

一种苯并氮杂芳环衍生物及其在医药上的应用

技术领域

本发明涉及一种通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，及其中间体和制备方法，以及在制备治疗与补体因子 B 活性或表达量相关疾病的药物中的应用。

背景技术

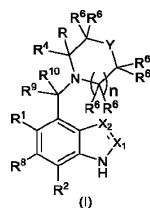
补体因子 B 是补体旁路途径的一个组成部分，参与机体的特异性和非特异性免疫机制，它包含一个丝氨酸蛋白酶 (Serine Protease, SP) 结构域，当其被激活时，它将提供旁路途径 C3 和 C5 转化酶的催化活性。补体因子 B 以非活性原酶 (即酶原) 的形式循环，仅在被蛋白因子 D 裂解后才被激活。但是，蛋白因子 D 仅与在活化形式下的 C3:C3 (H₂O) 和 C3b 结合时才能裂解补体因子 B。补体因子 B 以单链蛋白的形式产生，并且被因子 D 裂解产生两个肽片段 (Ba 和 Bb)。Bb 区域 (包含 SP 结构域) 仍然与 C3 (H₂O) 和 C3b 结合，形成旁路途径转化酶 [C3(H₂O)Bb 和 C3bBb]。Bb 的 SP 结构域作为 C3 转化酶的一部分，对 C3 分子的裂解具有特殊的催化活性。将另一个 C3b 分子添加到旁路途径 C3 转化酶产生 C5 转化酶 (C3bBbC3b)。作为旁路途径 C5 转化酶的一部分，Bb 的 SP 结构域切割 C5 分子，使 C5-C9 能够组装并最终形成膜攻击复合物 (MAC)，通过细胞溶解、促进细胞因子及炎症介质释放、协同细胞因子作用和促进胶原 IV 合成等多种途径参与介导多种肾脏疾病。因此，补体因子 B 是在补体旁路途径活化过程中的关键酶，可以作为抑制补体激活途径的合适靶点。

发明内容

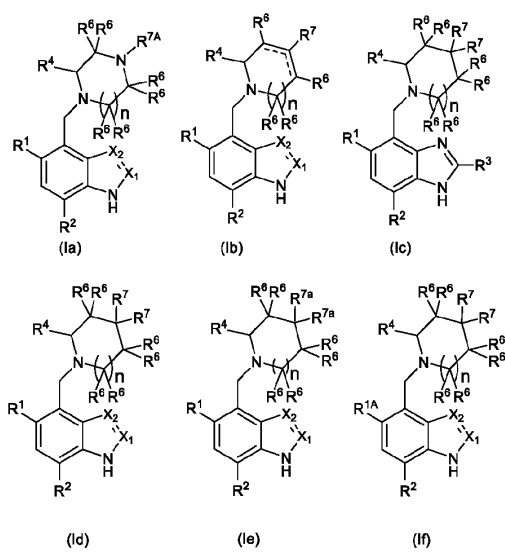
本发明的目的就是提供一种能够抑制补体因子 B 的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，及其中间体和制备方法，以及在制备治疗与补体因子 B 活性或表达量相关疾病的药物中的应用。

本发明的化合物具有良好的补体因子 B 抑制活性，良好的体内 C3a 水平的抑制率、生物利用度和安全性。

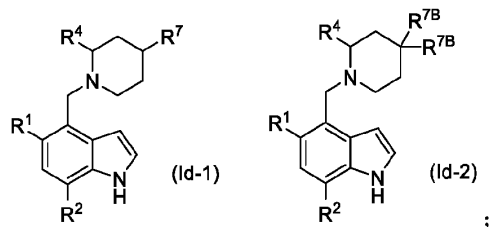
本发明提供一种通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中



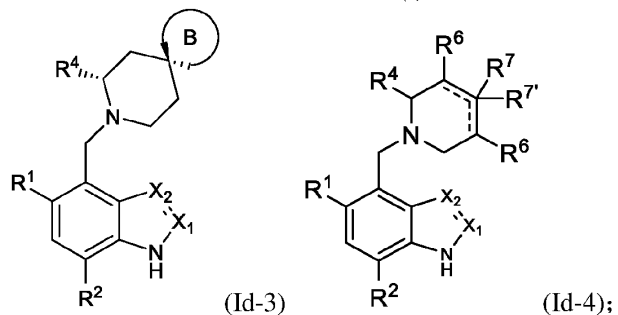
在一些实施方案中，通式(I)化合物选自通式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(I f)所示的化合物，



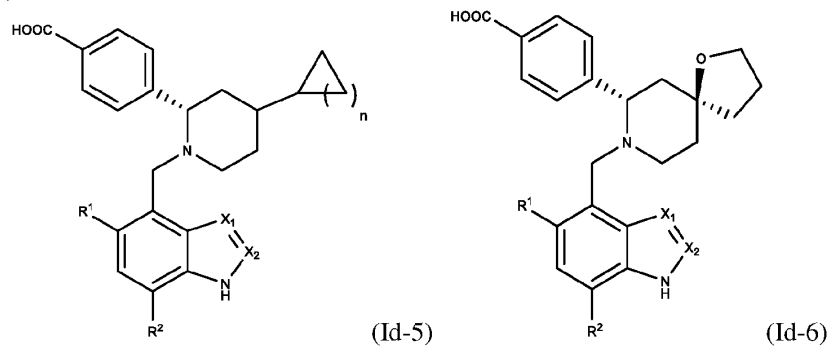
在一些实施方案中，通式(I)化合物选自通式(Id-1)或通式(Id-2)所示的化合物

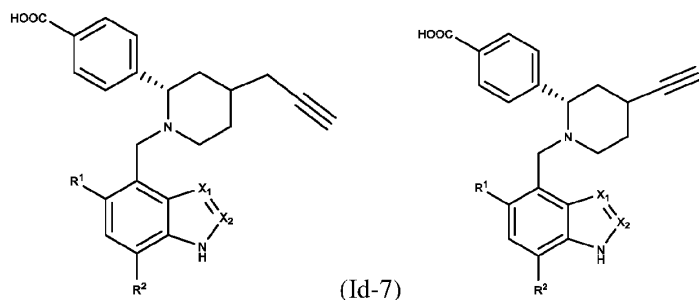


在一些实施方案中，通式(I)化合物选自通式(Id-3)、通式(Id-4)所示的化合物，



在一些实施方案中，通式(I)化合物选自通式(Id-5)、通式(Id-6)、通式(Id-7)、通式(Id-8)所示的化合物，





在一些实施方案中, R^1 选自 H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $-W-R^{1d}$ 、 $-CH_2NHC(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-CH_2C(=O)R^{1c}$ 、 $-OCH_2C(=O)R^{1c}$ 、 C_{3-8} 碳环基或 3 至 10 元杂环基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

在一些实施方案中, R^1 选自 H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-S(=O)_pC_{1-4}$ 烷基、 $-W-R^{1d}$ 、 $-CH_2NHC(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-CH_2C(=O)R^{1c}$ 、 $-OCH_2C(=O)R^{1c}$ 、 C_{3-6} 碳环基或 4 至 8 元杂环基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

在一些实施方案中, R^1 选自 H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 $-W-R^{1d}$ 、 C_{3-6} 碳环基或 4 至 8 元杂环基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

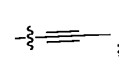
在一些实施方案中, R^1 选自 R^{1A} ;

在一些实施方案中, R^1 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、甲硫基、乙硫基、环丙基、环丁基或 $-W-R^{1d}$, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、甲硫基、乙硫基、环丙基、环丁基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

在一些实施方案中, R^1 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、甲硫基、乙硫基、环丙基、环丁基、 $-O$ -环丙基、 $-O$ -环丁基、 $-O$ -环戊基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、

炔丙基、甲硫基、乙硫基、环丙基、环丁基、-O-环丙基、-O-环丁基、-O-环戊基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、NH₂、甲基、乙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、CF₃、-CH₂F、-CH₂OH、环丙基、环丁基、氮杂环丁基或吡咯烷基的取代基所取代；

在一些实施方案中，R¹ 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、NH₂、-OCD₃、CD₃、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、乙炔基、-CH₂-环丙基或-O-环丙基；

在一些实施方案中，R¹ 各自独立选自 -OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、、；

在一些实施方案中，R¹ 选自 H、F、Cl、Br、I、-OCD₃、CD₃、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、-CH₂-环丙基或-O-环丙基；

在一些实施方案中，R¹ 选自 -OCH₃ 或 -OCD₃；

在一些实施方案中，R^{1A} 选自乙炔基、丙炔基、炔丙基、-CH₂-环丙基、-CH₂-环丁基、-CH₂-环戊基、-CH₂-氧杂环丁基、-CH₂-氮杂环丁基、-CH₂-吡咯烷基、-O-环丙基、-O-环丁基、-O-环戊基，所述乙炔基、丙炔基、炔丙基、-O-环丙基、-O-环丁基、-O-环戊基或-CH₂-任选进一步被 0 至 2 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

在一些实施方案中，R^{1A} 选自乙炔基、丙炔基、炔丙基、-CH₂-环丙基、-CH₂-环丁基、-CH₂-环戊基、-CH₂-氧杂环丁基、-CH₂-氮杂环丁基、-CH₂-吡咯烷基、-O-环丙基、-O-环丁基、-O-环戊基，所述乙炔基、丙炔基、炔丙基、-O-环丙基、-O-环丁基、-O-环戊基或-CH₂-任选进一步被 0 至 2 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、NH₂、甲基、乙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、CF₃、-CH₂F、-CH₂OH、环丙基、环丁基、氮杂环丁基或吡咯烷基的取代基所取代；

在一些实施方案中，W 选自 O 或 S；

在一些实施方案中，n 选自 0、1 或 2；

在一些实施方案中，p 选自 0、1 或 2；

在一些实施方案中，X₁ 和 X₂ 各自独立选自 N 或 CR³；

在一些实施方案中，X₁ 选自 CR³，X₂ 选自 CR³；

在一些实施方案中，X₁ 选自 N，X₂ 选自 CR³；

在一些实施方案中，X₁ 选自 CR³，X₂ 选自 N；

在一些实施方案中，X₁ 选自 N 或者 CH，X₂ 选自 N 或者 CH，其中所述 CH 任选被 1 个甲基或乙基取代；

在一些实施方案中，X₁ 和 X₂ 各自独立选自 N；

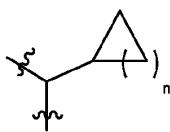
在一些实施方案中，Y 选自 NR⁷ 或 C(R⁷)₂；

在一些实施方案中，Y 选自 CR^{7R7}；

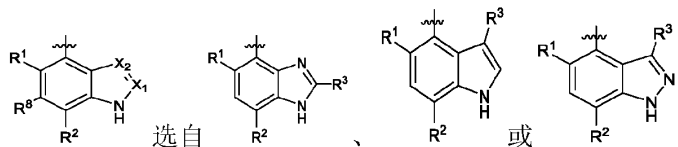
在一些实施方案中，Y 选自 NR^{7A}；

在一些实施方案中，Y 选自 C(R^{7a})₂；

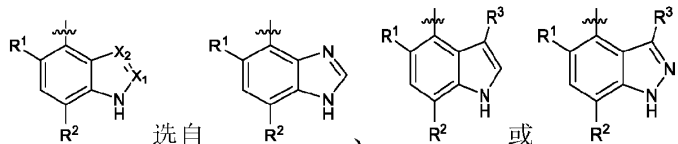
在一些实施方案中，Y 选自 C(R^{7B})₂；



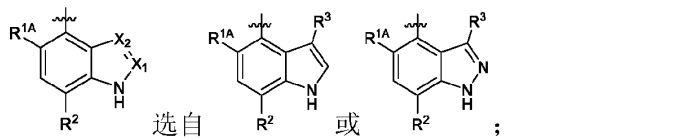
在一些实施方案中，Y选自 ，n选自1、2或3；



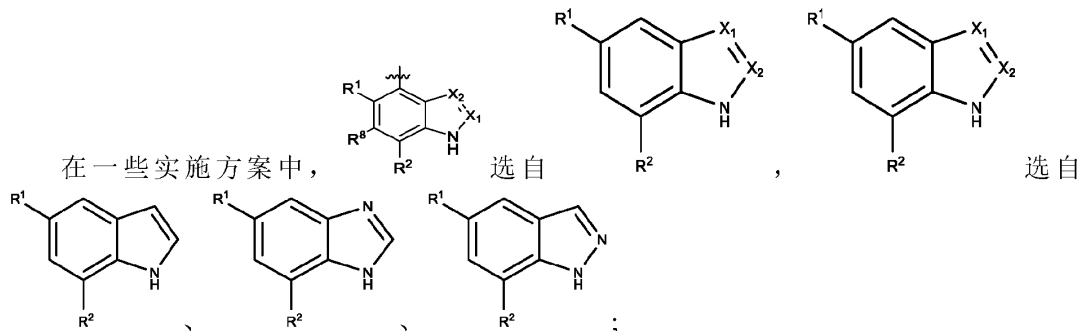
在一些实施方案中，



在一些实施方案中，



在一些实施方案中，



在一些实施方案中，

在一些实施方案中，R³各自独立选自H、卤素、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-CH₂C(=O)R^{1c}、-S(=O)_pC₁₋₆烷基、-CH₂NHC(O)C₁₋₄烷基、-OCH₂C(=O)R^{1c}、C₃₋₆碳环基或5至6元杂芳基，其中所述烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、碳环基或杂芳基任选进一步被0至4个H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤素取代的C₁₋₆烷基、羟基取代的C₁₋₆烷基、氰基取代的C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或3至8元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基或杂芳基含有1至4个选自O、S或N的杂原子；

在一些实施方案中，R³各自独立选自H、卤素、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、-CH₂C(=O)R^{1c}、-S(=O)_pC₁₋₄烷基、-CH₂NHC(O)C₁₋₄烷基、-OCH₂C(=O)R^{1c}、C₃₋₆碳环基或5至6元杂芳基，其中所述烷基、C₁₋₄烷氧基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、碳环基或杂芳基任选进一步被0至4个H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素取代的C₁₋₄烷基、羟基取代的C₁₋₄烷基、氰基取代的C₁₋₄烷基的取代基所取代，其中所述杂芳基含有1至4个选自O、S或N的杂原子；

在一些实施方案中, R^3 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, 其中所述甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、 $=\text{O}$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基的取代基所取代;

在一些实施方案中, R^3 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, 其中所述甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基的取代基所取代;

在一些实施方案中, R^3 各自独立选自 H、甲基或乙基;

在一些实施方案中, R^2 选自卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 其中所述烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、氰基或 NH_2 的取代基所取代;

在一些实施方案中, R^2 选自卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 其中所述烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、氰基或 NH_2 的取代基所取代;

在一些实施方案中, R^2 选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、氰基或 NH_2 的取代基所取代;

在一些实施方案中, R^2 选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基;

在一些实施方案中, R^2 各自独立选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基;

在一些实施方案中, R^2 选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基;

在一些实施方案中, R^2 各自独立选自 CD_3 、 CHD_2 、 CH_2D ;

在一些实施方案中, R^2 各自独立选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$;

在一些实施方案中, R^6 各自独立选自 H、卤素、OH、 $-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 其中所述烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、 $=\text{O}$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

在一些实施方案中, R^6 各自独立选自 H、卤素、OH、 $-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 其中所述烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、 $=\text{O}$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

在一些实施方案中, R^6 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、 $=\text{O}$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基的取代基所取代;

在一些实施方案中, R^6 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $=\text{O}$ 、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 的取代基所取代;

在一些实施方案中, R^6 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基;

在一些实施方案中, R^6 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基;

在一些实施方案中, R 选自 H、C₁₋₆ 烷基, 其中所述烷基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、或者氰基取代的 C₁₋₆ 烷基的取代基所取代;

在一些实施方案中, R 选自 H、C₁₋₄ 烷基, 其中所述烷基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代;

在一些实施方案中, R 选自 H、甲基、乙基、丙基或异丙基, 其中所述甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、NH₂、甲基、乙基或 CF₃ 的取代基所取代;

在一些实施方案中, R 选自 H;

在一些实施方案中, R⁷ 各自独立选自 H、卤素、OH、-NR^{1a}R^{1b}、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-C(=O)R^{1d}、-S(=O)₂R^{1d}、C₃₋₈ 碳环基或 3 至 10 元杂环基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷基取代的 C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷基取代的 C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷基氧取代的 C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

在一些实施方案中, R⁷ 各自独立选自 H、卤素、OH、-NR^{1a}R^{1b}、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-C(=O)R^{1d}、-S(=O)₂R^{1d}、C₃₋₆ 碳环基或 3 至 8 元杂环基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷基取代的 C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷基取代的 C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷基氧取代的 C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

在一些实施方案中, R⁷ 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、-C(=O)R^{1d}、-S(=O)₂R^{1d}、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷基取代的 C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷基取代的 C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷基氧取代的 C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

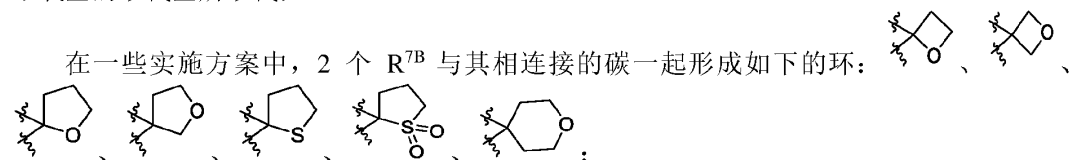
在一些实施方案中, R⁷ 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、-C(=O)R^{1d}、-S(=O)₂R^{1d}、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶

基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基，其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、NH₂、甲基、乙基、乙炔基、丙炔基、甲氧基、乙氧基、CF₃、-CH₂F、-CH₂OH、环丙基、环丁基、氮杂环丁基或吡咯烷基的取代基所取代；

在一些实施方案中，R⁷ 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、-CH₂-丙炔基、-CH₂-环丙基、-CH₂-环丁基、-CH₂-氮杂环丁基、-CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CF₃、-OCH₂-环丙基、-C(=O)CH₃、-C(=O)-环丙基、-C(=O)-苯基、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂CH₂CH₃、-S(=O)₂-环丙基、-S(=O)₂-CH₂-环丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基，其中所述环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、NH₂、甲基、乙基、乙炔基、丙炔基、甲氧基、乙氧基、CF₃、-CH₂F、-CH₂OH、环丙基、环丁基、氮杂环丁基或吡咯烷基的取代基所取代；

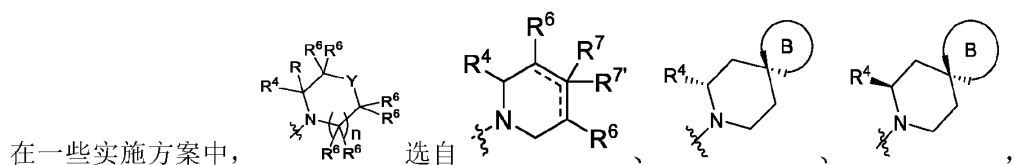
在一些实施方案中，R⁷ 选自甲氧基甲基、甲氧基乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、乙炔基、丙炔基或炔丙基，其中所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、乙炔基、丙炔基或炔丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、CF₃、OH、=O、氰基、NH₂、甲基、甲氧基的取代基所取代；

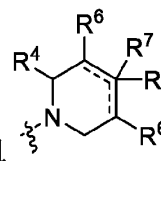
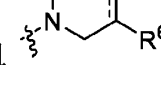
在一些实施方案中，R⁷ 选自乙炔基、丙炔基或炔丙基，其中所述乙炔基、丙炔基或炔丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、CF₃、OH、=O、氰基、NH₂、甲基、甲氧基的取代基所取代；



在一些实施方案中，R⁷ 选自 R⁷；

在一些实施方案中，R⁷ 选自 H、F、OH、NH₂、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基，其中所述甲基、乙基、甲氧基、乙氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、CF₃、OH、甲基、乙基、甲氧基或者乙氧基的取代基所取代；



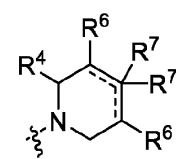
 中  最多有 1 个选自双键；

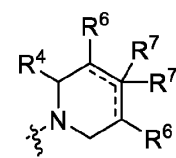
在一些实施方案中，环 B 选自 3-6 元杂环基，其中所述杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、-C(=O)R^{ld}、-S(=O)₂R^{ld}、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

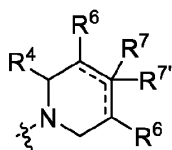
在一些实施方案中，环 B 选自 3-6 元杂环烷基，其中所述杂环烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、-C(=O)C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基、杂环烷基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

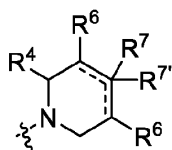
在一些实施方案中，环 B 选自氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基，其中所述氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、-C(=O)C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代；

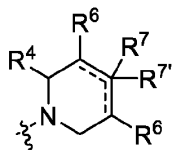
在一些实施方案中，环 B 选自氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基，其中所述氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、CF₃、OH、=O、氰基、NH₂、-C(=O)CH₃、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基的取代基所取代；

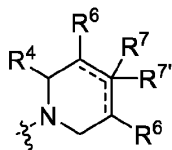
在一些实施方案中， 中的 R⁶ 各自独立选自 H、卤素、OH、NH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基，其中所述烷基或者烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代；

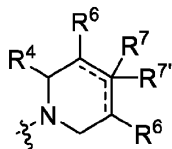
在一些实施方案中， 中的 R⁶ 各自独立选自 H、F、Cl、Br、CF₃、甲基或乙基；

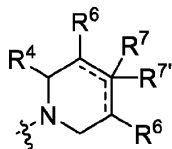


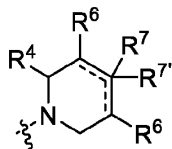
在一些实施方案中， 中的 R^7 选自 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 碳环基、3 至 8 元杂环基， $R^{7'}$ 选自 H、卤素、OH、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ ，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基氧取代的 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

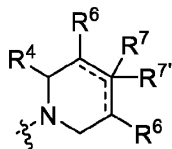


在一些实施方案中， 中的 R^7 选自 C_{2-4} 炔基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、3 至 8 元杂环烷基或者 5-6 元杂芳基， $R^{7'}$ 选自 H、卤素、OH、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-S(=O)_2C_{1-4}$ 烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、苯基、环烷基、杂芳基、杂环烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基氧取代的 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环烷基、杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

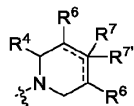


在一些实施方案中， 中的 R^7 选自取代的或者未取代的如下基团之一：乙炔基、丙炔基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基， $R^{7'}$ 选自 H、F、OH、 NH_2 ，或者取代的或者未取代的如下基团之一：甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基或炔丙基，当 R^7 、 $R^{7'}$ 被取代时，任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基氧取代的 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

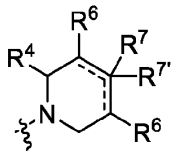


在一些实施方案中， 中的 R^7 选自取代的或者未取代的如下基团之一：乙炔基、丙炔基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪

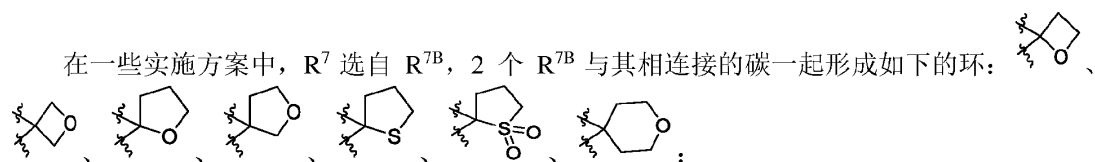
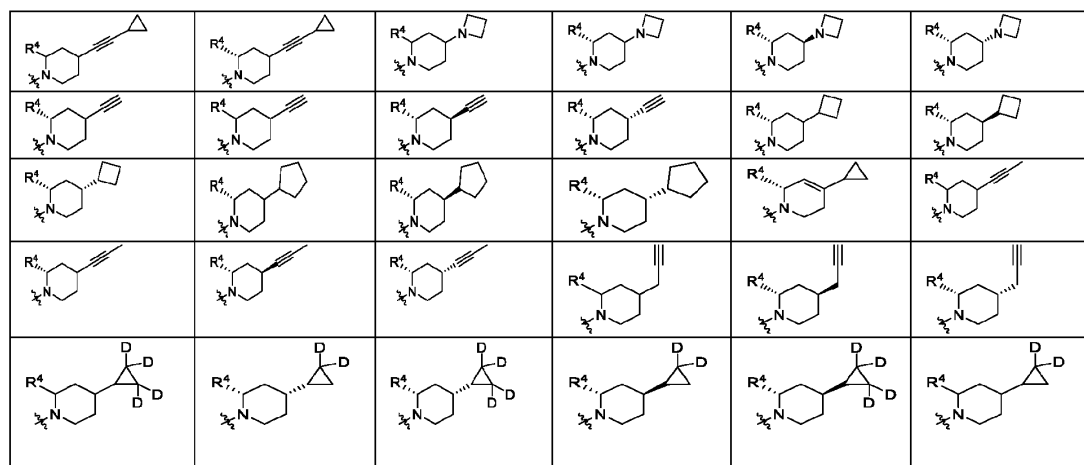
基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基， $R^{7'}$ 选自 H、F、OH、 NH_2 ，或者取代的或者未取代的如下基团之一：甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基或炔丙基，当 R^7 、 $R^{7'}$ 被取代时，任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、 CF_3 、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基的取代基所取代；



在一些实施方案中， R^7 选自乙炔基、丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基，其中所述丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、 CF_3 、OH、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基的取代基所取代， $R^{7'}$ 选自 H、F、OH、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基，其中所述甲基、乙基、甲氧基、乙氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、 CF_3 、OH、甲基、乙基、甲氧基或者乙氧基的取代基所取代；



在一些实施方案中， R^7 选自如下结构之一：



在一些实施方案中, R^7 选自 R^{7A} 或 R^{7a} ;

在一些实施方案中, R^{7A} 选自 H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

在一些实施方案中, R^{7A} 选自 H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、环丙基或环丁基的取代基所取代;

在一些实施方案中, R^{7A} 选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、 $-CH_2-$ 环丙基、 $-CH_2-$ 环丁基、 $-CH_2-$ 氮杂环丁基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)-$ 环丙基、 $-C(=O)-$ 苯基、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2-$ 环丙基、 $-S(=O)_2-CH_2-$ 环丙基、环丙基、环丁基、环戊基或咪唑基;

在一些实施方案中, R^{7a} 各自独立选自 R^d 、F、Cl、Br、I、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基, 其中所述乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

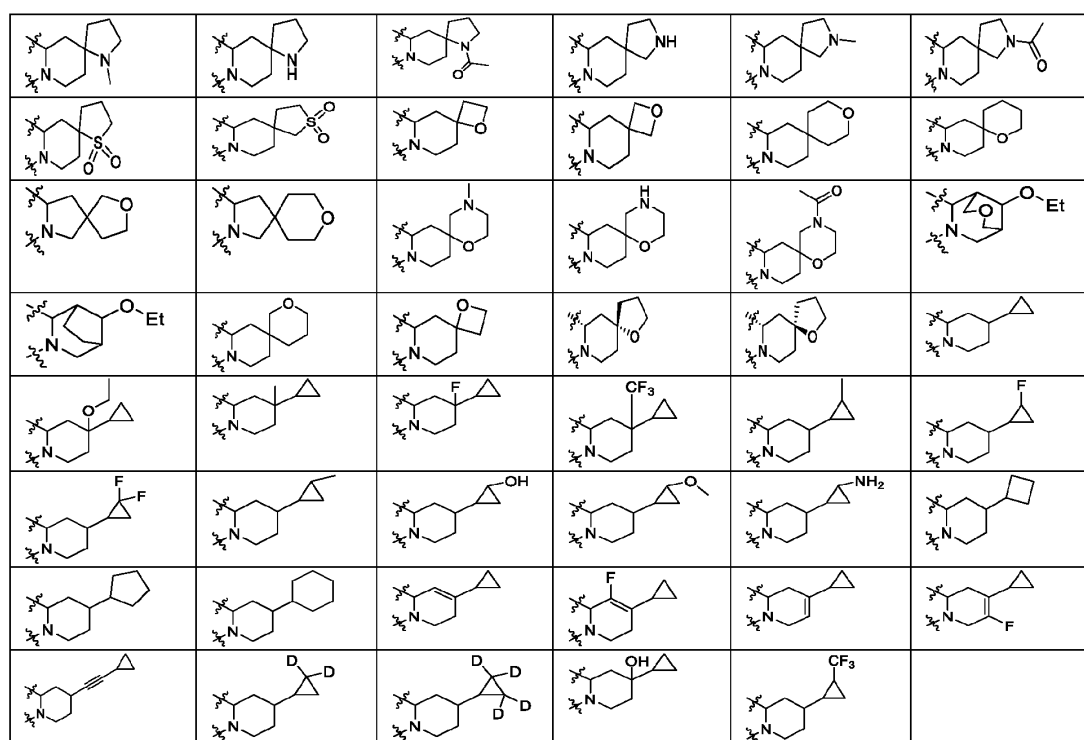
在一些实施方案中, R^{7a} 各自独立选自 R^d 、F、Cl、Br、I、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基, 其中所述乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、环丙基、环丁基、氮杂环丁基或吡咯烷基的取代基所取代;

在一些实施方案中, R^{7a} 选自 F、Cl、Br、I、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、 $-CH_2$ -丙炔基、 $-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丁基、 $-CH_2$ -氮杂环丁基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2$ -环丙基、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)$ -环丙基、 $-C(=O)$ -苯基、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2$ -环丙基、 $-S(=O)_2-CH_2$ -环丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基;

在一些实施方案中, R^d 各自独立选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基, 所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基进一步被 1 至 3 个选自卤素、乙炔基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基氧取代的 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代;

在一些实施方案中, R^d 各自独立选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基, 所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基进一步被 1 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、乙炔基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、环丙基、环丁基、氮杂环丁基或吡咯烷基的取代基所取代;

在一些实施方案中, 两个 R^7 和与其相连的碳原子一起形成 3-6 元杂环基, 其中所述杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或

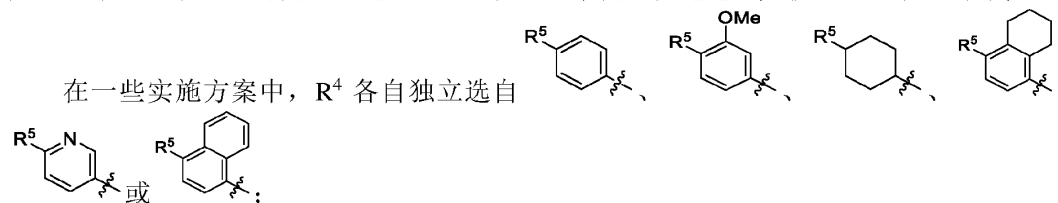


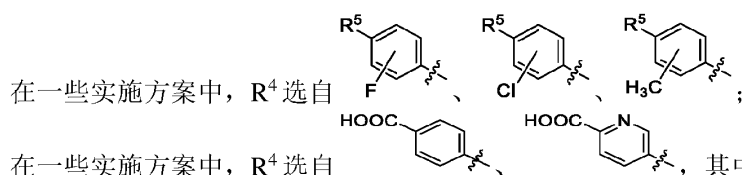
；
 在一些实施方案中， R^4 选自 C_{5-12} 碳环基、5 至 12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5 至 12 元杂芳基，其中所述碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个 R^5 取代，其中所述杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

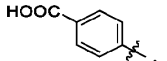
在一些实施方案中， R^4 选自 C_{5-7} 单环碳环基、 C_{5-12} 并环碳环基、 C_{5-12} 螺环碳环基、 C_{5-12} 元桥环碳环基、5 至 7 元单环杂环基、5 至 12 元并环杂环基、5 至 12 元螺环杂环基或 5 至 12 元的桥环杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5 至 10 元杂芳基，其中所述碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个 R^5 所取代，其中所述杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

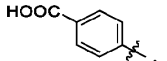
在一些实施方案中， R^4 选自 C_{5-6} 单环碳环基、 C_{5-10} 并环碳环基、 C_{5-11} 螺环碳环基、 C_{5-12} 元桥环碳环基、5 至 6 元单环杂环基、5 至 10 元并环杂环基、5 至 11 元螺环杂环基、5 至 12 元的桥环杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5 至 10 元杂芳基，其中所述碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个 R^5 所取代，其中所述杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

在一些实施方案中， R^4 各自独立选自环戊基、环己基、苯并环己基、苯并环戊基、苯基、萘基、吡啶基、吡唑基、噻啶基或蔡啶基，所述环戊基、环己基、苯并环己基、苯并环戊基、苯基、萘基、吡啶基、吡唑基、噻啶基或蔡啶基任选进一步被 0 至 4 个 R^5 取代；





在一些实施方案中, R^4 选自 , 其中所述 R^4 任选被 1、2 或 3 个选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基的取代基所取代;

在一些实施方案中, R^4 选自 , 其中所述 R^4 任选进一步被 0、1、2 或 3 个选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基的取代基所取代;

在一些实施方案中, R^5 各自独立选自 H、卤素、OH、氰基、 $-C(=O)R^{4e}$ 、 $-S(=O)_2R^{4e}$ 、 $-CH_2C(=O)R^{4e}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{4e}$ 、 $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^{4e}$ 、 $-S(=O)_2NR^{4e}R^{4f}$ 、

$-P(O)R^{4c}R^{4d}$ 、、、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或 4 至 12 元杂环基, 其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 5 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

在一些实施方案中, R^5 各自独立选自 H、卤素、OH、氰基、 $-C(=O)R^{4e}$ 、 $-S(=O)_2R^{4e}$ 、 $-CH_2C(=O)R^{4e}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{4e}$ 、 $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^{4e}$ 、 $-S(=O)_2NR^{4e}R^{4f}$ 、

$-P(O)R^{4c}R^{4d}$ 、、、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 环烷基或 4 至 10 元杂环基, 其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 5 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

在一些实施方案中, R^5 各自独立选自 H、卤素、OH、氰基、 $-C(=O)R^{4e}$ 、 $-S(=O)_2R^{4e}$ 、 $-CH_2C(=O)R^{4e}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{4e}$ 、 $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^{4e}$ 、 $-S(=O)_2NR^{4e}R^{4f}$ 、

$-P(O)R^{4c}R^{4d}$ 、、、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基或 4 至 6 元杂环基, 其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 5 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

在一些实施方案中, R^5 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、 $-COOH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、-

$S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2OH$ 、、、、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHOH$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2CH_3$ 、吡啶基、四唑基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、吡啶基、四唑基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、-

CH₂OH、环丙基或环丁基的取代基所取代；

在一些实施方案中，R^{1c}选自 OH、NH₂、C₁₋₆ 烷氧基、NHC₁₋₄ 烷基或 N(C₁₋₄ 烷基)₂；

在一些实施方案中，R^{1c}选自 OH、NH₂、C₁₋₄ 烷氧基、NHC₁₋₄ 烷基或 N(C₁₋₄ 烷基)₂；

在一些实施方案中，R^{1c}选自 OH、NH₂、甲氧基、乙氧基、NHCH₃、N(CH₃)₂；

在一些实施方案中，R^{4a}、R^{4b} 各自独立选自 H、OH、氰基、-NR^{1a}R^{1b}、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 碳环基、4 至 10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5 至 10 元杂芳基，其中所述烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基、杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

在一些实施方案中，R^{4a}、R^{4b} 各自独立选自 H、OH、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 碳环基、4 至 8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5 至 6 元杂芳基，其中所述烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基、杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

在一些实施方案中，R^{4c}、R^{4d} 各自独立选自 H、OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-NR^{1a}R^{1b}、-OR^{1d}、C₃₋₈ 碳环基、4 至 10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5 至 10 元杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基、杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

在一些实施方案中，R^{4c}、R^{4d} 各自独立选自 H、OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-NR^{1a}R^{1b}、-OR^{1d}、C₃₋₆ 碳环基、4 至 8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5 至 10 元杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基、杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

在一些实施方案中，R^{4e}、R^{4f} 各自独立选自 H、OH、-NR^{1a}R^{1b}、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基或 5 至 12 元杂环基，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

在一些实施方案中，R^{4e}、R^{4f} 各自独立选自 H、OH、-NR^{1a}R^{1b}、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基、5 至 10 元杂环基，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

在一些实施方案中，R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d} 各自独立选自 H、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基，其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

在一些实施方案中，R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d} 各自独立选自 H、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基，其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、甲

氧基、乙氧基、环丙基或环丁基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、NH₂、甲基、乙基或 CF₃ 的取代基所取代；

在一些实施方案中，R^{4e}、R^{4f} 各自独立选自 H、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基；

在一些实施方案中，R^{1d} 各自独立选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 碳环基或 4 至 10 元杂环基，其中所述烷基、碳环基或杂环基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

在一些实施方案中，R^{1d} 各自独立选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 碳环基或 4 至 8 元杂环基，其中所述烷基、碳环基或杂环基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

在一些实施方案中，R^{1d} 各自独立选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基或苯基，其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基或苯基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

在一些实施方案中，R^{1d} 各自独立选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基或苯基，其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基或苯基任选被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、NH₂、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、CF₃、-CH₂F、-CH₂OH、环丙基、环丁基、氮杂环丁基或吡咯烷基的取代基所取代；

在一些实施方案中，R^{1d} 各自独立选自甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、苯基、-CH₂-环丙基或-CH₂-环丁基；

在一些实施方案中，R⁸ 选自 H、卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、-S(=O)_pC₁₋₆ 烷基、-CH₂NHC(O)C₁₋₄ 烷基、-OCH₂C(=O)R^{1c}、C₃₋₈ 碳环基或 3 至 10 元杂环基，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

在一些实施方案中，R⁹ 或 R¹⁰ 各自独立选自 H、卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₃₋₈ 碳环基或 3 至 10 元杂环基，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

在一些实施方案中，R⁸、R⁹ 或 R¹⁰ 各自独立选自 H、卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫

基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代；

在一些实施方案中，R⁸、R⁹ 或 R¹⁰ 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF₃、NH₂、甲基或乙基；

在一些实施方案中，R^{1a}、R^{1b} 各自独立选自 H、C₁₋₆ 烷基，其中所述烷基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

在一些实施方案中，R^{1a}、R^{1b} 各自独立选自 H、C₁₋₄ 烷基，其中所述烷基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代；

在一些实施方案中，R^{1a}、R^{1b} 各自独立选自 H、甲基、乙基、丙基或异丙基，其中所述甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代；

在一些实施方案中，R^{1a}、R^{1b} 各自独立选自 H、甲基、乙基、丙基或异丙基，其中所述甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、NH₂、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、CF₃、-CH₂F、-CH₂OH 的取代基所取代；

在一些实施方案中，当 Y 选自 C(R⁷)₂，R⁷ 选自 H、OH、-NR^{1a}R^{1b}、未取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氰基 C₁₋₆ 烷基或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基，且两个 R⁷ 和与其相连的碳原子未一起形成 3-6 元杂环基时，需满足如下条件之一：

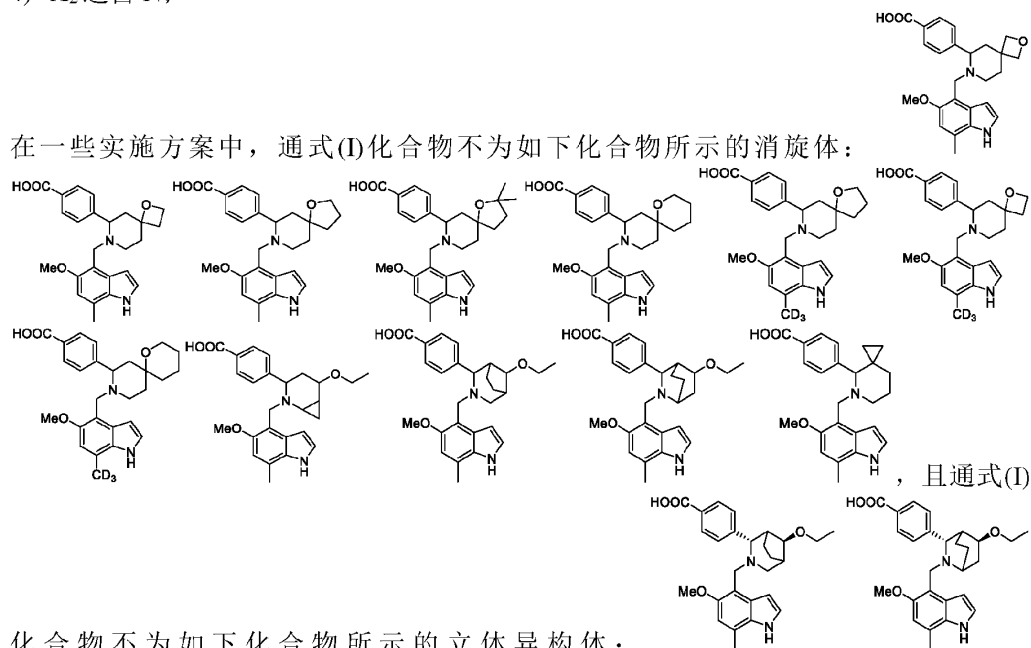
- 1) R¹ 选自 C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基取代的 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基取代的 C₁₋₆ 烷基、-W-C₃₋₈ 碳环基或 -W-4 至 10 元杂环基，其中所述炔基、烷基、碳环基、杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；
- 2) 相邻位置的 R⁶ 与 R⁷ 形成双键；
- 3) 两个 R⁶ 和与其相连的原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基，其中所述环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、或者氰基取代的 C₁₋₆ 烷基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；
- 4) X₂ 选自 N；

在一些实施方案中，当 Y 选自 C(R⁷)₂，R⁷ 选自 H、OH、-NR^{1a}R^{1b}、未取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、氰基 C₁₋₄ 烷基或未取代的 C₁₋₄ 烷氧基，且两个 R⁷ 和与其相连的碳原子未一起形成 3-6 元杂环基时，需满足如下条件之一：

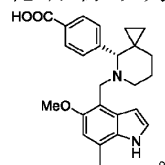
- 1) R¹ 选自 C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基取代的 C₁₋₄ 烷基、3 至 8 元杂环基取代的 C₁₋₄ 烷基、-W-C₃₋₆ 碳环基或 -W-4 至 8 元杂环基，其中所述炔基、烷基、碳环基、杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、

- C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;
- 2) 相邻位置的 R⁶ 与 R⁷ 形成双键;
- 3) 两个 R⁶ 和与其相连的原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基, 其中所述环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;
- 4) X₂ 选自 N;

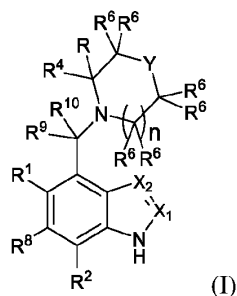
在一些实施方案中, 通式(I)化合物不为如下化合物所示的消旋体:



化合物不为如下化合物所示的立体异构体:



作为本发明的第一种实施方案, 前述通式(I)所示的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶,



R¹ 选自 H、卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、-C(=O)C₁₋₆ 烷基、-S(=O)_pC₁₋₆ 烷基、-W-R^{1d}、-CH₂NHC(O)C₁₋₄ 烷基、-CH₂C(=O)R^{1c}、-OCH₂C(=O)R^{1c}、C₃₋₈ 碳环基或 3 至 10 元杂环基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳

环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

p 选自 0、1 或 2；

n 选自 0、1 或 2；

W 选自 O 或 S；

R² 选自卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基，其中所述烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、氰基或 NH₂ 的取代基所取代；

X₁ 和 X₂ 各自独立选自 N 或 CR³；

Y 选自 NR⁷ 或 C(R⁷)₂；

R⁶ 各自独立选自 H、卤素、OH、-NR^{1a}R^{1b}、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基，其中所述烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R⁷ 各自独立选自 H、卤素、OH、-NR^{1a}R^{1b}、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-C(=O)R^{1d}、-S(=O)₂R^{1d}、C₃₋₈ 碳环基或 3 至 10 元杂环基，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷基取代的 C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷基取代的 C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷基氧取代的 C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

作为选择，两个 R⁷ 和与其相连的碳原子一起形成 3-6 元杂环基，其中所述杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、-C(=O)R^{1d}、-S(=O)₂R^{1d}、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

作为选择，相邻位置的 R⁶ 与 R⁷ 可以形成双键；

作为选择，两个 R⁶ 与其相连的原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基，其中所述环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、或者氰基取代的 C₁₋₆ 烷基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R³ 各自独立选自 H、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-CH₂C(=O)R^{1c}、-S(=O)_pC₁₋₆ 烷基、-CH₂NHC(O)C₁₋₄ 烷基、-OCH₂C(=O)R^{1c}、C₃₋₆ 碳环基或 5 至 6 元杂芳基，其中所述烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、碳环基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R^{1c} 选自 OH、NH₂、C₁₋₆ 烷氧基、NHC₁₋₄ 烷基或 N(C₁₋₄ 烷基)₂；

R 选自 H、C₁₋₆ 烷基, 其中所述烷基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、或者氰基取代的 C₁₋₆ 烷基的取代基所取代;

R⁴ 选自 C₅₋₁₂ 碳环基、5 至 12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5 至 12 元杂芳基, 其中所述碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个 R⁵ 取代, 其中所述杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R⁵ 各自独立选自 H、卤素、OH、氰基、-C(=O)R^{4c}、-S(=O)₂R^{4c}、-CH₂C(=O)R^{4c}、-C(=O)NHS(=O)₂R^{4c}、-C(=O)NR^{4e}R^{4f}、-S(=O)₂NHC(=O)R^{4c}、-S(=O)₂NR^{4e}R^{4f}、-P(O)R^{4c}R^{4d}、

$\begin{array}{c} \text{NH} \\ | \\ \text{S} \\ | \\ \text{O} \end{array} \text{R}^{4a}$ 、 $\begin{array}{c} \text{N}^{\text{R}^{4b}} \\ || \\ \text{S} \\ | \\ \text{O} \end{array} \text{R}^{4a}$ 、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基或 4 至 12 元杂环基, 其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 5 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^{4a}、R^{4b} 各自独立选自 H、OH、氰基、-NR^{1a}R^{1b}、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 碳环基、4 至 10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5 至 10 元杂芳基, 其中所述烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基、杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^{4c}、R^{4d} 各自独立选自 H、OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-NR^{1a}R^{1b}、-OR^{1d}、C₃₋₈ 碳环基、4 至 10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5 至 10 元杂芳基, 其中所述烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基、杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^{4e}、R^{4f} 各自独立选自 H、OH、-NR^{1a}R^{1b}、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基或 5 至 12 元杂环基, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^{1a}、R^{1b} 各自独立选自 H、C₁₋₆ 烷基, 其中所述烷基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^{1d} 各自独立选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 碳环基或 4 至 10 元杂环基, 其中所述烷基、碳环基或杂环基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R⁸ 选自 H、卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、-S(=O)_pC₁₋₆ 烷基、-CH₂NHC(O)C₁₋₄ 烷基、-OCH₂C(=O)R^{1c}、C₃₋₈ 碳环基或 3 至 10 元杂环基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^9 或 R^{10} 各自独立选自 H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-8} 碳环基或 3 至 10 元杂环基，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

当 Y 选自 $C(R^7)_2$ 时， R^7 选自 H、OH、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、未取代的 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基或未取代的 C_{1-6} 烷氧基，且两个 R^7 和与其相连的碳原子未一起形成 3-6 元杂环基时，需满足如下条件之一：

- 1) R^1 选自 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基取代的 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基取代的 C_{1-6} 烷基、 $-W-C_{3-8}$ 碳环基或 $-W-4$ 至 10 元杂环基，其中所述炔基、烷基、碳环基、杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；
- 2) 相邻位置的 R^6 与 R^7 形成双键；
- 3) 两个 R^6 和与其相连的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基，其中所述环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、或者氰基取代的 C_{1-6} 烷基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；
- 4) X_2 选自 N。

作为本发明的第二种实施方案，前述通式(I)所示的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

R^1 选自 H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-S(=O)_pC_{1-4}$ 烷基、 $-W-R^{1d}$ 、 $-CH_2NHC(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-CH_2C(=O)R^{1c}$ 、 $-OCH_2C(=O)R^{1c}$ 、 C_{3-6} 碳环基或 4 至 8 元杂环基，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R^2 选自卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，其中所述烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、氰基或 NH_2 的取代基所取代；

X_1 和 X_2 各自独立选自 N 或 CR^3 ；

R^6 各自独立选自 H、卤素、OH、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，其中所述烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R^7 各自独立选自 H、卤素、OH、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ 、 C_{3-6} 碳环基或 3 至 8 元杂环基，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 炔

基、C₁₋₄烷基氧取代的C₁₋₄烷氧基、卤素取代的C₁₋₄烷基、羟基取代的C₁₋₄烷基、氰基取代的C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基或3至8元杂环基的取代基所取代,其中所述杂环基含有1至4个选自O、S或N的杂原子;

作为选择,两个R⁷与其相连的碳原子一起形成3-6元杂环基,其中所述杂环基任选进一步被0至4个选自H、卤素、OH、=O、氰基、-C(=O)R^{1d}、-S(=O)₂R^{1d}、NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素取代的C₁₋₄烷基、羟基取代的C₁₋₄烷基、氰基取代的C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基或3至8元杂环基的取代基所取代,其中所述杂环基含有1至4个选自O、S或N的杂原子;

作为选择,相邻位置的R⁶与R⁷可以形成双键;

作为选择,两个R⁶与其相连的原子一起形成C₃₋₆环烷基或3-6元杂环基,其中所述环烷基、杂环基任选进一步被0至4个选自H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素取代的C₁₋₄烷基、羟基取代的C₁₋₄烷基、氰基取代的C₁₋₄烷基的取代基所取代,其中所述杂环基含有1至4个选自O、S或N的杂原子;

R³各自独立选自H、卤素、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、-CH₂C(=O)R^{1c}、-S(=O)_pC₁₋₄烷基、-CH₂NHC(O)C₁₋₄烷基、-OCH₂C(=O)R^{1c}、C₃₋₆碳环基或5至6元杂芳基,其中所述烷基、C₁₋₄烷氧基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、碳环基或杂芳基任选进一步被0至4个H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素取代的C₁₋₄烷基、羟基取代的C₁₋₄烷基、氰基取代的C₁₋₄烷基的取代基所取代,其中所述杂芳基含有1至4个选自O、S或N的杂原子;

R^{1c}选自OH、NH₂、C₁₋₄烷氧基、NHC₁₋₄烷基或N(C₁₋₄烷基)₂;

R选自H、C₁₋₄烷基,其中所述烷基任选被0至4个选自H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素取代的C₁₋₄烷基、羟基取代的C₁₋₄烷基、氰基取代的C₁₋₄烷基的取代基所取代;

R⁴选自C₅₋₇单环碳环基、C₅₋₁₂并环碳环基、C₅₋₁₂螺环碳环基、C₅₋₁₂元桥环碳环基、5至7元单环杂环基、5至12元并环杂环基、5至12元螺环杂环基或5至12元的桥环杂环基、C₆₋₁₀芳基或5至10元杂芳基,其中所述碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被0至4个R⁵所取代,其中所述杂环基或杂芳基含有1至4个选自O、S或N的杂原子;

R⁵各自独立选自H、卤素、OH、氰基、-C(=O)R^{4e}、-S(=O)₂R^{4e}、-CH₂C(=O)R^{4e}、-C(=O)NHS(=O)₂R^{4e}、-C(=O)NR^{4e}R^{4f}、-S(=O)₂NHC(=O)R^{4e}、-S(=O)₂NR^{4e}R^{4f}、-P(O)R^{4c}R^{4d}、

$\begin{array}{c} \text{NH} \\ | \\ \text{S} \\ | \\ \text{O} \end{array} \text{R}^{4a}$ 、 $\begin{array}{c} \text{N}^{\text{R}^{4b}} \\ || \\ \text{S} \\ | \\ \text{O} \end{array} \text{R}^{4a}$ 、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₃₋₈环烷基或4至10元杂环基,其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基或杂环基任选进一步被0至4个H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素取代的C₁₋₄烷基、羟基取代的C₁₋₄烷基、氰基取代的C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基的取代基所取代,其中所述杂环基含有1至5个选自O、S或N的杂原子;

R^{4a}、R^{4b}各自独立选自H、OH、氰基、NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆碳环基、4至8元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5至6元杂芳基,其中所述烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被0至4个选自H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素取代的C₁₋₄烷基、羟基取代的C₁₋₄烷基、氰基取代的C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基或3至8元杂环基的取代基所取代,其中所述杂环基、杂芳基含有1至4个选自O、S或N的杂原子;

R^{4c} 、 R^{4d} 各自独立选自 H、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-OR^{1d}$ 、 C_{3-6} 碳环基、4 至 8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5 至 10 元杂芳基，其中所述烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基、杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R^{4e} 、 R^{4f} 各自独立选自 H、OH、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基、5 至 10 元杂环基，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R^{1a} 、 R^{1b} 各自独立选自 H、 C_{1-4} 烷基，其中所述烷基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基的取代基所取代；

R^{1d} 各自独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 碳环基或 4 至 8 元杂环基，其中所述烷基、碳环基或杂环基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R^8 、 R^9 或 R^{10} 各自独立选自 H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基的取代基所取代；

当 Y 选自 $C(R^7)_2$ ， R^7 选自 H、OH、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、未取代的 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氰基 C_{1-4} 烷基或未取代的 C_{1-4} 烷氧基，且两个 R^7 和与其相连的碳原子未一起形成 3-6 元杂环基时，需满足如下条件之一：

- 1) R^1 选自 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基取代的 C_{1-4} 烷基、3 至 8 元杂环基取代的 C_{1-4} 烷基、 $-W-C_{3-6}$ 碳环基或 $-W-4$ 至 8 元杂环基，其中所述炔基、烷基、碳环基、杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；
- 2) 相邻位置的 R^6 与 R^7 形成双键；
- 3) 两个 R^6 和与其相连的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基，其中所述环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；
- 4) X_2 选自 N。

其余取代基的定义与本发明方案一一致；

作为本发明的第三种实施方案，前述通式(I)所示的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

R^1 选自 H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 $-W-R^{1d}$ 、 C_{3-6} 碳环基或 4 至 8 元杂环基，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的

C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R² 选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、氰基或 NH₂ 的取代基所取代;

R³ 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、-CH₂C(=O)OH、-CH₂C(=O)NH₂, 其中所述甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代;

R⁶ 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代;

R 选自 H、甲基、乙基、丙基或异丙基, 其中所述甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、NH₂、甲基、乙基或 CF₃ 的取代基所取代;

R⁴ 选自 C₅₋₆ 单环碳环基、C₅₋₁₀ 并环碳环基、C₅₋₁₁ 螺环碳环基、C₅₋₁₂ 元桥环碳环基、5 至 6 元单环杂环基、5 至 10 元并环杂环基、5 至 11 元螺环杂环基、5 至 12 元的桥环杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5 至 10 元杂芳基, 其中所述碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个 R⁵ 所取代, 其中所述杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R⁵ 各自独立选自 H、卤素、OH、氰基、-C(=O)R^{4e}、-S(=O)₂R^{4e}、-CH₂C(=O)R^{4e}、-C(=O)NHS(=O)₂R^{4e}、-C(=O)NR^{4e}R^{4f}、-S(=O)₂NHC(=O)R^{4e}、-S(=O)₂NR^{4e}R^{4f}、-P(O)R^{4c}R^{4d}、

$\begin{array}{c} \text{NH} \\ | \\ \text{S} \\ | \\ \text{O} \end{array} \text{R}^{4a}$ 、 $\begin{array}{c} \text{N}^{\text{R}^{4b}} \\ || \\ \text{S} \\ | \\ \text{O} \end{array} \text{R}^{4a}$ 、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基或 4 至 6 元杂环基, 其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 5 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d} 各自独立选自 H、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^{1a}、R^{1b} 各自独立选自 H、甲基、乙基、丙基或异丙基, 其中所述甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代;

R^{4e}、R^{4f} 各自独立选自 H、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基;

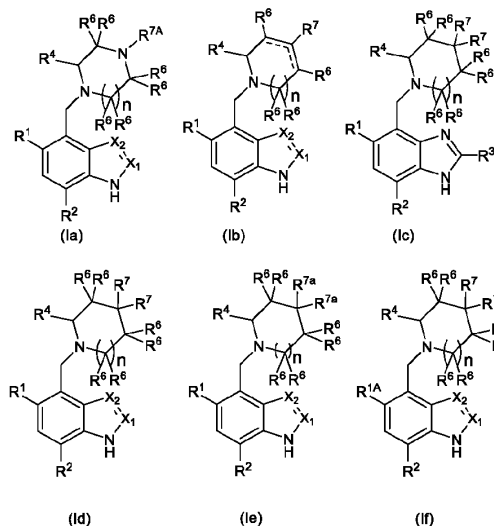
R^{1d} 各自独立选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基或苯基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁

基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基或苯基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R⁸、R⁹ 或 R¹⁰ 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF₃、NH₂、甲基或乙基；

其余取代基的定义与本发明方案二一致。

作为本发明的第四种实施方案，下述通式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(IIf)所示的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，



n 各自独立选自 0、1 或 2；

R³ 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、-CH₂C(=O)OH、-CH₂C(=O)NH₂，其中所述甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基的取代基所取代；

R⁶ 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基，其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、NH₂、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、CF₃、-CH₂F 或 -CH₂OH 的取代基所取代；

R⁷ 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、-C(=O)R^{1d}、-S(=O)₂R^{1d}、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基，其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷基取代的 C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷基取代的 C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷基氧取代的 C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环

烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^{7A} 选自 H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^{7a} 各自独立选自 R^d 、F、Cl、Br、I、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基, 其中所述乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^d 各自独立选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基, 所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基进一步被 1 至 3 个选自卤素、乙炔基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基氧取代的 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代;

(Ib)中 $\equiv$ 表示单键或双键, 且其中仅含有一个双键;

(Id)中, 作为选择, 两个 R^7 和与其相连的碳原子一起形成氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基, 其中所述氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ 、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基的取代基所取代;

或者(Id)中, 两个 R^6 和与其相连的原子一起形成环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基;

R^{1A} 选自乙炔基、丙炔基、炔丙基、 $-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丁基、 $-CH_2$ -环戊基、 $-CH_2$ -氧杂环丁基、 $-CH_2$ -氮杂环丁基、 $-CH_2$ -吡咯烷基、 $-O$ -环丙基、 $-O$ -环丁基、 $-O$ -环戊基, 所述乙炔基、丙炔基、炔丙基、 $-O$ -环丙基、 $-O$ -环丁基、 $-O$ -环戊基或 $-CH_2$ -任选进一步被 0 至 2 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4}

烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^1 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、甲硫基、乙硫基、环丙基、环丁基或 $-W-R^{1d}$, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、甲硫基、乙硫基、环丙基、环丁基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

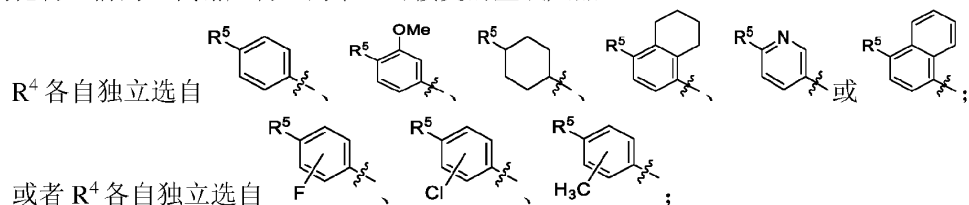
R^4 各自独立选自环戊基、环己基、苯并环己基、苯并环戊基、苯基、萘基、吡啶基、吡唑基、噻啶基或萘啶基, 所述环戊基、环己基、苯并环己基、苯并环戊基、苯基、萘基、吡啶基、吡唑基、噻啶基或萘啶基任选进一步被 0 至 4 个 R^5 取代;

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 各自独立选自 H、OH、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、甲基、乙基或 CF_3 的取代基所取代;

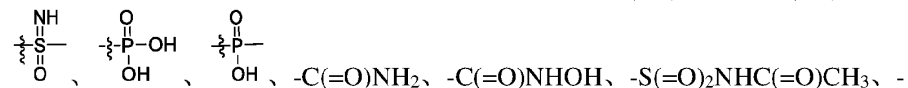
R^{1d} 各自独立选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基或苯基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基或苯基任选被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、环丙基、环丁基、氮杂环丁基或吡咯烷基的取代基所取代;

其余取代基的定义与本发明方案三一致。

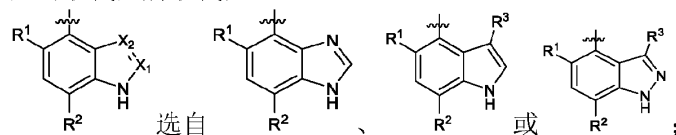
作为本发明的第五种实施方案, 前述通式(Id)所示的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶,



R^5 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、 $-COOH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2OH$ 、



$C(=O)NHS(=O)_2CH_3$ 、吡唑基、四唑基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、吡唑基、四唑基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、环丙基或环丁基的取代基所取代;



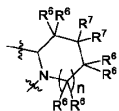
R^1 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 NH_2 、 $-OCD_3$ 、 CD_3 、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、乙炔基、 $-CH_2$ -环丙基或-O-环丙基；

或者 R^1 各自独立选自 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}$ 、 $\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}$ ；

R^2 各自独立选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基；

者 R^2 各自独立选自 CD_3 、 CHD_2 、 CH_2D ；

R^3 各自独立选自 H、甲基或乙基；

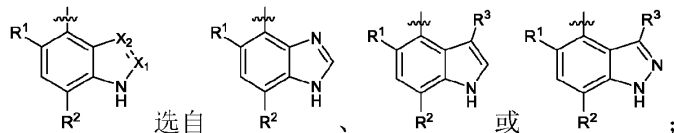


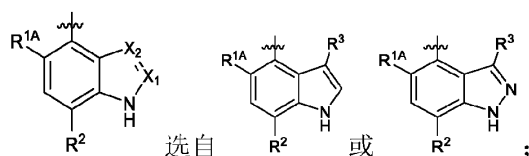
选自如下表格中片段，其上方与 R^4 相连，

；

其余取代基的定义与本发明方案四一致。

作为本发明的第六种实施方案，前述通式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Ie)或(If)所示的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，





R^{1A} 选自乙炔基、丙炔基、炔丙基、 $-\text{CH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2$ -环丁基、 $-\text{CH}_2$ -环戊基、 $-\text{CH}_2$ -氧杂环丁基、 $-\text{CH}_2$ -氮杂环丁基、 $-\text{CH}_2$ -吡咯烷基、 $-\text{O}$ -环丙基、 $-\text{O}$ -环丁基、 $-\text{O}$ -环戊基，所述乙炔基、丙炔基、炔丙基、 $-\text{O}$ -环丙基、 $-\text{O}$ -环丁基、 $-\text{O}$ -环戊基或 $-\text{CH}_2$ -任选进一步被 0 至 2 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $=\text{O}$ 、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、环丙基、环丁基、氮杂环丁基或吡咯烷基的取代基所取代；

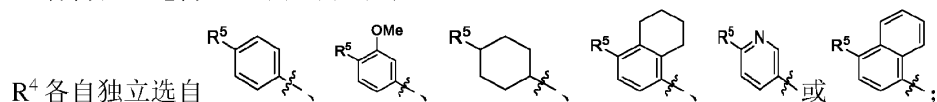
R^1 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 NH_2 、 $-\text{OCD}_3$ 、 CD_3 、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、乙炔基、 $-\text{CH}_2$ -环丙基或 $-\text{O}$ -环丙基；

或者 R^1 各自独立选自 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ；

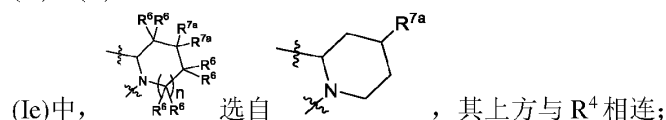
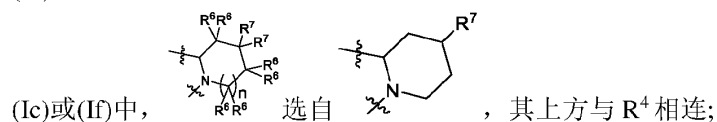
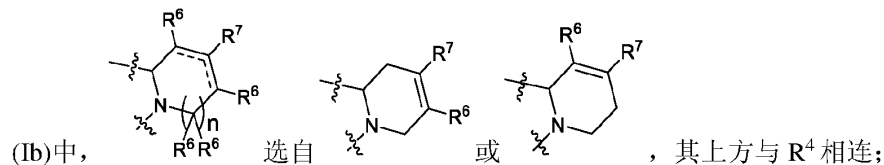
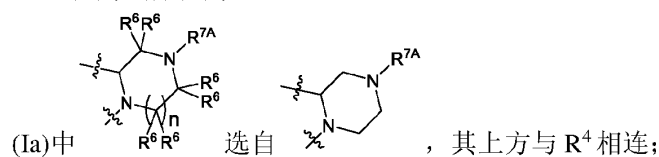
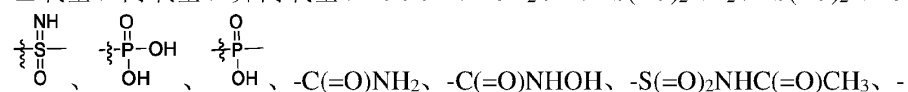
R^2 各自独立选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基；

或者 R^2 各自独立选自 CD_3 、 CHD_2 、 CH_2D ；

R^3 各自独立选自 H、甲基或乙基；



R^5 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、



R^6 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基；

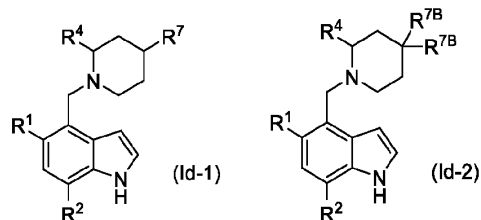
R^7 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、 $-CH_2$ -丙炔基、 $-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丁基、 $-CH_2$ -氮杂环丁基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2$ -环丙基、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)$ -环丙基、 $-C(=O)$ -苯基、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2$ -环丙基、 $-S(=O)_2-CH_2$ -环丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基；

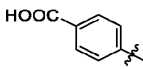
R^{7A} 选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、 $-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丁基、 $-CH_2$ -氮杂环丁基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)$ -环丙基、 $-C(=O)$ -苯基、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2$ -环丙基、 $-S(=O)_2-CH_2$ -环丙基、环丙基、环丁基、环戊基或咪唑基；

R^{7a} 选自 F、Cl、Br、I、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、 $-CH_2$ -丙炔基、 $-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丁基、 $-CH_2$ -氮杂环丁基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2$ -环丙基、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)$ -环丙基、 $-C(=O)$ -苯基、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2$ -环丙基、 $-S(=O)_2-CH_2$ -环丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基；

其余取代基的定义与本发明方案四一致。

作为本发明的第七种实施方案，前述通式(Id)所示的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，通式(Id)化合物选自通式(Id-1)或通式(Id-2)所示的化合物，



R^4 选自 , 其中所述 R^4 任选进一步被 0、1、2 或 3 个选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

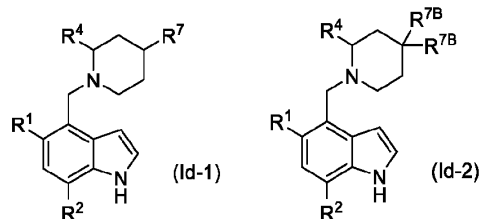
R^1 选自 H、F、Cl、Br、I、 $-OCD_3$ 、 CD_3 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2$ - C_{3-6} 环烷基或 $-O-C_{3-6}$ 环烷基，其中所述烷基、烷氧基、环烷基任选进一步被 0 至 4 个 F、乙炔基或炔丙基取代；

R^2 选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基；

R^7 选自甲氧基甲基、甲氧基乙基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基或者 4 至 7 元杂环，所述炔基、环烷基、杂环基任选进一步被 0 至 4 个 H、D、卤素、 CF_3 、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、甲基、甲氧基的取代基所取代；

2 个 R^{7B} 与其相连接的碳一起形成如下的 4 至 7 元杂环, 优选地为 4 至 6 元杂环, 所述杂环任选进一步被 0 至 2 个 $=O$ 取代。

作为本发明的第八种实施方案, 前述通式(Id)所示的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 通式(Id)化合物选自通式(Id-1)或通式(Id-2)所示的化合物,



R^4 选自 , 其中所述 R^4 任选进一步被 0、1、2 或 3 个选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基的取代基所取代;

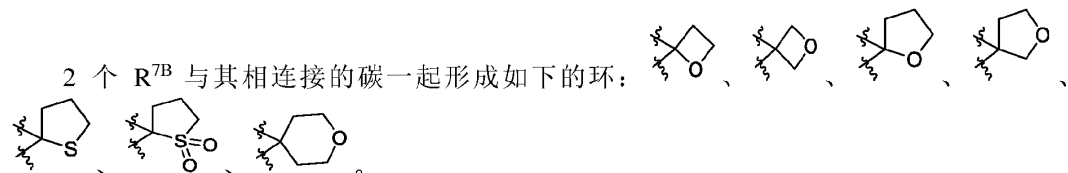
R^1 选自 H、F、Cl、Br、I、 $-OCD_3$ 、 CD_3 、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、 $-CH_2$ -环丙基或-O-环丙基;

或者 R^1 各自独立选自 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、;

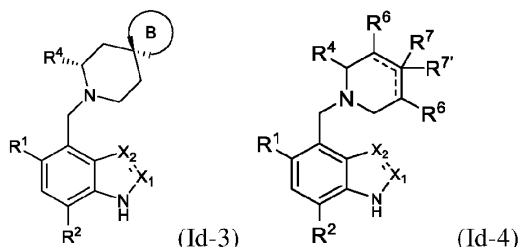
R^2 选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基;

或者 R^2 各自独立选自 CD_3 、 CHD_2 、 CH_2D ;

R^7 选自甲氧基甲基、甲氧基乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、乙炔基、丙炔基或炔丙基, 其中所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、乙炔基、丙炔基或炔丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、 CF_3 、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、甲基、甲氧基的取代基所取代;



作为本发明的第九种实施方案, 前述通式(I)所示的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 通式(I)化合物选自通式(Id-3)、通式(Id-4)所示的化合物,



选自单键或者双键, 当选自双键时, R^7 不存在, 且通式(Id-4)中 最多有 1 个选自双键;

环 B 选自 3-6 元杂环基, 其中所述杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ 、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^6 各自独立选自 H、卤素、OH、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 其中所述烷基或者烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基的取代基所取代;

R^7 选自 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 碳环基、3 至 8 元杂环基, $R^{7'}$ 选自 H、卤素、OH、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基氧取代的 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

其余基团定义与本发明第二种实施方案相同。

作为本发明的第十种实施方案, 前述通式(Id-3)、通式(Id-4)所示的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶,

X_1 选自 N 或者 CH, X_2 选自 N 或者 CH, 其中所述 CH 任选被 1 个甲基或乙基取代;

环 B 选自 3-6 元杂环基, 其中所述杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 $-C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基、杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^7 选自 C_{2-4} 炔基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、3 至 8 元杂环基或者 5-6 元杂芳基, $R^{7'}$ 选自 H、卤素、OH、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-S(=O)_2C_{1-4}$ 烷基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、苯基、环烷基、杂芳基、杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基氧取代的 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基、杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

优选地,

环 B 选自氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基, 其中所述氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 $-C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基的取代基所取代;

R^7 选自取代的或者未取代的如下基团之一: 乙炔基、丙炔基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基, $R^{7'}$ 选自 H、F、OH、 NH_2 , 或者取代的或者未取代的如下基团之一: 甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异

丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基或炔丙基, 当 R^7 、 $R^{7'}$ 被取代时, 任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基氧取代的 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^6 各自独立选自 H、F、Cl、Br、 CF_3 、甲基或乙基;

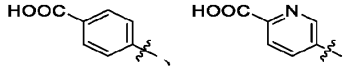
R^1 、 R^2 、 R^4 的定义与本发明第五种实施方案相同。

作为本发明的第十一种实施方案, 前述通式(Id-3)、通式(Id-4)所示的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶,

环 B 选自氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基, 其中所述环 B 任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、 CF_3 、OH、=O、氰基、 NH_2 、 $-C(=O)CH_3$ 、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基的取代基所取代;

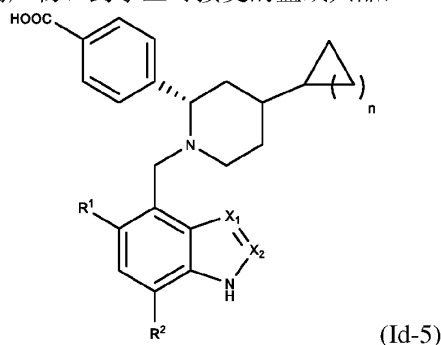
R^7 选自取代的或者未取代的如下基团之一: 乙炔基、丙炔基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基, $R^{7'}$ 选自 H、F、OH、 NH_2 , 或者取代的或者未取代的如下基团之一: 甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基或炔丙基, 当 R^7 、 $R^{7'}$ 被取代时, 任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、 CF_3 、OH、=O、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基的取代基所取代;

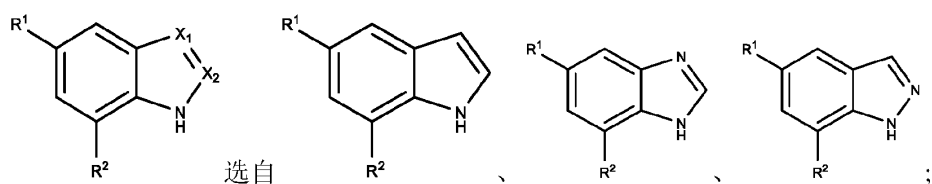
R^1 、 R^2 、 R^4 的定义与本发明第六种实施方案相同。作为本发明的第十二种实施方案, 前述通式(Id-3)、通式(Id-4)所示的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶,

R^4 选自 , 其中所述 R^4 任选被 1、2 或 3 个选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基的取代基所取代;

其余基团的定义与本发明第九、十、十一种实施方案中任意一种相同。

作为本发明的第十三种实施方案, 下述通式(Id-5)所示的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶,



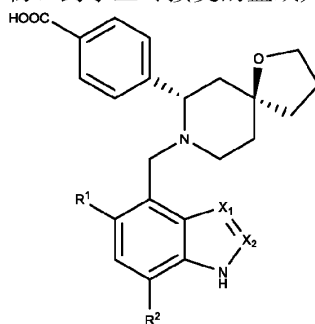


R^1 选自 $-OCH_3$ 或 $-OCD_3$;

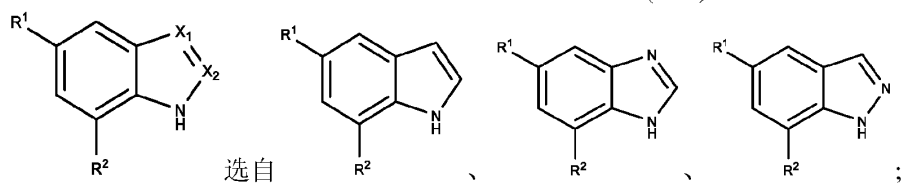
R^2 选自 $-CH_3$ 或 $-CD_3$;

n 选自 1、2 或 3。

作为本发明的第十四种实施方案，下述通式(Id-6)所示的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，



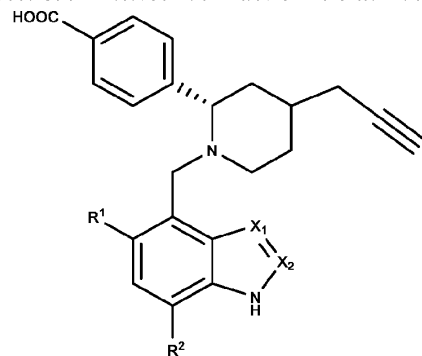
(Id-6)



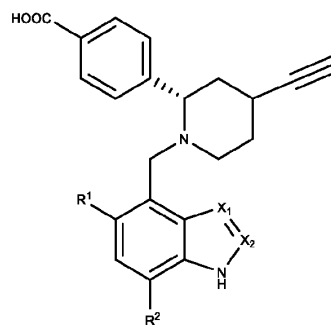
R^1 选自 $-OCH_3$ 或 $-OCD_3$;

R^2 选自 $-CH_3$ 或 $-CD_3$ 。

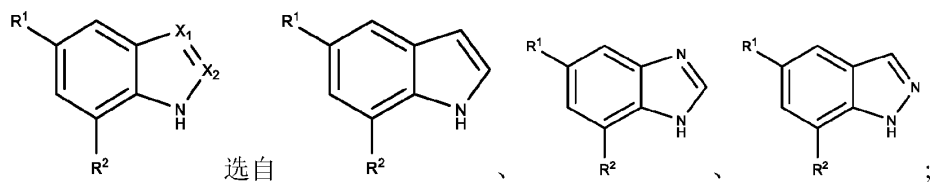
作为本发明的第十五种实施方案，下述通式(Id-7)、通式(Id-8)所示的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，



(Id-7)



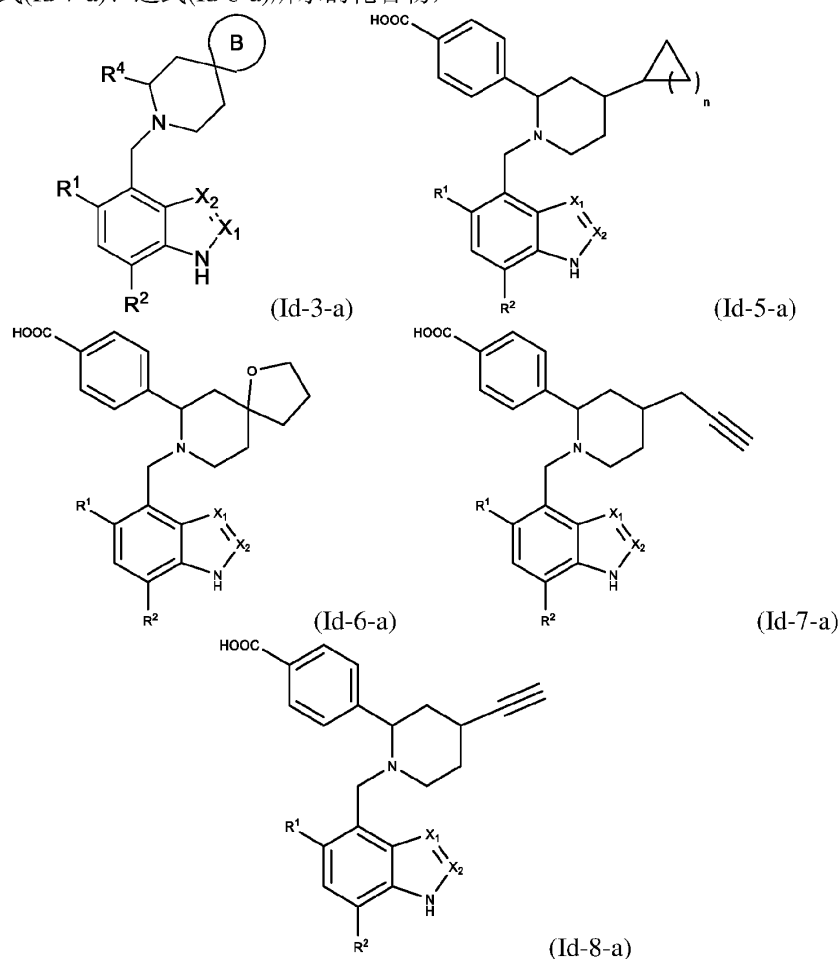
(Id-8)



R¹ 选自 -OCH₃ 或 -OCD₃;

R² 选自 -CH₃ 或 -CD₃。

作为本发明的第十六种实施方案，通式(I)化合物选自通式(Id-3-a)、通式(Id-5-a)、通式(Id-6-a)、通式(Id-7-a)、通式(Id-8-a)所示的化合物，



通式(Id-3-a)各个基团的定义与通式(Id-3)相同；

通式(Id-5-a)各个基团的定义与通式(Id-5)相同；

通式(Id-6-a)各个基团的定义与通式(Id-6)相同；

通式(Id-7-a)各个基团的定义与通式(Id-7)相同；

通式(Id-8-a)各个基团的定义与通式(Id-7)相同。

本发明涉及一种下述化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中该化合物选自表 E-1 结构之一。

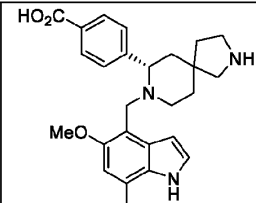
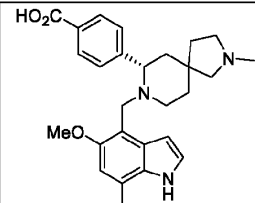
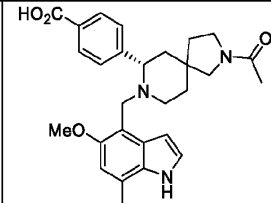
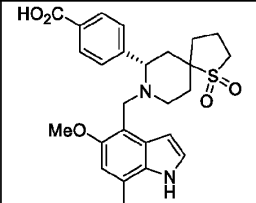
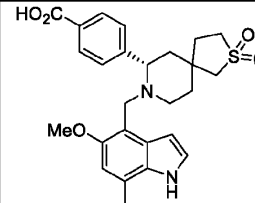
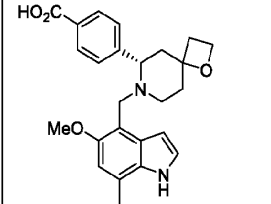
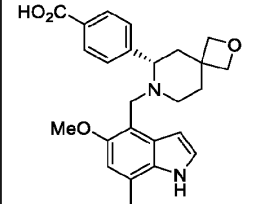
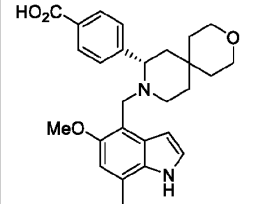
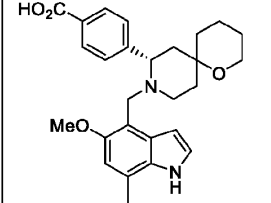
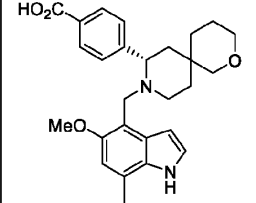
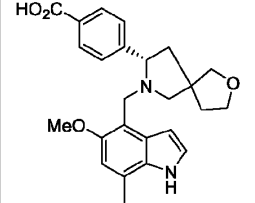
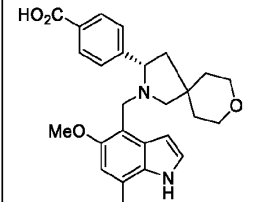
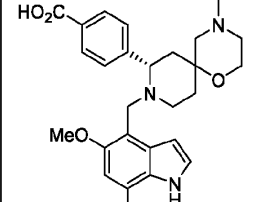
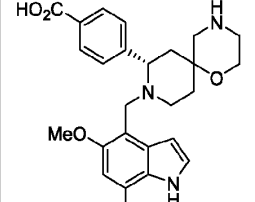
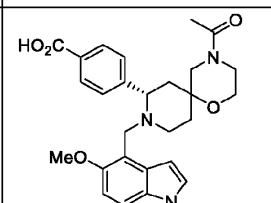
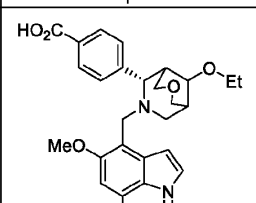
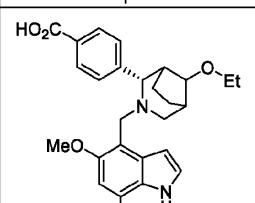
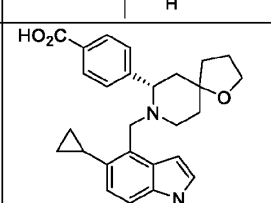
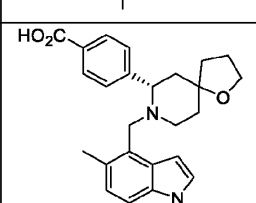
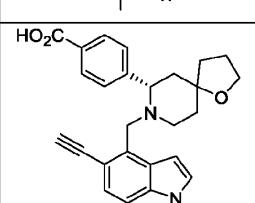
表 E-1

1			
---	--	--	--

2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			

9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			

16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			

23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			

30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			

37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			

44			
45			
46			
47			
48			
49			
50			

51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			

58			
59			
60			
61			
62			
63			
64			

65			
66			
67			
68			
69			
70			
71			

72			
73			
74			
75			
76			
77			
78			

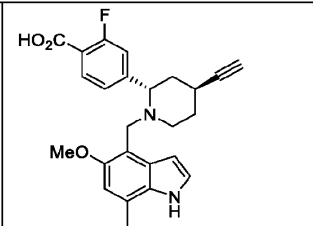
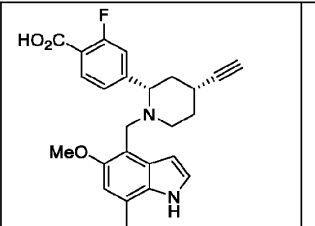
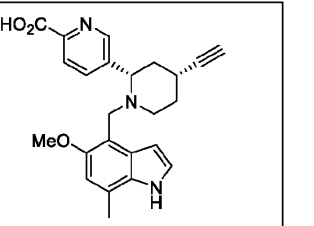
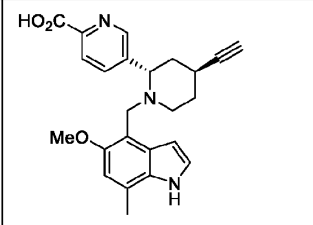
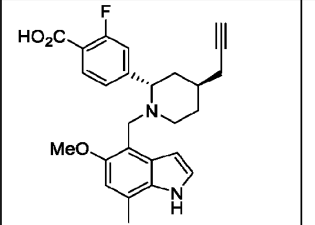
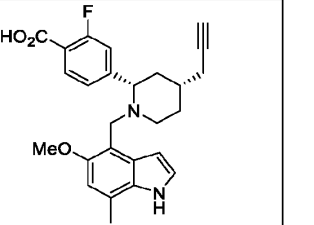
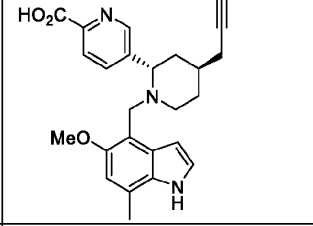
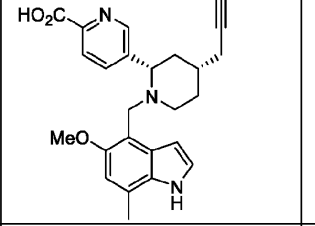
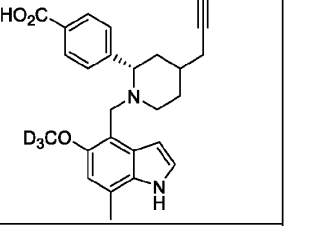
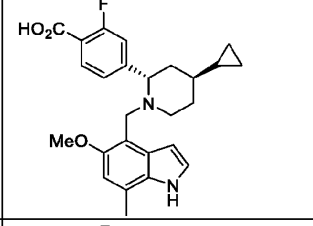
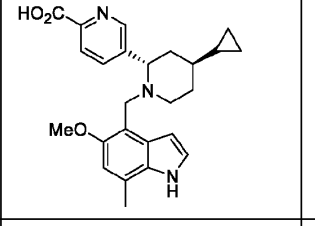
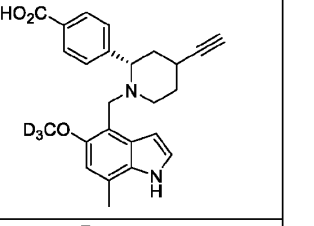
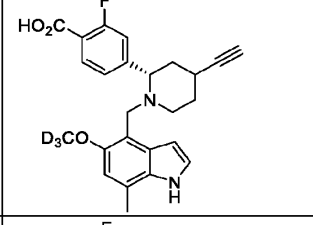
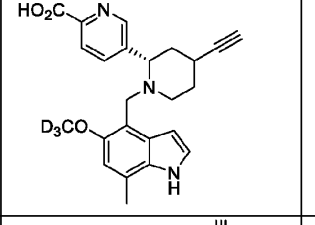
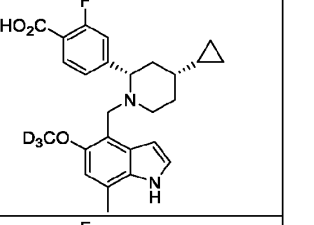
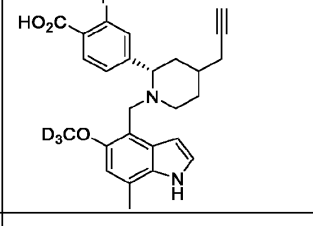
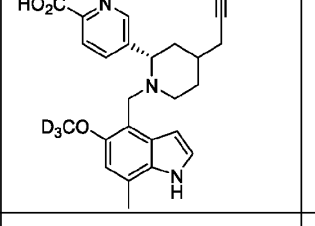
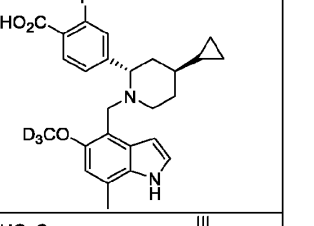
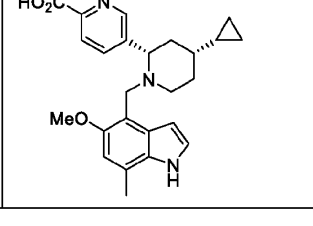
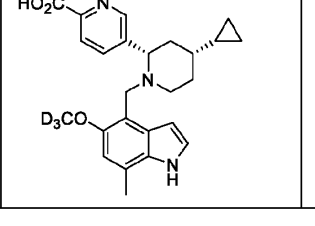
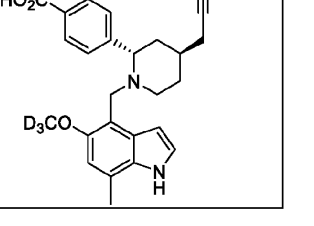
79			
80			
81			
82			
83			
84			
85			

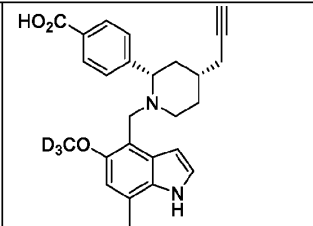
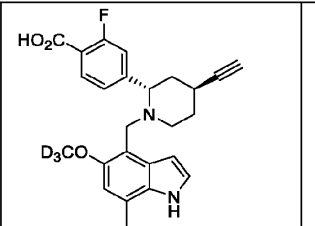
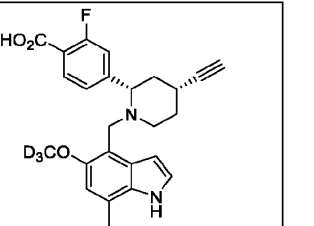
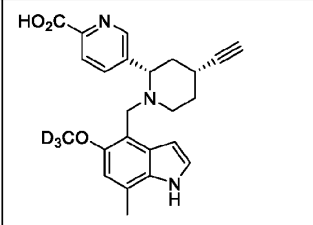
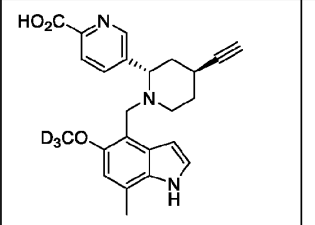
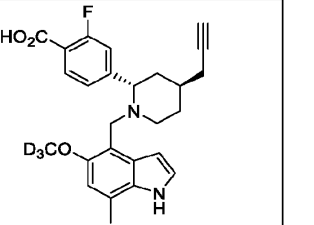
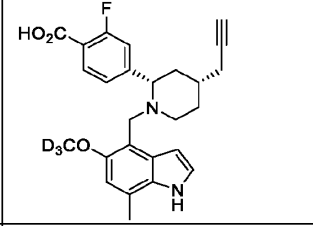
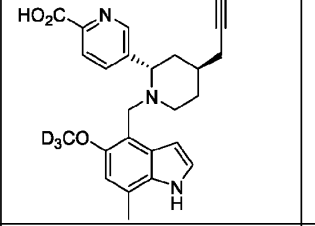
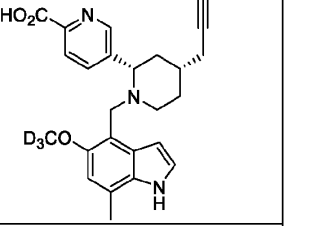
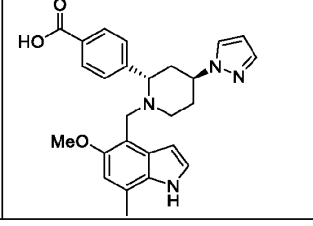
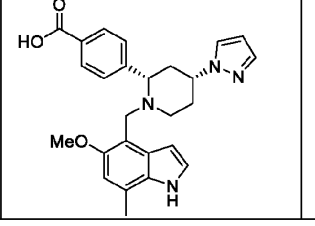
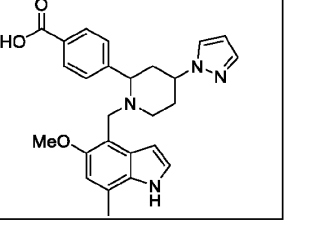
86			
87			
88			
89			
90			
91			
92			

93			
94			
95			
96			
97			
98			
99			

100			
101			
102			
103			
104			
105			
106			

107			
108			
109			
110			
111			
112			
113			

114			
115			
116			
117			
118			
119			
120			

121			
122			
123			
124			

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)或(Ie)的一些实施方案中, R^1 选自 H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $-W-R^{1d}$ 、 $-CH_2NHC(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-CH_2C(=O)R^{1c}$ 、 $-OCH_2C(=O)R^{1c}$ 、 C_{3-8} 碳环基或 3 至 10 元杂环基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)或(Ie)的一些实施方案中, R^1 选自 H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-S(=O)_pC_{1-4}$ 烷基、 $-W-R^{1d}$ 、 $-CH_2NHC(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-CH_2C(=O)R^{1c}$ 、 $-OCH_2C(=O)R^{1c}$ 、 C_{3-6} 碳环基或 4 至 8 元杂环基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)或(Ie)的一些实施方案中, R^1 选自 H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 $-W-R^{1d}$ 、 C_{3-6} 碳环基或 4 至 8 元杂环基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)或(Ie)的一些实施方案中, R^1 选自 R^{1A} 。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)或(Ie)的一些实施方案中, R^1 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、甲硫基、乙硫基、环丙基、环丁基或 $-W-R^{1d}$, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、甲硫基、乙硫基、环丙基、环丁基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)或(Ie)的一些实施方案中, R^1 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、甲硫基、乙硫基、环丙基、环丁基、 $-O$ -环丙基、 $-O$ -环丁基、 $-O$ -环戊基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、甲硫基、乙硫基、环丙基、环丁基、 $-O$ -环丙基、 $-O$ -环丁基、 $-O$ -环戊基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、环丙基、环丁基、氮杂环丁基或吡咯烷基的取代基所取代。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)或(Ie)的一些实施方案中, R^1 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 NH_2 、 $-OCD_3$ 、 CD_3 、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、乙炔基、 $-CH_2$ -环丙基或 $-O$ -环丙基。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)或(Ie)的一些实施方案中, R^1 选自 H、F、Cl、Br、I、 $-OCD_3$ 、 CD_3 、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、 $-CH_2$ -环丙基或 $-O$ -环丙基。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)或(Ie)的一些实施方案中, R^1 各自独立选自 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $\sqrt{\text{C}\equiv\text{C}}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 。

本发明涉及通式(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)的一些实施方案中, R^1 选自 H、F、Cl、Br、I、 $-OCD_3$ 、 CD_3 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基或 $-O-C_{3-6}$ 环烷基。

本发明涉及通式(I)或(Ie)的一些实施方案中, R^{1A} 选自乙炔基、丙炔基、炔丙基、 $-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丁基、 $-CH_2$ -环戊基、 $-CH_2$ -氧杂环丁基、 $-CH_2$ -氮杂环丁基、 $-CH_2$ -吡咯烷基、 $-O$ -环丙基、 $-O$ -环丁基、 $-O$ -环戊基, 所述乙炔基、丙炔基、炔丙基、 $-O$ -环丙基、 $-O$ -环丁基、 $-O$ -环戊基或 $-CH_2$ -任选进一步被 0 至 2 个选自 H、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、

C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)或(If)的一些实施方案中, R^{1A} 选自乙炔基、丙炔基、炔丙基、-CH₂-环丙基、-CH₂-环丁基、-CH₂-环戊基、-CH₂-氧杂环丁基、-CH₂-氮杂环丁基、-CH₂-吡咯烷基、-O-环丙基、-O-环丁基、-O-环戊基, 所述乙炔基、丙炔基、炔丙基、-O-环丙基、-O-环丁基、-O-环戊基或-CH₂-任选进一步被 0 至 2 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、NH₂、甲基、乙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、CF₃、-CH₂F、-CH₂OH、环丙基、环丁基、氮杂环丁基或吡咯烷基的取代基所取代。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)的一些实施方案中，W选自O或S。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Ie)或(I_f)的一些实施方案中，
n 选自 0、1、2。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Ie)或(I_f)的一些实施方案中，p选自0、1、2。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)的一些实施方案中, X_1 和 X_2 各自独立选自 N 或 CR^3 。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)的一些实施方案中, X_1 选自 CR^3 , X_2 选自 CR^3 。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)的一些实施方案中, X_1 选自 N, X_2 选自 CR^3 。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)的一些实施方案中, X_1 选自 CR^3 , X_2 选自 N。

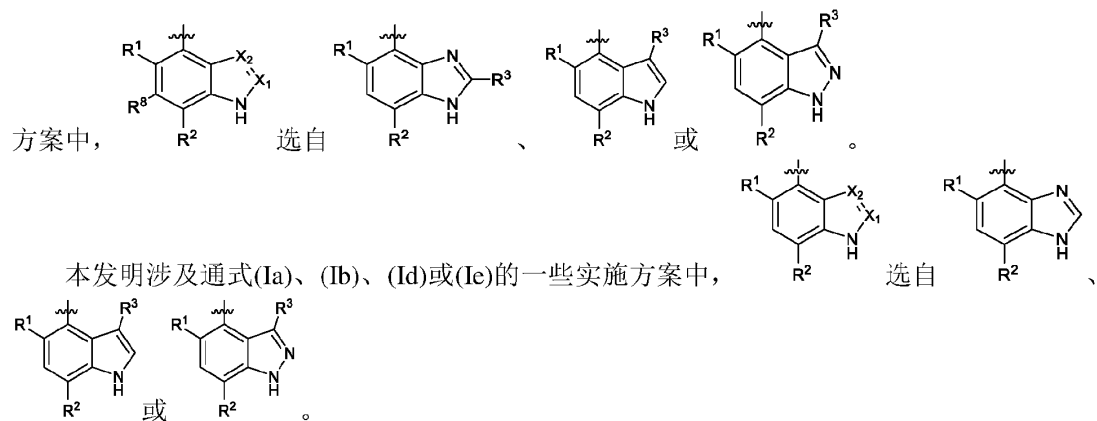
本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)的一些实施方案中，X₁和X₂各自独立选自N。

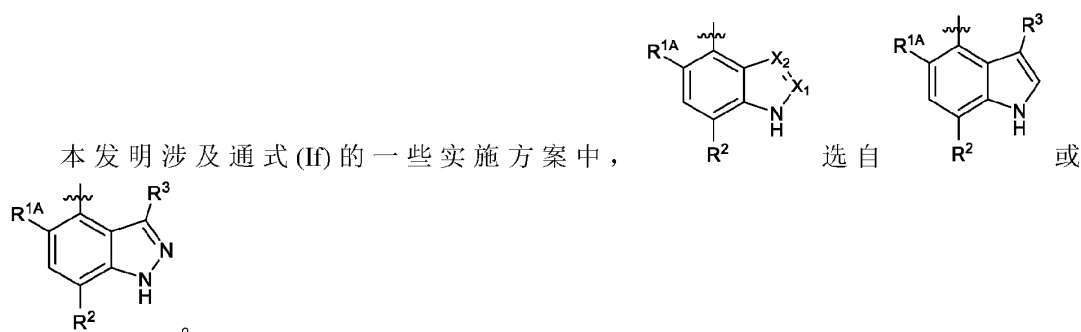
本发明涉及通式(I)的一些实施方案中, Y 选自 NR^7 或 $\text{C}(\text{R}^7)_2$ 。

本发明涉及通式(I)的一些实施方案中，Y选自NR^{7A}。

本发明涉及通式(I)的一些实施方案中，Y选自C(R^{7a})₂。

本发明涉及通式(I)的一些实施方案中，Y选自 $C(R^{7B})_2$ 。本发明涉及通式(I)的一些实施





本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I_f)的一些实施方案中，R³各自独立选自 H、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-CH₂C(=O)R^{1c}、-S(=O)_pC₁₋₆ 烷基、-CH₂NHC(O)C₁₋₄ 烷基、-OCH₂C(=O)R^{1c}、C₃₋₆ 碳环基或 5 至 6 元杂芳基，其中所述烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、碳环基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I_f)的一些实施方案中，R³各自独立选自 H、卤素、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-CH₂C(=O)R^{1c}、-S(=O)_pC₁₋₄ 烷基、-CH₂NHC(O)C₁₋₄ 烷基、-OCH₂C(=O)R^{1c}、C₃₋₆ 碳环基或 5 至 6 元杂芳基，其中所述烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、碳环基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代，其中所述杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I_f)的一些实施方案中，R³各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、-CH₂C(=O)OH、-CH₂C(=O)NH₂，其中所述甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I_f)的一些实施方案中，R³各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、-CH₂C(=O)OH、-CH₂C(=O)NH₂，其中所述甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基的取代基所取代。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I_f)的一些实施方案中，R³各自独立选自 H、甲基或乙基。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I_f)的一些实施方案中，R²选自卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基，其中所述烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、氰基或 NH₂ 的取代基所取代。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I_f)的一些实施方案中，R²选自卤素、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基，其中所述烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、氰基或 NH₂ 的取代基所取代。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I_f)的一些实施方案中, R²选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、氰基或 NH₂ 的取代基所取代。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I_f)的一些实施方案中, R²选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I_f)的一些实施方案中, R²各自独立选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I_f)的一些实施方案中, R²选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Id-5)、(Ie)或(I_f)的一些实施方案中, R²各自独立选自 CD₃、CHD₂、CH₂D。

本发明涉及通式(Id-1)、(Id-2)的一些实施方案中, R²选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I_f)的一些实施方案中, R⁶各自独立选自 H、卤素、OH、-NR^{1a}R^{1b}、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基, 其中所述烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I_f)的一些实施方案中, R⁶各自独立选自 H、卤素、OH、-NR^{1a}R^{1b}、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基, 其中所述烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I_f)的一些实施方案中, R⁶各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I_f)的一些实施方案中, R⁶各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、NH₂、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、CF₃、-CH₂F 或 -CH₂OH 的取代基所取代。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I_f)的一些实施方案中, R⁶各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I_f)的一些实施方案中, R⁶各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基。

本发明涉及通式(I)的一些实施方案中, R 选自 H、C₁₋₆ 烷基, 其中所述烷基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、或者氰基取代的 C₁₋₆ 烷基的取代基所取代。

本发明涉及通式(I)的一些实施方案中, R 选自 H、C₁₋₄ 烷基, 其中所述烷基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代。

本发明涉及通式(I)的一些实施方案中, R 选自 H、甲基、乙基、丙基或异丙基, 其中所述甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、NH₂、甲基、乙基或 CF₃ 的取代基所取代。

本发明涉及通式(I)的一些实施方案中, R 选自 H。

本发明涉及通式(I)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-3)、(Id-4)或(I_f)的一些实施方案中, R⁷各自独立选自 H、卤素、OH、-NR^{1a}R^{1b}、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-C(=O)R^{1d}、-S(=O)₂R^{1d}、C₃₋₈ 碳环基或 3 至 10 元杂环基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷基取代的 C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷基取代的 C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷基氧取代的 C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-3)、(Id-4)或(I_f)的一些实施方案中, R⁷各自独立选自 H、卤素、OH、-NR^{1a}R^{1b}、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-C(=O)R^{1d}、-S(=O)₂R^{1d}、C₃₋₆ 碳环基或 3 至 8 元杂环基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷基取代的 C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷基取代的 C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷基氧取代的 C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-3)、(Id-4)或(I_f)的一些实施方案中, R⁷各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、-C(=O)R^{1d}、-S(=O)₂R^{1d}、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷基取代的 C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷基取代的 C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷基氧取代的 C₁₋₄ 烷氧基

基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-3)、(Id-4)或(IIf)的一些实施方案中, R^7 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、乙炔基、丙炔基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、环丙基、环丁基、氮杂环丁基或吡咯烷基的取代基所取代。

本发明涉及通式(I)、(Ib)、(Ic)或(IIf)的一些实施方案中, R^7 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、 $-CH_2$ -丙炔基、 $-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丁基、 $-CH_2$ -氮杂环丁基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2$ -环丙基、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)$ -环丙基、 $-C(=O)$ -苯基、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2$ -环丙基、 $-S(=O)_2$ - CH_2 -环丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基, 其中所述环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、乙炔基、丙炔基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、环丙基、环丁基、氮杂环丁基或吡咯烷基的取代基所取代;

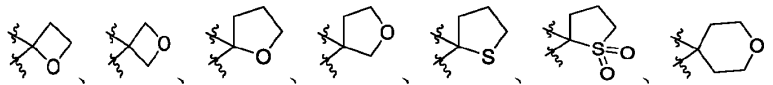
本发明涉及通式(I)的一些实施方案中, R^7 选自 R^{7A} 、 R^{7B} 或 R^{7a} 。

本发明涉及通式(I)的一些实施方案中, R^7 选自 R^7 。

本发明涉及通式(Id-1)的一些实施方案中, R^7 选自 H、甲氧基甲基、甲氧基乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基。

本发明涉及通式(Id-1)的一些实施方案中, R^7 选自甲氧基甲基、甲氧基乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、乙炔基、丙炔基或炔丙基, 其中所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、乙炔基、丙炔基或炔丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、 CF_3 、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、甲基、甲氧基的取代基所取代。

本发明涉及通式(Id-2)的一些实施方案中, 2 个 R^{7B} 与其相连接的碳一起形成如下的环:



本发明涉及通式(Id-1)的一些实施方案中, R^7 选自甲氧基甲基、甲氧基乙基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基或者 4 至 7 元杂环。

本发明涉及通式(Id-2)的一些实施方案中, 2 个 R^{7B} 与其相连接的碳一起形成如下的 4 至 7 元杂环 (优选 4 至 6 元杂环)。

本发明涉及通式(Ia)的一些实施方案中, R^{7A} 选自 H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(Ia)的一些实施方案中, R^{7A} 选自 H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、环丙基或环丁基的取代基所取代。

本发明涉及通式(Ia)的一些实施方案中, R^{7A} 选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、 $-CH_2-$ 环丙基、 $-CH_2-$ 环丁基、 $-CH_2-$ 氮杂环丁基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)-$ 环丙基、 $-C(=O)-$ 苯基、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2-$ 环丙基、 $-S(=O)_2-CH_2-$ 环丙基、环丙基、环丁基、环戊基或咪唑基。

本发明涉及通式(Ie)的一些实施方案中, R^{7a} 各自独立选自 R^d 、F、Cl、Br、I、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基, 其中所述乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(Ic)的一些实施方案中, R^{7a} 各自独立选自 R^d 、F、Cl、Br、I、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基, 其中所述乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、环丙基、环丁基、氮杂环丁基或吡咯烷基的取代基所取代。

本发明涉及通式(Ic)的一些实施方案中, R^{7a} 选自 F、Cl、Br、I、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、 $-CH_2$ -丙炔基、 $-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丁基、 $-CH_2$ -氮杂环丁基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2$ -环丙基、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)$ -环丙基、 $-C(=O)$ -苯基、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2$ -环丙基、 $-S(=O)_2-CH_2$ -环丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基。

本发明涉及通式(Ic)的一些实施方案中, R^d 各自独立选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基, 所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基进一步被 1 至 3 个选自卤素、乙炔基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基氧取代的 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代。

本发明涉及通式(Ic)的一些实施方案中, R^d 各自独立选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基, 所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基进一步被 1 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、乙炔基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、环丙基、环丁基、氮杂环丁基或吡咯烷基的取代基所取代。

本发明涉及通式(I)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、的一些实施方案中, 两个 R^7 和与其相连的碳原子一起形成 3-6 元杂环基, 其中所述杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、的一些实施方案中, 两个 R^7 与其相连的碳原子一起形成 3-6 元杂环基, 其中所述杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ 、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、的一些实施方案中, 两个 R^7 和与其相连的碳原子一起形成氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基, 其中所述氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、

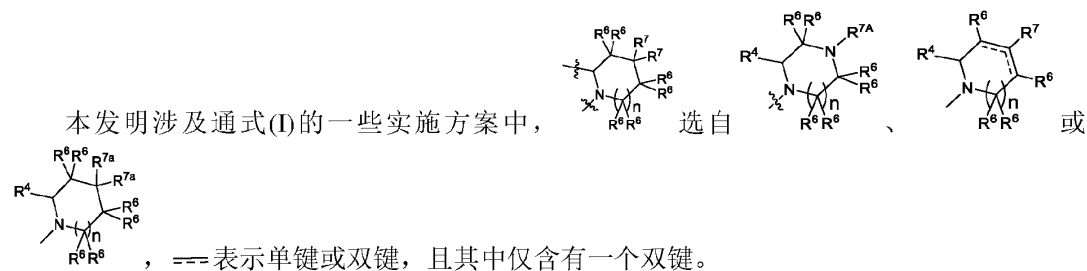
OH、=O、氰基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ 、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基的取代基所取代。

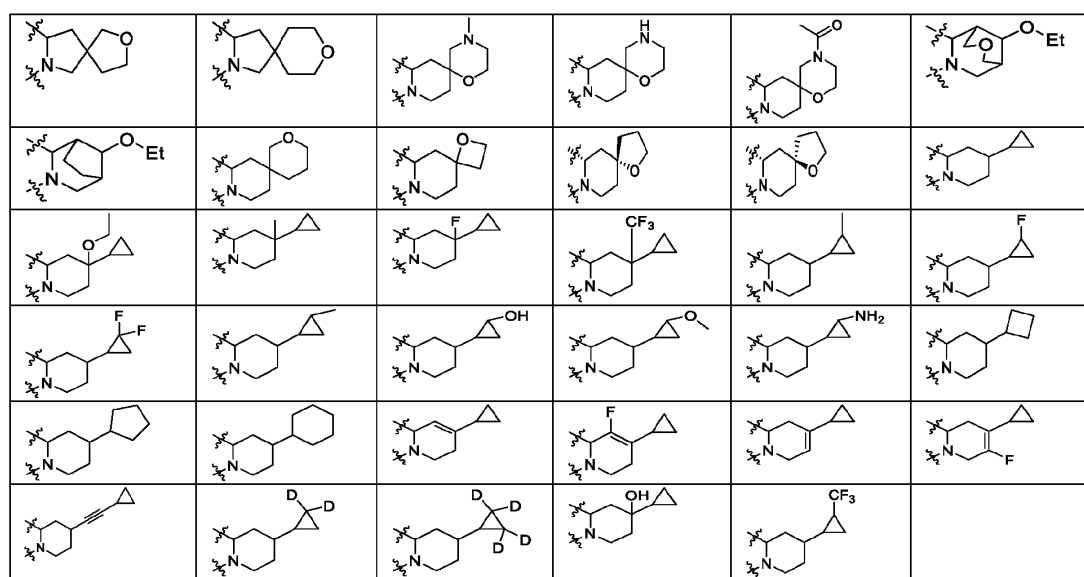
本发明涉及通式(I)或(Ib)的一些实施方案中,相邻位置的 R^6 与 R^7 可以形成双键。

本发明涉及通式(I)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、的一些实施方案中,两个 R^6 与其相连的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基,其中所述环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、或者氰基取代的 C_{1-6} 烷基的取代基所取代,其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、的一些实施方案中,两个 R^6 与其相连的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基,其中所述环烷基、杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基的取代基所取代,其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)或(Id)的一些实施方案中,两个 R^6 和与其相连的原子一起形成环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基。





本发明涉及通式 (Id-3)、(Id-4) 的一些实施方案中, 环 B 选自 3-6 元杂环基, 其中所述杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、-C(=O)R^{1d}、-S(=O)₂R^{1d}、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式 (Id-3)、(Id-4) 的一些实施方案中, 环 B 选自 3-6 元杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、-C(=O)C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基、杂环烷基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式 (Id-3)、(Id-4) 的一些实施方案中, 环 B 选自氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基, 其中所述氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、-C(=O)C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代。

本发明涉及通式 (Id-3) 的一些实施方案中, 环 B 选自氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基, 其中所述氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、CF₃、OH、=O、氰基、NH₂、-C(=O)CH₃、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基的取代基所取代。

本发明涉及通式 (Id-4) 的一些实施方案中, R⁶ 各自独立选自 H、卤素、OH、NH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基, 其中所述烷基或者烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代。

本发明涉及通式(Id-4)的一些实施方案中, R^6 各自独立选自 H、F、Cl、Br、 CF_3 、甲基、乙基。

本发明涉及通式 (Id-4) 的一些实施方案中, R^7 选自 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 碳环基、3 至 8 元杂环基, $R^{7'}$ 选自 H、卤素、OH、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基氧取代的 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(Id-4)的一些实施方案中, R^7 选自 C_{2-4} 炔基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、3 至 8 元杂环基或者 5-6 元杂芳基, $R^{7'}$ 选自 H、卤素、OH、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-S(=O)_2C_{1-4}$ 烷基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、苯基、环烷基、杂芳基、杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基氧取代的 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基、杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式 (Id-4) 的一些实施方案中, R^7 选自取代的或者未取代的如下基团之一: 乙炔基、丙炔基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基, $R^{7'}$ 选自 H、F、OH、 NH_2 , 或者取代的或者未取代的如下基团之一: 甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基或炔丙基, 当 R^7 、 $R^{7'}$ 被取代时, 任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基氧取代的 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

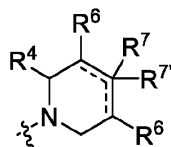
本发明涉及通式(Id-4)的一些实施方案中, R^7 选自取代的或者未取代的如下基团之一: 乙炔基、丙炔基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基, $R^{7'}$ 选自 H、F、OH、 NH_2 , 或者取代的或者未取代的如下基团之一: 甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基或炔丙基, 当 R^7 、 $R^{7'}$ 被取代时, 任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、 CF_3 、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基的取代基所取代。

本发明涉及通式(Id-4)的一些实施方案中, R^7 选自乙炔基、丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基, 其中所述丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、 CF_3 、OH、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基的取代基所取代, $R^{7'}$ 选自 H、F、OH、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基, 其中所述甲基、乙基、甲

氧基、乙氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、CF₃、OH、甲基、乙基、甲氧基或者乙氧基的取代基所取代。

本发明涉及通式 (Id-3)、(Id-4) 的一些实施方案中, X₁ 选自 N 或者 CH, X₂ 选自 N 或者 CH, 其中所述 CH 任选被 1 个甲基或乙基取代。

本发明涉及通式 (Id-3)、(Id-4) 的一些实施方案中, X₁ 选自 CH, X₂ 选自 CH。



本发明涉及通式 (Id-4) 的一些实施方案中, 选自如下结构之一:

--	--	--	--	--	--

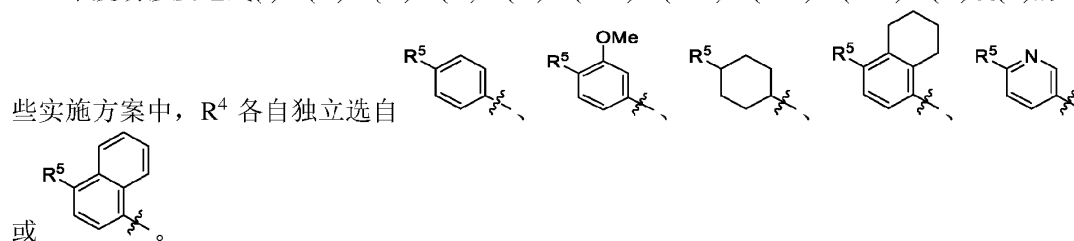
。本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中, R^4 选自 C_{5-12} 碳环基、5 至 12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5 至 12 元杂芳基, 其中所述碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个 R^5 取代, 其中所述杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中, R^4 选自 C_{5-7} 单环碳环基、 C_{5-12} 并环碳环基、 C_{5-12} 螺环碳环基、 C_{5-12} 元桥环碳环基、5 至 7 元单环杂环基、5 至 12 元并环杂环基、5 至 12 元螺环杂环基或 5 至 12 元的桥环杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5 至 10 元杂芳基, 其中所述碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个 R^5 所取代, 其中所述杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

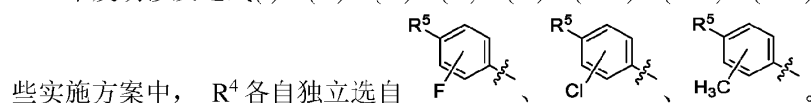
本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中, R^4 选自 C_{5-6} 单环碳环基、 C_{5-10} 并环碳环基、 C_{5-11} 螺环碳环基、 C_{5-12} 元桥环碳环基、5 至 6 元单环杂环基、5 至 10 元并环杂环基、5 至 11 元螺环杂环基、5 至 12 元的桥环杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5 至 10 元杂芳基, 其中所述碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个 R^5 所取代, 其中所述杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中, R^4 各自独立选自环戊基、环己基、苯并环己基、苯并环戊基、苯基、萘基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基或蔡啶基, 所述环戊基、环己基、苯并环己基、苯并环戊基、苯基、萘基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基或蔡啶基任选进一步被 0 至 4 个 R^5 取代。

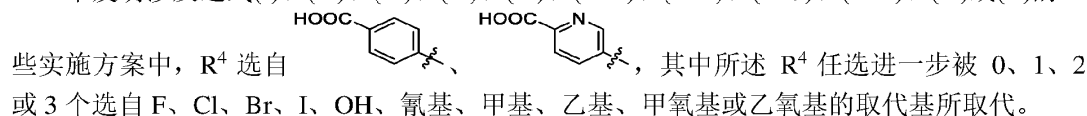
本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些



本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些



本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些



本发明涉及通式(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)的一些实施方案中, R^4 选自

其中所述 R^4 任选进一步被 0、1、2 或 3 个选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中, R^5 各自独立选自 H、卤素、OH、氰基、 $-C(=O)R^{4e}$ 、 $-S(=O)_2R^{4e}$ 、 $-CH_2C(=O)R^{4e}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{4e}$ 、 $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^{4e}$ 、 $-S(=O)_2NR^{4e}R^{4f}$ 、

$-P(O)R^{4c}R^{4d}$ 、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---S---} \\ \mid \\ \text{O} \end{array} R^{4a}$ 、 $\begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{---S---} \\ \mid \\ \text{O} \end{array} R^{4b}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或 4 至 12 元杂环基, 其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个 H、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 5 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中, R^5 各自独立选自 H、卤素、OH、氰基、 $-C(=O)R^{4e}$ 、 $-S(=O)_2R^{4e}$ 、 $-CH_2C(=O)R^{4e}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{4e}$ 、 $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^{4e}$ 、 $-S(=O)_2NR^{4e}R^{4f}$ 、

$-P(O)R^{4c}R^{4d}$ 、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---S---} \\ \mid \\ \text{O} \end{array} R^{4a}$ 、 $\begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{---S---} \\ \mid \\ \text{O} \end{array} R^{4b}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 环烷基或 4 至 10 元杂环基, 其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个 H、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 5 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中, R^5 各自独立选自 H、卤素、OH、氰基、 $-C(=O)R^{4e}$ 、 $-S(=O)_2R^{4e}$ 、 $-CH_2C(=O)R^{4e}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{4e}$ 、 $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^{4e}$ 、 $-S(=O)_2NR^{4e}R^{4f}$ 、

$-P(O)R^{4c}R^{4d}$ 、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---S---} \\ \mid \\ \text{O} \end{array} R^{4a}$ 、 $\begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{---S---} \\ \mid \\ \text{O} \end{array} R^{4b}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基或 4 至 6 元杂环基, 其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个 H、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 5 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中, R^5 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、 $-COOH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、

$-S(=O)_2OH$ 、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---S---} \\ \mid \\ \text{O} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---P---} \\ \mid \\ \text{OH} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---P---} \\ \mid \\ \text{OH} \end{array}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHOH$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2CH_3$ 、吡啶基、四唑基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、吡啶基、四唑基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、环丙基或环丁基的取代基所取代。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中, R^{1c} 选自 OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷氧基、 NHC_{1-4} 烷基或 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中, R^{1c} 选自 OH、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 NHC_{1-4} 烷基或 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中, R^{1c} 选自 OH、 NH_2 、甲氧基、乙氧基、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中, R^{4a} 、 R^{4b} 各自独立选自 H、OH、氰基、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 碳环基、4 至 10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5 至 10 元杂芳基, 其中所述烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基、杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中, R^{4a} 、 R^{4b} 各自独立选自 H、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 碳环基、4 至 8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5 至 6 元杂芳基, 其中所述烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基、杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中, R^{4c} 、 R^{4d} 各自独立选自 H、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-OR^{1d}$ 、 C_{3-8} 碳环基、4 至 10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5 至 10 元杂芳基, 其中所述烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基、杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中, R^{4c} 、 R^{4d} 各自独立选自 H、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-OR^{1d}$ 、 C_{3-6} 碳环基、4 至 8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5 至 10 元杂芳基, 其中所述烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基、杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中, R^{4e} 、 R^{4f} 各自独立选自 H、OH、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基或 5 至 12 元杂环基, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中, R^{4e} 、 R^{4f} 各自独立选自 H、OH、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基、5 至 10 元杂环基, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 各自独立选自 H、OH、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4}

烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素取代的C₁₋₄烷基、羟基取代的C₁₋₄烷基、氰基取代的C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基或3至8元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有1至4个选自O、S或N的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中，R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}各自独立选自H、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基，其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基任选进一步被0至4个选自H、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、NH₂、甲基、乙基或CF₃的取代基所取代。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中，R^{4e}、R^{4f}各自独立选自H、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中，R^{1d}各自独立选自H、C₁₋₆烷基、C₃₋₈碳环基或4至10元杂环基，其中所述烷基、碳环基或杂环基任选被0至4个选自H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤素取代的C₁₋₆烷基、羟基取代的C₁₋₆烷基、氰基取代的C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或3至8元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有1至4个选自O、S或N的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中，R^{1d}各自独立选自H、C₁₋₄烷基、C₃₋₆碳环基或4至8元杂环基，其中所述烷基、碳环基或杂环基任选被0至4个选自H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素取代的C₁₋₄烷基、羟基取代的C₁₋₄烷基、氰基取代的C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基或3至8元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有1至4个选自O、S或N的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中，R^{1d}各自独立选自H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基或苯基，其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基或苯基任选被0至4个选自H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素取代的C₁₋₄烷基、羟基取代的C₁₋₄烷基、氰基取代的C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基或3至8元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有1至4个选自O、S或N的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中，R^{1d}各自独立选自H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基或苯基，其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基或苯基任选被0至4个选自H、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、NH₂、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、CF₃、-CH₂F、-CH₂OH、环丙基、环丁基、氮杂环丁基或吡咯烷基的取代基所取代。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中，R^{1d}各自独立选自甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、苯基、-CH₂-环丙基或-CH₂-环丁基。

本发明涉及通式(I)的一些实施方案中，R⁸选自H、卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、-S(=O)_pC₁₋₆烷基、-CH₂NHC(O)C₁₋₄烷基、-OCH₂C(=O)R^{1c}、C₃₋₈碳环基或3至10元杂环基，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳环基或杂环基任

选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)的一些实施方案中，R⁹ 或 R¹⁰ 各自独立选自 H、卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₃₋₈ 碳环基或 3 至 10 元杂环基，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)的一些实施方案中，R⁸、R⁹ 或 R¹⁰ 各自独立选自 H、卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代。

本发明涉及通式(I)的一些实施方案中，R⁸、R⁹ 或 R¹⁰ 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF₃、NH₂、甲基、乙基。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中，R^{1a}、R^{1b} 各自独立选自 H、C₁₋₆ 烷基，其中所述烷基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中，R^{1a}、R^{1b} 各自独立选自 H、C₁₋₄ 烷基，其中所述烷基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中，R^{1a}、R^{1b} 各自独立选自 H、甲基、乙基、丙基或异丙基，其中所述甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代。

本发明涉及通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Id-1)、(Id-2)、(Id-3)、(Id-4)、(Ie)或(I f)的一些实施方案中，R^{1a}、R^{1b} 各自独立选自 H、甲基、乙基、丙基或异丙基，其中所述甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、NH₂、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、CF₃、-CH₂F、-CH₂OH 的取代基所取代。

本发明涉及通式(I)的一些实施方案中，当 Y 选自 C(R⁷)₂，R⁷ 选自 H、OH、-NR^{1a}R^{1b}、未取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氰基 C₁₋₆ 烷基或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基，且两个 R⁷ 和与其相连的碳原子未一起形成 3-6 元杂环基时，需满足如下条件之一：

- 1) R¹ 选自 C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基取代的 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基取代的 C₁₋₆ 烷基、-W-C₃₋₈ 碳环基或 -W-4 至 10 元杂环基，其中所述炔基、烷基、碳环基、杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、

C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

2) 相邻位置的 R⁶ 与 R⁷ 形成双键;

3) 两个 R⁶ 和与其相连的原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基, 其中所述环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、或者氰基取代的 C₁₋₆ 烷基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

4) X₂ 选自 N。

本发明涉及通式(I)的一些实施方案中, 当 Y 选自 C(R⁷)₂, R⁷ 选自 H、OH、-NR^{1a}R^{1b}、未取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、氰基 C₁₋₄ 烷基或未取代的 C₁₋₄ 烷氧基, 且两个 R⁷ 和与其相连的碳原子未一起形成 3-6 元杂环基时, 需满足如下条件之一:

1) R¹ 选自 C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基取代的 C₁₋₄ 烷基、3 至 8 元杂环基取代的 C₁₋₄ 烷基、-W-C₃₋₆ 碳环基或 -W-4 至 8 元杂环基, 其中所述炔基、烷基、碳环基、杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

2) 相邻位置的 R⁶ 与 R⁷ 形成双键;

3) 两个 R⁶ 和与其相连的原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基, 其中所述环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

4) X₂ 选自 N。

本发明涉及一种药物组合物, 包括本发明所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 以及药学上可接受的载体。

本发明涉及一种本发明所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶或者本发明所述的药物组合物、药物制剂在用于制备治疗与补体因子 B 活性或表达量相关疾病的药物中的应用, 优选用于制备肾脏疾病药物中的应用。

本发明涉及一种药物组合物或药物制剂, 其中所述药物组合物或药物制剂包含治疗有效量的本发明所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶和药用赋型剂。该药物组合物可以为单位制剂形式(单位制剂中主药的量也被称为“制剂规格”)。

本发明还提供一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法, 其包括向所述哺乳动物给予治疗有效量的本发明所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶或药物组合物。一些实施方案中, 本发明中所述哺乳动物包括人。

本申请中所述“有效量”或“治疗有效量”是指给予足够量的本申请公开的化合物, 其将在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症(例如肾脏疾病)的一种或多种症状。在一些实施方案中, 结果是减少和/或缓和疾病的体征、症状或原因, 或生物系统的任何其它希望改变。例如, 针对治疗用途的“有效量”是提供临床上显著的疾病症状降低所需的包含本申请公开的化合物的组合物的量。治疗有效量的实例包括但不限于 1-600mg、2-600mg、3-600mg、4-

600mg、5-600mg、6-600mg、10-600mg、20-600mg、25-600mg、30-600mg、40-600mg、50-600mg、60-600mg、70-600mg、75-600mg、80-600mg、90-600mg、100-600mg、200-600mg、1-500mg、2-500mg、3-500mg、4-500mg、5-500mg、6-500mg、10-500mg、20-500mg、25-500mg、30-500mg、40-500mg、50-500mg、60-500mg、70-500mg、75-500mg、80-500mg、90-500mg、100-500mg、125-500mg、150-500mg、200-500mg、250-500mg、300-500mg、400-500mg、5-400mg、10-400mg、20-400mg、25-400mg、30-400mg、40-400mg、50-400mg、60-400mg、70-400mg、75-400mg、80-400mg、90-400mg、100-400mg、125-400mg、150-400mg、200-400mg、250-400mg、300-400mg、1-300mg、2-300mg、5-300mg、10-300mg、20-300mg、25-300mg、30-300mg、40-300mg、50-300mg、60-300mg、70-300mg、75-300mg、80-300mg、90-300mg、100-300mg、125-300mg、150-300mg、200-300mg、250-300mg、1-200mg、2-200mg、5-200mg、10-200mg、20-200mg、25-200mg、30-200mg、40-200mg、50-200mg、60-200mg、70-200mg、75-200mg、80-200mg、90-200mg、100-200mg、125-200mg、150-200mg。

在一些实施方案中，该药物组合物包括但不限于 1-600mg、20-400mg、25-200mg、1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、300mg 的本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶。

在一些实施方案中，该药物组合物可以配制为特定的施用途径，诸如口服施用，肠胃外施用和直肠施用等。另外，本发明的药物组合物可以制成固体形式(包括但不限于胶囊、片剂、丸剂、颗粒剂、粉剂或栓剂)或液态形式(包括但不限于溶液、悬浮液或乳液)。

一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，治疗有效量优选 1-600mg，其中所述疾病优选肾脏疾病。

一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法所述方法包括，将药物本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶以 1-800mg/天的日剂量给予受试者，所述日剂量可以为单剂量或分剂量，在一些实施方案中，日剂量包括但不限于 10-800mg/天、25-800mg/天、50-800mg/天、100-800mg/天、200-800mg/天、25-400mg/天、50-400mg/天、100-400mg/天、200-400mg/天，在一些实施方案中，日剂量包括但不限于 10mg/天、20mg/天、25mg/天、50mg/天、100mg/天、125mg/天、150mg/天、200mg/天、400mg/天、600mg/天、800mg/天。

本发明涉及一种试剂盒，该试剂盒可以包括单剂量或多剂量形式的组合物，该试剂盒包含本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，本发明化合物的或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶量与上述药物组合物中其量相同。

本发明中本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶的量在每种情况下以游离碱的形式换算。

除非有相反的陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或 F、Cl、Br、I 均包括它们的同位素情况，及本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫或氮任选进一步被一

个或多个它们对应的同位素所替代,其中碳的同位素包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ,氢的同位素包括氕(H)、氘(D,又叫重氢)、氚(T,又叫超重氢),氧的同位素包括 ^{16}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ,硫的同位素包括 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 和 ^{36}S ,氮的同位素包括 ^{14}N 和 ^{15}N ,氟的同位素包括 ^{17}F 和 ^{19}F ,氯的同位素包括 ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ,溴的同位素包括 ^{79}Br 和 ^{81}Br 。

“卤素”是指F、Cl、Br或I。

“卤素取代的”是指F、Cl、Br或I取代,包括但不限于1至10个选自F、Cl、Br或I的取代基所取代,1至6个选自F、Cl、Br或I的取代基所取代,为1至4个选自F、Cl、Br或I的取代基所取代。“卤素取代的”简称为“卤代”。

“烷基”是指取代的或者未取代的直链或支链饱和脂肪族烃基,包括但不限于1至20个碳原子的烷基、1至8个碳原子的烷基、1至6个碳原子的烷基、1至4个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基及其各种支链异构体。本文中出现的烷基,其定义与本定义一致。烷基可以是一价、二价、三价或四价。

“杂烷基”指取代的或者未取代的烷基中的1个或多个(包括但不限于2、3、4、5或6个)碳原子被杂原子(包括但不限于N、O或S)替换。非限制性实施例包括 $\text{-X(CH}_2\text{)}_v\text{-X(CH}_2\text{)}_v\text{-X(CH}_2\text{)}_v\text{-H}$ (v 为1至5的整数,X各自独立选自键或杂原子,杂原子包括但不限于N、O或S,且至少有1个X选自杂原子,且杂原子中的N或S可被氧化成各种氧化态)。杂烷基可以是一价、二价、三价或四价。

“亚烷基”是指取代的或者未取代的直链和支链的二价饱和烃基,包括 $\text{-(CH}_2\text{)}_v\text{-}$ (v 为1至10的整数),亚烷基实施例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基和亚丁基等。

“亚杂烷基”是指取代的或者未取代的亚烷基中的1个或多个(包括但不限于2、3、4、5或6个)碳原子被杂原子(包括但不限于N、O或S)替换。非限制性实施例包括 $\text{-X(CH}_2\text{)}_v\text{-X(CH}_2\text{)}_v\text{-X(CH}_2\text{)}_v\text{-}$, v 为1至5的整数,X各自独立选自键、N、O或S,且至少有1个X选自N、O或S。

“环烷基”是指取代的或者未取代的饱和的碳环烃基,通常有3至10个碳原子,非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基等。本文中出现的环烷基,其定义如上所述。环烷基可以是一价、二价、三价或四价。

“杂环烷基”是指取代的或者未取代的饱和的含有杂原子的环烃基,包括但不限于3至10个原子、3至8个原子,包含1至3个选自N、O或S的杂原子,杂环烷基的环中选择性取代的N、S可被氧化成各种氧化态。杂环烷基可以连接在杂原子或者碳原子上,杂环烷基可以连接在芳香环上或者非芳香环上,杂环烷基可以连接有桥环或者螺环,非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢-2H-吡喃基、二氧戊环基、二氧六环基、吡咯烷基、哌啶基、咪唑烷基、噁唑烷基、噁嗪烷基、吗啉基、六氢嘧啶基、哌嗪基。杂环烷基可以是一价、二价、三价或四价。

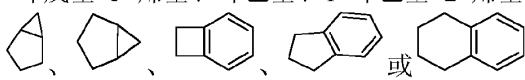
“烯基”是指取代的或者未取代的直链和支链的不饱和烃基,其具有至少1个,通常有1、2或3个碳碳双键,主链包括但不限于2至10个、2至6个或2至4个碳原子,烯基实施例包括但不限于乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、1-辛烯基、3-辛烯基、1-壬

烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、4-癸烯基、1,3-丁二烯、1,3-戊二烯、1,4-戊二烯和1,4-己二烯等。本文中出现的烯基，其定义与本定义一致。烯基可以是一价、二价、三价或四价。

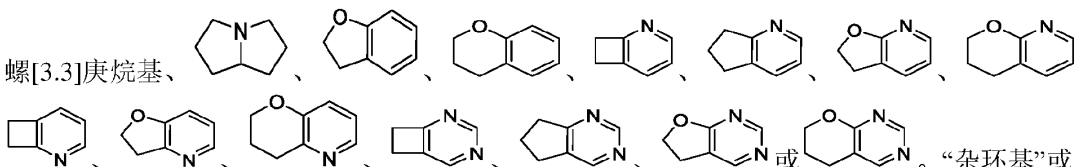
“炔基”是指取代的或者未取代的直链和支链的一价不饱和烃基，其具有至少1个，通常有1、2或3个碳碳三键，主链包括2至10个碳原子，包括但不限于在主链上有2至6个碳原子，主链上有2至4个碳原子，炔基实施例包括但不限于乙炔基、炔丙基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-1-丁炔基、2-甲基-1-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、1-甲基-1-戊炔基、2-甲基-1-戊炔基、1-庚炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、1-辛炔基、3-辛炔基、1-壬炔基、3-壬炔基、1-癸炔基、4-癸炔基等。炔基可以是一价、二价、三价或四价。

“烷氧基”是指取代的或者未取代的-O-烷基。非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基。

“碳环基”或“碳环”是指取代的或未取代的芳香环或者取代的或未取代的饱和或不饱和的非芳香环，芳香环或者非芳香环可以是3至8元的单环、4至12元双环或者10至15元三环体系，碳环基可以连接在芳香环上或者非芳香环上，芳香环或者非芳香环任选为单环、桥环或者螺环。非限制性实施例包括环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、1-环戊基-1-烯基、1-环戊基-2-烯基、1-环戊基-3-烯基、环己基、1-环己基-2-烯基、1-环己基-3-烯基、环己烯基、苯环、萘环、

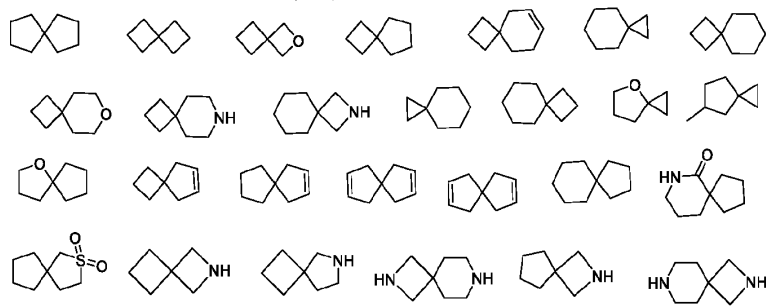
“碳环基”或“碳环”可以是一价、二价、三价或四价。

“杂环基”或“杂环”是指取代的或未取代的芳香环或者取代的或未取代的饱和或不饱和的非芳香环，芳香环或者非芳香环可以是3至8元的单环、4至12元双环或者10至15元三环体系，且包含1个或多个（包括但不限于2、3、4或5个）个选自N、O或S的杂原子，杂环基的环中选择性取代的N、S可被氧化成各种氧化态。杂环基可以连接在杂原子或者碳原子上，杂环基可以连接在芳香环上或者非芳香环上，杂环基可以连接有桥环或者螺环，非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、氮杂环庚基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二噻基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二噻戊环基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基、苯并二氢呋喃基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、吡嗪基、呋唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并吡咯基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并吡啶基、苯并嘧啶基、苯并吡嗪基、哌嗪基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基、氧杂

“杂环基”或“杂环”可以是一价、二价、三价或四价。

“螺环”或“螺环基”是指取代的或未取代的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环基团，螺环体系中环原子的个数包括但不限于含有5至20个、6至14个、6至12个、6至10个、

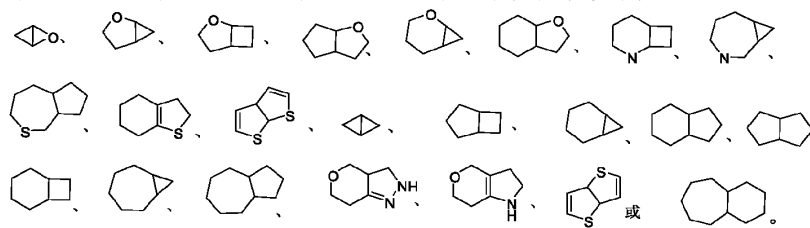
其中一个或多个环可以含有 0 个或多个(包括但不限于 1、2、3 或 4)双键, 且任选可以含有 0 至 5 个选自 N、O 或 S(=O)_n 的杂原子。



是一价、二价、三价或四价。

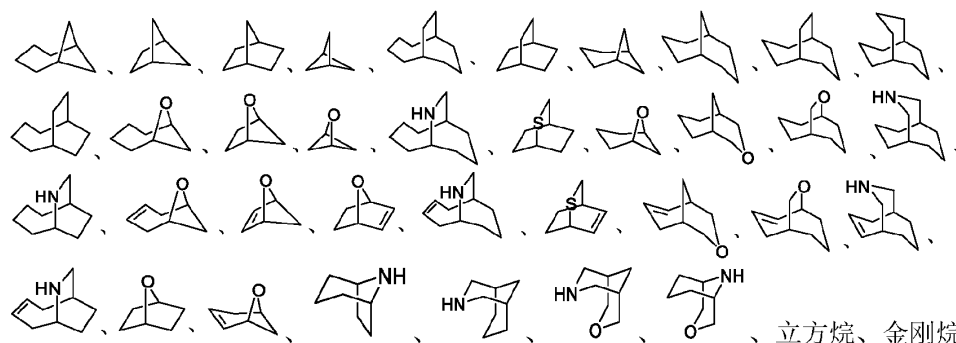
“并环”或“并环基”是指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环基团，其中一个或多个环可以含有 0 个或多个(包括但不限于 1、2、3 或 4)双键，且可以是取代的或未取代，并环体系中的各个环可以含 0 至 5 个杂原子或含有杂原子的基团(包括但不限于选自 N、S(=O)_n 或 O, n 为 0、1 或 2)。并环体系中环原子的个数包括但不限于 5 至 20

个, 5 至 14 个, 5 至 12 个, 5 至 10 个。非限定性实例包括:



以是一价、二价、三价或四价。

“桥环”或“桥环基”是指取代的或未取代的含有任意两个不直接连接的原子的多环基团，可以含有 0 个或多个双键，并环体系中的任意环可以含 0 至 5 个选自杂原子或含有杂原子的基团(包括但不限于 N、S(=O)_n 或 O，其中 n 为 0、1、2)。环原子个数包括但不限于 5 至 20 个、5 至 14 个、5 至 12 个或 5 至 10 个。非限定性实例包括



或“桥环基”可以是一价、二价、三价或四价。

“碳螺环”、“螺环碳环基”、“螺碳环基”或者“碳螺环基”是指环体系仅有碳原子组成的“螺环”。本文中出现的“碳螺环”、“螺环碳环基”、“螺碳环基”或者“碳螺环基”，其定义与螺环一致。

“碳并环”、“并环碳环基”、“并碳环基”或者“碳并环基”是指环体系仅有碳原子组成的“并环”。本文中出现的“碳并环”、“并环碳环基”、“并碳环基”或者“碳并环基”，其定义与并环一致。

“碳桥环”、“桥环碳环基”、“桥碳环基”或者“碳桥环基”是指环体系仅有碳原子组成的“桥环”。本文中出现的“碳桥环”、“桥环碳环基”、“桥碳环基”或者“碳桥环基”，其定义与桥环一致。

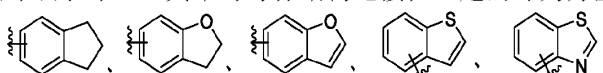
“杂单环”、“单环杂环基”或“杂单环基”是指单环体系的“杂环基”或“杂环”，本文中出现的杂环基、“单环杂环基”或“杂单环基”，其定义与杂环一致。

“杂并环”、“杂并环基”“并环杂环基”或“杂并环基”是指含有杂原子的“并环”。本文中出现的杂并环、“杂并环基”“并环杂环基”或“杂并环基”，其定义与并环一致。

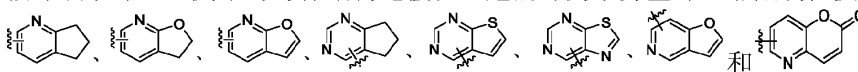
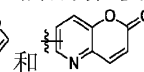
“杂螺环”、“杂螺环基”、“螺环杂环基”或“杂螺环基”是指含有杂原子的“螺环”。本文中出现的杂螺环、“杂螺环基”、“螺环杂环基”或“杂螺环基”，其定义与螺环一致。

“杂桥环”、“杂桥环基”、“桥环杂环基”或“杂桥环基”是指含有杂原子的“桥环”。本文中出现的杂桥环、“杂桥环基”、“桥环杂环基”或“杂桥环基”，其定义与桥环一致。

“芳基”或“芳环”是指取代的或者未取代的具有单环或稠合环的芳香族烃基，芳香环中环原子个数包括但不限于 6 至 18、6 至 12 或 6 至 10 个碳原子。芳基环可以稠合于饱和或不饱和的碳环或杂环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，非限制性实施例包含苯环、

 萘环、
二价、三价或四价。当为二价、三价或四价时，连接位点位于芳基环上。

“杂芳基”或“杂芳环”是指取代或未取代的芳香族烃基，且含有 1 至 5 个选杂原子或含有杂原子的基团(包括但不限于 N、O 或 S(=O)_n, n 为 0、1、2)，杂芳香环中环原子个数包括但不限于 5 至 15、5 至 10 或 5 至 6 个。杂芳基的非限制性实施例包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡喃基、N-烷基吡咯基、噻啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、苯并吡啶、苯并咪唑、苯并吡啶、吡咯并吡啶等。所述杂芳基环可以稠合于饱和或不饱和的碳环或杂环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，非限制性实施例包含

 和 。本文中出现的杂芳基，其定义与本定义一致。杂芳基可以是一价、二价、三价或四价。当为二价、三价或四价时，连接位点位于杂芳基环上。

“5 元环并 5 元杂芳环”是指 5 并 5 元的稠合杂芳环，2 个并环中至少有 1 个环含有 1 个以上的杂原子(包括但不限于 O、S 或 N)，整个基团具有芳香性，非限制实施例包括了吡咯并吡咯环、吡唑并吡咯环、吡唑并吡啶环、吡咯并呋喃环、吡唑并呋喃环、吡咯并噻吩环、吡唑并噻吩环。

“5 并 6 元杂芳环”是指 5 并 6 元的稠合杂芳环，2 个并环中至少有 1 个环含有 1 个以上的杂原子(包括但不限于 O、S 或 N)，整个基团具有芳香性，非限制实施例包括了苯并 5 元杂芳基、6 元杂芳环并 5 元杂芳环。

“取代”或“取代的”是指被 1 个或多个(包括但不限于 2、3、4 或 5 个)取代基所取代，取代基包括但不限于 H、F、Cl、Br、I、烷基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、硫醇、羟基、硝基、巯基、氨基、氰基、异氰基、芳基、杂芳基、杂环基、桥环基、螺环基、并环基、羟基烷基、=O、羰基、醛、羧酸、甲酸酯、-(CH₂)_m-C(=O)-R^a、-O-(CH₂)_m-C(=O)-R^a、-

$(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-NR}^b\text{R}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{S(=O)}_n\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-烯基-R}^a$ 、 OR^d 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-炔基-R}^a$ (其中 m 、 n 为 0、1 或 2)、芳基硫基、硫代羰基、硅烷基或 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 等基团, 其中 R^b 与 R^c 独立选自包括 H、羟基、氨基、羰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、三氟甲磺酰基, 作为选择, R^b 与 R^c 可形成五或六元环烷基或杂环基。

“含有 1 至 5 个选自 O、S 或 N 的杂原子”是指含有 1、2、3、4 或 5 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

“0 至 X 个取代基所取代”是指被 0、1、2、3...X 个取代基所取代, X 选自 1 至 10 之间的任意整数。如“0 至 4 个取代基所取代”是指被 0、1、2、3 或 4 个取代基所取代。如

“0 至 5 个取代基所取代”是指被 0、1、2、3、4 或 5 个取代基所取代。如“杂桥环任选进一步被 0 至 4 个选自 H 或 F 的取代基所取代”是指杂桥环任选进一步被 0、1、2、3 或 4 个选自 H 或 F 的取代基所取代。

X-Y 元的环 (X 选自小于 Y 大于 3 的整数, Y 选自 4 至 12 之间的任意整数) 包括了 X+1、X+2、X+3、X+4...Y 元的环。环包括了杂环、碳环、芳环、芳基、杂芳基、环烷基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环。如“4-7 元杂单环”是指 4 元、5 元、6 元或 7 元的杂单环, “5-10 元杂并环”是指 5 元、6 元、7 元、8 元、9 元或 10 元的杂并环。

“任选”或“任选地”是指随后所描述的事件或环境可以但不必须发生, 该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。如: “任选被 F 取代的烷基”指烷基可以但不必须被 F 取代, 说明包括烷基被 F 取代的情形和烷基不被 F 取代的情形。

“药学上可接受的盐”或者“其药学上可接受的盐”是指本发明化合物保持游离酸或者游离碱的生物有效性和特性, 且所述的游离酸通过与无毒的无机碱或者有机碱, 其中所述游离碱通过与无毒的无机酸或者有机酸反应获得的盐。

“药物组合物”是指一种或多种本发明所述化合物、或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶和其它化学组分形成的混合物, 其中, “其它化学组分”是指药学上可接受的载体、赋形剂和/或一种或多种其它治疗剂。

“载体”是指不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性的材料。

“赋形剂”是指加入到药物组合物中以促进化合物给药的惰性物质。非限制性实施例包括碳酸钙、磷酸钙、糖、淀粉、纤维素衍生物 (包括微晶纤维素)、明胶、植物油、聚乙二醇类、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

“制剂规格”是指每一支、片或其他每一个单位制剂中含有主药的重量。

“前药”是指可经体内代谢转化为具有生物活性的本发明化合物。本发明的前药通过修饰本发明化合物中的氨基或者羧基来制备, 该修饰可以通过常规的操作或者在体内被除去, 而得到母体化合物。当本发明的前药被施予哺乳动物个体时, 前药被割裂形成游离的氨基或者羧基。

“共晶”是指活性药物成分(API)和共晶形成物(CCF)在氢键或其他非共价键的作用下结合而成的晶体, 其中 API 和 CCF 的纯态在室温下均为固体, 并且各组分间存在固定的化学计量比。共晶是一种多组分晶体, 既包含两种中性固体之间形成的二元共晶, 也包含中性固体与盐或溶剂化物形成的多元共晶。

“动物”是指包括哺乳动物, 例如人、陪伴动物、动物园动物和家畜, 优选人、马或者犬。

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

“互变异构体”是指分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体，如酮式-烯醇式异构和酰胺-亚胺醇式异构等。

“IC₅₀”是对指定的生物过程（或该过程中的某个组分比如酶、受体、细胞等）抑制一半时所需的药物或者抑制剂的浓度。

具体实施方式

以下实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但不限于此。

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 Avance III 400 和 Bruker Avance 300) 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO-d₆)，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 6120B(ESI) 和 Agilent 6120B(APCI))；

HPLC 的测定使用 Agilent 1260DAD 高压液相色谱仪 (Zorbax SB-C18 100 × 4.6 mm, 3.5 μ M)；

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 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-0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm - 0.5 mm；

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体。

本发明的已知起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买于泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、百灵威科技等公司。

Tf: 三氟甲磺酰基。Boc: 叔丁氧基羰基。Ts: 对甲苯磺酰基。Cbz: 苄氧羰基。

TMS: 三甲基硅基。

化学键波浪线 ~~~ 代表连接部分原子的立体异构为 R 或 S。

DMA: 二甲基乙酰胺；Solutol: 聚乙二醇-15-羟基硬脂酸酯；Saline: 生理盐水；MC: 甲基纤维素溶液

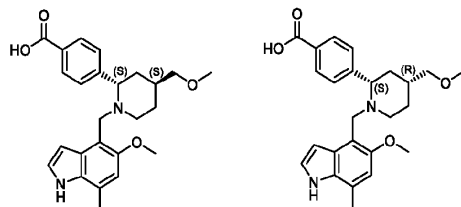
实施例 1:

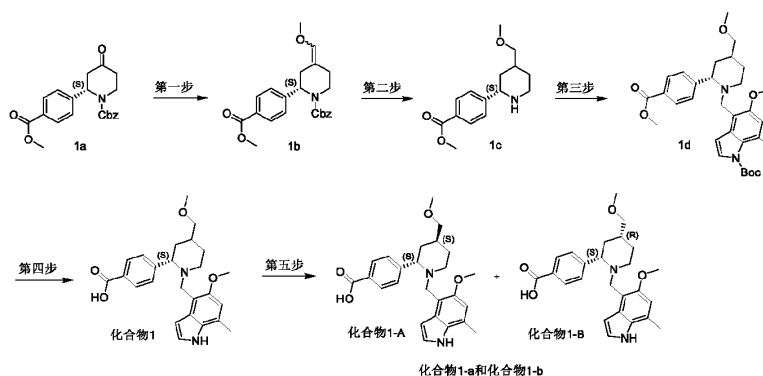
4-((2S,4S)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 1-A) 的三氟乙酸盐

4-((2S,4S)-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)-4-(methoxymethyl)piperidin-2-yl)benzoic acid trifluoroacetate

4-((2S,4R)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 1-B) 的三氟乙酸盐

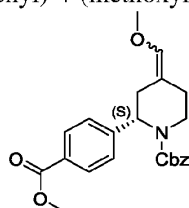
4-((2S,4R)-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)-4-(methoxymethyl)piperidin-2-yl)benzoic acid trifluoroacetate





第一步: (S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(甲氧基亚甲基)哌啶-1-甲酸苄酯 (1b)

benzyl (S)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-(methoxymethylene)piperidine-1-carboxylate

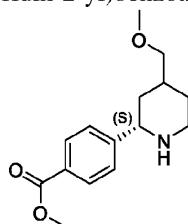


将甲氧基甲基三苯基氯化磷 (970 mg, 2.83 mmol) 加入到 40 mL 超干 THF 中, 用冰水浴冷却, 置于氮气氛围下缓慢滴入 1 mol/L 叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (3.3 mL), 0℃下继续搅拌 30 min, 加入 (S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯 (0.8 g, 2.18 mmol) (1a) (合成方法见 WO2020016749) 的四氢呋喃溶液 (5 mL), 室温反应 16 h。往反应体系里加入 50 mL 乙酸乙酯, 用 50 mL 饱和氯化铵水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 5:1), 得 (S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(甲氧基亚甲基)哌啶-1-甲酸苄酯 (1b) (550 mg, 收率: 64%)。

LCMS $m/z = 396.1 [M+1]^+$

第二步: 4-((2S)-4-(甲氧基甲基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 (1c) 的马来酸盐

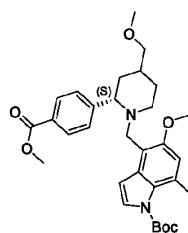
methyl 4-((2S)-4-(methoxymethyl)piperidin-2-yl)benzoate maleate



将 (S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(甲氧基亚甲基)哌啶-1-甲酸苄酯 (1b) (550 mg, 1.39 mmol) 溶解在 10 mL 甲醇中, 加入 0.2 g 10% 钯碳, 置于氢气氛围下室温搅拌 16 h。将反应体系减压抽滤, 将滤液减压浓缩, 得粗品 (350 mg)。将上述粗品 (350 mg) 溶于 20 mL 乙酸异丙酯中, 加入马来酸 (77 mg, 0.66 mmol), 室温搅拌 16 h。将反应体系减压浓缩, 得粗品 4-((2S)-4-(甲氧基甲基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 (1c) 的马来酸盐 (430 mg)。

第三步: 5-甲氧基-4-(((2S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (1d)

tert-butyl 5-methoxy-4-(((2S)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-(methoxymethyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate

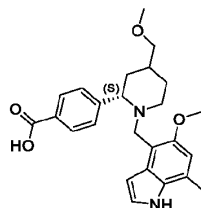


将上述粗品 4-((2S)-4-(甲氧基甲基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 (1c) 的马来酸盐 (430 mg) 溶解在 10 mL 乙醇中, 加入 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (385 mg, 1.33 mmol) (合成方法见 WO2015009616), 加入 10 mg Ir(CO)₂acac (CAS: 14023-80-4), 升温至 75°C, 置于氢气氛围下反应 48 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1), 得 5-甲氧基-4-(((2S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (1d) (340 mg, 从化合物 1b 算两步收率: 46%)。

LCMS $m/z = 537.5 [M+1]^+$

第四步: 4-((2S)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 1) 的三氟乙酸盐

4-((2S)-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)-4-(methoxymethyl)piperidin-2-yl)benzoic acid trifluoroacetate



将 5-甲氧基-4-(((2S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (1d) (340 mg, 0.63 mmol) 溶解于 10 mL 甲醇中, 加入固体碳酸钾 (410 mg, 2.97 mmol), 升温至 85°C 回流反应 3 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 得粗品 (750 mg)。将上述粗品 (750 mg) 溶解于 10 mL THF、5 mL 甲醇与 2 mL 水的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (250 mg, 5.95 mmol), 室温搅拌 16 h。将反应体系减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μ m, 内径×长度 = 30 mm×150 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.1% TFA)。梯度洗脱方法: 乙腈由 5% 梯度洗脱 60% (洗脱时间 15 min), 冻干得到 4-((2S)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 1) 的三氟乙酸盐 (180 mg)。

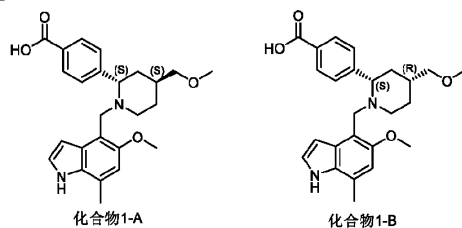
LCMS $m/z = 423.2 [M+1]^+$

第五步: 4-((2S,4S)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 1-A) 的三氟乙酸盐

4-((2S,4S)-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)-4-(methoxymethyl)piperidin-2-yl)benzoic acid trifluoroacetate

4-((2S,4R)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 1-B) 的三氟乙酸盐

4-((2S,4R)-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)-4-(methoxymethyl)piperidin-2-yl)benzoic acid trifluoroacetate



化合物 1 的三氟乙酸盐通过高效液相色谱法分离制备得到化合物 1-a 及 1-b 的三氟乙酸盐。制备条件如下：仪器及制备柱：采用 Waters 350 制备液相，制备柱型号 DAICEL CHIRALCEL AD。流动相体系：sCO₂（超临界 CO₂）/乙醇，等梯度洗脱：sCO₂/乙醇 = 60/40，流速：100 mL/min

化合物 1-a 及 1-b 的分析方法：仪器：SHIMADZU LC-30AD sfc 色谱柱：Chiralpak AD-3 50×4.6 mm, I.D., 3 μm，流动相 A：sCO₂（超临界 CO₂），流动相 B：异丙醇（含 0.05% 二乙胺），柱温：35 °C，流速：3 mL/min，波长：220 nm，洗脱程序：流动相 A:B: 95:5-60:40。

化合物 1-a 保留时间：2.009 min；

化合物 1-a 的三氟乙酸盐核磁谱图：

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.20 – 8.05 (m, 2H), 7.70 – 7.54 (m, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 1H), 6.80 – 6.70 (m, 1H), 6.40 – 6.20 (m, 1H), 4.65 – 4.43 (m, 1H), 4.40 – 4.22 (m, 1H), 4.15 – 3.95 (m, 1H), 3.79 – 3.64 (m, 5H), 3.44 (s, 3H), 3.37 – 3.31 (m, 2H), 2.53 – 2.47 (m, 3H), 2.40 – 1.77 (m, 5H).

LCMS m/z = 423.2 [M+1]⁺

化合物 1-b 保留时间：2.339 min。

化合物 1-b 的三氟乙酸盐核磁谱图：

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.28 – 8.16 (m, 2H), 7.79 – 7.64 (m, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.65 – 4.47 (m, 1H), 4.45 – 4.27 (m, 1H), 4.23 – 4.05 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 – 3.50 (m, 1H), 3.45 – 3.28 (m, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.25 – 2.05 (m, 2H), 2.00 – 1.75 (m, 2H), 1.74 – 1.50 (m, 1H).

LCMS m/z = 423.2 [M+1]⁺

化合物 1-a 或化合物 1-b 分别为化合物 1-A 或化合物 1-B 的其中一个异构体。

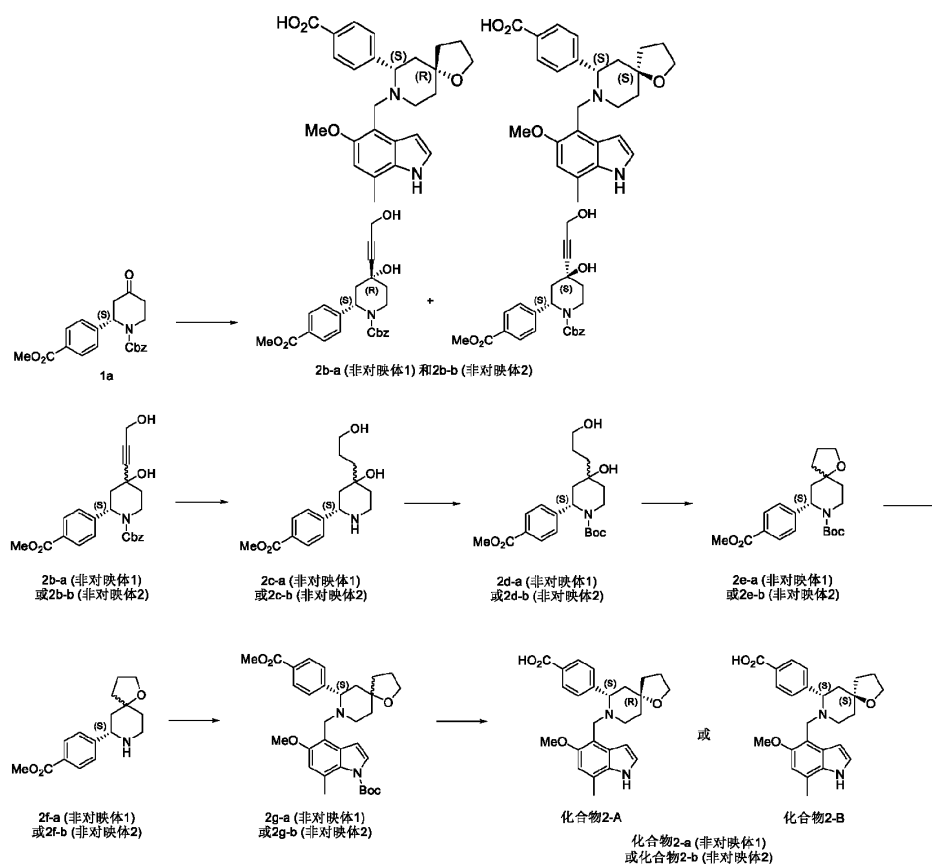
实施例 2:

4-[(5R,7S)-8-[(5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基]-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基]苯甲酸 (化合物 2-A) 的三氟乙酸盐

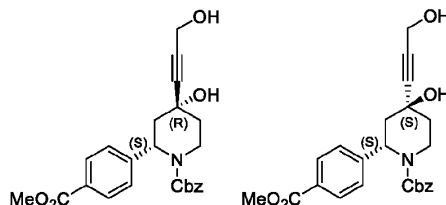
4-[(5R,7S)-8-[(5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl]-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-yl]benzoic acid trifluoroacetate

4-[(5S,7S)-8-[(5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基]-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基]苯甲酸 (化合物 2-B) 的三氟乙酸盐

4-[(5S,7S)-8-[(5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl]-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-yl]benzoic acid trifluoroacetate



1、中间体 2b-a (非对映体 1) 和 2b-b (非对映体 2) 的合成:

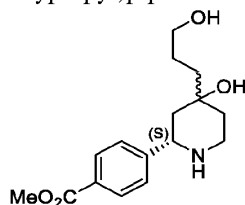


在氮气氛围下, 分别向反应瓶中加入丙炔氧基三甲硅烷 (0.90 mL, 5.86 mmol) 与无水四氢呋喃 (6 mL), 随后将体系降温至 0℃。在此温度下, 缓慢向反应瓶中滴加乙基溴化镁的四氢呋喃溶液 (6 mL, 1.0 mol/L), 待滴加完毕后, 在 0℃ 继续搅拌 30 min, 随后升至室温搅拌 90 min。将反应体系冷却至 0℃, 然后缓慢滴入 (S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯 (1.1 g, 3.0 mmol) (1a) (合成方法见 WO2020016749) 的四氢呋喃溶液 (6 mL), 继续在 0℃ 下反应 3 h, 随后将反应体系缓慢恢复至室温, 室温下继续反应 96 h。将反应液冷却至 0℃, 缓慢滴加饱和氯化铵溶液 (20 mL) 淬灭反应, 滴加完成后将体系恢复室温并搅拌 2 h, 随后用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 有机相用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:1), 得到中间体 2b-a (非对映体 1) (0.47 g, 收率: 37%, R_f = 0.25) 与 2b-b (非对映体 2) (0.24 g, 收率: 19%, R_f = 0.20)。

2、化合物 2-a (非对映体 1) 的合成:

第一步: 4-((2S)-4-羟基-4-(3-羟基丙基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [2c-a (非对映体 1)]

methyl 4-((2S)-4-hydroxy-4-(3-hydroxypropyl)piperidin-2-yl)benzoate

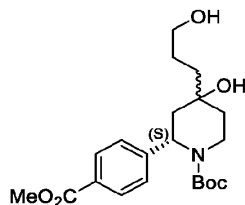


将中间体 2b-a (非对映体 1) (1.50 g, 3.54 mmol) 溶解在 10 mL 甲醇中, 加入 10% 钨碳 (750 mg), 置于氢气氛围下反应 5 h。将反应体系抽滤, 将滤液减压浓缩, 得粗品 4-((2S)-4-羟基-4-(3-羟基丙基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [2c-a (非对映体 1)] (1.0 g)。

LCMS $m/z = 294.1$ $[M+1]^+$

第二步: (2S)-4-羟基-4-(3-羟基丙基)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 [2d-a (非对映体 1)]

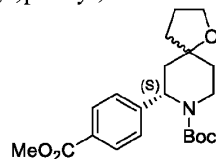
tert-butyl (2S)-4-hydroxy-4-(3-hydroxypropyl)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate



将上述粗品 4-((2S)-4-羟基-4-(3-羟基丙基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [2c-a (非对映体 1)] (1.0 g) 溶解在 10 mL 二氯甲烷中, 依次加入 1 mL 无水甲醇和三乙胺 (1.03 g, 10.2 mmol), 再加入 Boc_2O (1.48 g, 6.78 mmol), 加完后室温反应 4 h。向反应液中加入 20 mL 水和 20 mL 二氯甲烷, 分液, 有机层用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 2:3), 得 (2S)-4-羟基-4-(3-羟基丙基)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 [2d-a (非对映体 1)] (0.800 g, 从中间体 2b-a (非对映体 1) 算两步产率: 57%)。

第三步: (7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 [2e-a (非对映体 1)]

tert-butyl (7S)-7-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decane-8-carboxylate

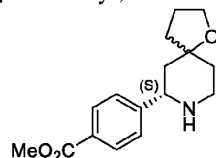


将 (2S)-4-羟基-4-(3-羟基丙基)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 [2d-a (非对映体 1)] (0.650 g, 1.65 mmol) 溶解在 10 mL 二氯甲烷中, 依次加入三乙胺 (0.501 g, 4.95 mmol) 和 DMAP (0.020 g, 0.164 mmol), 再加入对甲苯磺酰氯 (0.629 g, 3.30 mmol), 加完后室温反应 16 h。向反应液中加入 20 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯, 分液, 有机层用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后所得粗品用硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 9:1), 得 (7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 [2e-a (非对映体 1)] (0.360 g, 产率: 58%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 5.38 – 5.30 (m, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.63 – 3.54 (m, 1H), 3.54 – 3.45 (m, 1H), 3.30 – 3.19 (m, 1H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 1.99 – 1.78 (m, 3H), 1.78 – 1.55 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

LCMS m/z = 398.2 $[\text{M}+23]^+$

第四步：4-[(7S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基]苯甲酸甲酯 [2f-a (非对映体 1)] 的盐酸盐 methyl 4-((7S)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-yl)benzoate hydrochloride

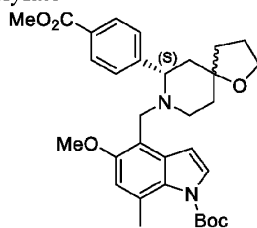


将 (7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 [2e-a (非对映体 1)] (0.350 g, 0.93 mmol) 溶解在 5 mL 二氯甲烷中，加入 5 mL 4 mol/L 盐酸 1,4-二氧六环溶液，室温搅拌 4 h。将反应液减压浓缩，得粗品 4-[(7S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基]苯甲酸甲酯 [2f-a (非对映体 1)] 的盐酸盐 (0.290 g)。

LCMS m/z = 276.2 $[\text{M}+1]^+$

第五步：5-甲氧基-4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 [2g-a (非对映体 1)]

tert-butyl 5-methoxy-4-(((7S)-7-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)methyl)-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate



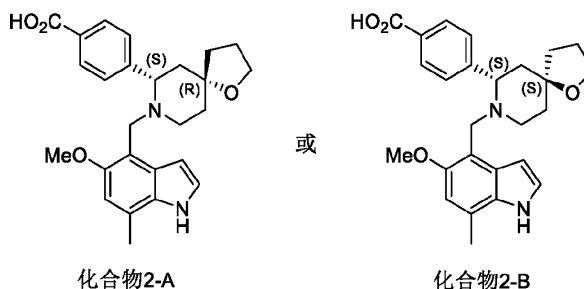
将上述粗品 4-[(7S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基]苯甲酸甲酯 [2f-a (非对映体 1)] 的盐酸盐 (0.290 g) 溶解在 10 mL 无水乙醇中，加入 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (270 mg, 0.93 mmol) (合成方法见 WO2015009616)，置换氮气三次，加入 10 mg $\text{Ir}(\text{CO})_2\text{acac}$ ，置换氮气三次，升温至 75°C ，置于氢气氛围下反应 24 h。将反应液冷却至室温，减压浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 85:15)，得 5-甲氧基-4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 [2g-a (非对映体 1)] (0.170 g，从化合物 2e-a (非对映体 1) 算两步产率：33%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 6.68 – 6.62 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.83 – 3.71 (m, 5H), 3.59 (d, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.21 (dd, 1H), 2.92 – 2.83 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.99 – 1.65 (m, 7H), 1.61 (s, 9H), 1.53 – 1.43 (m, 1H).

LCMS m/z = 549.3 $[\text{M}+1]^+$

第六步：4-((7S)-8-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 [化合物 2-a (非对映体 1)] 的三氟乙酸盐

4-((7S)-8-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-yl)benzoic acid trifluoroacetate



将 5-甲氧基-4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 [2g-a (非对映体 1)] (0.160 g, 0.29 mmol) 溶解在 10 mL 无水甲醇中, 加入固体碳酸钾 (0.200 g, 1.45 mmol), 加完后升温至 75°C 回流反应 3 h。将反应液冷却至室温, 依次加入 10 mL 四氢呋喃、2 mL 水和 2 mL 甲醇, 再加入一水合氢氧化锂 (0.120 g, 2.9 mmol), 室温反应 16 h。将反应液减压浓缩, 向残留物加入 10 mL 水, 滴加 0.1 mol/L 柠檬酸水溶液调 pH 至 8, 将溶液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μ m, 内径 $\times$ 长度 = 30 mm $\times$ 150 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.1% TFA)。梯度洗脱方法: 乙腈由 5% 梯度洗脱 60% (洗脱时间 15 min), 冻干得到 4-((7S)-8-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 [化合物 2-a (非对映体 1)] 的三氟乙酸盐 (0.100 g)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.34 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.90–3.79 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.65–3.55 (m, 1H), 3.43–3.34 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.34–2.23 (m, 1H), 2.23–1.98 (m, 6H), 1.92–1.82 (m, 1H)。

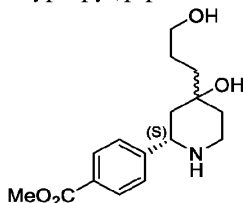
LCMS m/z = 435.3 $[\text{M}+1]^+$

化合物 2-a (非对映体 1) 为化合物 2-A 或化合物 2-B 的其中一个异构体。

3、化合物 2-b (非对映体 2) 的合成:

第一步: 4-((2S)-4-羟基-4-(3-羟基丙基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [2c-b (非对映体 2)]

methyl 4-((2S)-4-hydroxy-4-(3-hydroxypropyl)piperidin-2-yl)benzoate

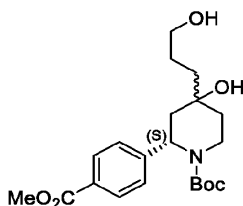


将中间体 2b-b (非对映体 2) (0.700 g, 1.65 mmol) 溶解在 10 mL 甲醇中, 加入 10% 钨碳 (350 mg), 置于氢气氛围下反应 5 h。将反应体系抽滤, 将滤液减压浓缩, 得粗品 4-((2S)-4-羟基-4-(3-羟基丙基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [2c-b (非对映体 2)] (0.480 g)。

LCMS m/z = 294.1 $[\text{M}+1]^+$

第二步: (2S)-4-羟基-4-(3-羟基丙基)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 [2d-b (非对映体 2)]

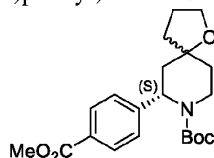
tert-butyl (2S)-4-hydroxy-4-(3-hydroxypropyl)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate



将上述粗品 4-((2S)-4-羟基-4-(3-羟基丙基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [2c-b (非对映体 2)] (0.480 g) 溶解在 10 mL 二氯甲烷中, 依次加入 1 mL 无水甲醇和三乙胺 (0.500 g, 4.94 mmol), 再加入 Boc_2O (0.720 g, 3.30 mmol), 加完后室温反应 4 h。向反应液中加入 20 mL 水和 20 mL 二氯甲烷, 分液, 有机层用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 2:3), 得 (2S)-4-羟基-4-(3-羟基丙基)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 [2d-b (非对映体 2)] (0.320 g, 从中间体 2b-b (非对映体 2) 算两步产率: 49%)。

第三步: (7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 [2e-b (非对映体 2)]

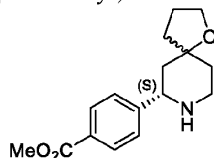
tert-butyl (7S)-7-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decane-8-carboxylate



将 (2S)-4-羟基-4-(3-羟基丙基)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 [2d-b (非对映体 2)] (0.320 g, 0.81 mmol) 溶解在 10 mL 二氯甲烷中, 依次加入三乙胺 (0.250 g, 2.47 mmol) 和 DMAP (0.010 g, 0.0820 mmol), 再加入对甲苯磺酰氯 (0.310 g, 1.63 mmol), 加完后室温反应 16 h。向反应液中加入 20 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯, 分液, 有机层用 20 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩所得粗品用硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 9:1), 得 (7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 [2e-b (非对映体 2)] (0.160 g, 产率: 53%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 5.37 (t, 1H), 4.25 – 4.15 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (t, 2H), 3.18 – 3.08 (m, 1H), 2.17 – 2.12 (m, 2H), 1.85 – 1.72 (m, 3H), 1.66 – 1.56 (m, 1H), 1.44 – 1.31 (m, 10H), 1.30 – 1.17 (m, 1H).

第四步: 4-[(7S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]苯甲酸甲酯 [2f-b (非对映体 2)] 的盐酸盐 methyl 4-[(7S)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-yl]benzoate hydrochloride

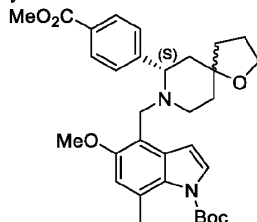


将 (7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 [2e-b (非对映体 2)] (0.160 g, 0.426 mmol) 溶解在 5 mL 二氯甲烷中, 加入 5 mL 4 mol/L 盐酸 1,4-二氧六环溶液, 室温搅拌 4 h。将反应液减压浓缩, 得粗品 4-[(7S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基]苯甲酸甲酯 [2f-b (非对映体 2)] 的盐酸盐 (0.130 g)。

LCMS m/z = 276.2 $[\text{M}+1]^+$

第五步：5-甲氧基-4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 [2g-b (非对映体 2)]

tert-butyl 5-methoxy-4-(((7S)-7-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)methyl)-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate

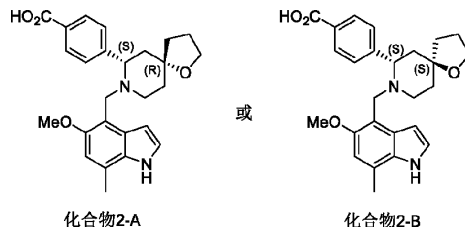


将上述粗品 4-[(7S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基]苯甲酸甲酯 [2f-b (非对映体 2)] 的盐酸盐 (0.130 g) 溶解在 10 mL 无水乙醇中，加入 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (144 mg, 0.50 mmol) (合成方法见 WO2015009616)，置换氮气三次，加入 10 mg Ir(CO)₂acac，置换氮气三次，升温至 75℃，置于氢气氛围下反应 24 h。将反应液冷却至室温，减压浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 85:15)，得 5-甲氧基-4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 [2g-b (非对映体 2)] (0.09 g，从化合物 2e-b (非对映体 2) 算两步产率：39%)。

LCMS $m/z = 549.3 [M+1]^+$

第六步：4-((7S)-8-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 [化合物 2-b (非对映体 2)] 的三氟乙酸盐

4-((7S)-8-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-yl)benzoic acid trifluoroacetate



将 5-甲氧基-4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 [2g-b (非对映体 2)] (0.090 g, 0.16 mmol) 溶解在 10 mL 无水甲醇中，加入固体碳酸钾 (0.11 g, 0.80 mmol)，加完后升温至 75℃回流反应 3 h。将反应液冷却至室温，依次加入 10 mL 四氢呋喃、2 mL 水和 2 mL 甲醇，再加入一水合氢氧化锂 (0.067 g, 1.6 mmol)，室温反应 16 h。将反应液减压浓缩，向残留物加入 10 mL 水，滴加 0.1 mol/L 柠檬酸水溶液调 pH 至 8，将溶液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱：采用 Glison GX-281 制备液相，制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μm，内径×长度 = 30 mm×150 mm)。制备方法：粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解，并用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系：乙腈/水 (含 0.1% TFA)。梯度洗脱方法：乙腈由 5% 梯度洗脱 60% (洗脱时间 15 min)，冻干得到 4-((7S)-8-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 [化合物 2-b (非对映体 2)] 的三氟乙酸盐 (0.045 g)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.22 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.83 – 4.70 (m, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.00 – 3.86 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.63 – 3.52

(m, 1H), 3.50 – 3.40 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 2.10 – 1.92 (m, 4H), 1.90 – 1.77 (m, 3H).

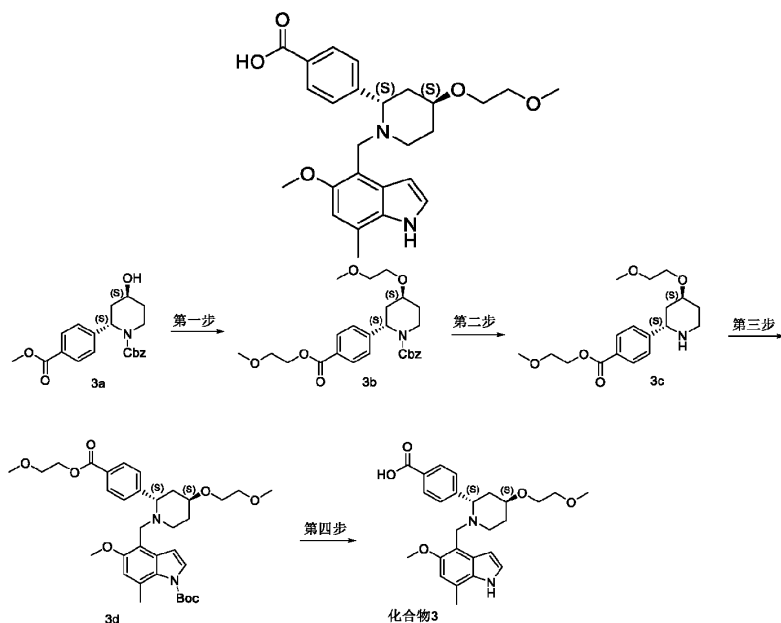
LCMS $m/z = 435.3 [M+1]^+$

化合物 2-b (非对映体 2) 为化合物 2-A 或化合物 2-B 的其中一个异构体。

实施例 3:

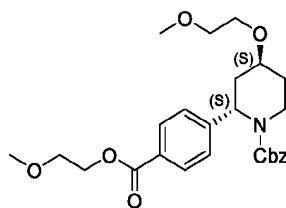
4-[(2S,4S)-1-[(5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基]-4-(2-甲氧基乙氧基)哌啶-2-基]苯甲酸
(化合物 3) 的三氟乙酸盐

4-[(2S,4S)-1-[(5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl]-4-(2-methoxyethoxy)piperidin-2-yl]benzoic acid trifluoroacetate



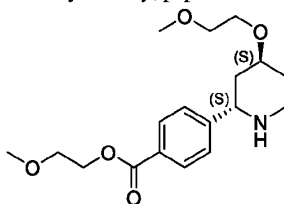
第一步: (2S,4S)-4-(2-甲氧基乙氧基)-2-(4-((2-甲氧基乙氧基)羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (3b)

benzyl (2S,4S)-4-(2-methoxyethoxy)-2-(4-((2-methoxyethoxy)carbonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate



将 (2S,4S)-4-羟基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (3a) (0.300 g, 0.81 mmol) (合成方法见 WO2020016749) 和 1-溴-2-甲氧基乙烷 (0.370 g, 2.66 mmol) 溶解在 3 mL DMF 中, 室温加入 60% 氢化钠 (0.072 g), 加完后室温反应 16 h。室温下向反应液中缓慢加入 2 mL 水淬灭, 加入 10 mL 乙酸乙酯萃取, 分液, 有机相用 5 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 85:15), 得 (2S,4S)-4-(2-甲氧基乙氧基)-2-(4-((2-甲氧基乙氧基)羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (3b) (0.180 g, 产率: 47%)。

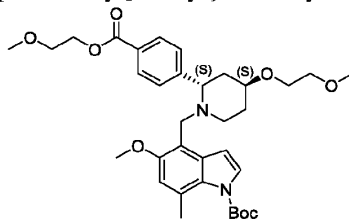
第二步：4-[(2S,4S)-4-(2-甲氧基乙氧基)哌啶-2-基]苯甲酸 2-甲氧基乙酯 (3c) 的马来酸盐
2-methoxyethyl 4-[(2S,4S)-4-(2-methoxyethoxy)piperidin-2-yl]benzoate maleate



将 (2S,4S)-4-(2-甲氧基乙氧基)-2-(4-[(2-甲氧基乙氧基)羰基]苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (3b) (0.180 g, 0.382 mmol) 溶解在 5 mL 甲醇中，加入 30 mg 10% 钯碳，置于氢气氛围下室温反应 2 h。将反应体系过滤，滤饼用 5 mL 甲醇洗涤，合并滤液，减压浓缩，得粗品 4-[(2S,4S)-4-(2-甲氧基乙氧基)哌啶-2-基]苯甲酸 2-甲氧基乙酯 (3c) (0.128 g)。将上述粗品 4-[(2S,4S)-4-(2-甲氧基乙氧基)哌啶-2-基]苯甲酸 2-甲氧基乙酯 (3c) (0.128 g) 溶解在 5 mL 乙酸异丙酯中，加入 1 mL 无水甲醇，加入马来酸 (0.044 g, 0.38 mmol)，室温搅拌 16 h。将反应液减压浓缩，得粗品 4-[(2S,4S)-4-(2-甲氧基乙氧基)哌啶-2-基]苯甲酸 2-甲氧基乙酯 (3c) 的马来酸盐 (0.173 g)。

第三步：5-甲氧基-4-[[[(2S,4S)-4-(2-甲氧基乙氧基)-2-(4-[(2-甲氧基乙氧基)羰基]苯基)哌啶-1-基]甲基]-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (3d)

tert-butyl 5-methoxy-4-[[[(2S,4S)-4-(2-methoxyethoxy)-2-(4-[(2-methoxyethoxy)carbonyl]phenyl)piperidin-1-yl]methyl]-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate

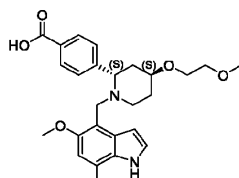


将上述粗品 4-[(2S,4S)-4-(2-甲氧基乙氧基)哌啶-2-基]苯甲酸 2-甲氧基乙酯 (3c) 的马来酸盐 (0.173 g) 溶解在 10 mL 无水乙醇中，加入 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.140 g, 0.484 mmol) (合成方法见 WO2015009616)，置换氮气三次，加入 5 mg Ir(CO)₂acac，置换氮气三次，升温至 75°C，置于氢气氛围下反应 24 h。将反应液冷却至室温，减压浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 85:15)，得 5-甲氧基-4-[[[(2S,4S)-4-(2-甲氧基乙氧基)-2-(4-[(2-甲氧基乙氧基)羰基]苯基)哌啶-1-基]甲基]-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (3d) (0.130 g，从化合物 3b 算两步产率：56%)。

LCMS m/z = 611.3 [M+1]⁺

第四步：4-[(2S,4S)-1-[(5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-4-(2-甲氧基乙氧基)哌啶-2-基]苯甲酸 (化合物 3) 的三氟乙酸盐

4-[(2S,4S)-1-[(5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl]-4-(2-methoxyethoxy)piperidin-2-yl]benzoic acid trifluoroacetate



将 5-甲氧基-4-[(2S,4S)-4-(2-甲氧基乙氧基)-2-(4-[(2-甲氧基乙氧基)羰基]苯基)哌啶-1-基]甲基]-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (3d) (0.130 g, 0.213 mmol) 溶解在 10 mL 无水甲醇中, 加入固体碳酸钾 (0.147 g, 1.06 mmol), 加完后升温至 75°C 反应 3 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 向残留物中加入 10 mL 水, 滴加 0.1 mol/L 柠檬酸水溶液调节 pH 至 8, 将溶液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μ m, 内径 $\times$ 长度 = 30 mm $\times$ 150 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.1% TFA)。梯度洗脱方法: 乙腈由 5% 梯度洗脱 60% (洗脱时间 15 min), 冻干得到 4-[(2S,4S)-1-[(5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基]-4-(2-甲氧基乙氧基)哌啶-2-基]苯甲酸 (化合物 3) 的三氟乙酸盐 (0.022 g)。

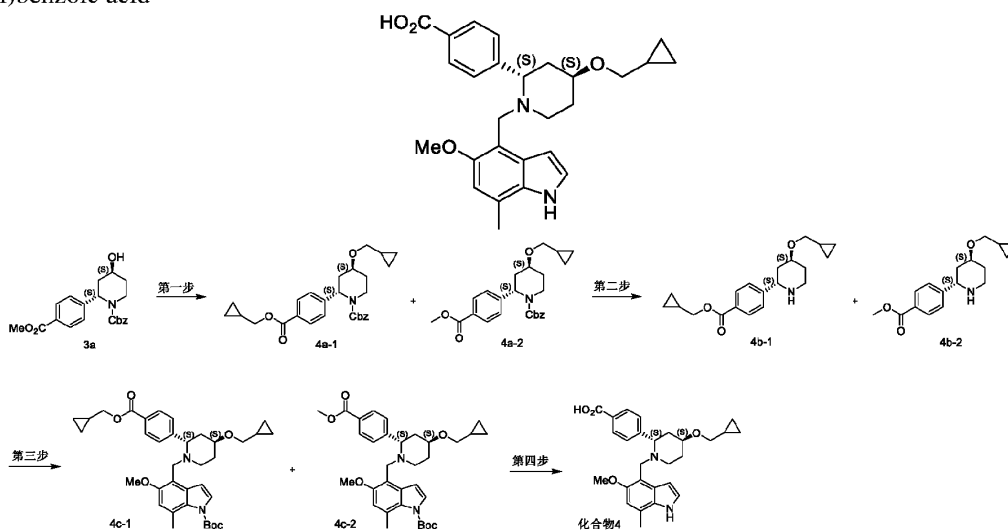
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.37 (d, 1H), 4.89 – 4.81 (m, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.92 – 3.82 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 – 3.54 (m, 5H), 3.46 (s, 3H), 3.43 – 3.30 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.34 – 2.18 (m, 2H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.91 (m, 1H)。

LCMS m/z = 453.3 $[\text{M}+1]^+$

实施例 4:

4-((2S,4S)-4-(环丙基甲氧基)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 4)

4-((2S,4S)-4-(cyclopropylmethoxy)-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid

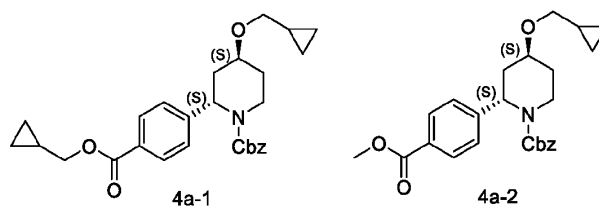


第一步: (2S,4S)-4-(环丙基甲氧基)-2-(4-((环丙基甲氧基)羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (4a-1)

benzyl (2S,4S)-4-(cyclopropylmethoxy)-2-(4-((cyclopropylmethoxy)carbonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate

(2S,4S)-4-(环丙基甲氧基)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (4a-2)

benzyl (2S,4S)-4-(cyclopropylmethoxy)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate

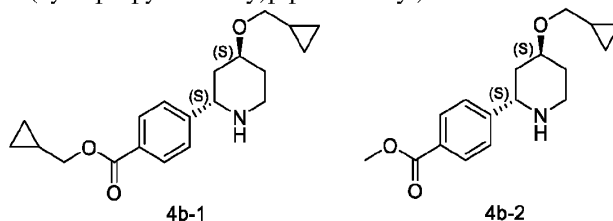


将 (2S,4S)-4-羟基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (3a) (400 mg, 1.08 mmol) (合成方法见 WO2020016749) 加入到 10 mL DMF 中, 冷却至 0℃, 加入 60% 氢氧化钠 (95 mg), 继续搅拌 1 h, 加入(溴甲基)环丙烷 (321 mg, 2.38 mmol), 升至室温反应 16 h。室温下向反应液中缓慢加入 20 mL 水淬灭, 加入 50 mL 乙酸乙酯萃取, 分液, 有机相用 50 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 5:1), 得 (2S,4S)-4-(环丙基甲氧基)-2-(4-((环丙基甲氧基)羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (4a-1) 和 (2S,4S)-4-(环丙基甲氧基)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (4a-2) 的混合物 (450 mg)。

化合物 (4a-1) 的 LCMS $m/z = 464.2 [M+1]^+$

化合物 (4a-2) 的 LCMS $m/z = 424.2 [M+1]^+$

第二步: 4-((2S,4S)-4-(环丙基甲氧基)哌啶-2-基)苯甲酸环丙基甲酯 (4b-1) 的马来酸盐
cyclopropylmethyl 4-((2S,4S)-4-(cyclopropylmethoxy)piperidin-2-yl)benzoate maleate
4-((2S,4S)-4-(环丙基甲氧基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 (4b-2) 的马来酸盐
methyl 4-((2S,4S)-4-(cyclopropylmethoxy)piperidin-2-yl)benzoate maleate



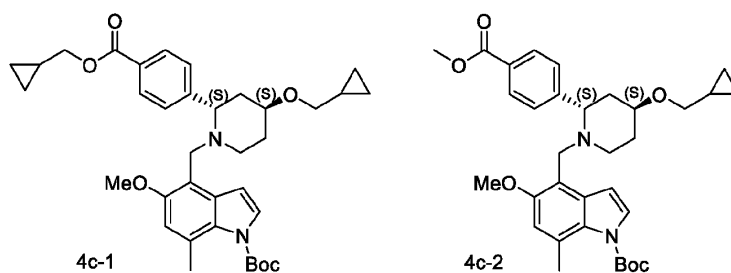
将上述 (2S,4S)-4-(环丙基甲氧基)-2-(4-((环丙基甲氧基)羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (4a-1) 和 (2S,4S)-4-(环丙基甲氧基)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (4a-2) 的混合物 (450 mg) 溶解在 10 mL 甲醇中, 加入 90 mg 10% 钯碳, 置于氢气氛围下室温搅拌 5 h。将反应体系减压抽滤, 将滤液减压浓缩, 得粗品 (320 mg)。将上述粗品 (320 mg) 溶于 10 mL 乙酸异丙酯中, 加入马来酸 (77 mg, 0.66 mmol), 室温搅拌 16 h。将反应体系减压浓缩, 得粗品 4-((2S,4S)-4-(环丙基甲氧基)哌啶-2-基)苯甲酸环丙基甲酯 (4b-1) 的马来酸盐和 4-((2S,4S)-4-(环丙基甲氧基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 (4b-2) 的马来酸盐的混合物 (420 mg)。

第三步: 4-(((2S,4S)-4-(环丙基甲氧基)-2-(4-((环丙基甲氧基)羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (4c-1)

tert-butyl 4-(((2S,4S)-4-(cyclopropylmethoxy)-2-(4-((cyclopropylmethoxy)carbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate

4-(((2S,4S)-4-(环丙基甲氧基)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (4c-2)

tert-butyl 4-(((2S,4S)-4-(cyclopropylmethoxy)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate



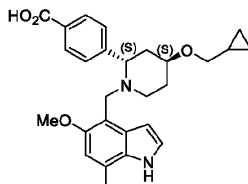
将上述粗品 4-((2S,4S)-4-(环丙基甲氧基)哌啶-2-基)苯甲酸环丙基甲酯 (4b-1) 的马来酸盐和 4-((2S,4S)-4-(环丙基甲氧基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 (4b-2) 的马来酸盐的混合物 (420 mg) 溶解在 10 mL 乙醇中, 加入 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (350 mg, 1.2 mmol) (合成方法见 WO2015009616), 加入 35 mg Ir(CO)₂acac, 升温至 75°C, 置于氢气球氛围下反应 16 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1), 得 4-(((2S,4S)-4-(环丙基甲氧基)-2-(4-((环丙基甲氧基)羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (4c-1) 和 4-(((2S,4S)-4-(环丙基甲氧基)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (4c-2) 的混合物 (130 mg)。

化合物 (4c-1) 的 LCMS m/z = 603.3 [M+1]⁺

化合物 (4c-2) 的 LCMS m/z = 563.3 [M+1]⁺

第四步: 4-((2S,4S)-4-(环丙基甲氧基)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 4)

4-((2S,4S)-4-(cyclopropylmethoxy)-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid



将上述 4-(((2S,4S)-4-(环丙基甲氧基)-2-(4-((环丙基甲氧基)羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (4c-1) 和 4-(((2S,4S)-4-(环丙基甲氧基)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (4c-2) 的混合物 (130 mg) 溶解于 10 mL 甲醇中, 加入固体碳酸钾 (149 mg, 1.08 mmol), 升温至 85°C 回流反应 3 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 得粗品。将上述粗品溶解于 10 mL THF、5 mL 甲醇与 2 mL 水的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (181 mg, 4.3 mmol), 室温搅拌 16 h。将反应体系减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μ m, 内径×长度 = 30 mm×150 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/含 5 mmol/L 的乙酸铵水溶液。梯度洗脱方法: 乙腈由 5% 梯度洗脱 60% (洗脱时间 15 min), 冻干得到 4-((2S,4S)-4-(环丙基甲氧基)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 4) (5 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.70 – 4.40 (m, 1H), 4.32 – 4.14 (m, 1H), 4.09 – 3.90 (m, 1H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 3.75 (s,

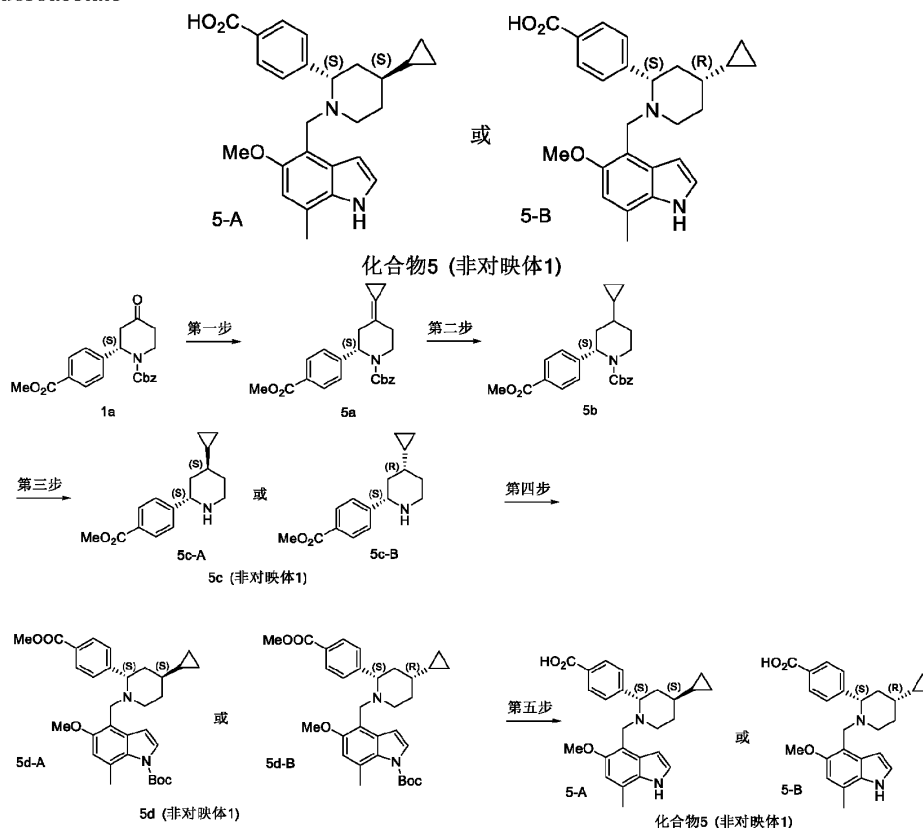
3H), 3.42 – 3.34 (m, 2H), 3.30 – 3.14 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.26 – 2.10 (m, 2H), 2.06 – 1.90 (m, 2H), 1.19 – 1.04 (m, 1H), 0.64 – 0.50 (m, 2H), 0.31 – 0.22 (m, 2H).

LCMS $m/z = 449.2 [M+1]^+$

实施例 5:

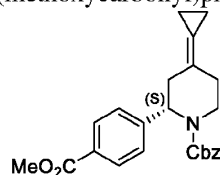
4-((2S)-4-环丙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 5 (非对映体 1)] 的三氟乙酸盐

4-((2S)-4-cyclopropyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid trifluoroacetate



第一步: (S)-4-环亚丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (5a)

benzyl (S)-4-cyclopropylidene-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate



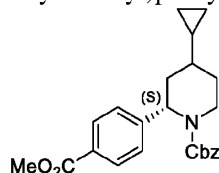
将 (3-溴丙基)三苯基溴化磷 (12.2 g, 26.3 mmol) 加入到 100 mL 超干 THF 中, 用冰水浴冷却, 置于氮气氛围下缓慢加入叔丁醇钾固体 (5.9 g, 52.6 mmol), 在 0°C 下继续搅拌 45 min, 加入 (S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯 (8.0 g, 21.8 mmol) (1a) (合成方法见 WO2020016749) 的四氢呋喃溶液 (20 mL), 室温反应 16 h. 往反应体系里加入 100 mL 乙酸乙酯, 用 100 mL 饱和氯化铵水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅

胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 5:1), 得 (S)-4-环亚丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (5a) (5.5 g, 收率: 64%)。

LCMS $m/z = 392.2 [M+1]^+$

第二步: (2S)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (5b)

benzyl (2S)-4-cyclopropyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate

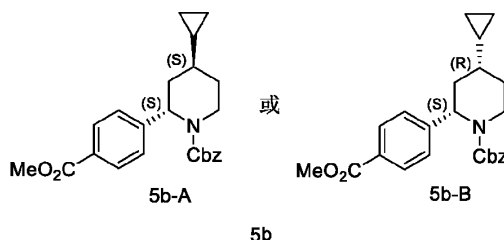


将 (S)-4-环亚丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (5a) (3.7 g, 9.45 mmol) 加入到 50 mL 超干 DMF 中, 置于氮气氛围下加入苯磺酰肼固体 (8.2 g, 47.6 mmol), 升温至 100°C 反应 16 h。将反应液冷却至室温, 加入 100 mL 乙酸乙酯, 有机相用 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 5:1), 得 (2S)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (5b) (2.0 g, 收率: 54%)。

化合物 5b 的 R_f 值: 0.27 (展开剂: 乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:10)

化合物 5b 核磁:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 – 7.91 (m, 2H), 7.36 – 7.21 (m, 5H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 5.12 – 5.00 (m, 3H), 4.18 – 4.02 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.42 – 3.28 (m, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 2.04 – 1.83 (m, 2H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 0.98 – 0.84 (m, 1H), 0.46 – 0.21 (m, 3H), 0.10 – 0.01 (m, 2H).

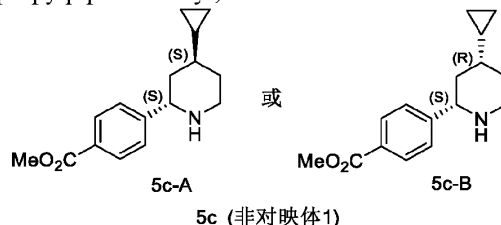


LCMS $m/z = 394.2 [M+1]^+$

根据终产物化合物 5 的 C1 和 C3 位氢的 ^1H - ^1H NOESY 验证, 化合物 5b 为结构 5b-B。

第三步: 4-((2S)-4-环丙基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [5c (非对映体 1)] 的马来酸盐

methyl 4-((2S)-4-cyclopropylpiperidin-2-yl)benzoate maleate



将 (2S)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (5b) (2.0 g, 5.08 mmol) 溶解在 50 mL 乙腈中, 缓慢滴加入三甲基碘硅烷 (5.1 g, 25.5 mmol), 室温搅拌 30 min。往反应体系里加入 100 mL 水, 用 1 mol/L 稀盐酸调体系 pH 至 3-4, 用 50 mL 乙酸乙酯萃取有机相, 水相用 1 mol/L 氢氧化钠溶液调 pH 至 10, 加入 100 mL 二氯甲烷萃取三次, 无水硫酸钠干

干燥，减压浓缩后得化合物 5c (非对映体 1) (1.0 g)。将化合物 5c (非对映体 1) (1.0 g, 3.86 mmol) 溶于 20 mL 乙酸异丙酯中，加入马来酸 (267 mg, 2.3 mmol)，室温反应 16 h。将反应体系减压浓缩，得粗品 4-((2S)-4-环丙基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [5c (非对映体 1)] 的马来酸盐 (1.2 g)。

LCMS $m/z = 260.2 [M+1]^+$

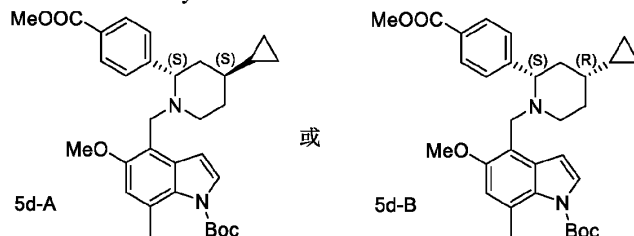
化合物 5c (非对映体 1) 核磁:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 – 7.94 (m, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.62 (dd, 1H), 3.28 – 3.19 (m, 1H), 2.79 – 2.66 (m, 1H), 2.39 (br.s, 1H), 1.99 – 1.75 (m, 2H), 1.50 – 1.22 (m, 2H), 0.86 – 0.70 (m, 1H), 0.64 – 0.50 (m, 1H), 0.46 – 0.32 (m, 2H), 0.15 – 0.04 (m, 2H).

根据终产物化合物 5 的 C1 和 C3 位氢的 ^1H - ^1H NOESY 验证，化合物 5c (非对映体 1) 为结构 5c-B。

第四步: 4-(((2S)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 [5d (非对映体 1)]

tert-butyl 4-(((2S)-4-cyclopropyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate



5d (非对映体1)

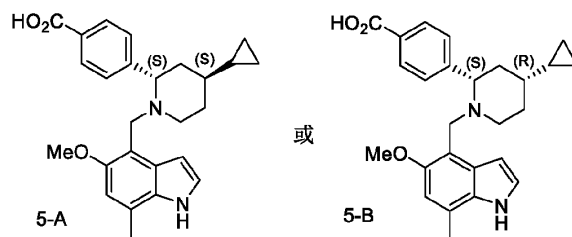
将上述粗品 4-((2S)-4-环丙基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [5c (非对映体 1)] 的马来酸盐 (1.2 g) 溶解在 50 mL 乙醇中，加入 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (1.23 g, 4.25 mmol) (合成方法见 WO2015009616)，加入 135 mg $\text{Ir}(\text{CO})_2\text{acac}$ ，升温至 75°C ，置于氢气球氛围下反应 16 h。将反应液冷却至室温，减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1)，得 4-((2S)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 [5d (非对映体 1)] (800 mg, 收率: 35%)。

LCMS $m/z = 533.3 [M+1]^+$

根据终产物化合物 5 的 C1 和 C3 位氢的 ^1H - ^1H NOESY 验证，化合物 5d (非对映体 1) 为结构 5d-B。

第五步: 4-((2S)-4-环丙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 5 (非对映体 1)] 的三氟乙酸盐

4-((2S)-4-cyclopropyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid trifluoroacetate



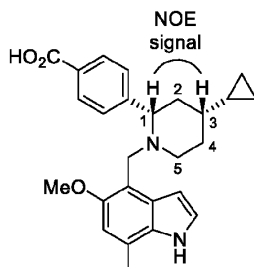
化合物5 (非对映体1)

将 4-(((2S)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 [5d (非对映体 1)] (740 mg, 1.39 mmol) 溶解于 10 mL 甲醇中, 加入固体碳酸钾 (960 mg, 6.95 mmol), 升温至 80°C 回流反应 3 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 得粗品。将上述粗品溶解于 10 mL THF 与 2 mL 水的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (588 mg, 14.01 mmol), 室温搅拌 16 h。将反应体系减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μ m, 内径 $\times$ 长度 = 30 mm $\times$ 150 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.1% TFA)。梯度洗脱方法: 乙腈由 5% 梯度洗脱 60% (洗脱时间 15 min), 冻干得到 4-((2S)-4-环丙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 5 (非对映体 1)] 的三氟乙酸盐 (480 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.38 – 4.31 (m, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.62 – 3.53 (m, 1H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.25 – 2.11 (m, 1H), 2.05 – 1.88 (m, 2H), 1.78 – 1.60 (m, 1H), 1.21 – 1.05 (m, 1H), 0.65 – 0.53 (m, 1H), 0.51 – 0.39 (m, 2H), 0.24 – 0.14 (m, 2H)。

LCMS m/z = 419.2 $[\text{M}+1]^+$

化合物 5 (非对映体 1) 的三氟乙酸盐哌啶环上 C1 和 C3 位氢有明显 ^1H - ^1H NOESY 信号, 证明化合物 5 (非对映体 1) 构型如下式所示:

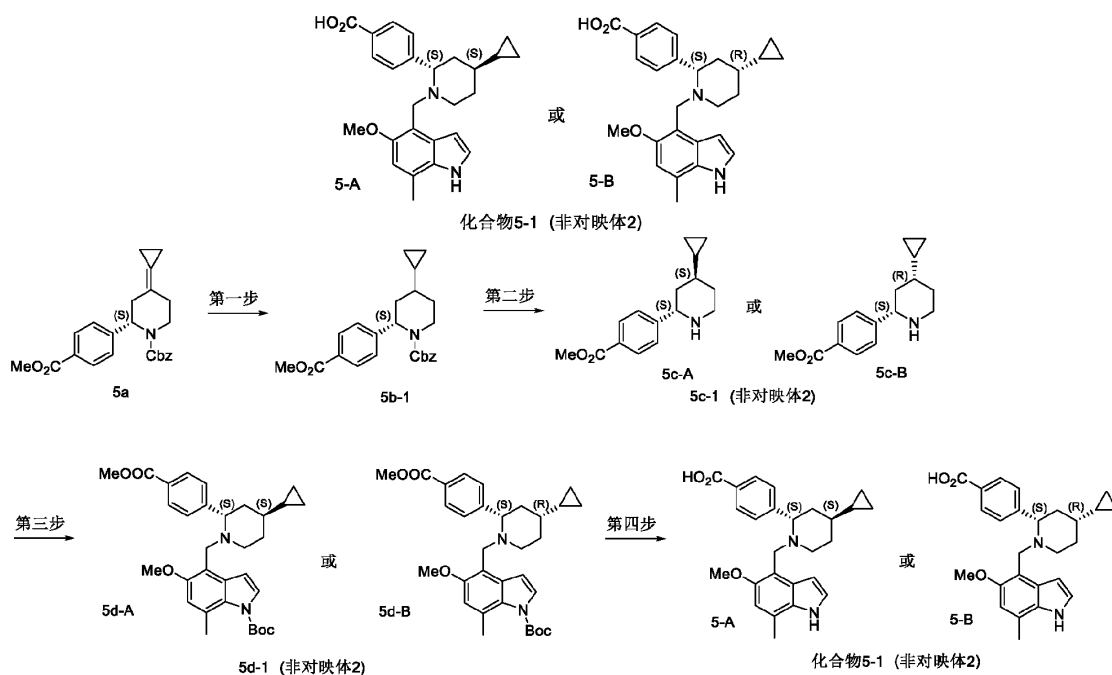


根据化合物 5 (非对映体 1) 的三氟乙酸盐核磁分析, 化合物 5 (非对映体 1) 为结构 5-B。

实施例 5-1:

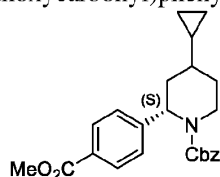
4-((2S)-4-环丙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 5-1 (非对映体 2)] 的三氟乙酸盐

4-((2S)-4-cyclopropyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid trifluoroacetate



第一步: (2S)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (5b-1)

benzyl (2S)-4-cyclopropyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate



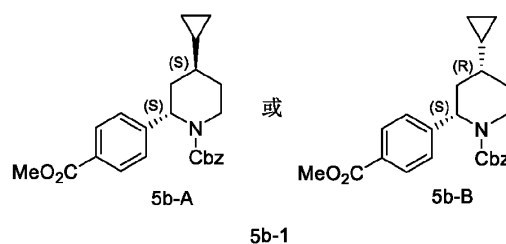
将 (S)-4-环亚丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (5a) (3.7 g, 9.45 mmol) 加入到 50 mL 超干 DMF 中, 置于氮气氛围下加入苯磺酰肼固体 (8.2 g, 47.6 mmol), 升温至 100°C 下反应 16 h。将反应液冷却至室温, 加入 100 mL 乙酸乙酯, 有机相用 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 15:1), 得 (2S)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (5b-1) (0.7 g, 收率: 19%)。

化合物 5b-1 的 R_f 值: 0.36 (展开剂: 乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:10)

化合物 5b-1 核磁:

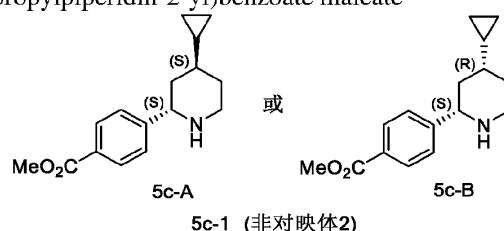
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 – 7.90 (m, 2H), 7.50 – 7.10 (m, 7H), 5.75 – 5.45 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.40 – 4.05 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.84 – 2.66 (m, 1H), 2.54 – 2.33 (m, 1H), 1.84 – 1.55 (m, 2H), 1.45 – 1.18 (m, 1H), 0.72 – 0.27 (m, 4H), 0.09 – -0.06 (m, 2H)。

根据终产物化合物 5-1 的哌啶环上 C1 和环丙基 C6 位氢的 ¹H-¹H NOESY 验证, 化合物 5b-1 为结构 5b-A。



LCMS $m/z = 394.2 [M+1]^+$

第二步：4-((2S)-4-环丙基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [5c-1 (非对映体 2)] 的马来酸盐
methyl 4-((2S)-4-cyclopropylpiperidin-2-yl)benzoate maleate

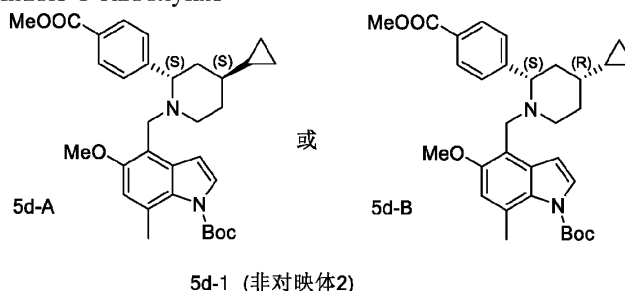


将 (2S)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (5b-1) (1.0 g, 2.54 mmol) 溶解在 10 mL 乙腈中，缓慢滴加入三甲基碘硅烷 (2.54 g, 12.7 mmol)，室温搅拌 30 min。往反应体系里加入 10 mL 甲醇，用 2 mol/L 稀盐酸体系 pH 至 2-3，用 20 mL 乙酸乙酯萃取有机相，水相用 2 mol/L 氢氧化钠溶液调 pH 至 10，加入 100 mL 二氯甲烷萃取三次，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后得化合物 5c-1 (非对映体 2) (0.6 g)。将化合物 5c-1 (非对映体 2) (0.6 g, 2.31 mmol) 溶于 10 mL 乙酸异丙酯中，加入马来酸 (270 mg, 2.33 mmol)，室温反应 16 h。将反应体系减压浓缩，得粗品 4-((2S)-4-环丙基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [5c-1 (非对映体 2)] 的马来酸盐 (0.85 g)。

根据终产物化合物 5-1 的哌啶环上 C1 和环丙基 C6 位氢的 ^1H - ^1H NOESY 验证，化合物 5c-1 (非对映体 2) 为结构 5c-A。

第三步：4-(((2S)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 [5d-1 (非对映体 2)]

tert-butyl 4-(((2S)-4-cyclopropyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate



将 4-((2S)-4-环丙基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [5c-1 (非对映体 2)] 的马来酸盐 (0.85 g) 溶解在 10 mL 乙醇中，加入 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (0.67 g, 2.32 mmol) (合成方法见 WO2015009616)，加入 80 mg $\text{Ir}(\text{CO})_2\text{acac}$ ，升温至 80°C ，置于氢气氛围下反应 16 h。将反应液冷却至室温，减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯

(v/v) = 15:1), 得 4-(((2S)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 [5d-1 (非对映体 2)] (850 mg, 收率: 69%)。

化合物 5d-1 (非对映体 2) 核磁:

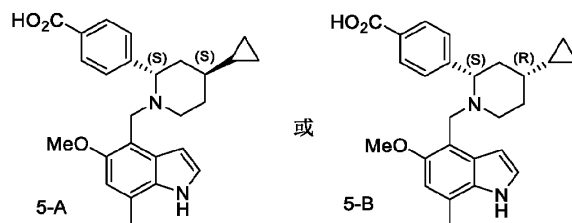
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 – 7.96 (m, 2H), 7.67 – 7.56 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 3.44 – 3.33 (m, 1H), 2.76 – 2.65 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 1.96 – 1.50 (m, 13H), 1.23 – 1.10 (m, 1H), 0.90 – 0.75 (m, 1H), 0.57 – 0.41 (m, 2H), 0.10 – 0.01 (m, 2H).

LCMS m/z = 533.3 $[\text{M}+1]^+$

根据终产物化合物 5-1 的哌啶环上 C1 和环丙基 C6 位氢的 ^1H - ^1H NOESY 验证, 化合物 5d-1 (非对映体 2) 为结构 5d-A。

第四步: 4-((2S)-4-环丙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 5-1 (非对映体 2)] 的三氟乙酸盐

4-((2S)-4-cyclopropyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid trifluoroacetate



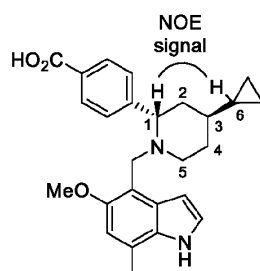
化合物 5-1 (非对映体 2)

将 4-(((2S)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 [5d-1 (非对映体 2)] (850 mg, 1.596 mmol) 溶解于 10 mL 甲醇中, 加入固体碳酸钾 (1.1 g, 7.96 mmol), 升温至 80°C 回流反应 3 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 得粗品。将上述粗品溶解于 10 mL THF 与 2 mL 水的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (670 mg, 15.97 mmol), 室温搅拌 16 h。将反应体系减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μm , 内径 $\times$ 长度 = 30 mm $\times$ 150 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.1% TFA)。梯度洗脱方法: 乙腈由 5% 梯度洗脱 60% (洗脱时间 15 min), 冻干得到 4-((2S)-4-环丙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 5-1 (非对映体 2)] 的三氟乙酸盐 (400 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 – 8.18 (m, 2H), 7.79 – 7.72 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.83 – 4.78 (m, 1H), 4.41 – 4.32 (m, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65 – 3.42 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.40 – 2.25 (m, 1H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 1.98 – 1.82 (m, 1H), 1.52 – 1.38 (m, 1H), 1.18 – 1.04 (m, 1H), 0.72 – 0.60 (m, 2H), 0.25 – 0.17 (m, 2H).

LCMS m/z = 419.2 $[\text{M}+1]^+$

化合物 5-1 (非对映体 2) 的三氟乙酸盐哌啶环上 C1 和环丙基 C6 位氢有明显 ^1H - ^1H NOESY 信号, 证明化合物 5-1 (非对映体 2) 构型如下式所示:

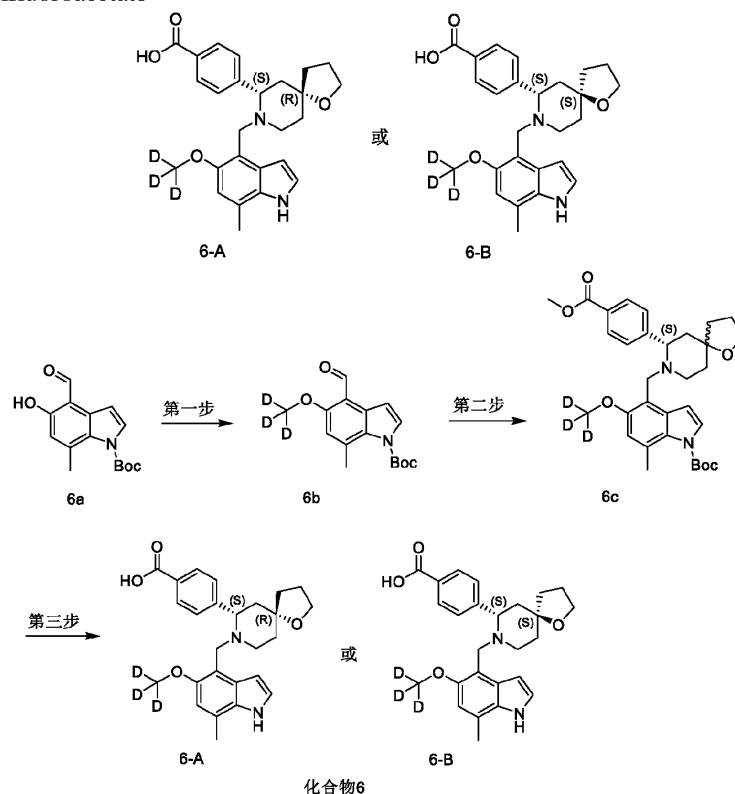


根据化合物 5-1 (非对映体 2) 的三氟乙酸盐核磁分析, 化合物 5-1 (非对映体 2) 为结构 5-A。

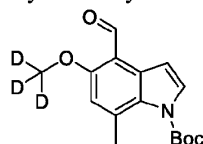
实施例 6:

4-((7S)-8-((5-(甲氧基-d₃)-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 (化合物 6) 的三氟乙酸盐

4-((7S)-8-((5-(methoxy-d₃)-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-yl)benzoic acid trifluoroacetate



第一步: 4-甲酰基-5-三氘代甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (6b)
tert-butyl 4-formyl-5-trideuterio methoxy-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate



将 4-甲酰基-5-羟基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (6a) (合成方法见 WO2020016749) (0.3 g, 1.09 mmol) 溶解在 5 mL DMF 中, 加入固体碳酸钾 (0.2 g, 1.45 mmol), 再加入氘代

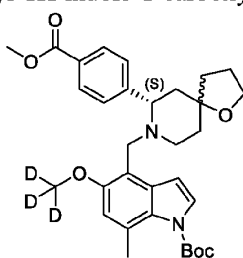
碘甲烷 (0.32 g, 2.21 mmol), 加完后室温反应 3 h。向反应液中加入 10 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯, 分液, 有机层用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩所得粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:9), 得 4-甲酰基-5-三氘代甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (6b) (0.3 g, 产率: 94%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.63 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.63 (s, 9H)。

LCMS m/z = 293.1 $[\text{M}+1]^+$

第二步: 5-(甲氧基-d3)-4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (6c)

tert-butyl 5-(methoxy-d3)-4-(((7S)-7-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)methyl)-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate

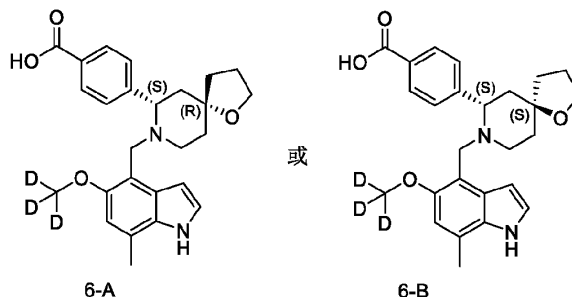


向上述粗品 4-[(7S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基]苯甲酸甲酯 [2f-b (非对映体 2)] 的盐酸盐 (200 mg) 加入 50 mL 二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9, 分离出有机相, 减压浓缩, 将残留物溶解在 4 mL 四氢呋喃中, 加入 1 mL 无水甲醇, 加入马来酸 (0.034 g, 0.292 mmol), 升温至 50°C 搅拌 1 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 得粗品 (0.194 g)。将粗品 (0.194 g) 溶解在 10 mL 无水乙醇中, 加入 4-甲酰基-5-三氘代甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (6b) (0.17 g, 0.58 mmol), 置换氮气三次, 加入 6 mg $\text{Ir}(\text{CO})_2\text{acac}$, 置换氢气三次, 升温至 75°C, 置于氢气氛围下反应 24 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:0-85:15), 得 5-(甲氧基-d3)-4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (6c) (0.17 g, 产率: 53%)。

LCMS m/z = 552.3 $[\text{M}+1]^+$

第三步: 4-((7S)-8-((5-(甲氧基-d3)-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 (化合物 6) 的三氟乙酸盐

4-((7S)-8-((5-(methoxy-d3)-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-yl)benzoic acid trifluoroacetate



将 5-(甲氧基-d3)-4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (6c) (0.14 g, 0.25 mmol) 溶解在 10 mL 无水甲醇中, 加入固体碳酸钾 (0.17 g, 1.23 mmol), 加完后升温至 75℃ 回流反应 3 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 向残留物依次加入 10 mL 四氢呋喃、2 mL 水和 2 mL 甲醇, 再加入一水合氢氧化锂 (0.1 g, 2.38 mmol), 室温反应 16 h。将反应液减压浓缩, 向残留物加入 10 mL 水, 滴加 0.1 mol/L 柠檬酸水溶液调 pH 至 8, 将溶液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μ m, 内径 $\times$ 长度 = 30 mm $\times$ 150 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.1% TFA)。梯度洗脱方法: 乙腈由 5% 梯度洗脱 60% (洗脱时间 15 min), 冻干得到 4-((7S)-8-((5-(甲氧基-d3)-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 (化合物 6) 的三氟乙酸盐 (0.085 g)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.83 – 4.70 (m, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.00 – 3.86 (m, 2H), 3.63 – 3.40 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 2.10 – 1.92 (m, 4H), 1.90 – 1.77 (m, 3H)。

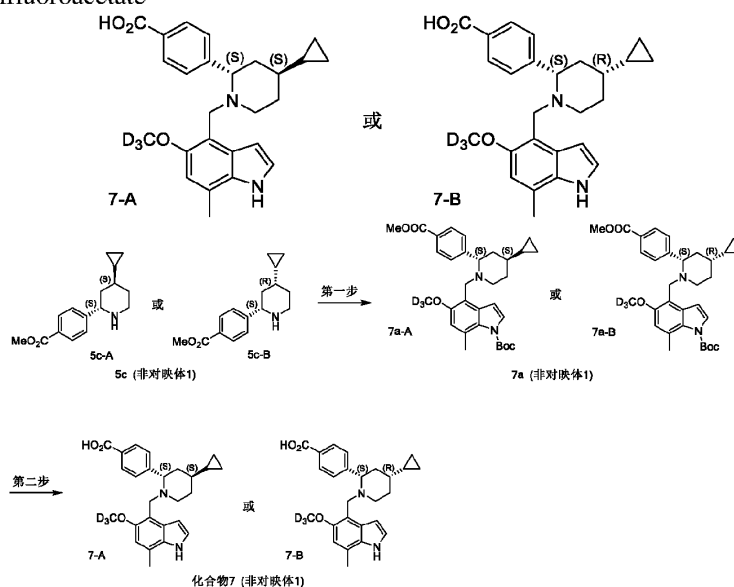
LCMS m/z = 438.2 $[\text{M}+1]^+$

化合物 6 为结构 6-A 或 6-B 的其中一个异构体。

实施例 7:

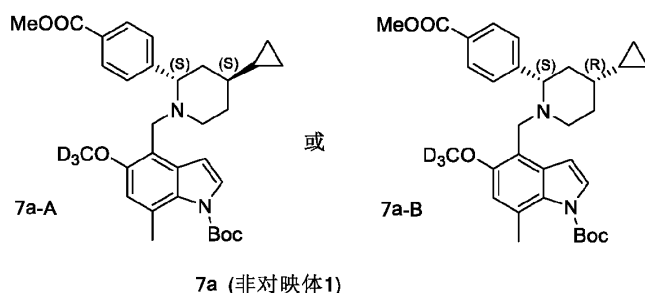
4-((2S)-4-环丙基-1-((5-(甲氧基-d3)-7-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 7 (非对映体 1)] 的三氟乙酸盐

4-((2S)-4-cyclopropyl-1-((5-(methoxy-d3)-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid trifluoroacetate



第一步: 4-(((2S)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-(甲氧基-d3)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 [7a (非对映体 1)]

tert-butyl 4-(((2S)-4-cyclopropyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-(methoxy-d3)-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate



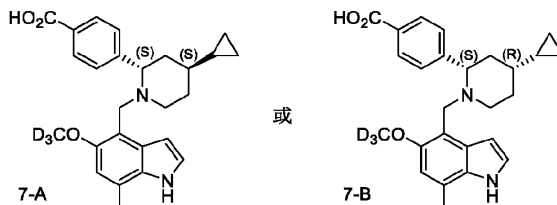
将化合物 5c (非对映体 1) (162 mg, 0.625 mmol) 溶于 5 mL 乙酸异丙酯中, 加入马来酸 (73 mg, 0.628 mmol), 室温反应 1 h。将反应体系减压浓缩, 得粗品 4-((2S)-4-环丙基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [5c (非对映体 1)] 的马来酸盐 (235 mg)。将上述粗品 4-((2S)-4-环丙基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [5c (非对映体 1)] 的马来酸盐 (235 mg) 溶解在 10 mL 乙醇中, 加入 4-甲酰基-5-三氘代甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (6b) (165 mg, 0.564 mmol), 加入 20 mg Ir(CO)₂acac, 置换氢气三次, 升温至 80°C, 置于氢气氛围下反应 16 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1), 得 4-(((2S)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-(甲氧基-d3)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 [7a (非对映体 1)] (200 mg, 收率: 60%)。

LCMS $m/z = 536.3 [M+1]^+$

根据终产物化合物 5 的 C1 和 C3 位氢的 ¹H-¹H NOESY 验证, 化合物 7a (非对映体 1) 为结构 7a-B。

第二步: 4-((2S)-4-环丙基-1-((5-(甲氧基-d3)-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 7 (非对映体 1)] 的三氟乙酸盐

4-((2S)-4-cyclopropyl-1-((5-(methoxy-d3)-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid trifluoroacetate



将 4-(((2S)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-(甲氧基-d3)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 [7a (非对映体 1)] (200 mg, 0.37 mmol) 溶解于 5 mL 甲醇中, 加入固体碳酸钾 (257 mg, 1.86 mmol), 升温至 80°C 回流反应 3 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 得粗品。将上述粗品溶解于 5 mL THF 与 1 mL 水的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (155 mg, 3.7 mmol), 室温搅拌 16 h。将反应体系减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Glison GX-281 制备液相, 制备柱型号是 Sunfire C18, 5 μm, 内径×长度 = 30 mm×150 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.1% TFA)。梯度洗脱方法: 乙腈由 5% 梯度洗脱 60% (洗脱时间 15 min), 冻干得到 4-((2S)-4-环丙基-1-((5-(甲氧基-d3)-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 7 (非对映体 1)] 的三氟乙酸盐 (125 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.28 – 8.18 (m, 2H), 7.77 – 7.68 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.32 (d, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.40 – 4.29 (m, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 1H), 3.62 – 3.52 (m,

1H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.25 – 2.12 (m, 1H), 2.09 – 1.85 (m, 2H), 1.79 – 1.60 (m, 1H), 1.20 – 1.03 (m, 1H), 0.67 – 0.53 (m, 1H), 0.52 – 0.40 (m, 2H), 0.26 – 0.12 (m, 2H).

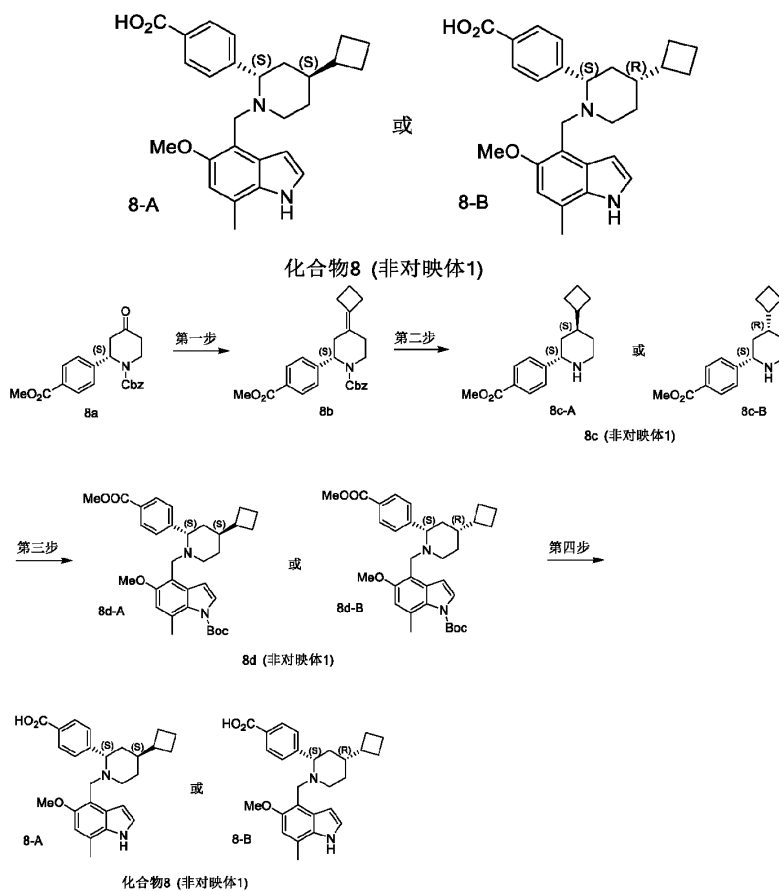
LCMS $m/z = 422.2 [M+1]^+$

根据终产物化合物 5 的 C1 和 C3 位氢的 ^1H - ^1H NOESY 验证, 化合物 7 (非对映体 1) 为结构 7-B。

实施例 8:

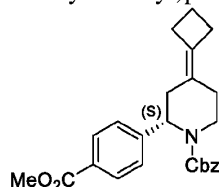
4-((2S)-4-环丁基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 8 (非对映体 1)] 的甲酸盐

4-((2S)-4-cyclobutyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid formate



第一步: (S)-4-环亚丁基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (8b)

benzyl (S)-4-cyclobutylidene-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate

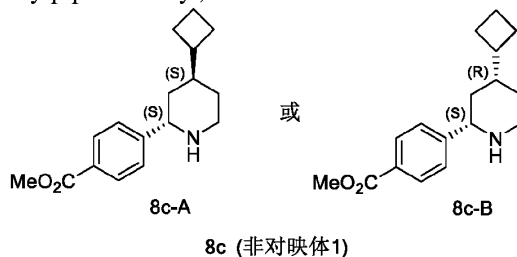


将 (4-溴丁基)三苯基溴化磷 (7.8 g, 16.31 mmol) 加入到 60 mL 超干 THF 中, 冷却至 0°C , 置于氮气氛围下缓慢加入固体叔丁醇钾 (3.7 g, 32.97 mmol), 在 0°C 下继续搅拌 45

min, 然后加入 (S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯 (5.0 g, 13.6 mmol) (1a) (合成方法见 WO2020016749) 的四氢呋喃溶液 (20 mL), 升温至 35℃ 反应 16 h。往反应体系里加入 100 mL 饱和氯化铵水溶液, 用 100 mL 乙酸乙酯萃取两次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1), 得 (S)-4-环亚丁基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (8b) (2.8 g, 收率: 51%)。

LCMS $m/z = 406.2 [M+1]^+$

第二步: 4-((2S)-4-环丁基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [8c (非对映体 1)] 的马来酸盐
methyl 4-((2S)-4-cyclobutylpiperidin-2-yl)benzoate maleate



将 (S)-4-环亚丁基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (8b) (1.4 g, 3.45 mmol) 溶解在 20 mL 四氢呋喃中, 加入 430 mg 10% 钯碳, 置于氢气氛围下于 35℃ 反应 16 h。将反应体系减压抽滤, 将滤液减压浓缩, 得化合物 8c (非对映体 1) (640 mg)。将化合物 8c (非对映体 1) (560 mg) 溶于 20 mL 乙酸异丙酯中, 加入马来酸 (237 mg, 2.04 mmol), 室温搅拌 16 h。将反应体系减压浓缩, 得粗品 4-((2S)-4-环丁基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [8c (非对映体 1)] 的马来酸盐 (700 mg)。

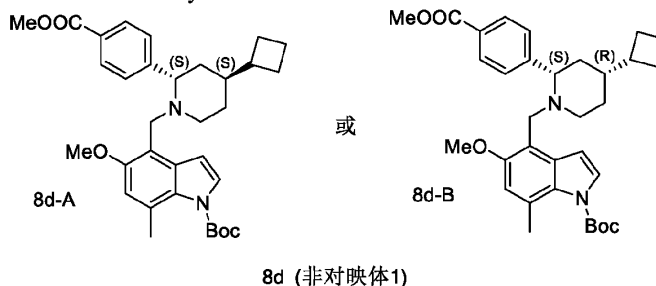
化合物 8c (非对映体 1) 核磁:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 – 7.94 (m, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (dd, 1H), 3.28 – 3.19 (m, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 1H), 2.15 – 1.56 (m, 10H), 1.49 – 1.35 (m, 1H), 1.14 – 0.92 (m, 2H).

化合物 8c (非对映体 1) 为结构 8c-A 或 8c-B 的其中一个异构体。

第三步: 4-(((2S)-4-环丁基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 [8d (非对映体 1)]

tert-butyl 4-(((2S)-4-cyclobutyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate



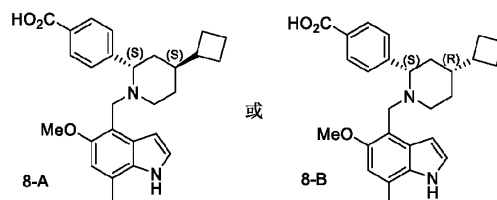
将上述粗品 4-((2S)-4-环丁基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [8c (非对映体 1)] 的马来酸盐 (700 mg) 溶解在 15 mL 乙醇中, 加入 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (650 mg, 2.25 mmol) (合成方法见 WO2015009616), 加入 70.8 mg $\text{Ir}(\text{CO})_2\text{acac}$, 升温至 75℃, 置于氢气氛围下反应 16 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油

醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1), 得 4-(((2S)-4-环丁基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 [8d (非对映体 1)] (750 mg, 收率: 61%)。

化合物 8d (非对映体 1) 为结构 8d-A 或 8d-B 的其中一个异构体。

第四步: 4-((2S)-4-环丁基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 8 (非对映体 1)] 的甲酸盐

4-((2S)-4-cyclobutyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid formate



化合物8 (非对映体1)

将 4-(((2S)-4-环丁基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 [8d (非对映体 1)] (600 mg, 1.097 mmol) 溶解于 10 mL 甲醇中, 加入固体碳酸钾 (760 mg, 5.5 mmol), 升温至 80°C 回流反应 3 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 得粗品。将上述粗品溶解于 10 mL THF 与 2 mL 水的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (470 mg, 11.20 mmol), 室温搅拌 16 h。将反应体系减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP & SHIMADZU SPD-20A 制备液相, 制备柱型号是 YMC Triart C18, 7 μ m, 内径 $\times$ 长度 = 50 mm $\times$ 250 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.225% 甲酸)。梯度洗脱方法: 乙腈由 23% 梯度洗脱 53% (洗脱时间 18 min), 冻干得到 4-((2S)-4-环丁基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 8 (非对映体 1)] 的甲酸盐 (500 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.21 – 8.13 (m, 2H), 7.72 – 7.60 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.37 – 6.24 (m, 1H), 4.62 – 4.27 (m, 2H), 4.19 – 4.05 (m, 1H), 3.80 – 3.68 (m, 3H), 3.62 – 3.42 (m, 1H), 3.39 – 3.21 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.30 – 1.20 (m, 12H).

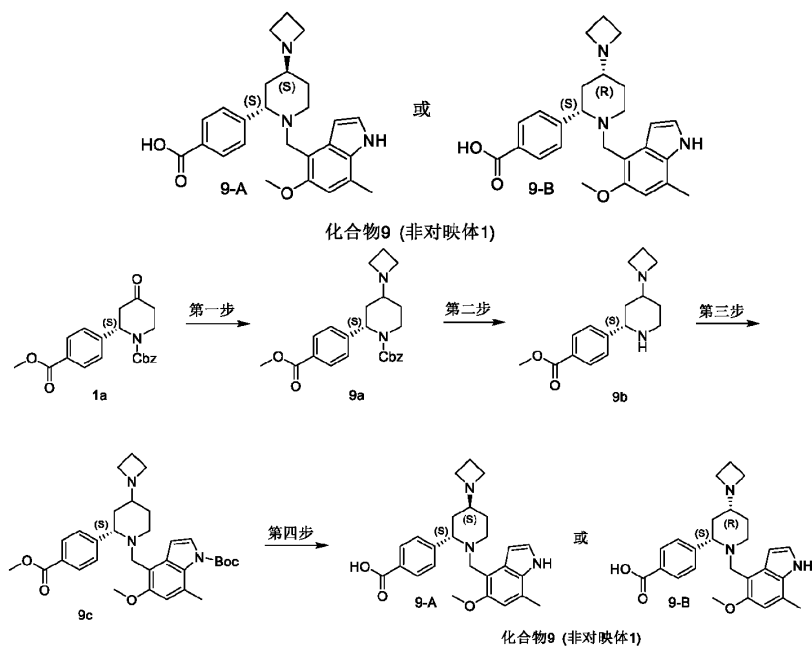
LCMS m/z = 433.3 $[\text{M}+1]^+$

化合物 8 (非对映体 1) 为结构 8-A 或 8-B 的其中一个异构体。

实施例 9:

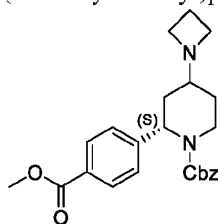
4-((2S)-4-(氮杂环丁-1-基)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 9 (非对映体 1)]

4-((2S)-4-(azetidin-1-yl)-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid



第一步: (2S)-4-(氮杂环丁-1-基)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (9a)

benzyl (2S)-4-(azetidin-1-yl)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate

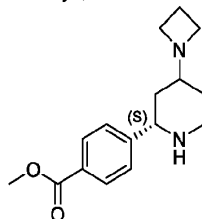


将 (S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯 (1.5 g, 4.08 mmol) (1a) (合成方法见 WO2020016749) 溶于 30 mL THF 中, 加入氮杂环丁烷 (0.47 g, 8.23 mmol) 和醋酸 (0.74 g, 12.33 mmol), 室温搅拌 1.5 h 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.73 g, 8.16 mmol), 室温反应 16 h。向反应体系里加入 120 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 100 mL DCM 萃取, 有机相用 50 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (DCM/MeOH (v/v) = 15:1), 得 (2S)-4-(氮杂环丁-1-基)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (9a) (1.5 g, 收率: 91%)。

LCMS $m/z = 409.2 [M+1]^+$

第二步: 4-((2S)-4-(氮杂环丁-1-基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 (9b) 的马来酸盐

methyl 4-((2S)-4-(azetidin-1-yl)piperidin-2-yl)benzoate maleate

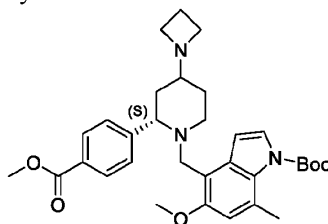


将 (2S)-4-(氮杂环丁-1-基)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (9a) (1.5 g, 3.67 mmol) 溶解在 30 mL 甲醇中, 加入 0.2 g 10% 钯碳, 氢气置换三次, 置于氢气球氛围下室温

反应 16 h。将反应体系过滤，将滤液减压浓缩，得粗品 (1.0 g)。将上述粗品 (1.0 g) 溶于 25 mL 乙酸异丙酯中，加入马来酸 (0.46 g, 3.96 mmol)，室温搅拌 3 h。将反应体系直接旋干，得粗品 4-(((2S)-4-(氮杂环丁-1-基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 (9b) 的马来酸盐 (1.5 g)。

第三步：4-(((2S)-4-(氮杂环丁-1-基)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (9c)

tert-butyl 4-(((2S)-4-(azetidin-1-yl)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate

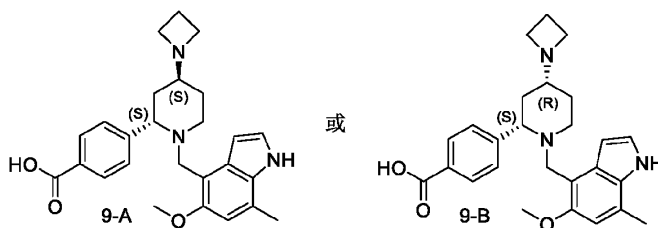


将上述粗品 4-(((2S)-4-(氮杂环丁-1-基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 (9b) 的马来酸盐 (1.5 g) 溶解在 60 mL 乙醇中，加入 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (合成方法见 WO2015009616) (1.18 g, 4.08 mmol)，加入 46 mg Ir(CO)₂acac，升温至 75℃，置于氢气氛围下反应 48 h。将反应液冷却至室温，减压浓缩，向残留物中加入 30 mL 水，用 1 mol/L 氢氧化钠水溶液调 pH 至 8，用 100 mL 乙酸乙酯萃取，有机相用 50 mL 水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:1)，得 4-(((2S)-4-(氮杂环丁-1-基)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (9c) (1.5 g, 收率: 67%)。

LCMS m/z = 548.3 [M+1]⁺

第四步：4-(((2S)-4-(氮杂环丁-1-基)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 9 (非对映体 1)]

4-(((2S)-4-(azetidin-1-yl)-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid



化合物9 (非对映体1)

将 4-(((2S)-4-(氮杂环丁-1-基)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (9c) (0.6 g, 1.10 mmol) 溶解于 10 mL 甲醇中，加入固体碳酸钾 (0.76 g, 5.50 mmol)，回流反应 3 h。将反应体系冷却至室温，减压浓缩，得粗品 (1.3 g)。将上述粗品 (1.3 g) 溶解于 10 mL THF、2 mL 甲醇与 2 mL 水的混合溶剂中，加入一水合氢氧化锂 (0.45 g, 10.7 mmol)，升温至 60℃ 反应 2.5 h。将反应液冷却至室温，用 5 mol/L 盐酸水溶液调 pH 为 7，减压浓缩，粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱：采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相，制备柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法：粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解，并用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系：乙腈/水。梯度洗脱方法：乙腈由 10%

梯度洗脱 40% (洗脱时间 15 min), 冻干得到 4-((2S)-4-(氮杂环丁-1-基)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 9 (非对映体 1)] (220 mg, 收率: 46%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.80 (s, 1H), 8.01 – 7.90 (m, 2H), 7.66 – 7.54 (m, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.46 – 6.38 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.59 – 3.47 (m, 1H), 3.26 – 3.08 (m, 6H), 2.84 – 2.71 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.30 – 2.16 (m, 1H), 2.05 – 1.85 (m, 3H), 1.79 – 1.66 (m, 1H), 1.65 – 1.50 (m, 1H), 1.32 – 1.14 (m, 1H), 1.13 – 0.91 (m, 1H)。

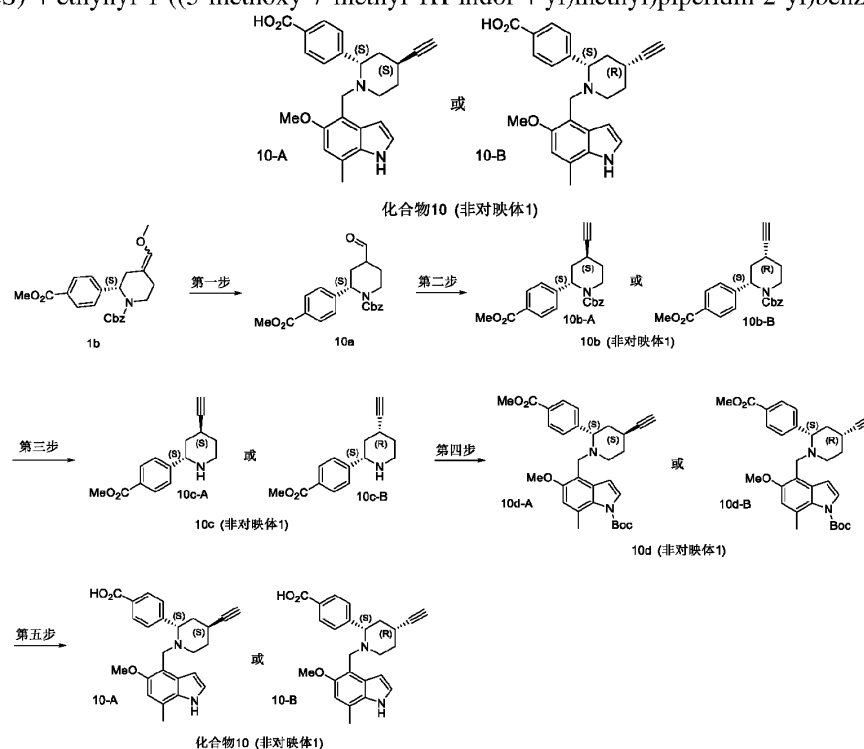
LCMS m/z = 434.3 $[\text{M}+1]^+$

化合物 9 (非对映体 1) 为结构 9-A 或 9-B 的其中一个异构体。

实施例 10:

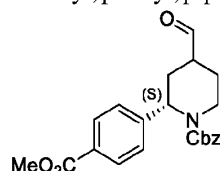
4-((2S)-4-乙炔基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 10 (非对映体 1)]

4-((2S)-4-ethynyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid



第一步: (2S)-4-甲酰基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (10a)

benzyl (2S)-4-formyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate

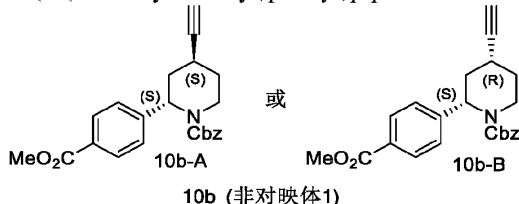


将 (S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(甲氧基亚甲基)哌啶-1-甲酸苄酯 (1b) (3.8 g, 9.61 mmol) 加入到 40 mL 甲醇中, 加入 40 mL 2 mol/L 盐酸水溶液, 回流反应 5 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 用 5 mol/L 氢氧化钠溶液调 pH 至 12, 加入 200 mL 二氯甲烷萃取, 分离出

有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得粗品 (2S)-4-甲酰基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (10a) (3.5 g)。

第二步：(2S)-4-乙炔基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 [10b (非对映体 1)]

Benzyl (2S)-4-ethynyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate



将上述粗品 (2S)-4-甲酰基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (10a) (3.5 g) 溶解在 60 mL 甲醇中，加入固体碳酸钾 (2.6 g, 18.8 mmol)，将反应液冷却至 0℃，缓慢滴加 (1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯 (2.1 g, 10.93 mmol)，置于氮气氛围下室温反应 16 h。将反应体系减压浓缩，加入 100 mL 乙酸乙酯，有机相用 100 mL 纯化水洗涤，分离出有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4:1)，得 (2S)-4-乙炔基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 [10b (非对映体 1)] (1.1 g，从化合物 1b 算两步收率：30%)。

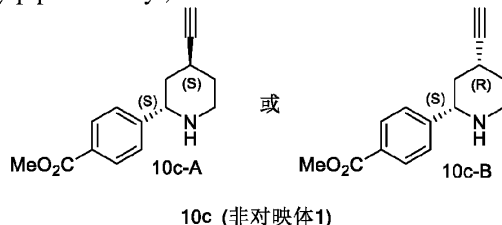
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 – 7.95 (m, 2H), 7.40 – 7.21 (m, 7H), 5.66 – 5.55 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.26 – 4.14 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.86 – 2.74 (m, 1H), 2.66 – 2.55 (m, 1H), 2.48 – 2.34 (m, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 2H), 1.92 – 1.81 (m, 1H), 1.71 – 1.55 (m, 1H).

LCMS m/z = 378.1 $[\text{M}+1]^+$

化合物 10b (非对映体 1) 为结构 10b-A 或 10b-B 的其中一个异构体，经核磁 ^1H - ^1H NOESY 分析，确认化合物 10b (非对映体 1) 为结构 10b-A。

第三步：4-((2S)-4-乙炔基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [10c (非对映体 1)]

methyl 4-((2S)-4-ethynylpiperidin-2-yl)benzoate



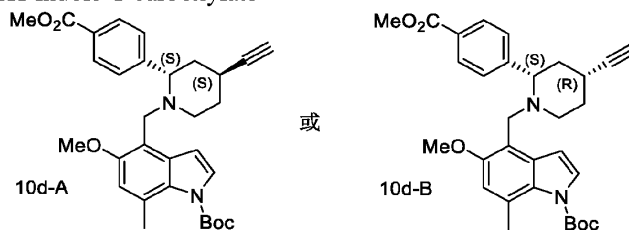
将 (2S)-4-乙炔基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 [10b (非对映体 1)] (0.76 g, 2.0 mmol) 溶解在 20 mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，缓慢滴加碘代三甲基硅烷 (2.0 g, 10.0 mmol)，室温反应 3 h。向反应液加入 2 mL 甲醇淬灭，将反应液减压浓缩，加入 10 mL 石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1 的混合溶剂打浆，析出白色固体，抽滤，得粗品 4-((2S)-4-乙炔基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [10c (非对映体 1)] (0.42 g)。

LCMS m/z = 244.1 $[\text{M}+1]^+$

化合物 10c (非对映体 1) 为结构 10c-A 或 10c-B 的其中一个异构体，根据化合物 10b (非对映体 1) 的核磁解析，确认化合物 10c (非对映体 1) 为结构 10c-A。

第四步：4-(((2S)-4-乙炔基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 [10d (非对映体 1)]

tert-butyl 4-(((2S)-4-ethynyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate



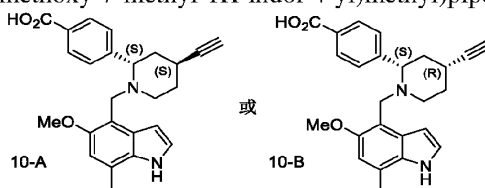
10d (非对映体1)

将上述粗品 4-((2S)-4-乙炔基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [10c (非对映体 1)] (0.42 g) 加入到 10 mL DMA 中, 依次加入 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.5 g, 1.73 mmol) (合成方法见 WO2015009616) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.42 g, 2.0 mmol), 室温反应 16 h。向反应液中加入 50 mL 乙酸乙酯, 有机相用 100 mL 纯化水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4:1), 得到 4-((2S)-4-乙炔基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 [10d (非对映体 1)] (0.39 g, 收率: 44%)。

化合物 10d (非对映体 1) 为结构 10d-A 或 10d-B 的其中一个异构体, 根据化合物 10b (非对映体 1) 的核磁解析, 确认化合物 10d (非对映体 1) 为结构 10d-A。

第五步: 4-((2S)-4-乙炔基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 10 (非对映体 1)]

4-((2S)-4-ethynyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid



化合物 10 (非对映体1)

将 4-((2S)-4-乙炔基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 [10d (非对映体 1)] (0.39 g, 0.755 mmol) 溶于 20 mL 甲醇中, 加入固体碳酸钾 (0.3 g, 2.17 mmol), 回流反应 3 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 得粗品。将上述粗品溶解于 10 mL THF、5 mL 甲醇与 2 mL 水的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (181 mg, 4.3 mmol), 升温至 60℃ 反应 1 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP & SHIMADZU SPD-20A 制备液相, 制备柱型号是 C18 packing material, 7 μm, 内径×长度 = 50 mm×250 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砷溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/含 10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液。梯度洗脱方法: 乙腈由 15% 梯度洗脱 45% (洗脱时间 15 min), 冻干得到 4-((2S)-4-乙炔基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 10 (非对映体 1)] (0.24 g, 收率: 79%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.80 (s, 1H), 8.02 – 7.86 (m, 2H), 7.68 – 7.53 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.48 – 6.36 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.58 – 3.47 (m, 2H), 3.29 –

3.19 (m, 1H), 3.08 – 3.02 (m, 1H), 2.93 – 2.80 (m, 1H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.46 – 2.30 (m, 4H), 1.89 – 1.45 (m, 4H).

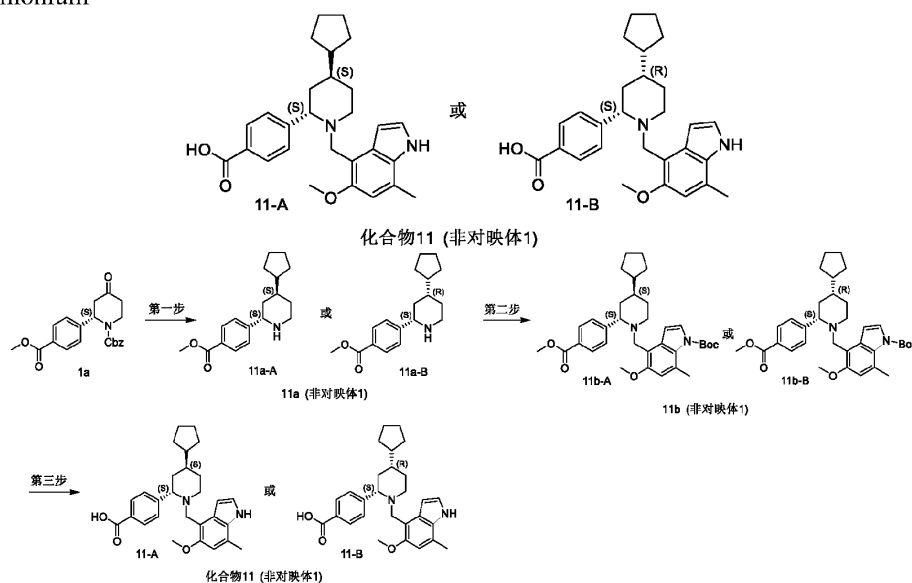
LCMS $m/z = 403.2 [M+1]^+$

化合物 10 (非对映体 1) 为结构 10-A 或 10-B 的其中一个异构体, 经核磁 ^1H - ^1H NOESY 分析, 确认化合物 10 (非对映体 1) 为结构 10-A。

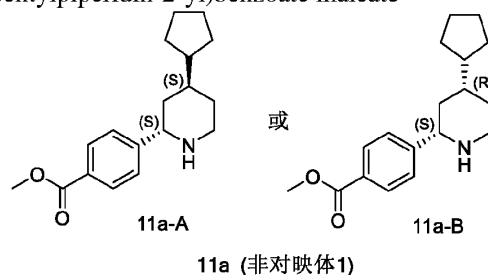
实施例 11:

4-((2S)-4-环戊基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 11 (非对映体 1)] 的铵盐

4-((2S)-4-cyclopentyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid ammonium



第一步: 4-((2S)-4-环戊基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [11a (非对映体 1)] 的马来酸盐
methyl 4-((2S)-4-cyclopentylpiperidin-2-yl)benzoate maleate



将 (S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯 (2.0 g, 5.44 mmol) (1a) (合成方法见 WO2020016749) 加入到 50 mL 超干 THF 中, 氮气保护下, 降温至 -70°C , 缓慢滴入 2 mol/L 二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液 (3.5 mL, 2.0 mol/L), 继续在 -70°C 下搅拌 60 min, 加入 N-苄基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (2.33 g, 6.53 mmol), 继续在 -70°C 下搅拌 1 h 后, 缓慢升至室温搅拌 2 h。向反应体系里加入 50 mL 乙酸乙酯, 用 30 mL 饱和氯化铵水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1), 得粗品 1 (2.1 g)。将粗品 1 (1.0 g) 溶于 10 mL DME 与 10 mL 水中, 依次加入 1-(环戊烯硼酸频哪醇酯) (0.47 g, 2.42 mmol)、固体碳酸钠 (0.64 g, 6.04 mmol) 和四三苯基磷钯 (0.23 g, 0.20

mmol), 氮气置换三次, 升至 80℃ 反应 6 h。将反应液冷却至室温, 加入 20 mL 水, 用 50 mL 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1), 得粗品 2 (0.6 g)。将粗品 2 (600 mg) 溶解在 10 mL 甲醇中, 加入 0.2 g 10% 钨碳, 氢气置换三次, 置于氢气球氛围下室温反应 16 h。将反应体系过滤, 将滤液减压浓缩, 得 4-((2S)-4-环戊基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [11a (非对映体 1)] (0.36 g)。将 4-((2S)-4-环戊基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [11a (非对映体 1)] (360 mg, 1.253 mmol) 溶于 10 mL 乙酸异丙酯中, 加入马来酸 (150 mg, 1.29 mmol), 室温搅拌 3 h 后, 将反应体系减压浓缩, 得粗品 4-((2S)-4-环戊基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [11a (非对映体 1)] 的马来酸盐 (500 mg)。

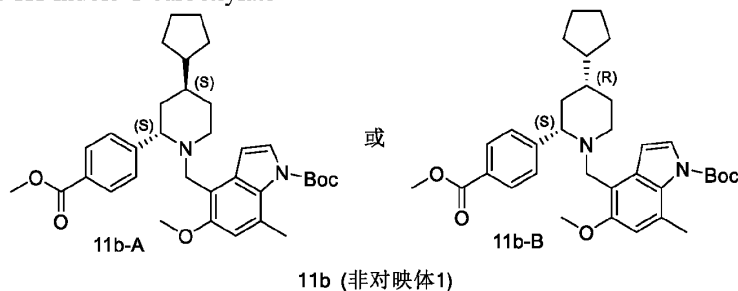
化合物 11a (非对映体 1) 的核磁:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 – 7.95 (m, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.76 – 3.62 (m, 1H), 3.28 – 3.16 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 1.99 – 0.96 (m, 14H)。

化合物 11a (非对映体 1) 为结构 11a-A 或 11a-B 的其中一个异构体。

第二步: 4-(((2S)-4-环戊基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 [11b (非对映体 1)]

tert-butyl 4-(((2S)-4-cyclopentyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate



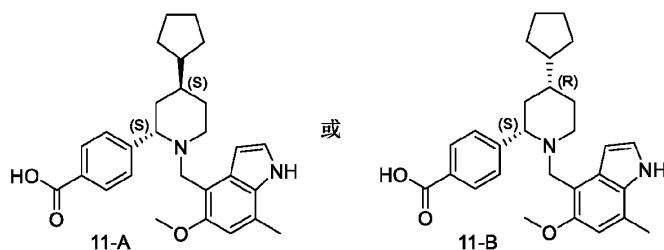
将上述粗品 4-((2S)-4-环戊基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [11a (非对映体 1)] 的马来酸盐 (500 mg) 溶解在 10 mL 乙醇中, 加入 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (0.36 g, 1.24 mmol) (合成方法见 WO2015009616), 加入 22 mg $\text{Ir}(\text{CO})_2\text{acac}$, 氢气置换三次, 置于氢气球氛围下升温至 75℃ 反应 48 h。将反应液减压浓缩, 向残留物加入 20 mL 水, 用 1 mol/L 氢氧化钠溶液调 pH 为 8, 用 50 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 20 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1), 得 4-(((2S)-4-环戊基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 [11b (非对映体 1)] (400 mg, 从化合物 1a 算两步收率: 28%)。

LCMS m/z = 561.3 $[\text{M}+1]^+$

化合物 11b (非对映体 1) 为结构 11b-A 或 11b-B 的其中一个异构体。

第三步: 4-((2S)-4-环戊基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 11 (非对映体 1)] 的铵盐

4-((2S)-4-cyclopentyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid ammonium



化合物11 (非对映体1)

将 4-(((2S)-4-环戊基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 [11b (非对映体 1)] (0.4 g, 0.713 mmol) 溶解于 10 mL 甲醇中, 加入固体碳酸钾 (490 mg, 3.55 mmol), 回流反应 3 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 得粗品 (0.8 mg)。将上述粗品 (0.8 g) 溶解于 10 mL THF、2 mL 甲醇与 2 mL 水中, 加入一水合氢氧化锂 (290 mg, 6.91 mmol), 升温至 60°C 反应 2.5 h。将反应液冷却至室温, 将反应体系用 5 mol/L 盐酸水溶液调 pH 为 8, 减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP+Gilson 281 制备液相, 制备柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/含 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 40% (洗脱时间为 10 min), 冻干后, 样品再进行手性拆分 (仪器及制备柱: 采用 Waters 150 SFC 制备液相, 制备柱型号是 Chiralpak Column)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 超临界二氧化碳/甲醇和乙腈的混合溶剂 (含 0.1% 氨水)。梯度洗脱方法: 甲醇和乙腈的混合溶剂 (含 0.1% 氨水) 由 40% 等梯度洗脱, 冻干得到 4-((2S)-4-环戊基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 11 (非对映体 1)] 的铵盐 (148.3 mg)。

化合物 11 的铵盐分析方法

仪器: SHIMADZU LC-30AD sf, 色谱柱: Chiralcel IG-3, 规格: 50 mm $\times$ 4.6 mm, 3 μm

流动相 A: 超临界 CO_2 , 流动相 B: 含 0.05% 二乙胺的甲醇和乙腈混合溶液, 柱温: 35°C, 流速: 3 mL/min, 波长: 220 nm, 洗脱程序: 流动相 A:B = 60:40。

化合物 11 (非对映体 1) 的铵盐保留时间: 1.208 min

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.81 (br.s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.00 – 7.91 (m, 2H), 7.73 – 7.59 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.50 – 6.40 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.58 – 3.48 (m, 1H), 3.24 – 3.08 (m, 2H), 2.86 – 2.74 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.04 – 1.89 (m, 1H), 1.82 – 0.94 (m, 14H).

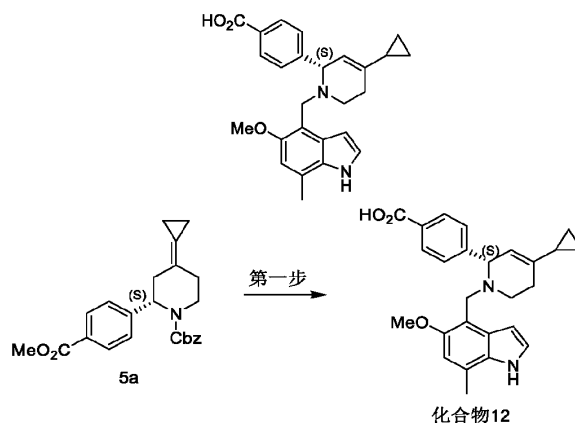
LCMS m/z = 447.3 $[\text{M}+1]^+$

化合物 11 (非对映体 1) 为结构 11-A 或 11-B 的其中一个异构体。

实施例 12:

(S)-4-(4-环丙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,2,5,6-四氢吡啶-2-基)苯甲酸 (化合物 12) 的铵盐

(S)-4-(4-cyclopropyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-2-yl)benzoic acid ammonium



将 (S)-4-环亚丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (5a) (700 mg, 1.79 mmol) 溶解在 15 mL 乙腈中, 缓慢滴加入三甲基碘硅烷 (1.79 g, 8.91 mmol), 室温反应 30 min。向反应体系里加入 10 mL 甲醇, 用 2 mol/L 盐酸水溶液调 pH 至 2, 用 50 mL 乙酸乙酯萃取有机相, 有机相用 20 mL 1 mol/L 盐酸水溶液洗涤两次, 合并水相, 水相用 2 mol/L 氢氧化钠水溶液调 pH 至 10, 加入 50 mL 二氯甲烷萃取三次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品 1 (0.68 g)。将上述粗品 1 (680 mg) 溶解在 15 mL N,N-二甲基乙酰胺中, 加入 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (840 mg, 2.90 mmol) (合成方法见 WO2015009616), 室温搅拌 45 min 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.67 g, 7.88 mmol) 升温至 35℃ 反应 16 h。向反应体系加入 100 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 100 mL 乙酸乙酯萃取两次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1), 得粗品 2 (500 mg)。将上述粗品 2 (500 mg) 溶解于 15 mL 甲醇中, 加入固体碳酸钾 (650 mg, 4.70 mmol), 升温至 80℃ 回流反应 5 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 得粗品, 将该粗品溶解于 15 mL THF 与 3 mL 水的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (390 mg, 9.29 mmol), 室温反应 16 h。将反应体系减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 FRC-10A 制备液相, 制备柱型号是 C18 material, 7 μ m, 内径 $\times$ 长度 = 50 mm $\times$ 250 mm)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/含 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液。梯度洗脱方法: 乙腈由 29% 梯度洗脱 54%, 冻干后, 样品再进行手性拆分 (仪器及制备柱: 采用 Waters 150 SFC 制备液相, 制备柱型号是 Chiralpak Column)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 超临界二氧化碳/甲醇和乙腈的混合溶剂 (含 0.1% 氨水)。梯度洗脱方法: 甲醇和乙腈的混合溶剂 (含 0.1% 氨水) 由 40% 等梯度洗脱, 冻干得到 (S)-4-(4-环丙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1,2,5,6-四氢吡啶-2-基)苯甲酸 (化合物 12) 的铵盐 (50 mg)。

化合物 12 的铵盐分析方法

仪器: CAS-CD-ANA-SFC-B (SHIMADZU LC-30ADsf), 色谱柱: Chiralcel OD-3, 规格: 50 mm $\times$ 4.6 mm, 3 μ m, 流动相 A: 超临界 CO₂, 流动相 B: 含 0.05% 二乙胺的甲醇溶液, 柱温: 35℃, 流速: 3 mL/min, 波长: 220 nm, 洗脱程序: 流动相 A:B = 95:5-60:40。

化合物 12 的铵盐保留时间: 2.037 min

化合物 12 的铵盐核磁谱图:

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.09 – 8.01 (m, 2H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.93 – 4.81 (m, 1H), 4.56 – 4.13 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.55

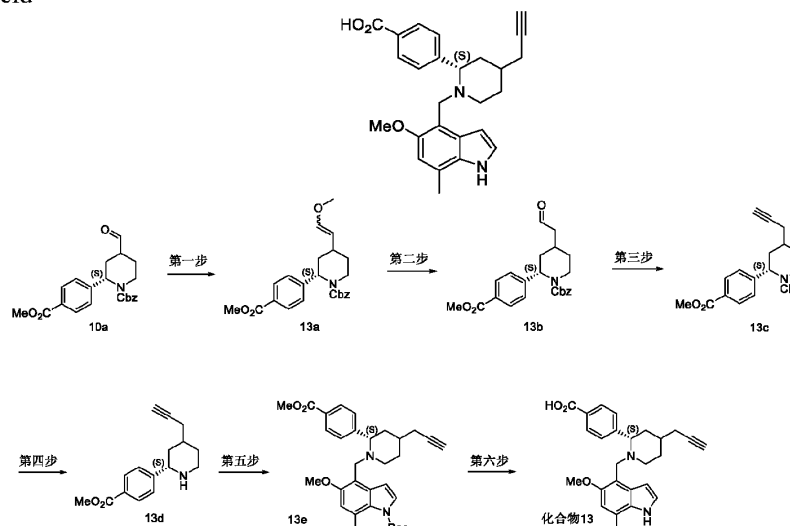
– 3.40 (m, 1H), 3.30 – 3.10 (m, 1H), 2.55 – 2.15 (m, 5H), 1.57 – 1.45 (m, 1H), 0.78 – 0.66 (m, 2H), 0.62 – 0.52 (m, 2H).

LCMS $m/z = 417.2 [M+1]^+$

实施例 13:

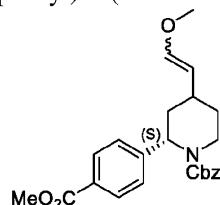
4-((2S)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 13)

4-((2S)-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)-4-(prop-2-yn-1-yl)piperidin-2-yl)benzoic acid



第一步: (2S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(2-甲氧基乙烯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (13a)

benzyl (2S)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-(2-methoxyvinyl)piperidine-1-carboxylate

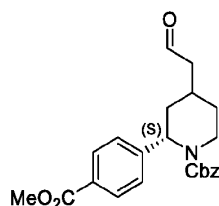


将 (甲氧基甲基)三苯基氯化磷 (3.4 g, 9.92 mmol) 加入到 80 mL 无水四氢呋喃中, 冷却至 0°C, 加入固体叔丁醇钾 (1.1 g, 9.80 mmol), 室温反应 1 h。加入 (2S)-4-甲酰基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (10a) (2.9 g, 7.6 mmol), 室温反应 16 h。向反应液中加入 100 mL 饱和氯化铵溶液, 加入 100 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4:1), 得到 (2S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(E)-2-甲氧基乙烯基哌啶-1-甲酸苄酯 (13a) (1.6 g, 收率: 51%)。

LCMS $m/z = 410.1 [M+1]^+$

第二步: (2S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸苄酯 (13b)

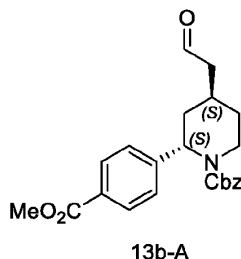
benzyl (2S)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-(2-oxoethyl)piperidine-1-carboxylate



将 (2S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(2-甲氧基乙烯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (13a) (1.6 g, 3.91 mmol) 加入到 40 mL 甲醇中, 加入 40 mL 2 mol/L 盐酸水溶液, 回流反应 5 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 用 5 mol/L 氢氧化钠水溶液调 pH 至 12, 加入 100 mL 二氯甲烷萃取, 分离出有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品 (2S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸苄酯 (13b) (1.2 g)。

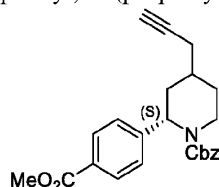
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.77 – 9.72 (m, 1H), 8.07 – 7.96 (m, 2H), 7.50 – 7.20 (m, 7H), 5.75 – 5.45 (m, 1H), 5.27 – 5.05 (m, 2H), 4.30 – 4.05 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.92 – 2.75 (m, 1H), 2.54 – 2.32 (m, 3H), 2.20 – 2.00 (m, 1H), 1.70 – 1.52 (m, 2H), 1.40 – 1.15 (m, 1H).

经核磁 ^1H - ^1H NOESY 分析, 确认化合物 13b 为结构 13b-A。



第三步: (2S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯 (13c)

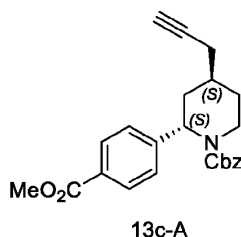
Benzyl (2S)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-(prop-2-yn-1-yl)piperidine-1-carboxylate



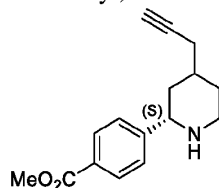
将上述粗品 (2S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸苄酯 (13b) (1.2 g) 溶解在 30 mL 甲醇中, 加入固体碳酸钾 (0.83 g, 6 mmol), 冷却至 0°C, 缓慢滴加 (1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯 (0.77 g, 4 mmol), 置于氮气氛围下室温搅拌 16 h。将反应体系减压浓缩, 加入 100 mL 乙酸乙酯, 有机相用 100 mL 纯化水洗涤, 分离出有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4:1), 得 (2S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯 (13c) (0.33 g, 从化合物 13a 算两步收率: 22%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 – 7.95 (m, 2H), 7.53 – 7.15 (m, 7H), 5.80 – 5.45 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.37 – 4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.90 – 2.75 (m, 1H), 2.58 – 2.42 (m, 1H), 2.18 – 2.07 (m, 2H), 2.03 – 1.97 (m, 1H), 1.78 – 1.60 (m, 3H), 1.40 – 1.20 (m, 1H).

经核磁 ^1H - ^1H NOESY 分析, 确认化合物 13c 为结构 13c-A。

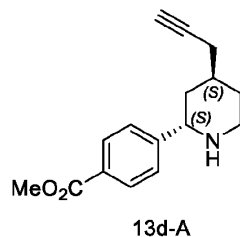


第四步：4-((2S)-4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 (13d)
methyl 4-((2S)-4-(prop-2-yn-1-yl)piperidin-2-yl)benzoate



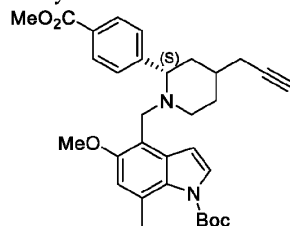
将 (2S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯 (13c) (0.33 g, 0.843 mmol) 溶解在 20 mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，缓慢滴加碘代三甲基硅烷 (0.8 g, 4.0 mmol)，室温反应 3 h。向反应液加入 2 mL 甲醇淬灭，将反应液减压浓缩，加入 10 mL 石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1 的混合溶剂打浆，析出白色固体，抽滤，得粗品 4-((2S)-4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 (13d) (0.17 g)。

根据化合物 13c 核磁结构解析，确认化合物 13d 为结构 13d-A。



第五步：5-甲氧基-4-(((2S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (13e)

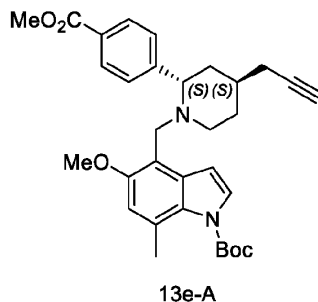
tert-butyl 5-methoxy-4-(((2S)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-(prop-2-yn-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate



将上述粗品 4-((2S)-4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 (13d) (0.17 g) 加入到 10 mL DMA 中，依次加入 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (0.19 g, 0.66 mmol) (合成方法见 WO2015009616) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.21 g, 0.99 mmol)，室温反应 16 h。向反应液中加入 50 mL 乙酸乙酯，有机相用 100 mL 纯化水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4:1)，得到粗品 5-甲氧基-4-

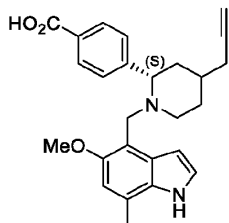
((2S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (13e) (0.27 g)。

根据化合物 13c 核磁结构解析, 确认化合物 13c 为结构 13e-A。



第六步: 4-((2S)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 13)

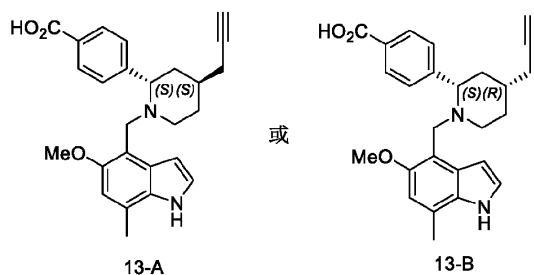
4-((2S)-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)-4-(prop-2-yn-1-yl)piperidin-2-yl)benzoic acid



将上述粗品 5-甲氧基-4-(((2S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (13e) (0.27 g) 溶于 20 mL 甲醇中, 加入固体碳酸钾 (0.3 g, 2.17 mmol), 回流反应 3 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 得粗品。将上述粗品溶解于 10 mL THF、5 mL 甲醇与 2 mL 水的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (181 mg, 4.3 mmol), 升温至 60℃ 反应 1 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP+Gilson 281 制备液相, 制备柱型号是 Phenomenex C18 (10μm particle size))。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/含 10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液。梯度洗脱方法: 乙腈由 25% 梯度洗脱 55% (洗脱时间 15 min), 冻干得到 4-((2S)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-4-(丙-2-炔-1-基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 13) (20 mg, 从化合物 13c 算三步收率: 6%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81 (s, 1H), 8.01 – 7.91 (m, 2H), 7.70 – 7.58 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.54 – 6.43 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 – 3.58 (m, 1H), 3.55 – 3.44 (m, 1H), 3.42 – 3.31 (m, 1H), 2.82 – 2.76 (m, 1H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.47 – 2.33 (m, 5H), 2.32 – 2.19 (m, 1H), 1.99 – 1.48 (m, 5H)。

LCMS *m/z* = 417.2 [M+1]⁺

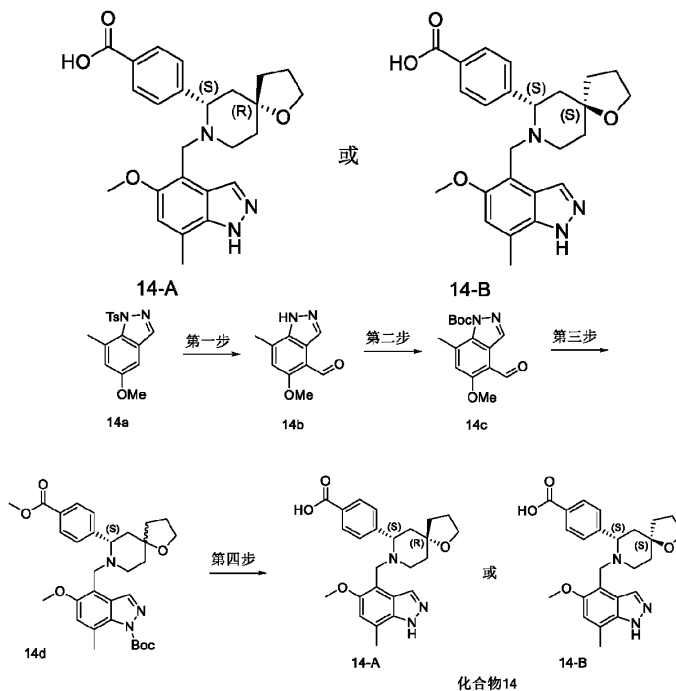


化合物 13 为结构 13-A 或 13-B 的其中一个异构体, 经核磁 ^1H - ^1H NOESY 分析, 确认化合物 13 为结构 13-A。。

实施例 14:

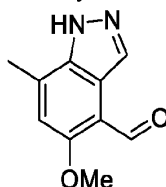
4-((7S)-8-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 (化合物 14)

4-((7S)-8-((5-methoxy-7-methyl-1H-indazol-4-yl)methyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-yl)benzoic acid



第一步: 5-甲氧基-7-甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (14b)

5-methoxy-7-methyl-1H-indazole-4-carbaldehyde

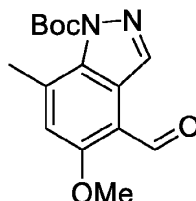


将 5-甲氧基-7-甲基-1-甲磺酰基-1H-吡唑 (14a) (合成方法见 CN114057692) (4.0 g, 12.64 mmol) 溶解在 30 mL 二氯甲烷中, 将反应体系降温至 -78°C , 缓慢滴加四氯化钛 (9.0 g,

47.45 mmol), 在此温度下继续反应 5 min, 加入 1,1-二氯甲基甲醚 (6.0 g, 52.19 mmol), 将反应体系缓慢升温至 0℃ 反应 6 h。将反应体系降温至 -40℃, 缓慢加入 50 mL 水淬灭反应, 加入 100 mL 乙酸乙酯, 分离出有机相, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×5), 合并有机相, 用 100 mL 饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (先用乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:1 洗脱, 再用二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 5:1 洗脱), 得到 5-甲氧基-7-甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (14b) (1.26 g, 收率: 52%)。

第二步: 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (14c)

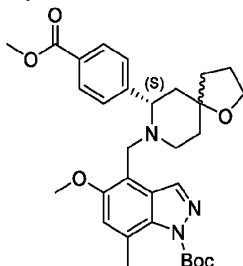
tert-butyl 4-formyl-5-methoxy-7-methyl-1H-indazole-1-carboxylate



将 5-甲氧基-7-甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (14b) (1.10 g, 5.78 mmol) 溶解在 20 mL 乙腈中, 加入二碳酸二叔丁酯 (Boc_2O) (1.26 g, 5.78 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (0.15 g, 1.23 mmol), 室温搅拌 30 min。将反应液减压浓缩, 加入 50 mL 乙酸乙酯, 有机相用 50 mL 0.5 mol/L 盐酸水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 3:1), 得到 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (14c) (1.23 g, 收率: 73%)。

第三步: 5-甲氧基-4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (14d)

tert-butyl 5-methoxy-4-(((7S)-7-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)methyl)-7-methyl-1H-indazole-1-carboxylate

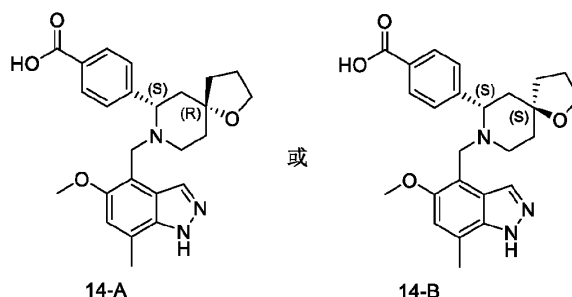


将 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (14c) (0.40 g, 1.38 mmol)、上述粗品 4-[(7S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基]苯甲酸甲酯 [2f-b (非对映体 2)] 的盐酸盐 (0.65 g) 和 4 Å 分子筛 (100 mg) 加入到反应瓶中, 加入冰醋酸 (0.5 mL) 与二氯乙烷 (10 mL), 升温至 60℃ 反应 16 h。将反应体系冷却至室温, 加入三乙氧基硼氢化钠 (0.88 g, 4.15 mmol), 室温反应 6 h。向反应体系中滴入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 垫硅藻土过滤不溶物, 收集滤液, 滤液用二氯甲烷萃取 (20 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 10:1-1:0), 得到粗品 5-甲氧基-4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (14d) (90 mg)。

LCMS $m/z = 550.2 [M+1]^+$

第四步: 4-(7S)-8-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 (化合物 14)

4-((7S)-8-((5-methoxy-7-methyl-1H-indazol-4-yl)methyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-yl)benzoic acid



向上述粗品 5-甲氧基-4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (14d) (90 mg) 加入固体碳酸钾 (0.11 g, 0.796 mmol), 加入 10 mL 甲醇, 升温至 80℃ 回流反应 3 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 得粗品。将上述粗品溶解于 5 mL THF 与 1 mL 水的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (67 mg, 1.6 mmol), 升温至 60℃ 搅拌 2 h。将反应体系冷却至室温, 减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP+Gilson 281 制备液相, 制备柱型号是 Phenomenex C18 (particle size: 10um))。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 10 mmol/L 碳酸氢铵)。梯度洗脱方法: 乙腈由 13% 梯度洗脱 43% (洗脱时间 13 min), 冻干得到 4-(7S)-8-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 (化合物 14) (10 mg, 从化合物 14c 算两步收率: 3%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 – 8.01 (m, 3H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.43 – 4.05 (m, 2H), 4.02 – 3.85 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.25 – 3.03 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.24 – 1.70 (m, 8H).

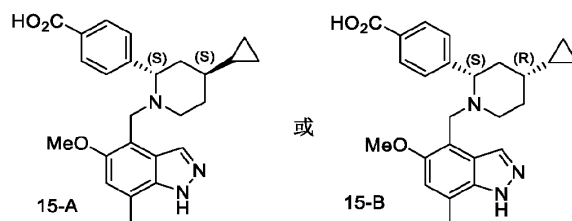
LCMS $m/z = 436.2$ $[\text{M}+1]^+$

化合物 14 为结构 14-A 或 14-B 的其中一个异构体。

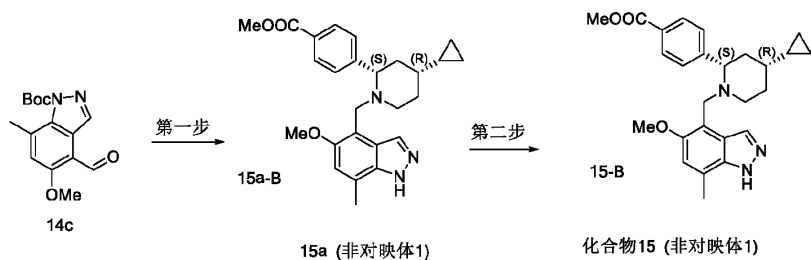
实施例 15:

4-((2S)-4-环丙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 15 (非对映体 1)]

4-((2S)-4-cyclopropyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indazol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid

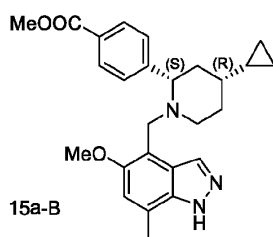


化合物 15 (非对映体 1)



第一步：4-((2S)-4-环丙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [15a (非对映体 1)]

methyl 4-((2S)-4-cyclopropyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indazol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoate



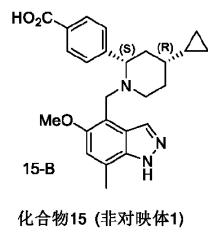
将 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (14c) (0.40 g, 1.38 mmol)、上述粗品 4-((2S)-4-环丙基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [5c (非对映体 1)] 的马来酸盐 (0.62 g) 和 4 Å 分子筛 (100 mg) 加入到反应瓶中，加入冰醋酸 (0.5 mL) 与二氯乙烷 (10 mL)，升温至 60℃ 反应 16 h。将反应体系冷却至室温，加入三乙氧基硼氢化钠 (0.88 g, 4.15 mmol)，室温反应 6 h。向反应体系中滴入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液，垫硅藻土过滤不溶物，收集滤液，滤液用二氯甲烷萃取 (20 mL×3)，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 10:1-1:0)，得到粗品 4-((2S)-4-环丙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [15a (非对映体 1)] (102 mg)。

LCMS $m/z = 434.3 [M+1]^+$

根据终产物化合物 5 的 C1 和 C3 位氢的 ^1H - ^1H NOESY 验证，化合物 15a (非对映体 1) 为结构 15a-B。

第二步：4-((2S)-4-环丙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 15 (非对映体 1)]

4-((2S)-4-cyclopropyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indazol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid



向上述粗品 4-((2S)-4-环丙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [15a (非对映体 1)] (102 mg) 加入固体氢氧化钠 (100 mg, 2.50 mmol), 加入 5 mL 甲醇与 5 mL 水, 升温至 75°C 回流反应 0.5 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相, 制备柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/含 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液。梯度洗脱方法: 乙腈由 15% 梯度洗脱 45% (洗脱时间 10 min), 冻干得到 4-((2S)-4-环丙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 15 (非对映体 1)] (9 mg, 从化合物 14c 算两步收率: 2%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 – 8.06 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.30 – 3.83 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.40 – 3.32 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.17 – 2.03 (m, 1H), 1.99 – 1.76 (m, 2H), 1.74 – 1.52 (m, 1H), 1.09 – 0.93 (m, 1H), 0.67 – 0.52 (m, 1H), 0.50 – 0.36 (m, 2H), 0.23 – 0.10 (m, 2H).

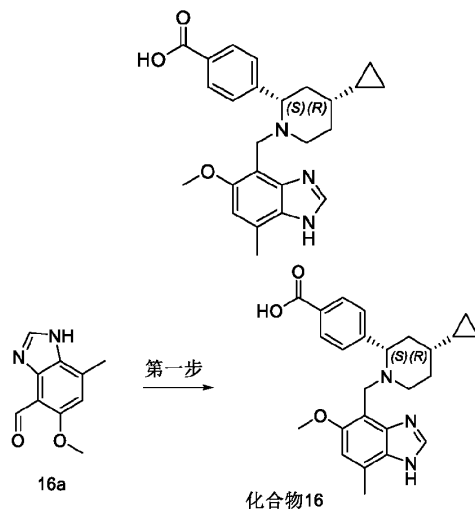
LCMS $m/z = 420.2$ $[\text{M}+1]^+$

根据终产物化合物 5 (非对映体 1) 的 C1 和 C3 位氢的 ^1H - ^1H NOESY 验证, 化合物 15 (非对映体 1) 为结构 15-B。

实施例 16:

4-((2S,4R)-4-环丙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 16)

4-((2S,4R)-4-cyclopropyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid



将 5-甲氧基-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲醛 (16a) (合成方法见 WO2022028507) (165 mg, 0.868 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷中, 依次加入三乙胺 (260.78 mg, 2.6 mmol)、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (227.0 mg, 1.04 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (5.3 mg, 0.043 mmol), 室温反应 1 h。向反应液中加入 50 mL 二氯甲烷, 有机相依次用 0.5 mol/L 盐酸水溶液洗涤 (30 mL $\times$ 2)、水洗涤 (30 mL $\times$ 2) 和饱和氯化钠溶液洗涤 (30 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 3:1), 得粗品 1 (0.22 g)。将上述粗品 1 (70 mg) 溶于 10 mL 1,2-二氯乙烷中, 依次加入 4-((2S)-4-环丙基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [5c (非对映体 1)] 的马来酸盐 (91 mg)、固体碳酸氢钠 (61 mg, 0.726 mmol) 和 0.02 mL 醋酸, 室温搅拌 0.5 h 后,

升温至 70℃ 反应 16 h。将反应液冷却至室温，加入三乙酰氧基硼氢化钠 (102 mg, 0.48 mmol)，室温反应 16 h。向反应液中加入 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液，用乙酸乙酯萃取 (50 mL×2)，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (30 mL×2)，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:3)，得粗品 (40 mg)，粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱：采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相，制备柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法：粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解，并用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系：乙腈/含 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液。梯度洗脱方法：乙腈由 35% 梯度洗脱 65% (洗脱时间 10 min)，得粗品 2 (8 mg)。将上述粗品 2 (8 mg) 溶于 2 mL 甲醇和 2 mL 水的混合溶剂中，然后加入固体氢氧化钠 (4 mg, 0.1 mmol)，升温至 75℃ 反应 2 h。将反应液冷却至室温，用 1 mol/L 盐酸水溶液调 pH 至 8，粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱：采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相，制备柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法：粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解，并用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系：乙腈/含 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液。梯度洗脱方法：乙腈由 35% 梯度洗脱 65% (洗脱时间 10 min)，得 4-((2S,4R)-4-环丙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 16) (4 mg, 收率：3%)。

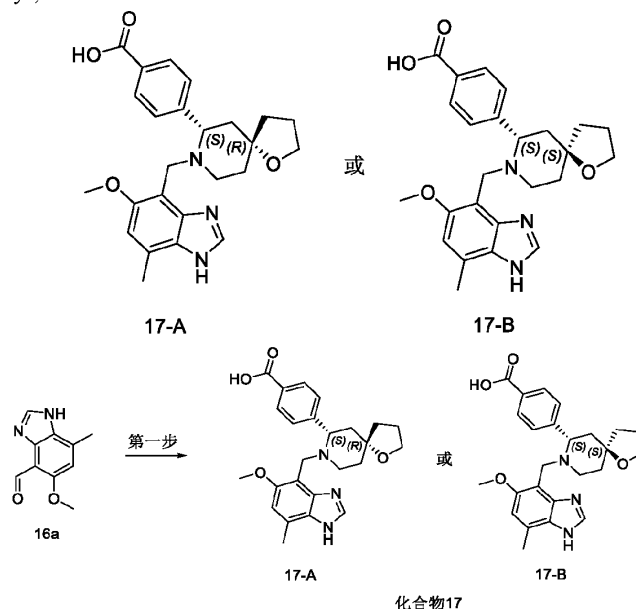
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.94 – 7.84 (m, 2H), 7.48 – 7.36 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.20 – 3.70 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.23 – 3.09 (m, 1H), 2.90 – 2.66 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.00 – 1.87 (m, 1H), 1.81 – 1.66 (m, 2H), 1.60 – 1.40 (m, 1H), 0.96 – 0.78 (m, 1H), 0.50 – 0.35 (m, 1H), 0.34 – 0.20 (m, 2H), 0.07 – -0.05 (m, 2H).

LCMS m/z = 420.3 [M+1]⁺

实施例 17:

4-((7S)-8-((5-甲氧基-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 (化合物 17)

4-((7S)-8-((5-methoxy-7-methyl-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)methyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-yl)benzoic acid



将 5-甲氧基-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲醛 (16a) (0.1g, 0.526 mmol) 溶于 10 mL 1,2-二氯乙烷中，依次加入上述粗品 4-[(7S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基]苯甲酸甲酯 [2f-b (非对映

体 2)] 的盐酸盐 (0.206 g)、固体碳酸氢钠 (132.5 mg, 1.577 mmol), 室温搅拌 0.5 h 后, 加入 0.02 mL 醋酸, 升温至 70℃ 反应 6 h。将反应液冷却至室温, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (222 mg, 1.048 mmol), 室温反应 16 h。向反应液中加入 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取 (60 mL×3), 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤 (40 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 87:13), 得粗品 (40 mg), 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相, 制备柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/含 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液。梯度洗脱方法: 乙腈由 50% 梯度洗脱 80% (洗脱时间 10 min), 得粗品 2 (11 mg)。将上述粗品 2 (11 mg) 溶于 3 mL 甲醇和 3 mL 水的混合溶剂中, 然后加入固体氢氧化钠 (5 mg, 0.125 mmol), 升温至 75℃ 反应 2 h。将反应液冷却至室温, 用 1 mol/L 盐酸水溶液调 pH 至 8, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相, 制备柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/含 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液。梯度洗脱方法: 乙腈由 20% 梯度洗脱 50% (洗脱时间 10 min), 得 4-((7S)-8-((5-甲氧基-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 (化合物 17) (6 mg, 收率: 3%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (s, 1H), 8.16 – 8.09 (m, 2H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.70 – 4.50 (m, 1H), 4.45 – 4.26 (m, 1H), 4.25 – 4.10 (m, 1H), 4.04 – 3.85 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.55 – 3.40 (m, 1H), 3.35 – 3.21 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.38 – 2.17 (m, 1H), 2.10 – 1.93 (m, 4H), 1.90 – 1.77 (m, 3H).

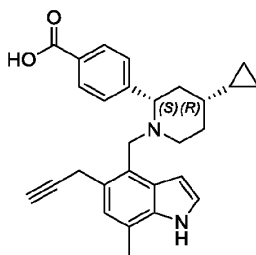
LCMS m/z = 436.3 [M+1]⁺

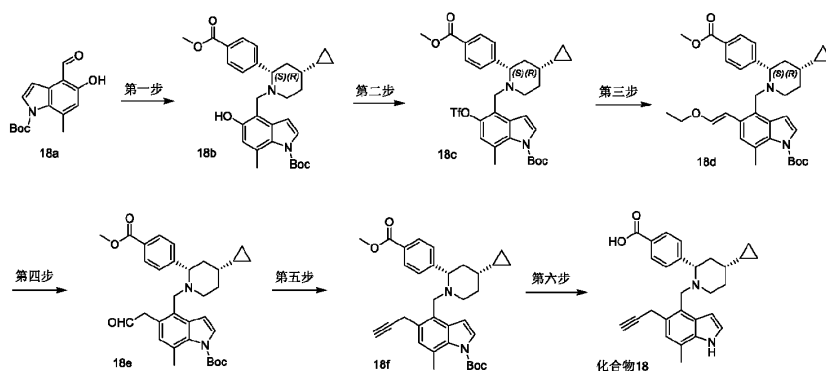
化合物 17 为结构 17-A 或 17-B 的其中一个异构体。

实施例 18:

4-((2S,4R)-4-环丙基-1-((7-甲基-5-(丙-2-炔-1-基)-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸
(化合物 18)

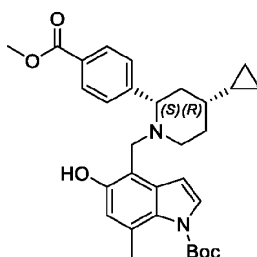
4-((2S,4R)-4-cyclopropyl-1-((7-methyl-5-(prop-2-yn-1-yl)-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid





第一步：4-(((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-羟基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (18b)

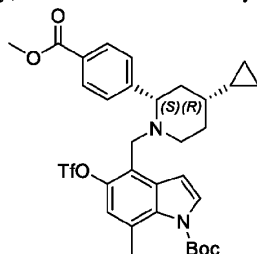
tert-butyl 4-(((2S,4R)-4-cyclopropyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-hydroxy-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate



将上述粗品 4-((2S)-4-环丙基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [5c (非对映体 1)] 的马来酸盐 (1.37 g) 溶解在 50 mL 乙醇中，加入 4-甲酰基-5-羟基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (18a) (合成方法见 WO2020016749) (1.0 g, 3.63 mmol)，加入 64 mg $\text{Ir}(\text{CO})_2\text{acac}$ ，置换氢气三次，升温至 80°C ，置于氢气球氛围下反应 16 h。将反应液冷却至室温，减压浓缩，加入 100 mL 二氯甲烷和 100 mL 饱和碳酸氢钠水溶液，水相用 100 mL 二氯甲烷萃取两次，合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 20:1)，得 4-(((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-羟基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (18b) (0.54 g，收率：29%)。

第二步：4-(((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (18c)

tert-butyl 4-(((2S,4R)-4-cyclopropyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-5-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-1H-indole-1-carboxylate

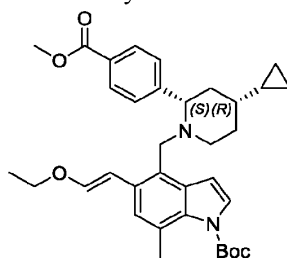


将 4-(((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-羟基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (18b) (0.54 g, 1.04 mmol) 溶解在 20 mL 超干二氯甲烷中，依次加入 N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (1.11 g, 3.11 mmol) 和三乙胺 (0.31 g, 3.06 mmol)，升温至 40°C 反应 16

h. 将反应液冷却至室温，减压浓缩，粗品用硅胶柱色谱分离提纯（石油醚/乙酸乙酯（v/v）= 15:1），得 4-(((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (18c) (0.65 g, 收率：96%)。

第三步：4-(((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-((E)-2-乙氧基乙烯基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (18d)

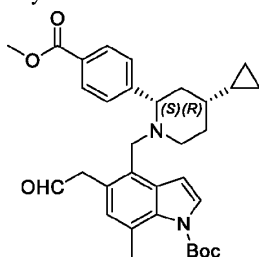
tert-butyl 4-(((2S,4R)-4-cyclopropyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-((E)-2-ethoxyvinyl)-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate



将 4-(((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (18c) (650 mg, 1.0 mmol) 溶解在 10 mL 1,4-二氧六环中，依次加入 2 mL 水、固体碳酸钾 (690 mg, 4.99 mmol) 和 (E)-1-乙氧基乙烯基-2-硼酸频那醇酯 (400 mg, 2.02 mmol)，置换氮气三次，在氮气氛围下加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (CAS: 95464-05-4) (82 mg, 0.101 mmol)，置换氮气三次，升温至 80℃，置于氮气球氛围下反应 16 h。将反应液冷却至室温，用滤膜滤去不溶物，向滤液中加入 50 mL 乙酸乙酯，分液，有机相用 50 mL 水洗涤两次，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯（石油醚/乙酸乙酯（v/v）= 15:1），得 4-(((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-((E)-2-乙氧基乙烯基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (18d) (400 mg, 收率：70%)。

第四步：4-(((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-5-(2-氧代乙基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (18e)

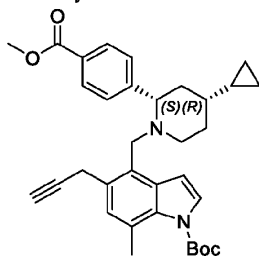
tert-butyl 4-(((2S,4R)-4-cyclopropyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-5-(2-oxoethyl)-1H-indole-1-carboxylate



将 4-(((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-((E)-2-乙氧基乙烯基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (18d) (270 mg, 0.47 mmol) 溶解在 10 mL 四氢呋喃和 1 mL 水中，冰浴冷却至 0℃，缓慢滴加 2.0 mL 37%浓盐酸，升至室温反应 2 h。将反应液冰浴冷却至 0℃，滴加饱和碳酸氢钠水溶液调体系 pH 至 8，加入 50 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水，分液，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯（石油醚/乙酸乙酯（v/v）= 10:1），得粗品 4-(((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-5-(2-氧代乙基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (18e) (150 mg)。

第五步：4-(((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-5-(丙-2-炔-1-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (18f)

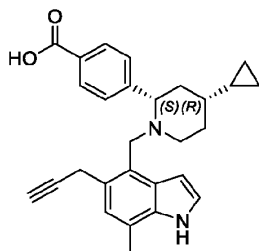
tert-butyl 4-(((2S,4R)-4-cyclopropyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-5-(prop-2-yn-1-yl)-1H-indole-1-carboxylate



将上述粗品 4-(((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-5-(2-氧代乙基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (18e) (150 mg) 溶解在 5 mL 甲醇中，加入固体碳酸钾 (77 mg, 0.56 mmol) 和 200 mg 4 Å 分子筛，置换氮气三次，冰浴冷却至 0°C，滴加 (1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯 (81 mg, 0.42 mmol)，置换氮气三次，室温反应 16 h。将反应液冷却至室温，加入 30 mL 二氯甲烷和 20 mL 水，水相用 50 mL 二氯甲烷萃取两次，合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 20:1)，得粗品 4-(((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-5-(丙-2-炔-1-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (18f) (140 mg)。

第六步：4-((2S,4R)-4-环丙基-1-((7-甲基-5-(丙-2-炔-1-基)-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 18)

4-((2S,4R)-4-cyclopropyl-1-((7-methyl-5-(prop-2-yn-1-yl)-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid



将上述粗品 4-(((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-5-(丙-2-炔-1-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (18f) (140 mg) 溶解于 8 mL 甲醇中，加入固体碳酸钾 (180 mg, 1.3 mmol)，升温至 80°C 反应 5 h。将反应液冷却至室温，减压浓缩，得粗品。将上述粗品溶解于 8 mL THF 与 2 mL 水的混合溶剂中，加入一水合氢氧化锂 (63 mg, 1.5 mmol)，升温至 60°C 反应 1 h。将反应体系冷却至室温，减压浓缩，粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱：采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相，制备柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法：粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解，并用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系：乙腈/水 (含 0.05% 碳酸氢铵)。梯度洗脱方法：乙腈由 22% 梯度洗脱 52% (洗脱时间 15 min)，冻干得到 4-((2S,4R)-4-环丙基-1-((7-甲基-5-(丙-2-炔-1-基)-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 18) (15 mg，从化合物 18d 算三步收率：7%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.04 – 7.91 (m, 2H), 7.56 – 7.40 (m, 2H), 7.20 – 7.07 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.38 – 6.22 (m, 1H), 4.15 – 3.25 (m, 5H), 3.11 – 2.95 (m, 1H), 2.70 – 2.40 (m, 1H),

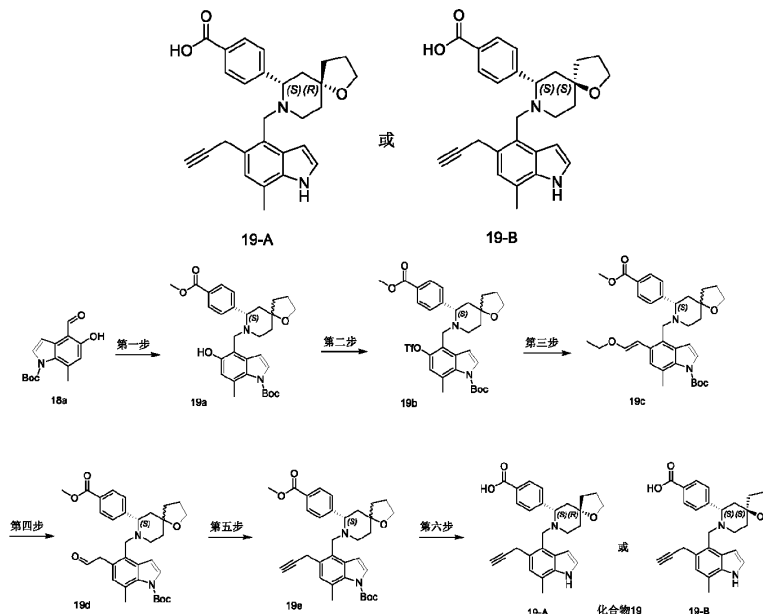
2.33 (s, 3H), 2.17 – 2.10 (m, 1H), 1.99 – 1.83 (m, 1H), 1.80 – 1.60 (m, 2H), 1.47 – 1.29 (m, 1H), 0.90 – 0.67 (m, 1H), 0.53 – 0.35 (m, 1H), 0.34 – 0.16 (m, 2H), 0.10 – -0.10 (m, 2H).

LCMS $m/z = 427.3 [M+1]^+$

实施例 19:

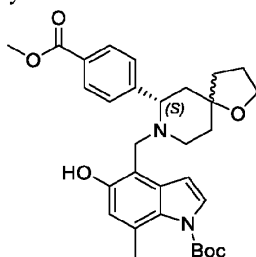
4-((7S)-8-((7-甲基-5-(丙-2-炔-1-基)-1H-吲哚-4-基)甲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 (化合物 19)

4-((7S)-8-((7-methyl-5-(prop-2-yn-1-yl)-1H-indol-4-yl)methyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-yl)benzoic acid



第一步: 5-羟基-4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (19a)

tert-butyl 5-hydroxy-4-(((7S)-7-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)methyl)-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate

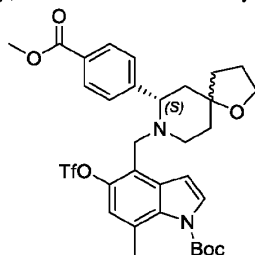


将上述粗品 4-[(7S)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基]苯甲酸甲酯 [2f-b (非对映体 2)] 的盐酸盐 (1.425 g) 溶解在 50 mL 乙醇中, 加入 4-甲酰基-5-羟基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (18a) (合成方法见 WO2020016749) (1.0 g, 3.63 mmol), 加入 63 mg $\text{Ir}(\text{CO})_2\text{acac}$, 置换氢气三次, 升温至 80°C , 置于氢气氛围下反应 16 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 加入 100 mL 二氯甲烷和 100 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 水相用 100 mL 二氯甲烷再萃取两次, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯

(v/v) = 10:1), 得 5-羟基-4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (19a) (1.2 g, 收率: 62%)。

第二步: 4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (19b)

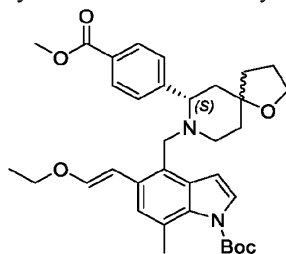
tert-butyl 4-(((7S)-7-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)methyl)-7-methyl-5-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-1H-indole-1-carboxylate



将 5-羟基-4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (19a) (1.2 g, 2.24 mmol) 溶解在 50 mL 超干二氯甲烷中, 依次加入 N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (2.4 g, 6.72 mmol) 和三乙胺 (0.68 g, 6.72 mmol), 升温至 40°C 反应 16 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1), 得 4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (19b) (1.3 g, 收率: 87%)。

第三步: 5-(2-乙氧基乙烯基)-4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (19c)

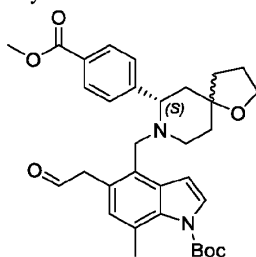
tert-butyl 5-(2-ethoxyvinyl)-4-(((7S)-7-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)methyl)-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate



将 4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (19b) (920 mg, 1.38 mmol) 溶解在 15 mL 1,4-二氧六环中, 依次加入 3 mL 水、固体碳酸钾 (950 mg, 6.87 mmol) 和 (E)-1-乙氧基乙烯基-2-硼酸频那醇酯 (550 mg, 2.78 mmol), 置换氮气三次, 在氮气氛围下加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (CAS: 95464-05-4) (110 mg, 0.135 mmol), 置换氮气三次, 升温至 80°C, 置于氮气球氛围下反应 16 h。将反应液冷却至室温, 用滤膜滤去不溶物, 向滤液中加入 60 mL 乙酸乙酯, 分液, 有机相用 60 mL 水洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 9:1), 得 5-(2-乙氧基乙烯基)-4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (19c) (370 mg, 收率: 46%)。

第四步: 4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-5-(2-氧代乙基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (19d)

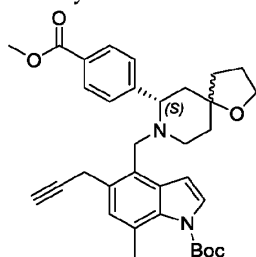
tert-butyl 4-(((7S)-7-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)methyl)-7-methyl-5-(2-oxoethyl)-1H-indole-1-carboxylate



将 5-(2-乙氧基乙烯基)-4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (19c) (0.37 g, 0.63 mmol) 溶解在 16 mL 四氢呋喃和 2 mL 水中, 冰浴冷却至 0℃, 缓慢滴加 3.5 mL 37%浓盐酸, 升至室温反应 2 h。将反应液冰浴冷却至 0℃, 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调体系 pH 至 8, 加入 50 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 8:1), 得粗品 4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-5-(2-氧代乙基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (19d) (350 mg)。

第五步: 4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-5-(丙-2-炔-1-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (19e)

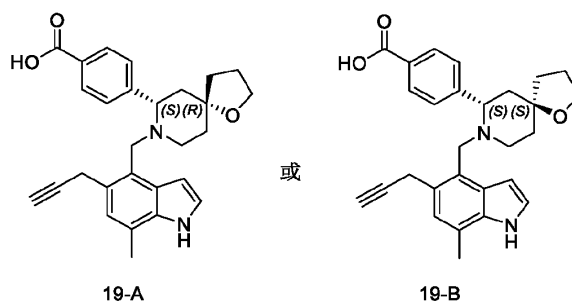
tert-butyl 4-(((7S)-7-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)methyl)-7-methyl-5-(prop-2-yn-1-yl)-1H-indole-1-carboxylate



将上述粗品 4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-5-(2-氧代乙基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (19d) (150 mg) 溶解在 5 mL 甲醇中, 加入固体碳酸钾 (75 mg, 0.54 mmol) 和 200 mg 4 Å 分子筛, 置换氮气三次, 冰浴冷却至 0℃, 滴加 (1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯 (78 mg, 0.40 mmol), 置换氮气三次, 室温反应 16 h。将反应液冷却至室温, 加入 30 mL 二氯甲烷和 20 mL 水, 水相用 50 mL 二氯甲烷萃取两次, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 20:1), 得粗品 4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-5-(丙-2-炔-1-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (19e) (120 mg)。

第六步: 4-((7S)-8-((7-甲基-5-(丙-2-炔-1-基)-1H-吲哚-4-基)甲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 (化合物 19)

4-((7S)-8-((7-methyl-5-(prop-2-yn-1-yl)-1H-indol-4-yl)methyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-yl)benzoic acid



将上述粗品 4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-5-(丙-2-炔-1-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (19c) (120 mg) 溶解于 8 mL 甲醇中, 加入固体碳酸钾 (150 mg, 1.09 mmol), 升温至 80°C 反应 5 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 得粗品。将上述粗品溶解于 8 mL THF 与 2 mL 水的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (53 mg, 1.26 mmol), 升温至 60°C 反应 1 h。将反应体系冷却至室温, 减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相, 制备柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.05% 碳酸氢铵)。梯度洗脱方法: 乙腈由 25% 梯度洗脱 55% (洗脱时间 15 min), 冻干得到 4-((7S)-8-((7-甲基-5-(丙-2-炔-1-基)-1H-吲哚-4-基)甲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 (化合物 19) (10 mg, 从化合物 19c 算三步收率: 8%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 – 8.06 (m, 2H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.08 – 6.99 (m, 1H), 6.55 – 6.45 (m, 1H), 4.20 – 3.45 (m, 7H), 3.04 – 2.81 (m, 2H), 2.52 – 2.44 (m, 3H), 2.30 – 2.26 (m, 1H), 2.20 – 1.59 (m, 8H)。

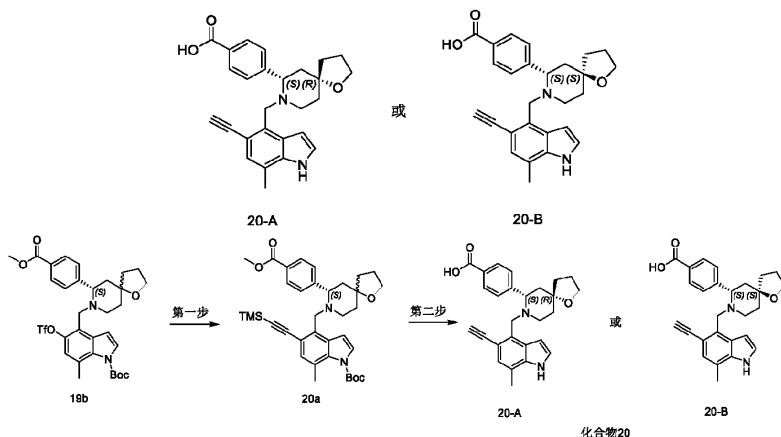
LCMS m/z = 443.3 $[\text{M}+1]^+$

化合物 19 为结构 19-A 或 19-B 的其中一个异构体。

实施例 20:

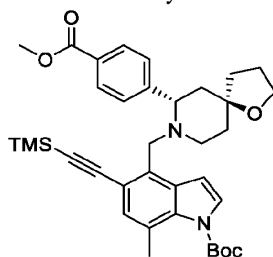
4-((7S)-8-((5-乙炔基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 (化合物 20)

4-((7S)-8-((5-ethynyl-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-yl)benzoic acid



第一步: 4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-5-((三甲基硅基)乙炔基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (20a)

tert-butyl 4-(((7S)-7-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)methyl)-7-methyl-5-((trimethylsilyl)ethynyl)-1H-indole-1-carboxylate

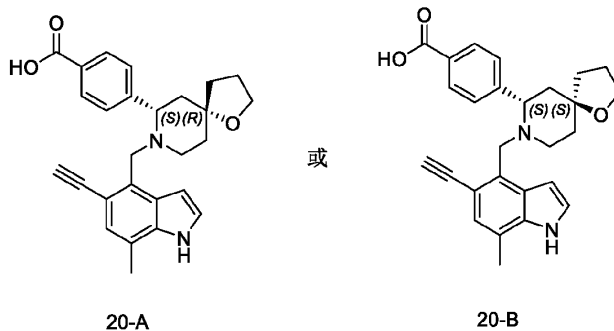


将 4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-5-((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (19b) (280 mg, 0.42 mmol) 和 6 mL 超干 DMF 加入到封管中, 加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钼二氯甲烷络合物 (CAS: 95464-05-4) (34 mg, 0.042 mmol)、CuI (16 mg, 0.084 mmol)、Cs₂CO₃ (410 mg, 1.26 mmol) 和三甲基乙炔基硅 (120 mg, 1.22 mmol), 置换氮气三次, 升温至 80℃, 置于氮气氛围下反应 8 h。将反应液冷却至室温, 加入 80 mL 乙酸乙酯和 100 mL 饱和氯化钠水溶液, 分液, 水相用 50 mL 乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 15:1), 得 4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-5-((三甲基硅基)乙炔基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (20a) (90 mg, 收率: 35%)。

LCMS m/z = 615.3 [M+1]⁺

第二步: 4-((7S)-8-((5-乙炔基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 (化合物 20)

4-((7S)-8-((5-ethynyl-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-yl)benzoic acid



20-A

20-B

将 4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-5-((三甲基硅基)乙炔基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (20a) (90 mg, 0.15 mmol) 溶解于 6 mL 甲醇中, 加入固体碳酸钾 (100 mg, 0.72 mmol), 升温至 80℃ 反应 2 h。将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 2 mL 水和一水合氢氧化锂 (63 mg, 1.50 mmol), 升温至 80℃ 反应 1 h。将反应体系冷却至室温, 减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相, 制备柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 10 mmol/L 碳酸氢铵)。梯度洗脱方法: 乙腈由 25% 梯度洗脱 55% (洗脱时间 10 min), 冻干得到 4-((7S)-8-((5-乙炔基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 (化合物 20) (20 mg, 收率: 31%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.45 – 6.35 (m, 1H), 5.90 – 5.82 (m, 1H), 5.76 – 5.60 (m, 2H), 5.15 – 4.96 (m, 2H), 4.40 – 4.24 (m, 1H), 4.00 – 3.80 (m, 2H), 3.68 – 3.55 (m, 1H), 3.10 – 2.95 (m, 1H), 2.48 – 2.32 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.10 – 1.86 (m, 6H).

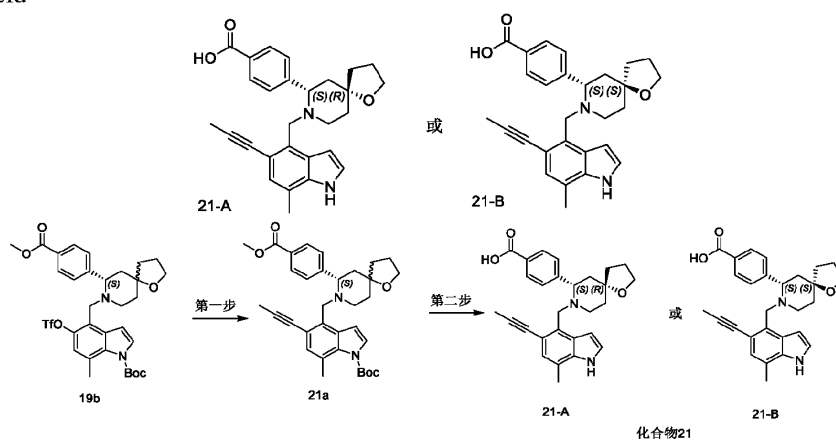
LCMS $m/z = 429.2$ $[\text{M}+1]^+$

化合物 20 为结构 20-A 或 20-B 的其中一个异构体。

实施例 21:

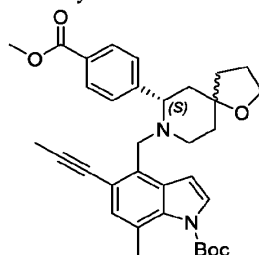
4-(((7S)-7-(4-(7-甲基-5-(丙-1-炔-1-基)-1H-吲哚-4-基)甲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 (化合物 21)

4-(((7S)-8-((7-methyl-5-(prop-1-yn-1-yl)-1H-indol-4-yl)methyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-yl)benzoic acid



第一步: 4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-5-(丙-1-炔-1-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (21a)

tert-butyl 4-(((7S)-7-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)methyl)-7-methyl-5-(prop-1-yn-1-yl)-1H-indole-1-carboxylate



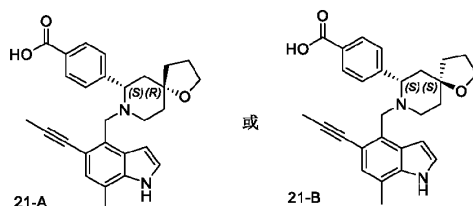
将 4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (19b) (100 mg, 0.15 mmol) 和 5 mL 超干 DMF 加入到封管中, 加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钼二氯甲烷络合物 (CAS: 95464-05-4) (12 mg, 0.015 mmol)、CuI (6 mg, 0.032 mmol)、固体碳酸铯 (150 mg, 0.46 mmol) 和 1-(三甲基硅基)丙炔 (50 mg, 0.45 mmol), 置换氮气三次, 升温至 80℃, 置于氮气氛围下反应 7 h。将反应液冷却至室温, 加入 80 mL 乙酸乙酯和 100 mL 饱和氯化钠水溶液, 分液, 水相用 50 mL 乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 15:1), 得 4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂

螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-5-(丙-1-炔-1-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (21a) (80 mg, 收率: 96%)。

LCMS $m/z = 557.3$ $[M+1]^+$

第二步: 4-((7S)-8-((7-甲基-5-(丙-1-炔-1-基)-1H-吲哚-4-基)甲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 (化合物 21)

4-((7S)-8-((7-methyl-5-(prop-1-yn-1-yl)-1H-indol-4-yl)methyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-yl)benzoic acid



将 4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-5-(丙-1-炔-1-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (21a) (80 mg, 0.14 mmol) 溶解于 6 mL 甲醇中, 加入固体碳酸钾 (97 mg, 0.7 mmol), 升温至 80°C 反应 4 h。将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 2 mL 水和一水合氢氧化锂 (59 mg, 1.4 mmol), 升温至 80°C 反应 1 h。将反应体系冷却至室温, 减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相, 制备柱型号是 Phenomenex C18。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 10 mmol/L 碳酸氢铵)。梯度洗脱方法: 乙腈由 15% 梯度洗脱 45% (洗脱时间 10 min), 冻干得到 4-((7S)-8-((7-甲基-5-(丙-1-炔-1-基)-1H-吲哚-4-基)甲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 (化合物 21) (40 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 – 8.07 (m, 2H), 7.71 – 7.60 (m, 2H), 7.34 – 7.24 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.29 (br.s, 1H), 4.67 – 4.10 (m, 3H), 4.00 – 3.80 (m, 2H), 3.40 – 3.27 (m, 1H), 3.26 – 3.15 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.35 – 2.12 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.03 – 1.87 (m, 4H), 1.87 – 1.70 (m, 3H).

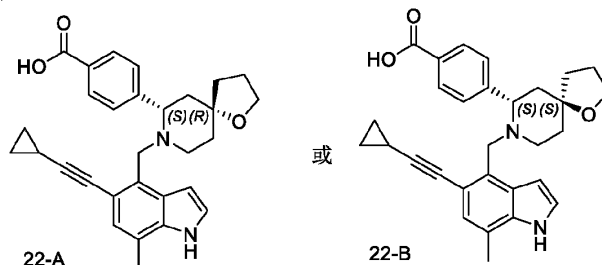
LCMS $m/z = 443.3$ $[M+1]^+$

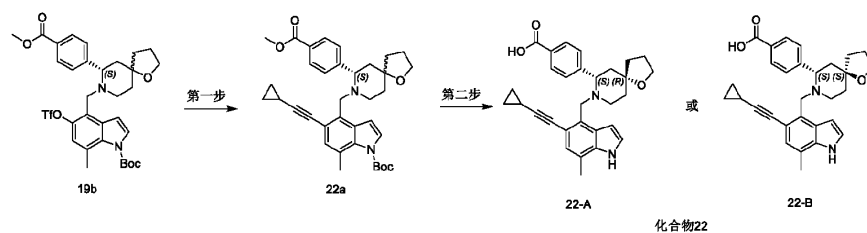
化合物 21 为结构 21-A 或 21-B 的其中一个异构体。

实施例 22:

4-((7S)-8-((5-(环丙基乙炔基)-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 (化合物 22)

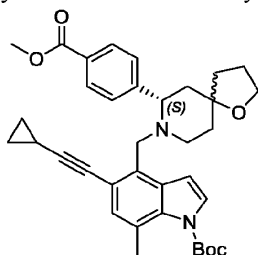
4-((7S)-8-((5-(cyclopropylethynyl)-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-yl)benzoic acid





第一步：5-(环丙基乙炔基)-4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (22a)

tert-butyl 5-(cyclopropylethynyl)-4-(((7S)-7-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)methyl)-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate

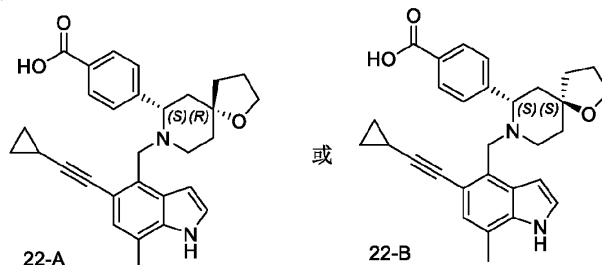


将 4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (19b) (150 mg, 0.225 mmol) 和 5 mL 超干 DMF 加入到封管中，加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (CAS: 95464-05-4) (18 mg, 0.0225 mmol)、CuI (8.4 mg, 0.044 mmol)、固体碳酸铯 (220 mg, 0.68 mmol) 和乙炔基环丙烷 (44 mg, 0.67 mmol)，置换氮气三次，升温至 80℃，置于氮气氛围下反应 7 h。将反应液冷却至室温，加入 80 mL 乙酸乙酯和 100 mL 饱和氯化钠水溶液，分液，水相用 50 mL 乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 15:1)，得 5-(环丙基乙炔基)-4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (22a) (120 mg, 收率: 92%)。

LCMS $m/z = 583.3 [M+1]^+$

第二步：4-(((7S)-8-((5-(环丙基乙炔基)-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 (化合物 22)

4-(((7S)-8-((5-(cyclopropylethynyl)-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-yl)benzoic acid



将 5-(环丙基乙炔基)-4-(((7S)-7-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸-8-基)甲基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (22a) (120 mg, 0.21 mmol) 溶解于 6 mL 甲醇中，加入固体碳酸钾 (150 mg, 1.09 mmol)，升温至 80℃ 反应 5 h。将反应液冷却至室温，向反应液中

再加入 2 mL 水和一水合氢氧化锂 (88 mg, 2.1 mmol), 升温至 80℃ 反应 1 h。将反应体系冷却至室温, 减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相, 制备柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 10 mmol/L 碳酸氢铵)。梯度洗脱方法: 乙腈由 25% 梯度洗脱 55% (洗脱时间 10 min), 冻干得到 4-((7S)-8-((5-(环丙基乙炔基)-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-7-基)苯甲酸 (化合物 22) (40 mg, 收率: 41%)。

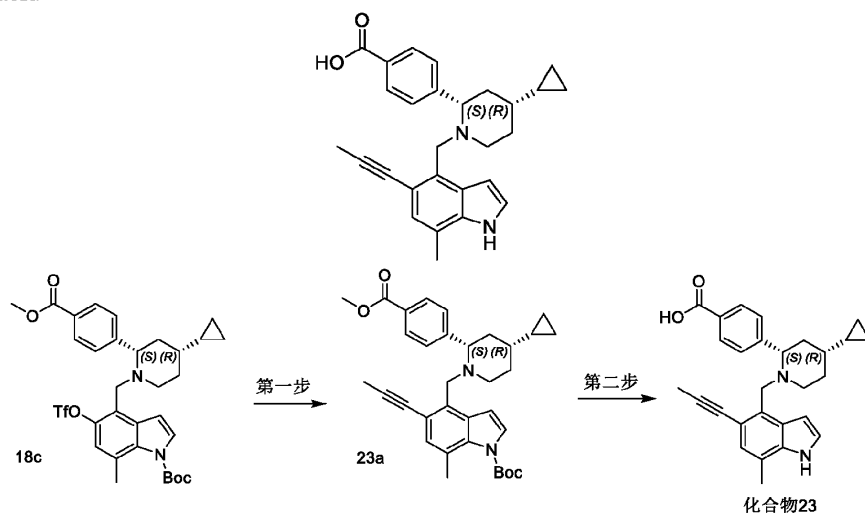
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 – 8.06 (m, 2H), 7.80 – 7.60 (m, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.60 – 4.43 (m, 1H), 4.40 – 4.25 (m, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 1H), 4.03 – 3.85 (m, 2H), 3.40 – 3.12 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35 – 2.15 (m, 1H), 2.08 – 1.90 (m, 4H), 1.87 – 1.72 (m, 3H), 1.60 – 1.45 (m, 1H), 1.05 – 0.90 (m, 2H), 0.87 – 0.70 (m, 2H).

LCMS m/z = 469.3 $[\text{M}+1]^+$

实施例 23:

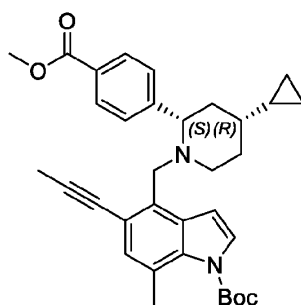
4-((2S,4R)-4-环丙基-1-((7-甲基-5-(丙-1-炔-1-基)-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 23)

4-((2S,4R)-4-cyclopropyl-1-((7-methyl-5-(prop-1-yn-1-yl)-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid



第一步: 4-(((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-5-(丙-1-炔-1-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (23a)

tert-butyl 4-(((2S,4R)-4-cyclopropyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-5-(prop-1-yn-1-yl)-1H-indole-1-carboxylate

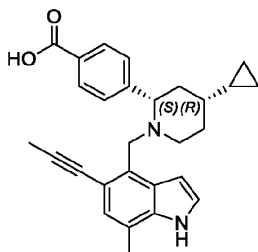


将 4-(((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-5-((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (18c) (150 mg, 0.23 mmol) 和 5 mL 超干 DMF 加入到封管中, 加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (CAS: 95464-05-4) (19 mg, 0.024 mmol)、CuI (9 mg, 0.047 mmol)、固体碳酸铯 (220 mg, 0.68 mmol) 和 1-(三甲基硅基)丙炔 (77 mg, 0.69 mmol), 置换氮气三次, 升温至 80℃, 置于氮气氛围下反应 6 h。将反应液冷却至室温, 加入 80 mL 二氯甲烷和 100 mL 饱和氯化钠水溶液, 分液, 水相用 50 mL 二氯甲烷萃取两次, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 15:1), 得 4-(((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-5-(丙-1-炔-1-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (23a) (100 mg, 收率: 80%)。

LCMS m/z = 541.4 $[M+1]^+$

第二步: 4-((2S,4R)-4-环丙基-1-((7-甲基-5-(丙-1-炔-1-基)-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 23)

4-((2S,4R)-4-cyclopropyl-1-((7-methyl-5-(prop-1-yn-1-yl)-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid



将 4-(((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-5-(丙-1-炔-1-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (23a) (100 mg, 0.185 mmol) 溶解于 6 mL 甲醇中, 加入固体碳酸钾 (120 mg, 0.87 mmol), 升温至 80℃ 回流反应 4 h。将反应液冷却至室温, 向反应液中加入 2 mL 水和一水合氢氧化锂 (76 mg, 1.81 mmol), 升温至 80℃ 反应 1 h。将反应体系冷却至室温, 减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相, 制备柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 10 mmol/L 碳酸氢铵)。梯度洗脱方法: 乙腈由 25% 梯度洗脱 55% (洗脱时间 10 min), 冻干得到 4-((2S,4R)-4-环丙基-1-((7-甲基-5-(丙-1-炔-1-基)-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 23) (35 mg, 收率: 44%)。

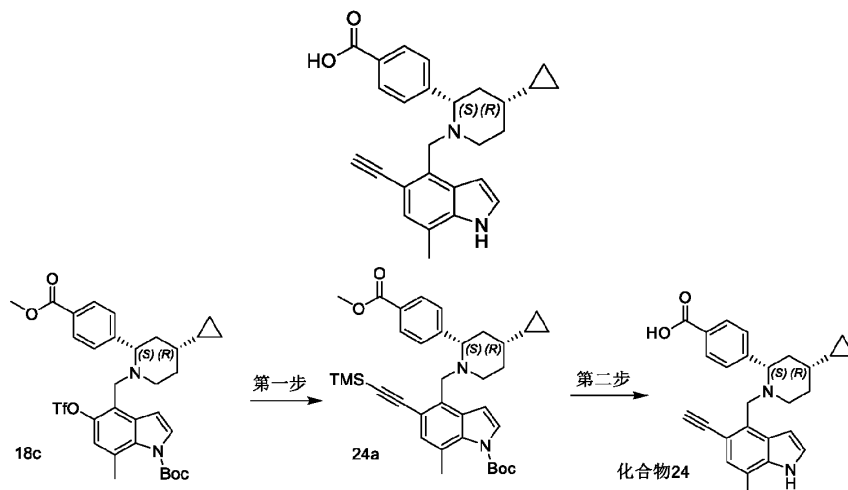
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 – 8.07 (m, 2H), 7.70 – 7.57 (m, 2H), 7.34 – 7.25 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.27 (br.s, 1H), 4.45 – 4.03 (m, 3H), 3.45 – 3.31 (m, 1H), 3.14 – 2.90 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.17 – 1.80 (m, 6H), 1.77 – 1.50 (m, 1H), 1.15 – 0.95 (m, 1H), 0.70 – 0.52 (m, 1H), 0.52 – 0.35 (m, 2H), 0.25 – 0.06 (m, 2H).

LCMS $m/z = 427.3 [M+1]^+$

实施例 24:

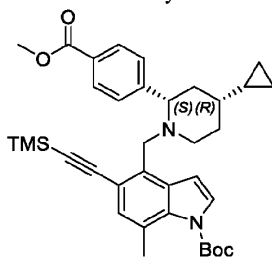
4-((2S,4R)-4-环丙基-1-((5-乙炔基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 24) 的三氟乙酸盐

4-((2S,4R)-4-cyclopropyl-1-((5-ethynyl-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid trifluoroacetate



第一步: 4-((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基-7-甲基-5-((三甲基硅基)乙炔基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (24a)

tert-butyl 4-(((2S,4R)-4-cyclopropyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-5-((trimethylsilyl)ethynyl)-1H-indole-1-carboxylate

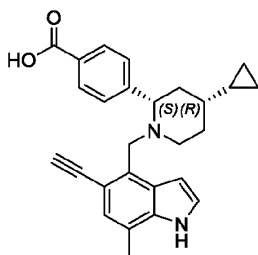


将 4-((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基-7-甲基-5-((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (18c) (150 mg, 0.23 mmol) 和 5 mL 超干 DMF 加入到封管中, 加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (CAS: 95464-05-4) (19 mg, 0.024 mmol)、CuI (9 mg, 0.047 mmol) 和固体碳酸铯 (220 mg, 0.68 mmol) 和三甲基乙炔基硅 (68 mg, 0.69 mmol), 置换氮气三次, 升温至 80℃, 置于氮气氛围下反应 6 h。将反应液冷却至室温, 加入 80 mL 二氯甲烷和 100 mL 饱和氯化钠水溶液, 分液, 水相用 50 mL 二氯甲烷萃取两次, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 15:1), 得 4-((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基-7-甲基-5-((三甲基硅基)乙炔基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (24a) (70 mg, 收率: 51%)。

LCMS $m/z = 599.5 [M+1]^+$

第二步: 4-((2S,4R)-4-环丙基-1-((5-乙炔基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 24) 的三氟乙酸盐

4-((2S,4R)-4-cyclopropyl-1-((5-ethynyl-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid trifluoroacetate



将 4-((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基-7-甲基-5-((三甲基硅基)乙炔基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (24a) (70 mg, 0.117 mmol) 溶解于 6 mL 甲醇中, 加入固体碳酸钾 (83 mg, 0.6 mmol), 升温至 80℃ 反应 2 h。将反应液冷却至室温, 向反应液中再加入 2 mL 水和一水合氢氧化锂 (50 mg, 1.19 mmol), 升温至 80℃ 反应 1 h。将反应体系冷却至室温, 减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相, 制备柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/含 0.1% 三氟乙酸的水溶液。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 40% (洗脱时间为 10 min), 冻干得到 4-((2S,4R)-4-环丙基-1-((5-乙炔基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 24) 的三氟乙酸盐 (46 mg)。

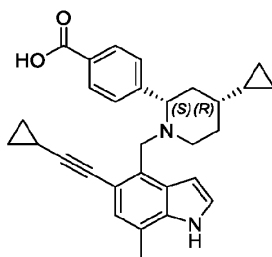
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 6.87 – 6.83 (m, 1H), 6.55 – 6.50 (m, 1H), 5.97 – 5.87 (m, 1H), 5.85 – 5.68 (m, 2H), 5.15 – 5.04 (m, 1H), 5.02 – 4.92 (m, 1H), 4.24 – 4.05 (m, 1H), 3.85 – 3.72 (m, 1H), 2.90 – 2.70 (m, 1H), 2.40 – 2.10 (m, 6H), 1.44 – 1.26 (m, 1H), 0.95 – 0.78 (m, 1H), 0.67 – 0.50 (m, 2H), 0.40 – 0.20 (m, 2H).

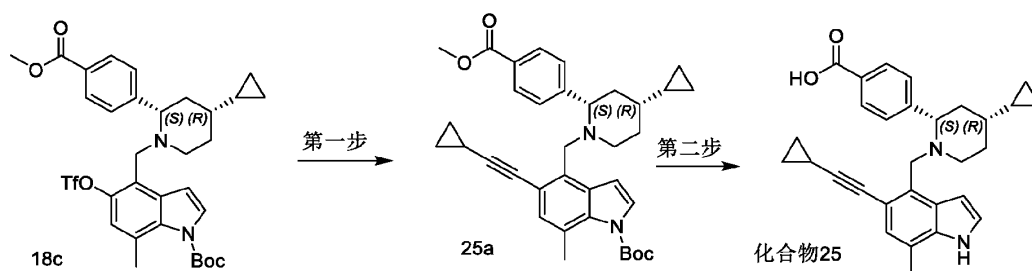
LCMS m/z = 413.3 [M+1]⁺

实施例 25:

4-((2S,4R)-4-环丙基-1-((5-(环丙基乙炔基)-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 25)

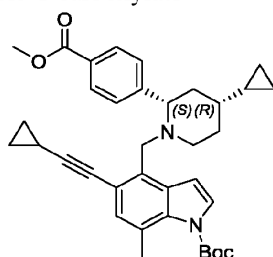
4-((2S,4R)-4-cyclopropyl-1-((5-(cyclopropylethynyl)-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid





第一步：4-(((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-(环丙基炔基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (25a)

tert-butyl 4-(((2S,4R)-4-cyclopropyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)-5-(cyclopropylethynyl)-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate

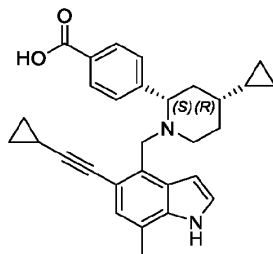


将 4-(((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (18c) (150 mg, 0.23 mmol) 和 5 mL 超干 DMF 加入到封管中，加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (CAS: 95464-05-4) (19 mg, 0.024 mmol)、CuI (9 mg, 0.047 mmol) 和固体碳酸铯 (220 mg, 0.68 mmol) 和乙炔基环丙烷 (45 mg, 0.69 mmol)，置换氮气三次，升温至 80℃，置于氮气氛围下反应 6 h。将反应液冷却至室温，加入 80 mL 二氯甲烷和 100 mL 饱和氯化钠水溶液，分液，水相用 50 mL 二氯甲烷萃取两次，合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 15:1)，得 4-(((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-(环丙基炔基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (25a) (100 mg，收率：77%)。

LCMS m/z = 567.5 $[M+1]^+$

第二步：4-((2S,4R)-4-环丙基-1-((5-(环丙基乙炔基)-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 25)

4-((2S,4R)-4-cyclopropyl-1-((5-(cyclopropylethynyl)-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid



将 4-(((2S,4R)-4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基)甲基)-5-(环丙基炔基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (25a) (100 mg, 0.177 mmol) 溶解于 6 mL 甲醇中，加入固体碳酸钾

(120 mg, 0.868 mmol), 升温至 80℃ 反应 5 h。将反应液冷却至室温, 向反应液中再加入 2 mL 水和一水合氢氧化锂 (76 mg, 1.81 mmol), 升温至 80℃ 反应 1 h。将反应体系冷却至室温, 减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相, 制备柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 10 mmol/L 碳酸氢铵)。梯度洗脱方法: 乙腈由 25% 梯度洗脱 55% (洗脱时间 10 min), 冻干得到 4-((2S,4R)-4-环丙基-1-((5-(环丙基乙炔基)-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 25) (61 mg, 收率: 76%)。

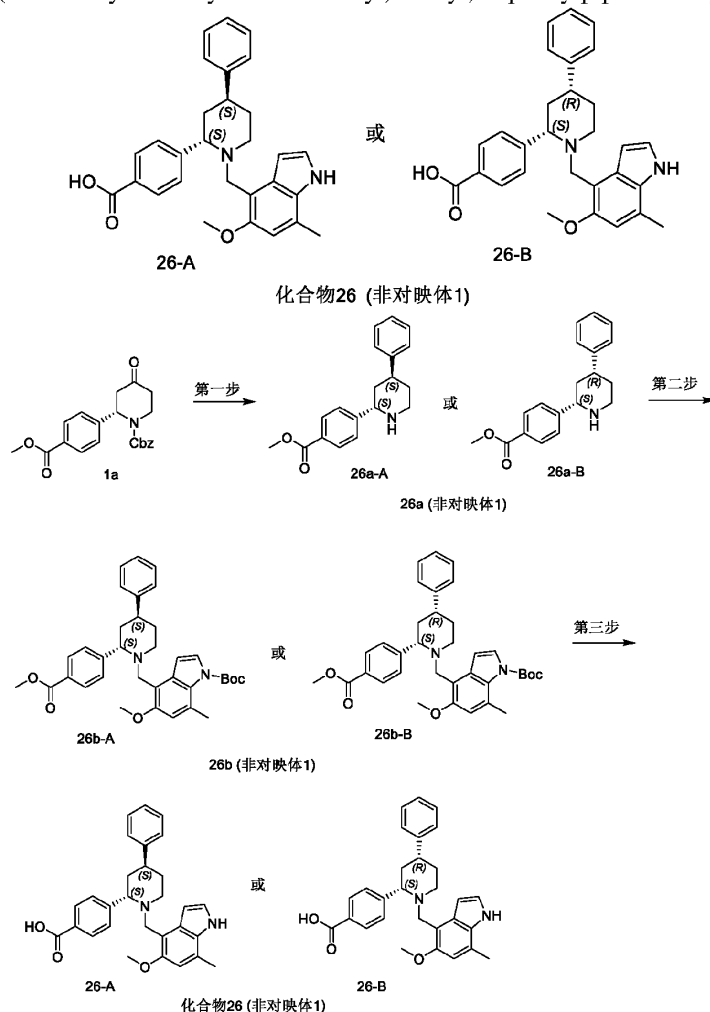
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.20 – 8.09 (m, 2H), 7.73 – 7.60 (m, 2H), 7.34 – 7.24 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.19 (br.s, 1H), 4.45 – 4.00 (m, 3H), 3.47 – 3.32 (m, 1H), 3.10 – 2.87 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.17 – 1.82 (m, 3H), 1.79 – 1.42 (m, 2H), 1.13 – 0.85 (m, 3H), 0.84 – 0.53 (m, 3H), 0.50 – 0.36 (m, 2H), 0.24 – 0.10 (m, 2H).

LCMS m/z = 453.3 [M+1]⁺

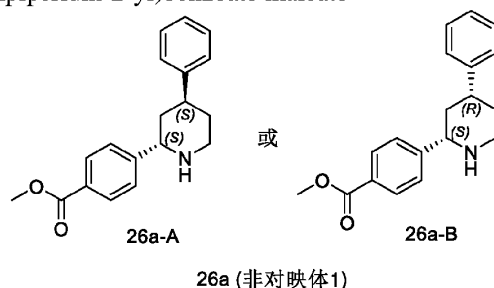
实施例 26:

4-(2S)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-苯基哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 26 (非对映体 1)]

4-((2S)-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)-4-phenylpiperidin-2-yl)benzoic acid



第一步：4-((2S)-4-苯基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [26a (非对映体 1)] 的马来酸盐
methyl 4-((2S)-4-phenylpiperidin-2-yl)benzoate maleate

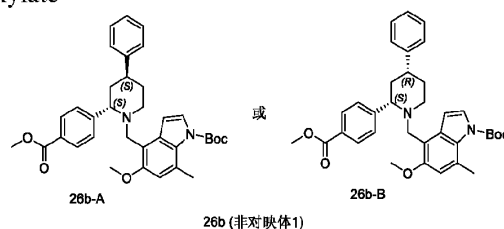


将 (S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯 (2.0 g, 5.44 mmol) (1a) (合成方法见 WO2020016749) 加入到 50 mL 超干 THF 中, 氮气保护下, 降温至 -70°C, 缓慢滴入 2 mol/L 二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液 (3.5 mL, 2.0 mol/L), 继续在 -70°C 下搅拌 60 min, 加入 N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (2.33 g, 6.53 mmol), 继续在 -70°C 下搅拌 1 h 后, 缓慢升至室温搅拌 2 h。向反应体系里加入 50 mL 乙酸乙酯, 用 30 mL 饱和氯化铵水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1), 得粗品 1 (2.1 g)。将粗品 1 (1.2 g) 溶于 10 mL DME 与 10 mL 水中, 依次加入苯硼酸 (0.50 g, 4.1 mmol)、固体碳酸钠 (0.64 g, 6.04 mmol) 和四三苯基磷钯 (0.35 g, 0.30 mmol), 氮气置换三次, 升至 80°C 反应 6 h。将反应液冷却至室温, 加入 20 mL 水, 用 50 mL 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1), 得粗品 2 (0.35 g)。将粗品 2 (350 mg) 溶解在 5 mL 甲醇中, 加入 0.1 g 10% 钯碳, 氢气置换三次, 置于氢气球氛围下室温反应 16 h。将反应体系过滤, 将滤液减压浓缩, 得 4-((2S)-4-苯基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [26a (非对映体 1)] (0.133 g)。将 4-((2S)-4-苯基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [26a (非对映体 1)] (133 mg, 0.45 mmol) 溶于 5 mL 乙酸异丙酯中, 加入马来酸 (52 mg, 0.45 mmol), 室温搅拌 1 h 后, 将反应体系减压浓缩, 得粗品 4-((2S)-4-苯基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [26a (非对映体 1)] 的马来酸盐 (208 mg)。

化合物 26a (非对映体 1) 为结构 26a-A 或 26a-B 的其中一个异构体。

第二步：5-甲氧基-4-(((2S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-苯基哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 [26b (非对映体 1)]

tert-butyl 5-methoxy-4-(((2S)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-phenylpiperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate



将上述粗品 4-((2S)-4-苯基哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [26a (非对映体 1)] 的马来酸盐 (208 mg) 溶解在 10 mL 乙醇中, 加入 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (0.16 g, 0.55 mmol) (合成方法见 WO2015009616), 加入 16 mg Ir(CO)₂acac, 氢气置换三次, 置于氢气球氛围下升温至 80°C 反应 19 h。将反应液减压浓缩, 向残留物加入 20 mL 水, 用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 为 8, 用 50 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 20 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干

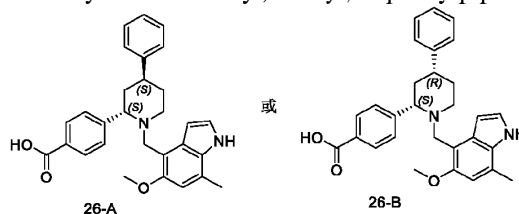
干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯（石油醚/乙酸乙酯（v/v）= 10:1），得 5-甲氧基-4-(((2S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-苯基哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 [26b (非对映体 1)] (141 mg, 收率: 45%)。

LCMS $m/z = 569.2 [M+1]^+$

化合物 26b (非对映体 1) 为结构 26b-A 或 26b-B 的其中一个异构体。

第三步: 4-(2S)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-4-苯基哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 26 (非对映体 1)]

4-((2S)-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)-4-phenylpiperidin-2-yl)benzoic acid



化合物 26 (非对映体 1)

将 5-甲氧基-4-(((2S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-苯基哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 [26b (非对映体 1)] (0.141 g, 0.248 mmol) 溶解于 8 mL 甲醇中，加入一水合氢氧化锂 (100 mg, 2.38 mmol)，升至 80°C 反应 4 h。将反应体系冷却至室温，加入 2 mL 水，升至 80°C 反应 2 h。将反应液冷却至室温，用 2 mol/L 盐酸水溶液调 pH 为 7，减压浓缩，粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相，制备柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解，并用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系: 乙腈/含 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液。梯度洗脱方法: 乙腈由 8% 梯度洗脱 38% (洗脱时间为 15 min)，冻干得到 4-(2S)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-4-苯基哌啶-2-基)苯甲酸 [化合物 26 (非对映体 1)] (46 mg, 收率: 41%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 – 8.09 (m, 2H), 7.78 – 7.60 (m, 2H), 7.40 – 7.11 (m, 6H), 6.77 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.65 – 4.30 (m, 2H), 4.19 – 4.00 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.68 – 3.52 (m, 1H), 3.45 – 3.32 (m, 1H), 3.22 – 3.04 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.44 – 1.95 (m, 4H).

LCMS $m/z = 455.2 [M+1]^+$

化合物 26 (非对映体 1) 为结构 26-A 或 26-B 的其中一个异构体。

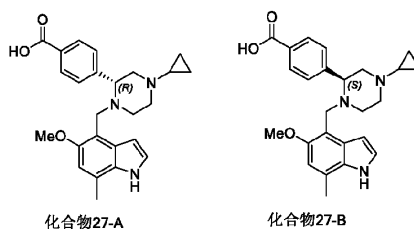
实施例 27:

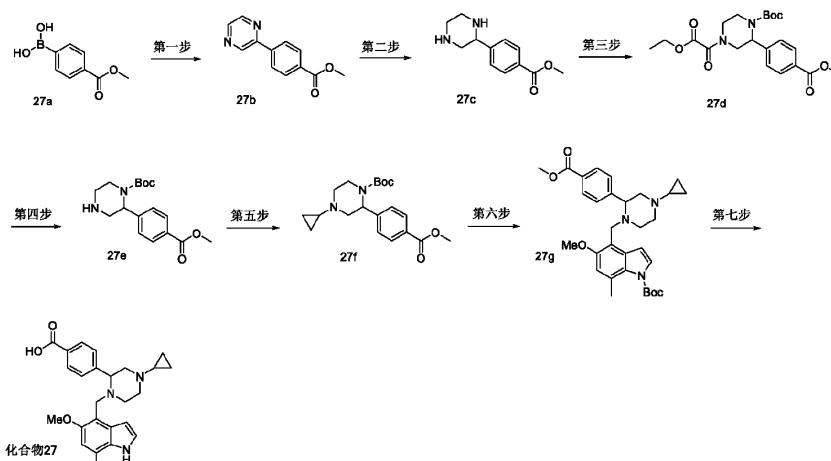
(R)-4-(4-环丙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌嗪-2-基)苯甲酸 (化合物 27-A)

(R)-4-(4-cyclopropyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperazin-2-yl)benzoic acid

(S)-4-(4-环丙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌嗪-2-基)苯甲酸 (化合物 27-B)

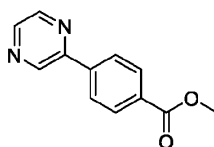
(S)-4-(4-cyclopropyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperazin-2-yl)benzoic acid





第一步：4-(吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯 (27b)

methyl 4-(pyrazin-2-yl)benzoate

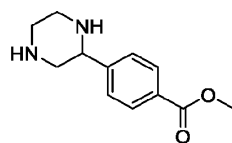


将 2-氯吡嗪 (10.0 g, 87.3 mmol) 溶于 50 mL 1,4-二氧六环与 10ml 水中, 依次加入 (4-(甲氧羰基)苯基)硼酸 (27a) (17.28 g, 96.02 mmol)、无水磷酸钾 (24.13 g, 113.68 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (CAS: 95464-05-4) (7.13 g, 8.80 mmol), 置换氮气三次, 置于氮气氛围下升温至 100℃ 反应 12 h。将反应液冷却至室温, 加入 20 mL 水, 用 100 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 3:1), 得 4-(吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯 (27b) (5.1 g, 收率: 27%)。

LCMS $m/z = 215.1 [M+1]^+$

第二步：4-(哌嗪-2-基)苯甲酸甲酯 (27c)

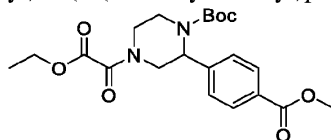
methyl 4-(piperazin-2-yl)benzoate



将 4-(吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯 (27b) (2.0 g, 9.34 mmol) 溶解在 20 mL 乙酸中, 加入醋酸钯 (0.42 g, 1.87 mmol), 置换氢气三次, 置于氢气氛围下室温反应 16 h。将反应体系过滤, 将滤液减压浓缩, 得粗品 4-(哌嗪-2-基)苯甲酸甲酯 (27c) (2.4 g)。

第三步：4-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-2-(4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (27d)

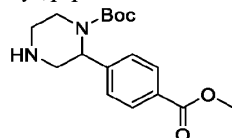
tert-butyl 4-(2-ethoxy-2-oxoacetyl)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperazine-1-carboxylate



将上述粗品 4-(哌嗪-2-基)苯甲酸甲酯 (27c) (2.4 g) 溶于 10 mL 四氢呋喃中, 加入固体碳酸氢钠 (2.24 g, 26.7 mmol), 室温搅拌 1 h 后, 加入草酸二乙酯 (1.96 g, 13.41 mmol), 室温反应 19 h 后, 加入 Boc 酸酐 (2.53 g, 11.59 mmol), 室温反应 19 h。向反应液中加入 30 mL 水, 用 100 mL 乙酸乙酯萃取, 分液, 有机相用 50 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品 4-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (27d) (350 mg)。

第四步: 2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (27e)

tert-butyl 2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperazine-1-carboxylate

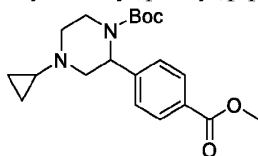


将上述粗品 4-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (27d) (350 mg) 溶解在 15 mL 甲醇中, 加入 5 mL 水, 加入固体氢氧化钠 (0.33 g, 8.25 mmol), 升温至 70°C 反应 19 h。将反应液冷却至室温, 用 1 mol/L 盐酸水溶液调 pH 为 5, 将反应液减压浓缩, 加入 5 mL 甲醇和 5 mL 二氯甲烷, 缓慢加入三甲基硅基重氮甲烷 (0.47 g, 4.12 mmol), 室温反应 3 h。将反应液减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:1), 得 2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (27e) (0.25 g, 从化合物 27b 算三步收率: 8%)。

LCMS m/z = 321.1 $[M+1]^+$

第五步: 4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (27f)

tert-butyl 4-cyclopropyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperazine-1-carboxylate

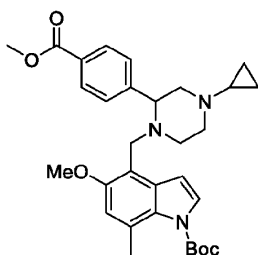


将 2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (27e) (130 mg, 0.41 mmol) 溶解在 5 mL 甲醇中, 依次加入乙酸 (0.24 g, 4.0 mmol)、(1-乙氧基环丙氧基)三甲基硅烷 (86 mg, 0.49 mmol) 和氰基硼氢化钠 (39 mg, 0.62 mmol), 置换氮气三次, 置于氮气氛围下升温至 70°C 反应 4 h。将反应体系冷却至室温, 用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 9, 加入 30 mL 水, 用 40 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 30 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 3:1), 得 4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (27f) (0.15 g, 收率: >99%)。

LCMS m/z = 361.1 $[M+1]^+$

第六步: 4-((4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (27g)

tert-butyl 4-((4-cyclopropyl-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperazin-1-yl)methyl)-5-methoxy-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate



将 4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (27f) (150 mg, 0.42 mmol) 溶解在 5 mL 乙酸乙酯中, 加入 2 mol/L 盐酸乙酸乙酯溶液 (4 mL), 室温反应 2 h。将反应体系用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 8, 加入 10 mL 水, 用 20 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 将残留物溶解在 5 mL DCE 中, 加入 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.12 g, 0.42 mmol) (合成方法见 WO2015009616) 和乙酸 (0.13 g, 2.17 mmol), 室温反应 2 h 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (260 mg, 1.23 mmol), 室温反应 19 h。将反应液用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 为 8, 加入 30 mL 水, 用 40 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 30 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 5 : 1), 得 4-((4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (27g) (0.075 g, 收率: 33%)。

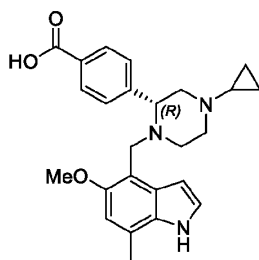
LCMS $m/z = 534.3 [M+1]^+$

第七步: (R)-4-(4-环丙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌嗪-2-基)苯甲酸 (化合物 27-A)

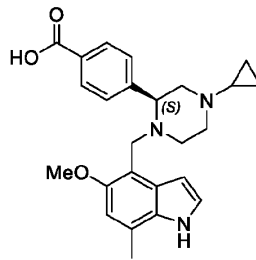
(R)-4-(4-cyclopropyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperazin-2-yl)benzoic acid

(S)-4-(4-环丙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌嗪-2-基)苯甲酸 (化合物 27-B)

(S)-4-(4-cyclopropyl-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperazin-2-yl)benzoic acid



化合物27-A



化合物27-B

将 4-((4-环丙基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (27g) (0.075 g, 0.14 mmol) 溶解于 4 mL 甲醇中, 加入一水合氢氧化锂 (59 mg, 1.41 mmol), 升温至 80°C 反应 4 h。将反应液冷却至室温, 加入 1 mL 水, 升温至 80°C 反应 2 h。将反应体系冷却至室温, 用 2 mol/L 盐酸水溶液调 pH 至 8, 减压浓缩, 粗品进行手性拆分 (仪器及制备柱: 采用 Waters 150 SFC 制备液相, 制备柱型号是 Chiralpak Column)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 超临界二氧化碳/甲醇和乙腈的混合溶剂 (含 0.1% 氨水)。梯度洗脱方法: 甲醇和乙腈的混合溶剂 (含 0.1% 氨水) 由 40% 等梯度洗脱, 冻干后, 样品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相, 制备柱型号是 C18 packing material)。制备方法: 粗品用甲

醇和二甲亚砜溶解,并用 0.45 μm 滤膜过滤,制备成样品液。流动相体系:乙腈/含 10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液。梯度洗脱方法:乙腈由 8%梯度洗脱 38% (洗脱时间 15 min),冻干分别得到 4-(4-环丙基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌嗪-2-基)苯甲酸的手性异构体 1 (化合物 27-1) (16 mg, 收率: 27%) 和手性异构体 2 (化合物 27-2) (18 mg, 收率: 31%)。

化合物 27 手性异构体的分析方法:

仪器: SHIMADZU LC-30AD sf, 色谱柱: Chiralcel AD-3,规格: 50 mm $\times$ 4.6 mm, 3 μm , 流动相 A: 超临界 CO_2 , 流动相 B: 含 0.05%二乙胺的甲醇溶液, 柱温: 35 $^\circ\text{C}$, 流速: 3 mL/min, 波长: 220 nm, 洗脱程序: 流动相 A:B = 95:5-60:40。

化合物 27-1 的保留时间: 2.149 min;

化合物 27-2 的保留时间: 2.556 min。

化合物 27-1 的核磁谱图:

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06 – 7.96 (m, 2H), 7.62 – 7.48 (m, 2H), 7.20 -7.12 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.29 – 6.22 (m, 1H), 4.10 – 3.85 (m, 2H), 3.78 – 3.60 (m, 4H), 3.15 – 2.73 (m, 4H), 2.72 – 2.45 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 0.48 – 0.30 (m, 4H).

LCMS m/z = 420.2 $[\text{M}+1]^+$

化合物 27-2 的核磁谱图:

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06 – 7.96 (m, 2H), 7.62 – 7.48 (m, 2H), 7.20 -7.13 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.29 – 6.22 (m, 1H), 4.13 – 3.87 (m, 2H), 3.80 – 3.60 (m, 4H), 3.15 – 2.74 (m, 4H), 2.72 – 2.45 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 0.48 – 0.30 (m, 4H).

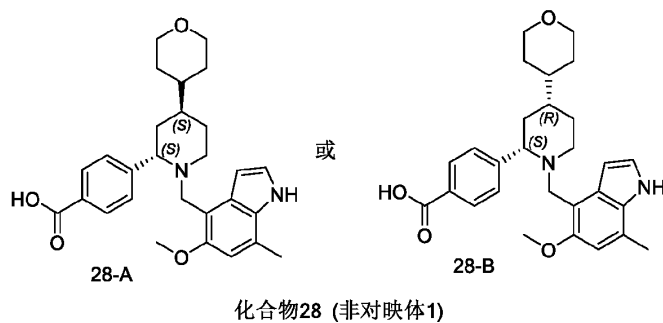
LCMS m/z = 420.2 $[\text{M}+1]^+$

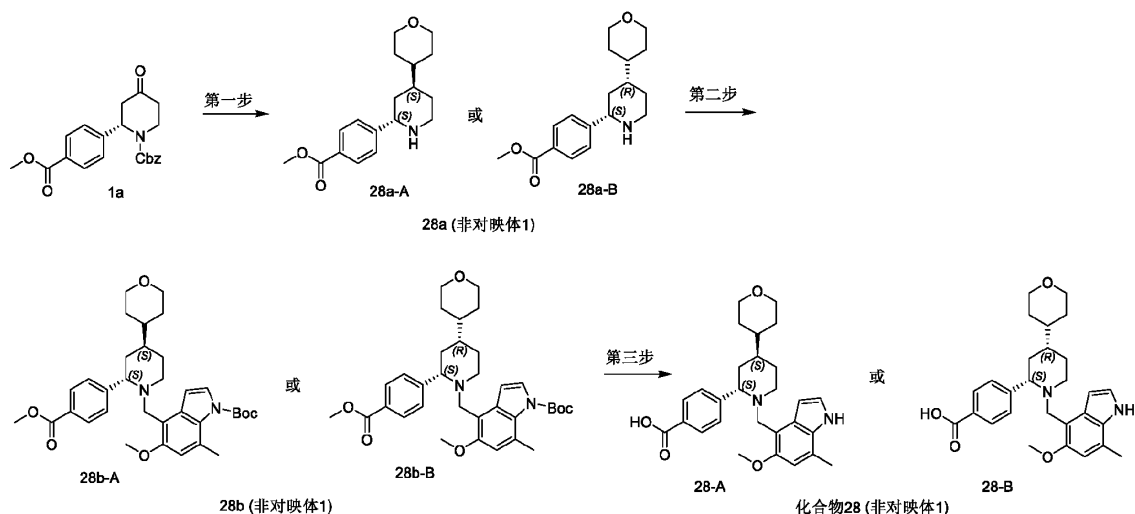
化合物 27-1 和化合物 27-2 分别为化合物 27-A 和化合物 27-B 的其中一个手性异构体。

实施例 28:

4-[(2S)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-2-基]苯甲酸 [化合物 28 (非对映体 1)] 的三氟乙酸盐

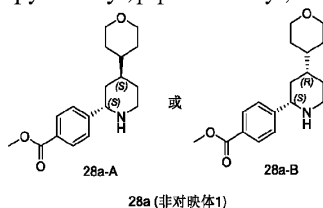
4-((2S)-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-2-yl)benzoic acid trifluoroacetate





第一步：4-((2S)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [28a (非对映体 1)] 的马来酸盐

methyl 4-((2S)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-2-yl)benzoate maleate

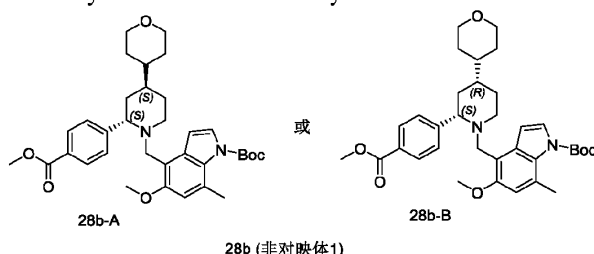


将 (S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯 (2.0 g, 5.44 mmol) (1a) (合成方法见 WO2020016749) 加入到 50 mL 超干 THF 中, 氮气保护下, 降温至 -70℃, 缓慢滴入 2 mol/L 二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液 (3.5 mL, 2.0 mol/L), 继续在 -70℃ 下搅拌 60 min, 加入 N-苄基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (2.33 g, 6.53 mmol), 继续在 -70℃ 下搅拌 1 h 后, 缓慢升至室温搅拌 2 h。向反应体系里加入 50 mL 乙酸乙酯, 用 30 mL 饱和氯化铵水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1), 得粗品 1 (2.1 g)。将粗品 1 (1.0 g) 溶于 8 mL DME 与 8 mL 水中, 依次加入 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (0.50 g, 2.38 mmol)、固体碳酸钠 (0.64 g, 6.04 mmol) 和四三苯基磷钨 (0.23 g, 0.20 mmol), 氮气置换三次, 升至 80℃ 反应 6 h。将反应液冷却至室温, 加入 30 mL 水, 用 50 mL 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1), 得粗品 2 (0.81 g)。将粗品 2 (810 mg) 溶解在 15 mL 甲醇中, 加入 0.3 g 10% 钨碳, 氢气置换三次, 置于氢气氛围下室温反应 16 h。将反应体系过滤, 将滤液减压浓缩, 得 4-((2S)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [28a (非对映体 1)] (0.51 g)。将 4-((2S)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [28a (非对映体 1)] (150 mg, 0.49 mmol) 溶于 3 mL 乙酸异丙酯中, 加入马来酸 (57 mg, 0.49 mmol), 室温搅拌 1 h 后, 将反应体系减压浓缩, 得粗品 4-((2S)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [28a (非对映体 1)] 的马来酸盐 (220 mg)。

化合物 28a (非对映体 1) 为结构 28a-A 或 28a-B 的其中一个异构体。

第二步：5-甲氧基-4-(((2S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 [28b (非对映体 1)]

tert-butyl 5-methoxy-4-(((2S)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate



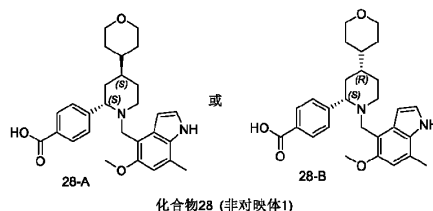
将粗品 4-((2S)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 [28a (非对映体 1)] 的马来酸盐 (220 mg) 溶解在 5 mL 乙醇中, 加入 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.11 g, 0.38 mmol) (合成方法见 WO2015009616), 加入 85 mg Ir(CO)₂acac, 氢气置换三次, 置于氢气氛围下升温至 80℃ 反应 19 h。将反应液减压浓缩, 向残留物加入 20 mL 水, 用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 为 8, 用 50 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 20 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1), 得 5-甲氧基-4-(((2S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 [28b (非对映体 1)] (110 mg, 收率: 50%)。

LCMS $m/z = 577.3 [M+1]^+$

化合物 28b (非对映体 1) 为结构 28b-A 或 28b-B 的其中一个异构体。

第三步：4-[(2S)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-2-基]苯甲酸 [化合物 28 (非对映体 1)] 的三氟乙酸盐

4-((2S)-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-2-yl)benzoic acid trifluoroacetate



将 5-甲氧基-4-(((2S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 [28b (非对映体 1)] (0.11 g, 0.19 mmol) 溶解于 5 mL 甲醇中, 加入一水合氢氧化锂 (80 mg, 1.91 mmol), 升温至 80℃ 反应 4 h。将反应液冷却至室温, 加入 5 mL 水, 升温至 80℃ 反应 2 h。将反应体系冷却至室温, 用 2 mol/L 盐酸水溶液调 pH 至 7, 减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相, 制备柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法: 粗品用甲醇和二甲基亚砜溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/含 0.1% 三氟乙酸的水溶液。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 40% (洗脱时间为 10 min), 冻干得到 4-[(2S)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-2-基]苯甲酸 [化合物 28 (非对映体 1)] 的三氟乙酸盐 (36 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.30 – 8.15 (m, 2H), 7.80 – 7.65 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 1H), 6.80 – 6.70 (m, 1H), 6.38 – 6.30 (m, 1H), 4.60 – 4.47 (m, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 4.22 – 4.10 (m,

1H), 4.00 – 3.86 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.68 – 3.54 (m, 1H), 3.42 – 3.26 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.24 – 2.12 (m, 1H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 1.91 – 1.20 (m, 8H).

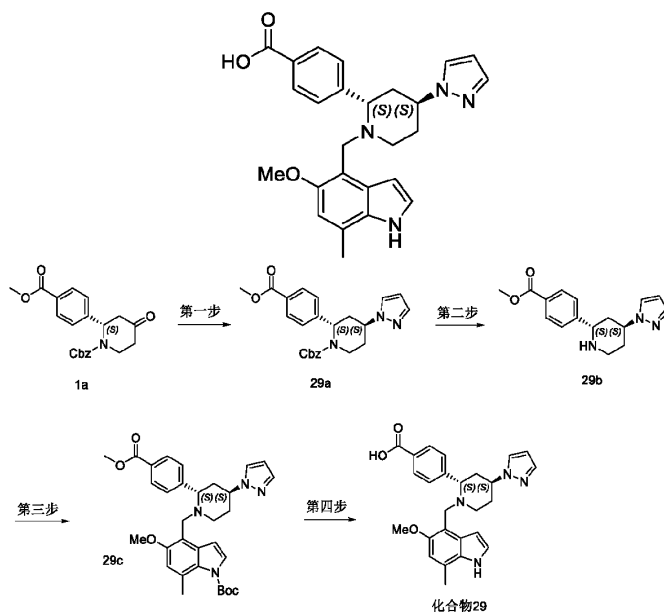
LCMS $m/z = 463.2 [M+1]^+$

化合物 28 (非对映体 1) 为结构 28-A 或 28-B 的其中一个异构体。

实施例 29:

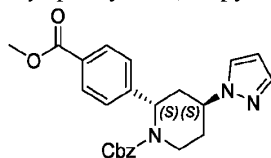
4-((2S,4S)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基)-4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-2-基)苯甲酸
(化合物 29) 的三氟乙酸盐

4-((2S,4S)-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)-4-(1H-pyrazol-1-yl)piperidin-2-yl)benzoic acid trifluoroacetate



第一步: (2S,4S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯 (29a)

benzyl (2S,4S)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-(1H-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate

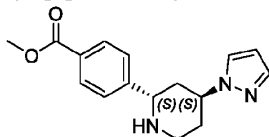


将 (S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯 (1a) (3.03 g, 8.25 mmol) (合成方法见 WO2020016749) 溶于 30 mL 甲醇中, 冷却至 0℃, 在此温度下加入硼氢化钠 (0.60 g, 15.86 mmol), 恢复至室温反应 2 h。向反应体系中加入 60 mL 水, 用 150 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物溶解于 30 mL 二氯甲烷中, 冷却至 0℃, 依次加入三乙胺 (2.49 g, 24.61 mmol) 和甲基磺酰氯 (1.23 g, 10.74 mmol), 室温反应 12 h。向反应液中加入 60 mL 水, 用 150 mL 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1), 得粗品 (2.76 g)。将上述粗品 (2.4 g) 溶解在 5 mL 乙腈中, 加入固体碳酸铯 (5.24 g, 16.08 mmol) 和吡唑 (0.73 g, 10.72 mmol), 升温至 80℃ 反应 16 h。将反应液冷却至室温, 过滤, 将滤液减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1), 得 (2S,4S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯 (29a) (1.9 g, 收率: 42%)。

LCMS $m/z = 420.1 [M+1]^+$

第二步: 4-((2S,4S)-4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 (29b)

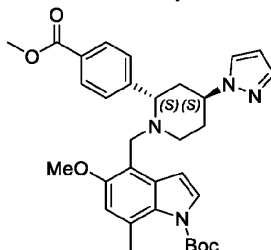
methyl 4-((2S,4S)-4-(1H-pyrazol-1-yl)piperidin-2-yl)benzoate



将 (2S,4S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯 (29a) (1.9 g, 4.53 mmol) 溶解在 20 mL 甲醇中, 加入 0.1 g 10% 钯碳, 置换氢气三次, 置于氢气球氛围下室温反应 16 h。将反应体系过滤, 将滤液减压浓缩, 得粗品 4-((2S,4S)-4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 (29b) (0.7 g)。

第三步: 5-甲氧基-4-(((2S,4S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (29c)

tert-butyl 5-methoxy-4-(((2S,4S)-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-(1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate

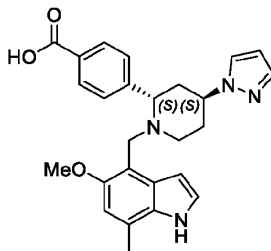


将上述粗品 4-((2S,4S)-4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-2-基)苯甲酸甲酯 (29b) (0.7 g) 溶于 20 mL N,N-二甲基乙酰胺中, 加入 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (1.06 g, 3.66 mmol) (合成方法见 WO2015009616), 室温搅拌 2 h 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.56 g, 7.36 mmol), 室温搅拌 19 h。向反应液中加入 5 mL 水, 用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 9, 用 10 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 5 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1), 得 5-甲氧基-4-(((2S,4S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (29c) (0.45 g, 从化合物 29a 算两步收率: 18%)。

LCMS $m/z = 559.2 [M+1]^+$

第四步: 4-((2S,4S)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 29) 的三氟乙酸盐

4-((2S,4S)-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)-4-(1H-pyrazol-1-yl)piperidin-2-yl)benzoic acid trifluoroacetate



将 5-甲氧基-4-(((2*S*,4*S*)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-(1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-7-甲基-1*H*-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (29c) (0.45 g, 0.81 mmol) 溶解于 8 mL 甲醇中, 加入一水合氢氧化钾 (0.34 g, 8.1 mmol), 升温至 80℃ 反应 4 h。将反应体系冷却至室温, 加入 3 mL 水, 升温至 80℃ 反应 2 h。将反应体系冷却至室温, 用 2 mol/L 盐酸水溶液调 pH 至 7, 减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相, 制备柱型号是 Phenomenex C18。制备方法: 粗品用乙腈和水溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 0.1% 三氟乙酸)。梯度洗脱方法: 乙腈由 18% 梯度洗脱 48% (洗脱时间 10 min), 冻干得到 4-((2*S*,4*S*)-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基)-4-(1*H*-吡唑-1-基)哌啶-2-基)苯甲酸 (化合物 29) 的三氟乙酸盐 (0.25 g)。

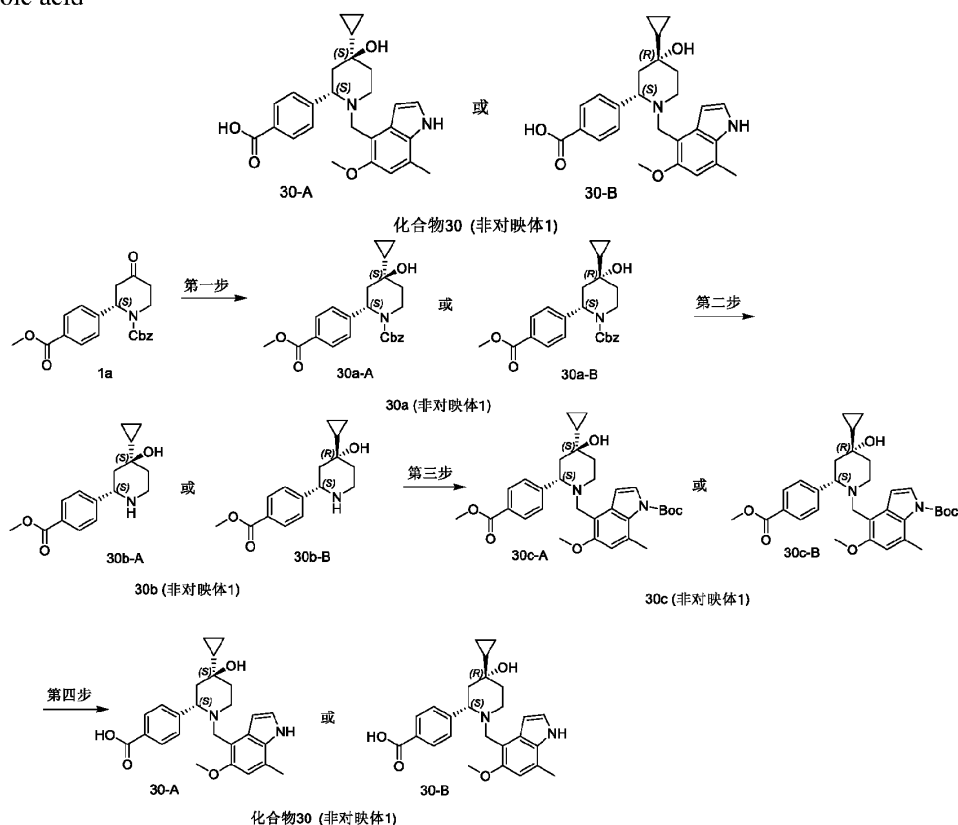
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.28 – 8.18 (m, 2H), 7.85 – 7.64 (m, 4H), 7.37 – 7.28 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.48 – 6.40 (m, 1H), 6.37 – 6.25 (m, 1H), 5.20 – 5.07 (m, 1H), 4.80 – 4.70 (m, 1H), 4.44 – 4.22 (m, 2H), 3.90 – 3.66 (m, 4H), 3.62 – 3.45 (m, 1H), 2.75 – 2.62 (m, 2H), 2.57 – 2.37 (m, 5H).

LCMS *m/z* = 445.3 [M+1]⁺

实施例 30:

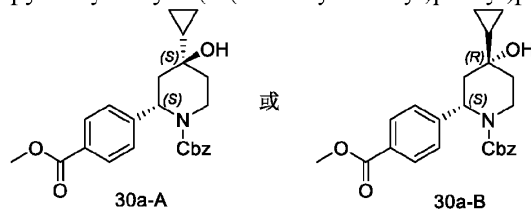
4-[(2*S*)-4-环丙基-4-羟基-1-[(5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基]哌啶-2-基]苯甲酸 [化合物 30 (非对映体 1)]

4-[(2*S*)-4-cyclopropyl-4-hydroxy-1-[(5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl]piperidin-2-yl]benzoic acid



第一步: (2S)-4-环丙基-4-羟基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 [30a (非对映体 1)]

benzyl (2S)-4-cyclopropyl-4-hydroxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate



30a (非对映体1)

将 1 mol/L 环丙基溴化镁的四氢呋喃溶液 (81.6 mL, 81.6 mmol) 加到 250 mL 三口瓶中, 氮气保护下冷却至 0°C, 将 (S)-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯 (15.0 g, 40.8 mmol) (1a) (合成方法见 WO2020016749) 溶解在 100 mL 干燥四氢呋喃中, 慢慢滴入到上述环丙基溴化镁的四氢呋喃溶液中, 继续在 0°C 下搅拌 30 min, 升至室温反应 4 h。将反应体系冷却至 0°C, 慢慢滴加 50 mL 饱和氯化铵水溶液, 加入 200 mL 乙酸乙酯, 分液, 有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤 (30 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 5:95-40:60, 得 (2S)-4-环丙基-4-羟基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 [30a (非对映体 1)] (1.15 g, 收率: 7%) 和其非对映异构体(2S)-4-环丙基-4-羟基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 [30a (非对映体 2)] (2.45 g, 收率: 15%)。

30a (非对映体 1) 的核磁谱图:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 – 7.90 (m, 2H), 7.42 – 7.06 (m, 7H), 5.40 – 5.28 (m, 1H), 5.16 – 5.00 (m, 2H), 4.30 – 4.15 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.40 – 3.22 (m, 1H), 2.20 – 1.98 (m, 2H), 1.80 – 1.62 (m, 2H), 0.75 – 0.56 (m, 1H), 0.45 – 0.10 (m, 4H).

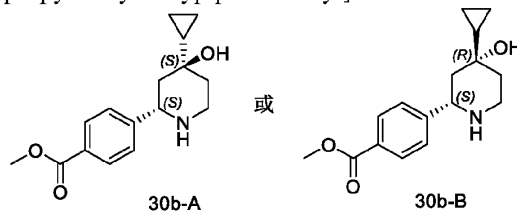
30a (非对映体 1) 的非对映异构体 [30a (非对映体 2)] 的核磁谱图:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 – 7.90 (m, 2H), 7.42 – 7.15 (m, 7H), 5.60 – 5.45 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.30 – 4.11 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.42 – 3.26 (m, 1H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 1H), 1.68 – 1.42 (m, 2H), 0.95 – 0.75 (m, 1H), 0.43 – 0.23 (m, 4H).

化合物 30a (非对映体 1) 为结构 30a-A 或 30a-B 的其中一个异构体。

第二步: 4-[(2S)-4-环丙基-4-羟基哌啶-2-基]苯甲酸甲酯 [30b (非对映体 1)]

methyl 4-[(2S)-4-cyclopropyl-4-hydroxypiperidin-2-yl]benzoate



30b (非对映体1)

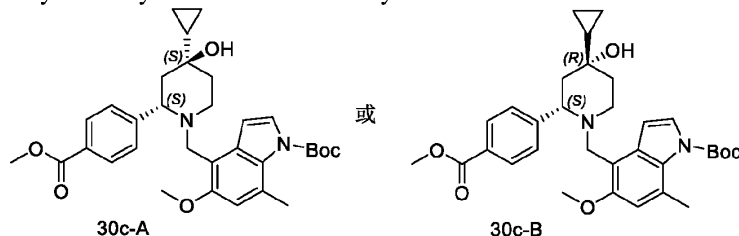
将 (2S)-4-环丙基-4-羟基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 [30a (非对映体 1)] (0.370 g, 0.903 mmol) 溶解在 5 mL 甲醇中, 加入 100 mg 10% 钯碳, 置换氢气三次, 置于氢气球氛围下反应 10 min。将反应液垫硅藻土过滤, 将滤液减压浓缩, 得粗品 4-[(2S)-4-环丙基-4-羟基哌啶-2-基]苯甲酸甲酯 [30b (非对映体 1)] (0.24 g)。

LCMS m/z = 276.1 $[\text{M}+1]^+$

化合物 30b (非对映体 1) 为结构 30b-A 或 30b-B 的其中一个异构体。

第三步: 4-[[[(2S)-4-环丙基-4-羟基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基]甲基]-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 [30c (非对映体 1)]

tert-butyl 4-[[[(2S)-4-cyclopropyl-4-hydroxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl]methyl]-5-methoxy-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate



30c (非对映体1)

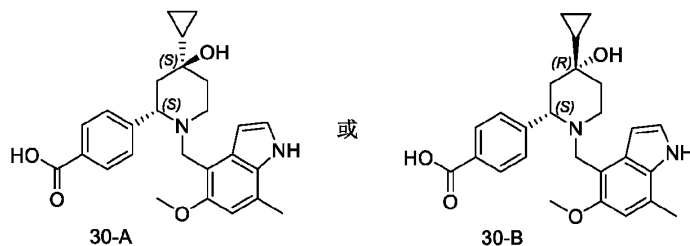
将上述粗品 4-[(2S)-4-环丙基-4-羟基哌啶-2-基]苯甲酸甲酯 [30b (非对映体 1)] (0.26 g) 溶解在 2 mL 乙酸异丙酯中, 加入马来酸 (0.11 g, 0.95 mmol), 室温搅拌 1 h。将反应液减压浓缩, 向残留物中加入 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (合成方法见 WO2015009616) (0.290 g, 1.00 mmol), 加入 33 mg Ir(CO)₂acac, 置换氢气三次, 置于氢气球氛围下升温至 80℃ 反应 16 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 残留物用 20 mL 二氯甲烷溶解, 用 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:0.7:3), 得到 4-[[[(2S)-4-环丙基-4-羟基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基]甲基]-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 [30c (非对映体 1)] (0.09 g, 收率: 16%)。

LCMS $m/z = 549.3 [M+1]^+$

化合物 30c (非对映体 1) 为结构 30c-A 或 30c-B 的其中一个异构体。

第四步: 4-[(2S)-4-环丙基-4-羟基-1-[(5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基]哌啶-2-基]苯甲酸 [化合物 30 (非对映体 1)]

4-[(2S)-4-cyclopropyl-4-hydroxy-1-[(5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl]piperidin-2-yl]benzoic acid



化合物30 (非对映体1)

将 4-[[[(2S)-4-环丙基-4-羟基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基]甲基]-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 [30c (非对映体 1)] (82 mg, 0.15 mmol) 溶解于 5 mL 甲醇中, 加入固体碳酸钾 (100 mg, 0.724 mmol), 升温至 80℃ 反应 3 h。将反应液降温至 60℃, 加入 3 mL 水和一水合氢氧化锂 (63 mg, 1.5 mmol), 继续在 60℃ 下反应 1 h。将反应体系冷却至室温, 过滤, 将滤渣用 10 mL 甲醇洗涤, 合并滤液, 冷却至 0℃, 用 5 mol/L 盐酸水溶液调滤液 pH 至 8, 得到的溶液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相, 制备

柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法：粗品用乙腈和水溶解，并用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系：乙腈/含 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液。梯度洗脱方法：乙腈由 5% 梯度洗脱 35% (洗脱时间 10 min)，得 4-[(2S)-4-环丙基-4-羟基-1-[(5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基]哌啶-2-基]苯甲酸 [化合物 30 (非对映体 1)] (30 mg，产率：46%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.79 (s, 1H), 8.00 – 7.91 (m, 2H), 7.70 – 7.55 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.50 – 6.42 (m, 1H), 3.90 – 3.76 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.62 – 3.46 (m, 2H), 3.28 – 3.14 (m, 1H), 2.56 – 2.30 (m, 5H), 1.65 – 1.17 (m, 4H), 0.79 – 0.65 (m, 1H), 0.35 – 0.21 (m, 2H), 0.18 – 0.05 (m, 2H)。

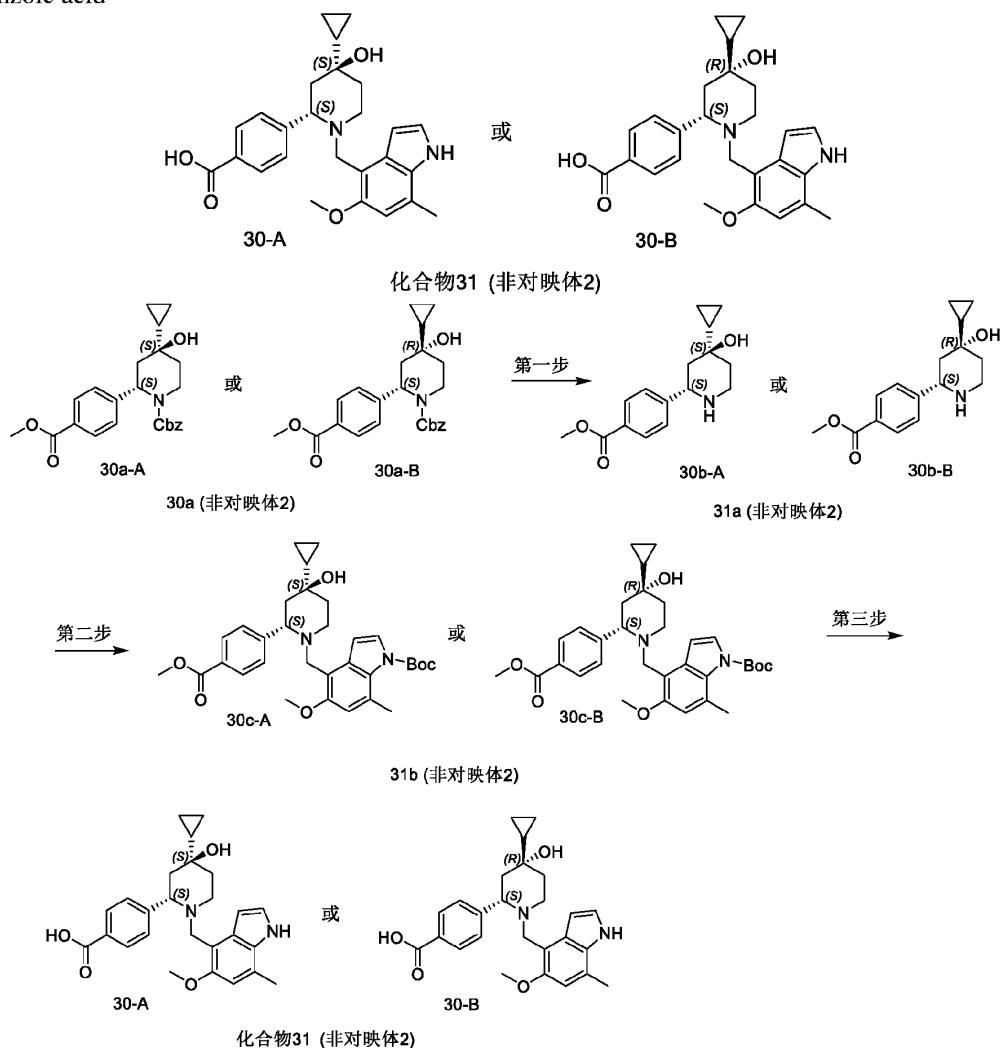
LCMS $m/z = 435.3$ $[\text{M}+1]^+$

化合物 30 (非对映体 1) 为结构 30-A 或 30-B 的其中一个异构体。

实施例 31:

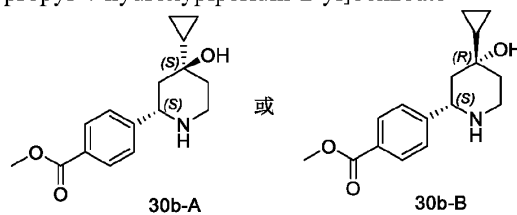
4-[(2S)-4-环丙基-4-羟基-1-[(5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基]哌啶-2-基]苯甲酸 [化合物 31 (非对映体 2)]

4-[(2S)-4-cyclopropyl-4-hydroxy-1-[(5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl]piperidin-2-yl]benzoic acid



第一步：4-[(2S)-4-环丙基-4-羟基哌啶-2-基]苯甲酸甲酯 [31a (非对映体 2)]

methyl 4-[(2S)-4-cyclopropyl-4-hydroxypiperidin-2-yl]benzoate



31a (非对映体2)

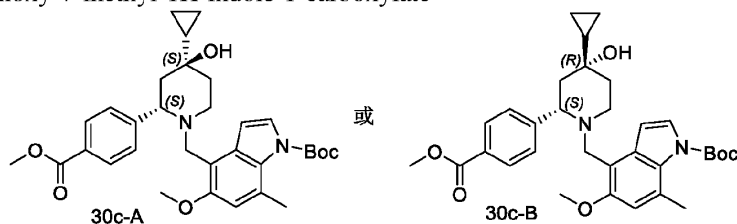
将 (2S)-4-环丙基-4-羟基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 [30a (非对映体 2)] (1.40 g, 3.42 mmol) 溶解在 15 mL 甲醇中, 加入 400 mg 10% 钯碳, 置换氢气三次, 置于氢气氛围下反应 20 min。将反应体系垫硅藻土过滤, 将滤液减压浓缩, 得粗品 4-[(2S)-4-环丙基-4-羟基哌啶-2-基]苯甲酸甲酯 [31a (非对映体 2)] (0.94 g)。

LCMS $m/z = 276.1 [M+1]^+$

化合物 31a (非对映体 2) 为结构 30b-A 或 30b-B 的其中一个异构体。

第二步：4-[[[(2S)-4-环丙基-4-羟基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基]甲基]-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 [31b (非对映体 2)]

tert-butyl 4-[[[(2S)-4-cyclopropyl-4-hydroxy-2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl]methyl]-5-methoxy-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate



31b (非对映体2)

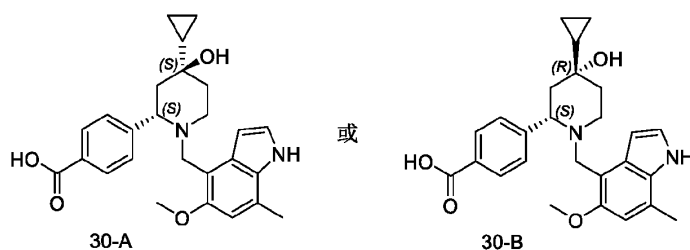
将上述粗品 4-[(2S)-4-环丙基-4-羟基哌啶-2-基]苯甲酸甲酯 [31a (非对映体 2)] (0.22 g) 溶解在 2 mL 乙酸异丙酯中, 加入马来酸 (0.093 g, 0.80 mmol), 室温搅拌 1 h。将反应液减压浓缩, 向残留物加入 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (合成方法见 WO2015009616) (0.240 g, 0.83 mmol), 加入 28 mg $\text{Ir}(\text{CO})_2\text{acac}$, 置换氢气三次, 置于氢气氛围下升温至 80°C 反应 16 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 残留物用 20 mL 二氯甲烷溶解, 用 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:0-7:3), 得 4-[[[(2S)-4-环丙基-4-羟基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基]甲基]-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 [31b (非对映体 2)] (0.37 g, 产率: 81%)。

LCMS $m/z = 549.6 [M+1]^+$

化合物 31b (非对映体 2) 为结构 30c-A 或 30c-B 的其中一个异构体。

第三步：4-[(2S)-4-环丙基-4-羟基-1-[(5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]哌啶-2-基]苯甲酸 [化合物 31 (非对映体 2)]

4-[(2S)-4-cyclopropyl-4-hydroxy-1-[(5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl]piperidin-2-yl]benzoic acid



化合物31 (非对映体2)

将 4-[(2S)-4-环丙基-4-羟基-2-(4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基]甲基]-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 [31b (非对映体 2)] (200 mg, 0.36 mmol) 溶解于 10 mL 甲醇中, 加入固体碳酸钾 (250 mg, 1.81 mmol), 升温至 80°C 反应 3 h。将反应液降温至 60°C, 加入 5 mL 水和一水合氢氧化锂 (150 mg, 3.57 mmol), 继续在 60°C 反应 1 h。将反应体系冷却至室温, 过滤, 将滤渣用 10 mL 甲醇洗涤, 合并滤液, 冷却至 0°C, 用 5 mol/L 盐酸水溶液调滤液 pH 至 8, 得到的溶液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相, 制备柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法: 粗品用乙腈和水溶解, 并用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/含 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液。梯度洗脱方法: 乙腈由 5% 梯度洗脱 35% (洗脱时间 10 min), 得 4-[(2S)-4-环丙基-4-羟基-1-[(5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]哌啶-2-基]苯甲酸 [化合物 31 (非对映体 2)] (84 mg, 收率: 54%)。

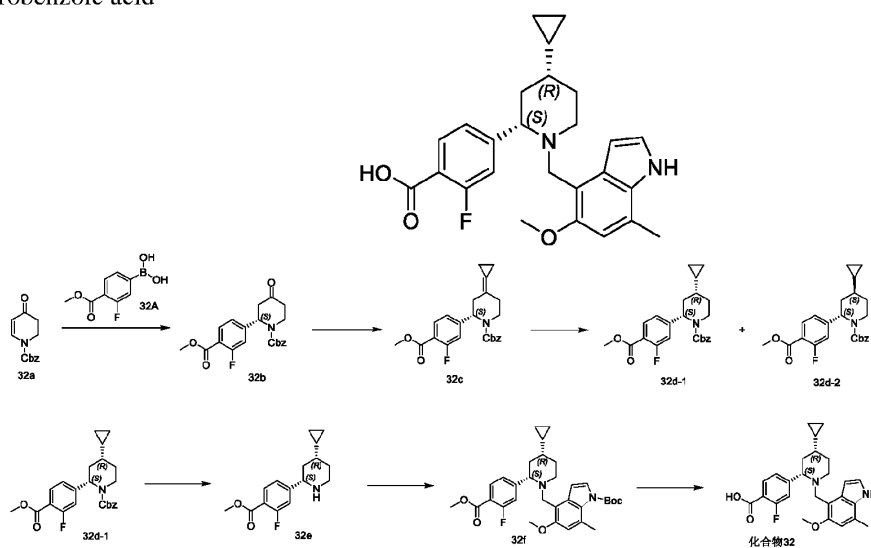
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.83 (s, 1H), 7.95 – 7.86 (m, 2H), 7.56 – 7.44 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.52 – 6.44 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63 – 3.52 (m, 1H), 3.47 – 3.37 (m, 1H), 3.27 – 3.16 (m, 1H), 2.74 – 2.61 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 – 2.20 (m, 1H), 1.80 – 1.32 (m, 5H), 0.48 – 0.16 (m, 4H).

LCMS m/z = 435.3 $[\text{M}+1]^+$

实施例 32:

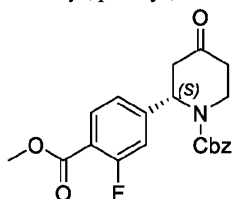
4-[(2S,4R)-4-环丙基-1-[(5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]哌啶-2-基]-2-氟苯甲酸 (化合物 32)

4-[(2S,4R)-4-cyclopropyl-1-[(5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl]piperidin-2-yl]-2-fluorobenzoic acid



第一步: (2S)-2-(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯 (32b)

benzyl (2S)-2-(3-fluoro-4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-oxopiperidine-1-carboxylate



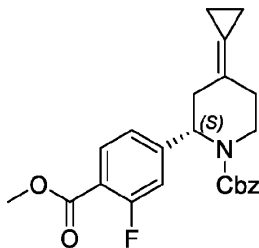
将 32a (12.0 g, 51.89 mmol) 溶解在 80 mL 2-甲基丁醇中, 依次加入 10 mL 水、32A (30.8 g, 155.6 mmol)、TEA (15.8 g, 156.1 mmol) 和 (S)-联萘(3,5-二甲苯基)膦 (CAS: 135139-00-3) (2.67 g, 3.63 mmol), 置换氮气三次, 加入乙酰丙酮酰双(亚乙基)化铑 (CAS: 12082-47-2) (0.54 g, 2.09 mmol), 置换氮气三次, 100°C反应 16 h。将反应体系冷却至室温, 垫硅藻土过滤, 将滤饼用 100 mL 乙酸乙酯洗涤, 将滤液减压浓缩, 粗品用 200 mL 乙酸乙酯溶解, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 (50 mL×3) 和 50 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离纯化 (乙酸乙酯:石油醚 (v/v) = 1:9-1:3), 得 32b (5.0 g, 产率: 25%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (t, 1H), 7.46 – 7.22 (m, 5H), 7.12 – 6.96 (m, 2H), 5.92 – 5.60 (m, 1H), 5.28 – 5.12 (m, 2H), 4.40 – 4.24 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.35 – 3.19 (m, 1H), 2.99 – 2.84 (m, 2H), 2.64 – 2.48 (m, 1H), 2.46 – 2.32 (m, 1H).

LCMS m/z = 386.4 $[\text{M}+1]^+$

第二步: (2S)-4-[亚环丙基]-2-(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (32c)

benzyl (2S)-4-[cyclopropylidene]-2-(3-fluoro-4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate



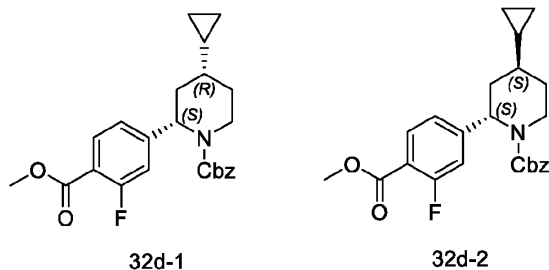
将 (3-溴丙基)三苯基溴化磷 (3.90 g, 8.40 mmol) 悬浮在 30 mL 四氢呋喃中, 氮气保护下冷却至 0°C, 慢慢加入叔丁醇钾 (1.89 g, 16.84 mmol), 继续 0°C 搅拌 1 h, 慢慢加入 32b (2.70 g, 7.01 mmol), 室温反应 16 h。将反应体系冷却至 0°C, 缓慢滴加饱和 10 mL 氯化铵水溶液, 加入 100 mL 乙酸乙酯和 100 mL 水, 分液, 有机相用 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 1:0-9:1), 得 32c (0.7 g, 产率: 24%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (t, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 5H), 7.13 – 7.00 (m, 2H), 5.68 – 5.51 (m, 1H), 5.34 – 5.14 (m, 2H), 4.27 – 4.10 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.08 – 2.95 (m, 1H), 2.87 – 2.65 (m, 2H), 2.46 – 2.29 (m, 2H), 1.14 – 0.96 (m, 4H).

LCMS m/z = 410.1 $[\text{M}+1]^+$

第三步: (2S,4R)-4-环丙基-2-(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (32d-1) 和 (2S,4S)-4-环丙基-2-(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-甲酸苄酯 (32d-2)

benzyl (2S,4R)-4-cyclopropyl-2-(3-fluoro-4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate and benzyl (2S,4S)-4-cyclopropyl-2-(3-fluoro-4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidine-1-carboxylate



将 32c (0.7 g, 1.71 mmol) 溶解在 10 mL DMF 中, 加入苯磺酰肼 (1.47 g, 8.54 mmol), 置换氮气三次, 100°C 反应 16 h。将反应体系冷却至室温, 加入 80 mL 水, 用正己烷萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤 (50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 1:0-9:1), 分别得 32d-1 (0.33 g, 产率: 47%) 和 32d-2 (0.17 g, 产率: 24%)。

32d-1 的 R_f 值: 0.3 (展开剂: 乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:9)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (t, 1H), 7.30 – 7.08 (m, 5H), 7.07 – 6.90 (m, 2H), 5.10 – 4.94 (m, 3H), 4.06 – 3.96 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.35 – 3.22 (m, 1H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 1.98 – 1.76 (m, 2H), 1.52 – 1.41 (m, 1H), 0.93 – 0.79 (m, 1H), 0.42 – 0.19 (m, 3H), 0.07 – -0.05 (m, 2H).

LCMS m/z = 412.5 [M+1]⁺

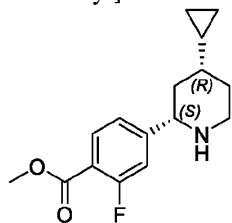
32d-2 的 R_f 值: 0.4 (展开剂: 乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:9)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (t, 1H), 7.49 – 7.21 (m, 5H), 7.05 – 6.87 (m, 2H), 5.70 – 5.40 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.35 – 4.10 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.83 – 2.65 (m, 1H), 2.50 – 2.30 (m, 1H), 1.85 – 1.55 (m, 2H), 1.45 – 1.22 (m, 1H), 0.70 – 0.33 (m, 4H), 0.12 – -0.06 (m, 2H).

LCMS m/z = 412.5 [M+1]⁺

第四步: 4-[(2S,4R)-4-环丙基哌啶-2-基]-2-氟苯甲酸甲酯 (32e)

methyl 4-[(2S,4R)-4-cyclopropylpiperidin-2-yl]-2-fluorobenzoate

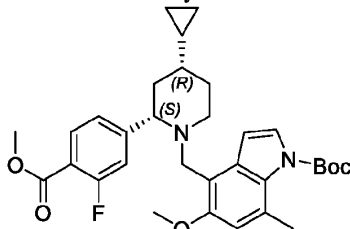


将 32d-1 (0.33 g, 0.8 mmol) 溶解在 5 mL 乙腈中, 氮气保护下冷却至 0°C, 慢慢滴加 TMSI (0.48 g, 2.39 mmol), 继续在 0°C 下反应 10 min。向反应体系中慢慢滴加 1 mL 无水甲醇, 慢慢滴加饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 8, 用二氯甲烷萃取 (20 mL×2), 合并有机相, 有机相用 10 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离纯化 (先用石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 9:1 洗脱, 再用甲醇:二氯甲烷 (v/v) = 1:20 洗脱), 得 32e (0.14 g, 产率: 63%)。

LCMS m/z = 278.4 [M+1]⁺

第五步: 4-[[[(2S,4R)-4-环丙基-2-(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基]甲基]-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (32f)

tert-butyl 4-[[[(2S,4R)-4-cyclopropyl-2-(3-fluoro-4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl]methyl]-5-methoxy-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate

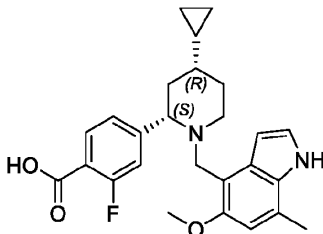


将 32e (0.14 g, 0.5 mmol) 溶解在 2 mL 乙酸异丙酯中, 加入马来酸 (0.058 g, 0.5 mmol), 室温搅拌 1 h 后, 将反应液减压浓缩, 向残留物中加入 10 mL 无水乙醇、4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (合成方法见 WO2015009616) (0.15 g, 0.52 mmol) 和 0.035 g Ir(CO)₂acac, 置换氢气三次, 置于氢气球氛围下 80°C 反应 16 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 残留物用 30 mL 乙酸乙酯溶解, 用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 8, 分液, 有机相用 10 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 1:0-17:3), 得 32f (0.14 g, 产率: 51%)。

LCMS $m/z = 551.3 [M+1]^+$

第六步: 4-[(2S,4R)-4-环丙基-1-[(5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基]哌啶-2-基]-2-氟苯甲酸 (化合物 32)

4-[(2S,4R)-4-cyclopropyl-1-[(5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl]piperidin-2-yl]-2-fluorobenzoic acid



将 32f (0.14 g, 0.25 mmol) 溶解于 5 mL 甲醇中, 加入碳酸钾 (0.17 g, 1.23 mmol), 80°C 回流反应 3 h。将反应体系冷却至室温, 加入 1 mL 水和一水合氢氧化锂 (0.1 g, 2.38 mmol), 80°C 反应 1 h。将反应体系冷却至室温, 过滤, 将滤渣用 10 mL 甲醇洗涤, 收集滤液, 0°C 下用 5 mol/L 盐酸调 pH 至 8, 得到的溶液经纯化, 得化合物 32 (0.07 g, 产率: 64%)。

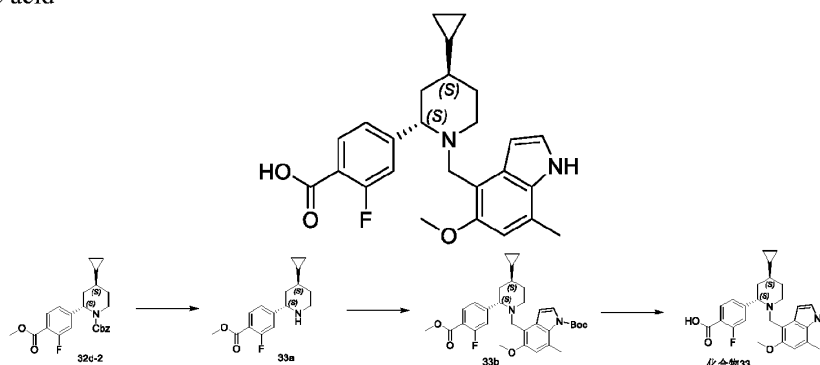
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.82 (t, 1H), 7.45 – 7.27 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.45 – 4.24 (m, 2H), 4.12 – 3.96 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.58 – 3.43 (m, 1H), 3.26 – 3.10 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.22 – 2.07 (m, 1H), 2.02 – 1.52 (m, 3H), 1.16 – 0.98 (m, 1H), 0.70 – 0.35 (m, 3H), 0.30 – 0.10 (m, 2H).

LCMS $m/z = 437.2 [M+1]^+$

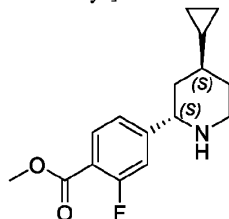
实施例 33:

4-[(2S,4S)-4-环丙基-1-[(5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基]哌啶-2-基]-2-氟苯甲酸 (化合物 33)

4-[(2S,4S)-4-cyclopropyl-1-[(5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl]piperidin-2-yl]-2-fluorobenzoic acid



第一步: 4-[(2S,4S)-4-环丙基哌啶-2-基]-2-氟苯甲酸甲酯 (33a)
methyl 4-[(2S,4S)-4-cyclopropylpiperidin-2-yl]-2-fluorobenzoate

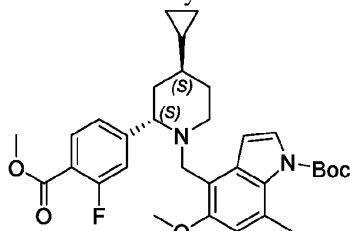


将 32d-2 (0.17 g, 0.41 mmol) 溶解在 5 mL 乙腈中, 氮气保护下冷却至 0°C, 慢慢滴加 TMSI (0.24 g, 1.2 mmol), 继续在 0°C 下反应 10 min。向反应体系中慢慢滴加 1 mL 无水甲醇, 慢慢滴加饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 8, 用二氯甲烷萃取 (20 mL×2), 合并有机相, 有机相用 10 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离纯化 (先用石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 9:1 洗脱, 再用甲醇:二氯甲烷 (v/v) = 1:20 洗脱), 得 33a (0.05 g, 产率: 44%)。

LCMS $m/z = 278.4 [M+1]^+$

第二步: 4-[[[(2S,4S)-4-环丙基-2-(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)哌啶-1-基]甲基]-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (33b)

tert-butyl 4-[[[(2S,4S)-4-cyclopropyl-2-(3-fluoro-4-(methoxycarbonyl)phenyl)piperidin-1-yl]methyl]-5-methoxy-7-methyl-1H-indole-1-carboxylate



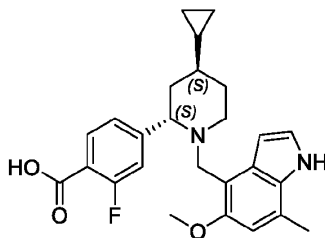
将 33a (0.05 g, 0.18 mmol) 溶解在 2 mL 乙酸异丙酯中, 加入马来酸 (0.021 g, 0.18 mmol), 室温搅拌 1 h 后, 将反应液减压浓缩, 向残留物中加入 10 mL 无水乙醇、4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (合成方法见 WO2015009616) (0.055 g, 0.19 mmol) 和 0.013 g $\text{Ir}(\text{CO})_2\text{acac}$, 置换氢气三次, 置于氢气球氛围下 80°C 反应 16 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 残留物用 30 mL 乙酸乙酯溶解, 用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 8, 分液,

有机层用 10 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶柱色谱分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 1:0-17:3），得 33b (0.05 g，产率：50%)。

LCMS $m/z = 551.3 [M+1]^+$

第三步：4-[(2S,4S)-4-环丙基-1-[(5-甲氧基-7-甲基-1H-吲哚-4-基)甲基]哌啶-2-基]-2-氟苯甲酸（化合物 33）

4-[(2S,4S)-4-cyclopropyl-1-[(5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl]piperidin-2-yl]-2-fluorobenzoic acid



将 33b (0.05 g, 0.091 mmol) 溶解于 5 mL 甲醇中，加入碳酸钾 (0.063 g, 0.456 mmol)，80°C 回流反应 3 h。将反应体系冷却至室温，加入 1 mL 水和一水合氢氧化锂 (0.038 g, 0.91 mmol)，80°C 反应 1 h。将反应体系冷却至室温，过滤，将滤渣用 10 mL 甲醇洗涤，收集滤液，0°C 下用 5 mol/L 盐酸调 pH 至 8，得到的溶液经纯化，得化合物 33 (0.038 g，产率：96%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.82 (t, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.79 – 4.62 (m, 1H), 4.47 – 4.32 (m, 1H), 4.24 – 4.10 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.58 – 3.35 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.38 – 1.77 (m, 4H), 1.50 – 1.26 (m, 1H), 1.16 – 1.01 (m, 1H), 0.73 – 0.57 (m, 2H), 0.27 – 0.12 (m, 2H).

LCMS $m/z = 437.2 [M+1]^+$

生物测试例 1:

CVF (1 μM), FB (1 μM) 和 FD (300 nM) Assay buffer (pH = 7.4, 10 mM MgCl_2 , 0.05% (m/v), CHAPS) 中室温孵育 3 h，使全部 FB 被 FD 裂解成 Ba 和生成 CVF:Bb 复合物。SDS-PAGE 分析证实 FB 完全水解，即生成的 CVF:Bb 复合物浓度为 300 nM。使用 Assay buffer 将 CVF:Bb 复合物稀释成 3 nM 浓度，在室温下与不同浓度的化合物在检测缓冲液中预孵育 1 小时。加入 C3 使其终浓度为 1 μM ，开始酶促反应。室温反应 1 h 后，加入蛋白酶抑制剂混合物（罗氏完全抑制剂片）停止酶反应。用酶联免疫吸附法定量 C3a 的生成，操作如下。将上述终止反应后的反应样品 3 μL 移入 384 孔高容量蛋白结合板 (NUNC Maxisorp™)，并预先加入 97 μL /孔的 100 mM 碳酸钠缓冲液 (pH 9.0, 1 M NaCl)。4°C 孵育过夜后，用 washing buffer (pH 7.4、含 0.05% (v/v) Tween 20 的 PBS) 冲洗检测板。加入 Starting Block T20 (PIERCE, #37539) 室温下静置 5 分钟封闭。再次使用 washing buffer 洗涤酶标板。加入 Anti-C3a neoepitope antibody，终浓度为 0.2 $\mu\text{g}/\text{well}$ ，室温孵育 60 分钟，用 washing buffer 洗涤孔板。加入 HRP 标记的二抗，浓度为 0.2 $\mu\text{g}/\text{well}$ ，室温孵育 60 分钟。用 washing buffer 洗涤孔板。加入 Quantablu fluorogenic 过氧化物酶底物 100 μL (#15169, PIERCE) 在室温下孵育 20 分钟。使用酶标仪设置激发光 325nm，发射光 420nm 读取荧光值。利用非线性回归分析软件，从 FB 活性抑制率与抑制剂浓度图中计算 IC_{50} 值。

结论：本发明化合物对补体因子 B 具有良好的抑制作用。

生物测试例 2:

化合物对补体替代通路的抑制作用采用 IBL 替代通路试剂盒 (COMPL AP330 RUO) 检测。收集健康志愿者血清, 1 份用 20 mM EDTA 的明胶缓冲液(0.15 mM CaCl₂, 141 mM NaCl, 4.5 mM MgCl₂, 4.2 mM HEPES, 0.1% pH 7.4 时的明胶)稀释至 50% (v/v) , 一份用 20 mM EGTA 的明胶缓冲液稀释至 50% (v/v)。化合物使用 DMSO 配制为终浓度的 100 倍的工作液。临用前, 上述 50%血清分别使用试剂盒中 AP 稀释液 1/18 稀释。99 份稀释后的含 EGTA 的血清加入 1 份化合物工作液 (v/v) 或 DMSO (为阳性对照 PC) 预处理 30min, 99 份稀释后的含 EDTA 的血清加入 1 份 DMSO (v/v) 为阴性对照 (NC)。将上述化合物 (或 DMSO) 预处理后的血清按 100μL/well 加入 LPS 包被的 96 孔板, 37°C 孵育 1h 后, 用试剂盒洗涤液洗涤 3 次, 按试剂盒说明书加入共轭显色底物, 酶标仪读取 405nm 吸光度。采用以下公式计算化合物对替代通路的抑制活性。

$$\text{抑制率}\% = 100\% \times \frac{OD^{CPD} - OD^{NC}}{OD^{PC} - OD^{NC}}$$

OD^{CPD} 为加入抑制剂的 OD 值, OD^{NC} 为阴性对照的 OD 值, OD^{PC} 为阳性对照的 OD 值。

使用 graphpad 对化合物的终浓度和抑制率进行非线性回归, 得到化合物对替代通路抑制的 IC₅₀。

抑制替代通路的 IC₅₀ 值结果见表 1。

表 1 本发明化合物抑制替代通路的 IC₅₀ 值

序号	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
1	化合物 1-a 的三氟乙酸盐	A
2	化合物 2-a (非对映体 1) 的三氟乙酸盐	A
3	化合物 2-b (非对映体 2) 的三氟乙酸盐	A
4	化合物 3 的三氟乙酸盐	A
5	化合物 4	A
6	化合物 5 (非对映体 1) 的三氟乙酸盐	A
7	化合物 5-1 (非对映体 2) 的三氟乙酸盐	A
8	化合物 6 的三氟乙酸盐	A
9	[化合物 7 (非对映体 1)] 的三氟乙酸盐	A
10	[化合物 8 (非对映体 1)] 的甲酸盐	A
11	化合物 10 (非对映体 1)	A
12	化合物 11 (非对映体 1) 的铵盐	A
13	化合物 12 的铵盐	A
14	化合物 13	A
15	化合物 27-1	A

A: <200 nM; B: 200-1000 nM; C: >1000 nM。

结论: 本发明化合物对补体替代通路具有显著的抑制作用。

生物测试例 3:

CVF (1 μM), FB (1 μM)和 FD (300 nM)在 Assay buffer (pH = 7.4, 10 mM MgCl₂, 0.05% (m/v), CHAPS) 中室温孵育 3 h, 使全部 FB 被 FD 裂解成 Ba 和生成 CVF:Bb 复合物。SDS-

PAGE 分析证实 FB 完全水解，即生成的 CVF:Bb 复合物浓度为 300 nM。使用 Assay buffer 将 CVF:Bb 复合物稀释成 5 nM 浓度，在室温下与不同浓度的化合物在检测缓冲液中预孵育 1 小时。加入 C3 使其终浓度为 1 μM，开始酶促反应。室温反应 1 h 后，加入蛋白酶抑制剂混合物（罗氏完全抑制剂片）停止酶反应。使用 Human C3a ELISA kit（Hycult HK354-01），根据试剂盒说明书测定 C3a 的生成。以 FB 活性抑制率与抑制剂浓度作图，使用 graphpad 非线性回归计算 IC₅₀ 值。

抑制 FB 活性的 IC₅₀ 值结果见表 2。

表 2 本发明化合物抑制 FB 活性的 IC₅₀ 值

序号	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
1	化合物 1-a 的三氟乙酸盐	A
2	化合物 2-b (非对映体 2) 的三氟乙酸盐	A
3	化合物 4	A
4	化合物 5 (非对映体 1) 的三氟乙酸盐	A
5	化合物 6 的三氟乙酸盐	A

A: <500 nM; B: 500-1000 nM; C: >1000 nM。

结论：本发明化合物对 FB 活性具有显著的抑制作用。

生物测试例 4:

小鼠静脉给予 0.5 mg/ml LPS 溶液，100 μL/只造模，naive 组给予生理盐水。小鼠在注射生理盐水/LPS 溶液 3.5 h 后给予化合物，naive 组和模型组给予溶媒（0.5% MC + 0.5% Tween 80）。各组小鼠注射生理盐水/LPS 7.5 h 后使用眼眶采集血液并分离血浆。血浆使用小鼠 C3a ELISA 试剂盒（NOVUS/NBP2-70037）检测 C3a 水平，并计算 C3a 的抑制率。公式如下：

抑制率% = $\left(1 - \frac{Ct - Cnaive}{Cmodel - Cnaive}\right) * 100\%$

其中:Ct, 给药后的 C3a 水平; Cnaive, naive 组 C3a 水平; Cmodel, 模型组 C3a 水平.

给药采血时间计划表

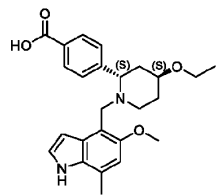
Time point	0 h	3.5 h	7.5h
Treatment	LPS	CPDs	Plasma collection

本发明化合物对小鼠体内 C3a 水平的抑制率的结果见表 3。

表 3 本发明化合物在小鼠体内 C3a 水平的抑制率

序号	化合物编号	剂量	抑制率
1	对照化合物(LNP023)的三氟乙酸盐	60 mg/kg	37.36%
2	化合物 2-b (非对映体 2) 的三氟乙酸盐	60 mg/kg	73.12%
3	化合物 2-b (非对映体 2) 的三氟乙酸盐	30 mg/kg	35.04%

结论：本发明化合物对小鼠体内 C3a 水平具有明显的抑制，优于对照化合物。



对照化合物(LNP023)结构:

5.大鼠药代动力学测试

实验目的: 本试验通过单剂量静脉和灌胃给予受试物于 SD 大鼠，测定大鼠血浆中受试物的浓度，评价受试物在大鼠体内药代特征。

试验动物: 雄性 SD 大鼠，200~250g，6~8 周龄，6 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

试验方法: 试验当天，6 只 SD 大鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14 h，给药后 4 h 给食。

表 4

组别	数量	给药信息						
	雄性	受试物	给药剂量* (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药方式	溶媒
G1	3	本发明化合物	10	1	10	血浆	口服 (灌胃)	0.5%MC
G2	3	本发明化合物	1	0.2	5	血浆	静脉注射	5%DMA+ 5%Solutol+ 90% Saline

*剂量以游离碱计。

取样: 于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.15 mL，置于 EDTAK2 离心管中。5000 rpm，4℃ 离心 10 min，收集血浆。

IV&PO 组采集血浆时间点：0, 5 min, 15 min, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。

分析检测前，所有样品存于-60℃。用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

表 5 本发明化合物在大鼠血浆中药代动力学参数受试化合物	给药方式*	C _{max} (ng·mL ⁻¹)	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng/mL·h)	F%
化合物 7 (非对映体 1)的三氟乙酸盐	i.g. (10 mg/kg)	1128	3.20	-	9164	72.1
化合物 13	i.g. (10 mg/kg)	1602	3.41	0.583	6034	65.5

化合物 10 (非对映体 1)	i.g. (10 mg/kg)	2244	4.15	0.333	7925	57.8
LNP023	i.g. (10 mg/kg)	867	3.39	3.5	9867	49

*注：i.g.（灌胃）给予化合物

结论：运用本发明化合物在大鼠体内具有良好的口服吸收,相比于 LNP023，化合物 7(非对映体 1)的三氟乙酸盐、化合物 13 和化合物 10 (非对映体 1)在大鼠体内具有更高的最大血药浓度和口服生物利用度，化合物 13 和化合物 10 (非对映体 1)的达峰时间更短。

6.小鼠药代动力学测试

实验目的：本试验通过单剂量静脉和灌胃给予受试物于 C57 小鼠，测定小鼠血浆中受试物的浓度，评价受试物在小鼠体内药代特征。

试验动物：雄性 C57 小鼠，20~25g，6~8 周龄，18 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

试验方法：试验当天，18 只 C57 小鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14 h，给药后 4 h 给食。

表 6

组别	数量		给药信息					
	雄性	受试物	给药剂量* (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药方式	溶媒
G1	9	本发明化合物	10	1	10	血浆	口服 (灌胃)	0.5%MC (含 0.5% Tween 80)
G2	9	本发明化合物	1	0.2	5	血浆	静脉注射	5% DMA+5% Solutol+90% Saline

*剂量以游离碱计。

取样：于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.08 mL，置于 EDTAK2 离心管中。5000 rpm，4℃ 离心 10 min，收集血浆。

IV&PO 组采集血浆时间点：0, 5 min, 15 min, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。

分析检测前，所有样品存于-60℃。用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

表 7 本发明化合物在小鼠血浆中药代动力学参数

受试化合物	给药方式*	AUC _{0-t} (ng/mL·h)	F%
化合物 5 (非对映体 1) 的三氟乙酸盐	i.g. (10 mg/kg)	15884	81.5

*注：i.g.（灌胃）给予化合物

结论：运用本发明化合物在小鼠体内具有良好的口服吸收。

7.犬药代动力学测试

实验目的：本试验通过单剂量静脉和灌胃给予受试物于比格犬，测定比格犬血浆中受试物的浓度，评价受试物在比格犬体内药代特征。

试验动物：雄性比格犬，8~11 kg，1~3 年龄，6 只/化合物。购于北京玛斯生物技术有限公司。

试验方法：试验当天，6 只比格犬按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 14~18 h，给药后 4 h 给食。

表 8

组别	数量	给药信息						
	雄性	受试物	给药剂量* (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药方式	溶媒
G1	3	本发明化合物	5	1	5	血浆	口服 (灌胃)	0.5%MC (含 0.5% Tween 80)
G2	3	本发明化合物	1	0.5	2	血浆	静脉注射	5%DMA+5%Solutol+90% Saline

*剂量以游离碱计。

取样：于给药前及给药后通过颈静脉或四肢静脉取血 1.0 mL，置于 EDTAK2 离心管中。5000 rpm，4℃ 离心 10 min，收集血浆。

IV&PO 组采集血浆时间点：0, 5 min, 15 min, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h。

分析检测前，所有样品存于-60℃。用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

表 9 本发明化合物在犬血浆中药代动力学参数

受试化合物	给药方式*	AUC ₀₋₁ (ng/mL·h)	T _{1/2} (h)	F%
化合物 5 (非对映体 1) 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	49274	20.9	62.6
化合物 7 (非对映体 1) 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	45447	15.1	75.5
化合物 13	i.g. (5 mg/kg)	36058	7.26	>60
化合物 10 (非对映体 1)	i.g. (5 mg/kg)	25318	8.89	56.2
LNP023 的三氟乙酸盐	i.g. (4 mg/kg)	19129	7.06	45.9

*注：i.g.（灌胃）给予化合物

结论：运用本发明化合物在比格犬体内具有良好的口服吸收。

8.猴药代动力学测试

实验目的：本试验通过单剂量静脉和灌胃给予受试物于食蟹猴，测定猴血浆中受试物的浓度，评价受试物在猴体内药代特征。

试验动物：雄性食蟹猴，3~5 kg，3~6 年龄，6 只/化合物。购于苏州西山生物技术有限公司。

试验方法：试验当天，6 只猴按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 14~18 h，给药后 4 h 给食。

表 10

组别	数量	给药信息						
	雄性	受试物	给药剂量* (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药方式	溶媒
G1	3	本发明化合物	5	1	5	血浆	口服 (灌胃)	0.5%MC (含 0.5% Tween 80)
G2	3	本发明化合物	1	0.5	2	血浆	静脉注射	5%DMA+5%Solutol+90% Saline

*剂量以游离碱计。

取样：于给药前及给药后通过四肢静脉取血 1.0 mL，置于 EDTAK2 离心管中。5000 rpm，4℃ 离心 10 min，收集血浆。

IV&PO 组采集血浆时间点：0, 5 min, 15 min, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h。

分析检测前，所有样品存于-60℃。用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

表 11 本发明化合物在猴血浆中药代动力学参数

受试化合物	给药方式*	AUC _{0-t} (ng/mL·h)	F%
化合物 5 (非对映体 1) 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	38759±1429	54.1±2.0
化合物 7 (非对映体 1)的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	48279±3664	98.3±7.5
化合物 13	i.g. (5 mg/kg)	16603±1071	70.5±4.5
LNP023 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	13188±1472	35.2±3.9

*注：i.g.（灌胃）给予化合物

结论：运用本发明化合物在猴体内具有良好的口服吸收，相比于 LNP023 的三氟乙酸盐，化合物 5 (非对映体 1) 的三氟乙酸盐、化合物 7(非对映体 1)的三氟乙酸盐和化合物 13 在猴体内具有更高的口服暴露和生物利用度。

9.Caco2 渗透性测试

试验使用单层 Caco-2 细胞，在 96 孔 Transwell 板中采用三平行孵育。将含有本发明化合物（2 μM）或对照化合物地高辛（10 μM）、纳多洛尔（2 μM）和美托洛尔（2 μM）的转运缓冲溶液（HBSS，10 mM HEPES，pH 7.4±0.05）加入顶端侧或基底侧的给药端孔中。对应接收端孔中加入含 DMSO 的转运缓冲溶液。在 37±1℃ 条件下孵育 2 小时后，取出细胞板并从顶端和底端各取出适量样品至新的 96 孔板中。随后加入含内标的乙腈沉淀蛋白。使用 LC MS/MS 分析样品并测定本发明化合物和对照化合物的浓度。浓度数据用于计算从单层细胞顶端侧向基底侧、以及基底侧向顶端转运的表观渗透系数，从而计算外排率。用荧光黄的渗漏评价孵育 2 小时后单层细胞的完整性。

表 12 本发明化合物的 Caco2 测试结果

受试化合物	Mean P _{app} (10 ⁻⁶ cm/s)		Efflux Ratio
	A to B	B to A	
化合物 5 (非对映体 1) 的三氟乙酸盐	2.17	23.9	11.0
化合物 7 (非对映体 1)的三氟乙酸盐	1.77	19.4	11.0
化合物 10(非对映体 1)	2.62	12.1	4.62
化合物 13	2.55	20.9	8.18
LNP023 的三氟乙酸盐	0.570	14.4	25.3

结论：本发明化合物具有良好的 Caco2 渗透性，相比于 LNP023 的三氟乙酸盐，化合物 5 (非对映体 1) 的三氟乙酸盐、化合物 7 (非对映体 1)的三氟乙酸盐、化合物 10(非对映体 1)、化合物 13 具有更优异的渗透性和更低的外排率。

测试例 8：测试化合物的肝微粒体稳定性

孵育体系总体积为 100 μ L，介质为 100 mM 磷酸缓冲液（PBS，pH 7.4），包括终浓度为 0.50 mg/mL 的肝微粒体蛋白、1.00 μ M 受试物和 1.00 mM 的 NADPH，采用 37°C 水浴进行孵育，分别在反应 0、5、10、20、30、60 min 后加入 300 μ L 冰冷含内标的乙腈终止反应。阴性对照采用相应种属的热失活肝微粒体进行孵育，孵育时间点分别为 0，60 min。采用 LC/MS/MS 方法检测样品中受试物浓度，计算化合物的剩余率。

本发明化合物肝微粒体稳定性结果见下表 13。

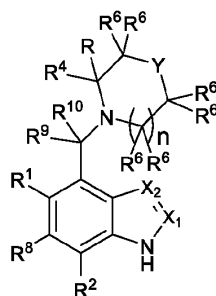
表 13. 测试化合物的肝微粒体稳定性

序号	化合物	Remaining% (T = 60 min)				
		HLM0.5	CLM0.5	DLM0.5	RLM0.5	MouLM0.5
1	化合物 5 (非对映体 1) 的三氟乙酸盐	>90	>90	>90	>90	>90

结论：本发明化合物具有良好的肝微粒体稳定性。

权利要求书

1、一种化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中化合物选自通式(I)所述的化合物，



(I)

R^1 选自 H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $-W-R^{1d}$ 、 $-CH_2NHC(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-CH_2C(=O)R^{1c}$ 、 $-OCH_2C(=O)R^{1c}$ 、 C_{3-8} 碳环基或 3 至 10 元杂环基，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述 3 至 10 元杂环基或 3 至 8 元杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

p 选自 0、1 或 2；

n 选自 0、1 或 2；

W 选自 O 或 S；

R^2 选自卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，其中所述烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、氰基或 NH_2 的取代基所取代；

X_1 和 X_2 各自独立选自 N 或 CR^3 ；

Y 选自 NR^7 或 $C(R^7)_2$ ；

R^6 各自独立选自 H、卤素、OH、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，其中所述烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R^7 各自独立选自 H、卤素、OH、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ 、 C_{3-8} 碳环基或 3 至 10 元杂环基，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基氧取代的 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述 3 至 10 元杂环基或 3 至 8 元杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

作为选择，两个 R^7 和与其相连的碳原子一起形成 3-6 元杂环基，其中所述杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述 3-6 元杂环基或 3 至 8 元杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

作为选择, 相邻位置的 R^6 与 R^7 可以形成双键;

作为选择, 两个 R^6 和与其相连的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基, 其中所述环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、或者氰基取代的 C_{1-6} 烷基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^3 各自独立选自 H、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-CH_2C(=O)R^{1c}$ 、 $-S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $-CH_2NHC(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-OCH_2C(=O)R^{1c}$ 、 C_{3-6} 碳环基或 5 至 6 元杂芳基, 其中所述烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^{1c} 选自 OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷氧基、 NHC_{1-4} 烷基或 $N(C_{1-4}$ 烷基)₂;

R 选自 H、 C_{1-6} 烷基, 其中所述烷基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、或者氰基取代的 C_{1-6} 烷基的取代基所取代;

R^4 选自 C_{5-12} 碳环基、5 至 12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5 至 12 元杂芳基, 其中所述碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个 R^5 取代, 其中所述杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^5 各自独立选自 H、卤素、OH、氰基、 $-C(=O)R^{4c}$ 、 $-S(=O)_2R^{4c}$ 、 $-CH_2C(=O)R^{4c}$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^{4e}$ 、 $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^{4e}$ 、 $-S(=O)_2NR^{4e}R^{4f}$ 、 $-P(O)R^{4c}R^{4d}$ 、

$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---S---R}^{4a} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{N}^{R^{4b}} \\ \parallel \\ \text{---S---R}^{4a} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或 4 至 12 元杂环基, 其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 5 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^{4a} 、 R^{4b} 各自独立选自 H、OH、氰基、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 碳环基、4 至 10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5 至 10 元杂芳基, 其中所述烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述 4 至 10 元杂环基或 3 至 8 元杂环基、杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^{4c} 、 R^{4d} 各自独立选自 H、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-OR^{1d}$ 、 $-C_{3-8}$ 碳环基、4 至 10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5 至 10 元杂芳基, 其中所述烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述 4 至 10 元杂环基或 3 至 8 元杂环基、杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^{4e} 、 R^{4f} 各自独立选自 H、OH、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、或 5 至 12 元杂环基, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^{1a} 、 R^{1b} 各自独立选自 H、 C_{1-6} 烷基, 其中所述烷基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^{1d} 各自独立选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 碳环基或 4 至 10 元杂环基, 其中所述烷基、碳环基或杂环基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述 4 至 10 元杂环基或 3 至 8 元杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^8 选自 H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $-CH_2NHC(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-OCH_2C(=O)R^{1c}$ 、 C_{3-8} 碳环基或 3 至 10 元杂环基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述 3 至 10 元杂环基或 3 至 8 元杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^9 或 R^{10} 各自独立选自 H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-8} 碳环基或 3 至 10 元杂环基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述 3 至 10 元杂环基或 3 至 8 元杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

当 Y 选自 $C(R^7)_2$, R^7 选自 H、OH、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、未取代的 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基或未取代的 C_{1-6} 烷氧基, 且两个 R^7 和与其相连的碳原子未一起形成 3-6 元杂环基时, 需满足如下条件之一:

- 1) R^1 选自 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基取代的 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基取代的 C_{1-6} 烷基、 $-W-C_{3-8}$ 碳环基或 $-W-4$ 至 10 元杂环基, 其中所述炔基、烷基、碳环基、杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述 4 至 10 元杂环基或 3 至 8 元杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;
- 2) 相邻位置的 R^6 与 R^7 形成双键;
- 3) 两个 R^6 和与其相连的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基, 其中所述环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、或者氰基取代的 C_{1-6} 烷基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;
- 4) X_2 选自 N。

2、根据权利要求 1 所述化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶,

R^1 选自 H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-S(=O)_pC_{1-4}$ 烷基、 $-W-R^{1d}$ 、 $-CH_2NHC(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-CH_2C(=O)R^{1c}$ 、 $-OCH_2C(=O)R^{1c}$ 、 C_{3-6} 碳环基或 4 至 8 元杂环基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳环

基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述 4 至 8 元杂环基或 3 至 8 元杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R² 选自卤素、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基，其中所述烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、氰基或 NH₂ 的取代基所取代；

X₁ 和 X₂ 各自独立选自 N 或 CR³；

R⁶ 各自独立选自 H、卤素、OH、-NR^{1a}R^{1b}、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基，其中所述烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R⁷ 各自独立选自 H、卤素、OH、-NR^{1a}R^{1b}、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-C(=O)R^{1d}、-S(=O)₂R^{1d}、C₃₋₆ 碳环基或 3 至 8 元杂环基，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷基取代的 C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷基取代的 C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷基氧取代的 C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述 3 至 8 元杂环基各自含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

作为选择，两个 R⁷ 和与其相连的碳原子一起形成 3-6 元杂环基，其中所述杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、-C(=O)R^{1d}、-S(=O)₂R^{1d}、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述 3-6 元杂环基或 3 至 8 元杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

作为选择，相邻位置的 R⁶ 与 R⁷ 可以形成双键；

作为选择，两个 R⁶ 和与其相连的原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基，其中所述环烷基、杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R³ 各自独立选自 H、卤素、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-CH₂C(=O)R^{1c}、-S(=O)_pC₁₋₄ 烷基、-CH₂NHC(O)C₁₋₄ 烷基、-OCH₂C(=O)R^{1c}、C₃₋₆ 碳环基或 5 至 6 元杂芳基，其中所述烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、碳环基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代，其中所述杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R^{1c} 选自 OH、NH₂、C₁₋₄ 烷氧基、NHC₁₋₄ 烷基或 N(C₁₋₄ 烷基)₂；

R 选自 H、C₁₋₄ 烷基，其中所述烷基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代；

R⁴ 选自 C₅₋₇ 单环碳环基、C₅₋₁₂ 并环碳环基、C₅₋₁₂ 螺环碳环基、C₅₋₁₂ 元桥环碳环基、5 至 7 元单环杂环基、5 至 12 元并环杂环基、5 至 12 元螺环杂环基或 5 至 12 元的桥环杂环基、

C₆₋₁₀ 芳基或 5 至 10 元杂芳基, 其中所述碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个 R⁵ 所取代, 其中所述杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R⁵ 各自独立选自 H、卤素、OH、氰基、-C(=O)R^{4e}、-S(=O)₂R^{4e}、-CH₂C(=O)R^{4e}、-C(=O)NHS(=O)₂R^{4e}、-C(=O)NR^{4e}R^{4f}、-S(=O)₂NHC(=O)R^{4e}、-S(=O)₂NR^{4e}R^{4f}、-P(O)R^{4c}R^{4d}、

、、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基或 4 至 10 元杂环基, 其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 5 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^{4a}、R^{4b} 各自独立选自 H、OH、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 碳环基、4 至 8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5 至 6 元杂芳基, 其中所述烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述 4 至 8 元杂环基或 3 至 8 元杂环基、杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^{4c}、R^{4d} 各自独立选自 H、OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-NR^{1a}R^{1b}、-OR^{1d}、C₃₋₆ 碳环基、4 至 8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5 至 10 元杂芳基, 其中所述烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述 4 至 8 元杂环基或 3 至 8 元杂环基、杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^{4e}、R^{4f} 各自独立选自 H、OH、-NR^{1a}R^{1b}、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基、5 至 10 元杂环基, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^{1a}、R^{1b} 各自独立选自 H、C₁₋₄ 烷基, 其中所述烷基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代;

R^{1d} 各自独立选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 碳环基或 4 至 8 元杂环基, 其中所述烷基、碳环基或杂环基任选被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述 4 至 8 元杂环基或 3 至 8 元杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R⁸、R⁹ 或 R¹⁰ 各自独立选自 H、卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代;

当 Y 选自 C(R⁷)₂, R⁷ 选自 H、OH、-NR^{1a}R^{1b}、未取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、氰基 C₁₋₄ 烷基或未取代的 C₁₋₄ 烷氧基, 且两个 R⁷ 和与其相连的碳原子未一起形成 3-6 元杂环基时, 需满足如下条件之一:

- 1) R^1 选自 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基取代的 C_{1-4} 烷基、3 至 8 元杂环基取代的 C_{1-4} 烷基、-W- C_{3-6} 碳环基或 -W-4 至 8 元杂环基，其中所述炔基、烷基、碳环基、杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述 3 至 8 元杂环基或 4 至 8 元杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；
- 2) 相邻位置的 R^6 与 R^7 形成双键；
- 3) 两个 R^6 和与其相连的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基，其中所述环烷基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；
- 4) X_2 选自 N。

3、根据权利要求 2 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

R^1 选自 H、卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、-W- R^{1d} 、 C_{3-6} 碳环基或 4 至 8 元杂环基，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述 4 至 8 元杂环基或 3 至 8 元杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R^2 选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基，其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、氰基或 NH_2 的取代基所取代；

R^3 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、- $CH_2C(=O)OH$ 、- $CH_2C(=O)NH_2$ ，其中所述甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基的取代基所取代；

R^6 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基，其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、=O、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基的取代基所取代；

R 选自 H、甲基、乙基、丙基或异丙基，其中所述甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、 NH_2 、甲基、乙基或 CF_3 的取代基所取代；

R^4 选自 C_{5-6} 单环碳环基、 C_{5-10} 并环碳环基、 C_{5-11} 螺环碳环基、 C_{5-12} 元桥环碳环基、5 至 6 元单环杂环基、5 至 10 元并环杂环基、5 至 11 元螺环杂环基、5 至 12 元的桥环杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5 至 10 元杂芳基，其中所述碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个 R^5 所取代，其中所述杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R^5 各自独立选自 H、卤素、OH、氰基、- $C(=O)R^{4e}$ 、- $S(=O)_2R^{4e}$ 、- $CH_2C(=O)R^{4e}$ 、- $C(=O)NHS(=O)_2R^{4e}$ 、- $C(=O)NR^{4e}R^{4f}$ 、- $S(=O)_2NHC(=O)R^{4e}$ 、- $S(=O)_2NR^{4e}R^{4f}$ 、- $P(O)R^{4c}R^{4d}$ 、

$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---S---R}^{4a} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{N---R}^{4b} \\ \parallel \\ \text{---S---R}^{4a} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₃₋₆环烷基或4至6元杂环基，其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基或杂环基任选进一步被0至4个H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素取代的C₁₋₄烷基、羟基取代的C₁₋₄烷基、氰基取代的C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基的取代基所取代，其中所述杂环基含有1至5个选自O、S或N的杂原子；

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}各自独立选自H、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基，其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基任选进一步被0至4个选自H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素取代的C₁₋₄烷基、羟基取代的C₁₋₄烷基、氰基取代的C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基或3至8元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有1至4个选自O、S或N的杂原子；

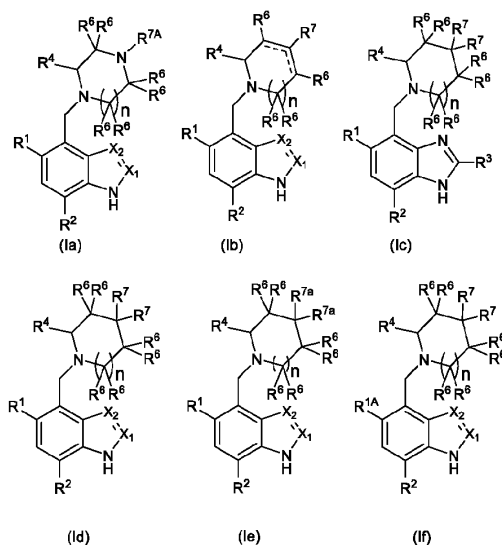
R^{1a}、R^{1b}各自独立选自H、甲基、乙基、丙基或异丙基，其中所述甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被0至4个选自H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素取代的C₁₋₄烷基、羟基取代的C₁₋₄烷基、氰基取代的C₁₋₄烷基的取代基所取代；

R^{4e}、R^{4f}各自独立选自H、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基；

R^{1d}各自独立选自H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基或苯基，其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基或苯基任选被0至4个选自H、卤素、OH、=O、氰基、NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素取代的C₁₋₄烷基、羟基取代的C₁₋₄烷基、氰基取代的C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基或3至8元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有1至4个选自O、S或N的杂原子；

R⁸、R⁹或R¹⁰各自独立选自H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、CF₃、NH₂、甲基、乙基。

4、根据权利要求3所述化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，化合物选自通式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(I f)所述的化合物，



n各自独立选自0、1或2；

R^3 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ，其中所述甲基、乙基、丙基或异丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基的取代基所取代；

R^6 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基，其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $=\text{O}$ 、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 的取代基所取代；

R^7 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基，其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=\text{O}$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基氧取代的 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R^{7A} 选自 H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基，其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=\text{O}$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R^{7a} 各自独立选自 R^d 、F、Cl、Br、I、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基，其中所述乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=\text{O}$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R^d 各自独立选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基, 所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基进一步被 1 至 3 个选自卤素、乙炔基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基氧取代的 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代;

(Ib) 中 $==$ 表示单键或双键, 且其中仅含有一个双键;

(Id) 中, 作为选择, 两个 R^7 和与其相连的碳原子一起形成氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基, 其中所述氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ 、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基的取代基所取代;

或者(Id)中, 两个 R^6 和与其相连的原子一起形成环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基;

R^{1A} 选自乙炔基、丙炔基、炔丙基、 $-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丁基、 $-CH_2$ -环戊基、 $-CH_2$ -氧杂环丁基、 $-CH_2$ -氮杂环丁基、 $-CH_2$ -吡咯烷基、 $-O$ -环丙基、 $-O$ -环丁基、 $-O$ -环戊基, 所述乙炔基、丙炔基、炔丙基、 $-O$ -环丙基、 $-O$ -环丁基、 $-O$ -环戊基或 $-CH_2$ -任选进一步被 0 至 2 个选自 H、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

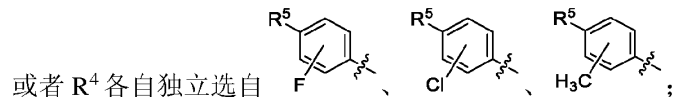
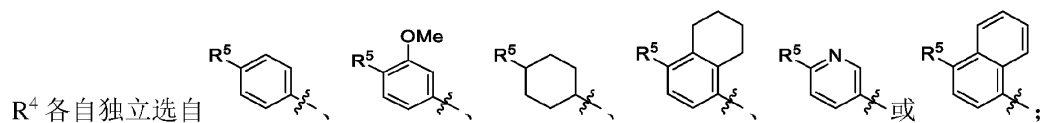
R^1 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、甲硫基、乙硫基、环丙基、环丁基或 $-W-R^{1d}$, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、甲硫基、乙硫基、环丙基、环丁基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代, 其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^4 各自独立选自环戊基、环己基、苯并环己基、苯并环戊基、苯基、萘基、吡啶基、吡唑基、噻啶基或蔡啶基, 所述环戊基、环己基、苯并环己基、苯并环戊基、苯基、萘基、吡啶基、吡唑基、噻啶基或蔡啶基任选进一步被 0 至 4 个 R^5 取代;

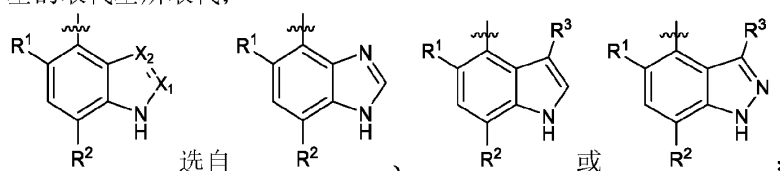
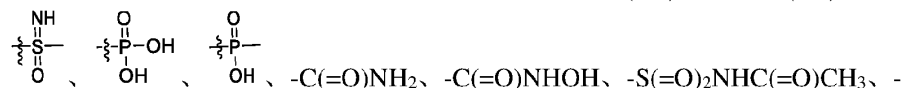
R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 各自独立选自 H、OH、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、甲基、乙基或 CF_3 的取代基所取代;

R^{1d} 各自独立选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基或苯基, 其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基或苯基任选被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、环丙基、环丁基、氮杂环丁基或吡咯烷基的取代基所取代。

5、根据权利要求 4 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 化合物选自通式(Id)所述的化合物,



R^5 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、



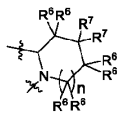
R^1 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 NH_2 、 $-\text{OCD}_3$ 、 CD_3 、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、乙炔基、 $-\text{CH}_2$ -环丙基或-O-环丙基；



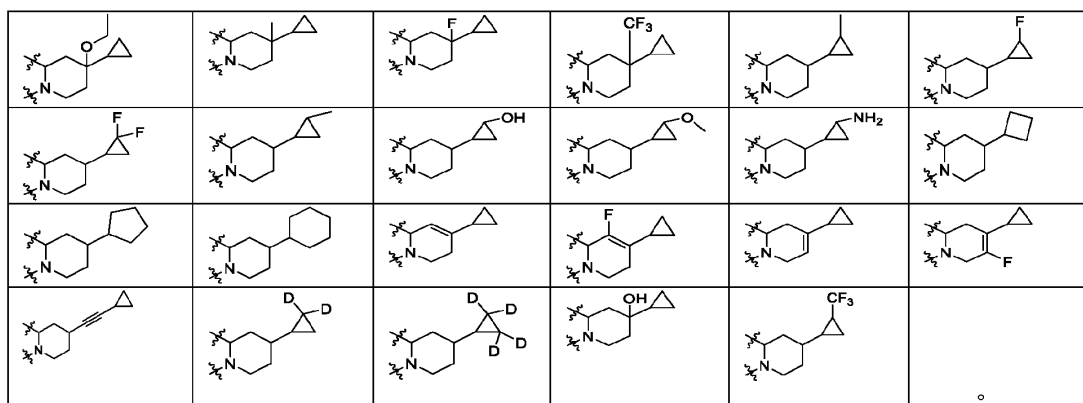
R^2 各自独立选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基；

或者 R^2 各自独立选自 CD_3 、 CHD_2 、 CH_2D ；

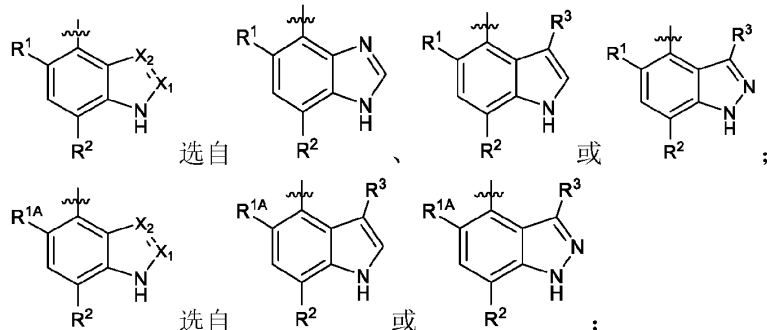
R^3 各自独立选自 H、甲基或乙基；



选自如下表格中片段，其上方与 R^4 相连，



6、根据权利要求 4 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，化合物选自通式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Ie)或(I f)所述的化合物，



R^{1A} 选自乙炔基、丙炔基、炔丙基、 $-\text{CH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2$ -环丁基、 $-\text{CH}_2$ -环戊基、 $-\text{CH}_2$ -氧杂环丁基、 $-\text{CH}_2$ -氮杂环丁基、 $-\text{CH}_2$ -吡咯烷基、 $-\text{O}$ -环丙基、 $-\text{O}$ -环丁基、 $-\text{O}$ -环戊基，所述乙炔基、丙炔基、炔丙基、 $-\text{O}$ -环丙基、 $-\text{O}$ -环丁基、 $-\text{O}$ -环戊基或 $-\text{CH}_2$ -任选进一步被 0 至 2 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、环丙基、环丁基、氮杂环丁基或吡咯烷基的取代基所取代；

R^1 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、 NH_2 、 $-\text{OCD}_3$ 、 CD_3 、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、乙炔基、 $-\text{CH}_2$ -环丙基或 $-\text{O}$ -环丙基；

或者 R^1 各自独立选自 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、、；

R^2 各自独立选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基；

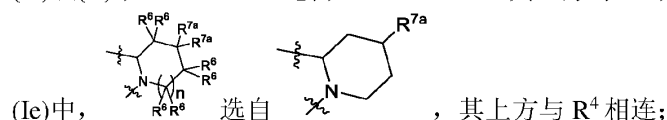
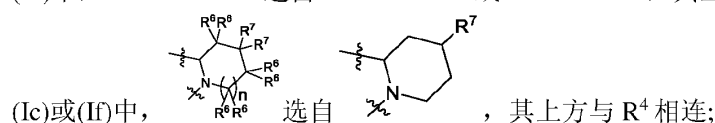
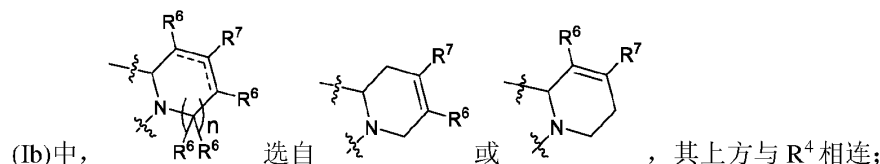
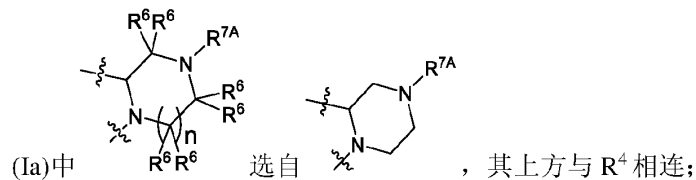
或者 R^2 各自独立选自 CD_3 、 CHD_2 、 CH_2D ；

R^3 各自独立选自 H、甲基或乙基；

R^4 各自独立选自 、、、、或；

R^5 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、、、、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHOH}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、吡啶基、四唑基，其中所述甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙

氧基、丙氧基、异丙氧基、吡唑基、四唑基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、氰基、NH₂、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、CF₃、-CH₂F、-CH₂OH、环丙基或环丁基的取代基所取代；



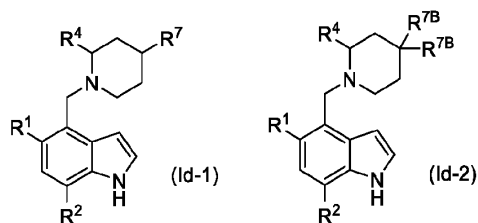
R⁶ 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基;

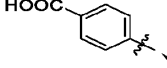
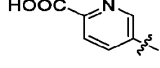
R⁷ 各自独立选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、-CH₂-丙炔基、-CH₂-环丙基、-CH₂-环丁基、-CH₂-氮杂环丁基、-CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CF₃、-OCH₂-环丙基、-C(=O)CH₃、-C(=O)-环丙基、-C(=O)-苯基、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂CH₂CH₃、-S(=O)₂-环丙基、-S(=O)₂-CH₂-环丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基;

R^{7A} 选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、-CH₂-环丙基、-CH₂-环丁基、-CH₂-氮杂环丁基、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CF₃、-C(=O)CH₃、-C(=O)-环丙基、-C(=O)-苯基、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂-环丙基、-S(=O)₂-CH₂-环丙基、环丙基、环丁基、环戊基或咪唑基;

R^{7a} 选自 F、Cl、Br、I、CF₃、-CH₂F、乙烯基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、-CH₂-丙炔基、-CH₂-环丙基、-CH₂-环丁基、-CH₂-氮杂环丁基、-CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CF₃、-OCH₂-环丙基、-C(=O)CH₃、-C(=O)-环丙基、-C(=O)-苯基、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂CH₂CH₃、-S(=O)₂-环丙基、-S(=O)₂-CH₂-环丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基。

7、根据权利要求 4 所述化合物或者其立体异构体、氕代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，通式(Id)化合物选自通式(Id-1)或通式(Id-2)所示的化合物，



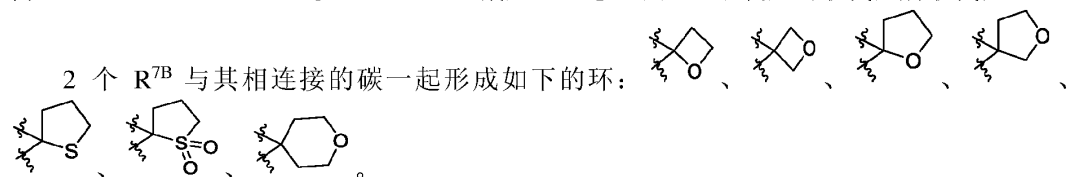
R^4 选自 、，其中所述 R^4 任选进一步被 0、1、2 或 3 个选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基的取代基所取代；

R^1 选自 H、F、Cl、Br、I、 $-OCD_3$ 、 CD_3 、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、 $-CH_2$ -环丙基或-O-环丙基；

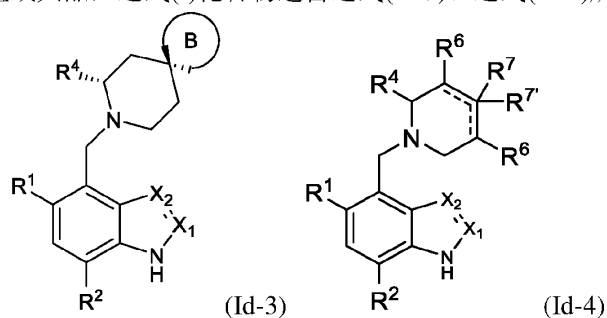
或者 R^1 各自独立选自 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、、； R^2 选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基；

或者 R^2 各自独立选自 CD_3 、 CHD_2 、 CH_2D ；

R^7 选自甲氧基甲基、甲氧基乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、乙炔基、丙炔基或炔丙基，其中所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、乙炔基、丙炔基或炔丙基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、 CF_3 、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、甲基、甲氧基的取代基所取代；



8、根据权利要求 2 所述化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，通式(I)化合物选自通式(Id-3)、通式(Id-4)所示的化合物，



 选自单键或者双键，当选自双键时， R^7 不存在，且通式(Id-4)中  最多有 1 个选自双键；

环 B 选自 3-6 元杂环基，其中所述杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ 、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基 3-6 元杂环基或 3 至 8 元含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R^6 各自独立选自 H、卤素、OH、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，其中所述烷基或者烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基的取代基所取代；

R^7 选自 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 碳环基、3 至 8 元杂环基， R^{7a} 选自 H、卤素、OH、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-C(=O)R^{1d}$ 、 $-S(=O)_2R^{1d}$ ，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基氧取代的 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述 3 至 8 元杂环基各自含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

9、根据权利要求 8 所述化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

X_1 选自 N 或者 CH， X_2 选自 N 或者 CH，其中所述 CH 任选被 1 个甲基或乙基取代；

环 B 选自 3-6 元杂环烷基，其中所述杂环烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 $-C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基、杂环烷基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R^7 选自 C_{2-4} 炔基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、3 至 8 元杂环烷基或者 5-6 元杂芳基， R^{7a} 选自 H、卤素、OH、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-S(=O)_2C_{1-4}$ 烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、苯基、环烷基、杂芳基、杂环烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基氧取代的 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环烷基、杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

优选地，

环 B 选自氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基，其中所述氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 $-C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基的取代基所取代；

R^7 选自取代的或者未取代的如下基团之一：乙炔基、丙炔基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基， R^{7a} 选自 H、F、OH、 NH_2 ，或者取代的或者未取代的如下基团之一：甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基或炔丙基，当 R^7 、 R^{7a} 被取代时，任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、卤素、OH、 $=O$ 、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基氧取代的 C_{1-4} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3 至 8 元杂环基的取代基所取代，其中所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

R^6 各自独立选自 H、F、Cl、Br、 CF_3 、甲基或乙基；

R^1 、 R^2 、 R^4 的定义与权利要求 5 相同。

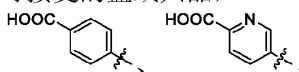
10、根据权利要求 9 所述化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

环 B 选自氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基，其中所述氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、硫杂环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、 CF_3 、OH、=O、氰基、 NH_2 、 $-C(=O)CH_3$ 、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基的取代基所取代；

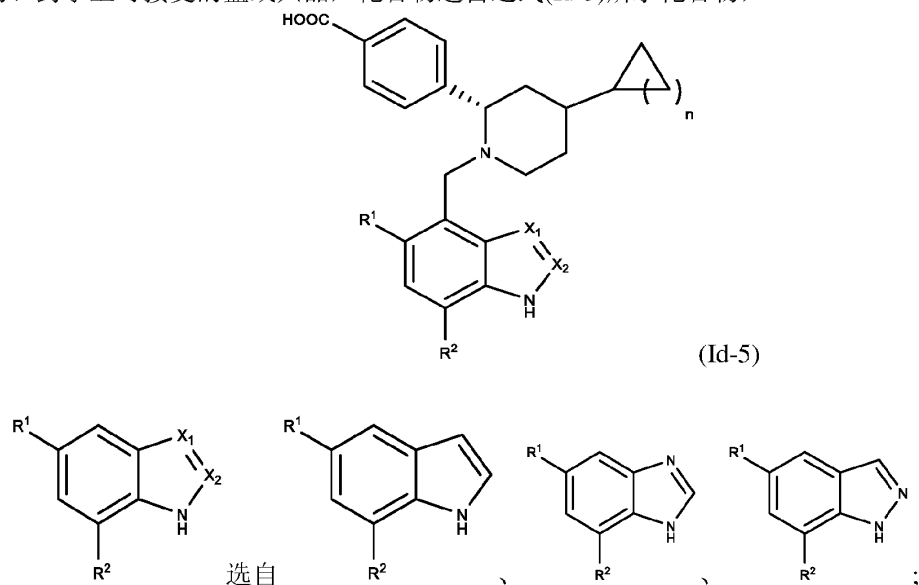
R^7 选自取代的或者未取代的如下基团之一：乙炔基、丙炔基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基， $R^{7'}$ 选自 H、F、OH、 NH_2 ，或者取代的或者未取代的如下基团之一：甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙烯基、乙炔基、丙炔基或炔丙基，当 R^7 、 $R^{7'}$ 被取代时，任选进一步被 0 至 4 个选自 H、D、F、Cl、Br、 CF_3 、OH、=O、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基的取代基所取代；

R^1 、 R^2 、 R^4 的定义与权利要求 6 相同。

11、根据权利要求 8 所述化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

R^4 选自 ，其中所述 R^4 任选被 1、2 或 3 个选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基的取代基所取代。

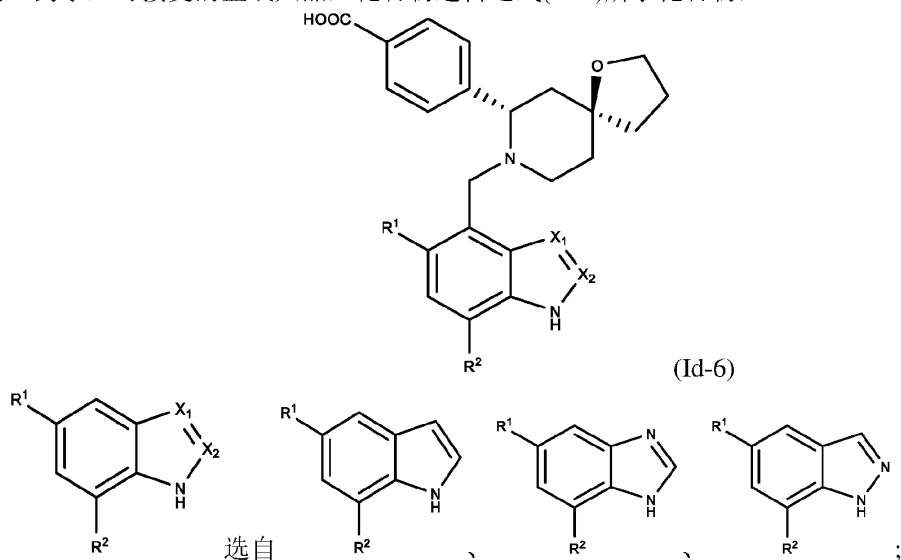
12、根据权利要求 10 所述化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，化合物选自通式(Id-5)所示化合物，



R^1 选自 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCD}_3$; R^2 选自 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CD}_3$;

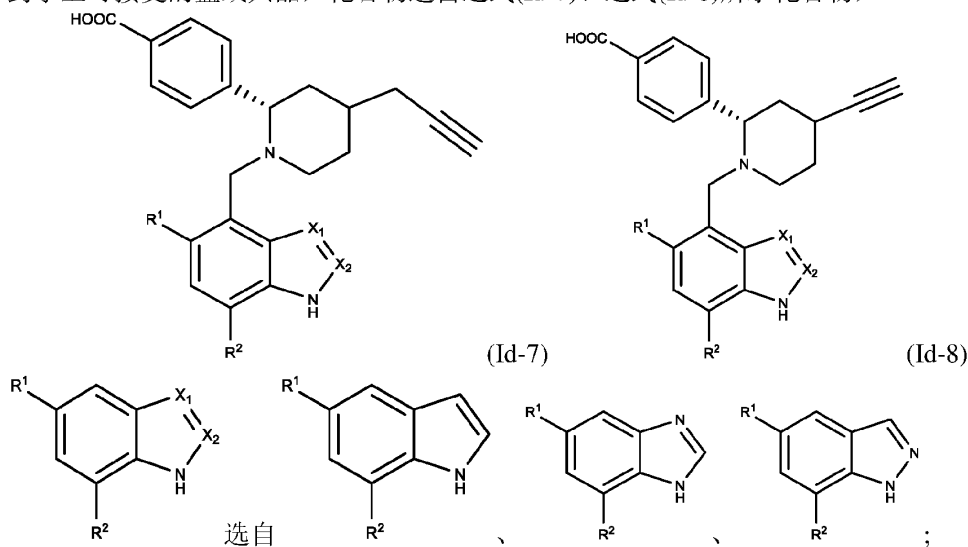
n 选自 1、2 或 3。

13、根据权利要求 10 所述化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，化合物选自通式(Id-6)所示化合物，



R^1 选自 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCD}_3$; R^2 选自 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CD}_3$ 。

14、根据权利要求 2 所述化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，化合物选自通式(Id-7)、通式(Id-8)所示化合物，



R^1 选自 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCD}_3$; R^2 选自 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CD}_3$ 。

15、根据权利要求 1 所述化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中该化合物选自表 E-1 所示结构之一。

16、一种药物组合物，包括权利要求 1-15 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，以及药学上可接受的载体。

17、一种药物组合物或药物制剂，其中所述药物组合物或药物制剂包含 1-600mg 的权利要求 1-15 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶和药用赋型剂。

18、根据权利要求 1-15 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶或者权利要求 16-17 任一项所述的药物组合物在用于制备治疗与补体因子 B 活性或表达量相关疾病的药物中的应用。

19、根据权利要求 17 所述的应用，其特征在于，其中所述疾病选自肾脏疾病。

20、一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的权利要求 1-15 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，治疗有效量优选 1-600mg，其中所述疾病优选肾脏疾病。