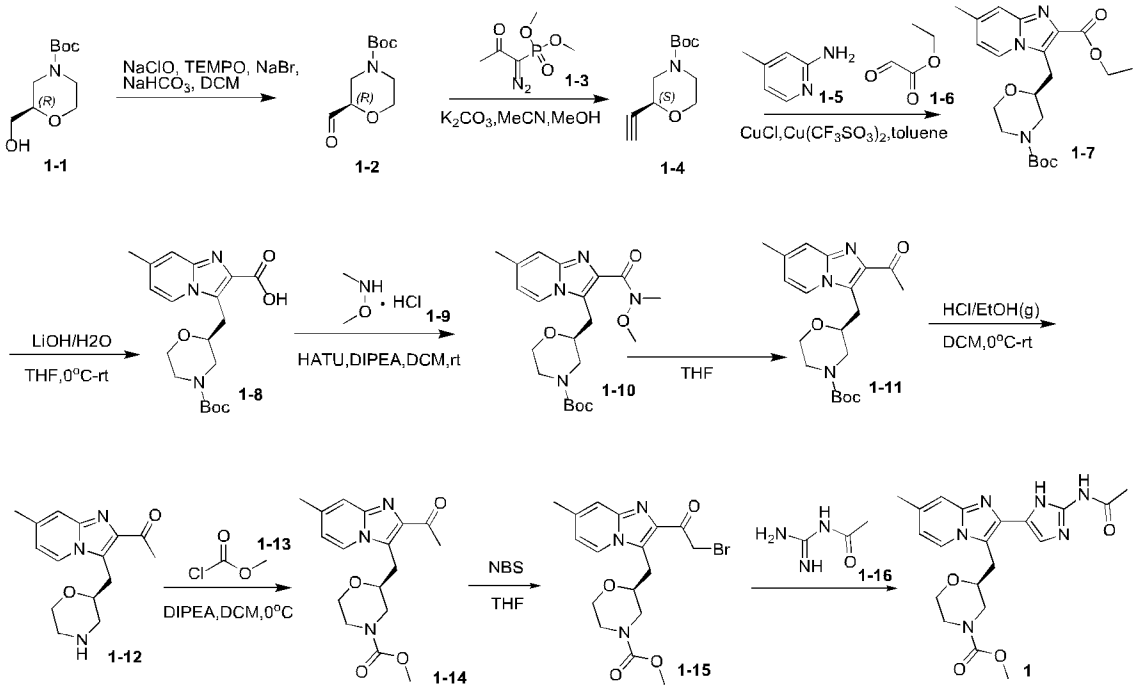
以下反应一般是在氮气或氩气正压下或在无水溶剂上套一干燥管（除非其他方面表明），反应瓶都塞上合适的橡皮塞，底物通过注射器打入。玻璃器皿均是经过干燥的。

色谱柱是使用硅胶柱。硅胶（300-400 目）购于青岛海洋化工厂。核磁共振光谱数据通过 BrukerAvance 400 核磁共振谱仪或 BrukerAvanceIIIHD600 核磁共振谱仪来测定，以 $CDCl_3$，DMSO-*d6*，CD_3OD 或 Acetone-*d6* 为溶剂（报导以 ppm 为单位），用 TMS(0ppm)或氯仿(7.25ppm)作为参照标准。当出现多重峰的时候，将使用下面的缩写：s(singlet，单峰)，d(doublet，双峰)，t(triplet，三重峰)，m(multiplet，多重峰)，br(broadened，宽峰)，dd(doublet of doublets，双二重峰)，dt(doublet of triplets，双三重峰)，ddd (doublet of doublet of doublets，双双二重峰)，ddt(doublet of doublet of triplets，双双三重峰)，dddd(doublet of doublet of doublet of doublets，双双双二重峰)。偶合常数，用赫兹(Hz)表示。

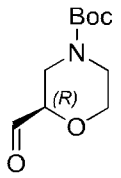
低分辨率质谱(MS)数据通过配备 G1312A 二元泵和 aG1316ATCC（柱温保持在 30℃）的 Agilent 6320 系列 LC-MS 的光谱仪来测定的，G1329A 自动采样器和 G1315BDAD 检测器应用于分析，ESI 源应用于 LC-MS 光谱仪。

以上两种光谱仪都配备了 Agilent ZorbaxSB-C18 柱，规格为 2.1×30 mm，5 μm。注射体积是通过样品浓度来确定；流速为 0.6 mL/min；HPLC 的峰值是通过在 210 nm 和 254 nm 处的 UV-Vis 波长来记录读取的。

实施例 1



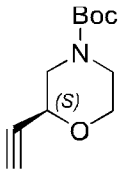
步骤（1） (R)-2-甲酰基-吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



1-2

将**化合物 1-1**（10 g，460 mmol）、TEMPO（0.073 g，0.44 mmol）、溴化钠的水溶液（0.5 M，10 mL，41 mmol）以及二氯甲烷（100 mL），冷却至温度 0 ℃-5 ℃，向次氯酸钠（1.5 M，34 ml，58 mmol）溶液中加入碳酸氢钠（2.3 g，23 mmol）并调节溶液 pH = 9.3，将该溶液经 30min 缓慢滴入反应体系中，待滴加完成后继续搅拌半小时，升温至 20 ℃并加入水（50 mL），并加入二氯甲烷萃取水相，多次萃取后合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤减压浓缩后，柱层析得到**化合物 1-2**，橙黄色油状液体（6g，60%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 216.4。

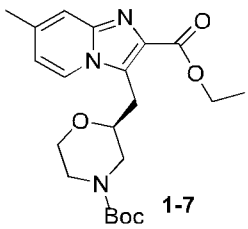
步骤（2） (S)-2-乙炔基-吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



1-4

将(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯（6 g，31.3 mmol），溶于（乙腈:甲醇 = 5:1）的混合体系中，并加 K_2CO_3（59 mmol），20 ℃搅拌 15 min，用（乙腈:甲醇 = 5:1）的混合溶剂 10 mL 溶解 6 g（28 mmol）**化合物 1-2** 后缓慢滴加入反应体系中。待滴加完成后，继续保温过夜，将悬浮液过滤，滤液减压浓缩得到油状物，将油状物加入水（约 100 mL）中，析出沉淀物，过滤，滤饼用水洗涤后，残余物用硅胶柱纯化得**化合物 1-4** 固体（3.4 g，收率 56.7%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 212.1。

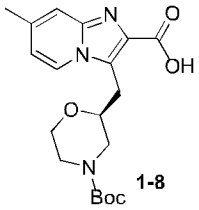
步骤（3）



1-7

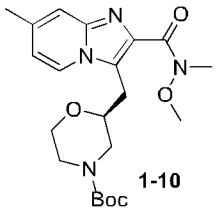
室温条件下，向**化合物 1-4**（300 mg，1.4 mmol）、**化合物 1-5**（145 mg, 1.4 mmol）和**化合物 1-6**（145 mg，1.4 mmol）的甲苯（3 mL）溶液中加入 CuCl（42 mg，0.4 mmol）和 $Cu(CF_3SO_3)_2$（154 mg，0.4 mmol），氮气保护条件下，反应液升温至 85 ℃，加入 DME（0.1 mL），在该温度下反应 5 h，反应完全后，加入水（15 mL）淬灭，用二氯甲烷（10 mL×3）萃取，饱和氯化钠溶液（10 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后经硅胶柱纯化（PE/EA, 1/1），得到 500 mg **中间体 1-7**，黄色油状液体。LC-MS: $[M+H]^+$ = 404.2。

步骤（4）


1-8

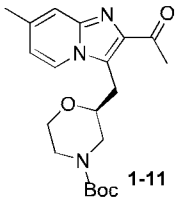
0 ℃条件下，向**中间体 1-7**（3 g，7.44 mmol）的 THF（20 mL）溶液中加入 LiOH（936 mg，22.3 mmol），在室温条件下，反应液搅拌 2 h，反应完全后，在 0 ℃条件下，加入 HCl（1 M）至 pH = 6，用 DCM（10 mL×3）萃取，饱和氯化钠溶液（10 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到 2 g **中间体 1-8**，黄色油状液体。LC-MS: $[M+H]^+$ = 376.1。

步骤（5）


1-10

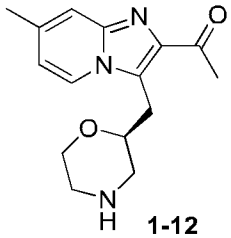
取**中间体 1-8**（375 mg）溶解于 DCM（10 mL）中，同时加入 HATU（2 mmol）以及 DIPEA（4 mmol），常温搅拌 15 min 后，加入盐酸 N,O-二甲基羟胺（1.2 mmol）继续常温搅拌 6-8 h 后，TLC 监测反应过程，待反应完成后，过柱得**中间体 1-10**（275 mg，收率 65.8%），LC-MS: $[M+H]^+$ = 419.3。

步骤（6）


1-11

取**中间体 1-10**（418 mg，1 mmol）溶解于无水 THF（10 mL）中，0 ℃下滴加甲基格氏试剂与反应体系中，待滴加完成后继续搅拌过夜，待反应完成后，淬灭反应体系，然后乙酸乙酯萃取，洗涤，干燥，过柱得**中间体 1-11**（236 mg，收率 63.3%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 374.1。

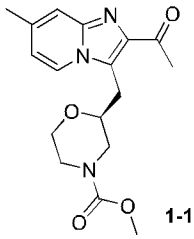
步骤（7）


1-12

取**中间体 1-11**（373 mg）溶于 DCM（5 mL）中，0 ℃下滴加 HCl/EtOH（1 N，1.5 mL），滴加完成后继续搅拌 2 h，反应液倒入 $NaHCO_3$ 溶液中调节 pH=8 并用 DCM 萃取水相，有机相用 NaCl 洗涤

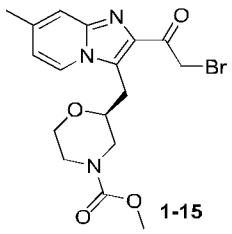
后，加入无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩得过柱得**中间体 1-12**，(160 mg, 收率 58.6%)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 274.6。

步骤（8）



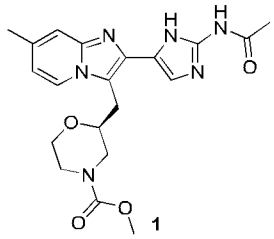
取**中间体 1-12**（273 mg，1mmol）和 DIPEA（258 mg，2 mmol）溶于 DCM（5 mL）中，然后加入氯甲酸甲酯（**化合物 1-13**）（282 mg，3 mmol），0 ℃搅拌 3 h，将反应液倒入 H_2O 中并用 DCM 萃取，有机相用 NaCl 洗涤后，加入无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，过柱得**中间体 1-14**，黄色油状物（300 mg，收率 91%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 332.2。

步骤（9）



将**中间体 1-14**（331mg，1 mmol）溶于四氢呋喃（5 mL）和水（2 mL）中，向其中加入 N-溴代琥珀酰亚胺（214mg，1.2 mmol），氮气保护下，室温反应 1 小时。将反应液浓缩至一半体积，用水（10 mL）稀释，用乙酸乙酯萃取（10 mL×3），将乙酸乙酯层合并，用无水硫酸钠干燥，浓缩后得到**中间体 1-15**，固体（300 mg）收率 73.3%。LC-MS: $[M+H]^+$ = 410.2。

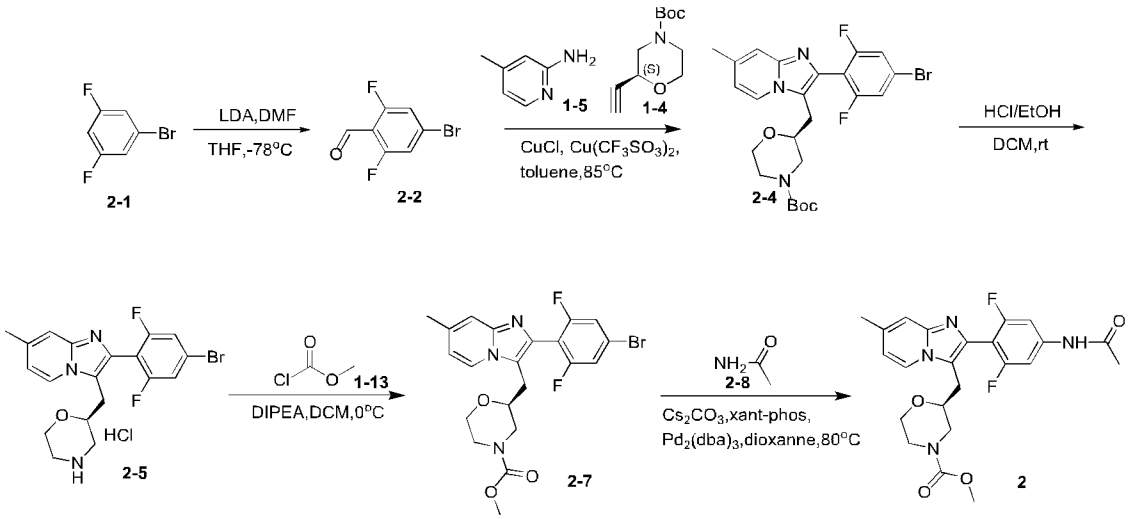
步骤（10）



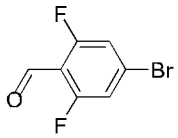
取**中间体 1-15**（0.82 g，2 mmol）溶于无水乙醇（10 mL）中，同时加入 1-乙酰胍（242 mg，2.4 mmol），三乙胺（404 mg ，4 mmol）后升温至回流，TLC 检测反应过程，待反应完成后，减压浓缩溶剂，加入 EA 萃取，洗涤过柱得**化合物 1**（531 mg，收率 64.4%)。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 413.2。

实施例 2



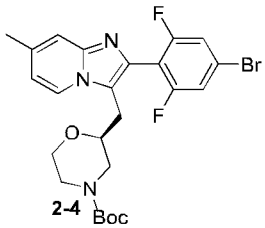
步骤（1） 2,6-二氟-4-溴苯甲醛的制备



2-2

取 3,5-二氟溴苯（10 g，51.8 mmol）溶于无水 THF（80 mL）中，N_2 保护下，-78 ℃滴加 LDA（31 mL，62.5 mmol），待滴加完成后继续搅拌 1 h，加入 DMF（4 mL，51.9 mmol），搅拌 30 min 后，将反应液加入 NH_4Cl 溶液中，并用乙酸乙酯萃取，有机相用 NaCl 洗涤，无水硫酸镁干燥后，过滤，滤液减压浓缩，浓缩粗品柱层析得到**化合物 2-2**，黄色固体（8 g, 收率 70%）。

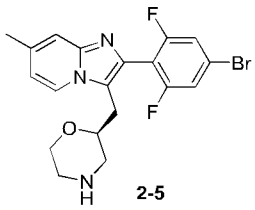
步骤（2） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-溴苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



2-4

取**化合物 2-2**（200 mg，0.9 mmol），2-氨基-4-甲基吡啶（100 mg，0.9 mmol），**化合物 1-4**（191 mg，0.9 mmol）、CuCl（27 mg，0.27 mmol）、$Cu(CF_3SO_3)_2$（100 mg，0.27 mmol）溶于甲苯（3 mL）中，N_2 保护，升温至 85 ℃，同时加入 DMA（0.05 mL）后，将反应体系继续搅拌 5 h，后冷却至常温后过夜，将反应液倒入水（5 mL）中并用 DCM（5 mL×3）萃取，有机相用饱和 NaCl 洗涤后，$MgSO_4$ 干燥，过滤减压浓缩粗品，过柱（PE:EA＝1:1），得到**中间体 2-4**，黄色油状物（100 mg, 收率 21%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 522.3。

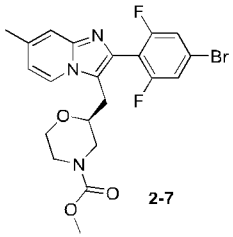
步骤（3） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-溴苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-甲基)吗啉的制备



2-5

取**中间体 2-4**（100 mg）溶于 DCM（1mL）中，0 ℃下滴加 HCl/EtOH（0.5 mL），滴加完成后继续搅拌 2 h，反应液倒入 $NaHCO_3$ 溶液中调节 pH＝8 并用 DCM 萃取水相，有机相用 NaCl 洗涤后，加入无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩得过柱得**中间体 2-5**，黄色油状物（60 mg, 收率 75%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 422.6。

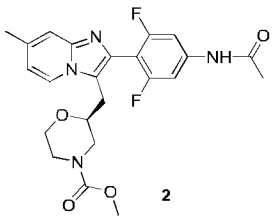
步骤（4） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-溴苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



2-7

取**中间体 2-5**（320 mg，0.76 mmol）和 DIPEA（86 mg，0.91 mmol）溶于 DCM（5 mL）中，然后加入氯甲酸甲酯（**化合物 2-6**）（86 mg，0.91 mmol），0 ℃搅拌 3 h，将反应液倒入 H_2O 中并用 DCM 萃取，有机相用 NaCl 洗涤后，加入无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，过柱得**中间体 2-7**，黄色油状物（330 mg，收率 91%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 480.6。

步骤（5） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-乙酰胺基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

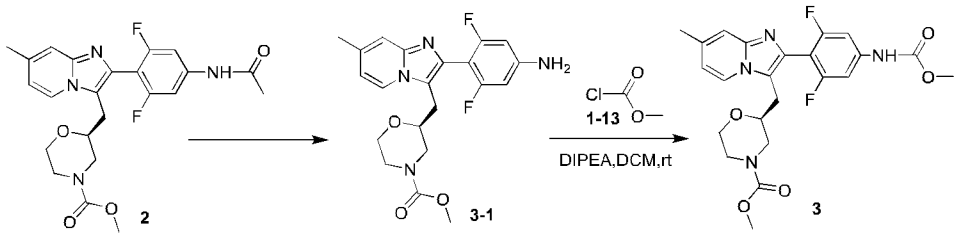


2

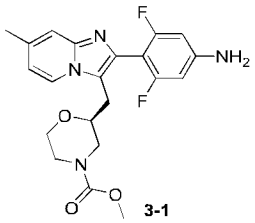
室温条件下，向**中间体 2-7**（50 mg，0.10 mmol）、乙酰胺（**化合物 2-8**）（10 mg，0.17 mmol）的 1,4 二氧六环（2 ml）溶液中加入 CS_2CO_3（51 mg，0.16 mmol），xant-phos（1.2 mg，0.002 mmol）和 $Pd_2(dba)_3$（2 mg，0.002 mmol），在氮气保护条件下，反应液升温至 80 ℃，反应过夜，反应完全后，冷却至室温，过滤，减压浓缩后经制备 HPLC 纯化，得到**化合物 2**，白色固体（18 mg，收率 38%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 459.7。^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.41 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.88 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.43 – 3.34 (m, 1H), 3.15 – 3.01 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

实施例 3

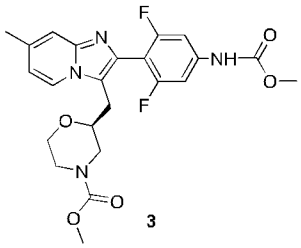


步骤（1） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-氨基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



室温条件下，向**化合物 2**（145 mg，0.32 mmol）的乙醇（3 mL）溶液中加入盐酸（1.5 mL），在 100 ℃条件下，反应液反应 1 h，反应完全后，冷却至室温，用 1 N 的 $NaHCO_3$ 溶液淬灭，DCM（5 mL×3）萃取，饱和氯化钠溶液（5 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到黄色油状液体（90 mg）。LC-MS: $[M + H]^+ = 417.3$。

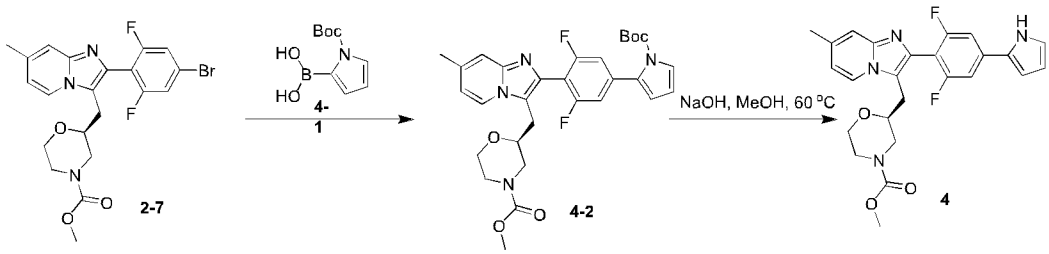
步骤（2） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲氧基羰基氨基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



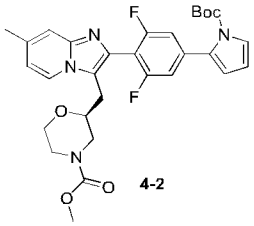
0 ℃条件下，向**中间体 3-1**（70 mg，0.17 mmol）和 DIPEA（65 mg，0.5 mmol）的 DCM（5 mL）溶液中加入氯甲酸甲酯（20 mg，0.21 mmol），在该温度条件下反应 3 h，反应完全后，加入水（3 mL），用 DCM（3 mL×3）萃取，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后经硅胶柱纯化（DCM/MeOH, 40/1），得到**化合物 3**，白色固体（20 mg，收率 25%）。

LC-MS: $[M + H]^+ = 475.6$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.42 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.88 – 3.81 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.79 – 3.76 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 3.38 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.15 – 3.00 (m, 2H), 2.90 (dt, J = 20.6, 7.7 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H)。

实施例 4

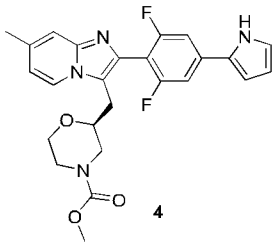


步骤（1） (S)-2-((2-(4-(1-叔丁氧基羰基吡咯-2-基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



室温条件下，向**中间体 2-7**（50 mg，0.1 mmol），N-叔丁氧羰基吡咯烷-2-硼酸（**化合物 4-1**）（26 mg，0.12 mmol）和 K_2CO_3（36 mg，0.26 mmol）的 H_2O（0.3 mL）和 1,4 二氧六环（2 mL）溶液中加入 $Pd(dppf)Cl_2$（2 mg，0.016 mmol），在氮气保护条件下，混合液升温至 80 ℃，反应 3 h，反应完全后，冷却至室温，过滤，加入水（3 mL），然后用乙酸乙酯（5 mL×3）萃取，饱和氯化钠溶液（3 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后经硅胶柱纯化（PE/EA，5/1），得到黄色油状液体（50 mg，收率 93%）。LC-MS: $[M + H]^+ = 567.4$。

步骤（2） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(1H-吡咯-2-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



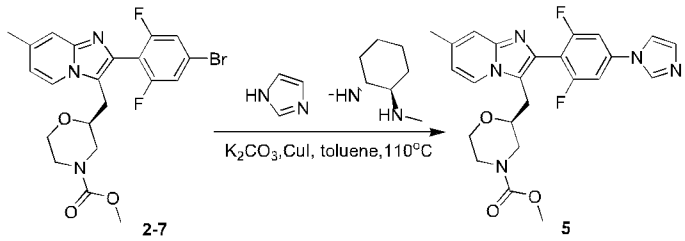
向**中间体 4-2**（20 mg，0.035 mmol）的甲醇（1 mL）溶液中加入 1 M 的 NaOH（4 mg，0.1 mmol），混合溶液在 60 ℃条件下反应 2 h，反应完全后，加入 1 mL 水，用 DCM（1 mL×3）萃取，饱和氯化钠溶液（1 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后经制备 HPLC 纯化，得到**化合物 4**，白色固体（17.3 mg，收率 92.9%）。

LC-MS: $[M + H]^+ = 467.6$。^1H NMR (400 MHz, MeOD)：δ 8.41 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 6.91 (dd, J = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 3.6, 1.4 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 3.5, 2.7 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 3.39 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.17–3.04 (m, 2H), 2.96– 2.85 (m, 1H), 2.71–2.59 (m, 1H), 2.47 (s, 3H)。

实施例 5

(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯

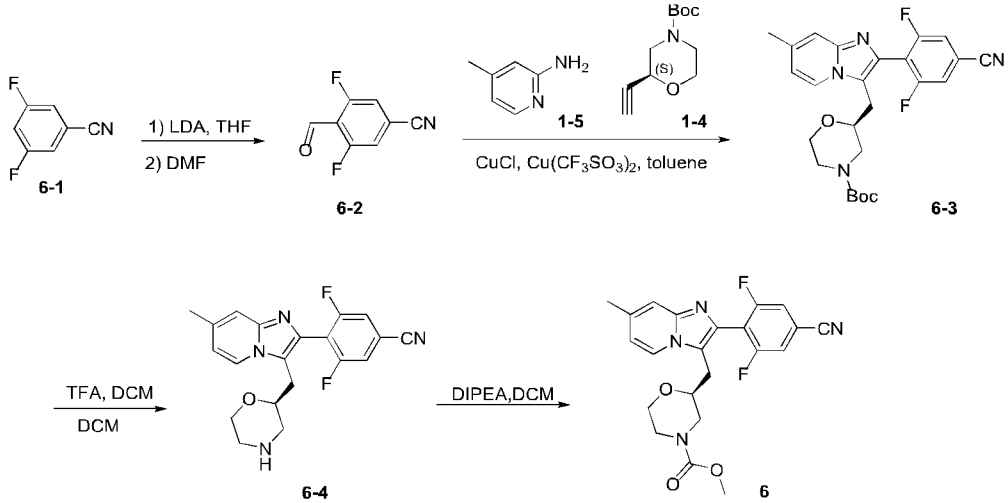
的制备



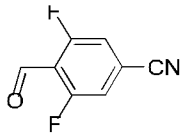
取**中间体 2-7**（50 mg，0.1 mmol）溶于甲苯（2 mL）中，同时加入咪唑（21 mg, 0.31 mmol），(1R, 2R) -N1,N2-二甲环己基-1,2-二胺（1.5 mg，0.01 mmol），K_2CO_3（15 mg，0.11 mmol），N_2 保护下，加入 CuI（2 mg，0.01 mmol），将反应体系加热至 110 ℃过夜，反应液过滤，滤液制备得到**化合物 5**，黄色固体（8.4 mg，收率 17.2%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 468.6。^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) :δ 8.44(d, 1H), 8.42(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.56(d, 2H), 7.36(s, 1H), 7.22(s, 1H), 6.91(dd, 1H), 3.82(m, 3H), 3.67(s, 3H), 3.60(m, 1H), 3.38(m, 1H), 3.12(m, 2H), 2.90(m, 2H), 2.64(s, 3H)。

实施例 6



步骤（1） 2,6-二氟-4-腈基苯甲醛的制备

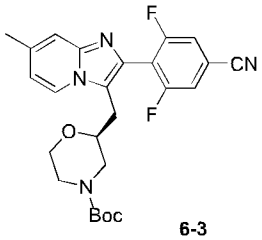


6-2

-78 ℃氮气保护条件下，向**化合物 6-1**（2 g，14 mmol）的 THF（20 mL）溶液中滴加 LDA（8.6 mL，17.2 mmol），然后在-78 ℃氮气保护条件下搅拌 1 h，30 min 内滴加 DMF（1.26 g，17.2 mmol），反应完全后，加入 AcOH（10%）淬灭，用乙酸乙酯（50 mL×3）萃取，饱和氯化钠溶液（50 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后经硅胶柱纯化（PE/EA, 8/1），得到**化合物 6-2**，黄色固体（1.5 g，收率 60%）。

步骤（2） (S)-2-((2-(4-腈基-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

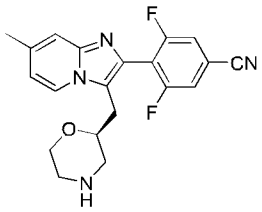
的制备



6-3

室温条件下，向**化合物 6-2**（500 mg，3 mmol）、**化合物 1-5**（330 mg，3 mmol）和**化合物 1-4**（630 mg，3 mmol）的甲苯（15 mL）溶液中加入 CuCl（90 mg，0.9 mmol）和 $Cu(CF_3SO_3)_2$（330 mg，0.9 mmol），氮气保护条件下，反应液升温至 85 ℃，加入 DME（0.1 mL），在该温度下反应 5 h，反应完全后，加水（15 mL）淬灭，用二氯甲烷（10 mL×3）萃取，饱和氯化钠溶液（10 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后经硅胶柱纯化（PE/EA，1/1），得到**中间体 6-3**，黄色油状液体（450 mg，收率 32%）。

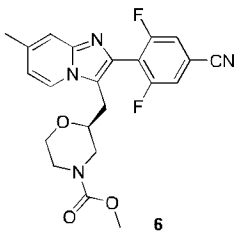
步骤（3） (S)-3,5-二氟-4-(7-甲基-3-(吗啉-2-基甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 苯甲腈的制备



6-4

0 ℃条件下，向**中间体 6-3**（400 mg，1.1 mmol）的 DCM（6 mL）溶液中滴加 TFA（2 mL），在室温条件下，反应液反应 1 h，反应完全后，在 0 ℃条件下用饱和 $NaHCO_3$ 淬灭，二氯甲烷（3 mL×3）萃取，饱和氯化钠溶液（3 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩硅胶柱纯化（DCM/MeOH，40/1），得到**中间体 6**，棕色固体（280 mg，收率 79%）。

步骤（4） (S)-2-((2-(4-腈基-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



6

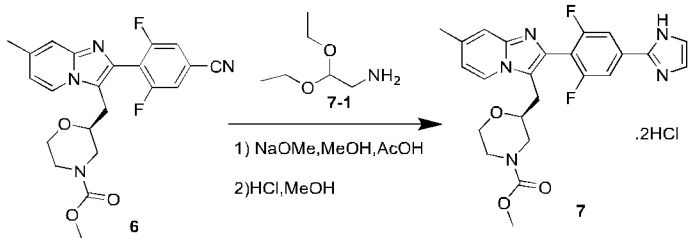
0 ℃条件下，向**中间体 6-4**（230 mg，0.6 mmol）和 DIPEA（230 mg，1.8 mmol）的 DCM（2 mL）溶液中加入氯甲酸甲酯（66 mg，0.72 mmol），反应 1 h，反应完全后，加水（3 mL），然后用二氯甲烷（3 mL×3）萃取，饱和氯化钠溶液（3 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后经硅胶柱纯化（PE/EA，2/1），得到**化合物 6**，黄色固体（230 mg，收率 83%）。

LC-MS: $[M+H]^+ = 427.7$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.19 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.03 – 3.74 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.61 – 3.51 (m, 1H), 3.38 (t, J

= 11.8 Hz, 1H), 3.09 – 2.82 (m, 3H), 2.68 - 2.53 (m, 1H), 2.44 (s, 3H)。

实施例 7

(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(1H-咪唑-2-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

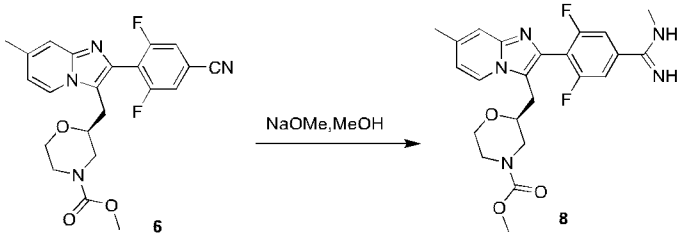


室温条件下，**化合物 6**（120 mg，0.3 mmol）和 NaOMe（3 mg，0.05 mmol）的 MeOH（2 mL）溶液搅拌 15 min，然后加入氨基乙醛缩二乙醇（49 mg，0.4 mmol）和 AcOH（34 mg，0.6 mmol），在 50 ℃条件下反应 1 h，冷却到室温，加入 HCl（0.5 mL）和 MeOH（2 mL），然后在 65 ℃条件下反应 18 h，反应完全后，减压浓缩，粗产物经 HPLC 制备纯化，加入 1 M 盐酸后冻干得到**化合物 7**，白色固体（32 mg，收率 24%）。

LC-MS: $[M + H]^+$ = 468.1。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 16.00 (s, 2H), 15.16 (s, 1H), 8.68 (s, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.97 (m, 4H), 2.62 (s, 3H)。

实施例 8

(S)-2-((2-(2,6-二氟-(4-(N-甲基甲脒基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

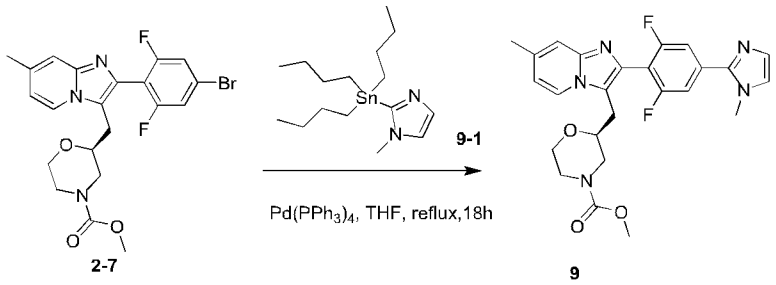


室温条件下，**化合物 6**（50 mg，0.12 mmol）和 NaOMe（2 mg，0.03 mmol）的 MeOH（2 mL）溶液搅拌 30 min，然后在 50 ℃条件下加入 $MeNH_2$/THF（2 M，0.1 mL，0.15 mmol）的溶液和 AcOH（14 mg，0.24 mmol），反应 1h，反应完全后，减压浓缩，硅胶柱纯化，得到**化合物 8**，白色固体（17 mg，收率 31%）。

LC-MS: $[M + H]^+$ = 458.1。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.54 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.57 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.82 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.07 – 2.75 (m, 4H), 2.61 (m, 1H), 2.45 (s, 3H)。

实施例 9

(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

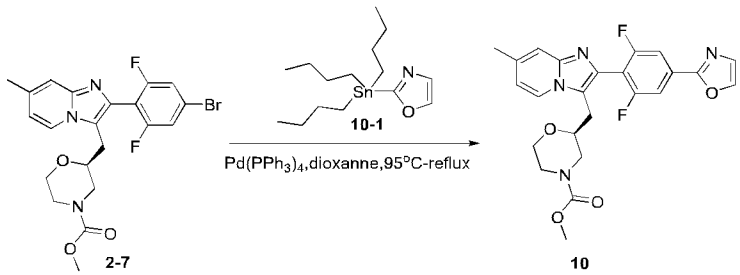


取**中间体 2-7**（50 mg，0.1 mmol）溶于甲苯（3 mL）中，同时向反应体系中加入 $Pd(PPh_3)_4$（12 mg，0.01 mmol），1-甲基 2-(三正丁基锡)咪唑（78 mg，0.2 mmol），N_2 保护，升温至 85 ℃保温 5 h 后，过滤，滤液减压浓缩粗品，过柱得**化合物 9**，白色固体（24 mg，收率 49%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 482.2。^{1}HNMR (400 MHz, MeOD): δ 8.69(s, 1H), 8.55(d, 1H), 7.99(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.22(d, 2H), 7.15(d, 1H), 4.06(s, 1H), 3.96(s, 3H), 3.86(m, 2H), 3.73(s, 3H), 3.68(s, 1H), 3.43(m, 1H), 3.09(d, 2H), 2.99(m, 1H), 2.73(m, 1H), 2.61(s, 3H)。

实施例 10

(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(噁唑-2-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

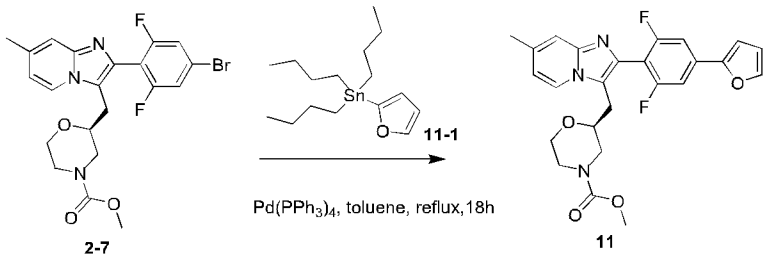


室温条件下，向**中间体 2-7**（50 mg，0.1 mmol）的 1,4 二氧六环（2 mL）溶液中加入 $Pd(Ph_3P)_4$（12 mg，0.01 mmol）和 2-(三正丁基锡)噁唑（119 mg，0.33 mmol），在氮气保护条件下，反应液升温至 95 ℃，反应 3 h，反应完全后，冷却到室温，过滤，减压浓缩后经制备 HPLC 纯化，得到**化合物 10**，白色固体（12 mg，收率 25%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 469.7。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD)：δ 8.43 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 3.93– 3.74 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.13 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.73-2.60 (m, 1H), 2.48 (s, 3H)。

实施例 11

(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(呋喃-2-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

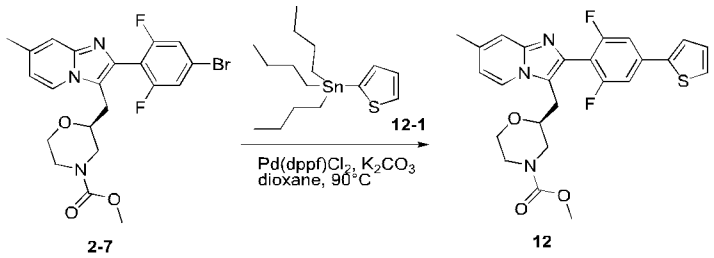


取**中间体 2-7**（50 mg，0.1 mmol）溶于甲苯（3 mL）中，同时向反应体系中加入 $Pd(PPh_3)_4$（12 mg，0.01 mmol），2-(三正丁基锡)呋喃（37 mg，0.1 mmol），N_2 保护，升温至 110 ℃保温 18 h 后，过滤，滤液减压浓缩粗品，过柱得到**化合物 11**，白色固体（12 mg，收率 24%）。

LC-MS: $[M+H]^+ = 468.1$。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.55 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.58(d, 1H), 7.40(d, 2H), 7.14(d, 1H), 6.86(d, 1H), 6.58(s, 1H), 3.82(m, 3H), 3.73(s, 3H), 3.68(m, 1H)，3.43(m, 1H), 3.05(m, 2H), 2.96(m, 1H), 2.71(m, 1H), 2.61(s, 3H)。

实施例 12

(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(噻吩-2-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

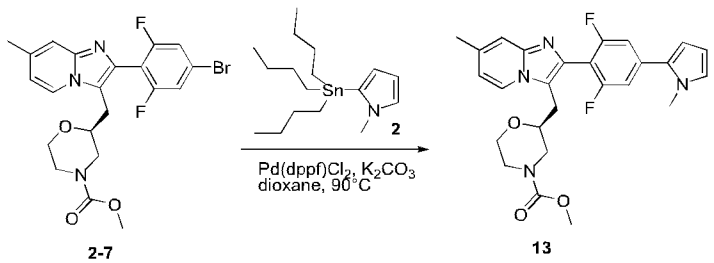


取**中间体 2-7**（50 mg，0.1 mmol）溶于二氧六环（3 mL）中，同时向反应体系中加入 $Pd(PPh_3)_4$（12 mg，0.01 mmol），2-(三正丁基锡)噻吩（117 mg，0.31 mmol），N_2 保护，升温至 100 ℃保温 8 h 后，过滤，滤液减压浓缩粗品，过柱得到**化合物 12**，白色固体（18 mg，收率 35%）。

LC-MS: $[M+H]^+ = 484.6$。^{1} HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.22 (d, 1H), 7.41(m, 3H), 7.31(m, 2H), 7.14(dd, 1H), 6.71(d, 1H), 3.82(m, 3H), 3.68(s, 3H), 3.62(m, 1H), 3.41(m, 1H), 3.03(m, 2H), 2.92(m, 1H), 2.64(m, 1H), 2.46(s, 3H)。

实施例 13

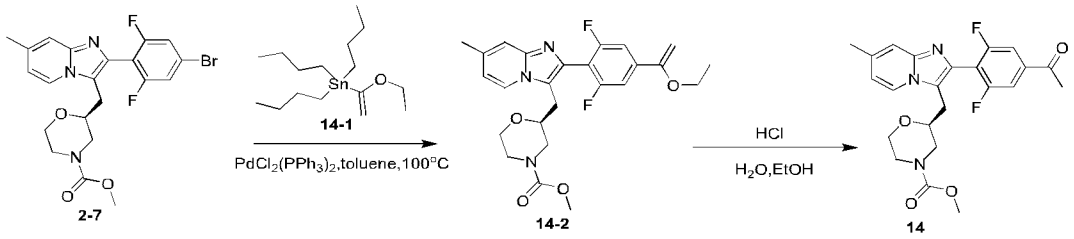
(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



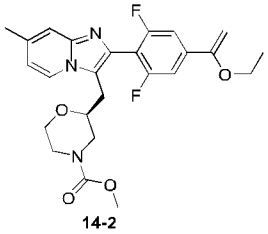
取**中间体 2-7**（50 mg，0.1 mmol）溶于二氧六环（3 mL）中，同时向反应体系中加入 $Pd(PPh_3)_4$（12 mg，0.01 mmol），2-(三正丁基锡)-甲基吡咯（115 mg，0.31 mmol），N_2 保护，升温至 100℃保温 8 h 后，过滤，滤液减压浓缩粗品，过柱得到**化合物 13**，白色固体（28 mg，收率 54%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 481.4。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD)：δ 8.86 (d, 1H), 7.72(S, 1H), 7.42(dd, 1H), 7.39(d, 2H), 6.91(t, 1H), 6.49(dd, 1H),6.20(dd, 1H), 4.02(d, 1H), 3.84(s, 3H) 3.75(m, 3H), 3.69(s, 3H), 3.38(m, 1H), 3.27(m, 2H), 2.96(m, 1H), 2.79(m, 1H), 2.66(s, 3H)。

实施例 14

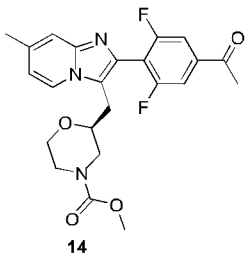


步骤（1） (S)-2-((2-(4-(1-乙氧基乙烯基)-2,6-二氟苯基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



取**中间体 2-7**（300 mg, 0.62 mmol）溶于甲苯（3 mL）中，同时向反应体系中加入 $PdCl_2(PPh_3)_2$（44 mg, 0.062 mmol），三叔丁基(1-乙氧乙烯)锡（680 mg, 1.88 mmol），N_2 保护，升温至 95 ℃保温 3 h 后，过滤，滤液减压浓缩粗品，过柱得**中间体 14-2**，黄色油状物（215mg，收率 73%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 472.7。

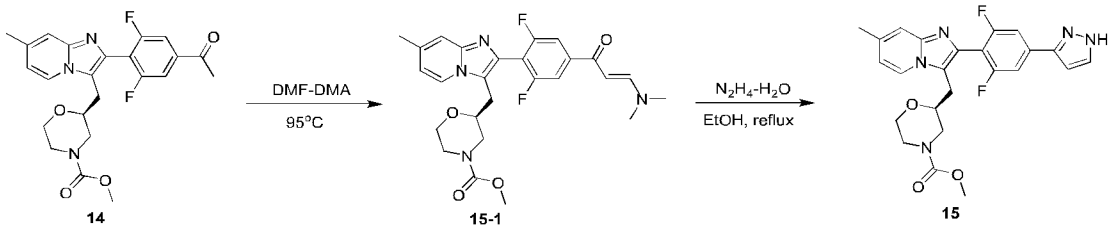
步骤（2） (S)-2-((2-(4-乙酰基-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



以**中间体 14-2**（250 mg，0.53 mmol）溶于 EtOH（3 mL）后加入 HCl（2 N，1.7 mL），常温搅拌 2 h，待反应完成后，将反应液倒入 $NaHCO_3$ 溶液中，调节 pH = 8，水相用 DCM 萃取后，有机相用 NaCl 溶液洗涤 2-3 次，分液后，有机相用无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品制备得到**化合物 14**，白色固体（25 mg，收率 38%）。

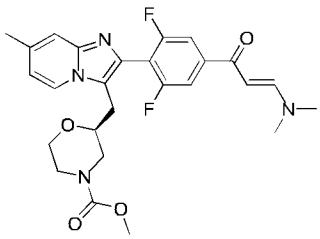
LC-MS: $[M+H]^+ = 444.7$。^{1}HNMR (400 MHz, MeOD)：δ 8.43(d, 1H), 7.76(d, 2H), 7.36(s, 1H), 6.90(dd, 1H), 3.79(m, 3H), 3.67(s, 3H), 3.59(m, 1H), 3.36(m, 1H), 3.11(m, 2H), 2.86(m, 1H), 2.68(s, 3H), 2.63(m, 1H), 2.47(s, 3H)。

实施例 15



14 15-1 15

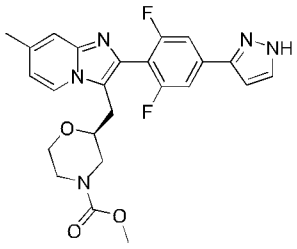
步骤（1） (S,E)-2-((2-(4-(3-(二甲氨基)丙烯酰基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



15-1

以**化合物 14**（180 mg，0.41 mmol）溶于 DMF-DMA（2mL）中，N_2 保护，加热至 95 ℃过夜，后冷却至常温，减压浓缩，制备得产物**中间体 15-1**（120 mg, 收率 59.4%）。LC-MS: $[M+H]^+ =$ 499.7。

步骤（2） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(1H-吡唑-3-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



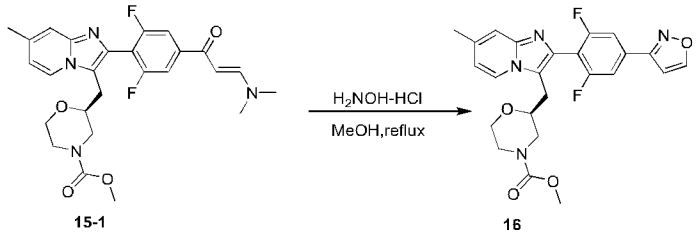
15

以**中间体 15-1**（80 mg，0.12 mmol）溶于乙醇（2 mL）中，取 N_2H_4-H_2O（16 mg，0.32 mg）滴加入反应体系中，反应加热至 100 ℃，保温 2 h 后减压浓缩反应液，制备得到**化合物 15**，白色固体（49.8 mg，收率 66.4%）。

LC-MS: $[M+H]^+ = 468.6$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD)：δ 8.86(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.76(d, 2H), 7.73(s, 1H), 7.43(dd, 1H), 6.91(d, 1H), 4.02(m, 1H), 3.79(m, 3H), 3.69(s, 3H), 3.37(m, 1H), 3.27(m, 2H)，2.94(m, 1H), 2.73(m, 1H), 2.66(s, 3H)。

实施例 16

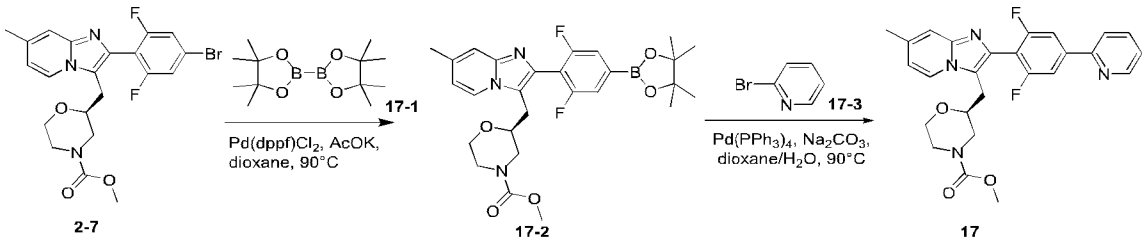
(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(异噁唑-3-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



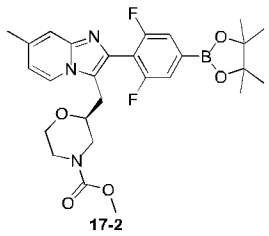
以**中间体 15-1**（80 mg，0.12 mmol）溶于甲醇（2 mL）中，取 NH_2OH-HCl（21 mg，0.30 mmol）滴加入反应体系中，反应加热至 100 ℃，保温 2 h 后减压浓缩反应液，制备得到**化合物 16**，白色固体（34.2 mg，收率 45.4%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 469.4。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ8.27 (d, 1H), 7.66(m, 2H), 7.35(s, 1H), 6.82(dd, 1H),3.78(m, 3H), 3.61(s, 3H),3.54(m, 1H),3.30(m, 1H),3.10(m, 2H),2.88(m, 1H), 2.63(m, 1H), 2.47(s, 3H)。

实施例 17

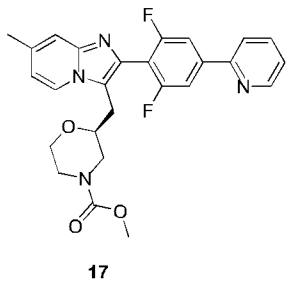


步骤（1）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



取**中间体 2-7**（100 mg，0.21 mmol），硼酸酯（64 mg，0.25 mmol），Pd(dppf)Cl_2（8 mg，0.01 mmol），AcOK（6.2 mg，0.625 mmol）同时加入二氧六环（3 mL），N_2 保护升温至 90 ℃过夜，冷却至室温，得到**中间体 17-2**。LC-MS: $[M+H]^+$ = 528.2。

步骤（2）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(吡啶-2-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

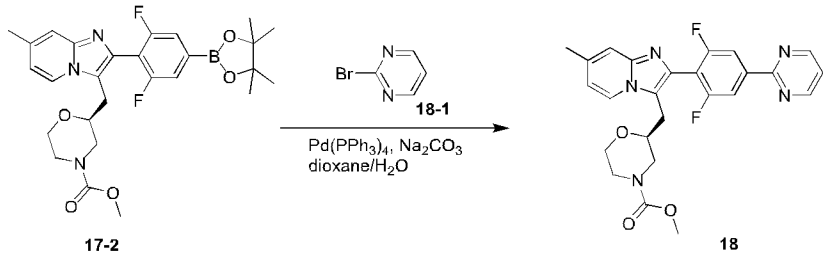


取**中间体 17-2**（55 mg，0.1 mmol），2-溴吡啶（18 mg，0.11 mmol），Na_2CO_3（33 mg，0.31 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（6 mg，0.005 mmol），加入二氧六环（3 mL），同时加入少量的水，N_2 保护升温至 100 ℃，待反应完成后过滤，滤液用水稀释后，用 EA 萃取，有机相用 NaCl 洗涤后，干燥，过滤，减压浓缩，制备得到**化合物 17**，白色固体（25 mg，收率 50%）。

LC-MS: $[M+H]^+ = 479.7$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.75 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.85(t, 1H), 7.76(dd, 3H), 7.56(m, 1H), 7.35(m, 1H), 6.76(d, 1H), 3.82(s, 3H), 3.68(s, 3H),3.62(s, 1H),3.41(s, 1H),3.03(dd, 2H),2.92(s, 1H), 2.64(dd, 1H),2.47(s, 3H)。

实施例 18

(S)-2-((2-(3-氟-4-(甲基氨甲酰基)-1H-吡咯-2-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

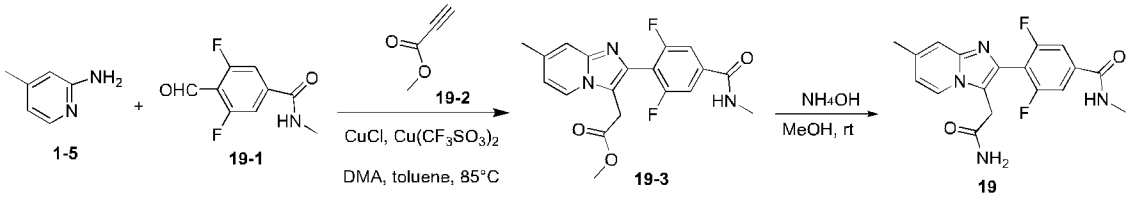


17-2 18

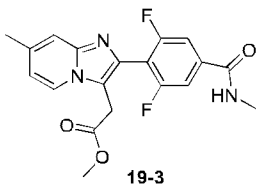
取**中间体 17-2**（55 mg，0.1 mmol），2-溴嘧啶（19 mg，0.11 mmol），Na_2CO_3（27 mg，0.31 mmol），$Pd(PPh_3)_4$（4 mg，0.005 mmol），加入二氧六环（3 mL），同时加入少量的水，N_2 保护升温至 90 ℃，待反应完成后过滤，滤液用水稀释后，用 EA 萃取，有机相用 NaCl 洗涤后，干燥，过滤，减压浓缩，制备得到**化合物 18**，白色固体（25 mg，收率 50%）。

LC-MS: $[M+H]^+ = 480.2$。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ 8.87 (d, 2H), 8.24 (t, 1H), 8.18(d, 2H), 7.54(s, 1H), 7.30(m, 1H), 6.76(d, 1H), 3.82(s, 3H), 3.72-3.77(m, 3H), 3.68(s, 3H),3.62(s, 1H),3.41(s, 1H),3.03(t, 2H),2.92(s, 1H), 2.64(dd, 1H),2.46(s, 3H)。

实施例 19



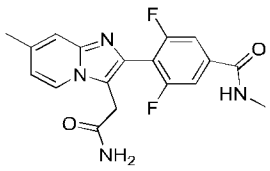
步骤（1） 2-(2-((2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)乙酸甲酯的制备



取 3,5-二氟-4-甲酰基-N-甲基苯甲酰胺（200 mg，1 mmol），2-氨基-4-甲基吡啶（108 mg，1 mmol），

丙炔酸甲酯（84 mg，1 mmol），CuCl（30 mg，0.3 mmol），$Cu(CF_3SO_3)_2$（109 mg，0.3 mmol）溶于甲苯（3 mL）中，N_2 保护，升温至 85 ℃，同时加入 DMA（0.05 mL）后，将反应体系继续搅拌 5h，后冷却至常温后过夜，将反应液倒入 H_2O（5 mL）中并用 DCM（5 mL×3）萃取，有机相用饱和 NaCl 洗涤后，$MgSO_4$ 干燥，过滤减压浓缩粗品，过柱（PE:EA=1:1），得到**中间体 19-3**，黄色油状物（172 mg，收率 25%）。LC-MS: $[M+H]^+ = 374.4$。

步骤（2） 4-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶)-3,5-二氟苯甲酰甲胺的制备

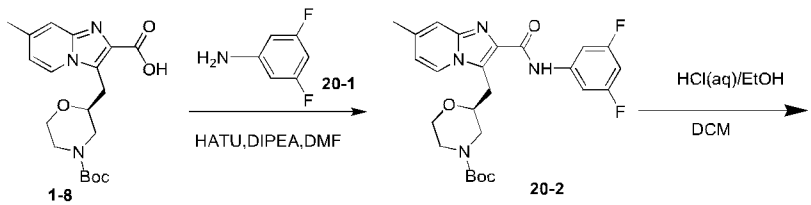


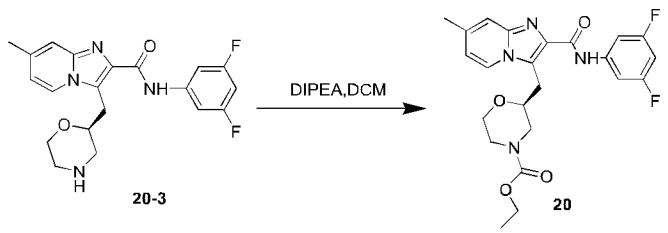
19

取**中间体 19-3**（82 mg，0.22 mmol）溶于甲醇（2 mL）中，向反应体系中加入 $NH_3 \cdot H_2O$（1mL），搅拌过夜，反应液减压浓缩，粗品制备得到**化合物 19**，白色固体（25 mg，收率 32%）。

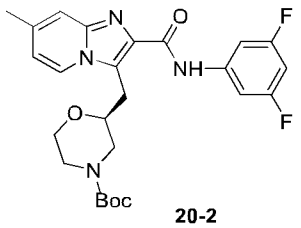
LC-MS: $[M+H]^+ = 359.8$。^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.36 (d, 1H), 7.63(d, 2H), 7.46(s, 1H), 7.02(d, 1H), 3.93(s, 2H), 2.97(s, 3H), 2.52(s, 3H)。

实施例 20





步骤（1）(S)-2-((2-(3,5-二氟苯基)氨甲酰基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备

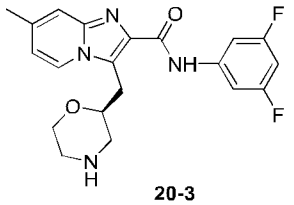


20-2

室温条件下，**中间体 1-8**（400 mg，1.07 mmol）和 HATU（608 mg，1.6 mmol）的 DMF（5 mL）溶液搅拌 10 min，然后在室温条件下加入 DIPEA（418 mg，3.24 mmol）和化合物 20-1（168 mg，1.3 mmol），反应 1 h，反应完全后，加入水（15 mL）淬灭，用二氯甲烷（10 mL×3）萃取，饱和氯化钠

溶液（10 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后经硅胶柱纯化（DCM/MeOH，10/1），得到**中间体 20-2**，黄色油状液体（450 mg）。

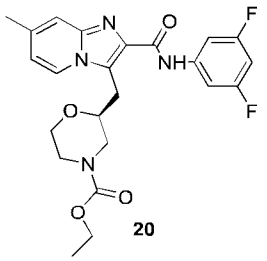
步骤（2） (S)-N-(3,5-二氟苯基)-7-甲基-3-(吗啉-2-基甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰胺的制备



20-3

0 ℃条件下，向**中间体 20-2**（330 mg，0.7 mmol）的 DCM（4 mL）溶液中滴加盐酸乙醇溶液（1 mL），在室温条件下，反应液反应 1 h，反应完全后，在 0 ℃条件下用饱和的 $NaHCO_3$ 淬灭，用二氯甲烷（3 mL×3）萃取，饱和氯化钠溶液（3 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩硅胶柱纯化（DCM/MeOH，10/1），得到**中间体 20-3**，棕色固体（80 mg，收率 31%）。

步骤（3） (S)-2-((2-(3,5-二氟苯基)氨甲酰基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 甲基)吗啉-4-乙酸乙酯的制备

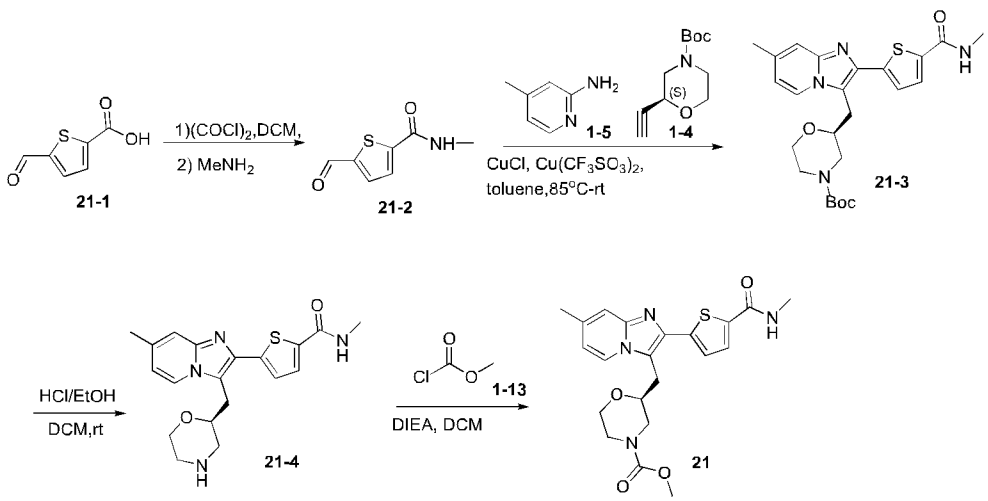


20

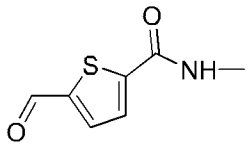
0 ℃条件下，向**中间体 20-3**（80 mg，0.2 mmol）和 DIPEA（25 mg，0.6 mmol）的 DCM（2 mL）溶液中加入氯甲酸甲酯（1 mL），反应 1 h，反应完全后，加入水（3 mL），然后用二氯甲烷（3 mL×3）萃取，氯化钠饱和溶液（3 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后经制备 HPLC 纯化，得到**化合物 20**，白色固体（15 mg，收率 16%）。

LC-MS: $[M+H]^+ = 459.7$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.30 (s, 1H), 7.52 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.59 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 14.1, 7.1 Hz, 2H), 3.96 - 3.79 (m, 3H), 3.75 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 11.9, 9.2 Hz, 1H), 3.35 - 3.19 (m, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.35 - 1.18 (m, 3H)。

实施例 21



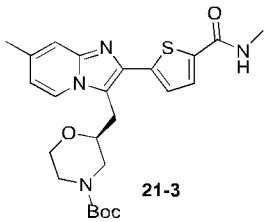
步骤（1）5-甲酰基-N-甲基噻吩-2-甲酰胺的制备



21-2

0 ℃条件下，向 5-甲酰基噻吩-2-羧酸（500 mg，3.2 mmol）和 DMF（12 mg）的溶液中加入草酰氯（447 mg，1.1 mmol），在该温度下反应 2 h，然后在 10 min 内加入甲胺水溶液（含量 40%，746 mg，9.6 mmol），反应完全后，加入 3 mL 水淬灭，用二氯甲烷（5 mL×3）萃取，饱和氯化钠溶液（5 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后用硅胶柱纯化（PE/EA，1/1），得到**化合物 21-2**，白色固体（300 mg，收率 56%），LC-MS: $[M+H]^+$ = 170.9。

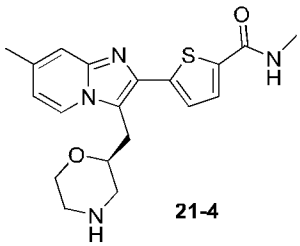
步骤（2）(S)-2-((7-甲基-2-(5-(甲基氨甲酰基)噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



21-3

室温条件下，向**化合物 21-2**（500 mg，2.96 mmol）、4-甲基吡啶-2-胺（320 mg，2.96 mmol）和**化合物 1-4**（625 mg，2.96 mmol）的甲苯（5 mL）溶液中加入氯化亚铜（88 mg，0.89 mmol）和三氟甲烷磺酸铜(Ⅱ)（321 mg，0.89 mmol），氮气保护条件下，反应液升温至 85 ℃，加入 DMA（0.05 mL），在该温度下反应 5 h，反应完全后，加入水（5 mL）淬灭，用二氯甲烷（5 mL×3）萃取，氯化钠饱和溶液（5 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后经硅胶柱纯化（DCM/MeOH，40/1），得到**中间体 21-3**，黄色油状液体（300 mg，收率 56%），LC-MS: $[M+H]^+$ = 471.7。

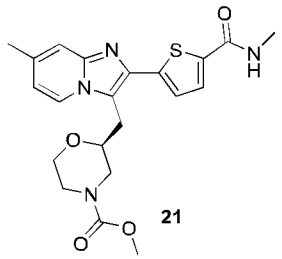
步骤（3）(S)-5-(7-甲基-3-(吗啉-2-基-甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)噻吩-2-甲酰胺的制备



21-4

0 ℃条件下，向**中间体 21-3**（400 mg，0.85 mmol）的 DCM（4 mL）溶液中滴加盐酸乙醇溶液（0.5 mL，33%），在室温条件下，反应液反应 1 h，反应完全后，在 0 ℃条件下用饱和的 $NaHCO_3$ 淬灭，二氯甲烷（5 mL×3）萃取，饱和氯化钠溶液（5 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到 300 mg **中间体 21-4**，黄色油状液体，LC-MS: $[M+H]^+$ = 371.8。

步骤（4） (S)-2-((7-甲基-2-(5-(甲基氨甲酰基)噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



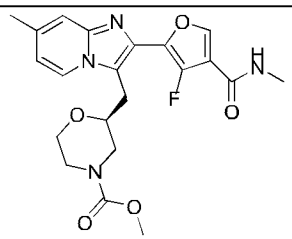
21

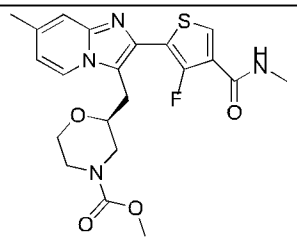
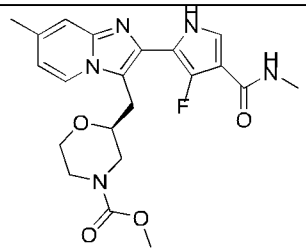
0 ℃条件下，向**中间体 21-4**（100 mg，0.27 mmol）和 DIPEA（105 mg，0.81 mmol）的 DCM（2 mL）溶液中加入氯甲酸甲酯（31 mg，0.33 mmol），反应 3 h，反应完全后，加入水（3 mL），然后用二氯甲烷（3 mL×2）萃取，饱和氯化钠溶液（3 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后经制备 HPLC 纯化，得到**化合物 21**，黄色固体（28.5 mg，收率 28%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 429.7。^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.32 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.88- 6.80 (m, 1H), 4.13 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.92 - 3.75 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.46 - 3.28 (m, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.44 (s, 3H)。

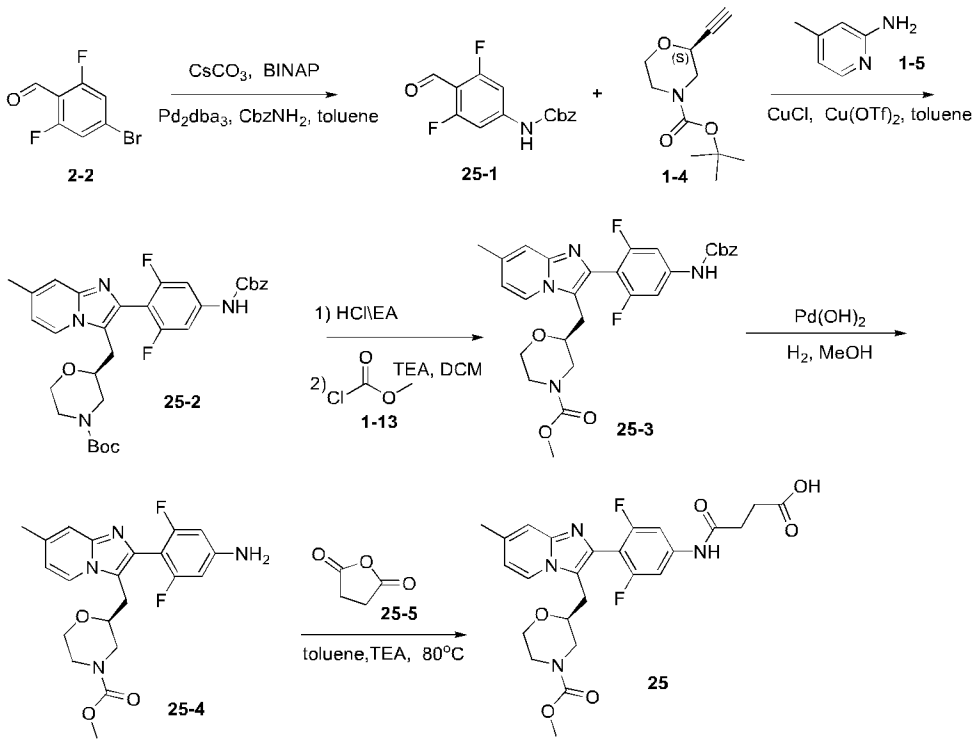
实施例 22-24

采用实施例 21 中所述的方法，使用相应的起始物质来制备。

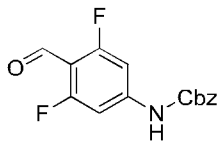
编号	**化合物结构**	**LC-MC（RT，m/z）**
实施例 22	 22	431.4

实施例 23	 23	447.1
实施例 24	 24	430.1

实施例 25



步骤（1） (3,5-二氟-4-甲酰基苯基)-氨基甲酸苄酯的制备

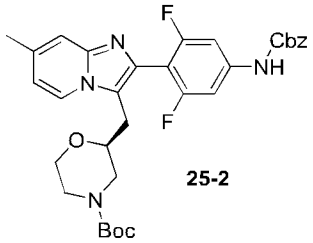


25-1

常温下往**化合物 2-2**（1 g，4.5 mmol）的甲苯（20 mL）中加入碳酸铯（2g，6.3 mmol），苄基氨基甲酸酯（0.8 g，5.4 mmol），(±)-2,2'-双-(二苯膦基)-1,1'-联萘（0.28 g，0.45 mmol）和三(二亚苄基丙酮)二钯（0.2 g，0.2 mmol）。加毕，氮气置换三次后在氮气保护下加热至 100℃搅拌过夜，反应 16 小

时。过滤后减压浓缩后用硅胶柱层析纯化（EA/PE=1/10）得**中间体 25-1**，黄色固体（0.72 g，收率 55.2% ），LC-MS: $[M+H]^+$ = 292.1。

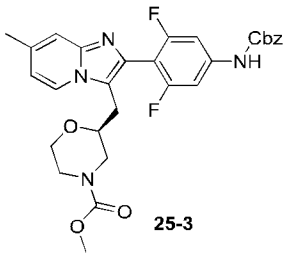
步骤（2） (S)-2-((2-(4-(((苄氧基)-羰基)氨基) -2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



25-2

20mL 微波管（Biotage）中加入**化合物 25-1**（0.2 g，0.68 mmol），**化合物 1-4**（0.22 g，1.03 mmol）和**化合物 1-5**（74 mg，0.68 mmol），氯化亚铜（20 mg，0.2 mmol），三氟甲磺酸铜（74 mg，0.2 mmol）以及甲苯（6 mL）。加毕，氮气鼓泡两分钟，封管密封后，120 ℃反应过夜，反应 16 小时。点板（PE/EA=1/1）有新点，Rf 值约 0.3，液相色谱监测为目标产物。冷却至室温，减压浓缩后硅胶拌样用硅胶柱层析纯化（EA/PE=1/1）得**中间体 25-2，**黄色固体（184 mg，收率 45.5%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 593.6。

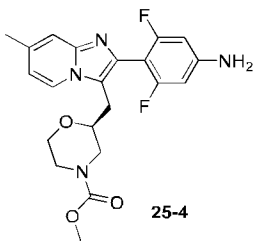
步骤（3） (S)-2-((2-(4-(((苄氧基)羰基)氨基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



25-3

常温下往**中间体 25-2**（0.8 g，1.35 mmol）中加入盐酸的乙酸乙酯溶液（浓度约 4 M，5 mL），加完之后室温搅拌 2 小时，液相监测反应完毕。减压浓缩之后得粗品，向其中加入二氯甲烷（5 mL），三乙胺（0.4 g，4 mmol），氯甲酸甲酯（0.19 g，2 mmol）。加毕，室温搅拌 3 小时，液相监测反应完毕。减压浓缩后硅胶柱层析纯化（EA）得**中间体 25-3，**棕色油状物（675 mg, 收率 90.8%）。LC-MS: $[M+H]^+$ =551.2。

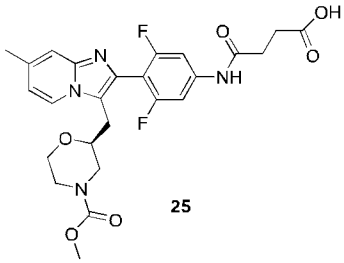
步骤（4） (S)-2-((2-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



25-4

室温下向**中间体 25-3**（200 mg，0.363 mmol）的甲醇（10 mL）溶液中加入氢氧化钯（约 40 mg，20% w/w）。加完之后使用氢气球置换 3 次。反应体系在氢气环境下室温下搅拌 4h，液相色谱监测反应完毕。过滤后减压浓缩，硅胶柱层析纯化（EA）得**中间体 25-4**，黄色固体（111 mg，收率 74%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 417.2。

步骤（5） (S)-4-((3,5-二氟-4-(3-((4-(甲氧羰基)吗啉-2-基)甲基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基)-氨基)-4-氧代丁酸的制备



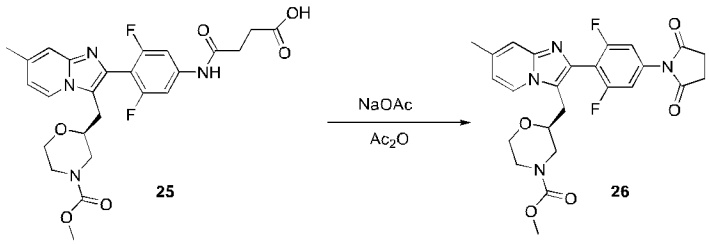
25

常温下向**中间体 25-4**（100 mg，0.24 mmol）的甲苯（5 mL）溶液中加入三乙胺（24 mg，0.24 mmol），丁二酸酐（28.8 mg， 0.288 mmol）。加完之后在 80 ℃下加热 4h，液相色谱监测反应完毕。减压浓缩后用制备高效液相色谱（碳酸氢铵方法）纯化，冷冻干燥后得**化合物 25**，白色固体（90 mg，收率 72.5%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 517.1。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 3.85-3.58 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 4H), 2.64-2.60 (m, 1H),2.46 (s, 3H)。

实施例 26

(S)-2-((2-(4-(2,5-二氧吡咯烷-1-基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



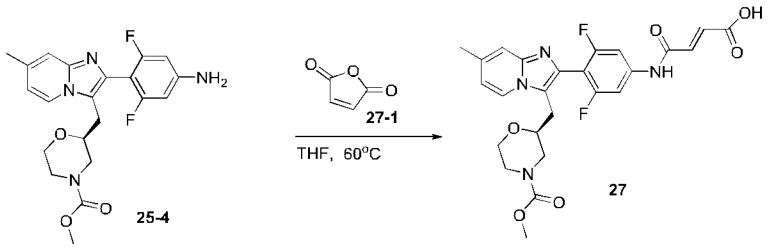
25 **26**

常温下向**化合物 25**（77.6 mg，0.15 mmol）的醋酸酐（2 ml）溶液中加入醋酸钠（9.2 mg，0.11 mmol），然后室温搅拌 4h 后。减压浓缩后用制备高效液相色谱（三氟醋酸方法）纯化，冷冻干燥后得到**化合物 26**，白色固体（30 mg，收率 40%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 499.1。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 3H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.82-3.69 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.35-3.24 (m, 5H), 2.92-2.88 (m, 4H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.64 (s, 3H)。

实施例 27

(S,E)-4-((3,5-二氟-4-(3-((4-(甲氧羰基)-吗啉-2-基)-甲基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基)-氨基)-4-氧丁基-2-烯酸

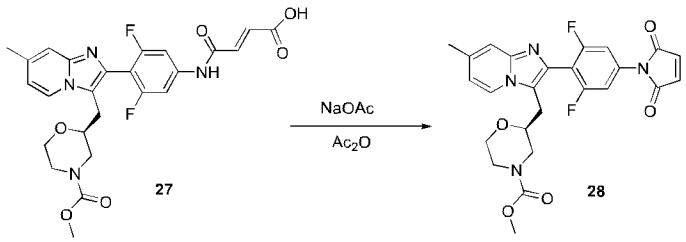


常温下向**中间体 25-4**（20 mg，0.048 mmol）的四氢呋喃（5 mL）溶液中加入顺丁烯二酸酐（7 mg，0.071 mmol），加完后在 60 ℃下加热反应过夜，反应 16 小时。液相色谱监测反应完毕。减压浓缩后用制备高效液相色谱（三氟醋酸方法）纯化，冷冻干燥后得到**化合物 27**，白色固体（16 mg，收率 65%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 515.9。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 12.9 (br, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 7.31-7.30 (m, 1H), 6.53 (d, J = 12 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.76-3.62 (m, 3H), 3.57-3.54 (m, 3H), 3.25-3.07 (m, 4H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.52 (overlap, 3H)。

实施例 28

(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(2,5-二氧代-2,5-二氢吡咯-1 基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

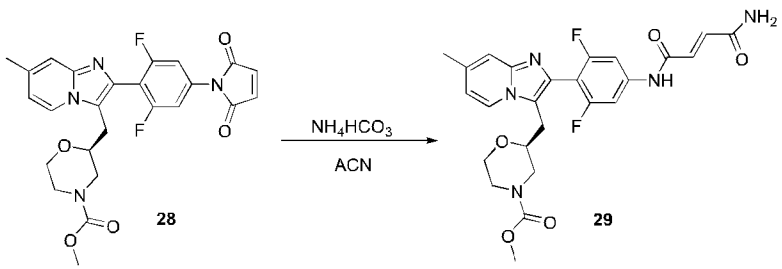


常温下向**化合物 27** (100 mg，0.25 mmol) 的醋酸酐（3 mL）溶液中加入醋酸钠（32.7 mg，0.4 mmol），然后室温搅拌 4h。减压浓缩后用制备高效液相色谱（三氟醋酸方法）纯化、冷冻干燥后得到**化合物 28**，白色固体（40 mg，收率 30%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 497.1。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.68 (s, 2H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.83-3.69 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 1H), 2.64 (s, 3H)。

实施例 29

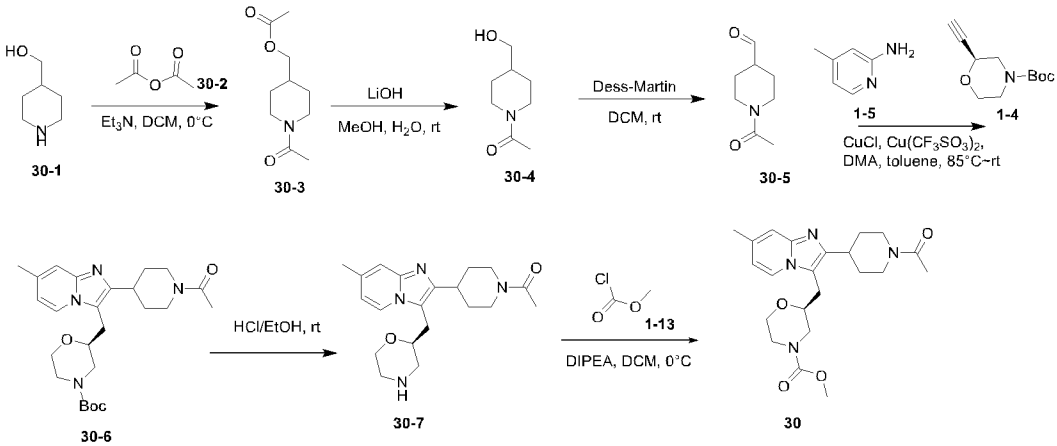
(S,E)-2-((2-(2,6-二氟-4-(4-氨基-4-氧丁基-2-烯酰胺基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



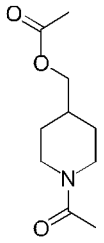
常温下向**化合物 28**（20 mg，0.04 mmol）的乙腈（3 mL）溶液中加入碳酸氢铵水溶液（5%，2 mL），室温反应 2h。减压浓缩后用制备高效液相色谱（碳酸氢铵方法）纯化，冷冻干燥后得到**化合物 29**，白色固体（10 mg，收率 40%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 514.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 11.36 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 6.82-6.80 (m, 1H), 6.35-6.28 (m, 2H), 3.73-3.62 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.51-3.46(m, 1H), 3.25-3.22 (m, 2H), 3.02-3.00 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.37 (s, 3H)。

实施例 30



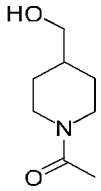
步骤（1） (1-乙酰基哌啶-4-基)甲基乙酸酯的制备



30-3

将 4-羟甲基哌啶（5.2 g，45.15 mmol）溶解于二氯甲烷（60 mL）中，加入三乙胺（13.5 g，133.61 mmol），降温至 0 ℃，将乙酸酐（13.8 g，135.4 mmol）加入反应体系，室温下反应 15 h。将反应液用 1N 稀盐酸（40 mL）洗涤，将有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩。得到**化合物 30-3**，黄色油状液体（6.2 g）。

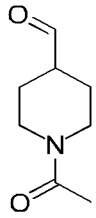
步骤（2） 1-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮的制备



30-4

将 6.2 g **化合物 30-3** 溶于甲醇（50 mL）中，加入 3.75 N 氢氧化锂水溶液（25 mL），室温下搅拌 12 h，将反应液浓缩，用柱层析分离（EA/MeOH = 50/1），得到**化合物 30-4，**无色油状液体（7.5 g）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 158.0。

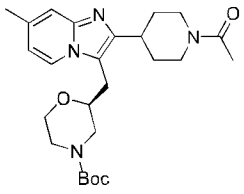
步骤（3） 1-乙酰基哌啶-4-甲醛的制备



30-5

将**化合物 30-4**（3.2 g，20.35 mmol）溶于二氯甲烷（40 mL），加入戴斯-马丁氧化剂（12.9 g，30.52 mmol），室温下反应 1.5 h，将反应用饱和硫代硫酸钠溶液（20 mL）淬灭，用水（40 mL）稀释，用二氯甲烷萃（40 mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩，用柱层析分离（EA~EA/MeOH = 50/1）得到**化合物 30-5，**白色固体（1.0 g, 收率 31%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 156.1。

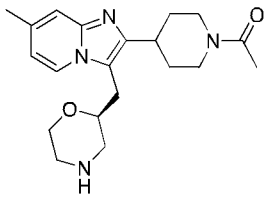
步骤（4） (S)-2-((2-(1-乙酰基哌啶-4-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



30-6

将**化合物 30-5**（200 mg，1.29 mmol）溶于无水甲苯（40 mL），加入 4-甲基-2-氨基吡啶（140 mg，1.29 mmol），叔丁基 (S)-2-乙炔基吗啉-4-羧酸酯（272 mg，1.29 mmol），氯化亚铜（40 mg，0.4 mmol），三氟甲磺酸铜（140 mg，0.39 mmol）。氮气保护下，将反应液升温至 85 ℃，然后加入两滴 N,N-二甲基乙酰胺，继续加热搅拌 6 h，降温至室温搅拌过夜。将反应液过滤，滤液浓缩，用柱层析分离，流动相为 DCM/MeOH (20/1)，得到**中间体 30-6，**黄色固体（227 mg, 收率 38%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 456.8。

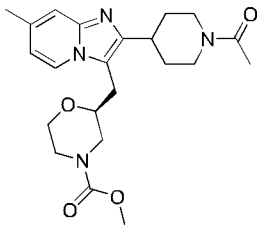
步骤（5） (S)-1-(4-(7-甲基-3-(吗啉-2-基甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 哌啶-1-基) 乙酰胺的制备



30-7

将**中间体 30-6**（227 mg，0.49 mmol）溶于乙醇（2 mL），加入氯化氢乙醇溶液（1 mL，33%）。室温下搅拌 1.5 h，将反应液浓缩，得到 250 mg **中间体 30-7** 粗产品，直接用于下一步。LC-MS $[M+H]^+$ = 357.8。

步骤（6） (S)-2-((2-(1-乙酰基哌啶-4-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

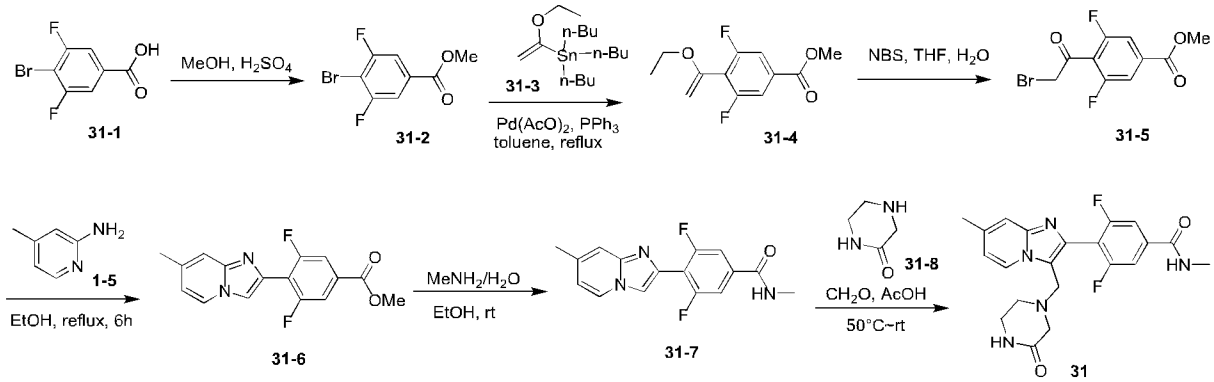


30

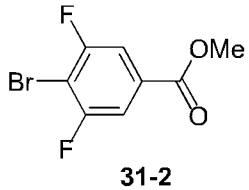
将**中间体 30-7**（356 mg）溶于二氯甲烷（5 mL）中，加入吡啶（244 mg，3.09 mmol），再加入氯甲酸甲酯（62 mg，0.65 mmol）。室温下搅拌 1.5 h，将反应液浓缩，得到产品**化合物 30**（360 mg，收率 87%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 415.6。^{1}HNMR (400MHz, MeOD): δ 8.42(s, 1H), 7.56(d, 1H), 6.91(d, 1H), 3.82(m, 3H), 3.67(s, 3H), 3.60(m, 1H), 3.54(t, 4H) 3.38(dd, 1H), 3.12(m, 2H), 2.90(m, 2H), 2.83(m, 2H), 2.64(m, 2H), 2.10(s, 3H), 1.69(m, 4H)。

实施例 31



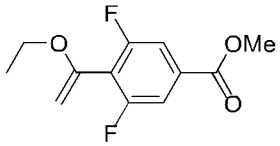
步骤（1） 4-溴-3,5-二氟苯甲酸甲酯的制备



31-2

将 4-溴-3,5-二氟苯甲酸（11.5 g，48.5 mmol）溶解于甲醇（100 mL）中，加入浓硫酸（1.0 mL），回流反应 15 h。将反应液浓缩，用水（50 mL）稀释，用乙酸乙酯萃取（50 mL×2）。将有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩。用柱层析分离（PE），得到**化合物 31-2**，无色油状液体（10 g，收率 82%）。

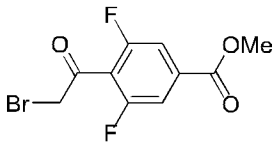
步骤（2） 4-(1-乙氧基乙烯基)-3,5-二氟苯甲酸甲酯的制备



31-4

将**化合物 31-2**（10.0 g，39.83 mmol）溶于无水甲苯（90 mL）中，加入醋酸钯（449 mg，2 mmol），三苯基膦（2.0 g，8.0 mmol），三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷（15.9 g，44 mmol）。氮气保护下，回流过夜。将反应液浓缩，用水（100 mL）稀释，用乙酸乙酯萃取（50 mL×3）。将乙酸乙酯层合并，用无水硫酸钠干燥，浓缩之后用柱层析分离（PE），得到**化合物 31-4**，无色液体（7.4 g，收率 76%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 214.8/242.8。

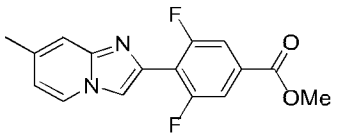
步骤（3） 4-(2-溴乙酰基)-3,5-二氟苯甲酸甲酯的制备



31-5

将**化合物 31-4**（7.4 g，30.46 mmol）溶于四氢呋喃（60 mL）和水（20 mL）中，向其中加入 N-溴代琥珀酰亚胺（5.4 g，30.46 mmol），氮气保护下，室温反应 1 小时。将反应液浓缩至一半体积，用水（60 mL）稀释，用乙酸乙酯萃取（30 mL×3），将乙酸乙酯层合并，用无水硫酸钠干燥，浓缩后得到**中间体 31-5**，黄色固体（9.0 g）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 292.5。

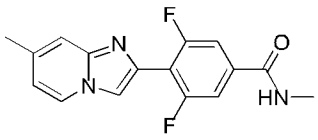
步骤（4） 3,5-二氟-4-(7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯的制备



31-6

将**中间体 31-5**（9.0 g）溶于乙醇（90 mL）中，向其中加入 4-甲基 2-氨基吡啶（3.3 g，30.47 mmol），氮气保护下，回流 12 小时。将反应液浓缩，用水（60 mL）稀释，将 pH 值用饱和碳酸氢钠溶液调至 7-8，用乙酸乙酯萃取（40 mL×3），将乙酸乙酯层合并，用无水硫酸钠干燥，浓缩之后用柱层析分离纯化（PE/EA = 1/1），得到**中间体 31-6**，黄色固体（4.2 g，收率 56%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 303.8。

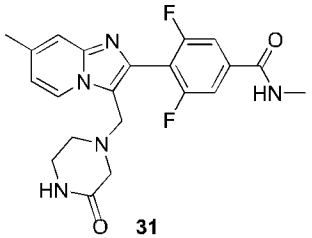
步骤（5） 3,5-二氟-N-甲基-4-(7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯酰胺的制备



31-7

将**中间体 31-6**（1.5 g，4.96 mmol）溶于乙醇（15 mL）中，加入甲胺水溶液（6 mL，25~30%），室温下搅拌 12 小时，将反应液浓缩，柱层析分离（EA~EA/MeOH = 50/1）得到**中间体 31-7**，黄色固体（1.1 g, 收率 73%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 302.8。

步骤（6） 3,5-二氟-4-（7-甲基-3-（(3-氧代哌嗪-1-基）甲基）咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基）苯甲酰胺的制备

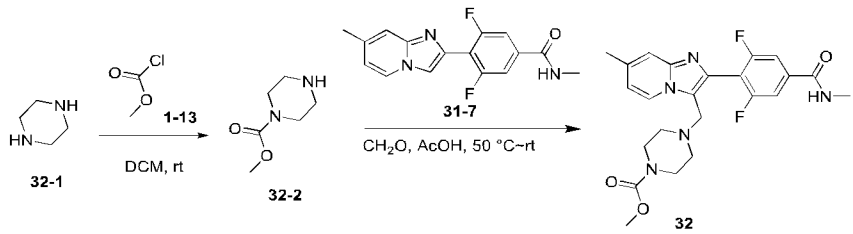


31

将**中间体 31-7**（150 mg，0.49 mmol）和哌嗪-2-酮（50 mg，0.49 mmol）溶于乙酸（1 mL）中，加入甲醛水溶液（40 mg，37%），升温至 50℃反应 3 小时，降至室温，搅拌 12 小时，将反应液用二氯甲烷（10 mL）稀释，用 2 N 氢氧化钠水溶液调至 pH=8，水层用二氯甲烷萃取（10 mL×2），合并有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩，薄层制备色谱纯化（DCM / MeOH = 20/1），得到**化合物 31**，白色固体（39.2 mg，收率 19%）。

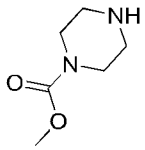
LC-MS: $[M+H]^+$ = 414.8。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.52 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.21 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.66 – 2.54 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)。

实施例 32



32-1 32-2 32

步骤（1）哌嗪-1-羧酸甲酯的制备

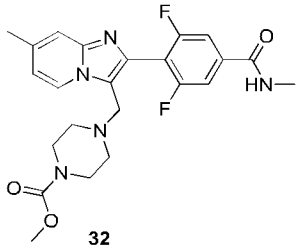


32-2

将哌嗪（3 g，34.8 mmol）溶于二氯甲烷（50 mL）中，将氯甲酸甲酯（658 mg，6.96 mmol）分批加入，室温下反应 30 min。将反应液用氢氧化钾水溶液（50 mL，1 N）淬灭，二氯甲烷萃取（50

mL×3），合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，得到白色固体（1.8 g，收率 36%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 145.7。

步骤（2） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)哌嗪-4-甲酸甲酯的制备



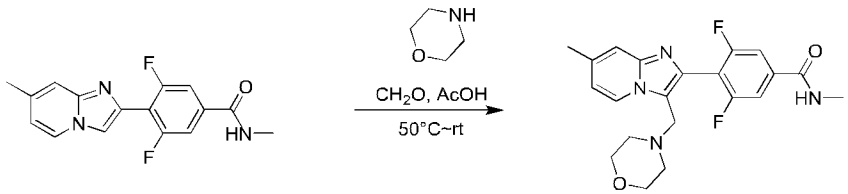
32

将**中间体 31-7**（150 mg，0.49 mmol）和**化合物 32-2**（180 mg）溶于乙酸（1 mL）中，加入甲醛水溶液（40 mg，37%），升温至 50 ℃反应 3 小时，降至室温，搅拌 12 小时，将反应液用二氯甲烷（10 mL）稀释，用 2N 氢氧化钠水溶液调至 pH=8，将水层用二氯甲烷萃取（15 mL×2），合并有机相，用无水硫酸钠干燥，浓缩之后用 HPLC 分离，得到**化合物 32**，白色固体（98.2 mg，收率 43%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 458.7。^{1}HNMR：^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.55 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.94 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.47 – 3.36 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.37 – 2.29 (m, 4H)。

实施例 33

3,5-二氟-4-(7-甲基-3-吗啉甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲酰胺的制备

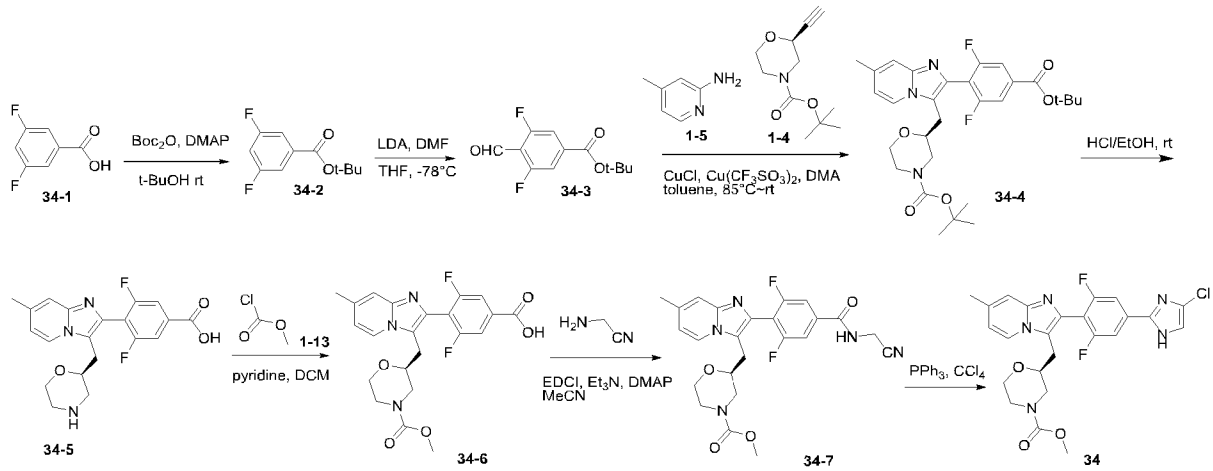


31-7 33

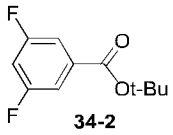
将**中间体 31-7**（100 mg，0.33 mmol）和吗啉（29 mg，0.33 mmol）溶于乙酸（0.5 mL）中，加入甲醛水溶液（28 mg，37%），升温至 50℃反应 3 小时，降至室温，搅拌 12 小时，将反应液用二氯甲烷（10 mL）稀释，用 2N 氢氧化钠水溶液调至 pH=8，将水层用二氯甲烷萃取（15 mL×2）合并有机相，用无水硫酸钠干燥，浓缩之后用 HPLC 分离，得到**化合物 33**，白色固体（50.2 mg，收率 38%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 401.7。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.44 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.37 (m, 4H), 6.80 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.67 – 3.60 (m, 4H), 3.03 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.39 – 2.31 (m, 4H)。

实施例 34



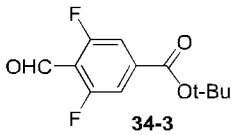
步骤（1） 3,5-二氟苯甲酸叔丁酯的制备



34-2

将 3,5-二氟苯甲酸（10.0 g，63.25 mmol）溶解于叔丁醇（100 mL）中，加入 DMAP（2.3 g，18.98 mmol ）和二碳酸二叔丁酯（27.6 g，126.50 mmol），室温下反应 15 h。将反应液浓缩，用水（80 mL）稀释，用乙酸乙酯萃取（50 mL×2）。将有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩。用柱层析分离（PE/EA＝20/1），得到**化合物 34-2**，无色油状液体（12.0 g, 收率 88%）。

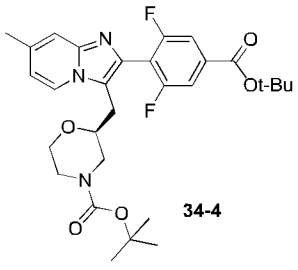
步骤（2） 3,5-二氟-4-甲酰基苯甲酸叔丁酯的制备



34-3

将 LDA（2 N，8.4 mL）溶于四氢呋喃（10 mL）中，氮气保护下，降温至-78 ℃。将**化合物 34-2**（3.0 g，14.0 mmol）溶于四氢呋喃（20 mL），加入反应体系，在-78 ℃下搅拌 1.5 h. 加入 DMF（1.2 g，16.8 mmol），继续搅拌 1 h，期间保持温度不高于-70 ℃。将反应用饱和氯化铵溶液（60 mL）淬灭，用乙酸乙酯萃取（30 mL×3）。将乙酸乙酯层合并，用无水硫酸钠干燥，浓缩之后用柱层析分离（PE/EA = 10/1），得到**化合物 34-3，**黄色固体（1.5 g, 收率 44%）。

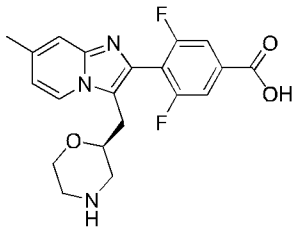
步骤（3）(S)-2-((2-(4-(叔丁氧基羰基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-甲酸叔丁酯的制备



34-4

将**化合物 34-3**（480 mg，1.98 mmol）溶于无水甲苯（4 mL）中，向其中加入 4-甲基-2-氨基吡啶（215 mg，1.98 mmol），(S)-2-乙炔基吗啉-4-羧酸叔丁酯（419 mg，1.98 mmol），氯化亚铜（62 mg，0.63 mmol），三氟甲磺酸铜（216 mg，0.60 mmol）。氮气保护下，将反应液升温至 85 ℃，然后加入两滴 N, N-二甲基乙酰胺，继续加热搅拌 6 h，降温至室温搅拌过夜。将反应液过滤，滤液浓缩，用柱层析分离，洗脱剂 PE/EA = 2/1，得到**中间体 34-4**，棕色固体（340 mg，收率 31%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 544.7。

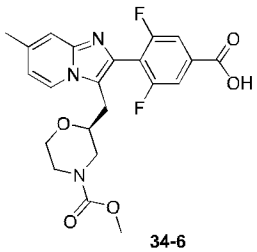
步骤（4） (S)-3,5-二氟-4-(7-甲基-3-(吗啉基-2 甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲酸的制备



34-5

将**中间体 34-4**（340 mg，0.62 mmol）溶于乙醇（3 mL）中，向其中加入氯化氢乙醇溶液（1 mL，33%），室温搅拌 1.5 h。将反应液浓缩，得到**中间体 34-5**，黄色油状液体（400 mg）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 388.7。

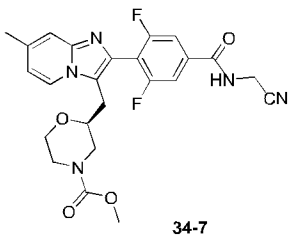
步骤（5） (S)-3,5-二氟-4-(3-((4-(甲氧基羰基)吗啉-2-基)甲基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲酸的制备



34-6

将**中间体 34-5**（400 mg）溶于二氯甲烷（5 mL）中，加入吡啶（244 mg，3.09 mmol），再加入氯甲酸甲酯（62 mg，0.65 mmol）。室温下搅拌 1.5 h，将反应液浓缩，得到产品**中间体 34-6**（190 mg）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 446.6。

步骤（6）(S)-2-((2-(4-((氰基甲基)氨甲酰基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

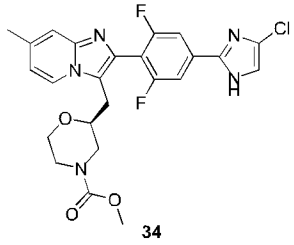


34-7

取**中间体 34-6**（445 mg，1 mmol）溶解于 CH_3CN（10 mL）中，同时加入三乙胺（1.2 mmol），

DMAP (1.2 mmol)，EDCI（1.2 mmol）常温下搅拌过夜，待反应完成后，柱层析得到**中间体 34-7**（362 mg，收率 75%）。LC-MS: $[M+H]^+ = 484.6$。

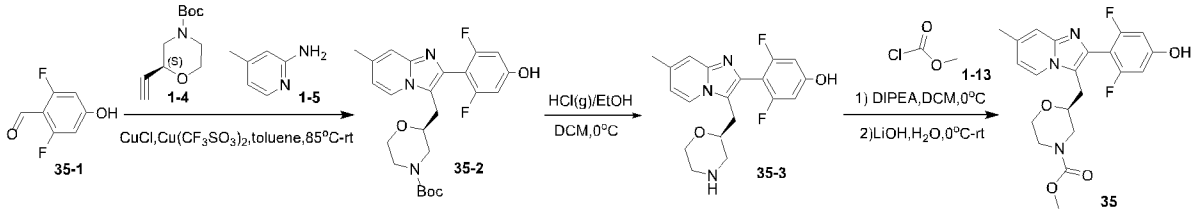
步骤（7） (S)-2-((2-(4-(4-氯-1H-咪唑-2-基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



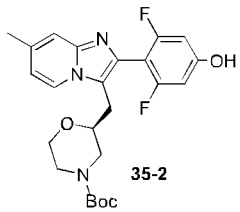
34

取**中间体 34-7**（483 mg，1 mmol）溶解于 THF（10 mL）中，向反应体系中加入一定量得 CCl_4 和 PPh_3 并升温至 50 ℃，LC-MS 检测反应过程，待反应完成后，后处理，过柱得**化合物 34**（50 mg，收率 10%）。LC-MS: $[M+H]^+ = 502.1$。

实施例 35



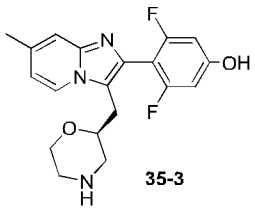
步骤（1） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



35-2

在氮气保护下，将 2,6-二氟-4-羟基苯(甲)醛（2.0 g，9.05 mmol），4-甲基吡啶-2-胺（0.97 g，9.05 mmol），**化合物 1-4**（1.9 g，9.05 mmol），氯化亚铜（0.27 g，2.70 mmol）和三氟甲烷磺酸铜(Ⅱ)（0.98 g，2.70 mmol）溶于甲苯溶液（20 mL）中，在 85 ℃下反应 10 分钟后，加入 N,N-二甲基乙酰胺（0.5 mL），在 85 ℃反应 5 小时之后，再室温过夜，反应结束后，加入水（40 mL），二氯甲烷萃取（50 mL×3），合并有机相，用饱和食盐水（50 mL）洗涤，用硫酸镁干燥，干燥后将有机相过滤并旋干，粗品用 40 g 的硅胶柱纯化（石油醚:乙酸乙酯=1:1）洗脱，得到**中间体 35-2，**黄色油状物（1.2 g，收率 29%）。LC-MS: $[M+H]^+ = 460.1$。

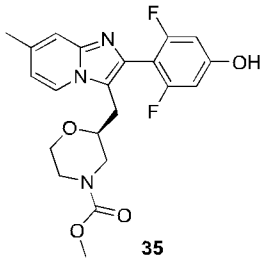
步骤（2） (S)-3,5-二氟-4-(7-甲基-3-(吗啉-2-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯酚的制备



35-3

将**中间体 35-2**（1.0 g，1.91 mmol）溶于二氯甲烷（10 mL）中，滴加氯化氢乙醇溶液（2 mL，33%），滴加完成后，室温反应 2 小时，反应结束后，滴加饱和碳酸氢钠溶液，直至溶液 PH 值为 8，加入水（30 mL），用二氯甲烷萃取（40 mL×3），合并有机相，饱和食盐水（40 mL）洗涤，用硫酸镁干燥，干燥后将有机相过滤并旋干，得到**中间体 35-3**，黄色油状物（800 mg）。LC-MS $[M+H]^+$ = 360.7。

步骤（3） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



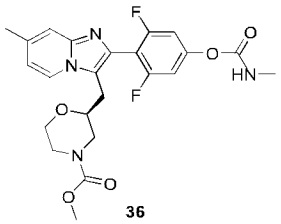
35

将**中间体 35-3**（350 mg，0.97 mmol）和 N,N-二异丙基乙胺（378 mg，2.92 mmol）溶于二氯甲烷（10 mL）中，滴加氯甲酸甲酯（110 mg，1.16 mmol），控制滴加过程温度在 0 ℃；滴加完成后，在 0 ℃反应 3 小时，反应结束后，加入氢氧化锂（1.0 mL，3 N）溶液，室温反应 2 小时，反应结束后，用稀盐酸调节至 PH = 5，加入水（10 mL）稀释，用二氯甲烷（15 mL×3）萃取，合并有机相，饱和食盐水（20 mL）洗涤 ，用硫酸镁干燥，干燥后将有机相过滤并旋干，浓缩之后用 HPLC 分离，最终得到**化合物 35**，黄色固体产品（150 mg，产率 37%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 418.7。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.57 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.08 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.92 - 3.76 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.39 (dd, J = 11.9, 2.7 Hz, 1H).3.16 - 3.10 (m, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.53 (s, 3H)。

实施例 36

(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰氧基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

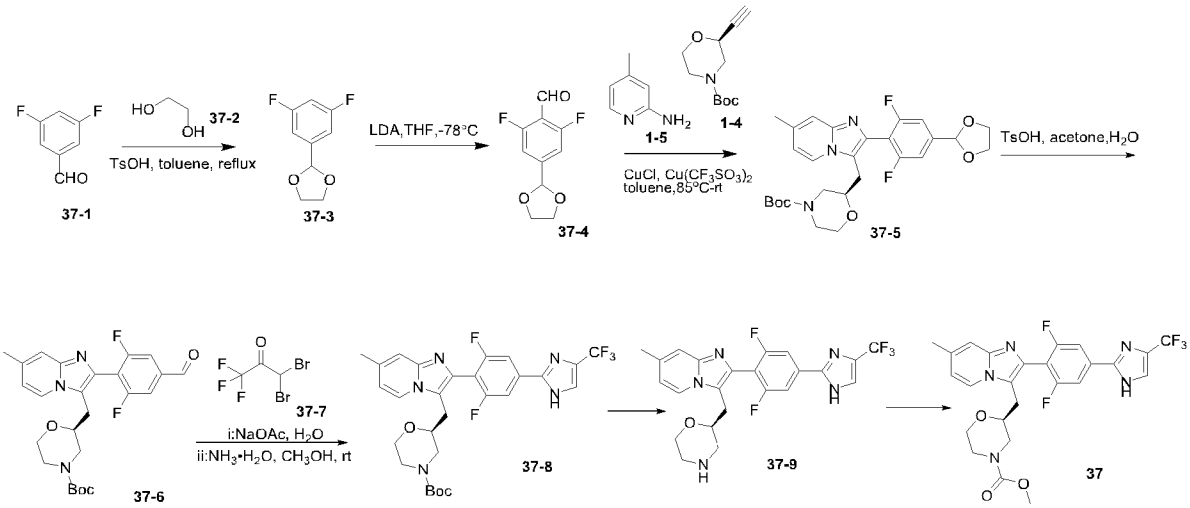


36

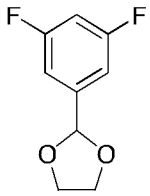
取**化合物 35**（359 mg，1 mmol）溶解于 CH_2Cl_2（10 mL）中，同时加入三乙胺（2 mmol），甲胺

基甲酰氯（186 mg，2 mmol）溶于无水 CH_2Cl_2（2 mL）中并滴加入反应体系中，待反应完成后，中和反应体系并洗涤，干燥，过滤，过柱得到**化合物 36**（62 mg，收率 13%）。LC-MS $[M+H]^+ = 475.1$。

实施例 37



步骤（1） 2-(3,5-二氟苯基)-1,3-二噁戊环的制备

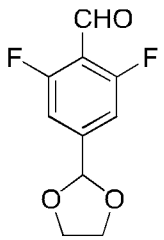


37-3

将 3,5-二氟苯甲醛（5.68 g，40 mmol），对甲苯磺酸（0.69 g，4 mmol） 和乙二醇（7.45 g，120 mmol）溶于甲苯（80 mL），回流分水过夜。冷却至室温，乙酸乙酯（40 mL）稀释后，用 $NaHCO_3$ 溶液（40 mL×2）洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机相，过滤，将滤液旋干，硅胶柱纯化（PE:EA＝20:1），得到**化合物 37-3**，白色固体（7.0g，收率 94%）。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.03-7.00 (m, 2H), 6.82-6.76 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.09-4.05 (m, 2H), 4.07-3.99 (m, 2H)。

步骤（2） 4-(1,3-二噁戊环-2-基)-2,6-二氟苯甲醛的制备



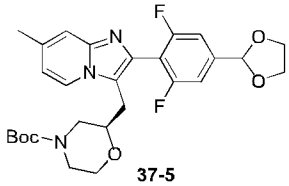
37-4

将**化合物 37-3**（7.0 g，37.8 mmol）溶于四氢呋喃（50 mL），氮气保护，降温至-78℃，LDA（22.4 mL，44.8 mmol）滴加完毕后，该温度下反应 30 min 后，滴加无水 DMF（3.3 g，44.3 mmol）。滴加完

毕后，在该温度下继续反应 2.5 h。用饱和 NH_4Cl（20 mL）淬灭反应，用水（50 mL）稀释，乙酸乙酯萃取（50 mL×3），合并有机相，饱和氯化钠溶液（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥有机相，过滤，滤液旋干。所得粗品用硅胶柱纯化（PE:EA=10:1），得到**中间体 37-4，**白色固体（0.90 g，收率 12%）。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) : δ 10.18 (s, 1H), 7.28 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 4.01-3.93 (m, 2H)。

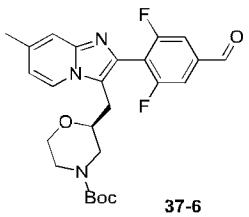
步骤（3） (S)-2-((2-(4-(1,3-二噁戊环-2-基)- 2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



37-5

将**中间体 37-4**（100 mg，0.47 mmol），**化合物 1-4**（100 mg，0.47 mmol），4-甲基吡啶-2-胺（51 mg，0.47 mmol），氯化亚铜（25 mg，0.14 mmol），三氟甲烷磺酸铜（51 mg，0.14 mmol）加入单口瓶中，溶入甲苯（3 mL）。在氮气保护下加热到 85 ℃后，滴加两滴 DMA，在该温度下反应 5 小时后，恢复至室温搅拌过夜。用水（20 mL）稀释，乙酸乙酯（20mL×3）萃取，合并有机相，饱和食盐水（20 mL）洗涤，用 Na_2SO_4 干燥有机相，过滤，滤液旋干，所得粗品用硅胶柱纯化（PE:EA = 5:1），得到**中间体 37-5**（150 mg，收率 62%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 516.7。

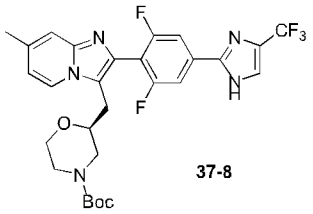
步骤（4） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-甲酰基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



37-6

将**中间体 37-5**（150 mg，0.29 mmol）溶于丙酮（10 mL）和水（1 mL）中，向其中加入 TsOH（90 mg，0.3 mmol），加热到 50 ℃过夜。用水（50 mL）稀释，加入 Na_2CO_3（92 mg，0.87 mmol）和 $(Boc)_2O$（75 mg，0.35 mmol）搅拌 1.5 h，用乙酸乙酯（15 mL×2）萃取，合并有机相，无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，滤液旋干，所得粗品用硅胶柱纯化（PE:EA=5:1），得到**中间体 37-6**，白色固体（60 mg，收率 44.8%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 472.7。

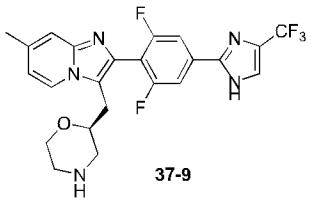
步骤（5） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(4-三氟甲基-1H 咪唑-2-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



37-8

将 3,3-二溴-1,1,1-三氟丙烷-2-酮（35 mg，0.13 mmol）溶入乙酸钠（2 mL，15 质量%）溶液中，90 ℃搅拌 30 分钟，冷却至室温，并将**中间体 37-6**（50 mg，0.11 mmol）溶入甲醇（3 mL）和浓氨水（0.6 mL）后加入反应体系。室温搅拌过夜。将反应液旋干，残余液体用乙酸乙酯（5 mL×3）萃取后用饱和食盐水（10 mL）洗涤，有机相用 Na_2SO_4 干燥，过滤，将滤液旋干，粗品用硅胶柱纯化（二氯甲烷:甲醇=50:1），得到**中间体 37-8**，白色固体（45 mg，收率 72.2%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 578.6。

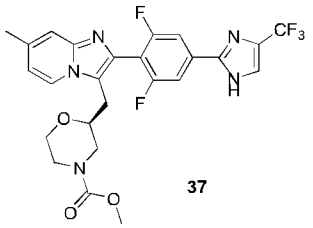
步骤（6） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(4-三氟甲基-1H 咪唑)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉的制备



37-9

将**中间体 37-8**（45 mg，0.08 mmol）溶入二氯甲烷（3 mL），向体系中加入乙醇盐酸气（0.5 mL），室温搅拌 3 h，将反应液旋干得到**中间体 37-9** 粗品（80 mg）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 478.7。

步骤（7） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(4-三氟甲基-1H 咪唑-2-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



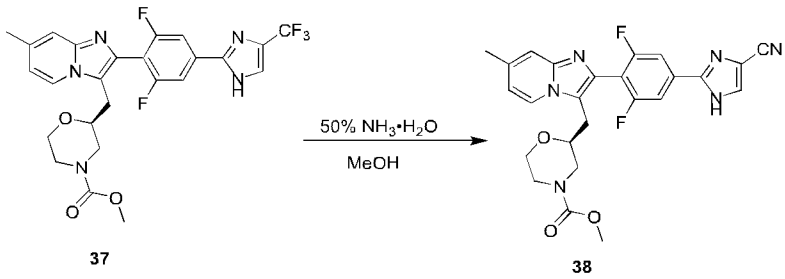
37

将**中间体 37-9**（80 mg，粗品）和 DIPEA（30 mg，0.23 mmol）溶入二氯甲烷（3 mL），降至 0 ℃并搅拌 10 min 后滴入氯甲酸甲酯的二氯甲烷溶液（0.1 N，0.8 mL），搅拌 3 小时，用水（10 mL）淬灭，用乙酸乙酯（10 mL×3）萃取，有机相用 Na_2SO_4 干燥，过滤，将滤液旋干，粗品用硅胶柱纯化（二氯甲烷:甲醇=20:1），制备并冻干后得到**化合物 37**，白色固体产品（7.0 mg，收率 16.3%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 536.7。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13.18 (s, 1H), 8.58 (brs, 1H), 7.97 – 7.93 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.16 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.05 – 3.70 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 3.45 – 3.30 (m, 1H), 3.09 – 2.85 (m, 3H), 2.74 – 2.64 (m, 1H), 2.60 (s, 3H)。

实施例 38

(S)-2-((2-(2,6-二氟代-4-(4-氰基-1H-咪唑-2-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

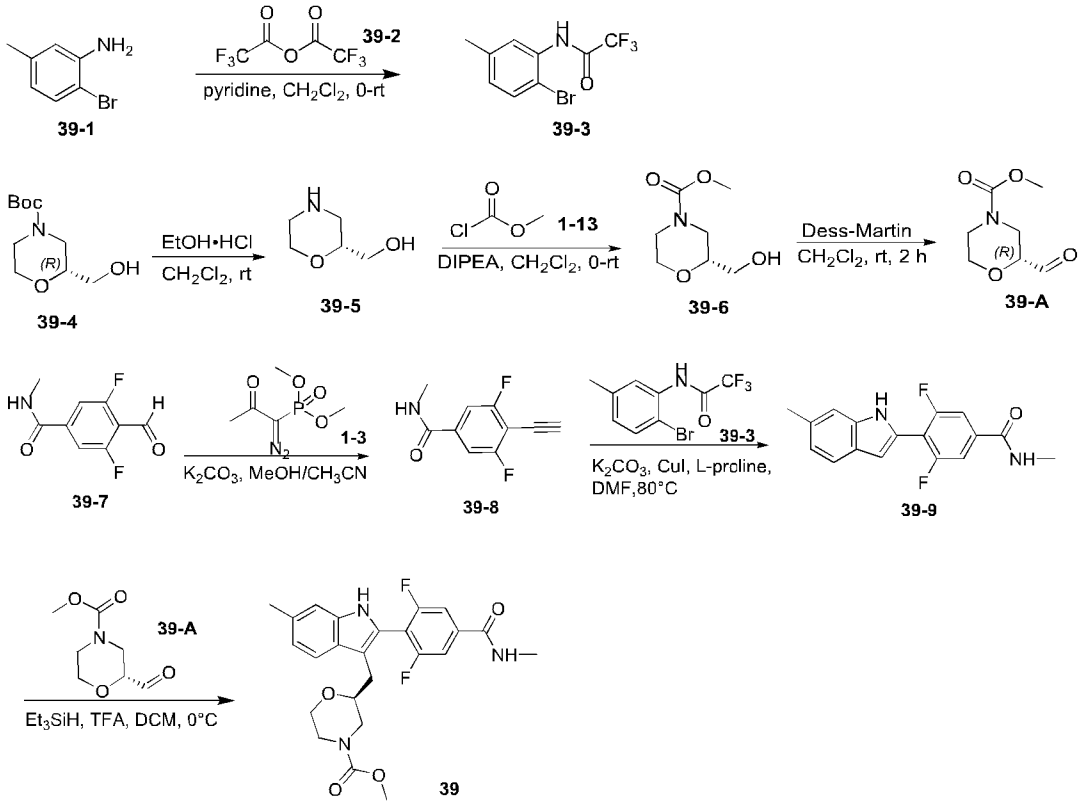


37 38

以**化合物 37**（30 mg，0.05 mmol）溶入甲醇（2 mL），向其中加入浓氨水（0.8 mL)和水（0.8 mL），室温搅拌 36 小时。用水（10 mL）稀释, 用乙酸乙酯（10 mL×3）萃取，有机相用 Na_2SO_4 干燥，过滤，将滤液旋干，粗品用薄层制备色谱（二氯甲烷:甲醇=20:1）纯化，并冻干后得到**化合物 38**，白色固体产品（11 mg，收率 44.6%）。

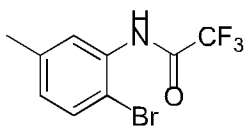
LC-MS: $[M+H]^+ = 493.6$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 15.61 (brs, 1H), 8.31 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.97 – 3.72 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.62 – 3.52 (m, 1H), 3.42 – 3.30 (m, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 3H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.54 (s, 3H)。

实施例 39



39-1 39-3 39-4 39-5 39-6 39-A 39-7 39-8 39-9 39

步骤（1） N-(2-溴-5-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺的制备

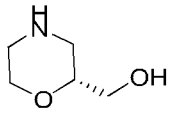


39-3

将 2-溴-5-甲基苯胺（2.5 g，13.44 mmol）和吡啶（3.3 ml，40.32 mmol）溶于二氯甲烷（30 mL）

中。在 0 ℃下，滴加三氟乙酸酐（3.4 g，16.12 mmol），室温反应过夜。将反应混合物用水（10 mL×2）洗，然后用稀盐酸（30 mL，1 mol/L）洗，无水硫酸镁干燥，过滤，然后减压浓缩得到**化合物 39-3**，灰色固体（3.4 g，收率 90%），LC-MS: $[M+H]^+$ = 281.7。

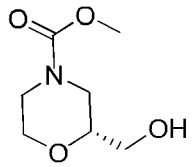
步骤（2） R-(吗啉-2-基)甲醇的制备



39-5

将(R)-N-Boc-2-羟甲基吗啉（3.5 g，16.13 mmol）溶于二氯甲烷（20 mL），在零度下滴加乙醇盐酸溶液（3.5 mL，33%）。室温搅拌过夜，减压浓缩得到**化合物 39-5**，黄色油状粗品（1.8 g，收率 95%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 118.1。

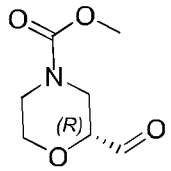
步骤（3） (R)-2-(羟甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



39-6

将**化合物 39-5**（4.0 g，16.13 mmol）溶于二氯甲烷（40 mL），在 0 ℃下滴加 DIPEA（12.5 g，96.78 mmol），然后将氯甲酸甲酯（1.97 g，20.97 mmol）溶于二氯甲烷（10 mL）中，零度下滴加到反应液中。室温搅拌过夜，加入二氯甲烷（100 mL），用盐水（35 mL×2），减压浓缩过柱（20 g 硅胶）（乙酸乙酯：石油醚＝1：2），得到**中间体 39-6**，无色油状物（1.0 g，收率：35%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 176.9。

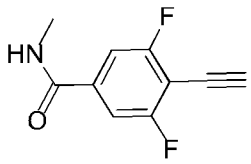
步骤（4） (R)-2-甲酰基吗啉-4-甲酸甲酯的制备



39-A

将**中间体 39-6**（600 mg，3.43 mmol）溶于二氯甲烷（10 ml），然后戴斯-马丁氧化剂（1.74 g，4.11 mmol）加入，室温反应 2 h。加入饱和的硫代硫酸钠（2 mL），搅拌 30 分钟。用二氯甲烷（30 mL×2）萃取，盐水（15 mL）洗。过硅胶柱（12 g 硅胶，乙酸乙酯：石油醚＝1：1），得到**中间体 39-A**，黄色油状物（180 mg，收率 30%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 174.5。

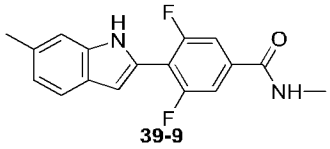
步骤（5） 4-乙炔基-3,5-二氟-N-甲基苯酰胺的制备



39-8

将(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯（2.2 g，11.3 mmol）溶于乙腈（15 mL）和甲醇（3 mL），然后加入碳酸钾（2.3 g，16.56 mmol），室温搅拌 30 分钟，把 3,5-二氟-4-甲酰基-N-甲基苯酰胺（1.5 g，7.53 mmol）加到反应液中。室温搅拌过夜，过滤，浓缩过硅胶柱（20 g 硅胶，乙酸乙酯：石油醚＝1：5），得到**中间体 39-8**，黄色固体（1.2 g, 收率 81%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 196.1。

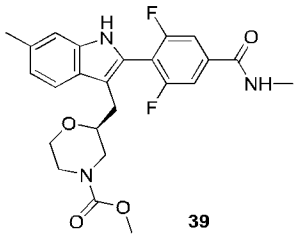
步骤（6） 3,5-二氟-4-(6-甲基-1H-吲哚-2-基)苯甲酰胺的制备



39-9

将**中间体 39-8**（1.4 g, 7.18 mmol），**中间体 39-3**（2.43 g，8.61 mmol），碳酸钾（1.97 g，15.09 mmol），碘化亚铜（0.14 g，1.43 mmol）和 L-脯氨酸（0.25 g，2.87 mmol）加到 N,N-二甲基甲酰胺（20 mL）中，在氮气保护下 80℃反应过夜。冷却，将反应液倒到水（60 mL）里，用乙酸乙酯（50 mL×2）萃取，饱和食盐水（30 mL×3）洗。过硅胶柱（20 g 硅胶，展开剂：乙酸乙酯：石油醚 ＝ 1：2）得到**中间体 39-9**，黄色固体（800 mg，收率 44%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 301.8。

步骤（7） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-甲基吲哚-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

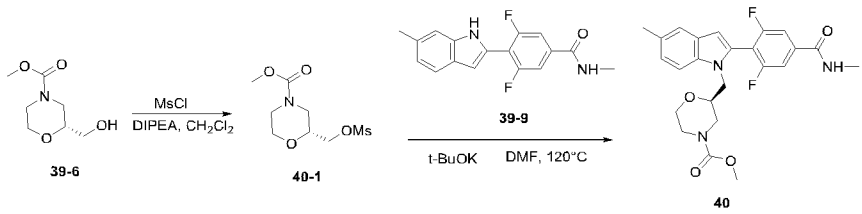


39

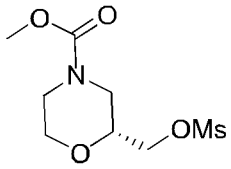
在圆底烧瓶（25 mL）中，将三氟乙酸（304 mg，2.66 mmol）和三乙基硅烷（617 mg，5.32 mmol）溶到二氯甲烷（3 mL）中。然后将**中间体 39-9**（160 mg，0.53 mmol）和**中间体 39-A**（110 mg，0.64 mmol）溶于二氯甲烷（3 mL）中，在零度下，滴加到反应液中。室温搅拌过夜，加水（20 mL），用二氯甲烷（20 mL×2）萃取，反向制备色谱分离，得到**化合物 39**，白色固体（18 mg，收率 7.4%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 458.2。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.18 (brs, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.29 (brs, 1H), 3.88 – 3.75 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.60 - 3.55 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.07 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 3.04 – 2.98 (m, 1H), 2.90-2.88 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 14.9, 6.6 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.49 – 2.41 (m, 1H)。

实施例 40



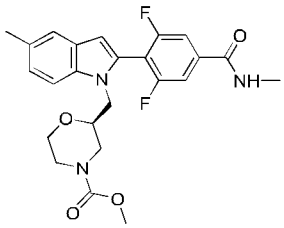
步骤（1） (R)-2-(((甲磺酰)氧代)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



40-1

将**中间体 39-6**（400 mg，2.28 mmol）和 N,N-二异丙基乙胺（737 mg，5.71 mmol）溶于二氯甲烷（10 mL）中。在零度下，滴加甲基磺酰氯（313 mg，2.74 mmol)，滴加完毕后，室温反应过夜。加入二氯甲烷（20 mL），用饱和食盐水（15 mL×2）洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤，然后减压浓缩得到**中间体 40-1**，600 mg 褐色油状粗品。LC-MS: $[M+H]^+$ = 254.9。

步骤（2）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-5-甲基-1H-吲哚-1-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

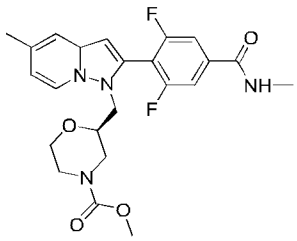


40

将**中间体 39-9**（250 mg，0.83 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（5 mL），室温下加入**中间体 40-1**（421 mg，1.67 mmol）和叔丁醇钾（205 mg，1.83 mmol）。氮气保护，120 ℃搅拌过夜。冷去至室温，加水（20 mL），乙酸乙酯（30 mL×2）萃取，合并有机相，饱和食盐水（15 mL）洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤浓缩。粗品用反相制备色谱纯化，得到最终**化合物 40**，为白色固体（35 mg，收率：9.2%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 458.8。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.22 (brs, 1H), 4.15 – 3.99 (m, 2H), 3.85 – 3.60 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 3.32 (t, 1H), 3.08 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.81 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.39 (dd, J = 13.0, 10.8 Hz, 1H)。

实施例 41

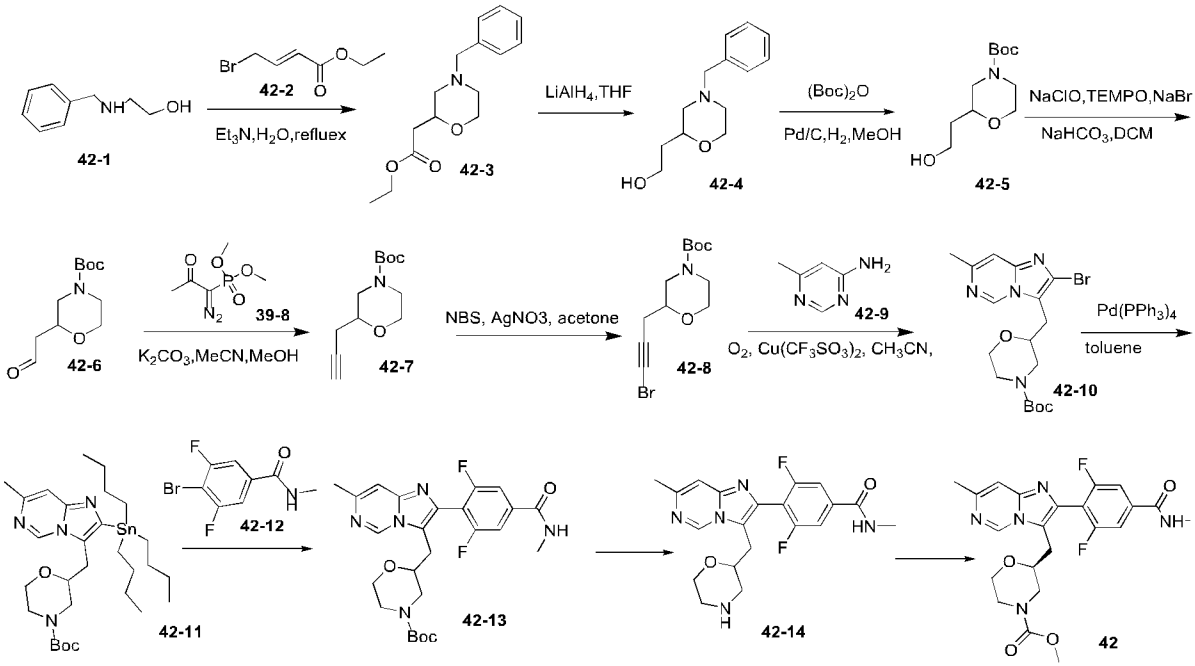


41

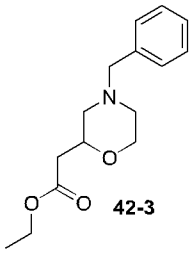
采用实施例 40 中的制备方法进行制备。

LC-MS: $[M+H]^+ = 461.2$。

实施例 42



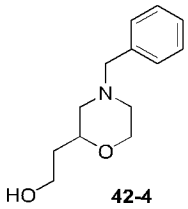
步骤（1） 乙基 2-(4-苯甲基吗啉-2-基)乙酸酯的制备



42-3

将 2-(苯甲基氨基)乙醇（45.0 g，298 mmol）和三乙胺（30.0 g，298 mmol）溶解于水（450 mL）中，加热到 100 ℃。加入(E)-乙基 4-溴丁-2-烯酸酯（57.5 g，298 mmol），反应过夜，用乙酸乙酯萃取（200 mL×3）。将有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩。用柱层析分离（PE/EA=10/1），得到**化合物 42-3**，黄色油状液体（27.0 g，收率 35%）。LC-MS: $[M+H]^+ = 264.2$。

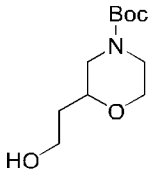
步骤（2） 2-(4-苯甲基吗啉-2-基)乙醇的制备



42-4

将**化合物 42-3**（27.0 g，103 mmol）溶于四氢呋喃（300 mL）中，氮气保护下，降温至 0 ℃。将四氢铝锂（3.9 g，103 mmol）分批次加入反应体系，升温至室温，搅拌 3 h，加十水硫酸钠淬灭，过滤，用乙酸乙酯洗涤，滤液浓缩之后用柱层析分离（PE/EA = 2/1），得到**化合物 42-4**，无色油状液体（17.4 g，收率 76%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 222.1。

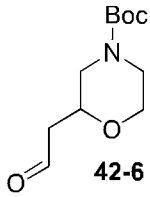
步骤（3） 2-(2-羟基乙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



42-5

将**化合物 42-4**（17.6 g，78.4 mmol）和二-叔-丁基二碳酸酯（51.3 g，235 mmol）溶于无水甲醇（180 mL）中，向其中加入钯碳（1.74 g，10%），通入氢气，室温搅拌过夜，将反应液过滤，滤液浓缩，用柱层析分离（PE/EA=3/1），得到**化合物 42-5**，无色油状液体（12.5 g，收率 68%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 232.3。

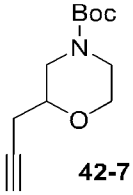
步骤（4） 2-(2-羰基乙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



42-6

将**化合物 42-5**（2.0 g，1.44 mmol）溶于二氯甲烷（40 mL）中，向其中加入戴斯马丁氧化剂（5.5 g，2.15 mmol），室温搅拌 2 h。用硫代硫酸钠淬灭，用二氯甲烷萃取（40 mL×3），将有机层合并，用无水硫酸钠干燥，浓缩之后用柱层析分离（PE/EA = 2/1），得到**化合物 42-6**，无色油状液体（1.1 g, 收率 67%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 230.1。

步骤（5）2-(丙-2-炔-1-基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备

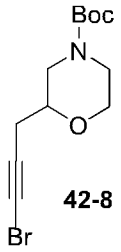


42-7

将(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯（4.0 g，20.9 mmol）溶于二氯甲烷（40 mL）和乙腈（8 mL）中，室温搅拌 15 分钟，加入**化合物 42-6** （4.0 g，17.5 mmol）和碳酸钾（2.4g，17.5 mmol），室温搅

拌过夜。将反应液过滤，滤液浓缩之后用柱层析分离（PE/EA=10/1），得到**化合物 42-7**，无色油状液体（2.1 g，收率 53%）。LC-MS: $[M-55]^+ = 226.2$。

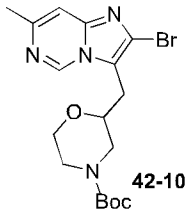
步骤（6） 2-(3-溴丙-2-炔-1-基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



42-8

将**化合物 42-7**（2.1 g，9.3 mmol）和硝酸银（1.9 g，11.1 mmol）溶于丙酮（20 mL）中，加入 N-溴代琥珀酰亚胺（1.8 g，10.2 mmol），室温下搅拌 4 h，用乙酸乙酯萃取（60 mL×3）。将有机层合并，用无水硫酸钠干燥，浓缩之后用柱层析分离（PE/EA＝20/1），得到**中间体 42-8**，无色油状液体（2.0 g, 收率 71%）。LC-MS: $[M+H]^+ = 304.2$。

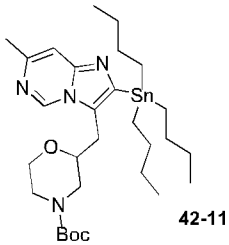
步骤（7） 2-((2-溴-7-甲基咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



42-10

将**中间体 42-8**（2.0 g，6.5 mmol），6-甲基嘧啶-4-胺（0.85 g，7.9 mmol）和三氟甲烷磺酸铜(Ⅱ)（0.24 g，0.65 mmol）溶于乙腈（20 mL）中，氧气保护下，室温下搅拌过夜，用水（50mL）稀释，用乙酸乙酯萃取（30 mL×3）。将有机层合并，无水硫酸钠干燥，浓缩之后用柱层析分离（PE/EA=2/1），得到**中间体 42-10**，无色油状液体（400 mg，收率 15%）。LC-MS: $[M+H]^+ = 411.1$。

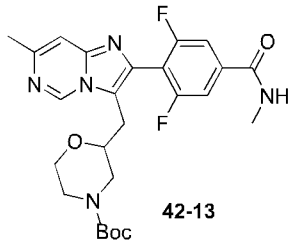
步骤（8） 2-((7-甲基-2-(三丁基甲锡烷基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



42-11

将**中间体 42-10**（40 mg, 0.1 mmol），1,1,1,2,2,2-六丁基二锡烷（170 mg, 0.3 mmol）和四三苯基膦钯（11 mg, 0.01 mmol）溶于 1,4-二氧六环中（2 mL），氮气保护下，100℃搅拌过夜，通过 LC-MS 检测，得到**中间体 42-11**（收率为 5%）。LC-MS: $[M+H]^+ = 623.5$。

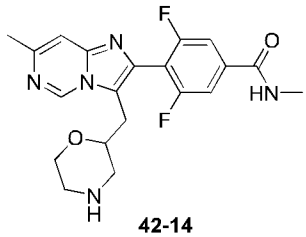
步骤（9） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



42-13

采用化合物 37-9 的步骤进行制备。

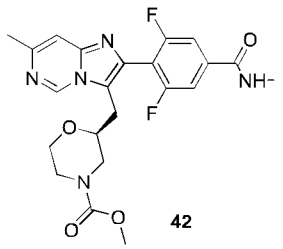
步骤（10） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)甲基)吗啉的制备



42-14

采用实施例 37 中步骤（6）的制备方法进行制备得到。

步骤（11） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

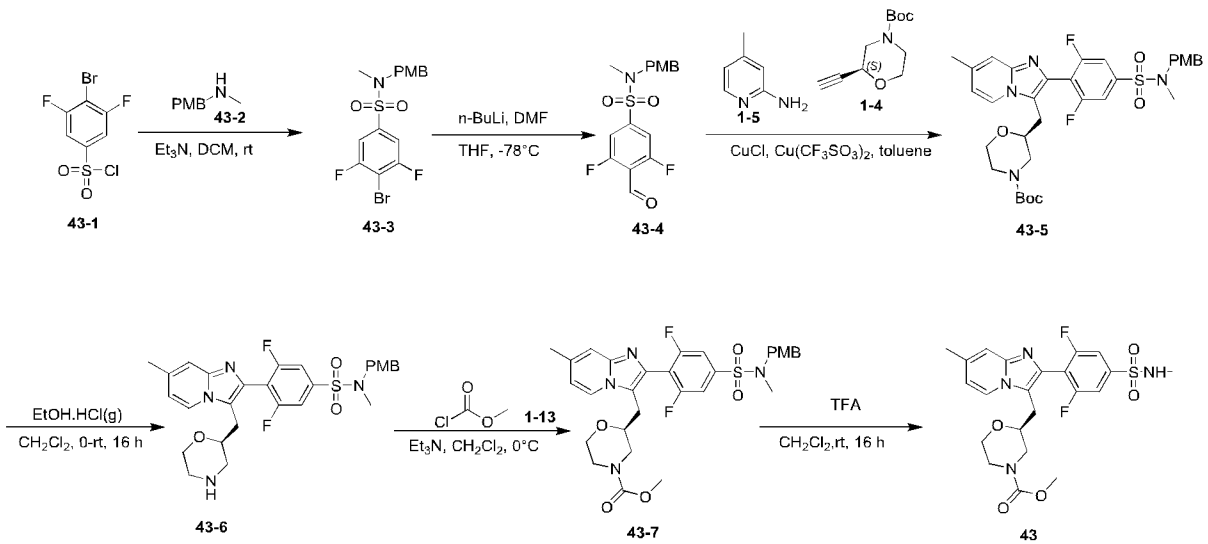


42

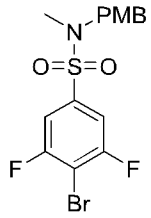
采用实施例 37 中步骤（7）的制备方法进行制备得到。

LC-MS: $[M+H]^+ = 460.2$。

实施例 43



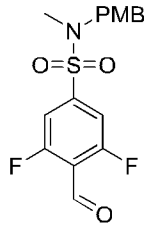
步骤（1）4-溴-3,5-二氟-N-(4-甲氧苄基)-N-甲基苯磺酰胺的制备



43-3

将 1-(4-甲氧基苯基)-N-甲基甲胺（1.30 g，8.24 mmol）和三乙胺（2.10 g，20.61 mmol）溶于二氯甲烷（16 mL）中，0℃下滴加 4-溴-3,5-二氟苯磺酰氯（2.00 g，6.87 mmol）的二氯甲烷（4mL）溶液，恢复至室温反应 4h。加水（50 mL）淬灭，二氯甲烷（50 mL×2）萃取，饱和食盐水（30mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品用硅胶柱纯化得到**中间体 43-3**，白色固体（2.30 g，收率 78%）。MS [M +Na]=427.6, 429.6。

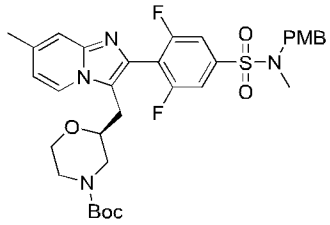
步骤（2）3,5-二氟-4-甲酰基-N-(4-甲氧苄基)-N-甲基苯磺酰胺的制备



43-4

氮气保护，将**中间体 43-3**（1.70 g，4.19 mmol）溶于无水四氢呋喃（17 mL），-78℃滴加正丁基锂（2.4 mol/L，1.75 mL），滴毕，控温搅拌 0.5h 后，滴加 N,N-二甲基甲酰胺（367 mg，5.03 mmol），继续反应 3h。稀盐酸（0.5 mol/L，10 mL）淬灭，加水（50 mL）稀释，乙酸乙酯（30 mL×2）萃取，合并有机相，饱和食盐水（30mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品用硅胶柱纯化得到**中间体 43-4**，白色固体（600 mg，收率 32%）。MS [M +Na]=377.8。

步骤（3） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(N-(4-甲氧苄基)-N-甲基氨磺酰)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备

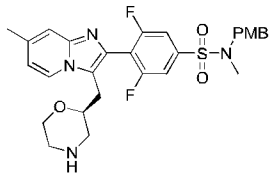


43-5

氮气保护，将**中间体 43-4**（600 mg，1.69 mmol），4-甲基吡啶-2-胺（183 mg，1.69 mmol）和(S)--2-乙炔基吗啉-4-羧酸叔丁酯（359 mg，1.69 mmol）溶于甲苯（6 mL）中，加入氯化亚铜（50 mg，0.51 mmol）和三氟甲烷磺酸铜(Ⅱ)（183 mg，0.51 mmol），85℃下反应 10min 后，加入二甲基乙酰胺（0.1 mL），85℃继续反应 5h，然后室温搅拌过夜。过滤，滤液加入水（30mL），二氯甲烷萃取（30mL

×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（20mL），无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品用硅胶柱纯化得到**中间体 43-5**，淡黄色固体（298 mg，收率 27%）。MS [M +H]$^+$=656.7。

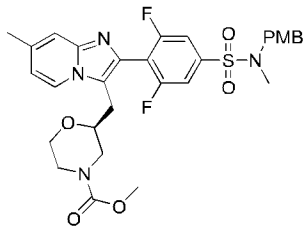
步骤（4） (S)-3,5-二氟-N-(4-甲氧苄基)-N-甲基-4-(7-甲基-3-(吗啉-2-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯磺酰胺盐酸盐的制备



43-6

将**中间体 43-5**（298 mg，0.45 mmol）溶于二氯甲烷（5 mL）中，滴加 33%的盐酸乙醇溶液（0.45 mL），室温反应 16h。减压浓缩，得到**中间体 43-6**，粗品为盐酸盐，淡黄色固体（300 mg）。MS [M +H]+=556.8.

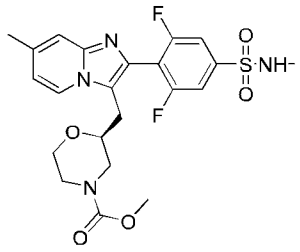
步骤（5）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(N-(4-甲氧苄基)-N-甲基氨磺酰)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备



43-7

氮气保护，将**中间体 43-6**（300 mg，0.50 mmol）溶于二氯甲烷（5 mL），0℃下加入三乙胺（202 mg，2.00 mmol），然后滴加氯甲酸甲酯（57 mg，0.60 mmol）的二氯甲烷（1 mL）溶液，0℃反应 4h。加水（20 mL）淬灭，二氯甲烷（20 mL×2）萃取，合并有机相，饱和食盐水（20mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品硅胶柱纯化得到**中间体 43-7**，棕色固体（200 mg，纯度 88%，收率 64.5%）。MS [M +H]$^+$=615.2。

步骤（6）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(N-甲基氨磺酰)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备



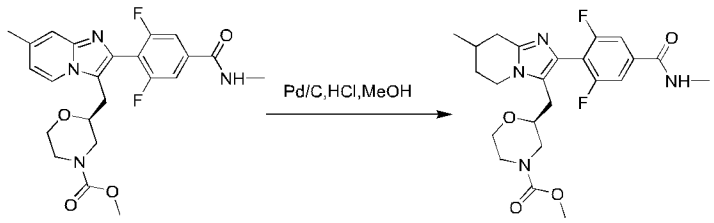
43

将**中间体 43-7**（200 mg, 0.32 mmol）溶于二氯甲烷（3 mL），0℃下加入三氟乙酸（1 mL），室温反应 16h。反应液减压浓缩后，溶于二氯甲烷（40 mL），10%碳酸氢钠水溶液（15 mL×2）洗涤，饱

和食盐水（15mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品用制备色谱纯化得到**化合物 43**，白色固体（80.2 mg，收率 49.8%）。

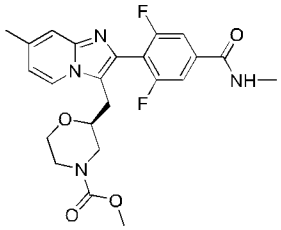
MS [M +H]+=494.7。1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.61 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.11 - 4.95 (m, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.75 - 2.70 (m, 1H), 2.63 (s, 3H).

实施例 44



阳性化合物1 44

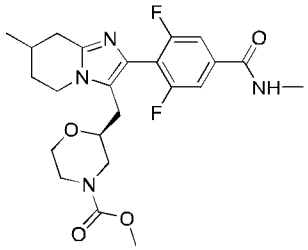
步骤（1）(S)-2-((2-(2,6-二氟代-4-(4-甲基氨甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



阳性化合物1

参照专利文献 CN105246888A 中的制备过程制得。

步骤（2）(2S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



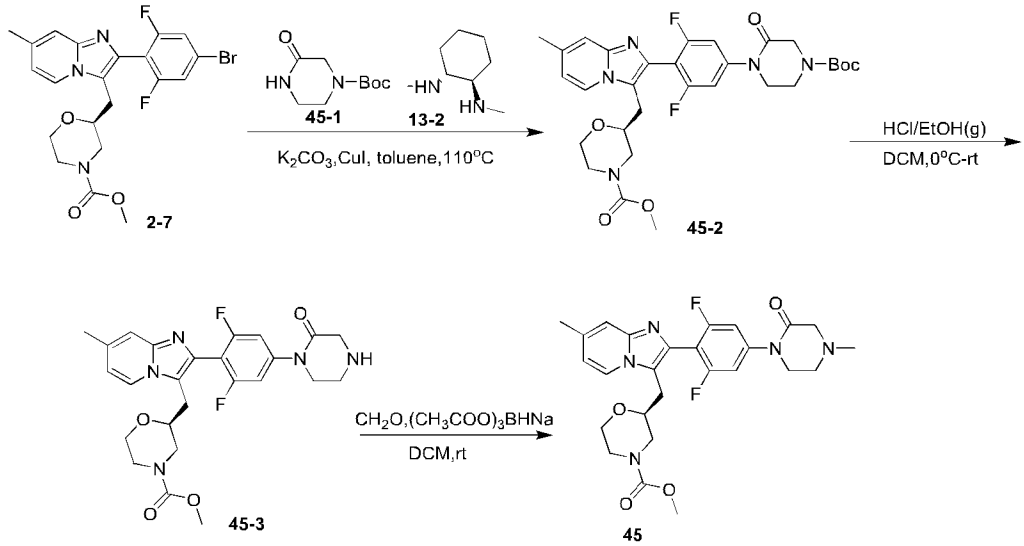
44

将**阳性化合物 1**（120 mg，0.3 mmol）和浓盐酸（0.1 mL）溶于无水甲醇（3 mL），通入氢气，室温搅拌 6 h，将反应液过滤，浓缩之后，用乙酸乙酯（50 mL）稀释，用饱和碳酸氢钠（15 mL）洗涤，饱和食盐水（15 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，用硅胶柱纯化（DCM/MeOH=40/1），得到**化合物 44**，白色固体（61 mg，收率为 50%）。

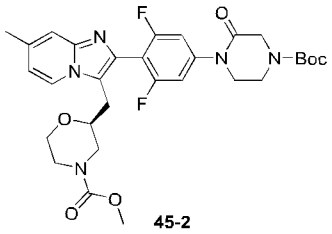
LC-MS: $[M+H]^+$ = 463.2。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (brs, 2H), 4.30 – 4.23 (m, 1H), 4.12 – 4.04 (m, 1H), 3.99 – 3.69 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.40 – 3.30 (s, 2H), 3.20 – 3.10 (m, 1H), 3.03 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 2.92 – 2.80 (m, 1H), 2.74 – 2.62 (m, 2H), 2.60 – 2.44 (m, 2H), 2.18 – 2.06 (m, 2H), 1.80 – 1.68 (m, 1H),

1.20 (d, J = 5.8 Hz, 3H)。

实施例 45

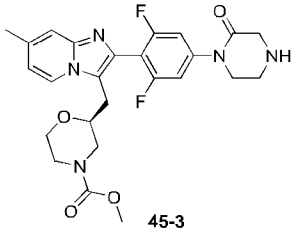


步骤（1） (S)-2-((2-(4-(4-(叔丁氧羰基)-2-氧代哌嗪-1-基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



将**中间体 2-7**（250 mg，0.52 mmol）溶于无水甲苯（3 mL）中，在氮气保护下，加入 1-甲酸叔丁酯-3-羰基哌嗪（125 mg，0.62 mmol），碳酸钾（216 mg，1.56 mmol），反-(1R,2R)-N,N'-二甲基 1,2-环己烷二胺（7.4 mg，0.052 mmol）和碘化亚铜（10 mg，0.052 mmol），在 110 ℃下反应过夜。反应结束后，恢复到室温，过滤，滤液加入水（10 mL），用二氯甲烷萃取（3 × 30 mL），合并有机相，用饱和食盐水（30 mL）洗一次后，用硫酸镁干燥，干燥后将有机相过滤并旋干，得到的粗品过柱（4 g 硅胶柱，在石油醚：乙酸乙酯 = 1：1），得到**中间体 45-2**，黄色油状（200 mg，收率 64%），LC-MS: $[M+H]^+$ = 600.9。

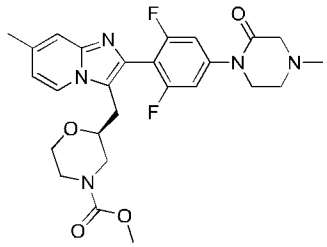
步骤（2） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(2-氧代哌嗪-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



中间体 45-2（200 mg，0.33mmol）溶于二氯甲烷（5 mL）中，滴加 33%的盐酸乙醇溶液（0.5 mL），控制滴加过程温度在 0 ℃；滴加完成后，室温反应 2 小时，反应结束后，滴加饱和碳酸氢钠溶液，直

至溶液 PH 值为 8，控制滴加过程温度在 0 ℃，加入水（10 mL），二氯甲烷萃取（3 × 20 mL），合并有机相，用饱和食盐水（20 mL）洗一次后，用硫酸镁干燥，干燥后将有机相过滤并旋干，得到**中间体 45-3**，黄色油状（175 mg），LC-MS: $[M+H]^+$ = 500.9。

步骤（3） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

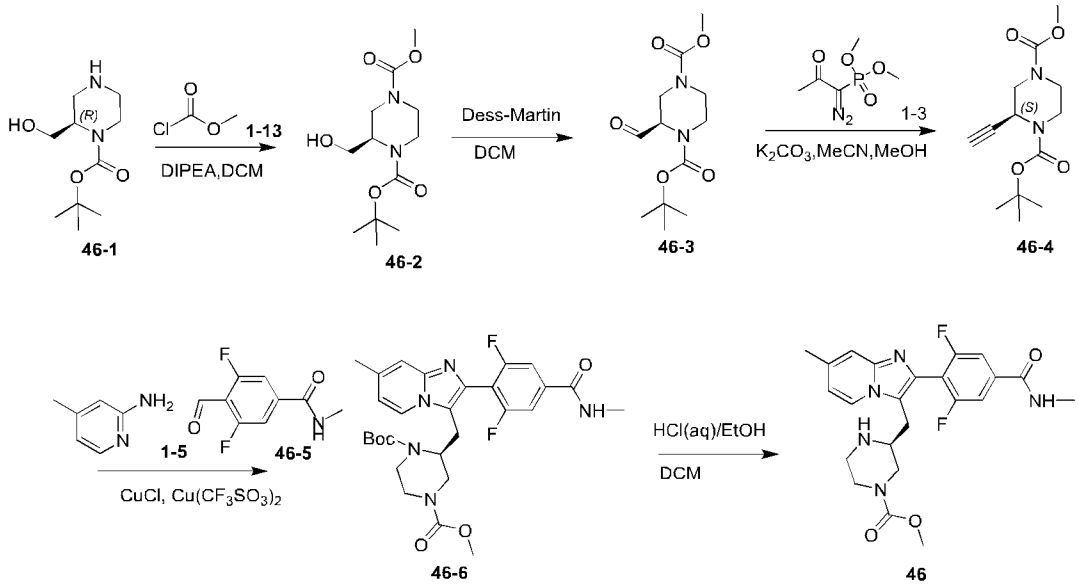


45

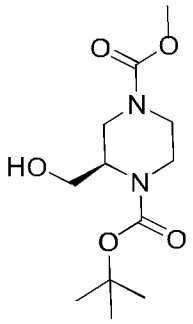
将**中间体 45-3**（175 mg，0.35mmol）和 37%的甲醛水溶液（30 mg，0.364 mmol）溶于二氯甲烷（3mL）中，缓慢加入三乙酰氧基硼氢化钠（287 mg，1.36 mmol），室温反应 3 小时，反应结束后，加入水（10 mL），二氯甲烷萃取（3×15 mL），合并有机相，用饱和食盐水（20 mL）洗一次后，用硫酸镁干燥，干燥后将有机相过滤并旋干，得到粗品色谱柱纯化，最终得到产品**化合物 45**，黄色固体（74 mg，收率 41%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 514.7。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 8.86 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 4.18 (m, 3H), 4.18 – 4.11 (m, 1H), 4.01 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.88 – 3.74 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.69 – 3.65 (m, 1H), 3.40 – 3.32 (m, 1H), 3.26 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.00 – 2.86 (m, 1H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.65 (s, 3H)。

实施例 46



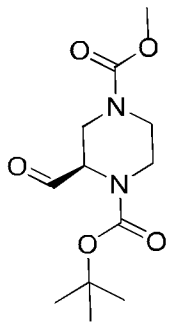
步骤（1）(R)-1-叔丁基 4-甲基-2-(羟甲基)哌嗪-1,4-二羧酸酯的制备



46-2

将(R)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯（2.0 g，9.0 mmol）和 N,N-二异丙基乙胺（3.6 g，27.0 mmol）溶解于二氯甲烷（20 mL）中，氮气保护下，降温至 0℃。加氯甲酸甲酯（1.0 g，11.0 mmol），然后温和至室温反应 1 h，乙酸乙酯萃取（25 mL×3），有机相用饱和食盐水（30 mL×2），将有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩之后用柱层析分离（PE/EA=2/1），得到**中间体 46-2**，无色油状液体（1.7 g，68%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 275.2。

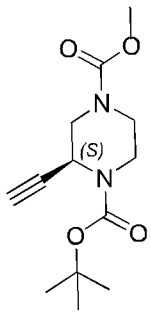
步骤（2）(R)-1-叔丁基-4-甲基-2-甲酰基哌嗪-1,4-二羧酸酯的制备



46-3

将**中间体 46-2**（1.7 g，6.0 mmol）溶于二氯甲烷（30 mL）中，氮气保护下，降温至 0 ℃。将戴斯马丁氧化剂（3.9 g，9.0 mmol）加至反应液中，恢复至室温搅拌 2h，用二氯甲烷萃取（30 mL ×3），用饱和食盐水（50 mL ×2），将有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩之后用柱层析分离（PE/EA = 2/1），得到**中间体 46-3**，无色油状液体（360 mg，收率 21%）。LC-MS: $[M-55]^+$ = 217.1。

步骤（3）(S)-1-叔丁基-4-甲基-2-乙炔基哌嗪-1,4-二羧酸酯的制备

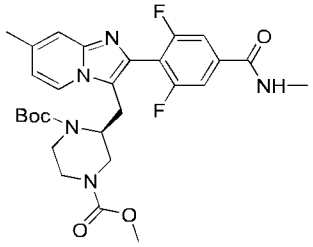


46-4

将**化合物 1-3**（305mg，1.6mmol）和碳酸钾（365 mg，2.6 mmol）溶于乙腈（2.5 mL）和无水甲醇（0.5 mL）中，室温搅拌 15 分钟后，将**中间体 46-3**（360 mg，1.3 mmol）溶于乙腈（2.5 mL）和无水甲醇（0.5 mL）加入到反应液中，室温搅拌过夜。将反应液过滤，浓缩之后用柱层析分离（PE/EA

= 10/1），得到**中间体 46-4**，白色油状液体（165 mg，收率 46%）。LC-MS: $[M-55]^+$ = 213.7。

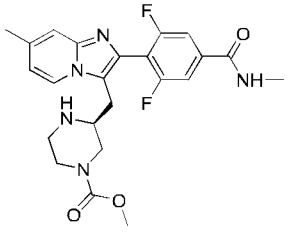
步骤（4） (S)-2-((2-(2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)1-甲酸叔丁酯-哌嗪-4-甲酸甲酯的制备



46-6

将**中间体 46-4** (165mg，0.6 mmol)，4-甲基吡啶-2-胺（66 mg，0.6 mmol），3,5-二氟-4-甲酰基-N-甲基苯酰胺（123 mg，0.6 mmol），氯化亚（18 mg，0.2 mmol）和三氟甲烷磺酸铜(Ⅱ)（67 g，0.2 mmol）溶于无水甲苯（3 mL）中，升温至 85 ℃，将 N,N-二甲基乙酰胺（0.2 mL）加到反应液中，在 85℃反应 5 h。然后降温至室温过夜。用二氯甲烷萃取（15 mL ×3），用饱和食盐水（20 mL×2）洗有机相，将有机相用无水硫酸钠干燥，浓之后用柱层析分离（DCM/MeOH = 40/1），得到**中间体 46-6**，棕色固体（105 mg）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 558.2。

步骤（5） (S)-2-((2-(2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)哌嗪-4-甲酸甲酯的制备

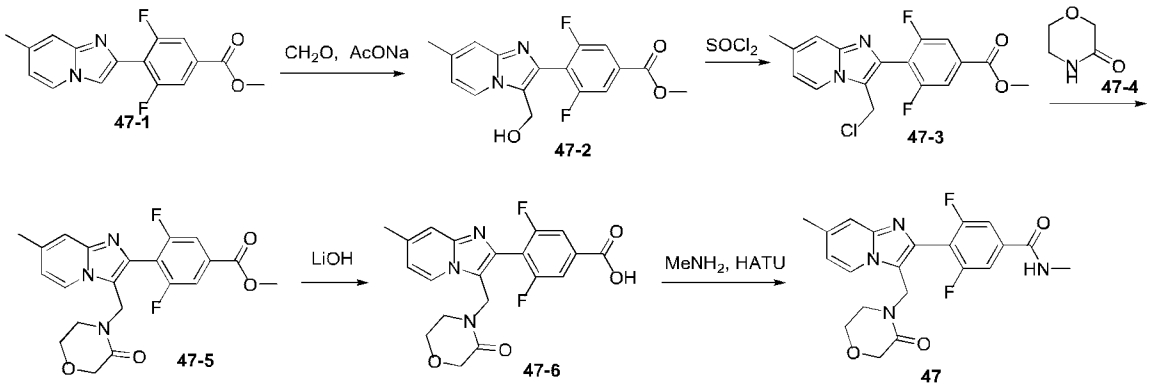


46

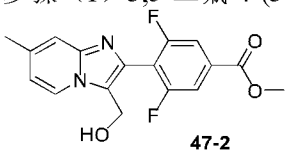
将**中间体 46-6**（105 mg，0.2 mmol）溶于无水二氯甲烷（2 mL）中，降温至 0℃，滴加乙醇的盐酸气（0.5 mL），恢复至室温搅拌一个小时，浓缩之后用反相制备分离，得到**化合物 46**，白色固体（3.5 mg）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 458.5。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 8.75 (brs, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.42 (brs, 1H), 4.10 – 4.02 (m, 2H), 3.70 - 3.66 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.57 – 3.37 (m, 3H), 3.20 – 3.10 (m, 2H), 2.98(s, 3H), 2.95 -2.85 (m, 1H), 2.64(s, 3H)。

实施例 47

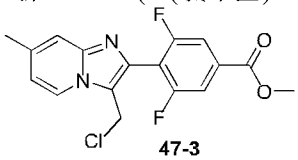


步骤（1）3,5-二氟-4-(3-(羟甲基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯的制备



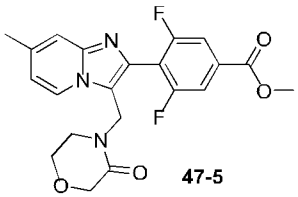
将**中间体 47-1**（采用中间体 31-7 的制备方法进行合成，LC-MS $[M+H]^+$: 303.18）（1.2 g，4.0 mmol）溶于乙腈（8 mL）中，加入乙酸（8 mL）、甲醛水溶液（0.25 mL，24 mmol）和醋酸钠（1.31 g，16 mmol），升温至 50 ℃反应 16 小时。溶剂旋干，残余物用二氯甲烷（50 mL）稀释，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤（20 mL×2），合并有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析分离（DCM / MeOH = 50/1）得到**中间体 47-2**，黄色固体（945 mg，收率 71%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 333.2。

步骤（2）4-(3-(氯甲基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3,5-二氟苯甲酸甲酯



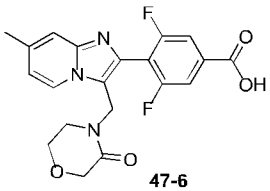
将**中间体 47-2**（1.2 g，4.0 mmol）溶于二氯甲烷（15 mL）中，0 ℃下加入二氯亚砜（4 mL），0 ℃下反应 3 小时。溶剂旋干，得到**中间体 47-2**，黄色固体（900mg）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 336.1。

步骤（3） 3,5-二氟-4-(7-甲基-3-((3-氧代-4-吗啉基) 甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯的制备



将吗啉-3-酮（101 mg，1.0 mmol）溶于 DMF（5mL）中，冰浴下加入氢化钠（80 mg，2 mol），反应 0.5h 后加入甲基**中间体 47-4** (351 mg，1 mmol)，室温下继续反应 16h。反应液倒入冰水中（10 mL），二氯甲烷萃取（10 mL×2），饱和食盐水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液旋干，得到**中间体 47-5**，黄色固体（120 mg）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 416.4。

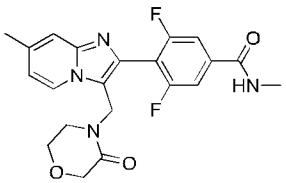
步骤（4） 3,5-二氟-4-(7-甲基-3-((3-氧代-4-吗啉基) 甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 苯甲酸的制备



47-6

将**中间体 47-5**（120 mg，0.29 mmol）溶于 THF（9 mL），依次加入 MeOH （3 mL），H_2O（3 mL）和氢氧化锂（61 mg，1.45 mmol），室温搅拌过夜。加水（10 mL）稀释, 减压旋干有机溶剂，水相用 1N 的盐酸调至 pH＝5-6，二氯甲烷萃取（10mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液旋干，硅胶柱纯化（DCM/MeOH=15:1），得到**中间体 47-6**，白色固体（85 mg，收率 72.4%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 402.3。

步骤（5） 3,5-二氟-N-甲基-4-(7-甲基-3-((3-氧代-4-吗啉基) 甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲酰胺的制备

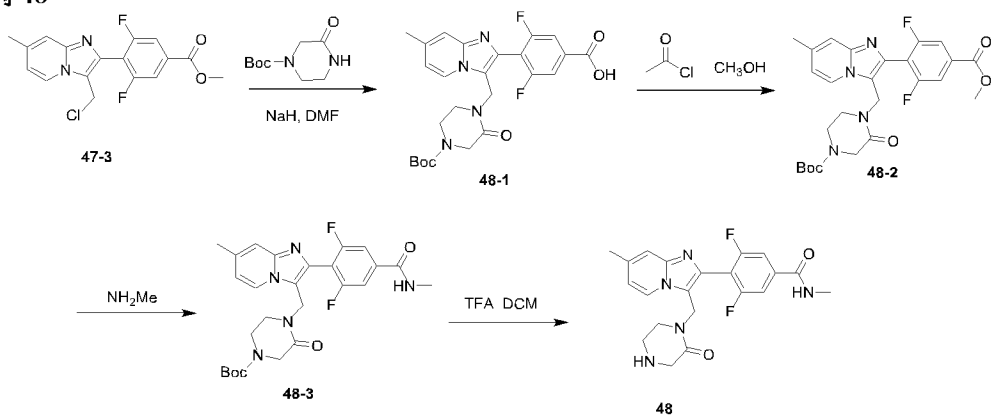


47

将**中间体 47-6**（80 mg，0.2 mmol）溶于 DMF（5 mL），依次加入甲氨盐酸盐（20 mg，0.3 mmol），2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯（114 mg，0.3 mmol）和三乙胺（44 mg，0.4 mmol），室温搅拌过夜。反应液加水（15 mL）稀释, 乙酸乙酯萃取（10 mL×2），饱和食盐水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液旋干，残余物硅胶柱纯化（DCM/MeOH＝30:1），得到**化合物 47**，白色固体（21 mg，收率 20%）。

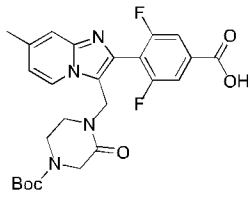
LC-MS: $[M+H]^+$ = 415.1。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 8.44 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.96 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.14-4.12 (m, 2H), 3.75-3.71 (m, 2H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。

实施例 48



47-3 48-1 48-2 48-3 48

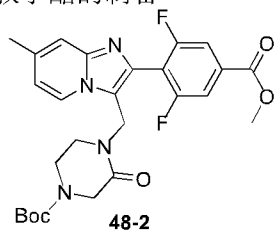
步骤（1） 4-(3-((4-(叔丁氧羰基)-2-氧代哌嗪-1-基)甲基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3,5-二氟苯甲酸的制备



48-1

3-羰基哌嗪-甲酸叔丁酯（400 mg，2.0 mmol）溶解于 N,N-二甲基甲酰胺（10 mL）中，将反应体系放入冰水浴中冷却 5 min 后，氢化钠（120 mg，3.0 mmol）逐渐加入反应液中，反应 30 min。**中间体 47-3**（350 mg，1.0 mmol）（LC-MS 上显示为 60%纯度）加入反应液中，搅拌过夜。用饱和氯化铵（5 mL）淬灭后，滴加盐酸（1 N）将 PH 值调至 3~4，加入水（20 mL）稀释。二氯甲烷萃取（45 mL×3），将有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩之后用柱层析分离（DCM/CH_3OH = 10/1），得到**中间体 48-1**，浅黄色固体（300 mg，LC-MS 上显示为 50%纯度）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 501.2。

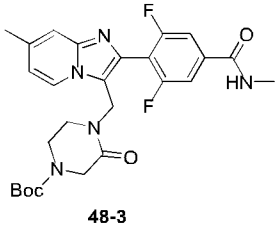
步骤（2）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-甲酯基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)-2-羰基哌嗪-甲酸叔丁酯的制备



48-2

中间体 48-1（300 mg，0.69 mmol）溶解于甲醇（5 mL）中，乙酰氯（0.5 mL）逐滴加到反应液中，搅拌过夜。将反应液浓缩后，加入二氯甲烷（25 mL）稀释，用饱和碳酸氢钠（15 mL）洗涤，水相用二氯甲烷萃取（20 mL×2），将有机相合并，并用饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩之后用柱层析分离（PE/EA = 1/1），得到 70mg **中间体 48-2**（LC-MS 上显示为 60%纯度），无色油状液体，LC-MS: $[M+H]^+$ = 515.1。

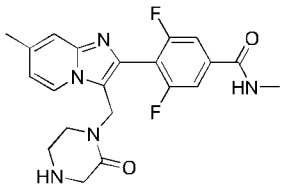
步骤（3）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)-2-羰基哌嗪-甲酸叔丁酯的制备



48-3

中间体 48-2（70 mg，0.13 mmol）溶于乙醇（5 mL），加入甲胺水溶液（2 mL，25~30%w/w），室温搅拌过夜。用 H_2O（15 mL）淬灭，乙酸乙酯萃取（15 mL×2），将有机相合并，并将有机相用饱和食盐水（15 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到 60 mg **中间体 48-3**（LC-MS 上显示为 60%纯度），无色油状液体。LC-MS: $[M+H]^+$ = 514.1。

步骤（4）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)-2-羰基-哌嗪的制备

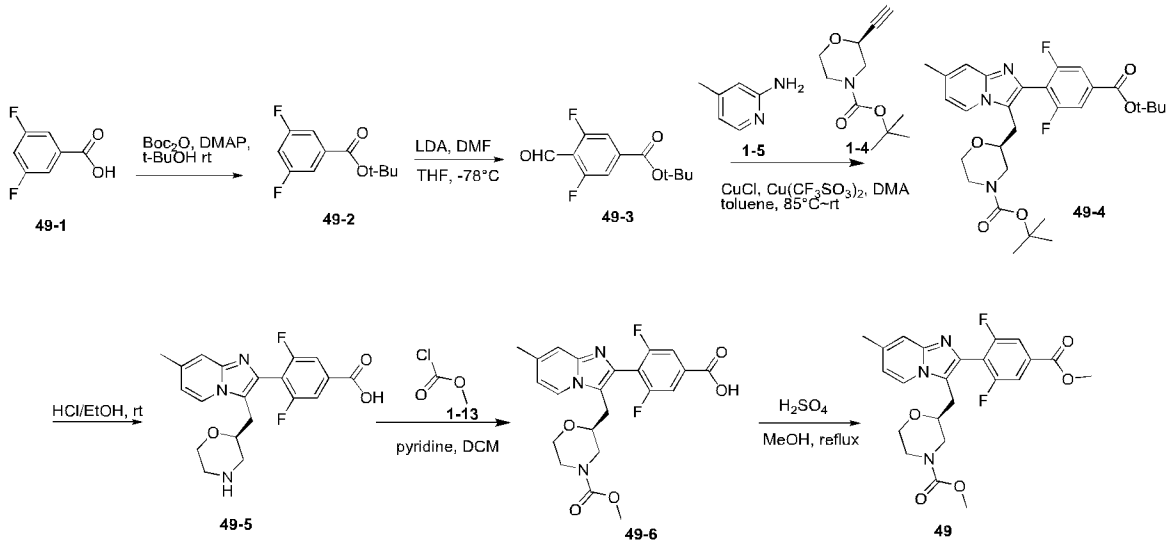


48

中间体 48-3（60 mg，0.12 mmol）溶于二氯甲烷（3 mL），加入三氟乙酸（3 mL）。室温搅拌过夜，旋干，二氯甲烷稀释（40 mL），用饱和碳酸氢钠（10 mL）洗涤，饱和食盐水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，制备色谱纯化，冻干后得到**化合物 48**，白色固体（3 mg）。

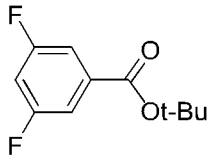
LC-MS: $[M+H]^+ = 414.1$。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 8.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.00 – 2.95 (m, 5H), 2.87 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H)。

实施例 49



49-1 49-2 49-3 49-4 49-5 49-6 49

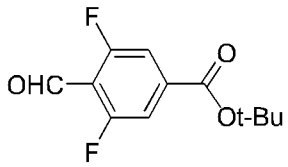
步骤（1）3,5-二氟苯甲酸叔丁酯



49-2

将 3,5-二氟苯甲酸（10 g，63.25 mmol）溶解于叔丁醇（100 mL）中，加入 DMAP（12.3 g，18.975 mmol）和 Boc-酸酐（27.6 g，126.5 mmol），室温下反应 15 h。将反应液浓缩，用水（150 mL）稀释，用乙酸乙酯萃取（50 mL×3）。将有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩。用柱层析分离（PE/EA＝20/1），得到**化合物 49-2**，无色油状液体（12 g，收率 88%）。

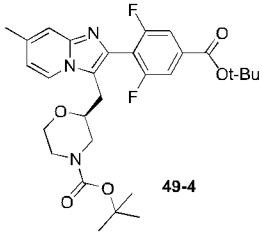
步骤（2）3,5-二氟-4-甲酰基苯甲酸叔丁酯



49-3

将 LDA（2 M，8.4 mL）溶于四氢呋喃（10 mL）中，氮气保护下，降温至-78 ℃。将**化合物 49-2**（3 g，14 mmol）溶于四氢呋喃（20 mL）后，加入反应体系，在-78 ℃下搅拌 1.5 h。加入 DMF（1.228 g，16.8 mmol），继续搅拌 1 h，期间保持温度不高于-70 ℃。将反应用饱和氯化铵水溶液（60 mL）淬灭，用乙酸乙酯萃取（30 mL×3）。将乙酸乙酯层合并，用无水硫酸钠干燥，浓缩之后用柱层析分离（PE/EA = 10/1），得到**化合物 49-3**，黄色固体（1.5 g，收率 44%）。

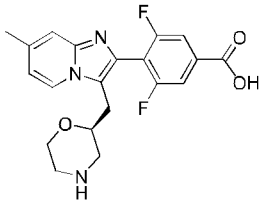
步骤（3） (S)-2-((2-(4-(叔丁氧基羰基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



49-4

将**化合物 49-3**（480 mg，1.98mmol）溶于无水甲苯（4 mL）中，向其中加入**化合物 1-4**（419 mg，1.98 mmol），**化合物 1-5**（215 mg，1.98 mmol），氯化亚铜（62 mg，0.63 mmol），三氟甲磺酸铜（216 mg, 0.60 mmol）。氮气保护下，将反应液升温至 85 ℃，然后加入两滴 N,N-二甲基乙酰胺，继续加热搅拌 6 h，降温至室温搅拌过夜。将反应液过滤，滤液浓缩，用柱层析分离（PE/EA = 2/1），得到**中间体 49-4**，棕色固体（340 mg，收率 31%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 544.7。

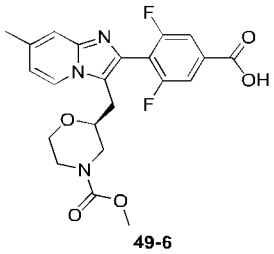
步骤（4）(S)-3,5-二氟-4-(7-甲基-3-(吗啉-2-基-甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲酸的制备



49-5

将**中间体 49-4**（340 mg，0.62 mmol）溶于乙醇（3 mL）中，向其中加入氯化氢乙醇溶液（1 mL，33%），室温搅拌 1.5 h。将反应液浓缩，得到**中间体 49-5**，黄色油状液体（400 mg）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 388.7。

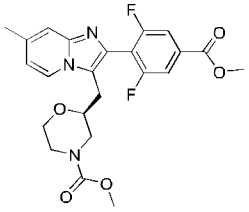
步骤（5）(S)-3,5-二氟-4-(3-((4-(甲氧基羰基)吗啉-2-基)甲基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲酸的制备



49-6

将**中间体 49-5**（400 mg）溶于二氯甲烷（5 mL）中，加入吡啶（244 mg，3.09 mmol），再加入氯甲酸甲酯（62 mg，0.65 mmol）。室温下搅拌 1.5 h，将反应液浓缩，得到**中间体 49-6**（190 mg）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 446.6。

步骤（6） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-甲酯基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



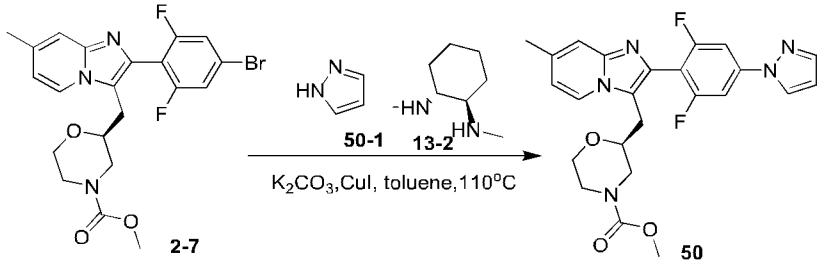
49

将**中间体 49-6**（50 mg，0.1124 mmol）溶于无水甲醇（5 mL）中，加入浓硫酸（0.1 mL），回流搅拌过夜，将反应液浓缩，用水（10 mL）稀释，用乙酸乙酯萃取（10 mL×2）。将有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩。用薄层板分离（PE/EA=3/1），得到**化合物 49**，白色固体（20.8 mg，收率 40%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 460.7。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.27 (brs, 1H), 7.73 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.54 (brs, 1H), 6.80 (brs, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 -3.75 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 3.45 – 3.35 (m, 1H), 3.10 – 3.85 (m, 3H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.48 (s, 3H)。

实施例 50

(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(1H-吡唑)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



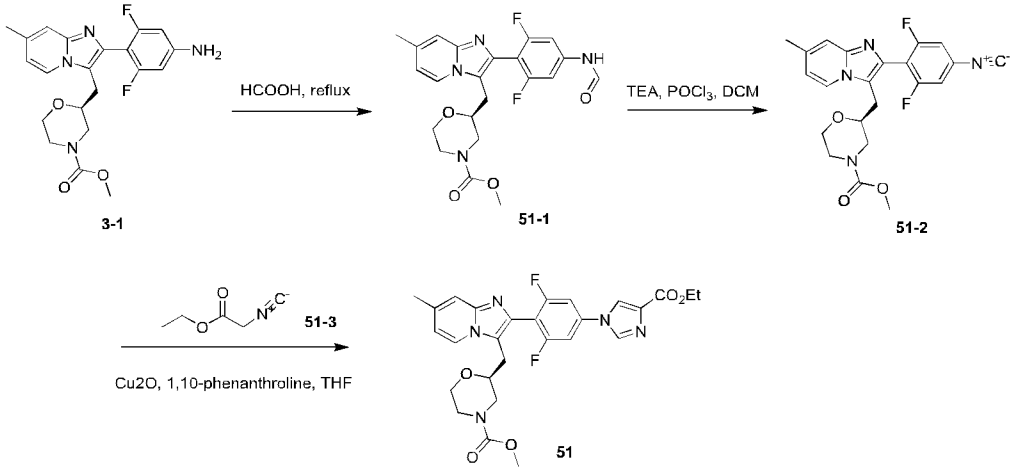
2-7 50

将**中间体 2-7**（120 mg，0.25 mmol）溶于无水甲苯（3 mL）中，在氮气保护下，加入碳酸钾（104 mg，0.75 mmol），碘化亚铜（4.8 mg，0.025 mmol），1H-吡唑（34 mg，0.50 mmol）和反-(1R,2R)-N,N'-二甲基 1,2-环己烷二胺（3.6 mg，0.025 mmol），在 110 ℃反应过夜，反应结束后，恢复至室温，过滤，滤液加入水（10 mL），用二氯甲烷萃取（20 mL×3），合并有机相，用饱和食盐水（20 mL）洗一次后，用硫酸镁干燥，干燥后将有机相过滤并旋干，得到粗品，高压液相纯化，最终得到**化合物 50**，黄色固体（18.7 mg，产率 16%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ =468.7。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.44 – 8.40 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (d, J =

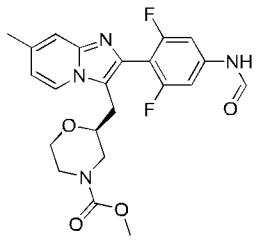
8.1 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.88 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.89 – 3.76 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 3.42 – 3.36 (m, 1H), 3.15 – 3.06 (m, 2H), 2.96 – 2.80 (m, 1H), 2.72 – 2.60(m, 1H), 2.47 (s, 3H)。

实施例 51



3-1　51-1　51-2　51

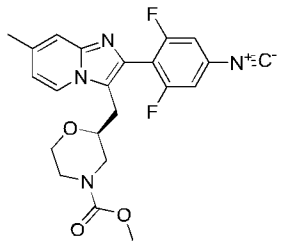
步骤（1）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-甲酰氨基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备



51-1

中间体 3-1（360 mg，0.86 mmol ）溶于甲酸（5 mL）中，在 90℃反应 2 小时。TLC 监控反应完成。减压浓缩，加入饱和食盐水（10 mL），用溶饱和碳酸氢钠溶液调至 pH 7-8。用 DCM（10 mL×3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗产品硅胶柱层析纯化得**中间体 51-1，**黄色固体（220 mg，产率 52%）。MS $[M+H]^+$=445.1。

步骤（2）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-异氰基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备

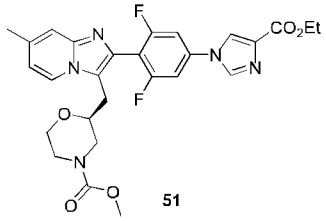


51-2

中间体 51-1（220 mg，0.49 mmol）和三乙胺（149 mg，1.5mmol）溶于二氯甲烷（25 mL）中， 于 0℃下缓慢滴加三氯氧磷（115 mg，0.75 mmol）。滴加完成后保持 0℃反应 2 小时。LCMS 监控反应完成，在 0℃下加入水淬灭反应。淬灭过程保持温度低于 25℃。然后加入饱和碳酸氢钠溶液调至 pH 值在 7~8 之间。饱和食盐水（10 mL）洗涤，有机相干燥，浓缩得粗品**中间体 51-2**。黄色油状液体（210

mg，粗品产率 84%）。直接用于下一步反应，不用纯化。MS [M +H]+=427.0。

步骤（3）(S)-2-((2-(4-(4-(乙酯基<乙氧羰基>)-1H-咪唑-1-基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备



51

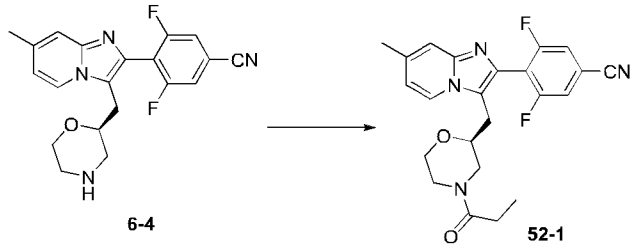
中间体 51-2（170 mg，0.4 mmol），异氰基乙酸乙酯（45 mg，0.4 mmol），氧化亚铜（8.6 mg，0.06 mmol）和 1,10-菲啰啉（22 mg，0.12 mmol）溶于四氢呋喃（15 mL）中，氮气保护下 60 ℃反应 3 小时，室温过夜。加入饱和食盐水（20 mL），乙酸乙酯（10 mL×3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤旋干，得到粗品，FCC 纯化，得到**化合物 51**，白色固体（160mg，产率 70%）。MS [M +H]$^+$=540.1。

1H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.70 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 3.29 – 3.21 (m, 1H), 3.10 – 3.00 (m, 2H), 2.90 – 2.74 (m, 1H), 2.60 – 2.45 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

实施例 52

步骤（1）

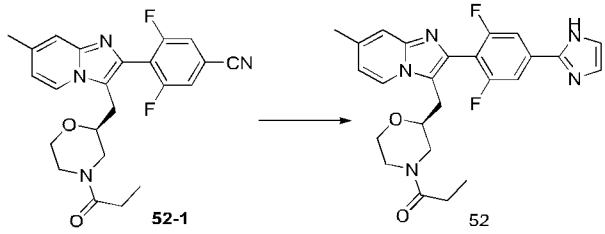
采用实施例 6 中**化合物 6** 的制备方法，使用乙酰氯代替氯甲酸甲酯制备得到**化合物 52-1**。



6-4 52-1

步骤（2）

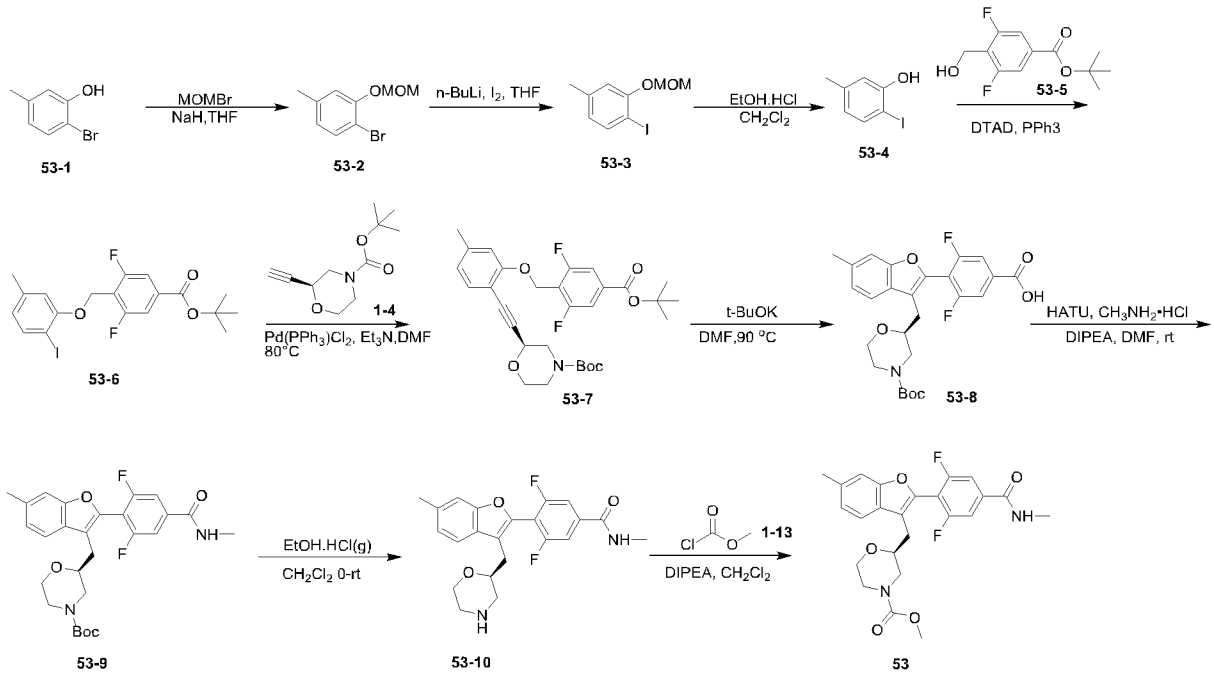
以**化合物 52-1** 为原料，采用实施例 7 的制备方法，制备得到**化合物 52**。



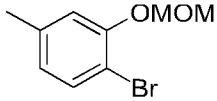
52-1 52

LC-MS: [M + H]$^+$ = 466.1。

实施例 53



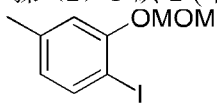
步骤（1）1-溴-2-(甲氧基甲氧基)-4-甲基苯的制备



53-2

将 2-溴-5-甲基苯酚（1.6 g，8.55 mmol）溶于四氢呋喃（20 mL）中，氮气保护，冰水浴，分批加入氢化钠（855 mg，21.37 mmol），0℃反应 30 min，然后滴加溴甲基甲基醚（1.4 g，11.12 mmol），室温搅拌过夜。将反应液倒入冰水（20 mL）中，用乙酸乙酯（20 mL×2）萃取，合并有机相，饱和食盐水（30 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后硅胶柱纯化得到**中间体 53-2**，无色油状物（1.7 g，收率 68%）。

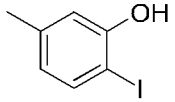
步骤（2）1-碘-2-(甲氧基甲氧基)-4-甲基苯的制备



53-3

氮气保护，将**中间体 53-2**（528 mg，2.29 mmol）溶于四氢呋喃（10 mL），-78℃滴加正丁基锂（1.2 mL，2.75 mmol），在此温度下反应 20 min，滴加碘（874 mg，3.44 mmol）的四氢呋喃（5 mL），反应 2h 后，用冰水（20 mL）淬灭，加入饱和的硫代硫酸钠（2 mL），室温搅拌 5 分钟，乙酸乙酯（25 mL×2）萃取，合并有机相，饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到**中间体 53-3 粗品**，棕色油状（570 mg，纯度 80%，收率 72%）。

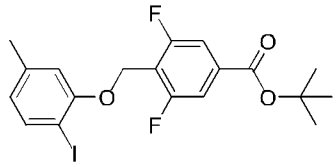
步骤（3）2-碘-5-甲基苯酚的制备



53-4

将**中间体 53-3**（570 mg， 2.05 mmol）溶于四氢呋喃（8 mL），0 ℃下滴加氯化氢乙醇溶液（1.03 mL，4.1 mmol），室温搅拌 2 h，减压浓缩后，硅胶柱纯化得到**中间体 53-4**，无色油状物（400 mg，纯度 70%，收率 58%）。

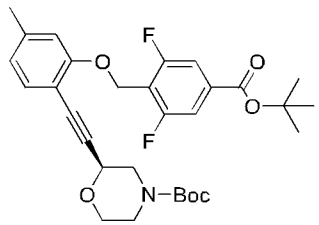
步骤（4）3,5-二氟-4-((2-碘-5-甲基苯氧基)甲基)苯酸叔丁酯的制备



53-6

氮气保护， 将**中间体 53-4**（400 mg，1.71 mmol），三苯基膦（673 mg， 2.57 mmol），3,5-二氟-4-(羟甲基)苯酸叔丁酯（418 mg，1.71 mmol）溶于四氢呋喃（6 mL），然后加入偶氮二甲酸二叔丁酯（591 mg，2.57 mmol），室温反应过夜。减压浓缩，加入乙酸乙酯（30 mL），饱和食盐水（20 mL × 2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。粗品硅胶柱纯化，得到**中间体 53-6**，黄色油状物（375 mg，纯度 75%，收率 37%）。ESI-MS $[M+Na]^+$: 462.5。

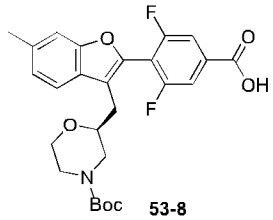
步骤（5）(S)-2-((2-((4-(叔-丁氧基羰基)-2,6-二氟苯甲基)氧代)-4-甲基苯基)乙炔基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备



53-7

氮气保护，**中间体 53-6**（290 mg，0.63 mmol），(S)-2-乙炔基吗啉-4-羧酸叔丁酯（146 mg，0.69 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（1.5 mL），然后加入碘化亚铜（12 mg， 0.063 mmol），双三苯基磷二氯化钯（91 mg，0.13 mmol）和三乙胺（4 mL），80℃反应 8h，恢复至室温，加入水（40 mL），用乙酸乙酯（30 mL×2）萃取。合并有机相，饱和食盐水（20 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，硅胶柱得到**中间体 53-7，**棕色固体（132 mg，，纯度 75%，收率 29%）。ESI-MS $[M+Na]^+$: 565.6。

步骤（6）(S)-4-(3-((4-(叔-丁氧基羰基)吗啉-2-基)甲基)-6-甲基苯并呋喃-2-基)-3,5-二氟苯甲酸的制备

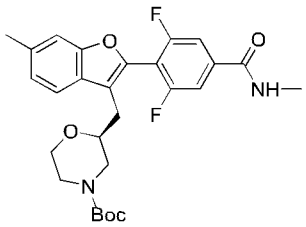


53-8

氮气保护下，将**中间体 53-7**（132 mg，0.24 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（3 mL）中，然后加入叔丁醇钾（96 mg，0.72 mmol），80 ℃反应 3h。冷却至室温，将反应液倒入冰水（10 mL）中，用稀盐酸（1N）调节 PH=4，乙酸乙酯（20 mL×2）萃取，合并有机相，饱和食盐水（15 mL×2）洗涤，

无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。粗品过硅胶柱纯化得到**中间体 53-8**，棕色固体（100 mg，纯度 70%，收率 55%）。ESI-MS [M +Na]$^+$: 510.1。

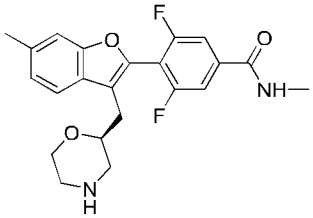
步骤（7）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰)苯基)-6-甲基苯并呋喃-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯



53-9

氮气保护，将**中间体 53-8**（100 mg，0.20 mmol）和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯（114 mg，0.30 mmol）溶到 N,N-二甲基甲酰胺（3 mL）中，室温搅拌十分钟后，加入 N,N'-二异丙基乙胺（1.79 ml，1.40 mmol）和甲胺盐酸盐（68 mg，1.00 mmol）。室温继续搅拌 4h，加入水（20 mL），用乙酸乙酯（20 mL×2）萃取，合并有机相，饱和食盐水（15 mL×2）洗涤。粗品用硅胶柱纯化得到**中间体 53-9**，淡黄色固体（65 mg，收率 63%）。ESI-MS [M +Na]$^+$: 522.7。

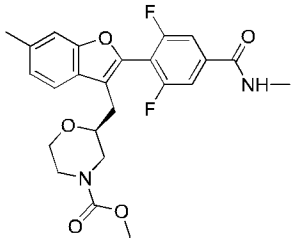
步骤（8）(S)-3,5-二氟-N-甲基-4-(6-甲基-3-(吗啉-2-基甲基)苯并呋喃-2-基)苯酰胺盐酸盐



53-10

将**中间体 53-9**（65 mg，0.13 mmol）溶于二氯甲烷（2 mL），滴加氯化氢乙醇溶液（0.5 mL，0.52 mmol）。室温搅拌 4h，减压浓缩得到**中间体 53-10** 粗品，淡黄色固体（70 mg），ESI-MS [M +H]$^+$: 400.7。

步骤（9）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰)苯基)-6-甲基苯并呋喃-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯



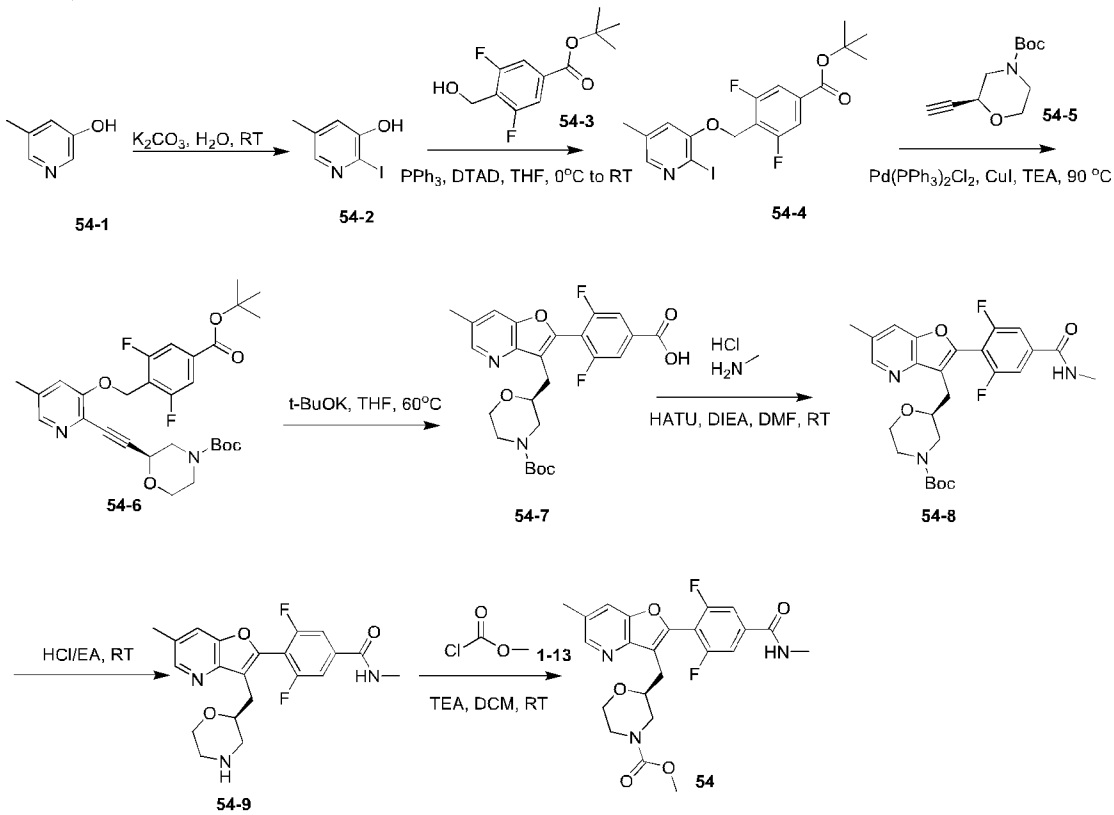
53

将**中间体 53-10**（70 mg，0.18 mmol）和三乙胺（0.99 mL，0.72 mmol）溶于二氯甲烷（2 mL），0℃滴加氯甲酸甲酯（21 mg，0.22 mmol），在此温度反应 4 h 后，将反应液倒入冰水（10 mL）中，二氯甲烷（15 mL×2）萃取，合并有机相，饱和食盐水（10 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品用高压液相制备色谱分离纯化得到**化合物 53**，白色固体（22mg，收率 22%）。

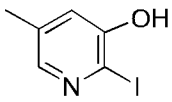
ESI-MS [M +H]$^+$: 458.8。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.81-3.78 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.63 – 3.58 (m, 1H), 3.39 –

3.38 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.95 – 2.86 (m, 2H), 2.83 – 2.76 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.51 (s, 3H).

实施例 54



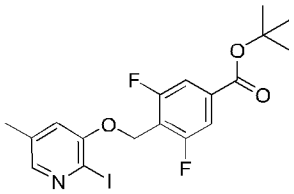
步骤（1）2-碘-5-甲基吡啶-3-醇的制备



54-2

在室温搅拌下将碘单质（2.56 g，10.08 mmol）加入到 5-甲基吡啶-3-醇（1.10 g，10.08 mmol）和碳酸钾（4.18 g，30.24 mmol）的水（100 mL）溶液中，将反应混合物在室温下搅拌 3h。用稀盐酸调 pH 至 6，用 DCM（100 mL×3）萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥后蒸干，粗产品用柱层析纯化得到**中间体 54-2**，白色固体（1.9 g，产率 79.4%）。LC-MS: $[M+H]^+ = 235.9$。

步骤（2）3,5-二氟-4-(((2-碘-5-甲基吡啶-3-基)氧基)甲基)苯甲酸叔丁酯的制备

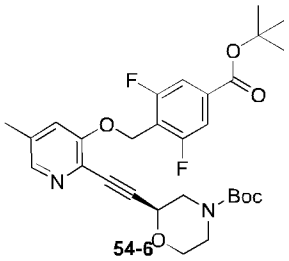


54-4

在 0℃下，氮气保护中将**中间体 54-2**（773 mg，3.29 mmol），3,5-二氟-4-(羟甲基)苯甲酸叔丁酯（884 mg，3.62 mmol）和三苯基膦（949 mg，3.62 mmol）溶解 THF（15mL）中，后滴加 DTAD（833 mg，3.619 mmol）的 THF（5 mL）溶液。滴加完毕后，缓慢恢复至室温后，搅拌 4h。加入水（50 mL）

淬灭反应，二氯甲烷萃取（30 mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（40 mL），无水硫酸钠干燥，过滤并旋干，得到粗品经过柱层析纯化，得到**中间体 54-4**，白色固体（1.5 g，产率 97.9%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 462.0。

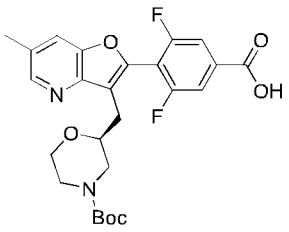
步骤（3）(S)-2-((3-((4-(叔丁氧基羰基)-2,6-二氟苄基)氧基)-5-甲基吡啶-2-基)乙炔基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备



54-6

氮气保护，向**中间体 54-4**（500 mg，1.08 mmol），(2S)叔丁基-2-乙炔基吗啉-4-基甲酸酯（344 mg，1.62 mmol）的 TEA（30 mL）溶液中加入碘化亚铜(I)（21 mg，0.11 mmol）和双(三苯基膦)氯化钯(II)（38 mg，0.054mmol）。90℃下搅拌过夜。蒸干溶剂后的粗产品硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1)。得到**中间体 54-6**，黄色油状物（452 mg，产率 73.2%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 545.2。

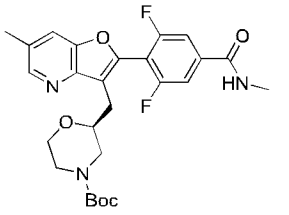
步骤（4）(S)-4-(3-((4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-基)甲基)-6-甲基呋喃[3,2-b]吡啶-2-基)-3,5-二氟苯甲酸的制备



54-7

在室温下向**中间体 54-6**（453 mg，0.83 mmol）的 THF（20mL）溶液加入 t-BuOK（232 mg，2.08 mmol），60 ℃下反应 2 小时。回复至室温，加水（50mL），用甲酸调至 pH=6，用 EA 萃取（30 mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（30 mL），用无水硫酸钠干燥，过滤旋干，粗产物用硅胶柱层析纯化。得到**中间体 54-7**，黄色固体（230 mg，产率 56.7%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 489.2。

步骤（5）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-6-甲基呋喃[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备

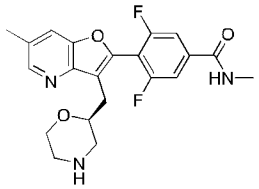


54-8

氮气保护，室温下中向**中间体 54-7**（230 mg，0.47 mmol）和 HATU（268mg，0.71 mmol）的 DMF（10mL）溶液中加入 DIEA（243 mg，1.88 mmol）。搅拌 10 分钟后，加入甲胺盐酸盐（63 mg，0.94

mmol)。室温搅拌过夜。加入水（50 mL）淬灭，用 EA 萃取（30 mL×3），合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤旋干，粗品通过硅胶柱层析纯化。得到**中间体 54-8**，黄色固体（162 mg，产率 68.1%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 502.2。

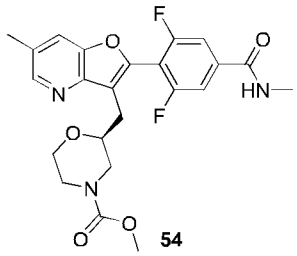
步骤（6）(S)-3,5-二氟-N-甲基-4-(6-甲基-3-(吗啉-2-基甲基)呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基)苯甲酰胺的制备



54-9

HCl/ EA（3M，2 mL）滴加到**中间体 54-8**（162 mg，0.32 mmol）的 EA（1mL）溶液中，室温下搅拌 2 小时，旋干，得到粗品(S)-3,5-二氟-N-甲基-4-(6-甲基-3-(吗啉-2-基甲基)呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基)苯甲酰胺盐酸盐，黄色固体（130 mg），LC-MS: $[M+H]^+$ = 402.1。

步骤（7）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-6-甲基呋喃[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备

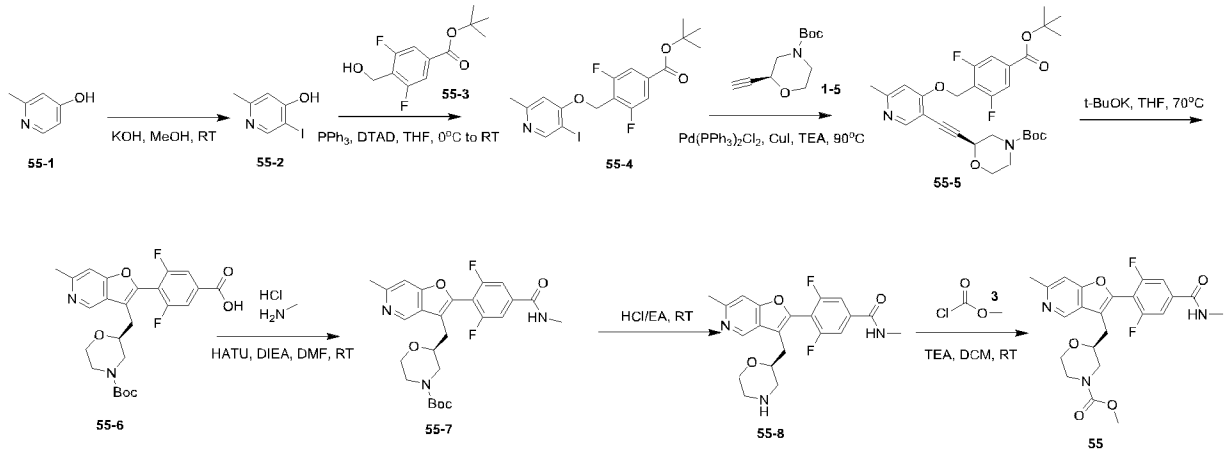


54

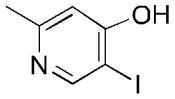
室温搅拌下向**中间体 54-8**（130 mg，0.32 mmol）和 TEA（100 mg，0.96 mmol）的 DCM（10mL）溶液中滴加氯甲酸甲酯（61 mg，0.64 mmol），滴加完毕后，室温反应 2 小时，旋干，粗产品用硅胶柱层析纯化。冻干得到**化合物 54**，白色固体（110 mg，两步收率 74.3%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 460.1。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD):δ8.45 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.71-3.63 (m, 4H), 3.38 - 3.29 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 5H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.55（s, 3H）。

实施例 55



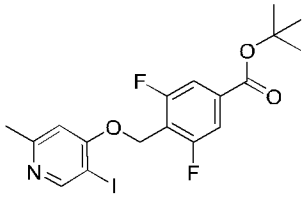
步骤（1）5-碘-2-甲基吡啶-4-醇的制备



55-2

室温搅拌下，将碘单质（7.8 g，31mmol）分批加入到 6-甲基吡啶-2-醇（3.0 g，28 mmol）和氢氧化钾（6.3 g，112 mmol）的甲醇（200 mL）中，室温下搅拌过夜，用浓盐酸调节 pH 到 6，减压浓缩，粗产品用硅胶柱层析纯化，得到**中间体 55-2**，灰白色固体（1.2 g，产率 18.6%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 235.8。

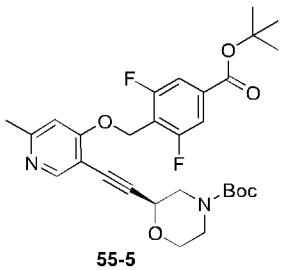
步骤（2）3,5-二氟-4-(((5-碘-2-甲基吡啶-4-基)氧基)甲基)苯甲酸叔丁酯的制备



55-4

氮气保护，在 0℃下，将**中间体 55-2**（470 mg，2.0 mmol），3,5-二氟-4-(羟甲基)苯甲酸叔丁酯（733 mg，3.0 mmol）和三苯基膦（1049 mg，4.0 mmol）加入 THF（25 mL）中，滴加 DTAD（1382 mg，6.0 mmol）的 THF（5 mL）溶液，滴加完毕后，缓慢恢复至室温，继续搅拌 2h。加入水（50 mL）淬灭，二氯甲烷萃取（30 mL× 3），合并有机相，无水硫酸钠干燥，有机相过滤并旋干，粗品硅胶柱层析纯化，得到**中间体 55-4**，白色固体（620 mg，产率 66.5%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 461.6。

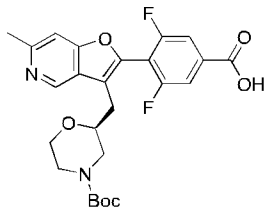
步骤（3）(S)-2-((4-((4-(叔丁氧基羰基)-2,6-二氟苄基)氧基)-6-甲基吡啶-3-基)乙炔基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备



55-5

氮气保护，向**中间体 55-4**（620 mg，1.35 mmol）和(2S) -2-乙炔基吗啉-4-基甲酸叔丁酯（436 mg，2.06 mmol）的 TEA（20 mL）溶液中加入碘化铜(I)（26 mg，0.14 mmol）和 双(三苯基膦)氯化钯(II)（48 mg，0.07mmol），升温至 90 ℃搅拌过夜。减压浓缩，粗产品通过硅胶柱层析纯化，得到**中间体 55-5**，黄色固体（520 mg，产率 68.6%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 544.8。

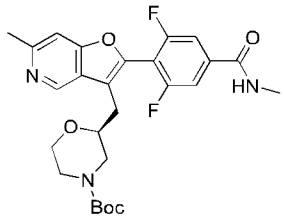
步骤（4）(S)-4-(3-((4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-基)甲基)-6-甲基呋喃[3,2-c]吡啶-2-基)-3,5-二氟苯甲酸的制备



55-6

氮气保护，向**中间体 55-5**（500 mg，0.92 mmol）的 THF(15 mL)溶液加入 t-BuOK（258 mg，2.30 mmol），70 ℃下搅拌 2h，恢复至室温，甲酸调至 pH=6，减压浓缩，粗产物用硅胶柱层析纯化,得到**中间体 55-6**，黄色固体（250 mg，产率 53.3%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 488.7。

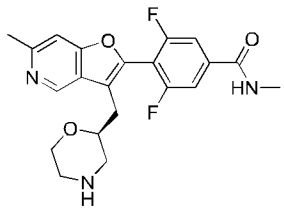
步骤（5） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-6-甲基呋喃[3,2-c]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备



55-7

氮气保护，向**中间体 55-6**（250 mg，0.51 mmol）和 HATU（233 mg，0.61 mmol）的 DMF（4 mL）溶液中加入 DIEA（264 mg，2.04 mmol），室温搅拌 10min 后加入甲胺盐酸盐（52 mg，0.77 mmol），然后室温搅拌过夜。加入水（30 mL），乙酸乙酯（10 mL×3）萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品硅胶柱层析纯化，得到**中间体 55-7**，黄色油状物（250 mg，产率 94.12%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 502.2。

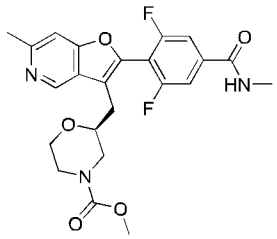
步骤（6） (S)-3,5-二氟-N-甲基-4-(6-甲基-3-(吗啉-2-基甲基)呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)苯甲酰胺的制备



55-8

室温下，将 HCl（g）/EA（3M，10 mL）加入到**中间体 55-7**（250 mg，0.50 mmol）的 EA（5mL）溶液中，室温搅拌 2h，减压浓缩，得到**中间体 55-8**，粗品（250 mg）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 402.1。

步骤（7）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-6-甲基呋喃[3,2-c]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备

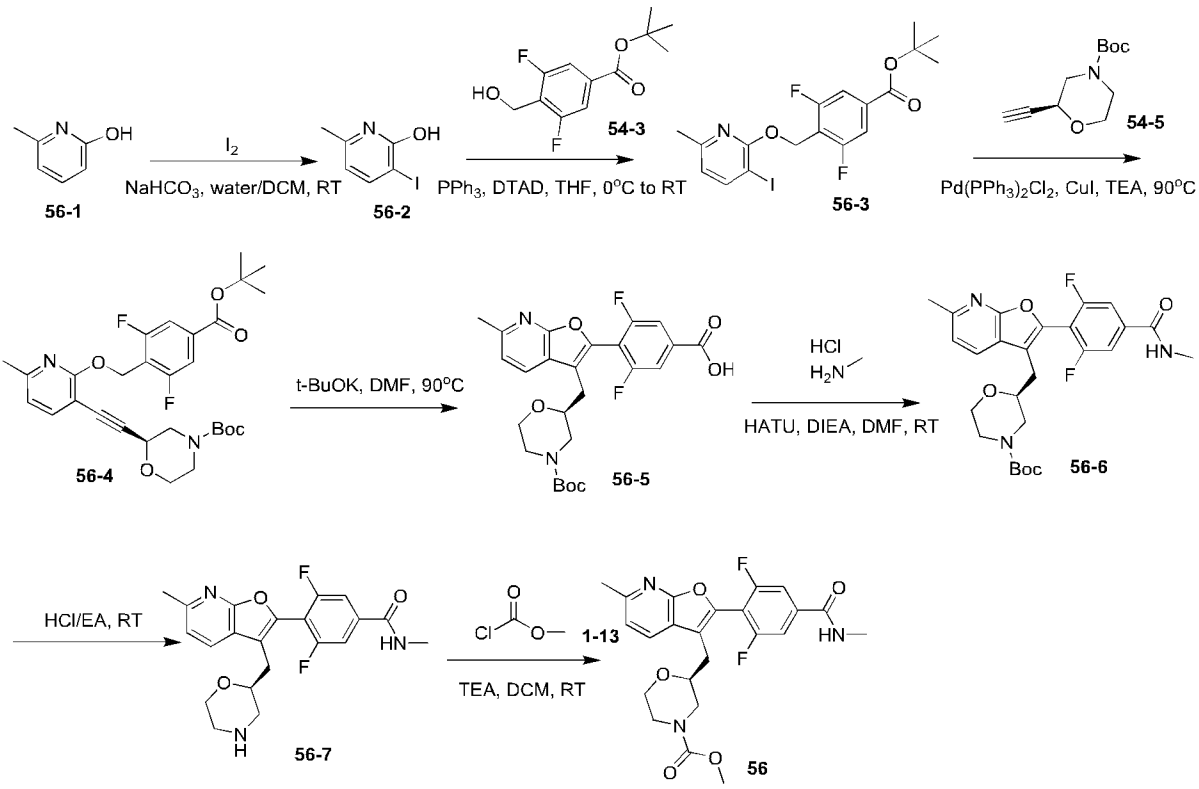


55

氮气保护，冰水浴，向**中间体 55-8**（300 mg，0.75 mmol）和 TEA（228 mg，2.25 mmol）的 DCM（10 mL）溶液中滴加氯甲酸甲酯（142 mg，1.50 mmol），滴加完毕，恢复至室温，搅拌 2h。减压浓缩，粗品用硅胶柱层析纯化，得到**化合物 55**，白色固体（70 mg，产率 20.0%）。LC-MS: $[M+H]^+ = 460.2$。

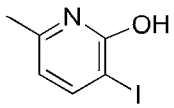
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.93 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 3.90 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.83 – 3.77 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.64 – 3.58 (m, 1H), 3.39 (dt, J = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.94 – 2.81 (m, 3H), 2.70 – 2.63 (m, 1H), 2.69（s, 3H).

实施例 56



56-1 56-2 54-3 56-3 54-5 56-4 56-5 56-6 56-7 56

步骤（1）3-碘-6-甲基吡啶-2-醇的制备

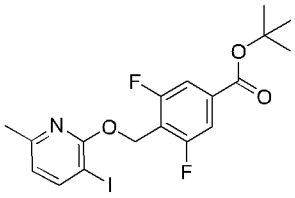


56-2

室温搅拌下，将 6-甲基吡啶-2-醇（5 g，46 mmol）和碳酸氢钠（7.73 g，92 mmol）加入到水与二氯甲烷（500 mL，3/2）混合体系中，然后加入碘单质（11.68 g，46 mmol），反应混合物在室温下搅拌过夜。用二氯甲烷（200 mL×2）萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤（100 mL），无水硫酸钠干燥，

过滤，浓缩，粗产品用硅胶柱层析纯化，得到**中间体 56-2**，灰白色固体（2.5 g，产率 21.74%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 235.0。

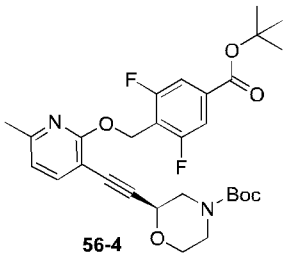
步骤（2）3,5-二氟-4-(((3-碘-6-甲基吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲酸叔丁酯的制备



56-3

氮气保护，在 0℃下，将**中间体 56-2**（510 mg，2.17 mmol），3,5-二氟-4-(羟甲基)苯甲酸叔丁酯（583 mg，2.39 mmol）和三苯基膦（626 mg，2.39 mmol）溶解到 THF（15 mL）中，后滴加 DTAD（550 mg，2.39 mmol）的 THF（5 mL）溶液。滴加完毕后，室温反应 2 小时。加入水（50 mL），二氯甲烷萃取（30 mL× 3），合并有机相，饱和食盐水（30 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液旋干，得到粗品经过硅胶柱层析纯化，得到**中间体 56-3**，白色固体（860 mg，产率 94.84%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 462.1。

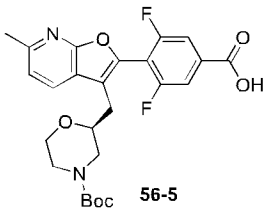
步骤（3） (S)-2-((2-((4-(叔丁氧基羰基)-2,6-二氟苄基)氧基)-6-甲基吡啶-3-基)乙炔基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备



56-4

氮气保护下，向**中间体 56-3**（500 mg，1.08 mmol）和(2S)叔丁基-2-乙炔基吗啉-4-基甲酸酯（344 mg，1.62 mmol）的三乙胺（20 mL）溶液中，加入碘化铜(I)（21 mg，0.11 mmol）和双(三苯基膦)氯化钯(II)（38 mg，0.05mmol）。反应混合物在 90 ℃搅反应 12h。减压浓缩，粗产品通过硅胶柱层析纯化，得到**中间体 56-4，**棕黄色固体（570 mg，产率 91.67%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 567.1。

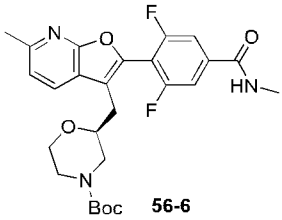
步骤（4）(S)-4-(3-((4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-基)甲基)-6-甲基呋喃[2,3-b]吡啶-2-基)-3,5-二氟苯甲酸的制备



56-5

将叔丁醇钾（310 mg，2.76 mmol）加入到**中间体 56-4**（502 mg，0.92 mmol）的 DMF（20 mL）溶液中，氮气保护，90 ℃搅拌 2 小时。反应结束后，恢复至室温，用甲酸调至 pH=6，用油泵旋干溶剂，粗产物用硅胶柱层析纯化。得到**中间体 56-5**，黄色固体（108 mg，产率 39.13%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 489.8。

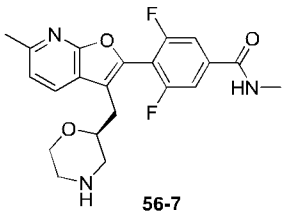
步骤（5）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-6-甲基呋喃[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备



56-6

氮气保护，向**中间体 56-5**（180 mg，0.37 mmol）的 DMF（5mL）溶液中加入 HATU（211.06 mg，0.56 mmol）和 DIEA（143 mg，1.11 mmol），室温下搅拌 10 分钟，然后加入甲胺盐酸盐（50 mg，0.74 mmol），室温下搅拌过夜。加入水（20 mL）后，用乙酸乙酯（10 mL×3）萃取，合并有机相，饱和食盐水（15mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，粗品通过硅胶柱层析纯化，得到**中间体 56-6**，黄色固体（90 mg，产率 48.65%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 502.8。

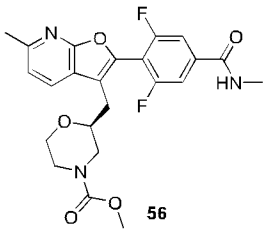
步骤（6）(S)-3,5-二氟-N-甲基-4-(6-甲基-3-(吗啉-2-基甲基)呋喃并[2,3-b]吡啶-2-基)苯甲酰胺的制备



56-7

室温下，将 HCl(g)/EA（3M，2 mL）加入到**中间体 56-6**（100 mg，0.20 mmol）的 EA（1mL）溶液中，室温下搅拌 2 小时。浓缩后，得到**中间体 56-7 的**盐酸盐，粗品（100mg），LC-MS: $[M+H]^+$ = 401.9。

步骤（7）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-6-甲基呋喃[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备

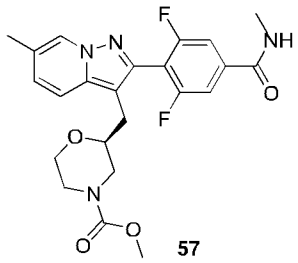


56

冰水浴下，向**中间体 56-7 的**盐酸盐（100 mg，0.20 mmol）和 TEA（101 mg，1.0 mmol）的 DCM（10 mL）溶液中滴加入氯甲酸甲酯（47.25 mg，0.50 mmol）的二氯甲烷（1 mL）溶液。室温搅拌 2 小时，用水（10 mL）淬灭，二氯甲烷萃取（10 mL×2），合并有机相，饱和食盐水（10 mL）洗涤，过滤，浓缩，粗产品硅胶柱纯化。冻干得到**化合物 56**，灰白色固体（45 mg，收率 49.01%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 460.8。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 8.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.92 – 2.82 (m, 3H), 2.73 – 2.58 (m, 1H), 2.65(s, 3H).

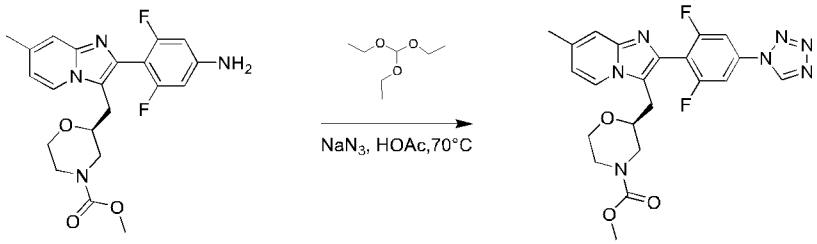
实施例 57



57

采用实施例 39 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+ = 459.4$。

实施例 58

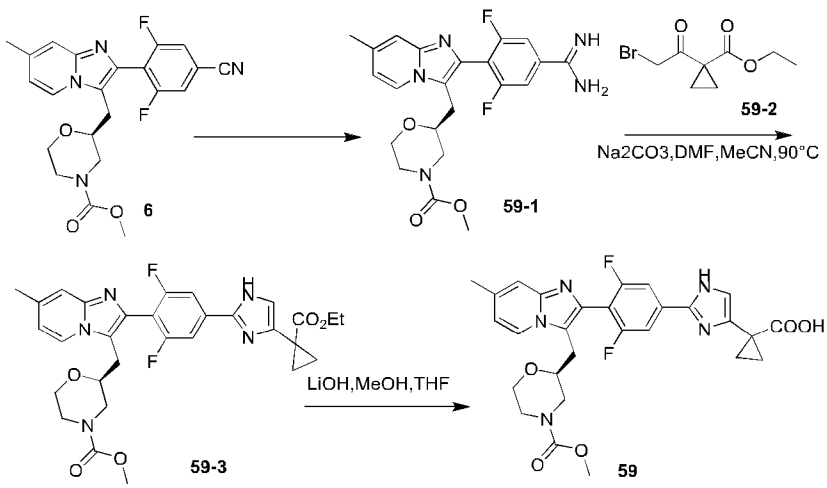


3-1 58

依次将**中间体 3-1**（400 mg，0.96 mmol），原甲酸三乙酯（456 mg，3.07 mmol），叠氮化钠（78 mg，1.20 mmol），乙酸（923 mg，15.37 mmol），反应先在室温下搅拌 10 min，然后在 70℃下搅拌 3 天。将反应液 pH 调至 9 左右，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，干燥，旋干。粗品柱层析纯化后得到 270mg 白色固体产物，将产物 HPLC 制备后得**化合物 58**，白色固体（109 mg，纯度 99%），收率 24%。

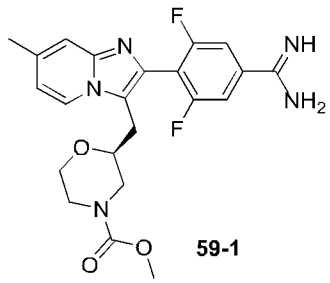
LCMS [M+H]+= 470。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.18 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 24.5, 7.3 Hz, 1H), 8.01 – 7.83 (m, 2H), 7.41 – 7.28 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 3.61 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.46 (dd, J = 7.5, 2.8 Hz, 1H), 3.20 (m, 2.8 Hz, 1H), 3.10 – 2.93 (m, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.35 (s, 3H).

实施例 59



6 59-1 59-3 59

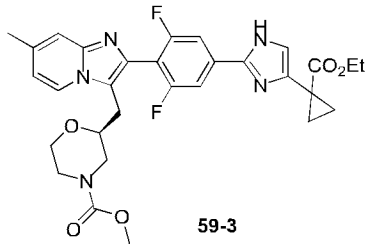
步骤（1） (S)-2-((2-(4-氨基甲亚胺酰基-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备



59-1

氮气保护，将**化合物 6**（800 mg，1.88 mmol），甲醇钠（51 mg，0.94 mmol）溶于甲醇（8 mL）中，室温过搅拌夜。向反应液中加入 NH_4Cl 固体（152 mg，2.80 mmol），室温搅拌过夜。用饱和碳酸氢钠溶液（10 mL）调节 PH=8，减压浓缩至 1/2 体积，二氯甲烷（20 mL×3）萃取，合并有机相，饱和食盐水（20 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到**中间体 59-1** 粗品，棕色固体（760 mg ）。LC-MS $[M+H]^+$:444。

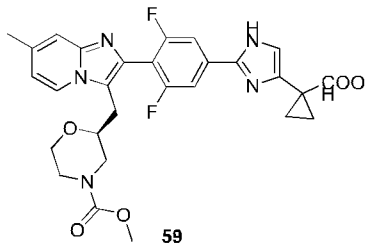
步骤（2）(S)-2-((2-(4-(4-(1-(乙氧羰基)环丙基)-1H-咪唑-2-基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯



59-3

氮气保护，将**中间体 59-1**（800 mg，1.80 mmol），1-（2-溴乙酰基）环丙烷-1-羧酸乙酯（329 mg，1.4 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（8 mL），加入碳酸氢钾（360 mg，3.6 mmol），70 ℃搅拌过夜。加水（30 mL）淬灭，二氯甲烷（20 mL×3）萃取，合并有机相，饱和食盐水（20 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后硅胶柱层析分离得到**中间体 59-3**，棕色固体（600 mg，收率 57%）。LC-MS $[M+H]^+$:580。

步骤（3）(S)-1-(2-(3,5-二氟-4-(3-((4-(甲氧羰基)吗啉-2-基)甲基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)环丙烷-1-羧酸的制备



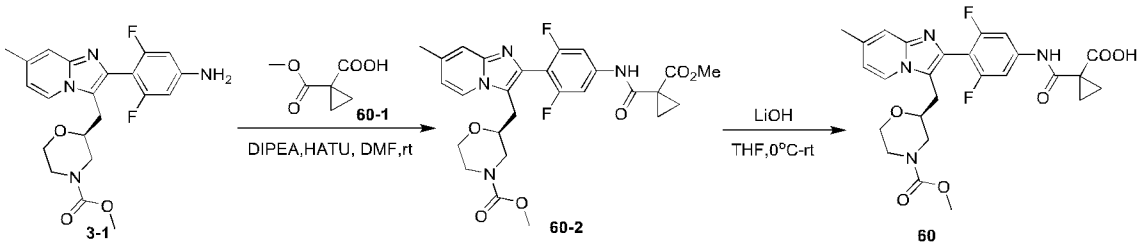
59

将**中间体 59-3**（600 mg, 1.1 mmol）溶于四氢呋喃（4 mL）和无水甲醇（2 mL）中，0 ℃下，滴加氢氧化锂溶液（1.5 mL，3M），恢复至室温搅拌 3 h。用稀盐酸（1N）调节 pH=4，浓缩后得到黄色固体（450 mg），粗品。取 50 mg 制备色谱纯化，得到**化合物 59**，白色固体（4.6 mg）。

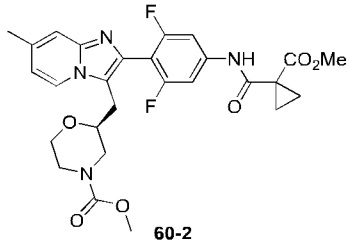
LC-MS $[M+H]^+$: 552。1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H)., 4.00 – 3.81 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.63 – 3.57 (m, 1H),

3.45 – 3.35 (m, 1H), 3.05 – 2.85 (m,, 3H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.92 – 1.86 (m, 2H), 1.25 – 1.19 (m, 2H).

实施例 60

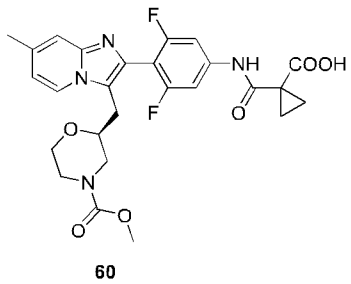


步骤（1） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(1-(甲氧羰基) 环丙烷-1-甲酰胺基) 苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a] 吡啶-3-基) 甲基) 吗啉-4-羧酸甲酯的制备



在氮气保护下，1-(甲氧羰基)环丙烷-1-羧酸（104 mg，0.72mmol）和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯（275 mg，0.72mmol）溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)，室温反应 10 分钟，加入 N,N-二异丙基乙胺（252 mg，1.95mmol）和**中间体 3-1**（200 mg，0.48mmol），室温反应过夜，加入水（20 mL），乙酸乙酯萃取（20mL× 3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（30 mL× 2），无水硫酸钠干燥，有机相过滤并旋干，得到粗品高压液相纯化，得到**中间体 60-2**，为白色固体（100 mg，产率 51.3%）。LC-MS: $[M+H]^+$=543.7。

步骤（2） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(1-(甲氧羰基) 环丙烷-1-甲酰胺基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸的制备

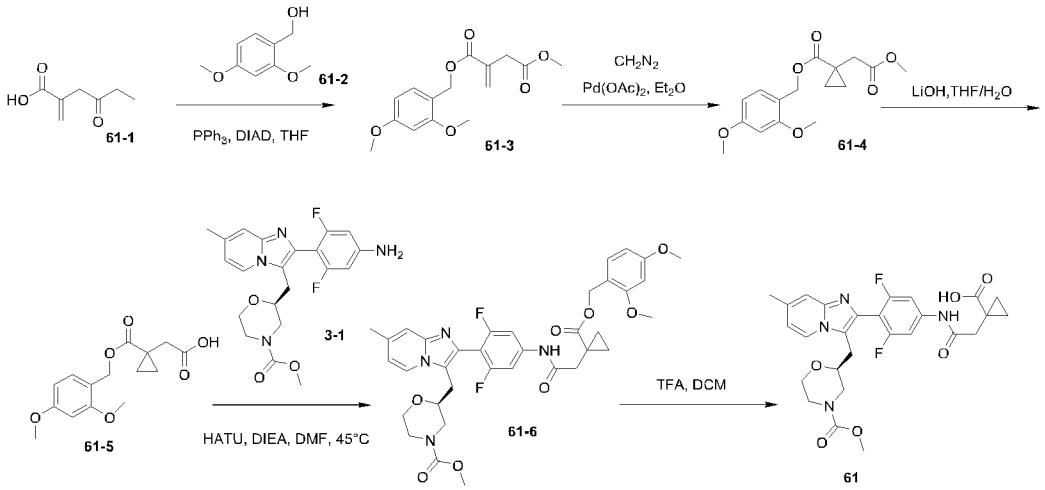


将**中间体 60-2**（100 mg，0.18mmol）溶于四氢呋喃（1.5 mL），滴加氢氧化锂溶液（0.18 mL，3M），室温反应 1h，反应结束后，滴加 1M 的稀盐酸，直至溶液 pH 值为 6，加入水（10 mL），二氯甲烷萃取（20mL× 3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（20mL），用硫酸镁干燥，有机相过滤并旋干，得到粗品高压液相纯化，得到**化合物 60**，为白色固体（65.9 mg，产率 67.6%）。

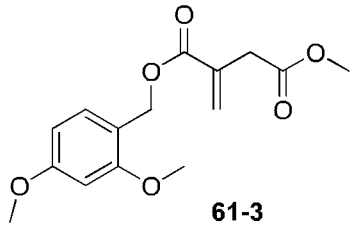
LC-MS: $[M+H]^+$ = 529.6。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 8.84 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 4.01-3.97(m, 1H), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.69 – 3.65 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.25-3.24 (m, J = 5.2 Hz, 2H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.81-2.67 (m, 1H), 2.65

(s, 3H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 2H).

实施例 61

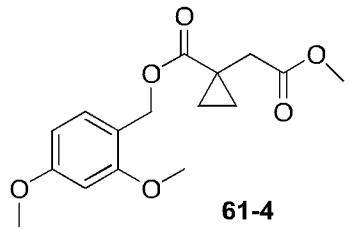


步骤（1）1-(2,4-二甲氧苄基) 4-甲基 2-亚甲基琥珀酸酯的制备



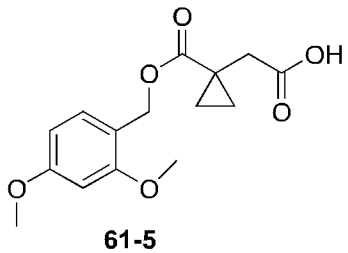
氮气保护，0℃下，将衣康酸单甲酯（3.00 g，21.10mmol），(2,4-二甲氧基)苄醇（3.90 g，23.21mmol）和三苯基膦（6.65 g，25.33 mmol）溶于 THF（50 mL）中，滴加 DIAD（5.12 g，25.33 mmol）的 THF（10 mL）溶液，滴加完毕后，缓慢恢复至室温搅拌过夜，加入水（60 mL）淬灭反应。乙酸乙酯萃取（40 mL×3），合并有机相，饱和食盐水（40 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到的粗品硅胶柱层析纯化得到**中间体 61-3**，白色固体（4.5 g，产率 72.2%）。MS [M +Na]$^+$=316.8。

步骤（2）2,4-二甲氧苄基 1-(2-甲氧基-2-羰基乙基)环丙羧酸酯的制备



在 0 ℃下，氮气保护中，向氢氧化钾（30 mL，40% aq）和乙醚（20mL）的混合溶液中加入 1-甲基-3-硝基-1-亚硝基胍（4.0 g，13.6 mmol，含水 50%），0℃下搅拌 15 min，静置分层，收集上层有机相，无水硫酸钠干燥。在 0℃下，氮气保护中将**中间体 61-3**（600 mg，2.04 mmol）和醋酸钯（92 mg，0.41 mmol）溶解于乙醚（15mL）中，后滴加上述新制重氮甲烷的乙醚溶液。滴加完毕后，缓慢恢复至室温，搅拌 16 h。加入无水甲醇（10 mL）淬灭反应，过滤收集滤液并旋干，得到粗品，经过柱层析纯化得到**中间体 61-4**，无色油状物（520 mg，产率 82.7%）。MS [M +Na]+=330.8.

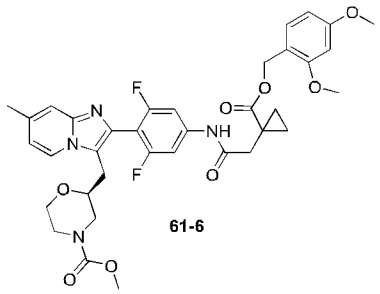
步骤（3）2-(1-(((2,4-二甲氧苄基)氧代)羰基)环丙基)乙酸的制备



61-5

在 0℃下，向**中间体 61-4**（500 mg，1.62 mmol）的四氢呋喃（40 mL）和水（10 mL）的混合溶液中加入一水合氢氧化锂（11.9 mL，11.9 mmol）。0℃下搅拌 8h。回复至室温，用稀盐酸调至 pH=4，用 DCM（20 mL×3）萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤（30 mL），用无水硫酸钠干燥，过滤旋干，得到粗产物**中间体 61-5**，黄色油状物（320 mg，产率 73.2%）。MS $[M-H]^-$=292.4。

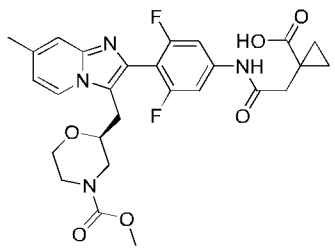
步骤（4） (S)- 2-((2-(4-(2-(1-(((2,4-二甲氧苄基)氧代)羰基)环丙基)乙酰氨基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备



61-6

氮气保护，在室温下向**中间体 61-5**（300 mg，1.02 mmol）的 DMF (5 mL)溶液加入 DIEA（527 mg，4.08 mmol），HATU（466 mg，1.22 mmol），45℃下搅拌半小时后，向该反应中加入**中间体 3-1**（213 mg，0.51 mmol），45℃下搅拌 18h 后，回复至室温，加入水（10 mL），用 EA（10 mL×3）萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤（20 mL），用无水硫酸钠干燥，过滤旋干，粗产物用硅胶柱层析纯化得到**中间体 61-6**，黄色固体（160 mg，产率 22.6%）。MS $[M+H]^+$=692.7。

步骤（5）(S)-1-(2-((3,5-二氟-4-(3-((4-(甲酯基<甲氧羰基>)吗啉-2-基)甲基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基)氨基)-2-羰基乙基)环丙羧酸的制备

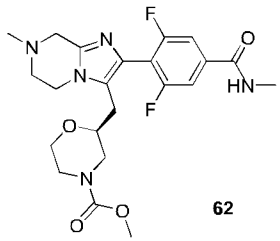


61

室温下，向**中间体 61-6**（100 mg，0.14 mmol）的二氯甲烷（2 mL）溶液中加入三氟乙酸（1 mL）。室温搅拌 3h 后浓缩，用高压液相制备色谱柱分离，冻干得到**化合物 61**，白色固体（29 mg，收率 36.9%）。MS $[M+H]^+$=542.7。

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 10.44 (brs, 1H), 8.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.43 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 6.7 Hz, 1H). 4.10 – 3.75 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.65-3.61(m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.05 – 2.85 (m, 3H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.39 (s, 2H), 0.94 (s, 2H).

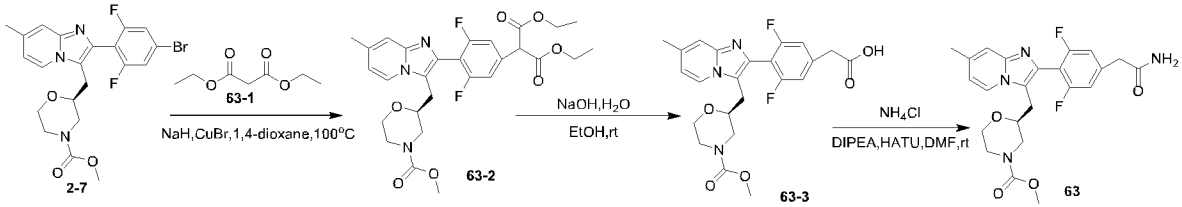
实施例 62



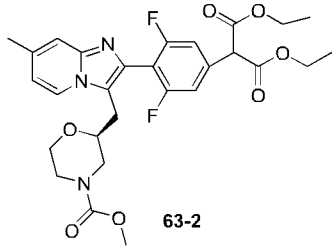
62

采用实施例 44 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 464.2。

实施例 63



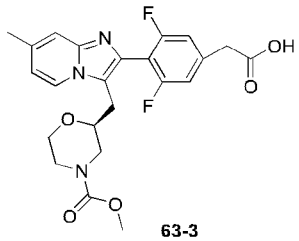
步骤（1） (S)-2-((2-(4-(丙二酸二乙酯)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



63-2

将**中间体 2-7**（300 mg，0.62mmol），1,3-二乙基丙二酸酯（200 mg，1.24mmol）和溴化亚酮（180 mg，1.24mmol）溶于 1,4-二氧六环（3mL）中，在氮气保护下，分批加入含量为 60%的氢化钠（55 mg，1.36mmol），100 ℃反应 10 小时，反应结束后，恢复到室温，加水（20 mL）淬灭，用二氯甲烷萃取（20mL×3），合并有机相，饱和食盐水（20mL）洗涤，硫酸镁干燥，干燥后将有机相过滤并旋干，粗品经柱纯化，得到**中间体 63-2**，为黄色油状物（230 mg，收率 66%）。LC-MS: [M+H]+ = 560.2。

步骤（2） (S)-2-(3,5-二氟-4-(3-((4-(甲氧羰基) 吗啉-2-基) 甲基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 苯基) 乙酸

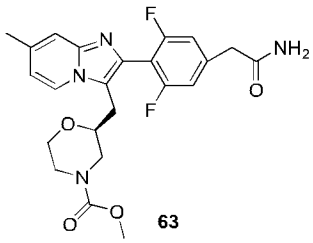


63-3

将**中间体 63-2**（210 mg，0.38mmol）溶于无水乙醇（1.5mL）中，加入 3M 氢氧化钠溶液（45 mg，1.14mmol），室温反应 1 小时，反应结束后，加 1M 的盐酸溶液调节 PH 值为 6，加水（5mL），二氯

甲烷萃取（20mL×3），合并有机相，用饱和食盐水洗（20mL），硫酸镁干燥，将有机相过滤并旋干，柱纯化，得到**中间体 63-3**，黄色油状物（140 mg，收率 77%）。LC-MS: [M +H]+ = 460.2。

步骤（3）(S)-2-((2-(4-(2-氨基-2-羰基乙基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

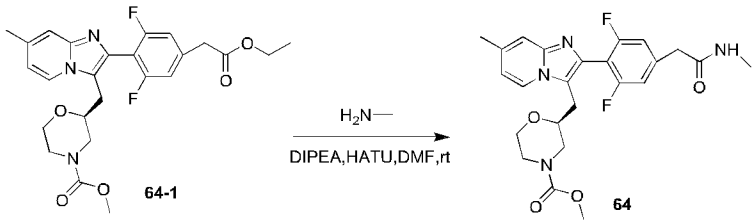


63

在氮气保护下，将**中间体 63-3**（70 mg，0.15mmol）和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯（87 mg，0.23mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（2mL）中，室温反应 10 分钟，加入 N,N-二异丙基乙胺（60 mg，0.46mmol）和氯化铵（10 mg，0.19mmol），室温继续反应 2 小时，反应结束后，加水（20mL），乙酸乙酯萃取（30mL×3），合并有机相，饱和食盐水（30 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥，干燥后将有机相过滤并旋干，粗品经制备色谱纯化，得到**化合物 63**，为白色固体（10.5 mg，产率 15%）。

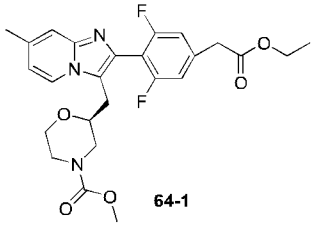
LC-MS: [M +H]+ = 459.2。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3)：δ8.60 (brs, 1H), 7.97 (brs, 1H), 7.67-7.62 (brs, 1H), 7.27-7.08 (m, 3H), 6.50 (brs, 1H), 4.08-3.78 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.71-3.58 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.62 (s, 3H).

实施例 64



64-1 64

步骤（1）(S)-2-((2-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

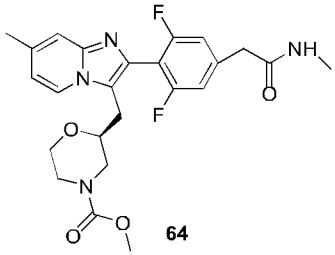


64-1

取**化合物 63-3**（459 mg，1mmol）溶于 10ml 无水乙醇中，加入 H_2SO_4（0.1mmol），加热至回流，TLC 监测反应过程，待反应完成后，加水稀释后调节 pH 至中性，后减压浓缩，水相用 EA 萃取，有机相用无水 $MgSO_4$ 干燥，过滤、减压浓缩得到**中间体 64-1**（0.36 g，收率 74%），LC-MS: [M +H]$^+$ = 488.2。

步骤（2）(S)-2-((2-(4-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲

基)吗啉-4-甲酸甲酯

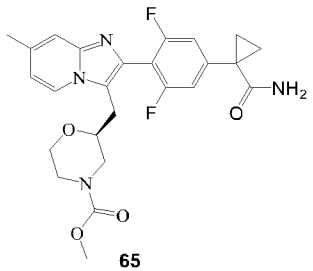


64

在氮气保护下，将**中间体 64-1**（70 mg，0.15mmol）和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯（87 mg，0.23mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（2mL）中，室温反应 10 min，加入 N,N-二异丙基乙胺（60 mg，0.46mmol）和甲胺的四氢呋喃溶液（1M）（0.1 mL，0.15mmol），室温继续反应 2 h，反应结束后，加水（20mL），乙酸乙酯萃取（30mL×3），合并有机相，用饱和食盐水洗（30mL×3），无水硫酸钠干燥，干燥后将有机相过滤并旋干，得到的粗品用高压液相制备，得到**化合物 64**，为白色固体（17.2 mg，产率 24%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 473.2. 1H NMR (400 MHz, CDCl3)：δ8.59 (brs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.10- 3.90 (m, 3H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.46 -3.35 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.62 (s, 3H).

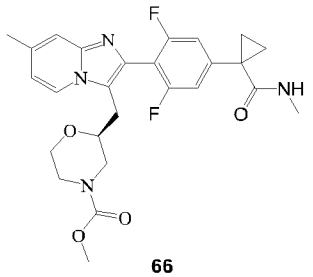
实施例 65



65

采用实施例 63 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 485.2。

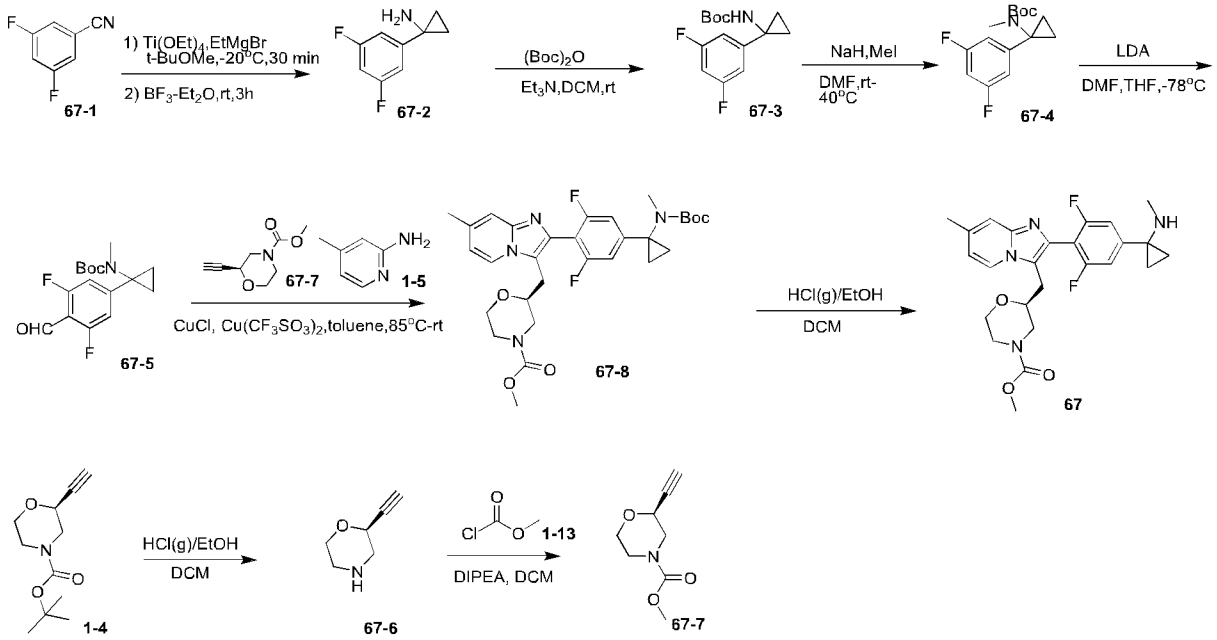
实施例 66



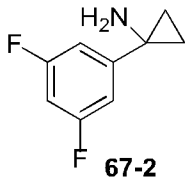
66

采用实施例 63 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 499.3。

实施例 67

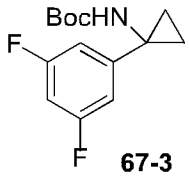


步骤（1）1-(3,5-二氟苯基)环丙烷-1-胺的制备



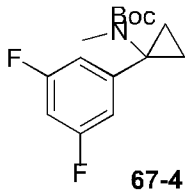
将3,5-二氟苯甲腈（10.0 g，71.89mmol）和钛酸四异丙酯（27.0 g，95.00mmol）溶于甲基叔丁基醚（120 mL），氮气保护，零下20℃加入乙基溴化镁（3M 溶在乙醚中，55 mL，165.35mmol），该温度下反应30分钟，加入三氟化硼乙醚（浓度46.5%，44 g，143.78mmol），室温反应3小时，加入3M的氢氧化钠溶液（72mL，215.67mmol），过滤，滤液加入水（100 mL），二氯甲烷萃取（150mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（100 mL×2），无水硫酸钠干燥，有机相过滤并旋干，得到的粗品硅胶柱层析纯化得到**中间体67-2**，黄色油状物（2 g，收率16.6%），MS $[M+H]^+$=170.0。

步骤（2）(1-(3,5-二氟苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯的制备



将**中间体67-2**（2.0 g，11.83mmol）溶于无水二氯甲烷（20 mL），氮气保护，加入二碳酸二叔丁酯（3.9 g，17.75mmol）和三乙胺（2.4 g，23.67mmol），室温过夜。加入水（50 mL），二氯甲烷萃取（50mL），饱和食盐水洗涤有机相（50 mL×2），无水硫酸钠干燥，过滤并旋干，得到的粗品硅胶柱层析纯化得到**中间体67-3**，白色固体（640mg，收率 18.08%）。MS $[M+H]^+$=269.9。

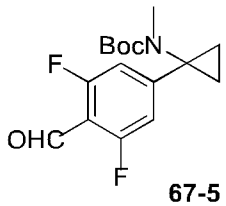
步骤（3）(1-(3,5-二氟苯基)环丙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的制备



67-4

氮气保护，将**中间体 67-3**（620 mg，2.30mmol）溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺（5mL），加入氢化钠（含量 60%，138 mg，3.45mmol），室温反应 30 分钟，加入碘甲烷（720 mg，5.07mmol）后，40℃反应 1 小时。加入冰水（20 mL）淬灭，乙酸乙酯萃取（20mL× 2），合并有机相，饱和食盐水洗涤（20 mL×2），无水硫酸钠干燥，过滤并旋干，得到的粗品硅胶柱层析纯化得到**中间体 67-4**，白色固体（260mg，收率 40%）。MS $[M+H]^+$=283.9。

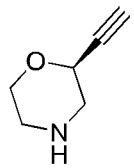
步骤（4）(1-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)环丙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的制备



67-5

氮气保护，将**中间体 67-4**（260 mg，0.92mmol）溶于无水四氢呋喃（5 mL），-78℃滴加二异丙基氨基锂（2M 溶于四氢呋喃中，0.6mL，1.10mmol）完毕后，-78℃反应 1 小时，加入无水 N,N-二甲基甲酰胺（67 mg，0.92mmol），继续反应 30 分钟，反应结束后加入饱和氯化铵溶液淬灭，用水稀释（20 mL）乙酸乙酯萃取（20mL×2），合并有机相，饱和食盐水洗涤（20 mL×2），无水硫酸钠干燥，过滤并旋干，粗品硅胶柱层析纯化得到**中间体 67-5**，白色固体（250 mg，收率 85%）。MS $[M+H]^+$=311.9。

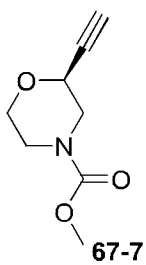
步骤（5）(S)-2-乙炔基吗啉的制备



67-6

将**中间体 1-4**（200 mg，0.95mmol）溶于无水二氯甲烷（3 mL），0℃加入盐酸乙醇溶液（33%，0.5 mL），室温反应 1 小时，反应完全后，旋干，得到**中间体 67-6**，230 mg 粗品，黄色油状，MS $[M+H]^+$=120.0。

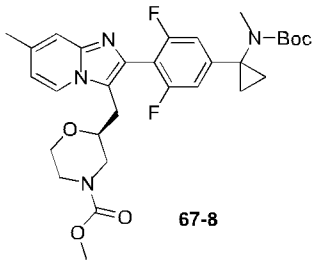
步骤（6）(S)-2-乙炔基吗啉-4-羧酸甲酯的制备



67-7

将**中间体 67-6**（230 mg 粗品，0.95 mmol）和 N,N-二异丙基乙胺（1.1 g，8.51mmol）溶于无水二氯甲烷（3 mL），冰水浴，缓慢滴加氯甲酸甲酯（180 mg，1.90 mmol），滴加完成后，0℃反应 1 小时，反应结束后，加入水（15mL），二氯甲烷萃取（20mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并旋干，得到**中间体 67-7** 粗品，黄色油状（160 mg）。MS $[M+H]^+$=169.7。

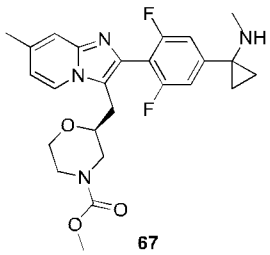
步骤（7）(S)-2-((2-(4-(1-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)环丙基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备



67-8

在氮气保护下，将**中间体 67-5**（250 mg，0.80 mmol），4-甲基吡啶-2-胺（87 mg，0.80 mmol），(S)-2-乙炔基吗啉-4-羧酸甲酯（136 mg，0.80 mmol），氯化亚铜（24 mg，0.24 mmol）和三氟甲烷磺酸铜(Ⅱ)（87 mg，0.24mmol）溶于甲苯溶液（3 mL），在 85℃下反应 10 分钟后，加入 N,N-二甲基乙酰胺（0.1mL），85℃反应 5 小时，再室温反应过夜。过滤后，滤液加入水（20mL），二氯甲烷萃取（30 mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（30 mL×2），无水硫酸钠干燥，过滤并旋干，得到的粗品硅胶柱层析纯化得到**中间体 67-8**，黄色油状物（150 mg，收率 32.6%）。MS $[M+H]^+$=570.8。

步骤（8）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(1-(甲基氨基)环丙基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备

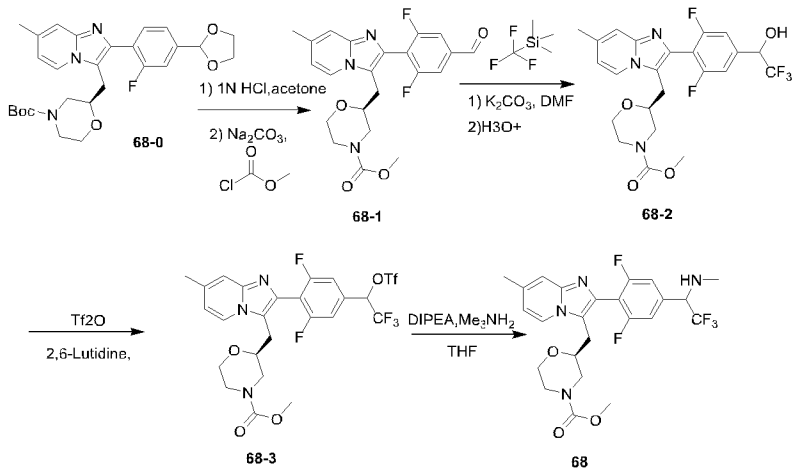


67

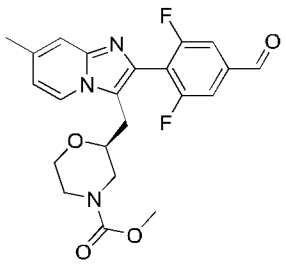
将**中间体 67-8**（150 mg，0.26 mmol）溶于无水二氯甲烷（3 mL），0℃加入盐酸乙醇溶液（33%，0.5 mL），室温反应 1 小时，反应完全后旋干，加入二氯甲烷稀释（30 mL）和饱和碳酸氢钠溶（10 mL），搅拌 5 分钟后萃取，有机相无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到粗品高压液相纯化，得到**化合物 67**，白色固体（55.4 mg，产率 43.5%）。MS $[M+H]^+$=470.8。

1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.85 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.02 – 3.93(m, 1H), 3.87 – 3.73 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.69 – 3.62 (m, 1H), 3.39 – 3.35 (m, 1H), 3.28 – 3.23(m, 2H), 2.99 – 2.85 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.74 – 2.66 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.61 – 1.54(m, 2H),1.52 – 1.46 (m, 2H).

实施例 68



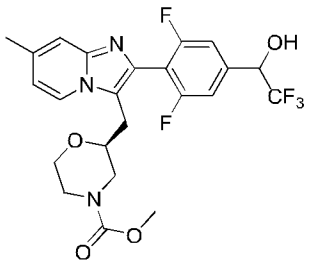
步骤（1）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-甲酰苯基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



68-1

将(R)-2-((2-(4-(1,3-二氧杂环-2-基)-2-氟苯基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯（2.0 g，4.0 mmol）溶于丙酮（15 mL）降温至 0 ℃，滴加稀盐酸（1N，5 mL），然后升至室温，继续搅拌 4h，加入饱和碳酸钠溶液（8 mL）调节 PH=8，0 ℃下，滴加氯甲酸甲酯（0.45 g，4.8 mmol），在 0℃下继续搅拌 1 小时。加入水（50 mL），二氯甲烷（60 mL×3）萃取，合并有机相，饱和食盐水（100 mL×2）洗涤有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后硅胶柱层析分离，得到中间体 68-1，黄色固体（770 mg，收率 46%）。LC-MS $[M+H]^+ = 430$。

步骤（2）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

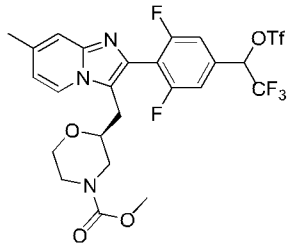


68-2

氮气保护，将**中间体 68-1**（100 mg，0.23 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（2mL），加入碳酸钾（16

mg，0.11 mmol）后，滴加三氟甲基三甲基硅烷（50 mg，0.30mmol），室温搅拌 4 h，然后加入 HCl（2 mL，2 N），室温搅拌过夜。加入水（20 mL），二氯甲烷（15 mL×3）萃取，合并有机相，饱和食盐水（20 mL×2）洗涤有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后硅胶柱层析分离，得到**中间体 68-2**，黄色固体（80 mg，收率 69%）。LC-MS: $[M+H]^+$=500。

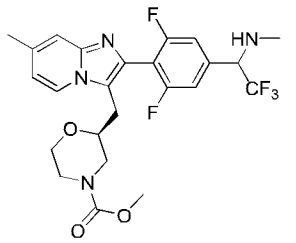
步骤（3）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(2,2,2-三氟-1-((三氟甲基)磺酰基)氧基)乙基）)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



68-3

氮气保护，将**中间体 68-2**（80 mg, 0.16 mmol）和 2,6-二甲基吡啶（34 mg，0.32 mmol）溶于二氯甲烷（3 mL）中，降温至 0 ℃，滴加三氟甲磺酸酐（81 mg，0.29 mmol）后继续搅拌 1h。将反应液浓缩，得到**中间体 68-3**，棕色固体（100 mg），粗品直接投下一步。LC-MS: $[M+H]^+$= 632。

步骤（4）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(2,2,2-三氟-1-(甲胺基)乙基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

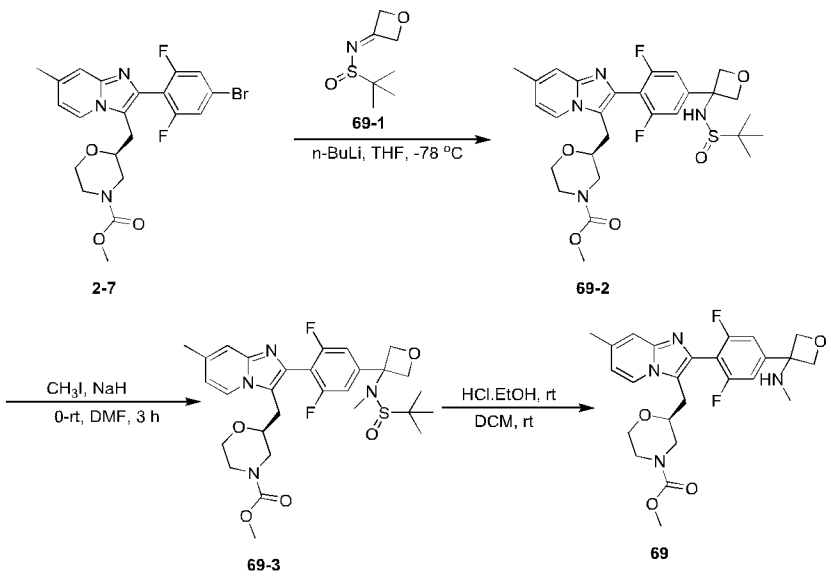


68

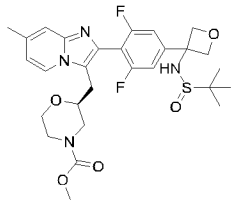
将**中间体 68-3**（100 mg, 0.16 mmol）和 N,N-二异丙基乙胺（62mg，0.48 mmol）溶于四氢呋喃（2 mL），加入甲胺四氢呋喃溶液（1 mL，2N），氮气保护，室温搅拌 2 h。用水（20 mL）淬灭，二氯甲烷（10 mL×3）萃取，合并有机相，饱和食盐水（10 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，制备色谱纯化得到**化合物 68**，白色固体（18.3 mg，收率 22%），其为三氟乙酸盐。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 513。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.58 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.56 (brs, 2H), 4.62 – 4.52 (m, 1H), 4.14 – 3.77 (m, 3H), 3.72(s, 3H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 3.12 – 3.11 (m, 2H), 2.01 – 2.88 (m, 1H), 2.78 – 2.68 (m, 1H), 2.61 (s, 6H).

实施例 69

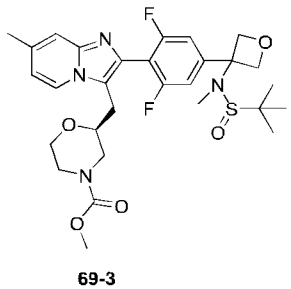


步骤（1）(2S)-2-((2-(4-(3-((叔-丁基亚硫酰基<亚磺酰>)氨基)噁丁环-3-基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯



氮气保护下，将**中间体 2-7**（300 mg，0.63 mmol）溶于四氢呋喃（5 mL），干冰丙酮浴，-78℃滴加正丁基锂（0.32 mL，0.76 mmol），滴加完毕后，反应 15 分钟，然后滴加 2-甲基-N-(噁丁环-3-亚基)丙烷-2-亚磺酰胺（121 mg，0.69 mmol）的四氢呋喃（1 mL）溶液，-78℃继续反应 3h 后，饱和氯化铵水溶液（2 mL）淬灭，水（20 mL）稀释。乙酸乙酯（20 mL×2）萃取，合并有机相，饱和食盐水（15 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品硅胶柱层析纯化，得到**中间体 69-2**，棕色固体（60 mg，纯度 70%，收率 12%）。ESI-MS $[M+H]^+$:576.7。

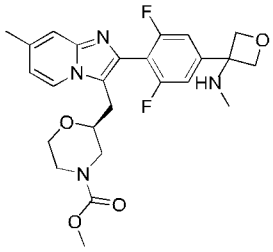
步骤（2） (2S)-2-((2-(4-(3-((叔-丁基亚硫酰基<亚磺酰>)(甲基)氨基)噁丁环-3-基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯



氮气保护下，将**中间体 69-2**（60 mg，0.10 mmol）溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺（1 mL），冰水浴，加入氢化钠（10 mg，0.25 mmol）后，搅拌 0.5h 后，滴加加入碘甲烷（21 mg，0.15 mmol）的

N,N-二甲基甲酰胺（0.5 mL）溶液，0℃反应 3h，将反应液倒入冰水（15 mL）中，乙酸乙酯（15 mL ×2）萃取，合并有机相，饱和食盐水（10 mL×3）洗涤，硫酸钠干燥，过滤浓缩，硅胶柱层析纯化，得到**中间体 69-3**，棕色固体（50 mg，纯度 70%，收率 57%）。ESI-MS $[M+H]^+$ ：590.8。

步骤（3）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(3-(甲基氨基)噁丁环-3-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯

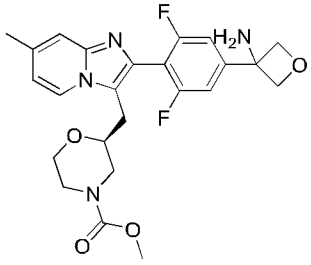


69

将**中间体 69-3**（50 mg，0.085 mmol）溶于二氯甲烷（1.5 mL）中，0℃下滴加氯化氢/乙醇溶液（0.1 mL，0.40 mmol），搅拌 15 分钟，倒入冰水（10 mL）中，用饱和碳酸氢钠调 pH=8，二氯甲烷萃取（10mL×2），合并有机相，饱和食盐水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品高压液相制备得到最终产物**化合物 69**，白色固体（6.4 mg，收率 15.6%）。ESI-MS $[M+H]^+$：486.8。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.26 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), δ 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.82 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.98 –3.80 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.64 - 3.60 (m, 1H), 3.47 – 3.36 (m, 1H), 3.10 – 2.97 (m, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.65 (dd, J = 13.1, 10.7 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

实施例 70

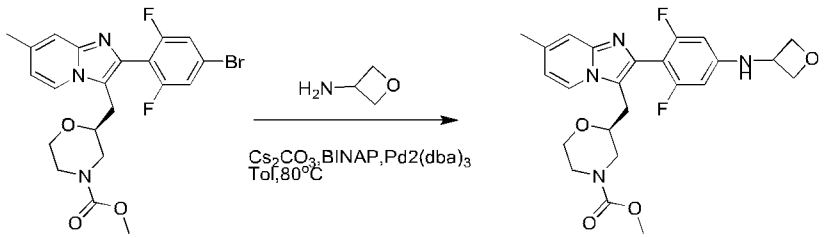


70

采用实施例 63 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 473.3。

实施例 71

(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(噁丁环-3-基氨基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备

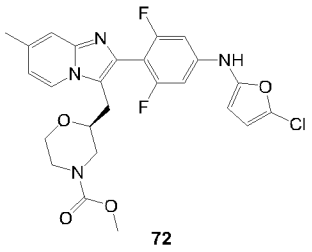


2-7 71

中间体 2-7（40 mg，0.08 mmol），3-氧杂环丁胺（7 mg，0.096 mmol），碳酸铯（78 mg， 0.24mmol），三(二亚苄基丙酮)二钯（7 mg，0.008mmol）和 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦（10 mg，0.016mmol）溶于无水甲苯（5 mL）中，氮气保护下 80℃反应 16 小时，过滤旋干，得到粗品，经过高效液相制备色谱纯化，得到**化合物 71**，白色固体（25mg，产率 62.5%）。MS $[M+H]^+$=473.1。

1H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.35 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.15 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 4.88 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.61 (dt, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 4.44 (td, J = 6.1, 2.1 Hz, 2H), 373 - 3.64 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 3.25 (dt, J = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.90 – 2.77 (m, 1H), 2.60 - 2.46 (m, 1H), 2.36 (s, 3H).

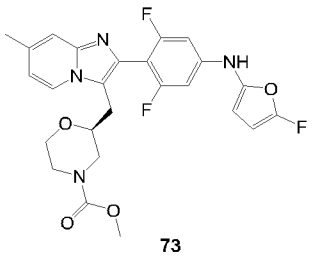
实施例 72



72

采用实施例 25 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 517.1。

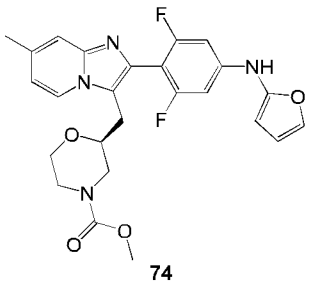
实施例 73



73

采用实施例 25 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 501.2。

实施例 74

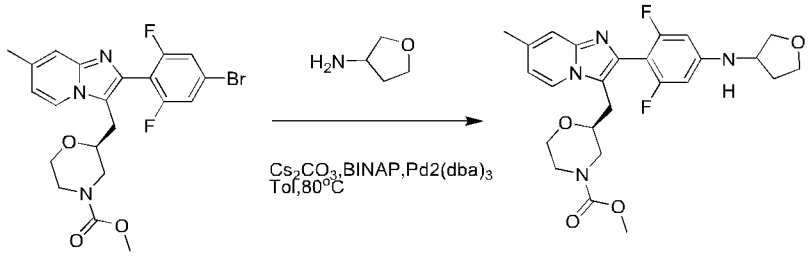


74

采用实施例 25 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 483.3。

实施例 75

2-((2-(2,6-二氟-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备



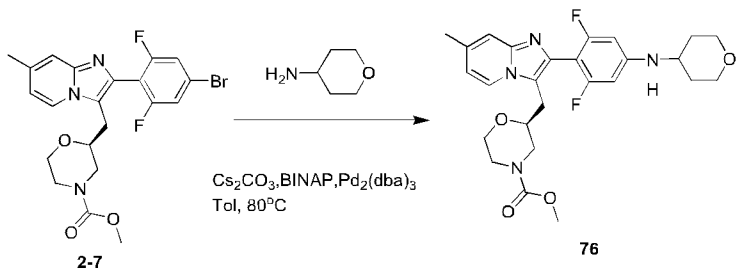
2-7 75

氮气保护， 将**中间体 2-7**（50 mg，0.10 mmol）溶于甲苯（5 mL），加入噁戊环-3-胺（11 mg，0.12 mmol），碳酸铯（98 mg，0.30 mmol），三(二亚苄基丙酮)二钯（9 mg，0.01 mmol），(+/-)-2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘基（13 mg，0.02 mmol），80 ℃搅拌过夜。过滤浓缩后高压液相制备色谱分离得到**化合物 75**，白色固体（14.7 mg，收率 30.0%）。LC-MS: $[M+H]^+$ =487.1。

1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.95 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 10.9 Hz, 2H). 4.19 – 4.08 (m, 1H), 4.99 – 3.95 (m, 2H), 3.90 – 3.78 (m, 4H), 3.77 – 3.73 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.62 – 3.57 (m, 1H), 3.43 – 3.36 (m, 1H), 3.14 – 3.03 (m, 2H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.72 – 2.62 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 1.98 – 1.88 (m, 1H).

实施例 76

(S)- 2-((2-(2,6-二氟-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备

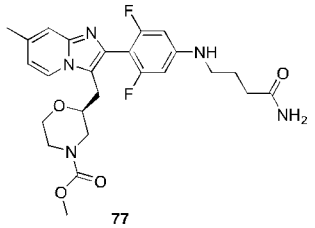


2-7 76

氮气保护，将**中间体 2-7**（80 mg，0.17 mmol）溶于甲苯（5 mL），依次加入四氢-2H-吡喃-4-胺（21 mg，0.20 mmol），碳酸铯（166 mg，0.51 mmol），三(二亚苄基丙酮)二钯（16 mg，0.017 mmol）和(+/-)-2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘基（21 mg，0.034 mmol），80 ℃搅拌过夜。过滤浓缩后高压液相制备色谱分离得到**化合物 76**，白色固体（51.9 mg，收率 58.8%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 501.2。

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.80 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.41 – 6.34 (m, 1H), 6.38 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.91 – 3.85 (m, 2H), 3.75 – 3.63 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.55 – 3.41 (m, 4H), 3.32 – 3.22 (m, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 2H), 2.90 – 2.76 (m, 1H), 2.62 – 2.50 m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.45 – 1.34 (m, 2H).

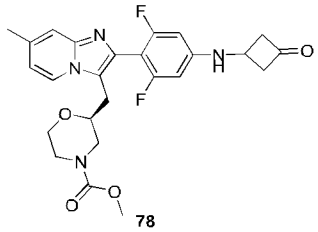
实施例 77



77

采用实施例 25 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 502.2。

实施例 78

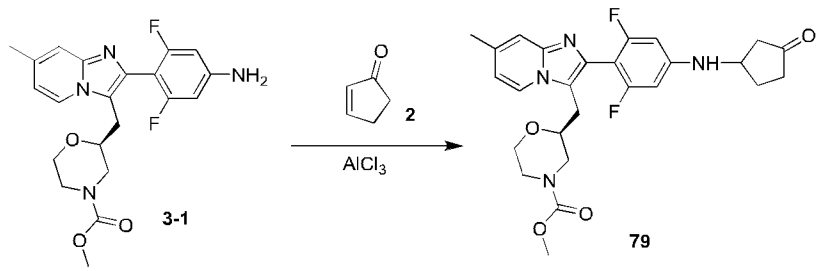


78

采用实施例 25 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 485.2。

实施例 79

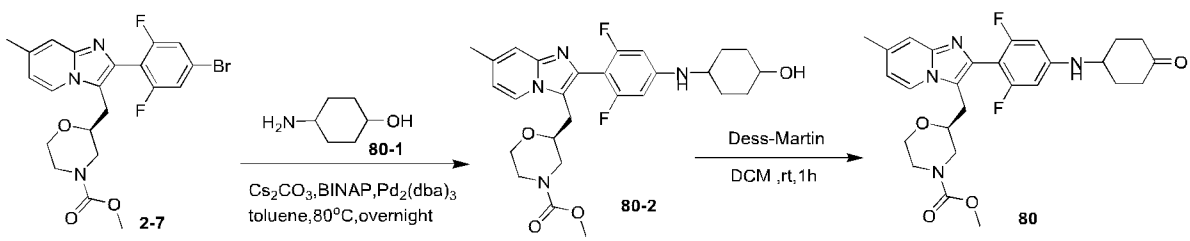
(2S)-2-((2-(2,6-二氟-4-((3-羰基环戊基)氨基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备



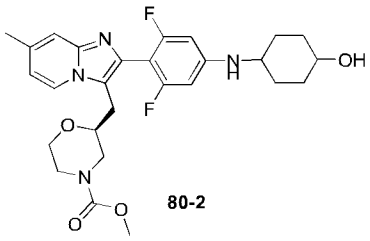
氮气保护，将**中间体 3-1**（60.0 mg，0.14 mmol）溶于环戊-2-烯酮(3 mL)，加入无水三氯化铝（117.5 mg，1.15 mmol），室温下反应 18h，过滤浓缩，粗品用高压液相制备色谱柱分离，冻干得到**化合物 79**，白色固体（29.7 mg，收率 42%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 499.3。

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.21 (brs, 1H), 7.46 (brs, 1H), 6.70 (brs, 1H), 6.27 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 4.00 – 3.76 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 3.47 – 3.36 (m, 1H), 3.02 – 2.97 (m, 2H), 2.94 – 2.85 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 18.2, 6.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 13.1, 10.7 Hz, 1H), 2.56 – 2.48 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39 – 2.32 (m, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 2.12 – 2.00 (m, 2H).

实施例 80



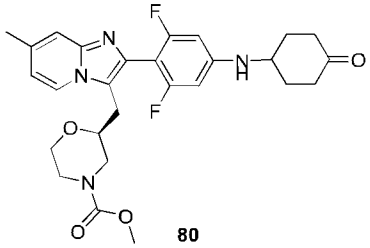
步骤（1）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-((4-羟基环己基)氨基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备



80-2

氮气保护，将**中间体 2-7**（200 mg，0.42mmol）溶于无水甲苯（3 mL），加入 4-氨基环己醇（58 mg，0.50mmol），碳酸铯（407 mg，1.25mmol），1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦（52 mg，0.084mmol）和三(二亚苄基丙酮)二钯（40 mg，0.043mmol），80 ℃反应过夜。反应结束后，恢复到室温，过滤，滤液加入水（20 mL），二氯甲烷萃取（30mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（30 mL），无水硫酸钠干燥，有机相过滤并旋干，得到的粗品硅胶柱层析得到**中间体 80-2**，黄色油状（150mg，收率 70%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 514.8。

步骤（2）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-((4-羰基环己基)氨基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯



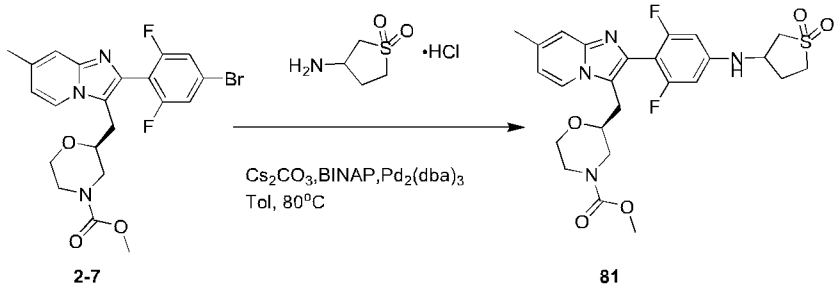
80

氮气保护，将**中间体 80-2**（150 mg，0.29 mmol）溶于无水二氯甲烷（2 mL）， 加入戴斯-马丁氧化剂（185 mg，0.44 mmol），室温反应 1h，加入水（20 mL），二氯甲烷萃取 (20 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤（20 mL），硫酸钠干燥，过滤并旋干，得到的粗品高压液相制备色谱分离纯化得到**化合物 80**，白色固体（20.2 mg，产率 20.3%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 512.8。

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.82 – 8.78 (m, 1H), 7.65 –7.64 (m, 1H), 7.38 – 7.36 (m, 1H), 6.53 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.46 – 6.41 (m, 1H), 3.98 – 3.95 (m, 1H), 3.92 – 3.75 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.39 – 3.35 (m, 1H), 3.25 – 3.18 (m, 2H), 2.99 – 2.90 (m, 1H), 2.80 – 2.72 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.59 –2.55 (m, 1H), 2.48 – 2.44 (m, 1H), 2.34 – 2.29 (m, 1H), 1.97 – 1.95 (m, 2H), 1.86 – 1.49 (m, 4H).

实施例 81

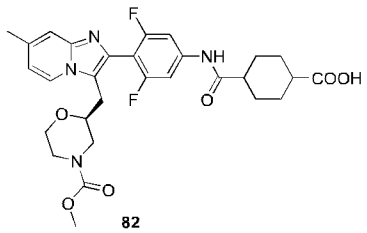
((2S)-2-((2-(4-((1,1-二羟基四氢噻吩-3-基)氨基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备



氮气保护，将**中间体 2-7**（80 mg，0.16 mmol）， 3-氨基四氢噻吩 1,1-二氧化砜盐酸盐（43 mg，0.24 mmol），碳酸铯（217 mg，0.64 mmol）, 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦（21 mg，0.03 mmol），三(二亚苄基丙酮)二钯（15 mg，0.02 mmol）溶于甲苯（3 mL），加热至 80 ℃过夜。恢复至室温，用水（20 mL）淬灭，二氯甲烷（15mL×3）萃取，合并有机相，饱和食盐水（15mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后高压液相制备色谱分离，得到**化合物 81**，黄色固体（32.4mg，收率 36%），LC-MS: $[M+H]^+$ =535.1。

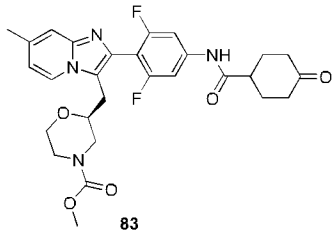
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.26 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.37 – 4.30 (m, 1H), 4.01 – 3.79 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.45 – 3.32 (m, 2H), 3.25 – 3.16 (m, 1H), 3.13 – 3.05 (m, 1H), 3.03– 2.86 (m, 3H), 2.67 – 2.62 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.45 – 2.36 (m, 1H).

实施例 82



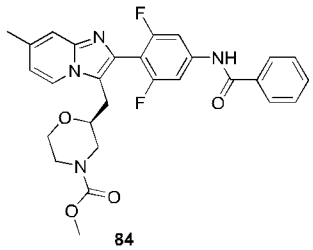
采用实施例 25 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 571.2。

实施例 83



采用实施例 25 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 541.3。

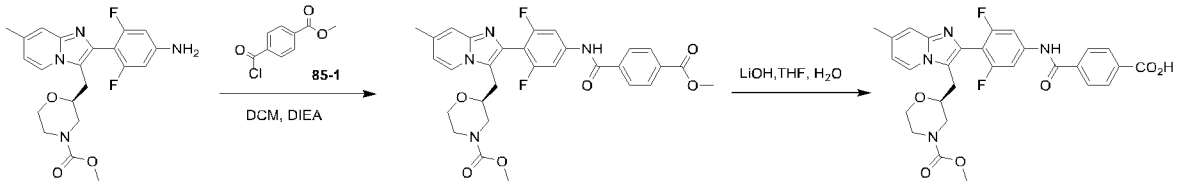
实施例 84



84

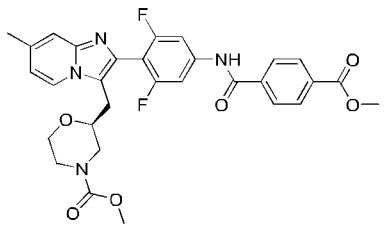
采用实施例 25 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 521.2。

实施例 85



3-1 85-1 85-2 85

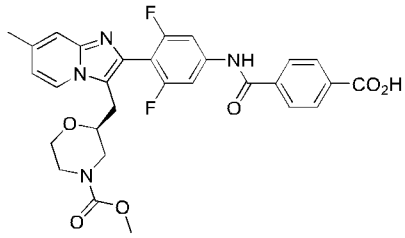
步骤（1）(S)-2-((2-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备



85-2

中间体 3-1（80 mg，0.19 mmol）和二异丙基乙基胺（74 mg，0.57 mmol）溶于二氯甲烷（10 mL）中，降温至 0℃，滴加 4-(氯化酰)苯酸甲酯（75 mg，0.38 mmol）的二氯甲烷溶液（0.2 mL）。室温搅拌 12h 后，用二氯甲烷（10mL）稀释，饱和食盐水（10 mL）洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得粗品。粗品硅胶柱层析纯化得到**中间体 85-2**，白色固体（100 mg，收率 49%）。MS $[M+H]^+$=579.2。

步骤（2）(S)-4-((3,5-二氟-4-(3-((4-(甲酯基<甲氧羰基>)吗啉-2-基)甲基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基)氨基甲酰)苯甲酸的制备

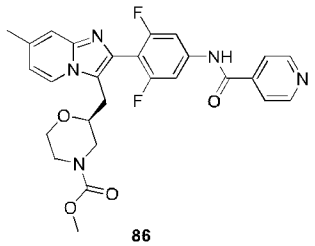


85

将**中间体 85-2**（50 mg，0.09 mmol）溶于四氢呋喃（5 mL）和水（1 mL）中，加入一水合氢氧化锂（22 mg，0.55 mmol），室温搅拌 1h。反应完成后用稀盐酸（1N）调节 pH 值 4~5。旋干，得到粗品，经过高效液相制备色谱纯化得到**化合物 85**，白色固体（35mg，产率 59%）。MS $[M+H]^+$=565.2。

1H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.24 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.10 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 7.69 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.77 – 3.59 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.52- 3.46 (m, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 3.08 – 3.00 (m, 2H), 2.90 – 7.74 (m, 1H), 2.60 - 2.48 (m, 1H), 2.39 (s, 3H).

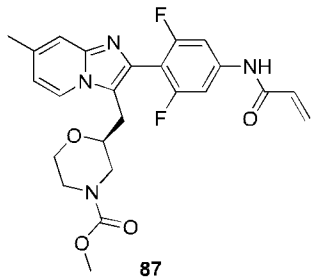
实施例 86



86

采用实施例 25 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 522.2。

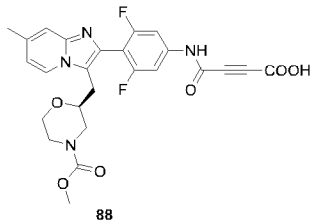
实施例 87



87

采用实施例 25 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 471.2。

实施例 88

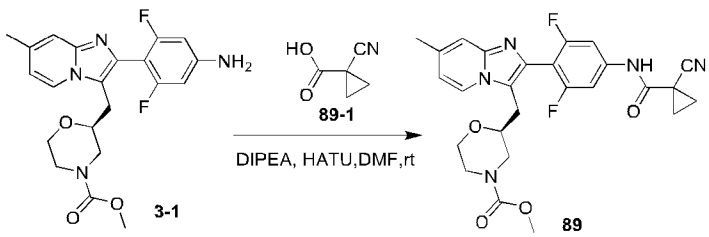


88

采用实施例 25 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 513.3。

实施例 89

(S)-2-((2-(4-(1-氰基环丙烷-1-碳杂草酰氨基<乙二酰氨基>)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a] 吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备

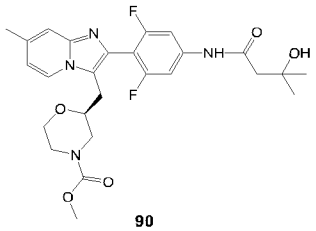


在氮气保护下，1-氰基环丙烷-1-羧酸（52 mg，0.47 mmol）和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四

甲基脲六氟磷酸酯（180 mg，0.47 mmol）溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺（2 mL），室温反应 10 分钟，加入 N,N-二异丙基乙胺（162 mg，1.25mmol）和**中间体 3-1**（130 mg，0.31mmol），室温反应过夜，加入水（20mL），用乙酸乙酯萃取（30mL×3），合并有机相，饱和食盐水（30mL×3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并旋干，得到粗品，高压液相制备纯化，得到**化合物 89**，为白色固体（35.8 mg，收率 23%）。

LC-MS: $[M+H]^+$=510.6. 1H NMR (400 MHz, MeOD) ：δ 8.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.70 – 3.65 (m, 1H), 3.37 – 3.34 (m, 1H), 3.24 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 280 – 2.67 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.81 – 1.76 (m, 2H), 1.75 – 1.70 (m, 2H).

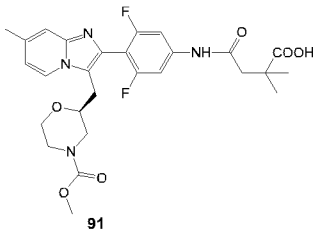
实施例 90



90

采用实施例 25 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 517.2。

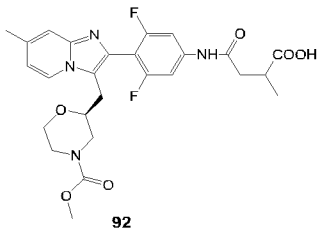
实施例 91



91

采用实施例 25 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 545.4。

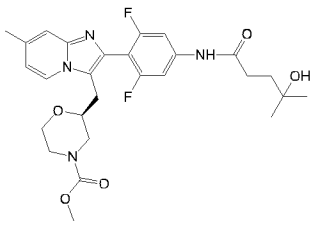
实施例 92



92

采用实施例 25 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 531.2。

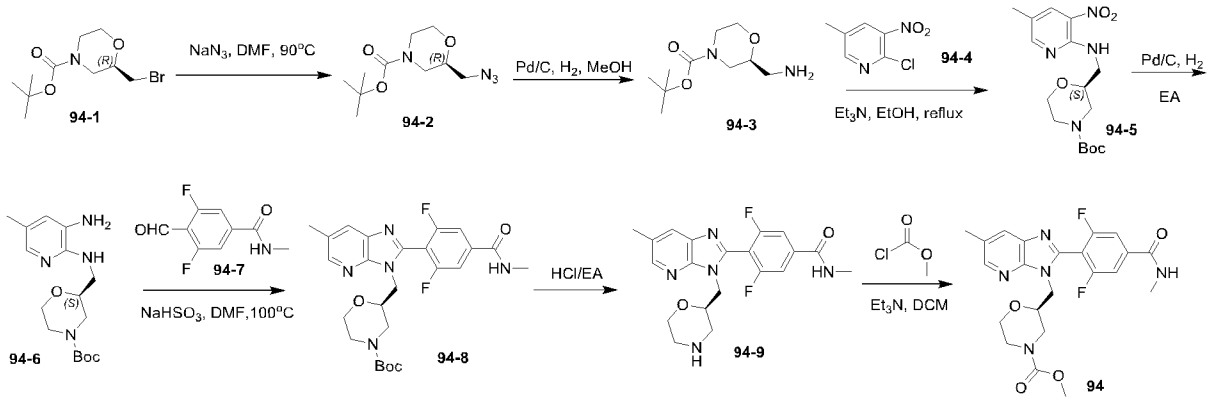
实施例 93



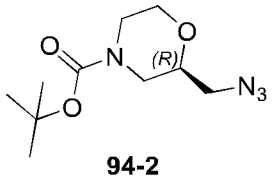
93

采用实施例 25 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 531.4。

实施例 94



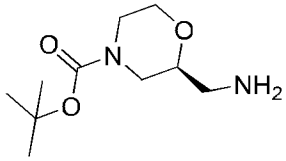
步骤（1）(R)-2-(叠氮甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备



94-2

将(R)- 2-(溴甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯（1.0 g, 3.58 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（8 mL）中，加叠氮钠（700 mg，10.75 mmol），升温至 90°C 反应 8 小时。冷去至室温，用水（40 mL）淬灭，乙酸乙酯萃取（20mL×3），合并有机相后，用饱和食盐水（15 mL × 2）洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩之后用柱层析分离，得到**中间体 94-2，**白色固体（738 mg，收率 92%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 243.2.

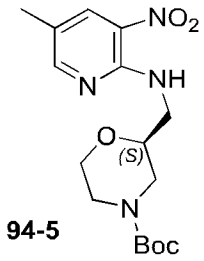
步骤（2）(S)- 2-(氨基甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备



94-3

中间体 94-2（738 mg, 3.05 mmol）溶于甲醇（10 mL）中，加入湿钯碳催化剂（200 mg， 10%w/w），通入氢气，室温反应 2.5 h，过滤，浓缩得到**中间体 94-3，**浅黄色油状物（580 mg，收率 82%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 217.2。

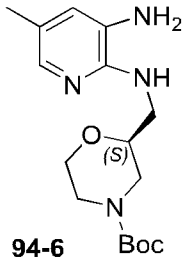
步骤（3） (S)-2-(((5-甲基-3-硝基吡啶-2-基)氨基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备



94-5

将**中间体 94-3**（580 mg，2.68 mmol）溶于乙醇（10 mL）中, 加入 2-氯-5-甲基-3-硝基吡啶（509 mg，2.95 mmol）和三乙胺（895 mg，8.84 mmol），加热回流 24 小时，旋干浓缩后用柱层析分离（PE/EA = 4/1），得到**中间体 94-5，**黄色固体（710 mg，收率 75%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 353.1。

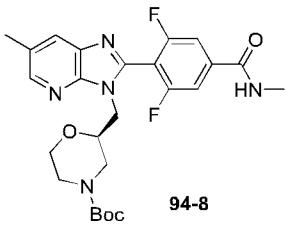
步骤（4） (S)-2-(((3-氨基-5-甲基吡啶-2-基)氨基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备



94-6

将**中间体 94-5**（326 mg，0.96 mmol）溶液乙酸乙酯（20 mL），加入湿钯碳催化剂（50 mg，10%w/w），通入氢气，室温搅拌 2.5 h，过滤浓缩得到**中间体 94-6，**黄色固体（266 mg，收率 81%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 323.2。

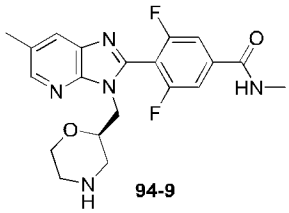
步骤（5）(S) 2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰)苯基)-6-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备



94-8

中间体 94-6（266 mg，0.82 mmol），亚硫酸氢钠（512 mg，4.92 mmol），3,5-二氟-4-甲酰基-N-甲基苯酰胺（213 mg，1.07 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（8mL）中，加热至 100°C 反应 15 h。待反应完全后，用水（30 mL）淬灭反应，二氯甲烷萃取（20 ml x3），合并有机相，用饱和食盐水（30 mL）洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后用柱层析分离（EA），得到**中间体 94-8，**黄色固体（210 mg，收率 46%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 502.1。

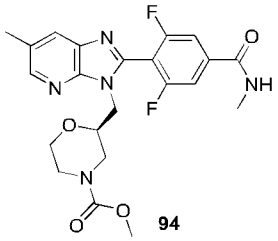
步骤（6） (R)-3,5-二氟-N-甲基-4-(6-甲基-3-(吗啉-2-基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)苯甲酰胺的制备



94-9

将**中间体 94-8**（210 mg, 0.52 mmol）溶于乙酸乙酯(4 mL)中，滴加氯化氢乙酸乙酯溶液（1mL, 4N），室温搅拌 2.5 h，浓缩之后得到**中间体 94-9** 盐酸盐，黄色固体（222 mg），粗品直接用于下一步。LC-MS: $[M+H]^+$ = 402.1。

步骤（7）(S)- 2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰)苯基)-6-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备

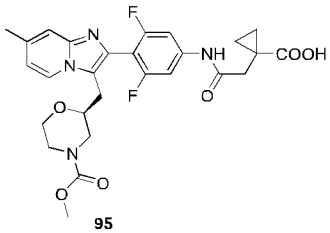


94

将**中间体 94-9**（222 mg，0.52 mmol）溶于无水二氯甲烷（10 mL）中，加入三乙胺（157 mg，1.56mmol），氮气保护下，降温至 0°C，滴加氯甲酸甲酯（59 mg，0.62 mmol），反应 3h 后，二氯甲烷稀释（20 mL），用水（20 mL）洗涤，水相用二氯甲烷萃取（15mL × 2），将有机相合并，无水硫酸钠干燥，浓缩之后用高压液相制备纯化，得到**化合物 94**，白色固体（64 mg，收率 27%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 460.8。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) :δ 8.39 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.56 (brs, 2H), 7.02 (brs, 1H), 4.50 -4.41 (m, 1H), 4.25- 4.15 (m, 1H), 4.12-3.96 (m, 1H), 3.85- 3.65 (m, 5H), 3.65-3.55 (m，1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.56 -2.46(m, 1H).

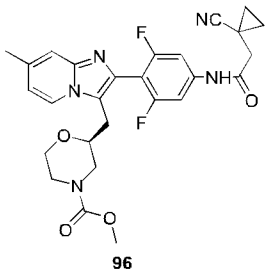
实施例 95



95

采用实施例 25 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 543.3。

实施例 96

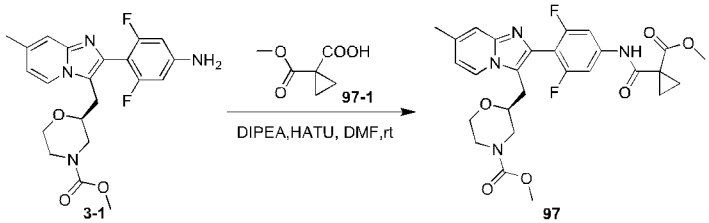


96

采用实施例 25 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 524.3。

实施例 97

(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲氧基羰基)环丙烷-1-甲酰胺及)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

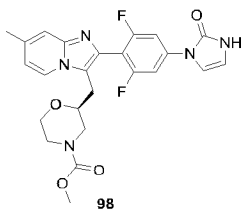


3-1 97-1 DIPEA,HATU, DMF,rt 97

氮气保护下，**中间体 97-1**（31 mg，0.22mmol）和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯（82 mg，0.22mmol）溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺（1.0 mL），室温反应 10 分钟，加入 N,N-二异丙基乙胺（75 mg，0.58mmol）和**中间体 3-1**（60 mg，0.14mmol），室温反应过夜，加入水（20 mL）淬灭反应，乙酸乙酯萃取（20mL× 3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（30 mL×2），无水硫酸钠干燥，有机相过滤并旋干，得到粗品高压液相纯化，得到**化合物 97**，为黄色固体（11.7 mg，产率 15%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 543.7。

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.84 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 4.01 – 3.97 (m, 1H), 3.85 – 3.82(m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 – 3.71 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.39 – 3.35 (m, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 2H), 2.98 – 2.90 (m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.71 – 1.64 (m, 4H).

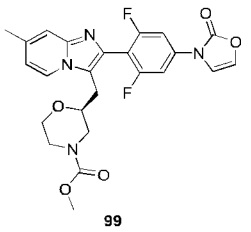
实施例 98



98

参考实施例 5 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 484.2。

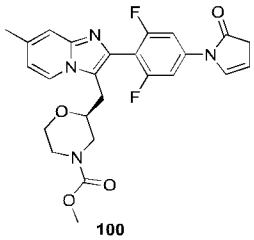
实施例 99



99

参考实施例 5 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+ = 485.3$。

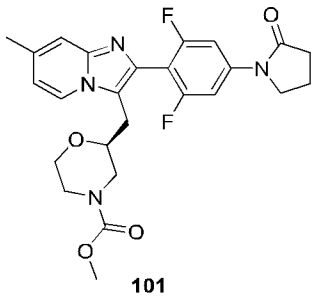
实施例 100



100

参考实施例 5 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+ = 483.4$。

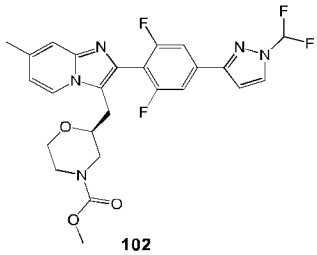
实施例 101



101

参考实施例 5 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+ = 485.2$。

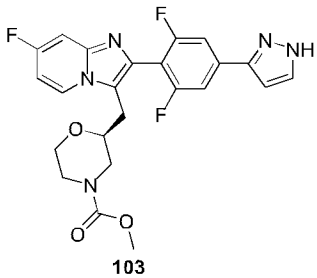
实施例 102



102

参考实施例 4 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+ = 518.2$。

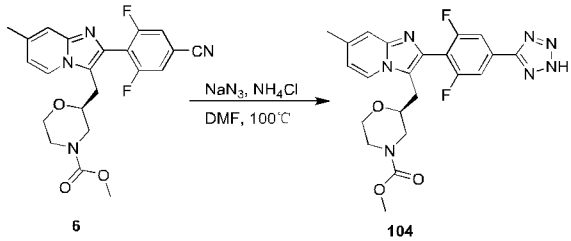
实施例 103



103

参考实施例 15 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+ = 472.5$。

实施例 104

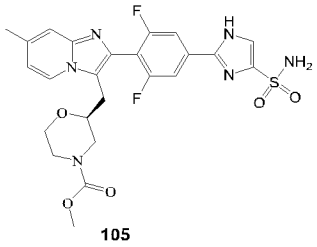


6 104

将**化合物 6**（540 mg，1.27 mmol）溶于 DMF（15mL）中，加入磁子，加入 NaN_3（247.7mg，3.81mmol）和 NH_4Cl（271mg，5.08mmol），缓慢升温至 100℃后，过夜反应。LCMS 检测，显示原料反应完全。加水溶解后，利用 EA 萃取，分液，有机相利用无水硫酸钠干燥后，旋干溶剂得粗品 200mg。粗品经 prep-HPLC 制备分离，冻干后得到**化合物 104**，灰白色固体（54.1mg，纯度 95.03%）。

LCMS[M+H]+ = 470.10。1H NMR (400 MHz,CD3OD) δ 8.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.36(dd, J = 1.2 Hz,7.2 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.92 (br, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.64 (s, 3H)。

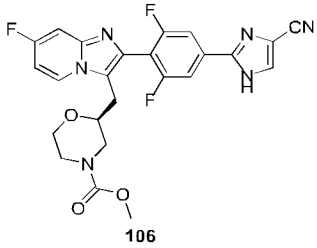
实施例 105



105

参考实施例 7 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+ = 547.2$。

实施例 106

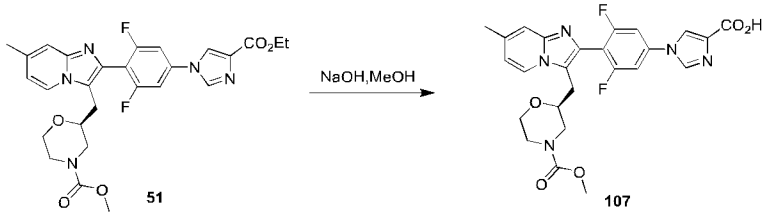


106

参考实施例 38 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+ = 497.4$。

实施例 107

(S)-1-(3,5-二氟-4-(3-((4-(甲酯基<甲氧羰基>)吗啉-2-基)甲基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基)-1H-咪唑-4-羧酸的制备

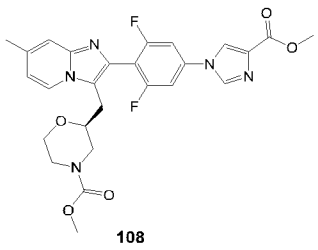


51 107

化合物 51（30 mg，0.06 mmol）和氢氧化钠（7 mg，0.30 mmol）溶于甲醇（2 mL）和水（1 mL）中，室温搅拌 1 小时。用稀盐酸（1N）调节 pH 值在 4~5 之间。反应液直接旋干，得到粗品，高效液相制备色谱纯化得到**化合物 107**，白色固体（10mg，产率 33%）。MS [M +H]$^+$=512.1。

1H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.56 (brs, 1H), 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.89 (brs, 1H), 7.37 (brs, 1H), 6.84 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 3.26 – 3.21 (m, 1H), 3.10 – 2.98 (m, 2H), 2.88 – 2.75 (m, 1H), 2.60 - 2.48 (m, 1H), 2.38 (s, 3H).

实施例 108

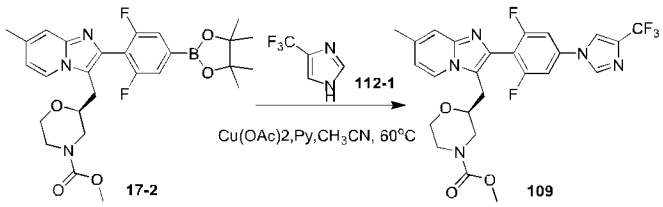


108

参考实施例 50 的制备方法进行制备得到。LC-MS: [M +H]$^+$ = 526.2。

实施例 109

(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(4-三氟甲基-1H 咪唑-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



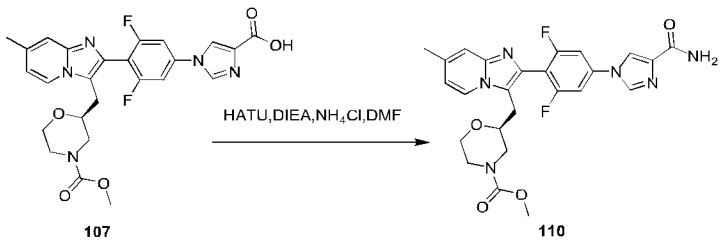
17-2 109

将**中间体 17-2**（130mg，0.25 mmol），4-(三氟甲基)-1H-咪唑（40mg，0.3mmol），醋酸铜（67mg，0.37mmol），吡啶（39mg，0.5mmol）溶解于乙腈（2mL）中，加热到 60 ℃反应过夜，降温到室温，水（10 mL）稀释，二氯甲烷萃取（10 mL ×3），合并有机相，饱和食盐水（10mL ×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品高压液相制备，得到**化合物 109**，为白色固体（13mg，收率 9%）。

LC-MS: [M+H]$^+$ = 536.4。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) :δ 8.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.10 – 3.80 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.65 – 3.57 (m, 1H), 3.46 – 3.35 (m,1H), 3.09 – 2.95 (m, 3H), 2.70 – 2.62 (m,1H), 2.49 (s, 3H).

实施例 110

(S)-2-((2-(4-(4-氨基甲酰-1H-咪唑-1-基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备

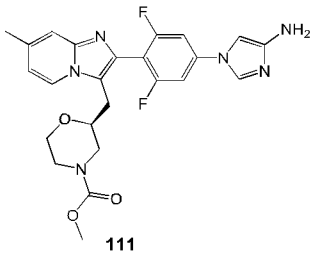


107 110

将**化合物 107**（30 mg，0.06 mmol），HATU (34 mg，0.09 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺（23 mg，0.18 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（2 mL），室温搅拌 5min 后，加入无水氯化铵（10 mg，0.18 mmol），室温搅拌 1h。饱和食盐水（15 mL）淬灭，乙酸乙酯萃取（10 mL×2），合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到的粗品硅胶柱层析纯化得到**化合物 110**，白色固体（28 mg，产率 83%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 511.1。

1H NMR (400 MHz, MEOD) δ 8.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 3.89 – 3.76 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.63 – 3.58 (m, 1H), 3.41 – 3.35 (m, 1H), 3.16 – 3.10 (m, 2H), 2.98 – 2.82 (m, 1H), 2.72 – 2.58 (m, 1H), 2.48 (s, 3H).

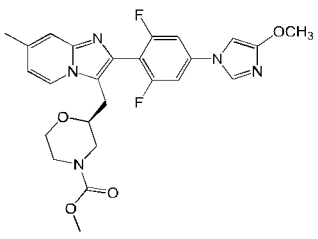
实施例 111



111

参考化合物 5 的制备方法进行制备得到。MS $[M+H]^+$= 483.3。

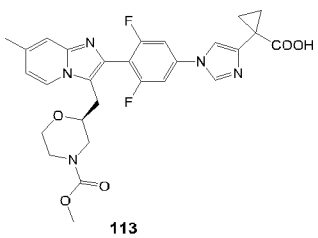
实施例 112



112

参考化合物 5 的制备方法进行制备得到。MS $[M+H]^+$= 498.2。

实施例 113

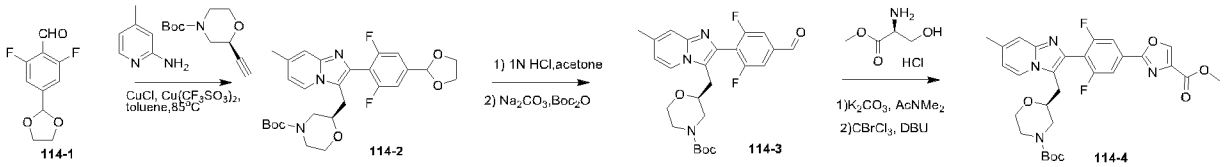


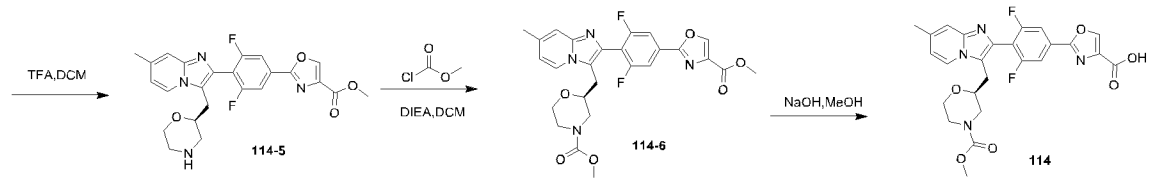
113

参考化合物 5 的制备方法进行制备得到。MS $[M+H]^+$ = 552.2。

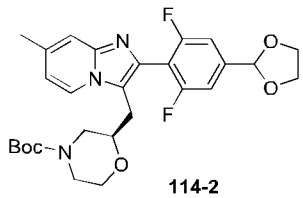
实施例 114

(S)-2-(3,5-二氟-4-(3-((4-(甲氧羰基)吗啉-2-基)甲基)-7-甲基咪唑[1,2-a] 吡啶-2-基)苯基) 噁唑-4-羧酸的制备



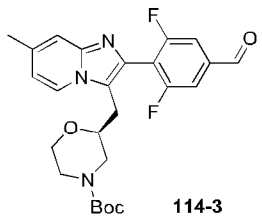


步骤（1）(R)-2-((2-(4-(1,3-二噁戊环-2-基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备



将 4-(1,3-二噁戊环-2-基)-2,6-二氟苯(甲)醛（600 mg，2.8 mmol），4-甲基吡啶-2-胺（302.8 mg，2.8 mmol），(S)--2-乙炔基吗啉-4-羧酸叔丁酯（595 mg，2.8 mmol），氯化亚铜（84 mg，0.84mmol），三氟甲烷磺酸铜（304 mg，0.84 mmol）溶于甲苯中（10 mL）。85 ℃下搅拌 30 分钟，滴加 N,N-二甲基乙酰胺（0.1 mL），85℃下搅拌过夜。减压浓缩，粗产品硅胶柱层析纯化。得到**中间体 114-2**，黄色固体（1.2 g，产率 55.36%）。MS $[M+H]^+$ =516.2。

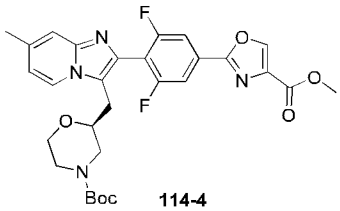
步骤（2）(S)- 2-((2-(2,6-二氟-4-甲酰基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备



室温下，将**中间体 114-2**（1.2 g，2.33 mmol）溶于丙酮（10mL）中，加入稀盐酸（10 mL，1N），搅拌过夜，待反应完全后，加入饱和碳酸钠溶液调节 pH 值为 8-9，再加入 BOC-酸酐（766 mg，3.5 mmoL），室温搅拌 5h。乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤（20 mL），用无水硫

酸钠干燥，过滤浓缩，粗产物用硅胶柱层析纯化。得到**中间体 114-3，**黄色固体（563 mg，产率 51.3%）。MS [M +H]$^+$ =471.2。

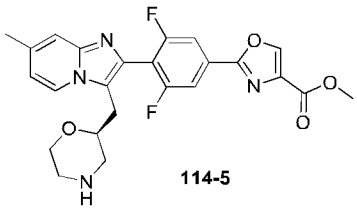
步骤（3）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(4-(甲酯基<甲氧羰基>)噁唑-2-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔-丁酯的制备



114-4

氮气保护，将**中间体 114-3**（495 mg，1.05 mmol）溶于 N,N-二甲基乙酰胺（4 mL）加入甲基(2S)-2-氨基-3-羟基丙酸酯盐酸（163mg，1.05 mmol），碳酸钾（290 mg，2.10 mmol），室温搅拌 18 小时。将反应液冷却至 0 °C，加入溴三氯甲烷（625 mg, 3.15 mmol）和 1,8-二氮杂联-环[5.4.0]十一碳-7-烯（480 mg，3.15mmol），0 °C 继续搅拌 2h 后，室温搅拌 24 小时。加入水（20 mL）淬灭，用乙醚（20 mL×3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤旋干，粗品通过硅胶柱层析纯化。得到**中间体 114-4，**黄色固体（231 mg，产率 37.2%）。MS [M +H]$^+$ =569.2。

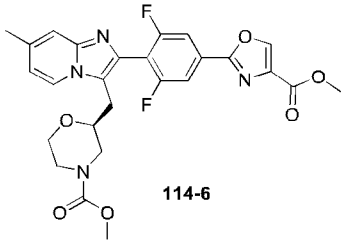
步骤（4）(S)-2-(3,5-二氟-4-(7-甲基-3-(吗啉-2-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基)噁唑-4-羧酸甲酯的制备



114-5

中间体 114-4（231，0.41 mmol）溶于二氯甲烷（4 mL），加入三氟乙酸（1 mL），室温下搅拌 2h，减压浓缩旋干，二氯甲烷（30 mL）稀释，搅拌下缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液（20 mL），分层，水相用二氯甲烷萃取（20 mL），合并有机相，饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤旋干，得到**中间体 114-5，**棕色固体（195 mg，产率 97.6%）。MS [M +H]+=469.1。

步骤（5）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(4-(甲酯基<甲氧羰基>)噁唑-2-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备

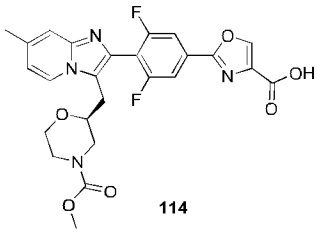


114-6

氮气保护，在 0℃下，将**中间体 114-5**（150 mg，0.30 mmol）和二异丙基乙基胺（160 mg，1.20 mmol）溶于 DCM（10 mL），搅拌 10 分钟，滴加氯甲酸甲酯（34 mg，0.36 mmol），滴加完毕

后，反应 2 小时，旋干，粗产品用硅胶板层析纯化。得到**中间体 114-6**，白色固体（110 mg，收率 66.7%）。MS $[M+H]^+$=527.1。

步骤（6）2-[3,5-二氟-4-(3-{[(2S)-4-(甲酯基<甲氧羰基>)吗啉-2-基]甲基}-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]-1,3-噁唑-4-羧酸的制备

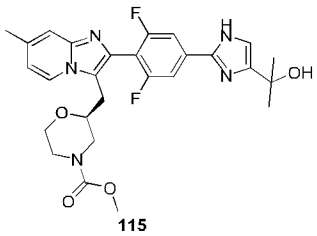


114

中间体 114-6（80 mg，0.15mmol）溶于甲醇(2 mL)，加入氢氧化钠溶液(1.5 mL，1N)。室温反应 2 小时，稀盐酸调节 pH=5，浓缩后高压液相制备色谱分离，得到**化合物 114**，白色固体（33 mg，收率 40%）。LC-MS $[M+H]^+$ =513.1。

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ13.24 (brs,1H), 8.99 (s, 1H), 8.47 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.88 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 1H), 3.69 – 3.60 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 3.14 – 3.00 (m, 2H), 2.87 – 2.75 (m, 1H), 2.55 – 2.45 (m, 1H), 2.40 (s, 3H).

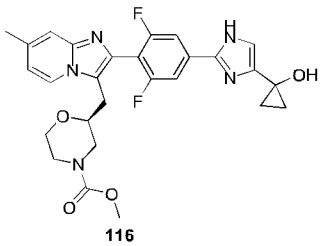
实施例 115



115

参考实施例 114 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 493.2。

实施例 116

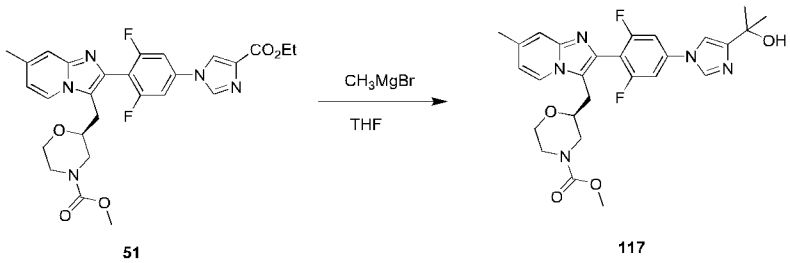


116

参考实施例 114 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 493.2。

实施例 117

(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(4-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-咪唑-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备

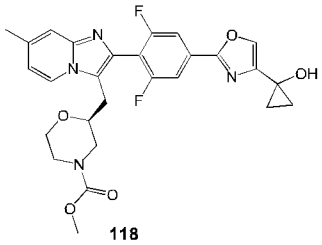


51 117

化合物 51（30 mg，0.06 mmol）溶于四氢呋喃（2 mL）中，氮气保护，冰水浴，滴加甲基溴化镁的正己烷溶液（3M，0.06 mL，0.18 mmol），加完后室温搅拌 1 小时。反应液用饱和的氯化铵溶液淬灭。反应液直接旋干，得到粗品，经过高效液相制备色谱纯化，得到**化合物 117**，白色固体（5mg，产率 17%）。MS $[M+H]^+$=526.1。

1H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.43 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.78 - 3.60 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.29 – 3.21 (m, 1H), 3.08 – 3.02 (m, 2H), 2.90 – 2.75 (m, 1H), 2.60 - 2.46 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

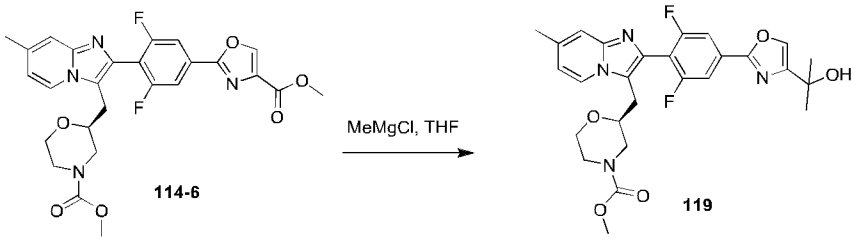
实施例 118



118

参考实施例 114 的制备方法进行制备得到。MS $[M+H]^+$ = 525.2。

实施例 119



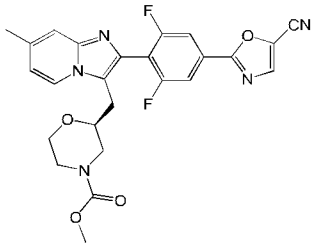
114-6 119

(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(4-（2-羟丙基-2-基)恶唑-2-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯制备

中间体 114-6（150 mg，0.29 mmol）溶入四氢呋喃（8 mL）中， 控温-20℃，滴加甲基氯化镁（0.3 mL，3.0 M）。此温度搅拌 4 小时，用少量水淬灭。浓缩之后制备分离得到**化合物 119**，白色固体（10.8 mg，收率 7.1%）。LC-MS $[M+H]^+$: 527.0。

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 3.89 – 3.74 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.64 – 3.57 (m, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 3.16 – 3.09 (m, 2H), 2.96 – 2.80 (m, 1H), 2.70 – 2.55 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.61 (s, 6H).

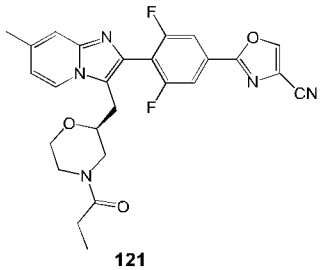
实施例 120



120

参考实施例 10 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 494.3。

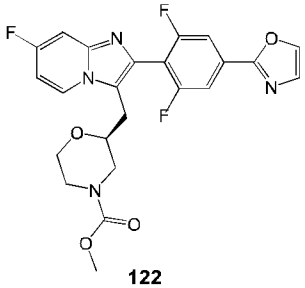
实施例 121



121

参考实施例 10 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 492.4。

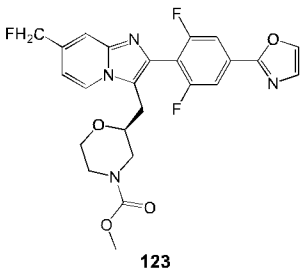
实施例 122



122

参考实施例 10 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 473.5。

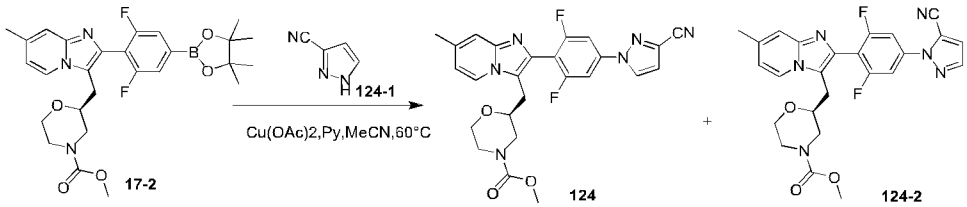
实施例 123



123

参考实施例 10 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 487.1。

实施例 124

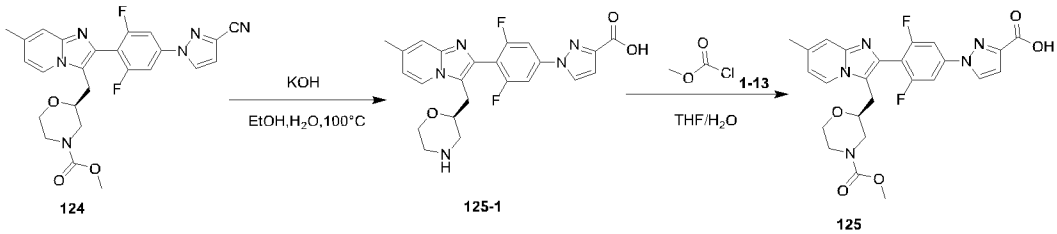


将**中间体 17-2**（190mg,0.36mmol），1H-吡唑-3-甲腈（40mg，0.43mmol），无水醋酸铜（98mg，0.54mmol）和吡啶（57mg，0.72mmol）溶于乙腈（3mL）中，升温至 60 °C，反应过夜。然后降温至室温，用水稀释（20 mL），二氯甲烷萃取（20mL×3），合并有机相，饱和食盐水（20mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，将粗品高压液相制备纯化，得到**化合物 124**（70mg，白色固体）和**化合物 124-2**（5mg，白色固体），收率 42%。LC-MS: $[M+H]^+$ = 493.3。

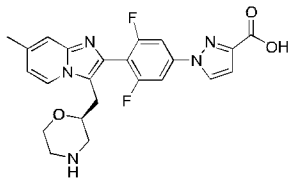
化合物 124：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ8.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.05-3.76 (m, 3H), 3.71（s, 3H）3.66-3.58 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.10-2.83 (m, 3H), 2.70-2.62 (m,1H), 2.51 (s, 3H).

化合物 124-2：1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (brs,1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 – 7.50 (m, 3H), 7.14 (s,1H), 6.83 (brs,1H), 4.08-3.75 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.10-2.85 (m, 3H), 2.72-2.62 (m,1H), 2.49 (s, 3H).

实施例 125



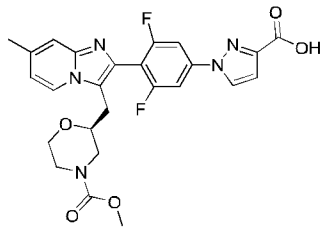
步骤（1）(S)-3,5-二氟-4-(7-甲基-3-(吗啉基-2-甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-羧酸的制备



125-1

将**化合物 124**（40mg，0.08 mmol）溶于乙醇（2mL）和水（1mL）中，加入氢氧化钾（13mg，0.24mmol）。氮气保护，100 ℃反应 12h，降到室温，浓缩后，得到中间体 125-1（40mg 粗品），直接用到下一步。LC-MS: $[M+H]^+$ = 454.2。

步骤（2）(S)-1-(3,5-二氟-4-(3-((4-(甲氧羰基)吗啉-2-基)甲基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基)-1H-吡唑-3-羧酸的制备

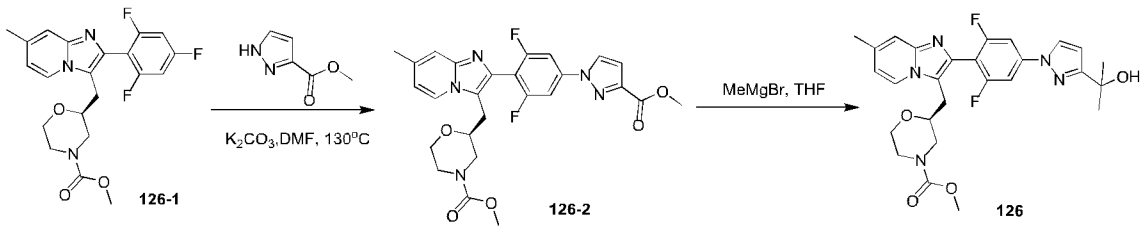


125

将**中间体 125-1**（40mg，0.08mmol）粗品溶于四氢呋喃/水（2ml，1/1）中，冰水浴，滴加氯甲酸甲酯（10mg，0.108mmol），并在此温度反应 1h，稀盐酸调节 PH=4，浓缩，剩下的水相冻干。粗品高压液相制备，得到**化合物 125**（7.6mg，18%），LC-MS: $[M+H]^+$ = 512.3。

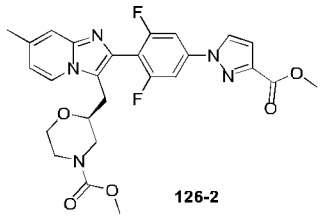
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.28 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.06 – 3.78 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 3.46 – 3.35 (m,1H), 3.05 – 2.85 (m, 3H), 2.70 – 2.62 (m,1H), 2.49 (s, 3H).

实施例 126



126-1 126-2 126

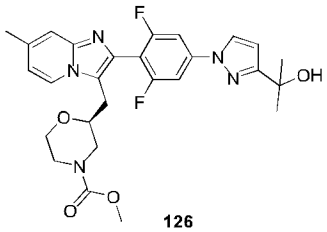
步骤（1）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(3-(甲酯基<甲氧羰基>)-1H-吡唑-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备



126-2

氮气保护，(S)-2-((7-甲基-2-(2,4,6-三氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯（700 mg，1.67mmol），3-吡唑羧酸甲酯（210 mg，1.67 mmol）和无水碳酸钾（692 mg，5.00 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（15 mL），130℃搅拌 4h。反应液冷却后，冰水（15 mL）淬灭，乙酸乙酯萃取 (10 mL×3) 萃取，合并有机相，饱和食盐水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。粗产品硅胶柱层析得到**中间体 126-2**，黄色固体（300 mg，纯度 80%，产率 27%）。MS $[M+H]^+$=526.2。

步骤（2）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯

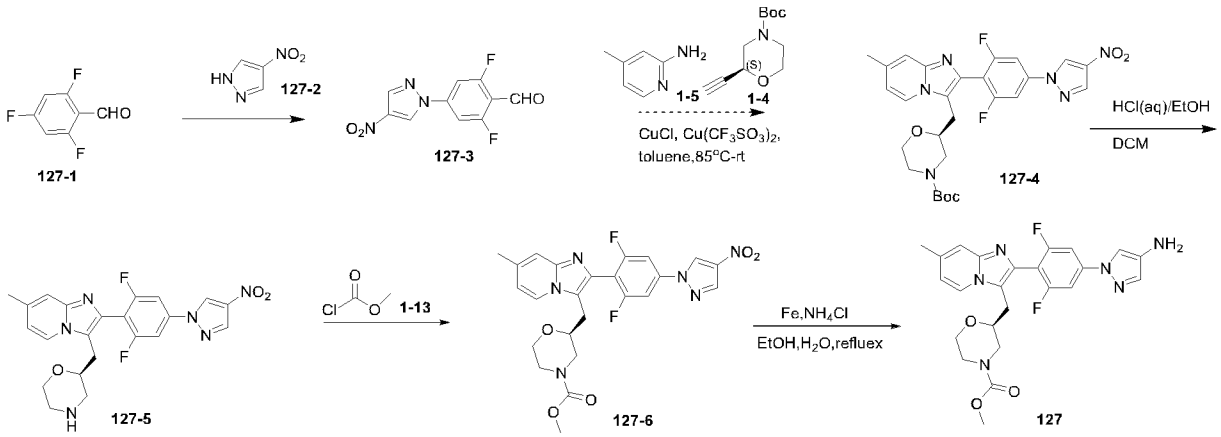


126

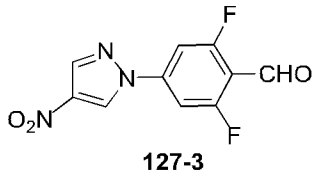
氮气保护，**中间体 126-2**（150 mg，0.28 mmol）溶于四氢呋喃（5 mL），冰水浴，冷却至 0℃，滴加甲基溴化镁溶液（3M，0.3 mL，0.9 mmol)，保持滴加温度为 0 ℃，搅拌 1h。饱和的氯化铵溶液（10 mL）0℃淬灭反应，乙酸乙酯萃取 (10 mL×3) 萃取，合并有机相，饱和食盐水（15 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。得到的粗品高效液相制备色谱分离纯化， 得到**化合物 126**，白色固体（30 mg，产率 17%）。MS $[M+H]^+$=525.8。

^{1}H NMR (400 MHz, MEOD): δ 8.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.93 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.64 – 3.60 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.16 - 3.11 (m, 2H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.71 – 2.60 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.64 (s, 6H).

实施例 127



步骤（1）2,6-二氟-4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)苯甲醛的制备

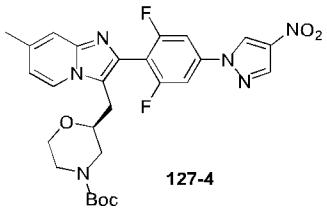


127-3

氮气保护，将 2,4,6-三氟苯甲醛（2.0 g，12.5 mmol）4-硝基-1H-吡唑（1.4 g，12.5 mmol）和三乙胺（3.8 g，37.5 mmol）溶于乙腈（20mL）中，加热回流 3 小时。恢复至室温，用水（50 mL）淬灭，乙酸乙酯（30mL×2）萃取，合并有机相，饱和食盐水（30mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后粗品用硅胶柱层析分离纯化，得到**中间体 127-3**，黄色固体（450 mg，收率 14%）。LC-MS $[M+H]^+$ =254。

步骤（2）(S)- -2-((2-(2,6-二氟-4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)

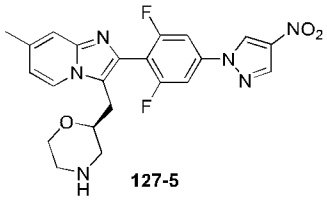
吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备



127-4

氮气保护，将**中间体 127-3**（450 mg,1.78 mmol），4-甲基吡啶-2-胺（192 mg,1.78 mmol），(S)- -2-乙炔基吗啉-4-羧酸叔丁酯（375mg，1.78mmol），氯化亚铜（53 mg，0.53 mmol）和三氟甲烷磺酸铜(Ⅱ)（193 mg，0.53 mmol）溶于甲苯（5 mL），加热到 85℃后，搅拌 20min，再加入 N,N-二甲基乙酰胺（0.15 mL），85℃继续反应 5h 后，降至室温反应过夜。用水（30 mL）淬灭，二氯甲烷（15mL×3）萃取，合并有机相，饱和食盐水（15mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后用硅胶柱层析分离纯化，得到**中间体 127-4**，棕色油状液体（260 mg，收率 26%）。LC-MS $[M+H]^+$ = 555.2。

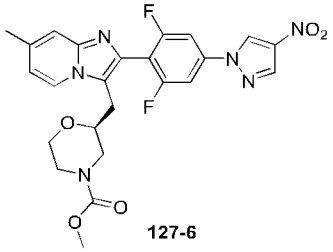
步骤（3）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉的制备



127-5

将**中间体 127-4**（260 mg，0.5 mmol）溶于二氯甲烷（3 mL），冰水浴降温至 0℃，滴加 33%的氯化氢乙醇溶液（1mL），室温搅拌 1h，反应液直接旋干，得到**中间体 127-5，**粗品（280 mg）直接用于下一步。LC-MS $[M+H]^+$ = 455.2。

步骤（4）(S)- 2-((2-(2,6-二氟-4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备



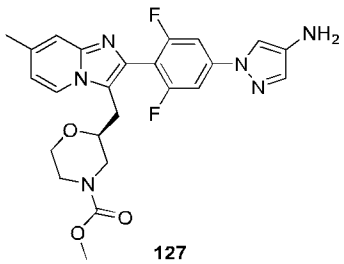
127-6

氮气保护，将**中间体 127-5**（200 mg，0.44 mmol）和 N,N-二异丙基乙胺（284 mg，2.20mmol）溶于二氯甲烷（3 mL），冰水浴，0℃度下滴加氯甲酸甲酯（50 mg，0.52 mmol），滴加完毕后继续反应 1h。用水（20 mL）淬灭，二氯甲烷（15 mL×3）萃取，合并有机相，饱和食盐水（15 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后硅胶柱层析分离，得到**中间体 127-6，**棕色固体（110 mg，收率 48%）。LC-MS $[M+H]^+$ = 513.3。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.71 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.00 – 3.75 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.67 – 3.56 (m, 1H), 3.45 – 3.35 (m, 1H), 3.10 – 2.85 (m,3H),

2.68 – 2.60 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).

步骤（5）(S)- 2-((2-(4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯



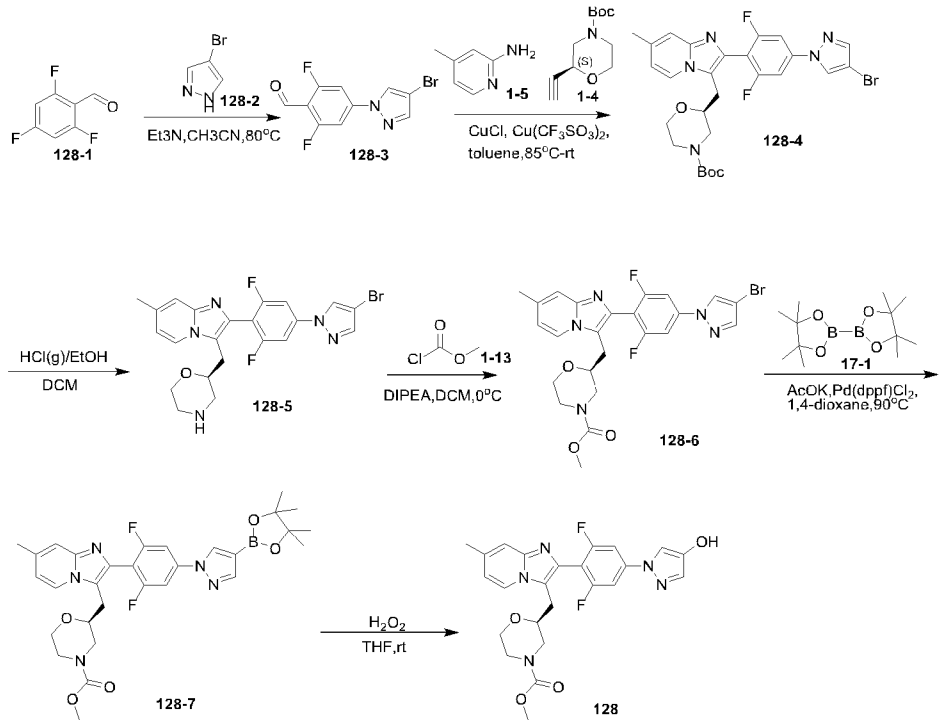
127

氮气保护，将**中间体 127-6**（80 mg，0.15 mmol）和饱和氯化铵（0.5 mL）溶于乙醇（2 mL），加热到 80℃，加入铁粉（44 mg，0.75 mmol），搅拌 15 分钟后，冷却至室温，过滤浓缩，粗品高压液相制备色谱分离纯化，得到**化合物 127**，白色固体（9 mg，收率为 12%）。LC-MS $[M+H]^+$ = 483.2。

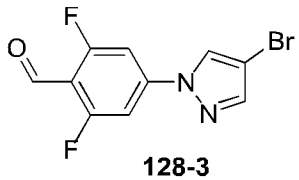
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.25 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.00 – 3.75 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.66 – 3.56 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.08 – 2.85 (m, 3H), 2.67 – 2.61 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).

实施例 128

(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(4-羟基-1H-吡唑-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备



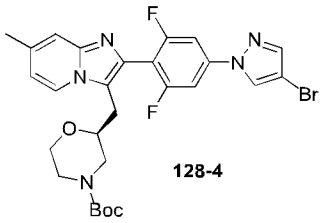
步骤（1）4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-2,6-二氟苯甲醛的制备



128-3

将 2,4,6-三氟苯甲醛（2.0 g，12.49mmol）溶于无水乙腈（20mL）中，在氮气保护下，加入 4-溴吡唑（1.8 g，12.49mmol）和三乙胺（3.8 g，37.47mmol），在 80 ℃下反应 1 小时，恢复至室温，加入水（60mL），乙酸乙酯萃取（80mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（50mL×2），无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品用硅胶柱纯化，得到**中间体 128-3**，白色固体（800mg，收率 22.2%）。MS $[M+H]^+$ = 287.7。

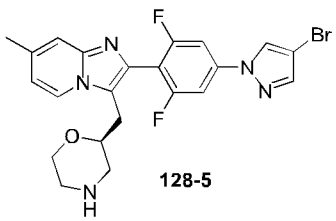
步骤（2）(S)-2-((2-(4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备



128-4

在氮气保护下，将**中间体 128-3**（600 mg，2.09mmol），4-甲基吡啶-2-胺（226 mg，2.09mmol），(S)- -2-乙炔基吗啉-4-羧酸叔丁酯（442 mg，2.09mmol），氯化亚铜（62 mg，0.63mmol）和三氟甲烷磺酸铜(Ⅱ)（227 mg，0.63mmol）溶于甲苯溶液（6mL）中，在 85 ℃下反应 10 分钟后，加入 N,N-二甲基乙酰胺（0.2mL），85 ℃反应 5 小时之后，再室温过夜，反应结束后，过滤，滤液加入水（30mL），二氯甲烷萃取（30mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（40mL），无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品用硅胶柱纯化，得到**中间体 128-4**，黄色油状（200 mg，收率 17%）。MS $[M+H]^+$ = 588.8。

步骤（3） (S)-2-((2-(4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉的制备

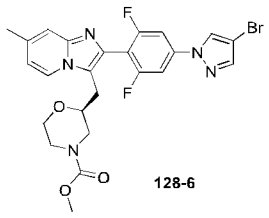


128-5

将**中间体 128-4**（200 mg，0.34mmol）溶于二氯甲烷（2mL）中，滴加 33%的盐酸乙醇溶液（0.5mL），控制滴加温度在 0 ℃；滴加完毕后，室温反应 2 小时，滴加饱和碳酸氢钠溶液调节溶液 PH 值为 8，控制滴加温度在 0 ℃，然后加入水（10mL），二氯甲烷萃取（20mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤(20mL)，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到**中间体 128-5** 粗品，黄色油状（180 mg）。MS $[M+H]^+$ = 488.7。

步骤（4）(S)-2-((2-(4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉

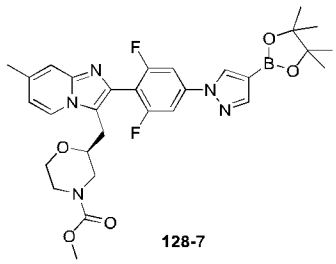
-4-羧酸甲酯



128-6

将**中间体 128-5**（180 mg，0.34mmol）和 N,N-二异丙基乙胺（143 mg，1.11mmol）溶于二氯甲烷（2mL）中，在氮气保护下，滴加氯甲酸甲酯（42 mg，0.44mmol），控制滴加温度在 0 ℃，滴加完毕后，在 0 ℃反应 1 小时，加入水（10mL），二氯甲烷萃取（15mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（20mL），无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，粗品用硅胶柱纯化。得到**中间体 128-6**，黄色固体（150 mg，收率 81%）。MS $[M+H]^+$ = 546.7。

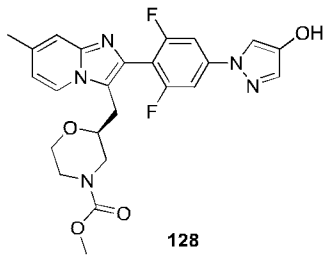
6 步骤（5） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯



128-7

在氮气保护下，**中间体 128-6**（150 mg， 0.27mmol）溶于无水 1,4-二氧六环（2 mL），加入 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二噁硼戊环)（87 mg，0.34mmol），醋酸钾（54 mg，0.55mmol）和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯（10 mg，0.014mmol），90 ℃反应 2 小时，反应结束后，恢复到室温，过滤并旋干，得到**中间体 128-7** 粗品，黄色油状（180mg），MS $[M+H]^+$ = 593.7。

步骤（6） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(4-羟基-1H-吡唑-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯



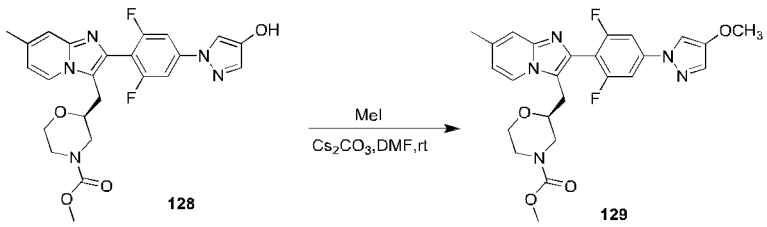
128

将**中间体 128-7**（180 mg，0.27mmol）溶于四氢呋喃（2 mL），滴加双氧水（0.5 mL），室温反应 1 小时，反应结束后，滴加饱和硫代硫酸钠溶液（2 mL）淬灭，加入水（10 mL），二氯甲烷萃取（15mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（20mL），无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，粗品高压液相纯化，得到**化合物 128**，白色固体（22.9 mg，产率 17.3%）。MS $[M+H]^+$ = 483.8。

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.86 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.70 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 4.03 - 4.00 (m, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 3.28 - 3.26 (m, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.66 (s, 3H).

实施例 129

(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(4-甲氧基-1H-吡唑-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备

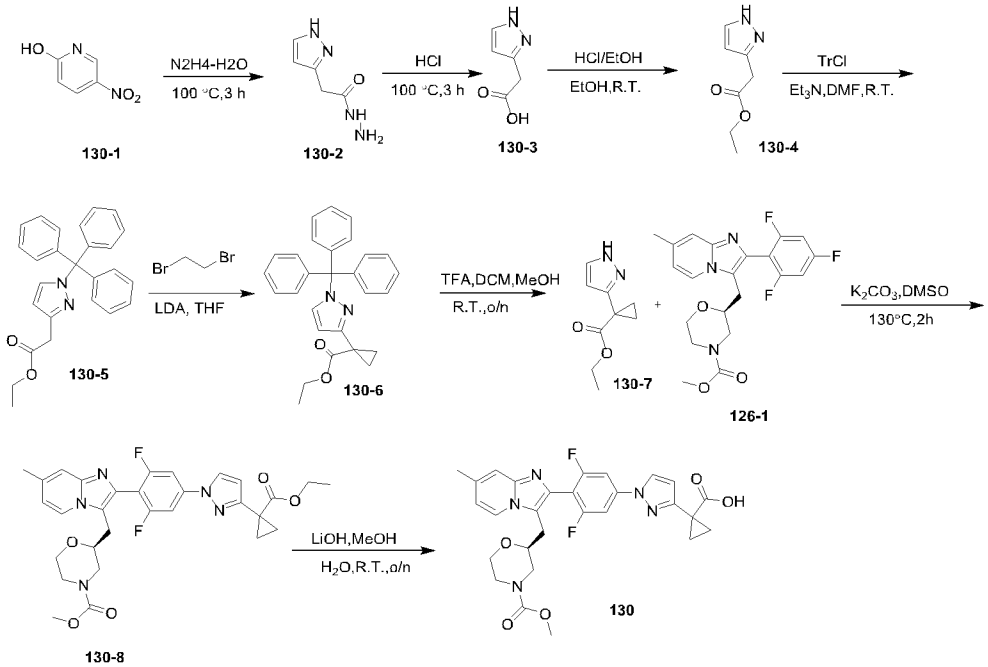


128 129

氮气保护，将**化合物 128**（45 mg，0.09 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（1 mL），依次加入碳酸铯（36 mg，0.11 mmol）和碘甲烷（20 mg，0.14 mmol），室温反应 1h，反应结束后，加入水（10 mL）淬灭，乙酸乙酯萃取（15 mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（20 mL×2），无水硫酸钠干燥，过滤并旋干，得到粗品高压液相制备色谱纯化，得到**化合物 129**，白色固体（5.3 mg，产率 11.4%）。MS [M+H]$^+$=497.8。

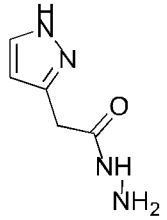
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.42 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.88 (dd, J = 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.86 – 3.76 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.63 – 3.58 (m, 1H), 3.42 – 3.36 (m, 1H), 3.12 – 3.11(m, 2H), 2.93 – 2.88 (m, 1H), 2.68 – 2.61 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).

实施例 130



130-1 130-2 130-3 130-4 130-5 130-6 130-7 126-1 130-8 130

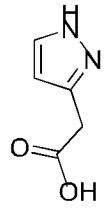
步骤（1）2-(1H-吡唑-3-基)乙酰肼的制备



130-2

将 5-硝基吡啶-2-酚（10.0 g，71.38 mmol）溶于水合肼（50 mL）中，100℃下反应搅拌 3 h，反应结束后，旋干得到**中间体 130-2** 粗品，红色油状（10.0 g）。LC-MS[M+H] =140.7。

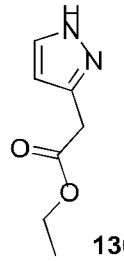
步骤（2）2-(1H-吡唑-3-基)乙酸的制备



130-3

在氮气保护下，将**中间体 130-2**（10 g）加入到浓盐酸（100 mL）中，升温至 100℃后搅拌 3h。反应结束后旋干，得到**中间体 130-3** 粗品，无色透明油状（10 g），MS $[M+H]^+$=127.0。

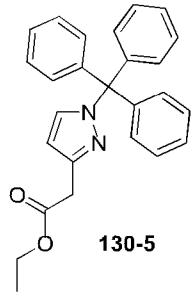
步骤（3）乙基 2-(1H-吡唑-3-基)乙酸酯的制备



130-4

将**中间体 130-3** 粗品（10.0 g）溶于乙醇（15 mL），向反应体系中加入氯化氢乙醇溶液（33%，12.5 mL），室温搅拌反应 3 小时，反应结束后旋干，得到的粗品产物**中间体 130-4**，棕色油状（12 g），MS $[M+H]^+$=155.0。

步骤（4）乙基 2-(1-三苯代甲基-1H-吡唑-3-基)乙酸酯的制备

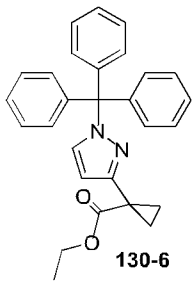


130-5

将**中间体 130-4**（12.0 g）粗品溶于无水 DMF（100 mL），加入三苯基甲基氯（20.0 g，77.42 mmol），

三乙胺（28.8 g，285.5 mmol），室温搅拌过夜，反应结束后，加入水（300 mL），乙酸乙酯萃取（100 mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（150 mL×3），无水硫酸钠干燥，过滤并旋干，得到的粗品用硅胶柱纯化，得到**中间体 130-5**，白色固体（2.3 g，收率 7.5%）。MS $[M+H]^+$ = 418.8。

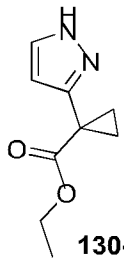
步骤（5）乙基 1-(1-三苯代甲基-1H-吡唑-3-基)环丙烷-1-羧酸酯的制备



130-6

氮气保护，将**中间体 130-5**（1.0 g，2.52 mmol）溶于无水四氢呋喃（20 mL），降温至-78℃，滴加二异丙基氨基锂（2.4 mL，2N，4.80 mmol），滴加完毕后-78℃继续搅拌 20 min，然后向反应体系中加入二溴乙烷（2.8 g，15.13 mmol），缓慢恢复至室温，搅拌过夜。反应结束后，加入饱和氯化铵（10 mL），20 mL 水稀释，乙酸乙酯萃取（30 mL×2），合并有机相，饱和食盐水洗涤（30 mL），无水硫酸钠干燥，过滤并旋干。粗品用硅胶柱层析纯化，得到**中间体 130-6**，黄色油状（550 mg，收率 51.6%）。MS $[M+H]^+$ = 444.8。

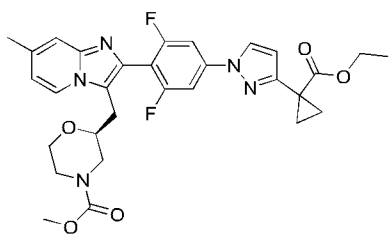
步骤（6）1-(1H-吡唑-3-基)环丙烷-1-羧酸乙酯的制备



130-7

将**中间体 130-6**（400 mg，1.01 mmol）溶于二氯甲烷（2 mL）和甲醇（2 mL），向体系中加入三氟乙酸（1.2 mL），室温搅拌过夜，反应结束后，饱和碳酸钠溶液调节 pH=10，二氯萃取（15 mL×3），合并有机相，用硫酸钠干燥，过滤并旋干，粗品用硅胶柱层析纯化，得到**中间体 130-7**，白色固体（65 mg，收率 35.6%），MS $[M+H]^+$ = 181.0。

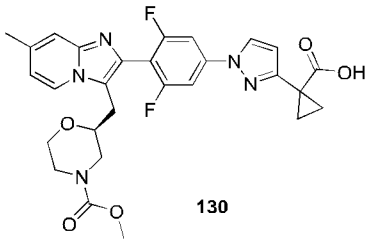
步骤（7）(S)-2-((2-(4-(3-(1-(乙酯基<乙氧羰基>)环丙基)-1H-吡唑-1-基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备



130-8

将**中间体 130-7**（35 mg，0.19 mmol）溶于无水 DMSO（1.5 mL），加入**中间体 126-1**（87 mg，0.21 mmol），碳酸钾（66 mg，0.48 mmol），反应体系 130 ℃下搅拌过夜，反应结束后，加入水（15 mL），乙酸乙酯萃取（10 mL ×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（10 mL），用硫酸钠干燥，过滤旋干，粗品用硅胶柱层析纯化，得到**中间体 130-8**，白色固体（25 mg，收率 22.7%）。MS $[M+H]^+$ = 579.8。

步骤（8）(S)-1-(1-(3,5-二氟-4-(3-((4-(甲酯基<甲氧羰基>)吗啉-2-基)甲基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基)-1H-吡唑-3-基)环丙烷-1-羧酸的制备

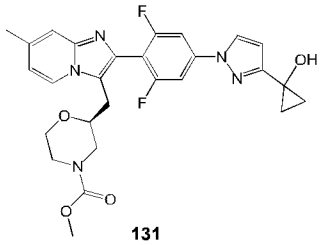


130

将**中间体 130-8**（25 mg，0.044 mmol）溶于四氢呋喃（1mL）/甲醇（1 mL），氢氧化锂溶液（0.5 mL，1N），室温搅拌过夜，反应结束后，用稀盐酸调节 pH=4，乙酸乙酯萃取（5 mL×3），合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品用高压液相制备色谱柱分离，冻干得到**化合物 130**，白色固体（5.0 mg，收率 20.6%）。MS $[M+H]^+$ = 551.7。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.31 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.84 ((d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.05 – 3.77 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.66 – 2.59 (m, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 1H), 3.10 – 2.99 (m, 2H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.94 (dd, J = 7.6, 4.0 Hz, 2H), 1.47(dd, J = 7.6, 4.1 Hz, 2H)

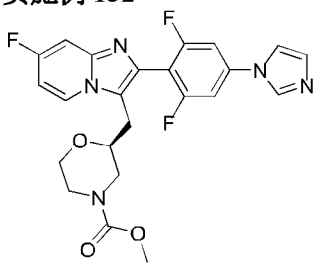
实施例 131



131

参考实施例 126 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 524.2。

实施例 132

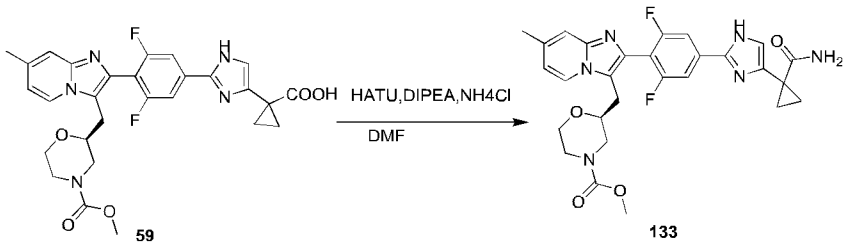


132

参考实施例 5 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 472.2。

实施例 133

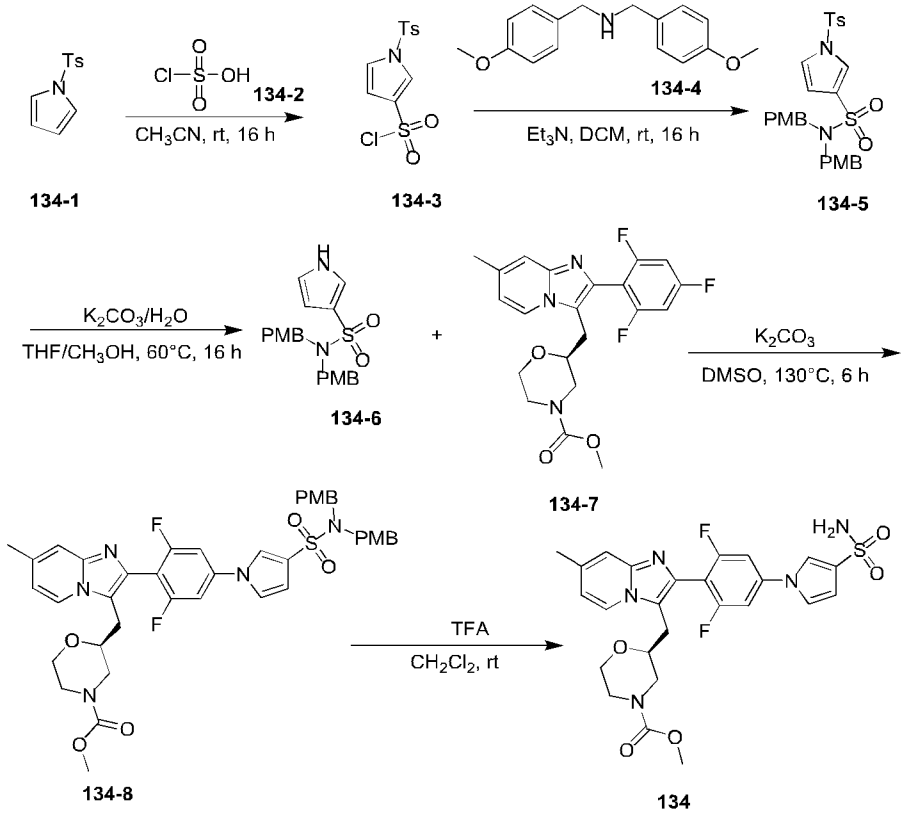
(S)-2-((2-(4-(4-(1-氨甲酰环丙基)-1H-咪唑-2-基）-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



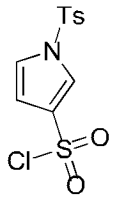
将**化合物 59**（400 mg，0.72 mmol），2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐（410 mg，1.08 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（5 mL），氮气保护，室温搅拌 10 min，再加入 N,N-二异丙基乙胺（279 mg，2.16 mmol）和氯化铵（58 mg，1.1 mmol），室温继续搅拌 2h。加入水（30 mL）淬灭，乙酸乙酯（15 mL×3）萃取，合并有机相，饱和食盐水（10 mL×3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后硅胶柱层析分离得到 200 mg 棕色固体，取 50 mg 制备色谱纯化，得到**化合物 133**，白色固体（11.1 mg）。LC-MS $[M+H]^+$: 551。

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.27 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.56 (brs, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.62 – 3.54 (m, 1H), 3.43 – 3.34 (m, 1H), 3.04 – 2.82 (m, 3H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.65 – 1.59 (m, 2H), 1.15 – 1.09 (m, 2H).

实施例 134



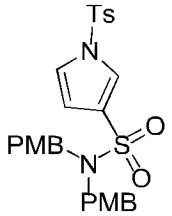
步骤（1）1-甲苯磺酰-1H-吡咯-3-磺酰氯的制备



134-3

将 N-对甲苯磺酰基吡咯（2.00 g，9.01 mmol）溶到乙腈（20 mL）中，冰水浴，0 ℃缓慢滴加氯磺酸（5 mL），室温反应过夜。将反应液缓慢滴加到 100 克冰中，用二氯甲烷（80 mL×2）萃取，合并有机相，饱和碳酸氢钠（30 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，硅胶柱纯化得到**中间体 134-3**，白色固体（600 mg，收率 21%）。

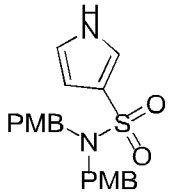
步骤（2）N,N-二(4-甲氧苄基)-1-甲苯磺酰-1H-吡咯-3-磺酰胺的制备



134-5

氮气保护，将双-(4-甲氧基苄基)-胺（195 mg，0.76 mmol）和三乙胺（191 mg，1.89 mmol）溶于二氯甲烷（5 mL），冰水浴，0℃下滴加**中间体 134-3**（200 mg，0.63 mmol）的二氯甲烷（1 mL）溶液，室温搅拌过夜。将反应液倒入水（20 mL），用二氯甲烷（30 mL×2）萃取，合并有机相，饱和食盐水（30 mL）洗涤，过滤浓缩，粗品硅胶柱纯化得到**中间体 134-5，**白色固体（300 mg，收率 88%）。MS $[M+Na]^+$=562.。

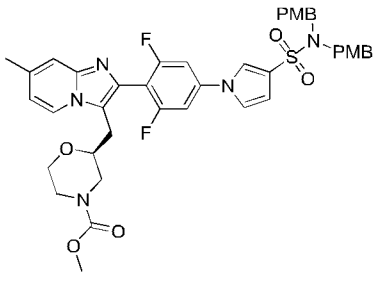
步骤（3）N,N-二(4-甲氧苄基)-1H-吡咯-3-磺酰胺的制备



134-6

将**中间体 134-5**（800 mg，1.48 mmol）溶于甲醇（10 mL）和四氢呋喃（10 mL）中，加入碳酸钾水溶液（3 mL，7.40 mmol），60℃搅拌过夜。减压浓缩，用醋酸调 pH=4，乙酸乙酯（50 mL）稀释，饱和食盐水（30 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品用硅胶柱纯化，得到**中间体 134-6**，白色固体（500 mg，收率 88%）。MS $[M+Na]^+$=408.8。

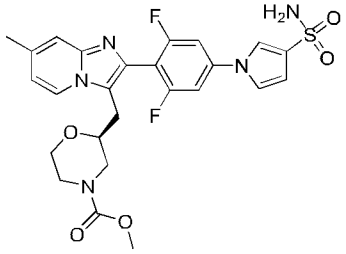
步骤（4）(S)-2-((2-(4-(3-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-1H-吡咯-1-基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯



134-8

将(S)-2-((7-甲基-2-(2,4,6-三氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯（271 mg，0.65 mmol，即**中间体 134-7**，参考**中间体 2-7** 的制备方法进行制备得到，LC-MS: $[M+H]^+$ = 420.2）溶于二甲基亚砜（5 mL），加入碳酸钾（269 mg，1.95 mmol）和 N,N-二(4-甲氧苄基)-1H-吡咯-3-磺酰胺（251 mg，0.65 mmol），氮气保护，130 ℃反应 6 小时。加入水（30 mL），乙酸乙酯（30 mL×2）萃取，合并有机相，饱和食盐水（20 mL×2）洗涤，过滤浓缩，粗品用硅胶柱纯化得到**中间体 134-8**，棕色固体（320 mg，收率 44%）。MS $[M+H]^+$=786.2。

步骤（5）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(3-氨磺酰-1H-吡咯-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯

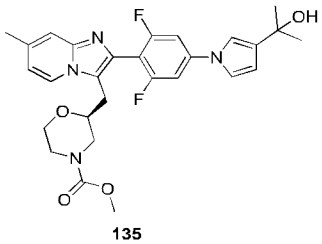


134

将**中间体 134-8**（280 mg，0.36 mmol）溶于二氯甲烷（3 mL），加入三氟乙酸（3 mL），室温反应 16 h。减压浓缩，粗品溶于二氯甲烷（40 mL），用 10%的碳酸氢钠水溶液（10 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品用制备色谱纯化，得到**化合物 134**，白色固体（22.6 mg，收率 12%）。MS $[M+H]^+$=545.7。

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.23 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.73-7.63 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.16 – 7.13 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.80 – 6.69 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.00 – 3.82 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.64 – 3.58 (m, 1H), 3.45 – 3.38 (m, 1H), 3.12 – 2.99 (m, 2H), 2.98 – 2.88 (m, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).

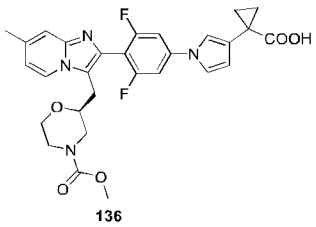
实施例 135



135

参考实施例 126 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 525.2。

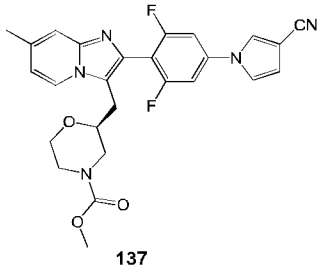
实施例 136



136

参考化合物 5 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 551.2。

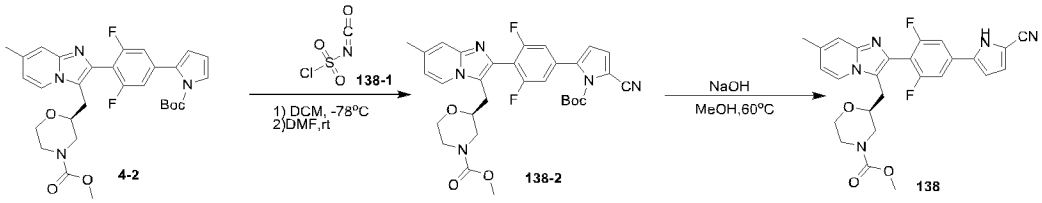
实施例 137



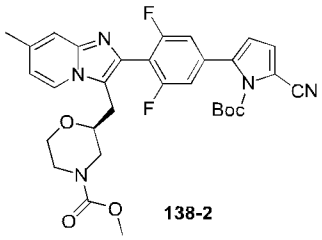
137

参考化合物 5 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 492.7。

实施例 138



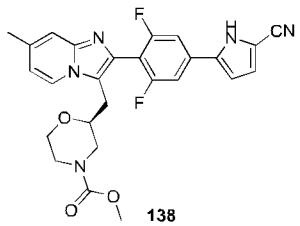
步骤（1）(S)-2-((2-(4-(1-(叔丁氧基羰基)-5-氰基-吡咯-2-基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



138-2

氮气保护下，将**中间体 4-2**（290 mg，0.51mmol）溶于无水二氯甲烷（5mL）中，在零下 78 ℃下缓慢滴加氯磺酰异氰酸酯（58 mg，0.41mmol），2 分钟滴加完毕，在零下 78 ℃反应 1 小时之后，再缓慢滴加 N,N-二甲基甲酰胺（0.44mL），1 分钟滴加完，恢复室温反应 1 小时之后，加水（20mL），二氯甲烷萃取 (50mL× 3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤（20mL），用硫酸镁干燥，干燥后将有机相过滤并旋干，得到粗品硅胶柱纯化，得到**中间体 138-2**，黄色固体（200 mg，产率 66%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 592.8。

步骤（2）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(5-氰基-1H-吡咯-2-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



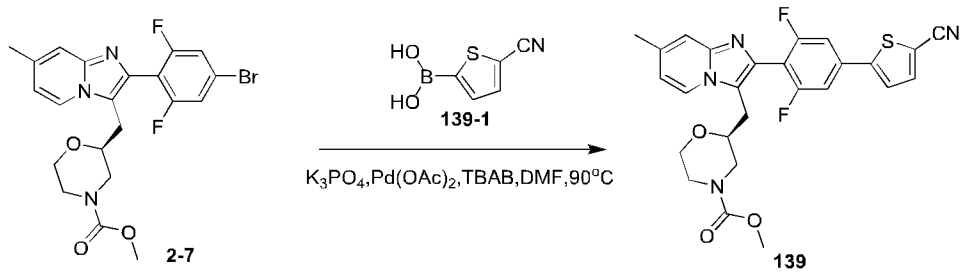
138

将**中间体 138-2**（200 mg，0.41mmol）溶于无水甲醇（3mL）中，加入氢氧化钠溶液（3M，0.4 mL），60 ℃反应 1 小时，反应结束后，滴加 1M 稀盐酸，直至溶液 PH 值为 6，加入水（10 mL），二氯甲烷萃取（20mL× 3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（20mL），用硫酸镁干燥，有机相过滤并旋干，得到粗品高压液相纯化，得到**化合物 138**，为黄色固体（41.2 mg，产率 25%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 492.7。

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.85 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.42 - 7.41 (m, 1H), 6.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 1H), 3.85 - 3.75(m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.28 - 3.26 (m, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.65 (s, 3H).

实施例 139

(S)-2-((2-(4-(5-氰基噻吩-2-基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备

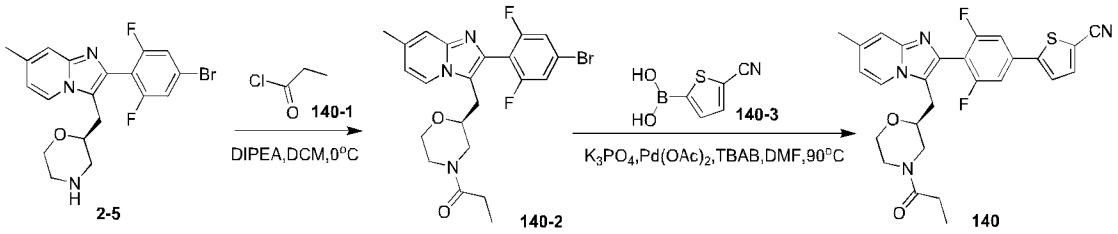


2-7　　139-1　　139

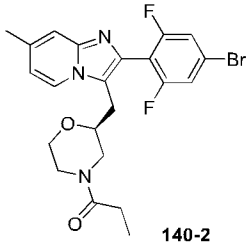
将**中间体 2-7**（100 mg，0.21mmol）溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺（2mL）中，在氮气保护下，加入(5-氰基噻吩-2-基)硼酸（32 mg，0.21mmol），磷酸钾（132 mg，0.62mmol），醋酸钯（9.4 mg，0.042mmol）和四丁基溴化铵（20 mg，0.062mmol），在 90 ℃下反应 12h，反应结束后，恢复至室温，过滤，滤液中加入水（20 mL），用乙酸乙酯萃取（20 mL× 3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（20mL×2），用无水硫酸钠干燥，有机相过滤、旋干，得到粗品高压液相纯化，最终得到**化合物 139**，黄色固体（产率 3.8%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 509.7。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD)：δ 8.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.79-3.89 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.14-3.13 (m, 2H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.49 (s, 3H).

实施例 140

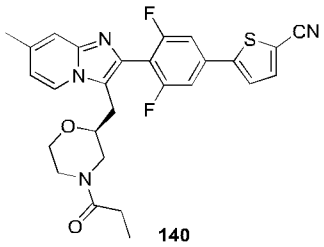


步骤（1）(S)-1-(2-((2-(4-溴-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉代)丙烷-1-酮的制备



将**中间体 2-5**（500 mg，1.18mmol）溶于无水二氯甲烷（5mL），在氮气保护下，加入 N,N'-二异丙基乙胺（304mg，2.36mmol）后，滴加丙酰氯（131 mg，1.42mmol），控制滴加过程温度在 0 ℃；滴加完成后，在 0 ℃反应 2h，反应结束后，加入水（40mL），二氯甲烷萃取（30mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（40 mL），用硫酸镁干燥，有机相过滤并旋干，得到的粗品用硅胶柱纯化，得到**中间体 140-2**，为棕色固体（450mg ，收率 79%），LC-MS: $[M+H]^+$ = 478.7。

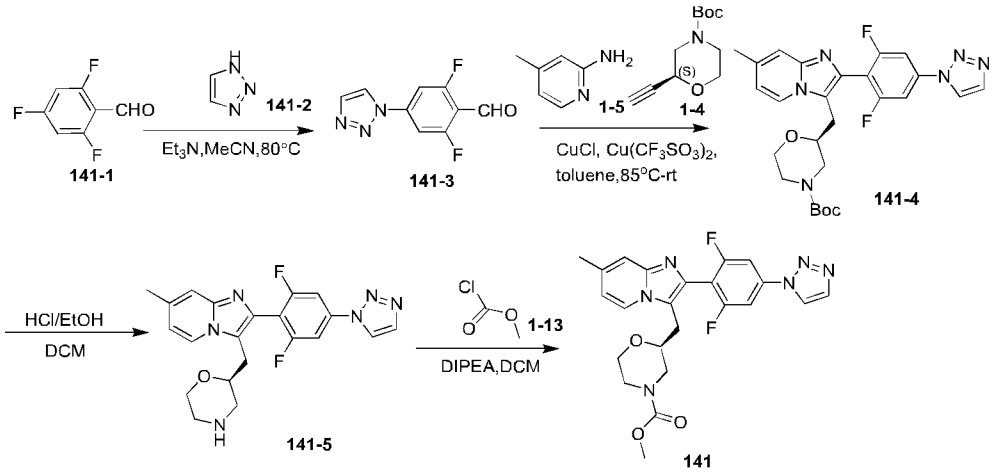
步骤（2） (S)-5-(3,5-二氟-4-(7-甲基-3-((4-丙酰吗啉-2-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基)噻吩-2-甲腈的制备



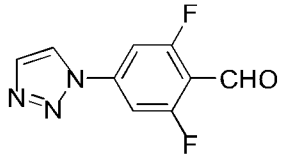
中间体 140-2（100 mg，0.21mmol）溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺（2mL），在氮气保护下，加入(5-氰基噻吩-2-基)硼酸（32 mg，0.21mmol），磷酸钾（134 mg，0.63mmol），醋酸钯（9.6 mg，0.043mmol）和四丁基溴化铵（22 mg，0.068mmol），在 90 ℃下反应 12h，反应结束后，恢复至室温，过滤，滤液加入水（20 mL），乙酸乙酯萃取（20 mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（20mL×2），用无水硫酸钠干燥，将有机相过滤并旋干，得到粗品用高压液相纯化，最终得到**化合物 140**，为黄色固体（14.7 mg，产率 13.9%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 507.6。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) ： δ8.45 (brs, 1H), 7.83 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.58 (t, 2H), 7.37 (brs, 1H), 6.95 – 6.87 (m, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.84-3.81(m, 1H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.44 – 3.36 (m, 1H), 3.16-3.15 (m, 2H), 2.96 – 2.85 (m, 1H), 2.76 – 2.63 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.40 – 2.27 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 3H).

实施例 141



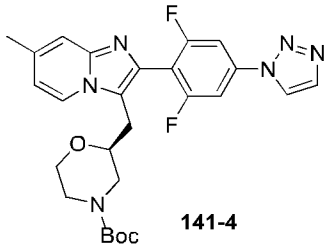
步骤（1）2,6-二氟-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯(甲)醛的制备



141-3

将 2,4,6-三氟苯甲醛（4.0 g，24.98 mmol）溶于乙腈（40 mL）中，加入 1H-1,2,3-三唑（1.7 g，24.98 mmol）及三乙胺（7.6 g，74.95 mmol），80 ℃下反应搅拌过夜，反应结束后，旋干，硅胶柱纯化得到**中间体 141-3**，浅黄色油状物（530 mg，产率 10.2%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 209.9。

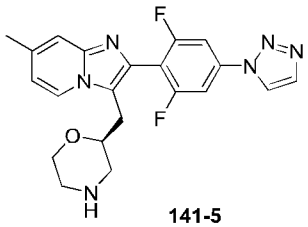
步骤（2） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯



141-4

氮气保护，将**中间体 141-3**（520 mg, 2.49 mmol），**中间体 1-5**（268 mg，2.49 mmol），**中间体 1-4**（525 mg，2.49 mmol)，氯化亚铜（74 mg，0.75 mmol），三氟甲磺酸铜（271 mg，0.75 mmol）溶于无水甲苯（5 mL），升温至 85 ℃后，加入 N,N'-二甲基乙酰胺（0.2 mL），85 ℃搅拌过夜。反应结束后过滤，滤液中加入水（20 mL），二氯甲烷萃取（15 mL ×2），合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到的粗品用硅胶柱层析纯化，得到**中间体 141-4**，无色油状物（80 mg，收率 6.7 %），LC-MS: $[M+H]^+$ = 510.8。

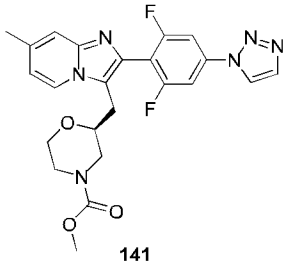
步骤（3）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉的制备



141-5

将**中间体 141-4**（80 mg，0.16 mmol）溶于无水二氯甲烷（1 mL），向反应体系中加入乙醇盐酸气（0.3 mL），室温搅拌反应 3 小时，反应结束后旋干，得到的粗品产物**中间体 141-5，**白色固体（128 mg），LC-MS: $[M+H]^+$ = 410.8。

步骤（4）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备

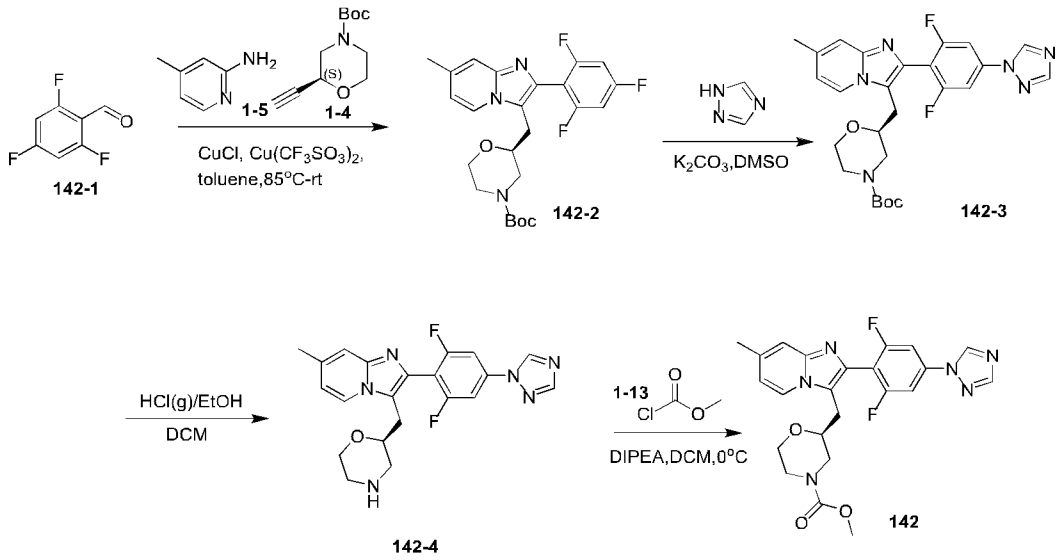


141

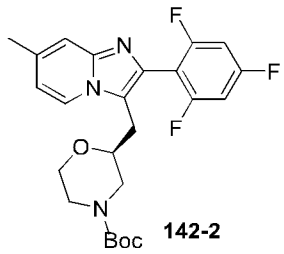
粗品**中间体 141-5**（128 mg， 0.16 mmol）溶于无水二氯甲烷（5 mL），在氮气保护下，加入 N,N'-二异丙基乙胺（200mg，1.56 mmol）后，滴加氯甲酸甲酯的二氯甲烷溶液（10 mg/mL，1.8 mL，0.19 mmol），控制滴加过程温度在 0℃；滴加完成后，在 0℃反应 2 小时，反应结束后，加入水（20 mL），二氯甲烷萃取（10 mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（10 mL），无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到的粗品用硅胶柱层析纯化，所得样品高压液相制备色谱柱分离得到**化合物 141**，白色固体（14 mg，收率 19.35%），LC-MS: $[M+H]^+$ = 468.8。

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.23 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.75 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.05 – 3.80 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.65 – 3.57 (m, 1H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 3.10 – 2.85 (m, 3H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).

实施例 142

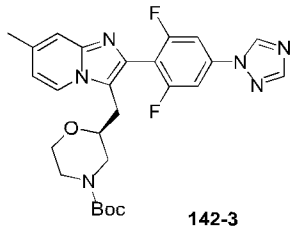


步骤（1）(S)-2-((7-甲基-2-(2,4,6-三氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备



在氮气保护下，将 2,4,6-三氟苯(甲)醛（3.0 g，18.74mmol），4-甲基吡啶-2-胺（2.0 g，18.74mmol），(S)-2-乙炔基吗啉-4-羧酸叔相酯（4 g，18.74mmol），氯化亚铜（562 mg，5.68mmol）和三氟甲烷磺酸铜(Ⅱ)（2.1 g，5.68mmol）溶于甲苯溶液（30mL）中，在 85 ℃下反应 10 分钟后，加入 N,N-二甲基乙酰胺（0.5mL），在 85 ℃反应 5 小时之后，再室温过夜，反应结束后，过滤，滤液加入水（50mL），二氯甲烷萃取（100mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（50mL×2），无水硫酸钠干燥，干燥后将有机相过滤并旋干，得到的粗品用硅胶柱纯化得到**中间体 142-2**，黄色油状（3.0 g，收率 34.8%），MS $[M+H]^+$=461.8。

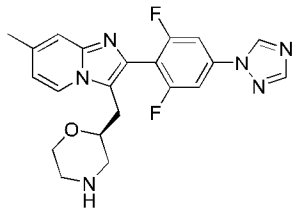
步骤（2）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备



将**中间体 142-2**（300 mg，0.65mmol）溶于无水二甲基亚砜（3mL）中，氮气保护下，加入 1,2,4-三氮唑（40 mg，0.58mmol）和碳酸钾（180 mg，1.30mmol），在 85 ℃下反应 1 小时，恢复至室温，加入水（20mL），乙酸乙酯萃取（20mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（20mL×2），无水硫酸

钠干燥，干燥后将有机相过滤并旋干，粗品用硅胶柱层析纯化得到**中间体 142-3**，黄色油状（150mg，收率 45.2%）。MS [M +H]$^+$=510.8。

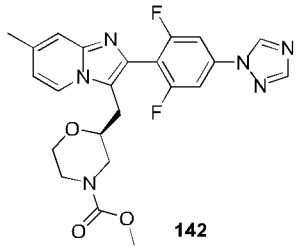
步骤（3）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉的制备



142-4

将**中间体 142-3**（150 mg，0.29mmol）溶于二氯甲烷（2mL）中，滴加 33%的盐酸乙醇溶液（0.5mL），控制滴加温度在 0 ℃；滴加完毕后，室温反应 2 小时，用饱和碳酸氢钠溶液调节溶液 PH 值为 8 后，加入水（10mL）稀释，二氯甲烷萃取（20mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（20mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到**中间体 142-4** 粗品，黄色固体（130 mg），MS [M +H]$^+$=410.8。

步骤（4）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备



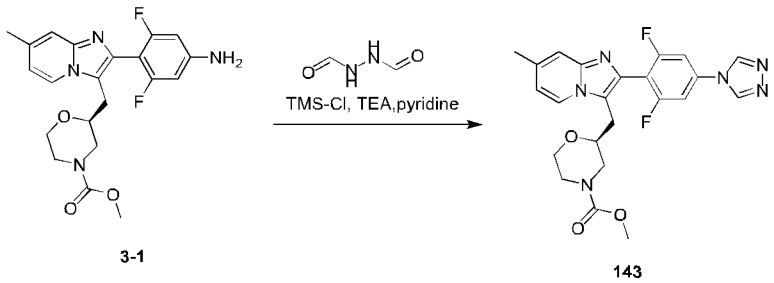
142

将**中间体 142-4**（130 mg，0.29 mmol）和 N,N-二异丙基乙胺（123 mg，0.95 mmol）溶于 2ml 二氯甲烷中在氮气保护下，滴加氯甲酸甲酯（36 mg，0.38mmol），控制滴加温度在 0℃；滴加完成后，在 0℃反应 1 小时后，加入水（20mL），二氯甲烷萃取（30mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（20mL），无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到粗品高压液相纯化，得到**化合物 142**，黄色固体（30.4 mg，产率 20.5%）。MS [M +H]$^+$=468.7。

1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.35 (s, 1H), 8.88 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 4.05 – 4.02 (m, 1H), 3.85 – 3.74 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.39 – 3.35 (m, 1H), 3.31 – 3.22 (m, 2H), 2.98 – 2.88 (m, 1H), 2.81 – 2.71 (m, 1H), 2.67 (s, 3H).

实施例 143

(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备



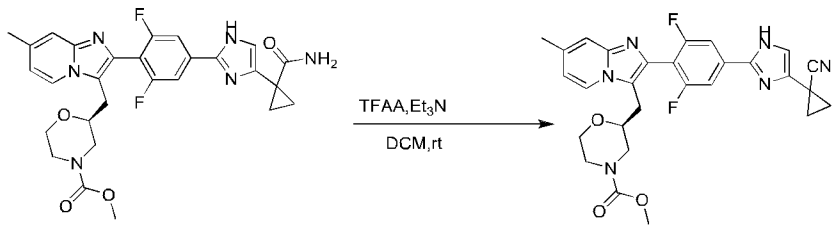
3-1 143

中间体 3-1（75 mg，0.18 mmol），二甲酰肼（486 mg，0.54 mmol）溶于无水吡啶（10 mL）中。溶液冷却至 0℃，氮气保护下依次滴加入三乙胺（128 mg，1.26 mmol）和三甲基氯硅烷（294 mg，2.7 mmol），反应液回流搅拌 24h。减压浓缩后反应液后加入饱和食盐水（10 mL），用溶饱和碳酸氢钠溶液调至 pH 7-8。用 DCM（10 mL×3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗产品用薄层制备色谱纯化得到**化合物 143**，白色固体（30 mg，产率 36%）。MS $[M+H]^+$=469.2。

1H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 9.31 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.85 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.82 – 3.84 (m, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.52 - 3 .45(m, 1H), 3.29 – 3.21 (m, 1H), 3.12 – 3.00 (m, 2H), 2.90 – 2.71 (m, 1H), 2.59 - 2.45 (m, 1H), 2.39 (s, 3H).

实施例 144

(S)-2-((2-(4-(4-(1-氰基氯丙基)-1H-咪唑-2-基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯

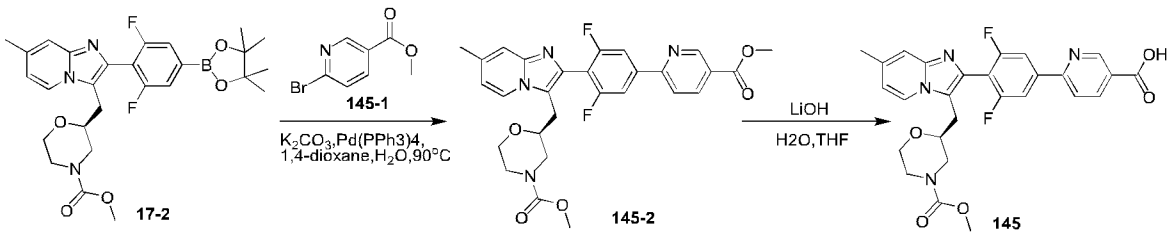


133 144

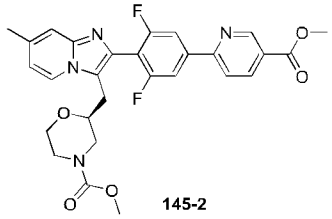
将**化合物 133**（150 mg，0.27 mmol）和三乙胺（121 mg，1.20 mmol）溶于二氯甲烷（3 mL）中，氮气保护，降温至 0 ℃，滴加三氟乙酸酐（125 mg，0.60 mmol）后，恢复至室温搅拌过夜。加水（10 mL）淬灭，二氯甲烷（10 mL×3）萃取，合并有机相，饱和食盐水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后制备色谱纯化得到**化合物 144**，白色固体（23.7 mg，收率为 16%）。LC-MS $[M+H]^+$: 533。

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.35 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.91 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.00 – 3.75 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.62 – 3.53 (m, 1H), 3.44 – 3.33 (m,1H), 3.03 – 2.82 (m, 3H), 2.66 – 2.56 (m , 1H), 2.55 (s, 3H), 1.68 – 1.58 (m, 4H).

实施例 145

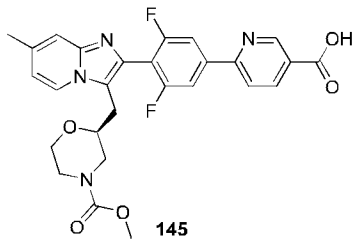


步骤（1）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲氧基羰基)吡啶-2-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



氮气保护下，将**中间体 17-2**（130 mg，0.25mmol）溶于无水 1,4-二氧六环（5 mL），加入 6-溴烟酸甲酯（64 mg，0.30mmol），碳酸钾（103 mg，0.74mmol）和四(三苯基膦)钯（30 mg，0.025mmol），水（0.5 mL），90 ℃反应 2 小时，恢复到室温，加入水（20 mL），二氯甲烷萃取（30mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（30 mL×2），无水硫酸镁干燥，有机相过滤并旋干，粗品硅胶柱纯化，得到**中间体 145-2**，黄色固体（70 mg，产率 53%）。LC-MS $[M+H]^+$ = 553.2。

步骤（2）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-尼古丁酸)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

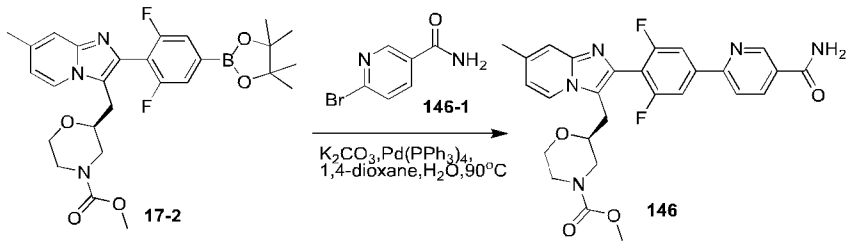


将**中间体 145-2**（70 mg，0.13mmol）溶于四氢呋喃（1.5mL），滴加氢氧化锂溶液（3M，0.13mL），室温反应 1 小时，反应结束后，滴加 1M 的盐酸，直至溶液 PH 值为 6，加入水（10mL），二氯甲烷萃取 (20mL× 3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤（20mL），用硫酸镁干燥，干燥后将有机相过滤并旋干，得到粗品高压液相纯化，得到**化合物 145**，为白色固体（30.1 mg，产率 44%，）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 523.6。

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 4.03-4.01 (m, 1H), 3.87-3.70 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 2H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.67 (s, 3H)。

实施例 146

(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲酰胺)吡啶)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

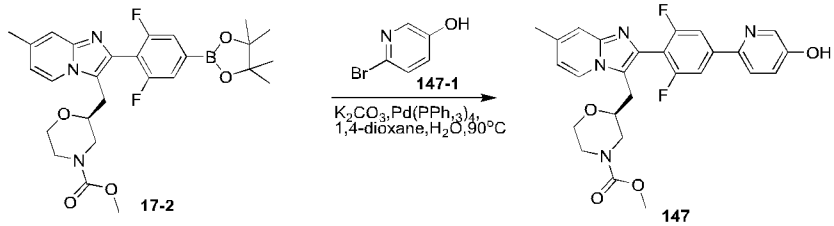


氮气保护下，**中间体 17-2**（120 mg，0.23mmol）溶于 1,4-二氧六环 (3 mL)，加入 6-溴烟酰胺（55 mg，0.27mmol），碳酸钾（95 mg，0.69mmol）和四(三苯基膦)钯（27 mg，0.023mmol），再加入水（0.5 mL），90 ℃反应 2 小时，恢复到室温，加入水（20 mL），二氯甲烷萃取（30mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（30 mL×2），无水硫酸镁干燥，有机相过滤并旋干，得到粗品高压液相纯化，得到**化合物 146**，为黄色固体（16.9 mg，产率 14%）。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 522.6。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 9.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 4.04 – 4.01 (m, 1H), 3.86 – 3.71 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.40 – 3.36 (m, 1H), 3.31 – 3.25 (m, 2H), 2.99 – 2.90 (m, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 2.67 (s, 3H).

实施例 147

(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-羟基吡啶)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



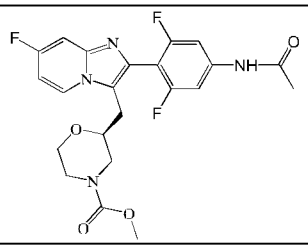
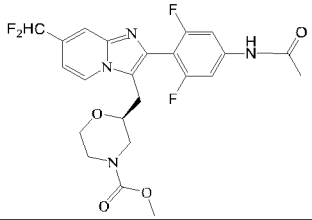
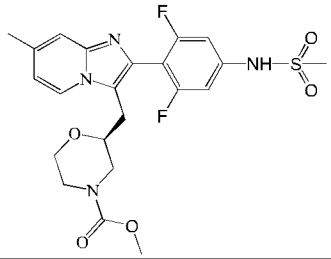
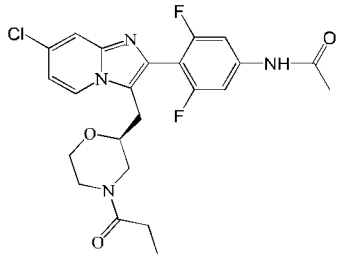
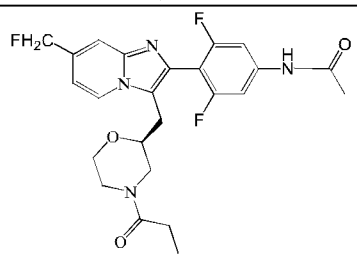
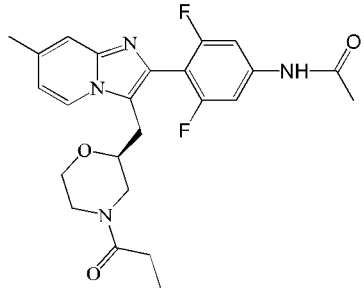
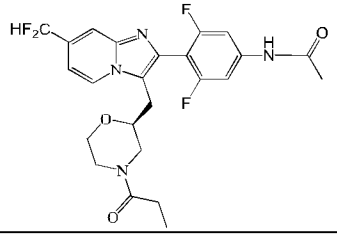
氮气保护下，**中间体 17-2**（130 mg，0.25mmol）溶于 1，4-二氧六环 (5 mL)，加入 2-溴-5-羟基吡啶（51 mg，0.30mmol），碳酸钾（102 mg，0.74mmol）和四(三苯基膦)钯（28 mg，0.025mmol），再加入水(0.5 mL)，90 ℃反应 2 小时，反应结束后，恢复到室温，加入水(20 mL)，二氯甲烷萃取(30mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤（30 mL×2），无水硫酸钠干燥，有机相过滤并旋干，得到粗品高压液相纯化，得到**化合物 147**，为黄色固体（62.7 mg，产率 51.4%）。

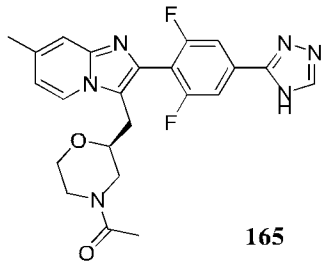
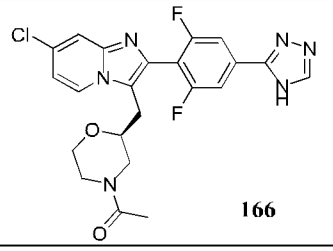
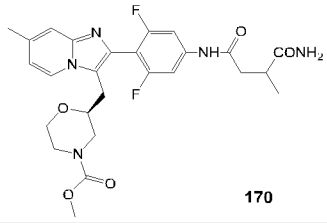
LC-MS: $[M+H]^+$ = 495.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 10.49 (s, 1H), 8.91 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.44(dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.64-3.62 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.34-3.12 (m, 3H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.68 – 2.62(m, 1H), 2.58 (s, 3H).

实施例 148~实施例 170

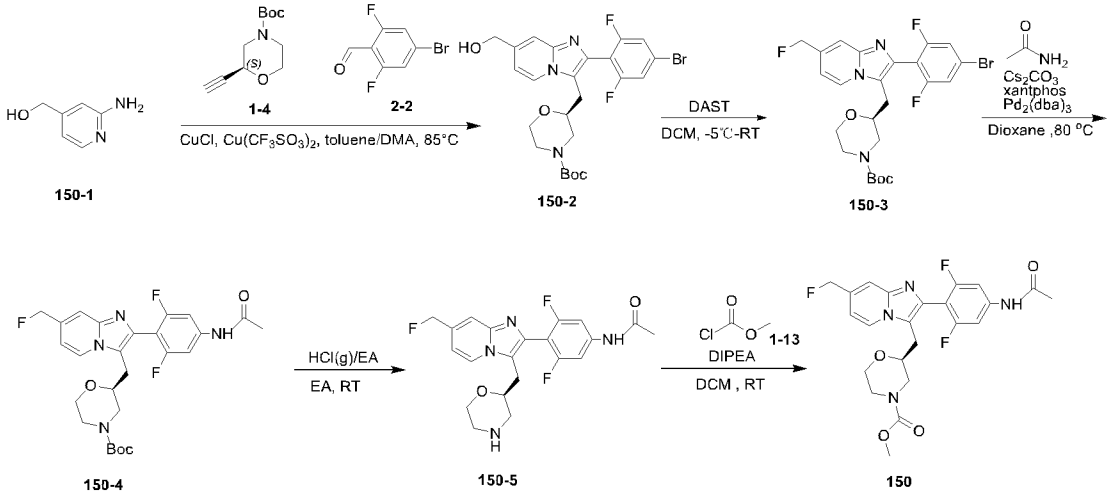
实施例 148、151、152、154、155、156、157 采用实施例 2 中所述的方法，使用相应的起始物质来制备。实施例 165~166 参考实施例 10，实施例 170 参考实施例 25 的合成方法进行制备得到。

编号	**化合物结构**	**ESI-MS** **$[M+H]^+$**

实施例 148		463.2
实施例 151		495.1
实施例 152		495.4
实施例 154		477.2
实施例 155		475.6
实施例 156		457.2
实施例 157		493.2

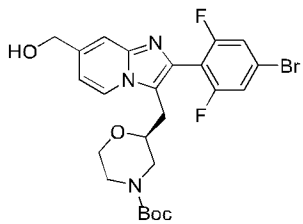
实施例 165	 165	453.4
实施例 166	 166	473.5
实施例 170	 170	530.3

实施例 150



150-1 150-2 150-3 150-4 150-5 150

步骤（1）(S)-2-((2-(4-溴-2,6-二氟苯基)-7-(羟甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备

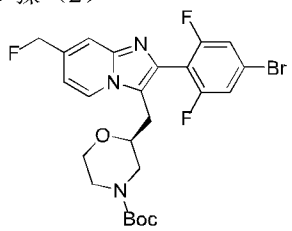


150-2

依次将**中间体 150-1**（2 g，16 mmol），**中间体 1-4**（3.4 g, 16 mmol），**中间体 2-2**（3.6 g, 16 mmol），CuCl（0.5g，6 mmol）， $Cu(CF_3SO_3)_2$（1.75g，6 mmol）加至甲苯（60mL）中，置换 N2 四次后，室温下搅拌 15min 再升温至 85℃，同时加入 DMA（1 mL）后，继续加热反应 5h。关闭加热自然降温搅

拌过夜（16.5h）。LCMS 显示反应完毕。将反应液用 DCM（100 mL）稀释后，再加水（80 mL）和 25%的氨水（15 mL），搅拌 30min 后静置分离出 DCM 相。水相用 DCM（100 mL） 萃取 2 次。合并 DCM 相，依次用饱和氯化铵水溶液，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩得到粗品。过柱得到**中间体 150-2**，淡黄色油状物（3.4 g）。

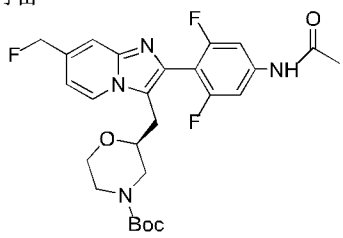
步骤（2）



150-3

将**中间体 150-2**（1.3g，2.42 mmol）溶于 DCM（30 mL）中，置换 N2 三次后降温至-5℃以下。再将 DAST（0.40mL，3.03 mmol）用 DCM（5 mL）稀释后滴加至反应体系中。自然升至室温反应 16h。TLC 显示反应完毕。将反应液降温至 5℃以下并用 DCM 稀释后，缓慢倒至 5℃以下的饱和 $NaHCO_3$ 溶液中，搅拌静置分离出 DCM 相。水相用 DCM（30 mL）萃取二次。合并 DCM 相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩得到粗品。粗品用硅胶柱纯化得到**中间体 150-3**，黄色油状物（0.32 g）。

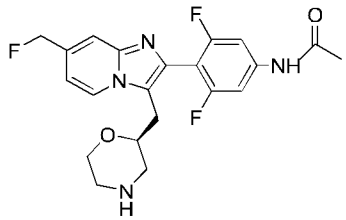
步骤（3）(S)-2-((2-(4-乙酰胺-2,6-二氟苯基)-7-(氟甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



150-4

依次将**中间体 150-3**（0.32 g，0.59 mmol），乙酰胺（0.05g，0.71 mmol），Cs_2CO_3（0.29g，0.71 mmol），Xantphos（0.07g，0.12 mmol），加至二氧六环（8 mL）中，置换 N2 三次后，再加入 Pd2(dba)3（0.05g，0.06 mmol）并置换 N2 三次后于 80 ℃下反应 19h，TLC 显示反应完毕。将反应液用 DCM（15 mL）和水（30 mL）稀释后，搅拌静置分离出 DCM 相。水相用 DCM （15 mL） 萃取二次。合并 DCM 相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩得到**中间体 150-4**，红色油状物（0.47g，粗品），直接用于下一步反应中。

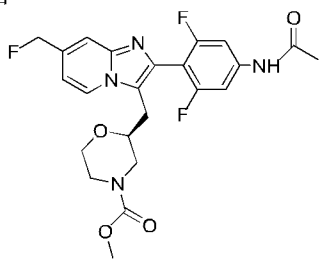
步骤（4）(S)-N-(3,5-二氟-4-(7-(氟甲基)-3-(吗啉-2-基甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)苯基)乙酰胺的制备



150-5

将**中间体 150-4**（0.47g，粗品）溶于 EA（5 mL）中， 再加入 HCl/EA（15mL）后室温反应 5.5h，TLC 显示反应完毕。将反应液用 EA（10 mL）和水（10 mL）稀释，搅拌反萃取得到水相，EA 相再用水（10 mL）反洗一次。合并水相，向水中加入 DCM（15 mL），并用 Na_2CO_3 固体将体系 pH 值调至 9~10，搅拌静置分离出 DCM 相。水相用 DCM（15 mL） 萃取 2 次。合并 DCM 相，无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩得到**中间体 150-5**，红色油状物（0.2g）。

步骤（5）(S)-2-((2-(4-乙酰胺-2,6-二氟苯基)-7-(氟甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

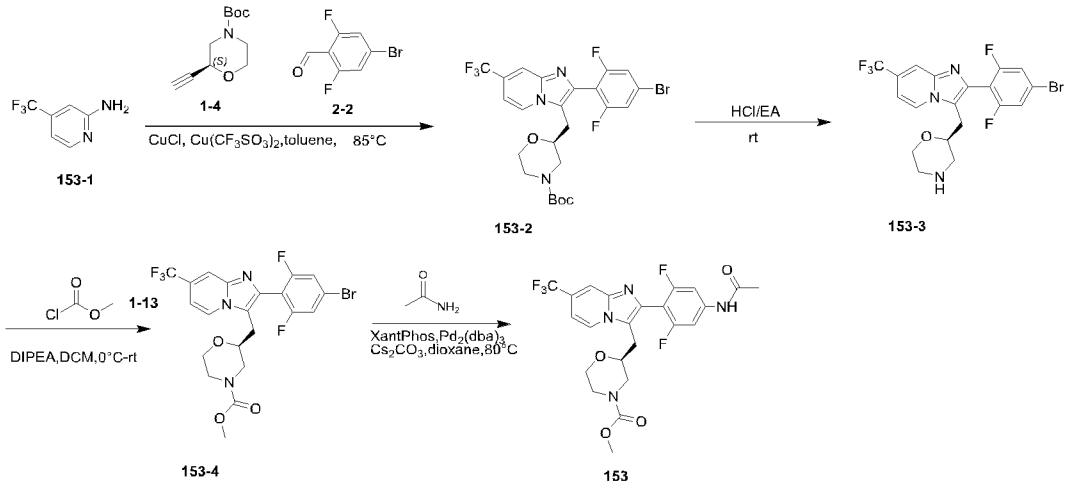


150

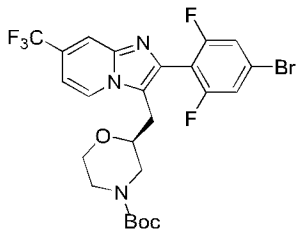
将**中间体 150-5**（100 mg，0.227 mmol）溶于 DCM（4 mL）中，再加入 DIPEA（0.4 mL）并置换 N_2 一次降温至 5℃以下。将氯甲酸甲酯（43 mg，0.504mmol）滴加至反应体系中，自然升至室温反应 1h，TLC 显示反应完毕。反应液用 DCM（15 mL）和水（20 mL）稀释后，搅拌静置分离出 DCM 相。水相用 DCM（15 mL） 萃取 2 次。合并 DCM 相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩得到粗品。粗品经 prep-HPLC 制备分离，冻干后得到**化合物 150**，白色固体（20.2mg，纯度 98.34%）。

LC-MS: $[M+H]^+$=477.25。1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.52 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 7.1 Hz, 8H), 8.52 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 7H), 7.46 – 7.37 (m, 13H), 6.99 (d, J = 7.1 Hz, 8H), 5.54 (s, 7H), 5.42 (s, 7H), 4.98 – 4.83 (m, 169H), 4.79 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 4.58 (s, 9H), 3.80 (t, J = 13.0 Hz, 25H), 3.66 (d, J = 11.2 Hz, 19H), 3.58 (s, 8H), 3.33 (tt, J = 6.6, 3.2 Hz, 27H), 3.21 –3.04 (m, 15H), 2.89 (s, 10H), 2.63 (s, 15H), 2.17 (s, 18H).

实施例 153



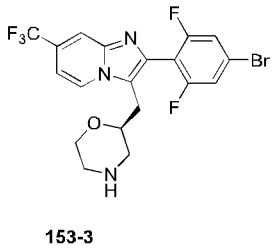
步骤（1）(S)-2-((2-(4-溴-2,6-二氟苯基)-7-(三氟甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



153-2

依次将**化合物 153-1**（0.77 g，4.74 mmol），**中间体 1-4**（1.0 g, 4.74 mmol），**中间体 2-2**（1.04 g，4.74 mmol），CuCl（0.14g，1.42 mmol），$Cu(CF_3SO_3)_2$（0.51g，1.42 mmol）溶于甲苯（10mL）中，置换 N2 四次后，室温下搅拌 15 分钟再升温至 85℃，同时加入 DMA（0.3mL）后，继续加热反应 6 小时。关闭加热自然降温搅拌过夜（16 小时）。LCMS 显示反应完毕。 将反应液用 DCM（100 mL）稀释后，再加水（100 mL）和 25%的氨水（10 mL），搅拌 10 分钟后静置分离出 DCM 相。水相用 DCM（50 mL）萃取三次。合并 DCM 相，依次用饱和氯化铵水溶液，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩得到粗品。经硅胶柱加入少量甲醇）纯化，得到**中间体 153-2**，黄色泡沫固体（0.8 g, 纯度 86.37%）。LC-MS: $[M+H]^+$=578.03。

步骤（2）(S)-2-((2-(4-溴-2,6-二氟苯基)-7-(三氟甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉的制备

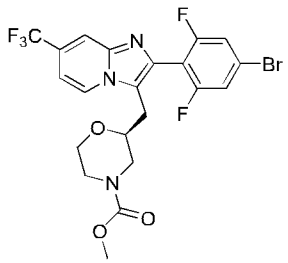


153-3

将**中间体 153-2**（0.8 mg, 1.4 mmol）溶于 EA（10 mL）中，降温至以下。 再加入 3M HCl/EA（15 mL）后于室温下反应 1 小时 50 分钟。LCMS 显示反应完毕。反应液用 EA（10 mL）稀释后，用水（20 mL）反萃取二次。合并水相，加入 DCM （20 mL），用 Na2CO3 固体将体系 pH 值调至 8~9，搅拌静置分离出 DCM 相。水相用 DCM （20 mL） 萃取二次。合并 DCM 相，用无硫酸钠干燥后，过

滤，滤液减压浓缩得到**中间体 153-3**，黄色油状物（0.65 g，纯度 94.48%）。LC-MS: $[M+H]^+$=476.0。

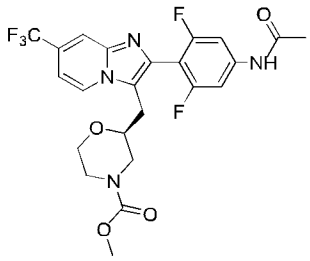
步骤（3）(S)-2-((2-(4-溴-2,6-二氟苯基)-7-(三氟甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



153-4

将**中间体 153-3**（650 mg, 1.4 mmol）溶于 DCM（10 mL）中，再加入 DIPEA（0.21 mg），置换 N2 一次后降温至 5℃以下。 再将氯甲酸甲酯（150 mg，1.6 mmol）滴加至反应体系中，后于室温下反应 2 小时。LCMS 显示反应完毕。反应液用 DCM（10 mL）和水（30 mL）稀释后，搅拌静置分离出 DCM 相。水相用 DCM （15 mL） 萃取二次。合并 DCM 相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后，40℃浓缩得到**中间体 153-4** 粗品，黄色泡沫状固体（650 mg，纯度：93.67%）。LC-MS: $[M+H]^+$=534.05。

步骤（4）(S)-2-((2-(4-乙酰胺-2,6-二氟苯基)-7-(三氟甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

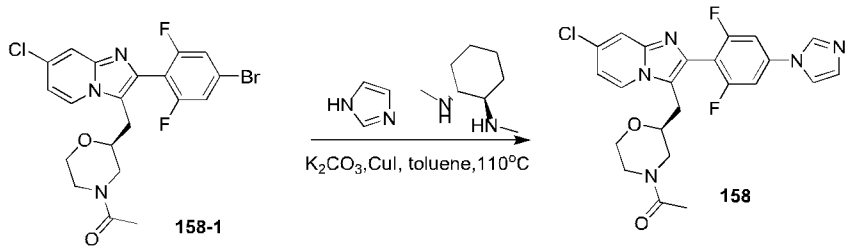


153

依次将**中间体 153-4**（300 mg, 0.56mmol），乙酰胺（70 mg, 0.84mmol）， Cs2CO3（350 mg, 0. 84 mmol），Xantphos（40 mg, 0.056 mmol）， Pd2(dba)3（60 mg, 0.056 mmol）溶于二氧六环（10 ml）中，置换 N2 四次后于 80℃下反应 20h。LCMS 显示反应完毕。反应液用 DCM（15 mL）和水（30 mL）稀释后，搅拌静置分离出 DCM 相。水相用 DCM（15 mL） 萃取二次。合并 DCM 相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩得到粗品。粗品用 H2O/CH3CN 体系经 prep-HPLC 制备分离，冻干后得到**化合物 153**，白色固体（60 mg，纯度 99.01%）。LC-MS: $[M+H]^+$=513.15。

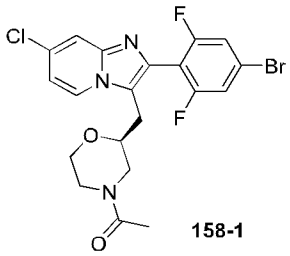
^{1}H NMR (400 MHz, d-DMSO) δ 10.45 (s, 1H), 8.74 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.51 (s, 1H), 3.23 (td, J = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 15.4, 7.2 Hz, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.11 (s, 3H)。

实施例 158



158-1 158

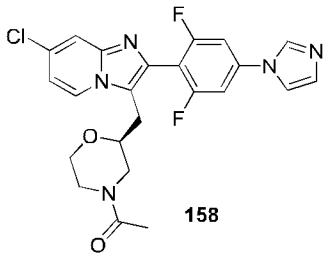
步骤（1） (S)-1-(2-((2-(4-溴-2,6-二氟苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉代)乙烷-1-酮的制备



158-1

参考中间体 2-7 的制备方法进行制备得到。LC-MS: $[M+H]^+$ = 484.0。

步骤（2） (S)-1-(2-((7-氯-2-(2,6-二氟-4-(1H-咪唑-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉代)乙烷-1-酮的制备



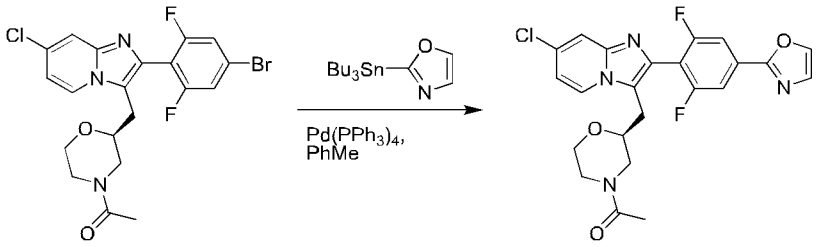
158

将**中间体 158-1**（120 mg，0.25 mmol）溶于甲苯（2 mL），在氮气保护下，加入咪唑（25 mg，0.37mmol），碳酸钾（103 mg，0.75mmol），碘化亚铜（4.7 mg，0.025mmol）和反-(1R,2R)-N,N'-二甲基 1,2-环己烷二胺（3.5 mg，0.025mmol），110 ℃反应过夜。反应结束后，恢复到室温，过滤，滤液加入水（20 mL），二氯甲烷萃取（50mL×3），合并有机相，饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，干燥后将有机相过滤并旋干，得到粗品制备色谱纯化，得到**化合物 158**，白色固体（13.6mg，产率 12%）。MS $[M+H]^+$=471.7.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (t, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 – 7.63 (m, 1H), 7.61 – 7.57(m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.09 – 7.00 (m, 1H), 4.33 – 4.24 (m, 1H), 3.92 – 3.54 (m, 3H), 3.47 – 3.36 (m, 1H), 3.23 – 3.12 (m, 2H), 3.01 – 2.63 (m, 1H), 2.53 – 2.45 (m, 1H), 2.06 (d, 3H).

实施例 159

(S)-1-(2-((7-氯-2-(2,6-二氟-4-(噁唑-2-基)苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉)乙烷-1-酮的制备

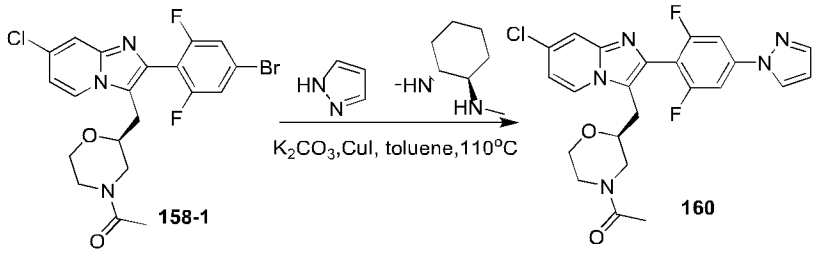


依次将**中间体 158-1**（4.2 g，8.66 mmol），四三苯基膦钯（2.0g，1.73mmol），加入到甲苯（125mL）中，氮气保护下搅拌。将 2-（三丁基锡基）噁唑（4.9g，13.00mmol）通过注射器打入到反应体系中，升温至 80℃反应过夜。取样 TLC 检测，显示**中间体 158-1** 剩余不多，直接后处理。反应液降温后，向反应液中加入饱和的氟化钾水溶液（100mL）搅拌 30min 后，再加入 DCM（100mL）萃取，分液，水相用 DCM（50mL）反萃两次，合并有机相，再用饱和食盐水（200mL）洗涤，无水硫酸钠干燥旋干，粗品送制备，得到 0.49g 的白色固体，纯度为 99%。LC-MS:$[M+H]^+$=473.05。

^{1}H NMR (400 MHz, dmso) δ 8.66 – 8.55 (m, 18H), 8.64 – 8.56 (m, 17H), 8.34 (s, 16H), 8.34 (s, 14H), 7.77 (dd, *J* = 7.6, 2.5 Hz, 45H), 7.77 (dd, *J* = 7.6, 2.5 Hz, 47H), 7.50 (s, 15H), 7.50 (s, 14H), 7.08 (td, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 17H), 7.08 (td, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 17H), 4.20 (d, *J* = 12.8 Hz, 13H), 4.20 (d, *J* = 12.8 Hz, 11H), 4.05 (d, *J* = 12.0 Hz, 9H), 4.05 (d, *J* = 12.0 Hz, 13H), 3.74 (d, *J* = 12.8 Hz, 9H), 3.70 (dd, *J* = 30.3, 12.1 Hz, 29H), 3.67 (d, *J* = 11.5 Hz, 17H), 3.55 (d, *J* = 13.5 Hz, 19H), 3.45 (dd, *J* = 7.2, 3.2 Hz, 11H), 3.58 – 3.20 (m, 61H), 3.26 (dd, *J* = 11.6, 9.5 Hz, 11H), 3.26 (dd, *J* = 11.6, 9.5 Hz, 31H), 3.26 (dd, *J* = 11.6, 9.5 Hz, 29H), 3.20 – 2.94 (m, 51H), 3.23 – 3.09 (m, 38H), 2.80 (dd, *J* = 12.7, 10.7 Hz, 9H), 2.80 (dd, *J* = 12.7, 10.7 Hz, 10H), 2.55 (d, *J* = 3.1 Hz, 6H), 2.64 – 2.45 (m, 22H), 2.39 – 2.22 (m, 12H), 2.36 – 2.24 (m, 11H), 1.92 (s, 47H), 1.92 (s, 48H).

实施例 160

(S)-1-(2-((7-氯-2-(2,6-二氟-4-(1H-吡唑-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉代)乙烷-1-酮的制备

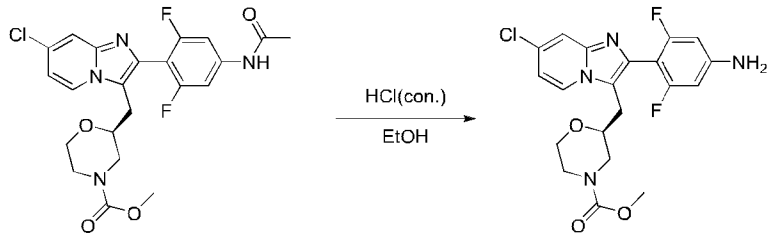


将**中间体 158-1**（170 mg，0.35 mmol）溶于甲苯（2 mL），氮气保护下，加入吡唑（36 mg，0.53 mmol），碳酸钾（145 mg，1.05 mmol），碘化亚铜（7 mg，0.037mmol）和反-(1R,2R)-N,N'-二甲基 1,2-环己烷二胺（5 mg，0.035 mmol），110℃反应过夜。反应结束后，恢复到室温，过滤，二氯甲烷洗涤滤饼，滤液加入水（30 mL），二氯甲烷萃取（50 mL×3），合并有机相，饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到粗品制备色谱纯化，得到**化合物 160**，白色固体（5.8 mg，产率 3.5%）。MS $[M+H]^+$=471.7.

1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.93 (dd, J = 7.4, 3.2 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.02 – 7.98 (m, 1H), 7.85 – 7.82 (m, 3H), 7.51 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 6.65 – 6.64 (m, 1H), 4.43 – 4.40 (m, 0.5H), 4.29 – 4.26 (m, 0.5H), 3.92 – 3.89 (m, 1H), 3.86 – 3.80 (m, 1H), 3.72 – 3.69 (m, 1H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 3.31 – 3.21 (m, 2H), 3.08 – 3.02 (m, 1H), 2.75 – 2.70 (m, 0.5H), 2.58 – 2.52 (m, 0.5H), 2.08 (s, 3H).

实施例 161

(S)-2-((2-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

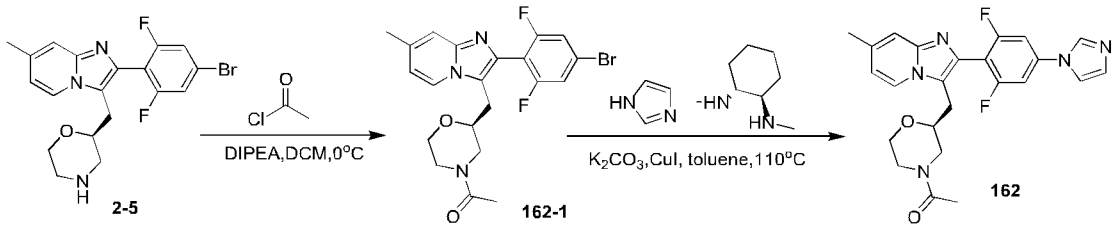


149 **161**

将**化合物 149**（0.3 g）溶解于 EtOH（4 mL）中，随后再加入浓 HCl（6 mL）。在 100℃下搅拌反应 2 h。TLC 检测原料消失，有新点生成。将反应液浓缩，粗产物经反相制备分离得到**化合物 161**，白色固体（0.14 g），MS $[M+H]^+$=437.2.

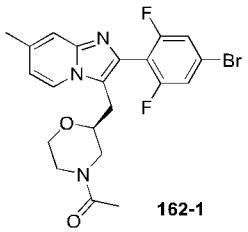
^{1}H-NMR(1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44, 7.56, 6.88, 6.68, 6.68, 4.07, 4.05, 3.96, 3.93, 3.82, 3.78, 3.69, 3.51, 3.46, 2.73, 2.48.)（NB190027-03-02）。

实施例 162



2-5 **162-1** **162**

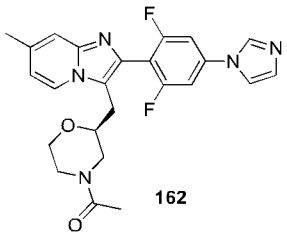
步骤（1）(S)-1-(2-((2-(4-溴-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉代)乙烷-1-酮的制备



162-1

将**中间体 2-5**（1.20 g，2.84 mmol）和 N,N-二异丙基乙胺（1.10 g，8.51 mmol）溶于二氯甲烷（6 mL）中，冰水浴，滴加乙酰氯（268 mg，3.41 mmol），控制滴加过程温度在 0℃，滴加完成后，在 0 ℃反应 2 小时。反应结束后，加入水（30 mL），二氯甲烷萃取（50 mL×3），合并有机相，饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，干燥后将有机相过滤并旋干，得到的粗品硅胶柱纯化（石油醚：乙酸乙酯（5：1）），得到**中间体 162-1**，黄色油状（700 mg，收率 53.8%）。MS $[M+H]^+$=464.9。

步骤（2）(S)-1-(2-((2-(2,6-二氟-4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉代)乙烷-1-酮



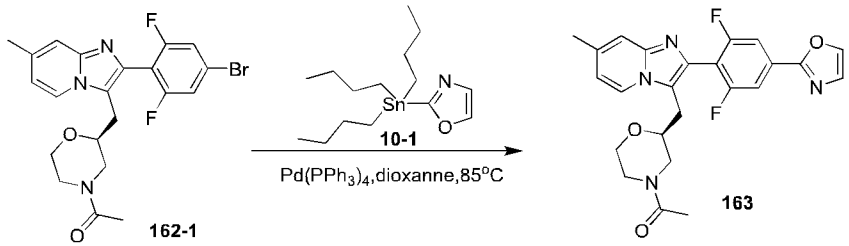
162

将**中间体 162-1**（150 mg，0.32 mmol）溶于甲苯（2 mL），在氮气保护下，加入咪唑（33 mg，0.48 mmol），碳酸钾（135 mg，0.9 8mmol），碘化亚铜（6 mg，0.032 mmol）和反-(1R,2R)-N,N'-二甲基 1,2-环己烷二胺（4.6 mg，0.032 mmol），110 ℃反应过夜。反应结束后，恢复到室温，过滤，滤液加入水（20 mL），二氯甲烷萃取（30 mL×3），合并有机相，饱和食盐水(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，干燥后将有机相过滤并旋干，得到粗品制备色谱纯化，得到**化合物 162**，白色固体（21.3 mg，产率 14.6%）。MS $[M+H]^+$=451.8.

1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.48 (t, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (t, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.97 – 6.91 (m, 1H), 4.33 – 4.23 (m, 1H), 3.84 – 3.81 (m, 1H), 3.79 – 3.68 (m, 1H), 3.67 – 3.56 (m, 1H), 3.45 – 3.34 (m, 1H), 3.22 – 3.21 (m, 0.5H), 3.17 – 3.15 (m, 2H), 2.98 – 2.92 (m, 0.5H), 2.73 – 2.67 (m, 0.5H), 2.49 (s, 3H), 2.47 – 2.44 (m, 0.5H), 2.05 (d, 3H).

实施例 163

(S)-1-(2-((2-(2,6-二氟-4-(噁唑-2-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉代)乙烷-1-酮的制备



162-1 163

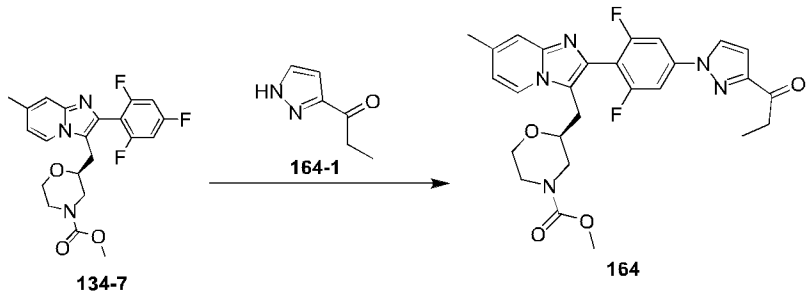
将**中间体 162-1**（150 mg，0.32 mmol）溶于 1,4-二氧六环（2 mL），在氮气保护下，加入 2-(三丁基甲锡烷基)噁唑（174 mg，0.48 mmol）和四(三苯基膦)钯（37 mg，0.032 mmol），85 ℃反应过夜。反应结束后，恢复到室温，过滤，滤液加入水（30 mL），二氯甲烷萃取（50 mL×3），合并有机相，饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，干燥后将有机相过滤并旋干，得到粗品制备色谱纯化，得到**化合物 163**，白色固体（78.8 mg，产率 54%）。MS $[M+H]^+$=452.8.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.47 (t, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 – 7.75 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.93 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 3.69 – 3.65 (m, 1H), 3.61 – 3.54 (m, 1H), 3.45 – 3.35 (m, 1H), 3.17 – 3.16 (m, 2H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 2.74 – 2.63 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.04 (d, 3H).

实施例 164

(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(3-丙酰-1H-吡唑-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸

甲酯的制备

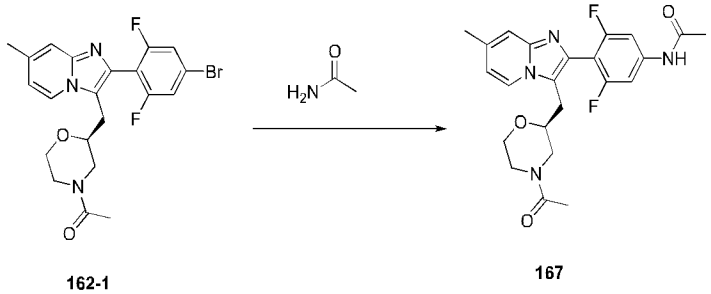


将**中间体 134-7**（50 mg，0.12mmol），1-(1H-吡唑-3-基)丙烷-1-酮（30 mg，0.12 mmol）和碳酸钾（30 mg，0.36 mmol）加入二甲基亚砜 （5 mL）中，氮气保护，130℃搅拌 4h。降至室温，过滤，滤液分散于乙酸乙脂（15 mL），饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品制备色谱纯化得到**化合物 164**，黄色固体（5 mg，收率 7.5%）。

MS $[M+H]^+$=523.8。1H NMR (400 MHz, d4-MeOD) δ 8.51 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 4H), 2.94 – 2.85 (m, 1H), 2.66 – 2.62 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

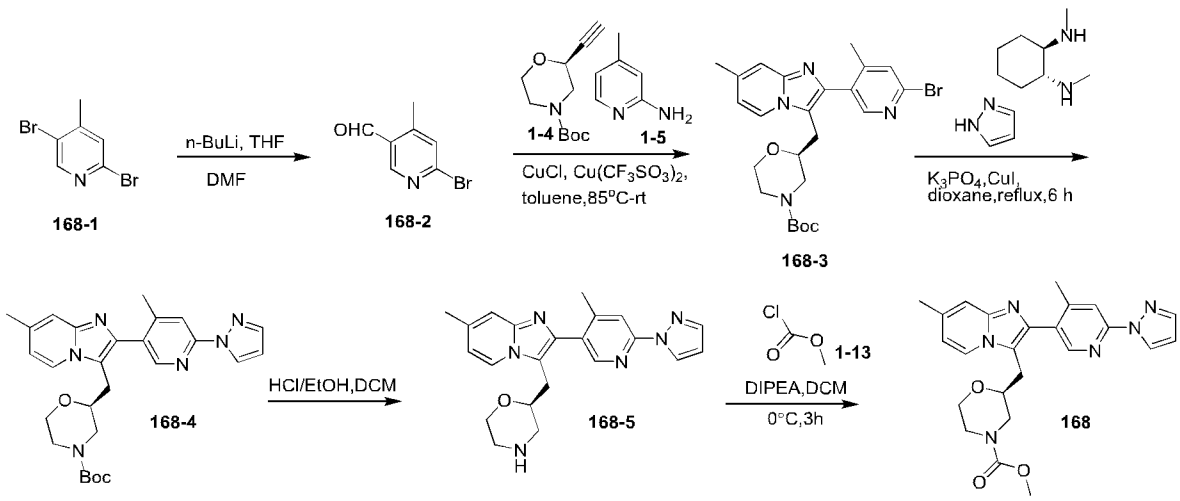
实施例 167

(S)-N-(4-(3-((4-乙酰吗啉-2-基)甲基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-3,5-二氟苯基)乙酰胺的制备



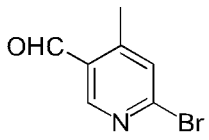
将**中间体 162-1**（240mg，0.518 mmol）和乙酰胺（45.9mg，0.778mmol），碳酸铯（150mg，0.778mmol）及 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽（6.00mg，0.010mmol）加入到反应瓶中，加入 1,4-二氧六环，体系置换 N2，再加入三-(二亚苄基丙酮)-二钯（9.50mg，0.010mmol），再置换 N2,，体系加热至 80℃反应 4h，LCMS 监测原料反应完全，向体系中加入水溶液，用二氯甲烷萃取（30mL×2），酯层无水硫酸钠干燥，浓缩二氯甲烷，经制备液相色谱得到**化合物 167**，白色固体（102mg，产率 52.4%）。LC-MS $[M+H]^+$= 443.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 8.42 – 8.35 (m, 1H), 7.41 (dd, *J* = 9.8, 1.7 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.80 (dd, *J* = 9.6, 4.1 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 23.0, 13.0 Hz, 1H), 3.73 – 3.56 (m, 2H), 3.51 – 3.36 (m, 1H), 3.32 – 3.22 (m, 1H), 3.15 (td, *J* = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 5.8, 2.7 Hz, 2H), 2.77 (dd, *J* = 12.9, 10.5 Hz, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (dd, *J* = 12.6, 11.1 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.91 (d, *J* = 12.7 Hz, 3H).

实施例 168



168-1 168-2 168-3 168-4 168-5 168

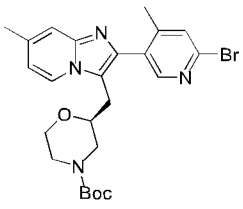
步骤（1）6-溴-4-甲基尼古丁醛的制备



168-2

氮气保护，将 2,5-二溴-4-甲基吡啶（5.0 g，17.19 mmol）溶于四氢呋喃（60 mL），降温至-78℃，向反应液中加入正丁基锂（7.5 mL，2.4 N），该温度下搅拌 30 min 后，加入 N,N-二甲基甲酰胺（2.5 g，34.38 mmol），-78℃反应 3 小时，稀盐酸淬灭（1 N，20 mL），乙酸乙酯稀释（100 mL），饱和碳酸氢钠溶液（80 mL）洗涤，饱和食盐水洗涤（80 mL），无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品硅胶柱层析纯化得到**中间体 168-2**，白色固体（2.3 g，收率 54%）。LC-MS[M+H]$^+$:199.8。

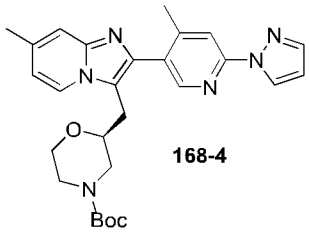
步骤（2）(S)-2-((2-(6-溴-4-甲基吡啶-3-基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备



168-3

氮气保护，将**中间体 168-2**（320 mg，1.50 mmol），(2S)-2-乙炔基吗啉-4-基甲酸叔丁酯（317 mg，1.50 mmol），4-甲基吡啶-2-胺（162 mg，1.50 mmol），氯化亚铜（45 mg，0.45 mmol），三氟甲磺酸铜（163 mg，0.45 mmol）加入到无水甲苯（6 mL）中，升温至 85℃后，向反应体系中滴加 N,N-二甲基乙酰胺（0.1 mL），85℃搅拌过夜，反应结束后冷却至室温，过滤并旋干，粗品用硅胶柱层析纯化得到**中间体 168-3**，棕色粉末状固体（324 mg，收率 41%）。MS [M +H]$^+$=500.7。

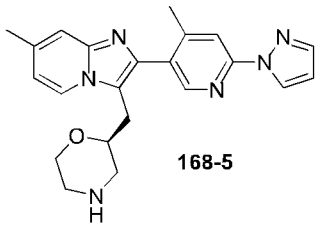
步骤（3）(S)-2-((7-甲基-2-(4-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备



168-4

氮气保护，将**中间体 168-3**（320 mg，0.64 mmol），1H-吡唑（130 mg，1.92 mmol），碘化亚铜（12 mg，0.06 mmol），(1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺（18 mg，0.13 mmol）和磷酸钾（408 mg，1.92 mmol）加入到二氧六环（5 mL）中，100℃反应 6h，冷却至室温加水淬灭（15 mL）并过滤，乙酸乙酯（20 mL×3）萃取，合并有机相，饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤旋干，粗产物硅胶柱层析纯化得到**中间体 168-4**，土黄色油状（170 mg，收率 55%）。MS $[M+H]^+$=488.9。

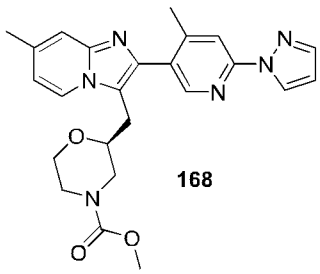
步骤（4） (S)-2-((7-甲基-2-(4-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉的制备



168-5

将**中间体 168-4**（170 mg，0.35 mmol）溶于二氯甲烷（5 mL），加入氯化氢乙醇溶液（33%，1.0 mL），室温下搅拌 3h，反应结束后旋干溶剂，得到**中间体 168-5,** 棕色固体（145 m），MS $[M+H]^+$=388.9。

步骤（5）(S)-2-((7-甲基-2-(4-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备



168

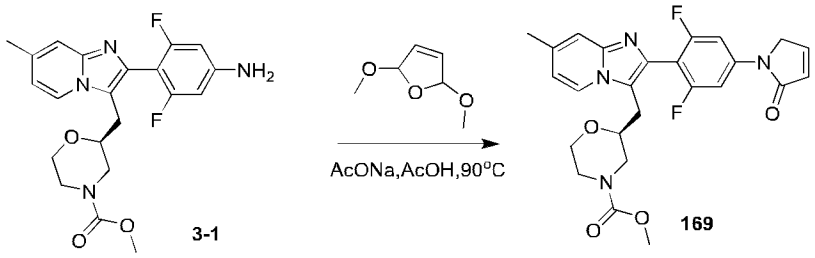
氮气保护，将**中间体 168-5**（135 mg，0.35 mmol）溶于无水二氯甲烷（5 mL），降温至 0℃，加入二异丙基乙基胺（225 mg，1.75 mmol），然后滴加氯甲酸甲酯的二氯甲烷溶液（10 mg/mL，3.5 mL），0℃下搅拌 2 小时，反应结束后，加入水（20 mL），二氯甲烷萃取（20 mL ×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（20 mL），无水硫酸钠干燥，过滤并旋干，粗品硅胶柱层析纯化（二氯甲烷：乙酸乙酯=2：1），得到的产品高压液相制备色谱柱分离纯化得到**化合物 168**，白色固体（45 mg，收率 21%）。

MS $[M+H]^+$=446.8。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.71 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.51 – 6.47 (m, 1H), 4.00 – 3.75 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.62 – 3.52 (m, 1H), 3.45 – 3.34 (m, 1H), 3.08 – 2.98 (m, 2H), 2.96 – 2.86 (m, 1H), 2.63

– 2.52 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

实施例 169

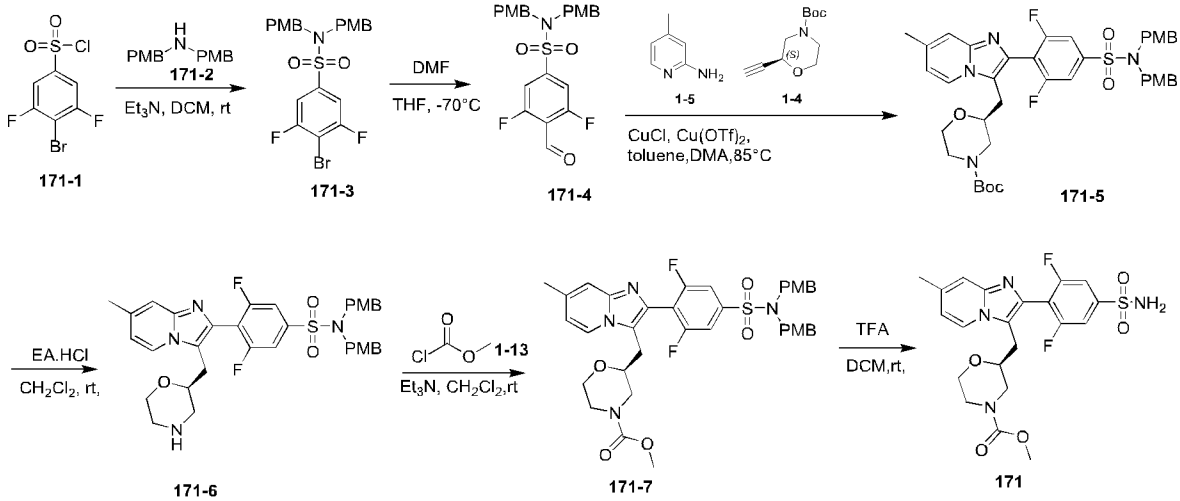
(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(2-羰基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备



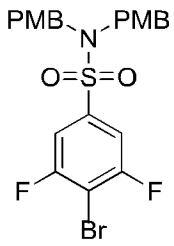
氮气保护，将**中间体 3-1**（100 mg，0.24 mmol）溶于醋酸（1 mL），加入 2,5-二甲氧基-2,5-二氢呋喃（35 mg，0.26 mmol）和醋酸钠（50 mg，0.48 mmol），90℃反应 2h，反应结束后，恢复至室温，过滤并旋干，粗品高压液相制备色谱分离，得到**化合物 169**，白色固体（20.2 mg，产率 17.4%）。MS [M+H]$^+$=482.8。

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.42 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.50 (dt, J = 6.1, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 6.29 (dt, J = 4.3, 1.9 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 3.82 –3.79 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 3.41 – 3.38 (m, 1H), 3.15 – 3.08 (m, 2H), 2.95 – 2.86(m, 1H), 2.70 – 2.59 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).

实施例 171



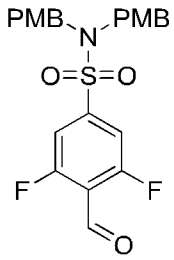
步骤（1） 4-溴-3,5-二氟-N,N-二(4-甲氧苄基)苯磺酰胺的制备



171-3

依次将二(4-甲氧苄基)胺（36.0 g，140 mmol，**化合物 171-2**），Et_3N（21.2 g，210 mmol），溶于二氯甲烷（1000mL）中，冰浴下搅拌，分批加入 4-溴-3,5-二氟苯磺酰氯（40.5g，139mmol，**化合物 171-1**），反应放热，保持内温小于 10 ℃。加完**化合物 171-1** 后移走冰浴，室温反应 1.0 h。TLC（PE/EA=10/1）显示**化合物 171-1** 反应完。反应完毕，DCM 相依次用柠檬酸水溶液（400mL×2，10% in wt.），饱和食盐水（400mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干，得**中间体 171-3**，白色固体（68.3g，收率 96%）。LC-MS: $[M+H]^+$ =511.1。

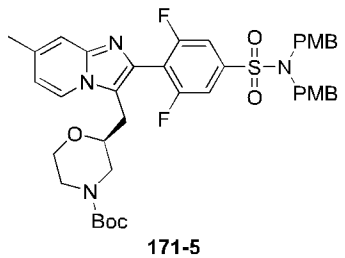
步骤（2）3,5-二氟-4-甲酰基-N,N-二(4-甲氧苄基)苯磺酰胺的制备



171-4

将**中间体 171-3**（(68.3g，133.3 mmol）溶于 THF（800 mL）中，不溶解的固体可加热至 40℃使其全部溶解。置换 N_2 三次后，降温至-70 ℃以下。 再将正丁基锂（2.5M，64mL，1.2eq）缓慢滴加到反应液中，保持内温小于-70 ℃，滴完正丁基锂后反应 45 min，再加入 DMF（12.7g，1.3eq）。加完 DMF 后反应 2.0h，加盐酸（0.5M）淬灭反应并用将反应液 pH 调至 4。溶液分层，取有机相旋干。水相再用 DCM（300mL）萃取两次。DCM 相合并后，将 THF 旋干得到的产物溶于 DCM 相，用饱和食盐水洗涤，干燥，旋干得**中间体 171-4，**粗品 74g，过柱得纯品 55g，（白色固体，收率 90%）。LC-MS: $[M+H]^+$ =461.2。

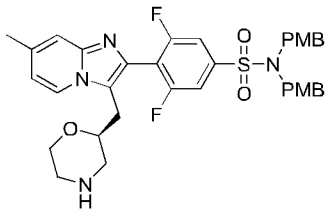
步骤（3） (S)-2-((2-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



171-5

在 100mL 圆底瓶中依次加入**中间体 171-4**（18.2g，39.4 mmol，1.0eq），4-甲基吡啶-2-胺（4.26g，39.4 mmol，1.0eq，**化合物 1-5**），(S)-2-乙炔基吗啉-4-甲酸叔丁酯（8.33g，39.4 mmol，1.0eq，**化合物 1-4**），CuCl（1.17g，11.8 mmol，0.3eq），$Cu(OTf)_2$（4.34g，11.8 mmol，0.3eq），甲苯（200mL），DMA（12mL），氮气置换 3 次，85℃油浴加热过夜（12h），TLC 检测原料**化合物 1-5** 消失，**中间体 171-4** 会剩余反应不完。反应液冷却至室温后加入氨水（100mL），水（150mL）搅拌 5min，分液，取甲苯相。水相再用 DCM（150mL）萃取 2 次。有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干过柱得**中间体 171-5**，（11.2g，黄色固体，纯度 96%，收率 37%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 761.9。

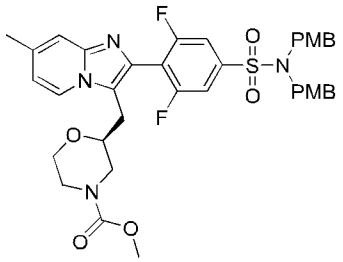
步骤（4） (S)-3,5-二氟-N,N-二(4-甲氧苄基)-4-(7-甲基-3-(吗啉-2-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯磺酰胺的制备



171-6

将**中间体 171-5**（11.2g，14.7mol）溶于 DCM（33mL），再加入盐酸二氧六环溶液（4 M，33mL），室温搅拌 1.0h，TLC 检测反应完。往反应液中加入水（100mL）和二氯甲烷（200mL），用碳酸钠调 pH 至水相呈弱碱性（pH=9~10）。分液取 DCM 相，水相再用 DCM（100mL）萃取两次。合并 DCM 相，用饱和食盐水洗涤，干燥旋干得**中间体 171-6，**（9.7g，白色固体），以 100%收率直接投下一步。LC-MS: $[M+H]^+$ = 622.2。

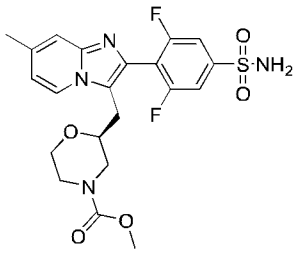
步骤（5） (S)-2-((2-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



171-7

将**中间体 171-6**（9.7g，14.7mmol，1.0eq）溶于 DCM（40mL），加入 Et_3N（2.96g，29.3mmol，2.0eq），滴加氯甲酸甲酯（2.08g，22mmol，1.5eq）。反应 1.0h 后 TLC 显示以反应完。反应完后加入水（150mL），DCM（200mL）搅拌 10min 后分液取 DCM 相，水相再用 DCM（50mL）萃取两次。合并 DCM 相，用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥旋干，过柱得**中间体 171-7，**（9.4g，白色固体，收率 89%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 720.9。

步骤（6） *(S)*-2-((2-(2,6-二氟-4-氨磺酰苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

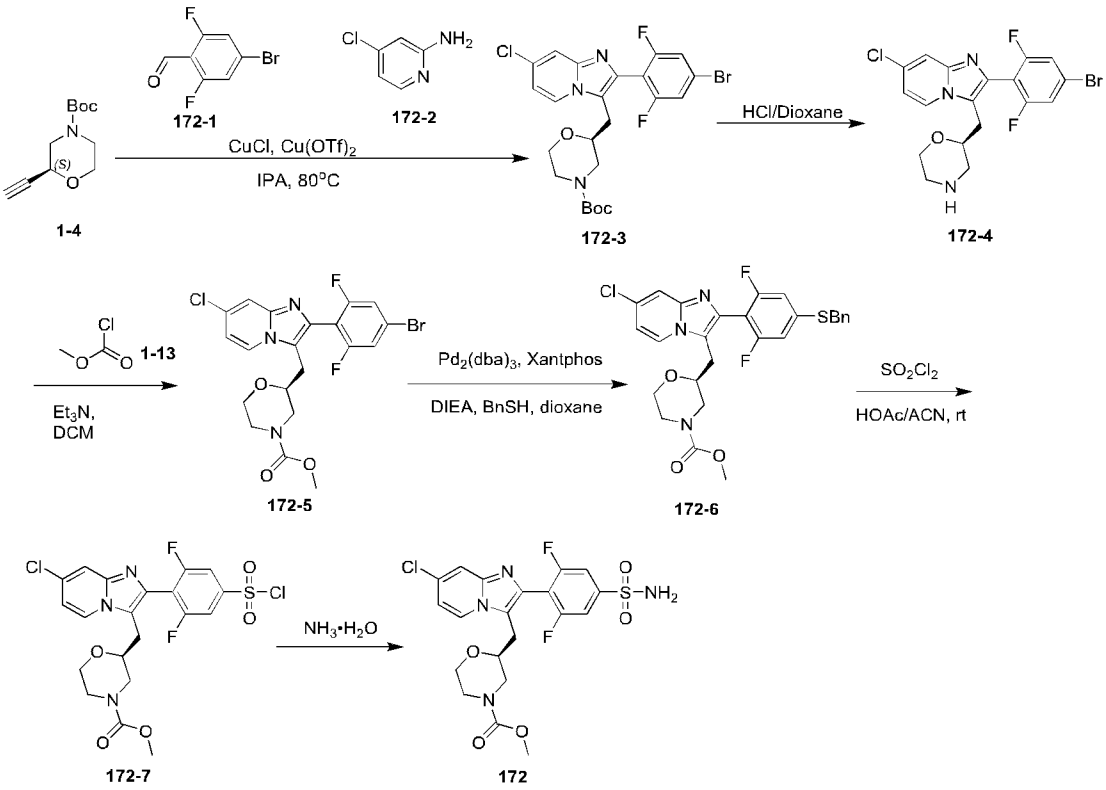


171

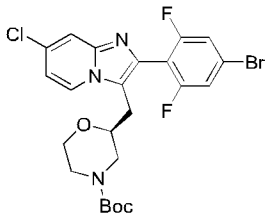
将**中间体 171-7**（9.4g）溶于 DCM（30mL），加入 TFA（30mL），35 ℃搅拌过夜。LCMS 显示 80%为产物。补加 TFA（10mL），40℃反应 4.0h。反应液旋干，粗品用乙腈溶解后旋干，制备分离得**化合物 171**，白色固体（3.165g，收率 50.6%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 481.1。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (d, J = 7.11 Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.59 (d, J = 6.6, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.84 – 6.78 (m, 1H), 3.76 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.44 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 1H), 3.02 (qd, J = 15.7, 6.1 Hz, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.34 (s, 3H).

实施例 172



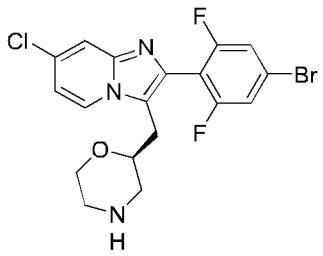
步骤（1） (S)-2-((2-(4-溴-2,6-二氟苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



172-3

在 100 mL 圆底瓶中依次加入(S)-2-乙炔基吗啉-4-甲酸叔丁酯（3.1 g，1.0 eq，**中间体 1-4**），4-溴-2,6-二氟苯甲醛（2.76 g，1.0 eq，**化合物 172-1**），4-氯吡啶-2-胺（1.61 g，1.0 eq，**化合物 172-2**），CuCl（0.37 g，0.3 eq），$Cu(OTf)_2$（1.36 g，0.3 eq），异丙醇（50 mL），氮气置换 3 次，80 ℃油浴加热过夜，TLC 检测原料**化合物 172-2** 消失。旋干异丙醇，依次用 EA 和氨水萃取，取 EA 相，依次用饱和食盐水，柠檬酸洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干过柱得**中间体 172-3**，白色固体（3.0 g，纯度为 78%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 542.2。

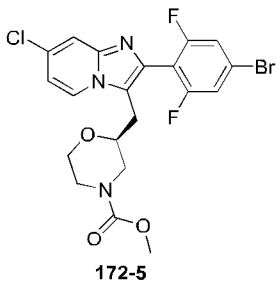
步骤（4） (S)-2-((2-(4-溴-2,6-二氟苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉的制备



172-4

将**中间体 172-3**（2.67g）溶于二氯甲烷（24 mL），再加入盐酸二氧六环（24 mL），室温搅拌 1.0 h，LC-MS 检测反应完。将反应液旋干，往反应液中加入水（15 mL）和二氯甲烷（15 mL），萃取完去水相，用碳酸氢钠水溶液调 pH 至水相呈弱碱性（pH=8~9）。分液取二氯甲烷相，水相再用二氯甲烷萃取（10 mL×2）。合并二氯甲烷相，用饱和食盐水洗涤，旋干得**中间体 172-4**，白色固体（1.70 g，纯度 88.6%）。LC-MS: $[M+H]^+$ =442.1。

步骤（5）(S)-2-((2-(4-溴-2,6-二氟苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

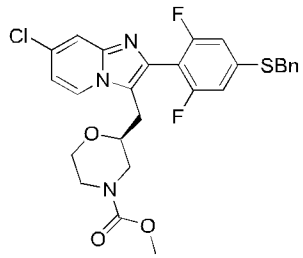


172-5

将**中间体 172-4**（1.4 g，1.0 eq）溶于二氯甲烷（10 mL）中，加入三乙胺（480 mg，1.5 eq），滴加氯乙酸甲酯（388 mg，1.3 eq）。反应 1.0 h 后 LC-MS 显示产物生成。反应完后加水（10 mL）搅拌 30min 后分液取二氯甲烷相，水相再用二氯甲烷萃取（10 mL×2）。合并二氯甲烷相，用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥旋干，过柱得**中间体 172-5**，白色固体（1.01 g，纯度 93.02%）。LC-MS: $[M+H]^+$

= 499.8。

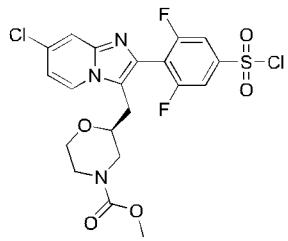
步骤（6） (S)-2-((2-(4-(苯甲硫基)-2,6-二氟苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



172-6

将**中间体 172-5**（0.73 g，1.0 eq）溶于二氧六环（4 mL）中，加入 BnSH （0.24 g，1.3 eq），Pd2(dba)3（0.04 g，0.03 eq），Xantphos（0.04 g，0.05 eq），DIEA（0.60 g，3.0 eq），并置换 N_2 三次，在 80 ℃下反应过夜。LCMS 监测原料消失完全。往反应液加入二氯甲烷（10 mL）和水（10 mL），分液取二氯甲烷相，水相再用二氯甲烷萃取（10 mL×2）。合并二氯甲烷相，用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥旋干，过柱得**中间体 172-6，**白色固体（0.82 g，纯度 91.53%）。LC-MS: $[M+H]^+$ =544.2。

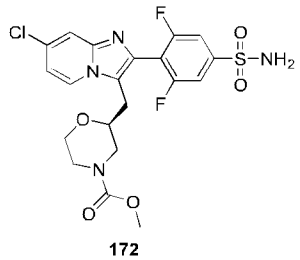
步骤（7） (S)-2-((7-氯-2-(4-(氯磺酰)-2,6-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



172-7

将**中间体 172-6**（510 mg）加入到反应瓶中，加乙腈（3 mL）溶解，再加入冰醋酸（281 mg，5.0 eq），在冰浴下滴加 $SO2Cl_2$（506 mg，4.0 eq）。并在 0℃反应 1h。LCMS 显示原料消失，有**中间体 172-7** 生成。该反应未加处理，反应液直接用于下一步。

步骤（8） (S)-2-((7-氯-2-(2,6-二氟-4-氨磺酰苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



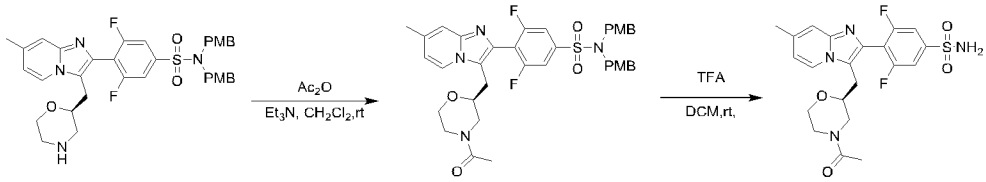
172

在 0℃下，将氨水（2 mL）用乙腈（1 mL）稀释滴加到上述反应液中，并在室温下反应 0.5 h。

LCMS 显示原料消失完全，有目标产物生成。将反应液用水和乙酸乙酯萃取 2 次，食盐水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，送制备分离纯化。得到**化合物 172**，白色固体（185 mg，纯度 99.74%）。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 501.1。

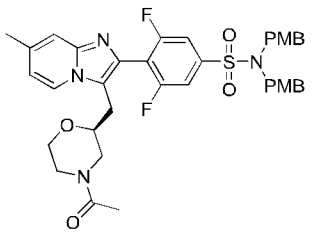
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.11 (d, J=7.4, 1H), 7.29 (d, J=1.6, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.14 (d, J=6.6, 2H), 6.60 (dd, J=7.4, 2.1, 1H), 3.33 (d, J=12.8, 1H), 3.13 (d, J=11.3, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.97 (d, J=7.8, 1H), 2.77 – 2.69 (m, 1H), 2.69 – 2.61 (m, 1H), 2.53 (dd, J=15.5, 8.3, 1H).

实施例 173



171-6 173-1 173

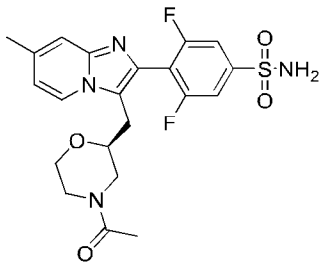
步骤（1） (S)-3,5-二氟-N,N-二(4-甲氧苄基)-4-(7-甲基-3-(吗啉-2-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯磺酰胺的制备



173-1

参照实施例 1 的步骤制备得到**中间体 171-6**，取**中间体 171-6**（620mg，0.94mmol，1.0eq）溶于 DCM（5mL），加入 Et3N（236mg，2.34mmol，2.5eq)），滴加醋酸酐（191mg，1.88mmol，2eq）。反应 1.0h 后 TLC 显示已反应完。反应完后加入水（30mL），DCM（50mL）搅拌 10min 后分液取 DCM 相，水相再用 DCM（20mL）萃取两次。合并 DCM 相，用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥旋干，过柱得产物**中间体 173-1**，白色固体（450mg，收率 68.3%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 705.2。

步骤（2） (S)-4-(3-((4-乙酰基吗啉-2-基)甲基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3,5-二氟苯磺酰胺的制备



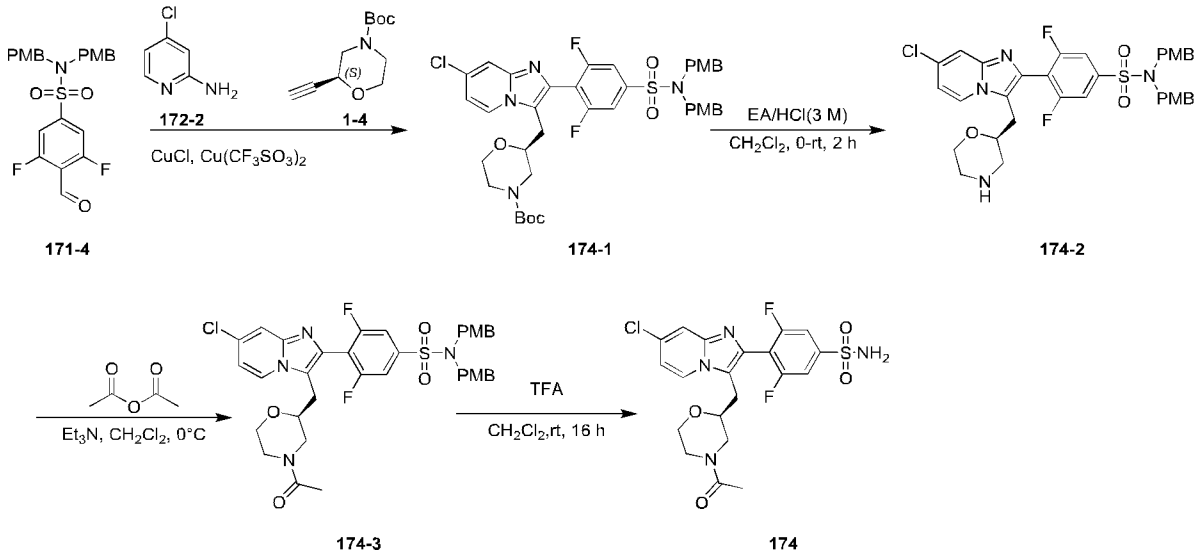
173

将**中间体 173-1**（420mg）溶于 DCM（2mL），加入 TFA（2mL），室温搅拌过夜。升温至 35℃反

应 4.0h，后处理。反应液中加水（20mL）和 DCM（20mL），加碳酸钠将水相 pH 调成 9。分液取 DCM 相，水相再用 DCM 萃取（20mL×2），合并 DCM 相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥旋干。过柱得产物再用 DCM/PE（1:10）打浆，得**化合物 173，**白色固体（104mg，收率 37.5%）。

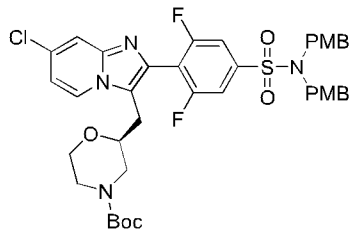
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (1 H, dd, J 36.9, 6.8), 7.60 (1 H, s), 7.53 (2 H, t, J 6.0), 6.80 (2 H, t, J 12.6), 6.57 (1 H, s), 4.37 (1 H, t, J 11.4), 3.91 – 3.72 (1 H, m), 3.51 (2 H, d, J 12.1), 3.35 (1 H, dd, J 21.8, 11.9), 3.16 (0.5 H, t, J 11.6), 3.09 – 2.78 (2 H, m), 2.66 (0.5 H, t, J 11.1), 2.47 (3 H, d, J 3.8), 2.44 – 2.32 (0.5 H, m), 2.04 (2 H, s), 1.98 (1 H, s), 1.82 (2 H, s).

实施例 174



171-4　174-1　174-2　174-3　174

步骤（1） (S)-2-((2-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-2,6-二氟苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备

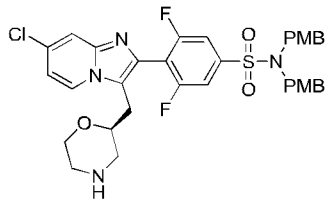


174-1

将 3,5-二氟-4-醛基-N,N-二(4-甲氧苄基)苯磺酰胺（29 g，62.84 mmol），4-氯吡啶-2-胺（8.08 g，62.84 mmol），(S)-叔-丁基-2-乙炔基吗啉-4-羧酸酯（13.28 g，62.84 mmol）溶于甲苯（150 mL）和二甲基乙酰胺（150 mL）中，搅拌均匀，然后氯化亚铜（1.87 g，18.85 mmol）和三氟甲烷磺酸铜(Ⅱ)（6.82 g，18.85 mmol）加入倒反应液中，在氮气保护下 85℃下反应 16 h。反应液中加入 750 mL 水，用乙酸乙酯（150 mL）萃取两次，有机相用氨水（100 mL）洗涤一次，用饱和食盐水（100 mL）洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，过滤浓缩，粗品用硅胶柱纯化（石油醚：乙酸乙酯（10:1-3:1）），得到**中间体 174-1，**棕黄色泡沫状固体（18 g，纯度 85 %，收率 39%）。LC-MS: $[M+H]^+$=783.0.

步骤（2） (S)-4-(7-氯-3-(吗啉-2-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3,5-二氟-N,N-二(4-甲氧苄基)苯

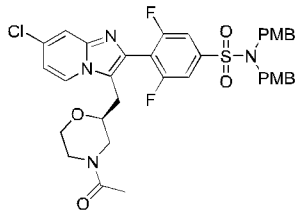
磺酰胺的制备



174-2

将**中间体 174-1**（17 g，21.7 mmol）溶于二氯甲烷（60 mL）中，滴加盐酸·乙酸乙酯盐溶液（60 mL， 3M），控制滴加温度在 0℃。滴加完毕后，室温反应 2 小时。 TLC（PE/EA=3/1, Rf=0.1）检测原料消耗完。减压浓缩，粗品加入碳酸氢钠水溶液调节 pH~8，乙酸乙酯（150 mL）萃取两次，无水硫酸钠搅拌干燥 20 min，过滤浓缩，得到**中间体 174-2**，棕色泡沫状固体（13 g，纯度 90%，收率 87%），LC-MS $[M+H]^+$=683.0.

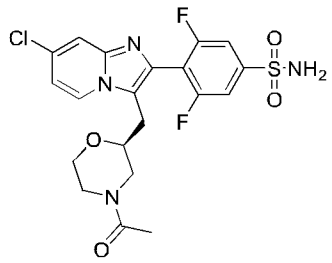
步骤（3） (S)-4-(3-((4-乙酰基吗啉-2-基)甲基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3,5-二氟-N,N-二(4-甲氧苄基)苯磺酰胺的制备



174-3

将**中间体 174-2**（1.5 g，2.2 mmol）溶于二氯甲烷（15 mL），在零度下加入三乙胺（444 mg，4.39 mmol），然后滴加乙酸酐（336g，3.29 mmol），0 ℃反应 1h。向反应液中加入饱和氯化钠水溶液（40 mL），用二氯甲烷（50 mL）萃取 2 次，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品用硅胶柱纯化（PE/EA = 1/4 ~1/2），得到**中间体 174-3**，黄白色固体（1.1 g, 收率 69%），LC-MS: $[M+H]^+$ =725.1。

步骤（4） (S)-4-(3-((4-乙酰基吗啉-2-基)甲基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3,5-二氟苯磺酰胺的制备



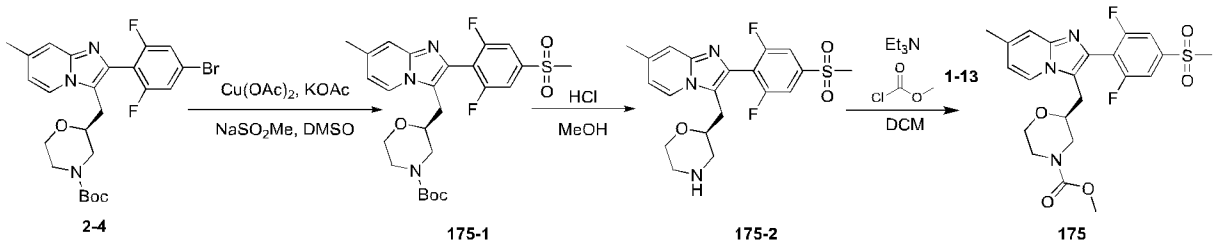
174

将**中间体 174-3**（1.1 g，1.52 mmol）溶于二氯甲烷（15 mL），在 0℃下加入三氟乙酸（3 mL），室温反应 16 h。将反应液滴加到碳酸氢钠水溶液调节 pH~8，用二氯甲烷萃取（50 mL×3），有机相用饱

和食盐水洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩送制备。制备回来的（乙腈，水，三氟乙酸相），浓缩，用碳酸氢钠调节 pH~8，乙酸乙酯（300 mL）萃取三次，饱和食盐水（100 mL）洗涤 2 次，无水硫酸钠搅拌干燥 20 min，过滤浓缩，浓缩完的固体，用乙腈带三遍，再加乙腈（10mL）和纯水（30 mL），冻干，得到**化合物 174**，白色固体（358 mg，纯度 97%）。LC-MS: $[M+H]^+$ =484.2。

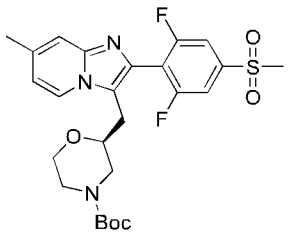
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 1H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz,2H), 7.64 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.10 (td, J = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 1H), 4.05 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.69 – 3.60 (m, 1H), 3.56 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.52 – 3.37 (m, 1H), 3.25 (td, J = 11.5, 2.3 Hz, 1H), 3.20 – 2.97 (m, 3H), 2.80 (dd, J = 12.9, 10.5 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 12.7, 2.9 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 12.8, 10.9 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 4.2 Hz, 3H)。

实施例 175



2-4 175-1 175-2 175

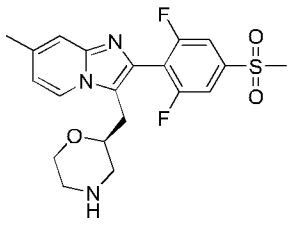
步骤（1） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲磺酰基)苯基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



175-1

参照**实施例 2** 的步骤制备**中间体 2-4**，将**中间体 2-4**（90 mg），$NaSO_2Me$（22 mg），$Cu(OAc)_2$（32 mg），KOAc（34 mg）依次加入到装有 DMSO（5 mL）的反应瓶中，在 100℃反应过夜。TLC（PE/EtOAc=1/1）检测原料消失，有新点生成。往反应体系加入 EtOAc（10 mL）反应液用 NH_4Cl（10 mL×3）和饱和食盐水（10 mL×3）洗涤，Na_2SO_4 干燥，浓缩得到粗品用 prep-TLC 纯化得**中间体 175-1**，白色固体（28mg）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 522.1。

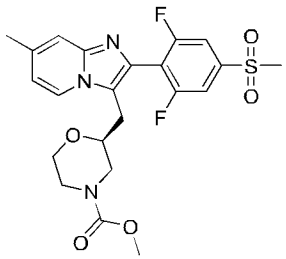
步骤（2） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基磺基)苯基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉的制备



175-2

室温下向**中间体 175-1**（0.1 g）中加氯化氢的甲醇溶液（3mL，4 M），室温反应 1 h，将反应混合物旋干，得到**中间体 175-2**（80 mg），黄色固体，未经过纯化，粗品直接用于下一步。

步骤（3） (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲磺酰基)苯基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

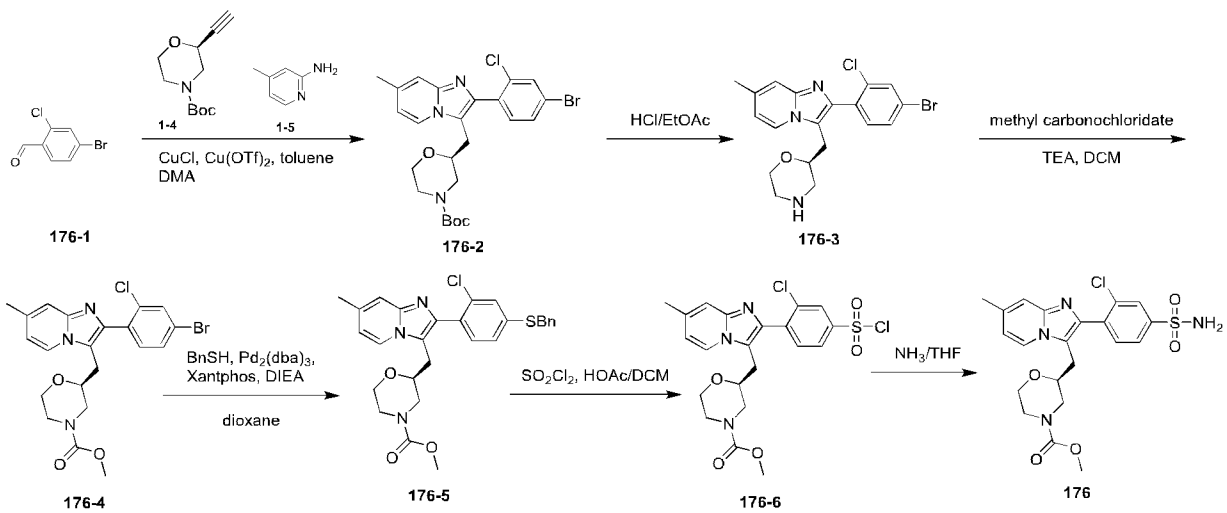


175

称取**中间体 175-2**（80 mg）到装有 DCM（5 mL）的反应瓶中，再加入三乙胺（30 mg），在 0 ℃下加入氯甲酸甲酯（27 mg）并在此温度下反应 1 h。TLC 检测原料消失，有目标产物生成。送制备分离纯化，得到**化合物 175**，白色固体（20 mg，纯度 99.1%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 480.1。

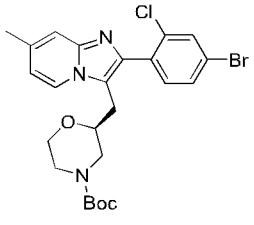
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.46 (s, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.28 – 3.16 (m, 1H), 3.13 – 2.97 (m, 1H), 2.38 (s, 2H).

实施例 176



176-1 **176-2** **176-3** **176-4** **176-5** **176-6** **176**

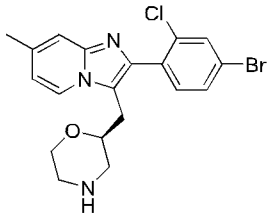
步骤（1） (S)-2-((2-(4-溴-2-氯苯基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



176-2

在 100mL 圆底瓶中依次加入 4-溴-2-氯苯甲醛（2.0 g，1. Eq，**化合物 176-1**），**化合物 1-4**（1.9 g，1. eq），**化合物 1-5**（1.0 g，1. eq），CuCl（0.27g， 0.3eq），$Cu(OTf)_2$（0.99 g，0.3eq），甲苯（20mL），DMA（2mL），氮气置换 3 次，85 ℃油浴加热过夜（12h），TLC 检测原料**化合物 176-1** 消失。反应液冷却至室温后加入氨水（10mL），水（15mL）搅拌 5min 后分液取甲苯相。水相再用 DCM（15mL）萃取 2 次。有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干过柱得**中间体 176-2，**黄色油状物（1.46 g，纯度 95%）。LC-MS: $[M+H]^+$ =520.2。

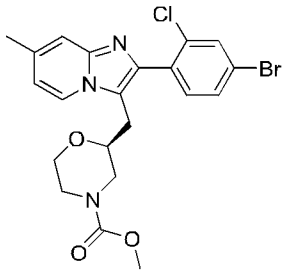
步骤（2） (S)-2-((2-(4-溴-2-氯苯基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉的制备



176-3

将**中间体 176-2**（1.46 g）溶于甲醇（5mL），再加入 HCl/EtOAc（4 M，10 mL），室温搅拌 1 h，TLC 检测反应完。往反应液中加入水（10mL）和二氯甲烷（20mL），用碳酸钠调 pH 至水相呈弱碱性（pH=9~10）。分液取 DCM 相，水相再用 DCM（10mL）萃取两次。合并 DCM 相，用饱和食盐水洗涤，干燥旋干得**中间体 176-3，**黄色油状物（1.05 g，纯度 90%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 420.1。

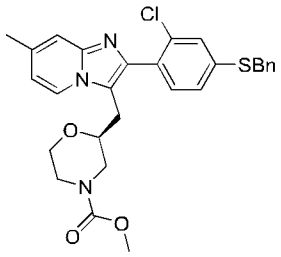
步骤（3） (S)-2-((2-(4-溴-2-氯苯基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



176-4

将**中间体 176-3**（1.05 g，1.0eq）溶于 DCM（10mL），加入 DIPEA（0.65 g，2.0eq）滴加氯乙酸甲酯（0.27 g，1.5eq）。反应 1 h 后 TLC 显示已反应完。反应完后加入水（10mL），DCM（20mL）搅拌 10min 后分液取 DCM 相，水相再用 DCM（10mL）萃取两次。合并 DCM 相，用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥旋干，过柱得**中间体 176-4**，（0.88 g，纯度 96%）。LC-MS: $[M+H]^+$ =478.2。

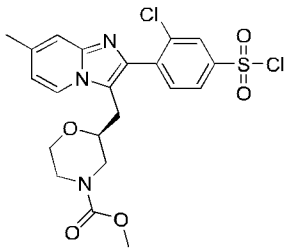
步骤（4） (S)-2-((2-(4-(苄硫基)-2-氯苯基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯人制备



176-5

将**中间体 176-4**（0.78 g，1.0eq）溶于二氧六环（10mL），加入 BnSH（0.23g，1.1 eq），Pd2(dba)3（0.15 g，0.1 eq），XantPhos（0.1 g，0.1 eq），DIPEA（0.42 g，2.0 eq）并置换 N_2 三次，在 85 ℃下反应过夜。TLC 监测原料消失完全。反应完后加入水（10mL），EA（20mL）搅拌 10min 后分液取 EtOAc 相，水相再用 EtOAc（10mL）萃取两次。合并 EtOAc 相，用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥旋干，过柱得**中间体 176-5**，黄色油状物（0.85 g，纯度 92%）。LC-MS: $[M+H]^+$ =522.0。

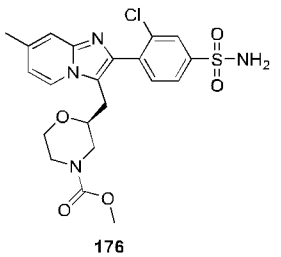
步骤（5） (S)-2-((2-(2-氯-4-(氯磺酰基)苯基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



176-6

将**中间体 176-5**（150 mg）加入到 DCM（1 mL）的反应瓶中，再加入冰醋酸（86.3 mg，5.0 eq），在冰浴下滴加 SO2Cl2（154.9 mg，4.0 eq）。并在室温下反应 2h。LCMS 显示原料消失，有**中间体 176-6** 生成。该反应未加处理，反应液直接用于下一步。

步骤（6） (S)-2-((2-(2-氯-4-氨磺酰苯基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



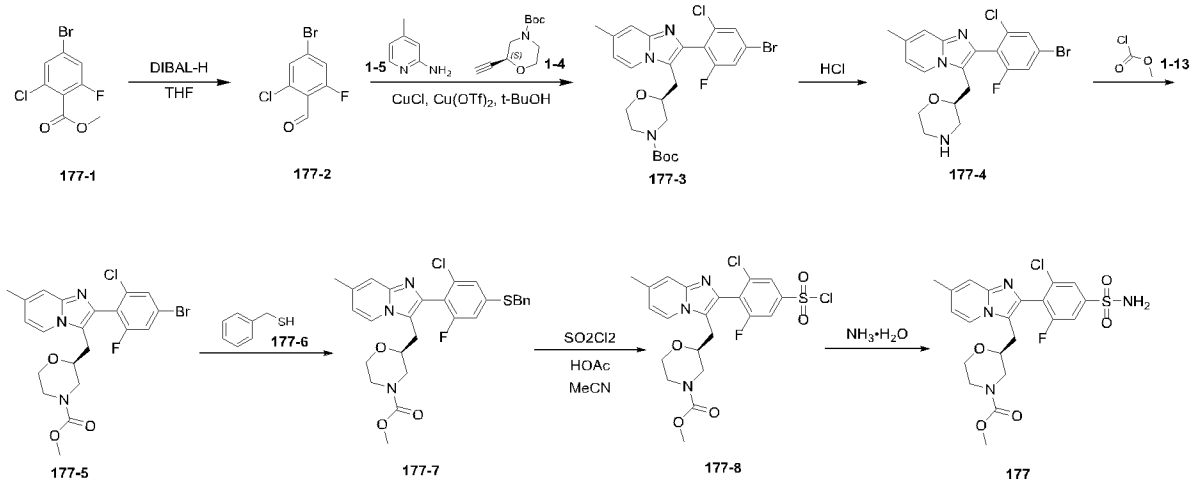
176

在 0℃下，将 NH_3 的 THF（0.4 M）溶液 5 mL 直接缓慢滴加到上述反应液中，并在室温下反应 2 h。LCMS 显示原料消失完全，有目标产物生成。将反应液浓缩干，送制备分离纯化，得到**化合物 176**，白色固体（18mg）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 479.0。

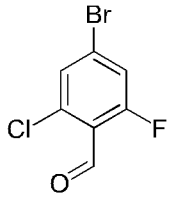
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.43 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 3.79 – 3.59 (m,

3H), 3.56 (s, 3H), 3.51 (s, 1H), 3.23 (dd, J = 11.8, 9.1 Hz, 1H), 3.05 (qd, J = 15.6, 6.3 Hz, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.38 (s, 3H).

实施例 177



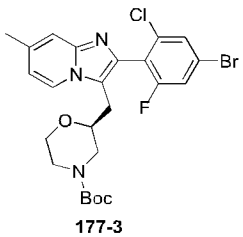
步骤（1）4-溴-2-氯-6-氟苯甲醛的制备



177-2

在 100mL 圆底瓶中依次加入 4-溴-2-氯-6-氟苯甲酸甲酯（1.0 g，1.0 eq，**化合物 177-1**）和无水四氢呋喃，降温到-70 ℃，随后缓慢加入 DIBAL-H（3.8 mL，1.2 eq）并在此温度下反应 2 h。TLC 显示原料消失完全，有新点生成。往反应体系中加入 HCl 水溶液（1M）淬灭反应，随后转移到室温搅拌 20 min，再用二氯甲烷（30 mL×3）萃取。有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干过柱得**中间体 177-2**，无色油状物（0.9 g，纯度 80%）。LC-MS: $[M+H]^+$ =237.1。

步骤（2） (S)-2-((2-(4-溴-2-氯-6-氟苯基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备

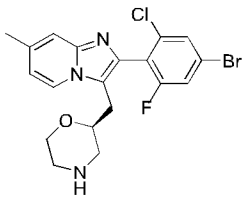


177-3

将**中间体 177-2**（0.75 g，1.0 eq），**化合物 1-5**（0.67 g，1.0 eq），**化合物 1-4**（0.34 g，1.0 eq），CuCl（0.19 g，0.3eq），$Cu(OTf)_2$（0.69 g，0.3eq）加入到甲苯（20mL），DMA（2mL），氮气置换 3 次，85 ℃油浴加热过夜（12h），TLC 检测原料**化合物 1-4** 消失。反应液冷却至室温后加入氨水（10mL），水

（15mL）搅拌 5min 后分液取甲苯相。水相再用二氯甲烷（15mL）萃取 2 次。有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干过柱得**中间体 177-3**，棕色泡状固体（0.2 g，纯度 99%）。LC-MS: $[M+H]^+$ =538.1。

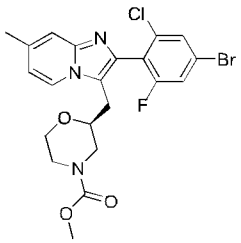
步骤（3）(S)-2-((2-(4-溴-2-氯-6-氟苯基）-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基）甲基）吗啉的制备



177-4

将**中间体 177-3**（0.2 g）溶于甲醇（5mL），再加入盐酸 EA（10 mL），室温搅拌 1.0h，TLC 检测反应完。往反应液中加入水（10mL）和二氯甲烷（20mL），用碳酸钠调 pH 至水相呈弱碱性（pH=9~10）。分液取二氯甲烷相，水相再用二氯甲烷（10mL）萃取两次。合并二氯甲烷相，用饱和食盐水洗涤，干燥旋干得**中间体 177-4，**黄色固体（170 mg），粗品直接用于下一步。LC-MS: $[M+H]^+$ =438.1。

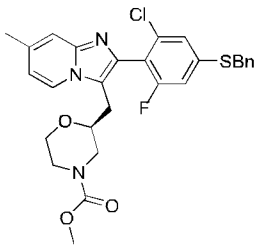
步骤（4）(S)-2-((2-(4-溴-2-氯-6-氟苯基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



177-5

将**中间体 177-4**（170 mg，1.0 eq）溶于二氯甲烷（2 mL）中，加入三乙胺（120 mg，2.0 eq），滴加氯乙酸甲酯（55 mg，1.5 eq）。反应 1.0 h 后 TLC 显示以反应完。反应完后加入水（10 mL），二氯甲烷（20 mL）搅拌 10min 后分液取二氯甲烷相，水相再用二氯甲烷（10mL）萃取两次。合并二氯甲烷相，用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥旋干，过柱得**中间体 177-5**，白色固体（175 mg，纯度 96%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 496.1。

步骤（5）(S)-2-((2-(4-(苄基硫基)-2-氯-6-氟苯基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

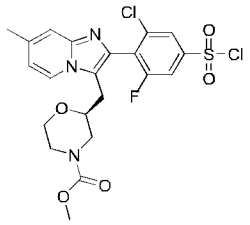


177-7

将**中间体 177-5**（175 mg，1.0 eq）溶于二氧六环（10 mL）中，加入 BnSH（53mg，1.1 eq），$Pd2(dba)_3$（36 mg，0.1 eq），XantPhos（25 mg，0.1 eq），DIPEA（95 mg，2.0 eq），并置换 N_2 三次，在 85 ℃下

反应过夜。TLC 监测原料消失完全。反应完后加入水（10 mL），乙酸乙酯（20 mL）搅拌 10min 后分液取乙酸乙酯相，水相再用乙酸乙酯（10 mL）萃取两次。合并乙酸乙酯相，用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥旋干，过柱得**中间体 177-7**，白色固体（165 mg，纯度 95%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 540.0。

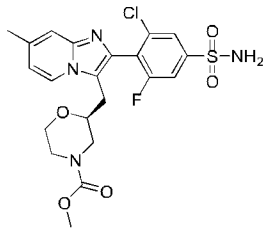
步骤（6）(S)-2-((2-(2-氯-4-(氯磺酰基)-6-氟苯基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



177-8

将**中间体 177-7**（160 mg）加入到二氯甲烷（5 mL）的反应瓶中，再加入冰醋酸（90 mg，5.0 eq），在冰浴下滴加 SO_2Cl_2（160 mg，4.0 eq)。并在 0 ℃反应 1h。LCMS 显示原料消失，有**中间体 177-8** 生成。该反应未加处理，反应液直接用于下一步。

步骤（7）(S)-2-((2-(2-氯-6-氟-4-氨磺酰苯基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

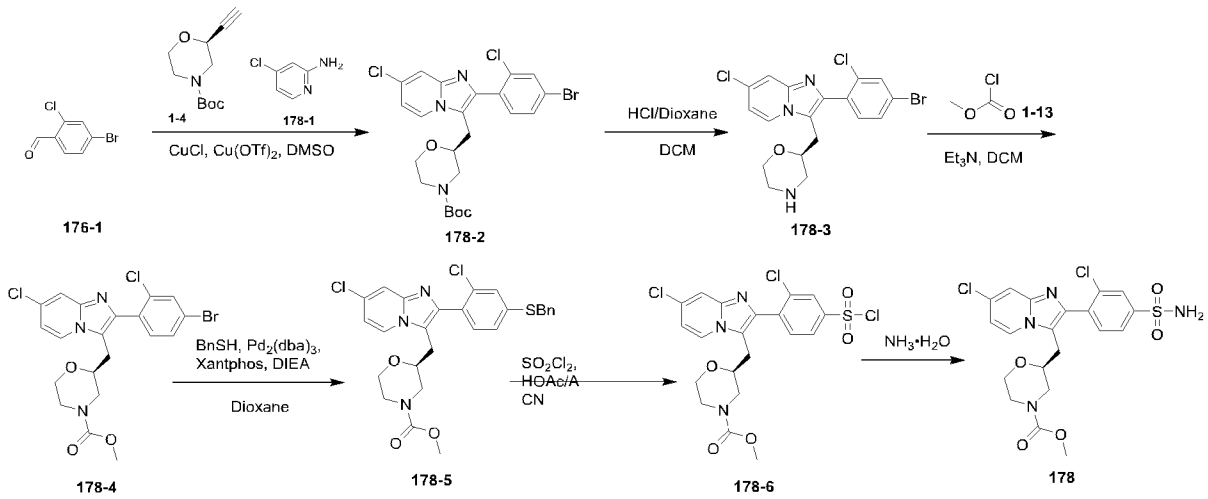


177

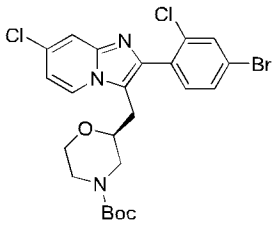
在 0 ℃下，将氨水（10 mL）直接缓慢滴加到上述反应液中，并在 0 ℃下反应 0.2 h。LCMS 显示原料消失完全，有目标产物生成。将反应液浓缩干，制备分离纯化。得到**化合物 177**，白色固体（80 mg，纯度 98.982%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 497.2。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.86 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.43 (s, 1H), 3.19 (dt, J = 11.8, 5.8 Hz, 1H), 3.01 (qd, J = 15.5, 6.0 Hz, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.38 (s, 3H).

实施例 178



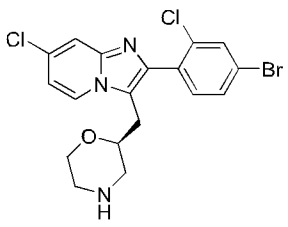
步骤（1）(S)-2-((2-(4-溴-2-氯苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



178-2

在 100 mL 圆底瓶中依次加入**化合物 1-4**（680 mg，1.0 eq），**化合物 176-1**（706 mg，1.0 eq），4-氯吡啶-2-胺（413 mg，1.0 eq，**化合物 178-1**），CuI（61 mg，0.1eq），$Cu(OTf)_2$（116 mg，0.1eq），DMSO（7 mL），氮气置换 3 次，85 ℃油浴加热过夜（12h），TLC 检测原料**化合物 1-4** 消失。反应液冷却至室温后加入氯化铵水溶液（10mL），乙酸乙酯（15 mL）摇动 5 min 后分液取有机相。水相再用乙酸乙酯（15 mL）萃取 2 次。有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干过柱得**中间体 178-2**，黄色油状物（0.65 g）。LC-MS: $[M+H]^+ = 540.2$。

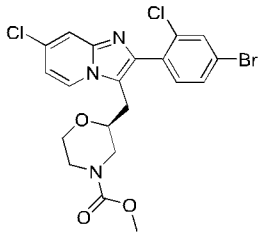
步骤（2）(S)-2-((2-(4-溴-2-氯苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉的制备



178-3

将**中间体 178-2**（0.65 g）溶于二氯甲烷（2 mL），再加入盐酸二氧六环（6 mL），室温搅拌 1.0 h，LC-MS 检测反应完。将反应液旋干，往反应液中加入水（10mL）和二氯甲烷（20 mL），萃取完去水相，用碳酸氢钠水溶液调 pH 至水相呈弱碱性（pH=8~9）。分液取二氯甲烷相，水相再用二氯甲烷（10 mL）萃取两次。合并二氯甲烷相，用饱和食盐水洗涤，干燥旋干得**中间体 178-3，**黄色油状物（512 mg，纯度为 95%）。LC-MS: $[M+H]^+ = 440.1$。

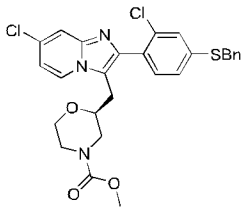
步骤（3）(S)-2-((2-(4-溴-2-氯苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



178-4

将**中间体 178-3**（500 mg，1.0 eq）溶于二氯甲烷（5 mL）中，加入三乙胺（206 mg，2.0 eq），滴加氯乙酸甲酯（115 mg，1.2 eq）。反应 1.0 h 后 LCMS 显示产物生成。反应完后加入水（15 mL），搅拌 30min 后分液取二氯甲烷相，水相再用二氯甲烷（10mL）萃取两次。合并二氯甲烷相，用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥旋干，得**中间体 178-4，**黄色油状物（0.52 g）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 498.2。

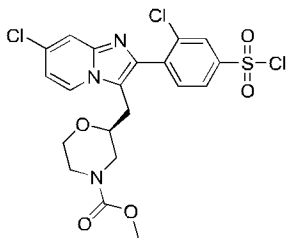
步骤（4）(S)-2-((2-(4-苄硫基-2-氯苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



178-5

将**中间体 178-4**（0.52 g，1.0 eq）溶于二氧六环（6 mL）中，加入 BnSH（0.16 g，1.2 eq），Pd2(dba)3（0.05 g，0.05 eq），XantPhos（0.06 g，0.1 eq），DIEA（0.41 g，3.0 eq）并置换 N_2 三次，在 80 ℃下反应过夜。LCMS 监测原料消失完全。反应完后加入水（10 mL），乙酸乙酯（20 mL）。分液，取乙酸乙酯相，水相再用乙酸乙酯萃取（10 mL×2）。合并乙酸乙酯相，用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥旋干，过柱得**中间体 178-5，**黄色油状物（0.48 g，纯度 86%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 542.2。

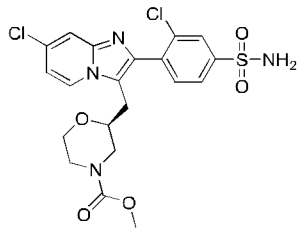
步骤（5）(S)-2-((7-氯-2-(2-氯-4-(氯磺酰基)苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



178-6

将**中间体 178-5**（220 mg）加入到乙腈（3 mL）的反应瓶中，再加入冰醋酸（121 mg，5.0 eq），在冰浴下滴加 SO_2Cl_2（218 mg，4.0 eq）。并在 0 ℃反应 1h。LCMS 显示原料消失，有**中间体 178-6** 生成。该反应未加处理，反应液直接用于下一步。

步骤（6）(S)-2-((7-氯-2-(2-氯-4-氨磺酰苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

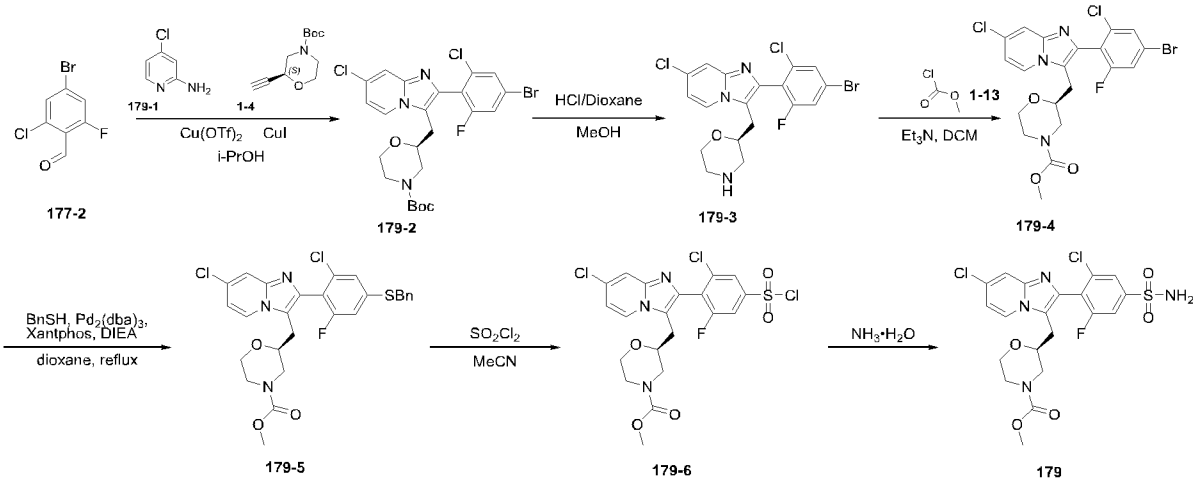


178

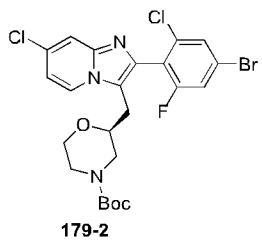
在 0℃下，将氨水（1.5 mL）用乙腈（1 mL）稀释，滴加到上述反应液中，并在室温下反应 0.5 h。LC-MS 显示原料消失完全，有目标产物生成。将反应液用水和乙酸乙酯萃取 2 次，食盐水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，送制备分离纯化。得到**化合物 178**，白色固体（30 mg，纯度 99.6%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 499.1。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.09 (dd, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 3.56 (s, 4H), 3.51 (s, 1H), 3.26 – 3.21 (m, 2H), 3.20 – 3.14 (m, 1H), 3.12 (s, 1H), 3.03 (dd, J = 15.6, 8.4 Hz, 1H), 2.81 (s, 1H).

实施例 179



步骤（1）(S)-2-((2-(4-溴-2-氯-6-氟苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备

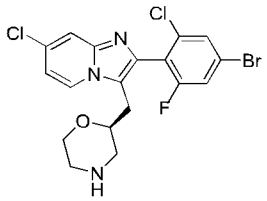


179-2

将**中间体 177-2**（2.16 g，1.0 eq），4-氯吡啶-2-胺（1.17 g，1.0 eq，**化合物 179-1**），**化合物 1-4**（1.92 g，1.0 eq），CuI（0.19 g，0.1 eq），$Cu(OTf)_2$（0.33 g，0.1 eq）加入到异丙醇（25 mL）中，氮气置换 3 次，85 ℃油浴加热过夜（12h），TLC 检测原料**化合物 1-4** 消失。后处理：反应液冷却至室温后加入

氨水（10mL），水（15mL）搅拌 5min 后分液取甲苯相。水相再用二氯甲烷（15mL）萃取 2 次。有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干过柱得**中间体 179-2**，浅黄色泡状固体（0.93 g，纯度 92%）。LC-MS: $[M+H]^+$ =558.0。

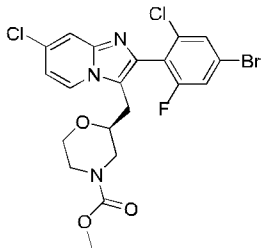
步骤（2）(S)-2-((2-(4-溴-2-氯-6-氟苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉的制备



179-3

将**中间体 179-2**（0.93 g）溶于甲醇（10 mL），再加入盐酸二氧六环（10 mL），室温搅拌 1.0h，TLC 检测反应完。往反应液中加入水（10mL）和二氯甲烷（20mL），用碳酸钠调 pH 至水相呈弱碱性（pH=9~10）。分液取二氯甲烷相，水相再用二氯甲烷（10mL）萃取两次。合并二氯甲烷相，用饱和食盐水洗涤，干燥旋干得**中间体 179-3**，白色固体（0.78 g），LC-MS: $[M+H]^+$ = 458.1。粗品直接用于下一步。

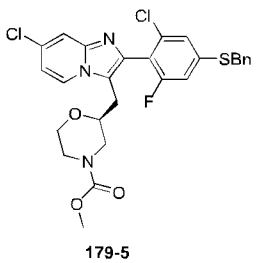
步骤（3）(S)-2-((2-(4-溴-2-氯-6-氟苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



179-4

将**中间体 179-3**（690 mg，1.0 eq）溶于二氯甲烷（10 mL）中，加入三乙胺（380 mg，2.0 eq），滴加氯乙酸甲酯（213 mg，1.5 eq）。反应 1.0 h 后 TLC 显示以反应完。反应完后加入水（10 mL），二氯甲烷（20 mL）搅拌 10min 后分液取二氯甲烷相，水相再用二氯甲烷（10mL）萃取两次。合并二氯甲烷相，用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥旋干，过柱得**中间体 179-4**，白色固体（472 mg，纯度 96%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 515.9。

步骤（4）(S)-2-((2-(4-(苄基硫基)-2-氯-6-氟苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

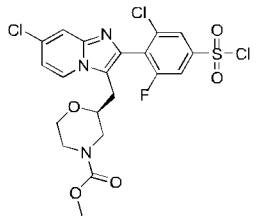


179-5

将**中间体 179-4**（420 mg，1.0 eq）溶于二氧六环（10 mL）中，加入 BnSH（130 mg，1.2 eq），

Pd2(dba)3 （84 mg，0.1 eq），Xantphos（50 mg，0.1 eq），DIPEA（210 mg，2.0 eq），并置换 N_2 三次，在 85 ℃下反应过夜。TLC 监测原料消失完全。反应完后加入水（10 mL），乙酸乙酯（20 mL）搅拌 10min 后分液取乙酸乙酯相，水相再用乙酸乙酯（10 mL）萃取两次。合并乙酸乙酯相，用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥旋干，过柱得**中间体 179-5**，白色固体（465 mg，纯度 94%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 560.1。

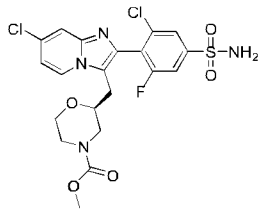
步骤（5）(S)-2-((7-氯-2-(2-氯-4-(氯磺酰基)-6-氟苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



179-6

将**中间体 179-5**（415 mg）加入到二氯甲烷（5 mL）的反应瓶中，再加入冰醋酸（224 mg，5.0 eq），在冰浴下滴加 SO_2Cl_2（415 mg，4.0 eq)。并在 0 ℃下反应 1h。LCMS 显示原料消失，有**中间体 179-6** 生成。该反应未加处理，反应液直接用于下一步。

步骤（6）(S)-2-((7-氯-2-(2-氯-6-氟-4-氨磺酰苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

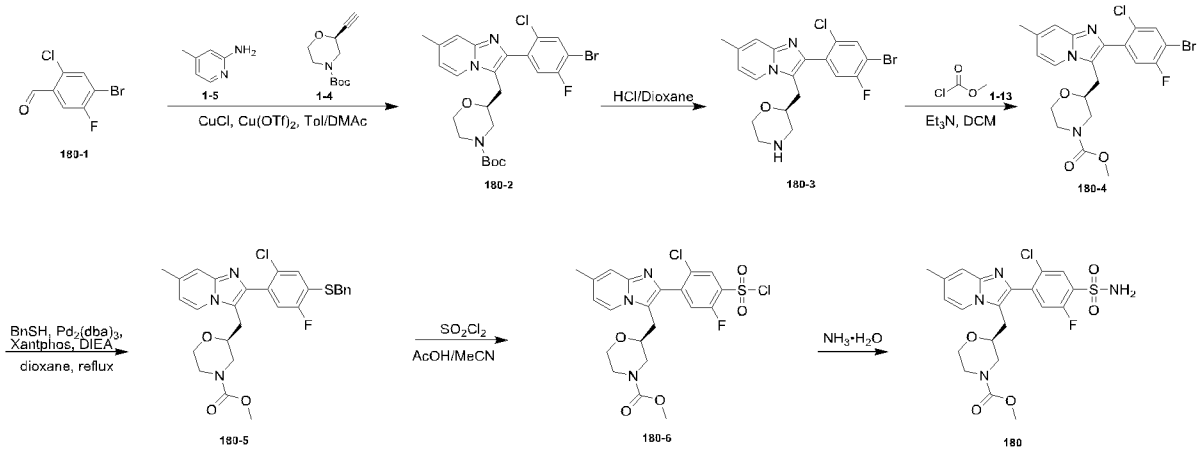


179

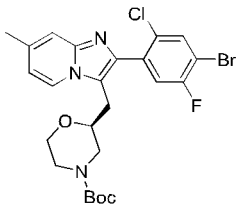
在 0 ℃下，将氨水（10 mL）直接缓慢滴加到上述反应液中，并在 0 ℃下反应 0.2 h。LCMS 显示原料消失完全，有目标产物生成。将反应液浓缩干，送制备分离纯化。得到**化合物 179**，白色固体（170 mg，纯度 99.778 %）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 517.2。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 6.5, 4.4 Hz, 2H), 7.64 (dt, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.81 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.45 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.20 (td, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 3.04 (ddd, J = 23.5, 15.5, 5.9 Hz, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.51 (s, 1H).

实施例 180

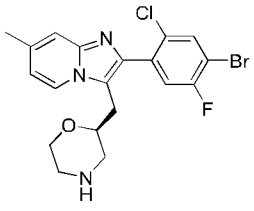


步骤（1）(S)-2-((2-(4-溴-2-氯-5-氟苯基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



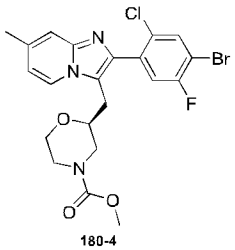
依次将 4-溴-2-氯-5-氟苯甲醛（1.5 g，6.4 mmol，**化合物 180-1**），**化合物 1-4**（2.67 g，12.6 mmol）和**化合物 1-5**（0.68 g，6.4 mmol）加入到圆底烧瓶（100 mL）中，然后加入甲苯（15 mL）和 N,N-二甲基乙酰胺（1 mL），再加入催化剂氯化亚铜（187.6 mg，1.9 mmol）和三氟甲磺酸铜（685.4 mg，1.9 mmol），氮气置换三次，85 ℃条件下反应 4h。反应后取样送 LC-MS 检测，有目标产物生成。旋干溶剂后加入二氯甲烷（50 mL）溶解，再加入氨水（50 mL），搅拌后分液取有机相。水相再用 DCM（150mL）萃取 3 次。有机相再依次用饱和柠檬酸溶液和饱和食盐水各洗涤 3 次，无水硫酸钠干燥，旋干过柱得**中间体 180-2**，淡黄色泡沫状固体粉末（1.9g，收率 59.9%）。LC-MS: $[M+H]^+ = 538.1$。

步骤（2）(S)-2-((2-(4-溴-2-氯-5-氟苯基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉的制备



将**中间体 180-2**（0.7g，1.4mmol）溶于二氯甲烷（5 mL）中，在冰浴条件下加入盐酸/1,4-二氧六环溶液（4 mL，4.0 mol/L），而后移至室温下反应 1.0 h，TLC 检测反应完全。旋干溶剂后，往反应液中加入水（5 mL）和乙酸乙酯（5 mL），静置分层后取水相，用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 为弱碱性（pH=9~10），然后用乙酸乙酯（5 mL）萃取 3 次，合并有机相，用饱和食盐水洗涤 3 次，浓缩后得到**中间体 180-3**，浅黄色油状液体（560 mg，收率 91.5%），直接投下一步。LC-MS: $[M+H]^+ = 438.1$。

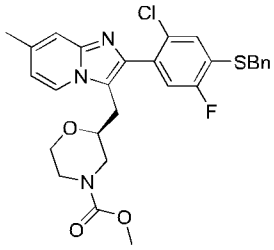
步骤（3）(S)-2-((2-(4-溴-2-氯-5-氟苯基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



180-4

将**中间体 180-3**（560 mg，1.28mmol）溶于二氯甲烷（5 mL）中，加入三乙胺（260 mg， 2.56 mmol），在冰浴条件下加入氯甲酸甲酯（145.5 mg，1.54 mmol），移至室温下反应 0.5 h 后 LC-MS 显示产物生成。反应完后加入水（5 mL）淬灭，静置分液后取二氯甲烷相，水相再用二氯甲烷（5 mL）萃取 2 次。合并二氯甲烷相，用饱和食盐水洗涤 3 次，无水硫酸钠干燥后浓缩，得**中间体 180-4，**白色固体（520 mg，产率 81.9%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 496.1。

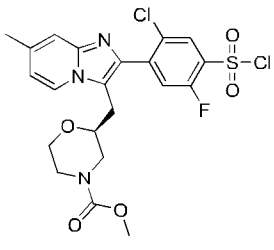
步骤（4）(S)-2-((2-(4-(苄基硫基)-2-氯-5-氟苯基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基）吗啉-4-甲酸甲酯的制备



180-5

将**中间体 180-4**（520 mg，1.05 mmol）溶于 1,4-二氧六环（10 mL）中，加入 Pd2(dba)3（28.8 mg，0.0315 mmol），Xantphos（30.3 mg，0.0525mmol），DIEA（401.7 mg，3.15 mmol）和 BnSH（169.6 mg，1.36 mmol），并置换氮气 3 次，在 80 ℃下反应过夜。LCMS 检测原料消失完全。反应完后加入水（10 mL）和乙酸乙酯（20 mL），搅拌后静置分层，取乙酸乙酯相，水相再用乙酸乙酯（10 mL）萃取 2 次。合并乙酸乙酯相，用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后过柱得**中间体 180-5，**浅黄色固体（500 mg，收率为 88.5%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 440.2。

步骤（5）(S)-2-((2-(2-氯-4-(氯磺酰基)-5-氟苯基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

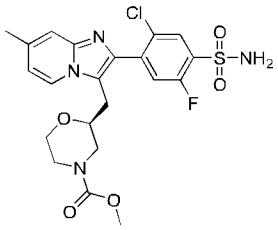


180-6

将底物**中间体 180-5**（500 mg，0.92 mmol）加入到乙腈（15 mL）的反应瓶中，再加入冰醋酸（276 mg，4.6 mmol），在冰浴条件下缓慢滴加磺酰氯（500 mg，3.7 mmol）。并在 0 ℃条件下反应 1h。送 LC-MS 检测显示原料消失，有**中间体 180-6** 生成，LC-MS: $[M+H]^+$ = 515.9，该反应未加处理，反应液

直接用于下一步。

步骤（6）(S)-2-((2-(2-氯-5-氟-4-氨磺酰苯基)-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

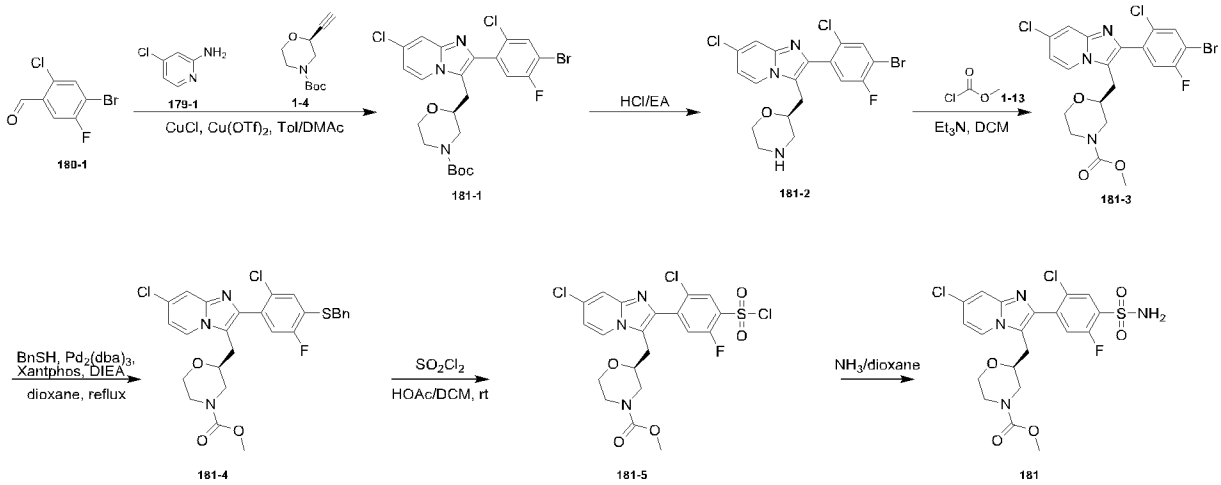


180

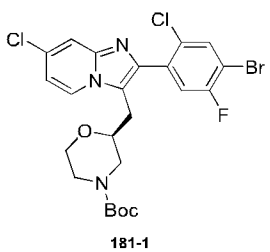
在 0℃下，将氨水（15 mL）用乙腈（10 mL）稀释滴加到上一步反应液中，并在室温下反应 0.5 h。LC-MS 显示原料消失完全，有目标产物生成。反应液静置分层后取有机相，水相再用乙酸乙酯萃取 2 次，食盐水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，制备分离纯化后，再经过制备 TLC 分离。得到**化合物 180**，白色固体（140 mg，纯度 99.5 %），LC-MS: $[M+H]^+$ = 497.1。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.42 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.87 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 3.84 – 3.73 (m, 1H), 3.64 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 3.58 – 3.52 (m, 3H), 3.53 – 3.45 (m, 1H), 3.22 (td, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 15.6, 4.1 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 15.6, 8.2 Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.42 – 2.29 (m, 3H).

实施例 181



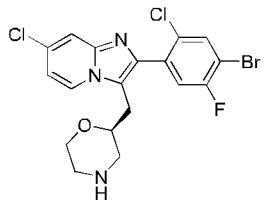
步骤（1）(S)-2-((2-(4-溴-2-氯-5-氟苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



181-1

在 100mL 圆底瓶中依次加入**中间体 180-1**（1.5 g，1.0 eq），**化合物 179-1**（0.81 g，1.0 eq），**化合物 1-4**（1.3 g，1.0 eq），CuCl（0.19 g，0.3eq），$Cu(OTf)_2$（0.69 g，0.3eq），甲苯（20mL），DMA（2mL），氮气置换 3 次，85℃油浴加热过夜（12h），TLC 检测原料**化合物 1-4** 消失。反应液冷却至室温后加入氨水（10mL），水（15mL）搅拌 5min 后分液取甲苯相。水相再用二氯甲烷（15mL）萃取 2 次。有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干过柱得**中间体 181-1**，浅黄色泡状固体（0.35 g，纯度 99%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 558.1。

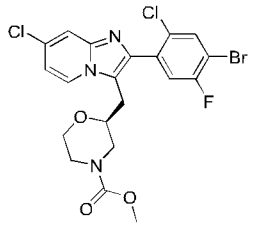
步骤（2）(S)-2-((2-(4-溴-2-氯-5-氟苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉的制备



181-2

将**中间体 181-1**（0.1 g）溶于甲醇（5mL），再加入 HCl/EtOAc（10 mL，3 M），室温搅拌 1.0 h，TLC 检测反应完。往反应液中加入水（10mL）和二氯甲烷（20mL），用碳酸钠调 pH 至水相呈弱碱性（pH=9~10）。分液取二氯甲烷相，水相再用二氯甲烷（10mL）萃取两次。合并二氯甲烷相，用饱和食盐水洗涤，干燥旋干得**中间体 181-2**，白色固体（80 mg），粗品直接用于下一步。LC-MS: $[M+H]^+$ = 458.1。

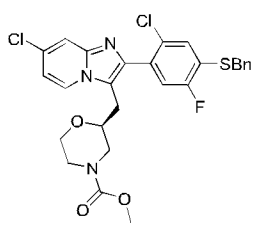
步骤（3）(S)-2-((2-(4-溴-2-氯-5-氟苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



181-3

将**中间体 181-2**（80 mg，1.0 eq）溶于二氯甲烷（2 mL）中，加入三乙胺（36 mg，2.0eq），滴加氯乙酸甲酯（25 mg，1.5 eq）。反应 1.0 h 后 TLC 显示以反应完。反应完后加入水（10 mL），二氯甲烷（20 mL）搅拌 10min 后分液取二氯甲烷相，水相再用二氯甲烷（10mL）萃取两次。合并二氯甲烷相，用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥旋干，过柱得**中间体 181-3**，白色固体（0.1 g，纯度 96%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 515.9。

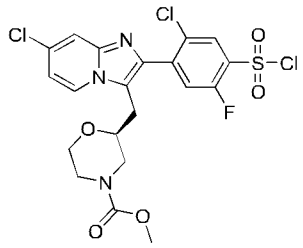
步骤（4）(S)-2-((2-(4-(苄基硫基)-2-氯-5-氟苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基）吗啉-4-甲酸甲酯的制备



181-4

将**中间体 181-3**（0.45 g，1.0 eq）溶于二氧六环（10 mL）中，加入 BnSH（ 0.13 g，1.1 eq），$Pd_2(dba)_3$（0.08 g，0.1 eq），Xantphos（0.05 g，0.1 eq），DIPEA（0.23 g，2.0 eq）并置换 N2 三次，在 85 ℃下反应过夜。TLC 监测原料消失完全。反应完后加入水（10 mL），乙酸乙酯（20 mL）搅拌 10min 后分液取乙酸乙酯相，水相再用乙酸乙酯（10 mL）萃取两次。合并乙酸乙酯相，用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥旋干，过柱得**中间体 181-4**，白色固体（0.3 g，纯度 95%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 560.2。

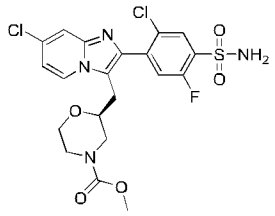
步骤（5）(S)-2-((7-氯-2-(2-氯-4-(氯磺酰基)-5-氟苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



181-5

将**中间体 181-4**（280 mg）加入到二氯甲烷（5 mL）的反应瓶中，再加入冰醋酸（150 mg，5.0 eq），在冰浴下滴加 SO_2Cl_2（270 mg，4.0 eq）。并在室温下反应 1h。LCMS 显示原料消失，有**中间体 181-5** 生成。该反应未加处理，反应液直接用于下一步。

步骤（6）(S)-2-((7-氯-2-(2-氯-5-氟-4-氨磺酰苯基)咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

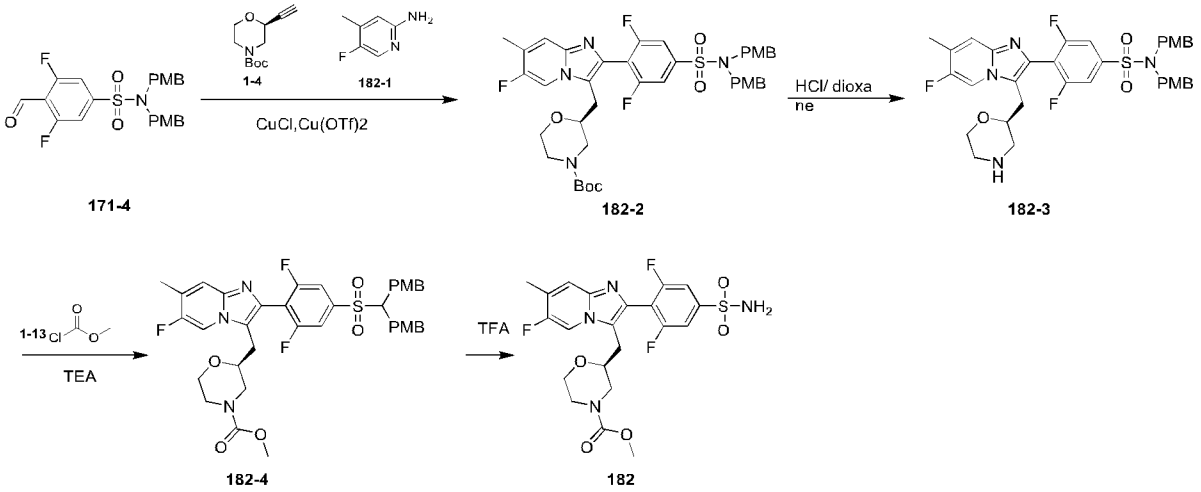


181

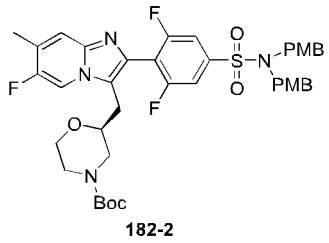
在 0 ℃下，将 NH_3 的四氢呋喃（0.4 M）溶液（5 mL）直接缓慢滴加到上述反应液中，并在室温下反应 2 h。LCMS 显示原料消失完全，有目标产物生成。将反应液浓缩干，送制备分离纯化。得到**化合物 181**，白色固体（30 mg，纯度 99%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 517.1。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.90 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.81 – 7.79 (m, 1H), 7.67 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.52 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.27 – 3.16 (m, 2H), 3.04 (dd, J = 15.6, 8.5 Hz, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H).

实施例 182

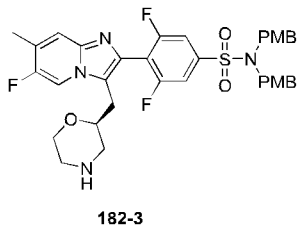


步骤（1）(S)-2-((2-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰)-2,6-二氟苯基)-6-氟-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的制备



取**中间体 171-4**（1.5 g，3.25 mmol），5-氟-4-甲基吡啶-2-胺（410 mg，3.25mmol），**中间体 1-4**（686.7 mg，3.25 mmol）加入到 100 ml 圆底烧瓶中，然后加入甲苯（15 mL），加入二甲基乙酰胺（5 mL），再加入催化剂氯化亚铜（96.5 mg，0.98 mmol）和三氟甲磺酸铜（353 mg，0.98 mmol），氮气置换三次，80 ℃条件下反应过夜。反应后取样送 LC-MS 检测，有目标产物生成。旋干溶剂后加入二氯甲烷（50 mL）溶解，再加入氨水（50 mL），搅拌后分液取有机相。水相再用二氯甲烷萃取（150mL×3）。有机相再依次用饱和柠檬酸溶液和饱和食盐水各洗涤 3 次，无水硫酸钠干燥，旋干过柱得**中间体 182-2**，淡黄色油状液体（920 mg，收率 36.3%）。

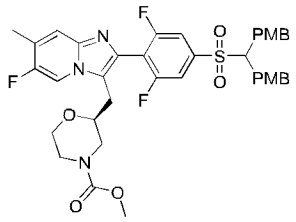
步骤（2）(S)-3,5-二氟-4-(6-氟-7-甲基-3-(吗啉-2-基甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-2-基)-N，N-双(4-甲氧基苄基)苯磺酰胺的制备



将**中间体 182-2**（410 mg，0.53 mmol）溶于乙酸乙酯（2 mL）中，在冰浴条件下加入盐酸/1,4-二氧六环溶液（4.0 mol/L，2 mL），而后移至室温下反应 1.0 h，TLC 检测反应完全。后处理：旋干溶剂后，往反应液中加入水（2 mL）和乙酸乙酯（2 mL），静置分层后取水相，用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 为弱碱性（pH=8~9），然后用乙酸乙酯（3 mL）萃取 3 次，合并有机相，用饱和食盐水洗涤 3

次，浓缩后得到**中间体 182-3，**浅黄色油状液体（330 mg，收率 92.5%），直接投下一步。LC-MS: $[M+H]^+$ = 681.2。

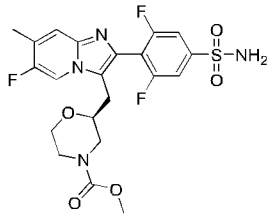
步骤（3）(S)-2-(2-(4-(N,N-双(4-甲氧基苄基)氨磺酰)-2,6-二氟苯基)-6-氟-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



182-4

将**中间体 182-3**（330 mg，0.49 mmol）溶于二氯甲烷（2 mL）中，加入三乙胺（100 mg， 0.98 mmol），在冰浴条件下加入氯甲酸甲酯（70 mg，0.73 mmol），滴加完全后移至室温下反应 1 h 后 TLC 显示反应完全。反应完后加入水（5 mL）淬灭，静置分液后取二氯甲烷相，水相再用二氯甲烷（5 mL）萃取 2 次。合并二氯甲烷相，用饱和食盐水洗涤 3 次，无水硫酸钠干燥后浓缩，得**中间体 182-4，**黄色油状液体（200 mg，产率 55.1%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 739.1。

步骤（4）(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-氨磺酰苯基)-6-氟-7-甲基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备

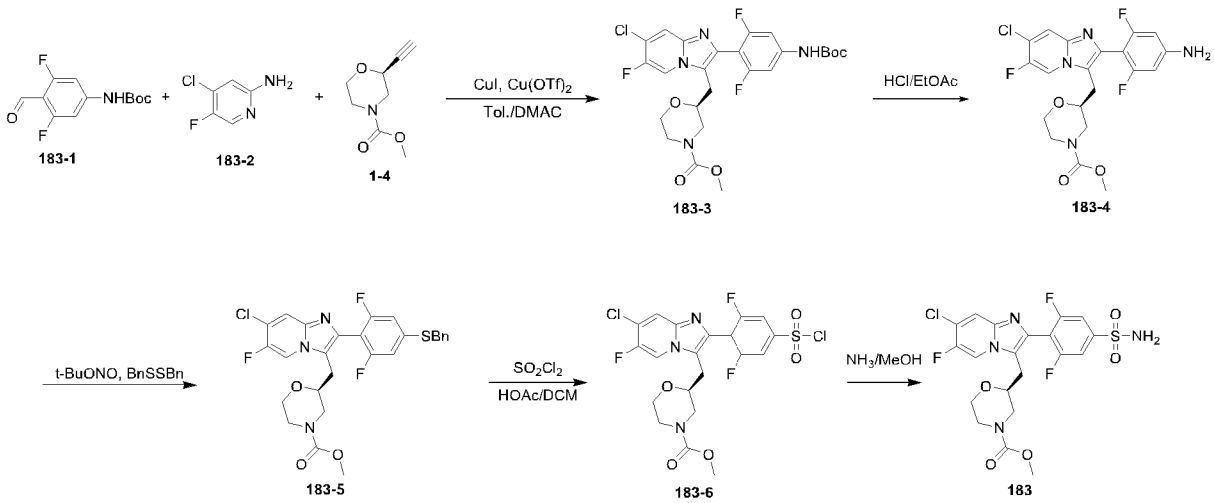


182

取**中间体 182-4**（200 mg，0.27 mmol）溶于二氯甲烷（2 mL）中，加入三氟乙酸（2 mL），在室温条件下反应过夜。用 TLC 进行检测，发现无原料残留反应完全，进行后处理。加入水（5 mL）进行淬灭，再加入二氯甲烷（3 mL），静置分层后取水相，用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 为弱碱性（pH=8~9），然后用二氯甲烷（5 mL）萃取 3 次。合并二氯甲烷，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干溶剂，制备纯化。得到**化合物 182**，白色粉末状固体（82mg，纯度 97.8%，产率 60.98%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 499.1。

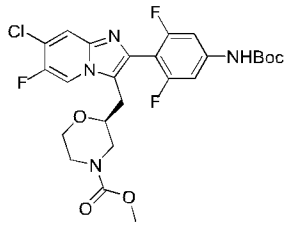
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.59 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.44 (s, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.18 (dd, J = 11.8, 9.1 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 15.4, 3.8 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.32 (s, 3H).

实施例 183



183-1 183-2 1-4 183-3 183-4 183-5 183-6 183

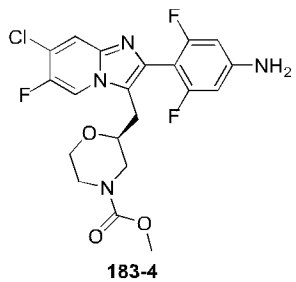
步骤（1）(S)-2-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2,6-二氟苯基)-7-氯-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



183-3

在 10mL 圆底瓶中依次加入（3,5-二氟-4-甲酰苯基）氨基甲酸叔丁酯（0.75 g，1.0 eq，**化合物 183-1**），4-氯-5-氟吡啶-2-胺（0.43 g，1.0 eq，**化合物 183-2**），**化合物 1-4**（0.5 g，1.0 eq），CuI（0.17g，0.3 eq），$Cu(OTf)_2$（0.32 g，0.3 eq），甲苯（10 mL），DMA（1 mL），氮气置换 3 次，85 ℃油浴加热过夜（12h），TLC 检测原料**化合物 1-4** 消失。反应液冷却至室温后加入氨水（5 mL），水（15 mL）搅拌 5 min 后分液取甲苯相。水相再用 DCM（15 mL）萃取 2 次。有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干过柱得**中间体 183-3**，白色固体（0.18 g）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 555.0。

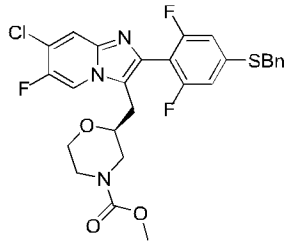
步骤（2）(S)-2-((2-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-7-氯-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



183-4

将**中间体 183-3**（0.18 g）溶于甲醇（2 mL），再加入 HCl/EtOAc（3 M，5 mL），室温搅拌过夜，TLC 检测反应完。往反应液中加入水（10mL）和二氯甲烷（20mL），用碳酸钠调 pH 至水相呈弱碱性（pH=9~10）。分液取 DCM 相，水相再用 DCM（10mL）萃取两次。合并 DCM 相，用饱和食盐水洗涤，干燥旋干得**中间体 183-4**，白色固体（0.12 g）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 455.0。

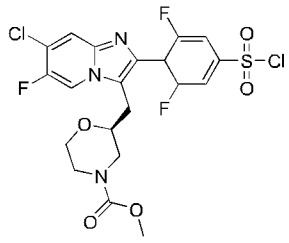
步骤（3）(S)-2-((2-(4-(苄基硫代)-2,6-二氟苯基)-7-氯-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



183-5

将**中间体 183-4**（0.2 g，1.0 eq），BnSSBn（0.11 g，1.0 eq）溶解到 MeCN（3 mL）中，并置换氮气三次，随后用 DMSO（0.5 mL）溶解抗坏血酸（40 mg，0.5 eq），搅拌反应 10 min，再加入 t-BuONO（70mg，1.5 eq）。TLC 显示原料反应完全。往反应液中加入水（2 mL），再加入 EtOAc (10 mL×3)萃取，饱和食盐水洗涤，Na_2SO_4 干燥，浓缩后再柱层析得到**中间体 183-5**，黄色固体产物（0.11 g）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 562.1。

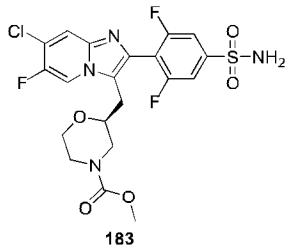
步骤（4）(2S)-2-((7-氯-2-(4-(氯磺酰基)-2,6-二氟环己-2,4-二烯-1-基)-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



183-6

将**中间体 183-5**（100 mg）加入到 DCM（1 mL）的反应瓶中，再加入冰醋酸（53.4 mg，5.0 eq），在冰浴下滴加 SO_2Cl_2（96.1 mg，4.0 eq）。并在室温下反应两个小时。LCMS 显示原料消失，有**中间体 183-6** 生成。该反应未加处理，反应液直接用于下一步。LC-MS: $[M+H]^+$ = 540.2。

步骤（5）(S)-2-((7-氯-2-(2,6-二氟-4-氨磺酰苯基)-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯的制备



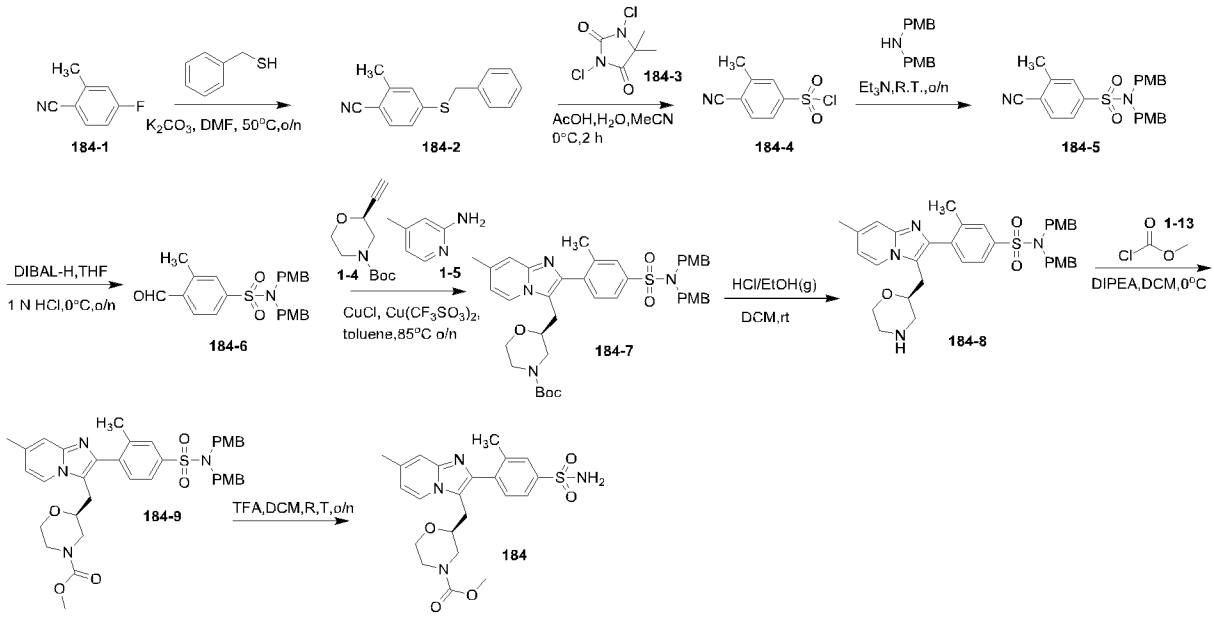
183

在 0℃下，将 NH_3/MeOH（2 mL，7 M）直接缓慢滴加到上述反应液中，并在室温下反应 2 h。LC-MS 显示原料消失完全，有目标产物生成。将反应液浓缩干，送制备分离纯化得到**化合物 183**，白色固体（3.0 mg）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 519.1。

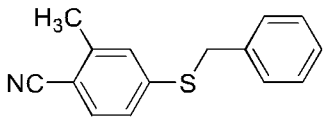
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.64 (d,

J = 6.7 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 3.57 (s, 4H), 3.50 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.23 – 3.13 (m, 3H), 3.05 – 2.80 (m, 1H).

实施例 184



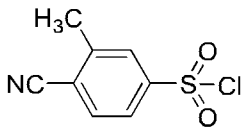
步骤（1）4-(苯甲硫基)-2-甲基苯甲腈的制备



184-2

将 4-氟-2-甲基苯甲腈（5.00 g，37.00 mmol）溶入 N，N-二甲基甲酰胺（30 mL），向其中加入碳酸钾（7.50 g，54.35 mmol）和苄硫醇（3.5 mL），50℃搅拌过夜。冷却至室温，加水淬灭（80 mL），乙酸乙酯（30 mL×3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到的粗品产物用硅胶柱纯化，得到**中间体 184-2**，黄色固体（4.88 g，收率 52.4%），LC-MS: $[M+H]^+$=239.8。

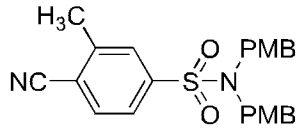
步骤（2）4-氰基-3-甲基苯磺酰氯的制备



184-4

氮气保护，将**中间体 184-2**（4.88 g， 20.39 mmol）溶入配置好的溶剂（乙腈 75 mL，乙酸 3.5 mL，水 1.5 mL）中，降温至 0℃，分批加入 1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮（8.04 g， 40.78 mmol），反应 2 小时。向反应体系中加水（100 mL）淬灭，乙酸乙酯（50 mL×3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品用硅胶柱纯化，得到**中间体 184-4**，白色固体（2.8 g，收率 60.3%）。^{1}H NMR (301 MHz, CDCl3) δ 8.02 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.2, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H).

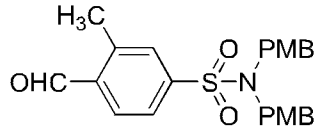
步骤（3）4-氰基-N,N-二(4-甲氧苄基)-3-甲基苯磺酰胺的制备



184-5

将二(4-甲氧苄基)胺（2.80 g，11.13 mmol）和三乙胺（3.40 g，33.39 mmol）溶于二氯甲烷（50 mL）中，冰水浴，加入**中间体 184-4**（2.40 g，11.13 mmol），温搅拌过夜。加水（50 mL）淬灭，二氯甲烷（50 mL×3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品用硅胶柱纯化得到**中间体 184-5，淡黄色固体**（3.30 g，收率 64.9%）。LC-MS $[M+H]^+$=458.6。

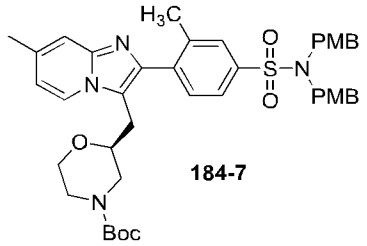
步骤（4）4-甲酰基-N,N-二(4-甲氧苄基)-3-甲基苯磺酰胺的制备



184-6

将**中间体 184-5**（3.00 g，6.87 mmol）溶于无水四氢呋喃（60 mL），降温至 0℃，滴加二异丁基氢化铝的正己烷溶液（1 N，17.2 mL），0℃下搅拌过夜。加入稀盐酸（60 mL，1N）淬灭，过滤，滤液用乙酸乙酯萃取（50 mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（50 mL），无水硫酸钠干燥，过滤并旋干，得到的粗品硅胶柱纯化得到**中间体 184-6，**白色固体（1.68 g，收率 55.7%）。LC-MS $[M+H]^+$=461.6。

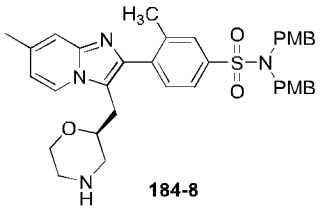
步骤（5）(S)-2-((2-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-2-甲基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔相酯的制备



184-7

氮气保护，将**中间体 184-6**（500 mg，1.14 mmol），4-甲基吡啶-2-胺(123 mg，1.14 mmol)， (S)-2-乙炔基吗啉-4-羧酸叔丁酯（242 mg，1.14 mmol），氯化亚铜（35 mg，0.34 mmol）和三氟甲磺酸铜（124 mg，0.34 mmol）溶于无水甲苯（5 mL），升温至 85℃后，加入 N,N'-二甲基乙酰胺（0.1 mL），85℃搅拌过夜。反应结束后，将反应体系过滤并旋干，得到的粗品用硅胶柱纯化得到**中间体 184-7，**白色固体（380 mg，收率 42.7%）。LC-MS [M +H]+=740.5。

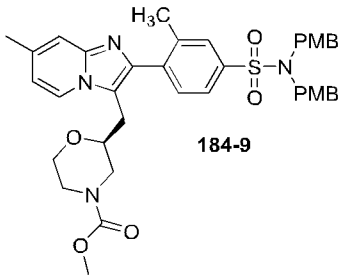
步骤（6）(S)-N,N-二(4-甲氧苄基)-3-甲基-4-(7-甲基-3-(吗啉-2-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯磺酰胺的制备



184-8

将**中间体 184-7**（380 mg，0.51 mmol）溶于无水二氯甲烷（5 mL），向反应体系中加入氯化氢的乙醇（1.5 mL，4N），室温搅拌 3 小时。反应结束后旋干，得到的粗品产物**中间体 184-8**，白色固体（450 mg），LC-MS [M +H]+=640.5。

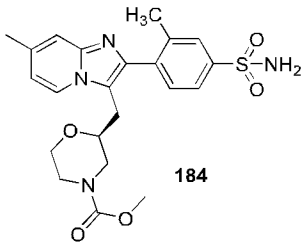
步骤（7） (S)-2-((2-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-2-甲基苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备



184-9

氮气保护，**中间体 184-8**（450 mg 粗品）和 N,N'-二异丙基乙胺（325 mg，2.53 mmol）溶于无水二氯甲烷（5 mL），冰水浴，滴加氯甲酸甲酯的二氯甲烷溶液（10 mg/mL，4.5 mL），滴加完成后，0℃反应 2 小时。反应结束后，加入 20 mL 水，二氯甲烷萃取（15mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（20 mL），无水硫酸钠干燥，有机相过滤并旋干，得到的粗品用硅胶柱纯化得到**中间体 184-9**，白色固体（150 mg，收率 35.4%），LC-MS $[M+H]^+$=698.5。

步骤（9）(S)-2-((7-甲基-2-(2-甲基-4-氨磺酰苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备

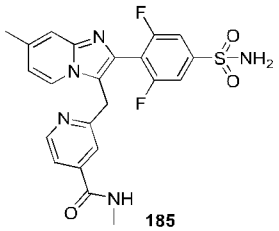


184

将**中间体 184-9**（150 mg，0.21 mmol）溶于无水二氯（1 mL），加入三氟乙酸（2 mL），室温搅拌过夜.反应结束后，直接将反应体系旋干，用反相制备色谱柱分离得到化合物 184，白色固体（17 mg，收率 17.3%）。LC-MS $[M+H]^+$=458.5。

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.16 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.53 (brs, 2H), 3.98 – 3.76 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.58 – 3.47 (m, 1H), 3.43 – 3.31 (m, 1H), 3.05 – 2.85 (m, 3H), 2.60 – 2.50 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

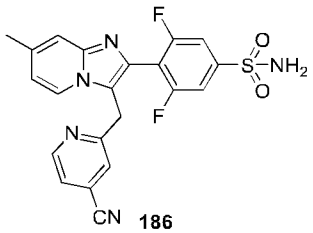
实施例 185



185

采用**实施例 181** 中的制备方法进行制备。LC-MS: $[M+H]^+$ = 472.1。

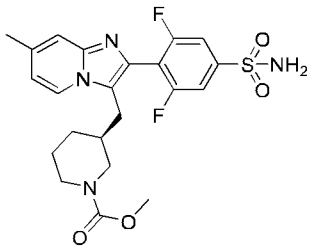
实施例 186



186

采用**实施例 181** 中的制备方法进行制备。LC-MS: $[M+H]^+$ = 440.2。

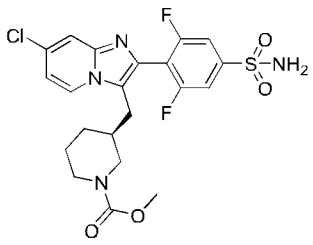
实施例 187



187

采用**实施例 181** 中的制备方法进行制备。LC-MS: $[M+H]^+$ = 479.1。

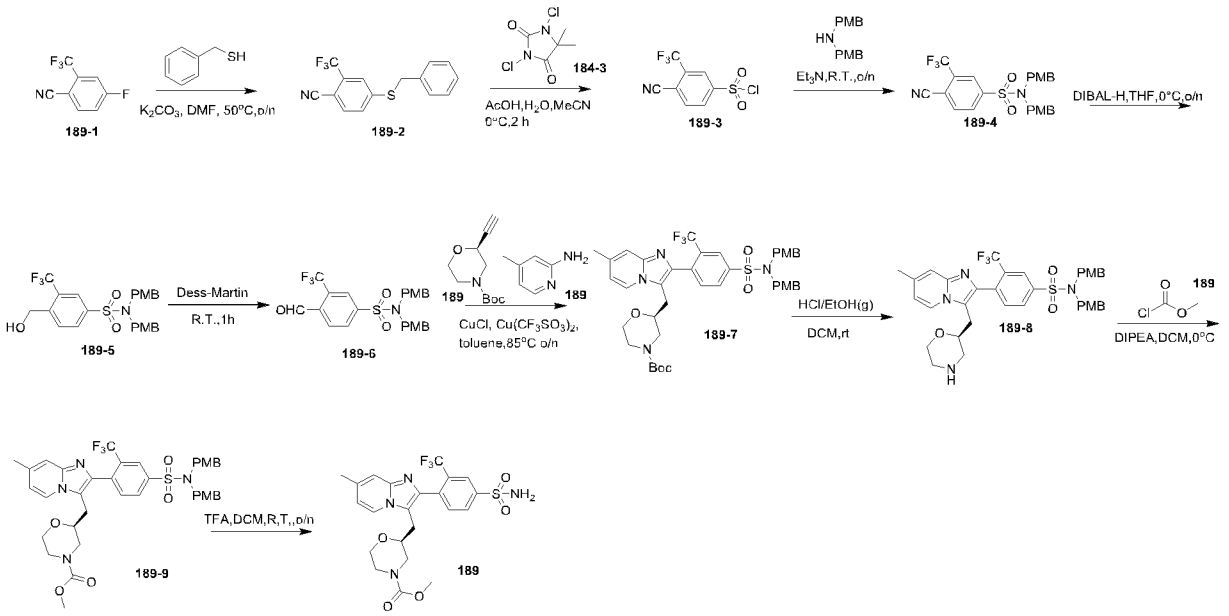
实施例 188



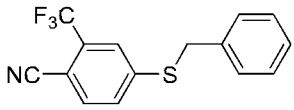
188

采用**实施例 181** 中的制备方法进行制备。LC-MS: $[M+H]^+$ = 499.1。

实施例 189



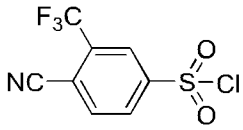
步骤（1）4-(苯甲硫基)-2-(三氟甲基)苯甲腈的制备



189-2

将 4-氟-2-(三氟甲基)苯甲腈（5.00 g，26.44 mmol）溶入 N,N-二甲基甲酰胺（30 mL），向其中加入碳酸钾（7.50 g，54.35 mmol），苄硫醇（2.80 mL）加入反应体系，50℃加热过夜。冷却至室温，加水淬灭（80 mL），乙酸乙酯（40 mL×3）萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后硅胶柱纯化，得到**中间体 189-2**，黄色固体（6.80 g，收率 83.3%）。LC-MS: $[M+H]^+$ =293.7。

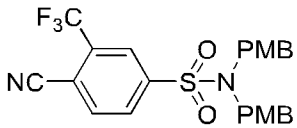
步骤（2）4-氰基-3-(三氟甲基)苯磺酰氯的制备



189-3

氮气保护，将**中间体 189-2**（6.80 g，23.18 mmol）溶入配置好的溶剂（乙腈 95 mL，乙酸 4 mL，水 2.5 mL）中，降温至 0℃，分批加入 1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮（9.14 g, 46.37 mmol），反应 2 小时。向反应体系中加水（100 mL）淬灭，乙酸乙酯（60 mL×3）萃取，合并有机相，饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品用硅胶柱纯化得到**中间体 189-3**，白色固体（3.50 g，收率 51.5%）。LC-MS: $[M+H]^+$ =270.2。

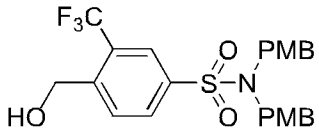
步骤（3）4-氰基-N,N-二(4-甲氧苄基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺的制备



189-4

氮气保护，将三乙胺（3.93 g，38.94 mmol）和二(4-甲氧苄基)胺 （3.34 g, 12.98 mmol）溶于二氯甲烷（85 mL），降温至 0℃，分批加入**中间体 189-3**（3.50 g, 12.98 mmol），室温并搅拌过夜，加水（50 mL）淬灭，水相用二氯甲烷（50 mL×2）萃取，合并有机相，饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品用硅胶柱纯化得到**中间体 189-4**，淡黄色固体（5.00 g，收率 75.1%），LC-MS: $[M+H]^+$ =512.7。

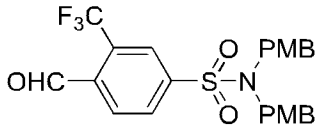
步骤（4）4-(羟甲基)-N,N-二(4-甲氧苄基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺的制备



189-5

将**中间体 189-4**（4.40 g，8.97 mmol）溶于无水四氢呋喃（80 mL），降温至 0℃，滴加二异丁基氢化铝的正己烷溶液（1 N，27 mL），缓慢恢复至搅拌过夜。加入稀盐酸（80 Ml，1N）淬灭，过滤，滤液用乙酸乙酯萃取（50 mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（50 mL），无水硫酸钠干燥，过滤旋干，得到**中间体 189-5，**白色固体（5.00 g），粗品直接用于下一步。LC-MS: $[M+H]^+$ =494.6。

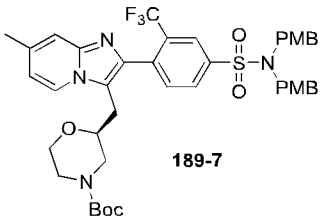
步骤（5）4-甲酰基-N,N-二(4-甲氧苄基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺的制备



189-6

将**中间体 189-5**（5.00 g，粗品）溶于无水二氯甲烷（70 mL），分批加入戴斯-马丁氧化剂（4.85 g，11.56 mmol），室温搅拌 1.5 小时。加入饱和硫代硫酸钠水溶液（20 mL）淬灭，加入水（30 mL），水相用二氯甲烷萃取（40 mL ×2），合并有机相，饱和食盐水洗涤（50 mL），无水硫酸钠干燥，有机相过滤并旋干，粗品硅胶柱纯化得到**中间体 189-6**，白色固体（2.00 g），两步收率 45.2%。LC-MS: $[M+H]^+$ =515.5。

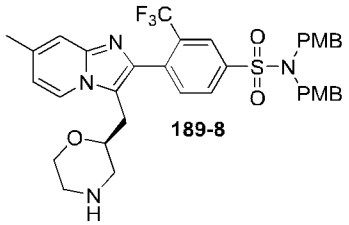
步骤（6）(S)-2-((2-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-2-(三氟甲基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的制备



189-7

在氮气保护下将**中间体 189-6**（500 mg, 1.01 mmol），4-甲基吡啶-2-胺（110 mg，1.01 mmol），(S)-2-乙炔基吗啉-4-羧酸叔丁酯（214 mg，1.01 mmol），氯化亚铜（30 mg，0.30 mmol）和三氟甲磺酸铜（110 mg，0.30 mmol）溶于无水甲苯（5 mL），升温至 85℃后，加入 5 滴 N,N'-二甲基乙酰胺，85℃搅拌过夜。恢复至室温，过滤，滤液浓缩，粗品硅胶柱纯化得到**中间体 189-7**，无色透明油状（280 mg，收率 34.8 %），LC-MS: $[M+H]^+$ =794.4。

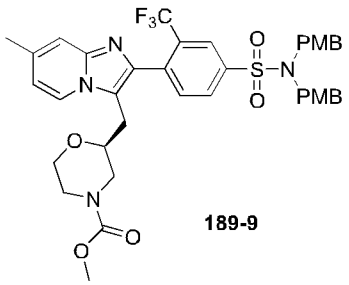
步骤（7）(S)-N,N-二(4-甲氧苄基)-4-(7-甲基-3-(吗啉-2-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺的制备



189-8

将**中间体 189-7**（280 mg， 0.35 mmol）溶于无水二氯甲烷（5 mL），滴加氯化氢的乙醇溶液（0.6 mL，4N），室温搅拌反应 3 小时。减压浓缩，得到的粗品产物**中间体 189-8，**白色固体（300 mg），LC-MS: $[M+H]^+$ =694.5。

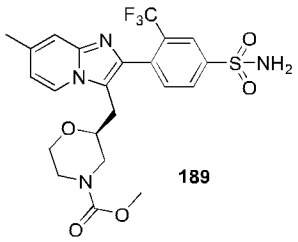
步骤（8）(S)-2-((2-(4-(N,N-二(4-甲氧苄基)氨磺酰)-2-(三氟甲基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备



189-9

氮气保护，将**中间体 189-8**（300 mg 粗品）溶于无水二氯甲烷（4 mL），加入 N,N'-二异丙基乙胺（225 mg，1.75 mmol），冰水浴，滴加氯甲酸甲酯的二氯甲烷溶液（10 mg/mL，3.3 mL），0℃反应 4 小时。用水（20 mL）淬灭，二氯甲烷萃取（10 mL×3），合并有机相，饱和食盐水洗涤（10 mL），无水硫酸钠干燥，有机相过滤并旋干，得到的粗品用硅胶柱纯化得到**中间体 189-9，** 白色固体（200 mg，收率 74.2%），LC-MS: $[M+H]^+$ =752.4。

步骤（9）(S)-2-((7-甲基-2-(4-氨磺酰-2-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备

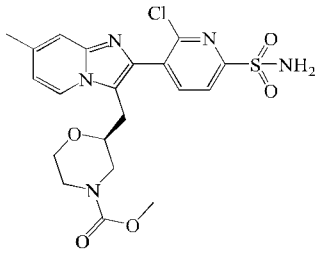


189

将**中间体 189-9**（200 mg， 0.26 mmol）溶于无水二氯甲烷（2 mL），加入三氟乙酸（2 mL），室温搅拌过夜。直接将反应体系旋干，用反相制备色谱柱分离得到**化合物 189**，白色固体（51 mg，收率 37.5%），LC-MS: $[M + H]^+$ =512.6。

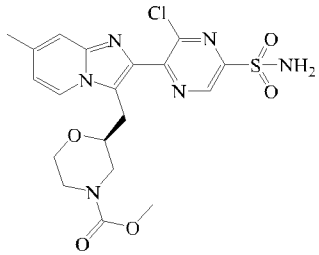
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.25 (brs, 1H), 8.13 (brs, 1H), 8.04 (brs, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.47(brs, 1H), 7.00 – 6.65 (m, 3H), 4.00 – 3.70 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.52 – 3.28 (m, 2H), 3.00 – 2.77 (m, 3H), 2.62 – 2.50 (m, 1H), 2.49 (s, 3H).

实施例 190



采用**实施例 181** 中的制备方法进行制备。LC-MS: $[M+H]^+$ = 480.2。

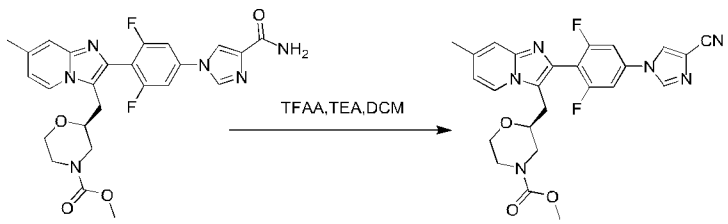
实施例 191



采用**实施例 181** 中的制备方法进行制备。LC-MS: $[M+H]^+$ = 481.4。

实施例 192

(S)-2-((2-(4-(4-氰基-1H-咪唑-1-基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯的制备



110 192

将**化合物 110**（100 mg，0.2 mmol) 和三乙胺（89 mg，0.88 mmol）溶于二氯甲烷（5 mL）中，氮气保护，冰水浴，滴加三氟乙酸酐（82 mg，0.39 mmol）的二氯甲烷溶液（1 mL），室温搅拌过夜。二氯甲烷（30 mL）稀释，依次用饱和碳酸氢钠溶液（15 mL×2），饱和食盐水（15 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤旋干，粗品制备色谱纯化，得到**化合物 192**，白色固体（30 mg，产率 30%）。LC-MS: $[M+H]^+$ = 492.8。

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.1 Hz, 1H),

7.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 3.69（s, 3H）3.37 - 3.35 (m, 1H), 3.28 - 3.25 (m, 2H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.82 - 2.67 (m, 1H), 2.64 (s, 3H).

生物试验

实施例 A 体外生物活性评价

对本发明中化合物的拮抗剂特性利用 FLIPR（荧光成像读板仪）法进行测定，所述化合物是由 HEK293 细胞（人肾上皮细胞系，ATCC）中所表达的 hP2X3（人嘌呤能 P2X 受体亚型 3，登录号 NM_002559.4）激活所诱导的细胞内钙升高的抑制剂。

将稳定表达 hP2X3 的 HEK293 细胞置于 37℃，湿度 5%的细胞培养箱中，以含有 10% FBS（胎牛血清，Gibco，10099-141），1%青霉素-链霉素（Gibco，15140-122），和 1 mg/mL G418（Invitrogen，10131027）的 DMEM 高糖培养基进行培养。在 FLIPR 实验前 18-24 小时，将细胞以 400000 cells/mL 的密度接种到 384 孔中(10000 cells/well)，在细胞培养箱中温育过夜。实验当天，弃去培养基，将细胞在 FLIPR 缓冲液（每 30mL 缓冲液中含有 0.3 mL 丙磺舒（Thermo，P36400），0.6mL 1M HEPES（Invitrogen，15630080）和 29.1mL HBSS（Invitrogen，14065056））中进行洗涤。每孔加入 20 μL 0.5×Calcium 6 荧光染料（Molecular Devices，R8190），在 37℃下染料荷载温育 1.5 小时。随后将 10 μL 供试化合物（以 10 mM 的浓度溶解于 DMSO 中并用缓冲液进行系列稀释）或溶媒加入各孔，并使其在室温下平衡 30 min。然后将细胞板放入 FLIPR 中，进行基线荧光测量（激发波长为 485 nm，发射波长为 525-535 nm）。随后以 10 μL/孔加入激动剂（终浓度 2.5 μM 的 BZ-ATP（Sigma，B6396））或溶媒（超纯水），以 1 秒的时间间隔测量荧光值 2 分钟，最后对输出的荧光计数进行分析。

使用上述方法获得的 IC_{50} 示于表 2 中。

表 2 对于实施例 1-192 的化合物对 P2X3 受体所获得的 IC_{50}

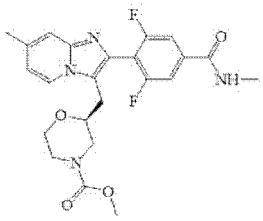
化合物	P2X3 IC_{50}(μM)		化合物	P2X3 IC_{50}(μM)
化合物 1	D		化合物 2	A
化合物 3	B		化合物 4	A
化合物 5	A		化合物 6	C
化合物 7	A		化合物 8	D
化合物 9	D		化合物 10	A
化合物 11	B		化合物 12	A
化合物 13	B		化合物 14	D
化合物 15	A		化合物 16	B
化合物 17	B		化合物 18	C
化合物 19	D		化合物 20	D
化合物 21	D		化合物 22	D

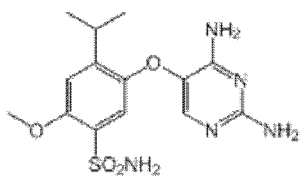
化合物 23	D		化合物 24	D
化合物 25	A		化合物 26	C
化合物 27	A		化合物 28	B
化合物 29	A		化合物 30	B
化合物 31	D		化合物 32	D
化合物 33	D		化合物 34	A
化合物 35	D		化合物 36	B
化合物 37	A		化合物 38	A
化合物 39	D		化合物 40	D
化合物 41	D		化合物 42	A
化合物 43	A		化合物 44	A
化合物 45	D		化合物 46	D
化合物 47	D		化合物 48	C
化合物 49	A		化合物 50	A
化合物 51	C		化合物 52	A
化合物 53	A		化合物 54	A
化合物 55	A		化合物 56	A
化合物 57	A		化合物 58	A
化合物 59	A		化合物 60	A
化合物 61	A		化合物 62	D
化合物 63	C		化合物 64	C
化合物 65	C		化合物 66	C
化合物 67	B		化合物 68	B
化合物 69	B		化合物 70	B
化合物 71	A		化合物 72	C
化合物 73	C		化合物 74	C
化合物 75	B		化合物 76	C
化合物 77	A		化合物 78	B
化合物 79	B		化合物 80	B
化合物 81	A		化合物 82	B
化合物 83	C		化合物 84	C
化合物 85	C		化合物 86	B
化合物 87	C		化合物 88	B

化合物 89	B		化合物 90	B
化合物 91	A		化合物 92	B
化合物 93	B		化合物 94	C
化合物 95	B		化合物 96	B
化合物 97	C		化合物 98	B
化合物 97	C		化合物 98	B
化合物 99	B		化合物 100	B
化合物 101	B		化合物 102	A
化合物 103	C		化合物 104	C
化合物 105	A		化合物 106	B
化合物 107	B		化合物 108	D
化合物 109	C		化合物 110	B
化合物 111	B		化合物 112	D
化合物 113	D		化合物 114	B
化合物 115	D		化合物 116	B
化合物 117	B		化合物 118	D
化合物 119	B		化合物 120	A
化合物 121	D		化合物 122	D
化合物 123	C		化合物 124	A
化合物 124-2	A		化合物 125	A
化合物 126	B		化合物 127	A
化合物 128	D		化合物 129	B
化合物 130	D		化合物 131	B
化合物 132	A		化合物 133	B
化合物 134	B		化合物 135	A
化合物 136	C		化合物 137	B
化合物 138	A		化合物 139	A
化合物 140	C		化合物 141	B
化合物 142	A		化合物 143	A
化合物 144	B		化合物 145	C
化合物 146	C		化合物 147	B
化合物 148	A		化合物 149	A
化合物 150	A		化合物 151	A

化合物 152	A		化合物 153	C
化合物 154	A		化合物 155	A
化合物 156	A		化合物 157	A
化合物 158	A		化合物 159	A
化合物 160	A		化合物 161	B
化合物 162	A		化合物 163	A
化合物 164	B		化合物 165	A
化合物 166	A		化合物 167	A
化合物 168	B		化合物 169	A
化合物 170	C		化合物 171	0.0021
化合物 172	0.0007		化合物 173	0.0018
化合物 174	0.0016		化合物 175	＞10
化合物 176	0.0075		化合物 177	0.0011
化合物 178	0.0001		化合物 179	0.0004
化合物 180	0.0002		化合物 181	0.0018
化合物 182	0.0035		化合物 183	0.0055
化合物 184	0.0056		化合物 185	0.013
化合物 186	0.065		化合物 187	0.050
化合物 188	0.009		化合物 189	0.0100
化合物 190	A		化合物 191	A
化合物 192	B			
阳性化合物 1	0.0115		阳性化合物 2	0.0522

A：IC_{50}≤10 nM，B：10＜IC_{50}≤50 nM，C：50＜IC_{50}≤200 nM，D：200<IC_{50}≤5000 nM。

阳性化合物 1：；

阳性化合物 2：。

由表 2 数据可见，本发明的化合物具有良好的 P2X3 抑制活性，其中大多数化合物抑制活性均强于阳性化合物 2，部分化合物的抑制活性均强于阳性化合物 1，我们优选活性强于阳性化合物 2 的分

子，更优选抑制活性强于阳性化合物 1 的分子。

实施例 B 体外 P2X2/3 受体选择性评价

对本发明中化合物对 P2X2/3 受体的选择性利用 FLIPR（荧光成像读板仪）法进行测定，所述化合物是由 HEK293 细胞（人肾上皮细胞系，ATCC）中所表达的 hP2X2/3（人嘌呤能 P_2X 受体亚型 2 和亚型 3 形成的异源二聚受体，P2X2 的登录号为 NM_002559.4，P2X3 的登录号为 NM_002559.4）激活所诱导的细胞内钙升高的抑制剂。

将稳定表达 hP2X2/3 的 HEK293 细胞置于 37℃，湿度 5%的细胞培养箱中，以含有 10% FBS（胎牛血清，Gibco，10099-141），1%青霉素-链霉素（Gibco，15140-122），和 1 mg/mL G418（Invitrogen，10131027）的 DMEM 高糖培养基进行培养。在 FLIPR 实验前 18-24 小时，将细胞以 250000 cells/mL 的密度接种到 96 孔中(25000 cells/well)，在细胞培养箱中温育过夜。实验当天，弃去培养基，将细胞在 FLIPR 缓冲液（每 30 mL 缓冲液中含有 0.3 mL 丙磺舒（Thermo，P36400），0.6 mL 1M HEPES（Invitrogen，15630080）和 29.1 mL HBSS（Invitrogen，14065056））中进行洗涤。每孔加入 75 μL 1 mM Fluo-4 AM 荧光染料（Thermo，F14202），在 37℃下染料荷载温育 1.0 小时。随后用缓冲液清洗 96 孔板一次，将 50 μL 含有供试化合物或溶媒的缓冲液加入各孔，并使其在室温下孵育 30 min。然后将细胞板放入 FLIPR 中，进行基线荧光测量（激发波长为 485 nm，发射波长为 525-535 nm）。随后以 50 μL/孔加入激动剂（终浓度 5 μM 的 BZ-ATP（Sigma，B6396））或溶媒（超纯水），以 1 秒的时间间隔测量荧光值 2 分钟，最后对输出的荧光计数进行分析。

使用上述方法获得的 IC_{50} 示于表 2 中。

表 3 对于部分化合物对 P2X2/3 受体所获得的 IC_{50} 和选择性倍数

化合物	IC_{50}	选择性倍数		化合物	IC_{50}	选择性倍数
化合物 2	>60	A		化合物 3	>60	A
化合物 4	14.31	A		化合物 5	>60	A
化合物 7	>60	A		化合物 10	37.39	A
化合物 11	17.56	B		化合物 12	12.13	A
化合物 13	14.44	B		化合物 15	21.56	B
化合物 17	29.81	B		化合物 25	>60	A
化合物 54	>60	A		化合物 58	>60	A
化合物 61	>60	A		化合物 138	>60	A
化合物 149	>60	A		化合物 151	>60	A
化合物 158	>60	A		化合物 159	>60	A
化合物 160	>60	A		化合物 161	>60	A
化合物 162	>60	A		化合物 163	>60	A
化合物 164	>60	A		化合物 165	>60	A
化合物 166	>60	A		化合物 167	>60	A

化合物 168	>60	A		化合物 169	>60	A
化合物 171	36.78	45975		化合物 172	>60	>85714
化合物 173	33.86	18811		化合物 191	>60	A
阳性化合物 1	>60	>5217		阳性化合物 2	0.36	6.9

A：选择性倍数>1000，B：200<选择性倍数≤1000，C：选择性倍数≤200。

由表 3 数据可见，本发明的化合物对 P2X2/3 异源二聚受体的抑制活性较差，在 P2X3 和 P2X2/3 中具有良好的选择性。选择性倍数=（对 P2X2/3 的 IC_{50}）/（对 P2X3 的 IC_{50}），我们优选选择性倍数>200 的化合物，更优选选择性倍数>1000 的化合物。

实施例 C 单纯柠檬酸咳嗽模型活性测试

将雄性 Dunkin Hartley 豚鼠（300-350 g）置于动物雾化箱中，关闭雾化箱门，同时开启超声雾化器（广东粤华），以最大雾化量（约 2 mL/min）往雾化箱中充 17.5%的柠檬酸气体，持续雾化 20 s，并从雾化开始时计时，持续观察动物在 10 min 内的咳嗽表现。10 min 观察期间需要进行咳嗽人工计数，根据豚鼠咳嗽姿势如腹部抽动、嘴巴张开、头部下勾等以及咳嗽声音判断咳嗽次数，记录前 5 min 咳嗽次数、10min 咳嗽次数，同时记录豚鼠的咳嗽潜伏期，即从柠檬酸诱导开始至第 1 次咳嗽出现的时间。

表 4 对于部分化合物在体内所获得的咳嗽次数、咳嗽抑制率和咳嗽潜伏期

组别		平均咳嗽次数	咳嗽抑制率 Vs 溶媒（%）	咳嗽抑制率 Vs 基础值（%）	平均咳嗽潜伏期
溶媒组	给药前	17.22	/	/	108.44
	给药后	18.33			105.78
阳性化合物 1 30mg/kg	给药前	18.63	42.6	47.0	80.13
	给药后	9.88			226.75
化合物 2 30mg/kg	给药前	18.50	34.2	38.7	94.50
	给药后	11.33			194.83
化合物 7 30mg/kg	给药前	18.50	38.3	42.6	87.13
	给药后	10.63			177.00
化合物 53 30mg/kg	给药前	18.63	47.7	51.7	138.00
	给药后	9.00			250.13
化合物 149 30mg/kg	给药前	19.33	62.7	66.8	75.92
	给药后	6.42			229.00
化合物 161 30mg/kg	给药前	18.57	63.5	66.2	130.71
	给药后	6.29			302.43
化合物 162 30mg/kg	给药前	18.29	42.8	46.1	144.43
	给药后	9.86			278.43
化合物 164 30mg/kg	给药前	18.29	65.2	67.2	144.86
	给药后	6.00			275.14
化合物 165 30mg/kg	给药前	17.57	53.6	54.5	135.71
	给药后	8.00			190.71
化合物 172 30mg/kg	给药前	19.56	43.9	50.6	87.56
	给药后	9.67			118.89

以化合物 2、化合物 7、化合物 53、化合物 149、化合物 161、化合物 162、化合物 164、化合物

165、化合物 172 化合物为代表，开展以上实验，如表 4、附图 1、2、3 和 4 的结果显示；与空白溶媒组或与自身给药前相比，30 mg/kg 的化合物 2、化合物 7、化合物 53、化合物 149、化合物 161、化合物 162、化合物 164、化合物 165、化合物 172 均能有效的减少咳嗽次数，延长咳嗽潜伏期，并与阳性化合物 1 的药效对比无显著性差异，说明化合物 2、化合物 7、化合物 53、化合物 149、化合物 161、化合物 162、化合物 164、化合物 165、化合物 172 具有减少咳嗽次数，提高咳嗽潜伏期的作用，且与阳性化合物效能相当。

实施例 D　ATP-柠檬酸咳嗽模型活性测试

将雄性 Dunkin Hartley 豚鼠（300-400 g）置于放入全身体积扫描箱适应 3~5mins 后，进行 2min ATP 雾化，间隔 3min，再给予 5min 的柠檬酸雾化，所有雾化速率为 300ul/min 左右。从柠檬酸雾化开始，记录 10mins 内动物的咳嗽次数和咳嗽潜伏期。10 min 观察期间需要进行咳嗽人工计数，根据豚鼠咳嗽姿势如腹部抽动、嘴巴张开、头部下勾等以及咳嗽声音判断咳嗽次数，记录 10min 咳嗽次数，同时记录豚鼠的咳嗽潜伏期。

动物分组为溶媒组、右美沙芬（63mg/kg）阳性组、AF-219（30mg/kg）阳性组、实施例 173 化合物（3、10、30mg/kg）给药组，所有化合物口服给药，除右美沙芬为 ATP-柠檬酸暴露前 40min 给药，其余化合物为 ATP-柠檬酸暴露前 2h 给药。

表 5　对于化合物所获得的奎宁/水饮用比例

化合物		10min 咳嗽次数	咳嗽抑制率 Vs 溶媒(%)
溶媒		20.83	
右美沙芬组（63mg/kg）		8.00	61.60
AF-219	30 mg/kg	11.42	45.20
化合物 172	3 mg/kg	14.42	30.80
	10 mg/kg	10.17	51.20
	30 mg/kg	9.83	52.80

如表 5 和图 5、6 所示，所有化合物处理后与溶媒组相比均具有咳嗽次数下降的趋势，其中右美沙芬阳性组和化合物 172 均可获得显著性降低咳嗽次数的作用，且化合物 172 具有剂量依赖的抑制作用。相较于阳性化合物 2，化合物 172 的咳嗽抑制作用更强。

实施例 E　体外细胞毒性测试

对本发明中化合物的体外细胞毒性测试在 HepG2 细胞中利用 CCK-8 法进行测定。收集对数期的 HepG2 细胞（北纳生物），调整细胞悬液浓度，以 50000 cells/well 在 96 孔细胞培养板中铺板，将细胞置于 5%，37℃的细胞培养箱中孵育过夜，待板中细胞融合度达到 80-90%后，换液加入各浓度梯度的供试化合物或溶媒（DMSO），在 5%，37℃的细胞培养箱中孵育 48 小时。处理结束后，弃去板内培养基，用 PBS 洗涤 2 遍，每孔加入 100 μL CCK-8 工作液（碧云天生物技术），37℃避光孵育 1.5 小时，酶标仪上检测 OD_{450nm} 处各孔的吸光值，分析计算各化合物的 CC_{50}。

使用上述方法获得的 CC_{50} 示于表 6 中。

表 6 对于部分化合物所获得的 CC_{50}

化合物	HepG2 CC_{50}（μM）		化合物	HepG2 CC_{50}（μM）
化合物 2	123.5		化合物 3	59.30
化合物 4	13.21		化合物 5	72.02
化合物 7	194.6		化合物 10	15.77
化合物 11	79.44		化合物 12	52.73
化合物 13	66.48		化合物 15	52.63
化合物 17	50.95		化合物 25	>100
化合物 26	>100		化合物 149	>100
化合物 158	>100		化合物 159	>100
化合物 160	>100		化合物 161	>100
化合物 162	>100		化合物 163	>100
化合物 164	>100		化合物 165	>100
化合物 166	>100		化合物 167	>100
化合物 168	>100		化合物 169	>100
化合物 171	200		化合物 172	57.05
化合物 173	>200		化合物 174	>200
化合物 176	>200		化合物 181	138.14
化合物 182	>200		化合物 184	>200
阳性化合物 1	128.4		阳性化合物 2	>200

由表 4 数据可见，本发明的大部分化合物都具有较好的安全性，CC_{50} 范围均>10 μM，满足一般化合物体外对细胞毒性的要求，我们优选 CC_{50}>30 μM 的化合物，更优选 CC_{50}>50 μM 的化合物。

实施例 F 体外代谢稳定性试验

对本发明中化合物的体外代谢稳定性利用各种属肝微粒体温孵法进行测定。在肝微粒体反应体系中（1 mg/mL 肝微粒体蛋白，25 U/mL 6-磷酸葡萄糖脱氢酶，1 mM NADP，6 mM D-6-磷酸葡萄糖，5 mM $MgCl_2$）加入适量供试化合物，放入 37℃水浴锅温孵启动反应，于各时间点取 100 μL 反应液加入至含 400 μL 0℃预冷的内标工作液（含 200 ng/mL 地塞米松、双氯酚酸、甲苯磺丁脲、拉贝洛尔的乙腈溶液）离心管中，终止反应，4℃离心机 10000 g 离心 10 min，取上清液进 LC-MS 进行分析检测，获得供试化合物在各种属肝微粒体中的体外代谢半衰期。

使用上述方法获得的 $T_{1/2}$ 示于表 7 中。

表 7 对于部分化合物所获得的 $T_{1/2}$

化合物	人肝微粒体 $T_{1/2}$ min	大鼠肝微粒体 $T_{1/2}$ min	豚鼠肝微粒体 $T_{1/2}$ min
化合物 2	895.35	52.34	95.33

化合物 3	260.22	28.72	50.49
化合物 4	61.05	4.91	4.38
化合物 5	648.70	37.31	47.62
化合物 7	127.80	19.58	20.89
化合物 10	222.61	30.80	13.51
化合物 11	151.19	5.65	4.27
化合物 12	91.92	7.78	7.56
化合物 13	61.51	2.24	2.25
化合物 15	190.59	25.39	16.51
化合物 17	997.99	19.35	8.61
化合物 25	297.97	227.75	NA
化合物 26	253.12	80.94	127.80
化合物 149	206.63	52.50	178.02
化合物 168	522.56	57.59	29.24
化合物 169	827.52	35.47	164.42
化合物 171	523.3	8.48	140.1
实施例 172	824.3	223.4	410.3
实施例 173	NA	101.2	646.6
实施例 174	NA	398.3	1110.5
实施例 175	>30	>30	>30
实施例 176	235.9	3.61	60.96
化合物 177	324.61	/	/
化合物 178	1233.69	/	/
化合物 181	1400.2	187.65	234.42
化合物 182	217.27	10.95	60.96
化合物 184	24383.0	5.66	173.41
化合物 189	144.57	/	/
阳性化合物 1	1454.06	53.42	112.04
阳性化合物 2	NA	1090.01	892.21

注：NA 表示基本不代谢；“/”表述未测。

由表 5 数据可见，本发明的化合物在人、大鼠、豚鼠中都具有较好的代谢稳定性，这些化合物与

阳性化合物 1 相比拥有相似的人肝微粒体代谢半衰期，但是在大鼠、豚鼠中拥有更长的半衰期，相比于阳性化合物 1，本发明的化合物在大鼠、豚鼠代谢上更接近于人，有利于在大鼠、豚鼠中开展化合物的相关实验评价。本发明优选在人肝微粒体中 $T_{1/2}$>30 min 的化合物，更优选在人肝微粒体中 $T_{1/2}$>90 min 的化合物。

实施例 G　双瓶法味觉障碍测试

SPF 级雄性 SD 大鼠（6-8 周）入库后随即接受 3 天适应性饮水训练，具体训练内容为动物单笼饲养，每笼放置两瓶水（均为普通饮水），适应性训练期间每天彻夜禁水处理（撤去饮水瓶），8:30 am~5:30 pm 重新给予饮水，如此循环 3 天，每天更换两瓶水左右摆放位置，整个适应性训练期间动物均可自由进食。正式实验开展前 20 小时撤去所有动物饮水瓶，禁水至试验开展时。正式实验时所有动物随机分组，在重新供水前给予供试化合物或溶媒，采用单次腹腔注射方式给药，给药时间根据供试化合物的 T_{max} 确定。随后将动物单笼放置，给予两瓶饮水，一瓶为普通饮水，一瓶为 0.3 mM 的奎宁水，观察 15 min 内动物的饮水量，以奎宁饮水量/普通饮水量进行统计分析，以阳性化合物 2 为味觉障碍阳性对照。

表 8　对于部分化合物所获得的奎宁/水饮用比例

化合物	奎宁/自来水*100%
溶媒	4.54%
阳性化合物 2	59.41%
化合物 2	5.49%
化合物 7	6.91%
化合物 53	7.65%
化合物 149	4.54%
化合物 161	5.03%
化合物 162	6.34%
化合物 164	6.69%
化合物 165	3.90%

以化合物 2、化合物 7、化合物 53、化合物 149、化合物 161、化合物 162、化合物 164、化合物 165 化合物为代表，开展以上实验，如表 8、附图 7 的结果显示：与空白溶媒组组相比，20 mg/kg 的化合物 2、化合物 7、化合物 53、化合物 149、化合物 161、化合物 162、化合物 164、化合物 165 均对奎宁/水的比例无明显影响，与阳性化合物 2 相比，奎宁/水的饮用比例均显著低于阳性化合物 2，说明化合物 2、化合物 7、化合物 53、化合物 149、化合物 161、化合物 162、化合物 164、化合物 165 对动物味觉影响较小。

表 9　对于化合物所获得的奎宁/水饮用比例

化合物	奎宁/自来水*100%

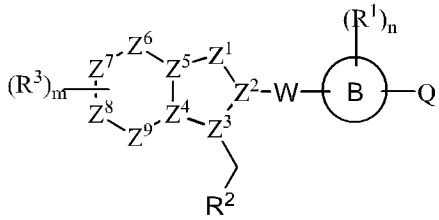
溶媒		7.19%
阳性化合物 2	10	18.62%
	20	34.99%
化合物 172	5	7.05%
	10	7.41%
	20	8.66%

以化合物 172 为代表，开展以上实验，如表 9 和图 8 结果显示：与空白溶媒组组相比，5、10、20mg/kg 的化合物 172 均对大鼠饮用奎宁/水的比例无明显影响，说明化合物 172 对动物味觉影响较小；与阳性化合物 2 相比，奎宁/水的饮用比例均显著低于阳性化合物 2，说明化合物 172 引起味觉障碍的风险远远优于阳性化合物 2，安全性更佳。

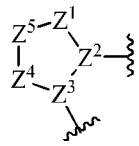
尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例，可以理解的是，上述实施例是示例性的，不能理解为对本发明的限制，本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

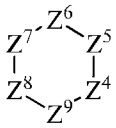
权利要求

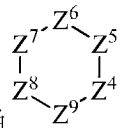
1．一种如式 I 所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，



I

其中， 为 5 元杂芳基、或、5 元杂环烯基；所述的 5 元杂芳基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；所述的 5 元杂环烯基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；

为苯基、5~6 元杂环烷基、5~6 元杂环烯基、或、5~6 元杂芳基；所述的 5~6 元杂环烷基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~6 元杂环烯基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；

Z^1、Z^2、Z^3、Z^4、Z^5、Z^6、Z^7、Z^8 和 Z^9 独立地表示环原子；当为 5 元杂环烷基、5 元杂环烯基、或、5 元杂芳基时，Z^6 或 Z^9 表示单键；

m 为 1、2、3 或 4；

R^3 为 H、卤素、-OH、卤代 C_1~C_6 烷基、-CN 或 C_1~C_6 烷基；当 m 不为 1 时，R^3 独立地为相同或不同；或者，当存在相邻的两个 R^3 时，相邻的两个 R^3 与所直接连接的环原子一起共同形成 C_3~C_6 的环烷基、C_3~C_6 的环烯基、C_3~C_9 的杂环烷基、C_3~C_9 的杂环烯基、苯基或 5~6 元杂芳基；所述的 C_3~C_9 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 C_3~C_9 的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；

W 为单键或-C(=O)-NH-；

为苯基、5~6 元杂芳基、或、C_3~C_9 杂环烷基；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 C_3~C_9 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种

或多种，杂原子数为1~3个；

n为1、2、3或4；

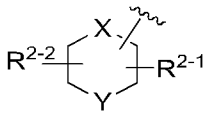
R^1独立地为H、卤素、-OH、-CN、未取代或取代的C_1~C_6烷基、或、未取代或取代的C_1~C_6烷基-O-；所述的取代的C_1~C_6烷基、或、所述的取代的C_1~C_6烷基-O-中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$、C_1~C_6烷基、C_1~C_6烷基-O-、或、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团O取代）；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；当n不为1时，R^1独立地为相同或不同；

Q为H、卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、$-NH-C(=O)-R^{1-1}$、$-C(=O)-R^{1-2}$、$-O-C(=O)-N(R^{1-3}R^{1-4})$、$-C(=O)-N(R^{1-5}R^{1-6})$、$-C(=NH)-N(R^{1-7}R^{1-8})$、$-S(=O)_2-N(R^{1-9}R^{1-10})$、$-S(=O)-N(R^{1-11}R^{1-12})$、$-O-C(=O)-R^{1-13}$、$-N(R^{1-14}R^{1-15})$、$-NH-S(=O)_2-R^{1-16}$、未取代或取代的$C_1$~$C_6$烷基、未取代或取代的$C_1$~$C_6$烷基-O-、未取代或取代的$C_2$~$C_6$烯基、未取代或取代的$C_2$~$C_6$烯基-O-、未取代或取代的$C_3$~$C_{10}$环烷基、未取代或取代的$C_3$~$C_9$杂环烷基、未取代或取代的$C_3$~$C_9$杂环烯基、未取代或取代的$C_6$~$C_{10}$芳基、或、未取代或取代的5~10元杂芳基；所述的$C_3$~$C_9$的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为1~3个；所述的C_3~C_9的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为1~3个；所述的5~10元杂芳基中，杂原子为N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1~3个；所述的取代的C_1~C_6烷基、所述的取代的C_1~C_6烷基-O-、所述的取代的C_2~C_6烯基、所述的取代的C_2~C_6烯基-O-、所述的取代的C_3~C_{10}环烷基、所述的取代的C_6~C_{10}芳基、所述的取代的C_3~C_9杂环烷基、所述的取代的C_3~C_9杂环烯基、或、所述的取代的5~10元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团O取代）、$-N(R^{1-21}R^{1-22})$、$-C(=O)-N(R^{1-23}R^{1-24})$、$-S(=O)_2-N(R^{1-25}R^{1-26})$、$-C(=O)-O-R^{1-27}$、或者、未取代或被一个或多个$R^a$取代的：$C_1$~$C_6$烷基、$C_1$~$C_6$烷基-O-或$C_3$~$C_6$的环烷基，$R^a$为多个时，相同或不同，$R^a$为卤素、-OH、=O、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

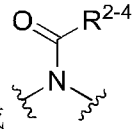
R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26}和R^{1-27}独立地为H、未取代或取代的C_1~C_6烷基、未取代或取代的C_1~C_6烷基-O-、未取代或取代的C_2~C_6烯基、未取代或取代的C_2~C_6烯基-O-、未取代或取代的C_2~C_6炔基、未取代或取代的C_3~C_{10}环烷基、未取代或取代的C_3~C_9杂环烷基、未取代或取代的C_3~C_9杂环烯基、未取代或取代的苯基、或、未取代或取代的5~10元杂芳基；所述的C_3~C_9的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为1~3个；所述的C_3~C_9的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为1~3个；所述的5~10元杂芳基中，杂原子为N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1~3个；所述的取代的C_1~C_6烷基、所述的取代的C_1~C_6烷基-O-、所述的取代的C_2~C_6烯基、所述的取代的C_2~C_6烯基-O-、所述的取代的C_2~C_6炔基、所述的取代的C_3~C_{10}环烷基、所述的取代的C_3~C_9杂环烷基、所述的取代的C_3~C_9杂环烯基、所述的取代的苯基、或、所述的取代的5~10元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、

$-CF_3$、-CN、-COOH、$-COOCH_3$、$-NH_2$、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）、或者、未取代或被一个或多个 R^d 取代的：C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 环烷基，R^d 为多个时，相同或不同，R^d 独立地为 H、卤素、-OH、=O、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

或者，R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、R^{1-11} 和 R^{1-12}、R^{1-14} 和 R^{1-15}、R^{1-21} 和 R^{1-22}、R^{1-23} 和 R^{1-24}、或、R^{1-25} 和 R^{1-26} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成未取代或取代的 C_3~C_9 的杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 的杂环烯基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基；所述的 C_3~C_9 的杂环烷基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的一种或多种、1~2 个的杂原子；所述的 C_3~C_9 的杂环烯基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的一种或多种、1~2 个的杂原子；所述的 5~10 元杂芳基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的一种或多种、1~2 个的杂原子；所述的取代的 C_3~C_9 的杂环烷基、所述的取代的 C_3~C_9 的杂环烯基、或、所述的取代的 5~10 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）、或者、未取代或被一个或多个 R^b 取代的：C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 的环烷基，R^b 为多个时，相同或不同，R^b 为卤素、-OH、=O、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

R^2 独立地为 、$-C(=O)N(R^{2-5}R^{2-6})$、或、未取代或取代的 5~6 元杂芳基；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、-CN、未取代或卤素取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或卤素取代的 C_1~C_6 烷基-O-、$-C(=O)R^{2-7}$、或$-C(=O)N(R^{2-8}R^{2-9})$；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

R^{2-1} 和 R^{2-2} 独立地为 H、卤素、-OH、-CN、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-、或、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、或所述的取代的 C_1~C_6 烷基-O-中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、或=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

X 和 Y 独立地为单键、亚甲基、-O-、$-N(R^{2-3})$-、或 ；

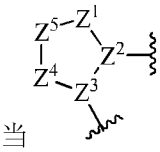
R^{2-3}、R^{2-4}、R^{2-5} 和 R^{2-6} 独立地为 H、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_3-C_8 环烷基、未取代或取代的 C_3-C_8 环烷基-O-、或、未取代或取代的 C_1-C_6 烷基-O-；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_3-C_8 环烷基、所述的取代的 C_3-C_8 环烷基-O-、或、所述的取代的 C_1-C_6 烷基-O-中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6

烷基-O-、或=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

R^{2-7} 独立地为 H、卤素、-OH、-CN、未取代或卤素取代的 C_1~C_6 烷基、或未取代或卤素取代的 C_1~C_6 烷基-O-；

R^{2-8} 和 R^{2-9} 独立地为 H、或未取代或卤素取代的 C_1~C_6 烷基。

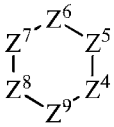
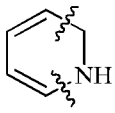
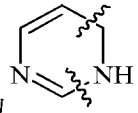
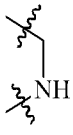
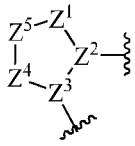
2．如权利要求 1 所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、

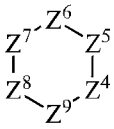
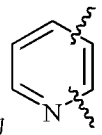
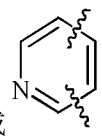


氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，当 为 5 元杂芳基时，所述的 5 元杂芳基为吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基或吡唑基；所述的吡咯基较佳地为 或 ；所述的呋喃基较佳地为 ；所述的咪唑基较佳地为 或 ；所述的噻吩基较佳地为 ；所述的吡唑基较佳地为 ；

和/或，当 为 5 元杂环烯基时，所述的 5 元杂环烯基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；所述的 5 元杂环烯基较佳地为 2,3-二氢-1H-吡唑基，更佳地为 ；

和/或，当 为 5~6 元杂环烷基时，所述的 5~6 元杂环烷基为 6 元杂环烷基，所述的 6 元杂环烷基中，杂原子为 N，杂原子数为 1~3 个；较佳地为哌嗪基或哌啶基；所述的哌嗪基较佳地为 ；所述的哌啶基较佳地为 ；其中，右侧碳氮键 表示与 并环连接的位置；

和/或，当  为 5~6 元杂环烯基时，所述的 5~6 元杂环烯基为 6 元杂环烯基，所述的 6 元杂环烯基中，杂原子为 N，杂原子数为 1~3 个；较佳地为 1,2-二氢吡啶或 1,6-二氢嘧啶；所述的 1,2-二氢吡啶较佳地为  ；所述的 1,6-二氢嘧啶较佳地为  ；其中，右侧碳氮键  表示与  并环连接的位置；

和/或，当  为 5~6 元杂芳基时，所述的 5~6 元杂芳基为 6 元杂芳基，所述的 6 元杂芳基中，杂原子为 N，杂原子数为 1~3 个；较佳地为吡啶基，所述的吡啶基较佳地为  或  ；

和/或，m 为 1 或 2；

和/或，Z^7 被 R^3 取代，Z^8 被 R^3 取代或未被取代，Z^6 和 Z^9 未被取代，当为多个 R^3 时，R^3 相同或不同；更佳地，Z^7 被 R^3 取代，Z^6、Z^8 和 Z^9 未被取代；

和/或，当 R^3 为卤素时，所述的卤素为氟、氯、溴或碘；

和/或，当 R^3 为 C_1~C_6 烷基时，所述的 C_1~C_6 烷基为 C_1~C_4 烷基，较佳地为甲基；

和/或，R^3 为卤代 C_1~C_6 烷基中的卤为氟、氯、溴或碘；

和/或，R^3 为卤代 C_1~C_6 烷基中卤代的个数为一个或多个；较佳地为 1、2 或 3 个；

和/或，当存在相邻的两个 R^3，且相邻的两个 R^3 与所直接连接的环原子一起共同形成 C_3~C_6 的环烷基时，所述的 C_3~C_6 的环烷基为环丙基、环丁基、环戊基和环己基；

和/或，当存在相邻的两个 R^3，且相邻的两个 R^3 与所直接连接的环原子一起共同形成 C_3~C_6 的环烯基时，所述的 C_3~C_6 的环烯基为环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基或环己二烯基；

和/或，当存在相邻的两个 R^3，且相邻的两个 R^3 与所直接连接的环原子一起共同形成 C_3~C_9 的杂环烷基时，所述的 C_3~C_9 的杂环烷基为 C_4~C_5 杂环烷基，所述的 C_4~C_5 杂环烷基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；

和/或，当存在相邻的两个 R^3，且相邻的两个 R^3 与所直接连接的环原子一起共同形成 C_3~C_9 的杂环烯基时，所述的 C_3~C_9 的杂环烯基为 C_4~C_5 杂环烯基，所述的 C_4~C_5 杂环烯基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；

和/或，当存在相邻的两个 R^3，且相邻的两个 R^3 与所直接连接的环原子一起共同形成 5~6 元杂芳

基时，所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；

和/或，n 为 1 或 2；

和/或，R^1 各自独立地位于所述的  与 Z^2 连接键的 α 位或 β 位；

和/或，当 R^1 为卤素时，所述的卤素为氟、氯、溴或碘；

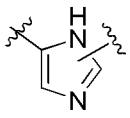
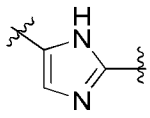
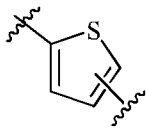
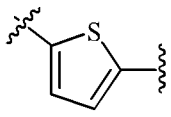
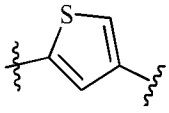
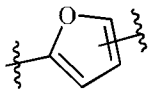
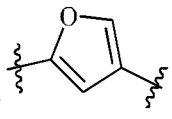
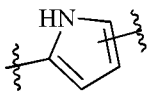
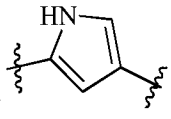
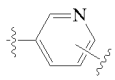
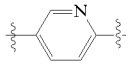
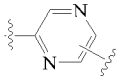
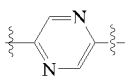
和/或，当 R^1 为未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、或、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的 C_1~C_6 烷基独立地为 C_1~C_4 烷基，较佳地为甲基；

和/或，当 R^1 为取代的 C_1~C_6 烷基、或、取代的 C_1~C_6 烷基-O-，所述的取代各自独立地为卤素时，所述的卤素为氟、氯、溴或碘；

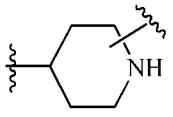
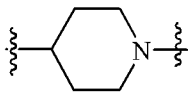
和/或，当 R^1 为取代的 C_1~C_6 烷基、或、取代的 C_1~C_6 烷基-O-，所述的取代各自独立地为 C_1~C_6 烷基、或 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的取代中所述的 C_1~C_6 烷基独立地为 C_1~C_4 烷基，较佳地为甲基；

和/或，当 R^1 为取代的 C_1~C_6 烷基、或、取代的 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的取代的个数独立地为 1、2 或 3；

和/或，Q 位于所述的  与 W 连接键的 β 位或 γ 位；

和/或，当  为 5~6 元杂芳基时，所述的 5~6 元杂芳基为 5 元杂芳基，所述的 5 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；所述的 5 元杂芳基较佳地为咪唑基、噻吩基、呋喃基或吡咯基；所述的咪唑基较佳地为 ，更佳地为 ；所述的噻吩基较佳地为 ，更佳地为  或 、所述的呋喃基较佳地为 ，更佳地为 ；所述的吡咯基较佳地为 ，更佳地为 ；或者，所述的 5~6 元杂芳基为 6 元杂芳基，所述的 6 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；所述的 6 元杂芳基较佳地为吡啶基或吡嗪基；所述的吡啶基较佳地为 ，更佳地为 ；所述的吡嗪基较佳地为 ，更佳地为 ；

和/或，当  为 C_3~C_9 杂环烷基时，所述的 C_3~C_9 杂环烷基为 C_3~C_5 杂环烷基，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；较佳地为 C_4~C_5 杂环烷基，所述的 C_4~C_5 杂环烷基中，

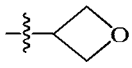
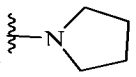
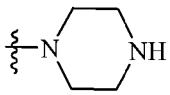
杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；所述的 C_4~C_5 杂环烷基较佳地为哌啶基，所述的哌啶基较佳地为，更佳地为；

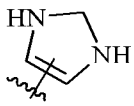
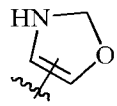
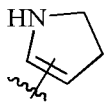
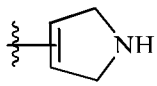
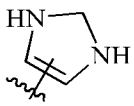
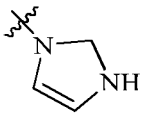
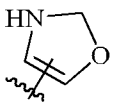
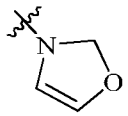
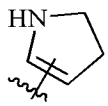
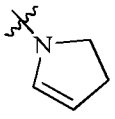
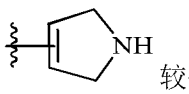
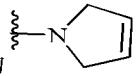
和/或，当 Q 为卤素时，所述的卤素为氟、氯、溴或碘；

和/或，当 Q 为未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、或、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的 C_1~C_6 烷基独立地为 C_1~C_4 烷基；

和/或，当 Q 为未取代或取代的 C_2~C_6 烯基、或、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基-O-时，所述的 C_2~C_6 烯基为 C_2-C_4 的烯基；

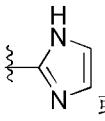
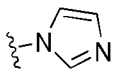
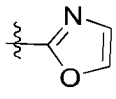
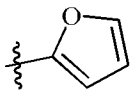
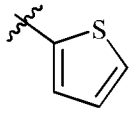
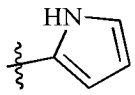
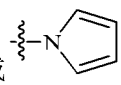
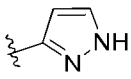
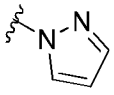
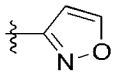
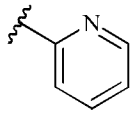
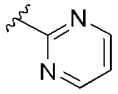
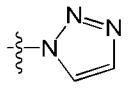
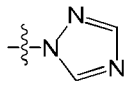
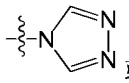
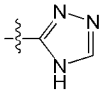
和/或，当 Q 为未取代或取代的 C_3~C_{10} 环烷基时，所述的 C_3~C_{10} 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基；

和/或，当 Q 为未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烷基时，所述的 C_3~C_9 杂环烷基为 C_3~C_5 的杂环烷基；所述的 C_3~C_5 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；较佳地为 C_4~C_5 杂环烷基，所述的 C_4~C_5 杂环烷基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；较佳地为环氧丙烷基、吡咯烷基或哌嗪基；所述的环氧丙烷基较佳地为；所述的吡咯烷基较佳地为；所述的哌嗪基较佳地为；

和/或，当 Q 为未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烯基时，所述的 C_3~C_9 杂环烯基为 C_3~C_5 的杂环烯基；所述的 C_3~C_5 的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；较佳地为 C_4~C_5 杂环烯基，所述的 C_4~C_5 杂环烯基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；所述的 C_4~C_5 杂环烯基较佳地为、、或；所述的较佳地为；所述的较佳地为；所述的较佳地为；所述的较佳地为；

和/或，当 Q 为未取代或取代的 C_6~C_{10} 芳基时，所述的 C_6~C_{10} 芳基为苯基；

和/或，当 Q 为未取代或取代的 5~10 元杂芳基时，所述的 5~10 元杂芳基为 5~6 元杂芳基，较佳地为咪唑基、噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、异噁唑基、吡啶基、三唑基或嘧啶基；所

述的咪唑基较佳地为或；所述的噁唑基较佳地为；所述的呋喃基较佳地为；所述的噻吩基较佳地为；所述的吡咯基较佳地为或；所述的吡唑基较佳地为或；所述的异噁唑基较佳地为；所述的吡啶基较佳地为；所述的嘧啶基较佳地为；所述的三唑基较佳地为、、或；

和/或，当所述的 Q 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_1~C_6 烷基-O-、取代的 C_2~C_6 烯基、取代的 C_2~C_6 烯基-O-、取代的 C_3~C_{10} 环烷基、取代的 C_6~C_{10} 芳基、取代的 C_3~C_9 杂环烷基、取代的 C_3~C_9 杂环烯基、或、取代的 5~10 元杂芳基时，所述的取代的个数为各自独立地为 1、2、3 或 4；

和/或，当所述的 Q 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_1~C_6 烷基-O-、取代的 C_2~C_6 烯基、取代的 C_2~C_6 烯基-O-、取代的 C_3~C_{10} 环烷基、取代的 C_6~C_{10} 芳基、取代的 C_3~C_9 杂环烷基、取代的 C_3~C_9 杂环烯基、或、取代的 5~10 元杂芳基，所述的取代为卤素时，所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘，较佳地为氟；

和/或，所述的未取代或被一个或多个 R^a 取代的 C_1~C_6 烷基或 C_1~C_6 烷基-O-里的 C_1~C_6 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；

和/或，所述的未取代或被一个或多个 R^a 取代的 C_3~C_6 的环烷基里的 C_3~C_6 的环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

和/或，当 R^a 为卤素时，所述的为卤素独立地为氟、氯、溴或碘；

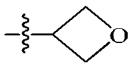
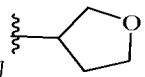
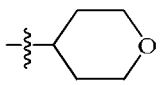
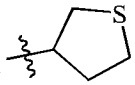
和/或，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 为未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、或、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的 C_1~C_6 烷基独立地为 C_1-C_4 的烷基，较佳地为甲基、乙基或叔戊基；

和/或，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 为未取代或取代的 C_2~C_6 烯基、或、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基-O-时，所述的 C_2~C_6 烯基为 C_2-C_4 的烯基，较佳地为乙烯基；

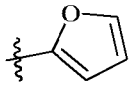
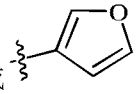
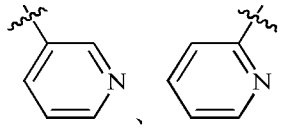
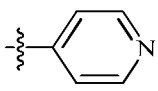
和/或，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、

R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26}和R^{1-27}为未取代或取代的C_2~C_6炔基时，所述的C_2~C_6炔基为乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1-丁炔基或丁二炔基，较佳地为乙炔基；

和/或，当所述的R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26}和R^{1-27}为未取代或取代的C_3~C_{10}的环烷基时，所述的C_3~C_{10}的环烷基为C_3~C_6的环烷基，较佳地为环丙基、环丁基、环戊基和环己基；

和/或，当所述的R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26}和R^{1-27}为未取代或取代的C_3~C_9杂环烷基，所述的C_3~C_9杂环烷基为C_3~C_5的杂环烷基，所述的C_3~C_5的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为1-3个；较佳地为C_4~C_5杂环烷基，所述的C_4~C_5杂环烷基中，杂原子为N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1~2个；较佳地为环氧丙烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基或四氢噻吩基，所述的环氧丙烷基较佳地为；所述的四氢呋喃基较佳地为；所述的四氢吡喃基较佳地为；所述的四氢噻吩基较佳地为；

和/或，当所述的R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26}和R^{1-27}为未取代或取代的C_3~C_9杂环烯基，所述的C_3~C_9杂环烯基为C_3~C_5的杂环烯基，所述的C_3~C_5的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为1-3个；较佳地为C_4~C_5杂环烯基，所述的C_4~C_5杂环烯基中，杂原子为N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1~2个；

和/或，当所述的R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26}和R^{1-27}为未取代或取代的5~10元杂芳基时，所述的5~10元杂芳基为5~6元杂芳基，其中杂原子为N、O和S中的一种或二种，杂原子数为1~2个；较佳地为呋喃基或吡啶基，所述的呋喃基较佳地为或；所述的吡啶基较佳地为、或；

和/或，当所述的R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26}和R^{1-27}为取代的C_1~C_6烷基、取代的C_1~C_6烷基-O-、取代的C_2~C_6烯基、和取代的C_2~C_6烯基-O-、取代的C_2~C_6炔基、取代的C_3~C_{10}环烷基、取代的苯基、取代的C_3~C_9杂环烷基、取代的C_3~C_9杂环烯基、或、取代的5~10元杂芳基，所述的取代为卤素时，所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘，较佳地为氟；

和/或，R^d独立地为卤素时，所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘，较佳地为氟；

和/或，R^d的个数各自独立地为1、2、3或4；较佳地为1或2；

和/或，所述的未取代或被一个或多个R^d取代的C_1~C_6烷基或C_1~C_6烷基-O-里的C_1~C_6烷基独立

地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；

和/或，所述的未取代或被一个或多个 R^d 取代的 C_3~C_6 的环烷基里的 C_3~C_6 的环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

和/或，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_1~C_6 烷基-O-、取代的 C_2~C_6 烯基、取代的 C_2~C_6 烯基-O-、取代的 C_2~C_6 炔基、取代的 C_3~C_6 环烷基、取代的苯基、取代的 C_3~C_9 杂环烷基、取代的 C_3~C_9 杂环烯基、或、取代的 5~10 元杂芳基时，所述的取代的个数为各自独立地为 1、2、3 或 4；较佳地为 1 或 2；

和/或，当所述的 R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、R^{1-11} 和 R^{1-12}、R^{1-14} 和 R^{1-15}、R^{1-21} 和 R^{1-22}、R^{1-23} 和 R^{1-24}、或、R^{1-25} 和 R^{1-26} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成未取代或取代的 C_3~C_9 的杂环烷基时，所述的 C_3~C_9 的杂环烷基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的 1 个的杂原子；较佳地为 C_3~C_5 的杂环烷基；

和/或，当所述的 R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、R^{1-11} 和 R^{1-12}、R^{1-14} 和 R^{1-15}、R^{1-21} 和 R^{1-22}、R^{1-23} 和 R^{1-24}、或、R^{1-25} 和 R^{1-26} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成未取代或取代的 C_3~C_9 的杂环烯基时，所述的 C_3~C_9 的杂环烯基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的 1 个的杂原子；较佳地为 C_3~C_5 的杂环烯基；

和/或，当所述的 R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、R^{1-11} 和 R^{1-12}、R^{1-14} 和 R^{1-15}、R^{1-21} 和 R^{1-22}、R^{1-23} 和 R^{1-24}、或、R^{1-25} 和 R^{1-26} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成未取代或取代的 5~10 元杂芳基时，所述的 5~10 元杂芳基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的 1 个的杂原子；较佳地为 5~6 元杂芳基；

和/或，当所述的 R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、R^{1-11} 和 R^{1-12}、R^{1-14} 和 R^{1-15}、R^{1-21} 和 R^{1-22}、R^{1-23} 和 R^{1-24}、或、R^{1-25} 和 R^{1-26} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成取代的 C_3~C_9 的杂环烷基、取代的 C_3~C_9 的杂环烯基、或取代的 5~10 元杂芳基，所述的取代为卤素时，所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘；

和/或，所述的未取代或被一个或多个 R^b 取代的 C_1~C_6 烷基或 C_1~C_6 烷基-O-里的 C_1~C_6 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；

和/或，所述的未取代或被一个或多个 R^b 取代的 C_3~C_6 的环烷基里的 C_3~C_6 的环烷基为环丙基、环丁基、环戊基和环己基；

和/或，当 R^b 为卤素时，所述的为卤素独立地为氟、氯、溴或碘；

和/或，当所述的 R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、R^{1-11} 和 R^{1-12}、R^{1-14} 和 R^{1-15}、R^{1-21} 和 R^{1-22}、R^{1-23} 和 R^{1-24}、或、R^{1-25} 和 R^{1-26} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成取代的 C_3~C_9 的杂环烷基、取代的 C_3~C_9 的杂环烯基、或取代的 5~10 元杂芳基时，所述的取代的个数为各自独立地为 1、2、3 或 4；较佳地为 1 或 2；

和/或，当 R^{2-1} 或 R^{2-2} 为卤素时，所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘；

和/或，当 R^{2-1} 或 R^{2-2} 为未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、或、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的 C_1~C_6 烷基独立地为 C_1-C_4 的烷基；

和/或，当 R^{2-1} 或 R^{2-2} 为取代的 C_1~C_6 烷基、或、取代的 C_1~C_6 烷基-O-，所述的取代为卤素时，所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘；

和/或，当 R^{2-1} 或 R^{2-2} 为取代的 C_1~C_6 烷基、或、取代的 C_1~C_6 烷基-O-，所述的取代为 C_1~C_6 烷基、或、取代的 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的取代中所述的 C_1~C_6 烷基独立地为 C_1~C_4 烷基；

和/或，当 R^{2-1} 或 R^{2-2} 为取代的 C_1~C_6 烷基、或、取代的 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的取代的个数为各自独立地为 1、2、3 或 4；较佳地为 1 或 2；

和/或，当 R^{2-3}、R^{2-4}、R^{2-5} 或 R^{2-6} 为未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、或、未取代或取代的 C_1-C_6 烷基-O-时，所述的 C_1~C_6 烷基独立地为 C_1-C_4 的烷基；

和/或，当 R^{2-3}、R^{2-4}、R^{2-5} 或 R^{2-6} 为未取代或取代的 C_3-C_8 环烷基、或、未取代或取代的 C_3-C_8 环烷基-O-时，所述的 C_3-C_8 环烷基为 C_3-C_6 环烷基；

和/或，当 R^{2-3}、R^{2-4}、R^{2-5} 或 R^{2-6} 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_3-C_8 环烷基、取代的 C_3-C_8 环烷基-O-、或、取代的 C_1-C_6 烷基-O-，所述的取代为卤素时，所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘；

和/或，当 R^{2-3}、R^{2-4}、R^{2-5} 或 R^{2-6} 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_3-C_8 环烷基、取代的 C_3-C_8 环烷基-O-、或、取代的 C_1-C_6 烷基-O-，所述的取代为 C_1~C_6 烷基、或、取代的 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的取代中所述的 C_1~C_6 烷基独立地为 C_1~C_4 烷基，较佳地为甲基或乙基；

和/或，当 R^{2-3}、R^{2-4}、R^{2-5} 或 R^{2-6} 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_3-C_8 环烷基、取代的 C_3-C_8 环烷基-O-、或、取代的 C_1-C_6 烷基-O-，所述的取代为 C_1~C_6 烷基、或、取代的 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的取代的个数为各自独立地为 1、2、3 或 4；较佳地为 1 或 2；

和/或，R^{2-7} 独立地为卤素、R^{2-7} 独立地为卤素取代的 C_1~C_6 烷基、或 R^{2-7} 独立地为卤素取代的 C_1~C_6 烷基-O-里的卤素独立地为氟、氯、溴或碘；

和/或，R^{2-7} 独立地为未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、或、R^{2-7} 独立地为未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-里的 C_1~C_6 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；

和/或，R^{2-8} 或 R^{2-9} 独立地为卤素取代的 C_1~C_6 烷基里的卤素独立地为氟、氯、溴或碘；

和/或，R^{2-8} 或 R^{2-9} 独立地为未取代或卤素取代的 C_1~C_6 烷基里的 C_1~C_6 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；

和/或，R^2 独立地为未取代或取代的 5~6 元杂芳基里的 5~6 元杂芳基独立地为吡啶基；

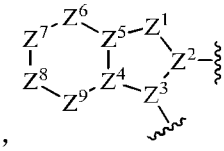
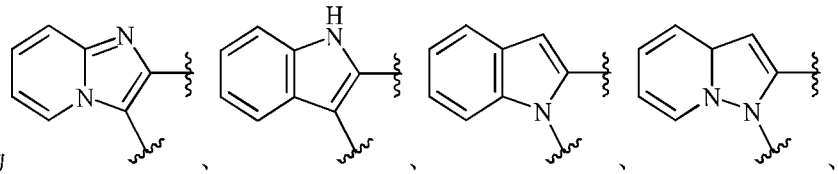
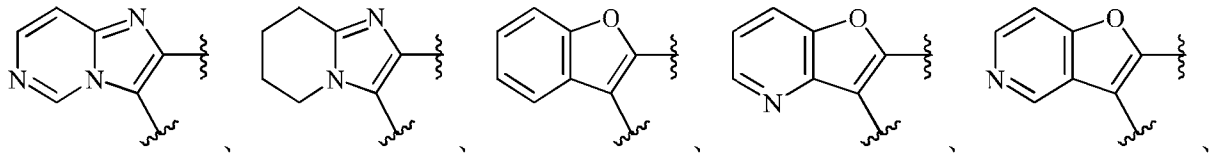
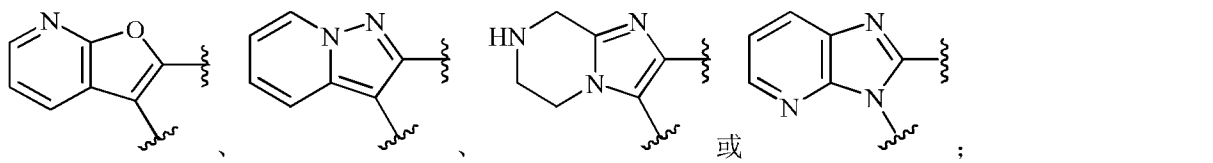
和/或，当 R^2 独立地为取代的 5~6 元杂芳基时，所述的取代中所述的卤素、卤素取代的 C_1~C_6 烷基、或卤素取代的 C_1~C_6 烷基-O-里的卤素独立地为氟、氯、溴或碘；

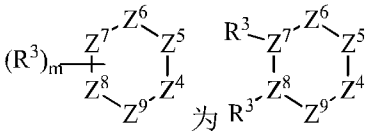
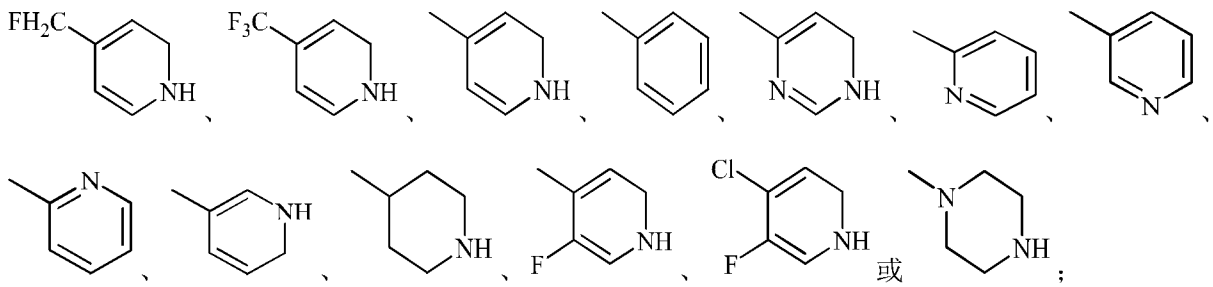
和/或，当 R^2 独立地为取代的 5~6 元杂芳基时，所述的取代中所述的未取代或卤素取代的 C_1~C_6 烷基、或未取代或卤素取代的 C_1~C_6 烷基-O-里的 C_1~C_6 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

3．如权利要求 2 所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、

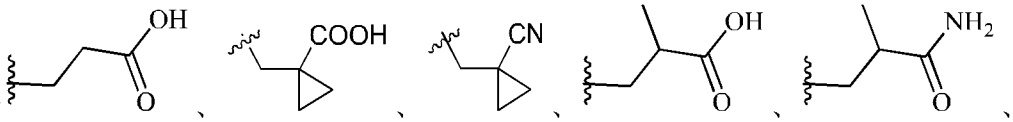
氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，当 R^1 为取代的 C_1~C_6 烷基、或、取代的 C_1~C_6 烷基-O-，所述的取代各自独立地为卤素时，所述的取代的 C_1~C_6 烷基、或、所述的取代的 C_1~C_6 烷基-O-里的取代的 C_1~C_6 烷基独立地为-CF_3；

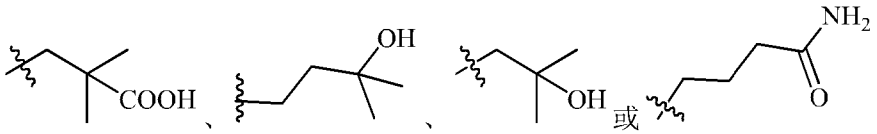
和/或，当 R^3 为卤代 C_1~C_6 烷基时，所述的卤代 C_1~C_6 烷基为-CF_3、-CH_2F 或-CHF_2；

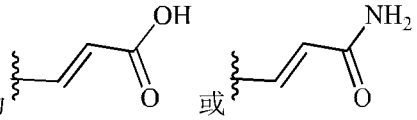
和/或，  为  、  、  或 ；

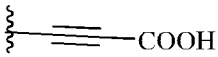
和/或，  为 ；较佳地为  、 或 ；

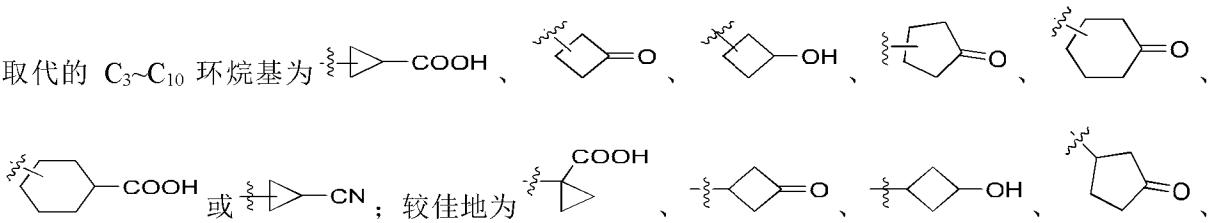
和/或，至少有一个 R^1 位于所述的  与 Z^2 连接键的 α 位；较佳地，n 为 2 时，R^1 都独立地位于所述的  与 Z^2 连接键的 α 位；或者，至少有一个 R^1 位于所述的  与 Z^2 连接键的 β 位；较佳地，当 n 为 2 时，R^1 都独立地位于所述的  与 Z^2 连接键的 β 位；

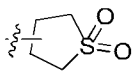
和/或，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 为取代的 C_1~C_6 烷基时，所述的取代的 C_1~C_6 烷基为  、

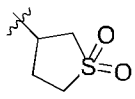


和/或，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26}和R^{1-27}为取代的C_2~C_6烯基时，所述的取代的C_2~C_6烯基可为

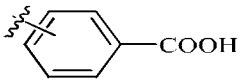
和/或，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26}和R^{1-27}为取代的C_2~C_6炔基时，所述的取代的C_2~C_6炔基为

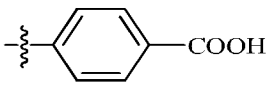
和/或，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26}和R^{1-27}为取代的C_3~C_{10}环烷基时，所述的取代的 C_3~C_{10} 环烷基为

和/或，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26}和R^{1-27}为取代的C_3~C_9杂环烷基时，所述的取代的C_3~C_9杂环烷基为

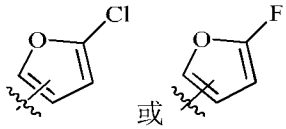
；较佳地为

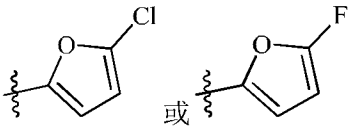
；

和/或，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26}和R^{1-27}为未取代或取代的苯基时，所述的取代的苯基为

；较佳地为

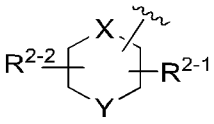
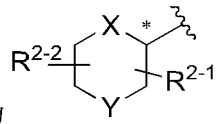
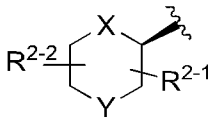
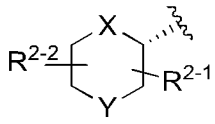
；

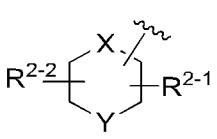
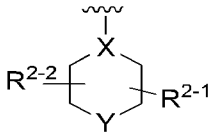
和/或，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26}和R^{1-27}为未取代或取代的5~10元杂芳基时，所述的取代的5~10元杂芳基为

；较佳地为

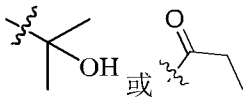
；

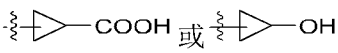
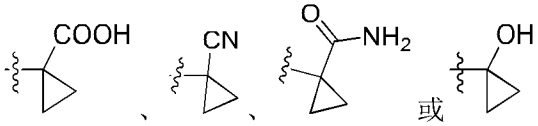
和/或，-C(=O)N($R^{2-5}R^{2-6}$)为-C(=O)NH_2；

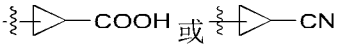
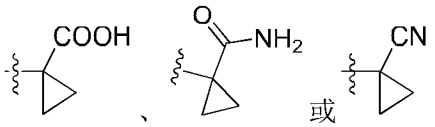
和/或，为，较佳地为或；

或者，为；

和/或，-C(=O)N($R^{2-8}R^{2-9}$)为-C(=O)$NHCH_3$。

4．如权利要求 3 所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述的被一个或多个 R^a 取代的 C_1~C_6 烷基为；

和/或，所述的被一个或多个 R^a 取代的 C_3~C_6 的环烷基为；较佳地为；

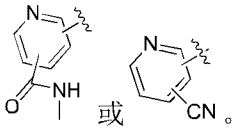
和/或，所述的被一个或多个 R^d 取代的 C_3~C_6 的环烷基为；较佳地为；

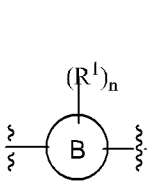
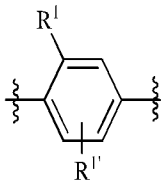
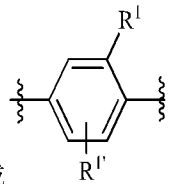
和/或，-N($R^{1-21}R^{1-22}$)为-$NHCH_3$ 或-NH_2；

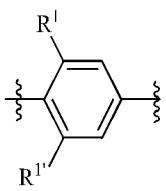
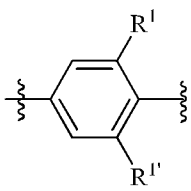
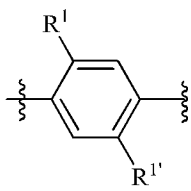
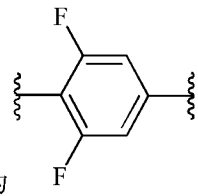
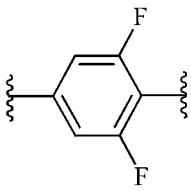
和/或，—C(=O)-N($R^{1-23}R^{1-24}$)为-C(=O)-NH_2 或-C(=O)-$NHCH_3$；

和/或，-$S(=O)_2$-N($R^{1-25}R^{1-26}$)为-$S(=O)_2$-NH_2；

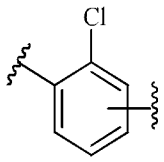
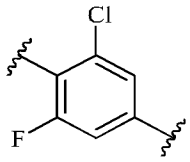
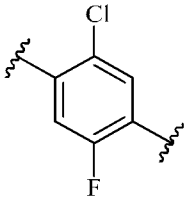
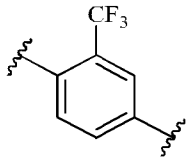
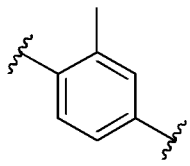
和/或，-C(=O)-O-R^{1-27} 为-COOH、-$COOC_2H_5$ 或-$COOCH_3$；

和/或，当 R^2 独立地为未取代或取代的 5~6 元杂芳基时，所述的取代的 5~6 元杂芳基独立地为。

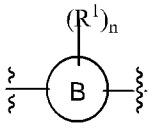
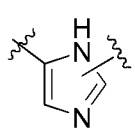
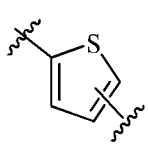
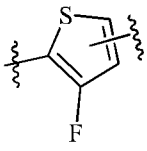
5．如权利要求 4 所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，当所述的为苯基时，为或，$R^{1'}$的定义同 R^1，$R^{1'}$与 R^1 相同或不同；较佳

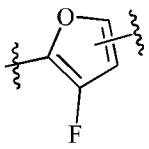
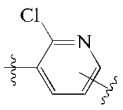
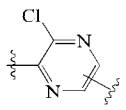
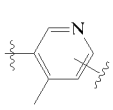
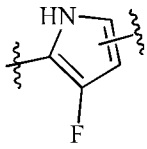
地为 、 、 或 ；更佳地为 、 、

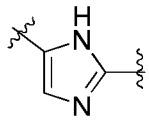
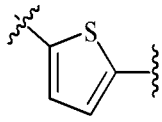
、 、 、 、 或 ；

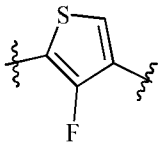
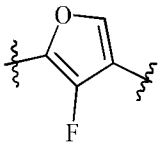
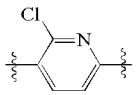
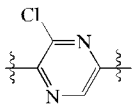
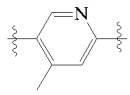
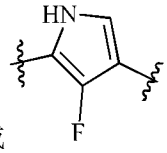
和/或，当所述的  为 5~6 元杂芳基时， 为 、 、 、

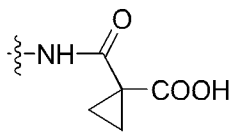
、 、 、 、 或 ；较佳地为

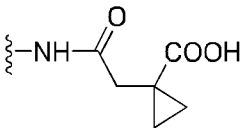
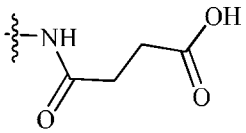
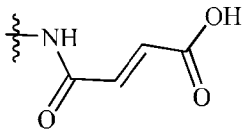
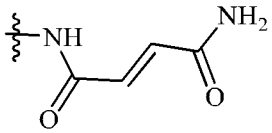
、 、

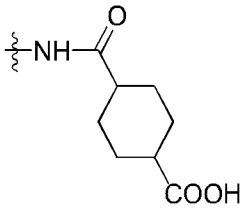
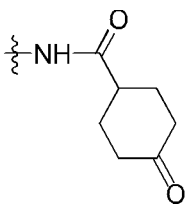
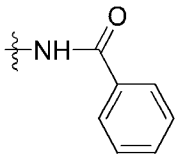
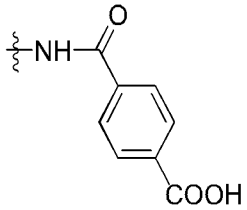
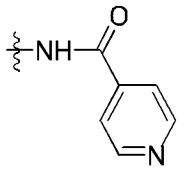
、 、 、 、 或 ；



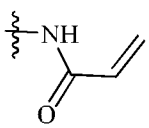
和 / 或 ， -NH-C(=O)-R^{1-1} 为 -NH-C(=O)-CH_3 、 -NH-C(=O)-O-CH_3 、 、

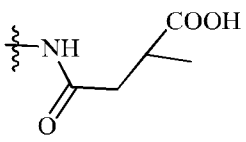
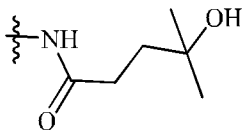
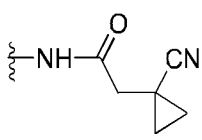
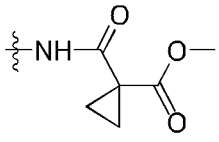
、 、 、 、

、 、 、 、 、



、 、 、 、 、

、、或；

和/或，-C(=O)-R^{1-2}为-C(=O)-CH_3、或、-C(=O)-O-CH_3；

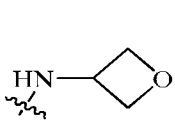
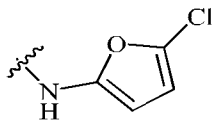
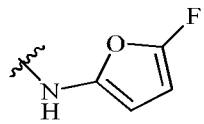
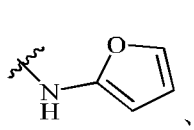
和/或，-O-C(=O)-N($R^{1-3}R^{1-4}$)为-O-C(=O)-NH-CH_3；

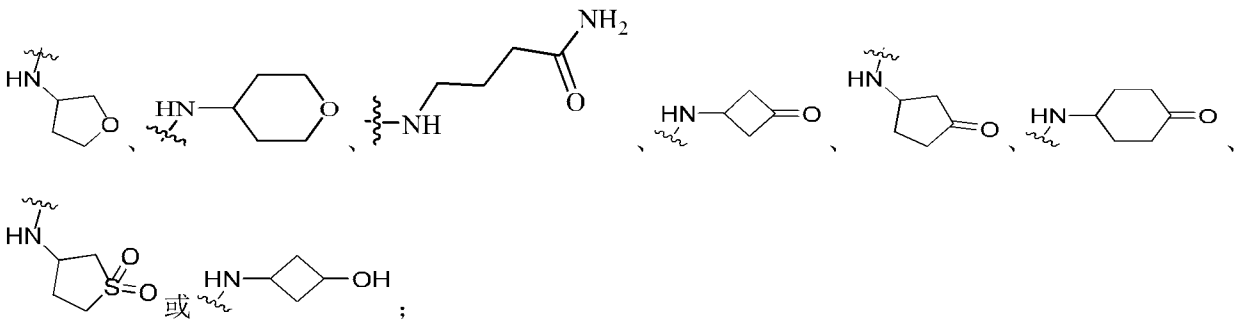
和/或，-C(=O)-N($R^{1-5}R^{1-6}$)为-C(=O)-NH-CH_3；

和/或，-C(=NH)-N($R^{1-7}R^{1-8}$)为-C(=NH)-NH-CH_3；

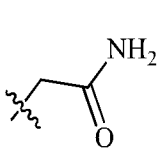
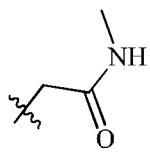
和/或，-S(=O)$_2$-N($R^{1-9}R^{1-10}$)为-S(=O)$_2$-NH-CH_3 或-SO_2NH_2；

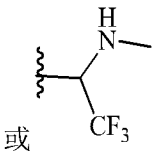
和/或，-O-C(=O)-R^{1-13} 为-O-C(=O)-NH-CH_3；

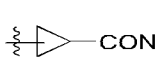
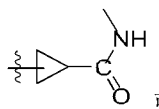
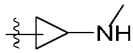
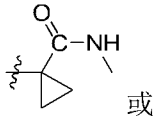
和/或，-N($R^{1-14}R^{1-15}$)为-NH_2、、、、、

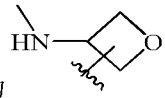


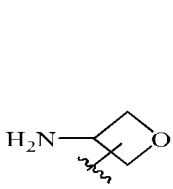
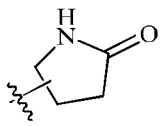
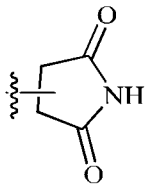
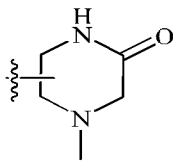
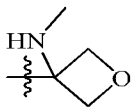
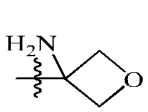
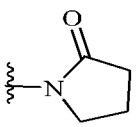
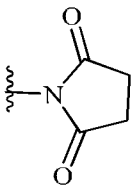
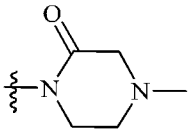
和/或，-NH-S(=O)$_2$-R^{1-16} 为-NH-S(=O)$_2$-CH_3；

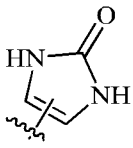
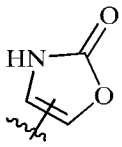
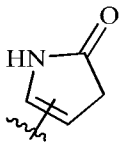
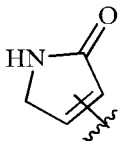
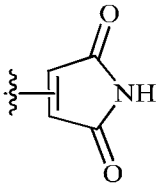
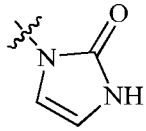
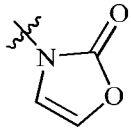
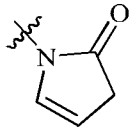
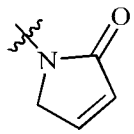
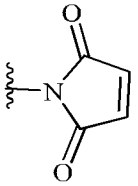
和/或，当所述的 Q 为取代的 C_1~C_6 烷基时，所述取代的 C_1~C_6 烷基为、

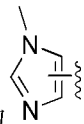
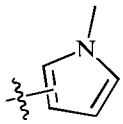
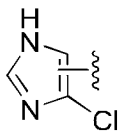
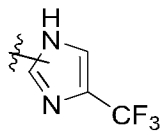
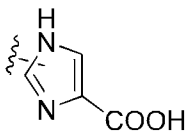
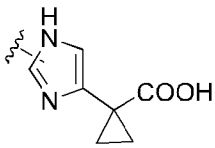
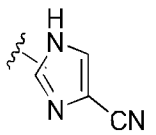
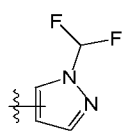
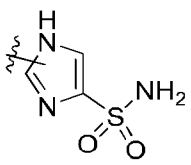
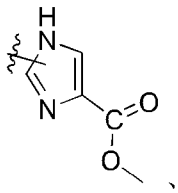
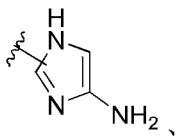
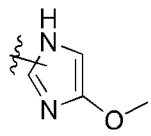
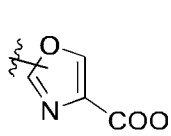
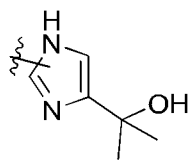
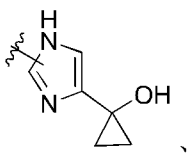
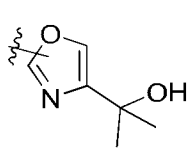
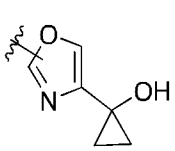
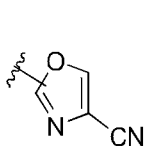
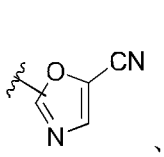
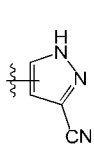
；

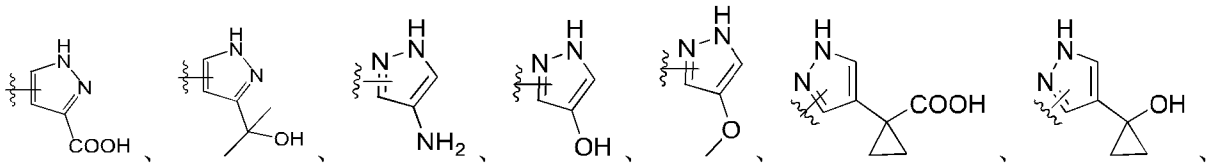
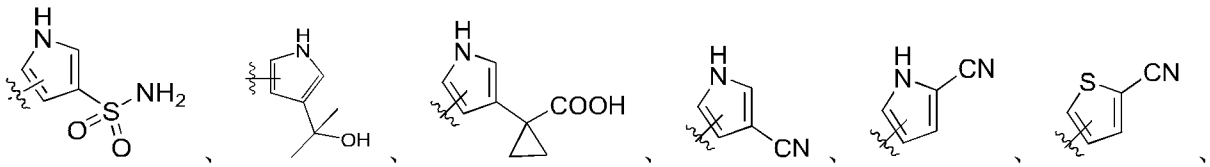
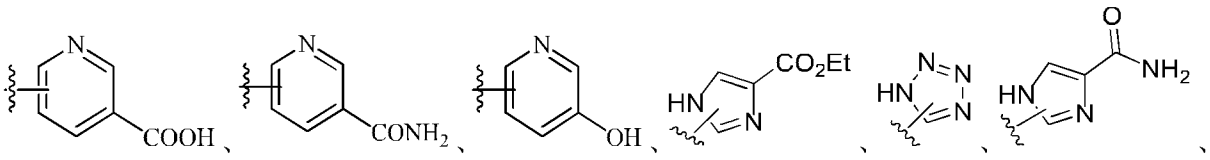
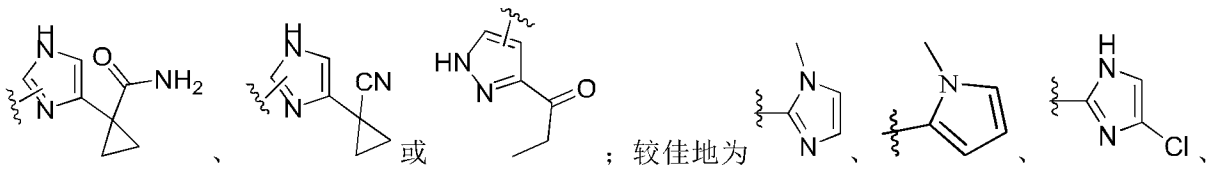
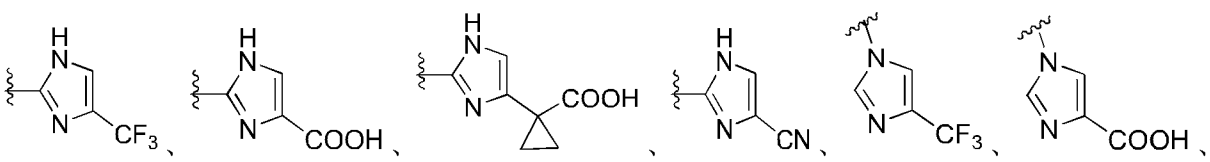
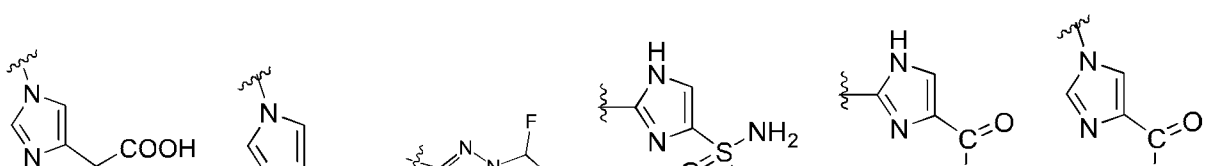
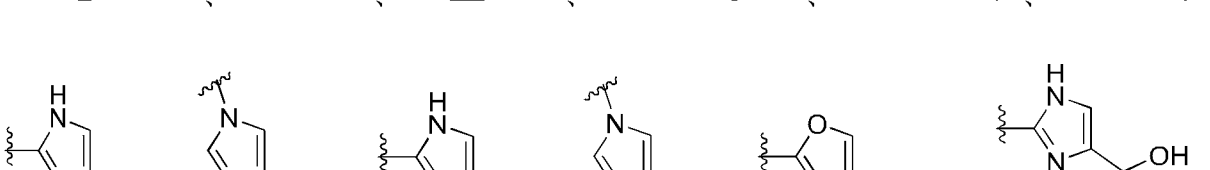
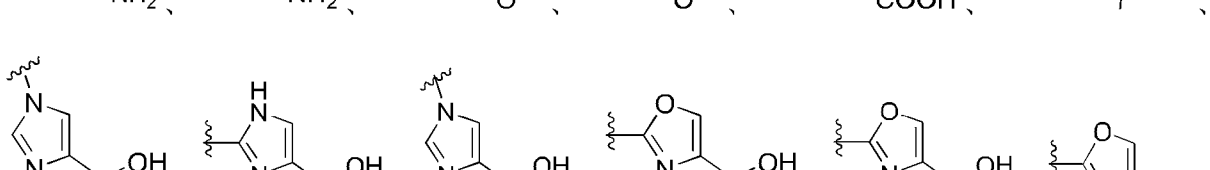
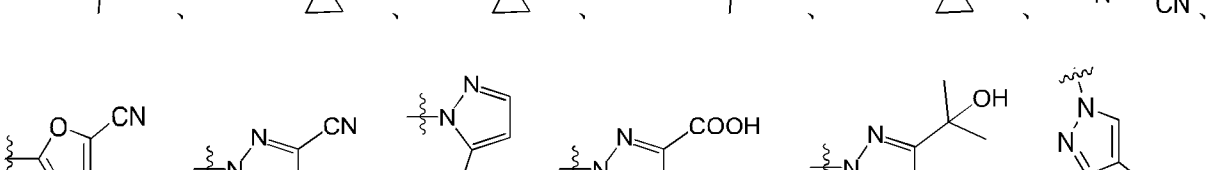
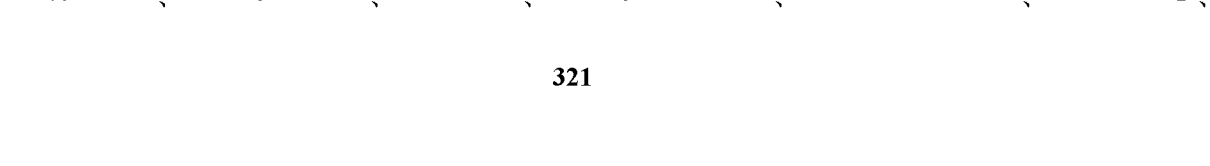
和/或，当所述的 Q 为取代的 C_3~C_{10} 环烷基时，所述取代的 C_3~C_{10} 环烷基为、或；较佳地为、或；

和/或，当所述的 Q 为取代的 C_3~C_9 杂环烷基时，所述取代的 C_3~C_9 杂环烷基为、

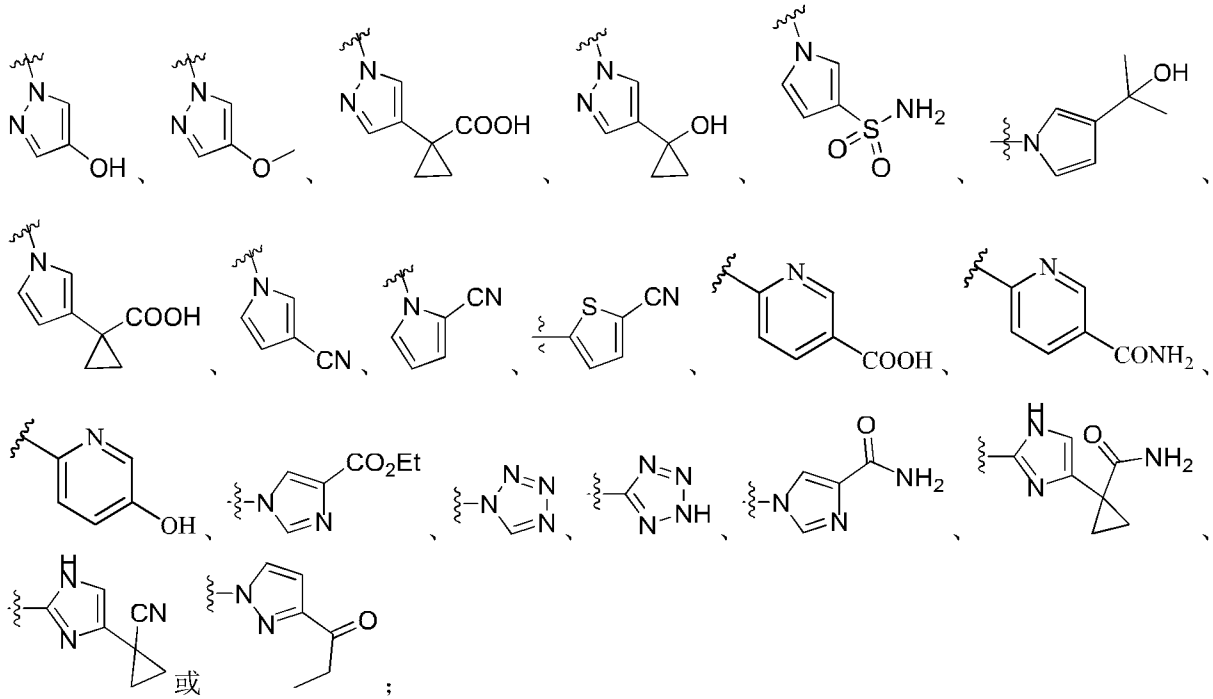
、、或；较佳地为、、、或；

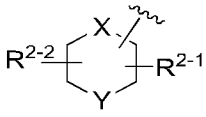
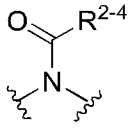
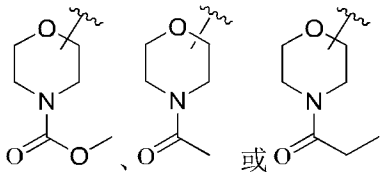
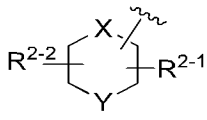
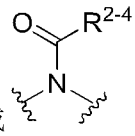
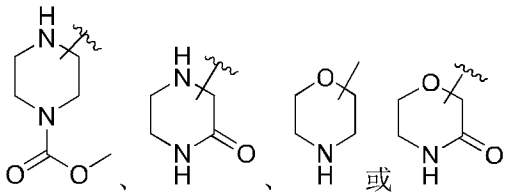
和/或，当所述的 Q 为取代的 C_3~C_9 杂环烯基时，所述取代的 C_3~C_9 杂环烯基为、、、、或；较佳地为、、、或；

和/或，当 Q 为取代的 5~6 元杂芳基时，所述的取代的 5~10 元杂芳基为、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

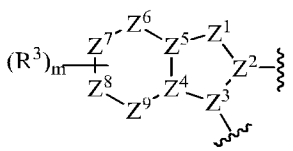
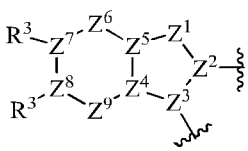
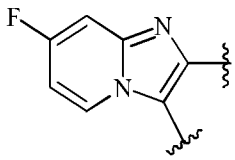











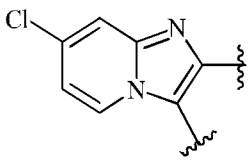
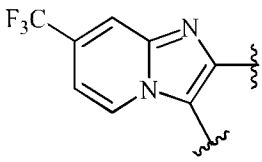
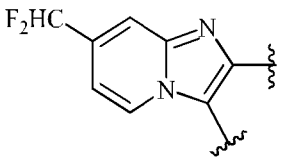
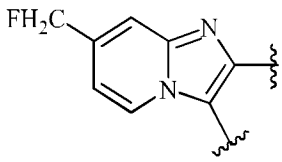
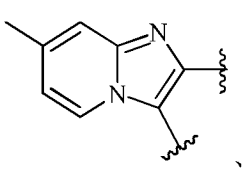
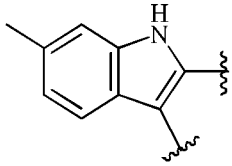
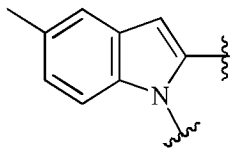
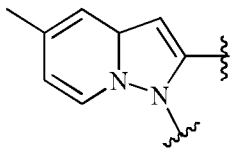
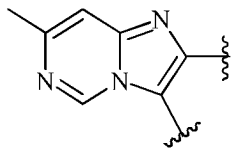
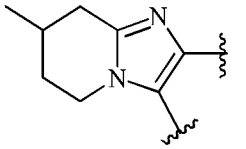
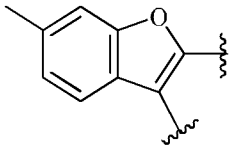
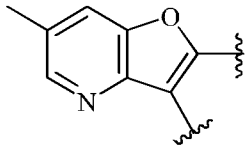
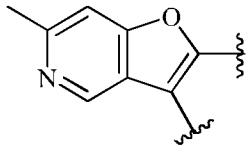
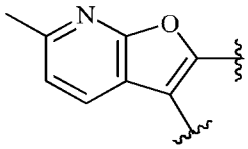
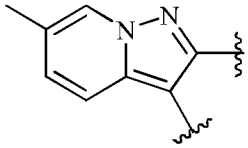
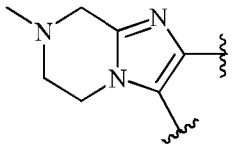
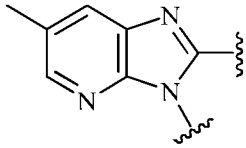
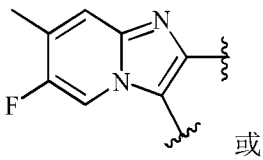
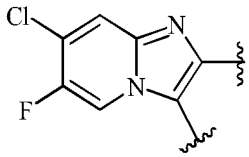
或 ；较佳地为

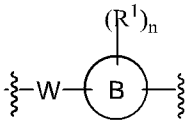
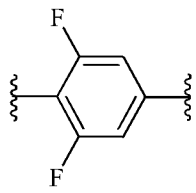
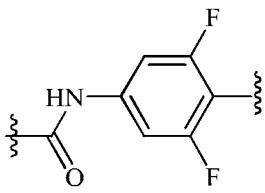
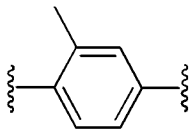
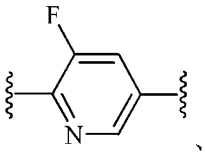
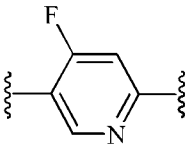
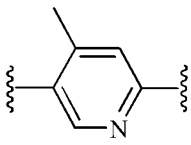
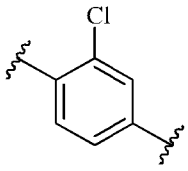
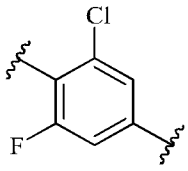
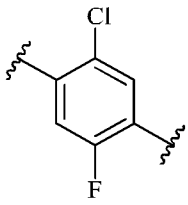
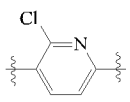
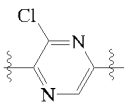
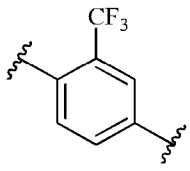


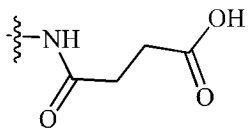
和/或，当 R^2 为  时，X 和 Y 中的一个为  ，另一个为单键、亚甲基、或、-O-；较佳地 X 为-O-；更佳地 R^2 为  ；或者，当 R^2 为  时，X 或 Y 为-N(R^{2-3})-；较佳地 X 和 Y 中的一个为-N(R^{2-3})-，另一个为-O-、-N(R^{2-3})-、或  ；更佳地 R^2 为  。

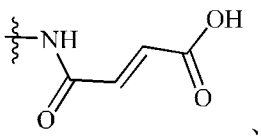
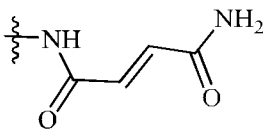
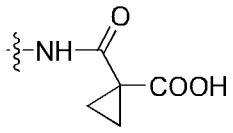
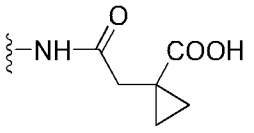
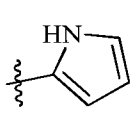
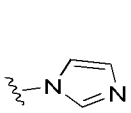
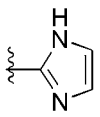
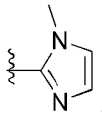
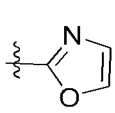
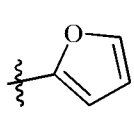
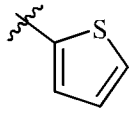
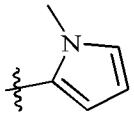
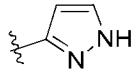
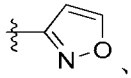
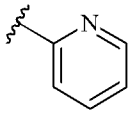
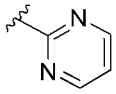
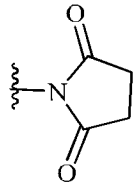
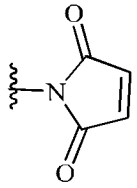
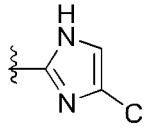
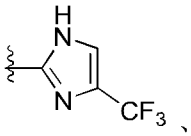
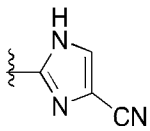
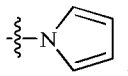
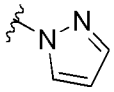
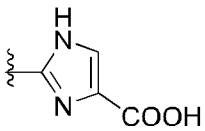
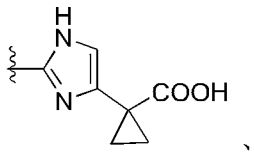
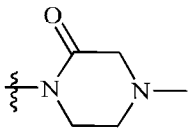
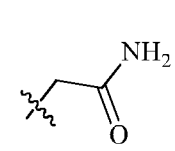
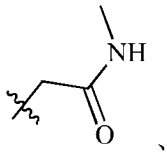
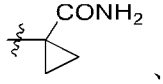
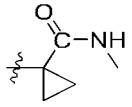
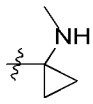
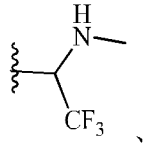
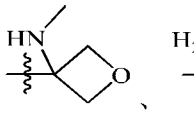
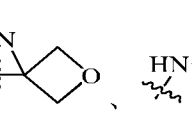
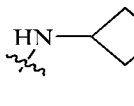
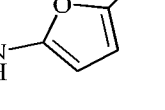
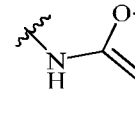
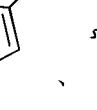
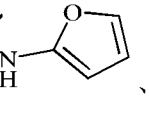
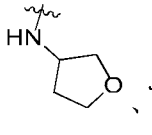
6．如权利要求 5 所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，

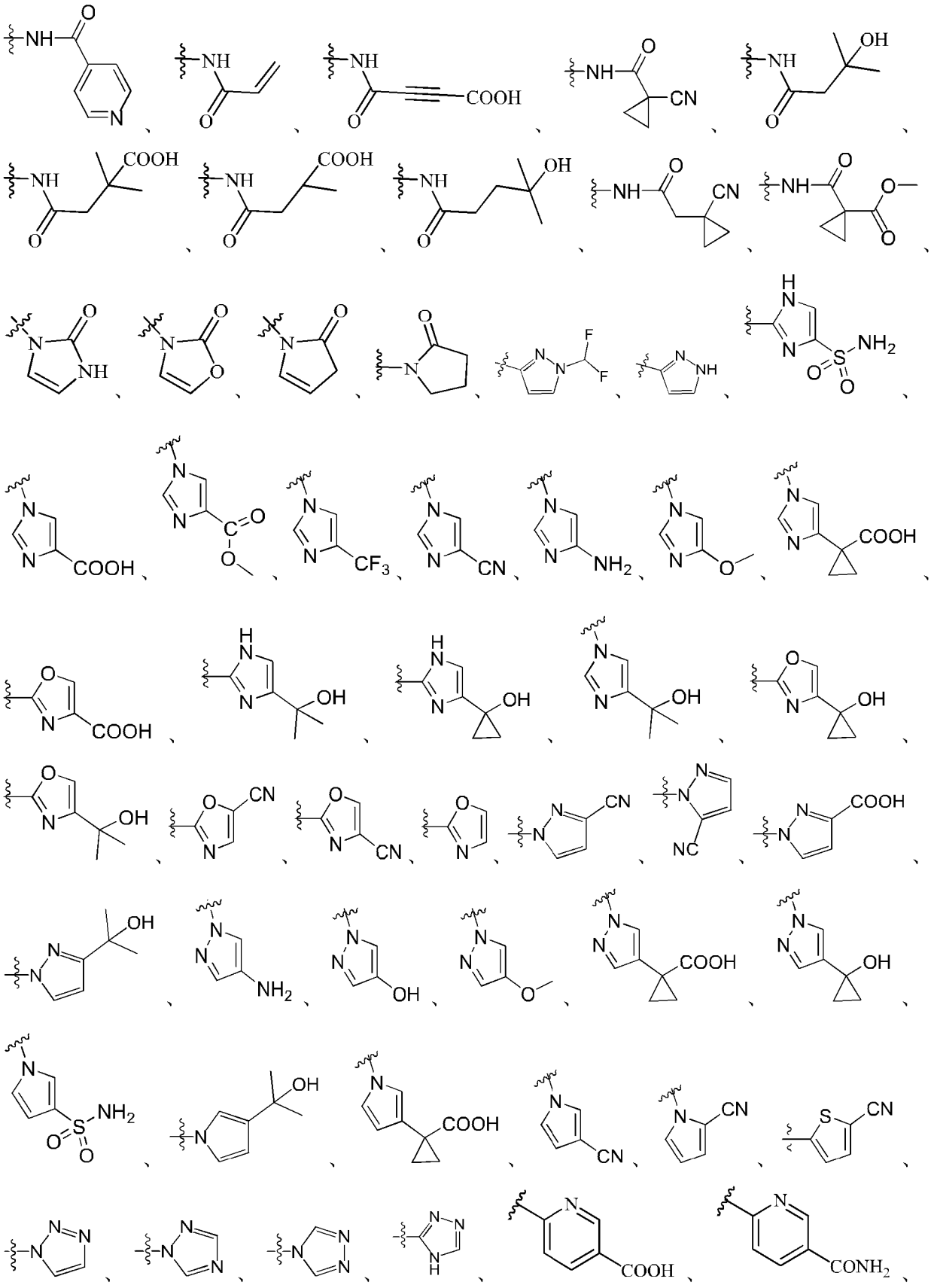
 为  ；较佳地为  、

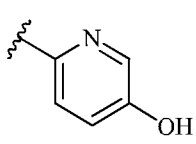
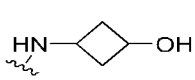
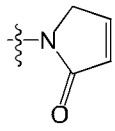
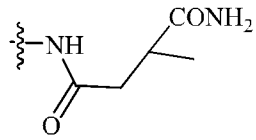
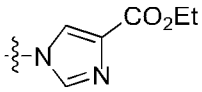
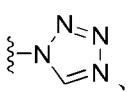
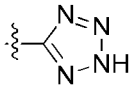
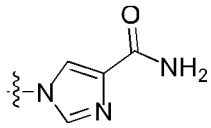
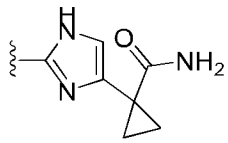
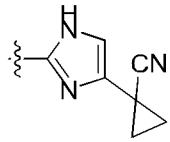
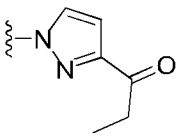

、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
或
；

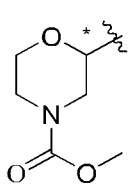
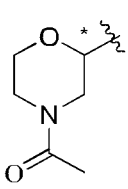
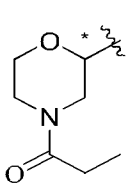
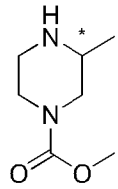
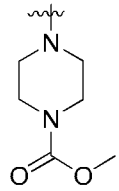
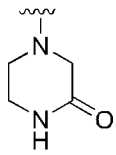
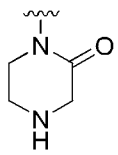
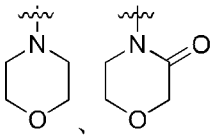
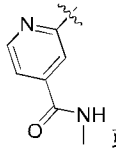
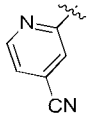
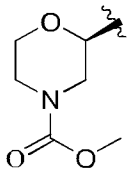
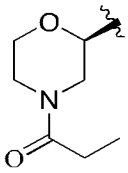
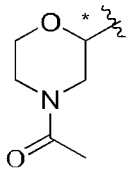
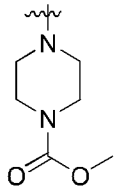
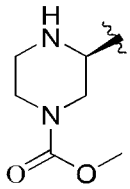
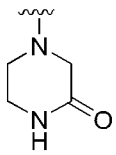
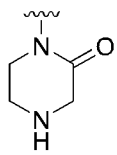
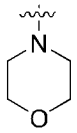
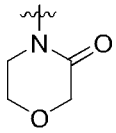
和/或，为
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
或
；

和/或，Q 为 H、-OH、-CF_3、-CN、-NH_2、-NH-C(=O)-CH_3、-NH-C(=O)-O-CH_3、
、


、
、-C(=O)-CH_3、-C(=O)-C_2H_5、-C(=O)-O-CH_3、-O-C(=O)-NH-CH_3、-C(=O)-NH-CH_3、-C(=NH)-NH-CH_3、-S(=O)$_2$-NH-CH_3、-S(=O)$_2$-NH_2、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、



、-NH-S(=O)$_2$-CH$_3$、、、、、、、、、或；

和/或，R^{2}为、、、、、、、、或；较佳地为、、、、、、、或。

7．如权利要求 1 所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，其中，R^{3}为卤素、-CHF$_2$、-CH$_2$F、或 C$_1$~C$_6$烷基；

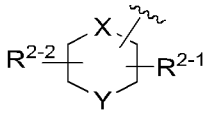
Q 为-NH-C(=O)-R$^{1-1}$、-N(R$^{1-14}$R$^{1-15}$)、-NH-S(=O)$_2$-R$^{1-16}$、未取代或取代的 C$_1$~C$_6$烷基、未取代或取代的 C$_3$~C$_{10}$环烷基、未取代或取代的 C$_3$~C$_9$杂环烷基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基；所述的 C$_3$~C$_9$的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~10 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的取代的 C$_1$~C$_6$烷基、所述的取代的 C$_3$~C$_{10}$环烷基、所述的取代的 C$_3$~C$_9$杂环烷基、或、所述的取代的 5~10 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：-N(R$^{1-21}$R$^{1-22}$)、-C(=O)-N(R$^{1-23}$R$^{1-24}$)、-S(=O)$_2$-N(R$^{1-25}$R$^{1-26}$)、-C(=O)-O-R$^{1-27}$；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

R$^{1-1}$、R$^{1-14}$、R$^{1-15}$、R$^{1-16}$、R$^{1-21}$、R$^{1-22}$、R$^{1-23}$、R$^{1-24}$、R$^{1-25}$、R$^{1-26}$和 R$^{1-27}$分别独立地为 H、未取代或取代的 C$_1$~C$_6$烷基、未取代或取代的 C$_2$~C$_6$炔基、未取代或取代的 C$_3$~C$_{10}$环烷基、未取代或取代的 C$_3$~C$_9$杂环烷基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基；所述的 C$_3$~C$_9$的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~10 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种

或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_2~C_6 炔基、所述的取代的 C_3~C_9 杂环烷基、或、所述的取代的 5~10 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、-CN、=O、-COOH、$-C(=O)NH_2$、$-COOCH_3$、$-NH_2$、或者、未取代或被一个或多个 R^d 取代的：C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 环烷基，R^d 为多个时，相同或不同，R^d 独立地为 H、卤素、-OH、=O、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

或者，R^3 为卤素、卤代 C_1~C_6 烷基或 C_1~C_6 烷基；

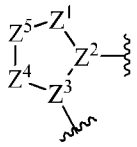
Q 为$-NH-C(=O)-R^{1-1}$、$-C(=O)-N(R^{1-5}R^{1-6})$、$-S(=O)_2-N(R^{1-9}R^{1-10})$、$-N(R^{1-14}R^{1-15})$、$-NH-S(=O)_2-R^{1-16}$、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_3~C_{10} 环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烯基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基；所述的 C_3~C_9 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 C_3~C_9 的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~10 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_3~C_{10} 环烷基、所述的取代的 C_3~C_9 杂环烷基、所述的取代的 C_3~C_9 杂环烯基、或、所述的取代的 5~10 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：-OH、$-CF_3$、-CN、$-N(R^{1-21}R^{1-22})$、$-C(=O)-N(R^{1-23}R^{1-24})$、$-S(=O)_2-N(R^{1-25}R^{1-26})$、$-C(=O)-O-R^{1-27}$、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）、或者、未取代或被一个或多个 R^a 取代的：C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 的环烷基，R^a 为多个时，相同或不同，R^a 为卤素、-OH、-COOH；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

R^2 独立地为 

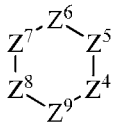
、$-C(=O)N(R^{2-5}R^{2-6})$、或、未取代或取代的 5~6 元杂芳基；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、-CN、未取代或卤素取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或卤素取代的 C_1~C_6 烷基-O-、$-C(=O)R^{2-7}$、或$-C(=O)N(R^{2-8}R^{2-9})$；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。

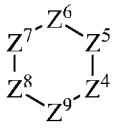
8．如权利要求 1 所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，

其为方案一或方案二：其中，

方案一、 

为 5 元杂芳基、或、5 元杂环烯基；所述的 5 元杂芳基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；所述的 5 元杂环烯基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；


为苯基、5~6 元杂环烷基、5~6 元杂环烯基、或、5~6 元杂芳基；所述的 5~6 元杂环烷基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~6 元杂环烯基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；

Z^1、Z^2、Z^3、Z^4、Z^5、Z^6、Z^7、Z^8 和 Z^9 独立地表示环原子；当  为 5 元杂环烷基、5 元杂环烯基、或、5 元杂芳基时，Z^6 或 Z^9 表示单键；

m 为 1、2、3 或 4；

R^3 为 H、卤素、-OH、卤代 C_1~C_6 烷基、-CN 或 C_1~C_6 烷基；当 m 不为 1 时，R^3 独立地为相同或不同；或者，当存在相邻的两个 R^3 时，相邻的两个 R^3 与所直接连接的环原子一起共同形成 C_3~C_6 的环烷基、C_3~C_6 的环烯基、C_3~C_9 的杂环烷基、C_3~C_9 的杂环烯基、苯基或 5~6 元杂芳基；所述的 C_3~C_9 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 C_3~C_9 的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；

W 为单键或-C(=O)-NH-；


为苯基、5~6 元杂芳基、或、C_3~C_9 杂环烷基；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 C_3~C_9 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；

n 为 1、2、3 或 4；

R^1 独立地为 H、卤素、-OH、-CN、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、或、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、或、所述的取代的 C_1~C_6 烷基-O-中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、或、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；当 n 不为 1 时，R^1 独立地为相同或不同；

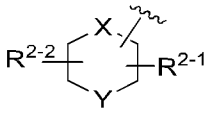
Q 为 H、卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、$-NH-C(=O)-R^{1-1}$、$-C(=O)-R^{1-2}$、$-O-C(=O)-N(R^{1-3}R^{1-4})$、$-C(=O)-N(R^{1-5}R^{1-6})$、$-C(=NH)-N(R^{1-7}R^{1-8})$、$-S(=O)_2-N(R^{1-9}R^{1-10})$、$-S(=O)-N(R^{1-11}R^{1-12})$、$-O-C(=O)-R^{1-13}$、$-N(R^{1-14}R^{1-15})$、$-NH-S(=O)_2-R^{1-16}$、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基-O-、未取代或取代的 C_3~C_{10} 环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烯基、未取代或取代的 C_6~C_{10} 芳基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基；所述的 C_3~C_9 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 C_3~C_9 的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的

5~10 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_1~C_6 烷基-O-、所述的取代的 C_2~C_6 烯基、所述的取代的 C_2~C_6 烯基-O-、所述的取代的 C_3~C_{10} 环烷基、所述的取代的 C_6~C_{10} 芳基、所述的取代的 C_3~C_9 杂环烷基、所述的取代的 C_3~C_9 杂环烯基、或、所述的取代的 5~10 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）、$-N(R^{1-21}R^{1-22})$、$-C(=O)-N(R^{1-23}R^{1-24})$、$-S(=O)_2-N(R^{1-25}R^{1-26})$、$-C(=O)-O-R^{1-27}$、或者、未取代或被一个或多个 R^a 取代的：C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 的环烷基，R^a 为多个时，相同或不同，R^a 为卤素、-OH、=O、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

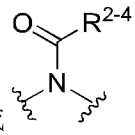
R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}、R^{1-13}、R^{1-14}、R^{1-15}、R^{1-16}、R^{1-21}、R^{1-22}、R^{1-23}、R^{1-24}、R^{1-25}、R^{1-26} 和 R^{1-27} 独立地为 H、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基-O-、未取代或取代的 C_2~C_6 炔基、未取代或取代的 C_3~C_{10} 环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烯基、未取代或取代的苯基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基；所述的 C_3~C_9 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 C_3~C_9 的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~10 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_1~C_6 烷基-O-、所述的取代的 C_2~C_6 烯基、所述的取代的 C_2~C_6 烯基-O-、所述的取代的 C_2~C_6 炔基、所述的取代的 C_3~C_{10} 环烷基、所述的取代的 C_3~C_9 杂环烷基、所述的取代的 C_3~C_9 杂环烯基、所述的取代的苯基、或、所述的取代的 5~10 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-COOCH_3$、$-NH_2$、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）、或者、未取代或被一个或多个 R^d 取代的：C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 环烷基，R^d 为多个时，相同或不同，R^d 独立地为 H、卤素、-OH、=O、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

或者，R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、R^{1-11} 和 R^{1-12}、R^{1-14} 和 R^{1-15}、R^{1-21} 和 R^{1-22}、R^{1-23} 和 R^{1-24}、或、R^{1-25} 和 R^{1-26} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成未取代或取代的 C_3~C_9 的杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 的杂环烯基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基；所述的 C_3~C_9 的杂环烷基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的一种或多种、1~2 个的杂原子；所述的 C_3~C_9 的杂环烯基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的一种或多种、1~2 个的杂原子；所述的 5~10 元杂芳基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的一种或多种、1~2 个的杂原子；所述的取代的 C_3~C_9 的杂环烷基、所述的取代的 C_3~C_9 的杂环烯基、或、所述的取代的 5~10 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）、或者、未取代或被一个或多个 R^b 取代的：C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 的环烷基，R^b 为

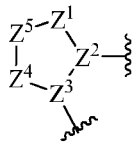
多个时，相同或不同，R^b 为卤素、-OH、=O、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

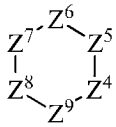
R^2 为  或$-C(=O)N(R^{2-5}R^{2-6})$；

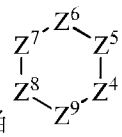
R^{2-1} 和 R^{2-2} 独立地为 H、卤素、-OH、-CN、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-、或、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、或所述的取代的 C_1~C_6 烷基-O-中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、或=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

X 和 Y 独立地为单键、亚甲基、-O-、$-N(R^{2-3})$-、或  ；

R^{2-3}、R^{2-4}、R^{2-5} 和 R^{2-6} 独立地为 H、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_3-C_8 环烷基、未取代或取代的 C_3-C_8 环烷基-O-、或、未取代或取代的 C_1-C_6 烷基-O-；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_3-C_8 环烷基、所述的取代的 C_3-C_8 环烷基-O-、或、所述的取代的 C_1-C_6 烷基-O-中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、或=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

方案二、  为 5 元杂芳基、或、5 元杂环烯基；所述的 5 元杂芳基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；所述的 5 元杂环烯基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；

 为苯基、5~6 元杂环烷基、5~6 元杂环烯基、或、5~6 元杂芳基；所述的 5~6 元杂环烷基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~6 元杂环烯基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；

Z^1、Z^2、Z^3、Z^4、Z^5、Z^6、Z^7、Z^8 和 Z^9 独立地表示环原子；当  为 5 元杂环烷基、5 元杂环烯基、或、5 元杂芳基时，Z^6 或 Z^9 表示单键；

m 为 1、2、3 或 4；

R^3 为 H、卤素、-OH、$-CF_3$、-CN 或 C_1~C_6 烷基；当 m 不为 1 时，R^3 为相同或不同；或者，当存在相邻的两个 R^3 时，相邻的两个 R^3 与所直接连接的环原子一起共同形成 C_3~C_6 的环烷基、C_3~C_6 的环烯基、C_3~C_5 的杂环烷基、C_3~C_5 的杂环烯基、苯基或、5~6 元杂芳基；所述的 C_3~C_5 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 C_3~C_5 的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；

W 为单键或-C(=O)-NH-；



为苯基、5~6 元杂芳基、或、C_3~C_5 杂环烷基；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 C_3~C_5 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；

n 为 1、2、3 或 4；

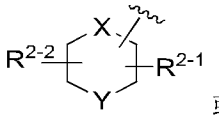
R^1 独立地为 H、卤素、-OH、-CN、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、或、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、或、所述的取代的 C_1~C_6 烷基-O-中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、或、=O；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；当 n 不为 1 时，R^1 为相同或不同；

Q 为 H、卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、$-NH_2$、$-NH-C(=O)-R^{1-1}$、$-C(=O)-R^{1-2}$、$-O-C(=O)-N(R^{1-3}R^{1-4})$、$-C(=O)-N(R^{1-5}R^{1-6})$、$-C(=NH)-N(R^{1-7}R^{1-8})$、$-S(=O)_2-N(R^{1-9}R^{1-10})$、$-S(=O)-N(R^{1-11}R^{1-12})$、$-O-C(=O)-R^{1-13}$、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基-O-、未取代或取代的 C_6~C_{10} 芳基、未取代或取代的 C_3~C_5 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_5 杂环烯基、或、未取代或取代的 5~6 元杂芳基；所述的 C_3~C_5 的杂环烷基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 C_3~C_5 的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_1~C_6 烷基-O-、所述的取代的 C_2~C_6 烯基、所述的取代的 C_2~C_6 烯基-O-、所述的取代的 C_6~C_{10} 芳基、所述的取代的 C_3~C_5 杂环烷基、所述的取代的 C_3~C_5 杂环烯基、或、所述的取代的 5~6 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）、或者、未取代或被一个或多个 R^a 取代的 C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 的环烷基，R^a 为多个时，相同或不同，R^a 为卤素、-OH、=O、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

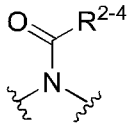
R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12} 和 R^{1-13} 独立地为 H、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基-O-、未取代或取代的 C_3~C_6 环烷基、未取代或取代的 C_3~C_5 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_5 杂环烯基、未取代或取代的苯基、或、未取代或取代的 5~6 元杂芳基；所述的 C_3~C_5 的杂环烷

基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 C_3~C_5 的杂环烯基中，杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的 5~6 元杂芳基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~3 个；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_1~C_6 烷基-O-、所述的取代的 C_2~C_6 烯基、所述的取代的 C_2~C_6 烯基-O-、所述的取代的 C_3~C_6 环烷基、所述的取代的 C_3~C_5 杂环烷基、所述的取代的 C_3~C_5 杂环烯基、所述的取代的苯基、或、所述的取代的 5~6 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、C_3~C_6 环烷基、-COOH 或=O；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

或者，R^{1-3} 和 R^{1-4}、R^{1-5} 和 R^{1-6}、R^{1-7} 和 R^{1-8}、R^{1-9} 和 R^{1-10}、或、R^{1-11} 和 R^{1-12} 分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成未取代或取代的 C_3~C_5 的杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_5 的杂环烯基、或、未取代或取代的 5~6 元杂芳基；所述的 C_3~C_5 的杂环烷基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的一种或多种、1~2 个的杂原子；所述的 C_3~C_5 的杂环烯基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的一种或多种、1~2 个的杂原子；所述的 5~6 元杂芳基中，除所述的氮之外，不含杂原子、或还含有氧、硫和氮中的一种或多种、1~2 个的杂原子；所述的取代的 C_3~C_5 的杂环烷基、所述的取代的 C_3~C_5 的杂环烯基、或、所述的取代的 5~6 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）、或者、未取代或被一个或多个 R^a 取代的 C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 的环烷基，R^b 为多个时，相同或不同，R^b 为卤素、-OH、=O、$-CF_3$、-CN、-COOH、$-C(=O)NH_2$；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

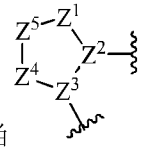
R^2 为  或$-C(=O)N(R^{2-5}R^{2-6})$；

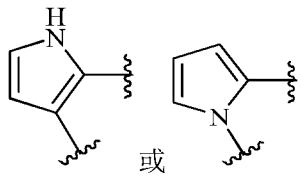
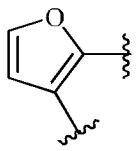
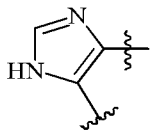
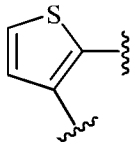
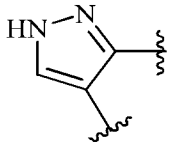
R^{2-1} 和 R^{2-2} 独立地为 H、卤素、-OH、-CN、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-、或、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、或所述的取代的 C_1~C_6 烷基-O-中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、或=O；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

X 和 Y 独立地为单键、亚甲基、-O-、$-N(R^{2-3})$-、或 ；

R^{2-3}、R^{2-4}、R^{2-5} 和 R^{2-6} 独立地为 H、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_3-C_8 环烷基、未取代或取代的 C_3-C_8 环烷基-O-、或、未取代或取代的 C_1-C_6 烷基-O-；所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_3-C_8 环烷基、所述的取代的 C_3-C_8 环烷基-O-、或、所述的取代的 C_1-C_6 烷基-O-中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-、或=O；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。

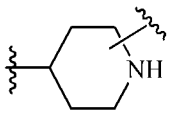
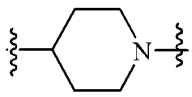
9．如权利要求 8 所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、

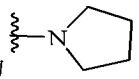
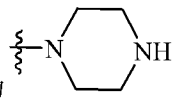


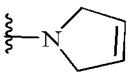
氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，当 为 5 元杂芳基时，所述的 5 元杂芳基为吡咯基、呋喃基、噻吩基或咪唑基；所述的吡咯基较佳地为  或 ；所述的呋喃基较佳地为  ；所述的咪唑基较佳地为  ；所述的噻吩基较佳地为  ；所述的吡唑基较佳地为  ；

和/或，当存在相邻的两个 R^3，且相邻的两个 R^3 与所直接连接的环原子一起共同形成 C_3~C_5 的杂环烷基时，所述的 C_3~C_5 的杂环烷基为 C_4~C_5 杂环烷基，所述的 C_4~C_5 杂环烷基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；

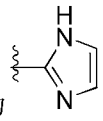
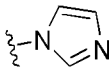
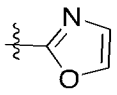
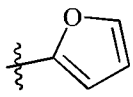
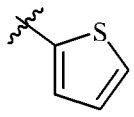
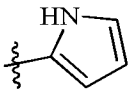
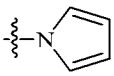
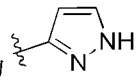
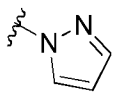
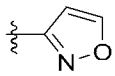
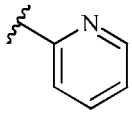
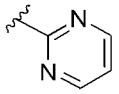
和/或，当存在相邻的两个 R^3，且相邻的两个 R^3 与所直接连接的环原子一起共同形成 C_3~C_5 的杂环烯基时，所述的 C_3~C_5 的杂环烯基为 C_4~C_5 杂环烯基，所述的 C_4~C_5 杂环烯基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；

和/或，当  为 C_3~C_5 杂环烷基时，所述的 C_3~C_5 杂环烷基为 C_4~C_5 杂环烷基，所述的 C_4~C_5 杂环烷基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；所述的 C_4~C_5 杂环烷基较佳地为哌啶基，所述的哌啶基较佳地为  ，更佳地为  ；

和/或，当 Q 为未取代或取代的 C_3~C_5 杂环烷基时，所述的 C_3~C_5 杂环烷基为 C_4~C_5 杂环烷基，所述的 C_4~C_5 杂环烷基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；较佳地为吡咯烷基或哌嗪基；所述的吡咯烷基较佳地为  ；所述的哌嗪基较佳地为  ；

和/或，当 Q 为未取代或取代的 C_3~C_5 杂环烯基时，所述的 C_3~C_5 杂环烯基为 C_4~C_5 杂环烯基，所述的 C_4~C_5 杂环烯基中，杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1~2 个；所述的 C_4~C_5 杂环烯基较佳地为 2,5-二氢-1H-吡咯基；更佳地为  ；

和/或，当 Q 为未取代或取代的 5~6 元杂芳基时，所述的 5~6 元杂芳基为咪唑基、噁唑基、呋喃

基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、异噁唑基、吡啶基或嘧啶基；所述的咪唑基较佳地为或；所述的噁唑基较佳地为；所述的呋喃基较佳地为；所述的噻吩基较佳地为；所述的吡咯基较佳地为或；所述的吡唑基较佳地为或；所述的异噁唑基较佳地为；所述的吡啶基较佳地为；所述的嘧啶基较佳地为；

和/或，当所述的 Q 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_1~C_6 烷基-O-、取代的 C_2~C_6 烯基、取代的 C_2~C_6 烯基-O-、取代的 C_6~C_{10} 芳基、取代的 C_3~C_5 杂环烷基、取代的 C_3~C_5 杂环烯基、或、取代的 5~6 元杂芳基，所述的取代为卤素时，所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘，较佳地为氟；

和/或，当所述的 Q 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_1~C_6 烷基-O-、取代的 C_2~C_6 烯基、取代的 C_2~C_6 烯基-O-、取代的 C_6~C_{10} 芳基、取代的 C_3~C_5 杂环烷基、取代的 C_3~C_5 杂环烯基、或、取代的 5~6 元杂芳基，所述的取代为被一个或多个 R^a 取代的：C_1~C_6 烷基或 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的取代中所述的 C_1~C_6 烷基独立地为 C_1~C_4 烷基，较佳地为甲基；

和/或，当所述的 Q 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_1~C_6 烷基-O-、取代的 C_2~C_6 烯基、取代的 C_2~C_6 烯基-O-、取代的 C_6~C_{10} 芳基、取代的 C_3~C_5 杂环烷基、取代的 C_3~C_5 杂环烯基、或、取代的 5~6 元杂芳基，所述的取代为被一个或多个 R^a 取代的 C_3~C_6 的环烷基时，所述的取代中所述的 C_3~C_6 的环烷基为环丙基；

和/或，当所述的 Q 为取代的 C_1~C_6 烷基、取代的 C_1~C_6 烷基-O-、取代的 C_2~C_6 烯基、取代的 C_2~C_6 烯基-O-、取代的 C_6~C_{10} 芳基、取代的 C_3~C_5 杂环烷基、取代的 C_3~C_5 杂环烯基、或、取代的 5~6 元杂芳基，所述的取代为被一个或多个 R^a 取代的：C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 的环烷基，R^a 为卤素时，所述的为卤素独立地为氟、氯、溴或碘；

和/或，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12} 或 R^{1-13} 为未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、或、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-时，所述的 C_1~C_6 烷基独立地为 C_1-C_4 的烷基，较佳地为甲基或乙基；

和/或，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12} 或 R^{1-13} 为未取代或取代的 C_3~C_5 杂环烷基，所述的 C_3~C_5 杂环烷基为 C_4~C_5 杂环烷基，所述的 C_4~C_5 杂环烷基

中，杂原子为N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1~2个；

和/或，当所述的R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}或R^{1-13}为未取代或取代的C_3~C_5杂环烯基，所述的C_3~C_5杂环烯基为C_4~C_5杂环烯基，所述的C_4~C_5杂环烯基中，杂原子为N、O和S中的一种或多种，杂原子数为1~2个；

和/或，当所述的R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}或R^{1-13}为未取代或取代的5~6元杂芳基时，所述的5~6元杂芳基为中，杂原子为N、O和S中的一种或二种，杂原子数为1~2个；

和/或，当所述的R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}或R^{1-13}为取代的C_1~C_6烷基、取代的C_1~C_6烷基-O-、取代的C_2~C_6烯基、和取代的C_2~C_6烯基-O-、取代的苯基、取代的C_3~C_5杂环烷基、取代的C_3~C_5杂环烯基、或、取代的5~6元杂芳基，所述的取代为卤素时，所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘，较佳地为氟；

和/或，当所述的R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}或R^{1-13}为取代的C_1~C_6烷基、取代的C_1~C_6烷基-O-、取代的C_2~C_6烯基、取代的C_2~C_6烯基-O-、取代的苯基、取代的C_3~C_5杂环烷基、取代的C_3~C_5杂环烯基、或、取代的5~6元杂芳基，所述的取代为C_1~C_6烷基、或C_1~C_6烷基-O-时，所述的取代中所述的C_1~C_6烷基独立地为C_1~C_4烷基；

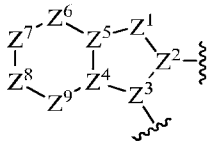
和/或，当所述的R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12}或R^{1-13}为取代的C_1~C_6烷基、取代的C_1~C_6烷基-O-、取代的C_2~C_6烯基、取代的C_2~C_6烯基-O-、取代的苯基、取代的C_3~C_5杂环烷基、取代的C_3~C_5杂环烯基、或、取代的5~6元杂芳基，所述的取代为C_3~C_6的环烷基时，所述的取代中所述的C_3~C_6的环烷基为环丙基；

和/或，当所述的R^{1-3}和R^{1-4}、R^{1-5}和R^{1-6}、R^{1-7}和R^{1-8}、R^{1-9}和R^{1-10}、或R^{1-11}和R^{1-12}分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成取代的C_3~C_5的杂环烷基、取代的C_3~C_5的杂环烯基、或取代的5~6元杂芳基，所述的取代为被一个或多个R^b取代的：C_1~C_6烷基或C_1~C_6烷基-O-时，所述取代中所述的C_1~C_6烷基独立地为C_1-C_4的烷基；

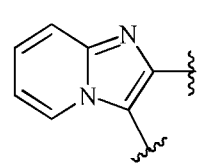
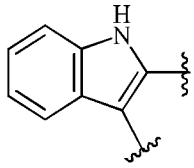
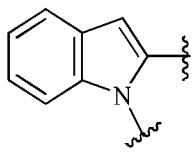
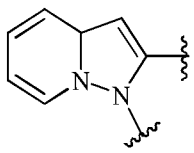
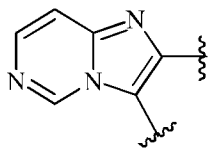
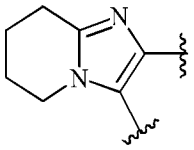
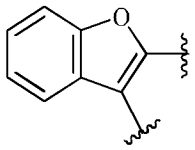
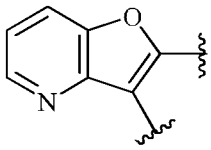
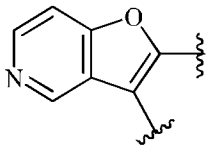
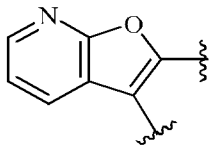
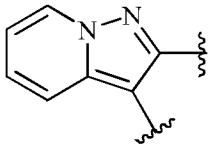
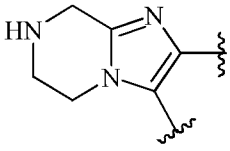
和/或，当所述的R^{1-3}和R^{1-4}、R^{1-5}和R^{1-6}、R^{1-7}和R^{1-8}、R^{1-9}和R^{1-10}、或R^{1-11}和R^{1-12}分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成取代的C_3~C_5的杂环烷基、取代的C_3~C_5的杂环烯基、或取代的5~6元杂芳基，所述的取代为被一个或多个R^b取代的C_3~C_6的环烷基时，所述的取代中所述的C_3~C_6的环烷基为环丙基、环丁基、环戊基和环己基；

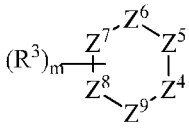
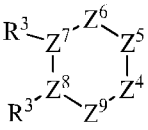
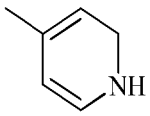
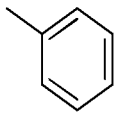
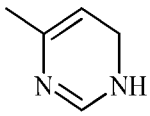
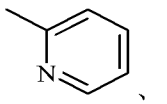
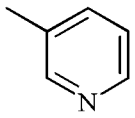
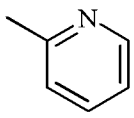
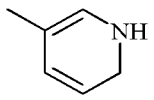
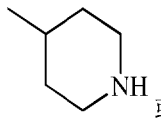
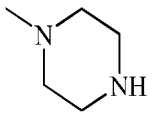
和/或，当所述的R^{1-3}和R^{1-4}、R^{1-5}和R^{1-6}、R^{1-7}和R^{1-8}、R^{1-9}和R^{1-10}、或R^{1-11}和R^{1-12}分别独立地与所直接连接的氮一起共同形成取代的C_3~C_5的杂环烷基、取代的C_3~C_5的杂环烯基、或取代的5~6元杂芳基，所述的取代为被一个或多个R^b取代的：C_1~C_6烷基、C_1~C_6烷基-O-或C_3~C_6的环烷基，R^b为卤素时，所述的为卤素独立地为氟、氯、溴或碘。

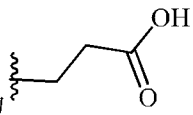
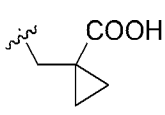
10. 如权利要求9所述的如式I所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、

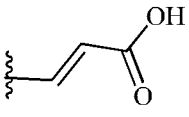
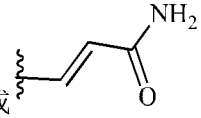


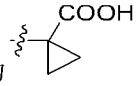
氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，

为、、、、、、、、、、或；

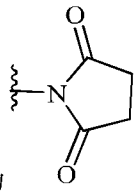
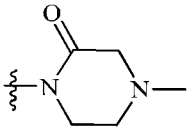
和/或，为；较佳地为、、、、、、、或；

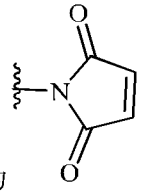
和/或，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12} 或 R^{1-13} 为取代的 C_1~C_6 烷基时，所述的取代的 C_1~C_6 烷基为或；

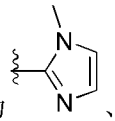
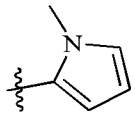
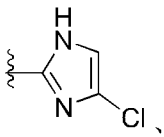
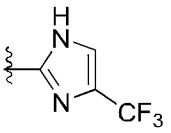
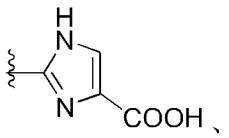
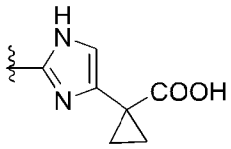
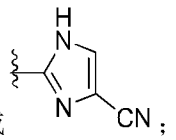
和/或，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12} 或 R^{1-13} 为取代的 C_2~C_6 烯基时，所述的取代的 C_2~C_6 烯基可为或；

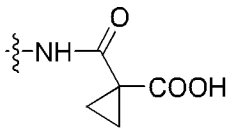
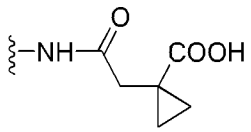
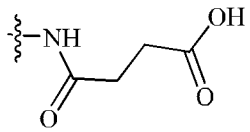
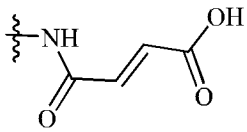
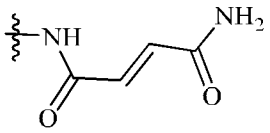
和/或，当所述的 R^{1-1}、R^{1-2}、R^{1-3}、R^{1-4}、R^{1-5}、R^{1-6}、R^{1-7}、R^{1-8}、R^{1-9}、R^{1-10}、R^{1-11}、R^{1-12} 或 R^{1-13} 为取代的 C_3~C_6 环烷基时，所述的取代的 C_3~C_6 环烷基为。

11. 如权利要求 10 所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，当所述的 Q

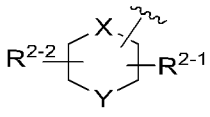
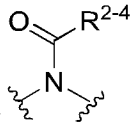
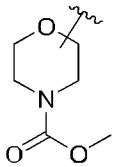
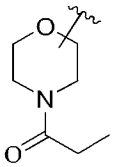
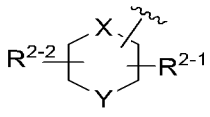
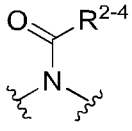
为取代的 C_3~C_5 杂环烷基时，所述取代的 C_3~C_5 杂环烷基为  或 ；

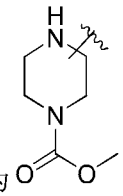
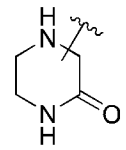
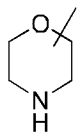
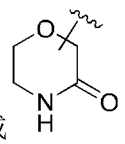
和/或，当所述的 Q 为取代的 C_3~C_5 杂环烯基时，所述取代的 C_3~C_5 杂环烯基可为 ；

和/或，当 Q 为取代的 5~6 元杂芳基时，所述的取代的 5~6 元杂芳基为 、、、、、 或 ；

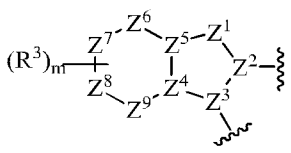
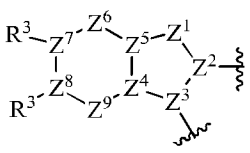
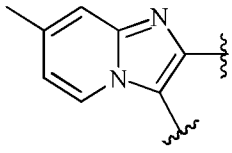
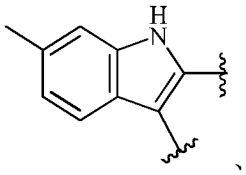
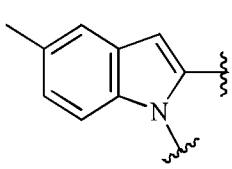
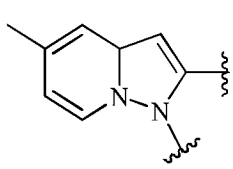
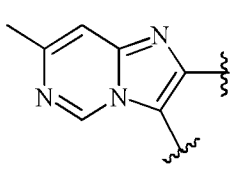
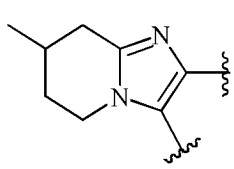
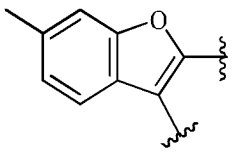
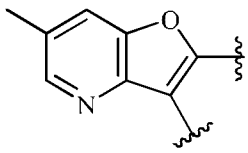
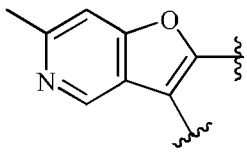
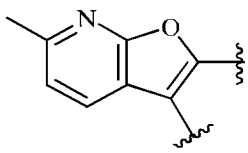
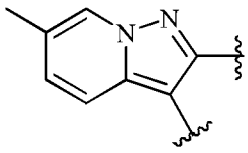
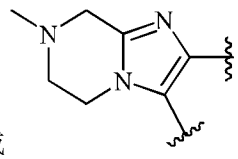
和/或，当所述的 Q 为-NH-C(=O)-R^{1-1} 时，所述的-NH-C(=O)-R^{1-1} 为-NH-C(=O)-CH_3、-NH-C(=O)-O-CH_3、、、、、或 ；

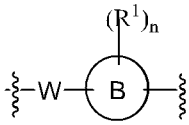
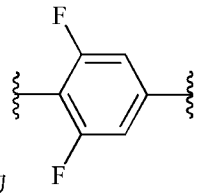
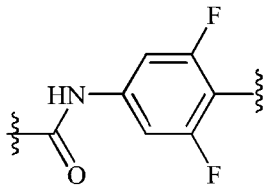
和/或，当所述的 Q 为-$S(=O)_2$-$N(R^{1-9}R^{1-10})$时，所述的-$S(=O)_2$-$N(R^{1-9}R^{1-10})$为-$S(=O)_2$-NH-CH_3；

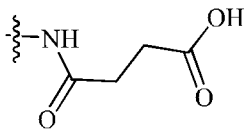
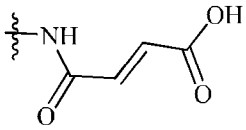
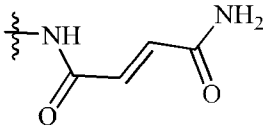
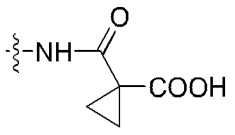
和/或，当 R^2 为  时，X 和 Y 中的一个为 ，另一个为单键、亚甲基、或、-O-；较佳地 X 为-O-；更佳地 R^2 为  或 ；或者，当 R^2 为  时，X 或 Y 为-N(R^{2-3})-；较佳地 X 和 Y 中的一个为-N(R^{2-3})-，另一个为-O-、-N(R^{2-3})-、或 ；更

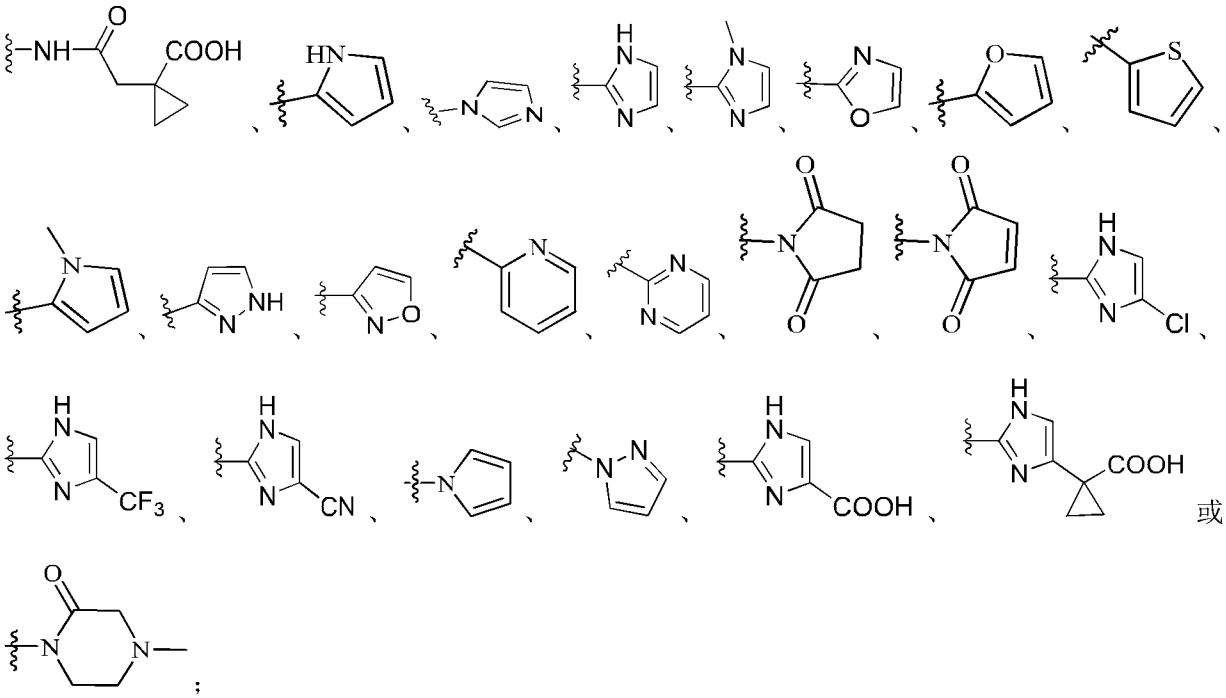
佳地 R^2 为、、或。

12. 如权利要求 11 所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，

为；较佳地为、、、、、、、、、、或；

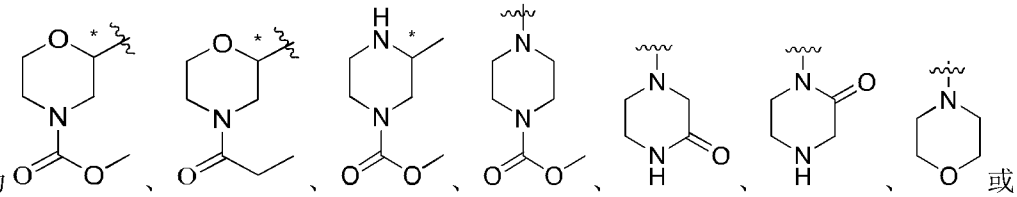
和/或，为或；

和/或，Q 为 H、-OH、$-CF_3$、-CN、$-NH-C(=O)-CH_3$、$-NH-C(=O)-O-CH_3$、、、、$-C(=O)-CH_3$、$-C(=O)-C_2H_5$、$-C(=O)-O-CH_3$、$-O-C(=O)-NH-CH_3$、$-C(=O)-NH-CH_3$、$-C(=NH)-NH-CH_3$、$-S(=O)_2-NH-CH_3$、、

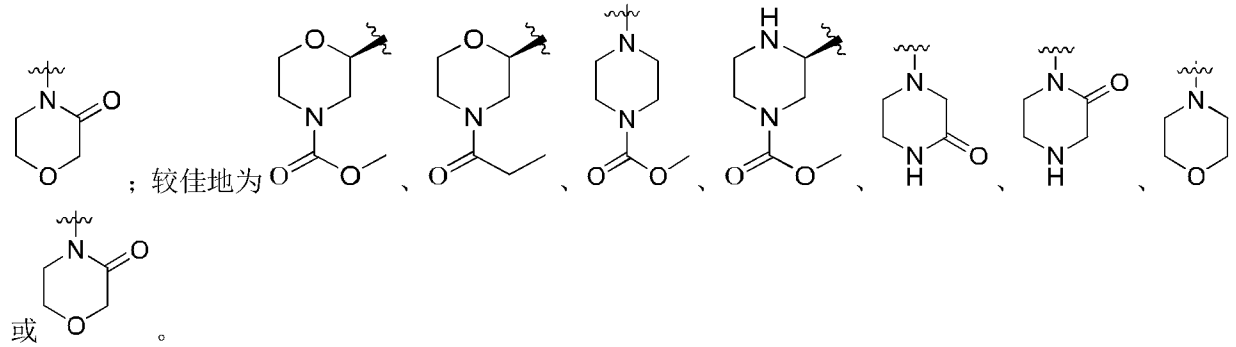


；

和/或，R^2 为

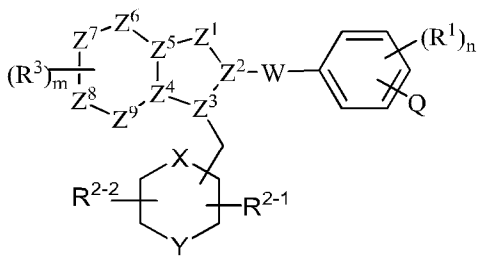


；较佳地为



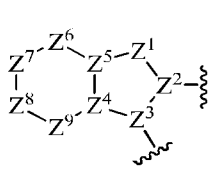
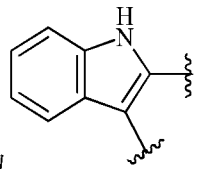
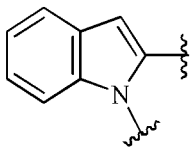
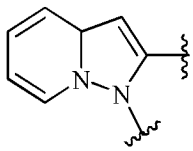
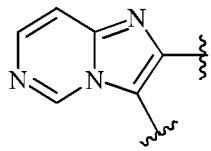
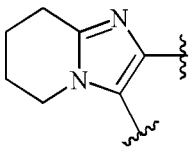
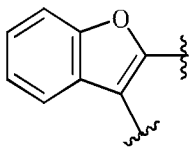
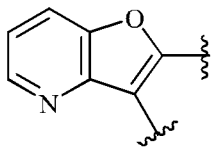
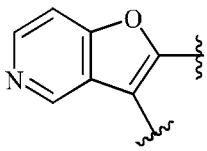
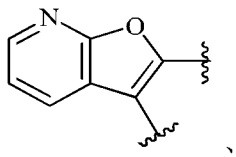
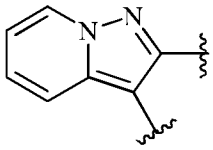
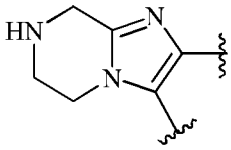
。

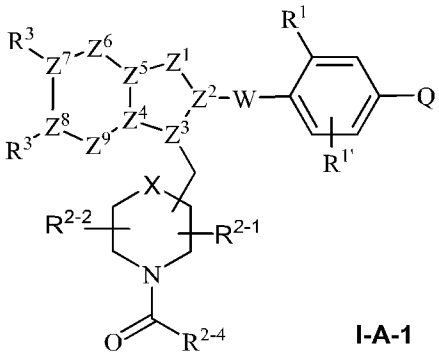
13．如权利要求 1、7 或 8 中任一项所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-A 所示：



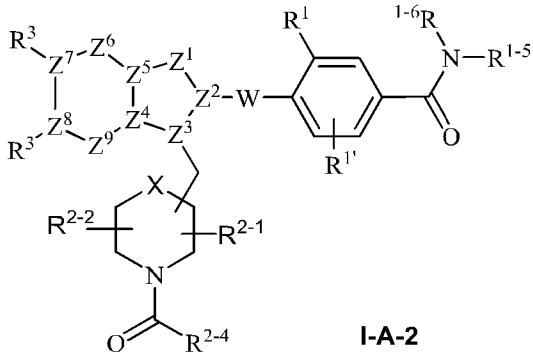
I-A

，

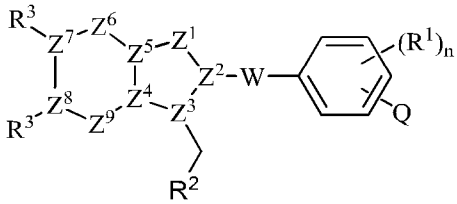
其中， 为 、、、、、、、、、 或 ；较佳地，如下式 I-A-1 所示：



I-A-1，其中，$R^{1'}$的定义同 R^1，$R^{1'}$与 R^1 相同或不同，W 为单键；更佳地，如下式 I-A-2 所示：

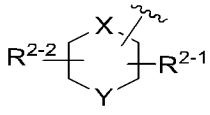


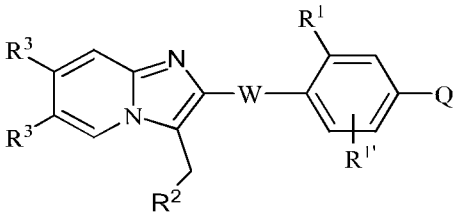
I-A-2，其中，X 为单键、亚甲基、或、-O-；



或者，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-B 所示：

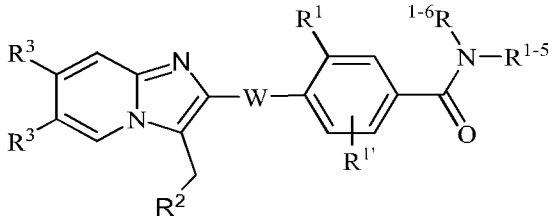
I-B，

其中，R^2为  或-C(=O)N($R^{2-5}R^{2-6}$)，X 或 Y 为-N(R^{2-3})-；较佳地，如下式 I-B-1 所示：



I-B-1

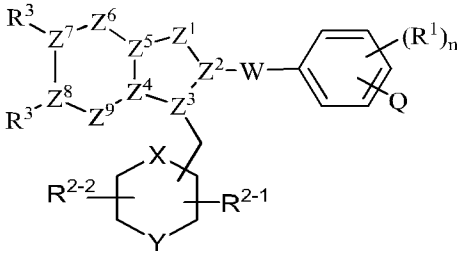
，其中，$R^{1'}$的定义同R^1，$R^{1'}$与R^1相同或不同，W 为单键；更佳地，如下式 I-B-2 所示：



I-B-2

；

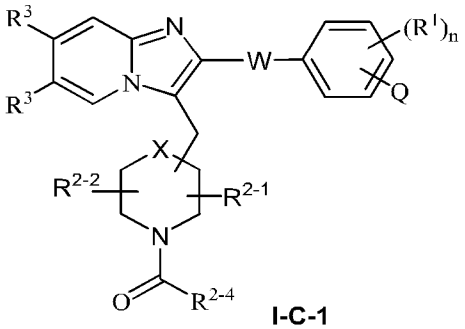
或者，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-C 所示：



I-C

，其中，Q 为 H、卤素、-OH、-CF_3、-CN、-NH-C(=O)-R^{1-1}、-C(=O)-R^{1-2}、-O-C(=O)-N($R^{1-3}R^{1-4}$)、-C(=NH)-N($R^{1-7}R^{1-8}$)、-$S(=O)_2$-N($R^{1-9}R^{1-10}$)、-S(=O)-N($R^{1-11}R^{1-12}$)、-O-C(=O)-R^{1-13}、-N($R^{1-14}R^{1-15}$)、-NH-$S(=O)_2$-R^{1-16}、未取代或取代的C_1~C_6烷基、未取代或取代的C_1~C_6烷基-O-、未取代或取代的C_2~C_6烯基、未取代或取代的C_2~C_6烯基-O-、未取代或取代的C_3~C_{10}环烷基、未取代或取代的C_3~C_9杂环烷基、未取代或取代的C_3~C_9杂环烯基、未取代或取代的C_6~C_{10}芳基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基；

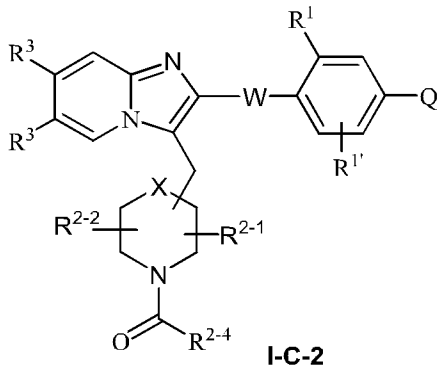
较佳地，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-C-1 所示：



I-C-1

；

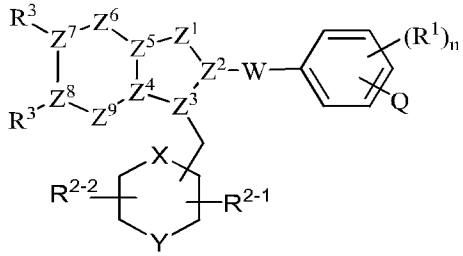
更佳地，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-C-2 所示：



I-C-2

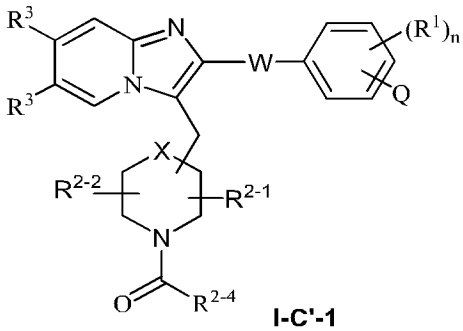
，其中，$R^{1'}$的定义同 R^1，$R^{1'}$与 R^1 相同或不同，X 为单键、亚甲基、或、-O-；

或者，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-C' 所示：



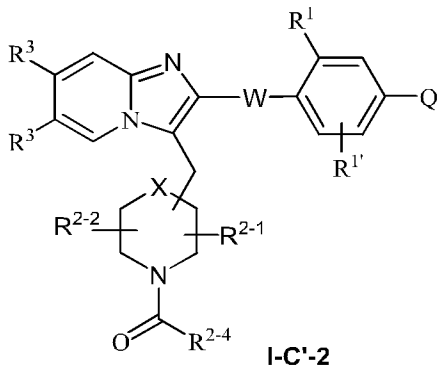
I-C'

，其中，Q 为 H、卤素、-OH、$-CF_3$、-CN、$-NH_2$、-NH-C(=O)-R^{1-1}、-C(=O)-R^{1-2}、-O-C(=O)-N($R^{1-3}R^{1-4}$)、-C(=NH)-N($R^{1-7}R^{1-8}$)、$-S(=O)_2$-N($R^{1-9}R^{1-10}$)、-S(=O)-N($R^{1-11}R^{1-12}$)、-O-C(=O)-R^{1-13}、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基-O-、未取代或取代的 C_6~C_{10} 芳基、未取代或取代的 C_3~C_5 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_5 杂环烯基、或、未取代或取代的 5~6 元杂芳基；较佳地，如下式 I-C'-1 所示：



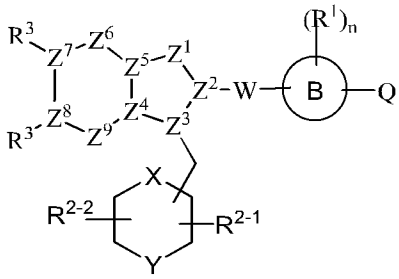
I-C'-1

；更佳地，如下式 I-C'-2 所示：



I-C'-2

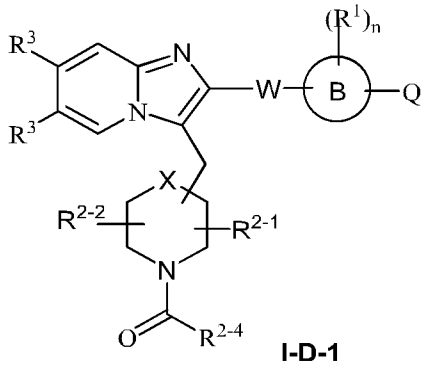
，$R^{1'}$的定义同R^1，$R^{1'}$与R^1相同或不同；



I-D

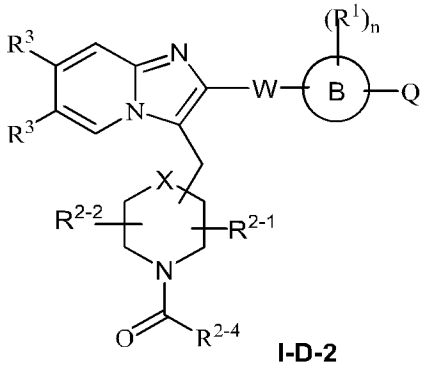
或者，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-D 所示：，

其中， 为 5~6 元杂芳基、或、C_3~C_5 杂环烷基；较佳地，如下式 I-D-1 所示：



I-D-1

；更佳地，如下式 I-D-2 所示：

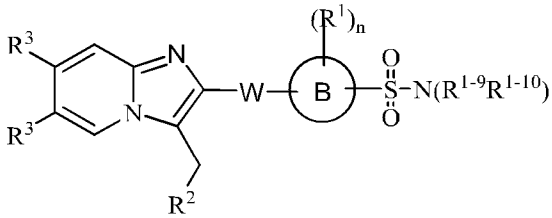


I-D-2

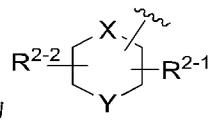
，

其中，X 为单键、亚甲基、或、-O-；W 为单键；

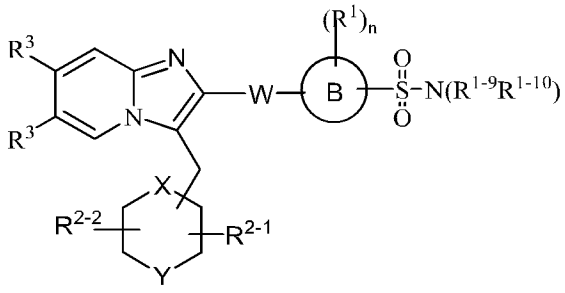
或者，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-E 所示：



I-E

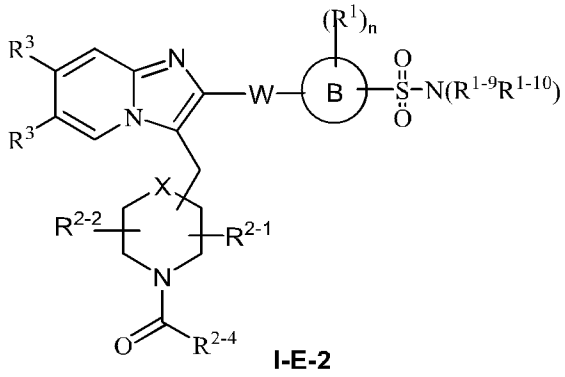
；其中，R^2独立地为、或、未取代或取代的 5~6 元杂芳基；例如 W 为单键；

较佳地，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-E-1 所示：

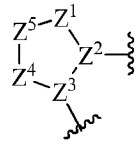


I-E-1 ；例如  为苯基或 6 元杂芳基；

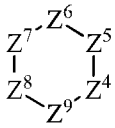
更佳地，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下式 I-E-2 所示：



I-E-2 ；例如  为苯基。

14. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，

为 5 元杂芳基；

和/或， 为苯基、6 元杂环烷基、6 元杂环烯基、或、6 元杂芳基；

和/或，m 为 1 或 2；

和/或，R^3 为 H、卤素、-OH、卤代 C_1~C_6 烷基或 C_1~C_6 烷基；

和/或，W 为单键；

和/或，n 为 1 或 2；

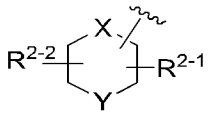
和/或，R^1 独立地为 H、卤素、-OH、-CN、或未取代或取代的 C_1~C_6 烷基；

和/或，R^1 中所述的取代基各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、-CN 或 $-C(=O)NH_2$；

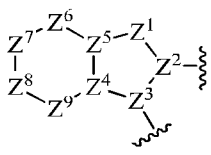
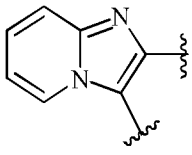
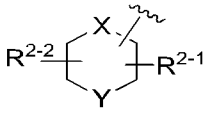
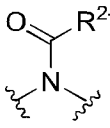
和/或，Q 为 H、卤素、-OH、-CN、$-NH-C(=O)-R^{1-1}$、$-C(=O)-R^{1-2}$、$-O-C(=O)-N(R^{1-3}R^{1-4})$、$-C(=O)-N(R^{1-5}R^{1-6})$、$-C(=NH)-N(R^{1-7}R^{1-8})$、$-S(=O)_2-N(R^{1-9}R^{1-10})$、$-N(R^{1-14}R^{1-15})$、$-NH-S(=O)_2-R^{1-16}$、未取代或取

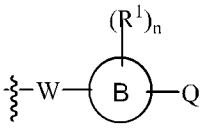
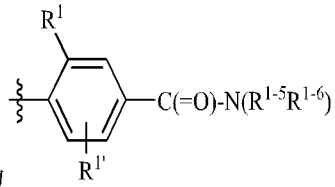
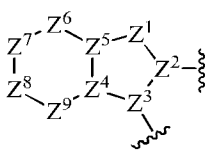
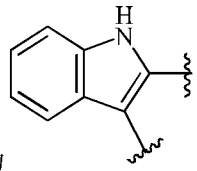
代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_3~C_{10} 环烷基、未取代或取代的 C_3~ C_9 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烯基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基；较佳地，为 H、卤素、-OH、-CN、-NH-C(=O)-R^{1-1}、-C(=O)-R^{1-2}、-O-C(=O)-N($R^{1-3}R^{1-4}$)、-C(=O)-N($R^{1-5}R^{1-6}$)、-C(=NH)-N($R^{1-7}R^{1-8}$)、-S(=O)$_2$-N($R^{1-9}R^{1-10}$)、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_3~ C_9 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烯基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基；

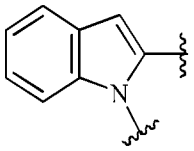
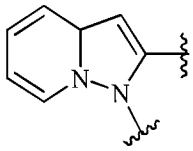
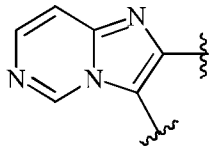
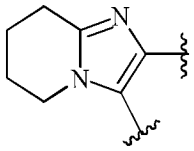
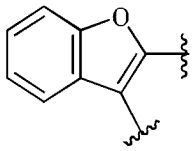
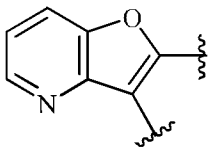
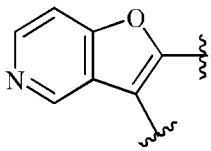
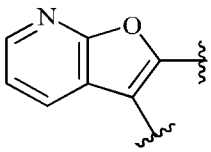
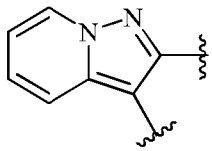
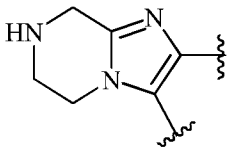
和/或，所述的取代的 C_1~C_6 烷基、所述的取代的 C_1~C_6 烷基-O-、所述的取代的 C_2~C_6 烯基、所述的取代的 C_2~C_6 烯基-O-、所述的取代的 C_6~C_{10} 芳基、所述的取代的 C_3~C_5 杂环烷基、所述的取代的 C_3~C_5 杂环烯基、或、所述的取代的 5~6 元杂芳基中，所述的取代各自独立地是指下列取代基中的一个或多个取代：卤素、-OH、-CF_3、-CN、-COOH、-C(=O)NH_2、=O（即，碳原子上的两个偕氢被基团 O 取代）、或者、未取代或被一个或多个 R^a 取代的：C_1~C_6 烷基、C_1~C_6 烷基-O-或 C_3~C_6 的环烷基，R^a 为多个时，相同或不同，R^a 为卤素、-OH、=O、-CF_3、-CN、-COOH、-C(=O)NH_2；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

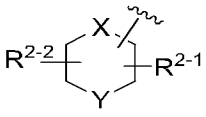
和/或，R^2 独立地为  或-C(=O)N($R^{2-5}R^{2-6}$)。

15. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下方案：

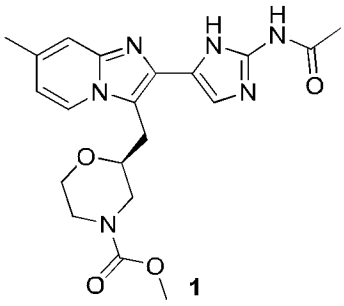
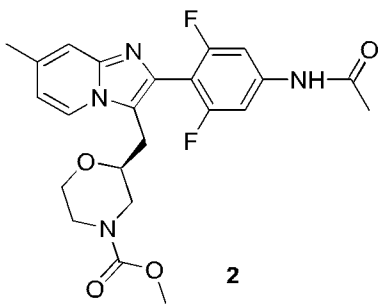
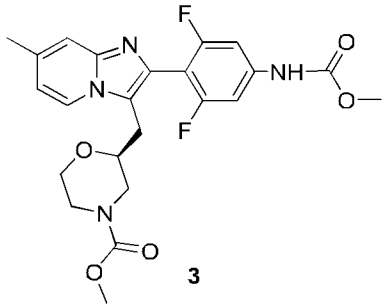
方案一、当 Q 为 H、卤素、-OH、-CF_3、-CN、-NH-C(=O)-R^{1-1}、-C(=O)-R^{1-2}、-O-C(=O)-N($R^{1-3}R^{1-4}$)、-C(=NH)-N($R^{1-7}R^{1-8}$)、-S(=O)$_2$-N($R^{1-9}R^{1-10}$)、-S(=O)-N($R^{1-11}R^{1-12}$)、-O-C(=O)-R^{1-13}、-N($R^{1-14}R^{1-15}$)、-NH-S(=O)$_2$-R^{1-16}、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基、未取代或取代的 C_1~C_6 烷基-O-、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基、未取代或取代的 C_2~C_6 烯基-O-、未取代或取代的 C_3~C_{10} 环烷基、未取代或取代的 C_3~ C_9 杂环烷基、未取代或取代的 C_3~C_9 杂环烯基、未取代或取代的 C_6~C_{10} 芳基、或、未取代或取代的 5~10 元杂芳基时， 为  ；或 R^2 为  ，X 和 Y 独立地为单键、亚甲基、-O-、或  ；

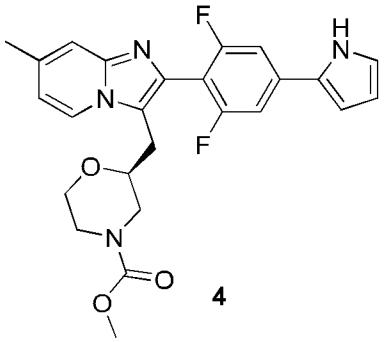
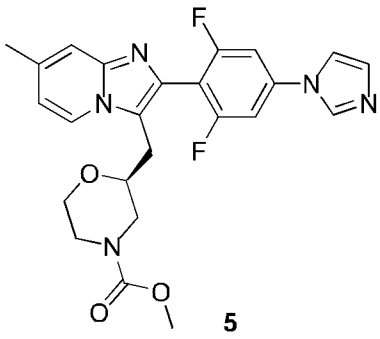
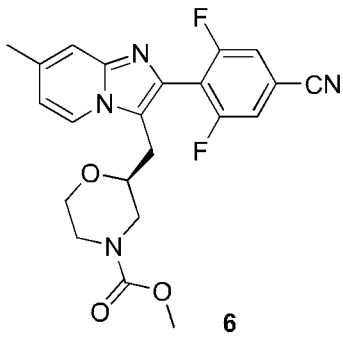
方案二、当  为  时， 为  、

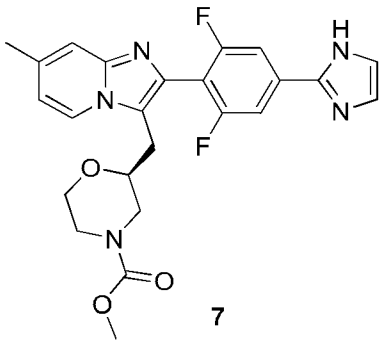
、、、、、、、、、或；或，

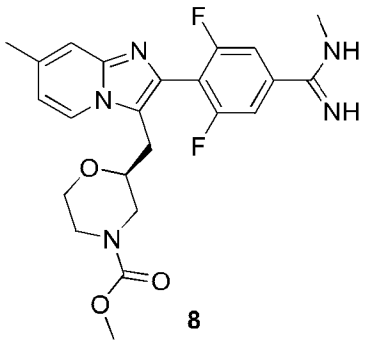
R^2 独立地为、-C(=O)N($R^{2-5}R^{2-6}$)、或、未取代或取代的 5~6 元杂芳基；X 或 Y 为-N(R^{2-3})-。

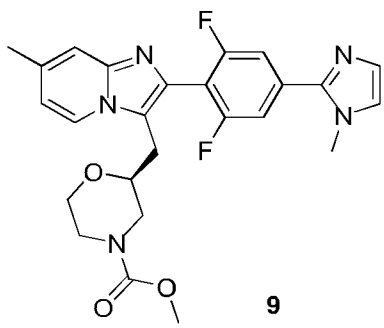
16. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述的如式 I 所示的杂环类化合物优选下列任一化合物：

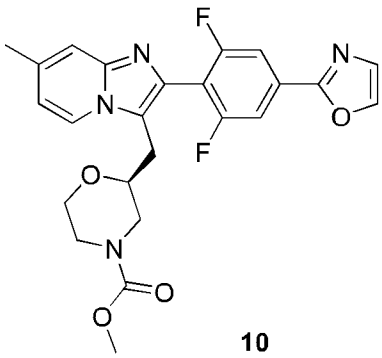

1、
2、
3、

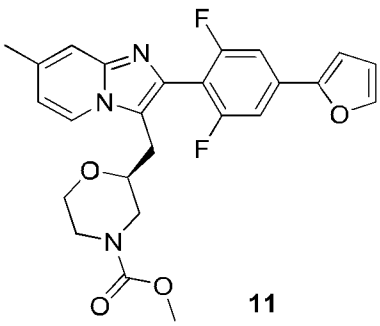

4、
5、
6、

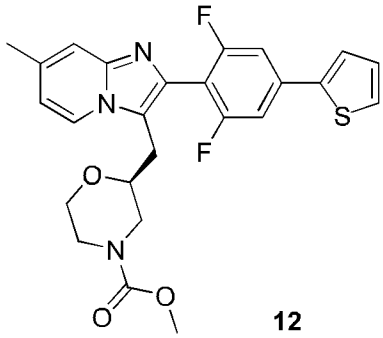

7

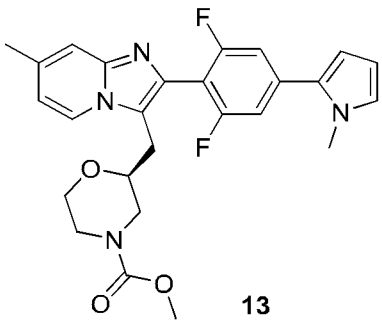

8

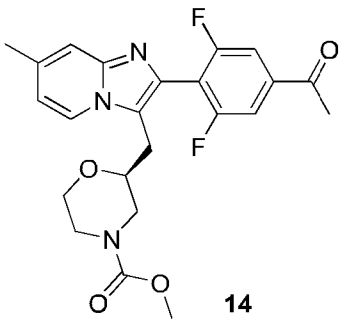

9

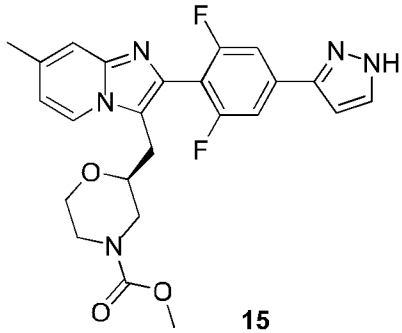

10

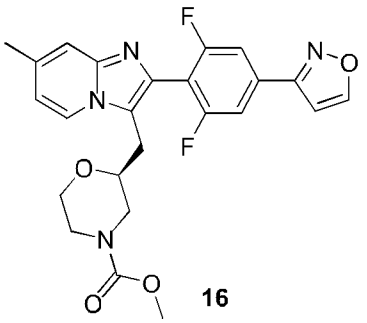

11

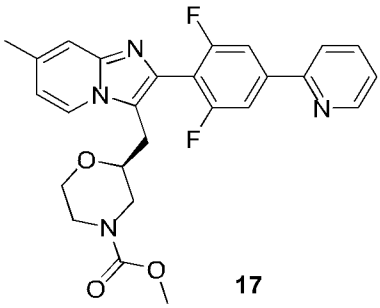

12

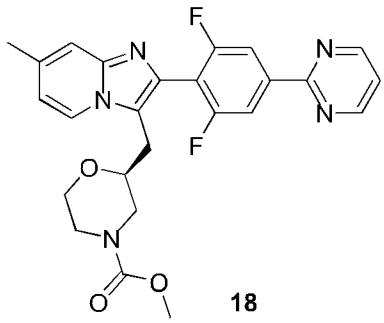

13

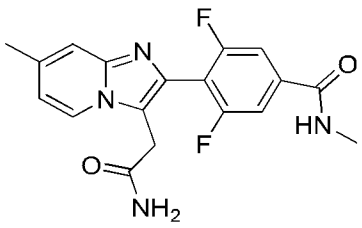

14


15

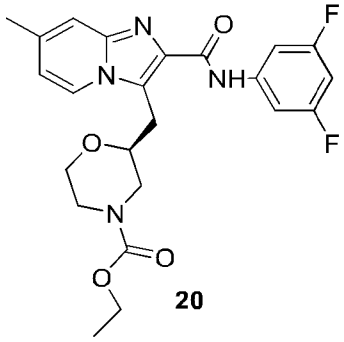

16


17

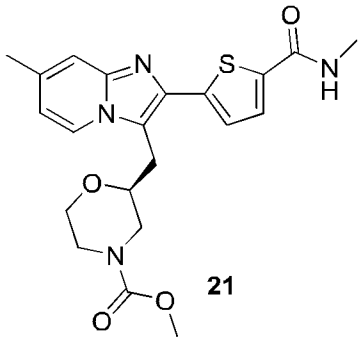

18



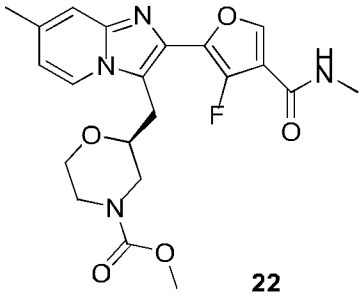
19



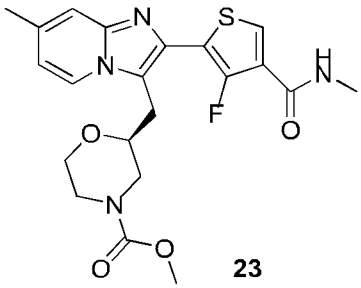
20



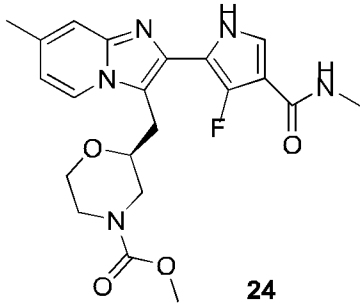
21



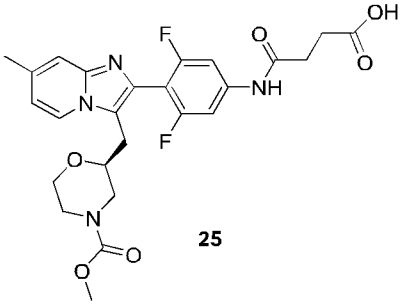
22



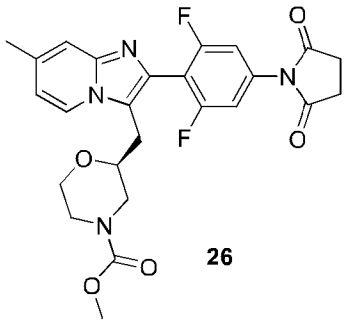
23



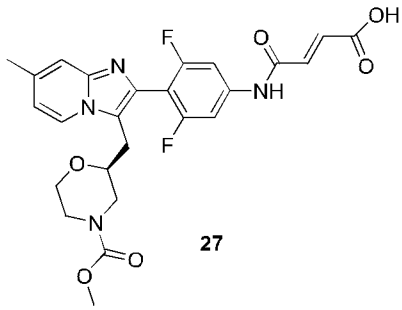
24



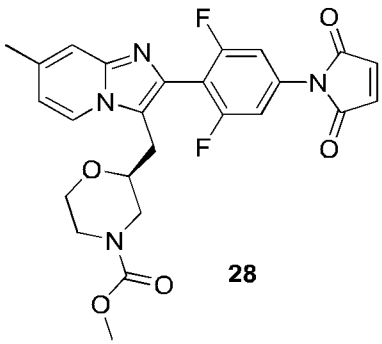
25



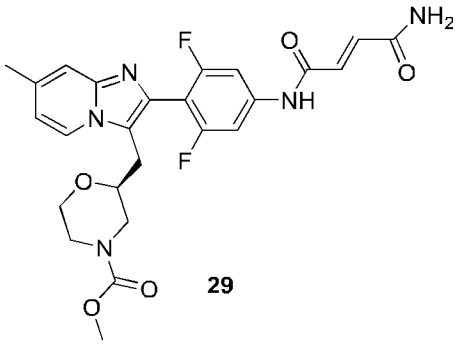
26



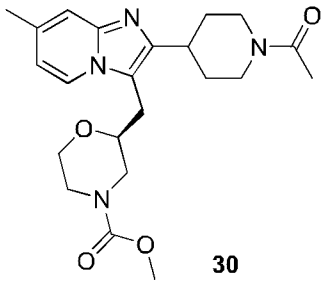
27



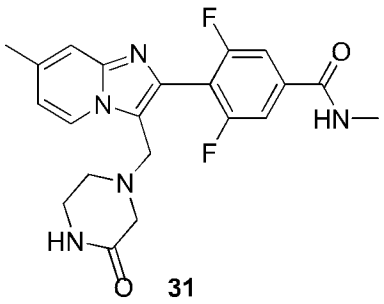
28

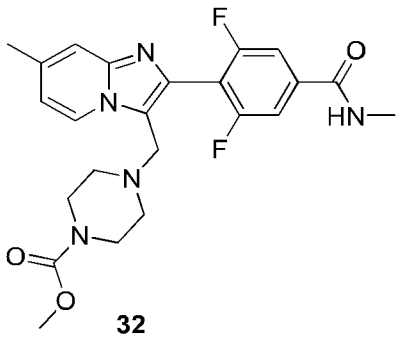


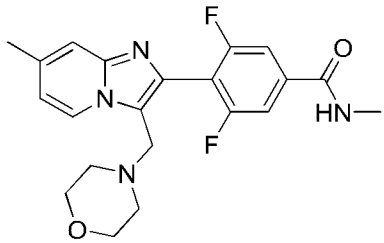
29

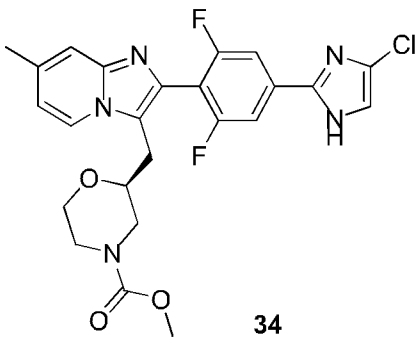


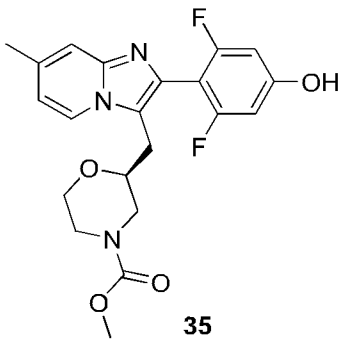
30

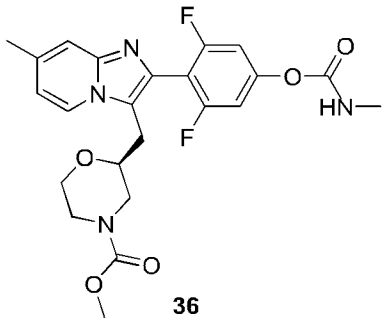

31

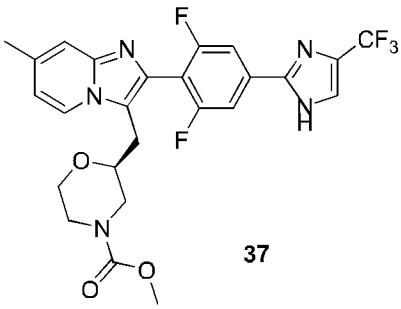

32

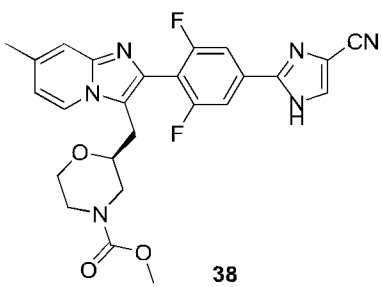

33

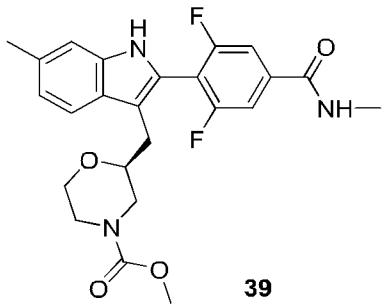

34

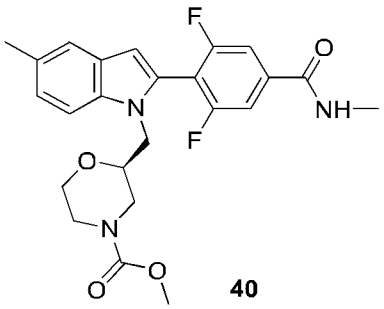

35

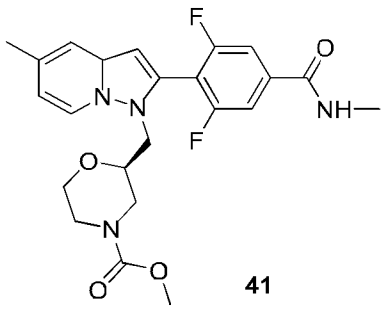

36

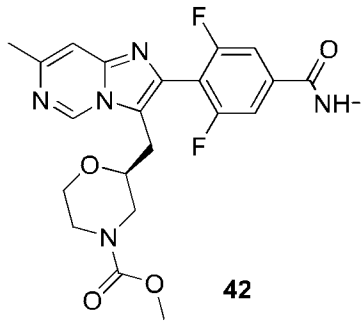

37

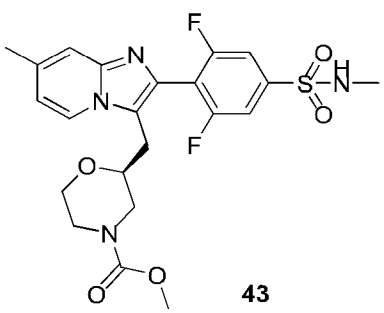

38

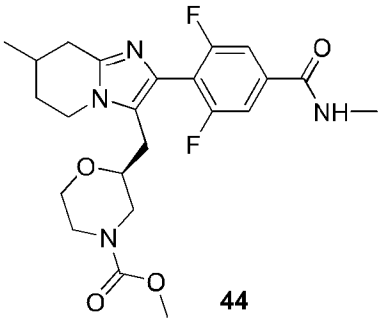

39

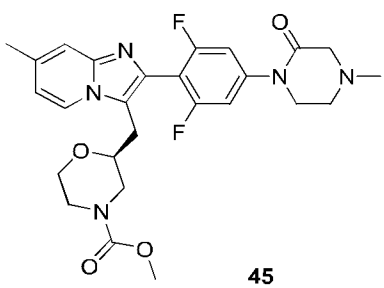

40

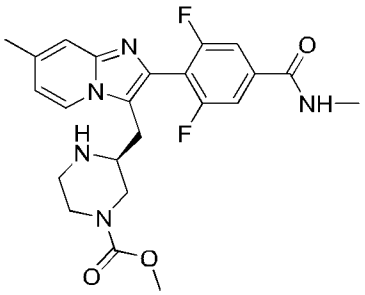

41


42

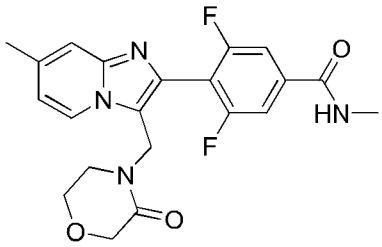

43


44

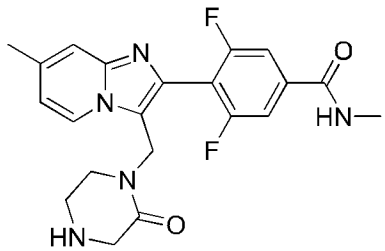

45



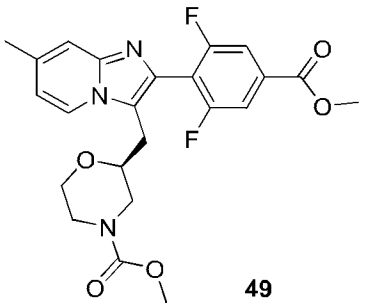
46



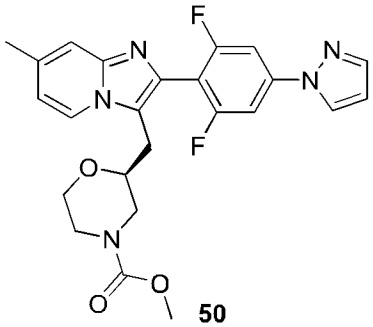
47



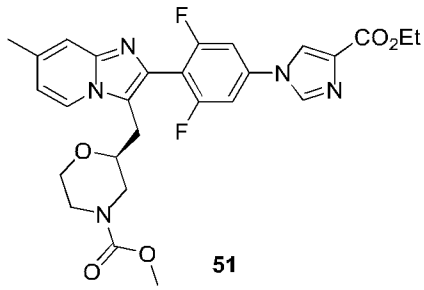
48



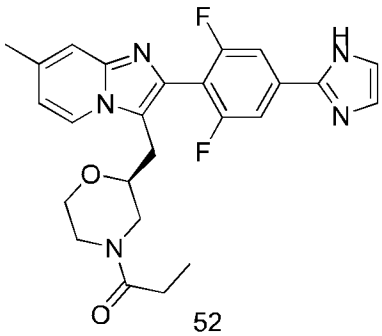
49



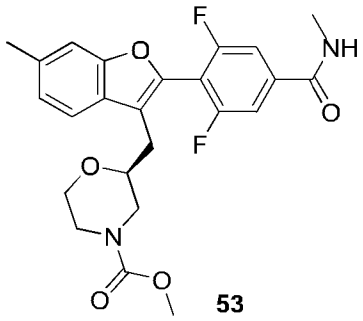
50



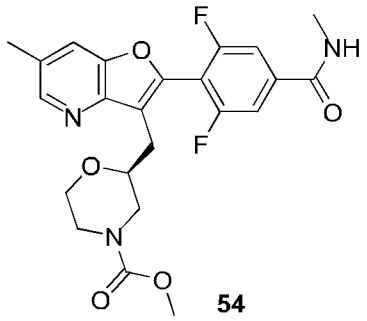
51



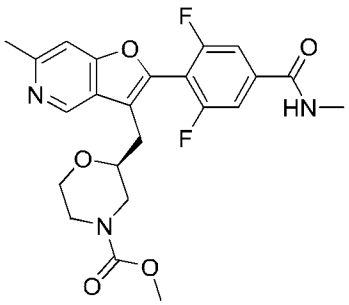
52



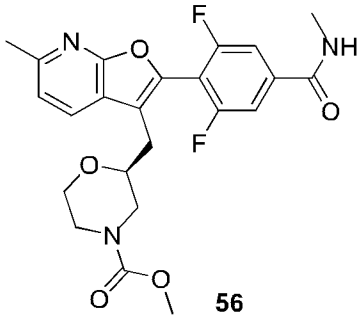
53



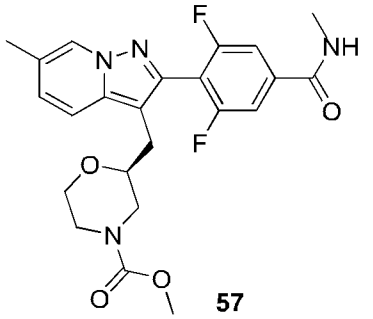
54



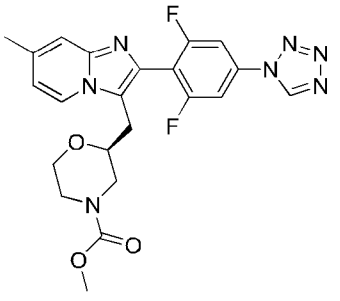
55



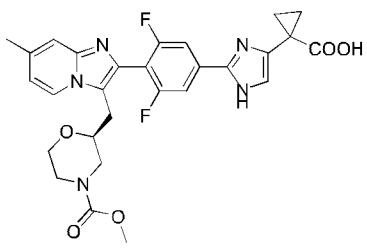
56



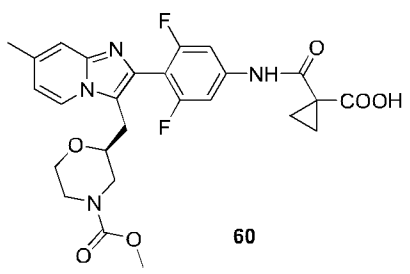
57



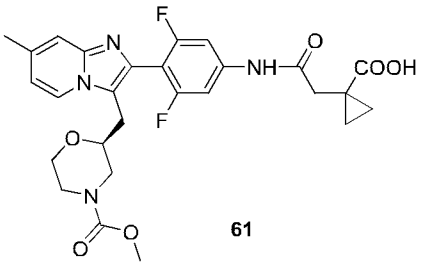
58

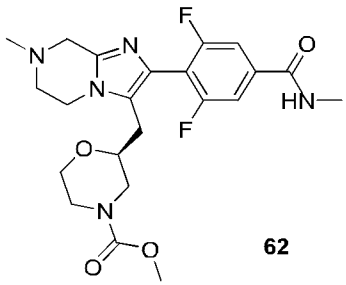


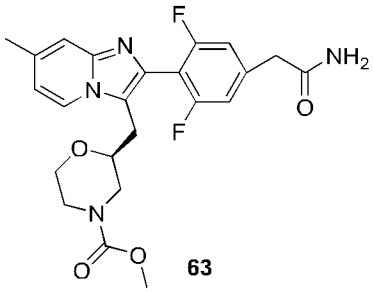
59

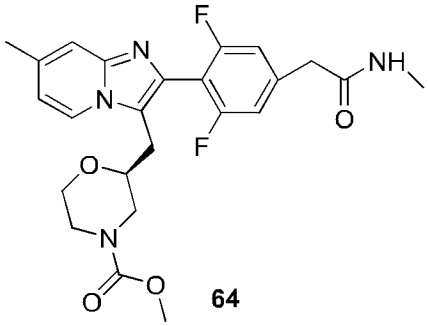


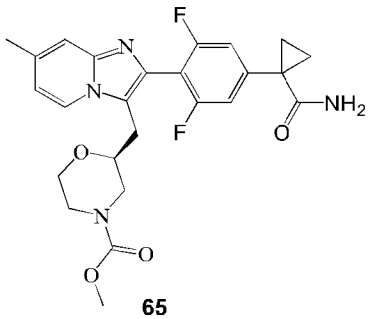
60

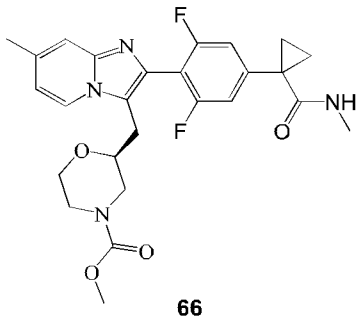

61

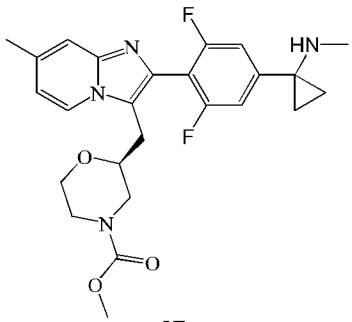

62

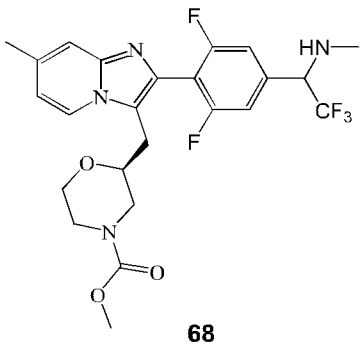

63

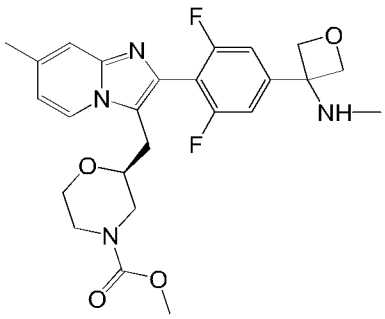

64

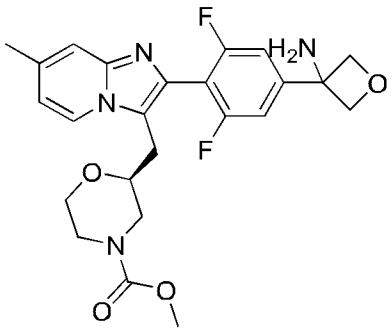

65

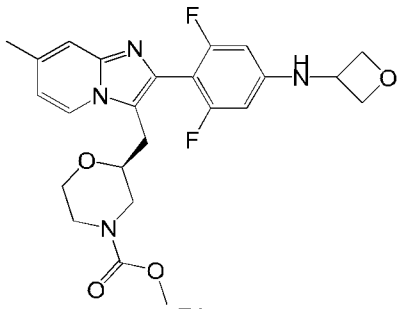

66

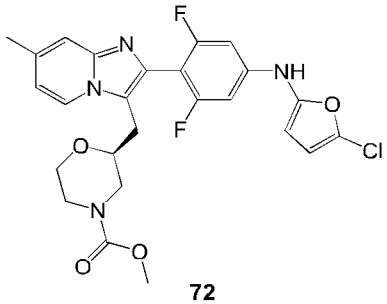

67

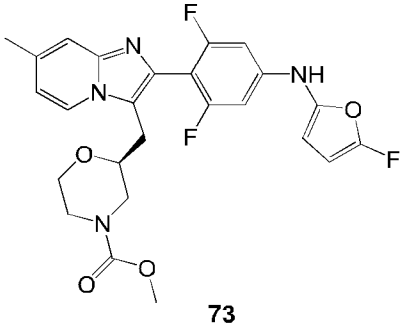

68

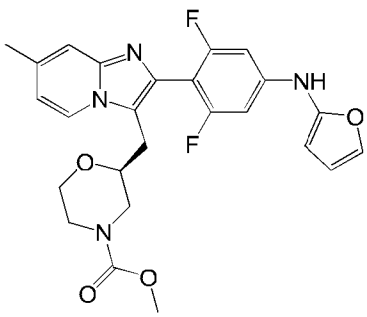

69

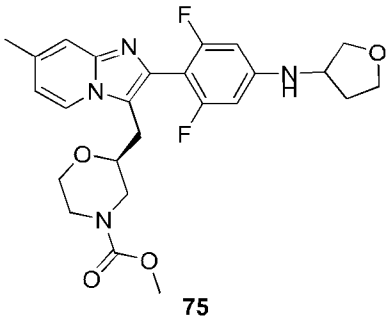

70

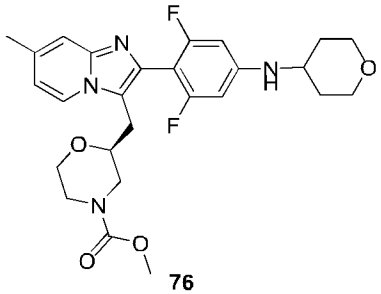

71

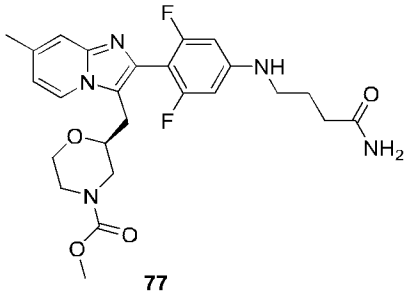

72

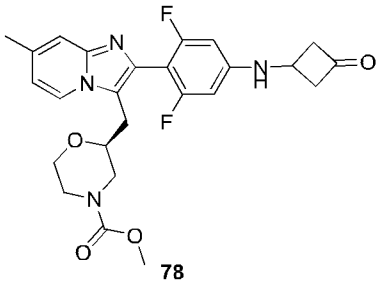

73

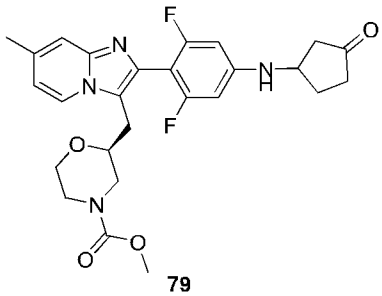

74

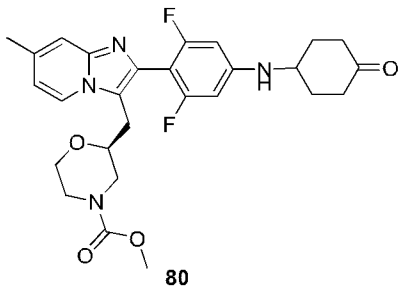

75

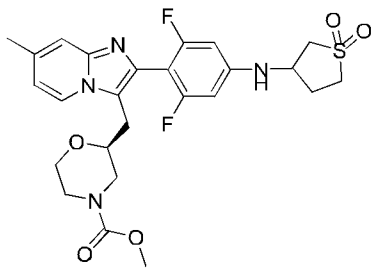

76

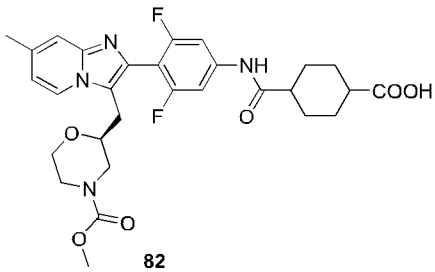

77

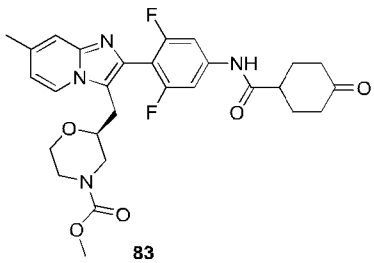

78

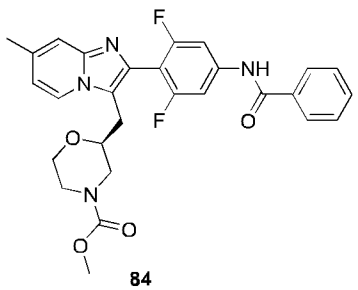

79

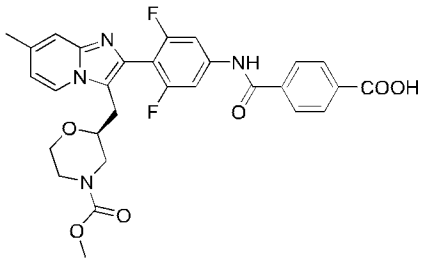

80

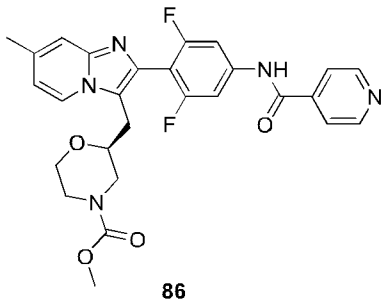

81

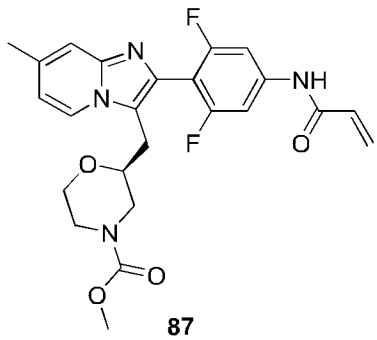

82

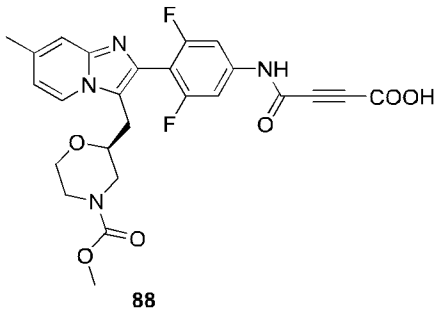

83

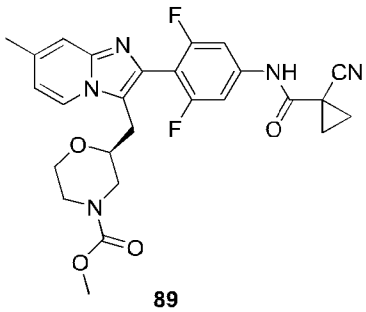

84

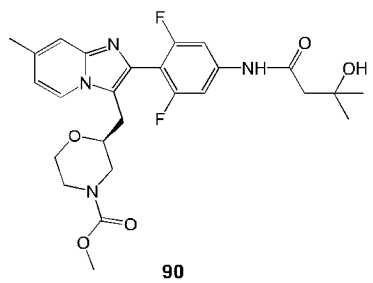

85

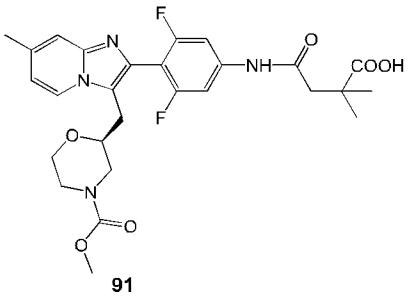

86

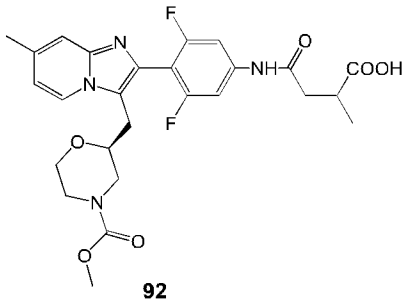

87

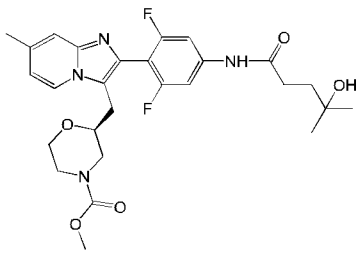

88

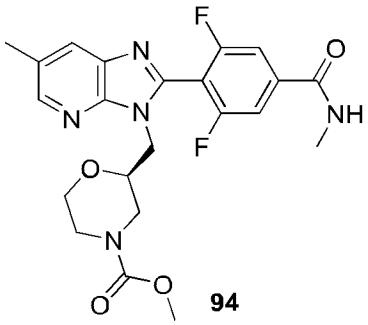

89

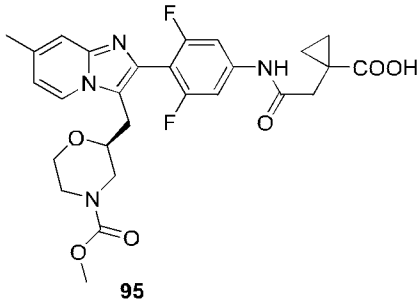

90

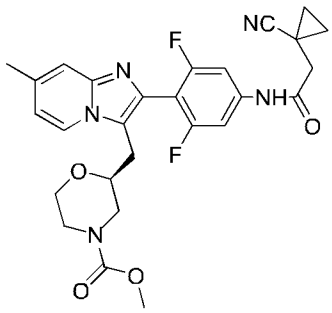

91

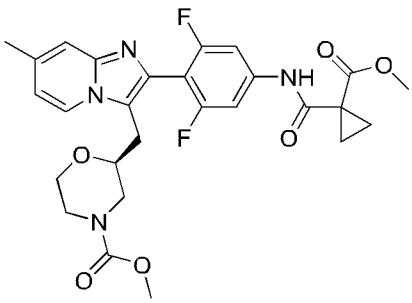

92

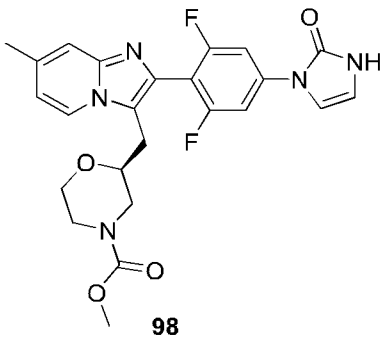

93

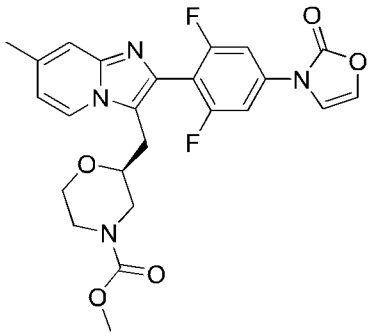

94

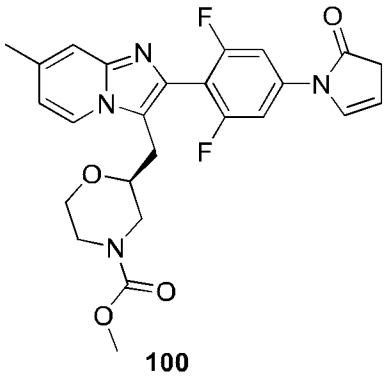

95

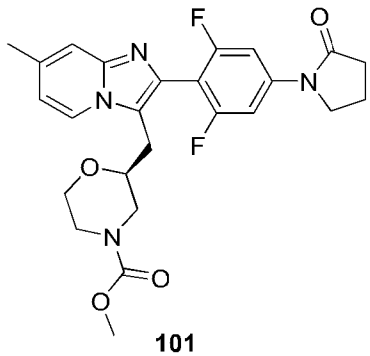

96

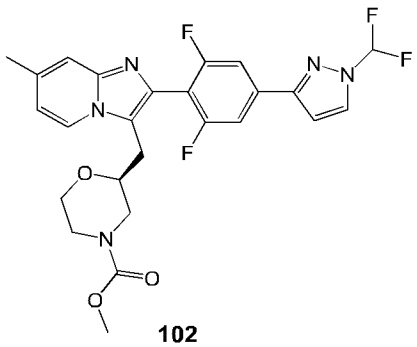

97

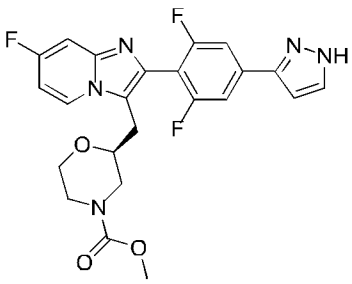

98


99

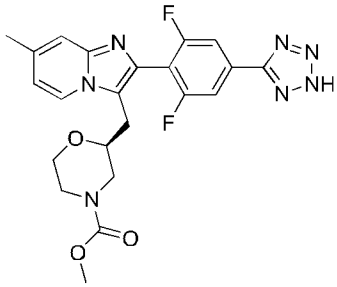

100


101

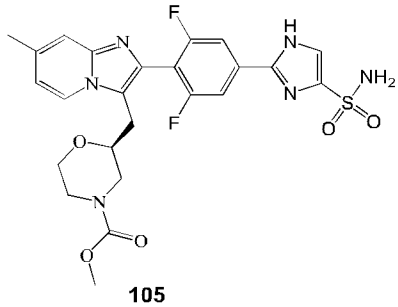

102



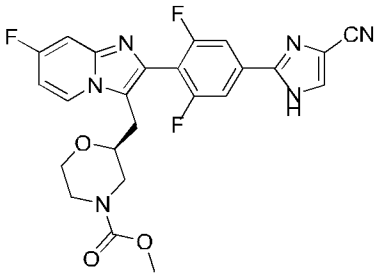
103



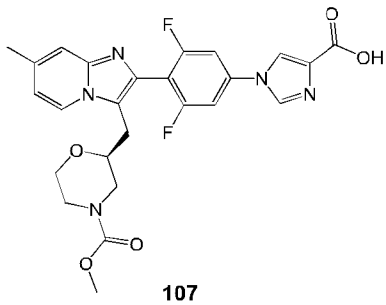
104



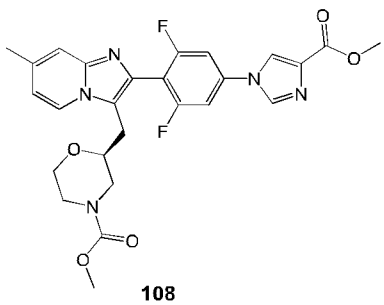
105



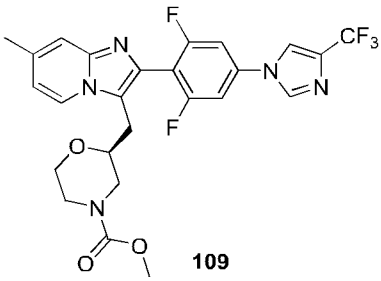
106



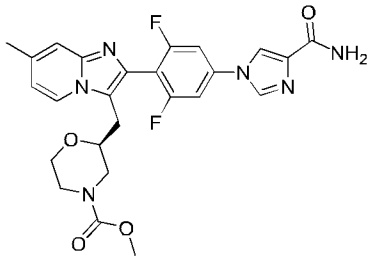
107



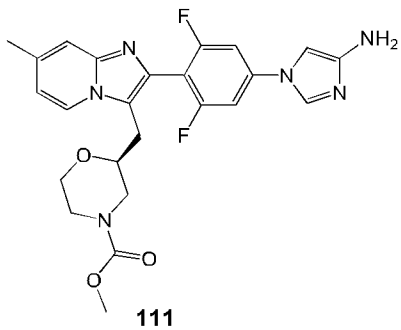
108



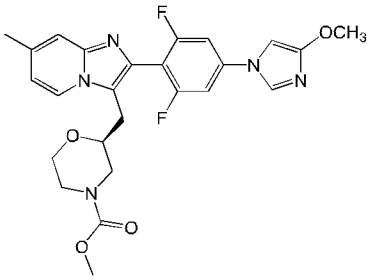
109



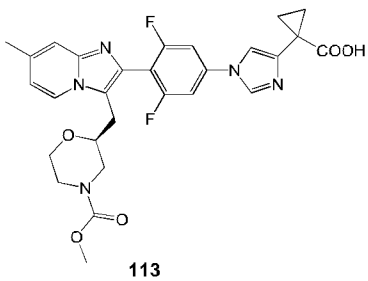
110



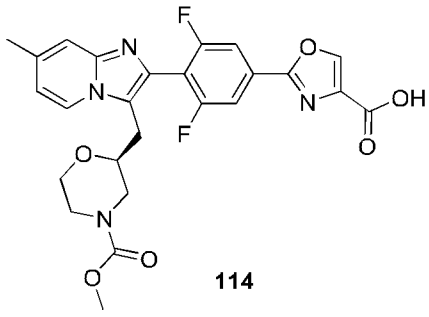
111



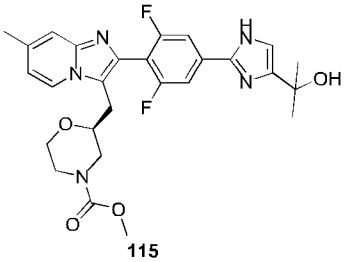
112



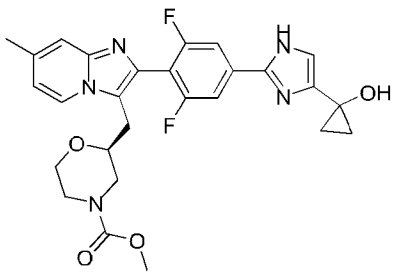
113



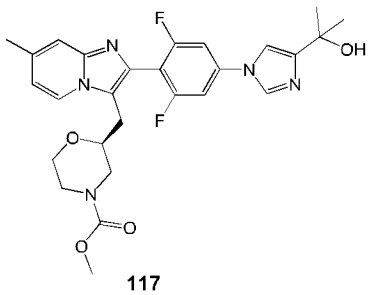
114



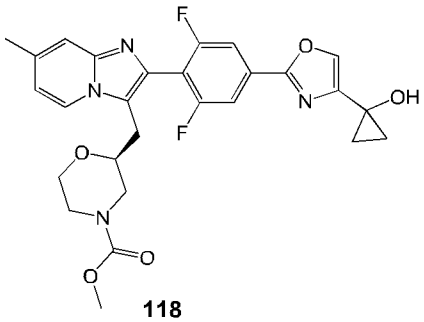
115

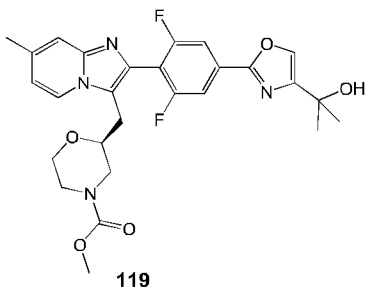


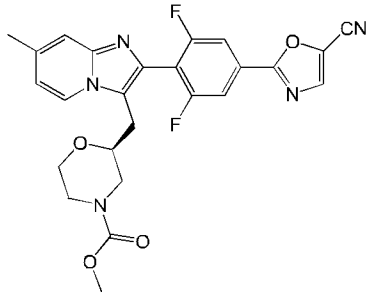
116

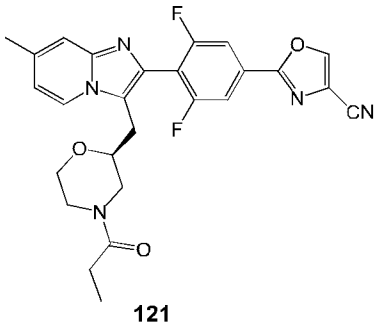


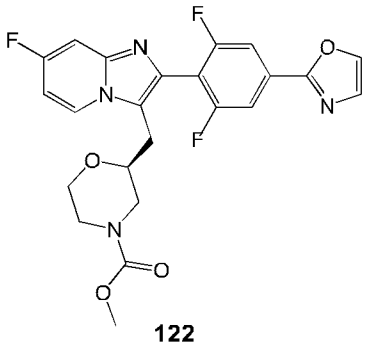
117

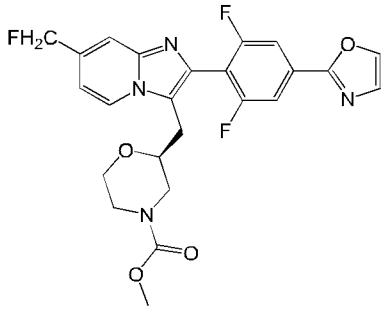

118

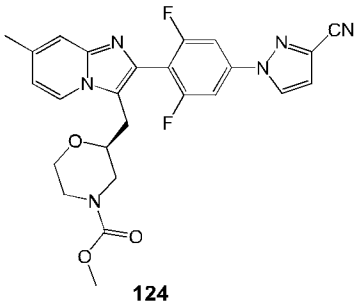

119

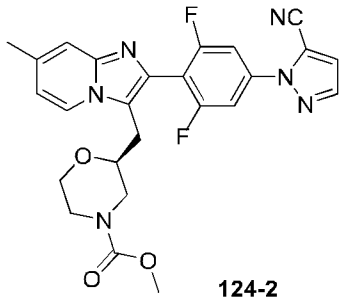

120

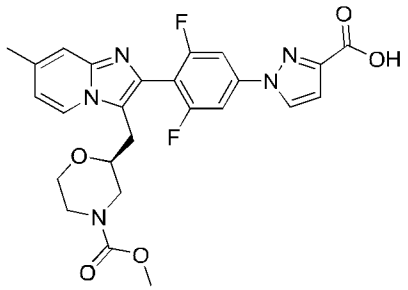

121

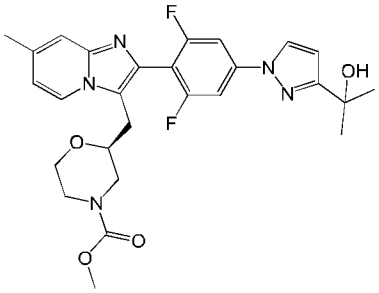

122

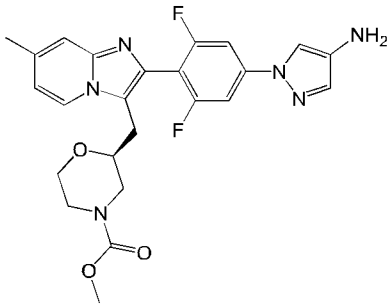

123

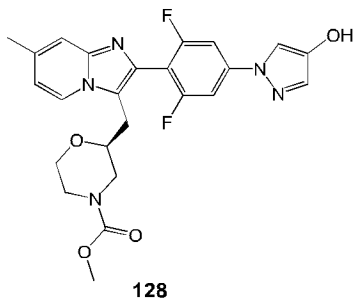

124

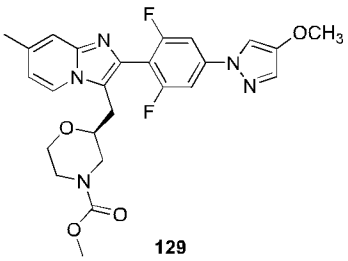

124-2

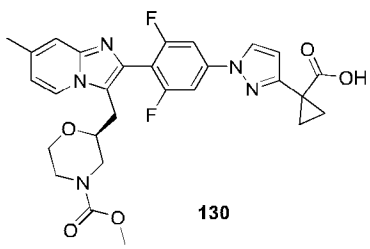

125

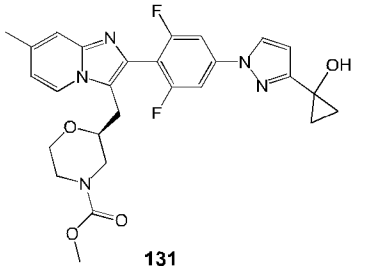

126

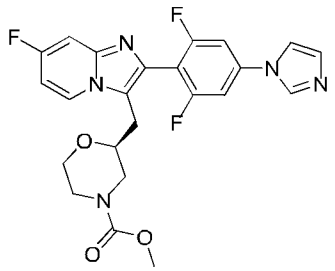

127


128

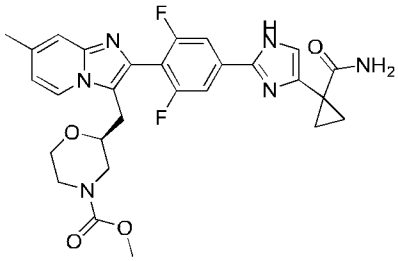

129


130

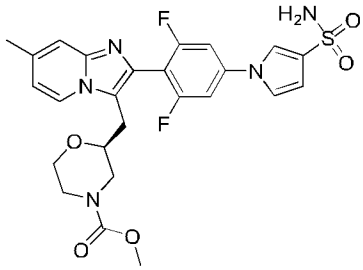

131



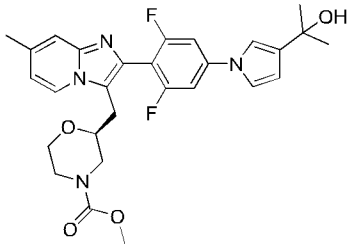
132



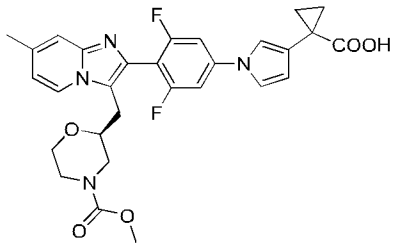
133



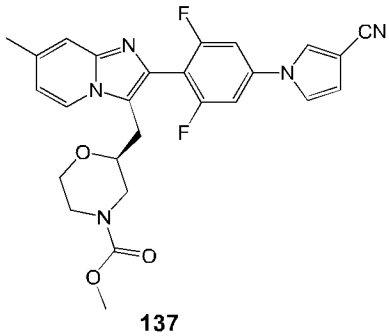
134



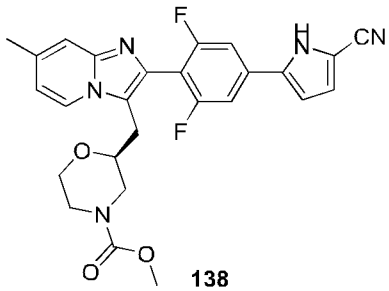
135



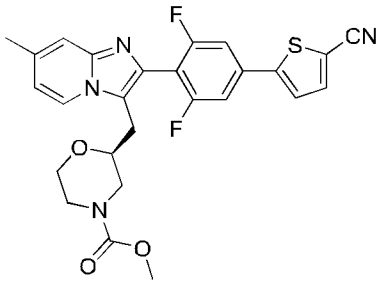
136



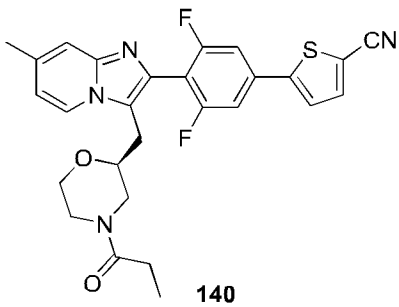
137



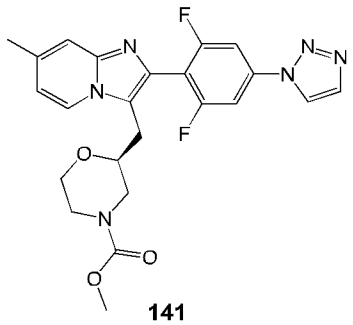
138



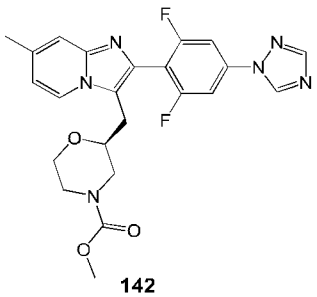
139



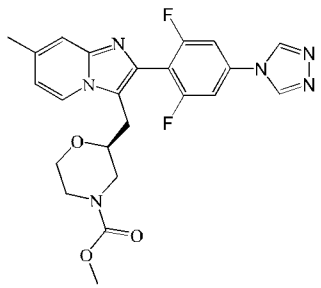
140



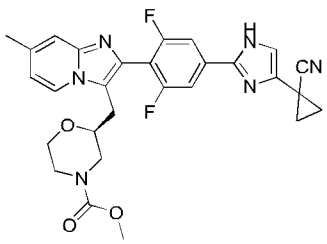
141



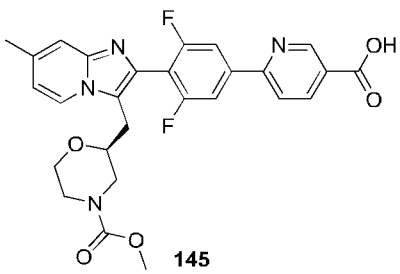
142



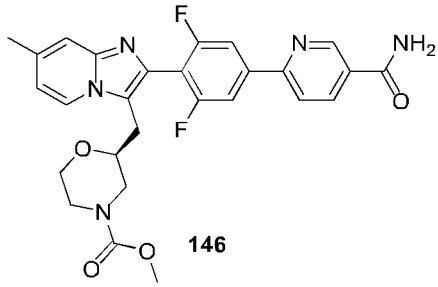
143



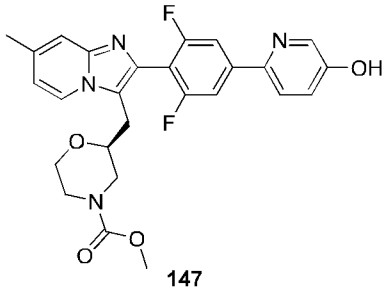
144

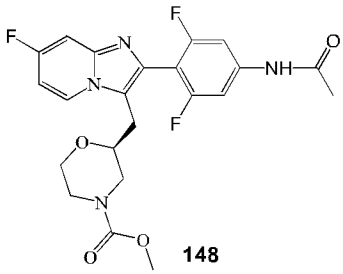


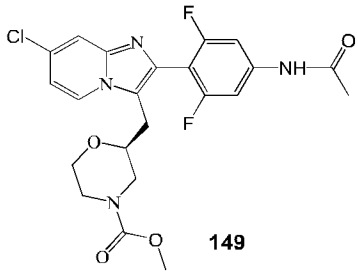
145

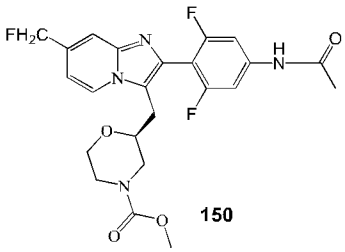


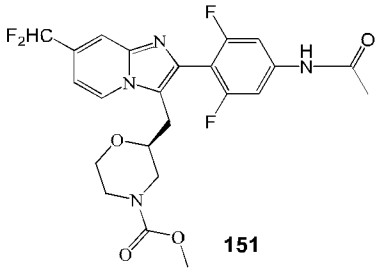
146

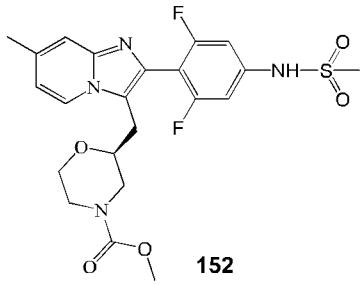

147

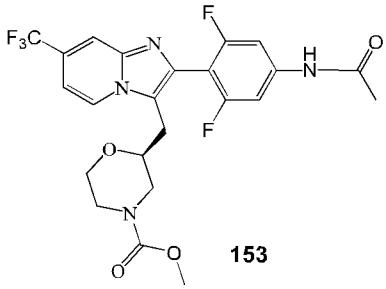

148

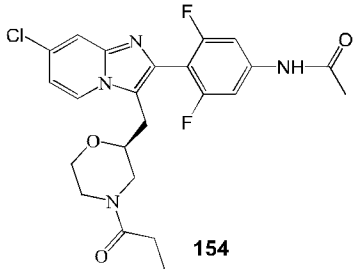

149

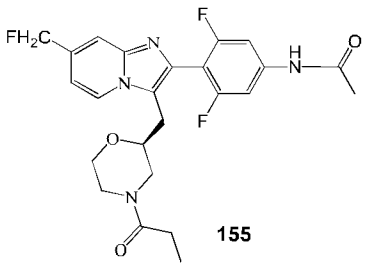

150

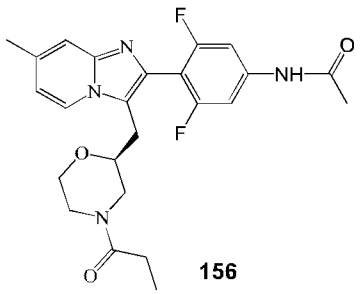

151

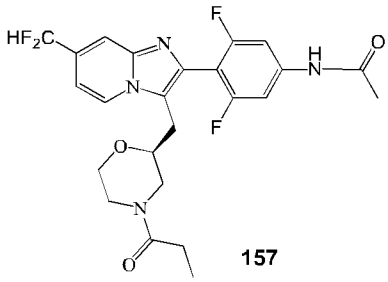

152

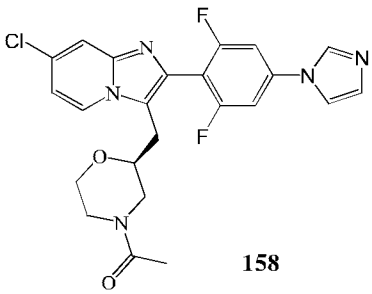

153

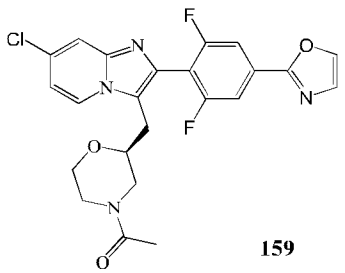

154

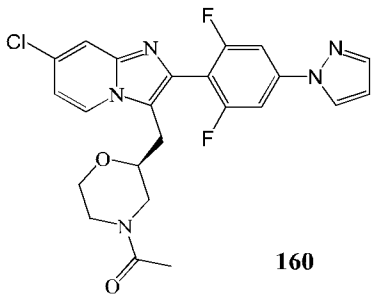

155

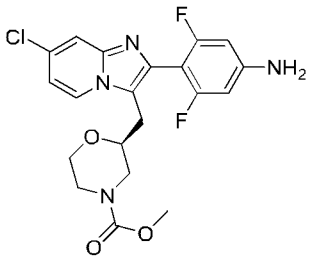

156

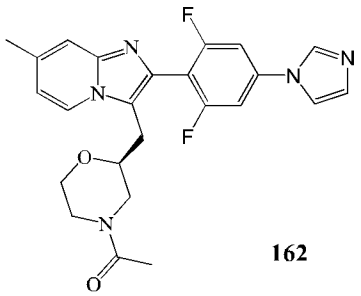

157

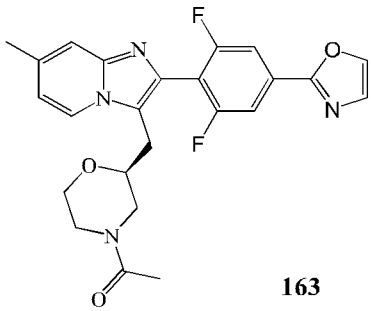

158

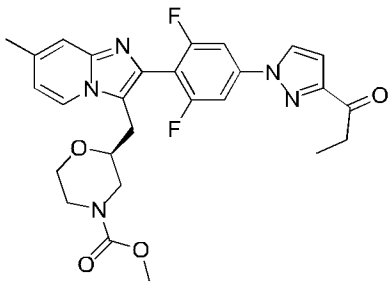

159

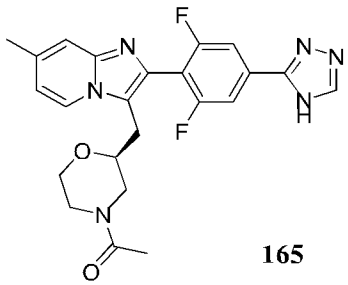

160

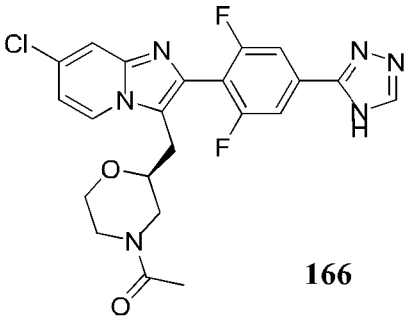

161

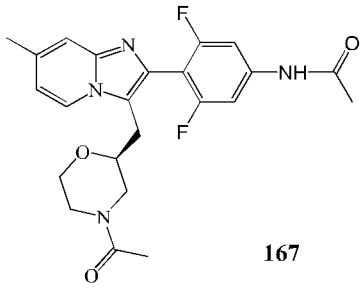

162

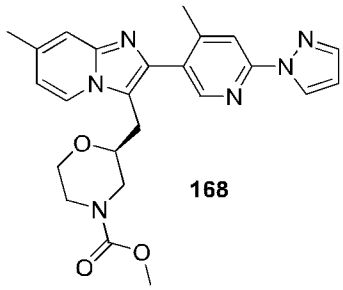

163

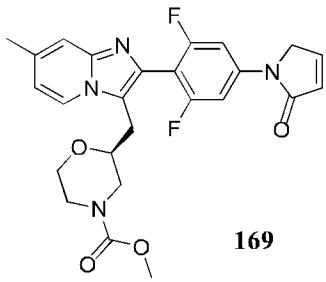

164

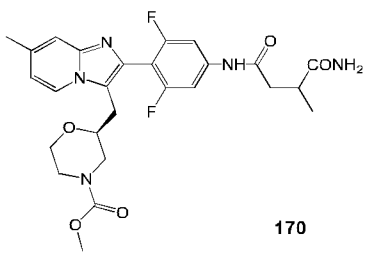

165

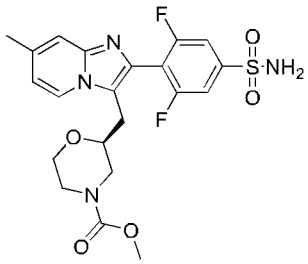

166

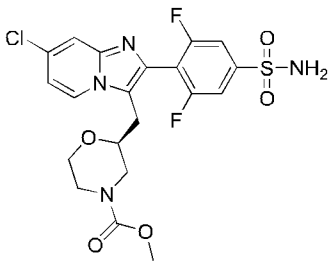

167

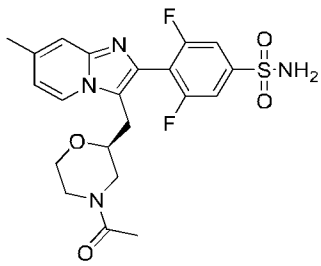

168

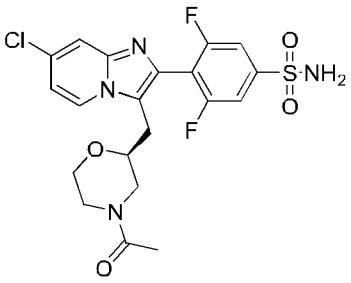

169

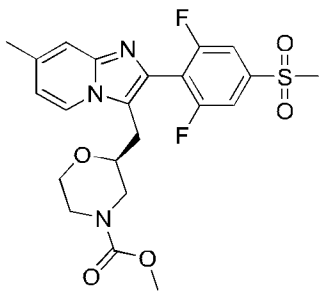

170

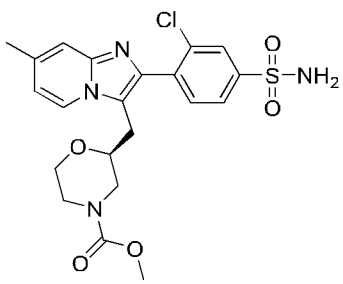

171

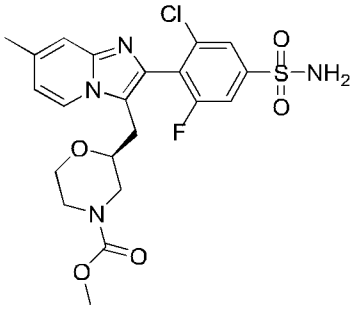

172


173

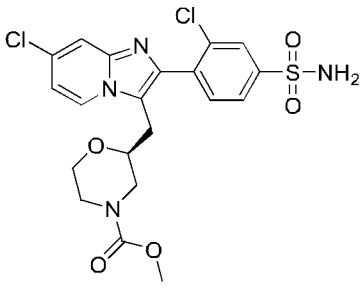

174


175

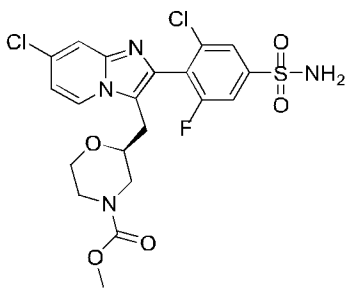

176



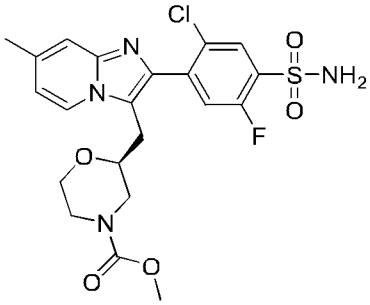
177



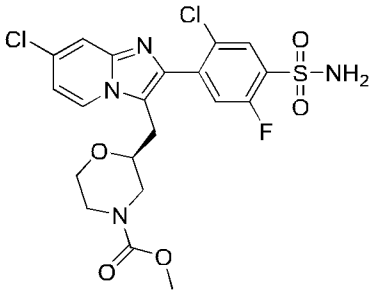
178



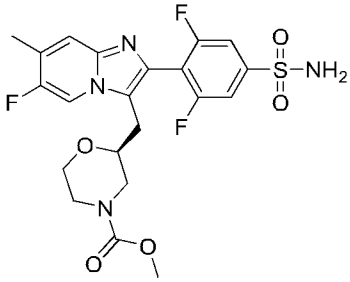
179



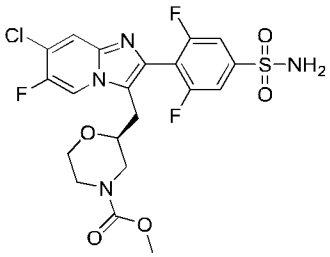
180



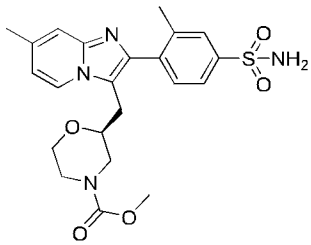
181



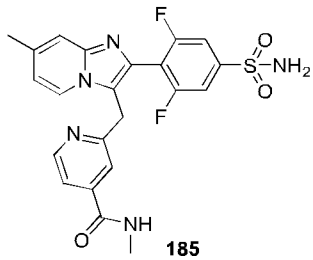
182



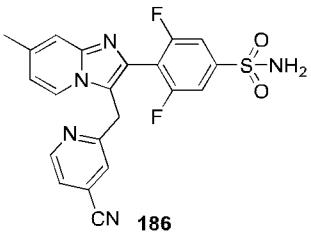
183



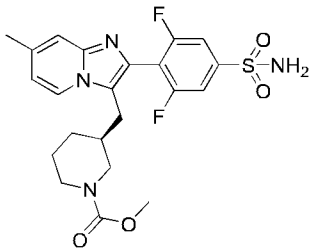
184



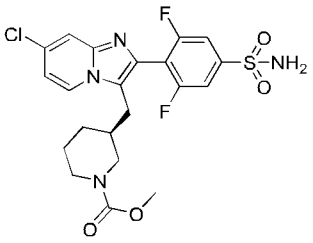
185



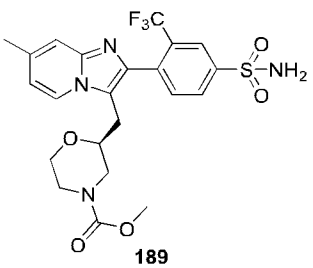
186



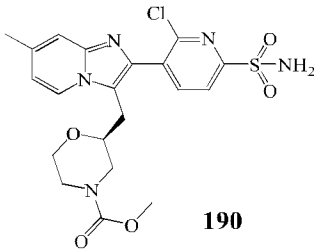
187



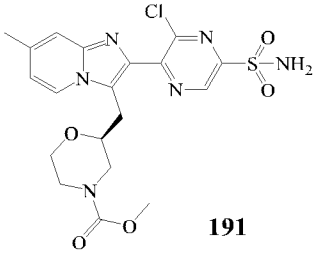
188



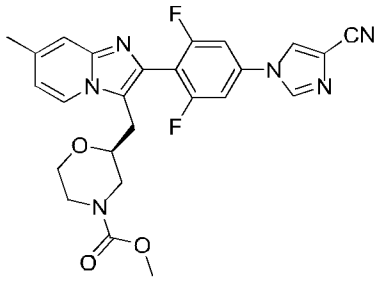
189



190

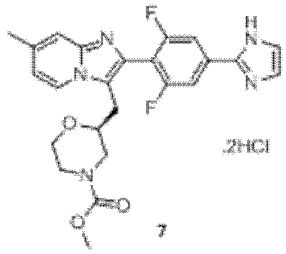


191



192 ;

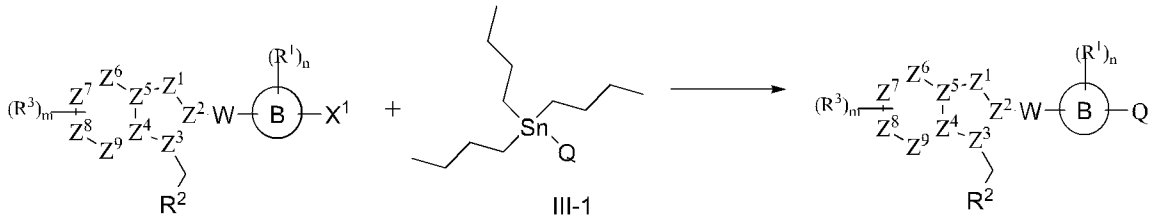
所述的如式 I 所示的杂环类化合物的药学上可接受的盐为下列化合物：



7 。

17. 一种如权利要求 1~16 任一项所述的如式 I 所示的杂环类化合物的制备方法，其特征在于，其为方案一、方案二、方案三、方案四、方案五、方案六、方案七或方案八：其中，

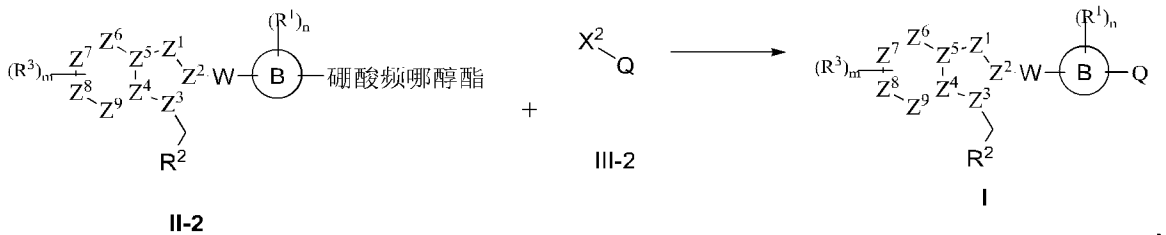
方案一、其包括如下步骤：在有机溶剂中，在催化剂存在下，将如式 II-1 所示的化合物与如式 III-1 所示的有机锡试剂进行如下所示的 Stille 偶联反应，得到所述的如式 I 所示的杂环类化合物即可；



II-1 III-1 I ;

其中 X^1 为 Br 或 Cl；

方案二、其包括如下步骤：在溶剂中，在催化剂、碱试剂存在下，将如式 II-2 所示的化合物与如式 III-2 所示的化合物进行如下所示的 suzuki 偶联反应（铃木反应），得到所述的如式 I 所示的杂环类化合物即可；

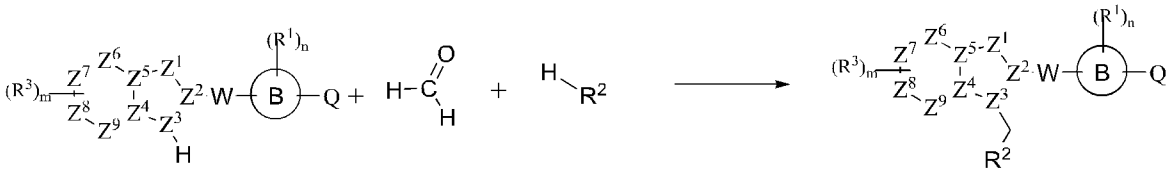


II-2 III-2 I ;

其中 X^2 为 Br 或 Cl；

方案三、其包括如下步骤：在有机溶剂中，将如式 II-3 所示的化合物、如式 III-3 所示的化合物与

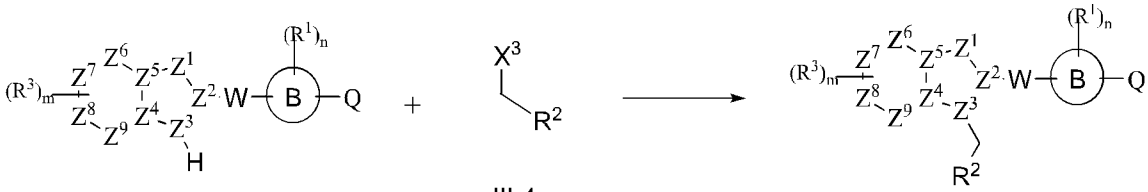
甲醛进行如下所示的反应，得到所述的如式 I 所示的杂环类化合物即可；



II-3 III-3 I

；

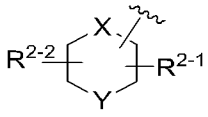
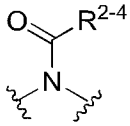
方案四、其包括如下步骤：在有机溶剂中，将如式 II-3 所示的化合物与如式 III-4 所示的化合物进行如下所示的反应，得到所述的如式 I 所示的杂环类化合物即可；

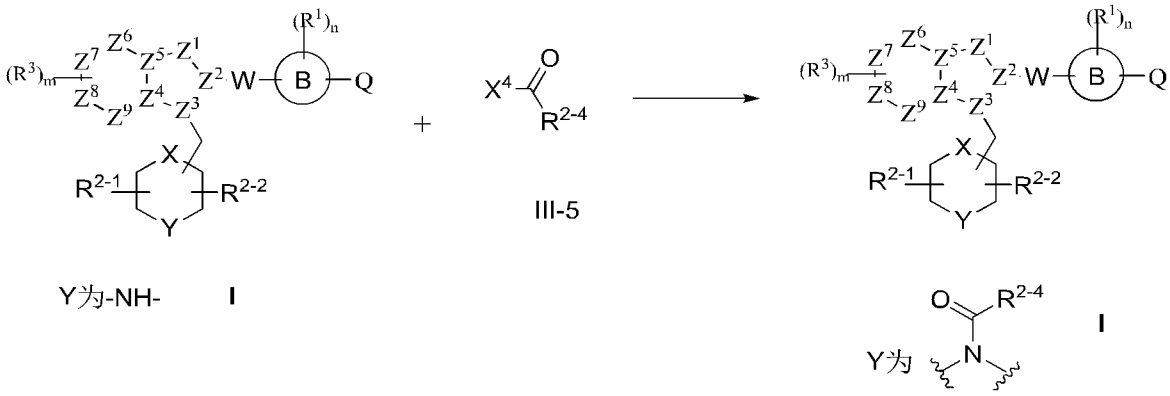


II-3 III-4 I

；

其中，X^3 为离去基团；

方案五、其包括如下步骤：在有机溶剂中，在碱性试剂存在下，将 R^2 为  ，Y 为 -NH-的如式 I 所示的化合物与如式 III-5 所示的化合物进行如下所示的酰胺化反应，得到 Y 为  的所述的如式 I 所示的杂环类化合物即可；



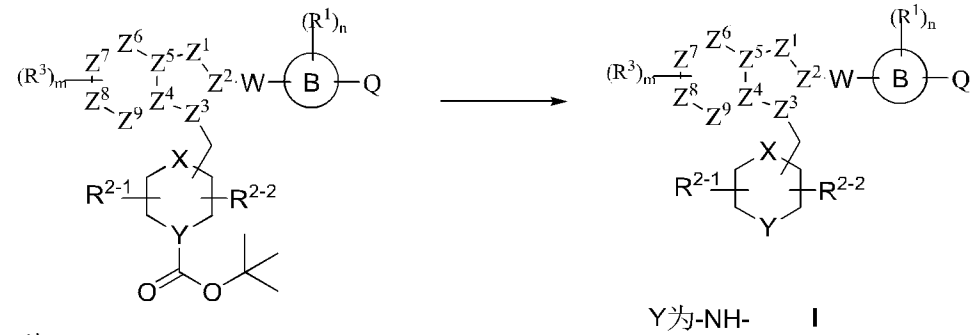
Y为-NH- I

I

；

其中，X^4 为卤素；

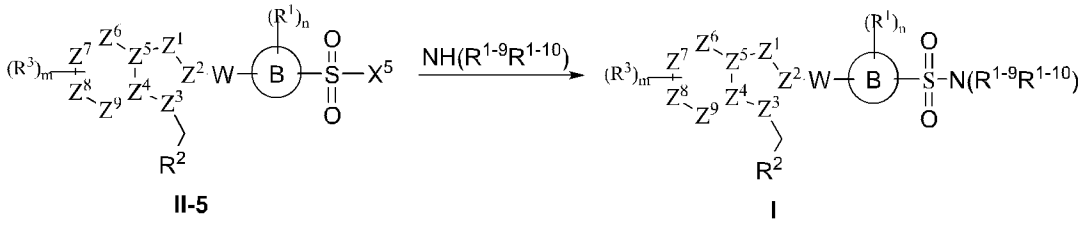
方案六、其包括如下步骤：在有机溶剂中，在酸存在下，将如式 II-4 所示的化合物与如式 III-5 所示的化合物进行如下所示的脱保护基反应，得到所述的如式 I 所示的杂环类化合物即可；



Y为-NH- II-4 Y为-NH- I

其中，Y 为-NH-；

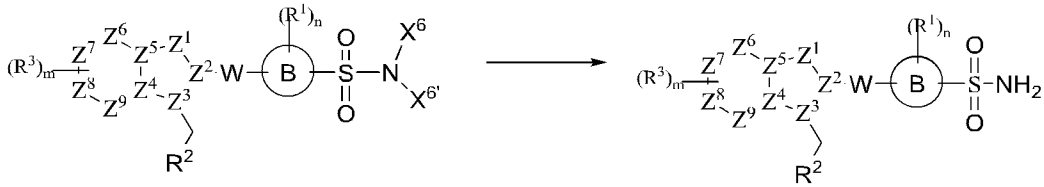
方案七、其包括如下步骤：在有机溶剂中，将如式 II-5 所示的化合物与 $NH(R^{1-9}R^{1-10})$进行如下所示的取代反应，得到所述的如式 I 所示的杂环类化合物即可；Q 为$-S(=O)_2-N(R^{1-9}R^{1-10})$；



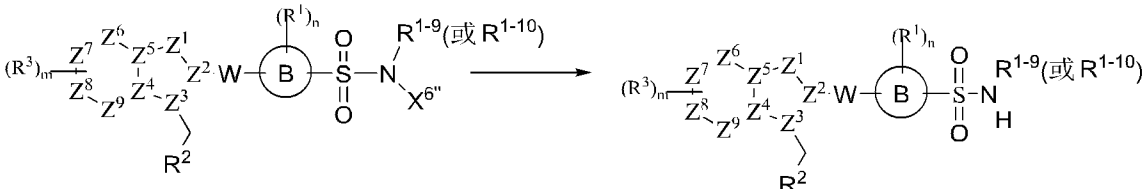
II-5 I ；

其中 X^5 为 Br 或 Cl；

方案八、其包括如下步骤：在有机溶剂中，在酸存在下，将如式 II-6 或式 II-6'所示的化合物进行如下所示的脱保护基反应，得到所述的如式 I 所示的杂环类化合物即可；

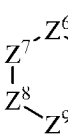
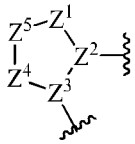


II-6 I

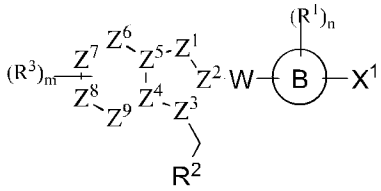


II-6' I ；

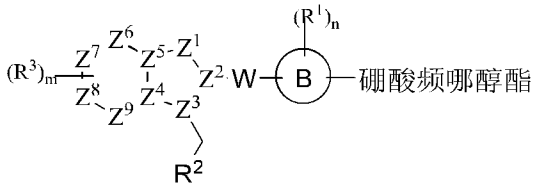
其中 X^6、$X^{6'}$和 $X^{6''}$为 N 保护基；

上述的  、  、  、R^3、R^2、R^1、W、X、Y、R^{2-1}、R^{2-2}、n 和 m 均如权利要求 1~16 中任一项所述。

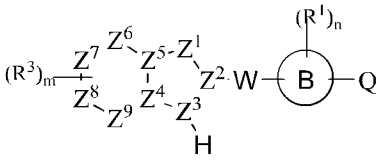
18．如式 II-1、II-2、II-3、II-4、II-5、II-6 或 II-6'所示的化合物：



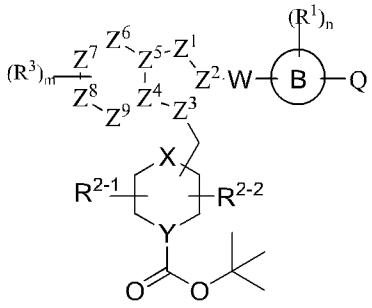
II-1、



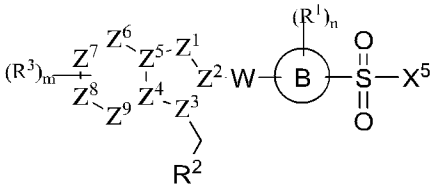
II-2、



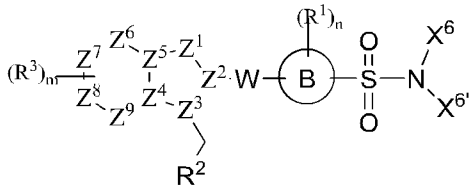
II-3、



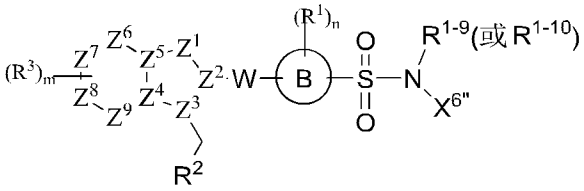
Y为-NH- II-4、



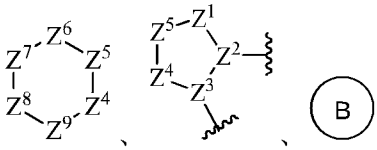
II-5、



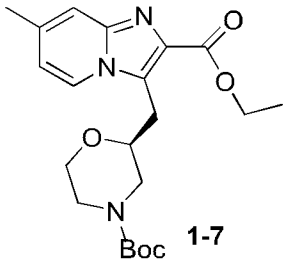
II-6、或

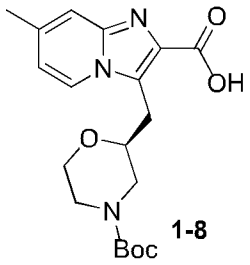


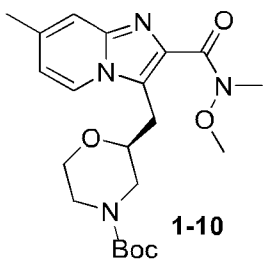
II-6'；

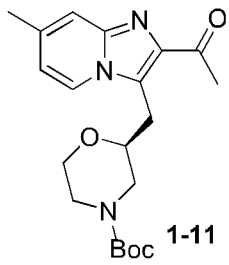
其中，所述的、、、R^3、R^2、R^1、W、X、Y、R^{2-1}、R^{2-2}、n 和 m 如权利要求 1~16 中任一项所述；X^1、X^5、X^6、$X^{6'}$和 $X^{6''}$如权利要求 15 所述。

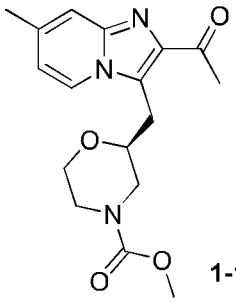
19．如下所示的化合物：

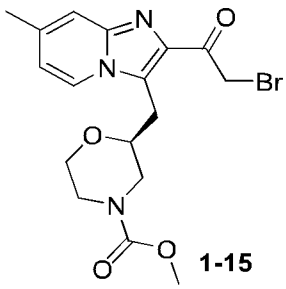

1-7

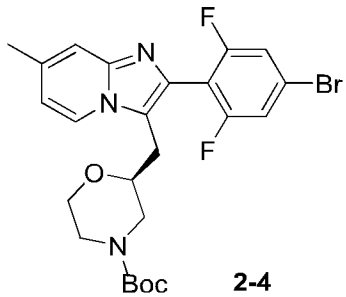

1-8

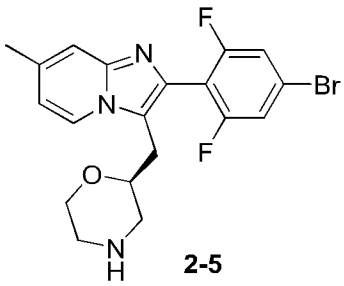

1-10

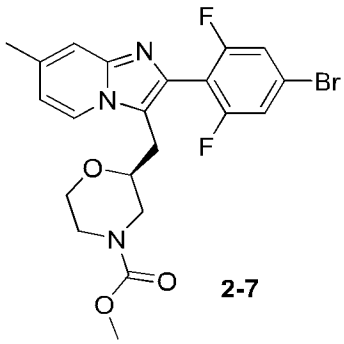

1-11

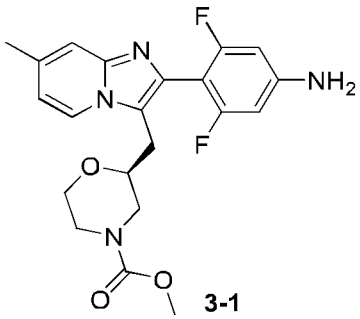

1-14

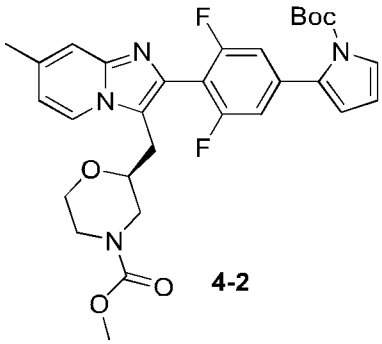

1-15

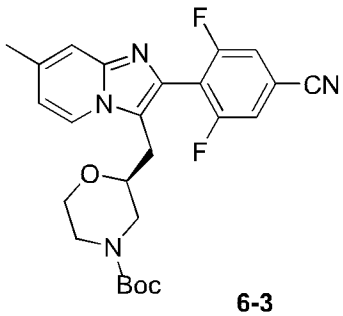

2-4

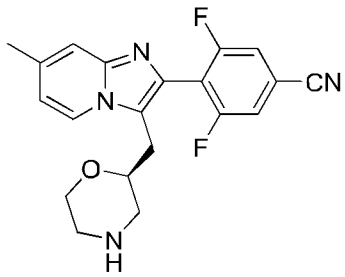

2-5

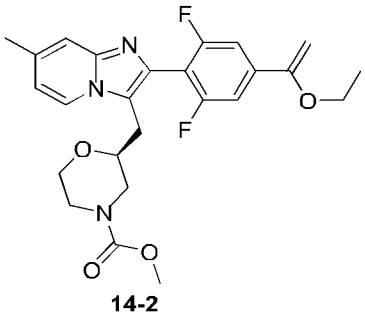

2-7

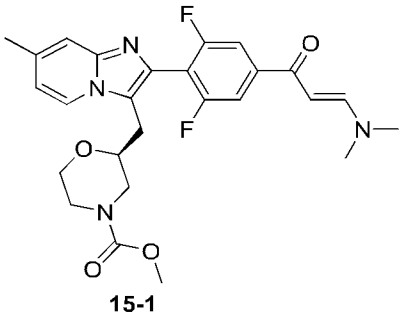

3-1

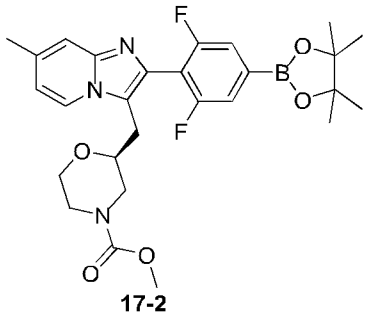

4-2

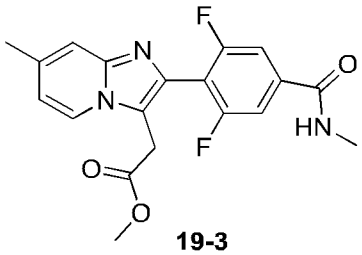

6-3

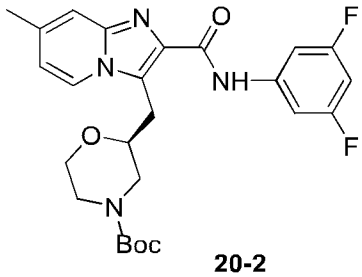

6-4

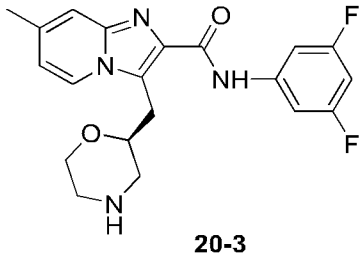

14-2

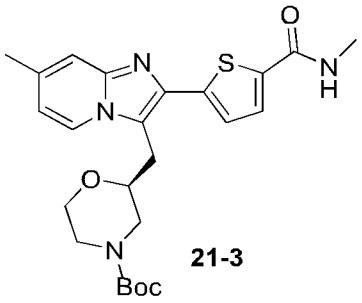

15-1

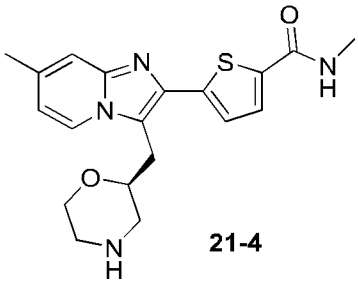

17-2

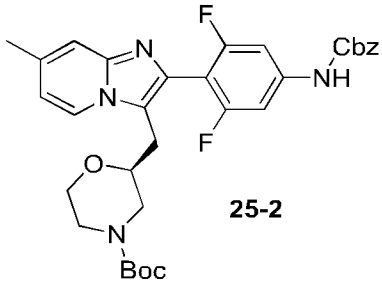

19-3

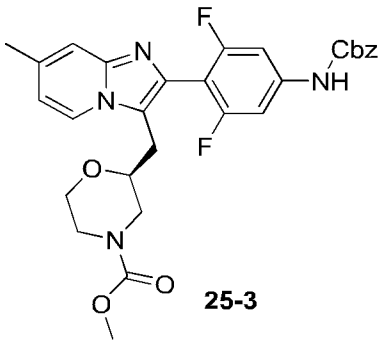

20-2

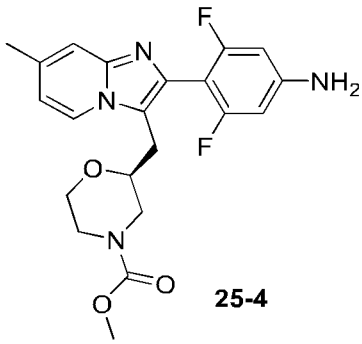

20-3

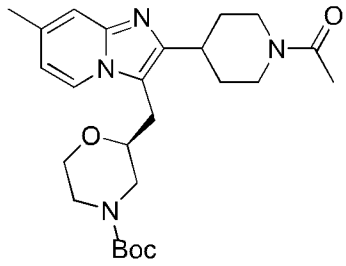

21-3

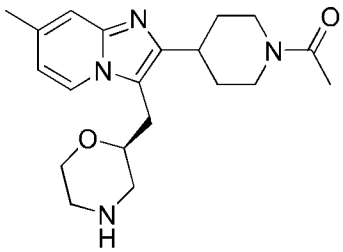

21-4

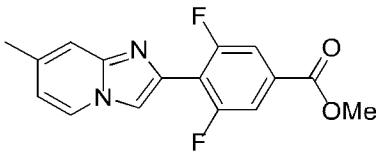

25-2

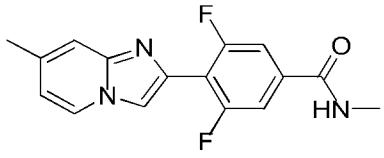

25-3

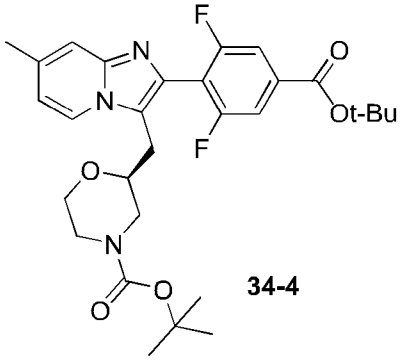

25-4

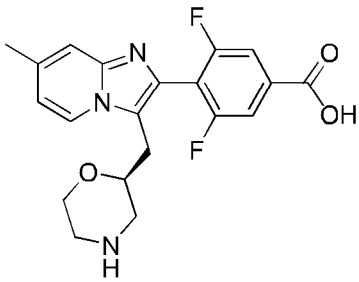

30-6

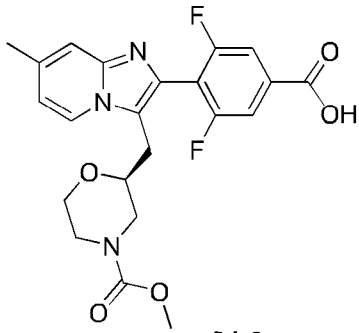

30-7

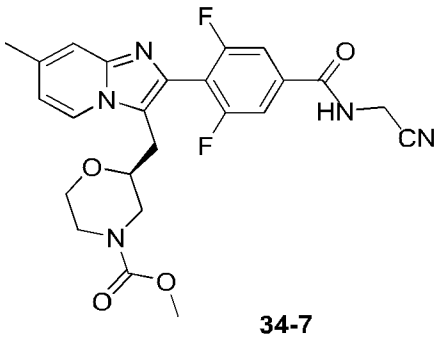

31-6


31-7

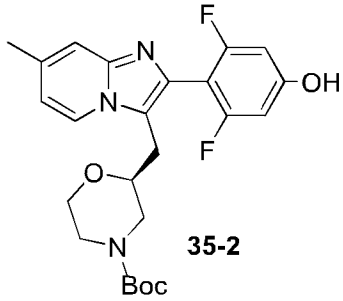

34-4


34-5

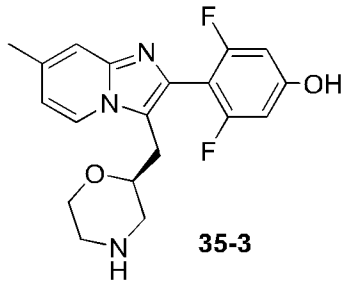

34-6



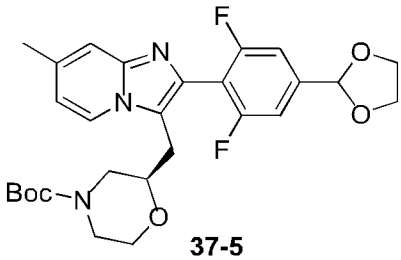
34-7



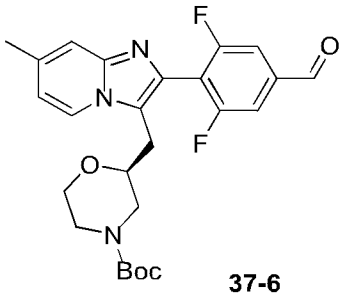
35-2



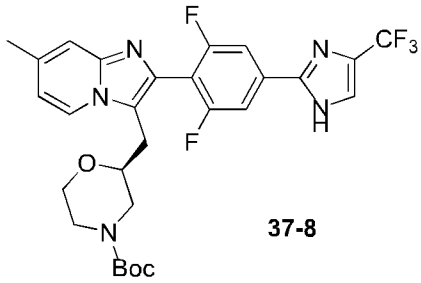
35-3



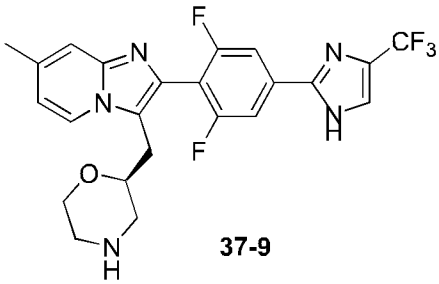
37-5



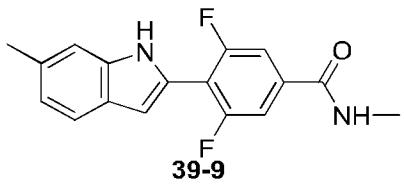
37-6



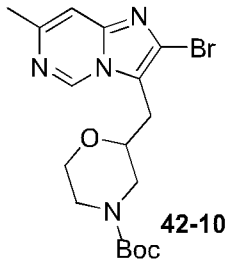
37-8



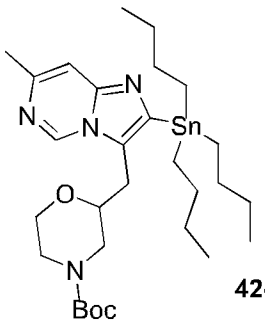
37-9



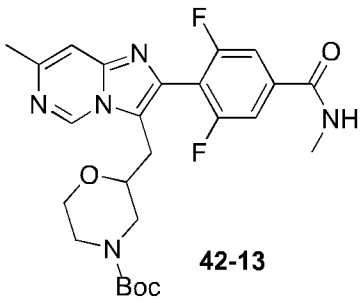
39-9



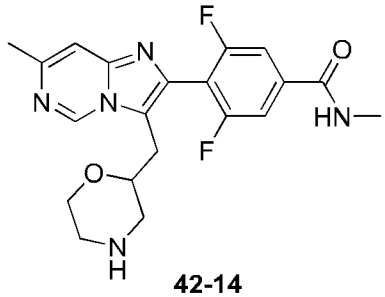
42-10



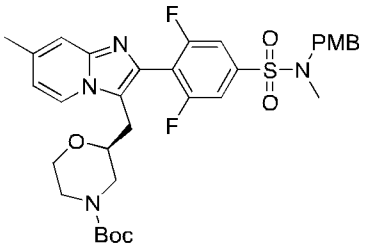
42-11



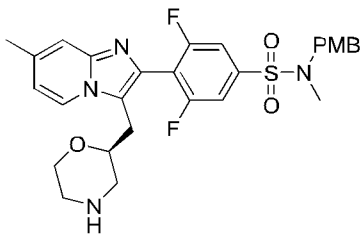
42-13



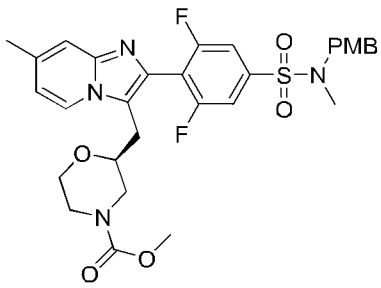
42-14



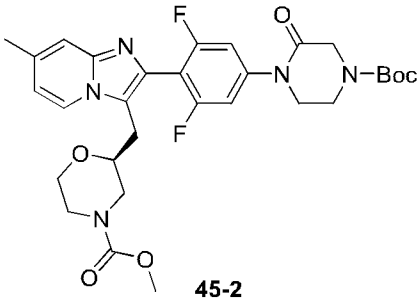
43-5

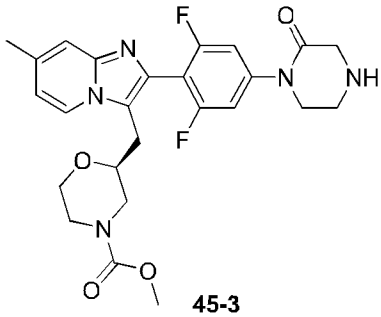


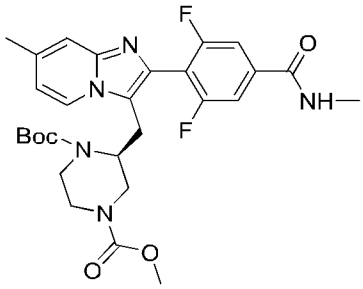
43-6

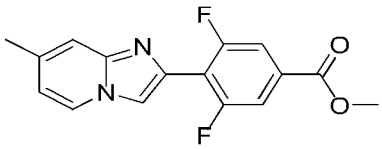


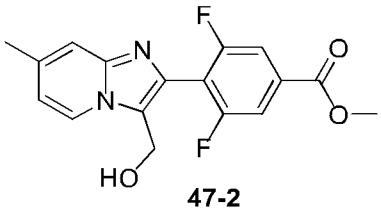
43-7

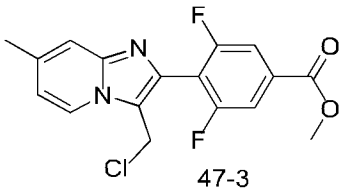

45-2

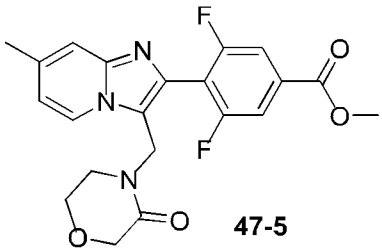

45-3

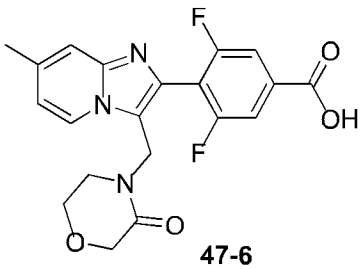

46-6

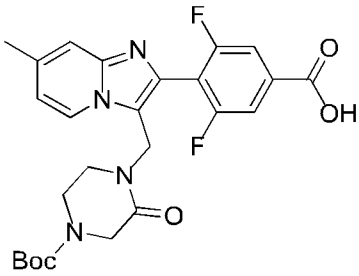

47-1

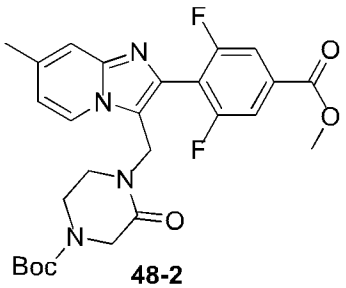

47-2

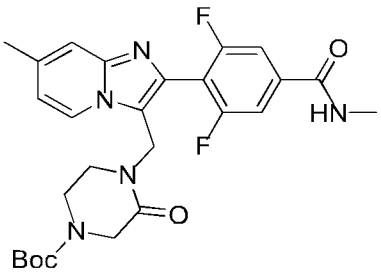

47-3

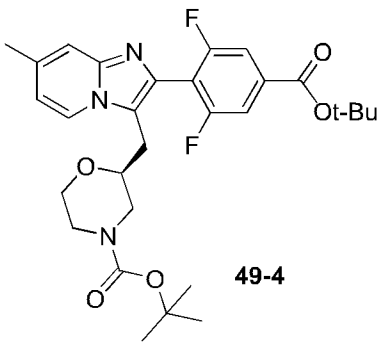

47-5

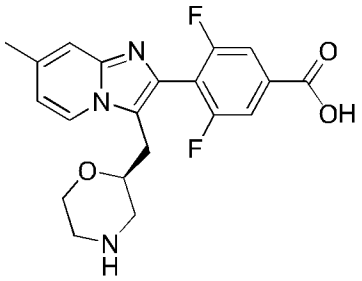

47-6

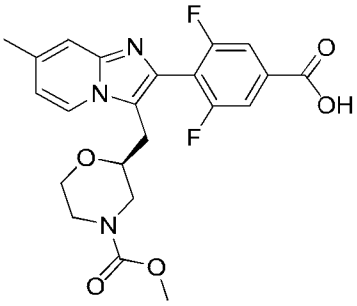

48-1

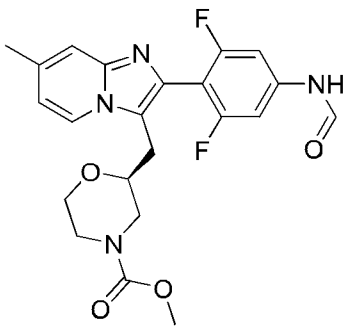

48-2

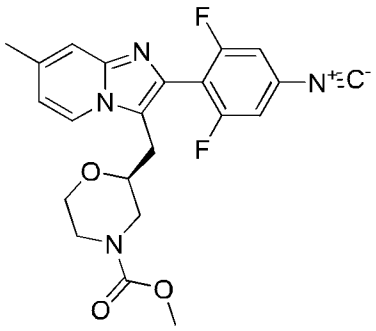

48-3


49-4

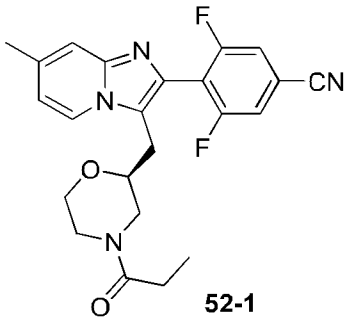

49-5


49-6

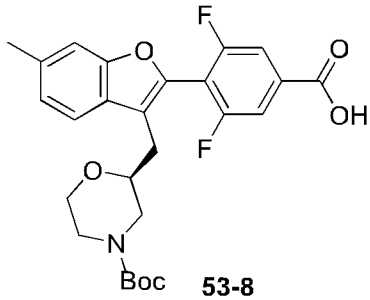

51-1



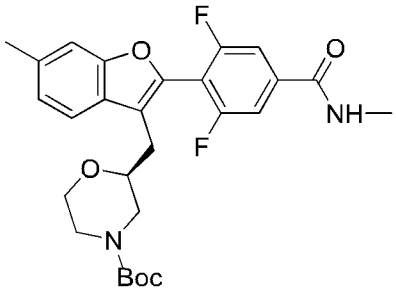
51-2



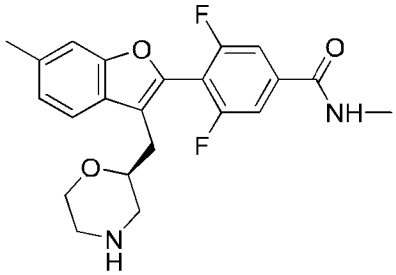
52-1



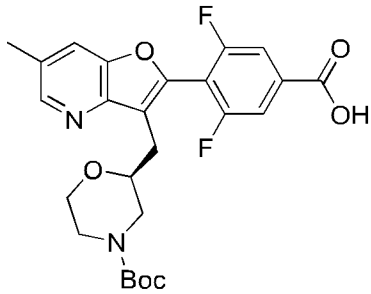
53-8



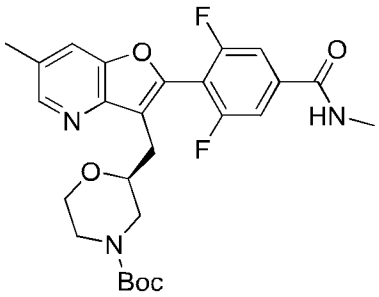
53-9



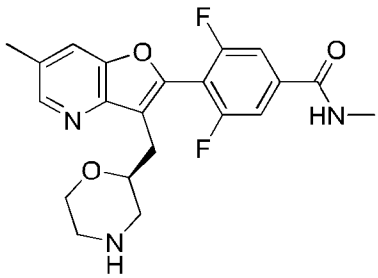
53-10



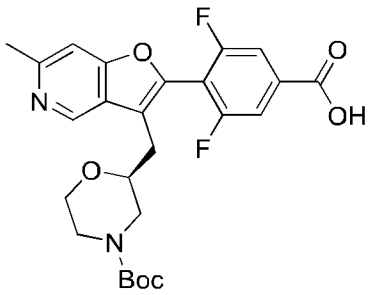
54-7



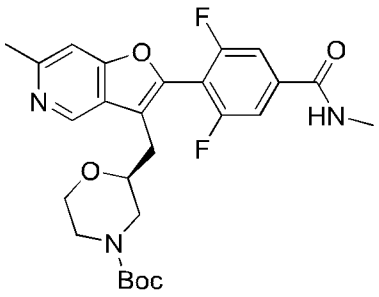
54-8



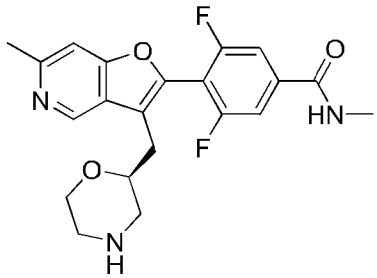
54-9



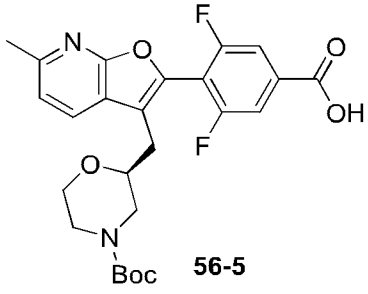
55-6



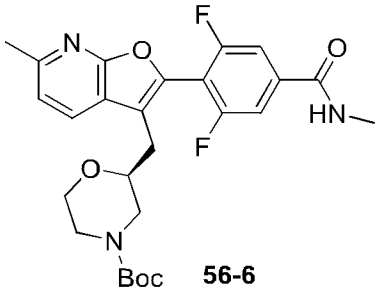
55-7

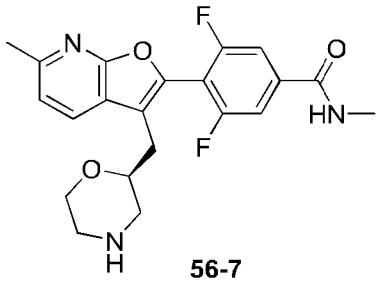


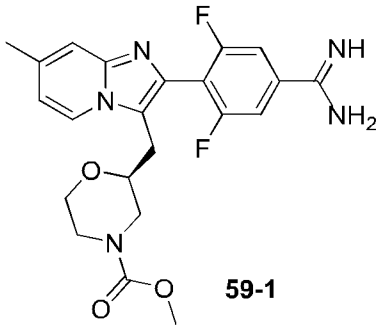
55-8

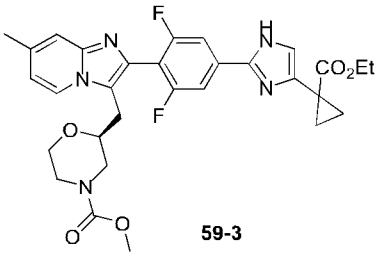


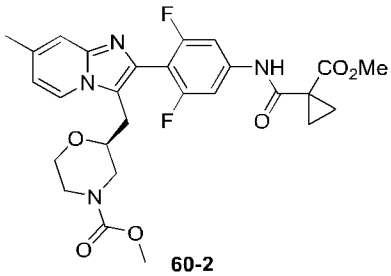
56-5

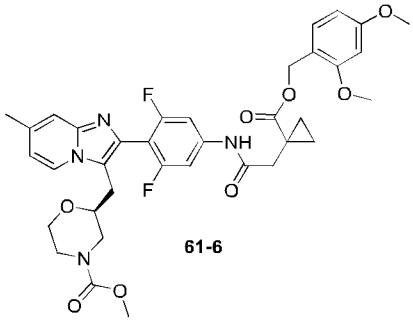

56-6

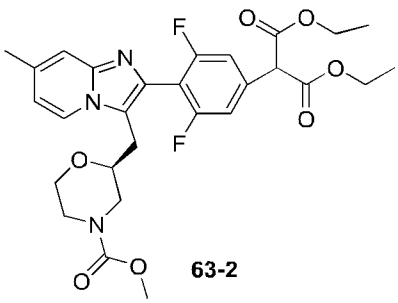

56-7

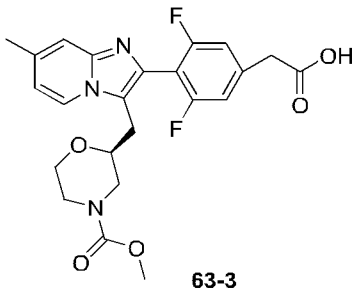

59-1

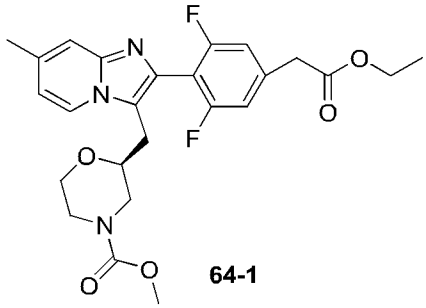

59-3

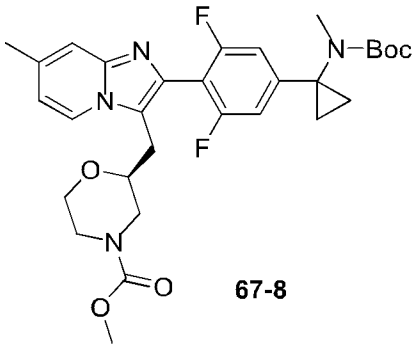

60-2

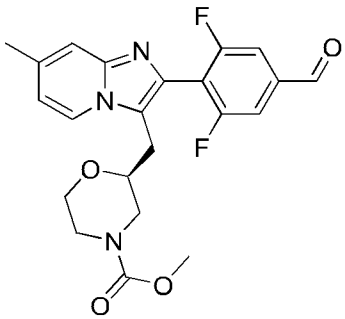

61-6

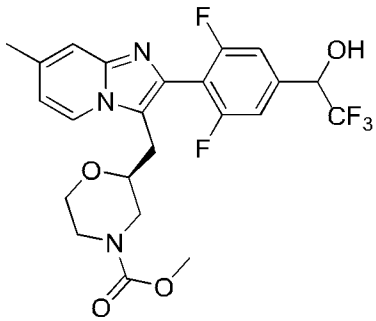

63-2

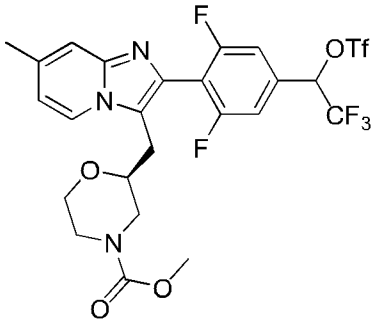

63-3


64-1

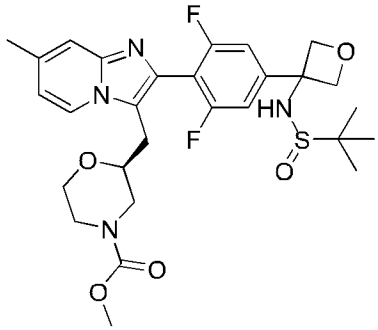

67-8


68-1

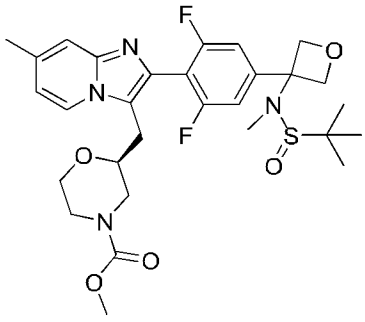

68-2



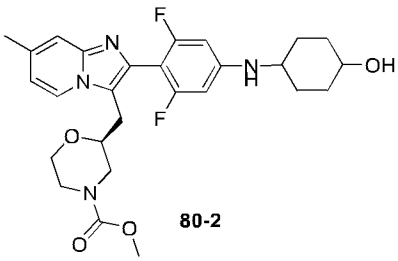
68-3



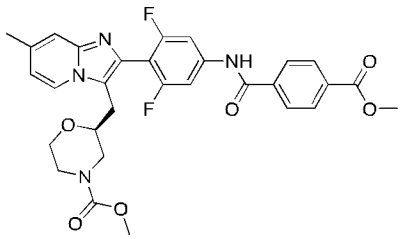
69-2



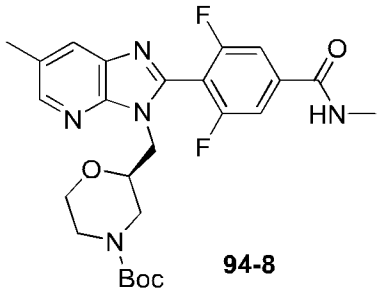
69-3



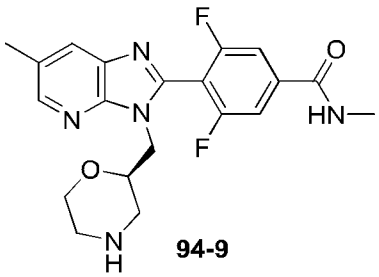
80-2



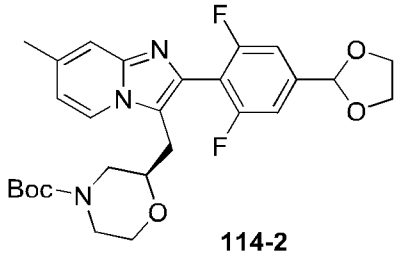
85-2



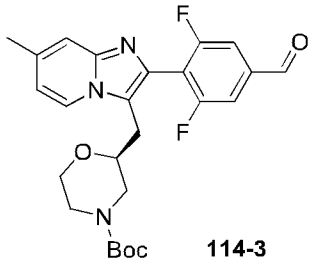
94-8



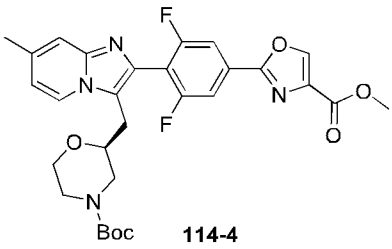
94-9



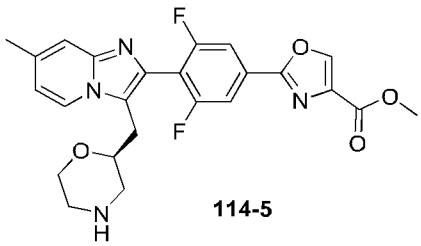
114-2



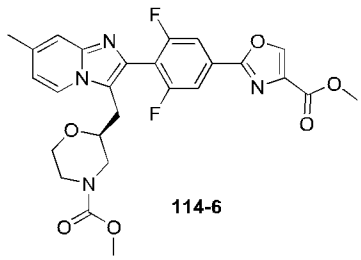
114-3



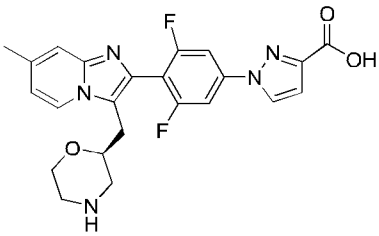
114-4



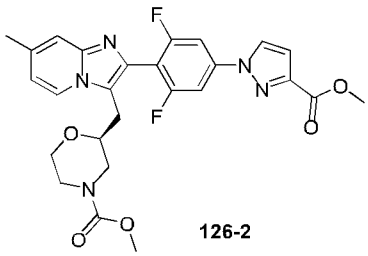
114-5



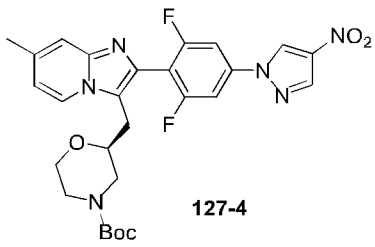
114-6



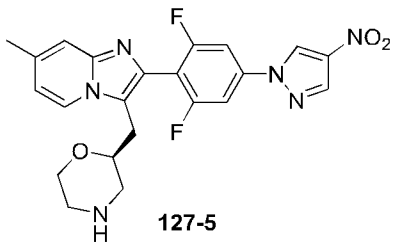
125-1



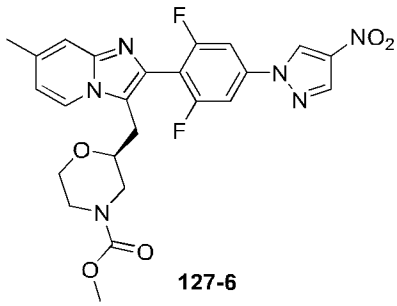
126-2



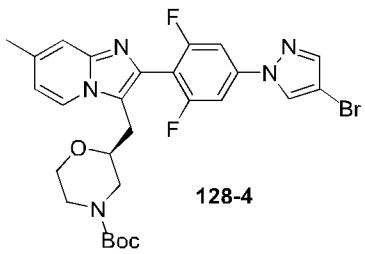
127-4



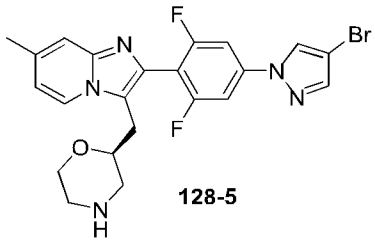
127-5



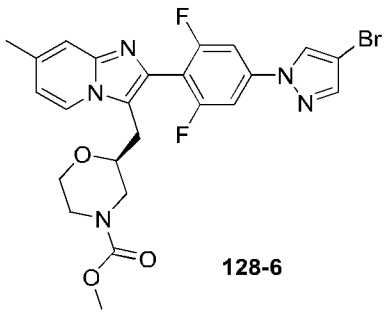
127-6



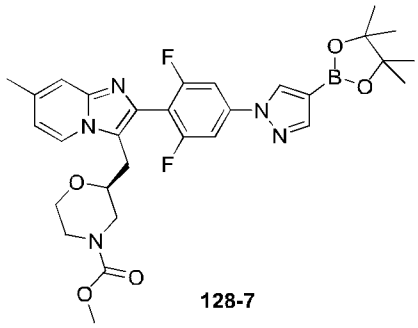
128-4



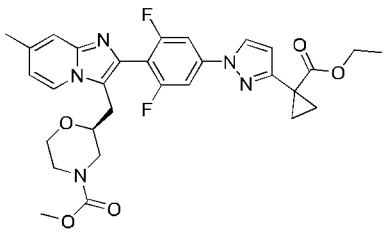
128-5



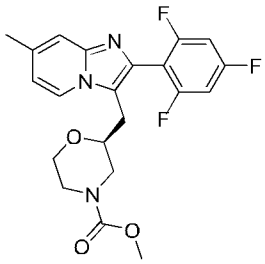
128-6



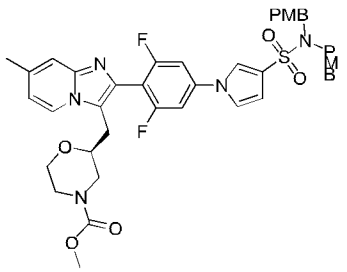
128-7



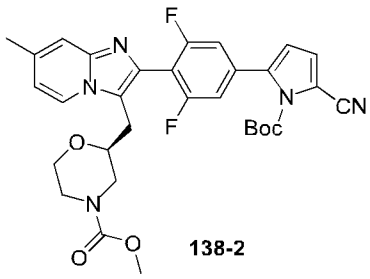
130-8



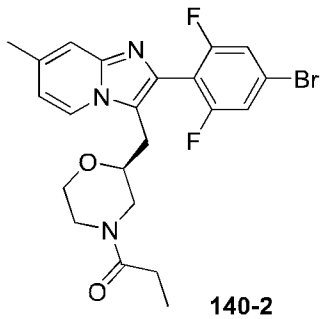
134-7



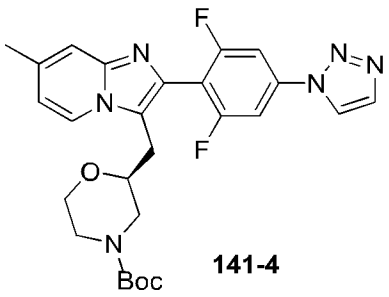
134-8



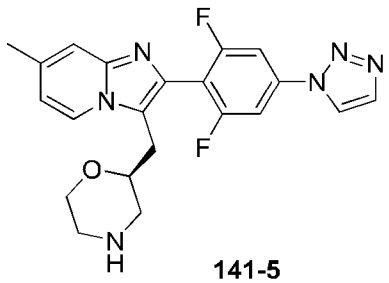
138-2



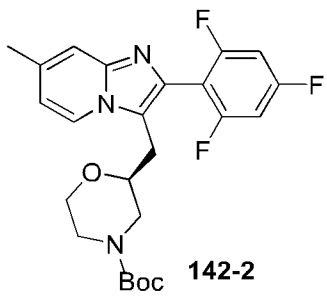
140-2



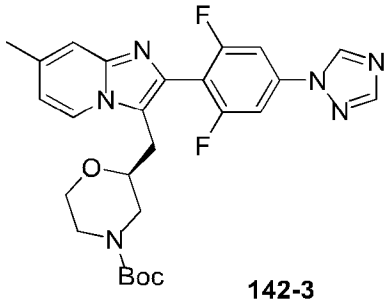
141-4



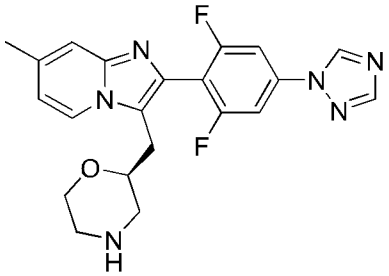
141-5



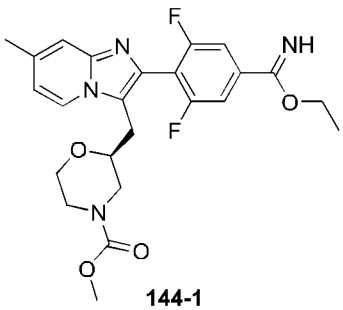
142-2



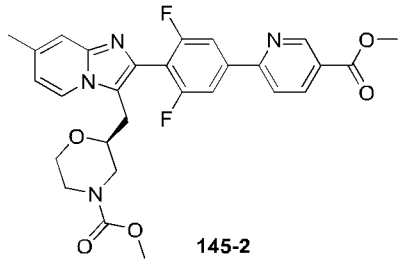
142-3



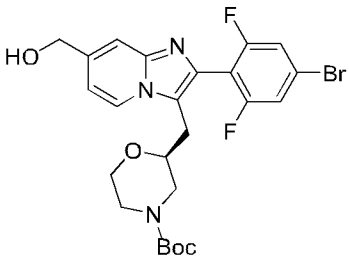
142-4



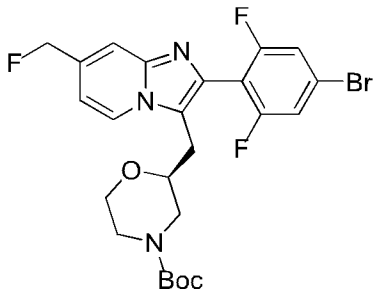
144-1



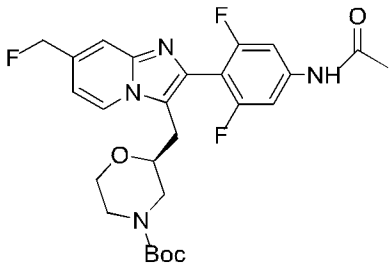
145-2



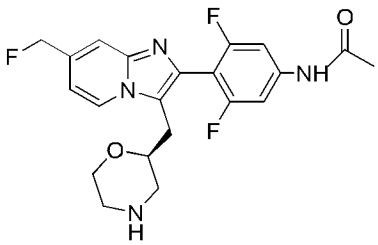
150-2



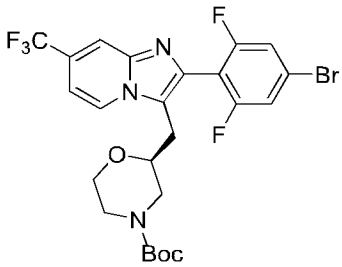
150-3



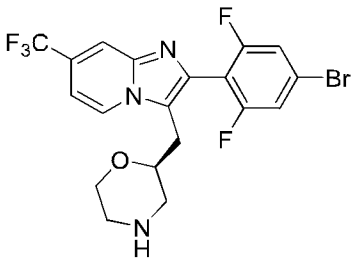
150-4



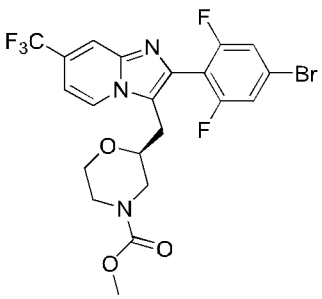
150-5



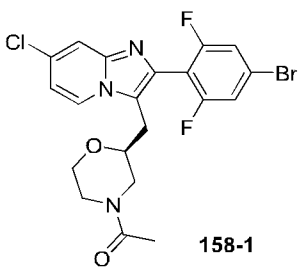
153-2



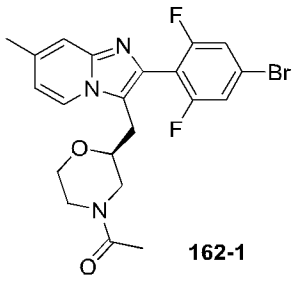
153-3



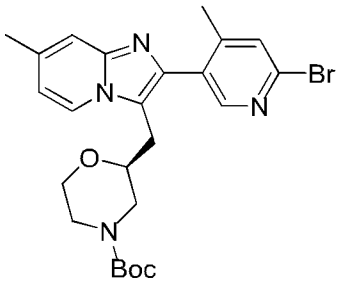
153-4



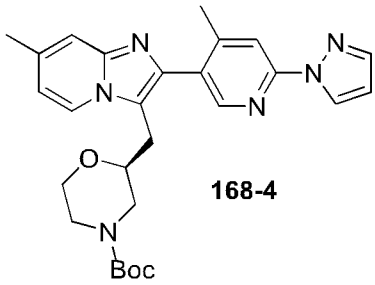
158-1



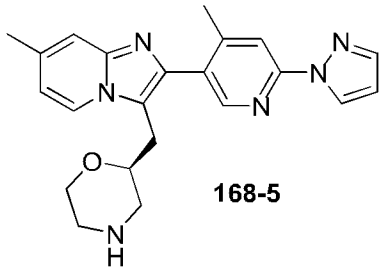
162-1



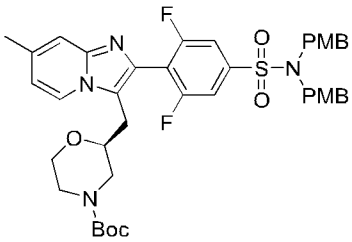
168-3



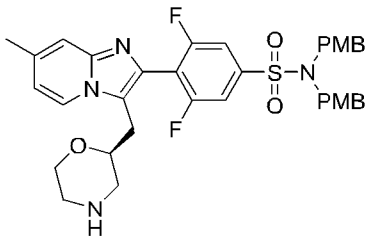
168-4



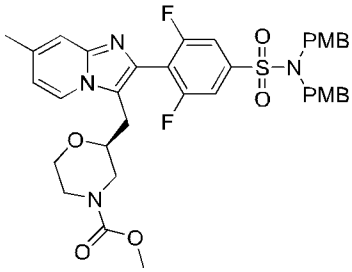
168-5



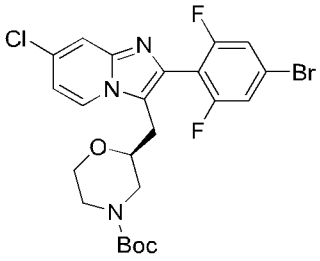
171-5



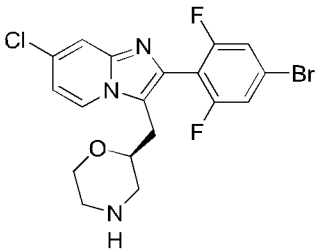
171-6



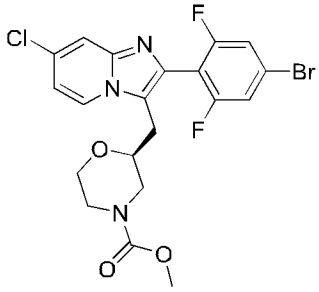
171-7



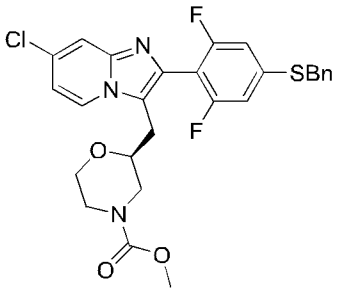
172-3



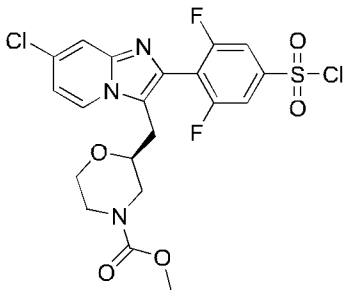
172-4



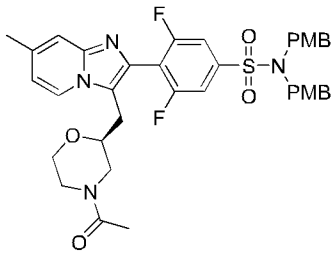
172-5



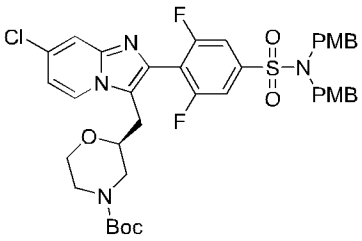
172-6



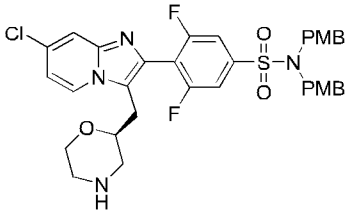
172-7



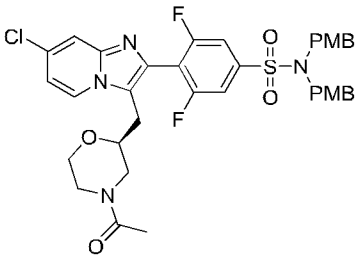
173-1



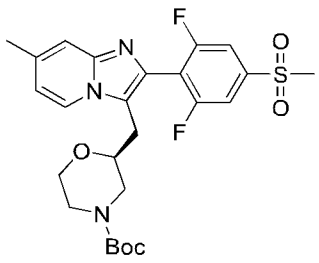
174-1



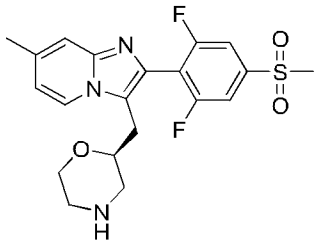
174-2



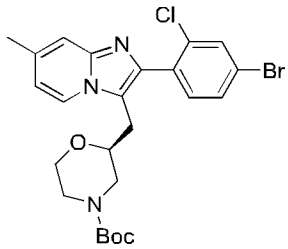
174-3



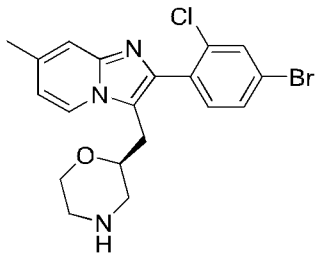
175-1



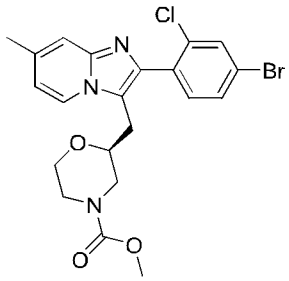
175-2



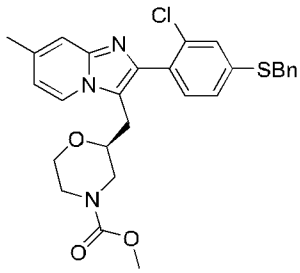
176-2



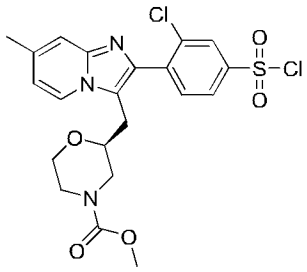
176-3



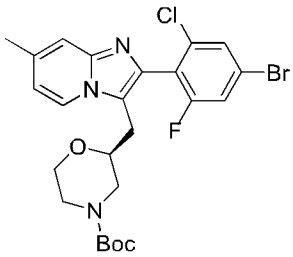
176-4



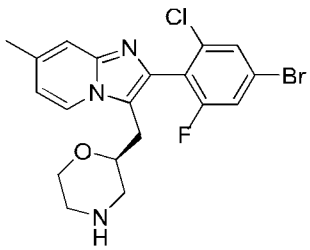
176-5



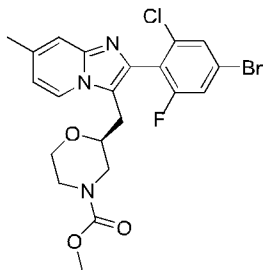
176-6



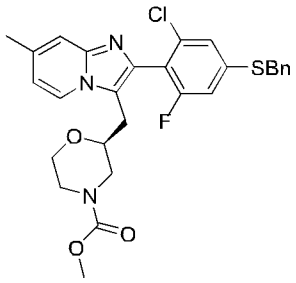
177-3



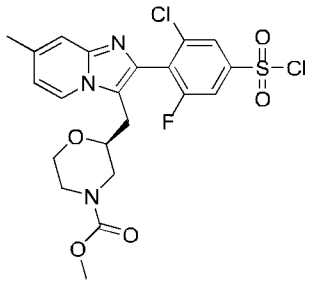
177-4



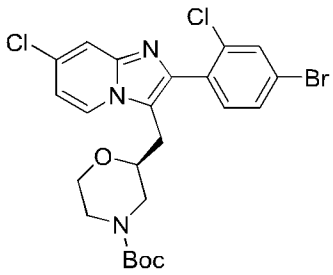
177-5



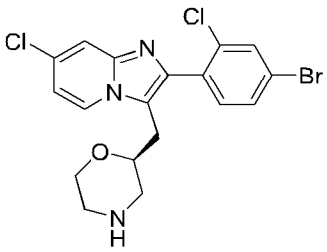
177-7



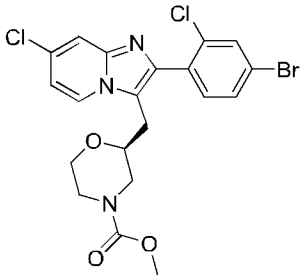
177-8



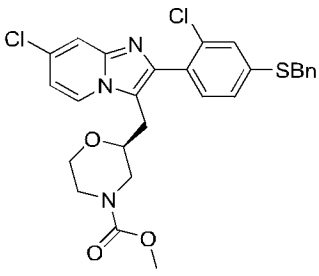
178-2



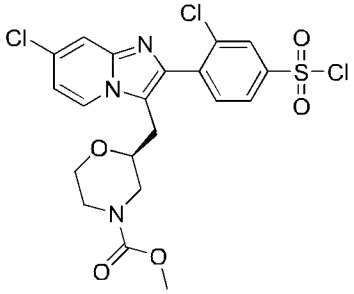
178-3



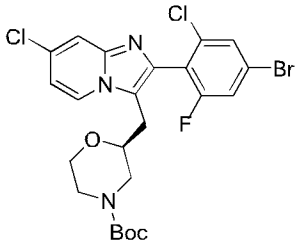
178-4



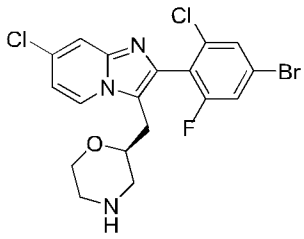
178-5



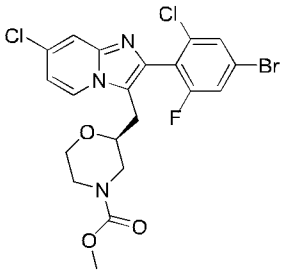
178-6



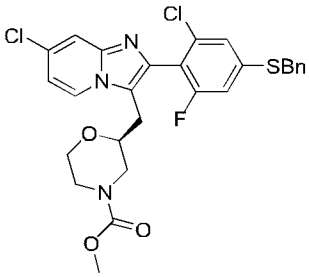
179-2



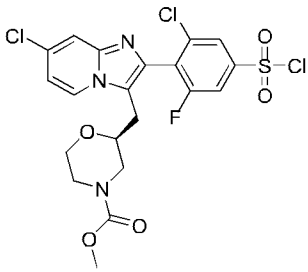
179-3



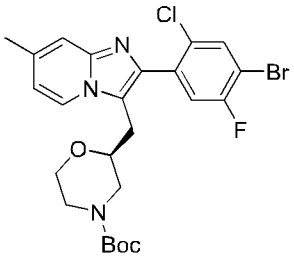
179-4



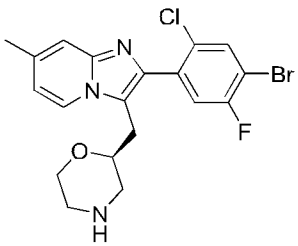
179-5



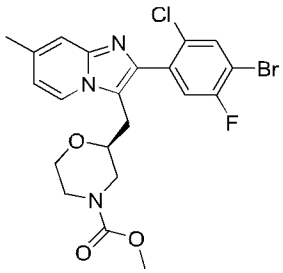
179-6



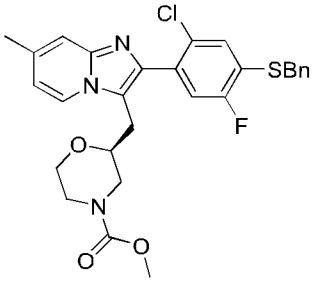
180-2



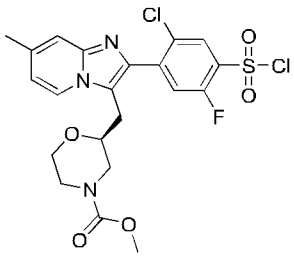
180-3



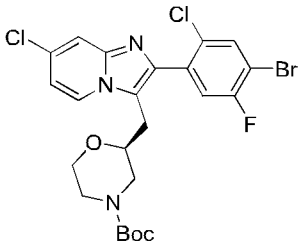
180-4



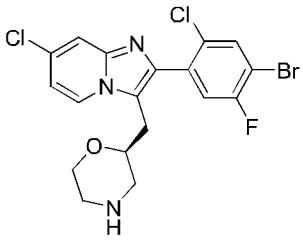
180-5



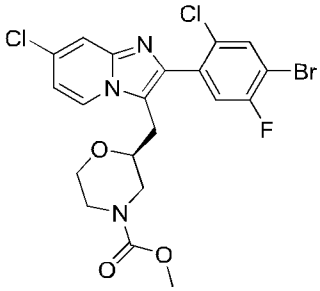
180-6



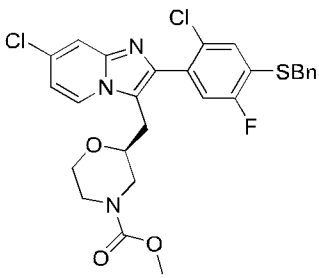
181-1



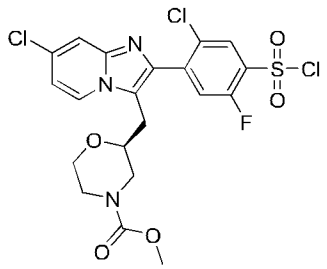
181-2



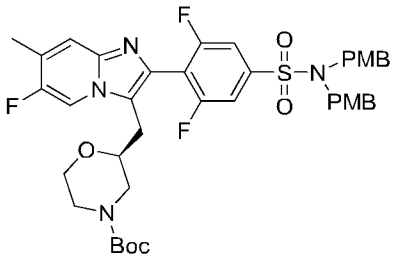
181-3



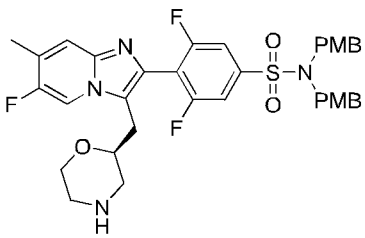
181-4



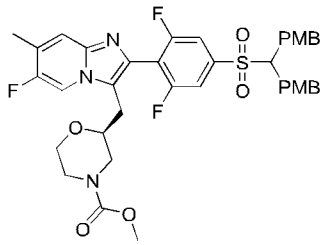
181-5



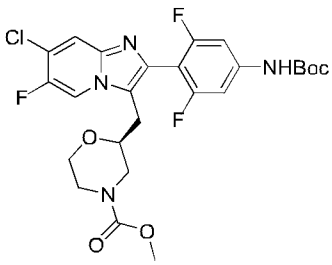
182-2



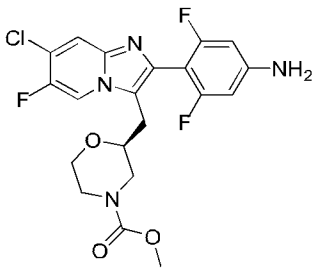
182-3



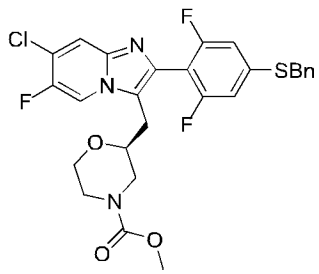
182-4



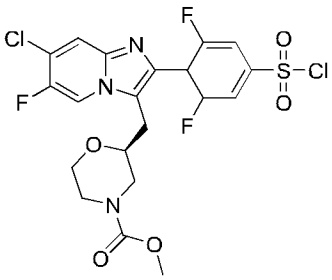
183-3



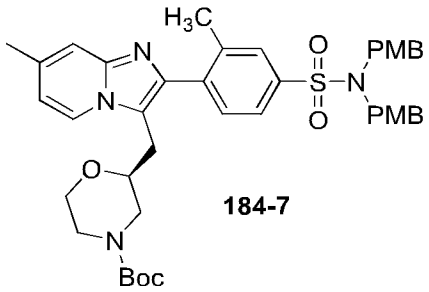
183-4



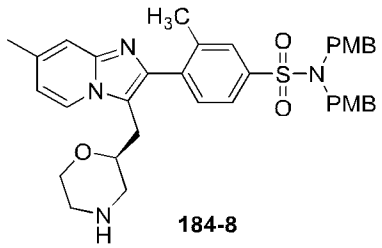
183-5



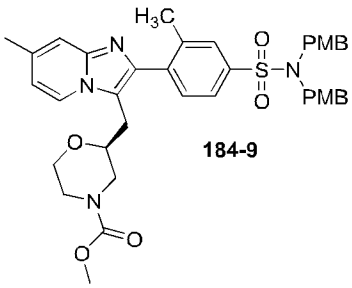
183-6



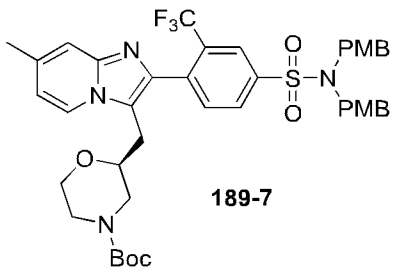
184-7



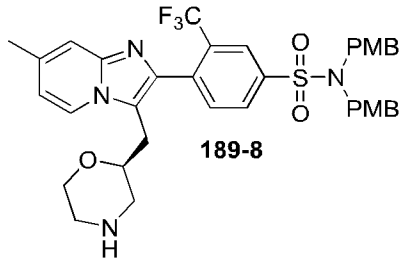
184-8



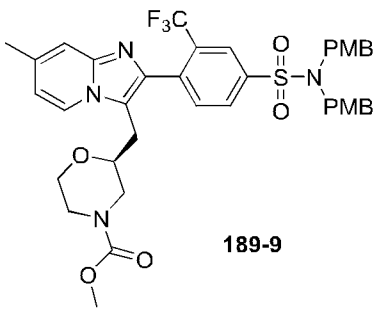
184-9



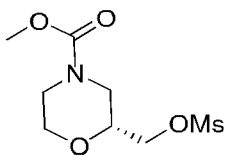
189-7

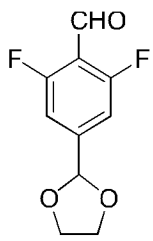


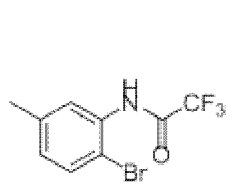
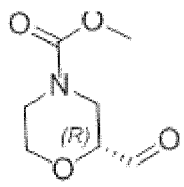
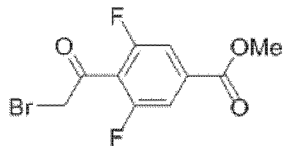
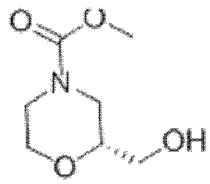
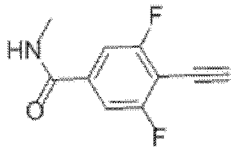
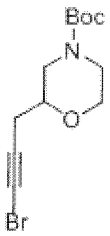
189-8



189-9






、
、
、
、
、
。

20．一种药物组合物，其特征在于，其包含如权利要求 1~16 中任一项所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药，和至少一种药用辅料。

21．一种如权利要求 1~16 中任一项所述的如式 I 所示的杂环类化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、其溶剂化物、其代谢产物、其立体异构体、其互变异构体或其前药、或如权利要求 20 所述的药物组合物在制备 P2X3 抑制剂或药物中的应用。

22．如权利要求 21 所述的应用，其特征在于，所述的药物用于防护、处理、治疗或减轻动物的至少部分由 P2X3 介导的或活性相关的疾病；

和/或，所述的药物为用于治疗疼痛、泌尿道疾病或呼吸系统疾病的药物。

23．如权利要求 22 所述的应用，其特征在于，所述疾病包括疼痛、泌尿道疾病或呼吸系统疾病；所述疼痛较佳地包括：炎性疼痛、手术疼痛、内脏疼痛、牙痛、经前期疼痛、中枢性疼痛、由灼伤所致疼痛、偏头痛或簇性头痛；所述的泌尿道疾病包括：尿失禁、膀胱过度活动症、排尿困难、膀胱炎；所述呼吸系统疾病较佳地包括：呼吸障碍，包括特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病、哮喘、支气管痉挛或慢性咳嗽。

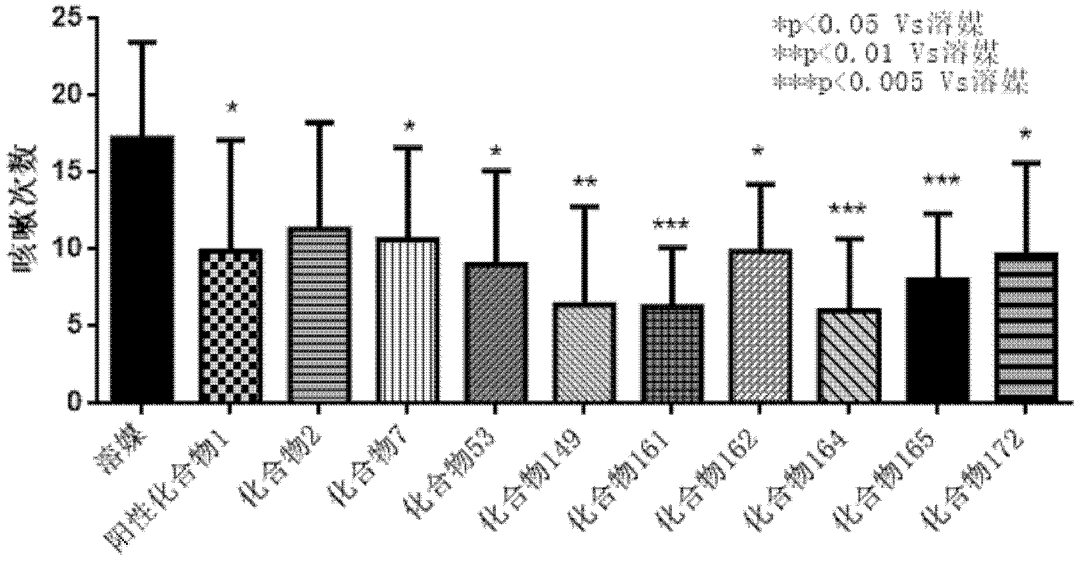

*p<0.05 Vs溶媒
**p<0.01 Vs溶媒
***p<0.005 Vs溶媒
咳嗽次数
25
20
15
10
5
0
溶媒
阳性化合物1
化合物2
化合物7
化合物53
化合物149
化合物161
化合物162
化合物164
化合物165
化合物172

图 1

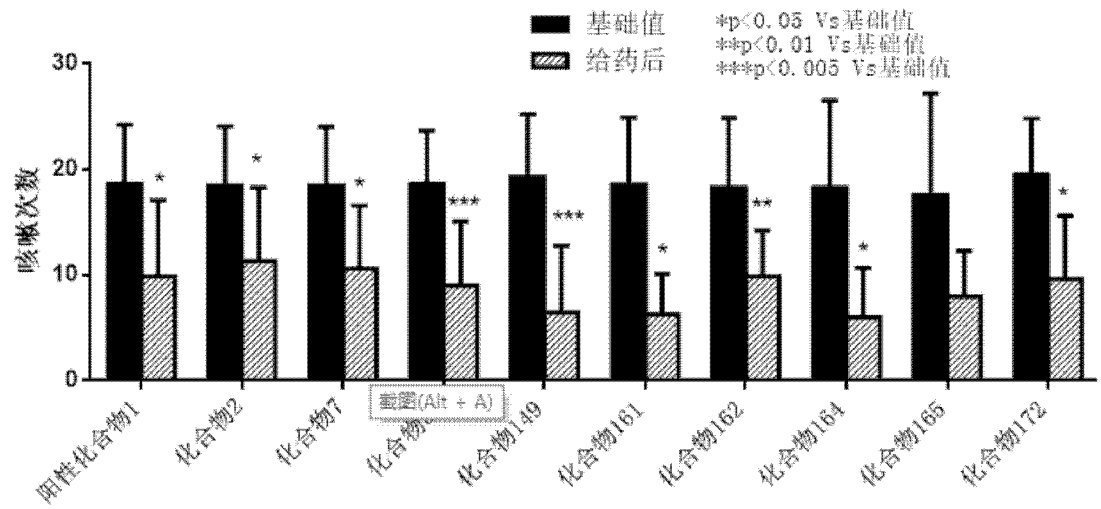

基础值
给药后
*p<0.05 Vs基础值
**p<0.01 Vs基础值
***p<0.005 Vs基础值
咳嗽次数
30
20
10
0
盐酸(Alt + A)
阳性化合物1
化合物2
化合物7
化合物149
化合物161
化合物162
化合物164
化合物165
化合物172

图 2

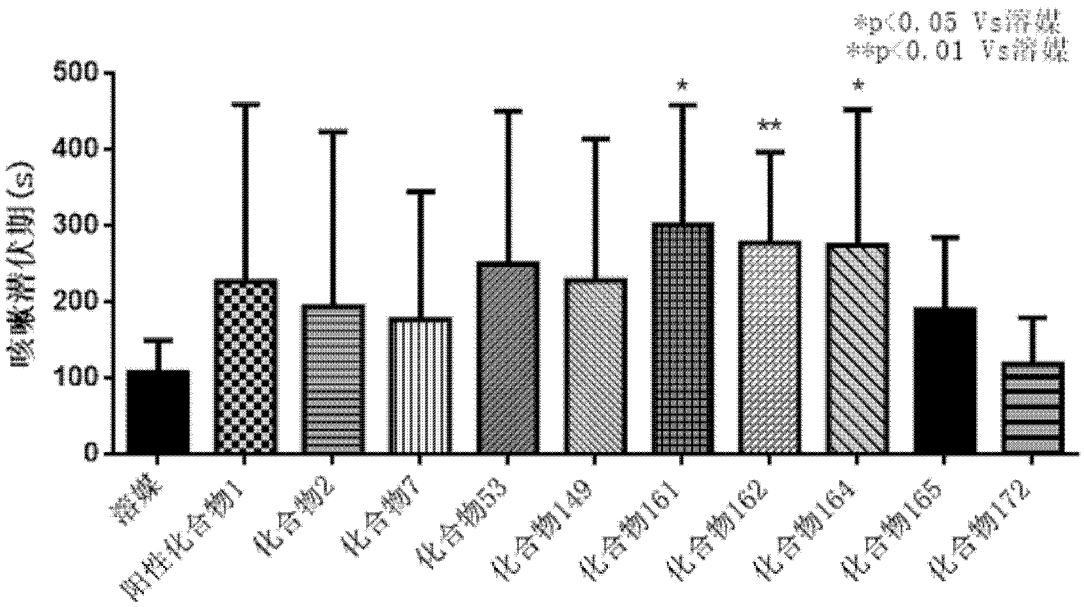

*p<0.05 Vs溶媒
**p<0.01 Vs溶媒
咳嗽潜伏期(s)
500
400
300
200
100
0
*
**
*
溶媒
阳性化合物1
化合物2
化合物7
化合物53
化合物149
化合物161
化合物162
化合物164
化合物165
化合物172

图 3

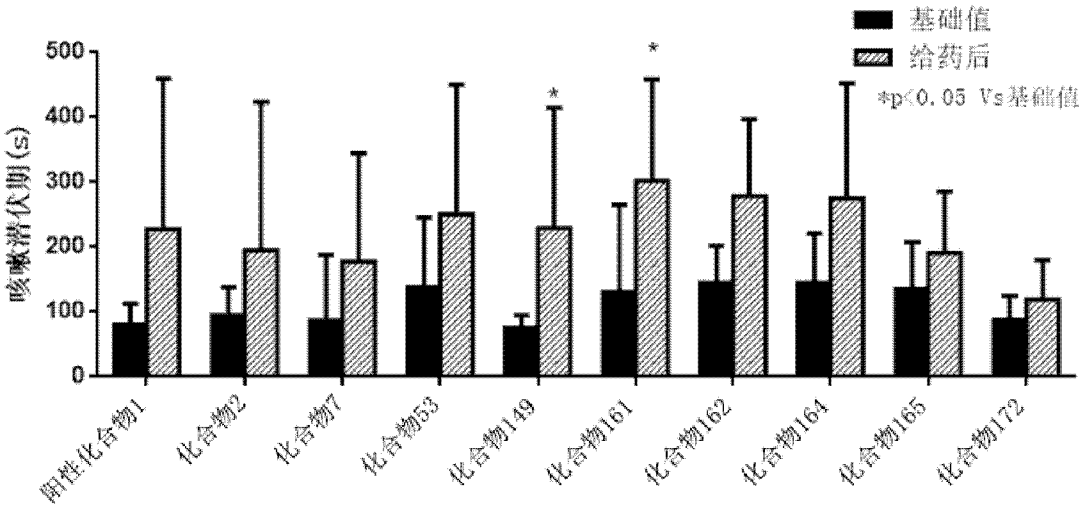

基础值
给药后
*p<0.05 Vs基础值
咳嗽潜伏期(s)
500
400
300
200
100
0
*
*
阳性化合物1
化合物2
化合物7
化合物53
化合物149
化合物161
化合物162
化合物164
化合物165
化合物172

图 4

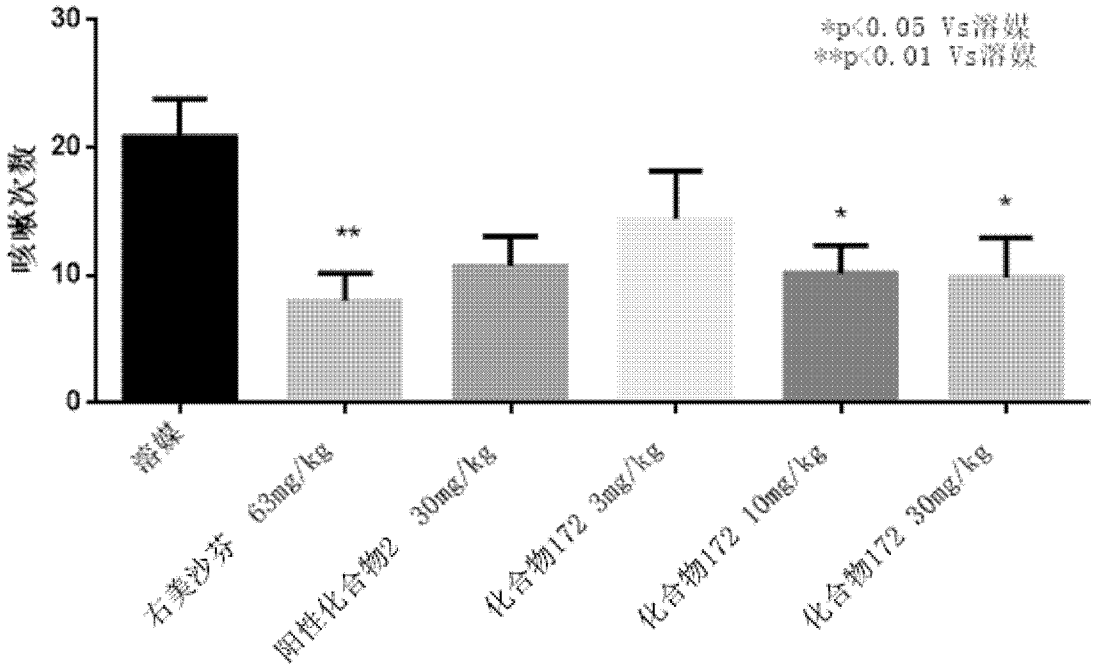

*p<0.05 Vs溶媒
**p<0.01 Vs溶媒
咳嗽次数
30
20
10
0
**
*
*
溶媒
右美沙芬 63mg/kg
阳性化合物2 30mg/kg
化合物172 3mg/kg
化合物172 10mg/kg
化合物172 30mg/kg

图 5

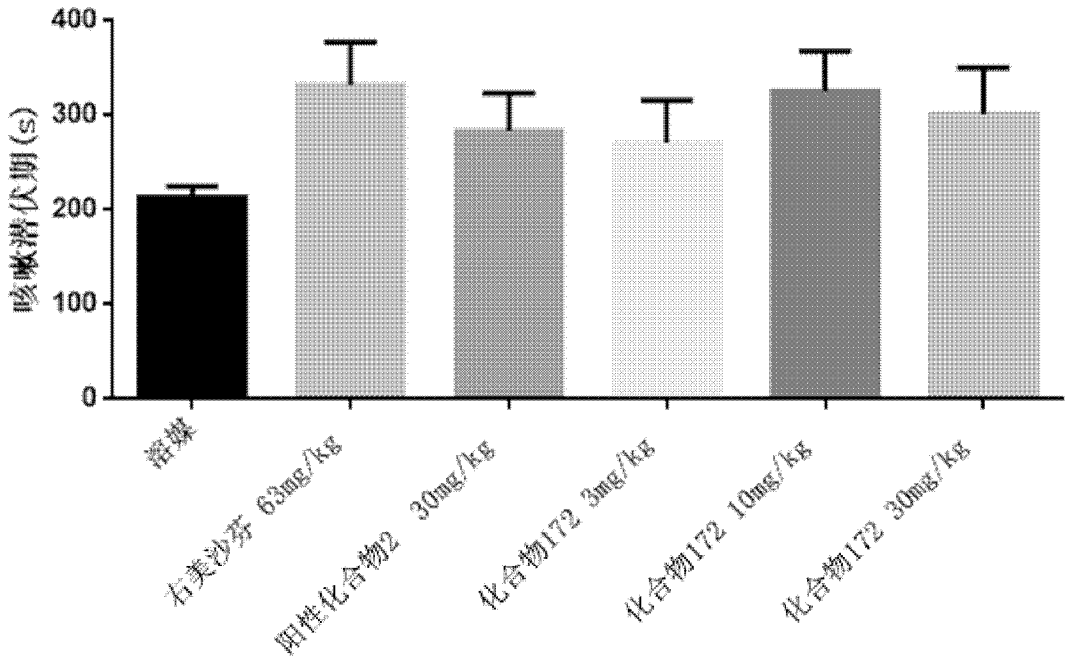

咳嗽潜伏期(s)
400
300
200
100
0
溶媒
右美沙芬 63mg/kg
阳性化合物2 30mg/kg
化合物172 3mg/kg
化合物172 10mg/kg
化合物172 30mg/kg

图 6

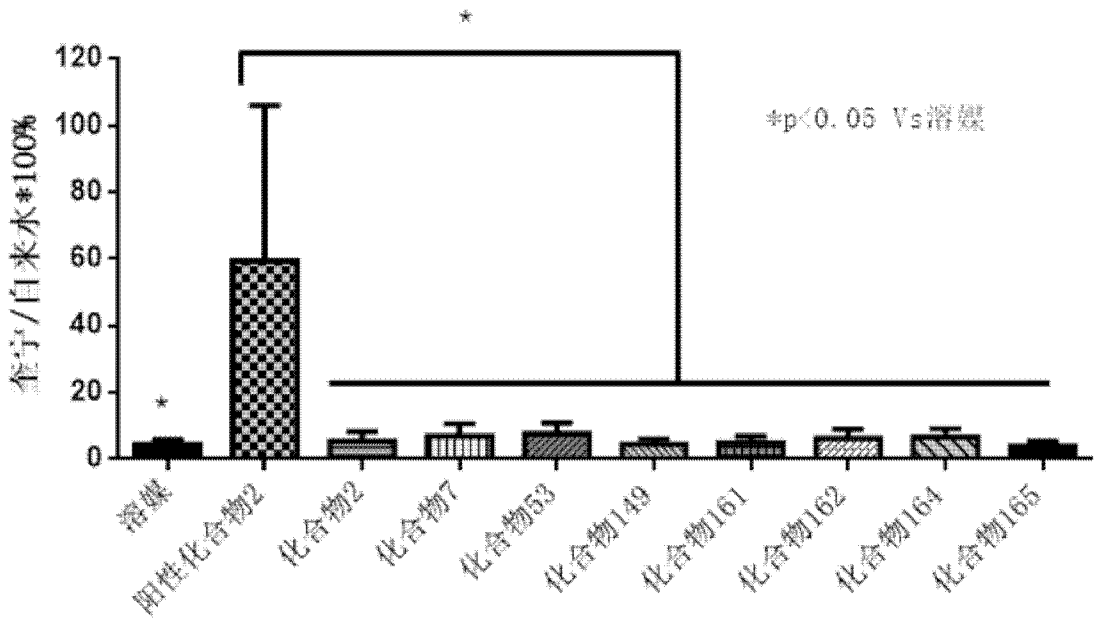

*
*p<0.05 Vs溶媒
120
100
80
60
40
20
0
*
全宁/白米水*100%
溶媒
阳性化合物2
化合物2
化合物7
化合物53
化合物149
化合物161
化合物162
化合物164
化合物165

图 7

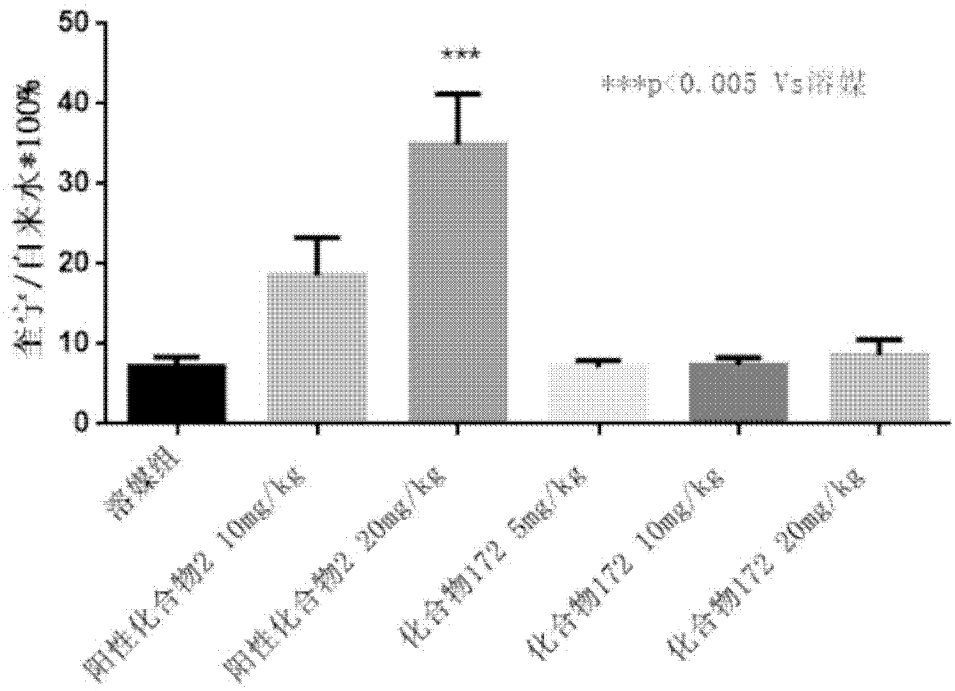

***
***p<0.005 Vs溶媒
50
40
30
20
10
0
全宁/白米水*100%
溶媒组
阳性化合物2 10mg/kg
阳性化合物2 20mg/kg
化合物172 5mg/kg
化合物172 10mg/kg
化合物172 20mg/kg

图 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2019/129382

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61P 11/14(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 471/-,A61K 31/-

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)

CNKI, CNABS, CNTXT, EPODOC, WPI, EPODOC, REGISTRY, CAPLUS, MARPAT, P2X3, 疼痛, 泌尿, 呼吸, pain, urinary, breath, 根据权利要求16, 19的化合物进行的结构式检索., structural formula search according to compounds of claims 16 and 19.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 105246888 A (TECHNOLOGY SG L P) 13 January 2016 (2016-01-13) claims 16-25	1-23
X	US 10111883 B1 (BELLUS HEALTH INC. et al.) 30 October 2018 (2018-10-30) description, page 4, compound	1, 2, 7, 8, 13, 14, 15
X	CN 105237458 A (SHANGHAI INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 13 January 2016 (2016-01-13) description, paragraph [0017]	19
A	CN 108904507 A (LAI, Yingjie) 30 November 2018 (2018-11-30) entire document	1-23

☐ 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
25 March 2020	**07 April 2020**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088** **China**	
Facsimile No. **(86-10)62019451**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2019/129382

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	105246888	A	13 January 2016	JP	2016506935	A	07 March 2016
				AU	2014211962	A1	13 August 2015
				CN	107485612	A	19 December 2017
				PT	2951177	T	23 May 2018
				DK	2951177	T3	14 June 2018
				EP	2951177	B1	04 April 2018
				US	2017143730	A1	25 May 2017
				RU	2015133450	A	07 March 2017
				CN	105246888	B	05 September 2017
				US	2019231789	A1	01 August 2019
				NO	2910833	T3	07 April 2018
				AU	2014211962	B2	16 November 2017
				US	9937185	B2	10 April 2018
				PL	2951177	T3	31 December 2018
				US	2019030040	A1	31 January 2019
				EP	3381917	A1	03 October 2018
				WO	2014117274	A1	07 August 2014
				MX	2015009950	A	05 February 2016
				RU	2656593	C2	06 June 2018
				TR	201807602	T4	21 June 2018
				US	9814725	B2	14 November 2017
				CA	2898665	A1	07 August 2014
				EP	2951177	A4	01 June 2016
				US	2015361078	A1	17 December 2015
				US	9598409	B2	21 March 2017
				ES	2674087	T3	27 June 2018
				EP	2951177	A1	09 December 2015
				US	2018015099	A1	18 January 2018
				JP	6373280	B2	15 August 2018
				KR	20150123812	A	04 November 2015
				BR	112015018317	A2	18 July 2017
US	10111883	B1	30 October 2018	WO	2019064079	A3	16 May 2019
				WO	2019064079	A2	04 April 2019
CN	105237458	A	13 January 2016	CN	105237458	B	26 January 2018
CN	108904507	A	30 November 2018		None		

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2019/129382

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i；A61K 31/437(2006.01)i；A61K 31/5377(2006.01)i；A61K 31/4545(2006.01)i；A61P 11/14(2006.01)i；A61P 29/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D 471/-,A61K 31/-

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））

CNKI,CNABS,CNTXT,EPODOC,WPI,EPODOC,REGISTRY,CAPLUS,MARPAT,P2X3，疼痛，泌尿，呼吸，pain,urinary,breath,根据权利要求16，19的化合物进行的结构式检索。

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	CN 105246888 A (尼奥迈德研究所) 2016年 1月 13日 (2016-01-13) 权利要求16-25	1-23
X	US 10111883 B1 (BELLUS HEALTH INC等) 2018年 10月 30日 (2018-10-30) 说明书第4页化合物	1-2，7，8，13，14，15
X	CN 105237458 A (上海应用技术学院) 2016年 1月 13日 (2016-01-13) 第0017段	19
A	CN 108904507 A (赖英杰) 2018年 11月 30日 (2018-11-30) 全文	1-23

☐ 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
2020年 3月 25日	2020年 4月 7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 解佳烨 电话号码 62089649

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2019/129382

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)
CN	105246888	A	2016年 1月 13日	JP	2016506935	A	2016年 3月 7日
				AU	2014211962	A1	2015年 8月 13日
				CN	107485612	A	2017年 12月 19日
				PT	2951177	T	2018年 5月 23日
				DK	2951177	T3	2018年 6月 14日
				EP	2951177	B1	2018年 4月 4日
				US	2017143730	A1	2017年 5月 25日
				RU	2015133450	A	2017年 3月 7日
				CN	105246888	B	2017年 9月 5日
				US	2019231789	A1	2019年 8月 1日
				NO	2910833	T3	2018年 4月 7日
				AU	2014211962	B2	2017年 11月 16日
				US	9937185	B2	2018年 4月 10日
				PL	2951177	T3	2018年 12月 31日
				US	2019030040	A1	2019年 1月 31日
				EP	3381917	A1	2018年 10月 3日
				WO	2014117274	A1	2014年 8月 7日
				MX	2015009950	A	2016年 2月 5日
				RU	2656593	C2	2018年 6月 6日
				TR	201807602	T4	2018年 6月 21日
				US	9814725	B2	2017年 11月 14日
				CA	2898665	A1	2014年 8月 7日
				EP	2951177	A4	2016年 6月 1日
				US	2015361078	A1	2015年 12月 17日
				US	9598409	B2	2017年 3月 21日
				ES	2674087	T3	2018年 6月 27日
				EP	2951177	A1	2015年 12月 9日
				US	2018015099	A1	2018年 1月 18日
				JP	6373280	B2	2018年 8月 15日
				KR	20150123812	A	2015年 11月 4日
				BR	112015018317	A2	2017年 7月 18日
US	10111883	B1	2018年 10月 30日	WO	2019064079	A3	2019年 5月 16日
				WO	2019064079	A2	2019年 4月 4日
CN	105237458	A	2016年 1月 13日	CN	105237458	B	2018年 1月 26日
CN	108904507	A	2018年 11月 30日		无		