(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
2022 年 4 月 7 日 (07.04.2022)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2022/068930 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 417/12 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 13/08* (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 13/00* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/122232

(22) 国际申请日: 2021 年 9 月 30 日 (30.09.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202011059868.0 2020年9月30日 (30.09.2020) CN
202110296983.8 2021年3月19日 (19.03.2021) CN

(71) 申请人: 武汉人福创新药物研发中心有限公司 (**WUHAN HUMANWELL INNOVATIVE DRUG RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTER LIMITED COMPANY**) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。

(72) 发明人: **张学军(ZHANG, Xuejun)**; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。 **臧杨(ZANG, Yang)**; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。 **李学强(LI, Xueqiang)**; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。 **杨成兵(YANG, Chengbing)**; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。 **王永刚(WANG, Yonggang)**; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。 **张博(ZHANG, Bo)**; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。 **李杨(LI, Yang)**; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大

(54) **Title:** BENZAMIDE COMPOUND AND USE THEREOF

(54) **发明名称**: 苯甲酰胺类化合物及其用途

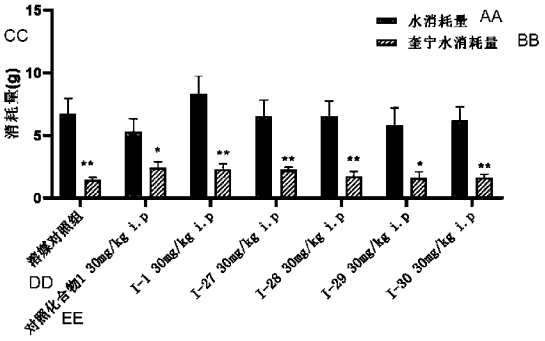
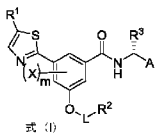


图 1



式 (I)

AA Water consumption
BB Quinine water consumption
CC Consumption (g)
DD Solvent control group
EE Control compound 1
FF *p < 0.05, **p < 0.01; Comparison of water consumption and quinine consumption of the same group (unpaired t-test)

(57) **Abstract:** The present invention relates to a novel compound, which effectively antagonizes P2X3 receptors and is represented by formula (I), a tautomer, stereoisomer, hydrate, solvate, pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, and a preparation method and a use thereof in the preparation of drugs.

(57) **摘要**: 涉及一种有效拮抗P2X3受体的新化合物，其为式（I）所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其制备方法，以及其在制备药物中的用途。

[见续页]

WO 2022/068930 A1

道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。 刘礼飞(LIU, Lifei); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。 杨俊(YANG, Jun); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。 李莉娥(LI, Lie); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。

(74) 代理人: 北京知帆远景知识产权代理有限公司(ZHIFAN & PARTNERS); 中国北京市海淀区阜成路73号裕惠大厦B座805, Beijing 100142 (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, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

苯甲酰胺类化合物及其用途

优先权信息

本申请请求 2020 年 09 月 30 日向中国国家知识产权局提交的、专利申请号为 202011059868.0 的专利申请，以及 2021 年 03 月 19 日向中国国家知识产权局提交的、专利申请号为 202110296983.8 的专利申请的优先权和权益，并且通过参照将其全文并入此处。

技术领域

本公开属于医药化学领域，具体的，本公开涉及苯甲酰胺类化合物，更具体的，本公开涉及一种苯甲酰胺类化合物及其制备方法，以及其在制备药物中的用途。

背景技术

P2X 受体是一种非选择性的 ATP 门控离子通道受体，即嘌呤能受体，可与胞外的 ATP 结合，这些 ATP 主要来源于受损或发炎的组织。该受体广泛表达在神经、免疫、心血管、骨骼、胃肠、呼吸、内分泌等系统，并参与心律和收缩力调节，血管张力的调节，伤害感受尤其是慢性疼痛的调节，射精时输精管收缩，排尿期间膀胱的收缩，血小板的聚集，巨噬细胞的激活，细胞凋亡以及神经元-神经胶质相互作用等多种生理过程。上述 P2X 受体包括七种同源性受体：P2X1、P2X2、P2X3、P2X4、P2X5、P2X6 和 P2X7，三种异源性受体：P2X2/3、P2X4/6、P2X1/5。

P2X3 是 P2X 受体家族的一个亚型，选择性地表达在神经末梢的背根神经节、脊髓和脑神经元中，即中小直径的初级感觉神经元中。

大量研究表明，在初级感觉神经元中表达的 P2X3 和 P2X2/3 的激活对啮齿类动物的急性损伤、痛觉过敏和超敏反应起重要作用。许多研究表明，P2X3 受体表达上调可导致痛觉过敏形成，参与疼痛的信号传递。P2X3 基因敲除小鼠表现出疼痛反应减轻，在疼痛和炎性疼痛模型中，P2X3 受体拮抗剂显示出减轻伤害感受的作用。

P2X3 分布于气道周围的初级传入神经中，能够调节咳嗽。研究表明，气道受损或发炎的组织释放的 ATP 作用于初级神经元的 P2X3 受体，触发去极化和动作电位，这些电位传递引起咳嗽冲动，引发咳嗽。P2X3 受体在咳嗽反射超敏反应中起重要作用，通过拮抗与 P2X3 受体结合，可以抑制咳嗽反射的超敏反应，从而抑制慢性咳嗽患者的过度咳嗽。另外，有研究表明 P2X3 拮抗剂可以治疗慢性阻塞性肺病，肺纤维化，肺动脉高压或者是哮喘，因此 P2X3 拮抗剂也有望成为治疗上述疾病的新药物。

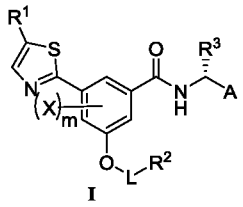
据报道，P2X3 涉及控制膀胱容量反射的传入通路，P2X3 基因敲除小鼠的排尿频率显著降低、膀胱容量显著增加。因此，抑制 P2X3 受体拮抗剂与 P2X3 受体结合具有治疗储尿和排尿障碍的病症，如膀胱过度活动症的作用。因此，P2X3 拮抗剂可能是治疗膀胱过动症等相关疾病的潜在药物。

P2X3 拮抗剂显示出巨大前景，目前临床常用的咳嗽药物加巴喷丁、吗啡和阿米替林或者是采用言语病理学进行治疗，这些疗法可以改善许多患者的咳嗽，但是却不适用于所有患者，而且加巴喷丁等中枢性药物可能会产生不良副作用，不适合长期用药，临床急需要开发可长期用药的慢性难治性咳嗽药物给医生提供用药选择，因此开发 P2X3 拮抗剂对于临床具有重要意义。

发明内容

本公开旨在提出一种 P2X3 受体拮抗剂，可用于制备治疗咳嗽、疼痛、呼吸系统疾病和泌尿生殖系统疾病的药物。

本公开的第一方面，本公开提出了一种化合物，根据本公开的实施例，其为式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药：



I

其中，

R^1 独立地选自卤素、C_3-C_6 环烷基、或、未取代或被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

X 为卤素；

m 选自整数 1、2 或 3；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的 5-8 元芳基、未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的 5-8 元芳基、所述的被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、所述的被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4 烷基)、-C(O)-(C_1-C_4 烷基)、-(C_1-C_6 亚烷基)-OH 或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

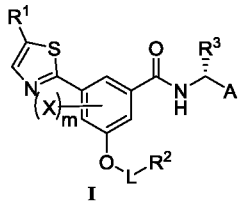
R^3 独立地选自氢、或、未取代或被 1-5 个相同或不同的卤素原子取代的 C_1-C_4 烷基；

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

A 独立地为未取代或者被 R^e 取代的 5 至 10 元杂芳基，所述的被 R^e 取代的 5 至 10 元杂芳基中，所述的 R^e 取代为一个或多个取代，所述的 R^e 各自独立地选自下列取代基：卤素、未取代或被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_3 烷基、或、未取代或被 1-5 个相同或不同的卤素取代的-O-(C_1-C_3 烷基)；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。

在本公开一优选实施方案中，式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



I

其中，

R^1 独立地选自卤素、C_3-C_6 环烷基、或、未取代或被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

X 为卤素；

m 选自整数 1、2 或 3；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或

被 R^a 取代的 5-8 元芳基、未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的 5-8 元芳基、所述的被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、所述的被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，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：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4 烷基)、-C(O)-(C_1-C_4 烷基)或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^3 独立地选自氢、或、未取代或被 1-5 个相同或不同的卤素原子取代的 C_1-C_4 烷基；

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

A 独立地为未取代或被 R^e 取代的 5 至 10 元杂芳基，所述的被 R^e 取代的 5 至 10 元杂芳基中，所述的 R^e 取代为一个或多个取代，所述的 R^e 各自独立地选自下列取代基：卤素、未取代或被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_3 烷基、或、未取代或被 1-5 个相同或不同的卤素取代的-O-(C_1-C_3 烷基)；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。

在本公开一优选实施方案中，当 R^1 为卤素时，所述卤素为 F、Cl、Br、I，较佳地为 Cl。

在本公开一优选实施方案中，当 R^1 为未取代的 C_1-C_4 烷基时，所述 C_1-C_4 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基，较佳地为甲基或乙基。

在本公开一优选实施方案中，当 R^1 为被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基时，所述 C_1-C_4 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基，较佳地为甲基或乙基。

在本公开一优选实施方案中，当 R^1 为被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基时，所述卤素为 F、Cl、Br、I，较佳地为 Cl 或 F。

在本公开一优选实施方案中，当 X 为卤素时，所述卤素为 F 或 Cl 中的一个。

在本公开一优选实施方案中，m 选自整数 1、2 或者 3，较佳地为 1。

在本公开一优选实施方案中，当 L 为-$(CH_2)_n$-时，所述 n 为整数 0、1 或者 2，较佳地 n 为 0 或 1。

在本公开一优选实施方案中，当 R^2 为无未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基时，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，较佳地为仲丁基。

在本公开一优选实施方案中，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基时，所述 C_1-C_6 烷基较佳地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

在本公开一优选实施方案中，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基时，所述 C_3-C_7 烷基为环丙基、环丁基，环戊基或者环己基，较佳地为环丙基。

在本公开一优选实施方案中，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基时，所述 4-7 元杂环烷基为 4 元、5 元或者 6 元杂环烷基。

在本公开一优选实施方案中，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基时，所述 4-7 元杂环烷基中的杂原子为 N、S、O、P 中的一种或多种，较佳地为 N 或 O 中的一种或者多种。

在本公开一优选实施方案中，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基时，所述 4-7 元杂环烷基中的杂原子数为 1~3 个，较佳地为 1 个或者 2 个。

在本公开一优选实施方案中，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基时，所述 R^a 为 1~3 个，较佳地为 1 个。

在本公开一优选实施方案中，R^a 为羟基。

在本公开一优选实施方案中，当 R^a 为卤素时，所述卤素为 F、Cl、Br、I，较佳地为 F 或者 Cl。

在本公开一优选实施方案中，当 R^a 为 C_1-C_6 烷基时，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_3 烷基，较佳地为甲基。

在本公开一优选实施方案中，当 R^a 为氘代 C_1-C_6 烷基时，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_3 氘代烷基，较佳地为  。

在本公开一优选实施方案中，当 R^a 为-(C_1-C_6 亚烷基)-OH 时，所述 C_1-C_6 亚烷基为 C_1-C_4 亚烷基，较佳地为亚甲基、亚乙基、亚正丙基或亚异丙基，更佳地为亚甲基。

在本公开一优选实施方案中，R^3 为氢。

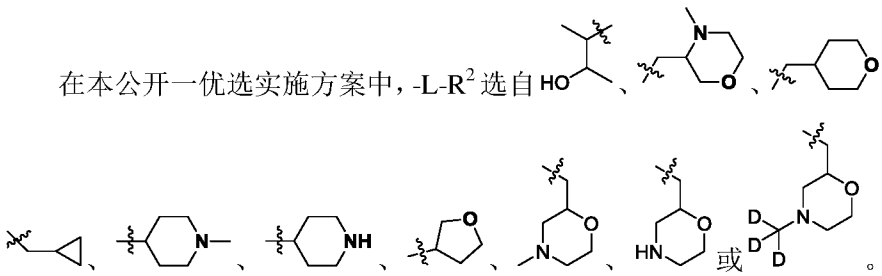
在本公开一优选实施方案中，当 R^3 为未取代的 C_1-C_4 烷基时，所述 C_1-C_4 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基，较佳地为甲基。

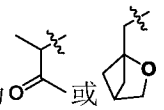
在本公开一优选实施方案中，当 A 为被 R^e 取代的 5 至 10 元杂芳基时，所述 5 至 10 元杂芳基为 6 元杂芳基，较佳地为嘧啶或哒嗪。

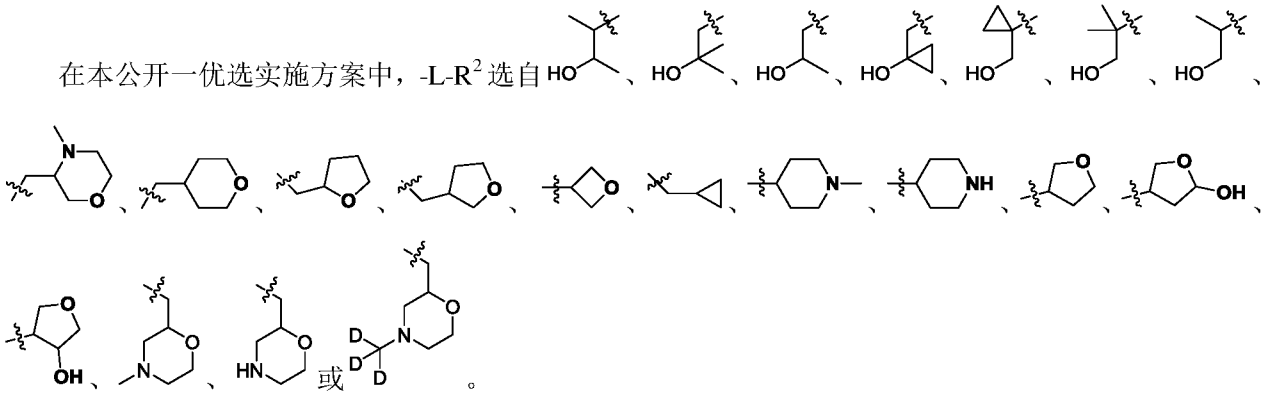
在本公开一优选实施方案中，当 A 为被 R^e 取代的 5 至 10 元杂芳基时，所述 R^e 取代为单取代。

在本公开一优选实施方案中，当 A 为被 R^e 取代的 5 至 10 元杂芳基时，所述所述 R^e 为被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_3 烷基，较佳地为三氟甲基。

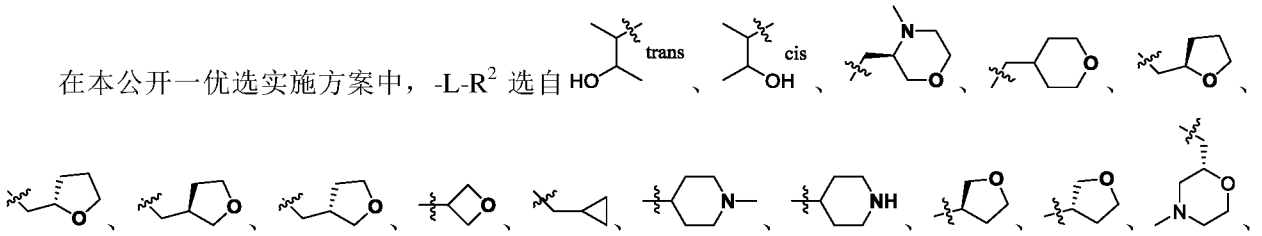
在本公开一优选实施方案中，当 A 为被 R^e 取代的 5 至 10 元杂芳基时，所述 R^e 为未取代的 C_1-C_3 烷基，较佳地为甲基。

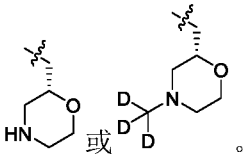
在本公开一优选实施方案中，-L-R^2 选自  。

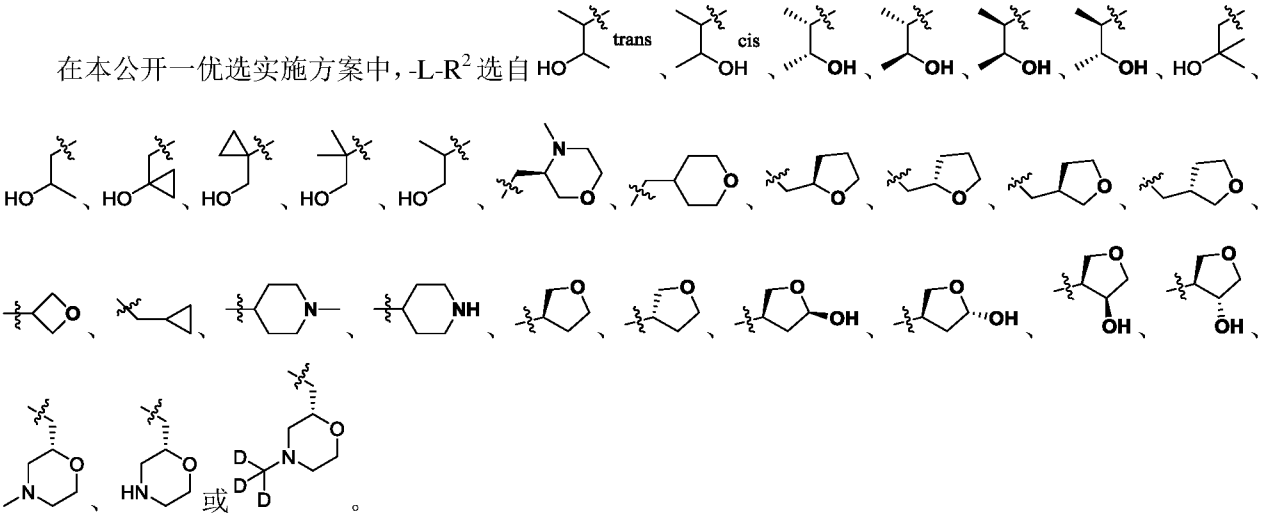
在本公开一优选实施方案中，-L-R^2 为  。

在本公开一优选实施方案中，-L-R^2 选自  。

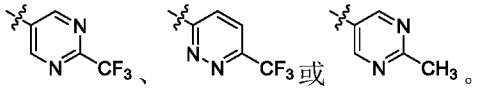
在本公开一优选实施方案中，R^1 为甲基、乙基或者 Cl。

在本公开一优选实施方案中，-L-R^2 选自  。

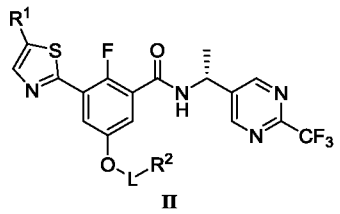

或。

在本公开一优选实施方案中，-L-R^2 选自。

在本公开一优选实施方案中，R^3 为甲基或氢。

在本公开一优选实施方案中，A 选自。

在本公开一优选实施方案中，如式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



II

其中，

R^1 选自卤素、C_3-C_6 环烷基、或、未取代或者被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

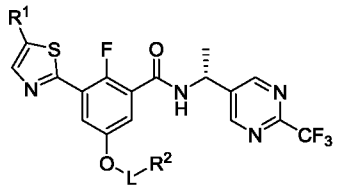
R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的 5-8 元芳基、未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的 5-8 元芳基、所述的被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、所述的被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4 烷基)、-C(O)-(C_1-C_4 烷基)、-(C_1-C_6 亚烷基)-OH 或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。

在本公开一优选实施方案中，如式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



II

其中，

R^1 选自卤素、C_3-C_6 环烷基、或、未取代或者被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

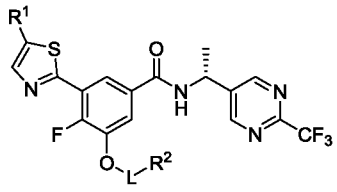
R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的 5-8 元芳基、未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的 5-8 元芳基、所述的被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、所述的被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4 烷基)、-C(O)-(C_1-C_4 烷基)或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。

在本公开一优选实施方案中，如式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



III

其中，

R^1 选自卤素、C_3-C_6 环烷基、或、未取代或者被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的 5-8 元芳基、未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的 5-8 元芳基、所述的被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、所述的被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自

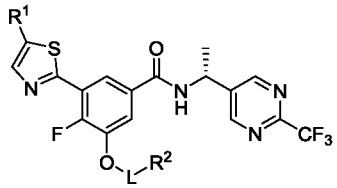
独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4 烷基)、-C(O)-(C_1-C_4 烷基)、-(C_1-C_6 亚烷基)-OH 或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。

在本公开一优选实施方案中，如式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



III

其中，

R^1 选自卤素、C_3-C_6 环烷基、或、未取代或者被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

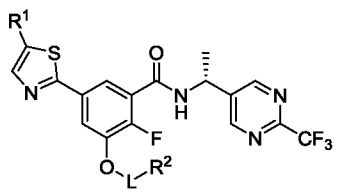
R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的 5-8 元芳基、未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的 5-8 元芳基、所述的被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、所述的被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4 烷基)、-C(O)-(C_1-C_4 烷基)或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。

在本公开一优选实施方案中，如式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



IV

其中，

R^1选自卤素、C_3-C_6环烷基、或、未取代或者被 1-5 个相同或不同卤素取代的C_1-C_4烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

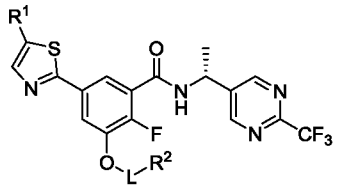
R^2独立地选自氢、未取代或被R^a取代的C_1-C_6烷基、未取代或被R^a取代的C_3-C_7环烷基、未取代或被R^a取代的 5-8 元芳基、未取代或被R^a取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被R^a取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被R^a取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被R^a取代的C_1-C_6烷基、所述的被R^a取代的C_3-C_7环烷基、所述的被R^a取代的 5-8 元芳基、所述的被R^a取代的 5-10 元杂芳基、所述的被R^a取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被R^a取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的R^a取代为一个或多个取代，所述的R^a各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的C_1-C_4烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4烷基)、-C(O)-(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_6亚烷基)-OH 或氘代C_1-C_6烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被R^a取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被R^a取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被R^a取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4独立地选自氢或C_1-C_4烷基；

R^b和R^c独立地选自氢或C_1-C_4烷基。

在本公开一优选实施方案中，如式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



IV

其中，

R^1选自卤素、C_3-C_6环烷基、或、未取代或者被 1-5 个相同或不同卤素取代的C_1-C_4烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

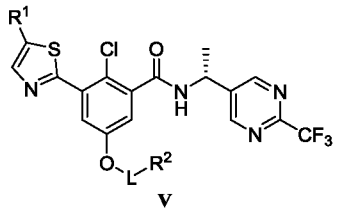
R^2独立地选自氢、未取代或被R^a取代的C_1-C_6烷基、未取代或被R^a取代的C_3-C_7环烷基、未取代或被R^a取代的 5-8 元芳基、未取代或被R^a取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被R^a取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被R^a取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被R^a取代的C_1-C_6烷基、所述的被R^a取代的C_3-C_7环烷基、所述的被R^a取代的 5-8 元芳基、所述的被R^a取代的 5-10 元杂芳基、所述的被R^a取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被R^a取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的R^a取代为一个或多个取代，所述的R^a各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的C_1-C_4烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4烷基)、-C(O)-(C_1-C_4烷基)或氘代C_1-C_6烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被R^a取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被R^a取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被R^a取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4独立地选自氢或C_1-C_4烷基；

R^b和R^c独立地选自氢或C_1-C_4烷基。

在本公开一优选实施方案中，如式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



V

其中，

R^1选自卤素、C_3-C_6环烷基、或、未取代或被 1-5 个相同或不同卤素取代的C_1-C_4烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

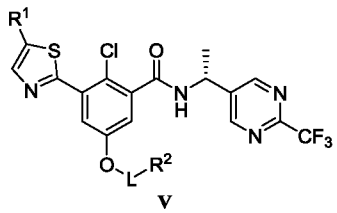
R^2独立地选自氢、未取代或被R^a取代的C_1-C_6烷基、未取代或被R^a取代的C_3-C_7环烷基、未取代或被R^a取代的 5-8 元芳基、未取代或被R^a取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被R^a取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被R^a取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被R^a取代的C_1-C_6烷基、所述的被R^a取代的C_3-C_7环烷基、所述的被R^a取代的 5-8 元芳基、所述的被R^a取代的 5-10 元杂芳基、所述的被R^a取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被R^a取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的R^a取代为一个或多个取代，所述的R^a各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的C_1-C_4烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4烷基)、-C(O)-(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_6亚烷基)-OH 或氘代C_1-C_6烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被R^a取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被R^a取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被R^a取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4独立地选自氢或C_1-C_4烷基；

R^b和R^c独立地选自氢或C_1-C_4烷基。

在本公开一优选实施方案中，如式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



V

其中，

R^1选自卤素、C_3-C_6环烷基、或、未取代或被 1-5 个相同或不同卤素取代的C_1-C_4烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

R^2独立地选自氢、未取代或被R^a取代的C_1-C_6烷基、未取代或被R^a取代的C_3-C_7环烷基、未取代或被R^a取代的 5-8 元芳基、未取代或被R^a取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被R^a取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被R^a取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被R^a取代的C_1-C_6烷基、所述的被R^a取代的C_3-C_7环烷基、所述的被R^a取代的 5-8 元芳基、所述的被R^a取代的 5-10 元杂芳基、所述的被R^a取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被R^a取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的R^a取代为一个或多个取代，所述的R^a各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的C_1-C_4烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4烷基)、-C(O)-(C_1-C_4烷基)或氘代C_1-C_6烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

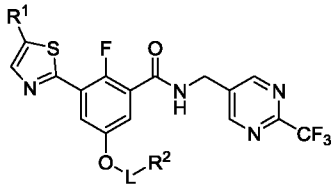
其中未取代或被R^a取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数

为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。

在本公开一优选实施方案中，如式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



VI

其中，

R^1 独立地选自卤素、C_3-C_6 环烷基、或、未取代或被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

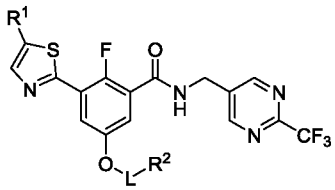
R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的 5-8 元芳基、未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的 5-8 元芳基、所述的被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、所述的被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4 烷基)、-C(O)-(C_1-C_4 烷基)、-(C_1-C_6 亚烷基)-OH 或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。

在本公开一优选实施方案中，如式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



VI

其中，

R^1 独立地选自卤素、C_3-C_6 环烷基、或、未取代或被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的 5-8 元芳基、未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环

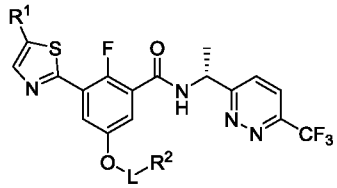
烷基、所述的被 R^a 取代的 5-8 元芳基、所述的被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、所述的被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4 烷基)、-C(O)-(C_1-C_4 烷基)或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。

在本公开一优选实施方案中，如式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



VII

其中，

R^1 独立地选自卤素、C_3-C_6 环烷基、或、未取代或被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

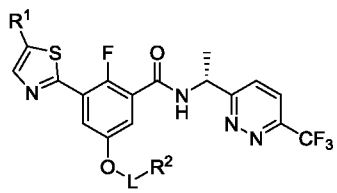
R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的 5-8 元芳基、未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的 5-8 元芳基、所述的被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、所述的被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4 烷基)、-C(O)-(C_1-C_4 烷基)、-(C_1-C_6 亚烷基)-OH 或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。

在本公开一优选实施方案中，如式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



VII

其中，

R^1 独立地选自卤素、C_3-C_6 环烷基、或、未取代或被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

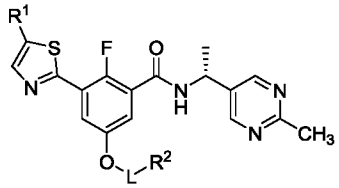
R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的 5-8 元芳基、未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的 5-8 元芳基、所述的被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、所述的被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(＝O)、-C(O)O-(C_1-C_4 烷基)、-C(O)-(C_1-C_4 烷基)或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。

在本公开一优选实施方案中，如式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



VIII

其中，

R^1 独立地选自卤素、C_3-C_6 环烷基、或、未取代或被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

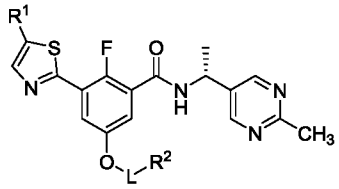
R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的 5-8 元芳基、未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的 5-8 元芳基、所述的被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、所述的被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(＝O)、-C(O)O-(C_1-C_4 烷基)、-C(O)-(C_1-C_4 烷基)、-(C_1-C_6 亚烷基)-OH 或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。

在本公开一优选实施方案中，如式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药为：



VIII

其中，

R^1 独立地选自卤素、C_3-C_6 环烷基、或、未取代或被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

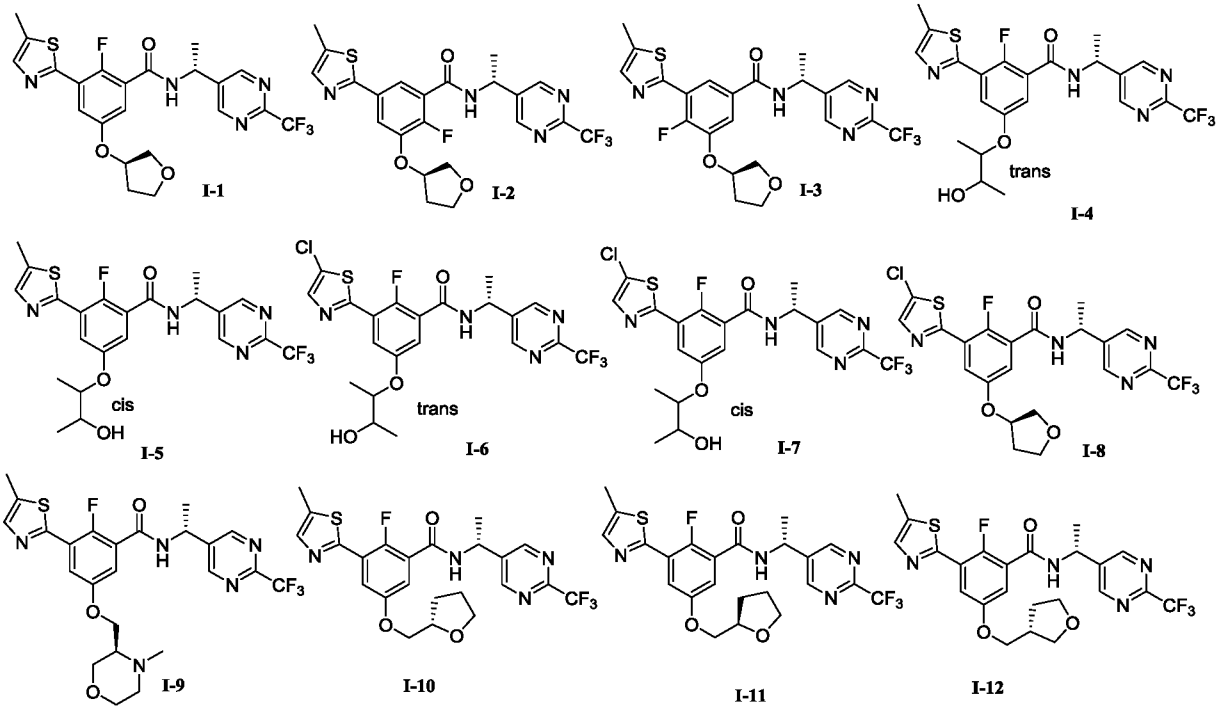
R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的 5-8 元芳基、未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的 5-8 元芳基、所述的被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、所述的被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4 烷基)、-C(O)-(C_1-C_4 烷基)或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

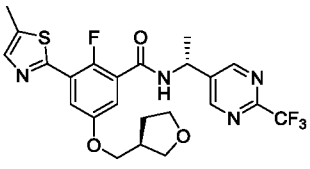
其中未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

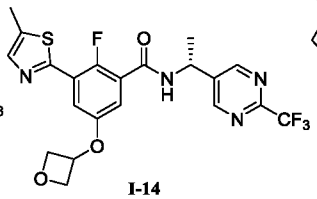
R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

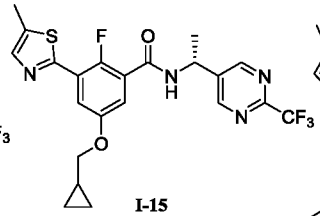
R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。

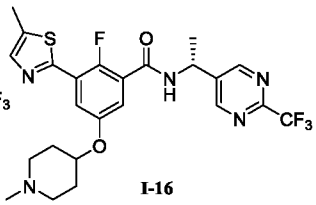
在本公开一优选实施方案中，如式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药选自下列任一化合物：

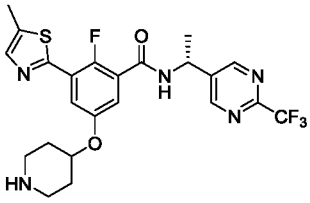


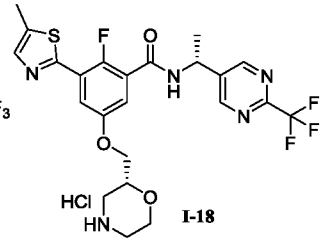

I-13

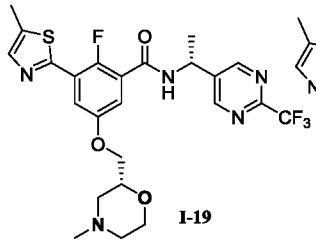

I-14

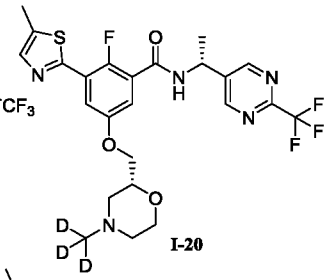

I-15

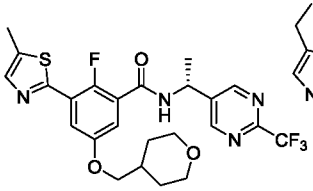

I-16

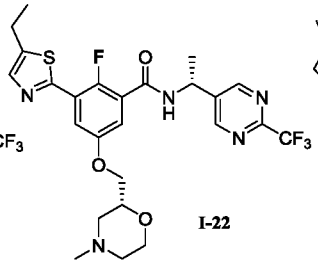

I-17

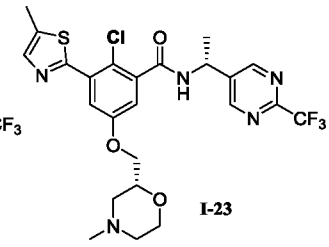

I-18

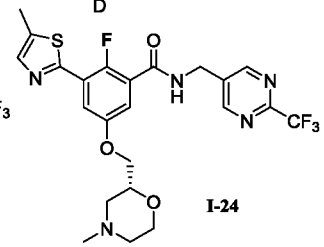

I-19

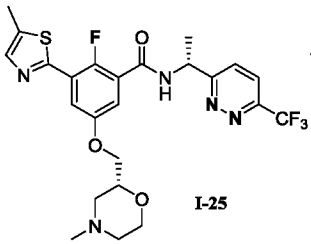

I-20

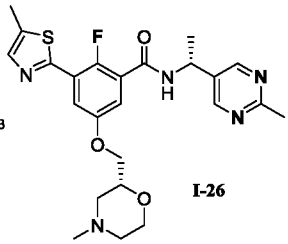

I-21

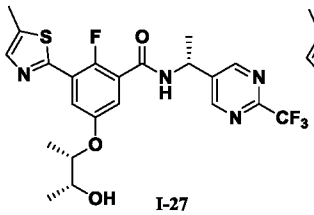

I-22

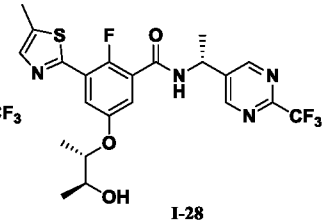

I-23

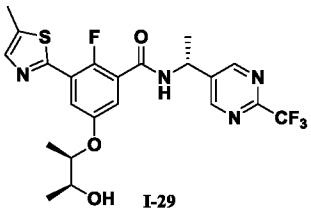

I-24

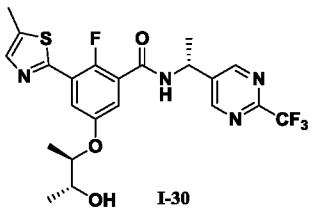

I-25

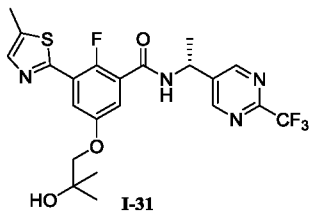

I-26

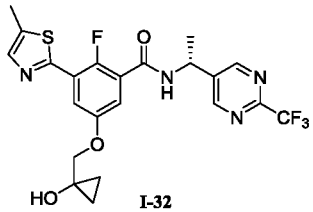

I-27

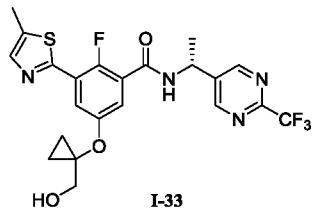

I-28

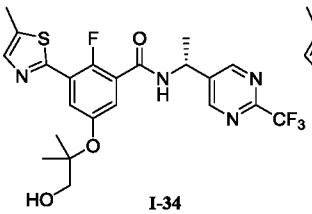

I-29

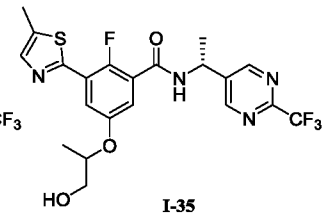

I-30

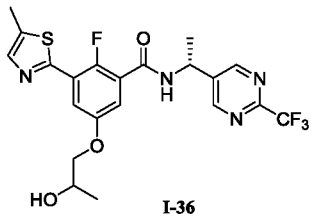

I-31

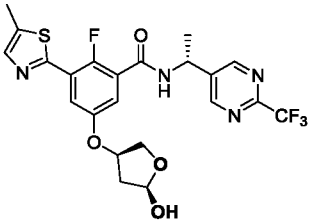

I-32

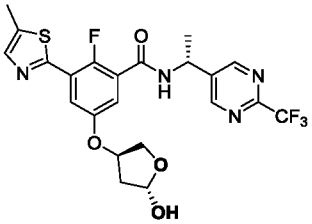

I-33

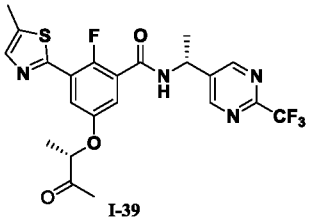

I-34

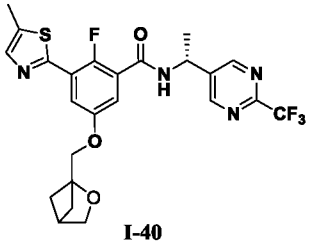

I-35


I-36


I-37


I-38


I-39


I-40

。

本公开的第二方面，本公开提出了一种药物组合物，所述药物组合物包括治疗有效剂量的上述化合物，其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药以及药学上可接受的药用载体、稀释剂或赋形剂。

根据本公开的具体实施例，可以将本公开的所述药物组合物包括治疗有效剂量的上述化合物，其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药以及药学上可接受的药用载体、稀释剂或赋形剂混合制备成药物制剂，以适合于经口或胃肠外给药。给药方法包括，但不限于皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内和经口途径。所述制剂可以通过任何途径施用，例如通过输注或推注，通过经上皮或皮肤粘膜(例如口腔粘膜或直肠等)吸收的途径施用。给药可以是全身的或局部的。经口施用制剂的实例包括固体或液体剂型，具体而言，包括片剂、丸剂、粒剂、粉剂、胶囊剂、糖浆、乳剂、混悬剂等。所述制剂可通过本领域已知的方法制备，且包含药物制剂领域常规使用的载体、稀释剂或赋形剂。

本公开的第三方面，本公开提出了上述化合物，其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或上述药物组合物在制备用于治疗与 P2X3 相关疾病药物中的用途。

根据本公开的具体实施例，上述化合物或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或上述药物组合物在制备药物中的用途，所述药物可用于治疗或预防疼痛。这些疼痛包括例如慢性疼痛、急性疼痛、子宫内膜异位症疼痛、神经性疼痛、背痛、癌症疼痛、炎性疼痛、手术疼痛、偏头痛或者内脏疼痛。

根据本公开的具体实施例，上述化合物或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或上述药物组合物在制备药物中的用途，所述药物可用于治疗或预防泌尿生殖系统疾病。这些疾病包括例如膀胱容量减少，频繁排尿，急迫性失禁，应激性失禁，膀胱过高反应性，良性前列腺肥大，前列腺炎，逼尿肌反射亢进，尿频，夜尿，尿急，膀胱过动症，骨盆超敏反应，尿道炎，骨盆疼痛综合征，前列腺痛，膀胱炎。

根据本公开的具体实施例，上述化合物或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或上述药物组合物在制备药物中的用途，所述药物可用于治疗或预防呼吸系统疾病。这些疾病包括例如慢性阻塞性肺病，肺动脉高压，肺纤维化，哮喘和阻塞性呼吸暂停，慢性咳嗽，难治性慢性咳嗽以及急性咳嗽。

本公开的第四方面，本公开提出了一种治疗与 P2X3 相关疾病的方法，所述方法包括向受试者施用上述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的前药或盐和/或上述药物组合物。

根据本公开的具体实施例，上述化合物或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或上述药物组合物在制备药物中的用途，所述药物可用于治疗或预防疼痛。这些疼痛包括例如慢性疼痛、急性疼痛、子宫内膜异位症疼痛、神经性疼痛、背痛、癌症疼痛、炎性疼痛、手术疼痛、偏头痛或者内脏疼痛。

根据本公开的具体实施例，上述化合物或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或上述药物组合物在制备药物中的用途，所述药物可用于治疗或预防泌尿生殖系统疾病。这些疾病包括例如膀胱容量减少，频繁排尿，急迫性失禁，应激性失禁，膀胱过高反应性，良性前列腺肥大，前列腺炎，逼尿肌反射亢进，尿频，夜尿，尿急，膀胱过动症，骨盆超敏反应，尿道炎，骨盆疼痛综合征，前列腺痛，膀胱炎。

根据本公开的具体实施例，上述化合物或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或上述药物组合物在制备药物中的用途，所述药物可用于治疗或预防呼吸系统疾病。这些疾病包括例如慢性阻塞性肺病，肺动脉高压，肺纤维化，哮喘和阻塞性呼吸暂停，慢性咳嗽，难治性慢性咳嗽以及急性咳嗽。

术语和定义

除非另有说明，用于本公开申请，包括本申请说明书和权利要求书中记载的术语和定义如下。

本领域技术人员可以理解，根据本领域中使用的惯例，在本申请的结构式中，用于描绘化学键，所述化学键为部分或取代基与核心结构或骨架结构相连的点。

术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问

题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的无毒酸或碱的盐，包括无机酸和碱、有机酸和碱的盐。

术语“药物组合物”表示一种或多种文本所述化合物或其生理学/药学上可接受的盐或前体药物与其它化学组分的混合物，其它组分例如生理学/药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进化合物对生物体的给药。

术语“辅料”是指可药用惰性成分。术语“赋形剂”的种类实例非限制性地包括粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、稳定剂、填充剂和稀释剂等。术语“溶剂化物”指本公开化合物或其盐包括以分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂，当溶剂为水时，则为水合物。

术语“前药”是指可以在生理条件下或者通过溶剂解转化为具有生物活性的本公开化合物。本公开的前药通过修饰在该化合物中的功能基团来制备，该修饰可以按常规的操作或者在体内被除去，而得到母体化合物。前药包括本公开化合物中的一个羟基或者氨基连接到任何基团上所形成的化合物，当本公开化合物的前药被施予哺乳动物个体时，前药被割裂而分别形成游离的羟基、游离的氨基。

术语“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体、非对应异构体和构象异构体。

依据原料和方法的选择，本公开化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物的形式存在，例如作为纯旋光异构体，或作为异构体混合物，如作为外消旋和非对映异构体混合物，这取决于不对称碳原子的数量。当描述具有光学活性的化合物时，使用前缀 D 和 L 或 R 和 S 来表示就分子中的手性中心(或多个手性中心)而言分子的绝对构型。前缀 D 和 L 或(+)和(–)是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号，其中(–)或 L 表示化合物是左旋的。前缀为(+)或 D 的化合物是右旋的。就给定的化学结构而言，除了这些立体异构体互为镜像外，这些立体异构体是相同的。具体的立体异构体也可称为对映异构体，并且所述异构体的混合物通常称作对映异构体的混合物。对映异构体的 50:50 混合物称为外消旋混合物或外消旋体，当在化学反应或方法中没有立体选择性或立体特异性时，可出现所述外消旋混合物或外消旋体。烯烃、C＝N 双键等的许多几何异构体也可以存在于本文所述的化合物中，且所有这种稳定的异构体在本公开中均被考虑。当本文所描述化合物含有烯双键时，除非另外说明，否则，这种双键包括 E 和 Z 几何异构体。如果化合物中含有二取代的环烷基，环烷基的取代基可能为顺式或反式(cis-或 trans-)构型。

当将本公开式中与手性碳的键描写直成线时，应当理解为，手性碳的(R)和(S)两种构型和由此产生的其对映体纯的化合物和混合物两者包括在该通式范围内。本文中消旋体或者对映体纯的化合物的图示法来自 Maehr，J.Chem.Ed.1985，62:114-120。除非另有说明，用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。

旋光性的(R)-或(S)-异构体可使用手性合成子或手性制剂制备，或使用常规技术拆分。含有不对称取代的碳原子的本公开化合物能够以旋光活性形式或外消旋形式分离。化合物的外消旋混合物的拆分可以通过本领域已知的许多方法中的任一种来进行。示例性方法包括使用手性拆分酸的分级重结晶，该手性拆分酸是旋光活性的成盐有机酸。用于分级重结晶方法的适合的拆分剂例如是旋光活性酸，例如酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或各种旋光活性樟脑磺酸如 β-樟脑磺酸的 D 和 L 形式。适合于分级结晶方法的其它的拆分剂包括立体异构纯形式的 α-甲基-苄胺(例如，S 和 R 形式或者非对映异构纯形式)、2-苯基甘氨醇、降麻黄碱、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基乙胺、1，2-二氨基环己烷等。外消旋混合物的拆分还可以通过在填充有旋光活性拆分剂(例如，二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的柱子上洗脱来进行。可以采用高效液相色谱(HPLC)法也可以采用超临界流体色谱法(SFC)进行。具体方法的选择以及洗脱条件、色谱柱的选择可以由本领域技术人员根据化合物的结构以及试验结果选择。进一步的，还可以使用已知构型的光学纯的起始原料或试剂，通过立体有机合成，获得本公开所描述化合物的任何对映体或非对映体。

术语“互变异构体”是指因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体。本公开化合物可表现出互变异构现象。互变异构的化合物可以存在两种或多种可相互转化的种类。质子移变互变异构体来自两个原子之间共价键合的氢原子的迁移。互变异构体一般以平衡形式存在，尝试分离单一互变异构体时通常产生一种混合物，其理化性质与化合物的混合物是一致的。平衡的位置取决于分子内的化

学特性。例如，在很多脂族醛和酮如乙醛中，酮型占优势；而在酚中，烯醇型占优势。本公开包含化合物的所有互变异构形式。

本公开的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氘(^{2}H)，氚(^{3}H)，碘-125(^{125}I)或 C-14(^{14}C)。本公开的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本公开的范围之内。

针对药物或药理学活性剂而言，术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本公开中的口服剂型，组合物中一种活性物质的“有效量”是指与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

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

术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为酮基(即=O)时，意味着两个氢原子被取代。酮取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

术语“C_1-C_6 烷基”应理解为表示具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的直链或支链饱和一价烃基。所述烷基是例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或 1,2-二甲基丁基等或它们的异构体。特别地，所述基团具有 1、2、3 或 4 个碳原子(“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。

术语“C_1-C_3 烷氧基”应理解为-O-(C_1-C_3 烷基)，其中“C_1-C_3 烷基”具有上述定义。

术语“氘代 C_1-C_6 烷基”应理解为其中一个或多个氢原子被氘取代的 C_1-C_6 烷基，其中“C_1-C_6 烷基”具有上述定义。

术语“C_3-C_7 环烷基”应理解为表示饱和的一价单环或双环烃环，其具有 3～7 个碳原子，包括稠合或桥接的多环系统。类似地，“C_3-C_6 环烷基”应理解为具有 3～6 个碳原子的如上述定义的饱和的一价单环或双环烃环。这样的实例包括，但并不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

术语“亚烷基”应理解为从饱和的直链或支链烃中去掉两个氢原子所得到的饱和的二价烃基基团。除非另外详细说明，亚烷基基团含有 1-10 个碳原子。在一些实施方案中，亚烷基基团含有 1-6 个碳原子；在另一些实施方案中，亚烷基基团含有 1-4 个碳原子；在又一些实施方案中，亚烷基基团含有 1-2 个碳原子。这样的实例包括，但并不限于，亚甲基(-CH_2-)、亚乙基(-CH_2CH_2-)、亚正丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、亚异丙基(-$CH(CH_3)CH_2$-)，等等。

术语“杂环烷基”应理解为意指具有指定环原子数的饱和单价单环烃环，其中烃环的一个、两个或三个环原子被一个、两个或三个独立地选自 O、S、S(=O)、S(=O)$_2$ 或 N 的杂原子或含杂原子的基团替代。“4 至 7 元杂环烷基”应理解为意指含有 4、5、6 或 7 个环原子的如上定义的饱和单价单环“杂环烷基”环。类似地，“4 至 6 元杂环烷基”应理解为意指含有 4、5 或 6 个环原子的如上定义的饱和单价单环“杂环烷基”环。

术语“6 至 12 元杂二环烷基”应理解为意指饱和单价二环烃基，其中两个环共享一个或两个共同的环原子，其中所述二环烃基含有 5、6、7、8、9 或 10 个碳原子和一个、两个或三个独立地选自 O、S、S(=O)、S(=O)$_2$ 或 N 的杂原子或含杂原子的基团，条件是环原子的总数不大于 12。

术语“5-8 元芳基”应理解为具有 5-8 个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、双环或三环烃环，特别是具有 6 个碳原子的环(“C_6 芳基”)，例如苯基；当所述 5-8 元芳基被取代时，其可以为单取代或者多取代。并且，对其取代位点没有限制，例如可以为邻位、对位或间位取代。

术语“5-10 元杂芳基”应理解为具有 5-10 个环原子——特别是 5 或 6 个碳原子——且包含 1-5 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的一价单环、双环或三环芳族环基团。优选 1-3 个——独立选自 N、O 和 S 的杂原子的一价单环、双环或三环芳族环基团，并且，另外在每一种情况下可为苯并稠合的。特别地，杂

芳基选自噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基等；或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等；或哚啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、蝶啶基、咔唑基、吖啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基等。

术语“卤代基”或“卤素”为氟、氯、溴和碘。

另外，需要说明的是，除非以其他方式明确指出，在本公开中所采用的描述方式“……独立地”应作广义理解，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”既可以是指在不同基团中，相同符合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。

有益效果

根据本公开的实施例，本公开至少具有如下技术效果至少之一：

1)提供了结构新颖、药代动力学性质优良、药效或成药性好的 P2X3 拮抗剂，可以用于有效治疗 P2X3 相关的疾病、病症；

2)根据本公开的实施例，本公开的化合物与阳性对照组化合物相比，本公开化合物具有更好的药代动力学性质，尤其是化合物 I-1、I-27、I-28、I-29、I-30，药代动力学性质改善显著；

3)根据本公开的实施例，与阳性对照相比，本公开化合物对大鼠味觉干扰较小，尤其是化合物 I-1、I-27 以及 I-30，对大鼠味觉干扰显著小于对照化合物 1；

4）根据本公开的实施例，与阳性对照相比，本公开化合物在柠檬酸/组胺刺激豚鼠咳嗽模型以及柠檬酸/ATP 刺激豚鼠咳嗽模型中显著减少了动物的咳嗽次数，延长了咳嗽潜伏期，具有良好的镇咳效果

本公开的附加方面和优点将在下面的描述中部分给出，部分将从下面的描述中变得明显，或通过本公开的实践了解到。

附图说明

图 1 是根据本公开实施例给药后不同给药组别的大鼠对水和奎宁水的消耗量。

图 2 是根据本公开实施例给药后不同给药组别的豚鼠在组胺/柠檬酸刺激后的咳嗽次数。

图 3 是根据本公开实施例给药后不同给药组别的豚鼠在 ATP/柠檬酸刺激后的咳嗽次数。

发明详细描述

下面将结合实施例对本公开的方案进行解释。本领域技术人员将会理解，下面的实施例仅用于说明本公开，而不应视为限定本公开的范围。实施例中未注明具体技术或条件的，按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。

如无特别说明，本公开的化合物均是通过核磁共振(NMR)和/或质谱(MS)来确定其结构的。NMR 位移的单位为 10^{-6}(ppm)。NMR 测定的溶剂为氘代二甲基亚砜、氘代氯仿、氘代甲醇等，内标为四甲基硅烷(TMS)。

本公开的缩写定义如下：

M：摩尔浓度，如 1M 盐酸表示 1 mol/L 盐酸溶液

N：当量浓度，例如 2N 盐酸表示 2mol/L 盐酸溶液

T_3P：丙基磷酸三环酸酐，亦即 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三膦-2,4,6-三氧化物或者 1-丙基磷酸酐

TsCl：对甲苯磺酰氯

Et_3N：三乙胺

DMF：N,N-二甲基甲酰胺

LC-MS：液质联用色谱

DCM：二氯甲烷

DMSO：二甲基亚砜

DMAP：4-二甲氨基吡啶

DIPEA：也可写为 DIEA，二异丙基乙胺，亦即 N,N-二异丙基乙胺

DIAD：偶氮二甲酸二异丙酯

HEPES：4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸

NIS：N-碘代丁二酰亚胺

PPh_3：三苯基膦

T_3P：丙基磷酸三环酸酐，亦即 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三膦-2,4,6-三氧化物或者 1-丙基磷酸酐

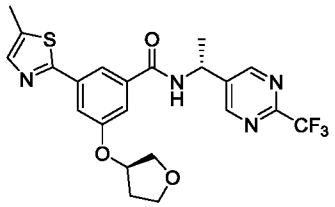
THF：四氢呋喃

TLC：薄层色谱

IC_{50}：半数抑制浓度，指达到最大抑制效果一半时的浓度。

除非作出相反的指示，本文例举的化合物使用 ChemBioDraw Ultra 14.0 命名和编号。

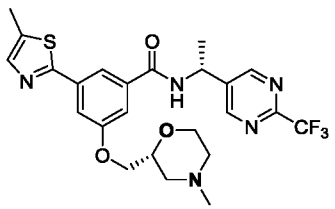
对照例 1：对照化合物 1 及其制备



对照化合物 1 参考专利申请 WO 2016/091776 合成。

下文所述“对照化合物 1”均指对照例 1 所述化合物。

对照例 2：对照化合物 2 及其制备

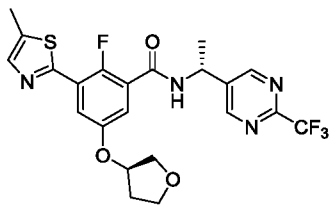


对照化合物 2 参考专利申请 WO 2016/091776 合成。

下文所述“对照化合物 2”均指对照例 2 所述化合物。

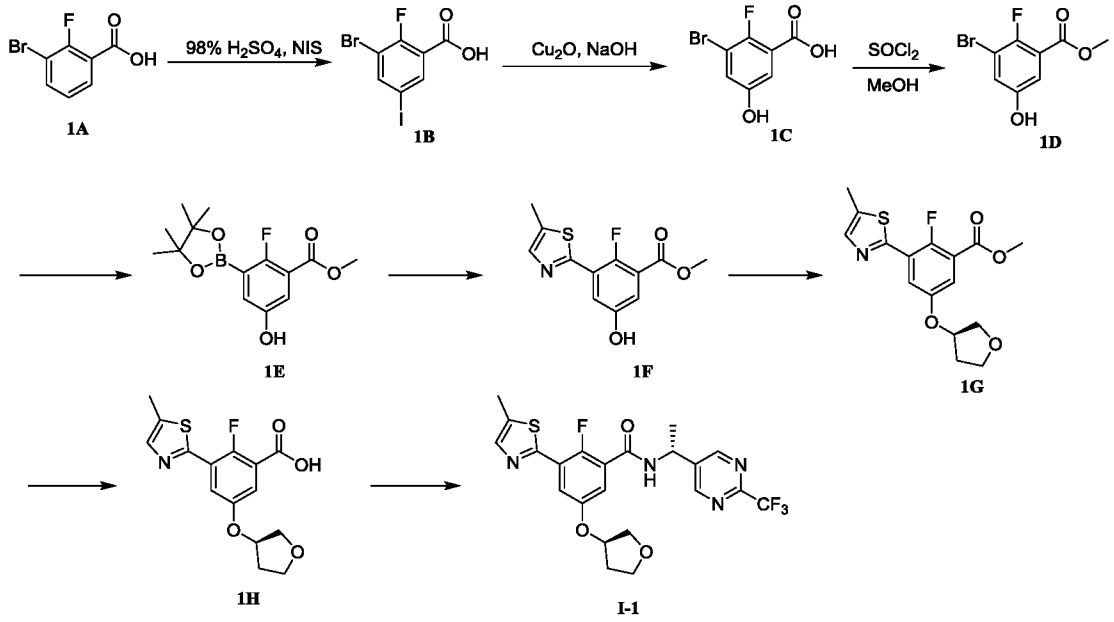
实施例 1：目标化合物 I-1 的制备

2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶- 5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-1**)

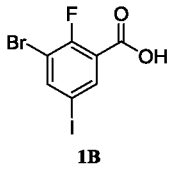


I-1

目标化合物 I-1 的合成路线如下所示：

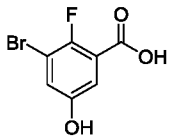


第一步：3-溴-2-氟-5-碘苯甲酸的合成



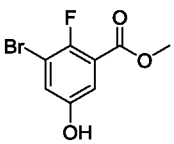
将 3-溴-2-氟苯甲酸(10 g, 45.7 mmol)溶于浓硫酸 (40 mL)中，0 °C 下分批加入 NIS (10.27 g, 45.7 mmol)，室温下搅拌三小时。用冰水(200 mL)淬灭，过滤，滤饼用水(200 mL)洗涤五次后，真空干燥得到 3-溴-2-氟-5-碘苯甲酸，白色固体(10.9 g, 产率 69.2 %)。

第二步：3-溴-2-氟-5-羟基苯甲酸的合成



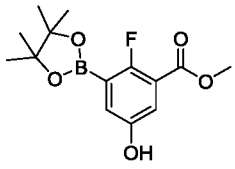
在 3-溴-2-氟-5-碘苯甲酸(10.9 g, 31.6 mmol)，氢氧化钠(6.32 g, 158 mmol)的水(100 mL)溶液中加入氧化亚铜(0.656 g, 4.74 mmol)，100 °C 下反应过夜。冷却至室温后过滤，滤液用 2M 盐酸溶液调节 pH=1, 用乙酸乙酯(60 mL×3)萃取，有机相浓缩干得到 3-溴-2-氟-5-羟基苯甲酸，黄色固体(7.2 g, 产率 96.8 %)。

第三步：3-溴-2-氟-5-羟基苯甲酸甲酯的合成



将3-溴-2-氟-5-羟基苯甲酸(7.2 g，30.6 mmol)的甲醇(120 mL)溶液中加入二氯亚砜(10.9 g，91.8 mmol)，55 °C下搅拌16小时。随后减压下除去溶剂，浓缩得到固体化合物3-溴-2-氟-5-羟基苯甲酸甲酯(3.1 g，收率40.8%)，其不经进一步纯化即用于下一步骤。

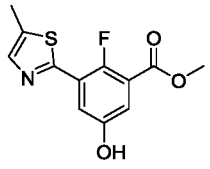
第四步：2-氟-5-羟基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯的合成



1E

将3-溴-2-氟-5-羟基苯甲酸甲酯(3.1 g, 12.45 mmol)、联硼酸频哪醇酯 (3.48 g, 13.69 mmol)和乙酸钾(3.67 g, 37.3 mmol)溶解在1 ,4-二氧六环(50mL)中，并将溶液用氮气流脱气2分钟。加入Pd(dppf)Cl_2 (0.455 g, 0.622 mmol))，并将所得溶液用氮气流脱气另外2分钟，然后将反应混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物通过过滤并真空浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化得2-氟-5-羟基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯，白色固体(3.4 g，收率92%)。

第五步：2-氟-5-羟基-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯的合成

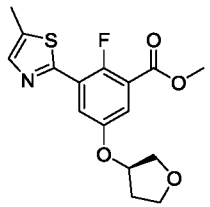


1F

室温下，在2-氟-5-羟基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(3.4 g, 11.48 mmol)，2-溴-5-甲基噻唑(2.453 g, 13.78 mmol)，碳酸钾(3.81 g, 27.6 mmol)的THF (30 mL)和水 (10 mL)的混合溶液中加入Pd(dppf)Cl_2 (1.260 g, 1.722 mmol)，真空换氮气三次后90 °C下反应16 h。加入水(30 mL)稀释,用乙酸乙酯(40 mL×3)萃取, 有机相浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化得到2-氟-5-羟基-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯，黄色固体(1.41 g, 产率 45.9 %)。

LC-MS, M/Z: 268.2 $[M+H]^+$

第六步：(R)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲酸甲酯的合成

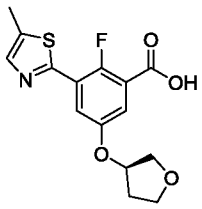


1G

氮气保护下，将2-氟-5-羟基-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(1.41 g, 5.28 mmol)，(S)-四氢呋喃-3-基4-甲苯磺酸酯(1.53 g, 6.33 mmol)的DMF(15 mL)溶液中加入碳酸铯 (2.58 g, 7.91 mmol)，90 °C下反应18 h。加入水(20 mL)稀释，用乙酸乙酯(20 mL ×3)萃取，有机相浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化得到 (R)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲酸甲酯，黄色固体(0.4 g, 产率22.5%)。

LC-MS, M/Z: 338.4 $[M+H]^+$

第七步：(R)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲酸的合成

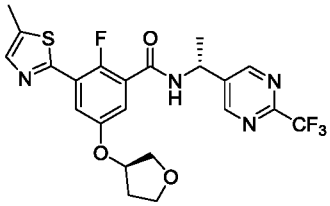


1H

室温下，在(R)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲酸甲酯(400 mg, 1.186 mmol)的THF (6 mL)，水(2 mL)，MeOH (2 mL)的混合溶液中加入一水合氢氧化锂(100 mg, 2.371 mmol)，室温搅拌3小时。随后，减压旋蒸出去甲醇和四氢呋喃，水相用2M盐酸调pH至4左右，然后用二氯甲烷(10 mLx2)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到 (R)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲酸，白色固体(300 mg, 产率78 %)。

LC-MS, M/Z: 324.3 $[M+H]^+$

第八步：2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基) 乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-1**)的合成



I-1

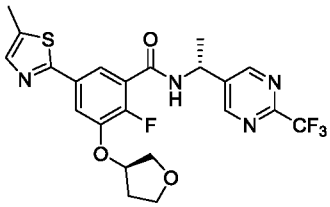
冰浴下，在(R)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲酸(120 mg，0.371 mmol)，(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙-1-胺盐酸盐(77 mg，0.445 mmol)，N,N-二异丙基乙胺(240 mg，1.856 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(6 mL)溶液中滴加 1-丙基磷酸酐(0.59 g，0.928 mmol，50%的 N,N-二甲基甲酰胺溶液)，室温搅拌过夜，加入 20 mL 水稀释，用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取，有机相浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化得到 2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺，白色固体(**I-1**)(40 mg，产率 21.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (d, 2H), 7.84 (dd, 1H), 7.63-7.60 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 5.45-5.32 (m, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.09-3.85 (m, 4H), 2.57 (d, 3H), 2.30-2.06 (m, 2H), 1.73 (d, 3H)。

LC-MS, M/Z: 497.2 $[M+H]^+$。

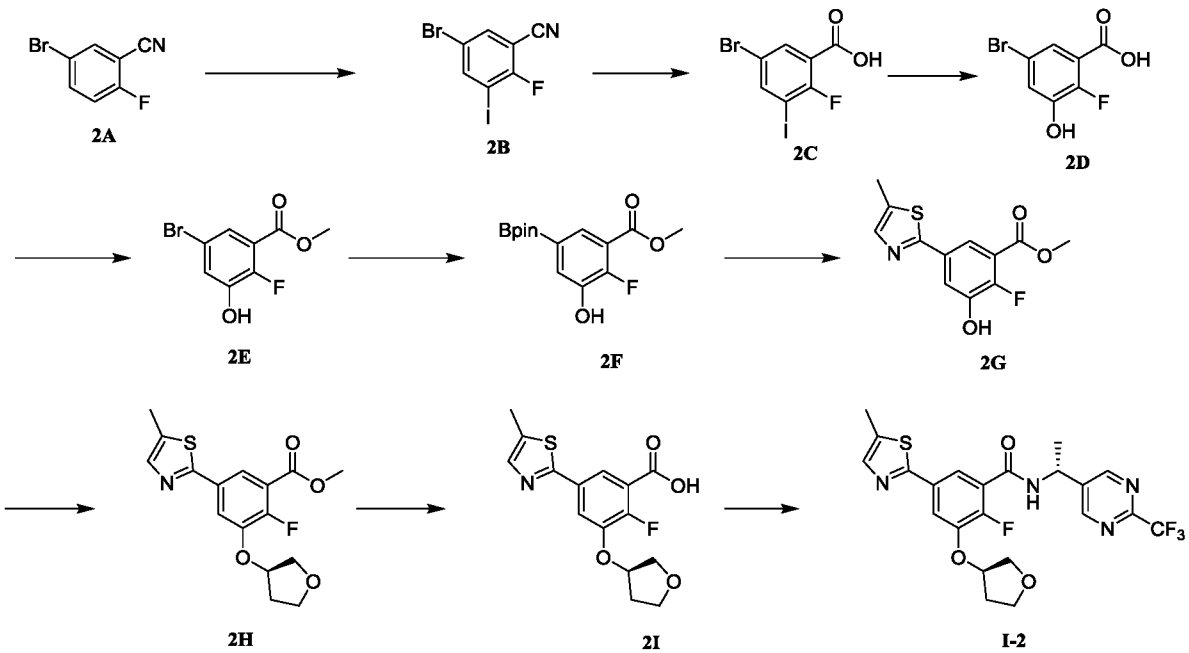
实施例 2：目标化合物 I-2 的制备

2-氟-5-(5-甲基噻唑-2-基)-3-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-2**)



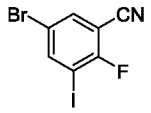
I-2

目标化合物 I-2 的合成路线如下所示：



2A **2B** **2C** **2D** **2E** **2F** **2G** **2H** **2I** **I-2**

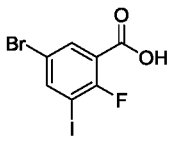
第一步：5-溴-2-氟-3-碘苯腈的合成



2A

室温下，将2,2,6,6-四甲基哌啶(8.86 mL, 52.5 mmol)溶解在THF (100 mL)中，-20 °C下缓慢滴加正丁基锂 (21.00 mL, 52.5 mmol，2.5 M的正己烷溶液)，滴加时间大于30 min，并在-10 °C下搅拌反应1 h，随后冷却至-70 °C，加入二乙基锌 (58.0 mL, 58.0 mmol, 1 M的正己烷溶液)，缓慢升温至0 °C,保持温度搅拌反应2 h.随后冷却至-70 °C，加入5-溴-2-氟苯腈(10 g, 50.0 mmol)的THF (50 mL)的溶液，-70 °C下反应0.5 h，后升温至-30 °C，搅拌反应5 h。反应体系再次冷却至-70 °C，加入碘 (44.4 g, 175 mmol) 的THF (200 mL)溶液，反应升温至室温，并搅拌反应过夜。加入饱和亚硫酸氢钠溶液(50 mL)淬灭反应，过滤，滤液用乙酸乙酯(200 mLx2)萃取,有机相合并并分别用饱和亚硫酸氢钠溶液(100 mL)，饱和食盐水(100 mL)洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，并减压浓缩，得到的固体用乙酸乙酯/石油醚体系重结晶得到5-溴-2-氟-3-碘苯腈，直接用于下一步。

第二步：5-溴-2-氟-3-碘苯甲酸的合成



2B

将上步所得的5-溴-2-氟-3-碘苯腈溶解在浓硫酸(30 mL)中，120 °C下反应过夜，随后用冰水(100 mL)稀释，并用乙酸乙酯(50 mLx3)萃取,合并有机相，减压浓缩得到固体5-溴-2-氟-3-碘苯甲酸(11.2 g, 两步产率64.9 %)。

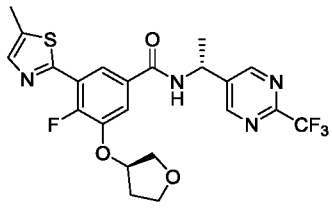
后续的合成方法参考实施例 1。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 2H), 7.91 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 5.48-5.27 (m, 1H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.09-3.92 (m, 4H), 2.51 (d, 3H), 2.33-2.18 (m, 2H), 1.70 (d, 3H).

LC-MS, M/Z: 497.2 $[M+H]^+$

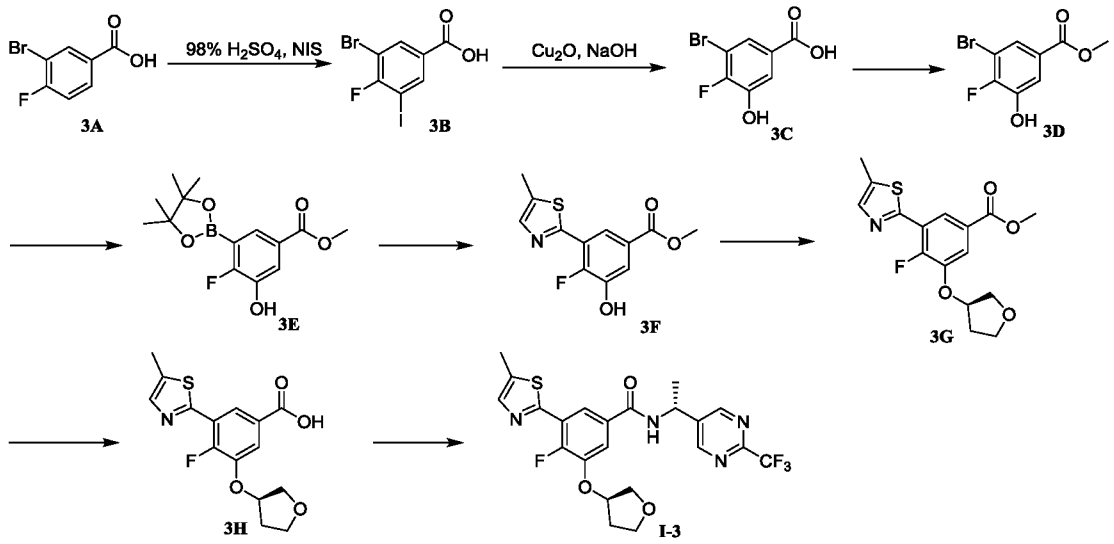
实施例 3：目标化合物 I-3 的制备

4-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-3**)



I-3

目标化合物 I-3 的合成路线如下所示：



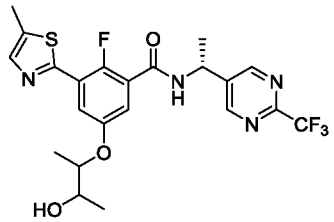
合成方法参考实施例 1。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (d, 2H), 8.15 (dd, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.39-5.29 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 3H), 3.93 (td, 1H), 2.57 (d, 3H), 2.32-2.16 (m, 2H), 1.72 (d, 3H)。

LC-MS, M/Z: 497.2 $[M+H]^+$。

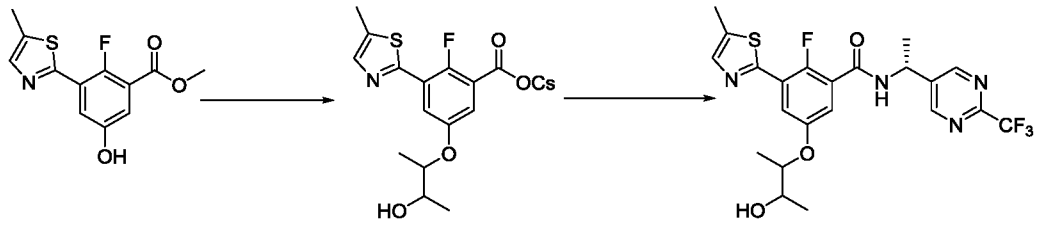
实施例 4：目标化合物 I-4 的制备

2-氟-5-((反-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-4**)

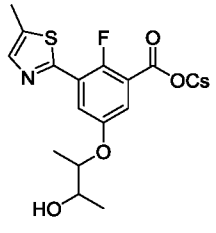


I-4

目标化合物 I-4 的合成路线如下所示：



第一步：2-氟-5-((反-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸铯(**4B**)的合成

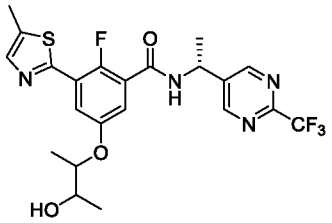


4B

将 2-氟-5-羟基-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**4A**)(0.20 g，0.749 mmol) (合成参考实施例 1)加入至 DMSO (2 mL)中，加入顺-2,3-二甲基环氧乙烷 (170.1 mg，2.38 mmol)、碳酸铯 (732.5 mg，2.38 mmol)，加热至 100℃，搅拌反应过夜。加入水(50 mL)稀释，冷冻干燥得到化合物 2-氟-5-((反-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸铯(**4B**)，灰白色固体粗品(1.3 g，产率 100%)。

LC-MS, M/Z: 325.4 $[M+H]^+$。

第二步：2-氟-5-((反 3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-4**)的合成



I-4

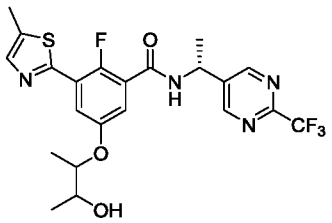
室温下将 2-氟-5-((反-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸铯粗品(**4B**) (1.3 g，0.749 mmol)加至 3 mL N,N-二甲基甲酰胺中，再加入(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基-1-胺盐酸盐(85.1 mg，0.375 mmol)，二异丙基乙胺(96.6 mg，0.749 mmol)，滴加 1-丙基磷酸酐(238.2 mg，0.375 mmol, 50%的 N,N-二甲基甲酰胺溶液)，滴加完后氮气保护下室温搅拌过夜，TLC 显示原料反应完，加入 5 mL 水稀释，用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取，有机相浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯(V/V)=2:1) 得 2-氟-5-((反-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-4**)，类白色固体(21 mg，产率 11.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (s, 2H),7.90-7.88 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.43-4.40 (m,1H), 4.03-4.02 (m, 1H), 2.58 (d, 3H),1.95-1.94 (m, 1H),1.74 (d, 2H), 1.29-1.24 (m, 6H)。

LC-MS, M/Z: 499.5$[M+H]^+$。

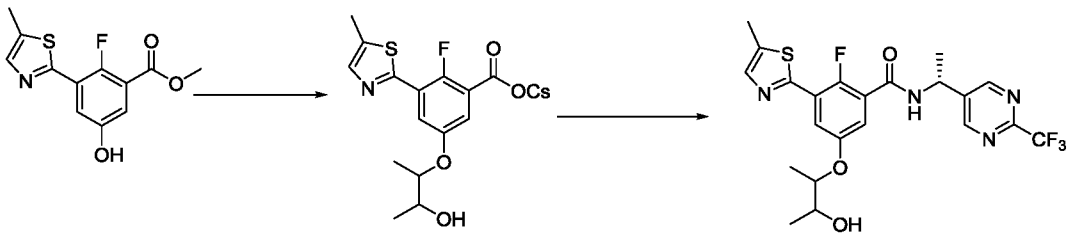
实施例 5：目标化合物 I-5 的制备

2-氟-5-((顺-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-5**)



I-5

目标化合物 I-5 的合成路线如下所示：



5A **5B** **I-5**

合成方法参考实施例 4。

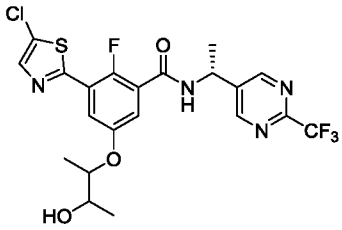
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (s, 2H),7.90-7.88 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.10-7.06

(m, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.43-4.40 (m,1H), 4.03-4.02 (m, 1H), 2.58 (d, 3H),1.95-1.94 (m, 1H),1.74 (d, 2H), 1.29-1.24 (m, 6H)。

LC-MS, M/Z: 499.5 $[M+H]^+$。

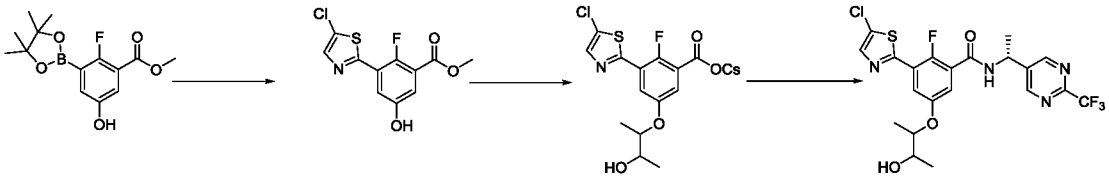
实施例 6：目标化合物 I-6 的制备

3-(5-氯噻唑-2-基)-2-氟-5-((反-3-羟基丁-2-基)氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-6**)



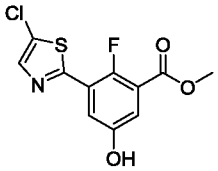
I-6

目标化合物 I-6 的合成路线如下所示：



6A **6B** **6C** **I-6**

第一步：3-(5-氯噻唑-2-基)-2-氟-5-羟基苯甲酸甲酯(6B)的合成

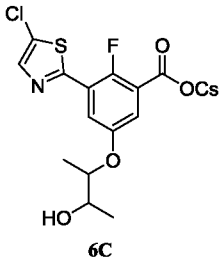


6B

室温下，在 2-氟-5-羟基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(2.2 g, 7.43 mmol) (合成参考实施例 1)，2-溴-5-氯噻唑(1.475 g, 7.43 mmol)，碳酸钠(1.575 g, 14.86 mmol)的 1，4-二氧六环 (40 mL)和水 (10 mL)的混合溶液中加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.544 g, 0.743 mmol)，真空换氮气三次后 90 °C 下反应 18 h。加入水(80 mL)稀释，用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，有机相浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化得到 3-(5-氯噻唑-2-基)-2-氟-5-羟基苯甲酸甲酯(6B)，黄色固体 (0.77 g，产率 36.0 %)。

LC-MS, M/Z: 288.1 $[M+H]^+$

第一步：3-(5-氯噻唑-2-基)-2-氟-5-((反-3-羟基丁烷-2-基)氧基)苯甲酸铯(6C)的合成



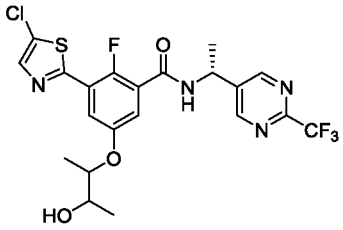
6C

将 2-氟-5-羟基-3-(5-氯噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(6B)(0.22 g，0.749 mmol)加入至 DMSO (2 mL)中，加入顺-2,3-二甲基环氧乙烷 (170.1 mg，2.38 mmol)、碳酸铯 (732.5 mg，2.38 mmol)，加热至 100℃，搅拌反应过夜。加入水(50 mL)稀释，冷冻干燥得到化合物 3-(5-氯噻唑-2-基)-2-氟-5-((反-3-羟基丁烷-2-基)氧基)苯甲酸铯(**6C**)，灰白色固体粗品(1.4 g，粗品)。

LC-MS, M/Z: 345.8 $[M+H-Cs]^+$。

第二步：3-(5-氯噻唑-2-基)-2-氟-5-((反-3-羟基丁-2-基)氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)

苯甲酰胺(**目标化合物 I-6**)的合成



I-6

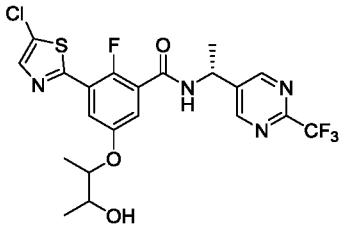
室温下将 3-(5-氯噻唑-2-基)-2-氟-5-((反-3-羟基丁烷-2-基)氧基)苯甲酸铯粗品(**6C**) (1.4 g，0.749 mmol)加至 3 mL N,N-二甲基甲酰胺中，再加入(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙-1-胺盐酸盐(85.1 mg，0.375 mmol)，二异丙基乙胺(96.6 mg，0.749 mmol)，滴加 1-丙基磷酸酐 (238.2 mg，0.375 mmol，50%的 N,N-二甲基甲酰胺溶液)，滴加完后氮气保护下室温搅拌过夜，TLC(PE:EA=2:1)显示原料反应完，加入 5 mL 水稀释，用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取，有机相浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=2:1)得 3-(5-氯噻唑-2-基)-2-氟-5-((反-3-羟基丁-2-基)氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-6**)，类白色固体(33 mg，产率 8.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.04 (s, 2H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.87-7.86 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 5.37-5.34 (m, 1H), 4.35-4.33 (m,1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 1.68 (d, 3H), 1.30-1.26 (m, 6H)。

LC-MS, M/Z: 519.9$[M+H]^+$

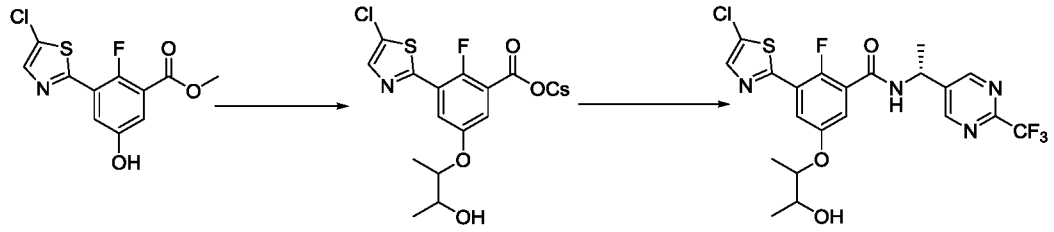
实施例 7：目标化合物 I-7 的制备

3-(5-氯噻唑-2-基)-2-氟-5-((顺-3-羟基丁-2-基)氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-7**)



I-7

目标化合物 I-7 的合成路线如下所示：



7A **7B** **I-7**

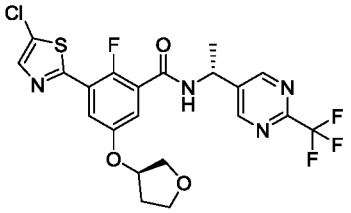
合成方法参考实施例 6

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.04 (s, 2H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.87-7.86 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 5.37-5.34 (m, 1H), 4.35-4.33 (m,1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 1.68 (d, 3H), 1.30-1.26 (m, 6H)。

LC-MS, M/Z: 519.9$[M+H]^+$。

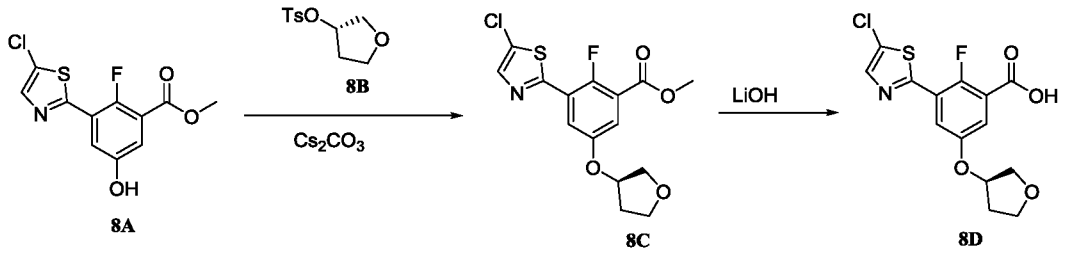
实施例 8：目标化合物 I-8 的制备

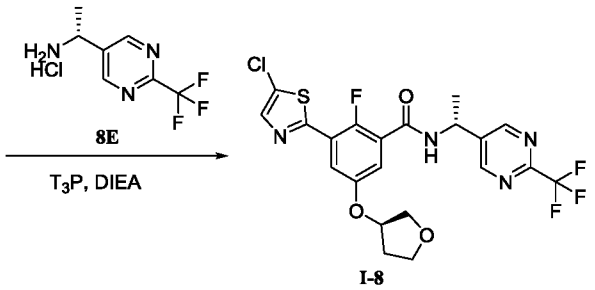
3-(5-氯噻唑-2-基)-2-氟-5-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-8**)



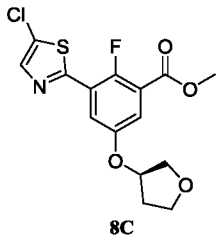
I-8

I-8 的合成路线如下所示：





第一步：(R)-3-(5-氯噻唑-2-基)-2-氟-5-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲酸甲酯(**8C**)的合成

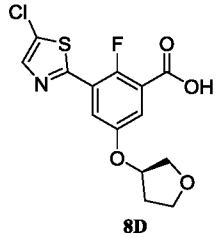


8C

将 3-(5-氯噻唑-2-基)-2-氟-5-羟基苯甲酸甲酯(**8A**)(200 mg，0.695 mmol) (合成参考实施例 6)的 N，N-二甲基甲酰胺(4 mL)溶液中，加入碳酸铯(340 mg，1.043 mmol)室温搅拌 10 min。加入(S)-四氢呋喃-3-基 4-甲基苯磺酸盐(**8B**)(202 mg，0.834 mmol)，氮气保护下，升温至 90 ℃反应 3 h，冷却至室温，加入水(50 mL)淬灭，乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，残余物用硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=2:1)得到 (R)-3-(5-氯噻唑-2-基)-2-氟-5-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲酸甲酯(**8C**)，白色固体(140 mg，收率 56.3%)

LC-MS, M/Z: 358.1 $[M+H]^+$。

第二步：(R)-3-(5-氯噻唑-2-基)-2-氟-5-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲酸(**8D**)的合成

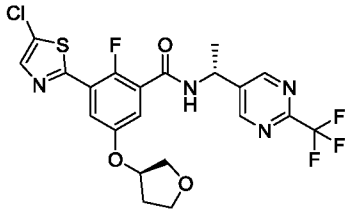


8D

将(R)-3-(5-氯噻唑-2-基)-2-氟-5-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲酸甲酯(**8C**)(140 mg，0.391 mmol)溶于甲醇(2 mL)和四氢呋喃(2 mL)中，再加入一水氢氧化锂(65.7 mg，1.565 mmol)和水(2 mL)。室温继续搅拌反应18 h。反应液用 2N 稀盐酸调节 pH<2，乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，有机相合并，无水硫酸钠干燥，浓缩得到(R)-3-(5-氯噻唑-2-基)-2-氟-5-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲酸(**8D**)粗品(135 mg，收率 100%)，直接投下一步反应。

LC-MS, M/Z: 344.1 $[M+H]^+$。

第三步：3-(5-氯噻唑-2-基)-2-氟-5-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶- 5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-8**)的合成



I-8

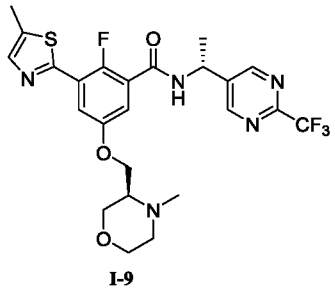
往反应瓶中依次加入(R)-3-(5-氯噻唑-2-基)-2-氟-5-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯甲酸(**8D**)(135 mg，0.393 mmol)，(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙-1-胺盐酸盐(**8E**)(89 mg，0.393 mmol)，N,N-二异丙基乙胺(254 mg，1.964 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(4 mL)，冷却至 0 ℃左右，滴加 1-丙基磷酸酐(50%的 N，N-二甲基甲酰胺溶液，625 mg，0.982 mmol)，加完恢复至室温反应 3 h，加入水(30 mL)淬灭，乙酸乙酯萃取(30 mL × 3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，残余物用硅胶板分离纯化 (石油醚：乙酸乙酯(V/V)=1:1)得 3-(5-氯噻唑-2-基)-2-氟-5-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-8**)，白色固体(6.8 mg，收率 3.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25-9.24 (d, 1H), 9.12 (s, 2H), 8.12-8.11 (d, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 5.19-5.16 (m, 1H), 3.90-3.77 (m, 4H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.58-1.56 (d, 3H)。

LC-MS, M/Z: 517.1 $[M+H]^+$。

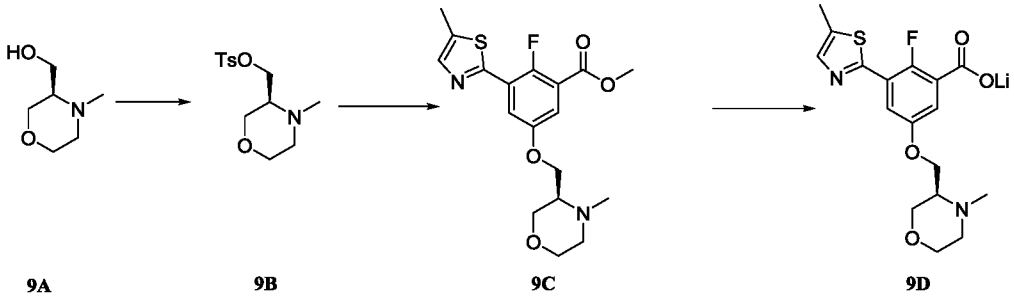
实施例 9：目标化合物 I-9 的制备

2-氟-5-(((S)-4-甲基吗啉-3-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-9**)

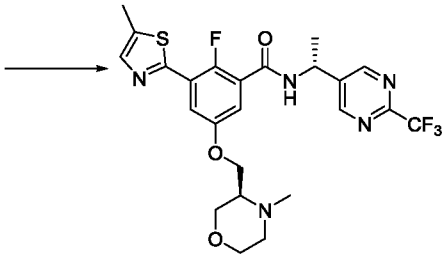


I-9

目标化合物 I-9 的合成路线如下所示：

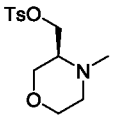


9A 9B 9C 9D



I-9

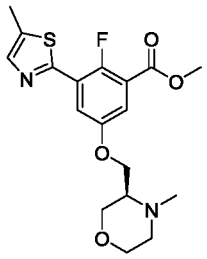
第一步：(S)-(4-甲基吗啉-3-基)4-甲基苯磺酸甲酯(**9B**)的合成



9B

将(R)-(4-甲基吗啉-3-基)甲醇(**9A**)(1.31 g，10.0 mmol)加入到二氯甲烷 (20 mL) 中，加入三乙胺 (2.01 g，20 mmol)、4-二甲氨基吡啶(244 mg，2 mmol)并冷却至 0℃，加入对甲基苯磺酰氯 (2.10 g，11.0 mmol)后室温搅拌反应过夜。加入二氯甲烷 (50 mL)稀释，硅胶(50 mL)，浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化 (乙酸乙酯:甲醇：氨水(V/V)=10:1：0.03)得化合物(S)-(4-甲基吗啉-3-基)4-甲基苯磺酸甲酯粗品(**9B**)，油状(0.6 g，产率 21.1%)。

第二步：(S)-2-氟-5-((4-甲基吗啉-3-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**9C**)的合成

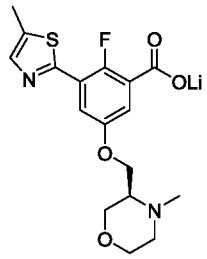


9C

将化合物 2-氟-5-羟基-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯 (0.20 g，0.749 mmol) (合成参考实施例 1)加入至 DMF (2 mL)中，加入碳酸铯(0.37 g，1.124 mmol)后，加热至 50℃并搅拌 0.5h，再加入(S)-(4-甲基吗啉-3-基)4-甲基苯磺酸甲酯粗品(**9B**)(0.33 g，1.124 mmol)，加热至 90℃，搅拌反应过夜。冷却至室温，加入蒸馏水 (10 mL)稀释，用乙酸乙酯 (10 mL×3)萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水(10 mL×2)洗涤，分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得化合物(S)-2-氟-5-((4-甲基吗啉-3-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯粗品(**9C**)，油状(90mg，产率 21.0%)。

LC-MS, M/Z: 381.4 $[M+H]^+$。

第三步：(S)-2-氟-5-((4-甲基吗啉-3-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸锂(**9D**)的合成

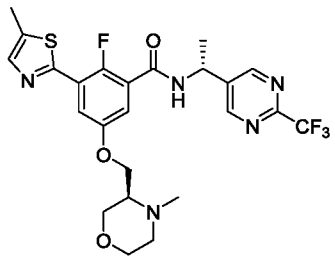


9D

室温下，(S)-2-氟-5-((4-甲基吗啉-3-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯粗品(**9C**)(90 mg，0.237 mmol)加至 0.5 mL 的四氢呋喃溶液中，再加入 0.2 mL 水，氢氧化锂(56.8 mg，2.37 mmol)，室温反应过夜，浓缩干，残留物加入水(10 mL)冷冻干燥得(S)-2-氟-5-((4-甲基吗啉-3-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸锂(**9D**)(150 mg，产率 100%)。

LC-MS, M/Z: 367.4[M+2H-Li]$^+$。

第四步：2-氟-5-(((S)-4-甲基吗啉-3-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-9**)的合成



I-9

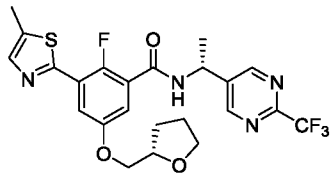
室温下，(S)-2-氟-5-((4-甲基吗啉-3-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸锂粗品(**9D**)(150 mg，0.237 mmol)加至 3 mL N,N-二甲基甲酰胺中，再加入(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙-1-胺盐酸盐(53.9 mg，0.237 mmol)，二异丙基乙胺(106 mg，0.811 mmol)，滴加 1-丙基磷酸酐 (104.6 mg，0.411 mmol，50%的 N,N-二甲基甲酰胺溶液)，滴加完后氮气保护下室温搅拌过夜，加入 5 mL 水稀释，用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取，有机相浓缩干，残留物用硅胶板(乙酸乙酯:甲醇：氨水 V/V)=10:1：0.02)制备分离得 2-氟-5-(((S)-4-甲基吗啉-3-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-9**)，类灰色固体(3.6 mg，产率 2.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13(s, 2H), 8.34 (s, 2H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H),4.21-4.17 (m,1H),4.01-3.97 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.63-3.56 (m, 2H), 2.69-2.66 (m, 2H), 2.63-2.59 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.87 (s, 1H) , 1.57 (d, 3H)。

LC-MS, M/Z: 540.6 [M+H]$^+$。

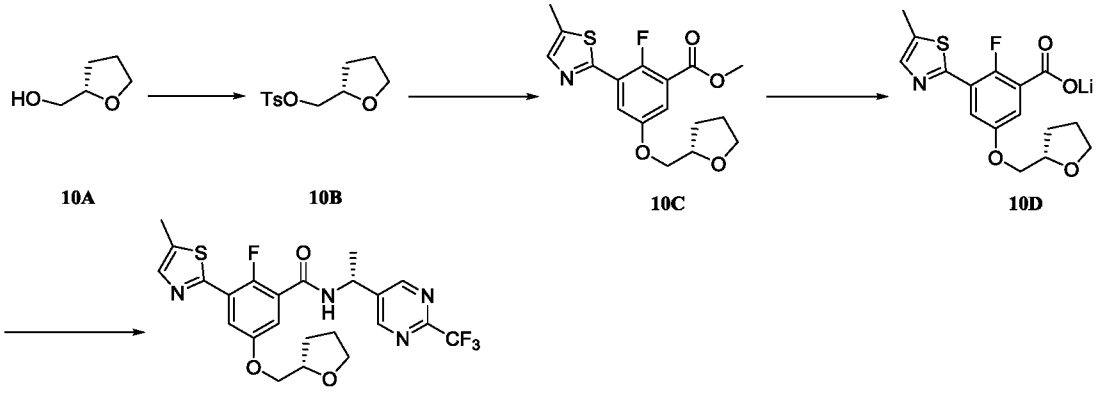
实施例 10：目标化合物 I-10 的制备

2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-10**)



I-10

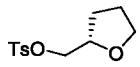
目标化合物 I-10 的合成路线如下所示：



10A 10B 10C 10D

I-10

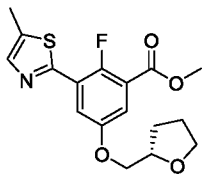
第一步：(S)-(四氢呋喃-2-基)4-甲基苯磺酸甲酯(**10B**)的合成



10B

将(S)-(四氢呋喃-2-基)甲醇(**10A**)(1.02 g，10.0 mmol)加入到二氯甲烷 (20 mL) 中，加入三乙胺 (2.01 g，20 mmol)、4-二甲氨基吡啶(244 mg，2 mmol)并冷却至 0℃，加入对甲基苯磺酰氯 (2.10 g，11.0 mmol) 后室温搅拌反应过夜。加入二氯甲烷 (50 mL)稀释，硅胶(50 mL)，浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯(V/V)=3:1)得化合物(S)-(四氢呋喃-2-基)4-甲基苯磺酸甲酯(**10B**)，类白色固体(1.31 g，产率 50.8%)。

第二步：(S)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(**10C**)的合成

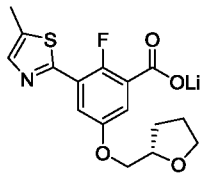


10C

将化合物 2-氟-5-羟基-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯 (0.20 g，0.749 mmol) (合成参考实施例 1)加入至 DMF (2 mL)中，加入碳酸铯(0.37 g，1.124 mmol)后，加热至 50℃并搅拌 0.5h，再加入(S)-(四氢呋喃-2-基)4-甲基苯磺酸甲酯(**10B**)(0.29 g，1.124 mmol)，加热至 90℃，搅拌反应过夜。冷却至室温，加入蒸馏水 (10 mL)稀释，用乙酸乙酯 (10 mL×3)萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (10 mL×2)洗涤，分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=2:1)得化合物(S)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(**10C**)，油状(70 mg，产率 26.6%)。

LC-MS, M/Z: 352.4 $[M+H]^+$。

第三步：(S)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)苯甲酸锂(**10D**)的合成

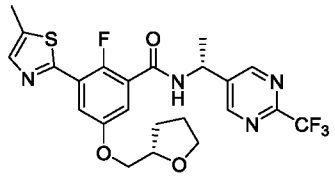


10D

室温下，(S)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(**10C**)(70 mg，0.199 mmol)加至 0.5 mL 的四氢呋喃溶液中，再加入 0.2 mL 水，氢氧化锂(47.8 mg，1.99 mmol)，室温反应过夜，浓缩干，残留物加入水(10 mL)冷冻干燥得(S)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)苯甲酸锂(**10D**)(110.1 mg，产率 100%)。

LC-MS, M/Z: 337.3[M+H-Li]$^+$。

第四步：2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-10**)



I-10

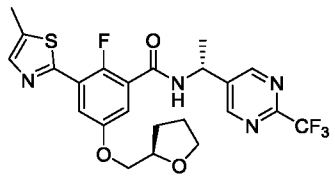
室温下，(S)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)苯甲酸锂(**10D**) (110.1 mg，0.199 mmol)加至 3 mL N,N-二甲基甲酰胺中，再加入(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基-1-胺盐酸盐(45.3 mg，0.199 mmol)，二异丙基乙胺(77 mg，0.597mmol)，滴加 1-丙基磷酸酐(190 mg，0.299 mmol，50%的 N,N-二甲基甲酰胺溶液)，滴加完后氮气保护下室温搅拌过夜，TLC(PE:EA=2:1)显示原料反应完，加入 5 mL 水稀释，用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取，有机相浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯(V/V)=2:1) 得 2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-10**)，类白色固体(16 mg，产率 15.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (d, 1H),9.10 (s, 2H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 5.27-5.24 (m, 1H), 4.16-3.96 (m,3H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 2.51-2.48 (m, 3H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 2H) ,1.86-1.72 (m, 1H) ,1.55 (d, 3H)。

LC-MS, M/Z: 511.5[M+H]$^+$。

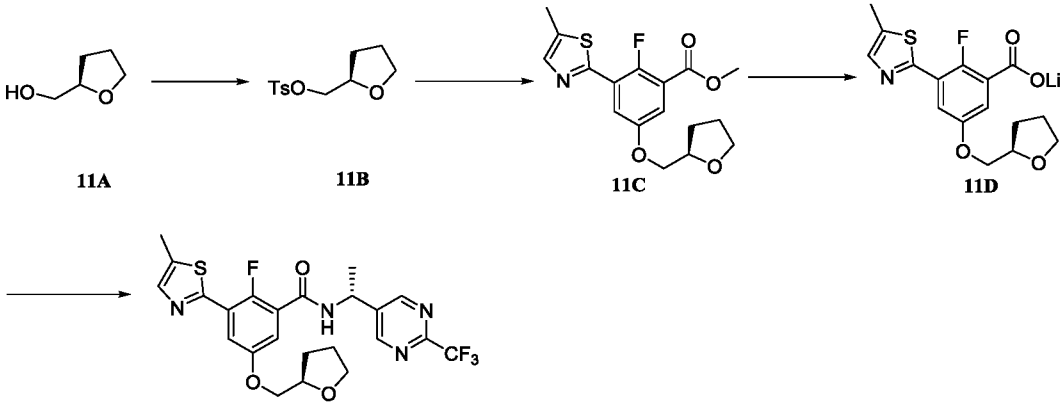
实施例 11：目标化合物 I-11 的制备

2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-11**)



I-11

目标化合物 I-11 的合成路线如下所示：



11A **11B** **11C** **11D** **I-11**

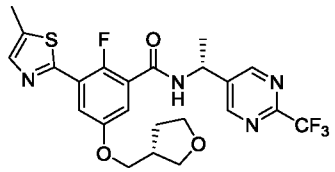
合成方法参考实施例 10。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (d, 1H),9.10 (s, 2H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 5.27-5.24 (m, 1H), 4.16-3.96 (m,3H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 2.51-2.48 (m, 3H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 1H) ,1.55 (d, 3H)。

LC-MS, M/Z: 511.5[M+H]$^+$。

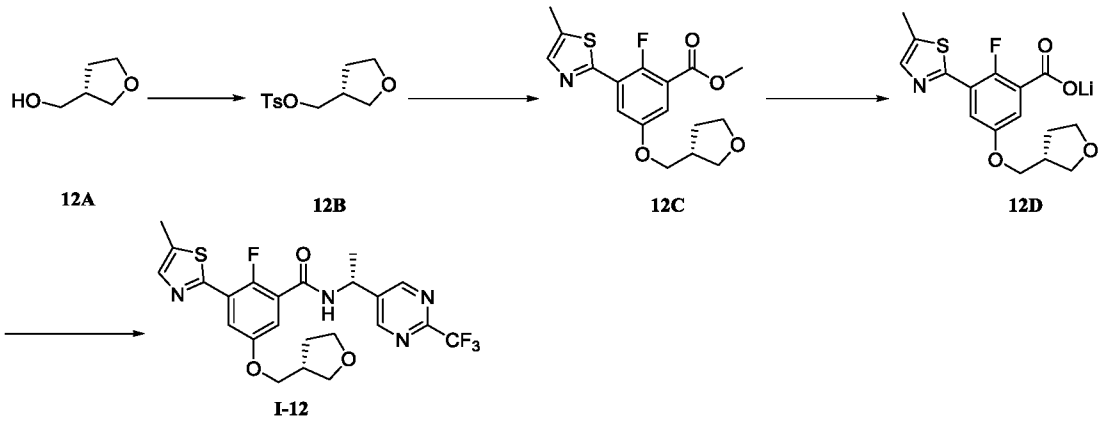
实施例 12：目标化合物 I-12 的制备

2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-四氢呋喃-3-基)甲氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-12**)



I-12

目标化合物 I-12 的合成路线如下所示：



12A **12B** **12C** **12D** **I-12**

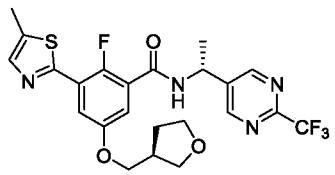
合成方法参考实施例 10。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9.20-9.18 (m, 1H), 9.10 (s, 2H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 5.29-5.22 (m, 1H), 4.02-3.95 (m,2H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.65-3.63 (m, 1H),3.55-3.52 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.51-2.48 (m, 3H), 2.01-1.98 (m, 1H) , 1.71-1.66 (m, 1H) ,1.59 (d, 3H)。

LC-MS, M/Z: 511.5 [M+H]$^+$。

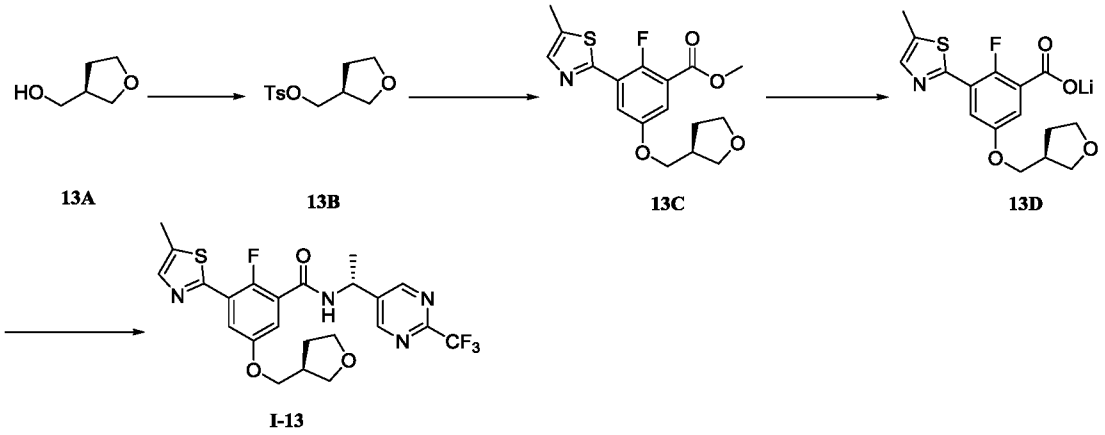
实施例 13：目标化合物 I-13 的制备

2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((S)-四氢呋喃-3-基)甲氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-13**)



I-13

目标化合物 I-13 的合成路线如下所示：



13A 13B 13C 13D

I-13

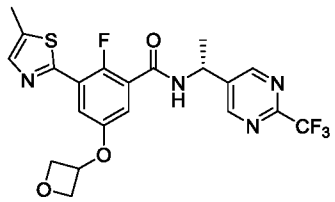
合成方法参考实施例 10。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20-9.18 (m, 1H), 9.10 (s, 2H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 5.29-5.22 (m, 1H), 4.02-3.95 (m,2H),3.78-3.74 (m, 2H), 3.65-3.63 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.51-2.48 (m, 3H), 2.01-1.98 (m, 1H) , 1.71-1.66 (m, 1H) ,1.59 (d, 3H)。

LC-MS, M/Z: 511.5[M+H]$^+$。

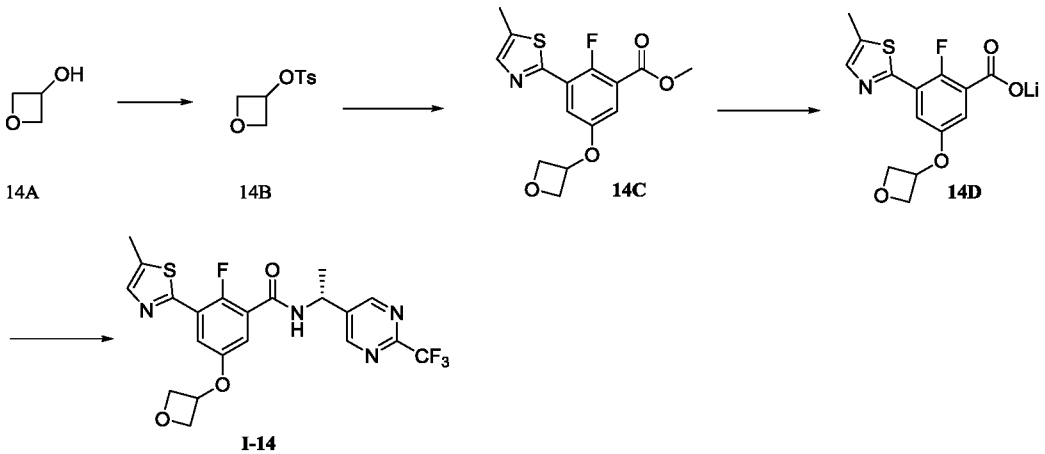
实施例 14：目标化合物 I-14 的制备

(R)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁-3-基氧基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-14**)



I-14

目标化合物 I-14 的合成路线如下所示：



14A 14B 14C 14D

I-14

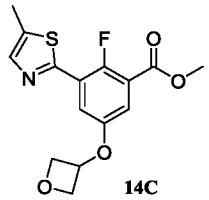
第一步：4-甲基苯磺酸氧杂环丁-3-基酯(**14B**)的合成



14B

将氧杂环丁烷 3-醇(**14A**) (740 mg，10.0 mmol)加入到二氯甲烷 (20 mL) 中，加入三乙胺 (2.01 g，20 mmol)、4-二甲氨基吡啶(244 mg，2 mmol)并冷却至 0℃，加入对甲基苯磺酰氯 (2.10 g，11.0 mmol)后室温搅拌反应过夜。加入二氯甲烷 (50 mL)稀释，硅胶(50 mL)，浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯(V/V)=2:1)得化合物 4-甲基苯磺酸氧杂环丁-3-基酯(**14B**)，类白色固体(1.40 g，产率 61%)。

第二步：2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁-3-基氧基)苯甲酸甲酯(**14C**)的合成

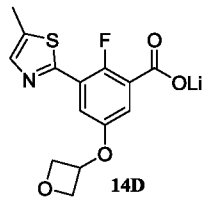


14C

将化合物 2-氟-5-羟基-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯 (0.20 g，0.749 mmol) (合成参考实施例 1)加入至 DMF (2 mL)中，加入碳酸铯(0.37 g，1.124 mmol)后，加热至 50℃并搅拌 0.5h，再加入 4-甲基苯磺酸氧杂环丁-3-基酯(**14B**) (0.26 g，1.124 mmol)，加热至 90℃，搅拌反应过夜。冷却至室温，加入蒸馏水 (10 mL)稀释，用乙酸乙酯 (10 mL×3)萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水(10 mL×2)洗涤，分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=2:1)得化合物 2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁-3-基氧基)苯甲酸甲酯(**14C**)，油状(80 mg，产率 33.1%)。

LC-MS, M/Z: 324.3 $[M+H]^+$。

第三步：2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁-3-基氧基)苯甲酸锂(**14D**)的合成

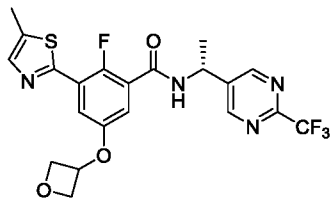


14D

室温下，2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁-3-基氧基)苯甲酸甲酯(**14C**)(80 mg，0.248 mmol)加至 0.5 mL 的四氢呋喃溶液中，再加入 0.2 mL 水，一水合氢氧化锂(59.4 mg，2.48 mmol)，室温反应过夜，浓缩干，残留物加入水(10 mL)冷冻干燥得 2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁-3-基氧基)苯甲酸锂粗品(**14D**)(138.1 mg，产率 100%)。

LC-MS, M/Z: 309.3 $[M+H-Li]^+$。

第四步：(R)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁-3-基氧基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-14**)的合成



I-14

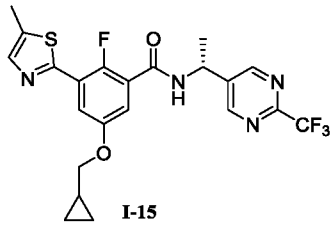
室温下，2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁-3-基氧基)苯甲酸锂粗品(**14D**) (138.1 mg，0.248 mmol)加至 3 mL N,N-二甲基甲酰胺中，再加入(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙-1-胺盐酸盐(59.2 mg，0.248 mmol)，二异丙基乙胺(96 mg，0.744 mmol)，滴加 1-丙基磷酸酐 (237 mg，0.372 mmol, 50% 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液)，滴加完后氮气保护下室温搅拌过夜，TLC(PE:EA=1:1)显示原料反应完，加入 5 mL 水稀释，用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取，有机相浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯(V/V)=2:1) 得(R)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(氧杂环丁-3-基氧基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-14**)，类白色固体(27 mg，产率 22.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (d, 1H), 9.12 (s, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.56 (q, 1H), 7.11 (q, 1H), 5.44-5.39 (m, 1H),5.29-5.26 (m, 1H), 4.95-4.92 (m, 2H), 4.58-4.55 (m, 2H), 2.53-2.49 (s, 3H), 1.56 (s, 3H)。

LC-MS, M/Z: 483.5$[M+H]^+$。

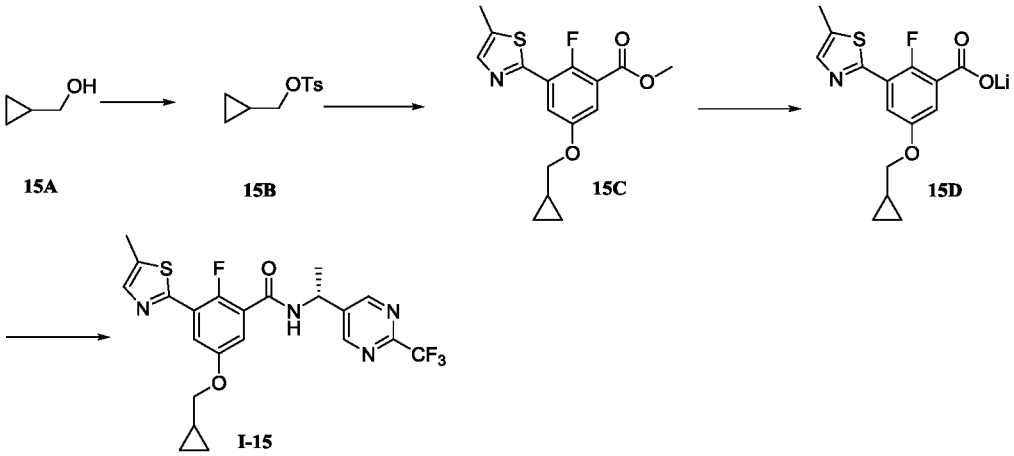
实施例 15：目标化合物 I-15 的制备

(R)-5-(环丙基甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-15**)



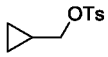
I-15

目标化合物 I-15 的合成路线如下所示：



15A 15B 15C 15D I-15

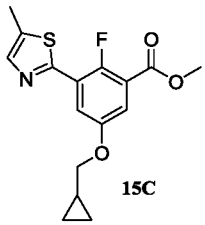
第一步：4-甲基苯磺酸环丙基甲基酯(**15B**)的合成



15B

将环丙基甲醇(15**A**)(720 mg，10.0 mmol)加入到二氯甲烷 (20 mL) 中，加入三乙胺 (2.01 g，20 mmol)、4-二甲氨基吡啶(244 mg，2 mmol)并冷却至 0℃，加入对甲基苯磺酰氯 (2.10 g，11.0 mmol)后室温搅拌反应过夜。加入二氯甲烷 (50 mL)稀释，硅胶(50 mL)，浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯(V/V)=2:1)得化合物 4-甲基苯磺酸环丙基甲基酯(**15B**)，类白色固体(1.65 g，产率 73%)。

第二步：5-(环丙基甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**15C**)的合成

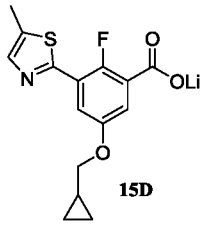


15C

将化合物 2-氟-5-羟基-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯 (0.20 g，0.749 mmol)(合成参考实施例 1)加入至 DMF (2 mL)中，加入碳酸铯(0.37 g，1.124 mmol)后，加热至 50℃并搅拌 0.5h，再加入 4-甲基苯磺酸环丙基甲基酯(**15B**) (0.25 g，1.124 mmol)，加热至 90℃，搅拌反应过夜。冷却至室温，加入蒸馏水 (10 mL)稀释，用乙酸乙酯 (10 mL×3)萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (10 mL×2)洗，分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=2:1)得化合物 5-(环丙基甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**15C**)，油状(65 mg，产率 27.0%)。

LC-MS, M/Z: 322.4 $[M+H]^+$。

第三步：5-(环丙基甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸锂(**15D**)的合成

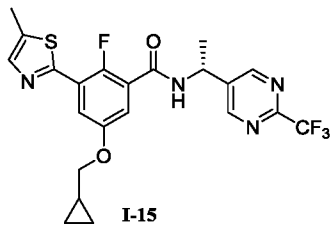


15D

室温下，5-(环丙基甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**15C**)(65 mg，0.202 mmol)加至 0.5 mL 的四氢呋喃溶液中，再加入 0.2 mL 水，氢氧化锂(48.5 mg，2.02 mmol)，室温反应过夜，浓缩干，残留物加入水(10 mL)冷冻干燥得 5-(环丙基甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸锂(**15D**)(103.3 mg，产率 100%)。

LC-MS, M/Z: 307.3 $[M+H-Li]^+$。

第四步：(R)-5-(环丙基甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-15**)的合成



I-15

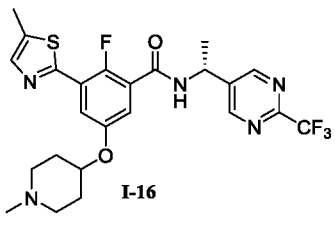
室温下，5-(环丙基甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸锂粗品(**15D**) (103.3 mg，0.202 mmol)加至 3 mL N,N-二甲基甲酰胺中，再加入(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙-1-胺盐酸盐(58.8 mg，0.202 mmol)，二异丙基乙胺(78 mg，0.606 mmol)，滴加 1-丙基磷酸酐 (192 mg，0.303 mmol，50%的 N,N-二甲基甲酰胺溶液)，滴加完后氮气保护下室温搅拌过夜，TLC(PE:EA=1:1)显示原料反应完，加入 5 mL 水稀释，用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取，有机相浓缩干，残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=2:1)得(R)-5-(环丙基甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-15**)，类白色固体(19 mg，产率 19.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 8.88 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 5.33-5.30 (m,1H), 3.80 (d, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.65 (d, 3H), 1.12-1.06 (m, 1H), 0.60-0.55 (m, 2H) , 0.29-026 (m, 2H)。

LC-MS, M/Z: 481.5 $[M+H]^+$。

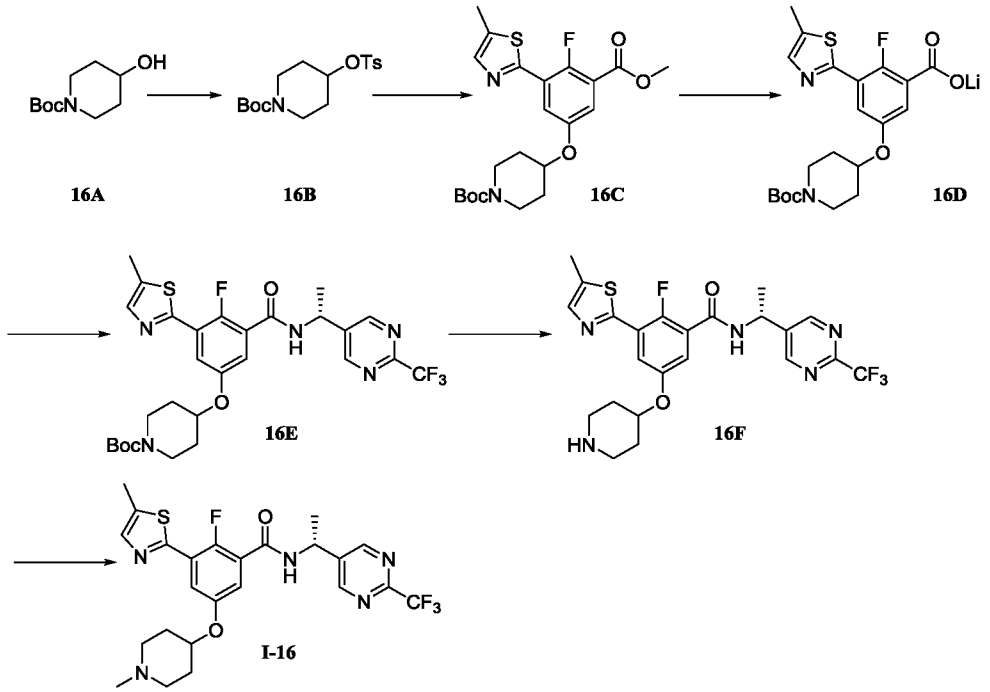
实施例 16：目标化合物 I-16 的制备

(R)-2-氟-5-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-16**)

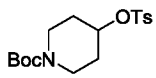


I-16

目标化合物 I-16 的合成路线如下所示：



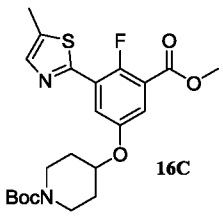
第一步：4-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1-哌啶甲酸叔丁酯(**16B**)的合成



16B

将 N-Boc-4-羟基哌啶(**16A**)(2.0 g，9.94 mmol)加入到二氯甲烷 (20 mL) 中，加入三乙胺 (2.01 g，19.87 mmol)、4-二甲氨基吡啶(12 mg，0.1 mmol)并冷却至 0℃，加入对甲基苯磺酰氯 (2.84 g，14.91 mmol)后室温搅拌反应过夜。加入乙酸乙酯 (50 mL)稀释，浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=5:1)得 4-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1-哌啶甲酸叔丁酯(**16B**)，白色固体(2.3 g，产率 65.1%)。

第二步：2-氟-5-((1-哌啶甲酸叔丁酯-4-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**16C**)的合成

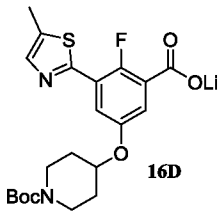


16C

将化合物 2-氟-5-羟基-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯 (0.50 g，1.871 mmol)(合成参考实施例 1)加入至 DMF (25 mL)中，加入碳酸铯(1.83 g，5.61 mmol)和 4-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1-哌啶甲酸叔丁酯(**16B**)(0.67 g，1.871 mmol)，加热至 80℃，搅拌反应过夜。冷却至室温，加入蒸馏水(50 mL)稀释，用乙酸乙酯 (20 mL×3)萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水(10 mL×2)洗涤，分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=1:1)得 2-氟-5-((1-哌啶甲酸叔丁酯-4-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**16C**)，白色固体(0.4 g，产率 39.6 %)。

LC-MS, M/Z：451.5 $[M+H]^+$。

第三步：2-氟-5-((1-哌啶甲酸叔丁酯-4-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸锂(**16D**)的合成

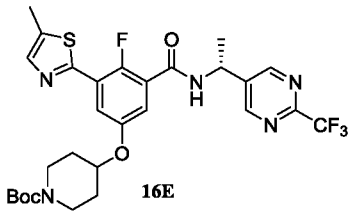


16D

室温下，2-氟-5-((1-哌啶甲酸叔丁酯-4-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**16C**)(0.4g，0.888 mmol)加至 10 mL 的四氢呋喃溶液中，再加入 2.5 mL 水和 2.5 mL 的甲醇，氢氧化锂(0.11 g，4.44 mmol)，室温反应过夜，浓缩干，残留物加入水(10 mL)冷冻干燥得 2-氟-5-((1-哌啶甲酸叔丁酯-4-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸锂(**16D**)(0.38 g，产率 98%)。

LC-MS, M/Z: 436.5[M+H-Li]$^+$。

第四步：(R)-2-氟-5-((1-哌啶甲酸叔丁酯-4-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**16E**)的合成

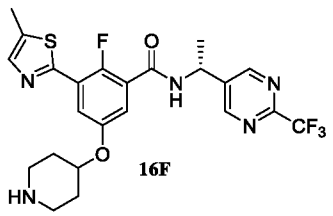


16E

室温下，2-氟-5-((1-哌啶甲酸叔丁酯-4-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸锂(**16D**) (0.38 g，0.871 mmol)加至 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中，再加入(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙-1-胺盐酸盐(0.20 g，1.045 mmol)，二异丙基乙胺(0.34 g，2.61 mmol)，滴加 1-丙基磷酸酐(0.83 g，2.61 mmol，50% N,N-二甲基甲酰胺溶液)，滴加完后氮气保护下室温搅拌过夜，加入 10 mL 水稀释，用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取，有机相浓缩干，残留物用硅胶柱 (二氯甲烷:甲醇(V/V)=10:1)制备分离得 (R)-2-氟-5-((1-哌啶甲酸叔丁酯-4-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**16E**)，白色固体(160 mg，产率 30.1%)。

LC-MS, M/Z: 610.6 [M+H]$^+$。

第五步：(R)-2-氟-5-((1-哌啶-4-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**16F**)的合成

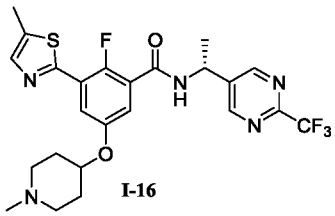


16F

室温下，(R)-2-氟-5-((1-哌啶甲酸叔丁酯-4-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**16E**)(160 mg，0.262 mmol)加至 2 mL 甲醇中，再加入 4 M 盐酸二氧六环溶液 (2.0 g，8.0 mmol)，加完后氮气保护下室温搅拌过夜，反应液浓缩后冻干得 (R)-2-氟-5-((1-哌啶-4-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**16F**)，白色固体(50 mg，产率 37.4%)。

LC-MS, M/Z: 510.5 [M+H]$^+$。

第六步：(R)-2-氟-5-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-16**)的合成



I-16

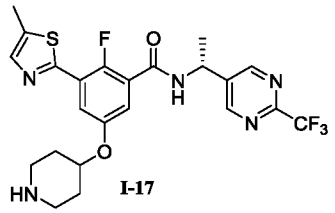
室温下，(R)-2-氟-5-((1-哌啶-4-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**16F**)(50 mg，0.098 mmol)加至 2 mL 甲醇中，再加入多聚甲醛 (15 mg，0.491 mmol)，氰基硼氢化钠 (31 mg，0.491 mmol) 和冰醋酸 (0.59 mg，0.01 mmol)，加完后氮气保护下室温搅拌过夜，反应液浓缩后加饱和碳酸氢钠溶液稀释 (10 mL)，用二氯甲烷萃取 (5 mL×3)，有机相浓缩干，残留物用大硅胶板(二氯甲烷:甲醇(V/V)=10:1)制备分离得 (R)-2-氟-5-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-16**)，白色固体(30 mg，产率 58.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (d, 1H), 9.11 (s, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (s, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.55 (d, 3H).

LC-MS, M/Z: 524.6 $[M+H]^+$。

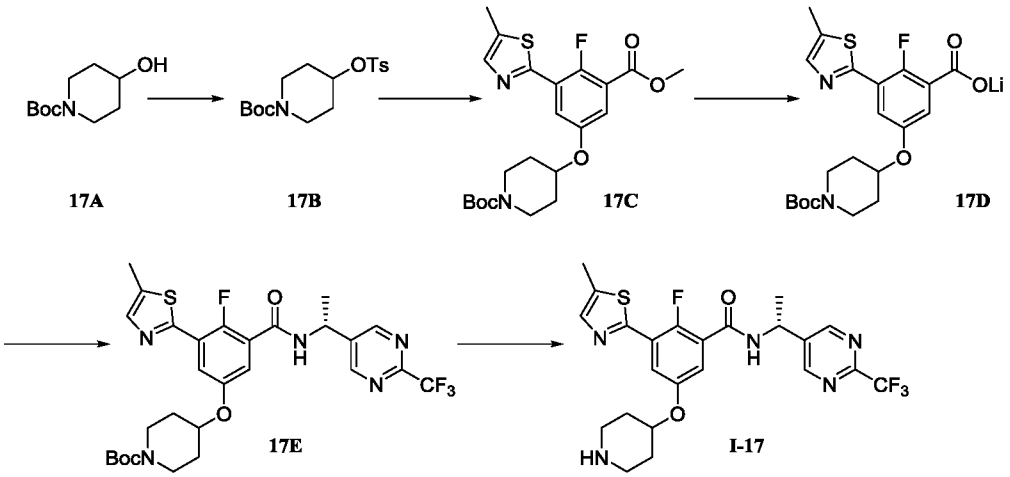
实施例 17：目标化合物 I-17 的制备

(R)-2-氟-5-((1-哌啶-4-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-17**)的合成



I-17

目标化合物 I-17 的合成路线如下所示：



17A 17B 17C 17D 17E I-17

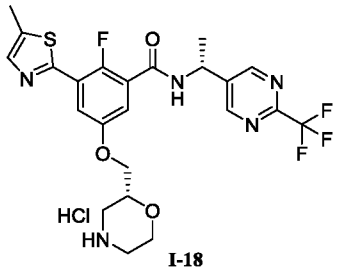
目标化合物 **I-17** 的合成参照上述实施例 16 中 16F 的合成步骤 (56 mg，产率 39.8 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 8.91 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.07 (s, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.55 (d, 3H).

LC-MS, M/Z: 510.5 $[M+H]^+$。

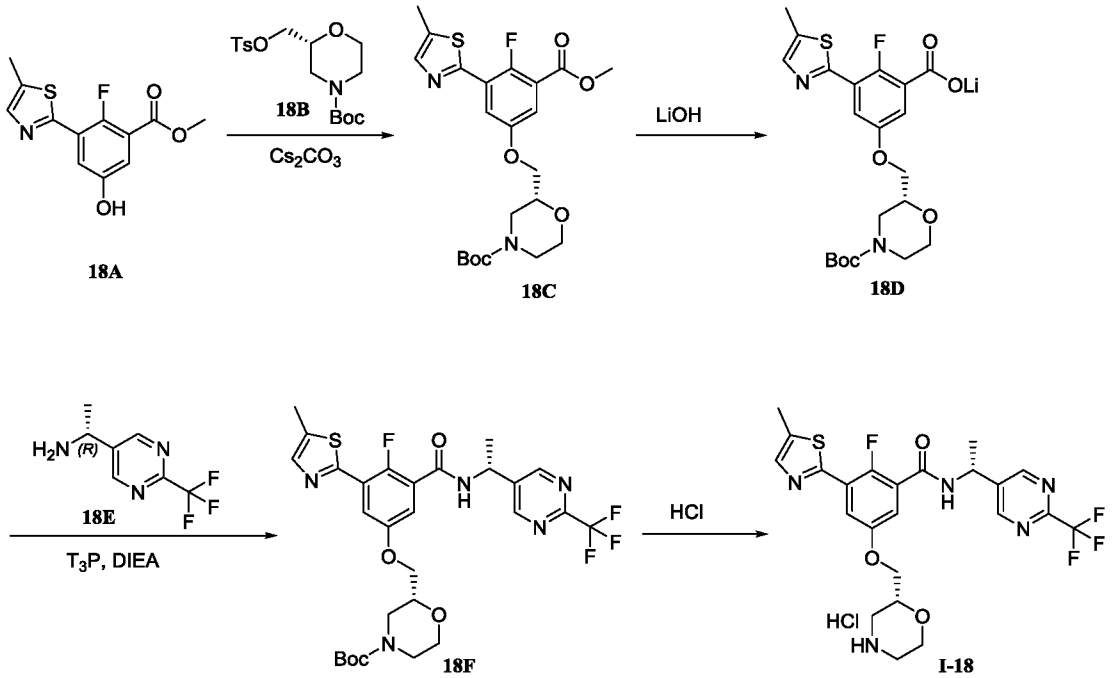
实施例 18：I-18 的制备

2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-吗啉-2-基)甲氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺盐酸盐(**I-18**)

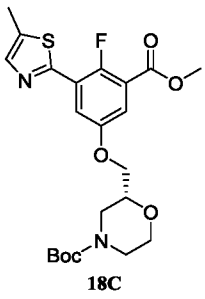


I-18

I-18 的合成路线如下所示：



第一步：(R)-2-((4-氟-3-(甲氧羰基)-5-(5-甲基噻唑-2-基)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(**18C**)的合成

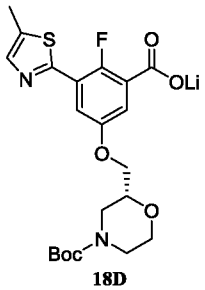


18C

将 2-氟-5-羟基-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**18A**)(500 mg，1.871 mmol)溶于干燥的 N，N-二甲基甲酰胺(10 mL)中，加入碳酸铯(914 mg，2.81 mmol)，室温搅拌反应 10 min，加入(R)-2-((甲苯磺酰氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(1042 mg，2.81 mmol)，氮气置换三次，氮气保护下升温至 90℃反应 4 h。加入水(50 mL)，乙酸乙酯萃取(60 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗品(R)-2-((4-氟-3-(甲氧羰基)-5-(5-甲基噻唑-2-基)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(**18C**)(873 mg，收率 100%)。

LC-MS, M/Z: 467.4 $[M+H]^+$。

第二步：(R)-5-((4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-基)甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸锂(**18D**)的合成

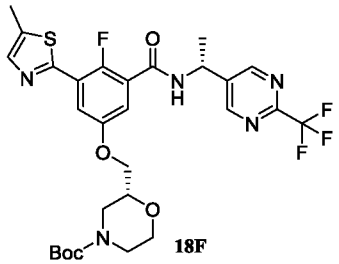


18D

往上一步粗品(R)-2-((4-氟-3-(甲氧羰基)-5-(5-甲基噻唑-2-基)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(**18C**)(873 mg，1.871 mmol)的甲醇(10 mL)和四氢呋喃(10 mL)溶液中，依次加入一水氢氧化锂(314 mg，7.49 mmol)和水(5 mL)，室温反应 24 h。反应液冻干，粗品直接投料下一步反应。

LC-MS, M/Z: 453.3 $[M+2H-Li]^+$。

第三步：叔丁基(R)-2-((4-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基甲酰基)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸酯(**18F**)的合成

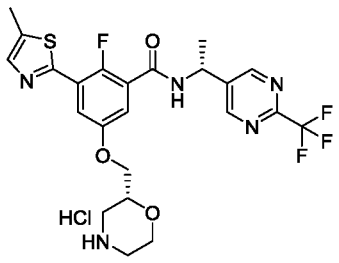


18F

将上一步粗品(R)-5-((4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-基)甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸锂(**18D**)(847 mg，1.872 mmol)溶解于 N，N-二甲基甲酰胺(10 mL)中，反应瓶中依次加入(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙-1-胺盐酸盐(469 mg，2.059 mmol)，N，N-二异丙基乙胺(726 mg，5.62 mmol)，反应液冷却至 0 ℃ 左右，滴加 1-丙基磷酸酐(3.573 g，5.62 mmol，50% N，N-二甲基甲酰胺溶液)，加完升温至室温反应 20 h。加入水(50 mL)淬灭反应，乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，残余物用硅胶柱分离纯化（石油醚:乙酸乙酯(V/V)=2:1)得叔丁基(R)-2-((4-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基甲酰基)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸酯(**18F**)，白色固体(530 mg，收率 45.3%)。

LC-MS, M/Z:626.2 $[M+H]^+$。

第四步：2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-吗啉-2-基)甲氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶- 5-基)乙基)苯甲酰胺盐酸盐(**I-18**)的合成



I-18

将叔丁基(R)-2-((4-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基甲酰基)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸酯(**18F**)(450 mg，0.719 mmol)溶于甲醇(2 mL)中，加入氯化氢的二氧六环溶液(4 M，2mL，8 mmol)，室温搅拌反应 18 h。反应液浓缩得到 2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-吗啉-2-基)甲氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺盐酸盐(**I-18**)，黄色固体(400 mg，收率 99%)。

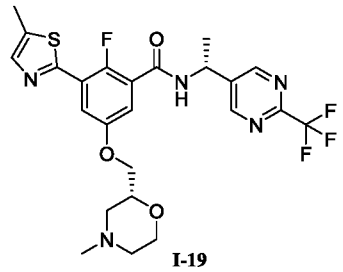
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.44-9.32 (m, 2H), 9.25-9.23 (d, 1H), 9.10(s, 2H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 5.29-5.22 (m, 1H), 4.18-3.96 (m, 5H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.20-3.16 (d, 1H), 2.98-2.92 (m,

2H), 2.51 (s, 3H), 1.55-1.53 (d, 3H)。

LC-MS, M/Z: 526.4 $[M+H]^+$。

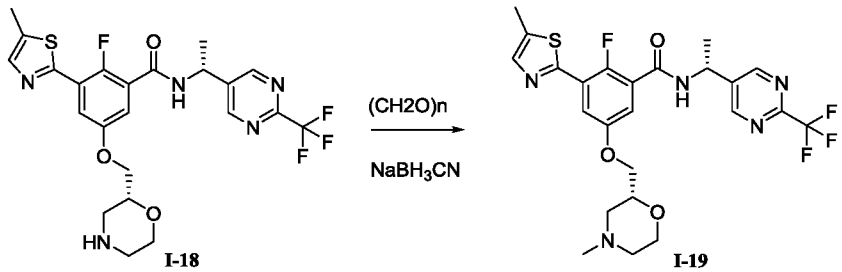
实施例 19：I-19 的制备

2-氟-5-(((R)-4-甲基吗啉-2-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-19**)

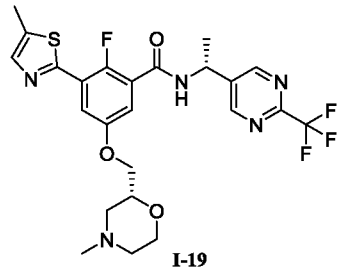


I-19

I-19 的合成路线如下所示：



2-氟-5-(((R)-4-甲基吗啉-2-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-19**)的合成



I-19

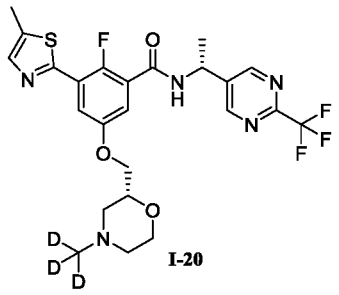
封管中将 2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-吗啉-2-基)甲氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺盐酸盐(合成参考实施例 18) (1.26 g，2.398 mmol)溶于的干燥的甲醇(10 mL)中，依次加入多聚甲醛(1.079 g，11.99 mmol)，乙酸(0.144 g，2.398 mmol)，室温搅拌 10 min，再加入氰基硼氢化钠(0.753 g，11.99 mmol)，继续室温反应 20 h。反应液中加入饱和碳酸氢钠(50 mL)淬灭，二氯甲烷萃取(30 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，残余物用硅胶板纯化(二氯甲烷:甲醇(V/V)=50:1)得到 2-氟-5-(((R)-4-甲基吗啉-2-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-19**)，白色固体(598.5 mg，收率 46.3%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21-9.19(d, 1H), 9.11(s, 2H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.23-7.21(m, 1H), 5.27-5.24(m, 1H), 4.06-4.05(d, 2H), 3.82-3.79(m, 2H), 3.55(t, 1H), 2.84-2.81(m, 1H), 2.67-2.64(m, 1H), 2.51(s, 3H), 2.23(s, 3H), 2.08-1.99(m, 2H), 1.56-1.54(d, 3H)。

LC-MS, M/Z:540.4 $[M+H]^+$。

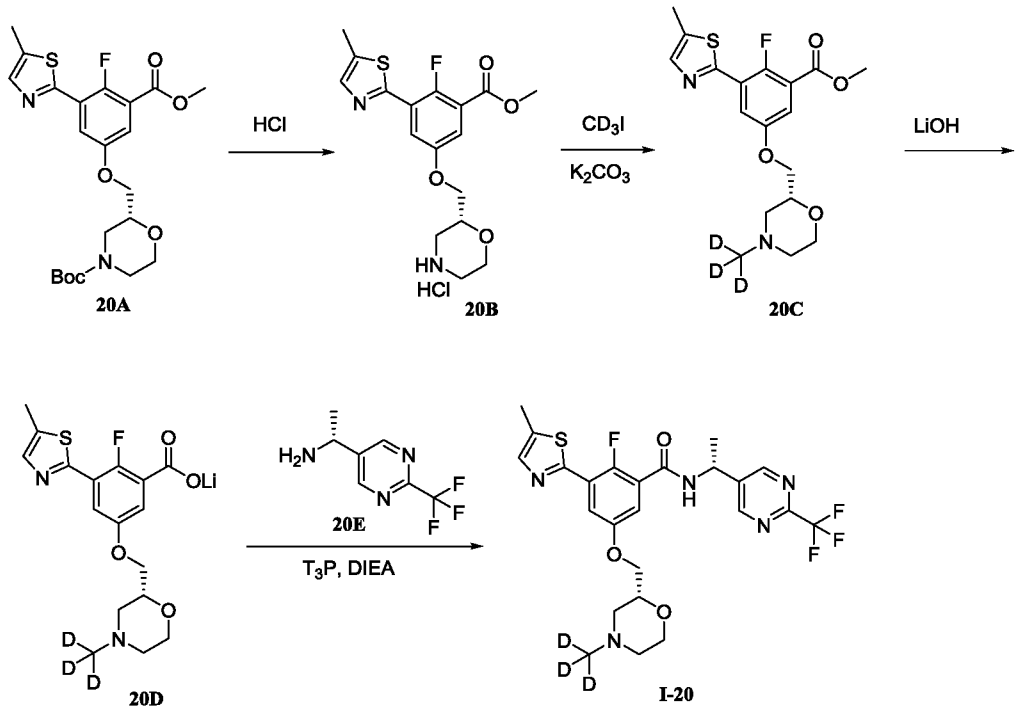
实施例 20： 化合物 **I-20** 的制备

2-氟-5-(((R)-4-(甲基-d3)吗啉-2-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-20**)

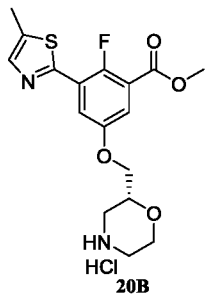


I-20

I-20 的合成路线如下所示：



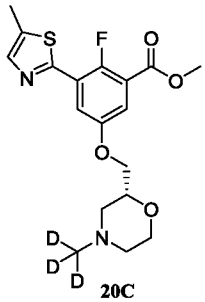
第一步：(R)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(吗啉-2-基甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐(**20B**)的合成



20B

往(R)-2-((4-氟-3-(甲氧羰基)-5-(5-甲基噻唑-2-基)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(20A)(0.5 g，1.072 mmol)中加入 4 M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(5 mL，20 mmol)，室温搅拌反应 30 min，反应液浓缩，粗品直接投料下一步反应。

第二步：(R)-2-氟-5-((4-(甲基-d3)吗啉-2-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**20C**)的合成

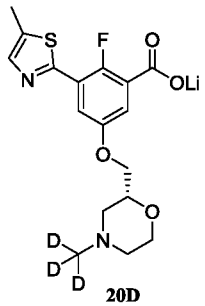


20C

将上一步粗品(R)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(吗啉-2-基甲氧基)苯甲酸甲酯盐酸盐(**20B**)溶于干燥的乙腈(10 mL)中，依次加入三乙胺(0.325 g，3.22 mmol)，碳酸钾(0.222 g，1.608 mmol)和氘代碘甲烷(0.155 g，1.072 mmol)，加完室温反应 20 h。加入水(50 mL)，二氯甲烷萃取(30 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，残余物柱层析分离(二氯甲烷:甲醇(V/V)=100:1)得到 (R)-2-氟-5-((4-(甲基-d3)吗啉-2-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**20C**)，浅黄色油状物(300 mg，收率：73.0%)

LC-MS, M/Z: 384.2 $[M+H]^+$。

第三步：(R)-2-氟-5-((4-(甲基-d3)吗啉-2-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸锂(**20D**)的合成

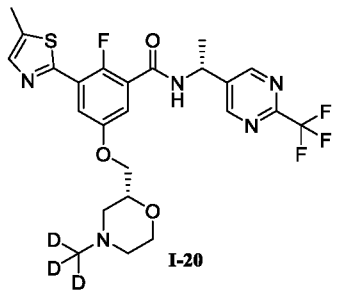


20D

将(R)-2-氟-5-((4-(甲基-d3)吗啉-2-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**20C**)(300 mg，0.782 mmol)溶于甲醇(5 mL)和四氢呋喃(5 mL)中，加入一水氢氧化锂(131 mg，3.13 mmol)和水(2 mL)，室温反应 4 h。反应液冻干，粗品直接投料下一步反应。

LC-MS, M/Z: 370.2 $[M+2H-Li]^+$。

第四步：2-氟-5-(((R)-4-(甲基-d3)吗啉-2-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-20**)的合成



I-20

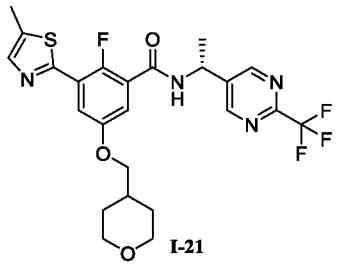
将上一步反应粗品(R)-2-氟-5-((4-(甲基-d3)吗啉-2-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸锂(20D)(289 mg，0.782 mmol)溶于的干燥的 N，N-二甲基甲酰胺(5 mL)中，依次加入(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙-1-胺盐酸盐(196 mg，0.861 mmol)，N，N-二异丙基乙胺(303 mg，2.347 mmol)，冷却至 0-5℃，滴加 1-丙基磷酸酐(1.493 g，2.347 mmol，50%N，N-二甲基甲酰胺溶液)室温反应 4 h。反应液中加入水(50 mL)淬灭，二氯甲烷萃取(30 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，残余物用硅胶板纯化(二氯甲烷:甲醇(V/V)=20:1， +NH3)得到 2-氟-5-(((R)-4-(甲基-d3)吗啉-2-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-20**)，白色固体(25 mg，收率 5.9%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ 9.19-9.17 (d, 1H), 9.09(s, 2H), 7.72-7.70(m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 5.28-5.21(m, 1H), 4.04-4.03(d, 2H), 3.79-3.75(m, 2H), 3.54-3.48(m, 1H), 2.76-2.74(d, 1H), 2.59-2.56(d, 1H), 2.50(s, 3H), 2.02-1.89(m, 2H), 1.54-1.52(d, 3H)。

LC-MS, M/Z: 543.4 $[M+H]^+$。

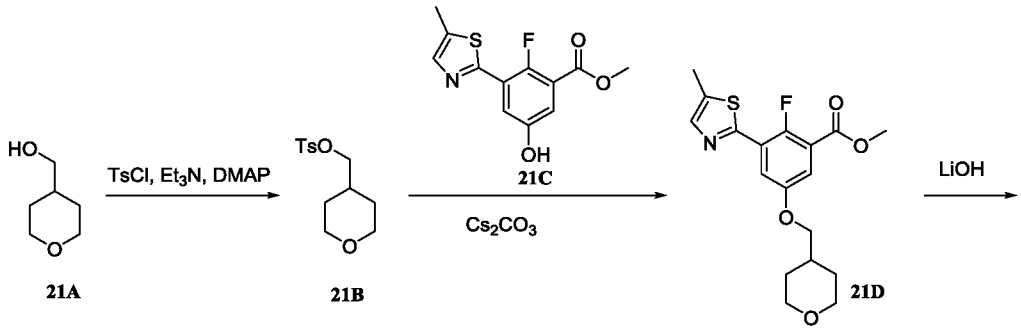
实施例 21：化合物 **I-21** 的制备

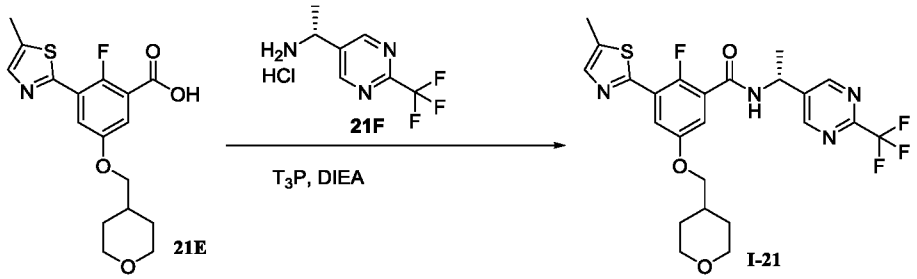
(R)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-21**)



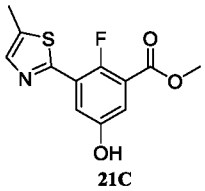
I-21

I-21 的合成路线如下所示：



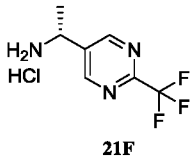


2-氟-5-羟基-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**21C**)



21C

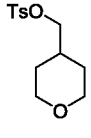
(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙-1-胺盐酸盐(**21F**)



21F

参考专利 WO 2016/091776 方法制备。

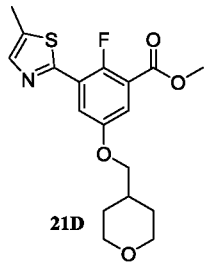
第一步：(四氢-2H-吡喃-4-基)4-甲基苯磺酸甲酯(**21B**)的合成



21B

将(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇(**21A**)(2 g，17.22 mmol)，三乙胺(3.48 g，34.4 mmol)，4-二甲氨基吡啶(0.421 g，3.44 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中，室温搅拌，分批加入对甲基苯磺酰氯(3.94 g，20.66 mmol)，加完继续室温反应 20 h，加入水(30 mL)淬灭反应，分液，水相二氯甲烷萃取(30 mL×2)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，残留物用硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=4:1)得到 (四氢-2H-吡喃-4-基)4-甲基苯磺酸甲酯(**21B**)，白色固体(4.5 g，收率 97%)

第二步：2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(**21D**)的合成

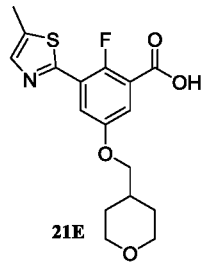


21D

将 2-氟-5-羟基-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**21C**)(200 mg，0.748 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中，加入碳酸铯(366 mg，1.122 mmol)室温搅拌 30 min。加入(四氢-2H-吡喃-4-基)4-甲基苯磺酸甲酯(**21B**)(303 mg，1.122 mmol)，氮气保护下，升温至 100 ℃反应 3 h，冷却至室温，加入水(50 mL)淬灭，乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，残余物用硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=2:1)得到白色固体 2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(**21D**)，白色固体(90 mg，收率 32.9%)

LC-MS, M/Z: 366.2 $[M+H]^+$。

第三步：2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸(**21E**)的合成

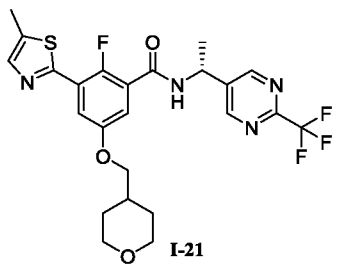


21E

将 2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(**21D**)(90 mg，0.246 mmol)溶于甲醇(2 mL)和四氢呋喃(2 mL)中，再加入一水氢氧化锂(41.3 mg，0.985 mmol)和水(2 mL)。室温继续搅拌反应 20 h。随后，减压旋蒸出去甲醇和四氢呋喃，水相用 2M 盐酸调 pH 至 4 左右，然后用二氯甲烷(10 mL×2)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到 2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸(**21E**) (87 mg, 粗品)，直接投下一步反应。

LC-MS, M/Z: 352.3 $[M+H]^+$。

第四步：(R)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-21**)的合成



I-21

往反应瓶中依次加入 2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲酸(**21E**)(87 mg，0.248 mmol)，(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙-1-胺盐酸盐(**21F**)(67.6 mg，0.297 mmol)，N,N-二异丙基乙胺(96 mg，0.743 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，冷却至 0℃左右，滴加 1-丙基磷酸酐(473 mg，0.743

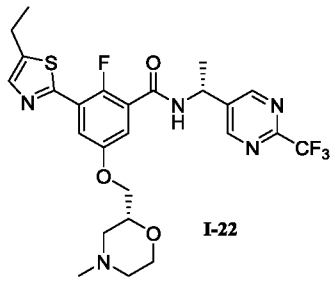
mmol，50%的 N,N-二甲基甲酰胺溶液)，加完恢复至室温反应 2 h，加入水(50 mL)淬灭，乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，残余物用硅胶板分离纯化 (石油醚：乙酸乙酯(V/V)=1:1)得 (R)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-21**)，白色固体(59.2 mg，收率 45.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20-9.18 (d, 1H), 9.10 (s, 2H), 7.74-7.71(m, 2H), 7.21-7.19 (dd, 1H), 5.29-5.22 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 4H), 3.35-3.31 (m, 2H), 2.52-2.51 (d, 3H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.69-1.65 (dd, 2H), 1.56-1.54 (d, 3H), 1.39-1.28 (m, 2H)。

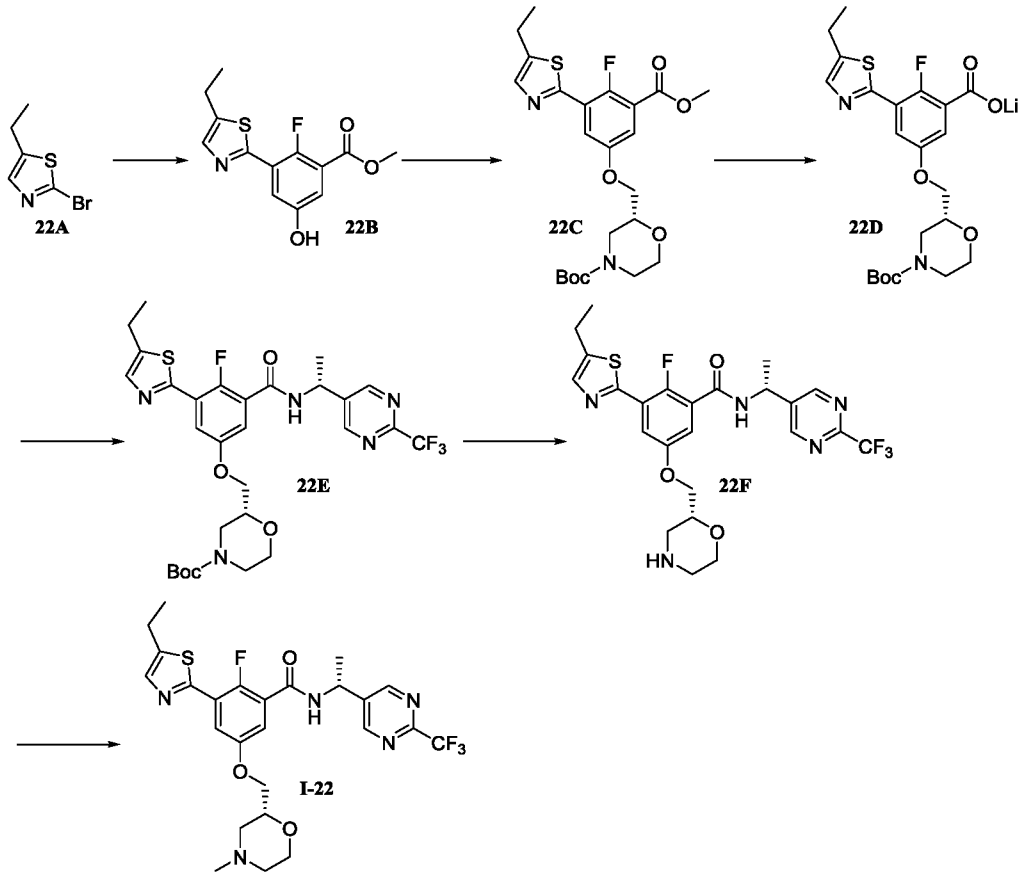
LC-MS, M/Z: 525.2 $[M+H]^+$。

实施例 22：化合物 **I-22** 的制备

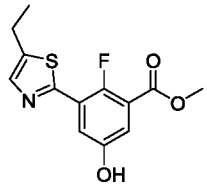
3-(5-乙基噻唑-2-基)-2-氟-5-(((R)-4-甲基吗啉-2-基)甲氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-22**)



目标化合物 I-22 的合成路线如下所示：



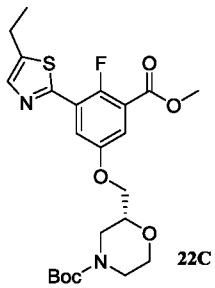
第一步：3-(5-乙基噻唑-2-基)-2-氟-5-羟基-苯甲酸甲酯(**22B**)的合成



22B

将 2-溴-5-乙基噻唑(**22A**)(1.04 g，5.40 mmol)、2-氟-5-羟基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯 (1.60 g，5.40 mmol)(合成参考实施例 1)加入到 1,4-二氧六环 (10 mL)和水 (2.5 mL) 中，加入碳酸钠 (2.01 g，19.87 mmol)，置换氮气 3 次，随后加入[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (395 mg, 0.54 mmol)，再次置换氮气 3 次后 80 搅拌反应过夜。加入水 (20 mL)稀释，用乙酸乙酯萃取 (20 mL×2)，有机相浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯(V/V)=5:1)得 3-(5-乙基噻唑-2-基)-2-氟-5-羟基-苯甲酸甲酯(**22B**)，白色固体(0.8 g，产率 52.6%)。

第二步：(R)-2-((3-(5-乙基噻唑-2-基)-4-氟-5-(甲氧羰基)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(**22C**)的合成

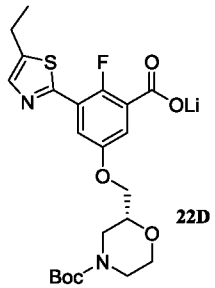


22C

将化合物 3-(5-乙基噻唑-2-基)-2-氟-5-羟基-苯甲酸甲酯(**22B**) (0.80 g，2.84 mmol)和(R)-2-((甲苯磺酰氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(1.06 g，2.84 mmol) (合成方法参考专利 WO2016/091776)加入至 DMF (10 mL)中，加入碳酸铯(2.78 g，8.53 mmol)，加热至 80℃，搅拌反应过夜。冷却至室温，加入水 (20 mL)稀释，用乙酸乙酯 (20 mL×3)萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (10 mL×2)洗涤，分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯(V/V)=3:1)得 (R)-2-((3-(5-乙基噻唑-2-基)-4-氟-5-(甲氧羰基)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(**22C**)，白色固体(0.75 g，产率 54.9 %)。

LC-MS, M/Z (ESI): 481.5 $[M+H]^+$。

第三步：(R)-5-((4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-基)甲氧基)-3-(5-乙基噻唑-2-基)-2-氟苯甲酸锂(**22D**)的合成

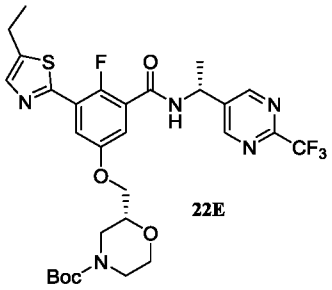


22D

室温下，(R)-2-((3-(5-乙基噻唑-2-基)-4-氟-5-(甲氧羰基)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(**22C**)(0.75 g，1.56 mmol)加至 8 mL 的四氢呋喃溶液中，再加入 2 mL 水，氢氧化锂(0.15 g，6.24 mmol)，室温反应过夜，浓缩干，残留物加入水(10 mL)冷冻干燥得(R)-5-((4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-基)甲氧基)-3-(5-乙基噻唑-2-基)-2-氟苯甲酸锂(**22D**)(0.72 g，产率 99%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 467.5 $[M+2H-Li]^+$。

第四步：(R)-2-((3-(5-乙基噻唑-2-基)-4-氟-5-(((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨甲酰)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(**22E**)的合成

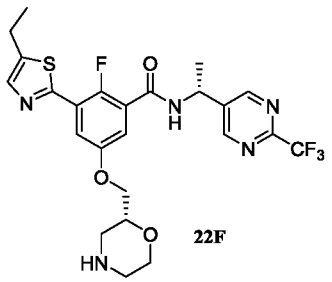


22E

室温下，(R)-5-((4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-基)甲氧基)-3-(5-乙基噻唑-2-基)-2-氟苯甲酸锂(**22D**) (0.60 g，1.286 mmol)加至 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中，再加入(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙-1-胺盐酸盐(0.35 g，1.543 mmol) (合成方法参考专利 WO2016/091776)，N,N-二异丙基乙胺(0.499 g，3.86 mmol)，滴加 50%的 1-丙基磷酸酐的 N,N-二甲基甲酰胺溶液(2.455 g，3.86 mmol)，滴加完后氮气保护下室温搅拌过夜，加入 10 mL 水稀释，用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取，有机相浓缩干，残留物用硅胶柱 (二氯甲烷:甲醇(V/V)=10:1)纯化得 (R)-2-((3-(5-乙基噻唑-2-基)-4-氟-5-(((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨甲酰)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(**22E**)，白色固体(0.50 g，产率 60.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 640.7 $[M+H]^+$。

第五步：3-(5-乙基噻唑-2-基)-2-氟-5-(((R)-吗啉-2-基)甲氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**22F**)的合成

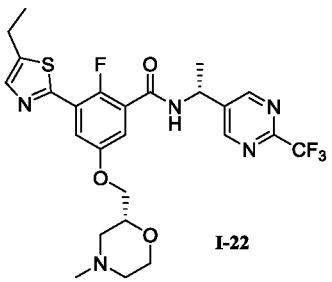


22F

室温下，(R)-2-((3-(5-乙基噻唑-2-基)-4-氟-5-(((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨甲酰)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(**22E**)(0.5 g，0.782 mmol)加至 5 mL 甲醇中，再加入 4 M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (2.0 mL，8.0 mmol)，加完后氮气保护下室温搅拌过夜，反应液浓缩后冻干得 3-(5-乙基噻唑-2-基)-2-氟-5-(((R)-吗啉-2-基)甲氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**22F**)，白色固体(0.2 g，产率 47.4%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 540.6 $[M+H]^+$。

第六步：3-(5-乙基噻唑-2-基)-2-氟-5-(((R)-4-甲基吗啉-2-基)甲氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-22**)的合成



I-22

室温下，3-(5-乙基噻唑-2-基)-2-氟-5-(((R)-吗啉-2-基)甲氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**22F**)(0.2 g，0.371 mmol)加至 10 mL 甲醇中，再加入多聚甲醛 (56 mg，1.853 mmol)，氰基硼氢化钠 (116 mg，1.853 mmol) 和冰醋酸 (2.23 mg，0.037 mmol)，加完后氮气保护下室温搅拌过夜，反应液浓缩后加饱和碳酸氢钠溶液稀释 (10 mL)，用二氯甲烷萃取 (5 mL×3)，有机相浓缩干，残留物用大硅胶板(二氯甲烷:甲醇 V/V)=10:1)纯化得 3-(5-乙基噻唑-2-基)-2-氟-5-(((R)-4-甲基吗啡啉-2-基)甲氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-22)，**白色固体(26 mg，产率 12.6%)。

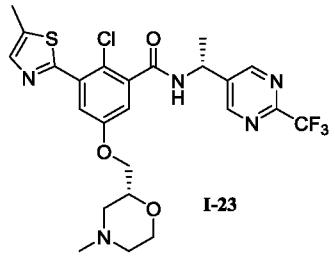
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (d, 1H), 9.11 (s, 2H), 7.79–7.75 (m, 2H), 7.24–7.22 (m, 1H),

5.30–5.23 (m, 1H), 4.20–4.13 (m, 3H), 4.07–4.03 (m, 1H), 3.87–3.80 (m, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.07–3.02 (m, 2H), 2.98–2.88 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.01–1.93 (m, 1H), 1.56 (d, 3H), 1.29 (t, 3H).

LC-MS, M/Z: 554.6 $[M+H]^+$。

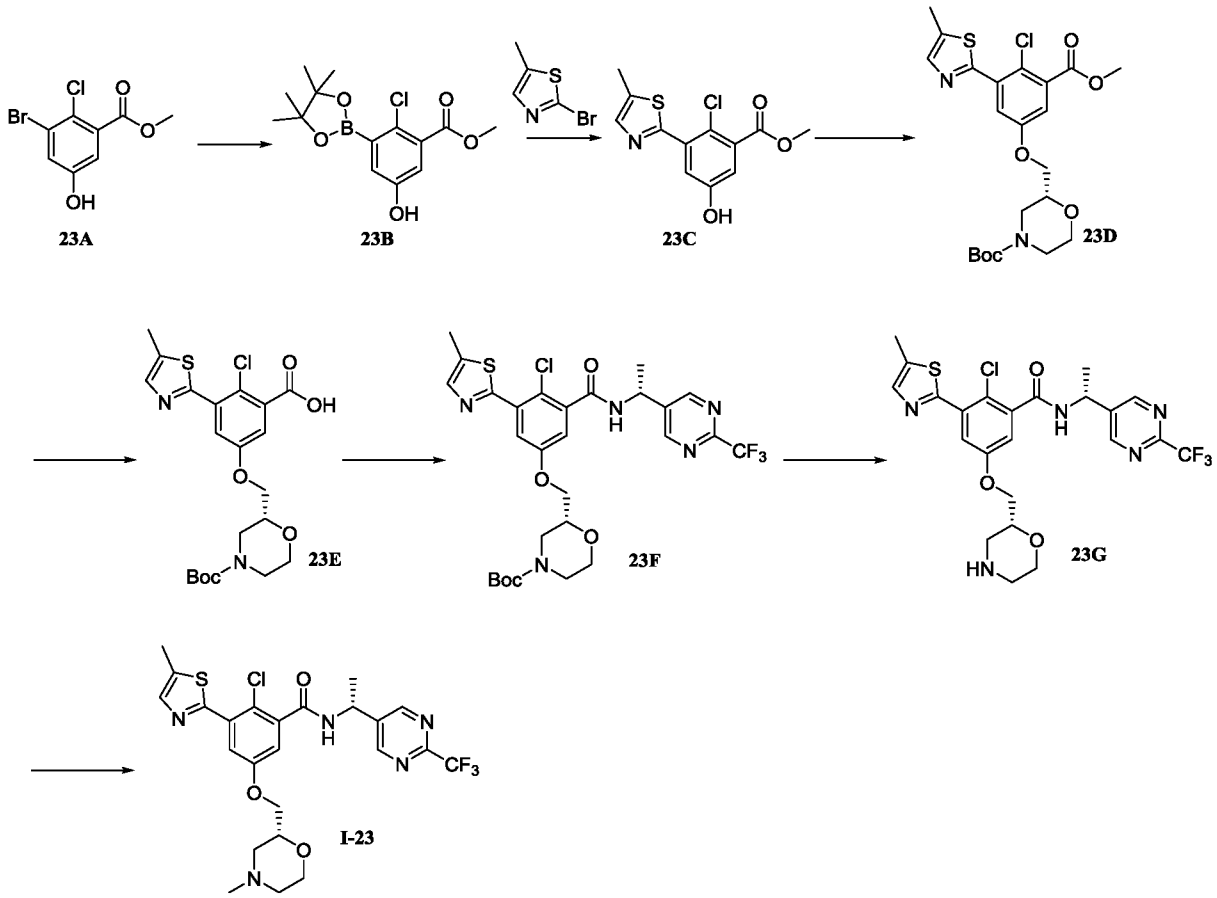
实施例 23：化合物 **I-23** 的制备

2-氯-5-(((R)-4-甲基吗啉-2-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-23**)



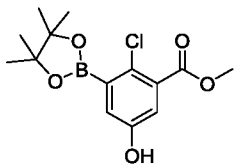
I-23

目标化合物 **I-23** 的合成路线如下所示：



23A **23B** **23C** **23D** **23E** **23F** **23G** **I-23**

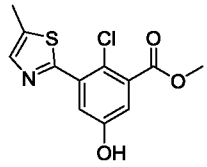
第一步：2-氯-5-羟基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(**23B**)的合成



将3-溴-2-氯-5-羟基苯甲酸甲酯(**23A**)(1.0 g, 3.77 mmol)、联硼酸频哪醇酯 (1.052 g, 4.14 mmol)和乙酸钾 (1.019 g, 11.30 mmol)溶解在1 ,4-二氧六环(10mL)中，并将溶液用氮气流脱气2分钟。加入[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(0.138 g, 0.188 mmol))，并将所得溶液用氮气流脱气另外2分钟，然后将反应混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物通过过滤并真空浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化得2-氯-5-羟基

-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯，白色固体(0.69 g，收率60.0%)。

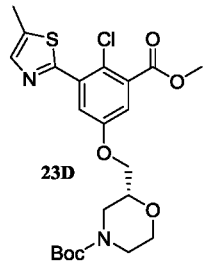
第二步：2-氯-5-羟基-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**23C**)的合成



23C

将 2-溴-5-甲基噻唑(0.43 g，2.43 mmol)、2-氯-5-羟基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(**23B**)(0.69 g，2.21 mmol)加入到 1,4-二氧六环 (5 mL)和水 (1.5 mL)中，加入碳酸钠 (0.468 g，4.42 mmol)，置换氮气 3 次，随后加入[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(162 mg, 0.22 mmol)，再次置换氮气 3 次后 80 搅拌反应过夜。加入水 (20 mL)稀释，用乙酸乙酯萃取 (20 mL×2)，有机相浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯(V/V)=5:1)得 2-氯-5-羟基-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**23C**)，白色固体(0.38 g，产率 60.7 %)。

第三步：(R)-2-((4-氯-3-(甲氧基羰基)-5-(5-甲基噻唑-2-基)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(**23D**)的合成

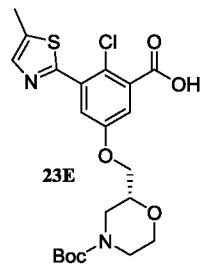


23D

将化合物 2-氯-5-羟基-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(0.38 g，1.34 mmol)和(R)-2-((甲苯磺酰氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(**23C**)(0.55 g，1.47 mmol) (合成方法参考专利 WO2016/091776)加入至 DMF (5 mL)中，加入碳酸铯(1.31 g，4.02 mmol)，加热至 80℃，搅拌反应过夜。冷却至室温，加入水 (20 mL)稀释，用乙酸乙酯 (20 mL×3)萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (10 mL×2)洗涤，分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯(V/V)=5:1)得 (R)-2-((4-氯-3-(甲氧基羰基)-5-(5-甲基噻唑-2-基)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(**23D**)，无色油状液体(0.42 g，产率 64.9 %)。

LC-MS, M/Z (ESI): 483.1 $[M+H]^+$。

第四步：(R)-5-((4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-基)甲氧基)-2-氯-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸(**23E**)的合成

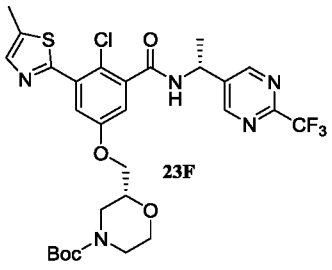


23E

室温下，(R)-2-(((4-氯-3-(甲氧基羰基)-5-(5-甲基噻唑-2-基)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(**23D**)(0.42 g，0.87 mmol)加至 5 mL 的四氢呋喃溶液中，再加入 1 mL 水，氢氧化钠(0.07 g，1.74 mmol)，加热至 60℃，搅拌反应 2 小时，浓缩干，残留物加入水(10 mL)滴加 1M 的盐酸调节 PH 至 6，用二氯甲烷 (20 mL×3)萃取，浓缩干，冷冻干燥得(R)- 5-((4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-基)甲氧基)-2-氯-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸(**23E**)(0.4 g，产率 98%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 469.1 $[M+H]^+$。

第五步：(R)-2-((4-氯-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨甲酰基)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(**23F**)的合成

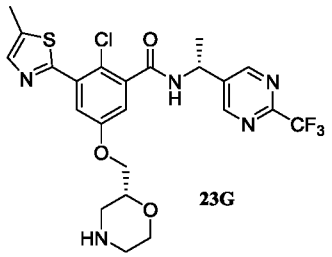


23F

室温下，(R)-5-((4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-基)甲氧基)-2-氯-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸(**23E**) (0.3 g，0.64 mmol)加至 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中，再加入(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙-1-胺盐酸盐(0.18 g，0.77 mmol) (合成方法参考专利 WO2016/091776)，N,N-二异丙基乙胺(0.25 g，1.91 mmol)，滴加 50% 1-丙基磷酸酐的 N,N-二甲基甲酰胺溶液(1.22 g，1.91 mmol)，滴加完后氮气保护下室温搅拌过夜，加入 10 mL 水稀释，用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取，有机相浓缩干，残留物用硅胶柱 (二氯甲烷:甲醇(V/V)=10:1)纯化得(R)-2-((4-氯-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨甲酰基)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(**23F**)，白色固体(0.25g，产率 62.0%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 642.2 $[M+H]^+$。

第六步：2-氯-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-吗啉-2-基)甲氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**23G**)的合成

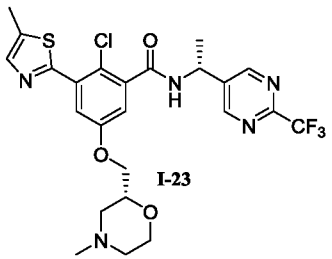


23G

室温下，(R)-2-((4-氯-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨甲酰基)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(**23F**)(0.25 g，0.39 mmol)加至 5 mL 甲醇中，再加入 4 M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(1.0 mL，4.0 mmol)，加完后氮气保护下室温搅拌过夜，反应液浓缩后冻干得 2-氯-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-吗啉-2-基)甲氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**23G**)，白色固体(0.07 g，产率 33.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 542.1 $[M+H]^+$。

第七步：2-氯-5-(((R)-4-甲基吗啉-2-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-23**)的合成



I-23

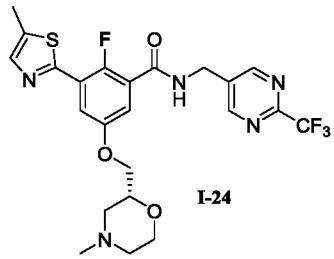
室温下，2-氯-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-吗啉-2-基)甲氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**23G**)(0.07 g，0.13 mmol)加至 5 mL 甲醇中，再加入多聚甲醛(19 mg，0.65 mmol)，氰基硼氢化钠(41 mg，0.65mmol) 和冰醋酸 (0.77 mg，0.01 mmol)，加完后氮气保护下室温搅拌过夜，反应液浓缩后加饱和碳酸氢钠溶液稀释(10 mL)，用二氯甲烷萃取(5 mL×3)，有机相浓缩干，残留物用大硅胶板(二氯甲烷:甲醇 V/V)=10:1)制备分离得 2-氯-5-(((R)-4-甲基吗啉-2-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-23)，**白色固体(12 mg，产率 16.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (d, 1H), 9.10 (s, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.26–5.15 (m, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.88–3.64 (m, 2H), 3.62–3.43 (m, 1H), 2.74 (d, 1H), 2.57 (d, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.02–1.92 (m, 2H), 1.91–1.83 (m, 1H), 1.52 (d, 3H).

LC-MS, M/Z: 556.1 $[M+H]^+$。

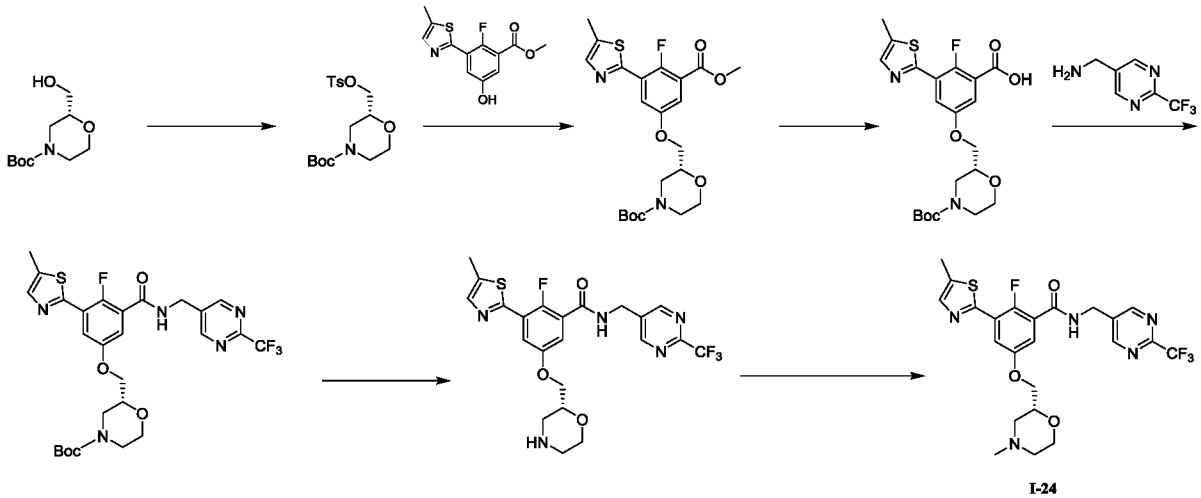
实施例 24：化合物 **I-24** 的制备

(R)-2-氟-5-((4-甲基吗啉-2-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基) 甲基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-24**)

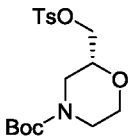


I-24

目标化合物 **I-24** 的合成路线如下所示：

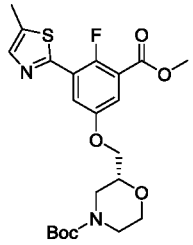


第一步：(R)-2-((甲苯磺酰氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的合成



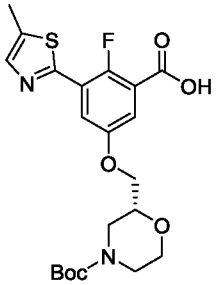
将(R)-2-(羟甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(10.0 g，46.0 mmol),4-二甲氨基吡啶(1.125 g，9.21 mmol)和三乙胺(9.32 g，92.0 mmol)加入到无水二氯甲烷(100 mL)中，室温条件下加入对甲苯磺酰氯(9.65 g，50.6 mmol)，室温下反应 15 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 3:1)监测原料反应完全。反应液中加水(100 mL)和DCM(300 mL)，水相用 DCM(100 mL×3)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(100 mL)洗涤，硫酸钠干燥，过滤，旋干得粗品，粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=100:1-1:1)得化合物(R)-2-((甲苯磺酰氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯 (12.0 g， 产率 70.2 %)。

第二步：叔丁基(R)-2-((4-氟-3-(甲氧基羰基)-5-(5-甲基噻唑-2-基)苯氧基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的合成



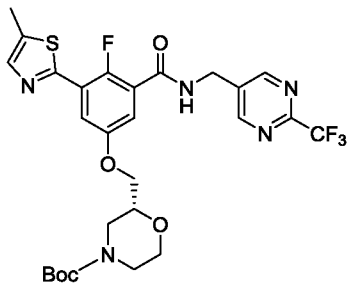
将 2-氟-5-羟基-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(0.60 g, 2.245 mmmol)和碳酸铯(1.46 g, 4.49 mmol)加入到 DMF(10 mL)中,再加入(R)-2-((甲苯磺酰氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯 (1.00 g, 2.69 mmmol)反应液在 100℃下反应 15 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 1:1)监测大部分原料反应完全。反应液中加水(100 mL)和 EA(100 mL)，水相用 EA(100 mL×3)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(100 mL×3)洗涤，硫酸钠干燥，过滤，旋干得粗品，粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=30:1-1:100)得化合物叔丁基(R)-2-((4-氟-3-(甲氧基羰基)-5-(5-甲基噻唑-2-基)苯氧基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(0.60 g，产率 57.3 %)。

第三步：(R)-5-((4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-基)甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸(**4**)的合成



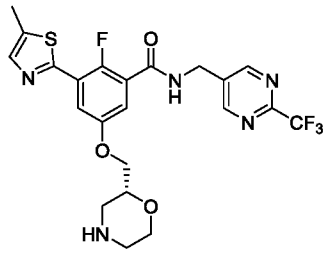
将叔丁基(R)-2-((4-氟-3-(甲氧基羰基)-5-(5-甲基噻唑-2-基)苯氧基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯的合成(0.60 g，1.286 mmol)加入到甲醇(10 mL)THF(2 mL)和水(2 mL)中，室温下加入 $LiOH{\cdot}H_2O$(0.123 g，5.14 mmol), 反应液在室温下反应 15 小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 1:1)监测原料反应完全。将反应液旋干，粗品中加入水(50 mL)和 EA(100 mL)，然后用 1N 盐酸调节 pH 为 5，再用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取，合并有机层，用饱和食盐水(50 mL)洗涤有机相，硫酸钠干燥，浓缩得到(R)-5-((4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-基)甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸 (0.50 g，产率 86.0 %)。

第四步：(R)-2-((4-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)氨基甲酰基)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的合成



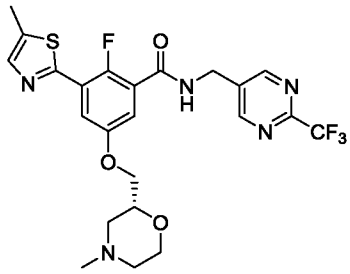
将(R)-5-((4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-基)甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸(0.15 g，0.331 mmol)，T_3P(0.316 g，0.497 mmol 50% in DMF)和 DIPEA(0.171 g，1.326 mmol)加入到 DMF(5 mL)中，在室温下搅拌反应 0.5 h，再加入(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲胺(0.088 g，0.497 mmol),室温下反应 15 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 1:1)监测原料反应完全。反应液中加水(50 mL)和乙酸乙酯(100 mL)，水相用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(50 mL×3)洗涤，硫酸钠干燥，过滤，旋干得粗品，粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=30:1-1:100)得化合物 (R)-2-((4-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)氨基甲酰基)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(0.10 g，产率 49.3 %)。

第五步：(R)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(吗啉-2-基甲氧基)-N-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)苯甲酰胺(**7**)的合成



将(R)-2-((4-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)氨基甲酰基)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(0.10 g，0.164 mmol)加入到 DCM(2 mL)中，再加入 HCl/Dioxane(5 mL 3 mol/L),室温下反应 15 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 1:1)监测原料反应完全。反应液旋干得化合物(R)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(吗啉-2-基甲氧基)-N-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)苯甲酰胺 (0.05 g，产率 59.8 %)。

第六步：(R)-2-氟-5-((4-甲基吗啉-2-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基) 甲基)苯甲酰胺(**I-24**)的合成



I-24

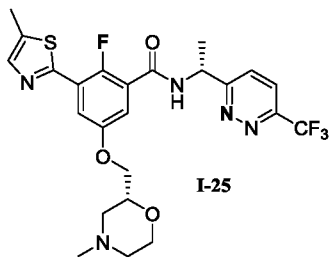
将(R)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(吗啉-2-基甲氧基)-N-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)苯甲酰胺(**7**)(0.05 g，0.098 mmol),多聚甲醛(0.015 g，0.489 mmol)和 NaBH3CN(0.031 g，0.489 mmol)加入到 MeOH(5 mL)中，再加入醋酸(0.2 mL),室温下反应 15 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 1:1)监测原料反应完全。反应液中加水(50 mL)和乙酸乙酯(100 mL)，水相用乙酸乙酯(100 mLx3)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(50 mL x3)洗涤，硫酸钠干燥，过滤，旋干得粗品，将粗品通过 Pre-TLC(石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 1:1)进行分离纯化，得到白色固体(R)-2-氟-5-((4-甲基吗啉-2-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基) 甲基)苯甲酰胺(目标化合物 **I-24**) (10 mg，产率 19.47 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.61 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.04 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.53 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.93 (dd, *J* = 29.8, 10.0 Hz, 2H).

LC-MS, M/Z: 526.2 $[M+H]^+$。

实施例 25：化合物 **I-25** 的制备

2-氟-5-(((R)-4-甲基吗啉-2-基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)乙基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-25**)



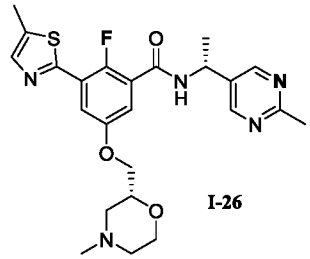
I-25

合成方法参考实施例 19。

LC-MS, M/Z: 540.1 $[M+H]^+$。

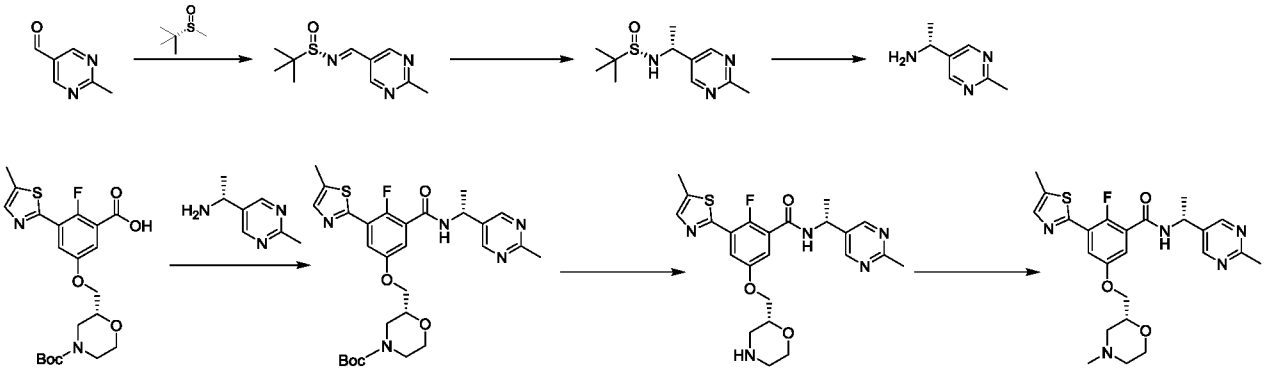
实施例 26：化合物 **I-26** 的制备

2-氟-5-(((R)-4-甲基吗啉-2-基)甲氧基)-N-((R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(**目标化合物 I-26**)



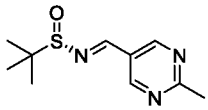
I-26

I-26 的合成路线如下所示：



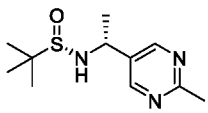
I-26

第一步：(S)-2-甲基-N-((2-甲基嘧啶-5-基)亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺的合成



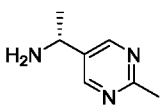
将 2-甲基嘧啶-5-甲醛 (1.0 g，8.19 mmol)和碳酸铯(3.20 g，9.83 mmol)加入到无水二氯甲烷(20 mL)中，室温条件下加入(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.19 g，9.83 mmol)，室温下反应 15 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 2:1)监测原料反应完全。反应液中加水(100 mL)和 DCM(100 mL)，水相用 DCM(100 mLx3)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(100 mL)洗涤，硫酸钠干燥，过滤，旋干得粗品，粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=100:1-1:1)得化合物(S)-2-甲基-N-((2-甲基嘧啶-5-基)亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(1.2 g， 产率 65.0 %)。

第二步：(S)-2-甲基-N-((R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺的合成



将(S)-2-甲基-N-((2-甲基嘧啶-5-基)亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺 (1.20 g, 5.33 mmmol)加入到无水 THF(20 mL)中,在-10℃下滴加甲基氯化镁(10.6mL, 32 mmmol，3 mol/L)反应液在 0 ℃下反应 3 h。 TLC (石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 2:1)监测大部分原料反应完全。反应液中加水(100 mL)和 EA(100 mL)，水相用 EA(100 mL×3)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(100 mL×3)洗涤，硫酸钠干燥，过滤，旋干得粗品，粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=30:1-1:100)得化合物(S)-2-甲基-N-((R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(0.60 g，产率 46.7 %)。

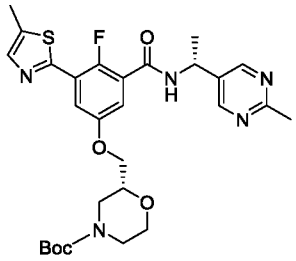
第三步：(R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙-1-胺的合成



将(S)-2-甲基-N-((R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(0.60 g，2.486 mmol)加入到 EA(5 mL)

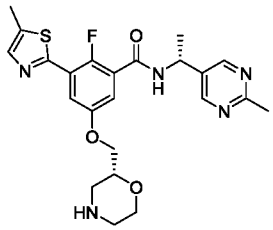
中，再加入 HCl/Dioxane(15 mL 3 mol/L),室温下反应 15 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 1:1)监测原料反应完全。反应液旋干得化合物(R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙-1-胺(0.7 g，产率 61.6 %)。

第四步： (R)-2-((4-氟-3-(((R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基)氨基甲酰基)-5-(5-甲基噻唑-2-基)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯的合成



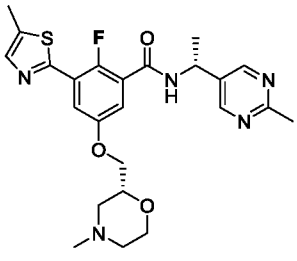
将 (R)-5-((4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-基)甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸(**HW091050-IN-04**)(0.20 g，0.442 mmol)，T3P(0.42 g，0.663 mmol 50% in DMF)和 DIPEA(0.23 g，1.768 mmol)加入到 DMF(5 mL)中，在室温下搅拌反应 0.5 h，再加入(R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙-1-胺(**HW091050-IN-03**)(0.091 g，0.663 mmol),室温下反应 15 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 1:1)监测原料反应完全。反应液中加水(50 mL)和乙酸乙酯(100 mL)，水相用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(50 mL×3)洗涤，硫酸钠干燥，过滤，旋干得粗品，粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=30:1-1:100)得化合物(R)-2-((4-氟-3-(((R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基)氨基甲酰基)-5-(5-甲基噻唑-2-基)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(0.20 g，产率 79.0 %)。

第五步：2-氟-N-((R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-吗啉-2-基)甲氧基)苯甲酰胺的合成



将(R)-2-((4-氟-3-(((R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基)氨基甲酰基)-5-(5-甲基噻唑-2-基)苯氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(0.20 g，0.350 mmol)加入到 DCM(2 mL)中，再加入 HCl/Dioxane(5 mL 3 mol/L),室温下反应 15 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 1:1)监测原料反应完全。反应液旋干得化合物 2-氟-N-((R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-吗啉-2-基)甲氧基)苯甲酰胺 (0.10 g，产率 60.6 %)。

第六步：2-氟-5-(((R)-4-甲基吗啉-2-基)甲氧基)-N-((R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(**I-26**)的合成



I-26

将 2-氟-N-((R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-吗啉-2-基)甲氧基)苯甲酰胺(0.10 g，0.212 mmol),多聚甲醛(0.032 g，1.060 mmol)和 $NaBH_3CN$(0.067 g，1.060 mmol)加入到 MeOH(5 mL)中，再加入醋酸(0.2 mL),室温下反应 15 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 1:1)监测原料反应完全。反应液中加水(50 mL)和乙酸乙酯(100 mL)，水相用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(50 mL×3)洗涤，硫酸钠干燥，过滤，旋干得粗品，将粗品通过 Pre-TLC(石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 1:1)进行分

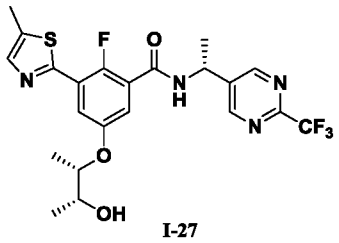
离纯化，得到白色固体 2-氟-5-(((R)-4-甲基吗啉-2-基)甲氧基)-N-((R)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)乙基)-3-(5-甲基噻唑 -2-基)苯甲酰胺(**I-26**) (16 mg，产率 15.54 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.71 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 5.0, 3.2 Hz, 1H), 5.13–5.08 (m, 1H), 4.04 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.81 – 3.75 (m, 2H), 3.58–3.46 (m, 2H), 2.75 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.51 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.99 (dd, *J* = 11.0, 8.0 Hz, 1H), 1.88 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

LC-MS, M/Z: 486.1 $[M+H]^+$。

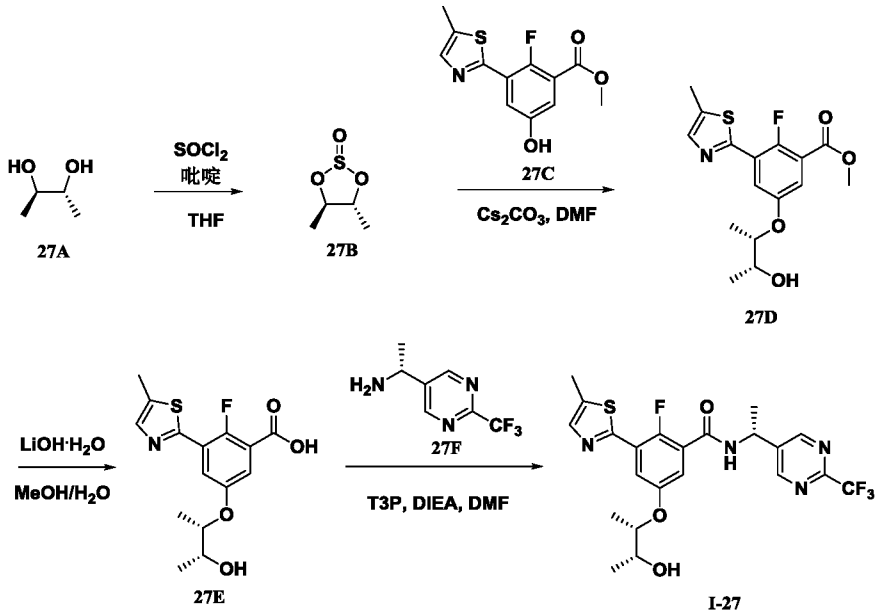
实施例 27：化合物 **I-27** 的制备

2-氟-5-(((2S,3R)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-27**)

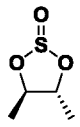


I-27

I-27 的合成路线如下所示：



第一步：(4R,5R)-4,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硫杂环戊烷-2-氧化物(**27B**)的合成

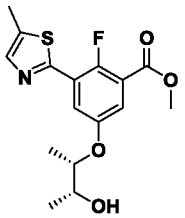


27B

将(2R,3R)-(-)-2,3-丁二醇(2 g，22.19 mmol)，吡啶(3.86 g，48.8 mmol)，溶于干燥的四氢呋喃(20 mL)中，调节反应温度至 0-5°C，缓慢加入二氯亚砜(2.9 g，24.41mmol)，升至室温搅拌 16 h，加入水(30 mL)淬灭反应，加入 20 mL 乙酸乙酯，分液，有机相用饱和的氯化铵(20 mL)及饱和氯化钠水溶液 (20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到无色液体(4R,5R)-4,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硫杂环戊烷-2-氧化物(**27B**)(2.4 g，收率 79%)。

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 4.63 (dq, J=9.0, 6.1 Hz, 1H), 4.07 (dq, J=9.0, 6.1 Hz, 1H), 1.52 (d, J=6.2 Hz, 3H), 1.43 (d, J=6.1 Hz, 3H).

第二步：2-氟-5-(((2S,3R)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**27D**)的合成

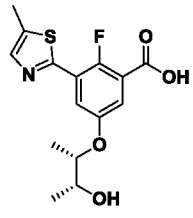


27D

氮气保护下，向 2-氟-5-羟基-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(500 mg，1.871 mmol) (合成参考实施例 1)的 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中，加入碳酸铯(1.22g，3.74 mmol)，室温搅拌 30 min。加入(4R,5R)-4,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硫杂环戊烷-2-氧化物(**27B**)(382 mg，2.81 mmol)，升温至 80°C 反应 16 h，冷却至室温。反应液减压浓缩干，加入氯仿(20 mL)以及 4M 的硫酸溶液(20 mL)，混合溶液在 70 °C 下搅拌 5 h，分液，水相用碳酸氢钠调节 pH 至 7-8，二氯甲烷萃取(20 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，残余物用硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=2:1)得到白色固体 2-氟-5-(((2S,3R)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**27D**)(380 mg，收率 60%)。

LC-MS, M/Z: 340.1 $[M+H]^+$。

第三步：2-氟-5-(((2S,3R)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸(**27E**)的合成

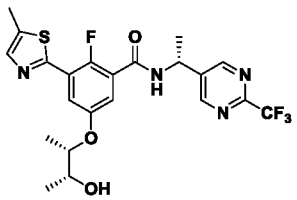


27E

将 2-氟-5-(((2S,3R)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**27D**)(200 mg，0.589 mmol)溶于甲醇(4 mL)中，再加入一水合氢氧化锂(70.7 mg，1.765 mmol)和水(0.4 mL)，室温继续搅拌反应 16 h。反应液直接浓缩干，加入水(5 mL)，用 1M 的盐酸水溶液调节 pH 至 2-3，水相用二氯甲烷萃取(5 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩得到白色固体 2-氟-5-(((2S,3R)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸(**27E**)(190 mg，收率 99%)。

LC-MS, M/Z: 326.1 $[M+H]^+$。

第四步：2-氟-5-(((2S,3R)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-27**)



I-27

氮气保护下，向反应瓶中依次加入 2-氟-5-(((2S,3R)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸(**27E**)(190 mg，0.584 mmol)，(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙-1-胺盐酸盐(160 mg，0.701 mmol)，N,N-二异丙基乙胺(226 mg，1.752 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，冷却至 0°C 左右，滴加 1-丙基磷酸酐的 N,N-二甲基甲酰胺溶液(50%，557 mg，0.876 mmol)，加完恢复至室温反应 16 h，加入饱和碳酸氢钠溶液(5 mL)淬灭，乙酸乙酯萃取(10 mL×3)，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗涤(30 mL×2)，无水硫酸钠干燥，浓缩，残余物用硅胶板分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=1:1)得白色固体 2-氟-5-(((2S,3R)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-27**)(110 mg，收率 37.8%)。

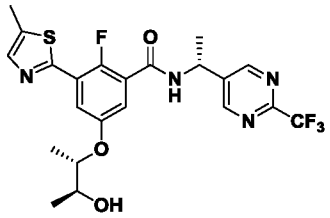
^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.94 (s, 2H), 7.86 (dd, J=5.9, 3.3 Hz, 1H), 7.63–7.58 (m, 1H), 7.50 (dd, J=5.8, 3.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=12.3, 6.5 Hz, 1H), 5.38 (ddd, J=7.7, 4.4, 1.5 Hz, 1H), 4.40 (qd, J=6.3, 3.3

Hz, 1H), 4.01 (ddd, J=6.5, 4.8, 3.3 Hz, 1H), 2.56 (d, J=1.2 Hz, 3H), 2.07 (d, J=4.9 Hz, 1H), 1.72 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.26 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.23 (d, J=6.5 Hz, 3H).

LC-MS, M/Z: 499.1 $[M+H]^+$。

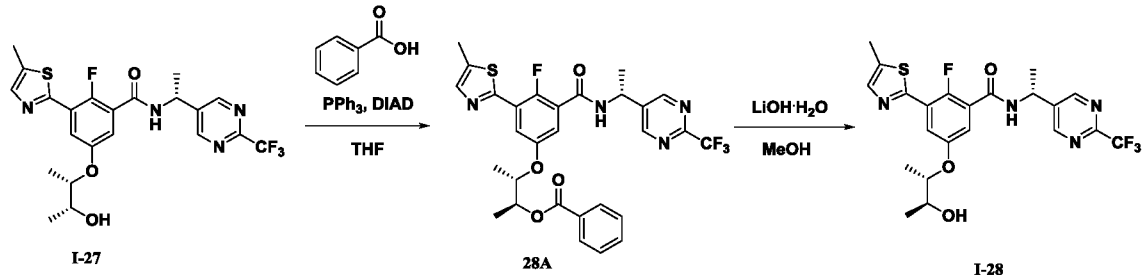
实施例 28：化合物 **I-28** 的制备

2-氟-5-(((2S,3S)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-28**)

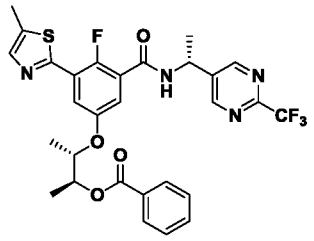


I-28

I-28 的合成路线如下所示：



第一步：(2S,3S)-3-(4-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基甲酰基)苯氧基)丁-2-苯甲酸酯(**28A**)

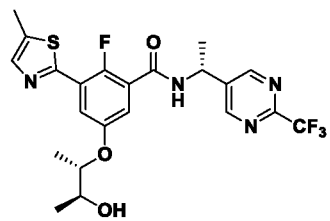


28A

氮气保护下，向反应瓶中加入 2-氟-5-(((2S,3R)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-27**)(60 mg，0.12 mmol)，三苯基膦(95 mg，0.361 mmol)，苯甲酸(22.1 mg，0.181mmol)以及干燥的四氢呋喃(2 mL)，反应液调节温度至 0-5 ℃，缓慢加入偶氮二异丙酯(73.0 mg，0.361 mmol)，升至室温反应 16 h，反应液直接浓缩干，残余物用硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=2:1)得到白色固体(2S,3S)-3-(4-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基甲酰基)苯氧基)丁-2-苯甲酸酯(**28A**)(60 mg，收率 83%)。

LC-MS, M/Z: 603.2 $[M+H]^+$。

第二步：2-氟-5-(((2S,3S)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-28**)的合成



I-28

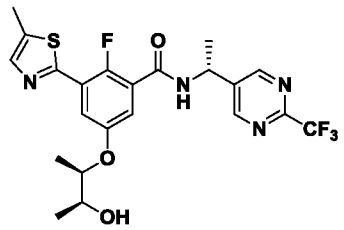
(2S,3S)-3-(4-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基甲酰基)苯氧基)丁-2-苯甲酸酯(**28A**)(60 mg，0.1 mmol)溶于甲醇(4 mL)中，再加入一水氢氧化锂(20 mg，0.5 mmol)和水(0.4 mL)。室温继续搅拌反应 16 h。反应液直接浓缩干，加入水(5 mL)，水相用二氯甲烷萃取(5 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，残留物用硅胶板纯化得到白色固体 2-氟-5-(((2S,3S)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-28**)(190 mg，收率 71%)。

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.95 (s, 2H), 7.88 (dd, J=5.9, 3.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=2.5, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=5.8, 3.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=12.3, 6.4 Hz, 1H), 5.38 (td, J=9.1, 8.5, 2.9 Hz, 1H), 4.24 (p, J=6.2 Hz, 1H), 3.85 (td, J=6.4, 3.2 Hz, 1H), 2.57 (d, J=1.1 Hz, 3H), 2.42 (d, J=3.8 Hz, 1H), 1.73 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.26 (d, J=6.3 Hz, 3H) , 1.24 (d, J=6.6 Hz, 3H).

LC-MS, M/Z: 499.1 $[M+H]^+$。

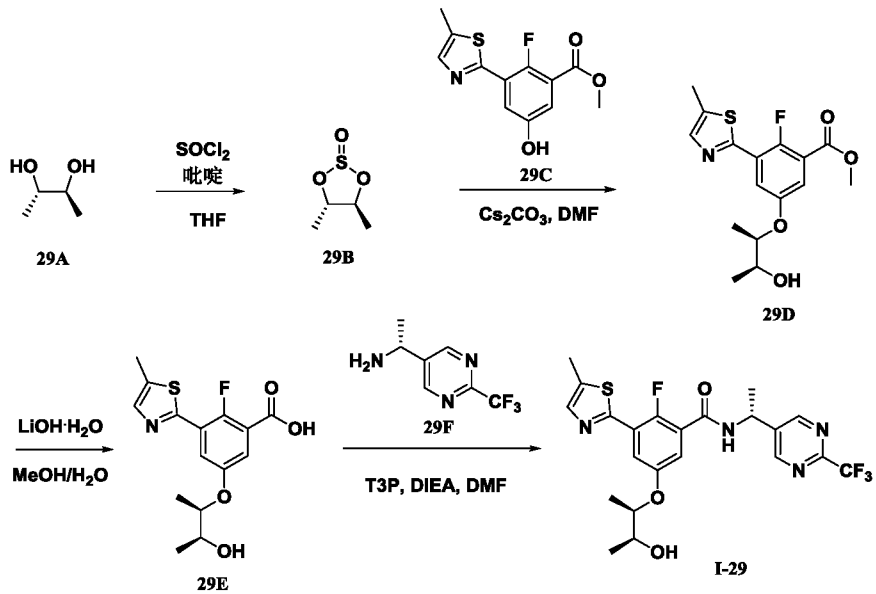
实施例 29：化合物 **I-29** 的制备

2-氟-5-(((2R,3S)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-29**)

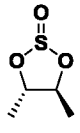


I-29

I-29 的合成路线如下所示：



第一步：(4S,5S)-4,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硫杂环戊烷-2-氧化物(**29B**)的合成

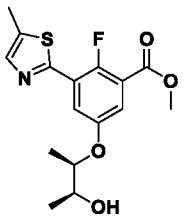


29B

将(2S,3S)-(-)-2,3-丁二醇(1 g，11.10 mmol)，吡啶(1.93 g，24.41 mmol)，溶于干燥的四氢呋喃(10 mL)中，调节反应温度至 0-5°C，缓慢加入二氯亚砜(1.45 g，12.21 mmol)，升至室温搅拌 16 h，加入水(15 mL)淬灭反应，加入 10 mL 乙酸乙酯，分液，有机相用饱和的氯化铵(10 mL)及卤水(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到无色液体(4S,5S)-4,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硫杂环戊烷-2-氧化物(**29B**)(0.8 g，收率

53%)。

第二步：2-氟-5-(((2R,3S)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**29D**)的合成

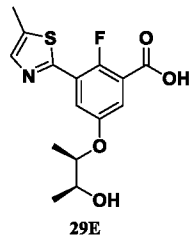


29D

氮气保护下，向 2-氟-5-羟基-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(500 mg，1.871 mmol) (合成参考实施例1)的 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中，加入碳酸铯(1.22 g，3.74 mmol)，室温搅拌 30 min。加入(4S,5S)-4,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硫杂环戊烷-2-氧化物(**29B**)(382 mg，2.81 mmol)，升温至 80°C 反应 16 h，冷却至室温。反应液减压浓缩干，加入氯仿(20 mL)以及 4M 的硫酸溶液(20 mL)，混合溶液在 70 °C 下搅拌 5 h，分液，水相用碳酸氢钠调节 pH 至 7-8，二氯甲烷萃取(20 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，残余物用硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=2:1)得到白色固体 2-氟-5-(((2R,3S)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**29D**)(400 mg，收率 63%)。

LC-MS, M/Z: 340.1 $[M+H]^+$。

第三步：2-氟-5-(((2R,3S)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸(**29E**)的合成

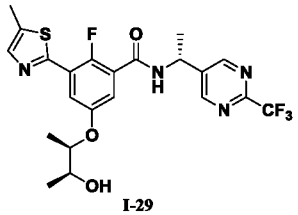


29E

将 2-氟-5-(((2R,3S)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**29D**)(400 mg，1.18 mmol)溶于甲醇(8 mL)中，再加入一水氢氧化锂(141 mg，3.54 mmol)和水(0.8 mL)。室温继续搅拌反应 16 h。反应液直接浓缩干，加入水(10 mL)，用 1M 的盐酸水溶液调节 pH 至 2-3，水相用二氯甲烷萃取(10 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩得到白色固体 2-氟-5-(((2R,3S)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸(**29E**)的合成(356 mg，收率 93%)。

LC-MS, M/Z: 326.1 $[M+H]^+$。

第四步：2-氟-5-(((2R,3S)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-29**)



I-29

氮气保护下，向反应瓶中依次加入 2-氟-5-(((2R,3S)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸(**29E**)(356 mg，1.09 mmol)，(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙-1-胺盐酸盐(272 mg，1.42 mmol)，N,N-二异丙基乙胺(424 mg，3.82 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，冷却至 0°C 左右，滴加 1-丙基磷酸酐的 N,N-二甲基甲酰胺溶液(50%，1.04 g，1.64 mmol)，加完恢复至室温反应 16 h，加入饱和碳酸氢钠溶液(5 mL)淬灭，乙酸乙酯萃取(10 mL×3)，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗涤(30 mL×2)，无水硫酸钠干燥，浓缩，残余物用硅胶板分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=1:1)得白色固体 2-氟-5-(((2R,3S)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-29**)(190 mg，收率 34.8%)。

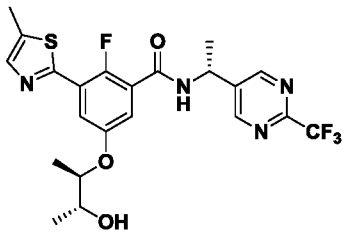
^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.94 (s, 2H), 7.86 (dd, J=5.9, 3.3 Hz, 1H), 7.63–7.58 (m, 1H), 7.50

(dd, J=5.8, 3.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=12.3, 6.5 Hz, 1H), 5.38 (ddd, J=7.7, 4.4, 1.5 Hz, 1H), 4.40 (qd, J=6.3, 3.3 Hz, 1H), 4.01 (ddd, J=6.5, 4.8, 3.3 Hz, 1H), 2.56 (d, J=1.2 Hz, 3H), 2.07 (d, J=4.9 Hz, 1H), 1.72 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.26 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.23 (d, J=6.5 Hz, 3H).

LC-MS, M/Z: 499.1 $[M+H]^+$。

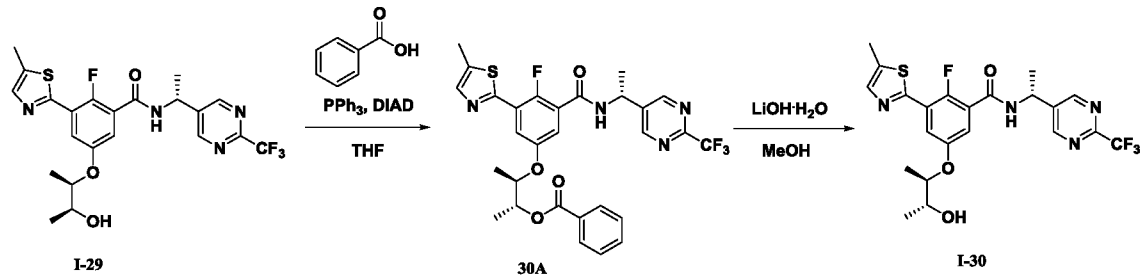
实施例 30：化合物 **I-30** 的制备

2-氟-5-(((2R,3R)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-30**)



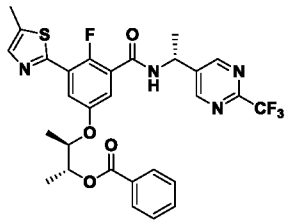
I-30

I-30 的合成路线如下所示：



I-29 **30A** **I-30**

第一步：(2R,3R)-3-(4-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基甲酰基)苯氧基)丁-2-苯甲酸酯(**30A**)

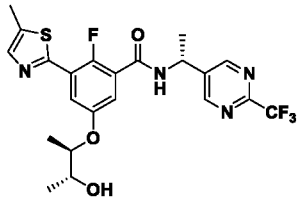


30A

氮气保护下，向反应瓶中加入 2-氟-5-(((2R,3S)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-29**)(80 mg，0.16 mmol)，三苯基膦(126 mg，0.481 mmol)，苯甲酸(29.4 mg，0.241 mmol)以及干燥的四氢呋喃(2 mL)，反应液调节温度至 0-5°C，缓慢加入偶氮二异丙酯(97.0 mg，0.481 mmol)，升至室温反应 16 h，反应液直接浓缩干，残余物用硅胶板纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=2:1)得到白色固体(2R,3R)-3-(4-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基甲酰基)苯氧基)丁-2-苯甲酸酯(**30A**)(90 mg，收率 93%)。

LC-MS, M/Z: 603.2 $[M+H]^+$。

第二步：2-氟-5-(((2R,3R)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-30**)的合成



I-30

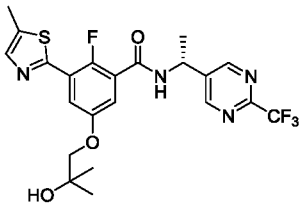
(2R,3R)-3-(4-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基甲酰基)苯氧基)丁-2-苯甲酸酯(**30A**)(60 mg，0.1 mmol)溶于甲醇(4 mL)中，再加入一水氢氧化锂(20 mg，0.5 mmol)和水(0.4 mL)。室温继续搅拌反应 16 h。反应液直接浓缩干，加入水(5 mL)，水相用二氯甲烷萃取(5 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，残留物用硅胶板纯化得到白色固体 2-氟-5-(((2R,3R)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-30**)(39 mg，收率 79%)。

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.95 (s, 2H), 7.88 (dd, J=5.9, 3.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=2.5, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=5.8, 3.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=12.3, 6.4 Hz, 1H), 5.38 (td, J=9.1, 8.5, 2.9 Hz, 1H), 4.24 (p, J=6.2 Hz, 1H), 3.85 (td, J=6.4, 3.2 Hz, 1H), 2.57 (d, J=1.1 Hz, 3H), 2.42 (d, J=3.8 Hz, 1H), 1.73 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.26 (d, J=6.3 Hz, 3H) , 1.24 (d, J=6.6 Hz, 3H).

LC-MS, M/Z: 499.1 $[M+H]^+$。

实施例 31：化合物 **I-31** 的制备

(R)-2-氟-5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(目标化合物 **I-31**)

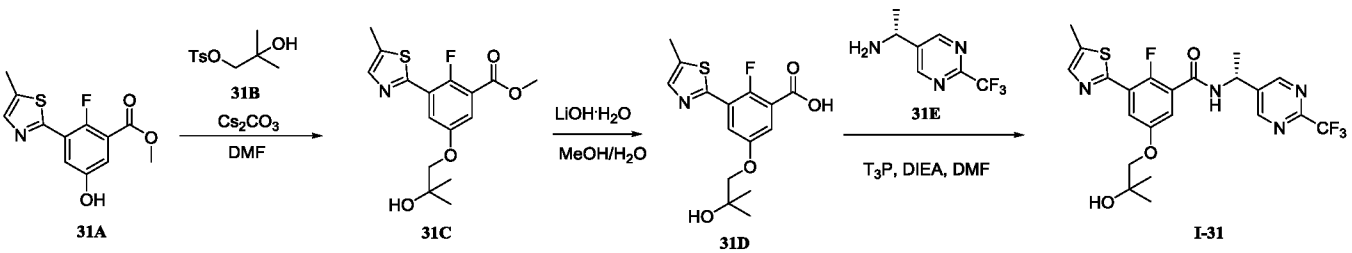


I-31

化合物 **I-31** 的合成路线如下所示：

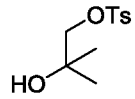


31B-1 31B



31A 31C 31D I-31

第一步：2-羟基-2-甲基丙基 4-甲基苯磺酸酯(**31B**)的合成

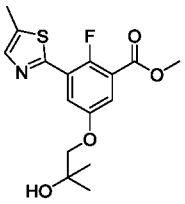


31B

将 2-甲基丙烷-1,2-二醇(**31B-1**) (2.0 g，22.19 mmol)，4-二甲氨基吡啶(0.271 g，2.22 mmol)和三乙胺(4.49 g，44.40 mmol)加入到无水二氯甲烷(40 mL)中，室温条件下加入对甲苯磺酰氯(4.65 g，24.21 mmol)，室温下反应 15 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯(V/V)=3:1)监测原料反应完全。反应液中加水(100 mL)和 DCM(100 mL)，水相用 DCM(100 mL×3)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(100 mL)洗涤，硫酸钠干燥，过

滤，减压下浓缩干得粗品，粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=100:1-1:1)得化合物 2-羟基-2-甲基丙基 4-甲基苯磺酸酯(**31B**)(4.5 g，产率 83 %)。

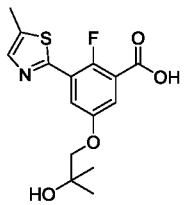
第二步：2-氟-5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**31C**)的合成



31C

将 2-氟-5-羟基-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**31A**)(合成参考实施例 1) (0.2 g，0.748 mmol)和碳酸铯(0.366 g，1.122 mmol)加入到 DMF(4 mL)中，再加入 2-羟基-2-甲基丙基 4-甲基苯磺酸酯(**31B**) (0.219 g，0.898 mmol)反应液在 110°C 下反应 36 h。TLC(石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 1:1)监测大部分原料反应完全。反应液中加水(100 mL)和 EA(100 mL)，水相用 EA(100 mL×3)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(100 mL×3)洗涤，硫酸钠干燥，过滤，减压下浓缩干得粗品，粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=30:1-1:100)得化合物 2-氟-5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**31C**)(0.1 g，产率 39 %)。

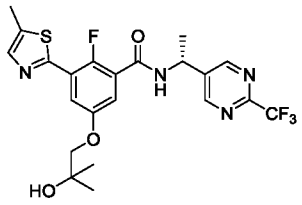
第三步：2-氟-5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸(**31D**)的合成



31D

将 2-氟-5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(**31C**)(0.1 g，0.295 mmol)加入到甲醇(3 mL)和水(0.5 mL)中，室温下加入一水合氢氧化锂(0.049 g，1.179 mmol)，反应液在室温下反应 15 小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 1:1)监测原料反应完全。将反应液减压下浓缩干，粗品中加入水(50 mL)和 EA(100 mL)，然后用 1N 盐酸调节 pH 为 7，再用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取，合并有机层，用饱和食盐水(50 mL)洗涤有机相，硫酸钠干燥，浓缩得到 2-氟-5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸(**31D**) (50 mg，产率 52.2 %)。

第四步：(R)-2-氟-5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(目标化合物 **I-31**)的合成



I-31

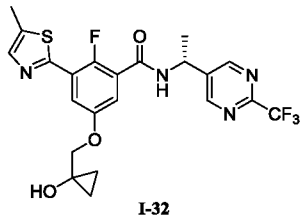
将 2-氟-5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸(**31D**)(0.05 g，0.154 mmol)，1-丙基磷酸酐的 N,N-二甲基甲酰胺溶液(50%，0.147 g，0.231 mmol)和 DIPEA(0.079 g，0.615 mmol)加入到 DMF(2 mL)中，在室温下搅拌反应 0.5 h，再加入(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙-1-胺盐酸盐(**31E**) (0.035 g，0.184 mmol),室温下反应 15 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 1:1)监测原料反应完全。反应液中加水(50 mL)和乙酸乙酯(100 mL)，水相用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(50 mL×3)洗涤，硫酸钠干燥，过滤，减压下浓缩干得粗品，将粗品通过硅胶板(石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 1:1)进行分离纯化，得到白色固体(R)-2-氟-5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(目标化合物 **I-31**) (7 mg，产率 9 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 9.11 (s, 2H), 7.78–7.69 (m, 2H), 7.22–7.19 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.55 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.19 (s, 6H).

LC-MS, M/Z: 499.10 $[M+H]^+$。

实施例 32：化合物 I-32 的制备

(R)-2-氟-5-((1-羟基环丙基)甲氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(化合物 **I-32**)



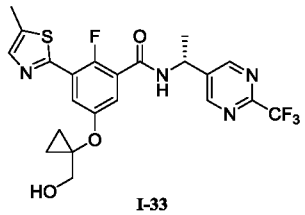
I-32

化合物 **I-32** 的合成方法参考实施例 31。

LC-MS, M/Z: 497.1 $[M+H]^+$。

实施例 33：化合物 I-33 的制备

(R)-2-氟-5-(1-(羟甲基)环丙氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(I-33)



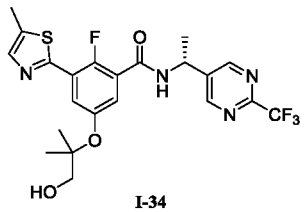
I-33

化合物 **I-33** 的合成方法参考实施例 31。

LC-MS, M/Z: 497.1 $[M+H]^+$。

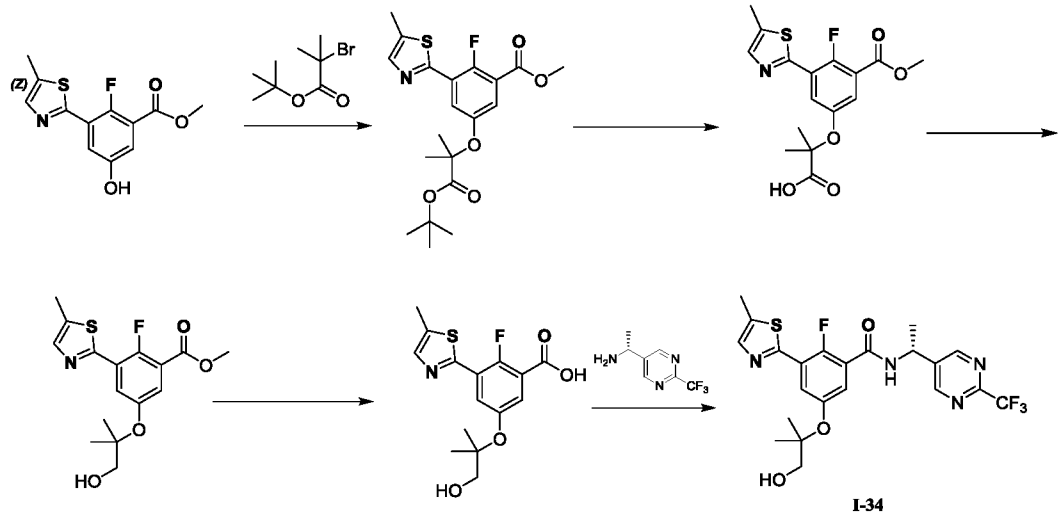
实施例 34：目标化合物 **I-34** 的制备

(R)-2-氟-5-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基) 嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-34**)



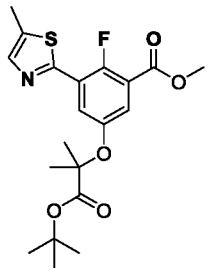
I-34

化合物 **I-34** 的的合成路线如下所示：



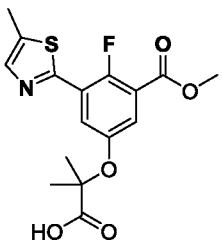
I-34

第一步：5-((1-(叔丁氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯的合成



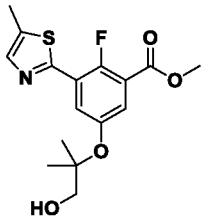
将 2-氟-5-羟基-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(0.30 g，1.122 mmol)和碳酸铯(0.73 g，2.245 mmol)加入到无水 DMF(5 mL)中，室温条件下加入 2-溴-2-甲基丙酸叔丁酯(0.38 g，1.684 mmol)，室温下反应 15 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 2:1)监测原料反应完全。反应液中加水(100 mL)和 EA(100 mL)，水相用 EA(100 mLx3)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(100 mL)洗涤，硫酸钠干燥，过滤，旋干得粗品，粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=100:1-1:1)得化合物 5-((1-(叔丁氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(0.3 g，产率 65.3 %)。

第二步：2-(4-氟-3-(甲氧基羰基)-5-(5-甲基噻唑-2-基)苯氧基)-2-甲基丙酸的合成



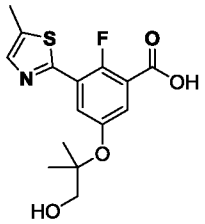
将 5-((1-(叔丁氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(0.3 g, 0.733 mmmol)加入到无水 DCM(5 mL)中,在 0℃下滴加 CF_3COOH(1.0 mL)反应液在 0 ℃下反应 15 h。 TLC (石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 2:1)监测大部分原料反应完全。反应液中加水(100 mL)和 DCM(100 mL)，水相用 DCM(100 mLx3)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(100 mL x3)洗涤，硫酸钠干燥，过滤，旋干得粗品，粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=30:1-1:100)得化合物 2-(4-氟-3-(甲氧基羰基)-5-(5-甲基噻唑-2-基)苯氧基)-2-甲基丙酸(**3**)(0.25 g，产率 97.0 %)。

第三步：2-氟-5-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯的合成



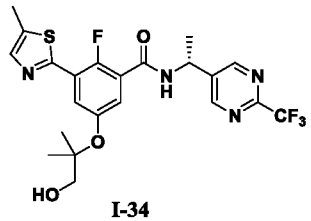
将 2-(4-氟-3-(甲氧基羰基)-5-(5-甲基噻唑-2-基)苯氧基)-2-甲基丙酸(0.25 g，0.707 mmol)加入到无水 THF(5 mL)中，再加入 BH3/THF(2.1 mL, 2.212mol, 1 mol/L),室温下反应 15 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 1:1)监测原料反应完全。反应液旋干得化合物 2-氟-5-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(0.08 g，产率 33.3 %)。

第四步：2-氟-5-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸的合成



将 2-氟-5-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(0.08 g，0.236 mmol)加入到 MeOH(4 mL), H_2O(0.5 mL)和 THF(0.5 mL)中，在室温下加入 $LiOH{\cdot}H_2O$(0.023 g，0.943 mmol),室温下反应 15 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 1:1)监测原料反应完全。反应液中加水(50 mL)和乙酸乙酯(100 mL)，水相用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(50 mL×3)洗涤，硫酸钠干燥，过滤，旋干得化合物 2-氟-5-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸(**5**) (0.06 g，产率 78.0 %)。

第五步：(R)-2-氟-5-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)) 嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-34**)的合成



I-34

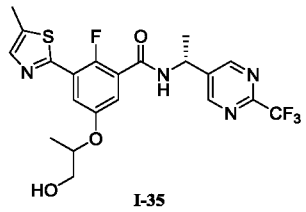
将 2-氟-5-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸(**5**)(0.06 g，0.184 mmol),T3P(0.21 g，0.277 mmol 50% in DMF)和 DIPEA(0.095 g，0.738 mmol)加入到 DMF(6 mL)中，在室温下搅拌反应 0.5 h，再加入(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙-1-胺(0.042 g，0.221 mmol),室温下反应 15 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 1:1)监测原料反应完全。反应液中加水(50 mL)和乙酸乙酯(100 mL)，水相用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(50 mL×3)洗涤，硫酸钠干燥，过滤，旋干得粗品，将粗品通过 Pre-TLC(石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 1:1)进行分离纯化，得到白色固体(R)-2-氟-5-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)) 嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-34**) (2.5 mg，产率 2.72 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 9.09 (s, 2H), 7.89 – 7.83 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.51 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.34 – 5.18 (m, 2H), 4.99 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H).

LC-MS, M/Z: 499.1 $[M+H]^+$。

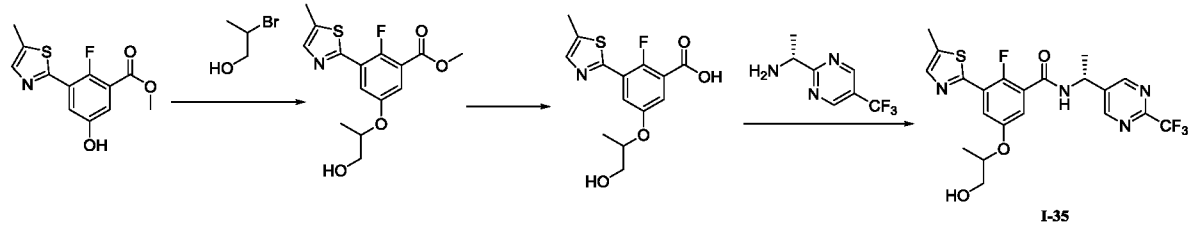
实施例 35：目标化合物 **I-35** 的制备

2-氟-5-((1-羟基丙-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5- 基)乙基)苯甲酰胺(**I-35**)



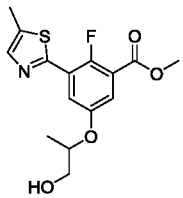
I-35

化合物 **I-35** 的合成路线如下所示：。



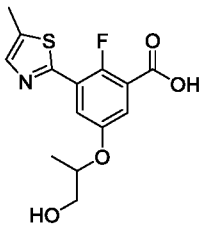
I-35

第一步：2-氟-5-((1-羟基丙-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯的合成



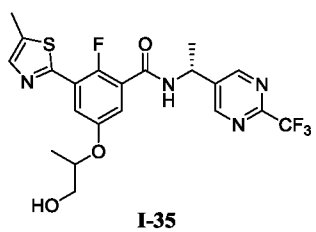
将 2-氟-5-羟基-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(0.15 g，0.561 mmol)和碳酸铯(0.366 g，1.122 mmol)加入到无水 DMF(2 mL)中，室温条件下加入 2-溴丙-1-醇(0.12 g，0.842 mmol)，110 ℃ 下反应 15 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 2:1)监测原料反应完全。反应液中加水(100 mL)和 EA(100 mL)，水相用 EA(100 mL×3)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(100 mL)洗涤，硫酸钠干燥，过滤，旋干得粗品，粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=100:1-1:1)得化合物2-氟-5-((1-羟基丙-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯 (0.15 g， 产率 82 %)。

第二步：2-氟-5-((1-羟基丙-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸的合成



将 2-氟-5-((1-羟基丙-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(0.15 g，0.461 mmol)加入到 MeOH(4 mL), H_2O(0.5 mL)和 THF(0.5 mL)中，在室温下加入 $LiOH{\cdot}H_2O$(0.044 g，1.844 mmol)室温下反应 15 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 1:1)监测原料反应完全。反应液中加水(50 mL)和乙酸乙酯(100 mL)，水相用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(50 mL)洗涤，硫酸钠干燥，过滤，旋干得化合物 2-氟-5-((1-羟基丙-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸(0.10 g，产率 69.7 %)。

第三步：2-氟-5-((1-羟基丙-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-) 基)乙基)苯甲酰胺(**I-35**)的合成



I-35

将 2-氟-5-((1-羟基丙-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸(0.10 g，0.321 mmol),T3P(0.366 g，0.482

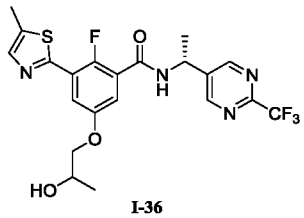
mmol 50% in DMF)和 DIPEA(0.166 g，1.285 mmol)加入到 DMF(5 mL)中，在室温下搅拌反应 0.5 h，再加入(R)-1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)乙-1-胺(0.061 g，0.321 mmol),室温下反应 15 h。TLC (石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 1:1)监测原料反应完全。反应液中加水(50 mL)和乙酸乙酯(100 mL)，水相用乙酸乙酯(100 mLx3)萃取。合并萃取液用饱和食盐水(50 mL×3)洗涤，硫酸钠干燥，过滤，旋干得粗品，将粗品通过 Pre-TLC(石油醚:乙酸乙酯(V/V)= 1:1)进行分离纯化，得到白色固体 2-氟-5-((1-羟基丙-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-) 基)乙基)苯甲酰胺(**I-35**) (6.0 mg，产率 3.86 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 9.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 5.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.87 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

LC-MS, M/Z: 485.1 $[M+H]^+$。

实施例 36：目标化合物 **I-36** 的制备

2-氟-5-(2-羟基丙氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-36**)



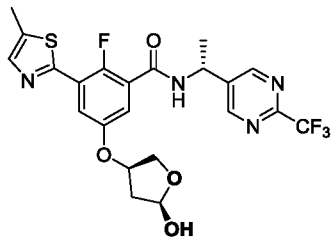
I-36

化合物 **I-36** 的合成方法参考实施例 35。

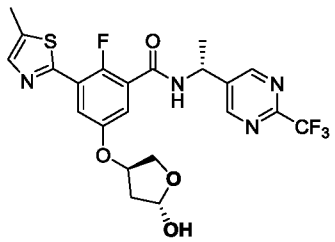
LC-MS, M/Z: 485.1 $[M+H]^+$。

实施例 37：目标化合物 **I-37** 的制备

2-氟-5-(((3R,5R)-5-羟基四氢呋喃-3-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-37**) 和 2-氟-5-(((3R,5S)-5-羟基四氢呋喃-3-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-38**)

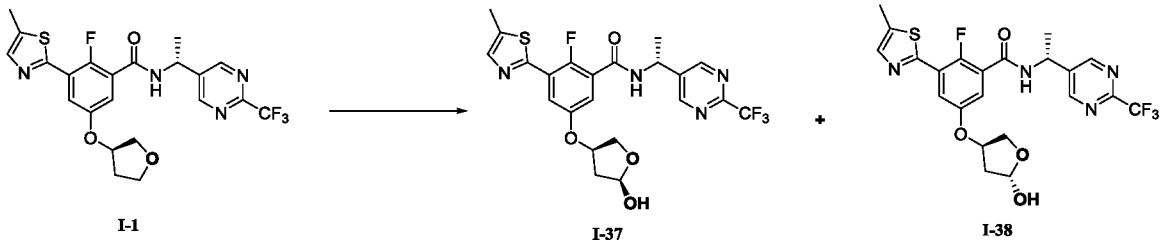


I-37



I-38

化合物 **I-37 和 I-38** 的合成路线如下所示：



I-1 **I-37** **I-38**

将 2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶- 5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-1**) (1.5g, 3 mmol)和三氯化铁(0.245g, 1.5 mmol)置于圆底烧瓶中，氮气保护加入吡啶(15 mL), 然后缓慢加入叔丁基过氧化氢 (1.56 g, 12.1 mmol, 70%水溶液)。反应置于室温搅拌 48 小时，加入饱和的 EDTA 单钠盐溶液(100 ml)并且搅拌 10 min, 加入 100 mL 卤水，DCM 萃取水相， 收集有机相，用无水硫酸钠干燥，浓缩。残余物用制备色谱纯化得到淡黄色固体 2-氟-5-(((3R,5R)-5-羟基四氢呋喃-3-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-37**) 和 2-氟-5-(((3R,5S)-5-羟基

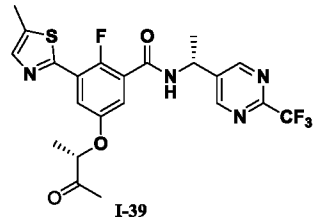
四氢呋喃-3-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-38**) (2 mg, 产率 0.13%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 9.13 – 9.07 (m, 2H), 7.90 – 7.66 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 5.0, 3.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.40 – 5.10 (m, 2H), 4.73 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.09 – 3.65 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 2.07 – 1.87 (m, 1H), 1.54 (t, J = 6.3 Hz, 3H).

LC-MS, M/Z: 513.1 $[M+H]^+$。

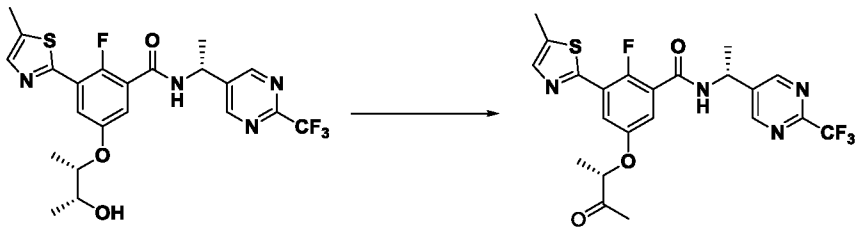
实施例 38：目标化合物 **I-39** 的制备

2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((S)-3-氧代丁烷-2-基)氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基))嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(目标化合物 **I-39**)



I-39

化合物 **I-39** 的合成路线如下所示：



I-27 **I-39**

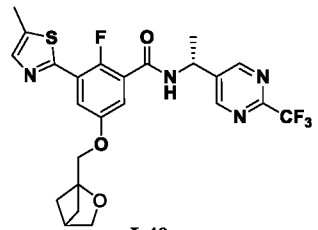
将 2-氟-5-(((2S,3R)-3-羟基丁-2-基)氧基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-27**) (200 mg, 0.4 mmol)置于圆底烧瓶中，氮气保护加入 Dess-Martin 试剂(340 mg, 0.8 mmol)和 DCM(5 ml)。置于室温搅拌 3 小时，点板检测，待原料完全反应后加入乙酸乙酯(5 ml)稀释并加入水(5 ml)，萃取收集有机相，用无水硫酸钠干燥。用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=20:1-5:1)。得到白色固体 2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-5-(((S)-3-氧代丁烷-2-基)氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基))嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(**I-39**) (120 mg, 产率 60%)。

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.87 (s, 2H), 7.84 – 7.71 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 11.9, 6.5 Hz, 1H), 5.75 – 5.13 (m, 1H), 4.67 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.81 – 1.57 (m, 3H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

LC-MS, M/Z (ESI): 497.5 [M+H]+

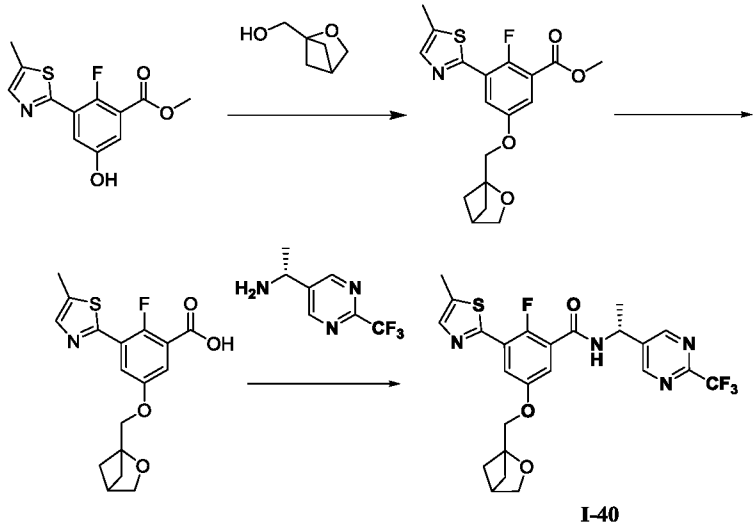
实施例 39：目标化合物 **I-40** 的制备

(R)-5-((2-氧杂双环[2.1.1]己-1-基)甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(目标化合物 **I-40**)



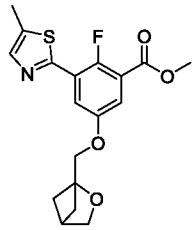
I-40

化合物 **I-40** 的合成路线如下所示：



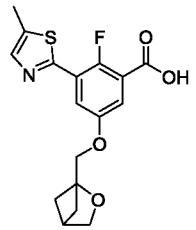
I-40

第一步: 5-((2-氧杂双环[2.1.1]己-1-基)甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(3)的合成



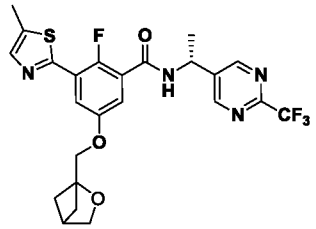
将 2-氟-5-羟基-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(1)(100 mg, 0.374 mmol)加入圆底烧瓶中，加入三苯基膦(294 mg, 1.12 mmol)，化合物(64.1 mg, 0.56 mmol)。氮气保护，加入 DIAD(227 mg, 1.12 mmol)和 THF(2 ml)。室温反应 16 小时，点板检测，待原料完全消耗完后，加水淬灭反应，乙酸乙酯(5 ml)稀释，萃取收集有机相，用无水硫酸钠干燥。用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=20:1-5:1)。得到无色油状液体 5-((2-氧杂双环[2.1.1]己-1-基)甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(120 mg, 产率 88%)。

第二步：5-((2-噁唑环[2.1.1]己基-1-基)甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸的合成



将 5-((2-氧杂双环[2.1.1]己-1-基)甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(3) (140 mg, 0.385 mmol)、氢氧化锂一水合物(64.6 mg, 1.54 mmol)置于圆底烧瓶中，加入甲醇(3 ml)和水(0.3 ml)。室温搅拌 3 小时，点板检测。待原料完全反应完后，除去甲醇，置于 0℃ 下，缓慢滴加 4M 盐酸调节 PH 至 3，析出大量白色固体。搅拌 30 分钟，抽滤收集固体，真空干燥箱干燥。得到白色固体 5-((2-噁唑环[2.1.1]己基-1-基)甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸(**4**) (92 mg, 产率 68.1%)。

第三步：(R)-5-((2-氧杂双环[2.1.1]己-1-基)甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺的合成



将 5-((2-噁唑环[2.1.1]己基-1-基)甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸(4) (92 mg, 0.263mmol)置于圆底烧瓶中，加入 HOBT(42.7 mg, 0.316 mmol)、EDCI(60.6 mg, 0.316 mmol)和化合物(76 mg, 118 mmol)。加入 DMF(3 ml), 0℃下，缓慢滴加 DIPEA(102 mg, 0.79 mmol)。滴加完毕后，转移到室温条件下，过夜反应。点板检测，待原料完全消耗后。加入乙酸乙酯(5 ml)稀释并加入饱和碳酸氢钠(5 ml)，萃取收集有机相。继续用饱和碳酸氢钠水洗一次，用稀盐酸水洗两次，饱和氯化钠水洗一次。收集有机相，用无水硫酸钠干燥。用硅胶柱分离纯化(100%乙酸乙酯)。得到淡黄色固体(R)-5-((2-氧杂双环[2.1.1]己-1-基)甲氧基)-2-氟-3-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺(70 mg, 产率 50.7%)。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.19 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 9.10 (s, 2H), 7.77– 7.73 (m, 1H), 7.72– 7.69 (m, 1H), 7.25– 7.21 (m, 1H), 5.29 – 5.22 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.92 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.85– 1.81(m, 2H), 1.54 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.43 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 2H).

LC-MS, M/Z (ESI): 523.5 $[M+H]^+$。

测试例 1：FLIPR 法测定 hP2X3 拮抗剂对 hP2X3 的拮抗活性

人源 P2X3 受体(hP2X3)拮抗剂对 hP2X3 的拮抗活性的评价，是采用 FLIPR Calcium 4 Assay Kit (Molecular Devices, R8141)和 FLIPR TETRA instrument(Molecular Devices, 0296)，对钙流信号进行检测。在实验前 24h，将稳定转染 hP2X3 受体的人源细胞以 2×10^5cells/mL 的密度铺于 384 孔板中，每孔 50μL 细胞悬液，于 5%CO_2，37℃培养箱中培养 16-24h。用 DMSO 配制 180 倍所需浓度供试化合物(20-50mM DMSO 储备液)，每孔取 500nL 加到 384 孔板中，补充 30μL FLIPR Assay buffer(含 1.26mM Ca^{2+}的 1×HBSS+2mM $CaCl_2$ 20mM HEPES)，振摇 20-40min 以混匀。用 FLIPR Assay buffer 配制 3 倍所需浓度激动剂(α,β-meATP)(所需终浓度 400nM)，每孔加 45μL 激动剂到另一块 384 孔板中。取一日前所铺细胞培养板，吸弃细胞上清，每孔加入 30μL Dye(FLIPR® Calcium 4 Assay Kit，FLIPR buffer 稀释)，孵育 1h。向每孔细胞中加 15μL 化合物(FLIPR 仪器加样)，15 分钟后，每孔加 22.5μL 激动剂，检测荧光信号(激发光波长 470 nm-495 nm，发射波长 515 nm-575 nm)。取信号峰值和谷值的差值作为基础数据，以阳性药最高浓度数据作为 100%抑制率，DMSO 数据作为 0%抑制率，在软件 GraphpadPrism6 上拟合化合物的抑制效应曲线并计算 IC_{50} 值。

表 1 测试化合物对 hP2X3 的拮抗活性

测试化合物	hP2X3 IC_{50}(nM)
对照化合物 1	241
I-1	83
I-2	298
I-3	168
I-4	63
I-5	50
I-7	271
I-9	305
I-14	99

I-15	1357
I-16	433
I-17	388
I-18	448
I-19	310
I-20	373
I-27	67
I-28	63
I-29	57
I-30	48

试验结果表明，本申请化合物 I-1、I-4、I-5、I-14、I-27、I-28、I-29、I-30 抑制 hP2X3 受体的活性优于对照化合物 1。

测试例 2：大鼠、小鼠药代动力学试验

大鼠药代动力学试验，采用雄性 SD 大鼠，180-240g，禁食过夜。取 3 只大鼠，口服灌胃给药 10 mg/kg，在给药前和在给药后 15、30 分钟以及 1、2、4、8、24 小时采血。血液样品于 4℃以 8000 转/分钟离心 6 分钟，收集血浆，于-20℃保存。取各时间点血浆，加入 3-5 倍量含内标的乙腈溶液混合，涡旋混合 1 分钟，13000 转/分钟 4℃离心 10 分钟，取上清液加入 3 倍量水混合，取适量混合液进行 LC-MS/MS 分析。主要药代动力学参数用 WinNonlin 7.0 软件非房室模型分析。

小鼠药代动力学试验，使用雄性 ICR 小鼠，20-25g，禁食过夜。取 3 只小鼠，口服灌胃给药 10 mg/kg，在给药前和在给药后 15、30 分钟以及 1、2、4、8、24 小时采血。血液样品 6800g，2-8℃离心 6 分钟，收集血浆，于-80℃保存。取各时间点血浆，加入 3-5 倍量含内标的乙腈溶液混合，涡旋混合 1 分钟，13000 转/分钟 4℃离心 10 分钟，取上清液加入 3 倍量水混合，取适量混合液进行 LC-MS/MS 分析。主要药代动力学参数用 WinNonlin 7.0 软件非房室模型分析。

表 2 测试化合物的大鼠药代动力学

测试化合物	大鼠药代动力学参数 (口服灌胃给药)			
	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC0-t (h*ng/mL)	T1/2 (hr)
对照化合物 1	417.4	2.00	3325.3	4.01
I-1	569.4	4.00	5937.4	3.61

试验结果表明，在大鼠模型中，与对照化合物 1 相比，本公开化合物 I-1 的药代动力学性质表现出一定的改善。

表 3 测试化合物的小鼠药代动力学

测试化合物	小鼠药代动力学参数 (口服灌胃给药)			
	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC0-t (h*ng/mL)	T1/2 (hr)
对照化合物 1	1246.6	0.50	5201.3	2.41

对照化合物 2	845.3	0.50	3186.1	2.66
I-1	1546.7	2.00	12084.6	2.30
I-27	3377.5	0.50	14974.5	2.89
I-28	2400.2	0.50	8761.3	2.65
I-29	4098.9	1.00	14889.1	2.23
I-30	2945.5	1.00	13784.5	2.35

小鼠试验结果表明，与对照化合物 1 和对照化合物 2 相比，本公开化合物 I-1、I-27、I-28、I-29、I-30 的药代动力学性质具有显著的改善。

测试例 3：大鼠味觉试验

SD 大鼠经过 3 天的隔夜禁水训练后进行给药，在给药后半小时每只动物分别给予 1 瓶水和 1 瓶 0.3 mM 奎宁水溶液，给水 15min 后撤离水瓶，分别测定大鼠对摄入水量和摄入 0.3 mM 奎宁水量，根据摄入水量与摄入奎宁水量的差异评定化合物对 SD 大鼠的味觉影响。

表 4 对应化合物给药动物的水/水奎宁摄取倍数

化合物	水/奎宁水
溶媒	34.7
对照化合物 1 30mg/kg i.p	11.4
I-1 30mg/kg i.p	18.2
I-27 30mg/kg i.p	29.4
I-28 30mg/kg i.p	15.4
I-29 30mg/kg i.p	12.0
I-30 30mg/kg i.p	22.9

试验结果表明，与阳性对照相比，本公开化合物对大鼠味觉干扰较小，尤其是化合物 I-1、I-27 以及 I-30，对大鼠味觉干扰显著小于对照化合物 1(图 1)。

测试例 4：豚鼠组胺/柠檬酸咳嗽药效试验

入组前，动物适应性饲养 3-7 天，体重达标(300-400g)后进行编号并随机分组。

在咳嗽评估开始前 0.25~24 小时，通过滴鼻向豚鼠施用化合物或赋形剂。供试品施用剂量范围为 0.17mg/kg-1.5mg/kg。咳嗽评估中，动物放入全身体积扫描箱适应后，进行组胺雾化，再给予柠檬酸雾化。从组胺雾化开始直到观察期结束，共记录 22 min 内动物的咳嗽次数和咳嗽潜伏期。

实验数据统计采用单因素方差分析方法(one-way ANOVA)将各组数据进行分析比较。统计分析结果 $p < 0.05$ 认为有显著差异。两两比较采用 t-test 方法比较差异性。

表 5 豚鼠施予对应化合物后组胺/柠檬酸刺激的咳嗽次数

化合物	**15 分钟内咳嗽次数均值**	**咳嗽抑制率 vs. 溶媒（%）**
溶媒	26.6	
对照化合物 1	11.4	57.1
I-1	10.8	59.4
I-27	8.9	66.5
I-28	9.1	65.8
I-29	10.8	59.4
I-30	9.8	63.2

数据显示，与阳性对照相比，本公开化合物在柠檬酸/组胺刺激豚鼠咳嗽模型中显著减少了动物的咳嗽次数，延长了咳嗽潜伏期，具有良好的镇咳效果(图 2)。

测试例 5：豚鼠 ATP/柠檬酸咳嗽药效试验

入组前，动物适应性饲养 3-7 天，体重达标(300-400g)后进行编号并随机分组。在咳嗽评估开始前 0.25~24 小时，通过滴鼻向豚鼠施用化合物或赋形剂。供试品施用剂量范围为 0.17mg/kg-1.5mg/kg。咳嗽评估中，动物放入全身体积扫描箱适应后，进行 ATP 雾化，间隔几分钟，再给予柠檬酸雾化。从柠檬酸雾化开始，记录 15min 内动物的咳嗽次数和咳嗽潜伏期。

采用单因素方差分析方法(one-way ANOVA)对各组数据进行分析比较。统计分析结果 $p < 0.05$ 认为有显著差异。两两比较采用 t-test 方法比较差异性。

表 6 豚鼠施予对应化合物后 ATP/柠檬酸刺激的咳嗽次数

化合物	15 分钟内咳嗽次数均值	咳嗽抑制率 vs. 溶媒（%）
溶媒	19.8	
对照化合物 1	8.1	59.1
I-1	6.5	67.2
I-27	6.3	68.2
I-30	7.1	64.1

数据显示，与阳性对照相比，本公开化合物在柠檬酸/ATP 刺激豚鼠咳嗽模型中显著减少了动物的咳嗽次数，延长了咳嗽潜伏期，具有良好的镇咳效果(图 3)。

测试例 4：犬药代动力学试验

犬药代动力学试验，使用雄性比格犬，8-10 kg，禁食过夜。取 3 只比格犬，口服灌胃给药 5 mg/kg。在给药前和在给药后 15、30 分钟以及 1、2、4、8、24 小时采血；取另外 3 只比格犬，静脉注射给药 1 mg/kg，在给药前和在给药后 15、30 分钟以及 1、2、4、8、24 小时采血。血液样品于 4℃以 8000 转/分钟离心 6 分钟，收集血浆，于-20℃保存。取各时间点血浆，加入 3-5 倍量含内标的乙腈溶液混合，涡旋混合 1 分钟，13000 转/分钟 4℃离心 10 分钟，取上清液加入 3 倍量水混合，取适量混合液进行 LC-MS/MS 分析。主要药代动力学参数用 WinNonlin 7.0 软件非房室模型分析。

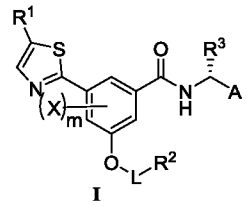
表 4 测试化合物的犬药代动力学

测试化合物	犬药代动力学参数 (静脉给药)				犬药代动力学参数 (口服灌胃给药)			
	CL (L/h/kg)	Vz (L/kg)	AUC(0-t) h*ng/mL	T1/2 (h)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-t) (h*ng/mL)	T1/2 (hr)
对照化合物 2	0.7	6.59	1408.0	7.01	2.0	499.7	5690.5	7.95
I-29	0.45	5.00	2013.9	7.64	1.00	1156.5	8730.3	7.26
I-30	0.26	4.88	2821.7	13.01	1.00	1025.1	12600.9	13.37

试验结果表明，本公开化合物 I-29 与 I-30 静脉注射给药清除率低，口服和静脉注射给药暴露量高，半衰期长，I-29 与 I-30 比对照化合物表现出了更优的药代动力学特性，成药性好。

权利要求书

1. 式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药：



I

其中，

R^1 独立地选自卤素、C_3-C_6 环烷基、或、未取代或被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

X 为卤素；

m 选自整数 1、2 或 3；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的 5-8 元芳基、未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的 5-8 元芳基、所述的被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、所述的被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(＝O)、-C(O)O-(C_1-C_4 烷基)、-C(O)-(C_1-C_4 烷基)、-(C_1-C_6 亚烷基)-OH 或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

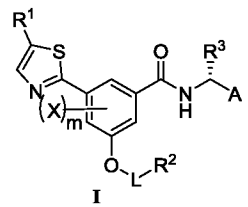
R^3 独立地选自氢、或、未取代或被 1-5 个相同或不同的卤素原子取代的 C_1-C_4 烷基；

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

A 独立地为未取代或被 R^e 取代的 5 至 10 元杂芳基，所述的被 R^e 取代的 5 至 10 元杂芳基中，所述的 R^e 取代为一个或多个取代，所述的 R^e 各自独立地选自下列取代基：卤素、未取代或被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_3 烷基、或、未取代或被 1-5 个相同或不同的卤素取代的-O-(C_1-C_3 烷基)；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。

2. 式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药：



I

其中，

R^1 独立地选自卤素、C_3-C_6 环烷基、或、未取代或被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

X 为卤素；

m 选自整数 1、2 或 3；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的 5-8 元芳基、未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的 5-8 元芳基、所述的被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、所述的被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，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：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C1-C4 烷基、卤素、-OH、-NRbRc、-COOR4、氧代(=O)、-C(O)O-(C1-C4 烷基)、-C(O)-(C1-C4 烷基)或氘代 C1-C6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^3 独立地选自氢、或、未取代或被 1-5 个相同或不同的卤素原子取代的 C_1-C_4 烷基；

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

A 独立地为未取代或被 R^e 取代的 5 至 10 元杂芳基，所述的被 R^e 取代的 5 至 10 元杂芳基中，所述的 R^e 取代为一个或多个取代，所述的 R^e 各自独立地选自下列取代基：卤素、未取代或被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_3 烷基、或、未取代或被 1-5 个相同或不同的卤素取代的-O-(C_1-C_3 烷基)；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于：

当 R^1 为卤素时，所述卤素为 F、Cl、Br、I，较佳地为 Cl；

和/或，当 R^1 为未取代的 C_1-C_4 烷基时，所述 C_1-C_4 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基，较佳地为甲基或乙基；

和/或，当 R^1 为被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基时，所述 C_1-C_4 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基，较佳地为甲基或乙基；

和/或，当 R^1 为被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基时，所述卤素为 F、Cl、Br、I，较佳地为 Cl 或 F。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于：

当 X 为卤素时，所述卤素为 F 或 Cl 中的一个；

和/或，m 选自整数 1、2 或者 3，较佳地为 1。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于：

当 L 为-$(CH_2)_n$-时，所述 n 为整数 0、1 或者 2，较佳地 n 为 0 或 1；

和/或，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基时，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，较佳地为仲丁基；

和/或，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基时，所述 C_3-C_7 烷基为环丙基、环丁基、环戊基或者环己基，较佳地为环丙基；

和/或，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基时，所述 4-7 元杂环烷基为 4 元、5 元或者 6 元杂环烷基；

和/或，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基时，所述 4-7 元杂环烷基中的杂原子为 N、S、O、P 中的一种或多种，较佳地为 N 或 O 中的一种或者多种；

和/或，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基时，所述 4-7 元杂环烷基中的杂原子数为 1~3

个，较佳地为 1 个或者 2 个；

和/或，当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基时，所述 R^a 为 1~3 个，较佳地为 1 个；

和/或，R^a 为羟基；

和/或，当 R^a 为卤素时，所述卤素为 F、Cl、Br、I，较佳地为 F 或者 Cl；

和/或，当 R^a 为 C_1-C_6 烷基时，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_3 烷基，较佳地为甲基；

和/或，当 R^a 为氘代 C_1-C_6 烷基时，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_3 氘代烷基，较佳地为 。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于：

当 R^2 为未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基时，所述 C_1-C_6 烷基较佳地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

7. 根据权利要求 1 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于：

当 R^a 为-(C_1-C_6 亚烷基)-OH 时，所述 C_1-C_6 亚烷基为 C_1-C_4 亚烷基，较佳地为亚甲基、亚乙基、亚正丙基或亚异丙基，更佳地为亚甲基。

8. 根据权利要求 1 或 2 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于：

R^3 为氢；

和/或，当 R^3 为未取代的 C_1-C_4 烷基时，所述 C_1-C_4 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基，较佳地为甲基。

9. 根据权利要求 1 或 2 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于：

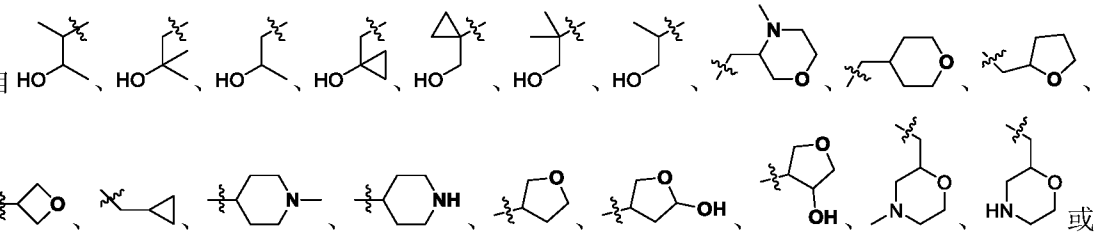
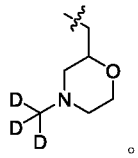
当 A 为被 R^e 取代的 5 至 10 元杂芳基时，所述 5 至 10 元杂芳基为 6 元杂芳基，较佳地为嘧啶或哒嗪；

和/或，当 A 为被 R^e 取代的 5 至 10 元杂芳基时，所述 R^e 取代为单取代；

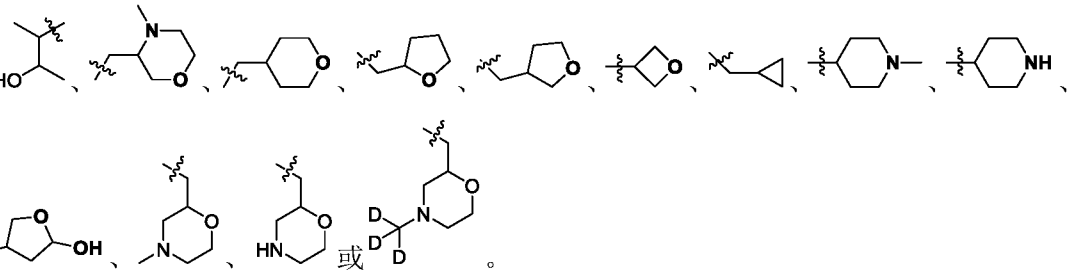
和/或，当 A 为被 R^e 取代的 5 至 10 元杂芳基时，所述 R^e 为被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_3 烷基，较佳地为三氟甲基；

和/或，当 A 为被 R^e 取代的 5 至 10 元杂芳基时，所述 R^e 为未取代的 C_1-C_3 烷基，较佳地为甲基。

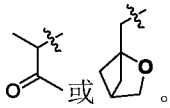
10. 根据权利要求 1 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，

-L-R^2 选自 或 。

11. 根据权利要求 1 或 2 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，

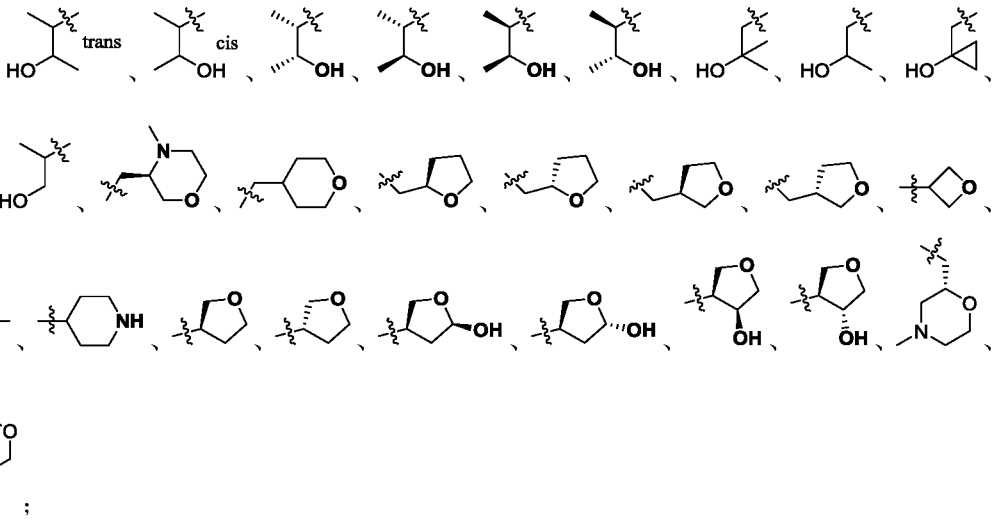
-L-R^2 选自 

12. 根据权利要求 1 或 2 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，

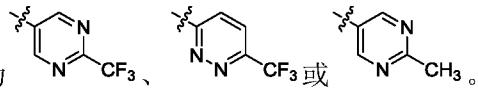
-L-R^2 为 。

13. 根据权利要求 1 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，

R^1 为甲基、乙基或者 Cl；

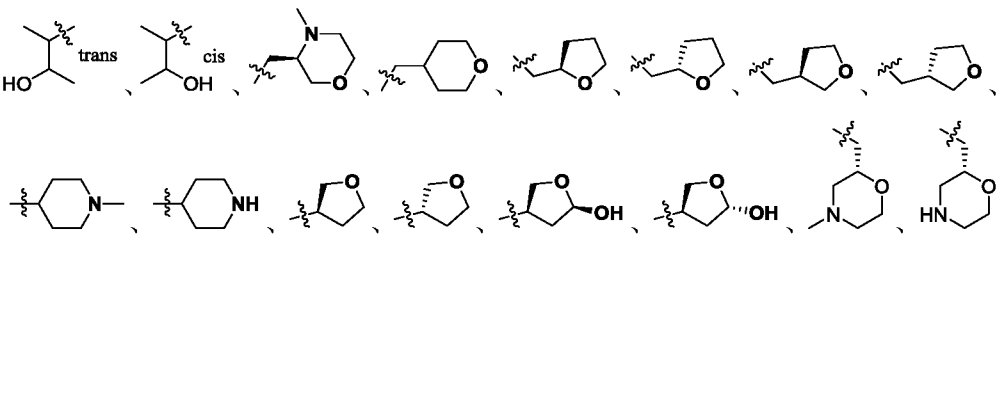
和/或，-L-R^2 选自 ；

和/或，R^3 为甲基或氢；

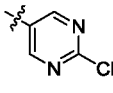
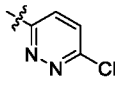
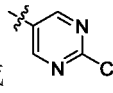
和/或，A 为 。

14. 根据权利要求 1 或 2 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，

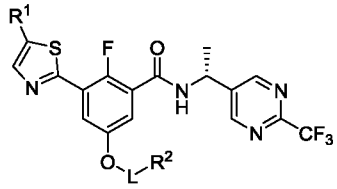
R^1 为甲基、乙基或者 Cl；

和/或，-L-R^2 选自 ；

和/或，R^3 为甲基或氢；

和/或，A 选自 、或。

15. 根据权利要求 1 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述化合物结构式为



II

其中，R^1 独立地选自卤素、C_3-C_6 环烷基、或、未取代或者被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

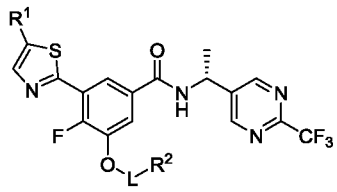
R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的 5-8 元芳基、未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的 5-8 元芳基、所述的被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、所述的被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4 烷基)、-C(O)-(C_1-C_4 烷基)、-(C_1-C_6 亚烷基)-OH 或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。

16. 根据权利要求 1 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述化合物结构式为



III

其中，R^1 独立地选自卤素、C_3-C_6 环烷基、或、未取代或者被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的 5-8 元芳基、未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的 5-8 元芳基、所述的被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、所述的被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、

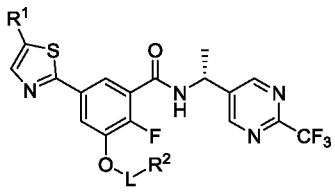
-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4烷基)、-C(O)-(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_6亚烷基)-OH或氘代C_1-C_6烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被R^a取代的5-10元杂芳基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被R^a取代的4-7元杂环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被R^a取代的6-12元杂二环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；

R^4独立地选自氢或C_1-C_4烷基；

R^b和R^c独立地选自氢或C_1-C_4烷基。

17. 根据权利要求1所述式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述化合物结构式为



IV

其中，R^1独立地选自卤素、C_3-C_6环烷基、或、未取代或者被1-5个相同或不同卤素取代的C_1-C_4烷基；

L为-$(CH_2)_n$-，所述n选自整数0、1或者2；

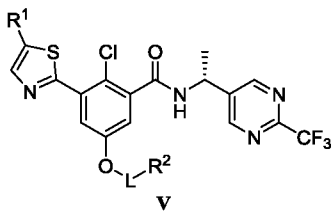
R^2独立地选自氢、未取代或被R^a取代的C_1-C_6烷基、未取代或被R^a取代的C_3-C_7环烷基、未取代或被R^a取代的5-8元芳基、未取代或被R^a取代的5-10元杂芳基、未取代或被R^a取代的4-7元杂环烷基、未取代或被R^a取代的6-12元杂二环烷基；所述的被R^a取代的C_1-C_6烷基、所述的被R^a取代的C_3-C_7环烷基、所述的被R^a取代的5-8元芳基、所述的被R^a取代的5-10元杂芳基、所述的被R^a取代的4-7元杂环烷基、或所述的被R^a取代的6-12元杂二环烷基中，所述的R^a取代为一个或多个取代，所述的R^a各自独立地选自下列取代基：未取代或者被1-5个相同或不同的卤素取代的C_1-C_4烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4烷基)、-C(O)-(C_1-C_4烷基)、-(C_1-C_6亚烷基)-OH或氘代C_1-C_6烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被R^a取代的5-10元杂芳基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被R^a取代的4-7元杂环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；未取代或被R^a取代的6-12元杂二环烷基中，杂原子选自N、S、O、P中的一种或多种，杂原子数为1-3个；

R^4独立地选自氢或C_1-C_4烷基；

R^b和R^c独立地选自氢或C_1-C_4烷基。

18. 根据权利要求1所述式I所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述化合物结构式为



V

其中，R^1独立地选自卤素、C_3-C_6环烷基、或、未取代或被1-5个相同或不同卤素取代的C_1-C_4烷基；

L为-$(CH_2)_n$-，所述n选自整数0、1或者2；

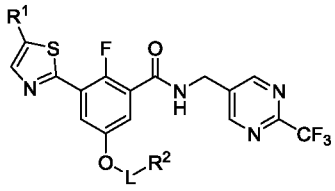
R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的 5-8 元芳基、未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的 5-8 元芳基、所述的被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、所述的被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4 烷基)、-C(O)-(C_1-C_4 烷基)、-(C_1-C_6 亚烷基)-OH 或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。

19. 根据权利要求 1 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述化合物结构式为



VI

R^1 独立地选自卤素、C_3-C_6 环烷基、或、未取代或被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

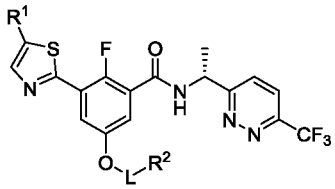
R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的 5-8 元芳基、未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的 5-8 元芳基、所述的被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、所述的被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4 烷基)、-C(O)-(C_1-C_4 烷基)、-(C_1-C_6 亚烷基)-OH 或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。

20. 根据权利要求 1 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述化合物结构式为



VII

R^1 独立地选自卤素、C_3-C_6 环烷基、或、未取代或被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

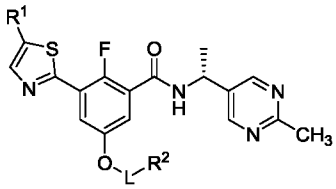
R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的 5-8 元芳基、未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的 5-8 元芳基、所述的被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、所述的被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4 烷基)、-C(O)-(C_1-C_4 烷基)、-(C_1-C_6 亚烷基)-OH 或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。

21. 根据权利要求 1 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述化合物结构式为



VIII

R^1 独立地选自卤素、C_3-C_6 环烷基、或、未取代或被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

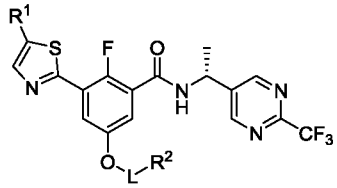
R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的 5-8 元芳基、未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的 5-8 元芳基、所述的被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、所述的被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4 烷基)、-C(O)-(C_1-C_4 烷基)、-(C_1-C_6 亚烷基)-OH 或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4独立地选自氢或C_1-C_4烷基；

R^b和R^c独立地选自氢或C_1-C_4烷基。

22. 根据权利要求 1 或 2 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述化合物结构式为



II

其中，R^1独立地选自卤素、C_3-C_6环烷基、或、未取代或者被 1-5 个相同或不同卤素取代的C_1-C_4烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

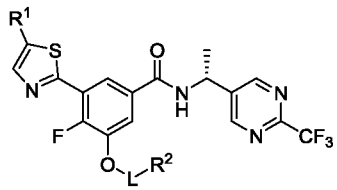
R^2独立地选自氢、未取代或被R^a取代的C_1-C_6烷基、未取代或被R^a取代的C_3-C_7环烷基、未取代或被R^a取代的 5-8 元芳基、未取代或被R^a取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被R^a取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被R^a取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被R^a取代的C_1-C_6烷基、所述的被R^a取代的C_3-C_7环烷基、所述的被R^a取代的 5-8 元芳基、所述的被R^a取代的 5-10 元杂芳基、所述的被R^a取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被R^a取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的R^a取代为一个或多个取代，所述的R^a各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的C_1-C_4烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4烷基)、-C(O)-(C_1-C_4烷基)或氘代C_1-C_6烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被R^a取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被R^a取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被R^a取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4独立地选自氢或C_1-C_4烷基；

R^b和R^c独立地选自氢或C_1-C_4烷基。

23. 根据权利要求 1 或 2 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述化合物结构式为



III

其中，R^1独立地选自卤素、C_3-C_6环烷基、或、未取代或者被 1-5 个相同或不同卤素取代的C_1-C_4烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

R^2独立地选自氢、未取代或被R^a取代的C_1-C_6烷基、未取代或被R^a取代的C_3-C_7环烷基、未取代或被R^a取代的 5-8 元芳基、未取代或被R^a取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被R^a取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被R^a取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被R^a取代的C_1-C_6烷基、所述的被R^a取代的C_3-C_7环烷基、所述的被R^a取代的 5-8 元芳基、所述的被R^a取代的 5-10 元杂芳基、所述的被R^a取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被R^a取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的R^a取代为一个或多个取代，所述的R^a各自

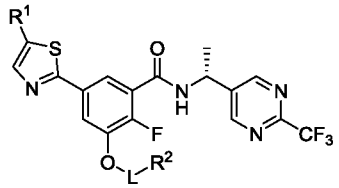
独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4 烷基)、-C(O)-(C_1-C_4 烷基)或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。

24. 根据权利要求 1 或 2 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述化合物结构式为



IV

R^1 独立地选自卤素、C_3-C_6 环烷基、或、未取代或者被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

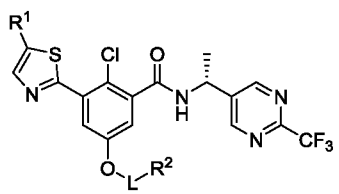
R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的 5-8 元芳基、未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的 5-8 元芳基、所述的被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、所述的被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4 烷基)、-C(O)-(C_1-C_4 烷基)或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。

25. 根据权利要求 1 或 2 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述化合物结构式为



V

其中，R^1 独立地选自卤素、C_3-C_6 环烷基、或、未取代或被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或

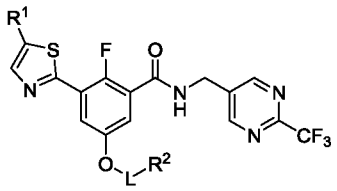
被 R^a 取代的 5-8 元芳基、未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的 5-8 元芳基、所述的被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、所述的被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4 烷基)、-C(O)-(C_1-C_4 烷基)或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。

26. 根据权利要求 1 或 2 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述化合物结构式为



VI

其中，R^1 独立地选自卤素、C_3-C_6 环烷基、或、未取代或被 1-5 个相同或不同卤素取代的 C_1-C_4 烷基；L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

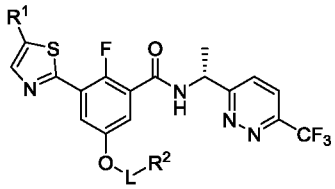
R^2 独立地选自氢、未取代或被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、未取代或被 R^a 取代的 5-8 元芳基、未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被 R^a 取代的 C_1-C_6 烷基、所述的被 R^a 取代的 C_3-C_7 环烷基、所述的被 R^a 取代的 5-8 元芳基、所述的被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基、所述的被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的 R^a 取代为一个或多个取代，所述的 R^a 各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的 C_1-C_4 烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4 烷基)、-C(O)-(C_1-C_4 烷基)或氘代 C_1-C_6 烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被 R^a 取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被 R^a 取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。

27. 根据权利要求 1 或 2 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述化合物结构式为



VII

其中，R^1独立地选自卤素、C_3-C_6环烷基、或、未取代或被 1-5 个相同或不同卤素取代的C_1-C_4烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

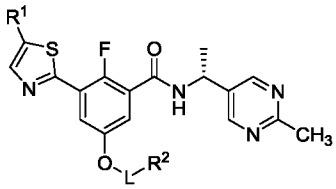
R^2独立地选自氢、未取代或被R^a取代的C_1-C_6烷基、未取代或被R^a取代的C_3-C_7环烷基、未取代或被R^a取代的 5-8 元芳基、未取代或被R^a取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被R^a取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被R^a取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被R^a取代的C_1-C_6烷基、所述的被R^a取代的C_3-C_7环烷基、所述的被R^a取代的 5-8 元芳基、所述的被R^a取代的 5-10 元杂芳基、所述的被R^a取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被R^a取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的R^a取代为一个或多个取代，所述的R^a各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的C_1-C_4烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4烷基)、-C(O)-(C_1-C_4烷基)或氘代C_1-C_6烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

其中未取代或被R^a取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被R^a取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被R^a取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

R^4独立地选自氢或C_1-C_4烷基；

R^b和R^c独立地选自氢或C_1-C_4烷基。

28. 根据权利要求 1 或 2 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述化合物结构式为



VIII

R^1独立地选自卤素、C_3-C_6环烷基、或、未取代或被 1-5 个相同或不同卤素取代的C_1-C_4烷基；

L 为-$(CH_2)_n$-，所述 n 选自整数 0、1 或者 2；

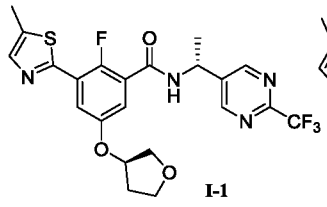
R^2独立地选自氢、未取代或被R^a取代的C_1-C_6烷基、未取代或被R^a取代的C_3-C_7环烷基、未取代或被R^a取代的 5-8 元芳基、未取代或被R^a取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被R^a取代的 4-7 元杂环烷基、未取代或被R^a取代的 6-12 元杂二环烷基；所述的被R^a取代的C_1-C_6烷基、所述的被R^a取代的C_3-C_7环烷基、所述的被R^a取代的 5-8 元芳基、所述的被R^a取代的 5-10 元杂芳基、所述的被R^a取代的 4-7 元杂环烷基、或所述的被R^a取代的 6-12 元杂二环烷基中，所述的R^a取代为一个或多个取代，所述的R^a各自独立地选自下列取代基：未取代或者被 1-5 个相同或不同的卤素取代的C_1-C_4烷基、卤素、-OH、-NR^bR^c、-$COOR^4$、氧代(=O)、-C(O)O-(C_1-C_4烷基)、-C(O)-(C_1-C_4烷基)或氘代C_1-C_6烷基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

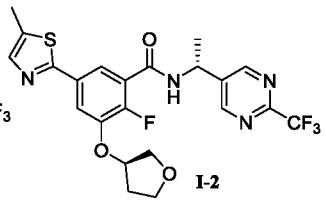
其中未取代或被R^a取代的 5-10 元杂芳基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被R^a取代的 4-7 元杂环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；未取代或被R^a取代的 6-12 元杂二环烷基中，杂原子选自 N、S、O、P 中的一种或多种，杂原子数为 1-3 个；

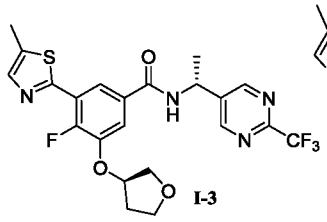
R^4 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基；

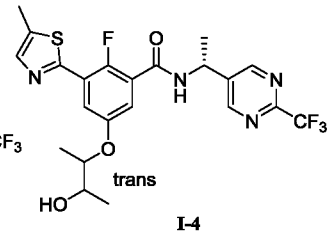
R^b 和 R^c 独立地选自氢或 C_1-C_4 烷基。

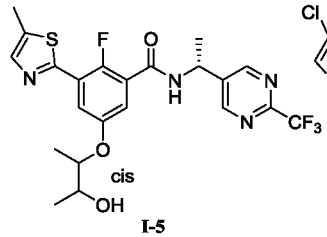
29. 根据权利要求 1 或 2 所述式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，其特征在于，所述如式 I 所示的化合物选自下列任一化合物：

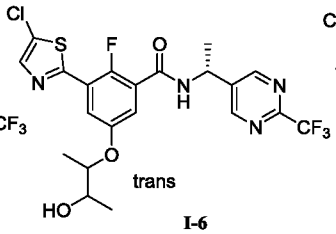

I-1

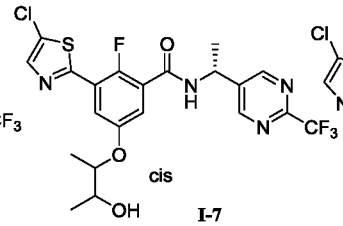

I-2

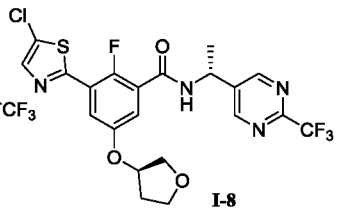

I-3

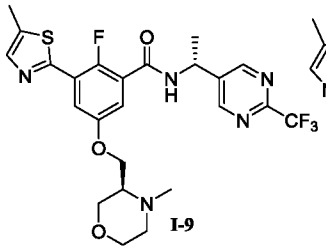

I-4

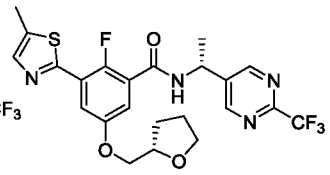

I-5

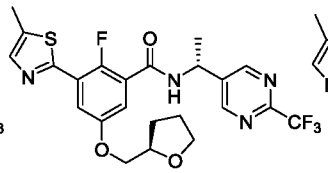

I-6

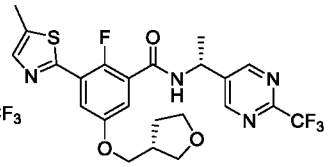

I-7

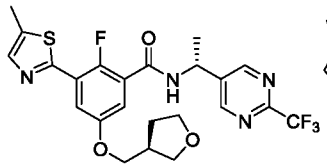

I-8

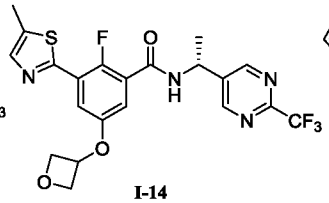

I-9

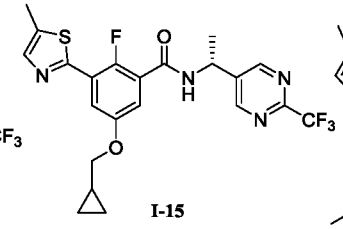

I-10

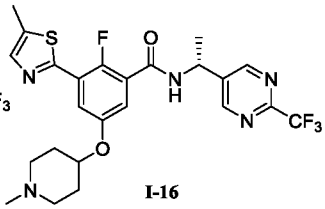

I-11

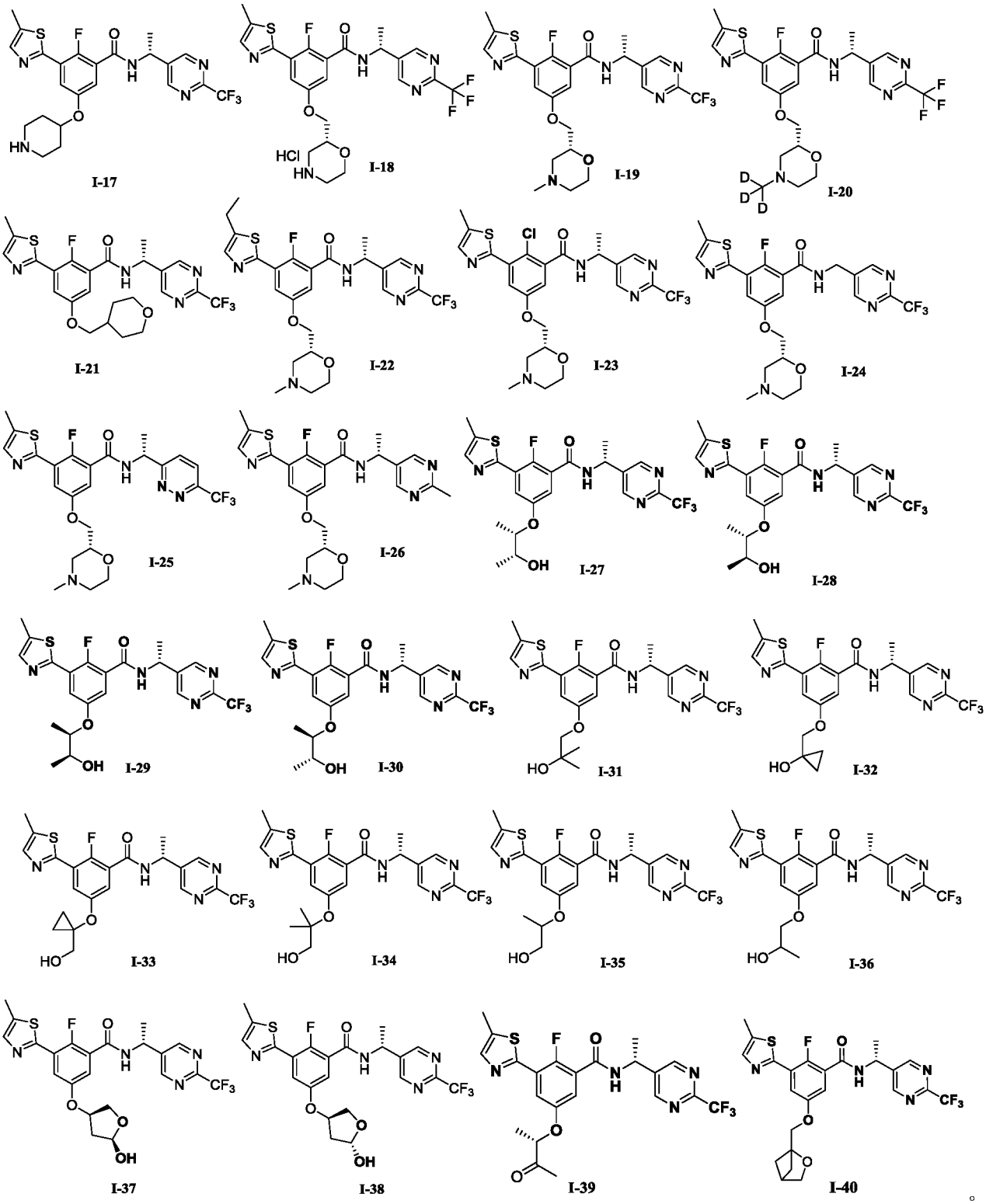

I-12


I-13


I-14


I-15


I-16



。

30. 一种药物组合物，其特征在于，其包含如权利要求 1-29 中任一项所述的如式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，和药学上可接受的赋形剂。

31. 根据权利要求 1-29 中任一项所述的如式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的前药或盐、或如权利要求 30 所述的药物组合物在制备用于治疗与 P2X3 相关疾病药物中的用途。

32. 根据权利要求 31 所述的用途，其特征在于，所述 P2X3 相关疾病为疼痛、呼吸系统疾病或者泌尿生殖系统疾病。

33. 根据权利要求 32 所述的用途，其特征在于，所述疼痛为慢性疼痛、急性疼痛、子宫内膜异位症疼痛、神经性疼痛、背痛、癌症疼痛、炎性疼痛、手术疼痛、偏头痛或者内脏疼痛，优选为子宫内膜异位症疼痛以及神经性疼痛。

34. 根据权利要求 32 所述的用途，其特征在于，所述泌尿生殖系统疾病为膀胱容量减少、频繁排尿、急迫性失禁、应激性失禁、膀胱过高反应性、良性前列腺肥大、前列腺炎、逼尿肌反射亢进、尿频、夜尿、尿急、膀胱过动症、骨盆超敏反应、尿道炎、骨盆疼痛综合征、前列腺痛、膀胱炎或者特发性膀胱超敏反应，优选为膀胱过动症。

35. 根据权利要求 32 所述的用途，其特征在于，所述呼吸系统疾病为慢性阻塞性肺病、肺动脉高压、肺纤维化、哮喘和阻塞性呼吸暂停、难治性慢性咳嗽以及急性咳嗽。

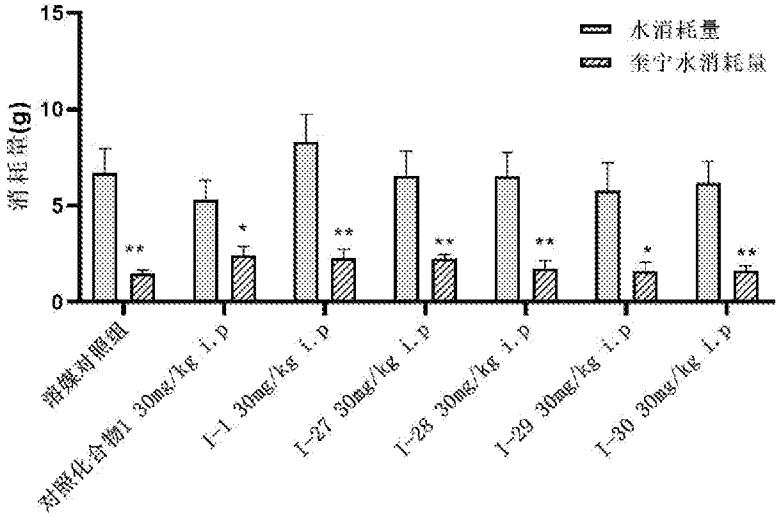
36. 一种治疗与 P2X3 相关疾病的方法，其特征在于，所述方法包括向受试者施用权利要求 1-29 中任一项所述的如式 I 所示的化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的前药或盐和/或权利要求 30 所述的药物组合物。

37. 根据权利要求 36 所述的方法，其特征在于，所述 P2X3 相关疾病为疼痛、呼吸系统疾病或者泌尿生殖系统疾病。

38. 根据权利要求 37 所述的方法，其特征在于，所述疼痛为慢性疼痛、急性疼痛、子宫内膜异位症疼痛、神经性疼痛、背痛、癌症疼痛、炎性疼痛、手术疼痛、偏头痛或者内脏疼痛，优选为子宫内膜异位症疼痛以及神经性疼痛。

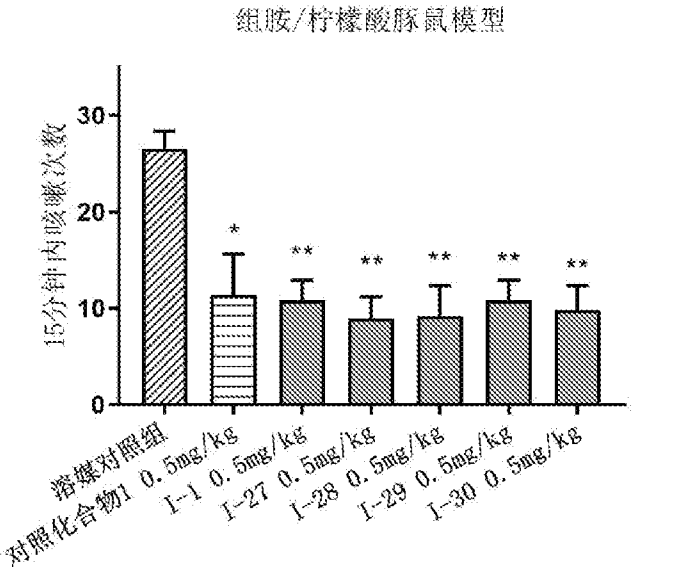
39. 根据权利要求 37 所述的方法，其特征在于，所述泌尿生殖系统疾病为膀胱容量减少、频繁排尿、急迫性失禁、应激性失禁、膀胱过高反应性、良性前列腺肥大、前列腺炎、逼尿肌反射亢进、尿频、夜尿、尿急、膀胱过动症、骨盆超敏反应、尿道炎、骨盆疼痛综合征、前列腺痛、膀胱炎或者特发性膀胱超敏反应，优选为膀胱过动症。

40. 根据权利要求 37 所述的方法，其特征在于，所述呼吸系统疾病为慢性阻塞性肺病、肺动脉高压、肺纤维化、哮喘和阻塞性呼吸暂停、难治性慢性咳嗽以及急性咳嗽。



*p<0.05, **p<0.01, 同一组别的水消耗量和奎宁消耗量比较(Unpaired t test)

图 1



*p<0.05, **p<0.01, 与溶媒对照组的咳嗽次数比较

图 2

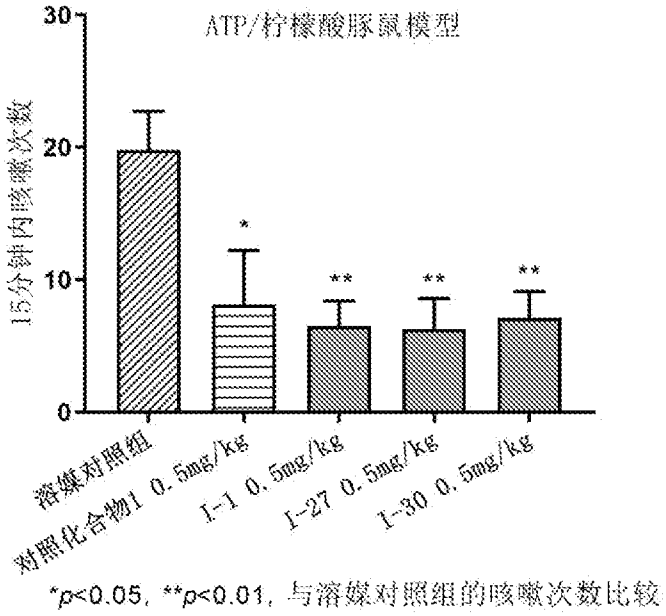

ATP/柠檬酸豚鼠模型
15分钟内咳嗽次数
30
20
10
0
*
**
**
**
溶媒对照组
对照化合物1 0.5mg/kg
I-1 0.5mg/kg
I-27 0.5mg/kg
I-30 0.5mg/kg
*p<0.05, **p<0.01, 与溶媒对照组的咳嗽次数比较

图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/122232

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 417/12(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; A61K 31/427(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/501(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 13/08(2006.01)i; A61P 25/04(2006.01)i; A61P 13/00(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; A61K; A61P

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

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

CNABS, DWPI, SIPOABS, CNKI, Caplus(STN), Registry(STN), 苯甲酰胺, 呼吸, 泌尿生殖, 疼痛, 噻唑, 嘧啶, 吗啉, 哒嗪, benzamide, respiratory, urogenital, pain, thiazole, pyrimidine, morpholine, pyridazine, P2X3

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 107207507 A (BAYER AG) 26 September 2017 (2017-09-26) abstract; description page 4, pages 238 to 408; claims 1, 2, 29-38	1-40
X	WO 2019219672 A1 (BAYER AG et al.) 21 November 2019 (2019-11-21) abstract; description pages 7-13, 90-116	1-40
X	WO 2019219674 A1 (BAYER AG et al.) 21 November 2019 (2019-11-21) abstract; description pages 7-10, 83-117	1-40
PX	WO 2020260463 A1 (BAYER AG et al.) 30 December 2020 (2020-12-30) abstract; description pages 43, 45; claims 1-16	1-40

☐ 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
08 December 2021	**30 December 2021**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/122232

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **36-40**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claims 36-40 relate to a disease treatment method (PCT Rule 39.1(iv)). The following search is performed based on the pharmaceutical use of the compound or the pharmaceutical composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/122232

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 107207507 A	26 September 2017	DO P2018000182 A	15 September 2018
		EA 201891120 A1	31 October 2018
		EA 034273 B1	23 January 2020
		AU 2015359626 A1	29 June 2017
		AU 2015359626 B2	23 July 2020
		CN 110256418 A	20 September 2019
		SG 11201704717V A	30 August 2017
		MA 41135 B1	29 October 2021
		CL 2017001488 A1	23 February 2018
		CU 20170077 A7	07 November 2017
		CU 24411 B1	03 May 2019
		UY 36422 A	30 June 2016
		IL 252665 D0	31 August 2017
		IL 252665 A	31 October 2019
		EA 201791261 A1	29 December 2017
		EA 032312 B1	31 May 2019
		JP 2017537122 A	14 December 2017
		JP 6544665 B2	17 July 2019
		IL 269467 D0	28 November 2019
		IL 269467 A	31 August 2020
		CA 2969952 A1	16 June 2016
		LT 3230281 T	12 July 2021
		TN 2017000244 A1	19 October 2018
		EP 3587417 A1	01 January 2020
		PT 3230281 T	19 August 2021
		DK 3230281 T3	16 August 2021
		MX 2017007658 A	01 August 2018
		SG 10202012274 R A	28 January 2021
		EC SP17036253 A	30 June 2017
		CR 20210108 A	27 April 2021
		BR 112017012327 A2	27 February 2018
		BR 112017012327 A8	23 February 2021
		WO 2016091776 A1	16 June 2016
		IL 275183 D0	30 July 2020
		IL 275183 A	30 June 2021
		PE 27.02.2018 A1	31 January 2018
		US 2020131169 A1	30 April 2020
		US 11142523 B2	12 October 2021
		US 2019185466 A1	20 June 2019
		US 10472354 B2	12 November 2019
		TW 202130637 A	16 August 2021
		MA 50674 A	31 March 2021
		TW 201629053 A	16 August 2016
		TW I716371 B	21 January 2021
		NI 201700073 A	24 October 2017
		CR 20170242 A	02 February 2018
		IL 269468 D0	28 November 2019
		IL 269468 A	30 June 2020
		PH 12017501079 A1	18 October 2017
		US 2018093980 A1	05 April 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/122232

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2019219672 A1	21 November 2019	SG 11202011018 P A	30 December 2020
		US 2021220357 A1	22 July 2021
		TW 202015676 A	01 May 2020
		MA 52616 A	24 March 2021
		AU 2019269047 A1	26 November 2020
		EP 3793553 A1	24 March 2021
		CA 3100096 A1	21 November 2019
		JO P20200287 A1	15 November 2019
		BR 112020022340 A2	02 February 2021
		CN 112384213 A	19 February 2021
		CL 2020002940 A1	05 March 2021
		JP 2021523201 A	02 September 2021
		EA 202092680 A1	13 April 2021
		KR 20210008070 A	20 January 2021
WO 2019219674 A1	21 November 2019	CA 3100099 A1	21 November 2019
		CL 2020002939 A1	05 March 2021
		AU 2019269049 A1	26 November 2020
		MA 52618 A	21 April 2021
		US 2021220358 A1	22 July 2021
		KR 20210009341 A	26 January 2021
		TW 201946924 A	16 December 2019
		CN 112334132 A	05 February 2021
		JP 2021523919 A	09 September 2021
		EP 3793554 A1	24 March 2021
		EA 202092678 A1	12 April 2021
		SG 11202011010 Y A	30 December 2020
		JO P20200286 A1	15 November 2019
		BR 112020022553 A2	02 February 2021
WO 2020260463 A1	30 December 2020	EP 3757103 A1	30 December 2020

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/122232

A. 主题的分类

C07D 417/12(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; A61K 31/427(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/501(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 13/08(2006.01)i; A61P 25/04(2006.01)i; A61P 13/00(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; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNABS,DWPI,SIPOABS,CNKI, Caplus(STN),Registry(STN),苯甲酰胺，呼吸，泌尿生殖，疼痛，噻唑，嘧啶，吗啉，哒嗪，benzamide, respiratory, urogenital, pain, thiazole, pyrimidine, morpholine, pyridazine, P2X3

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 107207507 A (拜耳公司) 2017年9月26日 (2017-09-26) 摘要；说明书第4页、第238至408页；权利要求1、2、29-38	1-40
X	WO 2019219672 A1 (拜耳公司等) 2019年11月21日 (2019-11-21) 摘要；说明书第7-13、90-116页	1-40
X	WO 2019219674 A1 (拜耳公司等) 2019年11月21日 (2019-11-21) 摘要；说明书第7-10、83-117页	1-40
PX	WO 2020260463 A1 (拜耳公司等) 2020年12月30日 (2020-12-30) 摘要；说明书第43、45页；权利要求1-16	1-40

☐ 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
2021年12月8日	2021年12月30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 崔艳 电话号码 86-(10)-53962310

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/122232

第II栏　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1. ☑ 权利要求： 36-40
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

[1] 权利要求36-40涉及疾病治疗方法(PCT 细则39.1(iv))，以下检索基于所述化合物或药物组合物的制药用途进行。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2021/122232

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	107207507	A	2017年9月26日	DO	P2018000182	A	2018年9月15日
				EA	201891120	A1	2018年10月31日
				EA	034273	B1	2020年1月23日
				AU	2015359626	A1	2017年6月29日
				AU	2015359626	B2	2020年7月23日
				CN	110256418	A	2019年9月20日
				SG	11201704717V	A	2017年8月30日
				MA	41135	B1	2021年10月29日
				CL	2017001488	A1	2018年2月23日
				CU	20170077	A7	2017年11月7日
				CU	24411	B1	2019年5月3日
				UY	36422	A	2016年6月30日
				IL	252665	DO	2017年8月31日
				IL	252665	A	2019年10月31日
				EA	201791261	A1	2017年12月29日
				EA	032312	B1	2019年5月31日
				JP	2017537122	A	2017年12月14日
				JP	6544665	B2	2019年7月17日
				IL	269467	DO	2019年11月28日
				IL	269467	A	2020年8月31日
				CA	2969952	A1	2016年6月16日
				LT	3230281	T	2021年7月12日
				TN	2017000244	A1	2018年10月19日
				EP	3587417	A1	2020年1月1日
				PT	3230281	T	2021年8月19日
				DK	3230281	T3	2021年8月16日
				MX	2017007658	A	2018年8月1日
				SG	10202012274R	A	2021年1月28日
				EC	SP17036253	A	2017年6月30日
				CR	20210108	A	2021年4月27日
				BR	112017012327	A2	2018年2月27日
				BR	112017012327	A8	2021年2月23日
				WO	2016091776	A1	2016年6月16日
				IL	275183	DO	2020年7月30日
				IL	275183	A	2021年6月30日
				PE	20180227	A1	2018年1月31日
				US	2020131169	A1	2020年4月30日
				US	11142523	B2	2021年10月12日
				US	2019185466	A1	2019年6月20日
				US	10472354	B2	2019年11月12日
				TW	202130637	A	2021年8月16日
				MA	50674	A	2021年3月31日
				TW	201629053	A	2016年8月16日
				TW	I716371	B	2021年1月21日
				NI	201700073	A	2017年10月24日
				CR	20170242	A	2018年2月2日
				IL	269468	DO	2019年11月28日
				IL	269468	A	2020年6月30日
				PH	12017501079	A1	2017年10月18日
				US	2018093980	A1	2018年4月5日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2021/122232

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2019219672	A1	2019年11月21日	SG	11202011018P	A	2020年12月30日
				US	2021220357	A1	2021年7月22日
				TW	202015676	A	2020年5月1日
				MA	52616	A	2021年3月24日
				AU	2019269047	A1	2020年11月26日
				EP	3793553	A1	2021年3月24日
				CA	3100096	A1	2019年11月21日
				JO	P20200287	A1	2019年11月15日
				BR	112020022340	A2	2021年2月2日
				CN	112384213	A	2021年2月19日
				CL	2020002940	A1	2021年3月5日
				JP	2021523201	A	2021年9月2日
				EA	202092680	A1	2021年4月13日
				KR	20210008070	A	2021年1月20日
WO	2019219674	A1	2019年11月21日	CA	3100099	A1	2019年11月21日
				CL	2020002939	A1	2021年3月5日
				AU	2019269049	A1	2020年11月26日
				MA	52618	A	2021年4月21日
				US	2021220358	A1	2021年7月22日
				KR	20210009341	A	2021年1月26日
				TW	201946924	A	2019年12月16日
				CN	112334132	A	2021年2月5日
				JP	2021523919	A	2021年9月9日
				EP	3793554	A1	2021年3月24日
				EA	202092678	A1	2021年4月12日
				SG	11202011010Y	A	2020年12月30日
				JO	P20200286	A1	2019年11月15日
				BR	112020022553	A2	2021年2月2日
WO	2020260463	A1	2020年12月30日	EP	3757103	A1	2020年12月30日