

作为 LPAR1 拮抗剂的化合物、其药物组合物和用途

本申请要求申请日为 2023/7/28 的中国专利申请 2023109416134、申请日为 2024/2/7 的中国专利申请 2024101736196、申请日为 2024/4/30 的中国专利申请 2024105392328 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及药物领域，具体涉及作为 LPAR1 拮抗剂的化合物、其药物组合物和用途。

背景技术

溶血磷脂酸（单酰基-甘油-3-磷酸，LPA）是一类生物活性磷脂，可由溶血磷脂酰胆碱（LPC）产生，并通过一类 7-膜结构域 G 蛋白偶联受体家族（GPCR）发挥广泛的细胞反应，如增殖、分化、存活、迁移、粘附、侵袭和形态发生，所述受体统称为 LPA 受体（LPAR）。迄今为止，已发现 LPA 受体（LPAR）有 LPAR1、LPAR2、LPAR3、LPAR4、LPAR5 和 LPAR6，这 6 种 LPA 受体通常可互换地称为 LPAR1-6 或 LPA1-6。目前已经对六种 LPA 受体进行了表征，发现它们的组织分布和下游信号通路各不相同。LPA 受体介导的信号传导已被证明影响许多生物学过程，如伤口愈合、免疫、致癌、血管生成和神经发生，LPA 途径的异常上调已牵涉多种疾病，包括癌症、炎症性疾病、不育、神经性疼痛、精神病性及神经变性病、动脉粥样硬化以及皮肤、肾、肺及肝的纤维化。因此，LPA 受体可能是癌症、纤维化、炎症、疼痛和心血管疾病等多种疾病的药物靶点。

溶血磷脂酸受体 1（LPAR1）是介导溶血磷脂酸（LPA）的生长因子样活性的 G 蛋白偶联受体，其在癌症、炎症、纤维化疾病、神经系统疾病、泌尿系统疾病等的发展中起重要作用。例如，LPA1 的 siRNA 沉默或使用 LPA1 拮抗剂可致使骨和软组织中的肿瘤负荷降低；LPA 使人单核细胞的迁移亢进，与 T 细胞的增殖、浸润有关，LPA 受体拮抗剂可以保护个体免受感染诱导的炎症；LPAR1 活性的上调与系统性硬皮病中观察到的纤维化相关。已有研究表明，在作为肾脏纤维化动物模型的单侧输尿管结扎小鼠中 LPA 的产生、LPA1 的表现亢进，通过 LPA1 缺陷或者 LPA 受体拮抗剂给药可抑制肾脏纤维化；在特发性肺纤维化患者的肺泡洗液中 LPA 的浓度上升，在肺纤维化的过程中具有重要作用的成纤维细胞中 LPA1 出现最多，LPA 使成纤维细胞迁移；在硬皮病模型的博来霉素皮下给药小鼠中通过 LPA1 缺陷或者 LPA 受体拮抗剂给药可抑制皮肤纤维化；LPA 和 LPA1 还与神经性疼痛的表现有关；LPAR1 还可通过使尿道切除标本和前列腺标本收缩、使尿道内压上升而参与泌尿系统疾病。

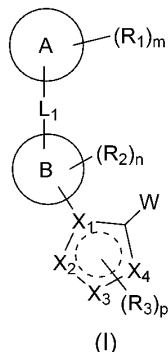
最近已有 LPAR1 拮抗剂被临床研究与纤维化疾病有关，如特发性肺纤维化（IPF）和系统性硬化，但尚无关于 LPAR1 的小分子拮抗剂的药品上市。因此开发具有所需选择性、生物活性好、代谢稳定性强的 LPAR1 小分子拮抗剂对于上述疾病的治疗具有积极意义。

发明内容

本发明要解决的技术问题是现有技术中 LPAR1 的小分子拮抗剂种类较少，为此，本发明了提供一种作为 LPAR1 拮抗剂的化合物、其药物组合物和用途。本发明提供的作为 LPAR1 拮抗剂的化合物

对 LPAR1 有良好的抑制作用，且具有优良的药代动力学性质，成药性好。

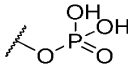
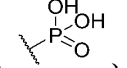
本发明提供了一种如式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物或它们药学上可接受的盐：



环A为C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基或5-10元杂芳基（所述C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基和5-10元杂芳基独立地任选地被m个R¹取代）；

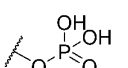
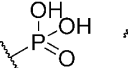
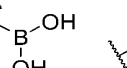
环B和R₁的定义选自以下的情形（1）、（2）和（3）中的一个：

情形（1）：环B为5-7元亚杂芳基；

每个R₁独立地为OH、COOH、CN、氧代(=O)、卤素、NH₂、、、、、、四氮唑基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基-NHS(=O)₂OH、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂C₁₋₆烷基、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂或-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基；

所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基-NHS(=O)₂OH、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂C₁₋₆烷基、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂和-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基独立地任选地被1个、2个或更多个R_a取代；

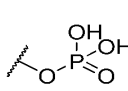
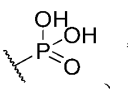
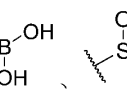
情形（2）：环B为8-10元亚杂芳基；

每个R₁独立地为OH、CN、氧代(=O)、卤素、NH₂、、、、、、四氮唑基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基-NHS(=O)₂OH、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-

C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂C₁₋₆烷基、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂或-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基；

所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基-NHS(=O)₂OH、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂C₁₋₆烷基、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂和-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基独立地任选地被1个、2个或更多个R_a取代；

情形(3)：环B为C₆₋₁₀亚芳基；

每个R₁独立地为OH、CN、氧代(=O)、卤素、NH₂、、、、、四氮唑基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₂₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基-NHS(=O)₂OH、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂C₁₋₆烷基、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂或-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基；

所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₂₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基-NHS(=O)₂OH、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂C₁₋₆烷基、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂和-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基独立地任选地被1个、2个或更多个R_a取代；

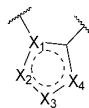
每个R_a独立地为C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素、OH、氧代(=O)、CN或NH₂；当R_a的个数为2个或更多个时，所述OH和氧代(=O)不相连于同一碳原子；

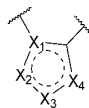
L₁为C₂₋₆亚炔基、-C₂₋₆亚炔基-O-或-C₂₋₆亚炔基-NH-；所述C₂₋₆亚炔基、-C₂₋₆亚炔基-O-和-C₂₋₆亚炔基-NH-独立地任选地被1个、2个或3个R_b取代；

每个R_b独立地为卤素、COOH或C₁₋₆烷基；所述C₁₋₆烷基任选地被1个、2个或3个COOH或卤素取代；

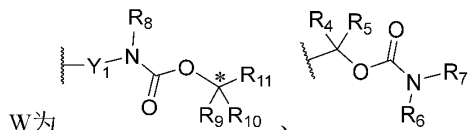
每个R₂独立地为卤素、NH₂、OH、氧代(=O)、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环基；所述C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基和3-6元杂环基独立地任选地被1个、2个或更多个卤素或氧取代；

X₁、X₂、X₃和X₄独立地为C、CH、CH₂、O、S、N或NH；同时，X₁、X₂、X₃和X₄中的至少一个独立地为O、S、N或NH；



包括实线和虚线的双重线表示单键或双键；同时，中至少含有1个双键；

每个R₃独立地为H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素、NH₂、OH、氧代 (=O)、CN、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环基；所述C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基和3-6元杂环基独立地任选地被1个、2个或更多个卤素或氘取代；



W为 $-(Y_1-N(R_8)-C(=O)-O-C^*(R_9)(R_{10})-R_{11})_m-$ 或 $-(C(R_{12})(R_{13})_q-Y_2-R_{15})_n-$ ；带*的碳原子为手性碳原子或非手性碳原子；当为手性碳原子时，所述手性碳原子的构型为R和/或S；

其中，

R₆和R₇独立地为H、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基；所述C₁₋₆烷基任选地被1个、2个或更多个R_c取代；所述C₃₋₈环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个R_c取代；

每个R_c独立地为氘、卤素、-OH、-CN、-COOH、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基；所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个R_{c-1}取代；

每个R_{c-1}独立地为氘、卤素、-OH、-CN、-COOH、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷基；

R₄、R₅和R₈各自独立地为H、氘、卤素、C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基；所述C₁₋₄烷基任选地被1个、2个或更多个R_j取代；

每个R_j独立地为氘或卤素；

Y₁为化学键或C₁₋₆亚烷基；所述C₁₋₆亚烷基任选地被1个、2个或更多个R_d取代；

每个R_d独立地为氘、卤素或C₃₋₆环烷基；

R₉和R₁₀独立地为H、氘或C₁₋₆烷基；所述C₁₋₆烷基任选地被1个、2个、3个或4个R_f取代；

R₁₁为C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基或3-8元杂环烷基；所述C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基和3-8元杂环烷基独立地任选地被1个、2个或更多个R_g取代；

每个R_e、R_f和R_g独立地为氘、卤素、-OH、-CN、-COOH、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基；所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和C₃₋₆环烷基独立地任选地被1个、2个或更多个氘或卤素取代；

Y₂为化学键、N(R₁₄)、-C(=O)N(R₁₄)-或O；

R₁₂、R₁₃和R₁₄独立地为H、氘、卤素或C₁₋₆烷基；所述C₁₋₆烷基任选地被1个、2个或更多个卤素或氘取代；

R₁₅为C₁₋₆烷基、3-10元杂环基或5-10元杂芳基；所述C₁₋₆烷基、3-10元杂环基和5-10元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个R_i取代；

每个R_i独立地为氘、卤素、氧代 (=O)、OH、COOH、NH₂、CN、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基；所述C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基和C₁₋₆烷氧基任选地被1个、2个或更多个R_{i-1}取代；

每个R_{i-1}独立地为氘、卤素、C₁₋₆烷氧基或C₃₋₆环烷基；

m为0、1、2、3、4或5；

n和p独立地为0、1、2、3或4；

q为0、1、2或3；

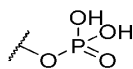
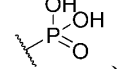
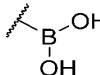
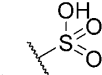
所述3-10元杂环烷基、5-7元杂芳基、8-10元杂芳基、3-6元杂环基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基和3-8元杂环烷基中的杂原子独立地选自N、O和S中的1种、2种或3种；杂原子的个数独立地为1

个、2个或3个。

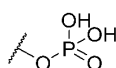
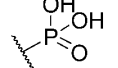
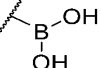
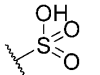
在某一优选方案中，如式(I)所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物或它们药学上可接受的盐中，某些基团具有如下定义，未提及的基团的定义如本发明中任一方案所述(本段内容以下简称为“在某一优选方案中”)。

在某一优选方案中，

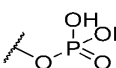
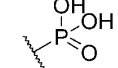
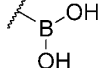
环A为C₃₋₁₀环烷基或3-10元杂环烷基；

情形(1)中：每个R₁独立地为OH、COOH、CN、氧代(=O)、卤素、NH₂、、、、、四氮唑基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂或-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基；

所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂和-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基独立地任选地被1个、2个或更多个R_a取代；

情形(2)中：每个R₁独立地为OH、CN、氧代(=O)、卤素、NH₂、、、、、四氮唑基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂或-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基；

所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂和-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基独立地任选地被1个、2个或更多个R_a取代；

情形(3)中：每个R₁独立地为OH、CN、氧代(=O)、卤素、NH₂、、、、

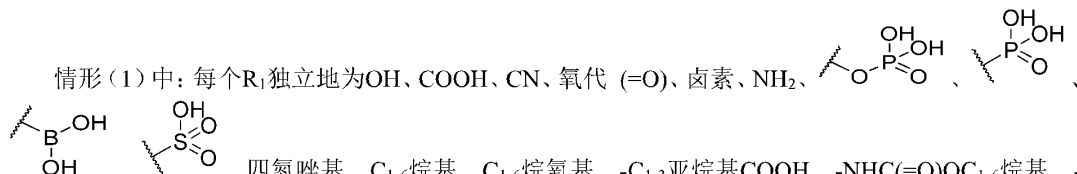


、四氮唑基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{2-3}$ 亚烷基 $COOH$ 、 $-NHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $P(=O)(OH)_2$ 或 $-C_{1-3}$ 亚烷基-四氮唑基；

所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{2-3}$ 亚烷基 $COOH$ 、 $-NHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $P(=O)(OH)_2$ 和 $-C_{1-3}$ 亚烷基-四氮唑基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_a 取代；

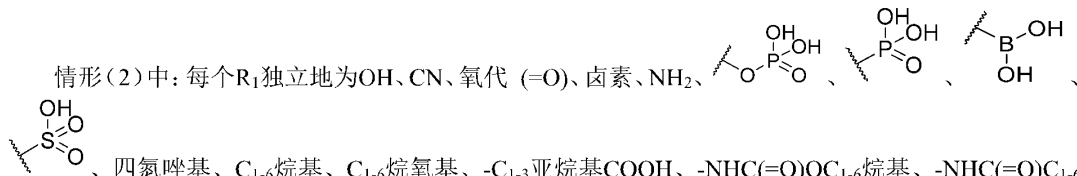
R_6 和 R_7 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基或5-10元杂芳基；所述 C_{1-6} 烷基任选地被1个、2个或更多个 R_c 取代；所述 C_{3-8} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_c 取代。

在某一优选方案中，环A为 C_{3-10} 环烷基或3-10元杂环烷基；



情形(1)中：每个 R_1 独立地为 OH 、 $COOH$ 、 CN 、氧代($=O$)、卤素、 NH_2 、 $-O-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、四氮唑基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $COOH$ 、 $-NHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $P(=O)(OH)_2$ 或 $-C_{1-3}$ 亚烷基-四氮唑基；

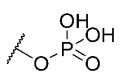
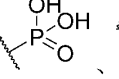
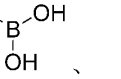
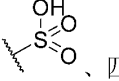
所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $COOH$ 、 $-NHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $P(=O)(OH)_2$ 和 $-C_{1-3}$ 亚烷基-四氮唑基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_a 取代；



情形(2)中：每个 R_1 独立地为 OH 、 CN 、氧代($=O$)、卤素、 NH_2 、 $-O-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、四氮唑基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $COOH$ 、 $-NHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、

C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂或-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基；

所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂和-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基独立地任选地被1个、2个或更多个R_a取代；

情形(3)中：每个R₁独立地为OH、CN、氧代(=O)、卤素、NH₂、、、、、四氮唑基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₂₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂或-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基；

所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₂₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂和-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基独立地任选地被1个、2个或更多个R_a取代；

每个R₂独立地为卤素、NH₂、OH、氧代(=O)、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环基；所述C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基和3-6元杂环基独立地任选地被1个、2个或更多个卤素取代；

每个R₃独立地为H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素、NH₂、OH、氧代(=O)、CN、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环基；所述C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基和3-6元杂环基独立地任选地被1个、2个或更多个卤素取代；

R₆和R₇独立地为C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基；所述C₁₋₆烷基任选地被1个、2个或更多个R_c取代；所述C₃₋₈环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个R_c取代；

每个R_c独立地为卤素、-OH、-CN、-COOH、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基；所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个R_{c-1}取代；

每个R_{c-1}独立地为卤素、-OH、-CN、-COOH、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷基；

R₉和R₁₀独立地为H或C₁₋₆烷基；所述C₁₋₆烷基任选地被1个、2个、3个或4个R_f取代；

每个R_e、R_f和R_g独立地为卤素、-OH、-CN、-COOH、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷基；所述C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基独立地任选地被1个、2个或更多个卤素取代；

Y_2 为化学键、 NR_{14} 或O;

R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 独立地为H、卤素或 C_{1-6} 烷基; 所述 C_{1-6} 烷基任选地被1个、2个或更多个卤素取代;

R_{15} 为3-10元杂环基或5-10元杂芳基; 所述3-10元杂环基和5-10元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_i 取代;

每个 R_i 独立地为卤素、氧代(=O)、OH、COOH、 NH_2 、CN、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基; 所述 C_{1-6} 烷基任选地被1个、2个或更多个 R_{i-1} 取代;

每个 R_{i-1} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基;

q 为0、1或2。

在某一优选方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_{c-1} 、 R_d 、 R_e 、 R_f 、 R_g 、 R_j 、 R_i 和 R_{i-1} 中, 每个卤素独立地为氟、氯、溴或碘。

在某一优选方案中, R_1 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_b 、 R_c 、 R_{c-1} 、 R_e 、 R_f 、 R_g 和 R_i 中, 每个 C_{1-6} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(C_2H_5)CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 或 $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$; 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(C_2H_5)CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2C(CH_3)_3$ 。

在某一优选方案中, R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_8 和 R_a 中, 每个 C_{1-4} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

在某一优选方案中, R_1 中, 每个 C_{1-3} 亚烷基独立地为亚甲基、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_2-CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 或 $-CH_2-CH(CH_3)-$, 例如亚甲基。

在某一优选方案中, R_1 中, 每个 C_{2-3} 亚烷基独立地为 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_2-CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 或 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 。

在某一优选方案中, R_1 、 R_i 、 R_c 、 R_e 、 R_f 、 R_g 、 R_{c-1} 和 R_{i-1} 中, 每个 C_{1-6} 烷氧基独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

在某一优选方案中, R_2 、 R_3 和 R_a 中, 每个 C_{1-4} 烷氧基独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

在某一优选方案中, R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_d 、 R_i 、 R_{i-1} 、 R_e 、 R_f 和 R_g 中, 每个 C_{3-6} 环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或二环[1.1.1]戊基; 例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在某一优选方案中, R_6 、 R_7 、 R_{11} 和 R_c 中, 每个 C_{3-8} 环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、二环[1.1.1]戊基或螺[2.2]戊基。

在某一优选方案中, R_6 、 R_7 、 R_{11} 和 R_c 中, 每个 C_{3-8} 环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、二环[1.1.1]戊基、二环[2.1.1]己基、螺[2.2]戊基或螺[2.3]己基, 例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、二环[1.1.1]戊基或螺[2.2]戊基。

在某一优选方案中, R_6 、 R_7 、 R_{11} 和 R_c 中, 每个 C_{6-10} 芳基独立地为苯基或萘基, 例如苯基。

在某一优选方案中, R_6 、 R_7 、 R_{11} 和 R_c 中, 每个5-10元杂芳基的杂原子独立地为N、O或S, 杂原子个数独立地可为1个或2个。

在某一优选方案中, 本发明中任一方案中所述的“更多”独立地为3个、4个或5个。

在某一优选方案中, R_2 和 R_3 中, 每个3-6元杂环基的杂原子独立地为N或O, 杂原子个数独立地为

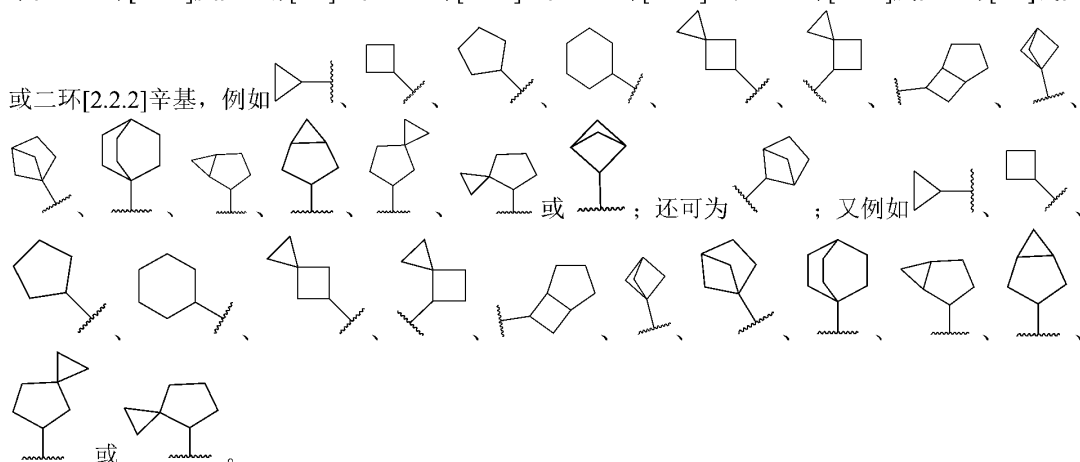
1个或2个。

在某一优选方案中， R_6 、 R_7 和 R_c 中，每个3-10元杂环基独立地为3-6元杂环基，所述3-6元杂环基的杂原子独立地为N、O或S，杂原子个数独立地为1个或2个。

在某一优选方案中， R_{11} 中，所述任选地被1个、2个或更多个 R_g 取代的3-8元杂环烷基中的3-8元杂环烷基的杂原子为N，杂原子个数独立地为1个或2个。

在某一优选方案中，环A中，所述 C_{3-10} 环烷基为 C_{3-8} 环烷基，例如环丙基或 C_{4-8} 环烷基；例如 C_{3-6} 环烷基。

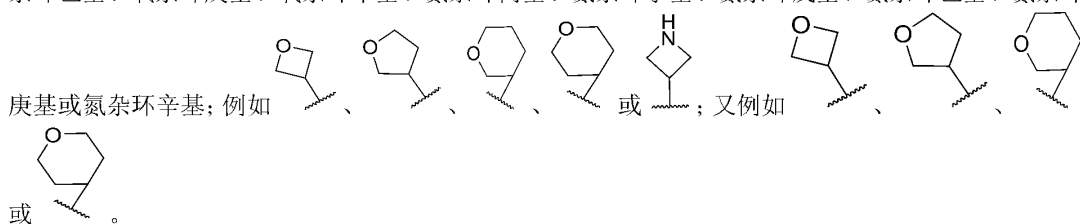
在某一优选方案中，环A中，所述 C_{3-10} 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、二环[1.1.1]戊基、螺[2.3]己基、二环[2.1.1]己基、二环[3.1.0]己基、二环[3.2.0]庚基、螺[2.4]庚基



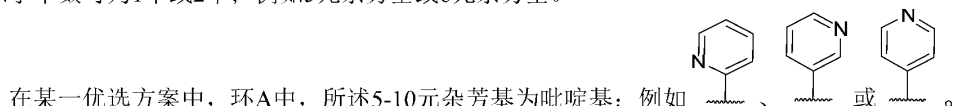
在某一优选方案中，环A中，所述3-10元杂环烷基的杂原子为N或O，杂原子个数可为1个或2个，例如杂原子个数为1个。

在某一优选方案中，环A中，所述3-10元杂环烷基为4-8元杂环烷基，例如4-6元杂环烷基。

在某一优选方案中，环A中，所述3-10元杂环烷基为氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氧杂环庚基、氧杂环辛基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、氮杂环



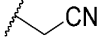
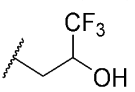
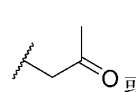
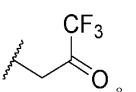
在某一优选方案中，环A中，所述5-10元杂芳基为5-6元杂芳基，所述5-6元杂芳基的杂原子可为N，杂原子个数可为1个或2个；例如5元杂芳基或6元杂芳基。



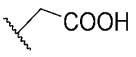
在某一优选方案中， R_1 中，所述卤素为氟、氯或溴。

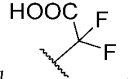
在某一优选方案中， R_1 中，所述每个 C_{1-6} 烷基独立地为 C_{1-4} 烷基；例如甲基、乙基或正丙基。

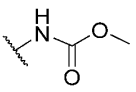
在某一优选方案中， R_a 中，所述卤素为氟、氯或溴。

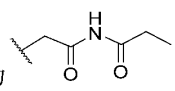
在某一优选方案中, R_1 中, 所述被1个、2个或更多个 R_a 取代的 C_{1-6} 烷基为 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、、、或。

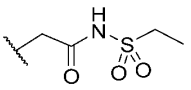
在某一优选方案中, R_1 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_a 取代的 C_{1-6} 烷氧基中的 C_{1-6} 烷氧基独立地为 C_{1-3} 烷氧基; 例如甲氧基或乙氧基。

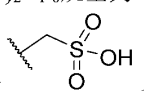
在某一优选方案中, R_1 中, 所述未取代的 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $COOH$ 为。

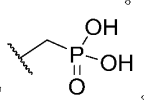
在某一优选方案中, R_1 中, 所述被1个、2个或更多个 R_a 取代的 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $COOH$ 为。

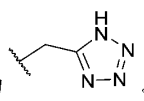
在某一优选方案中, R_1 中, 所述未取代的 $-NHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基为。

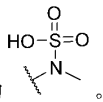
在某一优选方案中, R_1 中, 所述未取代的 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基为。

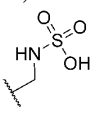
在某一优选方案中, R_1 中, 所述未取代的 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基为。

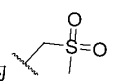
在某一优选方案中, R_1 中, 所述未取代的 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2OH$ 为。

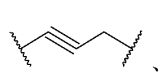
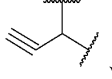
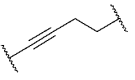
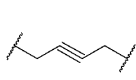
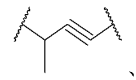
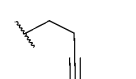
在某一优选方案中, R_1 中, 所述未取代的 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $P(=O)(OH)_2$ 为。

在某一优选方案中, R_1 中, 所述未取代的 $-C_{1-3}$ 亚烷基-四氮唑基为。

在某一优选方案中, R_1 中, 所述被1个、2个或更多个 R_a 取代的 $-NHS(=O)_2OH$ 为。

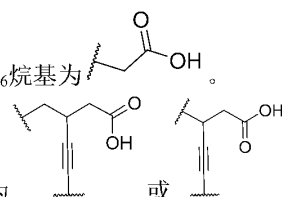
在某一优选方案中, R_1 中, 所述未取代的 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $-NHS(=O)_2OH$ 为。

在某一优选方案中, R_1 中, 所述未取代的 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2C_{1-6}$ 烷基为。

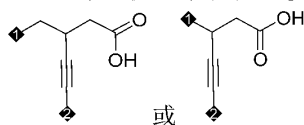
在某一优选方案中, L_1 中, 每个 C_{2-6} 亚炔基独立地为亚乙炔基、、、、、、亚戊炔基或亚己炔基; 较佳地, 每个 C_{2-6} 亚炔基独立地为 C_{2-4} 亚炔基, 例如、或。

在某一优选方案中, R_b 中, 所述任选地被1个、2个或3个 $COOH$ 或卤素取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为 C_{1-3} 烷基; 例如甲基。

在某一优选方案中, R_b 中, 被1个、2个或3个COOH取代的 C_{1-6} 烷基为



在某一优选方案中, L_1 中, 被1个、2个或3个 R_b 取代的 C_{2-6} 炔基为

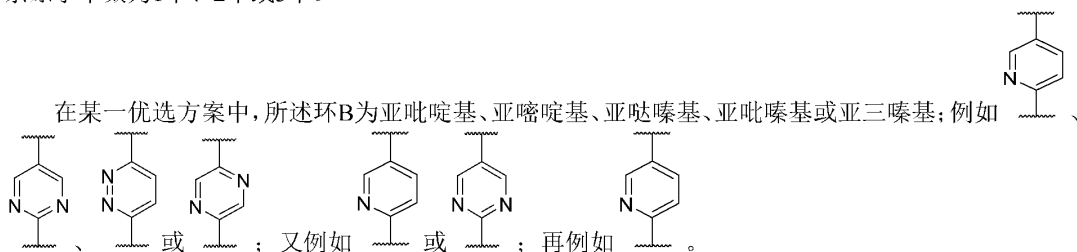


或, 其中, “1”位与环A连接, “2”位与环B连接。

在某一优选方案中, 环B中, 所述 C_{6-10} 亚芳基为亚苯基或亚萘基; 例如亚苯基。

在某一优选方案中, 环B中, 所述8-10元亚杂芳基和所述5-7元亚杂芳基的杂原子为N, 杂原子个数独立地为1个、2个或3个。

在某一优选方案中, 环B中, 所述5-7元亚杂芳基为6元亚杂芳基, 所述6元亚杂芳基的杂原子为N, 杂原子个数为1个、2个或3个。



在某一优选方案中, 所述环B为亚吡啶基、亚嘧啶基、亚哒嗪基、亚吡嗪基或亚三嗪基; 例如

在某一优选方案中, R_2 中, 所述每个卤素独立地为氟、氯或溴, 例如氟或氯。

在某一优选方案中, R_2 中, 所述任选地被1个、2个或更多个卤素或氘取代的 C_{1-4} 烷基中的 C_{1-4} 烷基独立地为甲基或乙基。

在某一优选方案中, R_2 中, 所述任选地被1个、2个或更多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基中的 C_{1-4} 烷基独立地为甲基或乙基。

在某一优选方案中, R_2 中, 所述被1个、2个或更多个卤素或氘取代的 C_{1-4} 烷基为 $-CD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

在某一优选方案中, R_2 中, 所述被1个、2个或更多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基为 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。

在某一优选方案中, R_3 中, 所述卤素为氟、氯或溴。

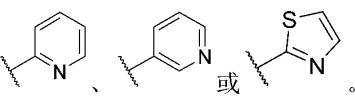
在某一优选方案中, R_3 中, 所述任选地被1个、2个或更多个卤素或氘取代的 C_{1-4} 烷基中的 C_{1-4} 烷基独立地为甲基或乙基。

在某一优选方案中, R_6 和 R_7 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_c 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、

例如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、
正丙基、正丁基、
或

在某一优选方案中, R_6 和 R_7 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_c 取代的 C_{3-8} 环烷基中的 C_{3-8} 环烷基独立地为 C_{3-6} 环烷基, 例如环戊基。

在某一优选方案中, R_6 和 R_7 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_c 取代的5-10元杂芳基中的5-10元杂芳基为单环, 例如独立地为5-6元杂芳基; 所述5-6元杂芳基的杂原子可为1个或2个; 再例如独立

地为吡啶基或噻唑基, 更例如独立地为 。

在某一优选方案中, R_c 中, 所述卤素为氟、氯或溴。

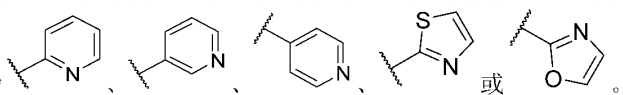
在某一优选方案中, R_c 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_{c-1} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基或乙基。

在某一优选方案中, R_c 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_{c-1} 取代的 C_{3-8} 环烷基中的 C_{3-8} 环烷基独立地为单环、桥环或螺环。

在某一优选方案中, R_c 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_{c-1} 取代的 C_{3-8} 环烷基中的 C_{3-8} 环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基、二环[1.1.1]戊基或螺[2.2]戊烷基; 所述螺[2.2]戊烷基可为 ;

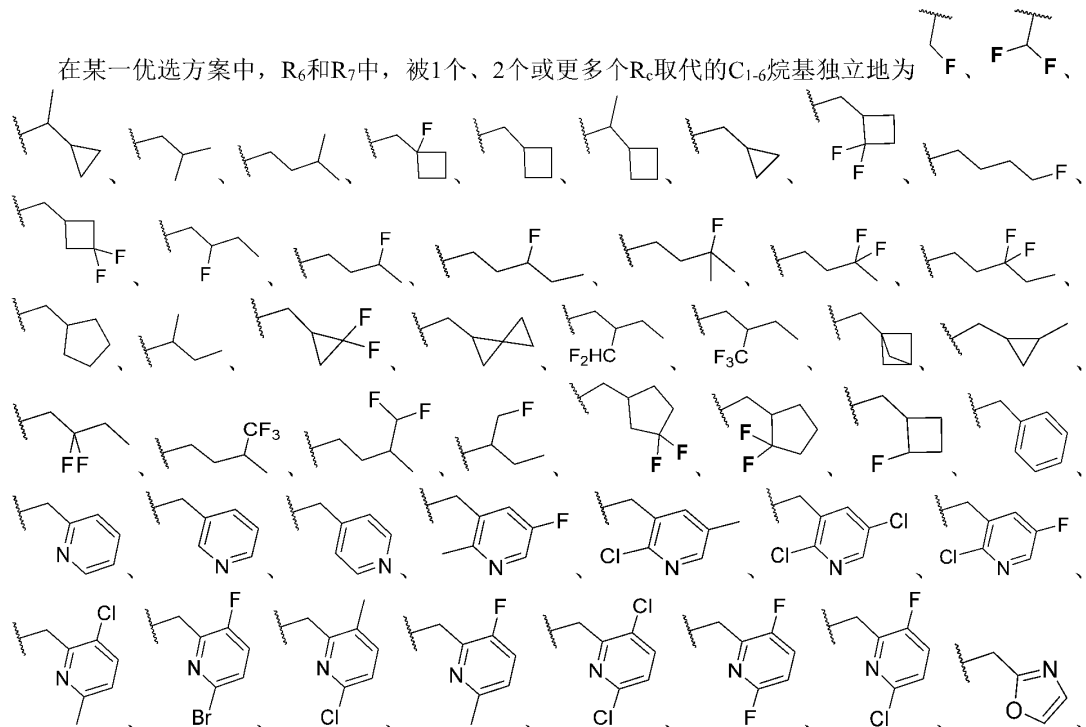
所述二环[1.1.1]戊基可为 。

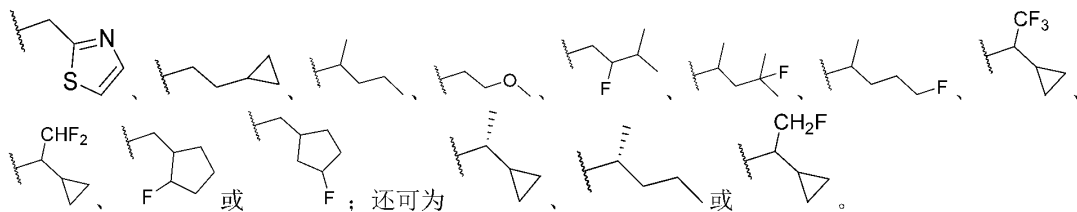
在某一优选方案中, R_c 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_{c-1} 取代的5-10元杂芳基中的5-10元杂芳基为单环, 例如独立地为5-6元杂芳基, 所述5-6元杂芳基的杂原子可为1个或2个; 再例如独立地为

吡啶基、噁唑基或噻唑基, 更例如独立地为 。

在某一优选方案中, R_{c-1} 中, 所述卤素为氟、氯或溴。

在某一优选方案中, R_{c-1} 中, 所述 C_{1-6} 烷基为 C_{1-3} 烷基; 例如甲基。

在某一优选方案中, R_6 和 R_7 中, 被1个、2个或更多个 R_c 取代的 C_{1-6} 烷基独立地为 。



在某一优选方案中, Y₁中, 所述任选地被1个、2个或更多个R_d取代的C₁₋₆亚烷基中的C₁₋₆亚烷基独立地为亚甲基、-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH(CH₂-CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH₂-CH(CH₃)-或亚丁基, 例如亚甲基。

在某一优选方案中，R₉和R₁₀中，所述任选地被1个、2个、3个或4个R_i取代的C₁₋₆烷基中的C₁₋₆烷基独立地为C₁₋₃烷基；例如甲基。

在某一优选方案中，R_f中，所述卤素为氟、氯或溴。

在某一优选方案中, R₉和R₁₀中, 所述被1个、2个、3个或4个R₁取代的C₁₋₆烷基为-CD₃、-CH₂F或-CHF₂; 例如-CH₂F或-CHF₂。

在某一优选方案中，R₁₁中，所述任选地被1个、2个或更多个R_g取代的C₁₋₆烷基中的C₁₋₆烷基独立地为C₁₋₄烷基；例如乙基、正丙基、正丁基、、、、或，还可为

甲基；又例如乙基、正丙基、正丁基或 ；又例如乙基或正丙基。

在某一优选方案中, R₁₁中, 所述任选地被1个、2个或更多个R_g取代的C₃₋₈环烷基中的C₃₋₈环烷基独立地为C₃₋₆环烷基, 所述C₃₋₆环烷基为单环、螺环或桥环; 所述C₃₋₈环烷基可独立地为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、二环[1.1.1]戊基、螺[2.2]戊烷基、螺[2.3]己基或二环[2.1.1]己基; 再例如环丙基、环

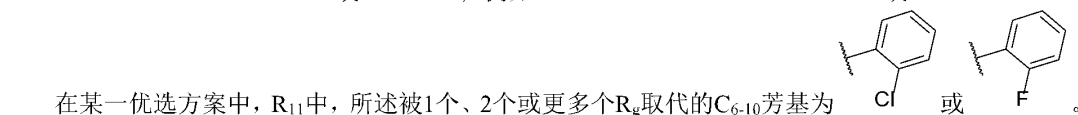
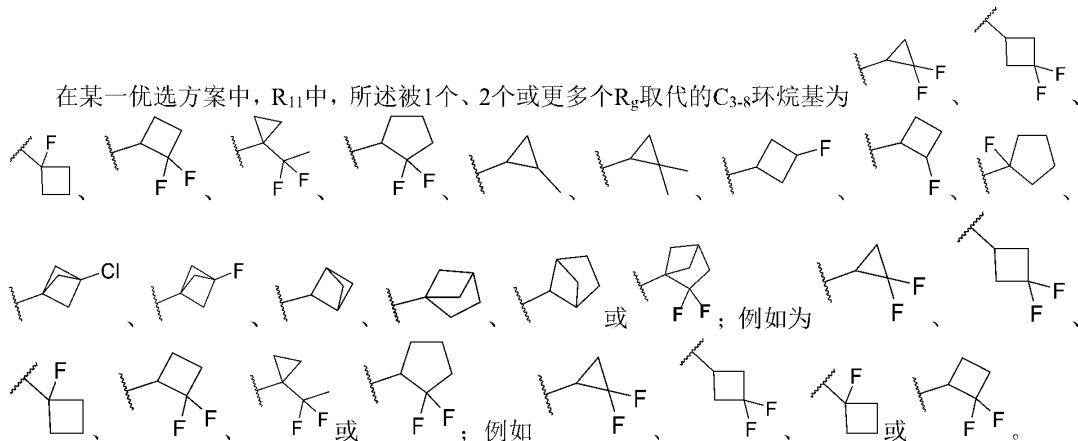
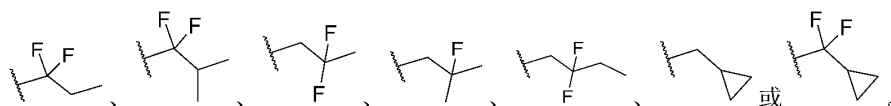
丁基、环戊基、二环[1.1.1]戊基、螺[2.3]己基或二环[2.1.1]己基；二环[1.1.1]戊基可为  或 ，螺[2.3]己基可为 ；二环[2.1.1]己基可为 、 或 。

在某一优选方案中, R₁₁中, 所述任选地被1个、2个或更多个R_g取代的C₃₋₈环烷基中的C₃₋₈环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、二环[1.1.1]戊基或螺[2.2]戊烷基; 再例如环丙基、环丁基或环戊基。

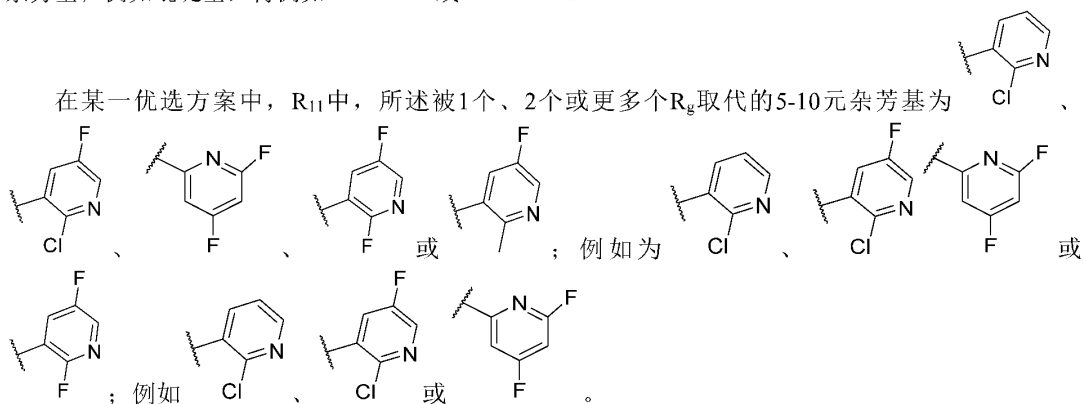
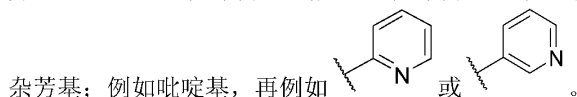
在某一优选方案中，R_g中，所述卤素为氟、氯或溴。

在某一优选方案中, R₁₁中, 所述被 1 个、2 个或多个 R_g 取代的 C₁₋₆ 烷基为

例如



在某一优选方案中, R_{11} 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_g 取代的5-10元杂芳基中的5-10元杂芳基独立地为5-6元杂芳基, 所述5-6元杂芳基的杂原子可为N, 杂原子个数可为1个或2个; 优选为6元



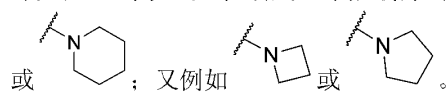
在某一优选方案中, R_{15} 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R 取代的3-10元杂环基中的3-10元杂环基独立地为3-10元杂环烷基或3-10元杂环烯基, 所述3-10元杂环烯基中双键的个数为1个或2个。

在某一优选方案中, R_{15} 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R 取代的3-10元杂环基中的3-10元杂环基的杂原子独立地为N或O, 杂原子个数独立地为1个或2个, 例如杂原子为N, 杂原子个数为1个。

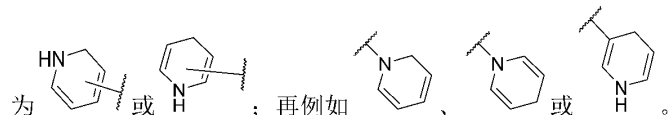
在某一优选方案中, R_{15} 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R 取代的3-10元杂环基中的3-10元杂环基独立地为3-8元杂环基, 例如3-6元杂环基。

在某一优选方案中, R_{15} 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R 取代的3-10元杂环基中的3-10元杂

环基独立地为3-6元杂环烷基,例如氮杂环丁基、氮杂环戊基或氮杂环己基,再例如



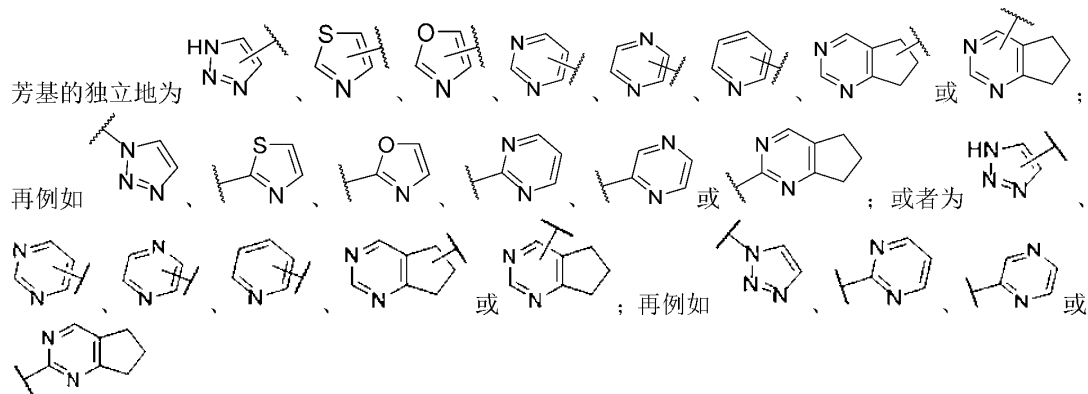
在某一优选方案中, R_{15} 中,所述任选地被1个、2个或更多个 R_i 取代的3-10元杂环基中的3-10元杂环基独立地为3-6元杂环烯基,所述3-6元杂环烯基中双键的个数为1个或2个;例如所述3-6元杂环烯基



在某一优选方案中, R_{15} 中,所述任选地被1个、2个或更多个 R_i 取代的5-10元杂芳基中的5-10元杂芳基的杂原子独立地为N、O或S;例如为N;杂原子个数独立地可为1个、2个或3个。

在某一优选方案中, R_{15} 中,所述任选地被1个、2个或更多个 R_i 取代的5-10元杂芳基中的5-10元杂芳基为5-6元杂芳基,例如6元杂芳基。

在某一优选方案中, R_{15} 中,所述任选地被1个、2个或更多个 R_i 取代的5-10元杂芳基中的5-10元杂



在某一优选方案中, R_i 中,所述任选地被1个、2个或更多个 R_{i-1} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为 C_{1-4} 烷基;例如甲基、乙基、正丙基、正丁基或异丙基;较佳地,为 C_{1-3} 烷基;例如甲基、乙基或异丙基。

在某一优选方案中, R_i 中,所述 C_{1-6} 烷氧基为 C_{1-3} 烷氧基;例如乙氧基或异丙氧基。

在某一优选方案中, R_i 中,所述任选地被1个、2个或更多个 R_{i-1} 取代的 C_{3-6} 环烷基为环丙基、环丁基或二环[1.1.1]戊基;二环[1.1.1]戊基可为 .

在某一优选方案中, R_i 中,所述 C_{3-6} 环烷基为环丁基。

在某一优选方案中, R_{i-1} 中,所述 C_{3-6} 环烷基为环丙基或环丁基。

在某一优选方案中, R_{i-1} 中,所述 C_{1-6} 烷氧基为甲氧基或乙氧基;例如甲氧基。

在某一优选方案中, R_{i-1} 中,所述卤素为F。

在某一优选方案中,所述环A为 C_{3-8} 环烷基、4-6元氧杂环烷基或4-6元氮杂环烷基;所述4-6元氧杂环烷基和4-6元氮杂环烷基的杂原子个数为1个。

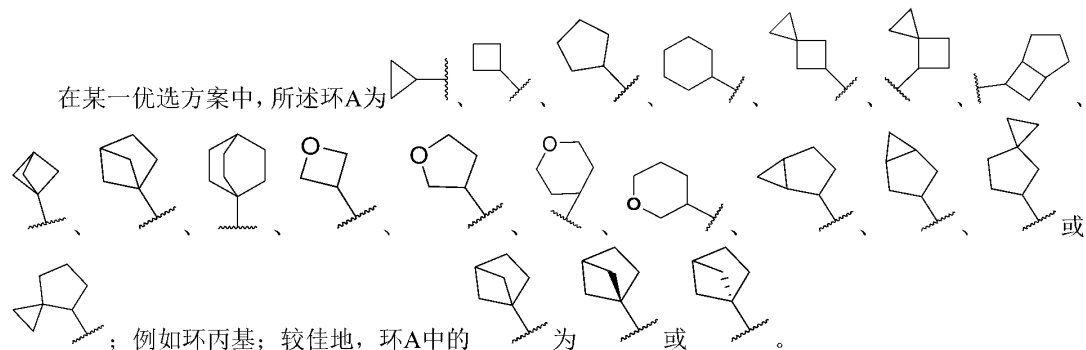
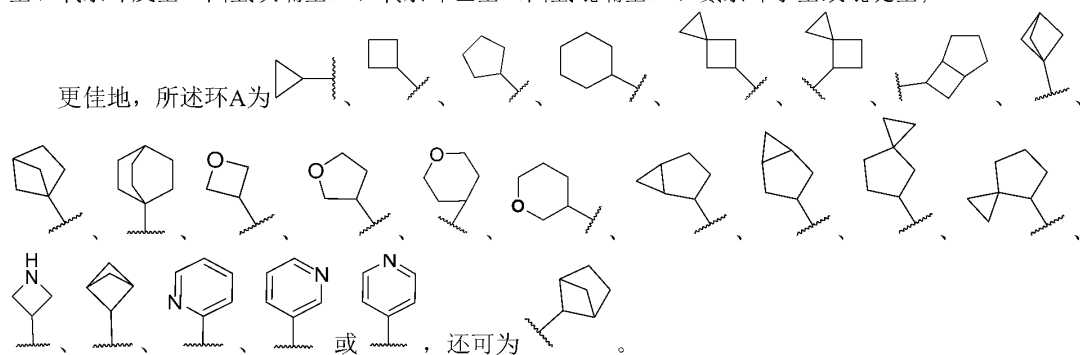
在某一优选方案中,所述环A为 C_{4-8} 环烷基或3-10元杂环烷基,所述3-10元杂环烷基的杂原子选自N、O和S中的1种、2种或3种,杂原子的个数为1个、2个或3个。

在某一优选方案中,所述环A为 C_{3-8} 环烷基、4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基,所述4-6元杂环烷基的杂原子为N或O,杂原子个数为1个或2个;所述5-6元杂芳基的杂原子为N,杂原子个数为1个或2个;例如环A为 C_{3-8} 环烷基。

在某一优选方案中,所述环A为5-6元杂芳基,所述5-6元杂芳基的杂原子选自N、O和S中的1种、2种或3种,杂原子的个数为1个、2个或3个。

在某一优选方案中,所述环A为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、二环[1.1.1]戊基、螺[2.3]己基、二环[2.1.1]己基、二环[3.1.0]己基、二环[3.2.0]庚基、螺[2.4]庚基、二环[2.2.2]辛基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氧杂环庚基、氧杂环辛基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、氮杂环庚基、氮杂环辛基或吡啶基;

较佳地,所述环A为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、螺[2.3]己基、螺[2.4]庚基、二环[1.1.1]戊基、二环[2.1.1]己基、二环[3.1.0]己基、二环[3.2.0]庚基、二环[2.2.2]辛基、氧杂环丁基、氧杂环戊基(四氢呋喃基)、氧杂环己基(四氢吡喃基)、氮杂环丁基或吡啶基;

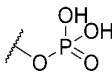
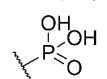
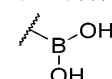
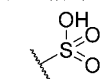


在某一优选方案中,情形(1)中,所述每个 R_1 独立地为OH、COOH、F、Cl、Br、CN、 $-O-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-S(=O)_2OH$ 、 $-SO_3H$ 、四氮唑基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基COOH、 $-NHC(=O)OC_{1-3}$ 烷基、 $-NHS(=O)_2OH$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $-NHS(=O)_2OH$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHC(=O)C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)_2C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2OH$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $P(=O)(OH)_2$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基-四氮唑基或-亚 C_{1-3} 烷基 $C(=O)C_{1-3}$ 烷基;

所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基COOH、 $-NHC(=O)OC_{1-3}$ 烷基、 $-NHS(=O)_2OH$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $-NHS(=O)_2OH$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHC(=O)C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)_2C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基

$S(=O)_2OH$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $P(=O)(OH)_2$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基-四氮唑基和 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)C_{1-3}$ 烷基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_a 取代；较佳地，所述 R_1 为 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $COOH$ 。

在某一优选方案中，情形（1）中，每个 R_a 独立地为甲基、氧代(=O)、OH、F、Cl或CN；

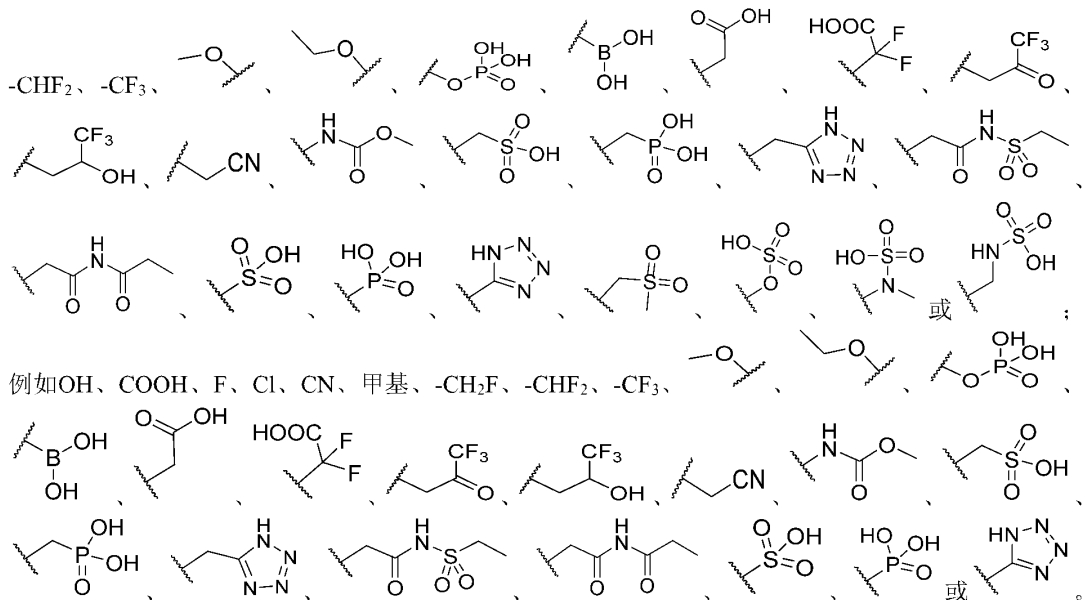
在某一优选方案中，情形（1）中，每个 R_1 独立地为CN、氧代(=O)、卤素、 NH_2 、、、、、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $COOH$ 、 $-NHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-NHS(=O)_2OH$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基- $NHS(=O)_2OH$ 、 $-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2OH$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $P(=O)(OH)_2$ 或 $-C_{1-3}$ 烷基-四氮唑基；

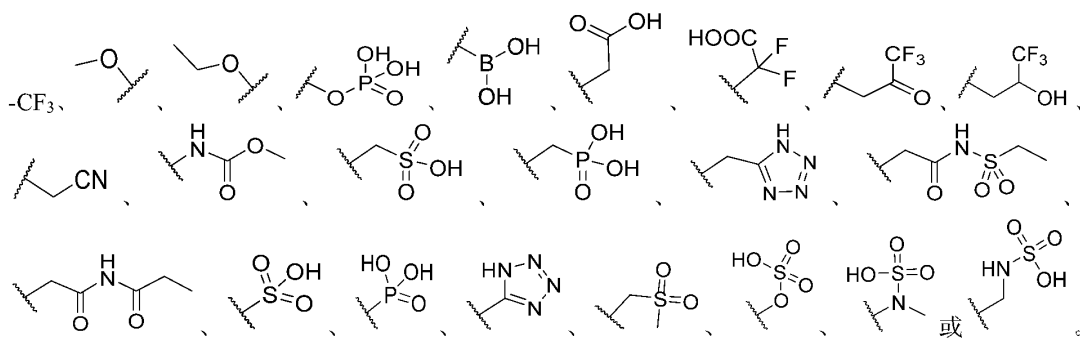
所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $COOH$ 、 $-NHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-NHS(=O)_2OH$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基- $NHS(=O)_2OH$ 、 $-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2OH$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $P(=O)(OH)_2$ 和 $-C_{1-3}$ 亚烷基-四氮唑基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_a 取代。

在某一优选方案中，情形（3）中，每个 R_1 独立地为、 $-NHS(=O)_2OH$ 或 $-C_{1-3}$ 亚烷基- $NHS(=O)_2OH$ ；所述 $-NHS(=O)_2OH$ 和 $-C_{1-3}$ 亚烷基- $NHS(=O)_2OH$ 独立地任选地被1个、2个或更多个 R_a 取代；每个 R_a 独立地为 C_{1-4} 烷基。

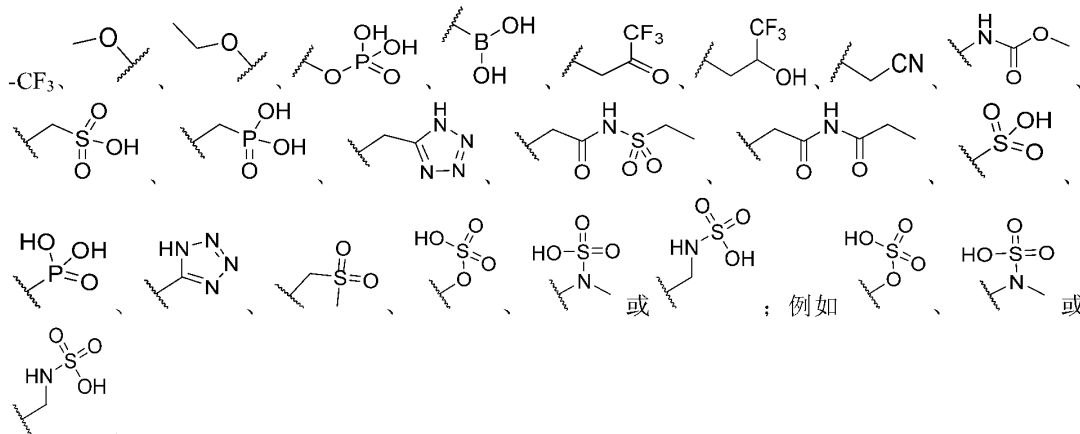
在某一优选方案中，每个 R_1 独立地为 $COOH$ 或 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $COOH$ 。

在某一优选方案中，情形（1）中，所述每个 R_1 独立地为OH、 $COOH$ 、F、Cl、CN、甲基、 $-CH_2F$ 、





在某一优选方案中,情形(3)中,所述每个 R_1 独立地为OH、F、Cl、CN、甲基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、



在某一优选方案中, m 为0、1、2或3,例如1。

本发明中, 也为 , R_{1-1} 的定义如本发明任一方案中所述的 R_1 的定义, m_2 的定义同本发明任一方案中所述的 m 或 m_1 的定义; $(R_1)_{m_1}$ 中的 R_1 的定义和 R_{1-2} 的定义相同,其均如本发明任一方案中所述的 R_1 的定义或如本发明任一方案中所述的 R_{1-2} 的定义;较佳地,每个 R_{1-2} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、OH或CN;所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_a 取代;例如每个 R_{1-2} 独立地为卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、OH或CN;所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_a 取代。

在某一优选方案中, 为 ,情形(1)中,环B为6元亚杂芳基; R_{1-1}

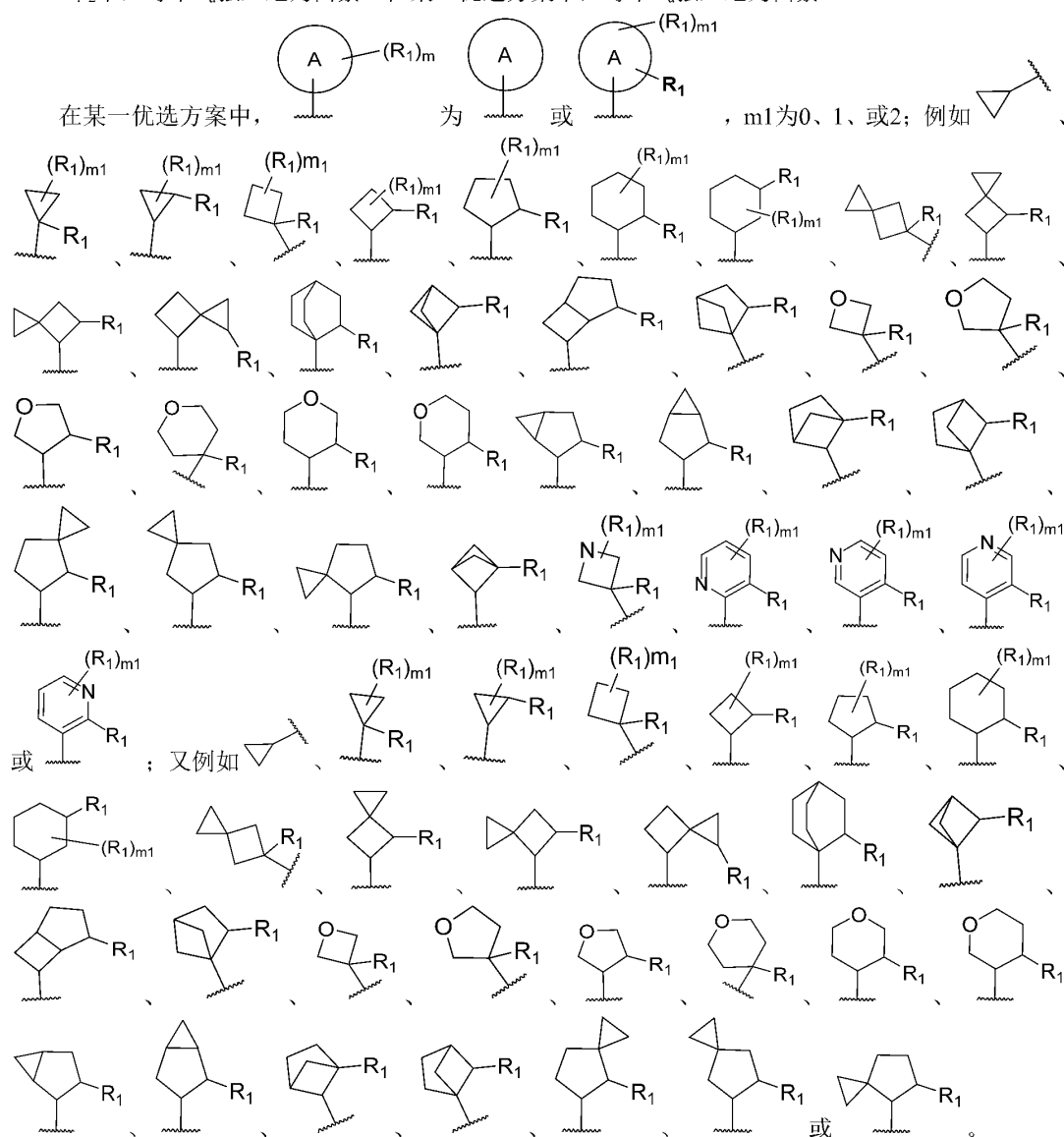
为OH、COOH、 C_{1-6} 烷基、、、、、、 $-C_{1-3}$ 亚烷基COOH、 $-NHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHS(=O)_2OH$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $-NHS(=O)_2OH$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2OH$ 或 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2C_{1-6}$ 烷基;所述 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基COOH、 $-NHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHS(=O)_2OH$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $-NHS(=O)_2OH$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2OH$ 和 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2C_{1-6}$ 烷基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_a 取代;

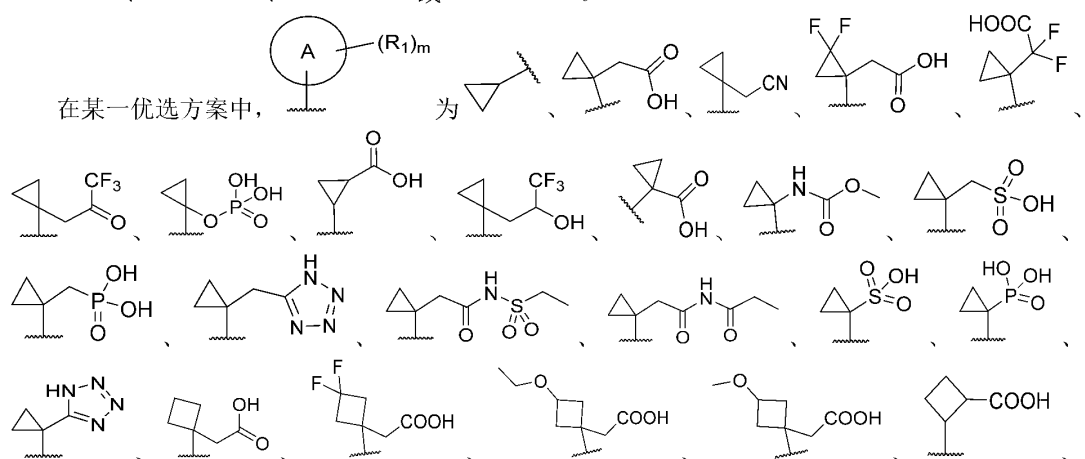
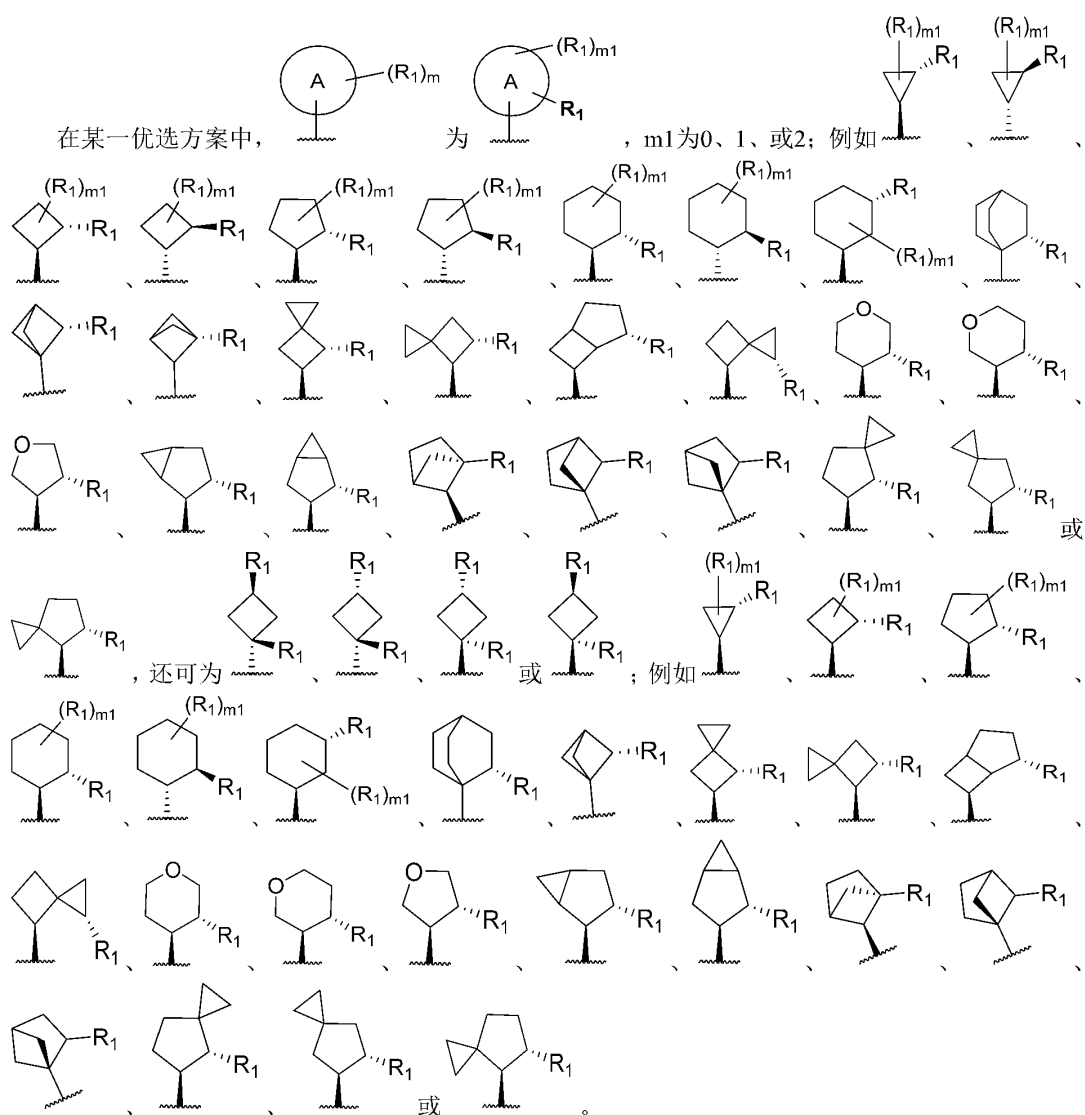
或者, R_{1-1} 为 COOH 、、、四氮唑基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 COOH 、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 或 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-四氮唑基; 所述 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 COOH 、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 和 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-四氮唑基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_a 取代;

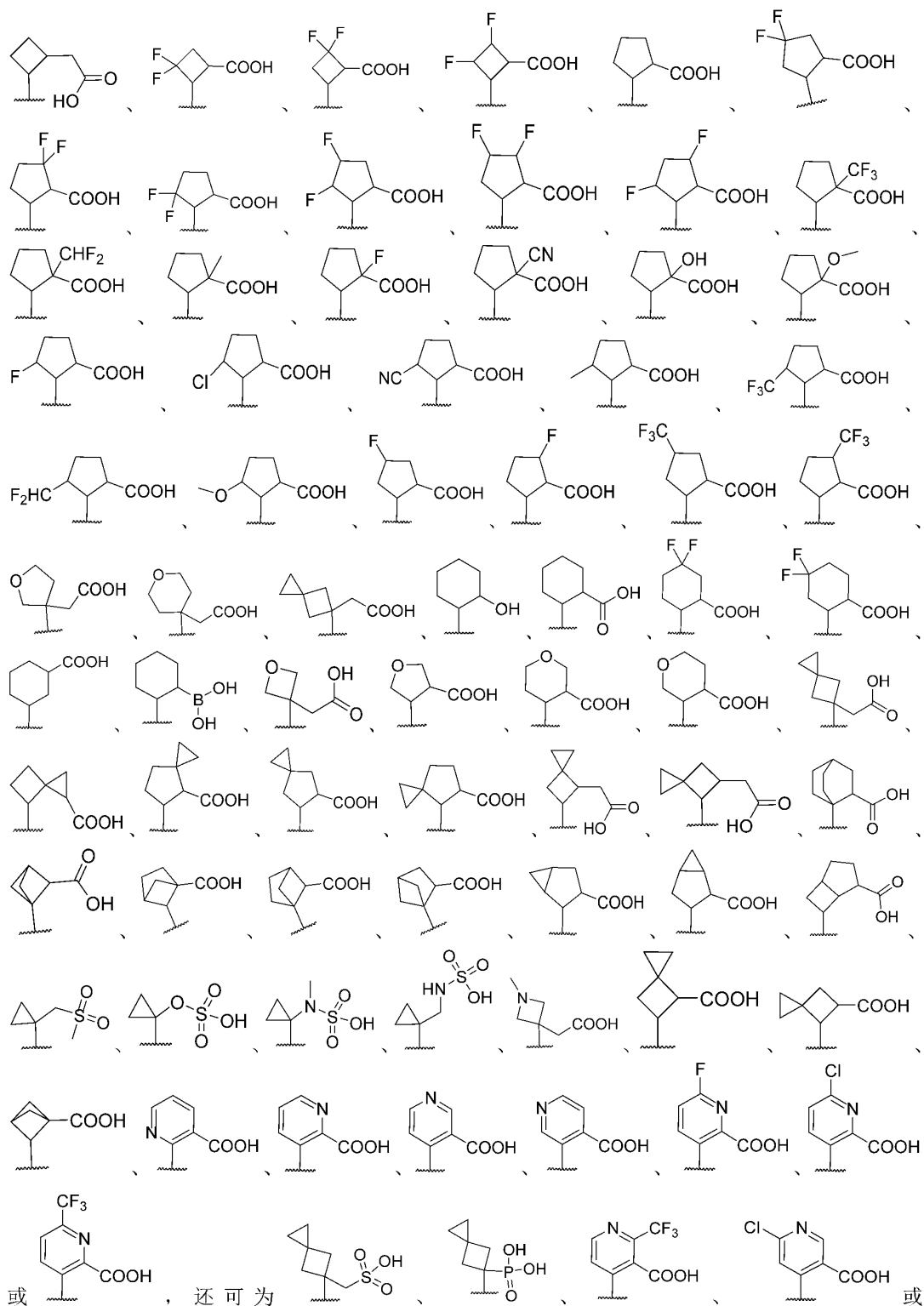
R_{1-1} 中, 每个 R_a 独立地为 C_{1-4} 烷基、卤素、 OH 、氧代($=\text{O}$)或 CN ; 当 R_a 的个数为2个或更多个时, 所述 OH 和氧代($=\text{O}$)不相连于同一碳原子;

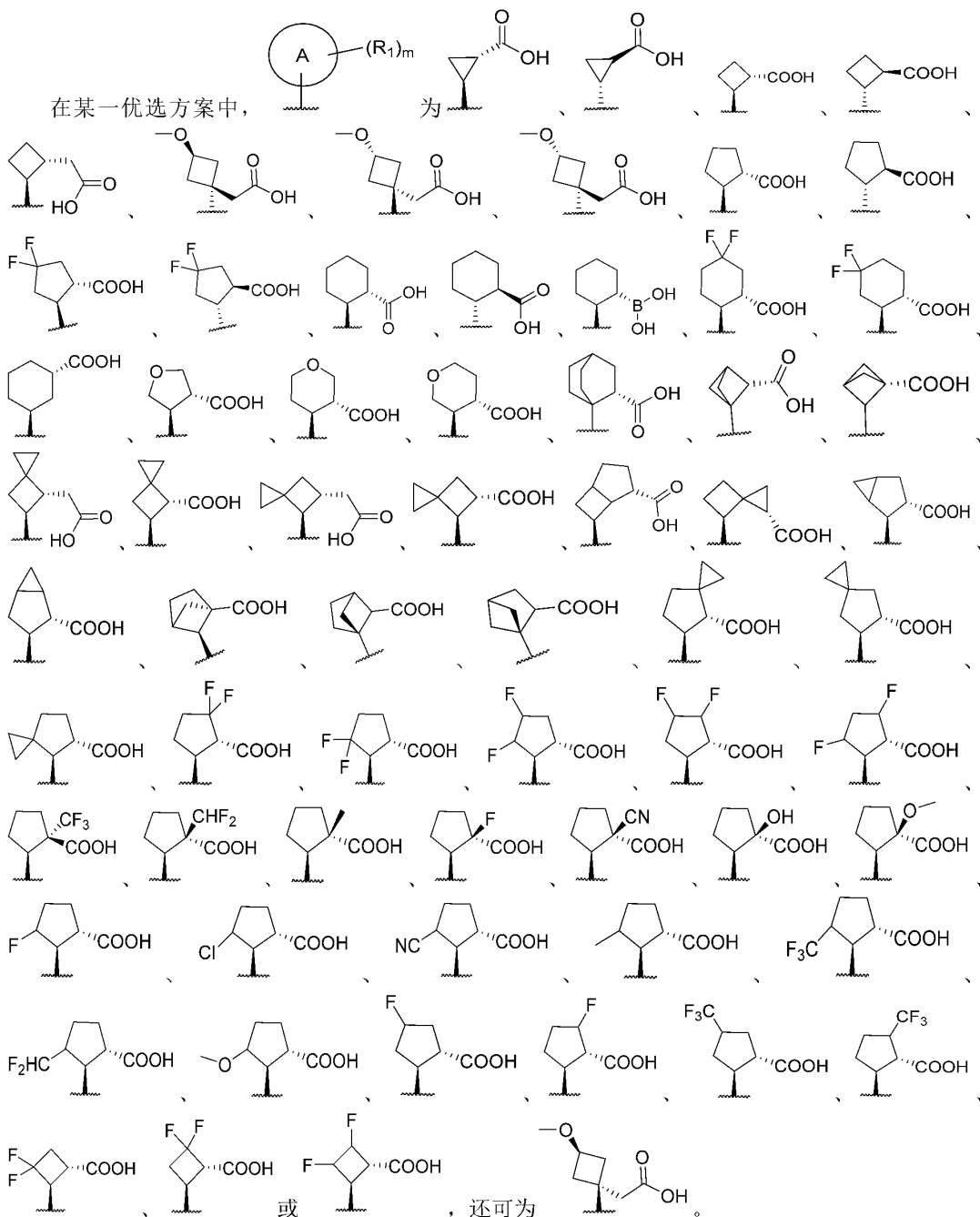
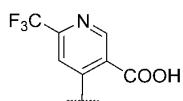
每个 R_{1-1} 独立地为卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 OH 或 CN ; 所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_a 取代;

R_{1-2} 中, 每个 R_a 独立地为卤素。在某一优选方案中, 每个 R_a 独立地为卤素。









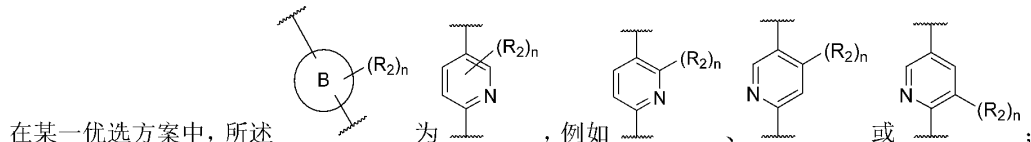
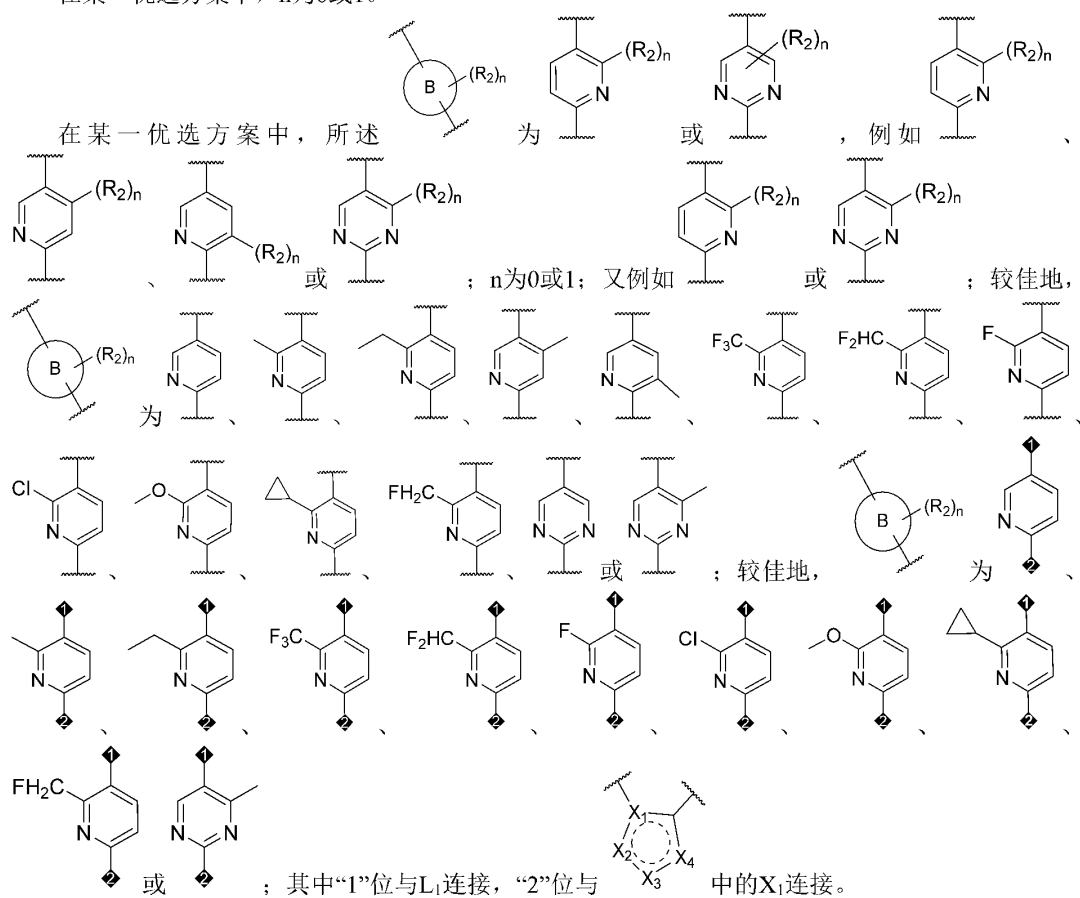
在某一优选方案中，每个 R_2 独立地为卤素、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或3-6元杂环基；较佳地，每个 R_2 独立地为卤素、 C_{1-4} 烷基、甲氧基或环丙基；所述 C_{1-4} 烷基任选地被1个、2个或更多个卤素或氘取代。

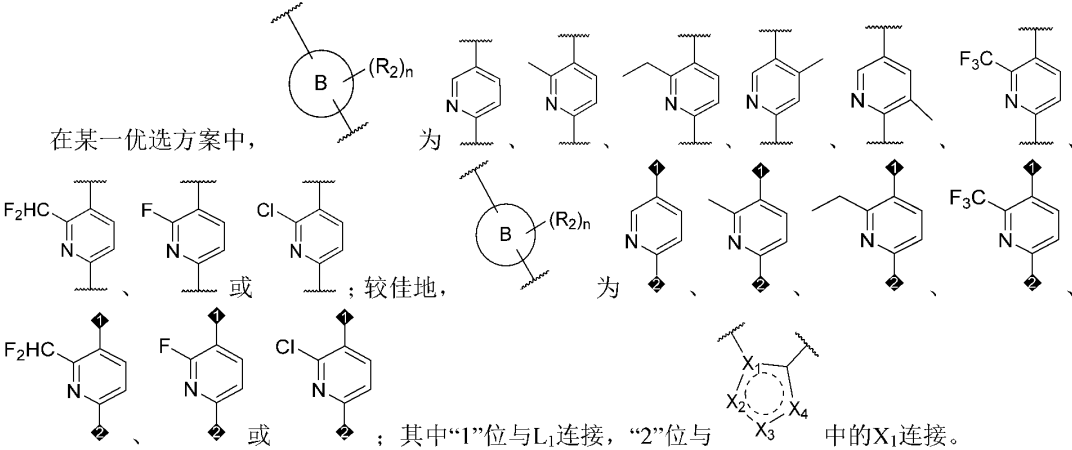
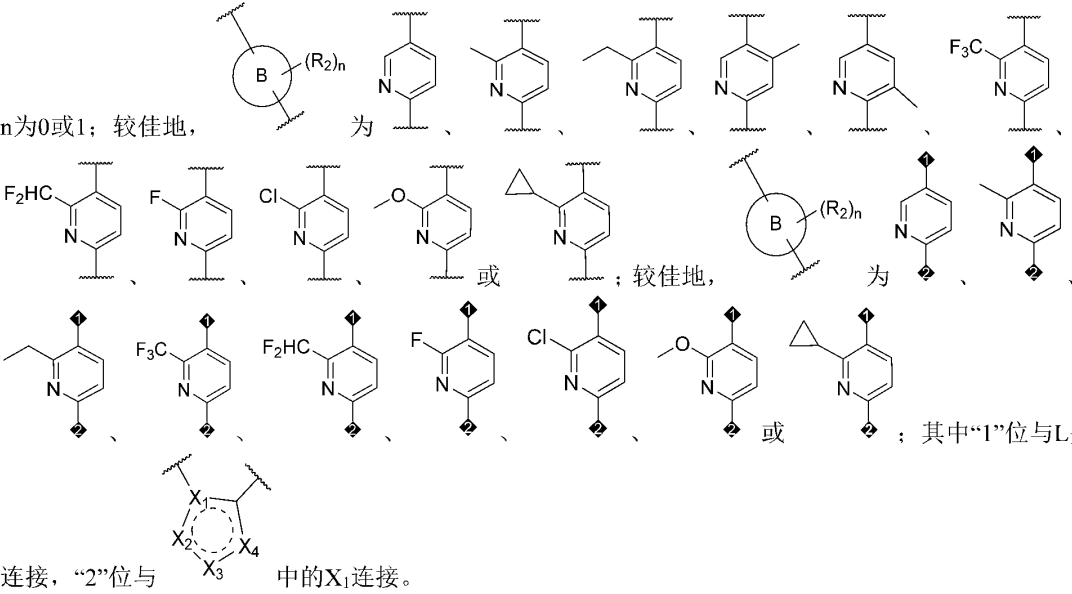
在某一优选方案中，每个 R_2 独立地为卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；所述 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基独立地任选地被1个、2个或更多个卤素或氘取代；例如每个 R_2 独立地为 C_{1-4} 烷基。

在某一优选方案中，每个 R_2 独立地为甲基、乙基、F、Cl、Br、 $-CD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 或环丙基；例如甲基、乙基、F、Cl、 $-CD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCH_3$ 或环丙基；例如甲基、乙基、F、Cl、 $-CD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCH_3$ 或环丙基。

在某一优选方案中，每个 R_2 独立地为甲基、乙基、F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 或 $-NH_2$ ；例如甲基、乙基、F、Cl、 $-CF_3$ 或 $-CHF_2$ 。

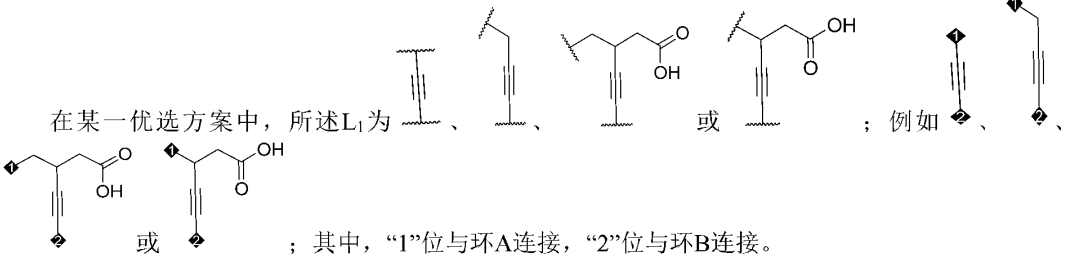
在某一优选方案中， n 为0或1。





在某一优选方案中，所述L₁为C₂₋₆亚炔基，所述C₂₋₆亚炔基任选地被1个、2个或3个R_b取代；较佳地，L₁为未取代的C₂₋₆亚炔基。

在某一优选方案中，每个R_b独立地为C₁₋₆烷基；所述C₁₋₆烷基任选地被1个、2个或3个COOH取代；较佳地，所述C₁₋₆烷基任选地被1个COOH取代。



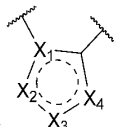
在某一优选方案中，X₁、X₂、X₃和X₄独立地为C、CH、CH₂、O、S、N或NH；同时，X₁、X₂、X₃和X₄中的两个或三个独立地为O、S、N或NH。

在某一优选方案中, X_1 为 C 或 N。

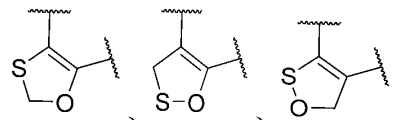
在某一优选方案中, X_2 为 CH、O、S 或 N。

在某一优选方案中, X_3 为 C、CH₂、O、S 或 N。

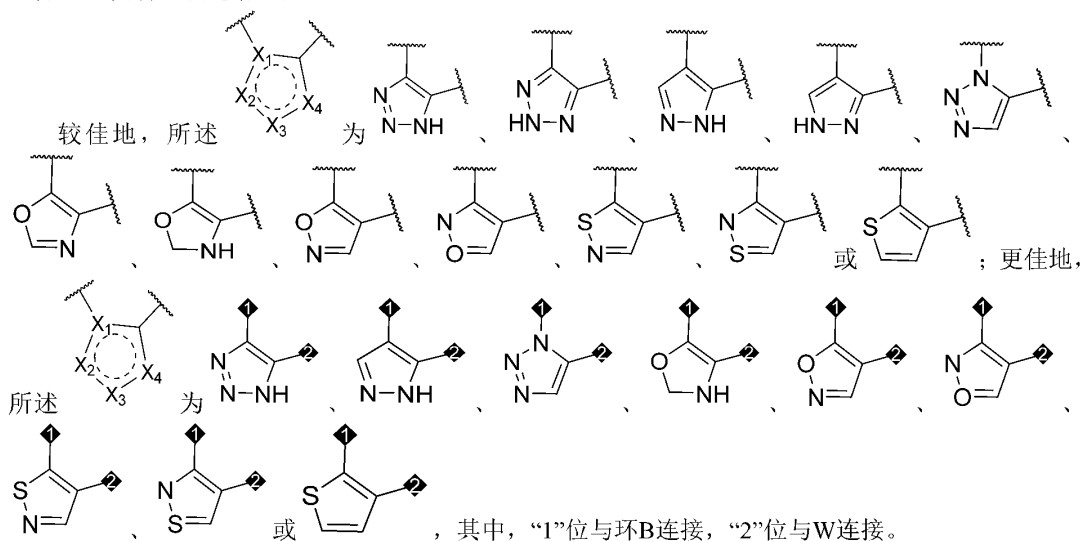
在某一优选方案中, X_4 为 C、CH、N 或 NH。



在某一优选方案中, 所述 X_3 为三唑基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、四唑基、异噁唑基、



噻唑基、异噻唑基、恶二唑基、呋咕基、噻二唑基、恶噻唑基、噻吩基、呋喃基或吡咯基；



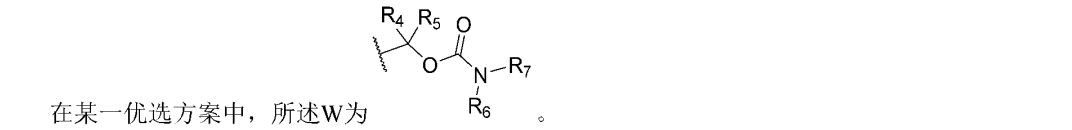
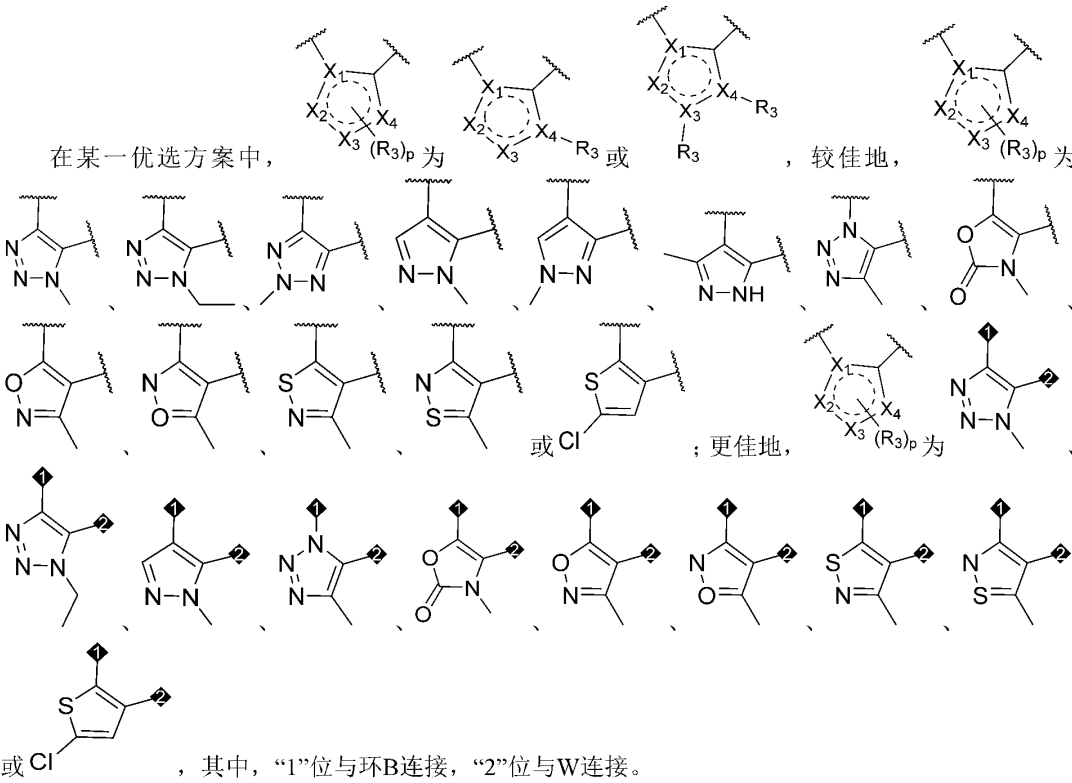
在某一优选方案中, 每个R₃独立地为H、C₁₋₄烷基、氧代 (=O)、F、Cl、Br; 所述C₁₋₄烷基任选地被1个、2个或更多个卤素或氧取代; 较佳地, 每个R₃独立地为H、C₁₋₄烷基、F、Cl或氧代 (=O); 所述C₁₋₄烷基任选地被1个、2个或更多个卤素或氧取代; 或者, 每个R₃独立地为C₁₋₄烷基、F、Cl、Br或氧代, 例如每个R₃独立地为C₁₋₄烷基。

或者：每个R₃独立地为H、C₁₋₄烷基、氧代 (=O)、F、Cl或Br；所述C₁₋₄烷基任选地被1个、2个或更多个卤素取代；较佳地，每个R₃独立地为H、C₁₋₄烷基、F、Cl或氧代 (=O)；所述C₁₋₄烷基任选地被1个、2个或更多个卤素取代。

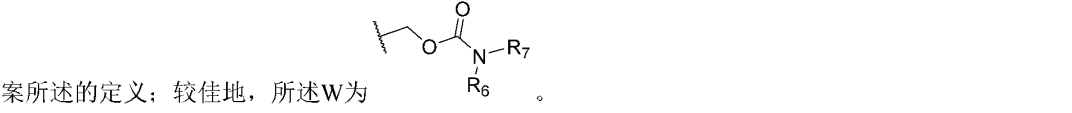
在某一优选方案中, 每个R₃独立地为H、甲基、乙基、氧代 (=O)、F、Cl、-CD₃、-CF₃、-CHF₂或-CH₂F; 较佳地, 每个R₃独立地为H、甲基、乙基、-CD₃、氧代 (=O)或Cl;

或者, 每个R₃独立地为H、甲基、乙基、氧代 (=O)、F、Cl、-CF₃、-CHF₂或-CH₂F; 较佳地, 每个R₃独立地为H、甲基、乙基、氧代 (=O)或Cl。

在某一优选方案中, p 为 0、1、2 或 3, 例如 1 或 2。



在某一优选方案中，所述R₄和R₅各自独立地为H、卤素或C₁₋₄烷基，所述C₁₋₄烷基任选地被1个、2个或更多个卤素取代；或者R₄和R₅独立地为H或氘；例如R₄和R₅为H；所述R₆、R₇具有本申请中任一方案所述的定义；较佳地，所述W为



在某一优选方案中，R₆中，每个R_c独立地为卤素，例如氟、氯或溴。

在某一优选方案中，R₇为C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基；所述C₁₋₆烷基任选地被1个、2个或更多个R_c取代；所述C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个R_c取代；较佳地，R₇为C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、苯基或5-6元杂芳基；所述C₁₋₆烷基任选地被1个、2个或更多个R_c取代；所述C₃₋₈环烷基、苯基和5-6元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个R_c取代；所述5-6元杂芳基的杂原子选自N、O和S中的一种或两种，杂原子个数为1个或2个；更佳地，R₇为C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、苯基或5-6元杂芳基；所述C₁₋₆烷基任选地被1个、2个或更多个R_c取代。

在某一优选方案中，R₇中，每个R_c独立地为氘、卤素、C₁₋₄烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基；所述C₁₋₄烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个R_{c-1}取代。

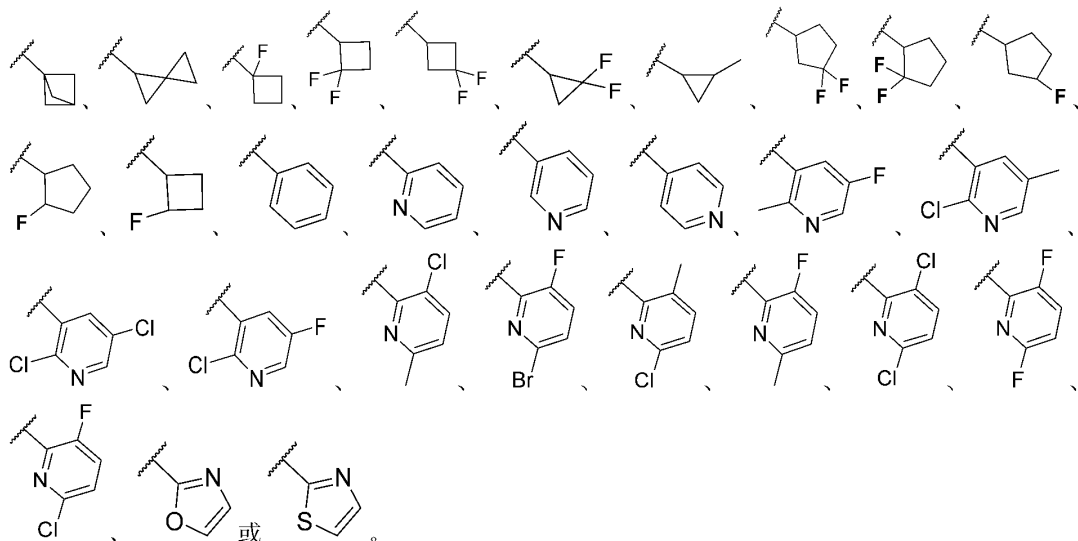
在某一优选方案中，每个R_c独立地为氘、卤素、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳

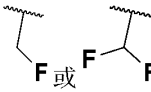
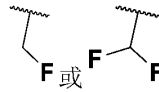
基；所述C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个R_{c-1}取代；较佳地，所述5-10元杂芳基为5-6元杂芳基；所述5-6元杂芳基的杂原子选自N、O和S中的一种或两种，杂原子个数为1个或2个。

在某一优选方案中，R₇中，每个R_{c-1}独立地为氘、卤素或C₁₋₆烷基。

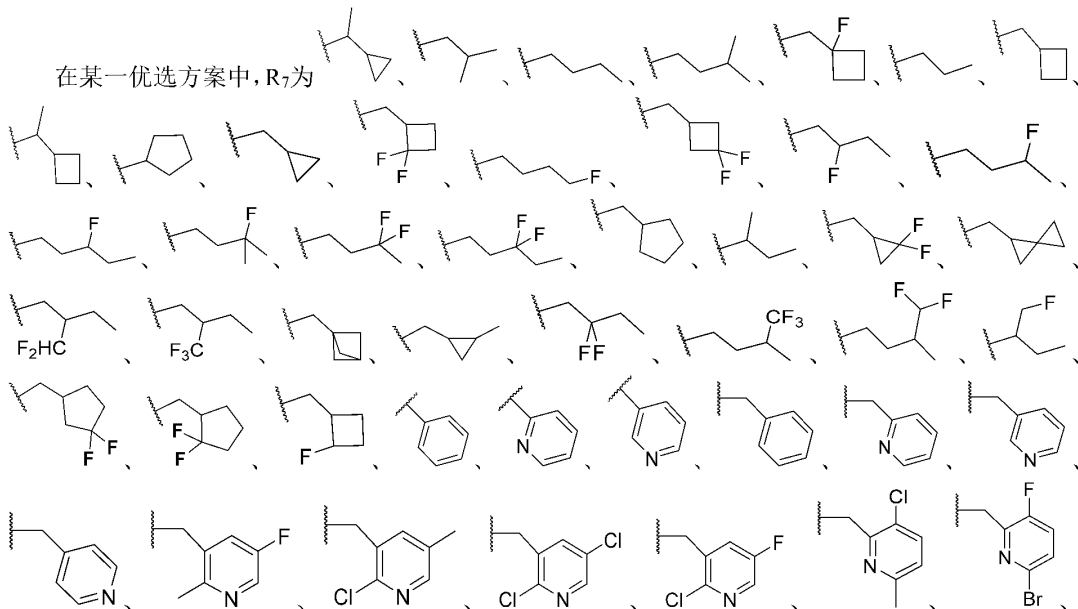
在某一优选方案中，R₇中，所述每个R_c独立地为卤素或C₁₋₆烷基，例如氟、氯、溴或甲基，或者为氘或卤素。

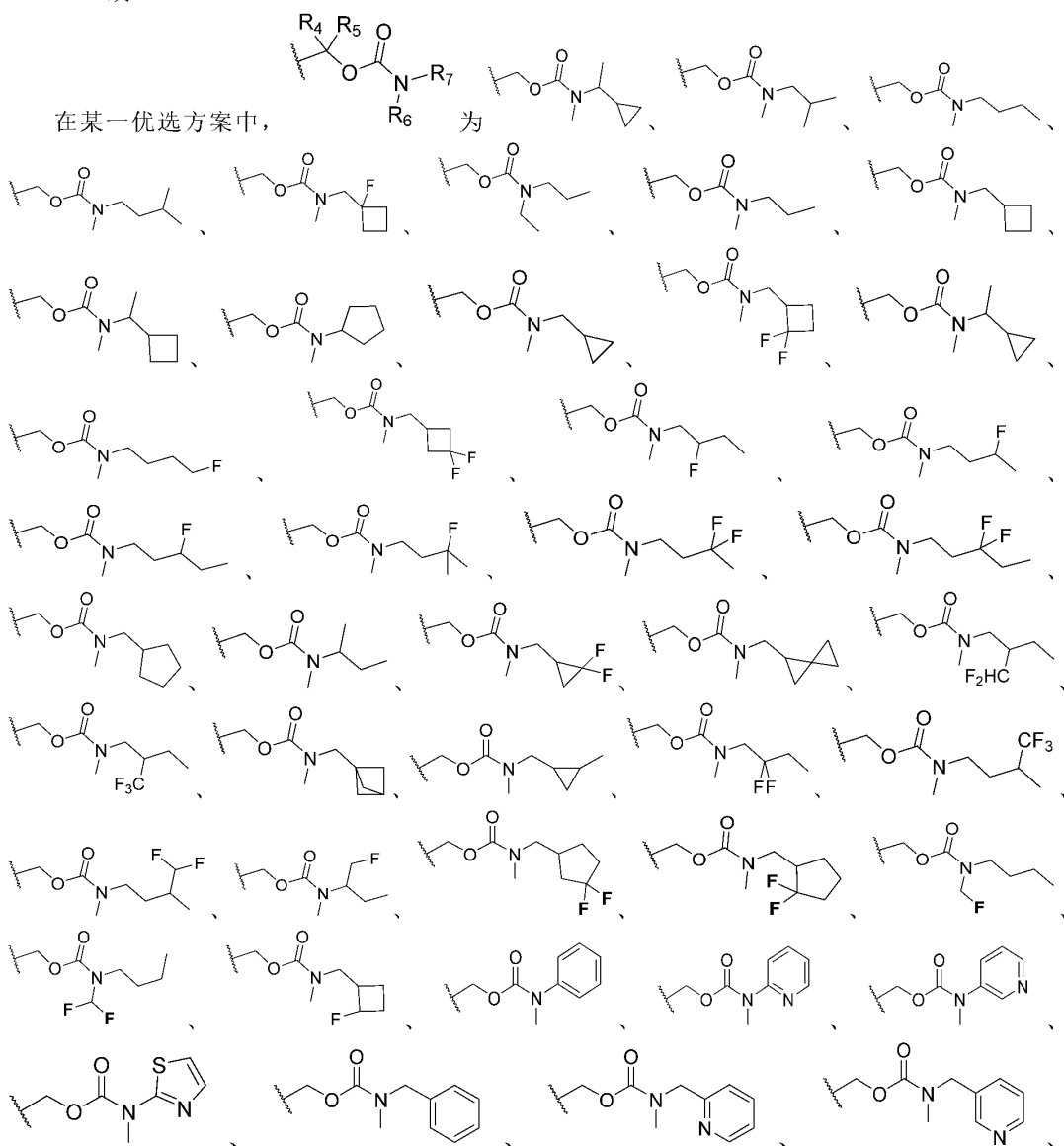
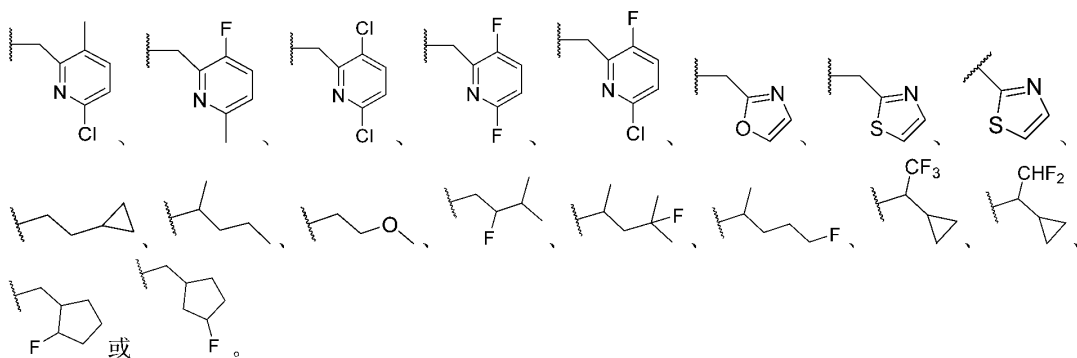
在某一优选方案中，每个R_c独立地为F、甲基、-CF₃、-CHF₂、甲氧基、环丙基、环丁基、环戊基、

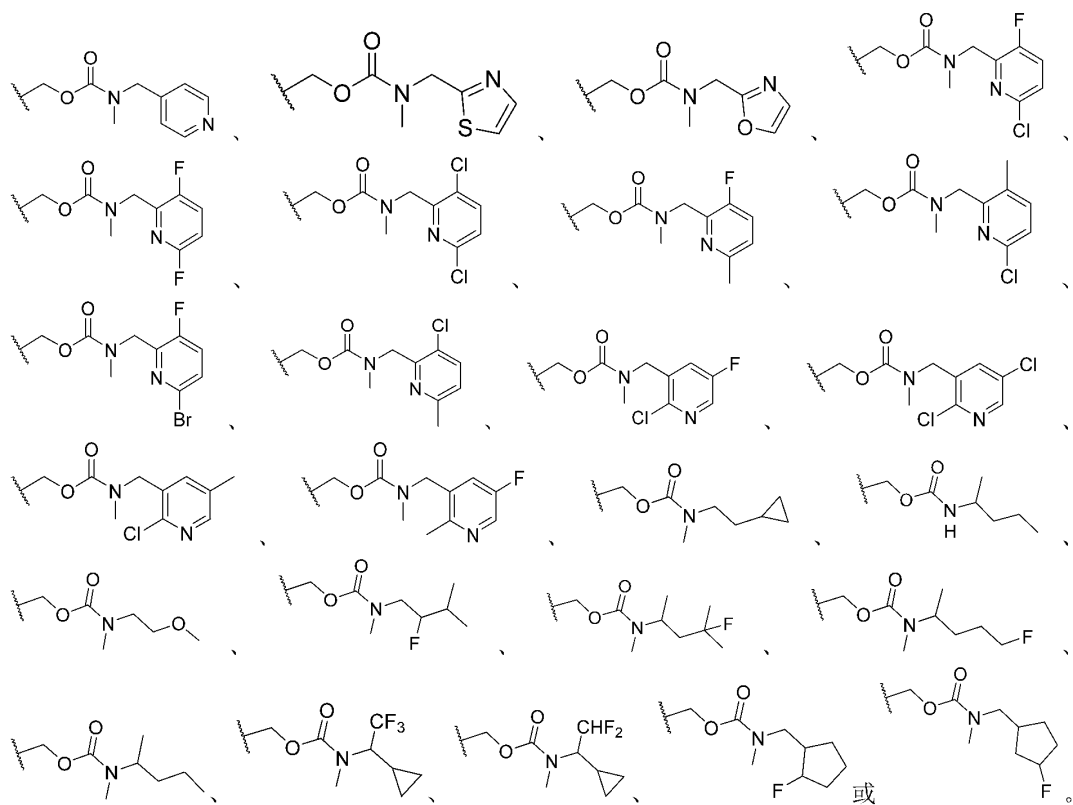


在某一优选方案中，R₆为H、甲基、乙基、或；例如甲基、乙基、或.

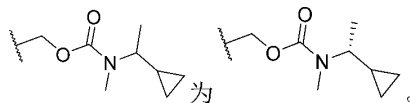
在某一优选方案中，R₇为



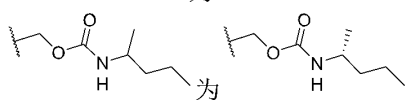




在某一优选方案中,



在某一优选方案中,



在某一优选方案中, 所述 R_8 为H、氘、卤素或 C_{1-4} 烷基; 例如H或氘; 又例如H。

在某一优选方案中, Y_1 为化学键。

在某一优选方案中, Y_1 为 C_{1-6} 亚烷基; 所述 C_{1-6} 亚烷基任选地被1个、2个或更多个 R_d 取代; 较佳地, Y_1 为未取代的 C_{1-4} 亚烷基。

在某一优选方案中, Y_1 为单键或 C_{1-6} 亚烷基。

在某一优选方案中, R_f 为卤素或氘; 例如卤素。

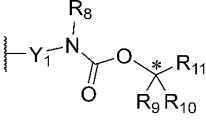
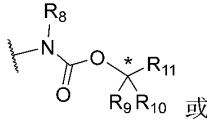
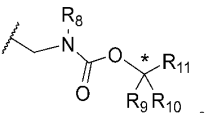
在某一优选方案中, R_9 为H或氘; 例如H。

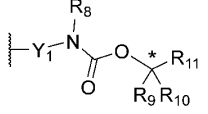
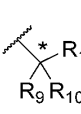
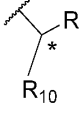
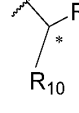
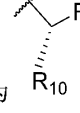
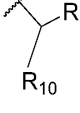
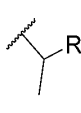
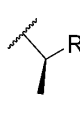
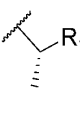
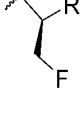
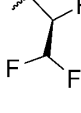
在某一优选方案中, R_{10} 为H、氘或 C_{1-4} 烷基; 所述 C_{1-4} 烷基任选地被1个、2个、3个或4个 R_f 取代; 例如 R_{10} 为H或 C_{1-4} 烷基; 所述 C_{1-4} 烷基任选地被1个、2个、3个或4个 R_f 取代;

在某一优选方案中, R_{10} 为H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-CD_3$ 、、或;

较佳地, R_{10} 为H、甲基、 $-CD_3$ 、或;

或者, R_{10} 为 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、、 或 ; 较佳地, R_{10} 为 H、甲基、 或 。

在某一优选方案中, 所述 W 为  , 较佳地, 所述 W 为  或 。

在某一优选方案中,  中,  为 ; 当带*的碳原子为手性碳原子时, R_{10} 为  和/或 ; 更佳地, R_{10} 为 、、、、 或 。

在某一优选方案中, R_{11} 为 C_{1-6} 烷基、苯基、5-6元杂芳基或 C_{3-6} 环烷基; 所述 C_{3-6} 环烷基为单环、螺环或桥环; 所述 C_{1-6} 烷基、苯基、5-6元杂芳基和 C_{3-6} 环烷基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_g 取代; 所述5-6元杂芳基的杂原子为 N, 杂原子个数为1个或2个; 较佳地, R_{11} 为苯基或5-6元杂芳基; 所述苯基或5-6元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_g 取代。

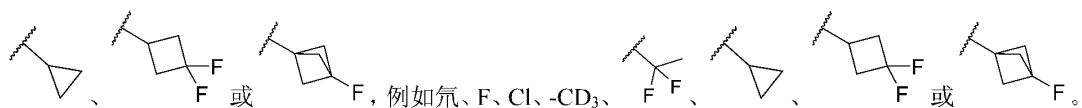
在某一优选方案中, R_{11} 为 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基或 C_{3-8} 环烷基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基和 C_{3-8} 环烷基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_g 取代; 较佳地, R_{11} 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、二环[1.1.1]戊基、螺[2.3]己基、二环[2.1.1]己基、二环[1.1.1]戊基、螺[2.3]己基或二环[2.1.1]己基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、二环[1.1.1]戊基、螺[2.3]己基、二环[2.1.1]己基、二环[1.1.1]戊基、螺[2.3]己基和二环[2.1.1]己基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_g 取代; 或者 R_{11} 为环戊基、环己基、苯基或5-6元杂芳基; 所述环戊基、环己基、苯基或5-6元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_g 取代。

在某一优选方案中, R_{11} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{3-4} 环烷基; 所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-4} 环烷基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_g 取代。

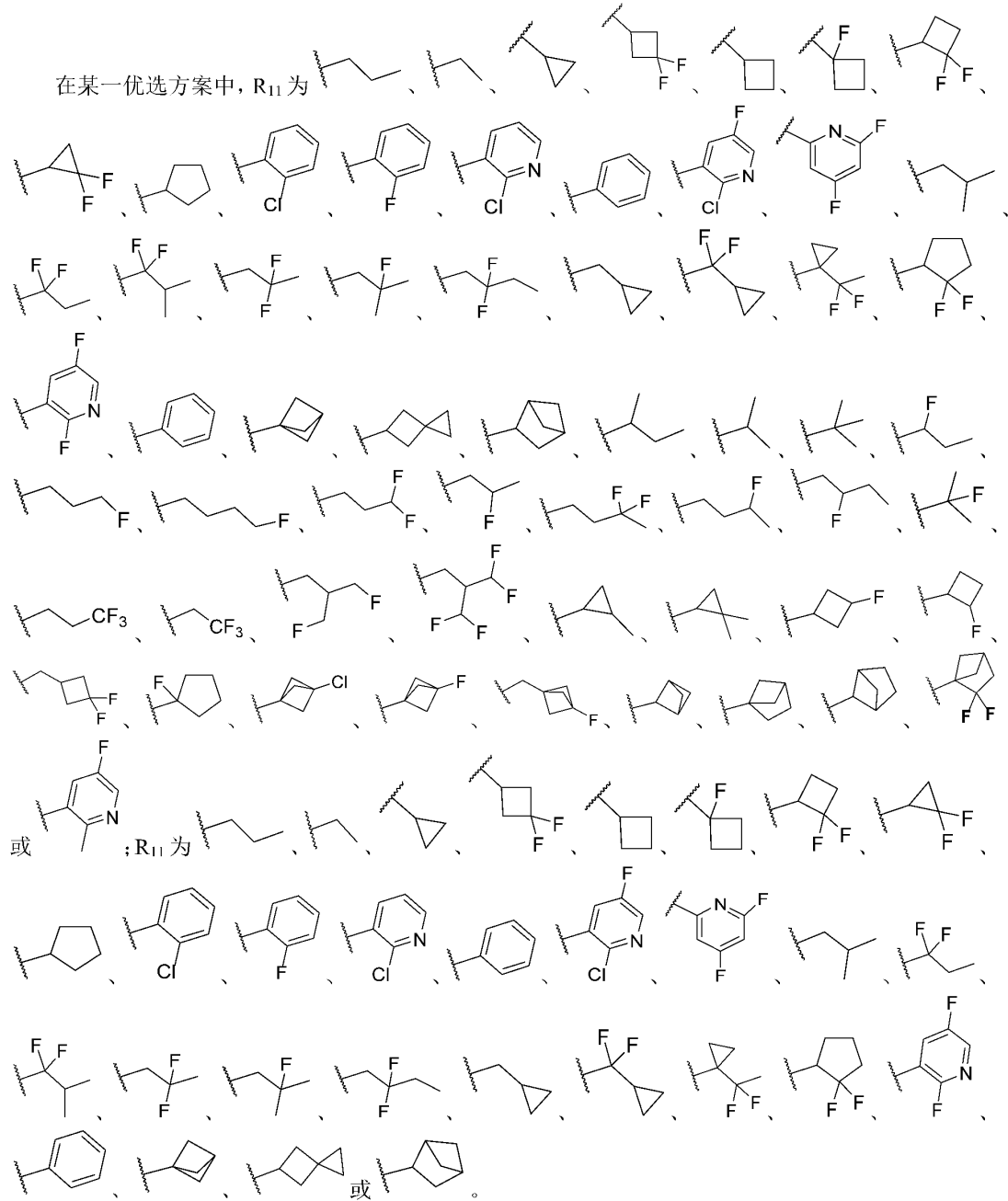
在某一优选方案中, 每个 R_g 独立地为氘、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基; 所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被1个、2个或更多个氘或卤素取代; 较佳地, 每个 R_g 独立地为氘或卤素。

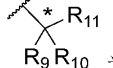
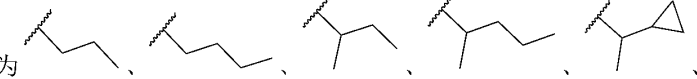
在某一优选方案中, 每个 R_g 独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基; 所述 C_{1-6} 烷基任选地被1个、2个或更多个卤素取代; 较佳地, 每个 R_g 独立地为卤素。

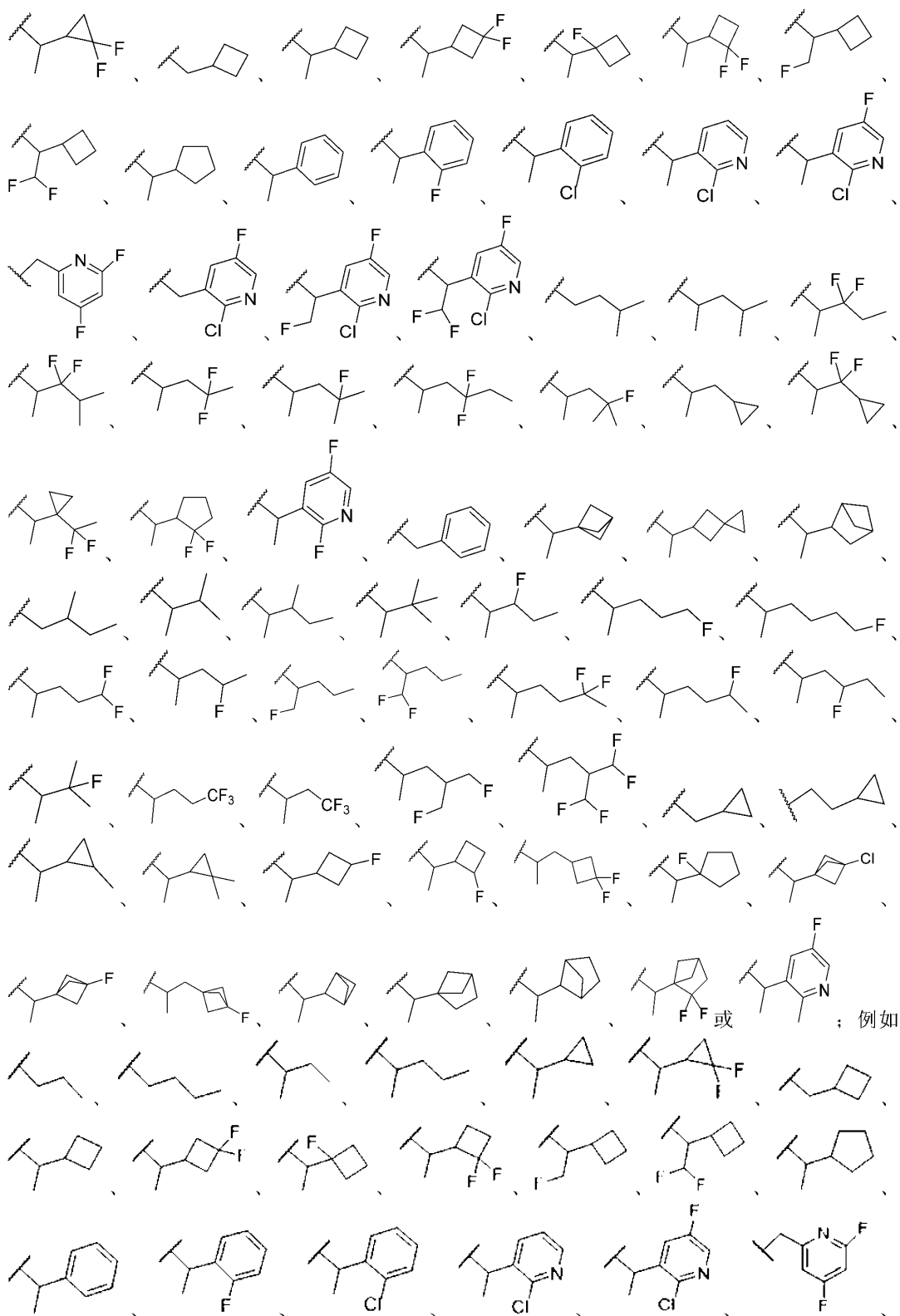
在某一优选方案中, 所述每个 R_g 为氘、F、Cl、甲基、乙基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CD_3$ 、、

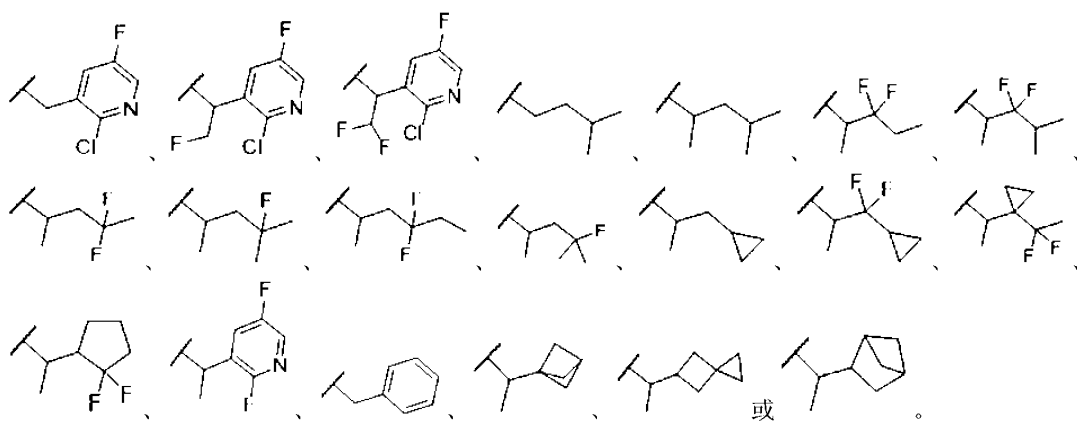


在某一优选方案中, 所述每个R_g为F、Cl、甲基、乙基、-CH₂F、CHF₂或CF₃, 例如F或Cl。

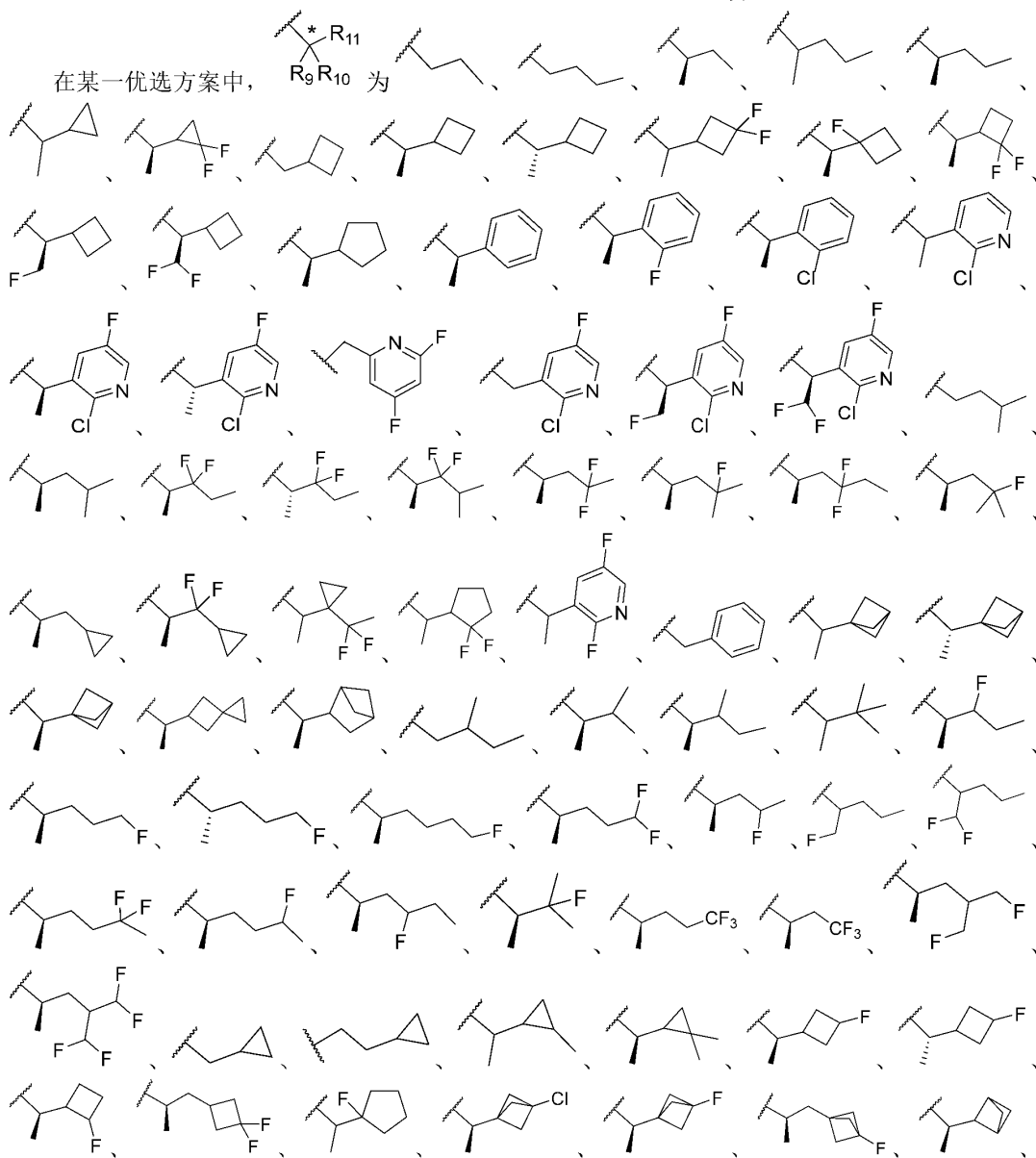
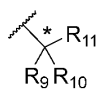


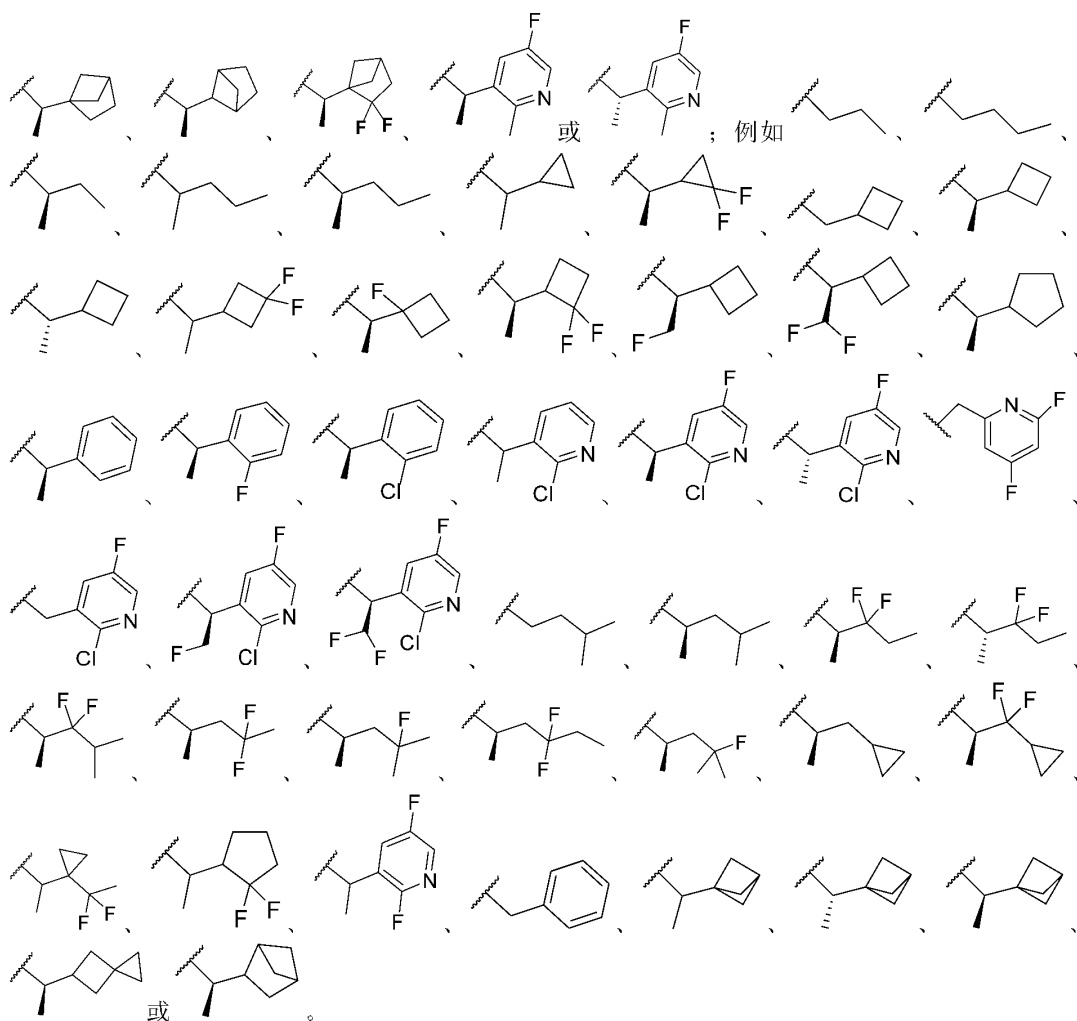
在某一优选方案中,  为 





在某一优选方案中,





在某一优选方案中， R_{12} 和 R_{13} 独立地为H、氘或卤素。

在某一优选方案中， R_{14} 为H、氘或 C_{1-6} 烷基。

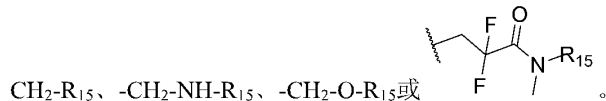
在某一优选方案中， R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 独立地为H、甲基或F；例如H。

在某一优选方案中， Y_2 为化学键、NH、 $-C(=O)N(CH_3)-$ 或O。

在某一优选方案中， q 为0、1、2或3；例如 q 为0或1。

在某一优选方案中， q 为0时， Y_2 为 $N(R_{14})$ 、 $-C(=O)N(R_{14})-$ 或O。

在某一优选方案中，所述W为 $-(CR_{12}R_{13})_q-Y_2-R_{15}$ ；较佳地，W为 $-N(R_{14})-R_{15}$ 、 $-C(R_{12}R_{13})-R_{15}$ 、 $-C(R_{12}R_{13})-N(R_{14})-R_{15}$ 、 $-C(R_{12}R_{13})-O-R_{15}$ 或 $-(CR_{12}R_{13})_2-C(=O)-N(R_{14})-R_{15}$ ；更佳地，所述W为 $-NH-R_{15}$ 、 $-$

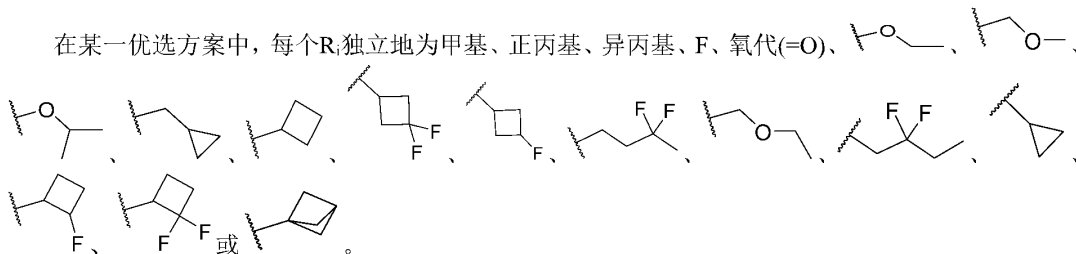


在某一优选方案中， R_{15} 为 C_{1-6} 烷基、3-6元杂环基或5-6元杂芳基；所述 C_{1-6} 烷基、3-6元杂环基和5-6元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_1 取代；所述3-6元杂环基的杂原子独立地为N或O，杂原子个数独立地为1个或2个；所述5-6元杂芳基中的杂原子独立地为N、O或S，杂原子个数独立地可为1个、2个或3个。

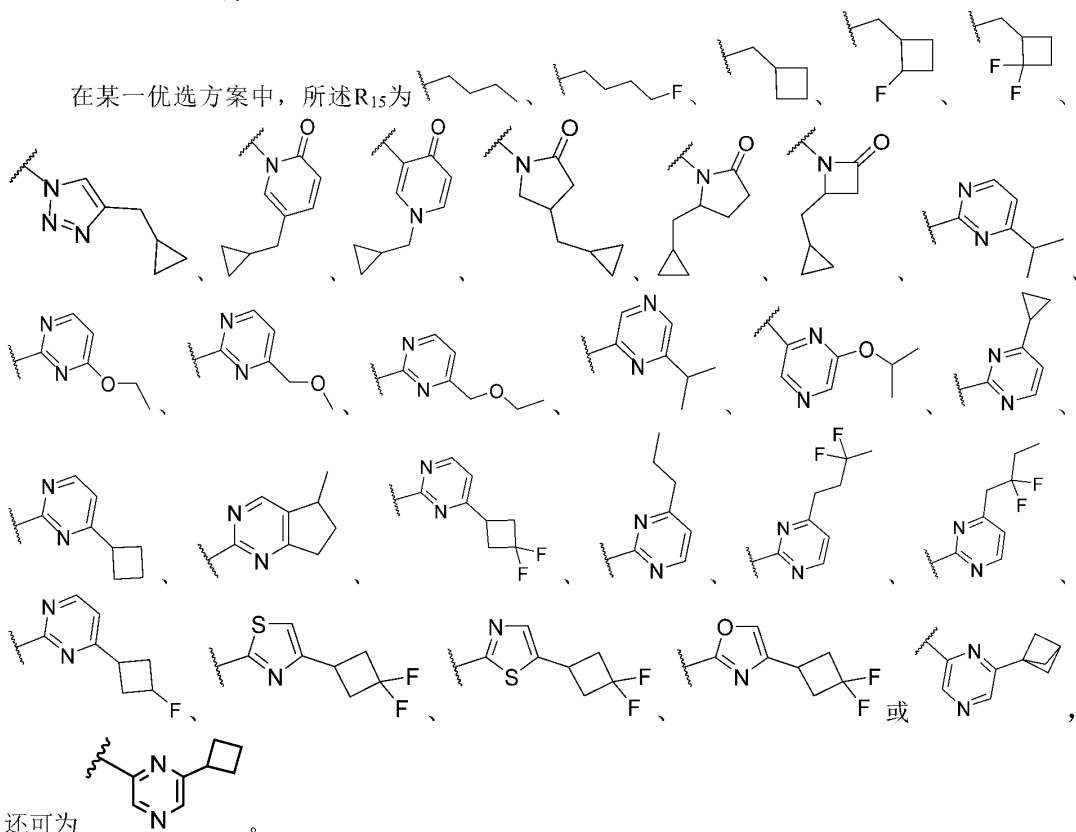
在某一优选方案中, 每个R_i独立地为卤素、氧代 (=O)、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基; 所述C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基和C₁₋₆烷氧基任选地被1个、2个或更多个R_{i-1}取代。

在某一优选方案中, 每个 R_{i-1} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

在某一优选方案中, 每个R_i独立地为甲基、正丙基、异丙基、F、氧代(=O)、、、

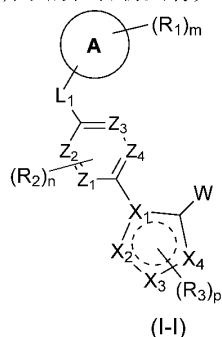


在某一优选方案中，所述R₁₅为



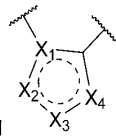
还可为

在某一优选方案中,所述的如式(I)所示的化合物具有如下式(I-I)所示结构:



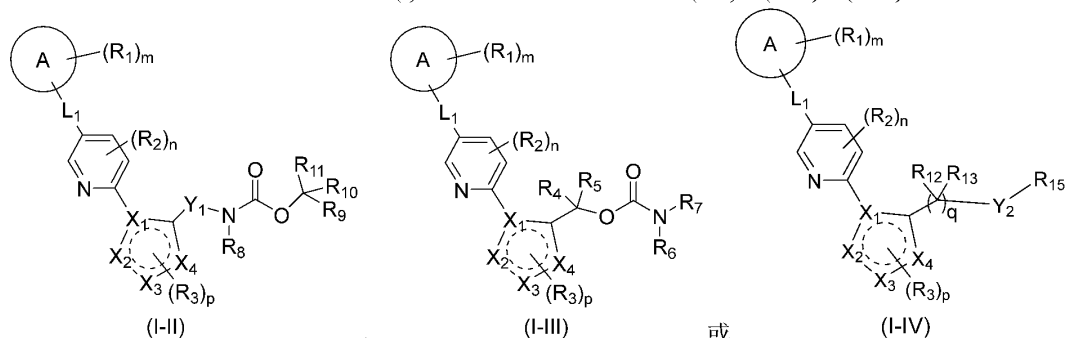
其中, Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 Z_4 独立的为N或CH; 同时, Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 Z_4 中的至少一个为N; n 为0、1或2;

环A、环B、 L_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 W 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 m 、 p 和



的定义如本发明任一方案所述。

在某一优选方案中, 所述的如式(I)所示的化合物具有如下式(I-II)、(I-III)或(I-IV)所示的结构:



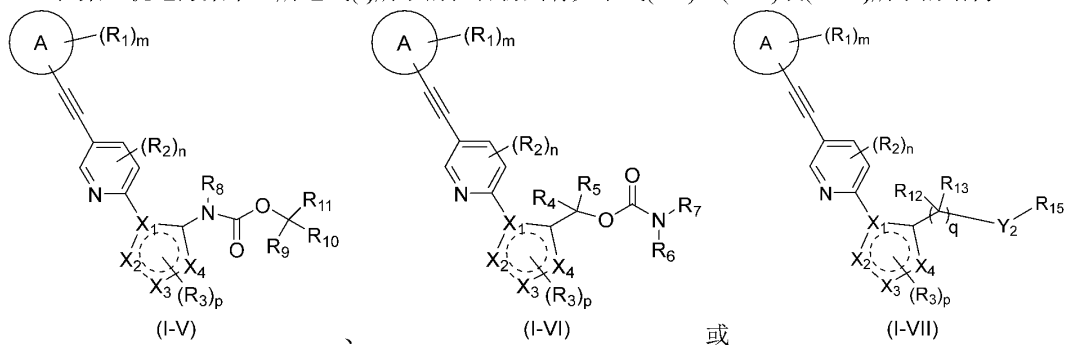
其中, L_1 为 、、、 或 ;

环A、 Y_1 、 Y_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、

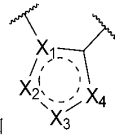


X_4 、 m 、 n 、 p 和 q 的定义如本发明任一方案所述。

在某一优选方案中, 所述式(I)所示的化合物具有如下式(I-V)、(I-VI)或(I-VII)所示的结构:

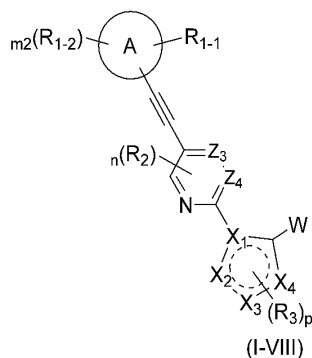


环A、 Y_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、



m 、 n 、 p 和 q 的定义如本发明任一方案所述。

在某一优选方案中, 所述式(I)所示的化合物为如式(I-VIII)所示的化合物:



其中, R_{1-1} 为 COOH 、 $\text{P}(\text{OH})_2$ 、 $\text{P}(\text{OH})_3$ 、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_3$ 、四氮唑基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 COOH 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 或 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-四氮唑基;

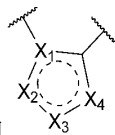
所述 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 COOH 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 和 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-四氮唑基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_a 取代;

每个 R_{1-2} 独立地为 OH 、 CN 、氧代 ($=\text{O}$)、卤素、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基; 所述 C_{1-4} 烷基任选地被1个、2个或更多个卤素取代;

每个 R_a 独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或卤素;

Z_3 和 Z_4 独立地为 N 或 CH ;

m_2 为0、1、2或3;



环A、 R_2 、 R_3 、W、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、n、p和

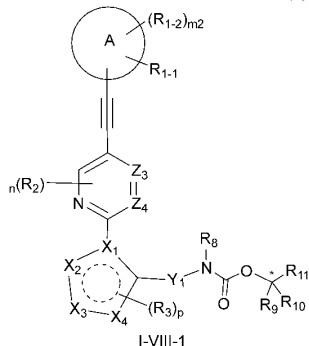
在某一优选方案中, 所述式(I)所示的化合物为如式(I-VIII)所示的化合物,

其中, R_{1-1} 为 COOH 、 $\text{P}(\text{OH})_2$ 、 $\text{P}(\text{OH})_3$ 、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_3$ 、四氮唑基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 COOH 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基 $\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 或 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-

四氮唑基；

所述-C₁₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂和-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基独立地任选地被1个、2个或更多个R_a取代。

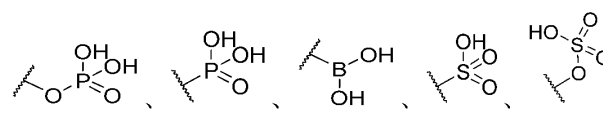
在某一优选方案中，所述式(I)所示的化合物为式(I-VIII-1)所示化合物：



带*的碳原子为手性碳原子或非手性碳原子；当为手性碳原子时，所述手性碳原子的构型为R和/或S；

环A为C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基或5-10元杂芳基；

m₂为0、1或2；

R₁₋₁为OH、COOH、C₁₋₆烷基、、-C₁₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH或-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂C₁₋₆烷基；所述C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基COOH、NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH和-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂C₁₋₆烷基独立地任选地被1个、2个或更多个R_a取代；

R₁₋₁中，每个R_a独立地为C₁₋₄烷基、卤素、OH、氧代(=O)或CN；当R_a的个数为2个或更多个时，所述OH和氧代(=O)不相连于同一碳原子；

每个R₁₋₂独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、OH或CN；所述C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基独立地任选地被1个、2个或更多个R_a取代；

R₁₋₂中，每个R_a独立地为卤素；

Z₃和Z₄独立地为C、CH或N；

每个R₂独立地为卤素、C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基；所述C₁₋₄烷基和C₃₋₆环烷基独立地任选地被1个、2个或更多个卤素或氘取代；

n为0或1；

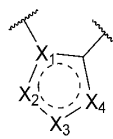
X₁为C或N；

X₂为CH、O、S或N；

X₃为C、CH₂、O、S或N；

X₄为C、CH、N或NH;

且X₁、X₂、X₃和X₄中的至少一个独立地为O、S或N;



包括实线和虚线的双重线表示单键或双键;同时, 中至少含有1个双键;

每个R₃独立地为卤素、C₁₋₄烷基或氧代;

p为1或2;

Y₁为化学键或C₁₋₆亚烷基;

R₈为H或氘;

R₉为H或氘;

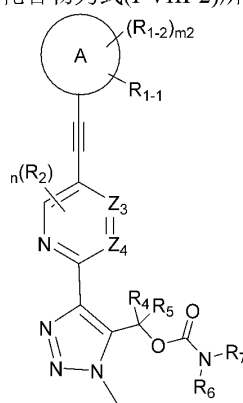
R₁₀独立地为H、氘或C₁₋₆烷基; 所述C₁₋₆烷基任选地被1个、2个、3个或4个R_f取代; 每个R_f独立地为氘或卤素;

R₁₁为C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基或C₃₋₈环烷基; 所述C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和C₃₋₈环烷基独立地任选地被1个、2个或更多个R_g取代;

每个R_g独立地为氘、卤素、C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基; 所述C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基独立地任选地被1个、2个或更多个氘或卤素取代;

所述3-10元杂环烷基和5-10元杂芳基中的杂原子独立地选自N、O和S中的1种、2种或3种, 杂原子的个数独立地为1个、2个或3个。

在某一优选方案中, 所述式(I)所示的化合物为式(I-VIII-2)所示化合物:



I-VIII-2

环A为C₃₋₈环烷基、4-6元氧杂环烷基或4-6元氮杂环烷基; 所述4-6元氧杂环烷基和4-6元氮杂环烷基的杂原子个数为1个;

m₂为0、1或2;

R₁₋₁为COOH、、、四氮唑基、-C₁₋₃亚烷基COOH、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂或-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基; 所述-C₁₋₃亚烷基COOH、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH或-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂和-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基独立

地任选地被1个、2个或更多个 R_n 取代;

每个R_{1,2}独立地为卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、OH或CN；所述C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基独立地任选地被1个、2个或更多个R₃取代；

每个R₁独立地为卤素:

Z_3 和 Z_4 独立地为C、CH或N:

每个R₂独立地为卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或C₃₋₆环烷基；所述C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和C₃₋₆环烷基独立地任选地被1个、2个或更多个卤素或氘取代；

n为0或1;

R₄和R₅各自独立地为H或氘；

R₆为C₁₋₆烷基；所述C₁₋₆烷基任选地被1个、2个或更多个R_c取代；

R_6 中, 每个 R_c 独立地为卤素;

R₇为C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基；所述C₁₋₆烷基任选地被1个、2个或更多个R_c取代；所述C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个R_c取代；

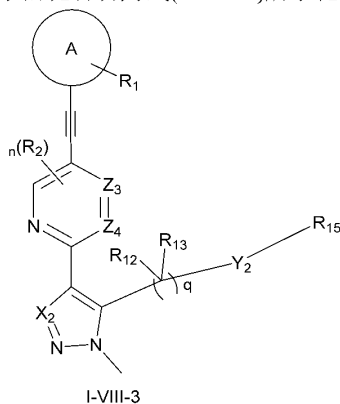
R₇中, 每个R_c独立地为氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基; 所述C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个R_c取代;

每个 R_{c-1} 独立地为氬、卤素或 C_{1-6} 烷基;

每个R_e独立地为氘或卤素；

所述5-10元杂芳基中的杂原子独立地选自N、O和S中的1种、2种或3种，杂原子的个数独立地为1个、2个或3个。

在某一优选方案中, 所述式(I)所示的化合物为式(I-VIII-3)所示化合物:



环A为C₃₋₈环烷基;

R₁为COOH 或-C₁₋₃亚烷基COOH;

每个R₂独立地为C₁₋₄烷基；

n为0或1；

Z_3 和 Z_4 独立地为C、CH或N;

X₂为CH或N;

R_{12} 和 R_{13} 独立地为H、氘或卤素；

q为0时, Y₂为N(R₁₄)、-C(=O)N(R₁₄)-或O ;

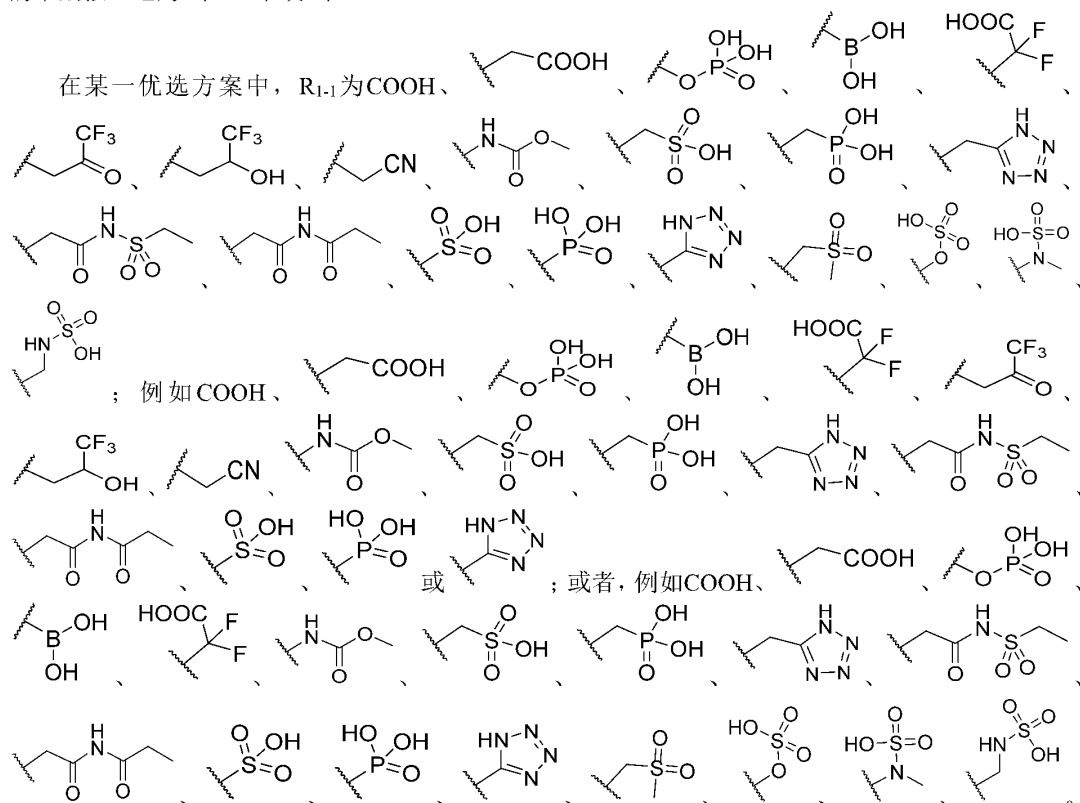
q为1、2或3时，Y₂为化学键、N(R₁₄)、-C(=O)N(R₁₄)-或O；

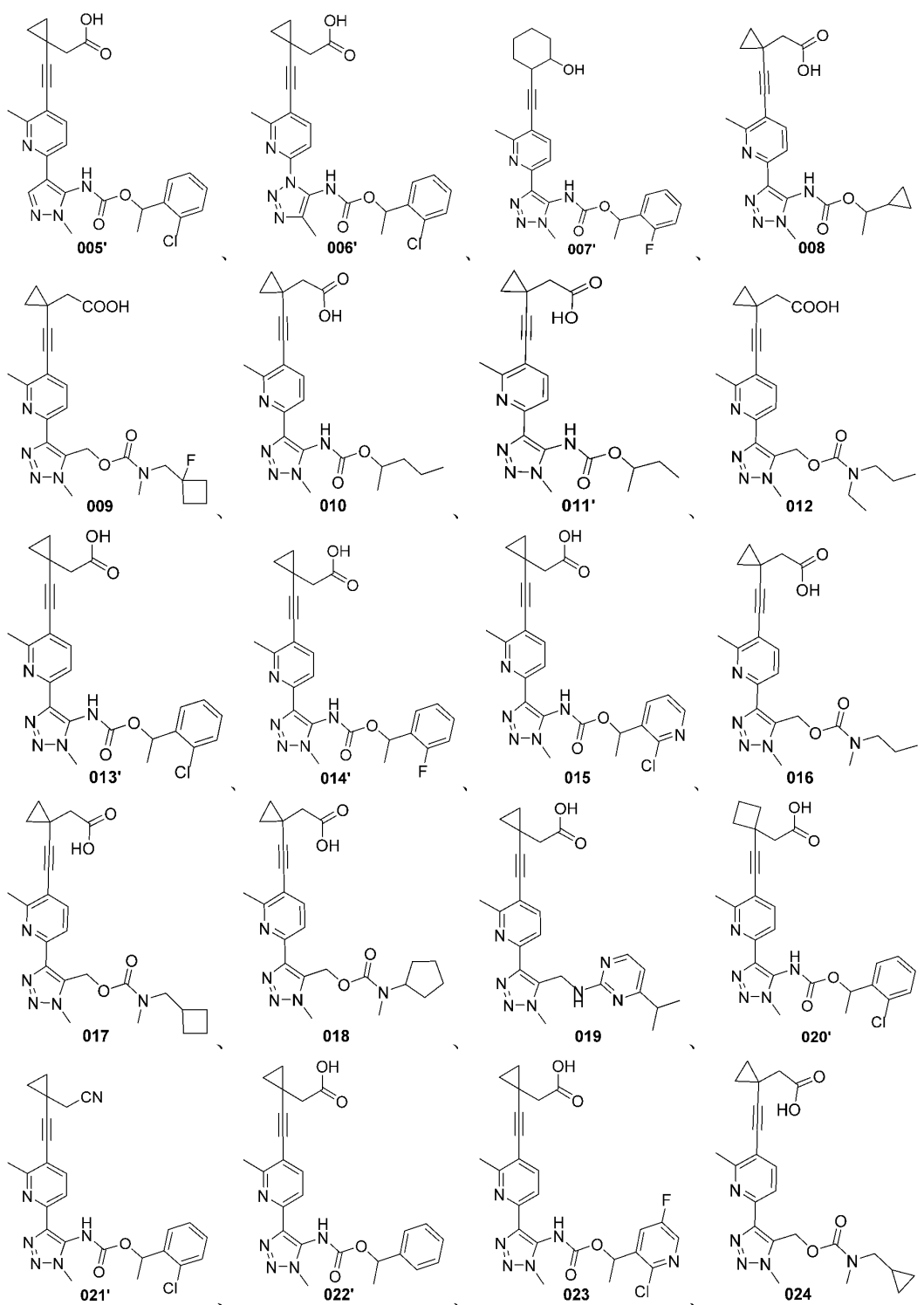
R_{14} 为H、氘或 C_{1-6} 烷基； R_{15} 为 C_{1-6} 烷基、3-10元杂环基或5-10元杂芳基；所述 C_{1-6} 烷基、3-10元杂环基和5-10元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_i 取代；

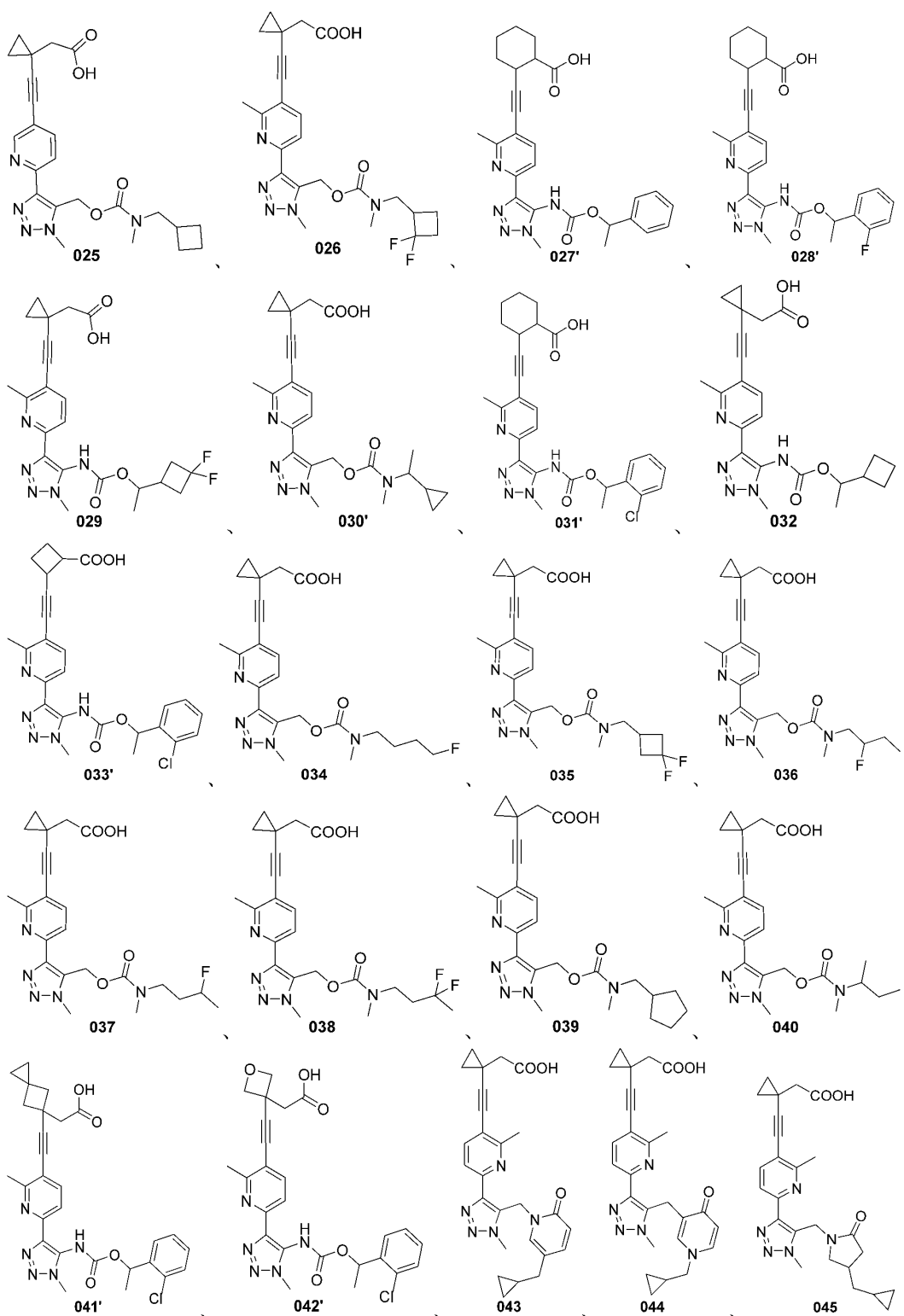
每个 R_i 独立地为卤素、氧代(=O)、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 烷氧基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_{i-1} 取代；

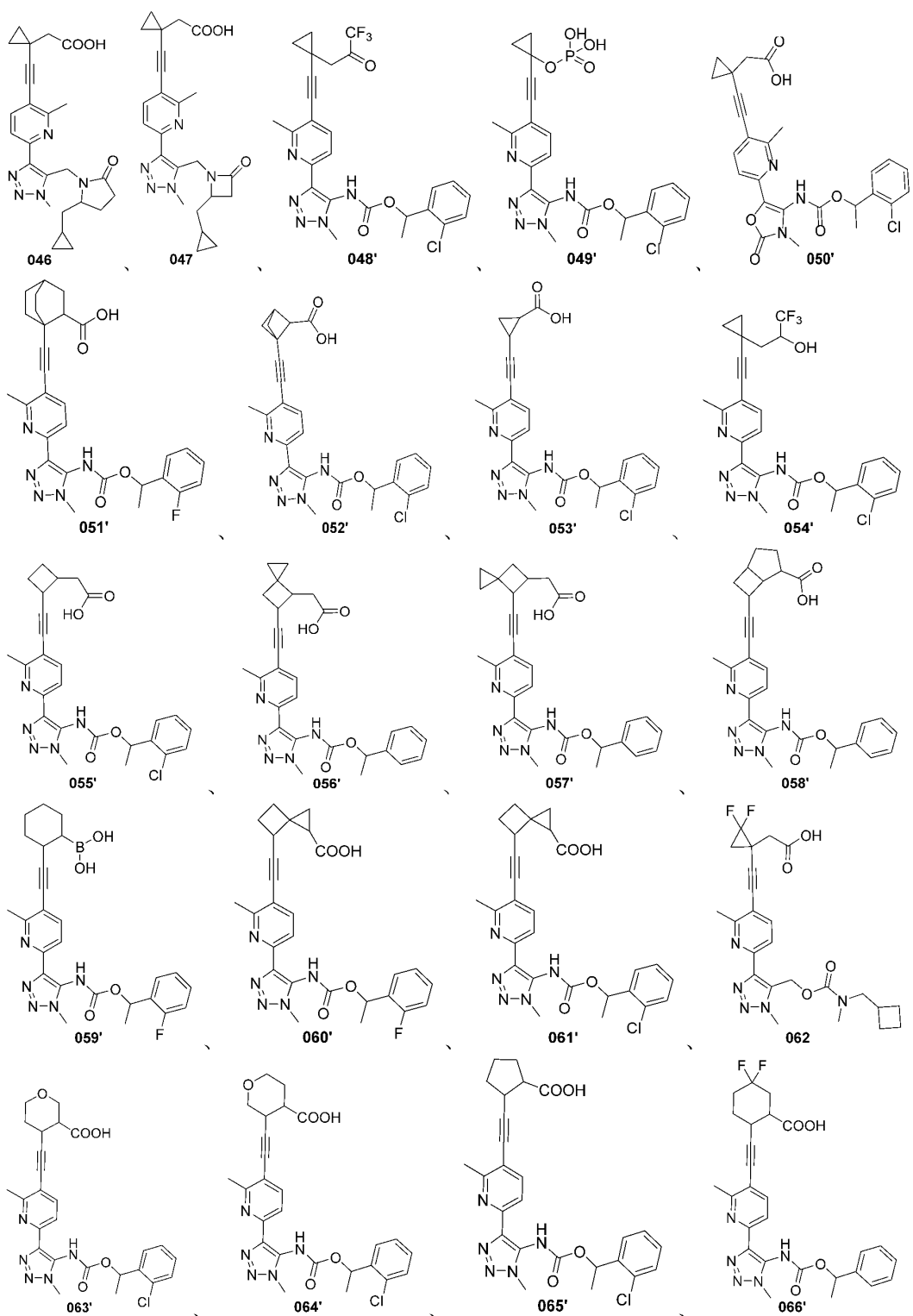
每个 R_{i-1} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

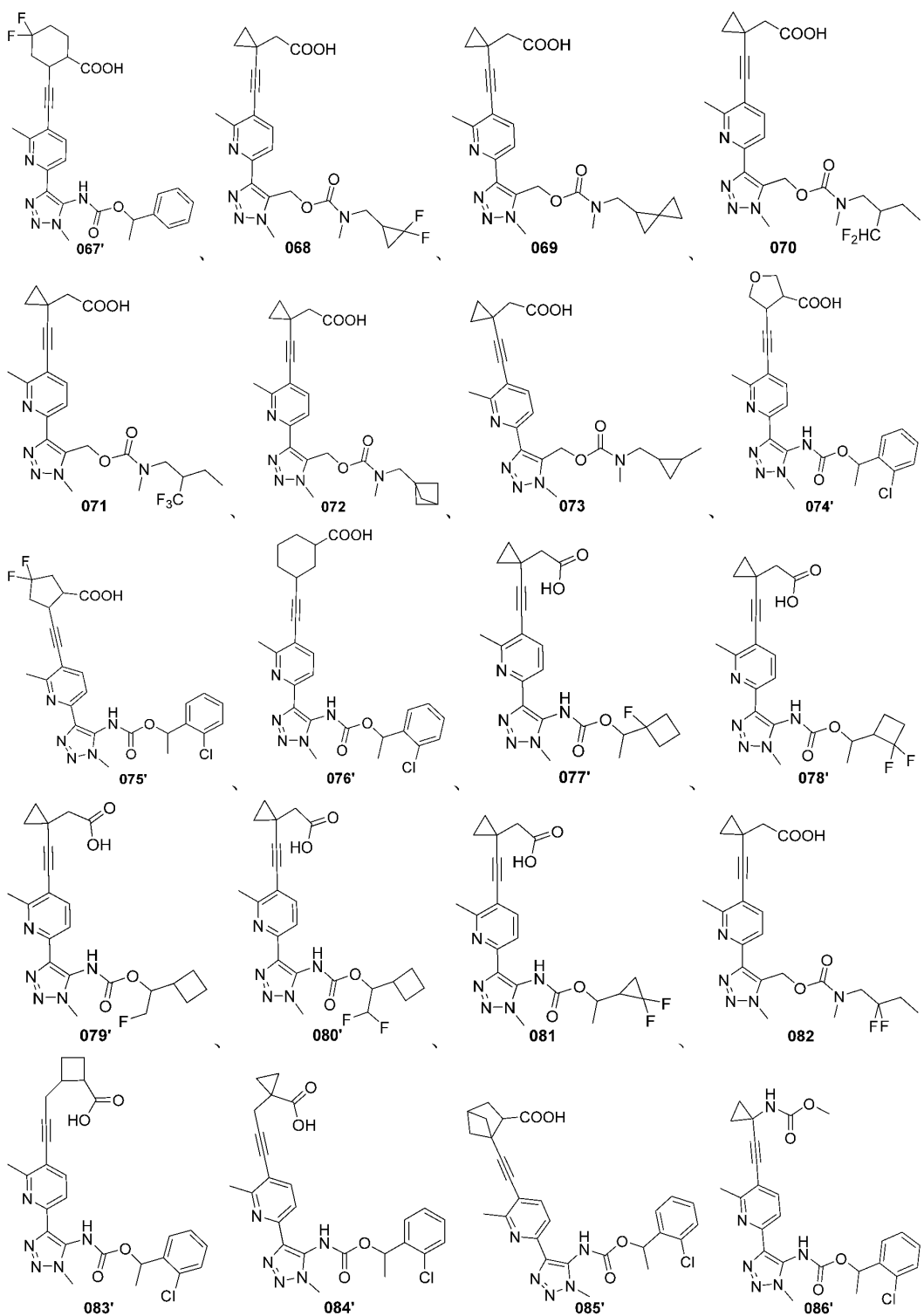
所述3-10元杂环烷基和5-10元杂芳基中的杂原子独立地选自N、O和S中的1种、2种或3种，杂原子的个数独立地为1个、2个或3个。

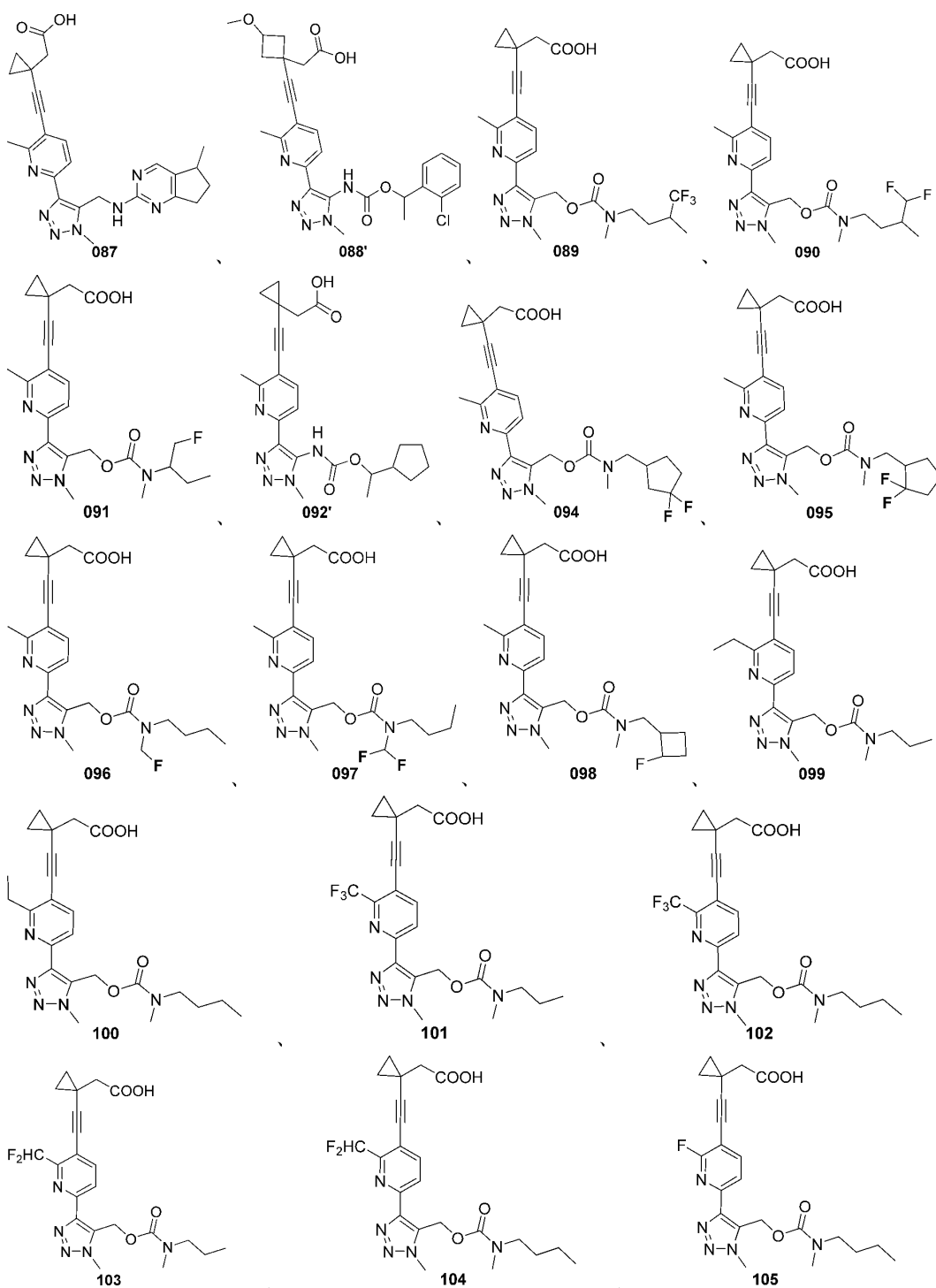


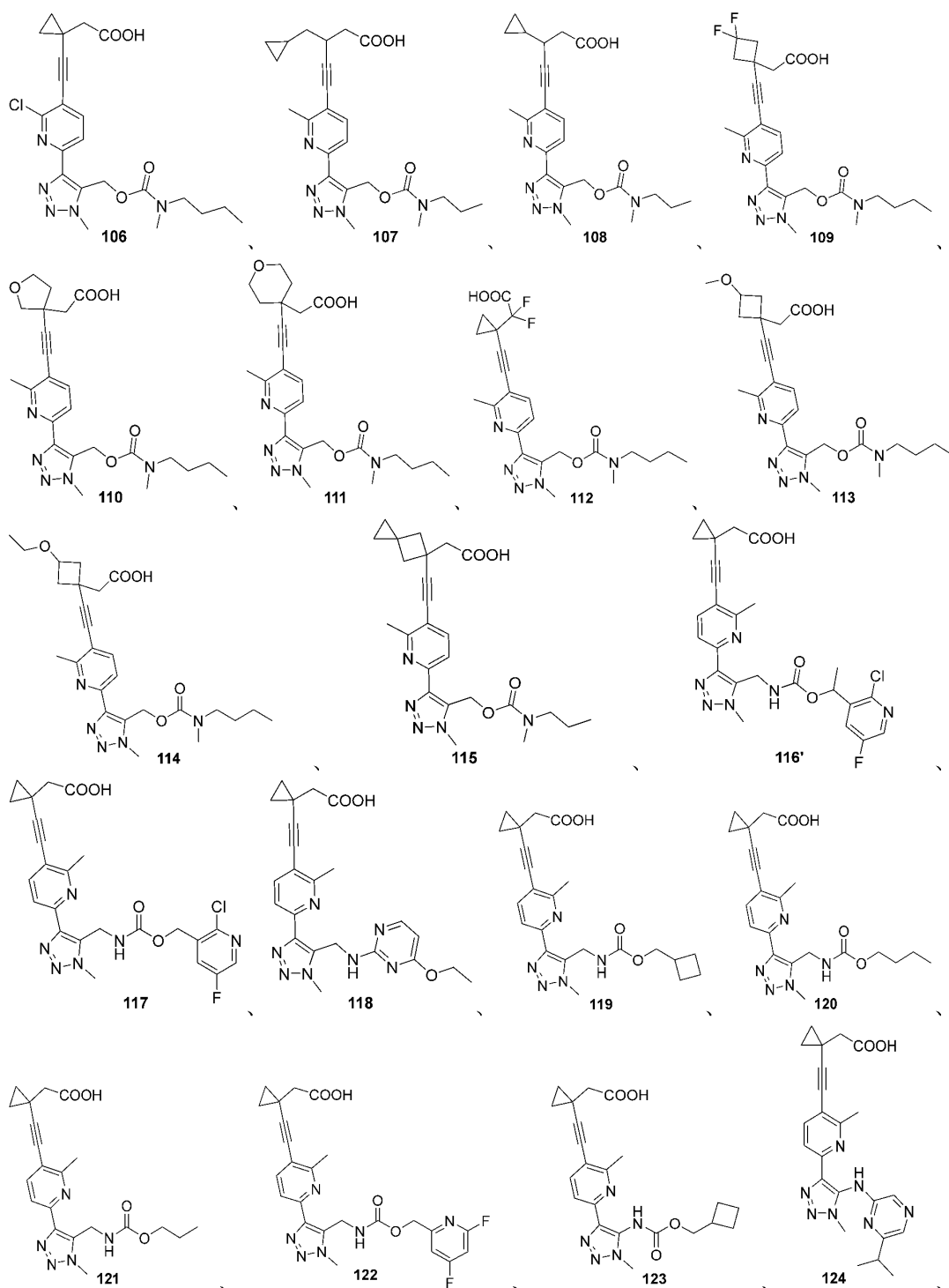


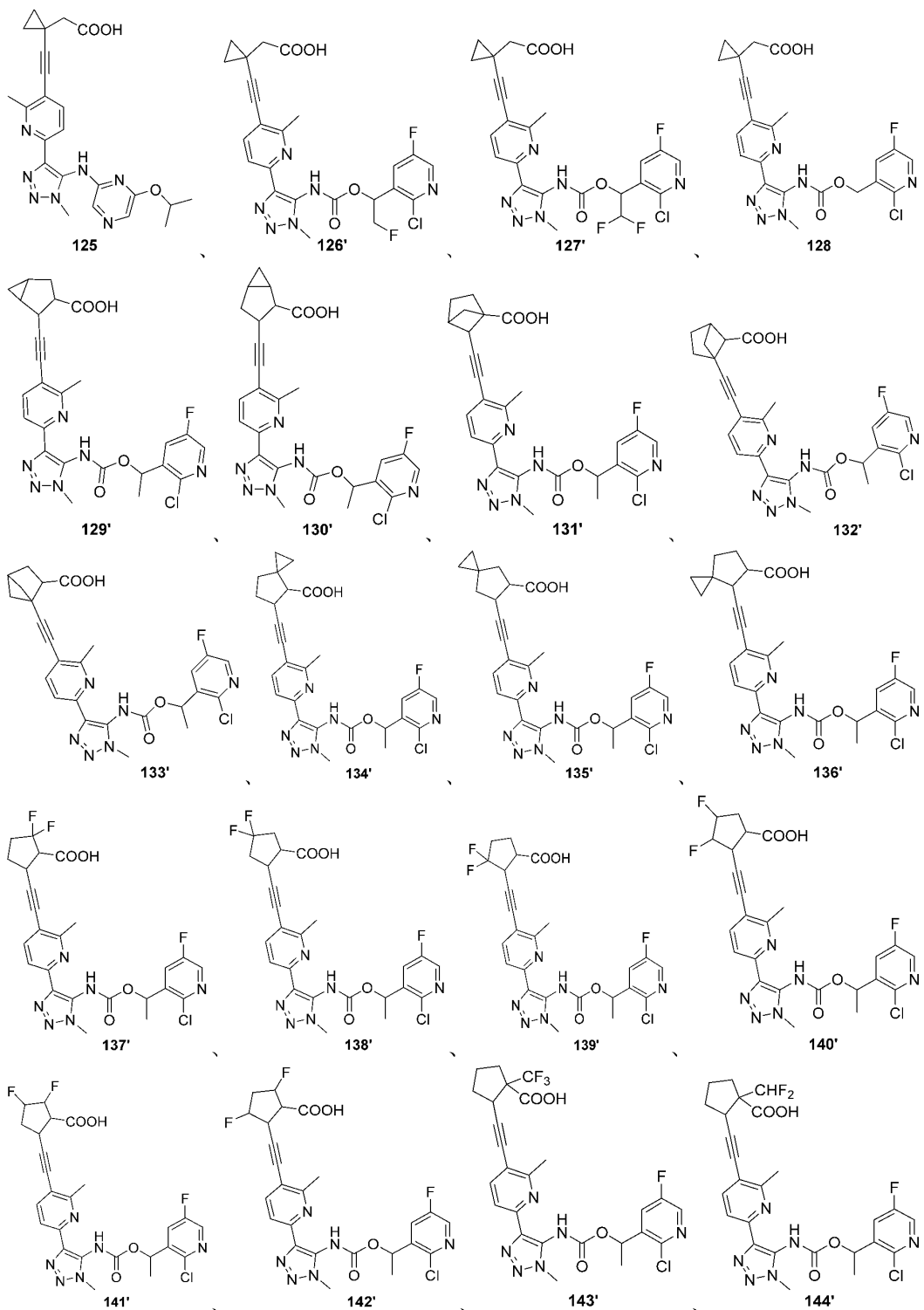


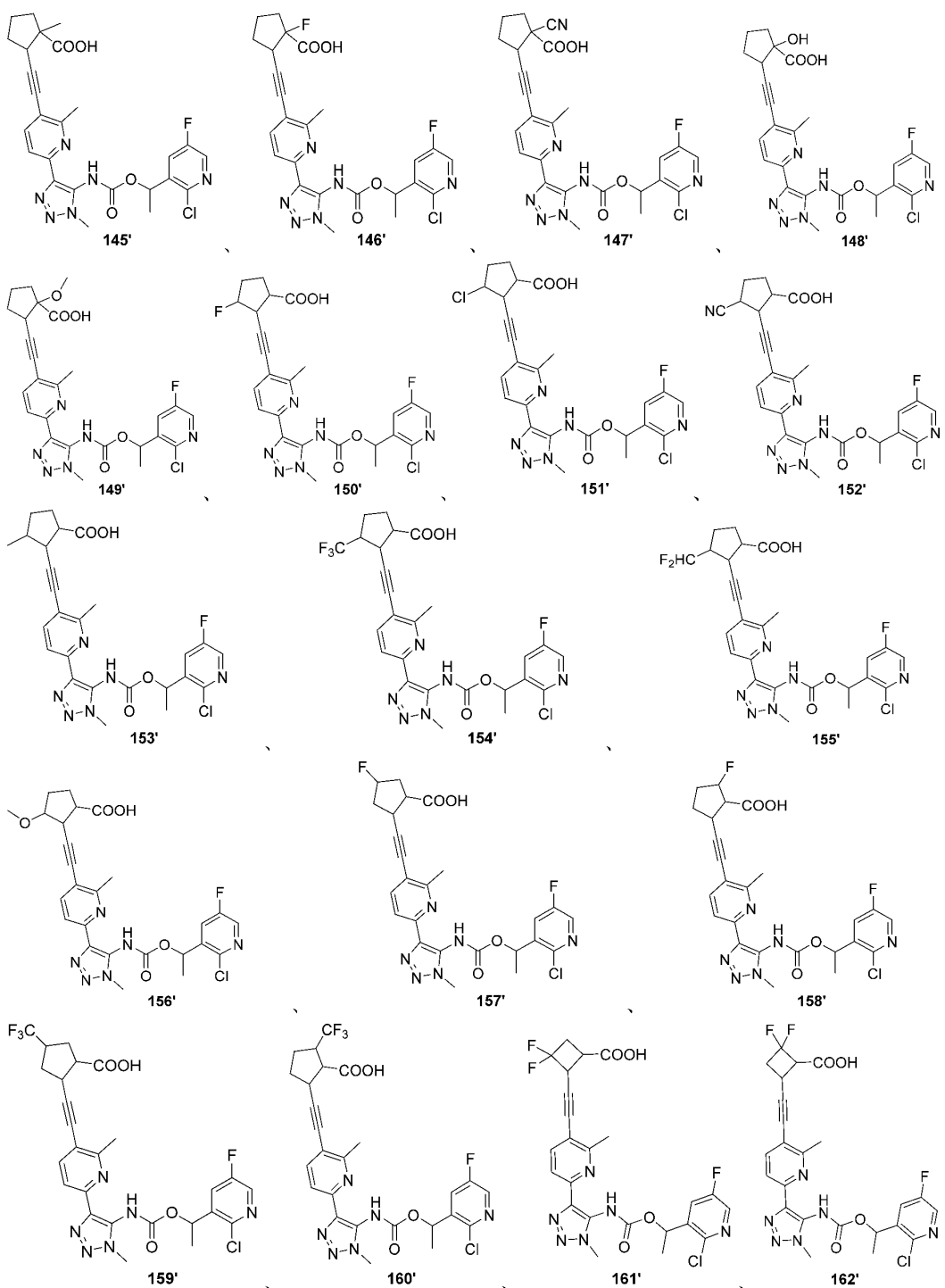


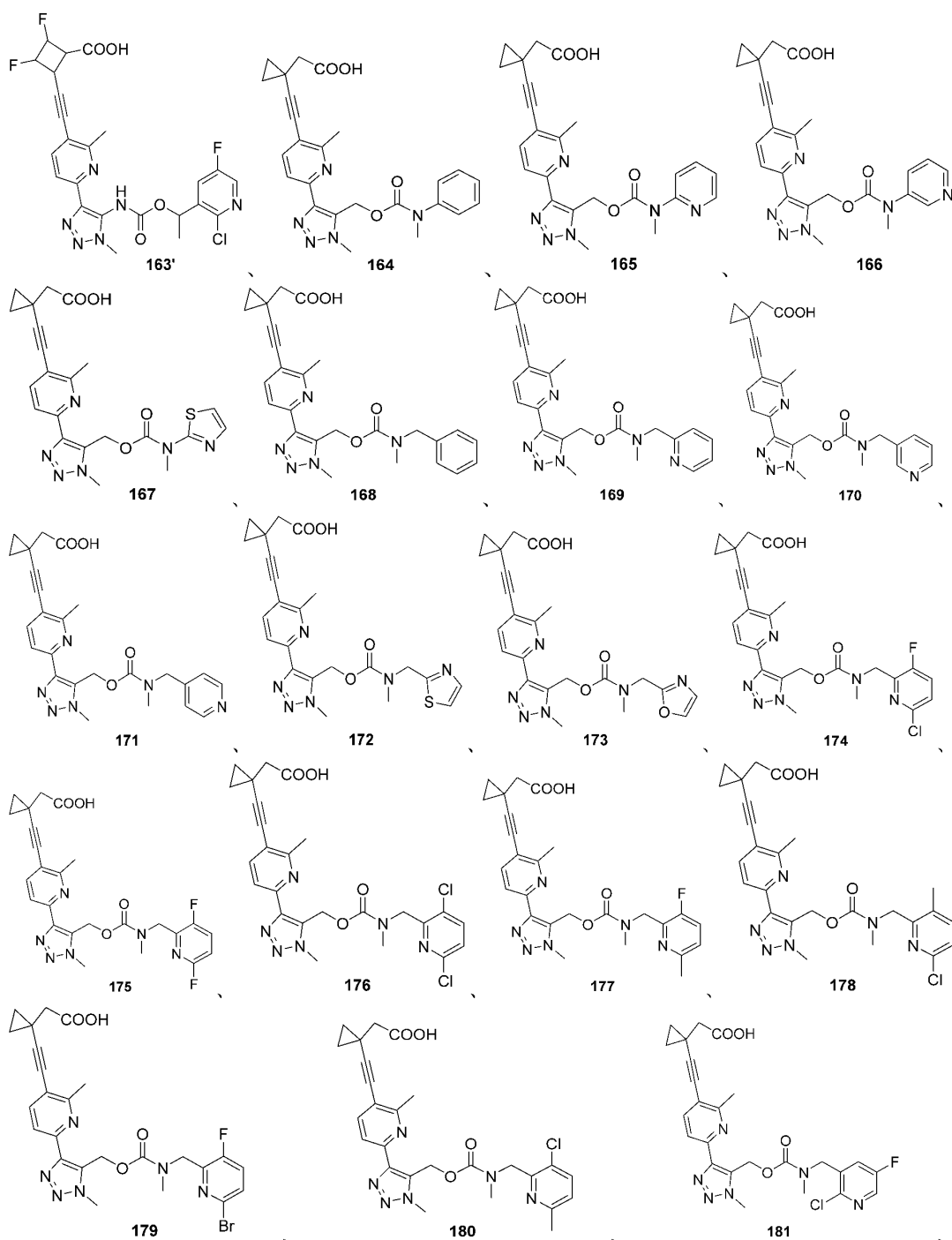


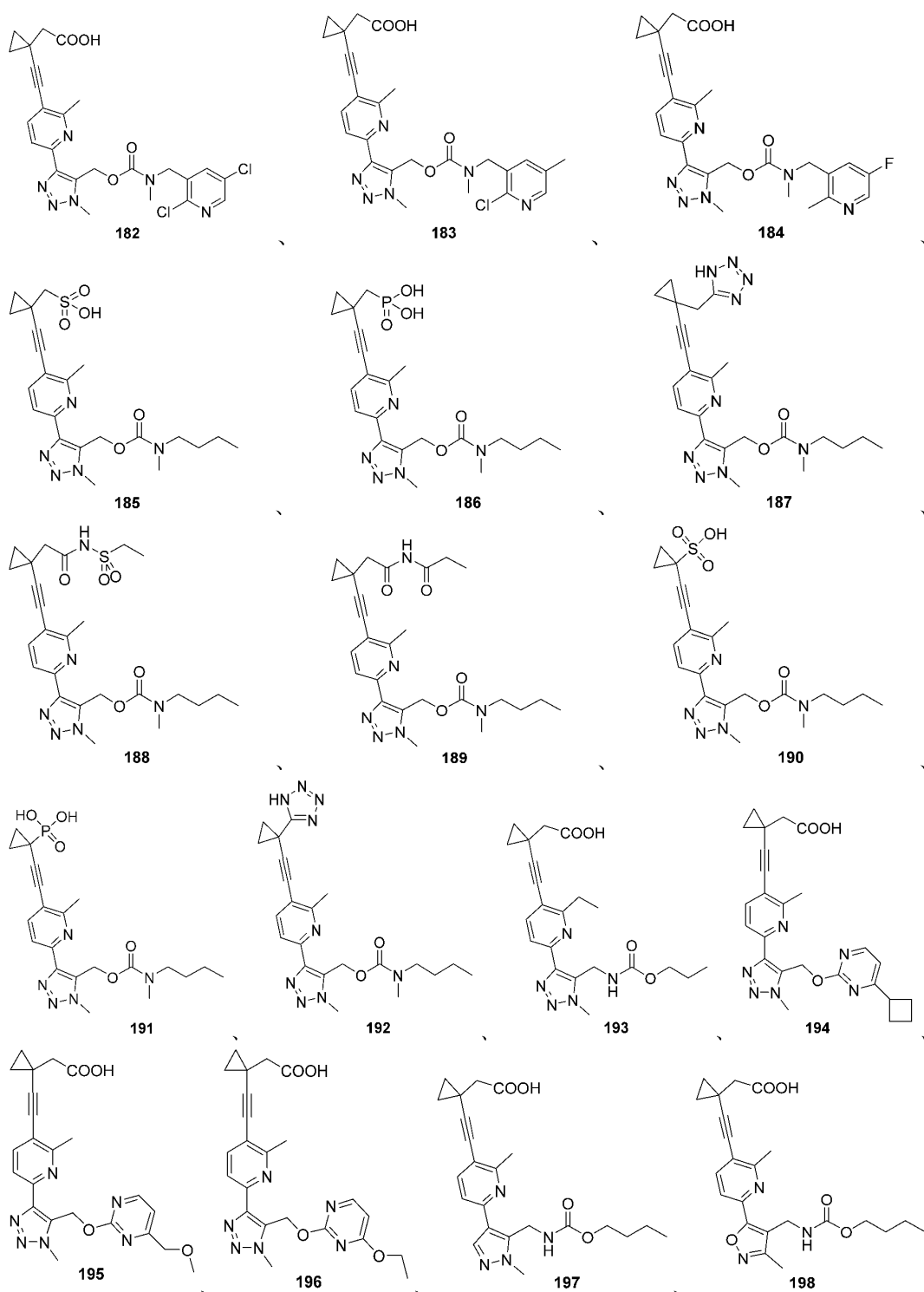


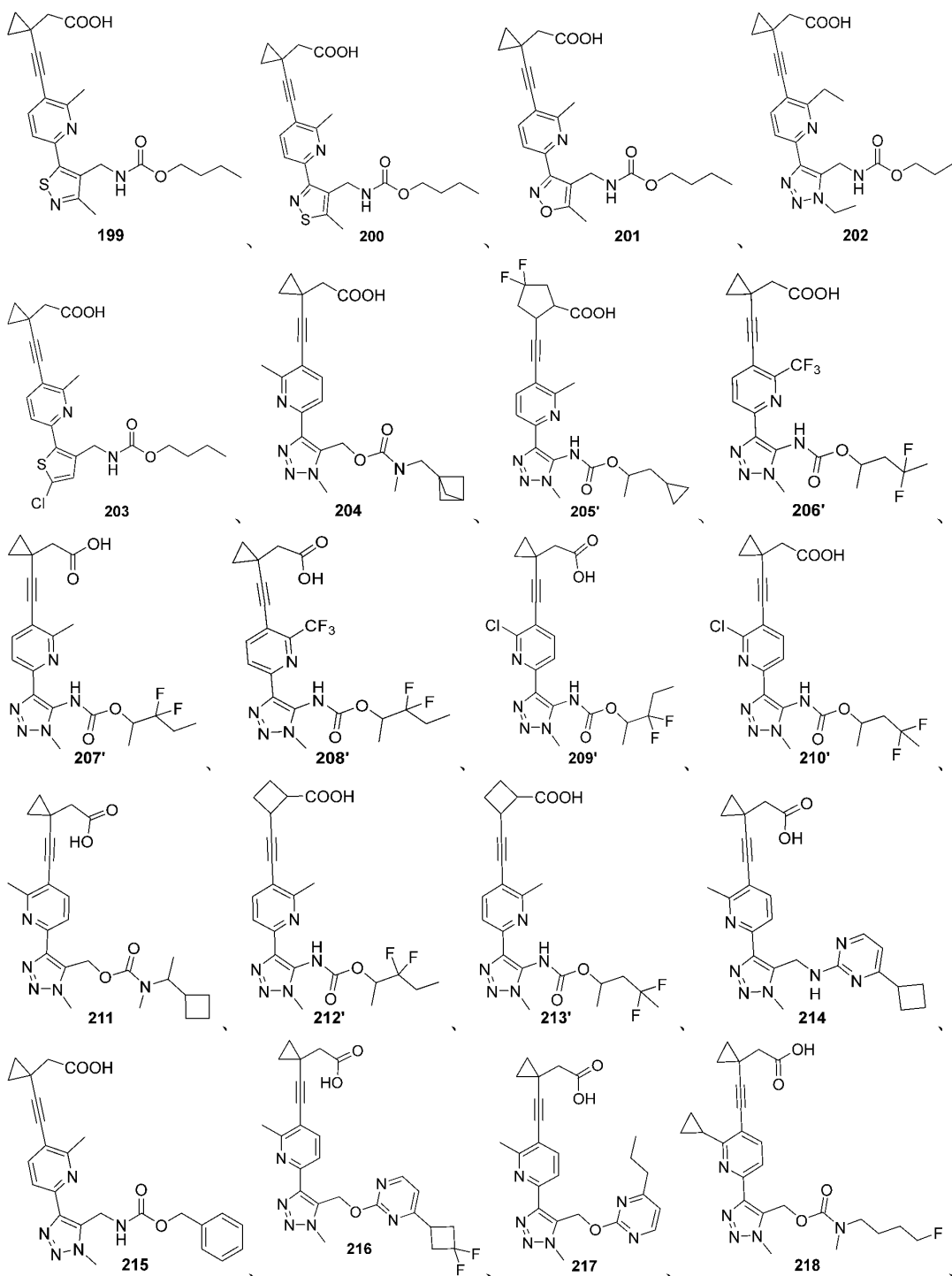


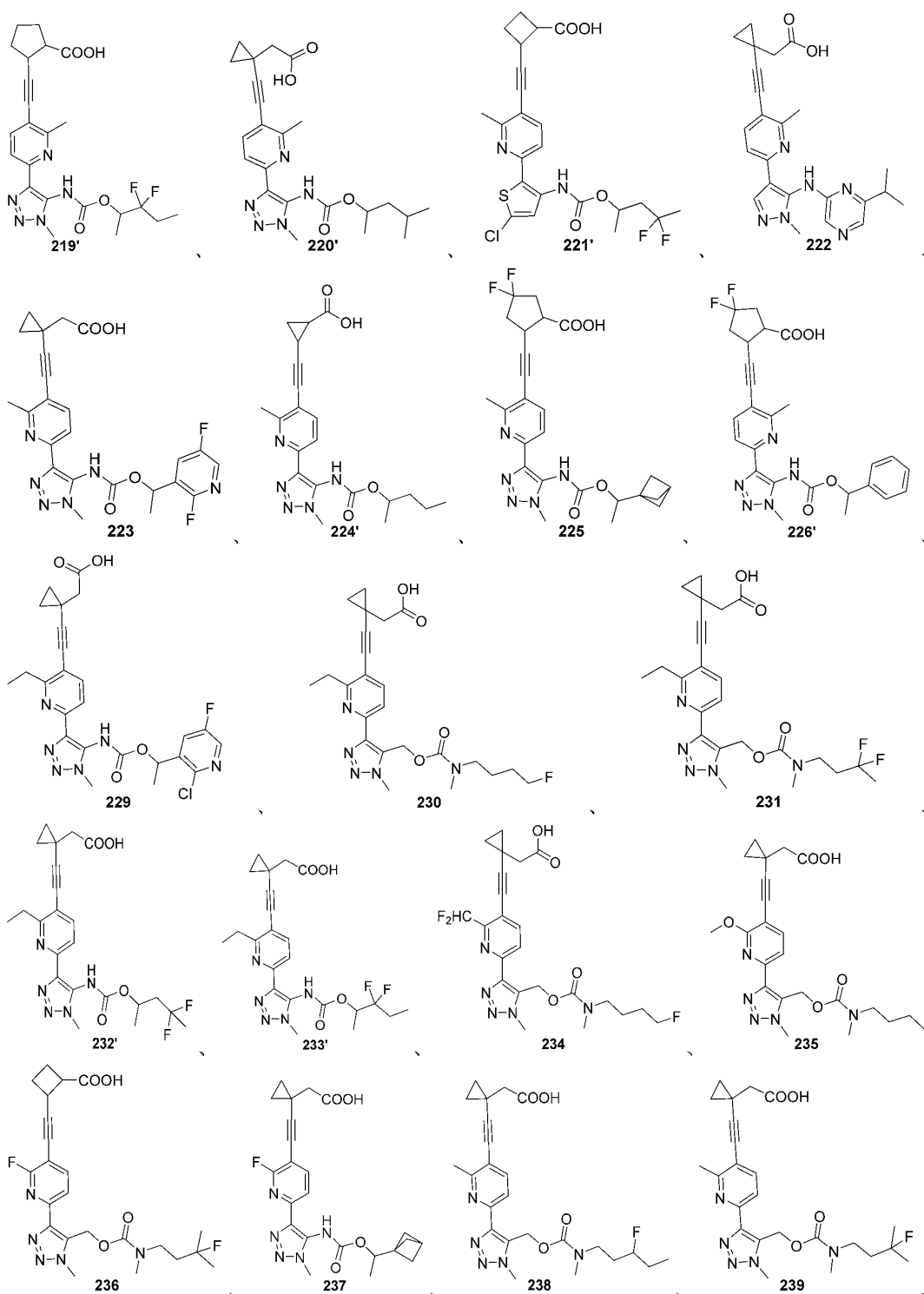


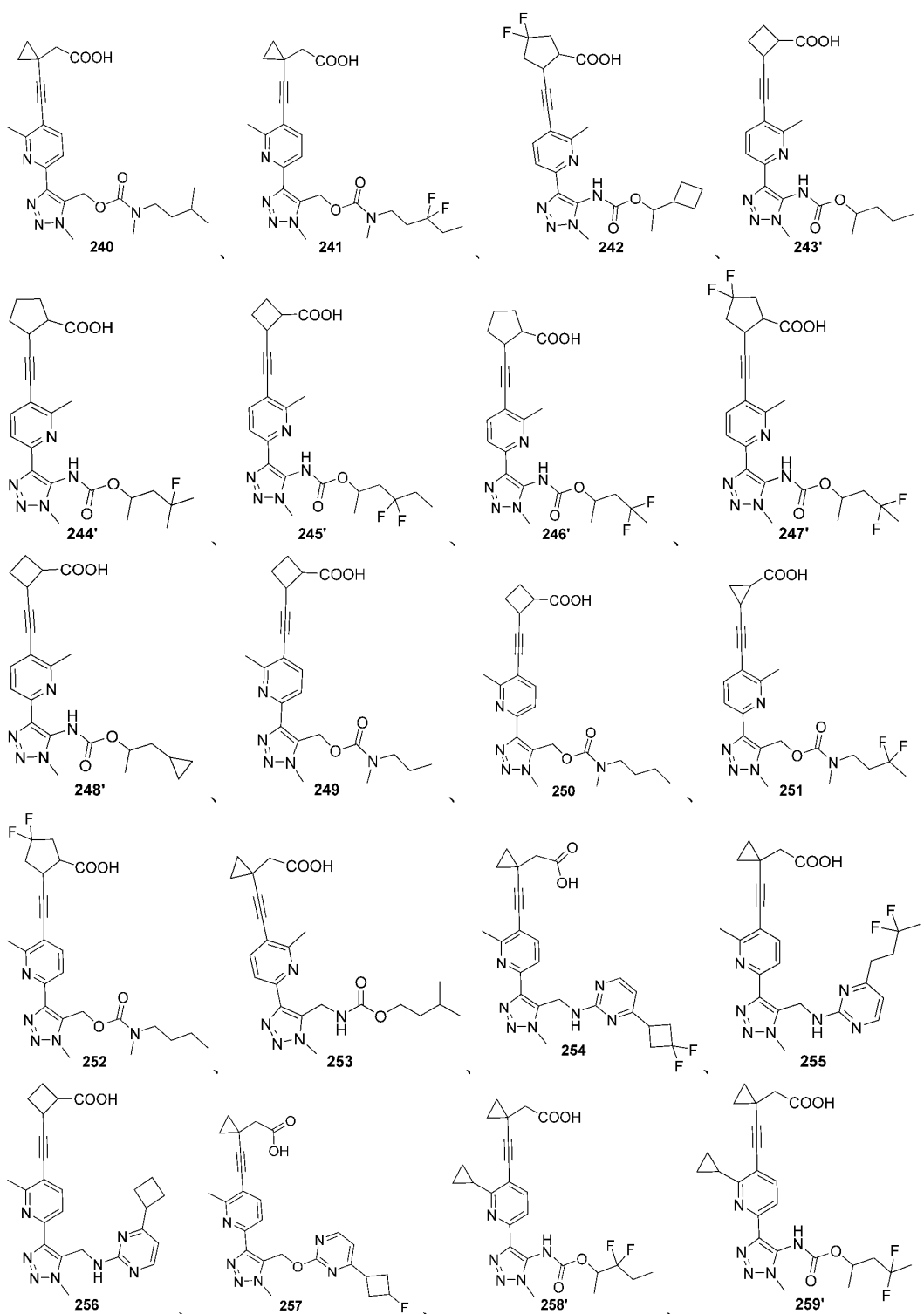


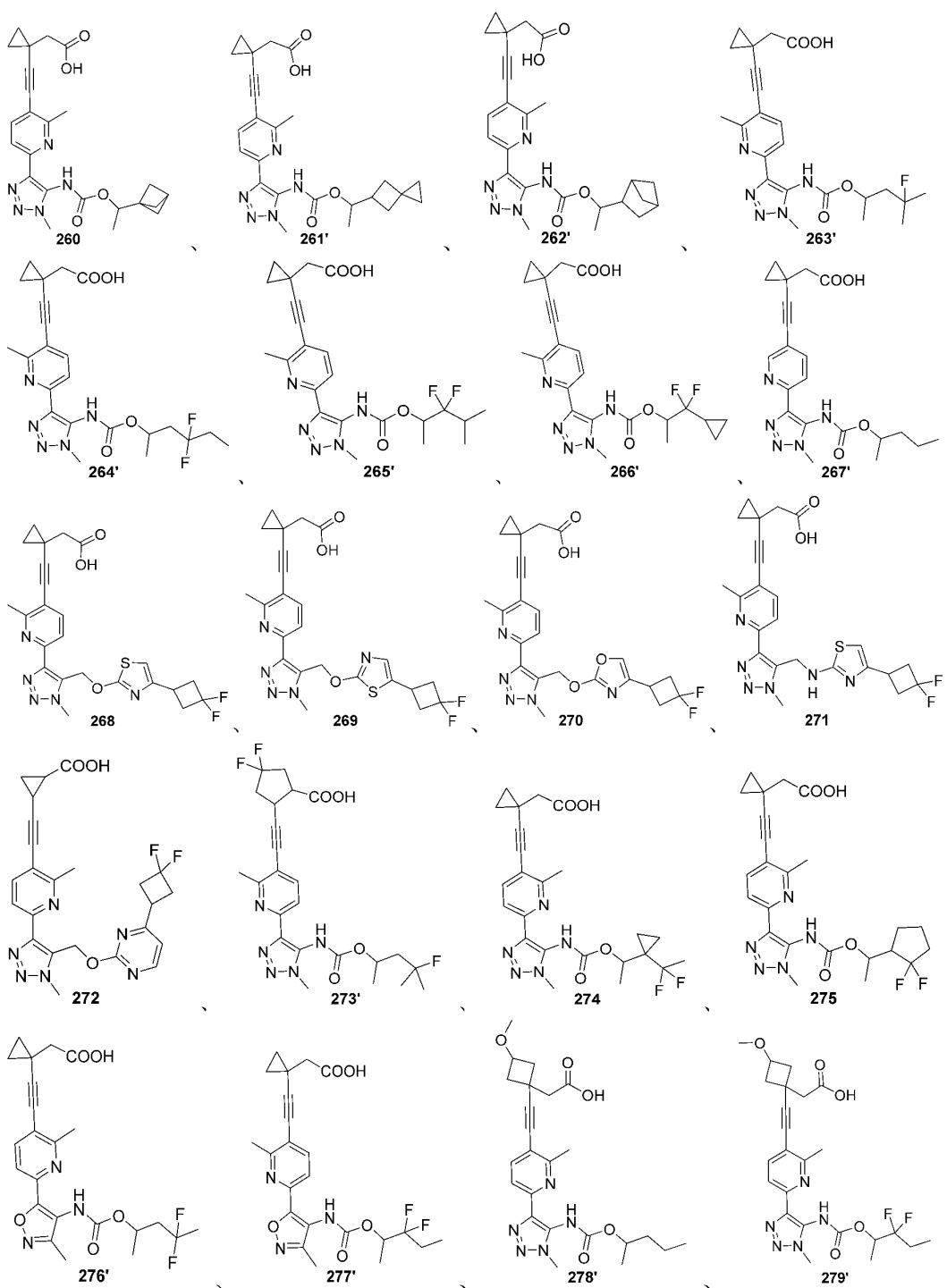


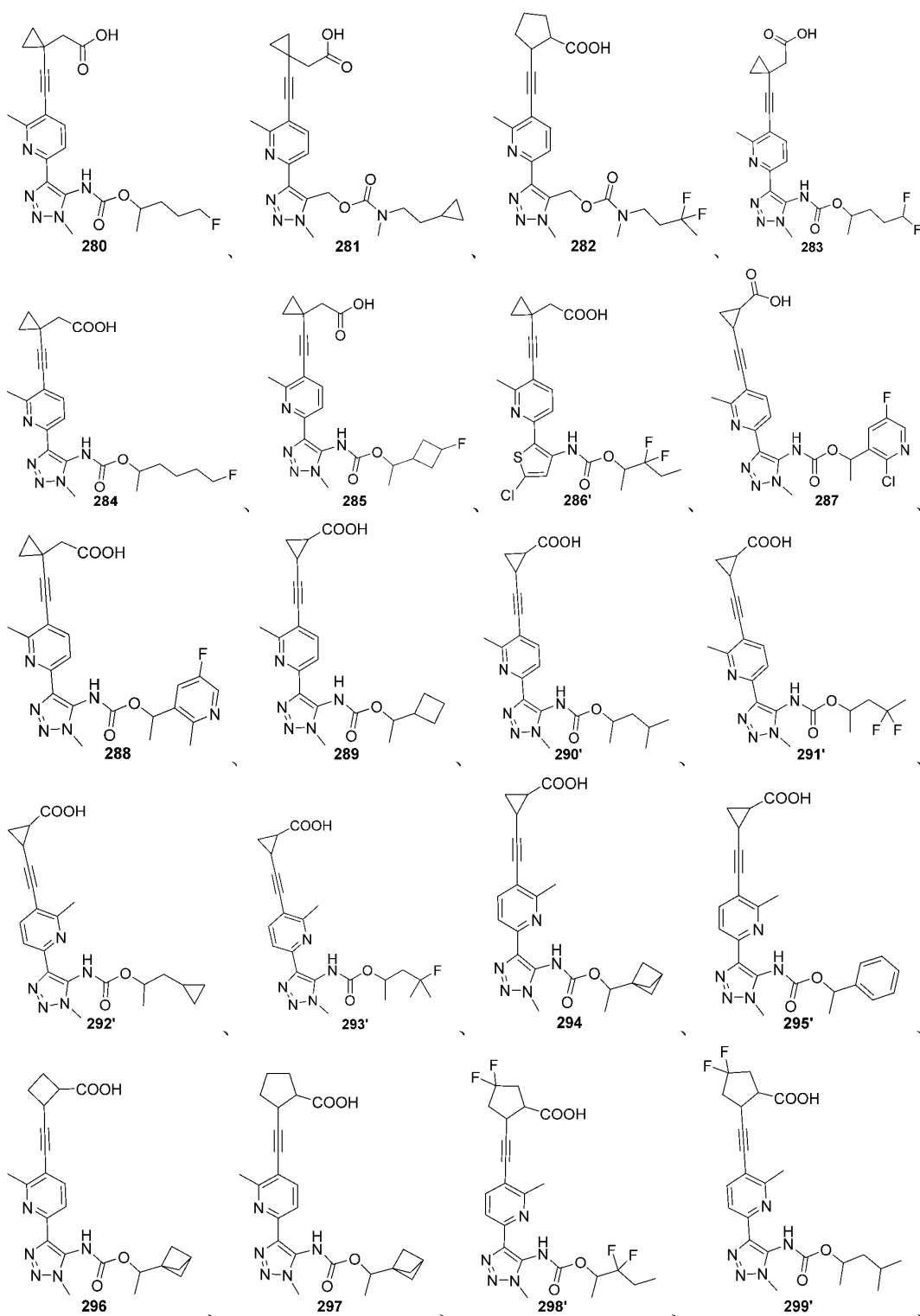


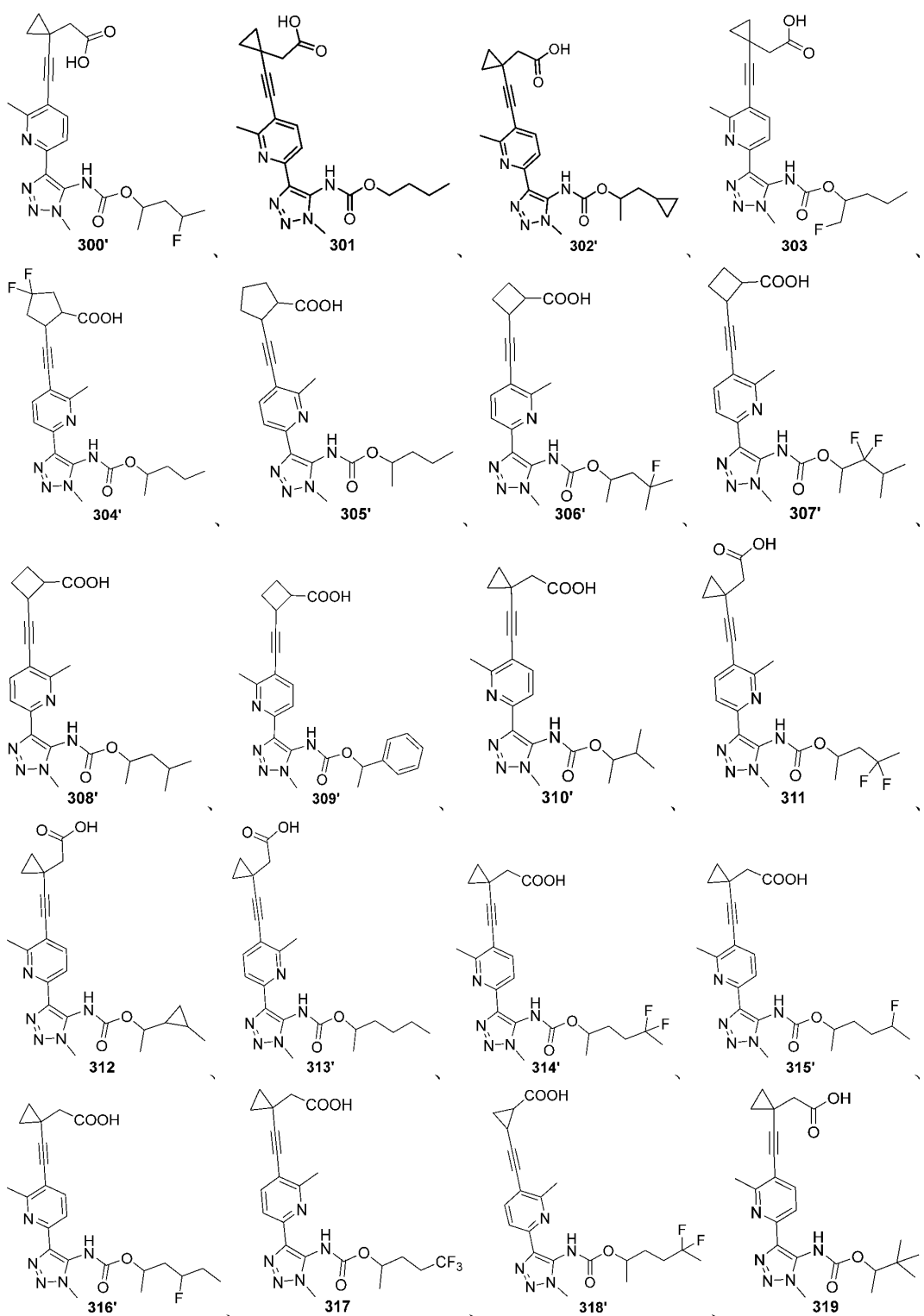


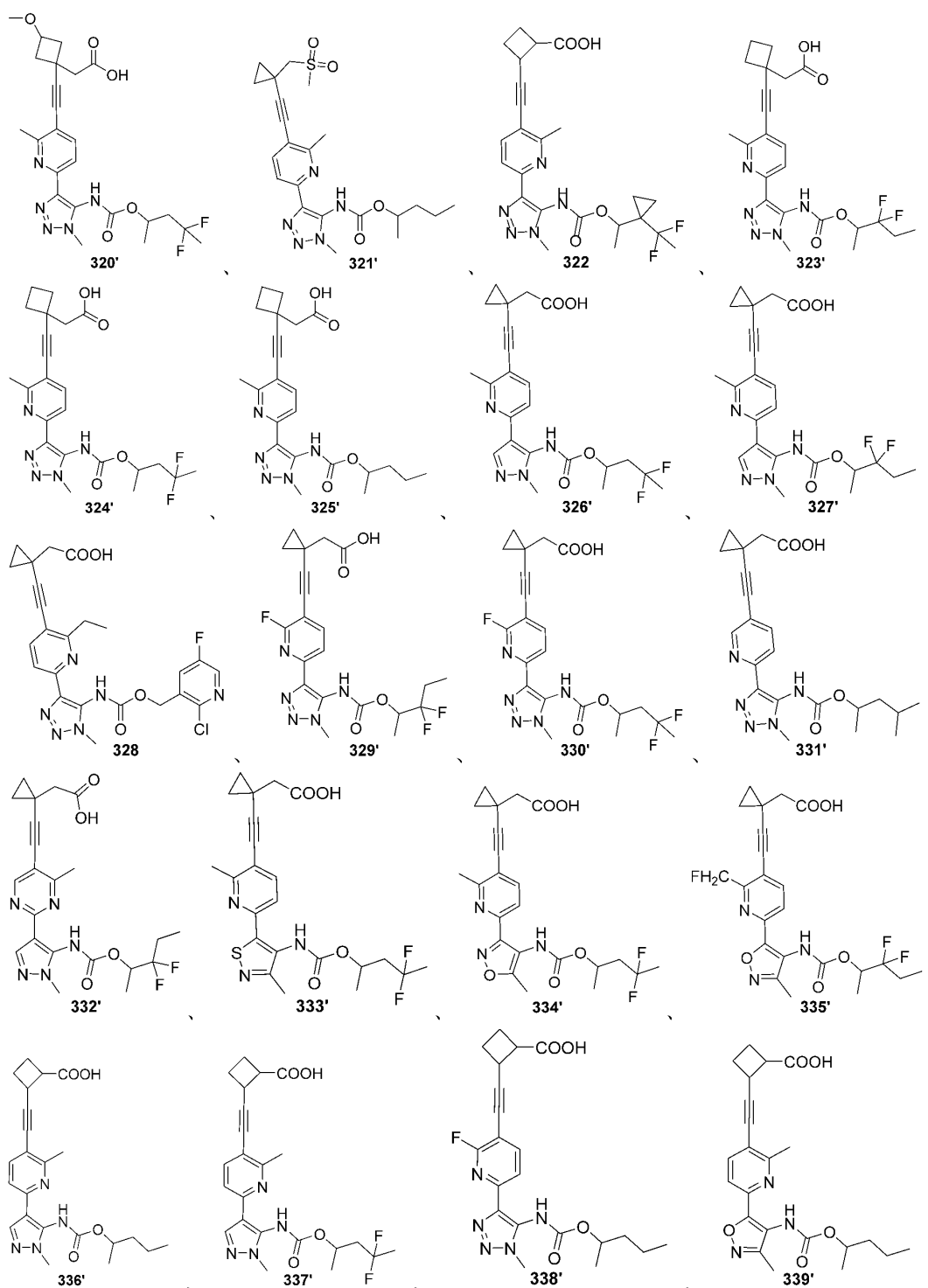


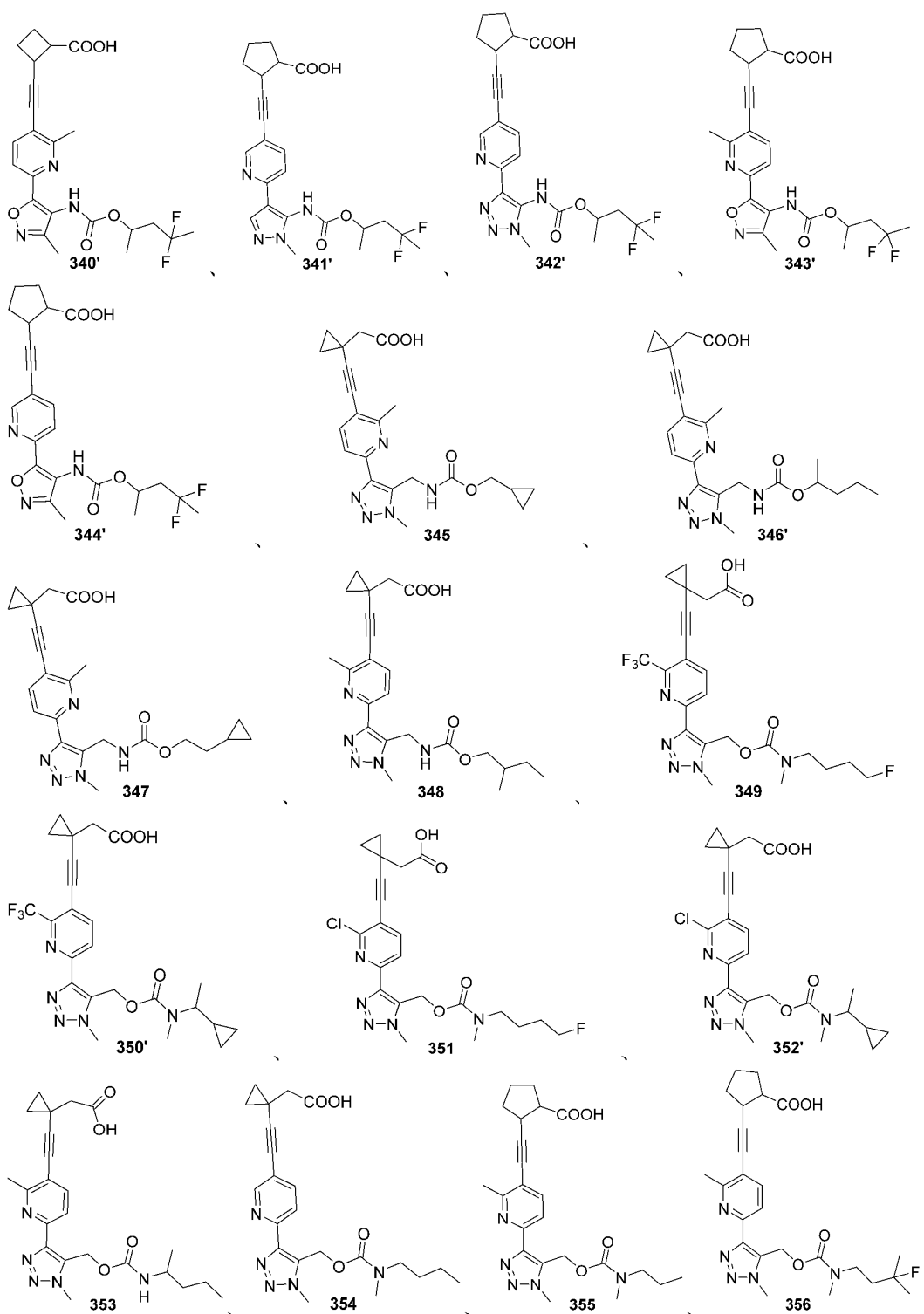


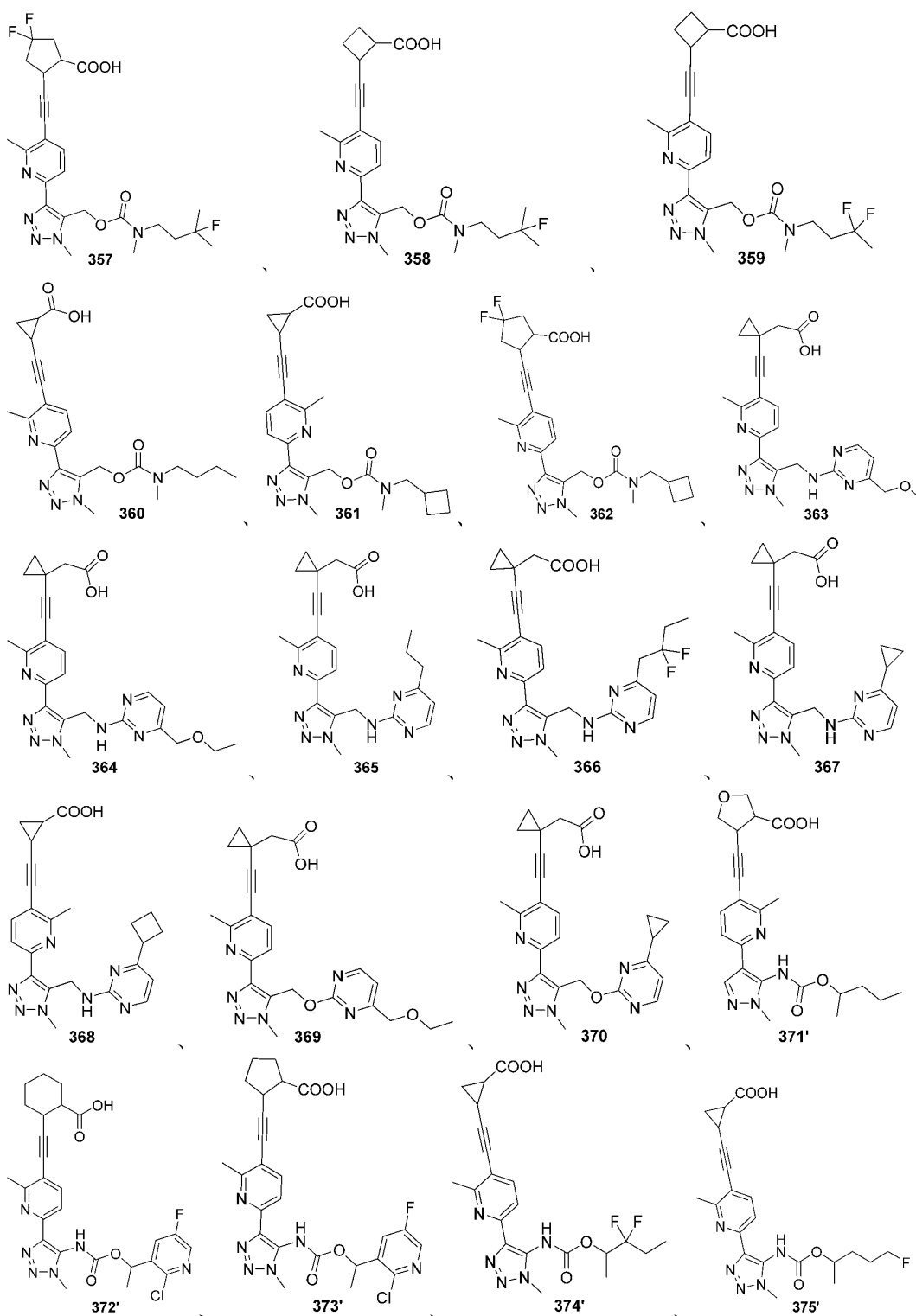


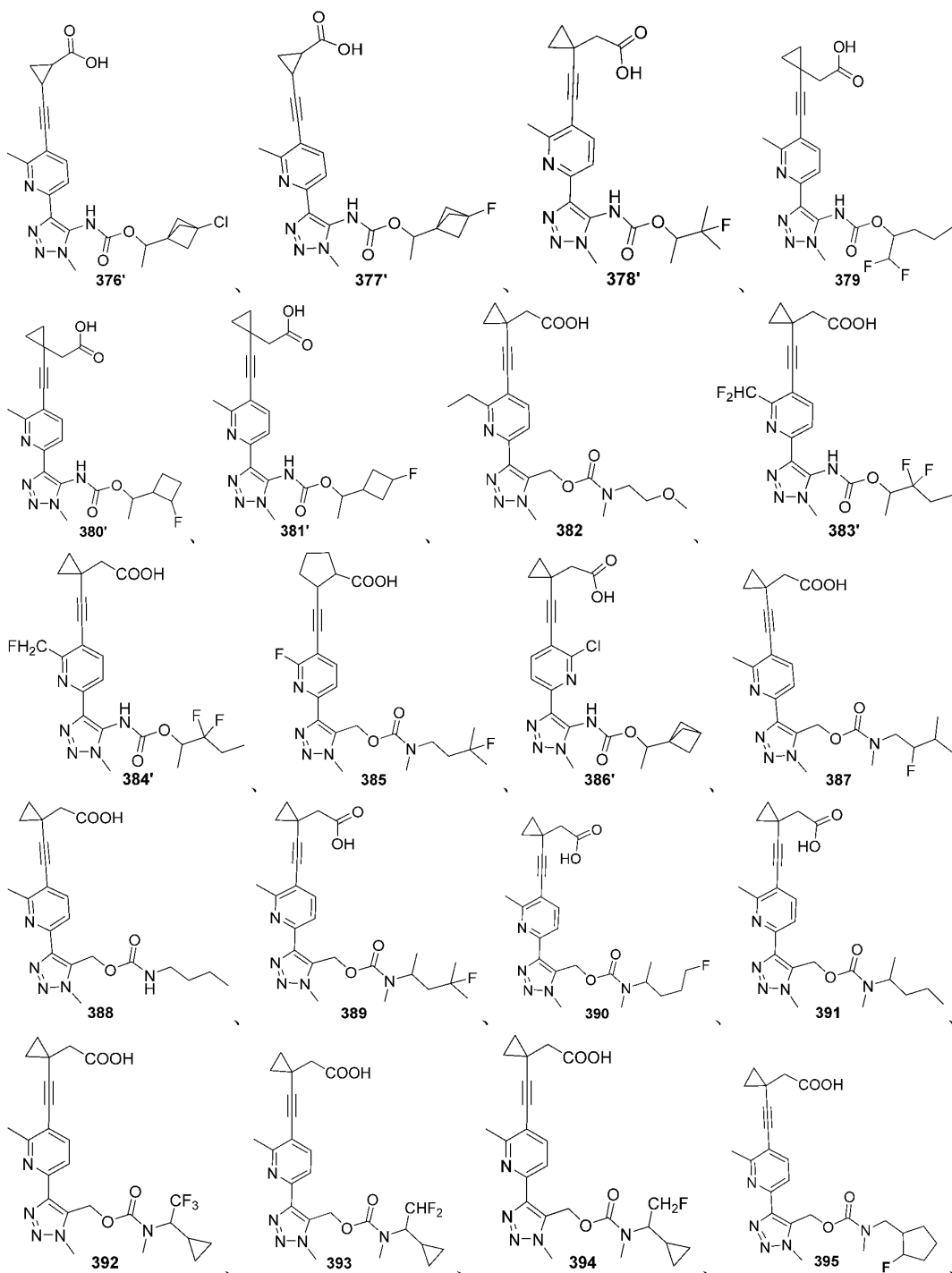


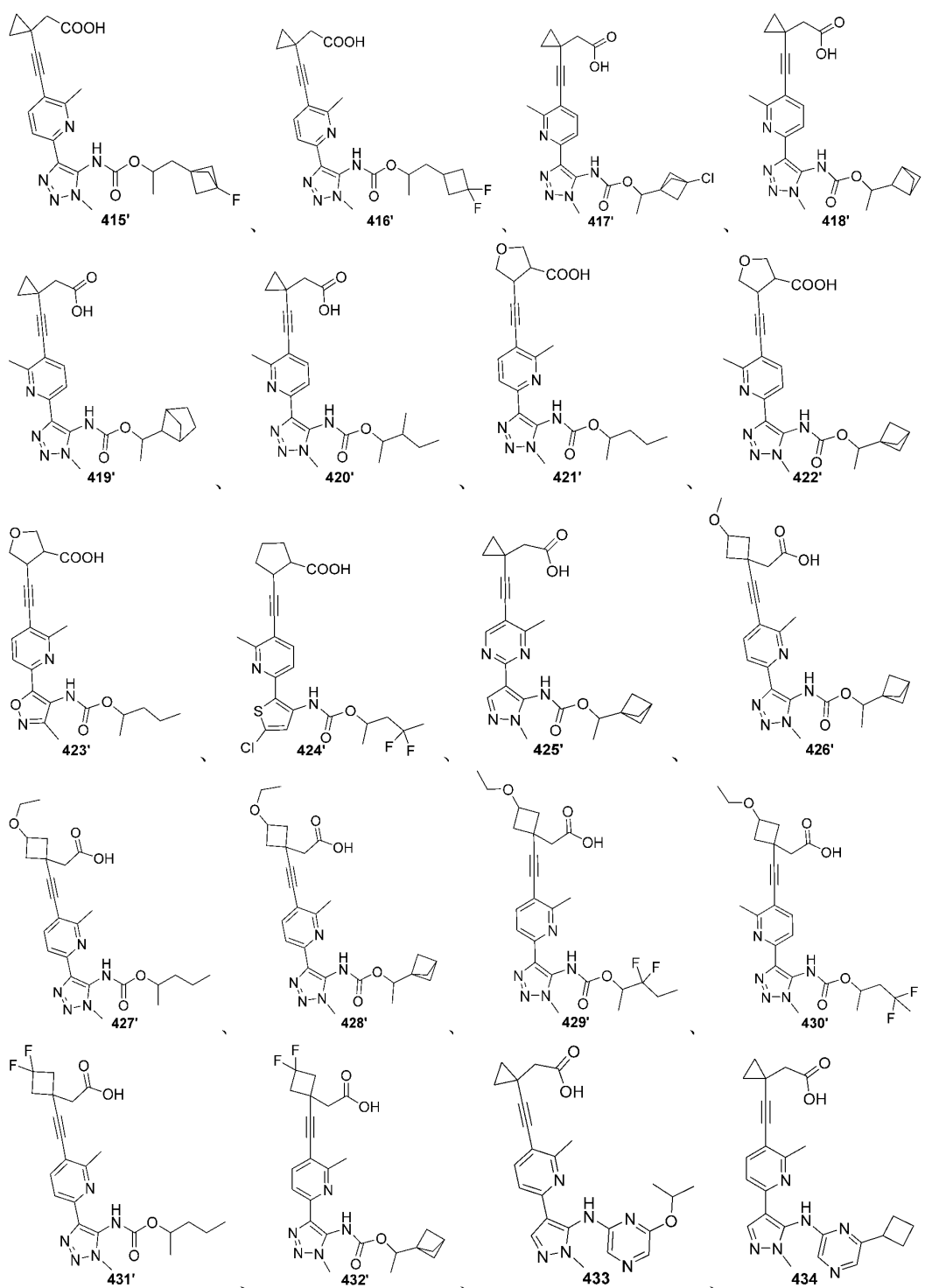


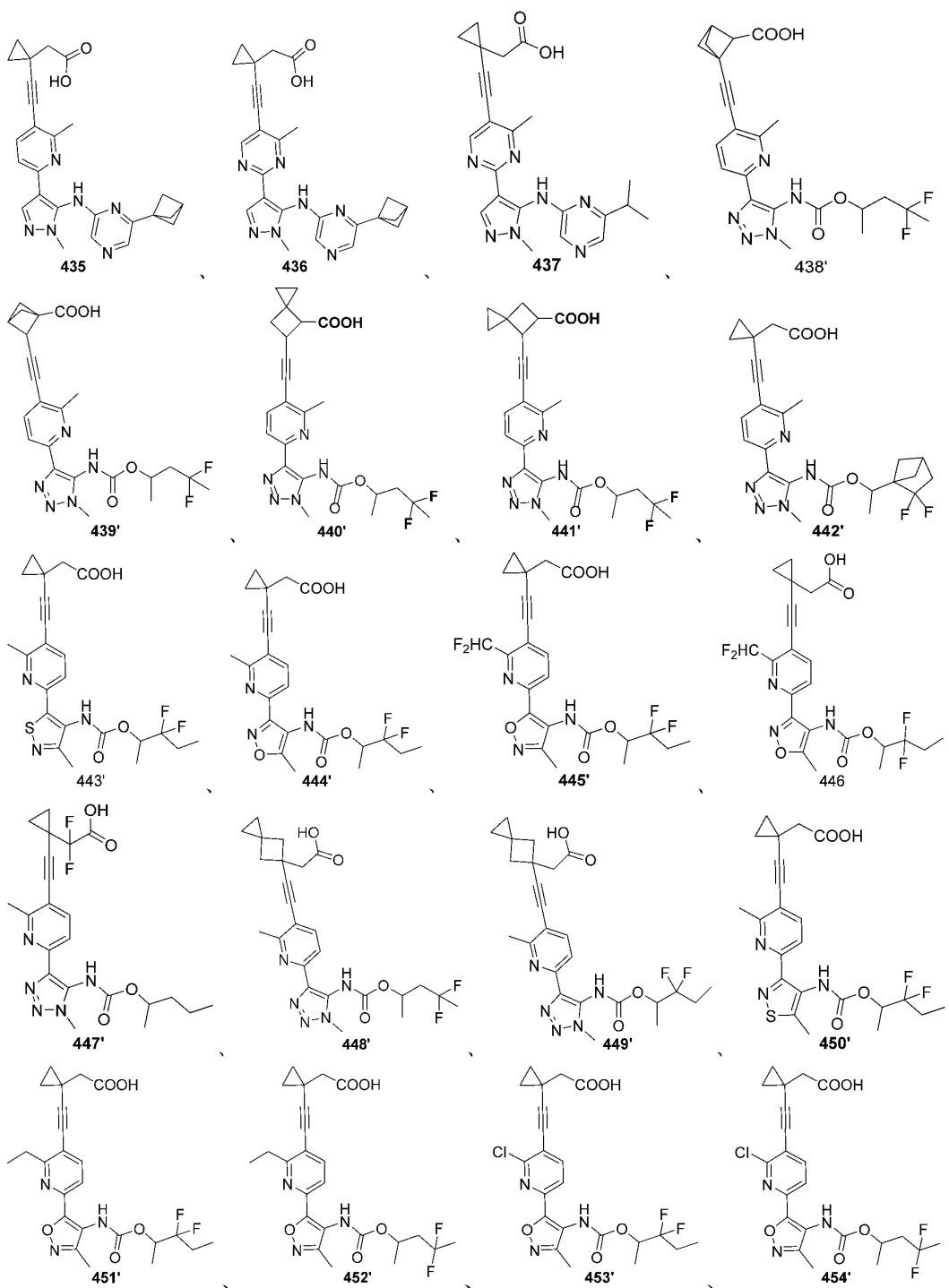


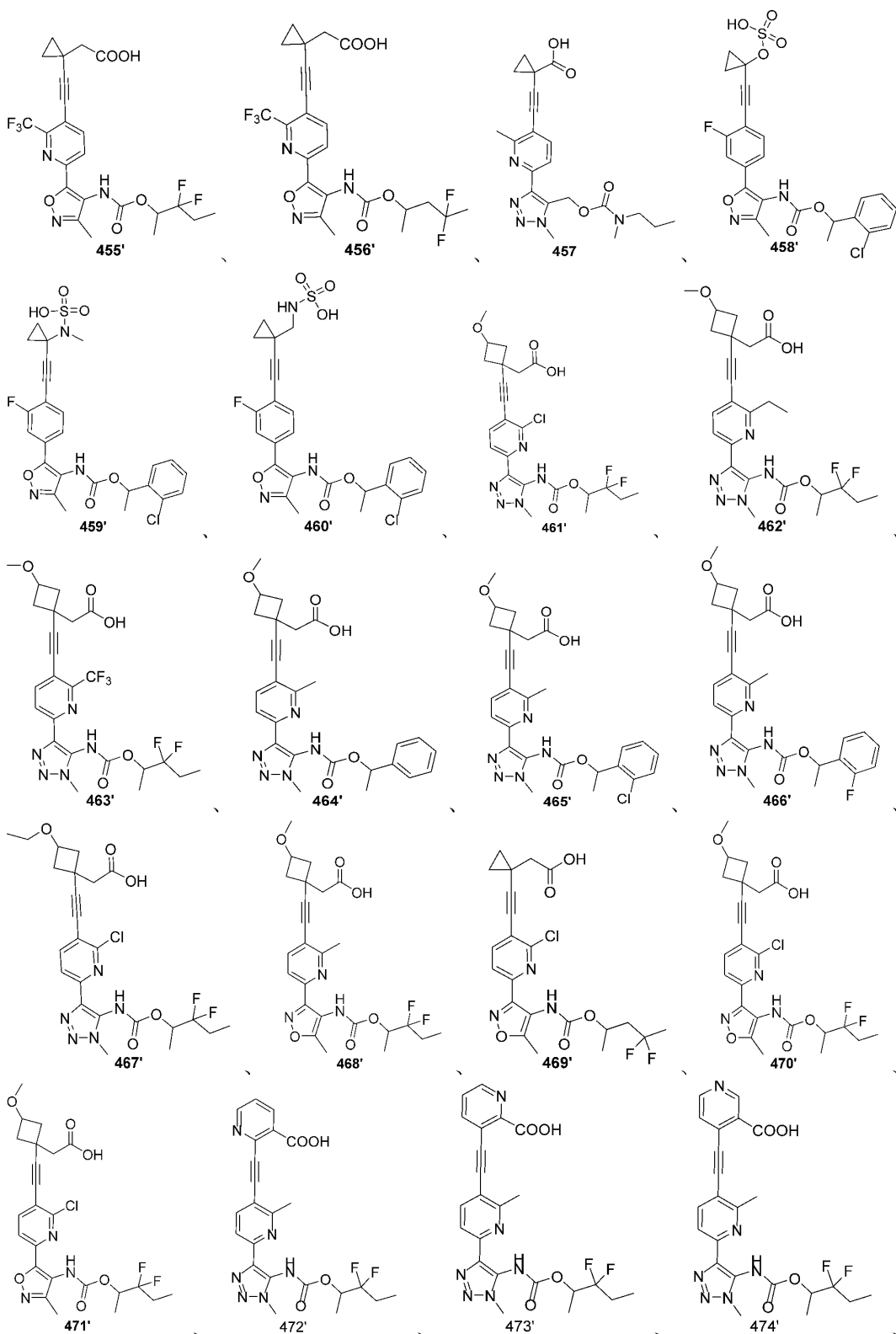


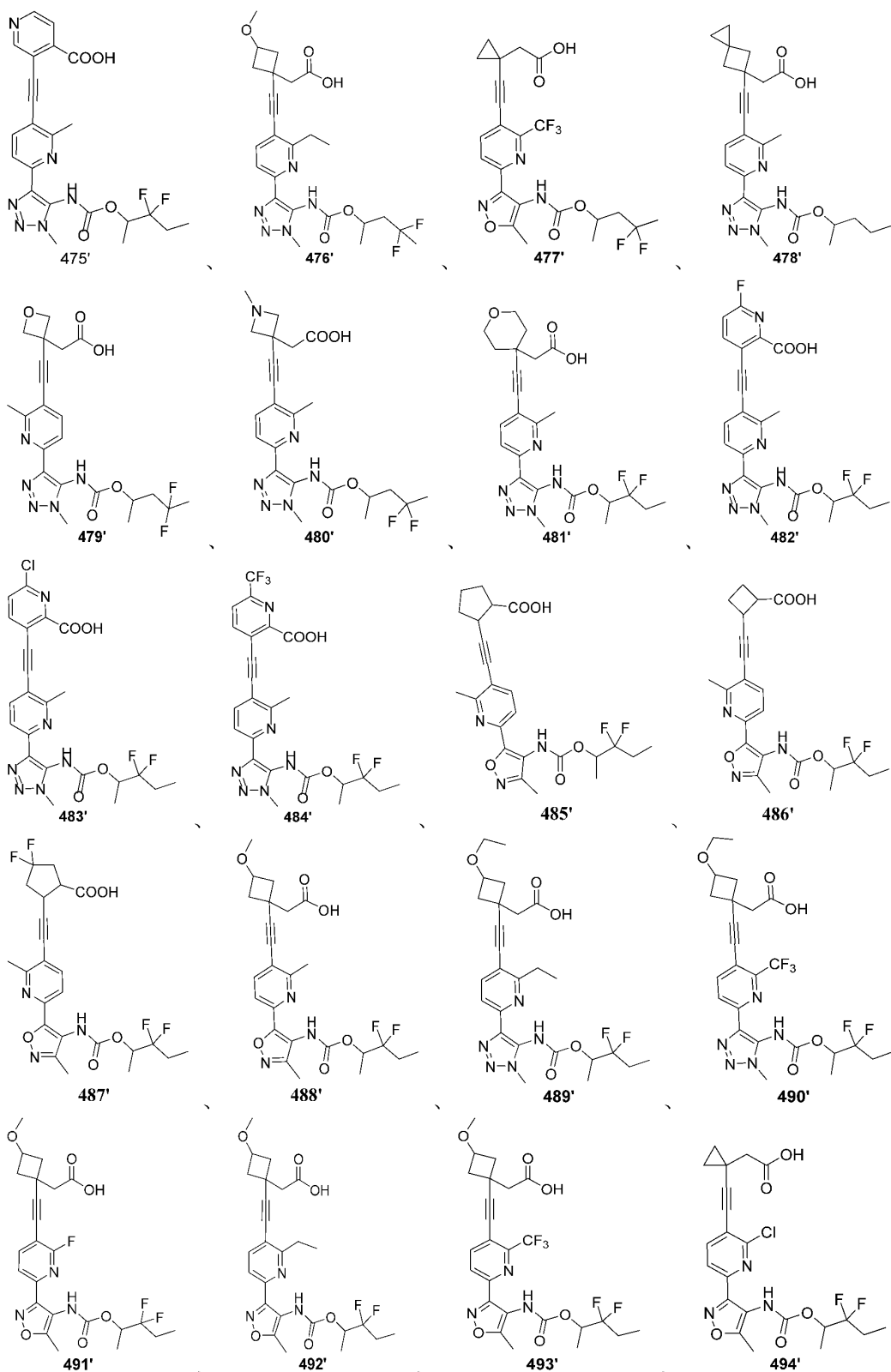


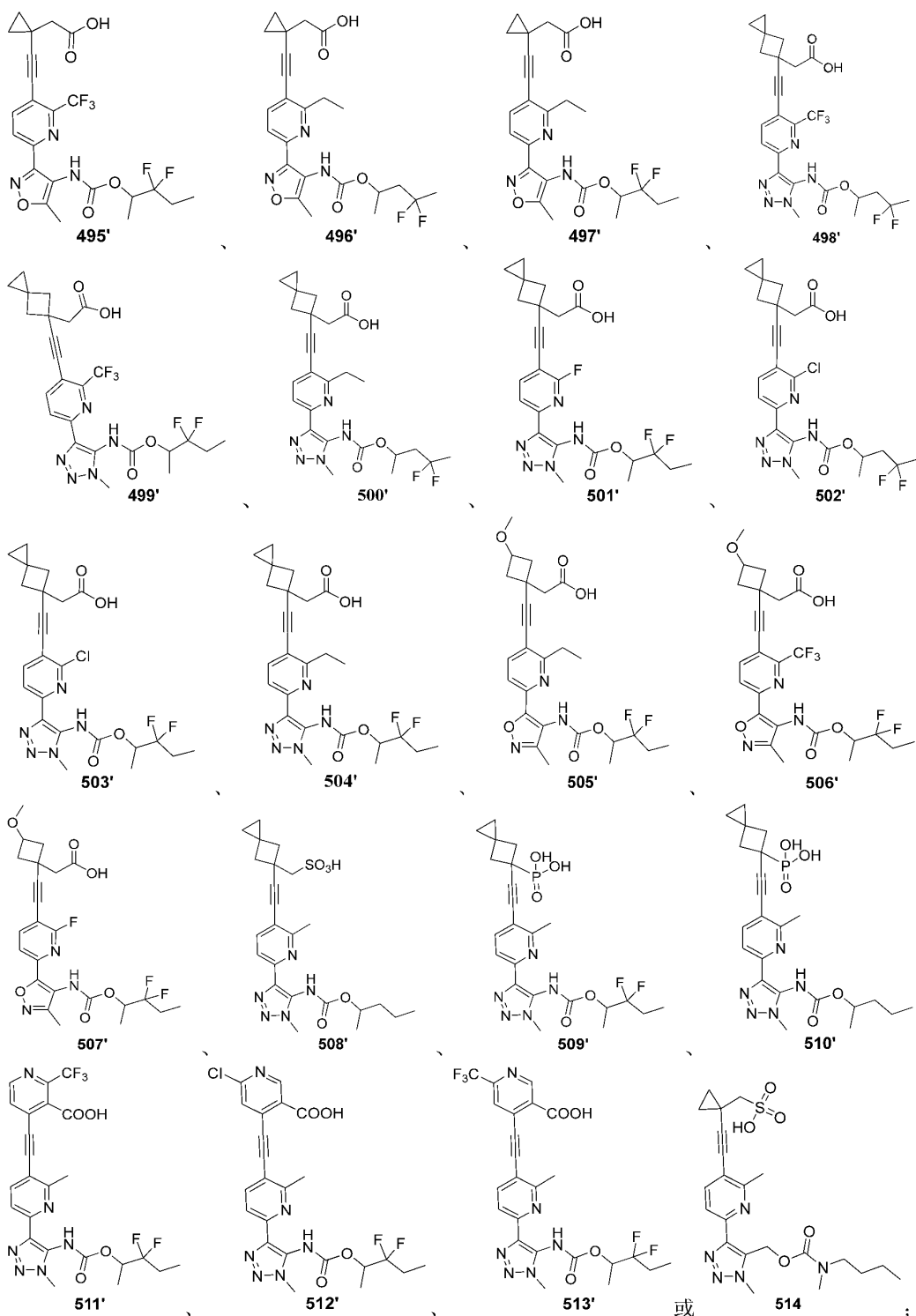




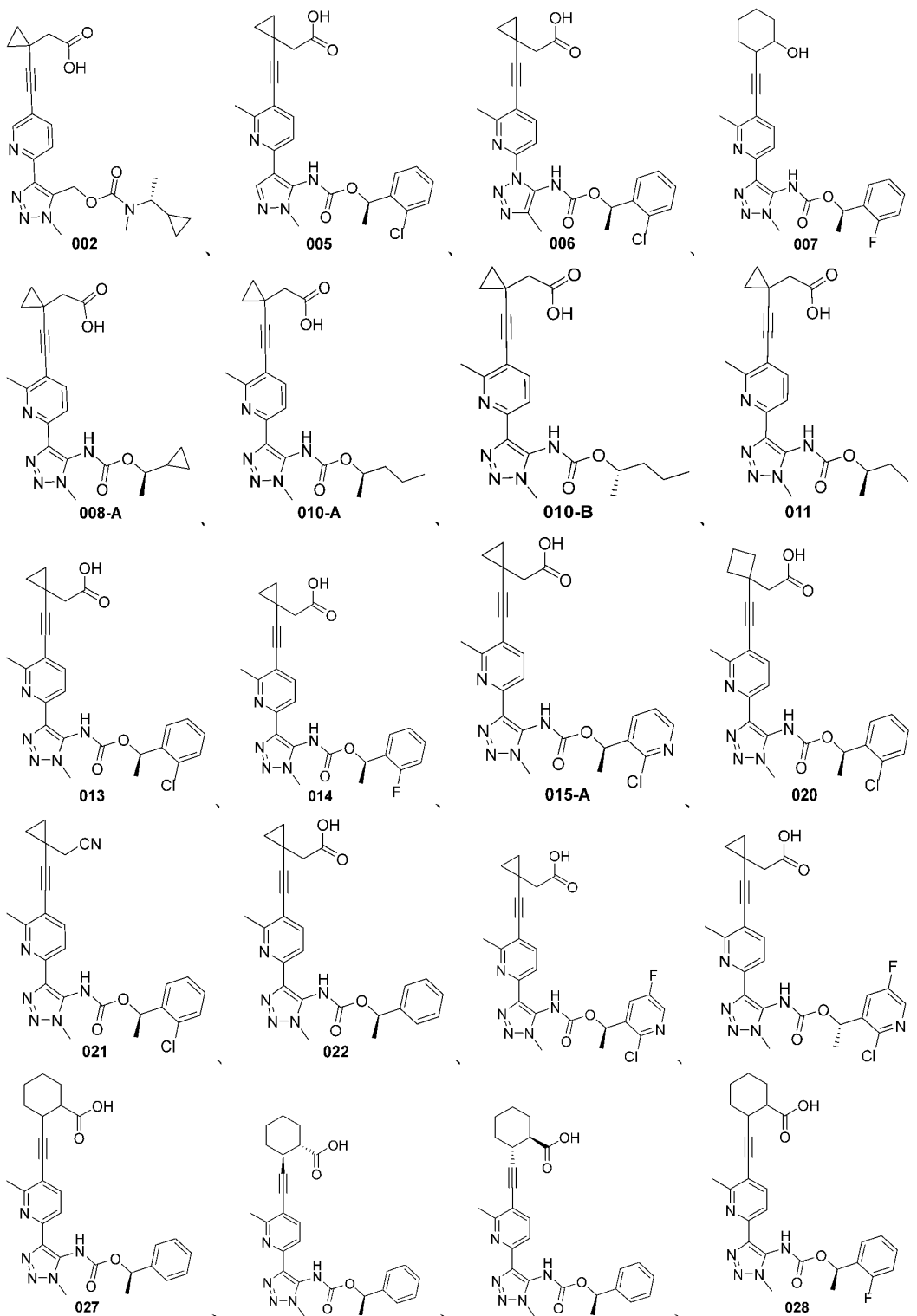


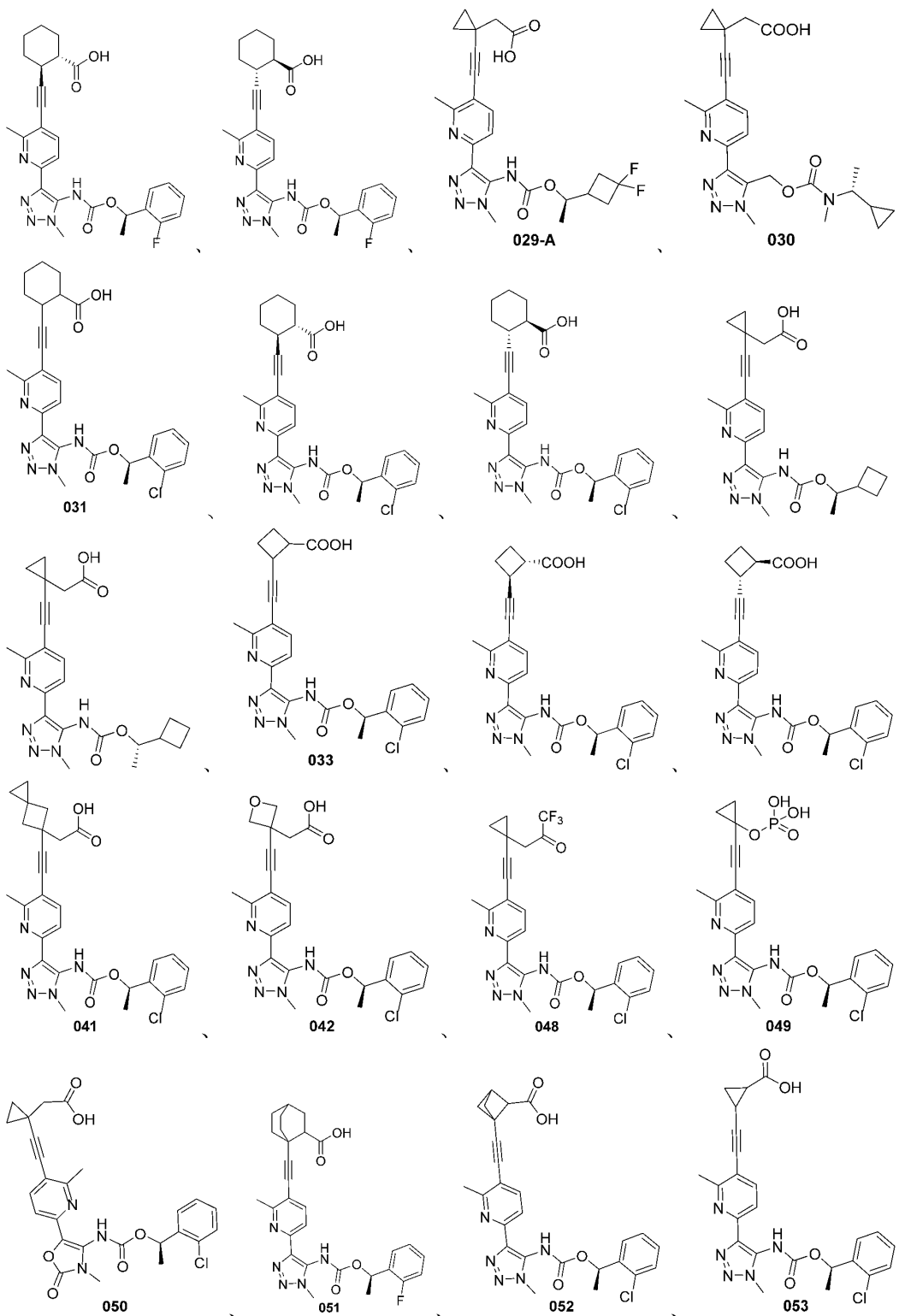


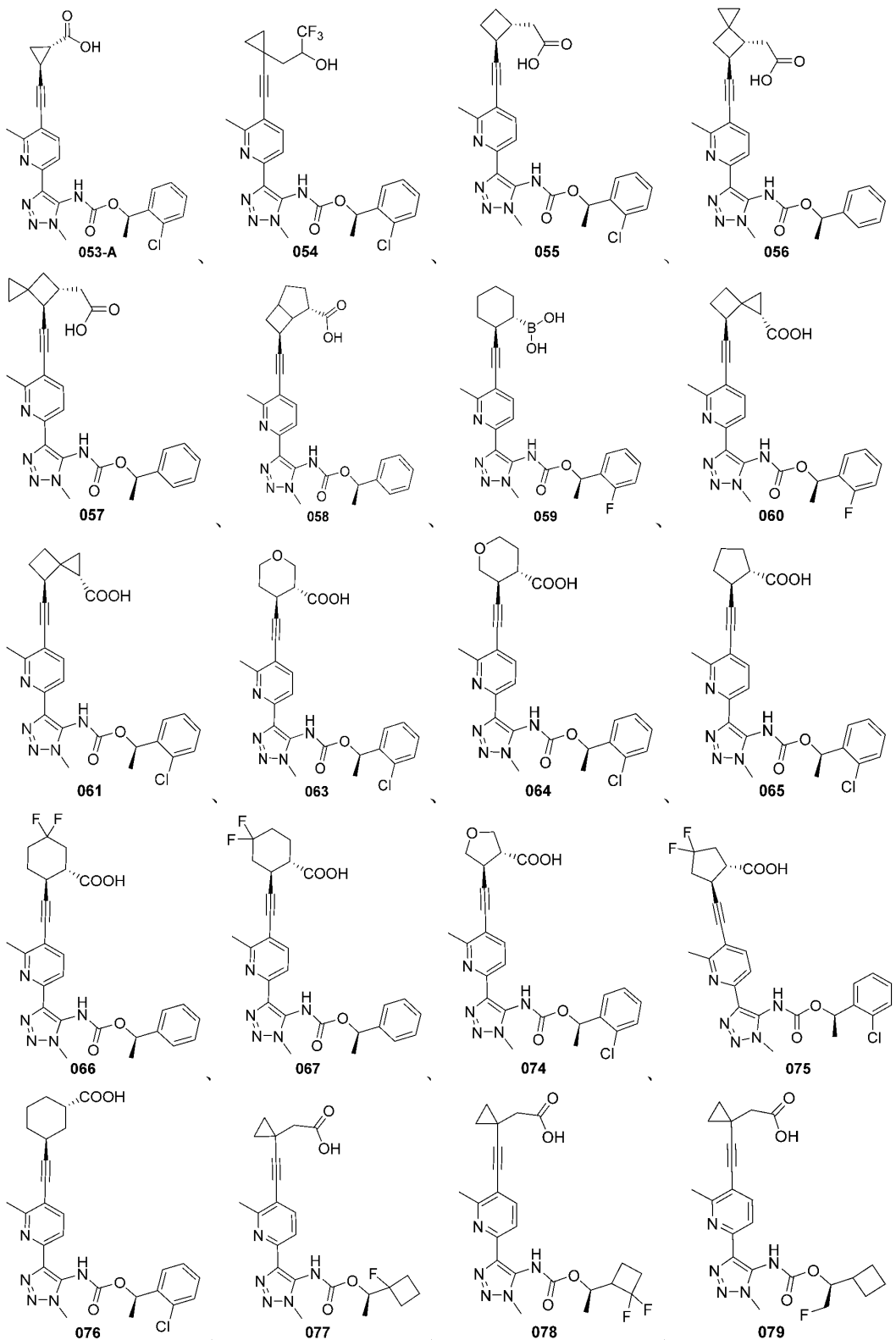


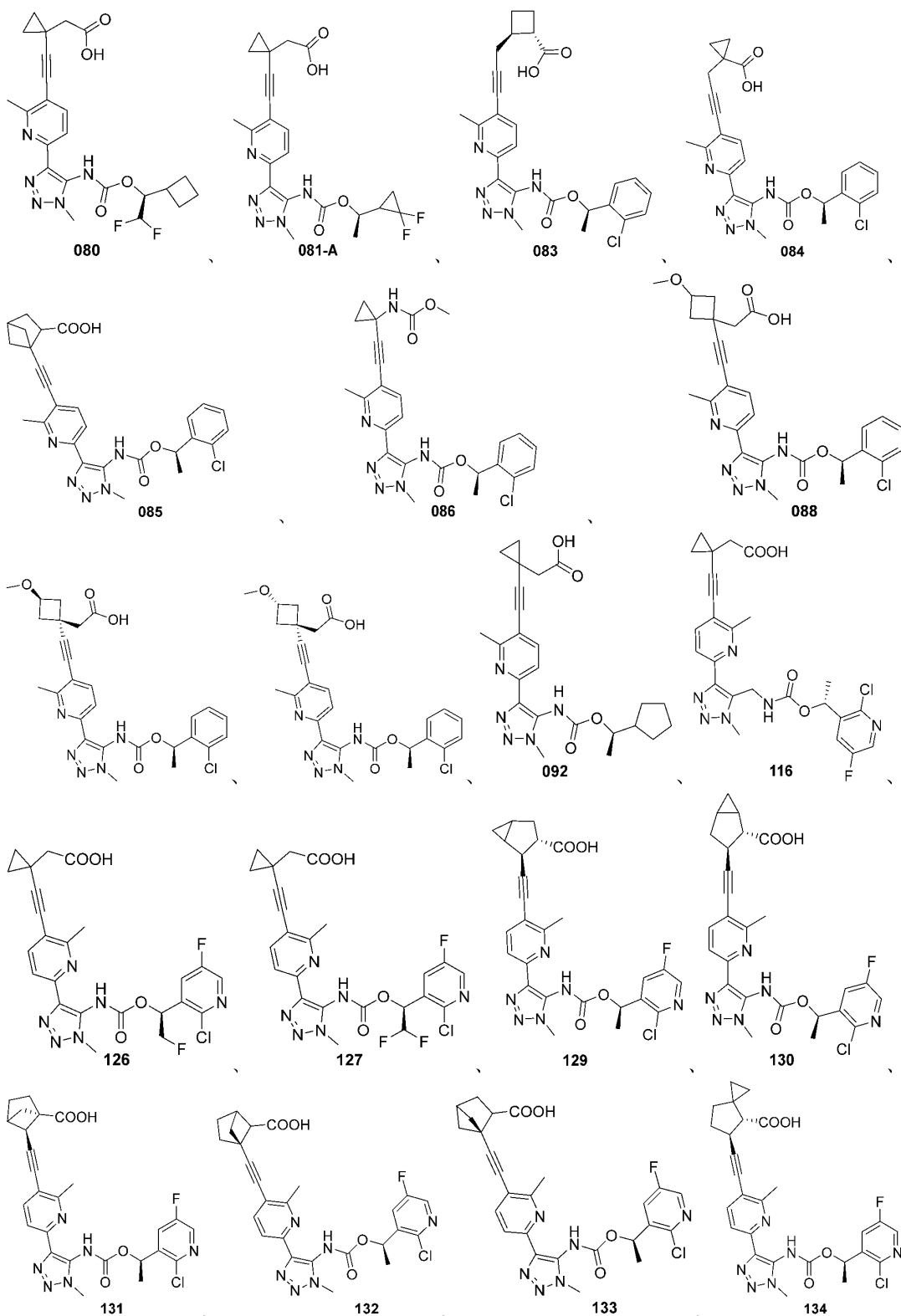


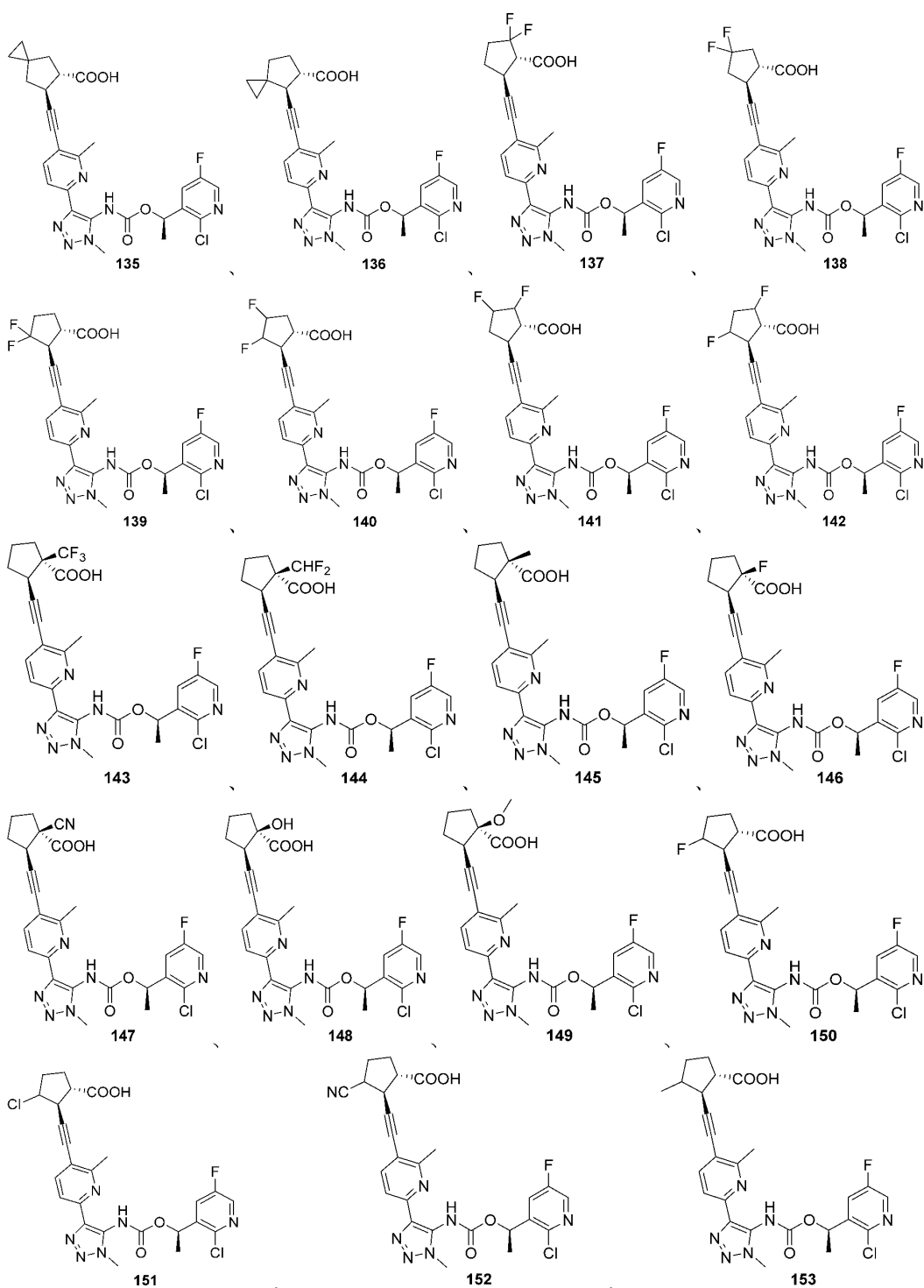
较佳地, 所述的如式 (I) 所示的化合物为以下任一化合物:

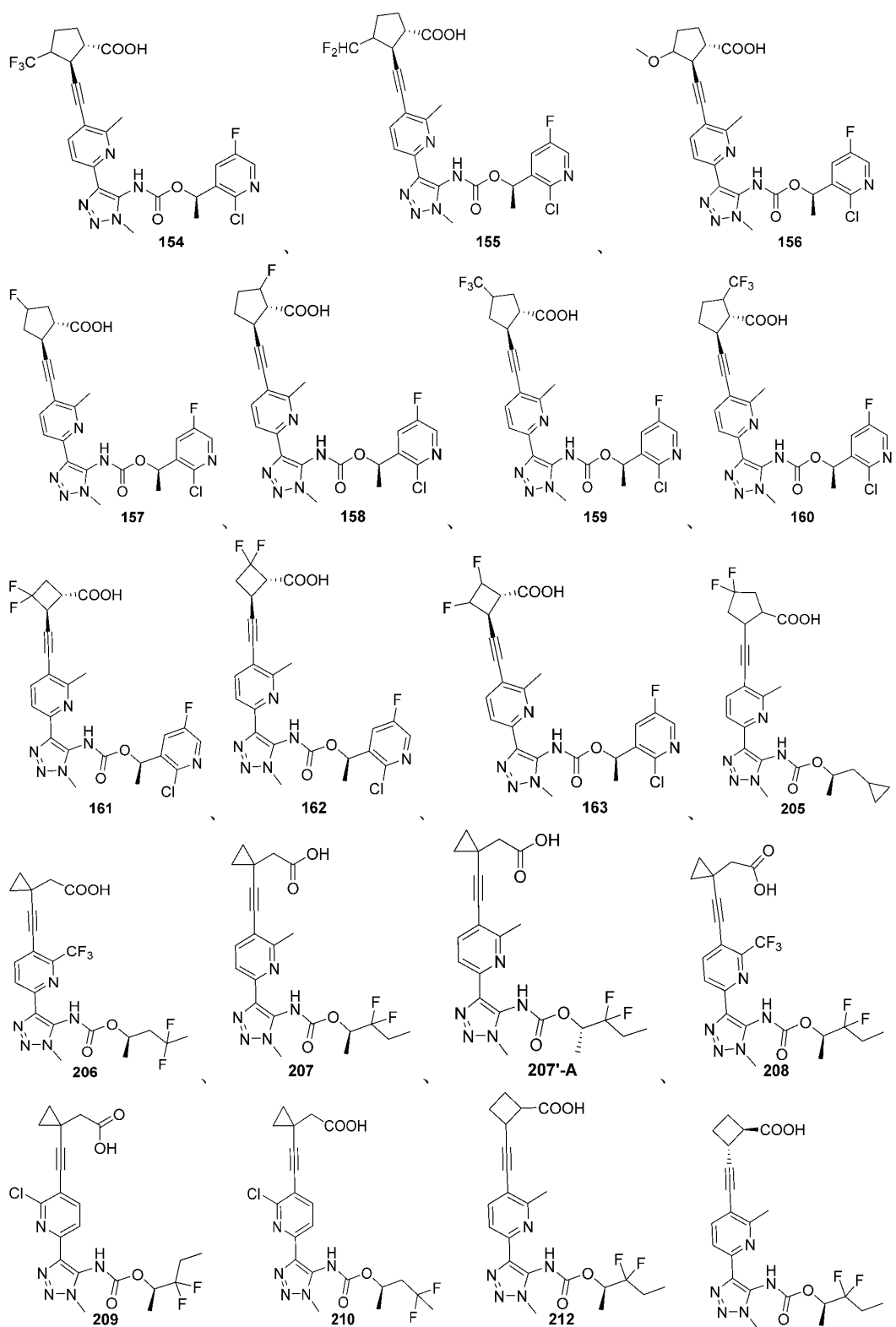


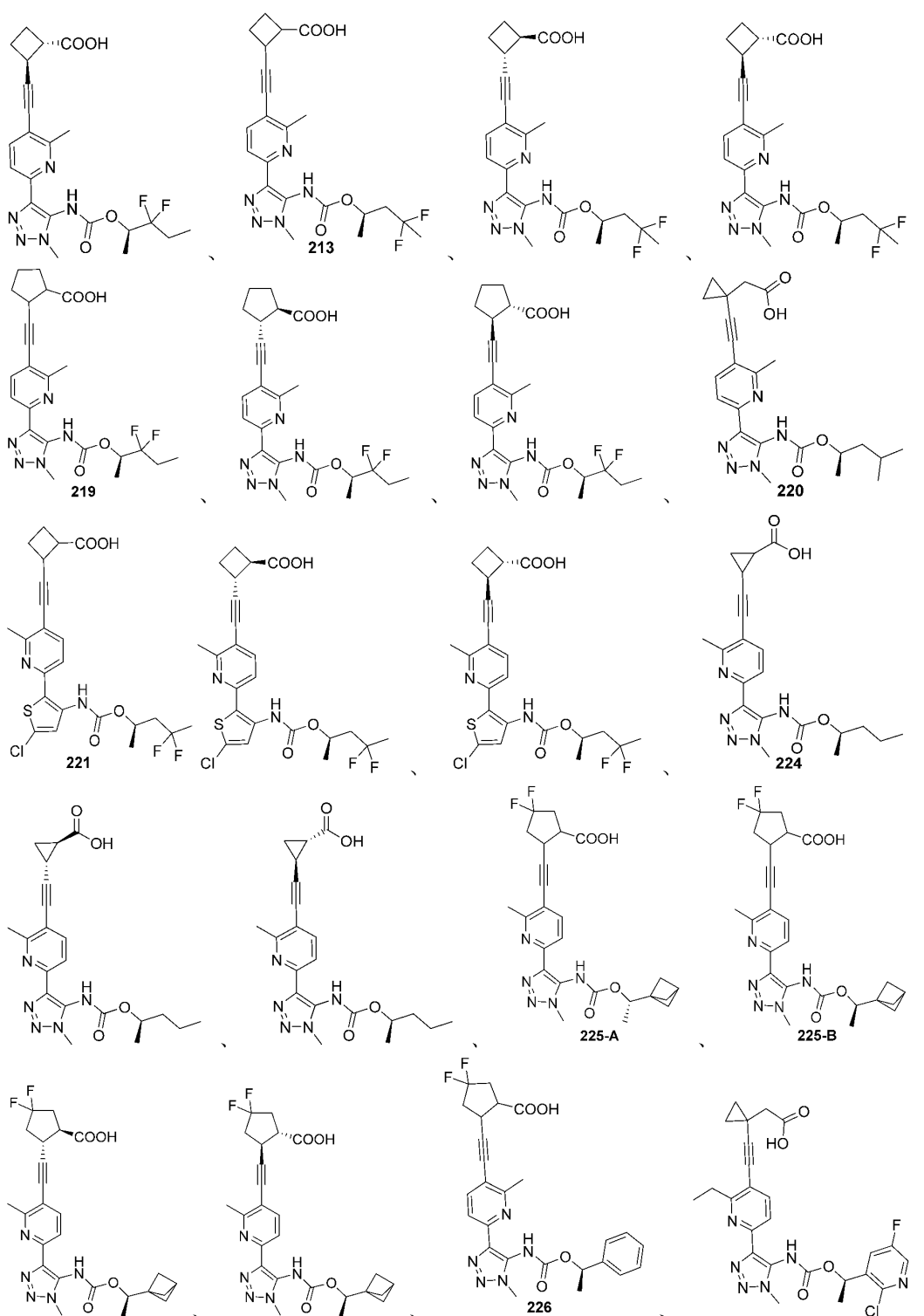


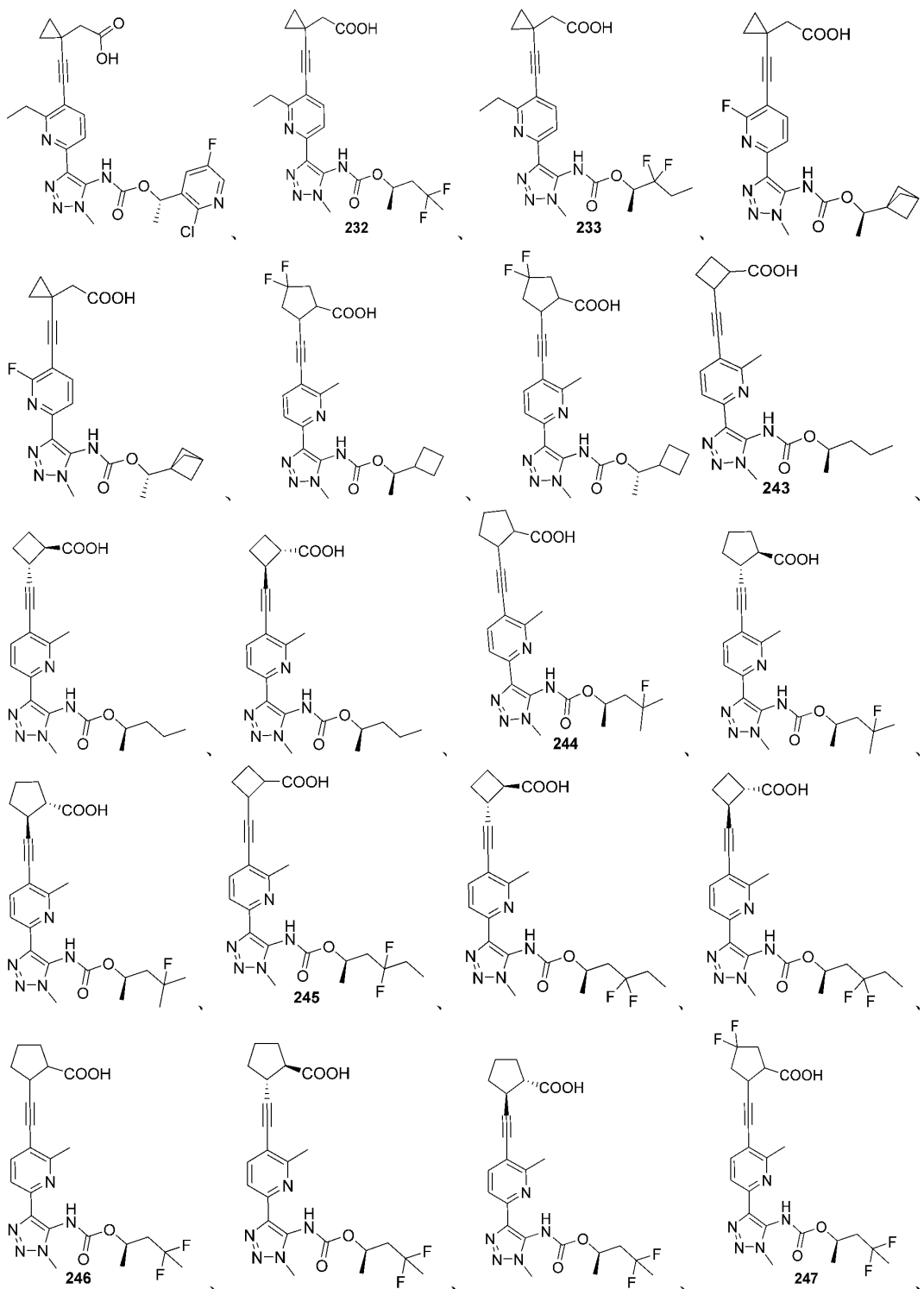


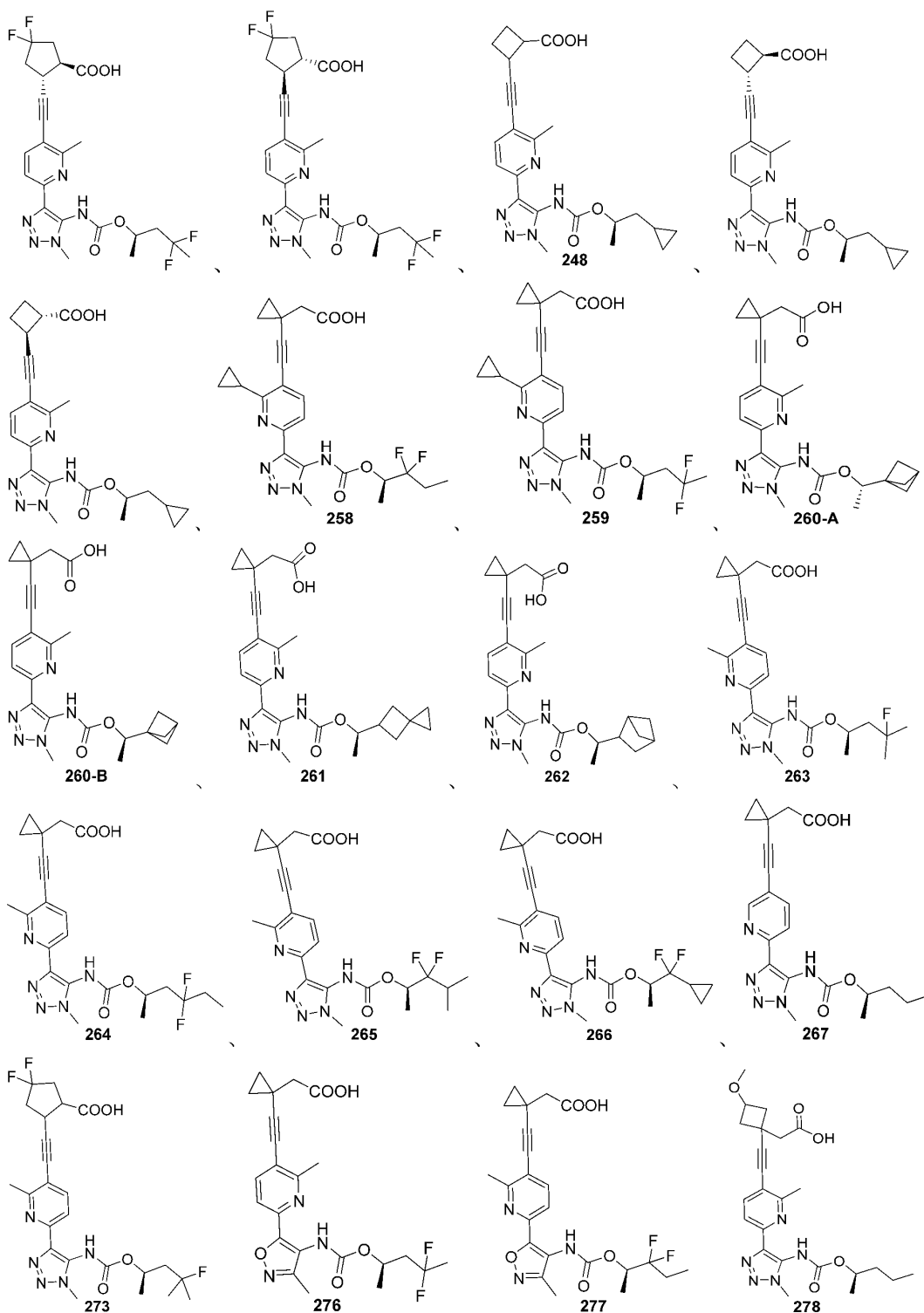


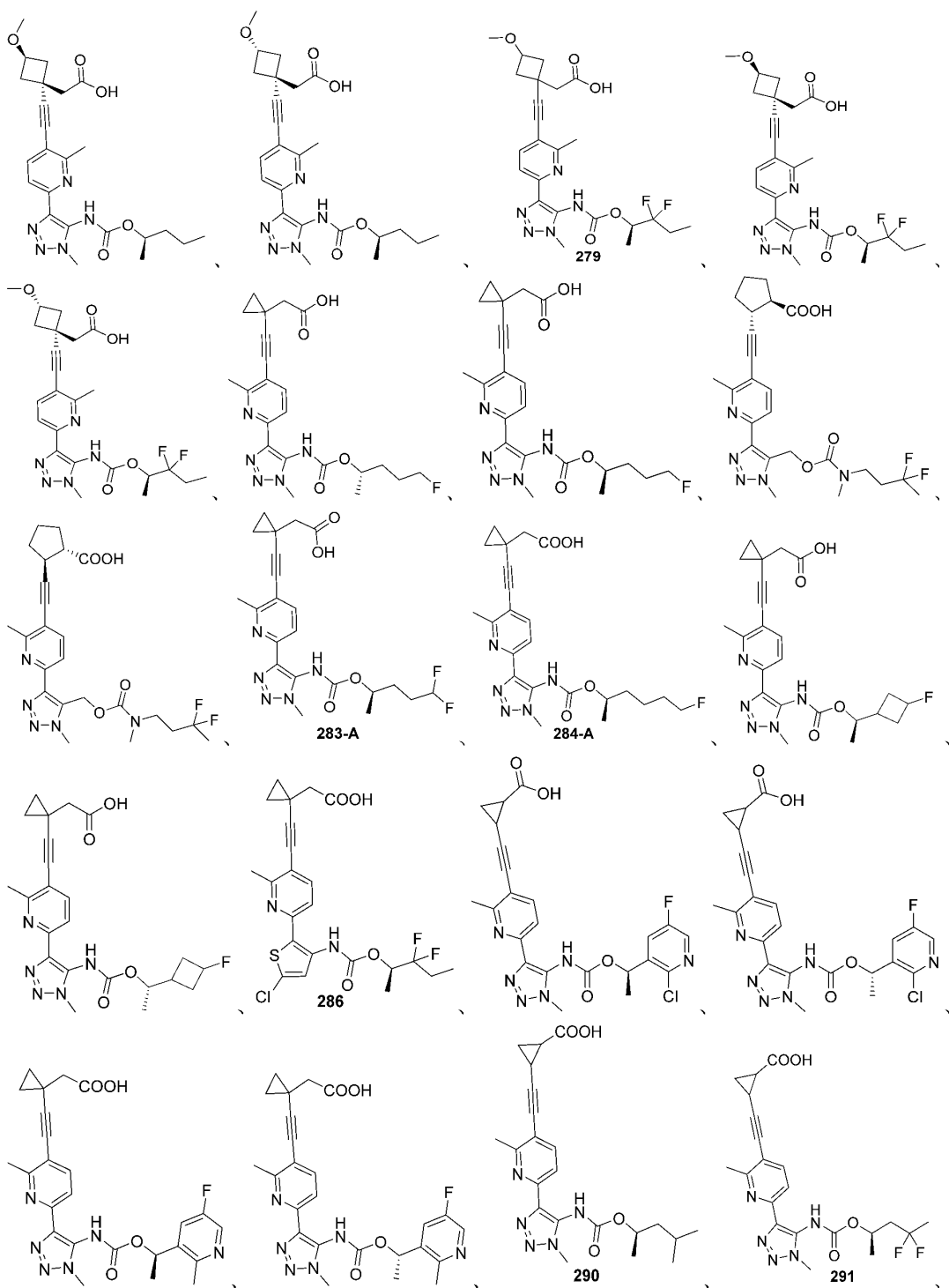


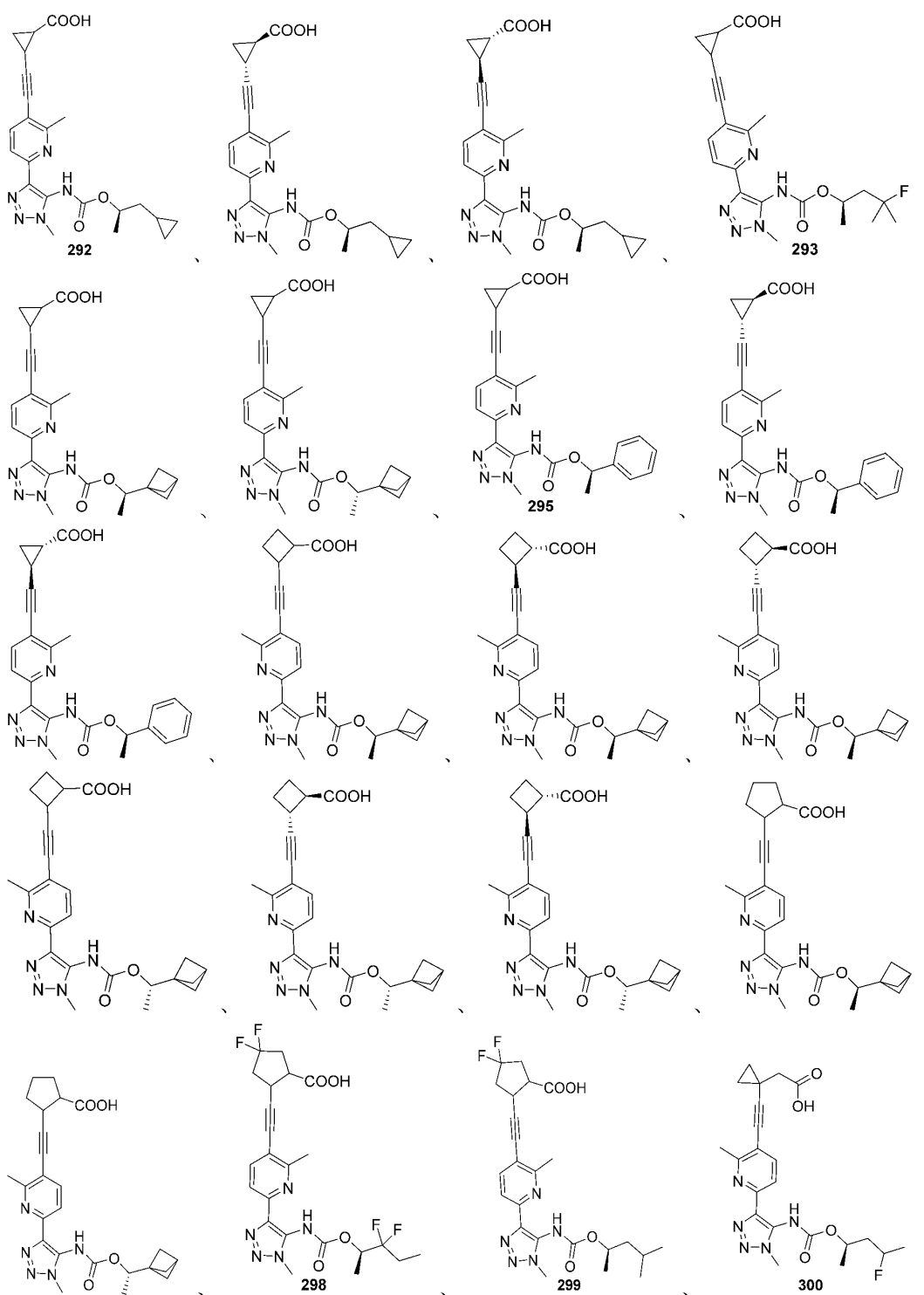


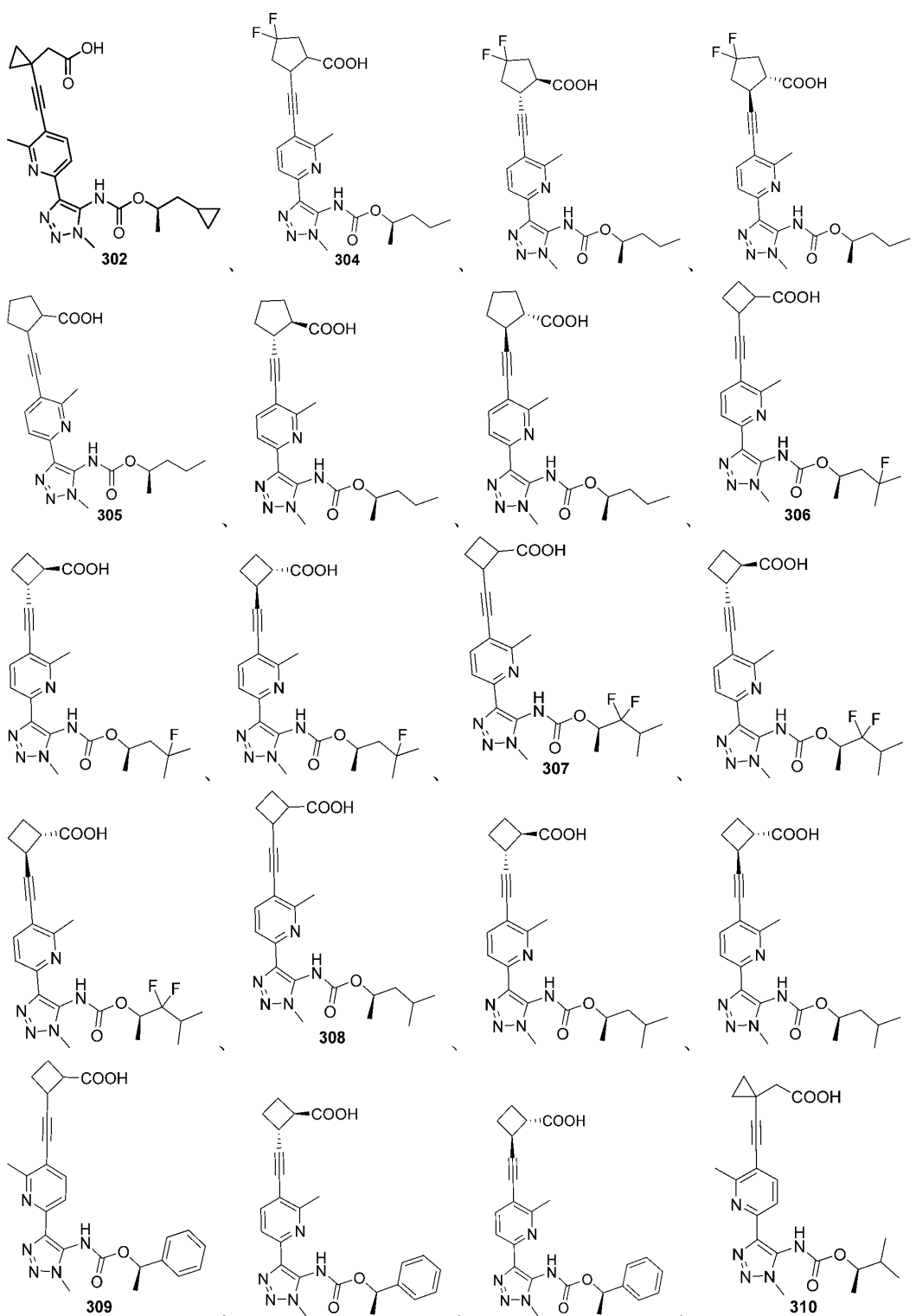


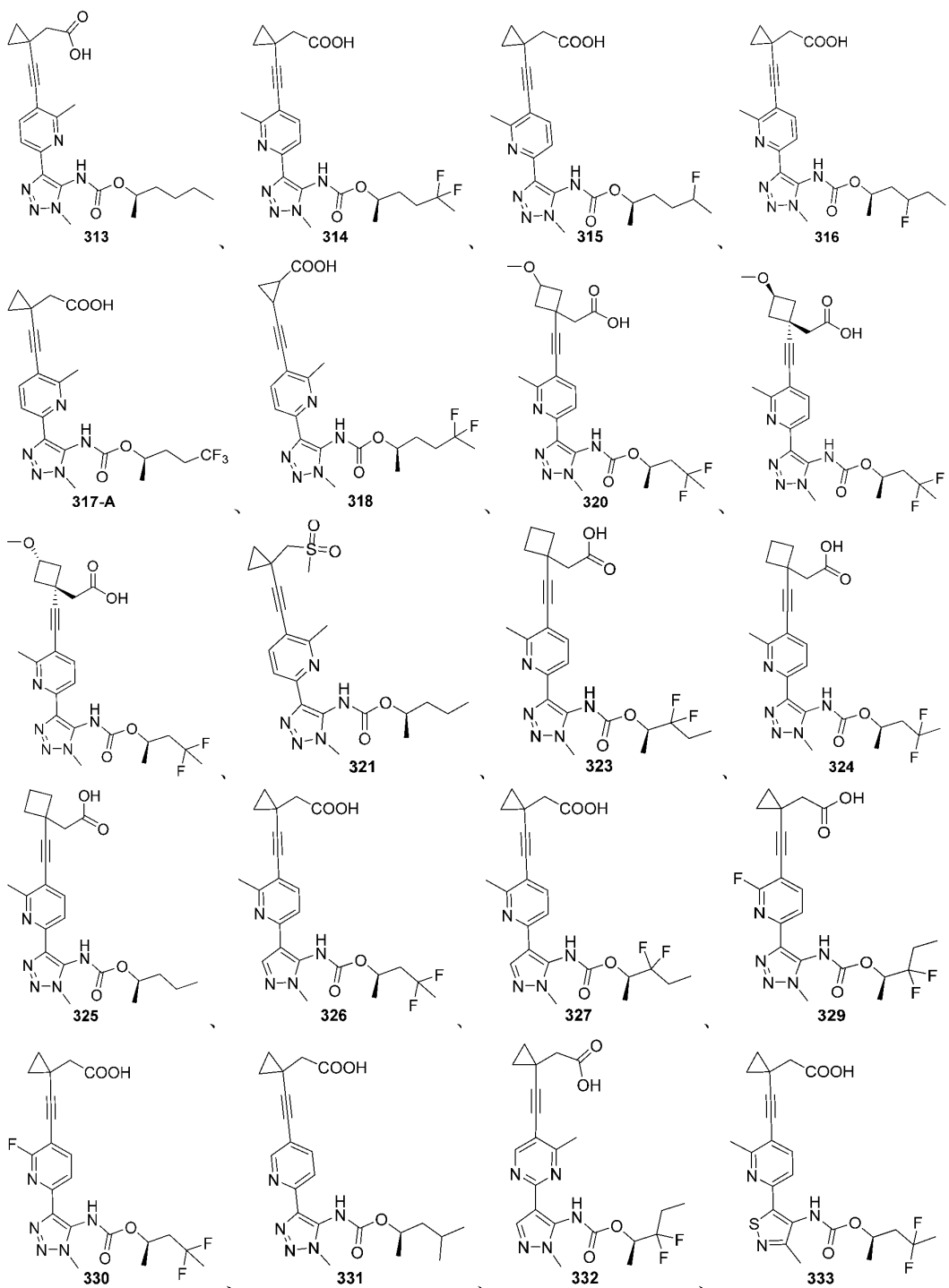


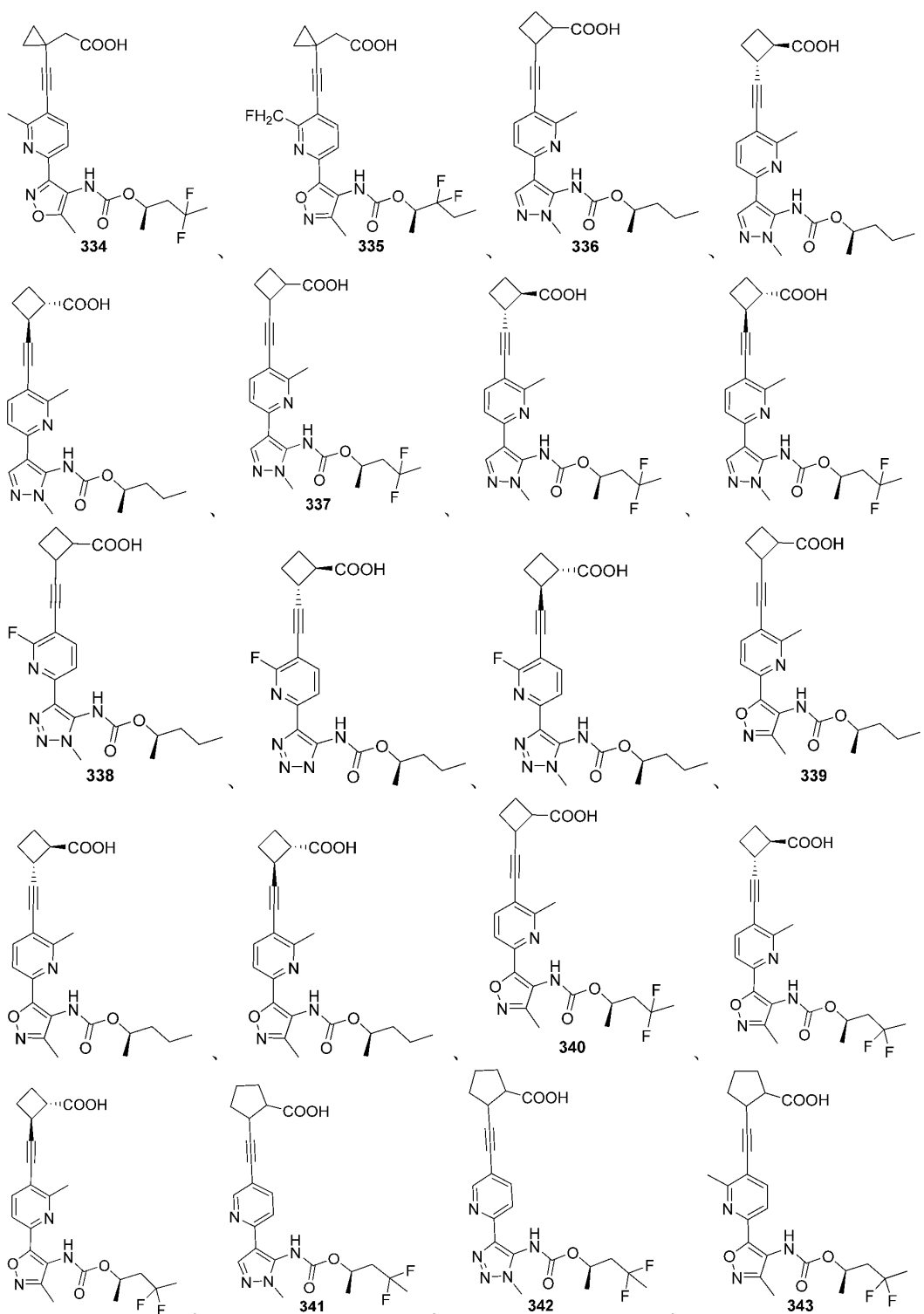


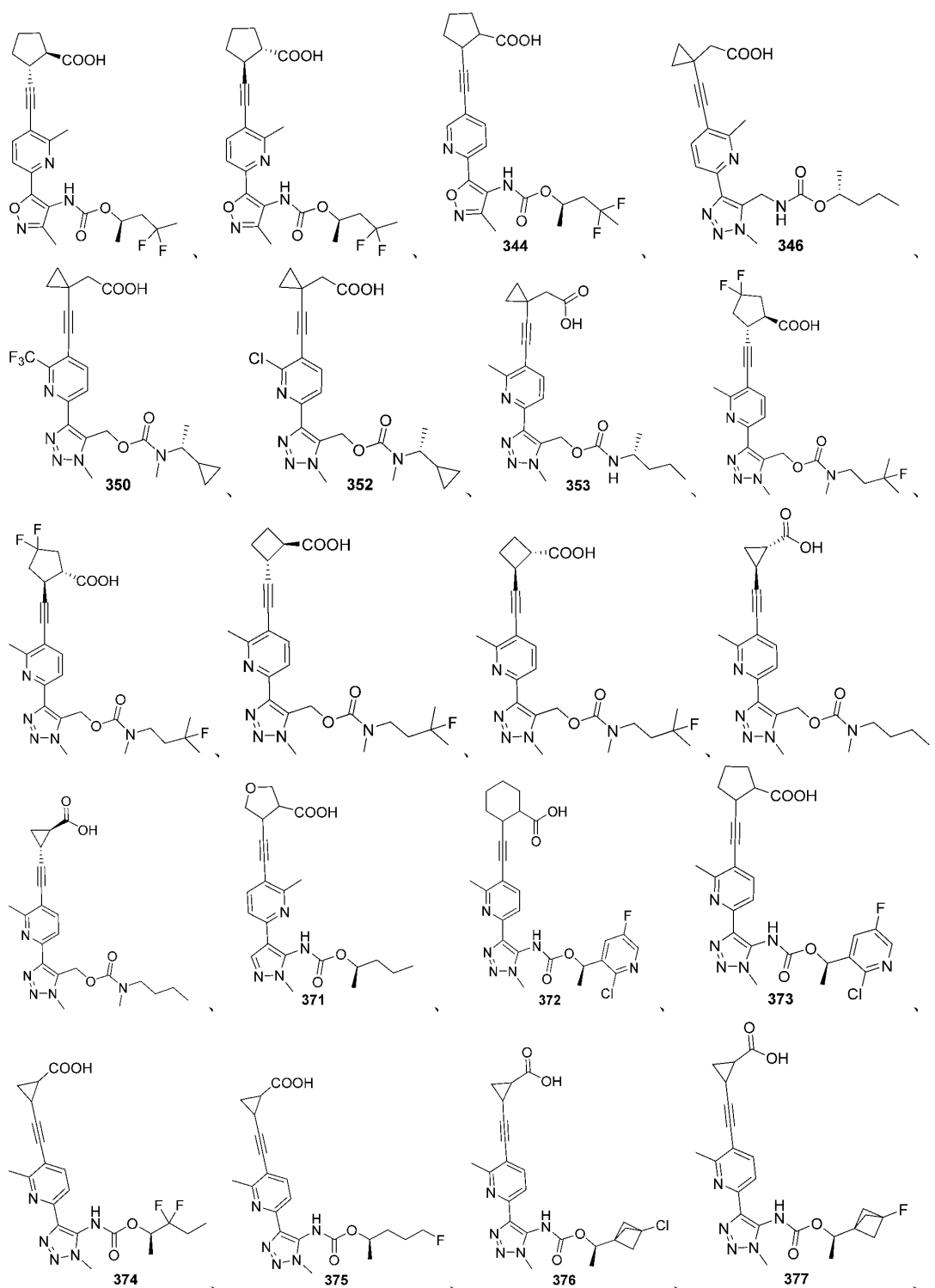


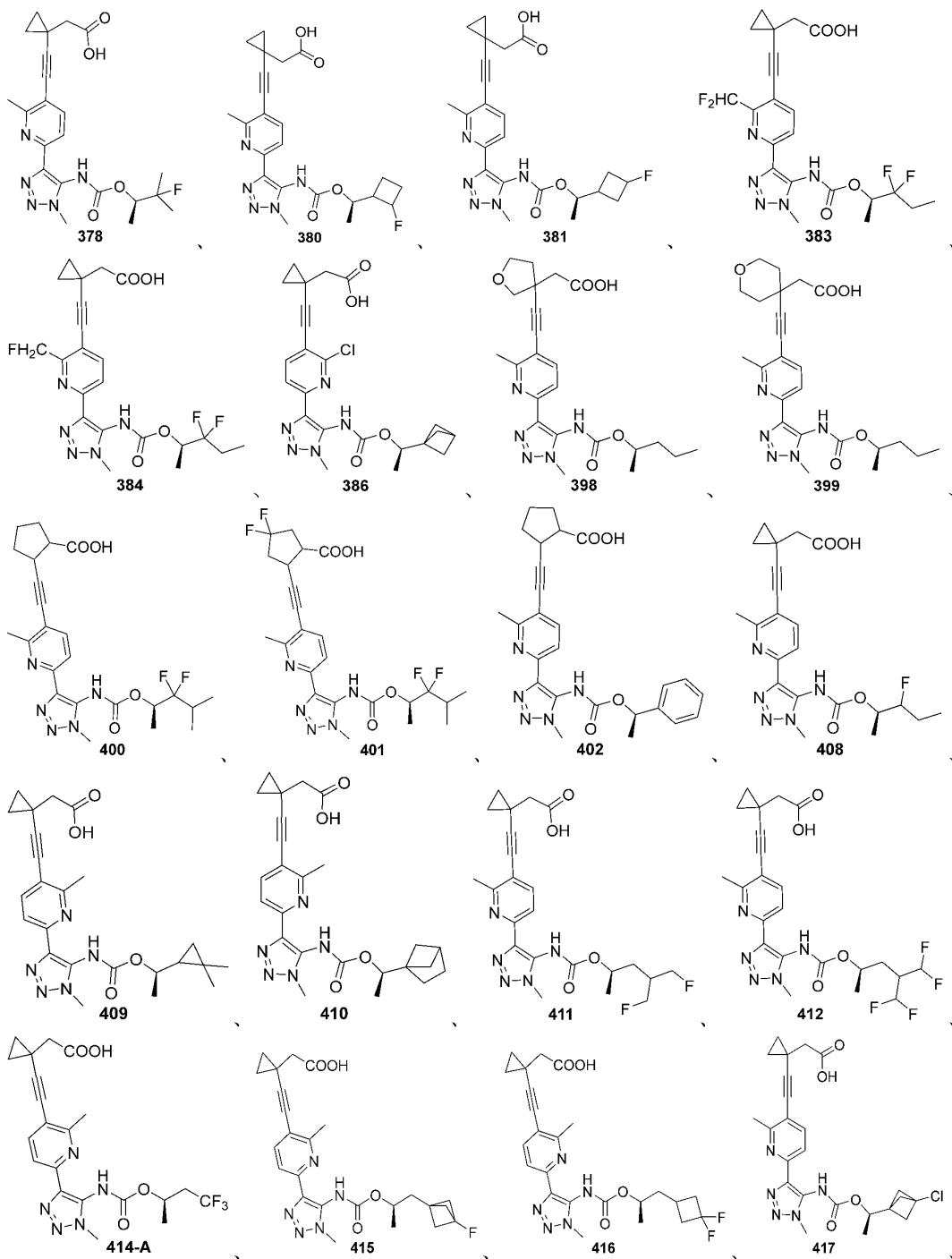


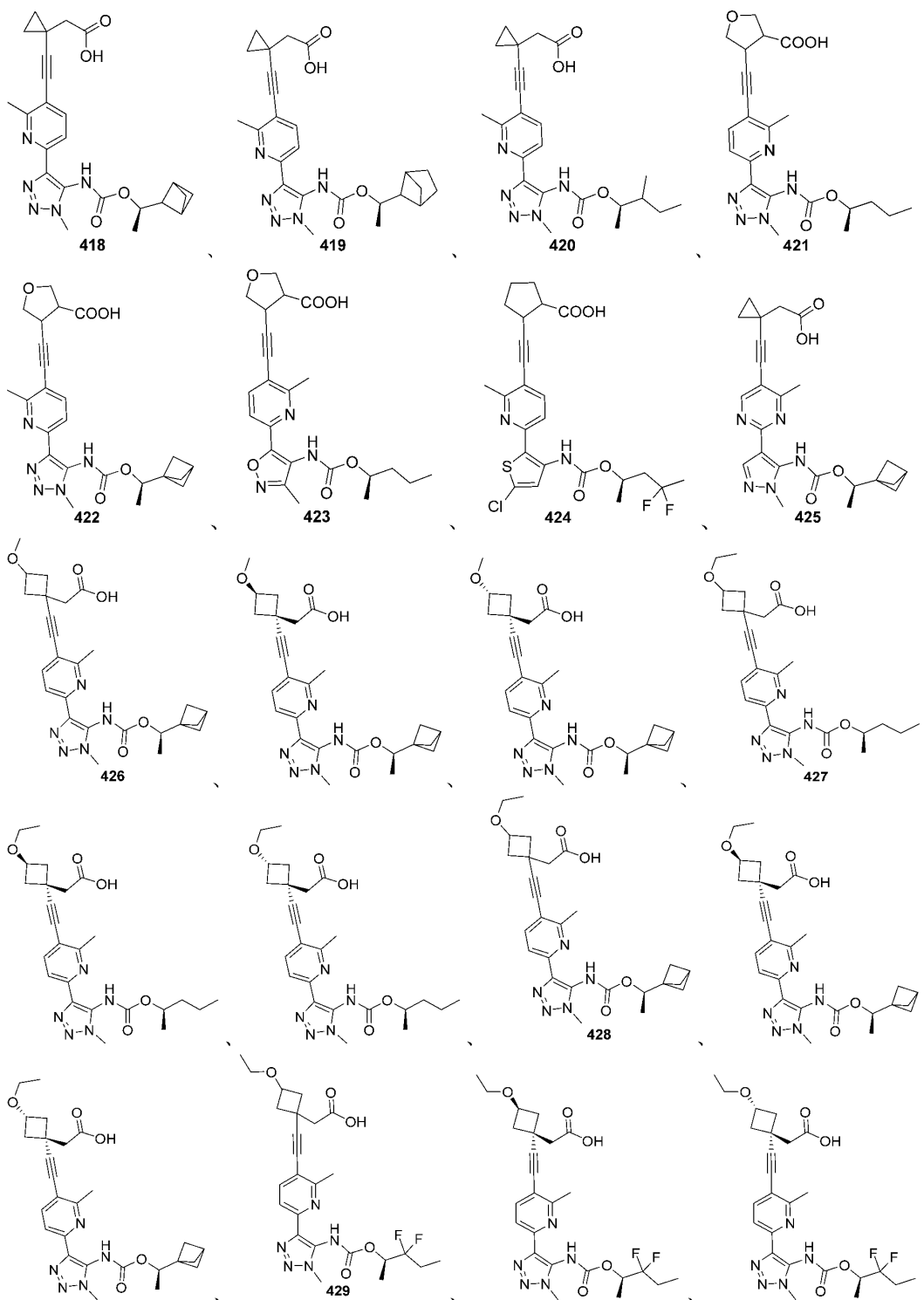


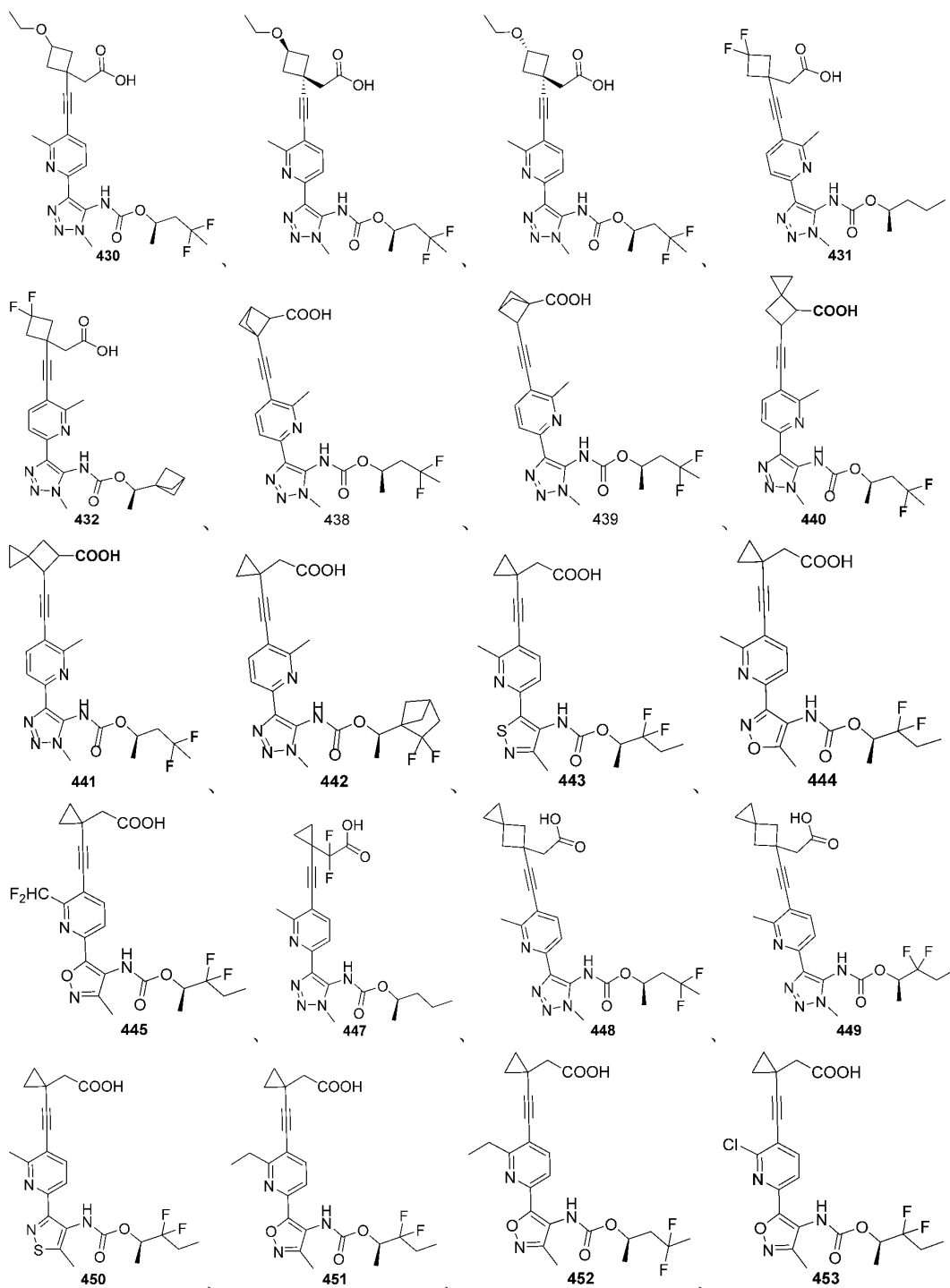


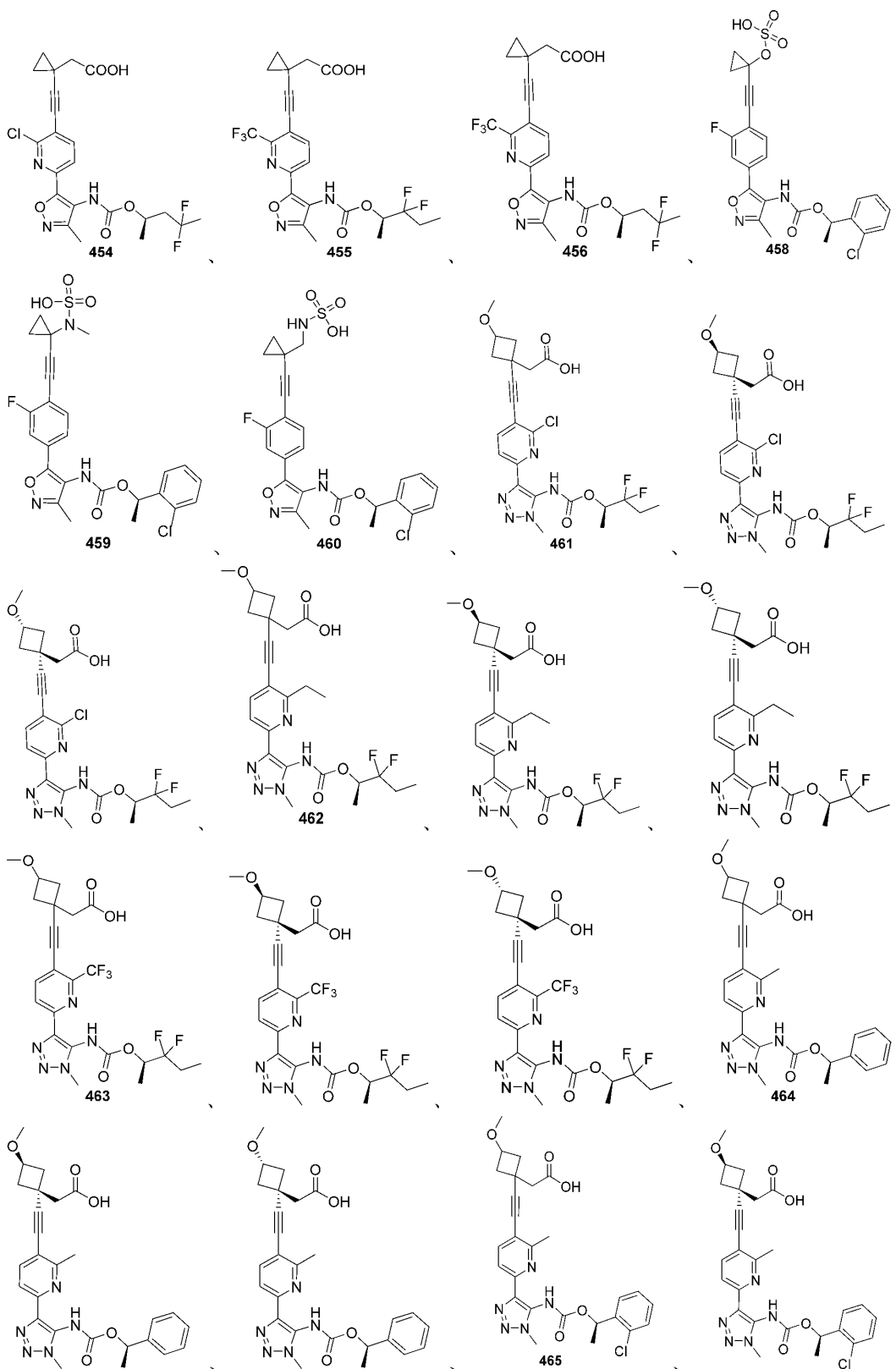


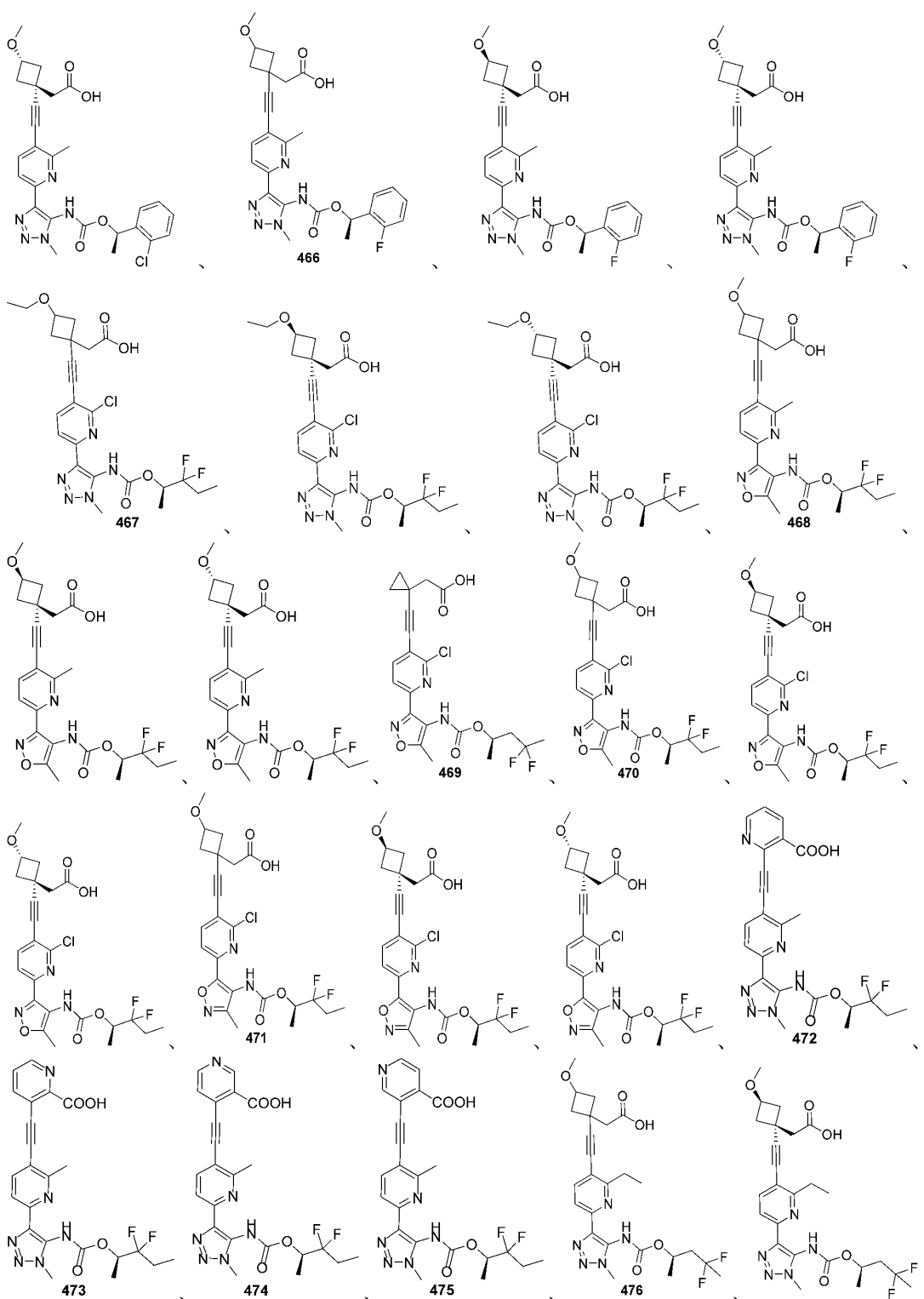


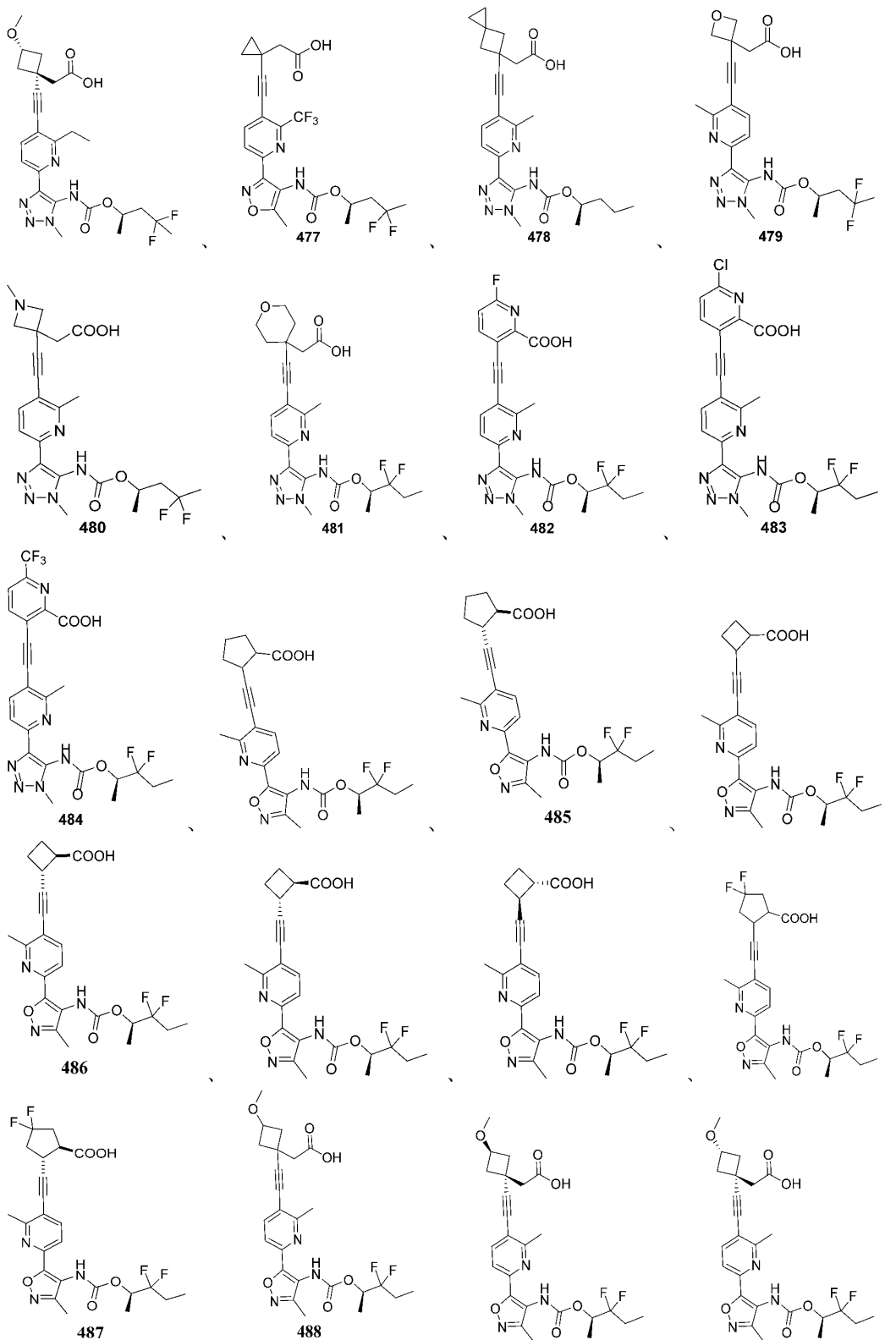


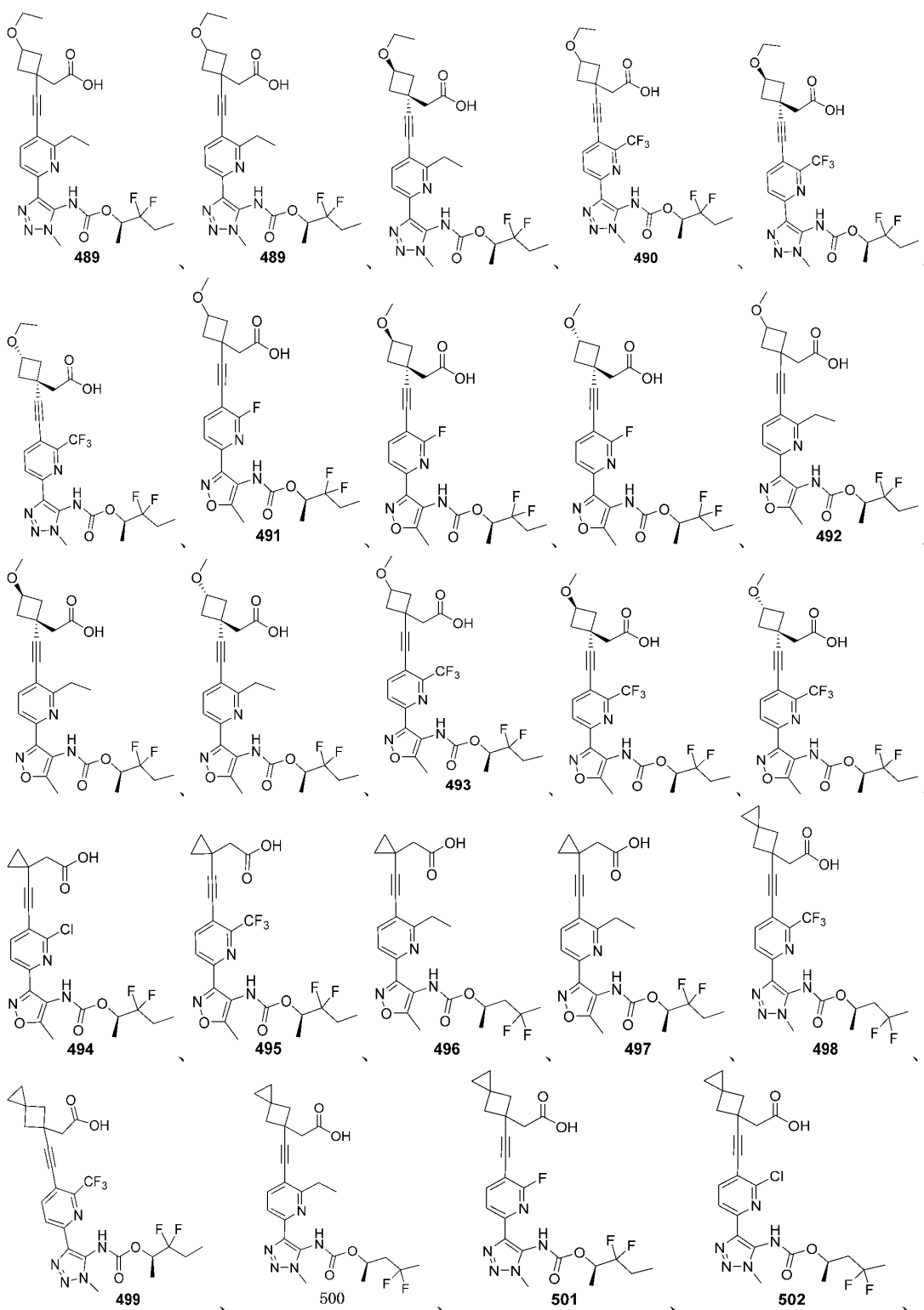


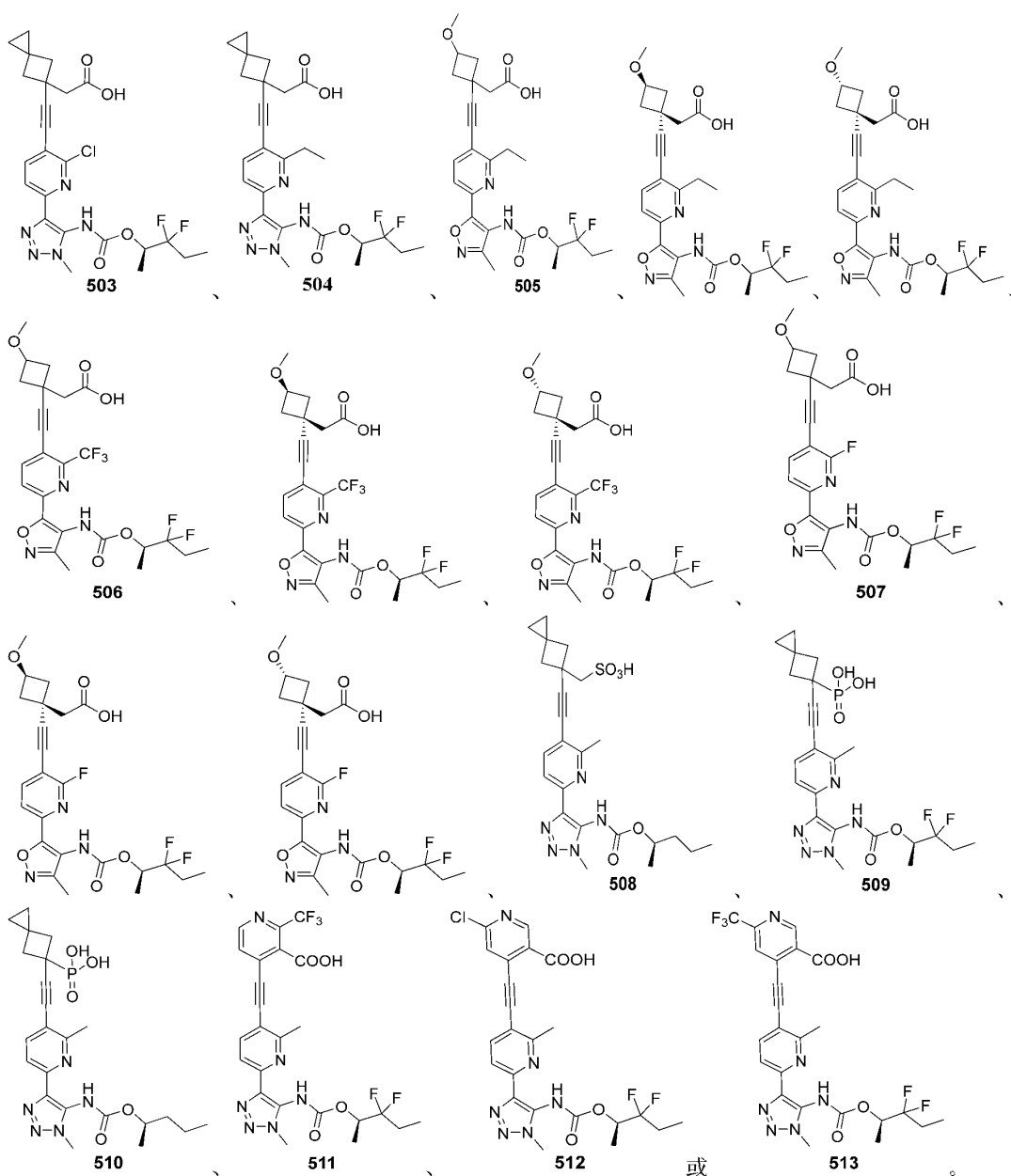




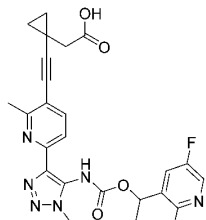








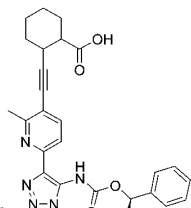
在某一优选方案中, 所述化合物还可为以下任一化合物:



所述化合物 为在如下条件下保留时间为13.097 min或20.769 min的化合物:

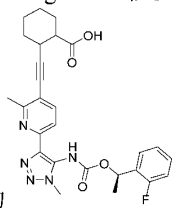
手性柱: CHIRAL ART Amylose-C NEO, AD-H柱, 30*250mm; 流动相A: 正己烷; 流动相B: 乙醇; 流动相A和B的体积比为83:17; 等度洗脱; 流速: 30mL/min; 柱温: 25-28°C; 检测波长: 220

nm;



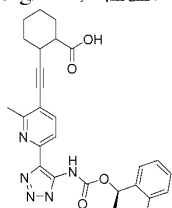
所述化合物 为在如下条件下保留时间为5.550min或6.336 min的化合物;

手性柱: Daicel Chiralpak IG column, 250×30mm I.D., 5μm; 流动相A: 超临界二氧化碳; 流动相B: 甲醇和二乙醇胺, 流动相B中二乙醇胺的体积百分数为0.05%; 流动相A和B的体积比为80:20; 等度洗脱; 流速: 55 g/min; 柱温: 25-28°C, 检测波长: 220 nm;



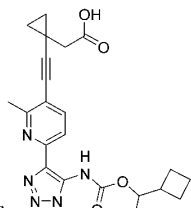
所述化合物 为在如下条件下保留时间为4.963或5.364的化合物;

手性柱: Daicel Chiralpak IG column, 250×30mm I.D., 5μm; 流动相A: 超临界二氧化碳; 流动相B: 甲醇和二乙醇胺, 流动相B中二乙醇胺的体积百分数为0.05%; 流动相A和B的体积比为80:20; 等度洗脱; 流速: 55 g/min; 柱温: 25-28°C, 检测波长: 220 nm;



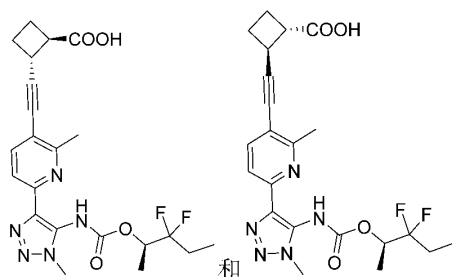
所述化合物 为在如下条件下保留时间为8.410或7.53的化合物;

手性柱: CHIRALARTCellulose-SC, IC柱, 30*250mm; 流动相A: 正己烷和二乙胺, 流动相A中二乙胺的体积百分比为0.1%; 流动相B: 乙醇; 流动相A和B的体积比为7:3; 等度洗脱; 流速: 30mL/min; 柱温: 25-28°C; 检测波长: 220nm;

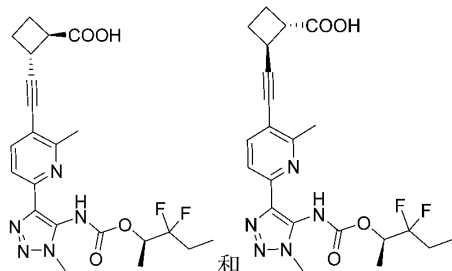


所述化合物 为在如下条件下保留时间为3.241或3.424的化合物;

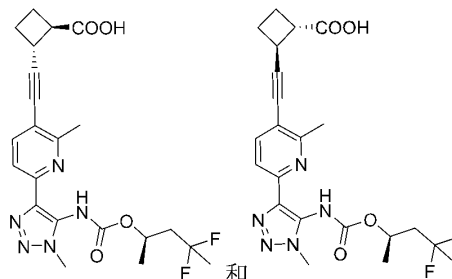
手性柱: CHIRALARTAmylose-CNEO, AD-H柱, 30*250 mm; 流动相A: 超临界二氧化碳; 流动相B: 体积百分数为80%正己烷和20%乙醇, 流动相A和B的体积比为80:20; 等度洗脱; 流速: 55 g/min; 柱温: 25-28°C; 检测波长: 220 nm;



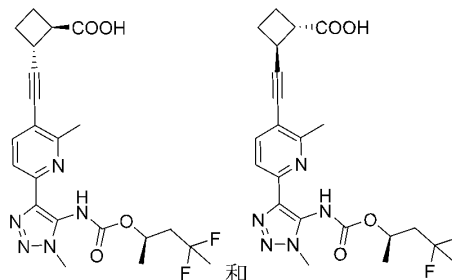
和 在下述高效液相色谱条件下先出峰的化合物，手性柱：Daicel Chiralpak IG column, 250×30mm I.D., 5 μ m；流动相A：超临界二氧化碳；流动相B：异丙醇（IPA）和NH₃H₂O，NH₃H₂O占流动相B的体积百分数为0.1%，流动相A和B的体积比为80:20；等度洗脱；流速：60 g/min；较佳地，柱温：25-28℃；检测波长：220 nm；较佳地，所述先出峰化合物的保留时间为9.353min；



和 在下述高效液相色谱条件下后出峰的化合物，手性柱：Daicel Chiralpak IG column, 250×30mm I.D., 5 μ m；流动相A：超临界二氧化碳；流动相B：异丙醇（IPA）和NH₃H₂O，NH₃H₂O占流动相B的体积百分数为0.1%，流动相A和B的体积比为80:20；等度洗脱；流速：60 g/min；较佳地，柱温：25-28℃；检测波长：220 nm；较佳地，所述后出峰化合物的保留时间为10.778min的化合物；

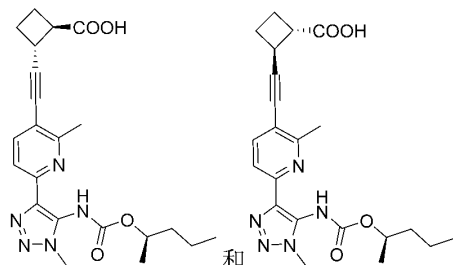


和 在下述高效液相色谱条件下先出峰的化合物，手性柱：Daicel Chiralpak IG column, 250×30mm I.D., 5 μ m；流动相A：超临界二氧化碳；流动相B：EtOH和NH₃H₂O，NH₃H₂O占流动相B的体积百分数为0.1%，流动相A和B的体积比为85:15；等度洗脱；流速：55 g/min；较佳地，柱温：25-28℃；检测波长：220 nm；较佳地，所述先出峰化合物的保留时间为11.977min；



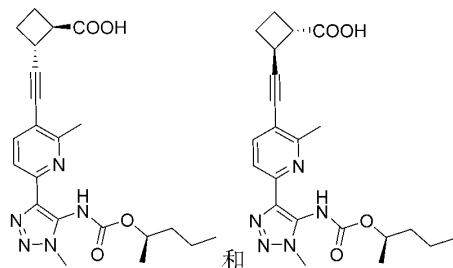
和 在下述高效液相色谱条件下后出峰的化合物，手性

柱: Daicel Chiralpak IG column, 250×30mm I.D., 5 μ m; 流动相A: 超临界二氧化碳; 流动相B: EtOH和NH₃H₂O, NH₃H₂O占流动相B的体积百分数为0.1%, 流动相A和B的体积比为85:15; 等度洗脱; 流速: 55 g/min; 较佳地, 柱温: 25-28°C; 检测波长: 220 nm; 较佳地, 所述后出峰化合物的保留时间为14.219min;



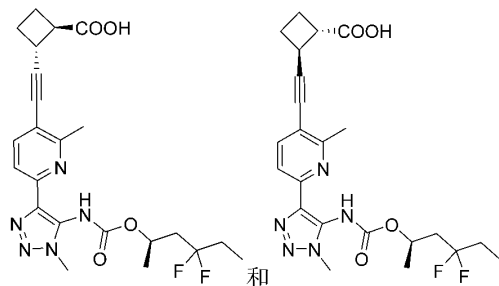
和 在下述高效液相色谱条件下先出峰的化合物, 手性

柱: Daicel Chiralpak IG column, 250×25mm I.D., 5 μ m; 流动相A: 超临界二氧化碳; 流动相B: EtOH和NH₃H₂O, NH₃H₂O占流动相B的体积百分数为0.1%, 流动相A和B的体积比为85:15; 等度洗脱; 流速: 55 g/min; 较佳地, 柱温: 25-28°C; 检测波长: 220 nm; 较佳地, 所述先出峰化合物的保留时间为9.181 min;



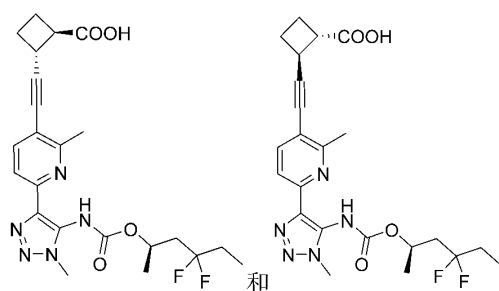
和 在下述高效液相色谱条件下后出峰的化合物, 手性

柱: Daicel Chiralpak IG column, 250×25mm I.D., 5 μ m; 流动相A: 超临界二氧化碳; 流动相B: EtOH和NH₃H₂O, NH₃H₂O占流动相B的体积百分数为0.1%, 流动相A和B的体积比为85:15; 等度洗脱; 流速: 55 g/min; 较佳地, 柱温: 25-28°C; 检测波长: 220 nm; 较佳地, 所述后出峰化合物的保留时间为11.647 min;

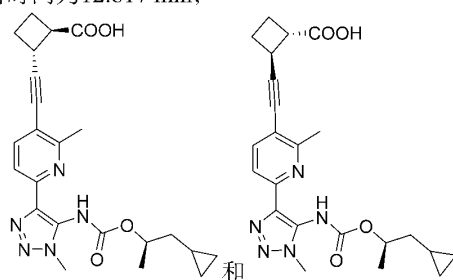


和 在下述高效液相色谱条件下先出峰的化合物; 手

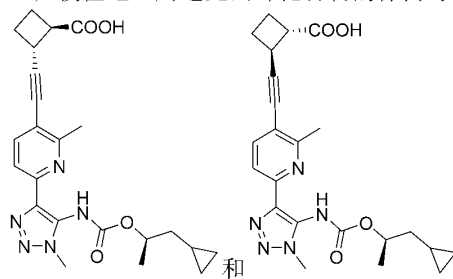
性柱: Daicel Chiralpak IG column, 250×30mm I.D., 5 μ m; 流动相A: 超临界二氧化碳; 流动相B: EtOH和NH₃H₂O, NH₃H₂O占流动相B的体积百分数为0.1%, 流动相A和B的体积比为85:15; 等度洗脱; 流速: 55 g/min; 较佳地, 柱温: 25-28°C; 检测波长: 220 nm; 较佳地, 所述先出峰化合物的保留时间为10.806 min;



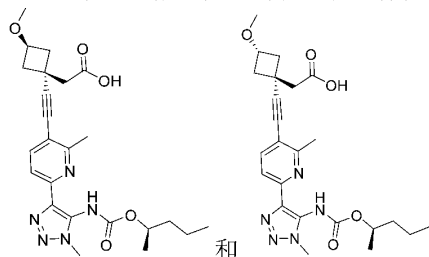
和 在下述高效液相色谱条件下后出峰的化合物；手性柱：Daicel Chiralpak IG column, 250×30mm I.D., 5 μ m；流动相A：超临界二氧化碳；流动相B：EtOH和NH₃H₂O，NH₃H₂O占流动相B的体积百分数为0.1%，流动相A和B的体积比为85:15；等度洗脱；流速：55 g/min；较佳地，柱温：25-28℃；检测波长：220 nm；较佳地，所述后出峰化合物的保留时间为12.817 min；



和 在下述高效液相色谱条件下先出峰的化合物；手性柱：YMC CHIRALART Cellulose-SC, IC柱, 30*250 mm；流动相A：正己烷；流动相B：异丙醇，流动相A和B的体积比为33:67；等度洗脱；流速：38mL/min；较佳地，柱温：25-28℃；检测波长：220 nm；较佳地，所述先出峰化合物的保留时间为10.566 min；

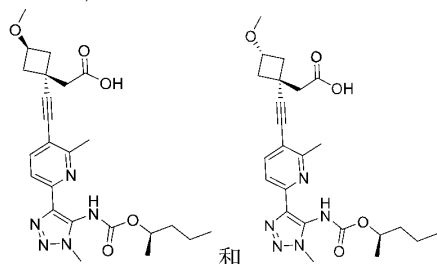


和 在下述高效液相色谱条件下后出峰的化合物；手性柱：YMC CHIRALART Cellulose-SC, IC柱, 30*250 mm；流动相A：正己烷；流动相B：异丙醇，流动相A和B的体积比为33:67；等度洗脱；流速：38mL/min；较佳地，柱温：25-28℃；检测波长：220 nm；较佳地，所述后出峰化合物的保留时间为13.500 min；



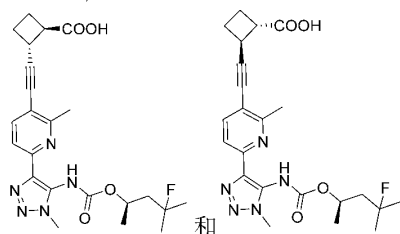
和 在下述高效液相色谱条件下先出峰的化合物；手性柱：Daicel Chiralpak IG column, 250×30mm I.D., 5 μ m；流动相A：超临界二氧化碳；流动相B：异丙醇和NH₃H₂O，NH₃H₂O占流动相B的体积百分数为0.1%，流动相A和B的体积比为83:17；等度洗脱；流

速：58g/min；较佳地，柱温：25-28℃；检测波长：220 nm；较佳地，所述先出峰化合物的保留时间为7.463 min；



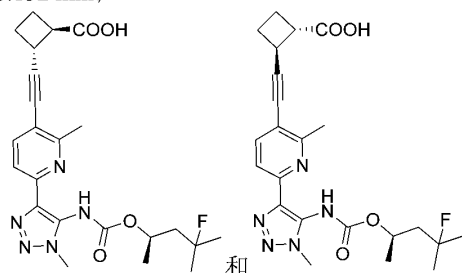
和 在下述高效液相色谱条件下后出峰的化合物；手性柱：

Daicel Chiralpak IG column, 250×30mm I.D., 5μm；流动相A：超临界二氧化碳；流动相B：异丙醇和NH₃H₂O，NH₃H₂O占流动相B的体积百分数为0.1%，流动相A和B的体积比为83:17；等度洗脱；流速：58g/min；较佳地，柱温：25-28℃；检测波长：220 nm；较佳地，所述后出峰化合物的保留时间为8.014 min；



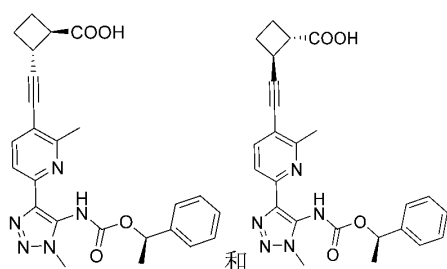
和 在下述高效液相色谱条件下先出峰的化合物；手性柱：

Daicel Chiral IG column, 250*30 mm I.D., 5μm；流动相A：超临界二氧化碳；流动相B：异丙醇和NH₃H₂O，NH₃H₂O占流动相B的体积百分数为0.1%，流动相A和B的体积比为80:20；等度洗脱；流速：60g/min；较佳地，柱温：25-28℃；检测波长：220 nm；较佳地，所述先出峰化合物的保留时间为10.152 min；



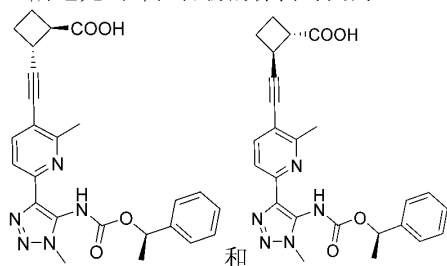
和 在下述高效液相色谱条件下后出峰的化合物；手性

柱：Daicel Chiral IG column, 250*30 mm I.D., 5μm；流动相A：超临界二氧化碳；流动相B：异丙醇和NH₃H₂O，NH₃H₂O占流动相B的体积百分数为0.1%，流动相A和B的体积比为80:20；等度洗脱；流速：60g/min；较佳地，柱温：25-28℃；检测波长：220 nm；较佳地，所述后出峰化合物的保留时间为12.037 min；



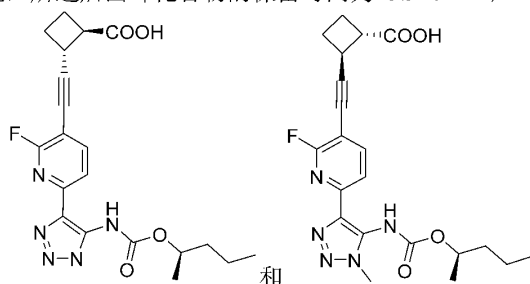
在下述高效液相色谱条件下先出峰的化合物；手性

柱：YMC CHIRALART cellulose-SC，30*250mm；流动相A:正己烷，流动相B:异丙醇，流动相A和B的体积比为33: 67；等度洗脱；流速：30mL/min；较佳地，柱温：25-28℃；检测波长：220 nm；较佳地，所述先出峰化合物的保留时间为13.546 min；



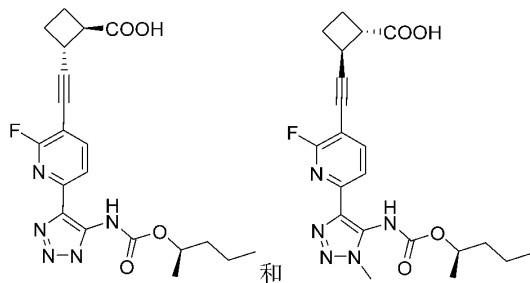
在下述高效液相色谱条件下后出峰的化合物；手性

柱：YMC CHIRALART cellulose-SC，30*250mm；流动相A:正己烷，流动相B:异丙醇，流动相A和B的体积比为33: 67；等度洗脱；流速：30mL/min；较佳地，柱温：25-28℃；检测波长：220 nm；较佳地，所述后出峰化合物的保留时间为15.910 min；



在下述高效液相色谱条件下先出峰的化合物；

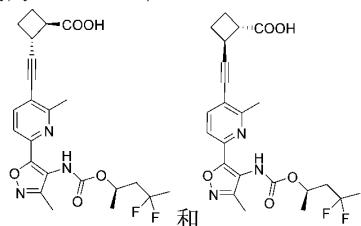
手性柱：Daicel Chiral IG column, 250*30 mm I.D., 5μm；流动相A：超临界二氧化碳；流动相B：异丙醇和NH₃H₂O，NH₃H₂O占流动相B的体积百分数为0.1%；流动相A和B的体积比为60:40；等度洗脱；流速70g/min；较佳地，柱温：25-28℃；检测波长：220 nm；较佳地，所述先出峰化合物的保留时间为12.749 min；



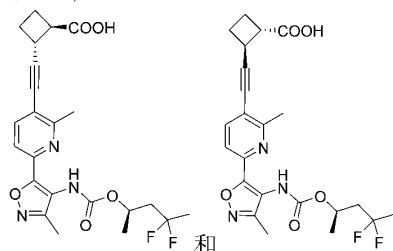
在下述高效液相色谱条件下后出峰的化合物；

手性柱：Daicel Chiral IG column, 250*30 mm I.D., 5μm；流动相A：超临界二氧化碳；流动相B：异丙醇和NH₃H₂O，NH₃H₂O占流动相B的体积百分数为0.1%；流动相A和B的体积比为60:40；等度洗

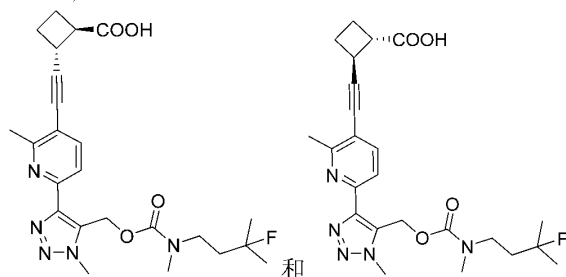
脱；流速70g/min；较佳地，柱温：25-28℃；检测波长：220 nm；较佳地，所述后出峰化合物的保留时间为14.022 min；



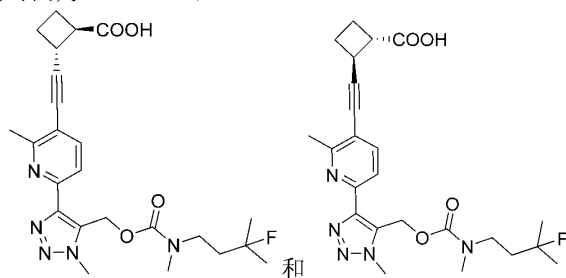
和 在下述高效液相色谱条件下先出峰的化合物；手性柱：Daicel Chiralpak IK column, 250×25mm I.D., 10μm；流动相A：超临界二氧化碳；流动相B：异丙醇和NH₃H₂O，NH₃H₂O占流动相B的体积百分数为0.1%；流动相A和B的体积比为82:18；等度洗脱；流速57g/min；较佳地，柱温：25-28℃；检测波长：220 nm；较佳地，所述先出峰化合物的保留时间为15.825 min；



和 在下述高效液相色谱条件下后出峰的化合物；手性柱：Daicel Chiralpak IK column, 250×25mm I.D., 10μm；流动相A：超临界二氧化碳；流动相B：异丙醇和NH₃H₂O，NH₃H₂O占流动相B的体积百分数为0.1%；流动相A和B的体积比为82:18；等度洗脱；流速57g/min；较佳地，柱温：25-28℃；检测波长：220 nm；较佳地，所述后出峰化合物的保留时间为16.274 min；

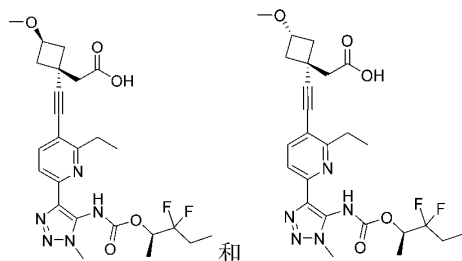


和 在下述高效液相色谱条件下先出峰的化合物；手性柱：Daicel Chiralpak OX column, 250×25mm I.D., 10μm；流动相A：超临界二氧化碳；流动相B：EtOH和NH₃H₂O，NH₃H₂O占流动相B的体积百分数为0.1%；流动相A和B的体积比为80:20；等度洗脱；流速55g/min；较佳地，柱温：25-28℃；检测波长：220 nm；较佳地，所述先出峰化合物的保留时间为16.445 min；



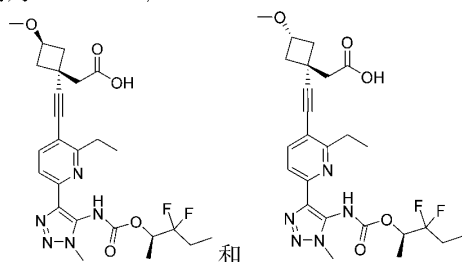
和 在下述高效液相色谱条件下后出峰的化合物

物；手性柱：Daicel Chiralpak OX column, 250×25mm I.D., 10μm；流动相A：超临界二氧化碳；流动相B：EtOH和NH₃H₂O，NH₃H₂O占流动相B的体积百分数为0.1%；流动相A和B的体积比为80:20；等度洗脱；流速55g/min；较佳地，柱温：25-28℃；检测波长：220 nm；较佳地，所述后出峰化合物的保留时间为18.880 min；



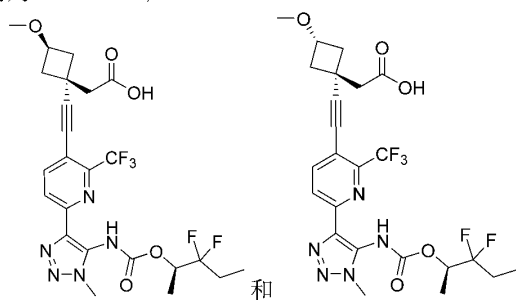
在下述高效液相色谱条件下先出峰的化合物；手性

柱：Daicel Chiralpak IG column, 250×30mm I.D., 5μm；流动相A：超临界二氧化碳，流动相B：异丙醇和NH₃H₂O，NH₃H₂O占流动相B的体积百分数为0.1%，流动相A和B的体积比为88:12；等度洗脱；流速：55 g/min；较佳地，柱温：25-28℃；检测波长：220 nm；较佳地，所述先出峰化合物的保留时间为13.164 min；



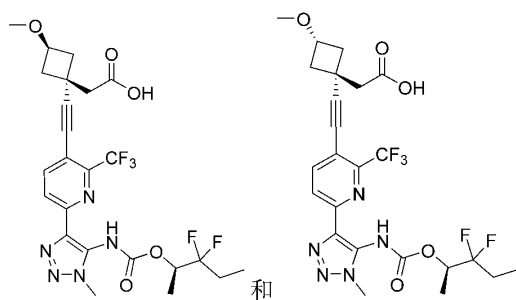
在下述高效液相色谱条件下后出峰的化合物；手性

柱：Daicel Chiralpak IG column, 250×30mm I.D., 5μm；流动相A：超临界二氧化碳，流动相B：异丙醇和NH₃H₂O，NH₃H₂O占流动相B的体积百分数为0.1%，流动相A和B的体积比为88:12；等度洗脱；流速：55 g/min；较佳地，柱温：25-28℃；检测波长：220 nm；较佳地，所述后出峰化合物的保留时间为13.847 min；



在下述高效液相色谱条件下先出峰的化合物；

手性柱：Daicel Chiralpak OD column, 250×30mm I.D., 5μm；流动相A：超临界二氧化碳，流动相B：EtOH和NH₃H₂O，NH₃H₂O占流动相B的体积百分数为0.1%，流动相A和B的体积比为88:12；等度洗脱；流速：53 g/min；较佳地，柱温：25-28℃；检测波长：220 nm；较佳地，所述先出峰化合物的保留时间为9.828 min；

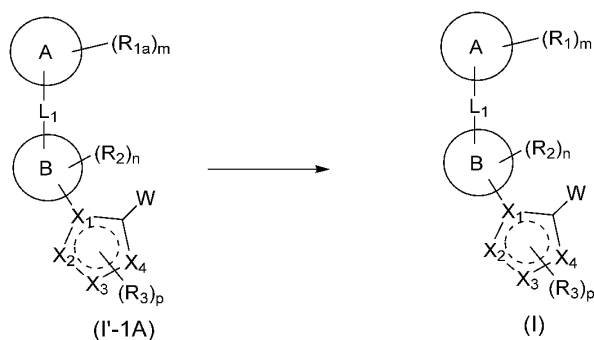


和 在下述高效液相色谱条件下后出峰的化合物：

手性柱：Daicel Chiralpak OD column, 250×30mm I.D., 5μm；流动相A：超临界二氧化碳，流动相B：EtOH和NH₃H₂O，NH₃H₂O占流动相B的体积百分数为0.1%，流动相A和B的体积比为88:12；等度洗脱；流速：53 g/min；较佳地，柱温：25-28℃；检测波长：220 nm；较佳地，所述后出峰化合物的保留时间为10.576 min。

本发明还提供一种如式（I）所示化合物的制备方法，其为以下的方法1、方法2、方法3或方法4：

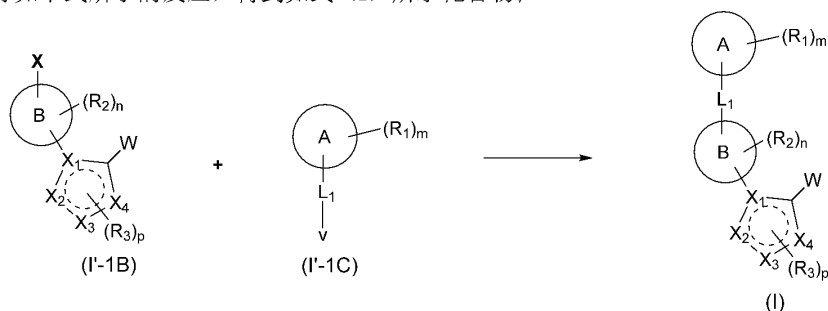
方法1：在溶剂中，在碱存在下，将如式I'-1A所示化合物进行酯水解反应，得到如式（I）所示化合物：



每个R_{1a}为-C(=O)O-C₁₋₆烷基或被1个、2个或更多个R_{1a-1}取代的C₁₋₆烷基；每个R_{1a-1}为-C(=O)O-C₁₋₆烷基；每个R₁为COOH或被1个、2个或更多个COOH取代的C₁₋₆烷基；m为1、2、3、4或5；

环A、环B、L₁、R₂、X₁、X₂、X₃、X₄、R₃、W、m、n和p的定义如本发明中任一方案所述；

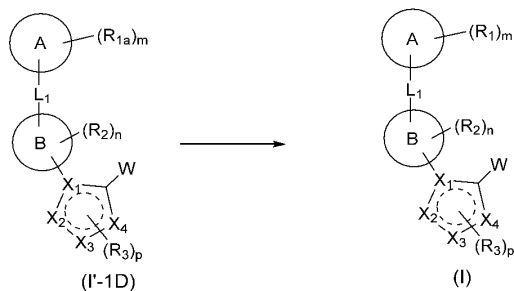
方法2：在溶剂中，在碱、膦配体和催化剂存在下，将如式I'-1B所示化合物和如式I'-1C所示化合物进行如下式所示的反应，得到如式（I）所示化合物：



X为卤素（例如碘），环A、环B、R₁、L₁、R₂、X₁、X₂、X₃、X₄、R₃、W、m、n和p的定义如本发明中任一方案所述；V为H、-TMS或TBDMS；

方法3：在溶剂中，在氰化物 and 催化剂存在下，将如式I'-1D所示化合物进行反应，得到如式（I）

所示化合物:



所述氰化物为三甲基氰硅烷、氰化钾或氰化钠;

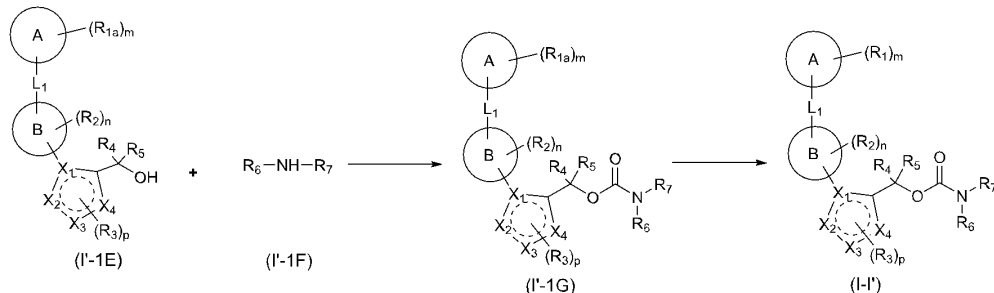
每个 R_{1a} 为被1个、2个或更多个-OM取代的 C_{1-6} 烷基; 每个 R_1 为COOH或被1个、2个或更多个氰基取代的 C_{1-6} 烷基; 所述M选自甲烷磺酰(Ms)、对甲苯磺酰(Ts)或对硝基苯磺酰(Ns);

环A、环B、 L_1 、 R_2 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 R_3 、W、m、n和p的定义如本发明中任一方案所述;

方法4:

步骤1) 在酰化试剂的存在下, 将如式I'-1E所示化合物和如式I'-1F所示化合物或其盐进行反应, 得到如式I'-1G所示化合物;

步骤2) 在溶剂中, 在碱存在下, 将如式I'-1G所示化合物进行酯水解反应, 得到如式(I-I')所示化合物;



每个 R_{1a} 为 $-C(=O)O-C_{1-6}$ 烷基或被1个、2个或更多个 R_{1a-1} 取代的 C_{1-6} 烷基; 每个 R_{1a-1} 为 $-C(=O)O-C_{1-6}$ 烷基; 每个 R_1 为COOH或被1个、2个或更多个COOH取代的 C_{1-6} 烷基; m为1、2、3、4或5;

环A、环B、 L_1 、 R_2 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、m、n和p的定义如本发明中任一方案所述。

在某一优选方案中, 方法1或方法4中, 所述溶剂为醇类溶剂和水、醇类溶剂和四氢呋喃的混合溶剂; 例如甲醇和水的混合溶剂, 例如甲醇和水的体积比为5:2、4:1、3:1、2:1或1:1的混合溶剂; 例如甲醇和四氢呋喃的混合溶剂, 例如甲醇和水的体积比为1:1或2:1的混合溶剂。

在某一优选方案中, 方法1或方法4中, 所述碱为无机碱, 例如一水合氢氧化锂和/或氢氧化锂, 再例如一水合氢氧化锂。

在某一优选方案中, 方法1或方法4中, 所述酯水解反应的温度为20-70°C, 例如25°C、40°C、50°C或60°C。

在某一优选方案中, 方法1或方法4中, 所述酯水解反应的时间为0.5-20h, 例如1h、2h、4h或16h。

在某一优选方案中, 方法1或方法4中, 所述酯水解反应结束后还包括如下的后处理, 调pH值为酸性或中性, 例如用稀盐酸(稀盐酸(1M))调节pH值为3、5、6或7。

在某一优选方案中，方法2中，所述溶剂为醚类溶剂，例如1,4-二氧六环。

在某一优选方案中，方法2中，所述碱为碳酸钾和/或三乙胺。

在某一优选方案中，方法2中，所述膦配体为双(三苯基膦)二氯化钯。

在某一优选方案中，方法2中，所述催化剂为碘化亚铜和/或氟化铯。

在某一优选方案中，方法2中，所述反应在惰性气氛下进行，例如氮气氛。

在某一优选方案中，方法2中，所述反应的温度为50-100°C，例如50°C、70°C、80°C、90°C或100°C。

在某一优选方案中，方法2中，所述反应的时间为0.5-6，优选为0.5-5h，例如1h、2h、3h、4h、5h或6h。

在某一优选方案中，方法3中，所述溶剂为腈类溶剂，例如乙腈。

在某一优选方案中，方法3中，所述催化剂为铵类催化剂，例如四丁基氟化铵。

在某一优选方案中，方法3中，所述反应的温度为50-100°C，例如80°C。

在某一优选方案中，方法3中，所述反应的时间为1-3h，例如1h或2h。

在某一优选方案中，方法4中，所述酰化试剂在反应体系中将如式I'-1E所示化合物的-OH和如式I'-1F所示化合物中的-NH-通过羰基进行连接生成如式I'-1G所示的化合物；优选地，所述酰化试剂为对硝基苯基氯甲酸酯、N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯、对硝基苯基氯甲酸酯、二(对硝基苯)碳酸酯、氯甲酸-2,2,2-三氯乙酯、异丙基氯甲酸酯、氯甲酸苯酯、碳酸二甲酯、三光气或N,N'-羰基二咪唑。

在某一优选方案中，方法4的步骤1)中，所述酰化试剂与如式I'-1E所示化合物形成活性酯，再与如式I'-1F所示化合物进行反应生成如式I'-1G所示化合物。

在某一优选方案中，方法4中，式I'-1F所示化合物的盐为式I'-1F所示化合物的盐酸盐。

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

本发明提供了一种药物组合物，其包含（治疗有效量的）物质U和药用辅料，所述物质U为本发明任一项所述的式(I)所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物或它们药学上可接受的盐。

根据本发明，可以通过本领域已知的方法将本发明的药物组合物制成适于给药的剂型。

本发明进一步提供了一种上述的物质U或上述药物组合物在制备LPAR1拮抗剂中的应用；所述LPAR1拮抗剂可用于哺乳动物生物体内；也可用于生物体外，例如作为实验用途，再例如：作为标准样或对照样提供比对，或按照本领域常规方法制成试剂盒，为LPAR1拮抗剂效果提供快速检测。

本发明进一步提供了一种上述的物质U或上述药物组合物在制备药物中的应用。

在某一优选方案中，所述药物为诊断、预防和/或治疗LPAR受体介导的疾病或病症的药物。

在某一优选方案中，所述药物为诊断、预防和/或治疗LPAR1受体介导的疾病或病症的药物。

在某一优选方案中，所述药物为LPAR1拮抗剂。

在某一优选方案中，所述疾病或病症为纤维化疾病、呼吸系统疾病、疼痛、神经系统疾病、心脑血管疾病、炎症性疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、眼部疾病、癌症、胃肠道疾病、泌尿系统疾病、代谢疾病或移植排斥。

在某一优选方案中，所述纤维化疾病包括但不限于：肺纤维化（特别是特发性肺纤维化、进行性

肺纤维化)、肾脏纤维化、肝纤维化、皮肤纤维化、肠纤维化、眼纤维化、心脏纤维化、胰腺纤维化。

在某一优选方案中,所述呼吸系统疾病包括但不限于:间质性肺病(ILD)、特发性间质性肺炎(IIP)、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、支气管痉挛、咳嗽、慢性咳嗽、呼吸衰竭、矽肺病、急性肺损伤、急性呼吸窘迫。

在某一优选方案中,所述肾脏疾病包括但不限于:急性肾损伤、慢性肾病、糖尿病性肾病。

在某一优选方案中,所述肝脏疾病包括但不限于:酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化、肝功能减退、原发性胆汁性肝硬化等肝脏疾病;所述非酒精性脂肪肝病(NAFLD)可为非酒精性脂肪肝炎(NASH)。

在某一优选方案中,所述炎性疾病包括但不限于:自身免疫病、炎症、关节炎、类风湿性关节炎、硬皮病、雷诺氏现象、慢性瘙痒、狼疮、隐源性纤维化肺泡炎、银屑病、系统性硬化、胶原血管疾病。

在某一优选方案中,所述神经系统疾病包括但不限于:老年痴呆症、帕金森病、神经退行性变性疾病、外伤性脑损伤、癫痫、精神疾病、睡眠障碍。

在某一优选方案中,所述心脑血管疾病包括但不限于:胶原血管疾病、心肌梗死、脑卒中、血栓症、动脉粥样硬化、心衰、高血压。

在某一优选方案中,所述胃肠道疾病包括但不限于:结肠综合症、炎症肠病、消化道疾病、胃功能紊乱。

在某一优选方案中,所述疼痛包括但不限于:癌症疼痛、神经病性疼痛、炎性疼痛、手术疼痛、内脏疼痛、牙痛、经前期疼痛、中枢性疼痛、由灼伤所致疼痛、偏头痛、或簇性头痛、慢性疼痛。

在某一优选方案中,所述泌尿系统疾病包括尿失禁、排尿困难、膀胱炎、前列腺肥大症、前列腺肥大症所伴随的排尿障碍、膀胱颈硬化症、膀胱活动低下症。

在某一优选方案中,所述眼部疾病包括黄斑变性、糖尿病性视网膜病。

在某一优选方案中,所述癌症包括但不限于:乳癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、神经胶质母细胞瘤、骨癌、结肠癌、肠癌、肝癌、头颈癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病、肿瘤转移。

在某一优选方案中,所述代谢疾病包括但不限于:骨质疏松症。

在某一优选方案中,所述疾病或病症为间质性肺病、肺纤维化(特别是特发性肺纤维化)、肝纤维化、肾脏纤维化、非酒精性脂肪肝病(例如非酒精性脂肪肝炎)、银屑病、硬皮病。

本发明还提供了一种用于诊断、预防和/或治疗疾病或病症的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者单独施用治疗有效量的至少一种本发明任一项所述的如式(I)所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物或它们药学上可接受的盐或上述药物组合物,或任选地,与本发明的另一种化合物和/或至少一种其他类型的治疗剂组合。

所述疾病或病症如本发明任一方案所述。

本发明的化合物可以与另外的治疗剂组合使用。

术语定义与说明

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

术语“任选地”是指可以被取代，也可以未取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。例如所述 C_{1-6} 烷基任选地被1个、2个或更多个 R_a 取代表示未取代的 C_{1-6} 烷基或被1个、2个或更多个 R_a 取代的 C_{1-6} 烷基。

当任意变量（例如 R_a 、 C_{1-6} 烷基）在化合物的定义中多次出现时，该变量每一位置出现的定义与其余位置出现的定义无关，它们的含义互相独立、互不影响。因此，若某基团被1个、2个或更多个 R_a 基团取代，也就是说，该基团可能会被3个及以上的 R_a 取代，该位置 R_a 的定义与其余位置 R_a 的定义是互相独立的。另外，取代基及/或变量的组合只有在该组合产生稳定的化合物时才被允许。

当某一取代基在化合物的定义中多次出现时，在统一定义时，将这些多次出现的相同的取代基统称为“每个”。例如 C_{1-6} 烷基在化合物的定义中多次出现，在统一定义时，将这些多次出现的 C_{1-6} 烷基统称为“每个 C_{1-6} 烷基”，它们的含义互相独立、互不影响。

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

基团末端的“-”是指该基团通过该位点与分子中的其他片段连接。例如， $-C_{2-3}$ 亚烷基 COOH 是指其中的 C_{2-3} 亚烷基与分子中的其他片段连接，不是 COOH 与分子中的其他片段连接。

除非另有说明，用楔形实线键（）和楔形虚线键（）表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键（）和直形虚线键（）表示立体中心的相对构型。

除非另有说明，术语“顺反异构体”系因双键或者成环碳原子的单键不能自由旋转而引起的异构体。

本申请说明书记载的“室温”应当理解为进行实验时的环境温度，例如为 $10-35^{\circ}\text{C}$ ，优选为 $25^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。本申请说明书记载的“室温”在反应流程图中表示为“r.t.”。

本申请说明书中“更多个”表示3个或3个以上，如3、4、5或6等。

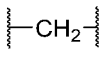
本申请权利要求书中“满足以下条件中的一个或多个”中的“多个”是指2、3、4或更多，所述“更多”的最大值为每项权利要求中记载的条件的最大的数量值。例如某一权利要求中记载了8个条件，该权利要求中“其满足以下条件中的一个或多个”中的“一个或多个”即为1到8中任意的整数，例如1、2、3、4、5、6、7或8。

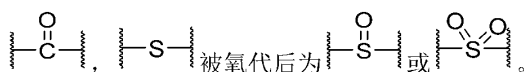
术语“ C_{n-m} ”和“ C_n-C_m ”，其中 n 和 m 是整数，表示含有 n 至 m 个碳原子的基团。实例包括 C_{1-6} 、 C_{1-3} 等。该术语旨在明确地公开该范围内的每个成员，即 C_n 、 C_{n+1} 、 C_{n+2} C_{m-2} 、 C_{m-1} 、 C_m 。例如， C_{1-6} 意在公开 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 。“ C_{n-m} ”的意思与“ C_n-C_m ”相同。

术语“ n 元”，其中 n 是整数，通常描述其中成环原子的数目是 n 。

术语“ $n-m$ 元”，其中 n 和 m 是整数，描述其中成环原子的数目是 n 至 m 的范围。例如，哌啶基是6-元杂环烷基环的实例，吡唑基是5-元杂芳基环的实例，吡啶基是6-元杂芳基环的实例。

除非另有说明，本说明书和权利要求书记载的数值范围相当于至少记载了其中每一个具体的整数数值。例如，数值范围“1-10”相当于记载了数值范围“1-10”中的每一个整数数值，即1、2、3、4、5、6、7、8、9、10。

术语“氧代(=O)”是指取代非氧原子上的氢或孤对电子被氧取代，例如，被氧代后为



术语“烷基”表示一价的直链或支链的饱和烃基。所述烷基包括C₁₋₆烷基、C₁₋₃烷基、C₁₋₄烷基、C₃₋₄烷基、C₄₋₆烷基等。所述烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、正戊基、正己基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基等或它们的异构体。

术语“亚烷基”是指直链或支链烷烃消除两个氢后形成的取代基。消除的两个氢可以在同一个碳原子上，也可以在不同的碳原子上（例如消除的两个氢分别在两端的碳原子上）。所述亚烷基包括C₁₋₆亚烷基、C₁₋₃亚烷基、C₁₋₄亚烷基、C₃₋₄亚烷基、C₄₋₆亚烷基、C₂₋₃亚烷基等。由此，C₁亚烷基（即亚甲基）指-CH₂-, C₂亚烷基（即亚乙基）指-CH₂-CH₂-或-CH(CH₃)-, C₃亚烷基（即亚丙基）指-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₂-CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH(CH₃)-。

术语“烷氧基”是指基团-O-R^X，其中，R^X为如上文所定义的烷基。

术语“C₂₋₆亚炔基”表示具有2至6个碳原子的且含有至少一个碳-碳三键的直链或支链的炔烃消除两个氢后形成的取代基。该一个或多个碳碳三键可以是内部的也可以是末端的，所述炔基包括但不限于亚乙炔基、亚1-丙炔基、亚2-丙炔基、亚2-戊炔基、亚3-丁炔基、亚1-丁炔基等。

术语“环烷基”表示具有指定的环原子数的环状烷基，其包括单环、二环或三环烷基，所述二环和三环烷基包括稠环、桥环或螺环。所述环烷基包括C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₈环烷基、C₄₋₈环烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₅环烷基、C₄₋₆环烷基、C₃₋₄环烷基、C₅₋₆环烷基等。所述环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、二环[1.1.1]戊基、螺[2.3]己基、二环[2.1.1]己基、二环[3.1.0]己基、二环[3.2.0]庚基、螺[2.4]庚基、二环[2.2.2]辛基等。

术语“杂环烷基”表示具有指定的环原子数（例如3-10元、3-8元）且其环原子含有1、2或3个选自O、S和N的杂原子，其余环原子为碳原子的饱和的环或环系，其中N和S还可以任选被氧化成各种氧化状态，以形成氮氧化物、-S(=O)-或-S(=O)₂-的状态。所述3-10元杂环烷基可以是3-、4-、5-、6-或7-元的单环、5-、6-、7-、8-、9-或10-元的二环或者10-元的三环环系，所述二环和三环体系包括稠环、桥环或螺环。所述杂环烷基包括3-10元杂环烷基、3-6元杂环烷基、3-8元杂环烷基、4-5元杂环烷基、4-8元杂环烷基、4-6元杂环烷基、5-6元杂环烷基等。所述杂环烷基的实例包括但不限于：氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基（氧杂环戊基）、吡咯烷基（氮杂环戊基）、咪唑烷基、吡啶烷基、四氢吡喃基（氧杂环己基）、哌啶基（氮杂环己基）、氧杂环丙基、氧杂环庚基、氧杂环辛基、氮杂环丙基、氮杂环庚基或氮杂环辛基等。

术语“C₆₋₁₀芳基”表示具有6、7、8、9或10个碳原子的芳香性的单环、二环或三环的环状基团，所述二环和三环芳环可以为稠环。其中具有6个碳原子的环（“C₆芳基”），例如苯基；或者是具有9个碳原子的环（“C₉芳基”），例如蒽基，或者是具有10个碳原子的环（“C₁₀芳基”），例如萘基。当所述C₆₋₁₀芳基被取代时，其可以为单取代或者多取代。并且，对其取代位点没有限制，例如可以为邻位、对位或间位取代。

术语“C₆₋₁₀亚芳基”表示具有6、7、8、9或10个碳原子的芳香性的单环、二环或三环芳烃消除两个氢后形成的基团，所述二环和三环芳烃可以为稠环。其中具有6个碳原子的环（“C₆亚芳基”），例如亚苯

基；或者是具有9个碳原子的环(“C₉亚芳基”)，例如亚茚基，或者是具有10个碳原子的环(“C₁₀亚芳基”)，例如亚萘基。当所述C₆₋₁₀亚芳基被取代时，其可以为单取代或者多取代。并且，对其取代位点没有限制，例如可以为邻位、对位或间位取代。

术语“5-10元杂芳基”表示具有5-10个环原子且其环原子包含1-3个独立选自N、O和S的杂原子，其余环原子为碳原子的单环、二环或三环芳香基团，所述二环和三环芳香基团可以为稠环。当为二环或三环芳香基团时，至少有一个环具有芳香性。所述5-10元杂芳基中杂原子优选为1-2个。所述5-10元杂芳基包括4-9元杂芳基、5-9元杂芳基、6-9元杂芳基、5-7元杂芳基、8-10元杂芳基、5-6元杂芳基、6元杂芳基等。杂芳基的实例包括但不限于噁唑基、吡唑基、三唑基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、四唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、呋咕基、噻二唑基、噁噻唑基、呋喃基、吡咯基等，以及它们的苯并衍生物。当所述5-10元杂芳基被取代时，其可以为单取代或者多取代。并且，对其取代位点没有限制，例如可以为杂芳基环上与碳原子相连的氢被取代，或者杂芳基环上与杂原子相连的氢被取代。

任选地，所述二环和三环芳香基团独立地可以是苯并稠合的，例如但不限于苯并哌啶基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基等。所述“5-10元杂芳基”可以是二环的，例如但不限于：5,5元环，如4,6-二氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡唑基、2,6-二氢-4H-呋喃并[3,4-c]吡唑基、5,6-二氢-1H-呋喃并[3,2-c]吡唑基、5,6-二氢-2H-呋喃并[3,2-c]吡唑基、2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噁唑基、5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、2,4,5,6-四环戊烷并[c]吡唑基等；5,6元环，如6,7-二氢-5H-环戊二烯[d]嘧啶基等。

术语“亚杂芳基”表示含有指定环原子数(例如5-7元、5-6元、8-10元)且其环原子包含1个、2个或3个独立选自N、O和S的杂原子，其余环原子为碳原子的单环、二环或三环杂芳烃消除两个氢后形成的基团，所述二环和三环亚杂芳基可以为稠环。所述二环和三环亚杂芳基中，至少有一个环具有芳香性。所述亚杂芳基包括5-7元亚杂芳基、5-6元亚杂芳基、6元亚杂芳基、8-10元亚杂芳基等。所述亚杂芳基的实例包括但不限于亚噁唑基、亚吡唑基、亚三唑基、亚噻吩基、亚吡啶基、亚嘧啶基、亚吡嗪基、亚哒嗪基、亚咪唑基、亚四唑基、亚异噁唑基、亚噻唑基、亚异噻唑基、亚噁二唑基、亚呋咕基、亚噻二唑基、亚噁噻唑基、亚呋喃基、亚吡咯基、亚三嗪基等，以及它们的苯并衍生物。

术语“杂环基”表示具有指定环原子数(例如3-10元、3-8元、3-6元)的饱和的或部分不饱和的非芳族的环或环系，并且其环原子包含1-5个独立选自O、S和N的杂原子，其余环原子为碳原子，其中N和S还可以任选被氧化成各种氧化状态，以形成氮氧化物、-S(=O)-或-S(=O)₂-的状态。所述杂环基可以是3-、4-、5-、6-或7-元的单环、5-、6-、7-、8-、9-或10-元的二环或者10-元的三环环系，所述二环和三环环系包括稠环、桥环或螺环。所述3-10元杂环基包括3-6元杂环基、4-8元杂环基、4-6元杂环基、4-5元杂环基等。所述杂环基可以通过其环上任一个碳原子或氮原子(如果存在的话)与分子的其余部分连接。杂环基实例包括但不限于：4元环，如氮杂环丁基、氧杂环丁基；5元环，如四氢呋喃基、二氢呋喃基、二氧杂环戊烯基、2,3-二氢-1H-咪唑基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡咯基；或6元环，如二氢吡喃基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基或三噻烷基。

术语“螺环”是指两个环共用1个成环原子的环系。

术语“稠环”是指两个环共用2个成环原子的环系。

术语“桥环”是指两个环共用3个以上成环原子的环系。

术语“卤素”表示氟、氯、溴和碘。

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

根据其分子结构，本发明的化合物可以是手性的(具有一个或多个立体中心)，因此可能存在各种对映异构体形式或非对映异构体形式。因而这些化合物可以以消旋体形式或光学活性形式存在。本发明的化合物涵盖了各手性碳为R或S构型的异构体或其混合物、消旋体。本发明的化合物或其中间体可以通过本领域技术人员公知的化学或物理方法分离为对映异构体化合物，或者以此形式用于合成。在外消旋的胺的情况下，通过与光学活性的拆分试剂反应，从混合物制得非对映异构体。

在一些实施方案中，本发明的化合物具有(R)-构型。在其它实施方案中，化合物具有(S)-构型。在具有多于一个手性中心的化合物中，除非另有说明，化合物中的每个手性中心可以独立地是(R)或(S)。在一些实施方案中，本发明的化合物为反式(trans)异构体。在其它实施方案中，本发明的化合物为顺式(cis)异构体。

本文所述的化合物还可包括中间体或最终化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。例如，氢的同位素包括氕和氘。

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

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

术语“药用辅料”是指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂，是除活性成分以外，包含在药物制剂中的所有物质。

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

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明提供一类式 (I) 所示的LPAR1拮抗剂化合物，该化合物具有良好的LPAR1拮抗活性和选择性，以及优良的药代和药效性质，具有良好的药物开发前景，可以用于预防或治疗与LPAR1相关的疾病或病症。

具体实施方式

下文将结合具体实施例对本发明的通式化合物及其制备方法和应用做更进一步的详细说明。下列实施例仅为示例性地说明和解释本发明，而不应被解释为对本发明保护范围的限制。凡基于本发明上述内容所实现的技术均涵盖在本发明旨在保护的范围内。

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

方法总结：

本发明化合物手性纯度的测试采用以下 HPLC 方法：

HPLC 方法 A：CHIRALPAK CHIRALPAK AD-H，4.6*250mm 5μm，30%异丙醇/正己烷，0.8mL/min，30°C。

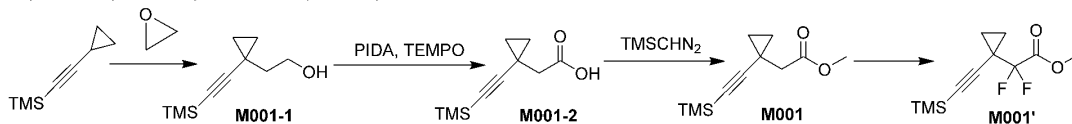
名词及代表试剂

除非另有说明, 在以下具体实验描述中使用的名词分别代表以下试剂:

TMS: 四甲基硅烷; DPPA: 叠氮磷酸二苯酯; DBU: 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯; DHP: 3,4-二氢-2H-吡喃; DIPEA: N,N-二异丙基乙胺; DCM: 二氯甲烷; THF: 四氢呋喃; T₃P: 1-丙基磷酸酐; Et₃N 或 TEA: 三乙胺; TMSN₃: 叠氮基三甲基硅烷; AgNTf₂: 双三氟甲烷磺酰亚胺银盐; TsNHNH₂: 4-甲苯磺酰肼; MeI: 碘甲烷; KI: 碘化钾; CuI: 碘化亚铜; NaI: 碘化钠; NaH: 氢化钠; CsF: 氟化铯; TBHP: 过氧叔丁醇; n-BuLi: 正丁基锂; BF₃-Et₂O: 三氟化硼乙醚; PPTS: 4-甲基苯磺酸吡啶; MeONa: 甲醇钠; AcONa: 乙醇钠; MeOH: 甲醇; MeCN: 乙腈; AcOH: 乙醇; PPh₃: 三苯基膦; BnBr: 溴化苄; DMSO: 二甲基亚砜; Pd(PPh₃)₂Cl₂: 双(三苯基膦)二氯化钯; Ru(PPh₃)₂(CP)₂Cl: 五甲基环戊二烯基双(三苯基膦)氯化钌; DAST: 二乙胺基三氟化硫; NHBn₂: 二苄胺; HATU: 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯; PIDA: 碘苯二乙酸; TEMPO: 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物; TMSCHN₂: 三甲基硅烷化重氮甲烷; TMSCH₂N₃: 三甲基硅基甲基叠氮化物; TBAF: 四丁基氟化铵; TBAI: 四丁基碘化铵; (HCHO)_n: 多聚甲醛; (COCl)₂: 草酰氯; MsCl: 甲基磺酰氯; TMSCN: 三甲基氰硅烷; NaBH₄: 硼氢化钠; MeMgBr: 甲基溴化镁; DEA: 二乙醇胺; TBDMSCl: 叔丁基二甲基氯硅烷; NaHCO₃: 碳酸氢钠; K₂CO₃: 碳酸钾; Py: 吡啶; BzCl: 苯甲酰氯; DMP: (1,1,1-三乙氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮; BAST: 双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫; LAH: 氢化铝锂; DMAP: 4-二甲氨基吡啶; BnOH: 苄醇; EDCl: 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐; EtMgBr: 乙基溴化镁; BH₃-Me₂S: 硼烷二甲硫醚络合物; Et₂Zn: 二乙基锌; TFA: 三氟乙酸; MeI₂: 二碘甲烷; CbzCl: 氯甲酸苄酯; IPA: 异丙醇; EtOH: 乙酸乙酯; TBDPSCl: 叔丁基二苯基氯硅烷。

制备实施例

制备例 1 2-(1-((三甲基硅烷基)乙炔基)环丙基)乙酸甲酯(M001)、2,2-二氟-2-(1-((三甲基硅烷基)乙炔基)环丙基)乙酸甲酯(M001')的制备



(1) 室温下, 将(环丙基乙炔基)三甲基硅烷(20 g, 140 mmol)溶解在乙醚(250 mL)中, 反应液冷却到-78°C, 滴加正丁基锂溶液(58 mL, 145 mmol, 2.5 M 的正己烷溶液)。滴加完成后, 反应液在-78°C下搅拌 1 小时后升到室温搅拌 16 小时。然后将反应液降到-78°C, 滴加环氧乙烷(47 mL, 180 mmol, 4M 的四氢呋喃溶液)。反应液在-78°C下搅拌 0.5 小时, 升到室温后再搅拌 1 小时。反应液倒入氯化铵饱和溶液(200 mL)中淬灭, 用乙醚(50 mL)萃取, 合并的有机相依次经饱和食盐水(200 mL)洗涤、无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10/1)分离纯化得到化合物 M001-1(10.6 g)。

(2) 室温下, 将化合物 M001-1(12.7 g, 69.6 mmol)溶解在乙腈(130 mL)和水(130 mL)中。反应液冷却到 0°C 后, 缓慢分批加入 PIDA(56.1 g, 174.1 mmol)和 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(2.2 g, 13.9 mmol)。反应液升温到 40°C 后继续搅拌 4 小时。所得反应液倒入亚硫酸钠水溶液(200 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(100 mL)萃取, 合并有机相。所得有机相依次经食盐水(100 mL)洗涤、无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=5/1)分离纯化得到

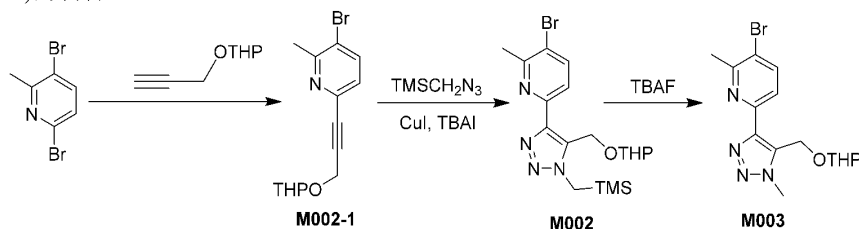
化合物 M001-2 (5.6 g)。

(3) 室温下, 将化合物 M001-2 (5.6 g, 28.5 mmol) 溶解在甲醇 (50 mL) 和二氯甲烷 (100 mL) 中。在氮气氛围中, 反应液降温到 0°C 后, 滴加三甲基硅烷化重氮甲烷溶液 (28 mL, 57.0 mmol, 2 M 的正己烷溶液)。滴加操作完成后, 反应液继续在此温度下搅拌 0.5 小时。然后升温到室温后继续搅拌 1 小时。所得反应液加入水 (200 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 分离纯化得到化合物 M001 (5.1 g)。LC-MS $[M+H]^+$ =211.10。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 3.71 (s, 3H), 2.38 (s, 2H), 1.05 – 1.02 (m, 2H), 0.80 – 0.77 (m, 2H), 0.11 (s, 9H)。

(4) 室温下, 化合物 M001 (1 g, 4.75 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (20 mL), 在氮气氛围中, 反应液降温至 -78°C (干冰-乙酸乙酯浴), 然后滴加双三甲基硅基胺基锂 (5.7 mL, 5.7 mmol, 1M 的四氢呋喃溶液), 反应液在此温度下搅拌反应 0.5 小时后, 再滴加 N-氟代双苯磺酰胺 (1647.65 mg, 5.23 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液, 反应液升温到室温后继续搅拌反应 1 小时。然后反应液再次降温到 -78°C (干冰-乙酸乙酯浴), 滴加双三甲基硅基胺基锂 (5.7 mL, 5.7 mmol, 1M 的四氢呋喃溶液), 反应液在此温度下搅拌反应 0.5 小时后, 再滴加 N-氟代双苯磺酰胺 (1647.65 mg, 5.23 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液, 反应液升温到室温后搅拌反应 16 小时。反应液倒入饱和氯化铵溶液 (40 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 2) 萃取。有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=20/1) 得到化合物 M001' (320 mg, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+$ =247.09。

制备例 2 3-溴-2-甲基-6-(1-甲基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶 (M003) 的制备



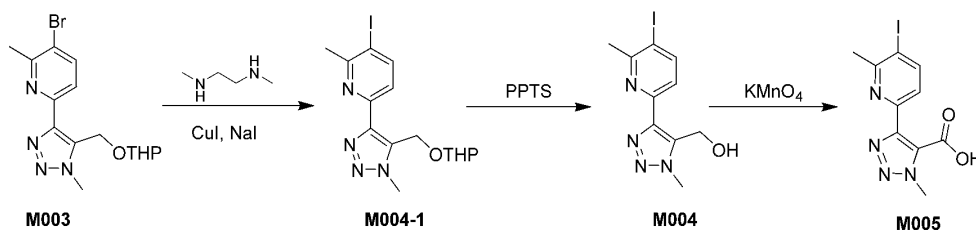
(1) 室温下, 将 3,6-二溴-2-甲基吡啶 (50 g, 199.27 mmol), 2-(丙-2-炔-1-氧基)四氢-2H-吡喃 (41.9 g, 298.9 mmol) 溶解在乙腈 (500 mL) 中, 加入双(三苯基膦)二氯化钯 (7.0 g, 9.96 mmol), 碘化亚铜 (2.0 g, 9.96 mmol) 和三乙胺 (60.0 g, 597.8 mmol)。反应也在氮气的氛围中升温到 50°C 后搅拌 1.5 小时。所得反应液经硅藻土过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 分离纯化得到化合物 M002-1 (60.0 g)。LC-MS: $[M+H]^+$ =311.95。

(2) 室温下, 将化合物 M002-1 (60.0 g, 0.19 mol) 和三甲基硅基甲基叠氮化物 (50 g, 0.38 mol) 溶解在无水四氢呋喃 (600 mL) 中, 加入五甲基环戊二烯基双(三苯基膦)氯化钨 (15 g, 0.019 mol), 四丁基碘化铵 (7.0 g, 0.019 mol) 和碘化亚铜 (3.6 g, 0.019 mol)。在氮气的氛围中, 反应液加热到 40°C 后搅拌 16 小时。所得反应液降到室温后直接减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 分离纯化得到化合物 M002 (68.0 g)。LC-MS: $[M+H]^+$ =439.00。

(3) 室温下, 将化合物 M002 (68.0 g, 155.21 mmol) 溶解在四氢呋喃 (600 mL) 中, 分批次加入四

丁基氟化铵 (48.7 g, 186.26 mmol)。反应液在室温下搅拌 1 小时。所得反应液直接减压浓缩, 残留物加入水 (120 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (60 mL), 合并的有机相依次经饱和食盐水 (150 mL) 洗涤、无水硫酸钠干燥后, 过滤。所得滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 M003 (42.2 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 367.00$ 。

制备例 3 4-(5-碘-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇 (M004)和 4-(5-碘-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)羧酸 (M005)的制备



(1)室温下, 将 M003(5 g, 13.6 mmol), N,N'-二甲基乙二胺(720 mg, 8.2 mmol)溶解在 1,4-二氧六环 (50 mL)中, 加入碘化钠(10.3 g, 68.7 mmol)和碘化亚铜(260 mg, 1.4 mmol)。在氮气的氛围中, 反应液升温到 100°C后继续搅拌 24 小时。将所得反应液降到室温后, 减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1)分离纯化得到化合物 M004-1(5.5 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 415.00$ 。

(2)室温下, 将化合物 M004-1(5.5 g, 13.3mmol)溶解在甲醇(60 mL)中, 加入 4-甲基苯磺酸吡啶(3.3 g, 13.3 mmol)。反应液升温至 60°C后继续搅拌 16 小时。将所得反应液降温到室温后, 减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2/1)分离纯化得到化合物 M004(4.5 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 330.95$ 。

(3)室温下, 将化合物 M004(4.5 g, 13.6mmol)溶解在乙腈(50 mL)和水(35mL)中, 加入高锰酸钾(4.3 g, 27.2 mmol)。反应液在室温下搅拌 16 小时。向所得反应液中加入氢氧化钠水溶液(2M, 50 mL), 减压过滤, 滤液用乙酸乙酯(50 mL)萃取, 合并的水相用稀盐酸(1M)调节 pH=3, 减压过滤, 所得滤饼用纯水(30 mL)淋洗后, 减压干燥得到化合物 M005(2.8 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 344.95$ 。

制备例 4 2-(1-乙炔基环丙基)乙酸甲酯 (M006)的制备

(1)室温下, 将 5-氧杂螺[2.4]庚-6-酮(2.24 g, 20 mmol)溶解在甲醇(20 mL)中, 反应液降到 0 °C, 加入甲醇钠的甲醇溶液(4.8 mL, 5 M), 反应液在 0 °C下搅拌 15 分钟, 然后加入氯化铵(2.0 g, 37.4 mmol)。反应液在室温条件下继续搅拌 30 分钟。所得反应液直接减压浓缩。残留物加水(30 mL)稀释, 用二氯甲烷(30 mL)萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 M006-1(2.88 g, 粗品)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.66 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.41(s, 2H), 0.55 – 0.52 (m, 2H), 0.49 – 0.42 (m, 2H)。

(2)室温下, 将草酰氯(5.08 g, 40 mmol)溶解于二氯甲烷(30 mL)中, 反应液降温到-78 °C, 然后向反应液中滴加二甲亚砜(6.24 g, 80 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液, 控制反应内温不高于-70 °C。滴加完成后, 反应液在-78°C下搅拌 0.5 小时。然后将 M006-1(2.88 g, 20 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液缓慢滴加到反应液中, 控制反应内温不高于-70 °C。反应液在-78°C下继续搅拌 0.5 小时。此时, 滴加三乙胺(16.16

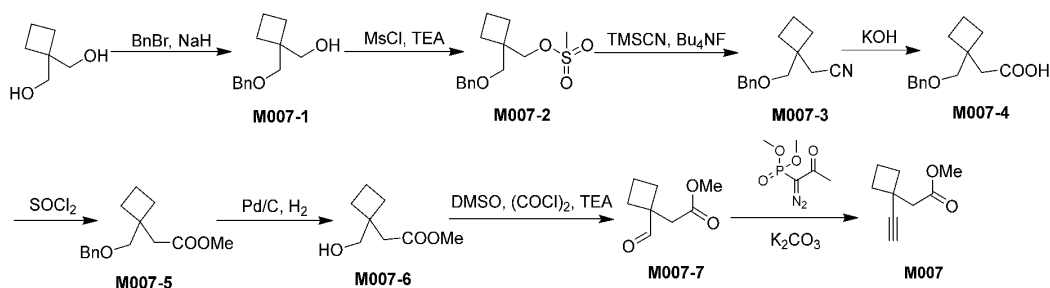
g, 160 mmol), 控制反应内温不高于-65 °C, 滴加完成后, 反应液在-78 °C下搅拌 0.5 小时, 然后升温到室温继续搅拌 0.5 小时。所得反应液倒入二氯甲烷(200 mL)中, 用水(200 mL)洗涤。所得有机相依次用饱和食盐水(200 mL)洗涤、用无水硫酸钠干燥后, 过滤。所得滤液减压浓缩得到化合物 M006-2(2.4 g, 粗品)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.66 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 1.29 – 1.25 (m, 2H), 1.07 – 1.03 (m, 2H)。

(3)室温下, 将 M006-2(2.4 g, 16.9 mmol)溶解在甲醇(90 mL)中。反应液降温到 0 °C后加入碳酸钾(4.7 g, 33.8 mmol)和(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(4.9 g, 25.4 mmol)。反应液升温到室温后搅拌 3 小时。所得反应液直接减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=20/1)纯化得到化合物 M006(1.3 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.70 (s, 3H), 2.37 (s, 2H), 1.87 (s, 1H), 1.04 – 1.01 (m, 2H), 0.77 – 0.74 (m, 2H)。

制备例 5 2-(1-乙炔基环丁基)乙酸甲酯 (M007)的制备



(1)室温下, 将 1,1-环丁烷-1,2-二醇(4.0 g, 34.44 mmol)溶解在无水四氢呋喃(20 mL)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(20 mL)中。反应液降温至 0 °C, 分批加入氢化钠(1.4 g, 34.44 mmol, 60%分散在矿物油中)。反应液升至室温搅拌 2 小时, 然后加入溴化苄(3.5 g, 34.44 mmol)。反应液在室温下继续搅拌 1 小时。所得反应液倒入饱和氯化铵水溶液(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(50 mL)萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(乙酸乙酯/石油醚=5/1)分离纯化得化合物 M007-1(5.3 g)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+=207.15$ 。

(2)室温下, 将化合物 M007-1(5.3 g, 25.69 mmol)溶解于二氯甲烷(60 mL)中, 反应液降温至 0 °C后, 加入三乙胺(4.3 mL, 30.83 mmol)和甲烷磺酰氯(2.2 mL, 28.26 mmol)。反应液在 0 °C搅拌 2 小时。所得反应液倒入水(50 mL)中淬灭, 用二氯甲烷(50 mL)萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 M007-2(7.3 g, 粗品)。

(3)室温下, 将化合物 M007-2(7.3 g, 25.67 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(80 mL)中。加入三甲基氰硅烷(5.1 g, 51.34 mmol)和四丁基氟化铵(13.4 g, 51.34 mmol)。反应升温至 130 °C搅拌 2 小时。所得反应液加水(100 mL)稀释, 用乙酸乙酯(100 mL)萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10/1)分离纯化得化合物 M007-3(4.7 g)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+=216.00$ 。

(4)室温下, 将化合物 M007-3(2.7 g, 12.54 mmol)溶解在乙醇(30 mL)和水(30 mL)的混合溶剂中, 加

入氢氧化钾(2.8 g, 50.16 mmol)。反应液升温到 100 °C 后继续搅拌 7 小时。所得反应液降温到室温后直接减压浓缩除去乙醇。所得残留物用二氯甲烷(30 mL)洗涤, 合并水相。所得水相用稀盐酸(1 M)调节到 pH=3~4 后, 用乙酸乙酯(30 mL)萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)分离纯化得化合物 M007-4(1.9 g)。LC-MS $[M+H]^+=235.10$ 。

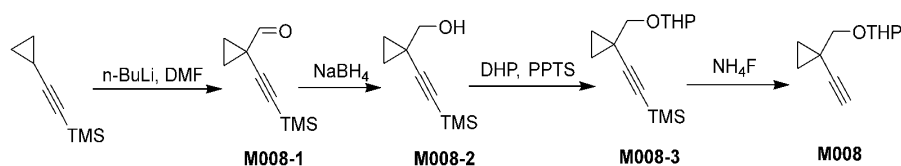
(5) 室温下, 将化合物 M007-4(3.4 g, 14.51 mmol) 溶解在甲醇(100 mL)中, 冷却到 0 °C 后。滴加氯化亚砷(5.3 mL, 72.56 mmol)。滴加完成后, 反应液升温至 80 °C 搅拌 1 小时后降到室温, 减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离纯化得化合物 M007-5(3.4 g)。LC-MS $[M+H]^+=249.15$ 。

(6) 室温下, 将化合物 M007-5(3.4 g, 13.69 mmol) 溶解在甲醇(100 mL)中, 加入湿钯碳(500 mg, 10%)。在氢气氛围中, 反应液在室温下搅拌 3 小时。所得反应液通过硅藻土过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)分离纯化得化合物 M007-6(2.0 g)。LC-MS $[M+H]^+=139.16$ 。

(7) 室温下, 将草酰氯(0.2 mL, 2.53 mmol) 溶解在无水二氯甲烷(10 mL)中, 反应液降温至 -78 °C, 缓慢滴加二甲基亚砷(0.4 mL, 5.06 mmol), 控制内温低于 -70 °C, 滴加完成后, 反应液在 -78 °C 搅拌 0.5 小时。然后再缓慢滴加化合物 M007-6(200 mg, 1.26 mmol) 的二氯甲烷(4 mL)溶液, 控制内温低于 -70 °C。滴加完成后, 反应液在 -78 °C 继续搅拌 0.5 小时。缓慢滴加三乙胺(1.4 mL, 10.11 mmol)淬灭反应, 控制内温低于 -70 °C。滴加完成后, 反应液在 -70 °C 继续搅拌 0.5 小时。所得反应液倒入水(20 mL)中, 用二氯甲烷(10 mL)萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 M007-7(190 mg, 粗品)。

(8) 室温下, 将化合物 M007-7(190 mg, 1.22 mmol) 溶于甲醇(5 mL)中, 反应液冷却到 0 °C 后, 加入(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(351 mg, 1.82 mmol)和碳酸钾(420 mg, 3.04 mmol)。反应液升至室温后继续搅拌 16 小时。所得反应液倒入水(10 mL)中, 用二氯甲烷(10 mL)萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=20/1)分离纯化得到化合物 M007(100 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=153.15$ 。

制备例 6 (1-乙炔基环丙基)甲醇 (M008)的制备



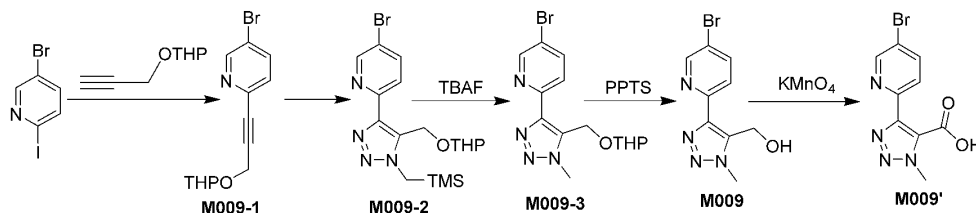
(1) 室温下, 将(环丙基乙炔基)三甲基硅烷(5.0 g, 36.16 mmol) 溶解在无水四氢呋喃(50 mL)中。置换氮气, 在氮气的氛围中, 反应液降温至 -78 °C, 然后滴加正丁基锂(21.7 mL, 54.23 mmol, 2.5 M)。滴加完成后, 反应液升至室温搅拌 16 小时。然后将反应液降至 0 °C, 在此温度下, 滴加 *N,N*-二甲基甲酰胺(5.3 g, 72.31 mmol)。滴加完成后, 反应液升至室温搅拌 2 小时。所得反应液倒入饱和氯化铵水溶液(50 mL)中淬灭, 用乙酸乙酯(50 mL)萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(纯石油醚)分离纯化得化合物 M008-1(4.6 g, 粗品)。

(2)室温下,将化合物 M008-1(4.6 g, 27.66 mmol)溶解于甲醇(50 mL)中,反应液降温至 0 °C,分批加入硼氢化钠(2.1 g, 55.32 mmol)。反应液在 0 °C搅拌 1 小时。所得反应液倒入水(50 mL)中,用二氯甲烷(50 mL)萃取,合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液减压浓缩得到化合物 M008-2(3.8 g)。

(3)室温下,将化合物 M008-2(1.8 g, 10.69 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL)中。加入 4-甲基苯磺酸吡啶(269 mg, 1.07 mmol)和 3,4-二氢-2H-吡喃(1.2 g, 13.90 mmol)。反应液在室温搅拌 16 小时。所得反应液加水(50 mL)稀释,用二氯甲烷(50 mL)萃取,合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10/1)分离纯化得化合物 M008-3(2.6 g)。LC-MS $[M+H]^+=253.42$ 。

(4)室温下,将化合物 M008-3(2.6 g, 10.31 mmol)溶解在甲醇(30 mL)和水(10 mL)的混合溶剂中,加入氟化铵(1.1 g, 30.93 mmol)。反应液升到 50 °C后继续搅拌 16 小时。所得反应液降温到室温后,加水(100 mL)稀释,用二氯甲烷(50 mL)萃取,合并的有机相用无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10/1)分离纯化得化合物 M008(1.6 g)。LC-MS $[M+H]^+=181.24$ 。

制备例 7 (4-(5-溴吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇(M009)、4-(5-溴吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸(M009')的制备



化合物 M009 和 M009' 的制备参考制备例 2 和制备例 3 中化合物 M004 和 M005 的制备方法,需将其中原料由 3,6-二溴-2-甲基吡啶换成 5-溴-2-碘吡啶,得到化合物 M009 和 M009'。化合物 M009 的 LC-MS: $[M+H]^+=270.95$, 化合物 M009' 的 LC-MS: $[M+H]^+=284.93$ 。具体制备步骤如下:

(1)室温下,将 5-溴-2-碘吡啶(10.5 g, 37.1 mmol)、2-(2-炔丙氧基)四氢吡喃(5.98 g, 42.66 mmol)溶解在乙腈(100 mL)中,加入双(三苯基膦)二氯化钯(2.6 g, 3.71 mmol)、碘化亚铜(703 mg, 3.70 mmol)和三乙胺(11.2 g, 111.3 mmol)。在氮气的氛围中升温到 35 °C后搅拌 2 小时。反应液经硅藻土过滤,滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=5/1)分离纯化得到化合物 M009-1(11.2 g)。LC-MS: $[M+H]^+=297.95$ 。

(2)温下,将化合物 M009-1(11.2 g, 38.2 mmol)和三甲基硅基甲基叠氮化物(9.8 g, 76.4 mmol)溶解在无水四氢呋喃(100 mL)中,加入五甲基环戊二烯基双(三苯基膦)氯化钨(3.04 g, 3.82 mmol)、四丁基碘化铵(1.4 g, 3.82 mmol)和碘化亚铜(725 mg, 3.82 mmol)。在氮气的氛围中,反应加热到 40 °C后搅拌 16 小时。反应液降温到室温,然后经硅藻土过滤,滤液加水(200 mL)稀释,用乙酸乙酯萃取(125 mL×3)。合并的有机相用饱和食盐水洗涤(200 mL×2)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=5/1)分离纯化得到化合物 M009-2(10.0 g)。LC-MS: $[M+H]^+=427.05$ 。

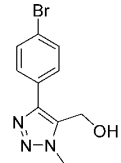
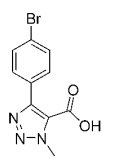
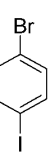
(3) 室温下, 将化合物 M009-2 (10.0 g, 23.5 mmol) 溶解在四氢呋喃 (100 mL) 中, 分批次加入四丁基氟化铵 (9.20 g, 35.2 mmol)。反应液在室温下搅拌 1 小时。反应液减压浓缩, 残留物加入水 (120 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (60 mL×3)。合并的有机相用饱和食盐水洗涤 (150 mL×2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤。滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 分离纯化得到化合物 M009-3 (6.8 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 353.00$

(4) 室温下, 将化合物 M009-3 (6.8 g, 19.31 mmol) 溶解在甲醇 (70 mL) 中, 加入 4-甲基苯磺酸吡啶 (4.84 g, 19.31 mmol)。反应升温到 60°C 后搅拌 1 小时。反应液降温到室温后直接减压浓缩。残留物加水 (60 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (40 mL×2)。合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (60 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (60 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 M009 (4.3 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 270.95$ 。

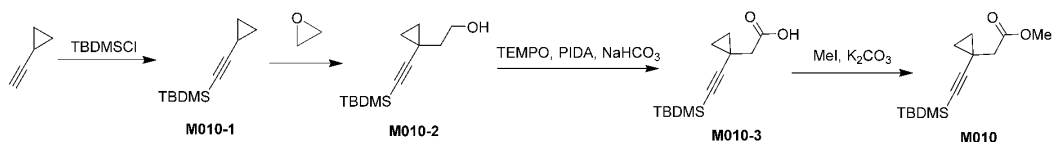
(5) 室温下, 将化合物 M009 (2.2 g, 8.18 mmol) 溶解在乙腈 (15 mL) 和水 (15 mL) 中, 加入高锰酸钾 (2.5 g, 16.36 mmol)。反应液在室温下搅拌 16 小时。反应液中加入氢氧化钠水溶液 (10 mL, 2M) 调节 pH=10-11, 然后加入亚硫酸氢钠溶液 (1M, 20 mL) 搅拌 10 分钟。过滤, 滤饼用水 (30 mL) 淋洗。滤液用稀盐酸 (1M) 调节 pH=5-6, 过滤, 滤饼用水 (20 mL) 淋洗, 乙醇 (20 mL) 淋洗, 然后用石油醚 (20 mL) 淋洗。滤饼减压浓缩得到化合物 M009' (2.0 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 284.93$ 。

参考制备例 7 的方法, 制备下表中的化合物 1 和化合物 2, 需要将其中的原料 5-溴-2-碘吡啶替换成下表中对应的反应物:

化合物 1			化合物 2			反应物
编号	结构	LC-MS: $[M+H]^+$	编号	结构	LC-MS: $[M+H]^+$	
100-5		298.95	229-1		310.95	 100-1 市售, 或通过本领域 常见方法制备
105-5		286.90	237-1		300.90	 105-1 市售, 或参考化合物 209-1 的制备方法制备
218-9		308.97	258-1		322.90	 218-5 按照实施例 56 中的方 法制备

515-5		268.9	515-6		282.9	
-------	---	-------	-------	---	-------	---

制备例 8 2-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)乙炔基)环丙基)乙酸甲酯 (M010) 的制备



(1) 室温下, 将环丙乙炔 (60 g, 907.7 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (240 mL) 中。反应液降温到 -78°C (干冰-乙酸乙酯浴), 然后滴加正丁基锂 (399.4 mL, 998.5 mmol, 2.5 M 的正己烷溶液)。滴加完成后, 反应液在 -78°C 下搅拌反应 1 小时。然后滴加叔丁基二甲基硅烷 (136.81 g, 907.7 mmol) 的四氢呋喃 (300 mL) 溶液, 反应液在 -78°C 搅拌反应 0.5 小时, 然后自然升温到室温继续搅拌反应 1 小时。将反应液降温到 0°C 后, 加入饱和氯化铵溶液 (480 mL) 和水 (120 mL) 淬灭反应, 分离有机相, 水相用乙酸乙酯 (300 mL $\times$ 2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (300 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=1/0) 分离纯化得到化合物 M010-1 (308 g), LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=181.36$ 。

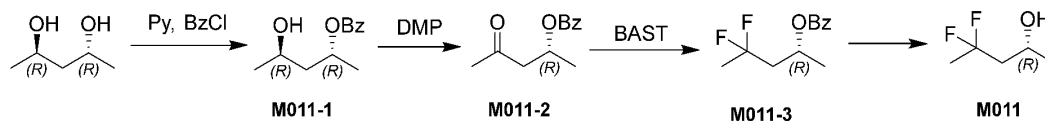
(2) 室温下, 将 M010-1 (150 g, 831.7 mmol) 溶解在甲基叔丁基醚 (1500 mL) 中。反应液降温到 -78°C (干冰-乙酸乙酯浴), 然后滴加正丁基锂 (366 mL, 914.8 mmol, 2.5 M 的正己烷溶液)。滴加完成后, 反应液在 -78°C 下搅拌反应 1 小时, 反应液自然升温到室温后继续搅拌反应 3 小时。然后将反应液重新降温到 0°C , 滴加环氧乙烷 (360.4 mL, 1.08 mol, 3M 的乙醚溶液) 溶液, 反应液在此温度下搅拌反应 1 小时。反应液中加入饱和氯化铵溶液 (1200 mL) 和水 (300 mL) 淬灭反应, 分离有机相, 水相用乙酸乙酯 (750 mL $\times$ 2) 萃取两次, 合并所有的有机相, 用食盐水 (500 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 分离纯化得到化合物 M010-2 (104 g), LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=225.1$ 。

(3) 室温下, 将 M010-2 (84.0 g, 374.3 mmol) 溶解在乙腈 (840 mL) 和水 (840 mL) 中, 加入碳酸氢钠 (94.34 g, 1122.9 mmol) 和 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物 (11.7 g, 74.9 mmol), 然后分批次加入碘苯二乙酸 (301.4 g, 935.8 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 2 小时。反应液中加入饱和的亚硫酸钠溶液 (420 mL) 淬灭反应, 水相用乙酸乙酯 (600 mL $\times$ 3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (500 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 分离纯化得到化合物 M010-3 (62 g), LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=239.40$ 。

(4) 室温下, 将 M010-3 (67 g, 281.1 mmol) 溶解在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (420 mL) 中, 加入碘甲烷 (48.3 g, 340.1 mmol)。反应液降温到 $0-5^{\circ}\text{C}$ 后, 加入粉末状的碳酸钾 (42.7 g, 309.0 mmol)。反应液在此温度下搅拌反应 0.5 小时, 然后升温到室温继续搅拌反应 2 小时。反应液倒入水 (1.1 L) 中, 用乙酸乙酯 (670 mL $\times$ 2) 萃取两次。合并的有机相用水溶液 (670 mL $\times$ 2) 洗涤两次, 饱和食盐水 (670 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚:乙酸

乙酯=1:40) 分离纯化得到化合物 M010 (129 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 253.42$ 。

制备例 9 (R)-4,4-二氟戊-2-醇 (M011) 的制备



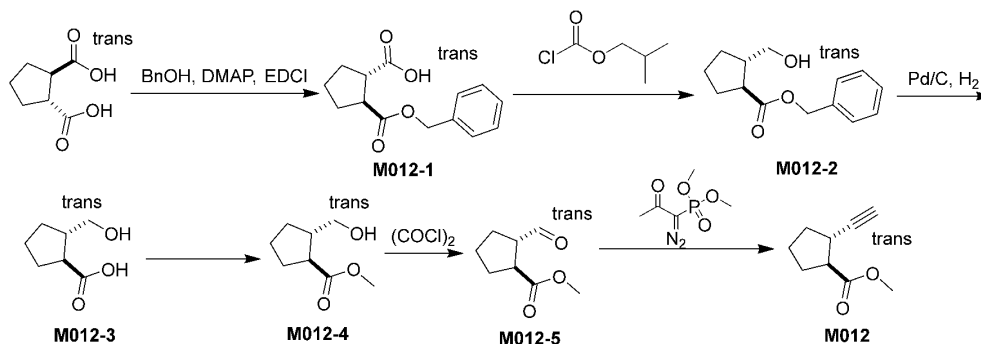
(1) 室温下, 将(2R,4R)-2,4-戊二醇 (10 g, 95.4 mmol) 溶解于二氯甲烷 (300 mL) 中, 加入吡啶 (15.1 g, 190.8 mmol)。反应液冷却到 0°C, 缓慢滴加苯甲酰氯 (12.7 g, 90.6 mmol)。反应液在 0°C 下, 搅拌反应 0.5 小时, 然后升温到室温, 继续搅拌反应 2 小时。反应液倒入稀盐酸 (200 mL, 1M) 中淬灭, 用二氯甲烷 (100 mL×2) 萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 分离纯化得到化合物 M011-1 (13.8 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 209.10$ 。

(2) 室温下, 将 M011-1 (6.8 g, 32.7 mmol) 溶解于二氯甲烷 (140 mL) 中, 加入碳酸氢钠 (13.7 g, 163 mmol)。反应液降温到 0°C, 加入然后加入(1,1,1-三乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮 (15.3 g, 36.0 mmol)。反应液升温到室温后继续搅拌反应 3 小时。反应液加入二氯甲烷 (30 mL) 稀释, 减压过滤, 滤饼用二氯甲烷 (60 mL) 淋洗。滤液用饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 得到化合物 M011-2 (5.98 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 207.10$ 。

(3) 室温下, 将 M011-2 (5.9 g, 28.6 mmol) 溶解在双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫 (32 g, 143.2 mmol) 中, 反应液升温到 50°C 后继续搅拌反应 24 小时。反应液降温到室温后, 缓慢滴加到冷的碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 淬灭。用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=15/1) 得到化合物 M011-3 (4.6 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 229.10$ 。

(4) 室温下, 将 M011-3 (4.0 g, 17.53 mmol) 溶解于四氢呋喃 (30 mL) 和甲醇 (30 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (1.84 g, 43.83 mmol) 的水 (10 mL) 溶液。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。反应液中加水 (15 mL) 后直接减压浓缩除去甲醇和四氢呋喃。水相用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (体系石油醚/乙酸乙酯=5:1) 分离纯化得到化合物 M011 (3.4 g, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 125.04$ 。

制备例 10 反式-2-乙炔基环戊-1-甲酸甲酯 (M012) 的制备



(1) 室温下, 将反式(1S,2S)-环戊基-1,2-二羧酸 (3.7 g, 23.4 mmol, 包含一对反式构型) 溶解于二氯甲烷 (60 mL) 中, 反应液降温到 0°C, 加入 4-二甲氨基吡啶 (1.42 g, 11.7 mmol) 和苄醇 (2.5 g, 23.4 mmol), 分批加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (4.5 g, 23.4 mmol)。反应液在 0°C 下搅拌反应 2 小时。反应液中加入水 (60 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (60 mL×2) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=20/1~10/1) 得到化合物 M012-1 (3.2 g, 包含一对反式构型)。LC-MS: $[M+H]^+ = 249.10$ 。

(2) 室温下, 将 M012-1 (2.7 g, 11.6 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (10 mL) 中, 反应液冷却到 0°C (冰浴) 后, 加入三乙胺 (2.34 g, 23.2 mmol), 氯甲酸异丁酯 (1.9 g, 13.9 mmol)。反应液在此温度下搅拌反应 1 小时。然后缓慢加入硼氢化钠 (1.3 g, 34.8 mmol) 的水 (10 mL) 悬浊液, 反应液升温到室温后继续搅拌反应 0.5 小时。反应液加水 (30 mL) 稀释, 用稀盐酸 (1M) 调节 pH=4, 然后用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=15/1) 分离纯化得到化合物 M012-2 (1.7 g, 包含一对反式构型)。LC-MS: $[M+H]^+ = 235.10$ 。

(3) 室温下, 将 M012-2 (700 mg, 2.99 mmol) 溶解在甲醇 (15 mL) 中, 氮气置换后, 加入湿钯碳 (70 mg, 10%)。在氢气氛围下, 反应液在室温下搅拌反应 3 小时。反应液通过硅藻土过滤, 滤饼用甲醇 (30 mL) 淋洗。滤液直接减压浓缩得到化合物 M012-3 (600 mg, 粗品, 包含一对反式构型)。LCMS: $[M+H]^+ = 144.17$ 。

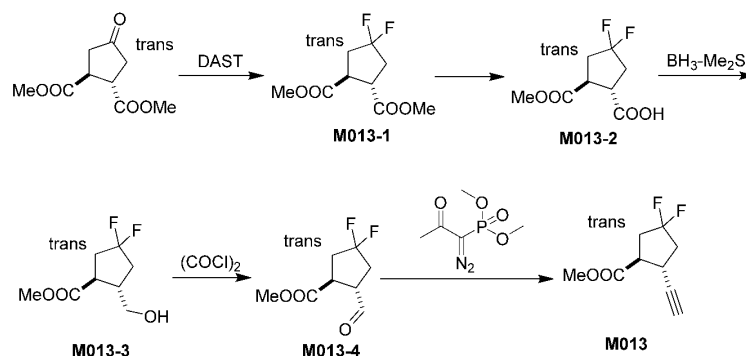
(4) 室温下, 将 M012-3 (600 mg, 粗品) 溶解于二氯甲烷 (6 mL) 和甲醇 (3 mL) 中。在氮气氛围中, 反应液冷却到 0°C (冰浴), 缓慢滴加三甲基硅烷化重氮甲烷 (2.0 mL, 5.0 mmol)。继续在此温度小搅拌反应 1 小时。反应液中加入水 (10 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (10 mL×2) 萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 分离纯化得到化合物 M012-4 (360 mg, 包含一对反式构型)。LC-MS: $[M+H]^+ = 159.15$ 。

(5) 室温下, 将草酰氯 (546 mg, 4.3 mmol) 溶解于二氯甲烷, 反应液冷却到 -78°C (干冰-乙酸乙酯浴), 缓慢滴加二甲亚砜 (672 mg, 8.6 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液。保持反应液内温在 -70°C 以下, 滴加完全后, 反应液继续在此温度下搅拌反应 0.5 小时。然后滴加 M012-4 (340 mg, 2.15 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液, 反应液继续在此温度下搅拌反应 0.5 小时。最后缓慢滴加三乙胺 (1.74 g, 17.2 mmol), 控制内部温度不超过 -65°C, 滴加完全后, 反应液缓慢升到室温, 继续搅拌反应 0.5 小时。反应液加水 (20 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 得到化合物 M012-5 (230 mg, 包含一对反式构型)。LC-MS: $[M+H]^+ = 156.18$ 。

(6) 室温下, 将碳酸钾加入到甲醇 (2.5 mL) 中, 在氮气氛围中, 反应液降温到 0°C, 加入(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯 (135 mg, 0.71 mmol), 反应液在此温度下搅拌反应 10 分钟, 然后滴加 M012-5 (130 mg, 0.64 mmol) 的甲醇 (1.5 mL) 溶液。反应液升温到室温后继续搅拌反应 2 小时。反应液中加入石油醚 (10 mL) 和水 (10 mL), 然后分离有机层。水相用石油醚 (10 mL) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液在低温下 (~15°C) 减压浓缩得

到化合物 M012 (80 mg, 包含一对反式构型)。LC-MS: $[M+H]^+ = 152.19$ 。

制备例 11 反式-2-乙炔基-4,4-二氟环戊烷-1-甲酸甲酯 (M013) 的制备



(1) 室温下, 将反式(1S,2S)-氧代环戊基-1,2-二羧酸二甲酯 (5 g, 25.0 mmol) 溶于二氯甲烷 (100 mL) 中, 加入二乙胺基三氟化硫 (8.1 g, 50.0 mmol)。反应液升温到 40°C 后继续搅拌反应 18 小时。反应液降温到室温后, 倒入冰水 (100 mL) 中, 用二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 得到化合物 M013-1 (4.8 g, 包含一对反式构型)。LC-MS: $[M+H]^+ = 223.19$ 。

(2) 室温下, M013-1 (4.8 g, 21.6 mmol) 溶于甲醇 (50 mL) 和水 (10 mL) 中, 加入氢氧化钠 (0.86 g, 21.6 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 18 小时。反应液加水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取。水相降温至 0°C, 用稀盐酸 (1 M) 调节 pH=3~4 后, 然后用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 M013-2 (3.3 g, 包含一对反式构型)。

LC-MS: $[M+H]^+ = 209.16$

(3) 室温下, M013-2 (3.3 g, 15.9 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (30 mL) 中。在氮气氛围中, 反应液降温至 0°C, 滴加硼烷二甲硫醚络合物 (3.2 mL, 31.8 mmol, 10 M)。反应液在此温度下继续搅拌反应 2 小时。反应液中加水 (50 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 得到化合物 M013-3 (2.2 g, 包含一对反式构型)。LC-MS: $[M+H]^+ = 195.18$

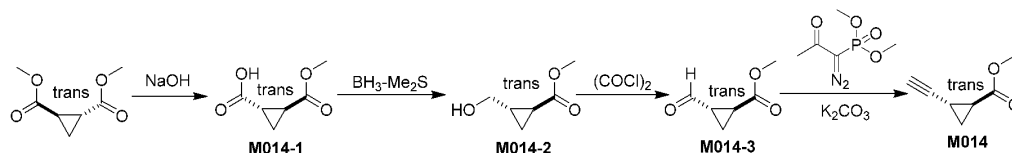
(4) 室温下, 将二甲基亚砜 (1.8 mL, 24.1 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (20 mL) 中。在氮气氛围中, 反应液降温至 -78°C (干冰-乙酸乙酯浴), 缓慢滴加草酰氯 (1.7 mL, 20.1 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液, 控制内部温度在 -70°C 以内。在此温度下, 反应继续搅拌 0.5 小时, 然后滴加 M013-3 (2.6 g, 13.4 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液, 控制内部温度在 -70°C 以内。反应液在此温度下继续反应 1 小时。最后缓慢滴加三乙胺 (5.7 mL, 33.5 mmol), 控制内部温度在 -65°C。滴加完成后, 反应液缓慢升温到室温后, 继续搅拌 1 小时。反应液中加入水 (50 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 得到化合物 M013-4 (1.2 g, 包含一对反式构型)。

LC-MS: $[M+H]^+ = 193.16$

(5) 室温下, M013-4 (1.4 g, 7.3 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 中, 反应液降温至 0°C, 加入碳酸钾

(1.5 g, 10.9 mmol) 后, 缓慢加入(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯 (3.5 g, 18.2 mmol)。反应液升温到室温后继续搅拌反应 2 小时。反应液中缓慢加水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 得到化合物 M013 (0.6 g, 包含一对反式构型)。LC-MS: $[M+H]^+ = 189.17$

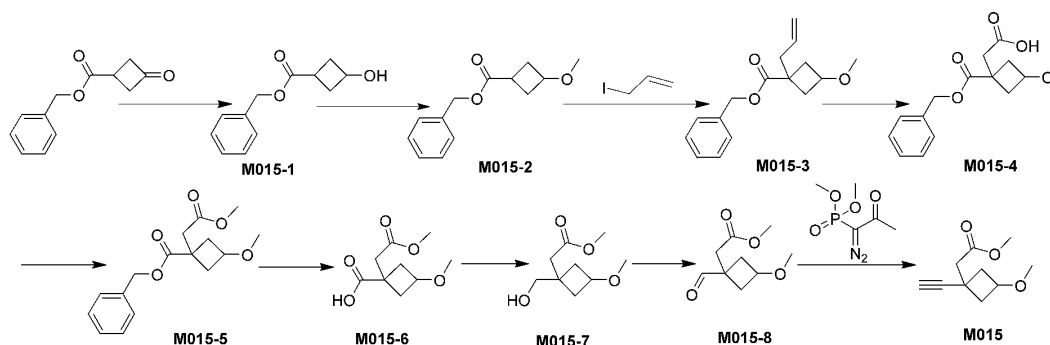
制备例 12 反式-2-乙炔基环丙烷-1-甲酸甲酯 (化合物 M014) 的制备



化合物 M014 的制备参考制备例 11 中 M013 的制备方法, 需要将其中的化合物 M013-1 换成反式-1,2-环丙二羧酸二甲酯, 制备得到化合物 M014 (1.5 g, 包含一对反式异构体)。

LC-MS: $[M+H]^+ = 125.05$ 。

制备例 13 2-(1-乙炔基-3-甲氧基环丁基)乙酸甲酯 (化合物 M015) 的制备



(1) 室温下, 3-氧代环丁烷甲酸苄酯 (25 g, 122.42 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (250 mL) 中, 反应液降至 0°C, 缓慢加入硼氢化钠 (5.56 g, 146.90 mmol) 的水 (60 mL) 溶液。反应液在室温下搅拌反应 0.5 小时。反应液中加水 (200 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (200 mL×2) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 M015-1 (22 g)。LC-MS $[M+H]^+ = 207.05$ 。

(2) 室温下, 将化合物 M015-1 (18 g, 87.3 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (200 mL) 中, 加入氧化银 (40.5 g, 174.6 mmol) 和碘甲烷 (105.3 g, 741.9 mmol)。反应液升至 45 °C 搅拌反应 16 小时。反应液降至室温后加入饱和氯化铵溶液 (200 mL) 淬灭, 过滤, 滤液用乙酸乙酯 (200 mL×2) 萃取两次, 合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL×3) 洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 得到化合物 M015-2 (15 g)。LC-MS $[M+H]^+ = 221.05$ 。

(3) 室温下, 将化合物 M015-2 (15.0 g, 68.1 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (500 mL) 中。在氮气氛围下, 反应液降至 -78°C, 滴加双三甲基硅基氨基锂 (17.1 g, 102.2 mmol, 1M 的四氢呋喃溶液), 反应液在该温度下搅拌反应 1 小时, 然后滴加烯丙基碘 (14.9 g, 88.5 mmol)。反应液升至室温后继续搅拌 3 小时。反应液倒入饱和氯化铵溶液 (300 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (300 mL×2) 萃取两次。合并的有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 得到化合物 M015-3 (7.3 g, 包含顺反异构体)。LC-MS $[M+H]^+ = 261.10$ 。

(4) 室温下, 化合物 M015-3 (7.3 g, 28.1 mmol) 溶于乙腈 (100 mL) 和水 (100 mL) 中, 加入高碘酸钠 (24 g, 112.2 mmol)、三氯化钨 (174.5 mg, 84.1 mmol)。反应液在室温下搅拌 2 小时。反应液中加入高锰酸钾 (13.3 g, 84.1 mmol), 反应液在室温下继续搅拌 2 小时。反应液过滤, 滤液用氢氧化钠溶 (10%) 液调节至 pH=9~10, 加水 (200 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取。所得水相用稀盐酸 (1M) 调节至 pH=3~4, 然后用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取, 合并的有机相减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 得到化合物 M015-4 (5.2 g, 包含顺反异构体)。LC-MS $[M+H]^+=279.05$ 。

(5) 室温下, 化合物 M015-4 (5.2 g, 18.68 mmol) 溶于甲醇 (100 mL) 中, 缓慢加入氯化亚砷 (6.67 g, 56.04 mmol), 反应液回流 (65°C) 反应 2 小时。反应液降至室温后直接减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 得到化合物 M015-5 (4.4 g, 包含顺反异构体)。LC-MS $[M+H]^+=293.05$ 。

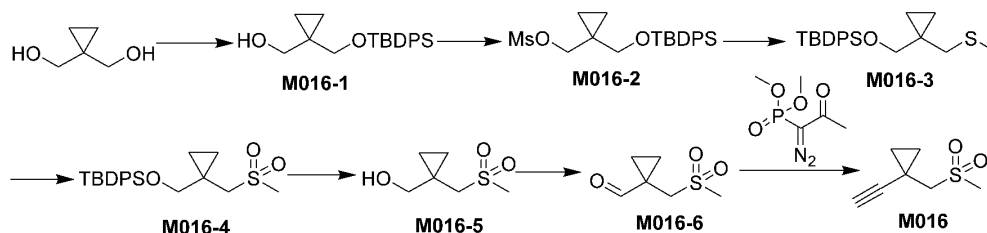
(6) 室温下, 将化合物 M015-5 (4 g, 13.7 mmol) 溶于甲醇 (40 mL) 中, 加入湿钨碳 (0.73 g, 0.68 mmol, 10wt.%) 和湿氢氧化钨碳 (0.48 g, 0.68 mmol, 20 wt.%)。在氢气氛围下, 反应液升到 30°C 后继续搅拌反应 18 小时。反应液通过硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 M015-6 (2.7 g, 包含顺反异构体)。LC-MS: $[M+H]^+=203.21$ 。

(7) 室温下, 化合物 M015-6 (2.7 g, 13.4 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (30 mL) 中。在氮气氛围中, 反应液降至 0°C, 滴加硼烷二甲硫醚络合物 (2.67 mL, 26.7 mmol, 10 M)。反应液升至室温继续搅拌反应 2 小时。反应液中加水 (40 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 得到化合物 M015-7 (2.3 g, 包含顺反异构体)。LC-MS: $[M+H]^+=189.22$ 。

(8) 室温下, 将草酰氯 (3.1 g, 24.5 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (50 mL) 中。在氮气氛围中, 反应液降至 -78°C (干冰-乙酸乙酯浴), 缓慢滴加二甲基亚砷 (3.8 g, 48.9 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液, 控制内部温度在 -70°C 以内。在该此温度下, 反应液继续搅拌 0.5 小时, 然后滴加化合物 M015-7 (2.3 g, 12.2 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液, 控制内部温度在 -70°C 以内。反应液在 -78°C 下继续反应 1 小时。最后缓慢滴加三乙胺 (9.9 g, 97.8 mmol), 控制内部温度在 -65°C 以内。滴加完成后, 反应液缓慢升到室温后继续搅拌 1 小时。反应液中加入水 (200 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (100 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 得到化合物 M015-8 (2.0 g, 包含顺反异构体)。LC-MS: $[M+H]^+=187.21$ 。

(9) 室温下, 化合物 M015-8 (2 g, 10.8 mmol) 溶于甲醇 (20 mL), 反应液降至 0°C, 加入碳酸钾 (2.2 g, 16.1 mmol) 后, 缓慢加入 (1-重氮基-2-氧代丙基) 膦酸二甲酯 (5.2 g, 26.9 mmol)。反应液升到室温后继续搅拌反应 1 小时。反应液中缓慢加水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 得到化合物 M015 (1.5 g, 包含顺反异构体)。LC-MS: $[M+H]^+=183.22$ 。

制备例 14 1-乙炔基-1-((甲基磺酰基)甲基)环丙烷 (化合物 M016) 的制备



(1) 室温下, 将 1,1-环丙烷二甲醇 (5 g, 48.96 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (50 mL) 中, 反应液降到 0°C, 分批加入氢化钠 (2.35 g, 97.92 mmol, 60%分散在矿物油中), 加料完毕后, 反应液在 0°C 下搅拌反应 0.5 小时, 然后加入叔丁基二苯基氯硅烷 (13.46 g, 48.96 mmol)。反应液升到室温后, 继续搅拌反应 2 小时。反应液加水 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 分离纯化得到化合物 M016-1 (16 g)。LC-MS: $[M+H]^+=341.15$ 。

(2) 室温下, 将化合物 M016-1 (10 g, 29.37 mmol) 溶于二氯甲烷 (100 mL) 中, 反应液降到 0°C, 在此温度下加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (7.6 g, 58.74 mmol) 和甲基磺酰氯 (4 g, 35.24 mmol)。反应液在室温下搅拌 3 小时。反应液加水 (50 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物 M016-2 (11 g, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+=419.62$ 。

(3) 室温下, 将化合物 M016-2 (11 g, 粗品) 溶解在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (100 mL) 中, 加入甲硫醇钠 (3.68 g, 52.56 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 48 小时。反应液加水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相并用饱和的氯化钠 (50 mL×2) 洗两次, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=20/1) 分离纯化得到化合物 M016-3 (3.5 g)。LC-MS: $[M+H]^+=371$ 。

(4) 室温下, 将化合物 M016-3 (3.5 g, 9.44 mmol) 溶解在二氯甲烷 (30 mL) 中, 反应液冷却到 0°C, 缓慢加入间氯过氧苯甲酸 (4 g, 23.60 mmol, 纯度: 85%)。加料完后, 反应液升到室温后继续搅拌反应 2 小时。反应液加饱和的碳酸氢钠 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相并用饱和的碳酸氢钠 (20 mL×2) 洗涤两次, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 分离纯化得到化合物 M016-4 (2.8 g)。LC-MS: $[M+H]^+=403.20$ 。

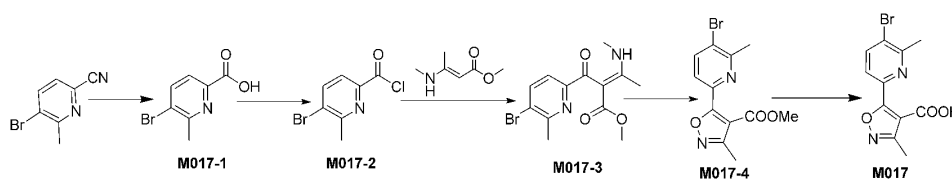
(5) 室温下, 将化合物 M016-4 (3 g, 7.45 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (30 mL) 中, 反应液降到 0°C, 缓慢加入四丁基氟化铵 (2.3 g, 8.94 mmol)。加料完毕, 反应液在室温下搅拌反应 1 小时。反应液中加入水 (30 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 再用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=1/0) 得到化合物 M016-5 (600 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=165.22$ 。

(6) 室温下, 将二甲基亚砜 (1.04 mL, 14.60 mmol) 加入到二氯甲烷 (10 mL) 中。氮气氛围中, 反应液冷却到 -78°C, 缓慢滴加草酰氯 (0.62 mL, 7.30 mmol)。反应液在 -78°C 下搅拌反应 0.5 小时。然后加入化合物 M016-5 (600 mg, 3.65 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液。滴加完成后, 反应液在 -78°C 下继续搅拌 1 小时。然后滴加三乙胺 (4.06 mL, 29.20 mmol), 控制反应的内温小于 -65°C。滴加完

成后，反应液在-70℃下继续搅拌 0.5 小时，然后自然升到室温后继续搅拌 0.5 小时。反应液中加入水（50 mL）淬灭，用二氯甲烷（50 mL×3）萃取。合并有机相并用饱和食盐水（50 mL）洗涤，再用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩，残留物经硅胶柱色谱（石油醚/乙酸乙酯=10/1）分离纯化得到化合物 M016-6（470 mg）。LC-MS: $[M+H]^+ = 163.21$ 。

（7）室温下，将化合物 M016-6（200 mg，1.23 mmol）溶解在甲醇（5 mL）中，反应液降到 0℃，缓慢加入碳酸钾（204 mg，1.48 mmol）和（1-重氨基-2-氧代丙基）膦酸二甲酯（260 mg，1.35 mmol）。反应液升到室温后，继续搅拌反应 2 小时。反应液中加水（10 mL）淬灭，用二氯甲烷（10 mL×3）萃取，合并有机相并用饱和食盐水（20 mL）洗涤，再用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩得到化合物 M016（190 mg，粗品）。LC-MS: $[M+H]^+ = 159.22$ 。

制备例 15 5-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-3-甲基异恶唑-4-羧酸（化合物 M017）的制备



（1）室温下，将 5-溴-6-甲基吡啶-2-甲腈（5.0 g, 25.38 mmol）溶解于甲醇（50 mL）和水（25 mL）的混合溶剂中，加入氢氧化钠（1 g, 25.38 mmol）。反应液回流（85℃）反应 5 小时。反应液降到室温后直接减压浓缩，残留物加水（20 mL）稀释，水相的 pH 用浓盐酸（12M）调至 5~6，过滤，滤饼用水（20 mL）淋洗涤。然后将滤饼溶解在二氯甲烷（40 mL），所得溶液用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩得到化合物 M017-1（3.0 g）。LC-MS: $[M+H]^+ = 215.90$ 。

（2）室温下，将化合物 M017-1（2.5 g, 11.57 mmol）溶解在二氯甲烷（25 mL）中，加入 *N,N*-二甲基甲酰胺（85 mg, 1.16 mmol）。反应液冷却到 0℃后，滴加草酰氯（2.9 g, 23.14 mmol）。加料完成后，反应液升到室温后继续搅拌反应 2 小时。反应液直接浓缩得到化合物 M017-2（2.5 g，粗品）。LC-MS: $[M+H]^+ = 234.10$ 。

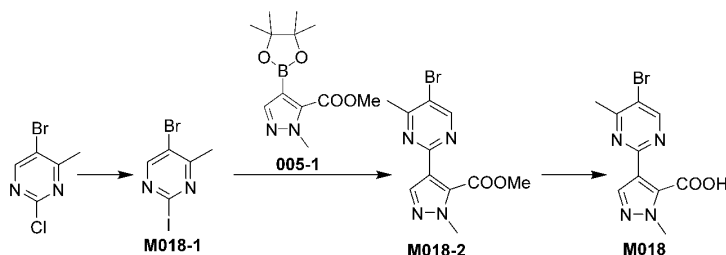
（3）室温下，将 3-甲基氨基丁-2-烯酸甲酯（4.1 g, 31.98 mmol）溶解于无水四氢呋喃（30 mL）中，加入吡啶（2.5 g, 31.98 mmol）。反应液降到 0℃，然后加入化合物 M017-2（2.5 g, 10.66 mmol）。反应液在室温下搅拌 48 小时。反应液中加入水（10 mL）稀释，用乙酸乙酯（20 mL×3）萃取。合并有机相并用稀盐酸（20 mL, 1M）洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱（石油醚/乙酸乙酯=2/1）分离纯化得到化合物 M017-3（2.5 g，产率：66.2%）。LC-MS: $[M+H]^+ = 328.95$ 。

（4）室温下，将化合物 M017-3（2.5 g, 7.64 mmol）分散于醋酸（20 mL）中，然后加入盐酸羟胺（530 mg, 7.64 mmol）。反应液升到 80℃搅拌 2 小时。反应液降到室温，加入乙酸乙酯（30 mL）稀释，用水（20 mL×3）淋洗。用饱和的碳酸氢钠溶液（30 mL）淋洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩得到化合物 M017-4（1.7 g，粗品）。LC-MS: $[M+H]^+ = 312.90$ 。

（5）室温下，将化合物 M017-4（1.7 g，粗品）溶解于甲醇（20 mL）和水（10 mL）的混合溶剂中，加入一水合氢氧化锂（687 mg, 16.38 mmol）。反应液室温搅拌 2 小时。反应液加少量水（10 mL）稀释，然后减压浓缩。残留物用二氯甲烷（10 mL×2）萃取两次，所得水相用稀盐酸（1M）调至 pH=5~6，

过滤，滤饼用水（10 mL）淋洗涤。滤饼减压浓缩得到化合物 M017（1.2 g）。LC-MS: $[M+H]^+ = 298.90$ 。

制备例 16 4-(5-溴-4-甲基嘧啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸（化合物 M018）的制备

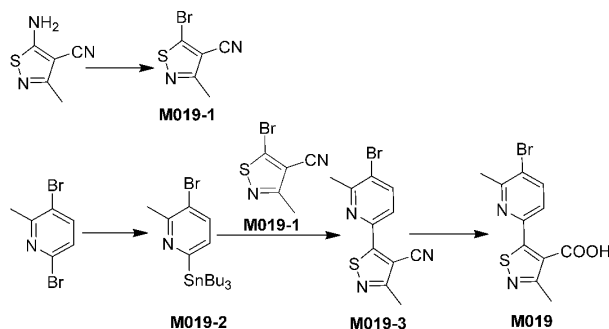


（1）室温下，将 5-溴-2-氯-4-甲基嘧啶（5 g, 24.10 mmol）和碘化钠（6.14 g, 40.97 mmol）溶于氯仿（100 mL），反应液冷却到 0 °C 下，加入氢碘酸（4.9 g, 21.69 mmol）后，反应液升至室温搅拌 16 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（100 mL）淬灭，用二氯甲烷（100 mL × 3）萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后。过滤，滤液减压浓缩，残留物经硅胶柱色谱纯化（石油醚/乙酸乙酯=5/1）得到化合物 M018-1（3.3 g）。LC-MS: $[M+H]^+ = 298.75$ 。

（2）室温下，将化合物 005-1（2.4 g, 9.13 mmol）溶于 1,4-二氧六环（80 mL）和水（40 mL）中，加入化合物 M018-1（3.23 g, 10.96 mmol）、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯（666 mg, 0.91 mmol）和碳酸钠（2.9 g, 27.39 mmol）。反应液在氮气保护下升到 80 °C 后继续搅拌 1 小时。反应液降到室温后倒入水（50 mL）中，用乙酸乙酯（50 mL × 3）萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩，残留物经硅胶柱色谱纯化（石油醚/乙酸乙酯=3/1）得到化合物 M018-2（1.3 g）。LC-MS: $[M+H]^+ = 312.90$ 。

（3）室温下，将化合物 M018-2（1.3 g, 4.18 mmol）溶于甲醇（20 mL）和水（10 mL）中，加入一水合氢氧化锂（0.5 g, 12.54 mmol）。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。反应液加水（20 mL）稀释后直接减压浓缩除去甲醇，残留物用稀盐酸（1M）调节至 pH=3~4。减压过滤，滤饼减压干燥得到化合物 M018（700 mg）。LCMS: $[M+H]^+ = 298.90$ 。

制备例 17 5-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-3-甲基异噻唑-4-羧酸（化合物 M019）的制备



（1）室温下，将 3-甲基-4-氰基-5-氨基异噻唑（2.0 g, 14.37 mmol）溶解在溴化氢溶液（46wt.%, 10 mL）中，反应液冷却到 0 °C，加入亚硝酸钠（1.19 g, 17.24 mmol）的水（10 mL）溶液，反应液在 0 °C 下搅拌反应 0.5 小时。然后加入溴化亚铜（3.09 g, 21.55 mmol）的氢溴酸（10 mL）溶液。反应液升到室温搅拌反应 2 小时。反应液加水（20 mL）稀释，溶液用碳酸钠溶液调节 pH=8~9，然后加乙

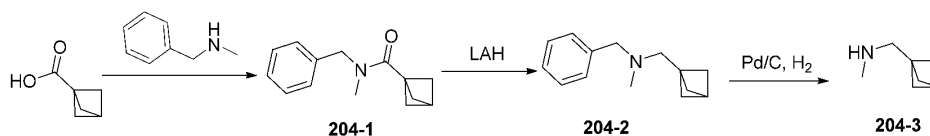
酸乙酯 (30 mL) 搅拌分层, 有机相分离, 水相用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 合并的有机相经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 分离纯化得到化合物 M019-1 (1.6 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 302.90$ 。

(2) 室温下, 将 2,5-二溴-6-甲基吡啶 (2.00 g, 8.00 mmol) 溶解于甲苯 (100 mL) 中, 反应液降到 -70 °C (干冰-乙酸乙酯浴), 向反应液加正丁基锂 (3.84 mL, 9.61 mmol, 2.5 M 的正己烷溶液), 滴加完成后, 反应液在 -70 °C 以内搅拌反应 2 小时。然后滴加三丁基氯化锡 (3.39 g, 10.41 mmol)。反应液继续在 -70 °C 以内搅拌反应 1 小时。反应液升到 -10 °C 左右, 加入饱和的氯化铵水溶液 (50 mL) 淬灭, 然后用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=1/0) 分离纯化得到化合物 M019-2 (1.5 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 461.00$ 。

(3) 室温下, 将化合物 M019-2 (1.25 g, 2.71 mmol) 和化合物 M019-1 (0.55 g, 2.71 mmol) 溶解在二甲苯 (12 mL) 中, 加入双(三苯基膦)二氯化钯 (0.19 g, 0.27 mmol) 和三苯基膦 (0.14 g, 0.54 mmol)。在氮气的氛围中, 反应液升到 120 °C 搅拌反应 20 小时。反应液降到室温后减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 分离纯化得到化合物 M019-3 (440 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 294.00$ 。

(4) 室温下, 将化合物 M019-3 (390 mg, 1.33 mmol) 溶解在浓硫酸 (5 mL) 中, 反应液升到 120 °C 搅拌反应 1 小时。反应液降至室温后, 加入亚硝酸钠 (275.31 mg, 3.99 mmol) 的水 (2.5 mL) 溶液。反应液升到 50 °C 搅拌反应 2 小时。反应液降到室温, 然后滴加到冰水 (20 mL) 中淬灭, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 洗涤。有机相合并, 用水 (30 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 M019 (410 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 312.85$ 。

制备例 18 1-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)-N-甲基甲胺 (化合物 204-3) 的制备



(1) 室温下, 将二环[1.1.1]戊烷-1-羧酸 (0.9 g, 8.0 mmol), N-甲基苄胺 (1.1 g, 9.1 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入 1-丙基磷酸酐 (3.8 g, 12.1 mmol, 50% 的乙酸乙酯溶液), *N,N*-二异丙基乙胺 (4.3 mL, 24.1 mmol)。反应液在室温反应 1 小时。反应液中加水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取两次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL×3) 洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=1/8) 得到化合物 204-1 (1.1 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 216.10$ 。

(2) 室温下, 将氢化铝锂 (354 mg, 9.2 mmol) 分散在无水四氢呋喃 (20 mL) 中, 在氮气氛围中, 反应液降温到 0 °C, 滴加化合物 204-1 (1 g, 4.6 mmol) 的四氢呋喃溶液 (5 mL)。反应液升温至 70 °C 后继续搅拌 2 小时。反应液降温至 0 °C 后, 向反应液中依次加入水 (2 mL), 15% 氢氧化钠溶液 (6 mL), 四氢呋喃 (20 mL), 水 (6 mL), 无水硫酸镁 (2 g)。反应液在室温下搅拌 15 分钟, 过滤。滤液分层, 乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取水相, 合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL×2) 洗涤后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=1/1) 得到化合物

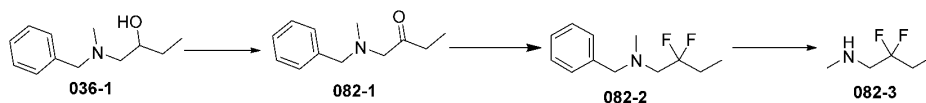
204-2 (591 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 202.15$ 。

(3) 室温下, 将化合物 204-2 (590 mg, 2.9 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 中, 加入湿钨/碳 (60 mg, 10%), 氯化氢的甲醇溶液 (3.7 mL, 4M)。在氢气的氛围中, 反应液升温到 70°C 搅拌 2 小时。反应液降温到室温后通过硅藻土过滤, 滤饼用甲醇 (10 mL) 洗涤。滤液减压浓缩得到化合物 204-3 的盐酸盐粗品 (0.8 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 112.20$ 。

下表中的化合物及其盐酸盐的制备参照制备例 18 的制备方法, 需要将其中的原料由二环[1.1.1]戊烷-1-羧酸换成下表中对应的原料:

编号	化合物结构	原料	LC-MS $[M+H]^+$
068-3			122.1
073-3			100.15
089-3			156.09
094-3			150.15
281-3			100.15

制备例 19 2,2-二氟-N-甲基丁-1-胺 (化合物 082-3) 的制备



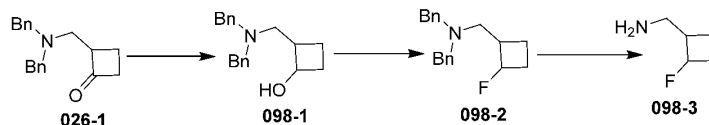
(1) 室温下, 将二甲基亚砜 (3.7 mL, 51.7 mmol) 溶解在二氯甲烷 (50 mL) 中, 在氮气氛围中, 反应液降至 -78°C, 滴加草酰氯 (3.3 mL, 38.8 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液, 控制内温在 -70°C 以下, 滴加完成后, 反应液在 -78°C 下搅拌 0.5 小时。然后滴加化合物 036-1 (5 g, 25.9 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液。控制内温在 -70°C 以下。滴加完成后, 反应液继续在 -78°C 搅拌 0.5 小时。然后, 滴加三乙胺 (10.8 mL, 77.6 mmol), 控制内温在 -65°C 以下。滴加完成, 反应液升到室温后继续搅拌 2 小时。反应液中加水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/石油醚=1/10) 分离纯化得到化合物 082-1 (3.8 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 192.10$ 。

(2) 室温下, 将化合物 082-1 (2.8 g, 14.6 mmol) 溶解在 1,2-二氯乙烷 (30 mL) 中。在氮气氛围中, 反应液降到 0°C 后, 滴加双 (2-甲氧基乙基) 氨基三氟化硫 (5.4 mL, 29.2 mmol)。滴加完成后, 反应液升到室温后继续搅拌 18 小时。反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL) 中, 用二氯甲烷 (30 mL×2) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/石油醚=1/10) 分离纯化得到化合物 082-2 (0.95 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 214.10$ 。

(3) 室温下, 将化合物 082-2 (0.95 g, 4.5 mmol) 溶解在甲醇 (10 mL) 中, 加入湿钨碳 (100 mg, 10%)。在氢气氛围中, 反应液升到 60°C 后继续搅拌 18 小时。反应液通过硅藻土过滤后, 滤饼用甲醇

(10 mL) 洗涤。滤液中加入氯化氢的甲醇溶液 (10 mL, 4M), 然后将滤液减压浓缩得到化合物 082-3 的盐酸盐 (1 g, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 124.15$ 。

制备例 20 (2-氟环丁基)甲胺 (化合物 098-3) 的制备

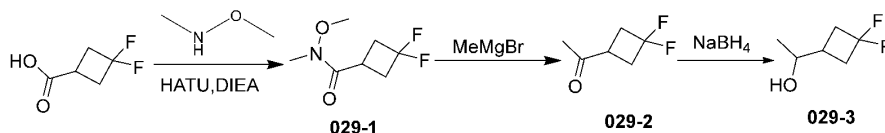


(1) 室温下, 将化合物 026-1 (1.5 g, 5.54 mmol) 溶解于甲醇 (30 mL) 中。反应液降到 0°C 后, 加入硼氢化钠 (203 mg, 5.54 mmol)。加料完成后, 反应液升到室温继续搅拌 1 小时。反应液中加入碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并有机相并用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 分离纯化得到化合物 098-1 (900 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 282.10$ 。

(2) 室温下, 将化合物 098-1 (800 mg, 2.84 mmol) 溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中。反应液降到 0°C 后, 滴加二乙胺基三氟化硫 (688 mg, 4.26 mmol)。滴加完成后, 反应液升到室温后, 继续搅拌 2 小时。反应液中加入碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取。合并有机相并用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=20/1) 分离纯化得到化合物 098-2 (300 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 284.10$ 。

(3) 室温下, 将化合物 098-2 (300 mg, 1.06 mmol) 溶解于甲醇 (6 mL) 中, 加入氯化氢的甲醇溶液 (4 M, 1.06 mL, 4.23 mmol) 和氢氧化钡/碳 (10%, 300 mg)。在氢气氛围 (氢气球) 中, 反应液升到 40°C 后搅拌反应 48 小时。反应液降到室温后直接过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 098-3 的盐酸盐 (200 mg, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 104.15$ 。

制备例 21 1-(3,3-二氟环丁基)乙烷-1-醇 (化合物 029-3) 的制备



(1) 室温下, 将 3,3-二氟环丁烷羧酸 (4.0 g, 29.39 mmol) 溶解在二氯甲烷 (80 mL) 中, 加入 *N,N'*-二异丙基乙胺 (11.40 g, 88.17 mmol), 二甲羟胺盐酸盐 (3.93 g, 35.27 mmol) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (16.76 g, 44.09 mmol)。反应液在室温下搅拌 2 小时。所得反应液中加入水 (100 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 029-1 (5.2 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 180.10$ 。

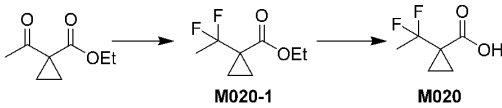
(2) 室温下, 将化合物 029-1 (5.2 g, 29.02 mmol) 溶解于无水四氢呋喃 (50 mL) 中。氮气置换, 反应液降温到 0°C 后, 向反应液中滴加甲基溴化镁的四氢呋喃溶液 (58 mL, 58.05 mmol, 1 M)。反应液升温到室温后继续搅拌 4 小时。所得反应液中倒入饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 中淬灭, 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 所得滤液蒸馏, 收集 82°C 馏分, 得到化合物 029-2 (4.0 g)。

(3)室温下,将化合物 029-2(4.0 g)溶解于乙醇(20 mL)中,反应液冷却到 0℃后,分批次加入硼氢化钠(564 mg, 11.91 mmol)。反应液升温到室温后继续搅拌 1 小时。所得反应液中加入水(20 mL)稀释,用二氯甲烷(10 mL)萃取,合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=5/1)分离纯化得到化合物 029-3(440 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 137.14$ 。

下表中的化合物的制备参照制备例 21 的制备方法,需要将其中的原料由 3,3-二氟环丁烷羧酸换成下表中对应的原料:

编号	化合物结构	原料	LC-MS $[M+H]^+$
081-3			123.11
237-3			113.17
275-3		市售,或通过本领域已知方法制备	151.17
312-3			101.16
285-3			119.15
317-3			143.12
274-3		 M020 市售,或通过制备例 22 制备	151.05

制备例 22 1-(1,1-二氟乙基)环丙烷-1-甲酸(化合物 M020)的制备

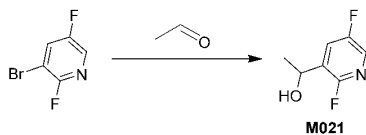


(1) 室温下,将 1-乙酰基环丙烷羧酸乙酯(5 g, 32.01 mmol)加入至双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(28.33 g, 128.04 mmol)中,反应液升到 60℃后继续搅拌 16 小时。反应液降到室温后,加入碳酸钠水溶液(200 mL)淬灭,用二氯甲烷(100 mL×3)萃取。合并有机相并用无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液减压浓缩得到化合物 M020-1(6 g, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 179.05$ 。

(2) 室温下,将化合物 M020-1(6 g, 粗品)溶解于甲醇(90 mL)和水(30 mL)中,加入一水合氢氧化锂(6.71 g, 159.95 mmol)。反应液于室温下搅拌 2 小时。反应液浓缩,残留物用稀盐酸(1 M)调节至 pH=5-6。用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合并的有机相加水(100 mL)洗涤,饱和食盐水(100 mL)洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤,滤液直接减压浓缩,残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=5/1)分离纯化得到化合物 M020(440 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 137.14$ 。

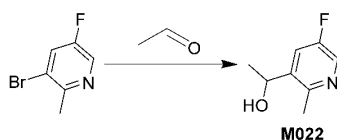
乙酯=3/1) 分离纯化得到化合物 M020 (4.0 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 151.05$ 。

制备例 23 1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙醇 (化合物 M021) 的制备



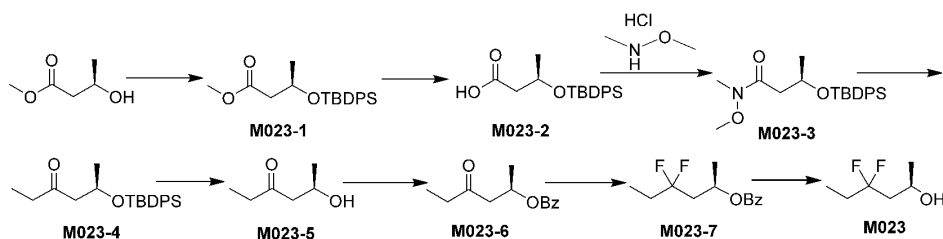
室温下, 将 2,5-二氟-3-溴吡啶 (1.8 g, 9.32 mmol) 溶解在四氢呋喃 (35 mL) 中, 反应液冷却到 0°C 后, 加入异丙基氯化镁-氯化锂溶液 (1.3M, 10.7 mL, 13.9 mmol)。加料完成后, 反应液升到室温后继续搅拌反应 0.5 小时。反应液重新降至 0°C, 加入乙醛 (2.2 mL, 11.0 mmol, 5M 的四氢呋喃溶液)。反应液升到室温搅拌反应 1 小时。反应液中加入饱和氯化铵溶液 (20 mL) 淬灭, 然后加水 (30 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1~4/1) 分离纯化得到化合物 M021 (730 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 160.05$ 。

制备例 24 1-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)乙醇 (化合物 M022) 的制备



化合物 M022 的制备参考制备例 23 化合物 M021 的制备方法, 需要将其中的原料 2,5-二氟-3-溴吡啶换成 3-溴-5-氟-2-甲基吡啶, 得到化合物 M022 (1.0g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 156.10$ 。

制备例 25 (R)-4,4-二氟己-2-醇 (化合物 M023) 的制备



(1) 室温下, 将(R)-3-羟基丁酸甲酯 (6 g, 50.8 mmol) 溶解在二氯甲烷 (90 mL) 中, 在氮气氛围中, 反应液降至 0°C, 加入咪唑 (6 g, 88.2 mmol) 后搅拌 10 分钟, 然后滴加叔丁基二苯基氯硅烷 (15.4 g, 56.0 mmol)。滴加完成后, 反应液升室温后继续搅拌反应 4 小时。反应液中加入饱和氯化铵溶液 (50 mL) 淬灭, 再加水 (50 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取后。合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=20/1) 得到化合物 M023-1 (18 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 357.56$ 。

(2) 室温下, 化合物 M023-1 (18 g, 50.6 mmol) 溶解在甲醇 (120 mL) 和水 (40 mL) 中, 加入氢氧化锂 (6.0 g, 250.0 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。反应液加水 (80 mL) 稀释后直接减压浓缩除去甲醇。残留物用稀盐酸 (1M) 中和 (pH=7) 后, 用乙酸乙酯 (60 mL×2) 萃取两次。有

机相用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化（石油醚/乙酸乙酯=5/1）得到化合物 M023-2（14.7 g）。LC-MS: $[M+H]^+ = 343.51$ 。

（3）室温下，将化合物 M023-2（14.7 g, 43 mmol）和二羟胺盐酸盐（12.5 g, 129 mmol）溶解在无水四氢呋喃（250 mL）中，加入 *N,N,N',N'*-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脒（49 g, 129 mmol）和 *N,N*-二异丙基乙胺（47.1 g, 365.5 mmol）。反应液在室温下继续搅拌反应 2 小时。反应液中加水（100 mL）稀释，用乙酸乙酯（100 mL×2）萃取两次。有机相用饱和食盐水（100 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化（石油醚/乙酸乙酯=10/1）得到化合物 M023-3（13.9 g）。LC-MS: $[M+H]^+ = 386.58$ 。

（4）室温下，将化合物 M023-3（6 g, 15.58 mmol）溶解在无水四氢呋喃（100 mL）中。在氮气氛围中，反应液降至-78℃，然后滴加乙基溴化镁（39 mL, 77.9 mmol, 3.0 M 的乙醚溶液）。滴加完成后，反应液缓慢升到室温后，继续搅拌反应 1 小时。反应液中缓慢滴加饱和氯化铵溶液（50 mL）淬灭，然后加水（100 mL）稀释，用乙酸乙酯（100 mL×3）萃取。有机相合并，经饱和食盐水（100 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化（石油醚/乙酸乙酯=20/1）得到化合物 M023-4（5.5 g）。LC-MS: $[M+1]^+ = 355.15$ 。

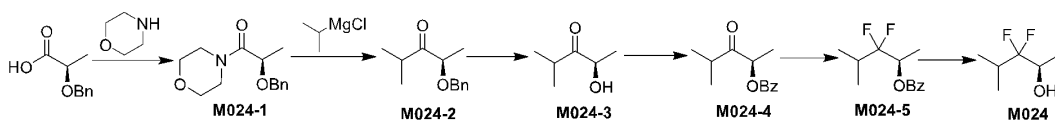
（5）室温下，将化合物 M023-4（5 g, 14.10 mmol）溶解在无水四氢呋喃（25 mL）中，加入四丁基氟化铵（42.3 mL, 42.3 mmol, 1M 的四氢呋喃溶液）。反应液在室温下搅拌反应 3 小时。反应液减压浓缩。残留物加水（40 mL）稀释，用二氯甲烷（30 mL×3）萃取。合并的有机相用饱和食盐水（50 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化（石油醚/乙酸乙酯=2/1~1/1），得到化合物 M023-5（1.4 g）。LC-MS: $[M+1]^+ = 117.05$ 。

（6）室温下，将化合物 M023-5（1.4 g, 12.05 mmol）溶解在二氯甲烷（15 mL）中，反应液降至 0℃，加入吡啶（2.86 g, 36.15 mmol），苯甲酰氯（2.54 g, 18.08 mmol）。反应液缓慢升到室温后继续搅拌反应 2 小时。反应液加水（30 mL）淬灭，用二氯甲烷（15 mL×2）萃取两次。合并的有机相经饱和食盐水（30 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化（石油醚/乙酸乙酯=4/1）得到粗品（2.5 g），再经过高效液相色谱分离纯化（0.1%的三氟乙酸体系）得到化合物 M023-6（1.4 g）。LC-MS: $[M+1]^+ = 221.05$ 。

（7）室温下，将化合物 M023-6（830 mg, 3.77 mmol）加入双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫（3.33 g, 15.08 mmol）。反应液升至 60℃搅拌反应 16 小时。反应液降到室温后，缓慢倒入已经冷却到 0℃的饱和碳酸氢钠水溶液（30 mL）中淬灭，用二氯甲烷（30 mL×3）萃取。合并的有机相用饱和食盐水（50 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化（石油醚/乙酸乙酯=20/1~5/1）得到化合物 M023-7（400 mg）。LC-MS: $[M+1]^+ = 243.05$ 。

（8）室温下，将化合物 M023-7（400 mg, 1.65 mmol）溶解在甲醇（2 mL）、四氢呋喃（2 mL）和水（1 mL）中。加入一水合氢氧化锂（338.5 mg, 8.25 mmol）。反应液在室温下搅拌反应 2 小时。反应液加水（10 mL）稀释后减压浓缩。残留物用二氯甲烷（8 mL×3）萃取。合并的有机相经饱和食盐水（15 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱层析分离纯化（石油醚/乙酸乙酯=10/1~5/1）得到化合物 M023（100 mg）。LC-MS: $[M+1]^+ = 139.16$ 。

制备例 26 (R)-3,3-二氟-4-甲基戊-2-醇（化合物 M024）的制备



(1) 室温下, 将(R)-2-苄氧基丙酸 (10.0 g, 55.5 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (100 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (21.5 g, 166 mmol) 和 1-丙基磷酸酐 (21.2 g, 66.6 mmol, 50%的乙酸乙酯溶液), 然后加入吗啉 (5.80 g, 66.6 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。反应液中加水 (100 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×4) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 分离纯化得到化合物 M024-1 (12.6 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 250.05$ 。

(2) 室温下, 将化合物 M024-1 (12.6 g, 50.5 mmol) 溶解于无水四氢呋喃 (200 mL) 中, 反应液冷却到 -78 °C (干冰-乙酸乙酯浴), 滴加异丙基氯化镁 (15.6 g, 151.6 mmol)。滴加完成后, 反应液在此温度搅拌反应 0.5 小时, 然后升到室温继续搅拌反应 1 小时。反应液倒入氯化铵水溶液 (100 mL) 淬灭。用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=20/1) 分离纯化得到产物 M024-2 (11.3 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 207.28$ 。

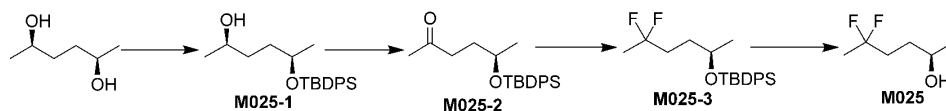
(3) 室温下, 将化合物 M024-2 (11.3 g, 50.1 mmol) 溶解于甲醇 (110 mL) 中, 加入湿钯碳 (1.60 g, 15.0 mmol, 10%)。在氢气氛围中, 反应液升到 60 °C 搅拌反应 3 小时。反应液降到室温后, 通过硅藻土过滤, 滤饼用甲醇 (30 mL×2) 淋洗两次。滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=4/1) 分离纯化得到化合物 M024-3 (5.30 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 117.16$ 。

(4) 室温下, 将化合物 M024-3 (5.30 g, 45.6 mmol) 溶解在二氯甲烷 (50 mL), 反应液降到 0 °C 后, 加入吡啶 (3.61 g, 45.6 mmol), 然后缓慢滴加苯甲酰氯 (6.41 g, 45.6 mmol)。反应液在 0 °C 下搅拌反应 30 分钟, 然后升到室温后继续搅拌反应 1 小时。反应液倒入稀盐酸 (50 mL, 1M) 中淬灭。用二氯甲烷 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=8/1) 分离纯化得到化合物 M024-4 (6.60 g)。LC-MS: $[M+1]^+ = 221.05$ 。

(5) 室温下, 将化合物 M024-4 (6.50 g, 29.5 mmol) 加入双 (2-甲氧基乙基) 氨基三氟化硫 (32.6 g, 147 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 0.5 小时, 然后升至 60 °C 继续搅拌反应 16 小时。反应液降到室温后, 滴加到冷的碳酸氢钠水溶液 (300 mL) 中淬灭, 用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (300 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 分离纯化得到化合物 M024-5 (3.50 g)。LC-MS: $[M+1]^+ = 243.05$ 。

(6) 室温下, 将化合物 M024-5 (3.5 g, 14.5 mmol) 溶解在甲醇 (15 mL) 和四氢呋喃 (15 mL) 的混合溶剂中。加入一水合氢氧化锂 (3.03 g, 72.3 mmol) 的水 (5 mL) 溶液。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。反应液加入乙酸乙酯 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL), 然后分液。水相用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 得到化合物 M024 (2.60 g, 粗品)。LC-MS: $[M+1]^+ = 139.16$ 。

制备例 27 (R)-5,5-二氟己-2-醇(化合物 M025)的制备



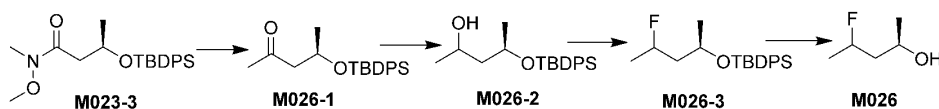
(1) 室温下, 将(2R,5R)-2,5-己二醇(4.5 g, 38.1 mmol)溶解于四氢呋喃(150 mL), 冰水浴下加入咪唑(2.6 g, 38.1 mmol)和叔丁基二苯基氯硅烷(9.9 g, 36.2 mmol)。加料完成后, 反应液缓慢升到室温后继续搅拌反应 2 小时。反应液加入到氯化铵水溶液(100 mL)中稀释, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(200 mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=5/1)得到化合物 M025-1(4.8 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 357.10$ 。

(2) 室温下, 将化合物 M025-1(4.8 g, 13.5 mmol)溶解于二氯甲烷(100 mL), 加入碳酸氢钠(5.7 g, 67.5 mmol), 冰水浴下加入(1,1,1-三乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮(6.3 g, 14.8 mmol)。反应液升到室温后继续搅拌反应 3 小时。反应液直接过滤, 滤饼用二氯甲烷(100 mL)淋洗。滤液加入碳酸钠水溶液(100 mL)搅拌 10 分钟后。有机相分离, 水相用二氯甲烷(50 mL×2)萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=5/1)得到化合物 M025-2(4.2 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 355.15$ 。

(3) 室温下, 将化合物 M025-2(1.5 g, 4.2 mmol)溶解在双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(4.7 g, 21.2 mmol)。反应液升到 50 °C 继续搅拌反应 16 小时。反应液降到室温, 然后将反应液滴加到冷的碳酸氢钠水溶液中(40 mL), 所得混合物用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1)得到化合物 M025-3(1.36g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 377.20$ 。

(4) 室温下, 将化合物 M025-3(1.36 g, 3.6 mmol)溶解于四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(1 M, 18 mL)中。反应液在室温下搅拌反应 16 小时。反应液加入水(30 mL)稀释, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=4/1)得到化合物 M025(600 mg, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 139.09$ 。

制备例 28 (2R)-4-氟戊-2-醇(化合物 M026)的制备



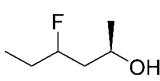
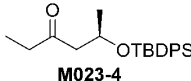
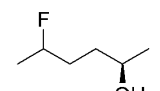
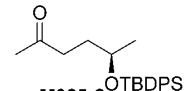
(1) 室温下, 将化合物 M023-3(13.9 g, 36.1 mmol)溶解在无水四氢呋喃(200 mL)中。在氮气氛围中, 反应液降至-78°C, 然后滴加甲基溴化镁(60 mL, 3.0 M 的乙醚溶液)。滴加完成后, 反应液缓慢升到室温后, 继续搅拌反应 3 小时。反应液中加入饱和氯化铵溶液(50 mL)淬灭, 然后加水(100 mL)稀释, 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1)得到化合物 M026-1(11.3 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 341.56$ 。

(2) 室温下, 化合物 M026-1 (5 g, 14.7 mmol) 溶解在甲醇 (50 mL) 中。反应液降至 0°C, 缓慢分批次加入硼氢化钠 (1.7 g, 44 mmol)。加料完成后, 反应液升到室温后继续搅拌反应 1 小时。反应液中缓慢加水 (50 mL) 淬灭, 溶液用稀盐酸溶液 (1M) 调节 pH=2-3, 然后用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取两次。合并的有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 得到化合物 M026-2 (4.7g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 343.55$ 。

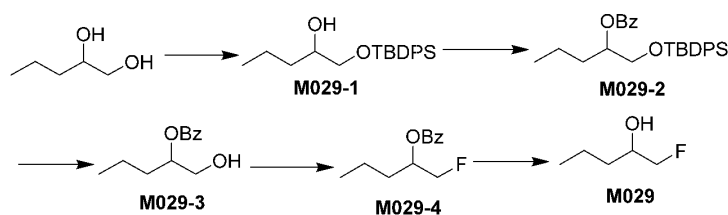
(3) 室温下, 将化合物 M026-2 (4.7 g, 13.7mmol) 溶于二氯甲烷 (90 mL) 中, 在氮气氛围中, 反应液降到 0°C 后, 滴加二乙胺基三氟化硫 (11 g, 68.6 mmol), 滴加完成后, 反应液升至室温后继续搅拌反应 18 小时。反应液倒入冰水 (100 mL) 中淬灭, 用二氯甲烷 (100mL) 萃取。有机相用饱和碳酸钠溶液 (50 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚) 得到化合物 M026-3 (2.15 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 345.52$ 。

(4) 室温下, 化合物 M026-3 (1 g, 2.9 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入四丁基氟化铵 (1.1 g, 4.2 mmol)。反应液升到 60°C 后继续搅拌 3 小时。反应液降到室温后, 加水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 得到化合物 M026 (310 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 107.1$ 。

下表中的化合物的制备参照制备例 28 的制备方法, 需要将其中的化合物 M026-1 换成下表中对应的反应物:

编号	化合物结构	反应物	LC-MS $[M+H]^+$
M027		 M023-4	121.17
M028		 M025-2	121.09

制备例 29 1-氟戊-2-醇 (化合物 M029) 的制备



(1) 室温下, 将 1,2-戊二醇 (3.0 g, 28.80 mmol) 和咪唑 (2.94 g, 43.21 mmol) 溶解在二氯甲烷 (30 mL) 中, 加入叔丁基二苯基氯硅烷 (7.92 g, 28.80 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液。反应液在室温下搅拌反应 16 小时。反应液中加入水 (100 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取。合并有机相并用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 分离纯化得到化合物 M029-1 (5.8 g)。LC-MS: $[M+H-78]^+ = 265.10$ 。

(2) 室温下, 将化合物 M029-1 (2.3 g, 6.71 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (82 mg, 0.67 mmol) 和吡啶 (5.31 g, 67.14 mmol) 溶解在二氯甲烷 (30 mL) 中, 滴加苯甲酰氯 (1.42 g, 10.07 mmol)。加料

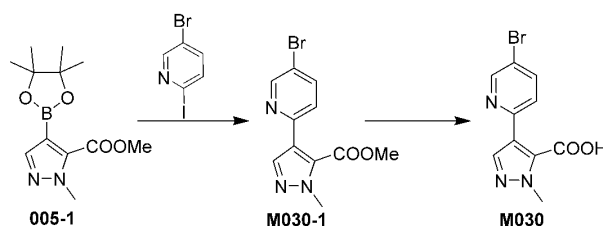
完成，反应液在室温搅拌反应 16 小时。反应液中加入水（50 mL）稀释，用二氯甲烷（50 mL×3）萃取。合并有机相并用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱（石油醚/乙酸乙酯=20/1）分离纯化得到化合物 M029-2（2.8 g）。LC-MS: $[M+H]^+ = 447.10$ 。

（3）室温下，将化合物 M029-2（2.6 g, 5.82 mmol）溶解于无水四氢呋喃（30 mL）中，加入四丁基氟化铵（1.83 g, 6.99 mmol）。反应液在室温下搅拌 6 小时。反应液中加入水（30 mL）稀释，用乙酸乙酯（30 mL×3）萃取。合并的有机相用水（30 mL）洗涤，饱和食盐水（30 mL）洗涤，并用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱（石油醚/乙酸乙酯=2/1）分离纯化得到化合物 M029-3（1.2 g）。LC-MS: $[M+H]^+ = 209.10$ 。

（4）室温下，将化合物 M029-3（900 mg, 4.32 mmol）溶解于二氯甲烷（10 mL）中，反应液降到 0°C 后，滴加二乙胺基三氟化硫（1.04 g, 6.48 mmol）。反应液升到室温后继续搅拌反应 3 小时。将反应液滴加至饱和碳酸氢钠溶液（50 mL）淬灭，用二氯甲烷（50 mL×3）萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱（石油醚/乙酸乙酯=5/1）分离纯化得到化合物 M029-4（700 mg）。LC-MS: $[M+H]^+ = 211.10$ 。

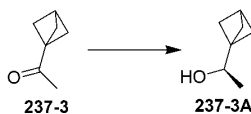
（5）室温下，将化合物 M029-4（0.6 g, 2.85 mmol）溶解于甲醇（4.5 mL）和水（1.5 mL）中，加入一水合氢氧化锂（360 mg, 8.56 mmol）。反应液在室温下搅拌 1 小时。反应液中加入水（20 mL）稀释，用乙酸乙酯（20 mL×3）萃取。合并有机相并用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱（石油醚/乙酸乙酯=5/1）分离纯化得到化合物 M029（250 mg）。

制备例 30 4-(5-溴吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸（M030）的制备



化合物 M030 的制备参考制备例 16 化合物 M018 的制备方法，需要将其中的化合物 M018-1 换成 5-溴-2-碘吡啶，得到化合物 M030（450 mg）。LC-MS: $[M+H]^+ = 283.9$ 。

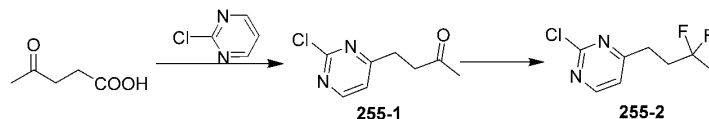
制备例 31 (R)-1-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)乙烷-1-醇（化合物 237-3A）的制备



室温下，将化合物 237-3（21 g, 粗品）溶解于二氯甲烷（210 mL）中，后加入(S)-2-甲基-CBS-恶唑硼烷（53 g, 190.65 mmol）。反应液降到 0°C，缓慢滴加入硼烷二甲硫醚（95 mL, 2M 的 THF 溶液）。滴加完成后，反应液升到室温后继续搅拌 2 小时。反应液中加入 1M 的稀盐酸（100 mL）淬灭，过滤，滤液用二氯甲烷（200 mL）萃取两次。合并的有机相并用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液在室温下减压浓缩。残留物加入乙醚（100 mL），过滤，滤液减压浓缩。反复用乙醚操作两次。残留

物经硅胶柱色谱（石油醚/乙酸乙酯=10/1）分离纯化得到化合物 237-3A（21 g）。LC-MS: $[M+H]^+ = 13.17$ 。

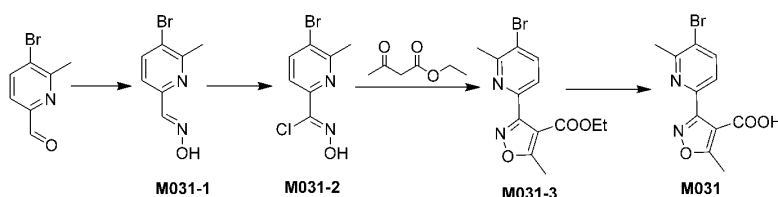
制备例 32 2-氯-4-(3,3-二氟丁基)嘧啶（化合物 255-2）的制备



(1)室温下，将 2-氯嘧啶（4.0 g, 34.92 mmol）溶解于二氯甲烷（60 mL）和水（60 mL）中，搅拌下加入乙酰丙酸（8.11 g, 69.85 mmol）、过硫酸铵（24 g, 104.77 mmol）、硝酸银（593 mg, 3.50 mmol）和三氟乙酸（7.96 g, 69.85 mmol）。反应液升到 45°C 后继续搅拌 16 小时。反应液降到室温后，加入碳酸氢钠水溶液（60 mL）淬灭，通过硅藻土过滤，滤液用二氯甲烷（180 mL）淋洗。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱（石油醚/乙酸乙酯=5/1）分离纯化得到化合物 255-1（600 mg）。LC-MS: $[M+H]^+ = 185.00$ 。

(2)室温下，将化合物 255-1（550 mg, 2.98 mmol）溶解于二氯甲烷（10 mL），反应液冷却到 0°C 后，缓慢滴加入二乙胺基三氟化硫（1.44 g, 8.94 mmol）。反应液升到 40°C 后搅拌 6 小时。反应液降到室温，加入碳酸氢钠水溶液（20 mL）淬灭，用二氯甲烷（20 mL×3）萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱（石油醚/乙酸乙酯=5/1）分离纯化得到化合物 255-2（400 mg）。LC-MS: $[M+H]^+ = 207.00$ 。

制备例 33 3-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-5-甲基异恶唑-4-羧酸（M031）的制备



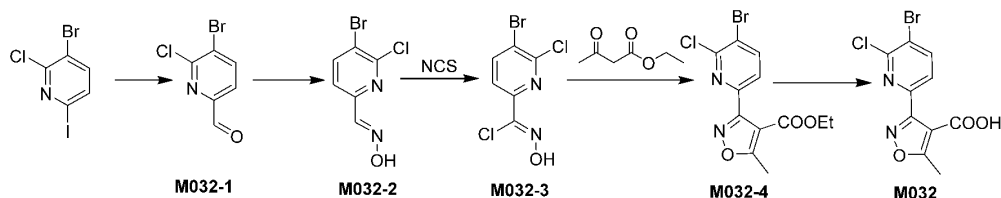
(1)室温下，将 5-溴-6-甲基吡啶-2-甲醛（4 g, 20.0 mmol）溶于乙醇（60 mL）和水（30 mL）中，加入盐酸羟胺（1.81 g, 26.0 mmol）和乙酸钠（2.46 g, 30.0 mmol）。反应液在室温下搅拌反应 0.5 小时。反应液直接过滤，滤液减压浓缩得到化合物 M031-1（2.8 g）。LC-MS: $[M+H]^+ = 214.95$ 。

(2)室温下，将化合物 M031-1（2.8 g, 15.4 mmol）溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺（15 mL）中，加入 *N*-氯代丁二酰亚胺（2.43 g, 18.23 mmol）。反应液在室温下搅拌反应 0.5 小时。向反应液中加入冰水（35 mL），过滤，滤饼减压浓缩得到化合物 M031-2（1.2 g）。LC-MS: $[M+H]^+ = 250.85$ 。

(3)室温下将乙酰乙酸乙酯（813.7 mg, 18.14 mmol）溶解在无水甲醇（30 mL）中，加入化合物 M031-2（1.2 g, 4.81 mmol）。反应液降温至 0°C，加入甲醇钠（0.98 mL, 5.29 mmol, 30% 甲醇溶液），反应液在 0°C 搅拌反应 0.25 小时，然后再加入甲醇钠（0.98 mL, 5.29 mmol, 30% 甲醇溶液）。反应液升温至室温后继续搅拌反应 0.5 小时。反应液加水（40 mL）稀释，用乙酸乙酯（30 mL×2）萃取两次。合并的有机相用水（30 mL）洗涤，饱和食盐水（50 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱（石油醚/乙酸乙酯=10/1）分离纯化得到化合物 M031-3（950 mg）。LC-MS: $[M+H]^+ = 324.95$ 。

(4)室温下, 将化合物 M031-3 (750 mg, 2.31 mmol) 溶解在甲醇 (7 mL) 和水 (3.5 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (379.2 mg, 9.24 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 0.5 小时。反应液减压浓缩除去甲醇, 残留物加水 (20 mL) 稀释, 水相用稀盐酸 (1M) 调节 pH 至 2~3, 用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取两次。合并有机相并用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 M031 (560 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 296.90$ 。

制备例 34 3-(5-溴-6-氯吡啶-2-基)-5-甲基异恶唑-4-羧酸 (M032) 的制备



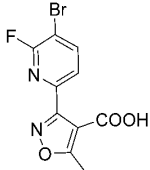
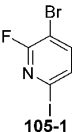
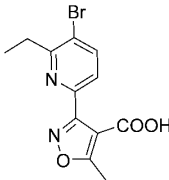
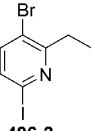
化合物 M032 的制备参照制备例 33 化合物 M031 的制备方法, 需要将其中的原料 5-溴-6-甲基吡啶-2-甲醛换成化合物 M032-1, 得到化合物 M032 (450 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 318.85$ 。

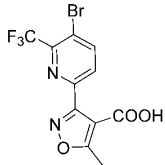
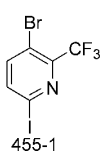
其中，化合物 M032-1 的制备方法如下：

室温下，将 3-溴-2-氯-6-碘吡啶（4.8 g, 15.0mmol）溶于无水四氢呋喃（60 mL），在氮气氛围中，反应液降温至-15℃，加入异丙基氯化镁（2M 的四氢呋喃溶液，8.3 mL，16.6 mmol），反应液在-15℃下搅拌反应 1 小时，然后加入 *N,N*-二甲基甲酰胺（1.65 g，22.62 mmol），搅拌反应 1 小时，然后升温至室温继续搅拌反应 1 小时。L 反应液冷却到 0℃，加入稀盐酸（10 mL, 3 M）淬灭反应，加入稀氢氧化钠水溶液（15%）调节溶液的 pH=9-10，加水（100 mL）稀释，用乙酸乙酯（70 mL×2）萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水（100 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱（石油醚/乙酸乙酯=15/1）分离纯化得到化合物 M032-1（1.6g）。

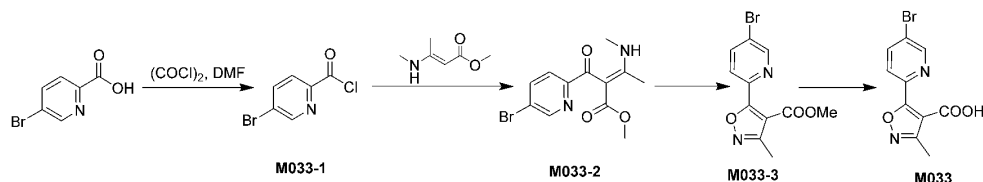
LCMS:[M+1]⁺ = 221.85。

参考制备例 34 的方法，制备下表中的化合物，需要将其中的原料 3-溴-2-氯-6-碘吡啶替换成下表对应的反应物：

编号	结构	LC-MS: [M+H] ⁺	反应物
491-5		300.85	 105-1
496-7		312.90	 496-2 其制备参照实施例 56 中化合物 218-5 的制备方法，需要将其中的 218-3 替换为 6-乙基吡啶-2-胺。

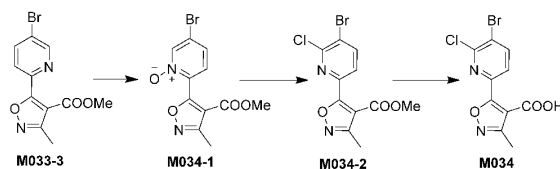
477-5		350.85	
-------	---	--------	---

制备例 35 5-(5-溴吡啶-2-基)-3-甲基异恶唑-4-羧酸 (M033) 的制备



化合物 M033 的制备参照制备例 15 化合物 M017 的制备方法, 需要将其中的化合物 M017-1 换成原料 5-溴-2-吡啶羧酸, 得到化合物 M033 (600 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 284.85$ 。

制备例 36 5-(5-溴-6-氯吡啶-2-基)-3-甲基异恶唑-4-羧酸 (M034) 的制备



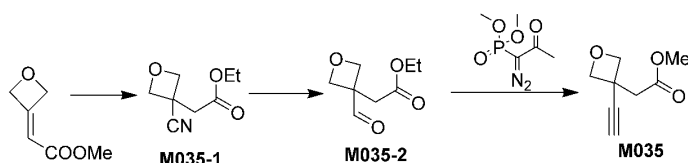
(1) 室温下, 将化合物 M033-3 (2 g, 6.73 mmol) 溶解于二氯甲烷 (20 mL) 中, 反应液降温到 0°C 后, 分批加入间氯过氧苯甲酸 (7.00 g, 33.65 mmol, 85%)。反应液在室温下搅拌反应 6 小时。反应液加入饱和亚硫酸钠 (50 mL) 淬灭。用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=3/2) 分离纯化, 得到化合物 M034-1 (1.6 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 312.95$ 。

(2) 室温下, 将化合物 M034-1 (1.6 g, 5.11 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (16 mL) 中, 反应液降温到 0°C, 滴加三氯氧磷 (4.70 g, 30.66 mmol)。反应缓慢升温至室温, 搅拌 0.5 小时, 然后升温到 50°C 继续搅拌反应 12 小时。反应液降到室温后, 加入饱和的亚硫酸钠水溶液 (30 mL) 淬灭, 加入饱和食盐水 (30 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (25 mL×2) 萃取两次。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=1/2) 分离纯化, 得到化合物 M034-2 (0.9 g)。

LC-MS: $[M+H]^+ = 332.90$ 。

(3) 室温下, 将化合物 M034-2 (0.9 g, 2.71 mmol) 溶解于甲醇 (9 mL) 和四氢呋喃 (9 mL) 中, 加入氢氧化锂 (0.33 g, 13.55 mmol) 的水 (3 mL) 溶液。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。反应液加水 (30 mL) 稀释, 减压浓缩除去甲醇和四氢呋喃。残留物用乙酸乙酯 (15 mL) 萃取, 水相用稀盐酸 (1M) 调节至 pH=5, 然后用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 M034 (850 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 318.90$ 。

制备例 37 化合物 M035 的制备

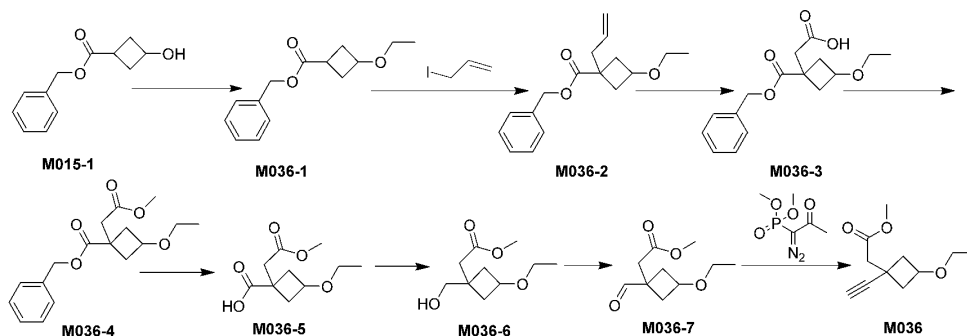


(1) 室温下, 将三甲基氧硅烷 (5.6 g, 56.28 mmol) 加入四丁基氟化铵 (14.7 g, 56.28 mmol) 中, 反应液在室温搅拌 0.5 小时后加入 2-(氧杂环丁-3-亚基)乙酸甲酯 (4.0 g, 28.14 mmol) 的四氢呋喃 (25 mL) 溶液。反应液升温到 50 °C 继续搅拌 3 小时。反应液降温到室温后, 倒入水 (50 mL) 中稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 纯化得到化合物 M035-1 (4.4 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 170.07$ 。

(2) 室温下, 将化合物 M035-1 (500 mg, 2.96 mmol) 溶于吡啶 (6 mL)、冰乙酸 (2 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入雷尼镍 (174 mg, 2.96 mmol)。反应液升温到 60 °C 搅拌 16 小时。反应液降温到室温后用乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 用稀盐酸 (30 mL×3) 洗涤, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL×3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 M035-2 (380 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 173.07$ 。

(3) 室温下, 将(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯 (637 mg, 3.31 mmol) 溶于甲醇 (10 mL), 反应液冷却到 0 °C 后, 加入碳酸钾 (764 mg, 5.53 mmol), 升至室温搅拌 0.5 小时。然后加入化合物 M035-2 (380 mg, 2.21 mmol)。反应液在室温下继续搅拌 16 小时。反应液倒入水 (30 mL) 中稀释, 用二氯甲烷 (30 mL×3) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 得到化合物 M035 (130 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 155.06$ 。

制备例 38 2-(3-乙氧基-1-乙炔基环丁基)乙酸甲酯 (化合物 M036) 的制备



(1) 室温下, 将化合物 M015-1 (15 g, 72.73 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (150 mL), 反应液冷却到 0 °C, 分批加入氢化钠 (4.36 g, 109.09 mmol, 60% 分散在矿物油中), 反应液在 0 °C 下搅拌反应 0.5 小时, 然后加入碘乙烷 (22.69 g, 145.46 mmol)。反应液升温到室温继续搅拌反应 2 小时。将反应液缓慢滴加到稀盐酸 (100 mL, 1M) 溶液中淬灭, 然后用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=20/1) 分离纯化得到化合物 M036-1 (8.1 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 235.05$ 。

(2) 室温下, 将化合物 M036-1 (8.1 g, 34.57 mmol) 溶于超干四氢呋喃 (400 mL), 加入烯丙基碘 (14.52 g, 86.42 mmol), 反应液降温到 -78 °C (干冰-乙酸乙酯浴), 缓慢加入双三甲基硅基氨基锂 (69.14

mL, 69.14 mmol, 1 M 的四氢呋喃溶液)。反应液缓慢升温到室温后继续反应 2 小时。反应液倒入饱和的氯化铵 (150 mL) 中淬灭, 用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=20/1) 分离纯化得到化合物 M036-2 (7.5 g, 包含顺反异构体)。LC-MS: $[M+H]^+ = 275.10$ 。

(3)室温下, 将化合物 M036-2 (5.5 g, 20.05 mmol) 溶于乙腈 (50 mL) 和水 (50 mL) 中, 加入高碘酸钠 (17.15 g, 80.2 mmol) 和三氯化钨 (420 mg, 2.01 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 2 小时, 然后加入高锰酸钾 (3.17 g, 20.05 mmol), 反应液在室温下继续搅拌反应 1 小时。反应液加入饱和的碳酸氢钠溶液 (30 mL) 淬灭, 过滤, 滤液中加入饱和的亚硫酸钠 (20 mL) 搅拌 15 分钟, 再次过滤, 滤液用稀盐酸 (1M) 水溶液调至 pH=5~6, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 M036-3 (3.5 g, 包含顺反异构体)。LC-MS: $[M+H]^+ = 293.05$ 。

(4)室温下, 将化合物 M036-3 (3.5 g, 11.97 mmol) 溶于甲醇 (30 mL), 缓慢加入氯化亚砷 (4.27 g, 35.91 mmol), 反应液回流 (65°C) 反应 2 小时。反应液降至室温后减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 得到化合物 M036-4 (3.5 g, 包含顺反异构体)。LC-MS: $[M+H]^+ = 307.10$

(5)室温下, 将化合物 M036-4 (3.5 g, 11.42 mmol) 溶于四氢呋喃 (35 mL) 中, 加入湿钨碳 (350 mg, 3.31 mmol, 10%), 湿氢氧化钨碳 (350 mg, 2.51 mmol, 20%)。在氢气氛围中, 反应液升温到 40°C 搅拌反应 2 小时。反应液通过硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 M036-5 (2.3 g, 粗品, 包含顺反异构体)。LC-MS: $[M+H]^+ = 217.05$ 。

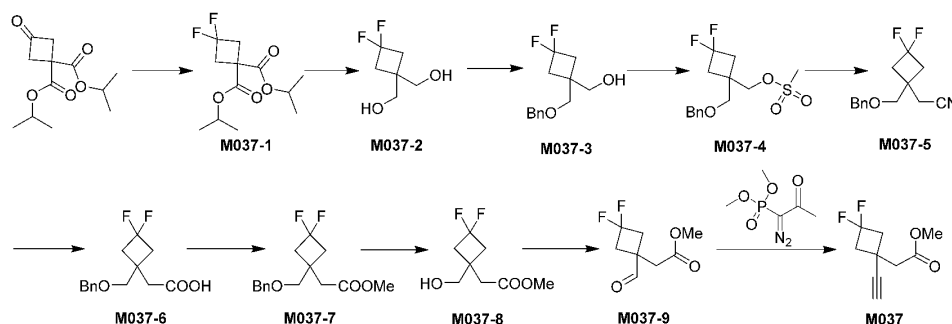
(6)室温下, 将化合物 M036-5 (2.3 g, 粗品) 溶于超干四氢呋喃 (25 mL) 中。在氮气氛围中, 反应液降温至 0°C, 滴加硼烷二甲硫醚络合物 (2.13 mL, 21.23 mmol, 10 M 的四氢呋喃溶液)。反应液升温至室温搅拌反应 2 小时。反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 得到化合物 M036-6 (1.3 g, 包含顺反异构体)。LC-MS: $[M+H]^+ = 203.05$ 。

(7)室温下, 将草酰氯 (1.34 mL, 15.82 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10 mL)。在氮气氛围中, 反应液降温至 -78°C (干冰-乙酸乙酯浴), 缓慢滴加二甲基亚砷 (2.25 mL, 31.64 mmol), 控制内部温度在 -70°C 以内。在此温度下, 反应液搅拌 0.5 小时, 然后滴加化合物 M036-6 (1.6 g, 7.91 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液, 控制内部温度在 -70°C 以内。反应液在 -78°C 下继续反应 1 小时。最后缓慢滴加三乙胺 (8.80 mL, 63.28 mmol), 控制内部温度在 -65°C 以内。滴加完成后, 反应液缓慢升温到室温后搅拌 1 小时。反应液中加入水 (50 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 得到化合物 M036-7 (1.5 g, 包含顺反异构体)。LC-MS: $[M+H]^+ = 201.05$

(8)室温下, 化合物 M036-7 (1.5 g, 7.49 mmol) 溶于甲醇 (15 mL), 反应液降温至 0°C, 加入碳酸钾 (1.24 g, 8.99 mmol) 后, 缓慢加入(1-重氨基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯 (1.58 g, 8.24 mmol)。反应液升温到室温后搅拌反应 2 小时。反应液中缓慢加水 (15 mL), 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 得到化合物 M036 (1.3 g, 包含顺反异构体)。LC-MS: $[M+H]^+$

=197.05

制备例 39 2-(1-乙炔基-3,3-二氟环丁基)乙酸甲酯(化合物 M037)的制备



(1)室温下, 3-氧代环丁烷-1,1-二羧酸二异丙酯(20 g, 82.55 mmol)溶于二氯甲烷(300 mL), 反应液降温至 0°C, 缓慢加入二乙氨基三氟化硫(33.3 g, 206.4 mmol)。反应液缓慢升温到室温后继续搅拌反应 24 小时。反应液缓慢倒入冷的(0°C)饱和碳酸钠溶液(200 mL)中淬灭, 用二氯甲烷(200 mL×2)萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=20/1)得到化合物 M037-1(18.6g)。LC-MS $[M+H]^+=265.12$ 。

(2)室温下, 将四氢铝锂(4.0 g, 105.6 mmol)溶于无水四氢呋喃(190 mL)中, 在氮气氛围中, 反应液降温到 0°C, 缓慢加入化合物 M037-1(18.6 g, 70.4 mmol)。反应液升温到 25 °C后继续搅拌反应 16 小时。反应液中依次加入水(50 mL)、50% 氢氧化钠溶液(20 mL)、水(100 mL)淬灭反应。反应液减压过滤, 滤饼用乙酸乙酯(100 mL)淋洗。滤液用乙酸乙酯(200 mL×2)萃取, 合并的有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/0)得到化合物 M037-2(6.8 g)。LC-MS $[M+H]^+=153.06$ 。

(3)室温下, 将化合物 M037-2(6.8 g, 44.7 mmol)溶解在无水四氢呋喃(70 mL)和 *N,N* 二甲基甲酰胺(70 mL)中。反应液降温至 0°C, 分批缓慢加入氢化钠(1.8 g, 44.7 mmol, 60%分散在矿物油中)。反应液在 0°C下搅拌 2 小时, 然后滴加溴化苄(7.65 g, 44.7 mmol)。反应液升温至室温后继续搅拌 1 小时。反应液中加入饱和氯化铵溶液(100 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(80 mL×3)萃取, 合并的有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=5/1)得到化合物 M037-3(5g)。LC-MS $[M+H]^+=243.11$ 。

(4)室温下, 化合物 M037-3(5 g, 20.7 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL)中, 反应液降温至 0°C, 加入三乙胺(2.5 g, 24.8 mmol)和甲基磺酰氯(2.6 g, 22.7mmol), 反应液在 0°C搅拌反应 2 小时。反应液加水(100 mL)淬灭, 用二氯甲烷(100 mL×2)萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物 M037-4(6 g)。LC-MS $[M+H]^+=321.09$ 。

(5)室温下, 化合物 M037-4(6 g, 18.7 mmol)溶于 *N,N* 二甲基甲酰胺(80 mL)中, 加入三甲基氰硅烷(3.72 g, 37.5 mmol)、四丁基氟化铵(9.8 g, 37.5mmol)。反应液升温至 130°C搅拌反应 2 小时。反应液降至室温, 加水(50 mL)稀释, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10/1)分离纯化, 得到化合物 M037-5(3.8 g)。LC-MS $[M+H]^+=252.11$ 。

(6)室温下, 化合物 M037-5 (3.8 g, 15.2 mmol) 溶于乙醇 (50 mL) 和水 (50 mL) 中, 加入氢氧化钾 (5.1 g, 90.8 mmol)。反应液升温至 100°C 搅拌反应 4 天。补加氢氧化钾 (1.5 g, 26.8 mmol), 反应液继续在 100°C 搅拌反应 16 小时。反应液降温到室温后, 减压浓缩除去乙醇。残留物用乙酸乙酯 (60 mL×3) 洗涤。水相用稀盐酸 (1 M) 调节到 pH=3~4, 然后用乙酸乙酯 (60 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 M037-6 (4 g)。LC-MS $[M+H]^+$ =271.11。

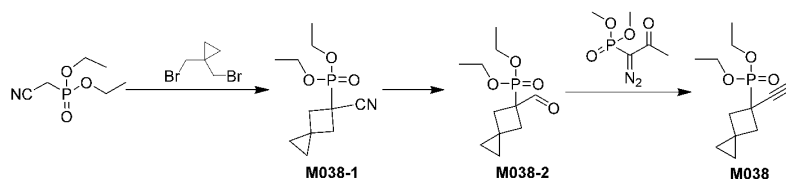
(7)室温下, 化合物 M037-6 (4 g, 14.8 mmol) 溶于甲醇 (90 mL), 反应液降温到 0°C, 缓慢加入氯化亚砷 (8.7 g, 73.1 mmol), 反应液升温至 80°C 继续搅拌反应 1 小时。反应液降至室温, 减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/1)得到化合物 M037-7 (3.7 g)。LC-MS $[M+H]^+$ =285.12。

(8)室温下, 将化合物 M037-7 (3.7 g, 13.0 mmol) 溶于甲醇 (40 mL), 加入湿钼碳 (0.69 g, 0.65 mmol, 10%)。在氢气氛围中, 反应液升温到 30°C 后继续搅拌反应 48 小时。反应液通过硅藻土减压过滤, 滤饼用甲醇 (40 mL) 洗涤, 滤液减压浓缩得到化合物 M037-8 (2.8 g, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+$ =195.08。

(9)室温下, 将草酰氯 (1.3 g, 10.3 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (20 mL)。在氮气氛围中, 反应液降温至 -78°C (干冰-乙酸乙酯浴), 缓慢滴加二甲基亚砷 (1.6 g, 20.6 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液, 控制内部温度在 -70°C 以内。在此温度下, 反应继续搅拌 0.5 小时, 然后滴加化合物 M037-8 (1.0 g, 5.15 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液, 控制内部温度在 -70°C 以内。反应液在此温度下继续反应 1 小时。然后缓慢滴加三乙胺 (4.2 g, 4.12 mmol), 控制内部温度在 -65°C 以内。滴加完成后, 反应液缓慢升温到室温后, 继续搅拌 1 小时。反应液中加入水 (30 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1)得到化合物 M037-9 (0.72 g)。LC-MS: $[M+H]^+$ =193.06。

(10)室温下, 化合物 M037-9 (0.72 g, 3.75 mmol) 溶于甲醇 (15 mL), 反应液降温至 0°C, 加入碳酸钾 (0.78 g, 5.63 mmol), 缓慢加入 (1-重氮基-2-氧代丙基)磷酸二甲酯 (1.8 g, 9.4 mmol)。反应液升温到室温后, 继续搅拌反应 1 小时。反应液中缓慢加水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=5/1)得到化合物 M037 (0.45 g)。LC-MS: $[M+H]^+$ =189.06。

制备例 40 (5-乙炔基螺[2.3]己-5-基)磷酸二乙酯 (化合物 M038) 的制备



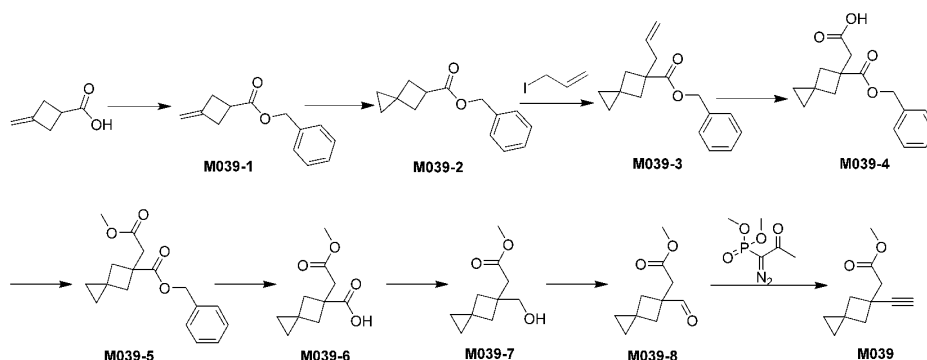
(1) 室温下, 将氰甲基磷酸二乙酯 (1.0 g, 5.60 mmol) 溶于乙腈 (10 mL), 加入 1,1-双溴甲基环丙烷 (1.23 g, 5.6 mmol)、苄基三乙基氯化铵 (130 mg, 0.56 mmol, TBAC) 和碳酸钾 (2.3 g, 16.80 mmol)。反应液升温到 80°C 搅拌反应 16 小时。反应液降温到室温后倒入水 (30 mL) 中稀释, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化得到化合物 M038-1 (0.9 g)。LCMS: $[M+H]^+$ =244.05。

(2) 室温下, 将 M038-1 (1.6 g, 6.58 mmol) 溶于吡啶 (20 mL)、冰乙酸 (10 mL) 和水 (10 mL) 中, 加入雷尼镍 (386 mg, 6.58 mmol)。反应液升温到 60°C 搅拌反应 4 小时。反应液降温到室温, 加

乙酸乙酯 (50 mL) 稀释后, 用稀盐酸 (50 mL×3, 1M) 洗涤, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL×3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 M038-2 (1.6 g 粗品)。LCMS: $[M+H]^+ = 247.10$ 。

(3) 室温下, 将(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯 (1.3 g, 6.71 mmol) 溶于甲醇 (30 mL), 反应液冷却到 0°C 后, 加入碳酸钾 (1.5 g, 11.17 mmol)。反应液升温到室温后继续搅拌 0.5 小时。然后再加入化合物 M038-2 (1.1 g, 4.47 mmol)。反应液继续在室温下搅拌反应 1 小时。反应液倒入水 (50 mL) 中淬灭, 用二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1)得到化合物 M038 (800 mg)。LCMS: $[M+H]^+ = 243.11$ 。

制备例 41 2-(5-乙炔基螺[2.3]己烷-5-基)乙酸甲酯 (化合物 M039) 的制备



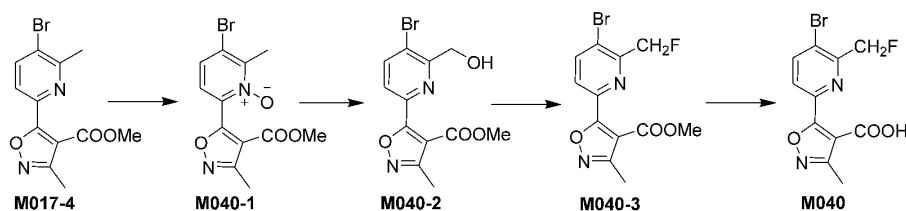
化合物 M039 的制备参考制备例 13 中化合物 M015 的制备方法, 需要将其中的中间体 M015-2 换成中间体 M039-2, 得到化合物 M039 (1 g) LC-MS: $[M+H]^+ = 179.05$ 。

其中, 中间体 M039-2 的制备方法如下:

(1) 室温下, 将 3-亚甲基环丁烷羧酸 (5 g, 44.59 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (50 mL), 加入溴化苄 (9 g, 53.51 mmol) 和碳酸钾 (9 g, 66.89 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 24 小时。反应液加水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和的食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 分离纯化得到化合物 M039-1 (9 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 203.10$ 。

(2) 室温下, 将二乙基锌 (11 g, 89.00 mmol) 分散于二氯甲烷 (100 mL), 在氮气氛围中, 反应液降温到 0°C 后, 滴加三氟乙酸 (3.3 mL, 44.50 mmol)。反应液在 0°C 下搅拌反应 15 分钟, 然后加入二碘甲烷 (48 g, 178.00 mmol), 反应液在 0°C 下搅拌反应 30 分钟, 最后加入 M039-1 (9 g, 44.50 mmol) 的二氯甲烷溶液。反应液在室温下搅拌反应 4 小时。反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (50 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷 (60 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=20/1)分离纯化得到化合物 M039-2 (8 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 217.05$ 。

制备例 42 5-(5-溴-6-(氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基异恶唑-4-羧酸(化合物 M040)的制备



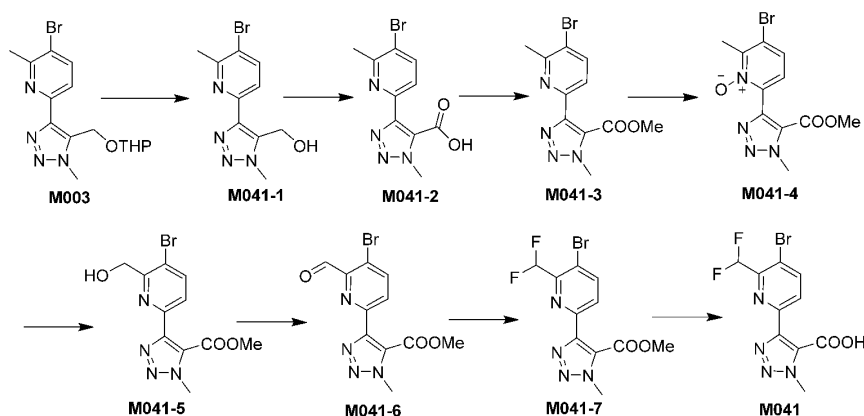
(1)室温下,将化合物 M017-4 (2.4 g, 7.71mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL), 反应液冷却到 0 °C, 加入间氯过氧苯甲酸 (4.0 g, 23.13 mmol, 85%纯度) 后, 反应液升至室温搅拌 16 小时。反应液加二氯甲烷 (50mL) 稀释后, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL×3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1)得到化合物 M040-1(1.7 g)。LCMS: $[M+H]^+ = 328.90$ 。

(2)室温下,将化合物 M040-1 (1.7 g, 5.20 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL), 加入三氟乙酸酐 (5.5 g, 26 mmol)。反应液在室温下搅拌 16 小时。反应液减压浓缩, 残留物用乙酸乙酯 (30mL) 稀释, 然后加入饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL), 混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后分液, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=5/1)得到化合物 M040-2 (1.5 g)。LCMS: $[M+H]^+ = 326.85$ 。

(3)室温下,将化合物 M040-2 (500 mg, 1.53 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 反应液降温到 0 °C, 加入二乙胺基三氟化硫 (247 mg, 1.53 mmol)。反应液在 0°C搅拌反应 1 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 中淬灭, 用二氯甲烷 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1)得到化合物 M040-3 (250 mg)。LCMS: $[M+H]^+ = 328.85$ 。

(4)室温下,将化合物 M040-3 (250 mg, 0.76 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 和水 (3 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (96 mg, 2.28 mmol)。反应液在室温搅拌 1 小时。反应液加水 (10 mL) 稀释后, 减压浓缩除去甲醇。残留物用二氯甲烷 (10 mL×3) 洗涤, 水相用稀盐酸 (1M) 调节至 pH=3~4, 减压抽滤, 滤饼减压干燥得到化合物 M040 (230 mg)。LCMS: $[M+H]^+ = 316.90$ 。

制备例 43 4-(5-溴-6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸(化合物 M041)的制备



(1)室温下,将化合物 M003 (6.0 g, 16.34 mmol) 溶解在甲醇 (60 mL) 中, 加入 4-甲基苯磺酸吡

啉 (4.1 g, 16.34 mmol)。反应液升温到 60°C 后搅拌 1 小时。反应液降温到室温后, 减压浓缩。残留物加水 (60 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (40 mL×2)。合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (60 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (60 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 M041-1 (4.5 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 282.95$ 。

(2) 室温下, 将化合物 M041-1 (600 mg, 2.1 mmol) 溶解在乙腈 (6 mL) 和水 (4.5 mL) 中, 加入高锰酸钾 (664 mg, 4.2 mmol)。反应液在室温下搅拌 22 小时。反应液中加入氢氧化钠水溶液 (10 mL, 2M), 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。水相用稀盐酸 (1M) 调节至 pH=2-3, 过滤, 滤饼用水 (10 mL) 淋洗后, 减压浓缩, 得到化合物 M041-2 (476 mg, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 298.85$ 。

(3) 室温下, 将化合物 M041-2 (1.0 g, 3.37 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 和二氯甲烷 (5 mL) 中, 缓慢滴加三甲基硅基重氮甲烷的正己烷溶液 (3.37 mL, 6.74 mmol, 2M)。反应液于室温下搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 分离纯化得到化合物 M041-3 (800 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 310.90$ 。

(4) 室温下, 将化合物 M041-3 (800 mg, 2.57 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 缓慢加入间氯过氧苯甲酸 (443.5 mg, 2.57 mmol, 85% 纯度)。反应液于室温搅拌反应 16 小时。反应液中加入碳酸钠溶液 (20 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (20 mL×3) 洗涤, 合并的有机相用水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 分离纯化得到化合物 M041-4 (700 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 326.95$ 。

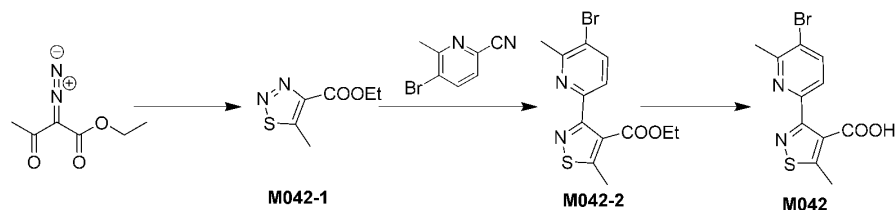
(5) 室温下, 将化合物 M041-4 (600 mg, 1.83 mmol) 溶于二氯甲烷 (18 mL), 缓慢滴加三氟乙酸酐 (1921.77 mg, 9.15 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 16 小时。反应液中加入甲醇 (10 mL) 和饱和的碳酸氢钠溶液 (30 mL), 混合溶液在室温下搅拌 2 小时, 然后用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 合并的有机相用水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 分离纯化得到化合物 M041-5 (470 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 326.90$ 。

(6) 室温下, 将化合物 M041-5 (420 mg, 1.28 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 缓慢加入戴斯-马丁试剂 (651 mg, 1.54 mmol)。反应液于室温下搅拌反应 6 小时。反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL), 在室温下搅拌 2 小时, 然后用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 M041-6 (330 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 324.90$ 。

(7) 室温下, 将化合物 M041-6 (280 mg, 0.86 mmol) 溶于二氯甲烷 (6 mL), 缓慢滴加二乙胺基三氟化硫 (555 mg, 3.44 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 2 小时。反应液加入到饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 淬灭。然后用二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取, 合并的有机相用水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=4/1) 分离纯化得到化合物 M041-7 (260 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 346.90$ 。

(8) 室温下, 将化合物 M041-7 (260 mg, 0.75 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 和水 (3 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (157 mg, 3.75 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 4 小时。反应液加水 (5 mL) 稀释, 减压浓缩, 残留溶液的 pH 用稀盐酸 (1 M) 调节至 5~6。减压过滤, 滤饼用水 (10 mL) 淋洗。滤饼减压干燥得到化合物 M041 (220 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 332.90$ 。

制备例 44 3-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-5-甲基异噻唑-4-羧酸(化合物 M042)的制备

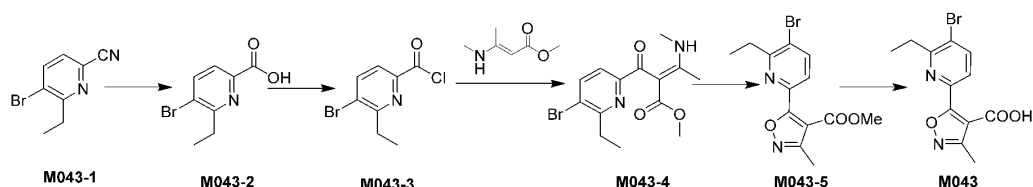


(1) 室温下, 将 2-重氮-3-氧代丁酸乙酯 (1 g, 6.4 mmol) 加入甲苯 (15 mL) 中溶解, 加入劳森试剂 (3.11 g, 7.68 mmol), 在氮气氛围中, 反应液加热到 100 °C 搅拌反应 16 小时。反应液冷却到室温后, 倒入水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1~5/1) 分离纯化, 得到化合物 M042-1 (0.82 g)。LC-MS: $[M+H]^+=172.95$ 。

(2) 室温下, 将化合物 M042-1 (600 mg, 3.48 mmol)、5-溴-6-甲基吡啶-2-甲腈 (686 mg, 3.48 mmol)、环辛二烯二氯化钨(II) (24.4 mg, 0.0870 mmol) 和 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁 (116 mg, 0.210 mmol) 加入到氯苯 (9 mL) 中, 在氮气氛围中, 反应液升温到 130 °C 搅拌反应 1 小时。反应液冷却到室温, 加入饱和食盐水 (15 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=8/1) 分离纯化, 得到化合物 M042-2 (1.08 g)。LC-MS: $[M+H]^+=342.90$ 。

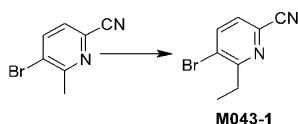
(3) 室温下, 将化合物 M042-2 (800 mg, 2.34 mmol) 溶解于甲醇 (5 mL) 和四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (295 mg, 7.02 mmol) 的水 (2.5 mL) 溶液。反应液在室温下搅拌反应 16 小时。向反应液中加入水 (10 mL) 稀释, 减压浓缩。残留物加入乙酸乙酯 (10 mL) 萃取。水相用 1M 的盐酸调节至 pH=5, 减压过滤, 滤饼依次用水 (5 mL×2)、乙醇 (5 mL×2) 和石油醚 (5 mL×2) 淋洗。减压干燥得到化合物 M042 (560 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=314.85$ 。

制备例 45 5-(5-溴-6-乙基吡啶-2-基)-3-甲基异恶唑-4-羧酸 (化合物 M043) 的制备



化合物 M043 的制备参考制备例 15 中化合物 M017 的制备方法, 需要将其中的原料 5-溴-6-甲基吡啶-2-甲腈换成 M043-1, 得到化合物 M043 (500 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=310.95$ 。

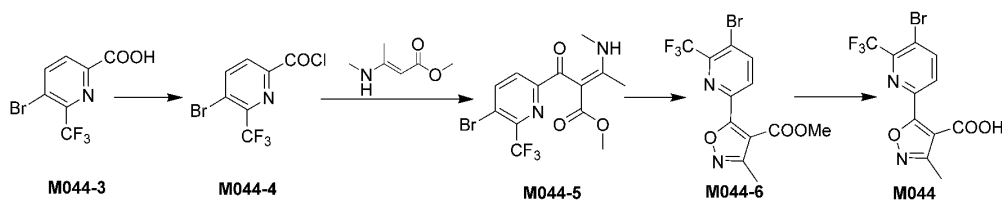
其中, 化合物 M043-1 的制备方法如下:



室温下, 将 5-溴-6-甲基吡啶-2-甲腈 (5.00 g, 25.4 mmol) 溶解于无水四氢呋喃 (100 mL), 在氮气氛围中, 冷却到 -50 °C, 缓慢滴加 双三甲基硅基胺基锂 (8.37 g, 50.0 mmol, 1M 的四氢呋喃溶液), 反

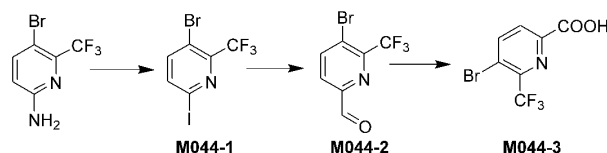
应液在此温度 (-50 °C) 搅拌反应 0.5 小时。将温度降到 -70 °C 继续反应 1 小时, 然后滴加碘甲烷 (7.20 g, 50.8 mmol)。反应液在此温度 (-70 °C) 下继续反应 1 小时。反应液缓慢升温到 0 °C, 加入饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 淬灭反应。用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 分离纯化, 然后经高效液相色谱纯化 (0.1% 氨水条件) 制备分离得到化合物 M043-1 (1.09 g)。LC-MS: $[M+H]^+=212.90$ 。

制备例 46 5-(5-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-甲基异恶唑-4-羧酸 (化合物 M044) 的制备



化合物 M044 的制备参考制备例 15 中化合物 M017 的制备方法, 需要将其中的化合物 M017-1 换成化合物 M044-3, 得到化合物 M044 (400 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=352.90$ 。

其中, 化合物 M044-3 的制备方法如下:



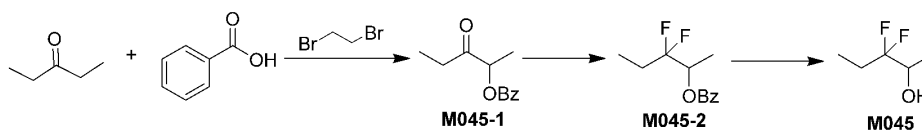
(1) 室温下, 将 5-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (20 g, 83.1 mmol) 溶解在四氢呋喃 (200 mL) 中, 加入碘化亚铜 (23.7 g, 124.2 mmol)、二碘甲烷 (177.3 g, 53.3 mmol) 和亚硝酸叔丁酯 (34.1 g, 331.2 mmol)。反应液升温到 80 °C 后搅拌反应 1 小时。反应液冷却到室温, 过滤, 滤液中加入乙酸乙酯 (400 mL) 稀释, 用水 (200 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1/0) 得到化合物 M044-1 (9 g)。LC-MS: $[M+H]^+=351.84$ 。

(2) 室温下, 将化合物 M044-1 (8 g, 22.8 mmol) 溶解在四氢呋喃 (100 mL) 中, 在氮气氛围中, 反应液降温到 -15 °C (冰盐浴), 然后滴加异丙基氯化镁 (25 mL, 25.0 mmol, 1M 的四氢呋喃溶液)。反应液在此温度下搅拌 1 小时, 滴加 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2.5 g, 34.1 mmol)。反应液搅拌 1 小时后升至室温继续反应 1 小时。反应液加入稀盐酸 (20 mL, 3M) 淬灭, 用氢氧化钠溶液 (15%) 调节至 pH=9, 加入水 (200 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=20/1) 得到化合物 M044-2 (4.1 g)。LC-MS: $[M+H]^+=253.94$ 。

(3) 室温下, 将化合物 M044-2 (1.40 g, 5.51 mmol) 溶解于乙腈 (14 mL) 和水 (14 mL) 中, 加入高锰酸钾 (1.74 g, 11.0 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 4 小时。反应液中加入乙酸乙酯 (20 mL), 滴加饱和的亚硫酸钠溶液至紫红色褪去, 再滴加 15% 的氢氧化钠水溶液 (4 mL), 剧烈搅拌 10 分钟。反应液减压过滤, 滤饼用水 (50 mL×2) 淋洗, 滤液分液, 水相用稀盐酸 (1M) 调节至 pH=5, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤

液减压浓缩得到化合物 M044-3 (1.26 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 270.00$ 。

制备例 47 3,3-二氟戊-2-醇 (化合物 M045) 的制备

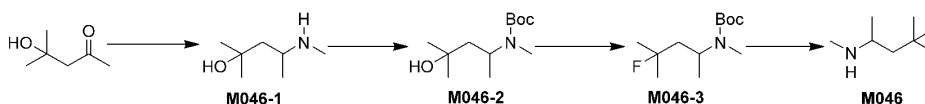


(1) 室温下, 将 3-戊酮 (125 mL, 1.18 mol)、苯甲酸 (6.0 g, 49.13 mmol) 和 1,2-二溴乙烷 (13.84 g, 73.70 mmol) 加入反应瓶中, 加入碘化钾 (1.63 g, 9.83 mmol) 和碳酸钾 (10.19 g, 73.70 mmol)。在氧气的氛围中, 反应液升温到 60°C 后继续搅拌 20 小时。反应液降温到室温, 加水 (100 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 分离纯化得到化合物 M045-1 (2.9 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 207.10$ 。

(2) 室温下, 将化合物 M045-1 (2.9 g, 14.06 mmol) 溶解于二氯甲烷 (30 mL), 反应液降温到 0°C 后, 滴加二乙胺基三氟化硫 (6.8 g, 42.18 mmol)。滴加完成后, 反应液升到 40°C 后搅拌反应 16 小时。反应液降到室温, 倒入饱和碳酸氢钠溶液 (50 mL) 淬灭。用二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 分离纯化得到化合物 M045-2 (2.4 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 229.06$ 。

(3) 室温下, 将化合物 M045-2 (1.0 g, 4.38 mmol) 溶解于甲醇 (7 mL) 和水 (3 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (0.92 g, 21.91 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。反应液中加入水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液室温减压浓缩得到化合物 M045 (335 mg)。C-MS: $[M+H]^+ = 125.07$ 。

制备例 48 4-氟-N,4-二甲基戊-2-胺 (化合物 M046) 盐酸盐的制备



(1) 室温下, 将二丙酮醇 (5 g, 43.04 mmol) 和甲胺盐酸盐 (7.56 g, 111.90 mmol) 溶解在二氯甲烷 (100 mL) 中, 搅拌下向反应液中加入三乙胺 (11.32 g, 111.90 mmol), 然后加入冰乙酸 (5.17 g, 86.08 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 30 分钟, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (25.54 g, 120.51 mmol), 在室温下搅拌反应 16 小时。反应液倒入碳酸氢钠的饱和溶液 (100 mL) 中淬灭, 用二氯甲烷 (100 mL×3) 萃取, 合并的有机相依次用水 (100 mL)、饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 M046-1 (2 g, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 132.10$ 。

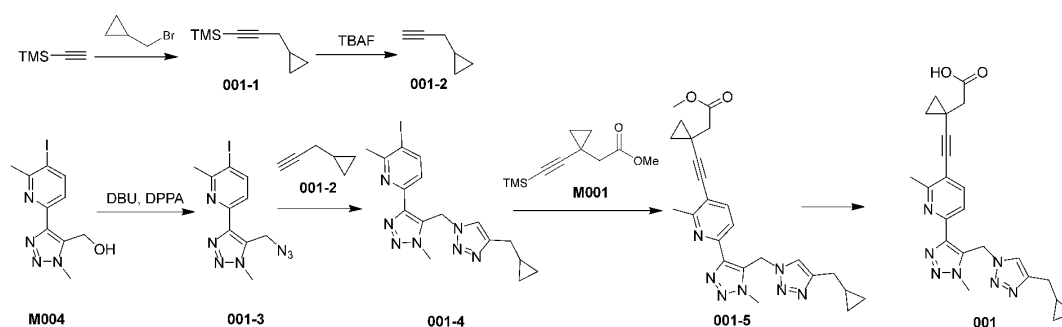
(2) 室温下, 将化合物 M046-1 (2 g, 15.24 mmol) 和三乙胺 (2.31 g, 22.86 mmol) 溶解在二氯甲烷 (20 mL) 中, 反应液降温到 0°C, 在搅拌下, 滴加二碳酸二叔丁酯 (3.99 g, 18.29 mmol), 室温反应 1 小时。反应液加水 (50 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用水 (30 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 分离纯化, 得到化合物 M046-2 (1.3 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 232.15$ 。

(3) 室温下, 将化合物 M046-2 (300 mg, 1.3 mmol) 溶解于二氯甲烷 (2 mL), 反应液降温到 -78°C (干冰-乙酸乙酯浴) 后, 滴加二乙胺基三氟化硫 (314 mg, 1.95 mmol)。滴加完成后, 反应液在

-78°C下搅拌反应1小时。反应液中加入饱和的碳酸氢钠水溶液(20 mL)淬灭,用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并有机相并用无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10/1)分离纯化得到化合物 M046-3 (400 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 234.10$ 。

(4) 室温下,将化合物 M046-3 (400 mg, 1.71 mmol) 溶解于二氯甲烷(5 mL),加入氯化氢的乙酸乙酯溶液(5 mL, 4M)。反应液在室温下搅拌反应2小时。反应液减压浓缩得到化合物 M046 的盐酸盐(200 mg, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 134.15$ 。

实施例1 2-(1-((6-(5-((4-(环丙基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 001)的制备



(1) 室温下,将三甲基硅烷基乙炔(3.70 g, 37.75 mmol)溶解在无水四氢呋喃(20 mL)中。置换氮气,在氮气的氛围中,将反应液降温至-78°C,然后滴加正丁基锂(16.4 mL, 40.90 mmol, 2.5 M)。滴加完成后,反应液继续在-78°C搅拌1小时。在此温度下,滴加溴甲基环丙烷(4.25 g, 31.46 mmol)和六甲基磷酰三胺(6.20 g, 34.61 mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液。控制内温在-70°C以内。滴加完成后,反应液在-78°C搅拌1小时,然后升至室温继续搅拌16小时。所得反应液加饱和氯化铵水溶液(30 mL)淬灭,加水(10 mL)稀释,用乙醚(40 mL)萃取,合并有机相。所得有机相用饱和氯化钠水溶液(50 mL)洗涤,用水(40 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(纯石油醚)分离纯化得到化合物 001-1(3.4 g, 粗品)。

(2) 室温下,将化合物 001-1(2.90 g, 19.08 mmol)溶解于无水四氢呋喃(30 mL)中,加入四丁基氟化铵(8.8 g, 28.62 mmol)。反应液在室温条件搅拌4小时。所得反应液加饱和氯化铵水溶液(30 mL)洗涤,所得有机相用无水硫酸钠干燥后,过滤。所得滤液减压浓缩,得到化合物 001-2 的四氢呋喃溶液(30 mL)。

(3) 室温下,将化合物 M004(980 mg, 2.97 mmol)溶于无水四氢呋喃(15 mL)中。反应液冷却到0°C后,依次加入叠氮磷酸二苯酯(1.22 g, 4.45 mmol), 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(677 mg, 4.45 mmol)。反应液升温到室温后继续搅拌16小时。所得反应液加水(20 mL)稀释,用乙酸乙酯(20 mL)萃取,合并有机相。所得有机相用饱和氯化钠水溶液(30 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离纯化得化合物 001-3(1.00 g)。LC-MS $[M+H]^+ = 355.95$ 。

(4) 室温下,将化合物 001-3(1.00 g, 2.82 mmol)溶解在叔丁醇(10 mL), 四氢呋喃(10 mL)和水(10 mL)的混合溶剂中,加入化合物 001-2(第二步所得的化合物 001-2 的四氢呋喃溶液)。反应液在室温下搅拌

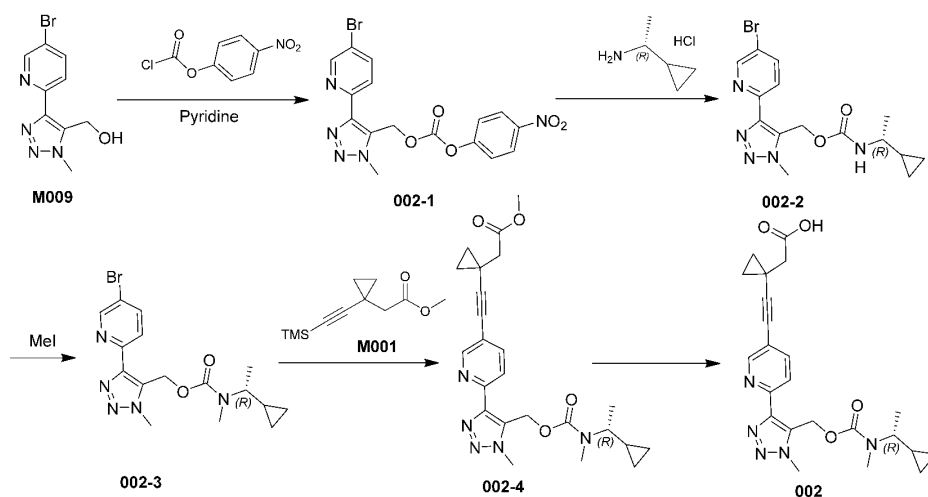
48 小时。所得反应液直接减压浓缩，残留物加水(20 mL)稀释，用乙酸乙酯(20 mL)萃取，合并有机相。所得有机相用饱和氯化钠水溶液(30 mL)洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离纯化得化合物 001-4(110 mg)。LC-MS $[M+H]^+=436.05$ 。

(5)室温下，将化合物 001-4(110 mg, 0.25 mmol)溶解于 1,4-二氧六环(3 mL)中，加入 M001(212 mg, 1.01 mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(18 mg, 0.03 mmol)、碳酸钾(70 mg, 0.56 mmol)、三乙胺(77 mg, 0.76 mmol)、碘化亚铜(10 mg, 0.05 mmol)和氟化铯(154 mg, 1.01 mmol)。置换氮气，在氮气的氛围中升温至 90℃搅拌 5 小时。反应液降温到室温，然后加水(10 mL)稀释，用乙酸乙酯(10 mL)萃取，合并有机相。所得有机相用饱和氯化钠水溶液(10 mL)洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离纯化得化合物 001-5(100 mg)。LC-MS $[M+H]^+=446.15$ 。

(6)室温下，将化合物 001-5(100 mg, 0.23 mmol)溶解在甲醇(3 mL)和水(1 mL)的混合溶剂中，加入一水合氢氧化锂(50 mg, 1.13 mmol)。反应液升温到 50℃后搅拌 1 小时。所得反应液降温到室温，加稀盐酸(1M)调节至 pH=6-7 后，减压浓缩。所得残留物经高效液相色谱(0.1%盐酸)分离纯化后，冷冻干燥得到化合物 001(7.5 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=432.15$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 2.38 (s, 2H), 1.01 (s, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.41 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.12 (d, $J=4.4$ Hz, 2H)。

实施例 2 (R)-2-(1-((6-(5-(((1-环丙基乙基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 002)的制备



(1)室温下，将化合物 M009(2.0 g, 7.5 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中，所得溶液降温到 0℃后加入 4-硝基苯基氯甲酸酯(3.0 g, 14.9 mmol)，吡啶(1.2 g, 14.9 mmol)。反应液升温到室温搅拌 2 小时。将所得反应液加水(20 mL)稀释，用二氯甲烷(20 mL)萃取，合并有机相。所得有机相用饱和食盐水(40 mL)洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤，所得滤液减压浓缩得到化合物 002-1(3.8 g)。LC-MS: $[M+H]^+=433.95$ 。

(2)室温下,将化合物 002-1(400 mg, 0.92 mmol)溶解于二氯甲烷(2 mL)中,加入 N,N-二异丙基乙胺(178 mg, 1.38 mmol)和(R)-1-环丙基乙胺盐酸盐(140 mg, 1.15 mmol),反应液在室温下搅拌 1 小时。所得反应液中加入水(5 mL)稀释,用二氯甲烷(5 mL)萃取,合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2/1)分离纯化得到化合物 002-2(290 mg)粉末。LC-MS: $[M+H]^+ = 382.00$ 。

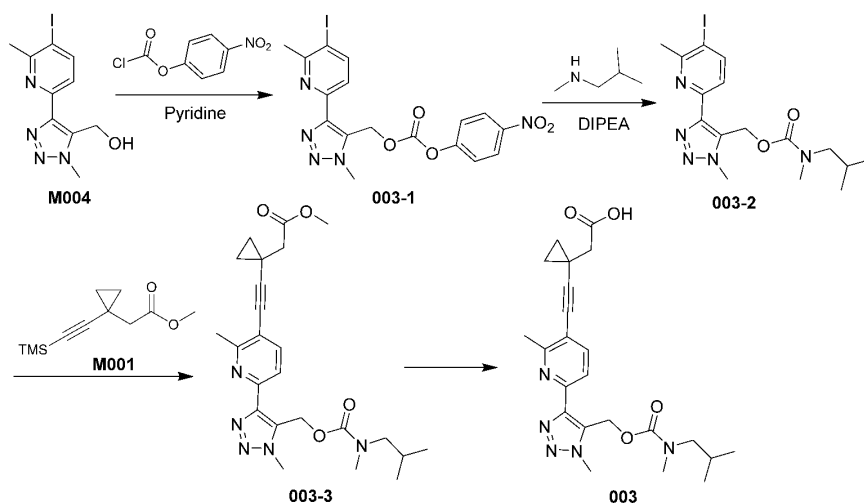
(3)室温下,将化合物 002-2(290 mg, 0.77 mmol)溶解于乙腈(3 mL),加入氢氧化钾(129 mg, 2.3 mmol)和碘甲烷(327 mg, 2.3 mmol)。反应液在室温下搅拌 3 小时。所得反应液减压过滤,滤饼用乙腈(15 mL)淋洗。将所得滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2/1)分离纯化得到化合物 002-3(190 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 394.00$ 。

(4)室温下,将化合物 002-3(190 mg, 0.48 mmol)溶解在 1,4-二氧六环(3 mL)中,加入双(三苯基膦)二氯化钯(34 mg, 0.048 mmol),碘化亚铜(9 mg, 0.048 mmol), M001(80 mg, 0.58 mmol)和三乙胺(145 mg, 1.44 mmol)。氮气置换,反应液在氮气的氛围中升温到 80 °C 搅拌 1 小时。所得反应液降温到室温,加水(10 mL)稀释,用乙酸乙酯(10 mL)萃取两次,合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2/1)分离纯化得到化合物 002-4(170 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 452.15$ 。

(5)室温下,将化合物 002-4(260 mg, 0.58 mmol)溶解于甲醇(2 mL)和四氢呋喃(2 mL)的混合溶剂中,加入一水合氢氧化锂(73 mg, 1.73 mmol)的水(0.5 mL)溶液。反应液升温到 40 °C 后搅拌 2 小时。所得反应液降温到室温,用稀盐酸(1 M)调节溶液 pH=7,然后减压浓缩。所得残留物加入水(5 mL)稀释,用稀盐酸(1 M)调节溶液 pH=5。然后用乙酸乙酯(5 mL)萃取,合并的有机相用无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液减压浓缩。残留物经高效液相色谱(0.1%盐酸)制备分离,冻干得到化合物 002(65 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 438.15$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.84 (m, $J = 8.4$ 1H), 5.64 – 5.59 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 2.74 – 2.71 (m, 3H), 2.45 (s, 2H), 1.06 (m, $J = 6.4$ 5H), 0.94 (m, $J = 6.8$ 3H), 0.53 – 0.15 (m, 4H)。

实施例 3 2-(1-((6-(5-(((异丁基(甲基)氨基甲酰)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 003)的制备



(1)室温下,将 M004(1.17 g, 3.54 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中。所得溶液冷却到 0℃后加入 4-硝基苯基氯甲酸酯(1.4 g, 7.08 mmol),吡啶(560 mg, 7.08 mmol)。反应液升温到室温搅拌反应 2 小时。所得反应液加水(15 mL)稀释,用二氯甲烷(20 mL)萃取,合并有机相。所得有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)分离纯化得到化合物 003-1(1.4 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 496.00$ 。

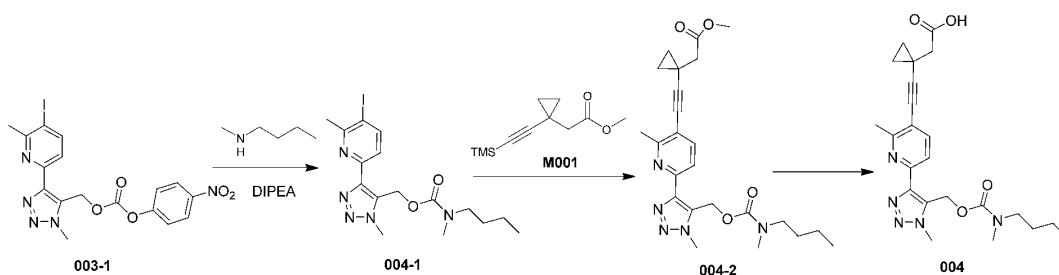
(2)室温下,将化合物 003-1(441 mg, 0.89 mmol), N-甲基异丁基胺(93 mg, 1.07 mmol), N,N-二异丙基乙胺(344 mg, 2.67 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL)中。反应液在室温搅拌反应 1 小时。所得反应液加水(15 mL)稀释,用二氯甲烷(20 mL)萃取,合并有机相。所得有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥后,过滤,所得滤液减压浓缩得到化合物 003-2(350 mg, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 444.08$ 。

(3)室温下,将化合物 003-2(226 mg, 0.51 mmol), M001(214 mg, 1.02 mmol), 三乙胺(154 mg, 1.53 mmol), 碳酸钾(141 mg, 1.02 mmol), 氟化铯(310 mg, 2.04 mmol), 双(三苯基膦)二氯化钯(36 mg, 0.051 mmol)和碘化亚铜(19 mg, 0.102 mmol)溶于 1,4-二氧六环(6 mL)中。在氮气氛围中,反应液升温到 90℃后继续搅拌反应 4 小时。向所得反应液加水(10 mL),用乙酸乙酯(20 mL)萃取,合并有机相。所得有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)分离纯化得到化合物 003-3(150 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 454.20$ 。

(4)室温下,将化合物 003-3(150 mg, 0.33 mmol)溶解在甲醇(6 mL)和水(2 mL)的混合溶剂中,加入一水合氢氧化锂(42 mg, 0.99 mmol)。反应液在室温下搅拌 16 小时。向所得反应液中加稀盐酸(1M)调节至 pH=5~6 后,减压浓缩。所得残留物经高效液相色谱(0.1%氨水)分离纯化后,冻干得到化合物 003(36.3 mg)。LC-MS $[M+H]^+ = 440.15$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.18 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.01 – 3.00 (m, 1H), 2.90 – 2.89 (m, 1H), 2.76 (d, $J = 20.0$ Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 1.85 – 1.69 (m, 1H), 1.06 (s, 2H), 0.95 (s, 2H), 0.85 – 0.79 (m, 3H), 0.63 – 0.62 (m, 3H)。

实施例 4 2-(1-((6-(5-(((丁基(甲基)氨基甲酰)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 004)的制备



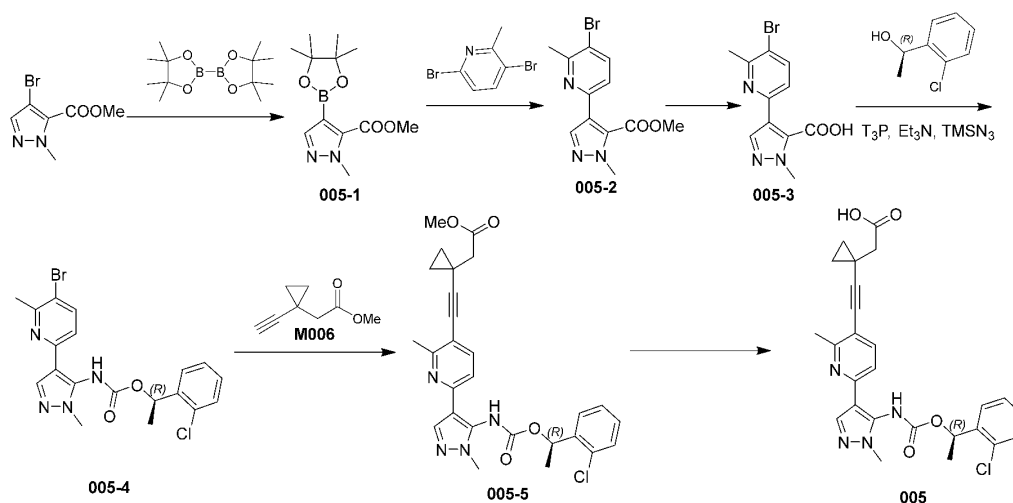
(1)室温下, 将化合物 003-1(555 mg, 1.12 mmol), N-甲基丁胺(107 mg, 1.23 mmol), N,N-二异丙基乙胺(433 mg, 3.36 mmol)于二氯甲烷(10 mL)中。反应液在室温搅拌反应 1 小时。将所得反应液加水(15 mL)稀释, 用二氯甲烷(20 mL)萃取, 合并有机相。将所得有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 004-1(600 mg, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 444.08$ 。

(2)室温下, 将化合物 004-1(111 mg, 0.25 mmol), M001(105 mg, 0.50 mmol), 三乙胺(76 mg, 0.75 mmol), 碳酸钾(69 mg, 0.50 mmol), 氟化铯(152 mg, 1.00 mmol), 双(三苯基膦)二氯化钯(17 mg, 0.025 mmol)和碘化亚铜(9.5 mg, 0.05 mmol)溶解在 1,4-二氧六环(4 mL)中。在氮气的氛围中, 将反应液升温到 90°C 后搅拌反应 4 小时。所得反应液加水(10 mL)稀释, 用乙酸乙酯(10 mL)萃取, 合并有机相, 所得有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)分离纯化得到化合物 004-2(100 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 454.15$ 。

(3)室温下, 将化合物 004-2(100 mg, 0.22 mmol)溶解在甲醇(4 mL)和水(1 mL)的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂(28 mg, 0.66 mmol)。反应液在室温下搅拌 16 小时。所得反应液用稀盐酸(1M)酸化至 pH=6~7, 然后减压浓缩。所得残留物经高效液相色谱(0.1%氨水条件)分离纯化后, 冷冻干燥得到化合物 004(10.6 mg)。LC-MS $[M+H]^+ = 440.15$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.80 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.14 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.71 (d, $J = 20.0$ Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 2H), 1.38 – 1.37 (m, 1H), 1.19 – 1.18 (m, 2H), 1.03 – 0.97 (m, 3H), 0.91 – 0.90 (m, 2H), 0.84 – 0.83 (m, 1H), 0.63 – 0.60 (m, 2H)。

实施例 5 (R)-2-(1-((6-(5-(((1-(2-氯苯基)乙氧基)糠基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 005)的制备



(1)室温下,将4-溴-1-甲基吡唑-5-羧酸甲酯(2.2 g, 10 mmol)和双联硼酸频那醇酯(6.8 g, 27 mmol)溶于1,4-二氧六环(60 mL)中,加入醋酸钾(4.9 g, 50 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(1464 mg, 2 mmol)。氮气置换,在氮气氛围中,反应液升温到90 °C搅拌4小时。然后将所得反应液降到室温,减压浓缩后得到化合物005-1(16g, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 267.00$ 。

(2)室温下,将化合物005-1(16g, 粗品)和2,5-二溴-6-甲基吡啶(5.0 g, 20 mmol)溶于1,4-二氧六环(60 mL)和水(15 mL)的混合溶剂中。加入碳酸钠(3.2 g, 30 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(732 mg, 1 mmol)。氮气置换,在氮气氛围中,反应液升至100 °C搅拌1.5小时。然后将反应液降到室温,加水(100 mL)稀释,用乙酸乙酯(50 mL)萃取,合并有机相。将所得有机相用饱和食盐水(60 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液减压浓缩得到化合物005-2(4.5 g, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 311.90$ 。

(3)室温下,将化合物005-2(4.5 g, 粗品)溶于甲醇(45 mL)和水(15 mL)混合溶剂中,加入一水合氢氧化锂(2.1 g, 50 mmol)。反应液升温到60 °C搅拌1小时。然后将所得反应液降温到室温,减压浓缩。所得残留物加水(50 mL)稀释,用乙酸乙酯(50 mL)萃取,合并水相。所得水相用稀盐酸(1 M)调节pH=3,过滤,滤饼用水(20 mL)淋洗后,将所得滤饼减压干燥得到化合物005-3(888 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 295.85$ 。

(4)室温下,将化合物005-3(888 mg, 3 mmol)溶于无水四氢呋喃(15 mL)中,加入1-丙基磷酸酐(2.9 g, 4.5 mmol, 50%的乙酸乙酯溶液),叠氮基三甲基硅烷(518 mg, 4.5 mmol)和三乙胺(606 mg, 6 mmol)。反应液在室温下搅拌0.5小时,然后加入(R)-1-(2-氯苯基)乙醇(707 mg, 4.5 mmol)。反应液升温70 °C继续搅拌1小时。然后将所得反应液降到室温后减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)分离纯化得到化合物005-4(800 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 450.75$ 。

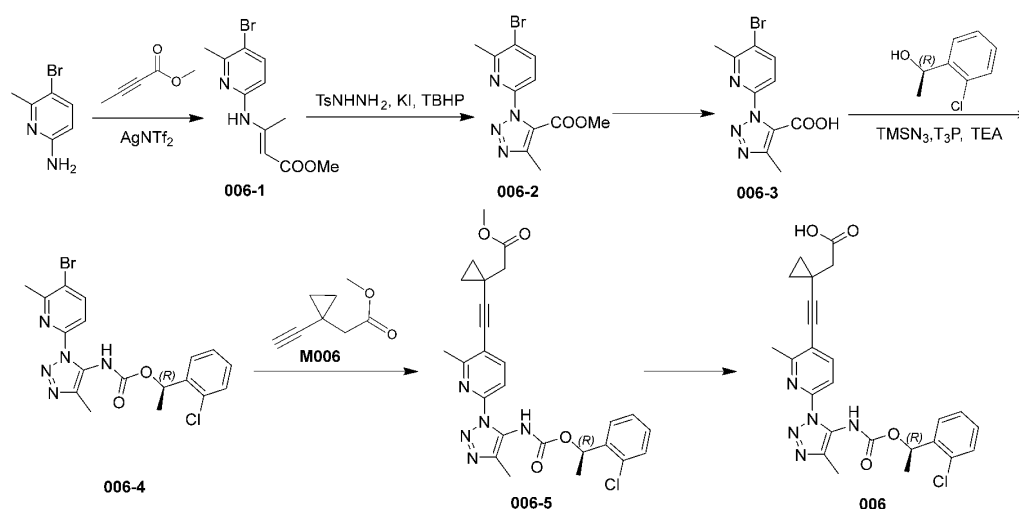
(5)室温下,将化合物005-4(450 mg, 1 mmol)和M006(276 mg, 2 mmol)溶于1,4-二氧六环(6 mL)中,加入三乙胺(240 mg, 2.4 mmol),碘化亚铜(42 mg, 0.2 mmol),双(三苯基膦)二氯化钯(70 mg, 0.1 mmol)和碳酸钾(276 mg, 2 mmol)。反应液升温100 °C搅拌16小时。然后将所得反应液降到室温后减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2/1)分离纯化得到化合物005-5(102 mg)。LC-MS:

$[M+H]^+=507.00$ 。

(6)室温下,将化合物 005-5(102 mg, 0.2 mmol)溶解于甲醇(9 mL)和水(3 mL)的混合溶剂中,加入一水合氢氧化锂(42 mg, 1 mmol)。反应液升温至 60 °C 搅拌 1 小时。将所得反应液降温到室温,用稀盐酸(1 M)调节 pH=3 后,减压浓缩。所得残留物经高效液相色谱(0.1%盐酸条件)分离纯化,冻干得到化合物 005(60.1 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=492.95$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.62–7.57 (m, 1H), 7.50–7.25 (m, 4H), 6.06–6.01 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.17–1.14 (m, 2H), 1.02–0.99 (m, 2H)。

实施例 6 (R)-2-(1-((6-(5-(((1-(2-氯苯基)乙氧基)羰基)氨基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 006)的制备



(1)室温下,将 2-氨基-5-溴-6-甲基吡啶(15.0 g, 80.19 mmol)溶于甲苯(150 mL)中,加入 2-丁炔酸甲酯(7.9 g, 80.19 mmol)和双三氟甲烷磺酰亚胺银盐(3.1 g, 8.02 mmol)。反应液加热到 70 °C 后继续搅拌 20 小时。将所得反应液降到室温后直接减压浓缩,所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10/1)分离纯化得到化合物 006-1(7.0 g, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+=286.90$ 。

(2)室温下,将化合物 006-1(7.0 g, 粗品)溶解在二甲基亚砜(70 mL)中,加入 4-甲苯磺酰肼(5.5 g, 29.46 mmol)和碘化钾(4.0 g, 24.55 mmol),然后缓慢滴加过氧叔丁醇(6.3 g, 49.10 mmol, 70%的水溶液)。滴加完成后,反应液升温到 60 °C 后继续搅拌 16 小时。将所得反应液冷却到室温,然后加水(100 mL)稀释,用乙酸乙酯(100 mL)萃取,合并有机相。将所得有机相用饱和氯化钠水溶液(100 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液减压浓缩得化合物 006-2(7.5 g, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+=310.85$ 。

(3)室温下,将化合物 006-2(7.5 g, 粗品)溶解在甲醇(45 mL)和水(15 mL)的混合溶剂中,加入一水合氢氧化锂(2.9 g, 120.52 mmol)。反应液升温到 60 °C 后搅拌 2 小时。然后将所得反应液降到室温,加水(50 mL)稀释,所得溶液用氢氧化钠水溶液(1 M)调节到 pH=12,然后用乙酸乙酯(100 mL)萃取,合并水相。将所得水相用稀盐酸(1 M)酸化(pH=2~3),过滤,所得滤饼用水(50 mL)淋洗后,减压干燥得到化合物 006-3(2.4 g)。LC-MS: $[M+H]^+=296.85$ 。

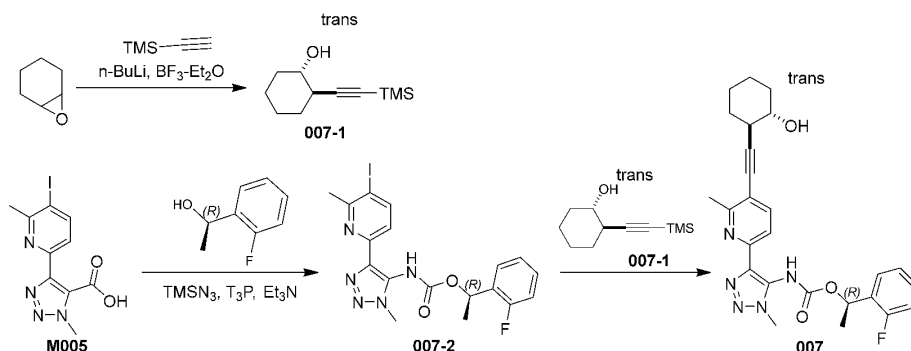
(4)室温下,将化合物 006-3(2.4 g, 8.08 mmol)溶解在 THF(20 mL)中,加入 1-丙基磷酸酐(7.7 g, 12.12 mmol, 50%的乙酸乙酯溶液)、三乙胺(1.6 g, 16.16 mmol)、叠氮基三甲基硅烷(1.4 g, 12.12 mmol)。反应液在室温下搅拌 0.5 小时后,加入(R)-1-(2-氯苯基)乙醇(6.3 g, 40.40 mmol)。所得反应液升温到 90 °C 后继续搅拌 1 小时。然后将反应液降到室温,减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离纯化得到化合物 006-4(2.6 g)。LC-MS $[M+H]^+=451.85$ 。

(5)室温下,将化合物 006-4(250 mg, 0.56 mmol)和 M006(154 mg, 1.12 mmol)溶解在 1,4-二氧六环(5 mL)中,加入双(三苯基膦)二氯化钯(42 mg, 0.06 mmol)、三乙胺(136 mg, 1.35 mmol)、碳酸钾(154 mg, 1.12 mmol)和碘化亚铜(21 mg, 0.11 mmol)。在氮气氛围中,将反应液升温到 90 °C 后搅拌 16 小时。所得反应液降到室温后减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离纯化得到化合物 006-5(90 mg)。LC-MS $[M+H]^+=508.00$ 。

(6)室温下,将化合物 006-5(90 mg, 0.18 mmol)溶解在甲醇(3 mL)和水(1 mL)的混合溶剂中,加入一水合氢氧化锂(21 mg, 0.89 mmol)。反应液升温到 60 °C 后继续搅拌 1 小时。将所得反应液降到室温后,用稀盐酸(1 M)调节其 pH=6~7,然后减压浓缩。所得残留物经高效液相色谱(0.1%盐酸条件)分离纯化后,冷冻干燥得到化合物 006(39.8 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=493.95$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.42–7.32 (m, 4H), 6.13 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.20 (dd, $J=6.8, 4.4$ Hz, 2H), 1.06 (dd, $J=6.8, 4.4$ Hz, 2H)。

实施例 7 反式-(R)-1-(2-氟苯基)(4-(5-((2-羟基环己基)乙炔基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸乙酯(化合物 007)的制备



(1)室温下,将三甲基硅烷基乙炔(21.5 mL, 152.8 mmol)溶解在四氢呋喃(200 mL),在氮气氛围中,反应液降温至-78 °C,缓慢滴加正丁基锂溶液(61.2 mL, 152.8 mmol, 2.5M)。所得反应液在-78 °C 下搅拌 10 分钟,然后滴加三氟化硼乙醚(25.2 mL, 204.8 mmol),继续在-78 °C 下搅拌 10 分钟。然后滴加氧化环己烯(10 g, 101.9 mmol)。滴加完成后,反应液在-78 °C 下继续搅拌 3 小时。将所得反应液倒入饱和氯化铵溶液(200 mL)淬灭,用二氯甲烷(100 mL)萃取,合并的有机相用饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=20/1)分离纯化得到化合物 007-1(3.5 g, 粗品,包含一对反式构型)。

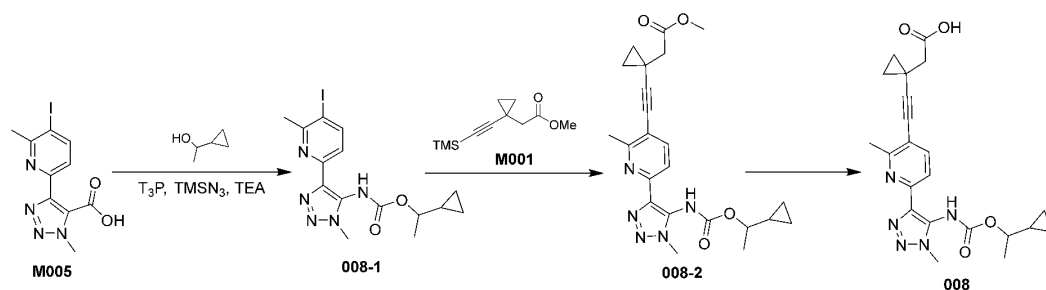
(2)室温下,将 M005(1.4 g, 4.1 mmol)溶解在四氢呋喃(25 mL),加入叠氮基三甲基硅烷(0.8 mL, 6.1 mmol), 1-丙基磷酸酐(3.2 mL, 6.1 mmol, 50%的乙酸乙酯溶液),三乙胺(1.2 mL, 8.1 mmol)。反应液室

温下搅拌 1 小时。然后加入(R)-1-(2-氟苯基)乙醇(0.85 g, 6.1 mmol)。反应液升温到 70°C后继续搅拌 1 小时。将所得反应液冷却到室温后直接减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2/1)分离纯化得到化合物 007-2(1.5 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 481.95$ 。

(3)室温下, 将化合物 007-1(653 mg, 3.3 mmol), 化合物 007-2(400 mg, 0.83 mmol)溶解于 1,4-二氧六环(8 mL)中, 加入碳酸钾(230 mg, 1.7 mmol), 双(三苯基膦)二氯化钯(58 mg, 83 μ mol), 碘化亚铜(16 mg, 83 μ mol), 三乙胺(421 mg, 4.2 mmol)和氟化铯(505 mg, 3.3 mmol)。在氮气氛围中, 将反应液升温到 80°C后继续搅拌 1 小时。然后将所得反应液降温到室温后直接减压浓缩, 所得残留物经高效液相色谱(碱性条件)分离纯化, 冷冻干燥得到化合物 007(230 mg, 包含一对反式构型)。LC-MS: $[M+H]^+ = 478.15$ 。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.71 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 5.93 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.00 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.66 – 1.61 (m, 3H), 1.51 – 1.40 (m, 2H), 1.32 – 1.23 (m, 4H)。

实施例 8 2-((1-((6-(5-(((1-环丙基乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 008)的制备



(1)室温下, 将 M005(1.27 g, 3.7 mmol)溶解于 1,4-二氧六环(20 mL)中, 加入 1-丙基磷酸酐(4.7 g, 7.4 mmol, 50%的乙酸乙酯溶液)、三乙胺(1.1 g, 11.1 mmol)和叠氮基三甲基硅烷(1.3 g, 11.1 mmol)。反应液升温到 60°C搅拌 1 小时。将反应液降到室温, 加入环丙基甲基甲醇(636 mg, 7.4 mmol)。然后将反应液重新升温到 70°C后继续搅拌 1 小时。所得反应液降到室温, 加水(20 mL)稀释, 用乙酸乙酯(10 mL)萃取, 合并有机相。所得有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=5/1)分离纯化得到化合物 008-1(382 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 428.05$ 。

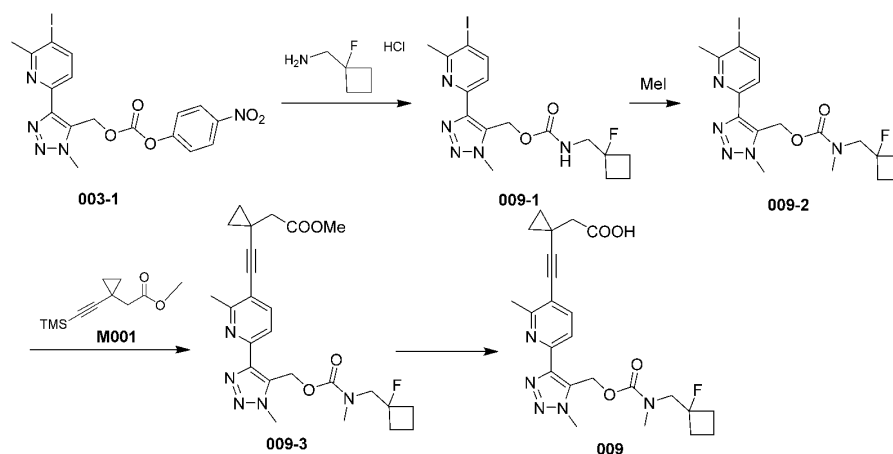
(2)室温下, 将化合物 008-1(363 mg, 0.85 mmol)溶解在 1,4-二氧六环(6 mL)中, 加入双(三苯基膦)二氯化钯(60 mg, 0.085 mmol), 碘化亚铜(16 mg, 0.085 mmol), M001(210 mg, 1.0 mmol), 氟化铯(517 mg, 3.4 mmol)和三乙胺(258 mg, 2.55 mmol)。在氮气氛围中, 反应液升温到 90 °C后搅拌 3 小时。反应液降到室温后直接减压过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2/1)分离纯化得到化合物 008-2(240 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 438.10$ 。

(3)室温下, 将化合物 008-2(240 mg, 0.55 mmol)溶解于甲醇(2 mL)和四氢呋喃(2 mL)的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂(69 mg, 1.65 mmol)的水(0.5 mL)溶液。反应液升温到 40 °C搅拌 2 小时。所得反应液用稀盐酸(1 M)调节至 pH=7 后直接减压浓缩。向所得残留物中加入乙酸乙酯(10 mL)稀释, 用饱和

碳酸钠水溶液(5 mL)洗涤, 合并水相。将所得水相用稀盐酸(1 M)调节至 pH=5, 然后用乙酸乙酯(10 mL)萃取, 合并有机相。将所得有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经高效液相色谱(碳酸氢氨的中性条件)分离纯化, 冷冻干燥得到化合物 008(110 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 424.15$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (s, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 3H), 4.26 – 4.06 (m, 2H), 3.88 (s, 5H), 2.52 (s, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.21 (s, 4H), 0.94 (s, 8H), 0.46 (s, 3H), 0.26 (s, 2H)。

实施例 9 2-(1-(((6-(5-((((1-氟环丁基)甲基)(甲基)氨基甲酰)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 009)的制备



(1)室温下, 将化合物 003-1(555 mg, 1.12 mmol)溶解于二氯甲烷(5 mL)中, 加入 N,N -二异丙基乙胺(720 mg, 5.58 mmol)和(1-氟环丁基)甲胺盐酸盐(185 mg, 1.34 mmol)。反应液在室温下搅拌 1 小时。向反应液中加入水(5 mL)稀释, 用二氯甲烷(5 mL)萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=5/1)分离纯化得到化合物 009-1(450 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 460.06$ 。

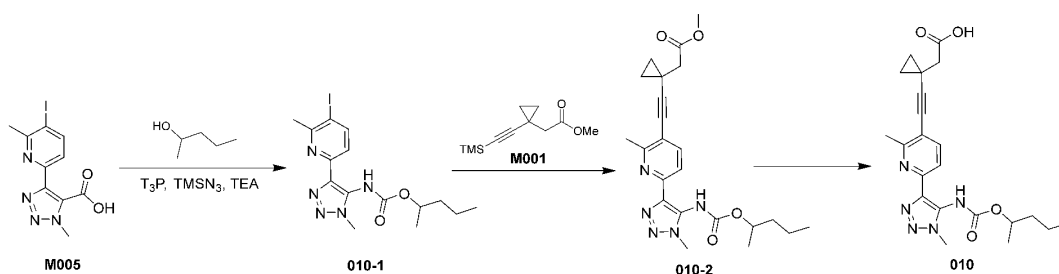
(2)室温下, 将化合物 009-1(445 mg, 0.97 mmol)溶解于无水四氢呋喃(8 mL)中。反应液冷却到 0°C 后, 加入氢化钠(77.61 mg, 1.94 mmol, 60%分散在矿物油中)。所得反应液升温到室温后搅拌 0.5 小时。加入碘甲烷(413 mg, 2.91 mmol)。所得反应液升温到 40°C 后搅拌 2 小时。将所得反应液降到室温后, 加入饱和氯化铵溶液(10 mL)淬灭, 然后用乙酸乙酯(10 mL)萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2/1)分离纯化得到化合物 009-2(400 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 474.07$ 。

(3)室温下, 将化合物 009-2(332 mg, 0.70 mmol)溶解在 1,4-二氧六环(5 mL)中, 加入双(三苯基膦)二氯化钯(50 mg, 0.070 mmol), 碘化亚铜(27 mg, 0.14 mmol), M001(300 mg, 1.41 mmol), 氟化铯(213 mg, 1.41 mmol), 碳酸钾(194 mg, 1.41 mmol)和三乙胺(178 mg, 1.76 mmol)。氮气置换, 在氮气的氛围中升温到 90°C 搅拌 5 小时。然后将反应液降到室温, 加水(10 mL)稀释, 用乙酸乙酯(10 mL)萃取两次, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2/1)分离纯化得到化合物 009-3 (200 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 484.20$ 。

(4)室温下,将化合物 009-3(180 mg, 0.37 mmol)溶解于甲醇(3 mL)和水(1 mL)的混合溶剂中,加入一水合氢氧化锂(80 mg, 1.86 mmol)。反应液在室温下搅拌 2 小时。然后将所得反应液用稀盐酸(1 M)调节至 pH=7 后,减压浓缩。所得残留物经高效液相色谱(乙腈/水=2/5)制备分离,冷冻干燥得到化合物 009(61.5 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 470.10$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.81 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.60 – 3.42 (m, 2H), 2.82 (d, $J = 23.2$ Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 2.16 – 1.82 (m, 4H), 1.50 – 1.39 (m, 1H), 0.98 – 0.89 (m, 5H)。

实施例 10 2-(1-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((戊烷-2-氧基)羰基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 010)的制备



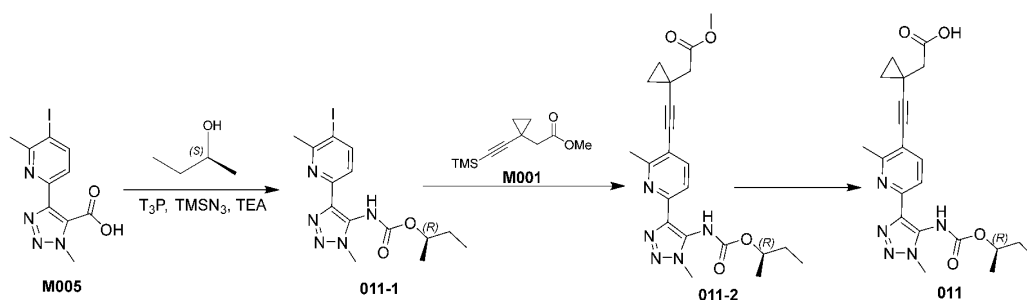
(1)室温下,将 M005(0.4 g, 1.16 mmol)溶解在四氢呋喃(8 mL),加入叠氮基三甲基硅烷(268 mg, 2.3 mmol), 1-丙基磷酸酐(1 mL, 3.5 mmol, 50%的乙酸乙酯溶液)和三乙胺(353 mg, 3.5 mmol)。反应液在室温下搅拌 1 小时。然后加入 2-戊醇(512 mg, 5.8 mmol),将反应液升温至 70°C 后继续搅拌 2 小时。所得反应液降到室温后直接减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化得到化合物 010-1(489 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 430.00$ 。

(2)室温下,将化合物 010-1(430 mg, 1.0 mmol)溶解在 1,4-二氧六环(8 mL)中,加入 M001(422 mg, 2.0 mmol),碳酸钾(277 mg, 2.0 mmol),碘化亚铜(20 mg, 0.1 mmol),三乙胺(507 mg, 5.0 mmol),氟化铯(609 mg, 4.0 mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(71 mg, 0.1 mmol)。氮气置换后,在氮气的氛围中,反应液升温到 80°C 后继续搅拌 4 小时。将所得反应液降到室温后直接减压浓缩,残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化得到化合物 010-2(440 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 440.15$ 。

(3)室温下,将化合物 010-2(420 mg, 0.96 mmol)溶解在甲醇(6 mL)和水(2 mL)的混合溶剂中,加入一水合氢氧化锂(200 mg, 8.3 mmol)。反应液在室温下搅拌 2 小时。将所得反应液用稀盐酸(1M)调节 pH=6~7 后直接减压浓缩。所得残留物经高效液相色谱(碱性条件)分离纯化,冷冻干燥得到化合物 010(80.3 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 426.10$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.21 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.49 (s, 1H), 2.43 (s, 2H), 1.59 – 1.09 (m, 6H), 1.03 (s, 2H), 0.94 (s, 2H), 0.82 (s, 3H)。

实施例 11 (R)-2-(1-((6-(5-((仲-丁氧基羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 011)的制备

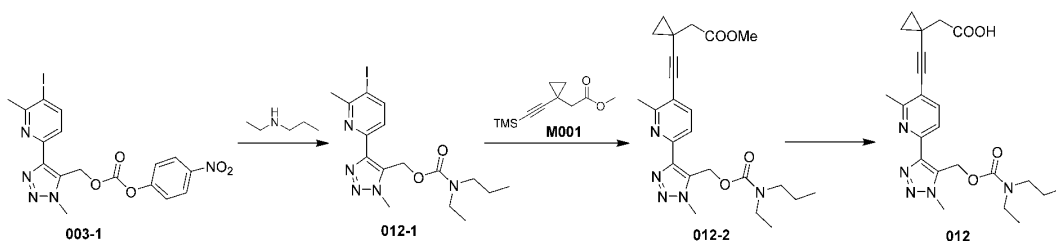


化合物 011 的制备参考实施例 8 中化合物 008 的制备方法, 需将其中原料由环丙基甲基甲醇换成 (S)-(+)-2-丁醇, 得到化合物 011(78.2 mg)。

LC-MS: $[M+H]^+ = 412.15$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.41 (s, 1H), 7.75–7.68 (m, 3H), 4.63 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 1.51 (s, 1H), 1.15 (s, 1H), 1.05 (m, 2H), 1.04–0.97 (s, 6H), 0.96–0.95 (s, 3H), 0.83 (s, 2H)。

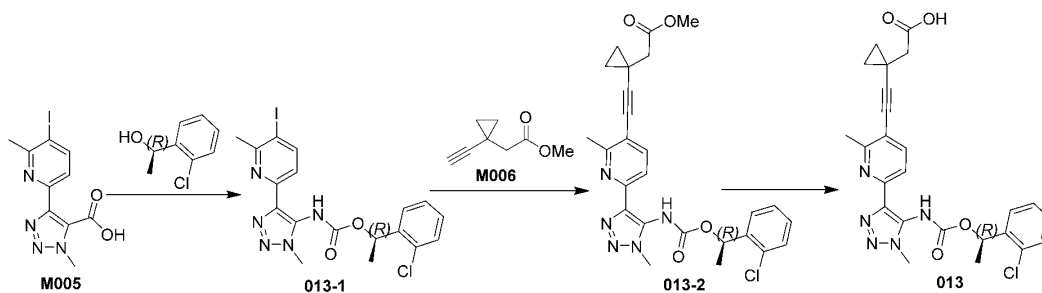
实施例 12 2-(1-((6-(5-(((乙基(丙基)氨基甲酰)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 012)的制备



化合物 012 的制备参考实施例 4 中化合物 004 的制备方法, 需将其中原料由 N-甲基丁胺换成 N-乙基正丙胺, 得到化合物 012(67.1 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 440.15$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.15–2.98 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.39 (s, 2H), 1.42–1.27 (m, 2H), 1.03–0.57 (m, 10H)。

实施例 13 (R)-2-(1-((6-(5-(((1-(2-氯苯基)乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 013)的制备



(1)室温下, 将 M005 (900 mg, 2.62 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (20 mL) 中, 加入 1-丙基磷酸酐 (2.5 g, 3.92 mmol, 50%的乙酸乙酯溶液), 叠氮基三甲基硅烷 (1.5 g, 13.08 mmol) 和三乙胺 (529

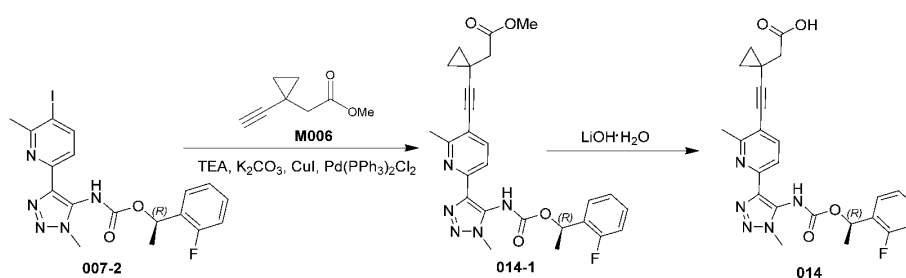
mg, 6 mmol)。反应液在室温下搅拌 0.5 小时, 然后加入(R)-1-(2-氯苯基)乙烷-1-醇(1.6 g, 10.46 mmol)。反应液升温 70℃后继续搅拌 1 小时。所得反应液降到室温后倒入水(50 mL)中稀释, 用乙酸乙酯(50 mL)萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(体系石油醚/乙酸乙酯=1/1)分离纯化得到化合物 013-1 (1.1 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 498.01$ 。

(2)室温下, 将化合物 013-1 (249 mg, 0.5 mmol)和 M006 (138 mg, 1 mmol)溶解在 1,4-二氧六环(6 mL)中, 加入三乙胺(120 mg, 1.2 mmol), 双(三苯基膦)二氯化钯(35 mg, 0.05 mmol), 碳酸钾(138 mg, 1 mmol)和碘化亚铜(10 mg, 0.085 mmol)。在氮气的氛围中, 将反应液升到 100℃后搅拌 16 小时。所得反应液降到室温后直接减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2/1)分离纯化得到化合物 013-2(102 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 507.95$ 。

(3)室温下, 将化合物 013-2(102 mg, 0.2 mmol)溶解于甲醇(9 mL)和水(3 mL)的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂(42 mg, 1 mmol)。反应液升温到 60℃后搅拌 1 小时。所得反应液降到室温, 用稀盐酸(1 M)调节至溶液 pH=3。所得反应液直接减压浓缩, 残留物经高效液相色谱(0.1%盐酸条件)分离纯化, 冷冻干燥后得到化合物 013(20.4 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 494.00$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 – 7.30 (m, 4H), 6.18 – 6.13 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.21 – 1.18 (m, 2H), 1.06 – 1.03 (m, 2H)。

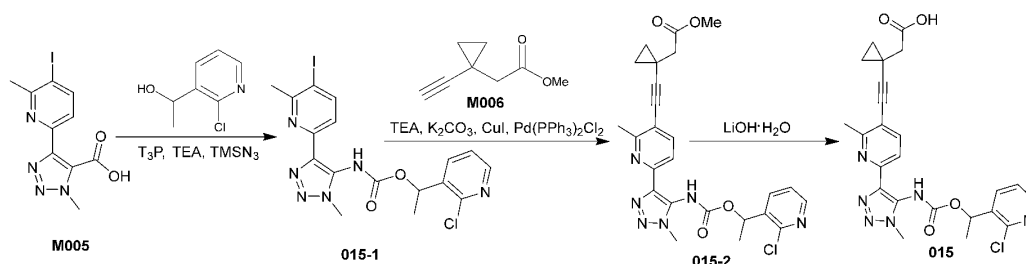
实施例 14 (R)-2-(1-((6-(5-(((1-(2-氟苯基)乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 014)的制备



化合物 014 的制备参考实施例 13 中化合物 013 的制备方法, 需将其中的化合物 013-1 换成化合物 007-2, 得到化合物 014 (60.0mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 478.10$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 6.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.51 (s, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.14 – 1.01 (m, 2H), 0.99 – 0.97 (m, 2H)。

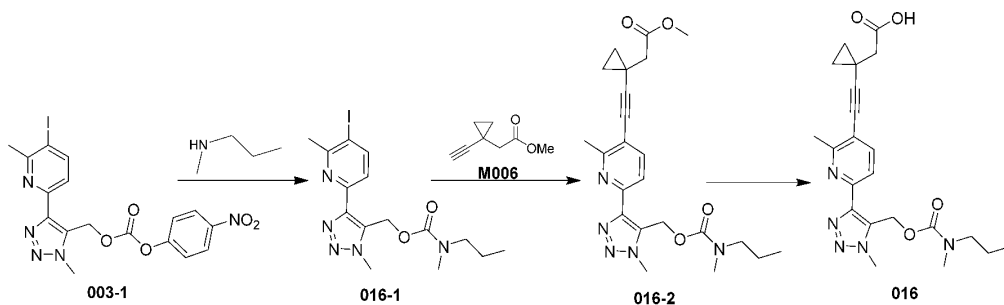
实施例 15 2-(1-((6-(5-(((1-(2-氯吡啶-3-基)乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 015)的制备



化合物 015 的制备参考实施例 13 中化合物 013 的制备方法, 需将其中原料由(R)-1-(2-氯苯基)乙烷-1-醇换成 1-(2-氯吡啶-3-基)乙烷-1-醇, 得到化合物 015 (46.0mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 495.05$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.28 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.44 (d, $J = 9.6$ Hz, 5H), 1.56 (s, 3H), 1.09 – 1.04 (m, 2H), 1.02 – 0.87 (m, 2H)。

实施例 16 2-(1-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((甲基(丙基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 016)的制备



(1)室温下, 将化合物 003-1(644 mg, 1.3 mmol), N-甲基丙-1-胺 (196 mg, 2.7 mmol)和 N,N' -二异丙基乙胺(865 mg, 6.7 mmol)溶于四氢呋喃(15 mL)中。反应液在室温搅拌反应 1 小时。所得反应液直接减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)分离纯化得到化合物 016-1(456 mg, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 430.07$ 。

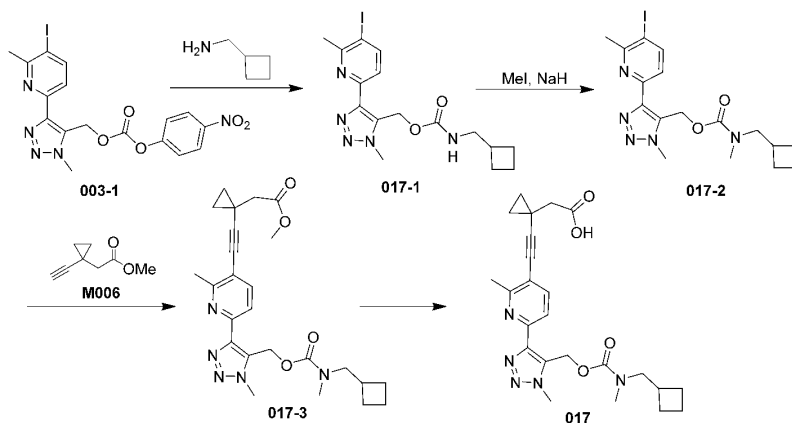
(2)室温下, 将化合物 016-1(390 mg, 0.9 mmol)和 M006(188 mg, 1.36 mmol)溶解在 1,4-二氧六环(5 mL)中, 加入碳酸钾(251 mg, 1.8 mmol), 双(三苯基膦)氯化钯(64 mg, 0.091 mmol), 碘化亚铜(18 mg, 0.091 mmol)和三乙胺(460 mg, 4.5 mmol)。在氮气的氛围中, 将反应液升到 100℃后搅拌 1 小时。所得反应液降到室温后直接减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱纯化得到化合物 016-2(404 mg, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 440.22$ 。

(3)室温下, 将化合物 016-2(404 mg, 0.92 mmol)溶于甲醇(6 mL)和水(2 mL)中, 加入一水合氢氧化锂(110 mg, 4.6 mmol)。反应液升温到 60℃后搅拌 1 小时。所得反应液降到室温后直接减压浓缩。所得残留物加水(10 mL)稀释, 用乙酸乙酯(10 mL)萃取两次, 合并水相。将所得水相用稀盐酸(1M)调节至 pH=2~3, 然后用乙酸乙酯(10 mL)萃取两次, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经高效液相色谱(碱性条件)分离纯化, 冻干得到化合物 016(108.9 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 426.15$ 。

$^1\text{HNMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 12.0$ Hz,

2H), 4.11 (s, 3H), 3.14 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.75 (d, $J = 20.0$ Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.42 (s, 2H), 1.46 – 1.44 (m, 1H), 1.31 – 1.30 (m, 1H), 1.03 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.00 – 0.91 (m, 2H), 0.81 – 0.61 (m, 3H)。

实施例 17 2-(1-((6-(5-(((环丁基甲基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 017)的制备



(1)室温下,将化合物 003-1(743 mg, 1.5 mmol)和环丁基甲胺 (270 mg, 3.2 mmol)溶解在无水四氢呋喃(18 mL)中,加入 *N,N*-二异丙基乙胺(1.4 mL, 7.4 mmol)。反应液在室温下搅拌 1 小时。所得反应液直接减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2/1)分离纯化得到化合物 017-1(594 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 442.07$ 。

(2)室温下,将化合物 017-1(618 mg, 1.4 mmol)溶解在无水四氢呋喃(6 mL)。反应液冷却到 0°C 后,加入氢化钠(100 mg, 4.2 mmol, 60%分散在矿物油中)。反应液升温到室温后搅拌 0.5 小时,然后加入碘甲烷(0.7 mL, 11.2 mmol)。反应液继续升温到 45°C 搅拌 2 小时。所得反应液降到室温,倒入水(10 mL)中淬灭,用乙酸乙酯(10 mL)萃取两次,合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2/1)分离纯化得到化合物 017-2(460 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 456.08$ 。

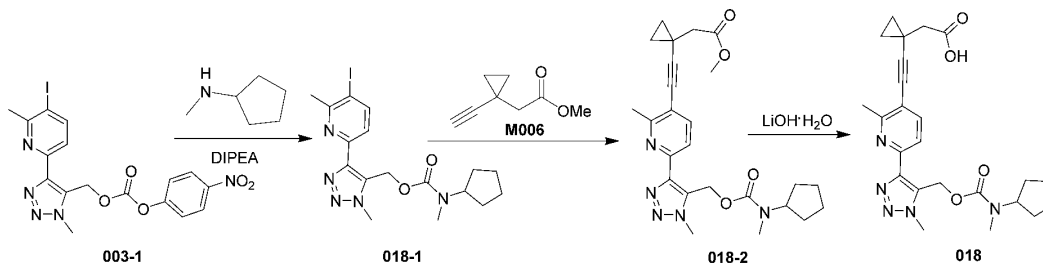
(3)室温下,将化合物 017-2(319 mg, 0.7 mmol)和 M006(150 mg, 1.1 mmol)溶解在 1,4-二氧六环(5 mL)中,加入碳酸钾(200 mg, 1.5 mmol),双(三苯基膦)氯化钯(51 mg, 0.072 mmol),碘化亚铜(14 mg, 0.072 mmol)和三乙胺(367 mg, 3.6 mmol)。在氮气的氛围中,将反应液升温到 100°C 搅拌 3 小时。所得反应液降到室温后直接减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)分离纯化得到化合物 017-3(288 mg, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 466.20$ 。

(4)室温下,将化合物 017-3(270 mg, 0.58 mmol)溶于甲醇(3 mL)和水(1 mL)的混合溶剂中,加入一水合氢氧化锂(70 mg, 2.9 mmol)。反应液升温到 60°C 搅拌 0.5 小时。所得反应液降到室温后直接减压浓缩。所得残留物加水(10 mL)稀释,用乙酸乙酯(10 mL)萃取两次,合并水相。所得水相用稀盐酸(1M)调节 pH=3~4,然后用乙酸乙酯(10 mL)萃取两次,合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液减压浓缩。所得残留物经高效液相色谱(碱性条件)分离纯化,冻干得到化合物 017(73.3 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 452.15$ 。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.65 – 5.62 (m, 2H),

4.11 (s, 3H), 3.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.76 – 2.71 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.39 – 2.21 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.77 (s, 2H), 1.70 – 1.51 (m, 2H), 1.49 – 1.35 (m, 1H), 1.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.01 – 0.91 (m, 2H)。

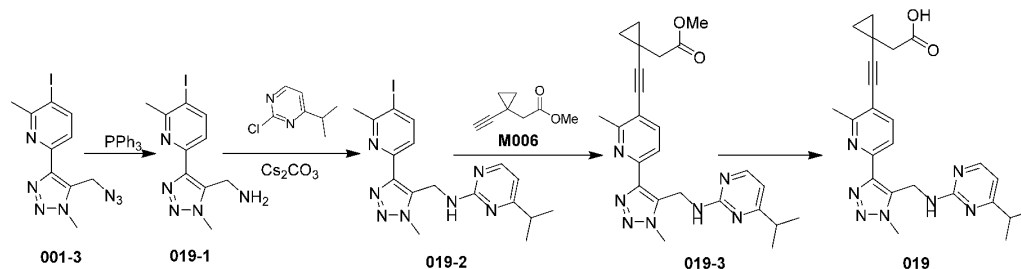
实施例 18 2-(1-((6-(5-(((环戊基(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 018)的制备



化合物 018 的制备参考实施例 16 中化合物 016 的制备方法, 需将其中原料由 N-甲基丙-1-胺换成环戊基甲基胺, 得到化合物 18 (113.1mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 452.10$ 。

¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.59 – 4.15 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.42 (s, 2H), 1.57 (s, 4H), 1.43 (s, 4H), 1.03 (dd, $J = 4.0$, 4.0 Hz, 2H), 0.99 – 0.92 (m, 2H)。

实施例 19 2-(1-((6-(5-(((4-异丙基嘧啶-2-基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 019)的制备



(1)室温下, 将化合物 001-3(1.07 g, 3.0 mmol)溶解在四氢呋喃(20 mL)和水(4 mL)的混合溶剂中, 加入三苯基膦(1.6 g, 6.0 mmol)。反应液升温到 40°C 后搅拌 3 小时。所得反应液降到室温后倒入稀盐酸(20 mL)水溶液中, 用乙酸乙酯(20 mL)萃取两次, 合并水相。所得水相用饱和碳酸钠溶液调节到 pH=10, 然后用乙酸乙酯(30 mL)萃取, 合并有机相。所得有机相依次经饱和食盐水(60 mL)洗涤两次、无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 019-1(580 mg, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 330.01$ 。

(2)室温下, 将化合物 019-1(560 mg, 1.7 mmol)和 2-氯-4-异丙基嘧啶(526 mg, 3.37 mmol)溶解在 *N,N*-二甲基甲酰胺(20 mL)中, 加入碳酸铯(1.85 g, 5.68 mmol)。反应液升温到 120°C 后搅拌 5 小时。所得反应液降到室温后, 加水(100 mL)稀释, 用乙酸乙酯(30 mL)萃取, 合并的有机相依次经饱和食盐水(60 mL)洗涤两次、无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(乙酸乙酯/石油醚=1/2)分离纯化得到化合物 019-2(400 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 450.08$ 。

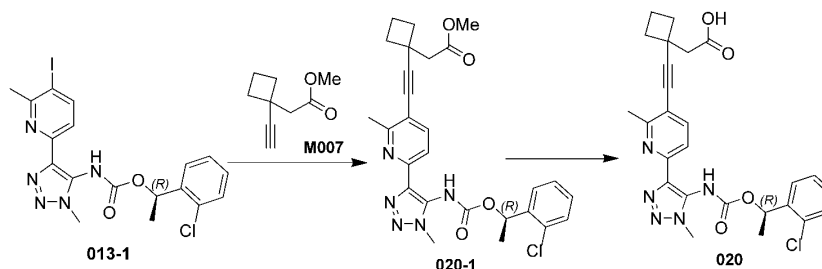
(3)室温下, 将化合物 019-2(445 mg, 0.99 mmol)和 M006(205.8 mg, 1.48 mmol)溶解在 1,4-二氧六环

(10 mL)中, 加入碳酸钾(272 mg, 1.98 mmol), 三乙胺(248 mg, 2.48 mmol), 双(三苯基膦)二氯化钯(70 mg, 0.1 mmol)和碘化亚铜(18.4 mg, 0.1 mmol)。在氮气氛围中, 将反应液升温到 90°C 搅拌 3 小时。所得反应液降到室温, 加水(20 mL)稀释, 用乙酸乙酯(20 mL)萃取, 合并有机相。所得有机相依次经饱和食盐水(30 mL)洗涤两次、无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(乙酸乙酯/石油醚=1/2)分离纯化得到化合物 019-3(100 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 460.15$ 。

(4)室温下, 将化合物 019-3(100 mg, 0.21 mmol)溶于甲醇(2 mL)和水(1 mL)的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂(42 mg, 1.0 mmol)。反应液升温到 50°C 搅拌 1 小时。所得反应液降到室温后直接减压浓缩。所得残留物加水(3 mL)稀释, 用乙酸乙酯(5 mL)萃取, 有机相用氢氧化锂溶液(1 mL, 2M)洗涤两次后, 合并的水相用稀盐酸调节至 pH=5~6 后, 直接经高效液相色谱(0.1%盐酸条件)分离纯化。所得溶液用饱和碳酸氢钠调节 pH=5~6, 然后用乙酸乙酯(60 mL)萃取两次, 合并有机相。所得有机相依次经饱和食盐水(60 mL)洗涤、无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物加入去离子水(10 mL)和乙腈(2 mL), 冻干得到化合物 019(22.2 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 446.15$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.24 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 1.07 (m, 7H), 0.96 (m, 2H)。

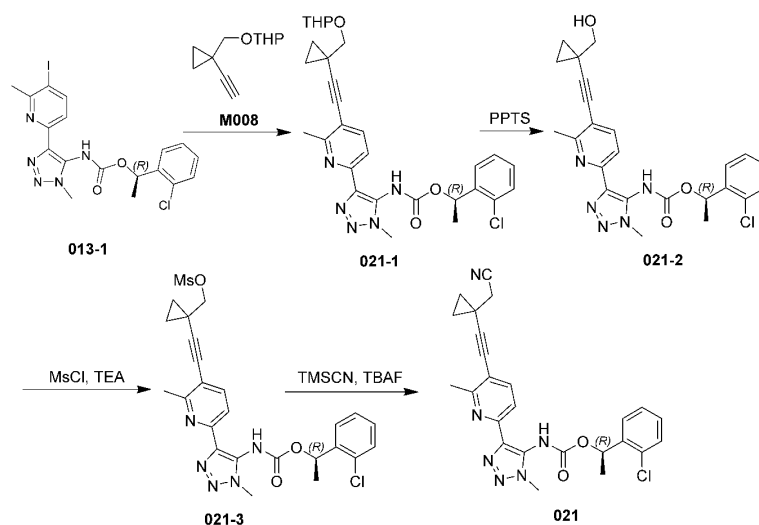
实施例 20 (R)-2-(1-((6-(5-(((1-(2-氯苯基)乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丁基)乙酸(化合物 020)的制备



化合物 020 的制备参考实施例 13 中化合物 013 的制备方法, 需将其中原料由化合物 M006 换成化合物 M007, 得到化合物 020(7.9 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 508.10$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55 – 7.36 (m, 2H), 7.31 – 7.29 (m, 2H), 5.96 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.51 – 2.50 (m, 3H), 2.39 (s, 2H), 2.36 – 2.30 (m, 2H), 2.27 – 2.20 (m, 2H), 2.03 – 1.85 (m, 2H), 1.38 (s, 3H)。

实施例 21 (R)-1-(2-氯苯基)乙基 4-(5-(((1-氰甲基)环丙基)乙炔基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物 021)的制备



(1)室温下, 将化合物 M008(543 mg, 3.01 mmol)和化合物 013-1 (500 mg, 1.00 mmol)溶解在 1,4-二氧六环(15 mL)中, 加入三乙胺(203 mg, 2.01 mmol), 碘化亚铜(38 mg, 0.20 mmol), 双(三苯基膦)二氯化钯(71 mg, 0.10 mmol)和碳酸钾(278 mg, 2.01 mmol)。氮气置换后, 在氮气的氛围中, 反应液升温至 80 °C后继续搅拌 1 小时。待反应液降到室温后倒入水(20 mL)中稀释, 用乙酸乙酯(30 mL)萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)分离纯化得到化合物 021-1(500 mg, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+=550.15$ 。

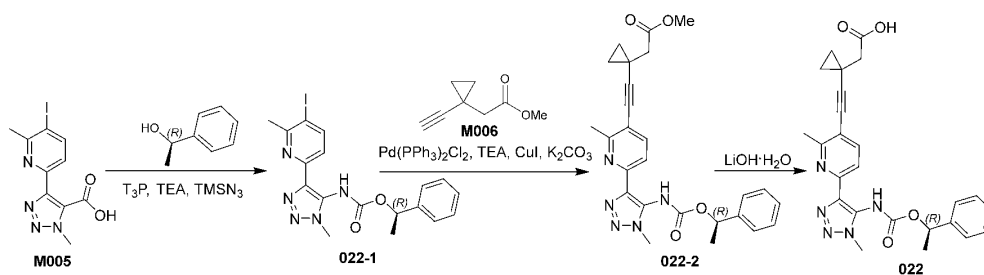
(2)室温下, 将化合物 021-1(580 mg, 1.06 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 加入 4-甲基苯磺酸吡啶(796 mg, 1.06 mmol)。反应液升温到 60 °C后搅拌 1 小时。所得反应液降到室温后倒入水(20 mL)中, 用二氯甲烷(30 mL)萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)分离纯化得到化合物 021-2(280 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=466.10$ 。

(3)室温下, 将化合物 021-2(150 mg, 0.32 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 反应液降温到 0 °C后, 加入三乙胺(65 mg, 0.64 mmol)和甲烷磺酰氯(44 mg, 0.39 mmol)。反应液在 0 °C搅拌 2 小时。所得反应液倒入水(20 mL)中稀释, 用二氯甲烷(20 mL)萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离纯化得到化合物 021-3(200 mg, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+=544.05$ 。

(4)室温下, 将化合物 021-3(190 mg, 0.35 mmol)溶于乙腈(10 mL)中, 加入三甲基氰硅烷(104 mg, 1.05 mmol)和四丁基氟化铵(274 mg, 1.05 mmol)。反应液升至 80 °C搅拌 1 小时。所得反应液降到室温后倒入水(10 mL)中, 用乙酸乙酯(20 mL)萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经高效液相色谱(0.1%的 HCl 体系)分离纯化, 冷冻干燥得到化合物 021(12.1 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=475.10$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.79 (s, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 3H), 7.42 – 7.31 (m, 4H), 5.98 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.52 – 2.49 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.14 – 1.12 (m, 2H), 1.05 – 1.02 (m, 2H)。

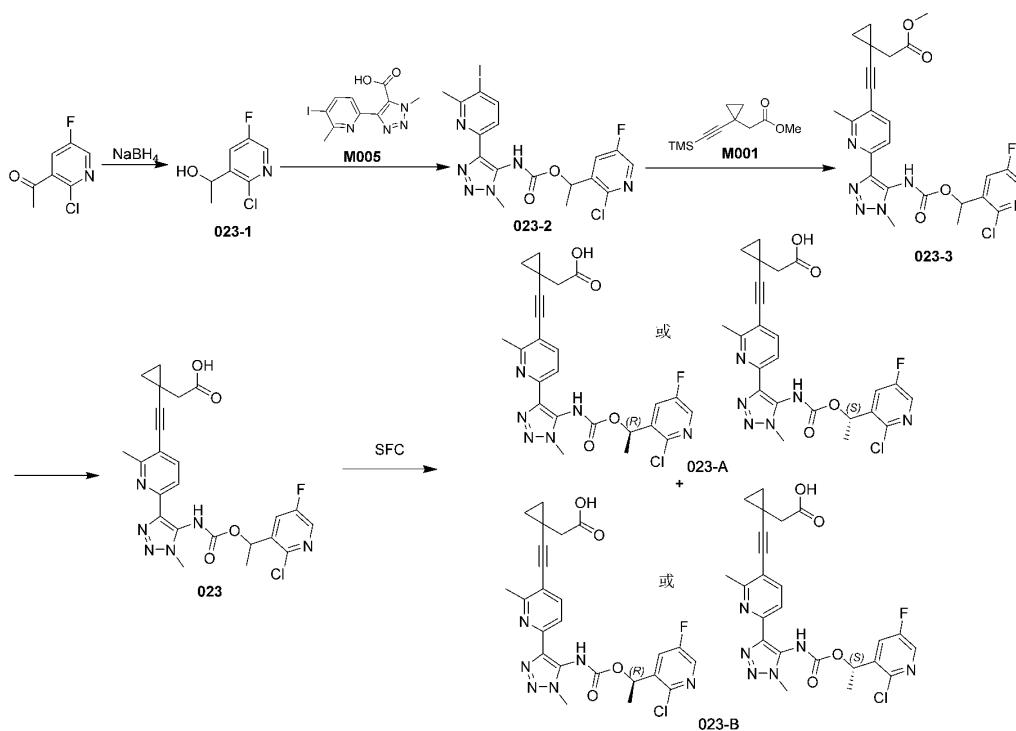
实施例 22 (R)-2-(1-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((1-苯基乙氧基)羰基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 022)的制备



化合物 22 的制备参考实施例 13 中化合物 013 的制备方法, 需将其中原料由(R)-1-(2-氯苯基)乙烷-1-醇换成(R)-1-苯基乙烷-1-醇, 得到化合物 022 (18.2 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 460.15$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.32 (s, 5H), 5.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.48 (s, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.11 (dd, $J = 6.8, 4.4$ Hz, 2H), 0.98 (dd, $J = 6.8, 4.4$ Hz, 2H)。

实施例 23 2-(1-((6-(5-(((1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 023)、化合物 023-A、化合物 023-B 的制备



(1)室温下, 将 1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)乙烷-1-酮 (2.0 g, 11.52 mmol)溶解于甲醇(20 mL)中。反应液冷却到 0°C后加入硼氢化钠(436 mg, 11.52 mmol)。反应液升温到室温继续搅拌 1 小时。所得反应液中加入水(10 mL)稀释, 用二氯甲烷(10 mL)萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2/1)分离纯化得到化合物 023-1(1.7 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 176.00$ 。

(2)室温下, 将化合物 M005(578 mg, 1.68 mmol), 三乙胺(613 mg, 6.06 mmol), 叠氮基三甲基硅烷

(312 mg, 2.52 mmol)和 1-丙基磷酸酐(2.68g, 4.21 mmol, 50%的乙酸乙酯溶液)溶解于无水四氢呋喃(5 mL)中。反应液升温到 60°C 搅拌 1 小时。反应液降到室温, 加入化合物 023-1(592 mg, 3.37 mmol)。反应液升温到 70°C 后继续搅拌 1 小时。所得反应液中加入水(10 mL)稀释, 用二氯甲烷(10 mL)萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2/1)分离纯化得到化合物 023-2 (700 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 517.00$ 。

(3)室温下, 将化合物 023-2(222 mg, 0.43 mmol)溶解在 1,4-二氧六环(3 mL)中, 加入双(三苯基膦)二氯化钯(30 mg, 0.042 mmol), 碘化亚铜(17 mg, 0.085 mmol), M001(358 mg, 1.70 mmol), 氟化铯(129 mg, 0.85 mmol), 碳酸钾(117 mg, 0.85 mmol)和三乙胺(165 mg, 1.28 mmol)。氮气置换, 反应液在氮气的氛围中升温到 90 °C 搅拌 3 小时。所得反应液降到室温, 加水(10 mL)稀释, 用乙酸乙酯(10 mL)萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2/1)分离纯化得到化合物 023-3(100 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 527.10$ 。

(4)室温下, 将化合物 023-3(50 mg, 0.095 mmol)溶解于甲醇(2 mL)和水(0.8 mL)的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂(20 mg, 0.47 mmol)。反应液升温到 40 °C 后搅拌 2 小时。所得反应液降温到室温, 反应液用稀盐酸(1 M)调节至 pH=7。所得反应液减压浓缩。残留物加入水(5 mL)稀释, 所得溶液用稀盐酸(1 M)酸化 pH=5~6。所得溶液用乙酸乙酯(5 mL)萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经高效液相色谱(0.1%盐酸条件)制备分离, 冻干得到化合物 023(8.8 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 513.10$ 。

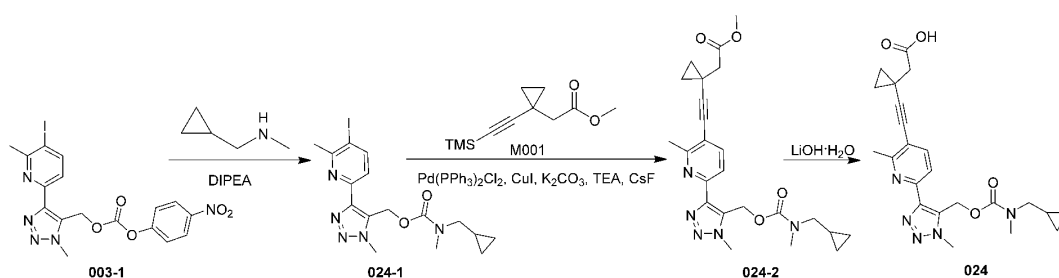
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 2H), 1.66 – 1.18 (m, 3H), 1.09 – 1.02 (m, 2H), 0.99 – 0.91 (m, 2H)。

(5)将化合物 023(200 mg)经手性分离(CHIRAL ART Amylose-C NEO, AD-H 柱, 30*250mm; 流动相 A: 正己烷; 流动相 B: 乙醇, 流动相 A 和 B 的体积比例为 83:17; 等度洗脱; 流速: 30mL/min, 柱温: 室温 (25-28°C), 进样量 0.4 mL), 检测波长: 220 nm; 得到化合物 023-A(保留时间 $R_t=13.097$ min, 31.8 mg)和化合物 023-B(保留时间 $R_t=20.769$ min, 38.7 mg)。

化合物 023-A: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 2.45-2.41 (m, 3H), 1.62 – 1.20 (m, 3H), 1.10 – 1.02 (m, 2H), 0.98 – 0.91 (m, 2H)。

化合物 023-B: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 3H), 1.58 – 1.20 (m, 3H), 1.09 – 1.02 (m, 2H), 1.00 – 0.93 (m, 2H)。

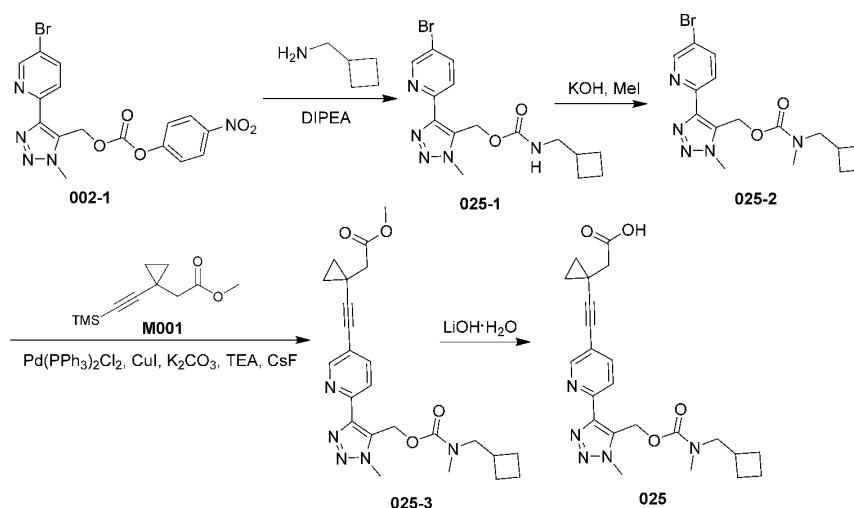
实施例 24 2-(1-((6-(5-(((环丙基甲基)(甲基)氨甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 024)的制备



化合物 024 的制备参考实施例 4 中化合物 004 的制备方法, 需将其中原料由 N-甲基丁胺换成(环丙基甲基)甲基胺, 得到化合物 024 (33.5mg)。LC-MS $[M+H]^+ = 438.15$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.85 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.65 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.07 – 2.95 (m, 2H), 2.81 (d, $J = 16.0$ Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 1.09 – 1.03 (m, 2H), 0.98 – 0.94 (m, 2H), 0.93 – 0.70 (m, 1H), 0.41 – 0.40 (m, 1H), 0.31 – 0.12 (m, 2H), 0.01 (s, 1H)。

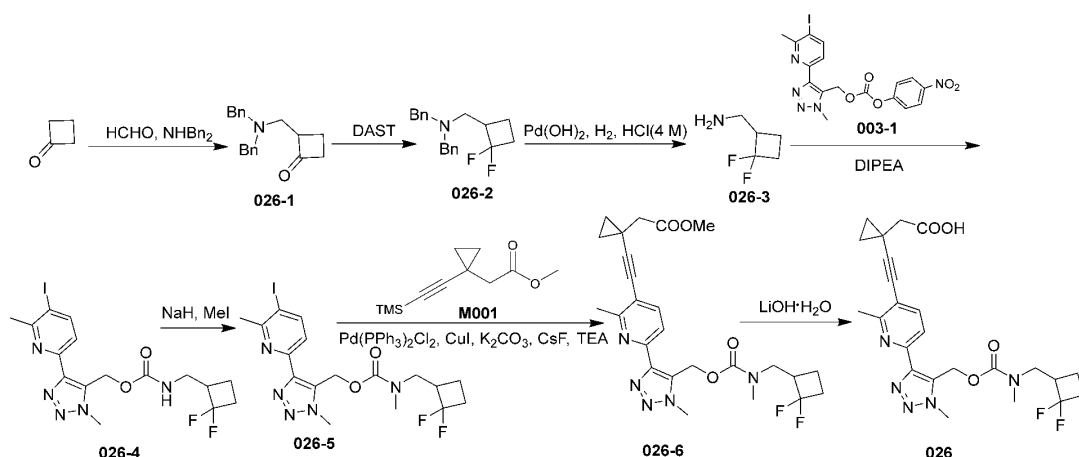
实施例 25 2-(1-((6-(5-(((环丁基甲基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 025)的制备



化合物 025 的制备参考实施例 2 中化合物 002 的制备方法, 需将其中原料由(R)-1-环丙基乙胺盐酸盐换成环丁基甲胺, 得到化合物 025 (9.5mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 438.15$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.04 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.84 (m, 2H), 5.62 (d, $J = 12.4$ Hz, 4H), 4.12 (s, 6H), 3.30 (s, 5H), 3.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.73 (d, $J = 13.2$ Hz, 6H), 2.45 (s, 4H), 1.93 (s, 2H), 1.79 (s, 4H), 1.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.06 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 0.97 – 0.92 (m, 4H)。

实施例 26 2-(1-((6-(5-(((2,2-二氟环丁基)甲基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 026)的制备



化合物 026 的制备参考实施例 9 中化合物 009 的制备方法, 需将其中原料由(1-氟环丁基)甲胺盐酸盐换成化合物 026-3 的盐酸盐, 得到化合物 026 (74.9mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 488.10$ 。

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.78 – 5.64 (m, 2H), 4.18 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 3.29 – 3.19 (m, 1H), 2.86 (d, $J = 20.2$ Hz, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.36 – 2.19 (m, 1H), 2.04 – 1.84 (m, 1H), 1.71 – 1.57 (m, 1H), 1.54 – 1.42 (m, 1H), 1.32 – 1.19 (m, 1H), 1.12 – 1.04 (m, 2H), 1.00 – 0.95 (m, 2H)。

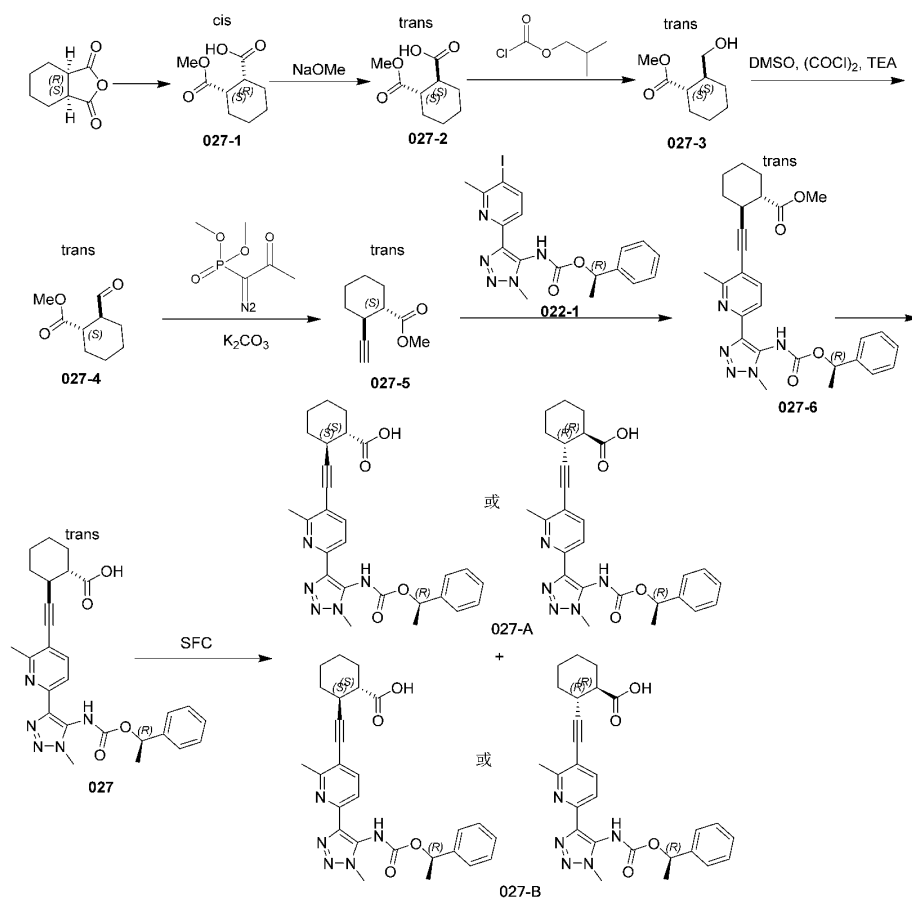
其中的原料化合物 026-3 的盐酸盐为市售, 也可通过以下方法制备:

(1)室温下, 将环丁酮(5.0 g, 71.34 mmol)溶解于甲苯(50 mL)中, 加入甲醛(40%, 5.35 g, 71.34 mmol), 二甲胺(14 g, 71.34 mmol), 乙酸钠(1.17 g, 14.27 mmol)和冰乙酸(857 mg, 14.27 mmol), 反应液在 110°C 下搅拌 16 小时。所得反应液中加入碳酸氢钠水溶液(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(50 mL)萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=20/1)分离纯化得到化合物 026-1 (9.0 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 280.10$ 。

(2)室温下, 将化合物 026-1(1.0 g, 3.58 mmol)溶解于二氯甲烷(10 mL)中, 0°C 下向反应液中滴加入二乙胺基三氟化硫(1.73 mg, 10.74 mmol)。反应液在室温下搅拌 16 小时。向所得反应液中加入水(20 mL)淬灭, 用二氯甲烷(20 mL)萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=20/1)分离纯化得到化合物 026-2(350 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 302.10$ 。

(3)室温下, 将化合物 026-2(350 mg, 1.16 mmol)溶解于甲醇(7 mL)中, 加入氯化氢甲醇溶液(4 M, 1.16 mL, 4.65 mmol)和氢氧化钡/碳(10%, 350 mg), 在氢气氛围中, 反应液在 40°C 下搅拌反应 48 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 026-3 的盐酸盐粗品 (250 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 122.15$ 。

实施例 27 反式-2-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((R)-1-苯基乙氧基)羰基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)乙炔基)环己烷-1-羧酸(化合物 027)、化合物 027-A、化合物 027-B 的制备



(1)室温下, 将(3aR,7aS)-六氢异苯并咪唑-1,3-二酮 (10.0 g, 64.9 mmol) 溶解在盛有甲醇 (3.1 g, 97.4 mmol) 的闷罐中。反应液升温到 100°C 后搅拌 1 小时。所得反应液降到室温后, 转移到单口瓶中直接减压浓缩, 得到化合物 027-1 (11.0 g, 粗品), 包含一对顺式构型。LC-MS: [M+H]⁺=187.10。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.91 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.12 – 1.94 (m, 2H), 1.77 (dd, J = 6.8, 3.8 Hz, 2H), 1.62 – 1.31 (m, 4H)。

(2)室温下, 将化合物 027-1 (10.0 g, 53.8 mmol) 溶解在甲醇 (20 mL), 加入甲醇钠的甲醇溶液 (150 mL, 2.5 mol/L)。反应液升温到 70°C 后搅拌 2 小时。所得反应液降到 0°C 后, 缓慢倒入到稀盐酸 (300 mL, 2M) 中, 调节溶液的 pH 至 3~4, 然后加水 (200 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 合并有机相。所得有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤。所得滤液减压浓缩得到化合物 027-2 (8.0 g), 包含一对反式构型。LC-MS: [M+H]⁺=187.10。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.05 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.73 – 2.46 (s, 2H), 2.18 – 1.99 (m, 2H), 1.88 – 1.71 (m, 2H), 1.37 – 1.26 (m, 4H)。

(3)室温下, 将化合物 027-2 (3.0 g, 16.1 mmol) 和三乙胺 (3.2 g, 32.2 mmol) 溶解在四氢呋喃 (30 mL) 中, 反应液冷却到 0°C 后, 缓慢滴加氯甲酸异丁酯 (2.6 g, 19.3 mmol)。滴加完成后, 反应液升温到室温后继续搅拌 1 小时。反应液降到 0°C, 然后缓慢加入硼氢化钠 (1.8 g, 48.3 mmol) 的水

溶液(10 mL)。反应液升温到室温后继续搅拌 1 小时。所得反应液中加入稀盐酸(1M),调节溶液 pH 至 5~6,加入水(50 mL)稀释,用乙酸乙酯(30 mL)萃取,合并有机相。所得有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离纯化得到化合物 027-3(1.9 g)。LC-MS: $[M+H]^+=173.10$ 。

(4)室温下,将二甲基亚砷(1.2 g, 15.7 mmol)溶解在二氯甲烷(15 mL)中,反应液冷却到-78°C后,缓慢滴加草酰氯(1.6 g, 13.0 mmol)。滴加完成后,反应液在-78°C下搅拌 0.5 小时。然后滴加化合物 027-3(1.5 g, 8.7 mmol)。反应液在-78°C下继续搅拌 0.5 小时。最后缓慢滴加三乙胺(2.7 g, 26.1 mmol),控制反应体系内温在-70°C以内。滴加完成后,反应液升温到室温后继续搅拌 0.5 小时。所得反应液倒入水(30 mL)中淬灭,用二氯甲烷(30 mL)萃取,合并有机相。所得有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液减压浓缩得到化合物 027-4(1.4 g)。LC-MS: $[M+H]^+=171.21$ 。

(5)室温下,将化合物 027-4(1.36 g, 8.0 mmol)溶解在甲醇(15 mL)中,反应液冷却到 0°C后,加入碳酸钾(2.76 g, 20.0 mmol)和(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(2.3 g, 12.0 mmol)。反应升温到室温后继续搅拌 16 小时。所得反应液中加入水(50 mL)稀释,用乙酸乙酯(20 mL)萃取,合并有机相。所得有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥后,过滤,滤液减压浓缩得到化合物 027-5(900 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=167.15$ 。

(6)室温下,将化合物 022-1(330 mg, 0.7 mmol)和化合物 027-5(356 mg, 2.1 mmol)溶解在 1,4-二氧六环(6 mL)中,加入碳酸钾(197 mg, 1.4 mmol),双(三苯基膦)二氯化钯(50 mg, 6 μ mol),碘化亚铜(14 mg, 71 μ mol),氟化铯(433 mg, 2.9 mmol)和三乙胺(361 mg, 3.6 mmol)。氮气置换后,反应液在氮气的氛围中升温到 80°C后搅拌 1 小时。所得反应液降到室温后直接减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化得到化合物 027-6(455 mg, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+=502.15$ 。

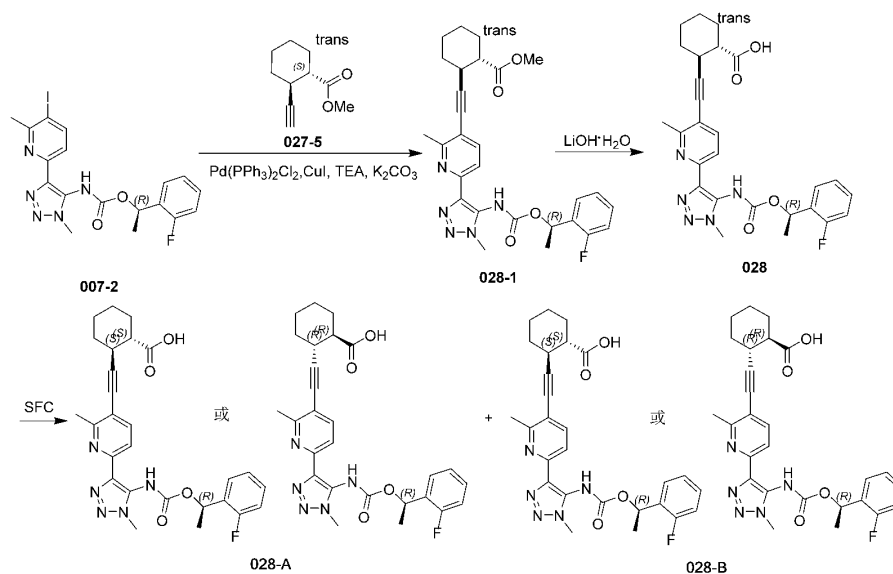
(7)室温下,将化合物 027-6(400 mg, 0.8 mmol)溶于甲醇(6 mL)和水(2 mL)的混合溶剂中,加入一水合氢氧化锂(192 mg, 8 mmol)。反应液升温到 40°C搅拌 2 小时。所得反应液降温到室温,用稀盐酸调节至 pH=7 后直接浓缩。所得残留物经高效液相色谱纯化(碱性条件),冻干后得到化合物 027(200 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=488.10$ 。

(8)将化合物 027(100 mg)经手性分离(Daicel Chiralpak IG column, 250 $\times$ 30mm I.D., 5 μ m, 流动相 A: 超临界二氧化碳;流动相 B: 甲醇和 DEA(DEA 占流动相 B(即总体积)的体积百分数为 0.05%),流动相 A 和 B 的体积比为 80:20;等度洗脱;流速: 55 g/min,柱温: 室温(25-28°C),进样量 0.4 mL,检测波长: 220 nm)得到化合物 027-A(保留时间 $R_t=5.550$ min, 21.1 mg, 纯度 99.328 %)和化合物 027-B(保留时间 $R_t=6.336$ min, 18.4 mg, 纯度 99.024 %)。LC-MS: $[M+H]^+=488.10$ 。

化合物 027-A: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 (dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 2H), 7.57-6.92(m, 5H), 5.72 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.92 – 2.77 (m, 1H), 2.66 – 2.63 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34 – 2.28 (m, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.52 – 1.40 (m, 1H), 1.67 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 1.52 – 1.40 (m, 3H), 1.30 (s, 2H), 1.23 (s, 1H)。

化合物 027-B: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.69 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 2H), 7.62 – 6.80(m, 5H), 5.71 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.84 – 2.75 (m, 1H), 2.71 – 2.62 (m, 1H), 2.43 (s, 2H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 1.91 (dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.55 – 1.35 (m, 4H), 1.33 – 1.14 (m, 3H)。

实施例 28 反式-2-((6-(5-(((R)-1-(2-氟苯基)乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环己烷-1-羧酸(化合物 028)、化合物 028-A、化合物 028-B 的制备



化合物 028 的制备参考实施例 27 中化合物 027 的制备方法, 需将其中的 027-1 换成化合物 007-2, 得到化合物 028(100 mg)。

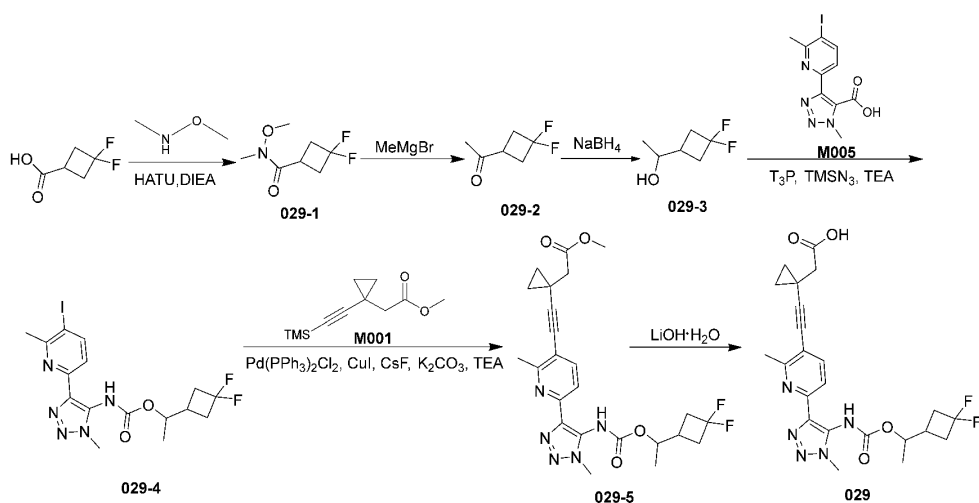
将化合物 028(100 mg)经手性分离(Daicel Chiralpak IG column, 250×30mm I.D., 5μm, 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: 甲醇和 DEA, (DEA 占流动相 B (即总体积) 的体积百分数为 0.05%), 流动相 A 和 B 的体积比例为 80:20; 等度洗脱; 流速: 55 g/min, 柱温: 室温(25-28°C), 进样量 0.4 mL, 检测波长: 220 nm; 得到化合物 028-A(保留时间 Rt=4.963 min, 12.1 mg, 纯度 99.328 %)和化合物 028-B(保留时间 Rt=5.364 min, 12.0 mg, 纯度 99.024 %)。

LC-MS: [M+H]⁺=506.15。

化合物 028-A: ¹HNMR(400MHz,DMSO-*d*₆) δ7.73 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 5.93 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.33 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 2.04–1.95 (m, 1H), 1.93–1.84 (m, 1H), 1.68 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 1.57–1.37 (m, 4H), 1.31 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 1.23 (s, 2H)。

化合物 028-B: ¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ7.74–7.69 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 5.93 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.87–2.73 (m, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.33 (s, 1H), 1.99 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 1.89 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 1.68 (s, 2H), 1.62–1.40 (m, 4H), 1.37–1.26 (m, 2H), 1.23 (s, 1H)。

实施例 29 2-(1-((6-(5-(((1-(3,3-二氟环丁基)乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 029)的制备

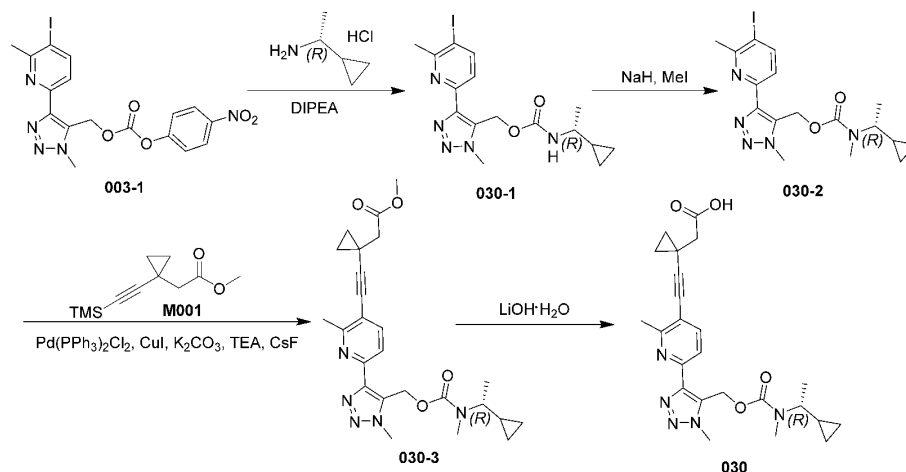


化合物 029 的制备参考实施例 8 中化合物 008 的制备方法, 需将其中的原料环丙基甲基甲醇换成化合物 029-3, 得到化合物 029(40.7 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 474.10$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.76 – 7.69 (m, 2H), 4.92 – 4.87 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.59 – 2.47 (m, 4H), 2.43 – 2.23 (m, 3H), 1.31 – 1.16 (m, 3H), 1.12 (dd, $J = 7.0, 4.6$ Hz, 2H), 0.98 (dd, $J = 7.0, 4.6$ Hz, 2H)。

其中, 化合物 029-3 为市售, 或通过制备例 21 制备。

实施例 30 (R)-2-(1-((6-(5-(((1-环丙基乙基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 030) 的制备

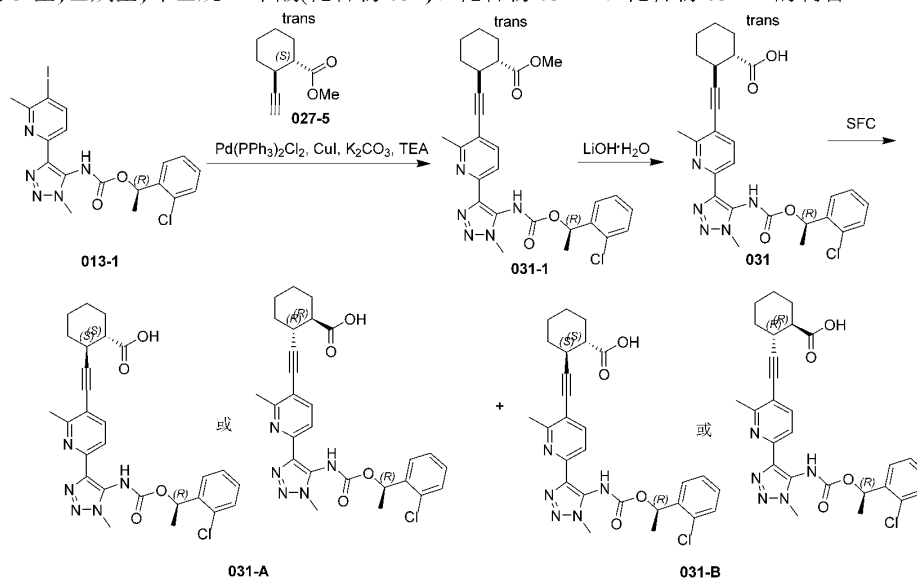


化合物 030 的制备参考实施例 9 中化合物 009 的制备方法, 需将其中原料由(1-氟环丁基)甲胺盐酸盐换成(R)-1-环丙基乙烷-1-胺盐酸盐, 得到化合物 030 (73.1mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 452.10$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 25.8$ Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.09 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 1.23 – 0.81 (m, 8H), 0.54 – -0.04 (m, 4H)。

实施例 31 反式-2-((6-(5-(((R)-1-(2-氯苯基)乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲

基吡啶-3-基)乙炔基)环己烷-1-甲酸(化合物 031)、化合物 031-A、化合物 031-B 的制备

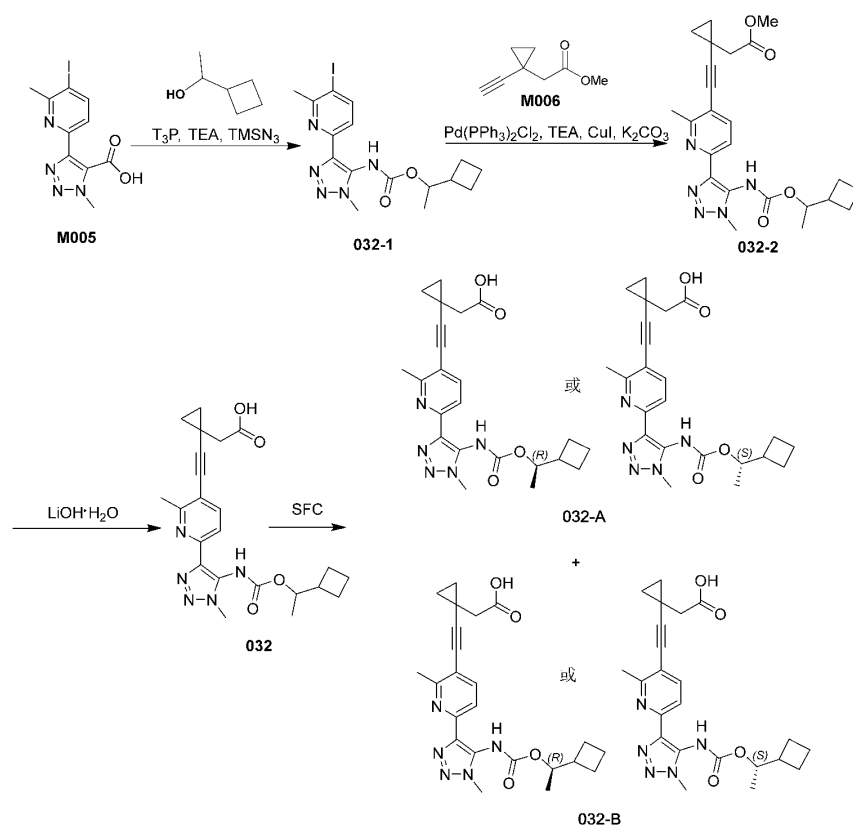


化合物 031 的制备参考实施例 27 中化合物 027 的制备方法, 需将其中的 027-1 换成化合物 013-1, 得到化合物 031(65 mg)。化合物 031 经手性分离(分离柱 CHIRALARTCellulose-SC, IC 柱, 30*250mm; 流动相 A: 正己烷和二乙胺(二乙胺占流动相 A 的体积百分数为 0.1%), 流动相 B: 乙醇; 流动相 A 和 B 的体积比例为 7:3; 等度洗脱, 流速: 30mL/min, 柱温: 室温(25-28°C), 进样量 1.8 mL; 检测波长: 220nm)得到化合物 031-A(保留时间 $R_t=8.410$ min, 7.4 mg)和化合物 031-B(保留时间 $R_t=7.53$ min, 5.2 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 522.20$ 。

031-A: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35-7.33 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.79 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 1.97 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 1.88 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.66 (s, 2H), 1.56 – 1.14 (m, 7H)。

031-B: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.32 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 – 7.33 (m, 3H), 5.97 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.79 – 2.76 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.40 – 2.30 (m, 1H), 1.99 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.89 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 1.67 (s, 2H), 1.59 – 1.15 (m, 7H)。

实施例 32 2-(1-((6-(5-(((1-环丁基乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 032)、化合物 032-A、化合物 032-B 的制备



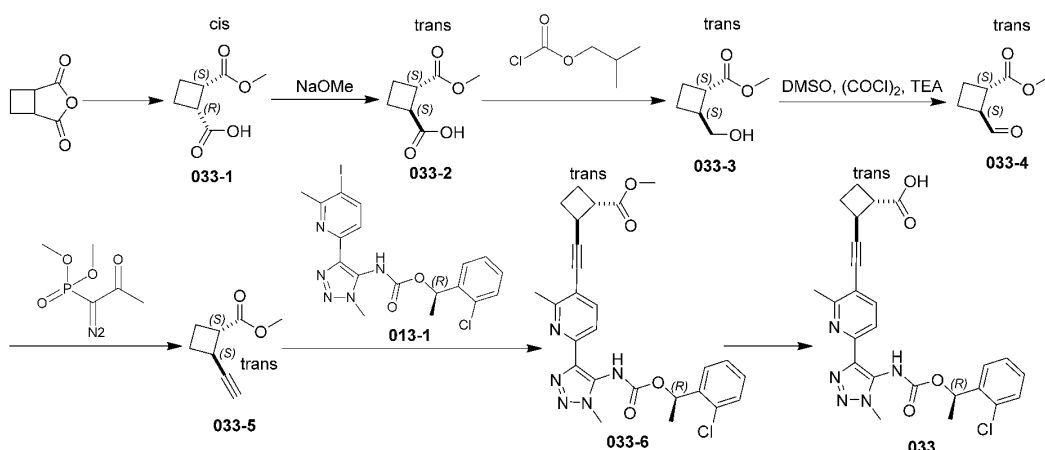
化合物 032 的制备参考实施例 13 中化合物 013 的制备方法，需将其中的(R)-1-(2-氯苯基)乙烷-1-醇换成 1-环丁基乙烷-1-醇，得到化合物 032 (80.0 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 438.15$ 。

将化合物 032 (128 mg) 经手性分离 (CHIRALART Amylose-CNEO, AD-H 柱, 30*250 mm; 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B 为体积百分数为 80% 的正己烷和体积百分数为 20% 的乙醇, 流动相 A 和 B 的体积比例为 80:20; 等度洗脱, 流速: 55 g/min, 柱温: 室温 (25-28°C), 进样量 0.3 mL, 检测波长: 220 nm) 得到化合物 032-A (保留时间 $R_t=3.241$ min, 36.0 mg, 纯度 99.7%) 和化合物 032-B (保留时间 $R_t=3.424$ min, 33.0 mg, 纯度 99.1%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 438.40$ 。

032-A: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.71 (s, 2H), 4.82 – 4.76 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.96 – 1.79 (m, 6H), 1.15 – 1.08 (m, 5H), 1.00 – 0.96 (m, 2H)。

032-B: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (s, 2H), 4.81 – 4.77 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.03 – 1.70 (m, 6H), 1.15-1.02 (m, 5H), 0.99-0.95 (m, 2H)。

实施例 33 反式-2-(6-(5-(((R)-1-(2-氯苯乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丁烷-1-羧酸(化合物 033)的制备



(1) 室温下, 将 3-氧杂双环[3.2.0]庚烷-2,4-二酮 (5.0 g, 39.68 mmol) 溶解在甲醇 (2.5 mL, 59.52 mmol) 中。反应液升温到 100°C 后搅拌 2 小时。所得反应液降到室温后, 直接减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 后, 得到化合物 033-1 (5.5 g, 包含一对顺式构型)。LC-MS: $[M+H]^+ = 159.10$ 。

(2) 室温下, 将化合物 033-1 (6.0 g, 37.97 mmol) 溶解在甲醇 (10 mL) 中, 加入甲醇钠的甲醇溶液 (90 mL, 15%)。反应液升温到 70°C 后搅拌 2 小时。所得反应液降到 0°C 后, 缓慢倒入到稀盐酸 (300 mL, 2M) 中, 调节溶液的 pH 至 5~6, 然后加水 (200 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 合并的有机相依次经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤、无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩后, 得到化合物 033-2 (4.6 g, 粗品, 包含一对反式构型)。LC-MS: $[M+H]^+ = 159.10$ 。

(3) 室温下, 将化合物 033-2 (2.6 g, 16.45 mmol) 和三乙胺 (3.3 g, 32.91 mmol) 溶解在四氢呋喃 (30 mL) 中, 反应液冷却到 0°C 后, 缓慢滴加氯甲酸异丁酯 (2.7 g, 19.75 mmol)。滴加完成后, 反应液升温到室温后继续搅拌 1 小时。反应液降到 0°C, 然后缓慢加入硼氢化钠 (1.9 g, 49.35 mmol) 的水溶液 (10 mL)。反应液升温到室温后继续搅拌 1 小时。向所得反应液中加入稀盐酸 (1M), 调节 pH 至 5~6, 加入水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取, 合并有机相。所得有机相依次经饱和食盐水 (30 mL) 洗涤、无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 033-3 (1.3 g, 包含一对反式构型)。LC-MS: $[M+H]^+ = 145.15$ 。

(4) 室温下, 将二甲基亚砜 (0.98 mL, 13.88 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中, 反应液冷却到 -78°C 后, 缓慢滴加草酰氯 (0.58 mL, 6.94 mmol)。加完后, 反应液在 -78°C 下搅拌 0.5 小时。然后滴加化合物 033-3 (500 mg, 3.47 mmol)。反应液在 -78°C 下继续搅拌 0.5 小时。最后缓慢滴加三乙胺 (3.8 mL, 27.76 mmol), 控制反应体系内温在 -70°C 以内。滴加完成后, 反应液升温到室温后继续搅拌 0.5 小时。所得反应液倒入水 (30 mL) 中淬灭, 用二氯甲烷 (30 mL) 萃取, 合并有机相。所得有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 033-4 (540 mg, 粗品, 包含一对反式构型)。

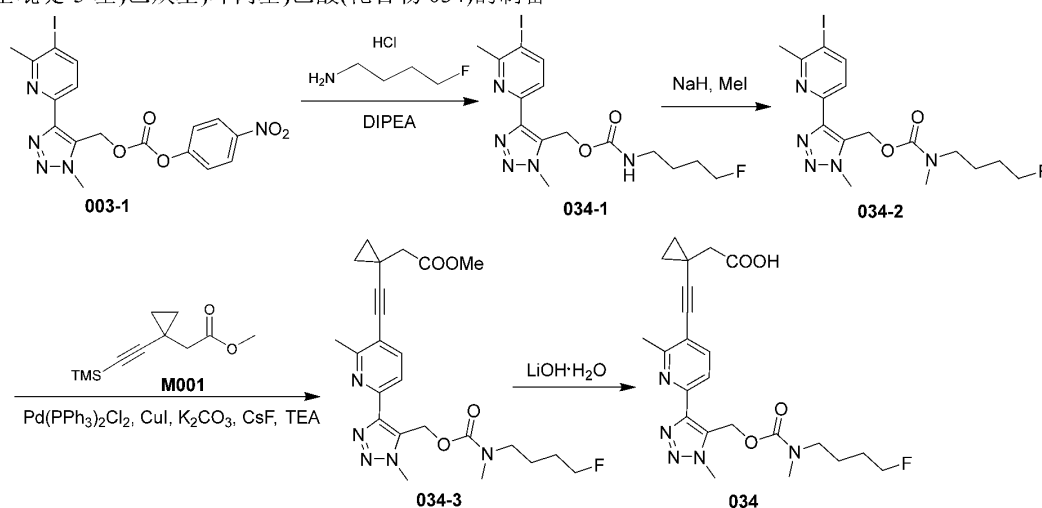
(5) 室温下, 将化合物 033-4 (400 mg, 2.82 mmol) 溶解在甲醇 (6 mL) 中, 反应液冷却到 0°C 后, 加入 (1-重氮基-2-氧代丙基) 膦酸二甲酯 (2.3 g, 12.0 mmol) 和碳酸钾 (974 mg, 7.05 mmol)。反应液升温到室温后继续搅拌 16 小时。所得反应液中加入水 (50 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (20 mL) 萃取, 合并有机相。所得有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 得到化合物 033-5 (120 mg, 包含一对反式构型)。

(6) 室温下, 将化合物 033-5 (200 mg, 1.45 mmol) 和化合物 013-1 (360 mg, 0.73 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (6 mL) 中, 加入碳酸钾 (200 mg, 1.45 mmol), 双(三苯基膦)二氯化钯 (51 mg, 0.073 mmol), 碘化亚铜 (28 mg, 0.14 mmol) 和三乙胺 (221 mg, 2.19 mmol)。在氮气氛围下, 反应液升温到 100°C 后搅拌 3 小时。所得反应液冷却至室温后直接浓缩, 反应液中加入水 (30 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取, 合并有机相。所得有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 033-6 (110 mg, 包含一对反式构型)。LC-MS: $[M+H]^+ = 508.10$ 。

(7) 室温下, 将化合物 033-6 (110 mg, 0.22 mmol) 溶解在甲醇 (2 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (28 mg, 0.66 mmol)。反应液在室温下搅拌 16 小时。所得反应液调节 pH=7 后, 直接减压浓缩。残留物经高效液相色谱 (0.1% 的氨水) 分离纯化, 冷冻干燥得到化合物 033 (14.3 mg, 包含一对反式构型)。LC-MS: $[M+H]^+ = 494.05$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.75 (s, 3H), 7.42 – 7.31 (m, 3H), 5.99 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.48 – 3.45 (m, 2H), 3.22 – 3.15 (m, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.32 – 2.21 (m, 1H), 2.14 – 2.03 (m, 3H)。

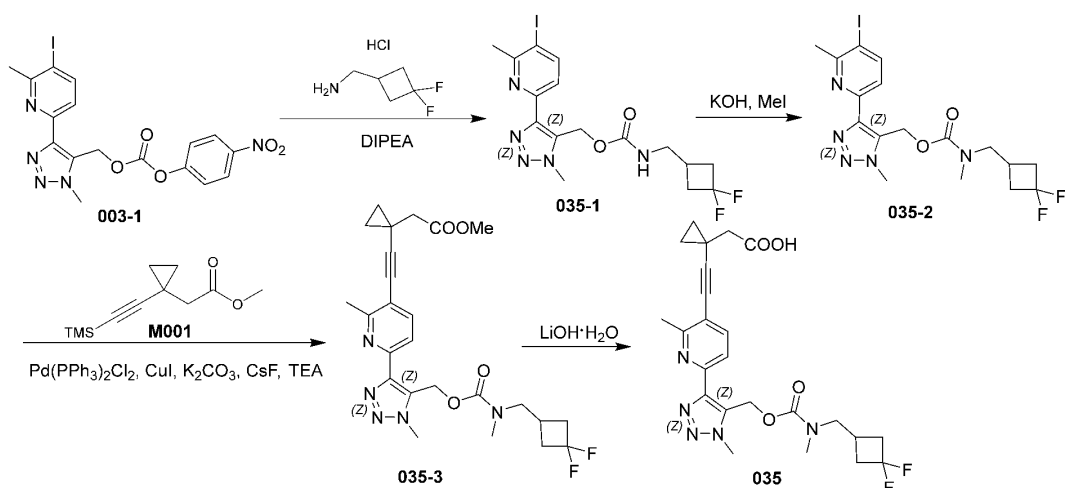
实施例 34 2-(1-((6-(5-(((4-氟丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 034)的制备



化合物 034 的制备参考实施例 9 中化合物 009 的制备方法, 需将其中的(1-氟环丁基)甲胺盐酸盐换成 4-氟丁-1-胺盐酸盐, 得到化合物 034 (28.1 mg)。LC-MS $[M+H]^+ = 458.10$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.66 – 5.64 (m, 2H), 4.48 – 4.17 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.21 – 3.11 (m, 2H), 2.79 – 2.74 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 1.59 – 1.53 (m, 2H), 1.38 (s, 2H), 1.05 – 1.01 (m, 2H), 0.96 – 0.93 (m, 2H)。

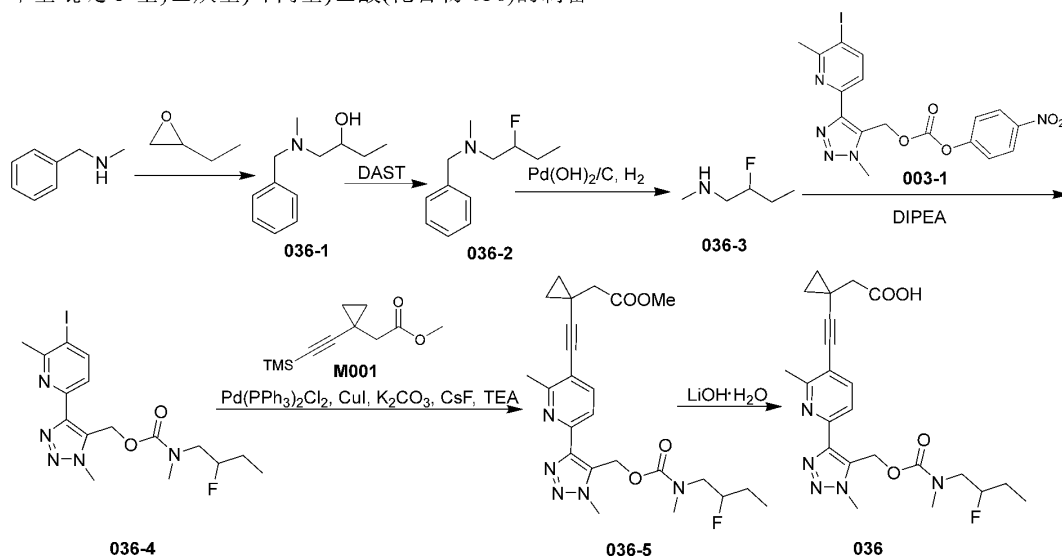
实施例 35 2-(1-((6-(5-(((3,3-二氟环丁基)甲基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 035)的制备



化合物 035 的制备参考实施例 9 中化合物 009 的制备方法, 需将其中的(1-氟环丁基)甲胺盐酸盐换成(3,3-二氟环丁基)甲胺盐酸盐, 得到化合物 035 (8.9 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 488.10$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.76–7.67 (m, 1H), 5.65 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.25–3.20 (m, 2H), 2.77 (d, $J = 22.8$ Hz, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.43 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.30–2.25 (m, 1H), 2.16 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.15–2.04 (m, 1H), 1.04 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 0.95 (m 2H)。

实施例 36 2-(1-((6-(5-(((2-氟丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 036)的制备



化合物 036 的制备参考实施例 3 中化合物 003 的制备方法, 需将其中的 N-甲基异丁基胺换成化合物 036-3, 得到化合物 036 (54.3 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 458.10$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 21.6$ Hz, 2H), 4.68–4.27 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.45–3.34 (m, 2H), 2.83 (d, $J = 20.0$ Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 1.62–1.49 (m, 1H), 1.41–1.31 (m, 1H), 1.04 (dd, $J = 5.2, 3.6$ Hz, 2H), 0.96–0.93 (m, 3H), 0.70–0.67 (m, 2H)。

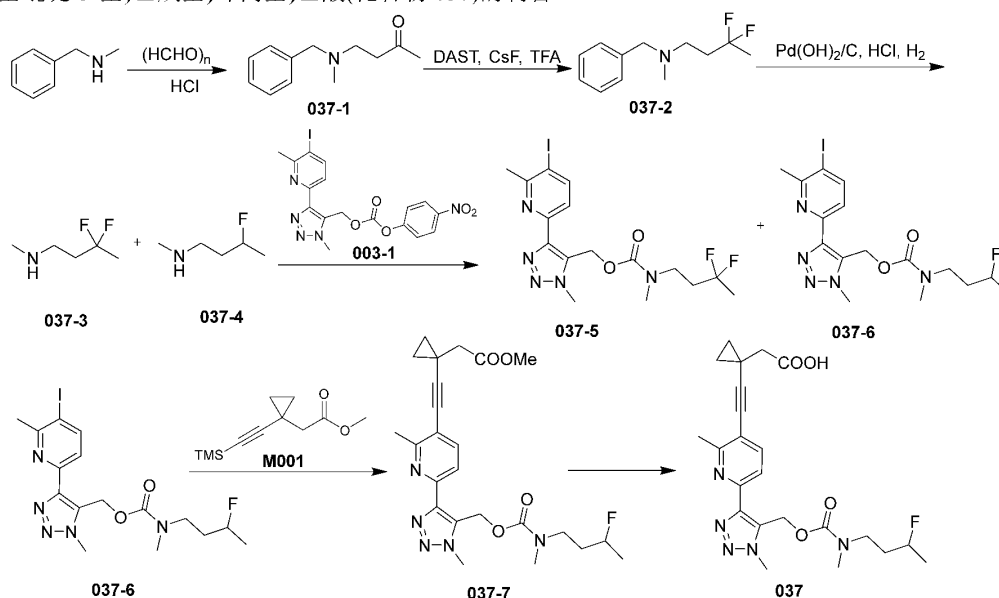
其中, 化合物 036-3 的制备方法如下:

(1) 室温下, 将 *N*-甲基-1-苯基甲胺 (61 mL, 461.2 mmol) 和 2-乙基环氧乙烷 (10 mL, 0.83 mmol) 溶解在乙醇 (500 mL) 中。反应液升温到 90°C 后搅拌 16 小时。反应液降到室温后减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 分离纯化得到化合物 036-1 (14.5 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 194.15$ 。

(2) 室温下, 将化合物 036-1 (5 g, 25.9 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中。在氮气氛围中, 反应液降到 -78°C, 滴加二乙胺基三氟化硫 (7 mL, 51.8 mmol)。反应液在此温度下继续搅拌 3 小时, 然后升温到室温继续搅拌 16 小时。所得反应液直接减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 分离纯化得到化合物 036-2 (1.2 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 196.20$ 。

(3) 室温下, 将化合物 036-2 (0.6 g, 3.1 mmol) 溶解在甲醇 (10 mL) 中, 加入湿的氢氧化钡/碳 (100 mg, 20%)。在氢气氛围中, 反应液在室温下搅拌 1 小时, 然后升温 60°C 反应 18 小时。所得反应液通过硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 036-3 (4 g, 3 mL 甲醇溶液)。LC-MS: $[M+H]^+ = 106.20$ 。

实施例 37 2-(1-((6-(5-(((3-氟丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 037)的制备



(1) 室温下, 将 *N*-甲基-1-苯基甲胺 (10 g, 82.52 mmol) 溶解在丙酮 (200 mL) 中。反应液中加入浓盐酸 (6.9 mL, 82.52 mmol, 12 M), 多聚甲醛 (11.2 g, 123.78 mmol) 和异丙醇 (8 mL)。反应液升温至 80°C 搅拌 16 小时。所得反应液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/石油醚=10/1) 分离纯化得化合物 037-1 (15.7 g)。LC-MS $[M+H]^+ = 192.10$ 。

(2) 室温下, 将化合物 037-1 (5.0 g, 26.14 mmol) 和二乙胺基三氟化硫 (12.6 g, 78.42 mmol) 溶解于二氯甲烷 (50 mL) 中, 加入氟化铯 (1.2 g, 7.84 mmol) 和三氟乙酸 (1 mL)。反应液在室温下搅拌 16 小时。所得反应液缓慢倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 中淬灭, 用二氯甲烷 (50 mL) 萃取, 合并有机相。所得有机相用稀盐酸 (50 mL) 洗涤后, 合并水相。所得水相用饱和碳酸钠溶液调节 pH=8~9, 然后用二氯甲烷 (50 mL) 萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/石油醚=10/1) 分离纯化得化合物 037-2 (1 g)。LC-

MS: $[M+H]^+=214.15$ 。

(3) 室温下, 将化合物 037-2 (1 g, 4.69 mmol) 溶于乙醇 (50 mL) 中, 加入湿的氢氧化钡/碳 (200 mg, 20%) 和浓盐酸 (1 mL, 12 M)。在氢气的氛围中, 反应液升温到 60°C 后搅拌 2 小时。所得反应液降到室温后, 直接减压过滤。所得滤饼用乙醇 (10 mL) 淋洗。滤液减压浓缩得到化合物 037-3 的盐酸盐和 037-4 的盐酸盐的混合物 (800 mg, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+=124.15$ 。

(4) 室温下, 将化合物 037-3 盐酸盐和 037-4 盐酸盐 (534 mg, 粗品) 的混合物加入到二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入化合物 003-1 (555 mg, 1.12 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (577 mg, 4.46 mmol)。反应液在室温下搅拌 1 小时。所得反应液倒入水 (30 mL) 中稀释, 用二氯甲烷 (30 mL) 萃取, 合并有机相。所得有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经高效液相色谱 (氨水条件) 分离纯化得到化合物 037-5 (210 mg) 和化合物 037-6 (190 mg)。

化合物 037-5 的 LC-MS: $[M+H]^+=480.07$ 。

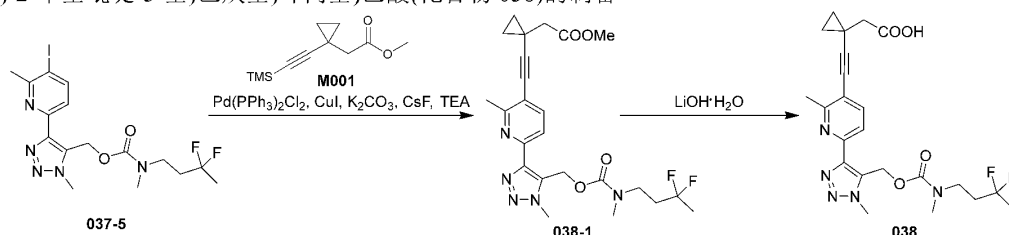
化合物 037-6 的 LC-MS: $[M+H]^+=462.07$ 。

(5) 室温下, 将化合物 037-6 (155 mg, 0.34 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 加入 M001 (142 mg, 0.68 mmol), 三乙胺 (103 mg, 1.01 mmol), 碘化亚铜 (13 mg, 0.07 mmol), 双(三苯基膦)二氯化钯 (24 mg, 0.03 mmol), 碳酸钾 (93 mg, 0.68 mmol) 和氟化铯 (205 mg, 1.35 mmol)。反应液在氮气保护下升温 90 °C 搅拌 16 小时。所得反应液降到室温后倒入水 (10 mL) 中稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经硅胶薄层色谱 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 分离纯化得到化合物 037-7 (100 mg, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+=472.15$ 。

(6) 室温下, 将化合物 037-7 (80 mg, 0.17 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (21 mg, 0.51 mmol)。反应液在室温搅拌 2 小时。所得反应液加水 (10 mL) 稀释后直接减压浓缩。残留物用二氯甲烷 (10 mL) 洗涤, 合并的水相用稀盐酸 (1M) 调节 pH=3~4, 再用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残留物经高效液相色谱 (0.1% 盐酸体系) 分离纯化, 冷冻干燥得到化合物 037 (21.2 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=458.15$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.40–3.11 (m, 2H), 2.77 (d, $J=19.2$ Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 1.84–0.88 (m, 9H)。

实施例 38 2-(1-((6-(5-(((3,3-二氟丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 038)的制备

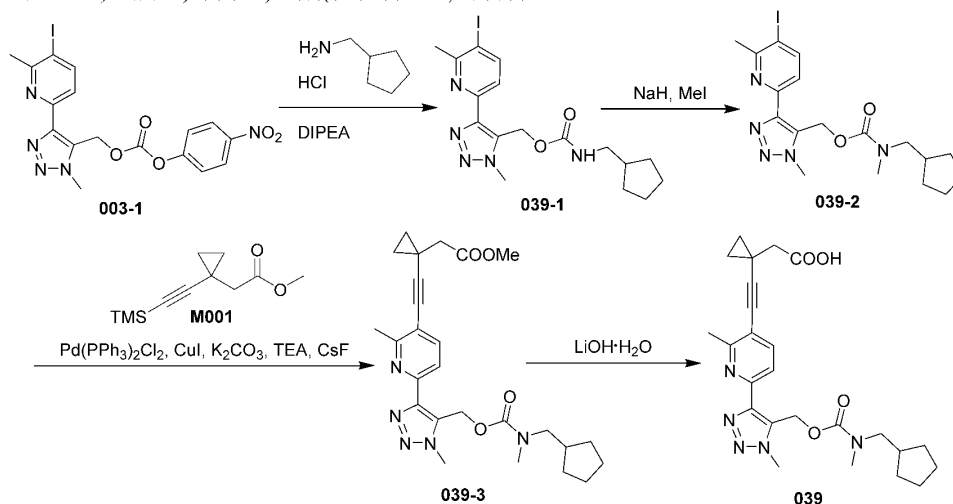


化合物 038 的制备参考实施例 37 中化合物 037 的制备方法, 需将其中的化合物 037-6 换成化合物 037-5, 得到化合物 038 (24.3 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=476.10$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.37–3.20 (m, 2H), 2.75 (d, $J=17.6$ Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.18–1.84 (m,

2H), 1.63 – 1.34 (m, 3H), 1.08 – 0.86 (m, 4H)。

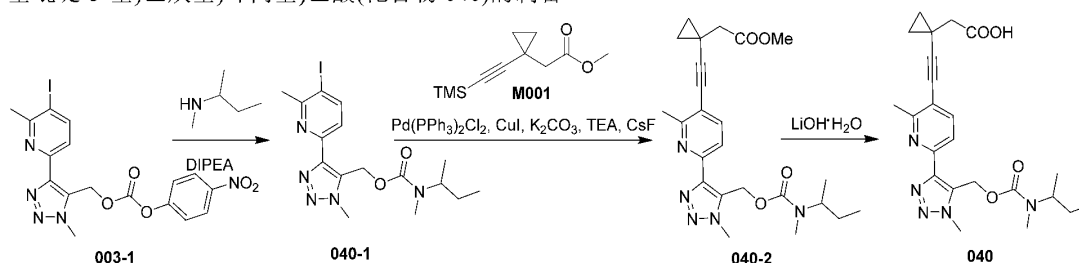
实施例 39 2-(1-((6-(5-(((环戊基甲基)(甲基)氨基甲酰)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 039)的制备



化合物 039 的制备参考实施例 9 中化合物 009 的制备方法，需将其中的原料(1-氟环丁基)甲胺盐酸盐换成环戊基乙胺盐酸盐，得到化合物 039 (51.3 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 466.15$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 18.4$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 17.6$ Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.17 – 1.87 (m, 1H), 1.67 – 1.24 (m, 6H), 1.18 – 0.85 (m, 6H)。

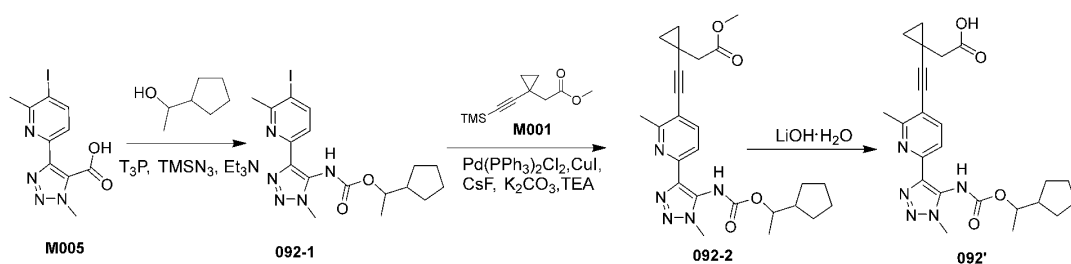
实施例 40 2-(1-((6-(5-(((仲-丁基(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 040)的制备



化合物 040 的制备参考实施例 3 中化合物 003 的制备方法，需将其中的原料 N-甲基异丁基胺换成 N-甲基丁-2-胺，得到化合物 040 (40.8 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 440.15$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.67 – 5.63 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.67 – 2.62 (m, 3H), 2.56 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.42 – 1.23 (m, 2H), 1.06 – 0.99 (m, 3H), 0.97 – 0.90 (m, 4H), 0.74 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H)。

实施例 41 2-(1-((6-(5-(((1-环戊基乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 092') 的制备

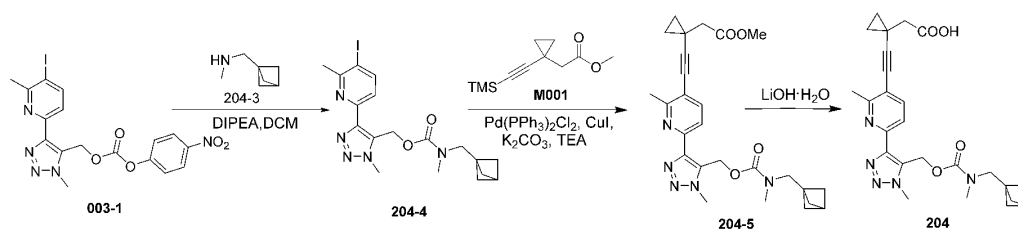


化合物 092' 的制备参考实施例 8 中化合物 008 的制备方法, 需将其中原料由环丙基甲基甲醇换成 2-环戊烷乙醇, 得到化合物 092' (231.5 mg)。

LC-MS: $[M+H]^+ = 452.15$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.41 (s, 1H), 7.75–7.68 (m, 2H), 4.58 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.79–1.20 (m, 8H), 1.26–1.10 (m, 3H), 1.09–1.03 (m, 2H), 0.98–0.92 (m, 2H)。

实施例 42 2-(1-((6-(5-(((二[1.1.1]戊-1-基甲基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 204) 的制备

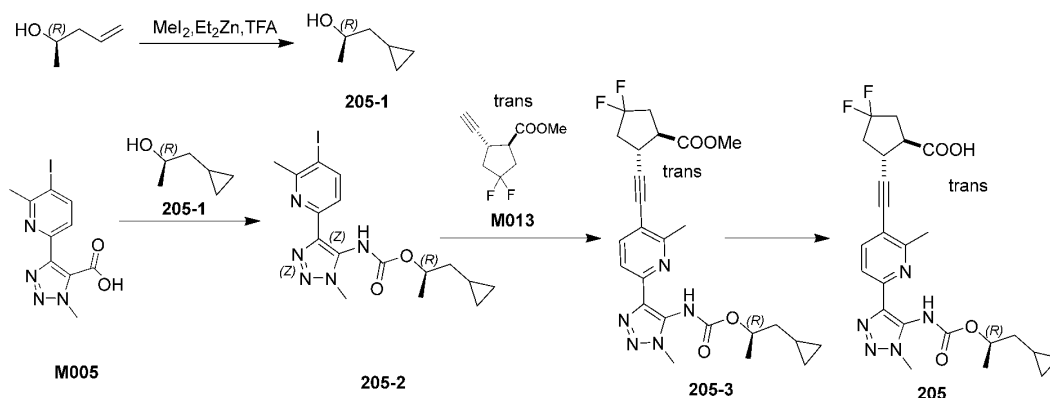


化合物 204 的制备参考实施例 3 中化合物 003 的制备方法, 需将其中原料由 N-甲基异丁基胺换成化合物 204-3 的盐酸盐, 得到化合物 204 (80.9 mg)。

LC-MS: $[M+H]^+ = 464.10$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.78 (d, $J = 24.0$ Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.36–2.31 (m, 1H), 1.66 (s, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.05 (dd, $J = 4.0, 4.0$ Hz, 2H), 0.95 (dd, $J = 4.0, 4.0$ Hz, 2H)。

实施例 43 反式-2-((6-(5-(((R)-1-环丙基丙烷-2-基)氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)-4,4-二氟环戊烷-1-羧酸 (化合物 205) 的制备



(1) 室温下, 将二乙基锌 (4.64 mL, 4.64 mmol, 1M 正己烷溶液) 分散于二氯甲烷 (5 mL) 中, 反应液冷却到 0°C 后, 缓慢滴加三氟乙酸 (264 mg, 2.32 mmol), 滴加完成后, 反应液在 0°C 下搅拌 15 分钟, 加入二碘甲烷 (2.4 g, 9.28 mmol)。反应液继续在 0°C 下搅拌 0.5 小时。然后滴加入 (R)-4-戊烯-2-醇 (200 mg, 2.32 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液。反应液升温到室温后继续搅拌反应 5 小时。反应液加水 (10 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 205-1 (200 mg, 粗品)。

(2) 室温下, 将 M005 (345 mg, 1.0 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入叠氮基三甲基硅烷 (345 mg, 3.0 mmol), 三乙胺 (303 mg, 3.0 mmol), 1-丙基磷酸酐 (1.2 g, 1.99 mmol, 50% 的乙酸乙酯溶液)。反应液在室温搅拌反应 0.5 小时, 然后加入化合物 205-1 (200 mg, 粗品)。反应液升温到 70°C 后继续搅拌反应 1 小时。反应液降温到室温后加水 (15 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 分离纯化得到化合物 205-2 (300 mg, 包含一对反式构型)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 441.00$ 。

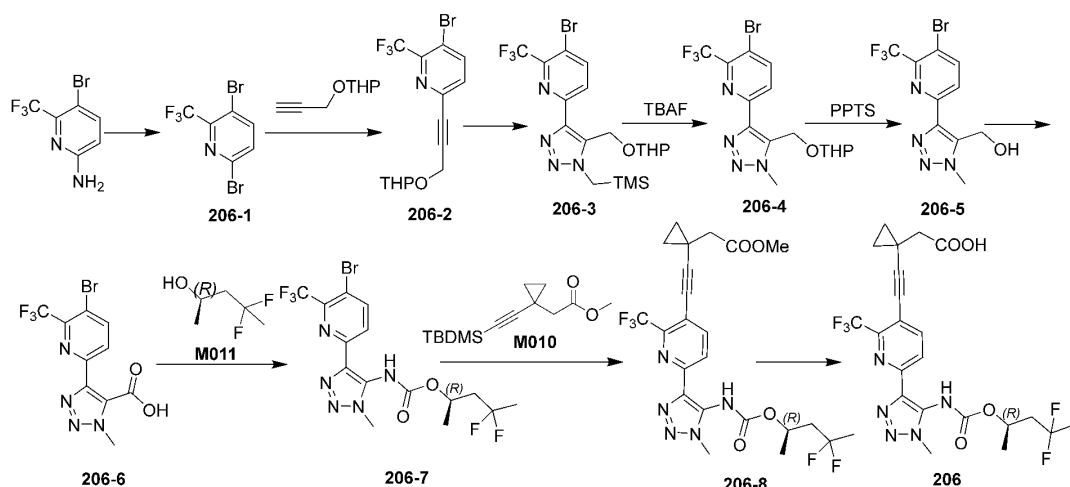
(3) 室温下, 将化合物 205-2 (225 mg, 0.51 mmol) 和 M013 (192 mg, 1.02 mmol, 包含一对反式构型) 溶解在 1,4-二氧六环 (4 mL) 中, 加入双(三苯基膦)二氯化钯 (35 mg, 0.051 mmol), 碘化亚铜 (9 mg, 0.051 mmol), 碳酸钾 (141 mg, 1.02 mmol) 和三乙胺 (155 mg, 1.53 mmol)。氮气置换, 在氮气的氛围中升温到 90°C 搅拌 3 小时。反应液降温到室温, 加水 (5 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 205-3 (350 mg)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 502.25$ 。

(4) 室温下, 将化合物 205-3 (350 mg, 0.70 mmol) 溶解于甲醇 (8 mL) 和水 (4 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (88 mg, 2.10 mmol)。反应液在室温下搅拌 2 小时。反应液加少量水 (10 mL) 稀释, 溶液用稀盐酸 (1M) 调至 pH=5-6。然后用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经高效液相色谱 (0.1% 氨水条件) 制备分离, 冷冻干燥得到化合物 205 (166.2 mg, 包含一对反式构型)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 488.15$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.81 – 7.72 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.49 – 3.43 (m, 1H), 3.07 – 3.01 (m, 1H), 2.73 – 2.51 (m, 5H), 2.39 – 2.21 (m, 2H), 1.36 – 0.63 (m, 6H), 0.35 (s, 2H), 0.00 (s, 2H)。

实施例 44 (R)-2-(1-((6-(5-(((4,4-二氟戊烷-2-基)氧代)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-

(三氟甲基)吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 206)的制备



(1) 室温下, 将 5-溴-6-三氟甲基-2-氨基吡啶 (3.5 g, 14.52 mmol) 分散于氢溴酸水溶液 (11.7 g, 145.20 mmol, 40%) 中。反应液冷却到 0°C 后, 加入亚硝酸钠 (2.5 g, 36.30 mmol) 的水溶液 (20 mL), 然后滴加液溴 (2.08 mL, 40.68 mmol)。加料完毕后, 反应液在 0°C 下继续搅拌反应 1 小时。反应液加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 用水 (30 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (60 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=20/1) 分离纯化得到化合物 206-1 (2.0 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 305.75$ 。

(2) 室温下, 将化合物 206-1 (2.0 g, 6.56 mmol), 哌啶 (1.4 g, 9.84 mmol) 溶解在乙腈 (20 mL) 中, 加入双(三苯基膦)二氯化钯 (230 mg, 0.33 mmol), 碘化亚铜 (62 mg, 0.33 mmol), 三乙胺 (2.0 g, 19.68 mmol)。在氮气的氛围中升温到 50°C 后搅拌 3 小时。反应液降温到室温后直接减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 分离纯化得到化合物 206-2 (1.7 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 363.90$ 。

(3) 室温下, 将化合物 206-2 (1.7 g, 4.68 mmol), 三甲基硅基甲基叠氮化物 (1.2 g, 9.36 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (20 mL) 中, 加入五甲基环戊二烯基双(三苯基膦)氯化钨 (374 mg, 0.47 mmol, CAS: 92361-49-4), 四丁基碘化铵 (173 mg, 0.47 mmol), 碘化亚铜 (89 mg, 0.47 mmol)。在氮气的氛围中, 反应加热到 40°C 后搅拌 16 小时。反应液降温到室温后直接减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 分离纯化得到化合物 206-3 (2.0 g)。LC-MS: $[M-THP+H]^+ = 493.39$ 。

(4) 室温下, 将化合物 206-3 (2.3 g, 4.67 mmol) 溶解在四氢呋喃 (25 mL) 中, 分批次加入四丁基氟化铵 (1.5 g, 56.10 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。反应液加水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (40 mL) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 分离纯化得到化合物 206-4 (1.4 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 423.00$ 。

(5) 室温下, 将化合物 206-4 (1.4 g, 3.32 mmol) 溶解在甲醇 (15 mL) 中, 加入 4-甲基苯磺酸吡啶 (835 mg, 3.32 mmol)。反应升温到 60°C 后搅拌 1 小时。反应液加入饱和的碳酸氢钠水溶液 (15 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和的食盐水 (30 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 206-5 (1.2 g, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 336.90$ 。

(6) 室温下, 将化合物 206-5 (1.2 g, 3.56 mmol) 溶于乙腈 (4 mL) 和水 (4 mL) 中, 加入高锰酸钾 (1.13 g, 7.12 mmol)。反应液升温至 40°C 后搅拌反应 4 小时。反应液降温到室温, 加饱和亚硫酸钠水溶液 (30 mL) 淬灭。并用氢氧化钠水溶液 (15% 的水溶液) 调节溶液的 pH=11~12, 然后加入乙酸乙酯 (100 mL) 搅拌 15 分钟, 混合物经硅藻土过滤。滤液进行分液, 水相用稀盐酸 (4M) 调节 pH=3~4, 过滤, 滤饼减压浓缩得到化合物 206-6 (900 mg)。LC-MS: $[M+H]^+$ =352.90。

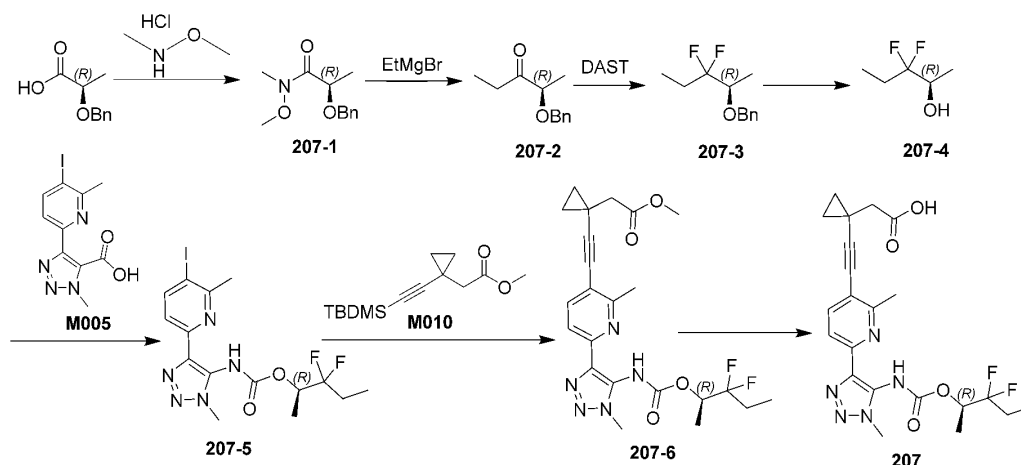
(7) 室温下, 将化合物 206-6 (200 mg, 0.57 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (4 mL) 中, 加入三乙胺 (201.8 mg, 1.99 mmol), 叠氮基三甲基硅烷 (141.5 mg, 0.85 mmol), 1-丙基磷酸酐 (906.8 mg, 1.42 mmol, 50% 的乙酸乙酯溶液)。反应液在室温下搅拌反应 0.5 小时。反应液中加入 M011 (141.5 mg, 1.14 mmol)。反应液升温到 70 °C 后继续搅拌反应 1 小时。反应液降温到室温, 加水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 206-7 (250 mg)。LC-MS: $[M+H]^+$ =472.05。

(8) 室温下, 将化合物 M010 (171.6 mg, 0.68 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (4 mL) 中, 加入四丁基氟化铵 (0.85 mL, 0.85 mmol, 1.0M 四氢呋喃溶液), 反应液在室温下搅拌反应 0.5 小时。反应液中加入无水硫酸镁 (400 mg) 后, 搅拌干燥 0.5 小时。反应液过滤。在滤液中加入化合物 206-7 (160 mg, 0.34 mmol), 双(三苯基膦)二氯化钯 (23.8 mg, 0.034 mmol), 碘化亚铜 (6.5 mg, 0.034 mmol), 碳酸钾 (93.9 mg, 0.68 mmol), 三乙胺 (103.2 mg, 1.02 mmol)。氮气置换, 在氮气的氛围中, 反应液升温至 70°C 反应 1 小时。反应液降温至室温, 加水 (15 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 206-8 (150 mg)。LC-MS: $[M+H]^+$ =530.20。

(9) 室温下, 将化合物 206-8 (150 mg, 0.28 mmol) 溶解于甲醇 (2 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (45.9 mg, 1.12 mmol)。反应液在 35°C 下搅拌反应 1 小时。反应液减压浓缩, 残留物加水 (10 mL) 稀释, 水相用稀盐酸 (1 M) 调节 pH=6。用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取两次。合并的有机相经饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经高效液相色谱 (0.1% 氨水条件) 制备分离, 冷冻干燥得到化合物 206 (29.2 mg)。LC-MS: $[M+H]^+$ =516.15。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (d, J =8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J =8.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.05 (s, 2H), 0.99 (s, 2H)。

实施例 45 (R)-2-(1-((6-(5-(((3,3-二氟戊烷-2-基)氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 207) 的制备



(1) 室温下, 将(R)-2-苄氧基丙酸 (50 g, 277.47 mmol) 溶解于二氯甲烷 (500 mL) 中, 加入二甲胺盐酸盐 (32.48 g, 332.96 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (107.58 g, 832.41 mmol) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (158.25 g, 416.21 mmol)。反应液室温下搅拌 2 小时。反应液倒入水 (500 mL) 中淬灭, 用二氯甲烷 (500 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 207-1 (60 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 224.05$ 。

(2) 室温下, 将化合物 207-1 (60 g, 268.73 mmol) 溶解于无水四氢呋喃 (600 mL), 反应液冷却到 0°C 后, 滴加乙基溴化镁溶液 (201.55 mL, 403.10 mmol, 2M 的四氢呋喃溶液)。反应液升温到室温后继续搅拌 2 小时。反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (500 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (500 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 分离纯化得到化合物 207-2 (45 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 193.25$ 。

(3) 室温下, 将化合物 207-2 (55 g, 286.07 mmol) 溶解于二氯甲烷 (550 mL), 反应液降温到 0°C 后, 滴加二乙胺基三氟化硫 (184.44 g, 1.14 mol)。反应液升温到 30°C 后继续搅拌 48 小时。反应液缓慢倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (2000 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (500 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 分离纯化得到化合物 207-3 (60 g 粗品), 将粗品溶解于无水四氢呋喃 (500 mL), 加入活性炭 (5.5 g), 溶液升温 50°C 搅拌脱色 0.5 小时, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 207-3 (55 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 215.25$ 。

(4) 室温下, 将化合物 207-3 (50 g, 233.37 mmol) 溶解于无水四氢呋喃 (500 mL), 加入湿钯碳 (5.0 g, 10%) 和湿氢氧化钯碳 (2.0 g, 20%)。在氢气的氛围中, 反应液升温到 50°C 后搅拌反应 24 小时。反应液降温到室温后减压过滤, 滤液加分子筛干燥, 再次过滤后减压浓缩除去少部分溶剂, 得到化合物 207-4 的四氢呋喃溶液 (186 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 125.13$ 。

(5) 室温下, 将化合物 M005 (16 g, 46.50 mmol)、三乙胺 (16.94 g, 167.39 mmol)、叠氮基三甲基硅烷 (10.71 g, 92.99 mmol) 溶解于无水四氢呋喃 (160 mL) 中, 在搅拌下, 向反应滴加 1-丙基磷酸酐 (44.38 g, 69.74 mmol, 50%的乙酸乙酯溶液)。反应液在室温下搅拌反应 0.5 小时。然后加入化合物 207-4 的四氢呋喃溶液 (74 g, 92.99 mmol)。反应液升温到 80°C 后继续搅拌 2 小时。反应液直

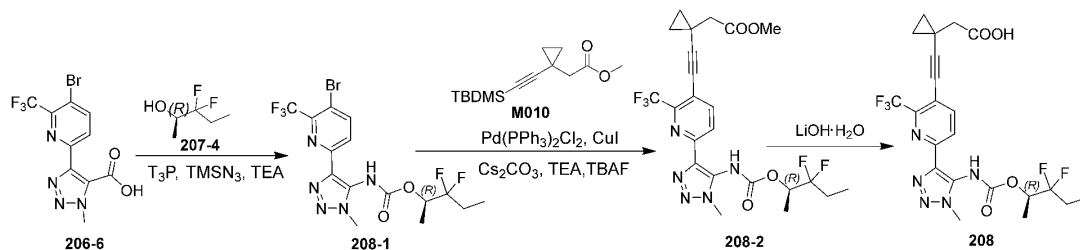
接减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2/1)分离纯化得到化合物 207-5 (17 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 466.20$ 。

(6) 室温下, 将化合物 M010 (16.28 g, 64.48 mmol) 溶解于无水四氢呋喃 (170 mL), 滴加四丁基氟化铵四氢呋喃溶液 (1M, 64.48 mL, 64.48 mmol), 反应液在室温下搅拌反应 0.5 小时。反应液中加入无水硫酸镁 (30g) 干燥 1 小时, 过滤, 得到滤液。滤液中加入化合物 207-5 (15 g, 32.24 mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯 (2.26 g, 3.22 mmol)、碘化亚铜 (614 mg, 3.22 mmol) 和三乙胺 (9.79 g, 96.72 mmol)。在氮气的氛围中, 反应在室温 (25°C) 下搅拌反应 16 小时。反应液直接加水 (100 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2/1)分离纯化得到化合物 207-6 (12 g, 粗品), 然后经高效液相色谱 (0.1%三氟乙酸) 制备分离, 得到化合物 207-6 (10 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 476.20$ 。

(7) 室温下, 将化合物 207-6 (10 g, 21.03 mmol) 溶解于甲醇 (150 mL, 分析纯) 和水 (50 mL, 去离子水) 的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (4.41 g, 105.15 mmol, 分析纯)。反应液于室温下搅拌 2 小时。反应液减压浓缩, 残留物用稀盐酸 (1 M, 去离子水配制) 调节至 pH=5-6。用乙酸乙酯 (200 mL×3, 分析纯) 萃取。合并的有机相用水 (200 mL, 去离子水) 洗涤, 饱和食盐水 (200 mL, 去离子水配制) 洗涤, 无水硫酸镁干燥后, 过滤, 滤液直接减压浓缩, 加水 (20 mL, 去离子水) 后, 冷冻干燥得到化合物 207 (8419.5 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 462.15$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.23 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.90 – 5.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 2.14 – 1.77 (m, 2H), 1.52 – 1.13 (m, 3H), 1.10 – 0.78 (m, 7H)。

实施例 46 (R)-2-(1-((6-(5-(((3,3-二氟戊烷-2-基)氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 208) 的制备

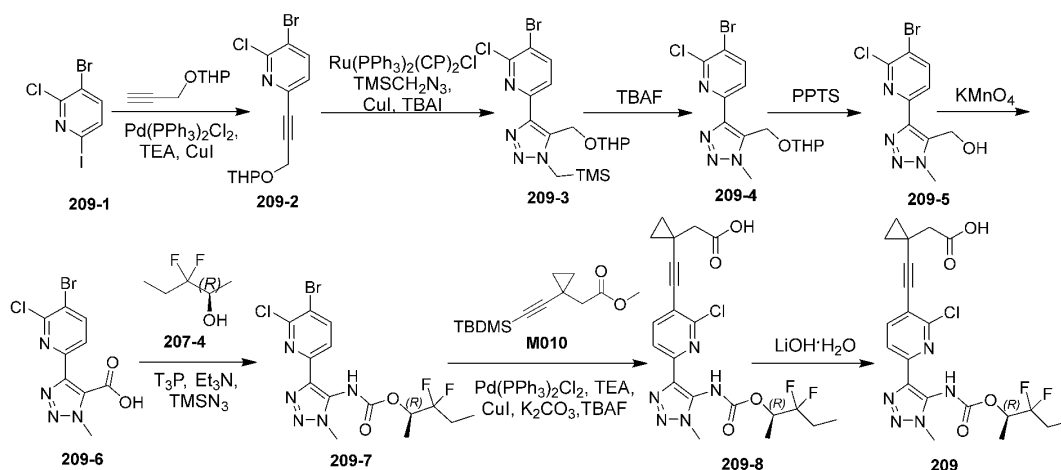


化合物 208 的制备参考实施例 44 中化合物 206 的制备方法, 需将其中的化合物 M011 换成化合物 207-4, 将高效液相色谱的条件由 0.1%氨水换成 0.1%盐酸, 得到化合物 208 的盐酸盐 (15.0 mg)。

LC-MS: $[M+H]^+ = 516.15$ 。

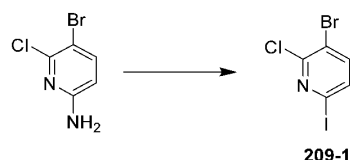
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 2.09 – 1.80 (m, 3H), 1.30 (s, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.06 (s, 2H), 1.00 (s, 2H)。

实施例 47 (R)-2-(1-((2-氯-6-(5-(((3,3-二氟戊烷-2-基)氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 209) 的制备



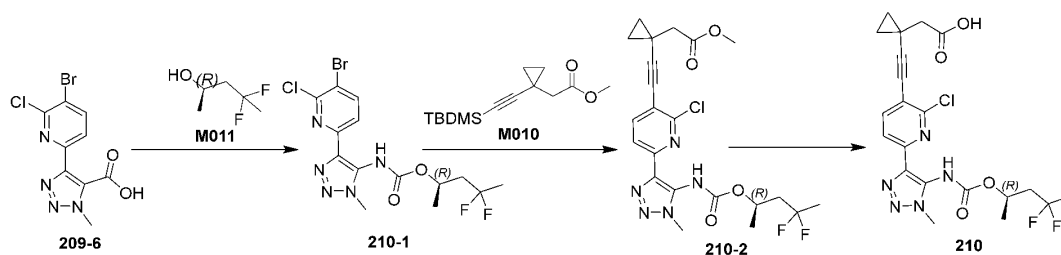
化合物 209 的制备参考实施例 44 中化合物 206 的制备方法，需将其中的化合物 206-1 换成化合物 209-1、将其中的化合物 M011 换成化合物 207-4，将高效液相色谱的条件由 0.1% 氨水换成 0.1% 盐酸，得到化合物 209 的盐酸盐 (2.3 mg)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=482.10$ 。

其中，化合物 209-1 的制备方法如下：



室温下，将 5-溴-6-氯-2-氨基吡啶 (9 g, 43.38 mmol) 和碘化亚铜 (41 g, 216.9 mmol) 溶于乙腈 (360 mL)，加入亚硝酸叔丁酯 (22 g, 216.91 mmol)。反应液升温到 60°C 搅拌 5 小时。反应液冷却到室温，加入乙酸乙酯 (300 mL)，搅拌 15 分钟。反应液过滤，滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=20/1) 分离纯化得到化合物 209-1 (4.9 g)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=319.75$ 。

实施例 48 (R)-2-(1-((2-氯-6-(5-(((4,4-二氟戊烷-2-基)氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 210) 的制备



(1) 室温下，将化合物 209-6 (390 mg, 1.23 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (7 mL) 中，加入三乙胺 (435.6 mg, 4.3 mmol)，叠氮基三甲基硅烷 (212.5 mg, 1.84 mmol)，1-丙基磷酸酐 (1.95 g, 3.08 mmol，50% 的乙酸乙酯溶液)。反应液在室温下搅拌反应 0.5 小时。反应液中加入化合物 M011 (305.3 mg, 2.46 mmol)。反应液升温到 70 °C 后继续反应 1 小时。反应液加水 (30 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压

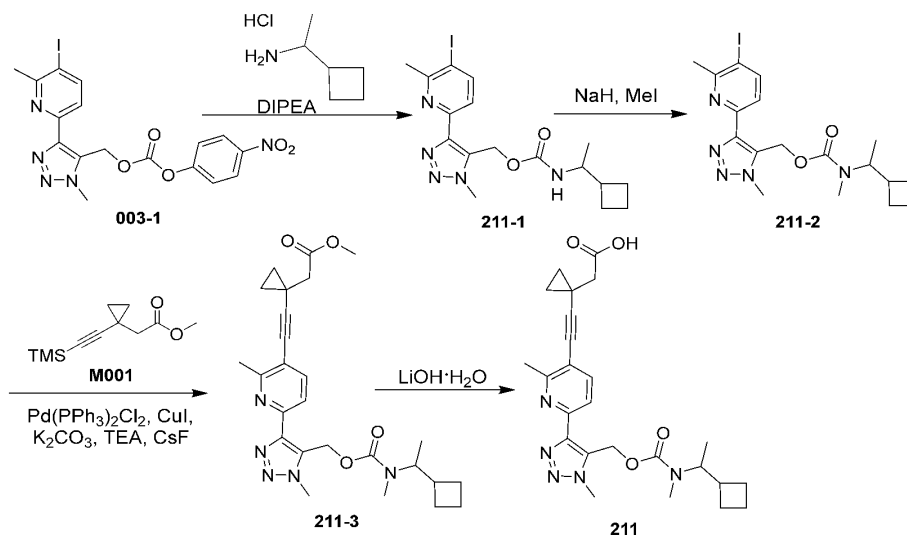
浓缩。残留物经硅胶柱色谱（石油醚/乙酸乙酯=2/1）分离纯化得到化合物 210-1（380 mg）。LC-MS: $[M+H]^+ = 439.95$ 。

(2) 室温下，将化合物 M010（55.5 mg, 0.22 mmol）溶解在 1,4-二氧六环（1 mL）中，加入四丁基氟化铵（0.11 mL, 0.11 mmol, 1.0M 四氢呋喃溶液）。反应液在室温下搅拌反应 0.5 小时，反应液中加入无水硫酸镁（100 mg）后搅拌 15 分钟，过滤，得到中间体的溶液。在滤液中加入化合物 210-1（50 mg, 0.11 mmol），双(三苯基膦)二氯化钯（7.7 mg, 0.011 mmol），碘化亚铜（2.1 mg, 0.011 mmol），三乙胺（38.9 mg, 0.39 mmol）。氮气置换，在氮气的氛围中，反应液升温到 30°C 后，继续搅拌反应 16 小时。反应液直接减压浓缩。残留物经制备薄层色谱（石油醚/乙酸乙酯=3/2）分离纯化得到化合物 210-2（50 mg）。LC-MS: $[M+H]^+ = 496.20$ 。

(3) 室温下，将化合物 210-2（50 mg, 0.1 mmol）溶解于甲醇（1 mL）和水（0.5 mL）中，加入一水合氢氧化锂（16.4 mg, 0.4 mmol）。反应液于室温搅拌 1 小时。反应液直接减压浓缩除去甲醇，残留物加水（5 mL）稀释，水相用稀盐酸（1 M）调节 pH=5~6 之间。用乙酸乙酯（5 mL×2）萃取两次。合并的有机相经饱和食盐水洗涤（10 mL），无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残留物经高效液相色谱（0.1% 氨水条件）制备分离，冷冻干燥得到化合物 210（8.7 mg）。LC-MS: $[M+H]^+ = 482.20$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 - 7.87 (m, 2H), 4.99 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.06 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 0.98 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)。

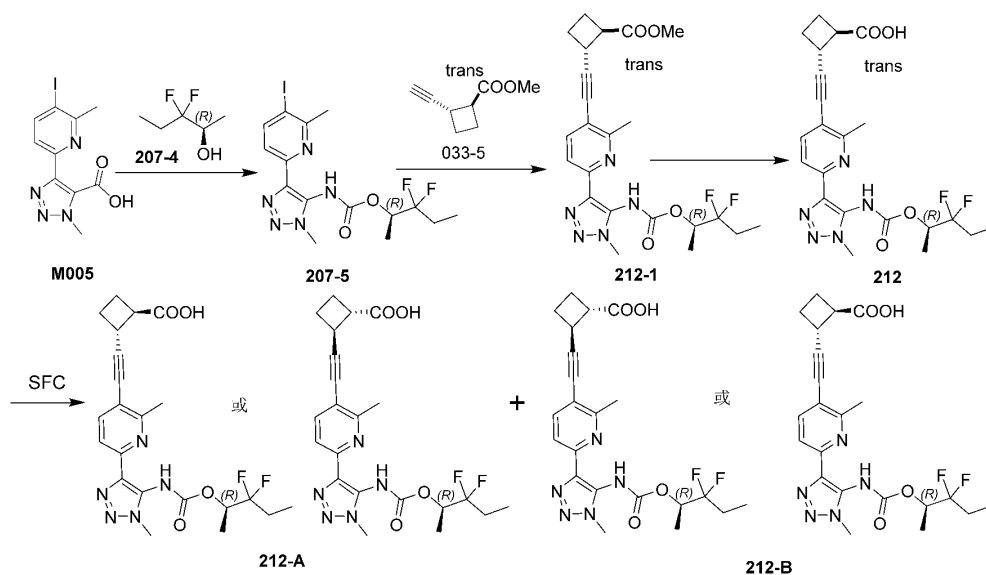
实施例 49 2-(1-((6-(5-(((1-环丁基乙基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸（化合物 211）的制备



化合物 211 的制备参考实施例 9 中化合物 009 的制备方法，需将其中原料由(1-氟环丁基)甲胺盐酸盐换成 1-环丁基乙烷-1-胺盐酸盐，得到化合物 211（21.2 mg）。LC-MS: $[M+H]^+ = 466.15$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 24.0$ Hz, 2H), 4.12 (d, $J = 16.0$ Hz, 3H), 4.06 - 3.71 (m, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.55 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 2.52 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.39 - 2.22 (m, 1H), 2.02 - 1.37 (m, 6H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.86 (m, 3H)。

实施例 50 反式-2-((6-(5-((((R)-3,3-二氟戊烷-2-基)氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丁烷-1-羧酸 (化合物 212)、化合物 212-A、化合物 212-B 的制备



(1) 室温下, 将化合物 M005 (16 g, 46.50 mmol)、三乙胺 (16.94 g, 167.39 mmol)、叠氮基三甲硅烷 (10.71 g, 92.99 mmol) 溶解于无水四氢呋喃 (160 mL) 中, 在搅拌下, 向反应滴加 1-丙基磷酸酐 (44.38 g, 69.74 mmol, 50%的乙酸乙酯溶液)。反应液在室温下搅拌反应 0.5 小时。然后加入化合物 207-4 的四氢呋喃溶液 (74 g, 92.99 mmol, 15.60%)。反应液升温到 80°C 后继续搅拌 2 小时。反应液直接减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 207-5 (17 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 466.20$ 。

(2) 室温下, 将化合物 207-5 (500 mg, 1.07 mmol) 和化合物 033-5 (296 mg, 2.14 mmol) 溶解在 1,4 二氧六环 (10 mL), 加入双(三苯基膦)二氯化钯 (75.10 mg, 110 μ mol), 碘化亚铜 (41 mg, 210 μ mol) 和三乙胺 (324 mg, 3.21 mmol)。在氮气氛围中, 反应液升温到 90°C 后继续搅拌反应 2 小时。反应液降至室温后, 加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 2) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=1/2) 得到化合物 212-1 (450 mg, 包含一对反式构型)。LC-MS: $[M+H]^+ = 476.10$ 。

(3) 室温下, 将 212-1 (450 mg, 0.76 mmol) 溶于甲醇 (3 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (160 mg, 3.8 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 2 小时。反应液中加水 (10 mL) 稀释后, 减压浓缩除去甲醇, 残留物用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取后, 水相用稀盐酸 (1M) 调节 pH=5~6 后, 然后用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物用高效液相色谱纯化 (0.1% 氨水条件), 冷冻干燥后得到化合物 212 (270 mg, 包含一对反式构型)。LC-MS: $[M+H]^+ = 462.10$ 。

(4) 室温下, 将化合物 212 (270 mg, 0.59 μ mol) 经手性分离 (Waters 80Q Preparative SFC system, Daicel Chiralpak IG column, 250 $\times$ 30mm I.D., 5 μ m; 柱温: 室温; 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: IPA 和 NH_3H_2O (NH_3H_2O 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和流动相 B 的体积比为

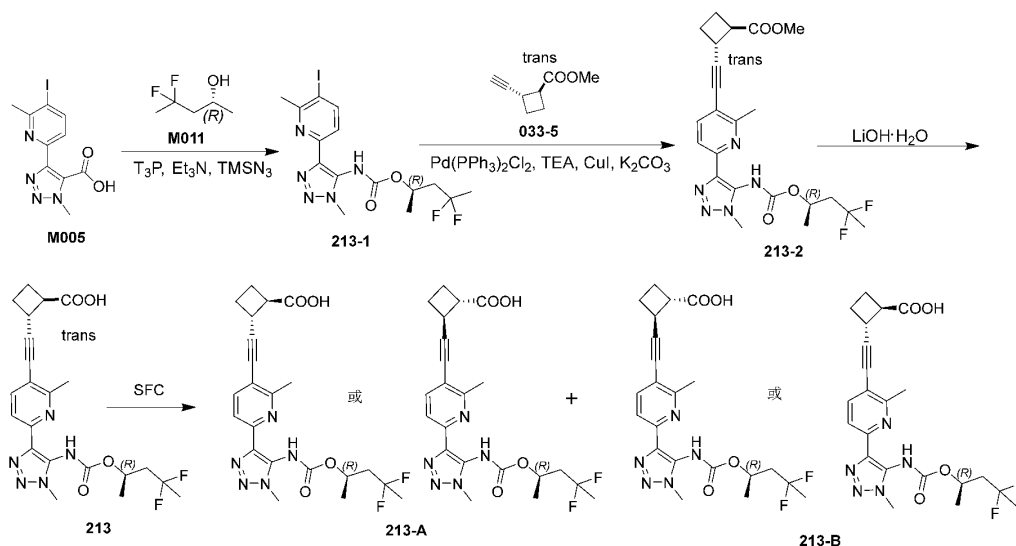
80:20; 流速: 60 g/min; 等度洗脱; 进样量 4 μ L, 检测波长: 220nm) 得到化合物 212-A (保留时间 $R_t=9.353$ min, 76.0 mg) 和化合物 212-B (保留时间 $R_t=10.778$ min, 52.5 mg)。

LCMS: $[M+H]^+=462.10$ 。

化合物 212-A: $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 7.78 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.98 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.43 (dd, $J=17.2, 8.8$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J=16.6, 7.8$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.25–1.79 (m, 6H), 1.37–1.10 (m, 3H), 0.93 (s, 3H)。

化合物 212-B: $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 7.79 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.99 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.45 (dd, $J=17.2, 8.8$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J=18.0, 9.2$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.28–1.84 (m, 6H), 1.43–1.15 (m, 3H), 0.95 (s, 3H)。

实施例 51 反式-2-((6-(5-(((R)-4,4-二氟戊烷-2-基)氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丁烷-1-羧酸 (化合物 213)、化合物 213-A、化合物 213-B 的制备



化合物 213 的制备参考实施例 50 化合物 212 的制备方法, 需将其中的化合物 207-4 换成化合物 M011, 得到化合物 213 (84.2 mg, 包含一对反式构型)。LC-MS: $[M+H]^+=462.10$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.22–3.14 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 2.16–1.96 (m, 4H), 1.68 (d, $J=57.6$ Hz, 3H), 1.23 (s, 3H)。

室温下, 将化合物 213 (70 mg) 经手性分离 (Daicel Chiralpak IG column, 250 $\times$ 30mm I.D., 5 μ m, 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: EtOH 和 $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 85:15; 流速: 55 g/min, 柱温: 室温; 等度洗脱; 进样量 2 μ L, 检测波长: 220nm) 得到化合物 213-A (保留时间 $R_t=11.977$ min, 25.6 mg) 和化合物 213-B (保留时间 $R_t=14.219$ min, 24.7 mg)。

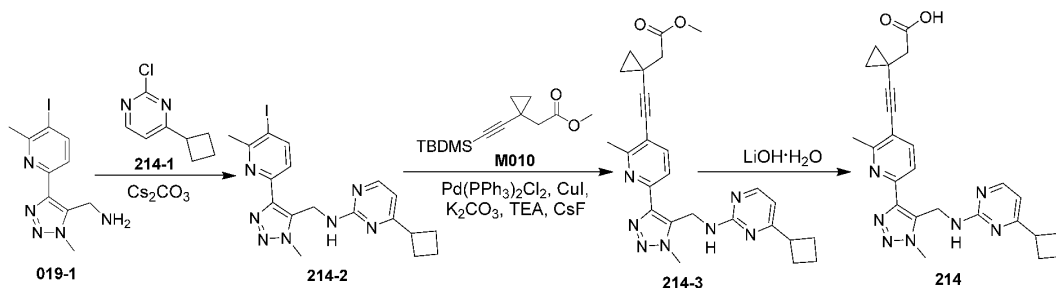
LC-MS: $[M+H]^+=462.15$ 。

化合物 213-A: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 7.80 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.49–3.43 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.31–2.17 (m, 2H), 2.17

– 1.98 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

化合物 213-B: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.45 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.16 – 1.99 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

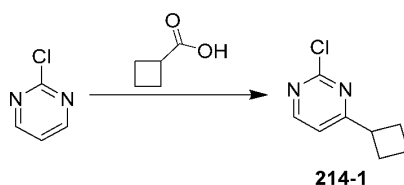
实施例 52 2-(1-((6-(5-(((4-环丁基嘧啶-2-基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 214) 的制备



化合物 214 的制备参考实施例 19 化合物 019 的制备方法, 需将其中的原料 2-氯-4-异丙基嘧啶换为化合物 214-1, 同时将其中的化合物 M006 换为 M010, 得到化合物 214 (210.6 mg)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 458.10$ 。

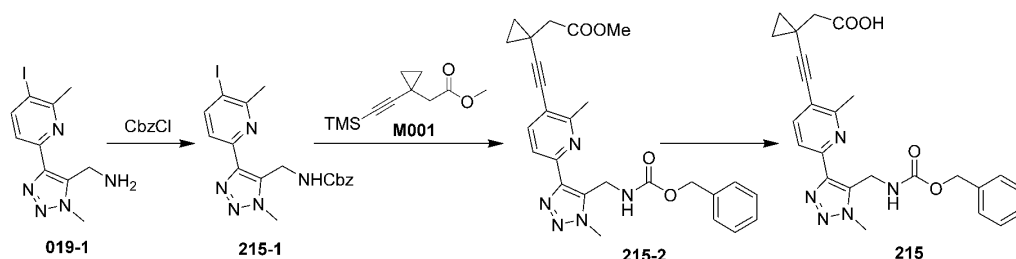
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.15 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.23 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.10 (t, $J = 8.2$ Hz, 4H), 1.90 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.06 (m, 2H), 0.95 (m, 2H)。

其中, 化合物 214-1 的制备方法如下:



室温下, 将 2-氯嘧啶 (3.0 g, 26.2 mmol), 硝酸银 (0.89 g, 5.2 mmol) 和过硫酸铵 (6.0 g, 26.2 mmol) 加入反应瓶, 加入二氯甲烷 (15 mL) 和水 (15 mL)。反应液冷却到 0°C 后, 加入环丁基甲酸 (2.3 mL, 23.6 mmol)。反应液升温到室温后继续搅拌反应 16 小时。反应液中加入二氯甲烷 (40 mL), 然后依次用水 (40 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (40 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留余物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 分离纯化得到化合物 214-1 (2.9 g)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 169.10$ 。

实施例 53 2-(1-((6-(5-((苄氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 215) 的制备



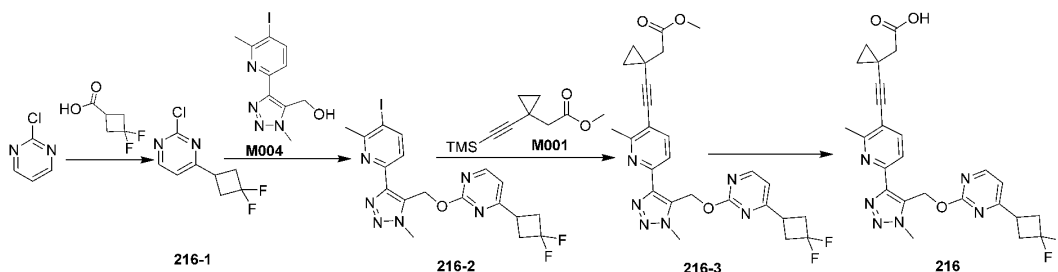
(1) 室温下, 将化合物 019-1 (587.42 mg, 1.78 mmol) 溶解于乙酸乙酯 (10 mL) 和水 (10 mL), 加入碳酸氢钠 (600 mg, 7.1 mmol) 和氯甲酸苄酯 (460 mg, 2.67 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。反应液加水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 分离纯化得到化合物 215-1 (540 mg)。LC-MS: $[M+H]^+$ =464.95。

(2) 室温下, 将化合物 215-1 (270 mg, 0.58 mmol) 和化合物 M001 (183 mg, 0.87 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (4 mL) 中, 加入双(三苯基膦)二氯化钯 (41 mg, 0.058 mmol), 碘化亚铜 (11 mg, 0.058 mmol), 氟化铯 (353 mg, 2.32 mmol), 碳酸钾 (160 mg, 1.16 mmol) 和三乙胺 (176 mg, 1.74 mmol)。在氮气的氛围中, 反应液升温到 90 °C 后搅拌 3 小时。反应液降温到室温后加乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (15 mL) 淋洗。滤液依次用水 (10 mL), 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 得到化合物 215-2 (200 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 474.10$ 。

(3) 室温下, 将化合物 215-2 (200 mg, 0.42 mmol) 溶解于四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (54 mg, 1.27 mmol) 的水 (1 mL) 溶液。反应液在室温下反应 4 小时。反应液中加入乙酸乙酯 (5 mL) 稀释, 用水 (10 mL) 洗涤。水相用稀盐酸 (1 M) 调节 pH=5, 然后用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经高效液相色谱分离纯化 (0.1% 氨水条件) 制备分离, 冷冻干燥得到化合物 215 (17.6 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 460.10$ 。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 5.01 (s, 2H), 4.84 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 1.04 (m, 2H), 0.95 (m, 2H).

实施例 54 2-(1-((6-(5-(((4-(3,3-二氟环丁基)嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 216)的制备



(1) 室温下, 将 2-氯嘧啶 (2.0 g, 17.46 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 和水 (10 mL) 中, 加

入 3,3-二氟环丁烷羧酸 (2.14 mg, 15.72 mmol), 过硫酸铵 (3.98 g, 17.46 mmol) 和硝酸银 (593 mg, 3.50 mmol)。反应液在室温下搅拌 16 小时。反应液中加入碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 淬灭, 垫硅藻土过滤, 滤液用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 分离纯化得到化合物 216-1 (250 mg)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 205.00。

(2) 室温下, 将化合物 216-1 (290 mg, 1.41 mmol) 和化合物 M004 (466.6 mg, 1.41 mmol) 溶解于四氢呋喃 (8 mL) 中。反应液冷却到 0°C 后加入叔丁醇钾 (317 mg, 2.83 mmol) 反应液在室温下搅拌 2 小时。反应液中加入氯化铵水溶液 (20 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 216-2 (260 mg)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 499.9。

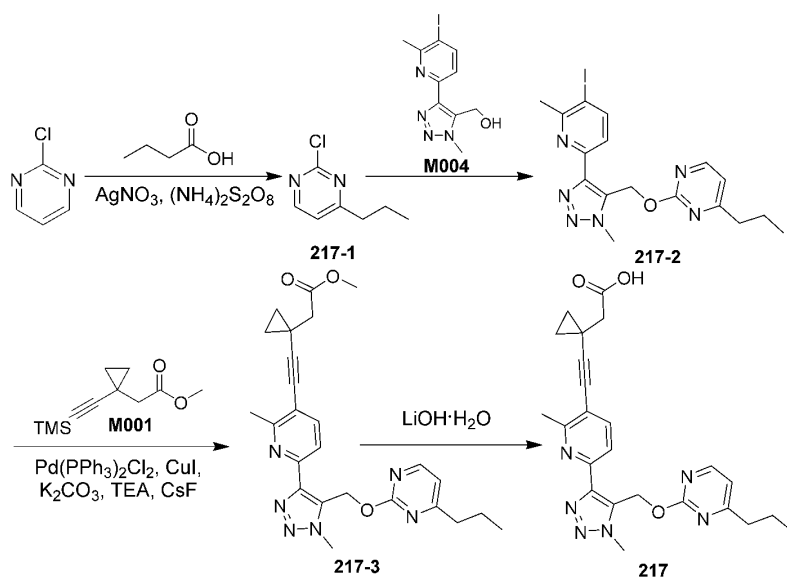
(3) 室温下, 将化合物 216-2 (232.5 mg, 0.465 mmol) 和化合物 M001 (195 mg, 0.93 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (4 mL) 中, 加入双(三苯基膦)二氯化钯 (33 mg, 0.047 mmol), 碘化亚铜 (18 mg, 0.93 mmol), 氟化铯 (283 mg, 1.86 mmol), 碳酸钾 (129 mg, 0.93 mmol) 和三乙胺 (142 mg, 1.40 mmol)。氮气置换, 在氮气的氛围中, 反应液升温到 90 °C 后搅拌 3 小时。反应液降温到室温, 加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 216-3 (150 mg)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 509.00。

(4) 室温下, 将化合物 216-3 (150 mg, 0.29 mmol) 溶解于甲醇 (3 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (75 mg, 1.47 mmol)。反应液在室温搅拌 2 小时。反应液用稀盐酸 (1 M) 中和 (pH=7)。用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取。合并的有机相减压浓缩。残留物经高效液相色谱 (0.1% 氨水) 制备分离, 冷冻干燥得到化合物 216 (60.3 mg)。

LC-MS: $[M+H]^+$ = 495.05。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.51 – 3.45 (m, 1H), 2.95 – 2.76 (m, 4H), 2.43 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.06 – 1.01 (m, 2H), 0.96 – 0.90 (m, 2H)。

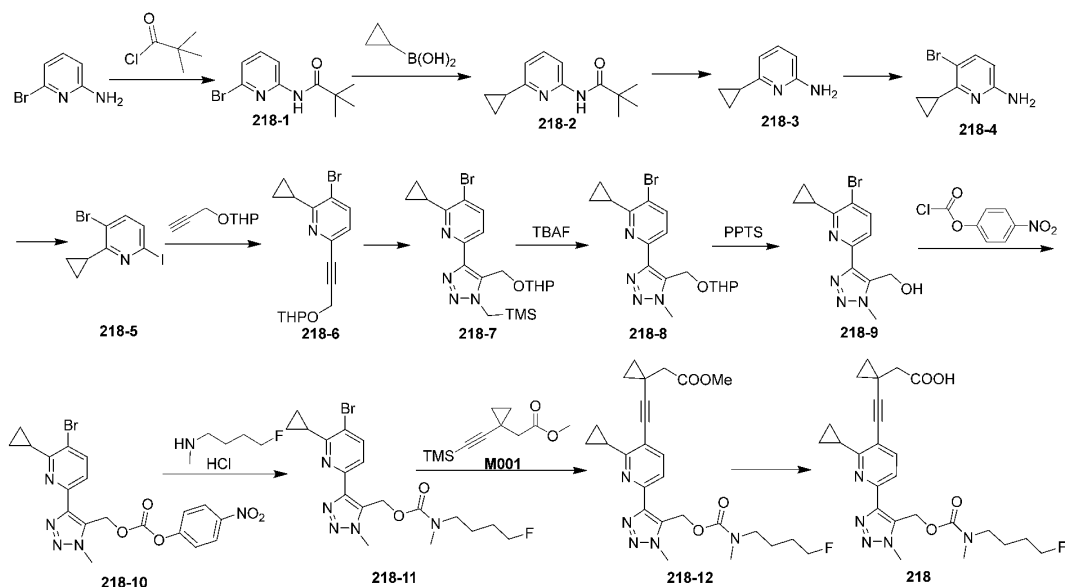
实施例 55 2-(1-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((4-丙基嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 217) 的制备



化合物 217 的制备参考实施例 54 化合物 216 的制备方法, 需将其中的原料由 3,3-二氟环丁烷羧酸换成丁酸, 得到化合物 217 (19.7 mg)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=447.10$ 。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.47 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.53 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 0.97 (t, $J=10.8$ Hz, 2H), 0.91 (t, $J=10.8$ Hz, 2H), 0.84 (t, $J=14.4$ Hz, 3H)。

实施例 56 2-(1-((2-环丙基-6-(5-(((4-氟丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 218) 的制备



(1) 室温下, 将 2-氨基-6-溴吡啶 (12.2 g, 70.52 mmol) 和 N,N -二异丙基乙胺 (19.13 g, 148.1 mmol) 溶解于二氯甲烷 (120 mL) 中, 反应液降温到 0°C , 在搅拌下加入叔戊酰氯 (10.23 g, 84.62

mmol)。反应液升温到室温后继续搅拌反应 1 小时。反应液中加入碳酸氢钠水溶液 (200 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (100 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 分离纯化得到化合物 218-1 (17.2 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 257.10$ 。

(2) 室温下, 将化合物 218-1 (23 g, 89.45 mmol), 环丙基硼酸 (19.21 g, 223.62 mmol), 磷酸三钾 (66.46 g, 313.07 mmol), 醋酸钡 (2 g, 8.94 mmol), 三环己基膦 (5.02 g, 17.89 mmol) 溶解于甲苯 (120 mL) 和水 (30 mL) 中, 氮气置换, 在氮气保护下, 反应液升温到 100°C 搅拌反应 6 小时。反应液降温到室温, 加水 (200 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 分离纯化得到化合物 218-2 (19 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 219.10$ 。

(3) 室温下, 将化合物 218-2 (19 g, 87.04 mmol) 溶解于 1, 4-二氧六环 (200 mL) 中, 搅拌下加入盐酸 (9 M, 200 mL)。反应液升温至 100°C 搅拌反应 16 小时。反应液降温到室温, 并控制内温度小于 25°C 下滴加氢氧化钠 (3M), 调节反应液的 pH 至 4~5。加乙酸乙酯 (300 mL×3) 萃取。合并的有机相用水 (500 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (500 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 分离纯化得到化合物 218-3 (16 g, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 135.15$ 。

(4) 室温下, 将化合物 218-3 (11 g, 82.00 mmol) 溶解于甲醇 (110 mL) 中, 反应液降温到 0°C, 搅拌下分批加入 N-溴代丁二酰亚胺 (11.67 g, 65.6 mmol)。反应液在此温度下搅拌反应 0.5 小时, 升温到室温继续搅拌反应 0.5 小时。反应液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 分离纯化得到化合物 218-4 (8.5 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 212.95$ 。

(5) 室温下, 将化合物 218-4 (2.0 g, 9.39 mmol) 溶于乙腈 (100 mL) 中, 加入碘化亚铜 (2.68 g, 14.08 mmol), 二碘甲烷 (20.11 g, 75.09 mmol), 然后滴加亚硝酸叔丁酯 (3.87 g, 37.54 mmol)。反应液升温到 60°C 搅拌反应 3 小时。反应液冷却到室温, 过滤, 滤液加入乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 加入水 (100 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=100/1) 得到化合物 218-5 (1.0 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 323.80$ 。

(6) 室温下, 将化合物 218-5 (1.0 g, 3.09 mmol) 和哌喃 (498 mg, 3.55 mmol) 溶解在乙腈 (10 mL) 中, 加入双(三苯基膦)二氯化钯 (217 mg, 0.31 mmol), 碘化亚铜 (59 mg, 0.31 mmol), 三乙胺 (937 mg, 9.26 mmol)。在氮气的氛围中, 反应液升温到 35°C 后搅拌 1 小时。反应液降温到室温后直接减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 分离纯化得到化合物 218-6 (800 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 335.95$ 。

(7) 室温下, 将化合物 218-6 (800 mg, 2.38 mmol), 三甲基硅基甲基叠氮化物 (615 mg, 4.76 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入五甲基环戊二烯基双(三苯基膦)氯化钨 (190 mg, 0.24 mmol), 四丁基碘化铵 (88 mg, 0.24 mmol), 碘化亚铜 (45 mg, 0.24 mmol)。在氮气的氛围中, 反应液加热到 40°C 后搅拌 16 小时。反应液降温到室温后过滤, 滤液加水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=15/1) 分离纯化得到化合物 218-7 (1.1 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 466.96$ 。

(8) 室温下, 化合物 218-7 (1.1 g, 2.36 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (15 mL) 中, 分批次加入四丁基氟化铵 (618 mg, 2.36 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 0.5 小时。反应液中加水 (30 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取。有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 分离纯化得到化合物 218-8 (870 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 392.96$ 。

(9) 室温下, 化合物 218-8 (870 mg, 2.21 mmol) 溶解在甲醇 (10 mL) 中, 加入 4-甲基苯磺酸吡啶 (556 mg, 2.21 mmol)。反应升温到 60°C 后搅拌 1 小时。反应液减压浓缩除去甲醇, 加水 (50 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (150 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 218-9 (650 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 308.97$ 。

(10) 室温下, 将化合物 218-9 (650 mg, 2.10 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中, 依次加入吡啶 (333 mg, 4.20 mmol), 4-硝基苯基氯甲酸酯 (850 mg, 4.20 mmol)。反应液在室温下搅拌 1 小时。反应液中加水 (40 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (40 mL×2) 萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 218-10 (800 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 475.87$ 。

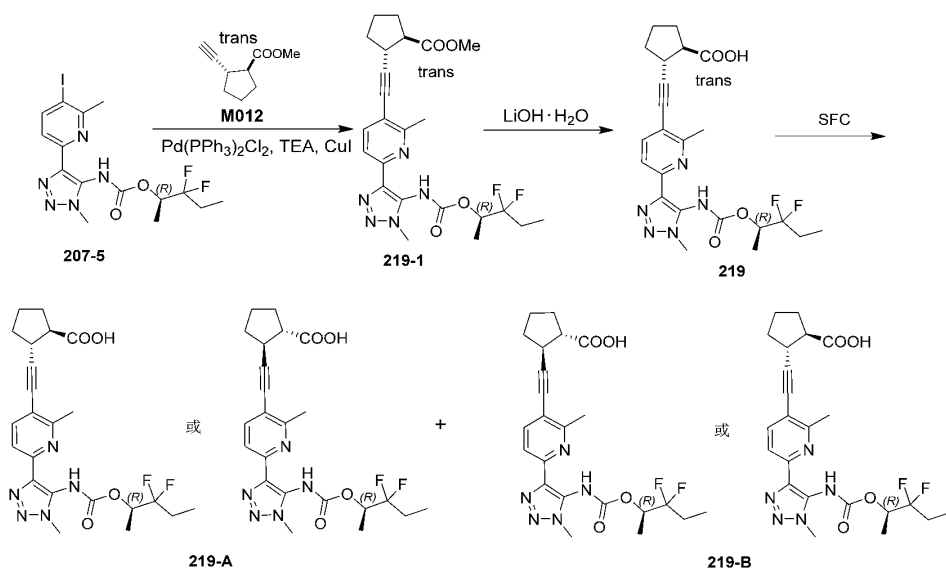
(11) 室温下, 将化合物 218-10 (400 mg, 0.84 mmol) 溶解于二氯甲烷 (8 mL) 中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (520 mg, 6.14 mmol) 和 4-氟-*N*-甲基丁-1-胺盐酸盐 (179 mg, 1.27 mmol)。反应液在室温下搅拌 1 小时。反应液中加入水 (10 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 218-11 (400 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 441.90$ 。

(12) 室温下, 将化合物 218-11 (400 mg, 0.91 mmol) 和 M001 (382 mg, 1.82 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (4 mL) 中, 加入双(三苯基膦)二氯化钯 (64 mg, 0.091 mmol), 碘化亚铜 (35 mg, 0.182 mmol), 氟化铯 (552 mg, 3.63 mmol), 碳酸钾 (251 mg, 1.82 mmol) 和三乙胺 (276 mg, 2.73 mmol)。氮气置换, 在氮气的氛围中, 反应液升温到 90 °C 搅拌 5 小时。反应液降温到室温, 加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 218-12 (200 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 498.10$ 。

(13) 室温下, 将化合物 218-12 (200 mg, 0.40 mmol) 溶解于甲醇 (3 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (85 mg, 2.01 mmol), 反应液于室温搅拌 2 小时。反应液用稀盐酸 (1 M) 中和 (pH=7)。用乙酸乙酯 (3 mL×3) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经高效液相色谱 (0.1% 氨水条件) 制备分离, 冷冻干燥得到化合物 218 (116.7 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 484.15$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.33 (dd, $J = 74.6, 47.6$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.16 (d, $J = 43.4$ Hz, 2H), 2.75 (d, $J = 12.8$ Hz, 3H), 2.67 – 2.59 (m, 1H), 2.42 (s, 2H), 1.64 – 1.48 (m, 2H), 1.45 – 1.30 (m, 2H), 1.08 – 0.97 (m, 5H), 0.96 – 0.89 (m, 2H)。

实施例 57 反式-2-((6-(5-(((R)-3,3-二氟戊烷-2-基)氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环戊烷-1-羧酸 (化合物 219)、化合物 219-A、化合物 219-B 的制备



化合物 219 的制备参考实施例 50 化合物 212 的制备方法，需要将其中的化合物 033-5 换成化合物 M012，得到化合物 219 (166 mg，包含一对反式构型)。LC-MS: $[M+H]^+ = 476.10$ 。

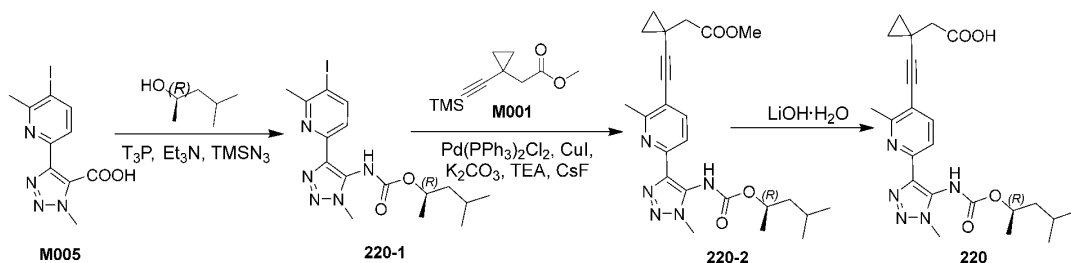
将化合物 219 (166 mg, 0.35 mmol) 经手性分离 (Daicel Chiralpak IG column, 250×30mm I.D., 5 μ m, 流速: 55 g/min, 柱温: 室温, 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: EtOH 和 $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 85:15; 等度洗脱; 进样量 3 μ L, 检测波长: 220nm) 得到化合物 219-A (保留时间 $R_t=7.974$ min, 43.6 mg) 和化合物 219-B (保留时间 $R_t=10.093$ min, 36.7 mg)。

LCMS: $[M+H]^+ = 476.10$ 。

化合物 219-A: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.90 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.15 (dd, $J = 15.6, 7.8$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 16.2, 8.2$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.17 – 1.64 (m, 8H), 1.39 – 1.17 (m, 3H), 0.90 (s, 3H)。

化合物 219-B: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.83 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.15 (dd, $J = 15.6, 7.8$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 16.2, 8.2$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.17 – 1.61 (m, 8H), 1.44 – 1.11 (m, 3H), 0.95 (s, 3H)。

实施例 58 (R) -2-(1-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((4-甲基戊-2-基)氧基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 220) 的制备



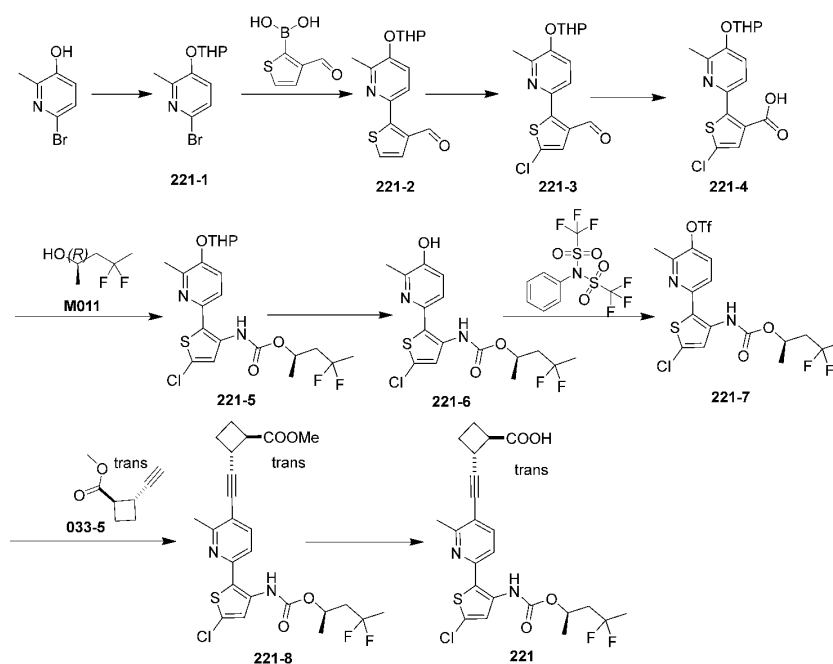
化合物 220 的制备参考实施例 10 化合物 010 的制备方法，需要将其中的原料 2-戊醇换成(R)-4-甲

基-2 戊醇，得到化合物 220 (78.4 mg)。

LC-MS: $[M+H]^+ = 440.10$ 。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.22 – 0.67 (m, 13H)。

实施例 59 反式-2-((6-(5-氯-3-(((R)-4,4-二氟戊烷-2-基)氧基)羰基)氨基)噻吩-2-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丁烷-1-羧酸 (化合物 221) 的制备



(1) 室温下，将 6-溴-3-羟基-2-甲基吡啶 (1 g, 5.32 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中，加入盐酸吡啶 (61 mg, 0.53 mmol) 和 3,4-二氢-2H-吡喃 (671 mg, 7.98 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 16 小时。将反应液倒入水 (20 mL) 中，用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 分离纯化得到化合物 221-1 (1.4 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 271.95$ 。

(2) 室温下，将化合物 221-1 (1.2 g, 4.41 mmol) 和 3-甲氧基噻吩-2-硼酸 (0.9 g, 5.73 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (90 mL) 中，加入二 (三叔丁基膦) 钯 (230 mg, 0.44 mmol) 和碳酸钾 (1.8 g, 13.23 mmol)。在氮气保护下，反应液升温到 90 °C 后继续搅拌 2 小时。反应液降温到室温，然后倒入水 (30 mL) 中淬灭，用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取，合并的有机相用饱和氯化铵水溶液 (20 mL $\times$ 3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 得到化合物 221-2 (1.0 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 304.05$ 。

(3) 室温下，将化合物 221-2 (1.0 g, 3.30 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL)，加入 *N*-氯代丁二酰亚胺 (661 mg, 4.95 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 16 小时。反应液倒入水 (30 mL) 中，用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取，合并的有机相用饱和氯化铵水溶液 (20 mL $\times$ 3) 洗涤。有机相用无水硫

酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1)得到化合物 221-3 (700 mg)。LCMS: $[M+H]^+ = 338.00$ 。

(4) 室温下, 将化合物 221-3 (500 mg, 1.48 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 和水 (5 mL), 加入高锰酸钾 (468 mg, 2.96 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 16 小时。反应液加氢氧化钠水溶液 (2N) 调节溶液 pH=9~10, 混合物减压过滤, 滤饼用水 (30 mL) 淋洗, 滤液用乙酸乙酯 (20 mL×3) 反萃取后, 水相用稀盐酸 (1M) 调节到 pH=5~6, 过滤。滤饼直接减压干燥得到化合物 221-4 (350 mg)。LCMS: $[M+H]^+ = 354.00$ 。

(5) 室温下, 将化合物 221-4 (450 mg, 1.27 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10 mL), 加入 1-丙基磷酸酐 (1.2 g, 1.91 mmol, 50%的乙酸乙酯溶液), 三乙胺 (643 mg, 6.35 mmol) 和叠氮基三甲基硅烷 (293 mg, 2.54 mmol)。反应液在室温搅拌 0.5 小时。反应液中加入化合物 M011 (315 mg, 2.54 mmol)。反应液升温至 70°C 后继续搅拌反应 1 小时。反应液降温到室温后, 倒入水 (20 mL) 中, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1)得到化合物 221-5 (250 mg)。LCMS: $[M+H]^+ = 475.10$ 。

(6) 室温下, 将化合物 221-5 (270 mg, 0.57 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL) 中, 加入盐酸水溶液 (3 mL, 3 M)。反应液在室温搅拌 2 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 中, 用二氯甲烷 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 221-6 (160 mg)。LCMS: $[M+H]^+ = 391.00$ 。

(7) 室温下, 将化合物 221-6 (150 mg, 0.38 mmol) 和 N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (136 mg, 0.38 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL)。反应液降温到 0°C 后, 加入三乙胺 (58 mg, 0.57 mmol)。反应液缓慢升温到室温后继续搅拌 16 小时。反应液倒入水 (20 mL) 中淬灭, 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10/1)分离纯化得到化合物 221-7 (200 mg)。LCMS: $[M+H]^+ = 523.00$ 。

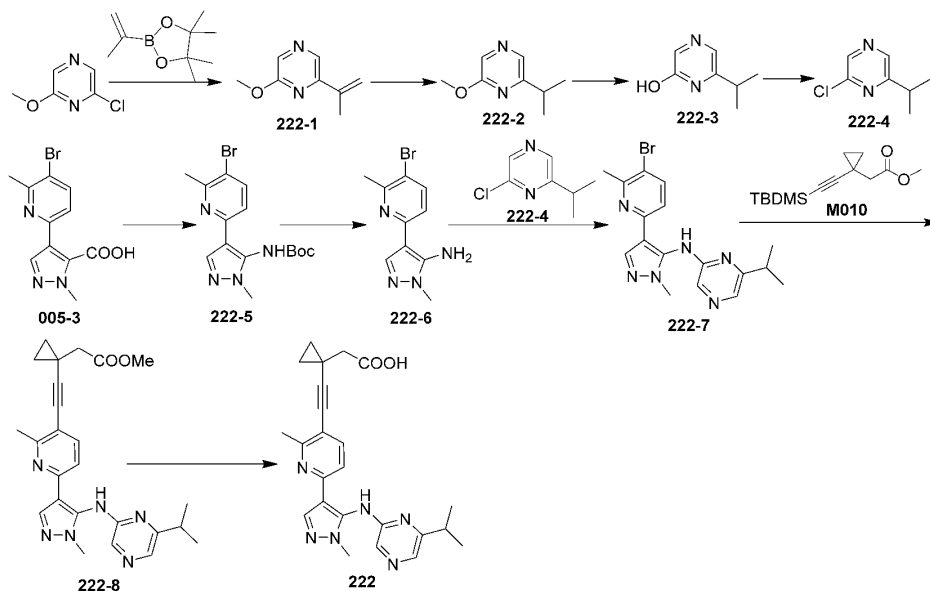
(8) 室温下, 将化合物 221-7 (180 mg, 0.34 mmol) 和化合物 033-5 (94 mg, 0.68 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (5 mL) 中, 加入双(三苯基膦)二氯化钯 (48 mg, 0.068 mmol), 碘化亚铜 (13 mg, 0.068 mmol), 三乙胺 (103 mg, 1.02 mmol) 和碳酸钾 (94 mg, 0.68 mmol)。反应液在氮气保护下升温到 80°C 继续搅拌反应 2 小时。反应液降温到室温, 然后倒入水 (20 mL) 中淬灭, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10/1)分离纯化得到化合物 221-8 (80 mg, 包含一对反式构型)。LCMS: $[M+H]^+ = 511.10$ 。

(9) 室温下, 将化合物 221-8 (110 mg, 0.22 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (28 mg, 0.66 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。反应液加水 (10 mL) 稀释后, 减压浓缩除去甲醇。残留物用二氯甲烷 (10 mL×3) 洗涤后, 水相用稀盐酸 (1M) 调节 pH=3~4 后, 然后用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经高效液相色谱 (0.1% 氨水体系) 分离纯化, 冷冻干燥得到化合物 221 (30.7 mg, 含一对反式构型)。LC-MS: $[M+H]^+ = 497.05$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.23 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.37 - 2.15 (m, 3H), 2.14

- 1.97 (m, 3H), 1.62 (t, J = 19.2 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

实施例 60 2-(1-((6-(5-((6-异丙基吡嗪-2-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 222) 的制备



(1) 室温下, 将 2-氯-6-甲氧基吡啶 (1 g, 6.92 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入异丙基硼酸频哪醇酯 (1.2 g, 7.27 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (102 mg, 0.14 mmol) 和碳酸钾 (1.9 g, 13.84 mmol)。反应液在氮气保护下升温到 90 °C 搅拌反应 16 小时。反应液降温到室温后, 倒入水 (30 mL) 中淬灭, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 得到化合物 222-1 (1 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 151.05$ 。

(2) 室温下, 将化合物 222-1 (1.0 g, 6.66 mmol) 溶于乙酸乙酯 (10 mL) 中, 加入湿钯-炭 (100 mg, 纯度 10%)。反应液在氢气氛围下室温搅拌 3 小时。反应液减压过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 222-2 (800 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 153.05$ 。

(3) 室温下, 将化合物 222-2 (600 mg, 3.94 mmol) 溶解在氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (6 mL, 4 M) 中。反应液升温到 80 °C 后搅拌 1 小时。反应液降温到室温, 倒入水 (20 mL) 稀释, 溶液用碳酸氢钠调节 pH=9~10 后, 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 得到化合物 222-3 (240 mg)。LCMS: $[M+H]^+ = 139.05$ 。

(4) 室温下, 将化合物 222-3 (270 mg, 1.95 mmol) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (143 mg, 1.95 mmol) 溶解在氧氯化磷 (3.9 g, 25.35 mmol) 中。反应液升温到 100 °C 搅拌 5 小时。反应液降温到室温, 缓慢滴加到饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 中淬灭, 然后用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和氯化铵水溶液 (20 mL×3) 洗涤后, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 分离纯化得到化合物 222-4 (250 mg)。LCMS: $[M+H]^+ = 157.00$ 。

(5) 室温下, 将化合物 005-3 (200 mg, 0.68 mmol) 溶于叔丁醇 (5 mL), 加入叠氮磷酸二苯酯 (561 mg, 2.04 mmol) 和三乙胺 (206 mg, 2.04 mmol)。反应液升温在 80 °C 搅拌反应 4 小时。反应液降温到室温后, 倒入水 (10 mL) 中淬灭, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 得到化合物 222-5 (200 mg)。LCMS: $[M+H]^+ = 367.05$ 。

(6) 室温下, 将化合物 222-5 (200 mg, 0.54 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (2 mL, 4 M)。反应液在室温搅拌 16 小时。反应液直接减压浓缩。残留物加水 (10 mL) 溶解后, 溶液用饱和碳酸氢钠调节 pH=8~9, 然后用二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 222-6 (150 mg, 粗品)。LCMS: $[M+H]^+ = 266.95$ 。

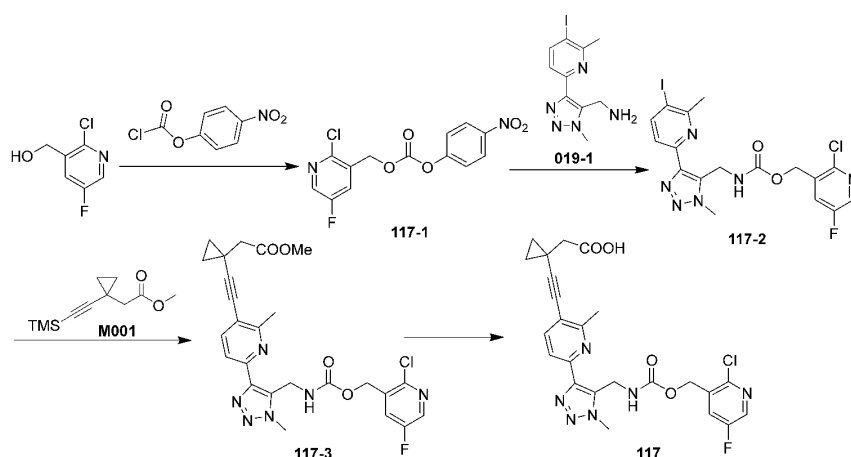
(7) 室温下, 将化合物 222-6 (150 mg, 0.56 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (2 mL) 中, 反应液降温到 0 °C, 加入氢化钠 (45 mg, 1.12 mmol, 60% 分散在矿物油中)。反应液在 0 °C 下搅拌反应 0.5 小时。加入化合物 222-4 (88 mg, 0.56 mmol)。反应液升温到 70 °C 后继续搅拌 2 小时。反应液降到室温, 然后缓慢加入到饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL) 中淬灭, 用二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 222-7 (80 mg)。LCMS: $[M+H]^+ = 387.05$ 。

(8) 室温下, 将化合物 222-7 (80 mg, 0.21 mmol) 和化合物 M010 (106 mg, 0.42 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL), 加入双(三苯基膦)二氯化钯 (29 mg, 0.04 mmol), 碘化亚铜 (8 mg, 0.04 mmol), 三乙胺 (64 mg, 0.63 mmol) 碳酸钾 (58 mg, 0.42 mmol) 和 四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液 (110 mg, 0.42 mmol, 1 M)。反应液在氮气保护下升温到 90 °C 后继续搅拌 2 小时。反应液降温到室温, 然后倒入水 (10 mL) 中稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 分离纯化得到化合物 222-8 (100 mg, 粗品)。LCMS: $[M+H]^+ = 445.20$ 。

(9) 室温下, 将化合物 222-8 (100 mg, 0.22 mmol) 溶于甲醇 (3 mL) 和水 (3 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (28 mg, 0.66 mmol)。反应液在室温搅拌 1 小时。反应液加水 (10 mL) 稀释后减压浓缩除去甲醇, 残留物用二氯甲烷 (10 mL×3) 洗涤, 水相用稀盐酸 (1M) 调节 pH=3~4 后, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经高效液相色谱 (0.1% 氨水体系) 分离纯化, 冷冻干燥得到化合物 222 (31.3 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 431.5$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.18 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 2.38 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.02 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 0.99 - 0.85 (m, 4H)。

实施例 61 2-(1-((6-(5-(((2-氯-5-氟吡啶-3-基)-甲氧基)羰基)氨基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 117) 的制备



(1) 室温下, 将 2-氯-3-甲基-5-氟吡啶 (500 mg, 3.09 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中, 反应液冷却到 0°C 后加入对硝基氯甲酸苄酯 (1.2 g, 6.18 mmol)、吡啶 (488 mg, 6.18 mmol)。反应液升到室温后继续搅拌反应 1 小时。反应液加水 (15 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 117-1 (1.6 g, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 326.95$ 。

(2) 室温下, 将化合物 117-1 (400 mg, 1.23 mmol), 化合物 019-1 (488 mg, 1.48 mmol) 溶解在二氯甲烷中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (476 mg, 3.69 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。反应液加水 (15 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 117-2 (320 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 517.90$ 。

(3) 室温下, 将化合物 117-2 (352 mg, 0.68 mmol), M001 (286 mg, 1.36 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (8 mL) 中, 加入三乙胺 (206 mg, 2.04 mmol)、碳酸钾 (188 mg, 1.36 mmol)、氟化铯 (413 mg, 2.72 mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯 (48 mg, 0.068 mmol) 和碘化亚铜 (13 mg, 0.068 mmol)。在氮气的氛围中, 反应液升到 90°C 后搅拌反应 3 小时。反应液降到室温, 加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 分离纯化得到化合物 117-3 (180 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 527.00$ 。

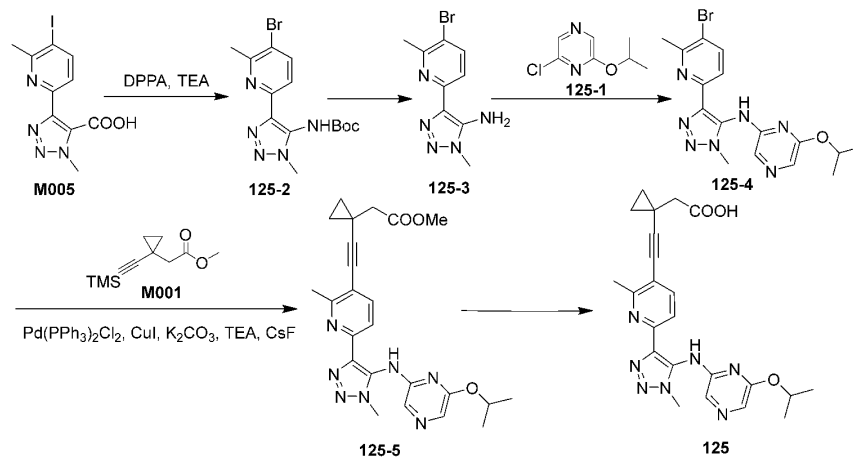
(4) 室温下, 将化合物 117-3 (180 mg, 0.34 mmol) 溶解在甲醇 (6 mL) 和水 (3 mL) 中, 加入氢氧化锂一水化物 (43 mg, 1.02 mmol)。反应液在室温下搅拌 2 小时。反应体系加水 (6 mL) 稀释, 溶液用稀盐酸 (1 M) 调 pH=5-6。用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经高效液相色谱 (0.1% 氨水条件) 分离纯化后, 冷冻干燥得到化合物 117 (74.3 mg)。

LC-MS $[M+H]^+ = 513.05$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 3H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.87 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 1.06 – 1.03 (m, 2H), 0.96 – 0.93

(m, 2H)。

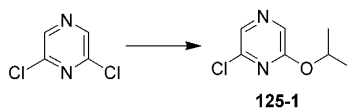
实施例 62 2-(1-((6-(5-((6-异丙氧基吡嗪-2-基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 125)的制备



化合物 125 的制备参考实施例 60 中化合物 222 的制备方法, 需要将其中的中间体 222-4 替换成 125-1, 将其中的中间体 005-3 替换成 M005, 将其中的中间体 M010 替换成 M001, 得到化合物 125(91 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 448.10$ 。

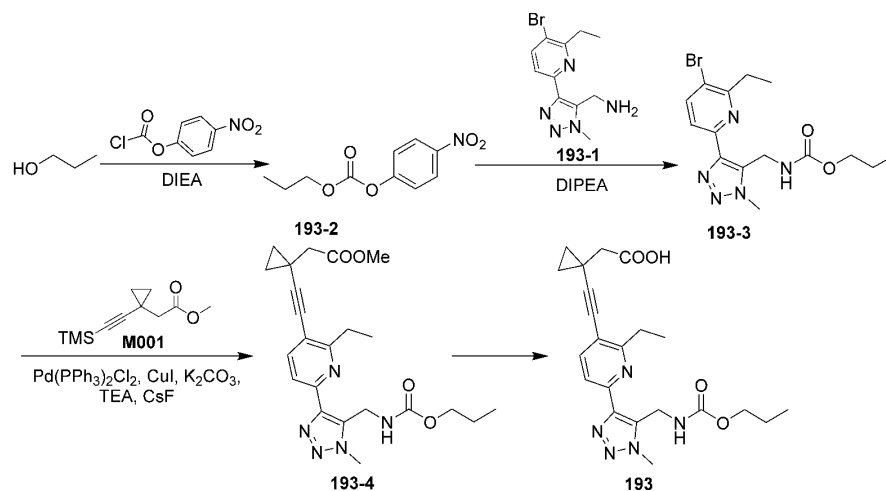
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.30 (s, 1H), 7.77–7.71 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.40 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.00 (d, $J = 6.0$ Hz, 8H), 0.95–0.89 (m, 2H)。

其中, 化合物 125-1 的制备方法如下:



室温下, 将异丙醇 (1.0 g, 16.6 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (26 mL) 中, 反应冷却到 0°C 后, 加入钠氢 (1.14 g, 28.5 mmol; 60% 分散在矿物油中)。反应液在 0°C 搅拌 0.5 小时, 然后加入 2,6-二氯吡嗪 (2.36 g, 15.8 mmol)。反应液升到室温后继续搅拌 1.5 小时。反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=1/0) 分离纯化得到化合物 125-1 (2.0 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 173.06$ 。

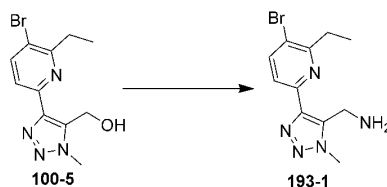
实施例 63 2-(1-((2-乙基-6-(1-甲基-5-((丙氧基羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 193)的制备



化合物 193 的制备参考实施例 61 中化合物 117 的制备方法, 需要将其中的原料 2-氯-3-羟甲基-5-氟吡啶替换成正丙醇, 将其中的化合物 019-1 替换成化合物 193-1, 得到化合物 193 (66.9 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 426.15$ 。

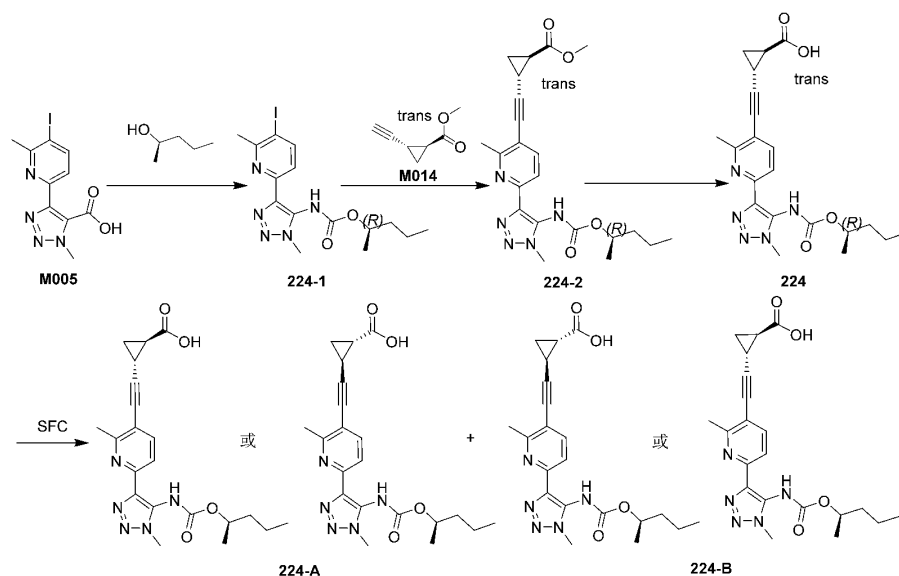
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.83 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.88 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.93 (dd, $J = 7.2, 7.6$ Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.58 – 1.41 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 14.8$ Hz, 3H), 1.05 (dd, $J = 4.8, 3.6$ Hz, 2H), 0.95 (dd, $J = 4.0, 4.8$ Hz, 2H), 0.83 (t, $J = 14.4$ Hz, 3H)。

其中, 化合物 193-1 制备方法如下:



室温下, 将化合物 100-5 (0.5 g, 1.7 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (20 mL) 中, 加入 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (512 mg, 3.4 mmol)、叠氮磷酸二苯酯 (697 mg, 2.6 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 18 小时。然后加入三苯基膦 (883 mg, 3.4 mmol), 水 (4 mL)。反应液在室温下继续搅拌反应 3 小时。反应液中加水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 2) 萃取两次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL $\times$ 3) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷/甲醇/三乙胺=10/1/0.05) 得到化合物 193-1 (0.38 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 298.00$ 。

实施例 64 反式-2-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((R)-戊烷-2-基)氧基)羰基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)乙炔基)环丙烷-1-羧酸(化合物 224)、化合物 224-A、化合物 224-B 的制备



(1) 室温下, 将化合物 M005 (1.3 g, 3.78 mmol) 溶解于四氢呋喃 (30 mL) 中, 加入 1-丙基磷酸酐 (3.6 g, 5.67 mmol, 50%的乙酸乙酯溶液)、叠氮基三甲基硅烷 (870 mg, 7.56 mmol) 和三乙胺 (1.9 g, 18.89 mmol)。反应液在室温下搅拌 0.5 小时, 反应液加入 (R)-2-戊醇 (666 mg, 7.56 mmol)。反应液升到 70 °C 后搅拌反应 1 小时。反应液降到室温后倒入水 (50 mL) 中淬灭, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶板色谱 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 分离纯化得到化合物 224-1 (1.4 g)。LC-MS: $[M+H]^+=430.00$ 。

(2) 室温下, 将化合物 224-1 (400 mg, 0.93 mmol) 溶解于 1, 4-二氧六环 (15 mL) 中, 加入化合物 M014 (231 mg, 1.86 mmol)、三乙胺 (283 mg, 2.79 mmol)、碘化亚铜 (35 mg, 0.19 mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯 (65 mg, 0.09 mmol) 和碳酸钾 (258 mg, 1.86 mmol)。反应液在氮气保护下升至 90 °C 搅拌 1 小时。反应液降到室温后倒入水 (30 mL) 中淬灭, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶薄层色谱 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 分离纯化得到化合物 224-2 (320 mg, 包含一对反式异构体)。LC-MS: $[M+H]^+=426.15$ 。

(3) 室温下, 将化合物 224-2 (400 mg, 0.94 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 和水 (7 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (118 mg, 2.82 mmol)。反应液在室温搅拌 1 小时。反应液加水 (20 mL) 稀释后减压浓缩除去甲醇, 残留物用二氯甲烷 (10 mL×3) 洗涤。水相用稀盐酸 (1 M) 调节 pH=3~4 后, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经高效液相色谱 (0.1% 氨水体系) 分离纯化, 冻干得到化合物 224 (260.3 mg, 包含一对反式异构体)。LC-MS: $[M+H]^+=412.15$ 。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1H), 7.72 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.70 – 1.67 (m, 1H), 1.61 – 1.59 (m, 1H), 1.43 – 0.98 (m, 7H), 0.95 – 0.66 (m, 5H)。

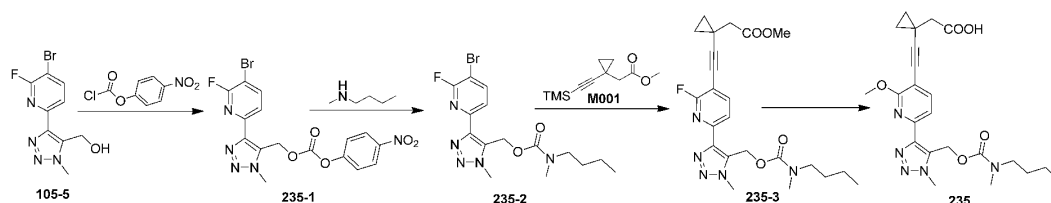
(4) 室温下, 将化合物 224 (250 mg, 0.61 mmol) 经手性分离 (Daicel Chiralpak IK column, 250×25mm I.D., 10 μ m; 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: EtOH 和 NH₃H₂O (NH₃H₂O 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 65: 35; 流速: 70 g/min, 等度洗脱; 柱温: 室温, 进样

量 3 μ L, 检测波长: 220 nm) 得到化合物 224-A (保留时间 R_t =9.498 min, 88.7 mg) 和化合物 224-B (保留时间 R_t =7.200 min, 103.5 mg)。LC-MS: $[M+H]^+$ =412.10。

化合物 224-A: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 7.74 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.85 – 1.80 (m, 2H), 1.60 – 0.96 (m, 9H), 0.81 (s, 3H)。

化合物 224-B: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (s, 1H), 7.72 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.74 – 1.57 (m, 2H), 1.56 – 0.89 (m, 9H), 0.81 (s, 3H)。

实施例 65 2-(1-((6-(5-(((丁基(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 235) 三氟乙酸盐的制备



(1) 室温下, 将化合物 105-5 (1.4 g, 4.89 mmol) 溶解在二氯甲烷 (40 mL) 中, 依次加入吡啶 (0.77 g, 9.74 mmol)、4-硝基苯基氯甲酸酯 (1.97 g, 9.74 mmol)。反应液在室温下搅拌 1 小时。反应液中加水 (40 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (40 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 235-1 (2.2g)。LC-MS: $[M+H]^+$ =451.90。

(2) 室温下, 将化合物 235-1 (2.2 g, 4.88 mmol) 和 N-甲基丁胺 (1.1 g, 12.2 mmol) 溶解在二氯甲烷 (25 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (1.89 g, 14.63 mmol)。反应液在室温下搅拌 1 小时。反应液中加水 (20 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 分离纯化得到化合物 235-2 (1.8 g)。LC-MS: $[M+H]^+$ =402.00。

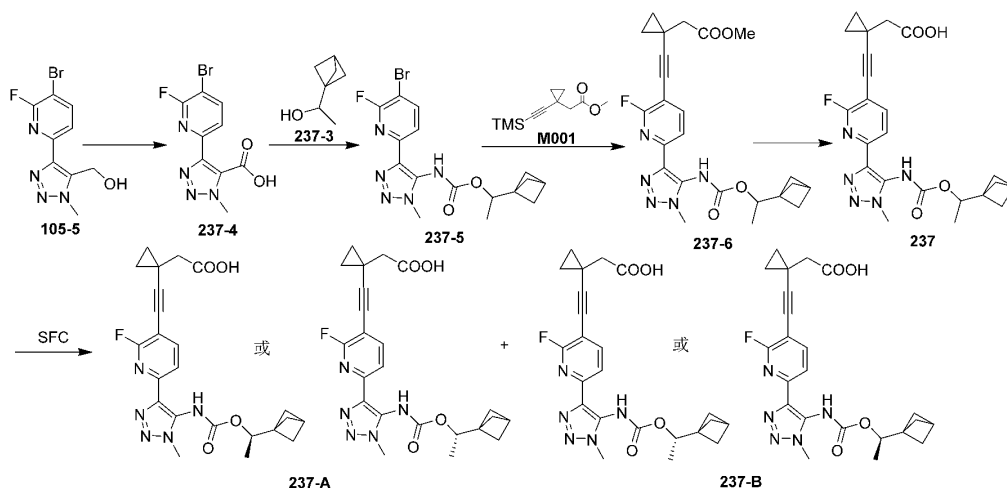
(3) 室温下, 将化合物 235-2 (200 mg, 0.5 mmol) 和化合物 M001 (158 mg, 0.75 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (4 mL) 中, 加入三乙胺 (152 mg, 1.55 mmol)、碳酸钾 (138 mg, 1.0 mmol)、氟化铯 (304 mg, 2.0 mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯 (35.1 mg, 0.05 mmol) 和碘化亚铜 (10 mg, 0.05 mmol)。在氮气氛围中, 反应液升到 90 $^{\circ}$ C 后搅拌反应 3 小时。反应液降到室温后加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 分离纯化得到化合物 235-3 (180 mg)。LC-MS: $[M+H]^+$ =458.10。

(4) 室温下, 将化合物 235-3 (200 mg, 0.44 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 和甲醇 (2 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (55 mg, 1.31 mmol) 的水 (0.5 mL) 溶液。反应液在室温下搅拌 4 小时。反应液用稀盐酸 (1 M) 调节 pH=7, 减压浓缩除去甲醇和四氢呋喃。残留物加乙酸乙酯 (4 mL) 溶解。用饱和碳酸氢钠水溶液 (3 mL $\times$ 3) 反萃取, 水相用稀盐酸 (1 M) 调节 pH=5, 然后用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物用高效液相色谱 (0.5%三氟乙酸条件) 分离纯化, 冷冻干燥后得到化合物 235 的三氟乙酸盐 (23 mg)。

LC-MS: $[M+H]^+ = 456.15$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24–6.90 (m, 1H), 5.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.90 (s, 4H), 3.14 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 10.0$ Hz, 3H), 2.41 (s, 2H)。

实施例 66 2-(1-((6-(5-(((1-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-氟吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 237)、化合物 237-A、化合物 237-B 的制备



(1) 室温下, 将化合物 105-5 (1.0 g, 3.48 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 和水 (10 mL) 中, 再加入高锰酸钾 (1.1 g, 6.96 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 16 小时。反应液用氢氧化钠水溶液 (15% 水溶液) 调节 pH=13, 加入乙酸乙酯 (15 mL), 冰水浴下滴加饱和亚硫酸钠水溶液 (30 mL), 至紫红色褪去, 所得混合物过滤, 滤饼用水 (10 mL×3) 淋洗。滤液分液, 水相用稀盐酸 (1M) 调节 pH=5, 过滤, 滤饼用水 (10 mL×2) 淋洗两次, 乙醇 (10 mL×2) 淋洗两次, 石油醚 (10 mL×2) 淋洗两次。滤饼减压干燥得到化合物 237-4 (710 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 300.90$ 。

(2) 室温下, 化合物 237-4 (0.16 g, 0.53 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入 1-丙基磷酸酐 (1 g, 1.6 mmol, 50% 的乙酸乙酯溶液)、叠氮基三甲基硅烷 (183 mg, 1.6 mmol) 和三乙胺 (215 mg, 2.1 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。反应液中加入化合物 237-3 (119 mg, 1.06 mmol), 反应液升至 90°C 后继续搅拌反应 1 小时。反应液降至室温后直接减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/石油醚=1/2) 分离纯化得到化合物 237-5 (210 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 409.95$ 。

(3) 室温下, 将化合物 237-5 (200 mg, 0.49 mmol) 和化合物 M001 (206 mg, 0.98 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (5 mL) 中, 加入双(三苯基膦)二氯化钯 (35 mg, 0.049 mmol)、碘化亚铜 (9.3 mg, 0.049 mmol)、三乙胺 (248 mg, 2.5 mmol)、碳酸钾 (136 mg, 0.98 mmol) 和氟化铯 (298 mg, 1.96 mmol)。在氮气氛围中, 反应液升到 90°C 搅拌反应 2 小时。反应液降至室温, 向反应液中加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取两次, 合并的有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=1/3) 得到化合物 237-6 (163 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 468.15$ 。

(4) 室温下, 将化合物 237-6 (163 mg, 0.35 mmol) 溶解在甲醇 (3 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入氢氧化锂 (84 mg, 3.5 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。向反应液中加水 (20 mL) 稀释后减

压浓缩除去甲醇, 残留物用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取后, 水相用稀盐酸 (1 M) 调节 pH=3~4 后, 再用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物用高效液相色谱纯化 (0.1% 氨水条件), 冷冻干燥后得到化合物 237 (102 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 454.20$ 。

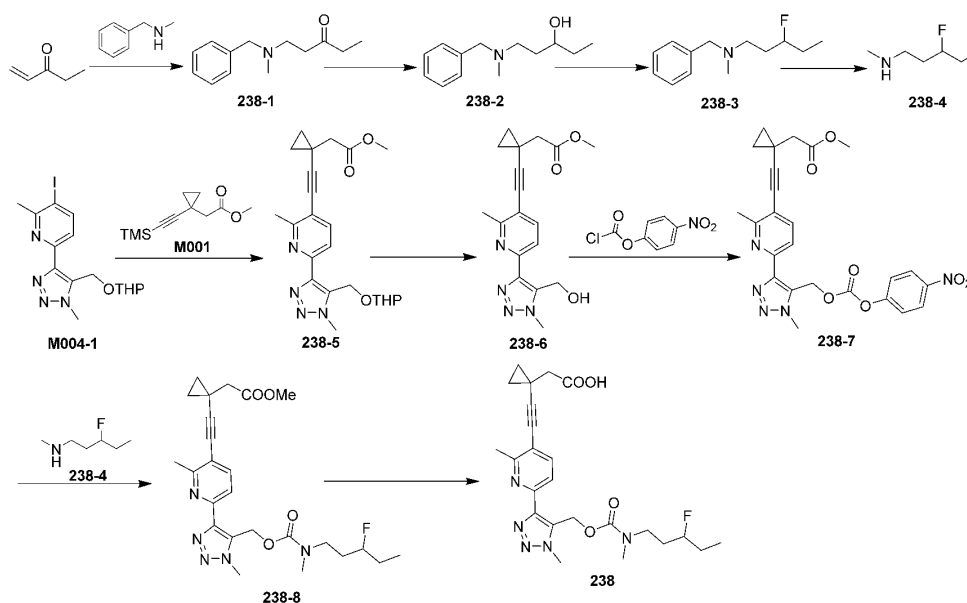
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.97 – 9.22 (m, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.34 – 1.03 (m, 5H), 1.02 – 0.71 (m, 3H)。

(5) 室温下, 将化合物 237 (95 mg, 210 μmol) 经手性分离 (Daicel Chiralpak IG column, 250×30 mm I.D., 5 μm , 流速: 55 g/min, 柱温: 室温; 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: EtOH 和 $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 85:15; 等度洗脱; 进样量 4 μL , 检测波长: 220 nm) 得到化合物 237-A (保留时间 $R_t = 11.459$ min, 19.6 mg) 和化合物 237-B (保留时间 $R_t = 12.875$ min, 19.8 mg)。LCMS: $[M+H]^+ = 454.15$ 。

化合物 237-A: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.64 (s, 1H), 8.06 – 7.96 (m, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.37 – 1.10 (m, 3H), 1.10 – 0.98 (m, 3H), 0.96 (dd, $J = 4.0, 5.2$ Hz, 2H)。

化合物 237-B: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.65 (s, 1H), 8.06 – 7.97 (m, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.35 – 1.10 (m, 3H), 1.09 – 0.99 (m, 3H), 0.96 (dd, $J = 4.0, 5.2$ Hz, 2H)。

实施例 67 2-(1-((6-(5-(((3-氟戊基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 238) 的制备



(1) 室温下, 将 1-戊烯-3-酮 (5.10 g, 60.65 mmol) 溶解在甲醇 (50 mL) 中, 反应液冷却到 0°C 后, 滴加 *N*-甲基-1-苯基甲胺 (7.0 g, 57.76 mmol)。反应液升到室温后继续搅拌反应 2 小时。反应液直接减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 分离纯化得到化合物 238-1 (10.5 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 206.10$ 。

(2) 室温下, 将化合物 238-1 (3.0 g, 14.61 mmol) 溶解在甲醇 (30 mL) 中, 反应液冷却到 0℃ 后, 分批次加入硼氢化钠 (553 mg, 14.61 mmol)。加料完成后, 反应液升到室温后继续搅拌反应 1 小时。反应液中加入氯化铵水溶液 (30 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 分离纯化得到化合物 238-2 (2.6 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 208.15$ 。

(3) 室温下, 将化合物 238-2 (2.6 g, 12.54 mmol) 溶解于二氯甲烷 (30 mL) 中, 反应液降到 -78℃ 后, 滴加入二乙胺基三氟化硫 (3.03 g, 4.26 mmol)。滴加完成后, 反应液缓慢升到室温, 继续搅拌反应 2 小时。反应液中加入饱和的碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 分离纯化得到化合物 238-3 (700 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 210.10$ 。

(4) 室温下, 将化合物 238-3 (600 mg, 1.06 mmol) 溶解于甲醇 (6 mL) 中, 加入氢氧化钡/碳 (10%, 150 mg) 和钡/碳 (10%, 150 mg)。在氢气球的氛围中, 反应液升到 40℃ 后继续搅拌反应 16 小时。反应液降到室温后直接减压过滤。滤饼用甲醇 (10 mL) 淋洗。所得的滤液中加入氯化氢的甲醇溶液 (5 mL, 4 M) 后, 直接减压浓缩得到化合物 238-4 的盐酸盐 (1.0 g, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 120.15$ 。

(5) 室温下, 将 M004-1 (3.0 g, 7.24 mmol) 和 M001 (3.05 g, 14.48 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (30 mL) 中, 加入双(三苯基膦)二氯化钯 (508 mg, 0.724 mmol)、碘化亚铜 (275 mg, 1.45 mmol)、氟化铯 (4.4 g, 28.97 mmol)、碳酸钾 (2.0 g, 14.48 mmol) 和三乙胺 (2.2 g, 21.73 mmol)。在氮气的氛围中, 反应液升到 90℃ 后继续搅拌反应 5 小时。反应液降到室温, 加水 (100 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。合并有机相并用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 238-5 (2.5 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 425.05$ 。

(6) 室温下, 将化合物 238-5 (2.5 g, 5.89 mmol) 溶解于甲醇 (30 mL) 中, 加入 4-甲基苯磺酸吡啶 (1.78 g, 7.07 mmol)。反应液升到 60℃ 后继续搅拌反应 2 小时。反应液降到室温后, 加水 (30 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 238-6 (1.4 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 341.00$ 。

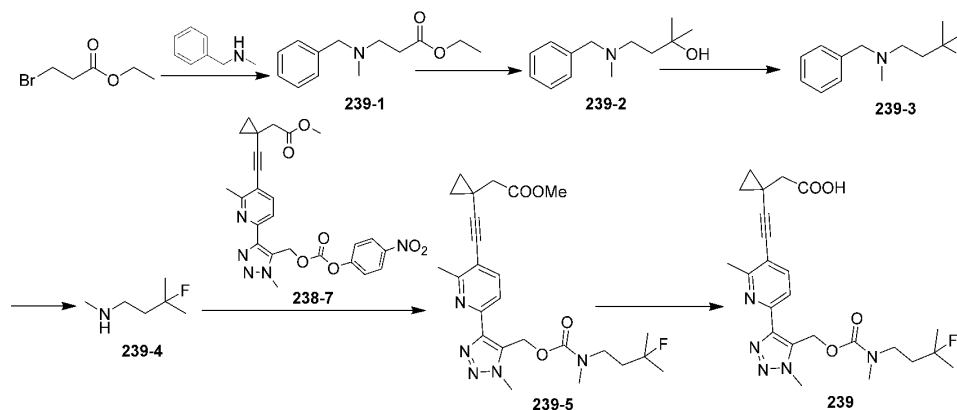
(7) 室温下, 将化合物 238-6 (1.4 g, 4.11 mmol) 溶解于二氯甲烷 (30 mL) 中, 加入吡啶 (650 mg, 8.23 mmol) 和 4-硝基苯基氯甲酸酯 (1.66 g, 8.23 mmol)。反应液在室温下搅拌 1 小时。反应液中加入水 (30 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 238-7 (1.8 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 506.05$ 。

(8) 室温下, 将化合物 238-7 (200 mg, 0.396 mmol) 溶解于二氯甲烷 (8 mL) 中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (255 mg, 1.98 mmol) 和化合物 238-4 (200 mg, 盐酸盐粗品)。反应液在室温下搅拌 1 小时。反应液中加入水 (10 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 238-8 (120 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 486.10$ 。

(9) 室温下, 将化合物 238-8 (120 mg, 0.25 mmol) 溶解于甲醇 (3 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (31 mg, 0.74 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 2 小时。反应液用稀盐酸 (1 M) 中和后 (pH=7), 用乙酸乙酯 (3 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经高效液相色谱 (0.1% 氨水) 制备分离, 冷冻干燥得到化合物 238 (38.5 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 472.25$ 。

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 4.51 – 4.17 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.34 – 3.16 (m, 2H), 2.78 (d, $J = 20.6$ Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 1.82 – 1.67 (m, 1H), 1.63 – 1.48 (m, 2H), 1.43 – 1.21 (m, 1H), 1.08 – 1.02 (m, 2H), 0.98 – 0.92 (m, 2H), 0.91 – 0.70 (m, 3H)。

实施例 68 2-((1-((6-(5-(((3-氟-3-甲基丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 239) 的制备



(1) 室温下, 将 3-溴丙酸乙酯 (10 g, 55.24 mmol) 和 *N*-甲基-1-苯基甲胺 (7.36 g, 60.76 mmol) 溶解在乙腈 (200 mL) 中, 加入碳酸钾 (11.45 g, 82.86 mmol) 和碘化钾 (0.917 g, 5.52 mmol)。在氮气的氛围中, 反应液升到 80°C 后继续搅拌反应 16 小时。反应液降到室温, 加水 (100 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 得到化合物 239-1 (10.5 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 222.15$ 。

(2) 室温下, 将化合物 239-1 (2.1 g, 9.5 mmol) 溶解于无水四氢呋喃 (30 mL), 反应液冷却到 -78°C, 滴加甲基溴化镁 (9.5 mL, 28.5 mmol, 3M 的乙醚溶液)。滴加完成后, 反应液缓慢升到室温继续搅拌反应 2 小时。反应液降到 0°C, 加入饱和的氯化铵水溶液 (20 mL) 淬灭。然后用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取两次。合并有机相并用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=4/1) 得到化合物 239-2 (2.5 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 208.20$ 。

(3) 室温下, 将化合物 239-2 (2.0 g, 9.66 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液滴加到已经冷却到 0°C 下的二乙胺基三氟化硫的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中。滴加完成后, 反应液升到室温后继续搅拌反应 1 小时。反应液降到 0°C 后, 加入饱和的碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 淬灭, 加水 (20 mL) 稀释, 用

二氯甲烷 (20 mL×2) 萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 得到化合物 239-3 (1.6 g, 粗品)。化合物 239-3 的 LC-MS: $[M+H]^+ = 210.15$ 。

(4) 室温下, 将化合物 239-3 (1.8 g, 粗品) 溶解在甲醇 (20 mL) 中, 加入钯/碳 (1.0g, 10%) 和氢氧化钯/碳 (1.0g, 5%)。在氢气氛围中, 反应液升到 60°C 后继续搅拌反应 2 小时。反应液降到室温后直接过滤, 滤饼用甲醇 (10 mL) 淋洗。得到的滤液中, 加入氯化氢的甲醇溶液 (10 mL, 4M) 后搅拌 10 分钟后, 直接减压浓缩得到化合物 239-4 的盐酸盐 (1.8 g, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 120.20$ 。

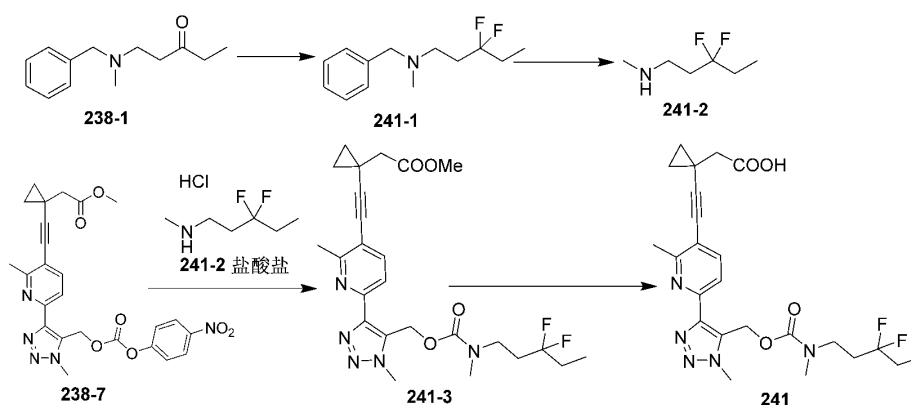
(5) 室温下, 将化合物 238-7 (140 mg, 0.30 mmol) 溶解于二氯甲烷 (3 mL) 中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (768 mg, 5.95 mmol)、化合物 239-4 的盐酸盐 (140 mg, 粗品)。反应液在室温下搅拌反应 2 小时。反应液中加水 (5 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (5 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 得到化合物 239-5 (150 mg, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 486.10$ 。

(6) 室温下, 将化合物 239-5 (300 mg, 粗品) 溶解于无水四氢呋喃 (3 mL) 和甲醇 (3 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (130 mg, 3.09 mmol) 的水 (1 mL) 溶液。反应液在室温下搅拌反应 2 小时。反应液中加入乙酸乙酯 (5 mL) 和水 (5 mL), 分离有机相。水相用稀盐酸 (1 M) 调节 pH=5, 然后用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品经高效液相色谱分离纯化 (0.5% 盐酸条件), 冷冻干燥得到化合物 239 (37.8 mg)。

LC-MS: $[M+H]^+ = 472.1$ 。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 19.2$ Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 1.84 – 1.71 (m, 1H), 1.65 – 1.54 (m, 1H), 1.33 – 1.22 (m, 3H), 1.10 (d, $J = 22.0$ Hz, 3H), 1.07 – 1.04 (m, 2H), 0.95 (m, 2H)。

实施例 69 2-(1-((6-(5-(((3,3-二氟戊基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 241) 的制备



化合物 241 的制备参考实施例 67 中化合物 238 的制备方法, 需要将其中的中间体化合物 238-4 的盐酸盐换成中间体化合物 241-2 的盐酸盐, 得到化合物 241 (50.8 mg), LC-MS: $[M+H]^+ = 490.20$ 。

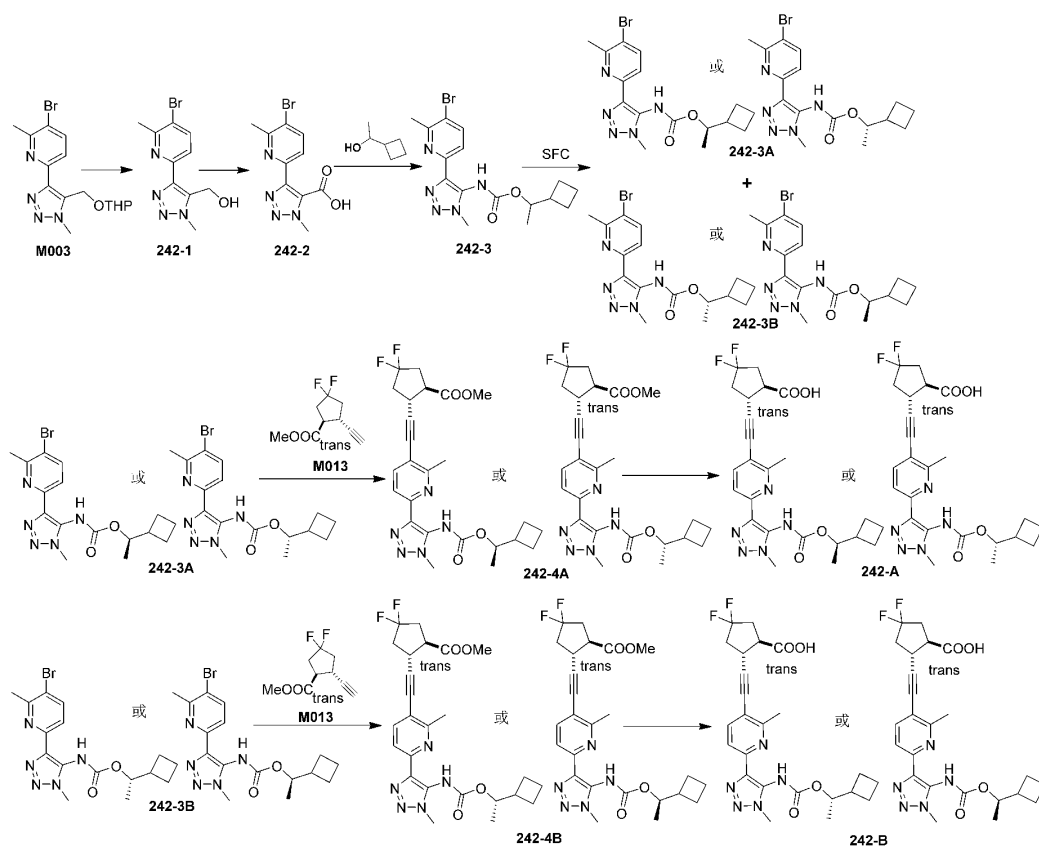
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.78 (d, $J = 19.6$ Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 2.15 – 2.00 (m, 1H), 1.96 – 1.79 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.06 (m, 2H), 0.96 (m, 2H), 0.93 – 0.69 (m, 3H)。

其中, 化合物 241-2 的盐酸盐的制备步骤如下:

(1) 室温下, 在密封管中, 将化合物 238-1 (1.4 g, 6.8 mmol) 溶解于二氯甲烷 (20 mL), 加入三乙胺 (688 mg, 6.8 mmol)、三乙胺三氢氟酸盐 (2.2 g, 13.6 mmol) 和(二乙氨基)二氟硫鎓四氟硼酸盐 (3.12 g, 13.6 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 16 小时。反应液滴加到已冷却到 0°C 的饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 中淬灭, 用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 2) 萃取。合并有机相并用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=4/1) 得到化合物 241-1 (1.2 g)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 228.15$ 。

(2) 室温下, 化合物 241-1 (1.2 g, 5.3 mmol) 溶解在甲醇 (7 mL) 中, 加入湿钼/碳 (0.6 g, 10%), 氢氧化钼/碳 (0.6 g, 10%) 和氯化氢的甲醇溶液 (7 mL, 4M)。在氢气球的气氛中, 反应液升到 45°C 后继续搅拌 2 小时。反应液降到室温后直接过滤, 滤饼用甲醇 (60 mL) 淋洗。滤液直接减压浓缩得到化合物 241-2 的盐酸盐 (粗品, 1.2 g)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 138.20$ 。

实施例 70 化合物 242-A 和化合物 242-B 的制备



(1) 室温下, 将化合物 M003 (6.0 g, 16.34 mmol) 溶解在甲醇 (60 mL) 中, 加入 4-甲基苯磺酸吡啶 (4.1 g, 16.34 mmol)。反应升到 60°C 后搅拌 1 小时。反应液降到室温后直接减压浓缩。残留物

加水 (60 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (40 mL×2)。合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (60 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (60 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 242-1 (4.5 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 282.95$ 。

(2) 室温下, 将化合物 242-1 (600 mg, 2.1 mmol) 溶解在乙腈 (6 mL) 和水 (4.5 mL) 中, 加入高锰酸钾 (664 mg, 4.2 mmol)。反应液在室温下搅拌 22 小时。反应液中加入氢氧化钠水溶液 (10 mL, 2M), 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的水相用稀盐酸 (1M) 酸化至 pH=2-3, 过滤, 滤饼用水 (10 mL) 淋洗。所得固体减压浓缩得到化合物 242-2 (476 mg, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 298.85$ 。

(3) 室温下, 将化合物 242-2 (1g, 3.37 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入 1-丙基磷酸酐 (6.4 g, 10.1mmol, 50%的乙酸乙酯溶液)、叠氮基三甲基硅烷 (1.16 g, 10.1 mmol) 和三乙胺 (1.36 g, 13.5 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。加入 1-环丁基-1-乙醇 (0.51 g, 5.05 mmol), 反应液升到 90°C 继续搅拌反应 1 小时。反应液降至室温后直接减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/石油醚=1/5) 分离纯化得到粗品, 粗品经高效液相色谱纯化 (0.1%氨水条件) 得到化合物 242-3 (740 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 396.00$ 。

(4) 室温下, 将化合物 242-3 (700 mg, 1.78 mmol) 经手性分离 (Daicel Chiralpak AY column, 250×25mm I.D., 10 μ m; 流动相 A: 超临界二氧化碳, 流动相 B: EtOH, 流动相 A 和 B 的体积比为 75:25; 等度洗脱; 流速 60 g/min, 柱温: 室温, 进样量 2 μ L, 检测波长: 254nm) 分离得到化合物 242-3A (保留时间 Rt=9.834 min, 300 mg) 和化合物 242-3B (保留时间 Rt=10.785 min, 295 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 394.05$ 。

(5) 室温下, 将化合物 242-3A (250 mg, 0.63 mmol) 和化合物 M013 (237 mg, 1.26 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (8 mL) 中, 加入碳酸钾 (174 mg, 1.26 mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯 (44 mg, 63 μ mol)、碘化亚铜 (12 mg, 63 μ mol) 和三乙胺 (319 mg, 3.15 mmol)。在氮气氛围中, 反应液升到 100°C 继续搅拌反应 3 小时。反应液降至室温, 向反应液中加水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/石油醚=1/4) 得到化合物 242-4A (350 mg, 包含一对反式异构体)。LC-MS: $[M+H]^+ = 502.15$ 。

(6) 室温下, 化合物 242-4A (350 mg, 0.7 mmol) 溶于甲醇 (3 mL) 和水 (1mL) 中, 加入氢氧化锂 (168 mg, 7 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。向反应液中加水 (10 mL) 稀释后, 减压浓缩, 残留物用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 合并的水相用稀盐酸 (1 M) 调节至 pH=3~4 后, 再用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物用高效液相色谱纯化 (0.1%的氨水条件), 冷冻干燥后得到化合物 242-A (150.3 mg, 包含一对反式异构体)。LC-MS: $[M+H]^+ = 488.20$ 。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 – 7.73 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.46 (dd, $J = 12.0, 8.0$ Hz, 3H), 2.96 (dd, $J = 8.0, 12.0$ Hz, 1H), 2.71 – 2.58 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.35 – 2.18 (m, 2H), 2.09 – 1.42 (m, 2H), 1.15 (s, 3H)。

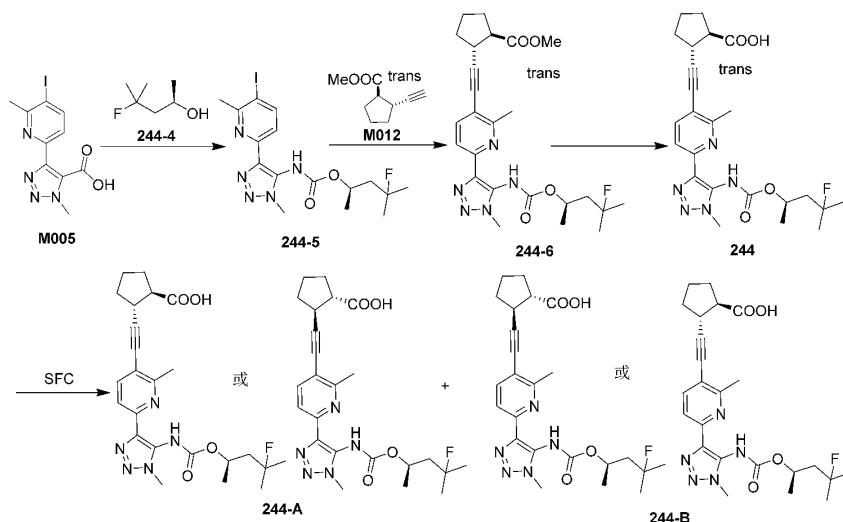
(7) 室温下, 将化合物 242-3B (245 mg, 0.62 mmol) 和化合物 M013 (234 mg, 1.24 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (8 mL) 中, 加入碳酸钾 (172 mg, 1.24 mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯 (43.5 mg, 62 μ mol)、碘化亚铜 (12 mg, 62 μ mol) 和三乙胺 (314 mg, 3.1 mmol)。在氮气氛围中, 反应液升到 100°C

继续搅拌反应 3 小时。反应液降至室温，向反应液中加水（10 mL）稀释，乙酸乙酯（10 mL×2）萃取两次。合并的有机相经无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化（乙酸乙酯/石油醚=1/4）得到化合物 242-4B（252 mg）。LC-MS: $[M+H]^+ = 502.20$ 。

（8）室温下，化合物 242-4B（252 mg, 0.5 mmol）溶于甲醇（3 mL）和水（1 mL）中，加入氢氧化锂（120 mg, 5 mmol）。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。反应液中加水（10 mL）稀释后，减压浓缩，残留物用乙酸乙酯（5 mL×3）萃取。合并的水相用稀盐酸（1 M）调节至 pH=3~4 后，再用乙酸乙酯（5 mL×3）萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残留物用高效液相色谱纯化（0.1%氨水条件），冷冻干燥后得到化合物 242-B（135.7 mg）。LC-MS: $[M+H]^+ = 488.20$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.75 (dd, $J = 8.0, 12.0$ Hz, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.45 (dd, $J = 8.0, 12.0$ Hz, 3H), 2.91 (dd, $J = 12.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.69–2.55 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.34–2.19 (m, 2H), 2.09–1.32 (m, 1H), 1.04 (s, 3H)。

实施例 71 反式-2-((6-(5-(((R)-4-氟-4-甲基戊烷-2-基)氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环戊烷-1-羧酸(化合物 244)、化合物 244-A、化合物 244-B 的制备



化合物 244 的制备参考实施例 50 中化合物 212 的制备方法，需要将其中的化合物 207-4 换成化合物 244-4，将其中的化合物 033-5 换成化合物 M012，得到化合物 244（35.3 mg，包含一对反式异构体）。LC-MS: $[M+H]^+ = 472.20$ 。

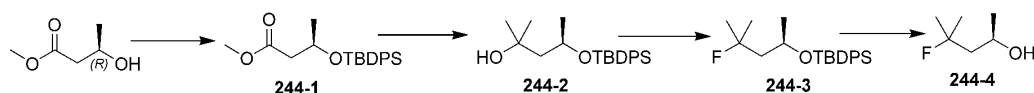
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.46 (s, 1H), 7.77–7.71 (m, 2H), 4.99–4.83 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.18–3.09 (m, 1H), 2.75 (dd, $J = 16.4, 8.0$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.13–1.98 (m, 3H), 1.78–1.63 (m, 5H), 1.25 (s, 9H)。

室温下，将化合物 244（317.0 mg）经手性分离（Daicel Chiral IG column, 250*30 mm I.D., 5 μm ；流动相 A: 超临界二氧化碳；流动相 B: IPA 和 $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%)，流动相 A 和 B 的体积比为 80:20；等度洗脱；流速 60 g/min，柱温：室温，进样量 3 μL ，检测波长：220 nm）得到化合物 244-A（保留时间 $R_t = 8.840$ min, 88.6 mg），244-B（保留时间 $R_t = 11.336$ min, 112.1 mg）。LCMS: $[M+1]^+ = 472.15$

化合物 244-A: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.46 (s, 1H), 7.97 - 7.58 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.18 - 3.12 (m, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.19 - 1.96 (m, 3H), 1.85 - 1.64 (m, 5H), 1.30 (d, $J = 16.4$ Hz, 9H)。

化合物 244-B: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.46 (s, 1H), 7.97 - 7.55 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.18 - 3.12 (m, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.19 - 1.92 (m, 3H), 1.88 - 1.64 (m, 5H), 1.50 - 1.06 (m, 9H)。

其中, (R)-4-氟-4-甲基戊-2-醇(化合物 244-4)的制备方法如下:



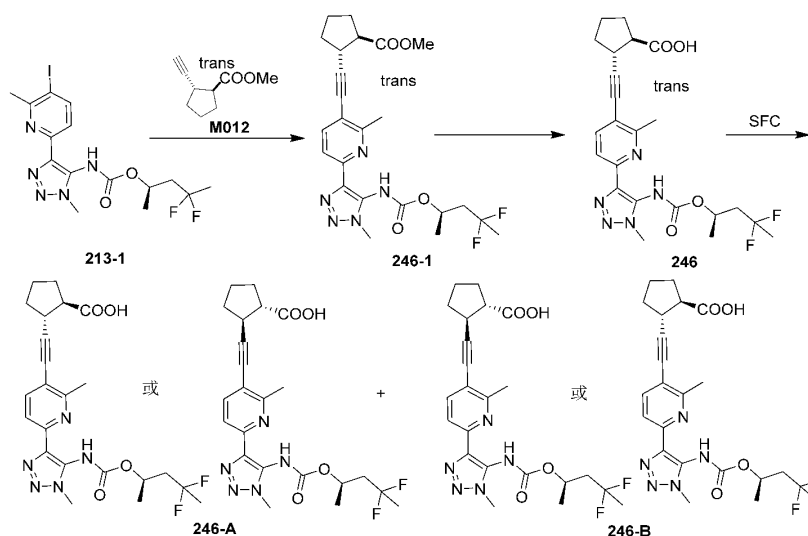
(1) 室温下, 将(R)-3-羟基丁酸甲酯(6 g, 50.8 mmol)溶解在二氯甲烷(90 mL)中, 在氮气氛围中, 反应液降至 0°C , 加入咪唑(6 g, 88.2 mmol)后搅拌 10 分钟, 然后滴加叔丁基二苯基氯硅烷(15.4 g, 56.0 mmol)。滴加完成后, 反应液升室温后继续搅拌反应 4 小时。反应液中加饱和氯化铵溶液(50 mL)淬灭, 加水(50 mL)稀释, 用二氯甲烷(50 mL $\times$ 3)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=20/1)得到化合物 244-1(18 g)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 357.56$ 。

(2) 室温下, 将化合物 244-1(2.5 g, 7.01 mmol)溶解于无水四氢呋喃(25 mL)中, 反应液降到 -78°C (干冰-乙酸乙酯浴), 滴加入甲基溴化镁(9.35 mL, 28.05 mmol, 3M 的四氢呋喃溶液)。滴加操作完成后, 反应液缓慢升到室温后继续搅拌反应 1 小时。反应液中加入水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)萃取。合并有机相并用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=20/1)分离纯化得到化合物 244-2(2.3 g)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 357.10$ 。

(3) 室温下, 将化合物 244-2(2.0 g, 5.61 mmol)溶解于二氯甲烷(20 mL)中, 反应液冷却到 0°C 。滴加入二乙胺基三氟化硫(1.36 g, 8.43 mmol)。反应液升到室温后继续搅拌 2 小时。反应液中加入碳酸氢钠水溶液(20 mL)淬灭, 用二氯甲烷(20 mL $\times$ 3)萃取。合并有机相并用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=50/1)分离纯化得到化合物 244-3(2.0 g)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 359.10$ 。

(4) 室温下, 将化合物 244-3(2.0 g, 5.58 mmol)溶解于无水四氢呋喃(20 mL)中, 加入四丁基氟化铵(2.06 g, 6.69 mmol)。反应液于室温下搅拌反应 16 小时。反应液加水(30 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(30 mL $\times$ 3)萃取。合并有机相并用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10/1)分离纯化得到化合物 244-4(400 mg)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 121.17$ 。

实施例 72 反式-2-((6-(5-(R)-4,4-二氟戊-2-基)氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环戊-1-甲酸(化合物 246)、化合物 246-A、化合物 246-B 的制备



化合物 246 的制备方法参考实施例 50 化合物 212 的制备方法，需要将其中的化合物 033-5 换为化合物 M012，将其中的化合物 207-5 换成化合物 213-1，得到化合物 246 (148.9 mg，包含一对反式异构体)。LC-MS: $[M+H]^+=476.15$ 。

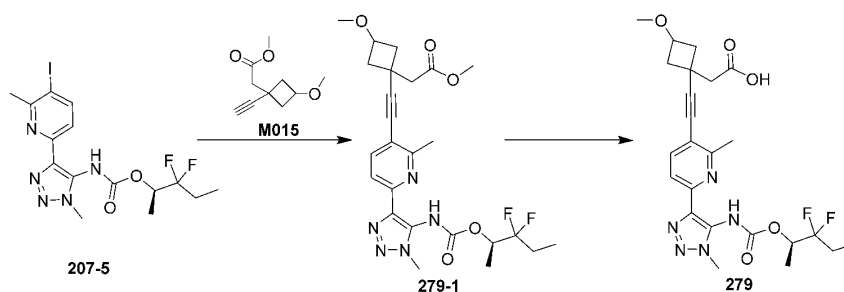
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.79 – 7.73 (m, 2H), 4.99 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.08 (m, 4H), 1.82 – 1.68 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

将化合物 246 (133.5 mg) 经手性分离 (Daicel Chiralpak AD column, 250×25mm I.D., 10 μm ; 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: EtOH 和 $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%)), 流动相 A 和 B 的体积比为 80:20; 等度洗脱; 进样量 3 μL , 检测波长: 220nm; 流速 60 g/min, 柱温: 室温) 得到化合物 246-A (保留时间 $R_t=10.408$ min, 28.9 mg) 和化合物 246-B (保留时间 $R_t=14.464$ min, 37.7 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=476.15$ 。

化合物 246-A: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.53 (s, 1H), 7.88 – 7.68 (m, 2H), 4.98 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.34 – 1.93 (m, 4H), 1.82 – 1.67 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

化合物 246-B: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.53 (s, 1H), 7.97 – 7.65 (m, 2H), 4.98 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.33 – 1.93 (m, 4H), 1.74 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

实施例 73 (R)-2-(1-((6-(5-(((3,3-二氟戊烷-2-基)氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)-3-甲氧基环丁基)乙酸(化合物 279)的制备

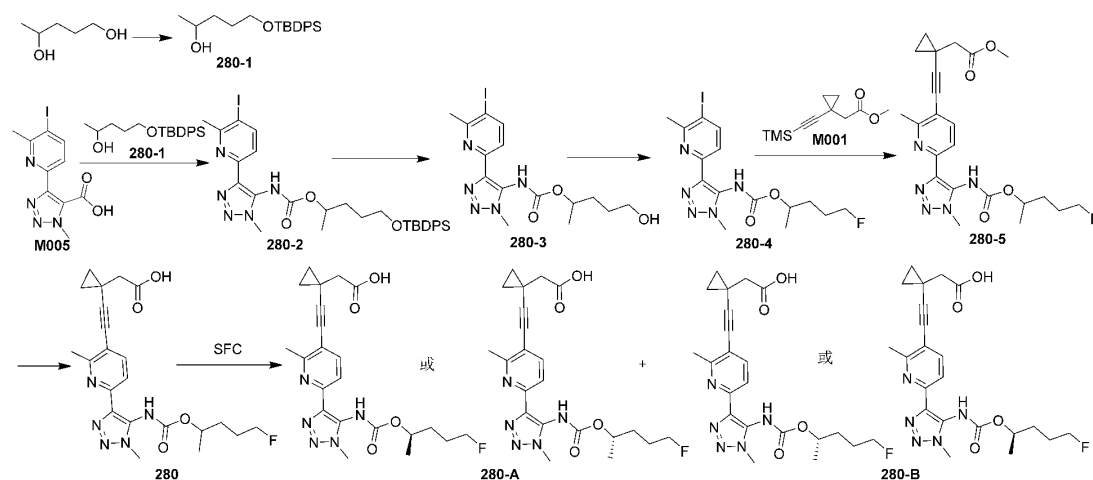


(1) 室温下, 将化合物 207-5 (150 mg, 0.32 mmol) 和化合物 M015 (88 mg, 0.48 mmol) 溶解在无水 1,4-二氧六环 (3 mL) 中, 加入碳酸钾 (89 mg, 0.64 mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯 (23 mg, 32 μ mol)、碘化亚铜 (6 mg, 32 μ mol) 和三乙胺 (162 mg, 1.6 mmol)。在氮气的氛围中, 反应液升到 80°C 后继续搅拌反应 1 小时。反应液降到室温, 加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱分离纯化 (乙酸乙酯/石油醚=3/1) 得到化合物 279-1 (160 mg, 包含顺反异构体)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 520.20。

(2) 室温下, 化合物 279-1 (160 mg, 0.31 mmol) 溶于甲醇 (3 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入氢氧化锂 (74 mg, 3.1 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 4 小时。反应液加水 (10 mL) 稀释, 减压浓缩除去甲醇。残留物用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取。合并的水相用稀盐酸 (1 M) 调节至 pH=3~4 后, 再用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物用高效液相色谱纯化 (0.1% 盐酸条件), 冷冻干燥后得到化合物 279 的盐酸盐 (45.0 mg, 包含顺反异构体)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 506.20。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 3.99 (dt, J = 8.0, 16.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.15 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 2.70 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.67 – 2.60 (m, 2H), 2.53 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

实施例 74 2-(1-((6-(5-(((5-氟戊烷-2-基)氧基(羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 280) 的制备



(1) 室温下, 将 1,4-戊二醇 (2.1 g, 20.2 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 加入叔丁基二苯基氯硅烷 (6.1 g, 22.2 mmol) 和咪唑 (1.5 g, 22.2 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 2 小时。反应液中加入水 (100 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤、无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 分离纯化得到化合物 280-1 (5.9 g)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 343.15。

(2) 室温下, 将化合物 M005 (700 mg, 2.02 mmol) 溶解于四氢呋喃 (12 mL) 中, 加入三乙胺 (615 mg, 6.09 mmol)、1-丙基磷酸酐 (2.6 g, 4.06 mmol, 50% 的乙酸乙酯溶液) 和叠氮基三甲基硅烷

(700 mg, 6.09 mmol)。在氮气氛围中, 反应液在室温下搅拌反应 30 分钟, 然后升到 60°C 搅拌反应 1 小时。反应液降到室温, 加入 280-1 (2.1 g, 6.10 mmol)。反应液升到 70°C 后继续搅拌反应 1 小时。反应液冷却到室温, 加水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 分离纯化得到化合物 280-2 (2.0 g, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 684.95$ 。

(3) 室温下, 将 280-2 (2.12 g, 3.1 mmol) 溶解在四氢呋喃 (20 mL) 中, 分批次加入四丁基碘化铵 (2.2 g, 15.7 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。反应液中加入水 (40 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 分离纯化得到化合物 280-3 (570 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 446.90$ 。

(4) 室温下, 将 280-3 (215 mg, 0.48 mmol) 溶解在二氯甲烷 (4 mL) 中, 在氮气氛围中, 反应液冷却到 -70 °C, 然后滴加二乙胺基三氟化硫 (92.7 mg, 0.58 mmol)。反应液慢慢升到室温后, 继续搅拌 0.5 小时。反应液降到 0 °C, 加入饱和的碳酸氢钠水溶液 (5 mL) 淬灭反应。用二氯甲烷 (2 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 280-4 (110 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 446.95$ 。

(5) 室温下, 将 280-4 (125 mg, 0.28 mmol) 和化合物 M001 (87 mg, 0.42 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (3 mL) 中, 加入双(三苯基膦)二氯化钯 (20 mg, 0.028 mmol)、碘化亚铜 (3 mg, 0.028 mmol)、三乙胺 (85 mg, 0.84 mmol)、碳酸钾 (78 mg, 0.56 mmol) 和氟化铯 (170 mg, 1.12 mmol)。在氮气氛围中, 反应液升到 90 °C 后搅拌反应 3 小时。反应液降到室温后, 加水 (5 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 得到 280-5 (50 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 458.12$ 。

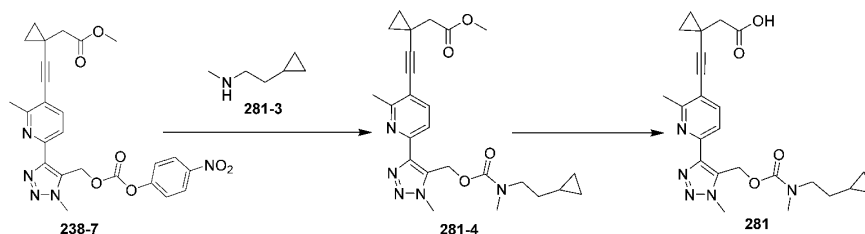
(6) 室温下, 将 280-5 (100 mg, 0.22 mmol) 溶解在四氢呋喃 (1 mL) 和甲醇 (1 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (46 mg, 1.09 mmol) 的水 (0.5 mL) 溶液。反应液在室温下搅拌反应 2 小时。反应液加入水 (5 mL) 稀释后减压浓缩除去甲醇和四氢呋喃。残留物用乙酸乙酯 (5 mL×2) 萃取。水相用稀盐酸 (1 M) 调节 pH=5, 然后再用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 合并的有机相饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经高效液相色谱分离纯化 (0.1% 氨水条件), 冷冻干燥得到化合物 280 (28.1 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 444.05$ 。

(7) 将化合物 280 (128 mg) 经手性分离 (Daicel Chiralpak IK column, 250×25mm I.D., 10μm; 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: 异乙醇和氨水 (氨水占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 30:70; 等度洗脱; 流速: 80 g/min, 柱温: 室温, 进样量 6μL, 检测波长: 220nm), 得到化合物 280-A (保留时间 $R_t=3.582$ min, 2.6 mg), 和化合物 280-B (保留时间 $R_t=3.769$ min, 1.0 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 444.05$ 。

化合物 280-A: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.40 (d, $J = 45.2$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 1.60 (s, 4H), 1.20 (d, $J = 24.0$ Hz, 3H), 1.05 (m, 2H), 0.95 (m, 2H)。

化合物 280-B: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.44 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.38 (d, $J = 48.0$ Hz, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.49 (s, 2H), 2.42 (s, 4H), 1.57 (s, 4H), 1.19 – 1.06 (m, 3H), 1.02 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 0.93 (m, 2H)。

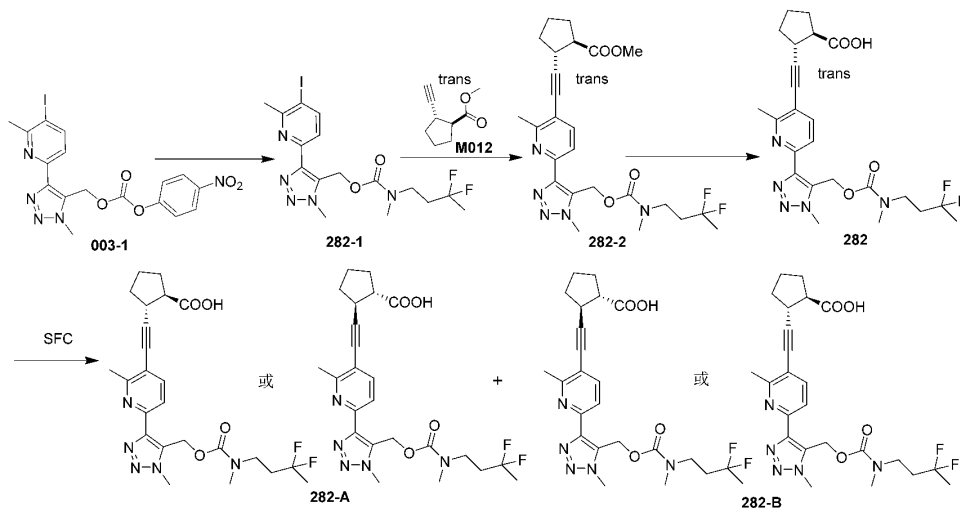
实施例 75 2-(1-((6-(5-(((2-环丙基乙基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 281) 的制备



化合物 281 的制备参考实施例 67 中化合物 238 的制备方法, 需要将其中的中间体化合物 238-4 的盐酸盐换成中间体化合物 281-3 的盐酸盐, 得到化合物 281 (78.4 mg)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 452.05$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 2.77 (d, $J = 19.6$ Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 1.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.05 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.47 (m, 2H), 0.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), -0.01 (s, 1H), -0.24 (s, 1H)。

实施例 76 反式 2-((6-(5-(((3,3-二氟丁基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环戊烷-1-羧酸 (化合物 282)、化合物 282-A、化合物 282-B 的制备



(1) 室温下, 将化合物 003-1 (400 mg, 0.81 mmol) 溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入 037-3 酸盐和 037-4 酸盐的混合物 (199 mg, 1.62 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (313 mg, 2.42 mmol)。反应液在室温搅拌 1 小时。反应液倒入水 (20 mL) 中, 用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 分离纯化得到化合物 282-1 (320 mg)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480.00$

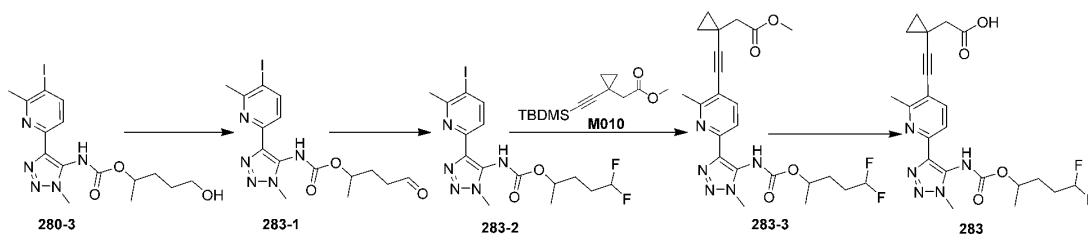
(2) 室温下, 将化合物 282-1 (220 mg, 0.46 mmol) 和化合物 M012 (280 mg, 0.92 mmol, 包含一对反式异构体) 溶解在 1,4-二氧六环 (4 mL) 中, 加入双(三苯基膦)二氯化钯 (32 mg, 0.046 mmol)、碘化亚铜 (18 mg, 0.092 mmol) 和三乙胺 (140 mg, 1.38 mmol)。在氮气的氛围中, 反应液升到 90 °C 搅拌 6 小时。反应液降到室温, 加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 282-2 (200 mg, 包含一对反式异构体)。LC-MS: $[M+H]^+ = 504.25$ 。

(3) 室温下, 将 282-2 (200 mg, 0.35 mmol) 溶解于甲醇 (3 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (74 mg, 1.75 mmol)。反应液在室温下搅拌 2 小时。反应液用稀盐酸 (1 M) 中和 (pH=7), 用乙酸乙酯 (3 mL×3) 萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经高效液相色谱 (0.1% 氨水) 制备分离, 冷冻干燥得到化合物 282 (76.3 mg, 包含一对反式异构体)。LC-MS: $[M+H]^+ = 490.20$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.41 – 3.21 (m, 2H), 3.16 (dd, $J = 15.6, 7.8$ Hz, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.16 – 1.87 (m, 4H), 1.80 – 1.67 (m, 4H), 1.63 – 1.35 (m, 3H)。

(4) 室温下, 将化合物 282 (56.3 mg, 0.12 mmol) 经手性分离 (Daicel Chiralpak IG column, 250×30mm I.D., 5 μm , 流速: 60g/min, 柱温: 室温; 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: IPA 和 $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 80:20; 等度洗脱; 进样量 3 μL , 检测波长: 220nm) 得到化合物 282-A (保留时间 $R_t = 16.742$ min, 8.2 mg), 化合物 282-B (保留时间 $R_t = 23.102$ min, 4.8 mg)。LCMS: $[M+H]^+ = 490.20$ 。

实施例 77 2-(1-((6-(5-(((5,5-二氟戊烷-2-基)氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 283) 的制备



(1) 室温下, 将化合物 280-3 (518 mg, 1.16 mmol) 溶解于二氯甲烷 (8 mL), 加入碳酸氢钠 (487 g, 5.80 mmol)。反应液降到 0 °C, 加入(1,1,1-三乙氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮 (542 g, 1.27 mmol)。反应液在室温下反应 3 小时。反应液加入水 (20 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (10 mL×3) 洗涤。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 得到化合物 283-1 (280 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 444.90$ 。

(2) 室温下, 将 283-1 (316 mg, 0.71 mmol) 溶解于二氯甲烷。在氮气氛围中, 反应液降到 -78 °C (干冰-乙酸乙酯浴), 缓慢滴加二乙氨基三氟化硫 (229 mg, 1.42 mmol)。反应液在此温度下搅拌反应 0.5 小时。然后缓慢升到室温继续搅拌反应 1 小时。反应液中加入饱和的碳酸钠水溶液 (10 mL)。用二氯甲烷 (5 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减

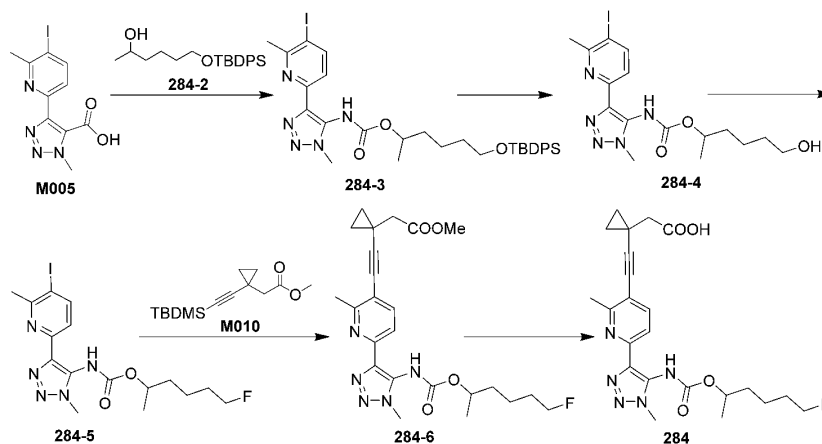
压浓缩。残余物经硅胶柱色谱分离纯化（石油醚/乙酸乙酯=3/1）得到化合物 283-2（230 mg）。LC-MS: $[M+H]^+ = 464.95$ 。

（3）室温下，将 283-2（190 mg，0.408 mmol）和化合物 M010（230 mg，0.611 mmol）溶解在 1,4-二氧六环（4 mL）中，加入双(三苯基膦)二氯化钯（58 mg，0.0816 mmol）、碘化亚铜（16 mg，0.0816 mmol）、氟化铯（258 mg，1.632 mmol）、碳酸钾（113 mg，0.816 mmol）和三乙胺（124 mg，1.22 mmol）。在氮气的氛围中，反应液升到 90 °C 后继续搅拌 2 小时。反应液降到室温，加水（15 mL）稀释，用乙酸乙酯（10 mL×3）萃取，合并的有机相用水（10 mL）洗涤，用饱和食盐水（10 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱分离纯化（石油醚/乙酸乙酯=2/1）得到化合物 283-3（135 mg）。LC-MS: $[M+H]^+ = 476.05$ 。

（4）室温下，将 283-3（135 mg，0.28 mmol）溶解于四氢呋喃（1.5 mL）和甲醇（1.5 mL）中，加入一水合氢氧化锂（60 mg，1.42 mmol）的水（0.5 mL）溶液。反应液在室温下搅拌反应 2 小时。反应液加入水（5 mL）稀释，减压浓缩除去甲醇和四氢呋喃。残留物中加入乙酸乙酯（5 mL）和水（5 mL），水相用稀盐酸（1 M）调节 pH=5，然后用乙酸乙酯（5 mL×3）萃取，合并的有机相用饱和食盐水（5 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残留物经高效液相色谱分离纯化（0.1% 盐酸条件），冷冻干燥得到化合物 283（17.8 mg）。LC-MS: $[M+H]^+ = 462.05$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.05 (t, $J = 57.2$ Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.49 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 2.18 (s, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.94 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 0.90 – 0.85 (m, 2H)。

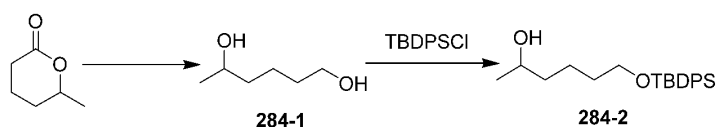
实施例 78 2-(1-((6-(5-(((6-氟己烷-2-基)氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸（化合物 284）的制备



化合物 284 的制备参考实施例 74 化合物 280 的制备方法，需要将其中的化合物 280-1 换成化合物 284-2，并将其中的化合物 M001 换成化合物 M010，得到化合物 284（13.6 mg）。LC-MS: $[M+H]^+ = 458.20$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 – 7.68 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.43 – 4.31 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 1.75 – 1.17 (m, 9H), 1.05 – 0.92 (m, 4H)。

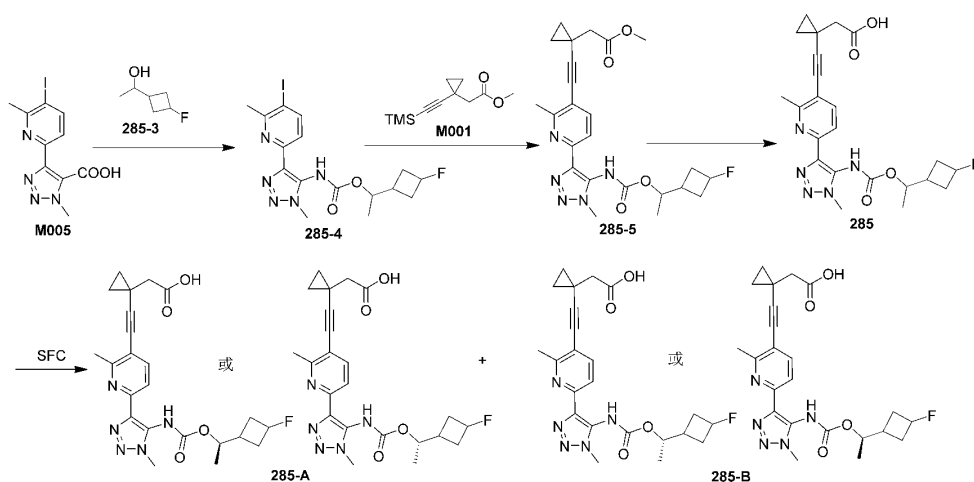
其中，化合物 284-2 的制备方法如下：



(1) 室温下, 将丁位己内酯 (5.0 g, 43.86 mmol) 溶解于无水四氢呋喃 (50 mL) 中。反应液降到 0°C 后, 分批加入氢化铝锂 (3.3 g, 87.72 mmol)。加料完毕, 反应液升到室温后继续搅拌 4 小时。反应液降到 0°C 后, 加入冰水 (10 mL) 淬灭, 然后加入四氢呋喃 (100 mL) 和无水硫酸钠 (10 g), 混合物在室温下搅拌 10 分钟, 然后通过硅藻土过滤, 滤液用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 分离纯化得到化合物 284-1 (5.0 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 119.17$ 。

(2) 室温下, 将化合物 284-1 (2.0 g, 16.95 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 加入咪唑 (1.7 g, 25.42 mmol) 和叔丁基二苯基氯硅烷 (4.6 g, 16.95 mmol)。反应液在室温下搅拌 3 小时。反应液中加水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和氯化钠 (50 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 分离纯化得到化合物 284-2 (4.6 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 357.20$ 。

实施例 79 2-(1-((6-(5-(((1-(3-氟环丁基)乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 285)、化合物 285-A、化合物 285-B 的制备



化合物 285 的制备参考实施例 8 中化合物 008 的制备, 需要将其中的原料环丙基甲基甲醇换成化合物 285-3, 得到化合物 285 (47.9 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 468.20$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.75 – 7.69 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.23 – 1.53 (m, 6H), 1.29 – 0.90 (m, 7H)。

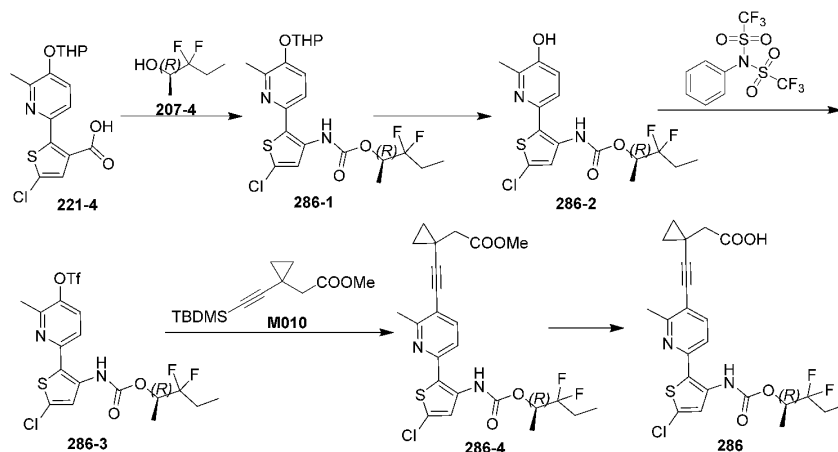
化合物 285 (40 mg, 0.085 mmol) 经手性分离 (Daicel Chiralpak IK column, 250×25mm I.D., 10 μm ; 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: IPA 和 $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 60:40; 等度洗脱; 流速: 70 g/min, 柱温: 室温, 进样量 2 μL , 检测波长: 220nm) 得到化合物 285-A (保留时间 $R_t=9.705$ min, 6.1 mg) 和化合物 285-B (保留时间 $R_t=11.640$ min, 6.3 mg)。

LC-MS: $[M+H]^+ = 468.20$ 。

化合物 285-A: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.75 – 7.69 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.22 – 1.69 (m, 6H), 1.23 (s, 3H), 1.06 – 1.03 (m, 2H), 0.96 – 0.93 (m, 2H)。

化合物 285-B: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.75 – 7.69 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 1.99 (s, 6H), 2.07 – 1.82 (m, 3H), 1.06 – 1.01 (m, 2H), 0.95 – 0.93 (m, 2H)。

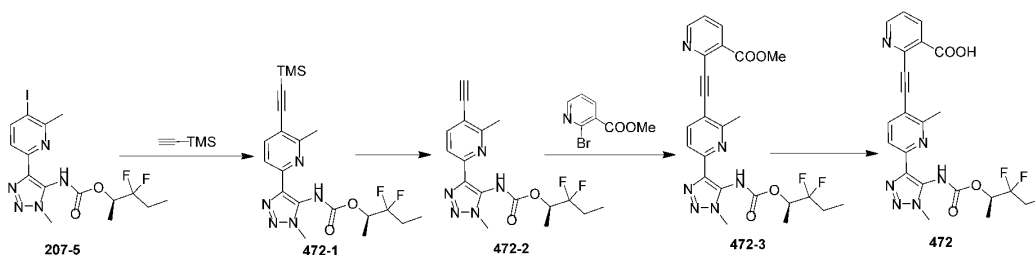
实施例 80 (R)-2-(1-((6-(5-氯-3-(((3,3-二氟戊烷-2-基)氧基)羰基)氨基)噻吩-2-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 286) 的制备



化合物 286 的制备参考实施例 59 化合物 221 的制备方法, 需要将其中的化合物 M011 换成化合物 207-4, 将其中的化合物 033-5 换成化合物 M010, 得到化合物 286 (19.0 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 497.10$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.36 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.07 - 4.97 m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (s, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.04 - 1.02 (m, 2H), 0.97 - 0.90 (m, 5H)。

实施例 81 (R)-2-((6-(5-(((3,3-二氟戊烷-2-基)氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)尼古丁酸 (化合物 472) 的制备



(1) 室温下, 将化合物 207-5 (400 mg, 0.86 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (8 mL), 加入三甲乙炔基硅 (169 mg, 1.72 mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯 (121 mg, 0.17 mmol)、碘化亚铜 (33 mg, 0.17 mmol) 和三乙胺 (261 mg, 2.58 mmol)。反应液在氮气保护下升温到 80 °C 搅拌 2 小时。反应液降温到室温, 然后倒入水 (20 mL) 中稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 得到化合物 472-1 (300 mg)。

LC-MS: $[M+H]^+ = 436.10$ 。

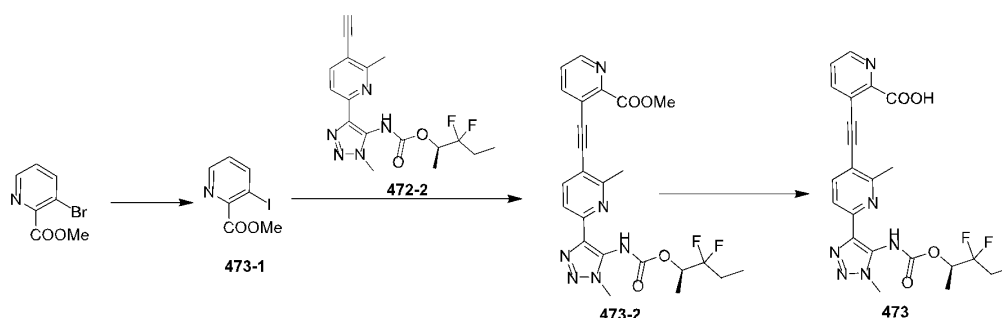
(2) 室温下, 将化合物 472-1 (320 mg, 0.73 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液 (0.7 mL, 0.73 mmol, 1 M 四氢呋喃溶液)。反应液在室温下搅拌反应 0.5 小时。反应液倒入水 (20 mL) 中稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 472-2 (190 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 364.10$ 。

(3) 室温下, 将化合物 472-2 (140 mg, 0.39 mmol) 和 2-溴烟酸甲酯 (169 mg, 0.78 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL), 加入双(三苯基膦)二氯化钯 (55 mg, 0.08 mmol)、碘化亚铜 (15 mg, 0.08 mmol) 和三乙胺 (237 mg, 2.34 mmol)。反应液在氮气保护下升温到 80 °C 搅拌反应 2 小时。反应液降温到室温, 倒入水 (20 mL) 中, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 分离纯化得到化合物 472-3 (122 mg)。LCMS: $[M+H]^+ = 499.20$ 。

(4) 室温下, 将化合物 472-3 (122 mg, 0.24 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (30 mg, 0.72 mmol)。反应液在室温搅拌 1 小时。反应液加水 (10 mL) 稀释后, 减压浓缩, 残留物用二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取。水相用稀盐酸 (1M) 调节至 pH=3~4 后, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经高效液相色谱纯化 (0.1% 氨水体系), 冷冻干燥得到化合物 472 (65.4 mg)。LCMS: $[M+H]^+ = 485.15$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.98 - 4.81 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.96 - 1.76 (m, 2H), 1.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

实施例 82 (R)-3-((6-(5-(((3,3-二氟戊烷-2-基)氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)邻吡啶甲酸 (化合物 473) 的制备



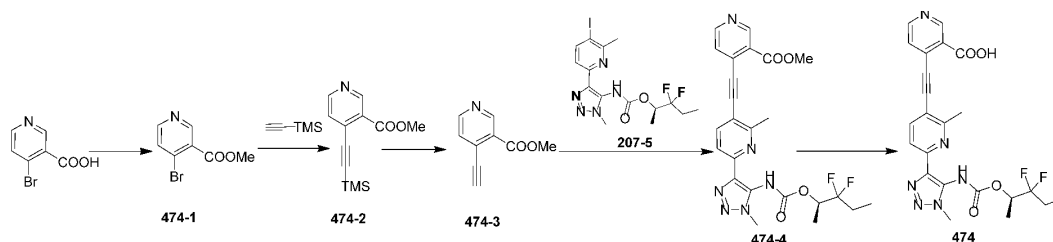
化合物 473 的制备参考实施例 81 化合物 472 的制备, 需要将其中的原料 2-溴烟酸甲酯换成化合物 473-1, 得到化合物 473 (12.5 mg)。LCMS: $[M+H]^+ = 485.20$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.98 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.18 - 0.55 (m, 8H)。

其中, 化合物 473-1 的制备方法如下:

室温下, 将 3-溴-2-吡啶甲酸甲酯 (1.0 g, 4.63 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 中, 加入碘化钠 (3.5 g, 23.15 mmol)、*N,N'*-二甲基乙二胺 (240 mg, 2.78 mmol) 和碘化亚铜 (440 mg, 2.31 mmol)。反应液升温至 110 °C 后继续搅拌反应 18 小时。反应液降温到室温, 倒入水 (20 mL) 中稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 得到化合物 473-1 (0.7 g)。LC-MS: $[M+H]^+=263.85$ 。

实施例 83 (R)-4-((6-(5-(((3,3-二氟戊-2-基)氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)烟酸 (化合物 474) 的制备



(1) 室温下, 将 4-溴烟酸 (2.0 g, 9.90 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 和甲醇 (10 mL) 中, 反应液降温到 0 °C, 滴加三甲基硅烷化重氮甲烷 (1.8 g, 15.84 mmol, 2M 的正己烷溶液)。反应液在 0 °C 下搅拌 1 小时。反应液升温到室温后继续搅拌 0.5 小时。反应液倒入水 (30 mL) 中淬灭, 用二氯甲烷 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 分离纯化得到化合物 474-1 (1.0 g)。LC-MS: $[M+H]^+=215.90$ 。

(2) 室温下, 将化合物 474-1 (800 mg, 3.70 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL), 加入三甲基乙炔基硅 (727 mg, 7.40 mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯 (519 mg, 0.74 mmol)、碘化亚铜 (141 mg, 0.74 mmol) 和三乙胺 (1.1 g, 11.10 mmol)。反应液在氮气保护下升温到 80 °C 搅拌反应 1 小时。反应液降温到室温后倒入水 (50 mL) 中稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 得到化合物 474-2 (800 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=234.05$ 。

(3) 室温下, 将化合物 474-2 (1.0 g, 4.29 mmol) 加入到四丁基氟化铵 (4.3 mL, 4.29 mmol, 1 M 四氢呋喃溶液) 的四氢呋喃溶液中。反应液在室温下搅拌反应 0.5 小时。反应液倒入水 (20 mL) 中, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 得到化合物 474-3 (400 mg)。LCMS: $[M+H]^+=162.00$ 。

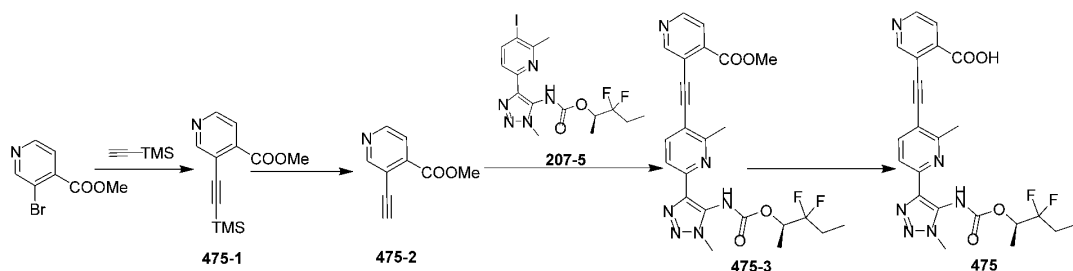
(4) 室温下, 将化合物 207-5 (150 mg, 0.32 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL), 加入化合物 474-3 (103 mg, 0.64 mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯 (45 mg, 0.06 mmol)、碘化亚铜 (12 mg, 0.06 mmol) 和三乙胺 (97 mg, 0.96 mmol)。反应液在氮气保护下升温到 50 °C 搅拌反应 1 小时。反应液降温到室温后倒入水 (20 mL) 中稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 得到化合物 474-4 (190 mg)。LCMS: $[M+H]^+=499.20$ 。

(5) 室温下, 将化合物 474-4 (190 mg, 0.23 mmol) 溶于甲醇 (4 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (29 mg, 0.69 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。反应液加水 (10 mL) 稀释后,

减压浓缩，残留物用二氯甲烷（10 mL×3）萃取。水相用稀盐酸（1M）调节至 pH=3~4 后，用乙酸乙酯（10 mL×3）萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩。残留物经高效液相色谱（0.1%盐酸体系）分离纯化，冷冻干燥得到化合物 474（63 mg）。LCMS: $[M+H]^+ = 485.20$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.99 (s, 1H), 9.13 - 9.07 (m, 1H), 8.82 - 8.78 (m, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.30 - 0.94 (m, 7H)。

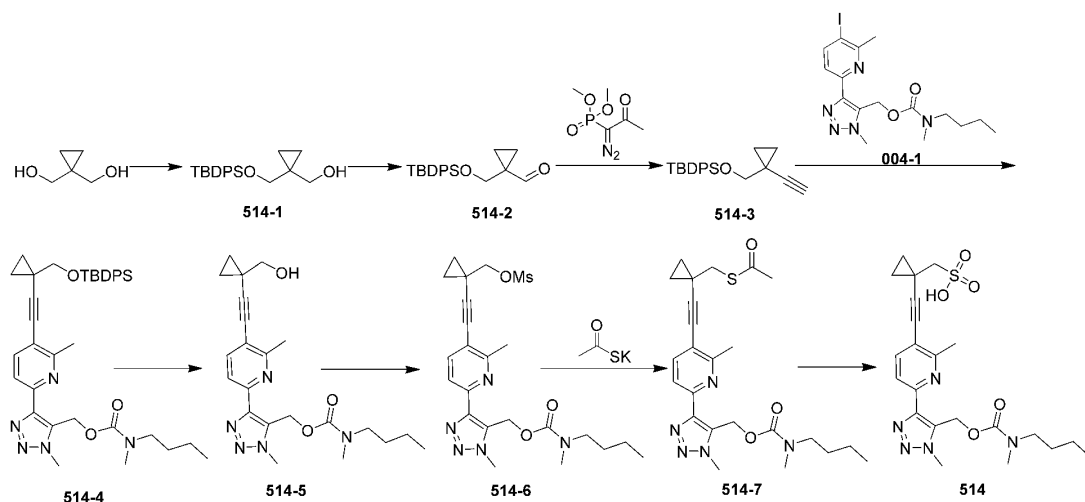
实施例 84 (R)-3-((6-(5-(((3,3-二氟戊烷-2-基)氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)异尼古丁酸（化合物 475）的制备



化合物 475 的制备参考实施例 83 化合物 474 的制备方法，需要将其中的化合物 474-1 换成原料 3-溴异烟酸甲酯，得到化合物 475（85.7 mg）。LC-MS: $[M+H]^+ = 485.15$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.95 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.11 - 0.76 (m, 8H)。

实施例 85 (1-((6-(5-((丁基(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)甲磺酸（化合物 190）的制备



(1) 室温下，将 1,1-环丙烷二甲醇（2 g, 19.58 mmol）溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺（60 mL），在氮气氛围中，反应液降温至 0 °C，缓慢加入氢化钠（783 mg, 19.58 mmol, 60%分散在矿物油中），反应

液在 0°C 下搅拌反应 1 小时，然后滴加叔丁基二苯基氯硅烷（5.4 g, 19.58 mmol）。反应液升温到室温后搅拌反应 16 小时。反应液缓慢加入饱和氯化铵水溶液（100 mL）中，用乙酸乙酯（50 mL×3）萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩，残留物经硅胶柱色谱纯化（石油醚/乙酸乙酯=10/1）得到化合物 514-1（5.0 g）。LCMS: $[M+H]^+ = 341.10$ 。

（2）室温下，将草酰氯（3.7 g, 29.36 mmol）溶于二氯甲烷（50 mL），反应液降温到 -78°C（干冰-乙酸乙酯），缓慢滴加二甲基亚砜（4.6 g, 58.72 mmol）的二氯甲烷（20 mL）溶液。滴加完毕后，反应液在 -78°C 搅拌 30 分钟，再缓慢滴加化合物 514-1（5.0 g, 14.68 mmol）的二氯甲烷（30 mL）溶液。反应液在 -78°C 继续搅拌 30 分钟。然后滴加三乙胺（11.9 g, 117.44 mmol），控制内温低于 -70°C。滴加完毕后，反应液升至室温继续搅拌 30 分钟。将反应液缓慢加入水（100 mL）中，用二氯甲烷（100 mL×3）萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩，残留物经硅胶柱色谱纯化（石油醚/乙酸乙酯=10/1）得到化合物 514-2（4.5 g）。LCMS: $[M+H]^+ = 338.52$ 。

（3）室温下，将（1-重氨基-2-氧代丙基）膦酸二甲酯（3.8 g, 19.93 mmol）溶于甲醇（120 mL）中，反应液降温到 0°C，加入碳酸钾（3.7 g, 26.58 mmol），反应液升温到室温后搅拌反应 30 分钟。然后加入化合物 514-2（4.5 g, 13.29 mmol）。反应液在室温搅拌 2 小时。将反应液缓慢加入水（100 mL）中，用二氯甲烷（100 mL×3）萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩，残留物经硅胶柱色谱纯化（石油醚/乙酸乙酯=20/1）得到化合物 514-3（4.0 g）。LCMS: $[M+H]^+ = 334.53$ 。

（4）室温下，将化合物 004-1（500 mg, 1.13 mmol）溶于 1,4-二氧六环（10 mL），加入化合物 514-3（756 mg, 2.26 mmol）、双（三苯基膦）二氯化钯（79 mg, 0.11 mmol）、碘化亚铜（43 mg, 0.23 mmol）、碳酸钾（312 mg, 2.26 mmol）和三乙胺（686 mg, 6.78 mmol）。在氮气氛围中，反应液在 80 °C 搅拌 2 小时。将反应液倒入水（30 mL）中，用乙酸乙酯（30 mL×3）萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，残留物经硅胶柱色谱纯化（石油醚/乙酸乙酯=3/1）得到化合物 514-4（700 mg）。LCMS: $[M+H]^+ = 650.20$ 。

（5）室温下，将四丁基氟化铵（0.6 g, 2.31 mmol, 1 M 四氢呋喃溶液）加入到化合物 514-4（1.0 g, 1.54 mmol）的四氢呋喃（2 mL）溶液中，反应液在室温下搅拌反应 3 小时。反应液加乙酸乙酯（30 mL）稀释后，用饱和氯化铵水溶液（20 mL×3）洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，残留物经硅胶柱色谱纯化（石油醚/乙酸乙酯=2/1）得到化合物 514-5（520 mg）。LCMS: $[M+H]^+ = 412.10$ 。

（6）室温下，将化合物 514-5（420 mg, 1.02 mmol）溶于二氯甲烷（20 mL），反应液降温到 0°C，加入三乙胺（310 mg, 3.06 mmol）和甲烷磺酰氯（175 mg, 1.53 mmol）。反应液升至室温搅拌 1 小时。将反应液倒入水（20 mL）中，用二氯甲烷（20 mL×3）萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩得到化合物 514-6（560 mg, 粗品）。LCMS: $[M+H]^+ = 490.15$ 。

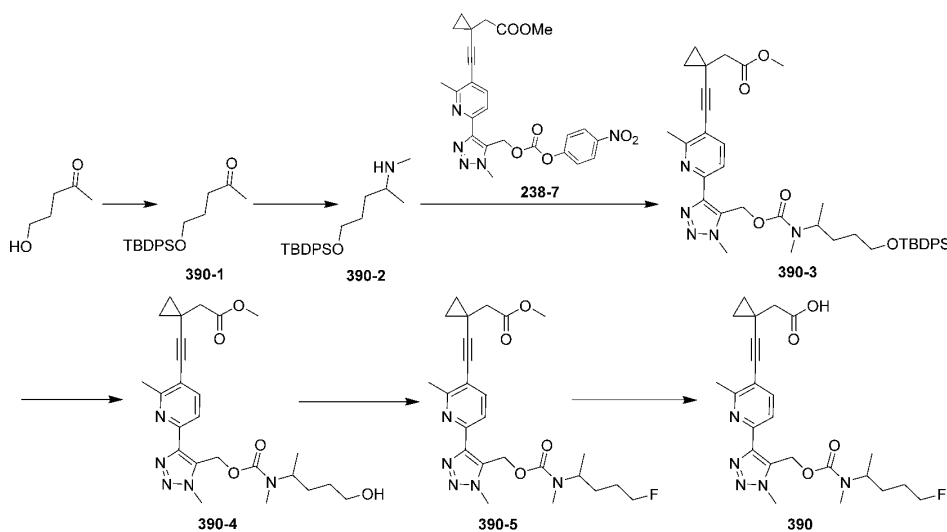
（7）室温下，将化合物 514-6（560 mg, 1.14 mmol）溶于乙醇（10 mL），加入硫代乙酸钾（156 mg, 1.37 mmol）。反应液升温到 45 °C 搅拌反应 16 小时。反应液倒入水（20 mL）中，用二氯甲烷（30 mL×3）萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩，残留物经硅胶柱色谱纯化（石油醚/乙酸乙酯=3/1）得到化合物 514-7（400 mg）。LCMS: $[M+H]^+ = 470.10$ 。

（8）把甲酸（967 mg, 21.00 mmol）和双氧水（476 mg, 4.20 mmol, 30% purity）降温到 0°C，搅

拌反应 0.5 小时, 加入化合物 514-7 (100 mg, 0.21 mmol) 的四氢呋喃 (1 mL) 溶液。反应液在室温下搅拌反应 3 小时。反应液加水 (10 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经高效液相色谱纯化 (0.1% 三氟乙酸条件), 冷冻干燥得到化合物 514 (45.7 mg)。LCMS: $[M+H]^+ = 476.10$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.42 – 3.38 (m, 3H), 3.15 – 3.03 (m, 2H), 2.76 – 2.63 (m, 3H), 2.53 (s, 2H), 1.52 – 0.42 (m, 11H)。

实施例 86 2-(1-((6-(5-(((5-氟戊烷-2-基)(甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 390) 的制备



(1) 室温下, 将乙酰正丙醇 (5 g, 48.96 mmol) 和咪唑 (5.0 g, 73.44 mmol) 溶解在二氯甲烷 (100 mL) 中, 搅拌下向反应液中加入叔丁基二苯基硅烷 (16.15 g, 58.75 mmol), 室温下搅拌反应 1 小时。反应液倒入碳酸氢钠的饱和溶液 (100 mL) 中淬灭, 用二氯甲烷 (100 mL×3) 萃取。合并的有机相依次用水 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液浓缩得到化合物 390-1 (18 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 341.10$ 。

(2) 室温下, 将化合物 390-1 (2 g, 5.87 mmol)、甲胺的甲醇溶液 (1.35 g, 11.74 mmol, 27wt% 的甲醇溶液) 溶解在甲醇 (20 mL) 中, 然后加入冰乙酸 (0.7 g, 11.74 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 30 分钟, 然后加入氰基硼氢化钠 (0.74 g, 11.74 mmol), 反应液升温到 45°C 继续搅拌反应 2 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用依次水 (30 mL) 和饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱 (二氯甲烷/甲醇=15/1) 分离纯化, 得到化合物 390-2 (450 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 356.05$ 。

(3) 室温下, 将化合物 238-7 (170 mg, 0.34 mmol) 溶解于二氯甲烷 (2 mL), 反应液降温到 0°C, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (93 mg, 0.72 mmol) 和化合物 390-2 (180 mg, 0.51 mmol)。反应液在室温下搅拌 1 小时。反应液中加入水 (10 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 390-3 (300 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 722.25$ 。

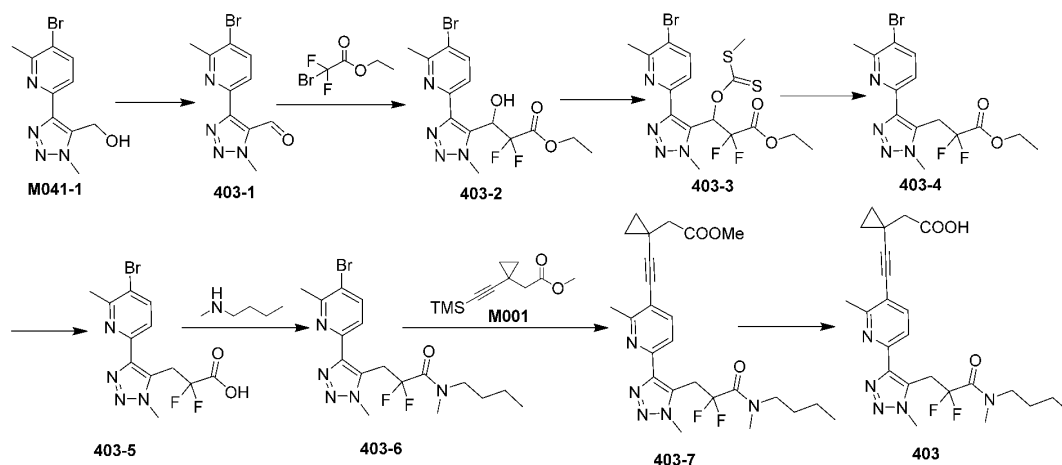
(4) 室温下, 将化合物 390-3 (270 mg, 0.37 mmol) 溶解在四氢呋喃 (5 mL) 中, 在搅拌下, 滴加四丁基氟化铵 (166 mg, 0.44 mmol, 70%)。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。反应液加水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相依次用水 (30 mL) 和饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 分离纯化, 得到化合物 390-4 (160 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 484.15$ 。

(5) 室温下, 将化合物 390-4 (130 mg, 0.27 mmol) 溶解于二氯甲烷 (2 mL), 反应液降温到 0°C 后, 滴加入二乙胺基三氟化硫 (65 mg, 0.41 mmol)。滴加完成后, 反应液在室温下搅拌反应 1 小时。反应液中加入饱和的碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 390-5 (150 mg, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+ = 486.15$ 。

(6) 室温下, 将化合物 390-5 (150 mg, 粗品) 溶解于甲醇 (3 mL) 和水 (1 mL), 加入一水合氢氧化锂 (65 mg, 1.55 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 2 小时。反应液用稀盐酸 (1M) 调节至 pH=7 后, 用乙酸乙酯 (3 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经高效液相色谱 (0.1% 氨水) 制备分离, 冷冻干燥得到化合物 390 (12.3 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 472.10$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.76 – 5.47 (m, 2H), 4.47 – 4.20 (m, 2H), 4.13 – 4.10 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.57 (d, $J = 28.6$ Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 1.53 – 1.19 (m, 4H), 1.08 – 0.88 (m, 7H)。

实施例 87 2-(1-((6-(5-(3-(丁基(甲基)氨基)-2,2-二氟-3-氧代丙基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸(化合物 403) 的盐酸盐的制备



(1) 室温下, 将化合物 M041-1 (730 mg, 2.58 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入碳酸氢钠 (1.08 g, 12.9 mmol) 和戴斯-马丁氧化剂 (1.31 g, 3.09 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 2 小时。反应液过滤, 滤液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (15 mL), 然后用二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5/1~1/1) 得到化合物 403-1 (650 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 281.0$ 。

(2) 室温下, 将锌粉 (1.39 g, 21.35 mmol) 分散于无水四氢呋喃 (20 mL) 中。在氮气的氛围

中, 加入三甲基氯硅烷 (230 mg, 2.13 mmol)。反应液在室温下搅拌 5 分钟, 然后升温至 45°C, 缓慢滴加二氟溴乙酸乙酯 (2.60 g, 12.81 mmol)。滴加完成后, 反应液继续在 45°C 搅拌 0.5 小时, 冷却到室温后静置。取上清液, 在室温下缓慢滴加到化合物 403-1 (1.2 g, 4.27 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液中。滴加完成后, 反应液升温到 75°C 搅拌 0.5 小时。反应液降温到 0°C, 加冰水 (40 mL) 稀释, 然后用稀盐酸 (1M) 调节到 pH=3-4。水相用乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和氯化钠水溶液 (50 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 分离纯化得化合物 403-2 (1.0 g)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 405.00。

(3)室温下, 将化合物 403-2 (1.00 g, 2.47 mmol) 溶解在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 依次加入 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (1.50 g, 9.90 mmol) 和二硫化碳 (1.88 g, 24.75 mmol)。在氮气氛围中, 反应液在室温下搅拌 1 小时, 然后加入碘甲烷 (3.50 g, 24.75 mmol)。反应液继续在室温下搅拌 1 小时。反应液加水 (30 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 洗涤, 用饱和的氯化钠水溶液 (30 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得化合物 403-3 (1.2 g, 粗品)。LC-MS $[M+H]^+$ = 496.90。

(4)室温下, 将化合物 403-3 (1.2 g, 粗品) 溶解于甲苯 (5 mL), 加入三正丁基锡氢 (1.40 g, 4.84 mmol)、偶氮二异丁腈 (79 mg, 0.48 mmol)。在氮气的氛围中, 反应液升温到 90°C 下搅拌反应 1.5 小时。反应液降温到室温后, 减压浓缩得到化合物 403-4 (2.0 g, 粗品)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 389.00。

(5)室温下, 将化合物 403-4 (2.0 g, 粗品) 溶解于甲醇 (10 mL) 和水 (3 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (509 mg, 12.12 mmol)。反应液在室温下搅拌 1 小时。反应液减压浓缩。残留物加水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取。合并的水相用稀盐酸 (1M) 调节至 pH=3-4, 然后用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和氯化钠水溶液 (30 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得化合物 403-5 (700 mg, 粗品)。LC-MS $[M+H]^+$ = 360.95。

(6)室温下, 将化合物 403-5 (240 mg, 0.660 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL), 加入(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (301 mg, 0.790 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (256 mg, 1.98 mmol) 和 *N*-甲基-1-丁胺 (69.0 mg, 0.790 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。向反应液中加入水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 分离纯化, 得到化合物 403-6 (150 mg)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 432.00。

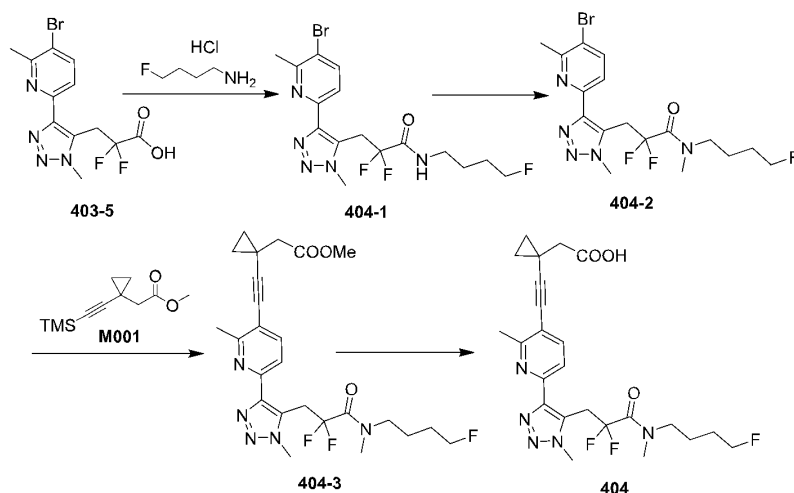
(7)室温下, 将化合物 M001 (184 mg, 0.880 mmol) 加入四丁基氟化铵的四氢呋喃 (1M, 1 mL) 溶液中, 反应液在室温下搅拌反应 30 分钟。反应液中加入 2-甲基四氢呋喃 (1 mL) 和水 (1 mL), 有机相依次用水 (1 mL) 和饱和食盐水 (0.5 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤。滤液加入到含有化合物 403-6 (150 mg, 0.350 mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯 (24.6 mg, 0.0350 mmol)、碘化亚铜 (6.67 mg, 0.0350 mmol)、三乙胺 (106 mg, 1.05 mmol) 和碳酸钾 (96.8 mg, 0.700 mmol) 的四氢呋喃溶液 (1 mL) 中。在氮气氛围中, 反应液加热到 80°C 反应 2 小时。反应液冷却到室温, 加入水 (3 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (2 mL×2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (3 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 分离纯化得到化合物 403-

7 (130 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=488.10$ 。

(8)室温下, 将化合物 403-7 (110 mg, 0.230 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (6 mL), 加入浓盐酸 (252 mg, 6.90 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 16 小时。向反应液中加入食盐水 (5 mL), 用乙酸乙酯 (3 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤。无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经高效液相色谱 (0.1%盐酸条件) 制备分离, 减压浓缩, 冷冻干燥得到化合物 403 的盐酸盐 (36.3 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=474.15$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.30–3.21 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.50–2.48 (m, 3H), 2.45 (s, 2H), 1.50–1.30 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 0.98–0.90 (m, 2H), 0.82 (m, 3H)。

实施例 88 2-(1-((6-(5-(2,2-二氟-3-((4-氟丁基)(甲基)氨基)-3-氧代丙基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 404) 的盐酸盐的制备



化合物 404 的制备参考实施例 87 中化合物 403 的制备方法, 需要将其中的中间体化合物 403-6 换成中间体化合物 404-2, 得到化合物 404 的盐酸盐 (10.1 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=492.15$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 2.89 (d, $J = 85.2$ Hz, 3H), 2.52 (d, $J = 10.4$ Hz, 4H), 2.45 (s, 2H), 1.99–1.55 (m, 6H), 1.05 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 0.95 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)。

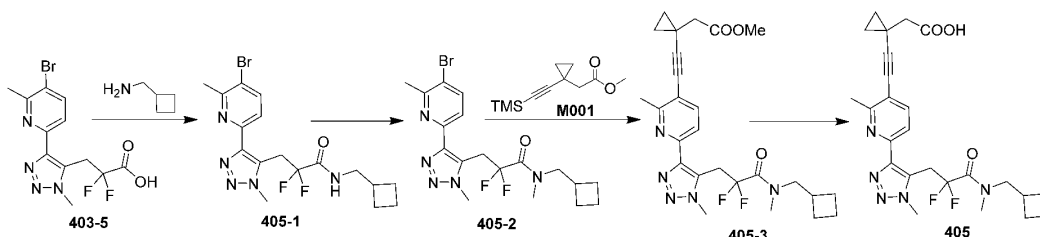
其中, 中间体化合物 404-2 的制备方法如下:

(1) 室温下, 将化合物 403-5 (200 mg, 0.550 mmol) 溶解在二氯甲烷 (4 mL) 中, 加入 1-丙基磷酸酐 (525 mg, 0.830 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (213 mg, 1.65 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 0.5 小时, 然后加入 4-氟丁-1-胺盐酸盐 (65.0 mg, 0.720 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。向反应液中加入水 (5 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (3 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 分离纯化, 得到化合物 404-1 (190 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=435.90$ 。

(2) 室温下, 将化合物 404-1 (190 mg, 0.440 mmol) 溶解在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加

入碳酸铯 (1.43 g, 4.40 mmol) 和碘甲烷 (312 mg, 2.2 mmol)。反应液在室温下继续搅拌反应 16 小时。反应液加入水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 分离纯化, 得到化合物 404-2 (110 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=447.95$ 。

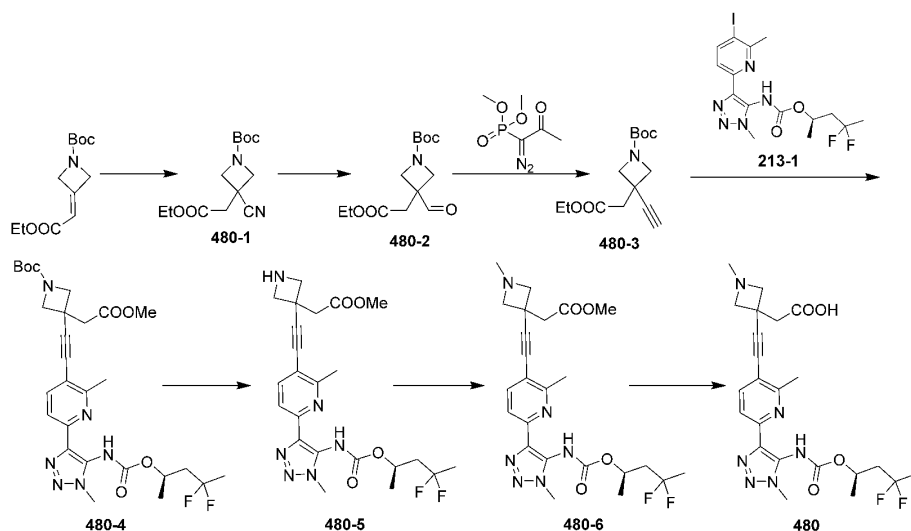
实施例 89 2-(1-((6-(5-(3-((环丁基甲基)((甲基)氨基)-2,2-二氟-3-氧代丙基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)环丙基)乙酸 (化合物 405) 的盐酸盐的制备



化合物 405 的制备参考实施例 88 中化合物 404 的制备方法, 需要将其中的原料 4-氟丁-1-胺盐酸盐换成环丁基甲胺, 得到化合物 405 的盐酸盐 (52.6 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=486.15$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 2.89 (d, $J = 85.2$ Hz, 3H), 2.52 (d, $J = 10.4$ Hz, 4H), 2.45 (s, 2H), 1.99 – 1.55 (m, 6H), 1.05 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 0.95 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)。

实施例 90 (R)-2-(3-((6-(5-(((4,4-二氟戊-2-基)氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)-1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙酸 (化合物 480) 的制备



(1) 室温下, 将三甲基氟硅烷 (1.6 g, 16.58 mmol) 加入四丁基氟化铵 (4.3 g, 16.58 mmol) 中, 反应液在室温搅拌 0.5 小时后, 加入 3-(2-乙氧基-2-氧代亚乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (2.0 g, 8.29 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液。反应液升温到 50 °C 继续搅拌反应 3 小时。反应液降温到室温后, 倒入水 (50 mL) 中稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 纯化得到化合物 480-1 (2.2 g)。LC-MS

$[M+H]^+=269.14$ 。

(2) 室温下, 将化合物 480-1 (1.3 g, 4.85 mmol) 溶于吡啶 (20 mL)、冰乙酸 (10 mL) 和水 (10 mL) 中, 加入雷尼镍 (285 mg, 4.85 mmol)。反应液升温到 60 °C 搅拌 4 小时。反应液降温到室温, 乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 然后依次用稀盐酸 (30 mL×3)、饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL×3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 480-2 (640 mg)。LC-MS $[M+H]^+=271.14$ 。

(3) 室温下, 将(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯 (680 mg, 3.54 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 反应液冷却到 0 °C, 加入碳酸钾 (815 mg, 5.90 mmol)。反应液升温到室温搅拌 0.5 小时。然后加入化合物 480-2 (640 mg, 2.36 mmol)。反应液继续在室温下搅拌反应 2 小时。反应液倒入水 (50 mL) 中, 用二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 得到化合物 480-3 (320 mg)。LC-MS $[M+H]^+=268.15$ 。

(4) 室温下, 将化合物 213-1 (220 mg, 0.47 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL), 加入化合物 480-3 (238 mg, 0.94 mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯 (66 mg, 0.09 mmol)、碘化亚铜 (18 mg, 0.09 mmol)、碳酸钾 (130 mg, 0.94 mmol) 和三乙胺 (285 mg, 2.82 mmol)。在氮气氛围中, 反应液升温到 50 °C 搅拌 2 小时。反应液降温到室温后倒入水 (30 mL) 中稀释, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 得到化合物 480-4 (260 mg)。LCMS: $[M+H]^+=591.25$ 。

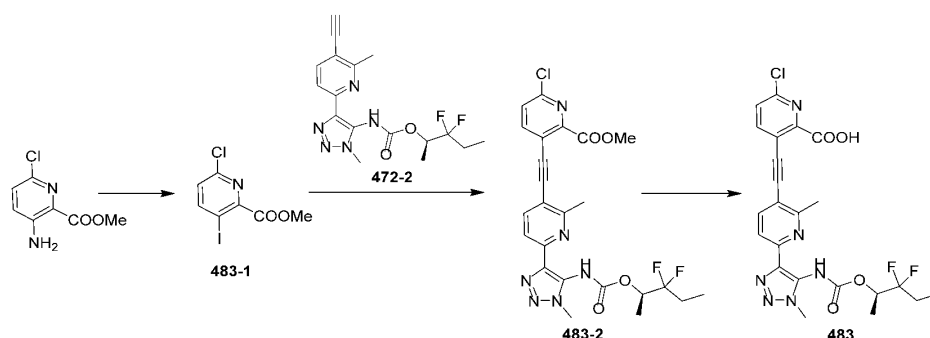
(5) 室温下, 将化合物 480-4 (250 mg, 0.42 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 缓慢加入三氟乙酸 (5 mL)。反应液在室温搅拌 1 小时。反应液减压浓缩除去三氟乙酸, 残留物加入水 (10 mL) 溶解, 溶液用饱和碳酸氢钠溶液调节至 pH=8~9, 然后用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物 480-5 (180 mg)。LCMS: $[M+H]^+=491.20$ 。

(6) 室温下, 将化合物 480-5 (150 mg, 0.31 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 加入甲醛 (74 mg, 0.91 mmol, 37% 的水溶液) 和醋酸硼氢化钠 (394 mg, 1.86 mmol)。反应液在室温搅拌 0.5 小时。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (20 mL) 中, 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 得到化合物 480-6 (150 mg)。LCMS: $[M+H]^+=505.20$ 。

(7) 室温下, 将化合物 480-6 (180 mg, 0.36 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 和水 (3 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (45 mg, 1.08 mmol)。反应液在室温搅拌 1 小时。反应液加水 (10 mL) 稀释后, 减压浓缩除去甲醇, 残留物用二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取。合并的水相用稀盐酸 (1M) 调节至 pH=3~4, 然后用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经高效液相色谱纯化 (0.1% 氨水体系), 冷冻干燥得到化合物 480 (75.7 mg)。LCMS: $[M+H]^+=491.20$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 7.70 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 4.96 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.26 - 3.25 (m, 4H), 2.53 - 2.51 (m, 5H), 2.19 - 2.04 (m, 5H), 1.57 (t, J = 18.0 Hz, 3H), 1.19 (s, 3H)。

实施例 91 (R)-6-氯-3-((6-(5-(((3,3-二氟戊-2-基)氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙炔基)吡啶甲酸 (化合物 483) 的制备



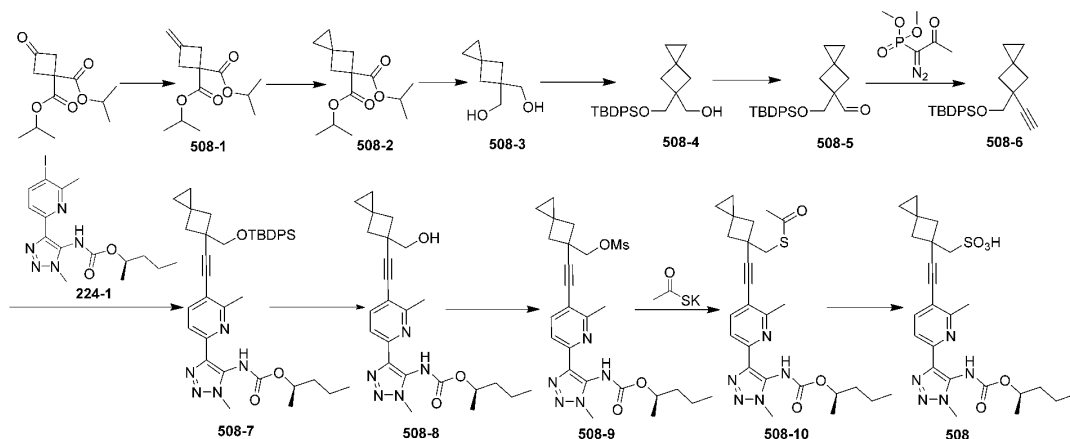
化合物 483 的制备参考实施例 81 化合物 472 的制备方法, 需要将其中的原料 2-溴烟酸甲酯换成化合物 483-1 (167 mg, 0.56 mmol), 得到化合物 483 (31.5 mg)。LCMS: $[M+H]^+ = 519.10$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.94 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.52 – 1.08 (m, 4H), 0.94 (s, 3H)。

其中, 化合物 483-1 的制备方法如下:

室温下, 将 3-氨基-6-氯吡啶-2-羧酸甲酯 (200 mg, 1.07 mmol) 溶于盐酸 (2 mL, 6 M), 反应液降温到 0°C , 加入亚硝酸钠 (96 mg, 1.39 mmol)。反应液升至室温搅拌 2 小时。然后将反应液在 60°C 下滴加到碘化钾 (213 mg, 1.28 mmol) 的水 (6 mL) 溶液中。反应液在 60°C 搅拌 0.5 小时。反应液降温到室温, 倒入水 (10 mL) 中稀释, 用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 纯化得到化合物 483-1 (240 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 297.85$ 。

实施例 92 (R)-(5-((2-甲基-6-(1-甲基-5-(((戊烷-2-氧基)羰基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)乙炔基)螺[2.3]己烷-5-基)甲磺酸 (化合物 508) 的制备



化合物 508 的制备参考实施例 85 化合物 190 的制备方法, 需要将其中的原料 1,1-环丙烷二甲醇替换成化合物 508-3, 得到化合物 508 (56.8 mg)。LCMS: $[M+H]^+ = 502.05$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.57 (s, 1H), 7.86 – 7.68 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.00 – 2.96 (m, 2H), 2.66 – 2.58 (m, 5H), 2.36 – 2.34 (m, 2H), 1.51 – 0.82 (m, 10H), 0.47 – 0.38 (m, 4H)。

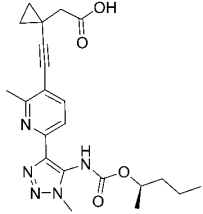
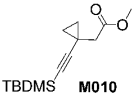
其中，化合物 508-3 的制备方法如下：

(1) 室温下，将甲基三苯基溴化磷（23 g, 64.4 mmol）溶于四氢呋喃（140 mL）中，在氮气氛围中，反应液降温至 0℃，缓慢滴加叔丁醇钾的四氢呋喃溶液（1.0M, 64.4 mL, 64.4 mmol）。反应液在室温下搅拌反应 1 小时，滴加 3-氧代环丁烷-1,1-二羧酸,二异丙酯（12 g, 49.5 mmol）的四氢呋喃（60 mL）溶液，反应升温到室温后搅拌反应 1 小时。将反应液缓慢加入饱和氯化铵水溶液（30 mL）中淬灭，用乙酸乙酯（30 mL×2）萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩，残留物经硅胶柱色谱纯化（石油醚/乙酸乙酯=10/1）得到化合物 508-1（9.6 g）。LCMS: $[M+H]^+ = 241.00$ 。

(2) 室温下，将二乙基锌（13.7g, 111.1 mmol，1.0M 四氢呋喃溶液）溶于二氯甲烷（100 mL），在氮气氛围中，反应液降温到 0℃，缓慢滴加三氟乙酸（12.7 g, 111.1 mmol）的二氯甲烷（20 mL）溶液。滴加完毕后，反应液在 0℃搅拌 30 分钟后，再缓慢滴加二碘甲烷（11.9 g, 117.44 mmol）的二氯甲烷（20 mL）溶液，反应液在 0℃继续搅拌 1 小时后，再加入化合物 508-1（8.9 g, 37.1 mmol）的二氯甲烷（20 mL）溶液。滴加完毕后，反应液升温到室温搅拌反应 16 小时。将反应液缓慢加入饱和氯化铵水溶液（100 mL）中，用二氯甲烷（100 mL）萃取，有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩，残留物经硅胶柱色谱纯化（石油醚/乙酸乙酯=10/1）得到化合物 508-2（14.1 g，粗品）。LCMS: $[M+H]^+ = 255.05$ 。

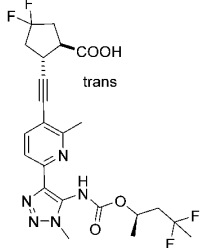
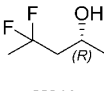
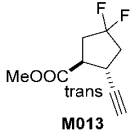
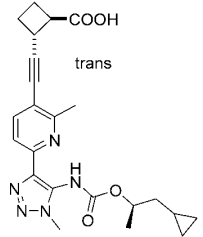
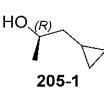
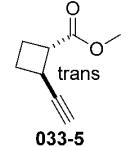
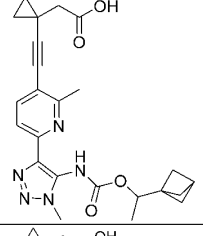
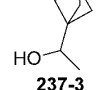
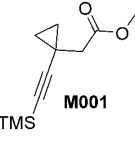
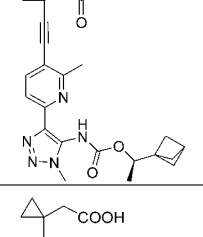
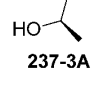
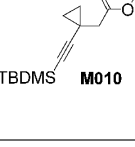
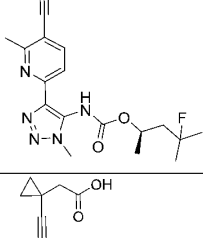
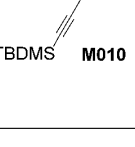
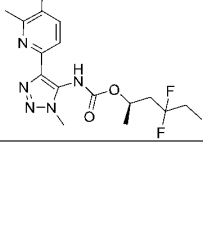
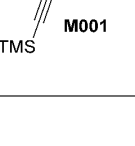
(3) 室温下，将四氢铝锂（2.9 g, 76.7 mmol）溶于四氢呋喃（130 mL）中，在氮气氛围中，反应液降温到 0℃，加入化合物 508-2（13 g, 51.1 mmol）的四氢呋喃（50 mL）溶液。滴加完成后，反应液升温到室温搅拌 16 小时。反应液依次缓慢加入水（5 mL）、50%的氢氧化钠水溶液（2 mL）、水（10 mL），硅藻土过滤，用乙酸乙酯（30 mL）淋洗滤饼，滤液加水（50 mL）稀释，用乙酸乙酯（100 mL）萃取，有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩，残留物经硅胶柱色谱纯化（石油醚/乙酸乙酯=0/1）得到化合物 508-3（3 g）。LCMS: $[M+H]^+ = 143.20$ 。

参考上述实施例 8、实施例 10、实施例 13、实施例 23、实施例 27、实施例 33、实施例 43、实施例 45、实施例 50、实施例 64、实施例 73 等实施例的制备方法制备下表中的化合物。以参考实施例 8 为例，需要将实施例 8 中的环丙基甲基甲醇换成下表中对应的反应物 1，将其中的化合物 M001 换成下表中对应的反应物 2：

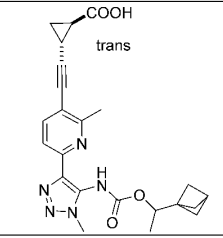
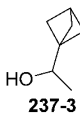
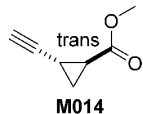
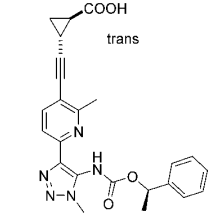
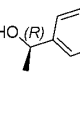
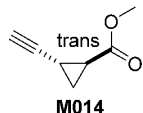
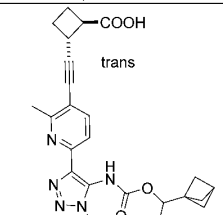
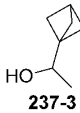
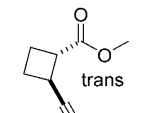
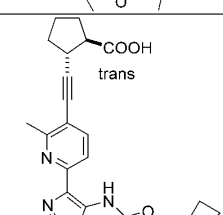
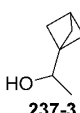
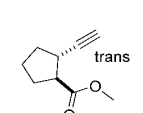
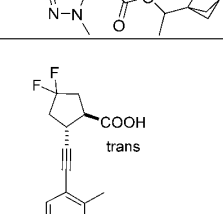
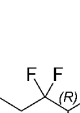
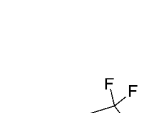
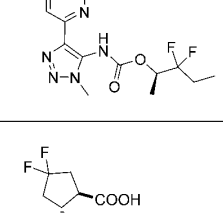
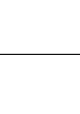
编号	化合物结构	反应物 1	反应物 2	表征
010-A				LC-MS: $[M+H]^+ = 426.15$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.23 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 1.30-1.23 (m, 5H), 1.07-1.04 (m, 2H), 0.96-0.94 (m, 2H), 0.84 (s, 3H)。

053				LC-MS: $[M+H]^+ = 480.15$ 。 包含一对反式异构体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 9.76 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.37 (d, $J = 44.0$ Hz, 4H), 5.98 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.78 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.20 (m, 3H), 1.19 – 1.13 (m, 1H), 1.02 – 0.94 (m, 1H)。
081				LC-MS: $[M+H]^+ = 460.15$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.59 – 4.46 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.19 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 2.02 – 1.90 (m, 1H), 1.64 – 1.54 (m, 1H), 1.47 – 1.35 (m, 1H), 1.29 – 1.23 (m, 3H), 0.95 – 0.88 (m, 4H)。
088				LC-MS: $[M+H]^+ = 538.18$ 。 含顺反异构体。
123				LC-MS: $[M+H]^+ = 424.15$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.22 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.88 (s, 4H), 2.52 (s, 5H), 2.46 (s, 3H), 1.83 (m, 8H), 1.06 (m, 3H), 0.95 (m, 3H)。
207'				LC-MS: $[M+H]^+ = 462.05$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.04 – 4.91 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.51 (s, 2H), 2.26 (s, 2H), 2.05 – 1.78 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.96 – 0.88 (m, 7H)。
223				LC-MS $[M+H]^+ = 497.05$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.72 – 7.61 (m, 3H), 5.77 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.39 – 2.38 (m, 5H), 1.43 (s, 3H), 1.01 (s, 2H), 0.93 (s, 2H)。

225				LC-MS $[M+H]^+ = 500.20$.
225-B				LC-MS: $[M+H]^+ = 500.15$. 包含一对反式异构体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (s, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.51 – 3.42 (m, 2H), 3.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.76 – 2.58 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.41 – 2.23 (m, 2H), 1.90 – 1.35 (m, 6H), 1.33 – 0.95 (m, 3H).
226				LC-MS: $[M+H]^+ = 510.20$. 包含一对反式异构体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (s, 2H), 7.29 (s, 5H), 5.73 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.50 – 3.43 (m, 1H), 3.15 – 3.08 (m, 1H), 2.72 – 2.55 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.38 – 2.24 (m, 2H), 1.50 (s, 1H).
242				LC-MS: $[M+H]^+ = 488.20$
243				LC-MS: $[M+H]^+ = 412.15$ 包含一对反式异构体。 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1H), 7.72 (q, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.70 – 1.67 (m, 1H), 1.61 – 1.59 (m, 1H), 1.43 – 0.98 (m, 7H), 0.95 – 0.66 (m, 5H).
245				LC-MS: $[M+H]^+ = 476.15$. 包含一对反式异构体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.65 (s, 1H), 7.83 – 7.67 (m, 2H), 4.98 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.44 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.19 – 3.13 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.35 – 2.14 (m, 2H), 2.14 – 1.96 (m, 4H), 1.83 (s, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

247				LC-MS: $[M+H]^+ = 512.20$. 包含一对反式异构体。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.50 – 3.43 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.72 – 2.57 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.46 – 2.13 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。
248				LC-MS: $[M+H]^+ = 438.15$. 包含一对反式异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.48 – 3.42 (m, 1H), 3.23 – 3.18 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.26 – 2.06 (m, 4H), 1.40 – 0.13 (m, 10H)。
260				LC-MS: $[M+H]^+ = 450.05$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 – 7.63 (m, 2H), 4.73 – 4.59 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.60 – 2.51 (m, 3H), 2.32 – 2.18 (m, 2H), 1.75 – 1.59 (m, 6H), 1.32 – 0.76 (m, 8H)。
260-B				LC-MS: $[M+H]^+ = 450.15$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.23 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.23 – 0.80 (m, 8H)。
263				LC-MS: $[M+H]^+ = 458.2$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (s, 1H), 7.69 (q, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.91 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.42 (s, 2H), 2.13 – 1.53 (m, 2H), 1.48 – 1.06 (m, 9H), 1.02 (dd, $J = 6.6, 4.4$ Hz, 2H), 0.92 (dd, $J = 6.6, 4.4$ Hz, 2H)。
264				LC-MS: $[M+H]^+ = 476.15$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 – 7.68 (m, 2H), 4.98 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.09 (s, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.23 (s, 2H), 1.02 – 0.99 (m, 2H), 0.98 – 0.91 (m, 2H), 0.87 (s, 3H)。

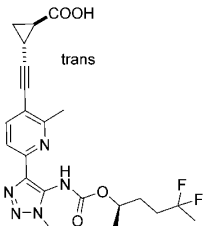
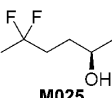
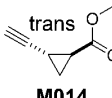
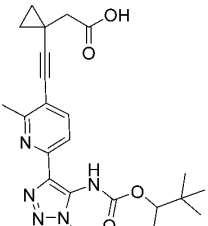
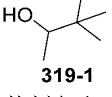
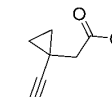
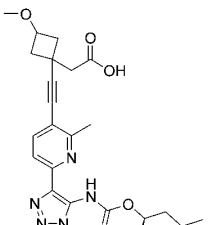
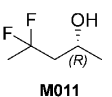
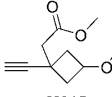
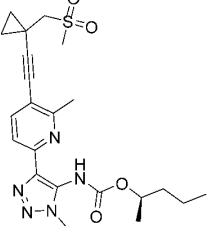
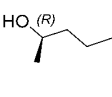
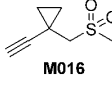
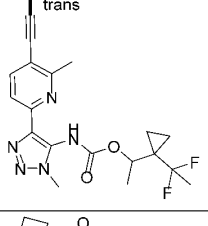
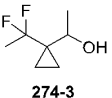
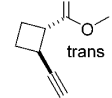
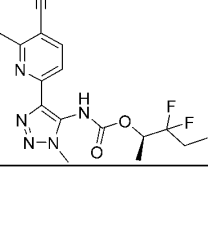
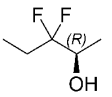
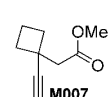
288				LC-MS $[M+H]^+ = 493.05$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.74-7.64 (m, 3H), 5.83 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 5H), 1.45 (s, 3H), 1.01 (s, 2H), 0.95 (s, 2H)。
289				LC-MS: $[M+H]^+ = 424.10$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 18.0, 8.0$ Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.37 – 2.33 (m, 2H), 2.03 – 1.67 (m, 7H), 1.36 – 1.25 (m, 2H), 1.05 (s, 3H)。
290				LC-MS: $[M+H]^+ = 426.10$ 。 包含一对反式异构体。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (s, 1H), 7.70 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.76 – 4.71 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.67 – 1.62 (m, 1H), 1.59 – 1.46 (m, 2H), 1.36 (s, 1H), 1.24 – 1.04 (m, 5H), 0.90 – 0.73 (m, 7H)。
291				LC-MS: $[M+H]^+ = 448.15$ 。 包含一对反式异构体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.09 – 2.03 (m, 1H), 2.01 – 1.95 (m, 1H), 1.60 (s, 4H), 1.41 – 1.29 (m, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.16 (s, 2H)。
292				LC-MS: $[M+H]^+ = 424.15$ 。 包含一对反式异构体。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 1.46 – 1.03 (m, 7H), 0.63 (s, 1H), 0.35 (s, 2H), 0.00 (s, 2H)。
293				LC-MS: $[M+H]^+ = 444.15$ 。 包含一对反式异构体。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (s, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.94 – 1.70 (m, 2H), 1.68 – 1.50 (m, 2H), 1.37 – 1.15 (m, 8H), 1.10 – 0.81 (m, 3H)。

294				LC-MS: $[M+H]^+ = 436.10$ 。
295				LC-MS: $[M+H]^+ = 446.20$ 包含一对反式异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.29 (s, 5H), 5.72 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.47 (s, 2H), 1.33 - 1.19 (m, 3H)。
296				LC-MS: $[M+H]^+ = 450.20$ 。
297				LC-MS: $[M+H]^+ = 464.15$ 。
298				LC-MS: $[M+H]^+ = 512.15$ 。 包含一对反式异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.86 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.99 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.46 (dd, $J = 12.0, 8.0$ Hz, 2H), 3.14 (dd, $J = 12.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.77 - 2.58 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.41 - 2.23 (m, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.50 - 1.15 (m, 3H), 1.10 - 0.78 (m, 3H)。
299				LC-MS: $[M+H]^+ = 490.20$ 。 包含一对反式异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.46 (dd, $J = 12.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 1.34 (s, 2H), 1.18 (s, 4H), 0.83 (s, 7H)。

300				LC-MS: $[M+H]^+ = 444.05$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 6.0, 5.6$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.18 (s, 2H), 1.77 – 1.68 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.31 – 1.07 (m, 6H), 0.97 – 0.75 (m, 6H).
301				LC-MS: $[M+H]^+ = 412.10$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.43 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.01 (s, 4H), 3.88 (s, 6H), 2.51 (s, 9H), 2.45 (s, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.05 (m, 4H), 0.95 (m, 4H), 0.83 (s, 5H).
302				LC-MS $[M+H]^+ = 438.10$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.73 – 7.67 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (s, 2H), 1.51 – 1.18 (m, 5H), 1.03 – 0.97 (m, 2H), 0.94 – 0.91 (m, 2H), 0.62 (s, 1H), 0.34 (s, 2H), -0.01 (s, 2H).
303				LC-MS: $[M+H]^+ = 444.00$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.68 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.85 – 4.44 (m, 1H), 4.34 – 4.03 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 1.63 – 1.20 (m, 4H), 1.10 – 1.02 (m, 2H), 0.98 – 0.93 (m, 2H), 0.86 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H).
304				LC-MS: $[M+H]^+ = 476.15$. 包含一对反式异构体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.77 (dd, $J = 4.0, 8.0$ Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.46 (dd, $J = 4.0, 4.0$ Hz, 2H), 3.00 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.69 – 2.60 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.37 – 2.22 (m, 2H), 1.37 (s, 2H), 1.23 (s, 4H), 0.85 (s, 4H).
305				LC-MS: $[M+H]^+ = 440.15$. 包含一对反式异构体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.37 (s, 1H), 7.82 – 7.65 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.14 (dd, $J = 15.6, 7.8$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 16.2, 8.2$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.12 – 1.96 (m, 2H), 1.77 – 1.62 (m, 4H), 1.53 – 0.95 (m, 7H), 0.81 (s, 3H).

306				LC-MS: $[M+H]^+ = 458.15$ 。 包含一对反式异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (s, 1H), 7.77 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.49 – 3.40 (m, 1H), 3.22 – 3.10 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.26 – 2.02 (m, 4H), 1.95 – 1.60 (m, 2H), 1.39 – 1.08 (m, 9H)。
307				LC-MS: $[M+H]^+ = 476.20$ 。 包含一对反式异构体。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.10 – 4.96 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.83 – 2.74 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.30 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 2.14 – 1.89 (m, 4H), 1.59 (s, 1H), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 6.4$ Hz, 6H)。
308				LC-MS: $[M+H]^+ = 440.20$ 。 包含一对反式异构体。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.43 – 3.41 (m, 1H), 3.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.27 – 2.17 (m, 1H), 2.15 – 1.98 (m, 3H), 1.75 – 0.96 (m, 6H), 0.89 (s, 6H)。
309				LC-MS: $[M+H]^+ = 460.15$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 – 7.73 (m, 2H), 7.29 (s, 5H), 5.73 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.23 – 2.10 (m, 2H), 2.10 – 2.06 (m, 3H), 1.48 (s, 3H)。
310				LC-MS: $[M+H]^+ = 426.10$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.22 – 0.67 (m, 13H)。
311				LC-MS: $[M+H]^+ = 462.05$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 (s, 2H), 5.16 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 2.35 – 2.02 (m, 2H), 1.61 (t, $J = 18.4$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.13 – 1.08 (m, 2H), 1.00 – 0.95 (m, 2H)。

312				LC-MS: $[M+H]^+ = 474.10$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H), 7.76 – 7.52 (m, 2H), 4.34 – 4.17 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.53 – 2.43 (m, 3H), 2.43 (s, 2H), 1.47 – 0.78 (m, 11H), 0.67 – 0.01 m, 3H).
313				LC-MS: $[M+H]^+ = 440.10$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H), 7.71 (q, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.42 (s, 2H), 1.70 – 1.33 (m, 2H), 1.32 – 1.07 (m, 7H), 1.05 – 0.99 (m, 2H), 0.96 – 0.91 (m, 2H), 0.81 (s, 3H).
314				LC-MS: $[M+H]^+ = 476.25$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.50 – 2.47 (m, 3H), 2.42 (s, 2H), 2.09 – 1.34 (m, 7H), 1.30 – 1.06 (m, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.93 (m, 2H).
315				LC-MS: $[M+H]^+ = 458.20$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.76 – 4.49 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.18 (s, 2H), 1.57 (d, $J = 25.6$ Hz, 4H), 1.24 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 1.21 – 1.10 (m, 4H), 0.97 – 0.91 (m, 2H), 0.91 – 0.85 (m, 2H).
316				LC-MS: $[M+H]^+ = 458.20$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 – 7.68 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 1.75 – 1.53 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.05 – 1.03 (m, 2H), 0.96 – 0.93 (m, 2H), 0.85 (s, 3H).
317				LC-MS: $[M+H]^+ = 480.20$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.83 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 2.36 – 1.94 (m, 5H), 1.77 – 1.58 (m, 2H), 1.23 (s, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.94 (p, $J = 5.2$ Hz, 2H), 0.89 – 0.85 (m, 2H).

318		 M025	 M014	LC-MS: $[M+H]^+ = 462.20$ 。 包含一对反式异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (s, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.09 – 2.03 (m, 1H), 1.99 – 1.95 (m, 1H), 1.55 – 1.23 (m, 12H)。
319		 319-1 其制备参考实施例 23 中化合物 023-1 的制备方法	 M001	LC-MS: $[M+H]^+ = 440.15$ 。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 2H), 4.47 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 1.39-1.10 (m, 2H), 1.05 (dd, $J = 4.0, 4.0$ Hz, 3H), 1.03 – 0.95 (m, 2H), 0.92 (dd, $J = 4.0, 4.0$ Hz, 9H)。
320		 M011	 M015	LC-MS: $[M+H]^+ = 506.20$ 。 包含顺反异构体。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.78 – 7.71 (m, 2H), 4.99 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.12 – 3.95 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 2.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 2.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.27 – 2.19 (m, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.75 (s, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)。
321		 M016	 M016	LC-MS: $[M+H]^+ = 460.20$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.45 – 0.83 (m, 14H)。
322		 274-3	 033-5	LC-MS: $[M+H]^+ = 488.15$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.45 (dd, $J = 16.8, 8.4$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 17.6, 9.0$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.27 – 2.19 (m, 1H), 2.13 – 2.01 (m, 3H), 1.86 – 1.47 (m, 2H), 1.36 – 0.94 (m, 4H), 0.89 – 0.45 (m, 4H)。
323		 207-4	 M007	LC-MS: $[M+H]^+ = 476.15$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.36 – 2.29 (m, 2H), 2.26 – 2.19 (m, 2H), 2.10 – 1.79 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

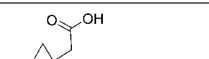
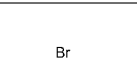
324				LC-MS: $[M+H]^+ = 476.20$ 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.33–6.96 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.36–2.17 (m, 5H), 2.11–1.88 (m, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)。
325				LC-MS: $[M+H]^+ = 440.15$ 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.15 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.75–7.68 (m, 2H), 4.68 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.67 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.36–2.18 (m, 4H), 2.08–1.89 (m, 2H), 1.46–1.13 (m, 7H), 0.80 (s, 3H)。
399				LCMS: $[M+H]^+ = 470.20$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80–7.72 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.51 (s, 2H), 1.84 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.75–1.62 (m, 2H), 1.46–1.13 (m, 7H), 0.81 (s, 3H)。
402				LC-MS: $[M+H]^+ = 474.10$ 。 包含一对反式异构体。 $^1HNMR(400MHz, DMSO-d_6)$ δ 89.63 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.29 (s, 5H), 5.73 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.19–3.14 (m, 1H), 2.78 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.18–1.95 (m, 2H), 1.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 1.36 (s, 3H)。
414				LCMS: $[M+1]^+ = 466.00$ 。 包含一对对映异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.72 (dd, $J = 18.8, 8.0$ Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.64 (d, $J = 18.0$ Hz, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.06–1.99 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.04 (s, 2H), 0.95 (s, 2H)。
427				LC-MS: $[M+H]^+ = 484.20$ 。 包含顺反异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 7.77–7.73 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.20–4.05 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.39–3.33 (m, 3H), 2.70 (s, 2H), 2.66–2.60 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.17–2.10 (m, 2H), 1.27–1.05 (m, 9H), 0.85–0.83 (m, 3H)。

428				LC-MS: $[M+H]^+ = 508.20$ 。 包含顺反异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (s, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.19 – 4.04 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.40 – 3.31 (m, 2H), 2.73 – 2.60 (m, 4H), 2.54 (d, $J = 4.0$ Hz, 4H), 2.30 – 2.10 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.26 – 0.96 (m, 6H)。
429				LC-MS: $[M+H]^+ = 520.20$ 。 包含顺反异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.98 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.20 – 4.15 (m, 1H), 4.10 – 4.04 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.39 – 3.30 (m, 2H), 2.76 – 2.59 (m, 4H), 2.54 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 2.32 – 2.20 (m, 1H), 2.16 – 2.10 (m, 1H), 2.01 – 1.97 (m, 1H), 1.51 – 1.16 (m, 3H), 1.11 – 1.08 (m, 3H), 0.96 (s, 3H)。
430				LC-MS: $[M+H]^+ = 520.20$ 。 包含顺反异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.61 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.17 – 4.15 (m, 1H), 4.07 – 4.05 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.42 – 3.26 (m, 2H), 2.81 – 2.52 (m, 6H), 2.25 – 2.01 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.11 – 1.08 (m, 3H)。
431				LC-MS: $[M+H]^+ = 476.15$ 。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 7.82 – 7.70 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.98 (dd, $J = 4.0$, 12.0 Hz, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.71 – 0.96 (m, 2H), 0.83 (s, 3H)。
432				LC-MS: $[M+H]^+ = 500.15$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (s, 1H), 7.84 – 7.71 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.03 – 2.94 (m, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (s, 1H), 1.65 (s, 6H), 1.23 – 0.84 (m, 3H)。
447				LC-MS: $[M+H]^+ = 462.10$ 。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.75 (s, 2H), 1.41 – 1.31 (m, 3H), 1.29 – 1.06 (m, 4H), 1.00 (s, 2H), 0.84 (s, 3H)。

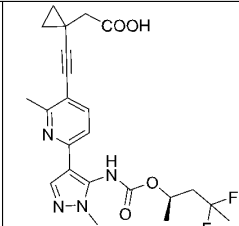
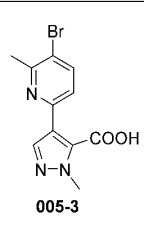
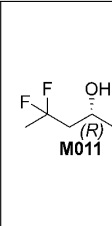
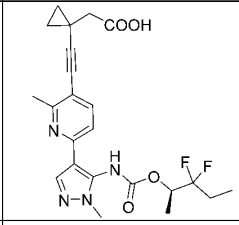
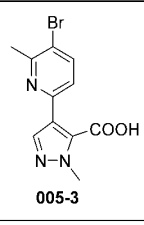
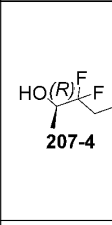
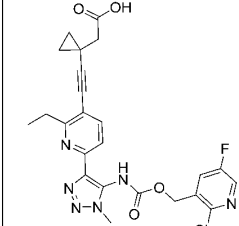
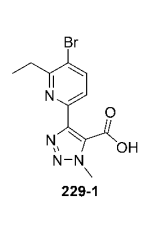
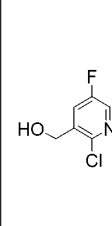
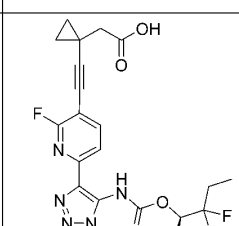
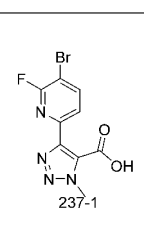
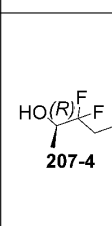
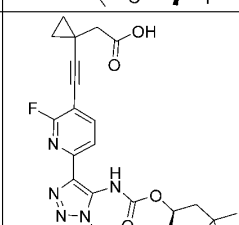
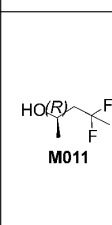
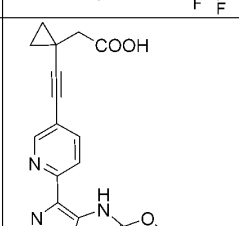
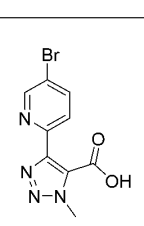
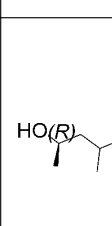
448				LC-MS: $[M+H]^+ = 502.15$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.63 (s, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 2H), 4.99 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.53 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.36 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.31 – 1.95 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.38 – 1.17 (m, 3H), 0.49 (s, 4H).
449				LC-MS: $[M+H]^+ = 502.20$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.55 – 2.52 (m, 5H), 2.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.16 – 1.82 (m, 2H), 1.33 – 1.23 (m, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.49 (s, 4H).
464				LC-MS: $[M+H]^+ = 504.20$. 包含顺反异构体。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.72 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (s, 5H), 5.73 (s, 1H), 4.01 – 3.92 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.70 – 2.63 (m, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32 – 2.17 (m, 2H), 1.58 – 1.19 (m, 3H).
465				LC-MS: $[M+H]^+ = 538.25$. 包含顺反异构体。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.80 (s, 1H), 7.79 – 7.24 (m, 6H), 5.99 (s, 1H), 4.09 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.16 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 2.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.67 – 2.61 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.29 – 2.10 (m, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.23 (s, 2H).
466				LC-MS: $[M+H]^+ = 522.25$. 包含顺反异构体。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.85 – 7.60 (m, 2H), 7.59 – 6.55 (m, 4H), 5.93 (s, 1H), 4.08 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 2.70 – 2.56 (m, 4H), 2.44 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 2.26 – 2.09 (m, 2H), 1.72 – 1.15 (m, 3H).
478				LCMS: $[M+1]^+ = 466.15$. 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.81 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.36 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.23 (s, 7H), 0.85 (s, 3H), 0.49 (s, 4H).

479			LCMS: $[M+H]^+ = 478.15$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.64 (dd, $J = 14.4, 5.6$ Hz, 4H), 3.84 (s, 3H), 2.61 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.22 - 1.99 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 3H), 1.28 - 1.14 (m, 3H).
481			LCMS: $[M+H]^+ = 506.15$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 - 3.78 (m, 2H), 3.69 - 3.64 (m, 2H), 2.54 - 2.52 (m, 5H), 1.99 - 1.83 (m, 4H), 1.68 - 1.64 (m, 2H), 1.29 - 1.21 (m, 3H), 0.94 (s, 3H).
509			LCMS: $[M+H]^+ = 524.20$. 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 7.78 - 7.76 (m, 2H), 4.97 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.78 (dd, $J = 16.8, 12.0$ Hz, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 5H), 2.36 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.31 - 1.21 (m, 3H), 0.99 - 0.96 (m, 3H), 0.56 - 0.49 (m, 2H), 0.46 - 0.39 (m, 2H).
510			LCMS: $[M+H]^+ = 488.20$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.94 (dd, $J = 12.0, 6.8$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 16.8, 12.0$ Hz, 1H), 2.66 - 2.48 (m, 4H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.42 - 1.13 (m, 6H), 0.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.81 (s, 3H), 0.57 - 0.48 (m, 1H), 0.46 - 0.36 (m, 1H).

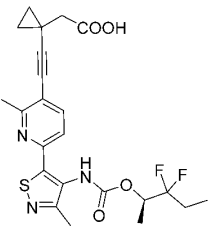
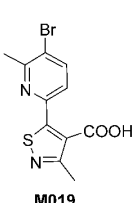
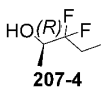
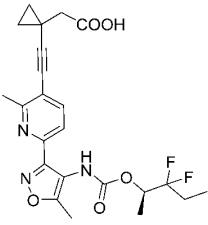
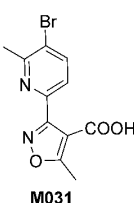
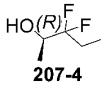
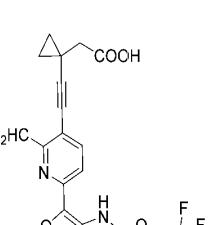
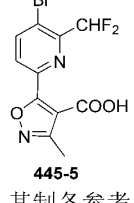
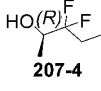
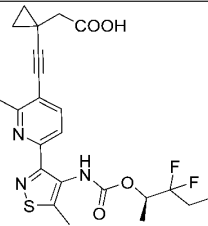
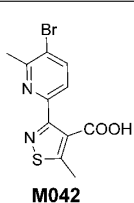
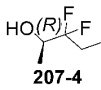
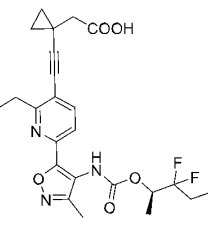
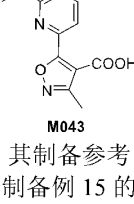
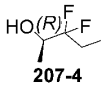
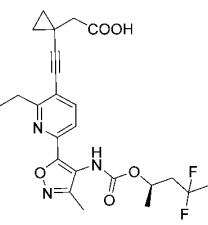
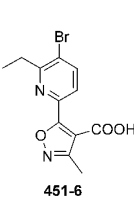
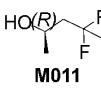
参考实施例 5、实施例 6、实施例 8、实施例 10、实施例 13、实施例 23、实施例 44、实施例 45、实施例 48、实施例 66 等实施例记载的制备方法制备下表中的化合物。以参考实施例 5 为例，需要将其中的化合物 005-3 换成下表中对应的反应物 1，将其中的原料(R)-1-(2-氯苯基)乙醇换成下表中对应的反应物 2：

编号	化合物结构	反应物 1	反应物 2	表征
229		 229-1	 023-1	LC-MS: $[M+H]^+ = 527.00$ 。

232				LC-MS: $[M+H]^+ = 476.20$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.50 (s, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 2H), 4.99 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.87 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 2H), 2.37 (s, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.23 (s, 8H), 0.97 (d, $J = 16.0$ Hz, 4H).
233				LC-MS: $[M+H]^+ = 476.15$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.4, 8.0$ Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.87 (dd, $J = 7.6, 7.2$ Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.18 – 1.63 (m, 2H), 1.50 – 1.15 (m, 6H), 1.16 – 1.00 (m, 3H), 0.95 (dd, $J = 4.0, 5.2$ Hz, 4H).
258				LC-MS: $[M+H]^+ = 488.15$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.19 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.62 – 2.54 (m, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.10 – 1.89 (m, 2H), 1.46 – 1.21 (m, 3H), 1.13 – 0.88 (m, 11H).
259				LC-MS: $[M+H]^+ = 488.15$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.87 – 7.58 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.62 – 2.54 (m, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.38 – 2.10 (m, 2H), 1.83 – 1.47 (m, 3H), 1.45 – 1.19 (m, 3H), 1.13 – 0.99 (m, 4H), 0.98 – 0.92 (m, 4H).
267				LC-MS $[M+H]^+ = 412.10$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 44.4, 8.0$ Hz, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 1.43 – 1.16 (m, 6H), 1.09 – 0.67 (m, 8H).
276				LC-MS: $[M+H]^+ = 462.15$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.79 – 0.92 (m, 12H).
277				LC-MS: $[M+H]^+ = 462.15$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.02 – 1.97 (m, 2H), 1.30 – 0.95 (m, 10H).

326				LC-MS: $[M+H]^+ = 461.15$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (s, 2H), 2.28 - 2.01 (m, 2H), 1.67 - 1.45 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.00 - 0.97 (m, 2H), 0.90 - 0.88 (m, 2H).
327				LC-MS: $[M+H]^+ = 461.15$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.71 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 2H), 2.02 - 1.79 (m, 2H), 1.36 - 1.15 (m, 3H), 1.02 - 0.78 (m, 7H).
328				LC-MS: $[M+H]^+ = 513.05$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.79 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.13 (dt, $J = 16.0$ Hz, 3H), 1.04 (dd, $J = 4.0, 4.0$ Hz, 2H), 0.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H).
329				LC-MS: $[M+H]^+ = 466.15$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.24 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.08 - 7.95 (m, 1H), 7.88 (dd, $J = 4.0, 4.0$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.44 - 1.18 (m, 3H), 1.07 (dd, $J = 4.0, 4.0$ Hz, 2H), 1.04 - 0.77 (m, 5H).
330				LC-MS: $[M+H]^+ = 466.20$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.06 (s, 2H), 0.96 (s, 2H).
331				LC-MS $[M+H]^+ = 426.10$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.17 (s, 2H), 1.59 (s, 1H), 1.43 (s, 1H), 1.26 - 1.21 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 0.94 - 0.82 (m, 10H).

332				LCMS: $[M+H]^+ = 462.20$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 2.03 - 1.76 (m, 2H), 1.32 - 1.60 (m, 3H), 0.92 - 0.78 (m, 7H).
333				LC-MS: $[M+H]^+ = 478.20$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.39 - 2.07 (m, 5H), 1.67 (t, $J = 18.6$ Hz, 2H), 1.41 - 1.21 (m, 3H), 1.06 (dd, $J = 6.4, 4.2$ Hz, 2H), 0.96 (dd, $J = 6.4, 4.2$ Hz, 2H).
334				LC-MS: $[M+H]^+ = 462.15$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.35 (d, $J = 1.6$ Hz, 5H), 2.19 (s, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 0.95 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H).
335				LC-MS: $[M+H]^+ = 480.15$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 51.2$ Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 2.43 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.02 - 1.82 (m, 2H), 1.32 - 1.20 (m, 3H), 1.07 - 1.05 (m, 2H), 1.00 - 0.83 (m, 5H).
383				LC-MS: $[M+H]^+ = 498.20$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.29 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 53.8$ Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.48 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.43 - 1.20 (m, 3H), 1.13 - 1.07 (m, 2H), 1.02 - 0.80 (m, 5H).
384				LC-MS: $[M+H]^+ = 480.15$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.29 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 2.15 - 1.74 (m, 2H), 1.43 - 1.15 (m, 3H), 1.11 - 1.06 (m, 2H), 1.04 - 0.82 (m, 5H).

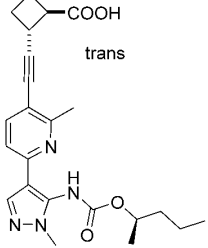
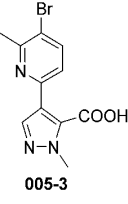
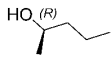
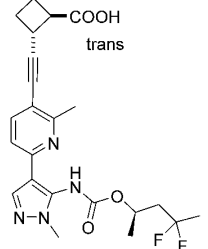
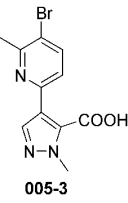
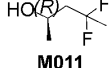
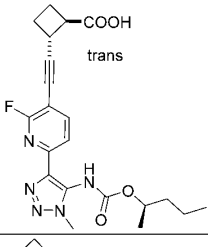
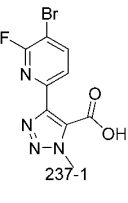
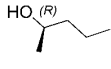
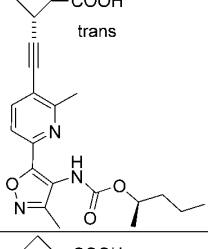
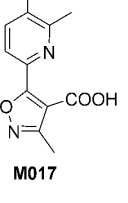
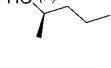
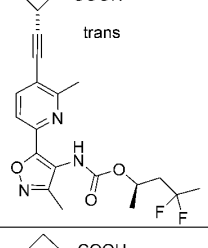
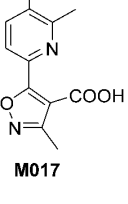
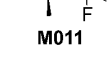
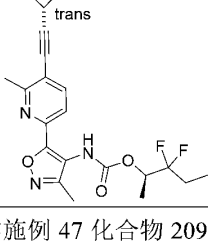
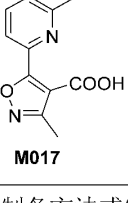
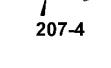
443		 M019	 207-4	LC-MS: $[M+H]^+ = 478.20$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.08 – 1.87 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 1.07 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.02 – 0.92 (m, 5H).
444		 M031	 207-4	LC-MS: $[M+H]^+ = 462.15$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.24 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.06 – 1.87 (m, 2H), 1.23 (s, 5H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).
445		 445-5 其制备参考 制备例 43 中 化合物 M041 的制备方法	 207-4	LC-MS: $[M+H]^+ = 498.15$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.28 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 53.6$ Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.10 – 1.07 (m, 2H), 0.97 – 0.88 (m, 5H).
450		 M042	 207-4	LC-MS: $[M+H]^+ = 478.15$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.90 (s, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.07 (m, 2H), 0.94 (m, 5H).
451		 M043 其制备参考 制备例 15 的 方法 (详见 制备例 45)	 207-4	LC-MS: $[M+H]^+ = 476.25$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 2.91 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.11 – 1.74 (m, 2H), 1.26 (m, 6H), 1.08 (m, 2H), 0.97 (m, 5H).
452		 451-6	 M011	LC-MS: $[M+H]^+ = 476.25$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 2.91 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.22 (d, $J = 10.8$ Hz, 5H), 1.62 (s, 3H), 1.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.07 (m, 2H), 0.97 (m, 2H).

453				LC-MS: $[M+H]^+ = 482.10$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 2.46 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.10 – 1.76 (m, 2H), 1.38 – 1.09 (m, 3H), 1.09 – 1.02 (m, 2H), 1.00 – 0.81 (m, 5H).
454				LC-MS: $[M+H]^+ = 482.10$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.23 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 2.46 (s, 2H), 2.17 (s, 5H), 1.62 (t, $J = 18.0$ Hz, 3H), 1.37 – 1.15 (m, 3H), 1.09 – 1.02 (m, 2H), 1.00 – 0.81 (m, 5H).
455				LC-MS: $[M+H]^+ = 516.10$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 1.13 – 1.06 (m, 2H), 1.05 – 0.91 (m, 5H).
456				LC-MS: $[M+H]^+ = 516.20$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 2.47 (s, 2H), 2.32 – 2.06 (m, 5H), 1.77 – 1.45 (m, 3H), 1.37 – 1.16 (m, 3H), 1.10 – 1.05 (m, 2H), 1.04 – 0.99 (m, 2H).
469				LCMS: $[M+1]^+ = 482.10$ 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 2.46 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.23 – 2.10 (m, 2H), 1.63 (t, $J = 19.2$ Hz, 3H), 1.41 – 1.14 (m, 3H), 1.10 – 1.07 (m, 2H), 1.00 – 0.98 (m, 2H).
477				LCMS: $[M+1]^+ = 516.10$ 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.13 – 8.04 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 2.47 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.30 – 2.05 (m, 2H), 1.61 (t, $J = 24.0$ Hz, 3H), 1.26 – 1.20 (m, 3H), 1.11 – 1.07 (m, 2H), 1.02 – 1.00 (m, 2H).

494				LCMS: $[M+1]^+ = 482.10$ $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.93 - 4.87 (m, 1H), 2.46 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.15 - 1.73 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.09 - 1.07 (m, 2H), 1.04 - 0.85 (m, 5H)。
495				LC-MS: $[M+H]^+ = 516.05$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (s, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 2H), 4.87 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.06 - 1.73 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 1.00 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 0.97 - 0.81 (m, 3H)。
496				LC-MS: $[M+H]^+ = 476.20$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.24 (s, 1H), 8.88 - 8.40 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.02 - 4.68 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.26 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.34 (m, 3H), 1.33 - 1.09 (m, 6H), 1.07 - 1.01 (m, 2H), 0.96 - 0.92 (m, 2H)。
497				LC-MS: $[M+H]^+ = 476.20$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.24 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.09 - 4.65 (m, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.04 - 1.47 (m, 2H), 1.44 - 1.09 (m, 6H), 1.09 - 1.03 (m, 2H), 0.98 - 0.95 (m, 3H), 0.94 - 0.73 (m, 2H)。
515				LC-MS: $[M+H]^+ = 435.15$ 。 包含一对对映异构体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.42 (s, 2H), 1.57 (t, $J = 103.6$ Hz, 7H), 1.20 (d, $J = 28.2$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J = 2.8$ Hz, 2H), 0.91 (m, 2H)。
516				LC-MS: $[M+H]^+ = 447.10$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.07 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.41 (s, 2H), 2.29 (d, $J = 32.4$ Hz, 2H), 1.70 (d, $J = 40.0$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 24.3$ Hz, 3H), 1.01 (m, 2H), 0.91 (m, 2H)。

参考实施例 50 化合物 212 的制备方法制备下表中的化合物，需要将其中的化合物 M005 换成下表对应的反应物 1，将其中的化合物 207-4 换成下表对应的反应物 2：

编号	化合物结构	反应物 1	反应物 2	表征
----	-------	-------	-------	----

336				LC-MS: $[M+H]^+ = 425.20$ 。 包含一对反式异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 3.20 - 3.14 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.25 - 2.03 (m, 4H), 1.55 - 0.66 (m, 10H)。
337				LC-MS: $[M+H]^+ = 461.15$ 。 包含一对反式异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.18 - 2.14 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 3H), 1.57 (s, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)。
338				LC-MS: $[M+H]^+ = 430.10$ 。 包含一对反式异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 - 8.04 (m, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.22 - 2.18 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 3H), 1.19 (s, 7H), 0.86 (s, 3H)。
339				LC-MS: $[M+H]^+ = 426.15$ 。 包含一对反式异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13 - 1.98 (m, 3H), 1.64 - 1.05 (m, 7H), 0.85 (s, 3H)。
340				LC-MS: $[M+H]^+ = 462.15$ 。 包含一对反式异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.10$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 5H), 2.11 - 2.05 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)。
486				LC-MS: $[M+H]^+ = 462.20$ 。 包含一对反式异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.43 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.40 - 1.84 (m, 9H), 1.29 - 1.23 (m, 3H), 0.97 (s, 3H)。

参考实施例 47 化合物 209 的制备方法或实施例 48 化合物 210 的制备方法制备下表中的化合物, 需要将其中的化合物 M010 换成下表中的反应物 1, 将其中的化合物 209-6 换成下表中对应的反应物

2:

编号	化合物结构	反应物 1	反应物 2	表征
461				LC-MS: $[M+H]^+ = 526.25$ 。 包含顺反异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 2.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.36 (s, 3H), 0.99 (s, 3H)。
462				LC-MS: $[M+H]^+ = 520.20$ 。 包含顺反异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.72 - 2.60 (m, 4H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 1.37 - 1.20 (m, 6H), 0.92 (d, $J = 39.2$ Hz, 3H)。
463				LC-MS: $[M+H]^+ = 560.15$ 。 包含顺反异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.94 (d, $J = 14.4$ Hz, 3H), 3.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.72 - 2.60 (m, 4H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.27 (d, $J = 28.4$ Hz, 3H), 0.98 (s, 3H)。
467				LCMS: $[M+1]^+ = 540.15$ 。 包含顺反异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 2.29 - 2.12 (m, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.99 (s, 3H)。
468				LC-MS: $[M+1]^+ = 506.15$ 。 包含顺反异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.01 (d, $J = 47.2$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.67 - 2.54 (m, 7H), 2.37 (s, 3H), 2.22 - 2.15 (m, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.25 (d, $J = 10.0$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

470				LCMS: $[M+1]^+ = 526.15$ 备注: 化合物包含顺反异构体。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.21 (s, 1H), 8.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.87 - 7.73 (m, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 4.12 - 3.95 (m, 1H), 3.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.67 - 2.61 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.28 - 2.13 (m, 2H), 2.06 - 1.81 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。
471				LC-MS: $[M+H]^+ = 526.20$ 。 化合物包含顺反异构体。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.27 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.10 - 3.89 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.69 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.66 - 2.61 (m, 2H), 2.27 - 2.22 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 2.07 - 1.80 (m, 2H), 1.34 - 1.18 (m, 3H), 1.01 - 0.86 (m, 3H)。
476				LC-MS: $[M+H]^+ = 520.20$ 。 包含顺反异构体。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.76 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.11 - 3.96 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.71 - 2.56 (m, 4H), 2.31 - 1.98 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.34 - 1.04 (m, 6H)。
487				LC-MS: $[M+H]^+ = 512.15$ 。 包含一对反式异构体。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.37 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.81 - 2.51 (m, 6H), 2.43 - 2.26 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.00 - 1.97 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 3H), 0.96 (s, 3H)。
488				LC-MS: $[M+H]^+ = 506.25$ 。 包含顺反异构体。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.36 (s, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.15 - 3.95 (m, 1H), 3.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 2.73 - 2.62 (m, 4H), 2.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 2.30 - 2.12 (m, 5H), 2.20 - 1.97 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 3H), 1.04 - 0.85 (m, 3H)。

489				LC-MS: $[M+H]^+ = 534.25$ 。 包含顺反异构体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.23 – 4.03 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.92 – 2.83 (m, 2H), 2.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.67 – 2.60 (m, 2H), 2.28 – 2.09 (m, 2H), 2.08 – 1.65 (m, 2H), 1.31 (s, 2H), 1.27 – 1.18 (m, 4H), 1.10 (t, $J = 16.0$ Hz, 3H), 1.06 – 0.81 (m, 3H)。
490				LC-MS: $[M+H]^+ = 574.20$ 。 包含顺反异构体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.24 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.20 – 8.18 (m, 1H), 8.10 – 8.07 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.20 – 4.04 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.38 – 3.34 (m, 2H), 2.75 – 2.58 (m, 4H), 2.33 – 1.77 (m, 4H), 1.40 – 1.20 (m, 3H), 1.11 – 1.08 (m, 3H), 0.98 (s, 3H)。
491				LC-MS: $[M+H]^+ = 510.20$ 。 包含顺反异构体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.30 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.12 – 8.07 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.98 – 4.88 (m, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 1H), 3.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 2.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.65 – 2.62 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 2.01 – 1.88 (m, 2H), 1.27 – 1.23 (m, 3H), 0.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H)。
492				LC-MS: $[M+H]^+ = 520.25$ 。 包含顺反异构体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (s, 1H), 9.16 – 8.62 (m, 1H), 7.87 – 7.74 (m, 1H), 7.71 – 7.57 (m, 1H), 4.98 – 4.70 (m, 1H), 4.08 – 3.96 (m, 1H), 3.16 – 3.09 (m, 3H), 2.93 – 2.84 (m, 2H), 2.68 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.65 – 2.59 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.26 – 2.20 (m, 1H), 2.14 – 2.09 (m, 1H), 2.00 – 1.46 (m, 2H), 1.29 – 1.15 (m, 6H), 0.95 – 0.74 (m, 3H)。
493				LC-MS: $[M+H]^+ = 560.15$ 。 包含顺反异构体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.21 – 8.02 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.09 – 3.97 (m, 1H), 3.15 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 2.75 – 2.58 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.28 – 2.20 (m, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 2.01 – 1.81 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 0.90 – 0.68 (m, 1H)。

498				LC-MS: $[M+H]^+ = 556.20$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.81 (s, 2H), 2.50 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 2.32 (m, 4H), 1.46 (d, $J = 137.7$ Hz, 6H), 0.48 (s, 4H).
499				LC-MS: $[M+H]^+ = 556.20$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.81 (s, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.37 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.27 (d, $J = 27.6$ Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.48 (s, 4H).
500				LC-MS: $[M+H]^+ = 516.25$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.52 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.94 – 2.88 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.38 – 2.17 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.49 (s, 4H).
501				LC-MS: $[M+H]^+ = 506.15$. 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.27 (s, 1H), 10.09 (m, 1H), 8.06 – 8.02 (m, 1H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.54 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.34 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.00 (dd, $J = 15.0, 7.2$ Hz, 2H), 1.45 – 1.21 (m, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.57 – 0.43 (m, 4H).
502				LCMS: $[M+1]^+ = 522.15$ 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.23 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.94 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.54 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.36 (d, $J = 11.6$ Hz, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 0.49 (s, 4H).
503				LCMS: $[M+1]^+ = 522.15$ 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.13 – 7.76 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.55 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.37 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.36 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.49 (s, 4H).

504				LC-MS: $[M+H]^+ = 516.25$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.93 – 2.88 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.37 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.43 – 1.18 (m, 6H), 0.96 (s, 3H), 0.49 (s, 4H).
505				LC-MS: $[M+H]^+ = 520.20$. 包含顺反异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.28 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.13 – 3.94 (m, 1H), 3.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.98 – 2.88 (m, 2H), 2.71 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (m, 3H), 1.23 (t, $J = 6.0$ Hz, 7H), 0.97 (s, 3H).
506				LC-MS: $[M+H]^+ = 560.15$. 包含顺反异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.28 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.09 – 8.02 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.11 – 3.96 (m, 1H), 3.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.71 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.68 – 2.60 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 2.06 – 1.83 (m, 2H), 1.35 – 1.19 (m, 4H), 0.97 (s, 3H).
507				LC-MS: $[M+H]^+ = 524.05$. 包含顺反异构体。 1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.88 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.15 – 5.02 (m, 1H), 3.95 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.74 – 2.66 (m, 4H), 2.52 – 2.41 (m, 5H), 2.04 – 1.86 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.06 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

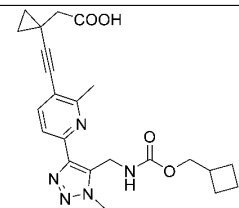
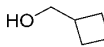
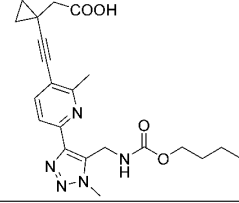
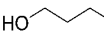
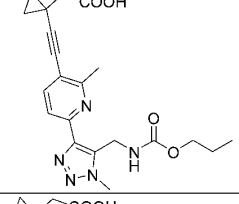
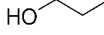
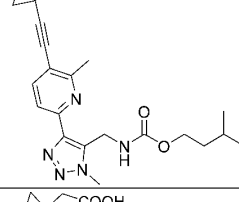
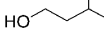
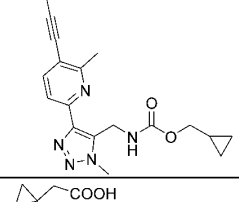
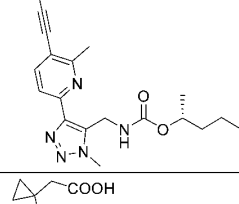
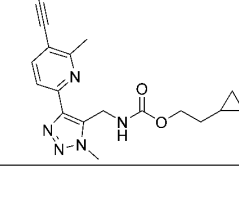
参考实施例 47 化合物 209 的制备方法、或实施例 48 化合物 210 的制备方法制备下表中的化合物, 需要将其中的化合物 M010 换成化合物 M012, 将其中的化合物 209-6 换成下表中对应的反应物:

编号	化合物结构	反应物	表征
341			LC-MS: $[M+H]^+ = 461.20$. 包含一对反式异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.08 (dd, $J = 16.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 16.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.28 – 1.91 (m, 4H), 1.76 – 1.49 (m, 7H), 1.22 (s, 3H).

342			LC-MS: $[M+H]^+ = 462.10$ 。 包含一对反式异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 – 7.84 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.18 – 3.12 (m, 1H), 2.78 – 2.72 (m, 1H), 2.16 – 1.93 (m, 3H), 1.75 – 1.64 (m, 8H), 1.24 (s, 3H)。
343			LC-MS: $[M+H]^+ = 476.20$ 。 包含一对反式异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.21 – 3.15 (m, 1H), 2.80 – 2.74 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.35 – 1.99 (m, 7H), 1.82 – 1.53 (m, 7H), 1.25 (s, 3H)。
344			LC-MS: $[M+H]^+ = 462.20$ 。 包含一对反式异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.18 – 3.13 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.30 – 1.99 (m, 7H), 1.81 – 1.53 (m, 7H), 1.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 3H)。
485			LC-MS: $[M+H]^+ = 476.15$ 。 包含一对反式异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.40 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.20 – 3.14 (m, 1H), 2.84 – 2.78 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.17 – 1.98 (m, 3H), 1.90 – 1.64 (m, 5H), 1.29 – 1.23 (m, 3H), 0.96 (s, 3H)。

参考实施例 61 中化合物 117 的制备方法制备下表中的化合物，需要将其中的原料 2-氯-3-羟甲基-5-氟吡啶替换成下表中对应的原料：

编号	化合物结构	原料	表征
116'			LC-MS: $[M+H]^+ = 527.15$ 。 1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 2H), 7.75 – 7.66 (m, 2H), 5.84 – 5.65 (m, 1H), 5.02 – 4.73 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.42 (s, 2H), 1.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.05 – 0.99 (m, 2H), 0.95 – 0.91 (m, 2H)。
116			LC-MS $[M+H]^+ = 527.15$ 。

119			LC-MS $[M+H]^+ = 438.15$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.92 – 3.88 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.52 – 2.51 (m, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.01 – 1.90 (m, 2H), 1.85 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.56 (m, 2H), 1.07 – 1.04 (m, 2H), 0.96 – 0.94 (m, 2H).
120			LC-MS $[M+H]^+ = 426.10$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.91 – 3.94 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 2H), 1.29 – 1.24 (m, 2H), 1.06 – 1.04 (m, 2H), 0.96 – 0.94 (m, 2H), 0.86 – 0.82 (m, 3H).
121			LC-MS $[M+H]^+ = 412.19$
253			LC-MS $[M+H]^+ = 440.10$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 1.64 – 1.51 (m, 1H), 1.46 – 1.31 (m, 2H), 1.07 – 0.94 (m, 4H), 0.83 (s, 6H).
345			LC-MS $[M+H]^+ = 424.10$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.80 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 1.09 – 0.91 (m, 5H), 0.46 – 0.44 (m, 2H), 0.20 – 0.19 (m, 2H).
346			LC-MS $[M+H]^+ = 440.10$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.66 – 4.63 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 1.54 – 1.30 (m, 2H), 1.30 – 1.17 (m, 2H), 1.10 – 1.04 (m, 5H), 0.96 – 0.93 (m, 2H), 0.84 – 0.80 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).
347			LC-MS: $[M+H]^+ = 438.05$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.97 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.41 (s, 2H), 1.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.07 – 0.89 (m, 4H), 0.64 (s, 1H), 0.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.01 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H).

348			LC-MS $[M+H]^+ = 440.10$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 1.58 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.10 (s, 1H), 1.04 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.81 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H).
-----	--	--	--

参考上述实施例 2、实施例 3、实施例 4、实施例 9、实施例 16、实施例 17、实施例 56、实施例 65、等实施例的制备方法制备下表中的化合物。以参考实施例 3 或实施例 9 为例，需要将实施例 3 或实施例 9 中的化合物 M004 换成下表中对应的反应物 1，将其中的原料 N-甲基异丁基胺或(1-氟环丁基)甲胺盐酸盐换成下表中对应的反应物 2：

编号	化合物结构	反应物 1	反应物 2	表征
068				LC-MS: $[M+H]^+ = 474.10$. 1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 20.0$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.58 – 3.01 (m, 2H), 2.81 (d, $J = 19.6$ Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.00 – 1.18 (m, 3H), 1.08 – 1.00 (m, 2H), 0.98 – 0.87 (m, 2H).
073				LC-MS: $[M+H]^+ = 452.10$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.07 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.81 (d, $J = 16.0$ Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 1.04 (dt, $J = 12.0$ Hz, 2H), 0.99 – 0.91 (m, 3H), 0.82 (s, 2H), 0.66 – 0.37 (m, 2H), 0.36 – 0.37 (m, 2H).
082				LC-MS: $[M+H]^+ = 476.10$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 4.11 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 3.72 (s, 1H), 2.88 – 2.76 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.07 – 2.01 (m, 1H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 1.69 – 1.62 (m, 1H), 1.05 – 1.03 (m, 2H), 0.98 – 0.88 (m, 1H), 0.79 – 0.66 (m, 2H).
089				LC-MS: $[M+H]^+ = 508.15$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.63 (q, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.24 (t, $J = 48.4$ Hz, 3H), 2.78 (d, $J = 28.4$ Hz, 3H), 2.52 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.37 – 2.03 (m, 1H), 1.87 – 1.63 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 79.6$ Hz, 1H), 1.07 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.03 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.74 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H).

094				LC-MS: $[M+H]^+ = 502.15$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 20.0$ Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.76 (d, $J = 20.0$ Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.42 (s, 2H), 2.25 – 2.00 (m, 2H), 1.94 – 1.73 (m, 2H), 1.59 (s, 1H), 1.45 – 1.15 (m, 1H), 1.03 (dd, $J = 4.0, 4.0$ Hz, 2H), 0.93 (dd, $J = 4.0, 4.0$ Hz, 2H).
095				LC-MS: $[M+H]^+ = 502.10$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.70 – 5.55 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.20 – 3.15 (m, 1H), 2.76 (d, $J = 15.4$ Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.23 – 1.16 (m, 8H), 1.06 – 1.01 (m, 2H), 0.96 – 0.91 (m, 2H).
098				LC-MS: $[M+H]^+ = 470.15$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.73 – 5.50 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.00 – 3.69 (m, 1H), 3.58 – 3.47 (m, 1H), 3.43 – 3.33 (m, 2H), 2.82 (d, $J = 24.0$ Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.42 (s, 2H), 1.07 – 1.00 (m, 2H), 0.96 – 0.90 (m, 2H), 0.85 – 0.23 (m, 4H).
099				LC-MS: $[M+H]^+ = 440.10$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.13 – 3.12 (m, 1H), 3.03 – 2.90 (m, 1H), 2.90 – 2.88 (m, 2H), 2.78 – 2.73 (m, 3H), 2.43 (s, 2H), 1.45 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.35–1.27 (m, 1H), 1.26 – 1.20 (m, 3H), 1.08 – 0.98 (m, 2H), 0.94 (dd, $J = 4.0, 4.0$ Hz, 2H), 0.81 – 0.60 (m, 3H).
100				LC-MS: $[M+H]^+ = 454.20$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.16 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.90 (dd, $J = 8.0$ Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.73 (d, $J = 16.0$ Hz, 3H), 2.37 (s, 2H), 1.40 (s, 1H), 1.26 (s, 1H), 1.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 0.99 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 0.87 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 0.64 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H).

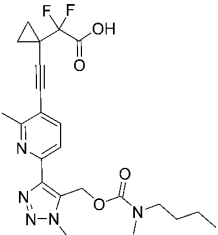
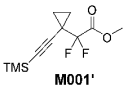
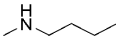
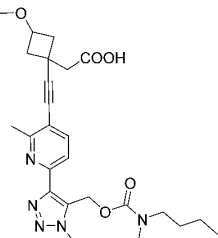
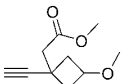
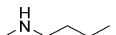
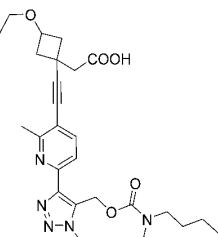
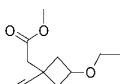
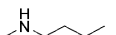
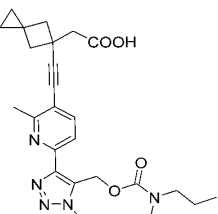
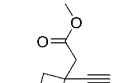
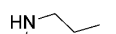
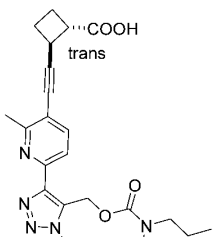
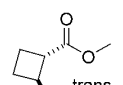
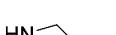
101				LC-MS $[M+H]^+ = 480.10$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.11 – 3.01 (m, 2H), 2.73 – 2.67 (m, 3H), 2.44 (s, 2H), 1.46 – 1.41 (m, 1H), 1.33 – 1.18 (m, 2H), 1.07 – 0.97 (m, 4H), 0.79 – 0.76 (m, 1H), 0.61 – 0.57 (m, 1H).
102				LC-MS $[M+H]^+ = 494.10$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.14 – 3.03 (m, 2H), 2.72 (d, $J = 16.0$ Hz, 3H), 2.45 (s, 2H), 1.39 (s, 1H), 1.20 (s, 2H), 1.04 – 0.99 (m, 5H), 0.84 (s, 1H), 0.64 – 0.61 (m, 2H).
105				LC-MS: $[M+H]^+ = 444.10$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 5.54 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 3.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.75 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.43 (s, 2H), 1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.29 – 1.16 (m, 2H), 1.07 – 0.99 (m, 3H), 0.96 (m, 2H), 0.77 (m, 3H).
106				LC-MS: $[M+H]^+ = 460.17$
230				LC-MS: $[M+H]^+ = 472.10$. $^1HNMR(400MHz, DMSO-d_6)$ δ 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.52 – 4.26 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.21 (s, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.90 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 2H), 2.75 (d, $J = 20.0$ Hz, 3H), 2.42 (s, 2H), 1.66-1.48 (m, 2H), 1.36 (s, 2H), 1.24 (t, $J = 16.0$ Hz, 3H), 1.07 – 0.99 (m, 2H), 0.98 – 0.91 (m, 2H).
231			037-3 盐酸盐和 037-4 盐酸盐的混合物	LC-MS: $[M+H]^+ = 490.20$. $^1HNMR(400MHz, DMSO-d_6)$ δ 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.33 – 3.20 (m, 2H), 2.91 (q, $J = 22.4$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 16.4$ Hz, 3H), 2.19 (s, 2H), 2.15 – 1.87 (m, 2H), 1.51 (dt, $J = 38.0, 38.0$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J = 14.8$ Hz, 3H), 1.00 – 0.93 (m, 2H), 0.92 – 0.86 (m, 2H).

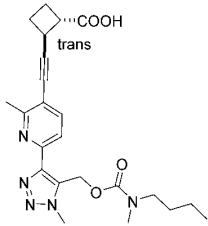
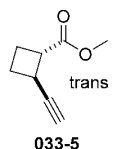
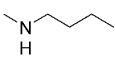
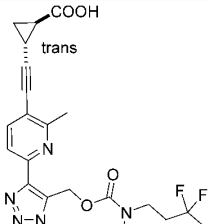
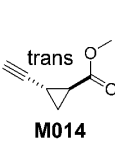
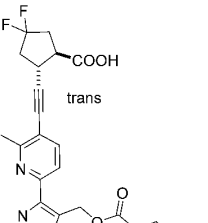
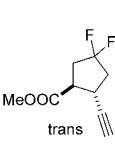
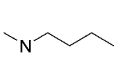
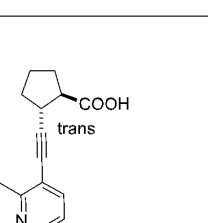
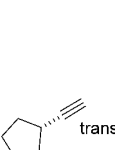
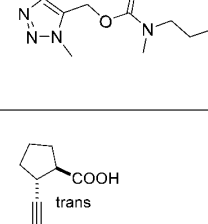
349				LC-MS: $[M+H]^+ = 512.47$
350				LC-MS: $[M+H]^+ = 506.49$
351				LC-MS: $[M+H]^+ = 478.92$
352				LC-MS: $[M+H]^+ = 472.94$
353				LC-MS $[M+H]^+ = 440.10$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.69 – 5.60 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.50 – 3.47 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.39 (s, 2H), 1.38 – 1.20 (m, 4H), 1.02 – 0.99 (m, 5H), 0.96 – 0.92 (m, 2H), 0.84 – 0.81 (m, 3H).
354				LC-MS: $[M+H]^+ = 426.15$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.11 (d, $J = 39.8$ Hz, 2H), 2.74 (d, $J = 11.4$ Hz, 3H), 2.44 (s, 2H), 1.41 (s, 1H), 1.29 – 1.14 (m, 2H), 1.09 – 0.98 (m, 3H), 0.97 – 0.91 (m, 2H), 0.89 – 0.64 (m, 3H).

388				LC-MS: $[M+H]^+ = 426.10$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.97 (dd, $J = 12.8, 6.4$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 1.41 – 1.18 (m, 4H), 1.06 (s, 2H), 0.95 (s, 2H), 0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。
389				LC-MS: $[M+H]^+ = 486.10$ 。 包含一对对映异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.47 – 4.33 (m, 1H), 4.10 (d, $J = 10.5$ Hz, 3H), 2.61 (d, $J = 30.2$ Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 1.96 – 1.43 (m, 2H), 1.26 (dd, $J = 21.6, 4.8$ Hz, 3H), 1.12 – 0.91 (m, 9H)。
391				LC-MS: $[M+H]^+ = 454.15$ 。 包含一对对映异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.70 – 5.55 (m, 2H), 4.19 – 3.79 (m, 4H), 2.62–2.56 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 1.52 – 1.10 (m, 4H), 1.06 (dd, $J = 6.4, 4.4$ Hz, 2H), 1.03 – 0.89 (m, 5H), 0.74 (dt, $J = 78.8, 6.8$ Hz, 3H)。

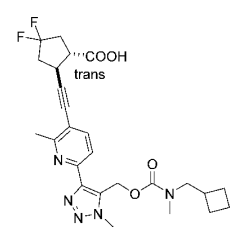
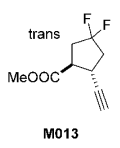
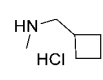
参考实施例 76 化合物 282 的制备方法制备下表中的化合物, 需要将实施例 76 的化合物 M012 换成下表中的反应物 1, 将其中的 037-3 盐酸盐和 037-4 盐酸盐的混合物换成下表中对应的反应物 2:

编号	化合物结构	反应物 1	反应物 2	表征
109				LC-MS: $[M+H]^+ = 490.15$ 。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.08–2.93 (m, 6H), 2.83 (s, 2H), 2.75 (d, $J = 20.0$ Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.41 (s, 1H), 1.22 (s, 2H), 1.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 0.92–0.58 (m, 3H)。
111				LCMS: $[M+H]^+ = 484.15$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.81 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.22 – 3.01 (m, 2H), 2.75 (d, $J = 15.2$ Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 1.87 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.75 – 1.68 (m, 2H), 1.42 (s, 1H), 1.22 – 1.21 (m, 2H), 1.03 – 0.97 (mz, 1H), 0.91 – 0.63 (m, 3H)。

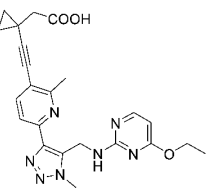
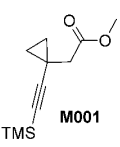
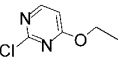
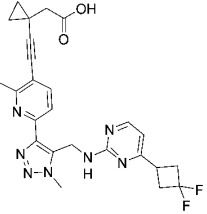
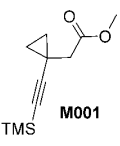
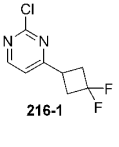
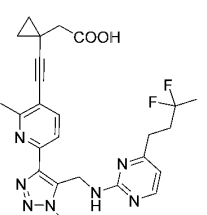
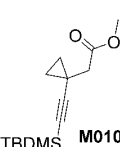
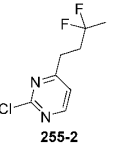
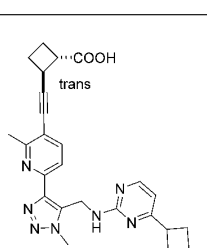
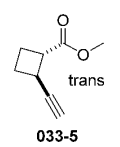
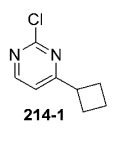
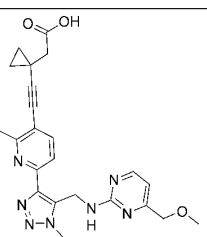
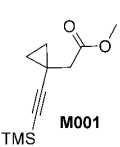
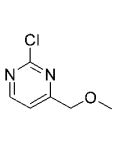
112				LC-MS: $[M+H]^+ = 476.15$. $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.75 (d, $J = 16.0$ Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.47 – 1.30 (m, 3H), 1.23 (s, 2H), 1.13 (s, 2H), 1.02 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 0.92 – 0.60 (m, 3H)。
113				LC-MS: $[M+H]^+ = 484.15$. 包含顺反异构体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 – 7.70 (m, 2H), 5.76 – 5.53 (m, 2H), 4.15 – 3.93 (m, 4H), 3.17 – 3.13 (m, 4H), 3.07 – 3.04 (m, 1H), 2.78 – 2.71 (m, 3H), 2.69 – 2.60 (m, 4H), 2.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 2.27 – 2.11 (m, 2H), 1.48 – 1.35 (m, 1H), 1.28 – 1.15 (m, 2H), 1.08 – 0.96 (m, 1H), 0.89 – 0.63 (m, 3H)。
114				LC-MS: $[M+H]^+ = 498.25$. 包含顺反异构体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 4.20 – 4.16 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.40 – 3.31 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.79 – 2.62 (m, 7H), 2.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 2.32 – 2.21 (m, 1H), 2.17 – 2.11 (m, 1H), 1.43 – 1.40 (m, 1H), 1.27 – 1.17 (m, 2H), 1.12 – 1.01 (m, 4H), 0.88 – 0.85 (m, 1H), 0.68 – 0.65 (m, 2H)。
115				LC-MS: $[M+H]^+ = 466.15$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.14 – 3.04 (m, 2H), 2.85 – 2.65 (m, 5H), 2.62 – 2.51 (m, 5H), 2.37 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.51 – 1.25 (m, 2H), 0.89 – 0.64 (m, 3H), 0.49 (s, 4H)。
249				LC-MS $[M+H]^+ = 426.48$ 包含一对反式异构体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 2H), 5.64 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.20 – 3.15 (m, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.75 (d, $J = 20.0$ Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.46–2.01 (m, 4H), 1.31–1.27 (m, 2H), 0.71 – 0.633 (m, 3H)。

250				LC-MS $[M+H]^+ = 440.51$. 包含一对反式异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 (dd, $J = 19.2, 8.0$ Hz, 2H), 5.64 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.30 - 3.14 (m, 3H), 3.06 (s, 1H), 2.75 (d, $J = 19.2$ Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.24 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 3H), 1.42 (s, 1H), 1.23 (s, 2H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 0.86 - 0.67 (m, 3H)。
251			037-3 盐 酸盐和 037-4 盐 酸盐的混 合物	LC-MS $[M+H]^+ = 462.46$ 包含一对反式异构体。
252				LC-MS $[M+H]^+ = 490.20$. 包含一对反式异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.81 - 2.62 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.40 - 2.12 (m, 3H), 1.41 - 1.01 (m, 3H), 0.87 (s, 1H), 0.67 - 0.64 (m, 1H)。
355				LC-MS: $[M+H]^+ = 440.15$. 包含一对反式异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.75 (d, $J = 19.6$ Hz, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.80 - 1.59 (m, 4H), 1.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 0.71 (m, 3H)。
356				LC-MS: $[M+H]^+ = 486.20$. 包含一对反式异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.34 - 3.26 (m, 1H), 3.16 (dd, $J = 15.4, 7.6$ Hz, 2H), 2.82 - 2.72 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.16 - 1.99 (m, 2H), 1.82 - 1.54 (m, 6H), 1.30 (d, $J = 21.6$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 21.6$ Hz, 3H)。

357				LC-MS: $[M+H]^+ = 522.20$ 。 包含一对反式异构体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.88 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.12 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 3.47 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 2H), 3.19 – 3.07 (m, 2H), 2.77 (d, $J = 20.0$ Hz, 3H), 2.72 – 2.63 (m, 2H), 2.62 – 2.53 (m, 4H), 2.39 – 2.25 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.64 – 1.54 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 12.0$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 12.0$ Hz, 3H)
358				LC-MS: $[M+H]^+ = 472.20$ 。 包含一对反式异构体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (dd, $J = 20.0, 8.0$ Hz, 2H), 5.66 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.49 – 3.42 (m, 1H), 3.32 – 3.28 (m, 1H), 3.21 – 3.14 (m, 2H), 2.77 (d, $J = 20.0$ Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.26 – 2.21 (m, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 3H), 1.84 – 1.71 (m, 1H), 1.66 – 1.52 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 21.6$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 21.6$ Hz, 3H)。
359			037-3 盐 酸盐和 037-4 盐 酸盐的混 合物	LC-MS: $[M+H]^+ = 476.20$ 。 包含一对反式异构体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.65 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.47 – 3.40 (m, 2H), 3.22 – 3.15 (m, 2H), 2.76 (d, $J = 18.0$ Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.23 – 2.19 m, 1H), 2.13 – 2.01 (m, 4H), 1.98 – 1.86 (m, 1H), 1.64 – 1.34 (m, 3H)。
360				LC-MS: $[M+H]^+ = 426.10$ 。 包含一对反式异构体。
361				LC-MS $[M+H]^+ = 438.15$ 。 包含一对反式异构体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (m, 2H), 5.63 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 19.6$ Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.32 – 2.30 (m, 1H), 2.05 – 1.91 (m, 1H), 1.84 – 1.55 (m, 2H), 1.46 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.29 – 1.22 (m, 1H)。

362				LC-MS $[M+H]^+ = 502.20$. 包含一对反式异构体。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.50 – 3.43 (m, 2H), 3.24 – 3.22 (m, 1H), 3.15 – 3.08 (m, 2H), 2.79 – 2.66 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.43 – 2.21 (m, 3H), 1.97 – 1.43 (m, 6H)
-----	---	---	---	--

参考实施例 19 中化合物 019 的制备方法制备下表中的化合物，需要将其中的化合物 M006 换成下表中对应的反应物 1，将其中的原料 2-氯-4-异丙基嘧啶替换成下表中对应的反应物 2：

编号	化合物结构	反应物 1	反应物 2	表征
118				LC-MS $[M+H]^+ = 448.20$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.01 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.11 (s, 5H), 2.56 (s, 3H), 2.40 (s, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.02 (s, 2H), 0.96 (s, 2H).
254				LC-MS $[M+H]^+ = 494.10$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.80 – 2.67 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 1.06 – 1.03 (m, 2H), 0.97 – 0.93 (m, 2H).
255				LC-MS: $[M+H]^+ = 495.05$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.64 – 2.57 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.23 – 2.06 (m, 2H), 1.59 (t, $J = 19.0$ Hz, 3H), 1.04 (dd, $J = 6.6$, 4.4 Hz, 2H), 0.95 (dd, $J = 6.6$, 4.4 Hz, 2H).
256				LC-MS: $[M+H]^+ = 458.20$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.22 – 3.15 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.24 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.10 (m, 7H), 1.98 – 1.85 (m, 1H), 1.68 (s, 1H).
363				LC-MS $[M+H]^+ = 448.10$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 – 7.43 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 1.07 – 1.04 (m, 2H), 0.97 – 0.94 (m, 2H).

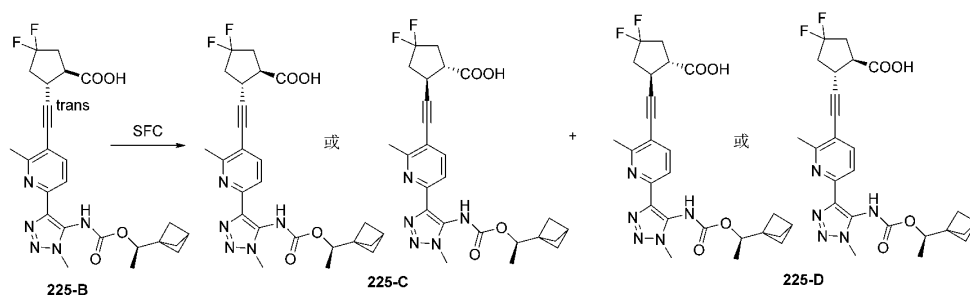
364				LC-MS $[M+H]^+ = 462.52$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.54 – 3.46 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 1.23 (s, 1H), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.06 (s, 2H), 0.97 (s, 2H)。
365				LC-MS $[M+H]^+ = 446.10$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.36 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。
366			 其制备参考制备例 32 的方法	LC-MS $[M+H]^+ = 496.52$
367			 其制备参考实施例 52 中化合物 214-1 的制备方法	LC-MS: $[M+H]^+ = 444.10$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 1H), 6.53 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 1.86 – 1.73 (m, 1H), 1.05 (dd, $J = 5.2, 3.6$ Hz, 2H), 0.95 (dd, $J = 4.0, 4.8$ Hz, 2H), 0.88 – 0.68 (m, 4H)。
368				LC-MS: $[M+H]^+ = 444.10$. 包含一对反式异构体。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 2.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 1.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.31 – 1.24 (m, 1H), 1.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H)。

参考实施例 54 化合物 216 的制备方法制备下表中的化合物，需要将其中的原料 3,3-二氟环丁烷羧酸替换成下表中对应的原料 1，或将其中的中间体 216-1 替换成下表中对应的原料 2：

编号	化合物结构	原料 1	原料 2	表征
194			/	LC-MS: $[M+H]^+ = 459.05$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.20 – 2.12 (m, 4H), 2.03 – 1.88 (m, 1H), 1.78 – 1.67 (m, 1H), 1.03 (m,

				2H), 0.93 (m, 2H)。
195		/		LC-MS: $[M+H]^+ = 449.10$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.05 – 1.01 (m, 2H), 0.96 – 0.91 (m, 2H)。
196		/		LC-MS: $[M+H]^+ = 449.19$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.23 – 4.16 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.03 (s, 2H), 0.94 (s, 2H)。
257			/	LC-MS $[M+H]^+ = 477.05$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17 – 7.06 (m, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.45 – 4.89 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.10 – 2.95 (m, 1H), 2.54 – 2.47 (m, 3H), 2.44 – 2.34 (m, 6H), 1.02 (s, 2H), 0.94 (s, 2H)。
369			/	LC-MS: $[M+H]^+ = 463.05$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.57 – 3.52 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 13.6$ Hz, 3H), 1.02 (dd, $J = 5.2, 3.6$ Hz, 2H), 0.94 (dd, $J = 3.6, 5.2$ Hz, 2H)。
370			/	LC-MS: $[M+H]^+ = 455.05$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.40 (s, 5H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.04 – 0.95 (m, 4H), 0.95 – 0.86 (m, 4H)。

实施例 93 化合物 225-C、化合物 225-D 的制备



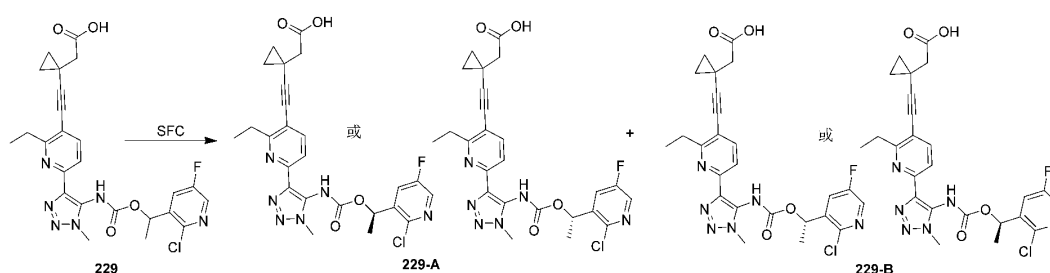
将化合物 225-B (38 mg, 79 μ mol) 经手性分离 (Daicel Chiralpak IK column, 250 $\times$ 25mm I.D, 10 μ m; 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: IPA 和 NH_3H_2O (NH_3H_2O 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%)),

流动相 A 和 B 的体积比为 75:25; 等度洗脱; 流速 60 g/min, 柱温: 室温, 进样量 0.4mL, 检测波长: 220nm) 得到化合物 225-C (保留时间 $R_t=7.630$ min, 7.7 mg) 和化合物 225-D (保留时间 $R_t=10.274$ min, 8.4 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=500.15$ 。

化合物 225-C: $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$ δ 12.86 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.85 – 7.65 (m, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.44 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 12.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.75 – 2.55 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.38 – 2.23 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.22 (s, 1H), 1.09 (s, 3H)。

化合物 225-D: $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$ δ 12.88 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 2H), 4.75 – 4.55 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.46 (dd, $J = 12.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 8.0, 12.0$ Hz, 1H), 2.76 – 2.57 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.38 – 2.24 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.23 (s, 1H), 1.10 (s, 3H)。

实施例 94 化合物 229-A、化合物 229-B 的制备

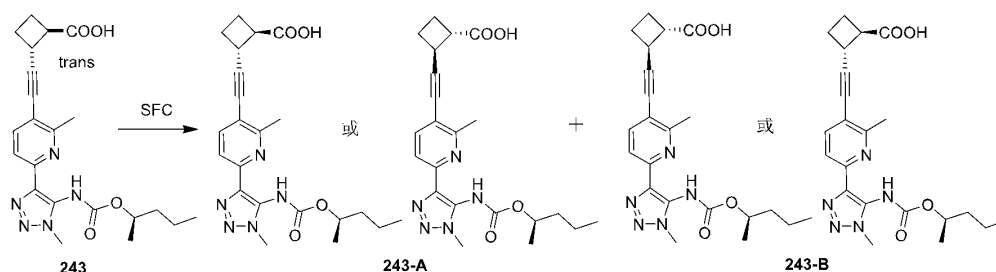


将化合物 229 (42 mg) 经手性分离 (Daicel Chiralpak IK column, 250×25mm I.D., 10 μ m; 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: 异丙醇和氨水(氨水占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 35:65; 等度洗脱; 流速 80g/min, 柱温: 室温, 进样量 3 μ L, 检测波长: 254nm) 得到化合物 229-A (保留时间 $R_t=1.795$ min, 5.2 mg) 和化合物 229-B (保留时间 $R_t=1.897$ min, 3.1 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=527.00$ 。

化合物 229-A: $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$ δ 8.37 (dd, $J = 4.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.64-7.55 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 20.0$ Hz, 1H), 5.81 – 5.72 (m, 1H), 3.62 (d, $J = 32.0$ Hz, 3H), 2.80 (dd, $J = 4.0, 8.0$ Hz, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 1.19-1.11 (m, 3H), 0.90 (s, 4H)。

化合物 229-B: $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$ δ 8.42-8.34 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.79 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.71-3.56 (m, 1H), 2.80 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.37 (t, $J = 16.0$ Hz, 3H), 1.19-1.12 (m, 3H), 0.90 (s, 4H)。

实施例 95 化合物 243-A、化合物 243-B 的制备

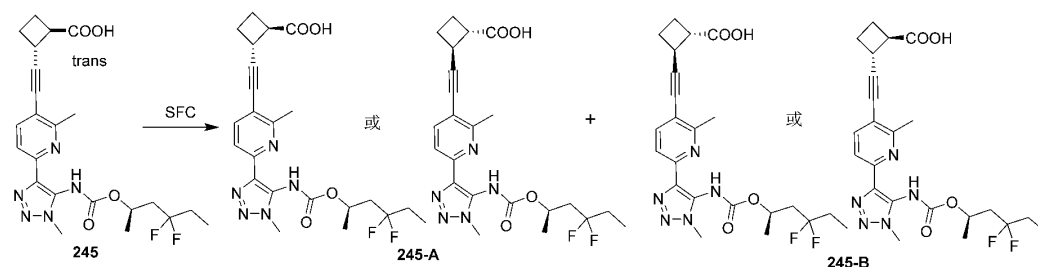


室温下, 将化合物 243 (300 mg) 经手性分离 (Daicel Chiralpak IG column, 250×25mm I.D., 5 μ m, 流速: 55g/min, 柱温: 室温; 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: EtOH 和 NH₃H₂O (NH₃H₂O 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 85:15; 等度洗脱; 进样量 2 μ L, 检测波长: 220nm) 得到化合物 243-A (保留时间 Rt=11.647 min, 102.0 mg), 化合物 243-B (保留时间 Rt=9.181 min, 98.9 mg)。LCMS: [M+H]⁺= 426.15。

化合物 243-A: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.41 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.23 – 3.14 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.22 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.14 – 1.99 (m, 3H), 1.19 (d, *J* = 30.4 Hz, 7H), 0.83 (s, 3H)。

化合物 243-B: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.50 – 3.43 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.23 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 3H), 1.20 (d, *J* = 24.8 Hz, 7H), 0.83 (s, 3H)。

实施例 96 化合物 245-A、化合物 245-B 的制备

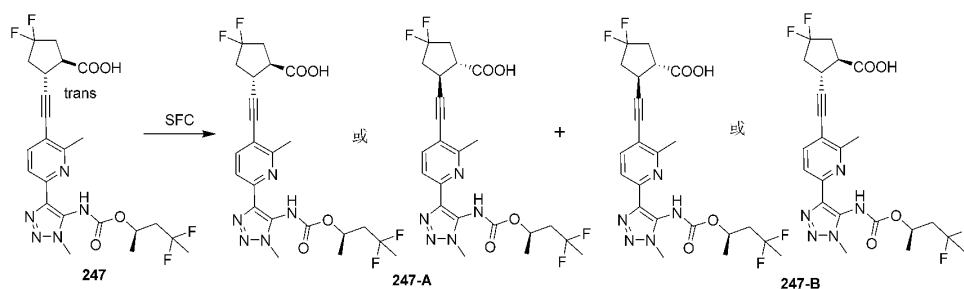


室温下, 将化合物 245 (110 mg, 230 μ mol) 经手性分离 (Daicel Chiralpak IG column, 250×30mm I.D., 5 μ m, 流速: 55 g/min, 柱温: 室温; 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: EtOH 和 NH₃H₂O (NH₃H₂O 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 85:15; 等度洗脱; 进样量 3 μ L, 检测波长: 220nm) 得到化合物 245-A (保留时间 Rt=10.806 min, 14.7 mg) 和化合物 245-B (保留时间 Rt=12.817 min, 20.3 mg)。LCMS: [M+H]⁺= 476.15。

化合物 245-A: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.50 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 2H), 4.98 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.45 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.34 – 2.15 (m, 2H), 2.15 – 1.99 (m, 4H), 1.84 (s, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.00 – 0.76 (m, 3H)。

化合物 245-B: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.50 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 2H), 4.98 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.45 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.35 – 2.15 (m, 2H), 2.15 – 1.98 (m, 4H), 1.84 (s, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.97 – 0.74 (m, 3H)。

实施例 97 化合物 247-A、化合物 247-B 的制备

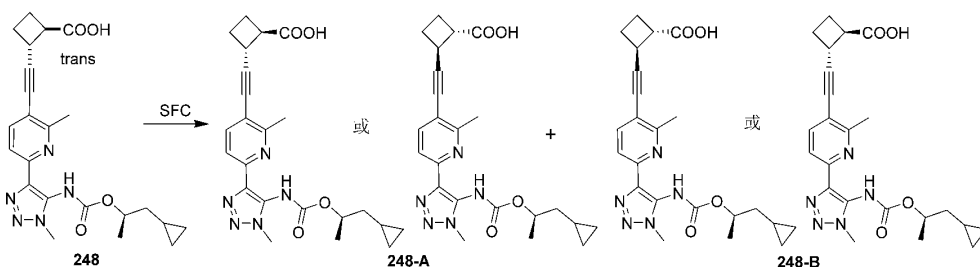


室温下, 将化合物 247 (131.5 mg) 经手性分离 (Daicel Chiralpak IK column, 250×25mm I.D., 10 μ m, 流速: 55 g/min, 柱温: 室温, 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: IPA 和 NH₃H₂O (NH₃H₂O 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 85:15; 等度洗脱; 进样量 4 μ L, 检测波长: 220nm) 得到化合物 247-A (保留时间 Rt=9.416 min, 34.0 mg), 化合物 247-B (保留时间 Rt=14.040 min, 32.4 mg)。LCMS: [M+H]⁺ = 512.15。

化合物 247-A: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.00 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.80 – 7.67 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.73 – 2.52 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.38 – 1.97 (m, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.19 (s, 3H)。

化合物 247-B: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.87 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.91 – 7.65 (m, 2H), 4.99 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.12 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.75 – 2.56 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.42 – 1.98 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

实施例 98 化合物 248-A、化合物 248-B 的制备

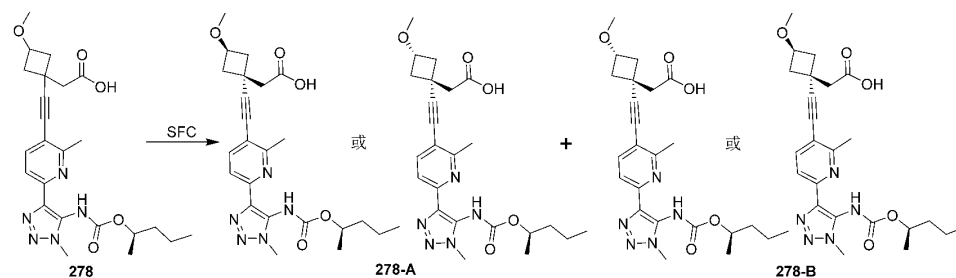


室温下, 将化合物 248 (80 mg, 0.18 mmol) 经手性分离 (YMC CHIRALART Cellulose-SC, IC 柱, 30*250 mm, 流速: 38 mL/min, 柱温: 室温, 流动相 A: 正己烷, 流动相 B: 异丙醇, 流动相 A 和 B 的体积比为 33: 67; 等度洗脱; 进样量 1.2 mL, 检测波长: 220nm) 得到化合物 248-A (保留时间 Rt=13.500 min, 19.4 mg) 和化合物 248-B (保留时间 Rt=10.566 min, 19.8 mg)。LC-MS: [M+H]⁺ = 438.15。

化合物 248-A: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.42 (s, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.48 – 3.42 (m, 1H), 3.21 – 3.16 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.26 – 2.04 (m, 4H), 1.69 – 1.03 (m, 6H), 0.36 (s, 2H), 0.01 (s, 2H)。

化合物 248-B: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.41 (s, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.48 – 3.42 (m, 1H), 3.23 – 3.18 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.28 – 2.04 (m, 4H), 1.35 – 1.23 (m, 6H), 0.36 (s, 2H), 0.01 (s, 2H)。

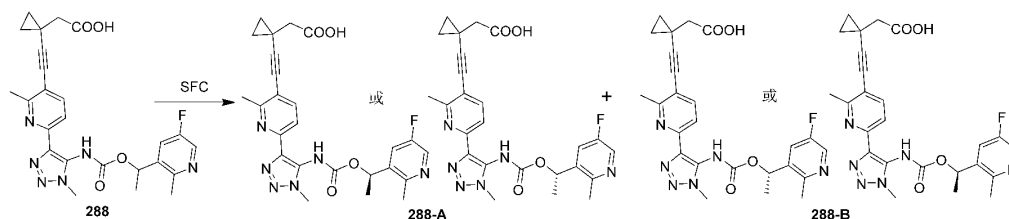
实施例 99 化合物 278-A、化合物 278-B 的制备



室温下, 将化合物 278 (28 mg, 0.06 mmol) 经手性分离 (Daicel Chiralpak IG column, 250×30mm I.D., 5 μ m, 流速: 58g/min, 柱温: 室温; 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: IPA 和 NH₃H₂O (NH₃H₂O 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%); 等度洗脱; 流动相 A 和 B 的体积比为 83:17, 进样量 1 μ L, 检测波长: 220nm) 得到化合物 278-A (保留时间 Rt=7.463 min, 6.5 mg), 化合物 278-B (保留时间 Rt=8.014 min, 7.9 mg)。LCMS: [M+H]⁺=470.25。

化合物 278-B: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.40 (s, 1H), 7.80–7.68 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.12–4.03 (m, 2H), 3.94–3.83 (m, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.66–2.56 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.20–2.09 (m, 2H), 1.37–1.13 (m, 7H), 0.90–0.80 (m, 2H)。

实施例 100 化合物 288-A、化合物 288-B 的制备

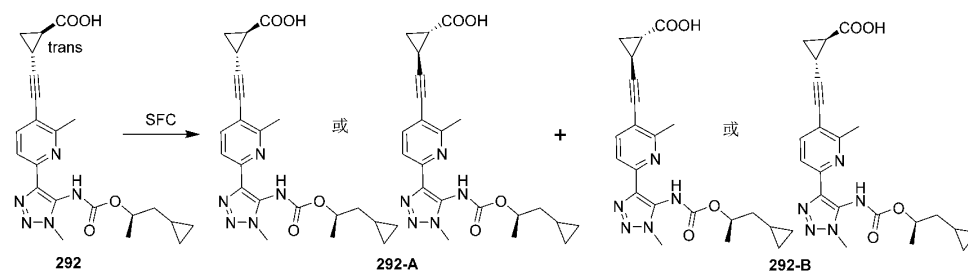


化合物 288 (130 mg, 264 μ mol) 经手性分离 (Daicel Chiralpak IG column, 250×30mm I.D., 5 μ m, 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: EtOH 和 NH₃H₂O (NH₃H₂O 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 75:25; 等度洗脱; 流速: 60g/min, 柱温: 室温, 进样量 4 μ L, 检测波长: 220nm) 得到化合物 288-A (保留时间 Rt=9.487 min, 34.4 mg) 和化合物 288-B (保留时间 Rt=12.680 min, 43.2mg)。LC-MS: [M+H]⁺=493.05。

化合物 288-A: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.73-7.63 (m, 3H), 5.83 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 5H), 1.45 (s, 3H), 1.01 (s, 2H), 0.95 (s, 2H)。

化合物 288-B: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.73-7.63 (m, 3H), 5.83 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (s, 5H), 1.47 (s, 2H), 1.02 (s, 2H), 0.96 (s, 2H)。

实施例 101 化合物 292-A、化合物 292-B 的制备

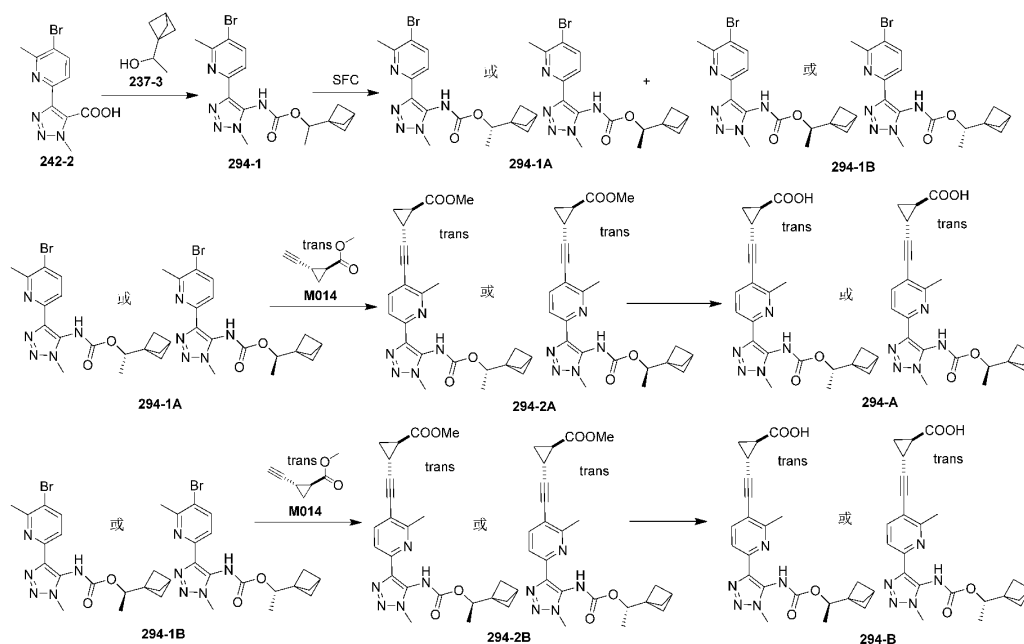


化合物 292 (70 mg, 0.15 mmol) 经手性分离 (Daicel Chiralpak IK column, 250×25mm I.D., 10μm, 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: IPA 和 NH₃H₂O (NH₃H₂O 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 30:70; 等度洗脱; 流速: 80 g/min, 柱温: 室温, 进样量 3μL, 检测波长: 220nm) 得到化合物 292-A (保留时间 Rt=1.560 min, 16.2 mg) 和化合物 292-B (保留时间 Rt=1.830 min, 18.2 mg)。LC-MS: [M+H]⁺=424.10。

化合物 292-A: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.42 (s, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.08 – 1.95 (m, 2H), 1.58 – 0.92 (m, 9H), 0.35 – 0.01 (m, 4H)。

化合物 292-B: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.43 (s, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 1.58 – 1.08 (m, 9H), 0.36 (s, 2H), 0.00 (s, 2H)。

实施例 102 化合物 294-A、化合物 294-B 的制备



(1) 室温下, 将化合物 242-2 (330 mg, 1.11 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (6 mL) 中, 加入三乙胺 (339 mg, 3.33 mmol)、叠氮基三甲基硅烷 (383 mg, 3.33 mmol)、1-丙基磷酸酐 (1.4 g, 2.23 mmol, 50%的乙酸乙酯溶液)。反应液在室温下搅拌反应 0.5 小时。然后加入化合物 237-3 (250 mg, 2.23 mmol)。反应液升温到 70°C 后继续搅拌 1 小时。反应液降到室温后, 加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并有机相并用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油

醚/乙酸乙酯=5/1)分离纯化得到化合物 294-1 (420 mg, 包含一对对映异构体)。LC-MS: $[M+H]^+ = 407.95$ 。

(2) 室温下, 将化合物 294-1 (3 g, 7.37 mmol) 经手性分离 (YMC CHIRALART cellulose-SC, 30*250mm, 流动相 A: 正己烷, 流动相 B: 异丙醇, 流动相 A 和 B 的体积比为 25: 75; 流速: 30mL/min, 柱温: 室温; 等度洗脱; 进样量 2 μ L, 检测波长: 220nm) 得到化合物 294-1A (保留时间 $R_t=21.5$ min, 1.1 g) 和化合物 294-1B (保留时间 $R_t=27.1$ min, 1.1 g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 408.00$ 。

(3) 室温下, 将化合物 294-1A (200 mg, 0.49 mmol) 和化合物 M014 (120 mg, 0.98 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (5 mL) 中, 加入双(三苯基膦)二氯化钯 (34 mg, 0.049 mmol)、碘化亚铜 (9 mg, 0.049 mmol)、碳酸钾 (135 mg, 0.98 mmol) 和三乙胺 (149 mg, 1.47 mmol)。在氮气的氛围中, 反应液升到 90 °C 搅拌 3 小时。反应液降温到室温, 加水 (5 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 2) 萃取两次。合并有机相并用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 294-2A (180 mg, 包含一对反式异构体)。LC-MS: $[M+H]^+ = 450.15$ 。

(4) 室温下, 将化合物 294-2A (180 mg, 0.40 mmol) 溶解于甲醇 (4 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (50 mg, 1.20 mmol) 反应液室温搅拌 2 小时。反应液加少量水 (4 mL), 用稀盐酸 (1M) 调至 pH 到 5~6。然后用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相并用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经高效液相色谱 (0.1%氨水条件) 制备分离, 冷冻干燥得到化合物 294-A (77.2 mg, 包含一对反式异构体)。LC-MS: $[M+H]^+ = 436.10$ 。

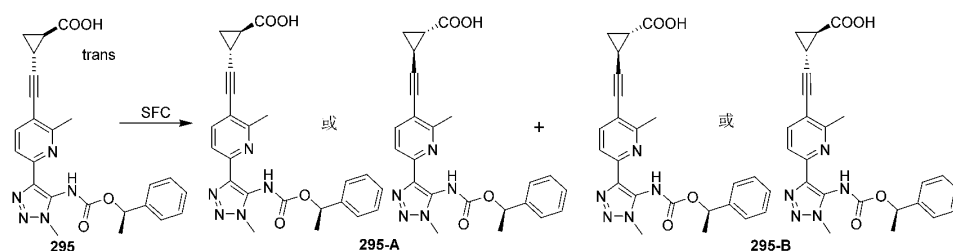
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 - 7.74 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.12 - 0.83 (m, 14H)。

(5) 室温下, 将化合物 294-1B (200 mg, 0.49 mmol) 和化合物 M014 (120 mg, 0.98 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (5 mL) 中, 加入双(三苯基膦)二氯化钯 (34 mg, 0.049 mmol)、碘化亚铜 (9 mg, 0.049 mmol)、碳酸钾 (135 mg, 0.98 mmol) 和三乙胺 (149 mg, 1.47 mmol)。在氮气的氛围中, 反应液升温到 90 °C 搅拌 3 小时。反应液降到室温, 加水 (5 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 2) 萃取两次。合并有机相并用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 分离纯化得到化合物 294-2B (200 mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 450.15$ 。

(6) 室温下, 将化合物 294-2B (200 mg, 0.44 mmol) 溶解于甲醇 (4 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (55 mg, 1.32 mmol) 反应液室温搅拌 2 小时。反应液加少量水 (4 mL), 用稀盐酸 (1M) 调至 pH 到 5~6。然后用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相并用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经高效液相色谱 (0.1%氨水条件) 制备分离, 冷冻干燥得到化合物 294-B (77.7 mg, 包含一对反式异构体)。LC-MS: $[M+H]^+ = 436.10$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 - 7.74 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.09 - 0.85 (m, 14H)。

实施例 103 化合物 295-A、化合物 295-B 的制备

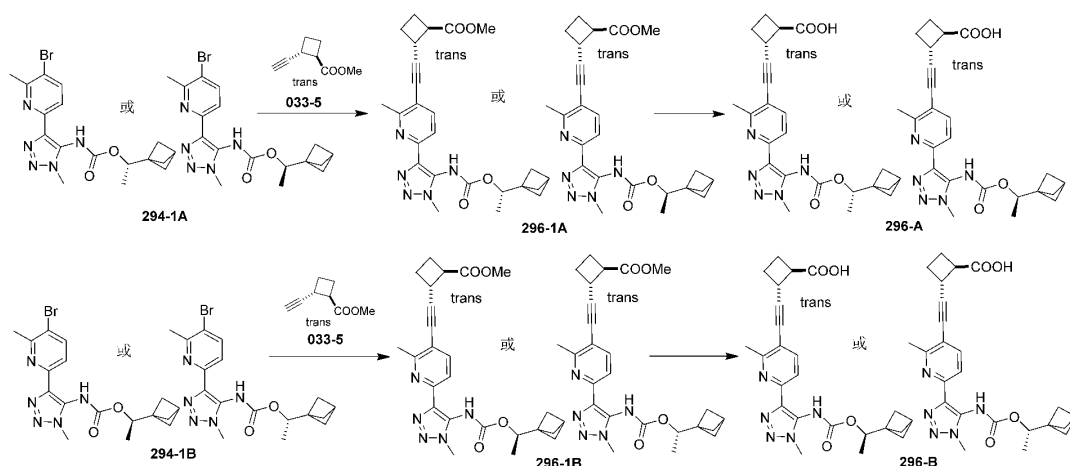


室温下, 将产品 295 (124.6 mg, 280 μmol) 经手性分离 (Daicel Chiral IG column, 250*30 mm I.D., 5 μm ; 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: IPA 和 $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 80:20; 等度洗脱; 流速 60g/min, 柱温: 室温, 进样量 2 μL , 检测波长: 220nm) 得到化合物 295-A (保留时间 $R_t=12.971$ min, 28.4 mg) 和化合物 295-B (保留时间 $R_t=10.044$ min, 33.9 mg)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=446.20$ 。

化合物 295-A: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.63 (s, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.29 (s, 5H), 5.73 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.49 (s, 2H), 1.29 - 1.17 (m, 3H)。

化合物 295-B: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.67 (s, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.30 - 7.72 (m, 5H), 5.73 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.49 (s, 2H), 1.32 - 1.18 (m, 3H)。

实施例 104 化合物 296-A、化合物 296-B 的制备



化合物 296-A、化合物 296-B 的制备参考实施例 102 化合物 294-A、化合物 294-B 的制备, 需要将其中的化合物 M014 换成化合物 033-5, 得到化合物 296-A (19.5 mg, 包含一对反式异构体), 化合物 296-B (50.3 mg, 包含一对反式异构体)。

化合物 296-A: LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=450.20$;

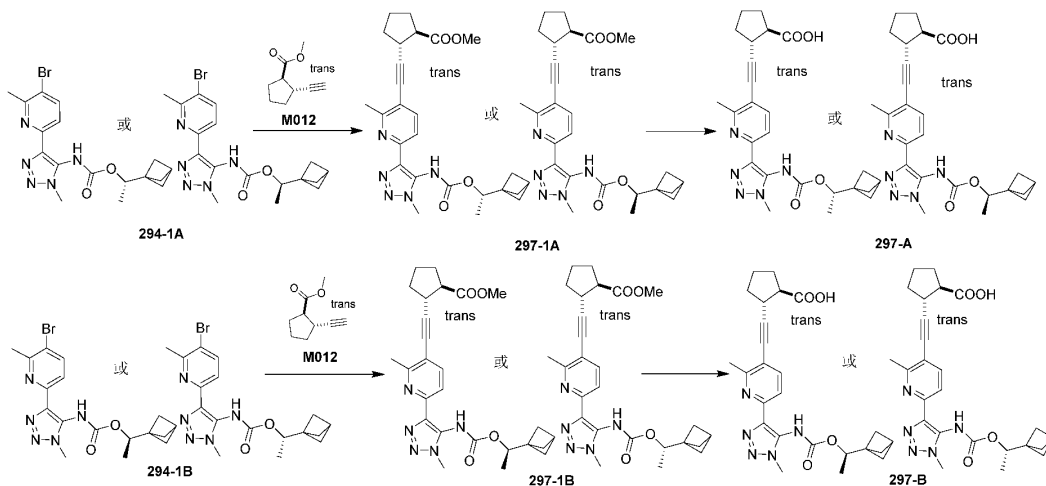
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.44 (s, 1H), 7.80 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.22 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 3H), 1.71 (d, $J=32.0$ Hz, 6H), 1.12 (s, 2H)。

化合物 296-B: LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=450.20$;

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.49 (s, 1H), 7.80 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.65 (s,

1H), 3.88 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.22 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.13 – 2.01 (m, 3H), 1.58 (m, 6H), 1.11 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H)。

实施例 105 化合物 297-A、化合物 297-B 的制备



化合物 297-A、化合物 297-B 的制备参考实施例 102 化合物 294-A、化合物 294-B 的制备，需要将其中的化合物 M014 换成化合物 M012，得到化合物 297-A (38.9 mg，包含一对反式异构体)，化合物 297-B (50.3 mg，包含一对反式异构体)。

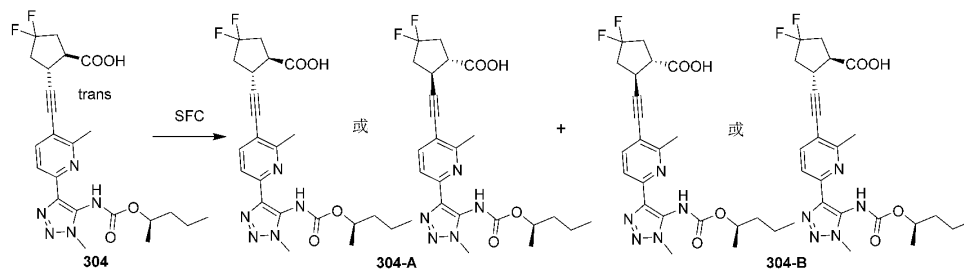
化合物 297-A: LC-MS: $[M+H]^+ = 464.15$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.48 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.22 (dd, $J = 14.6$, 7.4 Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 15.6$, 7.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 2.10 – 1.88 (m, 2H), 1.85 – 1.43 (m, 10H), 1.09 (s, 1H)。

化合物 297-B: LC-MS: $[M+H]^+ = 464.15$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.45 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.14 (dd, $J = 15.6$, 7.6 Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 16.2$, 8.0 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (s, 1H), 2.13 – 1.95 (m, 2H), 1.78 – 1.51 (m, 10H), 1.08 (s, 3H)。

实施例 106 化合物 304-A、化合物 304-B 的制备



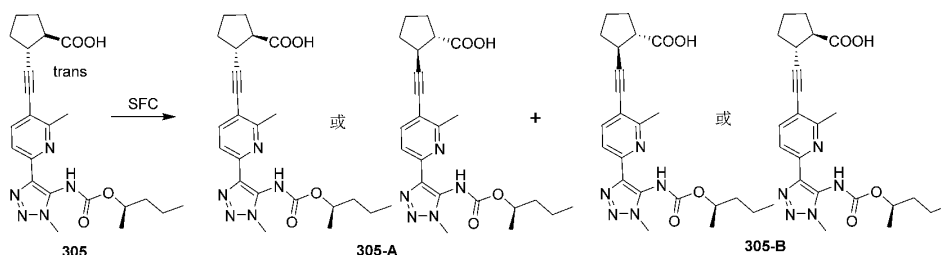
将化合物 304 (78 mg, 164.2 μmol) 经手性分离 (Daicel Chiralpak IK column, 250 $\times$ 25mm I.D., 10 μm ; 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: IPA 和 $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 72:28; 等度洗脱; 流速: 65g/min, 柱温: 室温, 进样量 2 μL , 检测波长:

220nm) 得到化合物 304-A (保留时间 $R_t=8.732$ min, 11.0 mg) 和化合物 304-B (保留时间 $R_t=6.579$ min, 24.2 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=476.15$ 。

化合物 304-A: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.47 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.48 (dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J=8.4, 8.4$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.40–2.25 (m, 2H), 2.21–2.09 (m, 1H), 1.23 (t, $J=15.2$ Hz, 6H), 0.95–0.70 (m, 4H)。

化合物 304-B: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.47 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.48 (dd, $J=8.4, 8.4$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J=8.4, 8.4$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.40–2.25 (m, 2H), 2.21–2.09 (m, 1H), 1.23 (t, $J=14.4$ Hz, 6H), 0.97–0.68 (m, 4H)。

实施例 107 化合物 305-A、化合物 305-B 的制备

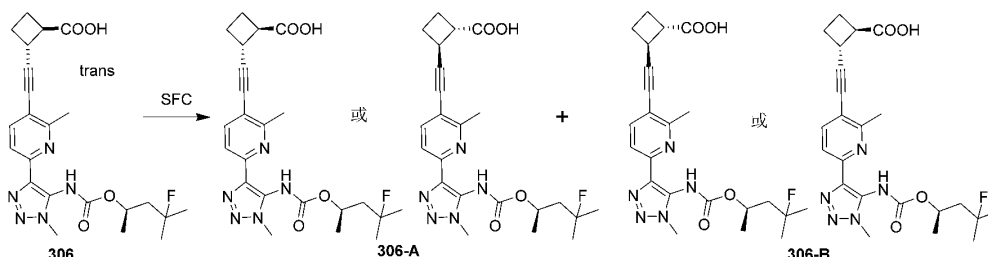


室温下, 将化合物 305 (85.6 mg) 经手性分离 (Daicel Chiralpak IG column, 250×30 mm I.D., $5 \mu\text{m}$, 流速: 60 g/min, 柱温: 室温, 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: EtOH 和 $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 80:20; 等度洗脱; 进样量 $3 \mu\text{L}$, 检测波长: 220nm) 得到化合物 305-A (保留时间 $R_t=8.106$ min, 26.1 mg), 化合物 305-B (保留时间 $R_t=10.648$ min, 22.7 mg)。LCMS: $[M+H]^+=440.15$ 。

化合物 305-A: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.91–7.67 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.15 (dd, $J=15.6, 7.8$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J=16.2, 8.2$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.17–1.98 (m, 2H), 1.81–1.65 (m, 4H), 1.52–0.99 (m, 7H), 0.92–0.73 (m, 3H)。

化合物 305-B: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79–7.73 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.15 (dd, $J=15.8, 7.8$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J=16.2, 8.2$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.18–1.98 (m, 2H), 1.81–1.65 (m, 4H), 1.52–1.05 (m, 7H), 0.91–0.75 (m, 3H)。

实施例 108 化合物 306-A、化合物 306-B 的制备



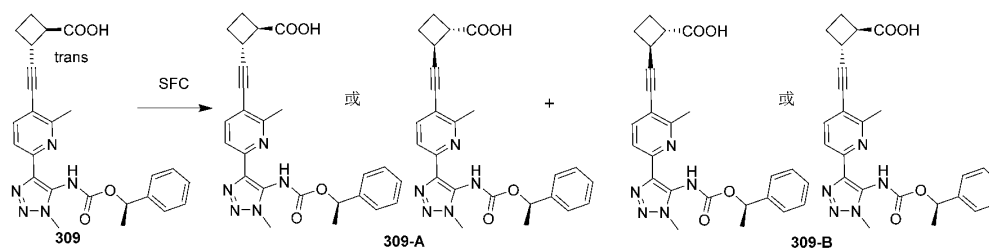
室温下, 将化合物 306 (260.1 mg) 经 SFC 手性分离 (Daicel Chiral IG column, 250×30 mm I.D., $5 \mu\text{m}$; 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: IPA 和 $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 80:20; 等度洗脱; 流速 60g/min, 柱温: 室温, 进样量 $5 \mu\text{L}$, 检测

波长: 220nm) 得到化合物 306-A (保留时间 $R_t=10.152$ min, 90.9 mg), 化合物 306-B (保留时间 $R_t=12.037$ min, 88.5 mg)。LCMS: $[M+H]^+=458.15$ 。

化合物 306-A: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (s, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.45 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 3H), 1.82 (s, 2H), 1.42 - 1.09 (m, 9H)。

化合物 306-B: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (s, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.45 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.24 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 3H), 1.82 (s, 1H), 1.42 - 1.09 (m, 9H)。

实施例 109 化合物 309-A、化合物 309-B 的制备

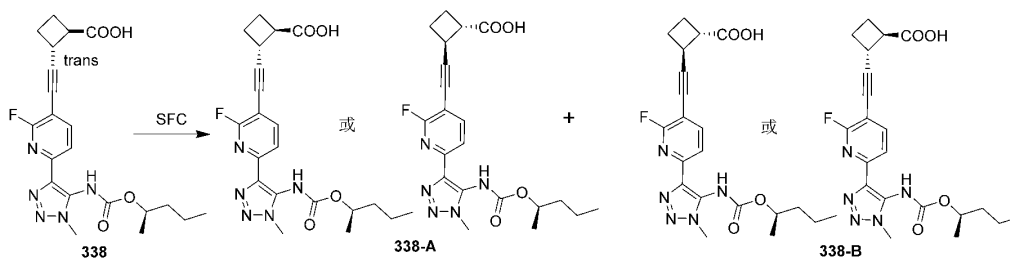


将化合物 309 (214 mg, 0.47 mmol) 经手性分离 (YMC CHIRALART cellulose-SC, 30*250mm, 流速: 30mL/min, 柱温: 室温; 流动相 A: 正己烷, 流动相 B: 异丙醇, 流动相 A 和 B 的体积比为 33:67; 等度洗脱, 进样量 3 μ L, 检测波长: 220nm) 得到化合物 309-A (保留时间 $R_t=13.546$ min, 47.2 mg), 化合物 309-B (保留时间 $R_t=15.910$ min, 58.3 mg)。LCMS: $[M+H]^+=460.15$ 。

化合物 309-A: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.46 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.31 (d, $J=12.0$ Hz, 5H), 5.73 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.47 - 3.42 (m, 1H), 3.24 - 3.19 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.25 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 3H), 1.47 (s, 3H)。

化合物 309-B: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.41 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.31 (d, $J=12.0$ Hz, 5H), 5.73 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.47 - 3.43 (m, 1H), 3.24 - 3.19 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.25 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.14 - 2.08 (m, 3H), 1.48 (s, 3H)。

实施例 110 化合物 338-A、化合物 338-B 的制备



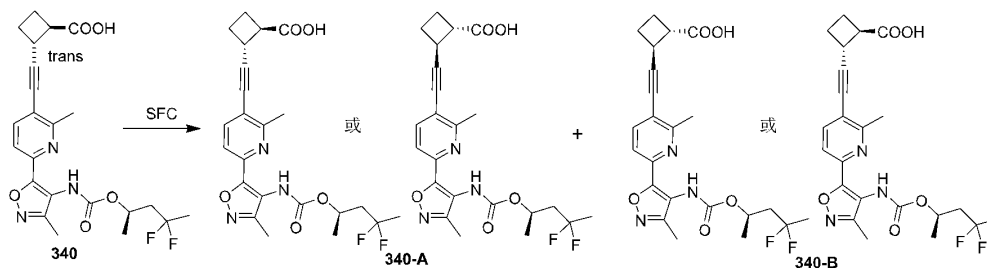
室温下, 将化合物 338 (219 mg, 0.51 mmol) 经手性分离 (Daicel Chiral IG column, 250*30 mm I.D., 5 μ m; 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: IPA 和 NH_3H_2O (NH_3H_2O 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 60:40; 等度洗脱; 流速 70g/min, 柱温: 室温, 进样量 3 μ L, 检测波长: 220nm) 得到化合物 338-A (保留时间 $R_t=12.749$ min, 86.8 mg) 和化合物 338-B (保留时

间 $R_t=14.022$ min, 90.3 mg)。LCMS: $[M+H]^+=430.15$ 。

化合物 338-A: 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.60 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.28 - 8.00 (m, 1H), 7.88 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.46 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.23 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 3H), 1.23 (s, 7H), 0.87 (s, 3H)。

化合物 338-B: 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.51 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.21 - 8.00 (m, 1H), 7.88 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.47 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.23 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 3H), 1.23 (s, 7H), 0.86 (s, 3H)。

实施例 111 化合物 340-A、化合物 340-B 的制备

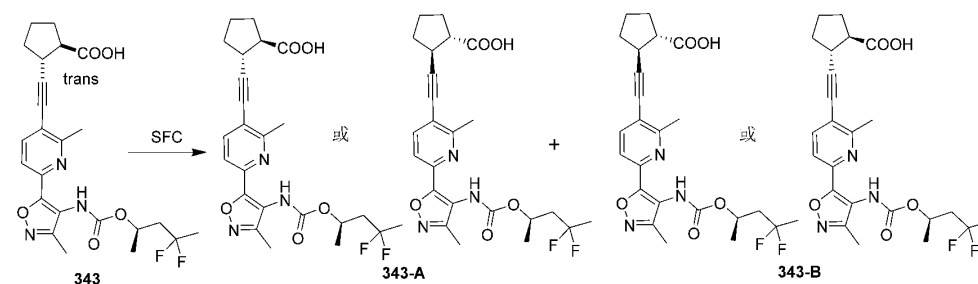


室温下, 化合物 340 (80 mg, 0.17 mmol) 经手性分离 (Daicel Chiralpak IK column, 250×25mm I.D., 10 μ m, 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: IPA 和 NH_3H_2O (NH_3H_2O 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 82:18; 等度洗脱; 流速: 57 g/min, 柱温: 室温, 进样量 2 μ L, 检测波长: 220nm) 得到化合物 340-A (保留时间 $R_t=15.825$ min, 24.9 mg) 和化合物 340-B (保留时间 $R_t=16.274$ min, 29.8 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=462.15$ 。

化合物 340-A: 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.04 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.22 - 3.17 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 5H), 2.16 - 1.95 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.33 - 1.32 (m, 3H)。

化合物 340-B: 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.04 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 5H), 2.16 - 2.00 (m, 4H), 1.68 - 1.53 (m, 3H), 1.32 - 1.20 (m, 3H)。

实施例 112 化合物 343-A、化合物 343-B 的制备



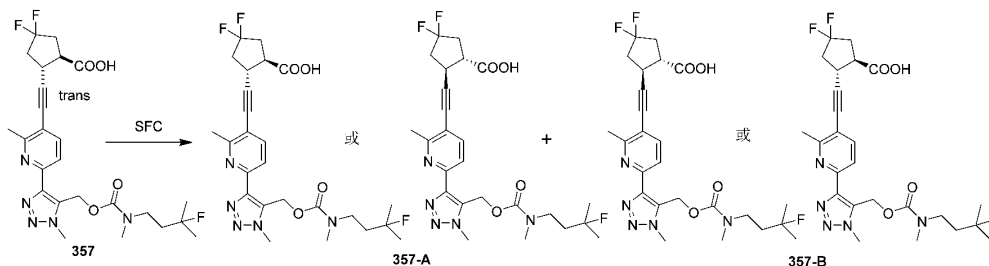
室温下, 将化合物 343 (80 mg, 0.16 mmol) 经手性分离 (Daicel Chiralcel OJ column, 250×30mm I.D., 5 μ m, 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: EtOH 和 NH_3H_2O (NH_3H_2O 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 88:12; 等度洗脱; 流速: 53 g/min, 柱温: 室温, 进样量

2 μ L, 检测波长: 220nm) 得到化合物 343-A (保留时间 R_t =7.679 min, 19.7 mg) 和化合物 343-B (保留时间 R_t =8.289 min, 17.6 mg)。LC-MS: $[M+H]^+$ =476.15。

化合物 343-A: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.20 – 3.14 (m, 1H), 2.82 – 2.76 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.34 – 1.97 (m, 7H), 1.82 – 1.47 (m, 7H), 1.23 (s, 3H)。

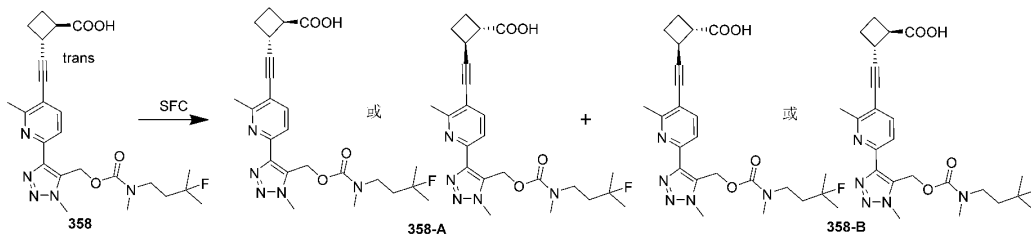
化合物 343-B: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.21 – 3.17 (m, 1H), 2.79 – 2.73 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.23 – 1.98 (m, 7H), 1.81 – 1.56 (m, 7H), 1.23 (s, 3H)。

实施例 113 化合物 357-A、化合物 357-B 的制备



将化合物 357 (20.3 mg, 38.9 μ mol) 经手性分离 (Daicel Chiralpak AD column, 250 $\times$ 50mm I.D., 10 μ m, 流速: 55 g/min, 柱温: 室温, 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: EtOH 和 NH_3H_2O (NH_3H_2O 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 85:15; 等度洗脱; 进样量 3 μ L, 检测波长: 220nm) 得到化合物 357-A (保留时间 R_t =13.506 min, 1.0 mg), 化合物 357-B (保留时间 R_t =18.936 min, 2.1 mg)。LCMS: $[M+H]^+$ = 522.20。

实施例 114 化合物 358-A 和化合物 358-B 的制备

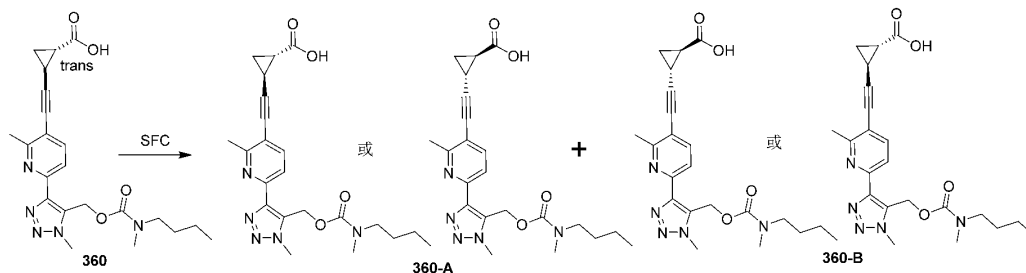


室温下, 将化合物 358 (56 mg, 0.12 mmol) 经手性分离 (Daicel Chiralpak OX column, 250 $\times$ 25mm I.D., 10 μ m, 流动相 A: 超临界二氧化碳; 流动相 B: EtOH 和 NH_3H_2O (NH_3H_2O 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 80:20; 等度洗脱; 流速: 55 g/min, 进样量 3 μ L, 检测波长: 220nm) 得到化合物 358-A (保留时间 R_t =18.880 min, 6.1 mg) 和化合物 358-B (保留时间 R_t =16.445 min, 6.9 mg)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 472.20。

化合物 358-A: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.39 – 3.37 (m, 1H), 3.29 – 3.24 (m, 2H), 3.17 – 3.13 (m, 1H), 2.77 – 2.72 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.16 – 2.01 (m, 1H), 1.98 – 1.88 (m, 3H), 1.79 – 1.74 (m, 1H), 1.60 – 1.54 (m, 1H), 1.32 – 1.26 (m, 3H), 1.11 – 1.06 (m, 3H)。

化合物 358-B: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.39 – 3.36 (m, 1H), 3.29 – 3.22 (m, 2H), 3.17 – 3.12 (m, 1H), 2.78 – 2.73 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.13 – 2.11 (m, 1H), 2.02 – 1.86 (m, 3H), 1.81 – 1.69 (m, 1H), 1.56 (s, 1H), 1.35 – 1.24 (m, 3H), 1.11 – 1.06 (m, 3H)。

实施例 115 化合物 360-A、化合物 360-B 的制备

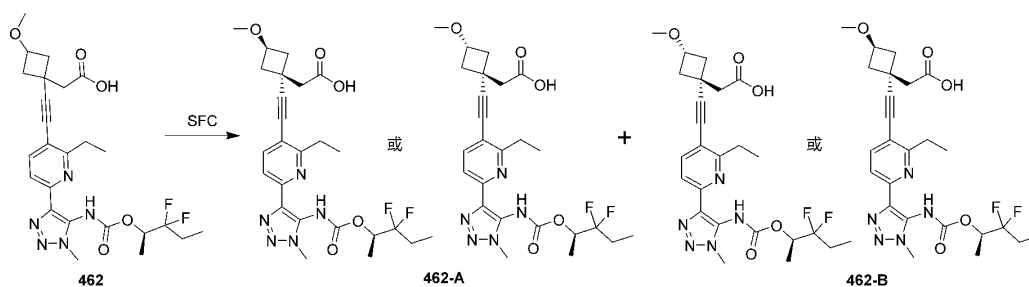


将化合物 360 (100 mg) 经手性分离 (CHIRAL ART Amylose-C NEO, AD-H 柱, 30*250mm, 流动相 A: 正己烷, 流动相 B: 乙醇, 流动相 A 和 B 的体积比例为 83:17; 等度洗脱; 流速: 30mL/min, 柱温: 室温, 进样量 0.4ml, 检测波长: 254nm), 得到化合物 360-A (保留时间 $R_t=10.346$ min, 15.4 mg) 和化合物 360-B (保留时间 $R_t=14.749$ min, 26.4 mg)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 426.10$ 。

化合物 360-A: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.12 (d, $J = 51.8$ Hz, 2H), 2.75 (d, $J = 20.8$ Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.72 – 1.63 (m, 1H), 1.61 – 1.52 (m, 1H), 1.42 (s, 1H), 1.23 (s, 2H), 1.13 – 1.07 (m, 1H), 1.06 – 0.96 (m, 1H), 0.89 (s, 1H), 0.86 – 0.54 (m, 3H)。

化合物 360-B: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.12 (d, $J = 51.6$ Hz, 2H), 2.75 (d, $J = 20.8$ Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.71 – 1.64 (m, 1H), 1.60 – 1.53 (m, 1H), 1.42 (s, 1H), 1.27 – 1.18 (m, 2H), 1.13 – 1.07 (m, 1H), 1.05 – 0.98 (m, 1H), 0.94 – 0.90 (m, 1H), 0.88 – 0.61 (m, 3H)。

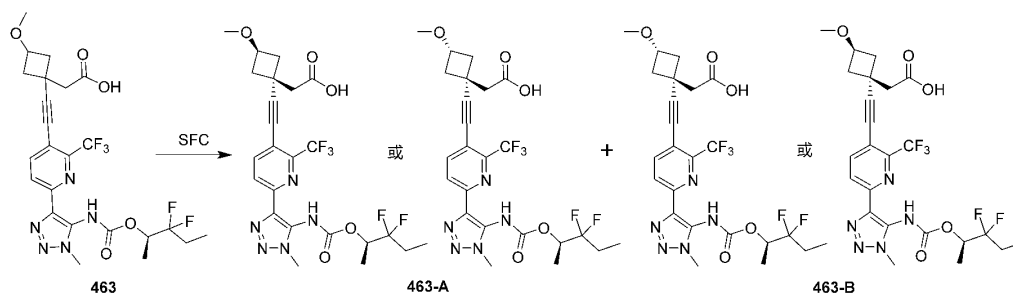
实施例 116 化合物 462-A、化合物 462-B 的制备



室温下, 将化合物 462 (42.8 mg, 0.0820 mmol) 经 SFC 手性分离 (Daicel Chiralpak IG column, 250*30mm I.D., 5 μm ; 流动相 A: 超临界二氧化碳, 流动相 B: IPA 和 $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 88:12; 等度洗脱; 流速: 55 g/min, 柱温: 室温, 进样量 2 μL , 检测波长: 220nm) 得到化合物 462-A (SFC 谱图上保留时间 $R_t=13.164$ min, 6.8mg) 和

化合物 462-B (SFC 谱图上保留时间 $R_t=13.847$ min, 8.9 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=520.20$ 。

实施例 117 化合物 463-A、化合物 463-B 的制备



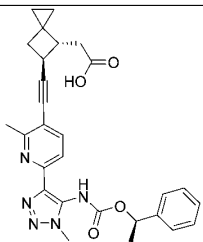
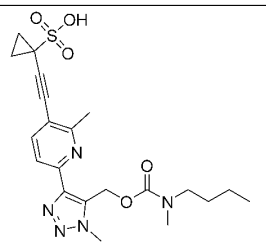
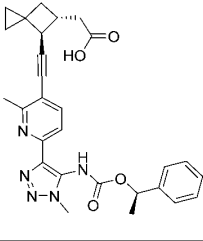
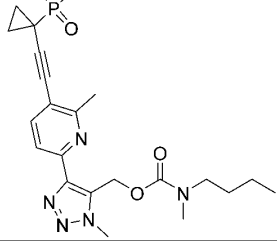
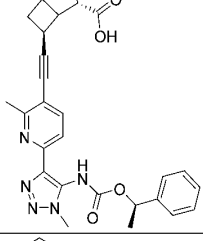
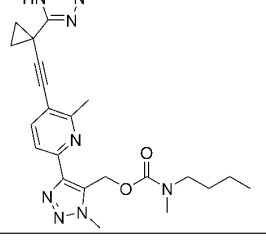
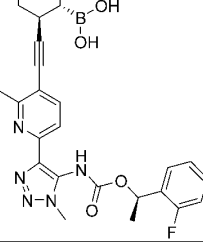
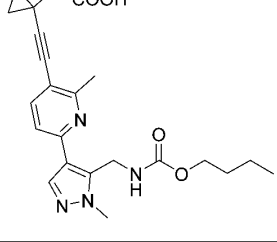
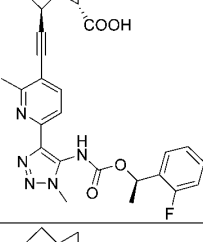
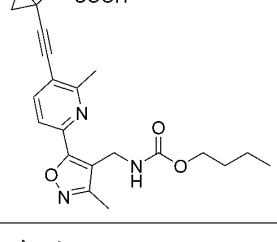
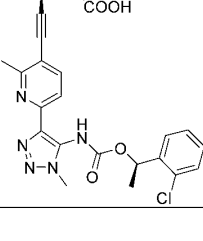
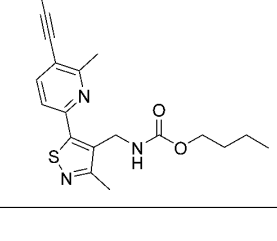
室温下, 将化合物 463 (24.0 mg, 0.0430 mmol) 经 SFC 手性分离 (Daicel Chiralpak OD column, 250×30mm I.D., 5 μ m; 流动相 A: 超临界二氧化碳, 流动相 B: EtOH 和 NH_3H_2O (NH_3H_2O 占流动相 B 的体积百分数为 0.1%), 流动相 A 和 B 的体积比为 88:12; 等度洗脱; 流速: 53g/min, 柱温: 室温, 进样量 3 μ L, 检测波长: 220nm) 得到化合物 463-A (SFC 谱图上保留时间 $R_t=9.828$ min, 2.4 mg) 和化合物 463-B (SFC 谱图上保留时间 $R_t=10.576$ min, 2.9 mg)。LC-MS: $[M+H]^+=560.20$ 。

参照上述实施例 1-107 的相应合成方法, 合成如下化合物:

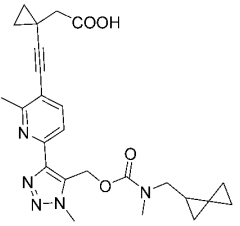
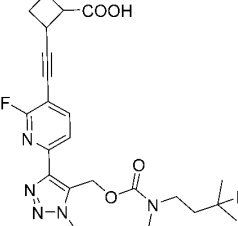
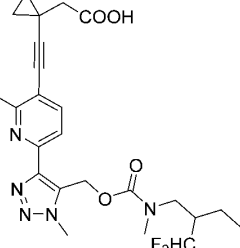
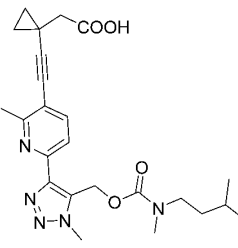
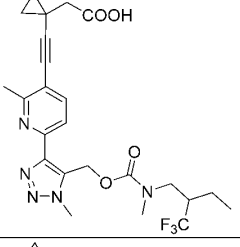
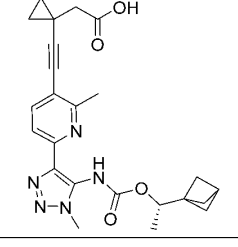
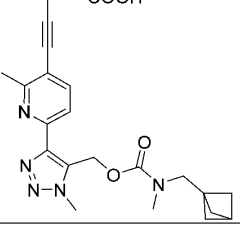
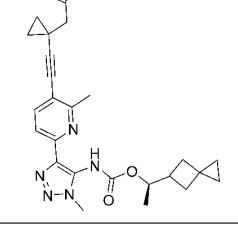
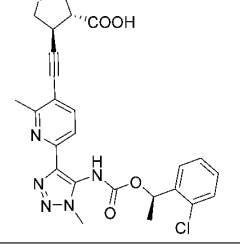
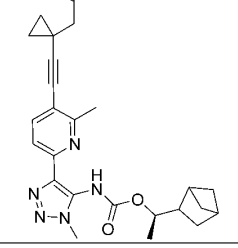
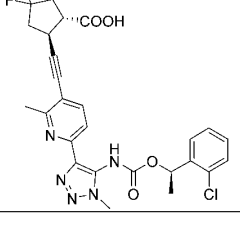
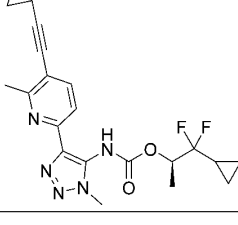
化合物编号	LC-MS: $[M+H]^+$	结构式	化合物编号	LC-MS: $[M+H]^+$	结构式
010-B	426.10		175	511.18	
041	534.18		176	543.12	
042	510.94		177	507.21	

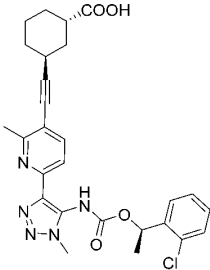
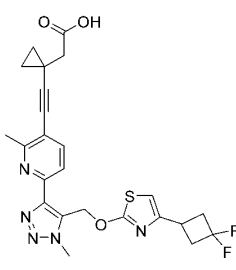
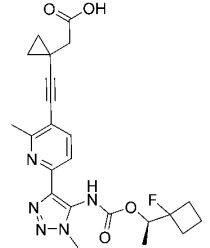
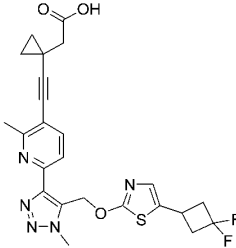
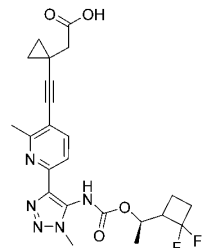
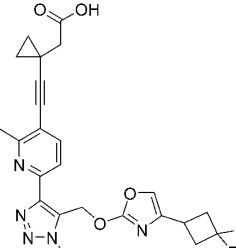
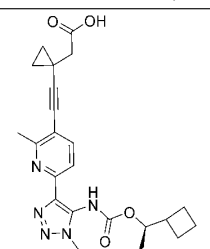
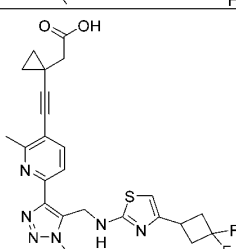
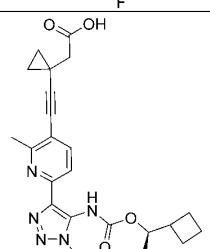
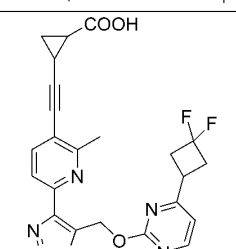
043	458.21		178	523.18	
044	458.21		179	571.10	
045	448.23		180	523.18	
046	448.23		181	527.15	
047	434.21		182	543.12	
048	546.14		183	523.18	

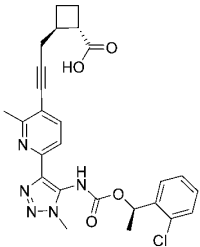
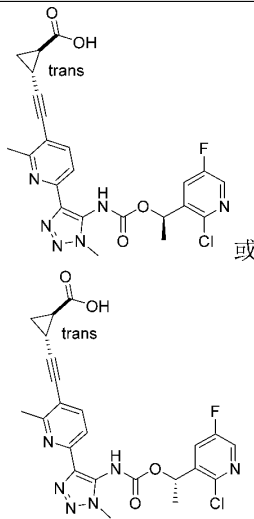
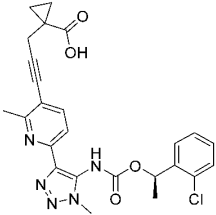
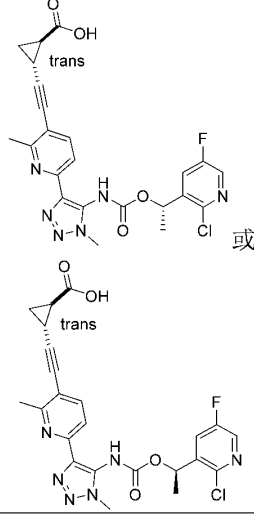
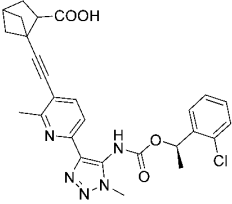
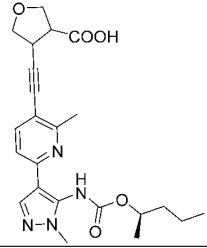
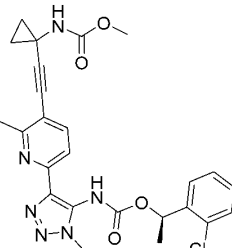
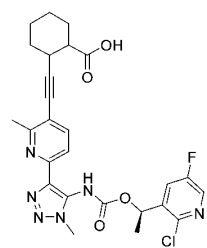
049	532.89		184	507.21	
050	510.94		185	476.19	
051	532.23		186	476.20	
052	506.15		187	464.24	
054	548.16		188	531.23	
055	494.05		189	495.26	

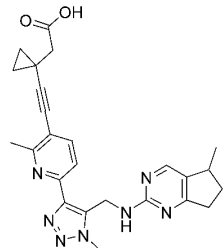
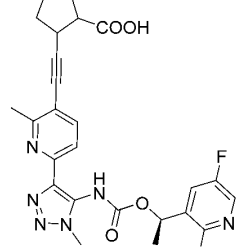
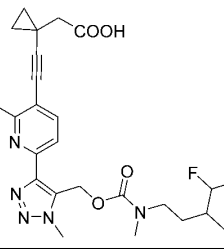
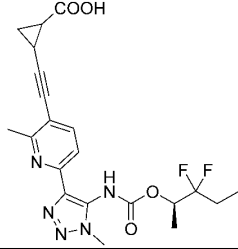
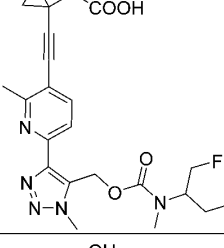
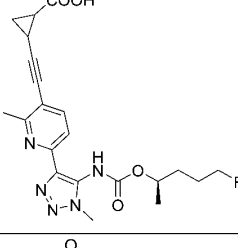
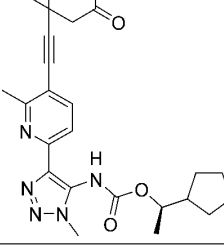
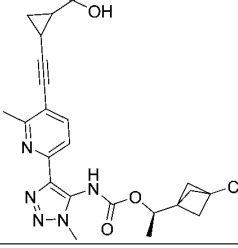
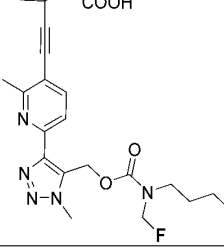
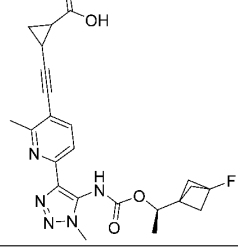
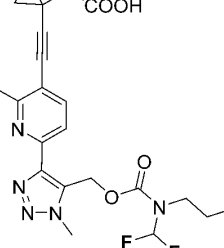
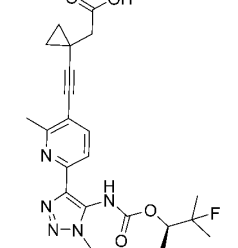
056	500.22		190	462.17	
057	500.22		191	462.18	
058	500.22		192	450.23	
059	506.23		197	425.21	
060	504.20		198	426.20	
061	520.17		199	442.17	

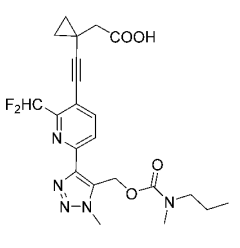
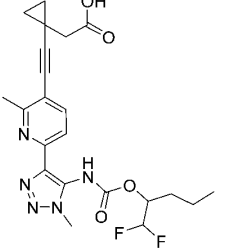
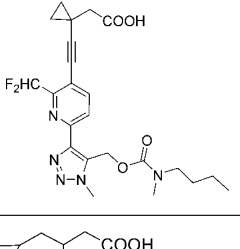
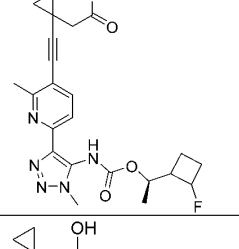
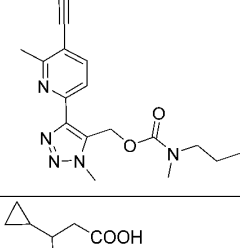
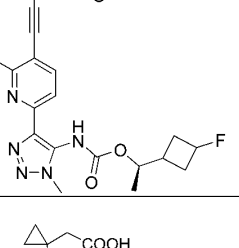
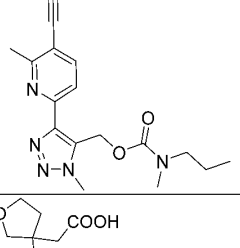
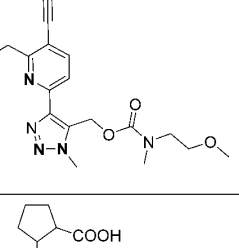
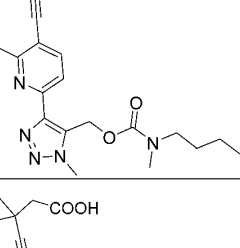
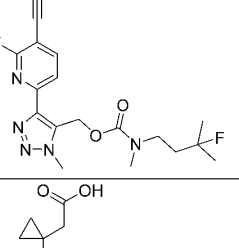
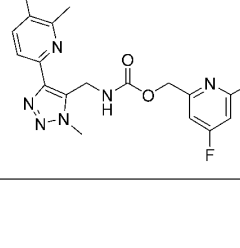
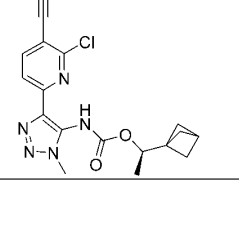
062	488.20		200	442.17	
063	524.16		201	426.20	
064	524.16		202	440.22	
065	508.17		203	461.12	
066	524.20		225-A	500.20	
067	524.20		234	494.48	

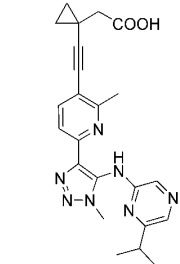
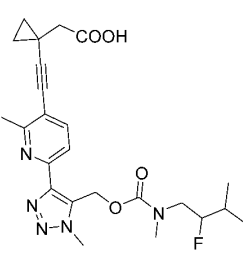
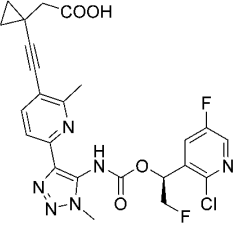
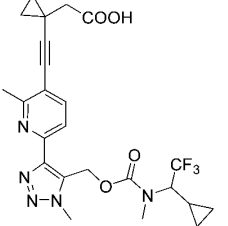
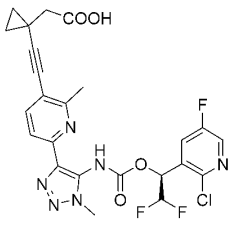
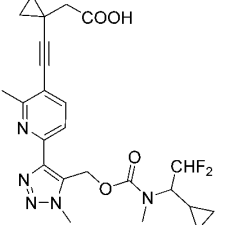
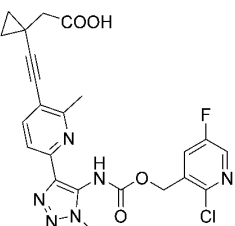
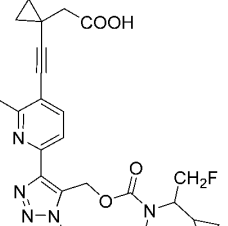
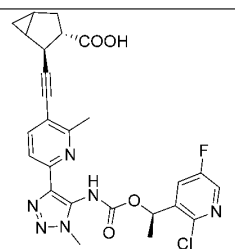
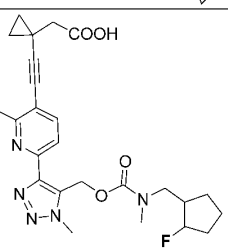
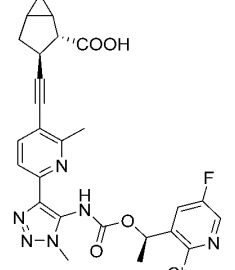
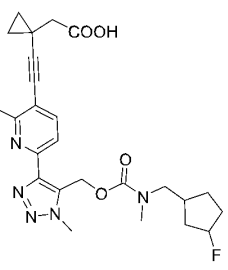
069	464.22		236	476.49	
070	490.22		240	454.05	
0071	508.21		260-A	450.15	
072	464.22		261	464.53	
074	510.15		262	464.53	
075	544.15		266	474.47	

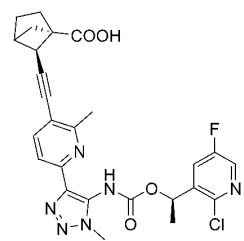
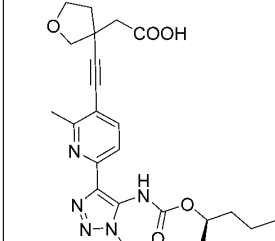
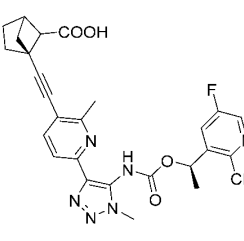
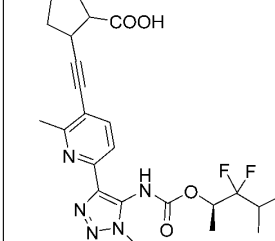
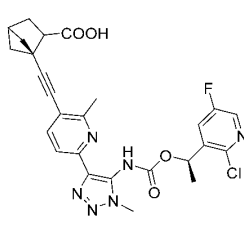
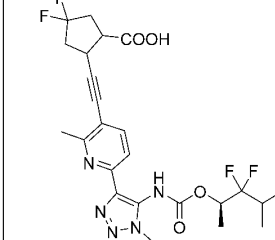
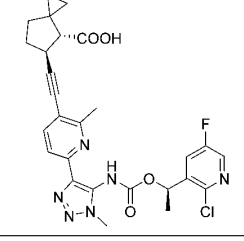
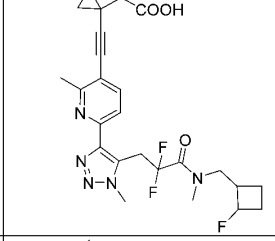
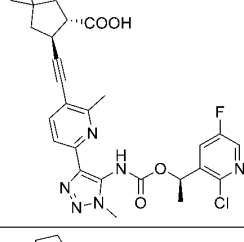
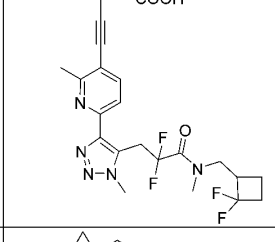
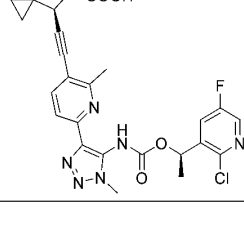
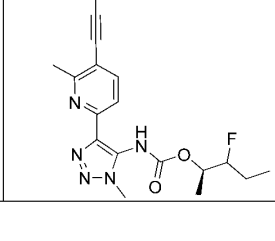
076	522.18		268	500.53	
077	456.20		269	500.53	
078	474.19		270	484.47	
079	456.20		271	499.55	
080	474.19		272	481.47	

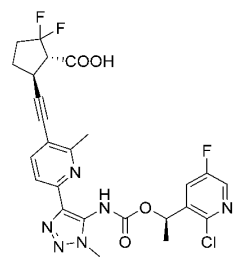
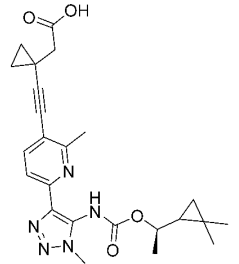
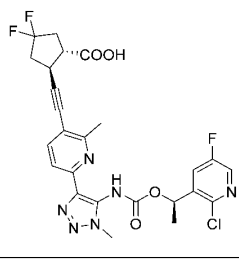
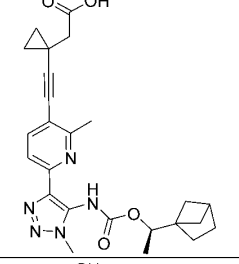
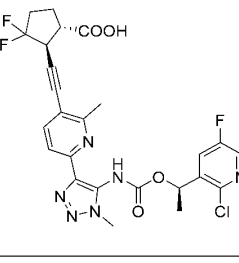
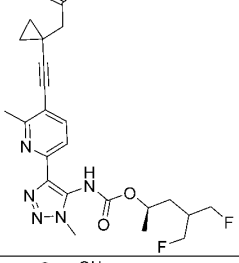
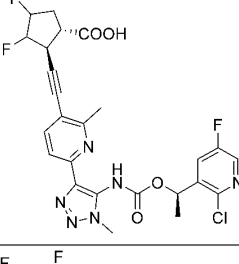
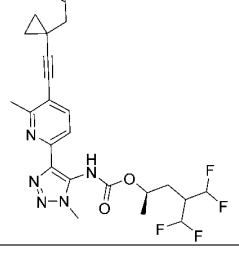
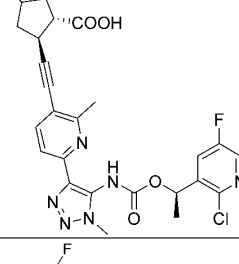
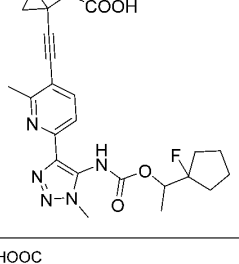
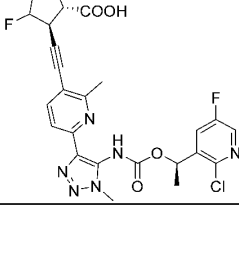
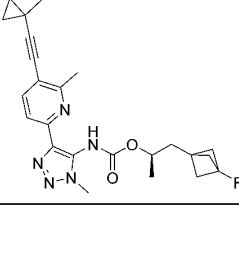
083	508.17		287-A	499.12	
084	494.15		287-B	499.12	
085	520.17		371	441.21	
086	509.16		372	541.17	

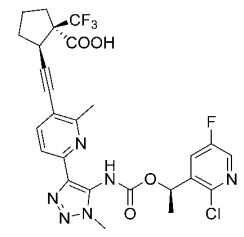
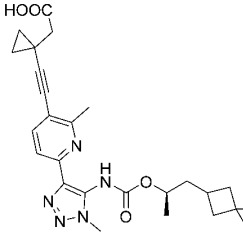
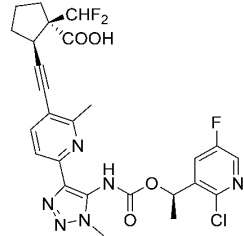
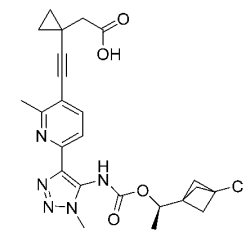
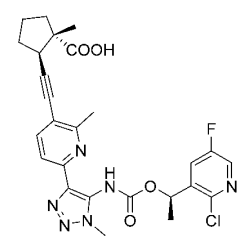
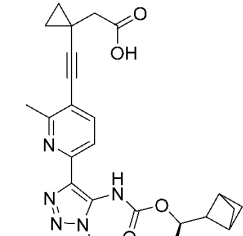
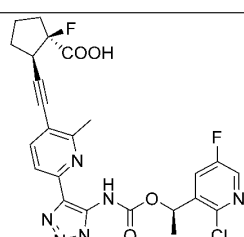
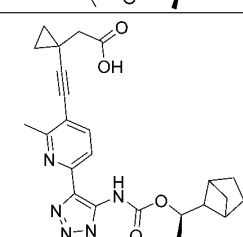
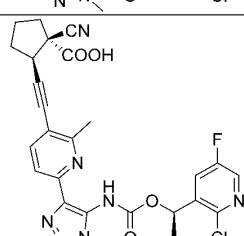
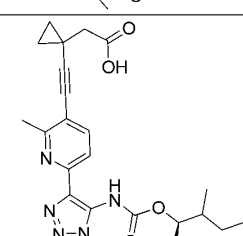
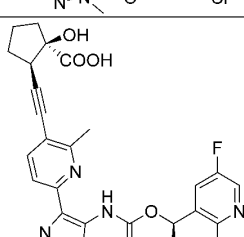
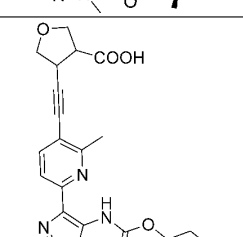
087	458.22		373	527.15	
090	490.22		374	448.17	
091	458.21		375	430.18	
092	452.15		376	470.15	
096	458.21		377	454.18	
097	476.20		378	444.20	

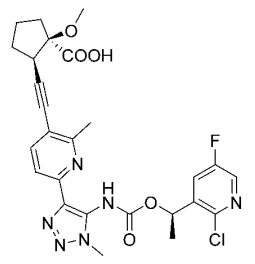
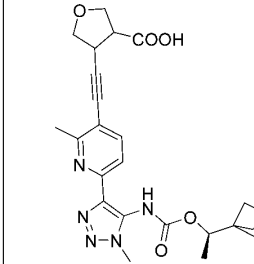
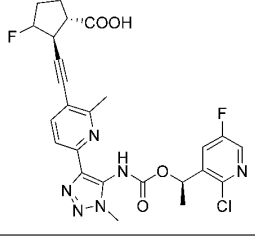
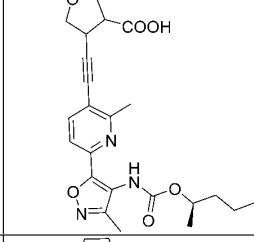
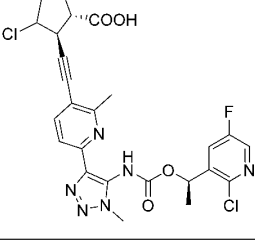
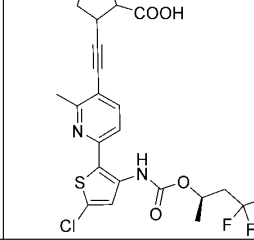
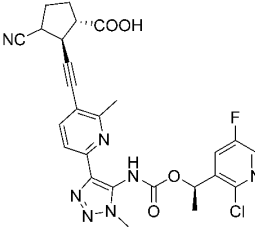
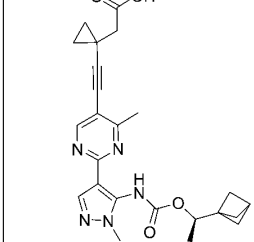
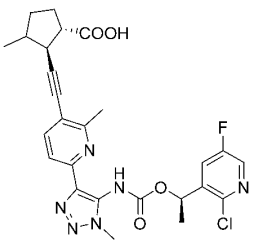
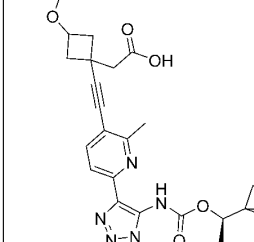
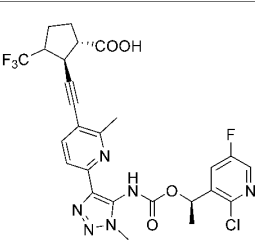
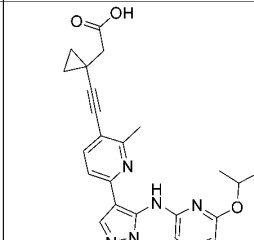
103	462.19		379	462.19	
104	476.20		380	456.20	
107	454.24		381	456.20	
108	440.22		382	456.22	
110	470.23		385	490.22	
122	497.17		386	470.15	

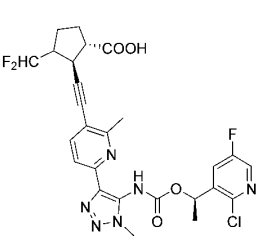
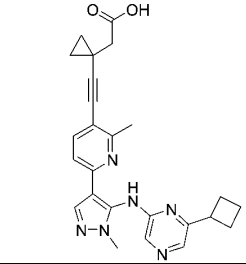
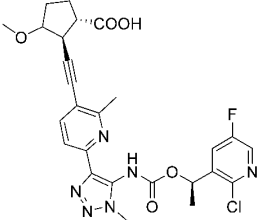
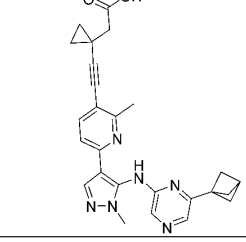
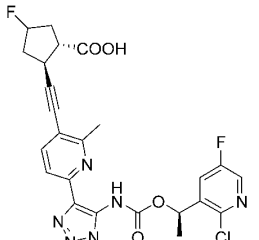
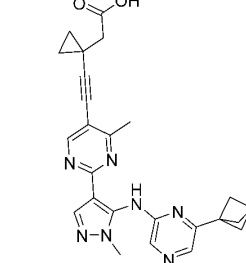
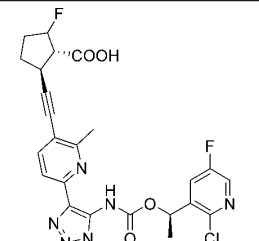
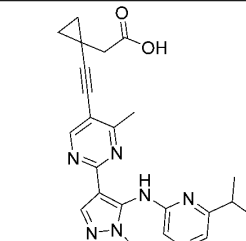
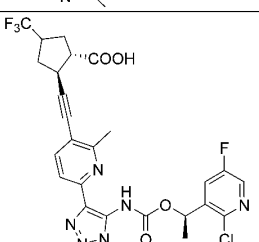
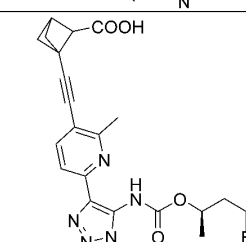
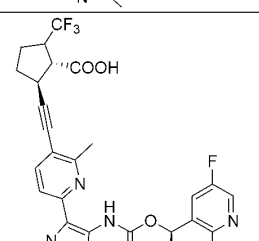
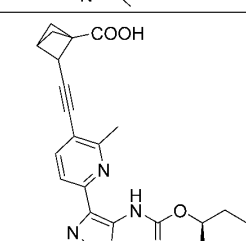
124	432.21		387	472.23	
126	531.13		392	506.19	
127	549.12		393	488.20	
128	499.12		394	470.21	
129	539.15		395	484.23	
130	539.15		396	484.23	

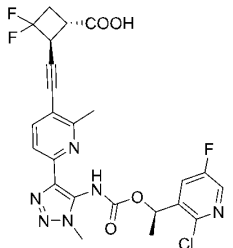
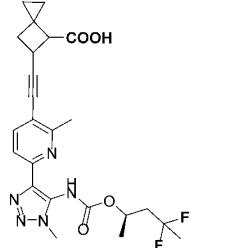
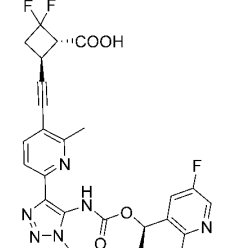
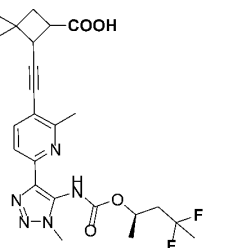
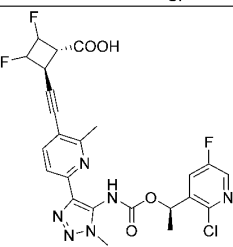
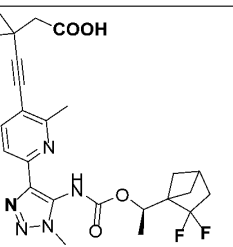
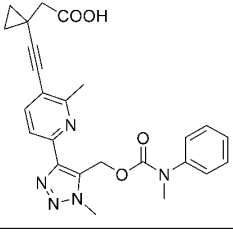
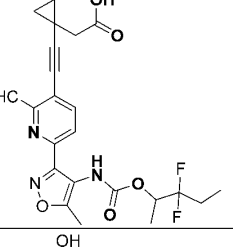
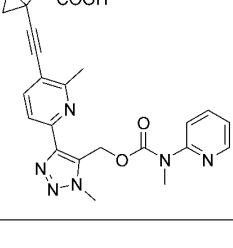
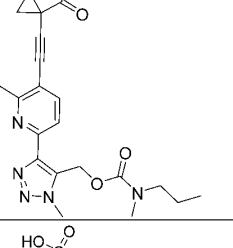
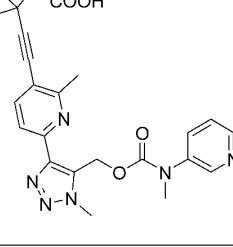
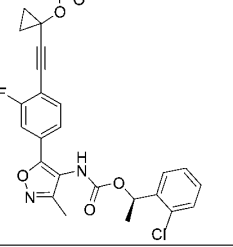
131	539.15		398	456.22	
132	539.15		400	490.22	
133	539.15		401	526.20	
134	553.17		406	504.21	
135	553.17		407	522.21	
136	553.17		408	444.20	

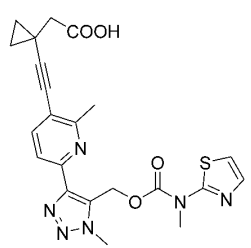
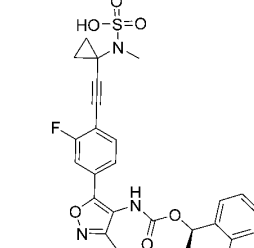
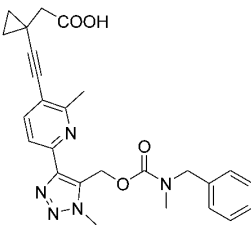
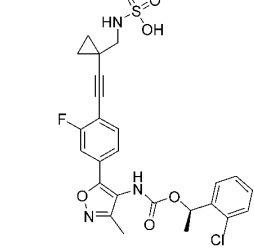
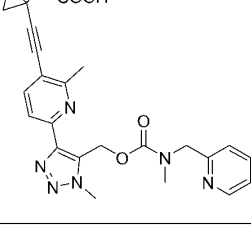
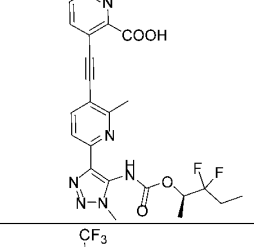
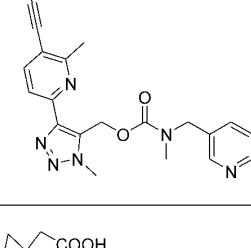
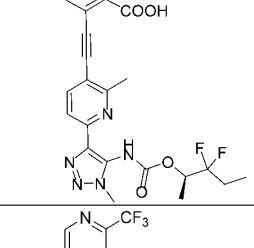
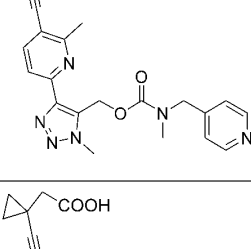
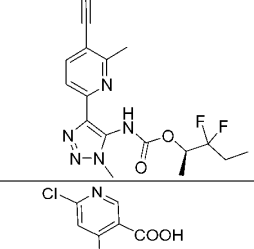
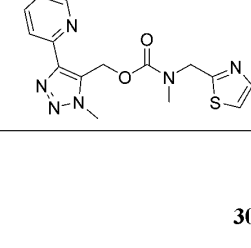
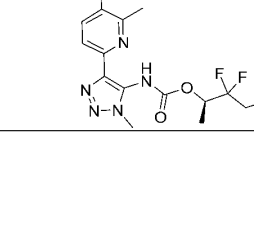
137	563.13		409	512.22	
138	563.13		410	464.22	
139	563.13		411	476.20	
140	563.13		412	512.18	
141	563.13		413	470.21	
142	563.13		415	482.21	

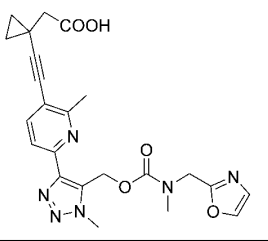
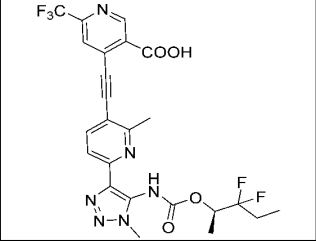
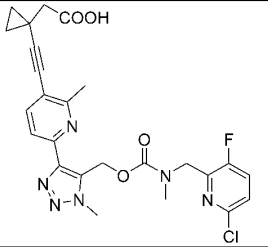
143	595.14		416	488.20	
144	577.15		417	484.17	
145	541.17		418	450.21	
146	545.14		419	464.22	
147	552.15		420	440.22	
148	543.15		421	442.20	

149	557.16		422	466.20	
150	545.14		423	442.19	
151	561.11		424	511.12	
152	552.15		425	450.21	
153	541.17		426	494.23	
154	595.14		433	447.21	

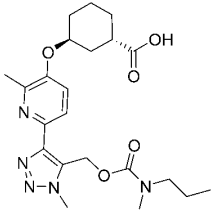
155	577.15		434	443.21	
156	557.16		435	455.21	
157	545.14		436	456.21	
158	545.14		437	432.21	
159	595.14		438	474.19	
160	595.14		439	474.19	

161	549.12		440	488.20	
162	549.12		441	488.20	
163	549.12		442	500.20	
164	460.19		446	498.16	
165	461.19		457	412.19	
166	461.19		458	535.07	

167	467.14		459	548.10	
168	474.21		460	548.10	
169	475.20		482	503.10	
170	475.20		484	553.10	
171	475.20		511	553.10	
172	481.16		512	519.10	

173	465.18		513	553.10	
174	527.15				

对比例 对照化合物 1 及其制备



对照化合物1

对照化合物 1 的制备参考专利申请 WO2017223016A1 中的制备方法。

<生物学活性测试试验>

测试例 1 LPAR1 体外生物活性评价 1

本发明中化合物的拮抗剂特性利用 FLIPR（荧光成像读板仪）法在高表达 hLPAR1（人溶血磷脂酸受体 1，登录号 NM_001401.4）的 CHO-K1 细胞（中国仓鼠卵巢细胞 K1，ATCC）中进行测定。

将稳定表达 hLPAR1 的 CHO-K1 细胞置于 37℃、CO₂ 浓度 5% 的细胞培养箱中，以含有 10%FBS（胎牛血清，Gibco，10099-141），1%青霉素-链霉素（Gibco，15140-122），和 0.4 mg/mL Hygromycin B（Gibco，10687010）的 F-12 培养基进行培养。在 FLIPR 实验前 18-24h，将细胞以 250000 细胞/mL 的密度接种到 96 孔板中(25000 细胞/孔)，在细胞培养箱中温育过夜。实验当天，弃去培养基，将细胞在 FLIPR 缓冲液（2.5mM 丙磺舒（Thermo，P36400），1.3mM CaCl₂，3.3mM Na₂CO₃，1mM MgSO₄，20mM HEPES（Invitrogen，15630080），1X HBSS（Invitrogen，14065056），0.1% BSA（BioSharp，70080030））中进行洗涤。每孔加入 75μL 1 mM Fluo-4 AM 荧光染料（Thermo，F14202），在 37℃ 下染料荷载温育 1.0h。随后用缓冲液清洗 96 孔板一次，将 50 μL 含有供试化合物或溶媒的缓冲液加入各孔，并使其在室温下孵育 30 min。然后将细胞板放入 FLIPR 中，进行基线荧光测量（激发波长为 485nm，发射波长为 525-535nm）。随后以 50μL/孔加入激动剂（终浓度 1μM 的油酰基-L-α-溶血磷酸酯钠盐（Sigma，L7260）或溶媒（超纯水），以 1 秒的时间间隔测量荧光值 2min，最后对输出的荧光计数进行分析，采用 GraphPad Prism 9.0 软件 log(inhibitor) vs. response--Variable slope (four parameters) 方程计算 IC₅₀ 值。

使用上述方法获得的 IC₅₀ 示于表 1 中。

表 1 化合物对 LPAR1 的抑制活性数据

化合物编号	LPAR1 抑制活性 IC ₅₀ (nM)	化合物编号	LPAR1 抑制活性 IC ₅₀ (nM)
002	83.4	217	26.6
004	66.3	218	90.2
005	22.6	219-A	3.3
006	42.0	219-B	11.4
010	56.2	220	15.5
010-A	45.9	224-B	70
013	2.6	225-C	8.2
014	7.7	225-D	14.7
017	42.8	226	0.4
018	55.2	230	59.9
022	9.5	237-A	34.4
023	45.2	242-A	7.0
023-A	37.2	243-A	34.5
026	52.7	243-B	27.7
027-A	2.6	244-A	19.8
027-B	49.2	244-B	19.2
028-A	17.6	245-A	39.0
028-B	60.4	245-B	34.6
029	218.7	246-A	18.3
030	33.6	246-B	25.9
031-B	0.2	247	10.2
031-A	0.6	248-A	18.1
032-A	0.6	248-B	19.1
033	3.3	252	30.2
034	52.7	253	72.3
036	102.9	254	63.9
037	104.9	255	71.3

038	51.1	260-B	17.4
039	4.2	263	52.8
068	129.2	264	47.3
072	77.4	265	21.5
073	79.1	273	14.9
081	173.6	278	38.1
082	157.3	280	75.7
092'	18.7	302	24.7
094	30.1	306-A	50.6
095	39.9	306-B	53.6
100	44.3	307	150.5
102	34.5	308	10.9
105	56.21	310	113.8
117	79.4	313	16.1
125	43.6	319	123.9
194	42.5	324	50.3
205	3.1	325	40.3
207	20.2	338-A	37.5
209	12.7	338-B	21
210	24.9	339	2.6
211	13.8	343	5.7
212-A	42.1	344	104.1
212-B	25.9	360-A	96.3
213-A	48.2	362	20.4
213-B	36.8	364	203.2
214	9.4	458	0.1
215	43.0	459	13.6
216	23.3	460	11.8

实验结论：本发明化合物对LPAR1有很好的抑制作用。

测试例 2 LPAR1 体外生物活性评价 2

本发明化合物对 LPAR1 受体的抑制情况利用表达 LPAR1 受体的中国仓鼠卵巢（CHO）稳转细胞系，通过 HTRF cAMP 试剂盒（LANCE® Ultra cAMP 试剂盒）进行测定。

将表达 LPAR1 受体的 CHO 细胞系在含有 10%胎牛血清（FBS，Avantor，76294-180）及 0.2 mg/mL 潮霉素 B（Hygromycin B，Solarbio，H8080-1g）的 F-12 培养基（Gibco，117650054）中培养，培养温度为 37℃、二氧化碳浓度为 5%。细胞传代、复苏及冻存均按常规方法进行。将稳转系细胞培养至 80%融合度，胰酶消化处理收集细胞，经计数后接种 5μL/孔于 384 孔板（500 细胞/5μL）中。按照试剂盒（LANCE® Ultra cAMP 试剂盒）说明书配制 1× Stimulation Buffer。取 1 μL 含有供试化合物的溶液（利用 1×Stimulation Buffer 稀释至 10×）加入至相应实验孔中，离心后放置于 37℃孵育 10 分钟。然后取 4μL/孔用 1×Stimulation Buffer 配制的 7.5 μM Forskolin（Selleck，S2449）和 0.25 μM LPA buffer 分别加入至相应实验孔中，放置于 37℃孵育 30 分钟，诱导 cAMP 产生。取 5 μL/孔 Eu-cAMP（用 Detection buffer 稀释）加入相应实验孔中。取 5 μL/孔的 ULight™-anti-cAMP 抗体（用 Detection buffer 稀释）加入相应实验孔中，离心后室温孵育 1 小时。孵育完成后，利用 HTS 高通量药筛多功能酶标仪（BMG，PHERAstar FSX）检测波长 330 nm 激发下，665 nm 和 620 nm 处的读值。通过 GraphPad Prism 软件拟合非线性回归（dose response – variable slope）计算 IC₅₀ 值。

使用上述方法获得的 IC₅₀ 示于表 2 中。

表 2 化合物对 LPAR1 的抑制活性数据

化合物编号	LPAR1 抑制活性 IC ₅₀ (nM)	化合物编号	LPAR1 抑制活性 IC ₅₀ (nM)
对照化合物 1	407	454	60.0
053	117.4	455	60.7
101	204.7	456	60.6
109	23.9	461	23.4
113	19.6	462	48.7
114	9.2	462-A	35.3
115	8.3	462-B	51.3
118	83.9	463	38.2
208	44.1	463-A	41.4
224-B	126.8	463-B	35.3
232	75.4	464	23.6
233	163.0	465	30.9
248	72.2	466	25.5
276	96.4	467	16.5
277	26.6	468	31.6

278	34.4	469	86.6
278-A	46.2	470	24.1
278-B	56.0	471	33.6
279	39.0	474	166.7
282-A	87.6	476	76.5
290	190.3	477	46.3
294	194.6	478	2.1
296	83.8	485	52.3
299	13.6	486	34.1
304	134.1	487	35.2
304-A	128.2	488	51.5
304-B	55.0	489	14.1
305	91.2	490	8.6
305-A	25.6	491	27.1
305-B	81.5	492	8.6
308	93.2	493	8.5
309	83.2	494	50.8
313	156.2	495	26.1
323	14.8	496	45.4
334	106.9	497	46.2
335	113.4	498	6.0
340	83.9	499	11.5
340-A	67.1	500	4.5
340-B	66.9	501	14.7
402	47.2	502	7.2
427	59.0	503	8.5
428	49.4	504	6.4
429	33.4	506	20.1
430	63.2	507	73.3
432	16.6	508	4.0

444	48.4	510	32.1
448	6.8	512	37.0
449	5.6	513	26.5
451	108.6		
452	33.7		
453	15.0		

实验结论：本发明化合物对LPAR1有很好的抑制作用。

测试例3 大鼠体内药代动力学研究

雄性SPF级SD大鼠（北京维通利华实验动物技术有限公司），体重范围200-250g，在适应性驯养后，分别通过口服灌胃给药（Po，给药前通宵禁食不禁水，给药后4h返还食物）和尾静脉推注给药（Iv，全程不禁食不禁水）的方式给予本发明化合物的澄清溶液。给药后特定时间点（PO组取血时间点为0.167、0.5、1、2、4、6、8、24h；IV组取血时间点为0.033、0.167、1、2、4、6、8、24h）从大鼠眼眶静脉丛/颈静脉收集血液，通过LC-MS/MS（AB SCIEX Qtrap4500）检测血浆中化合物的浓度，数据使用WinNonlin（version 5.2.1 Pharsight, Mountain View, CA）通过非房室模型进行分析，得到PK参数（包括C_{max}、C₀、T_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、T_{1/2}等参数）。

大鼠体内药代动力学研究结果表明，本发明实施例化合物在大鼠体内均具有较好的药代动力学性质，在较低剂量时即可获得较高的体内暴露量以及较高的口服生物利用度。其中代表性化合物的大鼠体内药代动力学实验数据如下表3中所示。

表 3：本发明化合物大鼠体内药代动力学试验结果

化合物	给药剂量 mg/kg	给药方式	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng/mL*hr)	T _{1/2} (h)
对照化合物 1	1	Po	154	626	2.37
		Iv	1567	811	3.26
	3	Po	985	1536	2.59
002	3	Po	**	**	3.40
	1	Iv	***	*	7.18
010-B	3	Po	**	****	6.85
	1	Iv	**	****	8.56
023-A	1	Iv	***	**	7.50
033	1	Po	**	**	5.31
		Iv	**	**	5.93
105	1	Po	*	*	6.60
		Iv	**	*	4.72
125	1	Iv	**	*	4.65
207-A	1	Po	*	****	6.96
		Iv	**	****	10.20
210	1	Po	*	**	6.08
		Iv	**	****	6.18
212-B	1	Po	**	****	7.96
		Iv	**	****	7.43

213	1	Po	*	***	9.97
		Iv	**	***	10.40
213-B	3	Po	**	****	9.60
	1	Iv	**	***	8.67
214	3	Po	**	****	8.21
	1	Iv	**	**	7.01
215	3	Po	**	***	4.49
	1	Iv	**	*	5.03
216	3	Po	**	***	4.44
	1	Iv	***	*	4.90
219-B	1	Po	**	***	4.24
		Iv	**	***	3.89
224	1	Po	**	***	3.76
		Iv	**	***	4.78
232	1	Po	*	**	14.00
		Iv	**	***	14.50
237-A	1	Po	**	***	4.00
		Iv	***	***	5.19
244-B	1	Po	**	***	4.07
		Iv	**	***	5.05
245-B	1	Po	*	**	6.66
		Iv	**	**	7.22
246-B	1	Po	*	**	4.40
		Iv	**	***	7.01
248-A	1	Po	*	***	5.33
		Iv	**	**	7.72
253	3	Po	**	***	3.45
	1	Iv	***	*	4.06
254	1	Po	*	**	5.13
		Iv	***	**	7.04
260	1	Po	*	***	9.12
		Iv	**	***	8.44
263	1	Po	*	***	10.20
		Iv	**	**	13.80
265	1	Po	*	**	8.50
	0.63	Iv	**	*	7.81
276	1	Iv	**	**	3.69
278	1	Po	*	***	4.50
		Iv	***	***	5.24
279	1	Po	**	***	6.39
		Iv	***	***	5.82
280-B	3	Po	**	****	6.57
	1	Iv	**	***	6.47
282	1	Po	*	*	4.58
		Iv	**	*	6.07
283	1	Po	*	***	6.90

		Iv	**	***	7.36
285	1	Po	*	**	6.12
		Iv	**	***	9.86
291	1	Po	**	**	5.15
		Iv	**	***	4.68
295	1	Po	**	****	3.49
		Iv	**	***	3.46
305-B	1	Po	**	***	3.49
		Iv	**	**	3.52
306	1	Po	*	**	7.20
		Iv	**	**	7.66
309	1	Po	**	***	4.08
		Iv	**	**	4.36
311	1	Po	*	**	8.49
		Iv	**	***	9.33
313	3	Po	**	****	5.59
	1	Iv	**	**	5.12
314	1	Po	*	***	6.41
		Iv	**	**	8.42
324	1	Po	**	***	5.73
		Iv	**	**	12.1
340-B	1	Po	**	***	4.25
		Iv	**	***	4.77
355	1	Po	*	*	5.53
		Iv	**	*	6.65
359	1	Po	*	*	6.24
		Iv	**	*	7.63
360-A	3	Po	**	***	3.49
	1	Iv	**	*	5.25
361	1	Po	*	*	2.53
		Iv	**	*	3.03
365	1	Po	*	*	5.98
		Iv	**	*	7.21
370	1	Po	*	*	6.01
		Iv	**	*	5.01
429	1	Po	*	**	5.70
		Iv	***	**	6.87
444	1	Po	*	**	3.61
		Iv	**	*	2.91
451	1	Po	*	***	4.07
		Iv	**	***	4.46
452	1	Po	**	***	3.37
		Iv	**	*	/
454	1	Po	**	***	2.16
		Iv	**	**	2.61

462	1	Po	**	****	5.41
		Iv	****	***	6.41
462-A	1	Po	**	***	4.42
		Iv	****	****	6.35
462-B	1	Po	**	***	6.48
		Iv	****	****	7.15
463	1	Po	**	***	5.47
		Iv	***	**	5.44
468	1	Po	*	***	2.77
		Iv	**	**	2.35
492	1	Po	**	***	3.75
		Iv	**	***	3.92
496	1	Po	**	****	5.89
		Iv	**	***	4.77
497	1	Po	*	***	5.40
		Iv	**	***	4.94
506	1	Po	**	****	2.41
		Iv	****	****	2.51

表中：

****：10000 ng/mL*hr≤AUC_{last}<20000ng/mL*hr，或 8000ng/mL≤C_{max}<12000ng/mL；

***：5000 ng/mL*hr≤AUC_{last}<10000ng/mL*hr，或 5000ng/mL≤C_{max}<8000ng/mL；

**：3000 ng/mL*hr≤AUC_{last}<5000 ng/mL*hr，或 800ng/mL≤C_{max}<5000ng/mL；

*：1200 ng/mL*hr≤AUC_{last}<3000 ng/mL*hr，或 200ng/mL≤C_{max}<800ng/mL；

Po组化合物的溶媒为5%DMSO+5%乙醇+60%PEG400+30%生理盐水；Iv组化合物的溶媒为10%乙醇+20%纯水+70% PEG400溶液。

测试例4 猴体内药代动力学研究

食蟹猴（苏州西山中科实验动物有限公司），年龄：3-5周岁，体重：3-5kg，在适应性驯养后，分别通过口服灌胃给药（Po，给药前禁食不禁水）和静脉推注给药（Iv，全程不禁食不禁水）的方式给予本发明化合物的澄清溶液（Po组化合物的溶媒为5%DMSO+5%乙醇+60%PEG400+30%生理盐水，Iv组化合物的溶媒为10%乙醇+20%超纯水+70%PEG400溶液）。在给药后特定时间点（Po组取血时间点为0.167、0.5、1、2、3、4、6、9、12、24、32、48h；Iv组取血时间点为0.083、0.25、1、2、3、4、6、9、12、24、32、48h）从每只食蟹猴的非给药肢外周血管采集约1mL全血，通过LC-MS/MS（AB SCIEX Qtrap4500）检测血浆中化合物的浓度，数据使用WinNonlin（version 5.2.1 Pharsight, Mountain View, CA）通过非房室模型进行分析，得到食蟹猴的PK参数（包括C_{max}、C₀、T_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、T_{1/2}等参数）。

食蟹猴体内药代动力学研究表明，本发明化合物在食蟹猴体内具有更优的药代动力学性质，在较低剂量时即可获得较高的体内暴露量，生物利用度更高、半衰期更长、清除率更高、分布容积更大。

测试例5 人原代肝细胞代谢稳定性研究

将冻存的人肝细胞混悬在培养液中达到 1.5×10⁶ 个细胞/mL，使用 AO/PI 染色，对细胞进行计数

并确定活细胞密度，然后用培养液稀释细胞至密度为 0.5×10^6 个活细胞/mL，在该条件下进行以下试验：将细胞加入 96 孔板中，放在 37°C 水浴锅中预孵育 10 min，加入终浓度为 0.5 μ M 的本发明化合物启动反应，分别于 0.5 min、30 min、60 min、90 min、120 min、240 min 时取样，终止反应，涡旋混匀后 3220 $\times$ g 离心 45 min，取上清液，使用 LC-MS/MS 进行检测。按照以下公式计算 $T_{1/2}$ 、CL：

$$T_{1/2} = -0.693/\text{斜率}, \text{CL}_{\text{int}} = -\text{斜率} \times \text{孵育体积}/\text{细胞个数}。$$

研究结果表明，本发明化合物的人原代肝细胞代谢稳定性均较好。

测试例6 Caco-2细胞渗透性研究

将 Caco-2 细胞以 6.86×10^5 个细胞/mL 接种到 96 孔 transwell 板上，每隔一天更换一次培养基，培养 14-18 天后测定细胞电阻值判断单层细胞膜层完整性，TEER 值大于 230 $\text{ohm} \cdot \text{cm}^2$ ，表明 Caco-2 单层膜是合格的。在细胞膜完整的条件下开展转运实验：在 A 到 B 组，将本发明化合物（终浓度为 10 μ M、243 μ M）加入到 Transwell 板的给药侧，接收侧加入缓冲液，然后将板在 37 °C、5% CO_2 的条件下孵育 2 小时；孵育结束后在给药侧和接收侧分别取样，加入到含有内标的终止剂中，1000 rpm 涡旋 10 min，然后 4000 rpm、4°C 条件下离心 30 min，取上清液，使用 LC-MS/MS 检测。以同样的条件下检测 B 到 A 组，最后按照以下公式计算 Papp (10^{-6}cm/sec)、外排率：

表观渗透系数 (Papp) = (接受侧体积/(膜面积*孵育时间)) * (孵育结束时接受侧药物浓度) / (孵育开始时给药侧药物浓度)；

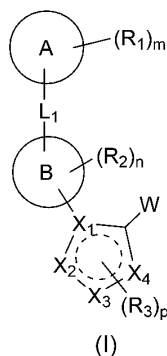
$$\text{外排率 (ER)} = \text{Papp(B-A)}/\text{Papp(A-B)}。$$

实验结果表明，本发明化合物渗透性均较高，无明显外排。

以上对本公开技术方案的实施方式进行了示例性的说明。应当理解，本公开的保护范围不拘囿于上述实施方式。凡在本公开的精神和原则之内，本领域技术人员所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本申请权利要求书的保护范围之内。

权利要求

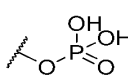
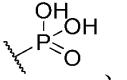
1. 一种如式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物或它们药学上可接受的盐：



环A为C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基或5-10元杂芳基；

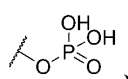
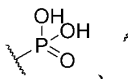
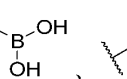
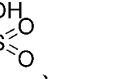
环B和R₁的定义选自以下的情形 (1)、(2) 和 (3) 中的一个：

情形 (1)：环B为5-7元亚杂芳基；

每个R₁独立地为OH、COOH、CN、氧代(=O)、卤素、NH₂、、、、、、四氮唑基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基-NHS(=O)₂OH、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂C₁₋₆烷基、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂或-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基；

所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基-NHS(=O)₂OH、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂C₁₋₆烷基、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂和-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基独立地任选地被1个、2个或更多个R₂取代；

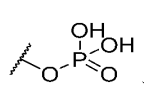
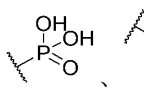
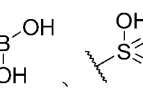
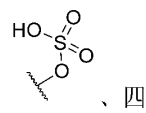
情形 (2)：环B为8-10元亚杂芳基；

每个R₁独立地为OH、CN、氧代(=O)、卤素、NH₂、、、、、、四氮唑基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基-NHS(=O)₂OH、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-

C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂C₁₋₆烷基、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂或-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基；

所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基-NHS(=O)₂OH、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂C₁₋₆烷基、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂和-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基独立地任选地被1个、2个或更多个R_a取代；

情形(3)：环B为C₆₋₁₀亚芳基；

每个R₁独立地为OH、CN、氧代(=O)、卤素、NH₂、、、、、、四氮唑基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₂₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基-NHS(=O)₂OH、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂C₁₋₆烷基、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂或-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基；

所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₂₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基-NHS(=O)₂OH、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂C₁₋₆烷基、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂和-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基独立地任选地被1个、2个或更多个R_a取代；

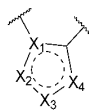
每个R_a独立地为C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素、OH、氧代、CN或NH₂；当R_a的个数为2个或更多个时，所述OH和氧代不相连于同一碳原子；

L₁为C₂₋₆亚炔基、-C₂₋₆亚炔基-O-或-C₂₋₆亚炔基-NH-；所述C₂₋₆亚炔基、-C₂₋₆亚炔基-O-和-C₂₋₆亚炔基-NH-独立地任选地被1个、2个或3个R_b取代；

每个R_b独立地为卤素、COOH或C₁₋₆烷基；所述C₁₋₆烷基任选地被1个、2个或3个COOH或卤素取代；

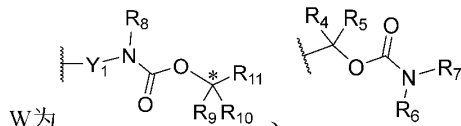
每个R₂独立地为卤素、NH₂、OH、氧代、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环基；所述C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基和3-6元杂环基独立地任选地被1个、2个或更多个卤素或氘取代；

X₁、X₂、X₃和X₄独立地为C、CH、CH₂、O、S、N或NH；同时，X₁、X₂、X₃和X₄中的至少一个独立地为O、S、N或NH；



包括实线和虚线的双重线表示单键或双键；同时，中至少含有1个双键；

每个R₃独立地为H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素、NH₂、OH、氧代、CN、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环基；所述C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基和3-6元杂环基独立地任选地被1个、2个或更多个卤素或氘取代；



W为 $-(CR_{12}R_{13})_q-Y_2-R_{15}$ ；带*的碳原子为手性碳原子或非手性碳原子；当为手性碳原子时，所述手性碳原子的构型为R和/或S；

其中，R₆和R₇独立地为H、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基；所述C₁₋₆烷基任选地被1个、2个或更多个R_c取代；所述C₃₋₈环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个R_c取代；

每个R_c独立地为氘、卤素、-OH、-CN、-COOH、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基；所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个R_{c-1}取代；

每个R_{c-1}独立地为氘、卤素、-OH、-CN、-COOH、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷基；

R₄、R₅和R₆各自独立地为H、氘、卤素、C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基；所述C₁₋₄烷基任选地被1个、2个或更多个R_j取代；

每个R_j独立地为氘或卤素；

Y₁为化学键或C₁₋₆亚烷基；所述C₁₋₆亚烷基任选地被1个、2个或更多个R_d取代；

每个R_d独立地为氘、卤素或C₃₋₆环烷基；

R₉和R₁₀独立地为H、氘或C₁₋₆烷基；所述C₁₋₆烷基任选地被1个、2个、3个或4个R_i取代；

R₁₁为C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基或3-8元杂环烷基；所述C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基和3-8元杂环烷基独立地任选地被1个、2个或更多个R_g取代；

每个R_e、R_f和R_g独立地为氘、卤素、-OH、-CN、-COOH、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基；所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和C₃₋₆环烷基独立地任选地被1个、2个或更多个氘或卤素取代；

Y₂为化学键、N(R₁₄)、-C(=O)N(R₁₄)-或O；

R₁₂、R₁₃和R₁₄独立地为H、氘、卤素或C₁₋₆烷基；所述C₁₋₆烷基任选地被1个、2个或更多个卤素或氘取代；

R₁₅为C₁₋₆烷基、3-10元杂环基或5-10元杂芳基；所述C₁₋₆烷基、3-10元杂环基和5-10元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个R_i取代；

每个R_i独立地为氘、卤素、氧代、OH、COOH、NH₂、CN、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基；所述C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基和C₁₋₆烷氧基独立地任选地被1个、2个或更多个R_{i-1}取代；

每个R_{i-1}独立地为氘、卤素、C₁₋₆烷氧基或C₃₋₆环烷基；

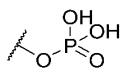
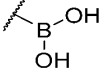
m为0、1、2、3、4或5；

n和p独立地为0、1、2、3或4；

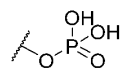
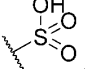
q为0、1、2或3；

所述3-10元杂环烷基、5-7元杂芳基、8-10元杂芳基、3-6元杂环基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基和3-8元杂环烷基中的杂原子独立地选自N、O和S中的1种、2种或3种，杂原子的个数独立地为1个、2个或3个。

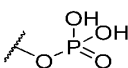
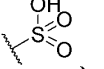
2. 如权利要求 1 所述的如式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物或它们药学上可接受的盐, 其特征在于, 环 A 为 C3-10 环烷基或 3-10 元杂环烷基;

情形 (1) 中: 每个 R_1 独立地为 OH、COOH、CN、氧代、卤素、 NH_2 、、、、、四氮唑基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 COOH、 $-NHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $P(=O)(OH)_2$ 或 $-C_{1-3}$ 亚烷基-四氮唑基;

所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 COOH、 $-NHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $P(=O)(OH)_2$ 和 $-C_{1-3}$ 亚烷基-四氮唑基独立地任选地被 1 个、2 个或更多个 R_a 取代;

情形 (2) 中: 每个 R_1 独立地为 OH、CN、氧代、卤素、 NH_2 、、、、、四氮唑基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 COOH、 $-NHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $P(=O)(OH)_2$ 或 $-C_{1-3}$ 亚烷基-四氮唑基;

所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 COOH、 $-NHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $P(=O)(OH)_2$ 和 $-C_{1-3}$ 亚烷基-四氮唑基独立地任选地被 1 个、2 个或更多个 R_a 取代;

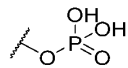
情形 (3) 中: 每个 R_1 独立地为 OH、CN、氧代、卤素、 NH_2 、、、、、四氮唑基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{2-3}$ 亚烷基 COOH、 $-NHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $P(=O)(OH)_2$ 和 $-C_{1-3}$ 亚烷基-四氮唑基独立地任选地被 1 个、2 个或更多个 R_a 取代;

C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂或-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基；

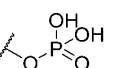
所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₂₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂和-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基独立地任选地被1个、2个或更多个R_a取代；

R₆和R₇独立地为C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基；所述C₁₋₆烷基任选地被1个、2个或更多个R_c取代；所述C₃₋₈环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个R_c取代；

较佳地：环A为C₃₋₁₀环烷基或3-10元杂环烷基；

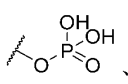
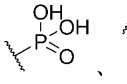
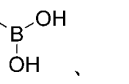
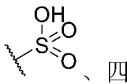
情形(1)中：每个R₁独立地为OH、COOH、CN、氧代、卤素、NH₂、、、、、四氮唑基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂或-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基；

所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂和-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基独立地任选地被1个、2个或更多个R_a取代；

情形(2)中：每个R₁独立地为OH、CN、氧代、卤素、NH₂、、、、、四氮唑基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂或-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基；

所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂或-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基；

基 $C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $P(=O)(OH)_2$ 和 $-C_{1-3}$ 亚烷基-四氮唑基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_a 取代；

情形(3)中：每个 R_1 独立地为 OH 、 CN 、氧代、卤素、 NH_2 、、、、、四氮唑基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{2-3}$ 亚烷基 $COOH$ 、 $-NHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $P(=O)(OH)_2$ 和 $-C_{1-3}$ 亚烷基-四氮唑基；

所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{2-3}$ 亚烷基 $COOH$ 、 $-NHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $P(=O)(OH)_2$ 和 $-C_{1-3}$ 亚烷基-四氮唑基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_a 取代；

每个 R_2 独立地为卤素、 NH_2 、 OH 、氧代、 CN 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或3-6元杂环基；所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和3-6元杂环基独立地任选地被1个、2个或更多个卤素取代；

每个 R_3 独立地为 H 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素、 NH_2 、 OH 、氧代 ($=O$)、 CN 、 C_{3-6} 环烷基或3-6元杂环基；所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和3-6元杂环基独立地任选地被1个、2个或更多个卤素取代；

R_6 和 R_7 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基或5-10元杂芳基；所述 C_{1-6} 烷基任选地被1个、2个或更多个 R_c 取代；所述 C_{3-8} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_c 取代；

每个 R_c 独立地为卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基或5-10元杂芳基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_{c-1} 取代；

每个 R_{c-1} 独立地为卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基；

R_9 和 R_{10} 独立地为 H 或 C_{1-6} 烷基；所述 C_{1-6} 烷基任选地被1个、2个、3个或4个 R_f 取代；

每个 R_e 、 R_f 和 R_g 独立地为卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基；所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基独立地任选地被1个、2个或更多个卤素取代；

Y_2 为化学键、 NR_{14} 或 O ；

R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 独立地为 H 、卤素或 C_{1-6} 烷基；所述 C_{1-6} 烷基任选地被1个、2个或更多个卤素取代；

R_{15} 为3-10元杂环基或5-10元杂芳基；所述3-10元杂环基和5-10元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_i 取代；

每个 R_i 独立地为卤素、氧代、 OH 、 $COOH$ 、 NH_2 、 CN 、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；所述 C_{1-6} 烷基任选地被1个、2个或更多个 R_{i-1} 取代；

每个 R_{i-1} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基；

q 为0、1或2。

3. 如权利要求1或2所述的如式(I)所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物或它们药学上可接受的盐，其特征在于，其满足以下条件中的一个或多个：

(1) R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_d 、 R_i 、 R_{i-1} 、 R_e 、 R_f 和 R_g 中，每个 C_{3-6} 环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或二环[1.1.1]戊基；

(2) R_6 、 R_7 、 R_{11} 和 R_c 中，每个 C_{3-8} 环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、二环[1.1.1]戊基、二环[2.1.1]己基、螺[2.2]戊基或螺[2.3]己基；

(3) R_6 、 R_7 、 R_{11} 和 R_c 中，每个 C_{6-10} 芳基独立地为苯基或萘基，例如苯基；

(4) R_2 和 R_3 中，每个3-6元杂环基的杂原子独立地为N或O，杂原子个数独立地为1个或2个；

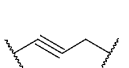
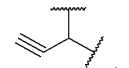
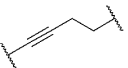
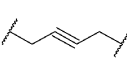
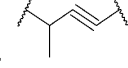
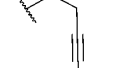
(5) R_6 、 R_7 和 R_c 中，每个3-10元杂环基独立地为3-6元杂环基，所述3-6元杂环基的杂原子独立地为N、O或S，杂原子个数独立地为1个或2个；

(6) R_{11} 中，所述任选地被1个、2个或更多个 R_g 取代的3-8元杂环烷基中的3-8元杂环烷基的杂原子为N，杂原子个数独立地为1个或2个；

(7) 环A中，所述 C_{3-10} 环烷基为 C_{3-8} 环烷基，例如环丙基或 C_{4-8} 环烷基；例如 C_{3-6} 环烷基；

(8) 环A中，所述3-10元杂环烷基为4-8元杂环烷基，例如4-6元杂环烷基；

(9) 环A中，所述5-10元杂芳基为5-6元杂芳基，例如5元杂芳基或6元杂芳基；所述5-6元杂芳基、5元杂芳基和6元杂芳基的杂原子为N，杂原子个数为1个或2个；

(10) L_1 中，每个 C_{2-6} 亚炔基独立地为亚乙炔基、、、、、、亚戊炔基或亚己炔基；较佳地，每个 C_{2-6} 亚炔基独立地为 C_{2-4} 亚炔基，例如、或；

(11) 环B中，所述 C_{6-10} 亚芳基为亚苯基或亚萘基；

(12) 环B中，所述5-7元亚杂芳基为6元亚杂芳基；所述6元亚杂芳基的杂原子为N，杂原子个数为1个、2个或3个；

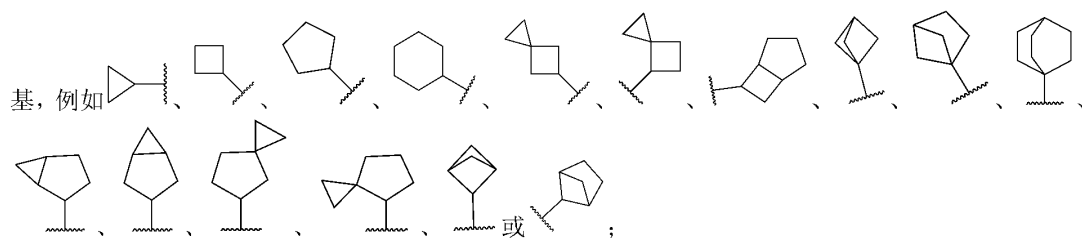
(13) R_{15} 中，所述任选地被1个、2个或更多个 R_i 取代的3-10元杂环基中的3-10元杂环基独立地为3-10元杂环烷基或3-10元杂环烯基，所述3-10元杂环烯基中双键的个数为1个或2个；

(14) R_{15} 中，所述任选地被1个、2个或更多个 R_i 取代的3-10元杂环基中的3-10元杂环基独立地为3-8元杂环基，例如3-6元杂环基；

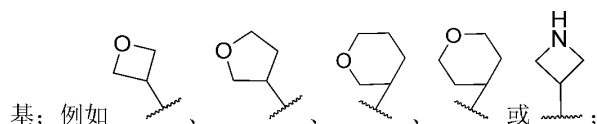
(15) R_{15} 中，所述任选地被1个、2个或更多个 R_i 取代的5-10元杂芳基中的5-10元杂芳基为5-6元杂芳基，例如6元杂芳基。

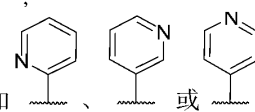
4. 如权利要求1-3任一项所述的如式(I)所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物或它们药学上可接受的盐，其特征在于，其满足以下条件中的一个或多个：

(1) 环A中，所述 C_{3-10} 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、二环[1.1.1]戊基、螺[2.3]己基、二环[2.1.1]己基、二环[3.1.0]己基、二环[3.2.0]庚基、螺[2.4]庚基或二环[2.2.2]辛



(2) 环A中, 所述3-10元杂环烷基为氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氧杂环庚基、氧杂环辛基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、氮杂环庚基或氮杂环辛基;

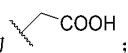


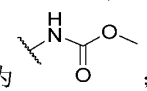
(3) 环A中, 所述5-10元杂芳基为吡啶基; 例如  ;

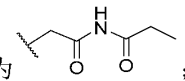
(4) R_1 中, 所述卤素为氟、氯或溴;

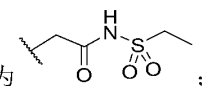
(5) R_1 中, 所述每个 C_{1-6} 烷基独立地为 C_{1-4} 烷基; 例如甲基、乙基或正丙基;

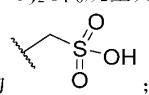
(6) R_1 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_a 取代的 C_{1-6} 烷氧基中的 C_{1-6} 烷氧基独立地为 C_{1-3} 烷氧基; 例如甲氧基或乙氧基;

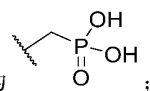
(7) R_1 中, 所述未取代的 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $COOH$ 为  ;

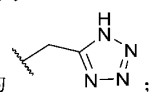
(8) R_1 中, 所述未取代的 $-NHC(=O)OC_{1-6}$ 烷基为  ;

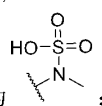
(9) R_1 中, 所述未取代的 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基为  ;

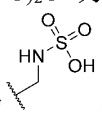
(10) R_1 中, 所述未取代的 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基为  ;

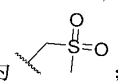
(11) R_1 中, 所述未取代的 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2OH$ 为  ;

(12) R_1 中, 所述未取代的 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $P(=O)(OH)_2$ 为  ;

(13) R_1 中, 所述未取代的 $-C_{1-3}$ 亚烷基-四氮唑基为  ;

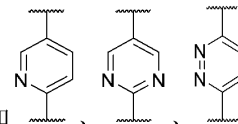
(14) R_1 中, 所述被1个、2个或更多个 R_a 取代的 $-NHS(=O)_2OH$ 为  ;

(15) R_1 中, 所述未取代的 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $-NHS(=O)_2OH$ 为  ;

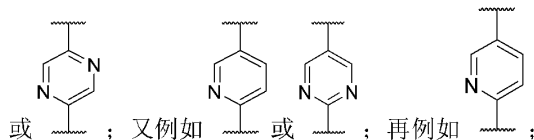
(16) R_1 中, 所述未取代的 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2C_{1-6}$ 烷基为  ;

(17) R_a 中, 所述卤素为氟、氯或溴;

(18) R_b 中, 所述任选地被1个、2个或3个COOH或卤素取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为 C_{1-3} 烷基; 例如甲基;



(19) 环B为亚吡啶基、亚嘧啶基、亚哒嗪基、亚吡嗪基或亚三嗪基; 例如



(20) R_2 中, 所述每个卤素独立地为氟、氯或溴;

(21) R_2 中, 所述任选地被1个、2个或更多个卤素或氘取代的 C_{1-4} 烷基中的 C_{1-4} 烷基为甲基或乙基;

(22) R_3 中, 所述卤素为氟、氯或溴;

(23) R_3 中, 所述任选地被1个、2个或更多个卤素或氘取代的 C_{1-4} 烷基中的 C_{1-4} 烷基独立地为甲基或乙基;

(24) R_6 和 R_7 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_c 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基、

乙基、正丙基、正丁基、正戊基、或;

(25) R_6 和 R_7 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_c 取代的 C_{3-8} 环烷基中的 C_{3-8} 环烷基独立地为 C_{3-6} 环烷基, 例如环戊基;

(26) R_6 和 R_7 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_c 取代的5-10元杂芳基中的5-10元杂芳基为单

环, 例如独立地为5-6元杂芳基; 再例如独立地为吡啶基或噻唑基, 更例如独立地为或;

(27) R_c 中, 所述卤素为氟、氯或溴;

(28) R_c 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_{c-1} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基或乙基;

(29) R_c 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_{c-1} 取代的 C_{3-8} 环烷基中的 C_{3-8} 环烷基独立地为环丙

基、环丁基、环戊基、二环[1.1.1]戊基或螺[2.2]戊基; 所述螺[2.2]戊基为; 所述二环[1.1.1]戊基为;

(30) R_c 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_{c-1} 取代的5-10元杂芳基中的5-10元杂芳基为单环,

例如独立地为5-6元杂芳基; 再例如独立地为吡啶基、噁唑基或噻唑基, 更例如独立地为、或;

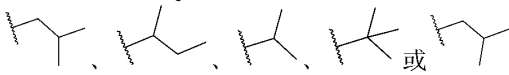
(31) R_{c-1} 中, 所述卤素为氟、氯或溴;

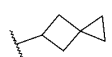
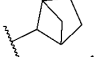
(32) R_{c-1} 中, 所述 C_{1-6} 烷基为 C_{1-3} 烷基; 例如甲基;

(33) R_9 和 R_{10} 中, 所述任选地被1个、2个、3个或4个 R_i 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为 C_{1-3} 烷基; 例如甲基;

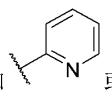
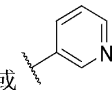
(34) R_i 中, 所述卤素为氟、氯或溴;

(35) R_{11} 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_g 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为 C_{1-4} 烷基;

例如甲基、乙基、正丙基、正丁基、或; 又例如乙基或正丙基;

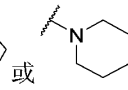
(36) R_{11} 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_g 取代的 C_{3-8} 环烷基中的 C_{3-8} 环烷基独立地为 C_{3-6} 环烷基, 所述 C_{3-6} 环烷基为单环、螺环或桥环; C_{3-8} 环烷基可独立地为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、二环[1.1.1]戊基、螺[2.2]戊基、螺[2.3]己基或二环[2.1.1]己基; 再例如环丙基、环丁基、环戊基、二环[1.1.1]戊基、螺[2.3]己基或二环[2.1.1]己基; 二环[1.1.1]戊基可为或; 螺[2.3]己基可为; 二环[2.1.1]己基可为、或;

(37) R_{11} 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_g 取代的5-10元杂芳基中的5-10元杂芳基独立地为

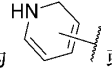
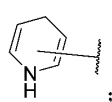
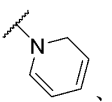
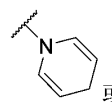
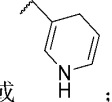
5-6元杂芳基; 优选为6元杂芳基; 例如吡啶基, 再例如或;

(38) R_g 中, 所述卤素为氟、氯或溴;

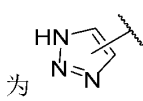
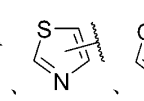
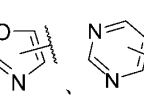
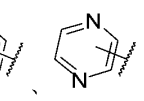
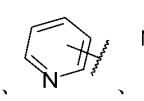
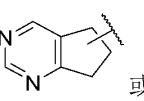
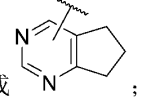
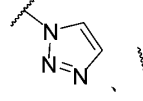
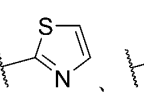
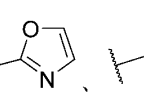
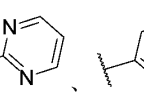
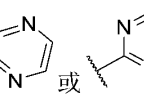
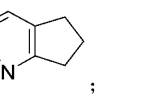
(39) R_{15} 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_i 取代的3-10元杂环基中的3-10元杂环基独立地为

3-6元杂环烷基; 例如氮杂环丁基、氮杂环戊基或氮杂环己基, 再例如、或;

(40) R_{15} 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_i 取代的3-10元杂环基中的3-10元杂环基独立地为

3-6元杂环烯基, 所述3-6元杂环烯基中双键的个数为1个或2个; 例如所述3-6元杂环烯基为或; 再例如、或;

(41) R_{15} 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_i 取代的5-10元杂芳基中的5-10元杂芳基的独立地

为、、、、、或; 再例如、、、、或;

(42) R_i 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_{i-1} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为 C_{1-4} 烷基;

例如甲基、乙基、正丙基、正丁基或异丙基; 较佳地, 为 C_{1-3} 烷基; 例如甲基、乙基或异丙基;

(43) R_i 中, 所述 C_{1-6} 烷氧基为 C_{1-3} 烷氧基; 例如乙氧基或异丙氧基;

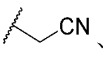
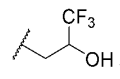
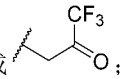
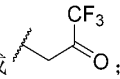
(44) R_i 中, 所述任选地被1个、2个或更多个 R_{i-1} 取代的 C_{3-6} 环烷基为环丙基、环丁基或二环[1.1.1]

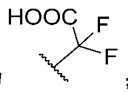
戊基；二环[1.1.1]戊基可为 ；所述C₃₋₆环烷基可为环丙基、环丁基或二环[1.1.1]戊基；

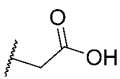
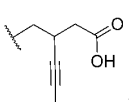
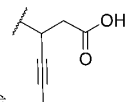
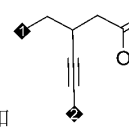
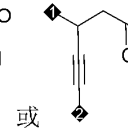
(45) R_{i-1}中，所述C₃₋₆环烷基为环丙基或环丁基；和

(46) R_{i-1}中，所述C₁₋₆烷氧基为甲氧基或乙氧基。

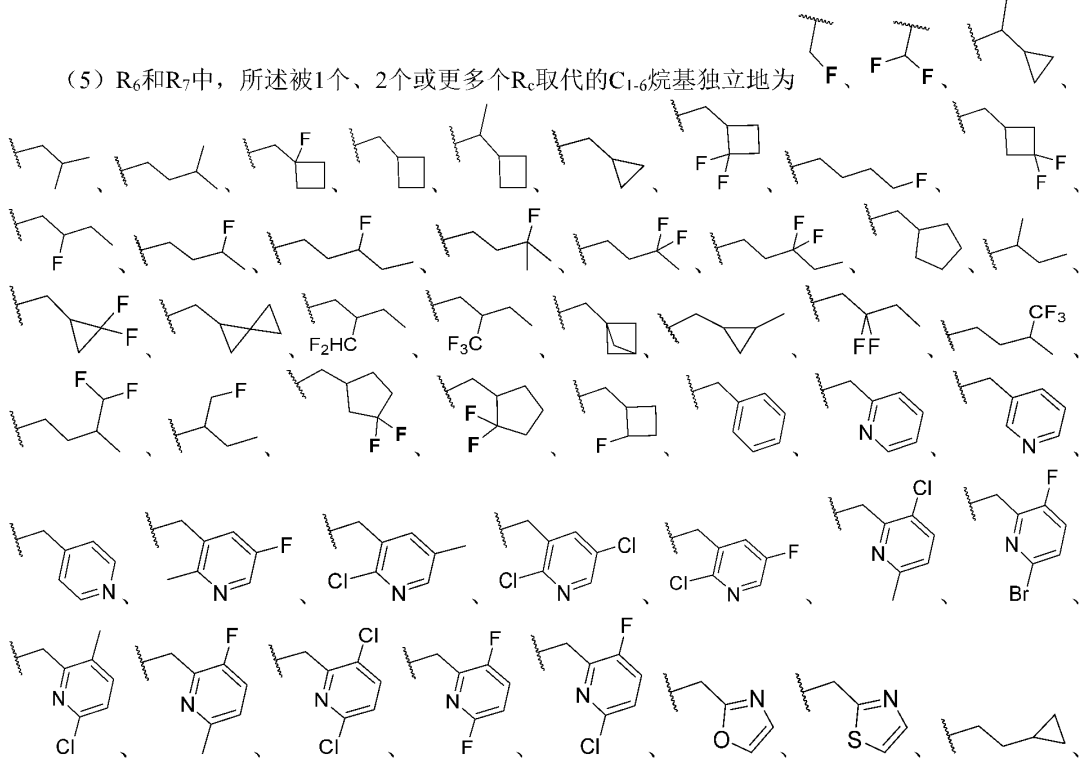
5. 如权利要求1-4任一项所述的如式(I)所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物或它们药学上可接受的盐，其特征在于，其满足以下条件中的一个或多个：

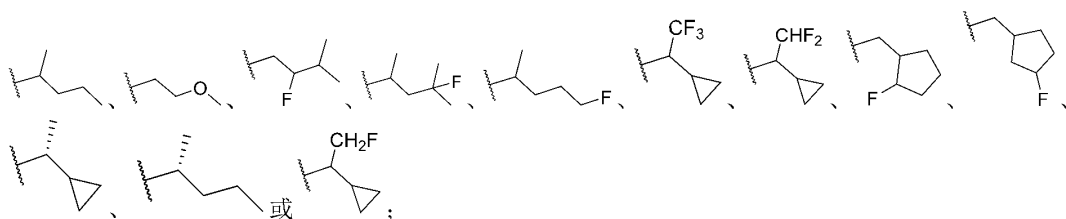
(1) R₁中，所述被1个、2个或更多个R_a取代的C₁₋₆烷基为-CF₃、-CHF₂、、、或 ；

(2) R₁中，所述被1个、2个或更多个R_a取代的-C₁₋₃亚烷基COOH为 ；

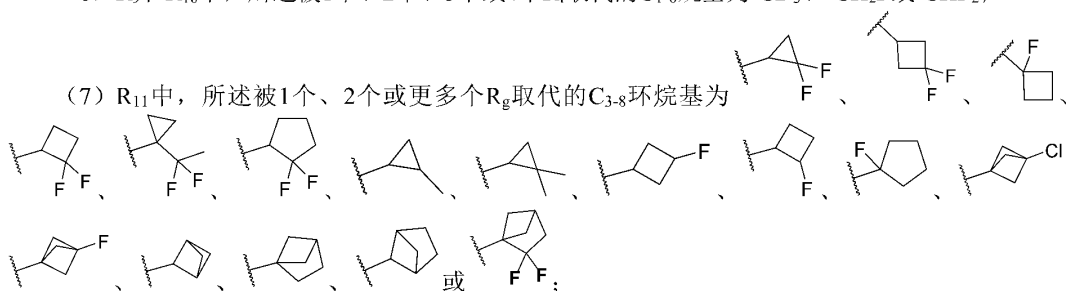
(3) R₆中，所述被1个、2个或3个COOH取代的C₁₋₆烷基为 ；较佳地，所述被1个、2个或3个R_b取代的C₂₋₆炔基为  或 ，例如  或 ，其中，“1”位与环A连接，“2”位与环B连接；

(4) R₂中，所述被1个、2个或更多个卤素或氘取代的C₁₋₄烷基为-CD₃、-CF₃、-CHF₂或-CH₂F；

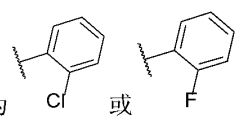
(5) R₆和R₇中，所述被1个、2个或更多个R_c取代的C₁₋₆烷基独立地为 ；



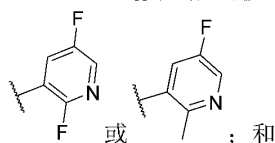
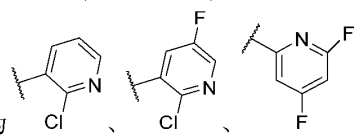
(6) R_9 和 R_{10} 中, 所述被1个、2个、3个或4个 R_f 取代的 C_{1-6} 烷基为 $-CD_3$ 、 $-CH_2F$ 或 $-CHF_2$;



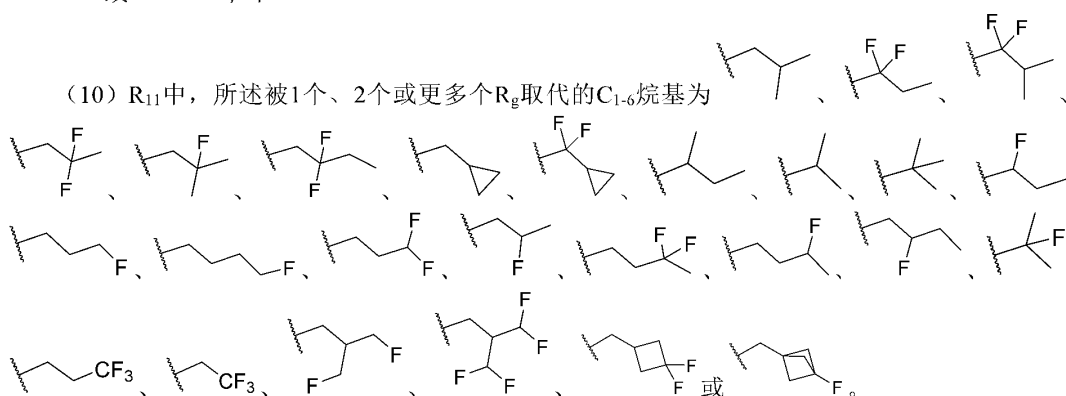
(8) R_{11} 中, 所述被1个、2个或更多个 R_g 取代的 C_{6-10} 芳基为



(9) R_{11} 中, 所述被1个、2个或更多个 R_g 取代的5-10元杂芳基为



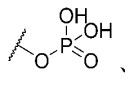
(10) R_{11} 中, 所述被1个、2个或更多个 R_g 取代的 C_{1-6} 烷基为



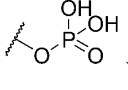
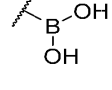
6. 如权利要求1所述的如式(I)所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物或它们药学上可接受的盐, 其特征在于, 其满足以下条件中的一个或多个:

(1) 所述环A为 C_{3-8} 环烷基、4-6元氧杂环烷基或4-6元氮杂环烷基; 所述4-6元氧杂环烷基和4-6元氮杂环烷基的杂原子个数为1个; 或, 所述环A为 C_{4-8} 环烷基或3-10元杂环烷基, 所述3-10元杂环烷基的杂原子选自N、O和S中的1种、2种或3种, 杂原子的个数为1个、2个或3个; 或所述环A为5-6元杂芳基, 所述5-6元杂芳基的杂原子选自N、O和S中的1种、2种或3种, 杂原

子的个数为1个、2个或3个；或，所述环A为C₃₋₈环烷基、4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基，所述4-6元杂环烷基的杂原子为N或O，杂原子个数为1个或2个；所述5-6元杂芳基的杂原子为N，杂原子个数为1个或2个；例如环A为C₃₋₈环烷基；

(2) 情形(1)中，所述R₁独立地为OH、COOH、F、Cl、Br、CN、、、、、、四氮唑基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₃烷基、-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₃烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₃烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂、-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基或-C₁₋₃亚烷基C(=O)C₁₋₃烷基；

所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₃烷基、-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₃烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₃烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂、-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基和-C₁₋₃亚烷基C(=O)C₁₋₃烷基独立地任选地被1个、2个或更多个R_a取代；较佳地，所述R₁为-C₁₋₃亚烷基COOH；或，每个R₁独立地为COOH或-C₁₋₃亚烷基COOH；

或，情形(1)中，每个R₁独立地为CN、氧代、卤素、NH₂、、、、、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基-NHS(=O)₂OH、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂或-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基；

所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃亚烷基COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆烷基、-NHC(=O)C₁₋₆烷基、-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基-NHS(=O)₂OH、-C(=O)NHC₁₋₆烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基C(=O)NHS(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂OH、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆烷基、-C₁₋₃亚烷基P(=O)(OH)₂和-C₁₋₃亚烷基-四氮唑基独立地任选地被1个、2个或更多个R_a取代；

(3) 情形(3)中，每个R₁独立地为、-NHS(=O)₂OH或-C₁₋₃亚烷基-NHS(=O)₂OH；所述-NHS(=O)₂OH和-C₁₋₃亚烷基-NHS(=O)₂OH独立地任选地被1个、2个或更多个R_a取代；每个R_a独立地为C₁₋₄烷基；

(4) 情形(1)中，每个R_a独立地为甲基、氧代、OH、F、Cl或CN；

(5) m为0、1、2或3，例如1；

(6) 每个R₂独立地为卤素、-NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环基；所述C₁₋₄烷

基任选地被1个、2个或更多个卤素或氘取代；较佳地，每个 R_2 独立地为卤素、 C_{1-4} 烷基、甲氧基或环丙基；所述 C_{1-4} 烷基任选地被1个、2个或更多个卤素或氘取代；或，每个 R_2 独立地为卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；所述 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基独立地任选地被1个、2个或更多个卤素或氘取代；例如每个 R_2 独立地为 C_{1-4} 烷基；

(7) n 为0或1；

(8) 所述 L_1 为 C_{2-6} 亚炔基，所述 C_{2-6} 亚炔基任选地被1个、2个或3个 R_b 取代；较佳地，所述 L_1 为未取代的 C_{2-6} 亚炔基；

(9) 每个 R_b 独立地为 C_{1-6} 烷基；所述 C_{1-6} 烷基任选地被1个、2个或3个COOH取代；较佳地，所述 C_{1-6} 烷基任选地被1个COOH取代；

(10) X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 独立地为C、CH、 CH_2 、O、S、N或NH；同时， X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中的两个或三个独立地为O、S、N或NH；例如 X_1 可为C或N； X_2 可为CH、O、S或N； X_3 可为C、 CH_2 、O、S或N； X_4 可为C、CH、N或NH；

(11) 每个 R_3 独立地为H、 C_{1-4} 烷基、氧代、F、Cl或Br；所述 C_{1-4} 烷基任选地被1个、2个或更多个卤素或氘取代；较佳地，每个 R_3 独立地为H、 C_{1-4} 烷基、F、Cl或氧代；所述 C_{1-4} 烷基任选地被1个、2个或更多个卤素或氘取代；更佳地，每个 R_3 独立地为 C_{1-4} 烷基、F、Cl、Br或氧代，最佳地每个 R_3 独立地为 C_{1-4} 烷基；

(12) p 为0、1、2或3；

(13) 所述 R_4 和 R_5 各自独立地为H、卤素或 C_{1-4} 烷基，所述 C_{1-4} 烷基任选地被1个、2个或更多个卤素取代；或者， R_4 和 R_5 独立地为H或氘，例如H；

(14) 所述 R_6 为H或 C_{1-6} 烷基；所述 C_{1-6} 烷基任选地被1个、2个或更多个 R_c 取代；

(15) R_6 中，每个 R_c 独立地为卤素，例如氟、氯或溴；

(16) 所述 R_7 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基或5-10元杂芳基；所述 C_{1-6} 烷基任选地被1个、2个或更多个 R_c 取代；所述 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_c 取代；较佳地， R_7 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、苯基或5-6元杂芳基；所述 C_{1-6} 烷基任选地被1个、2个或更多个 R_c 取代；所述 C_{3-8} 环烷基、苯基和5-6元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_c 取代；所述5-6元杂芳基的杂原子选自N、O和S中的一种或两种，杂原子个数为1个或2个；更佳地， R_7 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、苯基或5-6元杂芳基；所述 C_{1-6} 烷基任选地被1个、2个或更多个 R_c 取代；

(17) R_7 中，每个 R_c 独立地为氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基或5-10元杂芳基；所述 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_{c-1} 取代；

(18) R_7 中，每个 R_{c-1} 独立地为氘、卤素或 C_{1-6} 烷基；

(19) R_7 中，所述每个 R_c 独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基，例如氟、氯、溴或甲基；

(20) 所述 R_8 为H、氘、卤素或 C_{1-4} 烷基；例如H或氘；又例如H；

(21) 所述 Y_1 为化学键；

(22) 所述 Y_1 为 C_{1-6} 亚烷基；所述 C_{1-6} 亚烷基任选地被1个、2个或更多个 R_d 取代；较佳地，所述 Y_1 为未取代的 C_{1-4} 亚烷基；

(23) 所述 R_f 为卤素或氘；

(24) 所述 R_g 为H或氘；例如H；

(25) 所述 R_{10} 为H、氘或 C_{1-4} 烷基；所述 C_{1-4} 烷基任选地被1个、2个、3个或4个 R_i 取代；

(26) 所述 R_{11} 为 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基或 C_{3-8} 环烷基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基和 C_{3-8} 环烷基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_g 取代；较佳地， R_{11} 为 C_{1-6} 烷基、苯基、5-6元杂芳基或 C_{3-6} 环烷基；所述 C_{3-6} 环烷基为单环、螺环或桥环；所述 C_{1-6} 烷基、苯基、5-6元杂芳基和 C_{3-6} 环烷基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_g 取代；所述5-6元杂芳基的杂原子为N，杂原子个数为1个或2个；较佳地，所述 R_{11} 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、二环[1.1.1]戊基、螺[2.3]己基、二环[2.1.1]己基、二环[1.1.1]戊基、螺[2.3]己基或二环[2.1.1]己基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、二环[1.1.1]戊基、螺[2.3]己基、二环[2.1.1]己基、二环[1.1.1]戊基、螺[2.3]己基和二环[2.1.1]己基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_g 取代，例如 R_{11} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{3-4} 环烷基；所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-4} 环烷基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_g 取代；

或，所述 R_{11} 为环戊基、环己基、苯基或5-6元杂芳基；所述环戊基、环己基、苯基和5-6元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_g 取代；例如为苯基或5-6元杂芳基；所述苯基或5-6元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_g 取代；

(27) 每个 R_g 独立地为氘、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基独立地任选地被1个、2个或更多个氘或卤素取代，例如每个 R_g 独立地为氘或卤素；或者每个 R_g 独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基；所述 C_{1-6} 烷基任选地被1个、2个或更多个卤素取代；较佳地，每个 R_g 为卤素；

(28) q 为 0 或 1；

(29) 所述 Y_2 为化学键、NH、 $-C(=O)N(CH_3)-$ 或O；

(30) R_{12} 和 R_{13} 独立地为H、甲基或F；或者 R_{12} 和 R_{13} 独立地为H、氘或卤素；

(31) R_{14} 为H、甲基或F；或者为H、氘或 C_{1-6} 烷基；

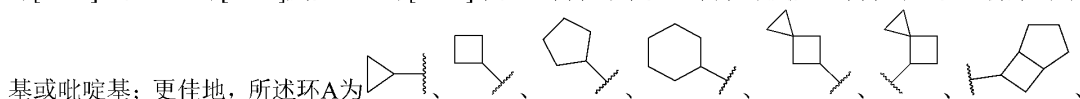
(32) R_{15} 为 C_{1-6} 烷基、3-6元杂环基或5-6元杂芳基；所述 C_{1-6} 烷基、3-6元杂环基和5-6元杂芳基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_i 取代；所述3-6元杂环基的杂原子为N或O，杂原子个数为1个或2个；所述5-6元杂芳基中的杂原子为N、O或S，杂原子个数可为1个、2个或3个；

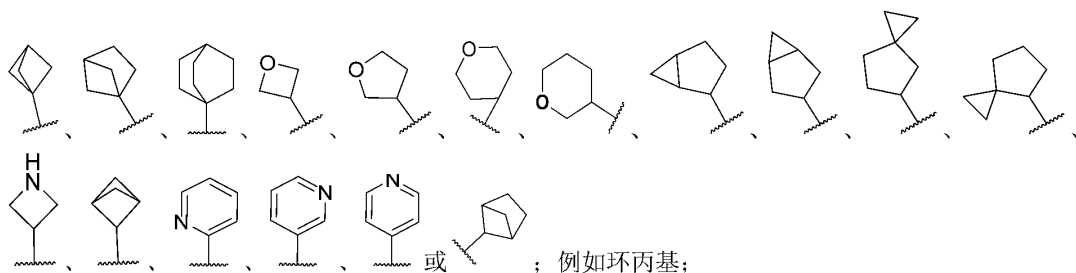
(33) 每个 R_i 独立地为卤素、氧代、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 烷氧基独立地任选地被1个、2个或更多个 R_{i-1} 取代；和

(34) 每个 R_{i-1} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

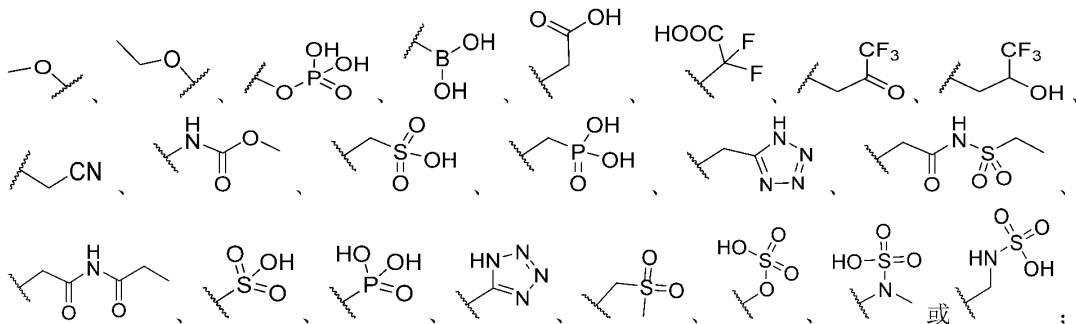
7. 如权利要求6所述的如式(I)所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物或它们药学上可接受的盐，其特征在于，其满足以下条件中的一个或多个：

(1) 所述环A为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、二环[1.1.1]戊基、螺[2.3]己基、二环[2.1.1]己基、二环[3.1.0]己基、二环[3.2.0]庚基、螺[2.4]庚基、二环[2.2.2]辛基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氧杂环庚基、氧杂环辛基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、氮杂环庚基、氮杂环辛基或吡啶基；较佳地，所述环A为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、螺[2.3]己基、螺[2.4]庚基、二环[1.1.1]戊基、二环[2.1.1]己基、二环[3.1.0]己基、二环[3.2.0]庚基、二环[2.2.2]辛基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丁基或吡啶基；更佳地，所述环A为

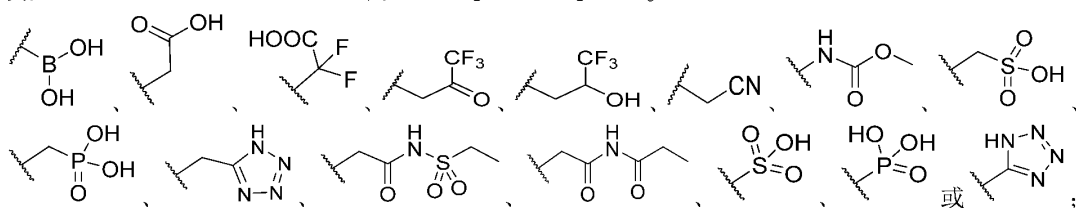




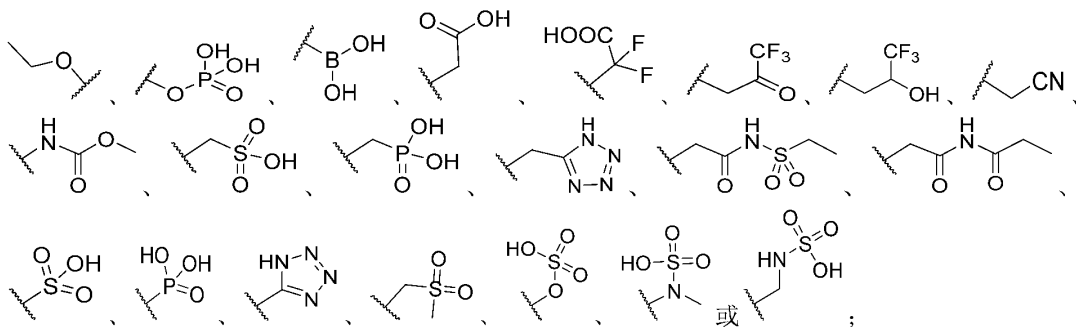
(2) 情形(1)中, 所述每个 R_1 独立地为OH、COOH、F、Cl、CN、甲基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、



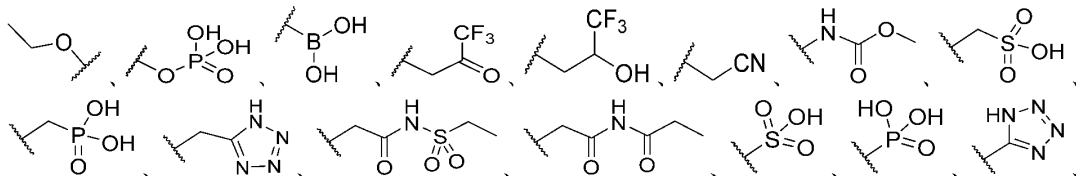
例如OH、COOH、F、Cl、CN、甲基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、

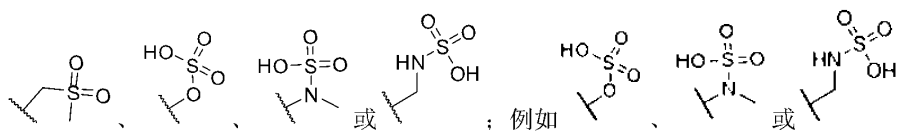


(3) 情形(2)中, 所述每个 R_1 独立地为OH、F、Cl、CN、甲基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、

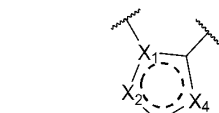
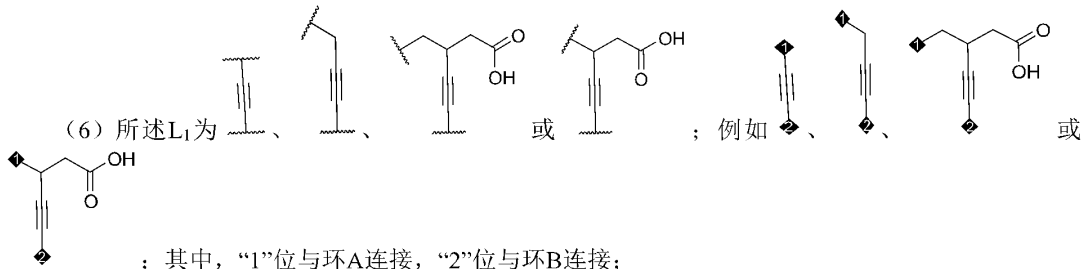


(4) 情形(3)中, 所述每个 R_1 独立地为OH、F、Cl、CN、甲基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、

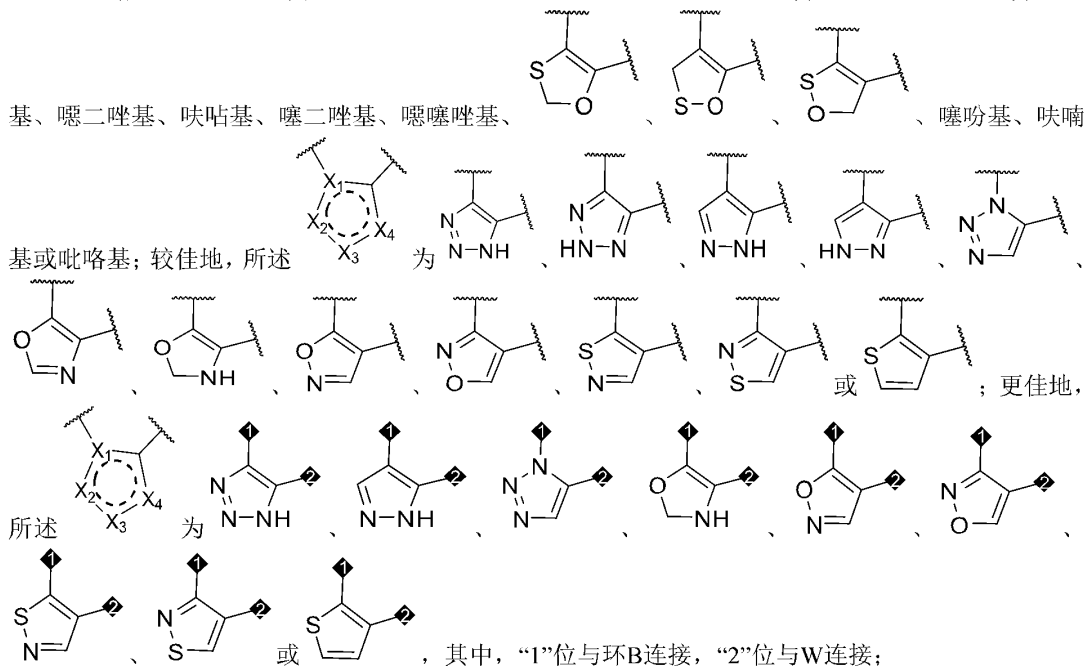




(5) 每个 R₂ 独立地为甲基、乙基、F、Cl、Br、-CD₃、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-NH₂、-OCH₃ 或环丙基；例如甲基、乙基、F、Cl、-CD₃、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCH₃ 或环丙基；例如甲基、乙基、F、Cl、-CD₃、-CF₃、-CHF₂、-OCH₃ 或环丙基；或者，每个 R₂ 独立地为甲基、乙基、F、Cl、Br、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F 或 -NH₂；例如甲基、乙基、F、Cl、-CF₃ 或 -CHF₂；



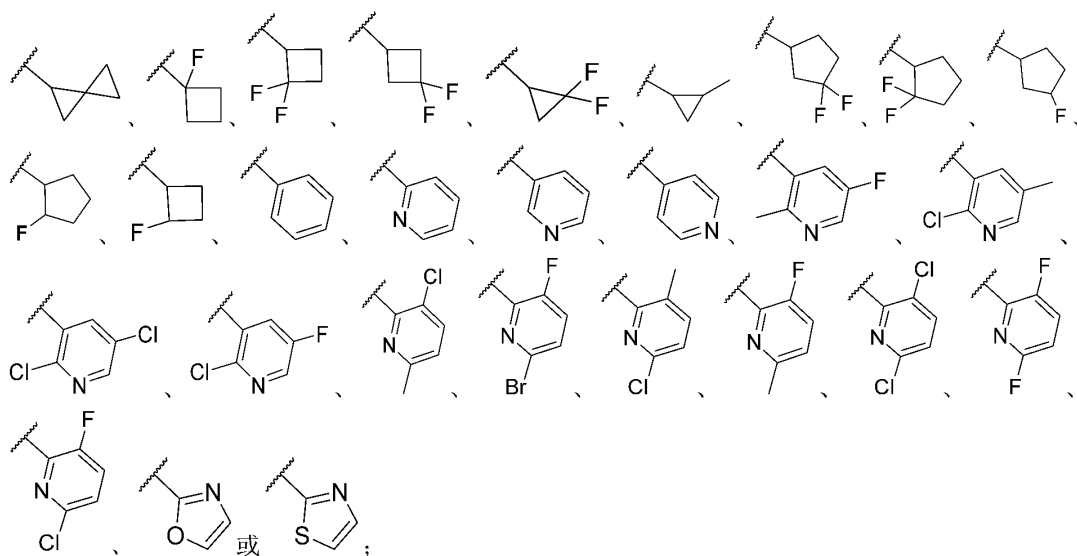
(7) 所述 X_3 为三唑基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、四唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑



(8) 每个R₃独立地为H、甲基、乙基、氧代、F、Cl、-CD₃、-CF₃、-CHF₂或-CH₂F; 较佳地, 每个R₃独立地为H、甲基、乙基、-CD₃、氧代或Cl; 或者, 每个R₃独立地为H、甲基、乙基、氧代、F、Cl、-CF₃、-CHF₂或-CH₂F; 较佳地, 每个R₃独立地为H、甲基、乙基、氧代或Cl;

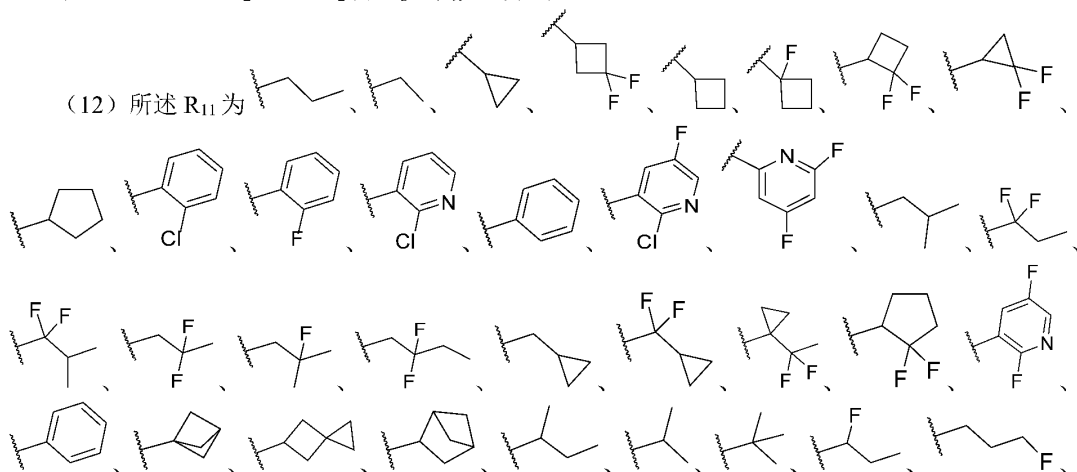


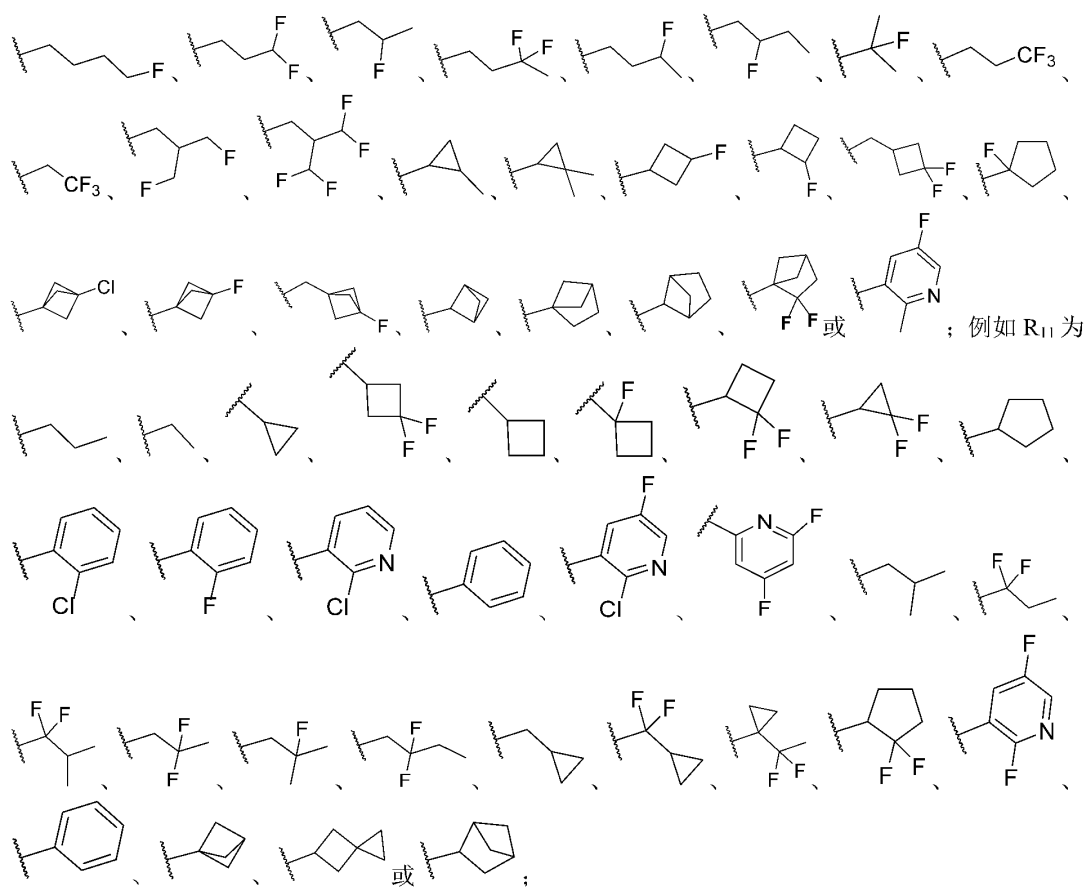
(9) 每个R_c独立地为F、甲基、-CF₃、-CHF₂、甲氧基、环丙基、环丁基、环戊基、



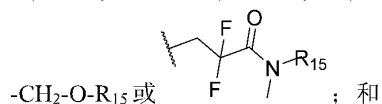
(10) 所述 R_{10} 为 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-CD_3$ 、、 或 ；较佳地，所述 R_{10} 为 H、甲基、 $-CD_3$ 、 或 ；或者， R_{10} 为 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、、 或 ；较佳地， R_{10} 为 H、甲基、 或 ；

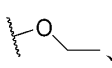
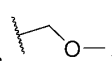
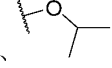
(11) 所述每个 R_g 为氘、F、Cl、甲基、乙基、 $-CH_2F$ 、 CHF_2 、 CF_3 、 $-CD_3$ 、、、 或 ，例如氘、F、Cl、 $-CD_3$ 、、、 或 ；或者每个 R_g 为 F、Cl、甲基、乙基、 $-CH_2F$ 、 CHF_2 或 CF_3 ，例如 F 或 Cl；

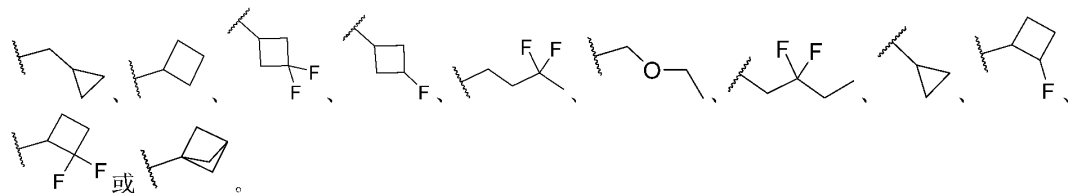




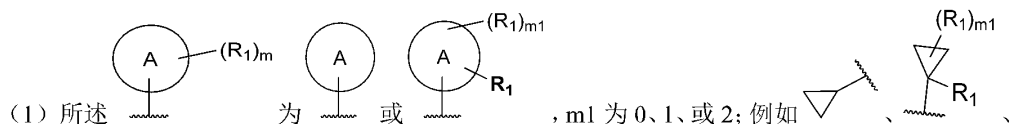
(13) 所述 W 为 $-(CR_{12}R_{13})_q-Y_2-R_{15}$, 例如 $-N(R_{14})-R_{15}$ 、 $-C(R_{12}R_{13})-R_{15}$ 、 $-C(R_{12}R_{13})-N(R_{14})-R_{15}$ 、 $-C(R_{12}R_{13})-O-R_{15}$ 或 $-(CR_{12}R_{13})_2-C(=O)-N(R_{14})-R_{15}$; 较佳地, 所述 W 为 $-NH-R_{15}$ 、 $-CH_2-R_{15}$ 、 $-CH_2-NH-R_{15}$ 、

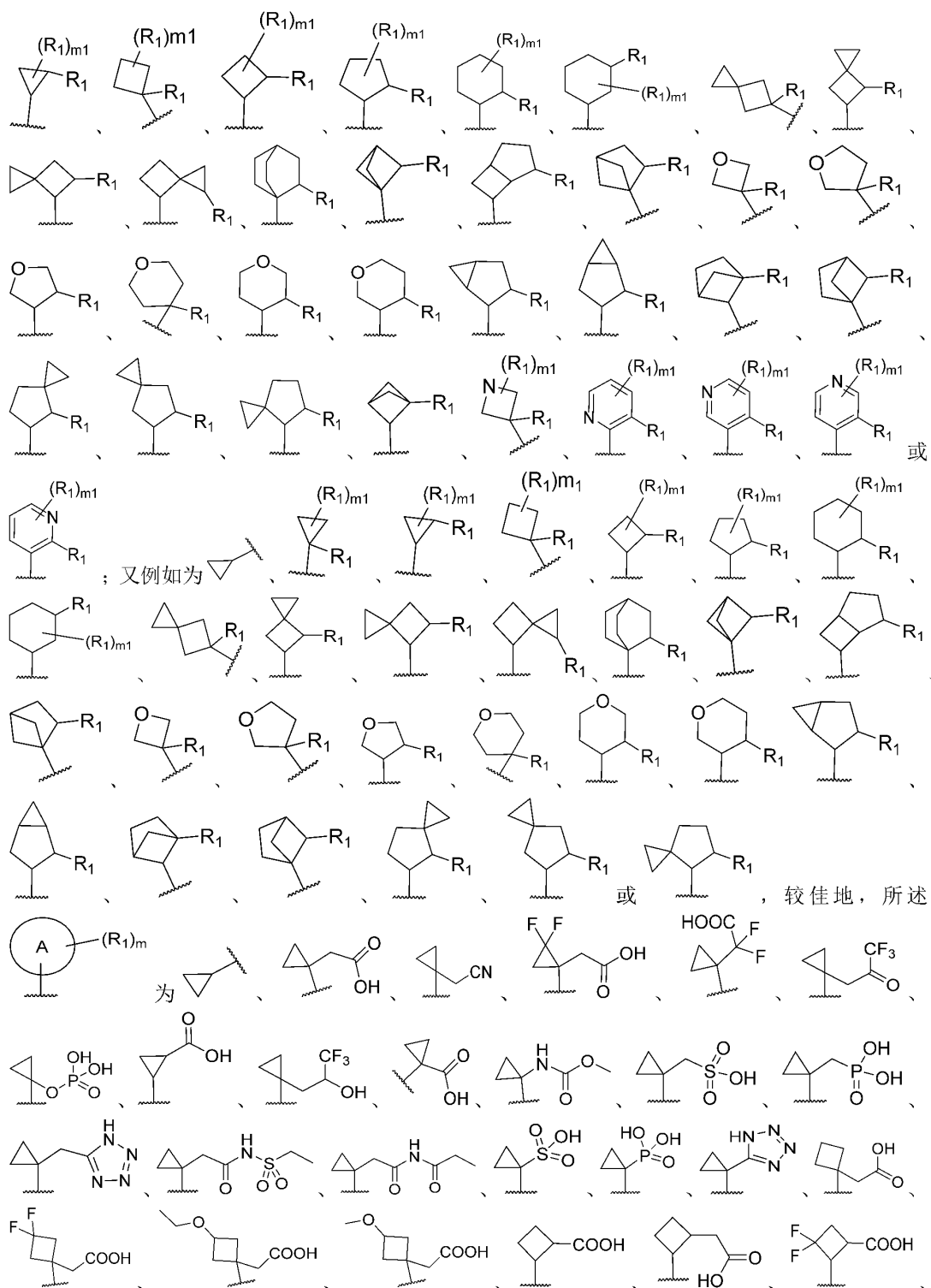


(14) 每个 R_i 独立的为甲基、正丙基、异丙基、正丁基、F、氧代、、、、

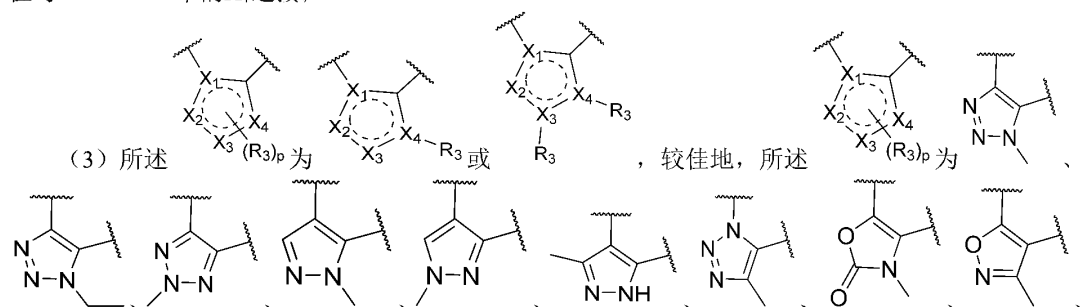
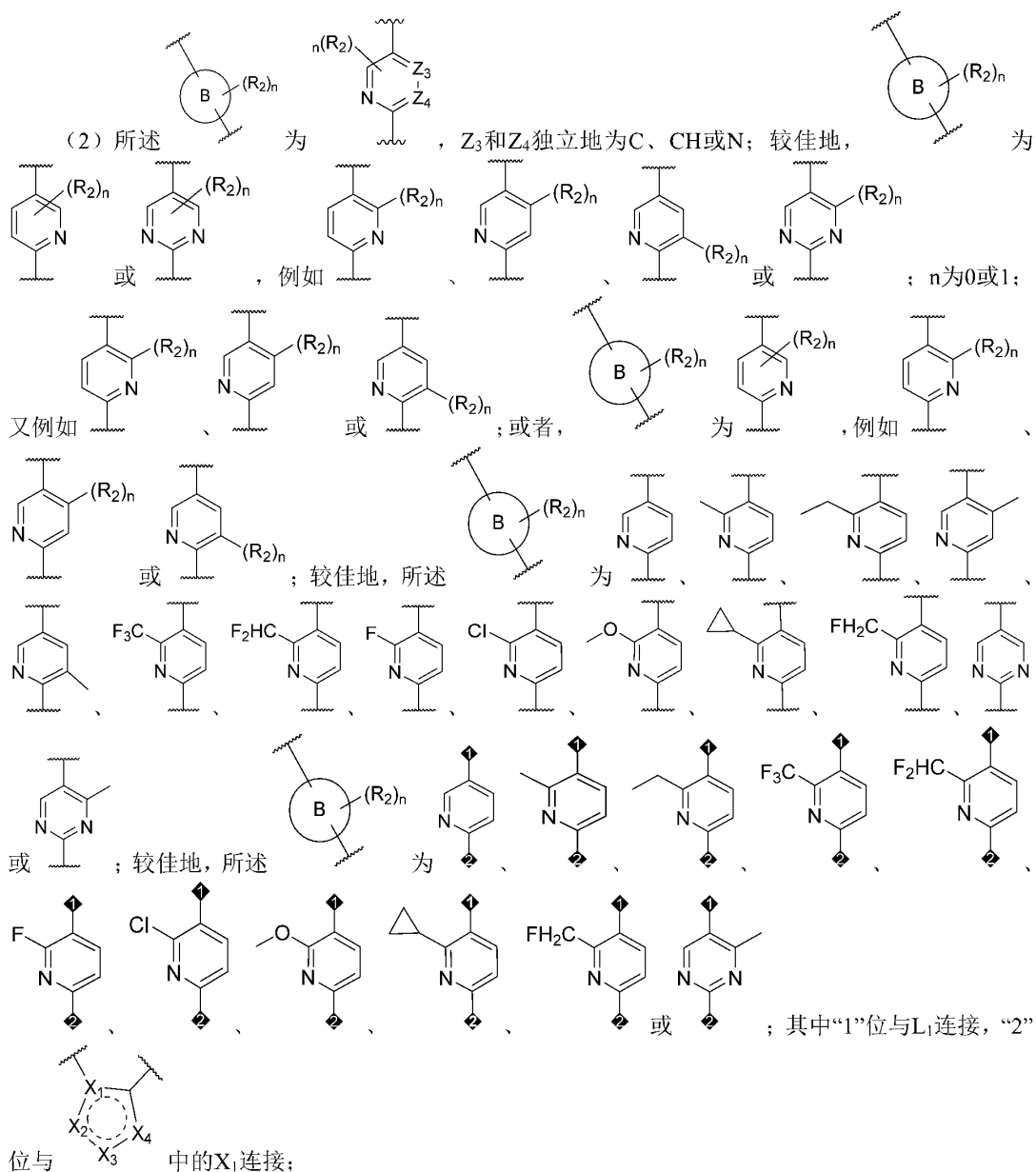


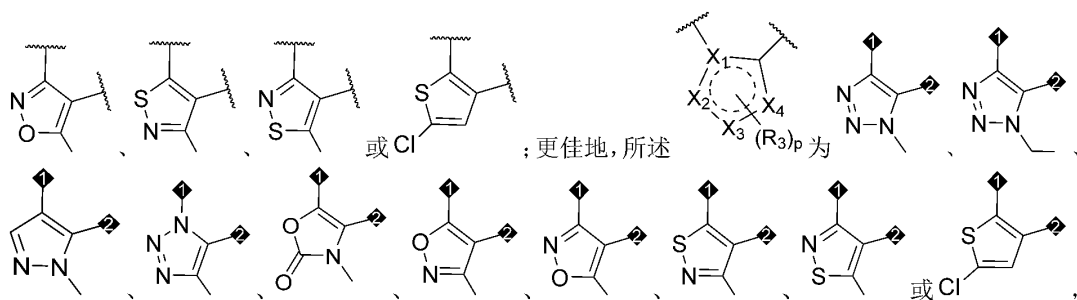
8. 如权利要求 6-7 任一项所述的如式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物或它们药学上可接受的盐, 其特征在于, 其满足以下条件中的一个或多个:





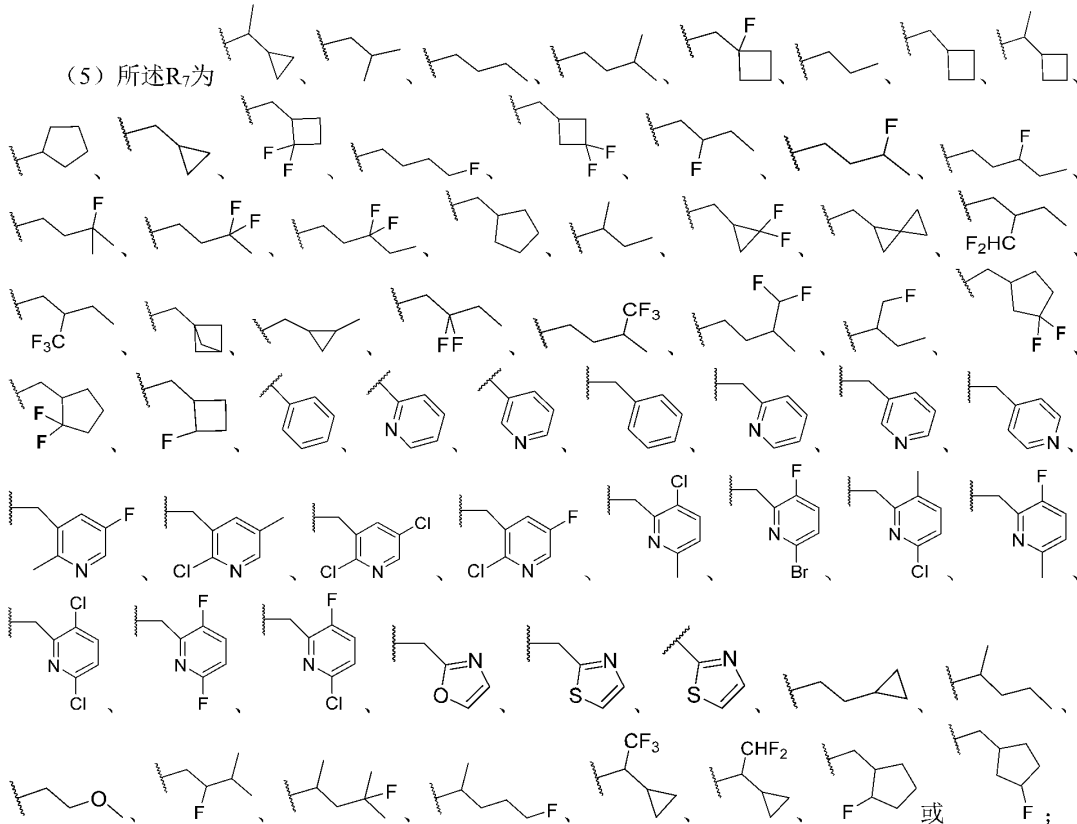




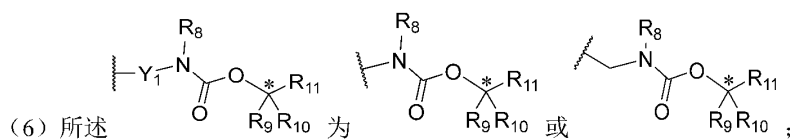


(4) 所述 R_6 为 H、甲基、乙基、 F 或 F ;

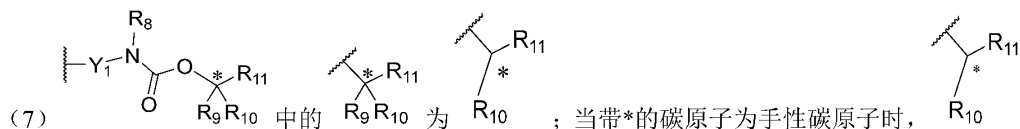
(5) 所述 R_7 为

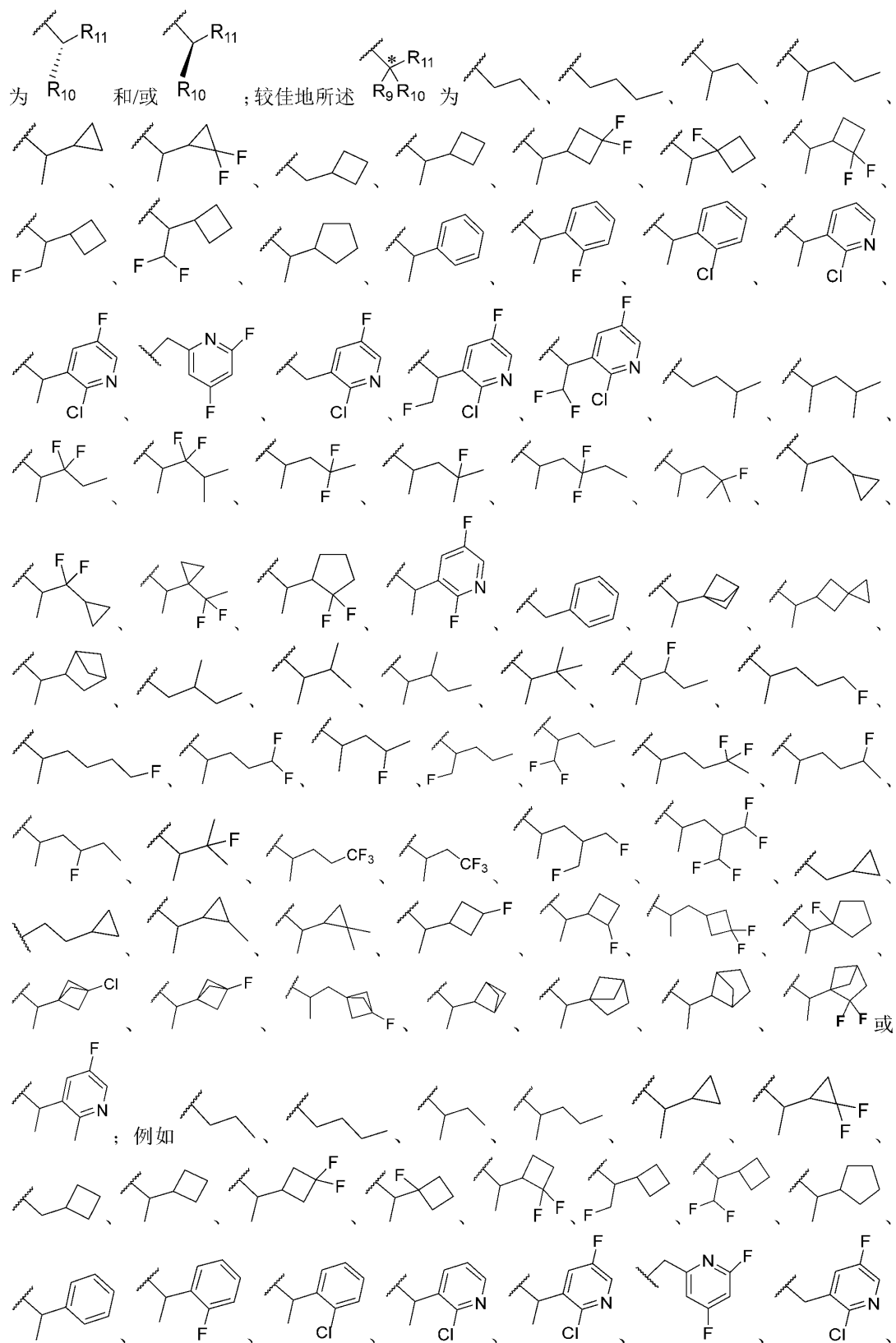


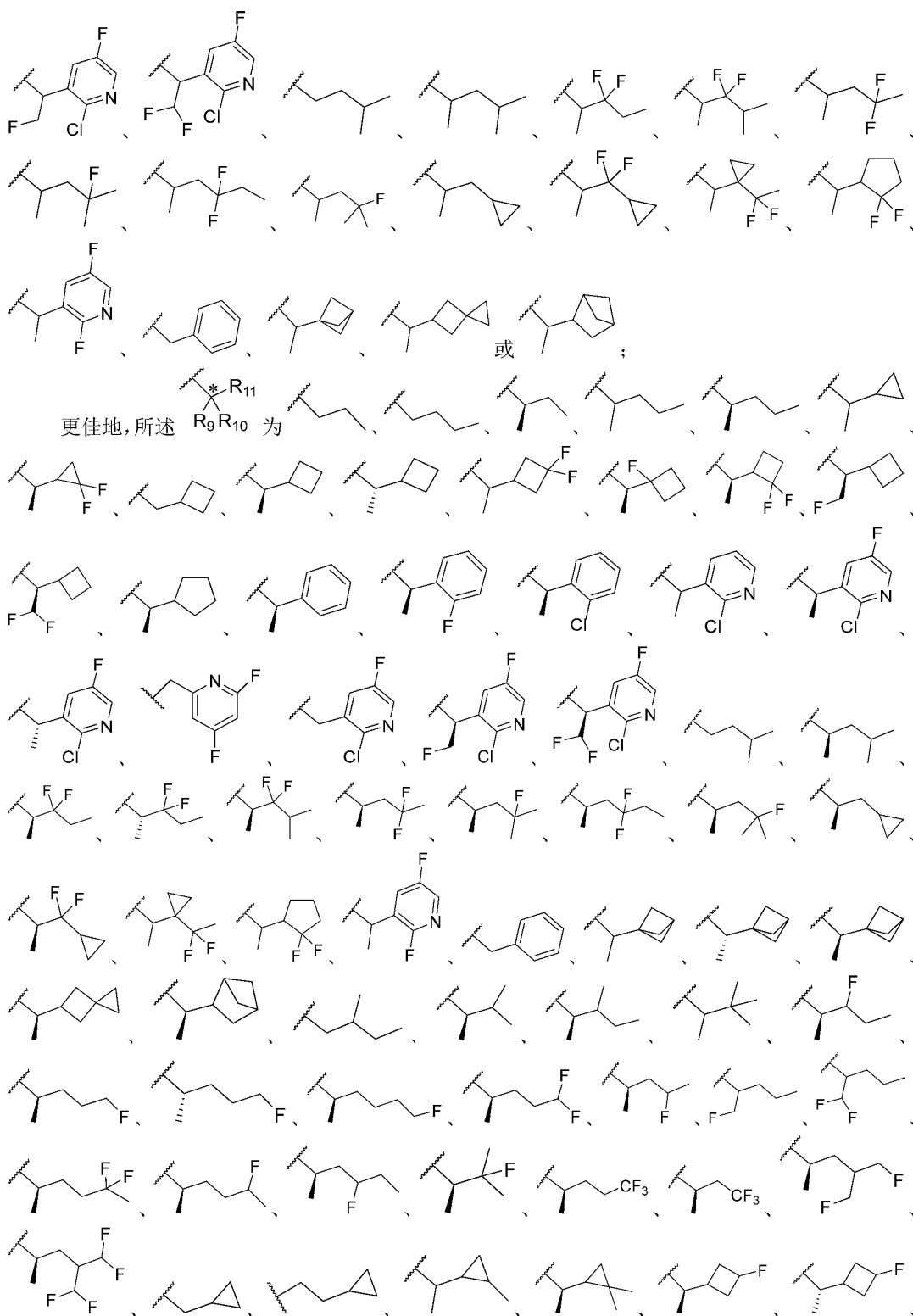
(6) 所述

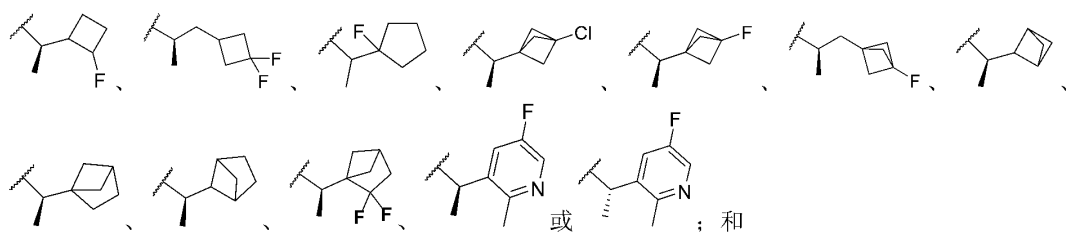


(7)

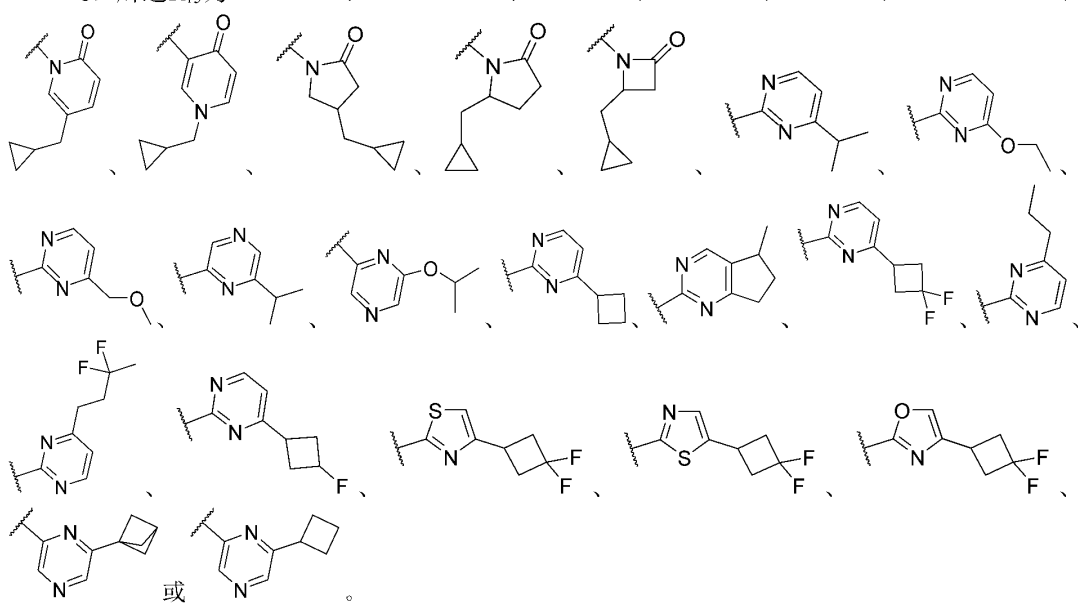




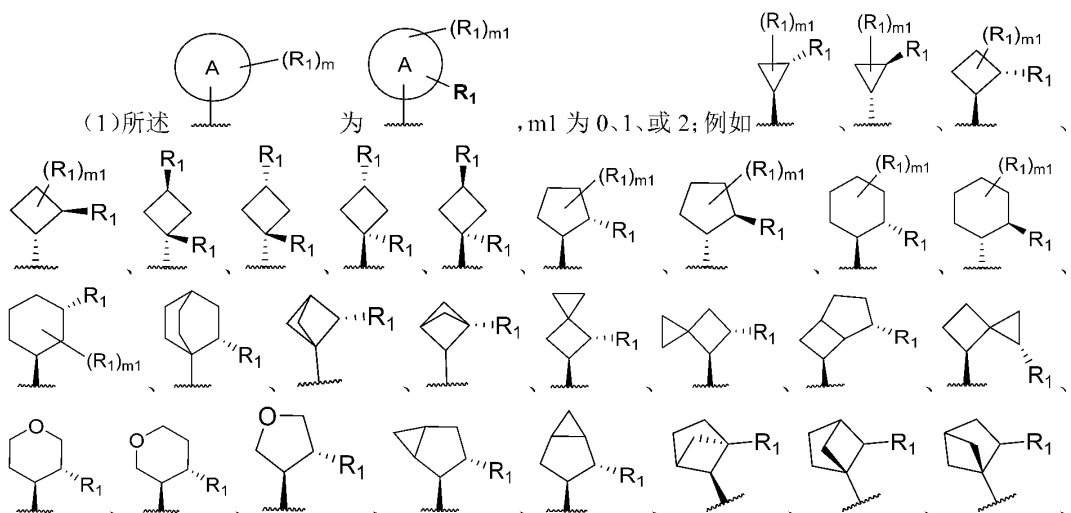


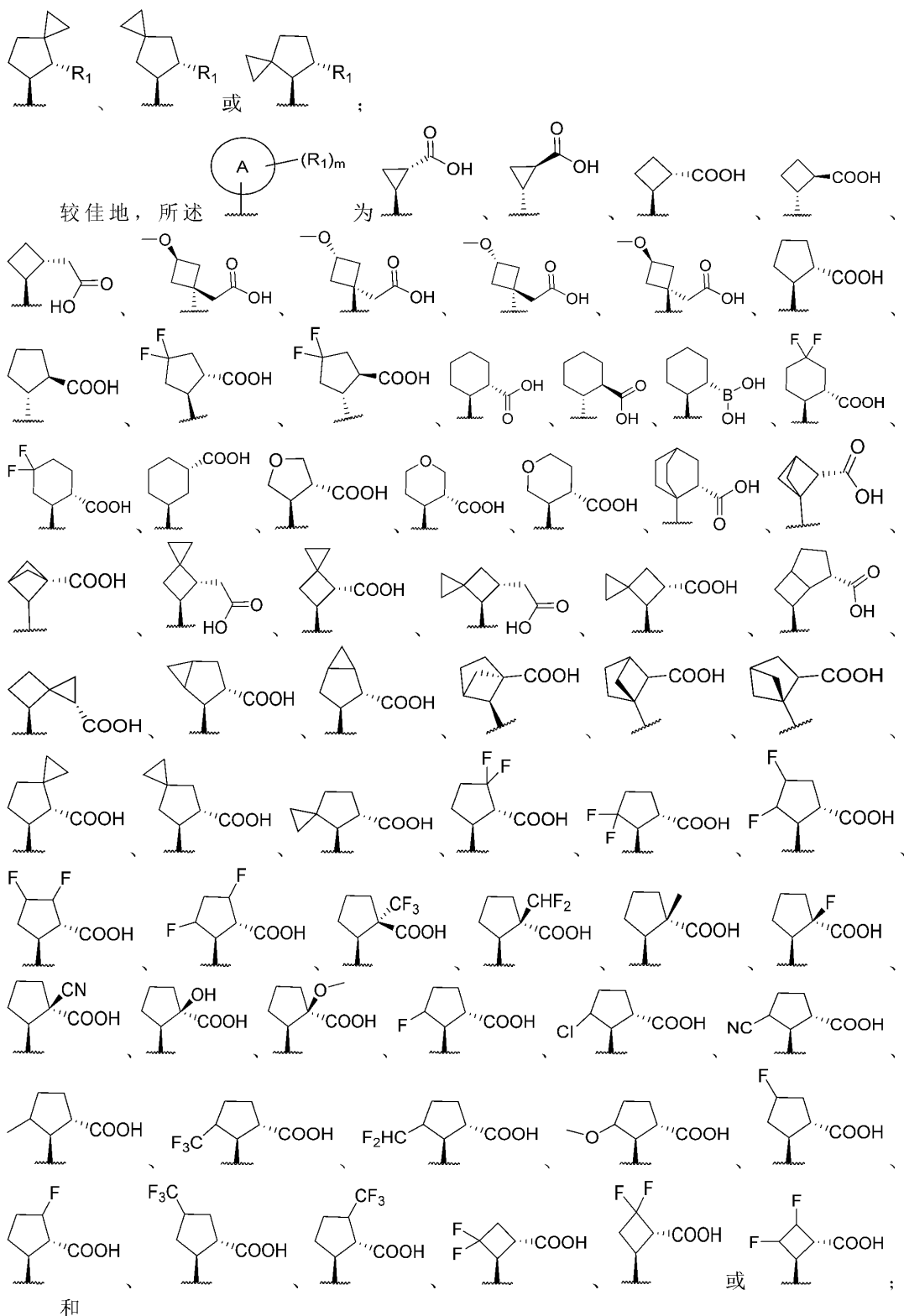


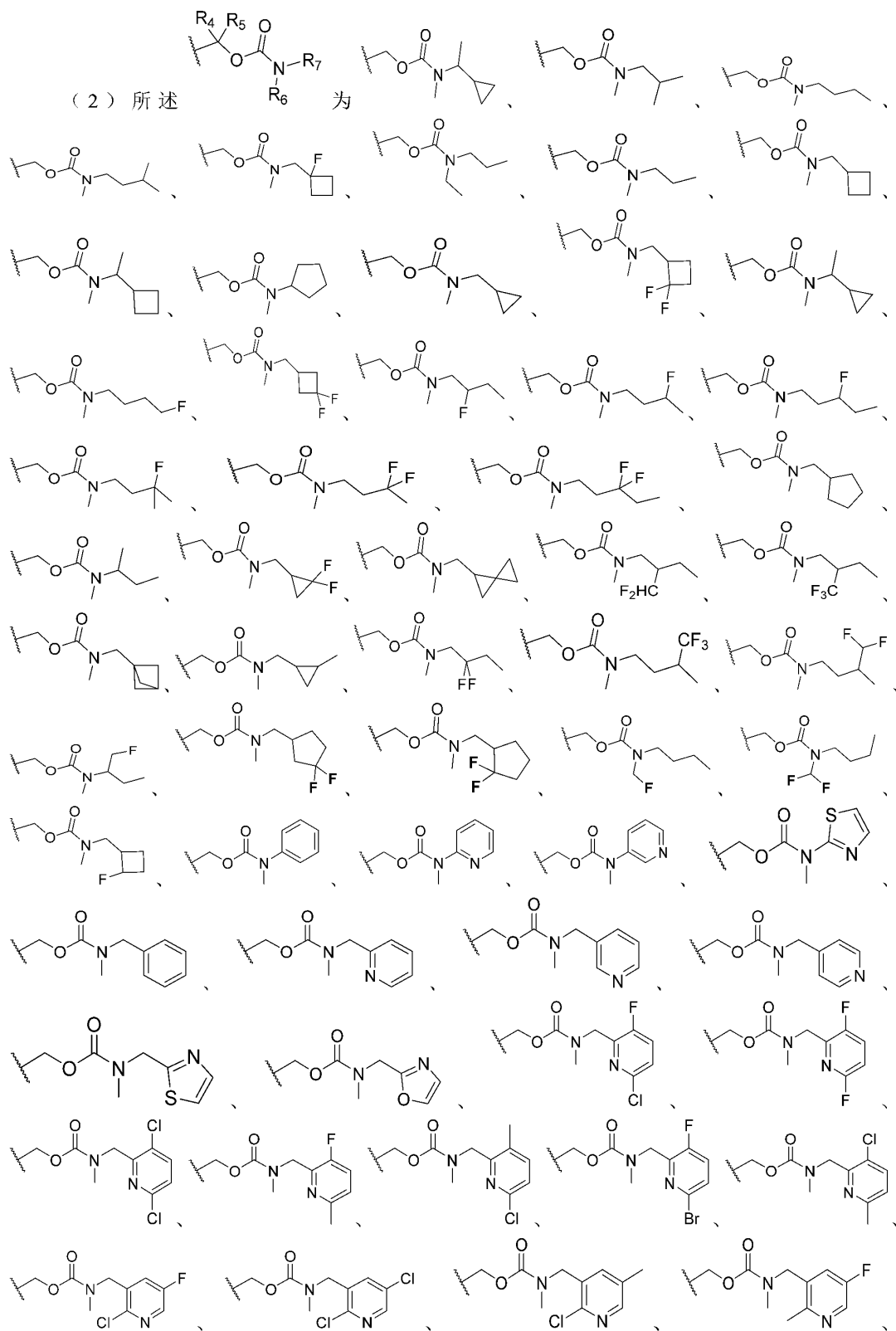
(8) 所述 R_{15} 为

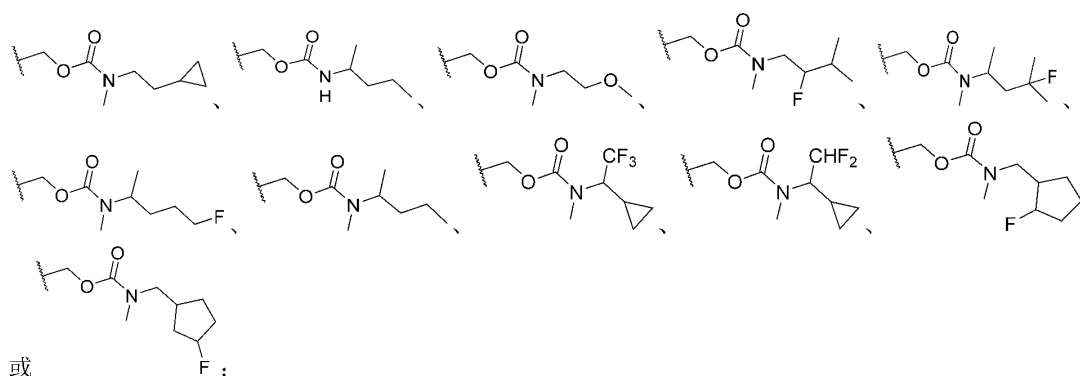


9. 如权利要求 8 所述的如式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物或它们药学上可接受的盐, 其特征在于, 其满足以下条件中的一个或两个:



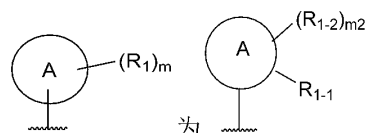






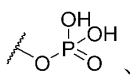
较佳地, 所述

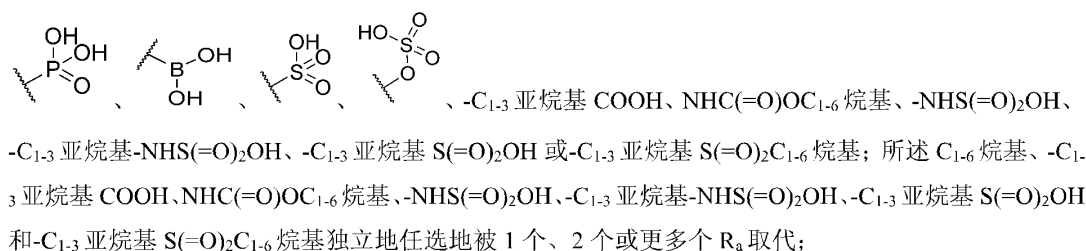
10. 如权利要求 1 所述的如式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化

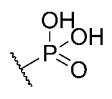


物或它们药学上可接受的盐, 其特征在于, 为, R_{1-1} 和 R_{1-2} 的定义独立地如权利要求 1-9 中任一所述 R_1 的定义, m_2 的定义如权利要求 1-9 中任一所述的 m 的定义或如权利要求 8-9 中任一所述的 m_1 的定义;

较佳地, 每个 R_{1-2} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、OH 或 CN; 所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基独立地任选地被 1 个、2 个或更多个 R_a 取代; 例如每个 R_{1-2} 独立地为卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、OH 或 CN; 所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基独立地任选地被 1 个、2 个或更多个 R_a 取代;

更佳地, 情形 (1) 中, 环 B 为 6 元亚杂芳基; R_{1-1} 为 OH、COOH、 C_{1-6} 烷基、、



或者, R_{1-1} 为 COOH、、、四氮唑基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 COOH、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2OH$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $P(=O)(OH)_2$ 或 $-C_{1-3}$ 亚烷基-四氮唑基; 所述 $-C_{1-3}$ 亚烷基 COOH、 C_{1-3} 亚烷基 $C(=O)NHC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $C(=O)NHS(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $S(=O)_2OH$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $P(=O)(OH)_2$ 和 $-C_{1-3}$ 亚烷基-四氮唑基独立地任选地被 1 个、2 个或更多个 R_a 取代;

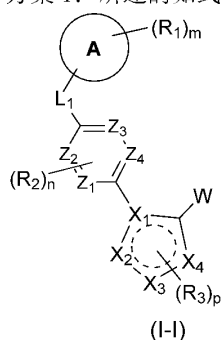
R_{1-1} 中, 每个 R_a 独立地为 C_{1-4} 烷基、卤素、OH、氧代或 CN; 当 R_a 的个数为 2 个或更多个时, 所述 OH 和氧代不相连于同一碳原子;

每个 R_{1-2} 独立地为卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、OH 或 CN; 所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基独立地任选地被 1 个、2 个或更多个 R_a 取代;

R_{1-2} 中, 每个 R_a 独立地为卤素。

11. 如权利要求 1 所述的如式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物或它们药学上可接受的盐, 其特征在于, 其为以下的任一方案:

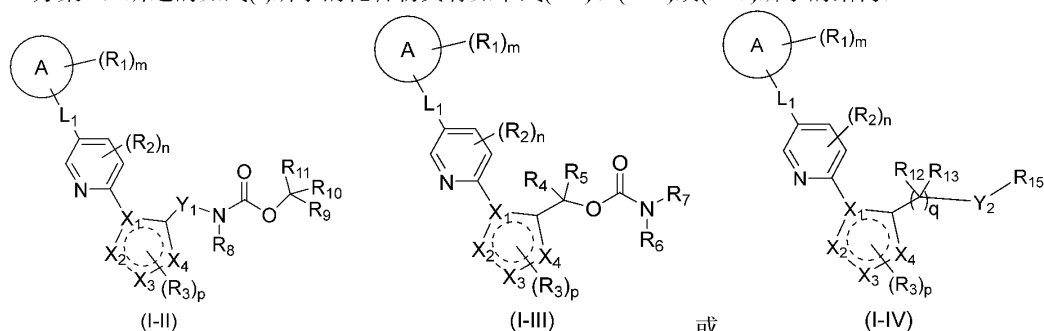
方案 1: 所述的如式(I)所示的化合物具有如下式(I-I)所示结构:



其中, Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 Z_4 独立的为 N 或 CH; 同时, Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 Z_4 中的至少一个为 N; n 为 0、

1 或 2; 环 A、 L_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 W 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 m 、 p 和 n 的定义如权利要求 1-10 任一项所述;

方案 2: 所述的如式(I)所示的化合物具有如下式(I-II)、(I-III)或(I-IV)所示的结构:

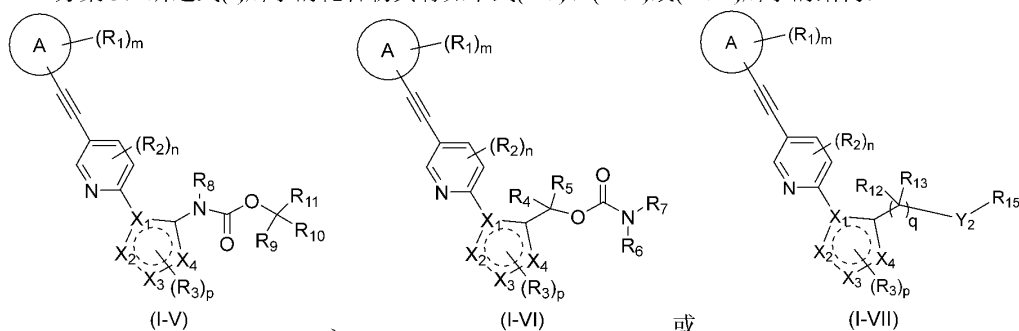


其中, L_1 为 ;

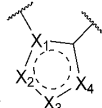
环 A、 Y_1 、 Y_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、

X_4 、 m 、 n 、 p 、 q 和 n 的定义如权利要求 1-10 任一项所述;

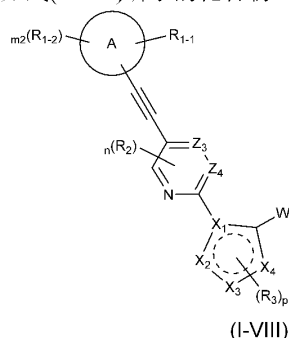
方案 3: 所述式(I)所示的化合物具有如下式(I-V)、(I-VI)或(I-VII)所示的结构:

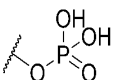
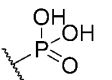
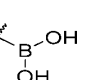
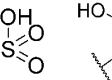


环 A、Y₂、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₅、X₁、X₂、X₃、X₄、

m、n、p、q 和  的定义如权利要求 1-10 任一项所述;

方案 4: 所述式(I)所示的化合物为如式(I-VIII)所示的化合物:



其中, R₁₋₁ 为 COOH、、、、、、四氮唑基、-C₁₋₃ 亚烷基 COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆ 烷基、-NHC(=O)C₁₋₆ 烷基、-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃ 亚烷基-NHS(=O)₂OH、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆ 烷基、-C(=O)OC₁₋₆ 烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆ 烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基 C(=O)NHC(=O)C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基 C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆ 烷基、-C(=O)NHS(=O)C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基 C(=O)NHS(=O)C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基 S(=O)₂OH、-C₁₋₃ 亚烷基 S(=O)₂C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基 S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基 P(=O)(OH)₂ 或 -C₁₋₃ 亚烷基-四氮唑基;

所述-C₁₋₃ 亚烷基 COOH、-NHC(=O)OC₁₋₆ 烷基、-NHC(=O)C₁₋₆ 烷基、-NHS(=O)₂OH、-C₁₋₃ 亚烷基-NHS(=O)₂OH、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆ 烷基、-C(=O)OC₁₋₆ 烷基、-C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆ 烷基、-C(=O)NHC(=O)C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基 C(=O)NHC(=O)C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基 C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆ 烷基、-C(=O)NHS(=O)C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基 C(=O)NHS(=O)C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基 S(=O)₂OH、-C₁₋₃ 亚烷基 S(=O)₂C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基 S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基 P(=O)(OH)₂ 和 -C₁₋₃ 亚烷基-四氮唑基独立地任选地被 1 个、2 个或多个 R_a 取代的;

每个 R₁₋₂ 独立地为 OH、CN、氧代(=O)、卤素、NH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基; 所述 C₁₋₄ 烷基任选地被 1 个、2 个或多个卤素取代;

每个 R_a 独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或卤素；

Z_3 和 Z_4 独立地为 N 或 CH；

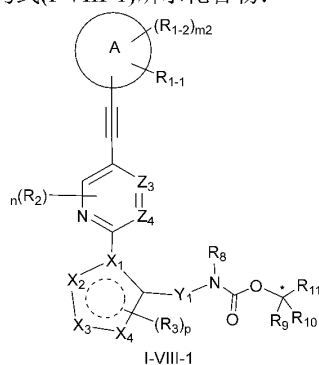
m_2 为 0、1、2 或 3；



环 A、 R_2 、 R_3 、W、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、n、p 和 X_5 的定义如权利要求 1-10 任一项所述。

12. 如权利要求 10 所述的如式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物或它们药学上可接受的盐，其特征在于，其为以下的任一方案：

方案 1：所述式(I)所示的化合物为式(I-VIII-1)所示化合物：



带*的碳原子为手性碳原子或非手性碳原子；当为手性碳原子时，所述手性碳原子的构型为 R 和 /或 S；

环 A 为 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基或 5-10 元杂芳基；

m_2 为 0、1 或 2；

R_{1-1} 为 OH、COOH、 C_{1-6} 烷基、 $\text{---O---P(=O)(OH)}_2$ 、 ---P(=O)(OH)_2 、 ---B(OH)_2 、 ---S(=O)_2 、 $\text{---SO}_3\text{H}$ 、 ---C(=O)OH 、 $\text{---C(=O)NHC(=O)OC}_{1-6}$ 烷基、 $\text{---NHS(=O)}_2\text{OH}$ 、 ---C_{1-3} 亚烷基、 $\text{---NHS(=O)}_2\text{OH}$ 、 ---C_{1-3} 亚烷基 $\text{S(=O)}_2\text{OH}$ 或 ---C_{1-3} 亚烷基 $\text{S(=O)}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基；所述 C_{1-6} 烷基、 ---C_{1-3} 亚烷基 COOH、 $\text{---NHC(=O)OC}_{1-6}$ 烷基、 $\text{---NHS(=O)}_2\text{OH}$ 、 ---C_{1-3} 亚烷基 $\text{NHS(=O)}_2\text{OH}$ 、 ---C_{1-3} 亚烷基 $\text{S(=O)}_2\text{OH}$ 和 ---C_{1-3} 亚烷基 $\text{S(=O)}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基独立地任选地被 1 个、2 个或更多个 R_a 取代；

R_{1-1} 中，每个 R_a 独立地为 C_{1-4} 烷基、卤素、OH、氧代或 CN；当 R_a 的个数为 2 个或更多个时，所述 OH 和氧代不相连于同一碳原子；

每个 R_{1-2} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、OH 或 CN；所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基独立地任选地被 1 个、2 个或更多个 R_a 取代；

R_{1-2} 中，每个 R_a 独立地为卤素；

Z_3 和 Z_4 独立地为 C、CH 或 N；

每个 R_2 独立地为卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；所述 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基独立地任选地被 1 个、2 个或更多个卤素或氘取代；

n 为 0 或 1；

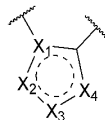
X_1 为 C 或 N；

X₂ 为 CH、O、S 或 N;

X₃ 为 C、CH₂、O、S 或 N;

X₄ 为 C、CH、N 或 NH;

且 X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 中的至少一个独立地为 O、S 或 N;



包括实线和虚线的双重线表示单键或双键; 同时, 中至少含有 1 个双键;

每个 R₃ 独立地为卤素、C₁₋₄ 烷基或氧代;

p 为 1 或 2;

Y₁ 为化学键或 C₁₋₆ 亚烷基;

R₈ 为 H 或氘;

R₉ 为 H 或氘;

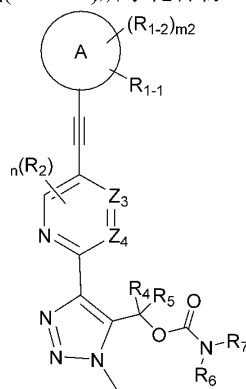
R₁₀ 为 H、氘或 C₁₋₆ 烷基; 所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 个、2 个、3 个或 4 个 R_f 取代; 每个 R_f 独立地为氘或卤素;

R₁₁ 为 C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基或 C₃₋₈ 环烷基; 所述 C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基和 C₃₋₈ 环烷基独立地任选地被 1 个、2 个或更多个 R_g 取代;

每个 R_g 独立地为氘、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基; 所述 C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基独立地任选地被 1 个、2 个或更多个氘或卤素取代;

所述 3-10 元杂环烷基和 5-10 元杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子的个数独立地为 1 个、2 个或 3 个;

方案 2: 所述式(I)所示的化合物为式(I-VIII-2)所示化合物:



I-VIII-2

环 A 为 C₃₋₈ 环烷基、4-6 元氧杂环烷基或 4-6 元氮杂环烷基; 所述 4-6 元氧杂环烷基和 4-6 元氮杂环烷基的杂原子个数为 1 个;

m₂ 为 0、1 或 2;

R₁₋₁ 为 COOH、、、四氮唑基、-C₁₋₃ 亚烷基 COOH、-C₁₋₃ 亚烷基 C(=O)NHC(=O)C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基 C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基 S(=O)₂OH、-C₁₋₃ 亚烷基 P(=O)(OH)₂ 或 -C₁₋

₃ 亚烷基-四氮唑基；所述-C₁₋₃ 亚烷基 COOH、C₁₋₃ 亚烷基 C(=O)NHC(=O)C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基 C(=O)NHS(=O)₂C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基 S(=O)₂OH、-C₁₋₃ 亚烷基 P(=O)(OH)₂ 和-C₁₋₃ 亚烷基-四氮唑基独立地任选地被 1 个、2 个或多个 R_a 取代；

每个 R₁₋₂ 独立地为卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、OH 或 CN；所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基独立地任选地被 1 个、2 个或多个 R_a 取代；

每个 R_a 独立地为卤素；

Z₃ 和 Z₄ 独立地为 C、CH 或 N；

每个 R₂ 独立地为卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基；所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基独立地任选地被 1 个、2 个或多个卤素或氘取代；

n 为 0 或 1；

R₄ 和 R₅ 各自独立地为 H 或氘；

R₆ 为 C₁₋₆ 烷基；所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 个、2 个或多个 R_c 取代；

R₆ 中，每个 R_c 独立地为卤素；

R₇ 为 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 个、2 个或多个 R_c 取代；所述 C₃₋₈ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基独立地任选地被 1 个、2 个或多个 R_c 取代；

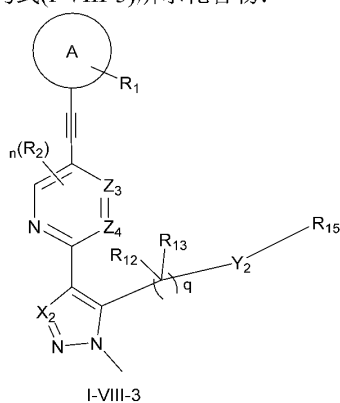
R₇ 中，每个 R_c 独立地为氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基独立地任选地被 1 个、2 个或多个 R_{c-1} 取代；

每个 R_{c-1} 独立地为氘、卤素或 C₁₋₆ 烷基；

每个 R_c 独立地为氘或卤素；

所述 5-10 元杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S，杂原子的个数独立地为 1 个、2 个或 3 个；

方案 3：所述式(I)所示的化合物为式(I-VIII-3)所示化合物：



环 A 为 C₃₋₈ 环烷基；

R₁ 为 COOH 或-C₁₋₃ 亚烷基 COOH；

每个 R₂ 独立地为 C₁₋₄ 烷基；

n 为 0 或 1；

Z₃ 和 Z₄ 独立地为 C、CH 或 N；

X₂ 为 CH 或 N；

R₁₂ 和 R₁₃ 独立地为 H、氘或卤素；

q 为 0 时, Y_2 为 $N(R_{14})$ 、 $-C(=O)N(R_{14})$ -或 O;

q 为 1、2 或 3 时, Y_2 为化学键、 $N(R_{14})$ 、 $-C(=O)N(R_{14})$ -或 O;

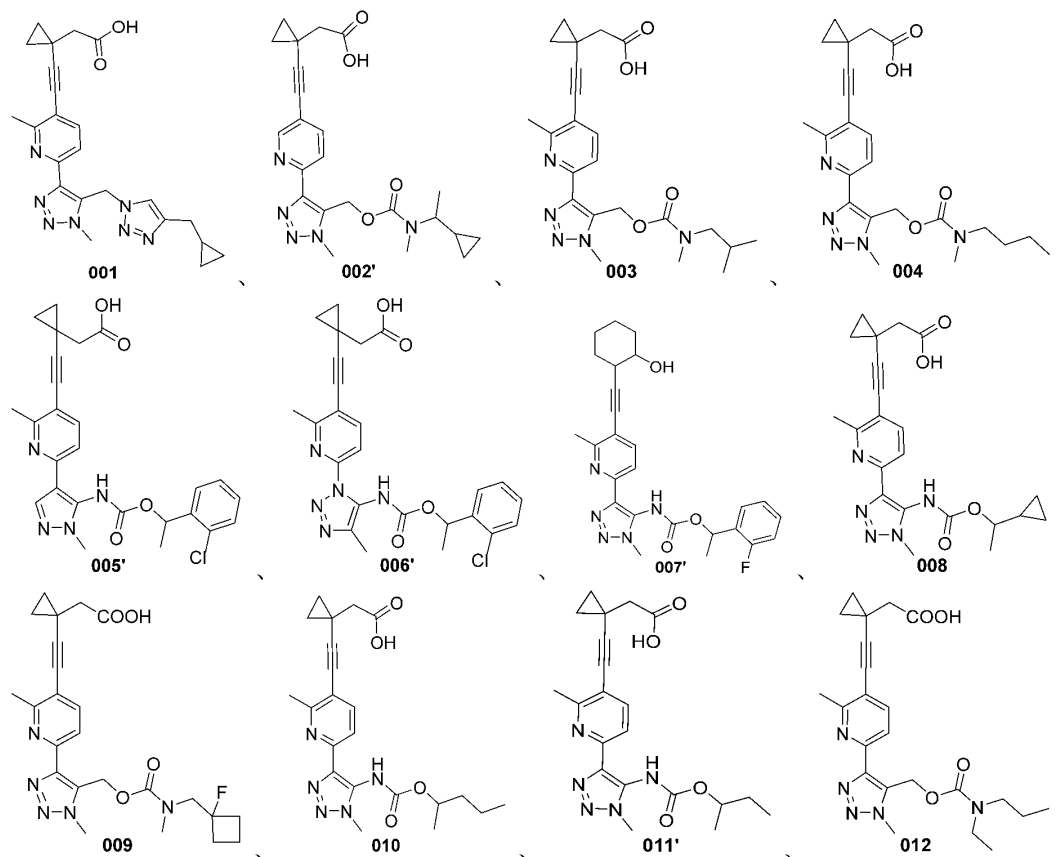
R_{14} 为 H、氘或 C_{1-6} 烷基; R_{15} 为 C_{1-6} 烷基、3-10 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 所述 C_{1-6} 烷基、3-10 元杂环基和 5-10 元杂芳基独立地任选地被 1 个、2 个或更多个 R_i 取代;

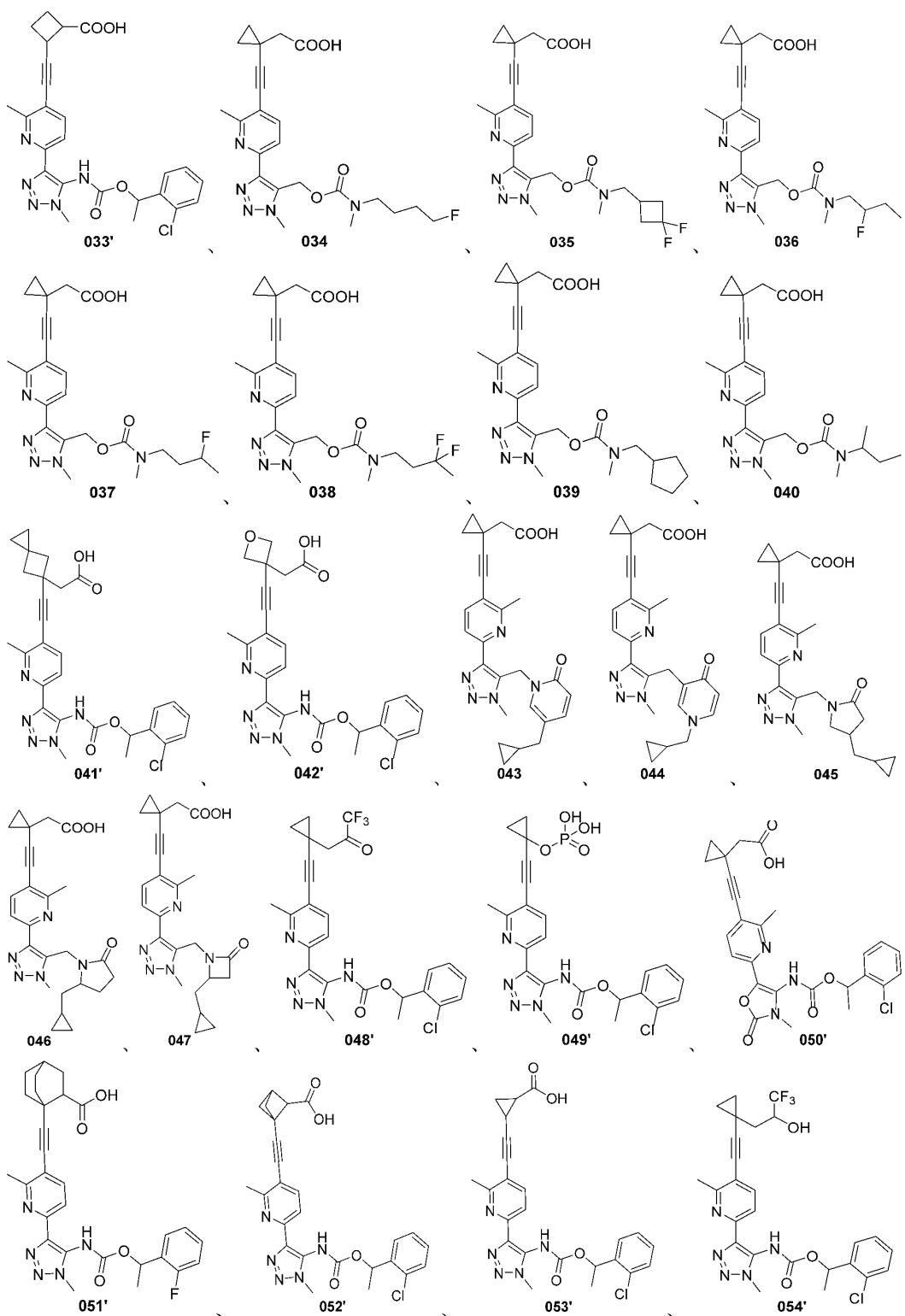
每个 R_i 独立地为卤素、氧代、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 烷氧基独立地任选地被 1 个、2 个或更多个 R_{i-1} 取代;

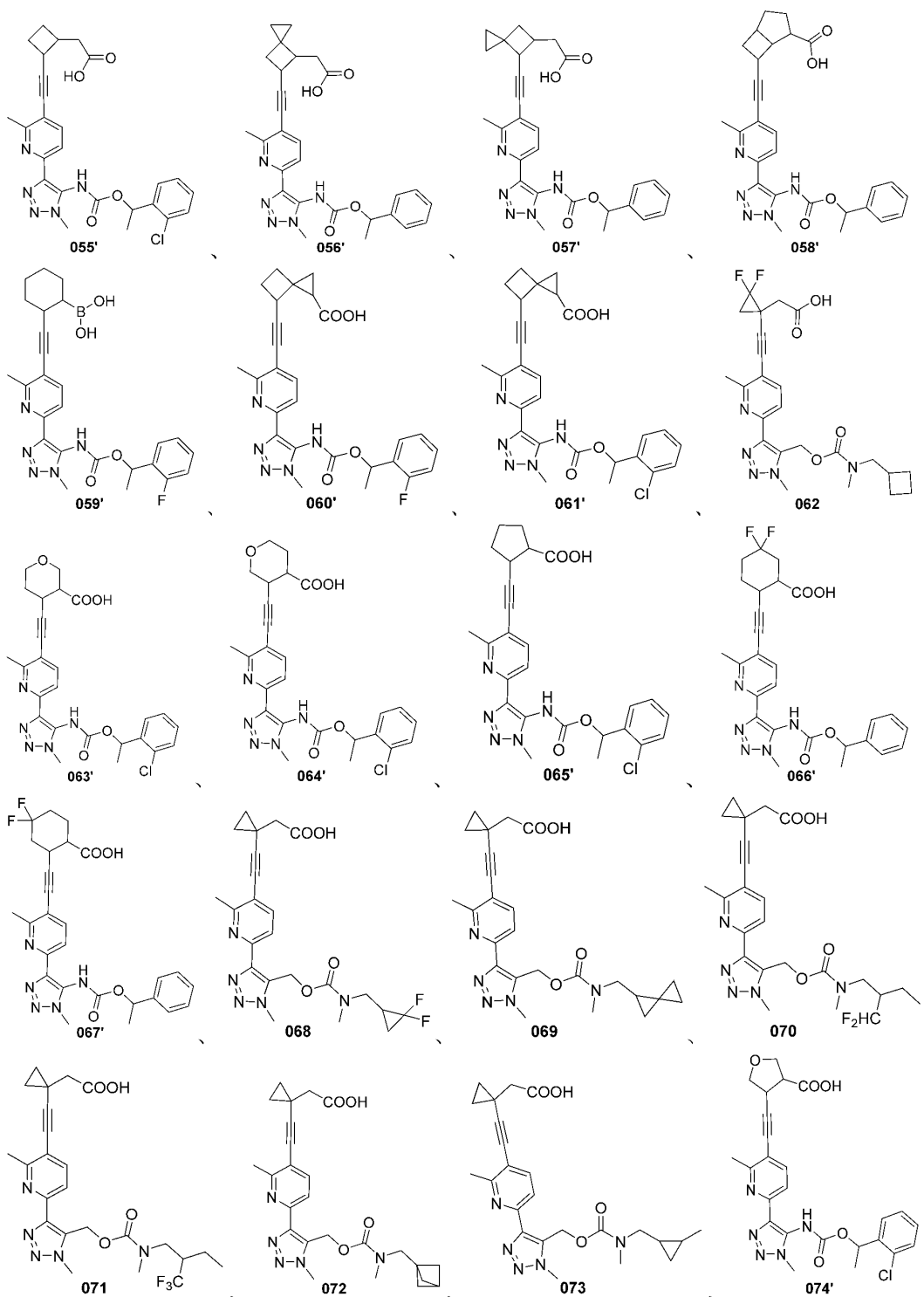
每个 R_{i-1} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

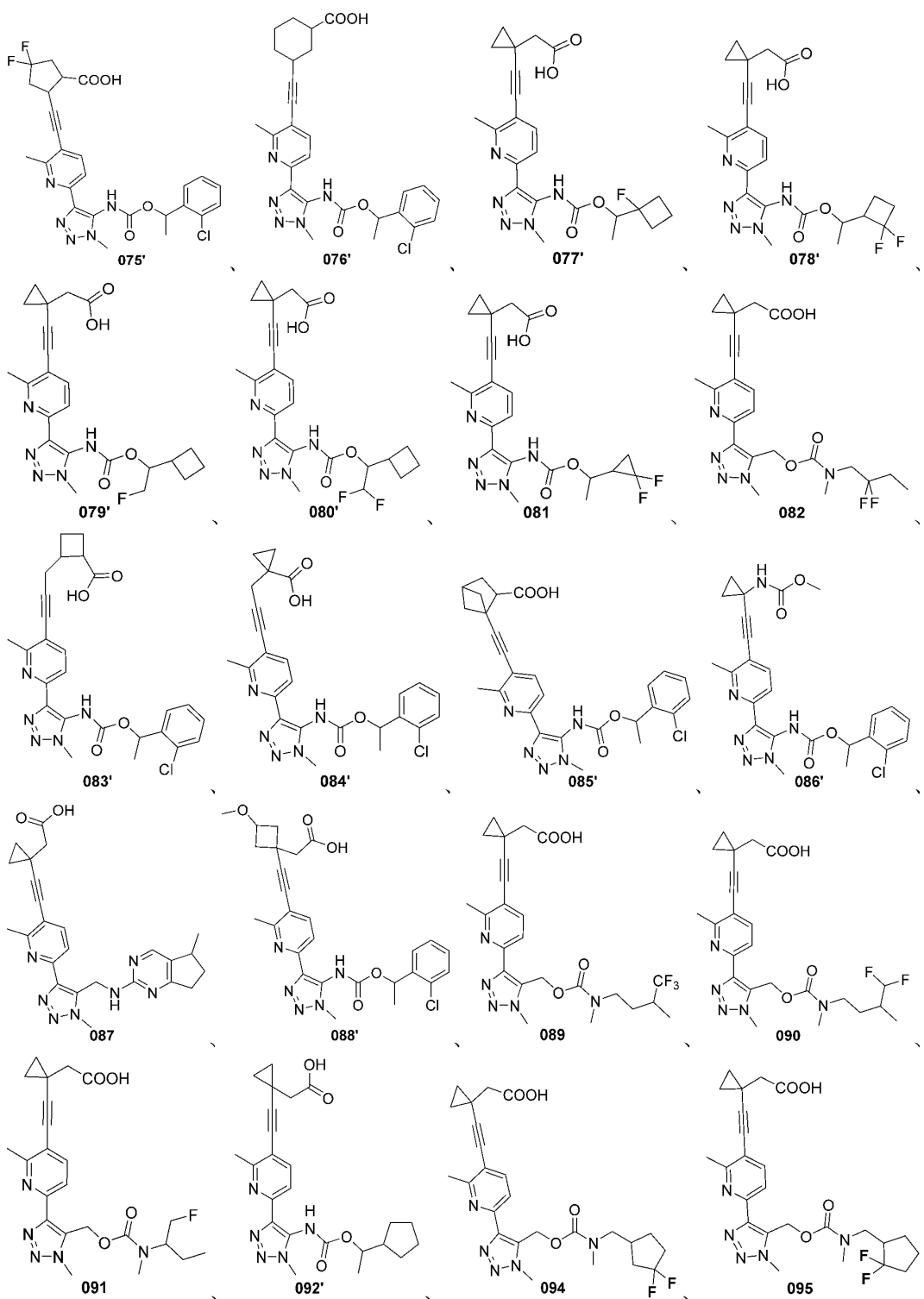
所述 3-10 元杂环烷基和 5-10 元杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子的个数独立地为 1 个、2 个或 3 个。

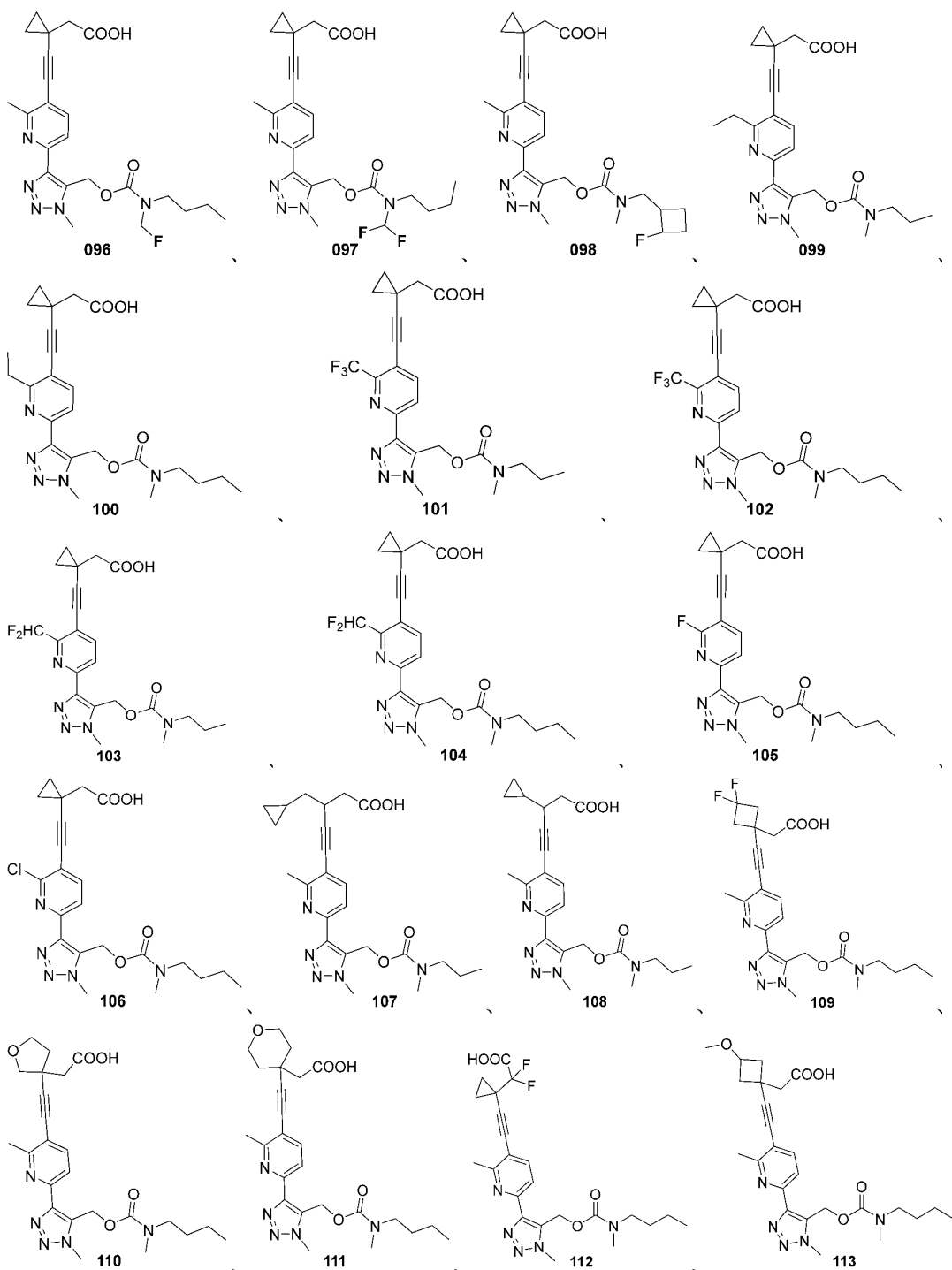
13. 如权利要求 1 所述的如式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物或它们药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述的如式 (I) 所示的化合物为以下任一化合物:

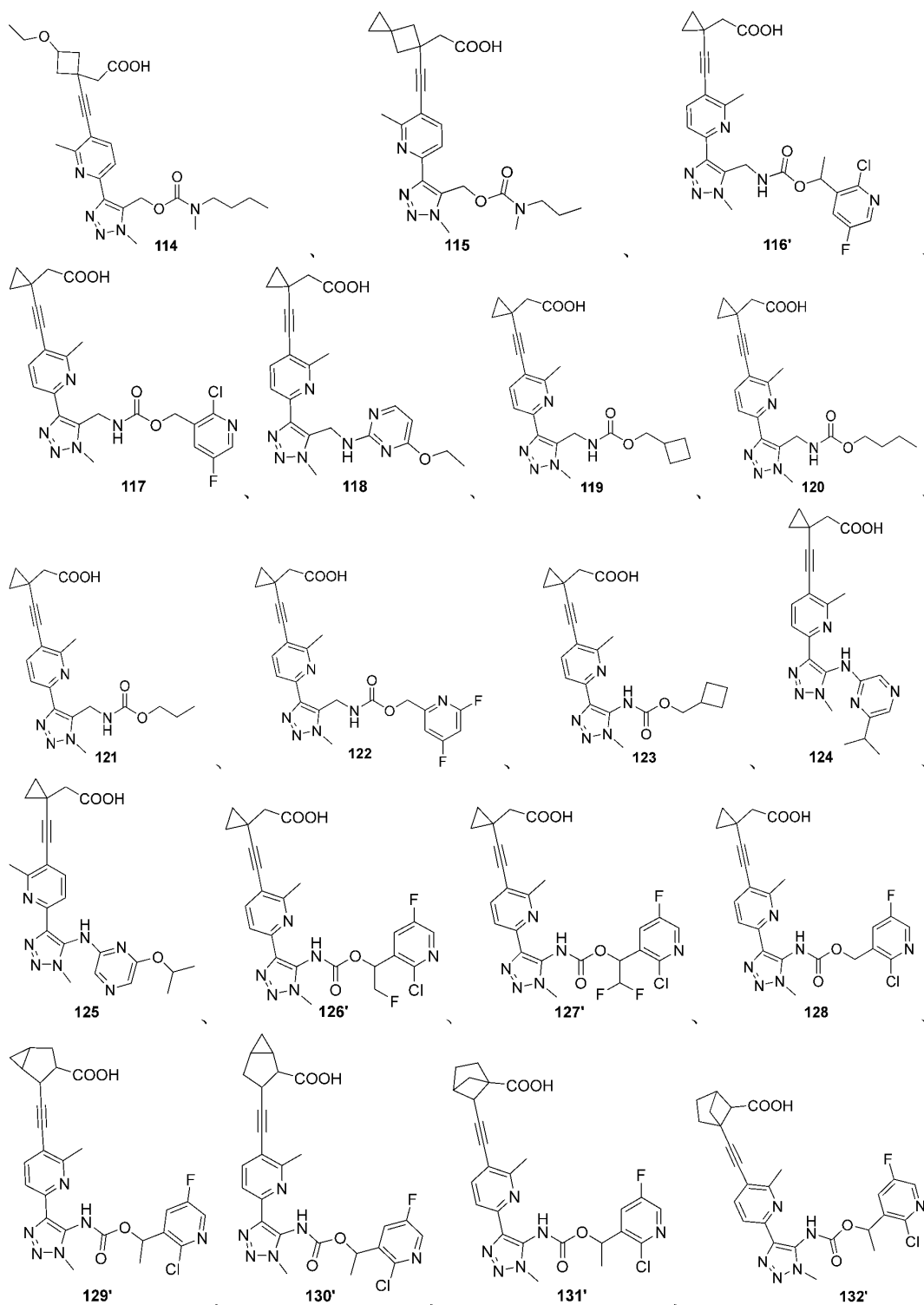


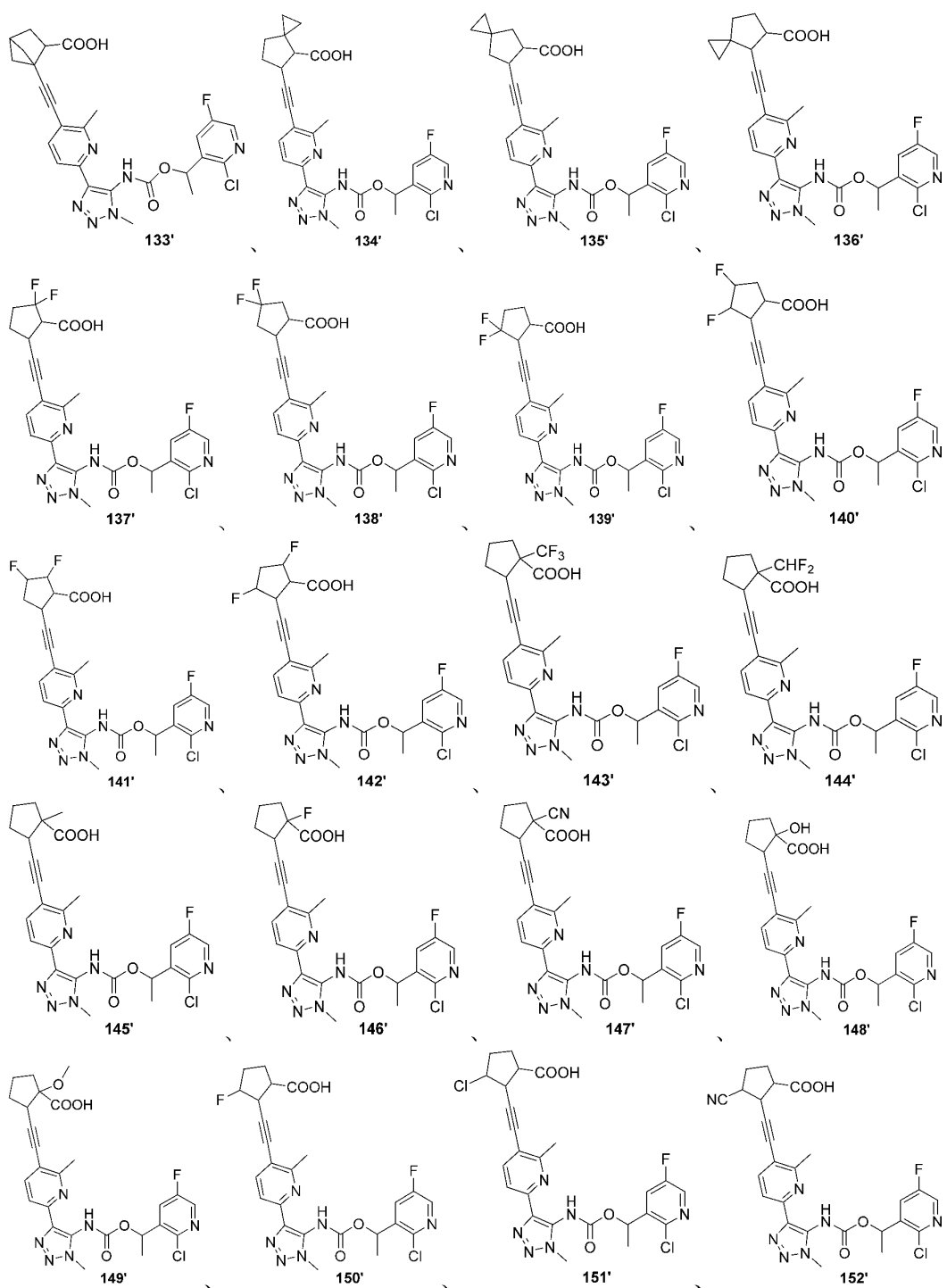


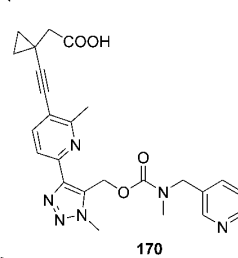
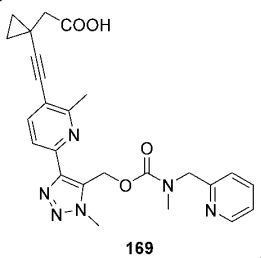
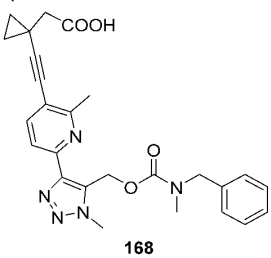
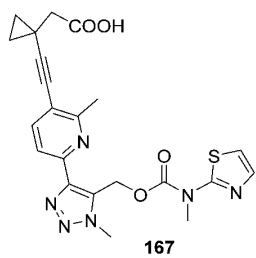
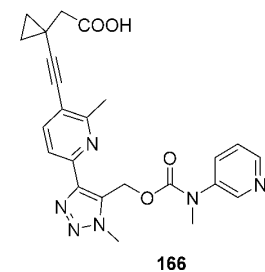
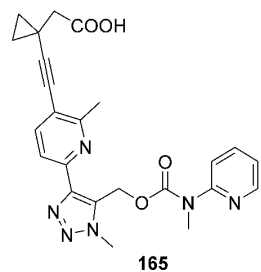
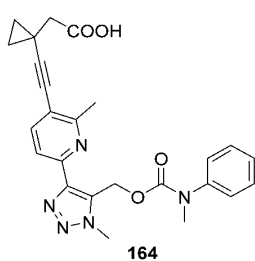
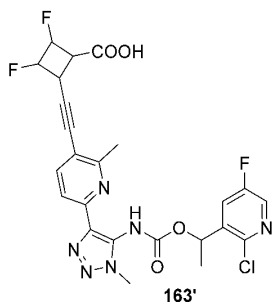
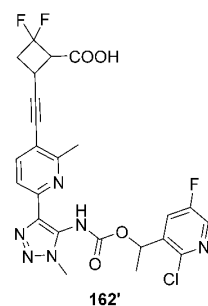
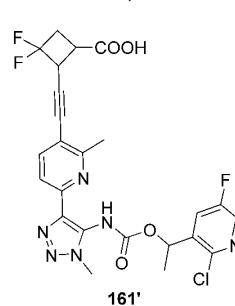
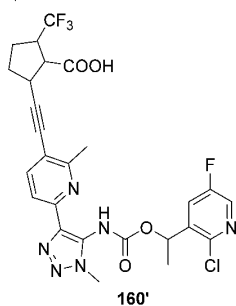
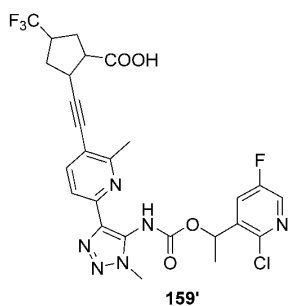
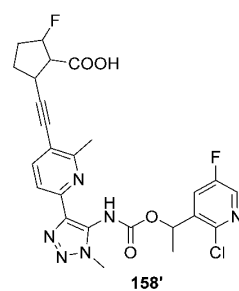
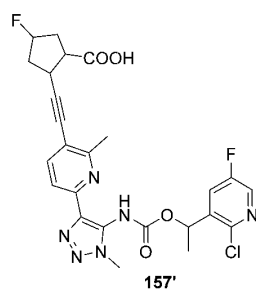
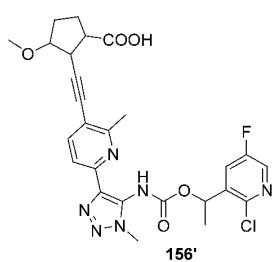
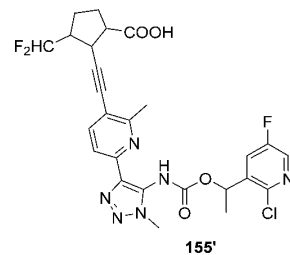
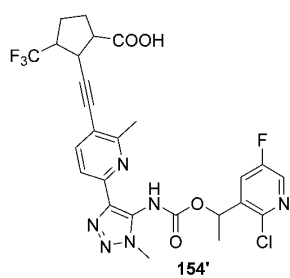
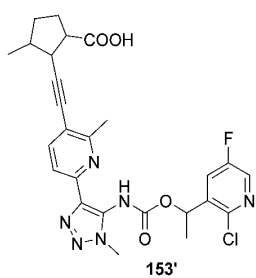


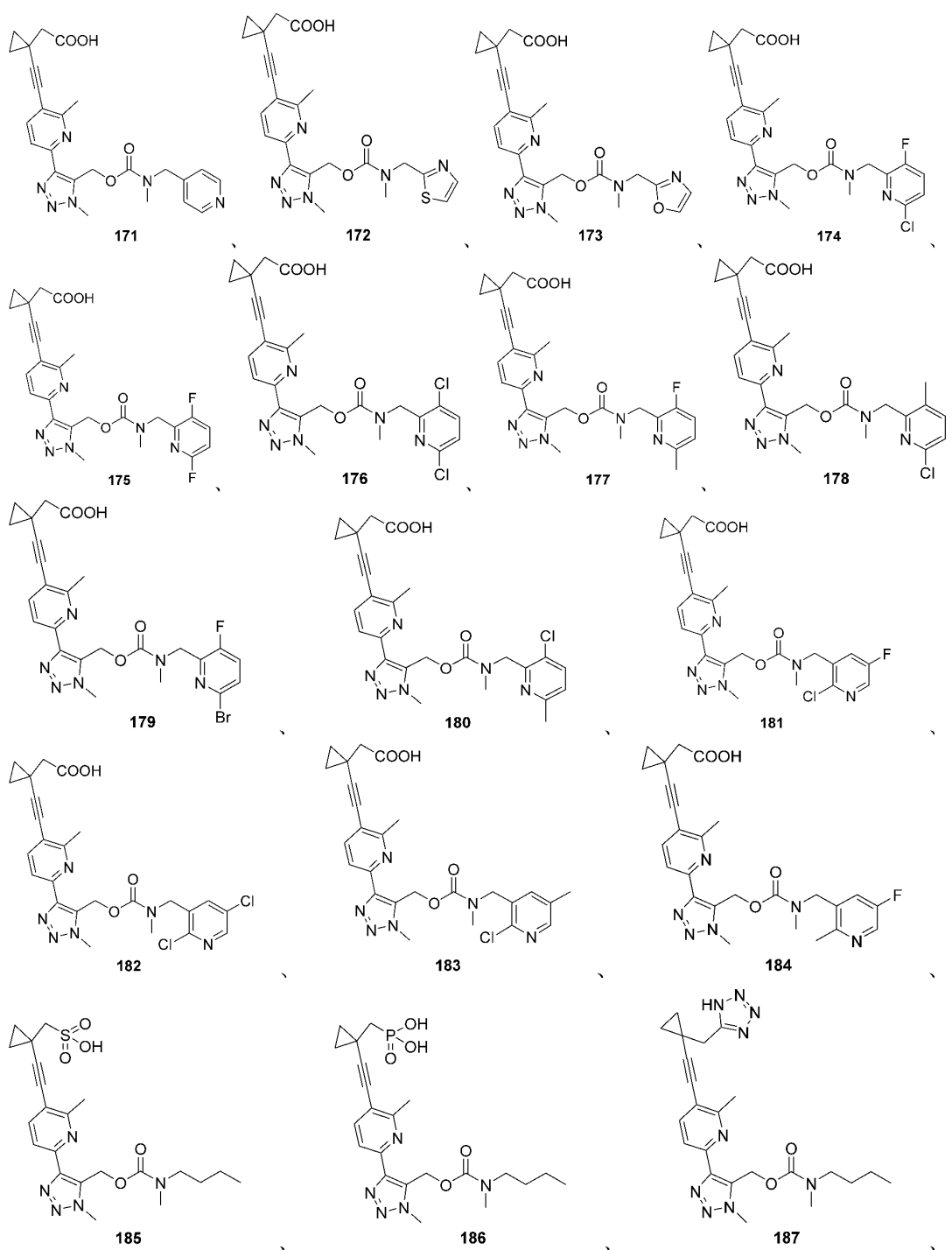


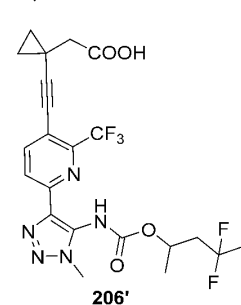
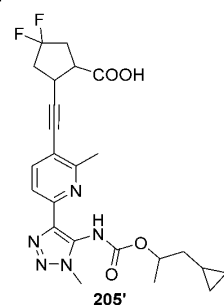
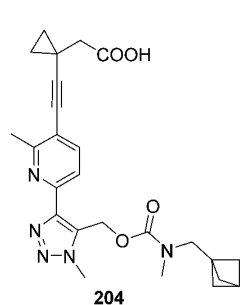
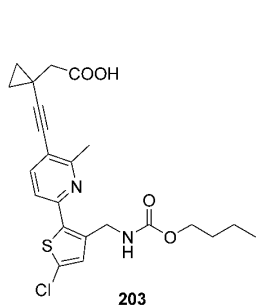
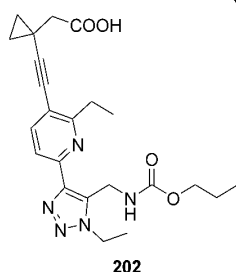
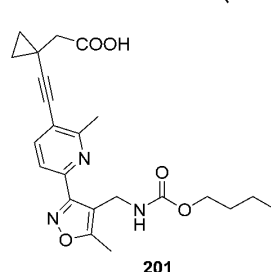
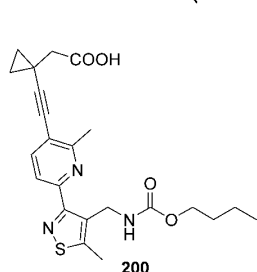
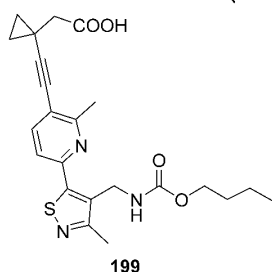
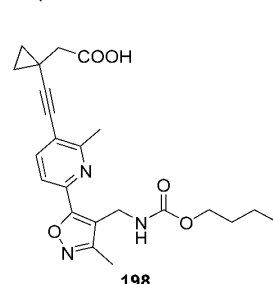
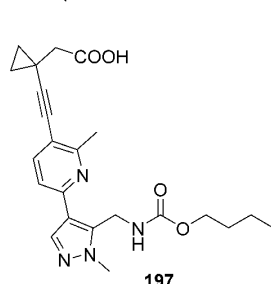
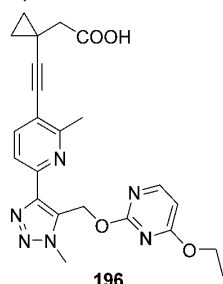
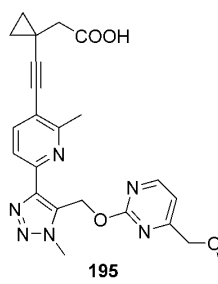
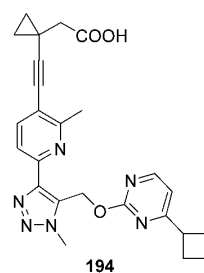
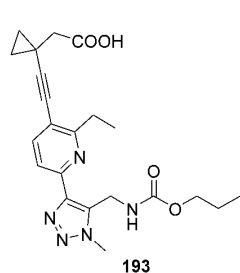
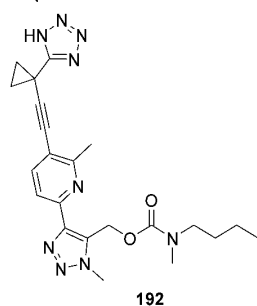
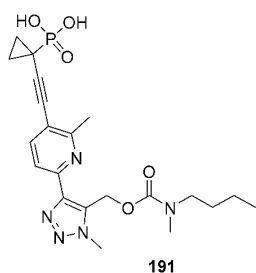
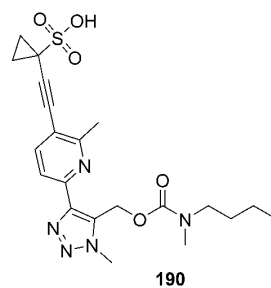
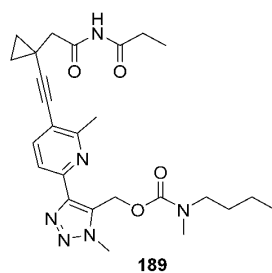
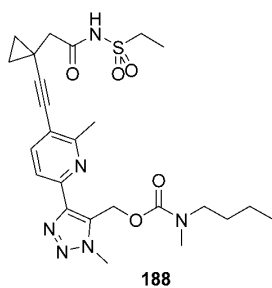


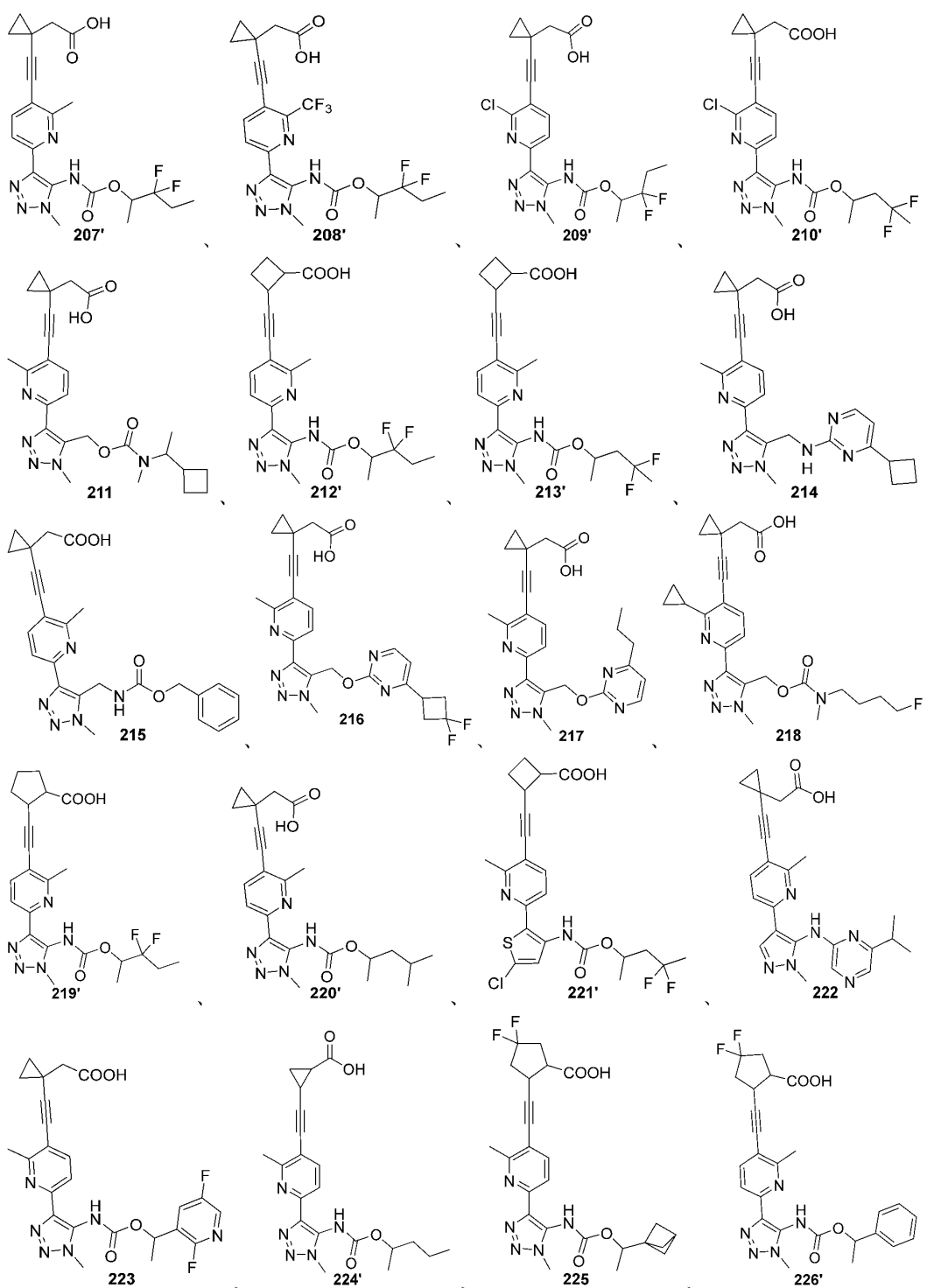


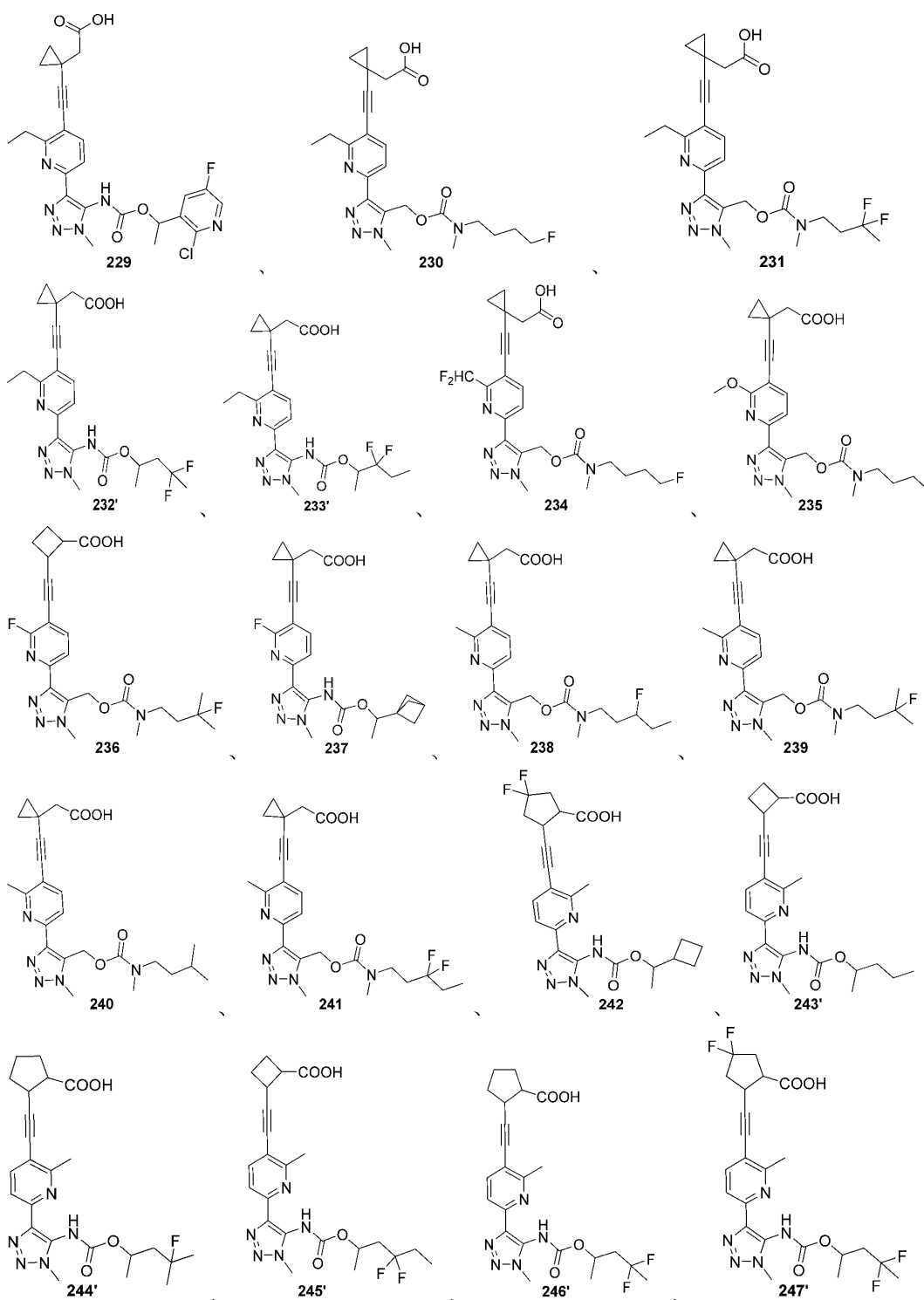


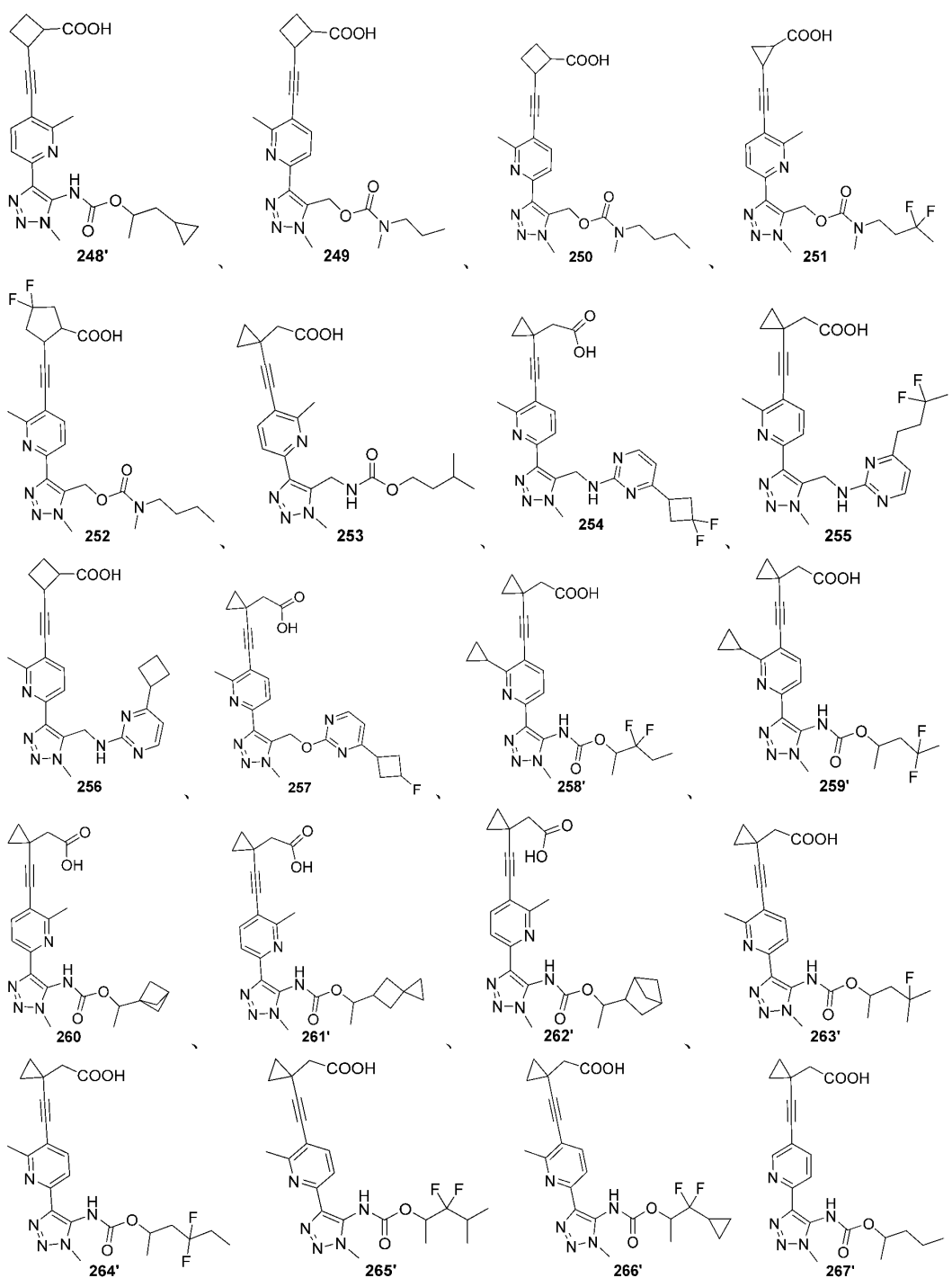


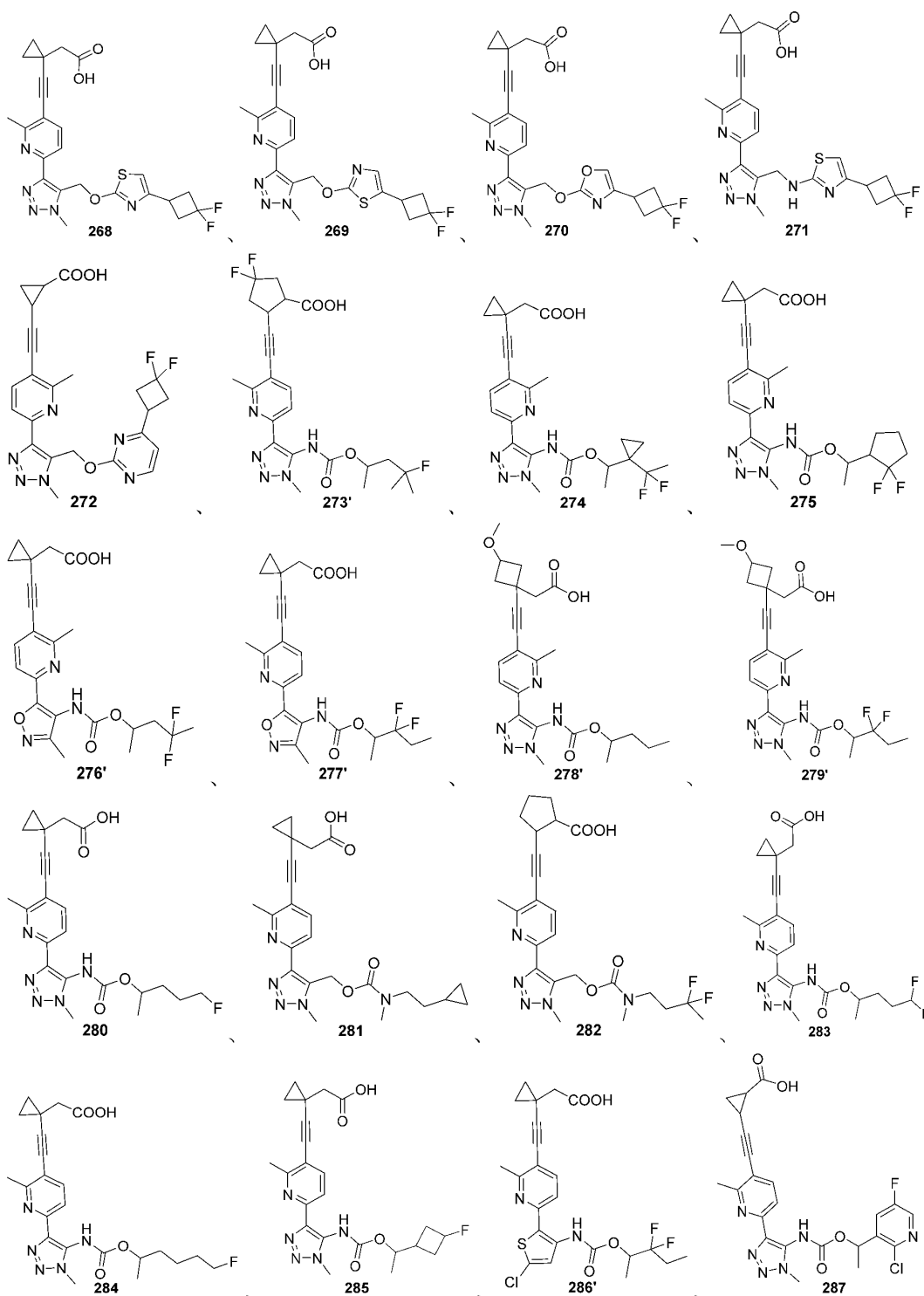


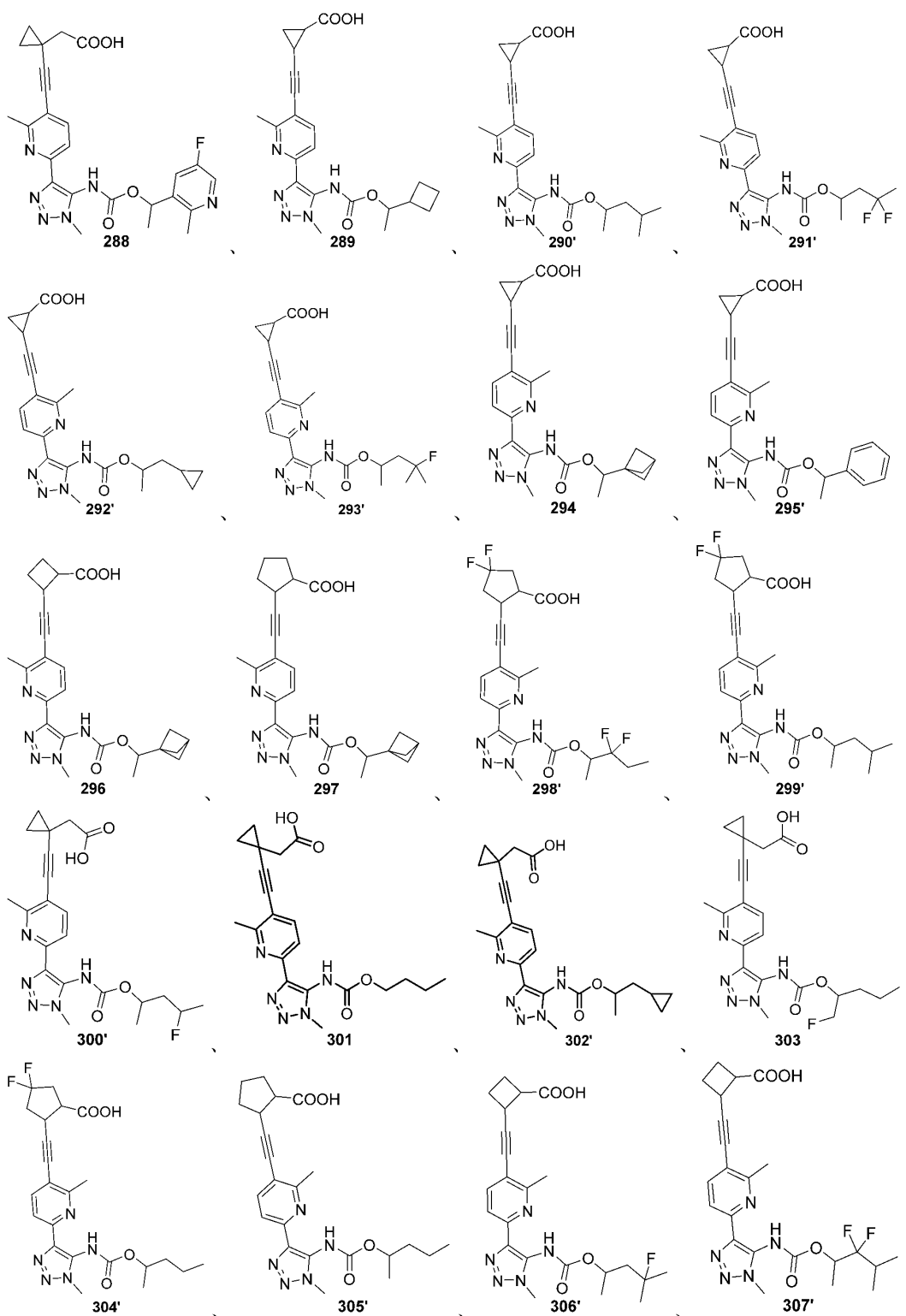


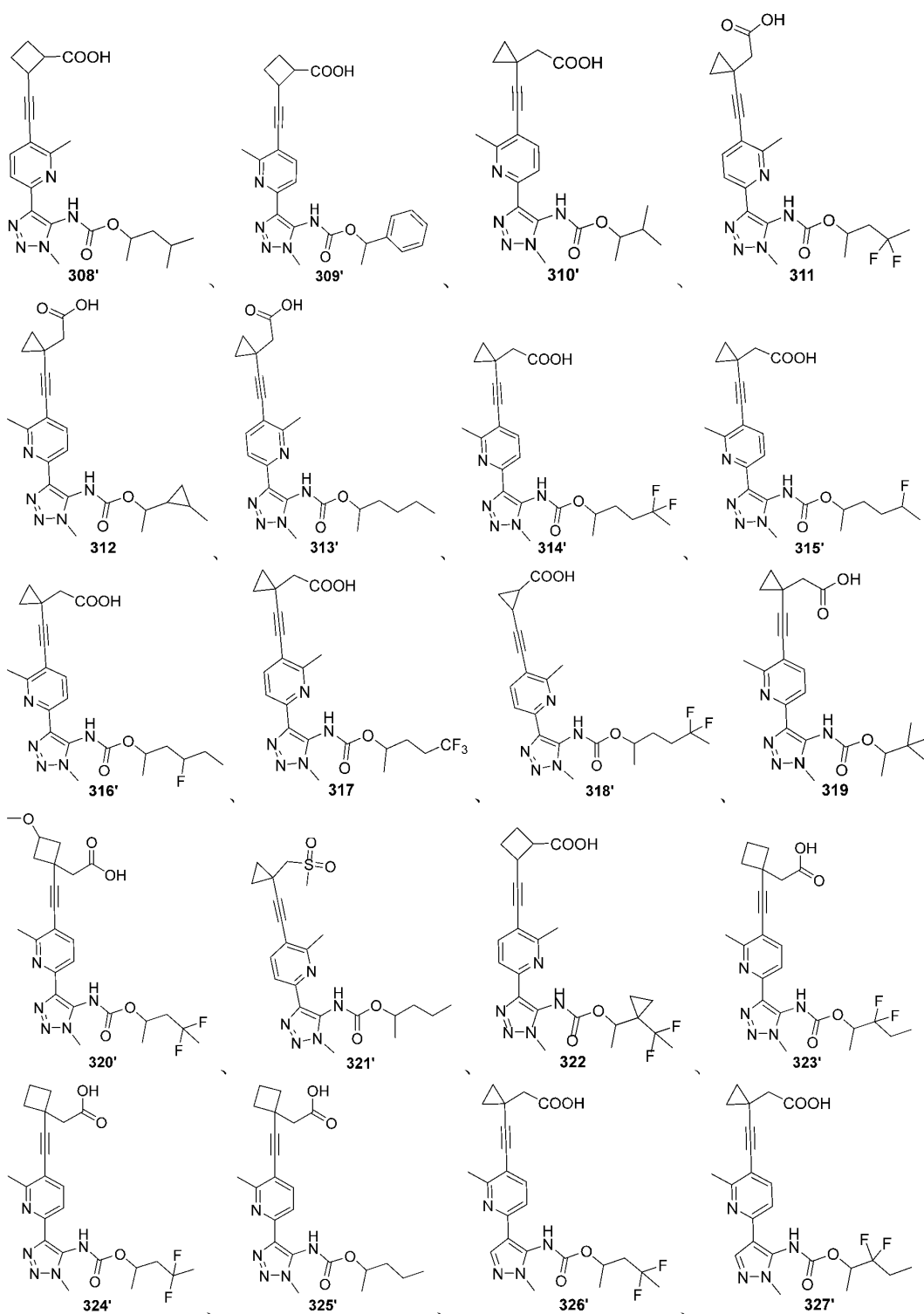


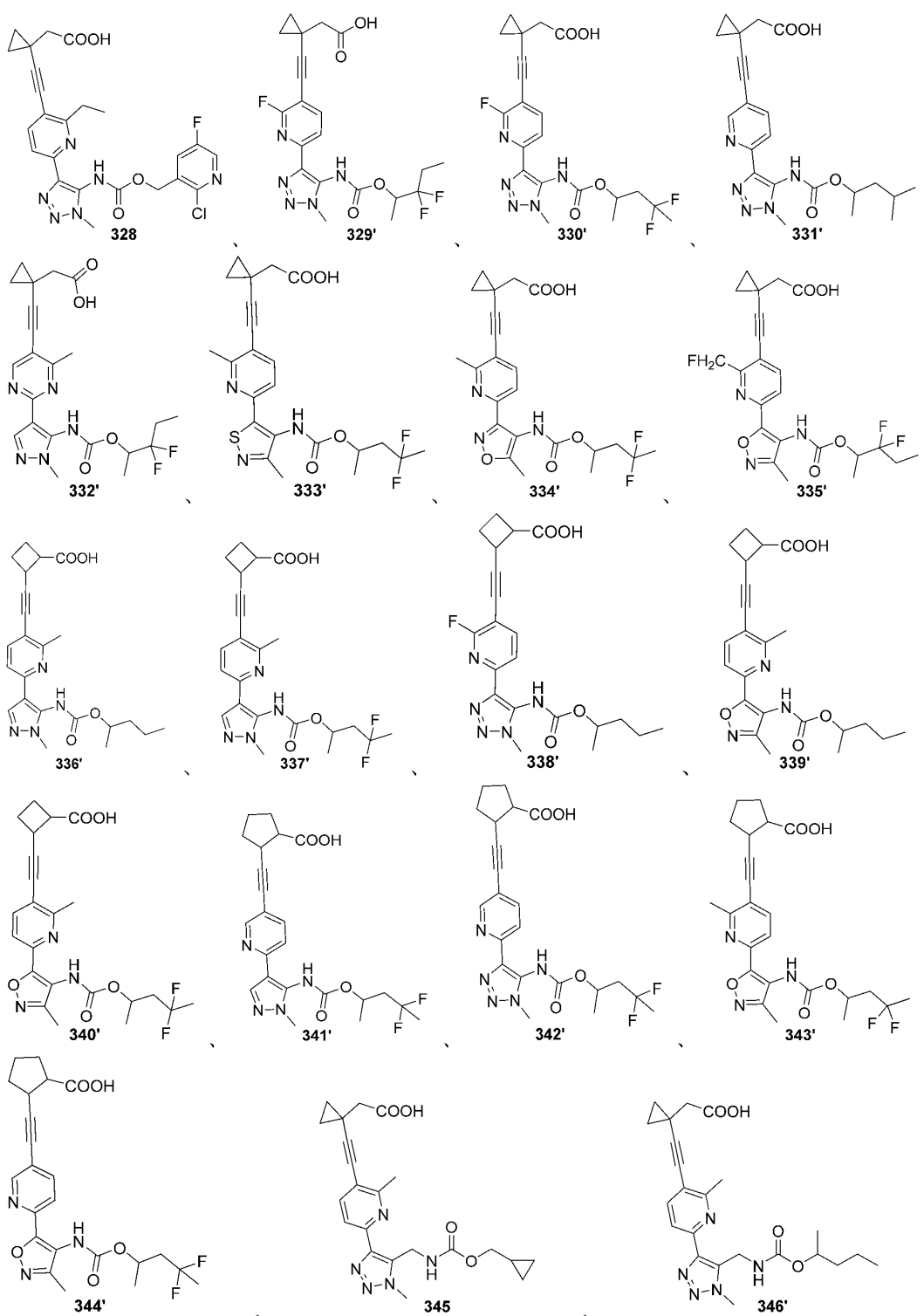


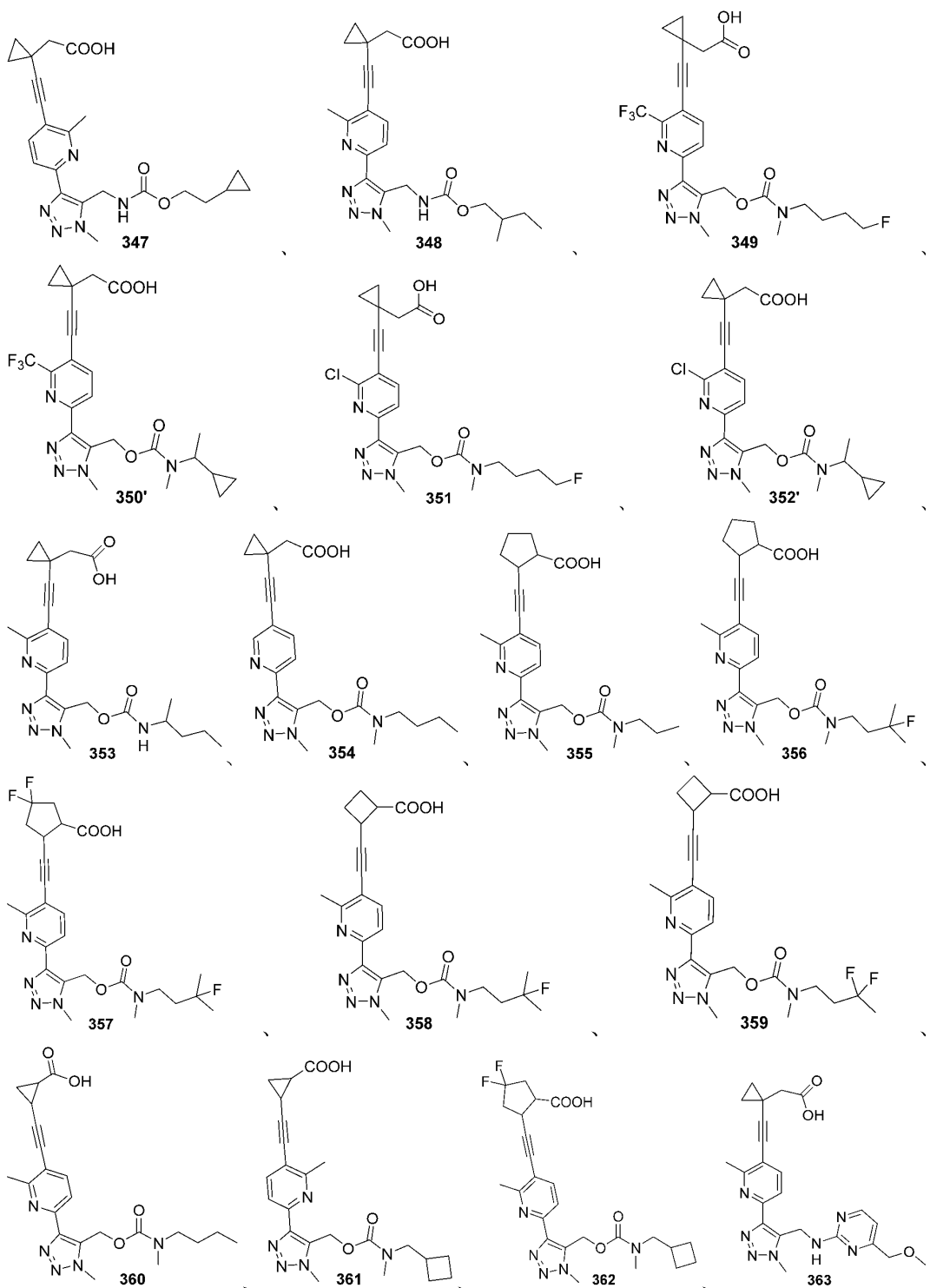


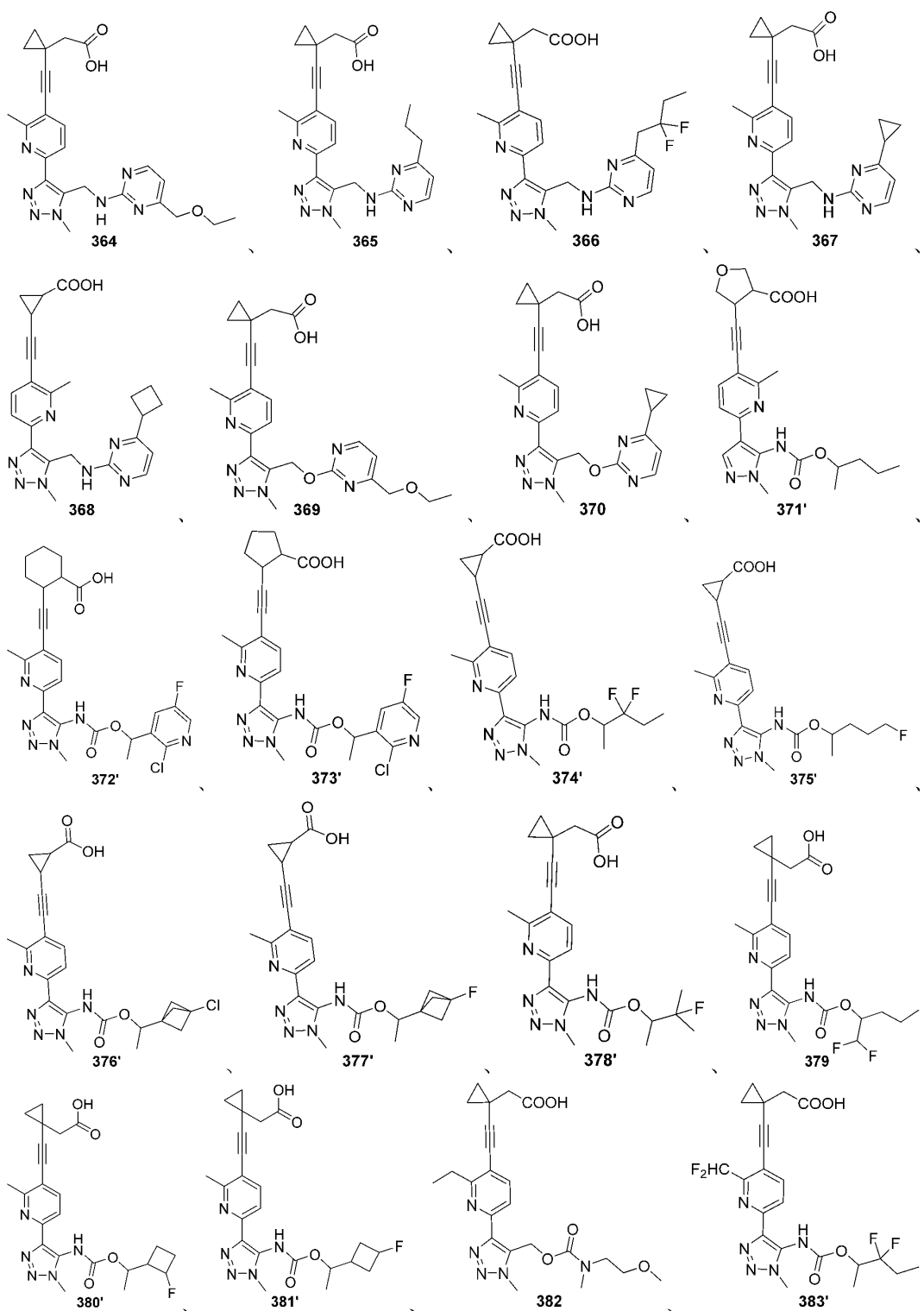


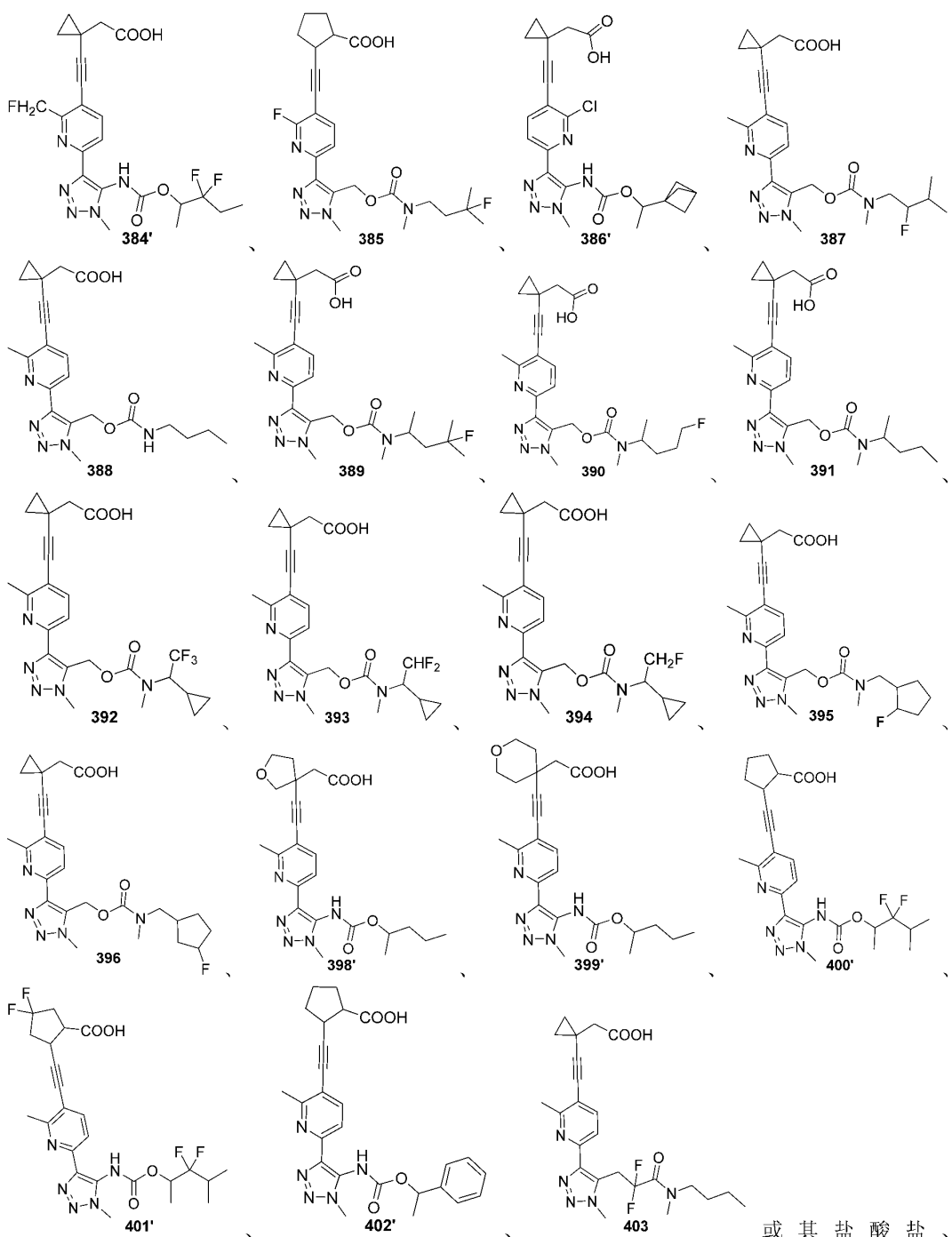


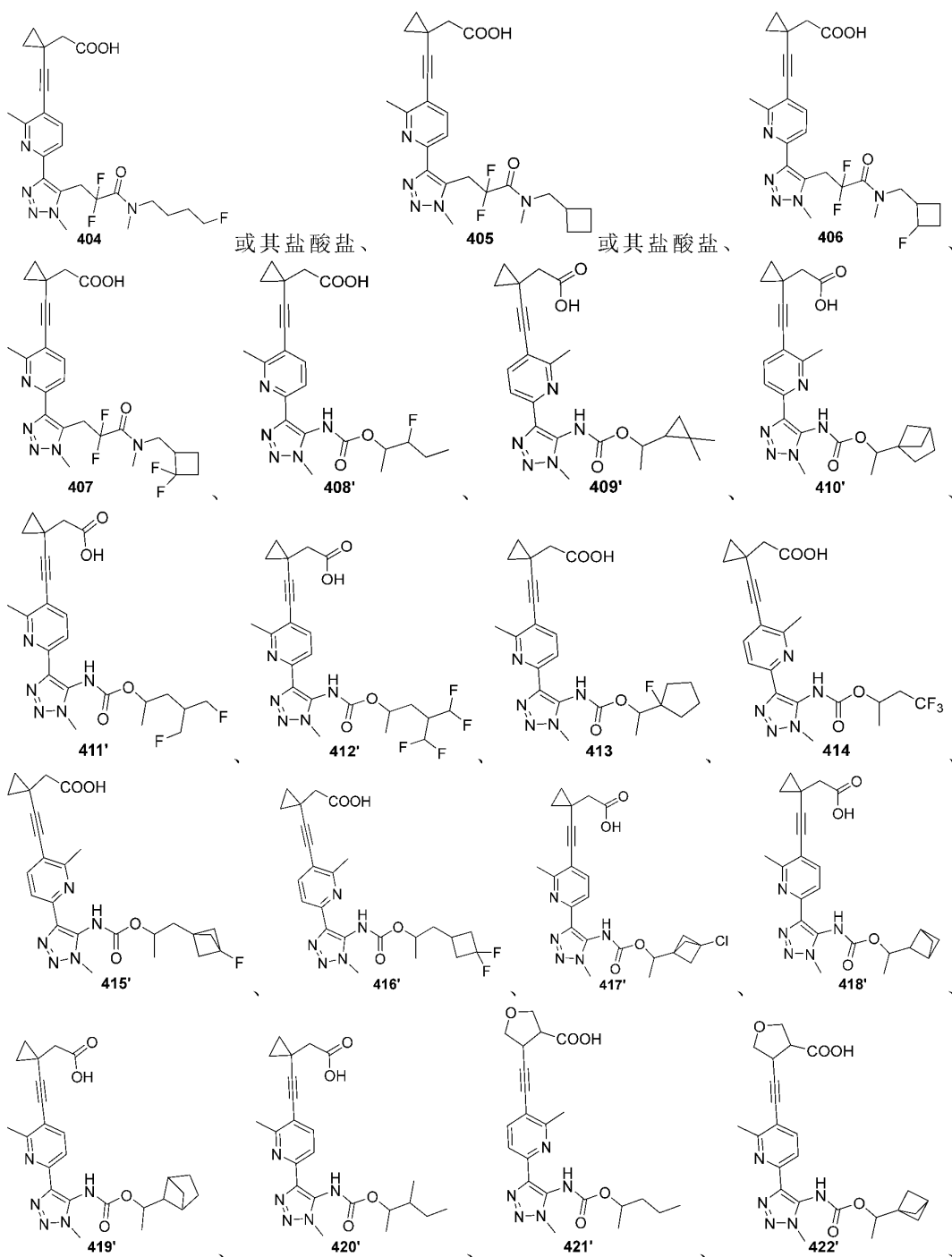


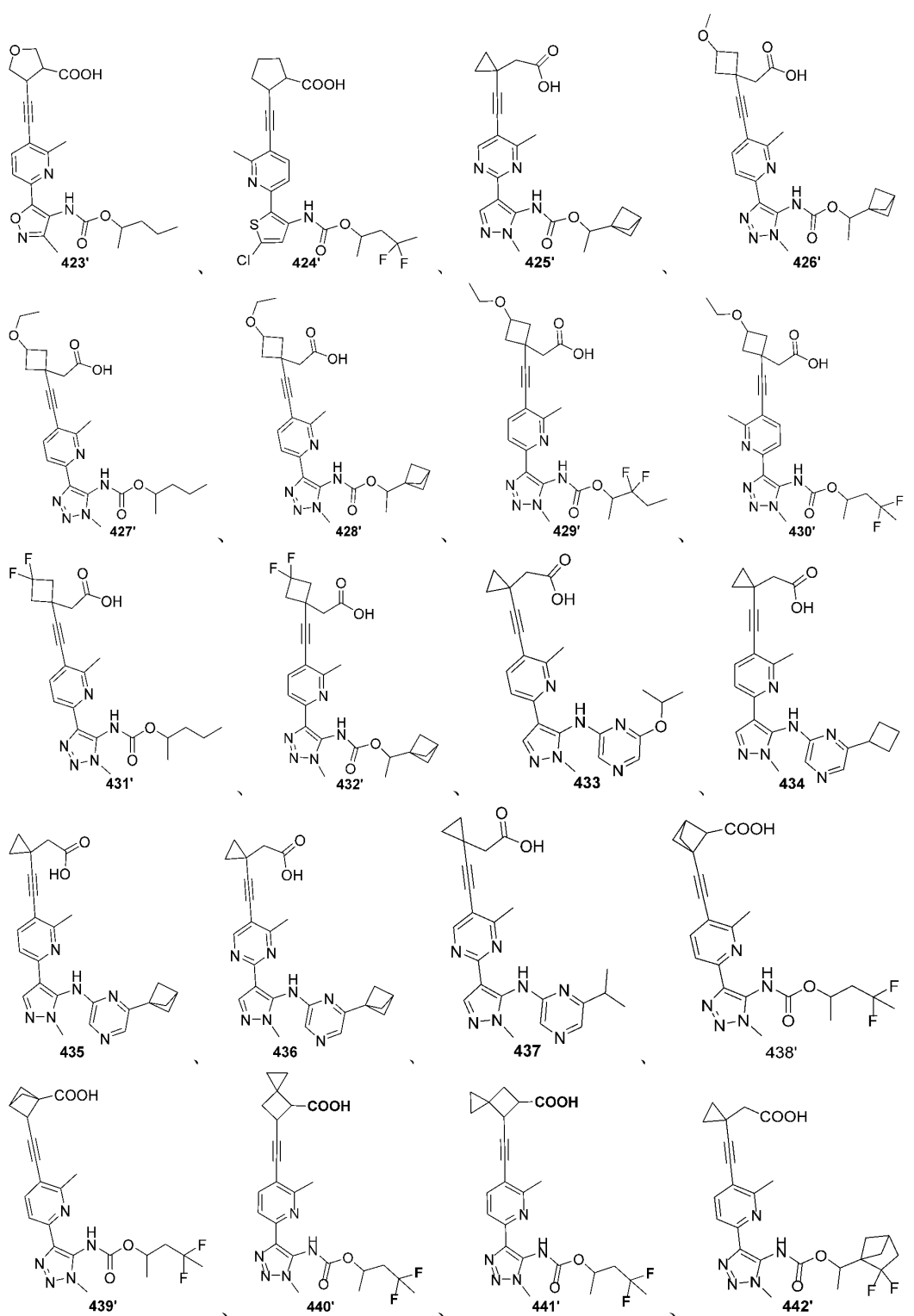


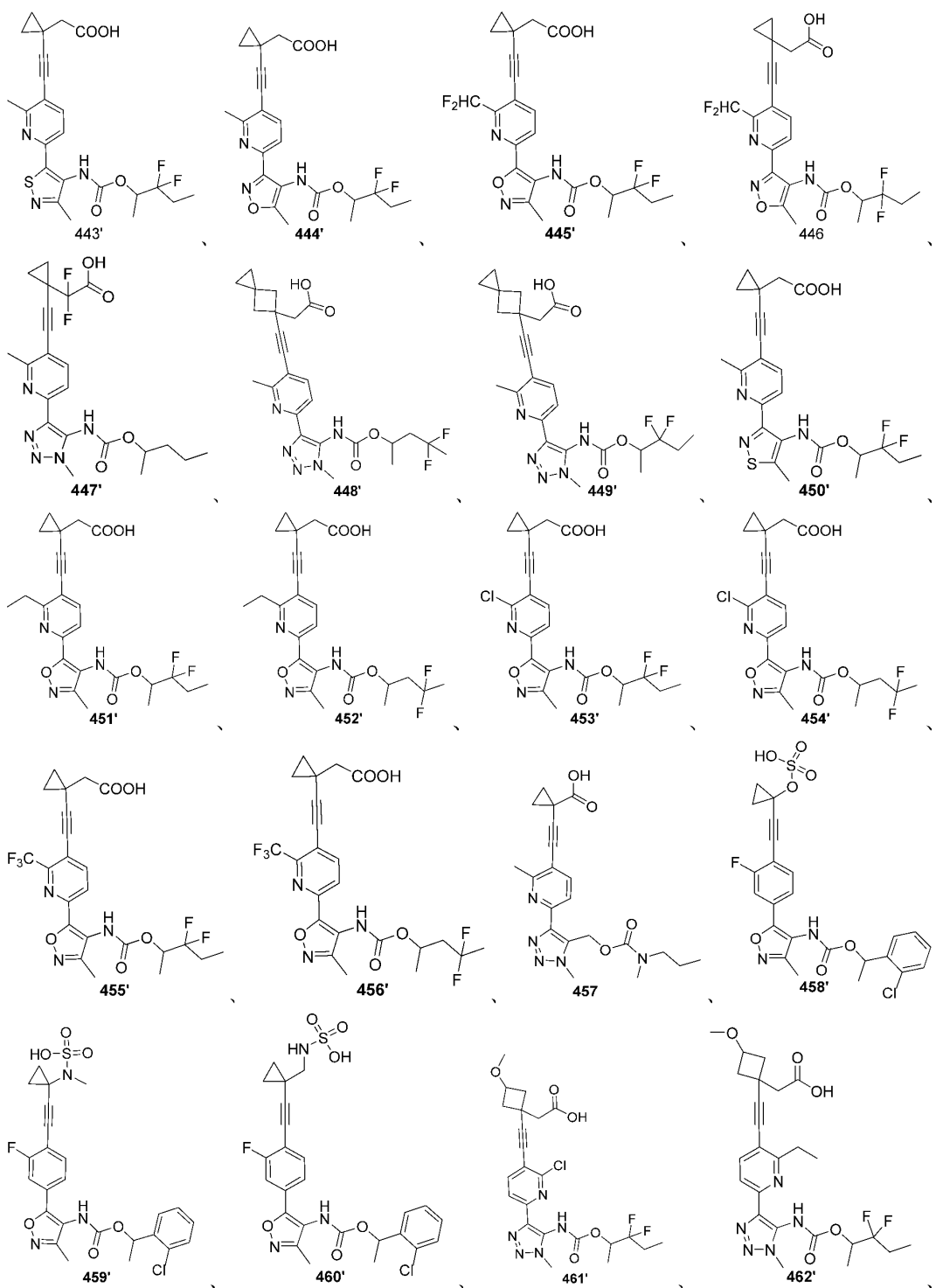


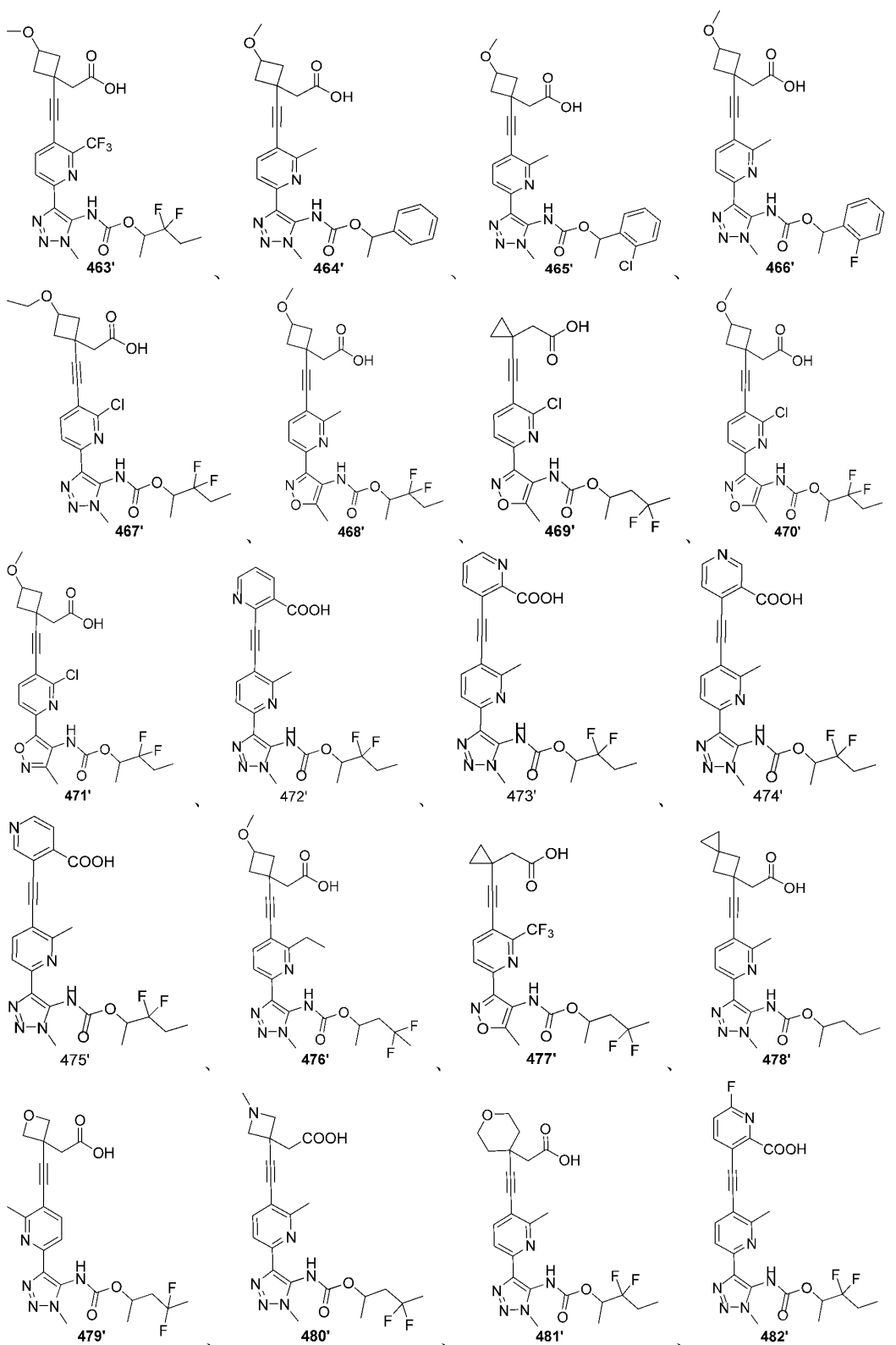


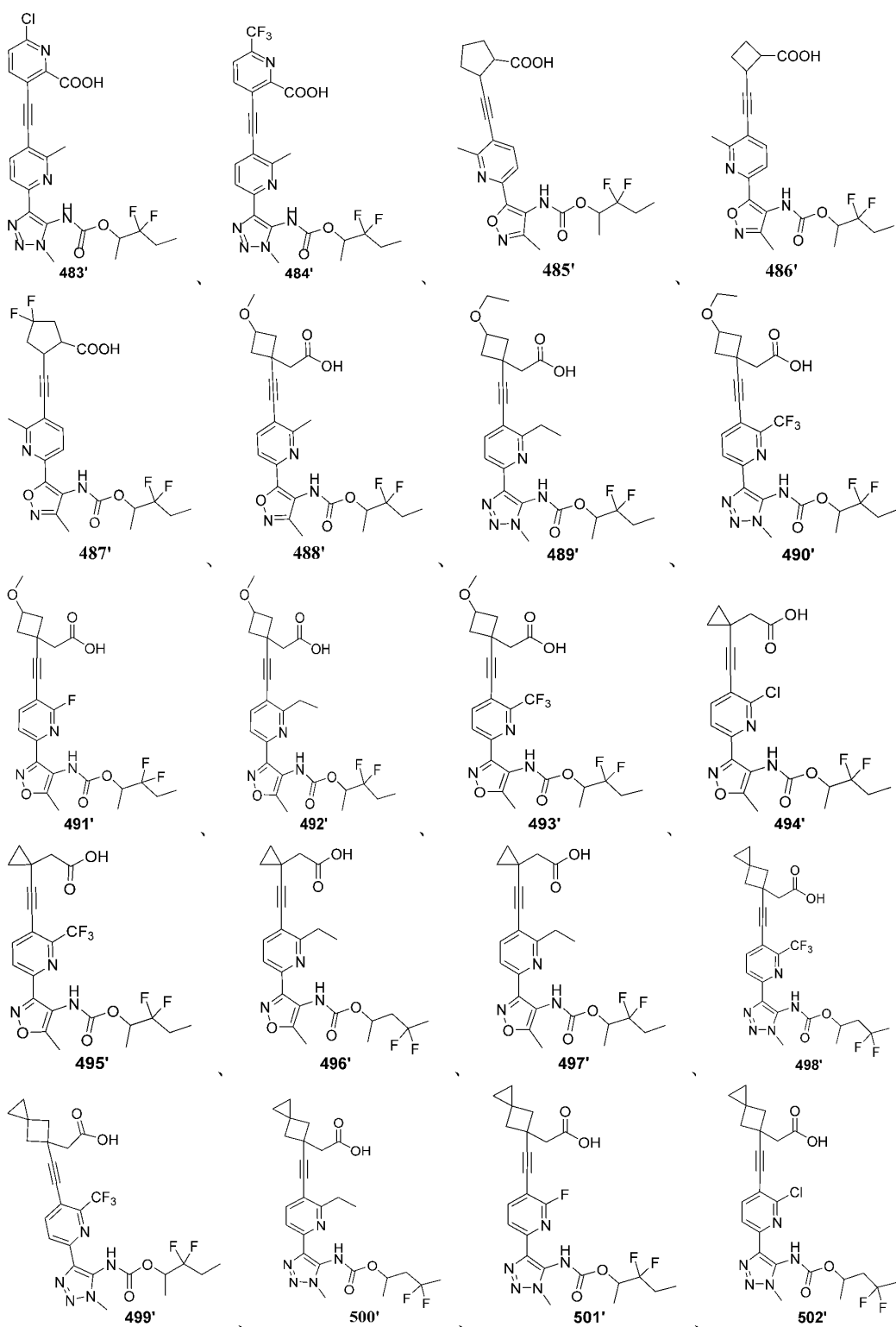


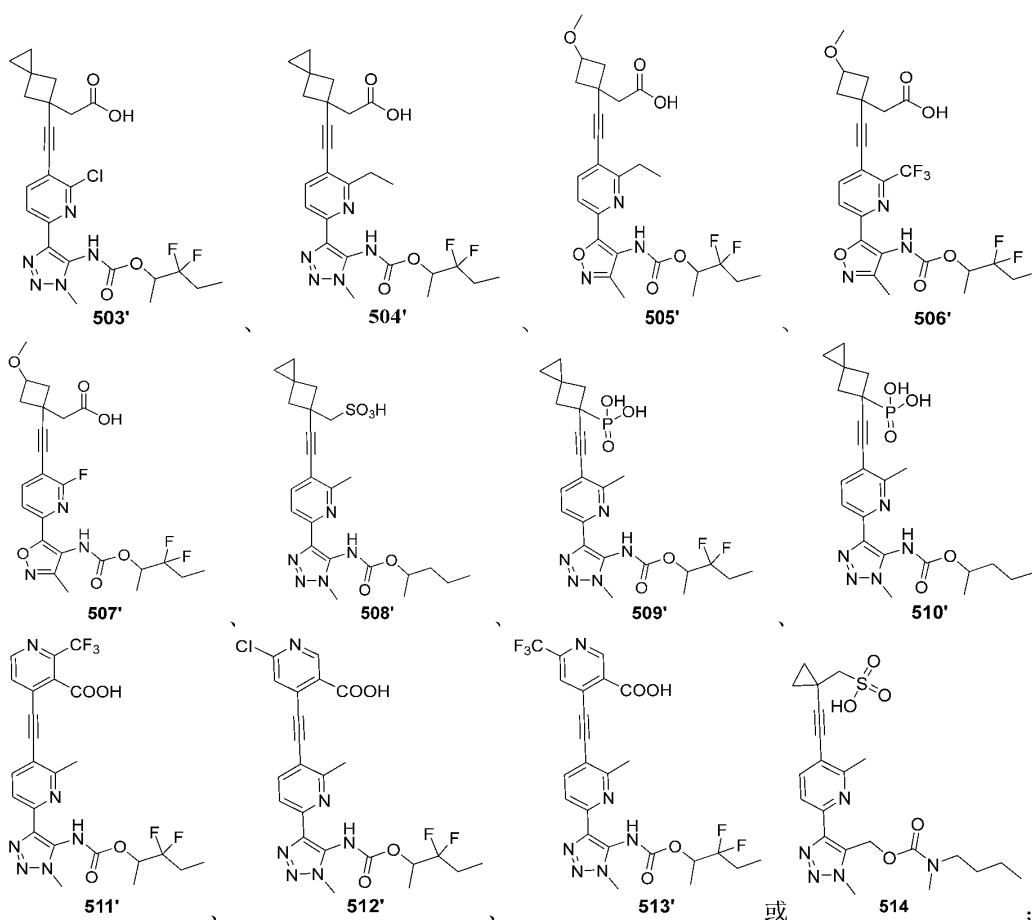




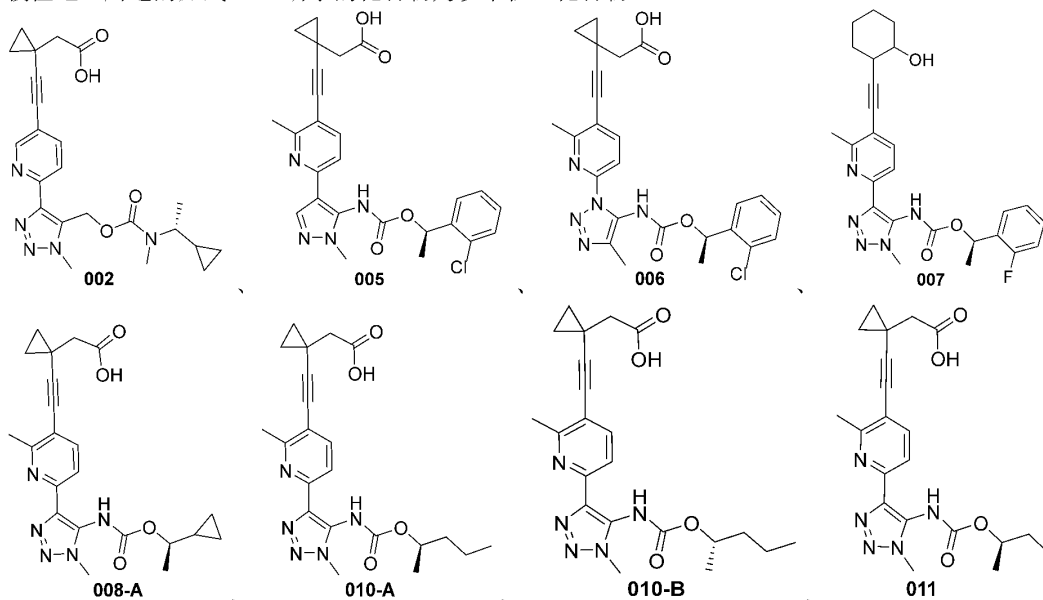


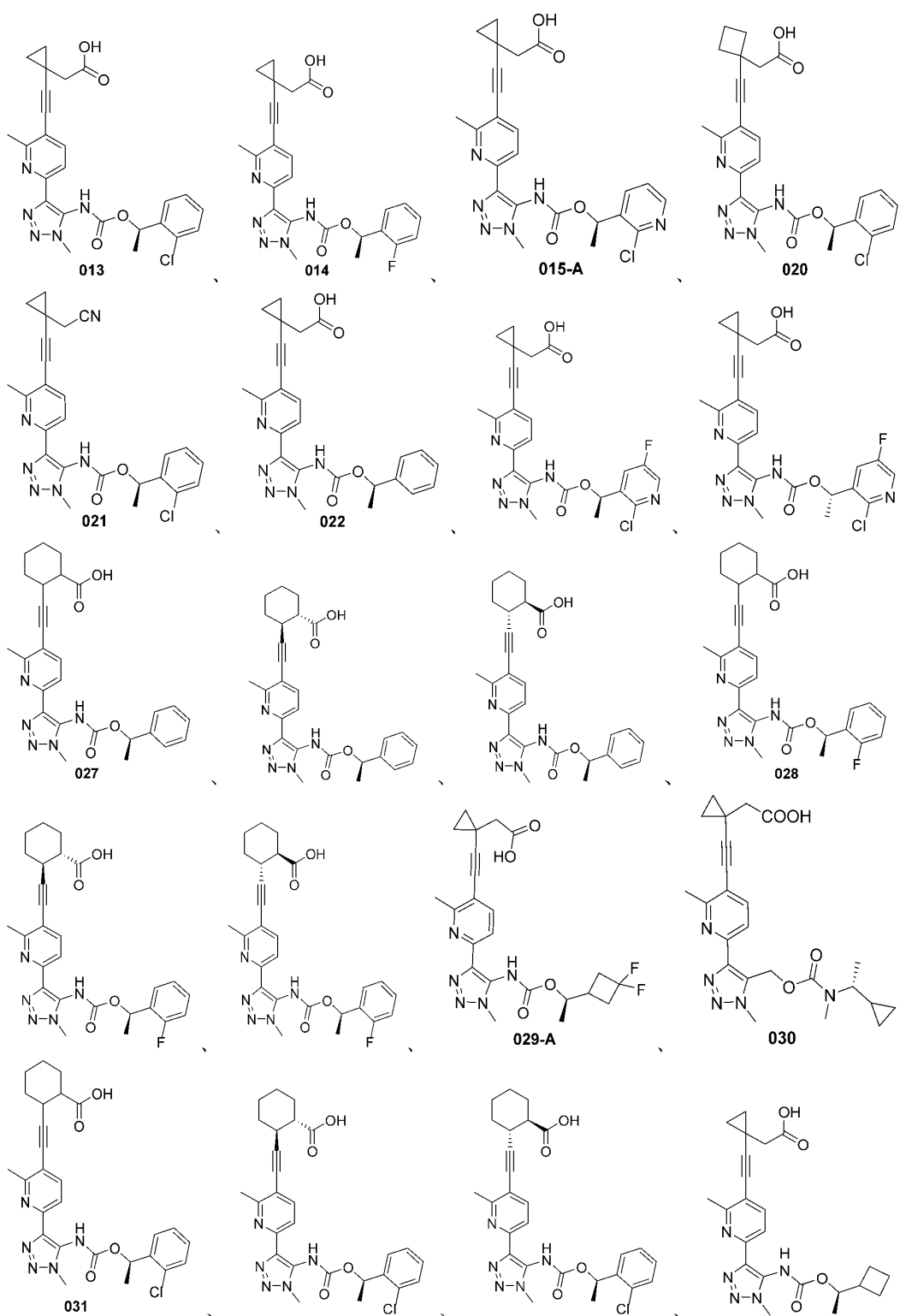


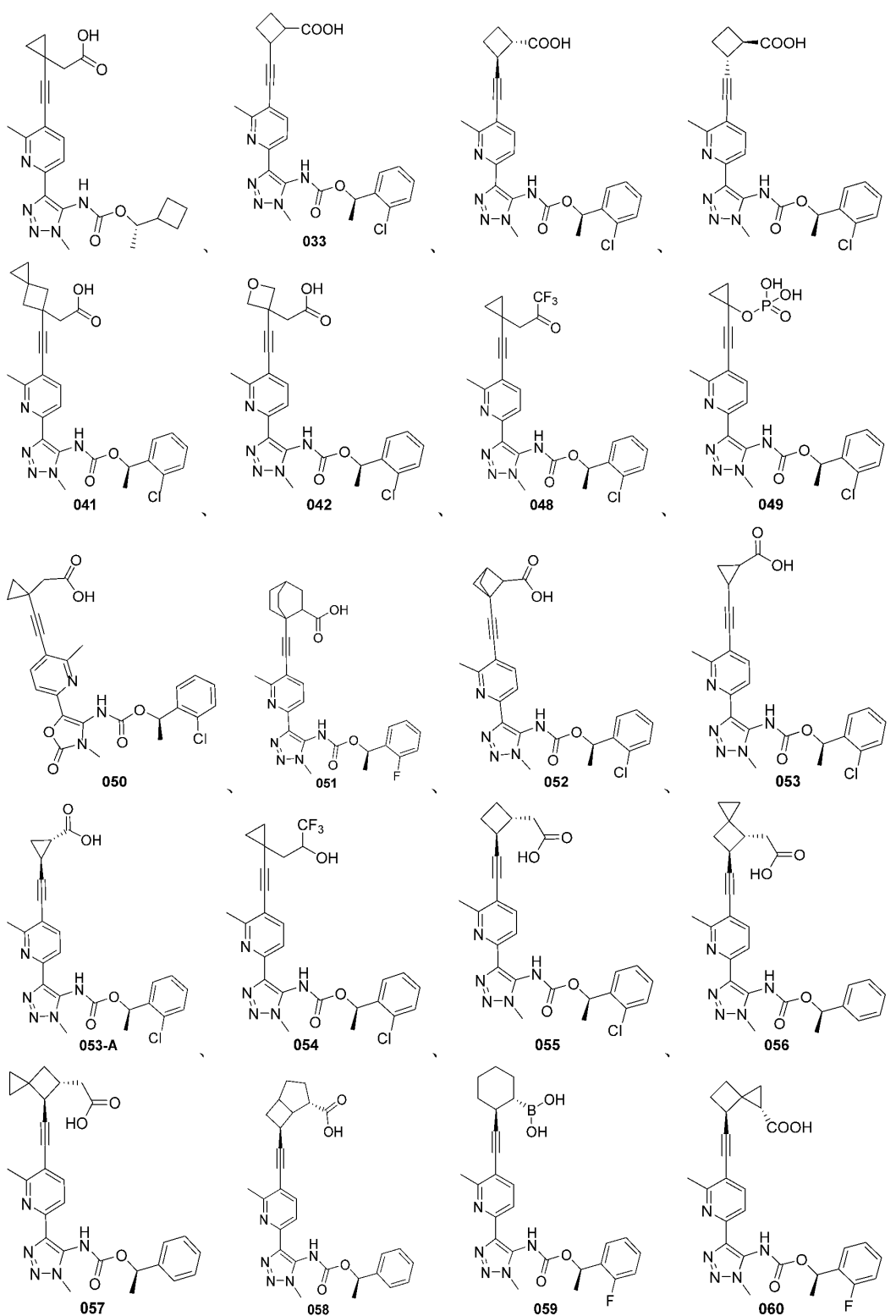


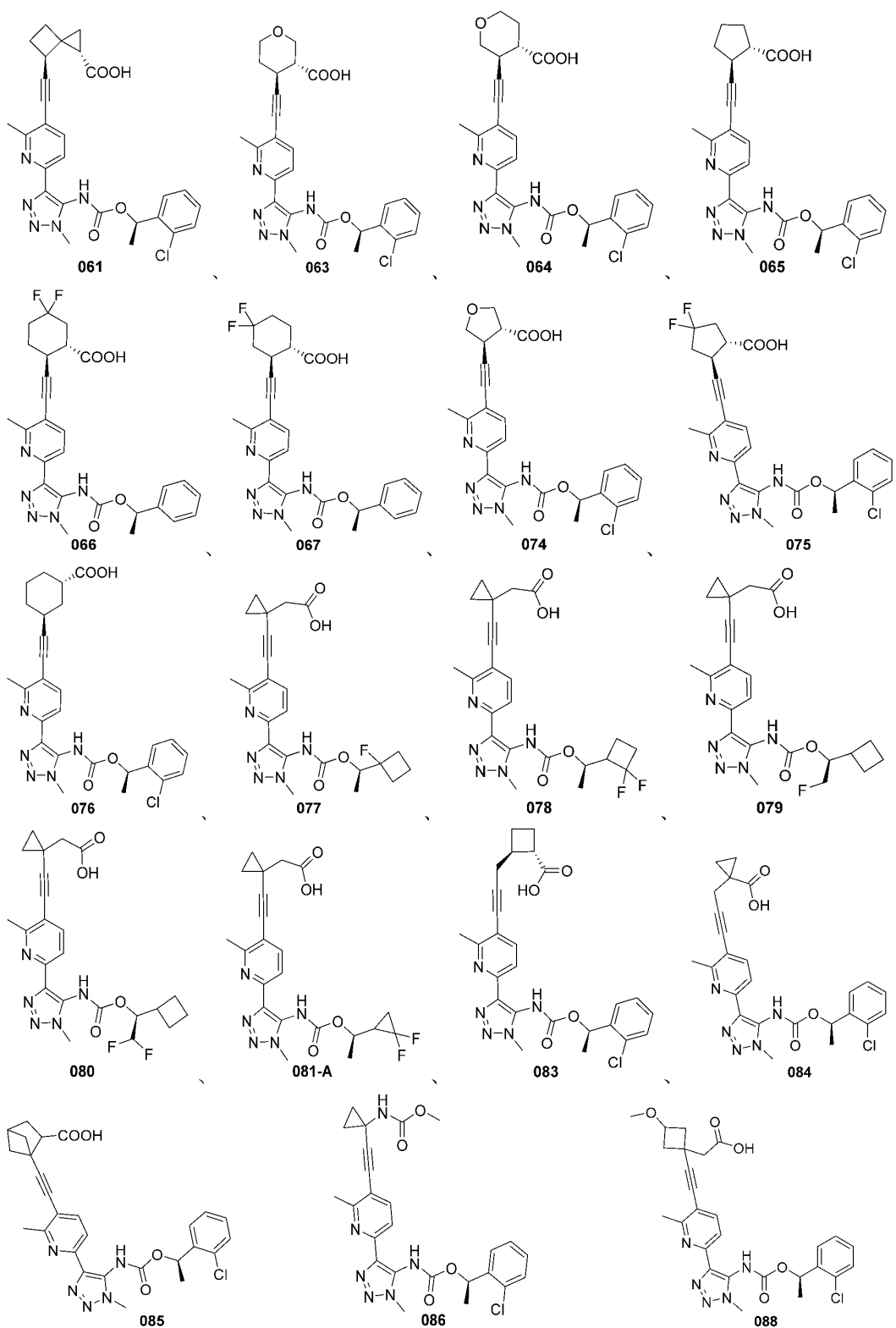


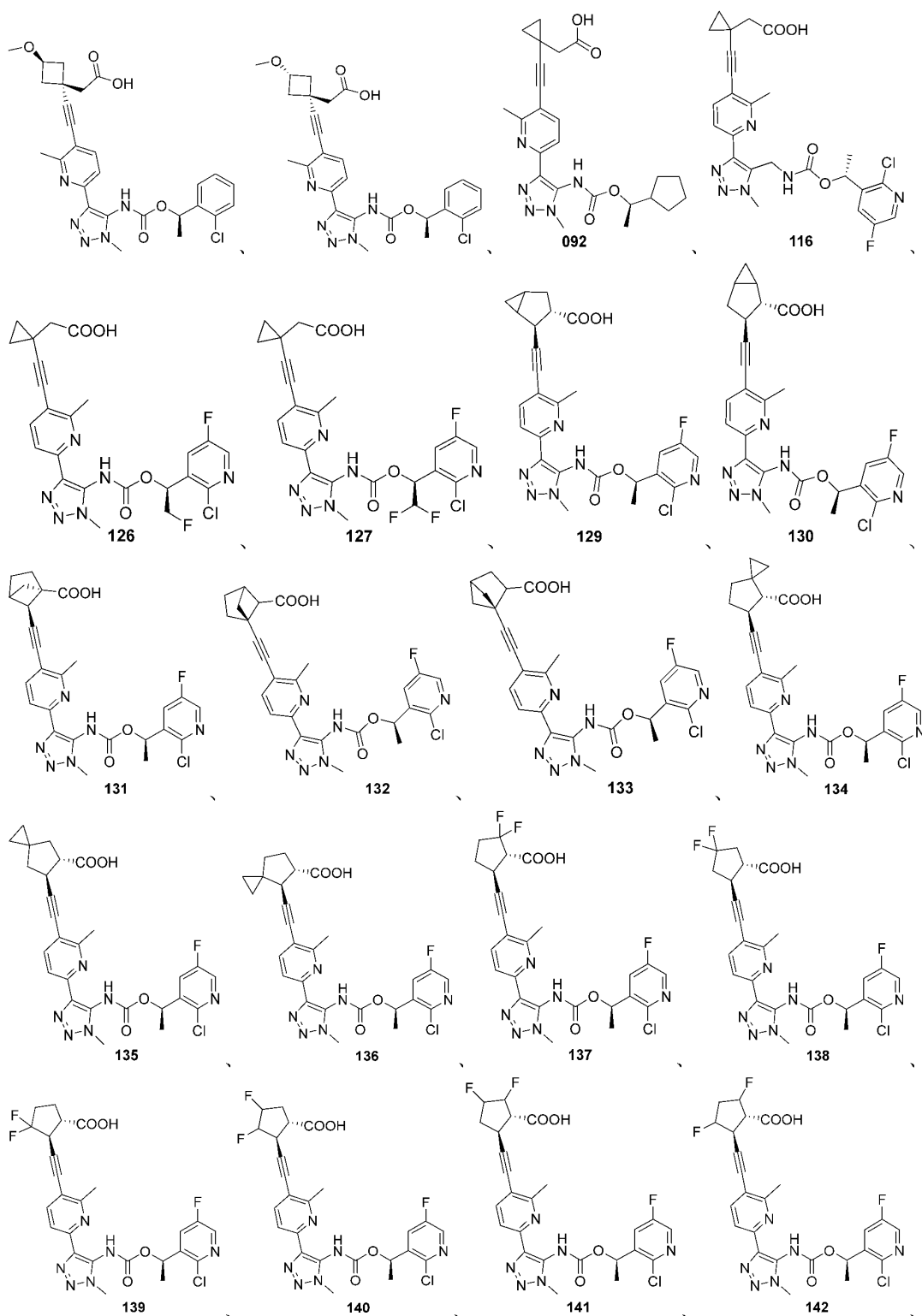
较佳地, 所述的如式 (I) 所示的化合物为以下任一化合物:

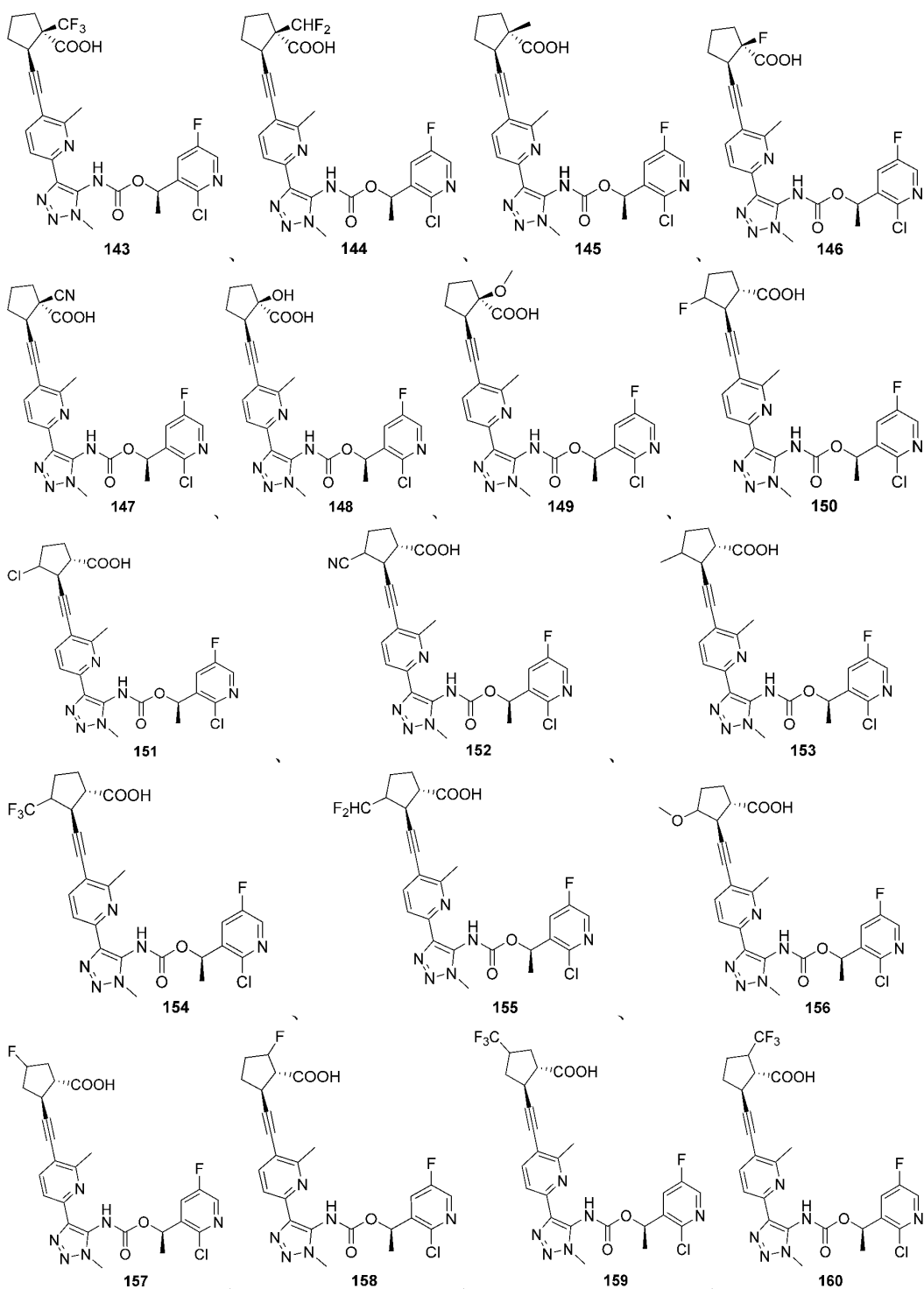


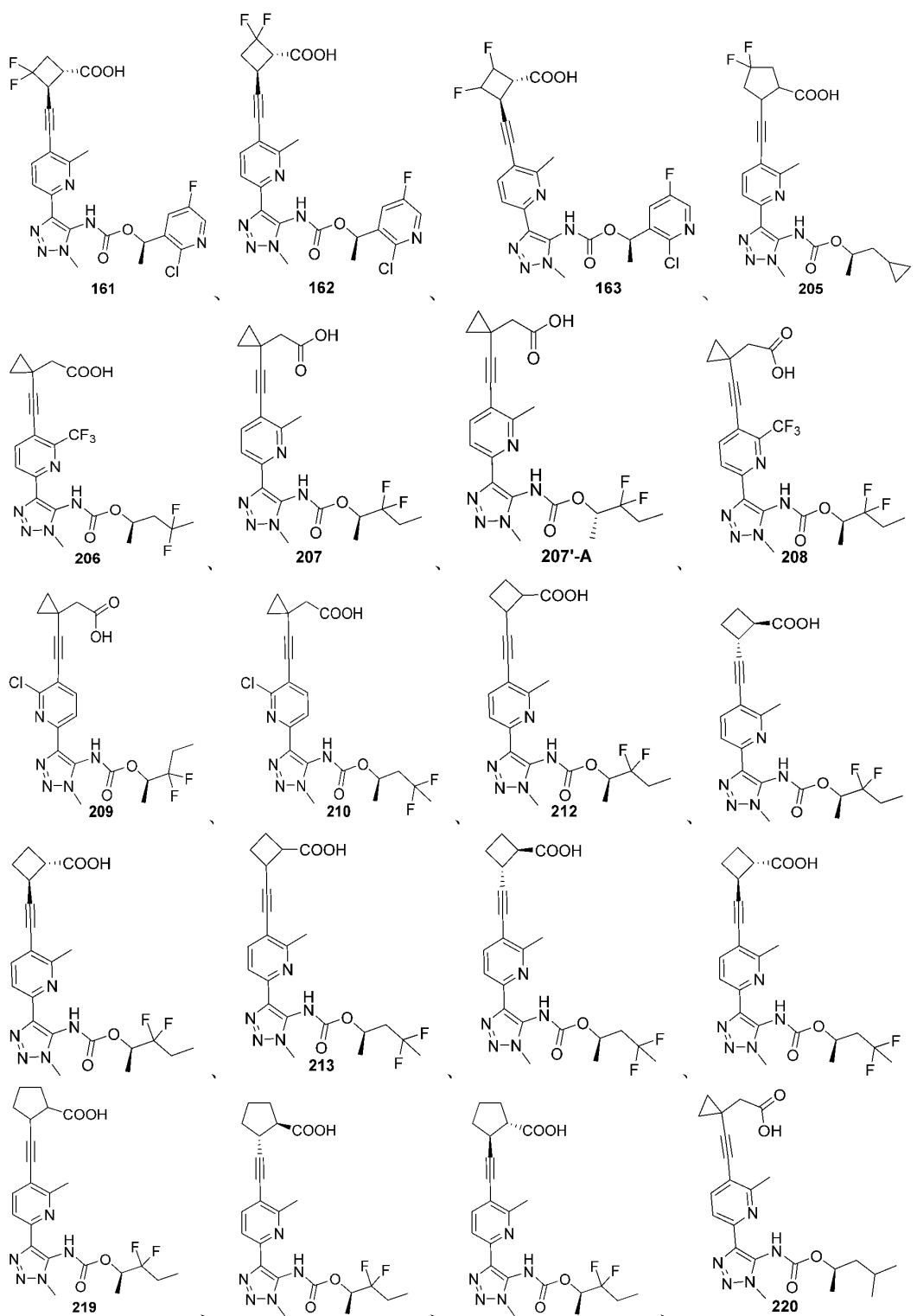


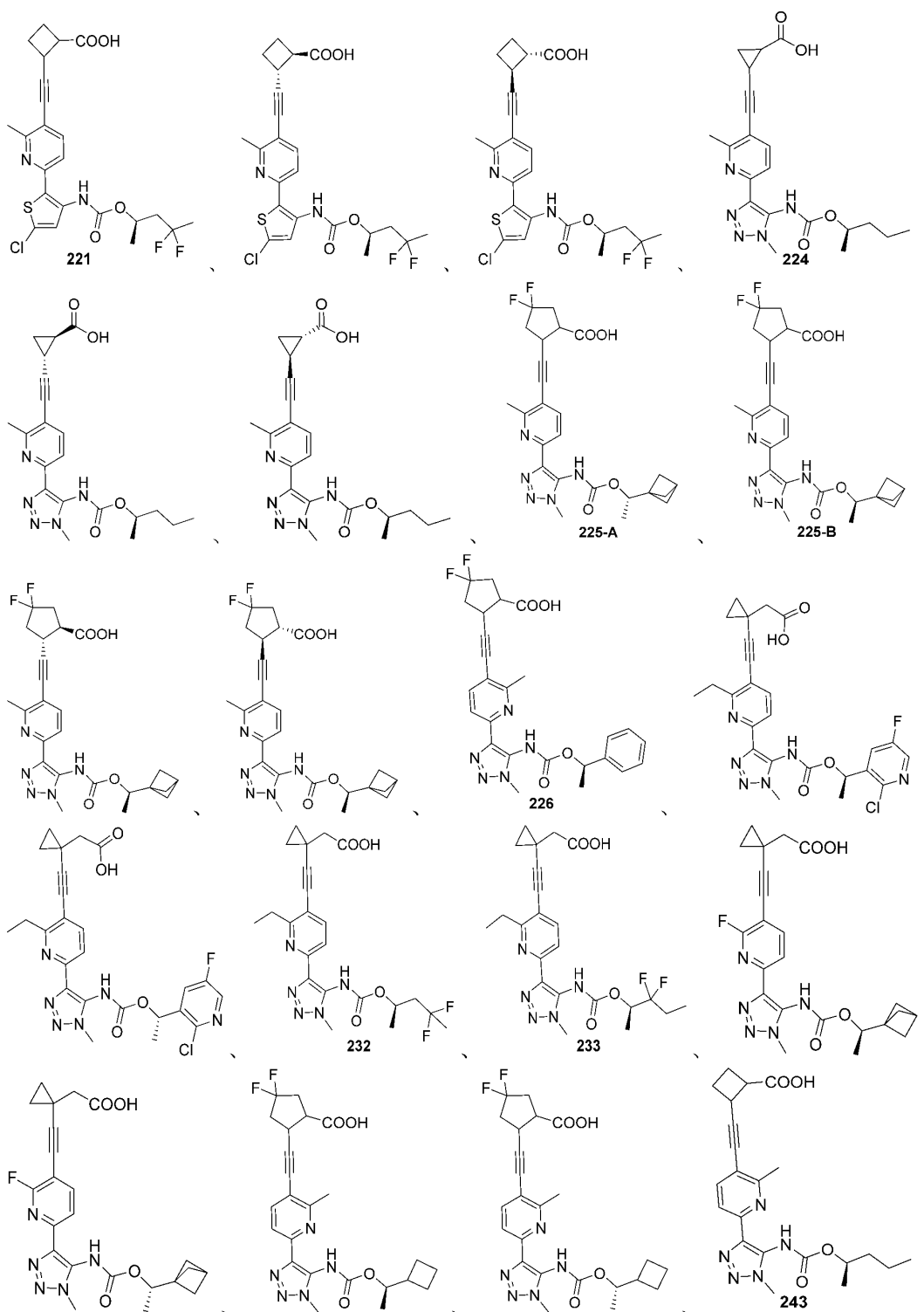


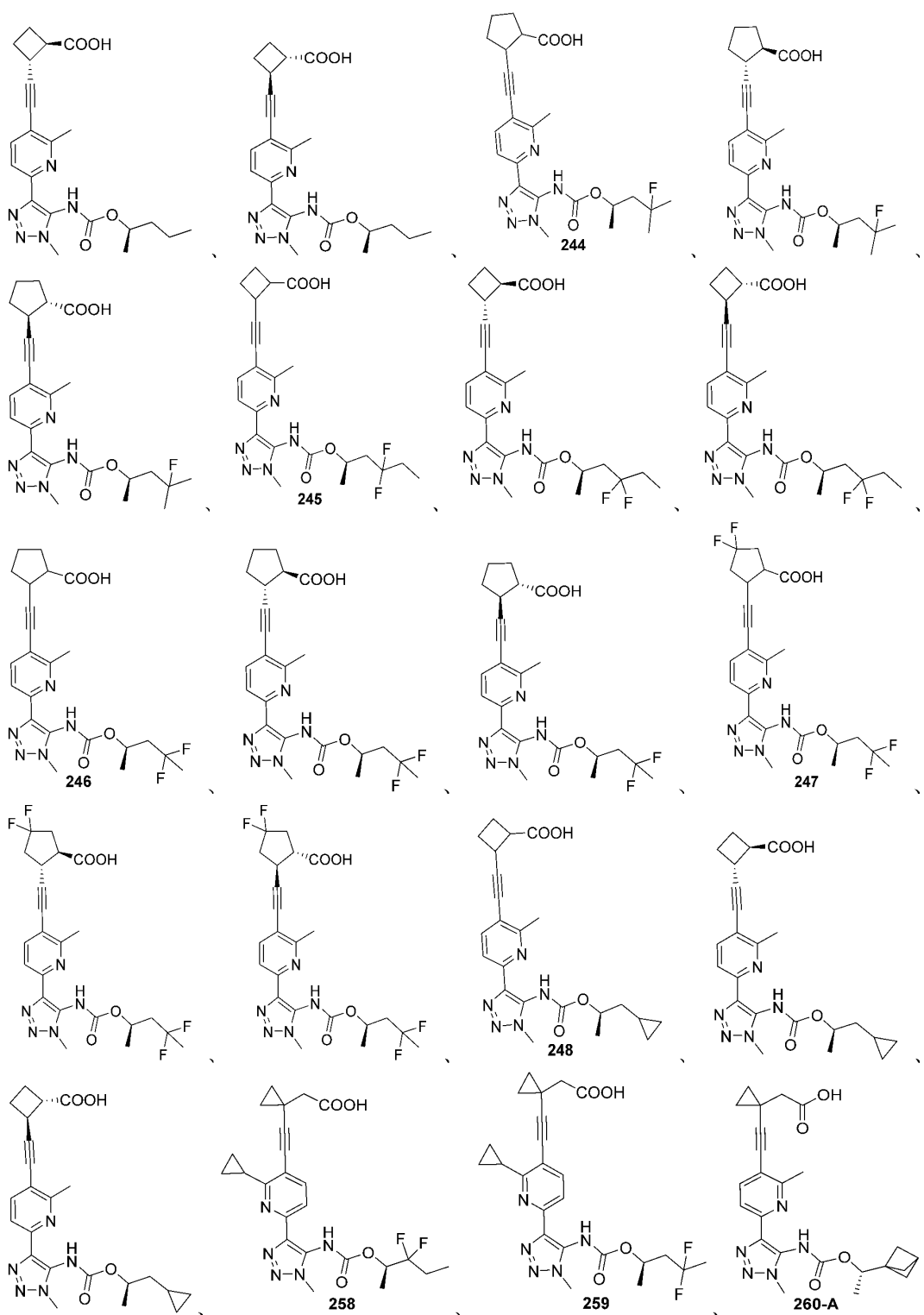


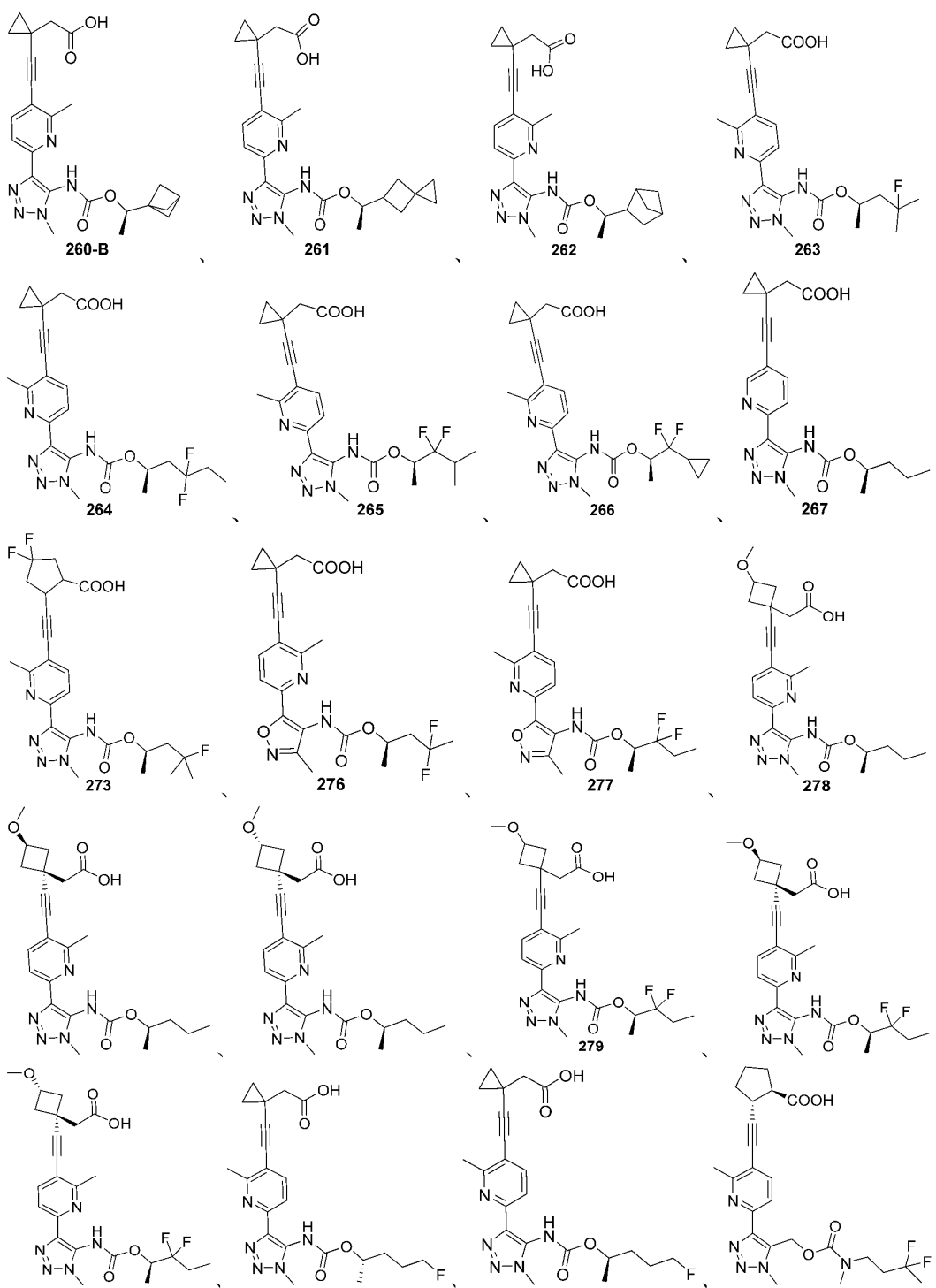


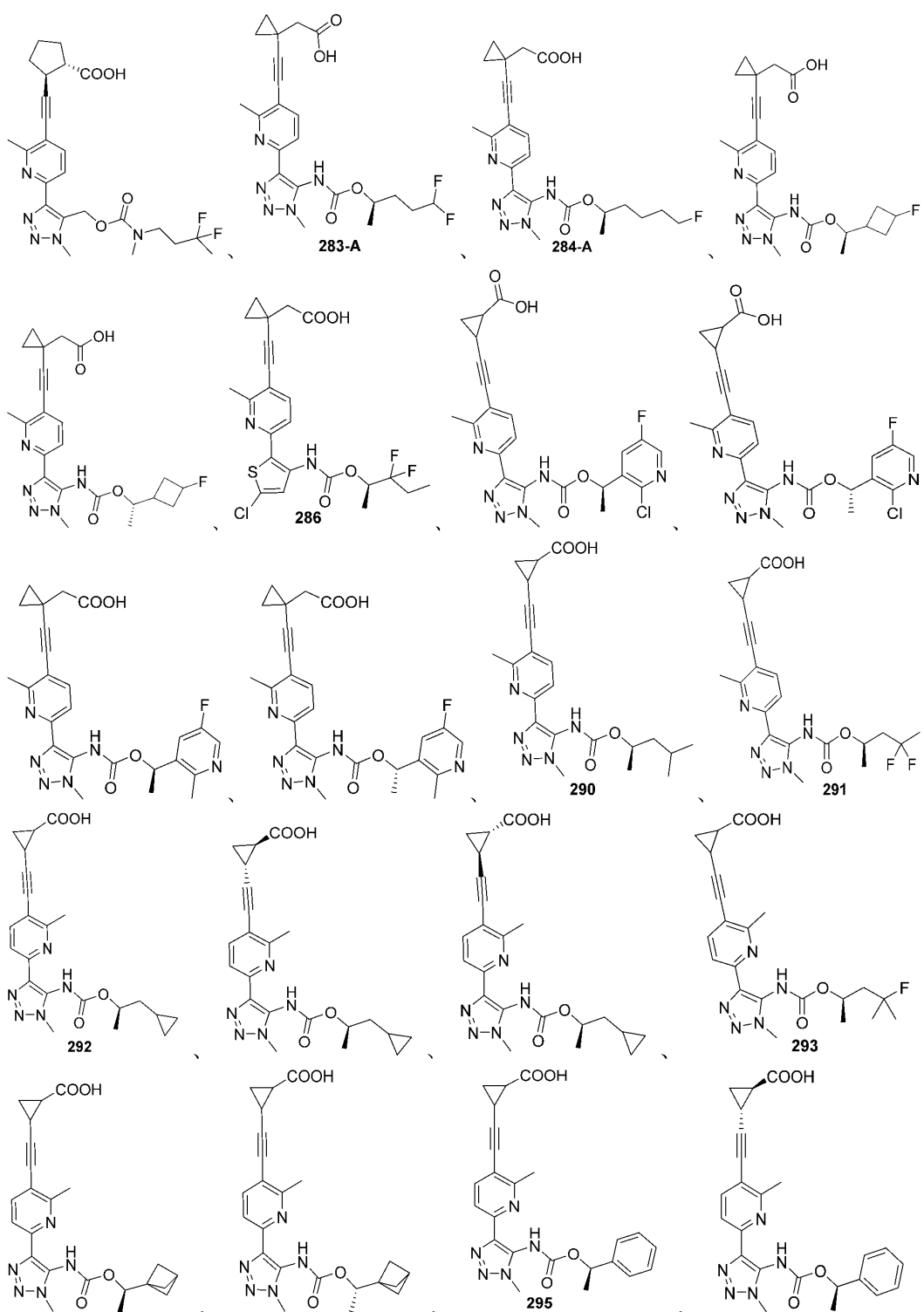


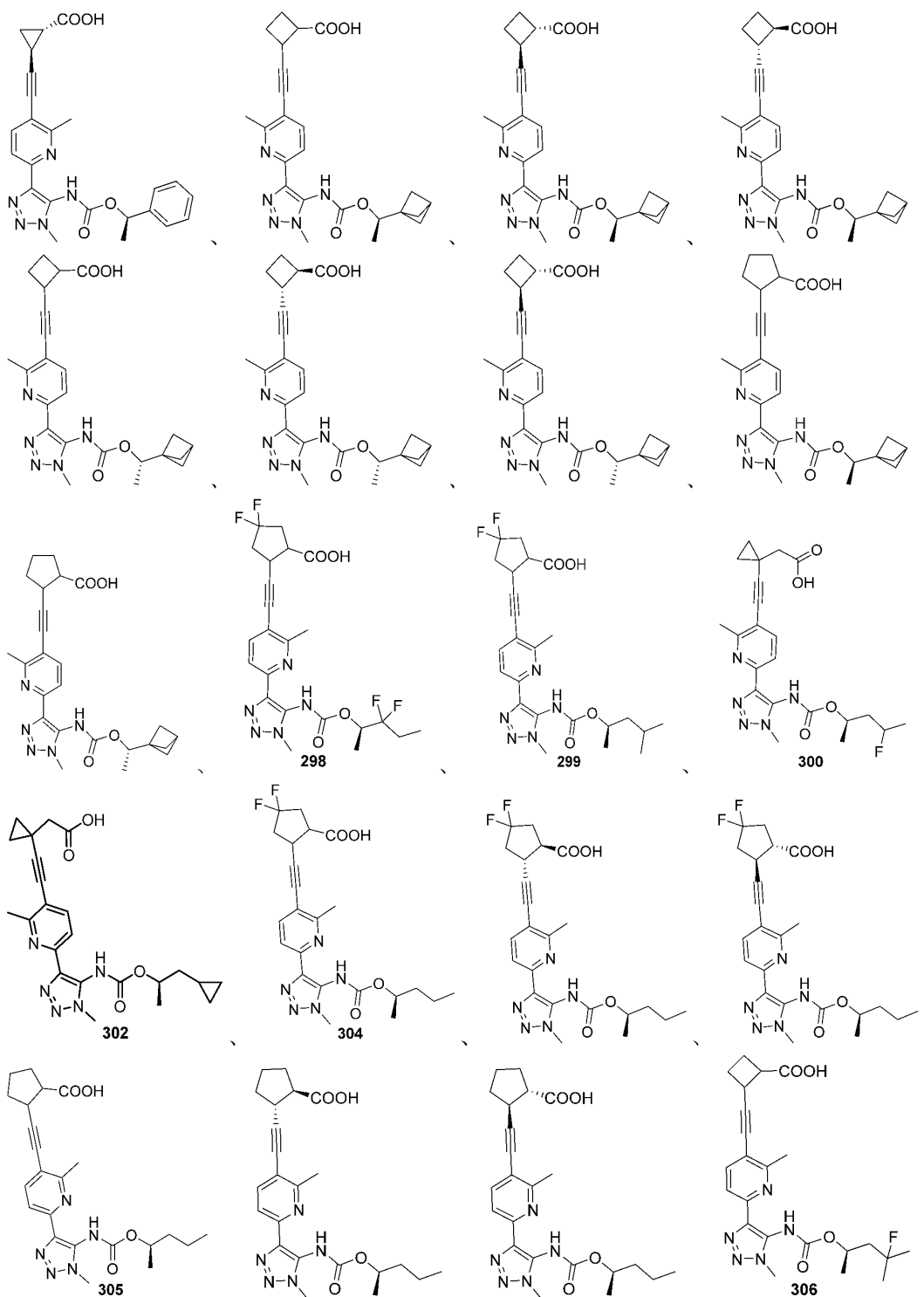


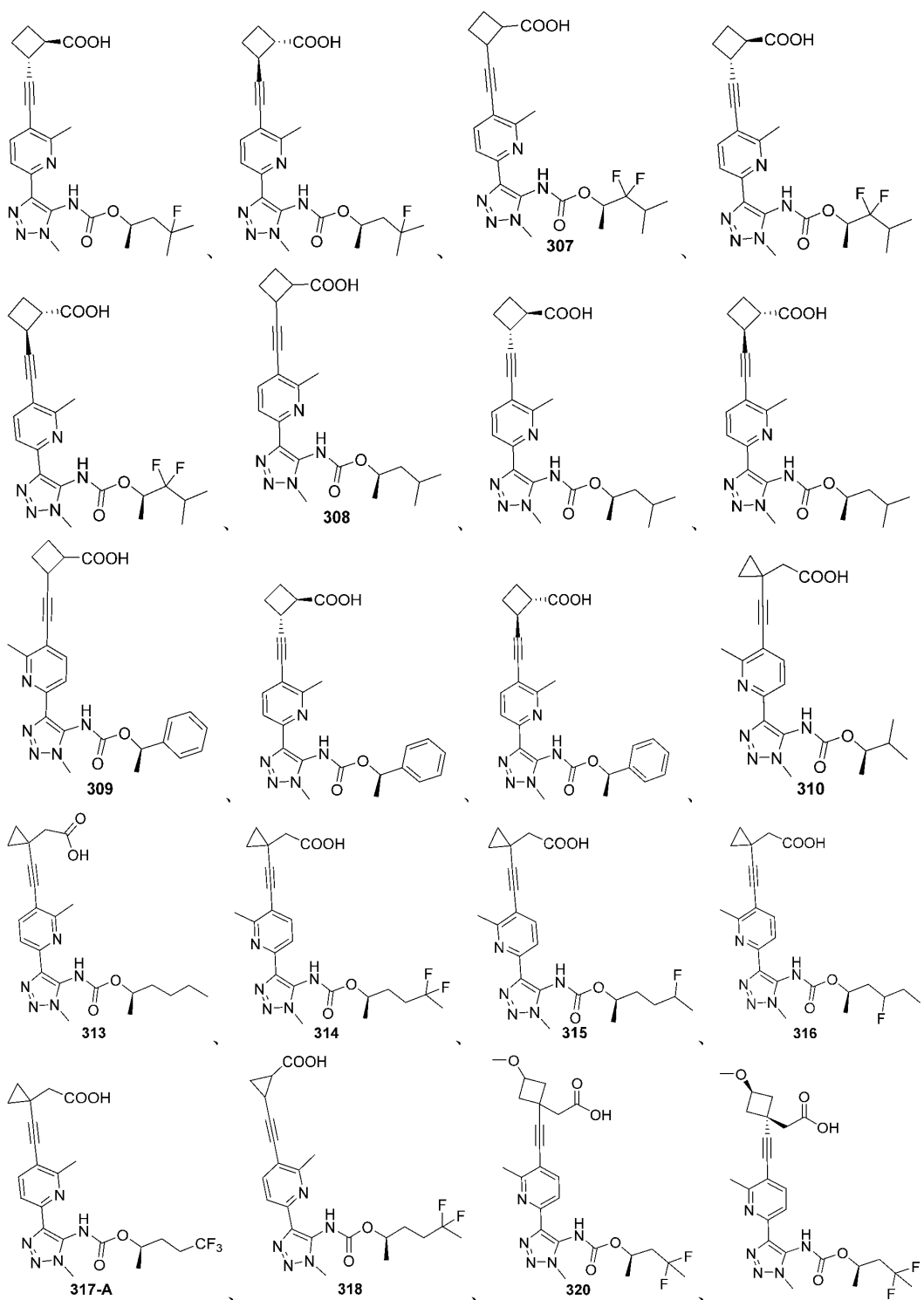


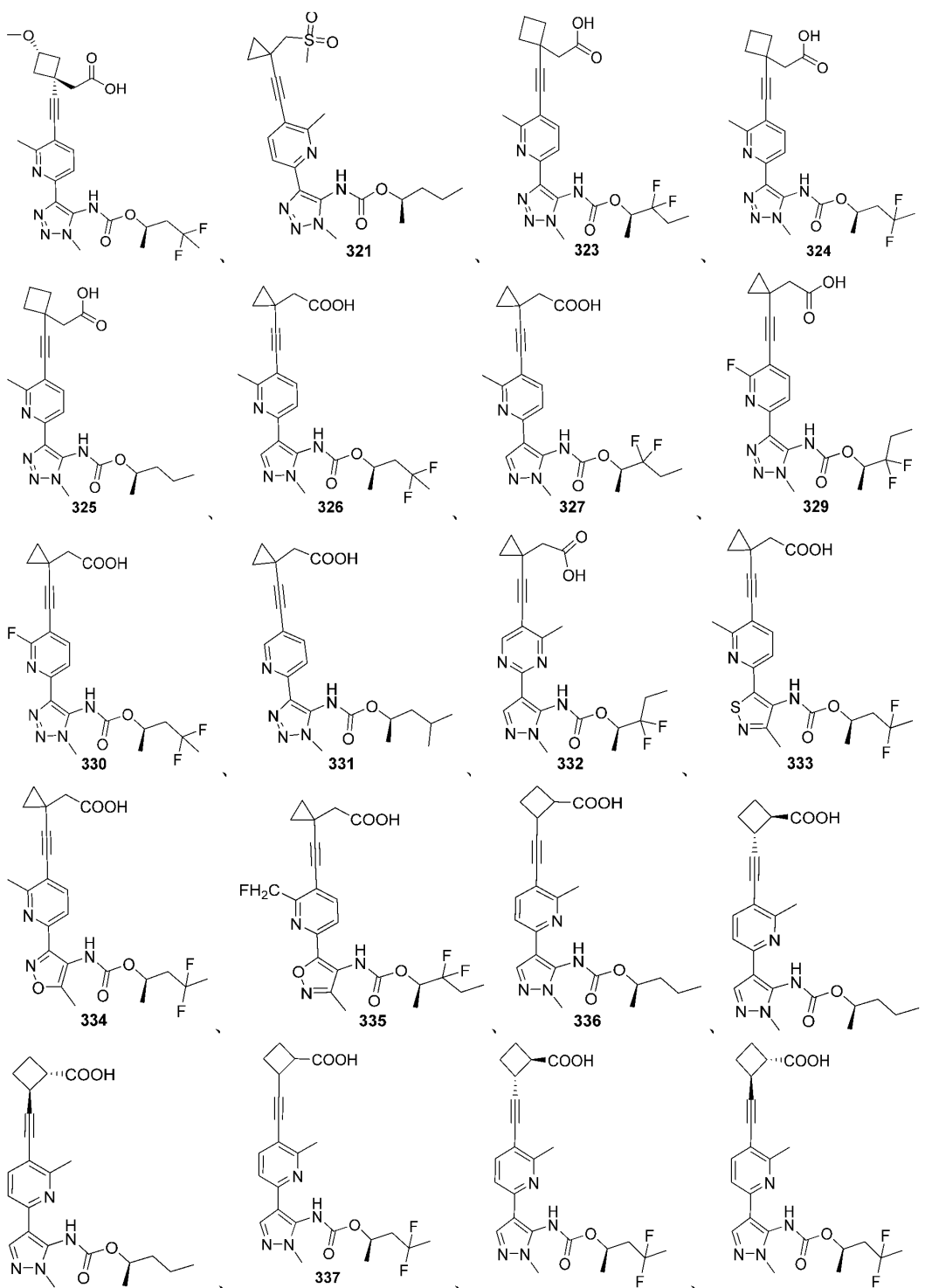


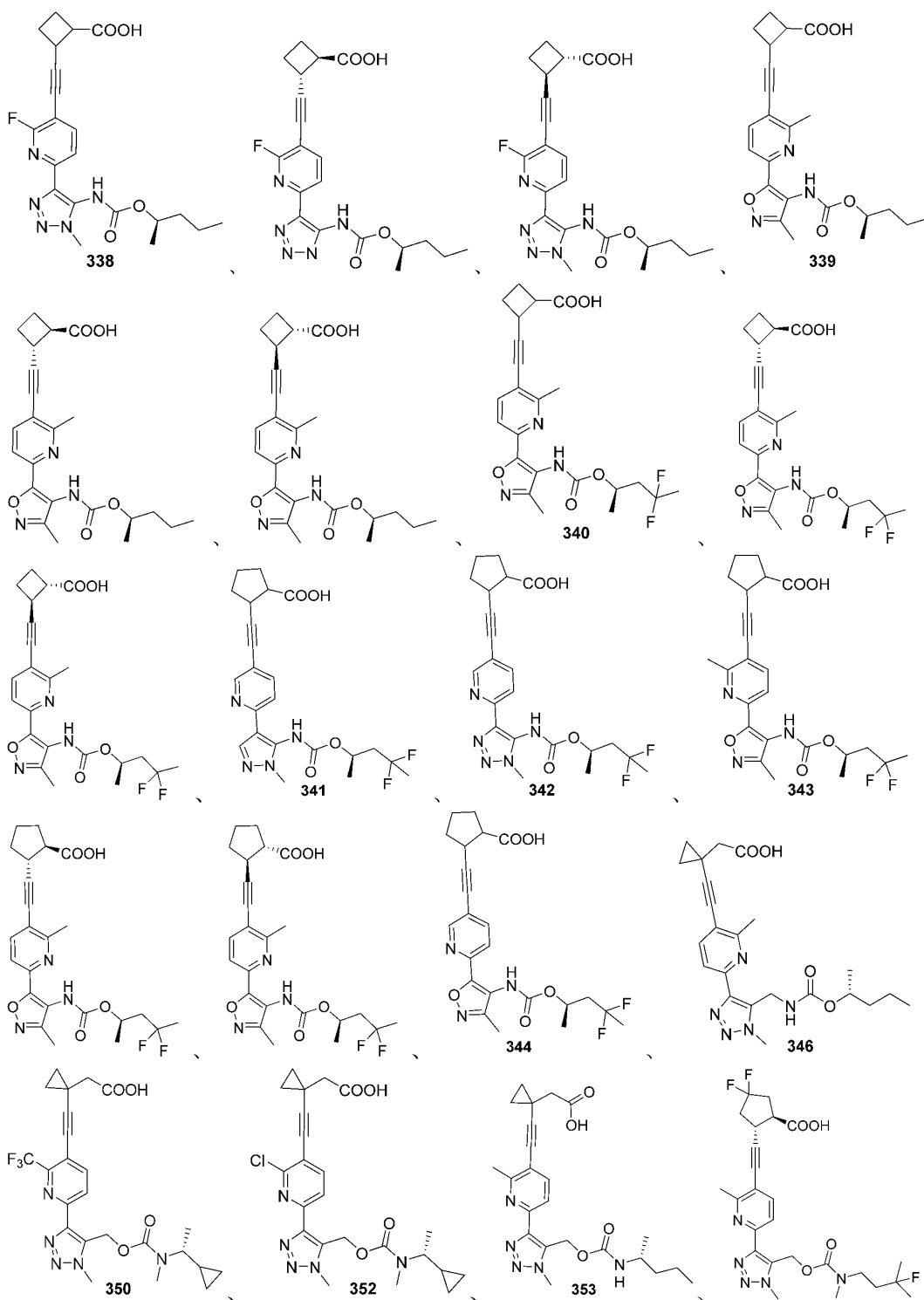


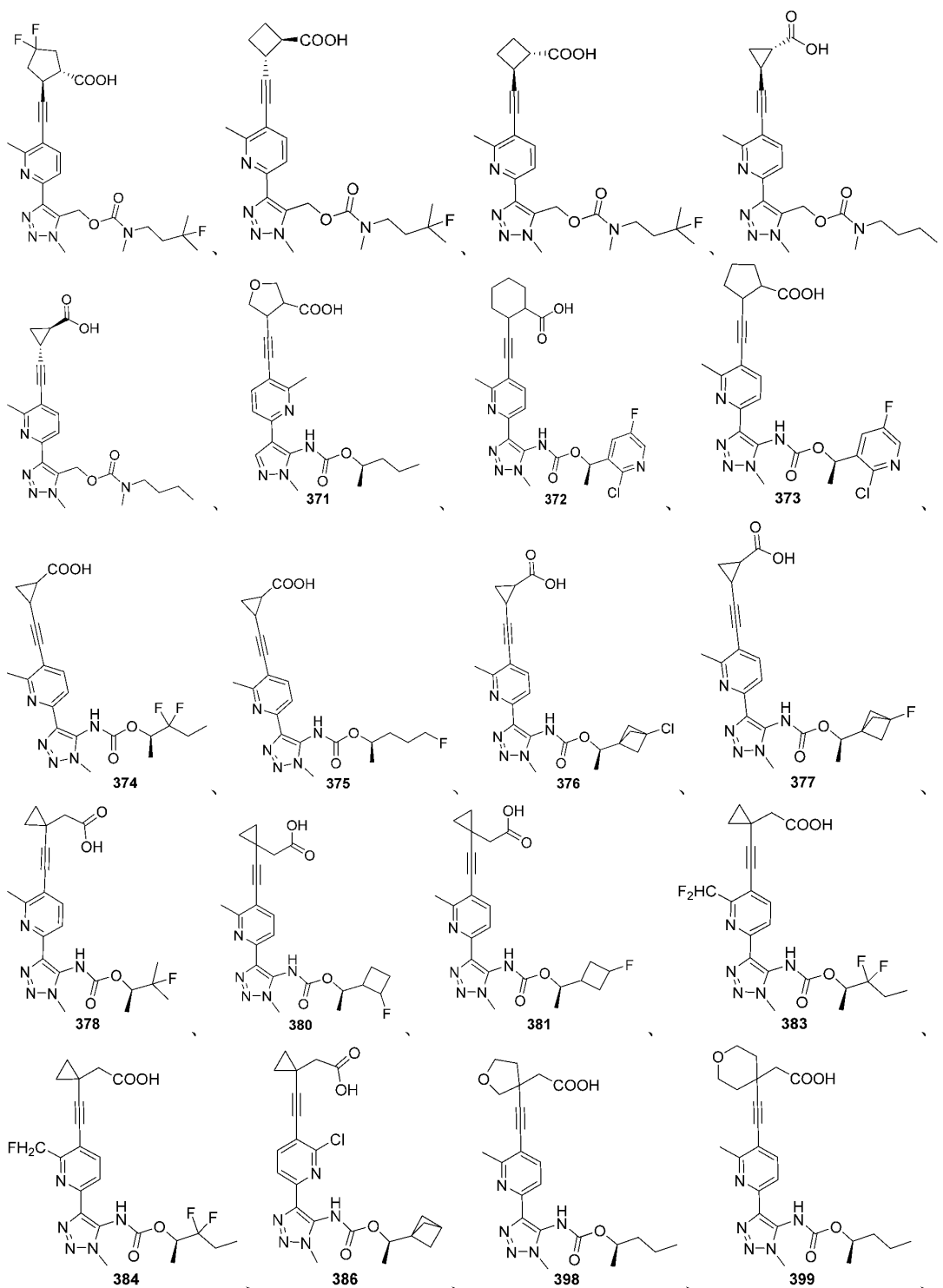


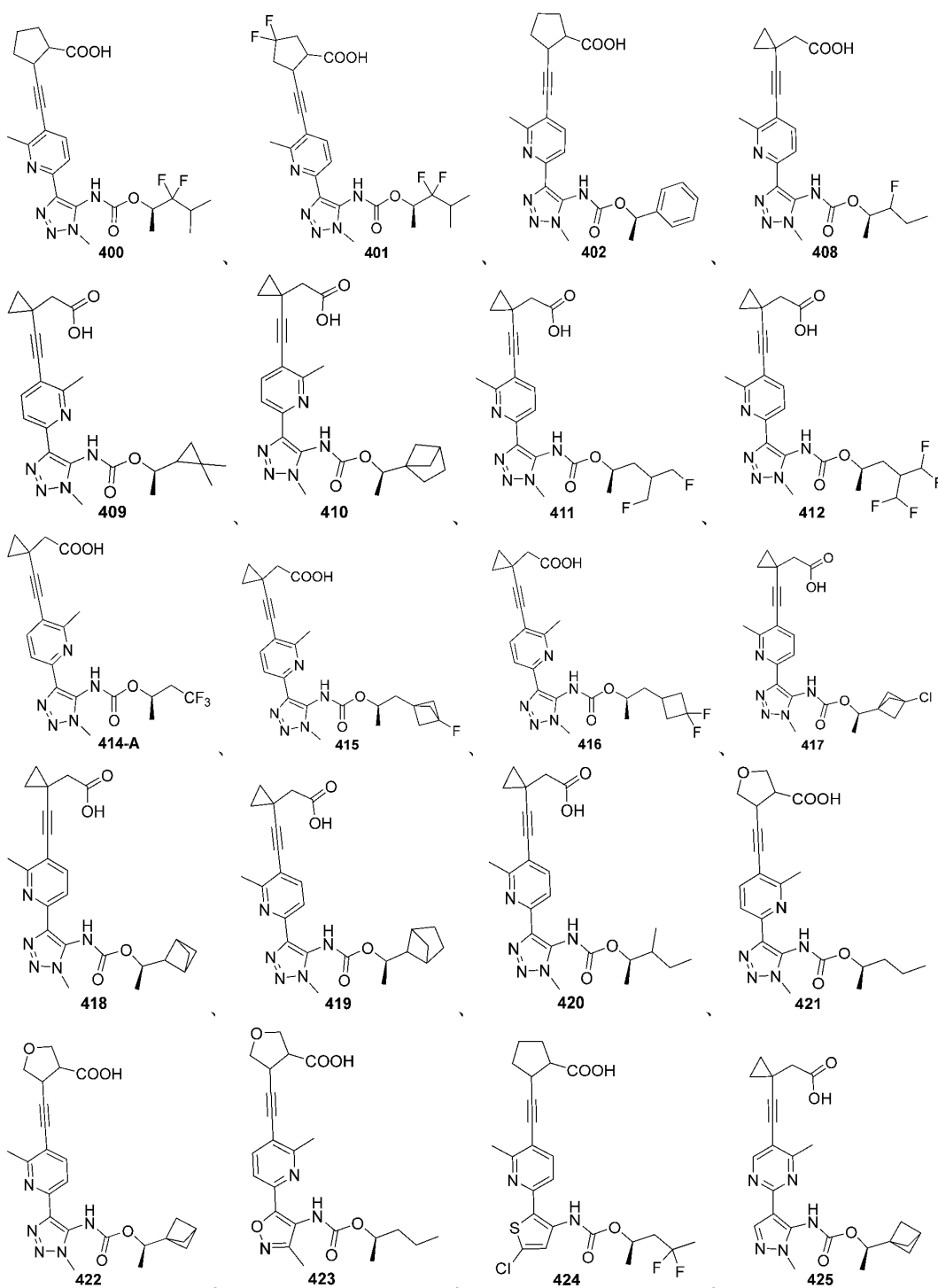


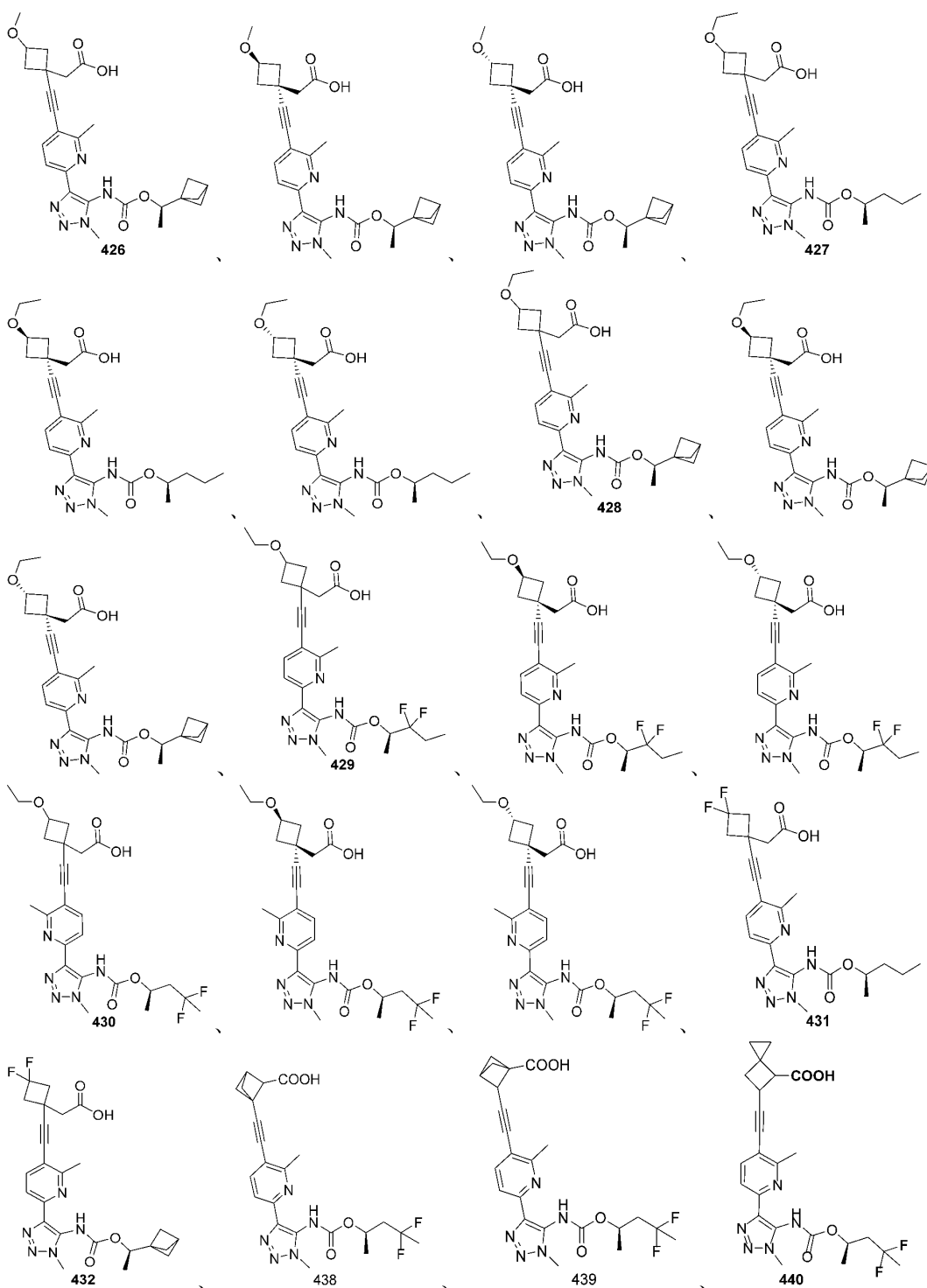


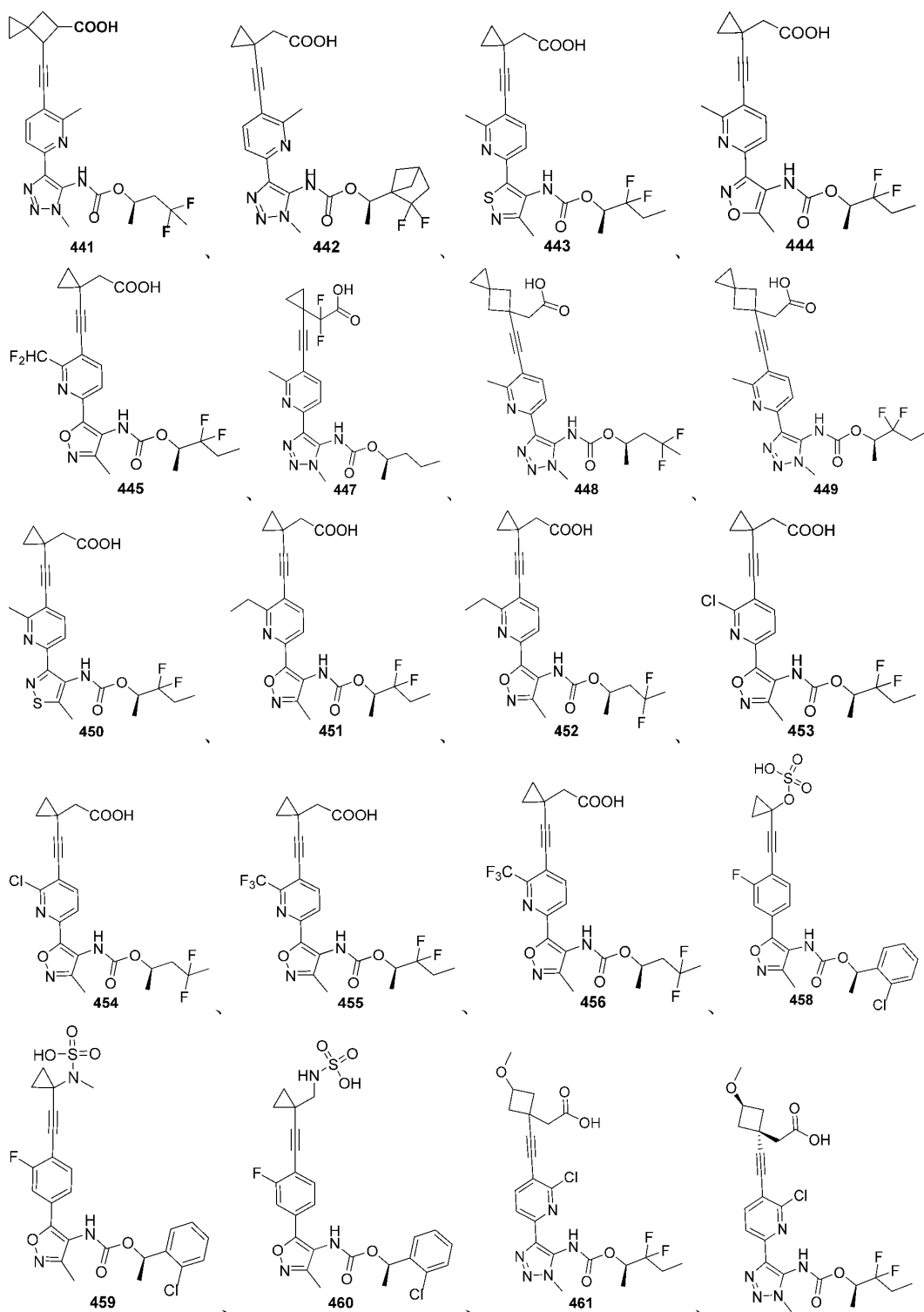


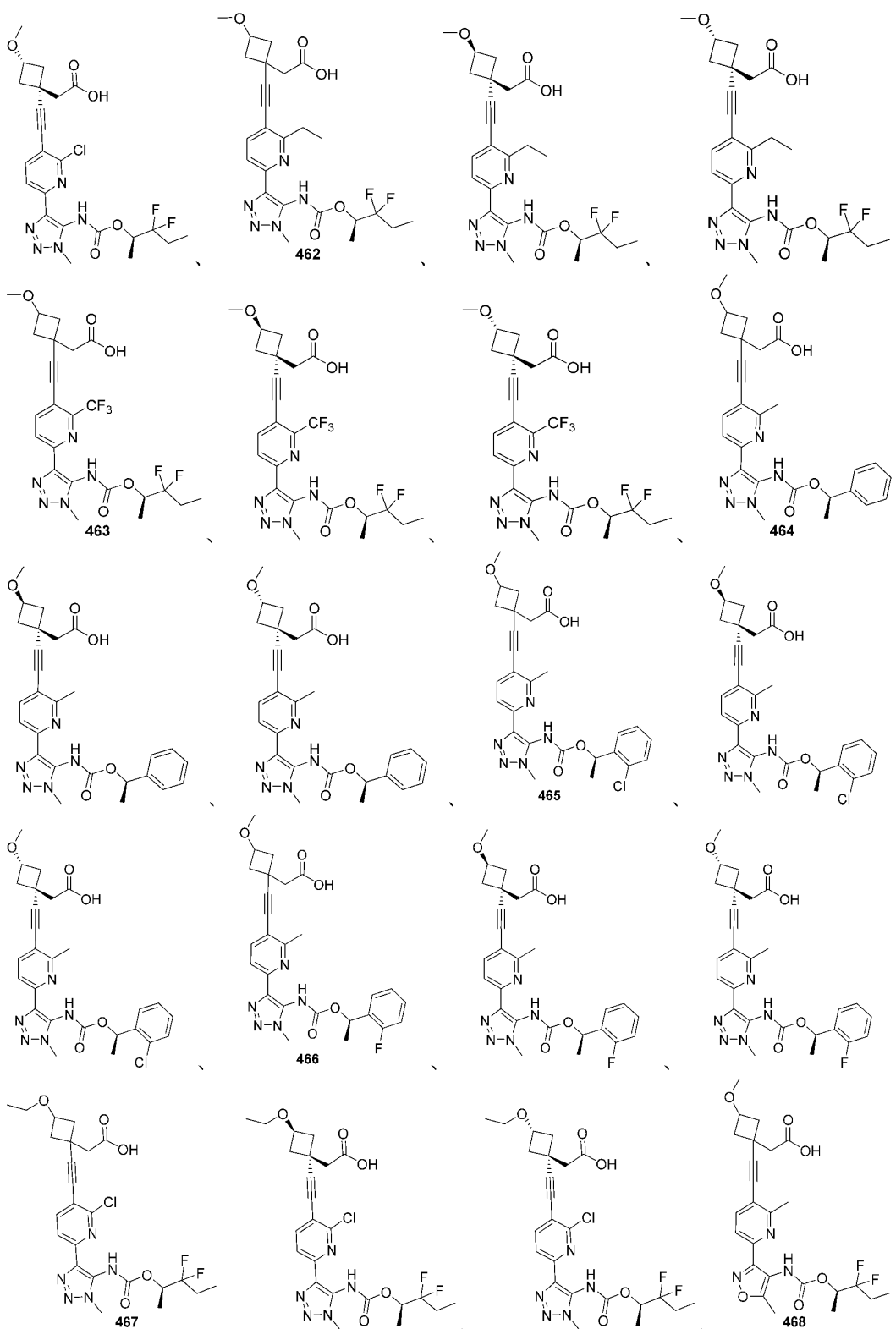


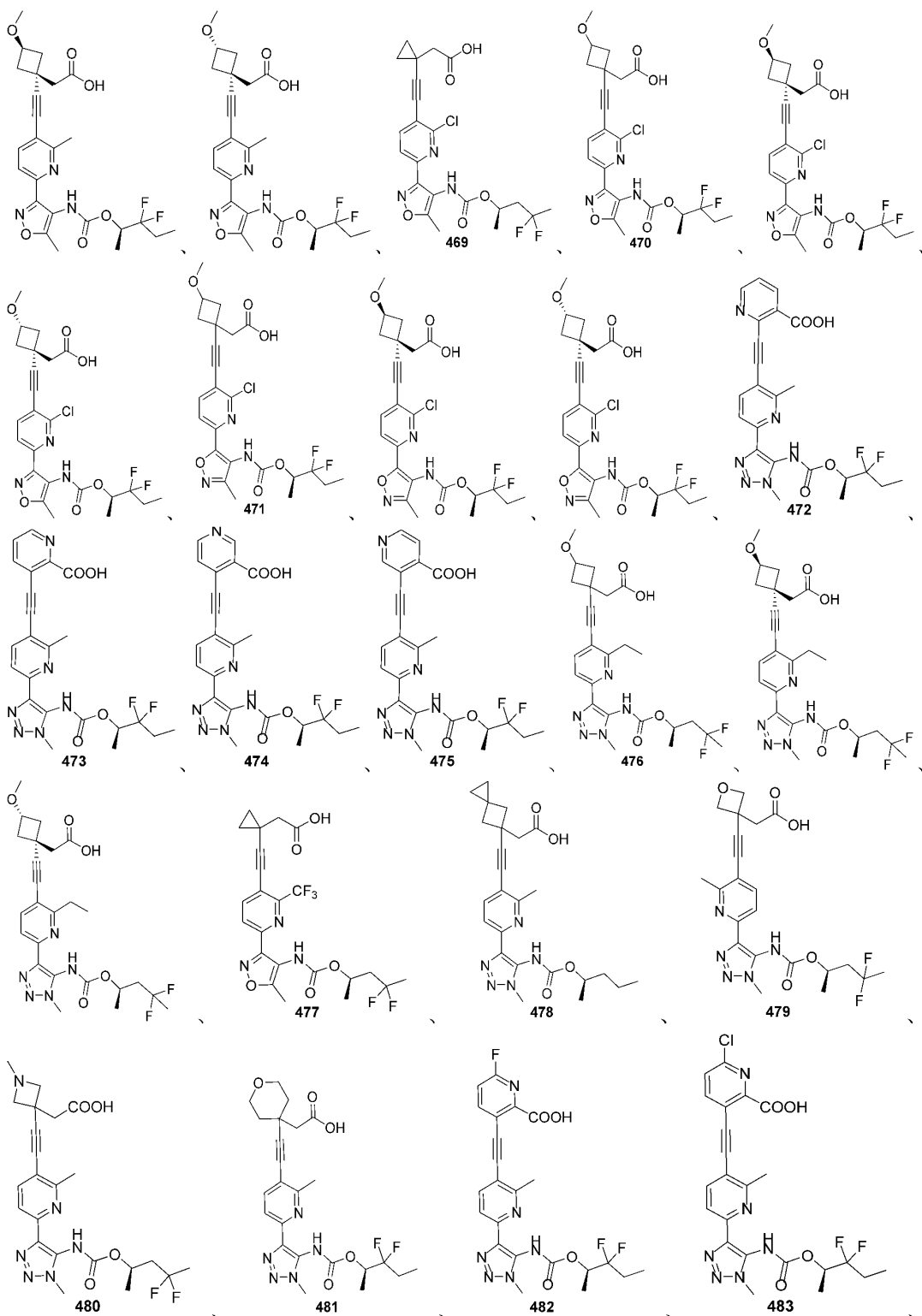


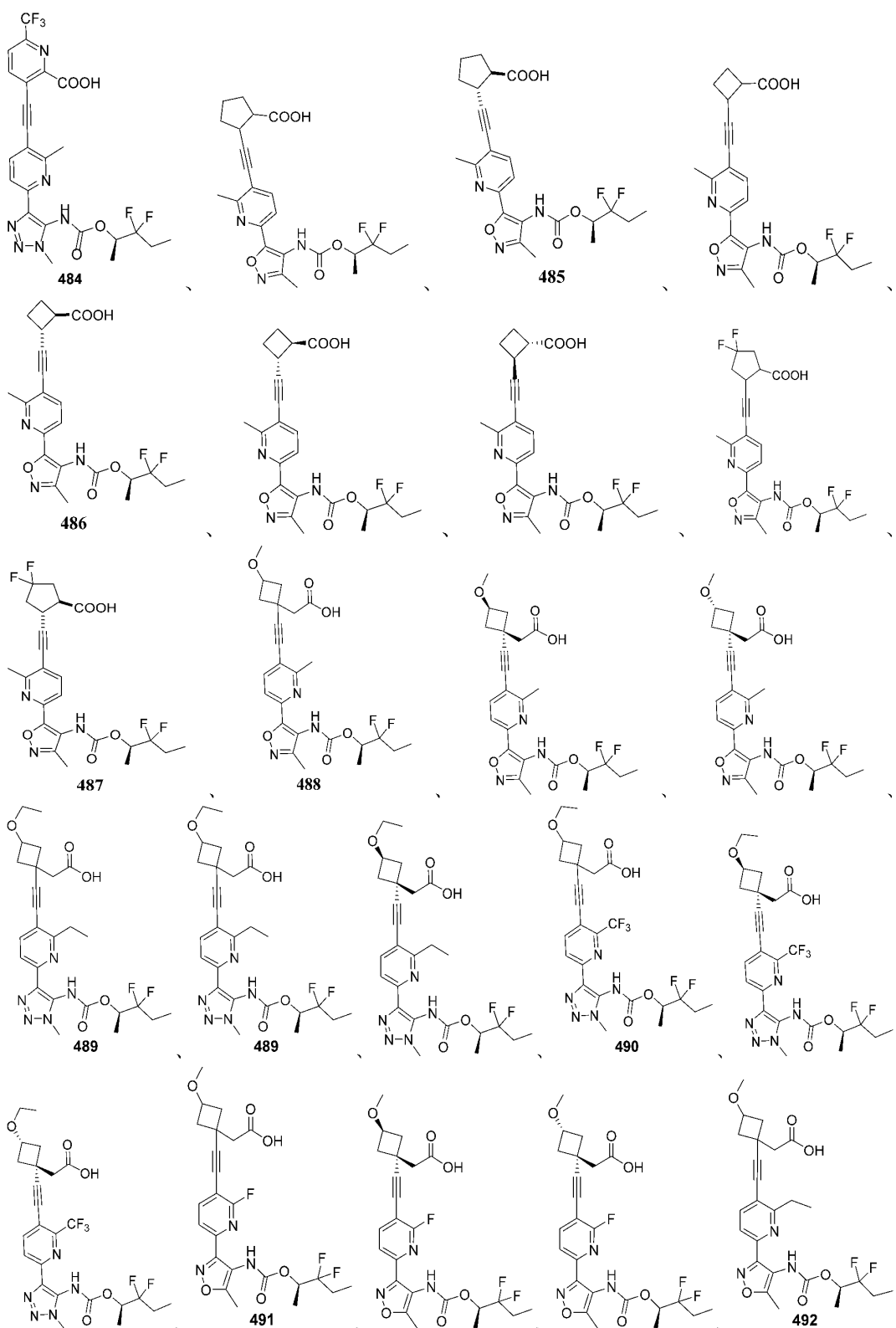


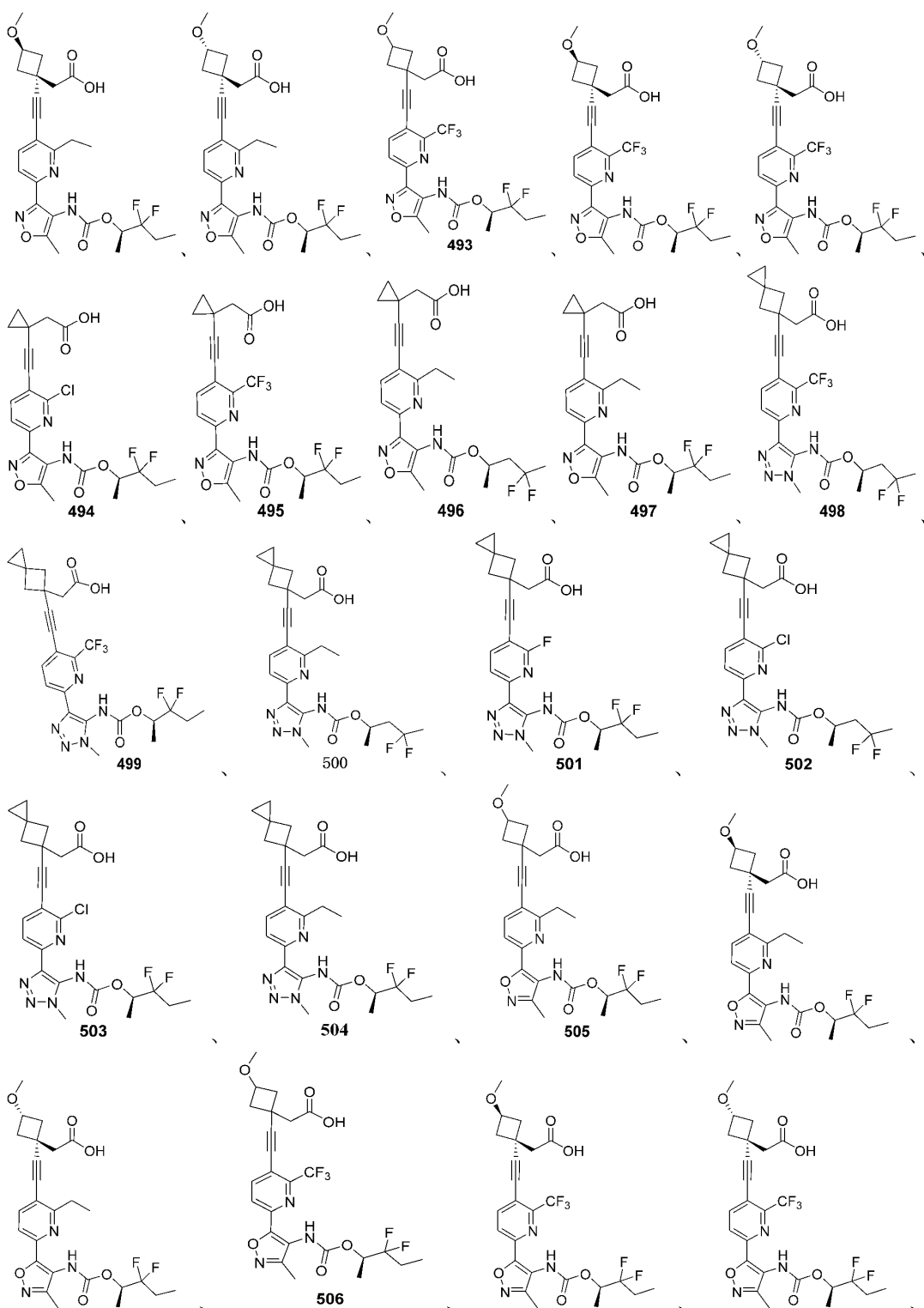


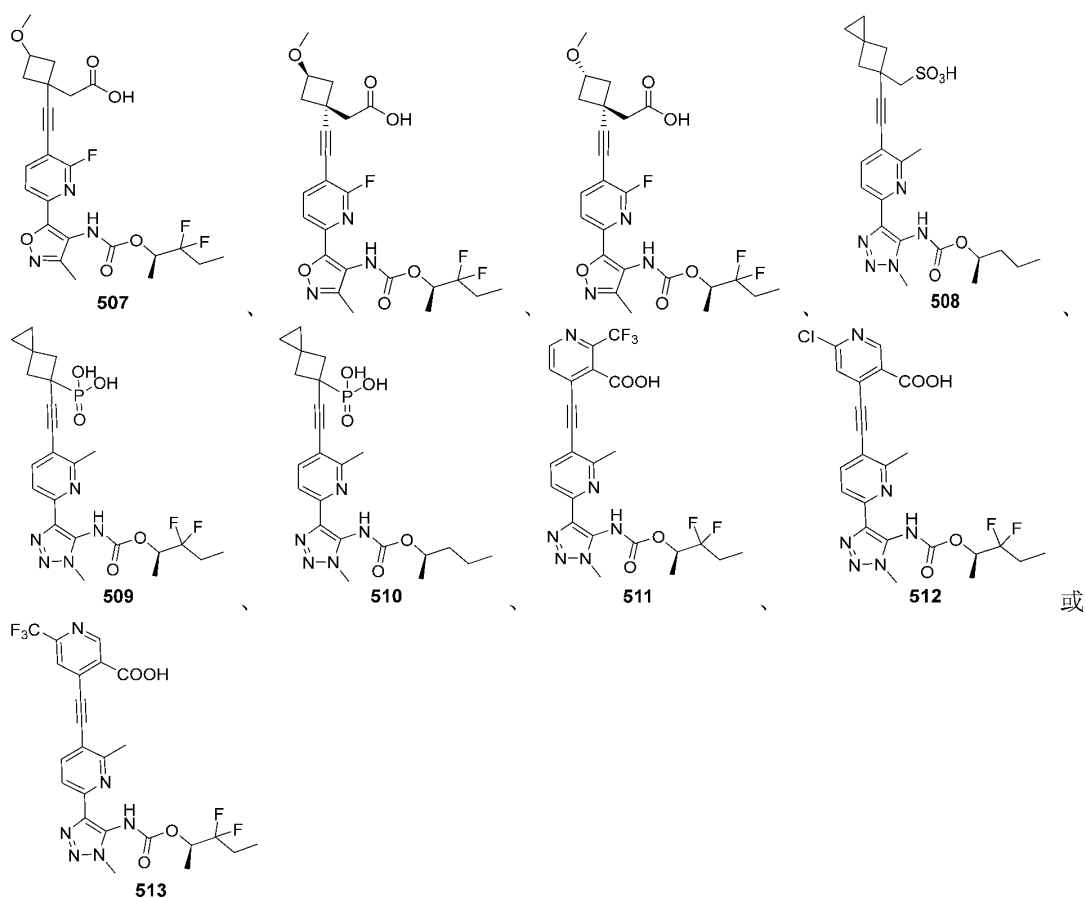






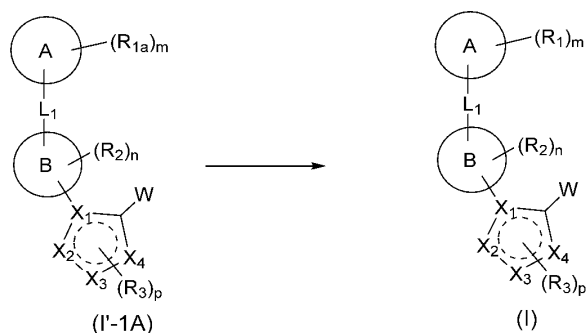






14. 一种如式 (I) 所示化合物的制备方法, 其特征在于, 其为以下的方法 1、方法 2、方法 3 或方法 4:

方法 1: 在溶剂中, 在碱存在下, 将如式 I-1A 所示化合物进行酯水解反应, 得到如式 (I) 所示化合物;

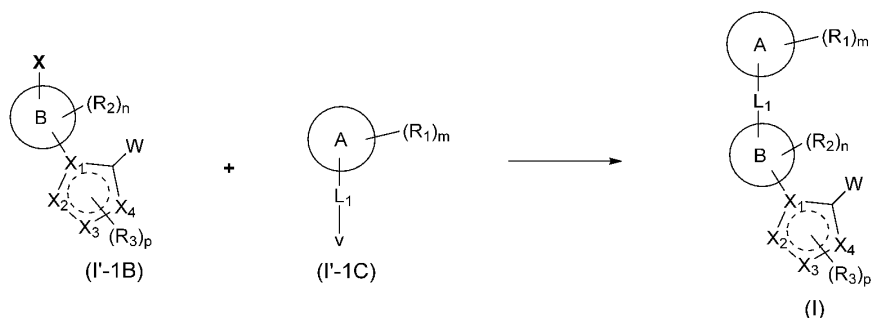


每个 R_{1a} 为 $-C(=O)O-C_{1-6}$ 烷基或被 1 个、2 个或更多个 R_{1a-1} 取代的 C_{1-6} 烷基；每个 R_{1a-1} 为 $-C(=O)O-C_{1-6}$ 烷基；每个 R_1 为 $COOH$ 或被 1 个、2 个或更多个 $COOH$ 取代的 C_{1-6} 烷基； m 为 1、2、3、4 或 5；

环 A、环 B、 L_1 、 R_2 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 R_3 、W、m、n 和 p 的定义如权利要求 1-13 任一项所述；

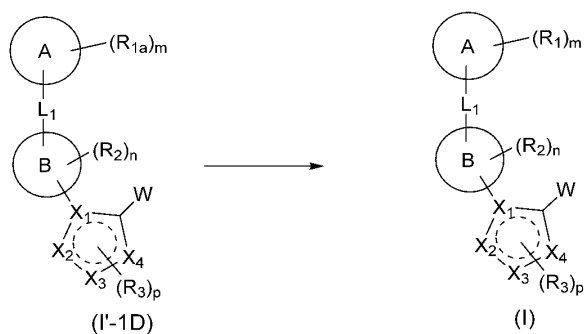
方法 2: 在溶剂中, 在碱、膦配体和催化剂存在下, 将如式 I'-1B 所示化合物和如式 I'-1C 所示化

合物进行如下式所示的反应，得到如式 (I) 所示化合物；



X 为卤素，环 A、环 B、 R_1 、 L_1 、 R_2 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 R_3 、W、m、n 和 p 的定义如权利要求 1-13 任一项所述；V 为 H、TMS 或 TBDMS；

方法 3：在溶剂中，在氰化物和催化剂存在下，将如式 I'-1D 所示化合物进行反应，得到如式 (I) 所示化合物；



所述氰化物为三甲基氰硅烷、氰化钾或氰化钠；

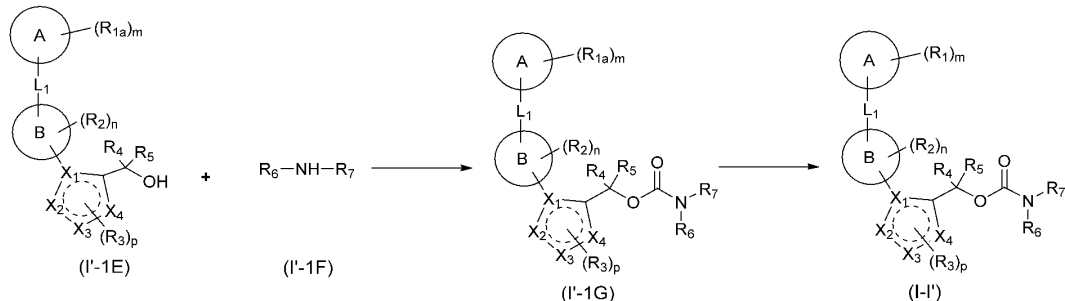
每个 R_{1a} 为被 1 个、2 个或多个 -OM 取代的 C_{1-6} 烷基；每个 R_1 为 COOH 或被 1 个、2 个或多个氨基取代的 C_{1-6} 烷基；所述 M 选自甲磺酰 (Ms)、对甲苯磺酰 (Ts) 或对硝基苯磺酰 (Ns)；

环 A、环 B、 L_1 、 R_2 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 R_3 、W、m、n 和 p 的定义如权利要求 1-13 任一项所述；

方法 4：

步骤 1) 在酰化试剂的存在下，将如式 I'-1E 所示化合物和如式 I'-1F 所示化合物或其盐进行反应，得到如式 I'-1G 所示化合物；

步骤 2) 在溶剂中，在碱存在下，将如式 I'-1G 所示化合物进行酯水解反应，得到如式 (I-I') 所示化合物；



每个 R_{1a} 为 $-C(=O)O-C_{1-6}$ 烷基或被 1 个、2 个或多个 R_{1a-1} 取代的 C_{1-6} 烷基；每个 R_{1a-1} 为 $-C(=O)O-C_{1-6}$

烷基；每个R₁为COOH或被1个、2个或更多个COOH取代的C₁₋₆烷基；m为1、2、3、4或5；

环A、环B、L₁、R₂、X₁、X₂、X₃、X₄、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、m、n和p的定义如权利要求1-13任一项所述。

15. 一种药物组合物，其包含物质 U 和药用辅料，所述物质 U 为权利要求 1-13 任一项所述的式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物或它们药学上可接受的盐。

16. 一种物质 U 或如权利要求 15 所述的药物组合物在制备 LPAR1 拮抗剂中的应用，所述物质 U 为权利要求 1-13 任一项所述的式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物或它们药学上可接受的盐。

17. 一种物质 U 或如权利要求 15 所述的药物组合物在制备药物中的应用；所述物质 U 为权利要求 1-13 任一项所述的式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物或它们药学上可接受的盐；

较佳地，所述药物为诊断、预防和/或治疗 LPAR 受体介导的疾病或病症的药物；

较佳地，所述药物为 LPAR1 拮抗剂；

较佳地，所述疾病或病症为纤维化疾病、呼吸系统疾病、疼痛、神经系统疾病、心脑血管疾病、炎症性疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、眼部疾病、癌症、胃肠道疾病、泌尿系统疾病、代谢疾病或移植排斥；

较佳地，所述疾病或病症为肺纤维化（例如特发性肺纤维化、进行性肺纤维化）、肾脏纤维化、肝纤维化、皮肤纤维化、肠纤维化、眼纤维化、心脏纤维化、胰腺纤维化、间质性肺病、特发性间质性肺炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、支气管痉挛、咳嗽、慢性咳嗽、呼吸衰竭、矽肺病、急性肺损伤、急性呼吸窘迫、急性肾损伤、慢性肾病、糖尿病性肾病、酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝（例如非酒精性脂肪肝）、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化、肝功能减退、原发性胆汁性肝硬化、自身免疫病、炎症、关节炎、类风湿性关节炎、硬皮病、雷诺氏现象、慢性瘙痒、狼疮、隐源性纤维化肺泡炎、银屑病、系统性硬化、胶原血管疾病、老年痴呆症、帕金森病、神经退行性变性疾病、外伤性脑损伤、癫痫、精神疾病、睡眠障碍、胶原血管疾病、心肌梗死、脑卒中、血栓症、动脉粥样硬化、心衰、高血压、结肠综合征、炎症肠病、消化道疾病、胃肠功能紊乱、癌症疼痛、神经病性疼痛、炎性疼痛、手术疼痛、内脏疼痛、牙痛、经前期疼痛、中枢性疼痛、由灼伤所致疼痛、偏头痛、或簇性头痛、慢性疼痛、尿失禁、排尿困难、膀胱炎、前列腺肥大症、前列腺肥大症所伴随的排尿障碍、膀胱颈硬化症、膀胱活动低下症、黄斑变性、糖尿病性视网膜病、乳癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、神经胶质母细胞瘤、骨癌、结肠癌、肠癌、肝癌、头颈癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病、肿瘤转移或骨质疏松症；

较佳地，所述疾病或病症为间质性肺病、肺纤维化（特别是特发性肺纤维化）、肝纤维化、肾脏纤维化、非酒精性脂肪肝（例如非酒精性脂肪肝）、银屑病或硬皮病。