

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022年2月10日 (10.02.2022)

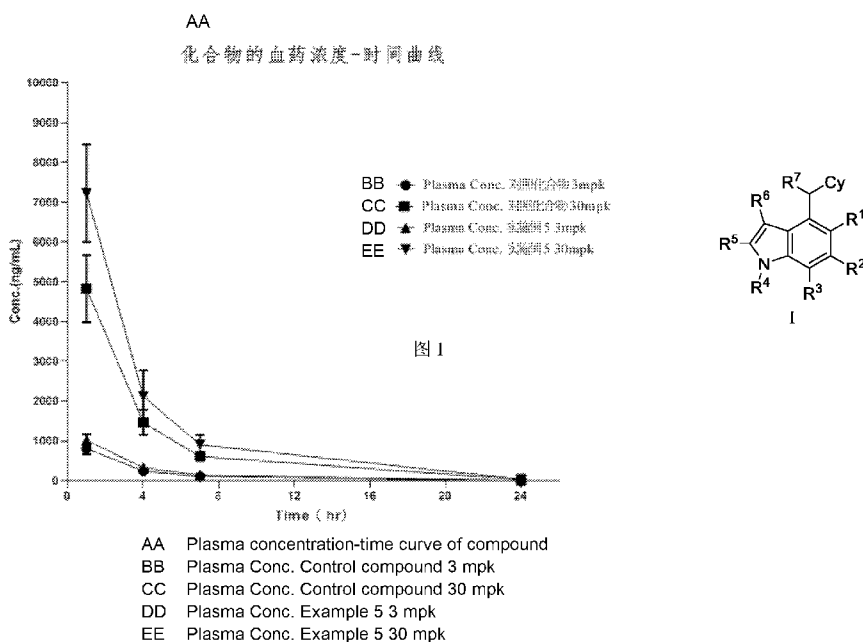


(10) 国际公布号
WO 2022/028527 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61P 27/00 (2006.01)
C07D 209/02 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2021/110859
- (22) 国际申请日: 2021年8月5日 (05.08.2021)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
202010790872.8 2020年8月7日 (07.08.2020) CN
- (71) 申请人: 上海美悦生物科技发展有限公司 (SHANGHAI MEIYUE BIOTECH DEVELOPMENT CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区申江路3333号1幢5楼A座, Shanghai 201206 (CN)。
- (72) 发明人: 栾林波 (LUAN, Linbo); 中国上海市浦东新区申江路3333号1幢5楼A座, Shanghai 201206 (CN)。 陈永凯 (CHEN, Yongkai); 中国上海市浦东新区申江路3333号1幢5楼A座, Shanghai 201206 (CN)。 王朝东 (WANG, Chaodong); 中国上海市浦东新区申江路3333号1幢5楼A座, Shanghai 201206 (CN)。
- (74) 代理人: 北京知元同创知识产权代理事务所 (普通合伙) (BEIJING ORIGINTELLIGENCE IP LAW FIRM); 中国北京市海淀区上地三街9号嘉华大厦E座1004室刘元霞张炳楠, Beijing 100085 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,

(54) Title: COMPLEMENT FACTOR B INHIBITOR, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 补体因子B抑制剂及其药物组合物、制备方法和用途



(57) Abstract: A piperidine-containing heterocyclic compound represented by formula (I). The compound treats illnesses and diseases related to complement alternative pathway activation by inhibiting/regulating a complement factor B.

(57) 摘要: 一类式 (I) 所示的含哌啶的杂环类化合物, 该类化合物通过抑制/调节补体因子 B 来治疗患有与补体旁路途径活化有关的病症和疾病。

[见续页]

WO 2022/028527 A1

PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

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

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

补体因子B抑制剂及其药物组合物、制备方法和用途

本申请要求享有申请人于2020年8月7日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202010790872.8，发明名称为“补体因子B抑制剂及其药物组合物、制备方法和用途”的在先申请的优先权。该在先申请的全文通过引用的方式结合于本申请中。

技术领域

本发明属于医药领域，具体涉及一种补体因子B抑制剂及其药物组合物、制备方法和用途。

背景技术

补体是免疫系统一类可溶性模式识别分子，可以行使多种效应功能。在自然条件下，补体成分以无活性的酶原形式存在，多种特异性和非特异性免疫学机制使这些无活性的酶原分解，产生有活性的大片段和小片段。其中，大片段通常停留在病原体或细胞表面，使后者裂解或者加速其清除；小片段离开细胞表面、介导多种炎症反应。补体的激活由两个紧密相随的过程组成，并由此形成补体激活的级联反应。目前已知的补体激活途径主要包括3条：经典途径、凝集素途径、旁路途径。虽然3条补体激活途径的启动机制和激活顺序不同，但是它们具有共同的末端通路。其中，旁路途径的激活不依赖抗原抗体复合物，通常是沉积于细胞表面的C3b与B因子结合，成为易于被血清中D因子分解的状态，在这个过程中B因子被分解成Ba和Bb；然后C3b和Bb组成复合物，成为旁路途径中的C3转化酶C3bBb；在该过程中，补体因子B在补体级联的旁路途径激活中起着早期和核心的作用。这里，C3b既是C3转化酶分解C3之后出现的产物，也是旁路途径C3转化酶的组成部分，由此形成了经典途径和旁路途径相互影响的一种反馈放大机制。当前研究发现血液性、自身免疫性、炎症性和神经变性等多种疾病和补体系统功能异常相关。

阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)是一种持续溶血的慢性疾病，病因是由于1个或几个造血干细胞经获得性体细胞PIG-A基因突变造成的非恶性的克隆性疾病，属于超罕见血液疾病(Medicine(Baltimore) 1997, 76(2): 63-93)。病程可表现为不同程度的溶血加重(阵发性)，慢性或反复急性血管内溶血或随后的静脉/动脉血栓形成，最终导致进展性终末器官损伤和死亡，是一种典型的PNH以慢性血管内溶血，血红蛋白尿及含铁血黄素尿为主要表现，但大多数患者常不典型，发病隐袭，病程迁延，病情轻重不一。

红细胞表面有十余种抑制补体通路活化的蛋白，均通过糖基化磷脂酰肌醇(GPI)锚定在其细胞膜上，统称为GPI-锚定蛋白(AP)，目前认为，PNH的发病机制首先是造血干细胞在一定条件下发生突变并产生糖基磷脂酰肌醇(GPI)缺陷的PNH克隆；然后，由于某些因素(现多认为是免疫因素)，发生造血功能损伤或造血功能衰竭，PNH克隆获得增殖优势，超过正常克隆。GPI接连的多种抗原，也造成对PNH细胞生物学行为解释的复杂性，其中最重要的抑制补体通路活化的蛋白C3转化酶衰变加速因子CD55和膜攻击复合物(MAC)抑制因子CD59与PNH在发病机制、临床表现、诊断和治疗方面关系密切(Frontiers in Immunology 2019, 10, 1157)。CD59可以阻止C9掺入C5b-8复合物中，而阻止膜攻击单位形成，达到抑制补体终末攻击反应的作用。目前认为PNH的典型表现-血管内溶血和血栓是由于CD59缺乏所致。据报道先天性CD59缺乏症患者，其表现出众多PNH的典型症状，如血管内溶血、血红蛋白尿和静脉血栓等。在PNH患者中，由于GPI合成缺陷导致CD59不能结合到红细胞的细胞膜上，导致其抑制补体通路活化的功能丧失；因此补体通路异常活化的发生并对红细胞进行攻击，导致血管内溶血、血红蛋白尿，以及平滑肌功能障碍等多种临床表现。当前，临床除通过造血干细胞移植重建正常造血功能的治疗方案可治愈PNH外，尚无其它有效的治愈手段。由于造血干细胞移植存在一定风险，并且PNH为良性克隆性疾病，因此控制溶血发作仍然是临床治疗该病的主要策略。目前，仅有依库珠单抗(Eculizumab)被批准用于治疗PNH。然而，许多患者经用依库珠单抗治疗后仍然出现贫血现象，并且许多患者依然需要持续的输血。此外，在用药方式上依库珠单抗需要静脉注射。因此，开发补体途径的新型抑制剂用于PNH的治疗意义重大。

IgAN是一种最常见的原发性肾小球肾炎，该疾病的特点是免疫荧光显示系膜区有IgA沉积；其临床表现多样，通常表现为反复发作的镜下或者肉眼血尿。现有资料表明IgAN的发生与先天或者获得性免疫调节异常有关。由于病毒、细菌和食物蛋白等对呼吸道或消化道的刺激作用，黏膜IgA1合成增多，或含IgA1的免疫复合物沉积于系膜区，并激活补体旁路途径，引起肾小球损伤。人类的IgA分子分为IgA1和

IgA2这2种亚型,其中IgA1是健康个体血液循环的主要形式(约占85%),也是IgAN患者肾小球系膜区沉积的主要成分。IgA分子能够以单体和多聚体2种形式存在。IgA1分子在第一和第二恒定区之间具有独特的重链铰链区,可作为O-连接聚糖基团连接位点的结构域。近年研究发现,IgAN患者血清中及肾小球系膜区沉积的IgA分子主要为糖基化缺陷的IgA1(gd-IgA1)。目前认为IgAN发病机制的启动环节为gd-IgA1产生异常增多。

超过90%的IgAN患者肾小球系膜区伴有补体C3的沉积。75%-100%的IgAN患者肾组织内存在备解素和IgA、C3的共同沉积,30%-90%的IgAN患者肾组织存在补体因子H、IgA、C3的共同沉积。除肾组织内的沉积外,一些研究还发现IgAN患者的血浆中补体旁路途径的标志物水平也与IgAN的活动度有关(J Nephrol 2013, 26(4): 708-715)。研究证实,肾组织和尿液中C3a以及肾组织中C3a受体与肾脏损害的活动性和严重程度显著相关(J clin Immunol 2014, 34(2): 224-232)。另有研究证实,在体外条件下IgA能够激活补体旁路途径。在这一过程中,IgA铰链区异常并不起到决定性的作用,而IgA多聚体的形成则是其关键环节(Eur J Immunol 1987, 17(3): 321-326)。当前,补体C3沉积于肾小球系膜区已经成为IgAN的一项辅助诊断标志。有研究对163例IgAN患者肾组织进行C3c和C3d免疫荧光检测,结果显示C3c沉积强度高于C3d沉积强度的IgAN患者表现为肾小球滤过率更低、肾小球毛细血管内增生的发生率更高、血尿也更严重,说明肾小球C3c沉积与IgAN的活动性病变更有关(Am J Nephrol. 2000, 20(2):122-128)。当前临床上并没有特效药物治疗IgAN,主要为通用性药物肾素血管紧张素抑制剂(ACEI或ARB)、糖皮质激素和各种免疫抑制剂等。此外,这类药物的安全性也是一个不可忽视的问题,例如虽然糖皮质激素有降蛋白尿的作用,但STOP-IgAN试验和TESTING-I试验清楚地证实了糖皮质激素潜在的副作用(IgA nephropathy 2019, 95, 4, 750-756)。

关节炎是一种常见的慢性疾病,由炎症、感染、退化、创伤或其他因素引起的炎性疾病,临床表现为关节的红、肿、热、痛、功能障碍及关节畸形,常会使人感到剧痛、行动受限及身体变形,严重时可致残,影响患者生活质量。研究发现,K/BxN的小鼠血清并不能诱导补体B因子缺陷的小鼠产生关节炎,而野生型小鼠在K/BxN的小鼠血清诱导下产生了关节炎疾病(Immunity,2002,16,157-168)。这表明补体系统在K/BxN的小鼠血清诱导关节炎模型中起着重要的致病作用,而补体B因子是治疗关节炎的潜在靶点。

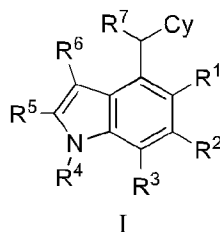
与补体级联相关的其它疾病还包括膜性肾病(MN)、C3肾小球肾炎(C3G)、年龄相关性黄斑变性(AMD)、地图状萎缩(GA)、非典型溶血尿毒综合征(aHUS)、溶血尿毒综合征(HUS)、血液透析并发症、溶血性贫血或血液透析、神经脊髓炎(NMO)、肝脏类炎症、炎症性肠病、皮炎和肌萎缩性侧索硬化、重症肌无力(MG)、呼吸系统疾病和心血管等疾病。

目前,还没有用于临床治疗的补体因子B抑制剂的小分子药物,目前已知的和在研的项目有:IONIS Pharmaceuticals Inc.开发的寡核苷酸类药物作为补体因子B(CFB)特异性抑制剂来治疗、预防或缓解与补体旁路途径失调相关的疾病(WO2015038939)。Novartis AG公司开发的小分子补体因子B抑制剂用于治疗年龄相关性黄斑变性(AMD)等疾病(WO2013164802, WO2013192345, WO2014143638, WO2015009616, WO2015066241),用于治疗C3G和IgAN等疾病(WO2019043609A1)。Achillion Pharmaceuticals Inc.开发的小分子补体因子B抑制剂用于治疗年龄相关性黄斑变性(AMD)等疾病(WO2018005552)。

炎症和免疫性相关的疾病具有多样性、难治愈的特点;PNH疾病上市的药物仅有依库珠单抗,但是由于价格,给患者带来了沉重的负担;同时,许多患者经用依库珠单抗治疗后仍然出现贫血现象,并且许多患者依然需要持续的输血;此外,在用药方式上依库珠单抗需要静脉注射。而一些疾病截至目前并没有特效的治疗药物,比如IgAN等。在这些领域有尚未满足的临床需求,需要开发新的小分子药物用于医学治疗。

发明内容

为改善上述技术问题,本发明提供了一种式(I)所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物:



其中, R¹选自卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^a取代的下列基团: C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₁₋₄₀烷基氧基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、NH₂;

R²选自H、卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^b取代的下列基团: C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₁₋₄₀烷基氧基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、NH₂;

R³选自卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^c取代的下列基团: C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₁₋₄₀烷基氧基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、NH₂;

R⁴选自H、无取代或任选被1、2个或更多个R^d取代的下列基团: C₁₋₄₀烷基、C₃₋₄₀环烷基、C₁₋₄₀烷基-C(O)-、C₃₋₄₀环烷基-C(O)-、C₁₋₄₀烷基-S(O)₂-、C₃₋₄₀环烷基-C(O)₂-;

R⁵选自H、卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^e取代的下列基团: C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₁₋₄₀烷基氧基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、NH₂;

R⁶选自H、卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^f取代的下列基团: C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₁₋₄₀烷基氧基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、NH₂;

R⁷选自H、OH、CN、无取代或任选被1、2个或更多个R^g取代的下列基团: C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₁₋₄₀烷基氧基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、NH₂;

或者, R¹、R⁷与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R^h取代的5-20元的环结构, 所述5-20元环结构可以选自例如下列基团: C₅₋₂₀环烯基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂环基、5-20元杂芳基;

或者, R⁶、R⁷与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个Rⁱ取代的5-20元环结构, 所述5-20元环结构可以选自例如下列基团: C₅₋₂₀环烯基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂环基、5-20元杂芳基;

C_y选自被1、2、3、4、5、6、7、8个或更多个独立选自R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹的取代基取代的下列基团: C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C₃₋₄₀环烷基-C₁₋₄₀烷基-、C₃₋₄₀环烯基-C₁₋₄₀烷基-、C₃₋₄₀环炔基-C₁₋₄₀烷基-、C₆₋₂₀芳基-C₁₋₄₀烷基-、5-20元杂芳基-C₁₋₄₀烷基-、3-20元杂环基-C₁₋₄₀烷基-、C₃₋₄₀环烷基-C₁₋₄₀烷基-、C₃₋₄₀环烯基-C₁₋₄₀烷基-、C₃₋₄₀环炔基-C₁₋₄₀烷基-、C₆₋₂₀芳基-C₁₋₄₀烷基-、5-20元杂芳基-C₁₋₄₀烷基-、3-20元杂环基-C₁₋₄₀烷基-, 其中基团C_y中的所述3-20元杂环基包含1-5个选自N、O、S的杂原子, 且最多只包含一个N原子;

R⁸、R⁹相同或不同, 彼此独立地选自H、无取代或任选被1、2个或更多个R^j取代的下列基团: C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C₃₋₄₀环烷基-C₁₋₄₀烷基-、C₃₋₄₀环烯基-C₁₋₄₀烷基-、C₃₋₄₀环炔基-C₁₋₄₀烷基-、C₆₋₂₀芳基-C₁₋₄₀烷基-、5-20元杂芳基-C₁₋₄₀烷基-、3-20元杂环基-C₁₋₄₀烷基-;

R¹⁰、R¹¹相同或不同, 彼此独立地选自H、不存在、卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^k取代的下列基团: C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₁₋₄₀烷基氧基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、NH₂;

或者, R⁸、R⁹与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R^j取代的5-20元环结构, 所述

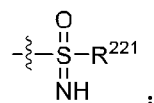
5-20元环结构可以选自例如下列基团：C₃₋₂₀环烷基、C₅₋₂₀环烯基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂环基、5-20元杂芳基；

或者，R¹⁰、R¹¹与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R^k取代的5-20元环结构，所述5-20元环结构可以选自例如下列基团：C₃₋₂₀环烷基、C₅₋₂₀环烯基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂环基、5-20元杂芳基；

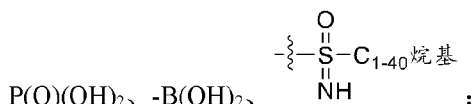
每一个R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h、Rⁱ、R^j、R^k相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO₂、氧代(=O)、硫代(=S)、无取代或任选被1、2个或更多个R^p取代的下列基团：C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₁₋₄₀烷基氧基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C₁₋₄₀烷基硫基、C₂₋₄₀烯基硫基、C₂₋₄₀炔基硫基、C₃₋₄₀环烷基硫基、C₃₋₄₀环烯基硫基、C₃₋₄₀环炔基硫基、C₆₋₂₀芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH₂、-C(O)R¹²、-C(O)OR¹³、-OC(O)R¹⁴、-S(O)₂R¹⁵、-S(O)₂OR¹⁶、-OS(O)₂R¹⁷、-



每一个R^p相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO₂、氧代(=O)、硫代(=S)、无取代或任选被1、2个或更多个R^q取代的下列基团：C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₁₋₄₀烷基氧基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C₁₋₄₀烷基硫基、C₂₋₄₀烯基硫基、C₂₋₄₀炔基硫基、C₃₋₄₀环烷基硫基、C₃₋₄₀环烯基硫基、C₃₋₄₀环炔基硫基、C₆₋₂₀芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH₂、-C(O)R¹²¹、-C(O)OR¹³¹、-OC(O)R¹⁴¹、-S(O)₂R¹⁵¹、-S(O)₂OR¹⁶¹、-OS(O)₂R¹⁷¹、-B(OR¹⁸¹)(OR¹⁹¹)、-P(O)(OR²⁰¹)(OR²¹¹)、-



每一个R^q相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO₂、氧代(=O)、硫代(=S)、C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₁₋₄₀烷基氧基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C₁₋₄₀烷基硫基、C₂₋₄₀烯基硫基、C₂₋₄₀炔基硫基、C₃₋₄₀环烷基硫基、C₃₋₄₀环烯基硫基、C₃₋₄₀环炔基硫基、C₆₋₂₀芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH₂、-C(O)C₁₋₄₀烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NHC₁₋₄₀烷基、-C(O)-NH-OH、-COOC₁₋₄₀烷基、-COOH、-OC(O)C₁₋₄₀烷基、-OC(O)H、-S(O)₂C₁₋₄₀烷基、S(O)₂H、-S(O)₂OC₁₋₄₀烷基、-OS(O)₂C₁₋₄₀烷基、-



R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R¹²¹、R¹³¹、R¹⁴¹、R¹⁵¹、R¹⁶¹、R¹⁷¹、R¹⁸¹、R¹⁹¹、R²⁰¹、R²¹¹、R¹²²、R¹³²、R¹⁴²、R¹⁵²、R¹⁶²、R¹⁷²、R¹⁸²、R¹⁹²、R²⁰²、R²¹²相同或不同，彼此独立地选自H、C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、NH₂。

根据本发明的实施方案，R¹选自卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^a取代的下列基团：C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷基氧基、C₃₋₈环烷基氧基、NH₂。

根据本发明的实施方案，R²选自H、卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^b取代的下列基团：C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷基氧基、C₃₋₈环烷基氧基、NH₂。

根据本发明的实施方案，R³选自卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^c取代的下列基团：C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷基氧基、C₃₋₈环烷基氧基、NH₂。

根据本发明的实施方案，R⁴选自H、无取代或任选被1、2个或更多个R^d取代的C₁₋₆烷基。

根据本发明的实施方案，R⁵选自H、卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^e取代的下列基团：C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷基氧基、C₃₋₈环烷基氧基、NH₂。

根据本发明的实施方案，R⁶选自H、卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^f取代的下列基团：C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷基氧基、C₃₋₈环烷基氧基、NH₂。

R⁷选自氢、OH、CN、无取代或任选被1、2个或更多个R^e取代的下列基团：C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷基氧基、C₃₋₈环烷基氧基、NH₂。

根据本发明的实施方案，作为选择，R¹、R⁷可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R^h取代的下列基团：C₅₋₁₀环烯基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂环基、5-10元杂芳基，例如C₅₋₆环烯基、C₆芳基、5-6元杂环基、5-6元杂芳基。优选地，所述5-6元杂环基和5-6元杂芳基中包含例如1、2、3、4、5个或更多个选自O、S和N的杂原子，其中N和S可以任选地不被氧化或被氧化成各种氧化状态。作为实例，R¹、R⁷可以与其连接的原子一起形成与式(I)中咪唑基团稠和的，无取代或任选被1、2个或更多个R^h取代的环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基（其中硫原子不被氧化或被氧化为-S(O)₂-基团）。

根据本发明的实施方案，作为选择，R⁶、R⁷可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个Rⁱ取代的下列基团：C₅₋₂₀环烯基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂环基、5-20元杂芳基，例如C₅₋₆环烯基、C₆芳基、5-6元杂环基、5-6元杂芳基。优选地，所述5-6元杂环基和5-6元杂芳基中包含例如1、2、3、4、5个或更多个选自O、S和N的杂原子，其中N和S可以任选地不被氧化或被氧化成各种氧化状态。作为实例，R⁶、R⁷可以与其连接的原子一起形成与式(I)中咪唑基团稠和的，无取代或任选被1、2个或更多个R^h取代的环戊基、环己基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基（其中硫原子不被氧化或被氧化为-S(O)₂-基团）。

根据本发明的实施方案，Cy可以选自被1、2、3、4、5、6、7、8个或更多个独立选自R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹的取代基取代的下列基团：C₃₋₄₀环烷基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基，其中基团Cy中的所述3-20元杂环基包含1-3个选自N、O、S的杂原子，且最多只包含一个N原子。

根据本发明优选的实施方案，Cy可以选自被1、2、3、4、5、6、7、8个选自R⁸、R⁹、R¹⁰和R¹¹的取代基取代的3-20元杂环基，例如Cy选自被R⁸、R⁹、R¹⁰和R¹¹取代，且任选可进一步被1、2、3或4个独立选自R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹的取代基取代的3-20元杂环基，其中基团Cy中的所述3-20元杂环基包含1或2个选自N、O、S的杂原子，且最多只包含一个N原子。

根据本发明示例性的实施方案，Cy可以选自下列饱和的或不饱和的非芳族碳环或杂环环系：4-、5-、6-或7-元的单环，7-、8-、9-、10-、11-或12-元的二环（如稠环、桥环、螺环）或10-、11-、12-、13-、14-或15-元的三环环系，并且所述杂环环系含有1-5个选自O、S和N的杂原子，且最多只包含一个N原子，其中如果存在，N原子和S原子可以任选地不被氧化或被氧化成各种氧化状态。

根据本发明示例性的实施方案，Cy包含1个N原子和任选存在或不存在的1或2个选自O或S的原子。优选地，当Cy选自二环环系时，N原子与O原子或S原子处于二环中不同的环结构之中。

根据本发明示例性的实施方案，Cy至多包含2个杂原子，且其中有且仅有一个杂原子选自N原子。

根据本发明示例性的实施方案，Cy可以选自下列的环基团：

哌啶基；

与选自环丙基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、苯基的环系稠和的哌啶基；

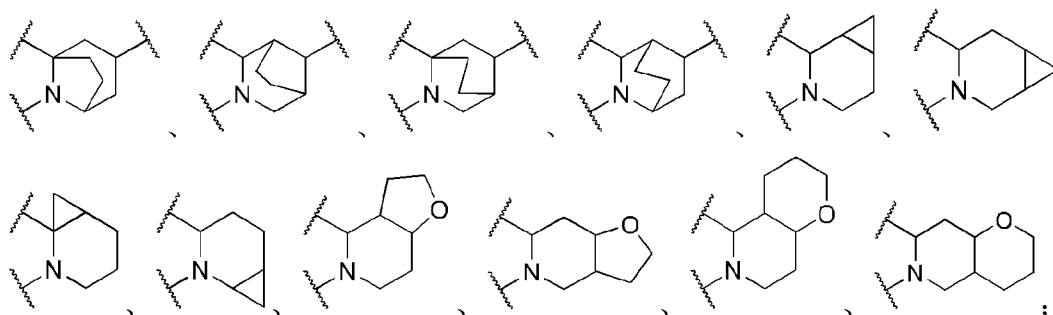
氮杂和/或氧杂的螺[2.4]、[3.4]、[4.4]、[2.5]、[3.5]、[4.5]或[5.5]环基团；

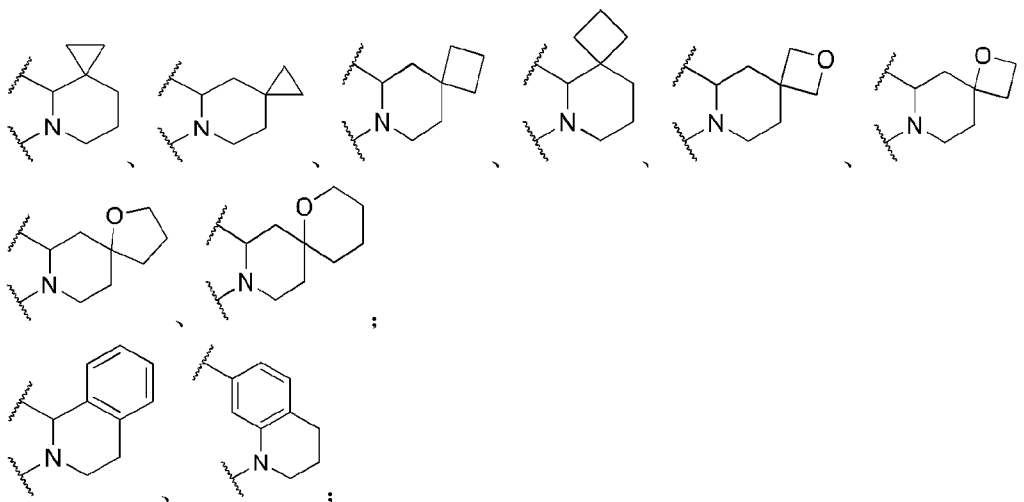
氮杂和/或氧杂的二环[2.2.1]、[2.2.2]、[3.2.1]、[3.2.2]或[3.3.2]环基团。

根据本发明优选的实施方案，Cy中的N原子可以与式(I) Cy基团和R⁷基团共用的C原子键合。

作为实例，Cy可以选自单环、稠环、桥环基团，例如下列基团：

哌啶基；





根据本发明的实施方案， R^8 可以选自任选被1、2个或更多个 R^j 取代的下列基团： C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、3-20元杂环基，例如苯基、吡啶基、吡嗪基、咪唑基、吡喃基、苯并环己烷基、苯并环戊烷基、苯并咪唑基、苯丙四氢咪唑基。

根据本发明的实施方案， R^9 相同或不同，彼此独立地选自H、无取代或任选被1、2个或更多个 R^j 取代的 C_{1-6} 烷基。

根据本发明的实施方案，作为选择， R^8 、 R^9 可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个 R^j 取代的下列基团： C_{5-10} 环烯基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂环基、5-10元杂芳基。

根据本发明的实施方案， R^{10} 、 R^{11} 可以相同或不同，彼此独立地选自卤素、OH、CN、 NO_2 、无取代或任选被1、2个或更多个 R^k 取代的下列基团： C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6元杂芳基、3-6元杂环基、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{6-10} 芳基氧基、5-6元杂芳基氧基、3-6元杂环基氧基、 NH_2 ；

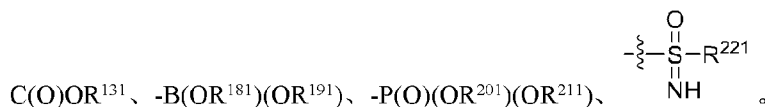
根据本发明的实施方案，作为选择， R^{10} 、 R^{11} 可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个 R^k 取代的下列基团： C_{5-10} 环烯基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂环基、5-10元杂芳基。

根据本发明的实施方案，每一个 R^i 相同或不同，彼此独立地选自无取代或任选被1、2个或更多个 R^p 取代的下列基团： C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、3-10元杂环基、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{3-8} 环烷基氧基、 C_{6-10} 芳基氧基、5-10元杂芳基氧基、3-10元杂环基氧基、 NH_2 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、-



根据本发明的实施方案，每一个 R^k 相同或不同，彼此独立地选自卤素、OH、CN、 NO_2 、无取代或任选被1、2个或更多个 R^p 取代的下列基团： C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6元杂芳基、3-6元杂环基、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{6-10} 芳基氧基、5-6元杂芳基氧基、3-6元杂环基氧基、 NH_2 。

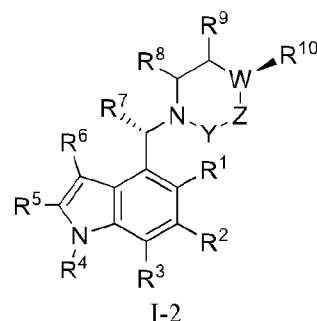
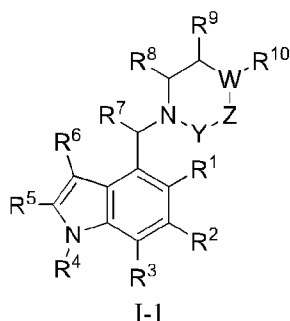
根据本发明的实施方案，每一个 R^p 相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、无取代或任选被1、2个或更多个 R^q 取代的下列基团： C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6元杂芳基、3-6元杂环基、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{3-8} 环烷基氧基、 C_{6-10} 芳基氧基、5-6元杂芳基氧基、3-6元杂环基氧基、 NH_2 、 $-C(O)R^{121}$ 、-



根据本发明的实施方案， R^q 具有上文所述的定义。

根据本发明的实施方案， R^{12} 、 R^{13} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{121} 、 R^{131} 、 R^{181} 、 R^{191} 、 R^{201} 、 R^{211} 相同或不同，彼此独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6元杂芳基、3-6元杂环基、 NH_2 。

根据本发明的实施方案，式(I)所示的化合物可以具有式(I-1)或式(I-2)所示的结构：



其中, W选自CH、O或S;

Y、Z相同或不同, 彼此独立地选自CHR¹¹、O或S;

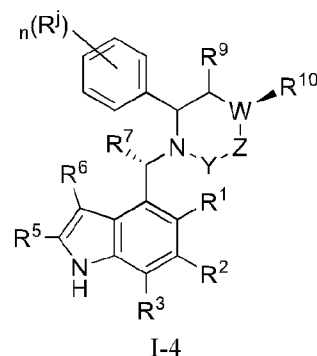
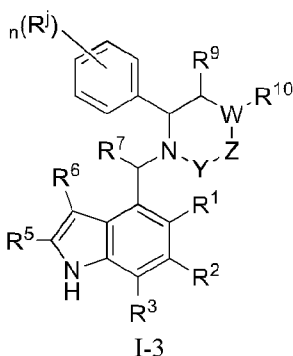
R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹独立地具有上文式(I)中的定义。

根据本发明的实施方案, 如果合适, W与Z或Z与Y之间可以形成碳碳单键或碳碳双键。

根据本发明的实施方案, 当W选自O或S时, R¹⁰不存在。

根据本发明的实施方案, 当W选自CH时, R¹⁰选自H、卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^k取代的下列基团: C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₁₋₄₀烷基氧基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、NH₂, 其中R^k具有上文所述的定义。

根据本发明的实施方案, 式(I)所示的化合物可以具有式(I-3)或式(I-4)所示的结构:



其中, W、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、R⁹、R¹⁰、R_j独立地具有上文所述的定义;

n选自1、2、3、4或5。

根据本发明的实施方案, n可以选自1、2或3。

根据本发明的实施方案, 每一个R_j可以是苯基2、3-、4-或5-位上的取代基。

根据本发明的实施方案, 每一个R_j可以独立地选自无取代或任选被1、2个或更多个R^p取代的下列基

团: C₁₋₆烷基、NH₂、-C(O)R¹²、-C(O)OR¹³、-B(OR¹⁸)(OR¹⁹)、-P(O)(OR²⁰)(OR²¹)、 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-S-R}^{22} \\ \parallel \\ \text{NH} \end{matrix}$ 。

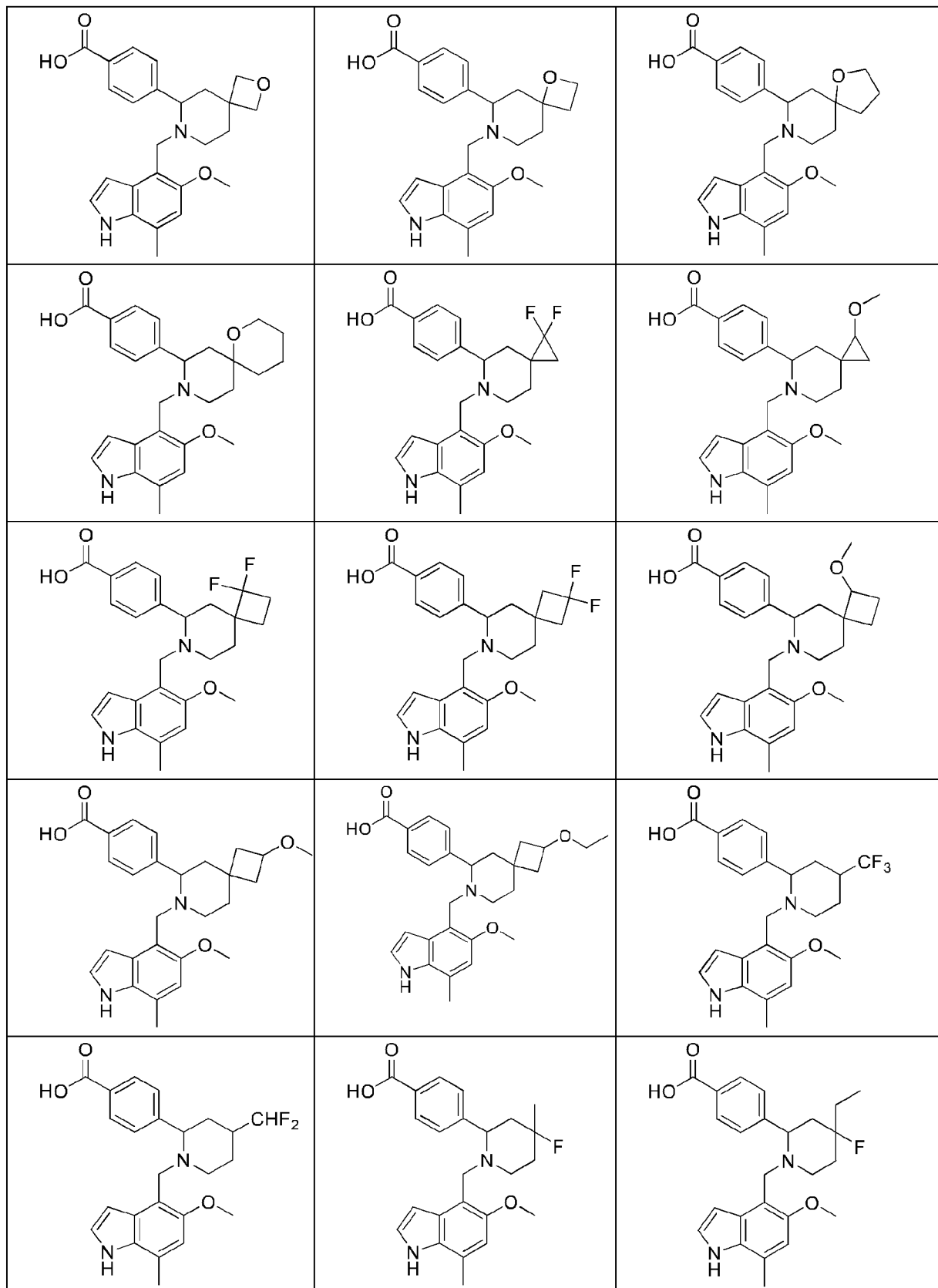
根据本发明的实施方案, R¹⁰选自选自卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^k取代的下列基团: C₁₋₆烷基(如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基)、C₃₋₈环烷基(如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基)、3-6元杂环基(如吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基)、C₁₋₆烷基氧基、C₃₋₆环烷基氧基、3-6元杂环基氧基、NH₂。

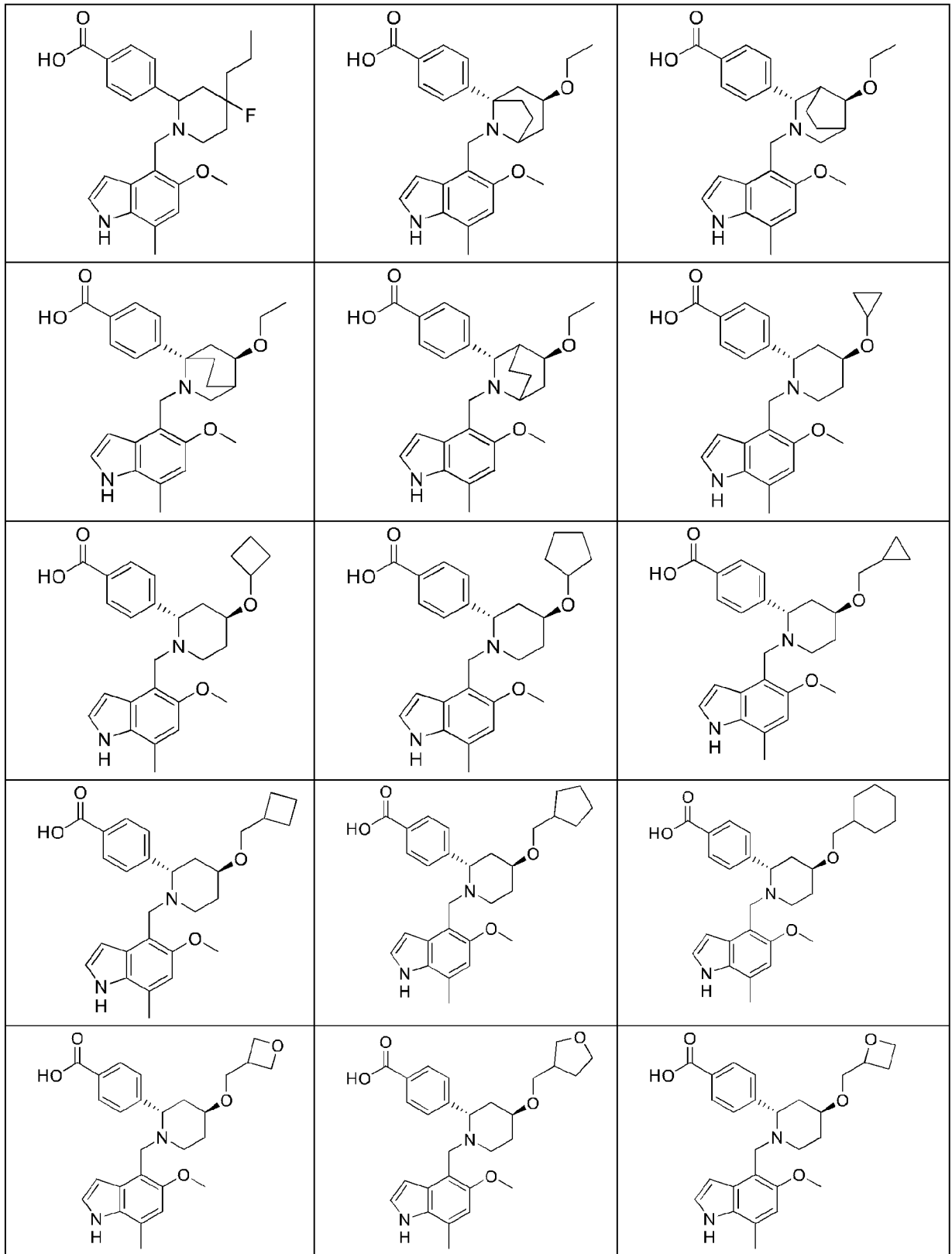
根据本发明的实施方案, 每一个R^k相同或不同, 彼此独立地选自卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^p取代的下列基团: C₁₋₆烷基(如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基)、C₃₋₈环烷基(如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基)、C₆₋₁₀芳基(如苯基)、5-6元杂芳基(如吡咯基、吡啶基、吡嗪基、咪唑基、三唑基)、3-6元杂环基(如吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基)、C₁₋₆烷基氧基、C₃₋₆环烷基氧基、C₆₋₁₀芳基氧基、5-6元杂芳基氧基、3-6元杂环基氧基。

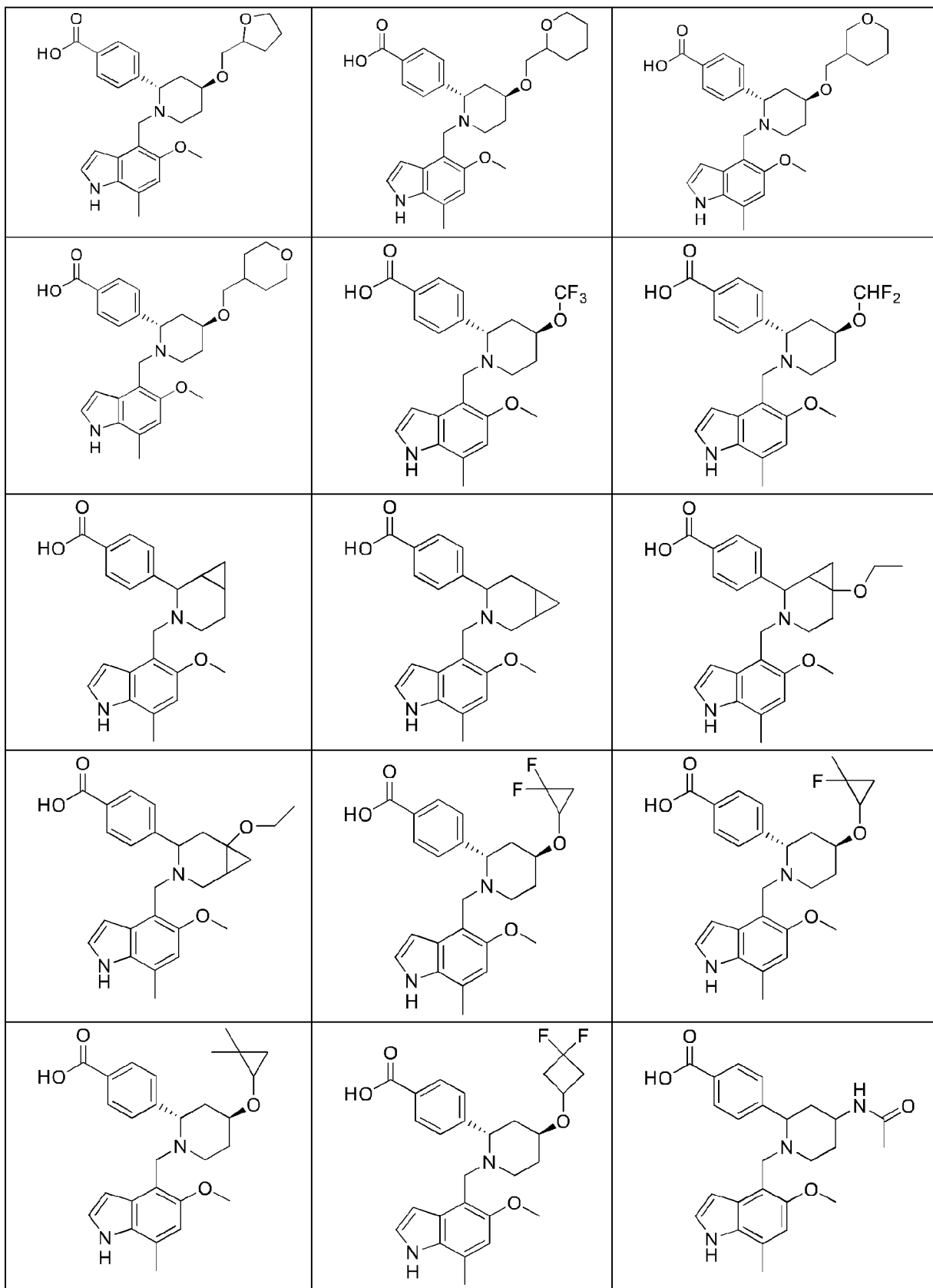
根据本发明的实施方案，每一个R^p相同或不同，彼此独立地选自H、卤素（F、Cl、Br或I）、OH、无取代或任选被1、2个或多个R^q取代的下列基团：C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-6元杂芳基、3-6元杂环基、C₁₋₆烷基氧基、C₃₋₈环烷基氧基、C₆₋₁₀芳基氧基、5-6元杂芳基氧基、3-6元杂环基氧基、NH₂。

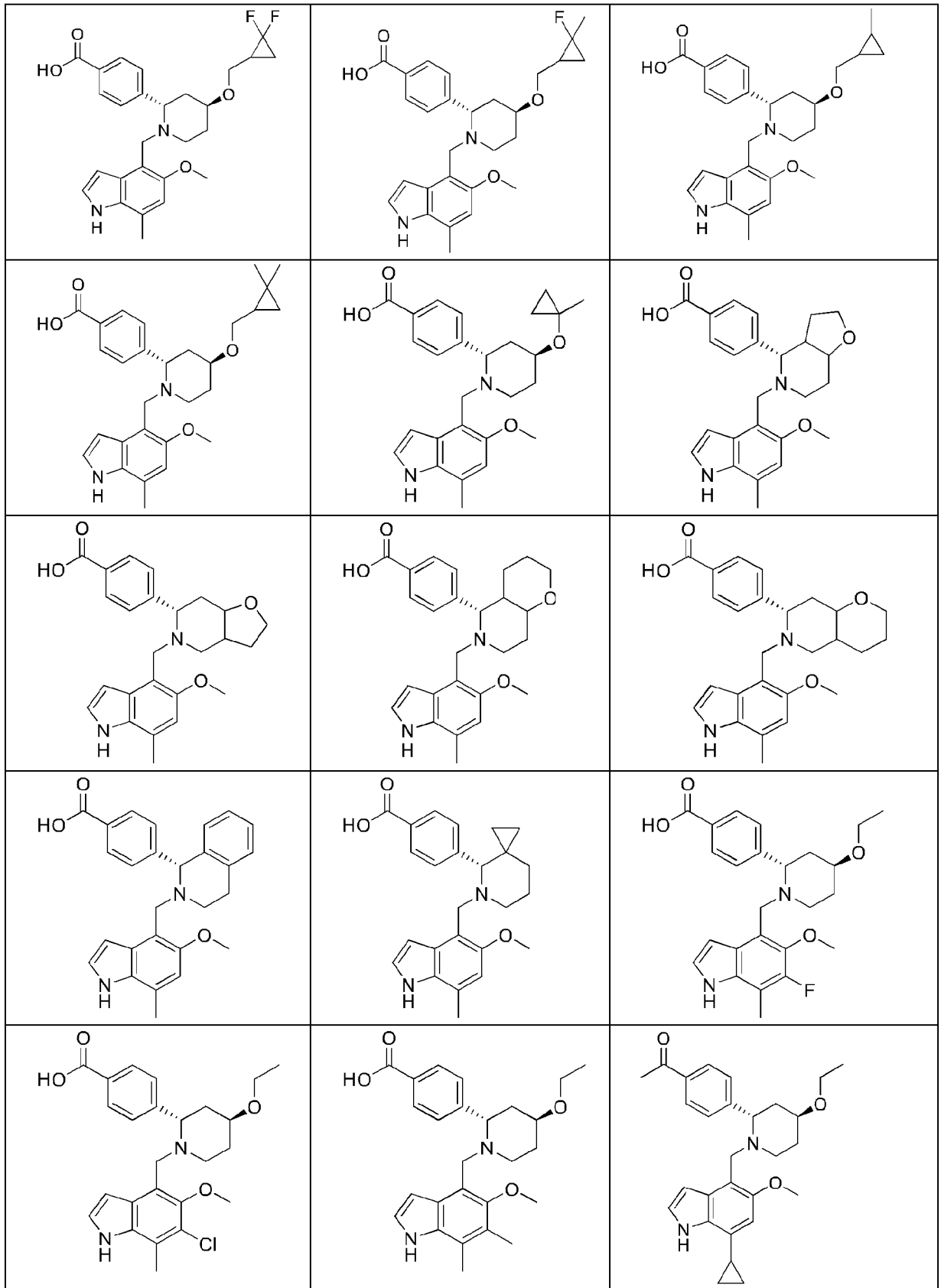
根据本发明的实施方案，所述化合物及其取代基（如甲基、乙基）中的1、2、3个或多个H原子可以任选地替换为其同位素（如D），以形成诸如CD₃、C₂D₅的基团。

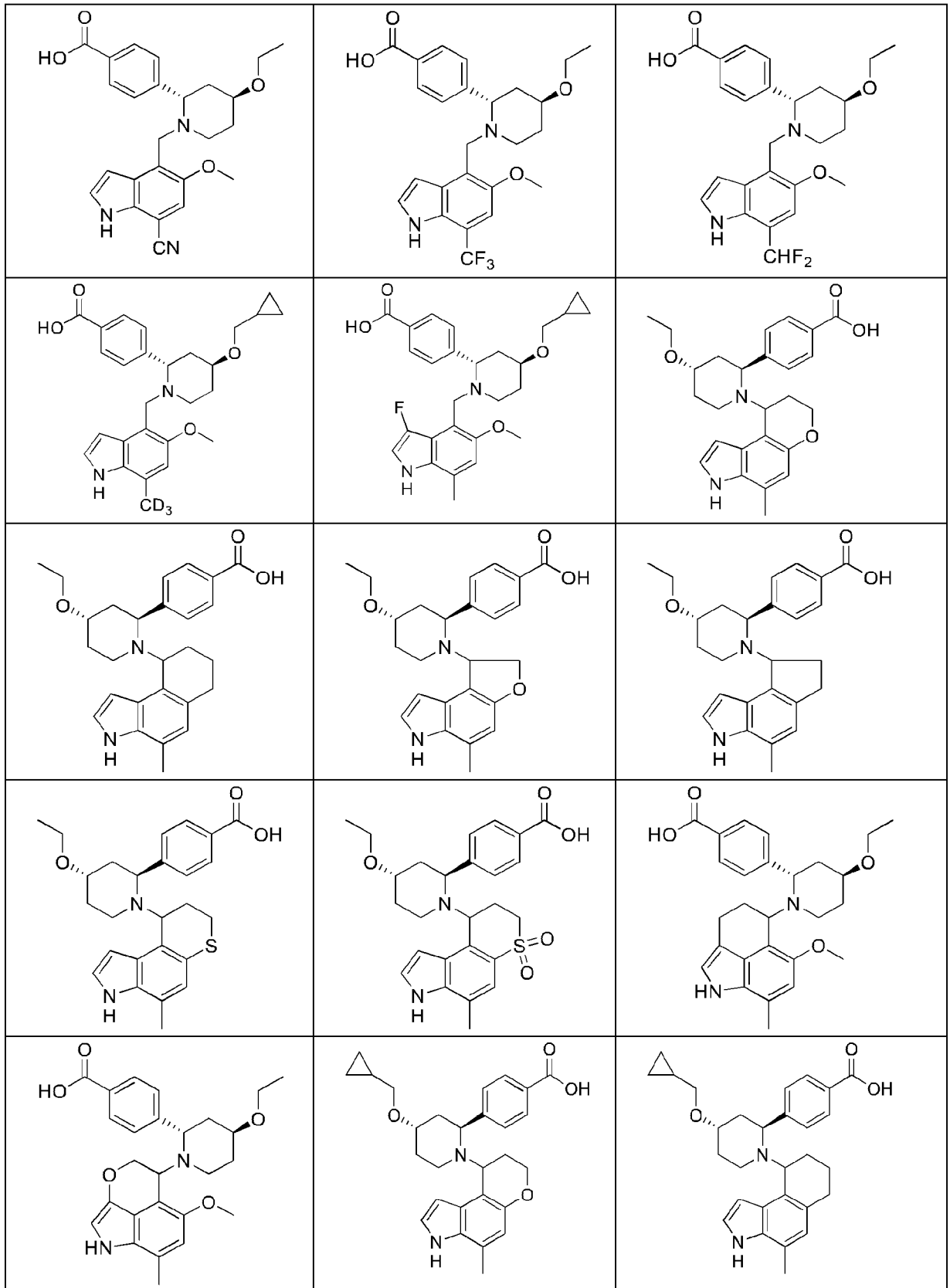
根据本发明的实施方案，式（I）所示化合物可选自下列化合物：

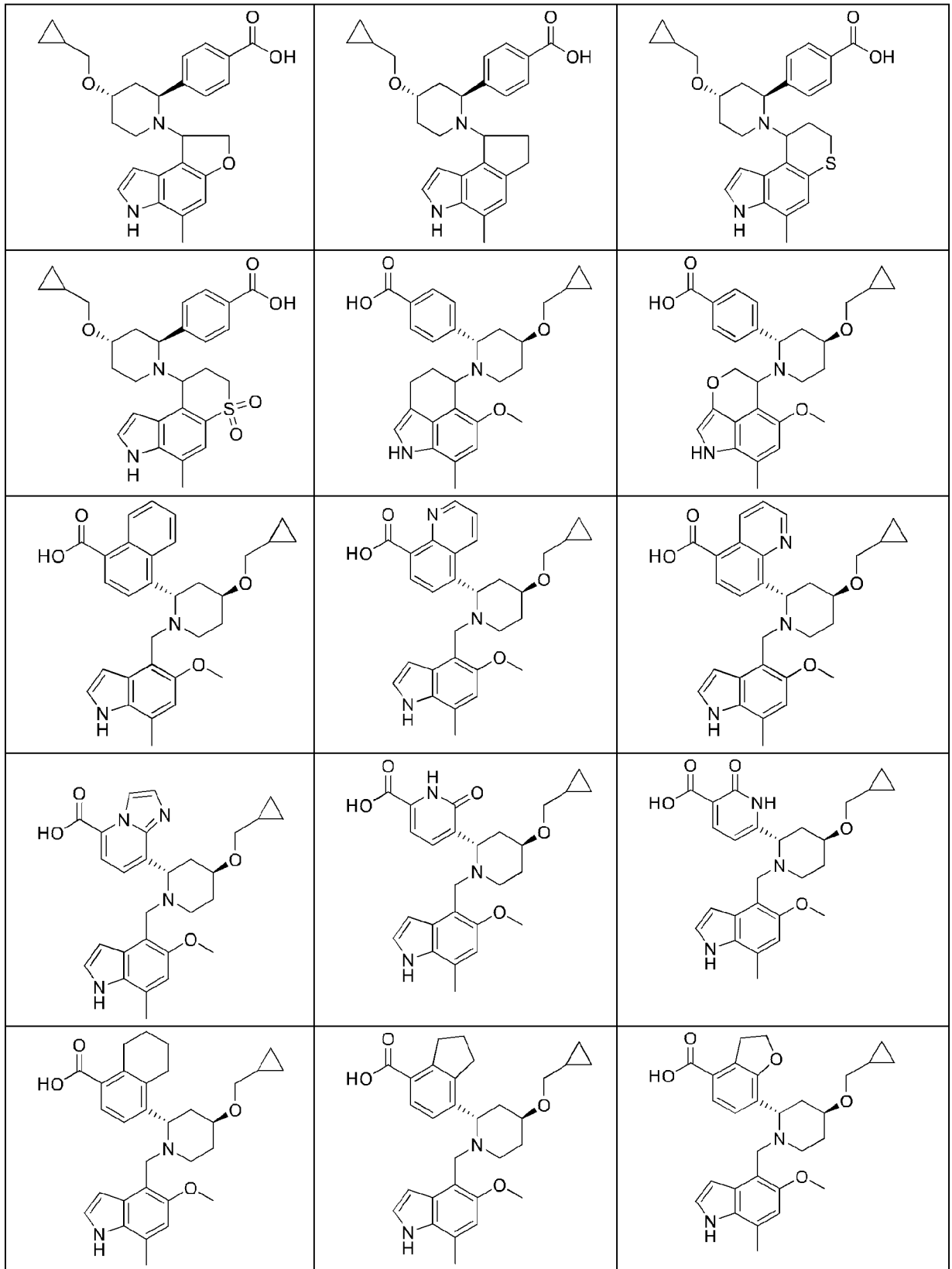


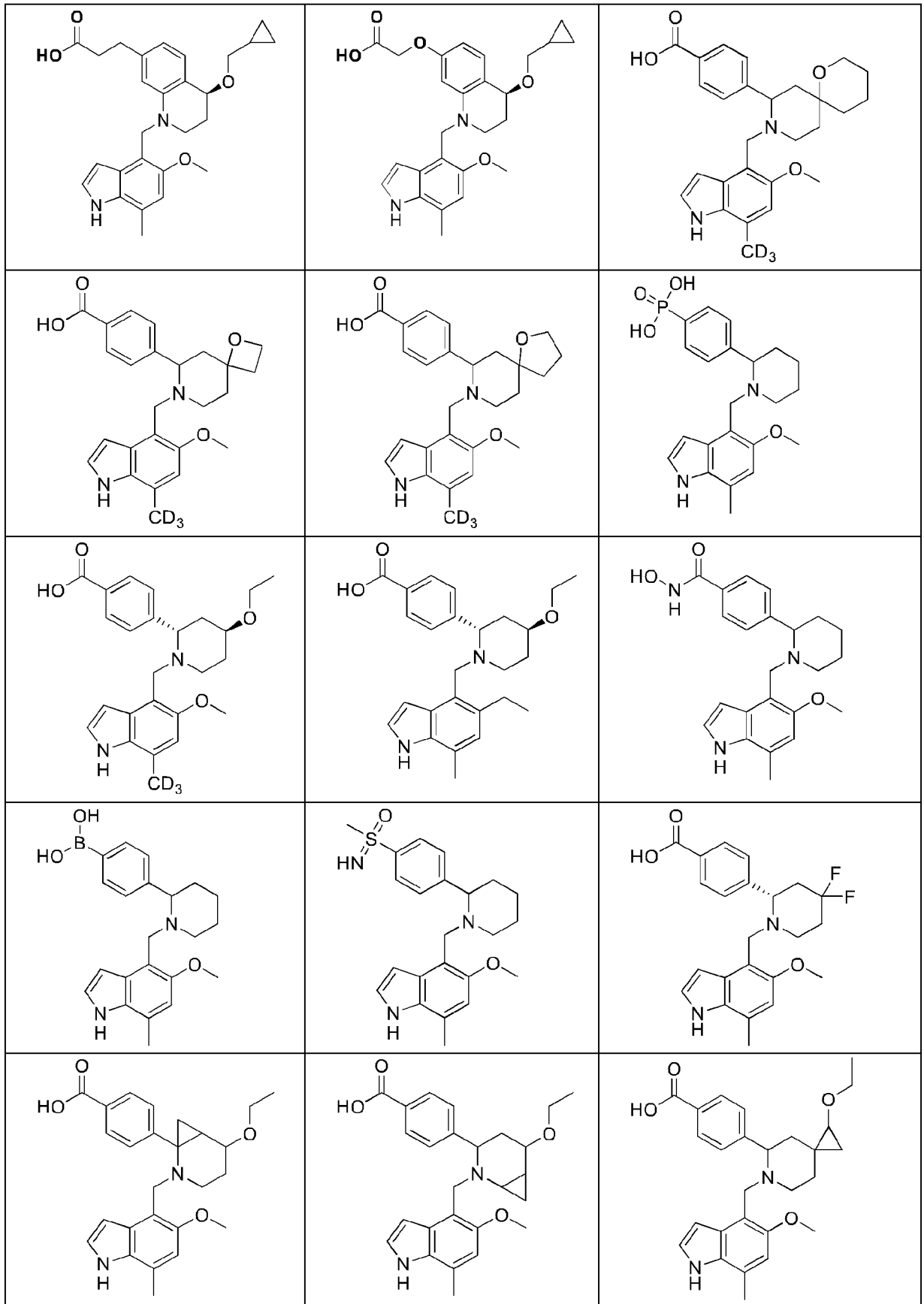


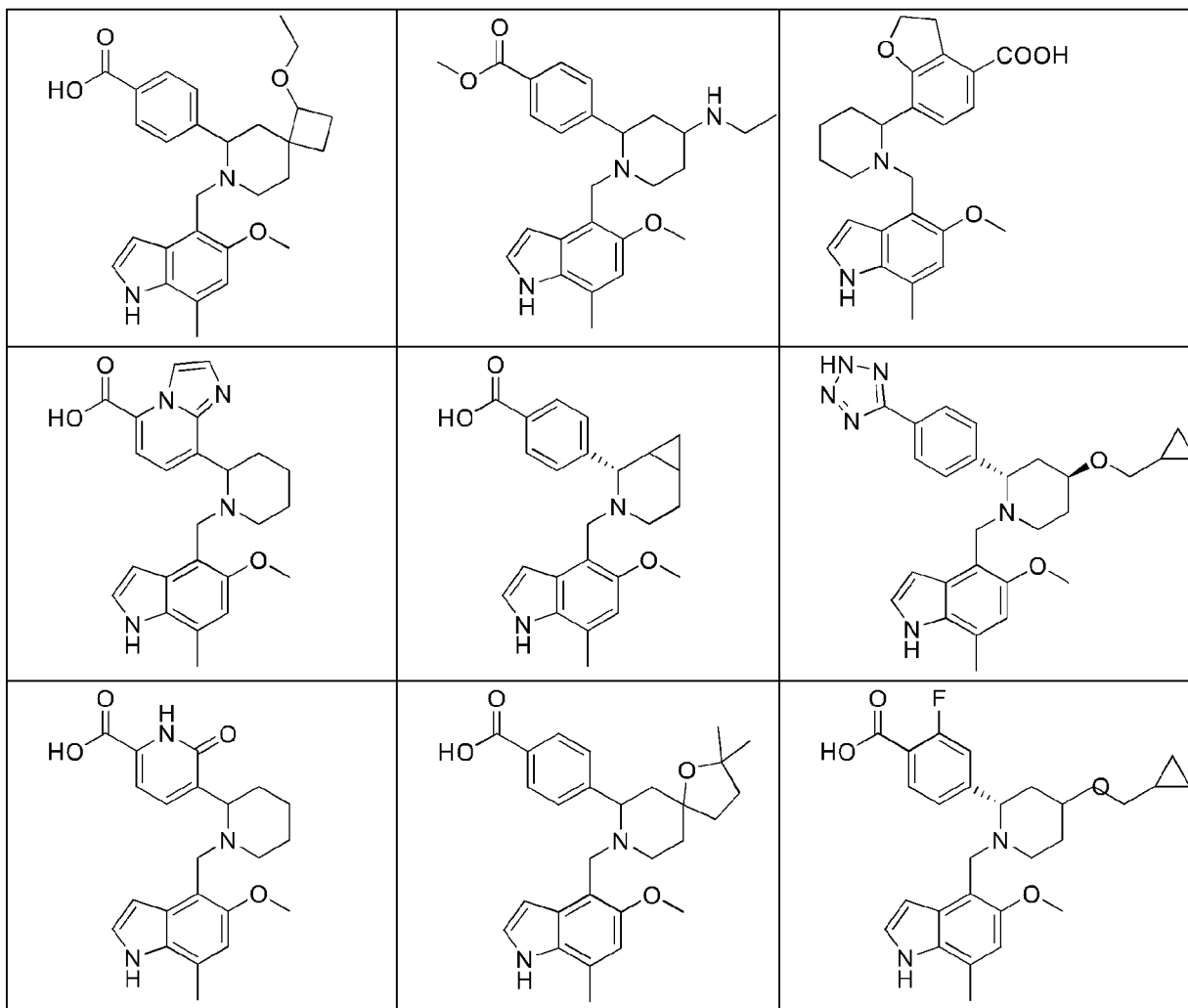




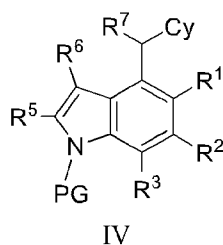








本发明还提供式 (IV) 所示的化合物:

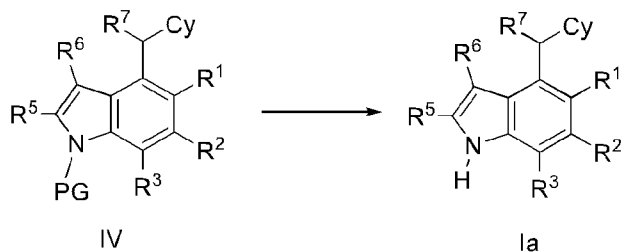


其中, PG为保护基团;

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、Cy独立地具有上文所述的定义。

本发明还提供式 (IV) 所示的化合物在制备式 (I) 所示化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物中的用途。

本发明还提供式 (I) 所示化合物的制备方法, 包括以式 (IV) 化合物为起始物进行反应得到式 (Ia) 化合物, 得到 R^4 为H的式 (I) 所示化合物:



以及任选地, 将式 (Ia) 化合物与 R^4-L^1 反应, 得到 R^4 为上述定义中H以外基团的式 (I) 所示化合

物；

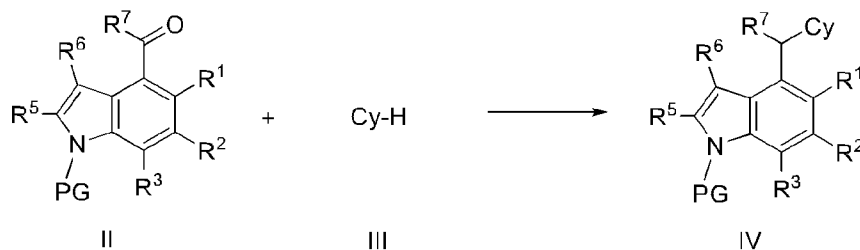
其中，PG、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、Cy独立地具有上文所述的定义；

L¹为离去基团，例如为OH、F、Cl、Br、I、卤代C₁₋₄₀烷基。

根据本发明的实施方案，PG可以选自氨基保护基。其中，适宜的PG可以选自C₁₋₄₀烷基、C₆₋₂₀芳基C₁₋₄₀烷基-，例如叔丁基、异丙基、苄基、叔丁氧基羰基（Boc）、2-联苯基-2-丙氧羰基、苄氧基羰基、苄甲氧羰基（Fmoc）、三氟乙酰基。

根据本发明的实施方案，式（IV）化合物在脱去保护基团PG的条件下进行反应，得到式（I）化合物。所述脱去保护基团PG的条件是本领域技术人员已知的那些反应条件。

本发明还提供式（IV）所示化合物的制备方法，包括以式（II）化合物和式（III）化合物反应得到式（IV）所示化合物；



其中，PG、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、Cy独立地具有上文所述的定义。

根据本发明的实施方案，所述制备方法可以在溶剂如有机溶剂的存在下进行。例如，所述的有机溶剂可以选自下列的至少一种：醇类，如甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇；醚类，如乙基丙基醚、正丁基醚、苯甲醚、苯乙醚、环己基甲基醚、二甲基醚、二乙基醚、二甲基乙二醇、联苯醚、二丙基醚、二异丙基醚、二正丁基醚、二异丁基醚、二异戊基醚、乙二醇二甲基醚、异丙基乙基醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、二氧六环、二氯二乙基醚、以及环氧乙烷和/或环氧丙烷的聚醚；脂肪族、环脂肪族或芳香族烃类，如戊烷、己烷、庚烷、辛烷、壬烷，以及可能被氟和氯原子取代的类，如亚甲基氯化物、二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、氟苯、氯苯或二氯苯；环己烷、甲基环己烷、石油醚、辛烷、苯、甲苯、氯苯、溴苯、二甲苯；酯类如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯及碳酸二甲酯、碳酸二丁酯或碳酸乙烯酯。

根据本发明的实施方案，所述制备方法可以在还原剂存在下进行；所述还原剂用于还原碳氮双键，所述还原剂可以选自硼氢化钠、硼氢化钾、硼氢化锂、醋酸硼氢化钠、氰基硼氢化钠、氢化铝锂。

本发明还提供一种药物组合物，其包含治疗有效量的式（I）所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物中的至少一种。

根据本发明的实施方案，所述药物组合物还包括一种或多种药学上可接受的辅料。

根据本发明的实施方案，所述药物组合物还可以进一步含有一种或多种额外的治疗剂。

本发明还提供治疗与补体旁路途径活化有关的疾病的方法，包括给予患者预防或治疗有效量的式（I）所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物中的至少一种。

所述与补体旁路途径活化有关的疾病包括阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、原发性肾小球肾炎(IgAN)、膜性肾病(MN)、C3肾小球肾炎(C3G)、年龄相关性黄斑变性(AMD)、地图状萎缩(GA)、非典型型溶血尿毒症综合征(aHUS)、溶血尿毒症综合征(HUS)、糖尿病性视网膜病变(DR)、血液透析并发症、溶血性贫血或血液透析、神经脊髓炎(NMO)、关节炎、类风湿性关节炎、肝脏类炎症、皮炎和肌萎缩性侧索硬化、重症肌无力(MG)、呼吸系统疾病和心血管等疾病

在一些实施方案中，所述患者是人。

本发明还提供用于与补体旁路途径活化有关的疾病的式（I）所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物中的至少一种，或其药物组合物。

本发明还提供式（I）所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物中的至少一种在制备药物中的用途。

所述药物可以用于与补体旁路途径活化有关的疾病。

作为药物时，可按药物组合物的形式给予本发明化合物。可按药剂领域中熟知的方式制备这些组合物，可通过多种途径给予它们，这取决于是否需要局部或全身治疗和所治疗的区域。可局部（例如，透皮、皮肤、眼和粘膜包括鼻内、阴道和直肠递药）、肺（例如，通过吸入或吹入粉末或气雾剂，包括通过喷雾器；气管内、鼻内）、口服或肠胃外给药。肠胃外给药包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌肉内注射或输注；或颅内例如鞘内或脑室内给药。可按单次大剂量形式肠胃外给药，或可通过例如连续灌注泵给药。局部给予的药用组合物和制剂可包括透皮贴剂、软膏、洗剂、霜剂、凝胶剂、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体剂和散剂。常规药物载体、水、粉末或油性基质、增稠剂等可能是必须的或需要的。

在制备本发明的组合物时，通常将活性成分与赋形剂混合，通过赋形剂稀释或装入例如胶囊、小药囊、纸或其它容器形式的这种载体内。当赋形剂用作稀释剂时，它可以是固体、半固体或液体物质，用作溶媒、载体或活性成分的介质。因此，组合物可以是以下形式：片剂、丸剂、散剂、锭剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂（固体或溶于液体溶媒）；含例如高达10%重量活性化合物的软膏剂、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌注射溶液和无菌包装粉末。

适宜的赋形剂的某些实例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄耆胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。制剂还可含有：润滑剂例如滑石粉、硬脂酸镁和矿物油；湿润剂；乳化剂和悬浮剂；防腐剂例如苯甲酸甲酯和苯甲酸羟丙酯；甜味剂和矫味剂。可通过使用本领域中已知的方法配制本发明组合物，以便在给予患者后提供速释、缓释或延迟释放活性成分的作用。

可按单位剂型配制组合物，每一剂量含约5~1000mg，更通常约100~500mg活性成分。术语“单位剂型”是指物理上分离的适宜作为用于人患者和其它哺乳动物的单一剂量单位，各单位含有与适宜的药用赋形剂混合的经计算可产生所需疗效的预定量的活性物质。

活性化合物的有效剂量的范围可很大，通常按药用有效量给药。但是，可以理解实际给予的化合物的量通常由医师根据相关情况决定，它们包括所治疗的病症、所选择的给药途径、所给予的实际化合物；患者个体的年龄、重量和反应；患者症状的严重程度等。

对于制备固体组合物例如片剂，将主要的活性成分与药用赋形剂混合，形成含本发明化合物的均匀混合物的固体预制剂组合物。当称这些预制剂组合物为均匀时，是指活性成分通常均匀地分布在整個组合物中，致使该组合物可容易地划分为同等有效的单位剂型例如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将该固体预制剂划分为上述类型的含例如约0.1~1000mg本发明活性成分的单位剂型。

可将本发明片剂或丸剂包衣或复合，得到提供长效作用优点的剂型。例如，片剂或丸剂含内剂量和外剂量组分，后者是前者的被膜形式。可通过肠溶层将两种组分隔离，肠溶层用于在胃中阻止崩解，以使内组分完整通过十二指肠或延迟释放。多种物质可用于此类肠溶层或包衣剂，此类物质包括多种高分子酸和高分子酸与此类物质如虫胶、鲸蜡醇和醋酸纤维素的混合物。

其中可掺入本发明化合物和组合物，用于口服或注射给药的液体形式包括水溶液、适当矫味的糖浆剂、水或油混悬液；和用食用油例如棉子油、芝麻油、椰子油或花生油矫味的乳剂；以及酏剂和类似的药用溶媒。

用于吸入或吹入的组合物包括溶于药学上可接受的水或有机溶剂或其混合物的溶液剂和混悬液、散剂。液体或固体组合物可含有如上所述适宜的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，通过口服或鼻呼吸途径给予组合物，实现局部或全身作用。可通过使用呈惰性的气体，使组合物成雾化。可直接由雾化装置吸入雾化溶液，或雾化装置可与面罩或间歇正压呼吸机连接。可通过口服或由按适当方式递送制剂的装置通过鼻给予溶液、混悬液或粉末组合物。

给予患者的化合物或组合物的量不固定，取决于给予的药物、给药的目的例如预防或治疗；患者的状态、给药的方式等。在治疗应用时，可给予已患疾病的患者足够治愈或至少部分抑制疾病及其并发症症状的量的组合物。有效剂量应取决于所治疗的疾病状态和主治临床医师的判断，该判断取决于例如疾病的严重程度、患者的年龄、体重和一般状况等因素。

给予患者的组合物可以是上述药用组合物形式。可通过常规灭菌技术或可过滤灭菌，将这些组合物灭菌。可将水溶液包装原样使用，或冻干，给药前，将冻干制剂与无菌水性载体混合。化合物制剂的pH通常为3~11，更优选5~9，最优选7~8。可以理解，使用某些前述赋形剂、载体或稳定剂会导致形成药物盐。

本发明化合物的治疗剂量可根据例如以下而定：治疗的具体用途、给予化合物的方式、患者的健康和状态，以及签处方医师的判断。本发明化合物在药用组合物中的比例或浓度可不固定，取决于多种因素，它们包括剂量、化学特性（例如疏水性）和给药途径。例如可通过含约0.1~10%w/v该化合物的生理缓冲水溶液提供本发明化合物，用于肠胃外给药。某些典型剂量范围为约1 μ g/kg~约1g/kg体重/日。在某些实施方案中，剂量范围为约0.01mg/kg~约100mg/kg体重/日。剂量很可能取决于此类变量，如疾病或病症的种类和发展程度、具体患者的一般健康状况、所选择的化合物的相对生物学效力、赋形剂制剂及其给药途径。可通过由体外或动物模型试验系统导出的剂量-反应曲线外推，得到有效剂量。

有益效果

本发明提供的化合物具有良好的补体因子B调节/抑制作用，可用于治疗与补体旁路途径活化有关的病症和疾病，以及制备用于此类病征和疾病的药物。并且，所述化合物的药代动力学、肝微粒体稳定性等性能良好。

附图说明

图1为生物学实施例中的食蟹猴血药浓度曲线实验数据（ng/mL）；

图2为生物学实施例中的食蟹猴血清AP活性曲线实验数据（%相对0h）；

图3为生物学实施例中的链球菌诱导的大鼠类风湿性关节炎的实验数据。

术语定义与说明

除非另有说明，本申请说明书和权利要求书中记载的基团和术语定义，包括其作为实例的定义、示例性的定义、优选的定义、表格中记载的定义、实施例中具体化合物的定义等，可以彼此之间任意组合和结合。这样的组合和结合后的基团定义及化合物结构，应当被理解为本申请说明书和/或权利要求书记载的范围内。

除非另有说明，本说明书和权利要求书记载的数值范围相当于至少记载了其中每一个具体的整数数值。例如，数值范围“1-40”相当于记载了数值范围“1-10”中的每一个整数数值即1、2、3、4、5、6、7、8、9、10，以及数值范围“11-40”中的每一个整数数值即11、12、13、14、15、.....、35、36、37、38、39、40。此外，当某些数值范围被定义为“数”时，应当理解为记载了该范围的两个端点、该范围内的每一个整数以及该范围内的每一个小数。例如，“0~10的数”应当理解为不仅记载了0、1、2、3、4、5、6、7、8、9和10的每一个整数，还至少记载了其中每一个整数分别与0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9的和。

应当理解，本文在描述1、2个或更多个中，“更多个”应当是指大于2，例如大于等于3的整数，例如3、4、5、6、7、8、9或10。

术语“卤素”表示氟、氯、溴和碘。

术语“C₁₋₄₀烷基”应理解为表示具有1~40个碳原子的直链或支链饱和一价烃基。例如，“C₁₋₁₀烷基”表示具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子的直链和支链烷基，“C₁₋₆烷基”表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链和支链烷基。所述烷基是例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基等或它们的异构体。

术语“C₂₋₄₀烯基”应理解为优选表示直连或支链的一价烃基，其包含一个或多个双键并且具有2~40个碳原子，优选“C₂₋₁₀烯基”。“C₂₋₁₀烯基”应理解为优选表示直连或支链的一价烃基，其包含一个或多个双键并且具有2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子，例如，具有2、3、4、5或6个碳原子（即，C₂₋₆烯基），具有2或3个碳原子（即，C₂₋₃烯基）。应理解，在所述烯基包含多于一个双键的情况下，所述双键可相互分离或者共轭。所述烯基是例如乙烯基、烯丙基、(E)-2-甲基乙烯基、(Z)-2-甲基乙烯基、(E)-丁-2-烯基、(Z)-丁-2-烯基、(E)-丁-1-烯基、(Z)-丁-1-烯基、戊-4-烯基、(E)-戊-3-烯基、(Z)-戊-3-烯基、(E)-戊-2-烯基、(Z)-戊-2-烯基、(E)-戊-1-烯基、(Z)-戊-1-烯基、己-5-烯基、(E)-己-4-烯基、(Z)-己-4-烯基、(E)-己-3-烯基、(Z)-己-3-烯基、(E)-己-2-烯基、(Z)-己-2-烯基、(E)-己-1-烯基、(Z)-己-1-烯基、异丙烯基、2-甲基丙-2-烯基、1-甲基丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、(E)-1-甲基丙-1-烯基、(Z)-1-甲基丙-1-烯基、3-甲基丁-3-烯基、2-甲基丁-3-烯基、1-甲基丁-3-烯基、3-甲基丁-2-烯基、(E)-2-甲基丁-2-烯基、(Z)-2-甲基丁-2-烯基、(E)-1-甲基丁-2-烯基、(Z)-1-甲基丁-2-烯基、(E)-3-甲基丁-1-烯基、(Z)-3-甲基丁-1-烯基、(E)-2-甲基丁-1-烯基、

(Z)-2-甲基丁-1-烯基、(E)-1-甲基丁-1-烯基、(Z)-1-甲基丁-1-烯基、1,1-二甲基丙-2-烯基、1-乙基丙-1-烯基、1-丙基乙烯基、1-异丙基乙烯基。

术语“C₂₋₄₀炔基”应理解为表示直连或支链的一价烃基，其包含一个或多个三键并且具有2~40个碳原子，优选“C₂₋₁₀炔基”。术语“C₂₋₁₀炔基”应理解为优选表示直连或支链的一价烃基，其包含一个或多个三键并且具有2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子，例如，具有2、3、4、5或6个碳原子（即，“C₂₋₆炔基”），具有2或3个碳原子（“C₂₋₃炔基”）。所述炔基是例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基、己-4-炔基、己-5-炔基、1-甲基丙-2-炔基、2-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-2-炔基、3-甲基丁-1-炔基、1-乙基丙-2-炔基、3-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-4-炔基、1-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-3-炔基、1-甲基戊-3-炔基、4-甲基戊-2-炔基、1-甲基戊-2-炔基、4-甲基戊-1-炔基、3-甲基戊-1-炔基、2-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-2-炔基、1-丙基丙-2-炔基、1-异丙基丙-2-炔基、2,2-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-2-炔基或3,3-二甲基丁-1-炔基。特别地，所述炔基是乙炔基、丙-1-炔基或丙-2-炔基。

术语“C₃₋₄₀环烷基”应理解为表示饱和的一价单环、二环（如稠环、桥环、螺环）烃环或三环烷烃，其具有3~40个碳原子，优选“C₃₋₁₀环烷基”。术语“C₃₋₁₀环烷基”应理解为表示饱和的一价单环、二环（如桥环、螺环）烃环或三环烷烃，其具有3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子。所述C₃₋₁₀环烷基可以是单环烷基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基，或者是二环烷基如龙脑基、吲哚基、六氢吲哚基、四氢萘基、十氢萘基、二环[2.1.1]己基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、6,6-二甲基二环[3.1.1]庚基、2,6,6-三甲基二环[3.1.1]庚基、二环[2.2.2]辛基、2,7-二氮杂螺[3,5]壬烷基、2,6-二氮杂螺[3,4]辛烷基，或者是三环烷基如金刚烷基。

除非另有定义，术语“3-20元杂环基”是指饱和的或不饱和的非芳族的环或环系，例如，其是4-、5-、6-或7-元的单环、7-、8-、9-、10-、11-或12-元的二环（如稠环、桥环、螺环）或者10-、11-、12-、13-、14-或15-元的三环环系，并且含有至少一个，例如1、2、3、4、5个或更多个选自O、S和N的杂原子，其中N和S还可以任选被氧化成各种氧化状态，以形成氮氧化物、-S(O)-或-S(O)₂-的状态。优选地，所述杂环基可以选自“3-10元杂环基”。术语“3-10元杂环基”意指饱和的或不饱和的非芳族的环或环系，并且含有至少一个选自O、S和N的杂原子。所述杂环基可以通过所述碳原子中的任一个或氮原子（如果存在的话）与分子的其余部分连接。所述杂环基可以包括稠合的或桥连的环以及螺环的环。特别地，所述杂环基可以包括但不限于：4元环，如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基；5元环，如四氢呋喃基、二氧杂环戊烯基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡咯啉基；或6元环，如四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基或三噻烷基；或7元环，如二氮杂环庚烷基。任选地，所述杂环基可以是苯并稠合的。所述杂环基可以是双环的，例如但不限于5,5元环，如六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基环，或者5,6元双环，如六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基环。杂环基可以是部分不饱和的，即它可以包含一个或多个双键，例如但不限于二氢呋喃基、二氢吡喃基、2,5-二氢-1H-吡咯基、4H-[1,3,4]噻二嗪基、4,5-二氢噁唑基或4H-[1,4]噻嗪基，或者，它可以是苯并稠合的，例如但不限于二氢异喹啉基。所述3-20元杂环基与其它基团相连构成本发明的化合物时，可以为3-20元杂环基上的碳原子与其它基团相连，也可以为3-20元杂环基环上杂环原子与其它基团相连。例如当3-20元杂环基选自哌嗪基时，可以为哌嗪基上的氮原子与其它基团相连。或当3-20元杂环基选自哌啶基时，可以为哌啶基环上的氮原子和其对位上的碳原子与其它基团相连。

术语“C₆₋₂₀芳基”应理解为优选表示具有6~20个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、二环（如稠环、桥环、螺环）或三环烃环，其可以是单芳族环或稠合在一起的多芳族环，优选“C₆₋₁₄芳基”。术语“C₆₋₁₄芳基”应理解为优选表示具有6、7、8、9、10、11、12、13或14个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、二环或三环烃环（“C₆₋₁₄芳基”），特别是具有6个碳原子的环（“C₆芳基”），例如苯基；或联苯基，或者是具有9个碳原子的环（“C₉芳基”），例如茚满基或茚基，或者是具有10个碳原子的环（“C₁₀芳基”），例如四氢化萘基、二氢萘基或萘基，或者是具有13个碳原子的环（“C₁₃芳基”），例如茚基，或者是具有14个碳原子的环（“C₁₄芳基”），例如蒽基。当所述C₆₋₂₀芳基被取代时，其可以为单取代或者多取代。并且，对其取代位点没有限制，例如可以为邻位、对位或间位取代。

术语“5-20元杂芳基”应理解为包括这样的一价单环、二环（如稠环、桥环、螺环）或三环芳族环系：其具有5~20个环原子且包含1-5个独立选自N、O和S的杂原子，例如“5-14元杂芳基”。术语“5-14元杂芳基”应理解为包括这样的一价单环、二环或三环芳族环系：其具有5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个环

原子，特别是5或6或9或10个碳原子，且其包含1-5个，优选1-3各独立选自N、O和S的杂原子并且，另外在每一种情况下可为苯并稠合的。“杂芳基”还指其中杂芳族环与一个或多个芳基、脂环族或杂环基环稠合的基团，其中所述连接的根基或点在杂芳族环上。术语杂芳基非限制性的实例包括例如吡啶基、吡嗪基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、异噻唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、1,2,4-噻二唑基、哒嗪基；以及1-、2-、3-、5-、6-、7-或8-吡啶基、1-、3-、4-、5-、6-或7-异吡啶基、2-、3-、4-、5-、6-或7-吡啶基、2-、3-、4-、5-、6-或7-吡唑基、2-、4-、5-、6-、7-或8-噻吩基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-或9-噻唑基、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-噻唑基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-异噻唑基、1-、4-、5-、6-、7-或8-酞嗪基(phthalaziny)、2-、3-、4-、5-或6-蔡啶基、2-、3-、5-、6-、7-或8-噻唑基、3-、4-、5-、6-、7-或8-噻唑基、2-、4-、6-或7-蝶啶基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-4aH咪唑基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-咪唑基咪唑基、1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或9-咪唑基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-菲啶基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或9-吡啶基、1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-或9-吡啶基、2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-或10-菲咯啶基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-或9-吩嗪基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-吩嗪基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-吩嗪基、2-、3-、4-、5-、6-或1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-或10-苯并异噻唑基、2-、3-、4-或噻吩并[2,3-b]呋喃基、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-或11-7H-吡嗪并[2,3-c]咪唑基、2-、3-、5-、6-或7-2H-呋喃并[3,2-b]-吡喃基、2-、3-、4-、5-、7-或8-5H-吡啶并[2,3-d]-邻-噻基、1-、3-或5-1H-吡啶并[4,3-d]-噻唑基、2-、4-或5-1H-咪唑并[4,5-d]噻唑基、3-、5-或8-吡嗪并[2,3-d]哒嗪基、2-、3-、5-或6-咪唑并[2,1-b]噻唑基、1-、3-、6-、7-、8-或9-呋喃并[3,4-c]噻唑基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-、10或11-4H-吡啶并[2,3-c]咪唑基、2-、3-、6-或7-咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基、7-苯并[b]噻吩基、2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并咪唑基、2-、4-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基、1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-或9-苯并氧杂基(benzoxapiny)、2-、4-、5-、6-、7-或8-苯并噻基、1-、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-或11-1H-吡咯并[1,2-b][2]苯并氮杂基(benzazapiny)。典型的稠合杂芳基包括但不限于2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-噻唑基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-异噻唑基、2-、3-、4-、5-、6-或7-吡啶基、2-、3-、4-、5-、6-或7-苯并[b]噻吩基、2-、4-、5-、6-或7-苯并噻基、2-、4-、5-、6-或7-苯并咪唑基和2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基。当所述5-20元杂芳基与其它基团相连构成本发明的化合物时，可以为5-20元杂芳基环上的碳原子与其它基团相连，也可以为5-20元杂芳基环上的杂原子与其它基团相连。当所述5-20元杂芳基被取代时，其可以为单取代或者多取代。并且，对其取代位点没有限制，例如可以为杂芳基环上与碳原子相连的氢被取代，或者杂芳基环上与杂原子相连的氢被取代。

术语“螺环”是指两个环共用1个成环原子的环系。

术语“稠环”是指两个环共用2个成环原子的环系。

术语“桥环”是指两个环共用3个以上成环原子的环系。

除非另有说明，杂环基、杂芳基或亚杂芳基包括其所有可能的异构形式，例如其位置异构体。因此，对于一些说明性的非限制性实例，可以包括在其1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、11-、12-位等（如果存在）中的1、2个或更多个位置上取代或与其他基团键合的形式，包括吡啶-2-基、亚吡啶-2-基、吡啶-3-基、亚吡啶-3-基、吡啶-4-基和亚吡啶-4-基；噻吩基或亚噻吩基包括噻吩-2-基、亚噻吩-2-基、噻吩-3-基和亚噻吩-3-基；吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基。

术语“氧代”是指取代基中的碳原子、氮原子或硫原子被氧化后形成的氧基取代(=O)。

除非另有说明，本文中术语的定义同样适用于包含该术语的基团，例如C₁₋₆烷基的定义也适用于C₁₋₆烷基氧基、C₃₋₈环烷基-C₁₋₆烷基-等。

本领域技术人员可以理解，式(I)所示化合物可以以各种药学上可接受的盐的形式存在。如果这些化合物具有碱性中心，则其可以形成酸加成盐；如果这些化合物具有酸性中心，则其可以形成碱加成盐；如果这些化合物既包含酸性中心（例如羧基）又包含碱性中心（例如氨基），则其还可以形成内盐。

本发明的化合物可以溶剂合物（如水合物）的形式存在，其中本发明的化合物包含作为所述化合物晶格的结构要素的极性溶剂，特别是例如水、甲醇或乙醇。极性溶剂特别是水的量可以化学计量或非化学计量比存在。

根据其分子结构，本发明的化合物可以是手性的，因此可能存在各种对映异构体形式。因而这些化合物可以以消旋体形式或光学活性形式存在。本发明的化合物涵盖了各手性碳为R或S构型的异构体或其

混合物、消旋体。本发明的化合物或其中间体可以通过本领域技术人员公知的化学或物理方法分离为对映异构体化合物，或者以此形式用于合成。在外消旋的胺的情况下，通过与光学活性的拆分试剂反应，从混合物制得非对映异构体。适当的拆分试剂的示例是光学活性的酸，例如R和S形式的酒石酸、二乙酰酒石酸、二苯甲酰酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸、适当的N-保护的氨基酸(例如N-苯甲酰脯氨酸或N-苯磺酰基脯氨酸)或各种光学活性的樟脑磺酸。借助光学活性的拆分试剂(例如固定在硅胶上的二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸、三乙酸纤维素或其它碳水化合物的衍生物或手性衍生化的异丁烯酸酯聚合物)，也可有利地进行色谱对映体拆分。用于此目的的适当的洗脱剂是含水或含醇的溶剂混合物，例如，己烷/异丙醇/乙腈。

可以根据已知的方法，例如通过萃取、过滤或柱层析来分离相应的稳定异构体。

术语“患者”是指包括哺乳动物在内的任何动物，优选小鼠、大鼠、其它啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物，最优选人。

术语“治疗有效量”是指研究人员、兽医、医师或其它临床医师正在组织、系统、动物、个体或人中寻找的引起生物学或医学反应的活性化合物或药物的量，它包括以下一项或多项：(1) 预防疾病：例如在易感染疾病、紊乱或病症但尚未经历或出现疾病病理或症状的个体中预防疾病、紊乱或病症。(2) 抑制疾病：例如在正经历或出现疾病、紊乱或病症的病理或症状的个体中抑制疾病、紊乱或病症(即阻止病理和/或症状的进一步发展)。(3) 缓解疾病：例如在正经历或出现疾病、紊乱或病症的病理或症状的个体中缓解疾病、紊乱或病症(即逆转病理和/或症状)。

具体实施方式

下文将结合具体实施例对本发明的技术方案做更进一步的详细说明。应当理解，下列实施例仅为示例性地说明和解释本发明，而不应被解释为对本发明保护范围的限制。凡基于本发明上述内容所实现的技术均涵盖在本发明旨在保护的范围内。

除非另有说明，以下实施例中使用的原料和试剂均为市售商品，或者可以通过已知方法制备。

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR的测定是用Bruker ASCEND™-400核磁仪，测定溶剂为氘代二甲亚砜(DMSO-*d*₆)、氘代氯仿(CDCl₃)、氘代甲醇(CD₃OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS的测定用Agilent 6110, Agilent 1100, Agilent 6120, Agilent G6125B液相质谱联用仪。

HPLC的测定使用岛津HPLC-2010C高压液相色谱仪(XBRIDGE 2.1*50mm, 3.5 μ m色谱柱)。

手性HPLC分析测定使用THARSFC X5。

薄层层析硅胶板使用烟台青岛GF254硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是0.15 mm~0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4 mm~0.5 mm。

柱层析一般使用青岛海洋硅胶200~300目硅胶为载体。

高效液相制备使用Waters 2767、Waters 2545、和创新恒通LC3000制备型色谱仪。

加压氢化反应使用北京佳维科创科技GCD-500G型氢气发生器。

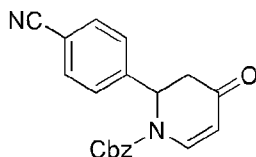
微波反应使用Biotage initiator+型微波反应器。

如无特殊说明，反应均在氩气氛或者氮气氛下进行。氩气氛或者氮气氛是指反应瓶连接一个约1升容积的氩气或者氮气气球。氢气氛是指反应瓶连接一个约1升容积的氢气气球。

如无特殊说明，反应温度均为室温，温度范围是20-30°C。

实施例1

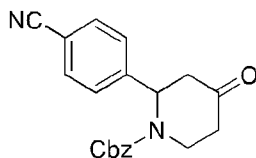
中间体1:



在3 L的三口瓶中，依次加入四氢呋喃(150 mL)和4-溴苯腈(50 g)，在氮气保护下将异丙基氯化镁氯化锂络合物(1.3 M, 210 mL)缓慢加到反应体系中，反应在室温下进行2小时。然后反应体系加入无水四氢呋喃(500 mL)进行稀释并降温至-5°C，加入4-甲氧基吡啶(25 mL)，缓慢滴加氯甲酸苄酯(35 mL)(维持体系温度在0°C以下)，滴加完毕后反应在0°C搅拌2小时，然后升至室温并在室温下继续反应16小时。反应结束后，加入6M盐酸(150 mL)搅拌半小时并加水(1000 mL)稀释，用乙酸乙酯

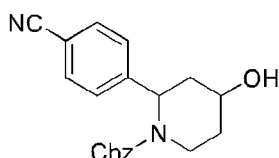
(500 mL) 进行萃取两次，合并的萃取相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，滤液浓缩后获得的粗品经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=3:1-1:1) 纯化得到中间体1 (23 g, 收率: 23%)。MS m/z (ESI): 333.0[M+1].

中间体2:



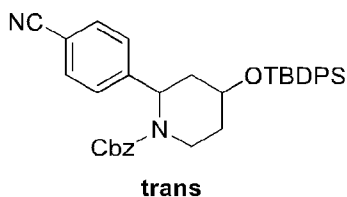
将中间体1 (28 g)、锌粉 (55 g) 和乙酸 (200 mL) 依次加入到 500 mL 单口瓶中，反应加热到 100 °C 并在该温度下搅拌 16 小时。反应结束后过滤，滤液加水 (500 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (500 mL) 进行萃取，萃取相用饱和碳酸氢钠水溶液 (500 mL) 洗涤两次，饱和食盐水 (100 mL) 洗涤一次，用无水硫酸钠干燥并过滤，滤液减压浓缩获得中间体2 (26 g, 收率: 73%)。MS m/z (ESI): 334.8[M+1].

中间体3:



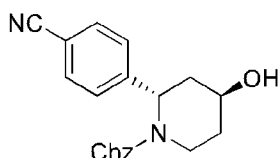
在 500 mL 单口瓶中，依次加入四氢呋喃 (100 mL)、乙醇 (100 mL) 和中间体2 (26 g)，然后分批加入硼氢化钠 (2 g)，反应在室温下进行 2 小时。反应结束后，将体系降温至 0 °C，加入饱和氯化铵水溶液 (30 mL) 至不再升温，加水 (500 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取两次；合并的萃取相用饱和食盐水 (500 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，滤液减压浓缩得到中间体3 (25 g, 收率: 76%)。MS m/z (ESI): 336.9[M+1].

中间体4:



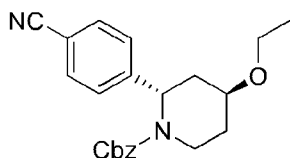
将二氯甲烷 (200 mL) 加入到 500 mL 单口瓶中，然后依次加入中间体3 (25 g)、咪唑 (6.6 g) 和叔丁基二苯基氯硅烷 (25 g)，室温反应 2 小时。反应结束后，反应液用水 (500 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，滤液减压浓缩，残余物经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 纯化得到中间体4 (5.7 g, 收率: 13%, $R_f = 0.55$; 反式异构体 $R_f = 0.50$)。MS m/z (ESI): 597.0[M+23].

中间体5:



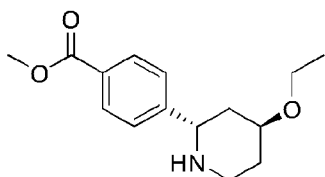
在 250 mL 单口瓶中，依次加入中间体4 (5 g) 和四丁基氟化铵四氢呋喃溶液 (1M, 30 mL)，反应在室温下进行 2 小时。反应结束后，加水 (100 mL) 稀释，乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次，合并的萃取相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，滤液减压浓缩，残余物经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=3:1-0:1) 纯化得到消旋体中间体，该中间体经过 SFC (Apparatus: SFC Thar prep 80; Column: CHIRALPAK AD-H, 250 mm × 20mm, 5 μm; Modifier: 35% 甲醇 (0.2% 氨水); 柱温: 40 °C; 柱压: 60 bar; 波长: 214/254 nm; 流速: 40 g/min; $R_t = 4.78$ min) 进行手性分离得到中间体5 (1.2 g, 收率: 41%)。MS m/z (ESI): 358.8[M+23].

中间体6:



在100 mL单口瓶中，依次加入溶剂*N,N*-二甲基甲酰胺（15 mL）、中间体5（1.2 g）和碘乙烷（1.1 g），反应体系降温至0 °C后，加入氢化钠（60%，243 mg），然后体系升温至室温并在该温度下进行2小时。反应结束后，加水（30 mL）稀释，乙酸乙酯（50 mL）萃取，萃取相用饱和食盐水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，滤液减压浓缩得到中间体6（1.2 g，收率：83%）。MS *m/z* (ESI): 386.9[M+23].

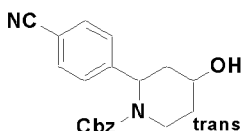
中间体7:



在100 mL单口瓶中，依次加入甲醇（10 mL）、水（10 mL）、浓硫酸（10 mL）和中间体6（1.2 g），反应加热到80°C并在该温度下进行反应48小时。反应结束后，反应液浓缩除去甲醇，残余物用氢氧化钠（2M）水溶液调pH至中性，用乙酸乙酯（10 mL）萃取三次，合并的萃取相用饱和食盐水（5 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，滤液减压浓缩得到中间体7（850 mg，收率：81%）。MS *m/z* (ESI): 264.1[M+1]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.13 (dd, *J* = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82 – 3.70 (m, 1H), 3.62 – 3.47 (m, 2H), 3.27 – 3.10 (m, 1H), 3.02 – 2.88 (m, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.82 – 1.62 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

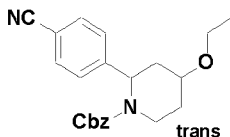
或者，中间体7通过如下方法获得:

中间体8:



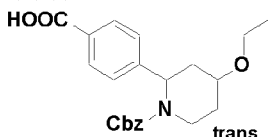
在2 L三口瓶中，依次加入四丁基氟化铵四氢呋喃溶液（1M，840 mL）和中间体4（140 g），反应在室温下进行2小时。反应结束后，加水（600 mL）稀释，用乙酸乙酯（700 mL）萃取三次，萃取相用饱和食盐水（500 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，滤液减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=3:1-1:1）纯化得到中间体8(77 g,收率95%)，MS *m/z* (ESI): 358.8[M+23].

中间体9:



在2 L三口瓶中，依次加入溶剂*N,N*-二甲基甲酰胺（700 mL）、中间体8（77 g）和碘乙烷（56 g）；反应体系降温至0 °C后，加入氢化钠（60%，14.61 g），然后体系升温至室温并在该温度下进行2小时。反应结束后，降温至0 °C，加氯化铵水溶液至反应不升温，乙酸乙酯（500 mL）萃取，萃取相用饱和食盐水（300 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，滤液减压浓缩得到中间体9（75 g，收率：89%）。MS *m/z* (ESI): 386.9[M+23].

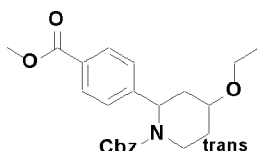
中间体10:



在2 L三口瓶中，依次加入异丙醇（300 mL）、水（800 mL）、中间体9（75 g）、Ba(OH)₂·8H₂O(233 g)，反应加热到100°C并在该温度下进行20小时。反应结束后，反应液浓缩除去异丙醇，残余物用饱和和氢

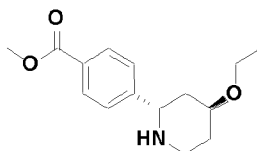
氧化钠水溶液调pH至2-3，二氯甲烷（300 mL）萃取三次，萃取相用饱和食盐水（200 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，滤液减压浓缩得到中间体10（67 g，收率：85%）。MS m/z (ESI): 384.1[M+1].

中间体11:



在2 L三口瓶中，依次加入N,N-二甲基甲酰胺（670 mL）、碳酸钾（96.6 g）、碘甲烷（37.3 g）和中间体10（67 g），室温下反应2小时。反应结束后，加入300 mL水淬灭反应，用甲基叔丁基醚萃取（300 mL *2）次，萃取相用饱和食盐水（5 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，滤液减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=10:1-3:1）纯化得到中间体11（54 g，收率：78%）。MS m/z (ESI): 394.1[M+1].

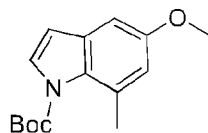
中间体7:



在1 L单口瓶中，依次加入乙酸乙酯（500 mL）、钨碳（5.4 g，10%负载量）、中间体11（54 g），在一个氢气压力下，反应在室温下进行16小时。反应结束后，反应液加入硅藻土过滤，滤液减压浓缩得消旋中间体，该中间体进行手性分离（Apparatus: Shimadzu LC-20AD; Column: CHIRALPAK AD-H(ADH0CD-SK003), 0.46 cm I.D.*25 cm L; Modifier: (甲醇/二乙胺0.1%)/CO₂ = 25/75(V/V); 流速: 2.0 ml/min; Rt = 3.58 min) 得到中间体7（15.7 g，收率：43%）。MS m/z (ESI): 264.0[M+1]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (d, *J* = 8.26 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.26 Hz, 2H), 3.92 (dd, *J* = 11.36, 2.32 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 2H), 2.94 (dt, *J* = 12.15, 2.56 Hz, 1H), 2.76 (ddd, *J* = 11.62, 4.24, 2.62 Hz, 1H), 1.85 (dd, *J* = 13.23, 2.16 Hz, 1H), 1.73 (d, *J* = 13.47 Hz, 1H), 1.59-1.41 (m, 2H), 1.16 (t, *J* = 6.98 Hz, 3H).

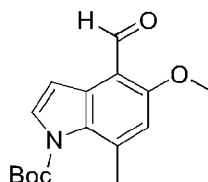
实施例2

中间体1:



在250 mL单口瓶中，依次加入二氯甲烷（50 mL）、5-甲氧基-7-甲基-1H-咪唑（3 g）、Boc酸酐（5.68 g）、4-二甲氨基吡啶（227 mg）和三乙胺（2.26 g），反应在室温下进行16小时。反应结束后，反应液加入饱和氯化铵溶液（5 mL）淬灭，二氯甲烷萃取（20 mL）三次，合并的有机相用水洗涤（5 mL），无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=10:1）纯化得到中间体1（4.6 g，收率：94%）。MS m/z (ESI): 262.0[M+1].

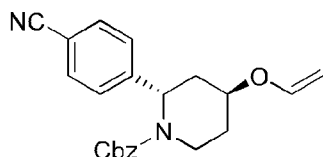
中间体2:



在250 mL单口瓶中，依次加入二氯甲烷（80 mL）、*N*-甲基甲酰苯胺（3.8 g）和草酰氯（3.6 g），反应在室温下搅拌3小时。然后将反应温度降至-14 °C，加入中间体1（2.5 g），反应体系自然升温到室温并在室温下搅拌1小时。反应结束后，反应液倒入冰水（100 mL）中，用二氯甲烷萃取（100 mL）三次，合并的萃取相用水（10 mL）洗涤两次，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=20:1）纯化得到中间体2（1.3 g，收率：47%）。MS m/z (ESI): 290.0[M+1]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.65 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.65 (s, 9H).

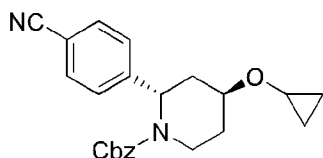
实施例3

中间体1:



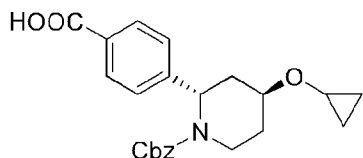
在100 mL单口瓶中,依次加入1-(乙烯氧基)丁烷(10 mL)、三乙胺(300 mg)、邻菲罗啉(54 mg)、醋酸钯(67 mg)和苄基(2*S*, 4*S*)-2-(4-氰基苯基)-4-羟基哌啶-1-羧酸盐(实施例1, 中间体5)(500 mg),反应混合物在氮气保护下加热至90°C并在该温度下搅拌16小时。反应结束后,反应液直接进行减压浓缩,残余物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化得到中间体1(360 mg,收率:63%)。MS *m/z* (ESI): 384.8[M+23].

中间体2:



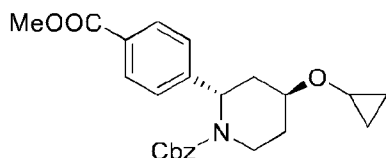
在冰浴和氮气保护下,将三氟乙酸(228 mg)的二氯甲烷(2 mL)溶液加入到二乙基锌(1M, 2 mL)的二氯甲烷(4 mL)的溶液中;反应在冰浴下进行一小时后,反应体系加入二碘甲烷(536mg)的二氯甲烷(2mL)溶液,反应1小时;然后再加入实施例1的中间体5(362 mg)的二氯甲烷(2 mL)溶液,反应自然升温至室温并在该室温下继续搅拌18小时。反应结束后,用稀盐酸(0.1M, 10 mL)淬灭反应,加水(20 mL)稀释,用乙酸乙酯(30 mL)萃取,萃取相用饱和食盐水(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥并过滤,滤液减压浓缩。残余物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化得到中间体2(300 mg,收率:64%)。MS *m/z* (ESI): 398.8[M+23].

中间体3:



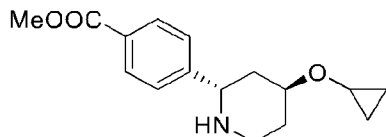
将氢氧化钠(320 mg)加入到中间体2(300 mg)的异丙醇(2 mL)和水(5 mL)的混合溶液中。反应体系加热到100°C并在该温度下搅拌48小时。反应结束后,反应液在冰浴下加入稀盐酸(1M)调节pH至5-6,加入水(10 mL)稀释,用乙酸乙酯(10 mL)萃取,萃取相用饱和食盐水(10mL)洗涤,无水硫酸钠干燥并过滤,滤液减压浓缩获得中间体3(180 mg,收率:45%)。MS *m/z* (ESI): 395.9[M+1].

中间体4:



向中间体3(180 mg)的乙腈(3 mL)溶液中,依次加入碳酸钾(126 mg)和碘甲烷(129 mg),反应液加热到50°C并在该温度下搅拌16小时。反应结束后,反应液浓缩,残余物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化得到中间体4(130 mg,收率:62%)。MS *m/z* (ESI):431.8[M+23].

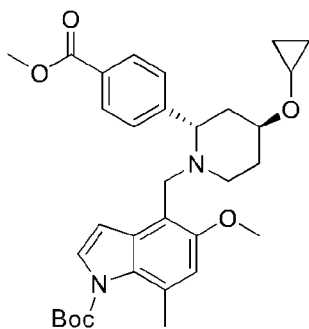
中间体5:



向中间体4(120 mg)的四氢呋喃(2 mL)溶液中加入钯/炭(20 mg),反应液在氢气气氛和室温条件下进行催化氢化反应16小时。反应结束后,反应液直接过滤并减压浓缩得到中间体5(70 mg,收率:

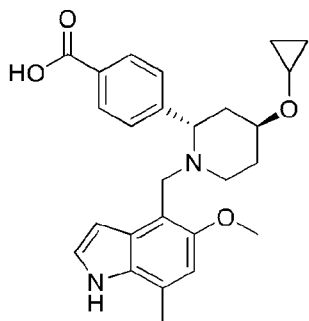
79%)。MS m/z (ESI): 275.9[M+1].

中间体6:



将中间体5 (70 mg) 加入到实施例2的中间体2 (88 mg) 的1,2-二氯乙烷 (5mL) 溶液中, 反应在室温下搅拌8小时, 然后加入醋酸硼氢化钠 (162 mg), 继续反应16小时。反应结束后, 反应液减压浓缩, 残余物经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=20:1) 得到中间体7 (170 mg, 收率: 73%)。MS m/z (ESI): 548.8[M+1].

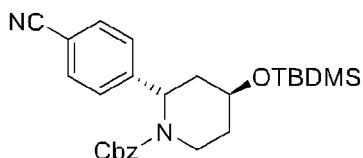
目标化合物:



将氢氧化钠 (127 mg) 加入到向中间体6 (175 mg) 的甲醇 (2 mL) 和水 (2 mL) 混合溶液中, 反应液加热到75°C并在该温度下反应3小时。反应结束后, 反应液在冰浴下加入盐酸 (1M) 调节pH至中性, 然后混合物直接通过高压液相制备色谱进行纯化 (色谱柱: Gemini-C18 150 × 21.2 mm, 5μm; 流动相: 乙腈-水 (0.1%甲酸); 梯度: 20-40%) 得到目标化合物 (31.5 mg, 收率: 22%, 含0.5当量的甲酸)。MS m/z (ESI): 434.9[M+1]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (s, 0.5H), 8.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.80 – 4.62 (m, 1H), 4.43 – 4.09 (m, 2H), 4.03 – 3.86 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.54 – 3.40 (m, 2H), 3.40 – 3.31 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.36 – 2.17 (m, 2H), 2.14 – 1.93 (m, 2H), 0.72 – 0.47 (m, 4H).

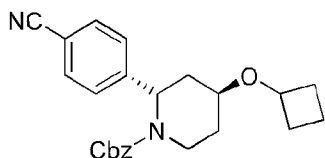
实施例4:

中间体1:



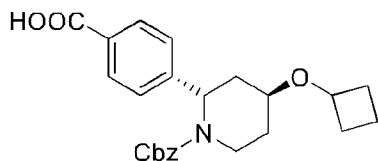
向实施例1的中间体5 (500 mg) 的N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中加入咪唑 (202 mg) 和叔丁基二甲基氯硅烷 (270 mg), 反应在室温搅拌2小时。反应结束后, 反应液加水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤, 过滤液直接浓缩得到中间体1 (700 mg, 收率: 88%)。MS m/z (ESI): 472.8[M+23].

中间体2:



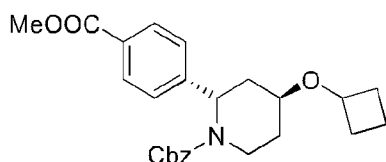
将中间体1 (750 mg) 加入到二氯甲烷 (10mL) 中, 在氮气保护下将反应体系降温至-78°C, 依次加入环丁酮 (117 mg) 和三氟甲磺酸三甲基硅酯 (37 mg)。反应在-78°C搅拌一个小时后, 加入三乙基硅烷 (193mg), 然后反应缓慢升温至室温并在该温度下搅拌16小时。反应结束后, 反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL) 进行淬灭, 加水(10 mL)稀释, 用二氯甲烷(10 mL)萃取, 萃取相用水(10 mL)洗涤一次, 无水硫酸钠干燥并过滤, 过滤液浓缩, 残余物经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=3:1) 纯化得到中间体2 (700 mg, 收率: 86%)。MS m/z (ESI): 391.0[M+1].

中间体3:



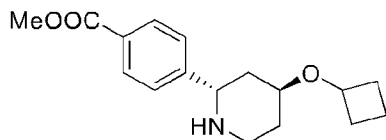
向中间体2 (700 mg) 的异丙醇 (5 mL) 和水 (10 mL) 的混合溶液中加入氢氧化钠 (720 mg), 反应体系加热到100°C并在该温度下搅拌48小时。反应结束后, 在冰浴下将稀盐酸 (1M) 加入反应液调节pH至5-6, 加入20 mL水稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取, 萃取相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥并过滤, 过滤液减压浓缩得到中间体3 (700 mg, 收率: 76%)。MS m/z (ESI): 409.9[M+1].

中间体4:



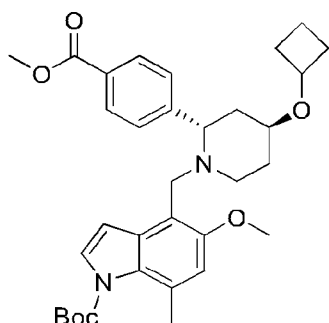
将碳酸钾 (472 mg) 和碘甲烷 (486 mg) 加入到中间体3 (700 mg) 的乙腈 (5 mL) 溶液中, 反应液加热到50°C并在该温度下反应16小时。反应结束后, 反应液直接浓缩, 残余物经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=3:1) 纯化得到中间体4 (380 mg, 收率: 47%)。MS m/z (ESI):423.9[M+1].

中间体5:



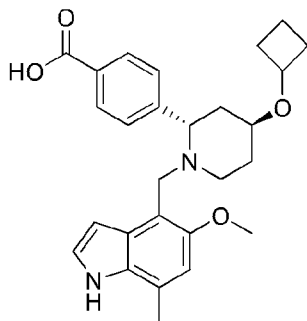
向中间体4 (350 mg) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中加入钨/炭 (35mg), 反应液在氢气气氛和室温下进行催化氢化反应2小时。反应结束后, 反应液直接过滤并减压浓缩得到中间体5 (200 mg, 收率: 75%)。MS m/z (ESI): 290.0[M+1].

中间体6:



将中间体5 (242 mg) 加入到实施例2的中间体2 (242 mg) 的1,2-二氯乙烷 (5 mL) 溶液中, 反应在室温下搅拌8小时后, 加入醋酸硼氢化钠 (532 mg), 反应在室温下继续搅拌16小时。反应结束后, 反应液直接浓缩, 残余物经柱层析 (二氯甲烷:甲醇=20:1) 纯化得到中间体6 (350 mg, 收率: 63%)。MS m/z (ESI): 562.8[M+1].

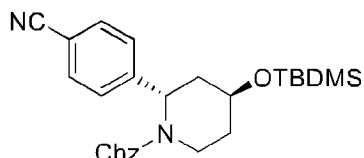
目标化合物:



在50 mL单口瓶中，依次加入甲醇（3 mL）、水（3 mL）、中间体6（350 mg）和氢氧化钠（248 mg）。反应加热到75°C并在该温度下反应3小时。反应结束后，反应液在冰浴下加入稀盐酸（1M）调节pH至7，然后混合物直接浓缩并通过高压液相制备色谱进行纯化（色谱柱：Gemini-C18，150×21.2 mm，5 μm；流动项：乙腈-水（0.1%甲酸）；梯度：20-40%）得到目标化合物（85 mg，收率：30%，含0.4当量的甲酸）。MS m/z (ESI): 448.8[M+1]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (s, 0.4H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.80 – 4.67 (m, 1H), 4.38 – 4.24 (m, 1H), 4.23 – 4.13 (m, 1H), 4.14 – 4.03 (m, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59 – 3.45 (m, 1H), 3.40 – 3.31 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.35 – 1.86 (m, 8H), 1.79 – 1.67 (m, 1H), 1.64 – 1.46 (m, 1H).

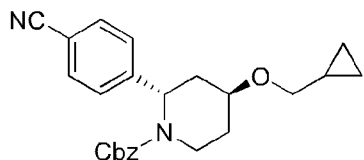
实施例5

中间体1:



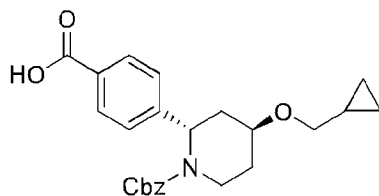
向实施例1的中间体5（1200 mg）的N, N-二甲基甲酰胺（10 mL）溶液中，加入咪唑（486 mg）和叔丁基二甲基氯硅烷（593 mg），反应在室温搅拌2小时。反应结束后，反应混合物加水（100 mL）稀释，用乙酸乙酯（50 mL）萃取，萃取相用饱和食盐水（50 mL）洗涤一次，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液直接浓缩得到中间体1（600 mg，收率：90%）。MS m/z (ESI): 472.8[M+23].

中间体2:



室温下将中间体1（700 mg）加入到二氯甲烷（10 mL）中，在氮气保护和-78°C条件下，向反应液中加入环丙基甲醛（110 mg）和三氟甲磺酸三甲基硅酯（35 mg），反应体系维持-78°C并搅拌一个小时，然后加入三乙基硅烷（180 mg），反应自然升温至室温并在该温度下继续搅拌16小时。反应结束后，反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液（20 mL）淬灭，加水（10 mL）稀释，用二氯甲烷（10 mL）萃取，萃取相用水（10 mL）洗涤一次，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=3:1）纯化得到中间体2（400 mg，收率：46%）。MS m/z (ESI): 390.9[M+1].

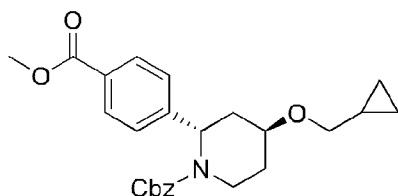
中间体3:



向50 mL单口瓶中依次加入中间体2（400 mg）、异丙醇（2 mL）、水（3 mL），和氢氧化钠（400 mg），反应混合物加热到100°C并在该温度下搅拌16小时。反应结束后，反应液在冰浴下加入稀盐酸（1M）调节pH至5-6，加水（5 mL）稀释，用乙酸乙酯（5 mL）萃取，萃取相用饱和食盐水（5 mL）洗涤一次，有机相用无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液在45°C浓缩得到中间体3（200 mg，收率：33%）。MS

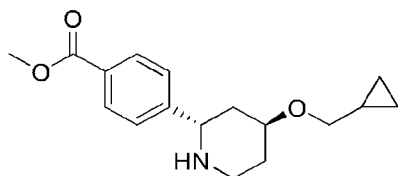
m/z (ESI): 431.8[M+23].

中间体4:



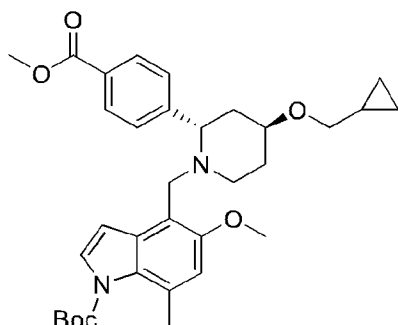
将碳酸钾 (135 mg) 和碘甲烷 (140 mg) 加入到中间体3 (200mg) 的乙腈 (5 mL) 溶液中, 反应液加热到50°C并在该温度下搅拌16小时。反应结束后, 反应液直接浓缩, 残余物经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=3:1) 纯化得到中间体4 (180 mg, 收率: 40%)。MS m/z (ESI): 445.8[M+23].

中间体5:



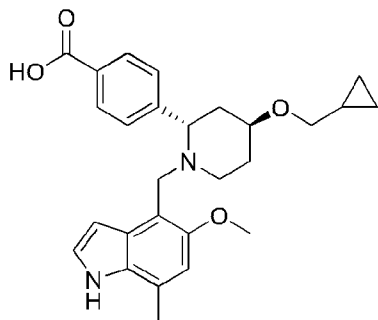
向中间体4 (180mg) 的四氢呋喃 (3 mL) 溶液中加入钯/炭 (50 mg), 反应液在氢气气氛和室温下进行催化氢化反应2小时。反应结束后, 反应液过滤, 滤液直接浓缩得到中间体5 (120 mg, 收率: 54%)。MS m/z (ESI): 290.0[M+1].

中间体6:



将中间体5 (120mg) 加入到实施例2的中间体2 (119mg) 的1,2-二氯乙烷 (5mL) 溶液中, 反应在室温下搅拌8小时, 然后加入醋酸硼氢化钠 (261 mg) 并在室温下继续搅拌16小时。反应结束后, 反应液直接浓缩, 残余物经柱层析 (二氯甲烷:甲醇=20:1) 纯化得到中间体6 (200 mg, 收率: 26%)。MS m/z (ESI): 562.8[M+1].

目标化合物:

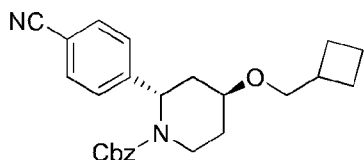


向50 mL单口瓶中, 依次加入甲醇 (2 mL)、水 (2 mL)、中间体6 (200mg) 和氢氧化钠 (150 mg), 反应混合物加热到75°C并在该温度下搅拌3小时。反应结束后, 反应液在冰浴下加入稀盐酸 (1M) 调节pH至7, 然后直接减压浓缩并通过高压液相制备色谱纯化 (色谱柱: Gemini-C18, 150 ×21.2 mm, 5 μm; 流动项: 乙腈-水 (0.1% 甲酸); 梯度: 20-40%) 得到目标化合物 (30.6 mg, 收率: 18%; 含0.5当量的甲酸)。MS m/z (ESI): 448.9[M+1]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.36 (s, 0.5H), 8.18 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.88 – 4.61 (m, 1H), 4.44 – 4.07 (m, 2H), 3.95 – 3.81 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.63 – 3.47 (m, 1H), 3.46 – 3.33 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.35 – 2.14 (m, 2H), 2.13

- 1.94 (m, 2H), 1.23 - 1.04 (m, 1H), 0.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.28 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H).

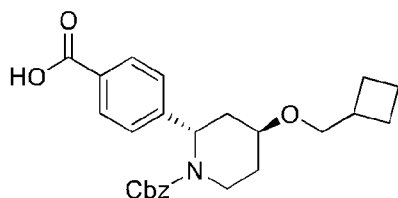
实施例6

中间体1:



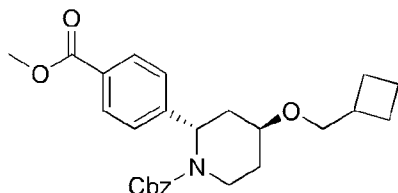
在氮气保护和-78°C下, 将实施例5的中间体1 (700mg) 加入到二氯甲烷 (7 mL) 中, 将环丁基甲醛 (130 mg) 和三氟甲磺酸三甲基硅酯 (35 mg), 维持-78°C并在该温度下搅拌1小时, 然后加入三乙基硅烷 (180mg), 反应液慢慢升温至室温并在该温度下搅拌16小时。反应结束后, 反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 淬灭, 加水(10 mL)稀释, 用二氯甲烷(10 mL)萃取, 萃取相用水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤, 过滤液浓缩, 残余物经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=3:1) 纯化得到中间体1 (240 mg, 收率: 34%)。MS m/z (ESI): 426.8[M+23].

中间体2:



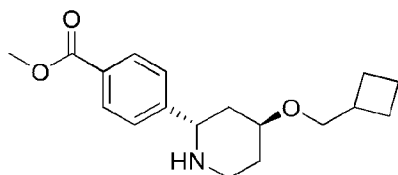
向50 mL单口瓶中, 依次加入异丙醇 (1 mL)、水 (3 mL)、中间体1 (240 mg) 和氢氧化钠 (240 mg), 反应混合物加热到100°C并在该温度下反应16小时。反应结束后, 反应液在冰浴下加入稀盐酸 (1M) 调节PH至5-6, 加入水(5 mL)稀释, 用乙酸乙酯 (5 mL) 萃取, 萃取相用盐水 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤, 过滤液直接浓缩得到中间体2 (200 mg, 收率: 72%)。MS m/z (ESI): 446.1[M+23].

中间体3:



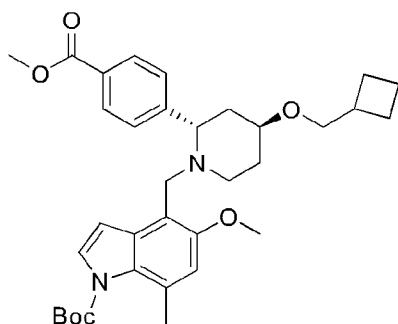
向中间体2 (200 mg) 的乙腈 (5 mL) 溶液中加入碳酸钾 (130 mg) 和碘甲烷 (134 mg), 反应混合物加热到50°C并在该温度下反应16小时。反应结束后, 反应液直接浓缩, 残余物通过硅胶柱 (石油醚:乙酸乙酯=3:1) 纯化得到中间体3 (200 mg, 收率: 87%)。MS m/z (ESI): 459.8[M+23].

中间体4:



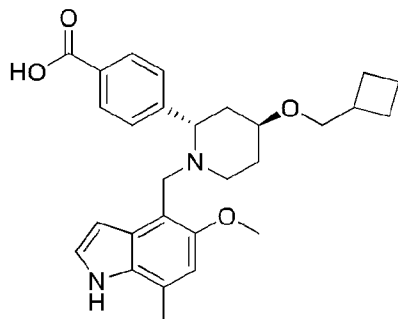
向中间体3 (200 mg) 的四氢呋喃 (3 mL) 溶液中加入钨/炭 (50 mg), 反应液在氢气气氛和室温下进行催化氢化反应2小时。反应结束后, 反应液直接过滤并减压浓缩得到中间体4 (110 mg, 收率: 71%)。MS m/z (ESI): 303.9[M+1].

中间体5:



将中间体4 (110mg) 加入到实施例2的中间体2 (105 mg) 的1,2-二氯乙烷 (5 mL) 溶液中, 反应在室温下搅拌8小时, 然后加入醋酸硼氢化钠 (229 mg), 在室温下继续搅拌16小时。反应结束后, 反应液直接浓缩, 残余物经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=20:1) 纯化得到中间体5 (250 mg, 收率: 72%)。MS m/z (ESI): 576.8[M+1].

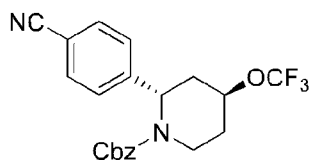
目标化合物:



向50 mL单口瓶中依次加入甲醇 (2 mL)、水 (2 mL)、中间体5 (250 mg) 和氢氧化钠 (175 mg), 反应混合物加热到75°C并在该温度下反应3小时。反应结束后, 反应液在冰浴下加入稀盐酸 (1M) 调节PH至7, 混合物直接浓缩并通过高压液相制备色谱进行纯化 (色谱柱: Gemini-C18, 150 × 21.2 mm, 5μm; 流动项: 乙腈-水 (0.1%甲酸); 梯度: 35-60%) 得到目标化合物 (4.4 mg, 收率: 2%)。MS m/z (ESI): 462.9[M+1]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.79 – 4.55 (m, 1H), 4.43 – 4.23 (m, 1H), 4.23 – 4.05 (m, 1H), 3.88 – 3.65 (m, 4H), 3.59 – 3.41 (m, 3H), 3.40 – 3.32 (m, 1H), 2.73 – 2.58 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.28 – 1.78 (m, 10H).

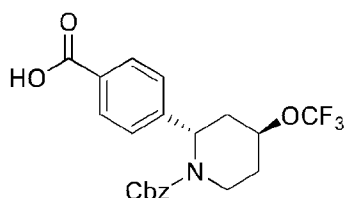
实施例7

中间体1:



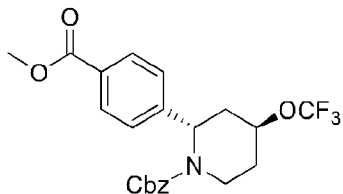
在手套箱中称量三氟甲磺酸银 (1600 mg)、氟化钾 (483 mg)、1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化双环 [2.2.2]辛烷二(四氟硼酸盐) (1100 mg) 并加入到50mL单口瓶中, 然后在氮气保护下注射加入实施例1的中间体5 (700 mg) 的乙酸乙酯 (10 mL) 溶液、2-氟吡啶 (609 mg) 和三氟甲基三甲基硅 (889 mg)。反应混合物在室温搅拌16小时。反应结束后, 反应液直接经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 纯化得到中间体1 (300 mg, 收率: 32%)。MS m/z (ESI): 426.8[M+23].

中间体2:



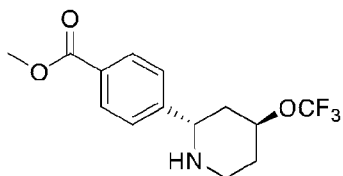
在50 mL单口瓶中，依次加入异丙醇（2 mL）、水（3 mL）、中间体1（400 mg）和氢氧化钠（400 mg），反应混合物加热到100°C并在该温度下反应16小时。反应结束后，反应液在冰浴下加入稀盐酸（1M）调节pH至5-6，加水（5 mL）稀释，用乙酸乙酯（5 mL）萃取，萃取相用饱和食盐水（5 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液直接浓缩得到中间体2（260 mg，收率：56%）。MS m/z (ESI): 445.7[M+23].

中间体3:



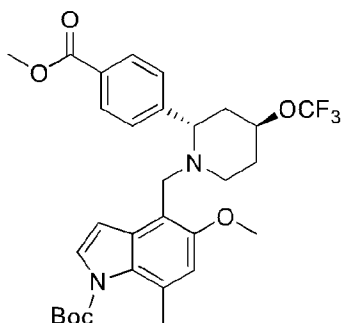
向中间体2（260mg）的乙腈（5mL）溶液中加入碳酸钾（170 mg）和碘甲烷（175 mg），反应液加热到50°C并在该温度下反应16小时。反应结束后，反应液直接浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=3:1）纯化得到中间体3（200 mg，收率：67%）。MS m/z (ESI):459.8[M+23].

中间体4:



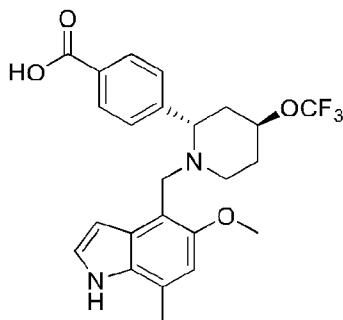
向中间体3（200 mg）的四氢呋喃（3 mL）溶液中加入钨/炭（50mg），反应液在氢气气氛和室温下进行催化氢化反应2小时。反应结束后，反应液直接过滤和减压浓缩得到中间体4（130 mg，收率：84%）。MS m/z (ESI): 303.9[M+1].

中间体5:



将中间体4（130 mg）加入到实施例2的中间体2（125 mg）的1,2-二氯乙烷（5 mL）溶液中，反应在室温下搅拌8小时后，加入醋酸硼氢化钠（273 mg），反应在室温下继续搅拌16小时。反应结束后，反应液直接浓缩，残余物经柱层析（二氯甲烷:甲醇=20:1）纯化得到中间体5（280 mg，收率：56%）。MS m/z (ESI): 576.7[M+1].

目标化合物:

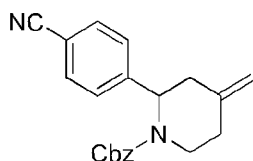


在50 mL单口瓶中，依次加入甲醇（2 mL）、水（2 mL）、中间体5（280 mg）和氢氧化钠（194 mg），反应加热到75°C并在该温度下反应16小时。反应结束后，反应液在冰浴下加入稀盐酸（1M）调节

pH至7, 然后直接通过高压液相制备色谱进行纯化(色谱柱: Gemini-C18 150 x 21.2 mm, 5 μ m; 流动相: 乙腈-水(0.1%甲酸); 梯度: 25-50%)得到目标化合物(38.5 mg, 收率: 16%, 含0.2当量的甲酸)。MS m/z (ESI): 462.8[M+1]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (s, 0.2H), 8.14 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.34 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 4.87–4.78 (m, 1H), 4.64–4.45 (m, 1H), 4.20 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.38–3.31 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.43–2.05 (m, 4H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CD_3OD) δ -59.65.

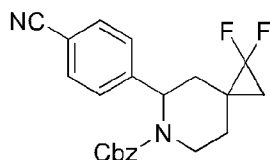
实施例8

中间体1:



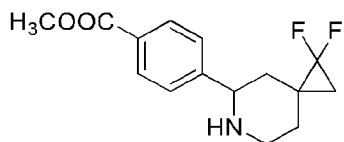
在 -70°C , 将正丁基锂(6.25 mL)缓慢滴加到甲基三苯基溴化磷(5.35 g)的四氢呋喃(100 mL)溶液中, 反应在 -70°C 搅拌0.5小时后, 缓慢滴加实施例1的中间体2(3.34 g)的四氢呋喃(30 mL)溶液缓慢滴加, 然后反应自然升至室温并在室温下搅拌16小时。反应结束后, 加入饱和氯化铵(20 mL)对反应进行淬灭, 用水(100 mL)稀释, 乙酸乙酯(100 mL)萃取两次, 合并的萃取相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤并减压浓缩, 残余物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化得到中间体1(850 mg, 收率: 24%)。MS m/z (ESI): 333.1[M+1].

中间体2:



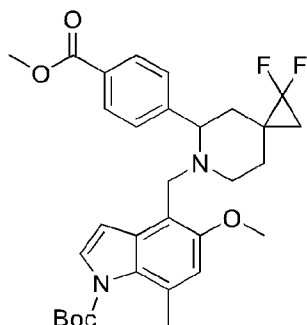
向中间体1(800 mg)的四氢呋喃(10 mL)溶液中加入碘化钠(75 mg)和三氟甲基三甲基硅烷(1160 mg), 反应混合物加热到 70°C 并在该温度下密闭反应16小时。反应结束后, 反应液直接浓缩、残余物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化得到中间体2(800 mg, 82%)。MS m/z (ESI): 382.9[M+1].

中间体3:



在100 mL单口瓶中, 依次加入甲醇(10 mL)、硫酸与水的混合溶液(1:1, 10 mL)和中间体2(480 mg), 反应混合物加热到 80°C 并在该温度下反应两天。反应结束后, 反应液自然冷却至室温, 倒入冰水中, 用乙酸乙酯(50 mL)萃取两次, 合并的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤一次, 无水硫酸钠干燥并过滤, 过滤液浓缩得到中间体3(300 mg, 收率: 85%)。MS m/z (ESI): 282.0[M+1].

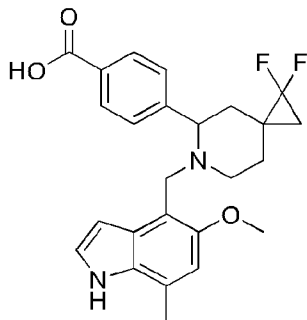
中间体4:



室温下, 将中间体3(100 mg)加入到实施例2的中间体2(100 mg)的1,2-二氯乙烷(3 mL)溶液中。反应在室温下搅拌8小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(220 mg), 然后反应在室温下继续搅拌16小时。反应结束后, 反应液直接经柱层析(甲醇:二氯甲烷=1:20)纯化得到中间体4(110 mg, 54%)。MS

m/z (ESI): 554.9[M+1].

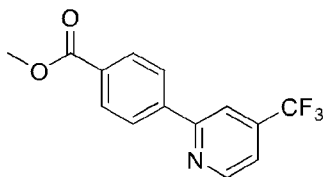
目标化合物:



在25 mL单口瓶中,依次加入甲醇(3 mL)、水(3 mL)、中间体4(110 mg)和氢氧化钠(40 mg),反应混合物加热到75°C并在该温度下反应3小时。反应结束后,反应液直接通过高压液相制备色谱进行纯化(色谱柱: Gemini-C18, 150× 21.2 mm, 5 μ m; 流动项: 乙腈-水(0.1%甲酸); 梯度: 10-40%),得到的溶液浓缩,剩余少量水溶液冷冻干燥得到目标化合物(50.6 mg, 收率: 75%, 含0.5当量的甲酸)。MS m/z (ESI): 440.9[M+1]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.37 (s, 0.5H), 8.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.25 (m, 2H), 4.06 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 2.60 - 2.45 (m, 4H), 2.35 - 2.18 (m, 1H), 1.90 - 1.66 (m, 2H), 1.42 - 1.28 (m, 2H).

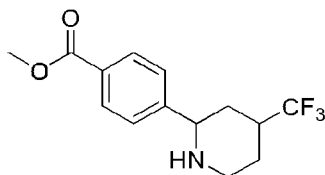
实施例9

中间体1:



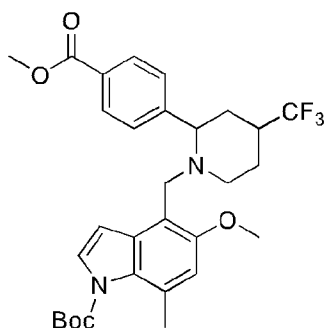
在100 mL单口瓶中,依次加入1,4-二氧六环(8 mL)、水(2 mL)、4-(二羟基硼烷基)苯甲酸甲酯(500 mg)、2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(693 mg)、碳酸钾(413 mg)和四(三苯基膦)钯(693 mg)。反应混合物在氮气保护下加热到90°C并在该温度下反应16小时。反应结束后,反应液自然冷却至室温,倒入到水(50 mL)中,用乙酸乙酯萃取(100ml)三次,合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥并过滤,过滤液减压浓缩除去溶剂,残余物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=20:1)纯化得到中间体1(600mg, 收率: 76%)。MS m/z (ESI): 282.0[M+1].

中间体2:



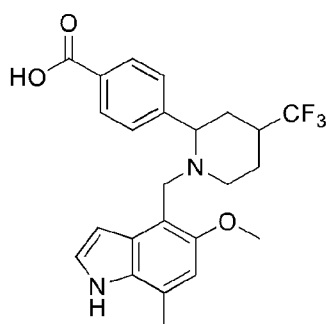
在50 mL的单口瓶中,依次加入甲醇(6 mL), 中间体1(180 mg)、二氧化铂(14 mg)和催化量的盐酸,反应混合物在氢气气氛和室温下催化氢化反应16小时。反应结束后,反应液直接过滤并减压,残余物经柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化得到中间体2(30mg, 收率: 16%)。MS m/z (ESI): 288.1[M+1].

中间体3:



在50 mL的单口瓶中,依次加入1,2-二氯乙烷(4 mL), 中间体2 (30 mg)、实施例2的中间体2(44 mg)和三乙酰氧基硼氢化钠(66 mg), 反应混合物在氮气气氛和室温下搅拌16小时。反应结束后, 反应液加入甲醇至溶液澄清, 然后减压浓缩, 残余物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=20:1)纯化得到中间体3 (30mg, 收率: 53%)。MS m/z (ESI): 560.7[M+1].

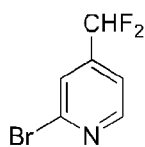
目标化合物:



在50mL单口瓶中,依次加入甲醇(4 mL)、水(1 mL)、中间体3 (65 mg) 和氢氧化钠(92 mg), 反应混合物在室温下搅拌48小时。反应结束后, 反应液加入水(3 mL)稀释, 用稀盐酸(1M)溶液调节pH到7-8。然后混合物直接减压浓缩并通过高压液相制备色谱进行纯化(色谱柱: Gemini-C18 150 ×21.2 mm, 5m; 流动相: 乙腈-水(0.1% 甲酸)梯度: 15-40%; UV: 214 nm) 得到目标化合物(13.7mg, 收率: 25%, 含0.9当量的甲酸)。MS m/z (ESI): 447.0[M+1]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.89 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.13 (s, 0.9H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.42 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.53 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.65 (m, 0.5H), 2.54 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35- 2.30 (m, 0.5H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 1H), 1.38 - 1.29 (m, 1H).

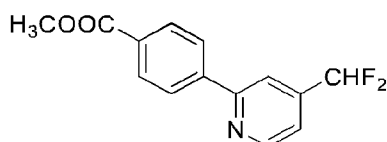
实施例10

中间体1:



在-78°C下, 将二乙胺基三氟化硫(3.48 g)缓慢加入2-溴吡啶-4-甲醛(1 g)的二氯甲烷(10 mL)溶液中, 反应混合物缓慢升温到室温并在该温度下搅拌2小时。反应结束后, 反应液用饱和碳酸氢钠(50 mL)淬灭, 用二氯甲烷(50 mL)萃取, 萃取相用水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤, 过滤液减压浓缩得到中间体1(1 g, 收率: 86%)。MS m/z(ESI): 207.9[M+1].

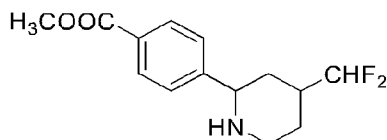
中间体2:



在10 mL三口瓶中, 依次加入1,4-二氧六环(10 mL)、水(1 mL)、中间体1(1 g)、4-(二羟基硼烷基)苯甲酸甲酯(0.95 g)、碳酸钠(1.02 g)和四(三苯基膦)钼(0.166 mg), 反应在氮气保护下加热

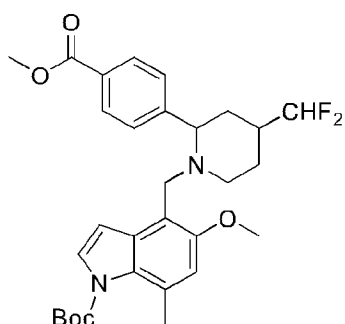
到95°C并在该温度下搅拌18小时。反应结束后，反应混合物自然冷却至室温，加入饱和氯化铵水溶液（2 mL）进行淬灭，用乙酸乙酯（50 mL）萃取三次。合并的有机物用无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=5:1）纯化得到中间体2（0.4 g，收率：29.17%）。MS m/z (ESI): 264.2[M+1].

中间体3:



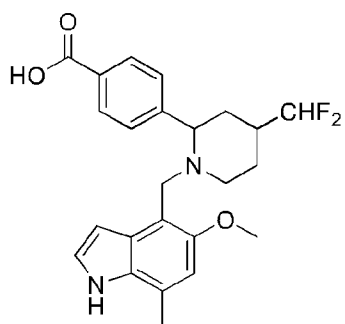
在10 mL单口瓶中，依次加入甲醇（4 mL）、浓盐酸（0.2 mL）、中间体2（340 mg）和氧化铂（292.9 mg），反应在氢气气氛和室温下进行催化氢化反应18小时。反应结束后，反应液直接过滤并减压浓缩，残余物通过高压液相制备色谱进行纯化（色谱柱：C18 spherical, 100A, 20g, 20-35 μ m; 乙腈-水=10-70%; UV: 214 nm）得到中间体3（120 mg，收率：33.51%）。MS m/z (ESI): 270.1[M+1].

中间体4:



在10 mL单口瓶中，依次加入1,2-二氯乙烷（2 mL），中间体3（140 mg）和实施例2的中间体2（196 mg），反应混合物在室温下搅拌8小时后，加入三乙酰氧基硼氢化钠（330 mg），室温下继续搅拌18小时。反应结束后，加入二氯甲烷（10 mL）稀释，用水（10 mL）洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=3:1）纯化得到中间体4（200 mg，收率：64.4%）。MS m/z (ESI): 542.8[M+1].

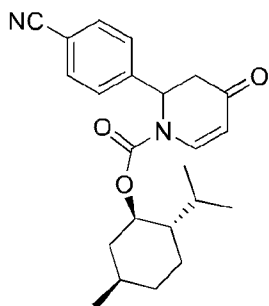
目标化合物:



在10 mL三口瓶中，依次加入甲醇（2 mL）、四氢呋喃（2 mL）、水（2 mL）中间体4（180 mg）和氢氧化钠（132 mg），反应混合物在室温下搅拌18小时。反应结束后，反应混合物减压浓缩除去溶剂，残余物通过高压液相制备色谱进行纯化（色谱柱：Gemini-C18 150 \times 21.2 mm, 5 μ m; 流动相：乙腈-水（0.1% 甲酸）；梯度：20-25%）得到目标化合物（19.5 mg，收率：13.09%，含0.4当量的甲酸）。MS m/z (ESI): 429.2[M+1]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 0.4H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78 - 6.72 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.81 (td, J = 16.4 Hz, 3.6 Hz, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 3H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 1H).

实施例11

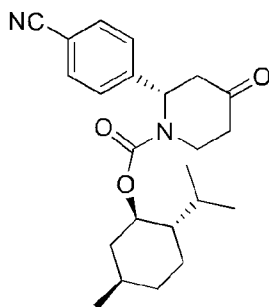
中间体1:



在室温和氮气保护下将异丙基溴化镁氯化镁络合物（85 mL）加到4-溴苯腈（18.2 g）的四氢呋喃（100 mL）溶液中，反应在室温搅拌3小时生成4-氰基苯基溴化镁溶液（反应物1）。

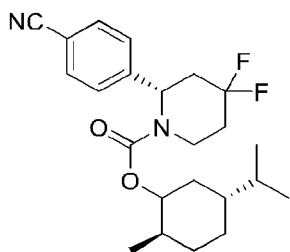
在-78°C和氮气保护下将（1*R*, 2*S*, 5*R*）-2-异丙基-5-甲基环己基氯甲酸酯（20.4 g）滴加到4-甲氧基吡啶（10 g）的四氢呋喃（200 mL）溶液中，反应在-78°C搅拌15分钟后，加入新制备的4-氰基苯基溴化镁溶液（反应物1）液。反应在-78°C继续搅拌1小时。反应结束后，反应液用稀盐酸（1M, 150 mL）淬灭，自然升温到室温并继续搅拌30分钟，然后加入水（150 mL）进行稀释，用乙酸乙酯萃取（200 mL）三次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤（200 mL）两次，无水硫酸钠干燥并过滤，滤液减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=5:1）纯化得到中间体1（16.4 g，收率：50%）。

中间体2:



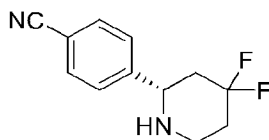
将锌粉（28 g）加到中间体1（16.4 g）的醋酸（200 mL）溶液中，反应加热到100°C并在该温度下搅拌5小时。反应混合物过滤，滤液减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=2:1）纯化得到中间体2（3 g，收率：30%）。

中间体3:



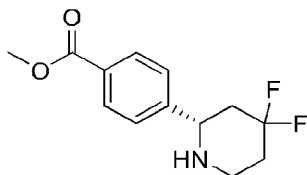
向50 mL的单口瓶中加入二氯甲烷（4 mL）和中间体2（210 mg），然后在冰浴下加入二乙胺基三氟化硫（177 mg），反应在氮气保护下加热到40°C并在该温度下搅拌16小时。反应结束后，反应液倒入冰水（10 mL），用乙酸乙酯萃取（50 mL）三次，合并的有机相饱和食盐水（5 mL）洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=2:1）纯化得到中间体3（144 mg，收率：54%）。

中间体4:



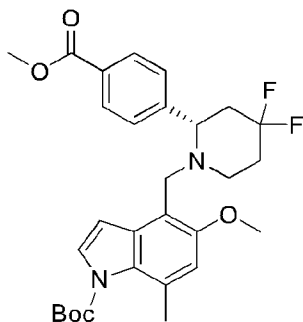
向50 mL单口瓶中加入三氟乙酸（4 mL）和中间体3（144 mg），反应加热到80°C并在该温度下搅拌16个小时。反应结束后，反应液直接减压浓缩得到中间体4（80 mg，收率：60%）。

中间体5:



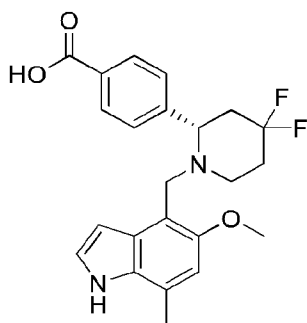
在50 mL单口瓶中，将中间体4（80 mg）加入到80%硫酸/甲醇=（1:1, 4 mL）体系中，反应加热到90°C并在该温度下搅拌6个小时。反应结束后，在室温下加入水（10 mL）稀释并用氢氧化钠溶液（2M）调节PH至7-8，然后用乙酸乙酯萃取（50 mL）三次，合并的有机相用无水硫酸钠干燥并过滤，滤液减压浓缩，残余物经过薄层层析（石油醚:乙酸乙酯=2:1）纯化得到中间体5（64 mg，收率：69%）。

中间体6:



在50 mL的单口瓶中，依次加入1, 2-二氯乙烷（2 mL）、中间体5（22 mg）、实施例2的中间体2（34 mg）和三乙酰氧基硼氢化钠（50 mg），反应在室温和氮气保护下搅拌16小时。反应结束后，反应液加入甲醇至溶液澄清，然后直接减压浓缩，残余物经过薄层层析（石油醚:乙酸乙酯=5:1）纯化得到中间体6（20 mg，收率：42%）。

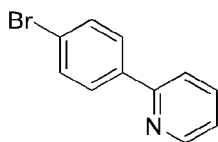
目标化合物:



在50 mL单口瓶中，依次加入甲醇（1.5 mL）、水（0.5 mL）、中间体6（20 mg）和氢氧化钠（30 mg），反应在室温下搅拌48小时。反应结束后，反应液倒入水（5 mL）中，用稀盐酸（1M）调节pH值到7-8，直接减压浓缩，残余物通过高压液相制备色谱进行纯化（色谱柱：AZZOTA C18 100A，10 μm；流动项：乙腈-水（0.05% 氨水）；梯度：15-28%），得到的产物再次用薄层层析（二氯甲烷:甲醇 = 10:1）纯化得到目标化合物（6 mg，收率：20%）。MS m/z (ESI): 414.45[M+1]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.41 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.53 – 3.46 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.68 – 2.58 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.30 – 2.20 (m, 2H), 2.10 – 2.00 (m, 2H).

实施例12

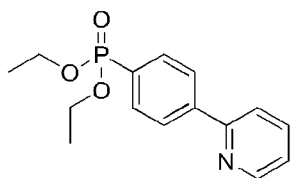
中间体1:



室温下，向1, 4-二氧六环(90mL)和水(15mL)溶液中，依次加入将四(三苯基磷)钯(1.43 g)、4-溴苯硼酸(5 g)、2-溴吡啶(4.72 g)和碳酸钠(6.87g)，反应在氮气保护下加热到90°C并在该温度下进行16小时。反应

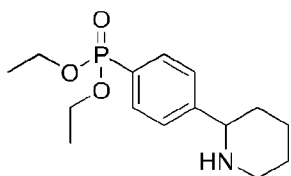
结束后，反应液直接进行浓缩，残余物经柱层析(石油醚：乙酸乙酯=10：1)得到中间体1(5.3g，收率90%)。MS m/z (ESI): 233.9 [M+1].

中间体2:



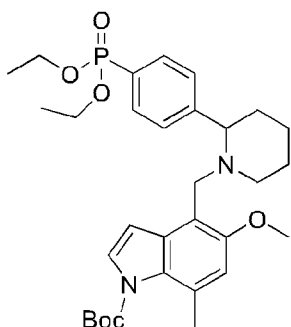
将[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(700 mg)加到2-(4-溴苯基)吡啶(2 g)、亚磷酸二乙酯(4.7 g)和DIEA(2.2 g)的甲苯(20 mL)溶液中，反应在氮气保护下加热到110°C并在该温度下进行16小时。反应结束后，反应液直接减压浓缩，残余物经柱层析(石油醚：乙酸乙酯=5：1-1：1)得到中间体2(1.4 g，收率60%)。MS m/z (ESI): 291.9 [M+1].

中间体3:



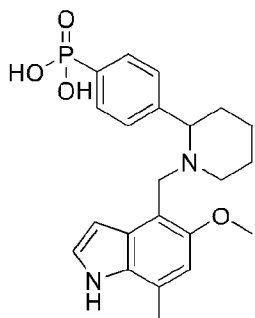
将氧化钯(280 mg, 20%wt/wt)加到中间体2(1.4 g)的EtOH(20 mL)和盐酸(4 mL)溶液中，反应液在0.4MPa下进行加氢催化反应48小时。反应结束后，反应液经硅藻土过滤，滤液减压浓缩得到中间体3(1.28 g，收率90%)。MS m/z (ESI): 297.9 [M+1].

中间体4:



将钛酸四乙酯(226 mg)加到实施例2的中间体2(300 mg)，中间体3(367 mg)的四氢呋喃(20 mL)溶液中，反应加热到70°C并在该温度下搅拌16小时。将反应体系降温到室温，加入三乙氧基硼氢化钠(655 mg)后加热到70°C并在该温度下继续搅拌1小时。反应结束后，反应液减压浓缩，残余物经柱层析(二氯甲烷：甲醇=50：1)纯化得到中间体4(700 mg，纯度：80%，收率80%)。MS m/z (ESI): 571.1 [M+1].

目标化合物:

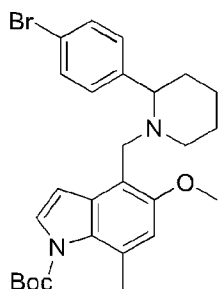


0°C下将三甲基溴硅烷(2 mL)加到中间体4(200 mg)的二氯甲烷(6 mL)溶液中，反应在室温下搅拌16小时。反应结束后，反应液减压浓缩，残余物用高压液相制备色谱进行分离纯化(色谱柱：Gemini-C18 150×21.2 mm，5μm；流动项：乙腈-水(0.1%甲酸)；梯度：10-40%)纯化得到目标化合物(60 mg，收率82%)。MS m/z (ESI): 414.9 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.07 (s, 2H), 8.06–7.95 (m, 2H), 7.66–7.61 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.33 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.49–4.38 (m, 1H), 4.34 (d, *J* = 12.7 Hz,

1H), 4.12 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.51 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.28 – 3.18 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.12 – 2.04 (m, 2H), 1.96 – 1.81 (m, 4H).

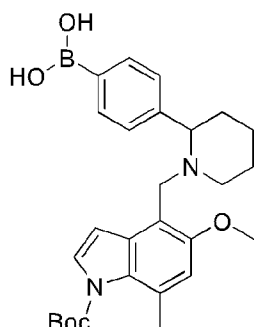
实施例13

中间体1:



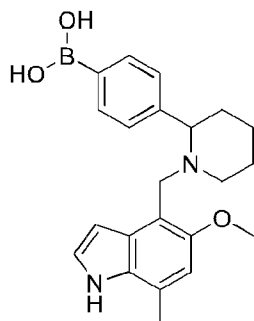
将钛酸四乙酯(151 mg)加到实施例2的中间体2 (200 mg)和2-(4-溴苯基)哌啶(195 mg)的四氢呋喃(15 mL)溶液中, 反应体系加热到70°C并在该温度下搅拌16小时。反应自然降温至室温, 加入三乙酰硼氢化钠(438 mg), 加热到70°C并在该温度下继续搅拌1小时。反应结束后, 反应液直接减压浓缩, 残余物经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1)纯化得到固体中间体1 (252 mg, 收率71%)。MS m/z (ESI): 512.7 [M+1].

中间体2:



将氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(X-Phos-Pd-G2)(19 mg)加到中间体1(252 mg)、乙硼烷1,1,2,2-四醇(131 mg)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(X-Phos)(23 mg)和乙酸钾(144 mg)的乙醇(15 mL)溶液中, 反应液在氮气保护下加热到90°C并在该温度下搅拌16小时。反应结束后, 反应液直接进行减压浓缩, 残余物经柱层析(二氯甲烷: 甲醇=5: 1)纯化得到中间体2(200 mg, 收率85%)。MS m/z (ESI): 478.9 [M+1].

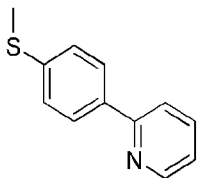
目标化合物:



0°C下将三甲基溴硅烷(3 mL)加到中间体2(200 mg)的二氯甲烷(9 mL)溶液中, 室温反应16小时。反应结束后, 反应液直接进行减压浓缩, 残余物用高压液相制备色谱进行分离纯化(色谱柱: Gemini-C18 150 × 21.2 mm, 5μm; 流动项: 乙腈-水 (0.1%甲酸); 梯度: 10-35%)纯化得到目标化合物(42 mg, 收率33%, 含0.8当量的甲酸)。MS m/z (ESI): 378.9 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (s, 0.8H), 7.83 (s, 2H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.44 – 4.30 (m, 2H), 4.10 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.55 – 3.46 (m 1H), 3.29 – 3.16 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.15 – 2.00 (m, 2H), 2.00 – 1.70 (m, 4H).

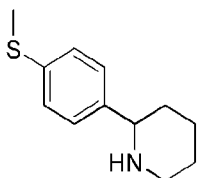
实施例14

中间体1:



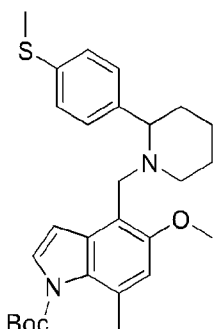
向甲苯(140 mL)、水(140 mL)和乙醇(40 mL)的混合溶剂中,依次加入4-硫甲基-苯硼酸频那醇酯(13.8 g)、2-溴吡啶(10 g)、四(三苯基膦)钯(2.19 g)和碳酸钠(50.32 g),反应体系在氮气保护下加热到95°C并在该温度下搅拌8小时。反应结束后,反应体系自然降温至室温,加入饱和氯化铵水溶液(50 mL)淬灭,用乙酸乙酯(250 mL)萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥并过滤,过滤液浓缩、残余物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化得到中间体1(300 mg,收率:74.52%)。MS m/z(ESI): 202.2 [M+1].

中间体2:



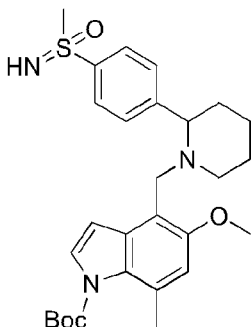
在250 mL三口瓶中,依次加入甲苯(100 mL)、中间体1(1 g)、二苯基硅烷(4.61 g)、二苯胺(3.3844 g)和三(五氟苯基)硼(0.26 g),反应体系在氮气保护下升温至110 °C并在该温度下搅拌18 h。反应结束后,反应体系自然降温至室温,加入饱和氯化铵水溶液(50 mL)淬灭,用乙酸乙酯(50 mL)萃取三次。合并的有机物经无水硫酸钠干燥并过滤,过滤液进行减压浓缩,残余物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化得到中间体2(0.9 g,收率:80%)。MS m/z(ESI): 208.2 [M+1].

中间体3:



在50 mL三口瓶中,依次加入1,2-二氯乙烷(10 mL)、中间体2(500 mg)和实施例2的中间体2(909 mg)。反应体系室温搅拌8小时后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.53 g),室温继续反应18小时。反应结束后,反应液加入二氯甲烷(10 mL)稀释,用水(10 mL)洗涤一次,无水硫酸钠干燥并过滤,过滤液进行减压浓缩,残余物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化得到中间体3(300 mg,收率:25.6%)。MS m/z(ESI): 481.4 [M+1].

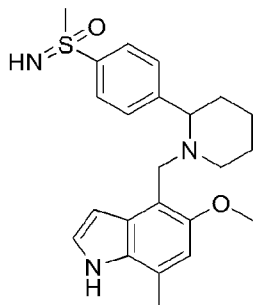
中间体4:



将中间体3(100 mg)加入到氨基甲酸铵(24.36 mg)和苯乙酸碘二乙酸酯(140.69 mg)的甲醇(2 mL)溶液中,反应在室温下搅拌30分钟。反应结束后,反应液直接通过高压液相制备色谱分离纯化(色谱柱:C18 spherical, 100A, 20g, 20-35um; 乙腈-水=10-70%; UV: 214 nm)得到中间体4(30 mg,收率:17.6%)。MS

m/z(ESI): 512.3 [M+1].

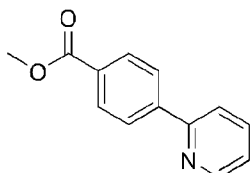
目标化合物:



在10 mL单口瓶中,依次加入二氯甲烷(6 mL)、中间体4(30 mg)和三甲基溴硅烷(0.6 mL)。反应体系在室温下搅拌8小时。反应结束后,反应液直接进行减压浓缩,残余物经高压液相制备色谱分离纯化(色谱柱: Gemini-C18 150 × 21.2 mm, 5 μm; 流动项: 乙腈-水 (0.1%甲酸); 梯度:10-20%)得到目标化合物(11.6 mg, 收率: 44.67%, 含0.6当量的甲酸)。MS m/z (ESI): 412.3 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.83 (s, 1H), 8.21 (s, 0.6H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.49 (td, *J* = 9.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.57 - 3.52 (m, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.77 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.57 - 1.43 (m, 2H), 1.41 - 1.28 (m, 2H).

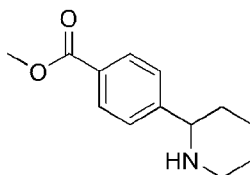
实施例15

中间体1:



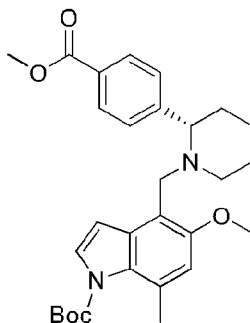
在250 mL单口瓶中,依次加入二氧六环和水的混合溶剂(8:1, 50 mL)、4-甲氧基苯甲酰氯(5.0 g)、2-溴吡啶(3.3 g)、碳酸钠(3 g)和四(三苯基膦)钯(662 mg),反应体系在氮气保护下加热到80°C并在该温度下搅拌16小时。反应结束后,反应液进行减压浓缩除去溶剂,残余物加入100 mL水稀释,用乙酸乙酯萃取(200 mL)三次。合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥并过滤,过滤液减压浓缩,残余物经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 5: 1)纯化得到中间体1(1.1 g, 收率: 27%)。MS m/z (ESI): 214.1[M+1].

中间体2:



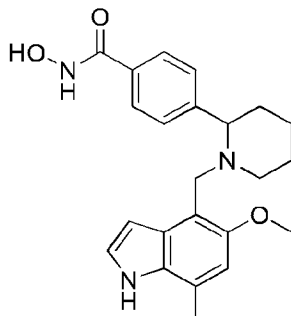
向50 mL反应釜中依次加入甲醇(30 mL)、中间体1(1.9 g)、二氧化铂(202 mg)和盐酸(0.5 mL),混合物在0.4 MPa(氢气)和室温下进行催化氢化反应20小时。反应结束后,反应液过滤,滤液减压浓缩,残余物经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 5: 1)纯化得到中间体2(1.55 g, 收率: 79%)。MS m/z (ESI): 219.9 [M+1].

中间体3:



向50 mL的单口瓶中,依次加入四氢呋喃(10 mL)、实施例2的中间体2(150 mg)、中间体2(150 mg)和钛酸四乙酯(120 mg),反应体系在氮气保护下加热到100°C并在该温度下搅拌8小时,然后反应降至室温,再加入三乙酰氧基硼氢化钠(330 mg),继续搅拌1小时。反应结束后,反应液倒入水中,乙酸乙酯萃取(50 mL)三次,合并的有机相用无水硫酸钠干燥并过滤,滤液减压浓缩,残余物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 20:1)纯化得到中间体3(135 mg,收率:40%)。

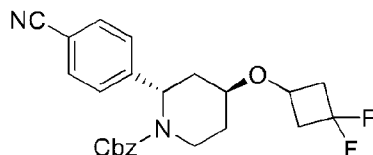
目标化合物:



向50 mL单口瓶中,依次加入N,N-二甲基甲酰胺(6 mL)、中间体3(100 mg)、酸羟胺(55 mg)、2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)(110 mg)和三乙胺(80 mg),反应体系在室温下搅拌48h。反应结束后,反应液倒入水中,用乙酸乙酯萃取(100 mL)三次,合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤一次,无水硫酸钠干燥并过滤,过滤液进行减压浓缩,残余物经高压液相制备色谱分离纯化(色谱柱: Gemini-C18 150 × 21.2 mm, 5μm; 流动项: 乙腈-水(0.1%甲酸); 梯度: 10-30%)得到目标化合物(11.7mg,收率:11%)。MS m/z (ESI): 394.1 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.51 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.45 – 4.25 (m, 2H), 4.12 – 4.00 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.55 – 3.42 (m, 1H), 3.22 – 3.12 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.10 – 1.75 (m, 6H)。

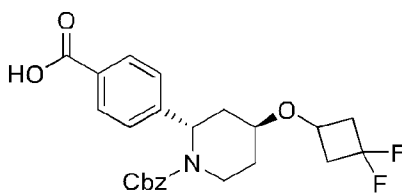
实施例16

中间体1:



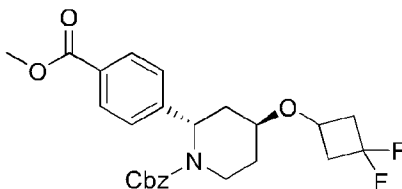
在-78°C和氮气保护下,将3,3-二氟环丁烷-1-酮(203 mg)和三氟甲磺酸三甲基硅酯(42 mg)加入到实施例6的中间体1(860 mg)的二氯甲烷(5 mL),反应在-78°C搅拌一个小时,加入三乙基硅烷(222 mg),反应自然升温至室温并在室温下继续搅拌16小时。反应结束后,反应液缓慢加入碳酸氢钠水溶液(10 mL)淬灭,加水(10 mL)稀释,用二氯甲烷(10 mL)萃取,萃取相用饱和食盐水(10 mL)洗涤一次,无水硫酸钠干燥并过滤,过滤液浓缩、残余物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 3:1)纯化得到中间体1(80 mg,收率:8.36%)。MS m/z (ESI): 448.8 [M+23]。

中间体2:



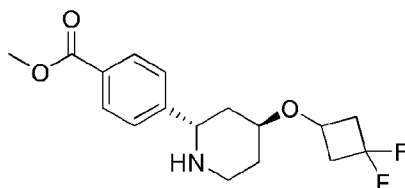
将中间体1(100 mg)和氢氧化钠(94 mg)依次加入异丙醇和水(1 mL/3 mL)的混合溶液中,反应加热到100°C并在该温度下搅拌16小时。反应结束后,反应液在冰浴下加入稀盐酸(1M, 2.50 mL)调节pH至5-6,加水(5 mL)稀释,用乙酸乙酯(5 mL)萃取,萃取相用饱和食盐水(5 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥并过滤,过滤液减压浓缩得到中间体2(70 mg,收率:60%)。MS m/z (ESI): 445.9[M+1]。

中间体3:



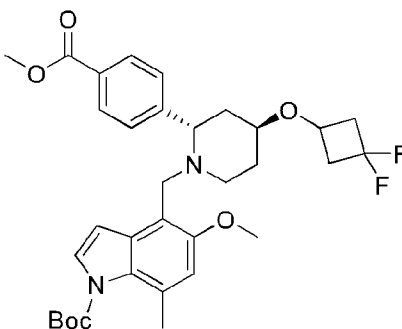
将碳酸钾 (43 mg) 和碘甲烷 (45 mg) 加入到中间体2 (70 mg) 的乙腈 (2 mL) 溶液中, 反应混合物加热到50°C并在该温度下搅拌2小时。反应结束后, 反应液直接浓缩, 残余物经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1) 纯化得到中间体3 (60 mg, 收率: 73%)。MS m/z (ESI): 481.7[M+23]。

中间体4:



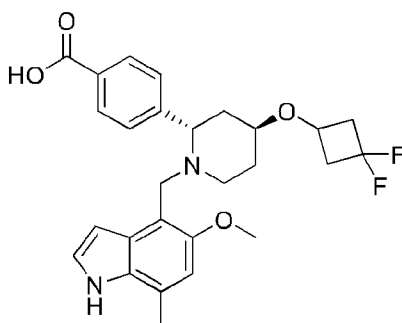
向中间体3 (60 mg) 的四氢呋喃 (1 mL) 溶液中加入钨/炭 (10 mg), 反应在氢气气氛和室温下进行催化氢化反应16小时。反应结束后, 反应液过滤, 滤液直接浓缩得到中间体4 (35 mg, 收率: 74%)。MS m/z (ESI): 325.9[M+1]。

中间体5:



将中间体4 (35 mg) 加入到实施例2的中间体2 (32 mg) 的1,2-二氯乙烷 (2 mL) 溶液中, 反应在室温下搅拌8小时, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (70 mg) 并在室温下继续搅拌16小时。反应结束后, 反应液直接浓缩, 残余物经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1) 纯化得到中间体5 (80 mg, 收率: 37.5%)。MS m/z (ESI): 598.8[M+1]。

目标化合物:

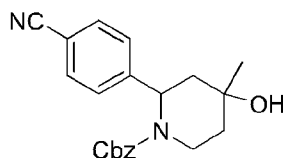


室温下, 依次将中间体 5 (80 mg, 0.134 mmol) 和氢氧化钠 (54 mg, 1.35 mmol) 加入到甲醇和水 (1 mL/1 mL) 的混合溶液中, 反应加热到 75°C 并在该温度下搅拌 3 小时。反应结束后, 在冰浴下将稀盐酸 (1M, 1.35 mL) 加入到反应液中调节 pH 至 7 左右, 然后直接冻干溶剂, 残余物经高压液相制备色谱分离纯化 (色谱柱: Gemini-C18, 150 × 21.2 mm, 5 μm; 柱温: 25°C; 流速: 14 mL/min; 波长: 214 nm; 柱压: 80 bar; 流动项: 乙腈-水 (0.1% 甲酸); 梯度: 30-50%) 得到目标化合物 (4.7 mg, 收率: 7.23%, 含 0.2 当量的甲酸)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (s, 0.2H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 – 7.25 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.84 – 4.71 (m, 1H), 4.64 (q, J = 11.8 Hz, 2H), 4.42 – 4.12 (m, 2H), 4.02 – 3.86 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.64 – 3.48 (m, 1H), 3.48 – 3.31 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.38 – 1.97 (m, 4H)。

MS m/z (ESI): 484.8[M+1].

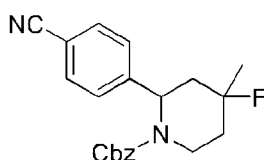
实施例17

中间体1:



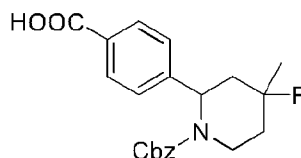
在-40°C和氮气保护下,慢慢滴加甲基溴化镁(1M, 6 mL)的四氢呋喃溶液(滴加过程中保持反应液温度不高于-40°C)到将实施例1的中间体2(2 g)的四氢呋喃(50 mL)溶液中。滴加完毕后,反应继续搅拌并自然升温至室温,然后在室温下继续搅拌2小时。反应结束后,反应液中加入饱和氯化铵水溶液(20 mL)淬灭,再加入乙酸乙酯(100 mL)和水(100 mL)稀释,有机相分离后用饱和食盐水(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥并过滤,过滤液减压浓缩得到中间体1(1.7 g, 收率: 40%)。MS m/z (ESI): 351.0[M+1].

中间体2:



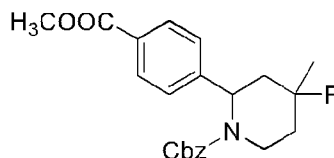
冰浴下,将二乙氨基三氟化硫(413 mg)逐滴加入到中间体1(900 mg)的二氯甲烷(20 mL)溶液中,反应液室温下搅拌16小时。反应结束后,向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)淬灭反应,再加水(100 mL)稀释,用乙酸乙酯(100 mL)萃取,萃取相用水(100 mL)洗涤一次,无水硫酸钠干燥并过滤,过滤液减压浓缩,残余物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化得到中间体2(280 mg, 收率: 27%)。MS m/z (ESI): 352.9[M+1].

中间体3:



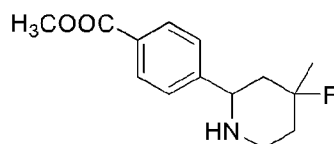
室温下,依次将中间体2(250 mg)和氢氧化钠水溶液(4M, 3 mL)加入到异丙醇(3 mL)中,反应加热到100°C并在该温度下搅拌30小时。反应结束后,反应液在冰浴下慢慢加入稀盐酸(1M, 13 mL)调节pH至5-6,加水(20 mL)稀释,用乙酸乙酯(20 mL)萃取,萃取相用饱和食盐水(20 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥并过滤,过滤液减压浓缩得到中间体3(200 mg, 收率: 64%)。MS m/z (ESI): 371.9[M+1].

中间体4:



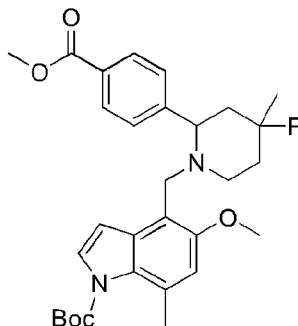
室温下,依次将碳酸钾(138 mg)和碘甲烷(140 mg)加入到中间体3(200 mg)的乙腈(5 mL)溶液中,反应液加热到50°C在该温度下搅拌16小时。反应结束后,反应液直接浓缩,残余物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化得到中间体4(200 mg, 收率: 86%)。MS m/z (ESI): 385.9[M+1].

中间体5:



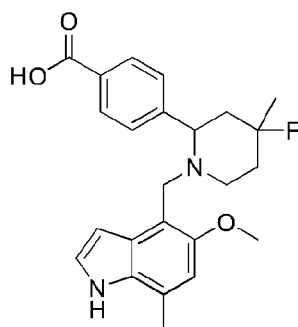
向中间体 4 (200 mg) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中加入钯/炭 (50 mg), 反应在 1 个大气压氢气气氛室温反应 16 小时。反应结束后, 反应液过滤, 滤液直接减压浓缩得到中间体 5 (95 mg, 收率: 27%)。MS m/z (ESI): 251.9[M+1]。

中间体 6:



室温下, 依次将中间体 5 (50 mg)、2,8,9-三氧-5-氮杂-1-硅二环[3.3.3]十一烷 (150 mg) 和醋酸 (30 mg) 加入到实施例 2 的中间体 2 (60 mg) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中, 反应加热到 70°C 并在该温度下搅拌 24 小时。反应结束后, 反应液直接浓缩, 残余物经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1) 纯化得到中间体 6 (40 mg, 收率: 26%)。MS m/z (ESI): 525.2[M+1]。

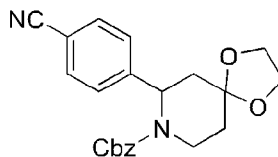
目标化合物:



在室温下, 依次将中间体 6 (40 mg) 和氢氧化钠 (40 mg) 加入到甲醇/水 (2 mL/2 mL) 的混合溶液中, 反应加热到 75°C 并在该温度下搅拌 3 小时。反应结束后, 在冰浴下将稀盐酸 (1M, 1 mL) 加入到反应液中调节 pH 至大约 8, 混合物减压浓缩, 残余物通过高压液相制备色谱分离纯化 (色谱柱: AQ-C18; 30 × 250 mm, 10 μm; 柱温: 25°C; 流速: 45 mL/min; 波长: 214 nm; 柱压: 19 bar; 流动相: 乙腈-水 (0.05% NH₃); 梯度: 10-40%) 得到目标化合物 (14.0 mg, 收率: 17%)。MS m/z (ESI): 410.9[M+1]。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.16 – 8.08 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 6.77 – 6.70 (m, 1H), 6.37 – 6.29 (m, 1H), 4.70 – 4.51 (m, 1H), 4.35 – 3.70 (m, 6H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 2.52 – 2.46 (m, 3H), 2.30 – 1.90 (m, 4H), 1.67 – 1.35 (m, 3H)。

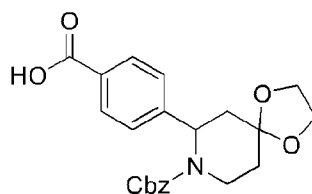
实施例 18

中间体 1:



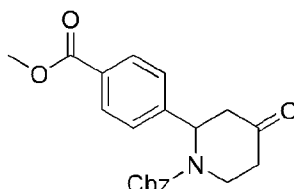
室温下, 向实施例 1 的中间体 2 (2 g) 的甲苯 (40 mL) 溶液中加入乙二醇 (558 mg) 和对甲苯磺酸 (114 mg), 反应加热至 110 °C 并搅拌反应 18 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩, 残余物经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1) 纯化得到中间体 1 (1.6 g, 收率: 70%)。MS m/z (ESI): 379.2[M+1]。

中间体 2:



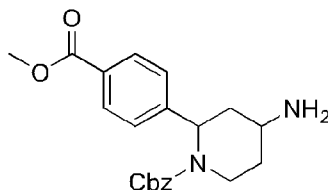
室温下，将氢氧化钠（1.7 g）加入到中间体1（1.6 g）的甲醇和水（20 mL/20 mL）的混合溶液中，反应加热至70 °C并在该温度下搅拌18小时。反应结束后，反应体系自然冷却至室温，用稀盐酸(2M)调节pH至大约2，得到的混合物减压浓缩，所得残余物经高压液相制备色谱分离纯化（色谱柱:-Gemini-C18 150 ×21.2 mm，5 μ m，柱温: 25°C；流速: 14 mL/min；波长: 214 nm；柱压: 80 bar，流动项:乙腈-水（0.1%甲酸）；梯度:10-70%）得到中间体2（150 mg，收率: 47.6%）。MS m/z (ESI): 398.2[M+1]。

中间体3:



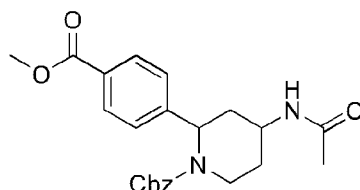
冰浴下，缓慢将氯化亚砷（1.34 g）滴加到中间体2（800 mg）的甲醇（10 mL）溶液中，反应在室温下搅拌16小时。反应结束后，反应液中加入水（10 mL）稀释后并继续搅拌2小时淬灭反应，然后反应液直接减压浓缩得到中间体3（680 mg，收率: 77.8%）。MS m/z (ESI): 368.2[M+1]。

中间体4:



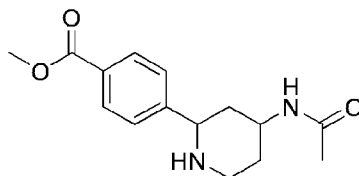
冰浴下，向中间体3（600 mg）的1,2-二氯乙烷（2 mL）溶液中加入氨甲醇溶液（1M，5.8 mL）。反应液在室温下搅拌8小时后，加入醋酸硼氢化钠（1 g）并在室温下继续搅拌18小时。得到的混合物中加入二氯甲烷（10 mL）和水（10 mL）稀释，有机相用无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液浓缩，残余物经柱层析（石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1）纯化得到中间体4（150 mg，收率: 24.98%）。MS m/z (ESI): 369.1[M+1]。

中间体5:



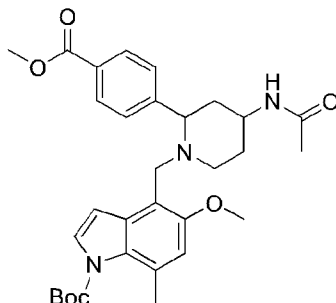
室温下，向中间体4（140 mg）的乙酸乙酯（5 mL）溶液中加入乙酸酐（38.79 mg），反应在室温继续搅拌18小时。反应结束后，向反应混合物中加入碳酸钾（105 mg）继续搅拌30分钟并过滤，过滤液减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1）纯化得到中间体5（110 mg，收率: 67%）。MS m/z (ESI): 411.3 [M+1]。

中间体6:



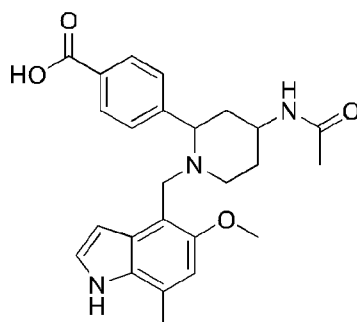
室温下，将氢氧化钾/碳（10 mg）加入到中间体5（70 mg）的甲醇（5 mL）溶液中，反应液在室温和氢气气氛下搅拌18小时。反应结束后，反应混合物过滤，过滤液直接减压浓缩得到中间体6（50 mg，收率: 89.41%）。MS m/z (ESI): 277.0[M+1]。

中间体7:



室温下, 将中间体6 (40 mg) 和实施例2的中间体2 (52.8 mg) 加入到1,2-二氯乙烷 (2 mL) 的溶液中, 反应在室温下搅拌8小时, 然后再加入醋酸硼氢化钠 (89 mg), 反应在室温下继续搅拌18小时。反应结束后, 向反应液中加入二氯甲烷 (10 mL) 稀释, 用水 (10 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥并过滤, 过滤液浓缩, 残余物经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1) 纯化得到中间体7 (30 mg, 收率: 37%)。MS m/z (ESI): 550.1[M+1]。

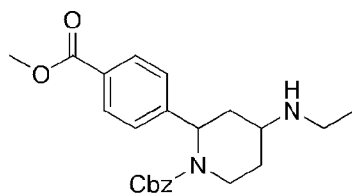
目标化合物:



室温下, 将中间体7 (30 mg) 和氢氧化钠 (20 mg) 加入到甲醇/水/四氢呋喃 (0.5 mL/0.5 mL/0.5 mL) 的混合溶液中, 反应在室温下搅拌18小时。反应结束后, 在冰浴下将稀盐酸 (2 M, 0.5 mL) 加入到反应液中调节 pH 至 7, 残余物通过高压液相制备色谱纯化 (色谱柱: Gemini-C18, 150 × 21.2 mm, 5 μm; 柱温: 25°C; 流速: 14 mL/min; 波长: 214 nm; 柱压: 80 bar; 流动相: 乙腈-水 (0.1% 甲酸); 梯度: 0-20%) 得到目标化合物 (4 mg, 收率: 12.86%; 含 0.3 当量的甲酸)。MS m/z (ESI): 436[M+1]。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (s, 0.3H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 1H), 4.15 - 3.98 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.27 - 3.23 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.83 - 1.70 (m, 1H)。

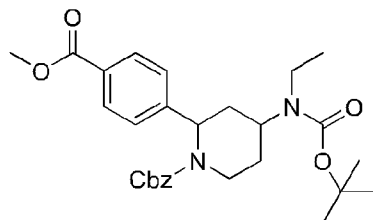
实施例19

中间体1:



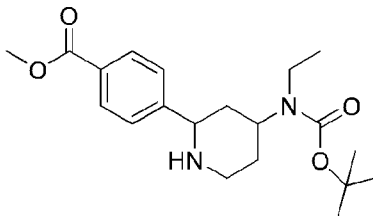
室温下, 将乙胺四氢呋喃溶液 (0.41 mL) 加入到实施例1的中间体2 (200 mg) 的1, 2-二氯乙烷 (2 mL) 溶液中。反应在室温搅拌8小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (343 mg), 反应在室温继续搅拌18小时。反应结束后, 将二氯甲烷 (10 mL) 加入到反应体系进行稀释, 用水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1) 纯化得到中间体1 (100 mg, 收率: 44.4%)。MS m/z (ESI): 397.3[M+1]。

中间体2:



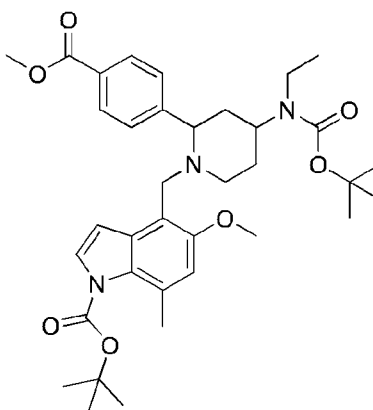
室温下，向中间体1（200 mg）的二氯甲烷（2 mL）溶液中加入二碳酸二叔丁酯（131 mg）和三乙胺（76 mg），反应液室温搅拌18小时。反应结束后，向反应液加入二氯甲烷（10 mL）进行稀释，用水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 3：1）纯化得到中间体2（200 mg，收率：76.5%）。MS m/z (ESI): 497.3[M+1]。

中间体3:



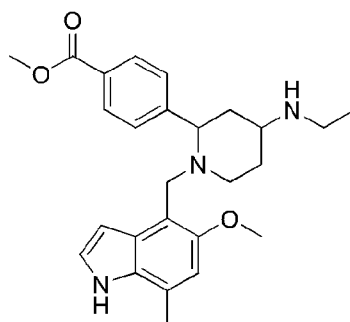
室温下，将氢氧化钯/碳（20 mg）加入到中间体2（180 mg）的甲醇（5 mL）溶液中，反应在室温和氢气气氛下搅拌18小时。反应结束后，反应液过滤，滤液减压浓缩得到中间体3（120 mg，收率：82.8%）。MS m/z (ESI): 363.3[M+1]。

中间体4:



室温下，将中间体3（150 mg）加入到实施例2的中间体2（142 mg）的1,2-二氯乙烷（2 mL）溶液中，反应在室温下搅拌8小时，加入醋酸硼氢化钠（261 mg），反应在室温下继续搅拌18小时。反应结束后，反应液中加入二氯甲烷（10 mL）进行稀释，用水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液浓缩，残余物经柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 2：1）纯化得到中间体4（50 mg，收率：17.24%）。MS m/z (ESI): 636.3[M+1]。

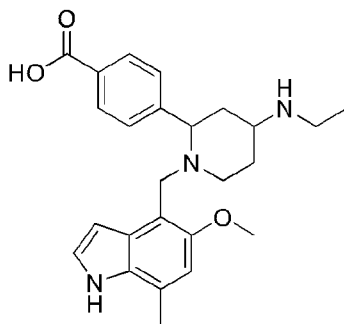
中间体5:



室温下，向中间体4（40 mg）的二氯甲烷（1 mL）溶液中加入三甲基溴硅烷（0.2 mL），反应在室温搅拌18小时。反应结束后，将反应液直接减压浓缩得到中间体5（40 mg，收率：99.67%）。MS m/z

(ESI): 436.3[M+1]。

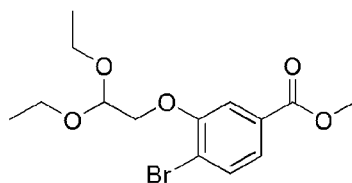
目标化合物:



室温下, 将中间体 5 (40 mg) 和氢氧化钠 (36 mg) 依次加入到甲醇/水/四氢呋喃 (0.5 mL /0.5 mL /0.5 mL) 的混合溶液中, 反应在室温下搅拌 18 小时。反应结束后, 在冰浴下, 将稀盐酸 (2 M, 0.5 mL) 加入到反应液中调节 pH 至大约 7, 得到的混合物减压浓缩, 残余物通过高压液相制备色谱纯化 (色谱柱: Gemini-C18, 150 × 21.2 mm, 5 μm; 流动相: 乙腈-水 (0.1% 甲酸); 柱温: 25°C; 流速: 14 mL/min; 波长: 214 nm; 柱压: 80 bar, 梯度: 0-20%) 得到目标化合物 (4 mg, 收率: 9.22%; 含 2 当量的甲酸)。MS m/z (ESI): 422[M+1]。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (s, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 2H), 2.51 - 2.37 (m, 4H), 2.22 - 2.16 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.72 - 1.55 (m, 2H), 0.91 - 0.80 (m, 3H)。

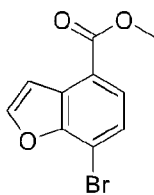
实施例20

中间体1:



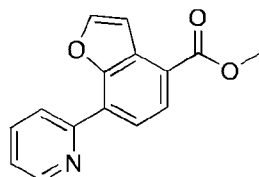
室温下, 将碳酸钾 (4.47 g) 加到 4-溴-3-羟基苯甲酸甲酯 (5 g) 和溴代乙醛缩二乙醇 (4.68 g) 的 DMF (100 mL) 溶液中, 反应液加热到 100°C 并在该温度下搅拌 16 小时。反应完成后, 将反应混合液倒入水中 (150 mL) 并用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤, 过滤液减压浓缩得到中间体 1 (7.9 g, 收率: 80%)。MS m/z (ESI): 268.7 [M+23]。

中间体2:



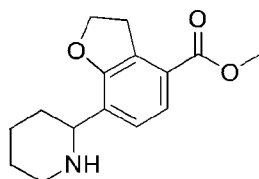
室温下, 将多聚磷酸 (3 g) 加到中间体 1 (1 g) 的氯苯 (15 mL) 溶液中, 反应液加热到 130°C 并在该温度下搅拌 16 小时。反应结束后, 向反应液中加入水 (50 mL) 进行稀释, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 3)。合并的萃取相用饱和食盐水洗涤 (20 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1) 纯化得到中间体 2 (300 mg, 收率: 40%)。GC-MS m/z: 254, 256 [M]。

中间体3:



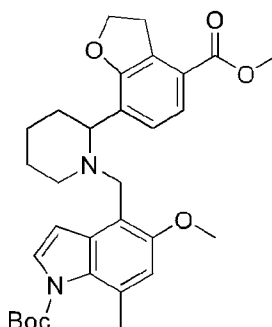
室温下，将双三苯基膦二氯化钯（54 mg）加入到中间体2（200 mg）、2-（三丁基锡烷基）吡啶（344 mg）和碘化亚铜（15 mg）的二氧六环（15 mL）溶液中，反应加热到100°C并在该温度下搅拌16小时。反应结束后，反应液自然冷却到室温后减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯 = 5:1）纯化得中间体3（140 mg，收率70%）。MS m/z (ESI): 253.9[M+1]。

中间体4:



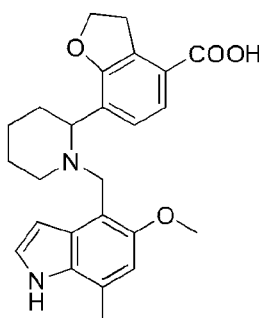
室温下，将二氧化铂（10 mg）加到中间体3（20 mg）的甲醇/浓盐酸（4 mL/0.5 mL）混合溶液中，反应液在室温和4个大气压氢气的加压釜中搅拌16小时。反应结束后，反应液过滤，滤液减压浓缩，残余物经柱层析（二氯甲烷:甲醇 = 20:1）纯化得到中间体4（20 mg，收率: 95%）。MS m/z (ESI): 261.9[M+1]。

中间体5:



室温下，将钛酸四乙酯（83 mg）加入到中间体4（99 mg）和实施例2的中间体2（110 mg）的四氢呋喃（10 mL）溶液中，反应加热到70°C并在该温度下搅拌16小时。反应液冷至室温后加入三乙酰硼氢化钠（241 mg, 1.14 mmol），反应混合物再加热到70°C搅拌1小时。反应结束后，反应液减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯 = 20:1）纯化得到中间体5（50 mg，收率: 24%）。MS m/z (ESI): 534.8[M+1]。

目标化合物:

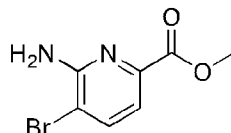


室温下，将氢氧化钠（36 mg）加到中间体5（50 mg）的甲醇/水（4 mL/1 mL）混合溶液中，反应在室温搅拌16小时。反应结束后，反应混合物减压浓缩，残余物在冰浴下加入盐酸（5 M, 1 mL）调节pH至5-6，减压浓缩，得到的粗品用制备高压液相色谱（色谱柱: Gemini-C18, 150 × 21.2 mm, 5μm; 流动项: 乙腈-水（0.1%甲酸）; 梯度: 15-40%, 柱温: 25°C; 流速: 14 mL/min; 波长: 214 nm; 柱压: 80 bar;）纯化得到目标化合物（12 mg，收率: 31%，含0.9当量的甲酸）。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49 (s, 0.9H),

7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.29 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.69 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.56 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.58 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.51 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.24 - 3.22 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.23 - 2.17 (m, 1H), 2.10 - 1.62 (m, 5H). MS m/z (ESI): 421.0 [M+1].

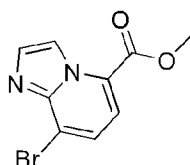
实施例21

中间体1:



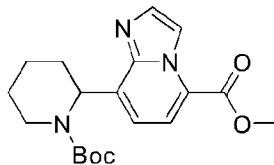
在室温下, 将液溴 (10.13 g, 0.0634 mmol) 的氯仿 (70 mL) 溶液缓慢滴加到 6-氨基吡啶-2-羧酸甲酯 (9.64 g, 0.0634 mol) 的氯仿 (408 mL) 溶液中 (滴加过程 60 分钟)。滴加完成后, 反应在室温搅拌 18 小时。反应结束后, 反应液中加入硫代硫酸钠饱和溶液 (150 mL) 淬灭反应, 分相, 其中水相用二氯甲烷 (150 mL) 萃取, 合并的有机相用水 (10 mL \times 3) 溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤, 滤液浓缩, 残余物经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2: 1) 纯化得到中间体 1 (1.1 g, 收率: 7.10%)。MS m/z (ESI): 230.8[M+23].

中间体2:



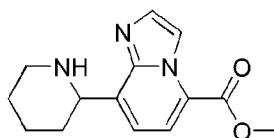
室温下, 将中间体1 (1 g) 和40%的氯乙醛 (1.69 g) 的异丙醇 (20 mL) 溶液中, 反应加热到80°C并在该温度下搅拌18小时。反应结束后, 反应体系自然冷却至室温, 减压浓缩, 残余物经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1) 纯化得到中间体2 (1 g, 收率: 86.05%)。MS m/z (ESI): 254.8[M+23].

中间体3:



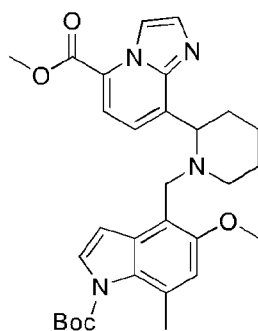
室温下, 依次将1-(叔丁氧羰基)哌啶-2-羧酸 (1.35 g)、铱试剂[Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbppy)]PF₆ (cas: 870987-63-6, 43.98 mg)、氯化镍乙二醇二甲醚络合物 (86.25 mg)、4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶 (157.84 mg) 和碳酸铯 (3832.13 mg) 加入到中间体2 (1 g) 的DMF (20 mL) 溶液中, 反应体系用氮气置换三次后放入LED蓝光反应器 (26W, Compact fluorescent light, 300-400 nm) 中反应48小时。反应结束后, 反应液加入乙酸乙酯 (200 mL) 进行稀释, 用水洗 (200 mL \times 5), 无水硫酸钠干燥并过滤, 过滤液减压浓缩, 残余物经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1) 纯化得到中间体3 (300 mg, 收率: 20.17%)。MS m/z (ESI): 360[M+23].

中间体4:



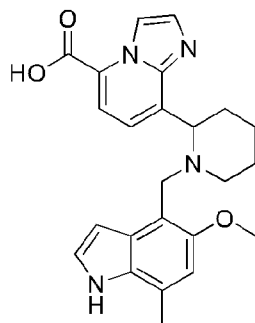
室温下, 将三氟乙酸 (0.6 mL) 加入到中间体3 (300 mg, 0.832 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中, 反应在室温搅拌18小时。反应结束后, 反应液直接减压浓缩得到中间体4 (100 mg, 收率: 46%)。MS m/z (ESI): 260.2[M+23].

中间体5:



室温下，将中间体4（100 mg）加入到实施例2的中间体2（134 mg）的1, 2-二氯乙烷（2 mL）溶液中，反应在室温搅拌8小时后加入三乙酰氧基硼氢化钠（245.2 mg, 1.16 mmol），反应在室温继续搅拌18小时。反应结束后，反应液中加入二氯甲烷（10 mL）稀释，用水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚：乙酸乙酯=3：1）纯化得到中间体5（100 mg，收率：46.16%）。MS m/z (ESI): 533.3[M+23].

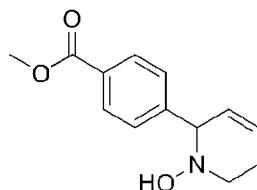
目标化合物：



室温下，将氢氧化钠（75 mg）加入到中间体5（100 mg）的四氢呋喃/甲醇/水（0.5 mL/0.5 mL/0.5 mL）和，反应在室温搅拌18小时。反应结束后，反应液减压浓缩除去溶剂，残余物通过高压液相制备色谱纯化（色谱柱：Gemini-C18，150×21.2 mm，5 μ m；流动项：乙腈-水（0.1%甲酸）；柱温：25 $^{\circ}$ C；流速：14 mL/min；波长：214 nm；柱压：80 bar，梯度：0-70%）得到目标化合物（21 mg，收率：26.52%）。¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.96 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.26 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.95 – 4.92 (m, 1H), 4.42 – 4.27 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 3.27 – 3.20 (m, 1H), 2.65 – 2.47 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 2.05 – 1.88 (m, 3H), 1.86 – 1.72 (m, 1H). MS m/z (ESI): 419.2[M+23].

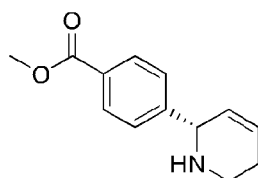
实施例22

中间体1：



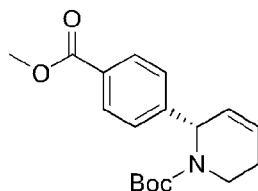
在-40 $^{\circ}$ C和氮气保护下，将1.3M的异丙基氯化镁氯化锂四氢呋喃（36 mL）溶液加入到4-碘-苯甲酸甲酯（9.9 g）的四氢呋喃（100 mL）溶液中。反应液在-40 $^{\circ}$ C搅拌1小时，加入吡啶氮氧化物（3.0 g）的四氢呋喃（50 mL）溶液；反应在-40 $^{\circ}$ C搅拌1小时，加入硼氢化钠（1438 mg, 37.85 mmol）的甲醇（50 mL）溶液，反应在-40 $^{\circ}$ C继续搅拌1小时，缓慢升温至室温并继续搅拌16小时。反应结束后，向反应液加入饱和氯化铵溶液（100 mL），搅拌半小时后加水（400 mL）稀释，用乙酸乙酯（200 mL）萃取，萃取相用饱和食盐水（400 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液浓缩，残余物经柱层析（二氯甲烷：甲醇=20：1）纯化得到中间体1（2.0 g，收率：22%）。MS m/z (ESI): 234.1[M+1].

中间体2：



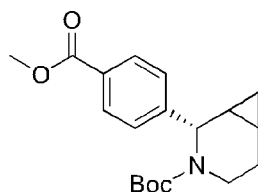
室温下，将锌粉（2.8 g）和水（20 mL）加入到中间体1（2 g）的乙酸（20 mL）溶液中，反应加热到50°C并在该温度下搅拌2小时。反应结束后过滤，过滤液减压浓，残余物加水（50 mL）稀释，在冰浴下将2M的氢氧化钠溶液加入到稀释液中调节pH至8-10，用乙酸乙酯（50 mL）萃取，萃取相用饱和食盐水（100 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，滤液减压浓缩，粗产品通过超临界手性制备色谱（色谱柱：chiralpak-AD-H, 250 × 20 mm, 5 μm；柱温：40 °C；流速：40g/min；波长：214 nm；梯度：甲醇 (0.2%氨水) / 二氧化碳 = 35 / 65；背压：100bar）拆分得到中间体2（670 mg，收率：35%）。MS m/z (ESI): 218.1[M+1]。

中间体3:



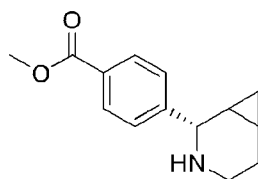
室温下，将Boc₂O（2.0 g）和三乙胺（865 mg）和向中间体2（930 mg）的二氯甲烷（10 mL）溶液中，反应在室温搅拌16小时。反应结束后，反应液直接浓缩，残余物经柱层析（石油醚：乙酸乙酯=10：1）纯化得到中间体3（1.4 g，收率：92%）。MS m/z (ESI): 340.0[M+23]。

中间体4:



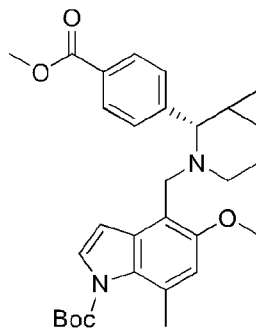
在冰浴和氮气保护下，将重氮甲烷的乙醚溶液(1M, 6.3 mL)缓慢滴加到中间体3（200 mg）和醋酸钯（20 mg，10%）的乙醚（2 mL）溶液中，反应在冰浴和氮气保护下搅拌2小时。反应结束后，反应液过滤，滤液直接浓缩得到粗产品。监测发现只有部分原料转化成目标产物，继续循环重复四次上述反应操作后，中间体3基本全部转化。所得粗品经过高压液相制备色谱纯化（色谱柱：Gemini-C18, 150×21.2 mm, 5μm；柱温：25 °C；流速：14 mL/min；波长：214 nm；柱压：80bar；流动项：乙腈-水（0.1% 甲酸）；梯度：60-80%）得到中间体4（70 mg，收率：32%）。MS m/z (ESI): 354.0[M+23]。

中间体5:



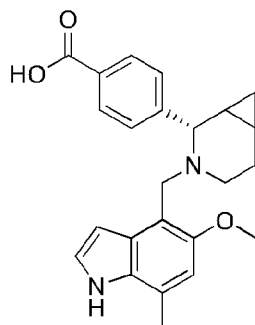
室温下，向中间体4（70 mg）的二氯甲烷溶液（1 mL）中加入4M的盐酸二氧六环溶液（0.5 mL），反应在室温搅拌2小时。反应结束后，反应液直接减压浓缩得到中间体5（70 mg，纯度：50%，收率：72%）。MS m/z (ESI): 232.2[M+1]。

中间体6:



室温下，将中间体5（70 mg，0.30 mmol）加入到实施例2的中间体2（88 mg）的1,2-二氯乙烷（2 mL）溶液中，反应在室温下搅拌8小时，然后加入三乙酰氧基硼氢化钠（192 mg）并在室温下继续搅拌16小时。反应结束后，反应液直接减压浓缩，残余物经柱层析（二氯甲烷：甲醇 = 20：1）纯化得到中间体6（90 mg，收率：53%）。MS m/z (ESI): 505.1[M+1]。

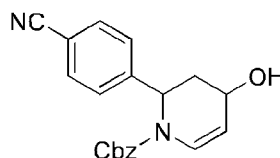
目标化合物：



室温下，将氢氧化钠（143 mg）加入到中间体6（90 mg）的甲醇/水（3 mL/3 mL）的混合溶液中，反应加热到80°C并在该温度下搅拌8小时。反应结束后，在冰浴下将稀盐酸（2M）加入到反应体系中调节pH至大约7，得到的混合物直接冷冻干燥除去溶剂，残余物通过高压液相制备色谱纯化（色谱柱：Gemini-C18，150 × 21.2 mm，5μm；柱温：25°C；流速：14 mL/min；波长：214 nm；柱压：80bar；流动项：乙腈-水（0.1% 甲酸）；梯度：15-40%）得到目标化合物（30 mg，收率：43%，含0.3当量的甲酸）。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (s, 0.3H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.15 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.48 – 3.34 (m, 1H), 3.02 (td, *J* = 13.2, 4.0 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.44 – 2.30 (m, 1H), 2.11 – 1.98 (m, 1H), 1.41 – 1.29 (m, 2H), 1.13 – 1.02 (m, 1H), 0.87 – 0.78 (m, 1H). MS m/z (ESI): 391.1[M+1]。

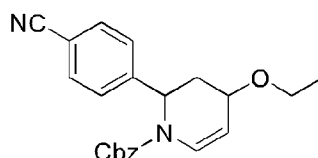
实施例23

中间体1：



室温下，将硼氢化钠（1.1 g）加到实施例1的中间体1（5.0 g）和三氯化铈（3.7 g）的甲醇（80 mL）溶液中。反应在室温搅拌3小时，补加硼氢化钠（1.1 g），反应在室温继续搅拌2小时。反应结束后，反应液减压浓缩，残余物溶于水（80 mL），用乙酸乙酯萃取（50 mL × 3）。合并的有机相用饱和食盐水洗涤（50 mL × 2），无水硫酸钠干燥并过滤，滤液减压浓缩得到中间体1（4.6 g，收率87%）。MS m/z (ESI): 356.8[M+23]。

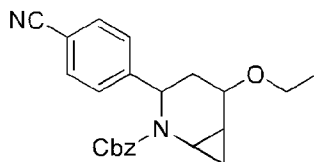
中间体2：



冰浴下，将氢化钠（660 mg，60%）加到中间体1（4.6 g）的DMF（50 mL）溶液中，反应搅拌5分钟

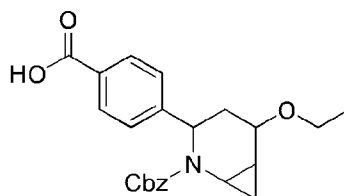
后，加入碘乙烷（3.2 g），反应在室温下搅拌3小时。反应结束后，加入水（0.5 mL）进行淬灭，然后反应液减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 10:1）纯化得到中间体2（1.5 g，收率30%）。MS m/z (ESI): 384.9[M+23].

中间体3:



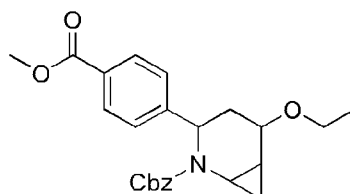
在冰浴下，将二乙基锌己烷溶液（1 mol/L, 3 mL）加入到中间体2（1.1 g）和二碘甲烷（620 mg）的二氯甲烷（20 mL）溶液中，反应在室温下搅拌16小时。反应结束后，反应液直接减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚：乙酸乙酯=5:1）纯化得到中间体3（950 mg，收率29%）。MS m/z (ESI): 376.9[M+H].

中间体4:



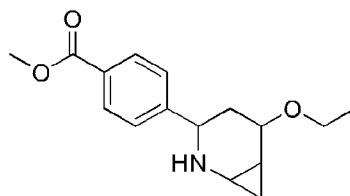
室温下，将氢氧化钠水溶液（1.01 g）加到中间体3（950 mg）的乙醇/水（20 mL/7 mL）溶液中，反应液加热到 90°C 并在该温度下搅拌 16 小时。反应结束后，反应液减压浓缩除去乙醇，残余物中加入水（15 mL），用 5M 稀盐酸溶液调节 pH 至 4-5，乙酸乙酯萃取（20 mL × 3），合并的有机相用饱和食盐水洗涤（20 mL × 2），无水硫酸钠干燥并过滤，滤液减压浓缩得到中间体4（810 mg，收率 81%）。MS m/z (ESI): 395.9[M+H].

中间体5:



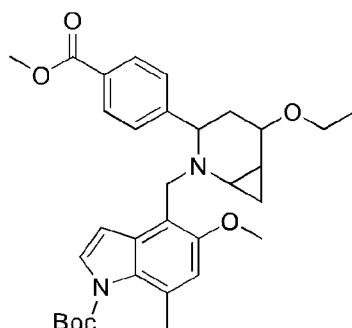
室温下，将氯化亚砷（1.5 mL）加到中间体4（810 mg）的甲醇（15 mL）溶液中，反应液室温搅拌16小时。反应液直接减压浓缩得到中间体5（810 mg，收率 81%）。MS m/z (ESI): 409.9[M+H].

中间体6:



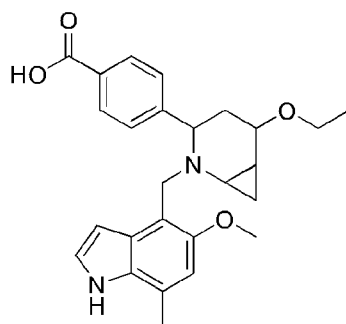
室温下，将醋酸钯（109 mg）加到中间体5（400 mg）、三乙胺（493 mg）和三乙基硅烷（1.76 g）的二氯甲烷（15 mL）溶液中，反应在室温下搅拌16小时。反应结束后，反应液减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=2:1）纯化得到中间体6（400 mg，收率 74%）。MS m/z (ESI): 276.0[M+H].

中间体7:



室温下，将三乙酰硼氢化钠（219 mg）加到中间体 6（94 mg, 0.344 mmol）和实施例 2 的中间体 2（100 mg）的 1, 2-二氯乙烷（10 mL）溶液中，反应在室温下搅拌 3 小时。反应结束后，反应液减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=2:1）纯化得到中间体 7（130 mg，收率 68%）。MS m/z (ESI): 548.8[M+H].

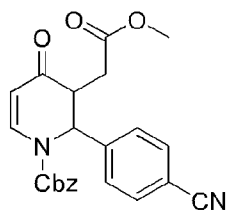
目标化合物:



室温下，将氢氧化钠（102 mg）加到中间体 7（130 mg）的甲醇/水（8 mL/2 mL）的混合溶液中，反应在室温下搅拌 48 小时。反应结束后，反应液直接减压浓缩除去溶剂，残余物通过高压液相制备色谱（色谱柱: Gemini-C18, 150×21.2 mm, 5 μ m; 流动项: 乙腈-水（0.1% 甲酸）; 梯度: 20-40%; 柱温: 25°C; 流速: 14 mL/min; 波长: 214 nm; 柱压: 80 bar）纯化得到目标化合物（30 mg，收率 27%）。MS m/z (ESI): 434.9 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.45 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.83 - 3.67 (m, 4H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 1.84 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.79 - 1.61 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.00 - 0.90 (m, 1H).

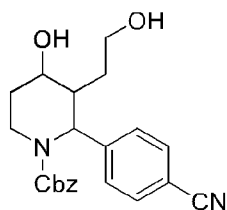
实施例24

中间体1:



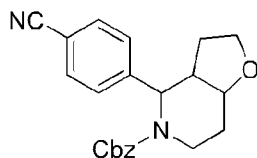
在-78°C下，将双（三甲基硅基）胺基锂（4.5 mL, 4.5 mmol）缓慢滴加到实施例 1 的中间体 1（1 g, 3.0 mmol）的 THF（4 mL）溶液中。反应在-78°C下进行 1 小时后，在该温度下缓慢将溴乙酸甲酯（1.4 g, 9.0 mmol）加入到反应体系中，在该温度下继续搅拌 1 小时后，反应体系自然升温到室温并在室温下搅拌过夜。反应结束后，反应液加水（30 mL）稀释，用乙酸乙酯萃取（30 mL×3），合并的萃取相用饱和食盐水（100 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液浓缩，残余物经柱层析（二氯甲烷:甲醇 = 5:1）纯化得到中间体 1（330 mg，收率: 28%）。MS m/z (ESI): 405.2[M+1].

中间体2:



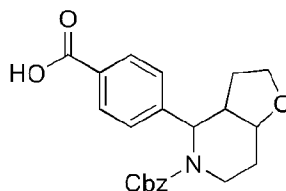
在0°C下，将硼氢化钠（1.2 g，32 mmol）缓慢加入到中间体1（1.6 g，4.0 mmol）的甲醇（30 mL）溶液中，反应在室温下搅拌16小时。反应结束后，加水（100 mL）到反应体系中进行淬灭，用乙酸乙酯萃取（100 mL ×3），合并的萃取相用饱和食盐水（200 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液浓缩，残余物经柱层析（二氯甲烷:甲醇 = 2:1）纯化得到中间体2（900 mg，收率：60%）。MS m/z (ESI) : 381.1[M+1]。

中间体3:



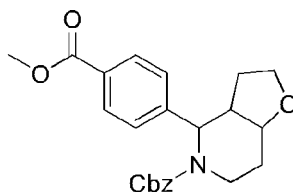
室温下，将对甲苯磺酰氯（1.8 g，9.5 mmol）缓慢加入到中间体2（1.2 g，3.2 mmol）、4-二甲氨基吡啶（77 mg，0.6 mmol）和三乙胺（957 mg，9.5 mmol）的二氯甲烷（40 mL）中，反应混合物在室温下搅拌过夜。反应结束后，向反应液用水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液浓缩、残余物经柱层析（二氯甲烷: 甲醇 = 3:1）纯化得到中间体3（500 mg，收率：44%）。MS m/z (ESI) : 386.1[M+23]。

中间体4:

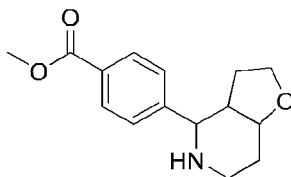


室温下，将中间体3（500 mg，1.4 mmol）和氢氧化钡（1.6 g，5.0 mmol）加入异丙醇/水（5 mL/12.5 mL）的混合体系中，反应加热到100°C下并在该温度下搅拌16小时。反应结束后，向反应液加入稀盐酸水溶液（2M）调节pH值大约为2，用乙酸乙酯萃取（30 mL ×3），合并的萃取相用饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液浓缩得到中间体4（300 mg，收率：57%）。MS m/z (ESI) : 404.1 [M+23]。

中间体5:



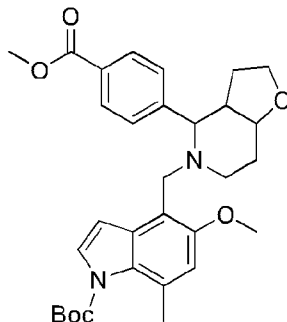
室温下，将碘甲烷（224 mg，1.6 mmol）加入到中间体4（300 mg，0.8 mmol）和碳酸钾（217 mg，1.6 mmol）的N,N-二甲基甲酰胺（5 mL）溶液中，反应混合物在室温下搅拌过夜。反应结束后，反应液加水（20 mL）稀释，用乙酸乙酯萃取（20 mL ×3），萃取的有机相合并后用饱和食盐水（30 mL ×4）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液浓缩得到中间体5（300 mg，收率：96%）。MS m/z (ESI) : 418.1[M+23]。



中间体6:

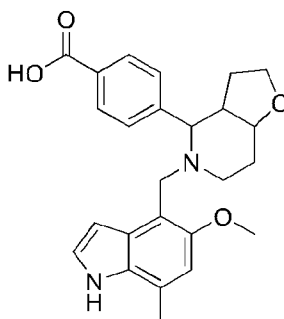
室温下, 将醋酸钨 (85 mg, 0.4 mmol) 加入到中间体 5 (300 mg, 0.8 mmol)、三乙基硅烷 (881 mg, 7.6 mmol) 和三乙胺 (384 mg, 3.8 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中, 反应在室温下搅拌 3 个小时。反应结束后, 反应液过滤, 过滤液浓缩, 残余物经反相 C18 柱层析 (乙腈: 甲醇 = 10:1) 纯化得到中间体 6 (200 mg, 收率: 77%)。MS m/z (ESI): 262.1 [M+1]。

中间体7:



室温下, 将中间体 6 (100 mg, 0.383 mmol) 加入到实施例 2 的中间体 2 (110 mg, 1.91 mmol)、氯硅宁 (200 mg, 1.53 mmol) 和冰醋酸 (4 滴) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中, 反应加热到 75°C 并在该温度下搅拌 24 个小时。反应结束后, 向反应液中加入水 (50 mL) 进行稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取, 合并的萃取相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤, 过滤液浓缩, 残余物经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1) 纯化得到中间体 7 (110 mg, 收率: 53%)。MS m/z (ESI): 534.7 [M+1]。

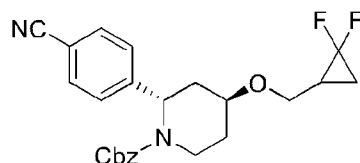
目标化合物:



室温下, 将氢氧化钠 (150 mg, 3.73 mmol) 加入到中间体 7 (100 mg, 0.19 mmol) 的甲醇和水 (2 mL/2 mL) 的混合溶液中, 反应在室温搅拌 48 小时。反应结束后, 向反应液中滴加稀盐酸 (2M) 调节 pH 至大约 5-7。得到的混合物减压浓缩除去溶剂, 残余物用制备高压液相色谱 (色谱柱: AQ-C18; 150 × 21.2 mm, 5 μm; 柱温: 25°C; 流速: 20 mL/min; 波长: 214 nm; 柱压: 80 bar; 流动项: 乙腈-水 (0.1% 甲酸); 梯度: 10-30%) 纯化得到目标化合物 (29.2 mg, 收率: 37%, 含 0.4 个甲酸)。MS m/z (ESI): 420.8 [M+1]。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.32 (s, 0.4H), 8.17 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.29 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.55 - 4.04 (m, 3H), 4.01 - 3.85 (m, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 3H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.49 - 3.32 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.27 - 2.10 (m, 2H), 2.09 - 1.81 (m, 1H), 1.79 - 1.42 (m, 2H)。

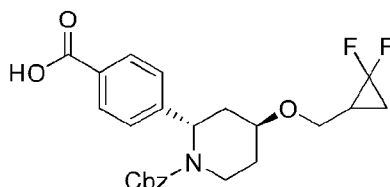
实施例 25

中间体 1:



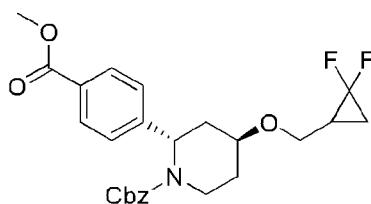
在-78°C和氮气保护下，将2,2-二氟环丙烷-1-甲醛（320 mg）和三氟甲磺酸三甲基硅酯（168 mg）依次加入实施例6的中间体1（680 mg）的二氯甲烷（5 mL）溶液中，反应在-78°C搅拌一个多小时后，加入三乙基硅烷（351 mg），反应自然升温至室温并在室温下继续进行16小时。反应结束后，将反应液减压浓缩，得到的残余物经柱层析（石油醚：乙酸乙酯=3：1）纯化得到中间体1（100 mg，收率：14%）。MS m/z (ESI): 426.8[M+1]。

中间体2:



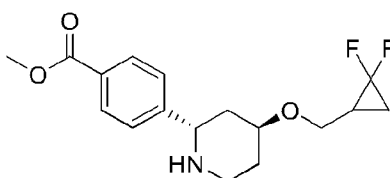
室温下，将中间体1（300 mg，0.70 mmol）和氢氧化钠（563 mg，14.07 mmol）加入到异丙醇/水（2.5 mL/2.5 mL）的混合溶液中，反应加热到100°C并在该温度下搅拌24小时。反应结束后，反应液在冰浴下慢慢加入稀盐酸（2M，7.5 mL）调节pH至5-6，加水（20 mL）稀释，并用乙酸乙酯（10 mL）萃取。萃取相用饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液减压浓缩得到中间体2（270 mg，收率：77%）。MS m/z (ESI): 445.8[M+1]。

中间体3:



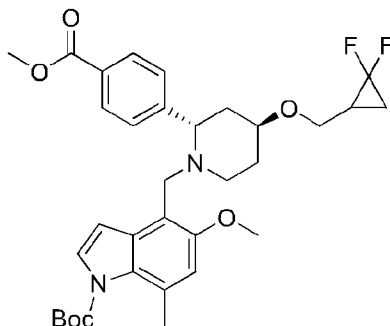
室温下，将碳酸钾（167 mg）和碘甲烷（172 mg）加入到中间体2（270 mg）的乙腈（3 mL）溶液中，反应液加热到50°C并在该温度下搅拌2小时。反应结束后，反应液直接减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚：乙酸乙酯=3：1）纯化得到中间体3（190 mg，收率：61%）。MS m/z (ESI): 481.8[M+23]。

中间体4:



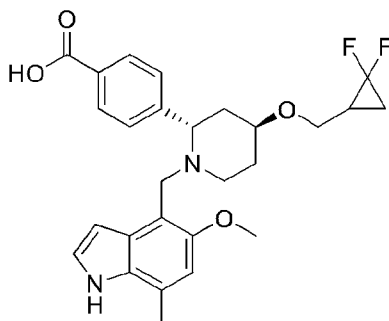
在室温和氮气保护下，向中间体3（190 mg）的四氢呋喃（3 mL）溶液中加入钯/炭（50 mg），反应在氢气气氛和室温下进行催化氢化反应16小时。反应结束后，反应液过滤，滤液直接浓缩得到中间体4（135 mg，收率：90%）。MS m/z (ESI): 325.9[M+1]。

中间体5:



室温下，将中间体4（135 mg）加入到实施例2的中间体2（132 mg）的1,2-二氯乙烷（3 mL）溶液中，反应在室温下搅拌8小时，然后加入三乙酰氧基硼氢化钠（264 mg），反应在室温下继续进行16小时。反应结束后，反应液直接减压浓缩，残余物经柱层析（二氯甲烷：甲醇 = 20：1）纯化得到中间体5（160 mg，收率：52%）。MS m/z (ESI): 598.7[M+1]。

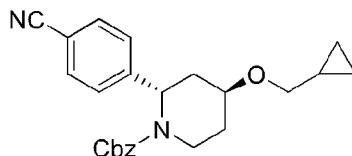
目标化合物：



室温下，将氢氧化钠（214 mg）加入到中间体5（160 mg）的甲醇/水（2 mL/2 mL）混合溶液中，反应加热到 80 °C 并在该温度下搅拌 24 小时。反应结束后，在冰浴下将稀盐酸（2M，2.7 mL）加入到反应液中调节 pH 至大约 7，得到的混合物直接冷冻干燥除去溶剂，残余物通过高压液相制备色谱纯化（色谱柱：Gemini-C18，150×21.2 mm，5 μm；柱温：25°C；流速：14 mL/min；波长：214 nm；柱压：80 bar；流动项：乙腈-水（0.1% 甲酸）；梯度：20-40%）得到目标化合物（50.7 mg，收率：39%，含 0.2 当量的甲酸）。MS m/z (ESI): 484.8[M+1]。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.41 (s, 0.2H), 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.72 – 7.60 (m, 2H), 7.31 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.42 – 6.20 (m, 1H), 4.82 – 4.66 (m, 1H), 4.37 – 4.12 (m, 2H), 3.97 – 3.82 (m, 1H), 3.81 – 3.68 (m, 4H), 3.58 – 3.45 (m, 2H), 3.44 – 3.32 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.34 – 2.17 (m, 2H), 2.10 – 1.95 (m, 3H), 1.62 – 1.51 (m, 1H), 1.28 – 1.19 (m, 1H)。

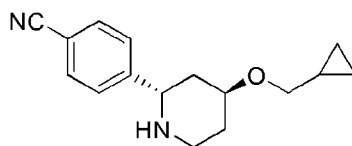
实施例26

中间体1：



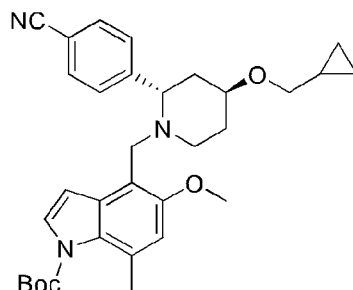
在氮气保护下，将实施例5的中间体1（930 mg）的二氯甲烷（20 mL）溶液冷却到-78°C，然后依次加入环丙基甲醛（289 mg）和三氟甲磺酸三甲基硅酯（229 mg），反应在-78°C 搅拌一个多小时后，加入三乙基硅烷（479 mg），然后将反应混合物自然升温至室温并在室温下继续搅拌 16 小时。反应结束后，将反应液减压浓缩，得到的残余物经柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 3：1）纯化得到中间体1（600 mg，收率：67%）。MS m/z (ESI): 390.9[M+1]。

中间体2：



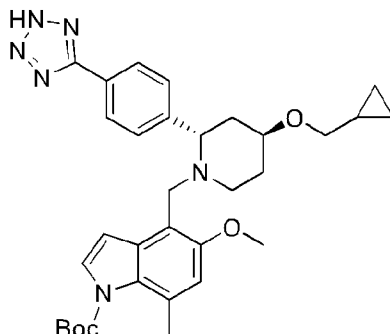
在室温和氮气保护下，向中间体1（340 mg）的四氢呋喃（3 mL）溶液中加入钯/炭（50 mg），反应混合物在室温和氢气气氛下进行催化氢化反应16小时。反应结束后，反应液过滤，滤液直接减压浓缩得到中间体2（220 mg，收率：89%）。MS m/z (ESI): 257.0[M+1]。

中间体3：



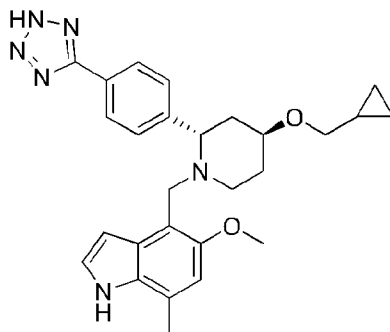
室温下，将中间体2（220 mg）加入到实施例2的中间体2（248 mg）的1,2-二氯乙烷（5 mL）溶液中，反应液在室温下搅拌8小时，然后加入三乙酰氧基硼氢化钠（546 mg），反应室温下继续搅拌16小时。反应结束后，反应液直接减压浓缩，残余物经柱层析（二氯甲烷：甲醇 = 20：1）纯化得到中间体3（400 mg，收率：61%）。MS m/z (ESI): 529.8[M+1]。

中间体4:



室温下，将叠氮基三甲基硅烷（174 mg）和二醋酸二丁基锡（265 mg）加入到中间体 3（400 mg）的甲苯（5 mL）溶液中，反应液加热到 90 °C 并在该温度下搅拌 24 小时。反应结束后，反应液直接减压浓缩，残余物经柱层析（二氯甲烷:甲醇=20: 1）纯化得到中间体 4（800 mg，纯度：50%，收率：92%）。MS m/z (ESI):572.8[M+1]。

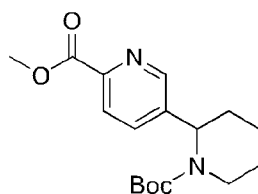
目标化合物:



室温下，将氢氧化钠（1.1 g）加入到中间体 4（780 mg）的甲醇/水（5 mL）/5 mL）的混合溶液中，反应加热到 80 °C 并在该温度下搅拌 16 小时。反应结束后，在冰浴下将稀盐酸（6M，4.6 mL）加入到反应液中调节 pH 至 7 左右，得到的混合物直接冷冻干燥除去溶剂，得到的残余物通过高压液相制备色谱纯化（色谱柱：Xbridge-C18，150 × 19 mm，5 μm；柱温：25°C；流速：20 mL/min；波长：214 nm；柱压：93 bar；流动项：乙腈-水（0.05% 氨水）；梯度：25-35%）得到目标化合物（103.8 mg，收率：16%）。MS m/z (ESI): 472.9[M+1]。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.79 – 4.65 (m, 1H), 4.41 – 4.28 (m, 1H), 4.25 – 4.12 (m, 1H), 3.84 – 3.77 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.59 – 3.50 (m, 1H), 3.42 – 3.34 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.28 – 2.18 (m, 2H), 2.07 – 1.94 (m, 2H), 1.18 – 1.07 (m, 1H), 0.63 – 0.53 (m, 2H), 0.31 – 0.23 (m, 2H)。

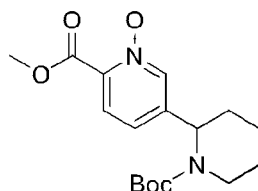
实施例27

中间体1:



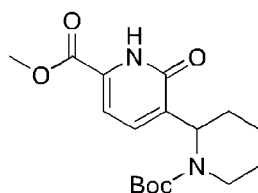
室温下，将铱试剂($\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbppy})\text{PF}_6$ (cas: 870987-63-6, 26 mg) 加到 5-溴吡啶-2-羧酸甲酯 (500 mg)、1-(叔丁氧羰基)哌啶-2-羧酸 (799 mg)、氯化镍乙二醇二甲醚络合物 (57 mg)、4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶 (310 mg) 和碳酸铯 (1.5 g, 4.63 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (6 mL) 溶液中。反应体系用氮气置换三次后放入 LED 蓝光反应器 (26W, Compact fluorescent light, 300-400 nm) 中反应 16 小时。反应结束后，反应液倒入水中 (30 mL)，用乙酸乙酯萃取 (30 mL \times 3)。合并的有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL \times 3)，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液减压浓缩，所得残余物经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=2:1) 纯化得到中间体 1 (500 mg, 收率: 33%)。MS m/z (ESI): 321.0[M+H].

中间体2:



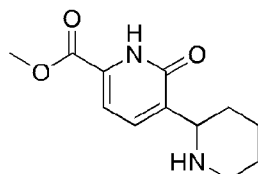
室温下，将间氯过氧苯甲酸 (2.7 g) 加到中间体1 (1.0 g) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中，反应液在室温下搅拌5小时。反应结束后，将二氯甲烷 (30 mL) 加入到反应体系进行稀释，依次用饱和碳酸氢钠溶液 (15 mL \times 2) 和饱和食盐水 (15 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，滤液减压浓缩得到中间体2 (900 mg, 收率: 86%)。MS m/z (ESI): 336.0[M+H].

中间体3:



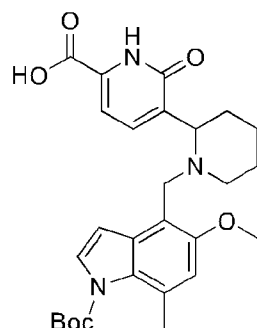
冰浴下，将三氟乙酸酐 (5.6 g) 加到中间体2 (900 mg) 的DMF (20 mL) 溶液中，反应在室温下搅拌16小时。反应结束后，反应液倒入水中 (30 mL)，用乙酸乙酯萃取 (20 mL \times 3)。合并的有机相依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL \times 3) 洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，滤液减压浓缩，所得残余物用薄层层析 (石油醚:乙酸乙酯=2:1) 纯化得到中间体3 (350 mg, 收率38%)。MS m/z (ESI): 336.9[M+1].

中间体4:



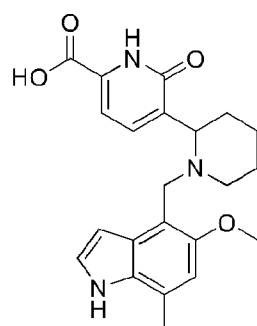
室温下，将中间体3 (350 mg) 溶于氯化氢二氧六环溶液 (15 mL) 中，反应在室温搅拌16小时。反应结束后，反应液直接减压浓缩得到中间体4 (300 mg, 收率98%)。MS m/z (ESI): 236.9[M+1].

中间体5:



室温下，将氯硅宁（371 mg）加入到实施例2的中间体2（245 mg，0.84 mmol）、中间体4（200 mg，0.84 mmol）和醋酸（0.5 mL）的1, 2-二氯乙烷（15 mL）溶液中，反应加热到90°C并在该温度下搅拌16小时。反应结束后，反应液减压浓缩，所得残余物经柱层析（二氯甲烷:甲醇=10:1）纯化得到中间体5（130 mg，收率：52%）。MS m/z (ESI): 495.8[M+1].

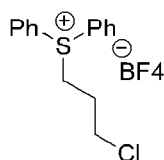
目标化合物:



冰浴下，将三甲基溴硅烷（1 mL）加到中间体5（130 mg）的二氯甲烷（4 mL）和水（1 mL）溶液中，反应在室温搅拌16小时。反应结束后，反应液直接减压浓缩，残余物用高压液相制备色谱（色谱柱: Gemini-C18, 150×21.2 mm, 5 μm; 流动项: 乙腈-水(0.1%甲酸); 梯度: 10-30%, 柱温: 25°C; 流速: 14 mL/min; 波长: 214 nm; 柱压: 80 bar) 纯化得到目标化合物（43 mg，收率: 41%，含1当量的甲酸）。MS m/z (ESI): 812.5 [M+23]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.31 – 8.26 (m, 1H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.22 – 4.05 (m, 2H), 3.97 – 3.89 (m, 1H), 3.88 – 3.76 (m, 3H), 3.46 – 3.38 (m, 1H), 3.03 – 2.87 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.98 – 1.60 (m, 6H).

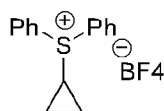
实施例28

中间体1:



室温下，缓慢将四氟硼酸银（26 g）加入到向二苯硫醚（8 g）和1-氯-3-碘丙烷（8 g）的硝基甲烷（15 mL）溶液中，反应在室温搅拌18小时。反应结束后，加入二氯甲烷（100 mL）稀释，过滤，过滤液减压浓缩，残余相在甲基叔丁基醚（100 mL）中搅拌30分钟，析出白色固体，过滤，收集滤饼得到中间体1（8 g，收率：50%）。MS m/z (ESI): 263.1[M+1].

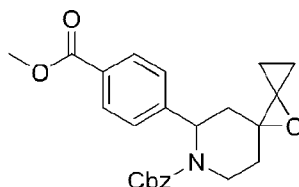
中间体2:



室温下，将叔丁醇钾（4 g）的N,N-二甲基甲酰胺（24 mL）加入到中间体1（12 g）的四氢呋喃（120 mL）溶液中。反应在室温搅拌1小时。反应结束后，向反应体系中加入二氯甲烷（400 mL）进行稀释，用水（150 mL）洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后过滤，过滤液减压浓缩，所得残余物加入甲基叔丁基醚（300 mL）搅拌一小时，倾倒除去甲基叔丁基醚相，剩余油状物用乙醇和甲基叔丁基醚重结晶（1:

10) 得到中间体2 (3 g, 收率: 26.6%)。MS m/z (ESI): 226.8[M+1]。

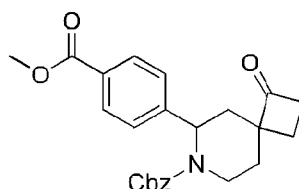
中间体3:



在-40 °C下, 将六甲基二硅基胺基钾 (18 mL, 10 mmol) 缓慢滴加到中间体2 (3 g)的四氢呋喃 (30 mL) 溶液中。滴加完毕后, 反应在-40 °C搅拌10分钟, 然后滴加实施例1的中间体2 (3 g)。反应在-40 °C下继续搅拌30分钟, 然后自然升温至室温并在室温下搅拌18小时。反应结束后, 向反应体系中加入水 (20 mL) 进行淬灭, 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 合并的萃取相用无水硫酸钠干燥并过滤, 过滤液直接浓缩, 所得残余物经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=3: 1) 纯化得到中间体3 (1.5 g, 收率: 44.4%)。

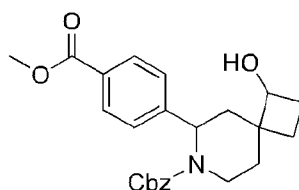
MS m/z (ESI): 407.9[M+H].

中间体4:



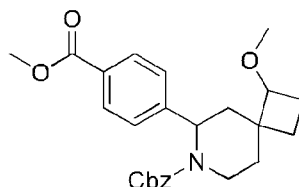
室温下, 向中间体3 (1.5 g) 的甲苯 (10 mL) 溶液中加入四氟硼酸锂 (0.02 g), 反应加热至70°C并在该温度下搅拌3小时。反应结束后, 反应液直接减压浓缩, 所得残余物经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=3: 1) 得到中间体4 (1.2 g, 收率: 47.5%)。MS m/z (ESI):408.2[M+1]。

中间体5:



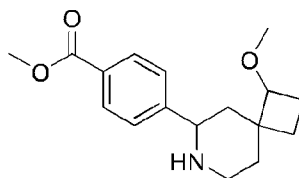
在冰浴下, 将三仲丁基硼氢化锂的四氢呋喃溶液 (1M, 4.3 mL) 缓慢滴加到中间体4 (1.6 g, 3.93 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL)溶液中, 反应混合物自然升温到室温并在室温搅拌18小时。反应结束后, 向反应液中加入甲醇 (5 mL) 淬灭, 得到的混合物直接减压浓缩, 所得残余物经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=3: 1) 纯化得到中间体5 (0.8 g, 收率80%)。MS m/z (ESI): 410.1[M+H].

中间体6:



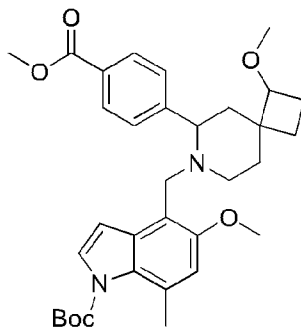
在冰浴下, 将叔丁醇钾的四氢呋喃 (1M, 1 mL) 溶液加入到中间体5 (200 mg) 的四氢呋喃 (2 mL) 溶液中, 反应在室温搅拌1小时后, 加入碘甲烷 (347 mg), 反应在室温继续搅拌18小时。反应结束后, 加入甲醇2mL淬灭, 得到的混合物直接减压浓缩, 残余物经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=3: 1) 纯化得到中间体6 (100 mg, 收率45.9%)。MS m/z (ESI): 424.2[M+H].

中间体7:



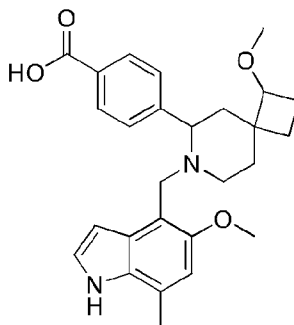
在室温和氮气保护下，将氢氧化钡/碳（10%，13 mg）加入到中间体6（100 mg）的甲醇（5 mL）溶液中。反应体系用氢气置换三次后在室温搅拌18小时。反应结束后，反应液过滤，过滤液减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚：乙酸乙酯=3：1）纯化得到中间体7（50 mg，收率：69.5%）。MS m/z (ESI): 290.2[M+1]。

中间体8:



室温下，将中间体7（50 mg）加入到实施例2的中间体2（60 mg）的1, 2-二氯乙烷（2 mL）溶液中，反应在室温搅拌8小时后，再加入三乙酰氧基硼氢化钠（110 mg），反应在室温继续搅拌18小时。反应结束后，反应液中加入二氯甲烷（10 mL）稀释，用水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液减压浓缩，残余物经柱层析（二氯甲烷：甲醇=10：1）纯化得到中间体8（50 mg，收率：48.73%）。MS m/z (ESI): 563.3[M+1]。

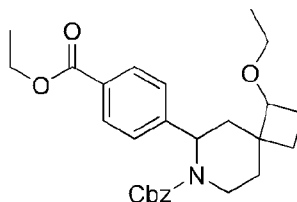
目标化合物:



室温下，将氢氧化钠（35.5 mg）加入到中间体 8（50 mg）的四氢呋喃/甲醇/水（0.5 mL/0.5 mL/0.5 mL）的混合溶液中，反应加热到 70°C并在该温度下搅拌 18 小时。反应结束后，反应液直接减压浓缩，所得残余物高压液相制备色谱（色谱柱：Gemini-C18，150 × 21.2 mm，5 μm；流动相：乙腈-水（0.1% 甲酸）；柱温：25°C；流速：14 mL/min；波长：214 nm；柱压：80bar，梯度：0-70%）纯化得到组分 1 实施例 28-P1（13.3 mg，收率：31.79%）。MS m/z (ESI): 448.9[M+1]。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.25 - 8.15 (m, 2H), 7.75 - 7.56 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.60 - 4.25 (m, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.53 - 3.34 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 2.02 - 1.84 (m, 2H), 1.80 - 1.53 (m, 2H) 组分 2 实施例 28-P2（5.4 mg，收率：12.85%）：MS m/z (ESI): 448.9[M+1]。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.73 - 7.56 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.35 - 6.15 (m, 1H), 4.75 - 4.25 (m, 2H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.57 - 3.42 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 2H), 2.08 - 1.77 (m, 3H), 1.75 - 1.40 (m, 3H)。

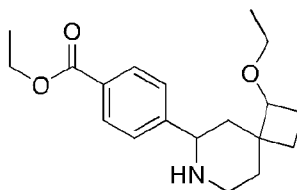
实施例29

中间体1:



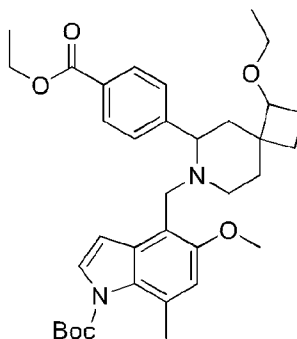
冰浴下，将叔丁醇钾的四氢呋喃（1M，1.5 mL）溶液加入到实施例 28 的中间体 5（200 mg）的四氢呋喃（4 mL）溶液中，反应自然升温并在室温下搅拌 1 小时，加入碘乙烷（381 mg），在室温下继续搅拌 18 小时。反应结束后，加入甲醇（2 mL）淬灭，得到的混合物直接减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚：乙酸乙酯=3：1）纯化得到中间体 1（80 mg，收率 35.6%）。MS m/z (ESI): 451.8[M+1].

中间体2:



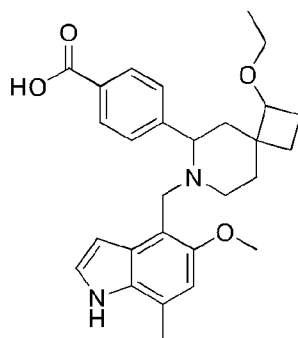
在室温和氮气保护下，将氢氧化钡/碳（10%，10 mg）加入到中间体1（80 mg）的甲醇（5 mL）溶液中。反应体系用氢气置换三次后在室温搅拌18小时。反应结束后，反应液过滤，过滤液减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚：乙酸乙酯=3：1）纯化得到中间体2（50 mg，收率：84.4%）。MS m/z (ESI): 317.9 [M+1].

中间体3:



室温下，将中间体2（50 mg）加入到实施例2的中间体2（55 mg）的1, 2-二氯乙烷（2 mL）溶液中，反应混合物在室温搅拌8小时后，再加入三乙酰氧基硼氢化钠（100 mg），反应混合物在室温继续搅拌18小时。反应结束后，反应液中加入二氯甲烷（10 mL）稀释，用水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液减压浓缩，残余物经柱层析（二氯甲烷：甲醇=10：1）纯化得到中间体3（50 mg，收率：48.7%）。MS m/z (ESI): 563.3[M+1].

目标化合物:

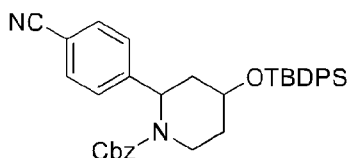


室温下，将氢氧化钠（34 mg）加入到中间体 3（50 mg）的四氢呋喃/甲醇/水（0.5 mL/0.5 mL/0.5 mL）的混合溶液中，反应加热到 65°C 并在该温度下搅拌 18 小时。反应结束后，反应液直接减压浓缩，所得残余物高压液相制备色谱（色谱柱：Gemini-C18，150×21.2 mm，5 μm；流动项：乙腈-水（0.1% 甲酸）；柱温：25°C；流速：14 mL/min；波长：214 nm；柱压：80bar，梯度：0-70%）纯化得到组分 1 实施例 29-P1（32.2 mg，收率：39.1%）：MS m/z (ESI): 462.8[M+1]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.20 - 8.10 (m, 2H), 7.72 - 7.58 (m, 2H), 7.30 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.77 - 6.70 (m, 1H), 6.37 - 6.25 (m, 1H), 4.60 - 4.20 (m, 2H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 3.77 - 3.63 (m, 4H), 3.52 - 3.32 (m, 3H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 2.48 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.27 - 1.83 (m, 6H), 1.78 - 1.52 (m, 2H), 1.10 (t, J = 6.8 Hz, 3H); 和组分 2 实施例 29-P2（7.3 mg，收率：8.9%）：MS

m/z (ESI): 462.8[M+1]。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.75 - 7.55 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.35 - 6.15 (m, 1H), 4.60 - 4.22 (m, 2H), 4.15 - 3.90 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.63 - 3.32 (m, 4H), 2.57 - 2.30 (m, 4H), 2.27 - 1.61 (m, 5H), 1.60 - 1.40 (m, 2H), 1.36 - 1.15 (m, 3H)。

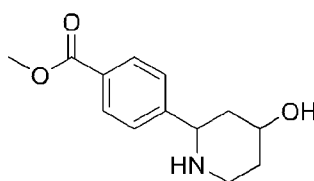
实施例30

中间体1:



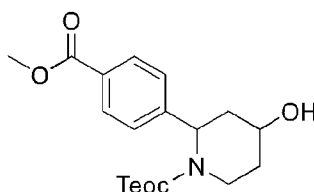
室温下, 依次将叔丁基二苯基氯硅烷 (25 g) 加入到实施例1的中间体3 (25 g) 和咪唑 (6.6 g) 的二氯甲烷 (200 mL), 室温反应2小时。反应结束后, 反应液用水 (500 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=5:1) 纯化得到中间体1 (11.4 g, 收率: 26%)。MS m/z (ESI): 597.0[M+23]。

中间体2:



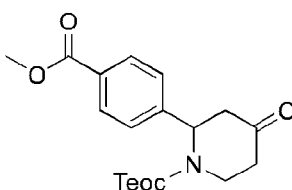
室温下, 将中间体1 (3 g, 6.7 mmol) 加入到 80% 硫酸/甲醇 = 1/1 (16 mL) 的混合溶剂中, 反应加热到 100°C 并在该温度下搅拌 16 小时。反应结束后, 反应自然冷却至室温, 加水 (50 mL) 稀释, 用稀氢氧化钠水溶液 (2M) 调节 pH 到 6-7, 得到的混合物冷冻干燥除去溶剂, 残余物经柱层析 (二氯甲烷:甲醇 = 5:1) 纯化得到中间体2 (1.07 g, 收率: 67%)。MS m/z (ESI): 235.9[M+1]。

中间体3:



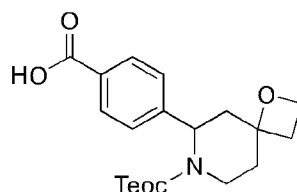
室温下, 依次将 (4-硝基苯基) [2-(三甲基硅烷基) 乙基] 碳酸酯 (1.3 g)、三乙胺 (552 mg) 和 4-二甲氨基吡啶 (280 mg) 加入到中间体2 (1.1 g) 的 DMF (6 mL) 溶液中, 反应在室温下搅拌 16 个小时。反应结束后, 加水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL \times 3) 萃取, 合并的萃取相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤, 过滤液浓缩, 残余物经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 5:1) 纯化得到中间体3 (1.13 g, 收率: 60%)。MS m/z (ESI): 401.8[M+23]。

中间体4:



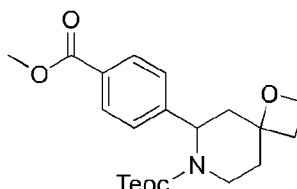
室温下, 将戴斯马丁试剂 (2.4 g) 加入到中间体3 (1.1 g) 的二氯甲烷 (8 mL) 溶液中, 反应混合物室温搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液直接过滤, 滤液加水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL \times 3) 萃取, 合并的萃取相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤, 过滤液浓缩, 残余物经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 2:1) 纯化得到中间体4 (560 mg, 收率: 48%)。MS m/z (ESI): 399.7 [M+23]。

中间体5:



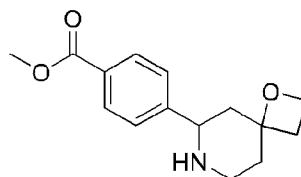
室温下，依次将叔丁醇钾（613 mg）和叔丁醇（6 mL）加入到三甲基碘化亚砷（1.63 g）中，反应加热到60°C并在该温度下搅拌1小时，然后加入中间体4（560 mg），反应在60°C继续搅拌16小时。反应结束后，加水（50 mL）稀释，用乙酸乙酯（100 mL ×3）萃取，合并的萃取相用饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯 = 2:1）纯化得到中间体5（427 mg，收率：73%）。MS m/z (ESI) : 413.7[M+23].

中间体6:



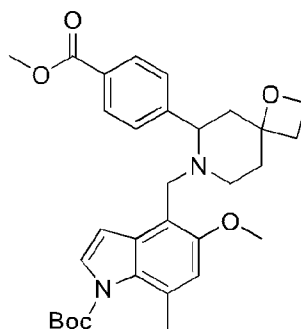
室温下，将三甲基硅重氮甲烷（0.7 mL，2M）加入到中间体5（300 mg）的甲苯/甲醇（4 mL/1 mL）混合溶液中，反应在室温下搅拌1小时。反应结束后，向反应体系加醋酸（2 mL）淬灭，加水（50 mL）稀释，用乙酸乙酯（50 mL ×3）萃取，合并的萃取相用饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯 = 5:1）纯化得到中间体6（133 mg，收率：43%）。MS m/z (ESI) : 427.8[M+23].

中间体7:



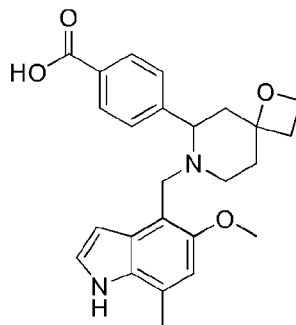
室温下，将四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液（0.6 mL，1M）加入到中间体6（133 mg）的四氢呋喃（4 mL）溶液中，反应在室温下搅拌反应16小时。反应结束后，反应液减压浓缩，残余物通过薄层层析（乙酸乙酯:四氢呋喃 = 4:1）纯化得到中间体7（75 mg，收率：94%）。MS m/z (ESI) : 261.8[M+1].

中间体8:



室温下，将实施例2的中间体2（111 mg）、氯硅宁（201 mg）和醋酸（0.04 mL）加入到中间体7（100 mg）的四氢呋喃（10 mL）溶液中，反应加热到70°C并在该温度下搅拌16小时。反应结束后，反应液减压浓缩，残余物经柱层析（二氯甲烷:甲醇 = 20:1）纯化得到中间体8（40 mg，收率：20%）。MS m/z (ESI) : 534.7[M+1].

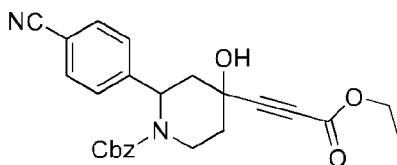
目标化合物:



室温下，将氢氧化钠（75 mg）加入到中间体 8（50 mg）的甲醇/水（2 mL/2 mL）的混合溶液中，反应在室温下搅 40 小时。反应结束后，反应液直接经高压液相制备色谱（色谱柱：Xbridge-C18；150 × 19 mm，5 μm；柱温：25°C；流速：20 mL/min；波长：214 nm；柱压：80 bar；流动项：乙腈-水（0.05% NH₃）；梯度：10-30%）纯化得到目标化合物（3.2 mg，收率：8%）。MS m/z (ESI): 411.0 [M+1]。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.32 – 6.22 (m, 1H), 4.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.44 – 4.20 (m, 2H), 4.00 – 3.90 (m, 1H), 3.78 – 3.71 (m, 3H), 3.50 – 3.33 (m, 2H), 3.20 – 3.05 (m, 1H), 2.85 – 2.65 (m, 2H), 2.53 – 2.47 (m, 3H), 2.45 – 2.15 (m, 3H)。

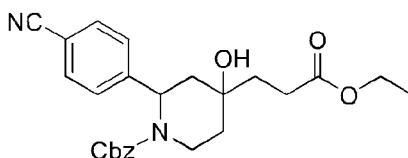
实施例31

中间体1:



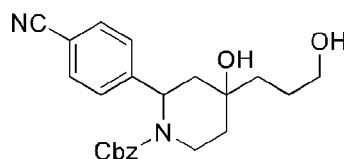
在-78°C和氮气保护下，将正丁基锂（2.4 M，25 mL）溶液缓慢加入到丙炔酸乙酯（5.89 g）的四氢呋喃（200 mL）溶液中，反应在该温度下进行 0.5 小时后，缓慢加入实施例 1 的中间体 2（5g, 14.95 mmol），反应液在-78°C继续进行 1.5 小时。反应结束后，缓慢加入饱和氯化铵水溶液（20 mL）淬灭反应，然后加水（200 mL）稀释，用乙酸乙酯（200 mL）萃取，萃取相用饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=5:1）纯化得到中间体 1（4 g，收率：59%）。MS m/z (ESI): 433.0[M+1]。

中间体2:



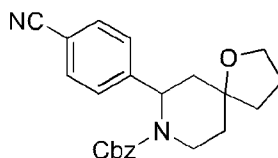
冰浴下，将中间体1（1.9 g）加入到六水合氯化镍（300 mg）的乙醇（50 mL）溶液中，反应在该温度下搅拌10分钟后，分批加入硼氢化钠（800 mg），反应液在冰浴下继续搅拌20分钟。反应结束后，加水（100 mL）稀释，用乙酸乙酯（100 mL）萃取，萃取相用饱和食盐水（100 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液浓缩得到中间体2（1.9 g，收率：90%）。MS m/z (ESI): 437.1[M+1]。

中间体3:



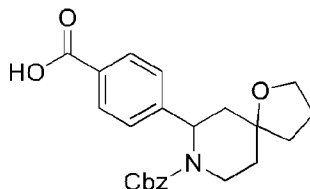
冰浴下，将氢化铝锂（200 mg）缓慢加入到中间体 2（1.9 g）的乙醇和四氢呋喃（20 mL/20 mL）溶液中，反应液在该温度下搅拌 1 小时。反应结束后，加入饱和 Na₂SO₄ 水溶液（1 mL）淬灭反应，反应液过滤，过滤液直接浓缩，残余物经柱层析（二氯甲烷：甲醇 = 20: 1）纯化得到中间体 3（1.5 g，收率：73%）。MS m/z (ESI): 395.1[M+1]。

中间体4:



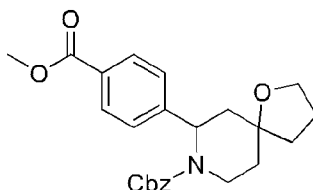
冰浴下，将偶氮二甲酸二异丙酯（0.92 g）缓慢加入到向中间体3（1.5 g）和三苯基膦（1.99 g）的四氢呋喃（30 mL）溶液中，反应混合物自然升温到室温并在该温度下搅拌16小时。反应结束后，向反应液加水（100 mL）稀释，用乙酸乙酯（50 mL）萃取，萃取相用饱和食盐水（100 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=5:1）纯化得到中间体4（1.5 g，收率：89%）。MS m/z (ESI): 376.9 [M+1]。

中间体5:



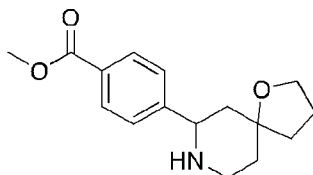
室温下，依次将水（20 mL）和八水合氢氧化钡（6.3 g）加入到向中间体4（1.5 g）的异丙醇（20 mL）溶液中，反应混合物加热到100 °C并在该温度下搅拌16小时。反应结束后，向反应液中加入水（50 mL）进行稀释，用稀盐酸调节pH值至大约为3，用乙酸乙酯（100 mL）萃取，萃取相用饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液浓缩得到中间体5（1.5 g，收率：85%）。MS m/z (ESI): 396.0[M+1]。

中间体6:



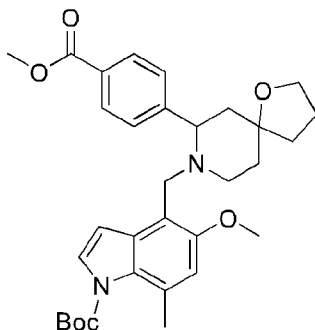
室温下，依次将碳酸钾（500 mg）和碘甲烷（500 mg）加入到中间体5（500 mg）的乙腈（20 mL）溶液中，反应混合物加热到65 °C并在该温度下搅拌16小时。反应结束后，加水（100 mL）稀释，用乙酸乙酯（100 mL）萃取，萃取相用饱和食盐水（200 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液减压浓缩，残余物通过硅胶柱层析（石油醚:乙酸乙酯=15:1）纯化得到中间体6（400 mg，收率：77%）。MS m/z (ESI): 410.1[M+1]。

中间体7:



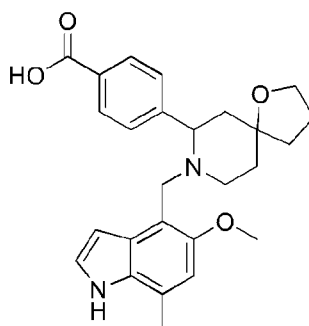
在室温和氮气保护下，将氢氧化钾/炭（10%，50 mg）缓慢加入到中间体6（200 mg）的四氢呋喃（10 mL）溶液中，反应在室温和2个大气压的氢气气氛搅拌16小时。反应结束后，反应液过滤，滤液直接浓缩得到中间体7（150 mg，收率：84%）。MS m/z (ESI): 276.1[M+1]。

中间体8:



室温下，将冰乙酸（50 mg）和氯硅宁（200 mg）加入到中间体7（150 mg）和实施例2的中间体2（150 mg）的四氢呋喃（5 mL）溶液中，反应加热到75 °C并在该温度下搅拌16小时。反应结束后，反应液直接浓缩，残余物经柱层析（二氯甲烷：甲醇 = 20：1）纯化得到中间体8（150 mg，收率：71%）。MS m/z (ESI): 549.2[M+1]。

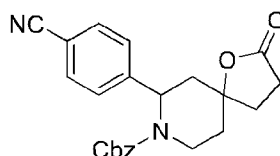
目标化合物：



室温下，将氢氧化钠（40 mg）加入到中间体8（150 mg）的甲醇和水（3 mL/3 mL）混合溶液中，反应加热到75 °C并在该温度下搅拌3小时。反应结束后，反应液浓缩后，残余物经高压液相制备色谱纯化（色谱柱：Gemini-C18, 150 × 21.2 mm, 5 μm；柱温：25 °C；流速：14 mL/min；波长：214 nm；柱压：80 bar；流动相：乙腈-水（0.05% NH₃）；梯度：10-40%）得到目标化合物（58.0 mg，收率：48%）。MS m/z (ESI): 435.1[M+1]。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.45-3.98 (m, 3H), 3.83 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.52-3.12 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.32-1.72 (m, 8H)。

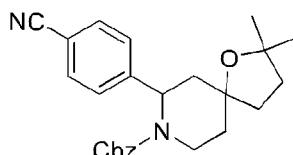
实施例32

中间体1：



室温下，将甲苯磺酸（35 mg）加入到实施例31的中间体2（800 mg）的甲苯（10 mL）溶液中，反应加热到110 °C并在该温度下18小时。反应结束并自然冷却至室温后，反应液直接减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚：乙酸乙酯=3:1）纯化得到中间体1（550 mg，收率：73.0%）。MS m/z (ESI): 391.2[M+1]。

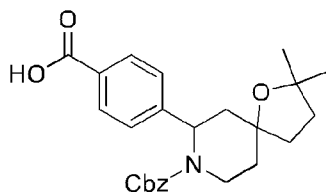
中间体2：



冰浴下，将甲基氯化镁的四氢呋喃溶液（3M, 1.4 mL）缓慢滴加到向中间体1（550 mg）的四氢呋喃（10 mL）溶液中，反应液自然升温并在该温度下搅拌18小时。反应结束后，向反应体系中加水（10 mL）进行淬灭，用乙酸乙酯（10 mL × 2）萃取，合并的有机相用饱和食盐水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠

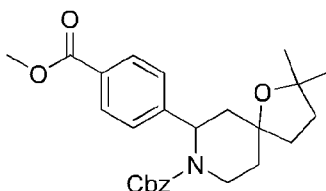
干燥并过滤，滤液减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=3:1）纯化得到中间体2（150 mg，收率：25.0%）。MS m/z (ESI): 404.8[M+1]。

中间体3:



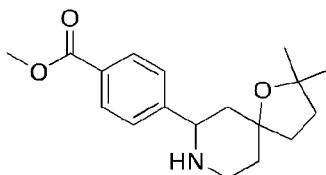
室温下，将八水合氢氧化钡（584 mg）加入到中间体2（150 mg）的异丙醇和水（3 mL/6 mL）的混合溶液中，反应液加热到100°C并在该温度下搅拌18小时。反应结束后，向反应液中加水（10 mL）进行稀释，用稀盐酸（1 M）调节pH至大约5，得到的混合物用乙酸乙酯（20 mL ×2）萃取，合并的萃取相用饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，滤液减压浓缩，残余物经柱层析（二氯乙烷:甲醇=10:1）纯化得到中间体3（50 mg，收率：30.3%）。MS m/z (ESI): 423.8[M+1]。

中间体4:



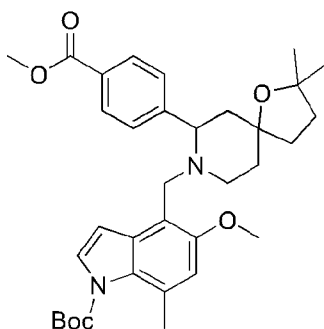
室温下，将碘甲烷（54 mg）加入到中间体3（50 mg）和碳酸钾（52 mg）的丙酮（5 mL）溶液中，反应在室温下进行18小时。反应结束后，加水（5 mL）稀释，用乙酸乙酯（10 mL ×2）萃取，合并的萃取相用饱和食盐水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=10:1）纯化得到中间体4（50 mg，收率：91.77%）。MS m/z (ESI): 438.2[M+1]。

中间体5:



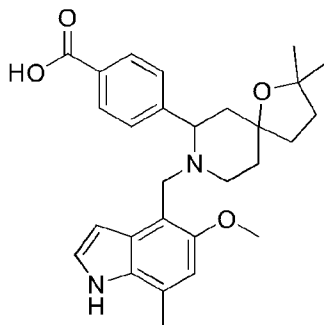
在室温和氮气保护下，将氢氧化钡/碳（3 mg）加入到中间体4（30 mg）的甲醇（5 mL）溶液中，反应体系在室温和氢气气氛下搅拌18小时。反应结束后，反应液过滤，过滤液直接减压浓缩得到中间体5（20 mg，纯度：85%，收率：81.6%）。

中间体6:



室温下，将中间体5（20 mg）加入到实施例2的中间体2（23 mg）的1, 2-二氯乙烷（2 mL）溶液中，反应混合物在室温下搅拌8小时后，加入三乙酰氧基硼氢化钠（42 mg），反应混合物在室温下继续搅拌18小时。反应结束后，向反应液中加入二氯甲烷（10 mL）进行稀释，用水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，滤液减压浓缩，残余物经柱层析（二氯甲烷:甲醇=10:1）纯化得到中间体6（20 mg，收率：49.9%）。MS m/z (ESI): 577.1[M+1]。

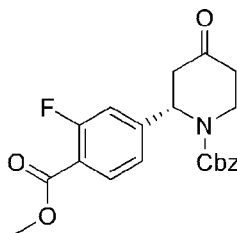
目标化合物:



室温下，将氢氧化钠（33.8 mg）加入到中间体 6（20 mg, 0.08 mmol）的四氢呋喃/甲醇/水（0.5 mL/0.5 mL/0.5 mL）的混合溶液中，反应液加热到 65 °C 并在该温度下搅拌 18 小时。反应结束后，将反应液减压浓缩，残余物通过快速制备色谱仪（色谱柱：Gemini-C18，150 × 21.2 mm，5 μm；流动项：乙腈-水（0.1% 甲酸）；柱温：25 °C；流速：14 mL/min；波长：214 nm；柱压：80 bar，梯度：15-40%）纯化得到目标化合物（10.1 mg，收率：59.8%）。MS m/z (ESI): 463.1[M+1]。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 6.76 – 6.67 (m, 1H), 6.32 – 6.25 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.13 – 4.03 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.52 – 3.42 (m, 1H), 3.35 – 3.30 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.35 – 2.15 (m, 3H), 2.10 – 1.96 (m, 2H), 1.95 – 1.88 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H)。

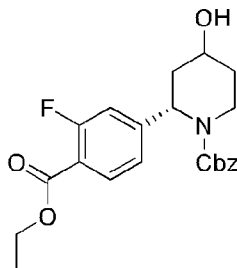
实施例33

中间体1:



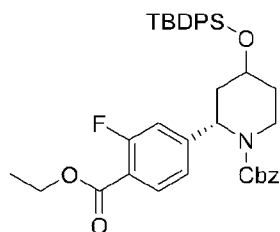
室温下，将化合物S-(-)-1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦（cas: 76189-56-5）（404 mg）和双(双环戊二烯)四氟硼酸铯（cas: 36620-11-8）（202 mg）加入到3-氟-4-羧酸甲酯苯硼酸（2568 mg）的1,4-二氧六环（7 mL）溶液中，反应在氮气保护的室温条件下搅拌8小时后，依次加入4-氧代-3,4-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苄酯（cas: 185847-84-1）（2500 mg）、三乙胺（1094 mg）和水（0.7 mL），在氮气保护下反应升温至40 °C 并在该温度下继续搅拌16小时。反应结束后，反应液直接浓缩，残余物经柱层析（石油醚：乙酸乙酯=3: 1）纯化得到中间体1（3000 mg，纯度：30%，收率：22%）。MS m/z (ESI): 385.8[M+1]。

中间体2:



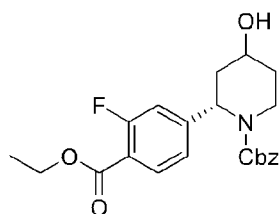
室温下，将硼氢化钠（196 mg）分批加入到中间体 1（3000 mg）的四氢呋喃和乙醇（15 mL/15 mL）的混合溶液中，反应在室温条件下搅拌 16 小时。反应结束后，将反应液降温至 0 °C 以下，缓慢加入饱和氯化铵水溶液（5 mL）淬灭反应，加水（50 mL）稀释并用乙酸乙酯（20 mL）萃取，萃取相用饱和食盐水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=2: 1）纯化得到中间体 2（1100 mg，纯度：40%，收率：14%）。MS m/z (ESI): 401.8[M+1]。

中间体3:



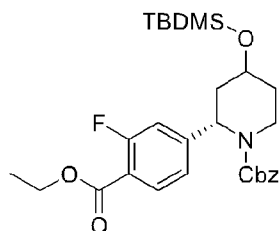
室温下，向中间体 2（1100 mg）的二氯甲烷（20 mL）溶液中加入咪唑（242 mg）和叔丁基二苯基氯硅烷（904 mg），反应混合物在室温下搅拌 16 小时。反应结束后，向反应液加水（20 mL）稀释，用二氯甲烷（50 mL）萃取，萃取相用无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=15: 1）纯化得到中间体 3（390 mg，收率：20%）。MS m/z (ESI): 661.6[M+23]。

中间体4:



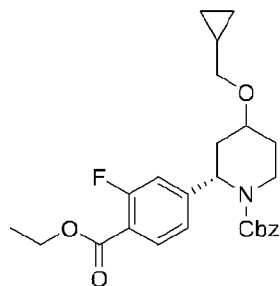
室温下，将中间体3（390 mg）加入到的四丁基氟化铵溶液（1.0M，3 mL）中，反应混合物在室温条件下搅拌2小时。反应结束后，加水（20 mL）稀释，用乙酸乙酯（10 mL）萃取，萃取相用饱和食盐水（20 mL）洗涤一次，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=2: 1）纯化得到中间体4（180 mg，收率：66%）。MS m/z (ESI): 423.8[M+23]。

中间体5:



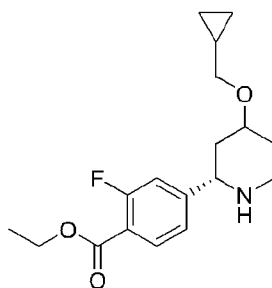
室温下，向中间体4（180 mg）的DMF（3 mL）溶液中加入咪唑（61 mg）和叔丁基二甲基氯硅烷（74 mg），反应混合物在室温条件下搅拌2小时。反应结束后，向反应液加水（20 mL）稀释，用乙酸乙酯（10 mL）萃取，萃取相用饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，过滤液浓缩得到中间体5（200 mg，收率：78%）。MS m/z (ESI): 537.8[M+23]。

中间体6:



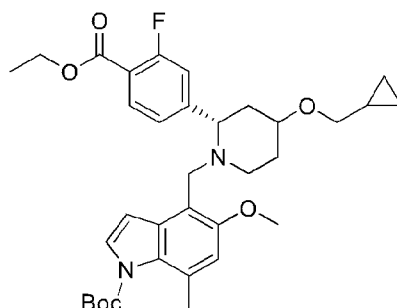
在-78℃和氮气保护下，依次将环丙基甲醛（147 mg）和三氟甲磺酸三甲基硅酯（168 mg）加入到中间体 5（685 mg）的二氯甲烷（13 mL）溶液中，反应在-78℃搅拌 1 小时后，加入三乙基硅烷（308 mg），然后反应混合物自然升温至室温并在室温下继续搅拌 16 小时。反应结束后，将反应液直接减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚:乙酸乙酯=3:1）纯化得到中间体 6（500 mg，收率：74%）。MS m/z (ESI): 477.7[M+23]。

中间体7:



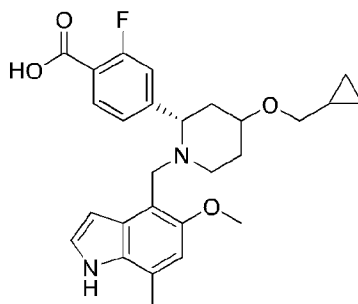
在室温和氮气保护下，将钯/炭（50 mg）加入到中间体6（500 mg，1.10 mmol）的四氢呋喃（5 mL）溶液中，反应在室温和氢气气氛下搅拌2小时。反应结束后，反应液过滤，滤液直接浓缩得到中间体7（330 mg，收率：84%）。MS m/z (ESI): 322.0[M+1]。

中间体8:



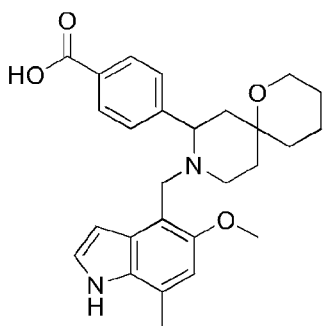
室温下，将中间体7（180 mg）加入到实施例2的中间体2（178 mg）的1,2-二氯乙烷（5 mL）溶液中，反应混合物在室温下搅拌8小时后，加入三乙酰氧基硼氢化钠（356 mg），反应混合物在室温下继续搅拌16小时。反应结束后，反应液直接浓缩，残余物经柱层析（二氯甲烷：甲醇 = 20：1）纯化得到中间体8（350 mg，收率：84%）。MS m/z (ESI): 594.8[M+1]。

目标化合物:

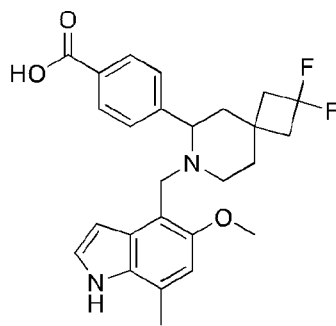


室温下，将氢氧化钠（470 mg）加入到化合物9（350 mg）的甲醇/水（5 mL/5 mL）混合溶液中、反应加热到 80 °C 并在该温度下搅拌 16 小时。反应结束后，在冰浴下将稀盐酸（2M）加入到反应液中调节 pH 至 7 左右，然后直接冻干溶剂，残余物通过高压液相制备色谱纯化（色谱柱：Gemini-C18，150×21.2 mm，5 μm；柱温：25°C；流速：14 mL/min；波长：214 nm；柱压：80bar；流动项：乙腈-水（0.1% 甲酸）；梯度：20-40%）得到目标化合物（91.7 mg，收率：32%，含 0.6 当量的甲酸）。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (s, 0.6H), 7.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 10.1 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.82 – 4.68 (m, 1H), 4.43 – 4.28 (m, 1H), 4.27 – 4.11 (m, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60 – 3.45 (m, 1H), 3.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.31 – 2.14 (m, 2H), 2.10 – 1.89 (m, 2H), 1.20 – 1.05 (m, 1H), 0.65 – 0.51 (m, 2H), 0.32 – 0.21 (m, 2H). MS m/z (ESI): 467.1[M+1]。

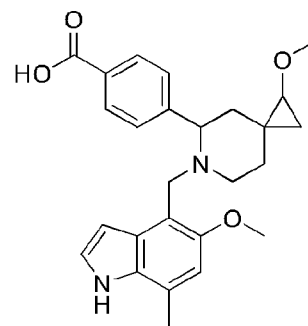
根据上述实施例3-33的方法，制备如下化合物：



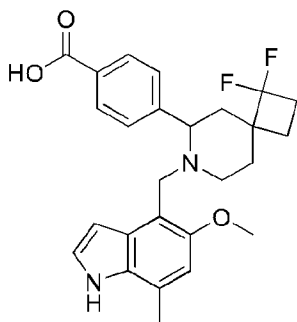
MS m/z (ESI): 449.2 [M+1]



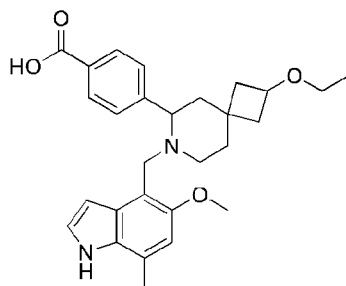
MS m/z (ESI): 455.2 [M+1]



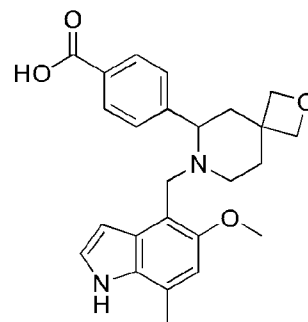
MS m/z (ESI): 435.2 [M+1]



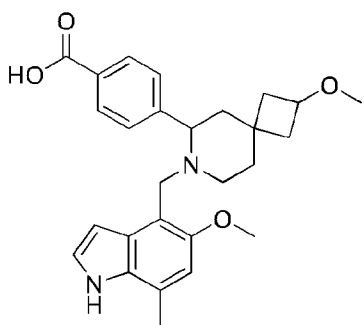
MS m/z (ESI): 455.2 [M+1]



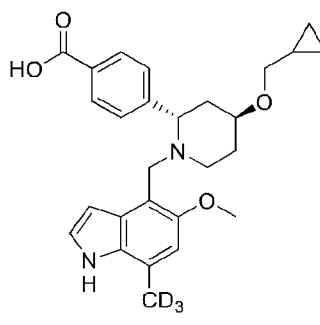
MS m/z (ESI): 463.3 [M+1]



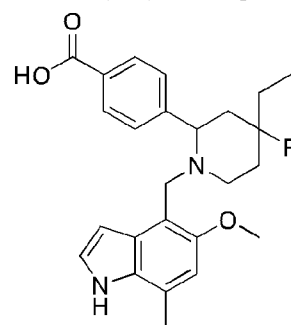
MS m/z (ESI): 421.2 [M+1]



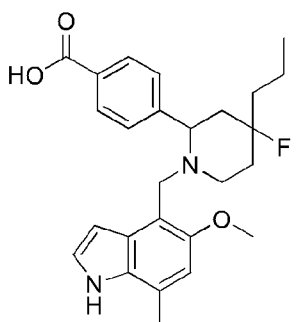
MS m/z (ESI): 449.2 [M+1]



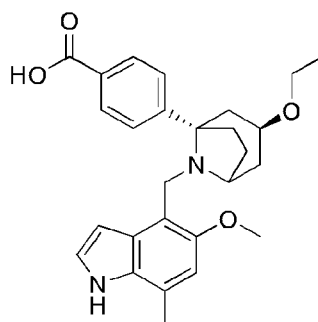
MS m/z (ESI): 452.3 [M+1]



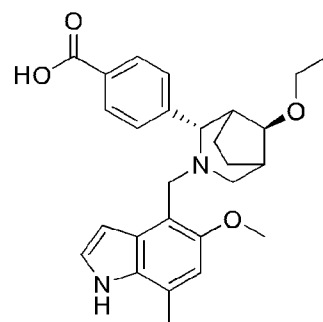
MS m/z (ESI): 425.2 [M+1]



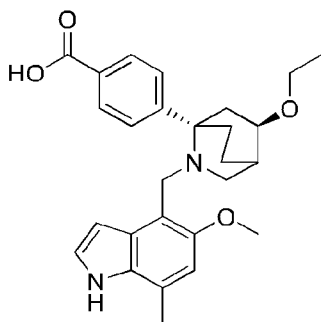
MS m/z (ESI): 439.2 [M+1]



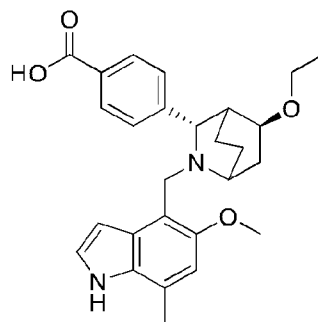
MS m/z (ESI): 449.2 [M+1]



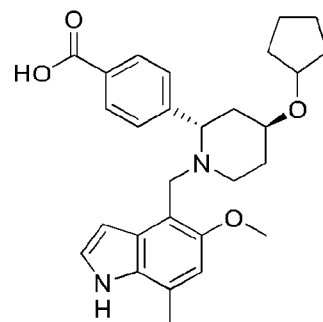
MS m/z (ESI): 449.2 [M+1]



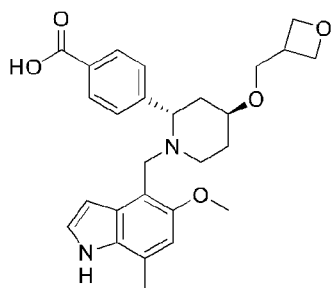
MS m/z (ESI): 449.2 [M+1]



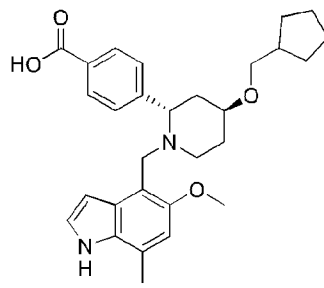
MS m/z (ESI): 449.2 [M+1]



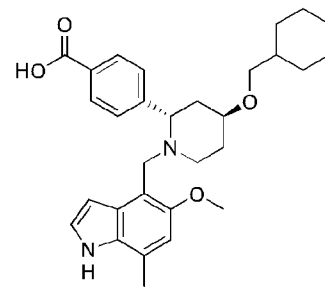
MS m/z (ESI): 463.3 [M+1]



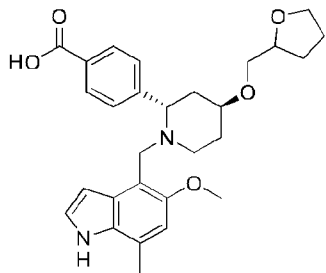
MS m/z (ESI): 465.2 [M+1]



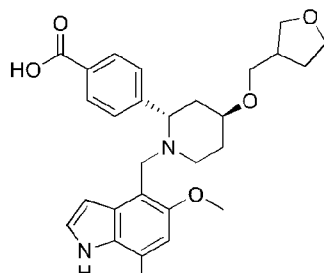
MS m/z (ESI): 477.3 [M+1]



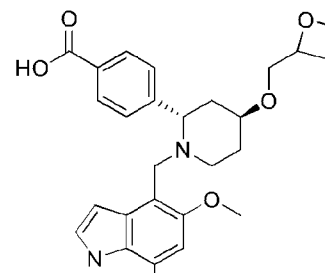
MS m/z (ESI): 491.3 [M+1]



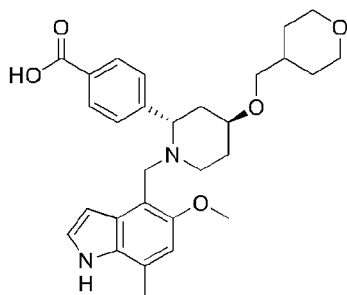
MS m/z (ESI): 479.3 [M+1]



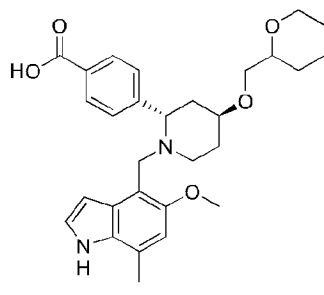
MS m/z (ESI): 479.3 [M+1]



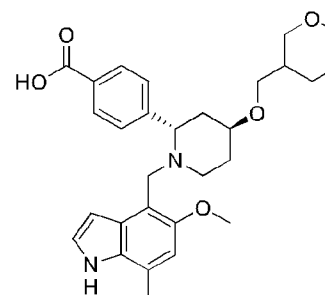
MS m/z (ESI): 465.2 [M+1]



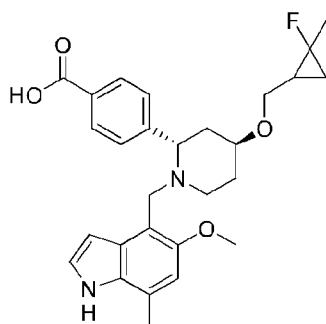
MS m/z (ESI): 493.3 [M+1]



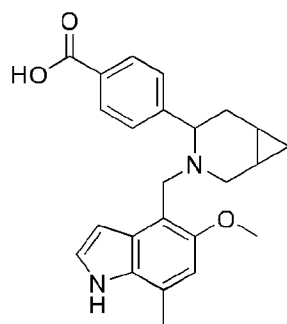
MS m/z (ESI): 493.3 [M+1]



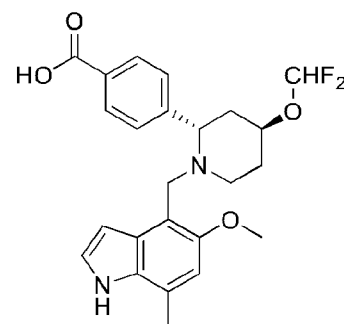
MS m/z (ESI): 493.3 [M+1]



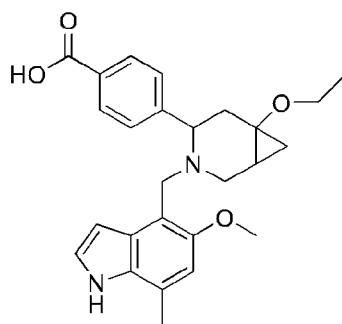
MS m/z (ESI): 481.2 [M+1]



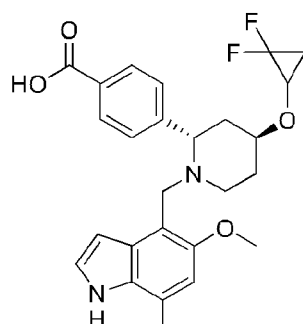
MS m/z (ESI): 391.2 [M+1]



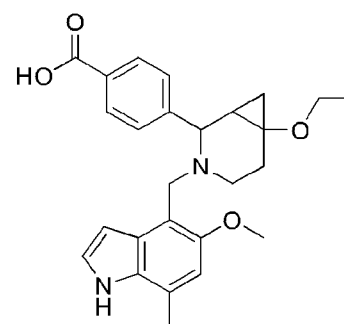
MS m/z (ESI): 445.2 [M+1]



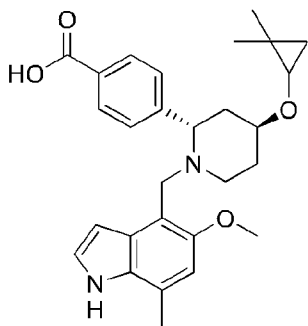
MS m/z (ESI): 435.2 [M+1]



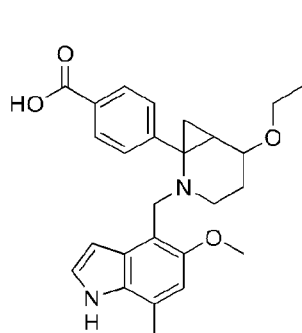
MS m/z (ESI): 471.2 [M+1]



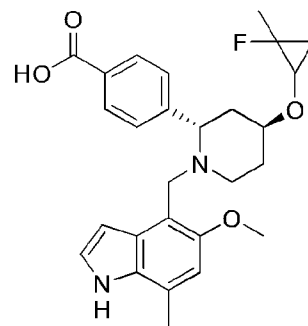
MS m/z (ESI): 435.2 [M+1]



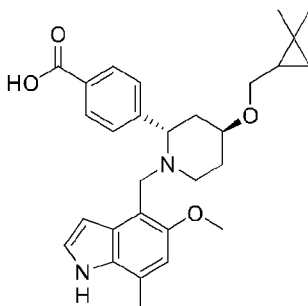
MS m/z (ESI): 463.3 [M+1]



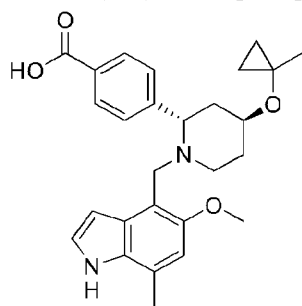
MS m/z (ESI): 435.2 [M+1]



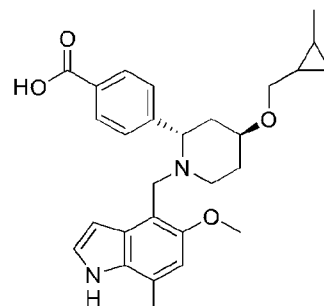
MS m/z (ESI): 467.2 [M+1]



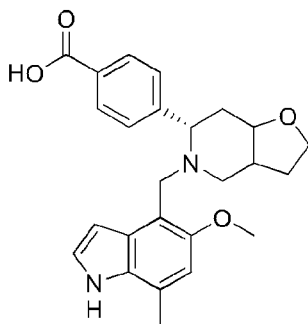
MS m/z (ESI): 477.3 [M+1]



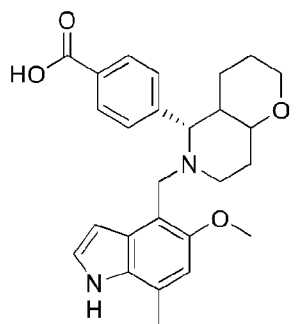
MS m/z (ESI): 449.2 [M+1]



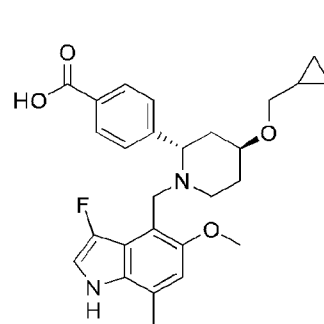
MS m/z (ESI): 463.3 [M+1]



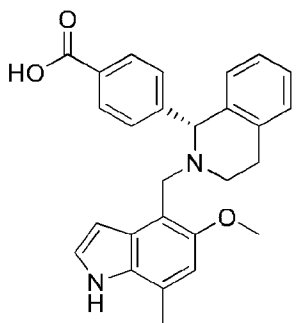
MS m/z (ESI): 421.2 [M+1]



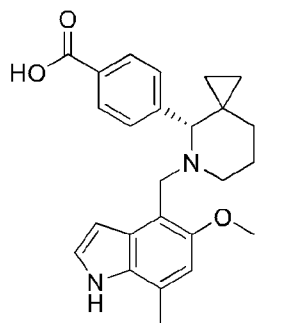
MS m/z (ESI): 435.2 [M+1]



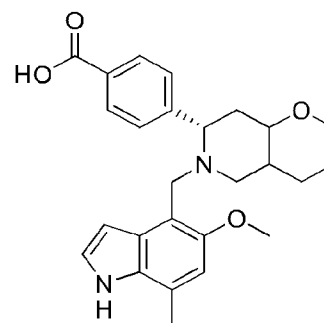
MS m/z (ESI): 467.2 [M+1]



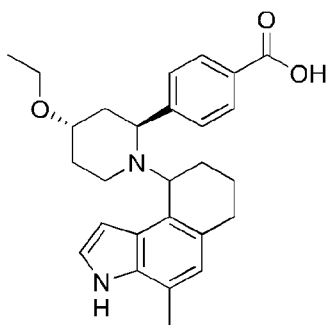
MS m/z (ESI): 427.2 [M+1]



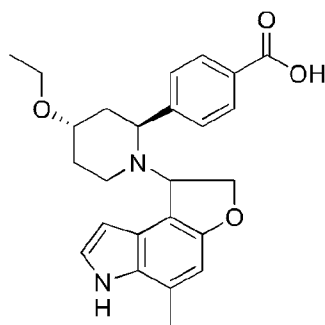
MS m/z (ESI): 405.2 [M+1]



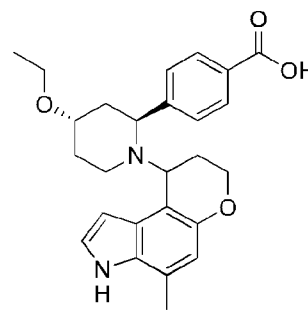
MS m/z (ESI): 435.2 [M+1]



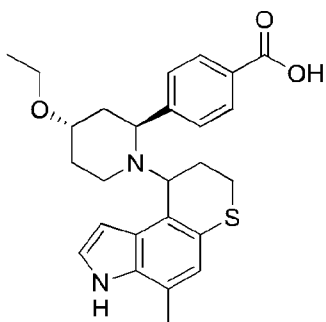
MS m/z (ESI): 433.2 [M+1]



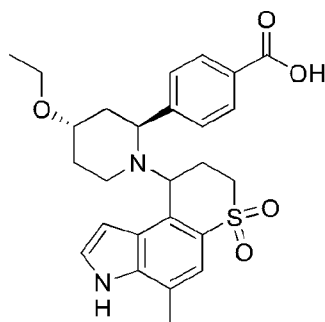
MS m/z (ESI): 421.2 [M+1]



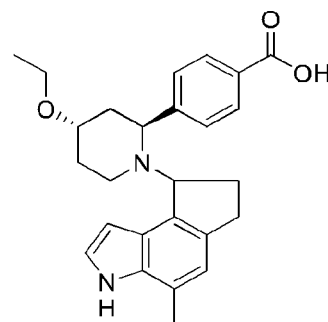
MS m/z (ESI): 435.2 [M+1]



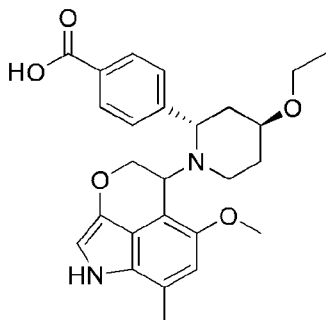
MS m/z (ESI): 451.2 [M+1]



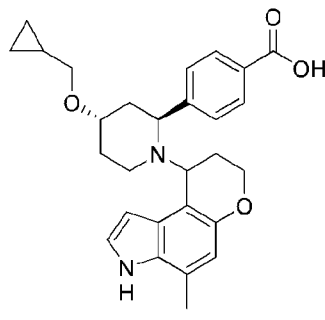
MS m/z (ESI): 483.2 [M+1]



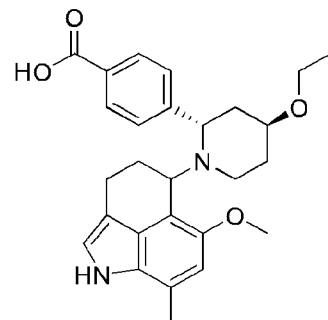
MS m/z (ESI): 419.2 [M+1]



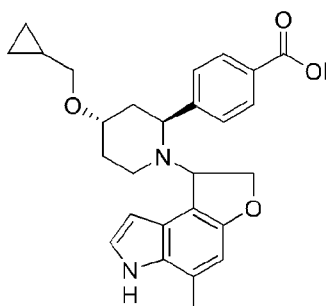
MS m/z (ESI): 451.2 [M+1]



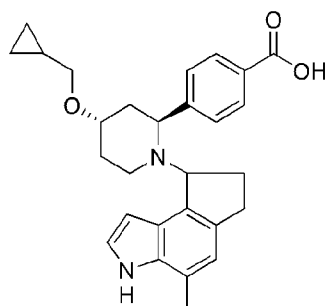
MS m/z (ESI): 461.2 [M+1]



MS m/z (ESI): 449.2 [M+1]

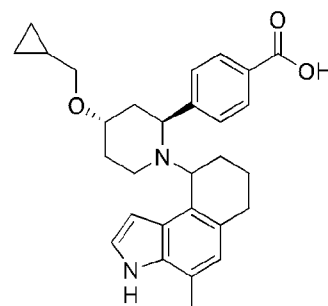


MS m/z (ESI): 447.2 [M+1]

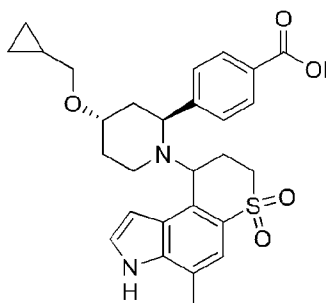


m/z (ESI): 445.2 [M+1]

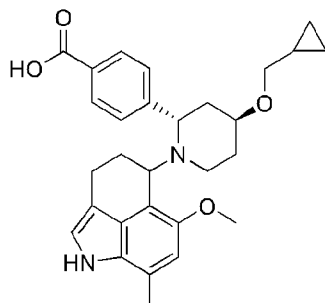
MS



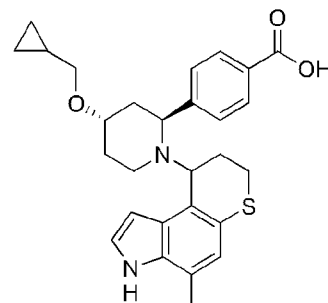
MS m/z (ESI): 459.3 [M+1]



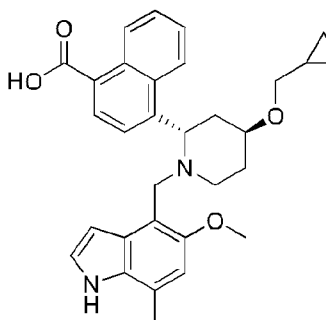
MS m/z (ESI): 509.2 [M+1]



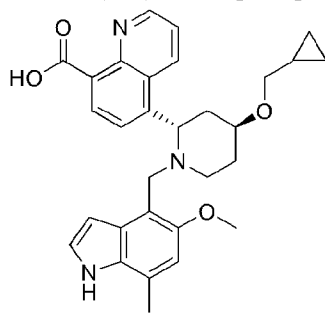
MS m/z (ESI): 475.3 [M+1]



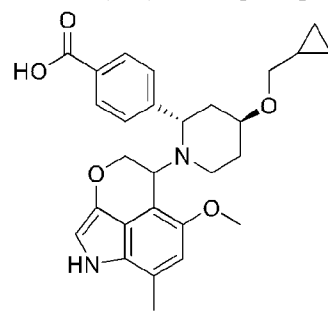
MS m/z (ESI): 477.2 [M+1]



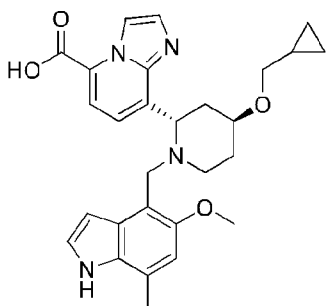
MS m/z (ESI): 499.3 [M+1]



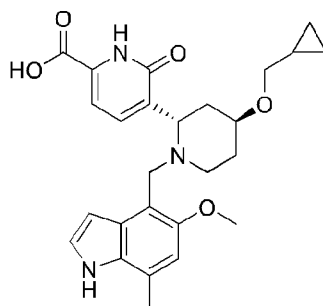
MS m/z (ESI): 500.3 [M+1]



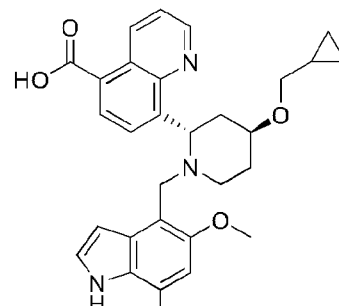
MS m/z (ESI): 477.2 [M+1]



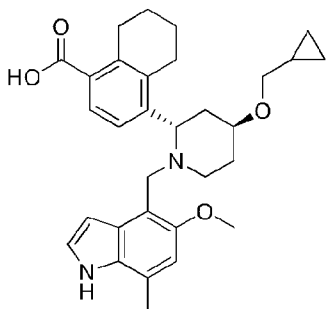
MS m/z (ESI): 489.2 [M+1]



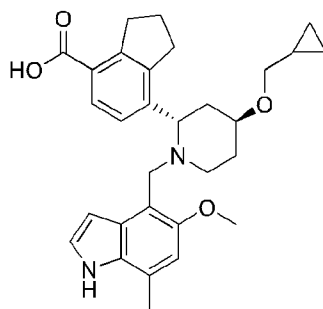
MS m/z (ESI): 466.2 [M+1]



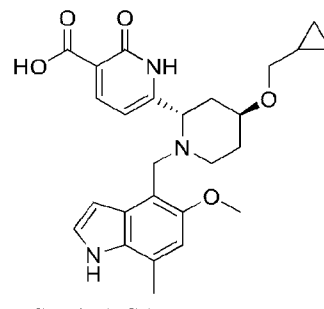
MS m/z (ESI): 500.3 [M+1]



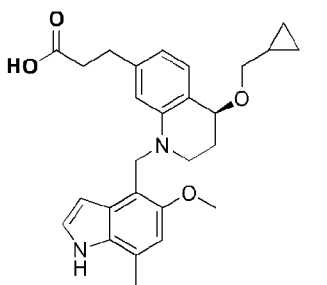
MS m/z (ESI): 503.3 [M+1]



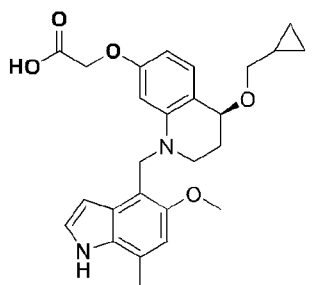
MS m/z (ESI): 489.3 [M+1]



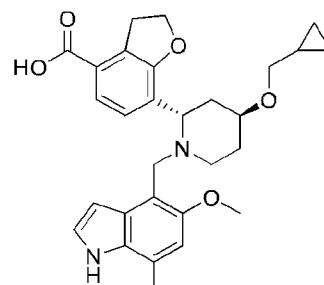
MS m/z (ESI): 466.2 [M+1]



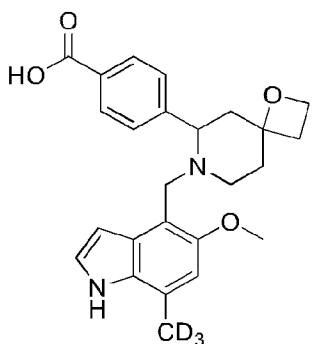
MS m/z (ESI): 449.2 [M+1]



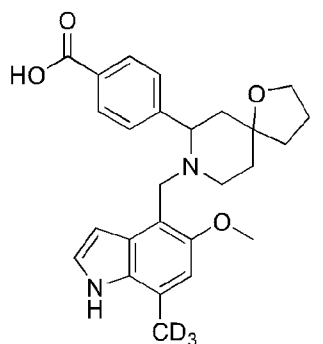
MS m/z (ESI): 451.2 [M+1]



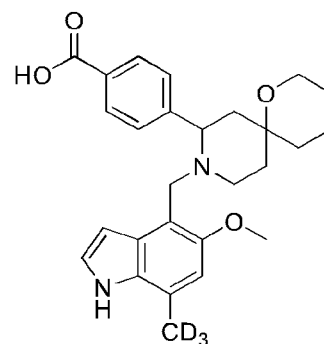
MS m/z (ESI): 491.3 [M+1]



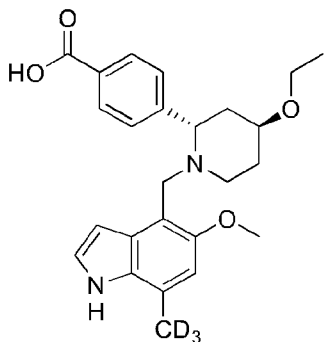
MS m/z (ESI): 424.2 [M+1]



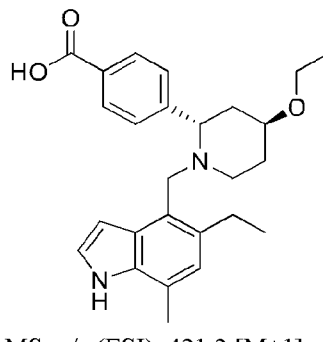
MS m/z (ESI): 438.2 [M+1]



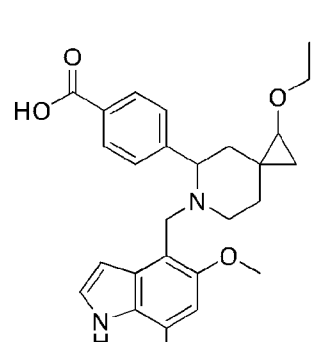
MS m/z (ESI): 452.3 [M+1]



MS m/z (ESI): 426.2 [M+1]



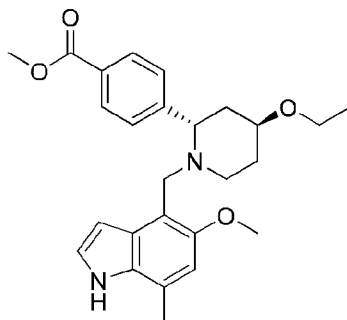
MS m/z (ESI): 421.2 [M+1]



MS m/z (ESI): 449.2 [M+1]

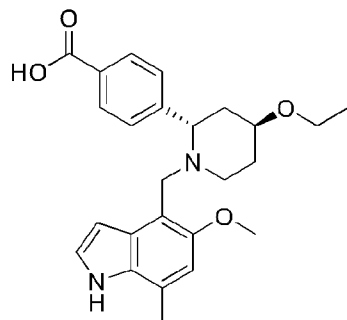
对照化合物 (Example-26c, WO2015009616A1) 的制备:

对照中间体 1:



向 50 mL 的封管中加入四氢呋喃(3 mL)、实施例 1 的中间体 7 (127 mg)、实施例 2 中间体 2 (130 mg) 和钛酸四乙酯 (56 mg)。反应混合物在氮气保护下加热到 70°C 并搅拌反应 16 小时。反应液冷至室温, 再加入三乙酰氧基硼氢化钠 (52 mg), 升温至 70°C 反应 1 小时。反应液冷至室温后加入 4 mL 甲醇淬灭反应。反应液浓缩, 残余物经柱层析分离纯化(甲醇: 二氯甲烷 = 1:10), 得到对照中间体 1 (170 mg, 收率: 52%)。

对照化合物:



向 50 mL 单口瓶中加入甲醇 (3 mL)、水 (1 mL)、中间体 1 (160 mg) 和氢氧化钠 (230 mg)。反应在室温下进行 16 小时。反应结束后, 加入水 (10 mL) 稀释, 用稀盐酸溶液 (1M) 调节 pH = 7-8, 减压除去溶剂 (水浴: 45°C), 残余物经高压液相制备色谱(色谱柱: Gemini-C18, 150 x 21.2 mm, 5 μm; 流动相: 乙腈-水 (0.1% 甲酸); 梯度: 15-30%) 纯化得到目标化合物 (29 mg, 收率: 24%)。MS m/z (ESI): 423.1 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.82 – 4.67 (m, 1H), 4.40 – 4.17 (m, 2H), 3.90 – 3.81 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.57 – 3.50 (m, 1H), 3.45 – 3.35 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.32 – 2.22 (m, 2H), 2.14 – 1.96 (m, 2H), 1.32 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

生物学实施例**1. 光学表面等离子共振 (SPR) 结合力检测**

SPR 实验在 25 °C 条件下, 以补充有 0.05% (v/v) P20 和 5% DMSO 的 PBS 缓冲液作为运行缓冲液, 采用的分析仪器为 GE Healthcare 的 Biacore 8K。400 mM EDC 和 100 mM NHS 以 30 μL/min 的流速活化 CM7 芯片 (GE Healthcare) 420 s。补体 B 因子用 10 mM 醋酸钠 (pH 4.0) 稀释到 50 μg/mL, 然后以 10 μL/min 的流速偶联 1200 s, 使补体 B 因子共价固定到检测芯片上 (蛋白固化水平为 25000 RU); 然后检测芯片用 1 M 盐酸乙醇胺以 10 μL/min 的流速作用 300 s 进行芯片封闭。待测化合物浓度为 500 μM, 结合时间 120 s, 解离时间 300 s。数据分析采用的是 1:1 binding 结合模型进行分析 (Biacore Insight Evaluation Software, Version 2.0.15.12933)。

实验结果:

部分实施例化合物的实验结果如表 1 所示。在 500 μM 浓度下, 实施例 5 和实施例 6 和靶蛋白具有更显著的结合能力, 显著优于对照化合物, 显示本发明化合物与靶蛋白有较好的结合能力。

表 1:

实施例编号	R _{max} (RU)
实施例 4	29.1
实施例 5	274.2
实施例 6	106.5
实施例 7	21.6
实施例 8	47.7
实施例 9	23.3
实施例 10	30.7
实施例 11	ND
对照化合物	33.7

说明: ND 指的是没有检测出 SPR 结合力数据。

2. TR-FRET结合力检测

以Cy5荧光标记的小分子抑制剂作为探针的竞争性结合实验来筛选化合物对人补体因子B的抑制活性。补体因子B与EZ-Link™ Sulfo-NHS-LC-LC-Biotin以1:2比例在冰上孵育1小时后加入1 M Tris (pH7.5) 终止反应。随后用2 mL Zeba™ desalt spin column纯化两次获得生物素标记的补体因子B(EZ-Link™ Sulfo-NHS-LC-Biotin说明书)。实验时, 取终浓度为10 nM生物素标记的补体因子B与不同浓度的化合物在缓冲液中室温预孵育1小时。加入终浓度分别为75 nM 和5 nM的Cy5荧光标记的探针和钨螯合物标记的链霉菌亲和素(石油醚kin Elmer, #AD0060), 启动反应。在酶标仪上(337 nm激发光, 665 nm发射光, 70 μs time-gated)进行动力学读数, 读取时间依赖的荧光能量转移(TR-FRET)的数据, 确定IC₅₀。

3. 补体系统水解C3活性检测

受试化合物测试浓度为10 μM起始, 3倍稀释, 7个浓度点, 单孔检测。在96孔板用DMSO将受试化合物稀释成1000倍终浓度的溶液, 再用Diluent (WIESLAB®COMPLEMENT SYSTEM ALTERNATIVE PATHWAY AP330) 稀释成5倍终浓度的溶液。转移30 μL到96孔板中, 加入120 μL的备用血清, 室温孵育15分钟。阳性对照孔加30 μL的5% DMSO和120 μL的备用血清, 阴性对照孔加30 μL的5% DMSO和120 μL的Diluent。(3)取100 μL加入反应板中, 37°C孵育60分钟。弃去孔中液体, 每孔用300 μL洗涤液洗涤3次。每孔加入100 μL Conjugate (WIESLAB®COMPLEMENT SYSTEM ALTERNATIVE PATHWAY AP330), 室温孵育30分钟。去孔中液体, 每孔用300 μL洗涤液洗涤3次。然后每孔加入100 μL 底物, 室温孵育30分钟。使用酶标仪(Perkin Elmer, EnSight)检测, 读取OD405值。

4. 补体溶血活性检测

溶血实验参考Xuan Yuan等, Haematologica.(2017)102:466-475描述, 在实验之前, 实现兔红细胞(RE)的100%裂解所需的正常人血清(NHS)的最佳浓度通过滴定测试获得。在该实验中, NHS在含10mM Mg-EGTA的GVB0缓冲液(0.1%明胶, 5 mM Veronal, 145 mM NaCl, 0.025% NaN₃, pH 7.3, Complement technology)中稀释并与各种浓度梯度的测试化合物在37°C孵育15分钟。新悬浮在含10 mM Mg-EGTA的GVB0缓冲液中的RE(取自健康日本大耳白兔)添加达到1×10⁸细胞/ml的终浓度且在37°C下孵育30分钟。阳性对照组(100%裂解)由具有NHS和RE但没有测试化合物的含10 mM Mg-EGTA的GVB0缓冲液组成; 阴性对照组(0%裂解)由具有灭活的NHS(56 °C加热30分钟或65 °C加热5分钟)和RE但没有测试化合物的含10 mM Mg-EGTA的GVB0缓冲液组成。样品以2000g离心5分钟后收集上清液。415 nm的吸光度(A415)使用酶标仪(Molecular Devices, SpectraMax i3X)检测。IC₅₀值通过非线性回归从作为测试化合物浓度的函数的溶血百分比计算。

实验结果:

部分实施例化合物的实验结果如表 2 所示, 其中实施例 5 对人血清中补体 B 因子的抑制活性显著优于对照化合物, 显示本发明化合物能较好的抑制人血清中补体 B 因子活性, 阻止其对兔红细胞的攻击而产生的溶血。

表 2:

实施例编号	溶血 IC ₅₀ (nM)
实施例 3	216.3
实施例 4	280.0

实施例 5	87.9
实施例 6	217.3
实施例 7	228.4
实施例 8	358.2
实施例 9	725.0
实施例 10	610.6
实施例 16	187.9
实施例 17	391.0
实施例 22	184.2
实施例 23	852.5
实施例 25	234.0
实施例 26	319.2
实施例 28	673.5
对照化合物	379.4

5. 肝微粒体稳定性实验

(1) 缓冲液的配制

取0.1M的磷酸氢二钾蒸馏水溶液（含1mM的乙二胺四乙酸），然后用0.1M的磷酸二氢钾蒸馏水溶液（含1mM的乙二胺四乙酸）来调pH到7.4。

(2) 微粒体来源和工作液的配制

微粒体来源：

大鼠：SD Rat Liver Microsomes, Cat.No.:LM-DS-02M, RILD 瑞德肝脏疾病研究（上海）有限公司。

猴子：Cynomolgus Monkey Liver Microsomes, Cat.No.: LM-SXH-02M, RILD 瑞德肝脏疾病研究（上海）有限公司。

人：Pooled Human Liver Microsomes (Mongolian), Cat.No.: LM-R-02M, RILD 瑞德肝脏疾病研究（上海）有限公司。

工作液的配制

将对照化合物和测试化合物分别用DMSO配成10mM的溶液，然后取10uL加入到190uL乙腈中配制程0.5mM的母液。取1.5uL的0.5mM的化合物母液、加18.75uM的20mg/mL肝微粒体和479.75uL的缓冲液。（实际配制量可根据使用情况进行调整）。

(3) 实验过程

用缓冲液配制10mg/mL的还原型辅酶II（NADPH）。取一块96孔板置于冰上，每个化合物设置不同时间点的对应孔（0, 10, 30, 60, 90分钟, Non-NADPH），每孔加入30uL工作液。对于0min孔先加155uL冰乙腈溶液（内标浓度为1uM）、用移液枪混匀后加入15uL的NADPH(10 mg/mL)。反应启动前，96孔板在恒温微孔板震荡仪上（37°C）预孵育5分钟，然后每孔加入15uL NADPH(10mg/mL)启动代谢反应。反应进行10、30、60、90分钟后在对应孔中分别加入155uL冰乙腈溶液（内标浓度为1uM）终止反应。Non-NADPH体系在90分钟后，加入155uL冰乙腈溶液（内标浓度为1uM）终止反应。反应结束后，96孔板用微孔板震荡仪（600rpm）震荡10分钟，然后在4°C和4000g下离心15分钟，取上清50uL加到一新的2 mL的96孔板中，再加入300uL去离子水，用AB SCIEX ExionLC-Triple Quad 5500 高效液相色谱-质谱联用仪分析，软件采用的是Analyst 1.6.3。测试结果见表3。

表3

实施例化合物编号	MMS(大鼠)		MMS(猴子)		MMS(人)	
	T _{1/2} (min)	Remaining (T=90min)	T _{1/2} (min)	Remaining (T=90min)	T _{1/2} (min)	Remaining (T=90min)
实施例4	221.058	72.23%	364.082	80.68%	416.398	84.79%
实施例5	547.65	89.14%	770.376	93.32%	672.513	91.04%
实施例6	59.176	33.55%	130.27	60.37%	237.48	74.57%

实验结果：数据显示，实施例 4、实施例 5、实施例 6 的化合物均具有更显著的肝微粒体稳定性。

6. 大鼠单次灌胃给药 PK 实验

实验方法：

采用 6-9 周龄 Wistar han 雄性大鼠（上海西普尔-必凯实验动物有限公司），过夜禁食，每组 3 只，灌胃给药，分别给予对照化合物、实施例 5、实施例 6 化合物各 3 mg/kg，给药体积 10 mL/kg，通过颈静脉采血，每时间点 0.2 mL，EDTA-K2 抗凝，立即在 4000 rpm*5min，4°C 条件下离心，取上清，样品冻存于 -80°C 冰箱直至检测。采血时间点：给药前，5min，15min，30min，1h，2h，4h，7h，24h。给药后随时观察动物状态，完成所有时间点血液采集后，对动物进行安乐死。血浆样品采用 LC-MS/MS 进行测定，数据采用 WinNonlin 软件进行动力学参数计算（Tmax，Cmax，T1/2，AUC）。

实验结果：

测试结果见表 4。

表 4：

组别		Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (hr)	AUC0-t (hr*ng/mL)	AUCinf (hr*ng/mL)
实施例 5	Mean	0.25	1923.36	1.58	3120.14	3282.35
	S.D.	0.00	602.66	0.21	721.79	692.86
实施例 6	Mean	0.25	1184.20	2.28	2194.70	2257.24
	S.D.	0.00	219.30	1.33	227.42	186.67
对照化合物	Mean	0.33	783.97	2.42	2533.81	2726.42
	S.D.	0.14	166.87	0.69	260.00	104.81

7. 食蟹猴单次灌胃给药 PK/PD 实验

实验方法：

采用食蟹猴，每组 3 只给予化合物对照化合物、实施例 5 化合物 3 & 30 mpk，灌胃给药，不同时间点采血，用于药物浓度分析和补体活性检测，血浆化合物浓度采用 LC-MS/MS 进行测定，血清补体活性采用 wieslab assay（Svar Life Science AB, COMPL AP330 RUO）试剂盒进行检测，其中 Normal Human Serum（Complement Technology, NHS）。

实验结果：

在所检测的浓度和时间范围内，同等剂量下，实施例 5 化合物的血药浓度平均值明显高于对照化合物。食蟹猴血药浓度曲线见图 1，食蟹猴血清 AP 活性抑制见图 2。图 2 表明本发明化合物能够有效的抑制食蟹猴血清 AP 活性。

8. 链球菌诱导的大鼠类风湿性关节炎（RA）模型

实验方法：

实验采用 6-9 周龄 Lewis 雌性大鼠（北京维通利华），每组 6 只大鼠，D1 腹腔注射给予链球菌及其他几种细菌的细胞壁肽聚糖复合物（2-3mg 每只大鼠），每天灌胃给药对照化合物（15 mpk）和实施例 5（15mpk），持续 25 天，在不同时期对大鼠进行关节炎评分。评分标准如下：根据病变的不同程度（红肿）按照 0 - 4 分的标准进行评分，每个肢体的最高评分为 4 分，每只动物四肢总和最高评分为 16 分。评分标准如下：0 分，无红肿；1 分，1~2 个指间关节红肿；2 分，3~4 个指间关节红肿；3 分，4 个以上指间关节红肿；4 分，脚趾或手指到踝关节或腕关节严重红肿。

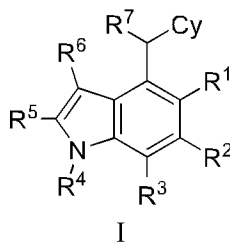
实验结果：

实验结果见图 3，数据表明对照化合物和实施例 5 均能改善化合物的关节炎评分，且实施例 5 化合物的效果显著优于对照化合物，证明本发明化合物，尤其是实施例化合物能够更有效地改善链球菌诱导的大鼠类风湿性关节炎。

以上对本发明的示例性实施方式进行了说明。应当理解，本申请的保护范围不限于上述示例性的实施方式。凡在本发明的精神和原则之内，本领域技术人员所作出的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本申请的保护范围之内。

权利要求

1.式(I)所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物:



其中, R¹选自卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^a取代的下列基团: C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₁₋₄₀烷基氧基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、NH₂;

R²选自H、卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^b取代的下列基团: C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₁₋₄₀烷基氧基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、NH₂;

R³选自卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^c取代的下列基团: C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₁₋₄₀烷基氧基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、NH₂;

R⁴选自H、无取代或任选被1、2个或更多个R^d取代的下列基团: C₁₋₄₀烷基、C₃₋₄₀环烷基、C₁₋₄₀烷基-C(O)-、C₃₋₄₀环烷基-C(O)-、C₁₋₄₀烷基-S(O)₂-、C₃₋₄₀环烷基-C(O)₂-;

R⁵选自H、卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^e取代的下列基团: C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₁₋₄₀烷基氧基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、NH₂;

R⁶选自H、卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^f取代的下列基团: C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₁₋₄₀烷基氧基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、NH₂;

R⁷选自氢、OH、CN、无取代或任选被1、2个或更多个R^g取代的下列基团: C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₁₋₄₀烷基氧基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、NH₂;

或者, R¹、R⁷与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R^h取代的5-20元环结构, 所述5-20元环结构可以选自例如下列基团: C₅₋₂₀环烯基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂环基、5-20元杂芳基;

或者, R⁶、R⁷与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个Rⁱ取代的5-20元环结构, 所述5-20元环结构可以选自例如下列基团: C₅₋₂₀环烯基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂环基、5-20元杂芳基;

Cy选自被1、2、3、4、5、6、7、8个或更多个独立选自R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹的取代基取代的下列基团: C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C₃₋₄₀环烷基-C₁₋₄₀烷基-、C₃₋₄₀环烯基-C₁₋₄₀烷基-、C₃₋₄₀环炔基-C₁₋₄₀烷基-、C₆₋₂₀芳基-C₁₋₄₀烷基-、5-20元杂芳基-C₁₋₄₀烷基-、3-20元杂环基-C₁₋₄₀烷基-、C₃₋₄₀环烷基-C₁₋₄₀烷基-、C₃₋₄₀环烯基-C₁₋₄₀烷基-、C₃₋₄₀环炔基-C₁₋₄₀烷基-、C₆₋₂₀芳

基-C₁₋₄₀烷基-、5-20元杂芳基-C₁₋₄₀烷基-、3-20元杂环基-C₁₋₄₀烷基-，其中基团C_y中的所述3-20元杂环基包含1-5个选自N、O、S的杂原子，且最多只包含一个N原子；

R⁸、R⁹相同或不同，彼此独立地选自H、无取代或任选被1、2个或更多个Rⁱ取代的下列基团：C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C₃₋₄₀环烷基-C₁₋₄₀烷基-、C₃₋₄₀环烯基-C₁₋₄₀烷基-、C₃₋₄₀环炔基-C₁₋₄₀烷基-、C₆₋₂₀芳基-C₁₋₄₀烷基-、5-20元杂芳基-C₁₋₄₀烷基-、3-20元杂环基-C₁₋₄₀烷基-；

R¹⁰、R¹¹相同或不同，彼此独立地选自H、不存在、卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^k取代的下列基团：C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₁₋₄₀烷基氧基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、NH₂；

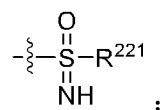
或者，R⁸、R⁹与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个Rⁱ取代的5-20元环结构，所述5-20元环结构可以选自例如下列基团：C₃₋₂₀环烷基、C₅₋₂₀环烯基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂环基、5-20元杂芳基；

或者，R¹⁰、R¹¹与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R^k取代的5-20元环结构，所述5-20元环结构可以选自例如下列基团：C₃₋₂₀环烷基、C₅₋₂₀环烯基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂环基、5-20元杂芳基；

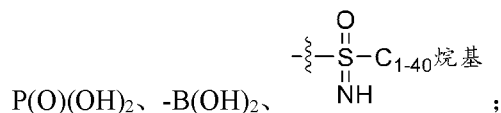
每一个R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h、Rⁱ、R^j、R^k相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO₂、氧代(=O)、硫代(=S)、无取代或任选被1、2个或更多个R^p取代的下列基团：C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₁₋₄₀烷基氧基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C₁₋₄₀烷基硫基、C₂₋₄₀烯基硫基、C₂₋₄₀炔基硫基、C₃₋₄₀环烷基硫基、C₃₋₄₀环烯基硫基、C₃₋₄₀环炔基硫基、C₆₋₂₀芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH₂、-C(O)R¹²、-C(O)OR¹³、-OC(O)R¹⁴、-S(O)₂R¹⁵、-S(O)₂OR¹⁶、-OS(O)₂R¹⁷、-



每一个R^p相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO₂、氧代(=O)、硫代(=S)、无取代或任选被1、2个或更多个R^q取代的下列基团：C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₁₋₄₀烷基氧基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C₁₋₄₀烷基硫基、C₂₋₄₀烯基硫基、C₂₋₄₀炔基硫基、C₃₋₄₀环烷基硫基、C₃₋₄₀环烯基硫基、C₃₋₄₀环炔基硫基、C₆₋₂₀芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH₂、-C(O)R¹²¹、-C(O)OR¹³¹、-OC(O)R¹⁴¹、-S(O)₂R¹⁵¹、-S(O)₂OR¹⁶¹、-OS(O)₂R¹⁷¹、-B(OR¹⁸¹)(OR¹⁹¹)、-P(O)(OR²⁰¹)(OR²¹¹)、-



每一个R^q相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO₂、氧代(=O)、硫代(=S)、C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₁₋₄₀烷基氧基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C₁₋₄₀烷基硫基、C₂₋₄₀烯基硫基、C₂₋₄₀炔基硫基、C₃₋₄₀环烷基硫基、C₃₋₄₀环烯基硫基、C₃₋₄₀环炔基硫基、C₆₋₂₀芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH₂、-C(O)C₁₋₄₀烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NHC₁₋₄₀烷基、-C(O)-NH-OH、-COOC₁₋₄₀烷基、-COOH、-OC(O)C₁₋₄₀烷基、-OC(O)H、-S(O)₂C₁₋₄₀烷基、S(O)₂H、-S(O)₂OC₁₋₄₀烷基、-OS(O)₂C₁₋₄₀烷基、-



R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{121} 、 R^{131} 、 R^{141} 、 R^{151} 、 R^{161} 、 R^{171} 、 R^{181} 、 R^{191} 、 R^{201} 、 R^{211} 、 R^{122} 、 R^{132} 、 R^{142} 、 R^{152} 、 R^{162} 、 R^{172} 、 R^{182} 、 R^{192} 、 R^{202} 、 R^{212} 相同或不同，彼此独立地选自H、 C_{1-40} 烷基、 C_{2-40} 烯基、 C_{2-40} 炔基、 C_{3-40} 环烷基、 C_{3-40} 环烯基、 C_{3-40} 环炔基、 C_{6-20} 芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、 NH_2 。

2. 根据权利要求1所述的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物，其特征在于， R^1 选自卤素、OH、CN、 NO_2 、无取代或任选被1、2个或更多个 R^a 取代的下列基团： C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{3-8} 环烷基氧基、 NH_2 ；

优选地， R^2 选自H、卤素、OH、CN、 NO_2 、无取代或任选被1、2个或更多个 R^b 取代的下列基团： C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{3-8} 环烷基氧基、 NH_2 ；

优选地， R^3 选自卤素、OH、CN、 NO_2 、无取代或任选被1、2个或更多个 R^c 取代的下列基团： C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{3-8} 环烷基氧基、 NH_2 ；

优选地， R^4 选自H、无取代或任选被1、2个或更多个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基；

优选地， R^5 选自H、卤素、OH、CN、 NO_2 、无取代或任选被1、2个或更多个 R^e 取代的下列基团： C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{3-8} 环烷基氧基、 NH_2 ；

优选地， R^6 选自H、卤素、OH、CN、 NO_2 、无取代或任选被1、2个或更多个 R^f 取代的下列基团： C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{3-8} 环烷基氧基、 NH_2 ；

R^7 选自氢、OH、CN、无取代或任选被1、2个或更多个 R^g 取代的下列基团： C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{3-8} 环烷基氧基、 NH_2 ；

优选地， R^1 、 R^7 可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个 R^h 取代的下列基团： C_{5-10} 环烯基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂环基、5-10元杂芳基，例如 C_{5-6} 环烯基、 C_6 芳基、5-6元杂环基、5-6元杂芳基；优选地，所述5-6元杂环基和5-6元杂芳基中包含例如1、2、3、4、5个或更多个选自O、S和N的杂原子，其中N和S可以任选地不被氧化或被氧化成各种氧化状态；优选地， R^1 、 R^7 可以与其连接的原子一起形成与式(I)中吡啶基团稠和的，无取代或任选被1、2个或更多个 R^h 取代的环戊基、环己基、四氢吡喃基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基（其中硫原子不被氧化或被氧化为 $-S(O)_2-$ 基团）；

优选地， R^6 、 R^7 可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个 R^i 取代的下列基团： C_{5-20} 环烯基、 C_{6-20} 芳基、5-20元杂环基、5-20元杂芳基，例如 C_{5-6} 环烯基、 C_6 芳基、5-6元杂环基、5-6元杂芳基；优选地，所述5-6元杂环基和5-6元杂芳基中包含例如1、2、3、4、5个或更多个选自O、S和N的杂原子，其中N和S可以任选地不被氧化或被氧化成各种氧化状态；优选地， R^6 、 R^7 可以与其连接的原子一起形成与式(I)中吡啶基团稠和的，无取代或任选被1、2个或更多个 R^h 取代的环戊基、环己基、四氢吡喃基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基（其中硫原子不被氧化或被氧化为 $-S(O)_2-$ 基团）；

优选地， C_y 可以选自被1、2、3、4、5、6、7、8个或更多个独立选自 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 的取代基取代的下列基团： C_{3-40} 环烷基、 C_{6-20} 芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基，其中基团 C_y 中的所述3-20元杂环基包含1-5个选自N、O、S的杂原子，且最多只包含一个N原子；

优选地， C_y 可以选自被1、2、3、4、5、6、7、8个选自 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 的取代基取代的3-20元杂环基，例如 C_y 选自被 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 取代，且任选可进一步被1、2、3或4个独立选自 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 的取代基取代的3-20元杂环基，其中基团 C_y 中的所述3-20元杂环基包含1-3个选自N、O、S的杂原子，且最多只包含一个N原子；

优选地， C_y 可以选自下列饱和的或不饱和的非芳族碳环或杂环环系：4-、5-、6-或7-元的单环，7-、8-、9-、10-、11-或12-元的二环（如稠环、桥环、螺环）或10-、11-、12-、13-、14-或15-元的三环环系，并且所述环系含有1-5个选自O、S和N的杂原子，且最多只包含一个N原子，其中如果存在，N原子和S原子可以任选地不被氧化或被氧化成各种氧化状态；

优选地，Cy包含1个N原子和任选存在或不存在的1或2个选自O或S的原子；优选地，当Cy选自二环体系时，N原子与O原子或S原子处于二环中不同的环结构之中；

优选地，Cy至多包含2个杂原子，且其中有且仅有一个杂原子选自个N原子；

优选地，Cy可以选自下列的环基团：哌啶基；

与选自环丙基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、苯基的环系稠和的哌啶基；

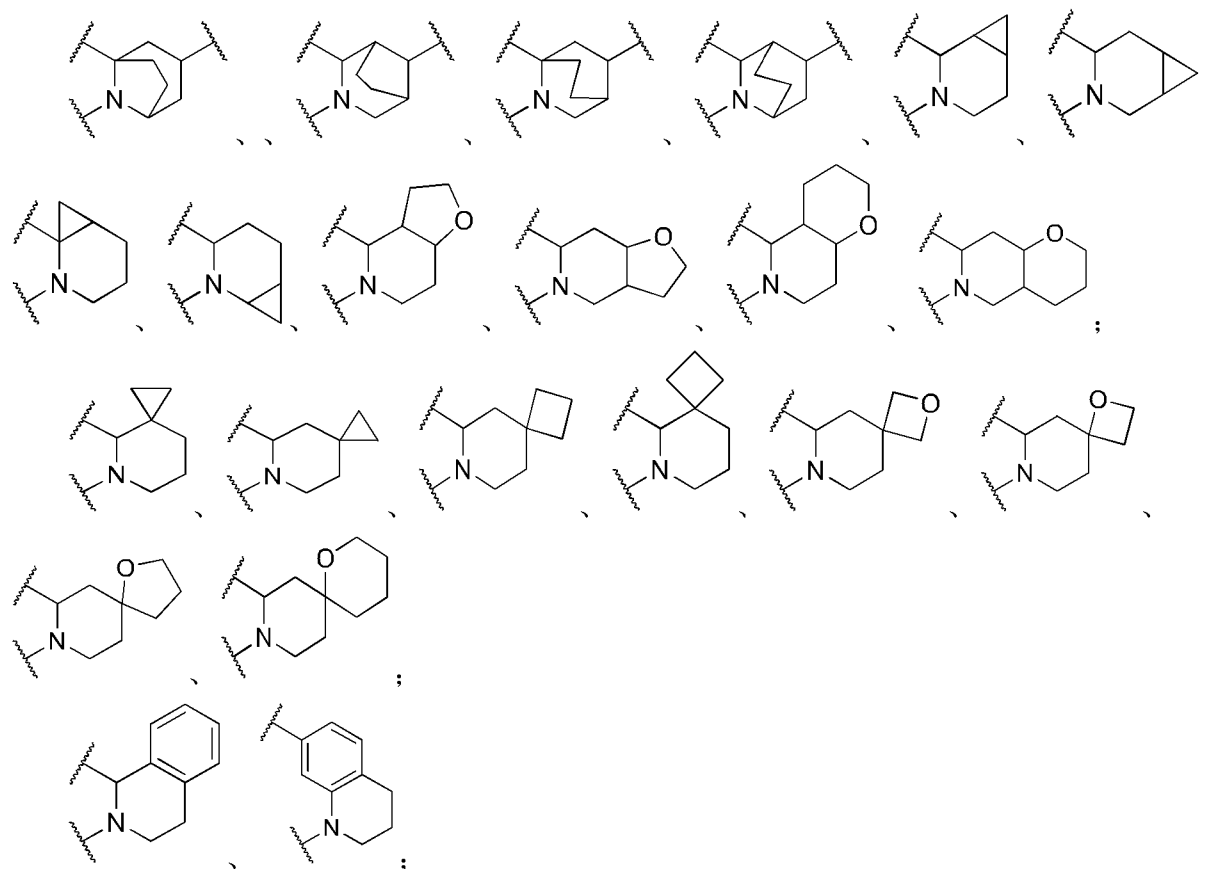
氮杂和/或氧杂的螺[2.4]、[3.4]、[4.4]、[2.5]、[3.5]、[4.5]或[5.5]环基团；

氮杂和/或氧杂的二环[2.2.1]、[2.2.2]、[3.2.1]、[3.2.2]或[3.3.2]环基团；

优选地，Cy中的N原子与式(I) Cy基团和R⁷基团共用的C原子键合；

优选地，Cy可以选自单环、稠环、桥环基团，例如下列基团：

哌啶基；



优选地，R⁸可以选自任选被1、2个或更多个Rⁱ取代的下列基团：C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、3-20元杂环基，例如苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基、吡喃基、苯并环己烷基、苯并环戊烷基、苯并呋喃基、苯丙四氢呋喃基；

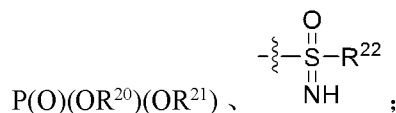
优选地，R⁹相同或不同，彼此独立地选自H、无取代或任选被1、2个或更多个R^j取代的C₁₋₆烷基；

优选地，R⁸、R⁹可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个Rⁱ取代的下列基团：C₅₋₁₀环烯基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂环基、5-10元杂芳基；

优选地，R¹⁰、R¹¹可以相同或不同，彼此独立地选自卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^k取代的下列基团：C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-6元杂芳基、3-6元杂环基、C₁₋₆烷基氧基、C₃₋₆环烷基氧基、C₆₋₁₀芳基氧基、5-6元杂芳基氧基、3-6元杂环基氧基、NH₂；

优选地，R¹⁰、R¹¹可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R^k取代的下列基团：C₅₋₁₀环烯基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂环基、5-10元杂芳基；

优选地，每一个Rⁱ相同或不同，彼此独立地选自无取代或任选被1、2个或更多个R^p取代的下列基团：C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、3-10元杂环基、C₁₋₆烷基氧基、C₃₋₈环烷基氧基、C₆₋₁₀芳基氧基、5-10元杂芳基氧基、3-10元杂环基氧基、NH₂、-C(O)R¹²、-C(O)OR¹³、-B(OR¹⁸)(OR¹⁹)、-



优选地，每一个R^k相同或不同，彼此独立地选自卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^p取代的下列基团：C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-6元杂芳基、3-6元杂环基、C₁₋₆烷基氧基、C₃₋₆环烷基氧基、C₆₋₁₀芳基氧基、5-6元杂芳基氧基、3-6元杂环基氧基、NH₂；

优选地，每一个R^p相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、无取代或任选被1、2个或更多个R^q取代的下列基团：C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-6元杂芳基、3-6元杂环基、C₁₋₆烷基氧基、C₃₋₈环烷基氧基、C₆₋₁₀芳基氧基、5-6元杂芳基氧基、3-6元杂环基氧基、NH₂、-C(O)R¹²¹、-C(O)OR¹³¹、-



优选地，R^q具有权利要求1所述的定义；

优选地，R¹²、R¹³、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R¹²¹、R¹³¹、R¹⁸¹、R¹⁹¹、R²⁰¹、R²¹¹相同或不同，彼此独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-6元杂芳基、3-6元杂环基、NH₂。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物，其特征在于，所述化合物具有式(I-1)或式(I-2)所示的结构：



其中，W选自CH、O或S；

Y、Z相同或不同，彼此独立地选自CHR¹¹、O或S；

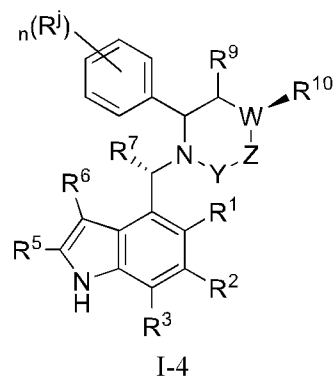
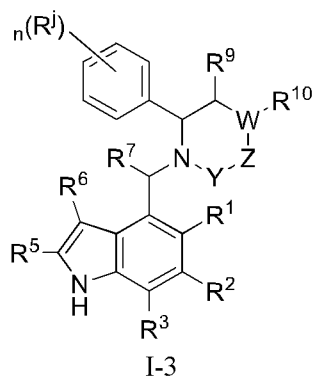
R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹独立地具有权利要求1或2所述的定义；

优选地，W与Z或Z与Y之间可以形成碳碳单键或碳碳双键；

优选地，当W选自O或S时，R¹⁰不存在；

优选地，当W选自CH时，R¹⁰选自H、卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^k取代的下列基团：C₁₋₄₀烷基、C₂₋₄₀烯基、C₂₋₄₀炔基、C₃₋₄₀环烷基、C₃₋₄₀环烯基、C₃₋₄₀环炔基、C₆₋₂₀芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C₁₋₄₀烷基氧基、C₂₋₄₀烯基氧基、C₂₋₄₀炔基氧基、C₃₋₄₀环烷基氧基、C₃₋₄₀环烯基氧基、C₃₋₄₀环炔基氧基、C₆₋₂₀芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、NH₂，其中R^k具有权利要求1或2所述的定义。

4. 根据权利要求3所述的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物，其特征在于，所述化合物具有式(I-3)或式(I-4)所示的结构：



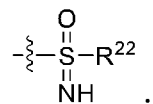
其中, W、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、R⁹、R¹⁰、R^j独立地具有权利要求3所述的定义;

n选自1、2、3、4或5;

优选地, n可以选自1、2或3;

优选地, 每一个R^j可以是苯基2、3-、4-或5-位上的取代基;

优选地, 每一个R^j可以独立地选自无取代或任选被1、2个或更多个R^p取代的下列基团: C₁₋₆烷基、



NH₂、-C(O)R¹²、-C(O)OR¹³、-B(OR¹⁸)(OR¹⁹)、-P(O)(OR²⁰)(OR²¹)、

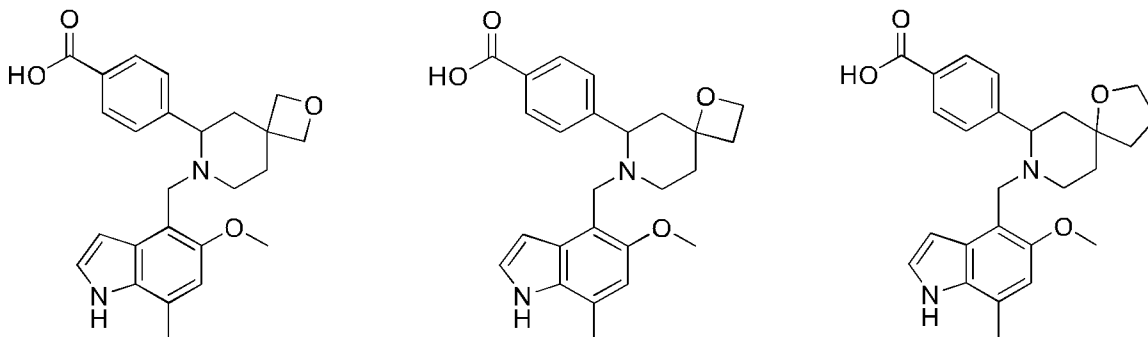
优选地, R¹⁰选自卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^k取代的下列基团: C₁₋₆烷基(如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基)、C₃₋₈环烷基(如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基)、3-6元杂环基(如吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基)、C₁₋₆烷基氧基、C₃₋₆环烷基氧基、3-6元杂环基氧基、NH₂;

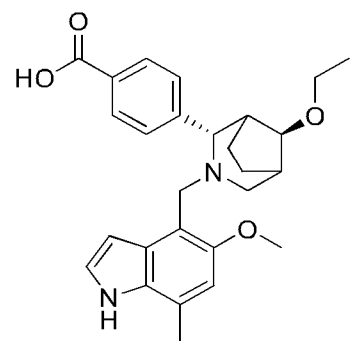
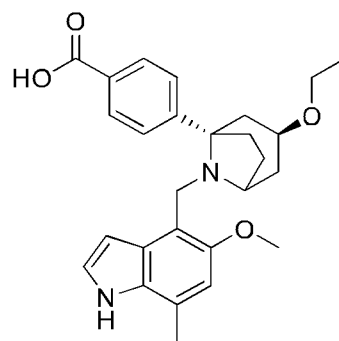
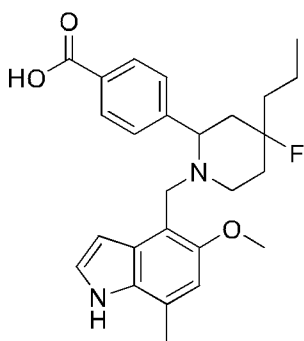
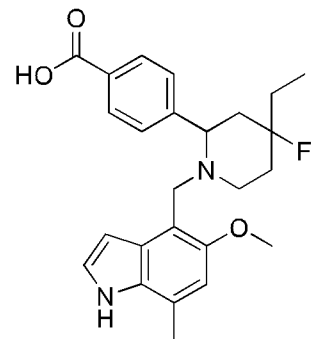
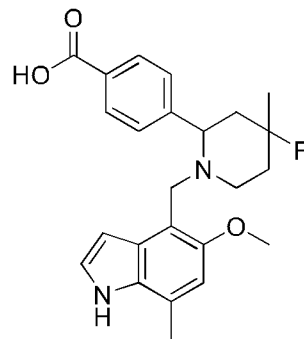
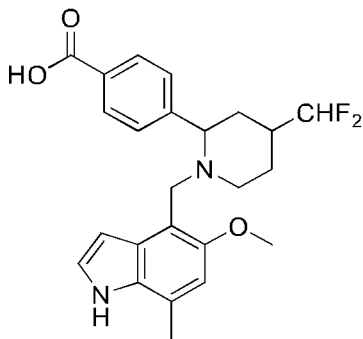
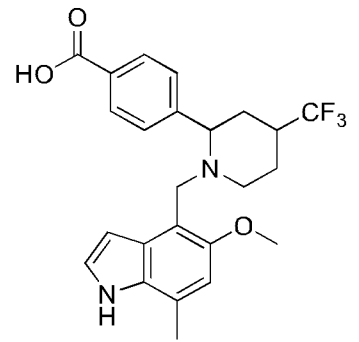
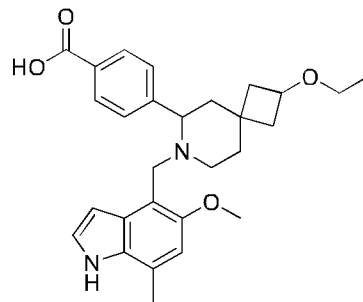
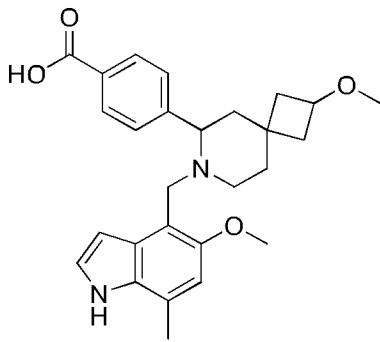
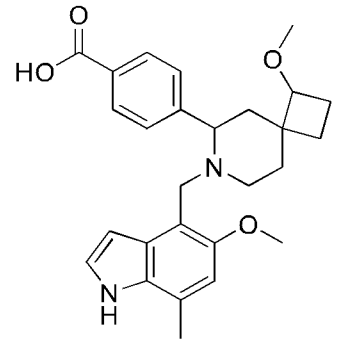
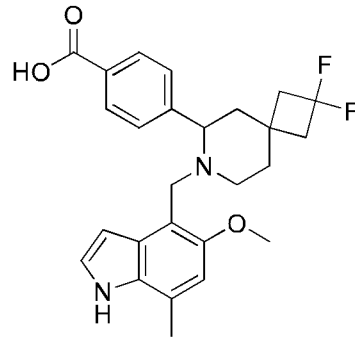
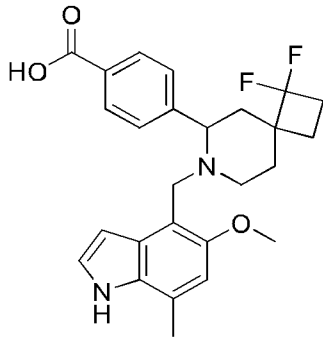
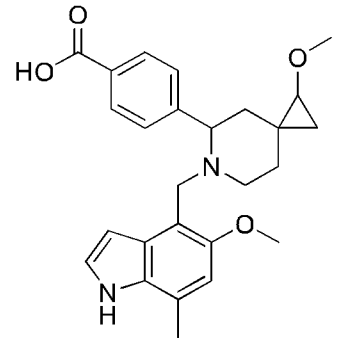
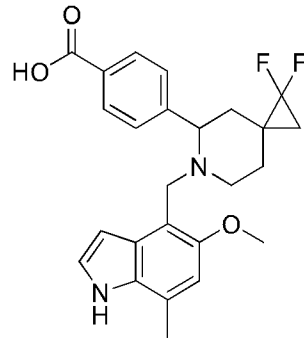
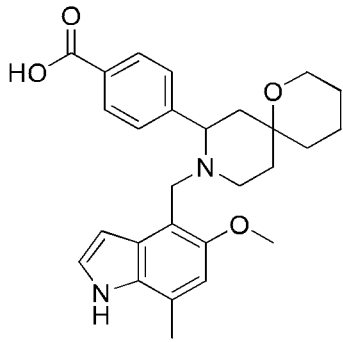
优选地, 每一个R^k相同或不同, 彼此独立地选自卤素、OH、CN、NO₂、无取代或任选被1、2个或更多个R^p取代的下列基团: C₁₋₆烷基(如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基)、C₃₋₈环烷基(如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基)、C₆₋₁₀芳基(如苯基)、5-6元杂芳基(如吡咯基、吡啶基、吡嗪基、咪唑基、三唑基)、3-6元杂环基(如吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基)、C₁₋₆烷基氧基、C₃₋₆环烷基氧基、C₆₋₁₀芳基氧基、5-6元杂芳基氧基、3-6元杂环基氧基;

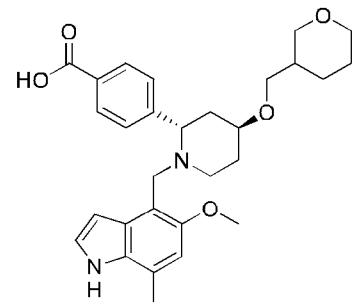
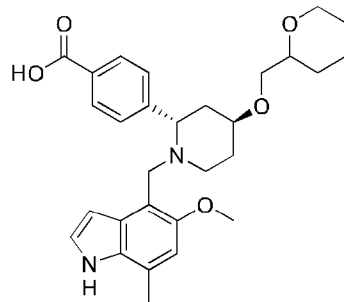
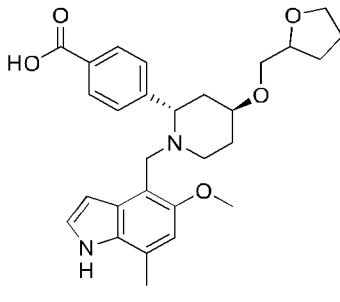
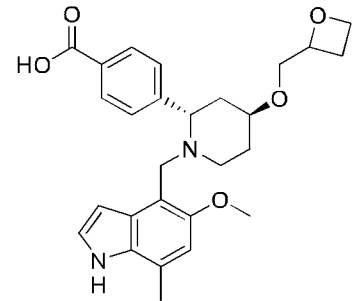
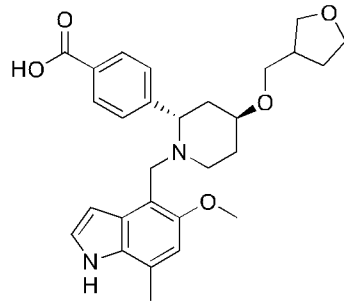
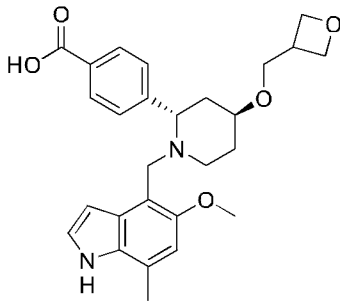
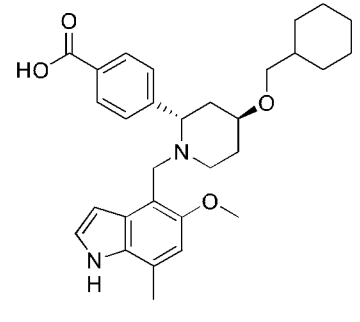
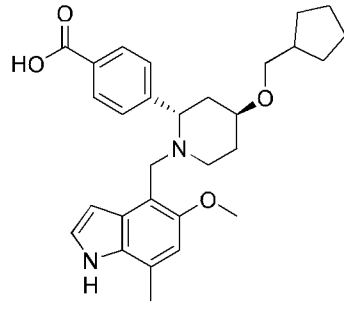
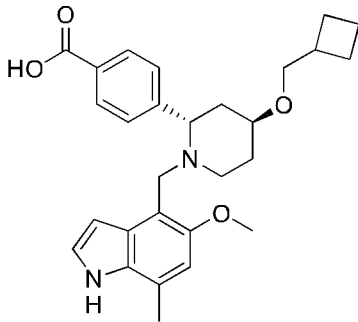
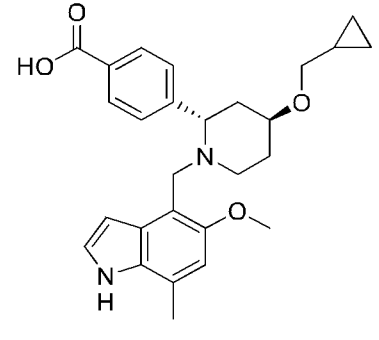
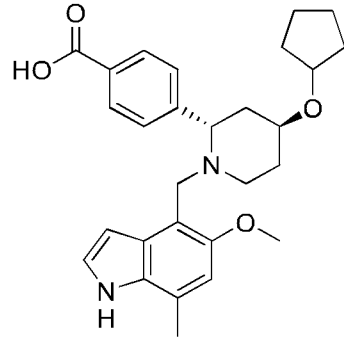
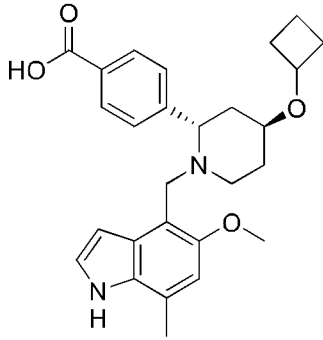
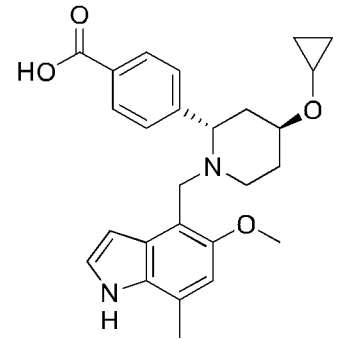
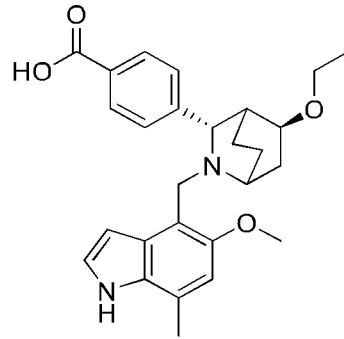
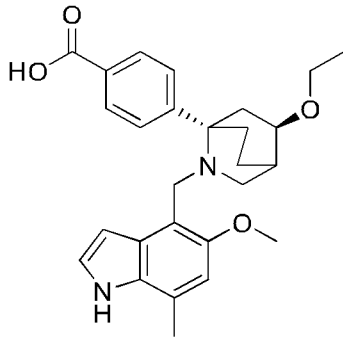
优选地, 每一个R^p相同或不同, 彼此独立地选自H、卤素(F、Cl、Br或I)、OH、无取代或任选被1、2个或更多个R^q取代的下列基团: C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-6元杂芳基、3-6元杂环基、C₁₋₆烷基氧基、C₃₋₈环烷基氧基、C₆₋₁₀芳基氧基、5-6元杂芳基氧基、3-6元杂环基氧基、NH₂;

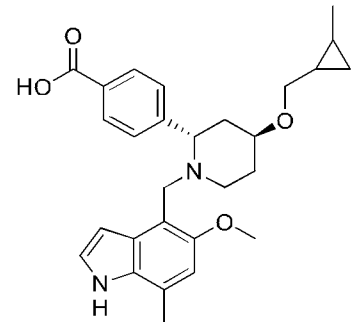
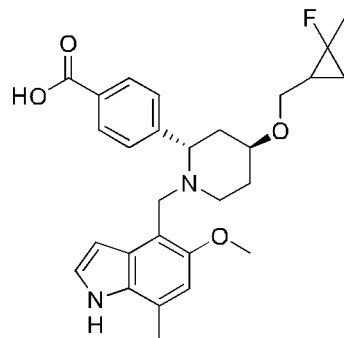
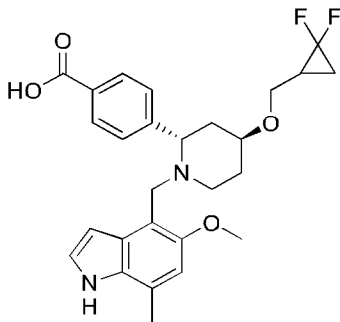
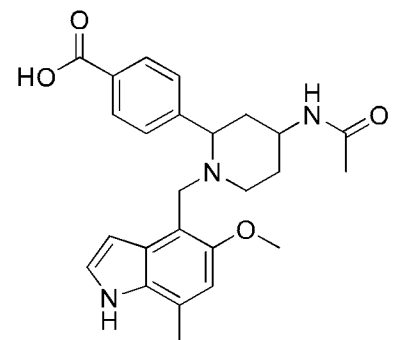
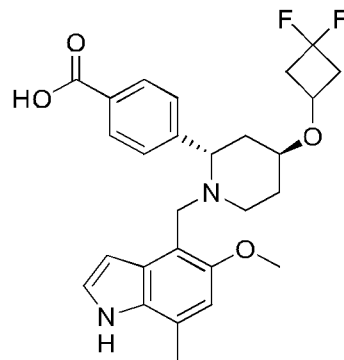
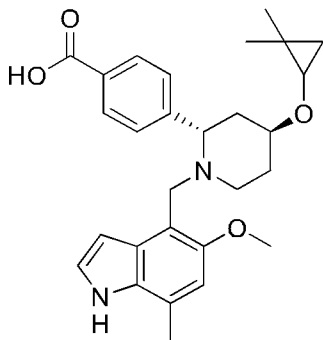
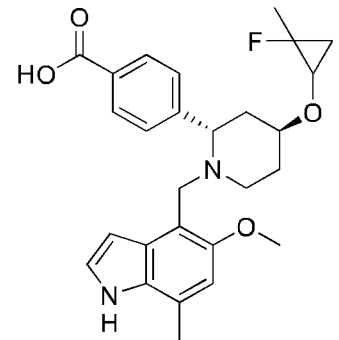
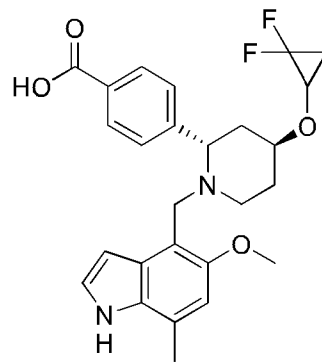
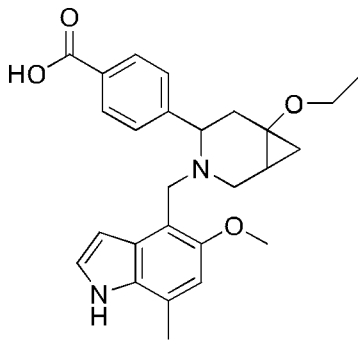
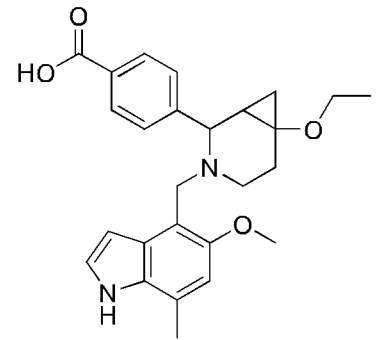
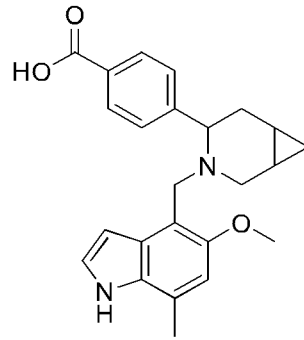
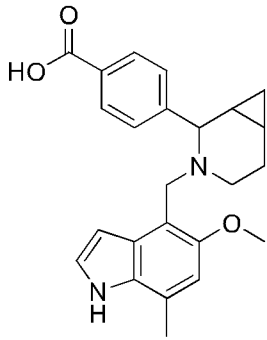
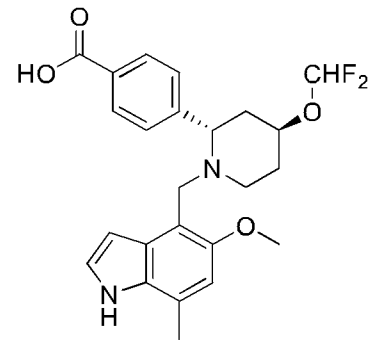
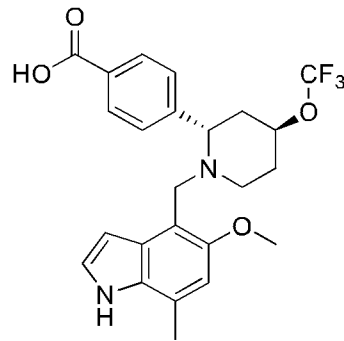
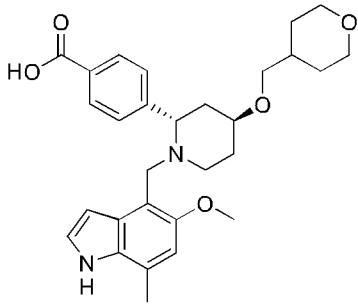
优选地, 所述化合物及其取代基(如甲基、乙基)中的1、2、3个或更多个H原子可以任选地替换为其同位素(如D), 以形成诸如CD₃、C₂D₅的基团。

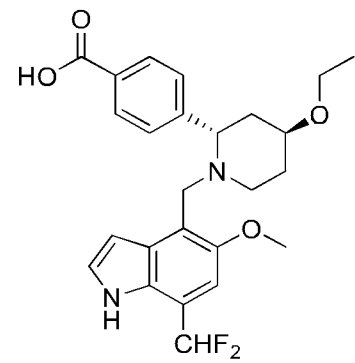
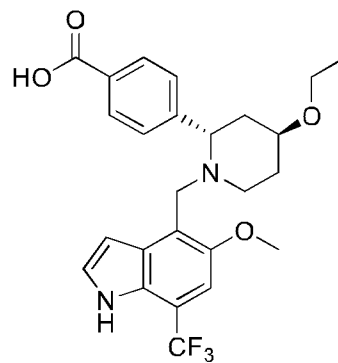
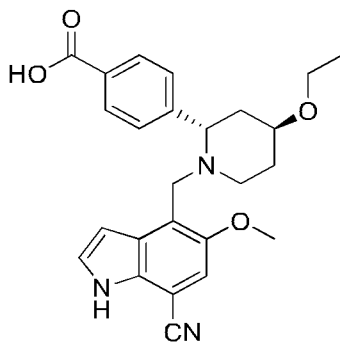
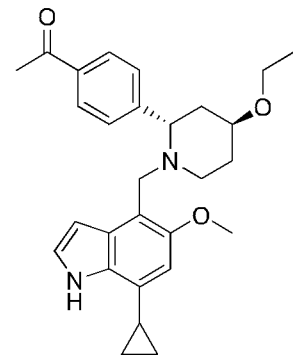
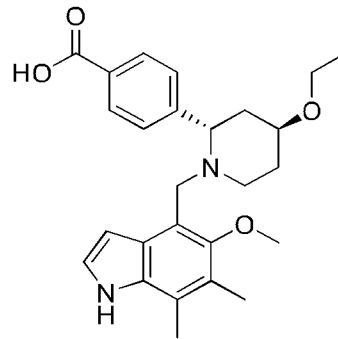
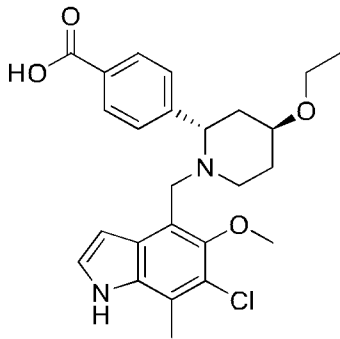
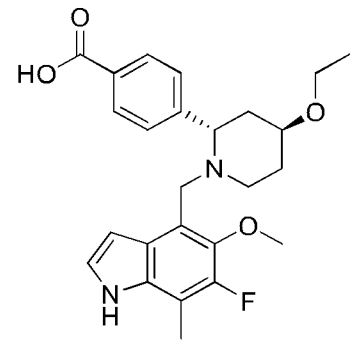
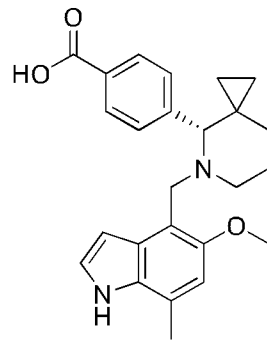
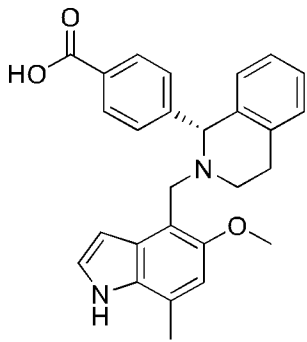
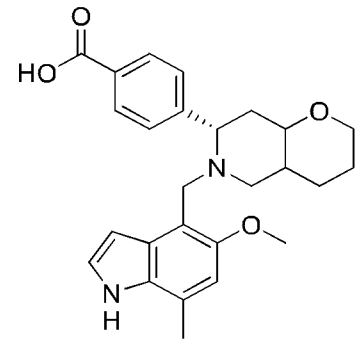
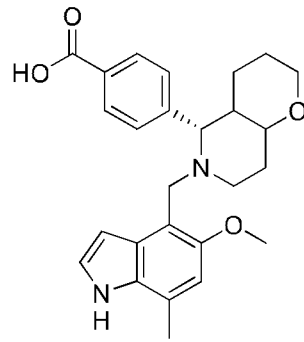
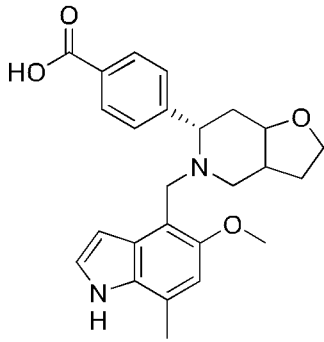
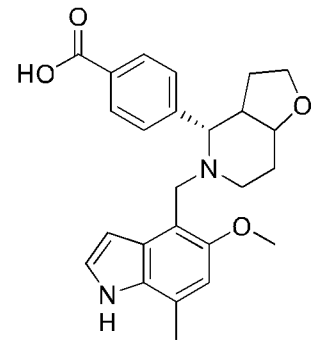
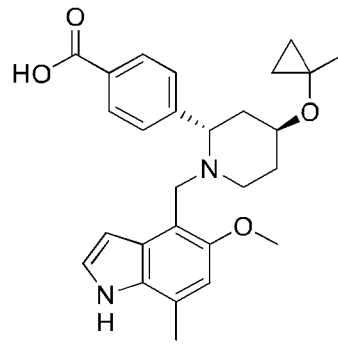
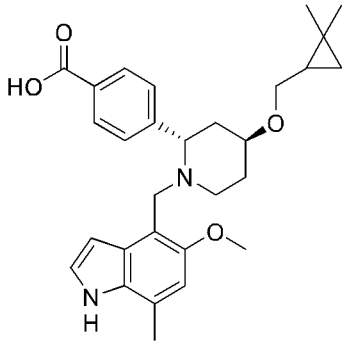
5. 根据权利要求1-4任一项所述的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物, 其特征在于, 所述化合物可选自下列化合物:

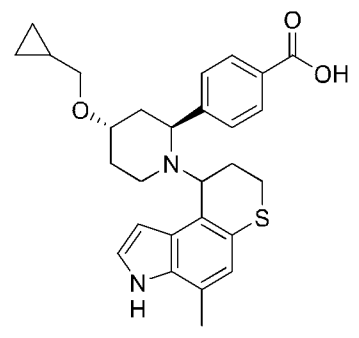
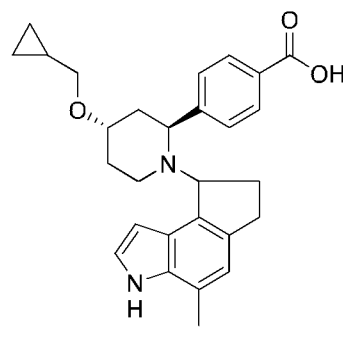
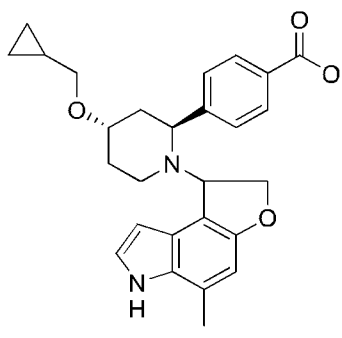
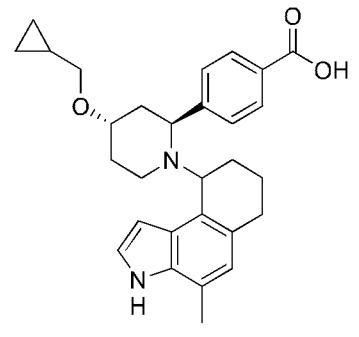
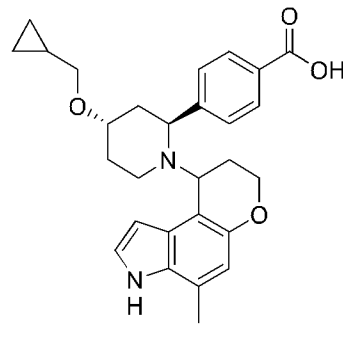
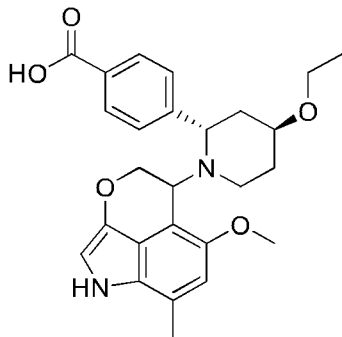
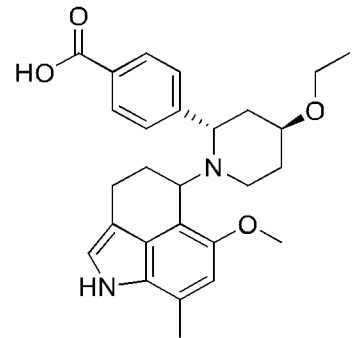
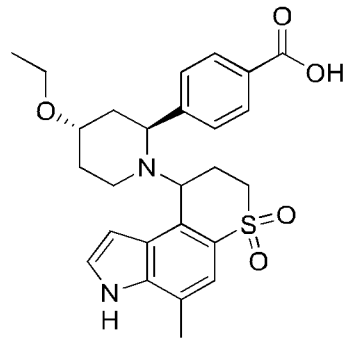
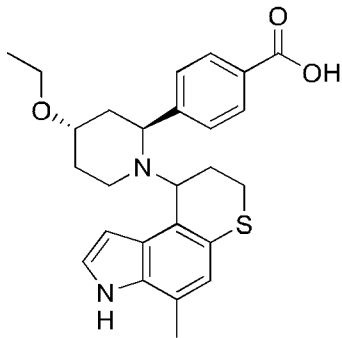
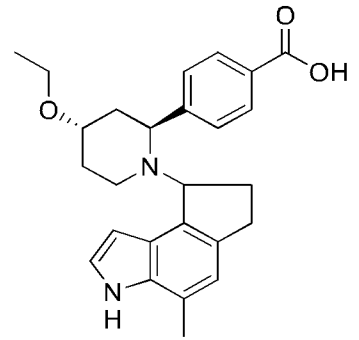
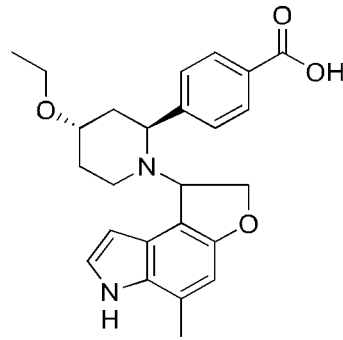
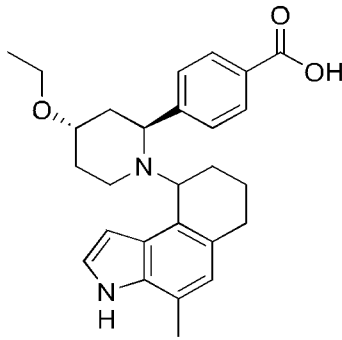
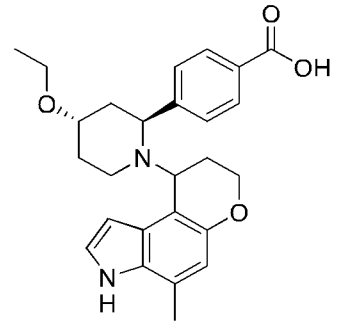
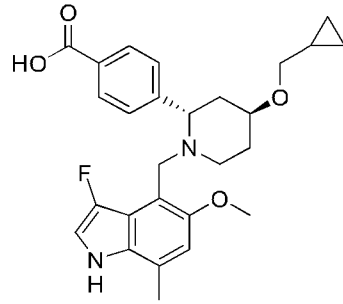
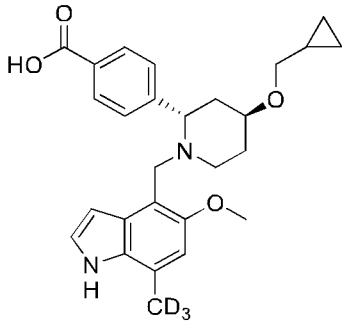


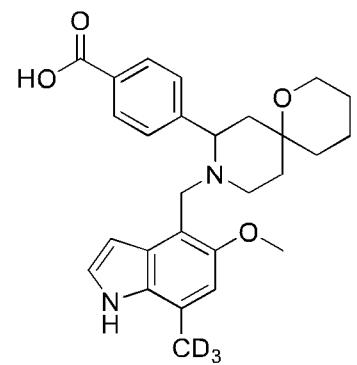
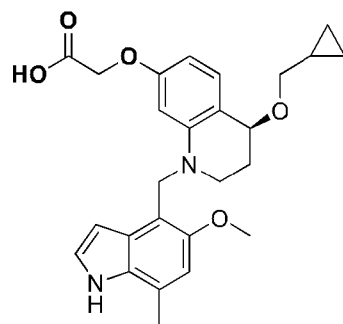
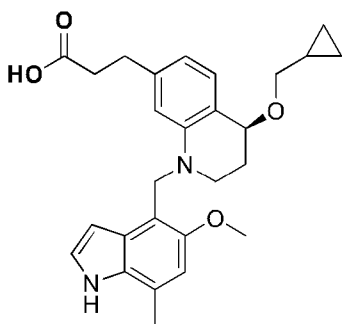
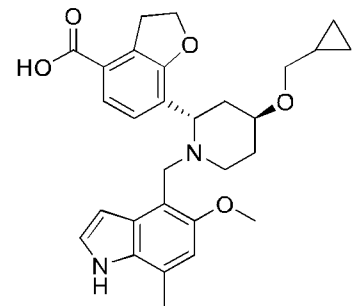
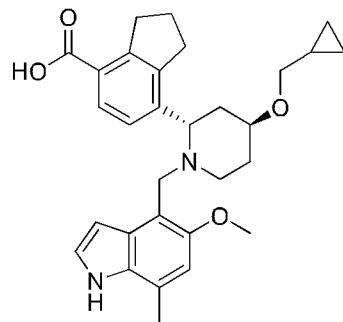
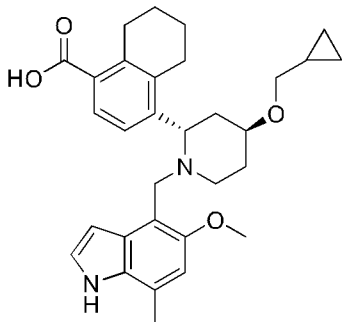
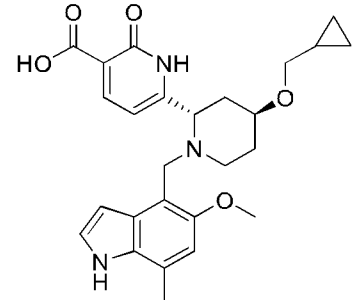
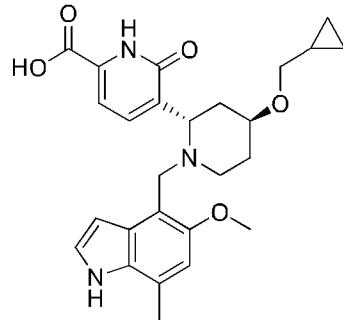
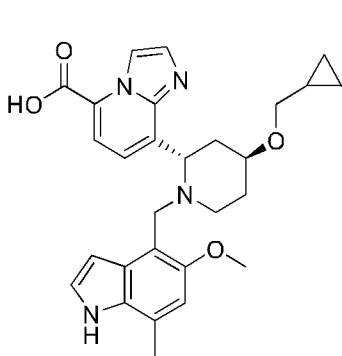
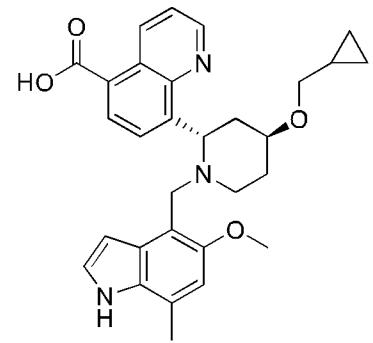
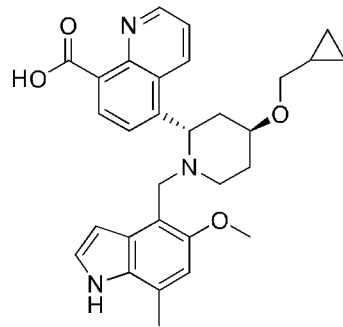
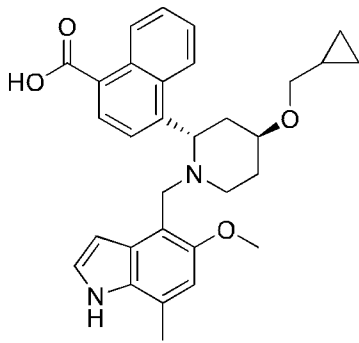
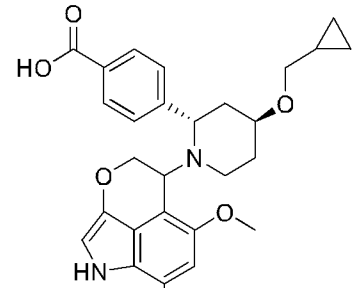
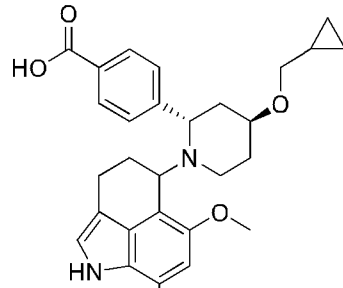
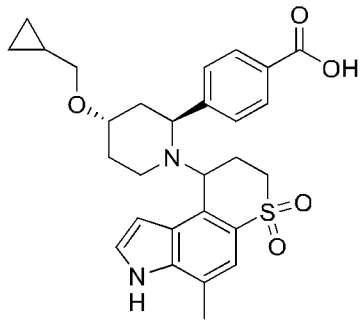


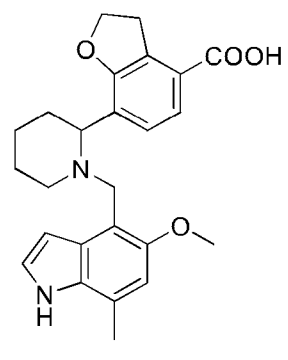
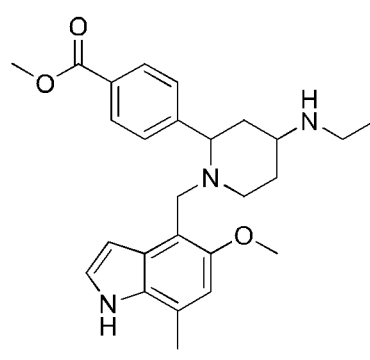
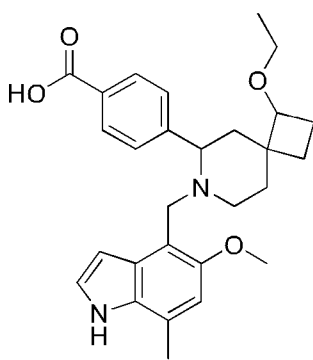
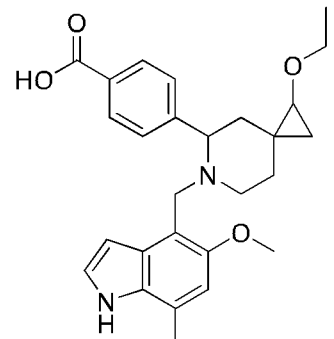
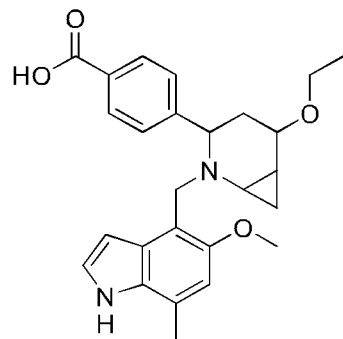
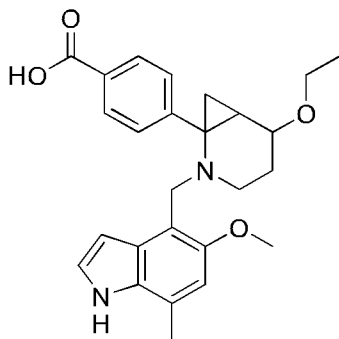
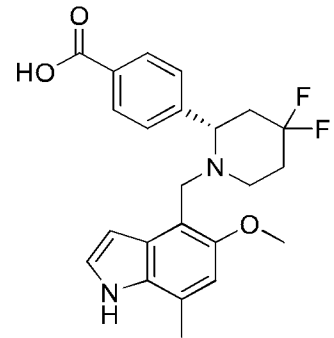
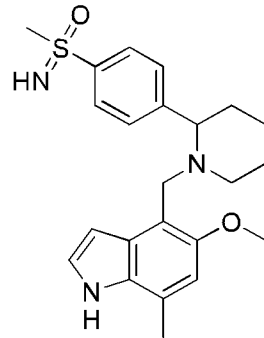
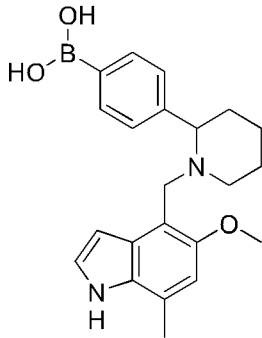
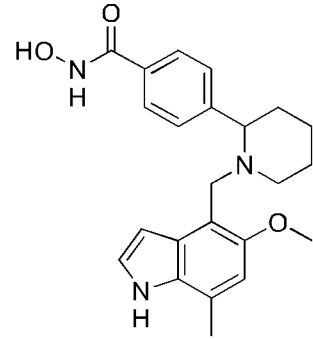
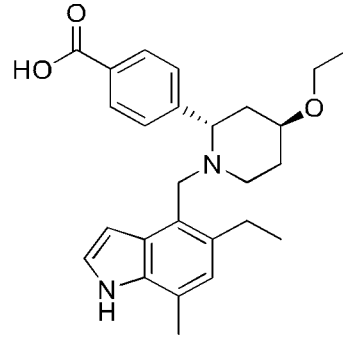
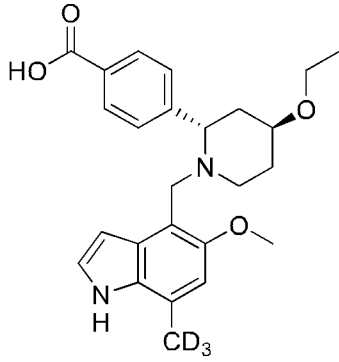
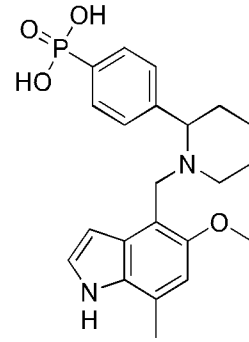
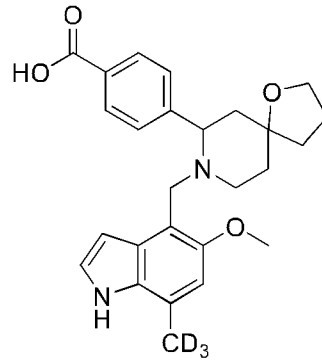
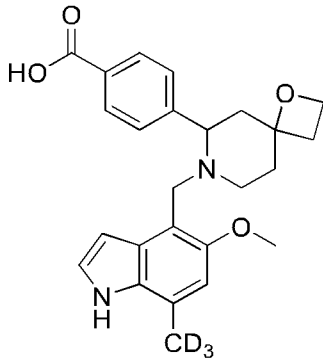


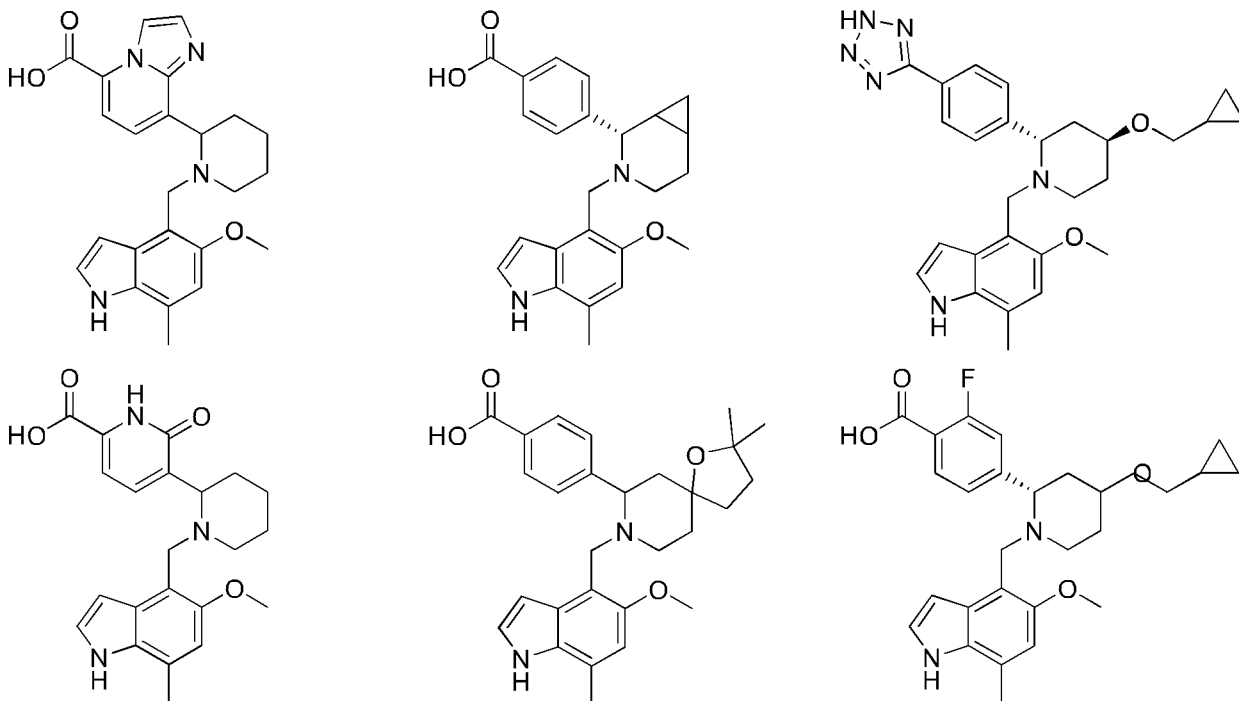




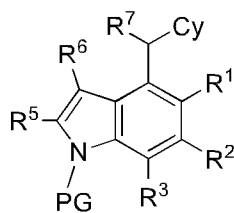








6.式 (IV) 所示的化合物:

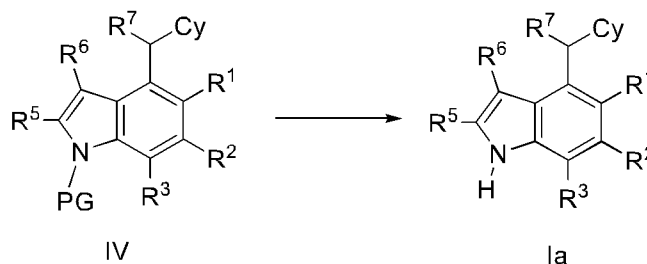


IV

其中, PG为保护基团; PG可以选自氨基保护基; 其中, 适宜的PG可以选自C₁₋₄₀烷基、C₆₋₂₀芳基C₁₋₄₀烷基-, 例如叔丁基、异丙基、苄基、叔丁氧基羰基 (Boc)、2-联苯基-2-丙氧羰基、苄氧基羰基、苄甲氧羰基 (Fmoc)、三氟乙酰基;

R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、Cy独立地具有权利要求1-5任一项所述的定义。

7. 权利要求1-5任一项所述化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物的制备方法, 包括以式 (IV) 化合物为起始物进行反应得到式 (Ia) 化合物, 得到R⁴为H的式 (I) 所示化合物:



IV

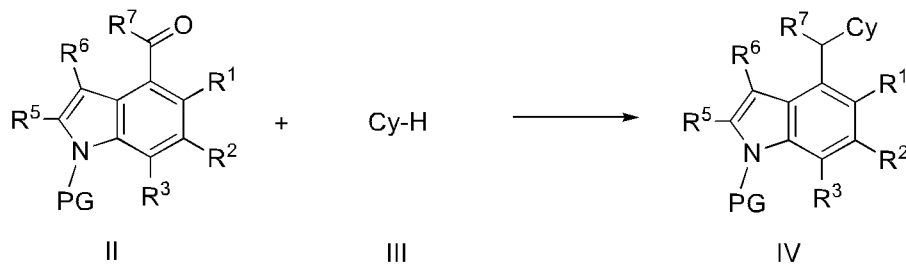
Ia

以及任选地, 将式 (Ia) 化合物与R⁴-L¹反应, 得到R⁴为权利要求1-5任一项中H以外基团的式 (I) 所示化合物; L¹为离去基团, 例如为OH、F、Cl、Br、I、卤代C₁₋₄₀烷基;

其中, PG、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、Cy独立地具有权利要求1-6任一项所述的定义;

根据本发明的实施方案, 式 (IV) 化合物在脱去保护基团PG的条件下进行反应, 得到式 (I) 化合物;

优选地，式（IV）所示化合物的制备方法，包括以式（II）化合物和式（III）化合物反应得到式（IV）所示化合物；



其中，PG、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、Cy独立地具有权利要求1-6任一项所述的定义；

优选地，所述制备方法可以在溶剂如有机溶剂的存在下进行；例如，所述的有机溶剂可以选自下列的至少一种：醇类，如甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇；醚类，如乙基丙基醚、正丁基醚、苯甲醚、苯乙醚、环己基甲基醚、二甲基醚、二乙基醚、二甲基乙二醇、联苯醚、二丙基醚、二异丙基醚、二正丁基醚、二异丁基醚、二异戊基醚、乙二醇二甲基醚、异丙基乙基醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、二氧六环、二氯二乙基醚、以及环氧乙烷和/或环氧丙烷的聚醚；脂肪族、环脂肪族或芳香族烃类，如戊烷、己烷、庚烷、辛烷、壬烷，以及可能被氟和氯原子取代的类，如亚甲基氯化物、二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、氟苯、氯苯或二氯苯；环己烷、甲基环己烷、石油醚、辛烷、苯、甲苯、氯苯、溴苯、二甲苯；酯类如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯及碳酸二甲酯、碳酸二丁酯或碳酸乙烯酯；

优选地，所述制备方法可以在还原剂存在下进行；所述还原剂用于还原碳氮双键，所述还原剂可以选自硼氢化钠、硼氢化钾、硼氢化锂、醋酸硼氢化钠、氰基硼氢化钠、氢化铝锂。

8. 一种药物组合物，其包含治疗有效量的权利要求1-5任一项所述化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物中的至少一种。

9. 治疗与补体旁途径活化有关的疾病的方法，包括给予患者预防或治疗有效量的权利要求1-5任一项所述化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物中的至少一种；

优选地，所述与补体旁途径活化有关的疾病包括阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、原发性肾小球肾炎(IgAN)、膜性肾病(MN)、C3肾小球肾炎(C3G)、年龄相关性黄斑变性(AMD)、地图状萎缩(GA)、非典型溶血尿毒症综合征(aHUS)、溶血尿毒症综合征(HUS)、糖尿病性视网膜病变(DR)、血液透析并发症、溶血性贫血或血液透析、神经脊髓炎(NMO)、关节炎、类风湿性关节炎、肝脏类炎症、皮炎和肌萎缩性侧索硬化、重症肌无力(MG)、呼吸系统疾病和心血管等疾病。

10. 权利要求6所述的式（IV）所示的化合物在制备权利要求1-5任一项所述化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂化物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物中的用途。

化合物的血药浓度-时间曲线

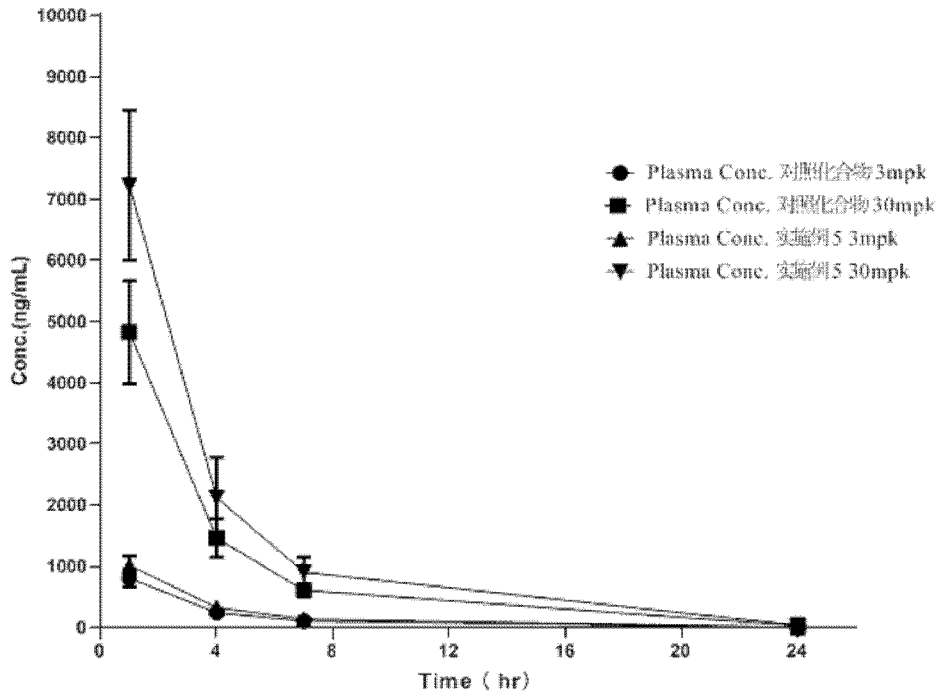


图 1

化合物的AP抑制活性

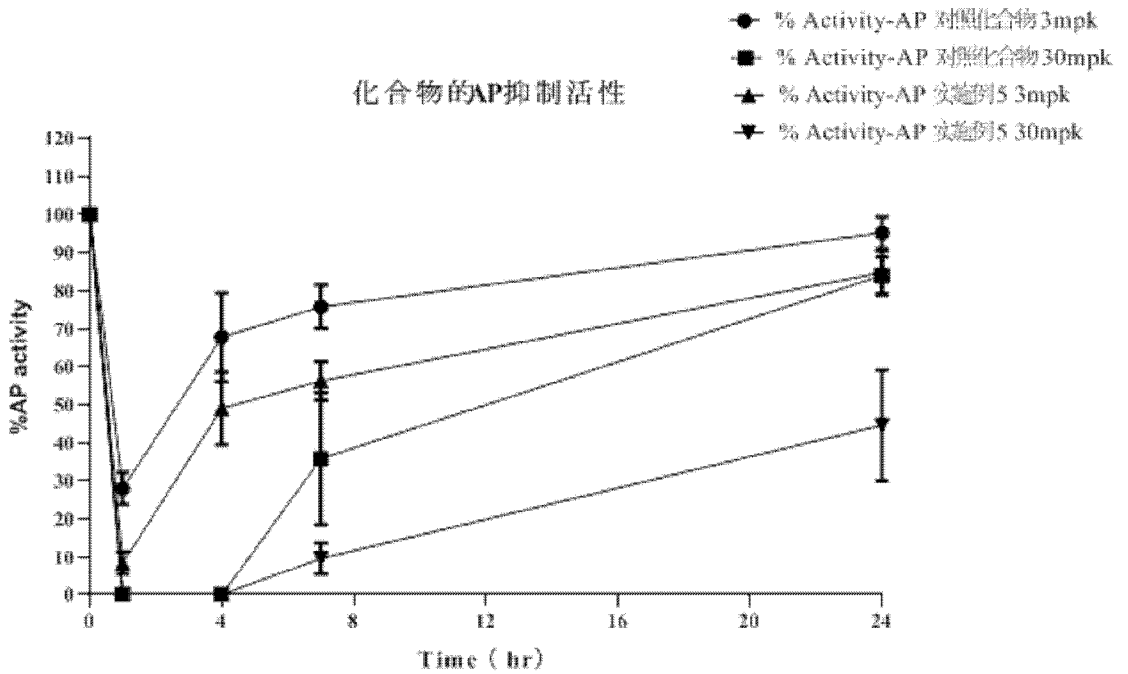


图 2

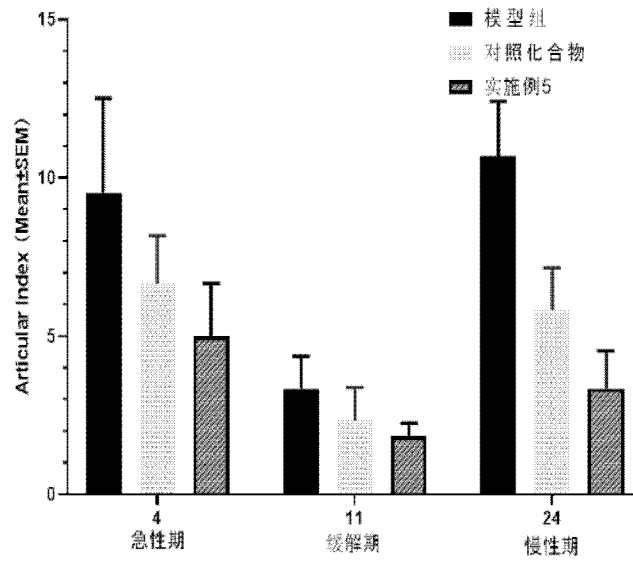


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/110859

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 401/14(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 209/02(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61P 27/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI, EPODOC, CNPAT, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CNKI, 万方, 百度: 补体因子, 补体旁路, 阵发性睡眠性血红蛋白尿症, 吗啉, 哌啶, piperidinyl indole, complement, factor B inhibitor, structural general formula search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 109414441 A (ACHILLION PHARMACEUTICALS, INC.) 01 March 2019 (2019-03-01) embodiments 11-15, compounds 19-28, 30-35, description paragraphs 175-253, 368-372	1-10
X	CN 105579444 A (NOVARTIS AG) 11 May 2016 (2016-05-11) embodiment -1- embodiment -42, description paragraphs 474-481, 491-494	1-10
X	MAINOLFI Nello et al. "Discovery of 4-((2S, 4S)-4-Ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic Acid (LNP023), a Factor B Inhibitor Specifically Designed To Be Applicable to Treating a Diverse Array of Complement Mediated Diseases" <i>J. Med. Chem.</i> , Vol. 63, 19 February 2020 (2020-02-19), pp. 5697-5722	1-10
X	SCHUBAR Anna et al. "Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases" <i>PNAS</i> , Vol. 116, No. 16, 16 April 2019 (2019-04-16), pages 5697-5722, Supplementary Information section	1-10
X	CN 111032042 A (NOVARTIS AG) 17 April 2020 (2020-04-17) description paragraphs 6, 28-37, claims 1-11	1-5, 8-9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 October 2021		Date of mailing of the international search report 08 November 2021
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

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

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

1. Claims Nos.: **9**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] Claim 9 sets forth a method for treating diseases related to complement bypass pathway activation, and thus relates to treatment methods for diseases. A search has been carried out on the subject matter of a pharmaceutical use corresponding to the claimed treatment method.

2. Claims Nos.: **1-2,6-10**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
 - [1] The compound of formula (I) claimed in claims 1-2, 6-10 covers a large amount of compounds that are known in the prior art, in particular when a substituent Cy is substituted layer by layer in a general formula, so it is difficult for the examiner to make a search exhausting the prior art with regard to the scope of the current claims. Meanwhile, the substituent in said formula (I) is substituted layer by layer, resulting in said claims covering a large scope of protection. However, the description of the present application only verifies the inhibitory activity on complement factor B of the portion of specific compounds in which Cy in the general formula is selected from piperidine or other saturated nitrogen-containing heterocycles, and R⁴ is selected from hydrogen. On the basis of the content disclosed by the present application, a person skilled in the art could not determine that the compound of formula (I) to which claims 1-2 and 8-9 relate can solve the technical problem of the present application. Claims 1-2, 8-9 are not supported by the description. Meanwhile, claims 6-7 and 10 relate to an intermediate of general formula (I) and the uses thereof, and are also not supported by the description. In the present report, a search has been carried out on the basis of the scope of a reasonable summary of the content fully disclosed in the description, that is, the scope of the search is the technical solution defined in claim 2 when Cy is selected from heterocycles substituted by 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 or more substituents independently selected from R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹, the heterocycles being saturated heterocycles containing a nitrogen atom, and when an N atom in Cy is bonded to a C atom shared by the Cy group in formula (I) and the R⁷ group.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/110859

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	109414441	A	01 March 2019	MX	2018016046	A	02 May 2019
				US	2019135825	A1	09 May 2019
				EP	3448389	A1	06 March 2019
				US	2020165262	A1	28 May 2020
				AU	2017290593	A1	03 January 2019
				JP	2019527203	A	26 September 2019
				RU	2018145364	A	28 July 2020
				EP	3448389	A4	30 October 2019
				US	10961252	B2	30 March 2021
				CA	3029262	A1	04 January 2018
				IL	263783	D0	31 January 2019
				KR	20190036520	A	04 April 2019
				WO	2018005552	A1	04 January 2018
				SG	11201811491	Y A	30 January 2019
				CN	105579444	A	11 May 2016
KR	102242742	B1	23 April 2021				
BR	112016000909	A8	07 January 2020				
WO	2015009616	A1	22 January 2015				
AU	2014290298	B2	15 June 2017				
EP	3022192	B1	11 October 2017				
PT	3022192	T	15 January 2018				
TN	2016000017	A1	05 July 2017				
UA	117371	C2	25 July 2018				
CA	2917839	A1	22 January 2015				
IL	243540	A	26 September 2019				
JP	6378761	B2	22 August 2018				
PH	12016500072	A1	18 April 2016				
KR	20160030556	A	18 March 2016				
JP	2016526576	A	05 September 2016				
US	2018009795	A1	11 January 2018				
EP	3299365	A1	28 March 2018				
AP	201608992	D0	31 January 2016				
AU	2014290298	A1	11 February 2016				
CY	1119767	T1	27 June 2018				
HR	P20172000	T1	09 February 2018				
IL	268623	A	30 January 2020				
US	10093663	B2	09 October 2018				
IL	268623	D0	31 October 2019				
GT	201600007	A	18 December 2018				
US	9682968	B2	20 June 2017				
EP	3022192	A1	25 May 2016				
AP	2016008992	A0	31 January 2016				
HK	1221217	A1	26 May 2017				
EA	201690223	A1	30 June 2016				
TW	I641600	B	21 November 2018				
LT	3022192	T	27 December 2017				
PE	20161066	A1	30 October 2016				
IL	243540	D0	29 February 2016				
ES	2655855	T3	21 February 2018				
AP	201608992	A0	31 January 2016				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/110859

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		PL 3022192 T3	30 March 2018
		SG 11201600086 P A	26 February 2016
		UY 35663 A	27 February 2015
		CU 24397 B1	04 April 2019
		MX 351291 B	09 October 2017
		JO 3425 B1	20 October 2019
		PH 12016500072 B1	18 April 2016
		CU 20160006 A7	31 August 2016
		CN 105579444 B	01 May 2018
		CL 2016000060 A1	10 June 2016
		EA 031030 B1	30 November 2018
		HU E037510 T2	28 September 2018
		US 2016152605 A1	02 June 2016
		SV 2016005137 A	12 June 2018
<hr/>			
CN 111032042 A	17 April 2020	BR 112020003737 A2	01 September 2020
		CL 2020000483 A1	04 September 2020
		JP 2020193222 A	03 December 2020
		JP 2020529466 A	08 October 2020
		JP 6754919 B1	16 September 2020
		US 2020338059 A1	29 October 2020
		CA 3073346 A1	07 March 2019
		AU 2018326768 A1	06 February 2020
		EP 3675854 A1	08 July 2020
		IL 272888 D0	30 April 2020
		WO 2019043609 A1	07 March 2019
		KR 20200047540 A	07 May 2020
<hr/>			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/110859

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 401/14(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 209/02(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61P 27/00(2006.01)i; A61P 37/00(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. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K; A61P</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, EPDOC, CNPAT, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CNKI, 万方, 百度:补体因子, 补体旁路, 阵发性睡眠性血红蛋白尿症, 叨噪, 哌啶, piperidinyl indole, complement, factor B inhibitor, 结构通式检索</p>																				
<p>C. 相关文件</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>CN 109414441 A (艾其林医药公司) 2019年 3月 1日 (2019 - 03 - 01) 实施例11-15, 化合物19-28, 30-35, 说明书第175-253, 368-372段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 105579444 A (诺华股份有限公司) 2016年 5月 11日 (2016 - 05 - 11) 实施例-1-实施例-42, 说明书第474-481, 491-494段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>MAINOLFI Nello et al. "Discovery of 4-((2S, 4S)-4-Ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic Acid (LNP023), a Factor B Inhibitor Specifically Designed To Be Applicable to Treating a Diverse Array of Complement Mediated Diseases" J. Med. Chem., 第63卷, 2020年 2月 19日 (2020 - 02 - 19), 第5697-5722页</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>SCHUBAR Anna et al. "Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases" PNAS, 第116卷, 第16期, 2019年 4月 16日 (2019 - 04 - 16), 第5697-5722页, Supplementary Information部分</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 111032042 A (诺华股份有限公司) 2020年 4月 17日 (2020 - 04 - 17) 说明书第6, 28-37段, 权利要求1-11</td> <td>1-5, 8-9</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	CN 109414441 A (艾其林医药公司) 2019年 3月 1日 (2019 - 03 - 01) 实施例11-15, 化合物19-28, 30-35, 说明书第175-253, 368-372段	1-10	X	CN 105579444 A (诺华股份有限公司) 2016年 5月 11日 (2016 - 05 - 11) 实施例-1-实施例-42, 说明书第474-481, 491-494段	1-10	X	MAINOLFI Nello et al. "Discovery of 4-((2S, 4S)-4-Ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic Acid (LNP023), a Factor B Inhibitor Specifically Designed To Be Applicable to Treating a Diverse Array of Complement Mediated Diseases" J. Med. Chem., 第63卷, 2020年 2月 19日 (2020 - 02 - 19), 第5697-5722页	1-10	X	SCHUBAR Anna et al. "Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases" PNAS, 第116卷, 第16期, 2019年 4月 16日 (2019 - 04 - 16), 第5697-5722页, Supplementary Information部分	1-10	X	CN 111032042 A (诺华股份有限公司) 2020年 4月 17日 (2020 - 04 - 17) 说明书第6, 28-37段, 权利要求1-11	1-5, 8-9
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	CN 109414441 A (艾其林医药公司) 2019年 3月 1日 (2019 - 03 - 01) 实施例11-15, 化合物19-28, 30-35, 说明书第175-253, 368-372段	1-10																		
X	CN 105579444 A (诺华股份有限公司) 2016年 5月 11日 (2016 - 05 - 11) 实施例-1-实施例-42, 说明书第474-481, 491-494段	1-10																		
X	MAINOLFI Nello et al. "Discovery of 4-((2S, 4S)-4-Ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic Acid (LNP023), a Factor B Inhibitor Specifically Designed To Be Applicable to Treating a Diverse Array of Complement Mediated Diseases" J. Med. Chem., 第63卷, 2020年 2月 19日 (2020 - 02 - 19), 第5697-5722页	1-10																		
X	SCHUBAR Anna et al. "Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases" PNAS, 第116卷, 第16期, 2019年 4月 16日 (2019 - 04 - 16), 第5697-5722页, Supplementary Information部分	1-10																		
X	CN 111032042 A (诺华股份有限公司) 2020年 4月 17日 (2020 - 04 - 17) 说明书第6, 28-37段, 权利要求1-11	1-5, 8-9																		
<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>"&" 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2021年 10月 17日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2021年 11月 8日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>王超</p> <p>电话号码 86-(10)-53962337</p>																		

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a), 对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1. 权利要求: 9
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题, 即:
[1] 权利要求9请求保护所述治疗与补体旁路途经活化有关疾病的方法, 属于疾病的治疗方法。检索针对的主题是该治疗方法对应的制药用途。
2. 权利要求: 1-2, 6-10
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索, 具体地说:
[1] 权利要求1-2, 6-10中涉及的式(I)化合物覆盖了现有技术中大量的已知化合物, 特别是通式中取代基Cy层层取代时, 审查员难以针对目前权利要求的范围进行穷尽现有技术的检索。同时, 所述式(I)中取代基层层取代致使上述权利要求覆盖了较大保护范围, 但本申请说明书仅验证了通式中Cy选自哌啶等饱和的含氮杂环、R⁴选自氢时的部分具体化合物对补体因子B的抑制活性, 根据本申请公开的内容, 本领域技术人员并不能确定权利要求1-2, 8-9涉及的式(I)化合物也能解决本申请的技术问题。权利要求1-2, 8-9得不到说明书的支持。同理, 权利要求6-7, 10涉及通式(I)的中间体及其用途时, 也得不到说明书的支持。本报告根据说明书充分公开的内容合理概括的范围进行检索, 即检索针对的范围是权利要求2限定Cy选自被1、2、3、4、5、6、7、8个或更多个独立选自R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹的取代基取代的杂环, 该杂环是含有一个氮原子的饱和杂环, 且Cy中的N原子与式(I) Cy基团和R⁷基团共用的C原子键合时的技术方案。
3. 权利要求:
因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/110859

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)				
CN	109414441	A	2019年 3月 1日	MX	2018016046	A	2019年 5月 2日				
				US	2019135825	A1	2019年 5月 9日				
				EP	3448389	A1	2019年 3月 6日				
				US	2020165262	A1	2020年 5月 28日				
				AU	2017290593	A1	2019年 1月 3日				
				JP	2019527203	A	2019年 9月 26日				
				RU	2018145364	A	2020年 7月 28日				
				EP	3448389	A4	2019年 10月 30日				
				US	10961252	B2	2021年 3月 30日				
				CA	3029262	A1	2018年 1月 4日				
				IL	263783	D0	2019年 1月 31日				
				KR	20190036520	A	2019年 4月 4日				
				WO	2018005552	A1	2018年 1月 4日				
				SG	11201811491Y	A	2019年 1月 30日				
				-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
				CN	105579444	A	2016年 5月 11日	SI	3022192	T1	2018年 1月 31日
KR	102242742	B1	2021年 4月 23日								
BR	112016000909	A8	2020年 1月 7日								
WO	2015009616	A1	2015年 1月 22日								
AU	2014290298	B2	2017年 6月 15日								
EP	3022192	B1	2017年 10月 11日								
PT	3022192	T	2018年 1月 15日								
TN	2016000017	A1	2017年 7月 5日								
UA	117371	C2	2018年 7月 25日								
CA	2917839	A1	2015年 1月 22日								
IL	243540	A	2019年 9月 26日								
JP	6378761	B2	2018年 8月 22日								
PH	12016500072	A1	2016年 4月 18日								
KR	20160030556	A	2016年 3月 18日								
JP	2016526576	A	2016年 9月 5日								
US	2018009795	A1	2018年 1月 11日								
EP	3299365	A1	2018年 3月 28日								
AP	201608992	D0	2016年 1月 31日								
AU	2014290298	A1	2016年 2月 11日								
CY	1119767	T1	2018年 6月 27日								
HR	P20172000	T1	2018年 2月 9日								
IL	268623	A	2020年 1月 30日								
US	10093663	B2	2018年 10月 9日								
IL	268623	D0	2019年 10月 31日								
GT	201600007	A	2018年 12月 18日								
US	9682968	B2	2017年 6月 20日								
EP	3022192	A1	2016年 5月 25日								
AP	2016008992	A0	2016年 1月 31日								
HK	1221217	A1	2017年 5月 26日								
EA	201690223	A1	2016年 6月 30日								
TW	I641600	B	2018年 11月 21日								
LT	3022192	T	2017年 12月 27日								
PE	20161066	A1	2016年 10月 30日								
IL	243540	D0	2016年 2月 29日								
ES	2655855	T3	2018年 2月 21日								
AP	201608992	A0	2016年 1月 31日								

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/110859

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)
		PL 3022192 T3	2018年 3月 30日
		SG 11201600086P A	2016年 2月 26日
		UY 35663 A	2015年 2月 27日
		CU 24397 B1	2019年 4月 4日
		MX 351291 B	2017年 10月 9日
		JO 3425 B1	2019年 10月 20日
		PH 12016500072 B1	2016年 4月 18日
		CU 20160006 A7	2016年 8月 31日
		CN 105579444 B	2018年 5月 1日
		CL 2016000060 A1	2016年 6月 10日
		EA 031030 B1	2018年 11月 30日
		HU E037510 T2	2018年 9月 28日
		US 2016152605 A1	2016年 6月 2日
		SV 2016005137 A	2018年 6月 12日
CN 111032042 A	2020年 4月 17日	BR 112020003737 A2	2020年 9月 1日
		CL 2020000483 A1	2020年 9月 4日
		JP 2020193222 A	2020年 12月 3日
		JP 2020529466 A	2020年 10月 8日
		JP 6754919 B1	2020年 9月 16日
		US 2020338059 A1	2020年 10月 29日
		CA 3073346 A1	2019年 3月 7日
		AU 2018326768 A1	2020年 2月 6日
		EP 3675854 A1	2020年 7月 8日
		IL 272888 D0	2020年 4月 30日
		WO 2019043609 A1	2019年 3月 7日
		KR 20200047540 A	2020年 5月 7日