

# (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  
2018年2月8日 (08.02.2018)



(10) 国际公布号  
WO 2018/024188 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 249/06 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)  
C07D 307/68 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01)  
C07D 261/18 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
C07D 271/08 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)  
C07D 277/56 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/095396

(22) 国际申请日: 2017年8月1日 (01.08.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201610626450.0 2016年8月2日 (02.08.2016) CN  
201611173686.X 2016年12月16日 (16.12.2016) CN  
201710266483.3 2017年4月21日 (21.04.2017) CN

(71) 申请人: 上海迪诺医药科技有限公司 (SHANGHAI DE NOVO PHARMATECH CO. LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区李冰路576号5号楼2楼, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 陈寿军 (CHEN, Shoujun); 中国上海市浦东新区张江高科技园区李冰路576号5号楼2楼, Shanghai 201203 (CN)。 利群 (LI, Qun); 中国上海市浦东新区张江高科技园区李冰路576号5号楼2楼, Shanghai 201203 (CN)。 刘胜洋 (LIU, Shengyang); 中国上海市浦东新区张江高科技园区李冰路576号5号楼2楼, Shanghai 201203 (CN)。 郭洪利 (GUO, Hongli); 中国上海市浦东

新区张江高科技园区李冰路576号5号楼2楼, Shanghai 201203 (CN)。 刘凤涛 (LIU, Fengtao); 中国上海市浦东新区张江高科技园区李冰路576号5号楼2楼, Shanghai 201203 (CN)。

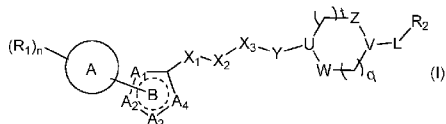
(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

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

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

(54) Title: POLYCYCLIC COMPOUND, AND MANUFACTURING METHOD, PHARMACEUTICAL COMPOSITION, AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 多环化合物、其制备方法、药物组合物及应用



(57) Abstract: Provided are a polycyclic compound and a manufacturing method, pharmaceutical composition, and application thereof. The structure of the polycyclic compound and an isomer, prodrug, solvate, hydrate, stable isotopic derivative, or pharmaceutically acceptable salt thereof are represented by formula (I). The polycyclic compound has an excellent inhibitory effect against IDO1, and can effectively treat, mitigate and/or prevent various diseases caused by immunosuppression, including an autoimmune disease caused by a tumor or viral infection.

(57) 摘要: 提供一种多环化合物、其制备方法、药物组合物及应用, 其中的多环化合物、其异构体、前药、溶剂化合物、水合物、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐具有如式 (I) 结构。该多环化合物具有良好的 IDO1 抑制作用, 可以有效治疗、缓解和/或预防由于免疫抑制所引起的各种相关疾病, 例如肿瘤、病毒感染或自身免疫性疾病等。



根据细则4.17的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

## 多环化合物、其制备方法、药物组合物及应用

技术领域

本发明涉及一种多环化合物、其制备方法、药物组合物及应用。

背景技术

吲哚胺 2,3-双加氧酶 (IDO) 是由一些替代性活化巨噬细胞和其它免疫调节细胞 (也被许多肿瘤用来作为破坏免疫的策略) 所产生的免疫调节酶, 在人类中是由 *IDO* 基因编码。它的作用是分解必需 L-色氨酸到犬尿氨酸 (kynurenine)。色氨酸的耗竭以及其代谢产物会导致对免疫反应的强烈抑制作用, 造成 T 细胞的生长的停止, 阻断 T 细胞的活化, 诱导 T 细胞凋亡和增加调节性 T 细胞的生成。由色氨酸到犬尿氨酸代谢途径现已确立为固有免疫和适应性免疫的关键调节通路。

大量的临床前研究表明这个免疫耐受途径在肿瘤免疫, 自身免疫, 感染, 移植排斥, 和过敏中都是激活的。癌细胞 IDO 的活性的增高现在被认为是癌的增值和转移的一个重要的因素。研究表明, IDO 使得肿瘤特异性细胞毒性 T 淋巴细胞功能失活或不再能攻击病人的癌细胞, 事实上, 许多人类癌症, 如前列腺癌, 结肠直肠癌, 胰腺癌, 子宫颈癌, 胃癌, 卵巢癌, 脑癌, 肺癌等, 都过量表达人类 IDO。IDO 的抑制可以逆转肿瘤对人体免疫功能的抑制, 从而产生一种有效的抗肿瘤免疫反应。由于 IDO 抑制剂可以激活 T 细胞从而增强人体的免疫功能, IDO 抑制剂对许多疾病都有治疗作用, 包括肿瘤耐药性和排斥, 慢性感染, HIV 感染和艾滋病, 自身免疫性疾病或病症, 如类风湿性关节炎, 免疫耐受和预防子宫内胎儿排斥。IDO 的抑制剂也可以用于治疗神经或神经精神疾病或障碍, 如抑郁症 (Protula 等人, 2005, 血液, 106:238290; Munn 等, 1998 年, 科学 281:11913)。

大量临床前和临床研究表明, 抑制 IDO 能够增强机体的免疫能力, 并显著提高各种化学治疗药物的抗肿瘤药效和对其它免疫抑制所引起的疾病的疗效 (C.J.D. Austin and L.M. Rendina, Drug Discovery Today 2014, 1-9)。IDO -/-小鼠基因敲除是可行的, 而且小鼠是健康的, 这意味着 IDO 抑制可能不会造成严重的由作用机理产生的毒性。

目前正在开发的 IDO 小分子抑制剂来治疗和预防上述与 IDO 相关的疾病, 例如, PCT 专利申请 WO99/29310 公开了改变 T 细胞介导免疫的方法, 包括通过给予一定量的 1-甲基 DL 色氨酸或 p-(3 苯并呋喃基)-DL-丙氨酸来改变局部色氨酸和色氨酸代谢物的胞外浓度 (Munn, 1999 年)。WO2004/0234623 中公开了能够抑制吲哚胺 2,3-双加氧酶 (IDO) 活性的化合物; 美国专利申请 2004/0234623 公开了一种通过服用 IDO 抑制剂并结合其它治疗方式来治疗癌症或感染患者的方法。

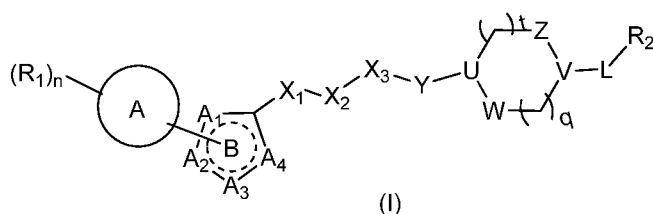
鉴于大量实验数据表明 IDO 抑制剂对免疫抑制、肿瘤抑制、慢性感染、病毒感染包括 HIV 感染、自身免疫性疾病或紊乱及宫内胎儿排斥反应等有良好的治疗和预防, 因此, 最好采用通过抑制 IDO 活性达到抑制色氨酸降解的治疗方法。当恶性肿瘤或 HIV 等病毒抑制 T 细胞时, IDO 抑制剂可以用于增强 T 细胞的活性。此外, IDO 化学已经研究得比较清楚, 并且其 x-光晶体结构也得到解析, 这有助于更好地用基于结构的药物设计和药物的结构优化。IDO 是目前用于治疗性干预的一个很有吸引力的靶标。

## 发明内容

本发明所要解决的技术问题在于，提供了一种新型多环化合物、其制备方法、药物组合物及应用。本发明的多环化合物具有良好的 IDO 抑制作用，可以有效治疗、缓解和/或预防由于免疫抑制所引起的各种相关疾病，例如肿瘤、传染性疾病及自身免疫类疾病等。

尽管本发明公开的如式 (I) 所示的化合物的活性是通过抑制 IDO 表现出来的，但是其抑制 IDO 活性的机制尚未研究透彻，并且也不排除其具有抑制 TDO（色氨酸 2,3-双加氧酶）活性的可能性。因此，本发明中所有涉及“IDO 抑制剂”均可包括以下含义：IDO 抑制剂、TDO 抑制剂、或 IDO 和 TDO 双抑制剂。

本发明提供了一种多环化合物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐；



其中，A 环为苯环、或 5-6 元杂芳环；

B 环为 5 元杂芳环，并且 A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub> 和 A<sub>4</sub> 为如下任一组合：

- 1) A<sub>1</sub> 为 C、A<sub>2</sub> 为 NR<sub>4</sub>、O 或 S、A<sub>3</sub> 为 CR<sub>5</sub>、A<sub>4</sub> 为 CH 或 N；
- 2) A<sub>1</sub> 为 C、A<sub>2</sub> 为 CR<sub>5</sub> 或 N、A<sub>3</sub> 为 NR<sub>4</sub>、O 或 S、A<sub>4</sub> 为 CR<sub>5a</sub> 或 N；
- 3) A<sub>1</sub> 为 C、A<sub>2</sub> 为 CH 或 N、A<sub>3</sub> 为 CR<sub>5</sub>、A<sub>4</sub> 为 NR<sub>4</sub>、O 或 S；
- 4) A<sub>1</sub> 为 N、A<sub>2</sub> 为 CR<sub>5</sub> 或 N、A<sub>3</sub> 为 CR<sub>5a</sub> 或 N、A<sub>4</sub> 为 N 或 CR<sub>5b</sub>；
- 5) A<sub>1</sub> 为 CR<sub>5</sub>、A<sub>2</sub> 为 C、A<sub>3</sub> 为 NR<sub>4</sub>、O 或 S、A<sub>4</sub> 为 NR<sub>4</sub> 或 CR<sub>5a</sub>；
- 6) A<sub>1</sub> 为 CR<sub>5</sub>、A<sub>2</sub> 为 C、A<sub>3</sub> 为 CR<sub>5a</sub>、A<sub>4</sub> 为 NR<sub>4</sub>、O 或 S；

X<sub>1</sub> 为连接键、-O-、-NR<sub>4</sub>-或-CR<sub>6</sub>R<sub>6a</sub>-；

X<sub>2</sub> 为-C(O)-或-S(O)<sub>1-2</sub>-；

X<sub>3</sub> 为连接键、-NR<sub>4</sub>-或-CR<sub>6</sub>R<sub>6a</sub>-；并且，当 X<sub>1</sub> 为-NR<sub>4</sub>-，X<sub>2</sub> 为-C(O)-时，X<sub>3</sub> 为-NR<sub>4</sub>-；

Y 为连接键或-(CR<sub>6</sub>R<sub>6a</sub>)<sub>p</sub>-；

U 和 V 分别独立地选自 N 或 CR<sub>3</sub>；

Z 和 W 分别独立地选自 CHR<sub>3</sub>、NR<sub>3</sub>、O、C(O)或 S(O)<sub>2</sub>；

L 为连接键、C<sub>2-6</sub> 亚烯基、C<sub>2-6</sub> 亚炔基或-(CR<sub>6</sub>R<sub>6a</sub>)<sub>m</sub>-；

R<sub>1</sub> 选自氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、烷硫基、卤代烷基、卤代烷氧基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>2-6</sub> 烯基、-SH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sub>b</sub>、-OC(O)R<sub>a</sub>、-OC(O)OR<sub>b</sub>、-OC(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)OR<sub>b</sub>、-C(O)R<sub>a</sub>、-C(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>a</sub>、-N(R<sub>b</sub>)C(O)OR<sub>b</sub>、-N(R<sub>b</sub>)C(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>b</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、-S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>a</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、芳基、环烷基、杂环烷基和杂芳基中的一种或多种；

R<sub>2</sub> 或 R<sub>3</sub> 分别独立地选自氢、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-SH、-OR<sub>8</sub>、-OC(O)R<sub>8</sub>、-OC(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OC(O)OR<sub>8</sub>、-OP(O)(O-R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、-OS(O)<sub>2</sub>(OH)、-OS(O)<sub>1-2</sub>R<sub>8</sub>、-S(O)<sub>1-2</sub>OR<sub>8</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>8</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-C(O)OR<sub>8</sub>、-C(O)R<sub>8</sub>、-C(O)N(OH)R<sub>8</sub>、-C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-N(R<sub>7</sub>)C(O)OR<sub>8</sub>、-N(R<sub>7</sub>)C(O)N(R<sub>7</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、-N(R<sub>7</sub>)C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-N(R<sub>7</sub>)S(O)<sub>1-2</sub>R<sub>8</sub>、-N(R<sub>7</sub>)C(O)R<sub>8</sub>、

-N(R<sub>7</sub>)S(O)<sub>1-2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-N(R<sub>7</sub>)C(O)R<sub>8</sub>、-N(R<sub>7</sub>)OR<sub>8</sub>、-N(R<sub>7</sub>)C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的芳基；当所述的 R<sub>2</sub> 或 R<sub>3</sub> 为取代的烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基或取代的杂芳基时可被如下 1~3 个 R<sup>A</sup> 基团取代在任意位置：-OH、-SH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、卤素、烷硫基、-C(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)R<sub>a</sub>、-OC(O)OR<sub>b</sub>、-OC(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)OR<sub>b</sub>、-C(O)R<sub>a</sub>、-C(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>a</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>a</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)OR<sub>a</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>b</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、-NR<sub>b</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>a</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基；R<sup>A</sup> 中，所述烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基被取代时，可进一步被 1~3 个选自卤素、羟基、氨基、C<sub>1-4</sub> 烷基或卤代 C<sub>1-3</sub> 烷氧基的取代基取代在任意位置；

R<sub>4</sub> 为 H、C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>3-8</sub> 环烷基；

R<sub>5</sub>、R<sub>5a</sub> 和 R<sub>5b</sub> 分别独立地选自 H 或 C<sub>1-6</sub> 烷基；

R<sub>6</sub> 为氢、氘、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基，或取代或未取代的烷氧基；所述取代的烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基，或取代的烷氧基被如下一个或多个基团取代在任意位置：卤素、羟基、烷基、杂环烷基、环烷基、烷氧基、氨基、芳基、杂芳基、-SR<sub>a</sub>、-N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>a</sub>、-C(O)R<sub>a</sub>、-S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>a</sub>、-C(O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH 或 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>；

R<sub>6a</sub> 为氢、氘、卤素、羟基、氨基、烷基、-SR<sub>a</sub>、-OR<sub>b</sub>、-N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>b</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>0-2</sub>CH<sub>3</sub>、-OS(O)<sub>3</sub>H、-OP(O)(O-R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)R<sub>a</sub>、-OC(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub> 或 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>；

或者，R<sub>6</sub> 和 R<sub>6a</sub> 与它们共同连接的 C 原子一起形成 3-8 元单环环烷基；

R<sub>7</sub> 或 R<sub>8</sub> 分别独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的杂环烷基烷基、取代或未取代的芳基烷基、或取代或未取代的杂芳基烷基；当所述烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基被取代时，可进一步被 1~3 个选自卤素、羟基、氨基、C<sub>1-4</sub> 烷基、或卤代 C<sub>1-3</sub> 烷氧基的取代基取代在任意位置；或者，R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-8 元的单杂环烷基；

R<sub>a</sub> 和 R<sub>b</sub> 各自独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基烷基、环烷基烷基、芳基烷基、或杂芳基烷基，或者，两个 R<sub>b</sub> 与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-8 元的单环杂环烷基；

n、m 和 p 分别独立地为 1、2 或 3；

q 和 t 分别独立地为 0、1 或 2。

所述 A 环中，所述 5-6 元杂芳基优选为噻吩基、吡啶基或嘧啶基。

所述 R<sub>1</sub> 优选为氢、卤素、羟基、巯基、氰基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、C<sub>1-3</sub> 烷硫基、C<sub>1-4</sub> 烷基（例如，甲基、乙基、正丙基或异丙基）、卤代 C<sub>1-3</sub> 烷基（例如，三氟甲基、二氟甲基）和卤代 C<sub>1-3</sub> 烷氧基（例如，三氟甲氧基、二氟甲氧基）、-C(O)OH、-C(O)NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 中的一种或多

种。

所述  $R_1$  更优选为：H、F、Cl、Br、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$  和  $-C(O)NH_2$  中的一种或多种。

所述  $R_4$  优选为 H、甲基、乙基、异丙基或环丙基。

所述  $R_5$  优选为 H、甲基、乙基、正丙基或异丙基

所述  $R_{5a}$  优选为 H、甲基、乙基、正丙基或异丙基。

所述  $R_{5b}$  优选为 H。

所述  $X_1$ 、 $X_3$ 、Y 或 L 中，所述  $R_6$  优选为氢、氘、卤素、取代或未取代的  $C_{1-4}$  烷基、取代或未取代的  $C_{3-8}$  环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环烷基，或取代或未取代的  $C_{1-4}$  烷氧基。

$R_6$  中，所述取代的烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基，或取代的烷氧基被如下一个或多个基团取代在任意位置：卤素、羟基、烷基、杂环烷基、环烷基、烷氧基、氨基、芳基、杂芳基、 $-SR_a$ 、 $-N(R_b)_2$ 、 $-S(O)_2N(R_b)_2$ 、 $-NR_bC(O)N(R_b)_2$ 、 $-NR_bC(O)R_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-S(O)_{0-2}R_a$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_mOH$  或  $-(CH_2)_mN(R_b)_2$ 。

所述  $X_1$ 、 $X_3$ 、Y 或 L 中，所述  $R_{6a}$  优选氢、氘、卤素、羟基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基、 $-SR_a$ 、 $-OR_b$ 、 $-N(R_b)_2$ 、 $-NR_bS(O)_2R_a$ 、 $-S(O)_2N(R_b)_2$ 、 $-(CH_2)_mS(O)_{0-2}CH_3$ 、 $-OS(O)_3H$ 、 $-OP(O)(O-R_b)_2$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-OC(O)N(R_b)_2$ 、 $-C(O)N(R_b)_2$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OH$ 、 $-(CH_2)_mOH$ 、 $-(CH_2)_mN(R_b)_2$  或  $-(CH_2)_mC(O)N(R_b)_2$ ；或者， $R_{6a}$  和  $R_6$  与它们共同连接的 C 原子一起形成 3-8 元单环环烷基。

所述  $R_6$  或  $R_{6a}$  更优选为 H、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$  或 F。

所述  $X_1$  优选为连接键。

所述  $X_2$  优选为  $-C(O)-$ 、或  $-S(O)_{1-2}-$ 。

所述  $X_3$  优选为连接键、或  $-NH-$ 。

所述  $X_1$ 、 $X_2$  和  $X_3$  优选为如下任一组合：

- 1)  $X_1$  为连接键、 $X_2$  为  $-C(O)-$ 、 $X_3$  为  $-NH-$ ；
  - 2)  $X_1$  为连接键、 $X_2$  为  $-S(O)_2-$ 、 $X_3$  为  $-NH-$ ；
  - 3)  $X_1$  为  $-NH-$ 、 $X_2$  为  $-S(O)_2-$ 、 $X_3$  为  $-NH-$ 。
- 或 4)  $X_1$  为  $-NH-$ 、 $X_2$  为  $-C(O)-$ 、 $X_3$  为  $-NH-$ 。

所述  $X_1$ 、 $X_2$  和  $X_3$  更优选为如下任一组合： $X_1$  为连接键、 $X_2$  为  $-C(O)-$ 、 $X_3$  为  $-NH-$ 。

所述 Y 优选为连接键、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CHF-$  或  $-CF_2-$ 。

所述 L 优选为连接键、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CHF-$  或  $-CF_2-$ 。

所述 L 更优选为连接键或  $-O-$ 。

$R_2$  或  $R_3$  中，所述取代或未取代的烷基优选为取代或未取代的  $C_{1-4}$  烷基，更优选为取代或未取代的甲基、取代或未取代的乙基、取代或未取代的丙基、取代或未取代的异丙基；

$R_2$  或  $R_3$  中，所述取代或未取代的芳基优选为取代或未取代的  $C_{6-10}$  芳基，更优选为取代或未取代的苯基或取代或未取代的萘基；

$R_2$  或  $R_3$  中，所述取代或未取代的杂芳基优选为取代或未取代的 5-10 元杂芳基，更优选为取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的 N-氧化吡啶基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的喹啉基或取代或未取代的异喹啉基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的吡嗪

基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的咪唑基、取代或未取代的三氮唑基、取代或未取代的四氮唑基；

$R_2$  或  $R_3$  中，所述取代或未取代的环烷基优选为取代或未取代的  $C_{3-8}$  环烷基，更优选为取代或未取代的  $C_{3-8}$  单环环烷基；

$R_2$  或  $R_3$  中，所述取代或未取代的杂环烷基优选为取代或未取代的 5-8 元杂环烷基，更优选为取代或未取代的 5-8 元单杂环烷基；

当所述的  $R_2$  或  $R_3$  为取代的烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基、取代的杂芳基时可被如下 1~3 个  $R^A$  基团取代在任意位置：-OH、-SH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、卤素、烷硫基、-C(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)R<sub>a</sub>、-OC(O)OR<sub>b</sub>、-OC(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)OR<sub>b</sub>、-C(O)R<sub>a</sub>、-C(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>a</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>a</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)OR<sub>a</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>b</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、-NR<sub>b</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>a</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、或取代或未取代的杂芳基。

$R_2$  或  $R_3$  中，所述  $R^A$  中，所述卤素优选为 F、Cl、Br、I；更优选 F 或 Cl；

$R_2$  或  $R_3$  中，所述  $R^A$  中，所述取代或未取代的烷基优选为取代或未取代的  $C_{1-4}$  烷基；更优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。

$R_2$  或  $R_3$  中，所述  $R^A$  中，所述取代或未取代的烷氧基优选为取代或未取代的  $C_{1-4}$  烷氧基；更优选为甲氧基、乙氧基。

$R_2$  或  $R_3$  中，所述  $R^A$  中，所述取代或未取代的烷硫基优选为取代或未取代的  $C_{1-4}$  烷硫基；更优选为甲硫基、乙硫基。

$R_2$  或  $R_3$  中，所述  $R^A$  中，所述取代或未取代的芳基优选为取代或未取代的苯基。

$R_2$  或  $R_3$  中，所述  $R^A$  中，所述取代或未取代的杂芳基优选为取代或未取代的 5-6 元杂芳基。

$R_2$  或  $R_3$  中，所述  $R^A$  中，所述取代或未取代的环烷基优选为取代或未取代的  $C_{3-8}$  环烷基。

$R_2$  或  $R_3$  中，所述  $R^A$  中，所述取代或未取代的杂环烷基优选为取代或未取代的 5-8 元杂环烷基。

$R_2$  或  $R_3$  中，所述  $R^A$  中，所述烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基、或杂环烷基被取代时，可进一步被 1-3 个选自卤素、羟基、氨基、 $C_{1-3}$  烷基、或卤代  $C_{1-3}$  烷氧基的取代基取代在任意位置。

$R_2$  或  $R_3$  中，所述  $R_7$  或  $R_8$  分别独立地优选为氢、取代或未取代的  $C_{1-6}$  烷基、取代或未取代的  $C_{3-8}$  环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的 5-6 元杂芳基、取代或未取代的  $C_{3-8}$  环烷基  $C_{1-3}$  烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环烷基  $C_{1-3}$  烷基、取代或未取代的苯基  $C_{1-3}$  烷基、或取代或未取代的 5-6 元杂芳基  $C_{1-3}$  烷基；或者， $R_7$  和  $R_8$  与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-8 元的单杂环烷基。

所述  $R_7$  或  $R_8$  中，当所述烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基被取代时，可进一步被 1~3 个选自卤素、羟基、氨基、 $C_{1-4}$  烷基、或卤代  $C_{1-3}$  烷氧基的取代基取代在任意位置。

所述  $R_3$  更优选为氢、氟、羟基、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、或  $C_{1-3}$  烷氧基。

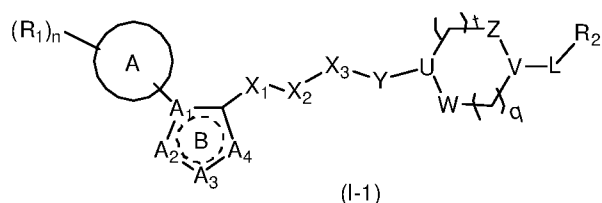
所述  $R_2$  更优选为取代或未取代的苯基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基。

所述  $R_a$  和  $R_b$  各自独立地优选自氢、 $C_{1-4}$  烷基、卤代  $C_{1-3}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、3-8 元杂环烷基  $C_{1-3}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基  $C_{1-3}$  烷基、苯基烷基、或 5-6 元杂芳基  $C_{1-3}$  烷基，或者，两个  $R_b$  与它们共同连接的 N 原子一起形成 3-8 元的单环杂环烷基。

所述  $R_a$  更优选为氢、甲基、乙基、正丙基、或异丙基。

所述  $R_b$  更优选为氢、甲基、乙基、正丙基、或异丙基。

所述多环化合物 (I)、其异构体、前药、溶剂化物、水合物、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，其结构通式优选为：



其中，A 环、B 环、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $A_1 \sim A_4$ 、 $X_1 \sim X_3$ 、L、Y、U、W、Z、V、q、t 和 n 的定义如前所述。

以下各优选实施方案均包括在式 (I-1) 的定义中：

在一些优选实施方案中，所述  $A_1 \sim A_4$  为以下任一组合：

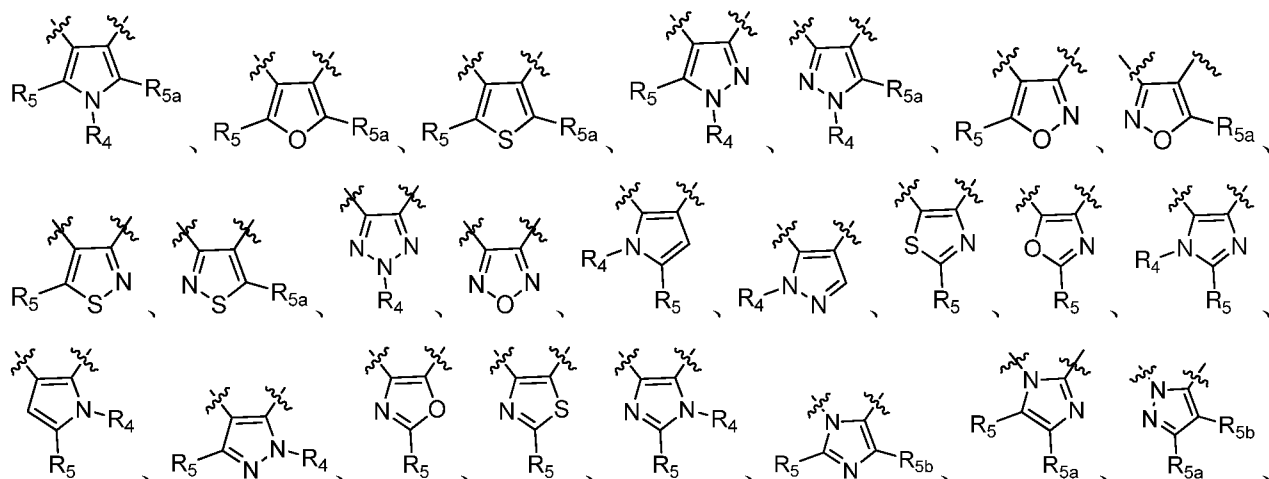
- 1)  $A_1$  为 C、 $A_2$  为  $NR_4$ 、O 或 S、 $A_3$  为  $CR_5$ 、 $A_4$  为 CH 或 N；
- 2)  $A_1$  为 C、 $A_2$  为  $CR_5$  或 N、 $A_3$  为  $NR_4$ 、O 或 S、 $A_4$  为  $CR_{5a}$  或 N；
- 3)  $A_1$  为 C、 $A_2$  为 CH 或 N、 $A_3$  为  $CR_5$ 、 $A_4$  为  $NR_4$ 、O 或 S。

在一些优选实施方案中，所述  $A_1 \sim A_4$  更为以下任一组合：

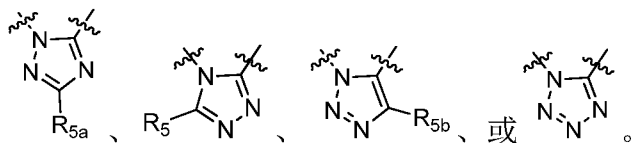
- 1)  $A_1$  为 C、 $A_2$  为  $NR_4$ 、 $A_3$  为  $CR_5$ 、 $A_4$  为 CH 或 N；
- 2)  $A_1$  为 C、 $A_2$  为  $CR_5$  或 N、 $A_3$  为  $NR_4$ 、 $A_4$  为  $CR_{5a}$  或 N；
- 3)  $A_1$  为 C、 $A_2$  为 CH 或 N、 $A_3$  为  $CR_5$ 、 $A_4$  为  $NR_4$ 。



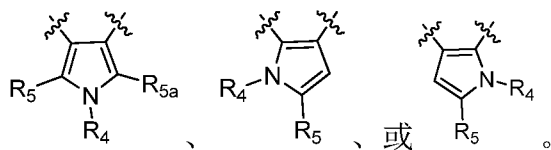
在一些优选实施方案中，所述 B 环 ( ) 为如下任一结构：







在一些优选实施方案中，所述 B 环 (  ) 为如下任一结构；



在一些优选实施方案中， $X_1$  为连接键、 $X_2$  为  $-C(O)-$ 、 $X_3$  为  $-NH-$ 。

在一些优选实施方案中， $Y$  为  $-CH_2-$ 。

在一些优选实施方案中， $Y$  为  $-CH_2CH_2-$ 。

在一些优选实施方案中， $Y$  为  $-CH(CH_3)-$ 。

在一些优选实施方案中， $Y$  为  $-C(CH_3)_2-$ 。

在一些优选实施方案中， $t$  为 1， $q$  为 1。

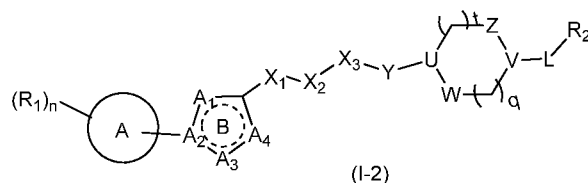
在一些优选实施方案中， $U$  为  $CR_3$ ， $V$  为  $CH$ 。

在一些优选实施方案中， $Z$  为  $CH_2$ ， $W$  为  $CH_2$ 。

在一些优选实施方案中， $L$  为连接键。

在一些优选实施方案中， $R_2$  为取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的 N-氧化吡啶基、取代或未取代的喹啉基、取代或未取代的异喹啉基、取代或未取代的吡嗪基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的吡嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡咯基；所述取代的  $R_2$  可被如下 1~3 个  $R^A$  基团取代在任意位置： $C_{1-3}$  烷基（例如：甲基、乙基、异丙基）、 $C_{1-3}$  烷氧基（例如：甲氧基、乙氧基）、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$  和  $-S(O)_2CH_3$  中的一种或多种；

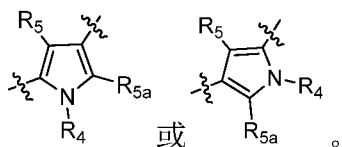
所述多环化合物 (I)、其异构体、前药、溶剂化物、水合物、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，其结构通式优选为：



A 环、B 环、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $A_1 \sim A_4$ 、 $X_1 \sim X_3$ 、 $L$ 、 $Y$ 、 $U$ 、 $W$ 、 $Z$ 、 $V$ 、 $q$ 、 $t$  和  $n$  的定义如前所述。

以下各优选实施方案均包括在式 (I-2) 的定义中：

在一些优选实施方案中，所述 B 环 (  ) 优选为如下任一结构；



在一些优选实施方案中,  $X_1$  为连接键、 $X_2$  为  $-C(O)-$ 、 $X_3$  为  $-NH-$ 。

在一些优选实施方案中,  $Y$  为  $-CH_2-$ 。

在一些优选实施方案中,  $Y$  为  $-CH_2CH_2-$ 。

在一些优选实施方案中,  $t$  为 1,  $q$  为 1。

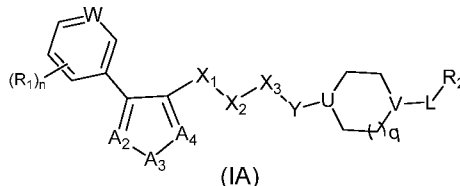
在一些优选实施方案中,  $U$  为  $CH$ ,  $V$  为  $CH$ 。

在一些优选实施方案中,  $Z$  为  $CH_2$ ,  $W$  为  $CH_2$ 。

在一些优选实施方案中,  $L$  为连接键。

在一些优选实施方案中,  $R_2$  为取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的  $N$ -氧化吡啶基、取代或未取代的喹啉基、取代或未取代的异喹啉基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的吡嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡咯基; 所述取代的  $R_2$  可被如下 1~3 个  $R^A$  基团取代在任意位置:  $C_{1-3}$  烷基 (例如: 甲基、乙基、异丙基)、 $C_{1-3}$  烷氧基 (例如: 甲氧基、乙氧基)、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$  和  $-S(O)_2CH_3$  中的一种或多种。

所述多环化合物 (I)、其异构体、前药、溶剂化物、水合物、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其结构通式较佳地为:



其中,  $W$  为  $N$  或  $CH$ ;

$A_2$ 、 $A_3$  和  $A_4$  为以下组合:

- 1)  $A_2$  为  $CR_5$ ,  $A_3$  为  $NR_4$ ,  $A_4$  为  $N$ ;
- 2)  $A_2$  为  $N$ ,  $A_3$  为  $NR_4$ ,  $A_4$  为  $CR_{5a}$ ;
- 3)  $A_2$  为  $CR_5$ ,  $A_3$  为  $NR_4$ ,  $A_4$  为  $CR_{5a}$ ;
- 4)  $A_2$  为  $N$ ,  $A_3$  为  $NR_4$ ,  $A_4$  为  $N$ ;

或 5)  $A_2$  为  $N$ ,  $A_3$  为  $O$  或  $S$ ,  $A_4$  为  $CH$ ;

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_{5a}$ 、 $L$ 、 $X_1$ ~ $X_3$ 、 $Y$ 、 $U$ 、 $V$ 、 $q$  和  $n$  的定义前所述。

以下各优选实施方案均包括在式 (IA) 的定义中:

在一些优选实施方案中,  $A_2$  为  $CR_5$ ,  $A_3$  为  $NR_4$ ,  $A_4$  为  $CR_{5a}$ 。

在一些优选实施方案中,  $X_1$  为连接键、 $X_2$  为  $-C(O)-$ 、 $X_3$  为  $-NH-$ 。

在一些优选实施方案中,  $Y$  为  $-CH_2-$ 。

在一些优选实施方案中,  $Y$  为  $-CH_2CH_2-$ 。

在一些优选实施方案中,  $Y$  为  $-CH(CH_3)-$ 。

在一些优选实施方案中,  $Y$  为  $-C(CH_3)_2-$ 。

在一些优选实施方案中，q 为 1。

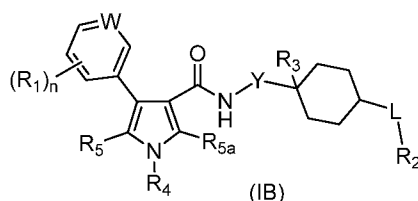
在一些优选实施方案中，U 为 CR<sub>3</sub>，V 为 CH。

在一些优选实施方案中，L 为连接键。

在一些优选实施方案中，R<sub>3</sub> 为 H 或羟基。

在一些优选实施方案中，R<sub>2</sub> 为取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的 N-氧化吡啶基、取代或未取代的喹啉基、取代或未取代的异喹啉基、取代或未取代的吡嗪基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的吡嗪基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的吡咯基；所述取代的 R<sub>2</sub> 可被如下 1~3 个 R<sup>A</sup> 基团取代在任意位置：C<sub>1-3</sub> 烷基（例如：甲基、乙基、异丙基）、C<sub>1-3</sub> 烷氧基（例如：甲氧基、乙氧基）、F、Cl、Br、I、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN 和 -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 中的一种或多种。

所述多环化合物 (I)、其异构体、前药、溶剂化物、水合物、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，其结构通式较佳地为：



其中，其中，W 为 N 或 CH；R<sub>4</sub> 为 H 或 -CH<sub>3</sub>；R<sub>5</sub> 为 H、甲基、乙基或异丙基；R<sub>5a</sub> 为 H、甲基、乙基或异丙基；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、L、Y 和 n 的定义如前所述。

以下各优选实施方案均包括在式 (IB) 的定义中：

在一些优选实施方案中，Y 为 -CH<sub>2</sub>-。

在一些优选实施方案中，Y 为 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。

在一些优选实施方案中，Y 为 -CH(CH<sub>3</sub>)-。

在一些优选实施方案中，Y 为 -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-。

在一些优选实施方案中，L 为连接键。

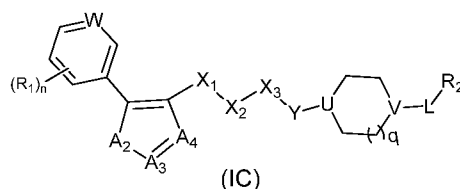
在一些优选实施方案中，R<sub>3</sub> 为 H 或羟基。

在一些优选实施方案中，R<sub>5</sub> 为 H 或甲基。

在一些优选实施方案中，R<sub>5a</sub> 为 H 或甲基。

在一些优选实施方案中，R<sub>2</sub> 为取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的 N-氧化吡啶基、取代或未取代的喹啉基、取代或未取代的异喹啉基、取代或未取代的吡嗪基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的吡嗪基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的吡咯基；所述取代的 R<sub>2</sub> 可被如下 1~3 个 R<sup>A</sup> 基团取代在任意位置：C<sub>1-3</sub> 烷基（例如：甲基、乙基、异丙基）、C<sub>1-3</sub> 烷氧基（例如：甲氧基、乙氧基）、F、Cl、Br、I、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN 和 -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 中的一种或多种。

所述多环化合物 (I)、其异构体、前药、溶剂化物、水合物、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，其结构通式较佳地为：



其中,  $A_2$ 、 $A_3$  和  $A_4$  为以下组合:

- 1)  $A_2$  为  $NR_4$ ,  $A_3$  为  $CR_5$ ,  $A_4$  为  $CH$ ;
- 2)  $A_2$  为  $NR_4$ ,  $A_3$  为  $N$ ,  $A_4$  为  $CH$ ;
- 3)  $A_2$  为  $S$ ,  $A_3$  为  $CH$ ,  $A_4$  为  $N$ ;
- 或 4)  $A_2$  为  $O$ ,  $A_3$  为  $CH$ ,  $A_4$  为  $N$ ;

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $L$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $Y$ 、 $U$ 、 $V$ 、 $W$ 、 $n$  和  $q$  的定义如前所述。

以下各优选实施方案均包括在式 (IC) 的定义中:

在一些优选实施方案中,  $X_1$  为连接键、 $X_2$  为  $-C(O)-$ 、 $X_3$  为  $-NH-$ 。

在一些优选实施方案中,  $Y$  为  $-CH_2-$ 。

在一些优选实施方案中,  $Y$  为  $-CH_2CH_2-$ 。

在一些优选实施方案中,  $Y$  为  $-CH(CH_3)-$ 。

在一些优选实施方案中,  $Y$  为  $-C(CH_3)_2-$ 。

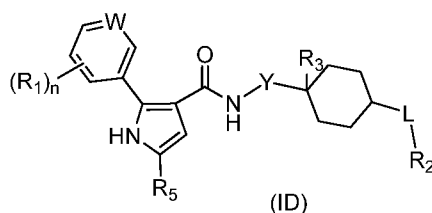
在一些优选实施方案中,  $q$  为 1。

在一些优选实施方案中,  $U$  为  $CR_3$ ,  $V$  为  $CH$ ,  $R_3$  为  $H$  或羟基。

在一些优选实施方案中,  $L$  为连接键。

在一些优选实施方案中,  $R_2$  为取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的  $N$ -氧化吡啶基、取代或未取代的喹啉基、取代或未取代的异喹啉基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的吡嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡咯基; 所述取代的  $R_2$  可被如下 1~3 个  $R^A$  基团取代在任意位置:  $C_{1-3}$  烷基 (例如: 甲基、乙基、异丙基)、 $C_{1-3}$  烷氧基 (例如: 甲氧基、乙氧基)、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$  和  $-S(O)_2CH_3$  中的一种或多种。

所述多环化合物 (I)、其异构体、前药、溶剂化物、水合物、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其结构通式较佳地为:



其中,  $W$  为  $N$  或  $CH$ ;

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $L$ 、 $Y$  和  $n$  的定义如前所述。

以下各优选实施方案均包括在式 (ID) 的定义中:

在一些优选实施方案中,  $Y$  为  $-CH_2-$ 。

在一些优选实施方案中,  $Y$  为  $-CH(CH_3)-$ 。

在一些优选实施方案中,  $Y$  为  $-C(CH_3)_2-$ 。

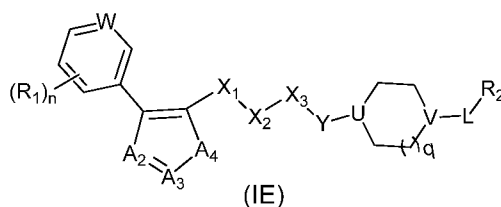
在一些优选实施方案中，L 为连接键。

在一些优选实施方案中，R<sub>3</sub> 为 H 或羟基。

在一些优选实施方案中，R<sub>5</sub> 为 H、甲基、乙基、或异丙基。

在一些优选实施方案中，R<sub>2</sub> 为取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的 N-氧化吡啶基、取代或未取代的喹啉基、取代或未取代的异喹啉基、取代或未取代的吡嗪基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的吡嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡咯基；所述取代的 R<sub>2</sub> 可被如下 1~3 个 R<sup>A</sup> 基团取代在任意位置：C<sub>1-3</sub> 烷基（例如：甲基、乙基、异丙基）、C<sub>1-3</sub> 烷氧基（例如：甲氧基、乙氧基）、F、Cl、Br、I、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN 和 -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 中的一种或多种。

所述多环化合物 (I)、其异构体、前药、溶剂化物、水合物、稳定的同位素衍生物或药理学上可接受的盐，其结构通式较佳地为：

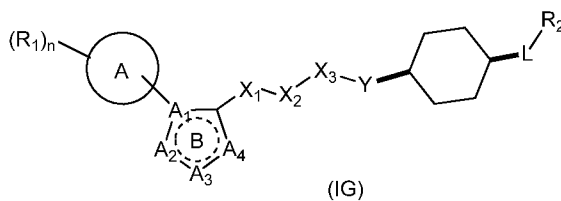
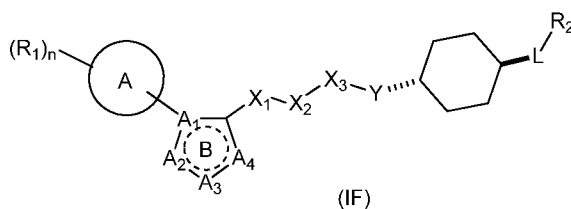


其中，A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub> 和 A<sub>4</sub> 为以下组合：

- 1) A<sub>2</sub> 为 CH, A<sub>3</sub> 为 CH, A<sub>4</sub> 为 NR<sub>4</sub>;
- 2) A<sub>2</sub> 为 CH, A<sub>3</sub> 为 N, A<sub>4</sub> 为 CH;
- 3) A<sub>2</sub> 为 N, A<sub>3</sub> 为 CH, A<sub>4</sub> 为 CH;
- 4) A<sub>2</sub> 为 N, A<sub>3</sub> 为 N, A<sub>4</sub> 为 CH;
- 或 5) A<sub>2</sub> 为 N, A<sub>3</sub> 为 N, A<sub>4</sub> 为 NR<sub>4</sub>;

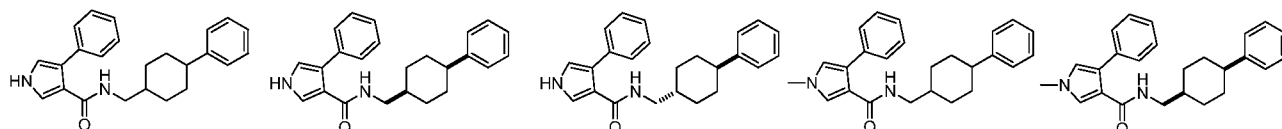
R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、L、X、Y、U、V 和 W 的定义如前所述。

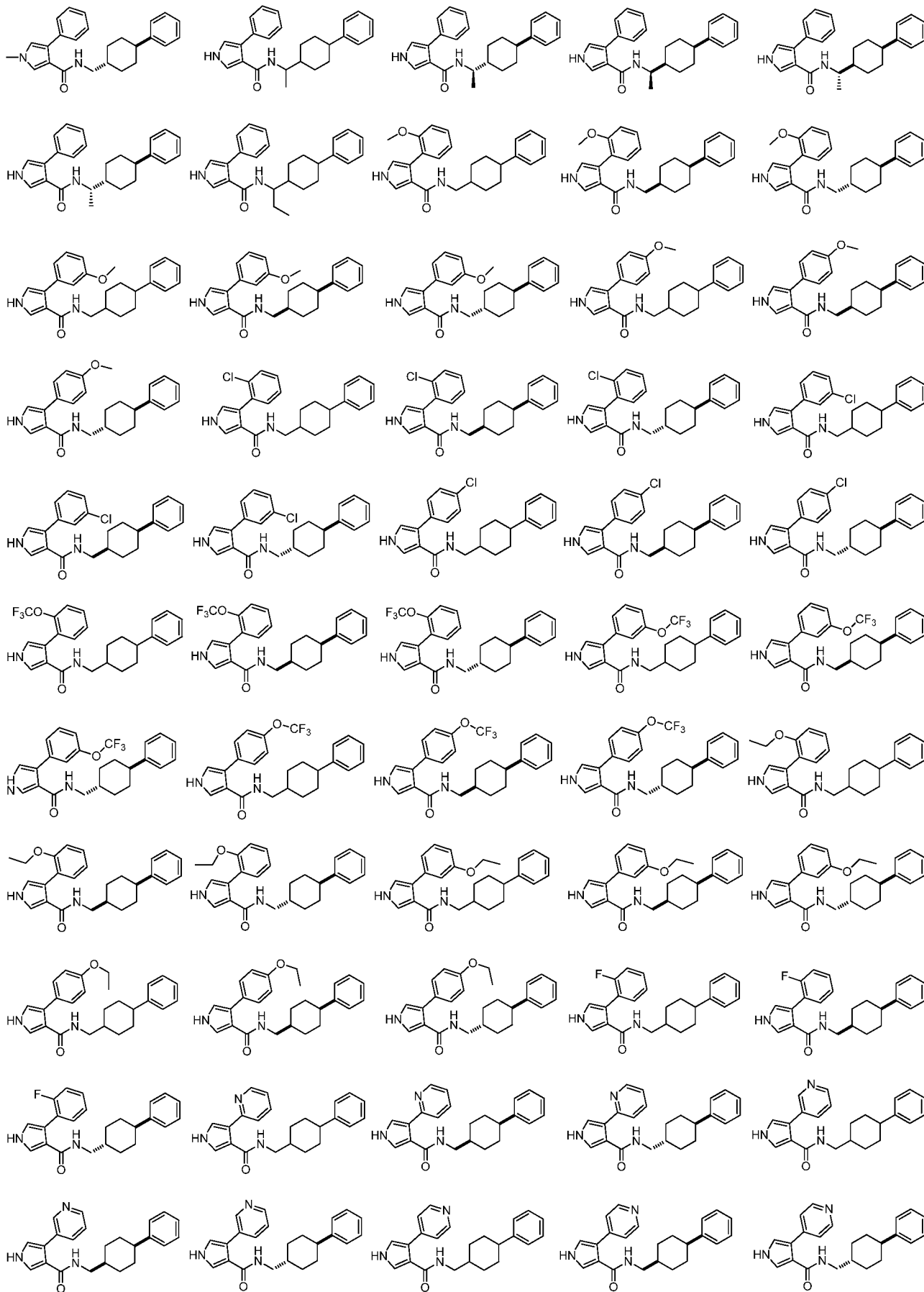
所述多环化合物 (I)、其异构体、前药、溶剂化物、水合物、稳定的同位素衍生物或药理学上可接受的盐，其结构通式较佳地为：

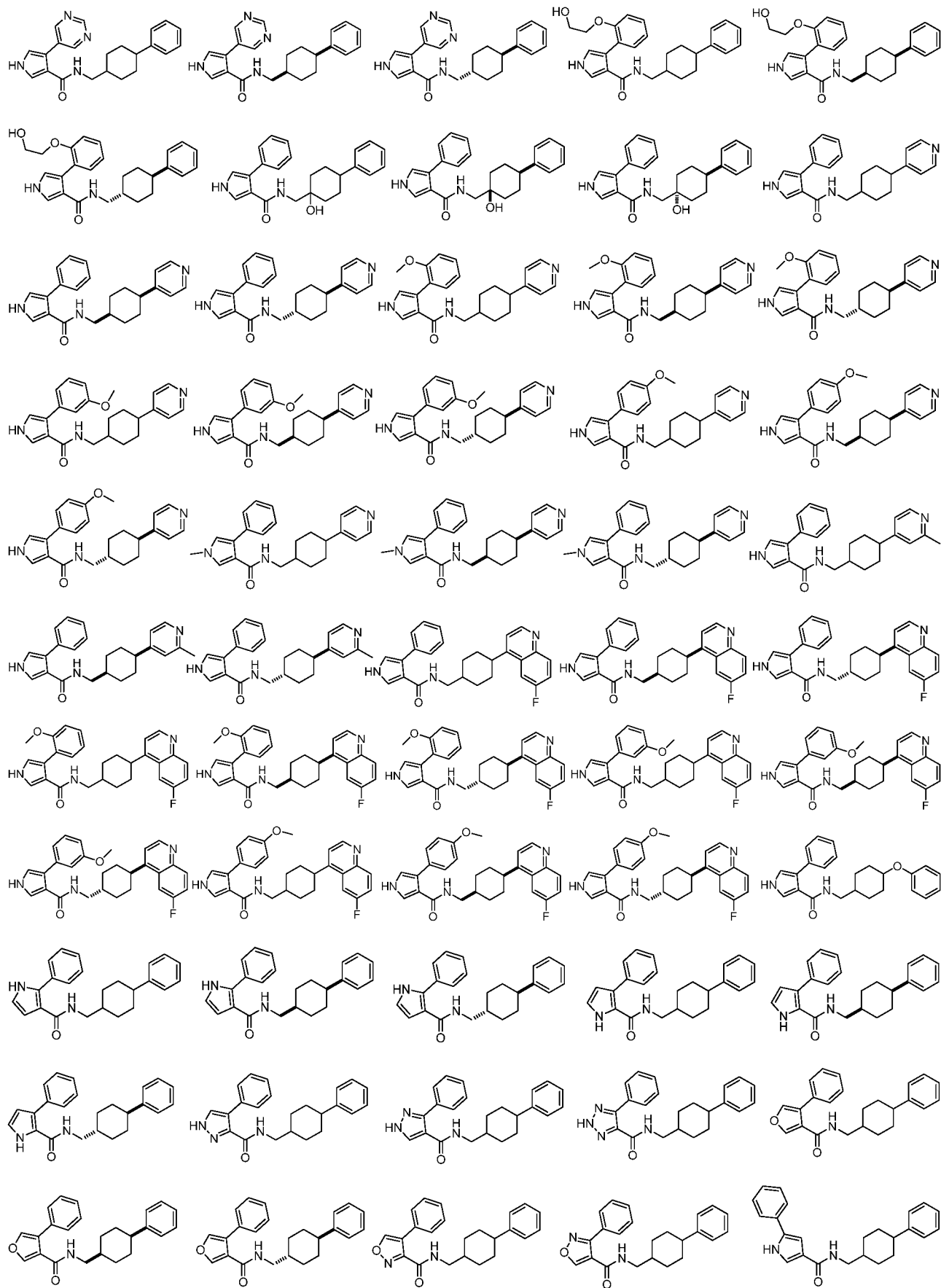


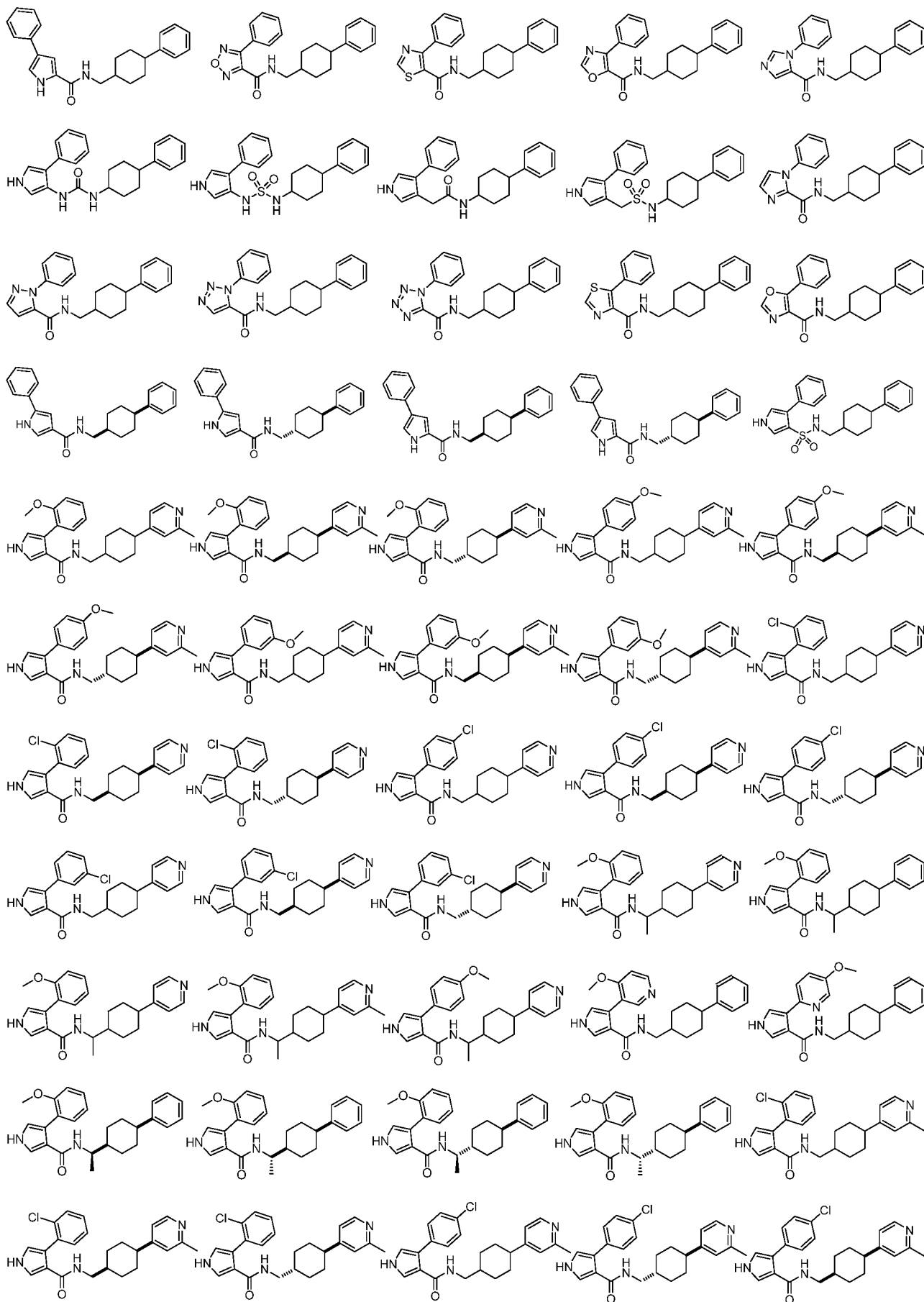
其中，A 环、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、L、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、Y、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、A<sub>4</sub> 和 n 的定义前所述。

所述多环化合物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药理学上可接受的盐最佳地为如下任一结构：

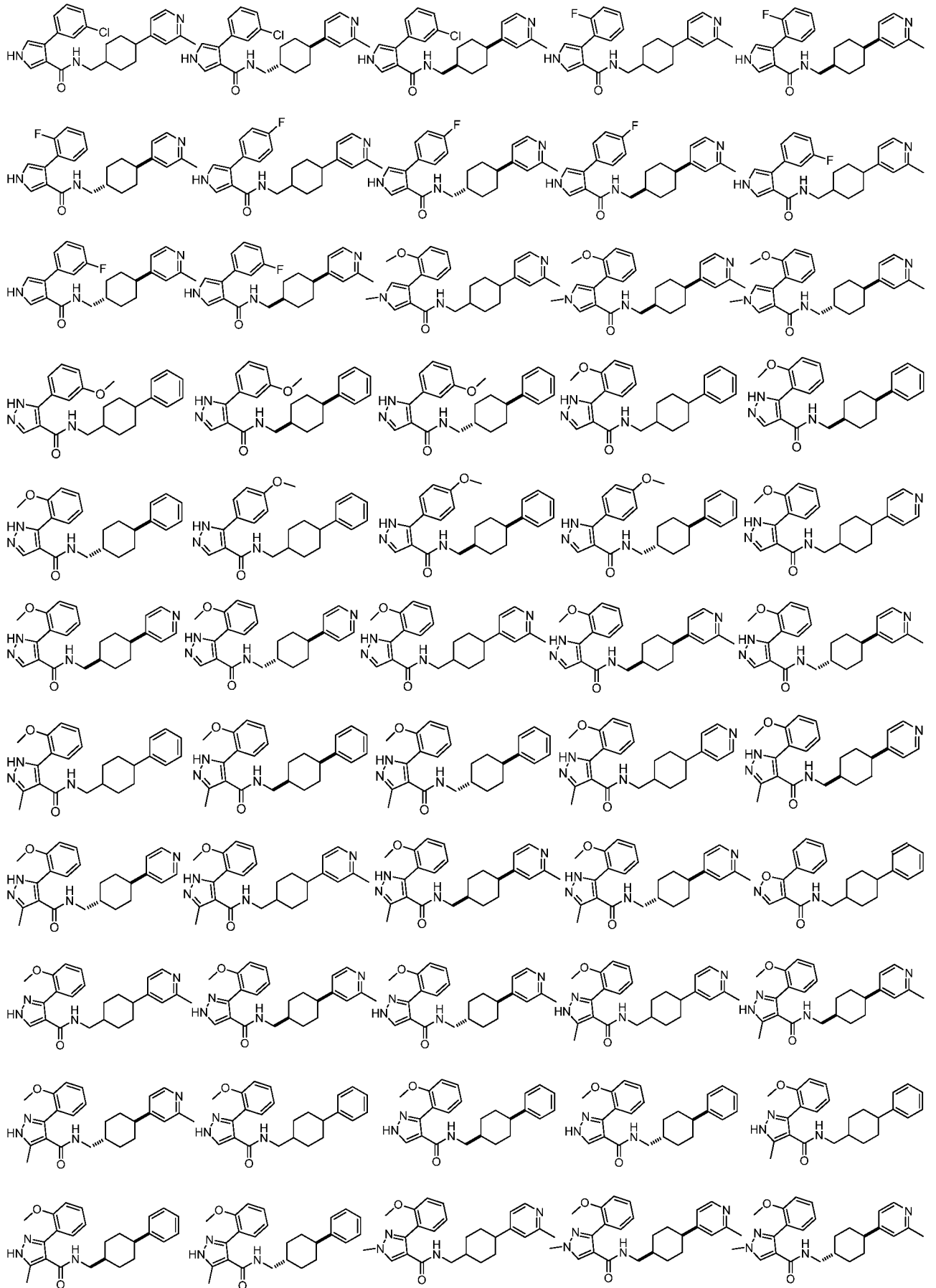


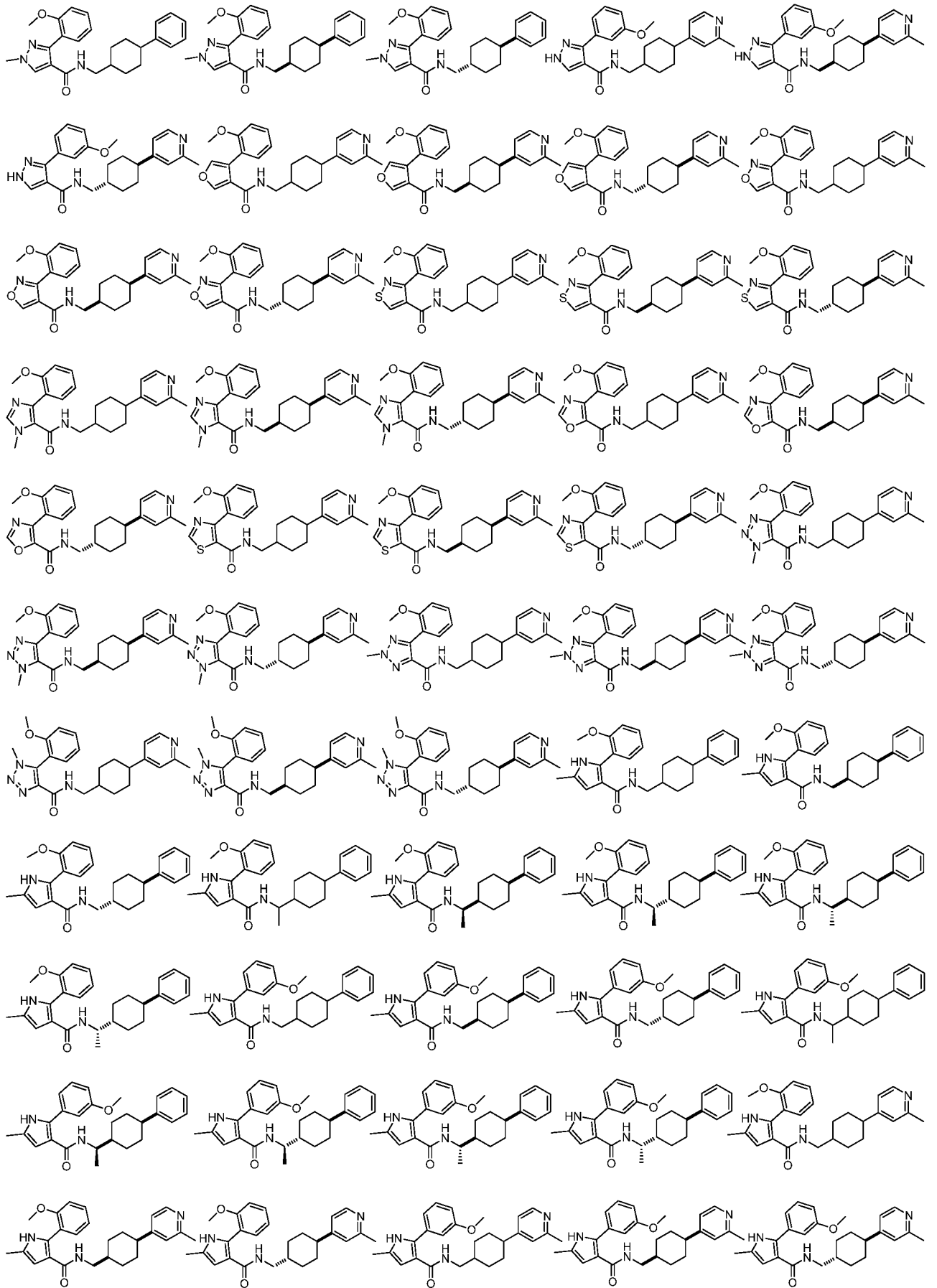


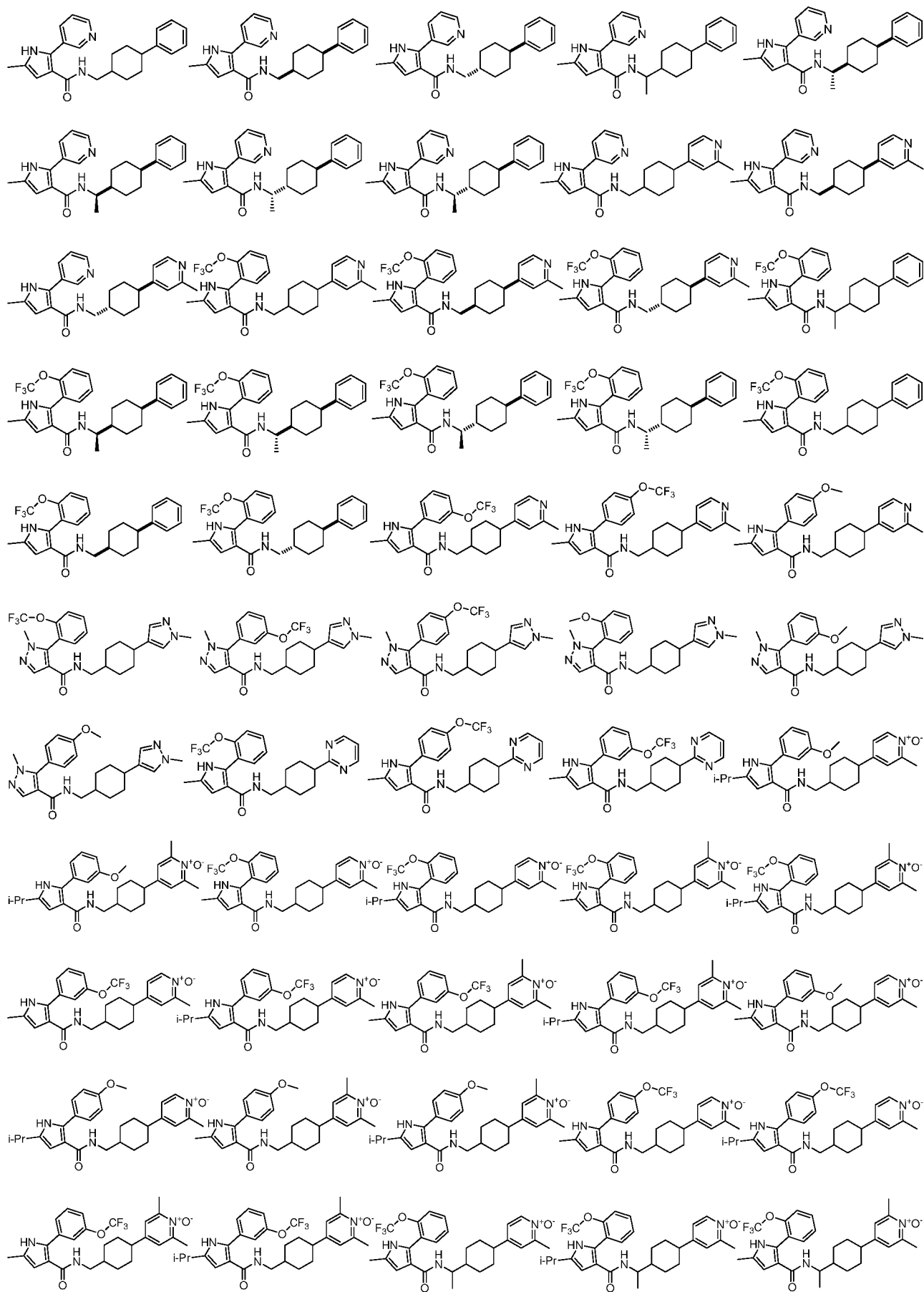


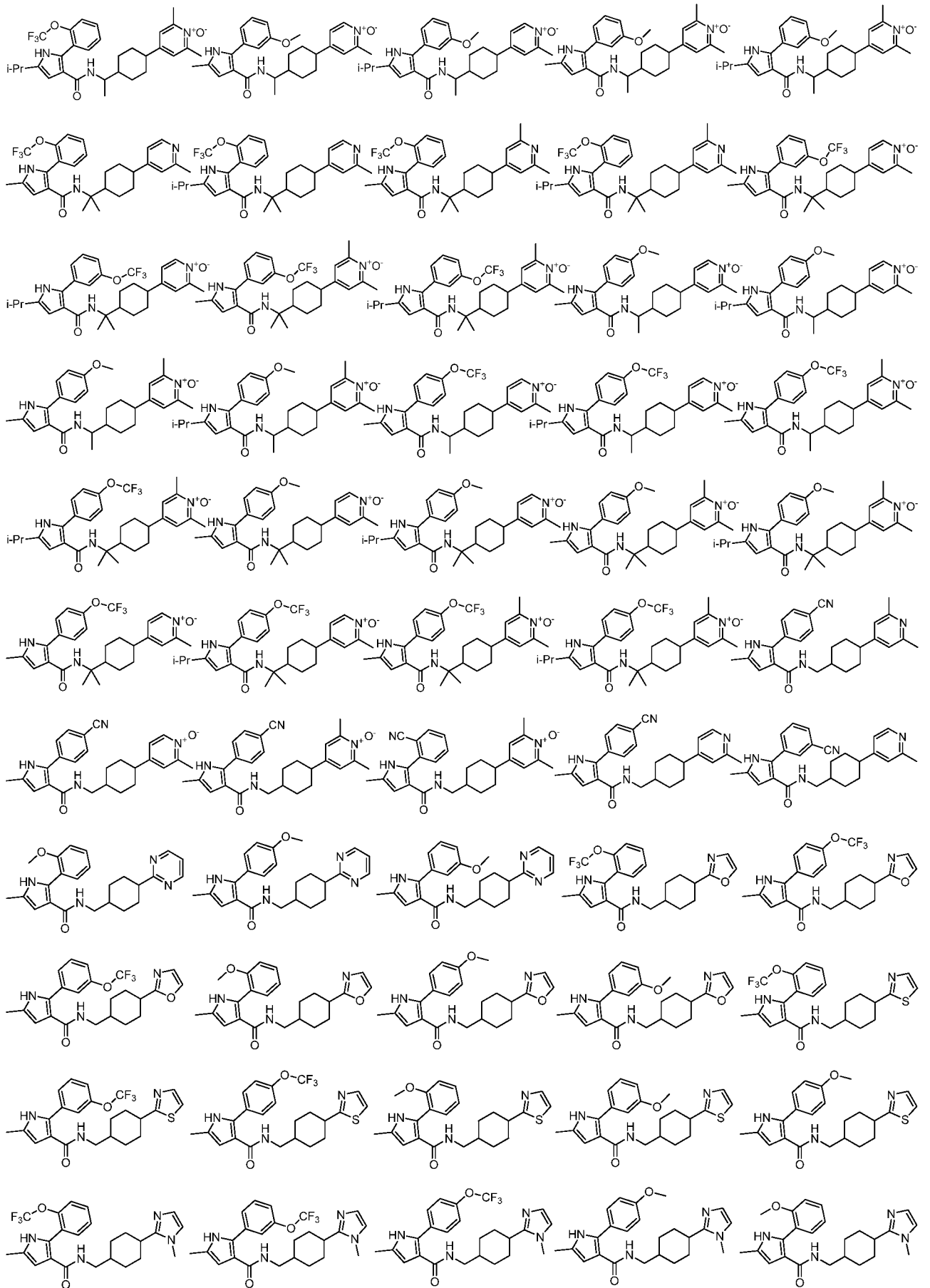


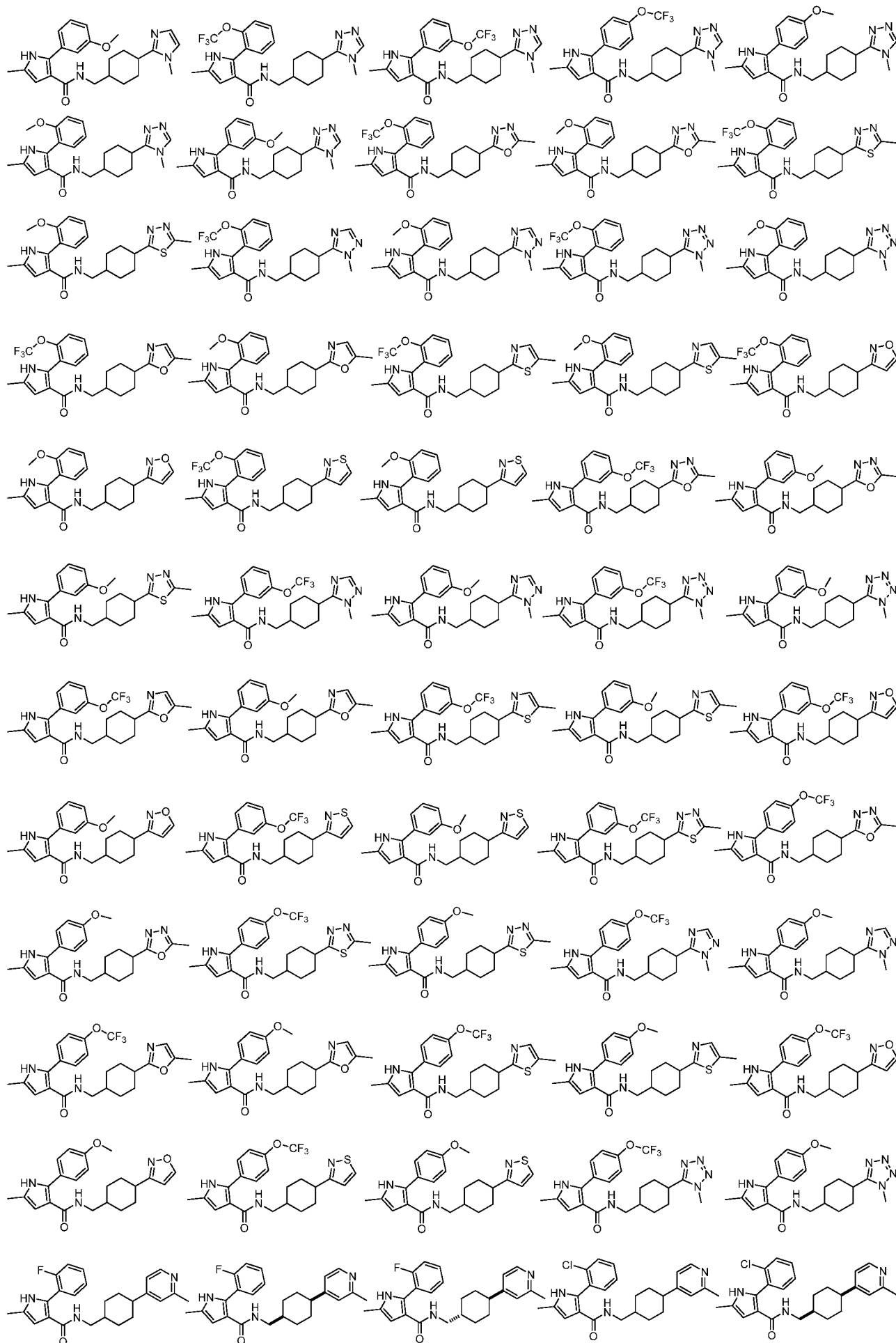


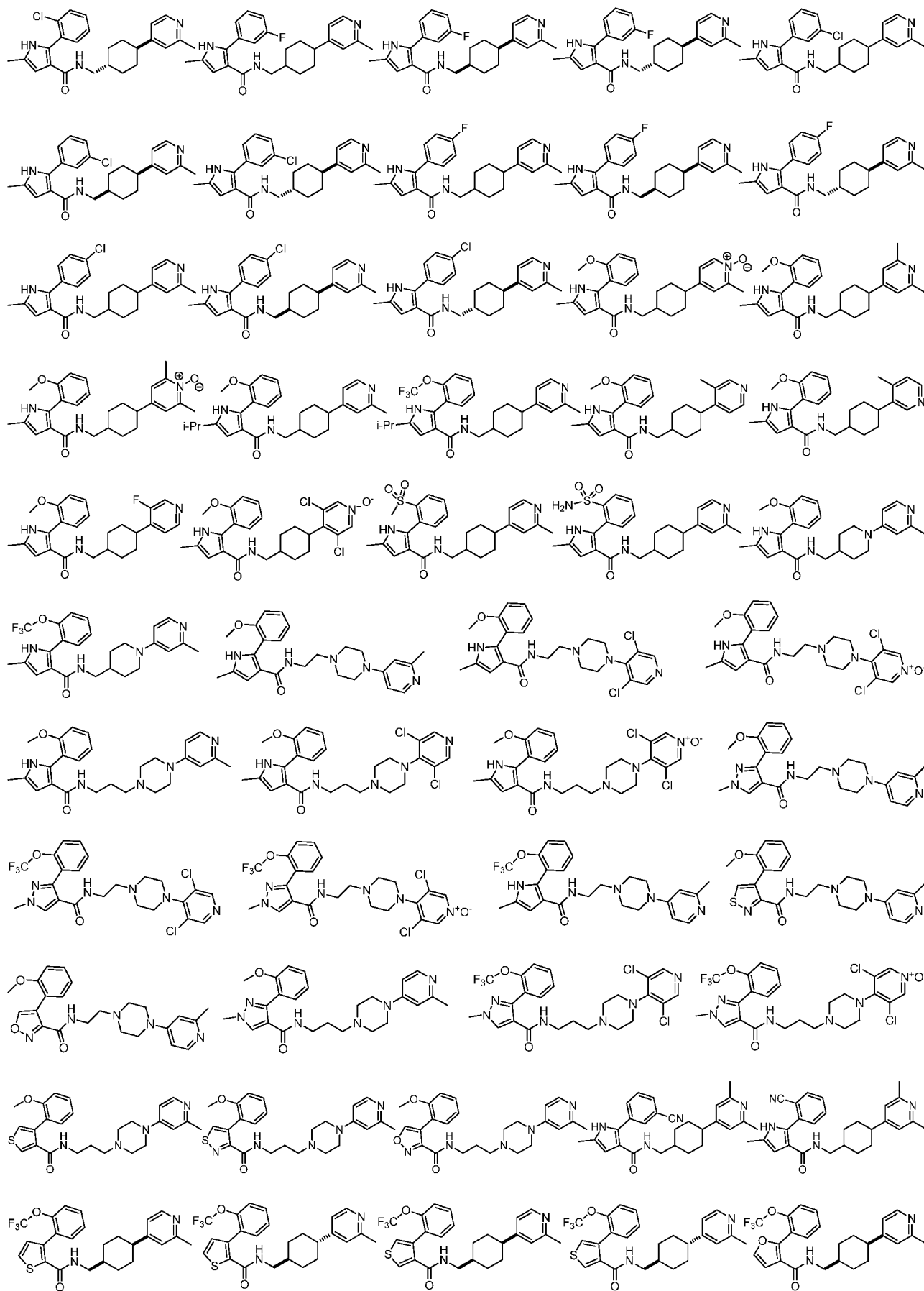


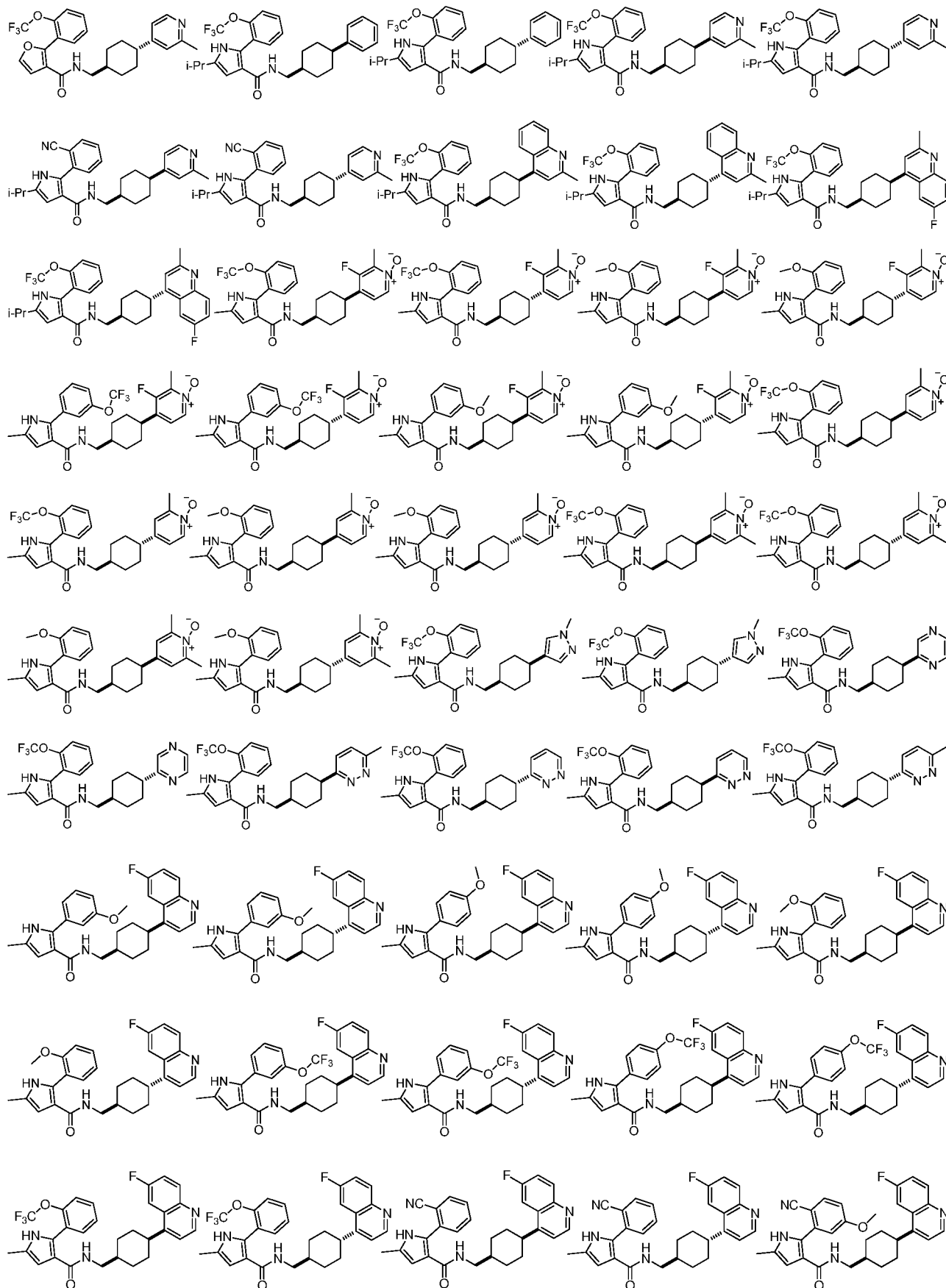


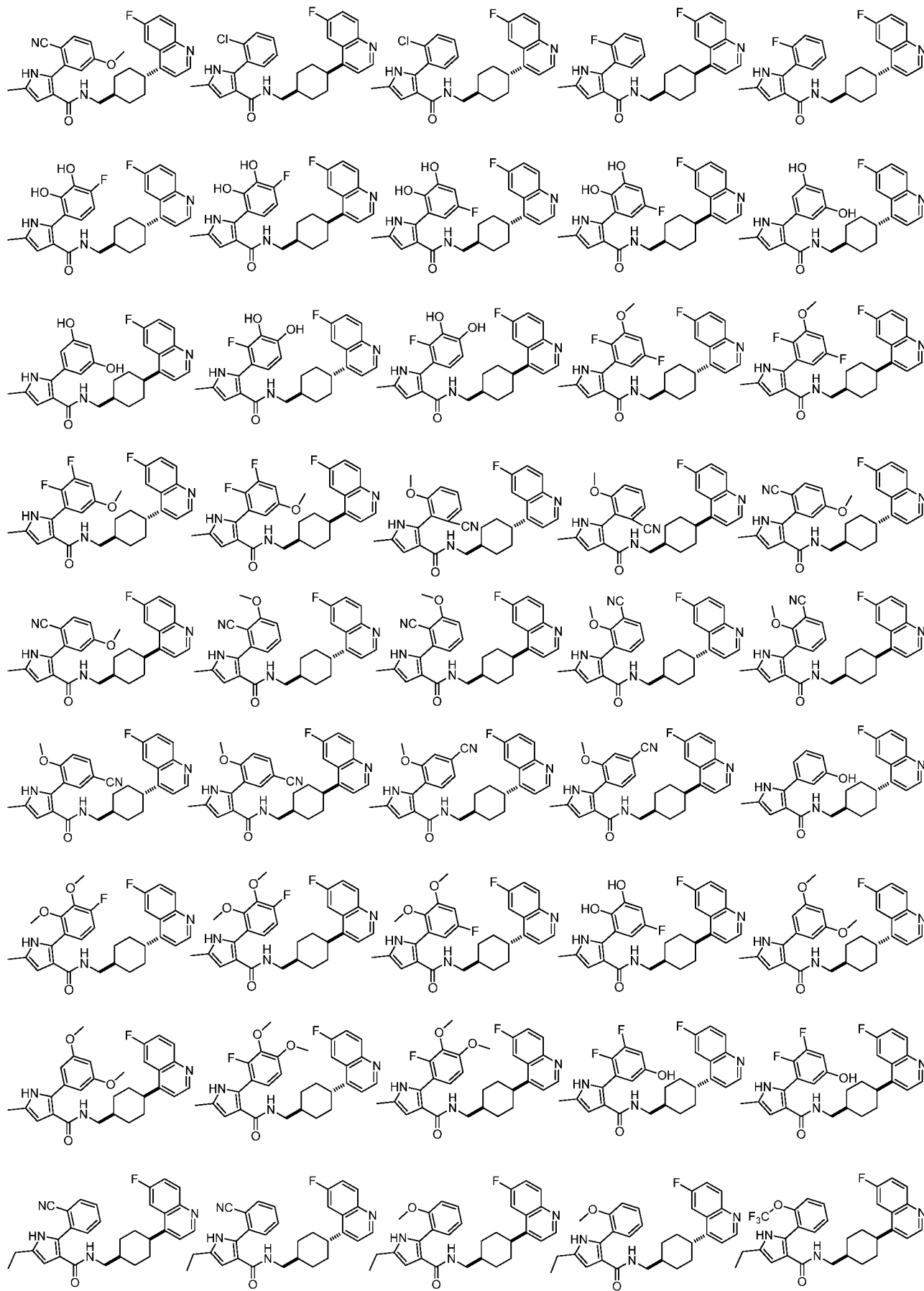




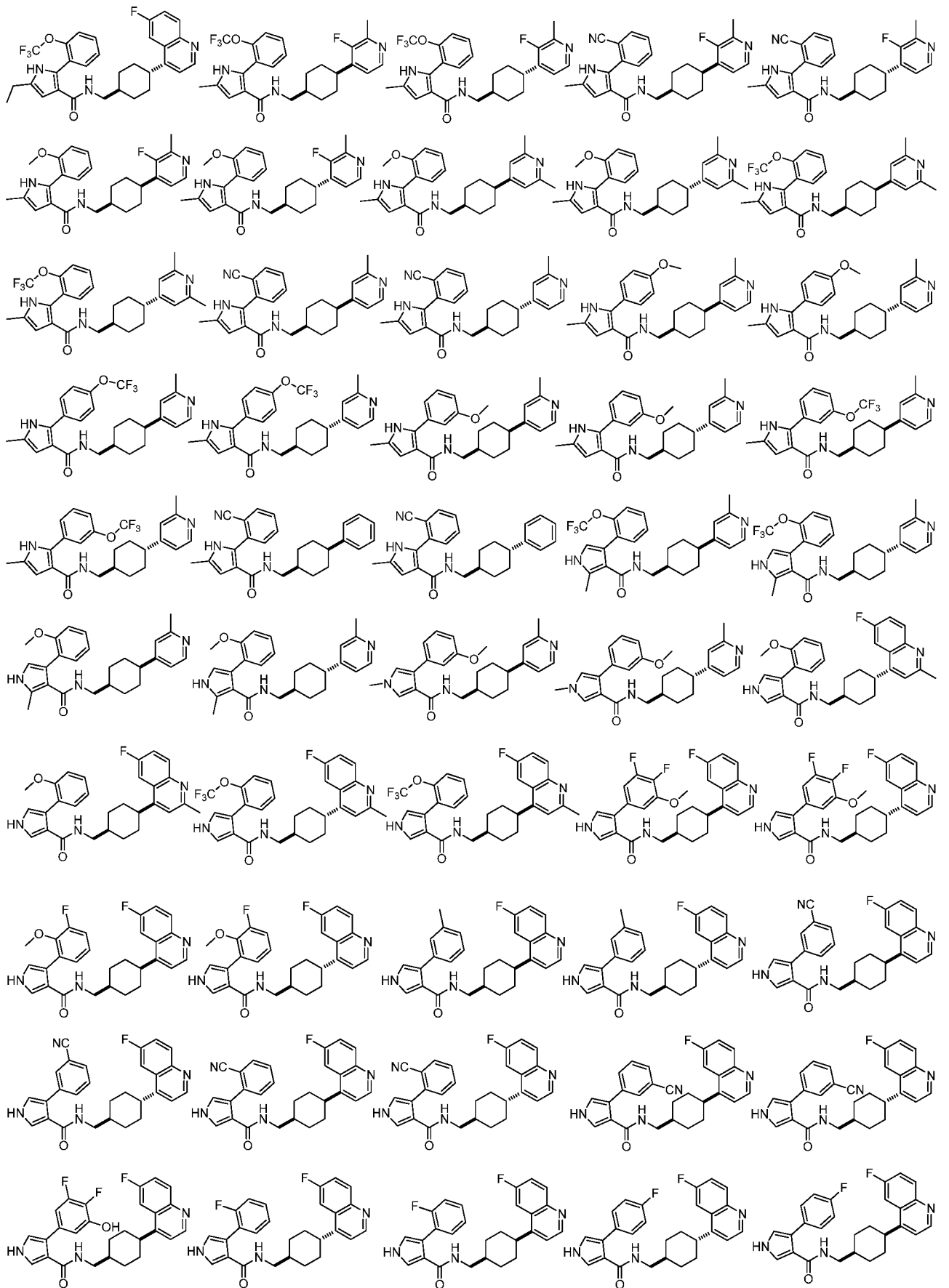


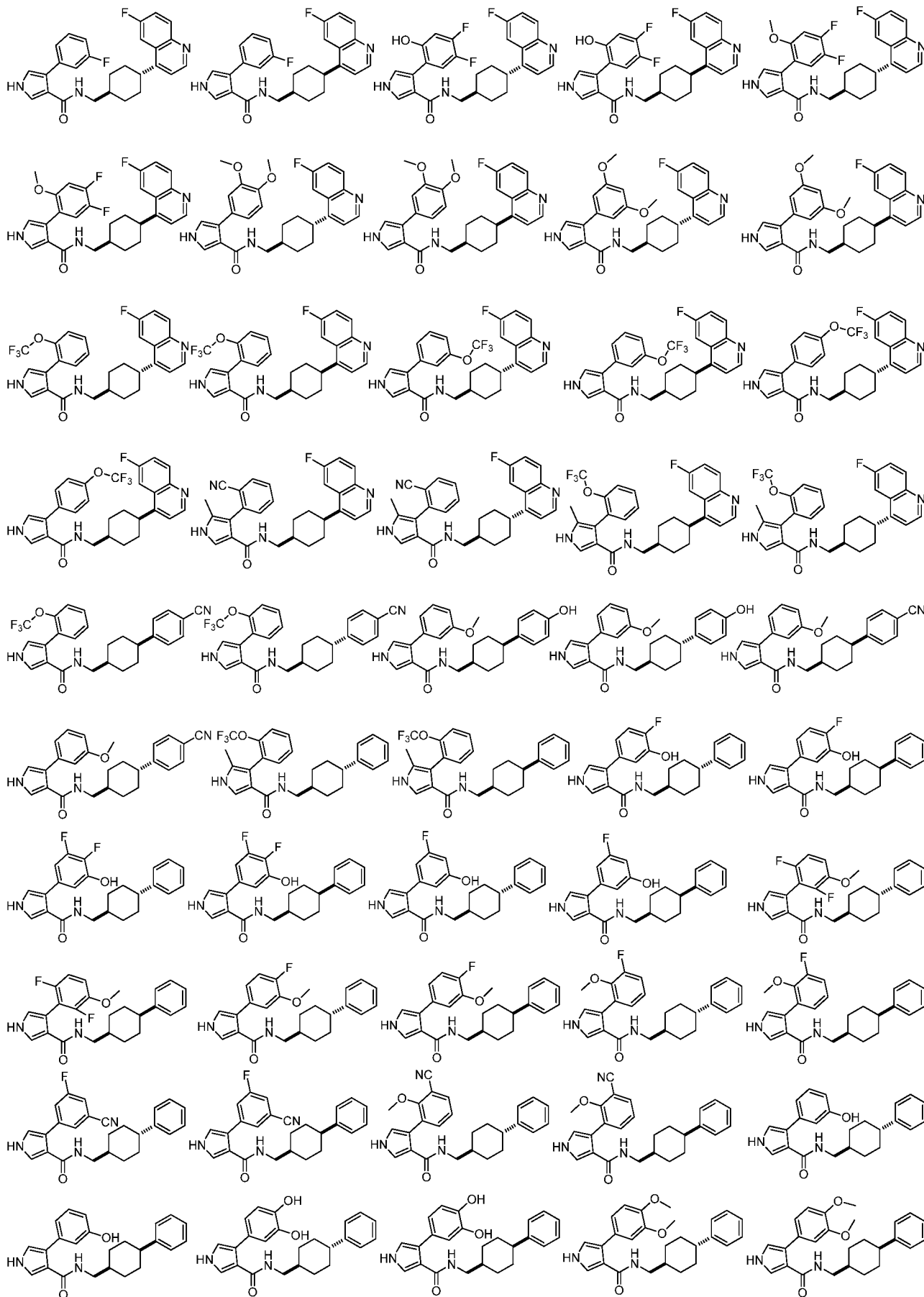


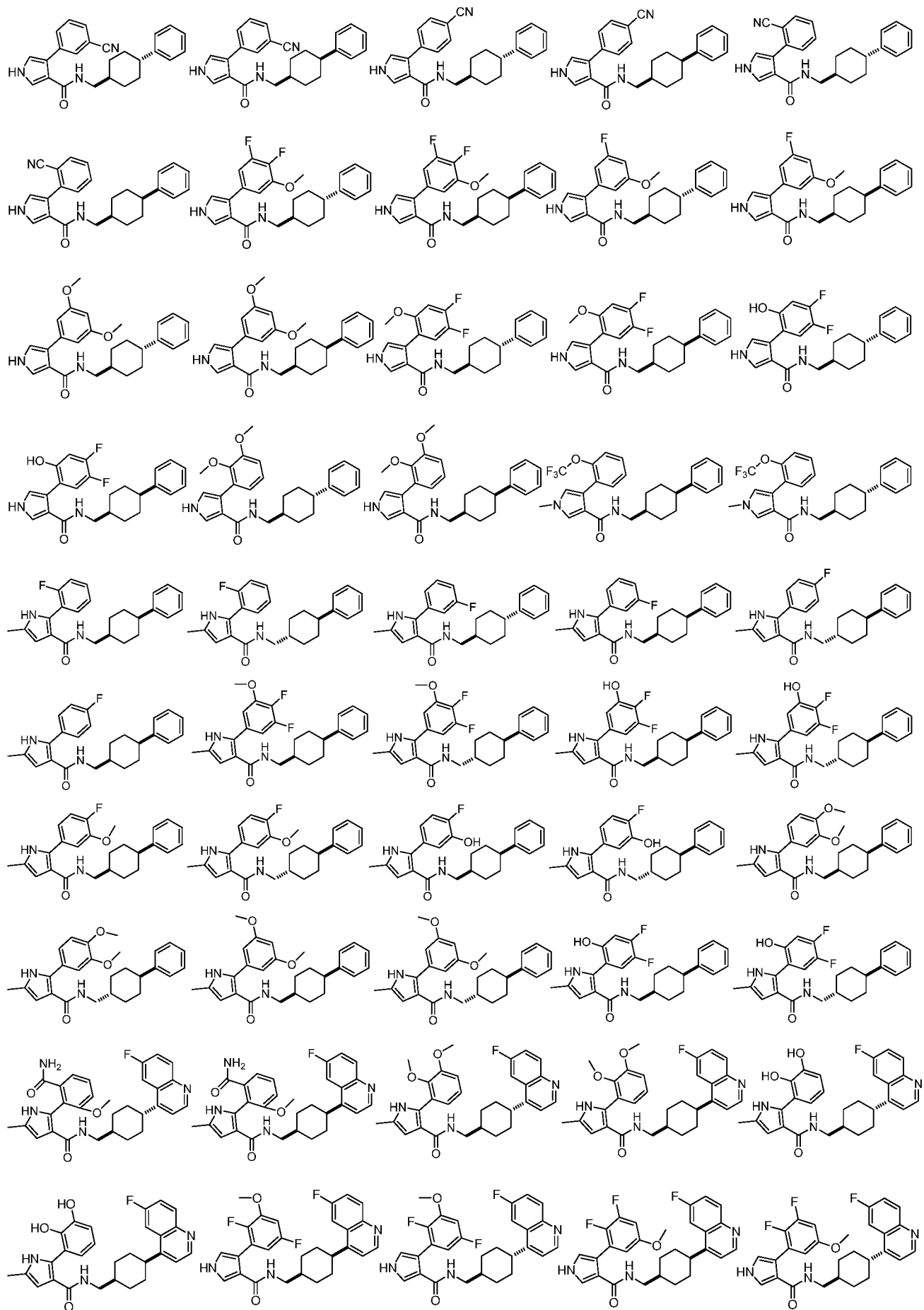


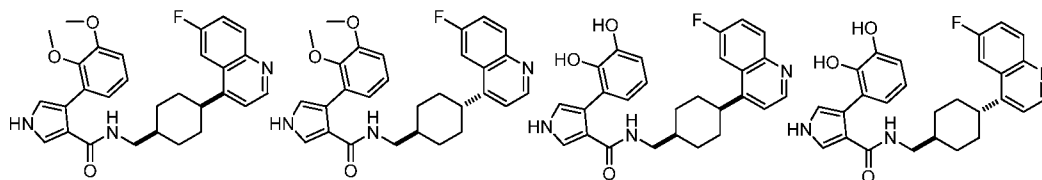






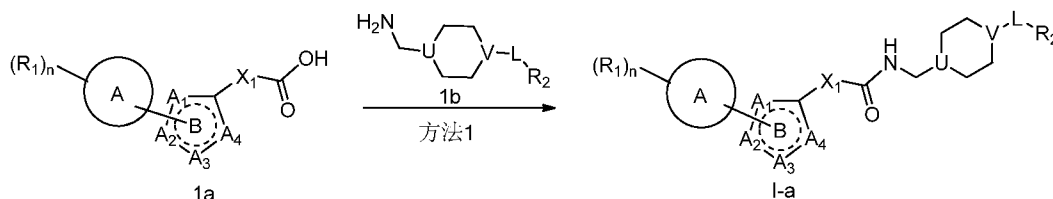






本发明还提供了所述多环化合物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐的制备方法, 其为如下任一方法:

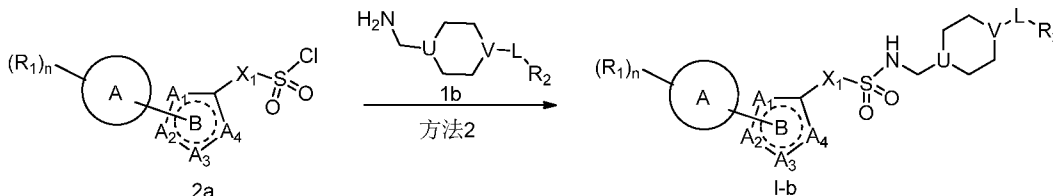
方法 1:



式 I-a 所示化合物可通过方法 1 所示的反应式 1 得到, 其中, A 环、B 环、 $R_1$ 、 $R_2$ 、L、 $X_1$ 、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$ 、U、V 和 n 定义如上所述。

方法 1 包括如下步骤: 将 1a 和 1b 所示化合物在碱性条件下通过缩合反应得到 I-a 所示化合物, 缩合反应的条件和步骤可为本领域常规的缩合反应的条件和步骤, 本发明特别优选以下反应条件: 溶剂优选二氯甲烷, 所述的缩合剂优选 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI); 所述的碱优选 *N,N*-二异丙基乙胺 (DIPEA) 或三乙胺 (TEA), 反应温度优选  $0^{\circ}\text{C}$ ~室温, 为加快反应速度, 还可以向反应体系中加入催化量的 4-二甲氨基吡啶。

方法 2:



式 I-b 所示化合物可通过方法 2 所示的反应式 2 得到, 其中, A 环、B 环、 $R_1$ 、 $R_2$ 、L、 $X_1$ 、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$ 、U、V 和 n 定义如上所述。

方法 2 包括如下步骤: 将 2a 和 1b 所示化合物在碱性条件下通过亲核取代反应得到 I-b 所示化合物, 反应的条件和步骤可为本领域常规的条件和步骤, 本发明特别优选以下反应条件: 溶剂优选二氯甲烷 (DCM); 所述的碱优选 *N,N*-二异丙基乙胺 (DIPEA) 或三乙胺 (TEA), 一般情况下为了催化反应进程, 可在反应体系中添加催化量的 4-二甲氨基吡啶, 反应温度优选  $0^{\circ}\text{C}$ ~室温。

在上述方法 1~2 中, 在如式 1a、1b、或 2a 所示化合物中存在其它氨基基团或羟基基团时, 该氨基基团或羟基基团均应通过保护基保护, 才能避免有副反应。如果存在上述氨基保护基团或羟基保护基团则需要后续的脱保护步骤后, 得到如式 Ia、或 Ib 所示化合物。任何合适的氨基保护基团, 例如: 叔丁氧羰基 (Boc) 基团, 均可以用于保护氨基基团。如果使用 Boc 作为保护基, 后续的脱保护反应可以在标准条件, 例如, 对甲苯磺酸/甲醇体系, 二氯甲烷/三氟乙酸体系、饱和的氯化氢乙醚溶液、或三氟甲磺酸三甲基硅酯/2,6-二甲基吡啶/二氯甲烷体系中进行; 任何合适的羟基保护基团, 例如: 苄基, 均可以用于保护氨基基团, 后续的脱保护反应可以在标准条件, 例如, 钨碳/氢气。

所述多环化合物 (I) 的药学上可接受的盐可通过一般的化学方法合成。

一般情况下, 盐的制备可以通过游离碱或酸与等化学当量或者过量酸(无机酸或有机酸)或碱(无机碱或有机碱)在合适的溶剂或溶剂组合物中反应制得。

本发明还提供了一种药物组合物, 其包括治疗有效量的活性组分以及药学上可接受的辅料; 所述活性组分包括多环化合物 (I)、其异构体、前药、溶剂化物、水合物、稳定的同位素衍生物和药学上可接受的盐中的一种或多种。

所述药物组合物中, 所述活性组分还可包括癌症、病毒感染或自身免疫疾病的其它治疗剂。

所述药物组合物中, 所述药学上可接受的辅料可包括药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。

根据治疗目的, 可将药物组合物制成各种类型的给药单位剂型, 如片剂、丸剂、粉剂、液体、悬浮液、乳液、颗粒剂、胶囊、栓剂和针剂(溶液及悬浮液)等, 优选液体、悬浮液、乳液、栓剂和针剂(溶液及悬浮液)等。

为了使片剂形式的药物组合物成形, 可使用本领域任何已知并广泛使用的赋形剂。例如, 载体, 如乳糖、白糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素和硅酸等; 粘合剂, 如水、乙醇、丙醇、普通糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液, 羧甲基纤维素、紫胶、甲基纤维素和磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮等; 崩解剂, 如干淀粉、藻酸钠、琼脂粉和海带粉, 碳酸氢钠、碳酸钙、聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘酯、淀粉和乳糖等; 崩解抑制剂, 如白糖、甘油三硬脂酸酯、椰子油和氢化油; 吸附促进剂, 如季胺碱和十二烷基硫酸钠等; 润湿剂, 如甘油、淀粉等; 吸附剂, 如淀粉、乳糖、高岭土、膨润土和胶体硅酸等; 以及润滑剂, 如纯净的滑石, 硬脂酸盐、硼酸粉和聚乙二醇等。还可以根据需要选用通常的涂渍材料制成糖衣片剂、涂明胶膜片剂、肠衣片剂、涂膜片剂、双层膜片剂及多层片剂。

为了使丸剂形式的药物组合物成形, 可使用本领域任何已知的并广泛使用的赋形剂, 例如, 载体, 如乳糖, 淀粉, 椰子油, 硬化植物油, 高岭土和滑石粉等; 粘合剂, 如阿拉伯树胶粉, 黄蓍胶粉, 明胶和乙醇等; 崩解剂, 如琼脂和海带粉等。

为了使栓剂形式的药物组合物成形, 可使用本领域任何已知并广泛使用的赋性剂, 例如, 聚乙二醇, 椰子油, 高级醇, 高级醇的酯, 明胶和半合成的甘油酯等。

为了制备针剂形式的药物组合物, 可将溶液或悬浮液消毒后(最好加入适量的氯化钠, 葡萄糖或甘油等), 制成与血液等渗压的针剂。在制备针剂时, 也可使用本领域内任何常用的载体。例如, 水, 乙醇, 丙二醇, 乙氧基化的异硬脂醇, 聚氧基化的异硬脂醇和聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯等。此外, 还可加入通常的溶解剂、缓冲剂和止痛剂等。

本发明中, 所述的组合物在药物组合物中的含量无特殊限制, 可在很宽的范围内进行选择, 通常可为质量百分比的 5~95%, 较佳的为质量百分比 30~80%。

本发明中, 所述药物组合物的给药方法没有特殊限制。可根据病人年龄、性别和其它条件及症状, 选择各种剂型的制剂给药。例如, 片剂、丸剂、溶液、悬浮液、乳液、颗粒剂或胶囊口服给药; 针剂可以单独给药, 或者和注射用输送液(如葡萄糖溶液及氨基酸溶液)混合进行静脉注射; 栓剂为给药到直肠。

本发明还提供了所述多环化合物 (I)、其异构体、前药、溶剂化物、水合物、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐, 或所述药物组合物在制备吲哚胺 2,3-双加氧酶抑制剂中的应用。所述的吲哚胺 2,3-双加氧酶抑制剂 (IDO 抑制剂) 是指可以抑制 IDO 活性或表达 (包括 IDO 的异常活动或过表达), 并逆转 IDO-介导的免疫抑制的化合物。所述的 IDO 抑制剂可以抑制 IDO。

本发明还提供了所述多环化合物 (I)、其异构体、前药、溶剂化物、水合物、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐, 或所述药物组合物在制备刺激 T 细胞增殖药物中的应用。

本发明还提供了所述多环化合物 (I)、其异构体、前药、溶剂化物、水合物、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐, 或所述药物组合物在制备治疗、缓解和/或预防由吲哚胺 2, 3-双加氧酶介导的相关疾病的药物中的应用。所述 *N*-羟基脒类化合物 (I)、其异构体、前药、溶剂化物、水合物、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐, 或所述药物组合物还可和一种或多种其它种类的用于治疗癌症的治疗剂和/或治疗方法联合用于治疗、缓解和/或预防由吲哚胺 2, 3-双加氧酶介导的相关疾病。所述的 2, 3-双加氧酶介导的相关疾病是指由 2, 3-双加氧酶介导的免疫抑制而引起的疾病, 所述的疾病可包括: 病毒或其它感染 (例如: 皮肤感染、胃肠道感染、泌尿生殖系统感染、系统性感染等)、癌症、或自身免疫性疾病 (例如: 类风湿性关节炎、红斑狼疮、银屑病等)。

所述其它种类的用于治疗癌症的治疗剂可以和所述的多环化合物 (I) 做成单一给药的治疗剂型, 或者分别先后给药的治疗剂型。

所述其它种类的用于治疗癌症的治疗剂和/或治疗方法可包括但不限于: 微管蛋白抑制剂、烷化剂、拓扑酶 I/II 抑制剂、铂类化合物、抗代谢类药物、激素和激素类似物、信号转导通路抑制剂、血管生成抑制剂、靶向治疗 (例如: 特殊的激酶抑制剂)、免疫治疗剂、促凋亡剂、细胞周期信号通路抑制剂和放疗中的一种或多种。

所述微管蛋白抑制剂可选自但不限于: 长春碱系列 (例如: 长春碱、长春新碱、长春瑞滨、长春地辛)、紫杉烷类 (多西他赛、紫杉醇) 和甲磺酸艾日布林中的一种或多种。

所述烷化剂可选自但不限于: 氮芥、乙烯亚胺衍生物、甲磺酸酯类、亚硝脒类和三氮烯类中的一种或多种。

所述拓扑酶 I/II 抑制剂可选自但不限于: 伊立替康、拓扑替康、阿霉素和右雷佐生中的一种或多种。

所述铂类化合物可选自但不限于: 顺铂和/或卡铂。

所述抗代谢类药物可选自但不限于: 叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物、腺苷脱氨酶抑制剂, 例如: 甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨、喷司他丁和吉西他滨中的一种或多种。

所述免疫治疗剂可选自但不限于: 抗肿瘤疫苗 (例如: 合成肽、DNA 疫苗和重组病毒)、溶瘤病毒、免疫刺激抗体、新型佐剂、细胞因子治疗 (例如: IL2 和 GM-CSF)、嵌合抗原受体 T 细胞治疗 (CAR-T)、小分子免疫调节剂、肿瘤微环境调节剂和抗血管生成因子中的一种或多种。所述的免疫刺激抗体可包括但不限于: 1) 抑制 T 细胞活性的蛋白拮抗剂 (例如: 免疫检查点抑制剂): CTLA4 (例如: ipilimumab 和 tremelimumab)、PD-1 (例如: pembrolizumab 和 nivolumab)、PD-L1 (例如: durvalumab、avelumab 和 atezolizumab)、LAG3

和 TIM3 中的一种或多种；1) 刺激 T 细胞活性的蛋白激动剂：GITR、OX40、OX40L、4-1BB (CD137)、CD27 和 CD40 中的一种或多种。

所述信号转导通路抑制剂 (STI) 可选自但不限于：BCR/ABL 激酶抑制剂、表皮生长因子受体抑制剂、her-2/neu 受体抑制剂、AKT 家族激酶抑制剂、PI3K 信号通路抑制剂、和细胞周期检查点抑制剂。

所述血管生成抑制剂可选自但不限于：VEGF/VEGFR 信号通路抑制剂、Src 家族激酶抑制剂、Src 信号通路抑制剂和 c-Fes 激酶抑制剂中的一种或多种。

所述病毒感染可包括：由流感、丙型肝炎病毒 (HCV)、人类乳头状瘤病毒 (HPV)、巨细胞病毒 (CMV)、爱泼斯坦-巴尔病毒 (EBV)、脊髓灰质炎病毒、水痘-带状疱疹病毒、柯萨奇病毒、或人类免疫缺陷病毒 (HIV) 等病毒引起的感染。

所述的癌症可包括但不限于：骨癌、肺癌、胃癌、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、脑癌、卵巢癌、膀胱癌、子宫颈癌、睾丸癌、肾癌、头颈癌、淋巴瘤、白血病和皮肤癌中的一种或多种。

所述的自身免疫性疾病可包括但不限于：类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、混合性结缔组织病 (MCTD)、系统硬皮病 (包括：CREST 综合症)、皮炎、结节性脉管炎、肾病 (包括：肺出血肾炎综合症、急性肾小球肾炎、原发性膜增殖性肾小球肾炎等)、内分泌相关疾病 (包括：I 型糖尿病、性腺机能不全、恶性贫血、甲状腺机能亢进等)、肝病 (包括：原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性胆管炎、自身免疫性肝炎、原发性硬化性胆管炎等) 和由于感染引起的自身免疫反应 (例如：艾滋病、疟疾等) 中的一种或多种。

本发明还提供了一种用所述多环化合物 (I)、其异构体、前药、溶剂化物、水合物、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，或所述药物组合物抑制体系中色氨酸降解的方法，其包括如下步骤：通过给予哺乳动物治疗有效量的如式 (I) 所示的化合物抑制哺乳动物体内色氨酸的降解；所述的体系为表达 IDO 的组织、哺乳动物或细胞组织。

所述哺乳动物，优选人。

本发明中，除非另有说明，取代基名称前未冠有“取代或未取代的”定义的均指未取代的情况，例如：“烷基”是指未取代的烷基，“环烷基”是指未取代的环烷基。

本发明中，除非另有说明，术语“被一个或多个基团取代在任意位置”是指基团上所指定的一个或多个原子的任何一个或者多个氢原子用所指定的基团取代，条件是不超过指定原子的正常化合价，所述取代均为本领域常见的合理取代。例如：被 1~3 个基团取代在任意位置，是指可以被 1 个、2 个或 3 个相同或者不同的取代基合理取代在任意位置。

本发明中，当与取代基的键合显示与连接环中两个原子的键合相交时，那么这样的取代基可键合在环上的任何可键合的环原子。

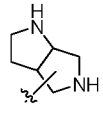

除非另有说明，在本发明说明书和权利要求书中出现的以下术语具有下述含义：

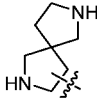
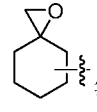
术语“烷基”是指包含 1-20 个碳原子的饱和直链或支链烃基，优选 1~10 个碳原子，更优选 1~8 个碳原子，烷基的代表性例子包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、4,4-二甲基戊基、2,2,4-三甲基戊基、十一烷基、十二烷基，及它们的各种异构体等。

术语“环烷基”是指包含 3-20 个碳原子的饱和或部分不饱和 (包含 1 或 2 个双键) 的

单环或多环基团。“单环环烷基”优选 3-10 元单环烷基，更优选 5-8 元单环烷基，例如：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基、环十二烷基、环己烯基。“多环环烷基”包括“稠合环烷基”和“螺环烷基”，“稠合环烷基”包含稠合到芳基、环烷基、或杂芳基上的单环环烷基环，稠合双环环烷基包括但不限于：苯并环丁烯、2,3-二氢-1-H-茛、2,3-环戊烯并吡啶、5,6-二氢-4H-环戊基[B]噻吩、十氢萘等。“螺环烷基”是指两个环烷基共用一个碳原子形成的双环基团，螺环烷基包括但不限于：螺[2.4]庚基、螺[4.5]癸烷等。单环环烷基或双环环烷基可以通过环上任意的碳原子链接到母体分子上。

术语“杂环烷基”指由碳原子以及选自氮、氧或硫等杂原子组成的饱和或部分不饱和（包含 1 或 2 个双键）的 3-20 元的非芳香环状基团，此环状基团可为单环或双环基团，在本发明中，杂环烷基中杂原子个数优选 1、2、3 或 4，杂环烷基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化。氮原子可任选进一步被其他基团取代而形成叔胺或季铵盐。“单环杂环烷基”优选 3-10 元单环杂环烷基，更优选 5-8 元单环杂环烷基。例如：氮丙啶基、四氢呋喃-2-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-4-基、硫代吗啉-S-氧化物-4-基、哌啶-1-基、N-烷基哌啶-4-基、吡咯烷-1-基、N-烷基吡咯烷-2-基、哌嗪-1-基、4-烷基哌嗪-1-基等。“多环杂环烷基”包括“稠合杂环烷基”和“螺杂环基”。“稠合杂环烷基”包含稠合到苯基、杂环烷基、环烷基或杂芳基的单环杂环烷基环，稠合杂环烷基包括但不限于：2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-二氢异苯并呋喃基、二氢吲哚

基、2,3-二氢苯并[b]噻吩基、二氢苯并哌喃基、1,2,3,4-四氢喹啉基、 和  等。“螺杂环基”是指两个杂环烷基或一个环烷基和一个杂环烷基共用一个碳原子形成的双环基团，

螺杂环基包括但不限于：、 等。单环杂环烷基和多环杂环烷基可以通过环上任意的环原子链接到母体分子上。上述环原子特指组成环骨架的碳原子和/或氮原子。

术语“环烷基烷基”是指环烷基与母核结构之间通过烷基连接。由此，“环烷基烷基”包含上述烷基和环烷基的定义。

术语“杂环烷基烷基”是指杂环烷基与母核结构之间通过烷基连接。由此，“杂环烷基烷基”包含上述烷基和杂环烷基的定义。

术语“烷氧基”指通过氧桥连接的具有所述碳原子数目的环状或者非环状烷基，包含烷基氧基、环烷基氧基和杂环烷基氧基。由此，“烷氧基”包含上述烷基、杂环烷基和环烷基的定义。

术语“烷硫基”指，环状或者非环状烷基通过硫原子和母体分子相互连接，包含烷基硫基、环烷基硫基和杂环烷基硫基。由此，“烷硫基”包含上述烷基、杂环烷基和环烷基的定义。

术语“羟烷基”是指烷基上任意一个氢原子被羟基所取代，包括但不限于： $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 。

术语“烯基”指含有至少 1 个碳碳双键的直链、支链或者环状非芳香烃基。其中可以存在 1-3 个碳碳双键，优选存在 1 个碳碳双键。术语“ $\text{C}_{2-4}$ 烯基”是指具有 2-4 个碳原子的烯基，术语“ $\text{C}_{2-6}$ 烯基”是指具有 2-6 个碳原子的烯基，包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-甲基丁烯基和环己烯基。所述的烯基可以被取代。

术语“炔基”是指含有至少 1 个碳碳三键的直链、支链或者环状烃基。其中可以存在 1-3



个碳碳三键，优选存在 1 个碳碳三键。术语“C<sub>2-6</sub>炔基”是指具有 2-6 个碳原子的炔基，包括乙炔基、丙炔基、丁炔基和 3-甲基丁炔基。

术语“芳基”是指任何稳定的 6-10 元单环或双环芳香族基团，例如：苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茛基或联苯基等。

术语“杂芳基”是指至少 1 个环上的碳原子被选自氮、氧或硫的杂原子置换所形成的芳香环基团，其可为 5-7 元单环结构或 7-12 元双环结构，优选 5-6 元杂芳基。在本发明中，杂原子个数优选 1、2 或 3，包括但不限于：吡啶基、嘧啶基、哒嗪-3(2*H*)-酮基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、恶唑基、异恶唑基、1,2,5-恶二唑基、1,2,4-恶二唑基、1,2,4-三氮唑基、1,2,3-三氮唑基、四氮唑基、吲唑基、异吲唑基、吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并[d][1,3]二氧戊环基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹啉基等。

术语“并环杂芳基”是指单环杂芳基和一个选自单环杂芳基或者单环芳基的基团共用两个相邻环原子所形成的基团，所述“并环杂芳基”为双环基团。所述并环杂芳基优选为 8-12 元双环基团，包括但不限于：吲唑基、异吲唑基、吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、1,8-萘啶基、1,5-萘啶基、4-氮杂吲哚基、5-氮杂吲哚基、2-氮杂吲哚基、6-氮杂吲哚基、7-氮杂吲哚基、1*H*-吡咯并[2,3-*B*]吡啶基、4-氮杂吲唑基、7-氮杂吲唑基、6-氮杂吲唑基、1*H*-吡唑并[3,4-*C*]吡啶等。

术语“芳基烷基”是指芳基与母核结构之间通过烷基连接。由此，“芳基烷基”包含上述烷基和芳基的定义。

术语“杂芳基烷基”是指杂环烷基与母核结构之间通过烷基连接。由此，“杂芳基烷基”包含上述烷基和杂芳基的定义。

术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘。

术语“卤代烷基”是指被卤素任意取代的烷基。由此，“卤代烷基”包含以上卤素和烷基的定义。

术语“卤代烷氧基”是指被卤素任意取代的烷氧基。由此，“卤代烷氧基”包含以上卤素和烷氧基的定义。

术语“氨基”是指-NH<sub>2</sub>，术语“烷基氨基”是指氨基上至少一个氢原子被烷基所取代，包括但不限于：-NHCH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。术语“氨烷基”是指烷基上任意一个氢原子被氨基所取代，包括但不限于：-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。由此，“烷基氨基”和“氨烷基”包含上述烷基和氨基的定义。

术语“亚烷基”、“亚烯基”或“亚炔基”是指可以作为连接键连接其他两个基团的烷基、烯基或者炔基，所述亚烷基可以是直链也可以是支链结构，例如-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-；所述亚烯基或亚炔基可以是支链、直链或者环状结构。

符号“=”表示双键；

本发明所述“室温”是指 15-30℃。

所述的同位素取代衍生物包括：式 I 中任意的氢原子被 1-5 个氘原子取代得到的同位素取代衍生物、式 I 中任意的碳原子被 1-3 个碳 14 原子取代得到的同位素取代衍生物或式 I 中任意的氧原子被 1-3 个氧 18 原子取代得到的同位素取代衍生物。

所述的“前药”是指化合物在体内代谢后转换成原始活性化合物。代表性地讲，前药为非活性物质，或者比活性母体化合物活性小，但可以提供方便的操作、给药或者改善代谢特性。

本发明所述的“药学上可接受的盐”在 Berge, et al., “Pharmaceutically acceptable salts”, J. Pharm. Sci., 66, 1-19(1977)中有讨论，并对药物化学家来说是显而易见，所述的盐是基本上无毒性的，并能提供所需的药代动力学性质、适口性、吸收、分布、代谢或排泄等。本发明所述化合物可以具有酸性基团、碱性基团或两性基团，典型的药学上可接受的盐包括通过本发明化合物和酸反应制备得到的盐，例如：盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、甲酸盐、丙烯酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、(D, L)-酒石酸，柠檬酸，马来酸，(D, L)-苹果酸，富马酸，丁二酸、琥珀酸盐、乳酸盐、三氟甲磺酸盐、萘-1-磺酸盐、扁桃酸盐、丙酮酸盐、硬脂酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐。当本发明化合物含有酸性基团时，其药学上可接受的盐还可以包括：碱金属盐，例如钠或钾盐；碱土金属盐，例如钙或镁盐；有机碱盐，例如和氨、烷基氨基、羟基烷基氨基、氨基酸（赖氨酸、精氨酸）、N-甲基葡糖胺等形成的盐。

本发明所述“异构体”是指本发明的式 (I) 化合物可以有不对称中心和外消旋体、外消旋混合物和单个非对映异构体，所有这些异构体，包括立体异构体、几何异构体均包含在本发明中。在本发明中，式 I 化合物或其盐以立体异构的形式（例如，其含有一个或多个不对称碳原子）存在时，单独的立体异构体（对映异构体和非对映异构体）以及它们的混合物包括在本发明的范围内。本发明还包括式 I 表示的化合物或盐的单独异构体，以及与其中一个或多个手性中心反转的异构体的混合物。本发明的范围包括：立体异构体的混合物，以及纯化的对映异构体或对映异构体/非对映异构体富集的混合物。本发明包括所有对映异构体及非对映异构体所有可能的不同组合的立体异构体的混合物。本发明包括上文定义的所有具体基团的立体异构体的全部组合和子集。本发明还包括式 I 化合物或其盐的几何异构体，所述几何异构体包括顺反异构体。

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

本发明所用试剂和原料均市售可得。

### 具体实施方式

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

本发明所有化合物的结构可通过核磁共振 ( $^1\text{H NMR}$ ) 和/或质谱检测 (MS) 鉴定。

$^1\text{H NMR}$  化学位移 ( $\delta$ ) 以 PPM 记录 ( $10^{-6}$ )。NMR 通过 Bruker AVANCE-400 光谱仪进行。合适的溶剂是氘代氯仿 ( $\text{CDCl}_3$ )，氘代甲醇 ( $\text{MeOD-}d_4$ )，氘代二甲亚砜 ( $\text{DMSO-}d_6$ )，四甲基硅烷作为内标 (TMS)。

低分辨率质谱 (MS) 由 Agilent 1200HPLC/6120 质谱仪测定，使用 XBridge C18, 4.6×50 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ , 梯度洗脱条件一：80-5%溶剂  $\text{A}_1$  和 20-95%溶剂  $\text{B}_1$  (1.8 分钟)，然后 95%溶剂

B<sub>1</sub> 和 5%溶剂 A<sub>1</sub>(3 分钟以上), 百分数为某一溶剂占总溶剂体积的体积百分数。溶剂 A<sub>1</sub>: 0.01% 三氟乙酸 (TFA) 的水溶液; 溶剂 B<sub>1</sub>: 0.01% 三氟乙酸的乙腈溶液; 百分数为溶质占溶液的体积百分数。梯度洗脱条件二: 80-5%溶剂 A<sub>2</sub> 和 20-95%溶剂 B<sub>2</sub> (1.5 分钟), 然后 95%溶剂 B<sub>2</sub> 和 5%溶剂 A<sub>2</sub> (2 分钟以上), 百分数为某一溶剂占总溶剂体积的体积百分数。溶剂 A<sub>2</sub>: 10 mM 的碳酸氢铵的水溶液; 溶剂 B<sub>2</sub>: 乙腈。

本发明所有化合物可通过高效液相色谱仪、硅胶柱层析、薄层硅胶板、快速分离机分离或通过超临界流体色谱 (SFC) 拆分。

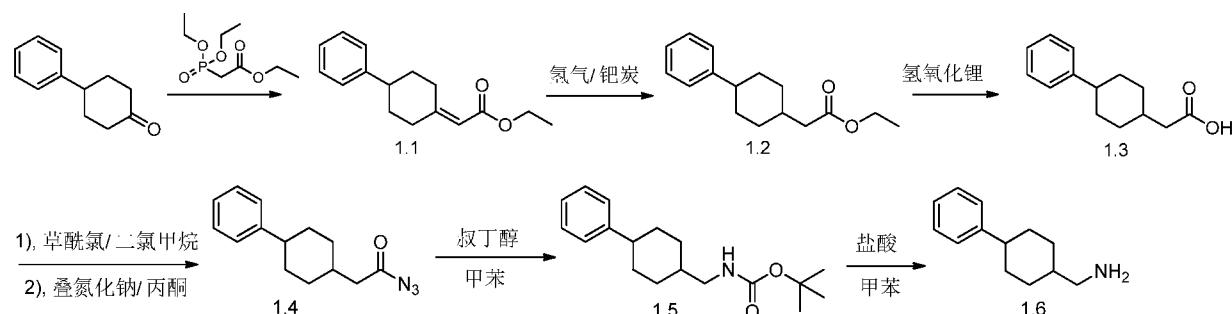
快速分离机 (Flash 柱层析) (flash system/Cheetah™) 使用的是 Agela Technologies MP200, 配套使用的分离柱为 Flash column Silica-CS (80g), Cat No. CS140080-0。

高效液相色谱仪 (*prep*-HPLC) 使用岛津 LC-20 制备液相色谱, 检测波长: 214nm&254nm; 流速: 9.0 mL/分钟。色谱柱为: waters xbridge Pre C18, 10um, 19mm×260mm。洗脱条件 (酸性条件): 条件 1: 30~65%流动相 A 和 70~35%流动相 B; 条件 2: 40~60%流动相 A 和 60~40%流动相 B; 条件 10: 80~40%流动相 A 和 20~60%流动相 B; 条件 11: 15~30%流动相 A 和 85~70%流动相 B; 流动相 A: 0.05% 三氟乙酸水溶液 (百分数为体积百分数), 流动相 B: 乙腈。洗脱条件 (碱性条件): 条件 3: 65~70%流动相 A 和 35~30%流动相 B; 条件 4: 30~55%流动相 A 和 70~45%流动相 B; 条件 5: 30~65%流动相 A 和 70~35%流动相 B; 条件 6: 40~70%流动相 A 和 60~30%流动相 B; 条件 7: 45~75%流动相 A 和 55~25%流动相 B; 条件 8: 70~25%流动相 A 和 30~75%流动相 B; 条件 9: 70~30%流动相 A 和 30~70%流动相 B; 条件 12: 30~45%流动相 A 和 70~55%流动相 B; 条件 13: 20~40%流动相 A 和 80~60%流动相 B; 条件 14: 20~35%流动相 A 和 80~65%流动相 B; 条件 15: 25~40%流动相 A 和 75~60%流动相 B; 条件 16: 65~35%流动相 A 和 35~65%流动相 B; 条件 17: 25~65%流动相 A 和 75~35%流动相 B; 条件 18: 15~35%流动相 A 和 85~65%流动相 B; 条件 19: 40~20%流动相 A 和 60~80%流动相 B; 溶剂 A: 10 mM 的碳酸氢铵的水溶液; 溶剂 B: 乙腈。

超临界流体色谱 (SFC) 使用 SFC-80 (Thar, Waters), 流速为 80 g/min, 柱温为 35°C。检测波长为 214。手性柱 Cellulose-SC 20\*250mm, 10um (YMC), 流动相为二氧化碳: 甲醇 (含有 0.1% 的甲醇氨) = 50:50, 样品浓度: 12.5 mg/mL (甲醇), 进样量: 1 mL。手性分析使用超临界流体色谱分析仪 SFC Method Station (Thar, Waters), 流速为 4.0 mL/min, 柱温为 35°C; 检测波长为 214。手性分析条件 A: 手性柱 Cellulose-SC 4.6×250mm, 5um, 流动相为二氧化碳: 甲醇 (含有 0.1% 的甲醇氨) = 65:35。

薄层硅胶板是烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板。柱层析一般使用烟台黄海 200-300 目硅胶作为载体。

### 实施例 1: 化合物 1.6 的合成



**步骤 1: 化合物 1.1 的合成**

将膦酰基乙酸三乙酯(6.2 g, 27.6 mmol)溶解在无水四氢呋喃(100 mL)中,冷却至-40°C,分批加入叔丁醇钾(3.4 g, 29.9 mmol),反应体系-40°C 搅拌 10 分钟,然后缓慢升温至 0°C,继续搅拌 10 分钟。之后将体系冷却至-40°C,加入 4-苯基环己酮(4.0 g, 23.0 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液。反应体系自然升至室温并搅拌过夜。加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应,混合物用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩除去溶剂,得到的残留物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯= 5/1)纯化得化合物 1.1(5.0 g, 产率: 89%)为无色油状物。

**步骤 2: 化合物 1.2 的合成**

将化合物 1.1(5.0 g, 20.5 mmol)溶解在甲醇(100 mL)中,加入 Pd/C(5%, 200 mg)。然后将反应体系用氢气置换三次并在氢气氛(氢气球)下搅拌过夜。过滤,滤饼用甲醇洗涤,滤液减压浓缩除去溶剂,得到化合物 1.2(5.0 g, 产率: 99%)为白色固体。

**步骤 3: 化合物 1.3 的合成**

将化合物 1.2(2.0 g, 8.12 mmol)溶解在四氢呋喃和水的混合溶剂(15 mL/ 5mL)中,加入一水合氢氧化锂(1.4 g, 32.5 mmol)。然后将反应体系在 50°C 下搅拌 3 小时。用盐酸溶液(2.0 M)调节 pH 为 1~2,有固体析出,过滤,滤饼用水洗涤,干燥得化合物 1.3(1.4 g, 产率: 79%)为白色固体。

**步骤 4: 化合物 1.4 的合成**

将化合物 1.3(1.0 g, 4.59 mmol)溶解在二氯甲烷(15 mL)中,加入草酰氯(2.9 g, 22.9 mmol)和两滴 *N,N*-二甲基甲酰胺。反应体系室温搅拌 30 分钟后,减压蒸馏除去溶剂,将残留物溶解在丙酮中,并加入饱和的叠氮化钠水溶液。然后将反应体系在室温下搅拌 1 小时。加水,用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取,合并有机相,并用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压蒸馏除去溶剂,得到的残留物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯= 4/1)纯化得化合物 1.4(0.9 g, 产率: 81%)为白色固体。

**步骤 5: 化合物 1.5 的合成**

向化合物 1.4(800 mg, 3.29 mmol)的甲苯(20 mL)溶液中加入叔丁醇(1.2 g, 16.5 mmol)。将反应体系回流搅拌 3 小时,减压蒸馏除去溶剂,加水,用乙酸乙酯萃取(50 mL×2),合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压蒸馏除去溶剂,得到的残留物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)纯化得化合物 1.5(800 mg, 产率: 84%)为白色固体。

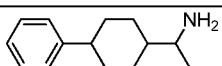
**步骤 6: 化合物 1.6 的合成**

将化合物 1.5(800 mg, 2.77 mmol)的盐酸甲醇溶液(4.0 M, 20 mL)加热至 40°C,搅拌 3 小时,减压蒸馏除去溶剂,得到的残留物石油醚洗涤,得到化合物 1.6(盐酸盐, 600 mg, 产率: 96%)为白色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>190

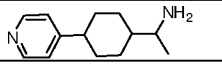
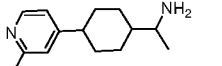
**实施例 2: 化合物 1.7 的合成**

用化合物 1.6 的合成方法,将步骤 1 中的膦酰基乙酸三乙酯替换为三乙基 2-膦酰基丙酯得到化合物 1.7:

化合物编号	结构	MS
1.7		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 204

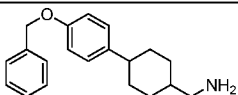
**实施例 3: 化合物 1.8 和 1.9 的合成**

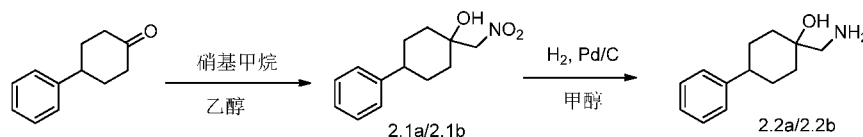
用化合物 1.6 的合成方法, 用 4-(吡啶-4-基)环己酮或 4-(2-甲基吡啶-4-基)环己酮和三乙基 2-膦酰基丙酯为起始原料得到化合物 1.8 或 1.9:

化合物编号	结构	MS
1.8		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 205
1.9		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 219

**实施例 4: 化合物 1.10 的合成**

用化合物 1.6 的合成方法, 将步骤 1 中的 4-苯基环己酮替换为 4-(4-(苄氧基)苯基)环己酮得到化合物 1.10:

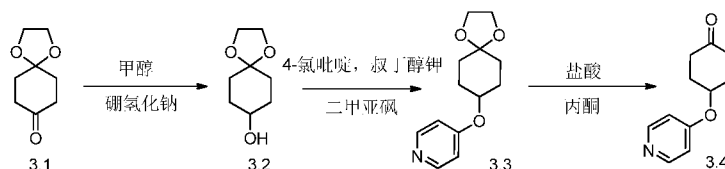
化合物编号	结构	MS
1.10		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 296

**实施例 5: 化合物 2.2a 和 2.2b 的合成****步骤 1: 化合物 2.1a 和 2.1b 的合成:**

冰浴条件下, 向 4-苯基环己酮 (1 g, 5.7 mmol) 和硝基甲烷 (1.75 g, 28.7 mmol) 的乙醇 (20 mL) 溶液中滴加乙醇钠 (470 mg, 6.8 mmol) 的乙醇 (10 mL) 溶液。滴加完毕, 反应体系在 50°C 下搅拌 16 小时。减压蒸去溶剂, 残留物用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解后依次用饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后减压浓缩。残留物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=100/1~>5/1) 纯化得到化合物 2.1a (420 mg, 产率: 31%, 极性较小) 和化合物 2.1b (135 mg, 产率: 8%, 极性较大), 均为白色固体。

**步骤 2: 化合物 2.2a 和 2.2b 的合成**

将化合物 2.1a (100 mg, 0.43 mmol) 和钯碳 (5%, 10 mg) 的乙醇 (5 mL) 混合物在氢气气氛 (氢气球) 下室温搅拌过夜。反应体系过滤, 滤液浓缩至干, 得到化合物 2.2a (87 mg, 收率: 100%) 为白色固体。利用化合物 2.2a 的合成方法, 用化合物 2.1b (135 mg) 为起始原料得到化合物 2.2b (100 mg, 产率: 86%) 为白色固体。

**实施例 6: 化合物 3.4 的合成****步骤 1: 化合物 3.2 的合成**

冰浴条件下，向化合物 3.1 (4 g, 25.6 mmol) 的甲醇 (40 mL) 溶液中分批加入硼氢化钠 (1.26 g, 33.3 mmol)。反应体系在冰浴下搅拌 1 小时。然后用氯化铵水溶液淬灭反应，乙酸乙酯 (3×60 mL) 萃取，分离出有机相。有机相用饱和食盐水洗涤、过滤，滤液减压浓缩得到化合物 3.2 (3.6 g, 产率: 90%) 为无色油状物。

#### 步骤 2: 化合物 3.3 的合成

冰浴条件下，向化合物 3.2 (3.1 g, 19.6 mmol) 的二甲亚砷 (50 mL) 溶液中加入叔丁醇钾 (7.2 g, 58.9 mmol)。反应体系在室温下搅拌 1 小时，然后再将反应体系冷却至 0°C，加入 4-氯吡啶盐酸盐 (4.4 g, 29.4 mmol)。反应体系室温搅拌过夜，用水淬灭反应，乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取，分离出有机相。有机相用饱和食盐水洗涤，过滤，滤液减压浓缩。残留物用 Flash 柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 得到化合物 3.3 (3.0 g, 产率: 67%) 为白色固体。

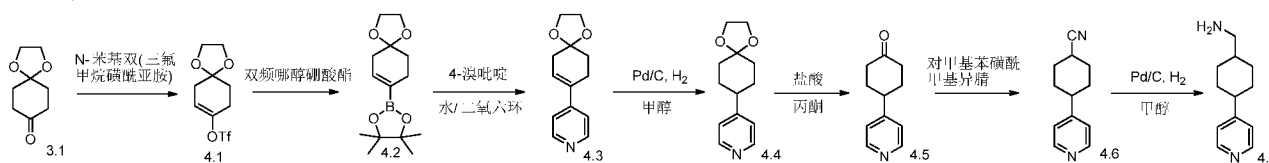
m/z: [M+H]<sup>+</sup>236

#### 步骤 3: 化合物 3.4 的合成

将化合物 3.3 (1.8 g, 7.66 mmol) 的丙酮 (20 mL) 和盐酸 (5 mL, 6.0 M) 溶液在 45°C 下搅拌 48 小时。然后用氢氧化钠水溶液 (6.0 M) 调节反应体系 pH 至 8~9，乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取，分离出有机相。有机相用饱和食盐水洗涤，过滤，滤液减压浓缩。浓缩物用 Flash 柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 得到化合物 3.4 (1.06 g, 产率: 72%) 为无色油状物。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>192

### 实施例 7: 化合物 4.7 的合成



#### 步骤 1: 化合物 4.1 的合成

-78°C, 氮气保护下，向化合物 3.1 (3.0 g, 19.2 mmol)、*N*-苄基双(三氟甲烷磺酰亚胺) (8.2 g, 23.1 mmol) 的甲基叔丁基醚 (75 mL) 溶液中滴加双(三甲基硅基)氨基钠的四氢呋喃溶液 (2.0 M, 11.5 mL, 23.1 mmol)，滴加完毕，将反应体系搅拌 1 小时。然后将反应液升至室温，搅拌过夜。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，并用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩得到化合物 4.1 (6.0 g) 为浅黄色油状物。

#### 步骤 2: 化合物 4.2 的合成

将化合物 4.1 (6.0 g)、双频哪醇硼酸酯 (6.87 g, 27.1 mmol)、醋酸钾 (6.13 g, 62.4 mmol)、溴化钠 (8.6 g, 8.33 mmol) 和 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.76 g, 1.0 mmol) 的 1,4-二氧六环 (65 mL) 混合物回流搅拌过夜。然后将反应体系冷却至室温，减压除去溶剂，残留物用 Flash 柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=50/1~10/1) 得到化合物 4.2 (3.6 g, 两步产率: 70%) 为黄色固体。

#### 步骤 3: 化合物 4.3 的合成

氮气保护下，将化合物 4.2 (3.6 g, 13.8 mmol)、4-溴吡啶 (2.1 g, 13.8 mol)、碳酸钾 (5.7 g, 41.4 mmol) 和 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.32 g, 0.28 mmol) 的水/二氧六环 (50 mL, 4:1) 混合物回流搅拌过夜，然后将反应液浓缩，并用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩得到化合物 4.3 (2.1 g, 产率: 71%) 为浅黄色固体。

#### 步骤 4: 化合物 4.4 的合成

向化合物 4.3 (2.1g, 9.67mmol) 的甲醇 (50 mL) 溶液中加入 Pd/C (200 mg, 10%), 将该反应体系在氢气氛 (氢气球) 下室温搅拌过夜。然后将反应体系过滤除去 Pd/C, 滤液浓缩得到化合物 4.4 (1.9 g, 产率: 90%) 为浅黄色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>220

步骤 5: 化合物 4.5 的合成

将化合物 4.4 (1.9 g, 8.66 mmol) 的盐酸溶液 (4.0 M, 30 mL) 和丙酮 (20 mL) 混合物在 65°C 下搅拌过夜。然后将反应体系减压浓缩, 残留物用 6 N 氢氧化钠水溶液调 pH 值=9, 混合物用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 残留物用 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=4/1~3/7) 纯化得到化合物 4.5 (800 mg, 产率: 53%) 为浅黄色固体。

步骤 6: 化合物 4.6 的合成

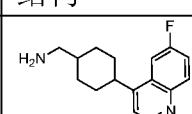
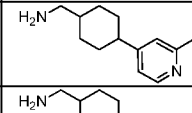
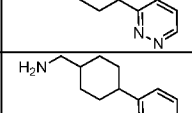
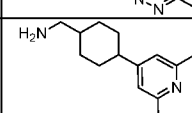
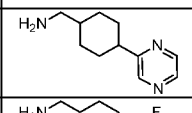
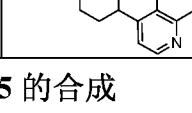
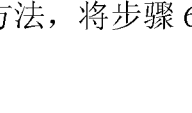
冰浴条件下, 向化合物 4.5 (750 mg, 4.28 mmol) 和对甲基苯磺酰甲基异脒 (784 mg, 4.02 mmol) 的乙二醇二甲醚 (20 mL) 和乙醇 (2 mL) 混合物溶液中加入叔丁醇钾 (943 mg, 7.73 mmol)。反应体系室温搅拌过夜, 用氯化铵水溶液淬灭反应, 然后用乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取, 分离出有机相。有机相用饱和食盐水洗涤, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物用 Flash 柱层析 (二氯甲烷/甲醇=19/1) 纯化得到化合物 4.6 (560 mg, 产率: 70%) 为无色油状物。

步骤 7: 化合物 4.7 的合成

向化合物 4.6 (560 mg, 3.01 mmol) 的甲醇 (20 mL) 溶液中加入 Pd/C (50 mg, 10%), 在氢气氛 (氢气球) 下室温搅拌过夜。反应液过滤除去 Pd/C, 滤液浓缩得到化合物 4.7 (500 mg, 产率: 87%) 为浅黄色固体。

**实施例 8: 化合物 4.8~4.14 的合成**

用化合物 4.7 的合成方法, 将步骤 3 中的 4-溴吡啶替换相应的氯化物或溴化物得到化合物 4.8~4.14:

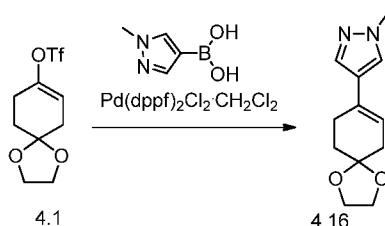
化合物编号	结构	MS
4.8		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 259
4.9		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 205
4.10		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 192
4.11		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 206
4.12		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 219
4.13		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 192
4.14		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 223

**实施例 9: 化合物 4.15 的合成**

用化合物 4.7 的合成方法, 将步骤 6 中的化合物 4.5 替换为化合物 3.4 得到化合物 4.15:

化合物编号	结构	MS
4.15		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 207

### 实施例 10: 化合物 4.16 的合成



氮气保护下, 将化合物 4.1 (2 g, 6.9 mmol), 1-甲基-1*H*-吡唑-4-硼酸 (1.05 g, 8.3 mmol), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (280 mg, 0.35 mmol) 和碳酸钠 (2.2 g, 21 mmol) 悬浮在 1, 4-二氧六环 (40 mL) 和水 (10 mL) 中, 得到的混合物 80°C 搅拌 4 小时。反应混合物冷却至室温, 过滤, 固体用乙酸乙酯洗涤, 滤液减压浓缩, 残渣用 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 4/1) 分离纯化得到化合物 4.16 (750 mg, 产率: 49%) 为无色油状物。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>221

### 实施例 11: 化合物 4.17~4.18 的合成

用化合物 4.16 的合成方法, 将 1-甲基-1*H*-吡唑-4-硼酸替换为 4-氰基苯硼酸或 4-甲磺基苯硼酸得到化合物 4.17~4.18:

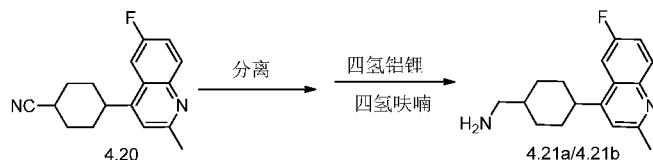
化合物编号	结构	MS
4.17		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 242
4.18		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 295

### 实施例 12: 化合物 4.19~4.21 的合成

用化合物 4.7 的合成方法中的步骤 4~7, 将步骤 4 中的化合物 4.3 替换为化合物 4.16、4.17 或 4.18 得到化合物 4.19~4.21:

化合物编号	结构	MS
4.19		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 215
4.20		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 194
4.21		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 268

### 实施例 13: 化合物 4.21a/4.21b 的合成



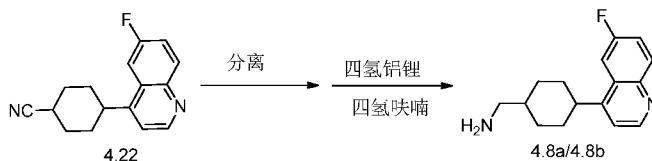
用化合物 4.6 的合成方法, 将步骤 3 中的 4-溴吡啶替换为 4-氯-6-氟-2-甲基喹啉得到化合物 4.20, 将 4.20 用 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 6/1~1/1) 得到极性较小的化合物 4.20a 和极性较大的化合物 4.20b。



冰浴冷却下，向化合物 4.20a (93 mg, 0.35 mmol) 的四氢呋喃 (15 mL) 溶液中缓慢滴加四氢铝锂 (2.5 M 的四氢呋喃溶液, 0.70 mmol, 0.28 mL)。反应体系在 0°C 下搅拌 2 小时后，加入水 (4 滴) 淬灭反应。滤除固体后，溶液浓缩得到化合物 4.21a (110 mg, 产率: 100%) 为黄色油状物。用化合物 4.21a 的合成方法，用化合物 4.20b 为起始原料得到化合物 4.21b。

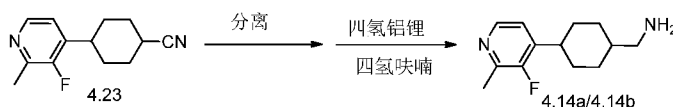
$m/z$ :  $[M+H]^+$ 273

#### 实施例 14: 化合物 4.8a/4.8b 的合成



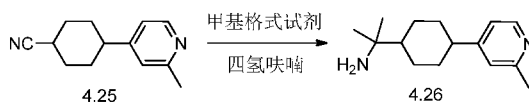
用化合物 4.6 的合成方法，将步骤 3 中的 4-溴吡啶替换为 4-氯-6-氟喹啉得到化合物 4.22，将 4.22 用 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 3/1) 得到极性较小的化合物 4.22a 和极性较大的化合物 4.22b。用化合物 4.21a 的合成方法，用化合物 4.22a 为起始原料得到化合物 4.8a；用化合物 4.22b 为起始原料得到化合物 4.8b。

#### 实施例 15: 化合物 4.14a/4.14b 的合成



用化合物 4.6 的合成方法，将步骤 3 中的 4-溴吡啶替换为 2-甲基-3-氟-4-溴吡啶得到化合物 4.23，将 4.23 用 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 3/1) 分离得到极性较小的化合物 4.23a 和极性较大的化合物 4.23b。用化合物 4.21a 的合成方法，用化合物 4.23a 为起始原料得到化合物 4.14a；用化合物 4.23b 为起始原料得到化合物 4.14b。

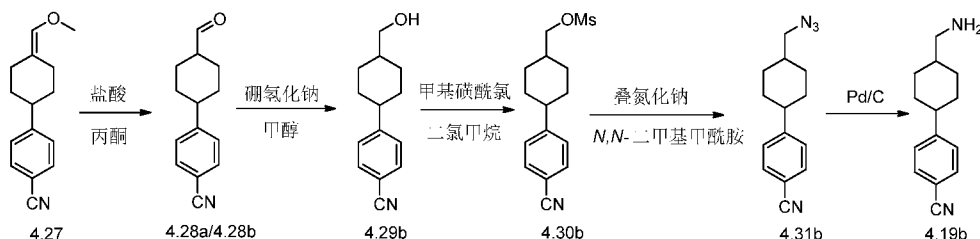
#### 实施例 16: 化合物 4.26 的合成



用化合物 4.6 的合成方法，将步骤 3 中的 4-溴吡啶替换为 2-甲基-4-溴吡啶得到化合物 4.25。化合物 4.25 (0.5 g, 2.5 mmol)、甲基溴化镁 (12.5 mmol) 溶于四氢呋喃 (10.0 mL) 中，于 100°C 在微波反应器中反应 10 分钟。向反应体系中加入钛酸四异丙酯 (1.4 g, 5.0 mmol)、甲基溴化镁 (5.0 mmol)，于 50°C 在微波反应器中继续反应 1 小时。向反应体系中加入饱和食盐水 (25 mL)，用二氯甲烷 (100 mL) 萃取，分液，有机相无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩。残留物用 Flash 柱层析 (二氯甲烷/甲醇=15/1) 纯化得到化合物 4.26 (0.28 g, 产率: 47%) 为无色油状物。

$m/z$ :  $[M+H]^+$ 233

#### 实施例 17: 化合物 4.19b 的合成



## 步骤 1: 化合物 4.28a 和 4.28b 的合成

将化合物 4.27 (1.9 g, 8.36 mmol) 的盐酸水溶液 (25 mL, 25 mmol, 1.0 M) 和丙酮 (25 mL) 的混合溶液在室温下搅拌 2 个小时。减压浓缩除去丙酮, 残液用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=4/1) 分离纯化得到极性较大的化合物 4.28a (1 g, 产率: 56%) 和极性较小的化合物 4.28b (0.7 g, 产率: 39%), 均为无色液体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>214

## 步骤 2: 化合物 4.29b 的合成

将化合物 4.28b (370 mg, 1.73 mmol) 加入甲醇 (10 mL) 中, 然后冰水浴下慢慢加入硼氢化钠 (66 mg, 1.73 mmol)。该反应体系 0~26°C 搅拌 1 个小时后, 冰水 (50 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (300 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 4.29b (314 mg, 产率: 84%) 为无色液体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>216

## 步骤 3: 化合物 4.30b 的合成

将化合物 4.29b (460 mg, 2.14 mmol) 和三乙胺 (865 mg, 8.55 mmol) 加入二氯甲烷 (20 mL) 中, 然后冰水浴下慢慢加入甲基磺酰氯 (490 mg, 4.27 mmol)。该反应体系缓慢升至室温并搅拌 2 个小时后, 冰水 (10 mL) 淬灭, 有机相分离, 水相用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 4.30b (640 mg, 粗品) 为无色液体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>294

## 步骤 4: 化合物 4.31b 的合成

将化合物 4.30b (640 mg, 2.18 mmol) 和叠氮化钠 (710 mg, 10.9 mmol) 加入 *N,N*-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 该反应体系 100°C 搅拌 5 个小时后, 冰水 (50 mL) 淬灭, 有机相分离出来, 水相用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 4.31b (480 mg, 产率: 92%) 为无色液体。

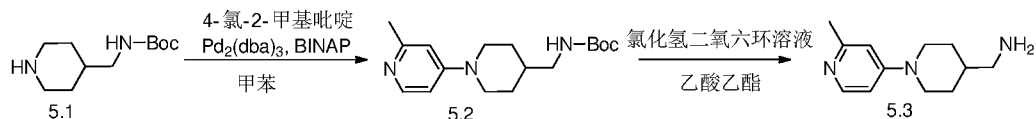
m/z: [M+H]<sup>+</sup>241

## 步骤 5: 化合物 4.19b 的合成

将化合物 4.31b (480 mg, 2.0 mmol) 和钯碳 (100 mg, 10%) 加入甲醇 (10 mL) 中, 然后在氢气氛 (氢气球) 下, 室温搅拌 3 小时。过滤, 固体用甲醇洗涤, 滤液减压浓缩得到化合物 4.19b (440 mg, 粗品) 为无色油状物。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>215

## 实施例 18: 化合物 5.3 的合成



## 步骤 1: 化合物 5.2 的合成

将 4-氯-2-甲基吡啶 (2.55 g, 20.0 mmol), 化合物 5.1 (5.14 g, 24.0 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (458 mg, 0.5 mmol), BINAP (331 mg, 0.5 mmol) 和磷酸钾 (5.09 g, 24.0 mmol) 悬浮在甲苯 (120

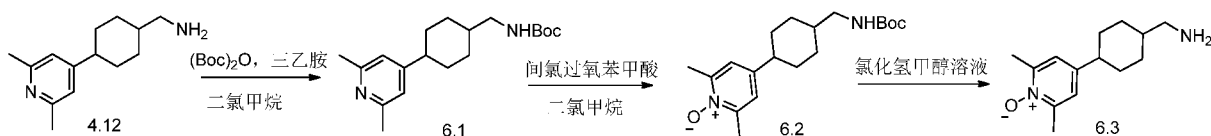
mL) 中, 氮气保护下加热回流 4 小时。反应混合物冷却至室温, 过滤, 固体用乙酸乙酯洗涤, 滤液减压浓缩, 残留物用 Flash 柱层析(石油醚/乙酸乙酯 = 2/3) 分离纯化得到化合物 5.2 (0.96 g, 产率: 15%) 为淡黄色油状物体。

#### 步骤 2: 化合物 5.3 的合成

将化合物 5.2 (305 mg, 1.0 mmol) 用乙酸乙酯 (10 mL) 溶解, 然后加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (2.5 mL, 10.0 mmol)。该反应体系室温搅拌过夜, 过滤、固体用乙酸乙酯 (20 mL) 洗涤, 真空干燥后得到化合物 5.3 (266 mg, 产率: 85%) 为淡黄色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>206

#### 实施例 19: 化合物 6.3 的合成



#### 步骤 1: 化合物 6.1 的合成

化合物 4.12 (436 mg, 2.0 mmol), 三乙胺 (303 mg, 3.0 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (480 mg, 2.2 mmol) 的二氯甲烷 (15 mL) 溶液在室温下搅拌 2 小时。减压浓缩除去溶剂, 残留物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1~4/1) 纯化得到化合物 6.1 (420 mg, 产率: 66%) 为无色油状物。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>319

#### 步骤 2: 化合物 6.2 的合成

化合物 6.1 (400 mg, 1.26 mmol) 溶解在二氯甲烷 (15 mL), 间氯过氧苯甲酸 (282 mg, 1.64 mmol) 加入到反应体系中, 该反应在室温下搅拌 2 个小时, 加入水 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩。残留物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯= 4/1~1/1) 纯化得到化合物 6.2 (260 mg, 产率: 62%) 为白色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>335

#### 步骤 3: 化合物 6.3 的合成

化合物 6.2 (260 mg, 0.78 mmol) 溶解在氯化氢甲醇溶液 (7 M, 10 mL), 该反应液在室温下搅拌 2 个小时, 减压浓缩得化合物 6.3 (170 mg, 93%) 为棕色油状物。

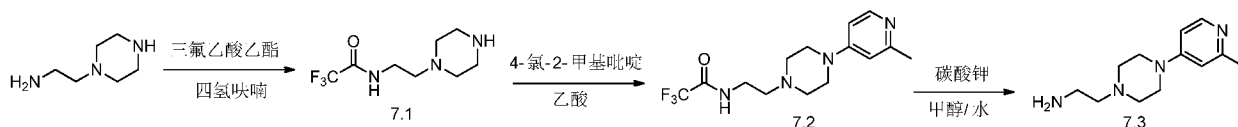
m/z: [M+H]<sup>+</sup>235

#### 实施例 20: 化合物 6.4 和 6.5a 的合成

用化合物 6.3 的合成方法, 将化合物 4.12 替换为化合物 4.9 或 4.14a 得到化合物 6.4 和 6.5a:

化合物编号	结构	MS
6.4		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 221
6.5a		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 239

#### 实施例 21: 化合物 7.3 的合成



### 步骤 1: 化合物 7.1 的合成

冰浴条件下, 向 *N*-氨基乙基哌嗪 (5.0 g, 38.7 mmol) 的四氢呋喃 (80 mL) 溶液加入三氟乙酸乙酯 (5.5 g, 38.7 mmol), 将反应体系在室温下搅拌 2 小时。然后将反应液减压浓缩后得到化合物 7.1 (9.2 g, 产率: 100%) 为无色油状物。

$m/z$ :  $[M+H]^+$ 226

### 步骤 2: 化合物 7.2 的合成

向化合物 7.1 (4.4 g, 19.5 mmol) 的乙酸 (50 mL) 溶液中加入 4-氯-2-甲基吡啶 (2.5 g, 19.5 mmol), 将反应体系在 120°C 下搅拌 16 小时。然后将反应液减压浓缩后得到化合物 7.2 (4.0 g, 产率: 65%) 为棕色油状物。

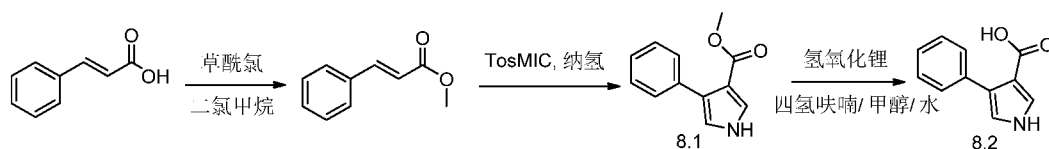
$m/z$ :  $[M+H]^+$ 316

### 步骤 3: 化合物 7.3 的合成

化合物 7.2 (2.0 g, 6.33 mmol) 和碳酸钾 (4.3 g, 31.6 mmol) 溶于甲醇 (40 mL) 和水 (20 mL) 的混合溶剂中, 反应体系在室温下搅拌 32 小时, 减压浓缩除去甲醇。残留物用乙酸乙酯稀释, 有机相用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用 Flash 柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇 = 50/1~10/1) 得到化合物 7.3 (410 mg, 产率: 30%) 为黄色油状物。

$m/z$ :  $[M+H]^+$ 221

## 实施例 22: 化合物 8.2 的合成



### 步骤 1: 肉桂酸甲酯的合成

冰浴条件下, 向肉桂酸 (1.0 g, 6.75 mmol) 的甲醇 (20 mL) 溶液中滴加草酰氯 (2.14 g, 16.9 mmol), 反应体系在室温下搅拌 16 小时。反应液浓缩除去溶剂, 残留物用乙酸乙酯 (500 mL) 溶解, 分别用饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后减压浓缩得到肉桂酸甲酯 (1.09 g, 产率: 100%) 为黄色油状物。

### 步骤 2: 化合物 8.1 的合成

氮气保护下, 把肉桂酸甲酯 (1.0 g, 6.1 mmol) 和对甲基苯磺酰甲基异脒 (TosMIC) (1.31 g, 6.71 mmol) 溶于四氢呋喃和二甲亚砜 (25 mL, 4:1) 的混合溶液中, 向反应体系中加入钠氢 (60%, 370 mg, 9.15 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 悬浮液。滴加完毕后, 反应体系加热至 80°C 搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 加入水 (100 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩。残留物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 4/1~1/1) 纯化得到化合物 8.1 (1.1 g, 产率: 90%) 为白色固体。

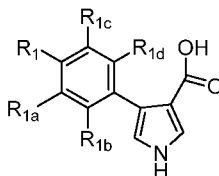
### 步骤 3: 化合物 8.2 的合成

化合物 8.1 (1.1 g, 5.5 mmol) 和一水合氢氧化锂 (1.84 g, 44 mmol) 溶于甲醇 (20 mL), 四氢呋喃 (20 mL) 和水 (10 mL) 的混合溶剂中, 反应体系在 80°C 下搅拌 16 小时。冷却至室温后向反应体系中加入水 (40 mL), 混合物减压浓缩除去有机溶剂。滤去水相中的沉淀。滤液用盐酸 (1.0 M) 调 pH 至 5~6, 搅拌 30 分钟后, 过滤, 滤饼干燥后得到化合物 8.2 (450 mg, 产率: 49%) 为灰色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>188

### 实施例 23: 化合物 8.3~8.31 的合成

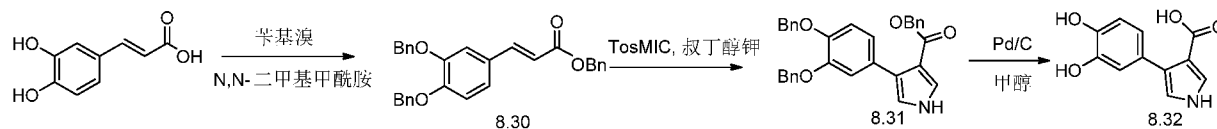
用化合物 8.2 的合成方法, 将步骤 2 中的肉桂酸甲酯替换为相应取代的肉桂酸甲酯、取代的肉桂酸乙酯或取代的肉桂酸叔丁酯得到化合物 8.3~8.31:



化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	MS
8.3	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 218
8.4	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 218
8.5	H	Cl	H	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 222
8.6	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 232
8.7	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 218
8.8	H	H	Cl	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 222
8.9	-OCF <sub>3</sub>	H	H	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 272
8.10	F	H	H	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 206
8.11	Cl	H	H	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 222
8.12	H	H	-OCF <sub>3</sub>	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 272
8.13	H	F	H	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 206
8.14	H	-OCH <sub>3</sub>	H	F	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 236
8.15	H	H	-CN	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 213
8.16	F	F	H	-OCH <sub>3</sub>	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 254
8.17	H	-CN	H	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 213
8.18	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 248
8.19	H	-CH <sub>3</sub>	H	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 202
8.20	H	F	-CN	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 231
8.21	H	F	-OCH <sub>3</sub>	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 236
8.22	H	-OCF <sub>3</sub>	H	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 272
8.23	H	F	-CN	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 231
8.24	H	-CN	H	F	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 231
8.25	H	-CN	-OCH <sub>3</sub>	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 243

8.26	F	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 236
8.27	H	-OCH <sub>3</sub>	F	H	F	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 254
8.28	F	H	-OCH <sub>3</sub>	F	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 254
8.29	F	-OCH <sub>3</sub>	F	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 254
8.30	H	F	F	-OCH <sub>3</sub>	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 254
8.31	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 248

### 实施例 24: 化合物 8.32 的合成



#### 步骤 1: 化合物 8.30 的合成

将 3,4-二羟基肉桂酸 (1.5g, 8.33 mmol), 苄基溴 (6.2g, 33.3 mmol) 和碳酸钾 (5.75g, 41.7 mmol) 溶解在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 反应混合物室温搅拌过夜。反应液用水 (500 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (200 mL) 萃取, 有机层减压浓缩, 残留物用 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=4/1) 纯化得到化合物 8.30 (3.6g, 产率: 96%) 为澄清油状物。

#### 步骤 2: 化合物 8.31 的合成

将化合物 8.30 (3.6g, 8.0 mmol) 和对甲基苯磺酰甲基异脲 (2.3g, 12.0 mmol) 溶解在四氢呋喃 (50 mL) 中, 冷却至 0°C 缓慢加入叔丁醇钾 (1.61g, 14.4 mmol), 反应液 0°C 下搅拌 2 小时。然后用水 (100 mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (200 mL) 萃取, 有机层减压浓缩, 残留物用 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=4/1) 纯化得到化合物 8.31 (2.5g, 产率: 64%) 为黄色固体。

#### 步骤 3: 化合物 8.32 的合成

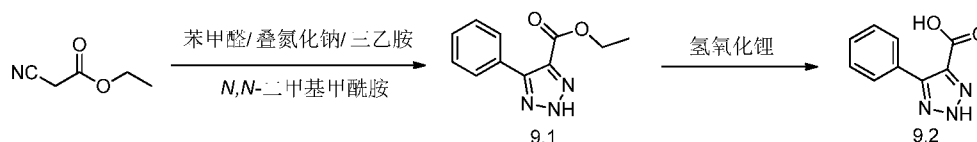
将化合物 8.31 (0.5g, 1.02 mmol) 和 10% 钯碳 (0.5g) 加入到四氢呋喃 (30 mL) 中, 反应体系抽真空, 氢气置换三次, 反应体系在氢气气氛下室温搅拌 12 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 8.32 (307mg, 产率: 100%) 为黑色固体。

### 实施例 25: 化合物 8.33 的合成

根据化合物 8.32 的合成方法, 用 3-羟基肉桂酸为起始原料合成化合物 8.33:

化合物编号	结构	MS
8.33		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 204

### 实施例 26: 化合物 9.2 的合成



#### 步骤 1: 化合物 9.1 的合成:

向苯甲醛 (1.0 g, 8.4 mmol), 氰基乙酸乙酯 (0.82 g, 8.4 mmol) 和三乙胺盐酸盐 (2.86 g, 20.8 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 溶液中加入叠氮化钠 (1.62 g, 25 mmol), 反

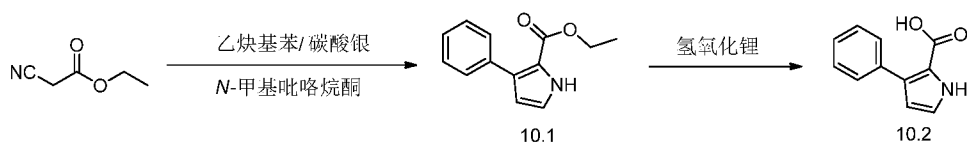
应体系加热至 100°C 并搅拌 4 小时。反应体系用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释后用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=4/1~1/1) 纯化得到化合物 9.1 (1.1 g, 产率: 62%) 为白色固体。

步骤 2: 化合物 9.2 的合成:

化合物 9.1 (1.1 g, 5.1 mmol) 和一水合氢氧化锂 (1.84 g, 44 mmol) 溶于乙醇 (20 mL), 四氢呋喃 (20 mL) 和水 (10 mL) 的混合溶剂中, 加热至 50 °C 搅拌 16 小时。向反应液中加入水 (40 mL), 减压浓缩除去大部分有机溶剂。滤去水相中的沉淀。滤液用盐酸 (1.0 M) 调 pH 至 5~6, 搅拌 30 分钟后, 过滤, 滤饼干燥后得到化合物 9.2 (450 mg, 产率: 49%) 为灰色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>190

### 实施例 27: 化合物 10.2 的合成



步骤 1: 化合物 10.1 的合成

向乙炔基苯 (1.02 g, 10 mmol) 和碳酸银 (275 mg, 1.0 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮 (15 mL) 溶液中缓慢加入氰基乙酸乙酯 (1.7 g, 15 mmol), 反应体系在 80°C 下搅拌 2 小时, 冷却至室温后过滤, 滤液中加入水 (15 mL), 并用二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液减压浓缩。残留物用 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 纯化得到化合物 10.1 (850 mg, 产率: 40%) 为无色油状物。

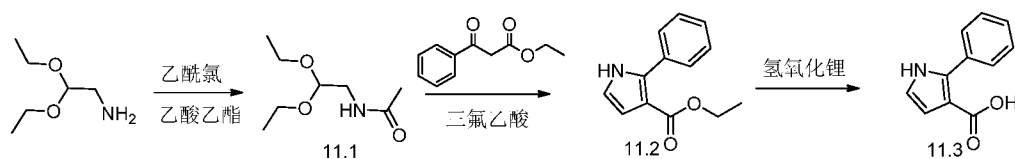
m/z: [M+H]<sup>+</sup>216

步骤 2: 化合物 10.2 的合成

将化合物 10.1 (850 mg, 3.9 mmol) 加入到无水四氢呋喃 (15 mL)、乙醇 (2 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶剂中, 该体系于 80 °C 下搅拌 12 个小时, 减压浓缩后, 用盐酸 (1.0 M) 调 pH = 5~6, 固体过滤, 滤饼干燥后得到化合物 10.2 (520 mg, 产率: 71%) 为白色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>188

### 实施例 28: 化合物 11.3 的合成



步骤 1: 化合物 11.1 的合成

冰浴条件下, 向氨基乙醛缩二乙醇 (2 g, 15.0 mmol) 和三乙胺 (2.13 g, 21.0 mmol) 的乙酸乙酯 (30 mL) 溶液中逐滴加入乙酰氯 (1.3 g, 16.5 mmol)。该反应体系室温搅拌 1 小时, 然后向反应液中加入乙醇 (0.3 mL), 继续搅拌 1 小时, 过滤, 滤液减压浓缩得化合物 5.1 (2.5 g) 为棕色油状物, 无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 2: 化合物 11.2 的合成

将化合物 11.1 (2.5 g, 14.3 mmol) 和苯甲酰乙酸乙酯 (2.0 g, 10.4 mmol) 的三氟乙酸 (6

mL) 溶液在 60°C 下搅拌 1 小时, 减压浓缩去除三氟乙酸, 残渣溶于乙酸乙酯 (50 mL) 中, 分别用水 (25 mL×2) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (25 mL) 洗, 有机相减压浓缩, 所得油状物溶于乙醇 (14 mL) 和氢氧化钠水溶液 (2.0 M, 7 mL) 中, 室温搅拌过夜。反应液用盐酸 (2.0 M) 调至 pH=5~6, 并用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 有机相用水洗, 干燥, 浓缩, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=10/1~4/1) 纯化得到化合物 11.2 (280 mg, 两步产率: 9%) 为淡黄色油状物。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>216

步骤 3: 化合物 11.3 的合成

将化合物 11.2 (280 mg, 1.30 mmol) 和一水合氢氧化锂 (254 mg, 6.05 mmol) 加入到乙醇 (8 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶剂中, 加热搅拌回流过夜。反应液减压浓缩除去乙醇, 并用盐酸 (2.0 M) 调 pH=5~6。所得固体过滤, 滤饼真空干燥后得化合物 11.3 (180 mg, 产率: 74%) 为灰色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>188

实施例 29: 化合物 12.2 的合成



步骤 1: 3-(吡啶-3-基)丙烯酸乙酯的合成

冰浴条件下, 向 3-吡啶甲醛 (2.14 g, 20 mmol) 和磷酰乙酸三乙酯 (6.72 g, 30 mmol) 的四氢呋喃 (40 mL) 溶液中分批次加入叔丁醇钾 (3.36 g, 30 mmol), 该反应体系在 80°C 下搅拌 4 小时。将反应体系减压浓缩, 残留物溶于乙酸乙酯 (100 mL) 中, 依次用饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残留物用硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1~>1/1) 分离得到 3-(吡啶-3-基)丙烯酸乙酯 (2.3 g, 产率 65%) 为浅黄色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>178

步骤 2: 化合物 12.1 的合成

氮气保护下, 把 3-(吡啶-3-基)丙烯酸乙酯 (2.3 g, 13.0 mmol) 和 TosMIC (2.64 g, 6.71 mmol) 溶于四氢呋喃 (40 mL) 和二甲亚砜 (10 mL) 的混合溶液中, 向反应体系中加入钠氢 (60%, 780 mg, 19.5 mmol) 的四氢呋喃 (15 mL) 悬浮液。滴加完毕后, 反应体系加热至 80°C 搅拌 2 小时。反应液冷至室温, 加入水 (100 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗, 有机相用无水硫酸钠干燥、浓缩。残留物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=4/1~1/1) 纯化得到化合物 12.1 (2.39 g, 产率: 85%) 为白色固体。

步骤 3: 化合物 12.2 的合成

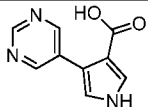
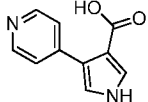
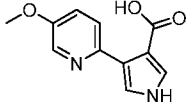
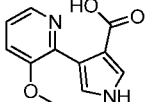
化合物 12.1 (2.39 g, 11.1 mmol) 和一水合氢氧化锂 (3.68 g, 88 mmol) 溶于甲醇 (30 mL), 四氢呋喃 (30 mL) 和水 (15 mL) 的混合溶剂中, 反应体系在 80°C 下搅拌 16 小时。冷却至室温后向反应体系中加入水 (60 mL), 减压浓缩除去有机溶剂。滤去水相中的沉淀。滤液用盐酸 (1.0 M) 调 pH 至 5~6, 搅拌 30 分钟后, 过滤, 滤饼干燥后得到化合物 12.2 (1.1 g, 产率: 52%) 为灰色固体。



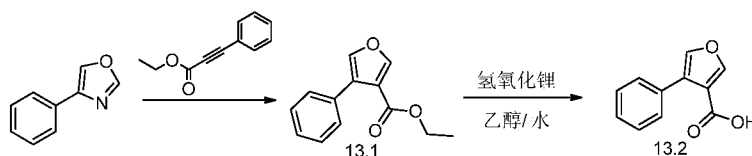
m/z: [M+H]<sup>+</sup>189

### 实施例 30: 化合物 12.3~12.6 的合成

用化合物 12.2 的合成方法, 将 3-吡啶甲醛替换为嘧啶-5-甲醛、4-吡啶甲醛、5-甲氧基-2-吡啶醛、或 3-甲氧基-2-吡啶醛得到化合物 12.3~12.6:

编号	结构	MS
12.3		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 190
12.4		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 189
12.5		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 233
12.6		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 233

### 实施例 31: 化合物 13.2 的合成



#### 步骤 1: 化合物 13.1 的合成

将 4-苯基咪唑 (1 g, 6.89 mmol) 和苯丙炔酸乙酯 (1.2 g, 6.89 mmol) 在封管中, 在 250°C 下反应 36 小时。然后将反应体系冷却至室温后, 直接用 Flash 柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 =10/1) 得到化合物 13.1 (1.18 g, 产率: 79%) 为无色油状物。

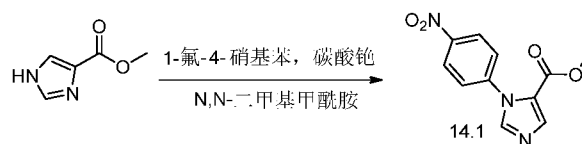
m/z: [M+H]<sup>+</sup>217

#### 步骤 2: 化合物 13.2 的合成

将化合物 13.1 (600 mg, 2.78 mmol) 和氢氧化钾一水合物 (467 mg, 11.11 mmol) 的乙醇 (8 mL) 和水 (2 mL) 混合物在 80°C 下搅拌 4 小时。减压浓缩除去乙醇, 然后用盐酸 (1.0 M) 调 pH 至 4~5, 将析出的固体滤出, 滤饼用少量水洗涤后真空干燥得到化合物 13.2 (300 mg, 产率: 57%) 为黄色固体。

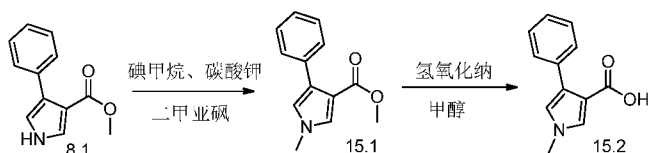
m/z: [M+H]<sup>+</sup>189

### 实施例 32: 化合物 14.1 的合成



将 1H-咪唑-4-羧酸甲酯 (1.0 g, 7.93 mmol), 1-氟-4-硝基苯 (1.12 g, 7.93 mmol) 和碳酸铯 (3.88 g, 11.9 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (25 mL) 的混合物在 80°C 下搅拌 48 小时。然后将反应液冷却至室温, 加入水 (100 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥、浓缩得到化合物 14.1 (600 mg, 产率: 31%) 为浅黄色固体。

### 实施例 33: 化合物 15.2 的合成



#### 步骤 1: 化合物 15.1 的合成

将化合物 8.1 (300 mg, 1.49 mmol), 碘甲烷 (529 mg, 3.73 mmol), 碳酸钾 (515 mg, 3.73 mmol) 的二甲亚砜 (15 mL) 混合物在室温下搅拌 4 小时。然后将反应体系倒入水 (100 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥、浓缩得到化合物 15.1 (250 mg, 产率: 77%) 为黄色固体。

#### 步骤 2: 化合物 15.2 的合成

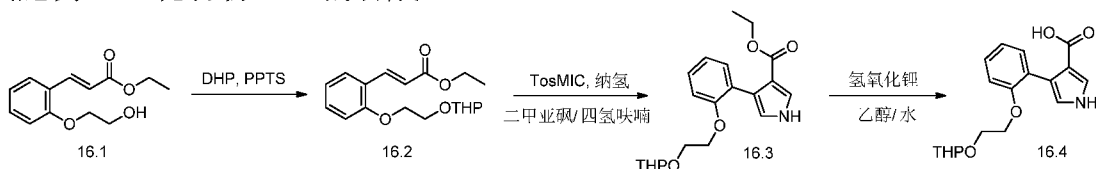
向化合物 15.1 (250 mg, 1.16 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中加入氢氧化钠水溶液 (10 mL, 4.0 M), 将反应体系回流搅拌 16 小时。然后将反应液冷却至室温, 用盐酸 (2.0 M) 调节 pH 值至 3~4, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥、浓缩得到化合物 15.2 (150 mg, 产率: 64%) 为黄色固体。

### 实施例 34: 化合物 15.3~15.4 的合成

用化合物 15.2 的合成方法, 将化合物 8.1 替换为 1-甲基-4-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯、或 1-甲基-4-(3-(甲氧基)苯基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯得到化合物 15.3 和 15.4:

编号	结构	MS
15.3		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 286
15.4		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 232

### 实施例 35: 化合物 16.4 的合成



#### 步骤 1: 化合物 16.2 的合成:

将化合物 16.1 (663 mg, 2.8 mmol), 二氢吡喃 (706 mg, 8.4 mmol) 和吡啶对甲苯磺酸盐 (70 mg, 0.28 mmol) 的甲苯 (10 mL) 溶液在 45°C 下搅拌 2 小时。反应液减压浓缩除去溶剂, 残留物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=10/1 → 4/1) 纯化得到化合物 16.2 (870 mg, 产率: 96%) 为无色油状物。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>321

#### 步骤 2: 化合物 16.3 的合成:

氮气保护下, 把化合物 16.2 (870 mg, 2.7 mmol) 和 TosMIC (636 mg, 3.2 mmol) 溶于四氢呋喃和二甲亚砜 (25 mL, 4:1) 的混合溶液中, 向反应体系中加入钠氢 (60%, 162 mg, 4.1 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 悬浮液。滴加完毕后, 反应体系加热至 80°C 搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 加入水 (100 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取。合并有机相,

用饱和食盐水洗，有机相用无水硫酸钠干燥、减压浓缩。残留物用硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=4/1~1/1）纯化得到化合物 16.3（240 mg，产率：25%）为白色固体。

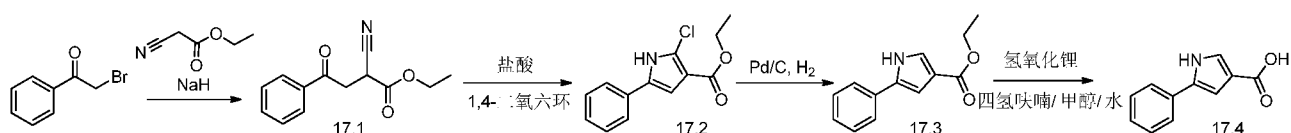
$m/z$ :  $[M+H]^+360$

步骤 3：化合物 16.4 的合成：

化合物 16.3（240 mg，0.67 mmol）和一水合氢氧化锂（225 mg，5.34 mmol）加入到乙醇（5 mL），四氢呋喃（5 mL）和水（2.5 mL）的混合溶剂中，加热至 80 °C 搅拌 48 小时。向反应液中加入水（20 mL），减压浓缩除去大部分有机溶剂。滤去水相中的沉淀。滤液用盐酸（1.0 M）调 pH 至 5~6，搅拌 30 分钟后，过滤，滤饼干燥后得到化合物 16.4（103 mg，产率：50%）为黄色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+332$

**实施例 36：化合物 17.4 的合成**



步骤 1：化合物 17.1 的合成

冰浴条件下，向 2-溴-1-苯乙酮（5.0 g，44.2 mmol）的四氢呋喃（25 mL）溶液中分批加入钠氢（60%，2.1 g，52.5 mmol），反应体系 0 °C 搅拌半小时后，将氰乙酸乙酯（10.0 g，52.5 mmol）的四氢呋喃（10 mL）溶液滴加到上述反应体系中。将反应体系缓慢升至室温，并在室温下搅拌 4 小时。反应液用水淬灭，然后用乙醚萃取。分离有机相，有机相用无水硫酸镁干燥。过滤，滤液浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯=3/1）得到化合物 17.1（5.5 g，产率：54%）为淡黄色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+232$

步骤 2：化合物 17.2 的合成

冰浴条件下，将化合物 17.1（5.0 g，21.6 mmol）的盐酸 1,4-二氧六环溶液（50 mL，4.0 M）在室温下搅拌 16 小时。将反应体系浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯=3/1）得到化合物 17.2（1.0 g，产率：19%）为黄色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+250$

步骤 3：化合物 17.3 的合成

将化合物 17.2（1.0 g，4.0 mmol）和钯碳（50 mg，5%）的乙醇（15 mL）混合物在氢气氛（氢气球）下室温搅拌过夜。反应体系过滤，滤液浓缩至干，得到化合物 17.3（800 mg，产率：93%）为黄色固体。

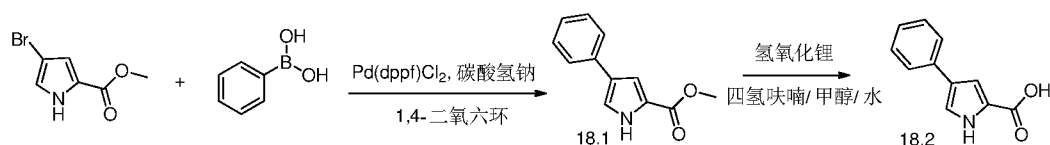
$m/z$ :  $[M+H]^+216$

步骤 4：化合物 17.4 的合成

将化合物 17.3（800 mg，3.7 mmol）和一水氢氧化锂（1.25 g，29.7 mmol）加入到乙醇/四氢呋喃/水（10 mL/10 mL/5 mL）的混合溶剂中，反应体系升温至 80 °C 并搅拌 16 小时。反应液用盐酸（1.0 M）调节 pH=6-7。混合物浓缩至 1/4 体积，有白色固体析出，过滤，滤饼在 50 °C 下真空干燥得到化合物 17.4（160 mg，产率：23%）白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+188$

### 实施例 37: 化合物 18.2 的合成



#### 步骤 1: 化合物 18.1 的合成

将 4-溴-1*H*-吡咯-2-羧酸甲酯 (1.02 g, 5.0 mmol), 苯硼酸 (732 mg, 6.0 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (176 mg, 0.25 mmol) 和碳酸钠水溶液 (2.0 M, 7.5 mL, 15 mmol) 加入到 1,4 二氧六环 (50 mL) 中, 反应体系在氮气保护下加热回流搅拌过夜。然后将反应混合物冷却至室温, 用冰水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (2×50 mL) 萃取, 合并有机相后减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯= 5/1) 纯化得到化合物 18.1 (0.55 g, 产率: 55%) 为淡黄色固体。

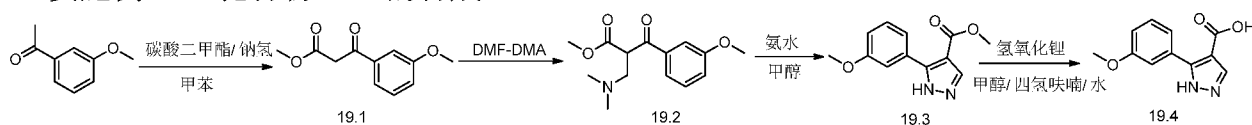
$m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> 202

#### 步骤 2: 化合物 18.2 的合成

向化合物 18.1 (201 mg, 1.0 mmol) 的甲醇 (5.0 mL) 和四氢呋喃 (5.0 mL) 混合溶液中加入氢氧化钾 (126 mg, 3.0 mmol) 的水溶液 (5.0 mL)。反应体系在 60°C 下搅拌 3 个小时, 然后冷却至室温, 用冰水稀释 (20 mL), 所得的固体过滤, 滤饼用冰水洗涤, 真空干燥后得到化合物 18.2 (150 mg, 产率: 80%) 为淡黄色固体。

$m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> 188

### 实施例 38: 化合物 19.4 的合成



#### 步骤 1: 化合物 19.1 的合成

氮气保护下, 将碳酸二甲酯 (3.0 g, 33.3 mmol) 和钠氢 (60%, 1.9 g, 46.6 mmol) 的甲苯 (20 mL) 溶液加热至 110°C, 然后向反应体系中滴加 3-甲氧基苯乙酮 (2.5 g, 16.6 mmol) 的甲苯 (20 mL) 溶液, 滴加完毕, 将反应体系在 110°C 下搅拌 3 小时。然后将反应液降温至 0°C。用醋酸淬灭反应调节 pH=3。过滤, 滤液倒入水中并用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩。残留物用 Flash 柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=50/1~4/1) 得到化合物 19.1 (2.9 g, 产率: 84%) 为黄色油状物。

#### 步骤 2: 化合物 19.2 的合成

将化合物 19.1 (2.9 g, 13.9 mmol) 在 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (DMF-DMA) (20 mL) 中回流 1 小时。然后将反应体系冷却至室温, 减压除去溶剂, 残留物用 Flash 柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=100/1~95/5) 得到化合物 19.2 (2.9 g, 产率: 78%) 为黄色油状物。

#### 步骤 3: 化合物 19.3 的合成

氮气保护下, 将化合物 19.2 (2.9 g, 10.9 mmol) 和氨水 (873 mg, 17.4 mol) 加入甲醇 (20 mL) 中回流 3 小时, 然后将反应液浓缩, 得到化合物 19.3 (2.5 g, 产率: 100%) 为浅黄色油状物。

#### 步骤 4: 化合物 19.4 的合成

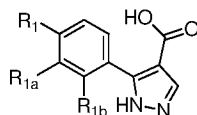
化合物 19.3 (2.6 g, 10.9 mmol) 和一水合氢氧化钾 (3.7 g, 87.2 mmol) 溶于甲醇 (20 mL),

四氢呋喃（20 mL）和水（10 mL）的混合溶剂中，反应体系在 80°C 下搅拌 16 小时。冷却至室温后向反应体系中加入水（40 mL），混合物减压浓缩除去有机溶剂。滤去水相中的沉淀。滤液用盐酸（1.0 M）调 pH 至 5~6，搅拌 30 分钟后，过滤，滤饼干燥后用 Flash 柱层析纯化（二氯甲烷/甲醇=100/1~95/5）得到化合物 19.4（320 mg，产率：13.4%）为白色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>219

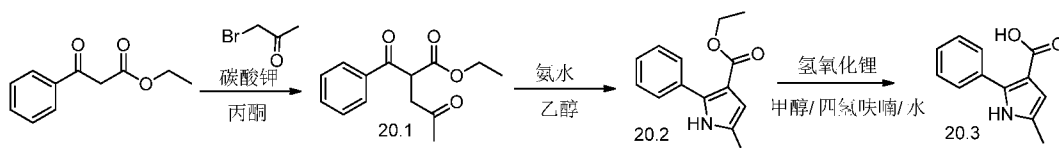
### 实施例 39：化合物 19.5~19.6 的合成

用化合物 19.4 的合成方法，将 3-甲氧基苯乙酮替换为苯乙酮或 2-甲氧基苯乙酮得到化合物 19.5~19.6：



化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	MS
19.5	H	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 189
19.6	H	H	甲氧基	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 219

### 实施例 40：化合物 20.3 的合成



#### 步骤 1：化合物 20.1 的合成

向苯甲酰乙酸乙酯（1.0 g，5.20 mmol）的丙酮（25 mL）溶液中分批加入碳酸钾（1.08 g，7.80 mmol）和溴代丙酮（1.07g，7.80 mmol），反应体系加热至回流，搅拌 16 小时后，将反应液冷却至室温，倒入水中，然后用乙酸乙酯萃取。分离有机相，有机相用无水硫酸镁干燥。过滤，滤液浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯=3/1）得到化合物 20.1（750 mg，产率：58%）为淡黄色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>249

#### 步骤 2：化合物 20.2 的合成

向化合物 20.1（750 mg，3.20 mmol）的乙醇（15 mL）溶液中分批加入 40%氨水溶液（2.0 mL）反应体系加热至回流，搅拌 4 小时后，将反应液冷却至室温，倒入水中，然后用乙酸乙酯萃取。分离有机相，有机相用无水硫酸镁干燥。过滤，滤液浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯=1/1）得到化合物 20.2（280 mg，产率：40%）为淡黄色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>230

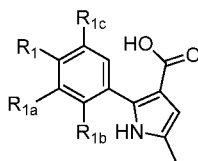
#### 步骤 3：化合物 20.3 的合成

向化合物 20.2（280 mg，1.22 mmol）的甲醇（5.0 mL）和四氢呋喃（5.0 mL）混合溶液中加入一水合氢氧化锂（126 mg，3.0 mmol）的水溶液（5.0 mL）。反应体系在 60°C 下搅拌 3 个小时，然后冷却至室温，用冰水稀释（20 mL），所得的固体过滤，滤饼用冰水洗涤，真空干燥后得到化合物 20.3（120 mg，产率：49%）为淡黄色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>202

### 实施例 41：化合物 20.4~20.13 的合成

用化合物 8.2 的合成方法, 将苯甲酰乙酸乙酯替换为相应取代的苯甲酰乙酸乙酯得到化合物 20.5~20.13:



化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	MS
20.4	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 232
20.5	H	-OCH <sub>3</sub>	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 232
20.6	H	H	-OCF <sub>3</sub>	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 286
20.7	H	-OCF <sub>3</sub>	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 286
20.8	-OCF <sub>3</sub>	H	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 286
20.9	H	H	-CN	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 227
20.10	H	H	-CN	-OCF <sub>3</sub>	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 257
20.11	H	H	F	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 220
20.12	H	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 248
20.13	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 248

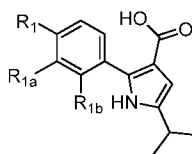
#### 实施例 42: 化合物 20.16 的合成

用化合物 20.3 的合成方法, 将苯甲酰乙酸乙酯替换为 3-氧代-3-(吡啶-3-基)丙酸乙酯得到化合物 20.16:

编号	结构	MS
20.16		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 203

#### 实施例 43: 化合物 20.17~20.18 的合成

用化合物 20.3 的合成方法, 用 1-溴-3-甲基-2-丁酮和苯甲酰乙酸乙酯或 2-氰基苯甲酰乙酸乙酯反应得到化合物 20.17~20.18:



化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	MS
20.17	H	H	-OCF <sub>3</sub>	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 314
20.18	H	H	-CN	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 255

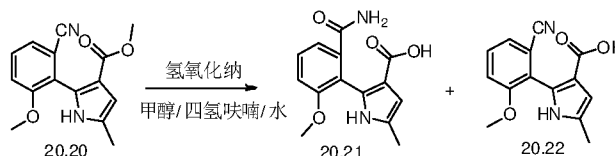
#### 实施例 44: 化合物 20.19 的合成

用化合物 8.2 的合成方法, 用 2-氰基苯甲酰乙酸乙酯和 1-溴-2-丁酮反应到化合物 20.19:

编号	结构	MS

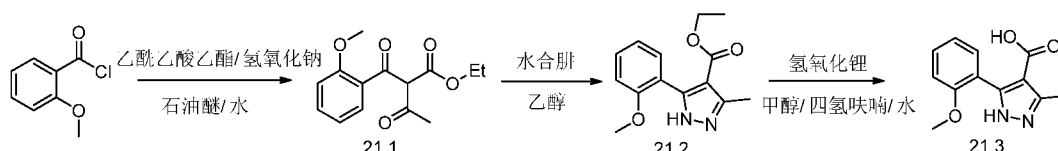
20.19		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 241
-------	---	-----------------------------

#### 实施例 45: 化合物 20.21 和 20.22 的合成



化合物 20.20 按照化合物 20.3 的合成方法, 用 2-氰基-6-甲氧基苯甲酰乙酸甲酯反应得到。将化合物 20.20 (160 mg, 0.59 mmol), 氢氧化钠 (47 mg, 1.18 mmol) 溶解在甲醇和水 (4 mL / 4 mL) 的混合物溶剂中, 反应混合物 80°C 搅拌 2 小时。反应液用盐酸 (1.0 M) 调 pH=2-3, 加入乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩得到化合物 20.21 和 20.22 的混合物 (95mg, 产率: 59%) 为白色固体。

#### 实施例 46: 化合物 21.3 的合成



##### 步骤 1: 化合物 21.1 的合成

向邻甲氧基苯甲酰氯 (9.75 mL, 77.1 mmol) 的石油醚 (18 mL) 溶液中分批加入氢氧化钠水溶液 (2.08 g, 52.0 mmol, 3mL) 的水溶液, 在 0°C 下搅拌 30 分钟, 加入乙酰乙酸乙酯 (11.4mL, 98.1 mmol), 然后分批加入氢氧化钠 (5.1 g, 12.8 mmol, 12mL) 的水溶液, 反应体系在 0°C 下搅拌 1 小时, 然后升至 35°C 搅拌 1.6 小时, 再将反应液冷却至 0°C, 倒入水中, 过滤收集白色固体, 用水和石油醚洗涤固体, 真空干燥后得到化合物 21.1 (5.7g, 收率 32%) 为白色粉末。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>265

##### 步骤 2: 化合物 21.2 的合成

向化合物 21.1 (5.0g, 18.9 mmol) 的乙醇 (50 mL) 溶液中分批加入 85% 水合肼溶液 (20.0 mL), 将反应体系加热回流搅拌 4 小时后, 将反应液冷却至室温, 倒入水中, 然后用乙酸乙酯萃取。分离有机相, 有机相用无水硫酸镁干燥。过滤, 滤液浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 得到化合物 21.2 (2.1 g, 产率: 48%) 为淡黄色固体。

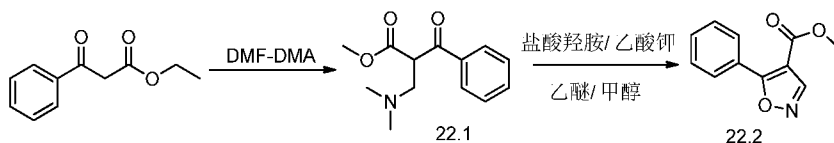
m/z: [M+H]<sup>+</sup>231

##### 步骤 3: 化合物 21.3 的合成

向化合物 21.2 (2.1 g, 9.12 mmol) 的甲醇 (10.0 mL) 和四氢呋喃 (10.0 mL) 混合溶液中加入氢氧化锂 (1.15 g, 27.4 mmol) 的水溶液 (10.0 mL)。反应体系在 60°C 下搅拌 3 个小时, 然后冷却至室温, 用冰水稀释 (20 mL), 所得的固体过滤, 滤饼用冰水洗涤, 真空干燥后得到化合物 21.3 (900 mg, 产率: 49%) 为淡黄色固体。

m/z:[M+H]<sup>+</sup>203

#### 实施例 47: 化合物 22.2 的合成



### 步骤 1: 化合物 22.1 的合成

苯甲酰乙酸乙酯 (3.0 g, 15.6 mmol) 溶解在 DMF-DMA (11.2 g, 93.7 mmol) 中, 反应体系回流搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 残留物用 Flash 柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 得到化合物 22.1 (2.9 g, 产率: 75%) 为无色油状物。

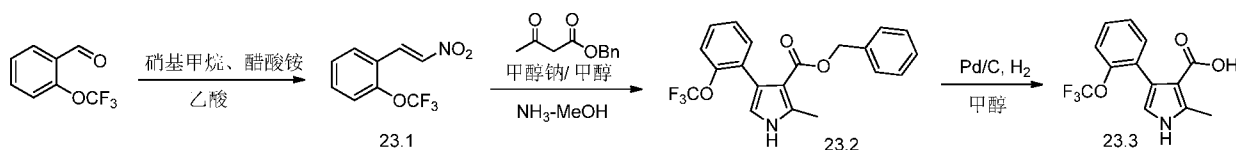
m/z: [M+H]<sup>+</sup>248

### 步骤 2: 化合物 22.2 的合成

将化合物 22.1 (2.9 g, 11.7 mmol), 乙酸钾 (1.15 g, 11.7 mmol) 和盐酸羟胺 (815 mg, 11.7 mmol) 溶于乙醚 (40 mL) 和甲醇 (20 mL) 中, 反应体系室温搅拌过夜。反应液加入水, 乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取, 分离出有机相。有机相用饱和食盐水洗涤, 过滤、浓缩。残留物用 Flash 柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=4/1) 得到化合物 22.2 (1.55g, 产率: 61%) 为无色油状物。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>218

### 实施例 48: 化合物 23.3 的合成



### 步骤 1: 化合物 23.1 的合成

氮气保护下, 将 2-三氟甲氧基苯甲醛 (3.8 g, 0.20 mol), 碳酸氢铵 (1.85 g, 0.24 mol), 硝基甲烷 (20 mL) 和醋酸 (20 mL) 的混合物在 90°C 下搅拌 5 小时。反应液冷却至室温, 加水 (50 mL) 稀释, 饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH=6-7, 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 50/1) 纯化得到化合物 23.1 (3.67 g, 产率: 79%) 为淡黄色油状物。

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.19 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H)。

### 步骤 2: 化合物 23.2 的合成

将甲醇钠的甲醇溶液 (1.2 mL, 6.99 mmol) 缓慢滴加到化合物 23.1 (1.3 g, 5.83 mmol) 和 3-氧代丁酸苄酯 (1.34 g, 6.99 mmol) 的甲醇 (20 mL) 溶液中。反应混合物室温搅拌 1 小时后, 加入氨甲醇溶液 (10 mL, 7.0 M) 搅拌过夜。反应液减压浓缩, 残留物用 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 纯化得到化合物 23.2 (500 mg, 产率: 24%) 为淡黄色油状物。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>376

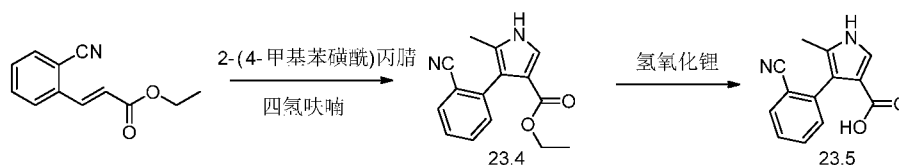
### 步骤 3: 化合物 23.3 的合成

氮气保护下, 将化合物 23.2 (500 mg, 1.33 mmol) 和钯碳 (500 mg, 10%) 下加入到甲醇溶液 (30 mL) 中, 氢化过夜。反应混合物过滤, 滤液减压浓缩, 残留物用 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化得到化合物 23.3 (370 mg, 产率: 97%) 为白色固体。



m/z: [M+H]<sup>+</sup>286

#### 实施例 49: 化合物 23.5 的合成



##### 步骤 1: 化合物 23.4 的合成

3-(2-氰基苯基)丙烯酸乙酯(1.0 g, 4.97 mmol)和 2-(4-甲基苯磺酰)丙腈(1.56 g, 7.46 mmol)溶解在四氢呋喃中(10 mL), 冰浴下缓慢加入叔丁醇钾(837 mg, 7.46 mmol), 加毕, 室温搅拌 3 小时。减压浓缩, 残渣用 Flash 柱层析(石油醚/乙酸乙酯 = 3/1)分离纯化得到化合物 23.4 (680mg, 产率: 54%) 为棕色固体。

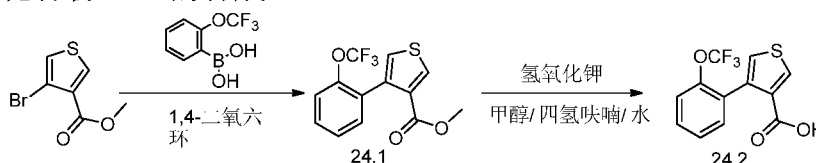
m/z: [M+H]<sup>+</sup>255

##### 步骤 3: 化合物 23.5 的合成

化合物 23.4(150 mg, 0.59 mmol)和氢氧化钠(118 mg, 2.95 mmol)溶解在甲醇(10 mL)和水(10 mL)中, 反应体系在 90°C 下搅拌过夜。减压浓缩除去有机溶剂, 残留物用盐酸水溶液(1.0 M)调 pH 至 3~4, 所得固体过滤, 真空干燥后得到化合物 23.5 (120 mg, 产率: 90%) 为黄色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>227

#### 实施例 50: 化合物 24.2 的合成



##### 步骤 1: 化合物 24.1 的合成

4-溴噻吩-3-羧酸甲酯(400 mg, 1.84 mmol), 2-(三氟甲氧基)苯硼酸(800 mg, 3.69 mmol), 四三苯基磷钾(104 mg, 0.09 mmol)和磷酸钾(976 mg, 4.60 mmol)溶于二氧六环(12 mL)和水(1.2 mL)的混合溶剂中, 反应体系在 100°C, 微波条件下反应 1 小时。冷却至室温后向反应体系中加入乙酸乙酯(100 mL), 有机相用饱和食盐水(30 mL×2)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 残留物用 Flash 柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 30/1~10/1)得到化合物 24.1 (600 mg, 产率: 95.8%) 为无色油状物。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>303

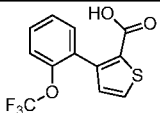
##### 步骤 3: 化合物 4 的合成

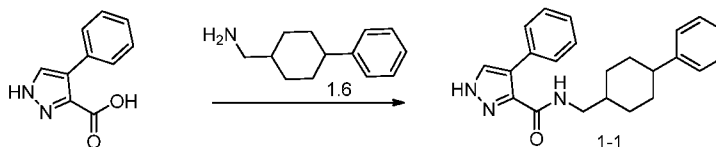
化合物 24.1 (168 mg, 0.56 mmol)和氢氧化钾(93 mg, 1.67mmol)溶于甲醇(5 mL), 四氢呋喃(5 mL)和水(1.5 mL)的混合溶剂中, 反应体系在 70°C 下搅拌 4 小时。冷却至室温后, 用盐酸(2.0 M)调 pH 至 2~3, 混合物用乙酸乙酯(60 mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后直接浓缩得到化合物 24.2 (140mg, 产率: 100%) 为黄色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>289

#### 实施例 51: 化合物 24.3 的合成

用化合物 24.2 的合成方法, 用 3-溴噻吩-2-羧酸甲酯反应得到化合物 24.3:

编号	结构	MS
24.3		m/z: [M+H] <sup>+</sup> 289

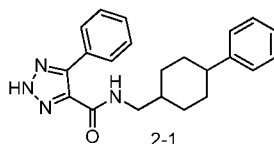
**实施例 52: 化合物 1-1 的合成**

化合物 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸 (130 mg, 0.69 mmol), 化合物 1.6 (156 mg, 0.69 mmol) 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI) (159 mg, 0.83 mmol) 混合后悬浮在二氯甲烷 (20 mL) 中, 缓慢加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (DIPEA) (446 mg, 3.45 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (8.5 mg, 0.069 mmol)。反应体系在室温搅拌过夜后, 用冰水淬灭 (50 mL) 反应, 并用二氯甲烷 (30 mL) 稀释后分出有机相, 有机相用饱和食盐水 (25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后用 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯= 2/1) 纯化得到化合物 1-1 (72.5 mg, 产率: 30%) 为类白色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>360; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13.47 (br. s, 0.15 H), 13.28 (s, 0.85 H), 8.18 - 8.20 (m, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.58 - 7.62 (m, 2 H), 7.16 - 7.35 (m, 8 H), 3.34 - 3.37 (m, 1 H), 3.11 - 3.14 (m, 1 H), 2.46 - 2.51 (m, 1 H), 1.07 - 1.86 (m, 9 H)。

**实施例 53: 化合物 2-1 的合成**

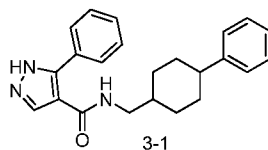
用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 9.2 得到化合物 2-1:



m/z: [M+H]<sup>+</sup>361

**实施例 54: 化合物 3-1~3-2 的合成**

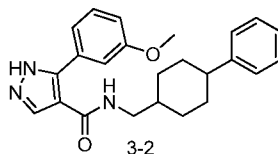
用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 19.4 或 19.5 得到化合物 3-1~3-2:



化合物 3-1 (130 mg, 顺反异构体混合物) 用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=4/1~1/1) 分离得到极性较小的化合物 3-1a (13.8 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 3-1b (31.5 mg, 单一立体构型) 均为白色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>360; **3-1a**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.12 (s, 1 H), 7.59 - 7.64 (m, 2 H), 7.48 - 7.54 (m, 3 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H), 7.17 - 7.26 (m, 3 H), 5.60 (br. s, 1 H), 3.41 (dd, *J* = 6.0, 8.0 Hz, 2 H), 2.53 - 2.62 (m, 1 H), 1.56 - 1.79 (m, 9 H); **3-1b**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.41 (br. s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.60 - 7.64 (m, 2 H), 7.49 - 7.53 (m, 3 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H), 7.17 - 7.24 (m, 3 H), 5.66 (br. s, 1 H), 3.21 (dd, *J* = 6.0, 6.4 Hz, 2H), 2.38 - 2.48 (m, 1 H), 1.85 - 1.94 (m,

2 H), 1.66 - 1.74 (m, 2 H), 1.38 - 1.48 (m, 3 H), 0.95 - 1.08 (m, 2 H)。

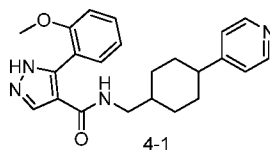


化合物 3-2 (186 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 1) 得到化合物 3-2a (16.6 mg, 出峰时间: 19.0~20.0 分钟, 单一立体构型) 和 3-2b (8.9 mg, 出峰时间: 18.5~19.0 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$ 390; **3-2a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.98 (s, 1 H), 7.35 - 7.39 (m, 1 H), 7.20 - 7.30 (m, 6 H), 7.14 - 7.17 (m, 1 H), 7.00 - 7.01 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.45 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.57 - 2.62 (m, 1 H), 1.61 - 1.96 (m, 9 H); **3-2b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.00 (s, 1 H), 7.38 - 7.42 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.20 - 7.29 (m, 6 H), 7.14 - 7.17 (m, 1 H), 7.02 - 7.03 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.21 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 2.44 - 2.50 (m, 1 H), 1.84 - 1.90 (m, 4 H), 1.44 - 1.62 (m, 3 H), 1.07 - 1.17 (m, 2 H)。

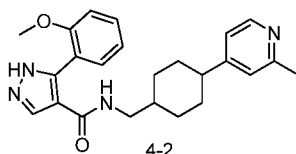
#### 实施例 55: 化合物 4-1~4-2 的合成

用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 19.6 和化合物 4.7 或 4.9 反应得到化合物 4-1~4-2:



化合物 4-1 (187 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 1) 得到化合物 4-1a (20 mg, 出峰时间: 18.5~20.0 分钟, 单一立体构型) 和 4-1b (12 mg, 出峰时间: 16.3~18.0 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$ 391; **4-1a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.98 (s, 1 H), 7.41 - 7.51 (m, 2 H), 7.08 - 7.28 (m, 6 H), 3.84 (s, 3 H), 3.14 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 2.39 - 2.46 (m, 1 H), 1.40 - 1.87 (m, 7 H), 0.98 - 1.09 (m, 2 H); **4-1b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.98 (s, 1 H), 7.40 - 7.49 (m, 2 H), 7.05 - 7.28 (m, 6 H), 3.82 (s, 3 H), 3.38 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.54 - 2.59 (m, 1 H), 1.60 - 1.86 (m, 9 H)。



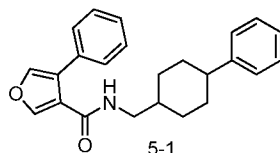
化合物 4-2 (187 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 1) 得到化合物 4-2a (28 mg, 出峰时间: 17.0~18.5 分钟, 单一立体构型) 和 4-2b (16 mg, 出峰时间: 18.7~19.0 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$ 405; **4-2a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.56 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 7.77 - 8.08 (m, 3 H), 7.41 - 7.49 (m, 2 H), 7.06 - 7.16 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.38 (s, 2 H), 3.17 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 1.09 - 1.98 (m, 8 H); **4-2b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.56 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 7.80 - 7.97 (m, 3 H), 7.40 - 7.46 (m, 2 H), 7.06 - 7.15 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.40 (d,  $J = 8.0$

Hz, 2 H), 3.32 (s, 1 H), 2.88 - 2.93 (m, 1 H), 2.76 (s, 3 H), 1.68 - 1.92 (m, 8 H)。

#### 实施例 56: 化合物 5-1 的合成

用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 13.2 得到化合物 5-1:

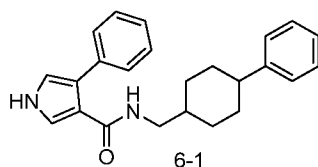


化合物 5-1 (200 mg, 顺反异构体混合物) 用硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=100/1~10/1) 分离得到极性较小的化合物 5-1a (29.1 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 5-1b (21.3 mg, 单一立体构型) 均为白色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>360; **5-1a**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 - 7.50 (m, 6 H), 7.29 - 7.33 (m, 2 H), 7.18 - 7.23 (m, 3 H), 5.50 (s, 1 H), 3.35 - 3.39 (m, 2 H), 2.55 - 2.58 (m, 1 H), 1.65 - 1.71 (m, 5 H), 1.44 - 1.56 (m, 4 H); **5-1b**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.42 - 7.50 (m, 6 H), 7.29 - 7.33 (m, 2 H), 7.19 - 7.23 (m, 3 H), 5.55 (s, 1 H), 3.15 - 3.19 (m, 2 H), 2.38 - 2.45 (m, 1 H), 1.83 - 1.89 (m, 2 H), 1.61 - 1.64 (m, 2 H), 1.33 - 1.44 (m, 3 H), 0.89 - 1.01 (m, 2 H)。

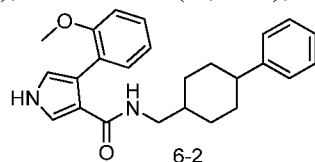
#### 实施例 57: 化合物 6-1~6-36 的合成

用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、8.10、8.12、8.13、8.14、8.15、8.18、8.32、8.33、8.22、8.23、8.24、8.25、8.21、8.26、8.27、8.28、12.2、12.3、12.4、12.5、12.6、15.2、15.3 或 16.4 和化合物 1.6 或 1.7 反应得到化合物 6-1~6-36:



将化合物 6-1 (125 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯=4/1~1/1) 得到极性较小的化合物 6-1a (9.5 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 6-1b (44.7 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

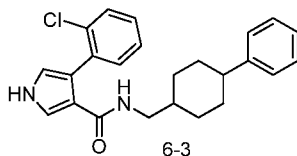
m/z: [M+H]<sup>+</sup>359; **6-1a**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.72 (s, 1 H), 7.49 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 7.27 - 7.46 (m, 7 H), 7.13 - 7.23 (m, 3 H), 6.74 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 5.52 (br. s, 1 H), 3.34 (dd, *J* = 6.0, 7.2 Hz, 2 H), 2.47 - 2.57 (m, 1 H), 1.55 - 1.63 (m, 5 H), 1.41 - 1.52 (m, 4 H); **6-1b**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.81 (s, 1 H), 7.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.27 - 7.47 (m, 7 H), 7.15 - 7.23 (m, 3 H), 6.74 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 5.58 (br. s, 1 H), 3.14 (dd, *J* = 6.0, 6.4 Hz, 2 H), 2.33 - 2.43 (m, 1 H), 1.80 - 1.88 (m, 2 H), 1.55 - 1.62 (m, 2 H), 1.30 - 1.43 (m, 3 H), 0.87 - 0.99 (m, 2 H)。



将化合物 6-2 (85 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯=9/1~1/4)

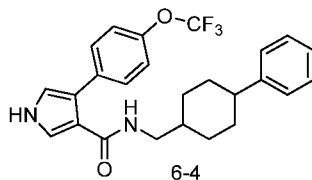
得到极性较小的化合物 2-2a (42 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 2-2b (39 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>389; **6-2a**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.57 (br. s, 1 H), 6.96 - 7.52 (m, 10 H), 6.74 - 6.75 (m, 1 H), 5.66 - 5.69 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.32 - 3.35 (m, 2 H), 2.48 - 2.56 (m, 1 H), 1.40 - 1.66 (m, 9 H); **6-2b**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.58 (br. s, 1 H), 6.99 - 7.52 (m, 11 H), 6.73 - 6.75 (m, 1 H), 5.72 - 5.75 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.12 - 3.15 (m, 2 H), 2.35 - 2.43 (m, 1 H), 1.82 - 1.87 (m, 2 H), 1.56 - 1.61 (m, 1 H), 1.30 - 1.41 (m, 3 H), 0.86 - 0.97 (m, 2 H)。



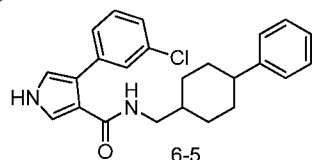
将化合物 6-3 (90 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯= 9/1~1/4) 得到极性较小的化合物 6-3a (35 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 6-3b (40 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>393; **6-3a**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.58 (br. s, 1 H), 7.16 - 7.51 (m, 10 H), 6.74 - 6.76 (m, 1 H), 5.32 - 5.35 (m, 1 H), 3.33 - 3.36 (m, 2 H), 2.49 - 2.57 (m, 1 H), 1.39 - 1.65 (m, 9 H); **6-3b**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.38 (br. s, 1 H), 7.19 - 7.54 (m, 10 H), 6.75 - 6.77 (m, 1 H), 5.38 - 5.41 (m, 1 H), 3.14 - 3.17 (m, 2 H), 2.35 - 2.43 (m, 1 H), 1.82 - 1.89 (m, 2 H), 1.54 - 1.60 (m, 2 H), 1.30 - 1.42 (m, 3 H), 0.87 - 0.97 (m, 2 H)。



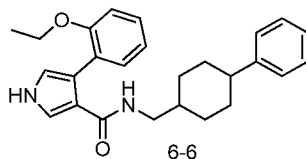
将化合物 6-4 (85 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯= 9/1~1/4) 得到极性较小的化合物 6-4a (44 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 6-4b (29 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>443; **6-4a**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.38 (br. s, 1 H), 7.19 - 7.54 (m, 10 H), 6.75 - 6.77 (m, 1 H), 5.38 - 5.41 (m, 1 H), 3.14 - 3.17 (m, 2 H), 2.35 - 2.43 (m, 1 H), 1.82 - 1.89 (m, 2 H), 1.54 - 1.60 (m, 2 H), 1.30 - 1.42 (m, 3 H), 0.87 - 0.97 (m, 2 H); **6-4b**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.88 (br. s, 1 H), 7.45 - 7.54 (m, 3 H), 7.19 - 7.33 (m, 7 H), 6.77 - 6.79 (m, 1 H), 5.49 - 5.52 (m, 1 H), 3.18 - 3.22 (m, 2 H), 2.38 - 2.46 (m, 1 H), 1.87 - 1.90 (m, 2 H), 1.66 - 1.70 (m, 2 H), 1.35 - 1.46 (m, 3 H), 0.98 - 1.05 (m, 2 H)。



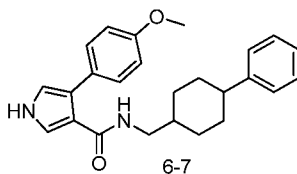
将化合物 6-5 (62 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 得到极性较小的化合物 6-5a (3.6 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 6-5b (2.6 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+393$ ; **6-5a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.44 - 7.45 (m, 1 H), 7.35 - 7.37 (m, 1 H), 7.22 - 7.33 (m, 7 H), 7.13 - 7.17 (m, 1 H), 6.90 (d,  $J=2.4$  Hz, 1 H), 3.41 (d,  $J=7.6$  Hz, 2 H), 2.59 - 2.62 (m, 1 H), 1.92 - 1.94 (m, 1 H), 1.62 - 1.80 (m, 8 H); **6-5b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.45 - 7.46 (m, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 2 H), 7.13 - 7.29 (m, 7 H), 6.90 (d,  $J=2.4$  Hz, 1 H), 3.17 (d,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 2.43 - 2.50 (m, 1 H), 2.02 - 2.07 (m, 1 H), 1.81 - 1.90 (m, 4 H), 1.46 - 1.62 (m, 4 H)。



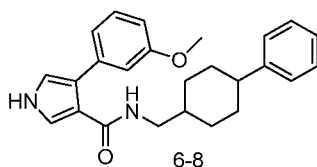
将化合物 6-6 (78 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯=2/3) 得到极性较小的化合物 6-6a (3.5 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 6-6b (4.4 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+403$ ; **6-6a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11.1 (s, 1 H), 7.14 - 7.30 (m, 7 H), 6.77 - 6.85 (m, 4 H), 3.91 - 3.97 (m, 2 H), 3.24 (t,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 1.98 - 2.01 (m, 2 H), 1.45 - 1.78 (m, 8 H), 1.21 - 1.34 (m, 3 H); **6-6b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11.1 (s, 1 H), 7.15 - 7.30 (m, 7 H), 6.88 - 6.99 (m, 3 H), 6.75 - 6.77 (m, 1 H), 3.93 - 3.98 (m, 2 H), 2.97 (t,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 2.38 - 2.44 (m, 1 H), 1.96 - 2.03 (m, 1 H), 1.66 - 1.77 (m, 4 H), 1.34 - 1.54 (m, 4 H), 1.21 - 1.26 (m, 3 H)。



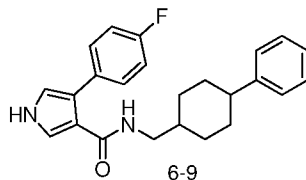
将化合物 6-7 (100 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯=4/1~>1/1) 得到极性较小的化合物 6-7a (32 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 6-7b (27 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+389$ ; **6-7a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11.12 (s, 1 H), 7.43 (t,  $J=6.0$  Hz, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 2 H), 7.15 - 7.32 (m, 6 H), 6.82 - 6.88 (m, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.27 (t,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 2.53 - 2.60 (m, 1 H), 1.83 - 1.92 (m, 1 H), 1.50 - 1.75 (m, 8 H); **6-7b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11.13 (s, 1 H), 7.35 - 7.40 (m, 2 H), 7.20 - 7.34 (m, 6 H), 7.14 - 7.20 (m, 1 H), 6.85 - 6.91 (m, 2 H), 6.83 (t,  $J=2.4$  Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.03 (t,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 2.40 - 2.47 (m, 1 H), 1.73 - 1.84 (m, 4 H), 1.33 - 1.52 (m, 3 H), 0.95 - 1.10 (m, 2 H)。



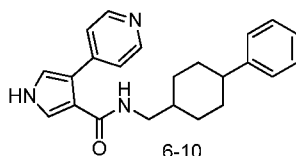
将化合物 6-8 (100 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯=4/1~>1/1) 得到极性较小的化合物 6-8a (33.4 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 6-8b (30.3 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$ 389; **6-8a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.18 (s, 1 H), 7.52 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 7.22 - 7.32 (m, 4 H), 7.14 - 7.21 (m, 3 H), 6.99 - 7.07 (m, 2 H), 6.93 - 6.97 (m, 1 H), 6.71 - 6.77 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.24 - 3.30 (m, 2 H), 2.54 - 2.60 (m, 1 H), 1.84 - 1.93 (m, 1 H), 1.50 - 1.75 (m, 8 H); **6-8b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.64 (s, 1 H), 7.51 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 7.26 - 7.39 (m, 3 H), 7.17 - 7.24 (m, 3 H), 7.05 (br. d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 6.99 - 7.02 (m, 1 H), 6.90 - 6.95 (m, 1 H), 6.77 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 5.67 (br. s, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.18 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 2.36 - 2.47 (m, 1 H), 1.87 (br. d,  $J = 11.6$  Hz, 2 H), 1.65 (br. d,  $J = 11.6$  Hz, 2 H), 1.33 - 1.46 (m, 3 H), 0.91 - 1.14 (m, 2 H)。

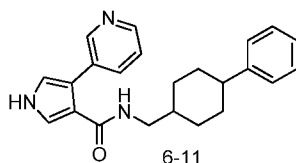


将化合物 6-9 (100 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 4/1~1/1) 得到极性较小的化合物 6-9a (20 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 6-9b (5 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$ 377; **6-9a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.53 (s, 2 H), 7.31 - 7.50 (m, 4 H), 7.12 - 7.27 (m, 5 H), 6.75 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 5.52 (s, 1 H), 2.91 - 3.19 (m, 3 H), 2.41 (m, 1 H), 1.88 (d,  $J = 11.4$  Hz, 2 H), 0.96 - 1.43 (m, 6 H); **6-9b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.57 (s, 2 H), 7.30 - 7.49 (m, 4 H), 7.08 - 7.24 (m, 5 H), 6.74 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 5.45 (s, 1 H), 3.36 - 3.39 (m, 2 H), 1.65 - 2.57 (m, 6 H), 0.90 - 1.35 (m, 4 H)。



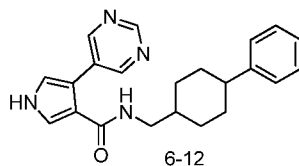
$m/z$ :  $[M+H]^+$ 360;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.44 (s, 1 H), 8.40 - 8.43 (m, 2 H), 7.88 - 7.93 (m, 1 H), 7.49 - 7.52 (m, 2 H), 7.23 - 7.32 (m, 6 H), 7.15 - 7.19 (m, 1 H), 3.30 - 3.34 (m, 2 H), 3.08 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 1.81 - 1.87 (m, 2 H), 1.66 - 1.70 (m, 2 H), 1.58 - 1.61 (m, 3 H), 1.41 - 1.45 (m, 1 H), 1.10 - 1.24 (m, 1 H)。



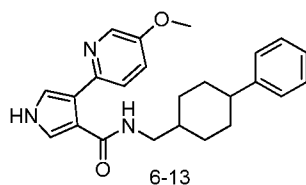
将化合物 6-11 (550 mg, 顺反异构体混合物) 经 SFC 分离得到化合物 6-11a (159 mg, 手性分析保留时间: 1.75 分钟, 单一立体构型) 和化合物 6-11b (218 mg, 手性分析保留时间: 2.33 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$ 360; **6-11a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.35 (s, 1 H), 8.62 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 8.34 (dd,  $J = 1.6, 4.8$  Hz, 1 H), 7.79 - 7.86 (m, 2 H), 7.21 - 7.36 (m, 6 H), 7.13 - 7.20 (m, 1 H), 7.04 - 7.08 (m, 1 H), 3.29 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 2.52 - 2.59 (m, 1 H), 1.91 (br. s, 1 H), 1.50 - 1.76 (m,

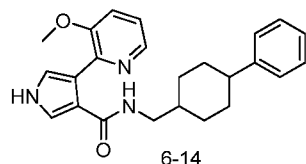
8 H); **6-11b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.36 (s, 1 H), 8.63 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1 H), 8.35 (dd,  $J = 1.6, 4.8$  Hz, 1 H), 7.77 - 7.87 (m, 2 H), 7.34 - 7.38 (m, 1 H), 7.19 - 7.32 (m, 5 H), 7.12 - 7.19 (m, 1 H), 7.03 - 7.07 (m, 1 H), 3.04 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 2.40 - 2.48 (m, 1 H), 1.76 - 1.88 (m, 4 H), 1.54 (br. s, 1 H), 1.34 - 1.48 (m, 2 H), 0.98 - 1.12 (m, 2 H)。



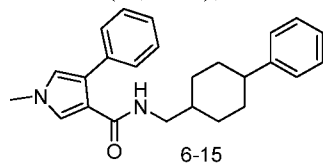
$m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+361$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.51 (s, 1 H), 8.97, 8.96 (two s, 1 H), 8.87, 8.85 (two s, 2 H), 7.93 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 7.49, 7.45 (two dd,  $J = 2.4, 2.8$  Hz, 1 H), 7.13 - 7.33 (m, 6 H), 3.30, 3.07 (two dd,  $J = 6.0, 6.4$  Hz, 2 H), 2.42 - 2.50 (m, 1 H), 1.36 - 1.89 (m, 8 H), 1.00 - 1.14 (m, 1 H)。



$m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+390$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.45 (s, 1 H), 10.98, 10.94 (two t,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 8.21, 8.17 (two d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 7.78, 7.76 (two d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.43 - 7.50 (m, 1 H), 7.37 - 7.41 (m, 2 H), 7.14 - 7.32 (m, 5 H), 3.87, 3.84 (two s, 3 H), 3.40 (dd,  $J = 6.0, 8.0$  Hz, 0.7 H), 3.27 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1.3 H), 2.41 - 2.50 (m, 1 H), 1.40 - 2.00 (m, 8 H), 1.09 - 1.22 (m, 1 H)。



$m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+390$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  12.45 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 8.52 (t,  $J = 4.4$  Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.78, 7.76 (two d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.43 - 7.50 (m, 1 H), 7.37 - 7.41 (m, 2 H), 7.14 - 7.32 (m, 5 H), 3.87, 3.84 (two s, 3 H), 3.40 (dd,  $J = 6.0$  Hz, 8.0 Hz, 0.7 H), 3.27 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1.3 H), 2.41 - 2.50 (m, 1 H), 1.40 - 2.00 (m, 8 H), 1.09 - 1.22 (m, 1 H)。

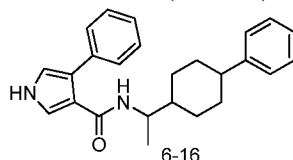


将化合物 6-15 (55 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 9/1~1/4) 得到极性较小的化合物 2-13a (21 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 2-13b (15 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+373$ ; **6-15a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.17 - 7.44 (m, 10 H), 6.55 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 5.46 - 5.51 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.33 - 3.36 (m, 2 H), 2.50 - 2.58 (m, 1 H), 1.45 - 1.68 (m, 10 H); **6-15b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.19 - 7.44 (m, 10 H), 6.55 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H),

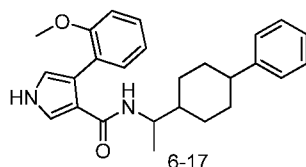


5.50 - 5.59 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.13 - 3.17 (m, 2 H), 2.37 - 2.44 (m, 1 H), 1.85 - 1.88 (m, 3 H), 1.61 - 1.64 (m, 2 H), 1.31 - 1.44 (m, 3 H), 0.89 - 1.00 (m, 2 H)。



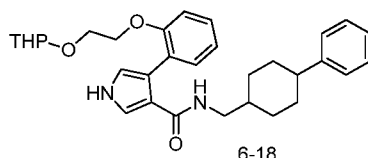
将化合物 6-16 (30 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯=9/1~1/4) 得到极性较小的化合物 6-16a (6.1 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 6-16b (18.9 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$  373; **6-16a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.99 (br. s, 1 H), 7.15 - 7.49 (m, 12 H), 6.74 - 6.75 (m, 1 H), 5.29 - 5.32 (m, 1 H), 4.33 - 4.36 (m, 1 H), 2.60 - 2.67 (m, 1 H), 1.87 - 1.97 (m, 1 H), 1.14 - 1.70 (m, 7 H), 1.02 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H); **6-16b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.40 (br. s, 1 H), 7.18 - 7.49 (m, 12 H), 6.75 - 6.77 (m, 1 H), 5.45 - 5.48 (m, 1 H), 3.97 - 4.06 (m, 1 H), 2.33 - 2.41 (m, 1 H), 1.02 - 1.88 (m, 7 H), 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.78 - 0.92 (m, 1 H)。



将化合物 6-17 (150 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯=3/1~1/1) 得到极性较小的化合物 6-17a (26 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 6-17b (15 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

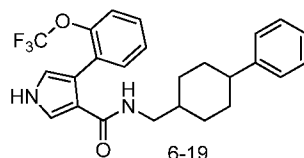
$m/z$ :  $[M+H]^+$  403; **6-17a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.26 (br. s, 1 H), 7.51 (br. s, 1 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.28 - 7.33 (m, 2 H), 7.17 - 7.22 (m, 3 H), 6.99 - 7.07 (m, 2 H), 6.72 (br. s, 1 H), 5.72 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 3.95 - 3.99 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.29 - 2.36 (m, 1 H), 1.81 - 1.86 (m, 2 H), 1.48 - 1.63 (m, 2 H), 1.26 - 1.36 (m, 3 H), 1.14 - 1.19 (m, 1 H), 0.99 - 1.06 (m, 1 H), 0.95 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 0.75 - 0.79 (m, 1 H); **6-17b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.99 (br. s, 1 H), 7.54 (br. s, 1 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.15 - 7.30 (m, 5 H), 6.97 - 7.04 (m, 2 H), 6.72 (br. s, 1 H), 5.76 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 4.23 - 4.29 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 2.58 - 2.63 (m, 1 H), 1.82 - 1.86 (m, 1 H), 1.56 - 1.69 (m, 4 H), 1.37 - 1.48 (m, 2 H), 1.26 - 1.33 (m, 2 H), 1.08 - 1.13 (m, 1 H), 0.99 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H)。



将化合物 6-18 (160 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯=2/1~1/3) 得到极性较小的化合物 6-18a (60 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 6-18b (75 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

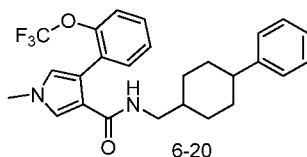
$m/z$ :  $[M+H]^+$  503

64



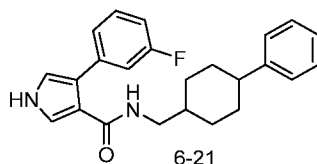
将化合物 6-19 (670 mg, 顺反异构体混合物) 经 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯= 1/1) 得到极性较大的化合物 6-19a (27.7 mg, 单一立体构型) 和极性较小的化合物 6-19b (25.6 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+443$ ; **6-19a**,  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.23 (s, 1H), 7.47 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.40-7.13 (m, 10H), 6.81 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.98 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.46-2.40 (m, 1H), 1.80 (d,  $J = 11.2$  Hz, 4H), 1.49-1.23 (m, 3H), 1.05-0.95 (m, 2H); **6-19b**,  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.23 (s, 1H), 7.54 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.38-7.13 (m, 10H), 6.82 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.22 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.54-2.51 (m, 1H), 1.85 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 1.67-1.61 (m, 4H), 1.55-1.49 (m, 4H)。



化合物 6-20 (201 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-TLC (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 得到极性较大的化合物 6-20a (5 mg, 单一立体构型) 和极性较小的化合物 6-20b (12 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

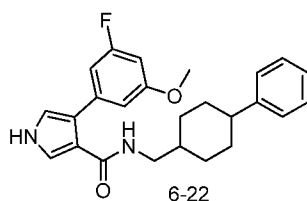
$m/z$ :  $[M+H]^+554$ ; **6-20a**,  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.43 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.38-7.13 (m, 10H), 6.80 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.97 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.46-2.40 (m, 1H), 1.79-1.76 (m, 4H), 1.47-1.32 (m, 3H), 1.04-0.98 (m, 2H); **6-20b**,  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.51 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.36-7.13 (m, 10H), 6.80 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.20 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.83-1.82 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 8H), 1.26-1.21 (m, 1H)。



将化合物 6-21 (142 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-TLC 分离 (二氯甲烷/乙酸乙酯=1/1) 得到极性较小的化合物 6-21a (18 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 6-21b (33.2 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

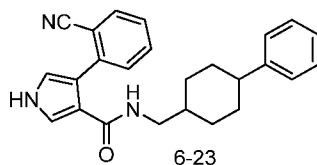
$m/z$ :  $[M+H]^+377$ ; **6-21a**,  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.24-7.18 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 4H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.86-6.83 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.47 (s, 1H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.65 (m, 3H), 1.57-1.52 (m, 6H), 1.19 (s, 1H); **6-21b**,  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.26-7.21 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 4H), 7.10-7.03 (m, 3H), 6.87-6.86 (m, 1H), 6.79-6.78 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 3.06 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 4H), 1.42-1.35 (m, 3H), 1.19 (s, 1H), 1.01-1.97 (m, 2H)。

65



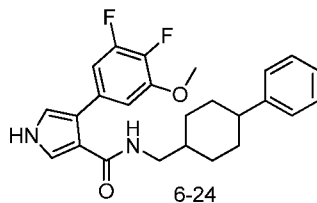
将化合物 6-22 (289 mg, 顺反异构体混合物) 经 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=2/3) 得到极性较大的化合物 6-22a (55.9 mg, 单一立体构型) 和极性较小的化合物 6-22b (41.2 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$  407; **6-22a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.27 (s, 1H), 7.69 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.29-7.14 (m, 6H), 7.06 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.93-6.89 (m, 2H), 6.63-6.59 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.05 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.46-2.41 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 4H), 1.55-1.51 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H); **6-22b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.26 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.30-7.14 (m, 6H), 7.07 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.92-6.88 (m, 2H), 6.61-6.57 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.29 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.57-2.50 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.75-1.52 (m, 8H)。



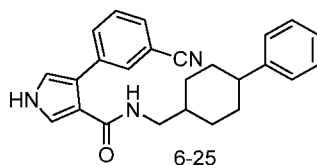
将化合物 6-23 (302 mg, 顺反异构体混合物) 经 Flash 柱层析 (二氯甲烷/甲醇=50/1) 得到极性较大的化合物 6-23a (20.6 mg, 单一立体构型) 和极性较小的化合物 6-23b (10 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$  384; **6-23a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.39 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.29-7.14 (m, 5H), 6.60 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.00 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.51-2.41 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 4H), 1.53-1.52 (m, 1H), 1.44-1.34 (m, 2H), 1.06-0.97 (m, 2H); **6-23b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.38 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.29-7.14 (m, 5H), 6.96 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.51-2.49 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.67-1.50 (m, 8H)。



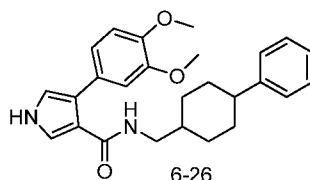
将化合物 6-24 (210 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-TLC (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 得到极性较大的化合物 6-24a (27.1 mg, 单一立体构型) 和极性较小的化合物 6-24b (26.5 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$  425; **6-24a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.31 (s, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.31-7.11 (m, 9H), 3.87 (s, 3H), 3.09-3.04 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 4H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.49-1.35 (m, 2H), 1.13-1.01 (m, 2H); **6-24b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.31 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.32-7.08 (m, 9H), 3.85 (s, 3H), 3.31-3.27 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.82-1.52 (m, 9H)。



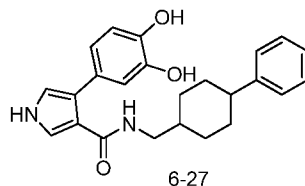
将化合物 6-25 (190 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-TLC (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 得到极性较大的化合物 6-25a (20.2 mg, 单一立体构型) 和极性较小的化合物 6-25b (5.4 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$  384; **6-25a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.36 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.61 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.31-7.21 (m, 4H), 7.19-7.11 (m, 2H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 4H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.49-1.36 (m, 2H), 1.13-1.01 (m, 2H); **6-25b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.36 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 5H), 7.19-7.12 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.10-1.88 (m, 2H), 1.75-1.53 (m, 8H)。

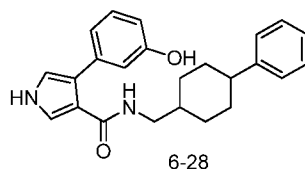


将化合物 6-26 (388 mg, 顺反异构体混合物) 经 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=3/7) 得到极性较大的化合物 6-26a (7.2 mg, 单一立体构型) 和极性较小的化合物 6-26b (32.8 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$  419; **6-26a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.13 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 3H), 7.21-7.20 (m, 3H), 7.15 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 1.6, 8.0$  Hz, 1H), 6.89-6.85 (m, 2H), 3.74-3.73 (m, 6H), 3.03 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.45-2.39 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 4H), 1.48-1.32 (m, 3H), 1.06-0.96 (m, 2H); **6-26b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.13 (s, 1H), 7.39 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.30-7.14 (m, 6H), 7.08 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz, 1H), 6.88-6.84 (m, 2H), 3.72-3.71 (m, 6H), 3.26 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.56-2.53 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.72-1.50 (m, 8H)。

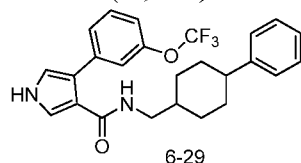


$m/z$ :  $[M+H]^+$  391;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.07-11.05 (m, 1H), 8.75-8.70 (m, 2H), 7.28-7.08 (m, 6H), 6.92 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.72-6.63 (m, 3H), 3.24 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.01 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 1.79-1.34 (m, 8H), 1.02-0.96 (m, 1H)。



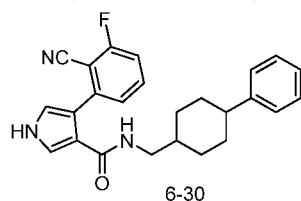
将化合物 6-28 (197 mg, 顺反异构体混合物) 经 Flash 柱层析 (二氯甲烷/甲醇= 50/1) 得到极性较大的化合物 6-28a (18.0 mg, 单一立体构型) 和极性较小的化合物 6-28b (15.0 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$  375; **6-28a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.16 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.30-7.17 (m, 7H), 7.09 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.86-6.84 (m, 3H), 6.62-6.60 (m, 1H), 3.04 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.49-2.41 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 4H), 1.42-1.38 (m, 3H), 1.04-1.00 (m, 2H); **6-28b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.14 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.38 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 6H), 7.05 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.85-6.82 (m, 3H), 6.58-6.56 (m, 1H), 3.26 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.56-2.51 (m, 1H), 1.85-1.84 (m, 1H), 1.69-1.51 (m, 8H)。



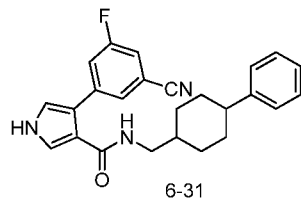
将化合物 6-29 (486 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 19) 得到化合物 6-29b (35.6 mg, 出峰时间: 17.0~18.0 分钟, 单一立体构型) 为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$  443; **6-29b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.44 - 7.38 (m, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.29 - 7.23 (m, 5 H), 7.17 - 7.10 (m, 2 H), 6.94 - 7.93 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1 H), 3.43 - 3.41 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 2.61 - 2.56 (m, 1 H), 1.97 - 1.91 (m, 1 H), 1.83 - 1.63 (m, 8 H)。



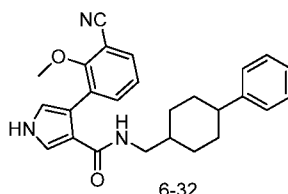
将化合物 6-30 (303 mg, 顺反异构体混合物) 经 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯= 2/3) 得到极性较小的化合物 6-30b (20.0 mg, 单一立体构型) 为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$  402; **6-30a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.56-7.61 (m, 1 H), 7.11-7.36 (m, 8 H), 6.99 (s, 1 H), 3.38 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.38 (s, 1 H), 1.98-2.02 (m, 2 H), 1.64-1.77 (m, 7H)。



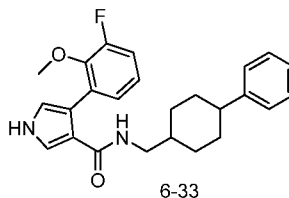
将化合物 6-31 (118 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-TLC (石油醚/乙酸乙酯= 1/2) 得到极性较小的化合物 6-31a (21.3 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 6-31b (9.5 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

m/z:  $[M+H]^+$ 402; **6-31a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.64 - 7.65 (m, 1 H), 7.52 - 7.56 (m, 1 H), 7.33 - 7.36 (m, 1 H), 7.29 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.27 (d,  $J = 4.4$  Hz, 4 H), 7.12 - 7.17 (m, 1 H), 7.07 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 3.46 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 2.58 - 2.63 (m, 1 H), 1.99 - 2.05 (m, 1 H), 1.67 - 1.84 (m, 8 H); **6-31b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.65 - 7.66 (m, 1 H), 7.53 - 7.57 (m, 1 H), 7.35 - 7.38 (m, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 5 H), 7.13 - 7.21 (m, 1 H), 7.07 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 3.21 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 2.47 - 2.53 (m, 1 H), 1.92 (d,  $J = 7.6$  Hz, 4 H), 1.62 - 1.71 (m, 1 H), 1.49 - 1.58 (m, 2 H), 1.13 - 1.23 (m, 2 H)。



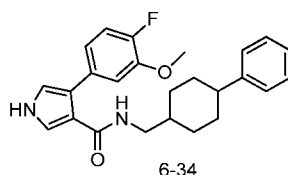
将化合物 6-32 (155 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-TLC (石油醚/乙酸乙酯=1/3) 得到极性较小的化合物 6-32a (11.5 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 6-32b (20.3 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

m/z:  $[M+H]^+$ 414; **6-32a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.56 - 7.63 (m, 2 H), 7.32 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 7.22 - 7.28 (m, 5 H), 7.13 - 7.16 (m, 1 H), 6.92 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.39 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.57 - 2.59 (m, 1 H), 1.90 - 1.92 (m, 1 H), 1.64 - 1.75 (m, 8 H); **6-32b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.59 - 7.64 (m, 2 H), 7.33 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.20 - 7.29 (m, 5 H), 7.13 - 7.17 (m, 1 H), 6.91 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.15 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 2.43 - 2.49 (m, 1 H), 1.78 - 1.89 (m, 4 H), 1.45 - 1.57 (m, 3 H), 1.02 - 1.13 (m, 2 H)。



将化合物 6-33 (542 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/9~3/7) 得到极性较小的化合物 6-33a (25 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 6-33b (25 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

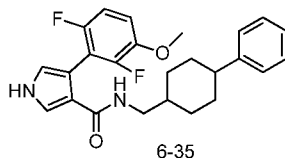
m/z:  $[M+H]^+$ 407; **6-33a**,  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.11 (s, 1 H), 7.41 - 7.27 (m, 1 H), 7.29 - 7.20 (m, 5H), 7.17 - 7.15 (m, 1 H), 7.09 - 7.07 (m, 1 H), 7.01 - 6.97 (m, 2 H), 6.83 - 6.81 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.25 - 3.21 (m, 2 H), 2.51 - 2.50 (m, 1 H), 1.81 (m, 1 H), 1.67 - 1.52 (m, 8H); **6-33b**,  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.21 (s, 1 H), 7.29 - 7.20 (m, 8 H), 7.17 - 7.13 (m, 2 H), 6.82 - 6.81 (m, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.01 - 2.98 (m, 2 H), 2.51 - 2.49 (m, 1 H), 1.81 - 1.72 (m, 4 H), 1.40 - 1.36 (m, 3H), 1.01 - 0.98 (m, 2 H)。



将化合物 6-34 (486 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/9~3/7)

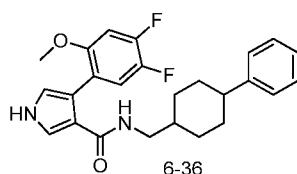
得到极性较小的化合物 6-34a (20 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 6-34b (20 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>407; **6-34a**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.21 (s, 1H), 7.60 (s, 1 H), 7.30 - 7.22 (m, 6 H), 7.18 - 7.16 (m, 1 H), 7.10 - 7.05 (m, 1 H), 7.00 - 6.96 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.29 - 3.26 (m, 2 H), 2.51-2.49 (m, 1 H), 1.72 - 1.68 (m, 1 H), 1.65 - 1.53 (m, 8 H); **6-34b**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.21 (s, 1H), 7.53 (s, 1 H), 7.30 - 6.99 (m, 8 H), 6.96 - 6.95 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.06 - 3.02 (m, 2 H), 2.50 - 2.49 (m, 1 H), 1.80 - 1.77 (m, 4 H), 1.60 - 1.37 (m, 3 H), 1.05 - 1.03 (m, 2 H)。



将化合物 6-35 (489 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/9~1/1) 得到极性较小的化合物 6-35a (50 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 6-35b (53 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

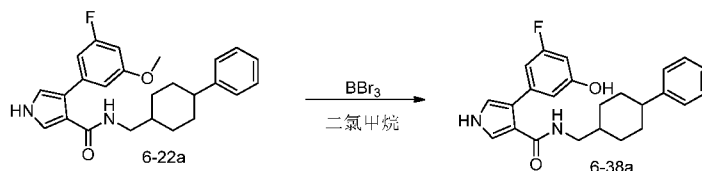
m/z: [M+H]<sup>+</sup>425; **6-35a**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.36 (s, 1 H), 7.39 - 7.37 (m, 1 H), 7.29 - 7.28 (m, 1 H), 7.27 - 7.22 (m, 4 H), 7.24 - 7.23 (m, 1 H), 7.22 - 7.21 (m, 1 H), 6.90 - 6.87 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.24 - 3.23 (m, 2 H), 2.52 (m, 1 H), 1.65 - 1.62 (m, 1 H), 1.57 - 1.53 (m, 8 H); **6-35b**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.36 (s, 1 H), 7.59 - 7.58 (m, 1 H), 7.41 - 7.40 (m, 1 H), 7.27 - 7.16 (m, 6 H), 7.04 - 6.97 (m, 1 H), 6.95 - 6.92 (m, 1 H), 6.87 - 6.86 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 2.99 - 2.97 (m, 2 H), 2.52 - 2.50 (m, 1 H), 1.81 - 1.78 (m, 4 H), 1.41 - 1.38 (m, 3 H), 1.03 - 1.01 (m, 2 H)。



将化合物 6-36 (489 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/4~1/1) 得到极性较小的化合物 6-36a (50 mg, 单一立体构型) 为白色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>425; **6-36a**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.16 (s, 1H), 7.42 - 7.45 (m, 1 H), 7.16 - 7.31 (m, 7 H), 7.05 - 7.10 (m, 1 H), 6.82 - 6.84 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.22 - 3.25 (m, 2 H), 2.53 - 2.57 (m, 1 H), 1.82 - 1.90 (m, 1 H), 1.51 - 1.72 (m, 8 H)。

#### 实施例 58: 化合物 6-38a/6-38b 的合成



冰浴条件下, 化合物 6-22a (95 mg, 0.23 mmol) 的无水二氯甲烷 (20 mL) 溶液中缓慢滴加三溴化硼的二氯甲烷溶液 (1.17 mL, 1.17 mmol)。反应混合物在此温度下反应 5 个小时,

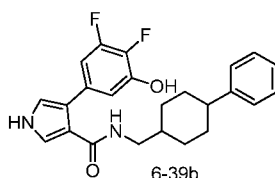
加冰水 (25 mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥、过滤, 浓缩, 残渣用 (正己烷/乙酸乙酯=5/1) 重结晶得到化合物 6-38a (29.5 mg, 产率: 32%) 为类白色固体。

利用化合物 6-38a 的合成方法, 用化合物 6-22b (150 mg) 为起始原料合成化合物 6-38b (84.1 mg, 产率: 58%), 为类白色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>393; **6-38a**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.22 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 6H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.73-6.71 (m, 2H), 6.39-6.36 (m, 1H), 3.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.51-2.43 (m, 1H), 1.80 (d, *J* = 10.8 Hz, 4H), 1.54-1.53 (m, 1H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H); **6-38b**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.22 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.31-7.15 (m, 6H), 6.96 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.70-6.69 (m, 1H), 6.36 (dt, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 3.29 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.75-1.56 (m, 8H)。

#### 实施例 59: 化合物 6-39b 的合成

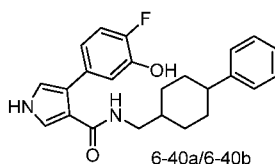
利用化合物 6-38a 的合成方法, 用化合物 6-24b 为起始原料合成化合物 6-39b:



m/z: [M+H]<sup>+</sup>411; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.27 - 7.24 (m, 5 H), 7.16 - 7.15 (m, 1 H), 6.84 - 6.83 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 6.80 - 6.73 (m, 2 H), 3.43 - 3.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 2.68 - 2.59 (m, 1 H), 1.77 - 1.74 (m, 1 H), 1.68 - 1.64 (m, 9 H)。

#### 实施例 60: 化合物 6-40a/6-40b 的合成

利用化合物 6-38a 的合成方法, 用化合物 6-34a 或 6-34b 为起始原料合成化合物 6-40a 和 6-40b。

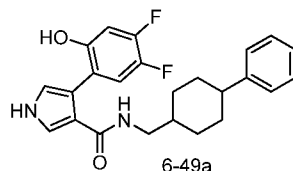


m/z: [M+H]<sup>+</sup>393; **6-40a**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.10 (s, 1 H), 9.58 (s, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.29 - 7.16 (m, 6 H), 7.06 - 7.00 (m, 2 H), 6.99 - 6.81 (m, 2 H), 3.34 - 3.25 (m, 2 H), 2.53 - 2.50 (m, 1 H), 1.87 (br. s, 1 H), 1.70 - 1.53 (m, 8 H); **6-40b**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.10 (s, 1 H), 9.63 (s, 1 H), 7.37 - 7.36 (m, 1 H), 7.28 - 7.16 (m, 6 H), 7.07 - 7.00 (m, 2 H), 6.84 - 6.82 (m, 2 H), 3.05 - 3.02 (m, 2 H), 2.50 - 2.49 (m, 1H), 1.81 - 1.75 (m, 4 H), 1.42 - 1.39 (m, 3 H), 1.04 - 1.03 (m, 2 H)。

#### 实施例 61: 化合物 6-49a 的合成

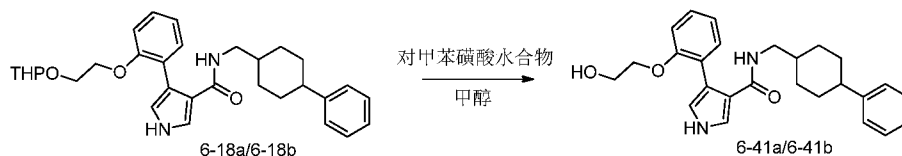
利用化合物 6-38a 的合成方法, 用化合物 6-36a 为起始原料合成化合物 6-49a:





$m/z$ :  $[M+H]^+$ 411;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.34 - 7.33 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 4 H), 7.17 - 7.13 (m, 1 H), 7.09 - 7.04 (m, 1 H), 6.79 - 6.74 (m, 2 H), 3.43 - 3.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 3.35 - 3.30 (m, 1 H), 1.93 - 1.91 (m, 1 H), 1.78 - 1.63 (m, 8 H)。

### 实施例 62: 化合物 6-41a/6-41b 的合成



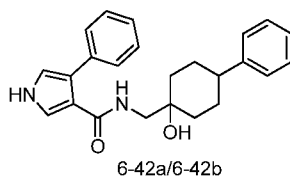
将化合物 6-18a (60 mg, 0.12 mmol) 和吡啶对甲苯磺酸盐 (12 mg, 0.012 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液在室温下搅拌 16 小时。减压除去溶剂, 残留物用硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=100/1~>10:1) 纯化得到化合物 6-41a (28 mg, 产率: 56%) 为白色固体。

利用化合物 6-41a 的合成方法, 用化合物 6-18b (75 mg) 为起始原料合成化合物 6-41b (35 mg, 产率: 56%), 为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$ 419; **6-41a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11.11 (s, 1 H), 7.13 - 7.32 (m, 9 H), 6.97 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.82 - 6.90 (m, 2 H), 4.71 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 3.94 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2 H), 3.60 - 3.67 (m, 2 H), 2.98 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 2.36 - 2.45 (m, 1 H), 1.62 - 1.80 (m, 4 H), 1.29 - 1.45 (m, 3 H), 0.88 - 1.02 (m, 2H); **6-41b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11.12 (s, 1 H), 7.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 7.11 - 7.24 (m, 7 H), 6.99 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 6.89 (dt,  $J = 0.8, 7.2$  Hz, 1 H), 6.83 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 4.70 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 3.95 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2 H), 3.60 - 3.67 (m, 2 H), 3.21 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 1.80 (br.s, 1 H), 1.42 - 1.71 (m, 8 H)。

### 实施例 63: 化合物 6-42a/6-42b 的合成

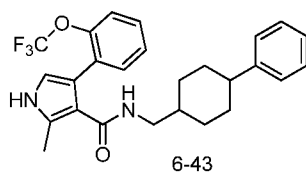
用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸和化合物 2.2a 或 2.2b 反应得到化合物 6-42a/6-42b:



$m/z$ :  $[M+H]^+$ 375; **6-42a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11.26 (s, 1 H), 7.42 - 7.48 (m, 2 H), 7.13 - 7.35 (m, 10 H), 6.94 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 4.39 (s, 1 H), 3.17 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 2.37 - 2.48 (m, 1 H), 1.70 - 1.84 (m, 2 H), 1.50 - 1.63 (m, 4 H), 1.32 - 1.44 (m, 2 H); **6-42b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11.27 (s, 1 H), 7.40 - 7.45 (m, 2 H), 7.21 - 7.34 (m, 8 H), 7.14 - 7.20 (m, 2 H), 6.94 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 4.73 (s, 1 H), 3.41 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 1.55 - 1.79 (m, 6 H), 1.43 (dt,  $J = 4.4, 12.8$  Hz, 2 H)。

### 实施例 64: 化合物 6-43 的合成

用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 23.3 得到化合物 22-1:

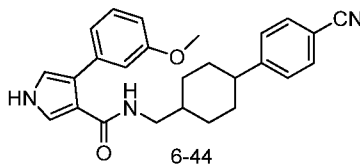


将化合物 6-43 (190 mg, 顺反异构体混合物) 经 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/2) 得到化合物 6-43a (32.1 mg, 极性较大, 单一立体构型) 和 6-43b (16.0 mg, 极性较小, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$  457; **6-43a**,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.03 (s, 1 H), 7.40 - 7.16 (m, 9 H), 6.82 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 6.68 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 2.98 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 2.44 - 2.35 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 1.75 (d,  $J = 10.8$  Hz, 2 H), 1.66 (d,  $J = 10.8$  Hz, 2 H), 1.40 - 1.33 (m, 3 H), 0.96 - 0.92 (m, 2 H); **6-43b**,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.01 (s, 1 H), 7.39 - 7.14 (m, 9 H), 6.99 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 6.69 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 3.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 2.51 - 2.48 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.78 - 1.76 (m, 1 H), 1.65 - 1.46 (m, 8 H)。

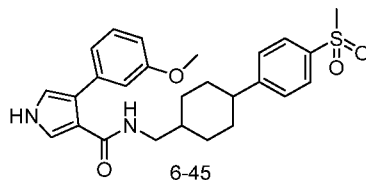
#### 实施例 65: 化合物 6-44~6-46 的合成

用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 8.4 和化合物 4.19、4.21 或 1.10 反应得到化合物 6-44~6-46:



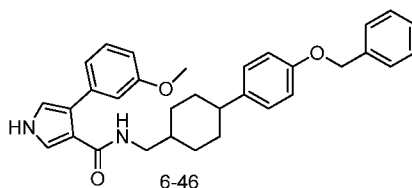
将化合物 6-44 (100 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-TLC (石油醚/乙酸乙酯=2/3) 得到极性较大的化合物 6-44a (16.3 mg, 单一立体构型) 和极性较小的化合物 6-44b (18.3 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$  414; **6-44a**,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.13 (s, 1H), 7.67(d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.71-6.64 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.53-2.45 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 4H), 1.51-1.28 (m, 3H), 1.04-0.91 (m, 2H); **6-44b**,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.20(s, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.71-2.62 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.78-1.51 (m, 8H)。



化合物 6-45 (145 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 9) 得到化合物 6-45a (2.3 mg, 出峰时间: 16.8~17.5 分钟, 单一立体构型) 和 6-45b (0.6 mg, 出峰时间: 18.0~18.8 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

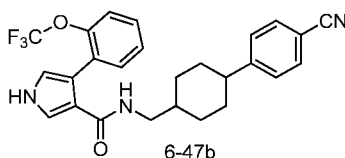
m/z:  $[M+H]^+$ 467; **6-45a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.87-7.85 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H), 7.50-7.47 (d,  $J=12.0$ Hz, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 1H), 6.81-6.80 (d,  $J=4.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.15-3.13 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.62-2.55 (m, 2H), 1.88-1.85 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H), 1.76-1.72 (d,  $J=16.0$  Hz, 2H), 1.50-1.46 (m, 3H), 1.09-1.00 (m, 2H); **6-45b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.77 - 7.73 (d,  $J=16.0$ Hz, 2H), 7.44-7.42 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.74 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.28-3.26 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.61-2.59 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.57-1.56 (m, 1H), 1.53-1.51 (m, 4H)。



m/z:  $[M+H]^+$ 495

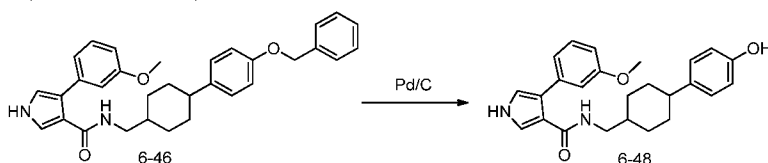
#### 实施例 66: 化合物 6-47b 的合成

用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 8.12 和化合物 4.19b 反应得到化合物 6-47b:



m/z:  $[M+H]^+$ 468;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11.24 (s, 1 H), 7.75 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 7.55 (t,  $J=5.6$  Hz, 1 H), 7.45 (d,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.39 - 7.26 (m, 5 H), 6.82 (t,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 3.24 (t,  $J=6.8$  Hz, 2 H), 2.67 - 2.62 (m, 1 H), 1.86 - 1.85 (m, 1 H), 1.72 - 1.50 (m, 8 H)。

#### 实施例 67: 化合物 6-48 的合成



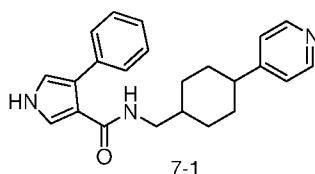
化合物 6-46 (200mg, 0.40mmol) 溶解在甲醇 (15ml) 中, 氢气氛下加入 Pd/C (40mg), 该反应体系在 30°C 下搅拌 3 小时, 硅藻土过滤浓缩得粗产品, 粗品过柱纯化 (二氯甲烷/甲醇 = 100/1~10/1) 得到较大极性的化合物 6-48a (28 mg) 和较小极性的 6-48b (20 mg), 均为白色固体。

m/z:  $[M+H]^+$ 405; **6-48a**,  $^1HNMR$  (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.27-7.31 (m, 2 H), 6.96-7.00 (m, 4 H), 6.89 (dd,  $J=2.0, 8.4$  Hz, 1 H), 6.79 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.11 (d,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 2.29-2.35 (m, 1 H), 1.67-1.80 (m, 4H), 1.31-1.43 (m, 3 H), 0.92-1.02 (m, 2 H); **6-48b**,  $^1HNMR$  (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.23-7.27 (m, 2 H), 6.95-7.04 (m, 4 H), 6.84 (dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz, 1 H), 6.80 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.33 (d,  $J=9.6$  Hz, 2 H), 2.43-2.48 (m, 1 H), 1.55-1.77 (m, 9H)。

#### 实施例 68: 化合物 7-1~7-9 的合成

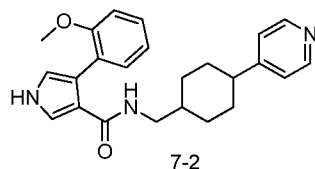
用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 8.2、8.3、8.4、8.5、

8.7、8.8、8.11 或 15.2 和化合物 4.7 或 1.8 反应得到化合物 7-1~7-9:



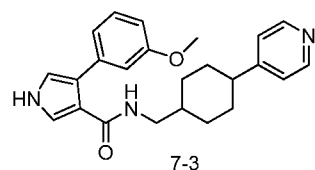
将化合物 7-1 (80 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯=9/1~1/4) 得到极性较小的化合物 7-1a (35 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 7-1b (35 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$  360; **7-1a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.37 - 8.39 (m, 2 H), 7.29 - 7.39 (m, 5 H), 7.13 - 7.15 (m, 2 H), 6.68 - 6.69 (m, 1 H), 3.35 (br. s, 1 H), 3.23 - 3.26 (m, 2 H), 2.49 - 2.56 (m, 1 H), 1.36 - 1.64 (m, 9 H); **7-1b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.60 - 8.68 (m, 1 H), 8.49 - 8.51 (m, 2 H), 7.35 - 7.52 (m, 5 H), 7.10 - 7.12 (m, 2 H), 6.76 - 6.77 (m, 1 H), 5.54 - 5.61 (m, 1 H), 3.14 - 3.18 (m, 2 H), 2.36 - 2.44 (m, 1 H), 1.85 - 1.88 (m, 2 H), 1.27 - 1.41 (m, 4 H), 0.90 - 1.01 (m, 2 H)。



将化合物 7-2 (79 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯=9/1~1/4) 得到极性较小的化合物 7-2a (25 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 7-2b (35 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

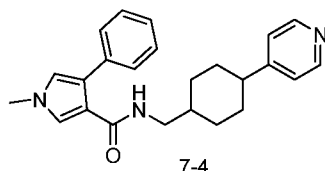
$m/z$ :  $[M+H]^+$  390; **7-2a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.94 (br.s, 1 H), 8.48 - 8.51 (m, 2 H), 7.49 - 7.51 (m, 1 H), 7.28 - 7.40 (m, 2 H), 6.98 - 7.14 (m, 4 H), 6.73 - 6.74 (m, 1 H), 5.74 - 5.77 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.12 - 3.15 (m, 2 H), 2.34 - 2.42 (m, 1 H), 1.82 - 1.86 (m, 3 H), 1.59 - 1.63 (m, 2 H), 1.29 - 1.39 (m, 2 H), 0.86 - 0.97 (m, 2 H); **7-2b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.71 (br.s, 1 H), 8.48 - 8.51 (m, 2 H), 7.50 - 7.51 (m, 1 H), 7.25 - 7.39 (m, 2 H), 6.97 - 7.15 (m, 4 H), 6.73 - 6.75 (m, 1 H), 5.67 - 5.69 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.28 - 3.31 (m, 2 H), 2.51 - 2.58 (m, 1 H), 1.58 - 1.66 (m, 5 H), 1.38 - 1.52 (m, 4 H)。



将化合物 7-3 (40 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯=9/1~1/4) 得到极性较小的化合物 7-3a (27.2 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 7-3b (6.6 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

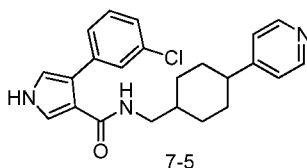
$m/z$ :  $[M+H]^+$  390; **7-3a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.75 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 8.65 (br.s, 1 H), 7.66 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 7.52 - 7.54 (m, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 2 H), 6.92 - 7.05 (m, 3 H), 6.78 - 6.79 (m, 1 H), 5.73 - 5.75 (m, 1 H), 3.84 (m, 3 H), 3.18 - 3.22 (m, 2 H), 1.94 - 1.97 (m, 2 H), 1.75 - 1.78 (m, 2 H), 1.38 - 1.49 (m, 3 H), 1.01 - 1.08 (m, 2 H); **7-3b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.55

(br.s, 1 H), 8.50 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 7.51 - 7.52 (m, 1 H), 7.31 - 7.35 (m, 1 H), 7.14 - 7.16 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 6.89 - 7.04 (m, 3 H), 6.76 - 6.78 (m, 1 H), 5.57 - 5.62 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.32 - 3.36 (m, 2 H), 2.54 - 2.61 (m, 1 H), 1.44 - 1.72 (m, 9 H)。



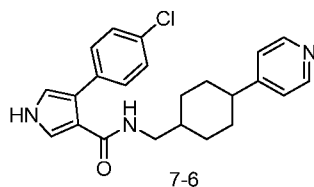
将化合物 7-4 (25 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯=9/1~1/4) 得到极性较小的化合物 7-4a (9.7 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 7-4b (6.5 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$  374; **7-4a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.47 - 8.50 (m, 2 H), 7.28 - 7.44 (m, 6 H), 7.09 - 7.12 (m, 2 H), 6.55 - 6.56 (m, 1 H), 5.52 - 5.55 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.12 - 3.15 (m, 2 H), 2.36 - 2.40 (m, 1 H), 1.84 - 1.87 (m, 2 H), 1.63 - 1.67 (m, 2 H), 1.30 - 1.40 (m, 3 H), 0.89 - 0.99 (m, 2 H); **7-4b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.47 - 8.50 (m, 2 H), 7.28 - 7.44 (m, 6 H), 7.09 - 7.12 (m, 2 H), 6.55 - 6.56 (m, 1 H), 5.52 - 5.55 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.12 - 3.15 (m, 2 H), 2.36 - 2.40 (m, 1 H), 1.84 - 1.87 (m, 2 H), 1.63 - 1.67 (m, 2 H), 1.30 - 1.40 (m, 3 H), 0.89 - 0.99 (m, 2 H)。



化合物 7-5 (190 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 1) 得到化合物 7-5a (24.6 mg, 出峰时间: 11.5~13.0 分钟, 单一立体构型) 和 7-5b (39 mg, 出峰时间: 10.0~11.5 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

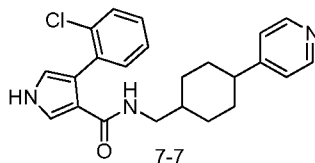
$m/z$ :  $[M+H]^+$  394; **7-5a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.42 - 8.43 (m, 2 H), 7.45 - 7.46 (m, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 4 H), 7.24 - 7.28 (m, 2 H), 6.91 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 3.20 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 2.54 - 2.60 (m, 1 H), 1.86 - 1.94 (m, 4 H), 1.48 - 1.65 (m, 3 H), 1.10 - 1.19 (m, 2 H); **7-5b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.42 - 8.43 (m, 2 H), 7.43 - 7.44 (m, 1 H), 7.21 - 7.39 (m, 6 H), 6.92 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 3.42 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.66 - 2.72 (m, 1 H), 1.91 - 1.96 (m, 1 H), 1.78 - 1.88 (m, 2 H), 1.62 - 1.73 (m, 6 H)。



化合物 7-6 (108 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 2) 得到化合物 7-6a (11.1 mg, 出峰时间: 11.5~13.0 分钟, 单一立体构型) 和 7-6b (7.3 mg, 出峰时间: 10.0~11.5 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

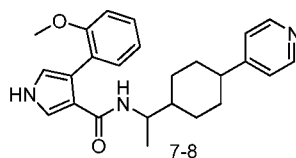
$m/z$ :  $[M+H]^+$  394; **7-6a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.42 - 8.43 (m, 2 H), 7.41 - 7.43 (m, 2 H), 7.33 - 7.37 (m, 4 H), 7.29 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 6.88 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 3.18 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2

H), 2.52 - 2.60 (m, 1 H), 1.82 - 1.94 (m, 4 H), 1.46 - 1.62 (m, 3 H), 1.06 - 1.16 (m, 2 H); **7-6b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.42 - 8.44 (m, 2 H), 7.37 - 7.42 (m, 4 H), 7.31 - 7.34 (m, 2 H), 7.27 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 6.89 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 3.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 2.67 - 2.72 (m, 1 H), 1.76 - 1.95 (m, 3 H), 1.66 - 1.73 (m, 6 H)。

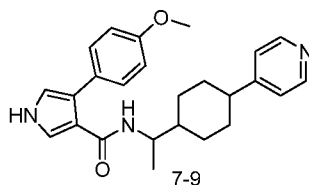


将化合物 7-7 (85 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 3/1~1/1) 得到极性较小的化合物 7-7a (16.2 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 7-7b (5.7 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 394$ ; **7-7a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.74 (br. s, 1 H), 8.50 - 8.52 (m, 2 H), 7.51 - 7.55 (m, 2 H), 7.42 - 7.46 (m, 1 H), 7.33 - 7.38 (m, 2 H), 7.11 - 7.12 (m, 2 H), 6.76 - 6.78 (m, 1 H), 5.32 - 5.38 (m, 1 H), 3.13 - 3.16 (m, 2 H), 2.35 - 2.43 (m, 1 H), 1.83 - 1.86 (m, 2 H), 1.58 - 1.63 (m, 2 H), 1.27 - 1.40 (m, 3 H), 0.87 - 0.97 (m, 2H); **7-7b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.75 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 8.65 (br. s, 1 H), 7.66 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 7.52 - 7.54 (m, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 2 H), 6.92 - 7.05 (m, 3 H), 6.78 - 6.79 (m, 1 H), 5.73 - 5.75 (m, 1 H), 3.84 (m, 3 H), 3.18 - 3.22 (m, 2 H), 1.94 - 1.97 (m, 2 H), 1.75 - 1.78 (m, 2 H), 1.38 - 1.49 (m, 3 H), 1.01 - 1.08 (m, 2 H)。



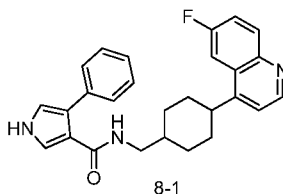
$m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 404$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.65 - 8.76 (m, 2 H), 7.55 - 7.64 (m, 2 H), 7.31 - 7.43 (m, 2 H), 7.00 - 7.07 (m, 2 H), 6.75 - 6.75 (m, 1 H), 5.79 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 3.97 - 4.03 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.35 - 3.42 (m, 1 H), 2.56 - 2.62 (m, 1 H), 1.88 - 1.95 (m, 2 H), 1.63 - 1.73 (m, 2 H), 1.21 - 1.41 (m, 3 H), 1.06 - 1.10 (m, 1 H), 0.95 (m,  $J = 6.8$  Hz, 3 H)。



$m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 404$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.15 (s, 1 H), 8.45 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 7.36 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 7.22 - 7.24 (m, 3 H), 6.89 - 6.94 (m, 3 H), 6.82 - 6.84 (m, 1 H), 3.78 - 3.82 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.42 - 2.45 (m, 1 H), 1.79 - 1.82 (m, 3 H), 1.71 - 1.74 (m, 1 H), 1.32 - 1.41 (m, 3 H), 1.07 - 1.11 (m, 1 H), 0.98 - 1.04 (m, 4 H)。

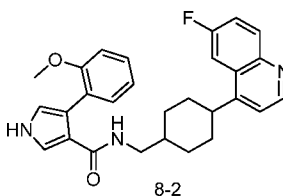
#### 实施例 69: 化合物 8-1~8-7 的合成

用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 8.2、8.7、8.4、8.13、8.15、8.12 或 8.17 和化合物 4.8 反应得到化合物 8-1~8-7:



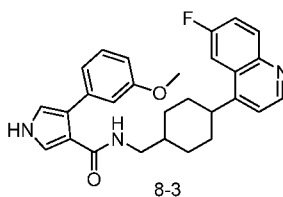
将化合物 8-1 (180 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (二氯甲烷/甲醇=100/1~10/1) 得到极性较小的化合物 8-1a (42 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 8-1b (40 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$  428; **8-1a**,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.22 (s, 1 H), 8.81 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1 H), 8.07 - 8.12 (m, 1 H), 7.97 - 8.00 (m, 1 H), 7.65 - 7.70 (m, 1 H), 7.53 - 7.56 (m, 1 H), 7.45 - 7.48 (m, 3 H), 7.24 - 7.32 (m, 3 H), 7.15 - 7.20 (m, 1 H), 6.93 - 6.94 (m, 1 H), 3.26 - 3.30 (m, 1 H), 3.08 - 3.11 (m, 2 H), 1.83 - 1.92 (m, 4 H), 1.49 - 1.61 (m, 3 H), 1.16 - 1.32 (m, 2 H); **8-1b**,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.91 (s, 1 H), 8.81 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 8.11 - 8.15 (m, 1 H), 7.63 - 7.66 (m, 1 H), 7.41 - 7.53 (m, 6 H), 7.32 - 7.38 (m, 2 H), 6.76 - 6.78 (m, 1 H), 5.55 - 5.58 (m, 1 H), 3.41 - 3.44 (m, 2 H), 3.14 - 3.22 (m, 1 H), 1.72 - 1.76 (m, 4 H), 1.64 - 1.72 (m, 5 H)。



将化合物 8-2 (120 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (二氯甲烷/甲醇=100/1~10/1) 得到极性较小的化合物 8-2a (15 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 8-2b (14 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

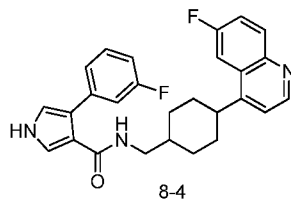
$m/z$ :  $[M+H]^+$  458; **8-2a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.63 (s, 1 H), 8.81 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1 H), 8.11 - 8.15 (m, 1 H), 7.62 - 7.66 (m, 1 H), 7.46 - 7.51 (m, 2 H), 7.33 - 7.42 (m, 2 H), 7.26 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 7.01 - 7.08 (m, 2 H), 6.74 - 6.75 (m, 1 H), 5.85 - 5.88 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.19 - 3.23 (m, 2 H), 2.99 - 3.05 (m, 1 H), 1.96 (d,  $J = 12.4$  Hz, 2 H), 1.66 - 1.69 (m, 2 H), 1.39 - 1.51 (m, 3 H), 1.00 - 1.10 (m, 2 H); **8-2b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.38 (s, 1 H), 8.79 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 8.11 - 8.14 (m, 1 H), 7.62 - 7.65 (m, 1 H), 7.45 - 7.50 (m, 2 H), 7.35 - 7.39 (m, 1 H), 7.29 - 7.32 (m, 2 H), 6.97 - 7.04 (m, 2 H), 6.73 - 6.75 (m, 1 H), 5.74 - 5.77 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.38 - 3.41 (m, 2 H), 3.12 - 3.21 (m, 1 H), 1.57 - 1.74 (m, 9 H)。



将化合物 8-3 (205 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 5) 得到化合物 8-3a (50 mg, 出峰时间: 19.0~19.8 分钟, 单一立体构型) 和 8-3b (46 mg, 出峰时间: 20.0~20.8 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

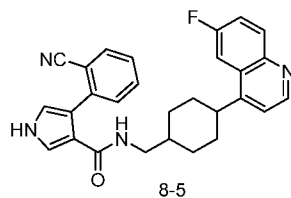
$m/z$ :  $[M+H]^+$  458; **8-3a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.64 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 7.97 (dd,  $J = 5.2, 8.8$  Hz, 1 H), 7.76 (dd,  $J = 2.8, 10.8$  Hz, 1 H), 7.46-7.51 (m, 1 H), 7.35 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H),

7.18-7.22 (m, 2 H), 6.89-6.92 (m, 2 H), 6.75-6.78 (m, 1 H), 6.71 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.12-3.16 (m, 1 H), 3.10 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 1.87 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2 H), 1.69 (d,  $J = 10.8$  Hz, 2 H), 1.43-1.53 (m, 3 H), 1.06-1.16 (m, 2 H); **8-3b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.64 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 7.97 (dd,  $J = 5.6, 9.2$  Hz, 1 H), 7.76 (dd,  $J = 2.8, 10.4$  Hz, 1 H), 7.45-7.50 (m, 1 H), 7.42 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 7.13-7.18 (m, 2 H), 6.86-6.90 (m, 2 H), 6.70-6.73 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.33 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 3.22-3.23 (m, 1 H), 1.83 (s, 1 H), 1.29-1.72 (m, 8 H)。



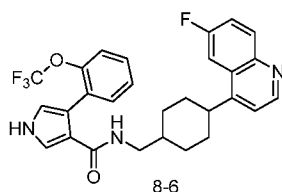
将化合物 8-4 (233 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-TLC 分离 (二氯甲烷/乙酸乙酯 = 1/1) 得到极性较小的化合物 8-4a (14 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 8-4b (8 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 446$ ; **8-4a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.77 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.90 (dd,  $J = 8.0, 4.0$  Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.50 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.92 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 3.25 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.05-1.91 (m, 5H), 1.69-1.60 (m, 3H), 1.37-1.20 (m, 2H); **8-4b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.77 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.91 (dd,  $J = 12.0, 4.0$  Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.35-7.23 (m, 3H), 7.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 3.48 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.41-3.36 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 8H)。



将化合物 8-5 (236 mg, 顺反异构体混合物) 经 Flash 柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 20/1) 得到极性较大的化合物 8-5a (15.6 mg, 单一立体构型) 和极性较小的化合物 8-5b (22.4 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

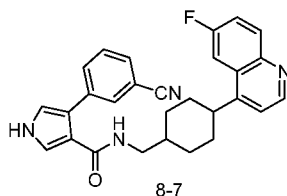
$m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 453$ ; **8-5a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.40 (s, 1H), 8.81 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.10 (dd,  $J = 6.0, 9.2$  Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J = 2.4, 10.8$  Hz, 1H), 7.78 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.67 (dt,  $J = 2.1, 8.8$  Hz, 1H), 7.59 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 3.35-3.30 (m, 3H), 2.02-2.00 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 8H); **8-5b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.41 (s, 1H), 8.81 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J = 5.6, 8.8$  Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J = 2.0, 10.8$  Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.70-7.59 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 3.06 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.91-1.86 (m, 4H), 1.61-1.51 (m, 3H), 1.31-1.24 (m, 2H)。





将化合物 8-6 (205 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 15) 得到化合物 8-6a (15.9 mg, 出峰时间: 21.4~22.0 分钟, 单一立体构型) 和 8-6b (12.8 mg, 出峰时间: 22.3~23.1 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+ 512$ ; **8-6a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.24 (s, 1H), 8.81 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.53 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 4H), 6.83 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.05 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.90-1.82 (m, 4H), 1.55-1.46 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 4H); **8-6b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.30 (s, 1H), 8.86 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.66 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 4H), 6.89 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.36-3.34 (m, 2H), 2.00-1.68 (m, 10H)。

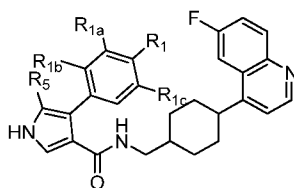


将化合物 8-7 (211 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-TLC 分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 3/10) 得到极性较大的化合物 8-7a (3.7 mg, 单一立体构型) 和极性较小的化合物 8-7b (8.0 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+ 453$ ; **8-7a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.37 (s, 1H), 8.82 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.85-1.64 (m, 8H); **8-7b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.37 (s, 1H), 8.82-8.80 (m, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 2H), 2.04-1.85 (m, 6H), 1.70-1.40 (m, 4H)。

#### 实施例 70: 化合物 8-10a~8-16a 的合成

用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 23.5 或 8.19、8.21、8.16、8.29、8.30 或 8.31 和化合物 4.8a 反应得到化合物 8-10a~8-16a:

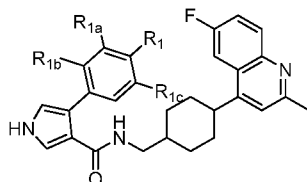


编号	R <sub>1b</sub>	R <sub>1a</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>5</sub>	MS 和 $^1\text{H NMR}$
8-10a	-CN	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	$m/z$ : $[M+H]^+ 467$ ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 11.35 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.69-7.68 (m, 1H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 8H)。
8-11a	H	-CH <sub>3</sub>	H	H	H	$m/z$ : $[M+H]^+ 442$ ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$

						8.77-8.76 (d, $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.55-7.54 (d, $J=4.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.32-7.31 (s, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 7.11-7.09 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.46-3.44 (d, $J=8.0\text{ Hz}$ , 2H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.93 (s, 1H), 1.85-1.75 (m, 8H)。
8-12a	-OCH <sub>3</sub>	F	H	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 476; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 8.75 - 8.74 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$ , 1 H), 8.09 - 8.05 (dd, $J = 9.0, 5.0\text{ Hz}$ , 1 H), 7.88 - 7.84 (dd, $J = 12.0, 4.0\text{ Hz}$ , 1 H), 7.62 - 7.56 (m, 1 H), 7.53 - 7.52 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$ , 1 H), 7.30 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$ , 1 H), 7.11 - 7.03 (m, 3 H), 6.83 - 6.82 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$ , 1 H), 3.67 (d, $J = 1.0\text{ Hz}$ , 3 H), 3.43 - 3.41 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$ , 2 H), 3.35 - 3.33 (m, 1 H), 1.98 - 1.92 (m, 1 H), 1.84 - 1.69 (m, 8 H)。
8-13a	-H	-OCH <sub>3</sub>	F	F	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 494; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 11.34 (s, 1 H), 8.83 (d, $J = 4.8\text{ Hz}$ , 1 H), 8.08 - 8.12 (m, 1 H), 7.96 - 8.00 (m, 1 H), 7.82 - 7.85 (m, 1 H), 7.65 - 7.70 (m, 1 H), 7.47 (d, $J = 4.4\text{ Hz}$ , 1 H), 7.26 - 7.28 (m, 1 H), 7.11 - 7.18 (m, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.37 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$ , 2 H), 3.32 - 3.34 (m, 1 H), 1.98 - 2.06 (m, 1 H), 1.57 - 1.81 (m, 8 H)。
8-14a	F	-OCH <sub>3</sub>	H	F	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 494
8-15a	F	F	H	-OCH <sub>3</sub>	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 494; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 8.65 (d, $J = 4.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.97 (dd, $J = 5.6, 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (dd, $J = 2.8, 10.8\text{Hz}$ , 1H), 7.43-7.51 (m, 2 H), 7.19 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$ , 1H), 6.82 (d, $J = 1.6\text{ Hz}$ , 1H), 6.60-6.64 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.36 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$ , 2 H), 3.24-3.26 (s, 1 H), 1.96 (s, 1 H), 1.67-1.77 (m, 8 H)。
8-16a	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 488; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 8.76 - 8.75 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$ , 1H), 8.10-8.06 (dd, $J = 12.0, 4.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.87-7.84 (dd, $J = 8.0, 4.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.52- 7.51 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.34 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 7.01-6.98 (dd, $J = 8.0, 4.0\text{ Hz}$ , 1H), 6.88 -6.86 (dd, $J = 8.0, 2.0\text{ Hz}$ , 1H), 6.77 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$ , 1H), 3.82 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.40-3.38 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$ , 2H), 3.35- 3.33 (m, 1H), 1.90- 1.82 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 6H), 1.64-1.60 (s, 2H)。

### 实施例 71: 化合物 8-19a~8-20a 的合成

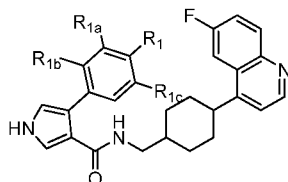
用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 8.7、8.16 和化合物 4.21a 反应得到化合物 8-19a~8-20a:



编号	R <sub>1b</sub>	R <sub>1a</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>1c</sub>	MS 和 <sup>1</sup> H NMR
8-19a	-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 472; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 7.98 - 8.02 (m, 1 H), 7.77 - 7.81 (m, 1 H), 7.52 - 7.57 (m, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 3 H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.97 - 7.01 (m, 1 H), 6.72 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.41 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 3.28 - 3.32 (m, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 1.63 - 1.82 (m, 9 H)。
8-20a	H	-OCH <sub>3</sub>	F	F	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 508; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 7.99 - 8.02 (m, 1 H), 7.80 - 7.81 (m, 1 H), 7.52 - 7.57 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.99 - 7.01 (m, 1 H), 6.89 - 6.94 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.51 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.30 - 3.32 (m, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 2.06 - 2.08 (m, 1 H), 1.77 - 1.90 (m, 8 H)。

### 实施例 72: 化合物 8-21a~8-23a 的合成

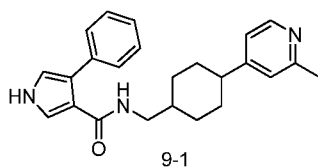
利用化合物 6-38a 的合成方法, 用化合物 8-13a、8-12a 或 8-16a 为起始原料合成化合物 8-21a~8-23a:



编号	R <sub>1b</sub>	R <sub>1a</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>1c</sub>	MS 和 <sup>1</sup> H NMR
8-21a	H	-OH	F	F	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 480; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.78(d, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.07 - 8.11 (m, 1 H), 7.88 - 7.91 (m, 1 H), 7.56 - 7.63 (m, 2 H), 7.26 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.73 - 6.80 (m, 2 H), 3.49 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.36 - 3.39(m, 1 H), 2.00 - 2.10 (m, 1 H), 1.80 - 1.90 (m, 8 H)。
8-22a	-OH	F	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 462; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 1 H), 7.89 - 7.86 (m, 1 H), 7.63 - 7.58 (m, 1 H), 7.54 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.07 - 7.00 (m, 2 H), 6.87 - 6.81 (m, 1 H), 6.80 - 6.79 (m, 1 H), 3.47 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.48 - 3.46 (m, 1 H), 2.03 - 2.01 (m, 1 H), 1.84 - 1.76 (m, 8 H)。
8-23a	-OH	-OH	H	H	m/z: [M+H] <sup>+</sup> 460

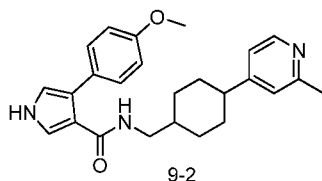
### 实施例 73: 化合物 9-1~9-6 的合成

用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡啶-3-羧酸替换为化合物 8.2~8.3、8.7、15.4 或 8.4 和化合物 4.9 或 1.9 反应得到化合物 9-1~9-6:



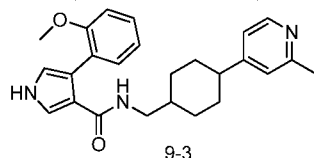
将化合物 9-1 (153 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (二氯甲烷/甲醇= 10/1) 得到极性较小的化合物 9-1a (25.8 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 9-1b (3.5 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ : $[M+H]^+$ 374; **9-1a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.56 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.77 - 7.79 (m, 1 H), 7.26 - 7.45 (m, 6 H), 6.84 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 3.17 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 2.79 - 2.83 (m, 1 H), 2.77 (s, 3 H), 2.02 - 2.06 (m, 1 H), 1.95 - 1.98 (m, 2 H), 1.82 - 1.85 (m, 2 H), 1.50 - 1.64 (m, 4 H); **9-1b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.56 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.80 - 7.82 (m, 1 H), 7.23 - 7.44 (m, 6 H), 6.85 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 3.42 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 2.88 - 2.92 (m, 1 H), 2.76 (s, 3 H), 1.68 - 1.90 (m, 9 H)。



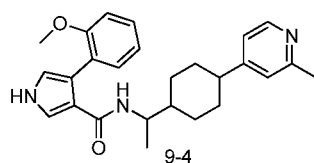
将化合物 9-2 (80 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 得到极性较小的化合物 9-2a (13 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 9-2b (12 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ : $[M+H]^+$ 404; **9-2a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.14 (s, 1 H), 8.31 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 3 H), 7.23 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.04 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 6.87 - 6.89 (m, 2 H), 6.83 - 6.85 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.01 - 3.04 (m, 2 H), 2.43 - 2.46 (m, 4 H), 1.77 - 1.80 (m, 4 H), 1.38 - 1.44 (m, 3 H), 1.00 - 1.03 (m, 2 H); **9-2b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.14 (s, 1 H), 8.32 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 7.44 - 7.47 (m, 1 H), 7.36 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.20 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.05 - 7.07 (m, 1 H), 6.84 - 6.86 (m, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.23 - 3.26 (m, 2 H), 2.43 - 2.44 (m, 4 H), 1.81 - 1.85 (m, 1 H), 1.68 - 1.71 (m, 2 H), 1.56 - 1.57 (m, 6 H)。

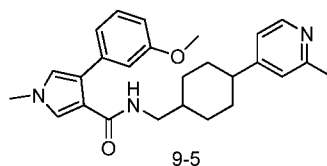


将化合物 9-3 (207 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (二氯甲烷/甲醇=95/5) 得到极性较小的化合物 9-3a (58 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 9-3b (40 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$ 404; **9-3a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.09 - 11.15 (m, 1 H), 8.64 - 8.70 (s, 1 H), 7.71 - 7.84 (m, 2 H), 7.18 - 7.26 (m, 3 H), 6.89 - 7.00 (m, 3 H), 6.72 - 6.76 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 2.97 - 3.01 (m, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 1.78 - 1.87 (m, 2 H), 1.68 - 1.76 (m, 2 H), 1.37 - 1.50 (m, 3 H), 1.22 - 1.26 (m, 1 H), 0.91 - 1.03 (m, 2 H); **9-3b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.09 - 11.16 (m, 1 H), 8.63 - 8.70 (s, 1 H), 7.78 - 7.84 (m, 1 H), 7.71 - 7.75 (m, 1 H), 7.13 - 7.23 (m, 3 H), 7.03 - 7.07 (m, 1 H), 6.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.86 - 6.90 (m, 1 H), 6.74 - 6.76 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.20 - 3.23 (m, 2 H), 2.76 - 2.86 (m, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 1.54 - 1.80 (m, 8 H), 1.20 - 1.26 (m, 1 H)。

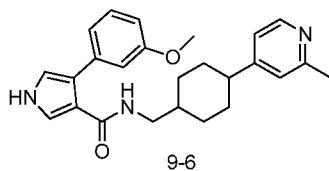


$m/z$ :  $[M+H]^+418$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.73 - 8.77 (m, 1 H), 8.70 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 7.52 - 7.54 (m, 1 H), 7.30 - 7.43 (m, 4 H), 6.96 - 7.07 (m, 2 H), 6.74 - 6.76 (m, 1 H), 5.72 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 3.95 - 4.02 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 2.83 (m, 3 H), 2.49 - 2.58 (m, 1 H), 1.84 - 1.93 (m, 2 H), 1.60 - 1.73 (m, 2 H), 1.17 - 1.39 (m, 3 H), 0.99 - 1.12 (m, 1 H), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.82 - 0.89 (m, 1 H)。



将化合物 9-5 (205 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 5) 得到化合物 9-5a (43.7 mg, 出峰时间: 14.7~15.2 分钟, 单一立体构型) 和 9-5b (28.0 mg, 出峰时间: 15.5~16.2 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+418$ ; **9-5a**,  $^1H$ NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.25 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 6.72-7.23 (m, 8 H), 3.76-3.77 (m, 4 H), 3.67 (s, 3 H), 3.30 (s, 1 H), 2.55-2.60 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 1.55-1.79 (m, 9 H); **9-5b**,  $^1H$ NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.25 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 7.27 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.17 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.08 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 6.94-6.97 (m, 2 H), 6.86 (dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz, 1 H), 6.73 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.11 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.42-2.45 (m, 1 H), 1.83 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2 H), 1.73 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2 H), 1.37-1.48 (m, 3 H), 0.96-1.06 (m, 2 H)。



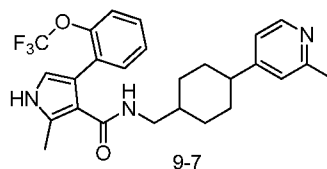
将化合物 9-6 (210 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 5) 得到化合物 9-6a (50 mg, 出峰时间: 13.2~13.9 分钟, 单一立体构型) 和 9-6b (30 mg, 出峰时间: 14.1~14.8 分钟, 单一立体构型), 均为类白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+404$ ; **9-6a**,  $^1H$ NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.26 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 7.26-7.30 (m, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.08 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 6.96-6.99 (m, 2 H), 6.84-6.87 (m, 1 H), 6.80 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.12 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.41-2.46 (m, 1 H), 1.85 (d,  $J = 11.6$  Hz, 2 H), 1.72 (d,  $J = 10.8$  Hz, 2 H), 1.38-1.49 (m, 3 H), 0.96-1.07 (m, 2 H); **9-6b**,  $^1H$ NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.26 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 7.26 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 7.19-7.24 (m, 2 H), 7.11-7.12 (m, 1 H), 6.95-6.98 (m, 2 H), 6.80-6.83 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.56-2.63 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 1.56-1.81 (m, 9 H)。

#### 实施例 74: 化合物 9-7 的合成

用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 23.3 和化合物 4.9 反应得到化合物 9-7:

84

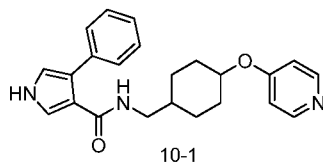


将化合物 9-7 (245 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 11) 得到化合物 9-7a (43.7 mg, 出峰时间: 11.5~12.5 分钟, 单一立体构型) 和 9-7b (28.0 mg, 出峰时间: 12.5~13.8 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$  472; **9-7a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.05 (s, 1 H), 8.65 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.73 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 7.40 - 7.32 (m, 4 H), 6.92 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 6.69 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 2.99 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 2.72 - 2.68 (m, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 1.81 (d,  $J = 11.6$  Hz, 2 H), 1.71 (d,  $J = 11.6$  Hz, 2 H), 1.47 - 1.38 (m, 3 H), 1.02 - 0.93 (m, 2 H); **9-7b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.03 (s, 1 H), 7.73 - 7.81 (m, 2 H), 8.66 (s, 1 H), 7.39 - 7.26 (m, 4 H), 7.03 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 6.69 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 3.22 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 2.84 - 2.76 (m, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.78 - 1.48 (m, 9 H)。

#### 实施例 75: 化合物 10-1 的合成

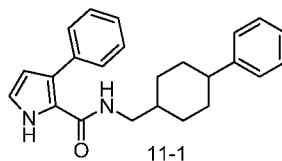
用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 8.2 和化合物 4.15 反应得到化合物 10-1:



$m/z$ :  $[M+H]^+$  376;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11.24 (s, 1 H), 8.69 (s, 2 H), 7.52 - 7.59 (m, 3 H), 7.43 - 7.46 (m, 2 H), 7.23 - 7.30 (m, 3 H), 7.15 - 7.19 (m, 1 H), 6.93 - 6.94 (m, 1 H), 4.70 - 5.02 (m, 1 H), 3.03 - 3.09 (m, 2 H), 2.09 - 2.15 (m, 1 H), 1.91 - 1.96 (m, 1 H), 1.77 - 1.84 (m, 1 H), 1.38 - 1.70 (m, 4 H), 1.28 - 1.34 (m, 1 H), 1.08 - 1.18 (m, 1 H)。

#### 实施例 76: 化合物 11-1 的合成

用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 10.2 得到化合物 11-1:



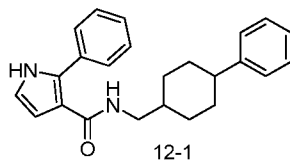
化合物 11-1 (300 mg, 顺反异构体混合物) 用 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 分离得到极性较小的化合物 11-1a (10 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 11-1b (25 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$  359; **11-1a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.42 - 7.46 (m, 4 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.21 - 7.28 (m, 4 H), 7.13 - 7.17 (m, 1 H), 6.94 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 6.21 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 3.32 (m,  $J = 2.4$  Hz, 2 H), 2.52 - 2.58 (m, 1 H), 1.55 - 1.70 (m, 9 H); **11-1b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.63 (s, 1 H), 7.46 - 7.51 (m, 4 H), 7.39 - 7.43 (m, 1 H), 7.29 - 7.33 (m, 2 H), 7.19 - 7.22 (m, 3 H), 6.95 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 6.26 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 5.82 (s, 1 H), 3.18 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H),

2.37 - 2.44 (m, 1 H), 1.88 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2 H), 1.63 - 1.75 (m, 4 H), 1.38 - 1.42 (m, 3 H)。

#### 实施例 77: 化合物 12-1 的合成

用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 11.3 得到化合物 12-1:

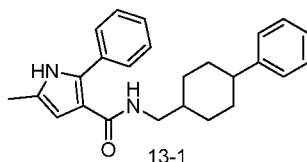


化合物 12-1 (156 mg, 顺反异构体混合物) 用 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 分离得到极性较小的化合物 12-1a (11 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 12-1b (36 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$  359; **12-1a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.55 (s, 1 H), 7.54 - 7.58 (m, 2 H), 7.36 - 7.46 (m, 3 H), 7.29 - 7.33 (m, 2 H), 7.17 - 7.24 (m, 3 H), 6.80 - 6.81 (m, 1 H), 6.67 - 6.69 (m, 1 H), 5.59 - 5.63 (m, 1 H), 3.39 - 3.42 (m, 2 H), 2.53 - 2.60 (m, 1 H), 1.74 - 1.80 (m, 1 H), 1.65 - 1.73 (m, 5 H), 1.54 - 1.58 (m, 3 H); **12-1b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.61 (s, 1 H), 7.55 - 7.58 (m, 2 H), 7.38 - 7.48 (m, 3 H), 7.29 - 7.33 (m, 2 H), 7.19 - 7.24 (m, 3 H), 6.80 - 6.81 (m, 1 H), 6.67 - 6.68 (m, 1 H), 5.66 - 5.68 (m, 1 H), 3.18 - 3.21 (m, 2 H), 2.39 - 2.47 (m, 1 H), 1.87 - 1.90 (m, 2 H), 1.68 - 1.74 (m, 3 H), 1.31 - 1.61 (m, 4 H)。

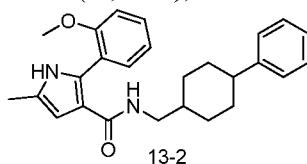
#### 实施例 78: 化合物 13-1~13-8、13-10~13-13 的合成

用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 20.3、20.4、20.5、20.6、20.16、20.9、20.11、20.12 或 20.13 和化合物 1.6 或 1.7 反应得到化合物 13-1~13-8、13-10~13-13:



化合物 13-1 (220 mg, 顺反异构体混合物) 用 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离得到极性较小的化合物 13-1a (35 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 13-1b (25 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

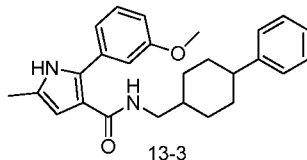
$m/z$ :  $[M+H]^+$  373; **13-1a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.02 (br. s, 1 H), 7.54 - 7.56 (m, 2 H), 7.37 - 7.47 (m, 3 H), 7.30 - 7.33 (m, 2 H), 7.19 - 7.21 (m, 3 H), 6.35 (br. s, 1 H), 5.68 (br. s, 1 H), 3.19 - 3.22 (m, 2 H), 2.40 - 2.46 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.87 - 1.90 (m, 2 H), 1.36 - 1.40 (m, 5 H), 0.97 - 1.08 (m, 2 H); **13-1b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.02 (br. s, 1 H), 7.52 - 7.55 (m, 2 H), 7.31 - 7.45 (m, 4 H), 7.18 - 7.24 (m, 3 H), 6.34 (br. s, 1 H), 5.62 (br. s, 1 H), 3.39 - 3.42 (m, 2 H), 2.53 - 2.60 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.74 - 1.78 (m, 2 H), 1.49 - 1.73 (m, 8 H)。



将化合物 13-2 (90 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯=3/1~1/1) 得到极性较小的化合物 13-2a (11.1 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 13-2b (8.3 mg,

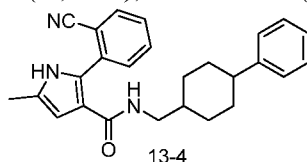
单一立体构型), 均为白色固体。

m/z:  $[M+H]^+$  403; **13-2a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.45 (br. s, 1 H), 7.48 - 7.52 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 3 H), 7.19 - 7.21 (m, 3 H), 6.99 - 7.05 (m, 2 H), 6.34 - 6.35 (m, 1 H), 5.75 - 5.78 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.17 - 3.19 (m, 2 H), 2.39 - 2.43 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 1.86 - 1.89 (m, 2 H), 1.69 - 1.72 (m, 2 H), 1.35 - 1.45 (m, 3 H), 0.98 - 1.05 (m, 2 H); **13-2b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.43 (br. s, 1 H), 7.47 - 7.50 (m, 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 2 H), 7.17 - 7.24 (m, 3 H), 6.99 - 7.03 (m, 2 H), 6.34 - 6.35 (m, 1 H), 5.72 - 5.75 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.37 - 3.41 (m, 2 H), 2.51 - 2.59 (m, 3 H), 2.31 (m, 3 H), 1.63 - 1.77 (m, 5 H), 1.52 - 1.56 (m, 4 H)。



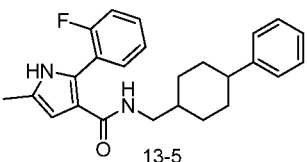
化合物 13-3 (182 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 3) 得到化合物 13-3a (15.5 mg, 出峰时间: 9.5~10.0 分钟, 单一立体构型) 和 13-3b (31.3 mg, 出峰时间: 9.0~9.5 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

m/z:  $[M+H]^+$  403;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11.0 (s, 1 H), 7.62 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 7.17 - 7.31 (m, 7 H), 6.78 - 6.80 (m, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.28 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.98 - 2.01 (m, 1 H), 1.85 - 1.95 (m, 1 H), 1.54 - 1.81 (m, 8 H);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11.1 (s, 1 H), 7.59 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 7.15 - 7.29 (m, 7 H), 6.80 - 6.82 (m, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.05 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.98 - 2.01 (m, 1 H), 1.81 (d,  $J = 10.8$  Hz, 4 H), 1.53 - 1.54 (m, 1 H), 1.36 - 1.44 (m, 2 H), 1.00 - 1.08 (m, 2 H)。



将化合物 13-4 (276 mg, 顺反异构体混合物) 经 Flash 柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/2) 得到极性较大的化合物 13-4a (14 mg, 单一立体构型) 和极性较小的化合物 13-4b (18 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

m/z:  $[M+H]^+$  398; **13-4a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11.34 (s, 1H), 8.27 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 3H), 6.19 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 3.05 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.79-1.71 (m, 4H), 1.48-1.25 (m, 3H), 1.05-0.95 (m, 2H); **13-4b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11.33 (s, 1H), 8.29 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.30-3.27 (m, 2H), 2.53-2.51 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.85-1.84 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 8H)。

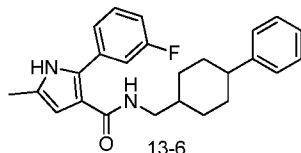


将化合物 13-5 (559 mg, 顺反异构体混合物) 经 Flash 柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯 =



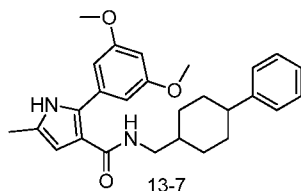
9/1~1/2) 得到极性较小的化合物 13-5a (26 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 13-5b (30 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$  391; **13-5a**,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.08 (s, 1 H), 7.54 - 7.51 (m, 1 H), 7.43 - 7.39 (m, 1 H), 7.34 - 7.27 (m, 3 H), 7.23 - 7.22 (m, 2 H), 7.19 - 7.14 (m, 3 H), 6.23 - 6.22 (m, 1 H), 3.30 - 3.21 (m, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.88 (br. s, 1 H), 1.69 - 1.52 (m, 8 H); **13-5b**,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.08 (s, 1 H), 7.50 - 7.41 (m, 2 H), 7.36 - 7.15 (m, 8 H), 6.24 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 2.99 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 2.51 - 2.41 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 1.80 - 1.77 (m, 4 H), 1.56 - 1.35 (m, 3 H), 1.06-0.96 (m, 2 H)。



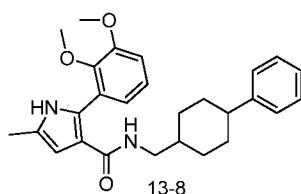
将化合物 13-6 (623 mg, 顺反异构体混合物) 经 Flash 柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/2) 得到极性较小的化合物 13-6a (85 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 13-6b (85 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$  391; **13-6a**,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.17 (s, 1 H), 7.74 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 7.55 - 7.15 (m, 8 H), 7.04 (dt,  $J = 1.2, 8.0$  Hz, 1 H), 6.17 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 3.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 2.54 - 2.52 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.92 (br. s, 1 H), 1.73 - 1.52 (m, 8 H); **13-6b**,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.17 (s, 1 H), 7.73 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1 H), 7.57 - 7.14 (m, 8 H), 7.054 (dt,  $J = 1.6, 8.0$  Hz, 1 H), 6.20 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 3.05 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 2.51 - 2.43 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.84 - 1.80 (m, 4 H), 1.58 - 1.55 (m, 1 H), 1.46 - 1.36 (m, 2 H), 1.11 - 1.02 (m, 2 H)。



将化合物 13-7 (187 mg, 顺反异构体混合物) 经 Flash 柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得到极性较小的化合物 13-7a (31 mg, 单一立体构型) 为白色固体。

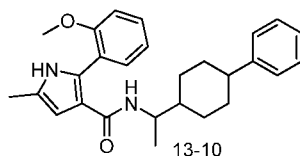
$m/z$ :  $[M+H]^+$  433; **13-7a**,  $^1H$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.28-7.25 (m, 4H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.71- 6.70 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 6.43 -6.42 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.14 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.40-3.38 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.26 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.80- 1.52 (m, 8H)。



将化合物 13-8 (180 mg, 顺反异构体混合物) 经 Flash 柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得到极性较小的化合物 13-8a (15.2 mg, 单一立体构型) 为白色固体。

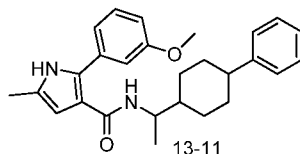
$m/z$ :  $[M+H]^+$  433; **13-8a**,  $^1H$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.25-7.21 (m, 4H), 7.15 - 7.09 (m,

2H), 7.06 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.94-6.91 (dd,  $J = 8.0, 4.0$  Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.70- 1.50 (m, 8H)。



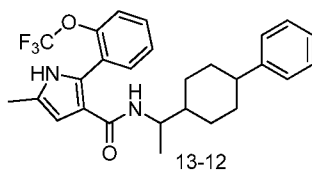
将化合物 13-10 (90 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯=3/1~1/1) 得到极性较小的化合物 13-10a (13.7 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 13-10b (10.4 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+ 417$ ; **13-10a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.37 (br. s, 1 H), 7.38 - 7.46 (m, 2 H), 7.29 - 7.33 (m, 2 H), 7.18 - 7.22 (m, 3 H), 7.01 - 7.07 (m, 2 H), 6.38 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 5.82 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 3.99 - 4.05 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.33 - 2.39 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.85 - 1.89 (m, 2 H), 1.58 - 1.72 (m, 2 H), 1.31 - 1.39 (m, 3 H), 1.05 - 1.10 (m, 1 H), 1.03 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.91 - 0.94 (m, 1 H); **13-10b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.41 (br. s, 1 H), 7.47 - 7.50 (m, 1 H), 7.25 - 7.37 (m, 5 H), 7.16 - 7.20 (m, 1 H), 6.98 - 7.02 (m, 2 H), 6.33 - 6.34 (m, 1 H), 5.49 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 4.31 - 4.38 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.60 - 2.65 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 1.87 - 1.93 (m, 1 H), 1.31 - 1.72 (m, 8 H), 1.07 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H)。

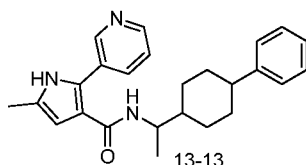


将化合物 13-11 (188 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯=3/1~1/2) 得到极性较小的化合物 13-11a (32 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 13-11b (75 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+ 417$ ; **13-11a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11.04 (s, 1 H), 7.37 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.13 - 7.33 (m, 8 H), 6.75 - 6.81 (m, 1 H), 6.10 (br. s, 1 H), 4.19 - 4.30 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.59 (br. s, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 1.36 - 1.86 (m, 9 H), 1.09 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H); **13-11b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11.05 (s, 1 H), 7.13 - 7.31 (m, 9 H), 6.79 - 6.84 (m, 1 H), 6.14 (br. s, 1 H), 3.74 - 3.84 (m, 4 H), 2.37 - 2.47 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 1.74 - 1.89 (m, 4 H), 1.30 - 1.47 (m, 3 H), 1.00 - 1.16 (m, 5 H)。



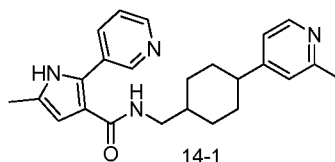
$m/z$ :  $[M+H]^+ 471$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11.08 (s, 1 H), 7.32 - 7.50 (m, 4 H), 7.13 - 7.31 (m, 5 H), 7.04 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 6.26 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 3.65 - 3.77 (m, 1 H), 2.35 - 2.45 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 1.73 - 1.87 (m, 4 H), 1.29 - 1.45 (m, 3 H), 0.95 - 1.12 (m, 5 H)。



$m/z$ :  $[M+H]^+$ 388;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.2 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.42 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1 H), 8.00 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H), 7.14 - 7.43 (m, 7 H), 6.30 (s, 1 H), 3.77 - 3.81 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.98 - 2.01 (m, 1 H), 1.82 - 1.84 (m, 4 H), 1.37 - 1.45 (m, 3 H), 1.08 - 1.12 (m, 4 H)。

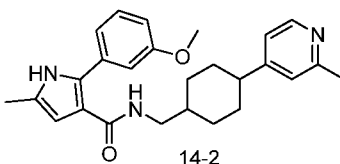
#### 实施例 79: 化合物 14-1~14-7 的合成

用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 20.8、20.5、20.6、20.4、20.7、20.16 或 20.9 和化合物 4.9 反应得到化合物 14-1~14-7:



化合物 14-1 (160 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 4) 得到化合物 14-1a (25 mg, 出峰时间: 10.5~11.5 分钟, 单一立体构型) 和 14-1b (15.2 mg, 出峰时间: 9.5~10.5 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

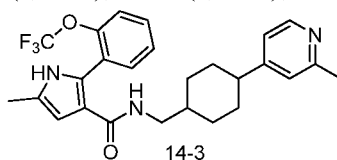
$m/z$ :  $[M+H]^+$ 389; **14-1a**,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.3 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.42 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1 H), 8.31 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H), 7.99 - 8.00 (m, 1 H), 7.77 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1 H), 7.35 - 7.38 (m, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.05 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 3.05 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.97 - 2.03 (m, 1 H), 1.79 - 1.82 (m, 4 H), 1.51 - 1.56 (m, 1 H), 1.35 - 1.44 (m, 2 H), 1.00 - 1.08 (m, 2 H); **14-1b**,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.3 (s, 1 H), 8.75 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H), 8.39 - 8.41 (m, 1 H), 8.32 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H), 7.96 - 7.99 (m, 1 H), 7.77 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.06 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 3.27 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.98 - 2.01 (m, 1 H), 1.88 - 1.91 (m, 1 H), 1.66 - 1.73 (m, 2 H), 1.54 - 1.61 (m, 6 H)。



将化合物 14-2 (188 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (二氯甲烷/甲醇 = 100/1~10/1) 得到极性较大的化合物 13-11a (25 mg, 单一立体构型) 和极性较小的化合物 13-11b (23 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

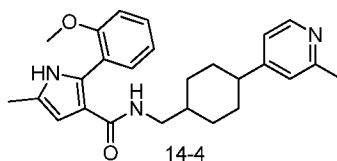
$m/z$ :  $[M+H]^+$ 418; **14-2a**,  $^1H$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.38 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.33 - 7.38 (m, 1 H), 7.09 - 7.13 (m, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 6.91 - 6.94 (m, 2 H), 6.34 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1 H), 5.66 - 5.70 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.18 - 3.22 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.34 - 2.41 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 1.81 - 1.91 (m, 2 H), 1.74 - 1.80 (m, 2 H), 1.33 - 1.52 (m, 3 H), 0.97 - 1.07 (m, 2 H); **14-2b**,  $^1H$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.38 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.32 - 7.36 (m, 1 H),

7.08 - 7.12 (m, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 6.90 - 6.97 (m, 2 H), 6.34 - 6.35 (m, 1 H), 5.59 - 5.62 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.37 - 3.41 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.54 - 1.79 (m, 10 H)。



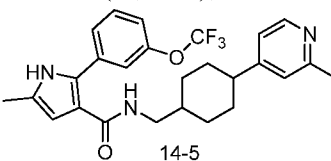
将化合物 14-3 (188 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (二氯甲烷/甲醇=100/1~10/1) 得到极性较大的化合物 14-3a (6.5 mg, 单一立体构型) 和极性较小的化合物 14-3b (5.6 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>472; **14-3a**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.62 - 7.64 (m, 1 H), 7.34 - 7.44 (m, 3 H), 6.98 (s, 1 H), 6.92 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 6.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 5.57 - 5.60 (m, 1 H), 3.18 - 3.22 (m, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.36 - 2.42 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 1.85 - 1.89 (m, 2 H), 1.75 - 1.79 (m, 2 H), 1.47 - 1.50 (m, 1 H), 1.33 - 1.44 (m, 2 H), 0.98 - 1.08 (m, 2 H); **14-3b**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.61 - 7.63 (m, 1 H), 7.33 - 7.43 (m, 3 H), 7.02 (s, 1 H), 6.95 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 6.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 5.48 - 5.51 (m, 1 H), 3.37 - 3.40 (m, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.62 - 1.81 (m, 6 H), 1.54 - 1.58 (m, 4 H)。



将化合物 14-4 (223 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 5) 得到化合物 14-4a (73 mg, 出峰时间: 16.8~17.2 分钟, 单一立体构型) 和 14-4b (71 mg, 出峰时间: 17.3~18.0 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

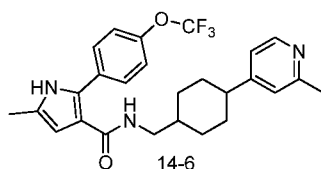
m/z: [M+H]<sup>+</sup>418; **14-4a**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 7.30-7.38 (m, 2 H), 6.98-7.14 (m, 4 H), 6.17 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.38-2.45 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.82 (d, *J* = 10.8 Hz, 2 H), 1.68 (d, *J* = 13.6 Hz, 2 H), 1.35-1.46 (m, 3 H), 0.92-1.03 (m, 2 H); **14-4b**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 7.26-7.35 (m, 2 H), 6.92-7.18 (m, 4 H), 6.16 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.59 (s, 1 H), 2.54-2.61 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.22-2.23 (m, 4 H), 1.53-1.77 (m, 9 H)。



将化合物 14-5 (191 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 5) 得到化合物 14-5a (73 mg, 出峰时间: 19.0~19.8 分钟, 单一立体构型) 和 14-5b (71 mg, 出峰时间: 19.9~20.3 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

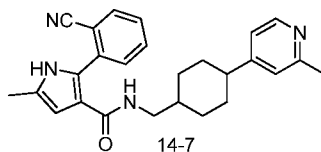
m/z: [M+H]<sup>+</sup>472; **14-5a**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 7.41-7.52 (m, 3 H), 7.07-7.16 (m, 3 H), 6.16 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 3.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.48 (s, 4 H), 2.26 (d, *J* = 0.8 Hz, 3 H), 1.88 (d, *J* = 10.8 Hz, 4 H), 1.43-1.65 (m, 3 H), 1.08-1.18 (m, 2 H); **14-5b**,

$^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.25 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 7.39-7.51 (m, 3 H), 7.12-7.21 (m, 3 H), 6.15 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1 H), 3.39 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 2.59-2.64 (m, 1 H), 2.48 (s, 3H), 2.26 (s, 3 H), 1.62-1.98 (m, 9 H)。



将化合物 14-6 (137 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 6) 得到化合物 14-6a (36.3 mg, 出峰时间: 14.5~15.0 分钟, 单一立体构型) 和 14-6b (12.0 mg, 出峰时间: 14.0~14.5 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 472$ ; **14-6a**,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.37 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.59 - 7.63 (m, 2 H), 7.24 - 7.25 (m, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 6.89 - 6.90 (m, 1 H), 6.21 - 6.22 (m, 1 H), 5.66 - 5.68 (m, 1 H), 3.24 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 2.36 - 2.40 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.80 - 1.89 (m, 4 H), 1.49 - 1.56 (m, 1 H), 1.35 - 1.45 (m, 2 H), 1.01 - 1.10 (m, 2 H); **14-6b**,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.37 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.60 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 7.23 - 7.25 (m, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 6.94 - 6.95 (m, 1 H), 6.20 - 6.21 (m, 1 H), 5.55 - 5.57 (m, 1 H), 3.41 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 2.52 - 2.58 (m, 4 H), 2.30 (s, 3H), 1.81 - 1.83 (m, 1 H), 1.53 - 1.75 (m, 8 H)。

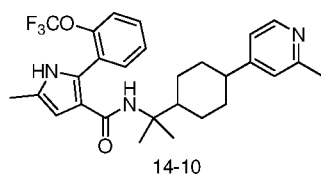


将化合物 14-7 (284 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 14) 得到化合物 14-7a (30.1 mg, 出峰时间: 16.2~17.0 分钟, 单一立体构型) 和 14-7b (16.8 mg, 出峰时间: 17.0~17.8 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 413$ ; **14-7a**,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.33 (s, 1 H), 8.31 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 8.28 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 7.54 - 7.52 (m, 2 H), 7.48 - 7.46 (m, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 7.04 - 7.02 (m, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 3.29 - 3.27 (m, 1 H), 3.07 - 3.05 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.78 (t,  $J = 14.0$  Hz, 4 H), 1.73 - 1.71 (m, 1 H), 1.37 - 1.34 (m, 2 H), 1.00 - 0.97 (m, 2 H); **14-7b**,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.32 (s, 1 H), 8.32 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 8.29 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 7.56 - 7.55 (m, 2 H), 7.54 - 7.52 (m, 2 H), 7.11 (s, 1 H), 7.04 - 7.03 (m, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 3.28 - 3.27 (m, 1 H), 3.25 - 3.24 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.83 - 1.81 (m, 1 H), 1.37 - 1.34 (m, 2 H), 1.55 - 1.23 (m, 6 H)。

#### 实施例 80: 化合物 14-10 的合成

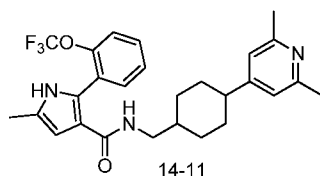
用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 20.6 和化合物 4.26 反应得到化合物 14-10:



m/z: [M+H]<sup>+</sup>500; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.77 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 7.55 - 7.40 (m, 4 H), 6.22 (s, 1 H), 2.78 - 2.73 (m, 4 H), 2.27 (s, 3 H), 2.17 - 2.11 (m, 1 H), 1.97 (d, *J* = 12.0 Hz, 2 H), 1.85 (d, *J* = 16.0 Hz, 2 H), 1.58 - 1.49 (m, 2 H), 1.25 - 1.14 (m, 8 H)。

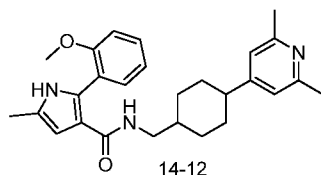
### 实施例 81: 化合物 14-11~14-12 的合成

用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 20.6、20.4 和化合物 4.12 反应得到化合物 26-1:



将化合物 14-11 (192 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 5) 得到化合物 14-11a (60 mg, 出峰时间: 17.6~18.2 分钟, 单一立体构型) 和 14-11b (50 mg, 出峰时间: 18.3~19.2 分钟, 单一立体构型), 均为类白色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>486; **14-11a**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.32 - 7.52 (m, 4 H), 6.93 (s, 2 H), 6.21 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 3.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.44 (s, 6 H), 2.39 - 2.42 (m, 1 H), 2.26 (d, *J* = 0.4 Hz, 3 H), 1.83 (d, *J* = 10.4 Hz, 4 H), 1.39 - 1.56 (m, 3 H), 1.01 - 1.11 (m, 2 H); **14-11b**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.49 - 7.51 (m, 1 H), 7.30 - 7.42 (m, 3 H), 6.97 (s, 2 H), 6.20 (d, *J* = 0.4 Hz, 1 H), 3.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.51 - 2.59 (m, 1 H), 2.43 (s, 6 H), 2.25 (d, *J* = 0.4 Hz, 3 H), 1.57 - 1.90 (m, 9 H)。

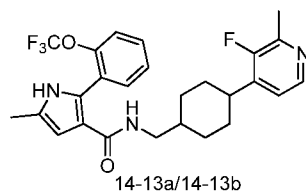


将化合物 14-12 (213 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 5) 得到化合物 14-12a (30 mg, 出峰时间: 15.5~16.0 分钟, 单一立体构型) 和 14-12b (40 mg, 出峰时间: 16.2~16.6 分钟, 单一立体构型), 均为类白色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>432; **14-12a**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.30 - 7.38 (m, 2 H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.91 (s, 2 H), 6.17 (s, 1 H), 3.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 3 H), 3.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 2.44 (s, 6 H), 2.34 - 2.40 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.79 (d, *J* = 12.0 Hz, 2 H), 1.67 (d, *J* = 11.2 Hz, 2 H), 1.34 - 1.44 (m, 3 H), 0.91 - 1.01 (m, 2 H); **14-12b**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.28 - 7.35 (m, 2 H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.95 - 6.98 (m, 3 H), 6.16 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.28 - 3.29 (m, 2 H), 2.48 - 2.54 (m, 1 H), 2.43 (s, 6 H), 2.23 (s, 3 H), 1.52 - 1.77 (m, 9 H)。

### 实施例 82: 化合物 14-13a 和 14-13b 的合成

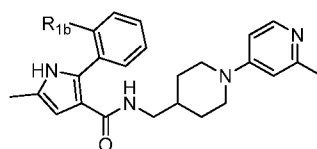
用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 20.6 和化合物 4.14a、4.14b 反应得到化合物 14-13a 和 14-13b:



$m/z$ :  $[M+H]^+$ 490; **14-13a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.15 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 7.53 (dd,  $J = 2.0$  Hz,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 7.37 - 7.45 (m, 2 H), 7.34 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.28 - 7.31 (m, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 3.40 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.96 - 3.00 (m, 1 H), 2.49 (d,  $J = 3.2$  Hz, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.92 - 2.00 (m, 1 H), 1.62 - 1.82 (m, 8 H); **14-13b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.15 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 7.54 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.35 - 7.46 (m, 3 H), 7.21 - 7.23 (m, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 3.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 2.85 - 2.91 (m, 1 H), 2.49 (d,  $J = 3.2$  Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.87 (d,  $J = 11.6$  Hz, 4 H), 1.48 - 1.60 (m, 3 H), 1.07 - 1.16 (m, 2 H)。

### 实施例 83: 化合物 15-1~15-2 的合成

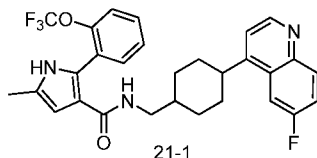
用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 20.6、20.4 化合物 5.3 反应得到化合物 15-1~15-2:



编号	R <sub>1b</sub>	MS 和 $^1H$ NMR
15-1	-OCF <sub>3</sub>	$m/z$ : $[M+H]^+$ 473; $^1HNMR$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 11.09 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.53-7.30 (m, 5H), 6.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 2.8, 6.4$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.70-1.64 (m, 3H), 1.08 (dd, $J = 2.0, 12.0$ Hz, 2H)。
15-2	-OCH <sub>3</sub>	$m/z$ : $[M+H]^+$ 419; $^1HNMR$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 11.79 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.92 (dt, $J = 0.8, 7.6$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 2.4, 6.0$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.96 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.64-1.57 (m, 3H), 1.09-0.99 (m, 2H)。

### 实施例 84: 化合物 21-1~21-4 的合成

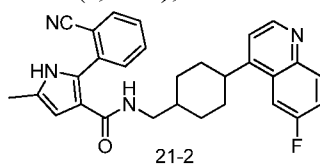
用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 20.6、20.9、20.19、20.5、20.21 和化合物 4.8 反应得到化合物 21-1~21-4:



将化合物 21-1 (192 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 5) 得到化合物 21-1a (30 mg, 出峰时间: 19.5~20.3 分钟, 单一立体构型) 和 21-1b (28 mg, 出峰时间: 20.6~21.3 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

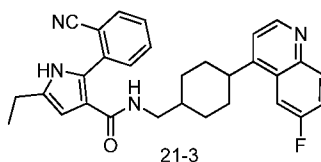
$m/z$ :  $[M+H]^+$ 526; **21-1a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.64 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1 H), 7.97 (dd,  $J = 5.6$  Hz,  $J = 9.6$  Hz, 1 H), 7.76 (dd,  $J = 2.8, J = 10.8$  Hz, 1 H), 7.23 - 7.51 (m, 6 H), 6.13 (d,  $J = 0.8$

Hz, 1 H), 3.13 - 3.17 (m, 1 H), 3.08 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 2.17 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3 H), 1.92 (d,  $J = 12$  Hz, 2 H), 1.83 (dd,  $J = 2, 2.4$  Hz, 2 H), 1.45 - 1.57 (m, 3 H), 1.16 - 1.23 (m, 2 H); **21-1b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.63 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 7.96 (dd,  $J = 5.6, J = 9.2$  Hz, 1 H), 7.76 (dd,  $J = 2.4, J = 10.4$  Hz, 1 H), 7.20-7.50 (m, 6 H), 6.13 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1 H), 3.32 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H), 3.22 - 3.23 (m, 1 H), 2.16 (d,  $J = 0.4$  Hz, 3 H), 1.93 (s, 1 H), 1.64 - 1.75 (m, 8 H)。

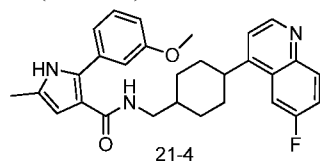


将化合物 21-2 (320 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 16) 得到化合物 21-2a (15.5 mg, 出峰时间: 21.0~21.8 分钟, 单一立体构型) 和 21-2b (5.3 mg, 出峰时间: 21.9~22.4 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 467$ ; **21-2a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.36 (s, 1 H), 8.82 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1 H), 8.34 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 8.11 - 8.07 (m, 1 H), 7.99 - 7.95 (m, 1 H), 7.77 - 7.65 (m, 1 H), 7.57 - 7.54 (m, 2 H), 7.52 - 7.50 (m, 1 H), 7.47 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.45 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 6.18 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 3.12 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.90 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2 H), 1.79 (d,  $J = 1.2$  Hz, 2 H), 1.58-1.46 (m, 3 H), 1.29-1.20 (m, 3 H); **21-2b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.34 (s, 1 H), 8.83 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1 H), 8.34 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 8.11 - 8.07 (m, 1 H), 7.99 - 7.95 (m, 1 H), 7.70 - 7.64 (m, 1 H), 7.58 - 7.54 (m, 2 H), 7.51 - 7.50 (m, 1 H), 7.48 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.46 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 6.18 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 3.30 - 3.28 (m, 3H), 2.14 (s, 3 H), 1.95 - 1.93 (m, 1 H), 1.78 - 1.65 (m, 8 H)。



$m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 481$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.35 (s, 1H), 8.83 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 8.33 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 8.11-8.07 (m, 1 H), 7.98 (dd,  $J = 2.8, 10.8$  Hz, 1 H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 5 H), 6.19 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 3.37 - 3.25 (m, 4 H), 2.48 - 2.46 (m, 1 H), 1.95 - 1.94 (m, 1 H), 1.75 - 1.65 (m, 8 H), 1.13 - 1.09 (m, 3 H)。

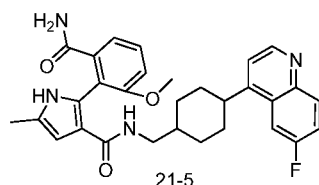


将化合物 21-4 (350 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 18) 得到 21-4a (25.0 mg, 出峰时间: 17.3~18.5 分钟, 单一立体构型) 和化合物 21-4b (36.5 mg, 出峰时间: 16.2~17.1 分钟, 单一立体构型), 均为黄色固体。

$m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 472$ ; **21-4a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.06 (s, 1H), 8.97 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.19-8.10 (m, 2H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H), 6.80-6.77 (m, 1H), 6.14 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.43 (br. s, 1H), 3.36-3.33 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.01 (br. s, 1H), 1.80-1.66 (m, 8H); **21-4b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.06 (s, 1H), 8.97 (d,  $J = 4.8$



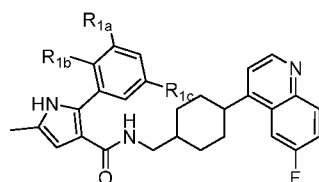
Hz, 1H), 8.20-8.15 (m, 2H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.67 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 3H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.16 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, 4H), 1.63-1.52 (m, 3H), 1.34-1.25 (m, 2H)。



$m/z$ :  $[M+H]^+ 514$

### 实施例 85: 化合物 21-11a~21-13a 的合成

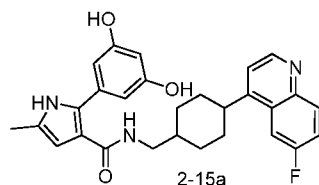
用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 20.10、20.12 或 20.13 和化合物 4.8a 反应得到化合物 21-11a~21-13a:



编号	R <sub>1b</sub>	R <sub>1a</sub>	R <sub>1c</sub>	MS 和 <sup>1</sup> H NMR
21-11a	-CN	H	-OCH <sub>3</sub>	$m/z$ : $[M+H]^+ 497$ ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 11.48 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.21-8.18 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.65-7.54 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.53-6.17 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.30-3.27 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.92-1.94 (m, 1H), 1.76-1.58 (m, 8H)。
21-12a	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	$m/z$ : $[M+H]^+ 502$ ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 8.77 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.11 - 8.09 (m, 1H), 7.90 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.57 - 7.56 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 6.43 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 8H)。
21-13a	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H	$m/z$ : $[M+H]^+ 502$ ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 8.76-8.75 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.09 - 8.06 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.87-7.84 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.53- 7.52 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 7.05-7.02 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 6.95-6.92 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 6.23 - 6.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.41-3.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.35- 3.33 (m, 1H), 2.26 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.80 - 1.64 (m, 8H)。

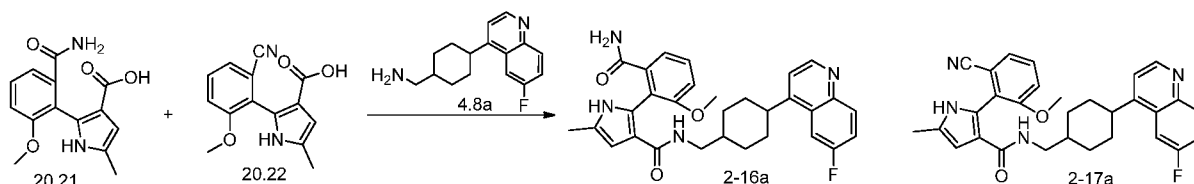
### 实施例 86: 化合物 21-15a 的合成

利用化合物 6-38a 的合成方法, 用化合物 21-12a 为起始原料合成化合物 21-15a:



m/z: [M+H]<sup>+</sup>474; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.66 - 8.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.99 - 7.95 (m, 1 H), 7.78 - 7.74 (m, 1 H), 7.51 - 7.46 (m, 1 H), 7.45 - 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.34 - 6.33 (d, *J* = 4.0 Hz, 2 H), 6.15 - 6.14 (m, 1 H), 6.06 (s, 1 H), 3.34 - 3.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 3.28 - 3.24 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 1.89 (s, 1 H), 1.74 - 1.65 (m, 8 H)。

### 实施例 87: 化合物 21-16a 和 21-17a 的合成

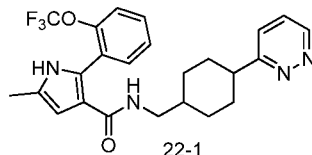


利用化合物 1-1 的合成方法, 用化合物 20.21 和 20.22 的混合物和化合物 4.8a 反应得到化合物 2-16a 和 2-17a 的混合物, 经 *prep*-HPLC 分离得到化合物 2-16a 和 2-17a。

**2-16a:** m/z: [M+H]<sup>+</sup>515; **2-17a:** m/z: [M+H]<sup>+</sup>497。

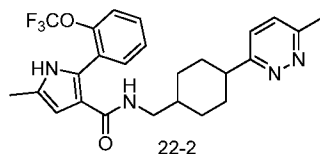
### 实施例 88: 化合物 22-1~22-4 的合成

用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 20.6 和化合物 4.10、4.11、4.13 或 4.20 反应得到化合物 22-1~22-4:



将化合物 22-1 (160 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 12) 得到化合物 22-1a (18.5 mg, 出峰时间: 9.2~10.1 分钟, 单一立体构型) 和 22-1b (7.8 mg, 出峰时间: 10.2~11.0 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

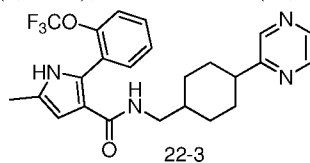
m/z: [M+H]<sup>+</sup>459; **22-1a,** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.08 (s, 1 H), 9.10 (t, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 3.2 Hz, 2 H), 7.48-7.32 (m, 5 H), 6.23 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 2.99 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 2.87 - 2.81 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 1.89 (d, *J* = 11.6 Hz, 2 H), 1.81 (d, *J* = 10.8 Hz, 2 H), 1.58 - 1.49 (m, 3 H), 1.10 - 0.99 (m, 2 H); **22-1b,** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.07 (s, 1 H), 9.10 (t, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 3.2 Hz, 2 H), 7.49 - 7.30 (m, 5 H), 6.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 3.16 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.98 - 2.93 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.92 - 1.83 (m, 3 H), 1.67 - 1.63 (m, 2 H), 1.57 - 1.55 (m, 4 H)。



将化合物 22-2 (274 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 13) 得到化合物 22-2a (46.3 mg, 出峰时间: 14.7~15.5 分钟, 单一立体构型) 和 22-2b (32.7 mg, 出峰时间: 15.6~16.3 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

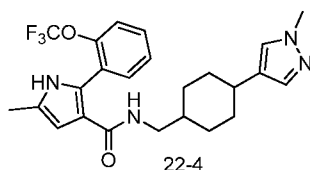
m/z: [M+H]<sup>+</sup>473; **22-2a,** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.07 (s, 1 H), 7.48 - 7.32 (m, 7 H), 6.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 2.99 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 2.81 - 2.75 (m, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.88 - 1.79 (m, 4 H), 1.55 - 1.45 (m, 3 H), 1.08 - 0.98 (m, 2 H); **22-2b,** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.06 (s, 1 H), 7.49 - 7.30 (m, 7 H), 6.21 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1 H), 3.15 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 2.92 - 2.87 (m, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.90 - 1.83 (m, 3 H), 1.64 - 1.52 (m, 6 H)。



将化合物 22-3 (372 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 15) 得到化合物 22-3a (18.2 mg, 出峰时间: 16.4~17.1 分钟, 单一立体构型) 和 22-3b (19.2 mg, 出峰时间: 17.2~17.9 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+ 459$ ; **22-3a**,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.06 (s, 1 H), 8.56 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 8.54 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 8.45 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 7.74 - 7.72 (m, 1 H), 7.45 - 7.43 (m, 1 H), 7.41 - 7.39 (m, 1 H), 7.34 - 7.32 (m, 1 H), 6.23 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 3.29 - 3.27 (m, 1 H), 2.99 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 2.72 - 2.66 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.87 - 1.85 (m, 4 H), 1.51 - 1.50 (m, 3 H), 1.87 - 1.85 (m, 2 H); **22-3b**,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.06 (s, 1 H), 8.57 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 8.55 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 8.44 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 7.48 - 7.46 (m, 1 H), 7.46 - 7.44 (m, 1 H), 7.43 - 7.40 (m, 1 H), 7.37 - 7.35 (m, 1 H), 6.21 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 3.29 - 3.27 (m, 1 H), 3.16 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 2.82 - 2.80 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.89 - 1.85 (m, 3 H), 1.51 - 1.23 (m, 6 H)。

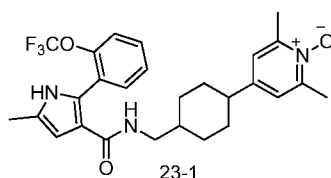


将化合物 22-4 (168 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 17) 得到化合物 22-4a (11.5 mg, 出峰时间: 14.2~15.0 分钟, 单一立体构型) 和 22-4b (16.4 mg, 出峰时间: 15.1~16.0 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+ 461$ ; **22-4a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.15 (s, 1 H), 7.62 - 7.59 (m, 1 H), 7.42 - 7.28 (m, 4 H), 7.10 (s, 1 H), 6.27 - 6.24 (m, 1 H), 5.57 - 5.49 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.15 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 2.41 - 2.31 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.96 - 1.89 (m, 2 H), 1.71 - 1.63 (m, 2 H), 1.46 - 1.35 (m, 1 H), 1.25 - 1.17 (m, 2 H), 1.02 - 0.91 (m, 2 H); **22-4b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.15 (s, 1 H), 7.61 - 7.57 (m, 1 H), 7.41 - 7.28 (m, 4 H), 7.12 (s, 1 H), 6.23 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 5.51 - 5.43 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.21 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 2.74 - 2.66 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.74 - 1.62 (m, 4 H), 1.51 - 1.41 (m, 2 H), 1.36 - 1.24 (m, 3 H)。

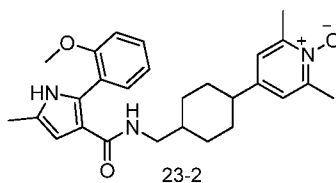
#### 实施例 89: 化合物 23-1~23-4 的合成

用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 20.6、20.4 和化合物 6.3、6.4 反应得到化合物 23-1~23-4:



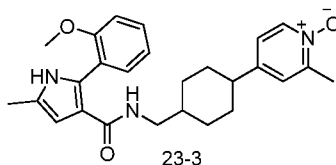
将化合物 23-1 (198 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 5) 得到化合物 23-1a (38 mg, 出峰时间: 12.2~12.8 分钟, 单一立体构型) 和 23-1b (26 mg, 出峰时间: 12.9~13.5 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$ 502; **23-1a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.51 (dd,  $J = 2.0, 7.6$  Hz, 1 H), 7.31 - 7.42 (m, 3 H), 7.27 (s, 2 H), 6.21 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1 H), 3.10 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 2.50 (s, 6 H), 2.46 - 2.48 (m, 1 H), 2.26 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3 H), 1.83 - 1.88 (m, 4 H), 1.39 - 1.57 (m, 3 H), 1.02 - 1.12 (m, 2 H); **23-1b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.51 (dd,  $J = 1.6, 7.2$  Hz, 1 H), 7.29 - 7.42 (m, 5 H), 6.20 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1 H), 3.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 2.58 - 2.66 (m, 1 H), 2.50 (s, 6 H), 2.25 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3 H), 1.57 - 1.92 (m, 9 H)。



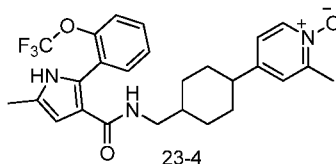
将化合物 23-2 (121 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 5) 得到化合物 23-2a (25 mg, 出峰时间: 10.5~11.2 分钟, 单一立体构型) 和 23-2b (20 mg, 出峰时间: 11.6~12.3 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$ 448; **23-2a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.26 - 7.38 (m, 4 H), 5.98 - 7.09 (m, 2 H), 6.17 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.07 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 2.50 (s, 6 H), 2.41 - 2.48 (m, 1 H), 2.23 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3 H), 1.82 (d,  $J = 10.8$  Hz, 2 H), 1.70 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2 H), 1.34 - 1.45 (m, 3 H), 0.93 - 1.03 (m, 2 H); **23-2b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.28 - 7.35 (m, 4 H), 6.94 - 7.06 (m, 2 H), 6.17 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 6.17 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2 H), 2.55 - 2.71 (m, 1 H), 2.50 (s, 6 H), 2.23 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3 H), 1.54 - 1.68 (m, 9 H)。



将化合物 23-3 (74 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 5) 得到化合物 23-3a (7 mg, 出峰时间: 13.0~13.8 分钟, 单一立体构型) 和 23-3b (6 mg, 出峰时间: 14.2~14.8 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$ 434; **23-3a**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.42 (s, 1 H), 8.15 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1 H), 7.48 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.26 - 7.33 (m, 1 H), 6.95 - 7.05 (m, 4 H), 6.32 (s, 1 H), 5.72 - 5.73 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.15 - 3.18 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.37 - 2.38 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.83 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2 H), 1.73 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 1.26 - 1.32 (m, 3 H), 0.97 - 1.00 (m, 2 H); **23-3b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.43 (s, 1 H), 8.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.47 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.26 - 7.32 (m, 1 H), 7.09 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1 H), 6.97 - 7.01 (m, 3 H), 6.31 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1 H), 5.64 - 5.65 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.33 - 3.36 (m, 2 H), 2.50 - 2.51 (m, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 1.53 - 1.73 (m, 9 H)。

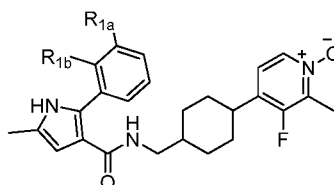


将化合物 23-4 (74 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 5) 得到化合物 23-4a (7 mg, 出峰时间: 16.0~16.7 分钟, 单一立体构型)。

$m/z$ :  $[M+H]^+$ 488; **23-4a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.14 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1 H), 7.58 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.26 - 7.39 (m, 5 H), 7.09 (s, 1 H), 6.99 - 7.00 (m, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 5.50 - 5.51 (m, 1 H), 3.34 - 3.38 (m, 2 H), 2.50 - 2.51 (m, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 1.57 - 1.65 (m, 8 H)。

#### 实施例 90: 化合物 23-5a~23-6a 的合成

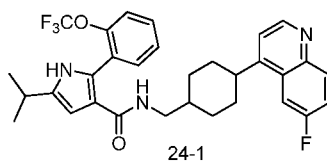
用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 20.6、20.5 和化合物 6.5a 反应得到化合物 23-5a~23-6a:



编号	R <sub>1b</sub>	R <sub>1a</sub>	MS 和 $^1H$ NMR
23-5a	-OCF <sub>3</sub>	H	$m/z$ : $[M+H]^+$ 506; $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$ ): $\delta$ 8.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.52 - 7.54 (m, 1 H), 7.38 - 7.44 (m, 3 H), 7.32 - 7.35 (m, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 3.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.93 - 2.99 (m, 1 H), 2.49 (d, $J = 2.8$ Hz, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.97 - 1.98 (m, 1 H), 1.77 - 1.90 (m, 8 H)。
23-6a	H	-OCH <sub>3</sub>	$m/z$ : $[M+H]^+$ 452; $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$ ): $\delta$ 8.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.41 - 7.45 (m, 1 H), 7.26 - 7.30 (m, 1 H), 7.09 - 7.13 (m, 2 H), 6.85 - 6.88 (m, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.93 - 2.99 (m, 1 H), 2.49 (d, $J = 3.2$ Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 1.79 - 1.83 (m, 1 H), 1.64 - 1.71 (m, 8 H)。

#### 实施例 91: 化合物 24-1、24-2a 和 24-2b 的合成

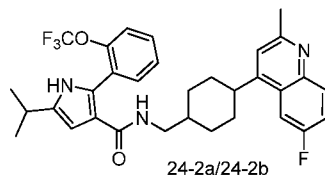
用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 20.17 和化合物 4.8、4.21a、4.21b 反应得到化合物 24-1、24-2a 和 24-2b:



将化合物 24-1 (199 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 5) 得到化合物 24-1a (35 mg, 出峰时间: 20.0~20.6 分钟, 单一立体构型) 和 24-1b (26 mg, 出峰时间: 20.9~21.5 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$ 554; **24-1a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.64 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 7.97 (dd,  $J = 5.6, J = 9.2$  Hz, 1 H), 7.76 (dd,  $J = 2.8, J = 10.8$  Hz, 1 H), 7.23 - 7.51 (m, 6 H), 6.18 (s, 1 H), 3.12 - 3.15 (m, 1 H), 3.08 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 2.80 - 2.86 (m, 1 H), 1.89 (d,  $J = 12.4$  Hz, 2 H), 1.81 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2 H), 1.45 - 1.59 (m, 3 H), 1.12 - 1.22 (m, 8 H); **24-1b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.64 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 7.97 (dd,  $J = 5.6, 9.2$  Hz, 1 H), 7.76 (dd,  $J = 2.4, 10.4$  Hz, 1 H), 7.21 -

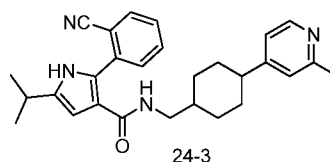
7.50 (m, 6 H), 6.18 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1 H), 3.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 3.21 - 3.23 (m, 1 H), 2.79 - 2.86 (m, 1 H), 1.94 (s, 1 H), 1.64 - 1.76 (m, 8 H), 1.19 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H)。



$m/z$ :  $[M+H]^+$ 568; **24-2a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.98 - 8.01 (m, 1 H), 7.80 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 7.52 - 7.57 (m, 2 H), 7.34 - 7.46 (m, 4 H), 6.30 (s, 1 H), 3.45 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.94 - 2.97 (m, 1 H), 2.69 (s, 3 H), 2.02 - 2.09 (m, 1 H), 1.75 - 1.88 (m, 8 H), 1.31 (d,  $J = 7.2$  Hz, 7 H); **24-2b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.98 - 8.02 (m, 1 H), 7.80 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 7.52 - 7.58 (m, 2 H), 7.36 - 7.47 (m, 4 H), 6.30 (s, 1 H), 3.15 - 3.26 (m, 3 H), 2.94 - 2.97 (m, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 1.97 (dd,  $J = 12.0, 10.4$  Hz, 4 H), 1.57 - 1.69 (m, 3 H), 1.28 - 1.35 (m, 8 H)。

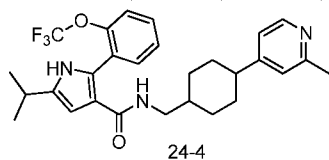
### 实施例 92: 化合物 24-3~24-4 的合成

用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 20.18、20.17 和化合物 4.9 反应得到化合物 24-3~24-4:



将化合物 24-3 (270 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 7) 得到化合物 24-3a (11.3 mg, 出峰时间: 23.0~23.5 分钟, 单一立体构型) 和 24-3b (5.5 mg, 出峰时间: 22.0~23.0 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$ 441; **24-3a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  10.55 (s, 1 H), 8.38 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 7.92 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.52 - 7.56 (m, 1 H), 7.45 - 7.47 (m, 1 H), 7.36 - 7.40 (m, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.91 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 6.22 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 6.01 - 6.02 (m, 1 H), 3.32 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 2.89 - 2.94 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.38 - 2.44 (m, 1 H), 1.81 - 1.91 (m, 4 H), 1.68 - 1.70 (m, 1 H), 1.35 - 1.46 (m, 2 H), 1.29 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6 H), 1.06 - 1.15 (m, 2 H); **24-3b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  10.56 (s, 1 H), 8.40 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 7.91 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.52 - 7.56 (m, 1 H), 7.43 - 7.45 (m, 1 H), 7.35 - 7.39 (m, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.98 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 6.21 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 5.95 - 5.97 (m, 1 H), 3.45 - 3.49 (m, 2 H), 2.83 - 2.88 (m, 1 H), 2.55 - 2.61 (m, 4 H), 1.87 - 1.90 (m, 1 H), 1.65 - 1.75 (m, 4 H), 1.53 - 1.59 (m, 4 H), 1.25 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6 H)。



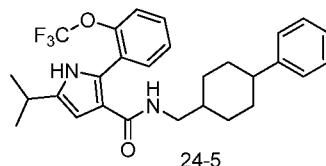
将化合物 24-4 (330 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 9) 得到化合物 24-4a (67.3 mg, 出峰时间: 19.2~20.0 分钟, 单一立体构型) 和 24-4b (12.4 mg, 出峰时间: 20.0~21.0 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$ 500; **24-4a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.26 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.54 - 7.52

(m, 1 H), 7.46 - 7.37 (m, 2 H), 7.35 - 7.33 (m, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.09 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 3.13 - 3.10 (m, 2 H), 2.96 - 2.89 (m, 1 H), 2.51 - 2.45 (m, 4 H), 1.83 - 1.81 (m, 4 H), 1.57 - 1.55 (m, 1 H), 1.51 - 1.41 (m, 2 H), 1.28 (d,  $J = 8.0$  Hz, 6 H), 1.13 - 1.03 (m, 2 H); **24-4b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.14 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1 H), 7.43 - 7.41 (m, 1 H), 7.35 - 7.21 (m, 4 H), 7.10 (s, 1 H), 7.03 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 2.87 - 2.77 (m, 1 H), 2.52 - 2.47 (m, 1 H), 2.51 - 2.38 (m, 4 H), 1.82 - 1.80 (m, 1 H), 1.72 - 1.60 (m, 2 H), 1.54 - 1.51 (m, 6 H), 1.19 - 1.17 (m, 6 H)。

#### 实施例 93: 化合物 24-5 的合成

用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 20.17 得到化合物 24-5:

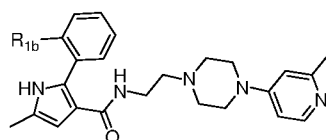


将化合物 24-5 (272 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 9) 得到化合物 24-5a (22.8 mg, 出峰时间: 21.0~21.8 分钟, 单一立体构型) 和 24-5b (51.4 mg, 出峰时间: 21.9~22.7 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+485$ ; **24-5a**,  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.44 - 7.41 (m, 1 H), 7.32 - 7.27 (m, 2 H), 7.23 - 7.21 (m, 2 H), 7.14 - 7.11 (m, 3 H), 7.03 - 7.02 (m, 1 H), 6.16 (s, 1 H) 3.26 - 3.24 (m, 2 H), 2.84 - 2.81 (m, 1 H), 2.44 (m, 1 H), 1.80 (m, 1 H), 1.65 - 1.49 (m, 8 H), 1.19 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H); **24-5b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.45 - 7.42 (m, 1 H), 7.36 - 7.29 (m, 2 H), 7.27 - 7.23 (m, 1 H), 7.16 - 7.12 (m, 2 H), 7.09 - 7.07 (m, 2 H), 7.04 - 7.00 (m, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 3.09 - 3.06 (m, 2 H), 2.86 - 2.79 (m, 1 H), 2.36 - 2.30 (m, 1 H), 1.77 - 1.69 (m, 4 H), 1.45 - 1.43 (m, 1 H), 1.40 - 1.31 (m, 2 H), 1.19 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 0.98 - 0.94 (m, 2 H)。

#### 实施例 94: 化合物 25-1~25-2 的合成

用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 20.4、20.6 和化合物 7.3 反应得到化合物 25-1~25-2:

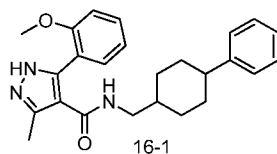


编号	R <sub>1b</sub>	MS 和 $^1\text{H NMR}$
25-1	-OCH <sub>3</sub>	$m/z$ : $[\text{M}+\text{H}]^+434$ ; $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.43 (s, 1 H), 8.17 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 7.52 (dd, $J = 1.6, 7.6$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.31 (m, 1 H), 6.95 - 7.00 (m, 2 H), 6.46 - 6.50 (m, 2 H), 6.30 - 6.31 (m, 1 H), 6.10 - 6.13 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.41 - 3.45 (m, 2 H), 3.11 - 3.14 (m, 4 H), 2.47 (s, 3 H), 2.40 - 2.44 (m, 6 H), 2.30 (s, 3 H)。
25-2	-OCF <sub>3</sub>	$m/z$ : $[\text{M}+\text{H}]^+488$ ; $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.21 (s, 1 H), 8.17 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 7.59 - 7.62 (m, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 3 H), 6.50 - 6.51 (m, 1H), 6.45 - 6.47 (m, 1 H), 6.26 - 6.27 (m, 1 H), 6.00 - 6.01 (m, 1 H), 3.40 - 3.44 (m, 2 H), 3.13 - 3.15 (m, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 2.41 - 2.43 (m, 6 H), 2.30 (s, 3 H)。

#### 实施例 95: 化合物 16-1~16-2 的合成

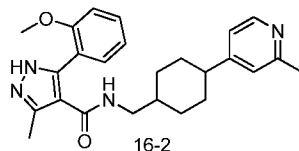
用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸替换为化合物 21.3 和化合物 1.6 或

4.9 反应得到化合物 16-1~16-2:



将化合物 16-1 (120 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯=3/1~1/1) 得到极性较小的化合物 16-1a (37 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 16-1b (8 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

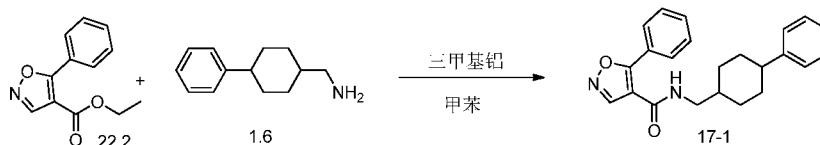
m/z: [M+H]<sup>+</sup>404; **16-1a**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.41 - 7.54 (m, 2 H), 7.29 - 7.33 (m, 2 H), 7.18 - 7.23 (m, 3 H), 7.04 - 7.12 (m, 2 H), 5.80 - 5.82 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.16 - 3.19 (m, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.35 - 2.44 (m, 1 H), 1.85 - 1.88 (m, 1 H), 1.32 - 1.66 (m, 6 H), 0.89 - 1.00 (m, 2 H); **16-1b**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.42 - 7.52 (m, 2 H), 7.28 - 7.33 (m, 2 H), 7.18 - 7.23 (m, 3 H), 7.04 - 7.11 (m, 2 H), 5.74 - 5.76 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.36 - 3.39 (m, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.52 - 2.57 (m, 1 H), 1.42 - 1.71 (m, 9 H)。



将化合物 16-2 (150 mg, 顺反异构体混合物) 经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯=3/1~1/1) 得到极性较小的化合物 16-2a (40 mg, 单一立体构型) 和极性较大的化合物 16-2b (40 mg, 单一立体构型), 均为白色固体。

m/z: [M+H]<sup>+</sup>419; **16-2a**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.68 - 8.69 (m, 1 H), 7.28 - 7.52 (m, 5 H), 7.04 - 7.10 (m, 2 H), 5.81 - 5.83 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.35 - 3.38 (m, 2 H), 2.82 (s, 3 H), 2.71 - 2.76 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.54 - 1.72 (m, 9 H); **16-2b**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.70 - 8.72 (m, 1 H), 7.31 - 7.53 (m, 5 H), 7.06 - 7.12 (m, 2 H), 5.85 - 5.88 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.15 - 3.20 (m, 2 H), 2.82 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 1.90 - 1.93 (m, 2 H), 1.70 - 1.73 (m, 2 H), 1.16 - 1.43 (m, 4 H), 0.98 - 1.04 (m, 2 H)。

#### 实施例 96: 化合物 17-1 的合成



冰浴冷却下, 向化合物 22.2 (180 mg, 0.83 mmol) 和化合物 1.6 (157mg, 0.83 mmol) 的甲苯 (10 mL) 溶液中, 滴加三甲基铝的甲苯溶液 (0.52 mL, 1.25 mmol, 1.6 M), 反应体系 80°C 加热搅拌 3 小时。反应液用水淬灭, 乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取, 分离出有机相。有机相用饱和食盐水洗涤一次, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 17-1。将 17-1 用 Flash 柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=95/5) 得到极性较大的化合物 17-1a (2.1 mg, 产率: 1%) 和极性较小的化合物 17-1b (1.3 mg, 产率: 1%), 均为白色固体。

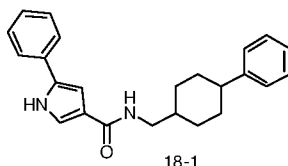
m/z: [M+H]<sup>+</sup>361; **17-1a**, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.59 - 8.60 (m, 1 H), 7.85 - 7.90 (m, 2 H), 7.52 - 7.61 (m, 3 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H), 7.20 - 7.26 (m, 3 H), 5.81 - 5.88 (m, 1 H), 3.27 -



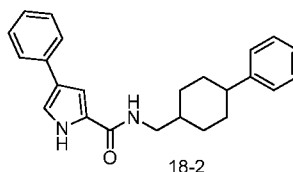
3.31 (m, 2 H), 2.44 - 2.51 (m, 1 H), 1.92 - 1.96 (m, 2 H), 1.80 - 1.86 (m, 2 H), 1.71 - 1.76 (m, 1 H), 1.41 - 1.52 (m, 2 H), 1.06 - 1.16 (m, 2 H); **17-1b**,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.59 (s, 1 H), 7.85 - 7.88 (m, 2 H), 7.52 - 7.58 (m, 3 H), 7.30 - 7.34 (m, 2 H), 7.20 - 7.26 (m, 3 H), 5.36 - 5.38 (m, 1 H), 3.49 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.60 - 2.64 (m, 1 H), 1.86 - 1.90 (m, 1 H), 1.70 - 1.76 (m, 4 H), 1.61 - 1.68 (m, 4 H)。

### 实施例 97: 化合物 18-1~18-2 的合成

用化合物 1-1 的合成方法, 将 4-苯基-1*H*-吡唑-3-羧酸和化合物 17.4 或 18.2 得到化合物 18-1~18-2:

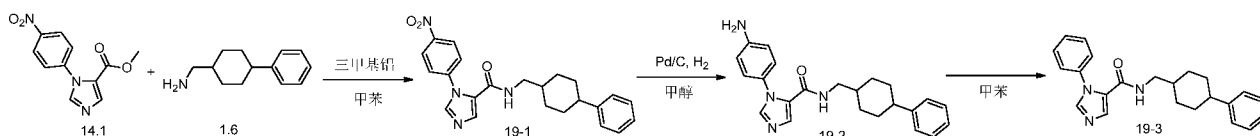


$m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 359$ ;  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.6 (s, 1 H), 7.81 - 7.84 (m, 1 H), 7.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.17 - 7.42 (m, 8 H), 6.93 - 6.94 (m, 1 H), 3.34 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 3.11 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 1.41 - 2.01 (m, 10 H)。



$m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ 359$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.60 (s, 1 H), 8.05 - 8.08 (m, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.13 - 7.35 (m, 10 H), 3.36 - 3.39 (m, 1 H), 3.15 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 2.50 - 2.51 (m, 1 H), 1.59 - 1.89 (m, 7 H), 1.43 - 1.46 (m, 1 H), 1.06 - 1.16 (m, 1 H)。

### 实施例 98: 化合物 19-3 的合成



#### 步骤 1: 化合物 19-1 的合成

向化合物 14.1 (600 mg, 2.43 mmol) 和化合物 1.6 (459 mg, 2.43 mmol) 的甲苯 (15 mL) 溶液中加入三甲基铝的甲苯溶液 (2.91 mL, 1.0 M, 2.91 mmol)。将反应体系在室温下搅拌 48 小时。然后将反应体系冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 加入水 (100 mL) 淬灭反应, 混合物用乙酸乙酯萃取 (100 mL $\times$ 2), 有机相合并, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 得到产物 19-1 (250 mg, 产率: 25%) 为白色固体。

#### 步骤 2: 化合物 19-2 的合成

化合物 19-1 (250 mg, 0.62 mmol), Pd/C (25 mg, 10%) 和甲醇 (15 mL) 的混合物在氢气 (氢气球) 下室温搅拌 18 小时。然后将反应液过滤除去 Pd/C, 滤液浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 得到化合物 19-2 (175 mg, 产率: 76%) 为黄色固体。

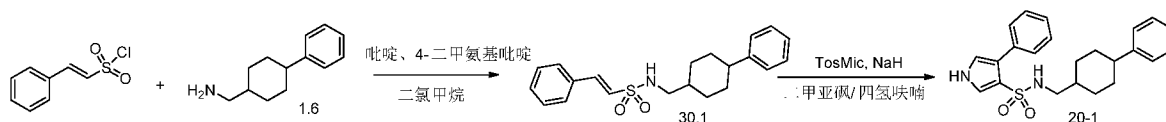
$m/z$ : $[M+H]^+$ 375

### 步骤 3: 化合物 19-3 的合成

将化合物 19-2 (175 mg, 0.47 mmol) 和亚硝酸异丁酯 (219 mg, 1.87 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (15 mL) 溶液在 80°C 下搅拌 16 小时。然后将反应体系冷却至室温, 用水 (100 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 2), 有机相合并, 并用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 得到化合物 19-3 粗品, 经过硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 得到极性较小的化合物 19-3a (5.7 mg, 产率: 3%) 和极性较大的化合物 19-3b (8.3 mg, 产率: 5%), 均为白色固体。

$m/z$ : $[M+H]^+$ 360; **19-3a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.15 - 7.56 (m, 12 H), 3.20 - 3.31 (m, 2 H), 2.45 - 2.52 (m, 1 H), 1.93 - 1.96 (m, 4 H), 1.15 - 1.69 (m, 6 H); **19-3b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.16 - 7.60 (m, 12 H), 3.24 - 3.47 (m, 2 H), 2.41 - 2.60 (m, 1 H), 1.57 - 2.03 (m, 3 H), 1.67 - 1.75 (m, 3 H), 1.12 - 1.52 (m, 4 H)。

### 实施例 99: 化合物 20-1 的合成



#### 步骤 1: 化合物 30.1 的合成

将 $\beta$ -苯乙炔磺酰氯 (203 mg, 1.0 mmol) 和化合物 1.6 (226 mg, 1.0 mmol) 加入到二氯甲烷 (20 mL) 中, 然后分别加入吡啶 (790 mg, 10.0 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (12 mg, 0.1 mmol)。反应体系室温搅拌过夜, 减压浓缩后用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化得到化合物 30.1 (280 mg, 产率: 79%) 为淡黄色固体。

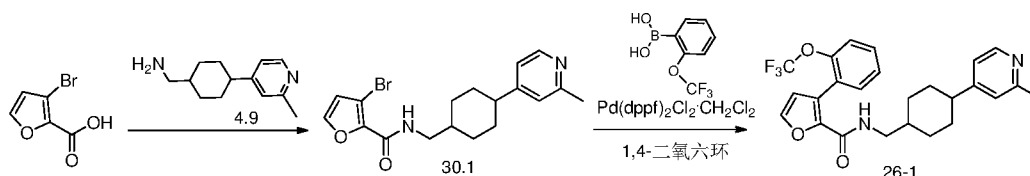
$m/z$ : $[M+H]^+$ 356

#### 步骤 2: 化合物 20-1 的合成

将对甲基苯磺酰甲基异脒 (231 mg, 1.18 mmol) 溶解在二甲亚砜 (5 mL) 和四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入钠氢 (48 mg, 1.18 mmol), 室温搅拌 30 分钟。将化合物 30.1 (280 mg, 0.79 mmol) 溶解在四氢呋喃 (5 mL) 中, 缓慢滴加到上述反应液中, 反应体系在 80°C 下搅拌过夜。然后将反应混合物冷却至室温, 用冰水淬灭反应, 乙酸乙酯 (2 $\times$ 30 mL) 萃取, 合并有机相后减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=50/1) 纯化得到化合物 20-1 (55 mg, 产率: 18%) 为淡黄色固体。

$m/z$ : $[M+H]^+$ 395;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11.63 (s, 1 H), 7.64 - 7.67 (m, 2 H), 7.01 - 7.38 (m, 11 H), 2.79 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 2.59 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1 H), 2.33 - 2.47 (m, 1 H), 1.64 - 1.72 (m, 2 H), 1.16 - 1.53 (m, 6 H), 0.78 - 0.88 (m, 1 H)。

### 实施例 100: 化合物 26-1 的合成



#### 步骤 1: 化合物 30.1 的合成

将 3-溴-2-呋喃甲酸 (206 mg, 1.08 mmol) 和化合物 4.9 (200 mg, 0.98 mmol) 溶解在二

氯甲烷 (10 mL) 中, 然后加入 EDCI (282 mg, 1.47 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (12 mg, 0.098 mmol) 和 DIPEA (380 mg, 2.94 mmol), 该反应体系在室温下搅拌过夜。该反应液用冰水 (20 mL) 淬灭, 有机相分离出来, 水相用二氯甲烷 (20 mL×2) 萃取。合并有机相后用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤后, 滤液减压浓缩, 残渣用 Flash 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 3/2) 纯化得到化合物 30.1 (120 mg, 产率: 29%) 为黄色的油状物。

$m/z$ :  $[M+H]^+377$

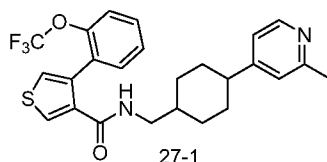
步骤 2: 化合物 26-1 的合成

氮气保护下, 将化合物 30.1 (90 mg, 0.24 mmol), 2-(三氟甲氧基) 苯硼酸 (60 mg, 0.29 mmol),  $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (9.9 mg, 0.012 mmol) 和碳酸钠 (75 mg, 0.72 mmol) 悬浮在 1,4-二氧六环 (6 mL) 和  $H_2O$  (1 mL) 中, 得到的混合物  $80^\circ C$  搅拌 3 小时。反应混合物冷却至室温, 过滤, 固体用乙酸乙酯洗涤, 滤液减压浓缩的化合物 26-1 (立体异构体混合物), 将化合物 26-1 用 *prep*-HPLC (分离条件 13) 得到化合物 26-1a (20.8 mg, 出峰时间: 20.3~21.0 分钟, 单一立体构型) 和 26-1b (20.6 mg, 出峰时间: 21.1~21.8 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+459$ ; **26-1a**,  $^1H$ NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.35 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 7.62 - 7.55 (m, 1 H), 7.48 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.43 - 7.31 (m, 3 H), 6.96 (s, 1 H), 6.90 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 6.59 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 6.41 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 3.27 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 2.46 - 2.37 (m, 1 H), 1.93 - 1.86 (m, 4 H), 1.68 - 1.54 (m, 1 H), 1.50 - 1.37 (m, 2 H), 1.18 - 1.04 (m, 2 H); **26-1b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.35 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 7.60 - 7.56 (m, 1 H), 7.47 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.43 - 7.30 (m, 3 H), 7.00 (s, 1 H), 6.93 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 6.59 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 6.34 - 6.27 (m, 1 H), 3.49 - 3.41 (m, 2 H), 2.58 - 2.52 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 1.96 - 1.90 (m, 1 H), 1.77 - 1.61 (m, 8 H)。

实施例 101: 化合物 27-1 的合成

用化合物 1-1 的合成方法, 用化合物 24.2 和化合物 4.9 反应得到化合物 27-1:

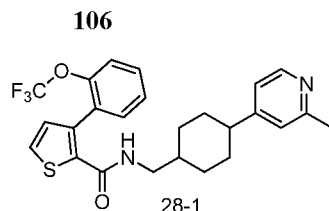


将化合物 27-1 (259 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 8) 得到化合物 27-1a (20 mg, 出峰时间: 19.3~20.0 分钟, 单一立体构型) 和 27-1b (27 mg, 出峰时间: 20.1~20.9 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+475$ ; **27-1a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.28 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1 H), 7.52 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.41 - 7.47 (m, 3 H), 7.33 - 7.35 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.11 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 3.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 2.48 - 2.55 (m, 4 H), 1.87 - 1.91 (m, 4 H), 1.56 - 1.64 (m, 1 H), 1.43 - 1.55 (m, 2 H), 1.07 - 1.17 (m, 2 H); **27-1b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.28 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 7.91 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 7.51 (dd,  $J = 2.0, 7.2$  Hz, 1 H), 7.43 - 7.47 (m, 2 H), 7.38 - 7.42 (m, 1 H), 7.31 - 7.33 (m, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.14 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 3.36 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.60 - 2.66 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 1.94 - 1.98 (m, 1 H), 1.62 - 1.82 (m, 8 H)。

实施例 102: 化合物 28-1 的合成

用化合物 1-1 的合成方法, 用化合物 24.3 和化合物 4.9 反应得到化合物 28-1:



将化合物 28-1 (411 mg, 顺反异构体混合物) 经 *prep*-HPLC (分离条件 10) 得到化合物 28-1a (65 mg, 出峰时间: 18.0~19.0 分钟, 单一立体构型) 和 28-1b (32 mg, 出峰时间: 19.5~21.0 分钟, 单一立体构型), 均为白色固体。

$m/z$ :  $[M+H]^+$  475; **28-1a**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.55 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.76 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1 H), 7.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.55 - 7.41 (m, 4 H), 7.11 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 3.16 - 3.13 (m, 2 H), 2.81 - 2.76 (m, 4 H), 1.95 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2 H), 1.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 1.58 - 1.48 (m, 3 H), 1.14 - 1.04 (m, 2 H); **28-1b**,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.50 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.66 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1 H), 7.54 - 7.38 (m, 4 H), 7.10 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1 H), 3.40 - 3.36 (m, 2 H), 2.88 - 2.83 (m, 1 H), 2.72 (s, 3 H), 1.89 - 1.62 (m, 9 H)。

### 生物测试实施例: IDO 生物活性的测定

#### 实施例 1: 基于 HeLa 细胞的 IDO 抑制活性测试 ( $IC_{50}$ )

HeLa 细胞株来源: ATCC, 用 MEM/EBSS 液体培养基培养, 另外加入牛胎儿血清 (10%FBS)、青霉素-链霉素 (100,000 U/L), 非必须氨基酸 (0.1 mM), 丙酮酸钠 (Na-pyruvate) (1.0 mM)。细胞在培养器中保持 37°C、95% 的湿度和 5% 的二氧化碳。与  $\gamma$ -干扰素 ( $IFN\gamma$ ) 共孵育使其表达 IDO, 使其在培养基中可以将色氨酸代谢为 N-甲酰犬尿氨酸。具体实验方法如下:

将 HeLa 细胞以 25,000 个细胞/孔的量种植在 96 孔板内, 每孔含有 100  $\mu$ l 的培养基, 接下来用  $IFN\gamma$  和特定浓度的测试化合物 (浓度范围 10  $\mu$ M 到 1 nM, 是其在常规培养基中的最后体积为 200  $\mu$ L) 诱导细胞过夜, 使其表达人重组 IDO。接下来进行孵育, 将上层清液 (140  $\mu$ L) 转移到 96 孔板内, 加入 6.1N TCA (10  $\mu$ L) 后继续在 50°C 下孵育 30 分钟, 使 IDO 产生的 N-甲酰犬尿氨酸充分水解为犬尿氨酸。之后将反应液在 2500 rpm 转速下离心 10 分钟, 除去固体沉淀物, 之后将上清液以 100  $\mu$ L/孔转移到另一个 96 孔板内, 并加入 100  $\mu$ L 的 2% (w/v) 4-(*N,N*-二甲基氨基) 苯甲醛的醋酸溶液。在室温下孵育 10 分钟, 犬尿氨酸产生黄色的溶液可以用酶标仪 (TECAN Infinite M1000 Pro) 记录其在 480 nm 处有的吸光度。

待测化合物各个浓度的抑制百分数以 0.1% 的 DMSO 空白溶液作参考对比评估待测化合物体系中犬尿氨酸的减少量来确定, 数据用 Graph Pad Prism<sup>®</sup> 4 通过非线性回归得到  $IC_{50}$  值。

本发明所述多环化合物活性测试结果,  $IC_{50}$  值报告的范围为: +表示 > 1  $\mu$ M, ++表示 1-0.25  $\mu$ M, +++表示 0.25-0.05  $\mu$ M, ++++表示 < 0.05  $\mu$ M。

化合物编号	Hela 细胞 $IC_{50}$	化合物编号	Hela 细胞 $IC_{50}$
1-1	+++	2-1	+
3-1a	++++	3-1b	++
3-2a	++++	3-2b	++
4-1a	+++	4-1b	++++

4-2a	+	4-2b	+++
5-1a	++++	5-1b	+++
6-1a	++++	6-1b	++++
6-2a	++++	6-2b	+++
6-3a	++++	6-3b	++
6-4a	++++	6-4b	++
6-5a	++++	6-5b	+++
6-6a	++++	6-6b	++
6-7a	++++	6-7b	++
6-8a	++++	6-8b	++++
6-9a	++	6-9b	++++
6-10	++++	6-11	++++
6-11a	++++	6-11b	+
6-12	++	6-13	+
6-14	++	6-15a	++++
6-15b	+++	6-16a	++++
6-16b	+++	6-17a	+
6-17b	++++	6-19a	+++
6-19b	++++	6-20a	++
6-20b	++++	6-21a	++++
6-22a	+++	6-22b	++++
6-23b	++++	6-24b	++++
6-25b	++++	6-26b	++++
6-28b	++++	6-29b	++++
6-30b	++++	6-31a	++++
6-32a	++++	6-33a	++++
6-34a	++++	6-35a	++++
6-36a	++++	6-38b	++++
6-38a	+++	6-40a	++++
6-39b	++++	6-41b	++
6-41a	++++	6-42b	+++
6-42a	+	6-43b	++++
6-43a	+++	6-47b	+++
6-44b	+++	6-49a	++++
6-48b	++++	7-1a	+++
7-1b	+	7-2a	+++
7-2b	++++	7-3a	+

7-3b	++++	7-4a	+
7-4b	++	7-5a	+
7-5b	++++	7-6a	+
7-6b	++++	7-7a	+
7-7b	++	7-8	+
7-9	+	8-1a	+
8-1b	++++	8-2a	+
8-2b	++++	8-3a	++++
8-3b	+++	8-4b	++++
8-5a	++++	8-6b	++++
8-7a	++++	8-10a	++++
8-11a	++++	8-12a	++++
8-13a	++++	8-19a	++++
8-20a	++++	8-21a	++++
8-22a	++++	9-1a	+
9-1b	++++	9-2a	+
9-2b	++++	9-3a	+
9-3b	++++	9-4	+
9-5a	++++	9-5b	++++
9-6b	++++	9-7b	++++
10-1	+	11-1a	+++
11-1b	+	12-1a	++++
12-1b	++++	13-1a	+++
13-1b	++++	13-2a	++++
13-2b	++++	13-3a	++++
13-3b	+++	13-4a	++
13-4b	++++	13-5a	++++
13-7a	++++	13-8a	++++
13-10a	++	13-10b	++++
13-11a	++++	13-11b	+++
13-12	++	13-13	+++
14-1a	+	14-1b	+++
14-2a	++	14-2b	++++
14-3a	++	14-3b	++++
14-4a	++++	14-5b	++++
14-6b	+++	14-7b	++++
14-11b	++++	14-12b	++++

14-13a	++++	16-1a	+++
16-1b	++++	16-2a	+++
16-2b	+	17-1	+
18-1	++++	18-2	++++
19-3	+	20-1	+
21-1a	+++	21-1b	++++
21-2b	++++	21-3	++++
21-4a	+++	21-4b	++++
21-11a	++++	21-12a	++++
22-2b	+++	22-3b	+++
22-4b	++++	23-1b	++++
23-2b	++++	23-3b	+++
23-4a	++++	23-5a	++++
23-6a	++++	24-1b	++++
24-2a	++++	24-2b	+++
24-3b	+++	24-4b	++++
24-5a	++++	26-1b	+++
27-1a	++	27-1b	++++

其中, 化合物 3-2a、5-1a、6-1a、6-2a、6-5a、6-7a、6-8a、6-9b、6-11a、6-15a、6-16a、6-19b、6-20b、6-21b、6-22b、6-24b、6-25b、6-26b、6-29b、6-31a、6-33a、6-34a、6-36a、6-38b、6-39b、6-43b、7-2b、7-5b、8-1b、8-2b、8-3a、8-4b、8-5a、8-6b、8-7a、8-10a、8-11a、8-12a、8-13a、8-21a、9-1b、9-3b、9-6b、9-7b、12-1a、13-1b、13-2b、13-4b、13-5a、13-7a、13-8a、14-2b、14-3b、14-4a、14-11a、14-13a、21-1b、21-2b、21-3、21-4b、21-10a、21-11a、21-12a、23-5a、24-1b、24-2a、24-4b、24-5a、27-1b 的  $IC_{50}$  值均  $<0.01 \mu M$ 。

#### 实施例 2: 化合物 14-3b 的药代动力学测试

药物及试剂: 化合物 14-3b 用 20%丙二醇+80% (20%羟丙基- $\beta$ -环糊精) 配成溶液, 其它试剂均为分析纯。

测试用动物: 雄性 SPF 级别 SD 大鼠 (6 只), 购于上海西普尔-必凯实验动物有限公司, 所有动物给药前禁食 10-14 小时, 给药后 4 小时恢复给食。

给药剂量: 口服 (PO) 10 mg/Kg, 10 mL/kg; 静脉注射 (IV): 2.5 mg/Kg, 5 mL/Kg。

药代动力学测试: 将待测化合物 14-3b, 分别通过口服和静脉给药方式给予 SD 雄性大鼠, 血样经颈静脉穿刺采血, 每个样品采集约 0.20 mL, 肝素钠抗凝, 采血时间点如下: 静脉给药组采血时间: 给药前, 给药后 0.083 h, 0.25 h, 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 24 h。口服给药组采血时间: 给药前, 给药后 0.25 h, 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 24 h。血液样本采集后置于冰上, 离心分离血浆 (离心条件: 8000 转/分钟, 6 分钟, 2-8°C)。收集的血浆分析前存放于 -80°C。血浆样品采用 LC-MS/MS 进行分析, 根据药物的血药浓度数据, 使用药代动力学计算软件 WinNonlin5.2 非房室模型分别计算供试品的药代动力学参数

AUC<sub>0-∞</sub>、C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub>、V<sub>d</sub>、CL 和 F 等参数及其平均值和标准差。测试结果见下表：

化合物编号	给药方式	AUC <sub>(0-∞)</sub>	T <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	t <sub>1/2</sub>	CL	V <sub>z</sub>	F
		(h*ng/mL)	(hr)	(ng/mL)	(hr)	mL/h/kg	L/kg	%
14-3b	IV	995.25	0.083	1907.24	0.45	2513.46	1637.18	/
	SD	29.82	0.000	82.73	0.04	76.63	150.54	/
	PO	1808.51	1	692.18	0.61	/	/	45.43
	SD	390.20	0.00	71.34	0.07	/	/	9.80

### 实施例 3：细胞色素氧化酶 P450 抑制作用测试

采用 LC-MS/MS 方法来评估发明化合物对 5 种 CYP 亚型的抑制作用 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4)。该方法将测试化合物与含有 CYP 模型底物的人肝微粒体的溶液混合，在加入 NADPH 的条件下共同孵育，通过测定反应液中模型底物的代谢物的量来计算化合物对 CYP 的抑制 IC<sub>50</sub>。具体实验方法如下：

待测化合物用 DMSO 配制为 10mM 浓度的贮存液，随后用乙腈溶液将其稀释为 4mM。同时针对不同 CYP 亚型配制相应的参考抑制物溶液，其中对于 CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 使用参考抑制物的混合液，依照下述比例配制：12 μL of 1 mM α-Naphthoflavon (CYP1A2 抑制物) + 10 μL of 40 mM Sulfaphenazole (CYP2C9 抑制物) + 10 μL of 10 mM Quinidine (CYP2D6) + 8 μL of DMSO。CYP2C19 的参考抑制物为 Omeprazole, CYP3A4 的参考抑为 Ketoconazole, 两者分别单独配制 (8 uL 抑制物 DMSO 储存液 + 12 uL 乙腈)，上述条件下配制的样品为 400X 浓度。随后将上述溶液用 DMSO: 乙腈的混合液 (v/v: 40:60) 进行 3 倍梯度稀释配制为最终测试用溶液，每个测试化合物设 7 个浓度点，起始测试终浓度为 10uM。用预热磷酸钾缓冲液 (0.1M, pH7.4) 分别将 NADPH, CYP 酶模型底物以及人肝微粒体溶液稀释到合适的浓度。其中人肝微粒体溶液购于 BD Gentest (20 mg/mL, Corning, 货号#452161)。

向 96 孔板中的测试化合物各孔中加入 400uL 的人肝微粒体溶液 (0.2 mg/mL)，之后加入 2ul 前述经过梯度稀释配制的测试化合物最终测试用样品；对于参考抑制物对应各孔，加入 200uL 的人肝微粒体溶液 (0.2 mg/mL) 以及 1uL 的最终测试用样品。混匀后取 30uL 的测试化合物/参考抑制物-人肝微粒体混合液并转移到另一块 96 孔板中，加入 15uL 对应的模型底物溶液后混匀并在 37°C 下孵育 5 分钟，之后加入 15uL 在 37°C 下预热的 8mM NADPH 溶液开始反应。每个测试设有复孔对照，同时设有无测试物质加入的空白对照。将含有总体积为 60 uL 反应液的 96 孔板在 37 °C 下进行孵育，孵育结束后，向各孔内加入 120 μL 含有内标的乙腈溶液终止反应，随后将 96 孔板在微孔板振荡器上振荡 10 分钟 (600 rpm/min)，离心 15 分钟。之后从各孔中取 50 μL 上清液转移至另一 96 孔板中，再向各孔中加入 50 μL 超纯水，然后进行 LC-MS/MS 检测。通过比较各测试浓度下和无测试物质加入情况下的模型底物代谢物的量来确定抑制率，在 GraphPad Prism 5.0 软件中，以测试浓度的对数为横坐标，抑制率为纵坐标进行非线性回归 (Sigmoidal (non-linear) dose-response model) 分析，得出测试化合物的 IC<sub>50</sub> 值。

由下表可知，化合物 6-2a 对测试的细胞色素氧化酶 P450 各亚型均无抑制作用：

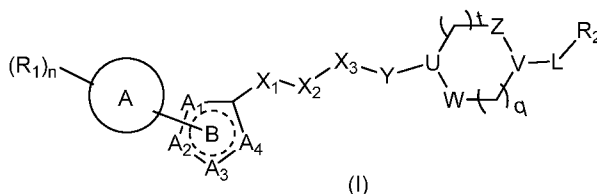
	IC <sub>50</sub> (μM)
--	-----------------------



编号/亚型	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
6-2a	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10

## 权利要求

1、一种多环化合物 (I)、其异构体、前药、溶剂化物、水合物、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐；



其中，A 环为苯、或 5-6 元杂芳环；

B 环为 5 元杂芳环，并且 A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub> 和 A<sub>4</sub> 为如下任一组合；

- 1) A<sub>1</sub> 为 C、A<sub>2</sub> 为 NR<sub>4</sub>、O 或 S、A<sub>3</sub> 为 CR<sub>5</sub>、A<sub>4</sub> 为 CH 或 N；
- 2) A<sub>1</sub> 为 C、A<sub>2</sub> 为 CR<sub>5</sub> 或 N、A<sub>3</sub> 为 NR<sub>4</sub>、O 或 S、A<sub>4</sub> 为 CR<sub>5a</sub> 或 N；
- 3) A<sub>1</sub> 为 C、A<sub>2</sub> 为 CH 或 N、A<sub>3</sub> 为 CR<sub>5</sub>、A<sub>4</sub> 为 NR<sub>4</sub>、O 或 S；
- 4) A<sub>1</sub> 为 N、A<sub>2</sub> 为 CR<sub>5</sub> 或 N、A<sub>3</sub> 为 CR<sub>5a</sub> 或 N、A<sub>4</sub> 为 N 或 CR<sub>5b</sub>；
- 5) A<sub>1</sub> 为 CR<sub>5</sub>、A<sub>2</sub> 为 C、A<sub>3</sub> 为 NR<sub>4</sub>、O 或 S、A<sub>4</sub> 为 NR<sub>4</sub> 或 CR<sub>5a</sub>；
- 6) A<sub>1</sub> 为 CR<sub>5</sub>、A<sub>2</sub> 为 C、A<sub>3</sub> 为 CR<sub>5a</sub>、A<sub>4</sub> 为 NR<sub>4</sub>、O 或 S；

X<sub>1</sub> 为连接键、-O-、-NR<sub>4</sub>-或-CR<sub>6</sub>R<sub>6a</sub>-；

X<sub>2</sub> 为-C(O)-或-S(O)<sub>1-2</sub>-；

X<sub>3</sub> 为连接键、-NR<sub>4</sub>-或-CR<sub>6</sub>R<sub>6a</sub>-；并且，当 X<sub>1</sub> 为-NR<sub>4</sub>-，X<sub>2</sub> 为-C(O)-时，X<sub>3</sub> 为-NR<sub>4</sub>-；

Y 为连接键或-(CR<sub>6</sub>R<sub>6a</sub>)<sub>p</sub>-；

U 和 V 分别独立地选自 N 或 CR<sub>3</sub>；

Z 和 W 分别独立地选自 CHR<sub>3</sub>、NR<sub>3</sub>、O、C(O)或 S(O)<sub>2</sub>；

L 为连接键、C<sub>2-6</sub> 亚烯基、C<sub>2-6</sub> 亚炔基或-(CR<sub>6</sub>R<sub>6a</sub>)<sub>m</sub>-；

R<sub>1</sub> 选自氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、烷硫基、卤代烷基、卤代烷氧基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>2-6</sub> 烯基、-SH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sub>b</sub>、-OC(O)R<sub>a</sub>、-OC(O)OR<sub>b</sub>、-OC(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)OR<sub>b</sub>、-C(O)R<sub>a</sub>、-C(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>a</sub>、-N(R<sub>b</sub>)C(O)OR<sub>b</sub>、-N(R<sub>b</sub>)C(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>b</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、-S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>a</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、芳基、环烷基、杂环烷基和杂芳基中的一种或多种；

R<sub>2</sub> 或 R<sub>3</sub> 分别独立地选自氢、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、-SH、-OR<sub>8</sub>、-OC(O)R<sub>8</sub>、-OC(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OC(O)OR<sub>8</sub>、-OP(O)(O-R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、-OS(O)<sub>2</sub>(OH)、-OS(O)<sub>1-2</sub>R<sub>8</sub>、-S(O)<sub>1-2</sub>OR<sub>8</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>8</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-C(O)OR<sub>8</sub>、-C(O)R<sub>8</sub>、-C(O)N(OH)R<sub>8</sub>、-C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-N(R<sub>7</sub>)C(O)OR<sub>8</sub>、-N(R<sub>7</sub>)C(O)N(R<sub>7</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、-N(R<sub>7</sub>)C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-N(R<sub>7</sub>)S(O)<sub>1-2</sub>R<sub>8</sub>、-N(R<sub>7</sub>)C(O)R<sub>8</sub>、-N(R<sub>7</sub>)S(O)<sub>1-2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-N(R<sub>7</sub>)C(O)R<sub>8</sub>、-N(R<sub>7</sub>)OR<sub>8</sub>、-N(R<sub>7</sub>)C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的芳基；当所述的 R<sub>2</sub> 或 R<sub>3</sub> 为取代的烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基或取代的杂芳基时可被如下 1~3 个 R<sup>A</sup> 基团取代在任意位置：-OH、-SH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、卤素、烷硫基、-C(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-OC(O)R<sub>a</sub>、-OC(O)OR<sub>b</sub>、-OC(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)OR<sub>b</sub>、-C(O)R<sub>a</sub>、-C(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>a</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>a</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)OR<sub>a</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sub>b</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、-NR<sub>b</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>a</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>、取代或未取代的

烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基； $R^A$ 中，所述烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基被取代时，可进一步被1~3个选自卤素、羟基、氨基、 $C_{1-4}$ 烷基或卤代 $C_{1-3}$ 烷氧基的取代基取代在任意位置；

$R_4$ 为H、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-8}$ 环烷基；

$R_5$ 、 $R_{5a}$ 和 $R_{5b}$ 分别独立地选自H或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R_6$ 为氢、氘、卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基，或取代或未取代的烷氧基；所述取代的烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基，或取代的烷氧基被如下一个或多个基团取代在任意位置：卤素、羟基、烷基、杂环烷基、环烷基、烷氧基、氨基、芳基、杂芳基、 $-SR_a$ 、 $-N(R_b)_2$ 、 $-S(O)_2N(R_b)_2$ 、 $-NR_bC(O)N(R_b)_2$ 、 $-NR_bC(O)R_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-S(O)_{0-2}R_a$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_mOH$ 或 $-(CH_2)_mN(R_b)_2$ ；

$R_{6a}$ 为氢、氘、卤素、羟基、氨基、烷基、 $-SR_a$ 、 $-OR_b$ 、 $-N(R_b)_2$ 、 $-NR_bS(O)_2R_a$ 、 $-S(O)_2N(R_b)_2$ 、 $-(CH_2)_mS(O)_{0-2}CH_3$ 、 $-OS(O)_3H$ 、 $-OP(O)(O-R_b)_2$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-OC(O)N(R_b)_2$ 、 $-C(O)N(R_b)_2$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OH$ 、 $-(CH_2)_mOH$ 、 $-(CH_2)_mN(R_b)_2$ 或 $-(CH_2)_mC(O)N(R_b)_2$ ；

或者， $R_6$ 和 $R_{6a}$ 与它们共同连接的C原子一起形成3-8元单环环烷基；

$R_7$ 或 $R_8$ 分别独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的杂环烷基烷基、取代或未取代的芳基烷基、或取代或未取代的杂芳基烷基；当所述烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基或杂环烷基烷基被取代时，可进一步被1~3个选自卤素、羟基、氨基、 $C_{1-4}$ 烷基、或卤代 $C_{1-3}$ 烷氧基的取代基取代在任意位置；或者， $R_7$ 和 $R_8$ 与它们共同连接的N原子一起形成3-8元的单杂环烷基；

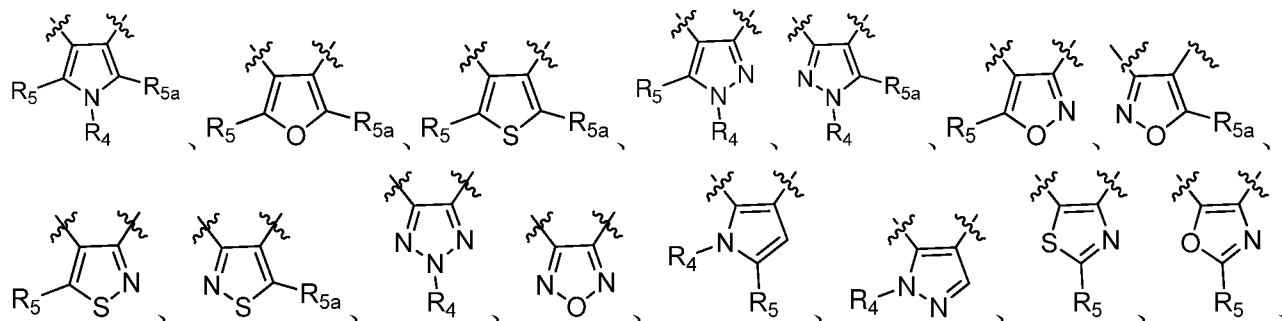
$R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基烷基、环烷基烷基、芳基烷基、或杂芳基烷基，或者，两个 $R_b$ 与它们共同连接的N原子一起形成3-8元的单环杂环烷基；

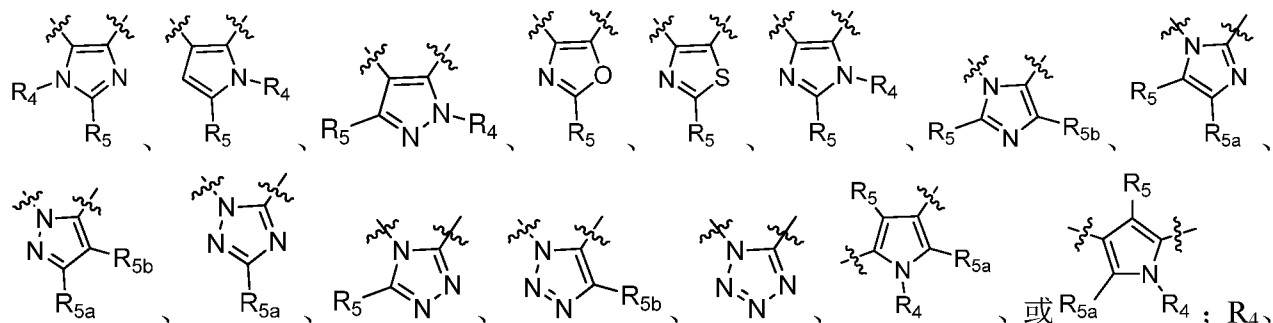
n、m和p分别独立地为1、2或3；

q和t分别独立地为0、1或2。

2、如权利要求1所述的多环化合物(I)、其异构体、前药、溶剂化物、水合物、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，其特征在于：A环为苯基、吡啶基、或嘧啶基。

3、如权利要求1所述的多环化合物(I)、其异构体、前药、溶剂化物、水合物、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，其特征在于：B环为如下任一结构：





R<sub>5</sub>、R<sub>5a</sub>和R<sub>5b</sub>的定义如权利要求1所述。

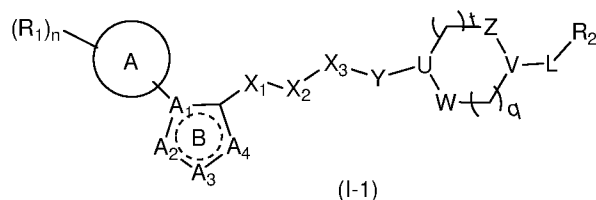
4、如权利要求1所述的多环化合物(I)、其异构体、前药、溶剂化物、水合物、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐,其特征在于:R<sub>1</sub>为氢、卤素、羟基、巯基、氰基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>烷硫基、C<sub>1-4</sub>烷基、卤代C<sub>1-3</sub>烷基、卤代C<sub>1-3</sub>烷氧基、-C(O)OH、-C(O)NH<sub>2</sub>和-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>中的一种或多种。

5、如权利要求1所述的多环化合物(I)、其异构体、前药、溶剂化物、水合物、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐,其特征在于:所述Y为连接键、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CHF-或-CF<sub>2</sub>-。

6、如权利要求1所述的多环化合物(I)、其异构体、前药、溶剂化物、水合物、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐,其特征在于:L为连接键或-O-;

和/或,R<sub>2</sub>为取代或未取代的C<sub>1-3</sub>烷基、取代或未取代的C<sub>6-10</sub>芳基、取代或未取代的6-10元杂芳基、取代或未取代的C<sub>3-8</sub>环烷基或取代或未取代的3-8元杂环烷基;当所述C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、6-10元杂芳基、C<sub>3-8</sub>环烷基或3-8元杂环烷基被取代时可被1~3个R<sup>A</sup>基团取代在任意位置;R<sup>A</sup>基团的定义如权利要求1所述。

7、如权利要求1、2、4、5、6任一项所述的多环化合物(I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐,其特征在于:其结构通式为:



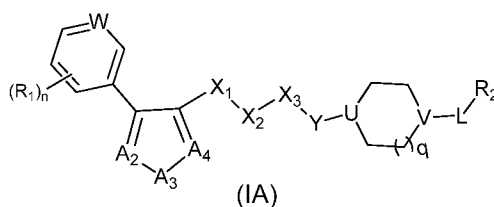
其中,

- 1) A<sub>1</sub>为C、A<sub>2</sub>为NR<sub>4</sub>、O或S、A<sub>3</sub>为CR<sub>5</sub>、A<sub>4</sub>为CH或N;
- 2) A<sub>1</sub>为C、A<sub>2</sub>为CR<sub>5</sub>或N、A<sub>3</sub>为NR<sub>4</sub>、O或S、A<sub>4</sub>为CR<sub>5a</sub>或N;
- 3) A<sub>1</sub>为C、A<sub>2</sub>为CH或N、A<sub>3</sub>为CR<sub>5</sub>、A<sub>4</sub>为NR<sub>4</sub>、O或S;

A环、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>5a</sub>、L、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、Y、U、W、Z、V、t、q和n的定义如权利要求1、2、4、5、6任一项所述。

8、如权利要求1、2、4、5、6任一项所述的多环化合物(I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐,其特征在于:其结构通式为:

115



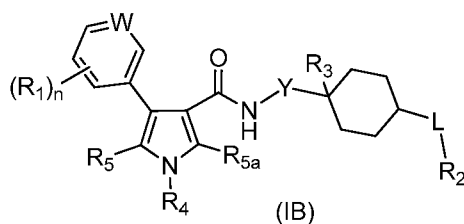
其中, W 为 N 或 CH;

A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub> 和 A<sub>4</sub> 为以下组合:

- 1) A<sub>2</sub> 为 CR<sub>5</sub>, A<sub>3</sub> 为 NR<sub>4</sub>, A<sub>4</sub> 为 N;
- 2) A<sub>2</sub> 为 N, A<sub>3</sub> 为 NR<sub>4</sub>, A<sub>4</sub> 为 CR<sub>5a</sub>;
- 3) A<sub>2</sub> 为 CR<sub>5</sub>, A<sub>3</sub> 为 NR<sub>4</sub>, A<sub>4</sub> 为 CR<sub>5a</sub>;
- 4) A<sub>2</sub> 为 N, A<sub>3</sub> 为 NR<sub>4</sub>, A<sub>4</sub> 为 N;
- 或 5) A<sub>2</sub> 为 N, A<sub>3</sub> 为 O 或 S, A<sub>4</sub> 为 CH;

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>5a</sub>、L、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、Y、U、V、n 和 q 的定义如权利要求 1、2、4、5、6 任一项所述。

9、如权利要求 1、2、4、5、6 任一项所述的多环化合物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其特征在于: 其结构通式为:



其中, W 为 N 或 CH; R<sub>4</sub> 为 H 或 -CH<sub>3</sub>;

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>5a</sub>、L 和 Y 的定义如权利要求 1、2、4、5、6 任一项所述。

10、如权利要求 9 所述的多环化合物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其特征在于: Y 为 -CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-或 -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-;

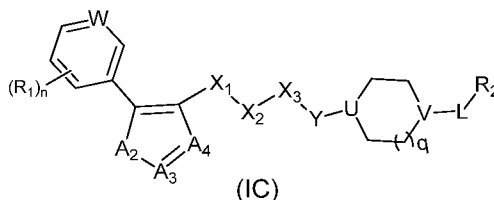
和/或, R<sub>5</sub> 为 H、甲基、乙基或异丙基;

和/或, R<sub>5a</sub> 为 H、甲基、乙基或异丙基;

和/或, R<sub>3</sub> 为 H 或羟基;

和/或, R<sub>2</sub> 为取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的 N-氧化吡啶基、取代或未取代的喹啉基、取代或未取代的异喹啉基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的吡嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡咯基; 所述取代的 R<sub>2</sub> 可被如下 1~3 个 R<sup>A</sup> 基团取代在任意位置: C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、F、Cl、Br、I、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN 和 -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

11、如权利要求 1、2、4、5、6 任一项所述的多环化合物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其特征在于: 其结构通式为:

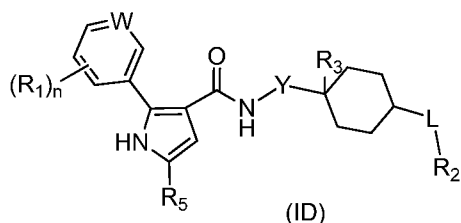


其中,  $A_2$ 、 $A_3$  和  $A_4$  为以下组合:

- 1)  $A_2$  为  $NR_4$ ,  $A_3$  为  $CR_5$ ,  $A_4$  为  $CH$ ;
- 2)  $A_2$  为  $NR_4$ ,  $A_3$  为  $N$ ,  $A_4$  为  $CH$ ;
- 3)  $A_2$  为  $S$ ,  $A_3$  为  $CH$ ,  $A_4$  为  $N$ ;
- 或 4)  $A_2$  为  $O$ ,  $A_3$  为  $CH$ ,  $A_4$  为  $N$ ;

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $L$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $Y$ 、 $U$ 、 $V$ 、 $q$  和  $n$  的定义如权利要求 1、2、4、5、6 任一项所述。

12、如权利要求 1、2、4、5、6 任一项所述的多环化合物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其特征在于: 其结构通式为:



其中,  $W$  为  $N$  或  $CH$ ;

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $L$ 、 $Y$  和  $n$  的定义如权利要求 1、2、4、5、6 任一项所述。

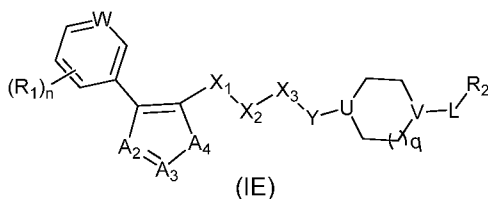
13、如权利要求 12 所述的多环化合物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其特征在于:  $Y$  为  $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$  或  $-C(CH_3)_2-$ ;

和/或,  $R_5$  为  $H$ 、甲基、乙基或异丙基;

和/或,  $R_3$  为  $H$  或羟基;

和/或,  $R_2$  为取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的  $N$ -氧化吡啶基、取代或未取代的喹啉基、取代或未取代的异喹啉基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的吡嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡咯基; 所述取代的  $R_2$  可被如下 1~3 个  $R^A$  基团取代在任意位置:  $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$  和  $-S(O)_2CH_3$ 。

14、如权利要求 1、2、4、5、6 任一项所述的多环化合物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其特征在于: 其结构通式为:



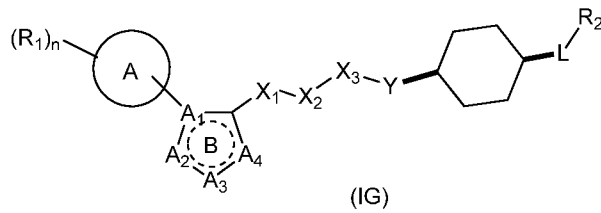
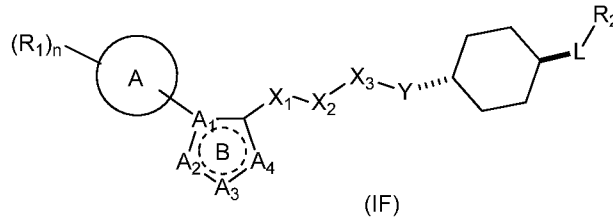
其中,  $A_2$ 、 $A_3$  和  $A_4$  为以下组合:

- 1)  $A_2$  为  $CH$ ,  $A_3$  为  $CH$ ,  $A_4$  为  $NR_4$ ;
- 2)  $A_2$  为  $CH$ ,  $A_3$  为  $N$ ,  $A_4$  为  $CH$ ;
- 3)  $A_2$  为  $N$ ,  $A_3$  为  $CH$ ,  $A_4$  为  $CH$ ;
- 4)  $A_2$  为  $N$ ,  $A_3$  为  $N$ ,  $A_4$  为  $CH$ ;
- 或 5)  $A_2$  为  $N$ ,  $A_3$  为  $N$ ,  $A_4$  为  $NR_4$ ;

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $L$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $Y$ 、 $U$  和  $V$  的定义如权利要求 1、2、4、5、6 任一

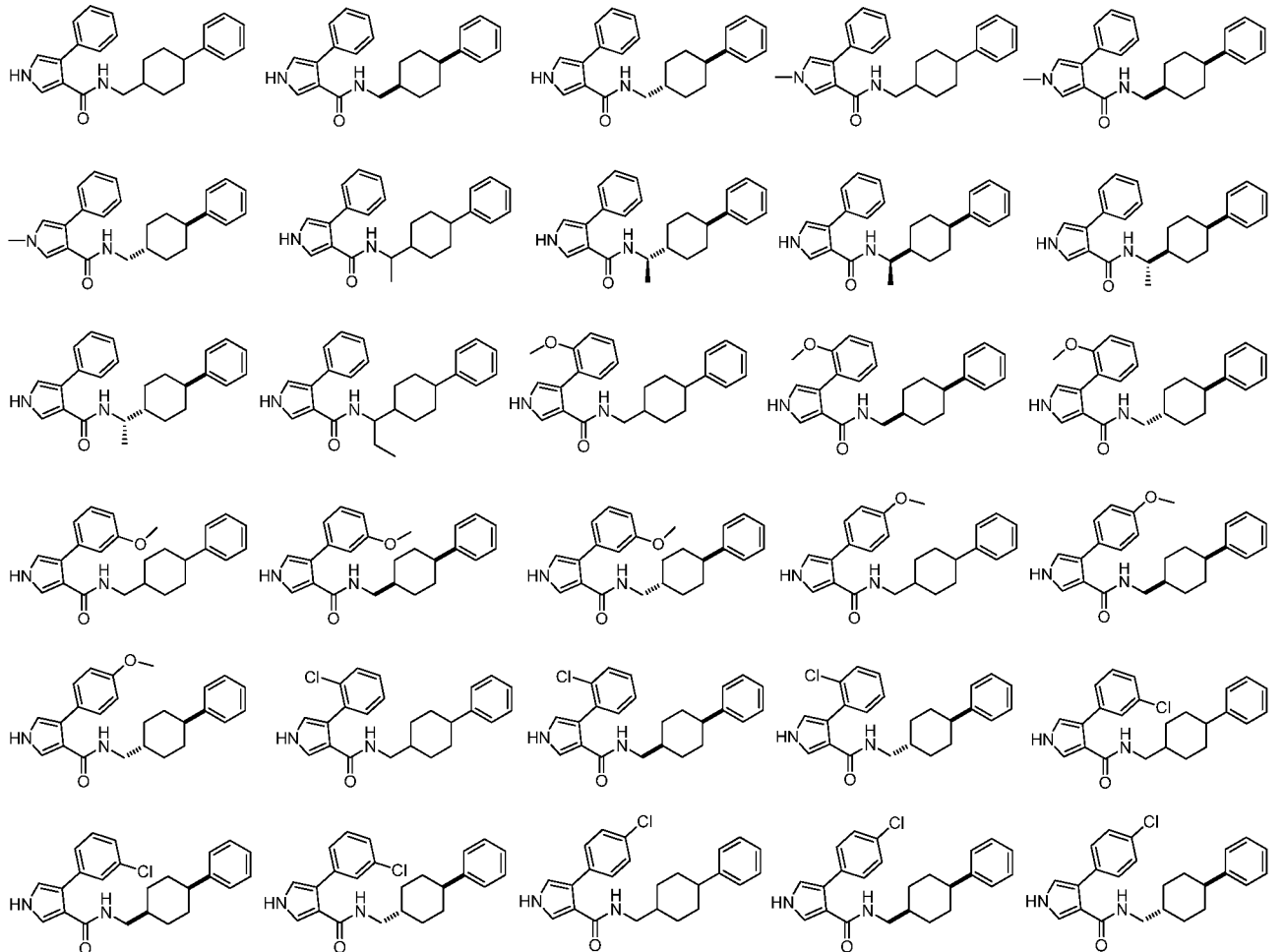
项所述。

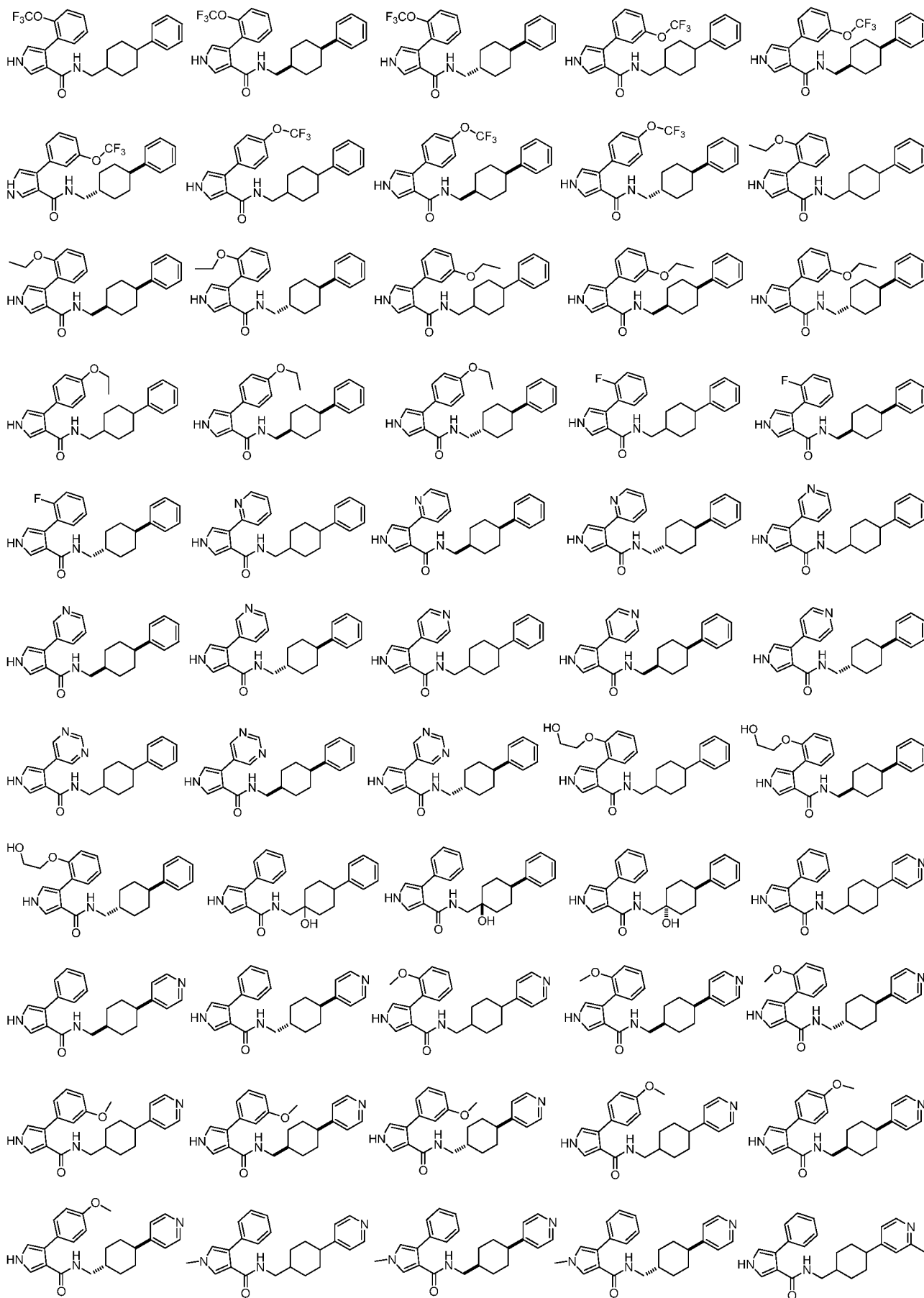
15、如权利要求 1~6 任一项所述的多环化合物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，其特征在于：其结构通式为如下任一种：



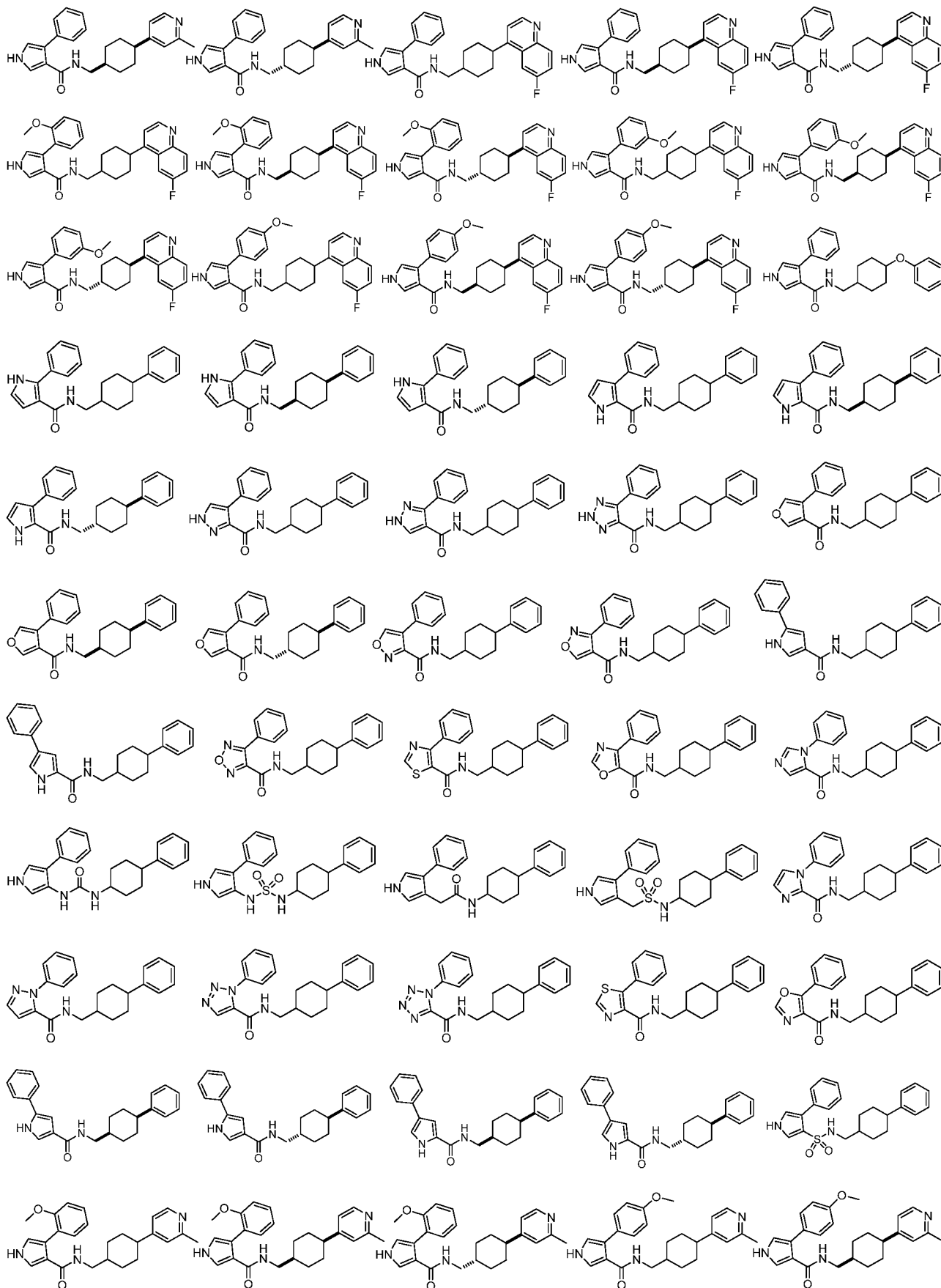
其中，A 环、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、L、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、Y、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、A<sub>4</sub> 和 n 的定义如权利要求 1~6 任一项所述。

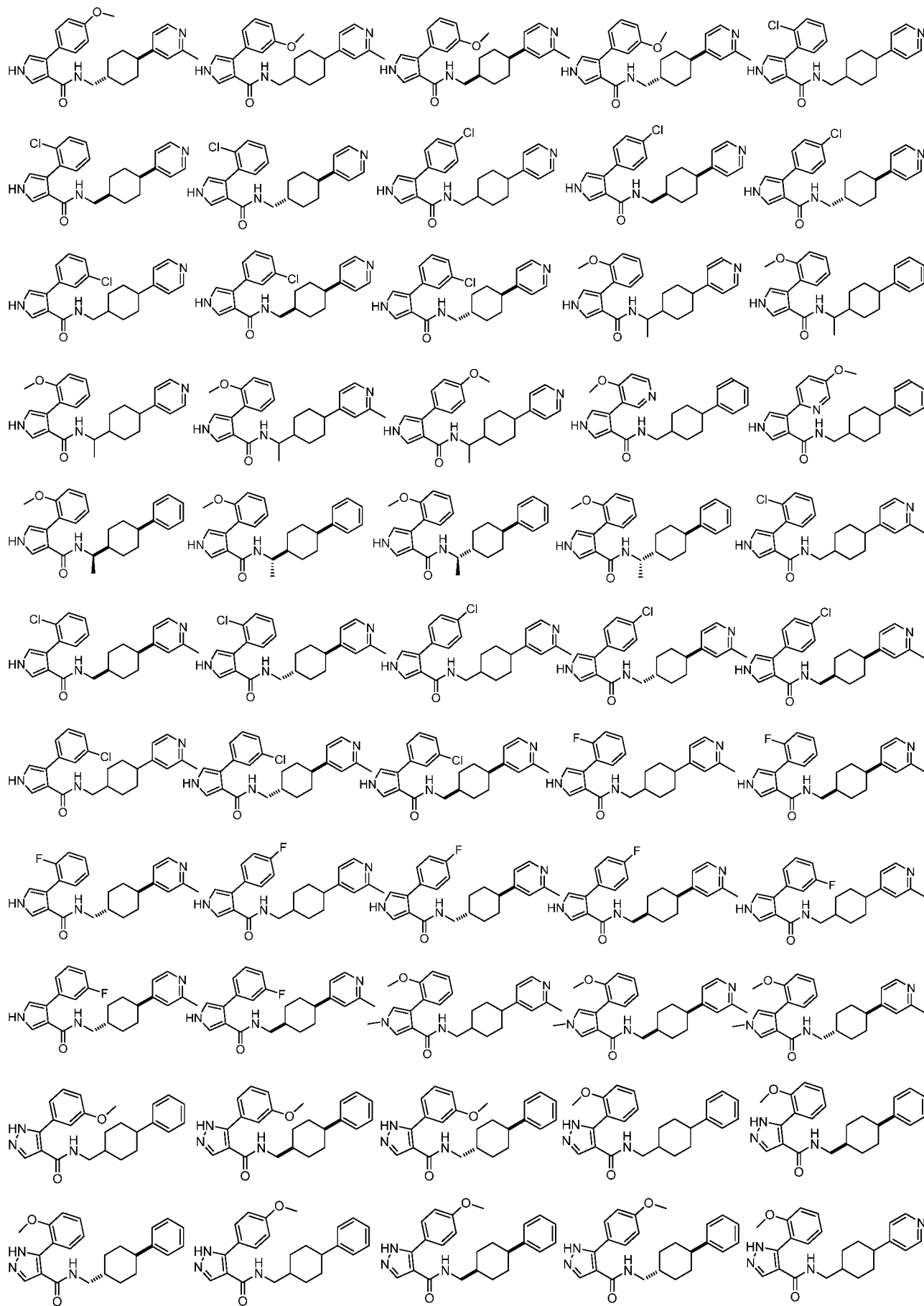
16、如权利要求 1 所述的多环化合物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，其特征在于：如式 (I) 所示的化合物为如下任一结构：

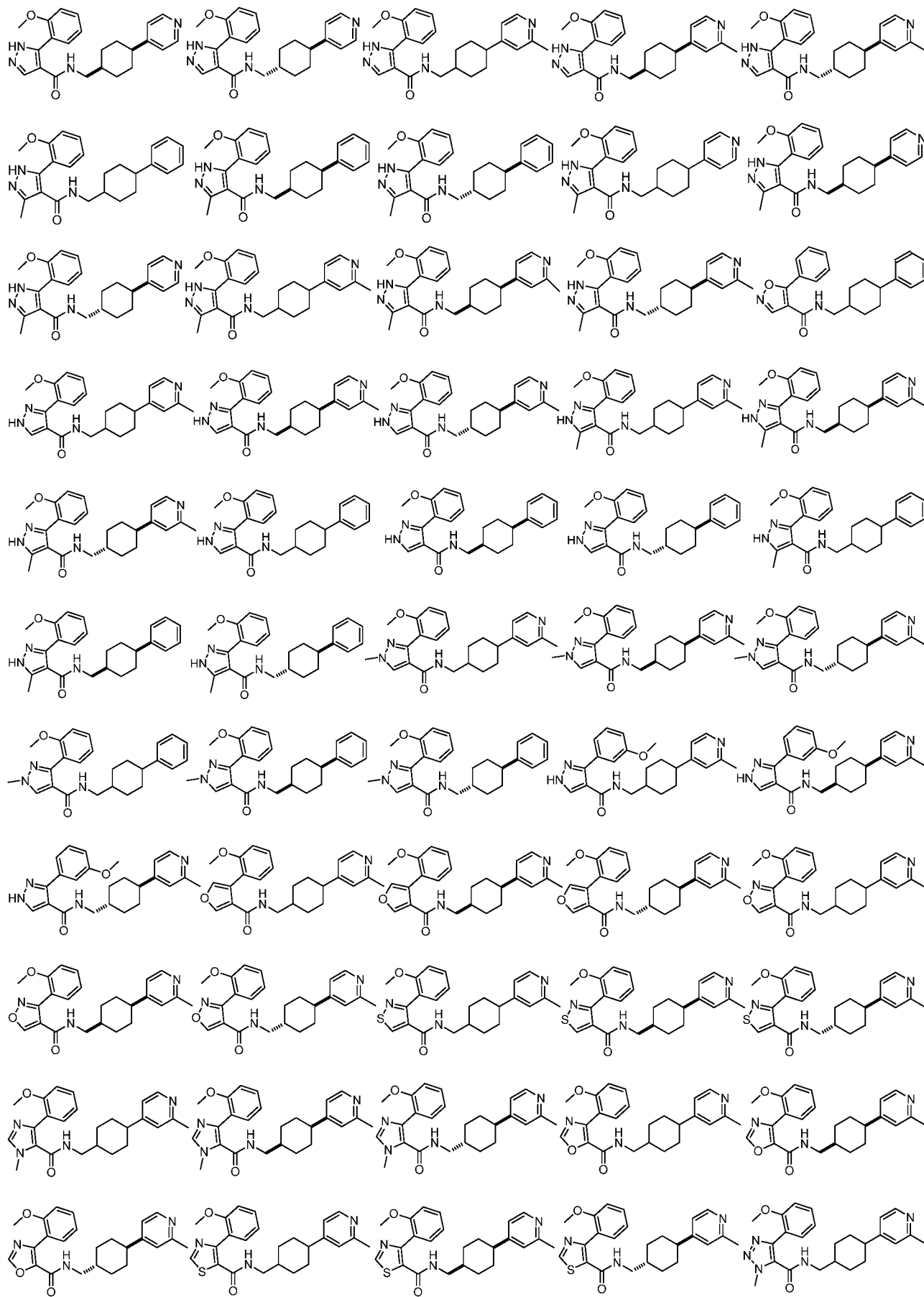


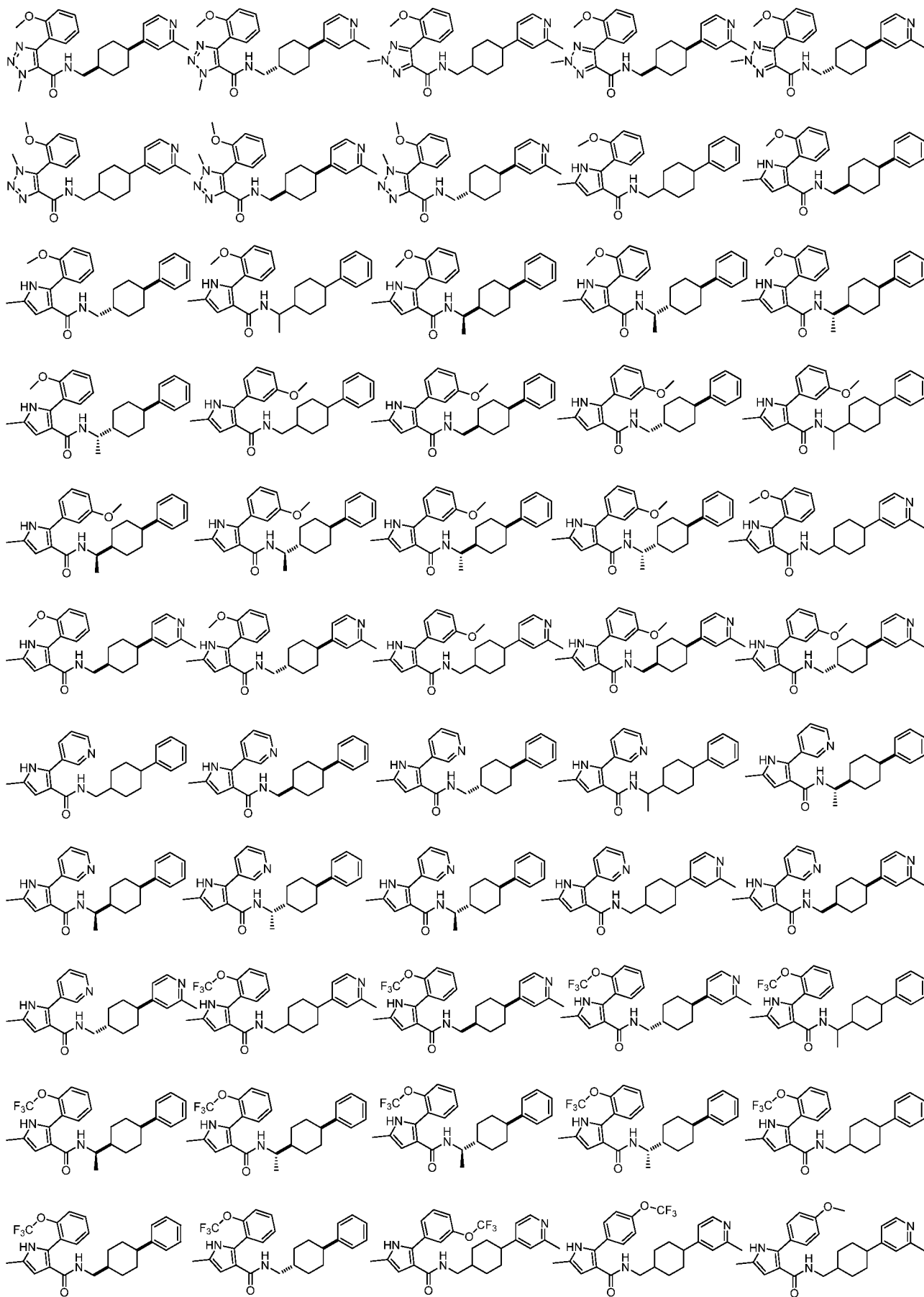


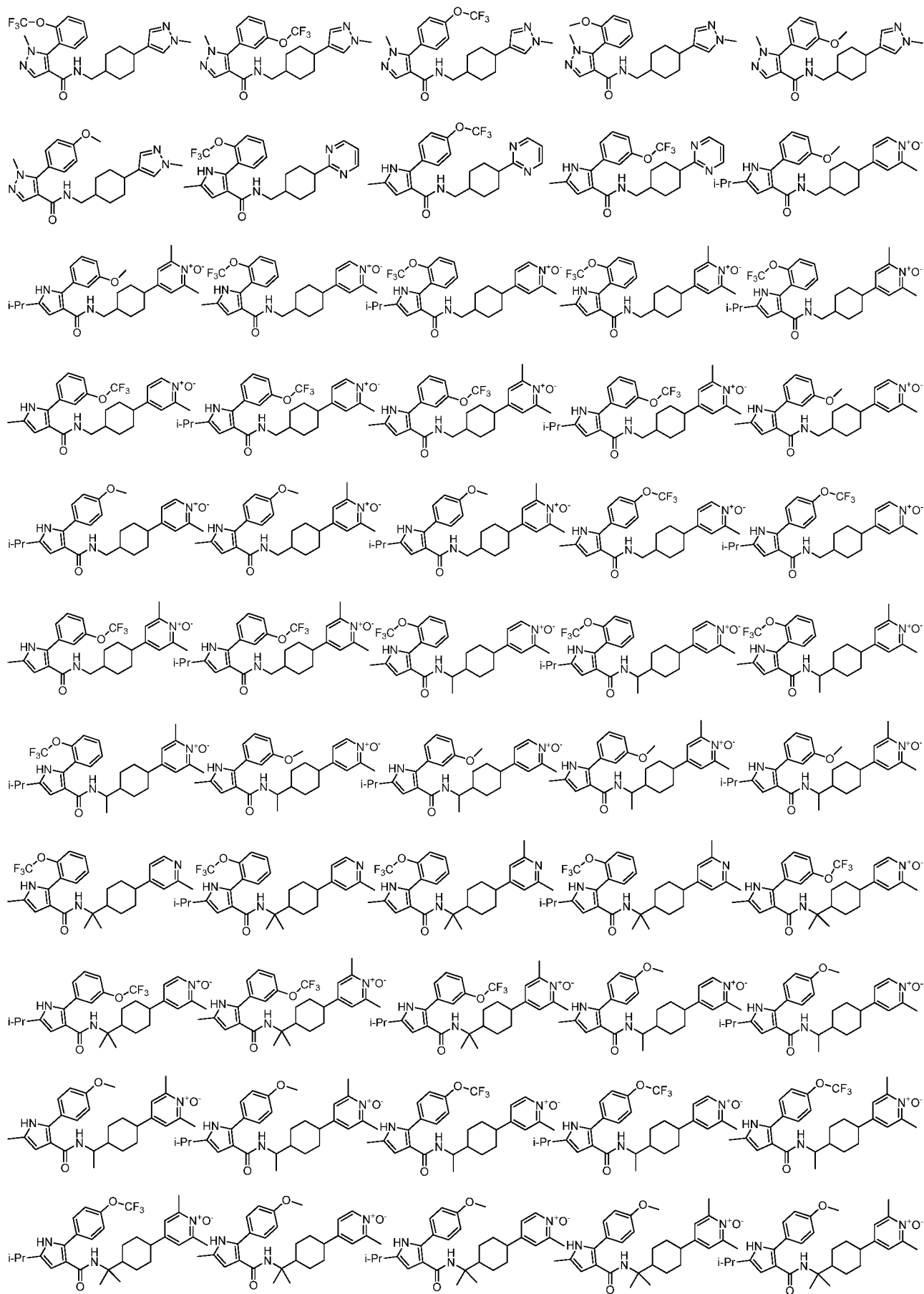


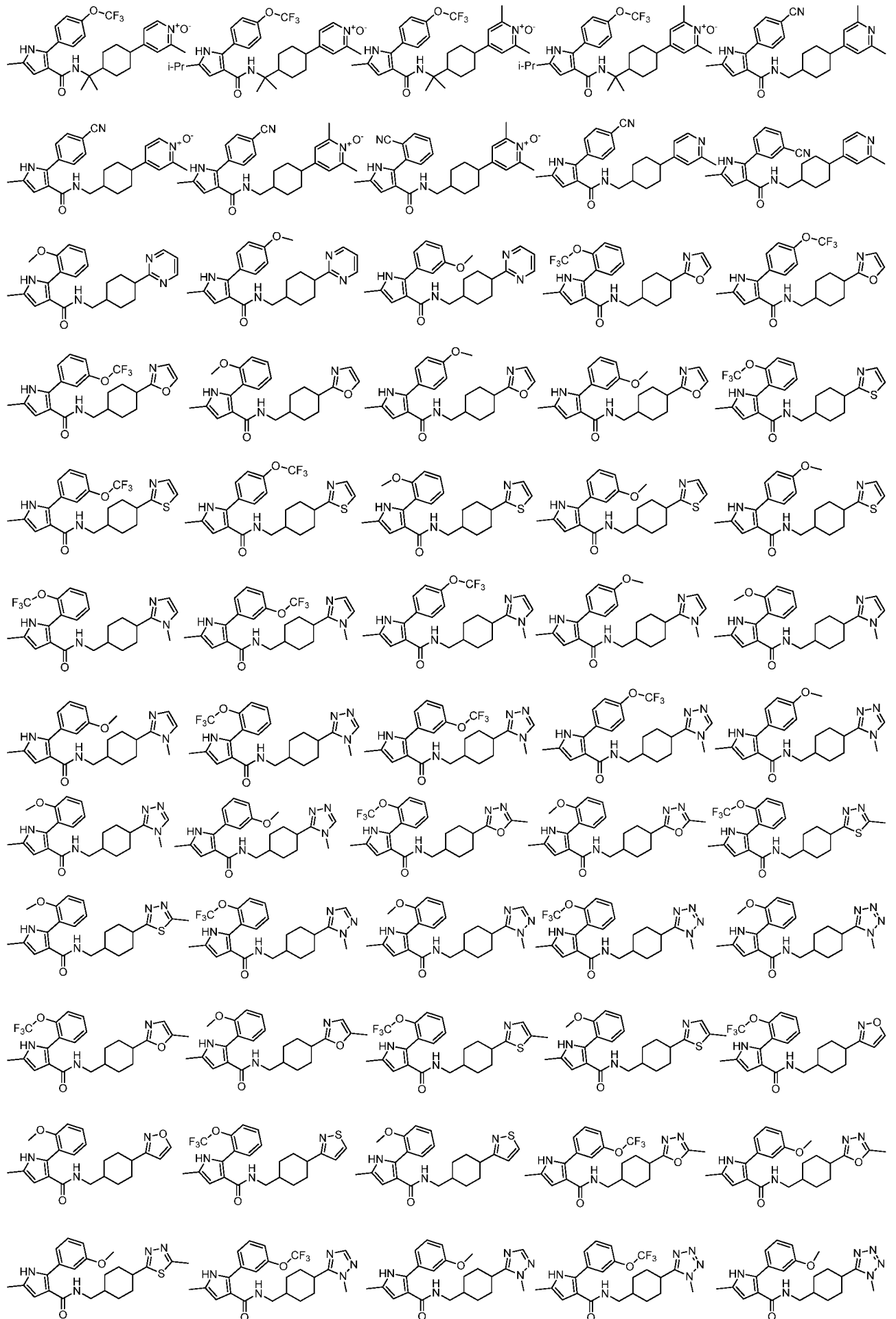


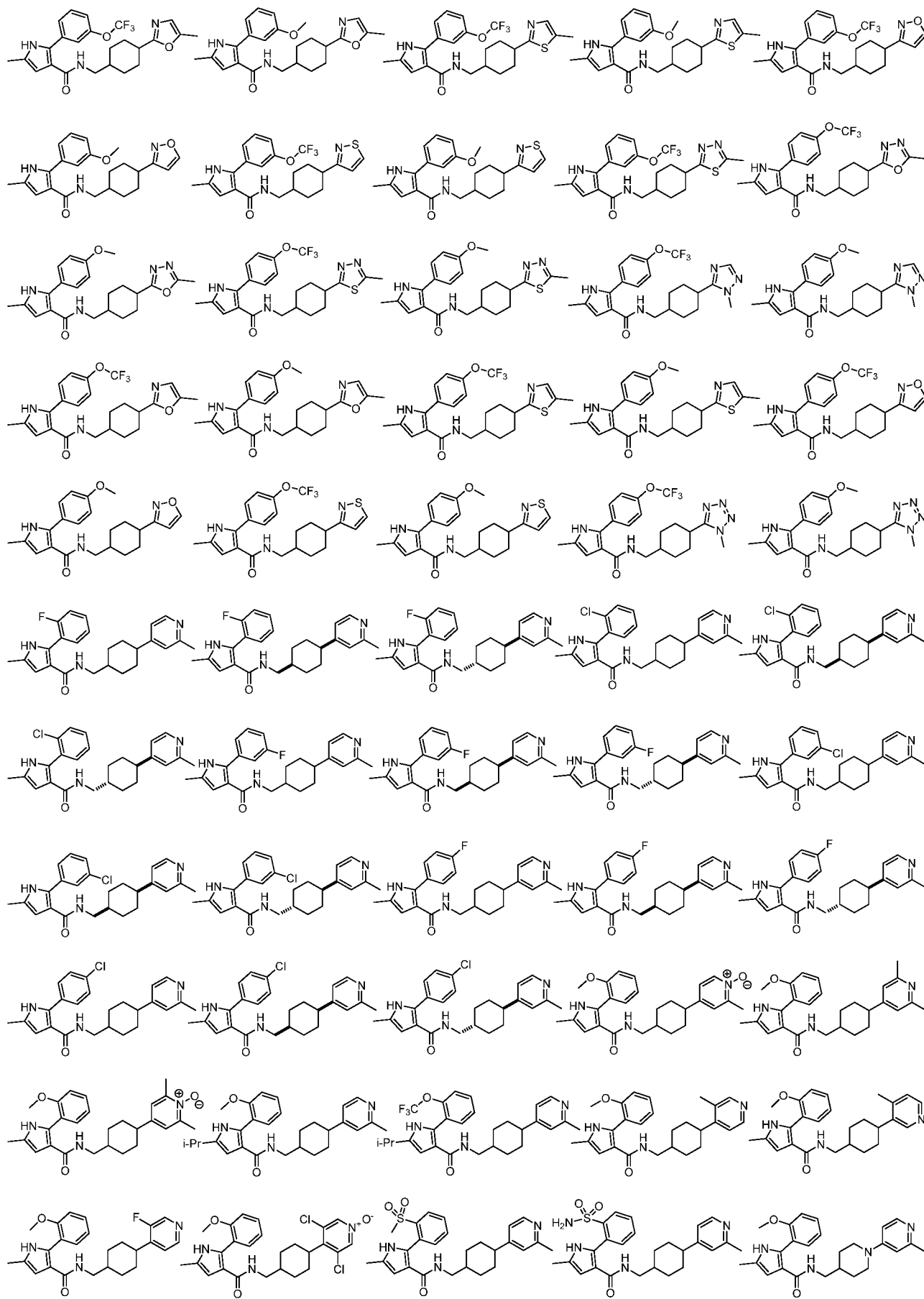


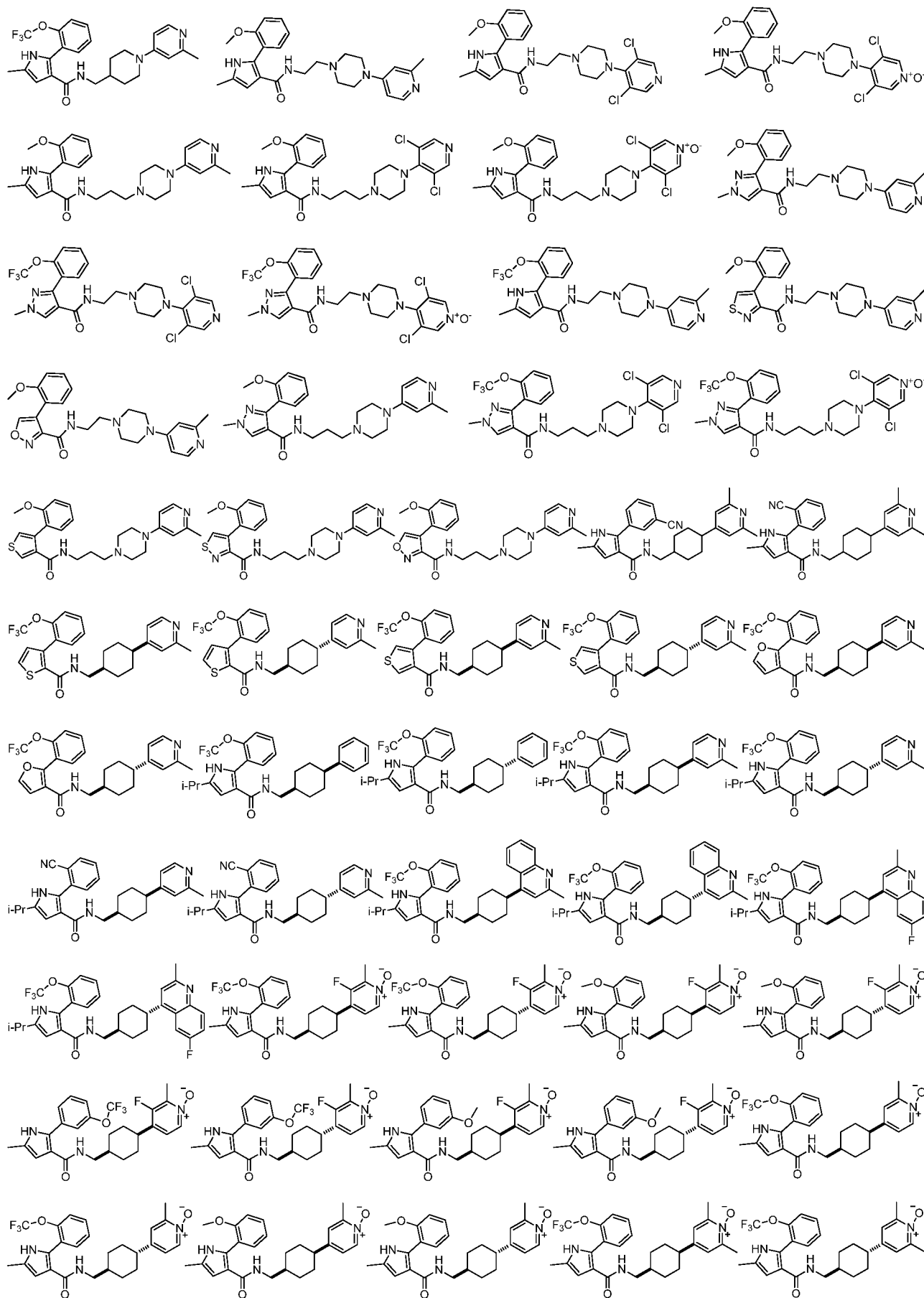




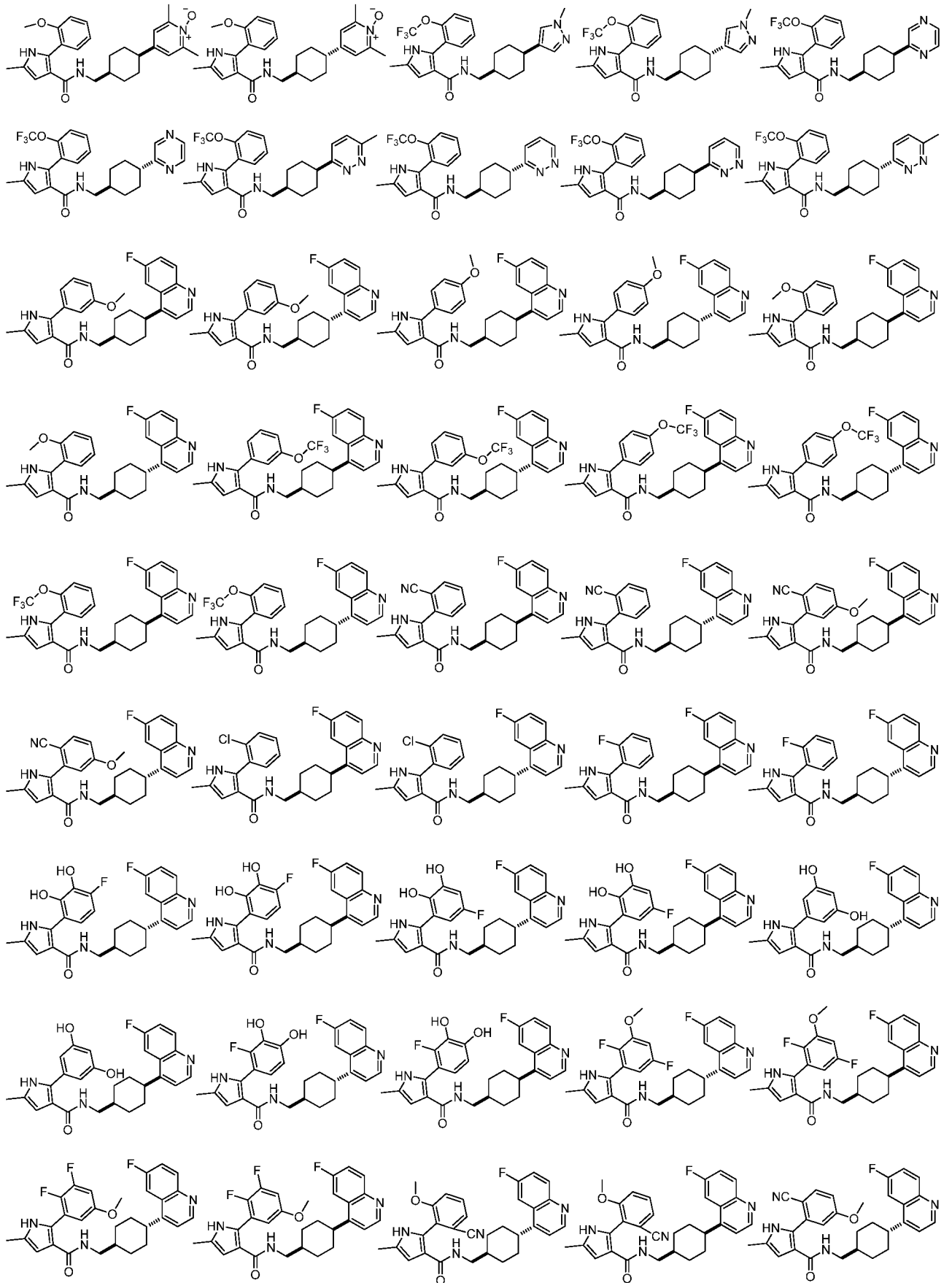


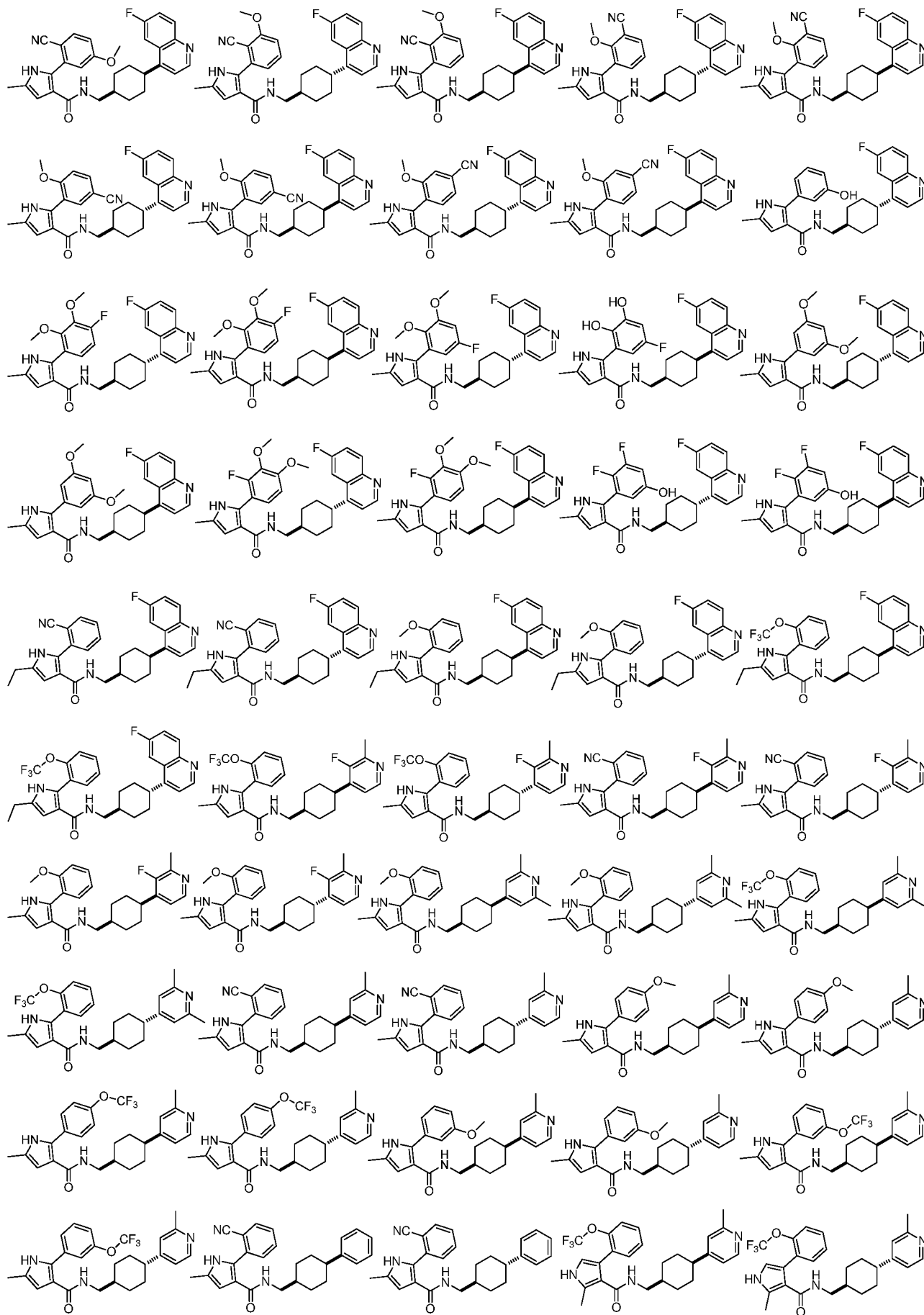


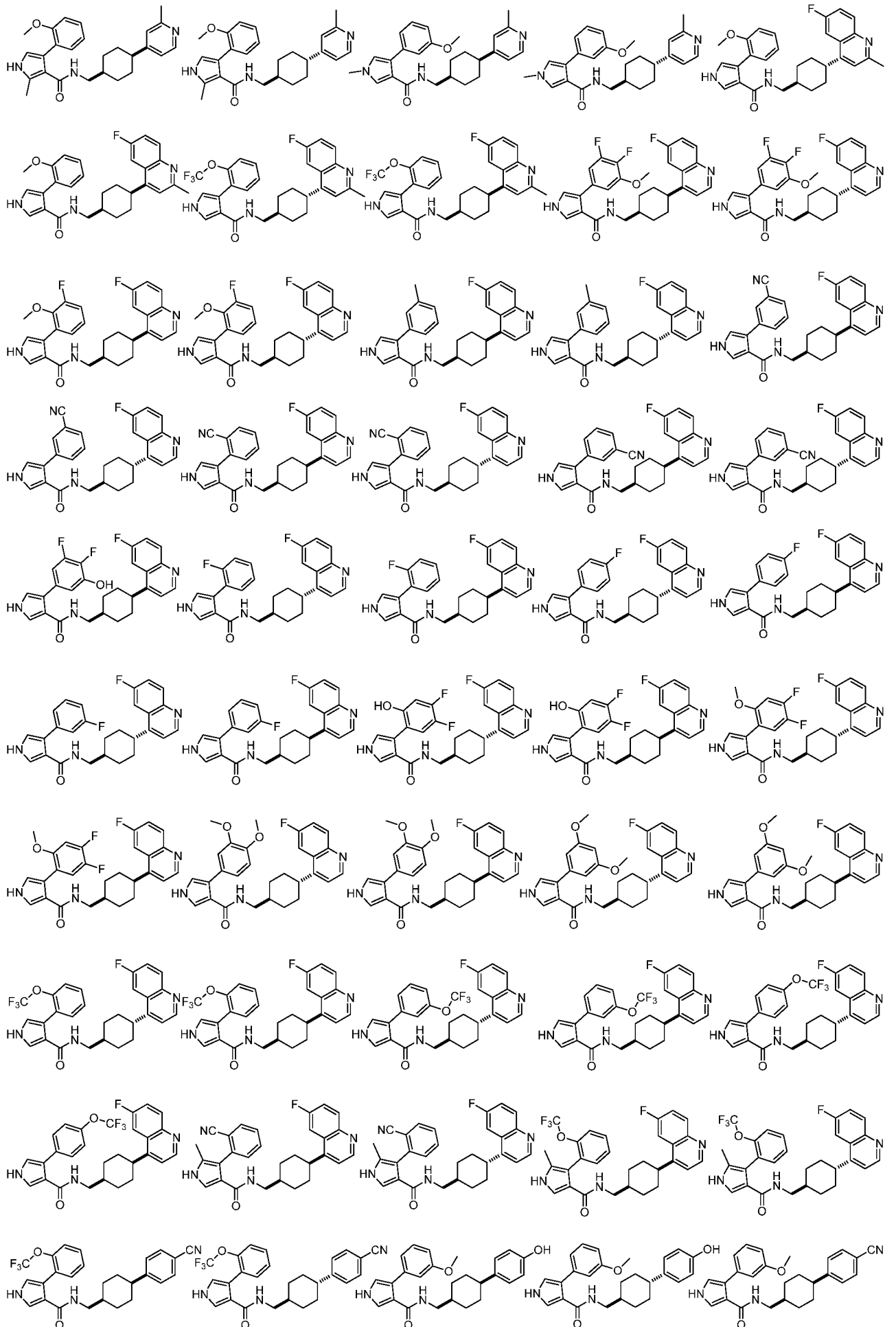


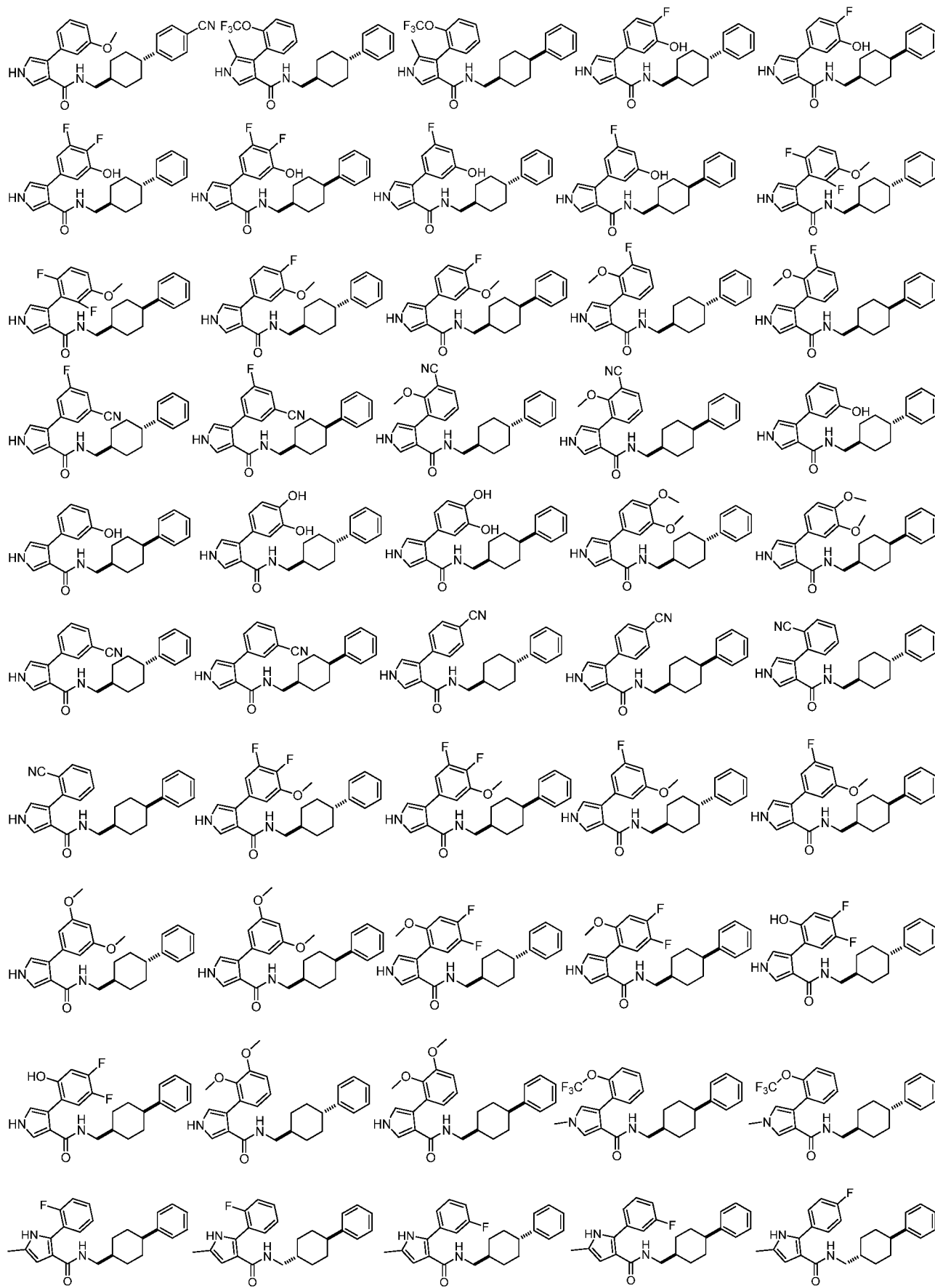


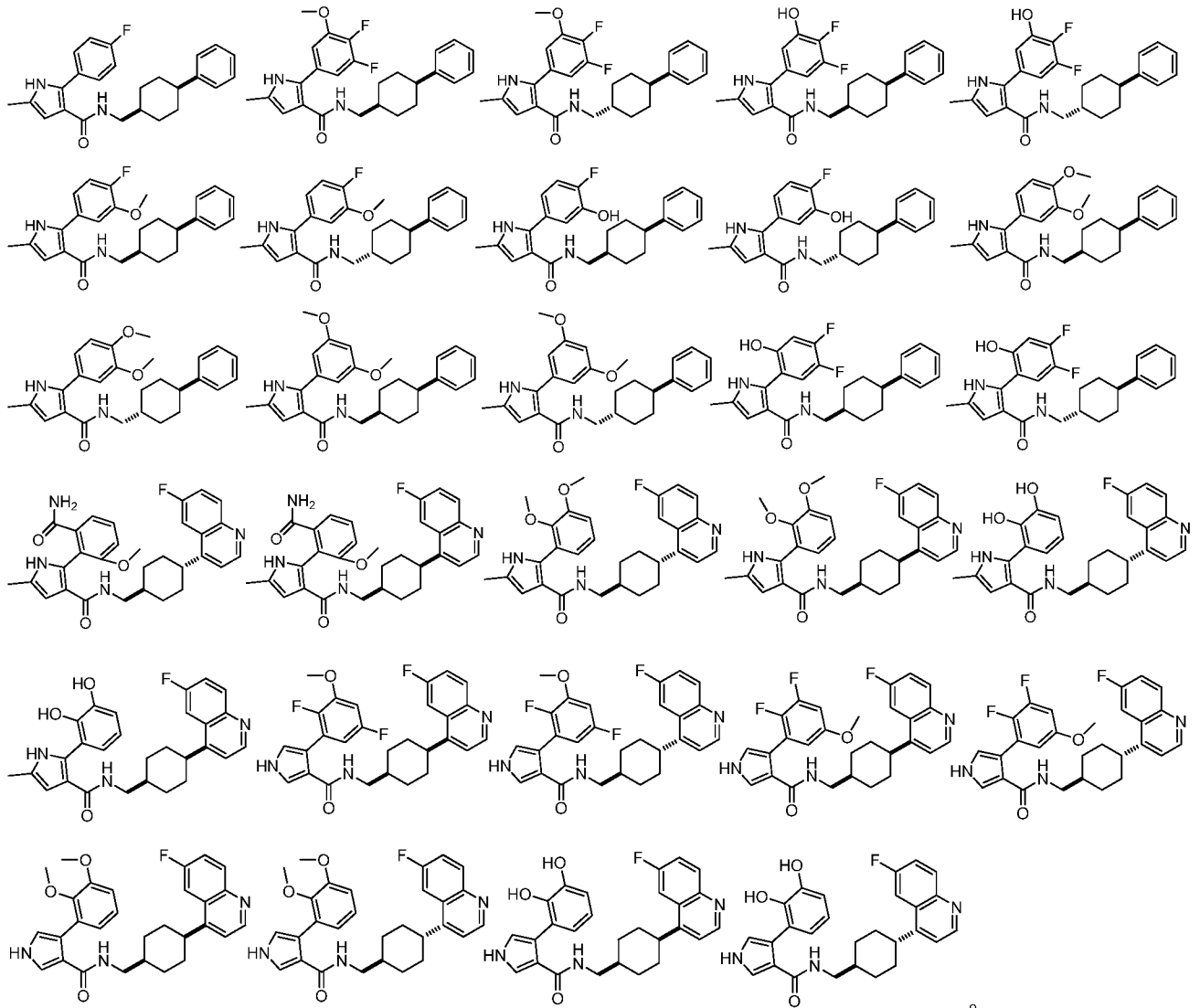












17、一种药物组合物，其包括治疗有效量的活性组分以及药学上可接受的辅料；所述活性组分包括如权利要求 1~16 任一项所述的多环化合物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐。

18、如权利要求 17 所述的药物组合物，其特征在于：所述药物组合物中，所述活性组分还包括癌症、病毒感染或自身免疫疾病的其它治疗剂；

和/或，所述药物组合物中，所述药学上可接受的辅料包括药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。

19、如权利要求 1~16 任一项所述多环化合物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，或如权利要求 17 或 18 所述药物组合物在制备吡啶胺 2,3-双加氧酶抑制剂中的应用。

20、如权利要求 1~16 任一项所述多环化合物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，或如权利要求 17 或 18 所述药物组合物在制备刺激 T 细胞增殖药物中的应用。

21、如权利要求 1~16 任一项所述多环化合物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，或如权利要求 17 或 18 所述药物组合物在制备治疗、缓解和/或预防由吡啶胺 2, 3-双加氧酶介导的相关疾病的药物中的应用；所述的 2, 3-双加氧酶介导的相关

疾病包括：病毒或其它感染、癌症、或自身免疫性疾病。

22、如权利要求 21 所述的应用，其特征在于：所述多环化合物 (I)、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，或所述药物组合物和一种或多种其它种类的用于治疗癌症的治疗剂和/或治疗方法联合使用；所述其它种类的用于治疗癌症的治疗剂和/或治疗方法为微管蛋白抑制剂、烷化剂、拓扑酶 I/II 抑制剂、铂类化合物、抗代谢类药物、激素和激素类似物、信号转导通路抑制剂、血管生成抑制剂、靶向治疗、免疫治疗剂、促凋亡剂、细胞周期信号通路抑制剂和放疗中的一种或多种。

23、如权利要求 21 所述的应用，其特征在于：所述的病毒或其它感染为皮肤感染、胃肠道感染、泌尿生殖系统感染和/或系统性感染；所述的癌症为骨癌、肺癌、胃癌、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、脑癌、卵巢癌、膀胱癌、子宫颈癌、睾丸癌、肾癌、头颈癌、淋巴癌、白血病和皮肤癌中的一种或多种；所述的自身免疫性疾病为类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、混合性结缔组织病、系统硬皮病、皮炎、结节性脉管炎、肾病、内分泌相关疾病、肝病、银屑病和由于感染引起的自身免疫反应中的一种或多种；所述病毒感染为由流感、丙型肝炎病毒、人类乳头状瘤病毒、巨细胞病毒、爱泼斯坦-巴尔病毒、脊髓灰质炎病毒、水痘-带状疱疹病毒、柯萨奇病毒和人类免疫缺陷病毒中的一种或多种引起的感染。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2017/095396**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 249/06 (2006.01) i; C07D 307/68 (2006.01) i; C07D 261/18 (2006.01) i; C07D 271/08 (2006.01) i; C07D 277/56 (2006.01) i;  
A61K 31/40 (2006.01) i; A61K 31/41 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 31/00 (2006.01) i; A61P 37/02 (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 249/-; C07D 307/-; C07D 261/-; C07D 271/-; C07D 277/-; A61K 31/-; A61P 35/-; A61P 31/-; A61P 37/-

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

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

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: polycyclic, indoleamine, dioxygenase, IDO, STN structure search

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011005052 A2 (GREEN GROSS CORPORATION et al.), 13 January 2011 (13.01.2011), claims 1-5, and description, embodiments	1, 2, 4-6, 17
X	SEO, H.J. et al., "Design and Synthesis of Novel Arylpiperazine Derivatives Containing the Imidazole Core Targeting 5-HT2A Receptor and 5-HT Transporter", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, volume 54, 08 August 2011 (08.08.2011), pages 6305-6318, see tables 1, 3 and 4, and abstract	1, 2, 4-6, 17
X	CAS., "RN1594335-16-6", REGISTRY, 30 April 2014 (30.04.2014),	1-4, 6-9
X	CAS., "RN1593550-87-8", REGISTRY, 30 April 2014 (30.04.2014),	1-4, 6-9
X	CAS., "RN1584366-54-0", REGISTRY, 14 April 2014 (14.04.2014),	1-9
X	WO 2016073774 A2 (FLEXUS BIOSCIENCES, INC.), 12 May 2016 (12.05.2016), claims 1-34, and description, embodiments	1-23

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search  
28 September 2017 (28.09.2017)

Date of mailing of the international search report  
**01 November 2017 (01.11.2017)**

Name and mailing address of the ISA/CN:  
State Intellectual Property Office of the P. R. China  
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao  
Haidian District, Beijing 100088, China  
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer  
**LOU, Xinglong**  
Telephone No.: (86-10) **010-82246685**

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
**PCT/CN2017/095396**

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2011005052 A2	13 January 2011	KR 20120048618 A	15 May 2012
		US 2012115881 A1	10 May 2012
		WO 2011005052 A3	26 May 2011
		US 8835436 B2	16 September 2014
		WO 2011005052 A8	02 February 2012
		KR 101386679 B1	17 April 2014
		UY 36391 A	01 June 2016
		WO 2016073774 A2	12 May 2016
WO 2016073774 A2	12 May 2016	WO 2016073774 A3	07 July 2016
		SG 11201702827V A	30 May 2017
		AU 2015342944 A1	20 April 2017
		US 9598422 B2	21 March 2017
		US 2016137653 A1	19 May 2016
		US 2017143649 A1	25 May 2017
		CN 106999450 A	01 August 2017
		TW 201630866 A	01 September 2016
		AR 102537 A1	08 March 2017
		EP 3215142 A2	13 September 2017
		CA 2964297 A1	12 May 2016



<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 249/06(2006.01)i; C07D 307/68(2006.01)i; C07D 261/18(2006.01)i; C07D 271/08(2006.01)i; C07D 277/56(2006.01)i; A61K 31/40(2006.01)i; A61K 31/41(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i</p> <p>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</p>																							
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D 249/-; C07D 307/-; C07D 261/-; C07D 271/-; C07D 277/-; A61K 31/-; A61P 35/-; A61P 31/-; A61P 37/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: 多环, 吡啶胺, 双加氧酶, polycyclic, indoleamine, dioxygenase, IDO, STN结构检索</p>																							
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2011005052 A2 (GREEN GROSS CORPORATION等) 2011年 1月 13日 (2011-01-13) 权利要求1-5, 说明书实施例</td> <td>1、2、4-6、17</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>SEO, Hee Jeong等. "Design and Synthesis of Novel Arylpiperazine Derivatives Containing the Imidazole Core Targeting 5-HT<sub>2A</sub> Receptor and 5-HT Transporter" Journal of Medicinal Chemistry, 第54卷, 2011年 8月 8日 (2011-08-08), 第6305-6318页, 参见表1、3、4, 摘要</td> <td>1、2、4-6、17</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CAS. "RN1594335-16-6" REGISTRY, 2014年 4月 30日 (2014-04-30),</td> <td>1-4、6-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CAS. "RN1593550-87-8" REGISTRY, 2014年 4月 30日 (2014-04-30),</td> <td>1-4、6-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CAS. "RN1584366-54-0" REGISTRY, 2014年 4月 14日 (2014-04-14),</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2016073774 A2 (FLEXUS BIOSCIENCES, INC.) 2016年 5月 12日 (2016-05-12) 权利要求1-34, 说明书实施例</td> <td>1-23</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2011005052 A2 (GREEN GROSS CORPORATION等) 2011年 1月 13日 (2011-01-13) 权利要求1-5, 说明书实施例	1、2、4-6、17	X	SEO, Hee Jeong等. "Design and Synthesis of Novel Arylpiperazine Derivatives Containing the Imidazole Core Targeting 5-HT <sub>2A</sub> Receptor and 5-HT Transporter" Journal of Medicinal Chemistry, 第54卷, 2011年 8月 8日 (2011-08-08), 第6305-6318页, 参见表1、3、4, 摘要	1、2、4-6、17	X	CAS. "RN1594335-16-6" REGISTRY, 2014年 4月 30日 (2014-04-30),	1-4、6-9	X	CAS. "RN1593550-87-8" REGISTRY, 2014年 4月 30日 (2014-04-30),	1-4、6-9	X	CAS. "RN1584366-54-0" REGISTRY, 2014年 4月 14日 (2014-04-14),	1-9	X	WO 2016073774 A2 (FLEXUS BIOSCIENCES, INC.) 2016年 5月 12日 (2016-05-12) 权利要求1-34, 说明书实施例	1-23
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
X	WO 2011005052 A2 (GREEN GROSS CORPORATION等) 2011年 1月 13日 (2011-01-13) 权利要求1-5, 说明书实施例	1、2、4-6、17																					
X	SEO, Hee Jeong等. "Design and Synthesis of Novel Arylpiperazine Derivatives Containing the Imidazole Core Targeting 5-HT <sub>2A</sub> Receptor and 5-HT Transporter" Journal of Medicinal Chemistry, 第54卷, 2011年 8月 8日 (2011-08-08), 第6305-6318页, 参见表1、3、4, 摘要	1、2、4-6、17																					
X	CAS. "RN1594335-16-6" REGISTRY, 2014年 4月 30日 (2014-04-30),	1-4、6-9																					
X	CAS. "RN1593550-87-8" REGISTRY, 2014年 4月 30日 (2014-04-30),	1-4、6-9																					
X	CAS. "RN1584366-54-0" REGISTRY, 2014年 4月 14日 (2014-04-14),	1-9																					
X	WO 2016073774 A2 (FLEXUS BIOSCIENCES, INC.) 2016年 5月 12日 (2016-05-12) 权利要求1-34, 说明书实施例	1-23																					
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"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)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2017年 9月 28日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2017年 11月 1日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>楼兴隆</p> <p>电话号码 (86-10)010-82246685</p>																					

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/095396

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	2011005052	A2	2011年 1月 13日	KR	20120048618	A	2012年 5月 15日
				US	2012115881	A1	2012年 5月 10日
				WO	2011005052	A3	2011年 5月 26日
				US	8835436	B2	2014年 9月 16日
				WO	2011005052	A8	2012年 2月 2日
				KR	101386679	B1	2014年 4月 17日
-----							
WO	2016073774	A2	2016年 5月 12日	UY	36391	A	2016年 6月 1日
				WO	2016073774	A3	2016年 7月 7日
				SG	11201702827V	A	2017年 5月 30日
				AU	2015342944	A1	2017年 4月 20日
				US	9598422	B2	2017年 3月 21日
				US	2016137653	A1	2016年 5月 19日
				US	2017143649	A1	2017年 5月 25日
				CN	106999450	A	2017年 8月 1日
				TW	201630866	A	2016年 9月 1日
				AR	102537	A1	2017年 3月 8日
				EP	3215142	A2	2017年 9月 13日
				CA	2964297	A1	2016年 5月 12日
				-----			