

一类多环化合物及其用途

本申请要求享有申请人：

于2023年12月22日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202311782864.9，名称为“一类多环化合物及其用途”的在先申请的优先权权益；

于2024年2月7日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202410173188.3，名称为“一类多环化合物及其用途”的在先申请的优先权权益；

所述在先申请的全文通过引用的方式结合于本申请中。

技术领域

本申请涉及医药技术领域，具体而言，涉及一类多环类化合物、包含其的药物组合物及其作为GLP-1R激动剂的用途，所述多环类化合物可预防和/或治疗通过GLP-1R介导的疾病、病症和病况。

背景技术

超重和肥胖已成为全球性健康问题，它是引起包括糖尿病、心血管疾病、肝病以及癌症在内的若干慢性病的重要病因。现在约 50% 的 2 型糖尿病、30% 的缺血性心脑血管疾病及 10%-40% 的癌症是由肥胖或超重引起的。中国已经是全球超重和肥胖人数第一的国家，肥胖症存在巨大未被满足的临床需求。

糖尿病是一组常见的以葡萄糖和脂肪代谢紊乱、血浆葡萄糖水平增高为主要临床特点的代谢内分泌疾病。其中 2 型糖尿病最为常见，约占糖尿病患者群的 90% 以上。2 型糖尿病发病机制尚不明确，目前认为与不良生活方式、遗传因素、环境因素以及脂毒性和糖毒性对胰岛 β 细胞的毒害作用有关。而且，患者长期血糖控制不佳可能会导致多种病变，例如以下糖尿病并发症：血管并发症（大血管病（动脉粥样硬化）和微血管病（视网膜病和神经炎等）），肾脏并发症（肾功能不全和尿蛋白），心脏并发症（心肌炎、心力衰竭），尿路感染等。

GLP-1（胰高血糖素样肽-1），主要由位于回肠和结肠的 L 细胞合成和分泌，其作用 GLP-1R（Glucagon-like peptide-1 receptor，即胰高血糖素样肽-1 受体），主要分布于胰腺 β 细胞和 α 细胞、胃肠道、中枢神经系统和心血管系统等。GLP-1R 属于 G 蛋白偶联受体 B 簇中胰高血糖素受体亚家族，它的典型特征是具有一个七次跨膜的核心域和一个相对比较大的胞外域。

在胰腺中 GLP-1 诱导葡萄糖依赖的胰岛素分泌。增加胰岛素分泌、降低胰高血糖素。在中枢神经系统中，GLP-1R 的激动具有增加饱腹感、减少摄食、恶心、促进神经细胞存活等作用。在其他组织系统中，GLP-1R 的激动还起到降低血压、改善微血管功能、降低炎症；降低胃排空，降低血糖，增加胰岛素敏感性、减少糖异生的作用。因此，激动 GLP-1R 可以起到降低血糖和/或减重的效果，从而起到预防和/或治疗糖尿病和/或肥胖症的效果，而且，激动 GLP-1R 可通过多种生物学机制起到减肥的效果。

此外，有证据表明，激动 GLP-1R 也是预防和/或治疗阿尔茨海默症(AD)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)等的有前途的策略。

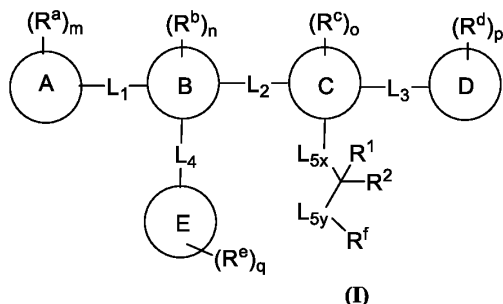
阿尔茨海默症是最常见的神经退行性疾病，具有不可治愈的认知功能障碍。AD 发生发展的基本机制尚未完全阐明。最近的实验和临床研究表明，AD 可以被认为是一种与 2 型糖尿病 (T2DM) 相对应的代谢紊乱，在某些情况下被称为 3 型糖尿病。在死亡 AD 患者脑内也存在胰岛素抵抗，伴随着疾病进展，胰岛素受体表达显著降低，提示胰岛素信号转导缺陷与 AD 的发病机制有关。此外有研究显示在 AD 中，当葡萄糖代谢受阻和线粒体功能损伤时，胶质细胞糖酵解过程中乳酸的穿梭对神经元的生存越来越重要，其起到了能量替代作用。GLP-1 可部分恢复星形胶质细胞的糖酵解功能并增加乳酸通量，这有助于缓解神经元的能量危机。GLP-1 的神经保护机制与其促进有氧糖酵解和缓解氧化磷酸化激活并与激活 PI3K/Akt 途径密切相关。因此，GLP-1 激动剂是预防和/或治疗 AD 的有前途的策略。

非酒精性脂肪性肝病分为非酒精性脂肪肝(NAFL)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)两大类，随着代谢底物的过量供应，过量的脂肪在肝细胞中积聚，伴随着潜在毒性脂质物种的逐渐产生和 NAFLD 新生脂肪生成(DNL)的进行性增加。以细胞损伤和炎性细胞浸润为特征的 NASH 被认为是一种更具侵袭性的 NAFLD，可能进展为肝硬化和肝细胞癌，治疗选择有限。肥胖和 2 型糖尿病是 NASH 的两个主要危险因素，有 NASH 病史的人患肝脏和心血管疾病的可能性大大增加。此外，肝脏和脂肪组织中的胰岛素抵抗被认为是 NASH 发病率和死亡率的关键驱动因素，而 GLP-1 类似物能够改善 T2DM 患者的血糖控制、减轻体重和激活肝酶。一些证据表明，利拉鲁肽在体外直接作用于人肝细胞，通过降低 DNL 水平和增加脂肪酸氧化来减少脂肪变性。值得注意的是，在接受利拉鲁肽治疗后，大多数患者的脂肪变性和肝细胞膨胀都有所改善。在

NASH 患者中可获得的令人兴奋的实验证据表明利拉鲁肽通过改善脂肪组织的胰岛素敏感性来降低脂肪毒性的潜力。在利拉鲁肽治疗后，只有一小部分 NASH 患者出现进展。另据报道，与利拉鲁肽类似的司美格鲁肽可以降低丙氨酸转氨酶和炎症标志物的水平，治疗后炎症生物标志物的水平显著降低。鉴于肝脏 GLP-1R 缺乏表达，GLP-1R 激动剂在 NASH 中的潜在作用机制可能与间接有益于体重以及减少代谢功能障碍、脂毒效应和炎症有关。

发明内容

第一方面，本发明提供了式 (I) 所示的化合物，或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其具有如下结构：



其中，

环 A 选自 C₃₋₁₅ 碳环基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基；

环 B 选自 3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基；

环 C 选自 9 元双环杂芳基；

环 D 选自 C₃₋₁₅ 碳环基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基；

环 E 选自 C₃₋₁₅ 碳环基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基；

R^a 每次出现时独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、-OR^{a1}、-S(O)R^{a1}、-SO₂(R^{a1})、-C(O)R^{a1}、-C(O)OR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-N(R^{a1})(R^{a2})、-C(O)N(R^{a1})(R^{a2})、-N(R^{a1})C(O)R^{a2}、-S(O)N(R^{a1})(R^{a2})、-SO₂N(R^{a1})(R^{a2})、-N(R^{a1})S(O)R^{a2}、-N(R^{a1})S(O)₂R^{a2}、和任选被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）R^{a3} 取代的以下基团：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基；

或两个 R^a 与它们所连接的原子一起形成任选取代的 3-10 元杂环基或任选取代的 5-12 元杂芳基，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-12 元杂芳基的基团所取代；

R^{a1}、R^{a2} 每次出现时分别独立地选自氢、氘、任选取代的以下基团：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基；所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基的取代基所取代；

R^{a3} 每次出现时独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、-R^{a4}、-OR^{a4}、-SR^{a4}、-S(O)R^{a4}、-S(O)₂R^{a4}、-C(O)R^{a4}、-C(O)OR^{a4}、-OC(O)R^{a4}、-N(R^{a4})(R^{a5})、-C(O)N(R^{a4})(R^{a5})、-N(R^{a4})C(O)R^{a5}、-S(O)N(R^{a4})(R^{a5})、-S(O)₂N(R^{a4})(R^{a5})、-N(R^{a4})S(O)R^{a5}、-N(R^{a4})S(O)₂R^{a5}；

R^{a4}、R^{a5} 每次出现时分别独立地选自氢、氘、任选取代的以下基团：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基；所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基的取代基所取代；

R^b 每次出现时独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基，或任选取代的以下基团：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基；所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5

个、6个、7个或8个)可取代位点各自独立地被 R^{b1} 所取代;

或两个 R^b 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3-10元杂环基或任选取代的5-12元杂芳基,所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如,2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个)选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-12元杂芳基的基团所取代;

R^{b1} 每次出现时独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 $-R^{b2}$ 、 $-OR^{b2}$ 、 $-SR^{b2}$ 、 $-S(O)R^{b2}$ 、 $-S(O)_2R^{b2}$ 、 $-C(O)R^{b2}$ 、 $-C(O)OR^{b2}$ 、 $-OC(O)R^{b2}$ 、 $-N(R^{b2})(R^{b3})$ 、 $-C(O)N(R^{b2})(R^{b3})$ 、 $-N(R^{b2})C(O)R^{b3}$ 、 $-S(O)N(R^{b2})(R^{b3})$ 、 $-S(O)_2N(R^{b2})(R^{b3})$ 、 $-N(R^{b2})S(O)R^{b3}$ 、 $-N(R^{b2})S(O)_2R^{b3}$;

R^{b2} 、 R^{b3} 每次出现时分别独立地选自氢、氘,任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-12元杂芳基;所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如,2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个)选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-12元杂芳基的基团所取代;

R^c 每次出现时独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基,或任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 胺基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-12元杂芳基;所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个(例如,2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个)可取代位点各自独立地被 R^{c1} 所取代;

或两个 R^c 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3-10元杂环基或任选取代的5-12元杂芳基,所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如,2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个)选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-12元杂芳基的基团所取代;

R^{c1} 每次出现时独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 $-R^{c2}$ 、 $-OR^{c2}$ 、 $-SR^{c2}$ 、 $-S(O)R^{c2}$ 、 $-S(O)_2R^{c2}$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-OC(O)R^{c2}$ 、 $-N(R^{c2})(R^{c3})$ 、 $-C(O)N(R^{c2})(R^{c3})$ 、 $-N(R^{c2})C(O)R^{c3}$ 、 $-S(O)N(R^{c2})(R^{c3})$ 、 $-S(O)_2N(R^{c2})(R^{c3})$ 、 $-N(R^{c2})S(O)R^{c3}$ 、 $-N(R^{c2})S(O)_2R^{c3}$;

R^{c2} 、 R^{c3} 每次出现时分别独立地选自氢、氘,任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-12元杂芳基;所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如,2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个)选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-12元杂芳基的基团所取代;

R^d 每次出现时独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 $-OR^{d1}$ 、 $-S(O)R^{d1}$ 、 $-S(O)_2R^{d1}$ 、 $-C(O)R^{d1}$ 、 $-C(O)OR^{d1}$ 、 $-OC(O)R^{d1}$ 、 $-N(R^{d1})(R^{d2})$ 、 $-C(O)N(R^{d1})(R^{d2})$ 、 $-N(R^{d1})C(O)R^{d2}$ 、 $-S(O)N(R^{d1})(R^{d2})$ 、 $-S(O)_2N(R^{d1})(R^{d2})$ 、 $-N(R^{d1})S(O)R^{d2}$ 、 $-N(R^{d1})S(O)_2R^{d2}$ 、和任选被一个或多个(例如,2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个) R^{d3} 取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 胺基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-12元杂芳基;

或两个 R^d 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3-10元杂环基、任选取代的3-7元环烷基或任选取代的5-12元杂芳基,所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如,2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个)选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-12元杂芳基的基团所取代;

R^{d1} 、 R^{d2} 每次出现时分别独立地选自氢、氘、任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-12元杂芳基;所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如,2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个)选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、苯基、5-6元杂芳基的取代基所取代;

R^{d3} 每次出现时独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 $-R^{d4}$ 、 $-OR^{d4}$ 、 $-SR^{d4}$ 、 $-S(O)R^{d4}$ 、 $-S(O)_2R^{d4}$ 、 $-C(O)R^{d4}$ 、 $-C(O)OR^{d4}$ 、 $-OC(O)R^{d4}$ 、 $-N(R^{d4})(R^{d5})$ 、 $-C(O)N(R^{d4})(R^{d5})$ 、 $-N(R^{d4})C(O)R^{d5}$ 、 $-S(O)N(R^{d4})(R^{d5})$ 、 $-S(O)_2N(R^{d4})(R^{d5})$ 、 $-N(R^{d4})S(O)R^{d5}$ 、 $-N(R^{d4})S(O)_2R^{d5}$;

R^{d4} 、 R^{d5} 每次出现时分别独立地选自氢、氘、任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-12元杂芳基;所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如,2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个)选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、3-7元杂环基、苯基、5-6元杂芳基的取代基所取代;

R^e 每次出现时独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 $-OR^{e1}$ 、 $-SR^{e1}$ 、-

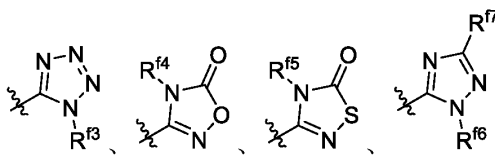
$S(O)R^{e1}$ 、 $-S(O)_2R^{e1}$ 、 $-C(O)R^{e1}$ 、 $-C(O)OR^{e1}$ 、 $-OC(O)R^{e1}$ 、 $-N(R^{e1})(R^{e2})$ 、 $-C(O)N(R^{e1})(R^{e2})$ 、 $-N(R^{e1})C(O)R^{e2}$ 、 $-S(O)N(R^{e1})(R^{e2})$ 、 $-S(O)_2N(R^{e1})(R^{e2})$ 、 $-N(R^{e1})S(O)R^{e2}$ 、 $-N(R^{e1})S(O)_2R^{e2}$ 、 $-C(O)N(R^{e1})S(O)_2N(R^{e1})(R^{e2})$ 、 $-C(O)N(R^{e1})S(O)_2R^{e2}$ 、 $-P(O)(R^{e1})R^{e2}$ 、和任选被一个或多个(例如, 2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个) R^{e3} 取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-12元杂芳基;

或两个 R^e 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3-10元杂环基或任选取代的5-12元杂芳基, 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如, 2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个)选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-12元杂芳基的基团所取代;

R^{e1} 、 R^{e2} 每次出现时分别独立地选自氢、氘、任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-12元杂芳基; 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如, 2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个)选自氢、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、苯基、5-6元杂芳基的取代基所取代;

R^{e3} 每次出现时独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 $-R^{e4}$ 、 $-OR^{e4}$ 、 $-SR^{e4}$ 、 $-S(O)R^{e4}$ 、 $-S(O)_2R^{e4}$ 、 $-C(O)R^{e4}$ 、 $-C(O)OR^{e4}$ 、 $-OC(O)R^{e4}$ 、 $-N(R^{e4})(R^{e5})$ 、 $-C(O)N(R^{e4})(R^{e5})$ 、 $-N(R^{e4})C(O)R^{e5}$ 、 $-S(O)N(R^{e4})(R^{e5})$ 、 $-S(O)_2N(R^{e4})(R^{e5})$ 、 $-N(R^{e4})S(O)R^{e5}$ 、 $-N(R^{e4})S(O)_2R^{e5}$ 、 $-C(O)N(R^{e4})S(O)_2N(R^{e4})(R^{e5})$ 、 $-C(O)N(R^{e4})S(O)_2R^{e5}$ 、 $-P(O)(R^{e4})R^{e5}$;

R^{e4} 、 R^{e5} 每次出现时分别独立地选自氢、氘、任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-12元杂芳基; 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如, 2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个)选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、3-7元杂环基、苯基、5-6元杂芳基的取代基所取代;



R^f 选自 $-C(O)OR^{f1}$ 、 $-C(O)N(R^{f1})(R^{f2})$ 、

R^{f1} 、 R^{f2} 、 R^{f3} 、 R^{f4} 、 R^{f5} 、 R^{f6} 、 R^{f7} 每次出现时分别独立地选自氢、氘、任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-12元杂芳基; 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如, 2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个)选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、苯基、5-6元杂芳基的取代基所取代;

R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-15} 碳环基; 所述 C_{3-15} 碳环基任选被一个或多个(例如, 2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个) R^3 所取代; R^3 独立地选自氢、氘、卤素、羟基或任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基; 所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个(例如, 2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个)可取代位点独立地被选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基所取代;

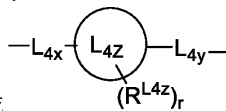
L_1 选自键、 $-C(R^{L1})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(R^{L1})_2O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-N(R^{L1})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{L1})-$ 或 $-N(R^{L1})-$; R^{L1} 独立地选自氢、氘, 或任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基, 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如, 2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个)选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基的基团所取代;

L_2 独立地选自键、 $-C(R^{L2})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(R^{L2})_2O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-N(R^{L2})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{L2})-$ 或 $-N(R^{L2})-$; R^{L2} 独立地选自氢、氘, 或任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基, 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如, 2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个)选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基的基团所取代;

L_3 独立地选自键、 $-C(R^{L3})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-N(R^{L3})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{L3})-$ 或 $-N(R^{L3})-$; R^{L3} 独立地选自氢、氘, 或任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基, 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如, 2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个)选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-6} 烯

基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基的基团所取代；

L₄独立地选自键、-L_{4x}-C(R^{L4a})(R^{L4b})-L_{4y}-、-L_{4x}-O-L_{4y}-、-L_{4x}-S-L_{4y}-、-L_{4x}-C(O)-L_{4y}-、-L_{4x}-C(O)O-L_{4y}-、-L_{4x}-OC(O)-L_{4y}-、-L_{4x}-N(R^{L4a})C(O)-L_{4y}-、-L_{4x}-C(O)N(R^{L4a})-L_{4y}-、-L_{4x}-N(R^{L4a})-L_{4y}-、-L_{4x}-N(R^{L4a})C(O)N(R^{L4b})-



L_{4y}-、-L_{4x}-N(R^{L4a})C(S)N(R^{L4b})-L_{4y}-或

L_{4x}、L_{4y}分别独立选自键，或任选取代的C₁₋₁₀亚烷基；所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个（例如，2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个）可取代位点独立地被选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基所取代；

R^{L4a}、R^{L4b}分别独立地选自氢、氘，或任选取代的以下基团：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基；所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个（例如，2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个）可取代位点独立地被选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基所取代；

环L_{4z}选自C₃₋₁₅碳环基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-12元杂芳基；

R^{L4z}独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基，或任选取代的以下基团：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基；所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个可取代位点独立地被选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基所取代；

L_{5x}、L_{5y}分别独立选自键，或任选取代的C₁₋₁₀亚烷基；所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个（例如，2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个）可取代位点独立地被选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基所取代；

m、n、o、p、q、r各自独立地为0、1、2、3；

除非另有说明，上述杂环基、杂芳基中的杂原子独立地选自O、N或S，杂原子数量为1个、2个、3个或4个；

前提条件是上述各变量的定义组合起来，所形成的结构为稳定的化学结构。

在一些实施方案中，R^d每次出现时独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、-OR^{d1}、-S(O)R^{d1}、-S(O)₂R^{d1}、-C(O)R^{d1}、-C(O)OR^{d1}、-OC(O)R^{d1}、-N(R^{d1})(R^{d2})、-C(O)N(R^{d1})(R^{d2})、-N(R^{d1})C(O)R^{d2}、-S(O)N(R^{d1})(R^{d2})、-S(O)₂N(R^{d1})(R^{d2})、-N(R^{d1})S(O)R^{d2}、-N(R^{d1})S(O)₂R^{d2}、和任选被一个或多个（例如，2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个）R^{d3}取代的以下基团：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-12元杂芳基；

或两个R^d与它们所连接的原子一起形成任选取代的3-10元杂环基或5-12元杂芳基，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个）选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-12元杂芳基的基团所取代。

在一些实施方案中，其中，环A选自C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基；

或者，环A选自C₃₋₈碳环基、3-8元杂环基、C₆₋₈芳基、5-8元杂芳基；

或者，环A选自C₃₋₆碳环基、3-6元杂环基、苯基、5-6元杂芳基；

其中，所述杂环基、杂芳基中的杂原子选自N、O或S，杂原子数量为1个或2个。

在一些实施方案中，其中，环A为C₃₋₁₀碳环基；或者，环A为C₃₋₆碳环基；

或者，环A为C₃₋₆碳环基，条件是环A不为  或环己基。

在一些实施方案中，其中，环A为3-10元杂环基；或者，环A为3-6元杂环基；优选地，所述杂环基中的杂原子选自N、O或S，杂原子数量为1个或2个。

在一些实施方案中，环A为5-10元杂芳基；或者，环A为5-8元杂芳基，所述杂芳基中的杂原子选自N、O或S，杂原子数量为1个、2个或3个；或者，环A选自5元杂芳基、6元杂芳基，所述杂芳基中的杂原子选自N、O或S，杂原子数量为1个或2个；或者，环A选自吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻

吩基；或者，环 A 为吡咯基、呋喃基、噻吩基。

在一些实施方案中，环 A 为吡啶基。

在一些实施方案中，其中，环 A 选自 C₆₋₁₀ 芳基；或者，环 A 选自 C₆₋₈ 芳基；或者，环 A 选自苯基。

在一些实施方案中，其中，R^a 独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、-C(O)R^{a1}、-C(O)OR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-N(R^{a1})(R^{a2})、-C(O)N(R^{a1})(R^{a2})、-N(R^{a1})C(O)(R^{a2})、和任选被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）R^{a3} 取代的以下基团：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、C₆₋₈ 芳基、5-6 元杂芳基；或者，R^a 独立地选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、-C(O)N(R^{a1})(R^{a2})、-N(R^{a1})C(O)(R^{a2})、和任选被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）R^{a3} 取代的以下基团：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基；所述杂环基中的杂原子为 O 或 N，杂原子数量为 1 个或 2 个；

或者，R^a 独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、和任选被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）R^{a3} 取代的以下基团：C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₄ 环烷基、4-5 元杂环基；所述杂环基中的杂原子为 O 或 N，杂原子数量为 1 个或 2 个；

或者，R^a 独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、和任选被一个或多个（例如，2 个、3 个）取代基取代的：C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₄ 环烷基、4-5 元杂环基；所述取代基选自卤素、羟基和氨基；所述杂环基中的杂原子为 O，杂原子数量为 1 个。

在一些实施方案中，其中，R^a 独立地选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、-C(O)N(R^{a1})(R^{a2})、-N(R^{a1})C(O)(R^{a2})、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基；所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基任选被一个或多个 R^{a3} 所取代；

或者，R^a 独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基；所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基任选被一个或多个 R^{a3} 所取代。

在一些实施方案中，其中，R^a 独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、任选取代的以下基团：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、甲氧基或乙氧基；所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个）选自氘、卤素、羟基、氨基的取代基所取代。

在一些实施方案中，其中，R^a 独立地选自卤素、甲基、环丙基；或者，R^a 独立地选自氟、甲基、环丙基。

在一些实施方案中，其中，R^a 独立地选自氟、甲基、氘代甲基（-CD₃）、-CF₃、甲氧基、环丙基、-OCF₃。

在一些实施方案中，其中，两个 R^a 与它们所连接的原子一起形成任选取代的 3-10 元杂环基或任选取代的 5-12 元杂芳基，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、C₆₋₈ 芳基、5-6 元杂芳基的基团所取代；

或者，两个 R^a 与它们所连接的原子一起形成任选取代的 3-6 元杂环基或任选取代的 5-6 元杂芳基，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个）选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、甲氧基、乙氧基的基团所取代。

在一些实施方案中，其中，R^{a1}、R^{a2} 分别独立地选自氢、氘、任选取代的以下基团：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基的取代基所取代；

或者，R^{a1}、R^{a2} 分别独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基（例如，C₁₋₃ 烷基；优选为甲基或乙基）；所述 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个选自氢、卤素、羟基、氨基的取代基所取代；或者，R^{a1}、R^{a2} 分别独立地选自氢。

在一些实施方案中，其中，R^{a3} 独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、-R^{a4}、-OR^{a4}、-C(O)R^{a4}、-C(O)OR^{a4}、-OC(O)R^{a4}、-N(R^{a4})(R^{a5})、-C(O)N(R^{a4})(R^{a5})、-N(R^{a4})C(O)R^{a5}。

在一些实施方案中，其中，R^{a3} 独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、-R^{a4}；其中，R^{a4} 独立地选自 C₁₋₆ 烷基（例如，C₁₋₃ 烷基；优选为甲基或乙基）、C₁₋₆ 烷氧基（例如，C₁₋₃ 烷氧基；优选为甲氧基或乙氧基）；所述 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个选自氢、卤素的取代基所取代。

在一些实施方案中，其中，R^{a3} 独立地选自氢、卤素；或者，R^{a3} 独立地选自氢、氟、氯。

在一些实施方案中，其中，R^{a4}、R^{a5} 分别独立地选自氢、任选取代的以下基团：C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）选自卤素、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、甲氧基、乙氧基的取代基所取代；

或者，R^{a4}、R^{a5} 分别独立地选自氢、C₁₋₄ 烷基；所述 C₁₋₄ 烷基任选被一个或多个（例如，2 个、3 个、

4个)选自氢、卤素的取代基所取代。

在一些实施方案中,其中, R^{a4} 、 R^{a5} 分别独立地选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、三氯甲基、二氯甲基、单氯甲基。

在一些实施方案中,其中,m选自0、1、2、3;或者,m选自2、3。

在一些实施方案中,其中, L_1 选自键、 $-C(R^{L1})_2-$ 、 $-C(R^{L1})_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{L1})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{L1})-$; R^{L1} 选自氢,或任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基;所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如,2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个)选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基的基团所取代;

或者, L_1 选自键、 $-C(R^{L1})_2-$ 、 $-C(R^{L1})_2O-$; R^{L1} 选自氢,或任选取代的 C_{1-4} 烷基,所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如,2个、3个)选自卤素、羟基、氨基、氰基的基团所取代;

或者, L_1 选自键、 $-C(R^{L1})_2-$ 、 $-C(R^{L1})_2O-$; R^{L1} 选自氢,任选取代的甲基或任选取代的乙基,所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如,2个、3个)选自氟、氯、溴、羟基、氨基、氰基的基团所取代;

或者, L_1 选自键、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2O-$;或者, L_1 选自键、 $-CH_2-$;或者, L_1 选自键。

在一些实施方案中, L_1 不为 $-CH(CH_3)-$ 。

在一些实施方案中,其中,环B选自3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基;

或者,环B选自4-6元单环杂环基、8-10元双环杂环基、苯基、萘基、5-6元单环杂芳基、8-10元双环杂芳基;

或者,环B选自8-10元双环杂环基、8-10元双环杂芳基;

或者,环B选自8-9元双环杂环基、8-9元双环杂芳基;所述8-9元双环杂环基、8-9元双环杂芳基中的杂原子选自N或S,杂原子数量为1、2或3个;

在一些实施方案中,环B选自9元并环杂环基、9元双环杂芳基;其中,所述并环杂环基为杂环基并杂芳基,所述双环杂芳基为杂芳基稠合杂芳基或杂芳基稠合芳基;所述9元并环杂环基中的杂原子为N,杂原子数量为3个;所述9元双环杂芳基中的杂原子为N,杂原子数量为1个或2个。

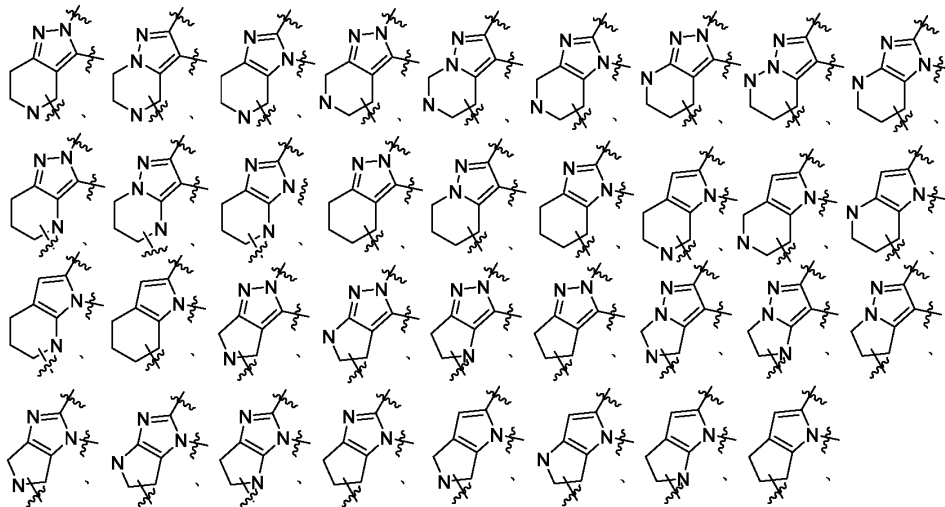
在一些实施方案中,其中,环B选自4-6元杂环基、4-6元单环杂环基、苯基、萘基、5-6元单环杂芳基、3元/5元并杂环基、5元/3元并杂环基、4元/4元并杂环基、4元/5元并杂环基、5元/4元并杂环基、5元/5元并杂环基、4元/6元并杂环基、6元/4元并杂环基、5元/6元并杂环基、6元/5元并杂环基、6元/6元并杂环基、6元/7元并杂环基、7元/6元并杂环基、5元/5元稠杂芳基、5元/6元稠杂芳基、6元/5元稠杂芳基、6元/6元稠杂芳基;

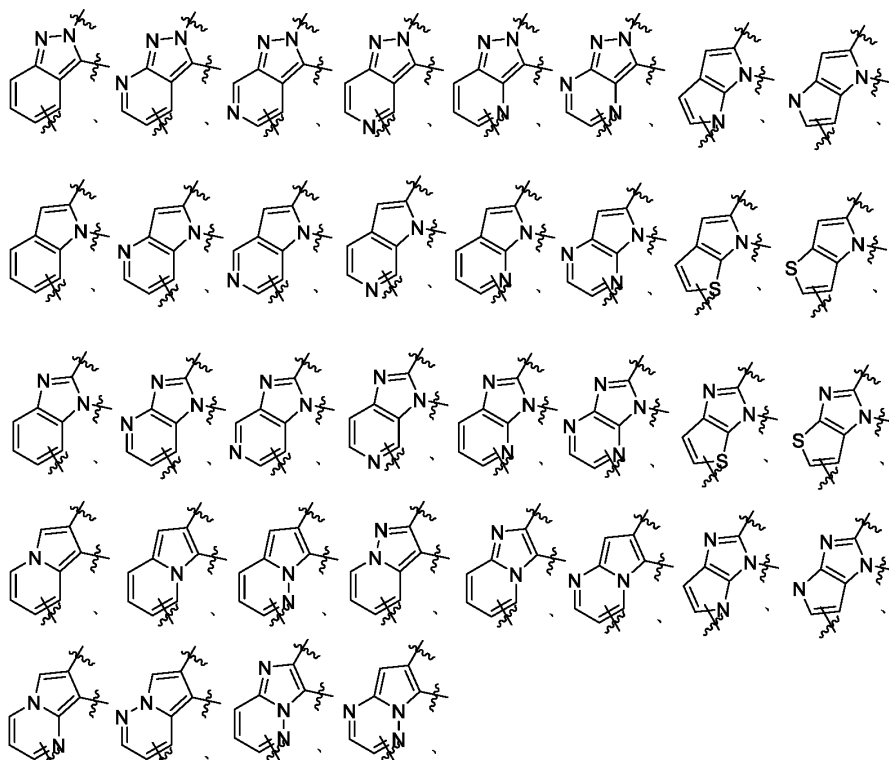
或者,环B选自5元/5元并杂环基、5元/6元并杂环基、6元/5元并杂环基、5元/5元稠杂芳基、5元/6元稠杂芳基、6元/5元稠杂芳基;

或者,环B选自5元/5元并杂环基、5元/6元并杂环基、6元/5元并杂环基,所述5元/5元并杂环基、5元/6元并杂环基、6元/5元并杂环基中的杂原子选自N,杂原子数量为1、2或3个;

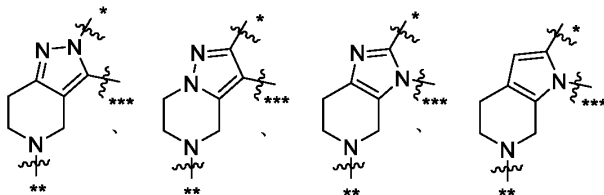
或者,环B选自5元/6元并杂环基、6元/5元并杂环基,所述5元/6元并杂环基、6元/5元并杂环基中的杂原子选自N,杂原子数量为3个。

在一些实施方案中,其中,环B选自以下基团:

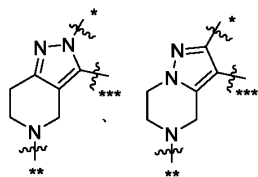




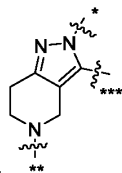
在一些实施方案中，其中，环 B 选自以下基团：



其中 “*” 端为连接 L₁ 的一端，“**” 端为连接 L₂ 的一端，“***” 端为连接 L₄ 的一端；



或者，环 B 选自以下基团：
L₂ 的一端，“***” 端为连接 L₄ 的一端；



或者，环 B 选自 ，其中 “*” 端为连接 L₁ 的一端，“**” 端为连接 L₂ 的一端，“***” 端为连接 L₄ 的一端。

在一些实施方案中，其中，R^b 独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基，或任选取代的以下基团：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、C₆₋₈ 芳基、5-6 元杂芳基；所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个（例如，2、3、4、5、6、7 或 8）可取代位点各自独立地被 R^{b1} 所取代；

或者, R^b 独立地选自卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、氧代基, 或任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基; 所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个 (例如, 2、3、4、5、6、7 或 8) 可取代位点各自独立地被 R^{b1} 所取代;

或者, R^b 独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基, 或任选取代的以下基团: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基; 所述任选取代是指被未被取代或被取代基团的一个或多个 (例如, 2、3、4 或 5) 可取代位点各自独立地被 R^{b1} 所取代;

或者, R^b 独立地选自 C_{1-4} 烷基 (优选为 C_{1-3} 烷基);

或者, R^b 独立地选自甲基。

在一些实施方案中, 其中, 两个 R^b 与它们所连接的原子一起形成任选取代的 3-10 元杂环基或任选取代的 5-12 元杂芳基, 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-6 元杂芳基的基团所取代;

或者, 两个 R^b 与它们所连接的原子一起形成任选取代的 3-7 元杂环基或任选取代的 5-6 元杂芳基, 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基的基团所取代。

在一些实施方案中, 其中, R^{b1} 独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 $-R^{b2}$ 、 $-OR^{b2}$ 、 $-C(O)R^{b2}$ 、 $-C(O)OR^{b2}$ 、 $-OC(O)R^{b2}$ 、 $-N(R^{b2})(R^{b3})$ 、 $-C(O)N(R^{b2})(R^{b3})$ 、 $-N(R^{b2})C(O)(R^{b3})$;

或者, R^{b1} 独立地选自卤素、羟基、氨基、 $-R^{b2}$;

或者, R^{b1} 独立地选自卤素 (例如氟、氯、溴)。

在一些实施方案中, 其中, R^{b2} 、 R^{b3} 分别独立地选自氢, 任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-6 元杂芳基; 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 选自卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基;

或者, R^{b2} 、 R^{b3} 分别独立地选自氢, 任选取代的以下基团: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基; 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个) 选自卤素、羟基、氨基、氰基;

或者, R^{b2} 、 R^{b3} 分别独立地选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、三氯甲基、二氯甲基、单氯甲基。

在一些实施方案中, 其中, n 独立地选自 0、1、2; 优选地, n 独立地选自 0、1; 进一步优选地, n 为 1。

在一些实施方案中, 其中, L_2 独立地选自键、 $-C(R^{L2})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(R^{L2})_2O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{L2})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{L2})-$; R^{L2} 选自氢, 或任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基; 所述任选取代是指任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基的基团所取代;

或者, L_2 独立地选自键、 $-C(R^{L2})_2-$ 、 $-C(R^{L2})_2O-$ 、 $-C(O)-$; R^{L2} 选自氢, 或被卤素、羟基、氨基、氰基中的一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个) 任选取代的 C_{1-4} 烷基;

或者, L_2 独立地选自键、 $-C(R^{L2})_2-$ 、 $-C(O)-$; R^{L2} 选自氢, 或被氟、氯、溴、羟基、氨基、氰基中的一个或多个 (例如, 2 个、3 个) 任选取代的甲基、乙基。

在一些实施方案中, 其中, L_2 独立地选自键、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$;

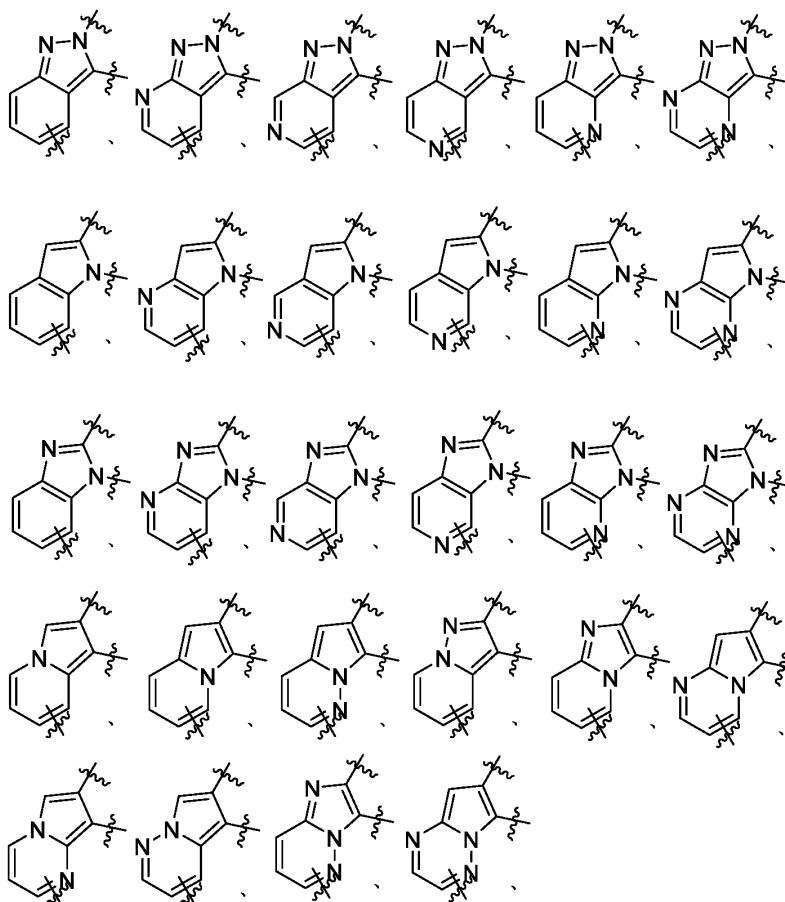
或者, L_2 独立地选自键、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$;

或者, L_2 为 $-C(O)-$ 。

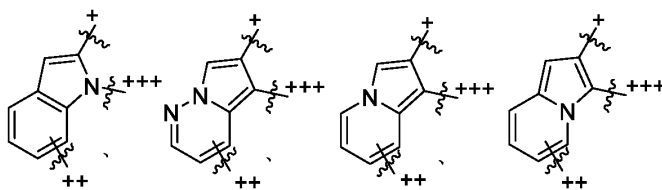
在一些实施方案中, 其中, 环 C 独立地选自 9 元双环杂芳基 (例如, 杂芳基和杂芳基构成的双环、或者芳基和杂芳基构成的双环); 所述 9 元双环杂芳基中的杂原子为 N, 杂原子数量为 1、2 或 3 个;

或者, 环 C 独立地选自 5 元/6 元稠杂芳基 (例如, 杂芳基和杂芳基稠合构成的双环、或者芳基和杂芳基稠合构成的双环), 所述 5 元/6 元稠杂芳基中的杂原子选自 N, 杂原子数量为 1 或 2 个;

或者, 环 C 独立地选自以下基团:

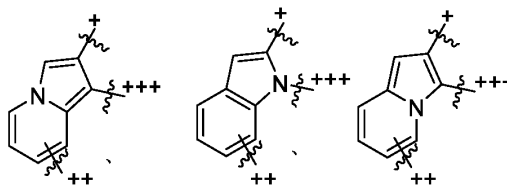


或者，环 C 选自以下基团：



连接 L₃ 的一端，“+++”端为连接 L_{5x} 的一端；

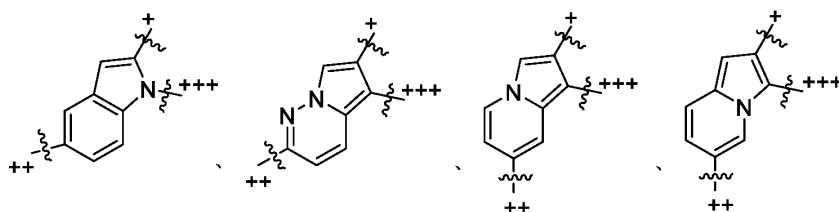
，其中“+”端为连接 L₂ 的一端，“++”端为



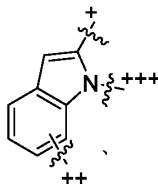
或者，环 C 独立地选自以下基团：
连接 L₂ 的一端，“++”端为连接 L₃ 的一端，“+++”端为连接 L_{5x} 的一端。

或者，环 C 选自以下基团：

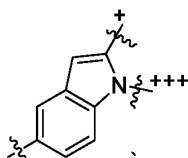
，其中“+”端为



，其中“+”端为连接 L_2 的一端，“++”端为连接 L_3 的一端，“+++”端为连接 L_{5x} 的一端；



在一些实施方案中，环 C 独立地选自 L_3 的一端，“+++”端为连接 L_{5x} 的一端。



在一些实施方案中，环 C 为 ++，其中“+”端为连接 L_2 的一端，“++”端为连接 L_3 的一端，“+++”端为连接 L_{5x} 的一端。

在一些实施方案中，其中， R^c 独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基，或任选取代的以下基团： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷胺基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）可取代位点各自独立地被 R^{c1} 所取代；

或者， R^c 独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基，或任选取代的以下基团： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基（优选为 C_{1-3} 烷氧基，例如甲氧基、乙氧基）；所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个）可取代位点独立地被 R^{c1} 所取代；

或者， R^c 独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基，或任选取代的 C_{1-4} 烷基；所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个（例如，2 个、3 个）可取代位点独立地被 R^{c1} 所取代；

或者， R^c 独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-4} 烷基（优选为 C_{1-3} 烷基）；

或者， R^c 独立地选自氢、氟、氯、氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基；

或者， R^c 独立地选自氢、氟、氯；

或者， R^c 独立地选自氢。

在一些实施方案中，其中，两个 R^c 与它们所连接的原子一起形成任选取代的 3-6 元杂环基或任选取代的 5-6 元杂芳基，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基（优选为 C_{1-3} 烷基）、 C_{1-6} 烷氧基（优选为 C_{1-3} 烷氧基）、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基的基团所取代；

或者，两个 R^c 与它们所连接的原子一起形成任选取代的 3-6 元杂环基或任选取代的 5-6 元杂芳基，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基的基团所取代。

在一些实施方案中，其中， R^{c1} 独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 $-R^{c2}$ 、 $-OR^{c2}$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-OC(O)R^{c2}$ 、 $-N(R^{c2})(R^{c3})$ 、 $-C(O)N(R^{c2})(R^{c3})$ 、 $-N(R^{c2})C(O)R^{c3}$ ；

或者， R^{c1} 独立地选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 $-R^{c2}$ 、 $-OR^{c2}$ ；

或者， R^{c1} 独立地选自卤素（例如氟、氯、溴）。

在一些实施方案中，其中， R^{c2} 、 R^{c3} 分别独立地选自氢，任选取代的以下基团： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-6 元杂芳基；所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）选自卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷

基、C₁₋₆烷氧基的基团所取代；

或者，R^{c2}、R^{c3}分别独立地选自氢，任选取代的以下基团：C₁₋₄烷基（优选为C₁₋₃烷基）、C₁₋₄烷氧基（优选为C₁₋₃烷氧基）；所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2个、3个、4个）选自卤素、羟基、氨基、氰基的基团所取代；

或者，R^{c2}、R^{c3}分别独立地选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、三氯甲基、二氯甲基、单氯甲基。

在一些实施方案中，其中，o独立地选自0、1、2；优选地，o独立地选自0、1；优选地，o为0。

在一些实施方案中，其中，L₃独立地选自键、-C(R^{L3})₂-、-O-、-C(O)-、-N(R^{L3})C(O)-、-C(O)N(R^{L3})-；R^{L3}选自氢，或任选取代的以下基团：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基；所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个）选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基的基团所取代；

或者，L₃独立地选自键、-C(R^{L3})₂-、-C(O)-；R^{L3}选自氢，或任选取代的C₁₋₄烷基，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2个、3个、4个）选自卤素、羟基、氨基、氰基的基团所取代。

或者，L₃独立地选自键、-C(R^{L3})₂-、-C(O)-；R^{L3}选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基；

在一些实施方案中，其中，L₃独立地选自键、-CH₂-、-CH(CH₃)-、-O-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-；

或者，L₃独立地选自键、-CH₂-、-C(O)-；

或者，L₃独立地选自键。

在一些实施方案中，其中，环D选自C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基；

或者，环D选自C₃₋₈碳环基、3-8元杂环基、C₆₋₈芳基、5-8元杂芳基；

或者，环D选自C₃₋₆碳环基、3-6元杂环基、苯基、5-6元杂芳基；所述杂环基、杂芳基中的杂原子选自N、O或S，杂原子数量为1个、2个或3个。

在一些实施方案中，其中，环D独立地选自C₃₋₁₀碳环基；

或者，环D独立地选自C₃₋₆碳环基。

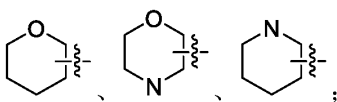
在一些实施方案中，其中，环D独立地选自3-10元杂环基；

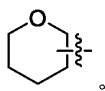
或者，环D独立地选自3-6元杂环基。

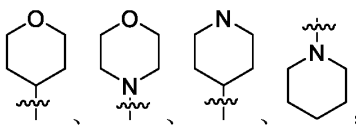
在一些实施方案中，其中，环D独立地选自4-6元杂环基；所述杂环基中的杂原子选自N或O，杂原子数量为1个或2个。

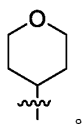
在一些实施方案中，其中，环D选自四氢吡喃基、吗啉基、哌啶基、吡嗪基、四氢呋喃基；

或者，环D选自四氢吡喃基。

在一些实施方案中，其中，环D独立地选自  ；

或者，环D独立地选自  。

在一些实施方案中，其中，环D独立地选自  ；

或者，环D独立地选自  。

在一些实施方案中，其中，环D独立地选自C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基；

或者，环D独立地选自C₆₋₈芳基、5-8元杂芳基，所述杂芳基中的杂原子选自N、O或S，杂原子数量为1个或2个；

或者，环D独立地选自苯基、5元杂芳基、6元杂芳基，所述杂芳基中的杂原子选自N、O或S，杂原子数量为1个或2个；

或者，环D独立地选自苯基、吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基；

或者，环D独立地选自吡啶基。

在一些实施方案中,其中, R^d 独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 $-C(O)R^{d1}$ 、 $-C(O)OR^{d1}$ 、 $-OC(O)R^{d1}$ 、 $-N(R^{d1})(R^{d2})$ 、 $-C(O)N(R^{d1})(R^{d2})$ 、 $-N(R^{d1})C(O)(R^{d2})$ 、任选被一个或多个(例如,2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个) R^{d3} 取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-6元杂芳基;

或者, R^d 独立地选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 $-N(R^{d1})(R^{d2})$ 、 $-C(O)N(R^{d1})(R^{d2})$ 、 $-N(R^{d1})C(O)(R^{d2})$ 、任选被一个或多个(例如,2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个) R^{d3} 取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基;所述杂环基中的杂原子为O或N,杂原子数量为1个或2个;

或者, R^d 独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、任选被一个或多个(例如,2个、3个) R^{d3} 取代的以下基团: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-4} 环烷基、4-5元杂环基;所述杂环基中的杂原子为O或N,杂原子数量为1个或2个;

或者, R^d 独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、任选取代的以下基团: C_{1-4} 烷基(优选为 C_{1-3} 烷基)、 C_{1-4} 烷氧基(优选为 C_{1-3} 烷氧基)、 C_{3-4} 环烷基、4-5元杂环基;所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如,2个、3个)选自卤素、羟基、氨基的取代基所取代;所述杂环基中的杂原子为O,杂原子数量为1个。

在一些实施方案中,其中, R^d 独立地选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 $-N(R^{d1})(R^{d2})$ 、 $-C(O)N(R^{d1})(R^{d2})$ 、 $-N(R^{d1})C(O)(R^{d2})$ 、任选被一个或多个(例如,2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个) R^{d3} 取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基;

或者, R^d 独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、任选被一个或多个(例如,2个、3个、4个) R^{d3} 取代的以下基团: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基;

或者, R^d 独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、任选取代的以下基团: C_{1-4} 烷基(优选为 C_{1-3} 烷基)、 C_{1-4} 烷氧基(优选为 C_{1-3} 烷氧基);所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如,2个、3个)选自卤素、羟基、氨基的取代基所取代。

在一些实施方案中,其中, R^d 独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、任选取代的以下基团:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、甲氧基、乙氧基;所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如,2个、3个)选自卤素、羟基、氨基的取代基所取代;

优选地, R^d 独立地选自甲基、甲氧基、乙氧基。

在一些实施方案中,其中,两个 R^d 与它们所连接的原子一起形成任选取代的:3-10元杂环基、3-7元环烷基或5-12元杂芳基,所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如,2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个)选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-6元杂芳基的基团所取代;

或者,两个 R^d 与它们所连接的原子一起形成任选取代的:3-6元杂环基(例如,3、4、5、6元杂环基)、3-6元环烷基(例如,3、4、5、6元环烷基)或5-6元杂芳基,所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如,2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个)选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、甲氧基、乙氧基的基团所取代。

在一些实施方案中,其中, R^{d1} 、 R^{d2} 分别独立地选自氢、氘、任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基(优选为 C_{1-3} 烷基)、 C_{1-6} 烷氧基(优选为 C_{1-3} 烷氧基)、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、苯基、5-6元杂芳基;所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如,2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个)选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、苯基、5-6元杂芳基的取代基所取代;

或者, R^{d1} 、 R^{d2} 分别独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基(优选为 C_{1-3} 烷基);所述 C_{1-6} 烷基(优选为 C_{1-3} 烷基)任选被一个或多个(例如,2个、3个、4个)选自氢、卤素、羟基、氨基的取代基所取代;

或者, R^{d1} 、 R^{d2} 分别独立地选自氢。

在一些实施方案中,其中, R^{d3} 独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 $-R^{d4}$ 、 $-OR^{d4}$ 、 $-C(O)R^{d4}$ 、 $-C(O)OR^{d4}$ 、 $-OC(O)R^{d4}$ 、 $-N(R^{d4})(R^{d5})$ 、 $-C(O)N(R^{d4})(R^{d5})$ 、 $-N(R^{d4})C(O)R^{d5}$ 。

在一些实施方案中,其中, R^{d3} 独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、 $-R^{d4}$; R^{d4} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基;所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选被一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7或8)选自氢、卤素的取代基所取代;

或者, R^{d3} 独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、 $-R^{d4}$; R^{d4} 独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基;所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基任选被一个或多个(例如,2、3、4或5)选自氢、卤素的取代基所取代;

或者, R^{d3} 独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、 $-R^{d4}$; R^{d4} 独立地选自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基;所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基任选被一个或多个(例如,2或3)选自氢、卤素的取代基所取代。

在一些实施方案中, 其中, R^{d3} 独立地选自氢、卤素;

或者, R^{d3} 独立地选自氢、氟、氯。

在一些实施方案中, 其中, R^{d4} 、 R^{d5} 分别独立地选自氢、任选取代的以下基团: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基; 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 选自卤素、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、甲氧基、乙氧基的取代基所取代;

或者, R^{d4} 、 R^{d5} 分别独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基; 所述 C_{1-4} 烷基任选被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个) 选自氢、卤素的取代基所取代;

优选地, R^{d4} 、 R^{d5} 分别独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基; 所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个 (例如, 2 个、3 个) 选自氢、卤素的取代基所取代。

在一些实施方案中, 其中, R^{d4} 、 R^{d5} 分别独立地选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、三氯甲基、二氯甲基、单氯甲基。

在一些实施方案中, 其中, p 独立地选自 0、1、2;

或者, p 独立地选自 1、2;

或者, p 为 2。

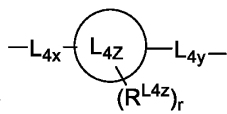
在一些实施方案中, 其中, L_4 选自键、 $-L_{4x}-O-L_{4y}-$ 、 $-L_{4x}-S-L_{4y}-$ 、 $-L_{4x}-C(O)-L_{4y}-$ 、 $-L_{4x}-N(R^{L4a})C(O)-L_{4y}-$ 、 $-L_{4x}-C(O)N(R^{L4a})-L_{4y}-$ 、 $-L_{4x}-N(R^{L4a})-L_{4y}-$ 、 $-L_{4x}-N(R^{L4a})C(O)N(R^{L4b})-L_{4y}-$ 、 $-L_{4x}-N(R^{L4a})C(S)N(R^{L4b})-L_{4y}-$; L_{4x} 、 L_{4y} 分别独立选自键, 或任选取代的 C_{1-6} 亚烷基 (优选为 C_{1-3} 亚烷基), 所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 可取代位点独立地被选自氖、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-16} 环烷基、3-6 元杂环基的取代基所取代; R^{L4a} 、 R^{L4b} 分别独立地选自氢或任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基 (优选为 C_{1-3} 烷基)、 C_{1-6} 烷氧基 (优选为 C_{1-3} 烷氧基)、 C_{3-6} 环烷基; 所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 可取代位点独立地被选自氖、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基的取代基所取代。

在一些实施方案中, 其中, L_4 选自 $-L_{4x}-N(R^{L4a})-L_{4y}-$ 、 $-L_{4x}-N(R^{L4a})C(O)N(R^{L4b})-L_{4y}-$ 、 $-L_{4x}-N(R^{L4a})C(S)N(R^{L4b})-L_{4y}-$; L_{4x} 、 L_{4y} 分别独立选自键, 或任选取代的亚甲基、亚乙基, 所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 可取代位点独立地被选自氟、氯、溴、羟基、氨基、氰基、氧代基的取代基所取代; R^{L4a} 、 R^{L4b} 分别独立地选自氢, 或任选取代的: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、环丙烷、环丁烷, 所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 可取代位点独立地被选自氟、氯、溴、羟基、氨基、氰基的取代基取代。

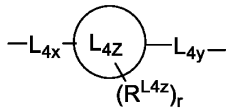
在一些实施方案中, 其中, L_4 选自 $-NHC(O)NH-$ 、 $-N(\text{环丙基})C(O)NH-$ 、 $-N(\text{环丙基})C(O)N(\text{环丙基})-$ 、 $-N(\text{甲基})C(O)NH-$ 、 $-N(\text{甲基})C(O)N(\text{甲基})-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NH-$;

或者, L_4 选自 $-NHC(O)NH-$ 、 $-N(\text{环丙基})C(O)NH-$ 、 $-N(\text{环丙基})C(O)N(\text{环丙基})-$ 、 $-N(\text{甲基})C(O)NH-$;

或者, L_4 选自 $-NHC(O)NH-$ 。

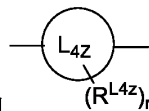


在一些实施方案中, 其中, L_4 选自 $(R^{L4z})_r$; 环 L_{4Z} 独立地选自 C_{3-10} 碳环基、5-10 元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-10 元杂芳基; L_{4x} 、 L_{4y} 分别独立选自键, 或任选取代的 C_{1-6} 亚烷基 (优选为 C_{1-3} 亚烷基, 更优选为 C_{1-2} 亚烷基); 所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 可取代位点独立地被选自氖、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基的基团所取代; R^{L4z} 独立地选自氢、卤素、氧代基、或任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基; 所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 可取代位点独立地被选自氖、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基的基团所取代; r 独立地选自 0、1、2。



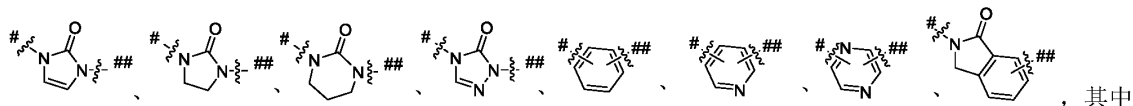
在一些实施方案中, 其中, L_4 选自 $(R^{L4z})_r$; 环 L_{4Z} 选自 5-10 元杂环基、苯基、6-8 元单环杂芳基、8-10 元双环杂芳基; L_{4x} 、 L_{4y} 分别独立选自键, 或任选取代的以下基团: 亚甲基、亚乙基,

所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个（例如，2个、3个）可取代位点独立地被选自氟、氯、溴、羟基、氨基、氰基、氧代基的基团所取代； R^{L4z} 独立地选自氢、卤素、氧代基、或任选取代的以下基团： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基，所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个（例如，2个、3个）可取代位点独立地被选自卤素、羟基、氨基、氰基的基团所取代； r 独立地选自0、1。

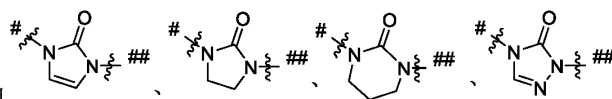


在一些实施方案中，其中， L_4 选自（苯基）、苯基、6-8元单环杂芳基； R^{L4z} 独立地选自氢、氟、氯、溴、氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、三氯甲基、二氯甲基、单氯甲基； r 独立地选自1。

在一些实施方案中，其中， L_4 选自



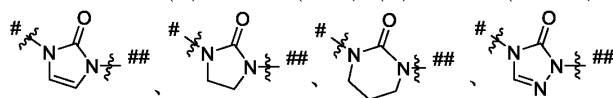
“#”端为连接环B的一端，“##”端为连接环E的一端；



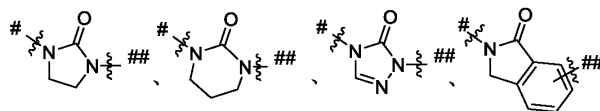
或者， L_4 独立地选自（苯基）、苯基、6-8元单环杂芳基； R^{L4z} 独立地选自氢、氟、氯、溴、氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、三氯甲基、二氯甲基、单氯甲基； r 独立地选自1。

或者， L_4 独立地选自（苯基）、苯基、6-8元单环杂芳基； R^{L4z} 独立地选自氢、氟、氯、溴、氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、三氯甲基、二氯甲基、单氯甲基； r 独立地选自1。

在一些实施方案中， L_4 为-NHC(O)NH-、-N(甲基)C(O)NH-、-N(环丙基)C(O)NH-、-N(环丙基)C(O)N(环丙基)-、



基)C(O)N(环丙基)-、



在一些实施方案中， L_4 为-NHC(O)NH-、

在一些实施方案中，其中，环E独立地选自 C_{3-10} 碳环基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基；

或者，环E独立地选自 C_{3-8} 碳环基、3-8元杂环基、苯基、萘基、5-10元杂芳基；

或者，环E独立地选自 C_{3-6} 碳环基、3-6元杂环基、苯基、萘基、5-10元杂芳基；所述杂环基、杂芳基中的杂原子选自N、O或S，杂原子数量为1个、2个或3个。

在一些实施方案中，其中，环E独立地选自 C_{3-10} 碳环基；

或者，环E独立地选自 C_{3-6} 碳环基。

在一些实施方案中，其中，环E独立地选自3-10元杂环基；

或者，环E独立地选自3-6元杂环基。

在一些实施方案中，其中，环E独立地选自 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基；

或者，环E独立地选自苯基、萘基、5-10元杂芳基，所述杂芳基中的杂原子选自N、O或S，杂原子数量为1个、2个或3个；

或者，环E独立地选自苯基、萘基、8-9元双环杂芳基；所述杂芳基中的杂原子选自N、O或S，杂原子数量为1个、2个或3个；

或者，环E独立地选自9元双环杂芳基；所述杂芳基中的杂原子选自N、O或S，杂原子数量为1个、2个或3个。

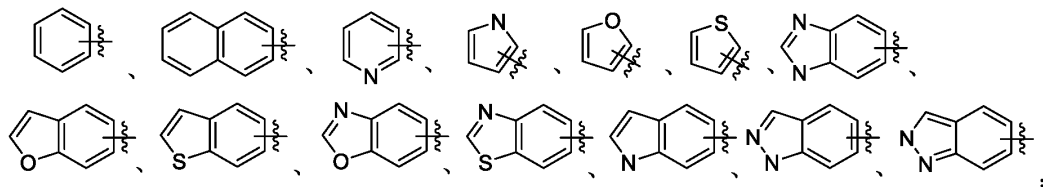
在一些实施方案中, 其中, 环 E 独立地选自苯基、萘基、5 元杂芳基、6 元杂芳基, 5 元/5 元稠杂芳基、5 元/6 元稠杂芳基、6 元/5 元稠杂芳基、6 元/6 元稠杂芳基; 所述杂芳基中的杂原子选自 N、O 或 S, 杂原子数量为 1 个或 2 个;

或者, 环 E 独立地选自 5 元/6 元稠杂芳基、6 元/5 元稠杂芳基; 所述杂芳基中的杂原子选自 N、O 或 S, 杂原子数量为 1 个或 2 个。

在一些实施方案中, 其中, 环 E 独立地选自苯基、萘基、吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡唑基、吡啶基;

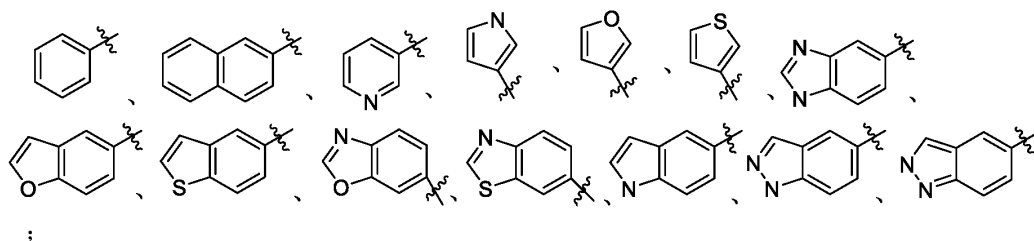
或者, 环 E 独立地选自吡唑基。

在一些实施方案中, 其中, 环 E 独立地选自



或者, 环 E 独立地选自 和 。

在一些实施方案中, 其中, 环 E 独立地选自



或者, 环 E 独立地选自 、 和 。

或者, 环 E 独立地选自 和 。

在一些实施方案中, 其中, R^e 独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、 $-OR^{e1}$ 、 $-SO_2(R^{e1})$ 、 $-C(O)R^{e1}$ 、 $-C(O)OR^{e1}$ 、 $-OC(O)R^{e1}$ 、 $-N(R^{e1})(R^{e2})$ 、 $-C(O)N(R^{e1})(R^{e2})$ 、 $-N(R^{e1})C(O)(R^{e2})$ 、 $-S(O)N(R^{e1})(R^{e2})$ 、 $-SO_2N(R^{e1})(R^{e2})$ 、 $-N(R^{e1})SO_2(R^{e2})$ 、 $-P(O)(R^{e1})(R^{e2})$ 、或任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷胺基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基 (优选 C_{3-5} 环烷基)、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基; 所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 可取代位点独立地被 R^{e3} 所取代;

或者, R^e 独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 $-OR^{e1}$ 、 $-N(R^{e1})(R^{e2})$ 、 $-SO_2(R^{e1})$ 、 $-C(O)R^{e1}$ 、 $-SO_2N(R^{e1})(R^{e2})$ 、 $-N(R^{e1})SO_2(R^{e2})$ 、 $-P(O)(R^{e1})(R^{e2})$ 、或任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基 (优选 C_{3-5} 环烷基)、3-6 元杂环基; 所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 可取代位点独立地被 R^{e3} 所取代; 所述杂环基中的杂原子为 O 或 N, 杂原子数量为 1 个或 2 个。

或者, R^e 独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、 $-OR^{e1}$ 、 $-N(R^{e1})(R^{e2})$ 、 $-SO_2(R^{e1})$ 、 $-P(O)(R^{e1})(R^{e2})$ 、或任选取代的以下基团: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-4} 环烷基、4-5 元杂环基; 所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 可取代位点独立地被 R^{e3} 所取代; 所述杂环基中的杂原子为 O 或 N, 杂原子数量为 1 个或 2 个;

或者, R^e 独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、 $-N(R^{e1})(R^{e2})$ 、 $-P(O)(R^{e1})(R^{e2})$ 、或任选取代的以下基团: C_{1-4} 烷基 (优选为 C_{1-3} 烷基)、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-4} 环烷基、4-5 元杂环基; 所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个) 可取代位点独立地被选自卤素、羟基、氨基的取代基所

取代；所述杂环基中的杂原子为 O，杂原子数量为 1 个。

在一些实施方案中，其中， R^e 独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、 $-N(R^{e1})(R^{e2})$ 、 $-P(O)(R^{e1})(R^{e2})$ 、或任选取代的以下基团： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基；所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）可取代位点独立地被 R^{e3} 所取代。

或者， R^e 独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、 $-N(R^{e1})(R^{e2})$ 、 $-P(O)(R^{e1})(R^{e2})$ 、或任选取代的以下基团： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-4} 环烷基；所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个（例如，2 个、3 个）可取代位点独立地被 R^{e3} 所取代。

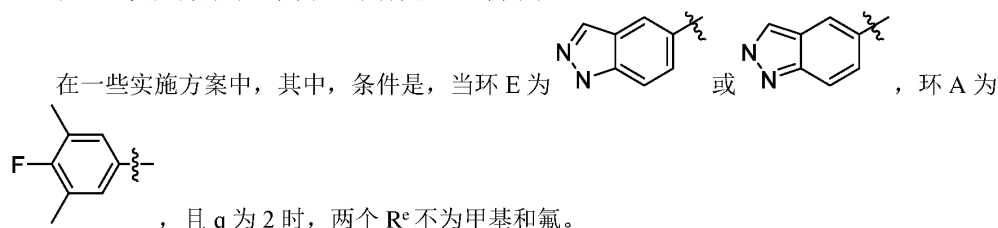
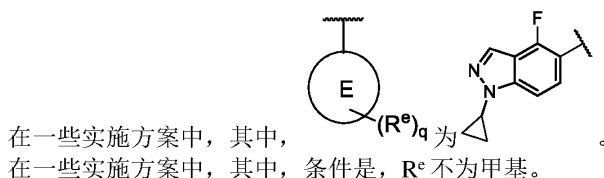
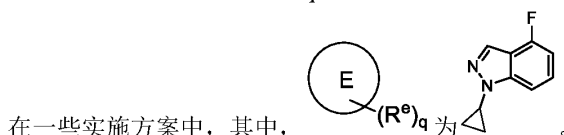
在一些实施方案中，其中， R^e 独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、或任选取代的以下基团：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-P(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个）可取代位点独立地被选自卤素、羟基、氨基、环丙基、甲基的取代基所取代。

在一些实施方案中，其中， R^e 独立地选自卤素、甲基、环丙基、 $-NH(CH_3)$ 、 $-P(O)(C_2H_5)_2$ ；或者， R^e 独立地选自氟、甲基、环丙基、 $-NH(CH_3)$ 、 $-P(O)(C_2H_5)_2$ 。

在一些实施方案中，其中， R^e 为氟、甲基、环丙基。

在一些实施方案中，其中， R^e 为氟、环丙基。

在一些实施方案中，其中，q 为 2， R^e 分别为氟和环丙基。



在一些实施方案中，其中，两个 R^e 与它们所连接的原子一起形成任选取代的 3-7 元杂环基或任选取代的 5-6 元杂芳基，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）选自氘、卤素、羟基、氨基、氧代基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基的基团所取代；

或者，两个 R^e 与它们所连接的原子一起形成任选取代的 3-7 元杂环基或任选取代的 5-6 元杂芳基，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个）选自氘、氟、氯、溴、羟基、氨基、氧代基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基的基团所取代；

或者，两个 R^e 与它们所连接的原子一起形成任选取代的 5-7 元杂环基或任选取代的 5-6 元杂芳基，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个）选自氘、氟、氯、溴、羟基、氧代基、氨基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基的基团所取代；

或者，两个 R^e （优选地，两个邻近的 R^e ；进一步优选地，两个位于不同环上且邻近的 R^e ）与它们所连接的原子一起形成任选取代的 6-7 元杂环基，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个）选自氘、氟、氯、溴、羟基、氧代基、氨基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基的基团所取代；

优选地，所述杂环基或杂芳基中包含独立地选择 N、O 或 S 的杂原子，杂原子数量为 1、2、3 或 4 个；进一步优选地，所述杂环基或杂芳基中包含独立地选择 N 或 O 的杂原子，杂原子数量为 1 或 2 个；

优选地，所述 6-7 元杂环基与环 E 形成并合三元环（即杂环基与环 E 共用 1 个化学键（即共用 2 个相邻的原子）或 2 个相邻的化学键（即共用 3 个相邻的原子））；优选地，所述 6-7 元杂环基选自

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}4}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}4}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{e}4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{e}4})(\text{R}^{\text{e}5})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{e}4})(\text{R}^{\text{e}5})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{e}4})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}5}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{e}4})(\text{R}^{\text{e}5})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{e}4})(\text{R}^{\text{e}5})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{e}4})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}5}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{e}4})\text{R}^{\text{e}5}$ ； $\text{R}^{\text{e}4}$ 、 $\text{R}^{\text{e}5}$ 分别独立地选自氢，或任选取代的以下基团： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基（例如， C_{3-5} 环烷基， C_{3-4} 环烷基）、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基的取代基所取代；

或者， $\text{R}^{\text{e}3}$ 独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 $-\text{R}^{\text{e}4}$ 、 $\text{OR}^{\text{e}4}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{R}^{\text{e}4})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}4}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{e}4})(\text{R}^{\text{e}5})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{e}4})\text{SO}_2(\text{R}^{\text{e}5})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{e}4})\text{R}^{\text{e}5}$ ； $\text{R}^{\text{e}4}$ 、 $\text{R}^{\text{e}5}$ 分别独立地选自氢，或被氢、卤素、羟基、氨基、氰基中的一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个）任意取代的： C_{1-6} 烷基（优选为 C_{1-4} 烷基；优选为 C_{1-3} 烷基；例如，甲基、乙基、丙基、异丙基）或 C_{3-6} 环烷基（例如， C_{3-5} 环烷基， C_{3-4} 环烷基）。

在一些实施方案中，其中， q 独立地选自 0、1、2、3；

或者， q 独立地选自 1、2 或 3；

或者， q 为 2 或 3。

在一些实施方案中，其中， L_{5x} 、 L_{5y} 分别独立选自键，或任选取代的 C_{1-6} 亚烷基；所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）可取代位点独立地被选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基所取代；

或者， L_{5x} 、 L_{5y} 分别独立选自键、氢、任选取代的亚甲基或任选取代的亚乙基，所述任选取代是指未被取代或被选自氟、氯、溴、羟基、氨基、氰基、氧代基中的一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）所取代；

或者， L_{5x} 、 L_{5y} 分别独立选自键。

在一些实施方案中，其中， R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-10} 碳环基；所述 C_{3-10} 碳环基任选被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个） R^3 所取代； R^3 独立地选自氢、卤素或任选取代的以下基团： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）可取代位点独立地被选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基所取代；

或者， R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 碳环基（优选为 C_{3-6} 碳环基；进一步优选 C_{3-5} 碳环基，例如，环丙基、环丁基、环戊基）；所述 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个） R^3 所取代； R^3 独立地选自氢、卤素或任选取代的以下基团： C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基；所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个）选自卤素、羟基、氨基、氰基的基团取代；

或者， R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个） R^3 所取代的以下基团：3 元碳环基、4 元碳环基、3 元/3 元螺碳环基、3 元/4 元螺碳环基、3 元/5 元螺碳环基、3 元/6 元螺碳环基；其中， R^3 独立地选自氢、氟、氯、溴、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、三氯甲基、二氯甲基、单氯甲基；

或者， R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起形成的碳环独立地选自 ，其中“~”端为连接 L_{5x} 的一端，“~”端为连接 L_{5y} 的一端；

或者， R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起形成的碳环独立地选自 ，其中“~”端为连接 L_{5x} 的一端，“~”端为连接 L_{5y} 的一端；

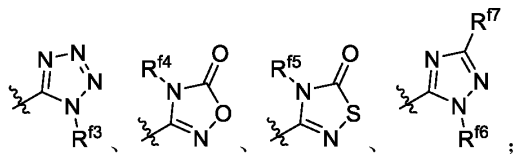
或者， R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起形成的碳环为 ，其中“~”端为连接 L_{5x} 的一端，“~”端为连接 L_{5y} 的一端。

在一些实施方案中，其中， R^f 独立地选自 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^f)(\text{R}^f)$ ；

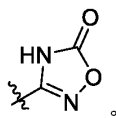
或者， R^f 独立地选自 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ ；

或者, R^f 独立地选自以下基团: $-\text{COOH}$ 。

在一些实施方案中, 其中, R^f 独立地选自



或者, R^f 独立地选自



在一些实施方案中, 其中, R^{f1} 、 R^{f2} 、 R^{f3} 、 R^{f4} 、 R^{f5} 、 R^{f6} 、 R^{f7} 分别独立地选自氢、氘, 或任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 碳环基、3-6 元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-6 元杂芳基; 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基的基团取代;

或者, R^{f1} 、 R^{f2} 、 R^{f3} 、 R^{f4} 、 R^{f5} 、 R^{f6} 、 R^{f7} 分别独立地选自氢、氘, 或任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 碳环基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基; 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基的基团取代;

或者, R^{f1} 、 R^{f2} 、 R^{f3} 、 R^{f4} 、 R^{f5} 、 R^{f6} 、 R^{f7} 分别独立地选自氢、氘, 或任选取代的以下基团: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 碳环基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基; 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基的基团取代;

或者, R^{f1} 、 R^{f2} 、 R^{f3} 、 R^{f4} 、 R^{f5} 、 R^{f6} 、 R^{f7} 分别独立地选自氢、氘, 或任选取代的以下基团: C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 碳环基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基; 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的基团取代。

在一些实施方案中, 其中, R^{f1} 、 R^{f2} 、 R^{f3} 、 R^{f4} 、 R^{f5} 、 R^{f6} 、 R^{f7} 分别独立地选自氢、氘、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、三氯甲基、二氯甲基、单氯甲基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基。

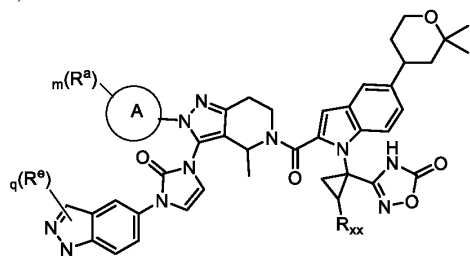
在一些实施方案中, 其中, R^{f1} 、 R^{f2} 、 R^{f3} 、 R^{f4} 、 R^{f5} 、 R^{f6} 、 R^{f7} 分别独立地选自氢。

在一些实施方案中, 所述化合物需具备以下条件:

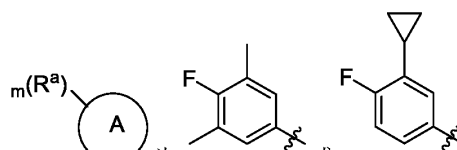
a) 环 C 不为 $^{++}$, 其中 “+” 端为连接 L_2 的一端, “++” 端为连接 L_3 的一端, “+++” 端为连接 L_{5x} 的一端; 和/或

b) L_4 不为 $^{##}$, 其中 “#” 端为连接环 B 的一端, “##” 端为连接环 E 的一端; 和/或

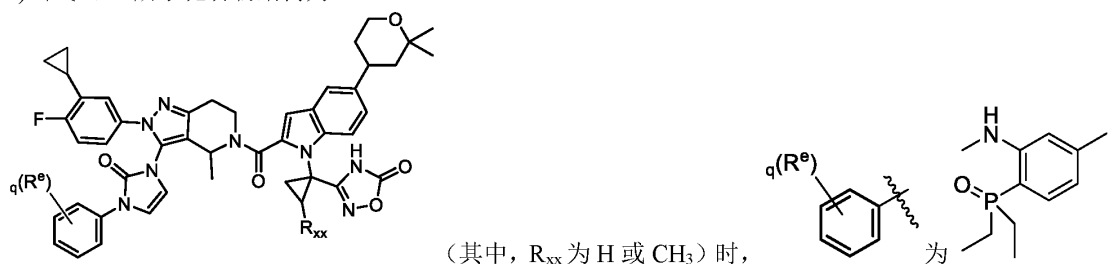
c) 当式 (I) 所示化合物结构为



(其中, R_{xx} 为 H 或 CH_3 , R^e 可以取代在双环体系的任意环上),


 为 或 时, R^e 选自卤素、任选取代的 C_{3-6} 环烷基; q 为 1 或 2; 所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个) 可取代位点独立地被 R^{e3} 所取代; R^{e3} 独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 OR^{e4} 、 $-SO_2(R^{e4})$ 、 $-C(O)R^{e4}$ 、 $-N(R^{e3})(R^{e4})$ 、 $-SO_2N(R^{e4})(R^{e5})$ 、 $-N(R^{e4})S(O)_2R^{e5}$ 、 $-P(O)(R^{e4})(R^{e5})$; R^{e4} 、 R^{e5} 分别独立地选自氢或任意取代的 C_{1-6} 烷基, 所述任选取代是指未被取代或被选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基中的一个或多个的取代基取代; 或者两个 R^e 与它们所连接的原子一起形成任选取代的 3-10 元杂环基 (优选为 3-10 元杂环烷基, 进一步优选为 5-7 元杂环烷基), 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-12 元杂芳基的基团所取代; 和/或

d) 当式 (I) 所示化合物结构为



在一些实施方案中, 其中, 环 A 选自苯基、3-6 元杂环基;

环 B 选自 8-9 元双环杂环基、8-9 元双环杂芳基;

环 C 选自 9 元双环杂芳基;

环 D 选自 6 元杂环基、6 元杂芳基;

环 E 选自 C_{6-8} 芳基、5-10 元杂芳基;

R^a 每次出现时独立地选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 $-C(O)N(R^{a1})(R^{a2})$ 、 $-N(R^{a1})C(O)(R^{a2})$ 、和任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基; 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 选自氢、卤素、羟基、氨基的取代基所取代;

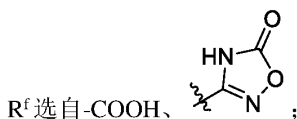
R^b 每次出现时独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基;

R^c 每次出现时独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基;

R^d 每次出现时独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、或任选取代的以下基团: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基; 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个) 选自氢、卤素、羟基、氨基的取代基所取代;

R^e 每次出现时独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 $-OR^{e1}$ 、 $-SO_2(R^{e1})$ 、 $-C(O)R^{e1}$ 、 $-N(R^{e1})(R^{e2})$ 、 $-SO_2N(R^{e1})(R^{e2})$ 、 $-N(R^{e1})SO_2(R^{e2})$ 、 $-P(O)(R^{e1})(R^{e2})$ 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、或任选取代的 C_{3-6} 环烷基; R^{e1} 、 R^{e2} 分别独立地选自氢、甲基、乙基; 所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个) 可取代位点独立地被 R^{e3} 所取代; R^{e3} 独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 $-R^{e4}$ 、 OR^{e4} 、 $-SO_2(R^{e4})$ 、 $-C(O)R^{e4}$ 、 $-N(R^{e4})(R^{e5})$ 、 $-SO_2N(R^{e4})(R^{e5})$ 、 $-N(R^{e4})SO_2(R^{e5})$ 、 $-P(O)(R^{e4})(R^{e5})$; R^{e4} 、 R^{e5} 分别独立地选自氢, 或被氢、卤素、羟基、氨基、氰基中的一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个) 任意取代的: C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基 (优选为 C_{3-5} 环烷基, 优选为 C_{3-4} 环烷基, 例如环丙基、环丁基);

R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起形成 C_{3-8} 碳环基; 所述 C_{3-8} 碳环基任选被一个或多个 R^3 所取代; R^3 独立地选自氢、卤素或任选取代的以下基团: C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基; 所述任选取代是指未被取代或被选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基中的一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个) 的基团所取代;



L₁ 选自键、-CH₂-;

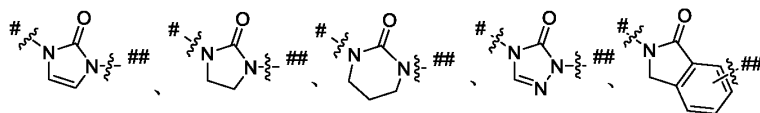
L₂ 选自键、-CH₂-、-C(O)-;

L₃ 选自键、-CH₂-、-C(O)-;

L_{5x}、L_{5y} 分别独立选自键;

m、n、o、p、q、r 各自独立地为 0、1、2、3;

L₄ 选自 -NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-NH-、-N(环丙基)C(O)NH-、-N(环丙基)C(O)N(环丙基)-、-N(甲基)C(O)NH-、-N(甲基)C(O)N(甲基)-、-NHC(S)NH-、-NH-



, 其中“#”端为连接环 B 的一端,

“##”端为连接环 E 的一端。

在一些实施方案中, 其中, 环 A 选自苯基、3-6 元杂环基;

环 B 选自 9 元并环杂环基、9 元双环杂芳基;

环 C 选自 9 元双环杂芳基;

环 D 选自 6 元杂环基、6 元杂芳基; 所述 6 元杂环基中的杂原子为 O, 杂原子数量为 1 个; 6 元杂芳基杂原子为 N, 杂原子数量为 1 个或 2 个;

环 E 选自苯基、5 元/6 元稠杂芳基、6 元/5 元稠杂芳基; 所述 5 元/6 元稠杂芳基或 6 元/5 元稠杂芳基中含有的杂原子为 N, 杂原子数量为 1 个、2 个或 3 个;

R^a 每次出现时独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、和任选取代的以下基团: C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₄ 环烷基、4-5 元杂环基; 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 选自氢、卤素、羟基、氨基的取代基所取代;

R^b 每次出现时独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₄ 烷基;

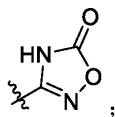
R^c 每次出现时独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₁₋₄ 烷基;

R^d 每次出现时独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、或任选取代的以下基团: C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基; 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个) 选自氢、卤素、羟基、氨基的取代基所取代;

R^e 每次出现时独立地选自卤素、-N(R^{e1})(R^{e2})、-P(O)(R^{e1})(R^{e2})、任选取代的 C₁₋₆ 烷基、或任选取代的 C₃₋₆ 环烷基; R^{e1}、R^{e2} 分别独立地选自氢、甲基、乙基; 所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个) 可取代位点独立地被 R^{e3} 所取代; R^{e3} 独立地选自氖、卤素、羟基、氨基、氰基、-R^{e4}、-OR^{e4}、-SO₂(R^{e4})、-C(O)R^{e4}、-N(R^{e4})(R^{e5})、-SO₂N(R^{e4})(R^{e5})、-N(R^{e4})SO₂(R^{e5})、-P(O)(R^{e4})R^{e5}; R^{e4}、R^{e5} 分别独立地选自氢或任选取代的: C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基 (优选为 C₃₋₅ 环烷基, 优选为 C₃₋₄ 环烷基, 例如环丙基、环丁基); 所述任选取代是指未被取代或被选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基中的一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个) 的取代基取代;



R¹ 和 R² 与它们所连接的原子一起形成的碳环独立地选自连接 L_{5x} 的一端, “~~”端为连接 L_{5y} 的一端;



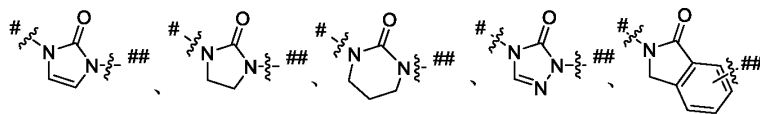
R^f 选自 -COOH、

L₁ 选自键、-CH₂-;

L₂ 选自键、-CH₂-、-C(O)-;

L₃ 选自键、-CH₂-、-C(O)-;

L₄ 选自 -NHC(O)NH-、-N(环丙基)C(O)NH-、-N(环丙基)C(O)N(环丙基)-、-N(甲基)C(O)NH-、-N(甲基)C(O)N(甲基)-、-NHC(S)NH-、-NH-



, 其中“#”端为连接环 B 的一端,

“##”端为连接环 E 的一端；

L_{5x} 、 L_{5y} 分别独立选自键；

m 、 n 、 o 、 p 、 q 、 r 各自独立地为 0、1、2、3。

在一些实施方案中，其中，环 A 选自苯基、3-6 元杂环基；

环 B 选自 9 元并环杂环基、9 元双环杂芳基；所述 9 元并环杂环基、9 元双环杂芳基中的杂原子选自 N，杂原子数量为 1、2 或 3 个；

环 C 选自 9 元双环杂芳基；所述 9 元双环杂芳基中的杂原子选自 N，杂原子数量为 1 个或 2 个；

环 D 选自四氢吡喃基、吡啶基；

环 E 选自苯基、吡唑基；

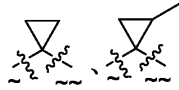
R^a 每次出现时独立地选自卤素、甲基、环丙基；

R^b 每次出现时独立地选自氟、氯、氧代基、甲基；

R^c 每次出现时独立地选自氟、氯、氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基；

R^d 每次出现时独立地选自任选取代的 C_{1-4} 烷基和任选取代的 C_{1-4} 烷氧基；所述 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基任选被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个）选自氢、卤素、羟基、氨基的取代基所取代；

R^e 独立地选自卤素、 $-N(R^{e1})(R^{e2})$ 、 $-P(O)(R^{e1})(R^{e2})$ 、任选取代的 C_{1-6} 烷基和任选取代的 C_{3-6} 环烷基； R^{e1} 、 R^{e2} 分别独立地选自氢、甲基、乙基；所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个）可取代位点独立地被 R^{e3} 所取代； R^{e3} 独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 $-R^{e4}$ 、 $-OR^{e4}$ 、 $-SO_2(R^{e4})$ 、 $-C(O)R^{e4}$ 、 $-N(R^{e3})(R^{e4})$ 、 $-SO_2N(R^{e4})(R^{e5})$ 、 $-N(R^{e4})SO_2(R^{e5})$ 、 $-P(O)(R^{e4})(R^{e5})$ ； R^{e4} 、 R^{e5} 分别独立地选自氢或任意取代的： C_{1-6} 烷基（优选为 C_{1-3} 烷基，例如，甲基、乙基）、 C_{3-6} 环烷基（优选为 C_{3-5} 环烷基，优选为 C_{3-4} 环烷基，例如环丙基、环丁基），所述任选取代是指未被取代或被选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基中的一个或多个的取代基取代；

R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起形成的碳环独立地选自 ，其中“~”端为连接 L_{5x} 的一端，“~~”端为连接 L_{5y} 的一端；

R^f 选自 $-COOH$ 、

L_1 选自键、 $-CH_2-$ ；

L_2 选自 $-C(O)-$ ；

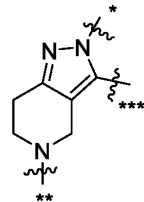
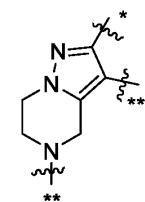
L_3 选自键；

L_4 选自 $-NHC(O)NH-$ 、

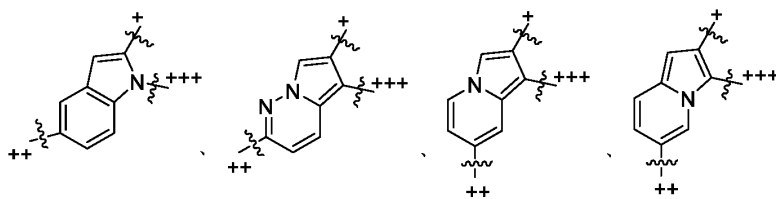
L_{5x} 、 L_{5y} 分别独立选自键；

m 、 n 、 o 、 p 、 q 、 r 各自独立地为 0、1、2。

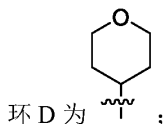
在一些实施方案中，其中，环 A 选自苯基；

环 B 选自 、，其中“*”端为连接 L_1 的一端，“**”端为连接 L_2 的一端，“***”端为连接 L_4 的一端；

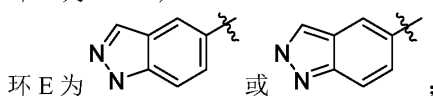
环 C 选自以下基团：



，其中“+”端为连接 L_2 的一端，“++”端为连接 L_3 的一端，“+++”端为连接 L_{5x} 的一端；



环 D 为



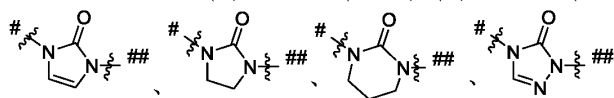
环 E 为

L_1 选自键；

L_2 选自 $-C(O)-$ ；

L_3 选自键；

L_4 选自 $-NHC(O)NH-$ 、 $-N(\text{甲基})C(O)NH-$ 、 $-N(\text{环丙基})C(O)NH-$ 、 $-N(\text{环丙基})C(O)N(\text{环丙基})-$ 、



，其中“#”端为连接环 B 的一端，“##”端为连接环 E 的一端；

L_{5x} 、 L_{5y} 分别独立选自键；

R^a 每次出现时独立地选自卤素、甲基、 C_{3-5} 环烷基- $(CH_2)_w-$ ；

R^b 每次出现时独立地选自氟、氯、氧代基、甲基；

R^c 每次出现时独立地选自氢、氟、氯、氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基；

R^d 每次出现时独立地选自任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{1-3} 烷氧基；所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个）选自氢、氘、卤素、羟基、氨基的取代基所取代；

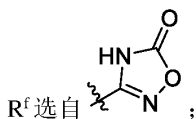
R^e 在每次出现时各自独立地选自氟、或任选取代的以下基团： C_{1-3} 烷基（例如，甲基、乙基）、 C_{3-5} 环

烷基（例如，环丙基、环丁基、环戊基）、 C_{3-5} 环烷基- $(CH_2)_w-$ ；条件是，当 L_4 为  时， R^a 或环 E 上的取代基（或 R^e ）中至少 1 个（例如，1 个或 2 个）为 C_{3-5} 环烷基- $(CH_2)_w-$ ；

或者，两个 R^e （优选地，两个邻近的 R^e ；进一步优选地，两个位于不同环上且邻近的 R^e ）与其各自所连接的原子一起形成任选取代的 5-7 元杂环基（例如，5 元、6 元或 7 元杂环基），所述杂环基含有 1-3（例如 1、2 或 3）个各自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子；所述任选取代是指被取代基团上的氢未被取代或被取代基团的一个或多个可取代位点独立地被 R^{e3} 所取代；



R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起形成的碳环独立地选自 ，其中“~”端为连接 L_{5x} 的一端，“~~”端为连接 L_{5y} 的一端；



R^f 选自

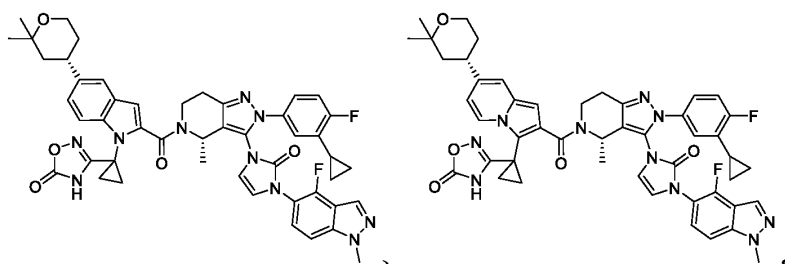
m 为 2 或 3；q 为 1、2 或 3；

n、o、p 各自独立地为 0、1、2；

w 为 0、1 或 2；

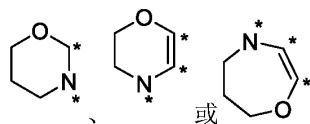
所述 R^{e3} 如式 (I) 化合物所定义；

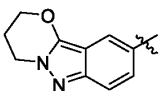
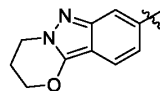
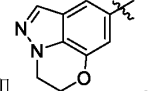
条件是，不包含以下化合物：



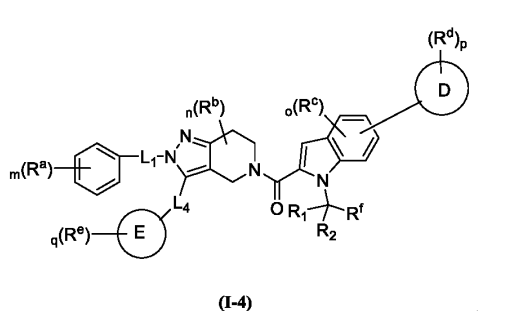
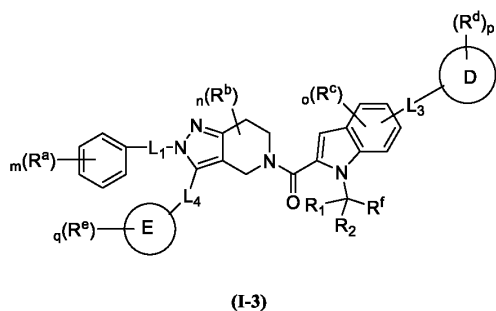
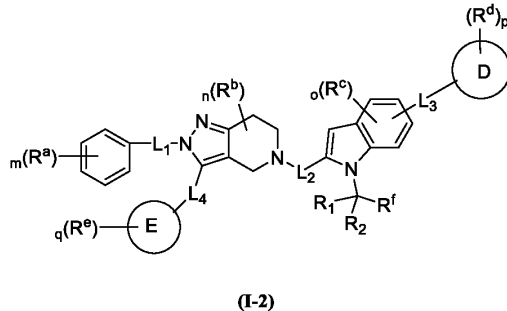
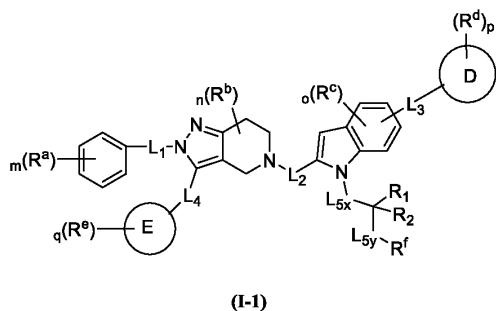
在一些实施方案中，两个 R^e （优选地，两个邻近的 R^e ；进一步优选地，两个位于不同环上且邻近的 R^e ）与其各自所连接的原子一起形成任选取代的 6-7 元杂环基，所述杂环基（优选为杂环烷基）含有 1-3（例如 1、2 或 3）个各自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子；优选地，所述 6-7 元杂环基与环 E 形成并合三元环（即杂环基与环 E 共用 1 个化学键（即共用 2 个相邻的原子）或 2 个相邻的化学键（即共用 3 个相邻

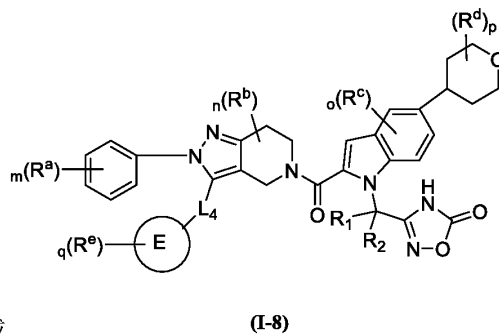
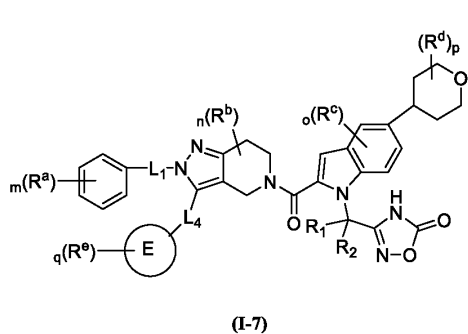
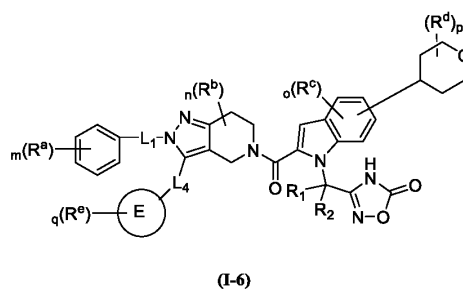
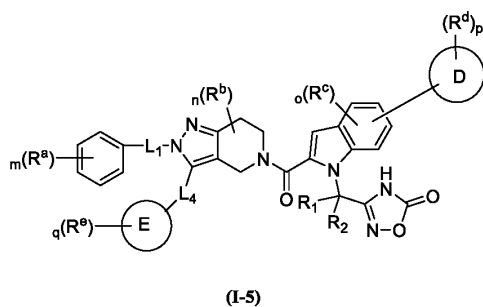
的原子）；优选地，所述 6-7 元杂环基选自 、 和 ；优选地，所述 6-7 元杂环基选自



或 ，其中*表示与环 E 共用的原子；优选地，所述 6-7 元杂环基与环 E 形成的并合三元环选自 、 和 。

在一些实施方案中，其中，所述式 (I) 所示化合物，其为下式所示的化合物：

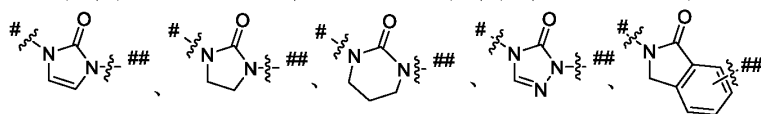




或

环 D、环 E、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^1 、 R^2 、 L^1 、 L^4 、 m 、 n 、 o 、 p 、 q 如式 (I) 化合物所定义。

在一些实施方案中， L^4 为 $-NHC(O)NH-$ 、 $-N(\text{环丙基})C(O)NH-$ 、 $-N(\text{环丙基})C(O)N(\text{环丙基})-$ 、 $-N(\text{甲基})C(O)NH-$ 、 $-N(\text{甲基})C(O)N(\text{甲基})-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NH-$ 、



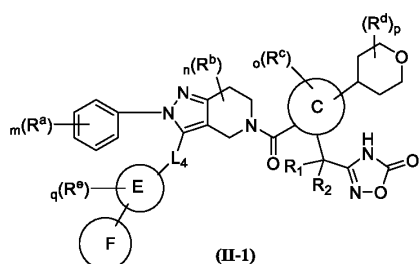
，其中“#”端为连接环 B 的一端，

“##”端为连接环 E 的一端；当 L^4 为

时， R^e 选自卤素、任选取代的 C_{3-6} 环烷基； q 为 1 或 2；所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个）可取代位点独立地被 R^{e3} 所取代；

R^{e3} 独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 OR^{e4} 、 $-SO_2(R^{e4})$ 、 $-C(O)R^{e4}$ 、 $-N(R^{e3})(R^{e4})$ 、 $-SO_2N(R^{e4})(R^{e5})$ 、 $-N(R^{e4})SO_2(R^{e5})$ 、 $-P(O)(R^{e4})(R^{e5})$ ； R^{e4} 、 R^{e5} 分别独立地选自氢或任意取代的 C_{1-6} 烷基，所述任选取代是指未被取代或被选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基中的一个或多个的取代基取代；或者两个 R^e 与它们所连接的原子一起形成任选取代的 3-10 元杂环基（优选为 3-10 元杂环烷基，进一步优选为 5-7 元杂环烷基），所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-12 元杂芳基的基团所取代。

在一些实施方案中，其中，所述式 (I) 所示化合物，其为下式所示的化合物：

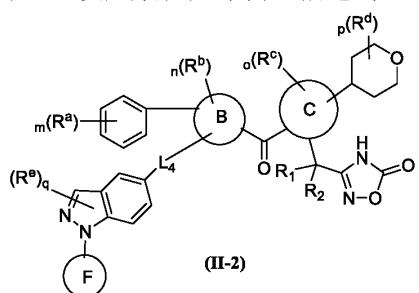


环 C、环 E、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^1 、 R^2 、 L^1 、 L^4 、 m 、 n 、 o 、 p 、 q 如式 (I)、式 (II) 或式 (I-1) ~ 式 (I-8) 化合物所定义；

其中，环 F 为 C_{3-6} 环烷基。

在一些实施方案中，环 F 为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；优选地，环 F 为环丙基。

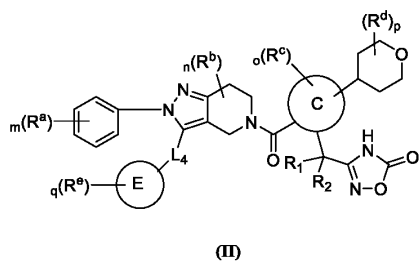
在一些实施方案中，其中，所述式 (I) 所示化合物，其为下式所示的化合物：



环 C、环 B、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^1 、 R^2 、 L^1 、 L^4 、 m 、 n 、 o 、 p 、 q 如式 (I)、式 (II) 或式 (I-1) ~ 式 (I-8) 化合物所定义；其中，环 F 为 C_{3-6} 环烷基。

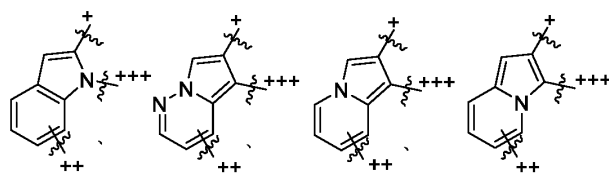
在一些实施方案中，环 F 为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；优选地，环 F 为环丙基。

在一些实施方案中，其中，所述式 (I) 所示化合物，其为下式所示的化合物：

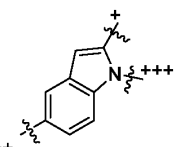


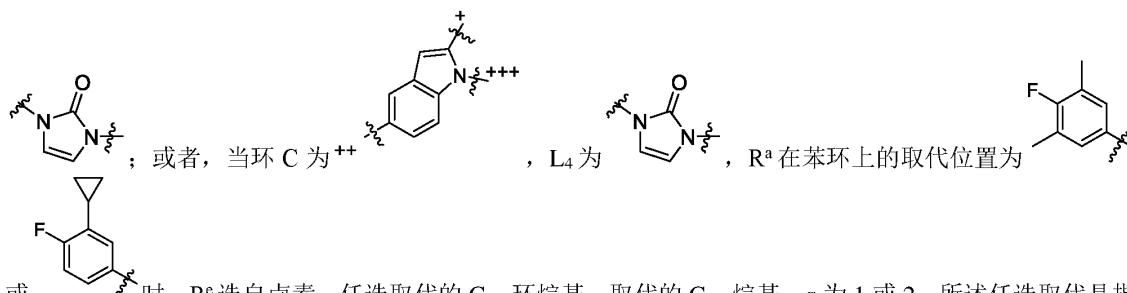
环 C、环 E、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^1 、 R^2 、 L^1 、 L^4 、 m 、 n 、 o 、 p 、 q 如式 (I)、式 (I-1) ~ 式 (I-8) 化合物所定义。

在一些实施方案中，所述式 (II) 所示的化合物，其中，环 C 选自以下基团：



，其中“+”端为连接 $-C(=O)-$ 的一端，“++”端为

连接四氢吡喃的一端，“+++”端为连接  的一端；条件是，当环 C 为 $^{++}$ ， L^4 不为

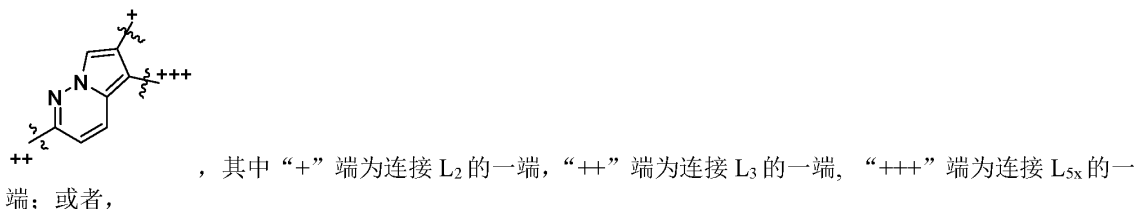


或 $^{++}$ 时, R^e 选自卤素、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、取代的 C_{1-3} 烷基, q 为 1 或 2; 所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个) 可取代位点独立地被 R^{e3} 所取代, 所述取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个) 可取代位点独立地被 R^{e3} 所取代;

R^{e3} 独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 $-R^{e4}$ 、 $-OR^{e4}$ 、 $-SO_2(R^{e4})$ 、 $-C(O)R^{e4}$ 、 $-N(R^{e3})(R^{e4})$ 、 $-SO_2N(R^{e4})(R^{e5})$ 、 $-N(R^{e4})SO_2(R^{e5})$ 、 $-P(O)(R^{e4})(R^{e5})$; R^{e4} 、 R^{e5} 分别独立地选自氢或任意取代的: C_{1-6} 烷基 (优选 C_{1-3} 烷基, 例如甲基、乙基) 或 C_{3-6} 环烷基 (优选 C_{3-5} 环烷基, 例如环丙基、环丁基、环戊基), 所述任选取代是指未被取代或被选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基中的一个或多个的取代基取代;

或者两个 R^e 与它们所连接的原子一起形成任选取代的 3-10 元杂环基 (优选为 5-7 元杂环基, 例如 5 元杂环基、6 元杂环基、7 元杂环基; 进一步优选为 5-7 元杂环烷基, 例如, 5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、7 元杂环烷基), 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基 (优选为 C_{1-3} 烷基, 例如, 甲基、乙基)、 C_{1-6} 烷氧基 (优选为 C_{1-3} 烷氧基, 例如, 甲氧基、乙氧基)、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-12 元杂芳基的基团所取代; 优选地, 所述杂环基或杂环烷基中的杂原子独立地选自 N、O 或 S, 杂原子个数为 1、2、3 或 4 个。

在一些实施方案中, 环 C 选自以下基团:



环 C 选自以下基团:

“++” 端为连接 L_3 的一端, “+++” 端为连接 L_{5x} 的一端。

在一些实施方案中, 如前所述式 (I)、式 (I-1) ~ (I-8)、式 (II)、式 (II-1) 或式 (II-2) 所示的化合物, 其中,

环 E 选自苯基、呋唑基;

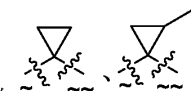
R^a 每次出现时独立地选自卤素、甲基、环丙基;

R^b 每次出现时独立地选自氟、氯、氧代基、甲基;

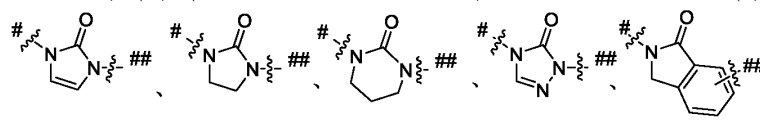
R^c 每次出现时独立地选自氟、氯、氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基;

R^d 每次出现时独立地选自 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基; 所述 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基任选被一个或多个 (例

如, 2 个、3 个、4 个、5 个) 选自氢、卤素、羟基、氨基的取代基所取代;

R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起形成的碳环独立地选自 , 其中“~”端为连接 L_{5x} 的一端, “~”端为连接 L_{5y} 的一端;

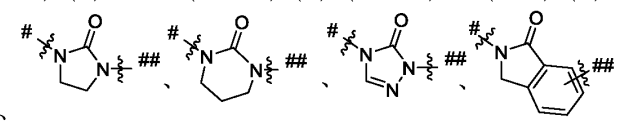
L_4 选自 -NHC(O)NH-、-N(环丙基)C(O)NH-、-N(环丙基)C(O)N(环丙基)-、-N(甲基)C(O)NH-、-N(甲基)C(O)N(甲基)-、-NHC(S)NH-、-NH-、

, 其中“#”端为连接环 B 的一端,

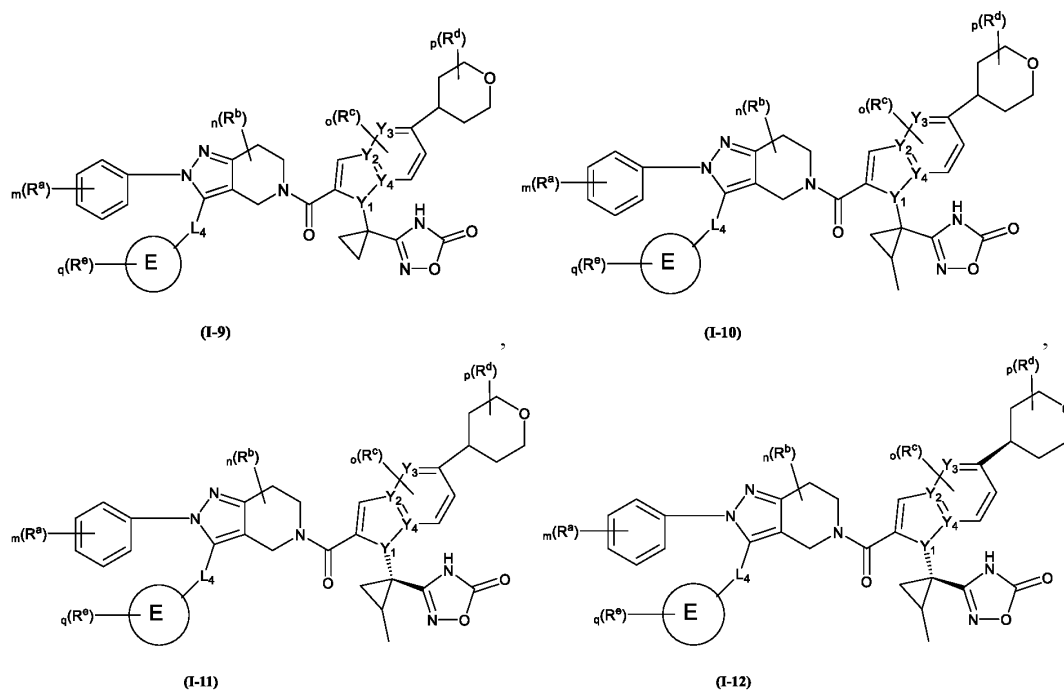
“##”端为连接环 E 的一端;

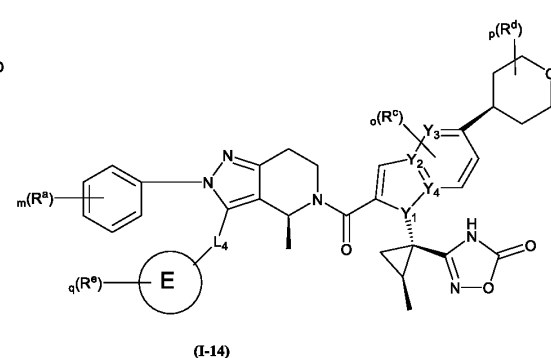
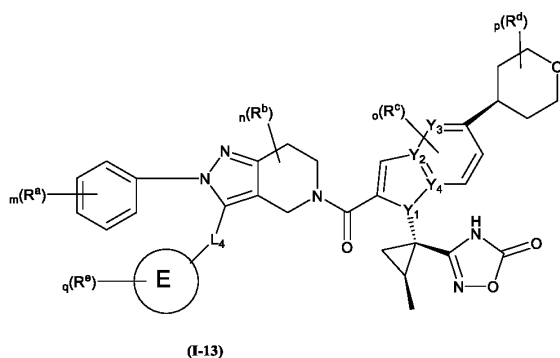
m、n、o、p、q、r 各自独立地为 0、1、2。

在一些实施方案中, 所述如前所述式 (I)、式 (I-1) ~ (I-8) 或式 (II) 所示的化合物, 其中, L_4 选自 -NHC(O)NH-、-N(环丙基)C(O)NH-、-N(环丙基)C(O)N(环丙基)-、-N(甲基)C(O)NH-、-N(甲基)C(O)N(甲基)-、

, 其中“#”端为连接环 B 的一端, “##”端为连接环 E 的一端。

在一些实施方案中, 其中, 如前所述式 (I)、式 (I-1) ~ (I-8) 或式 (II) 所示的化合物, 其为下式所示的化合物:



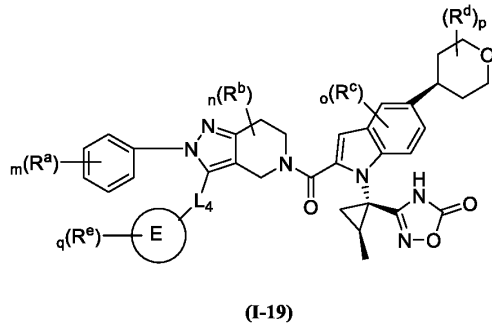
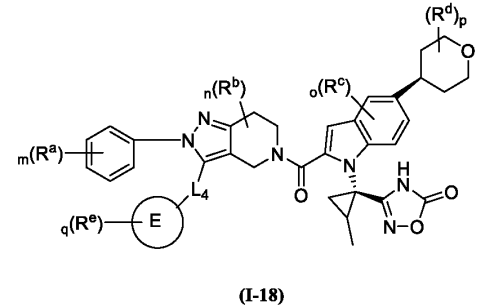
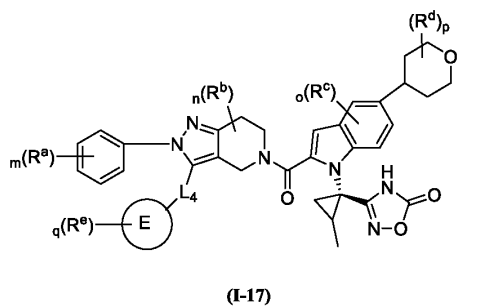
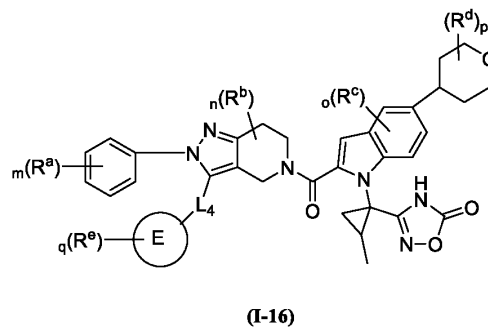
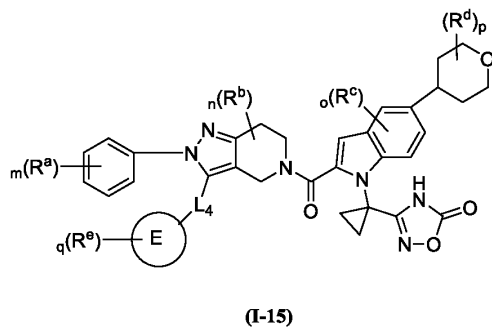


或,

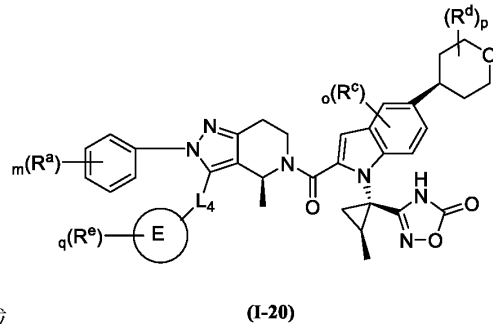
其中, Y_1 为 N, Y_2 和 Y_3 均为 C, Y_4 为 C 或 CH; 或者, Y_1 为 C, Y_2 为 N, Y_3 为 C 或 CH, Y_4 为 C; 或者, Y_1 为 C, Y_2 为 C, Y_3 为 C 或 CH, Y_4 为 N; 或者, Y_1 为 C, Y_2 为 N, Y_3 为 N, Y_4 为 C;

环 E、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^1 、 R^2 、 L^1 、 L^4 、m、n、o、p、q 如式 (I)、式 (I-1) ~ 式 (I-8) 或式 (II) 化合物所定义。

在一些实施方案中, 其中, 如前所述式 (I)、式 (I-1) ~ (I-8) 或式 (II) 所示的化合物, 其为下式所示的化合物:



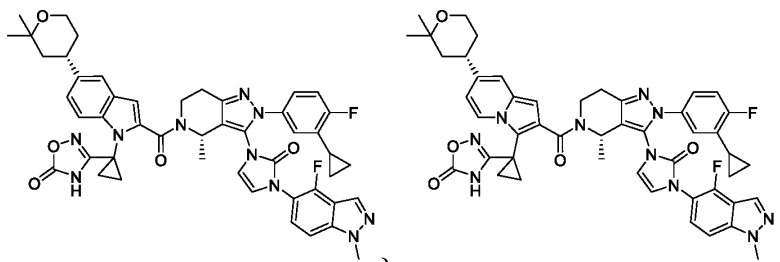
或



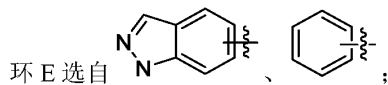
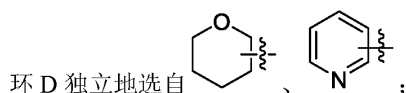
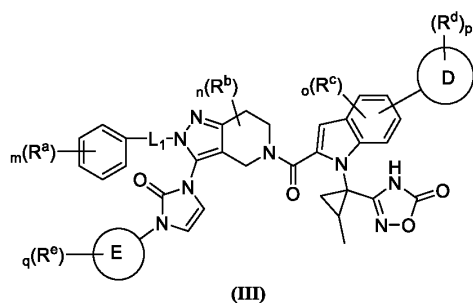
其中, 环 E、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^1 、 R^2 、 L^1 、 L^4 、m、n、o、p、q 如式 (I)、式 (I-1) ~ 式 (I-8) 或式

(II) 化合物所定义。

在一些实施方案中, 条件是, 不包含以下化合物:



在一些实施方案中, 其中, 所述式 (I)、式 (II) 或式 (I-1) ~ 式 (I-8) 所示化合物, 其为式 (III) 所示的化合物:



R^a 选自氟、甲基、环丙基;

R^b 选自甲基;

R^c 选自氟、氯;

R^d 选自甲基、甲氧基、乙氧基;

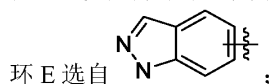
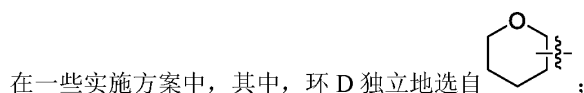
R^e 选自卤素、 $-N(R^{e1})(R^{e2})$ 、 $-P(O)(R^{e1})(R^{e2})$ 、或任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基 (优选为 C_{1-3} 烷基, 例如, 甲基、乙基)、 C_{3-6} 环烷基 (优选为 C_{3-5} 环烷基, 例如, 环丙基、环丁基); R^{e1} 、 R^{e2} 分别独立地选自氢、甲基、乙基; 所述任选取代是指被取代基团上的氢未取代或被取代基团的一个或多个可取代位点独立地被 R^{e3} 所取代; R^{e3} 独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、氧基、 $-R^{e4}$ 、 $-OR^{e4}$ 、 $-SO_2(R^{e4})$ 、 $-C(O)R^{e4}$ 、 $-N(R^{e4})(R^{e5})$ 、 $-SO_2N(R^{e4})(R^{e5})$ 、 $-N(R^{e4})SO_2(R^{e5})$ 、 $-P(O)(R^{e4})R^{e5}$; R^{e4} 、 R^{e5} 分别独立地选自氢或被氢、卤素、羟基、氨基、氧基中的一个或多个任意取代的: C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 元环烷基;

或者, 两个 R^e 与它们所连接的原子一起形成任选取代的 5-7 元杂环基, 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个或 4 个) 选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氧基、氧代基、甲基、乙基、甲氧基、环丙基的基团所取代;

L_1 独立地选自键;

m 、 n 、 o 、 p 、 q 、 r 各自独立地为 0、1、2、3。

在一些实施方案中, R^e 为环丙基、环丁基、环戊基或环己基; 优选地, R^e 为环丙基。



R^a 选自氟、甲基、环丙基;

R^b 选自甲基;

R^c 选自 H;

R^d 选自甲基;

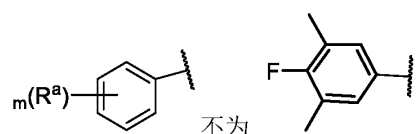
R^e 选自卤素、或任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基 (优选为 C_{1-3} 烷基, 例如, 甲基、乙基)、 C_{3-6} 环烷基 (优选为 C_{3-5} 环烷基, 例如, 环丙基、环丁基); 所述任选取代是指被取代基团上的氢未取代或被取代基团的一个或多个可取代位点独立地被 R^{e3} 所取代。 R^{e3} 独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 $-R^{e4}$ 、 $-OR^{e4}$ 、 $-SO_2(R^{e4})$ 、 $-C(O)R^{e4}$ 、 $-N(R^{e4})(R^{e5})$ 、 $-SO_2N(R^{e4})(R^{e5})$ 、 $-N(R^{e4})SO_2(R^{e5})$ 、 $-P(O)(R^{e4})R^{e5}$; R^{e4} 、 R^{e5} 分别独立地选自氢或被氢、卤素、羟基、氨基、氰基中的一个或多个任意取代的: C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 元环烷基;

或者, 两个 R^e 与它们所连接的原子一起形成任选取代的 5-7 元杂环基, 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个或 4 个) 选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、甲基、乙基、甲氧基、环丙基的基团所取代;

L_1 独立地选自键;

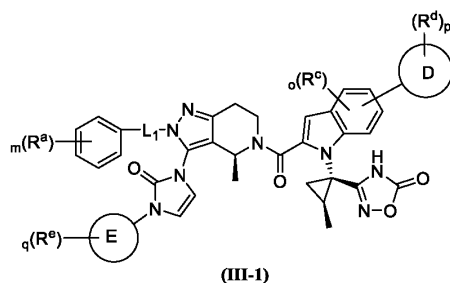
m、n、o、p、q、r 各自独立地为 0、1、2、3;

条件是, 当 q 为 2, R^e 分别为 F 和甲基, m 为 3 时,



不为

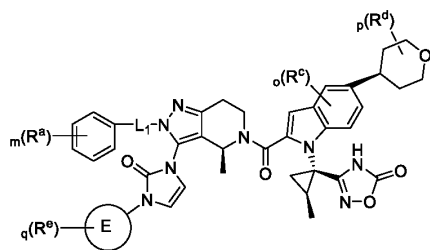
在一些实施方案中, 所述式 (III) 所示的化合物, 其为式 (III-1) 所示的化合物:



(III-1)

其中, 环 E、环 D、 R^a 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 L^1 、m、o、p、q 如式 (III) 化合物所定义。

在一些实施方案中, 所述式 (III) 所示的化合物, 其为式 (III-2) 所示的化合物:



(III-2)

其中, 环 E、 R^a 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 L^1 、m、o、p、q 如式 (III) 化合物所定义。

在一些实施方案中, 在前述化合物 (式 I、式 I-1、式 I-2、式 I-3、式 I-4、式 I-5、式 I-6、式 I-7、式 I-8、式 I-9、式 I-10、式 I-11、式 I-12、式 I-13、式 I-14、式 I-15、式 I-16、式 I-17、式 I-18、式 I-19、式

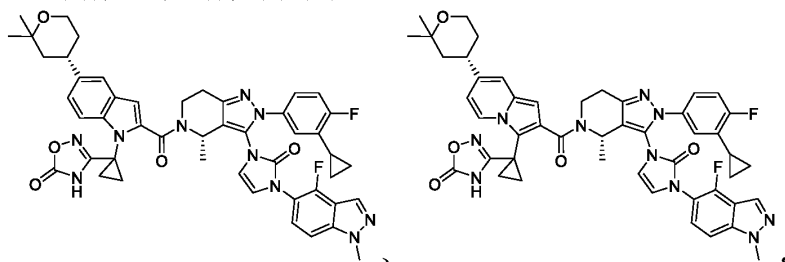
I-20、式 II、式 II-1、式 II-2、式 III、式 III-1、式 III-2) 中, 条件是, 当 L_4 为  时, R^a 或环 E 上的取代基 (或 R^e) 中至少 1 个 (例如, 1 个或 2 个) 为环丙基、环丁基、环戊基、环丙基-亚甲基、环丙基-亚乙基、环丁基-亚甲基、环丁基-亚乙基、环戊基-亚甲基或环戊基-亚乙基; 或者, 当 R^a 和环 E 上的取代基 (或 R^e) 均不为环丙基、环丁基、环戊基、环丙基-亚甲基、环丙基-亚乙基、环丁基-亚甲基、环丁基-亚乙基、环戊基-亚甲基或环戊基-亚乙基时, 两个 R^e (优选地, 两个位于不同环上的 R^e) 与其各自所连接的原子一起形成任选取代的 5-7 元杂环基, 所述杂环基 (优选为杂环烷基) 含有 1-3 (例如 1、2 或 3) 个各自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子;

所述任选取代是指被取代基团上的氢未取代或被取代基团的一个或多个可取代位点独立地被 R^{e3} 所

取代；所述 R^{e3} 如式 (I) 化合物所定义；

优选地，所述 C_{3-5} 环烷基选自环丙基、环丁基和环戊基；进一步优选为环丙基；

条件是，不包含以下化合物：

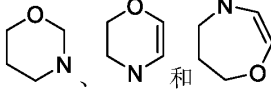


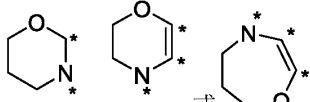
在一些实施方案中，在前述化合物（式 I、式 I-1、式 I-2、式 I-3、式 I-4、式 I-5、式 I-6、式 I-7、式 I-8、式 I-9、式 I-10、式 I-11、式 I-12、式 I-13、式 I-14、式 I-15、式 I-16、式 I-17、式 I-18、式 I-19、式 I-20、式 II、式 II-1、式 II-2、式 III、式 III-1、式 III-2）中，条件是， R^a 或环 E 上的取代基（或 R^e ）中至少 1 个（例如，1 个或 2 个）为环丙基、环丁基、环戊基、环丙基-亚甲基、环丙基-亚乙基、环丁基-亚甲基、环丁基-亚乙基、环戊基-亚甲基或环戊基-亚乙基；或者，当 R^a 和环 E 上的取代基（或 R^e ）均不为环丙基、环丁基、环戊基、环丙基-亚甲基、环丙基-亚乙基、环丁基-亚甲基、环丁基-亚乙基、环戊基-亚甲基或环戊基-亚乙基时，两个 R^e （优选地，两个位于不同环上的 R^e ）与其各自所连接的原子一起形成任选取代的 5-7 元杂环基，所述杂环基（优选为杂环烷基）含有 1-3（例如 1、2 或 3）个各自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子；

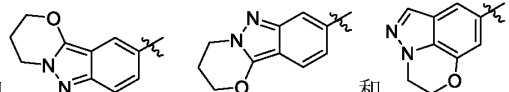
所述任选取代是指被取代基团上的氢未取代或被取代基团的一个或多个可取代位点独立地被 R^{e3} 所取代；所述 R^{e3} 如式 (I) 化合物所定义；

优选地，所述 C_{3-5} 环烷基选自环丙基、环丁基和环戊基；进一步优选为环丙基。

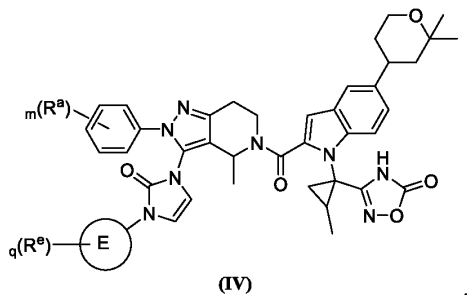
在一些实施方案中，两个 R^e （优选地，两个邻近的 R^e ；进一步优选地，两个位于不同环上且邻近的 R^e ）与其各自所连接的原子一起形成任选取代的 6-7 元杂环基，所述杂环基（优选为杂环烷基）含有 1-3（例如 1、2 或 3）个各自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子；优选地，所述 6-7 元杂环基与环 E 形成并合三元环（即杂环基与环 E 共用 1 个化学键（即共用 2 个相邻的原子）或 2 个相邻的化学键（即共用 3

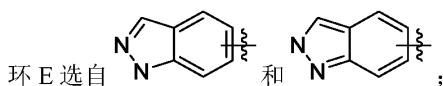
个相邻的原子））；优选地，所述 6-7 元杂环基选自 ；优选地，所述 6-7 元杂

环基选自 ，其中*表示与环 E 共用的原子；优选地，所述 6-7 元杂环基与环

E 形成的并合三元环选自 。

在一些实施方案中，其中，所述式 (I)、式 (II) 或式 (I-1) ~ 式 (I-8) 所示化合物，其为式 (IV) 所示的化合物：





R^a在每次出现时各自独立地选自氟、甲基和C₃₋₅环烷基;

m 为 2 或 3;

q 为 2 或 3;

R^e 在每次出现时各自独立地选自氟、或任选取代的以下基团： C_{1-3} 烷基（例如，甲基、乙基）、 C_{3-5} 环烷基；条件是， R^a 或 R^e 中至少 1 个（例如，1 个或 2 个）为环丙基、环丁基、环戊基、环丙基-亚甲基、环丙基-亚乙基、环丁基-亚甲基、环丁基-亚乙基、环戊基-亚甲基或环戊基-亚乙基；

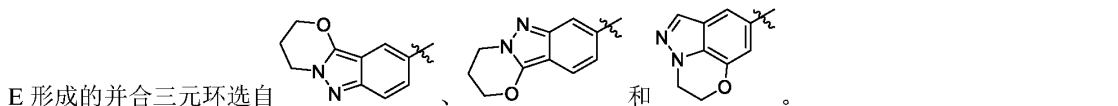
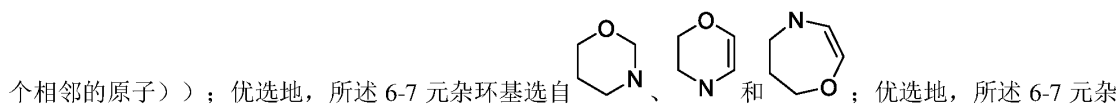
或者，两个 R^e（优选地，两个邻近的 R^e；进一步优选地，两个位于不同环上且邻近的 R^e）与其各自所连接的原子一起形成任选取代的 5-7 元杂环基，所述杂环基含有 1-3（例如 1、2 或 3）个各自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子；

所述任选取代是指被取代基团上的氢未被取代或被取代基团的一个或多个可取代位点独立地被 R^{e3} 所取代:

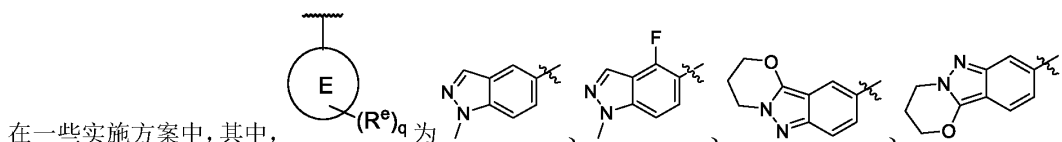
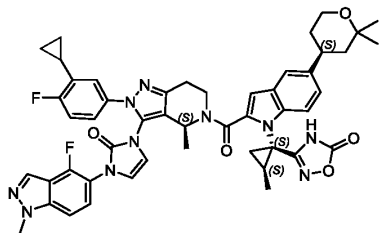
R^{e3} 独立地选自氘、卤素（例如，氟、氯）、羟基、氨基、氧代基、氰基、 $-R^{e4}$ 、 $-OR^{e4}$ 、 $-S(O)_2R^{e4}$ 、 $-C(O)R^{e4}$ 、 $-N(R^{e4})(R^{e5})$ 、 $-S(O)_2N(R^{e4})(R^{e5})$ 、 $-N(R^{e4})S(O)_2R^{e5}$ 、 $-P(O)(R^{e4})R^{e5}$ ； R^{e4} 、 R^{e5} 分别独立地选自氢或被氢、氘、卤素（例如，氟或氯）、羟基、氨基、氰基、氧代基、甲氧基中的一个或多个（例如，2 或 3 个）任意取代的： C_{1-3} 烷基（例如，甲基、乙基、丙基）或 C_{3-6} 元环烷基（优选为 3-5 元环烷基，例如，环丙基、环丁基、环戊基）；

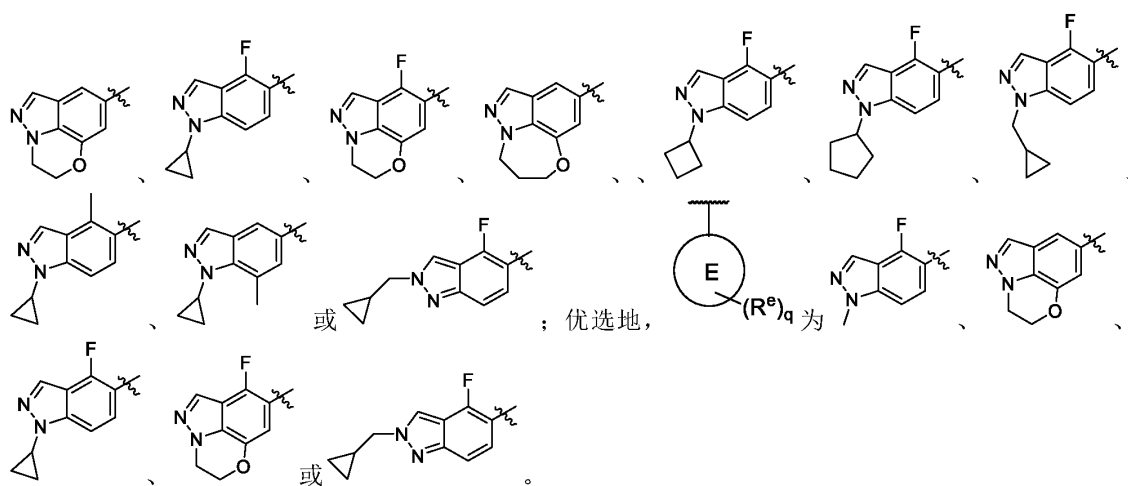
优选地, 所述 C₃₋₅ 环烷基选自环丙基、环丁基和环戊基; 进一步优选为环丙基。

在一些实施方案中，两个 R^e（优选地，两个邻近的 R^e；进一步优选地，两个位于不同环上且邻近的 R^e）与其各自所连接的原子一起形成任选取代的 6-7 元杂环基，所述杂环基（优选为杂环烷基）含有 1-3（例如 1、2 或 3）个各自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子；优选地，所述 6-7 元杂环基与环 E 形成并合三元环（即杂环基与环 E 共用 1 个化学键（即共用 2 个相邻的原子）或 2 个相邻的化学键（即共用 3

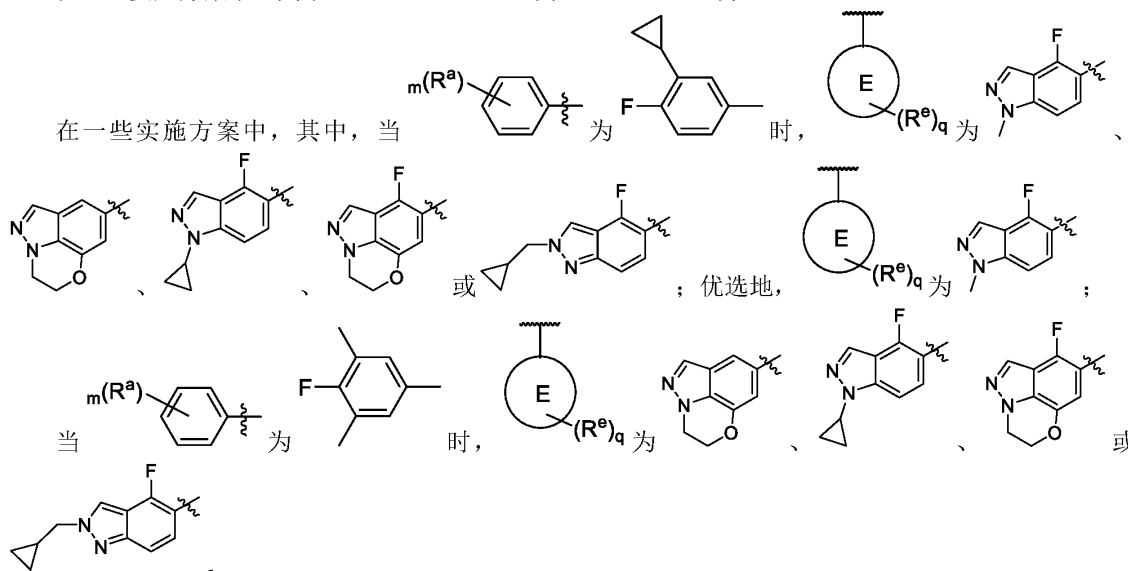


在一些实施方案中，条件是，不包含以下化合物：

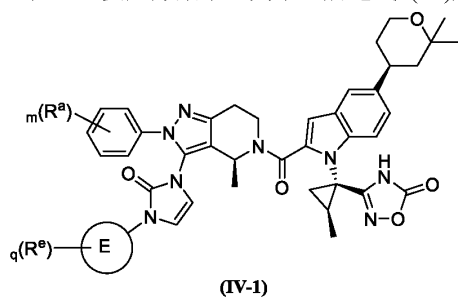




在一些实施方案中, 其中, 当

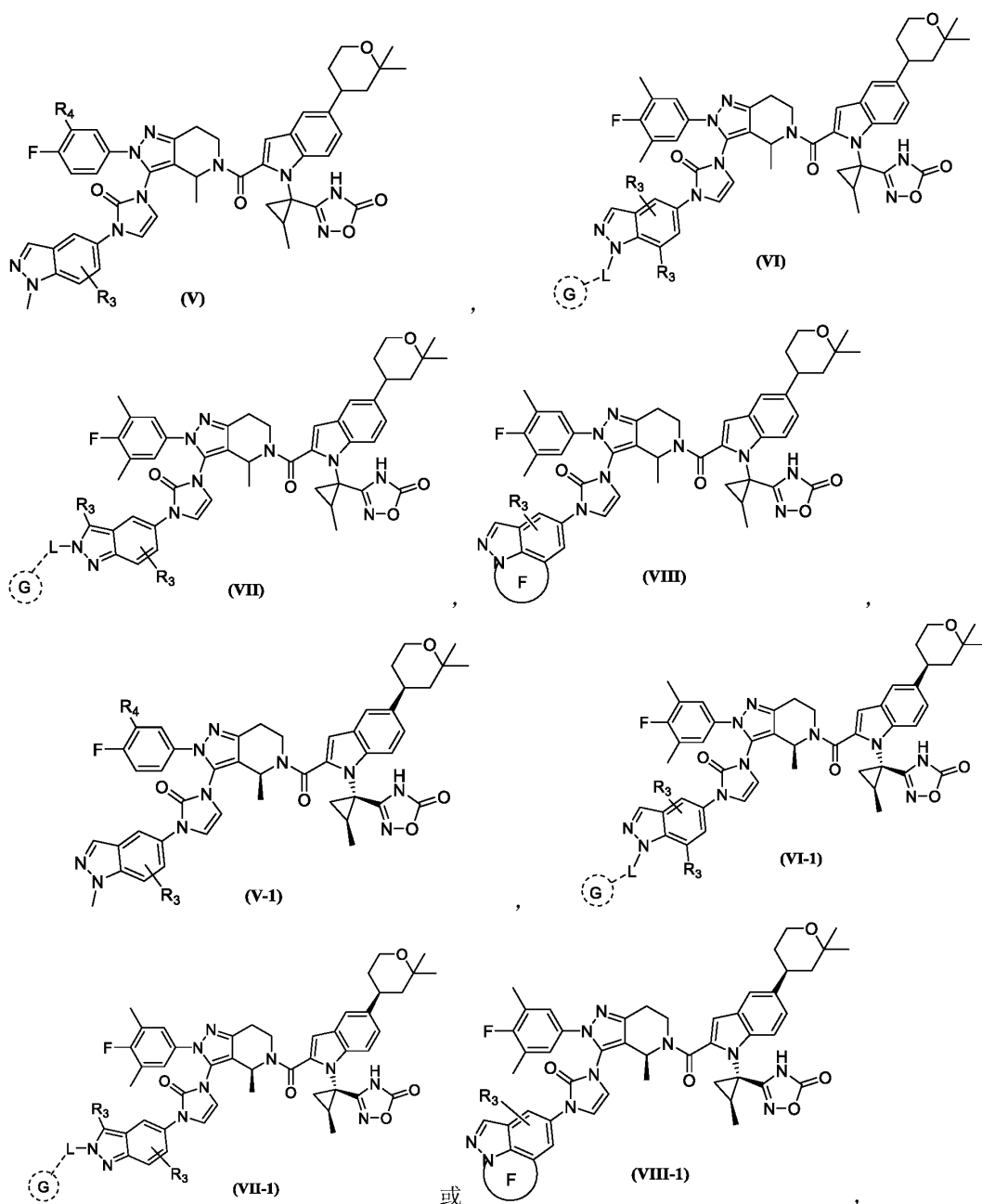


在一些实施方案中, 其中, 所述式 (IV)所示的化合物, 其为式 (IV-1)所示的化合物:



其中, 环 E、m、q、R^a、R^e 的定义同式(IV)所示的化合物所述。

在一些实施方案中, 其中, 所述式 (I)、式 (II) 或式 (I-1)~式 (I-8) 所示化合物, 其为式(V)~(VIII) 所示的化合物:



其中，---表示该键存在或不存在；

G表示环 G 存在或不存在；当环 G 存在时，环 G 为 C₃₋₅ 环烷基（例如，环丙基、环丁基、环戊基；优选为环丙基）；

L 为键、C₁₋₃ 亚烷基（例如，亚甲基、亚乙基、亚丙基；优选为亚甲基）或 C₁₋₃ 烷基（例如，甲基、乙基、丙基；优选为甲基）；

或者，L 与其邻近的 R₃ 环形成任选取代的 5-7 元杂环基，所述杂环基含有 1-3（例如 1、2 或 3）个各自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子，此时，环 G 不存在；

R₃ 选自 H、F 或甲基；

R₄ 选自选自 C₃₋₅ 环烷基（例如，环丙基、环丁基、环戊基；优选为环丙基）；

环 F 为任选取代的 5-7 元杂环基，所述杂环基含有 1-3（例如 1、2 或 3）个各自独立地选自 N、O 或

S 的杂原子；

所述任选取代是指被取代基团上的氢未被取代或被取代基团的一个或多个可取代位点独立地被 R^{e3} 所取代； R^{e3} 独立地选自氘、卤素（例如，氟、氯）、氧代基、羟基、氨基、氰基、 $-R^{e4}$ 、 $-OR^{e4}$ 、 $-SO_2(R^{e4})$ 、 $-C(O)R^{e4}$ 、 $-N(R^{e4})(R^{e5})$ 、 $-SO_2N(R^{e4})(R^{e5})$ 、 $-N(R^{e4})SO_2(R^{e5})$ 、 $-P(O)(R^{e4})R^{e5}$ ； R^{e4} 、 R^{e5} 分别独立地选自氢或被氢、卤素（例如，氟或氯）、羟基、氨基、氰基、氧代基、甲氧基中的一个或多个（例如，2 或 3 个）任意取代的： C_{1-3} 烷基（例如，甲基、乙基、丙基）或 C_{3-6} 元环烷基（优选为 3-5 元环烷基，例如，环丙基、环丁基、环戊基）。

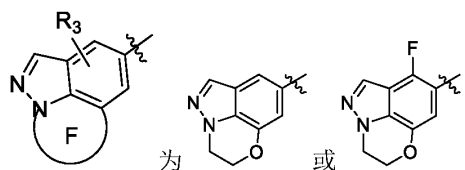
在一些实施方案中，所述 L 与其邻近的 R_3 环合形成任选取代的 6-7 元杂环基，所述杂环基含有 1-3

（例如 1、2 或 3）个各自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子；优选地，所述 6-7 元杂环基选自 、 或 ；优选地，所述 6-7 元杂环基选自 、 或 ，其中*表示共用的原子。

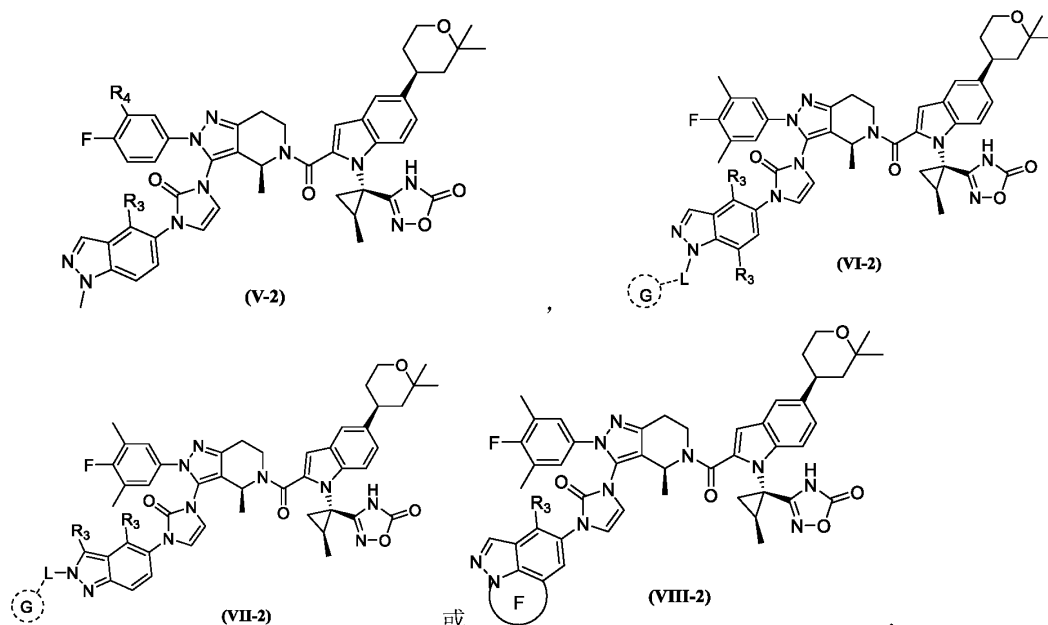
在一些实施方案中，环 F 为任选取代的 6-7 元杂环基，所述杂环基含有 1-3（例如 1、2 或 3）个各

自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子；优选地，所述 6-7 元杂环基选自  或 ；优选地，所述 6-7 元杂环基选自  或 ，其中*表示共用的原子。

在一些实施方案中，所述式 (VIII) 或式 (VIII-1) 中，



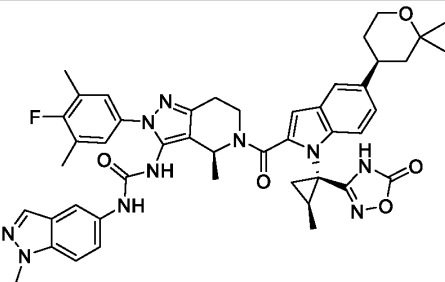
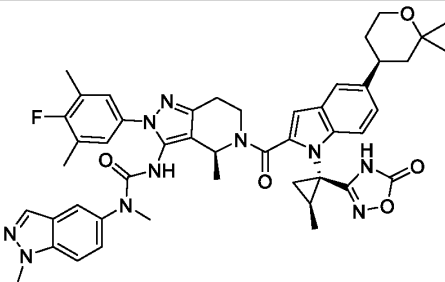
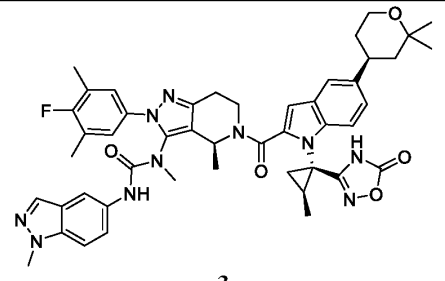
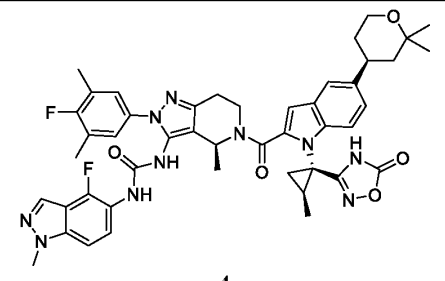
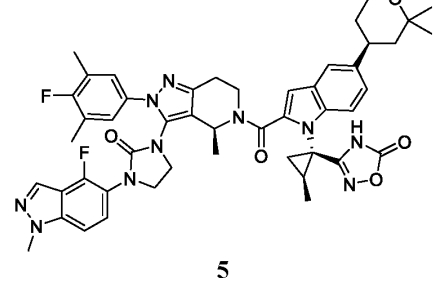
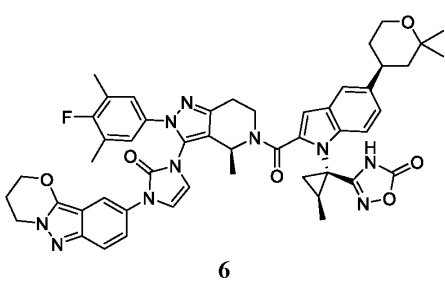
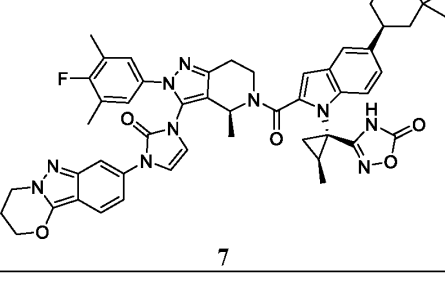
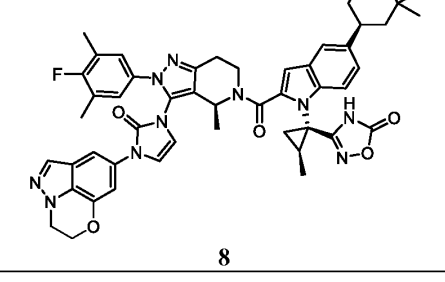
在一些实施方案中，其中，所述式 (V)~(VIII)、式 (V-1)~(VIII-1) 所示化合物，其为式 (V-2)~(VIII-2) 所示的化合物：

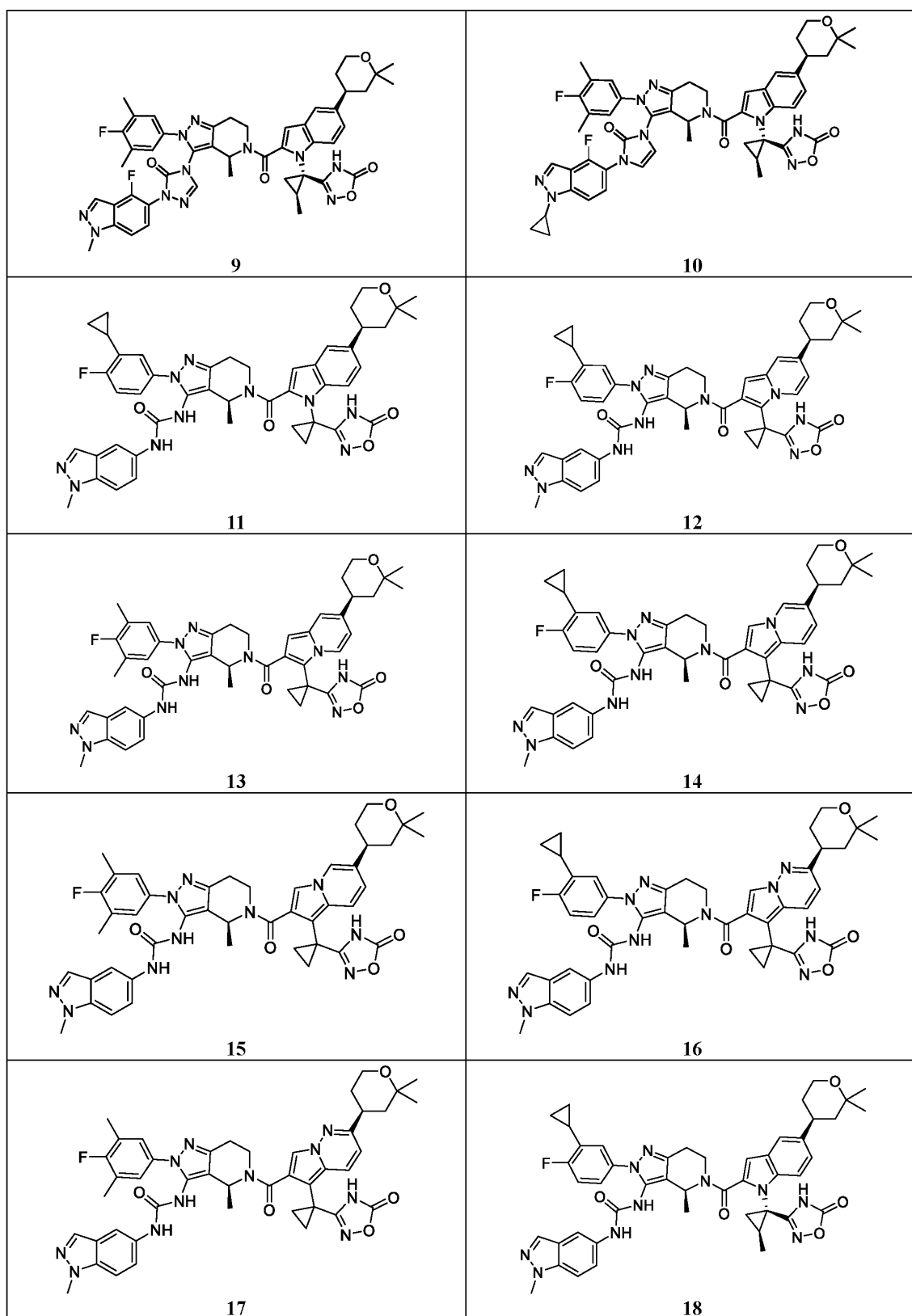


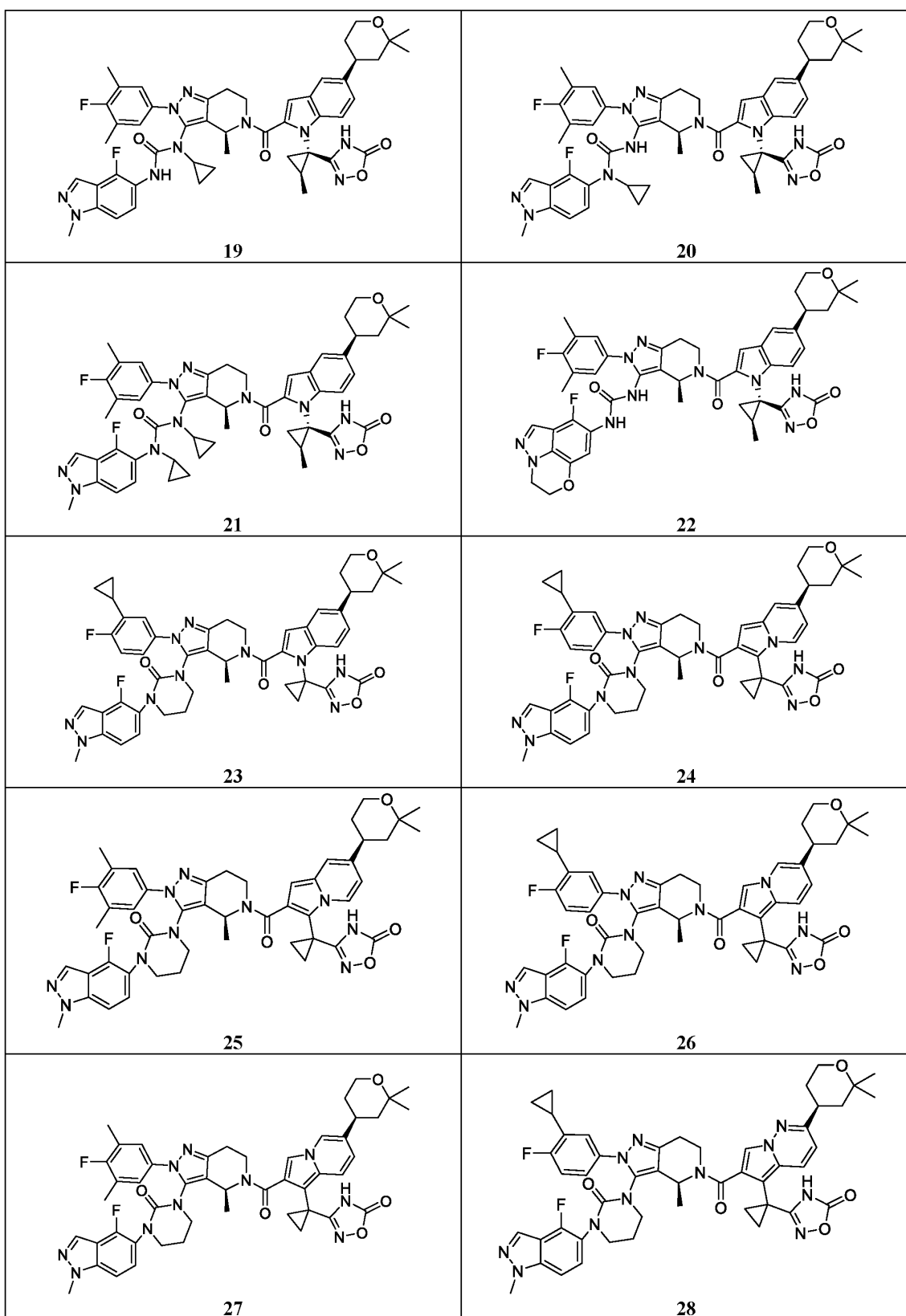
其中，R、 R_3 、L、环 F 如式 (V)~(VIII)、(V-1)~(VIII-1) 所示化合物所定义。

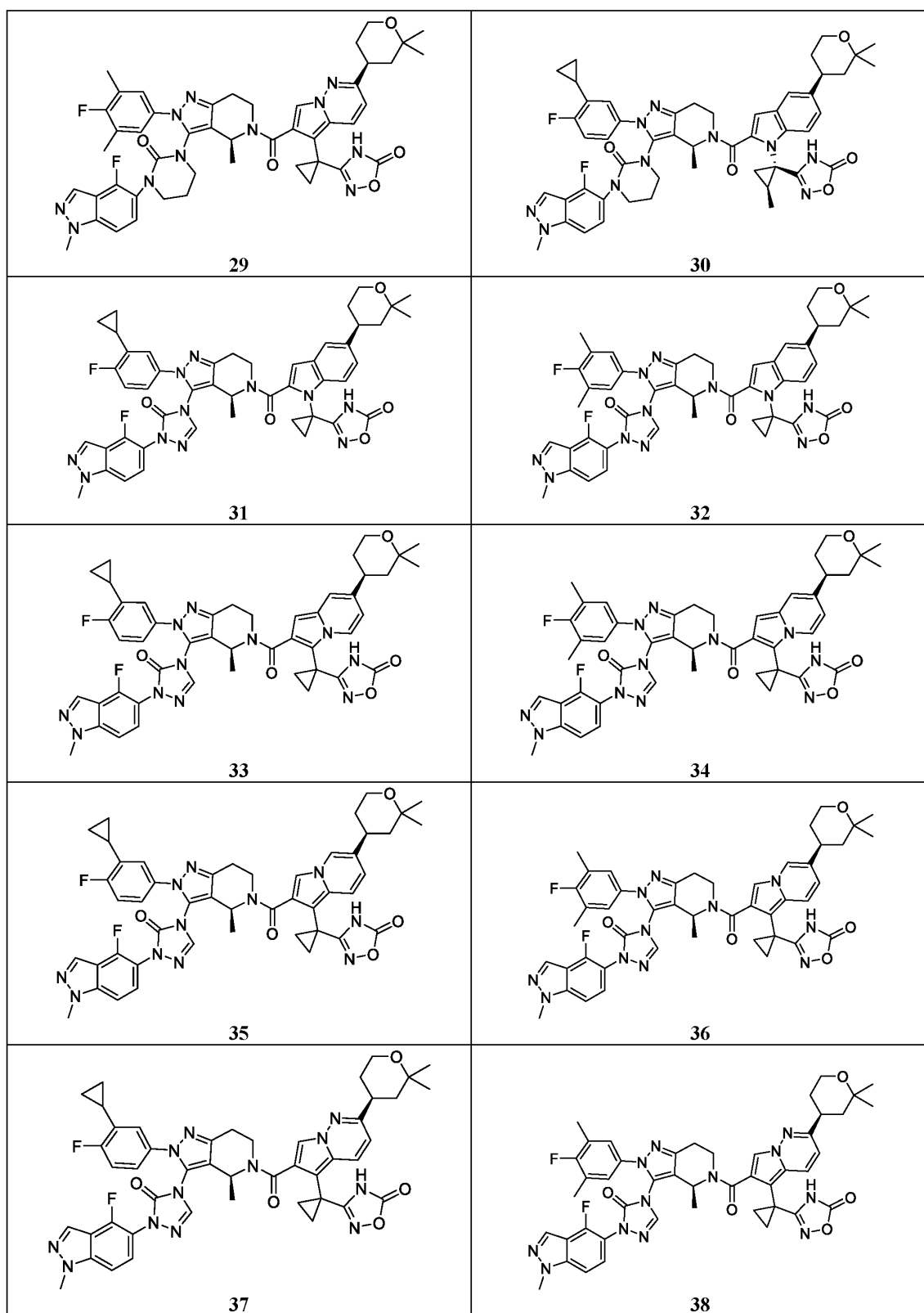
在符合本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

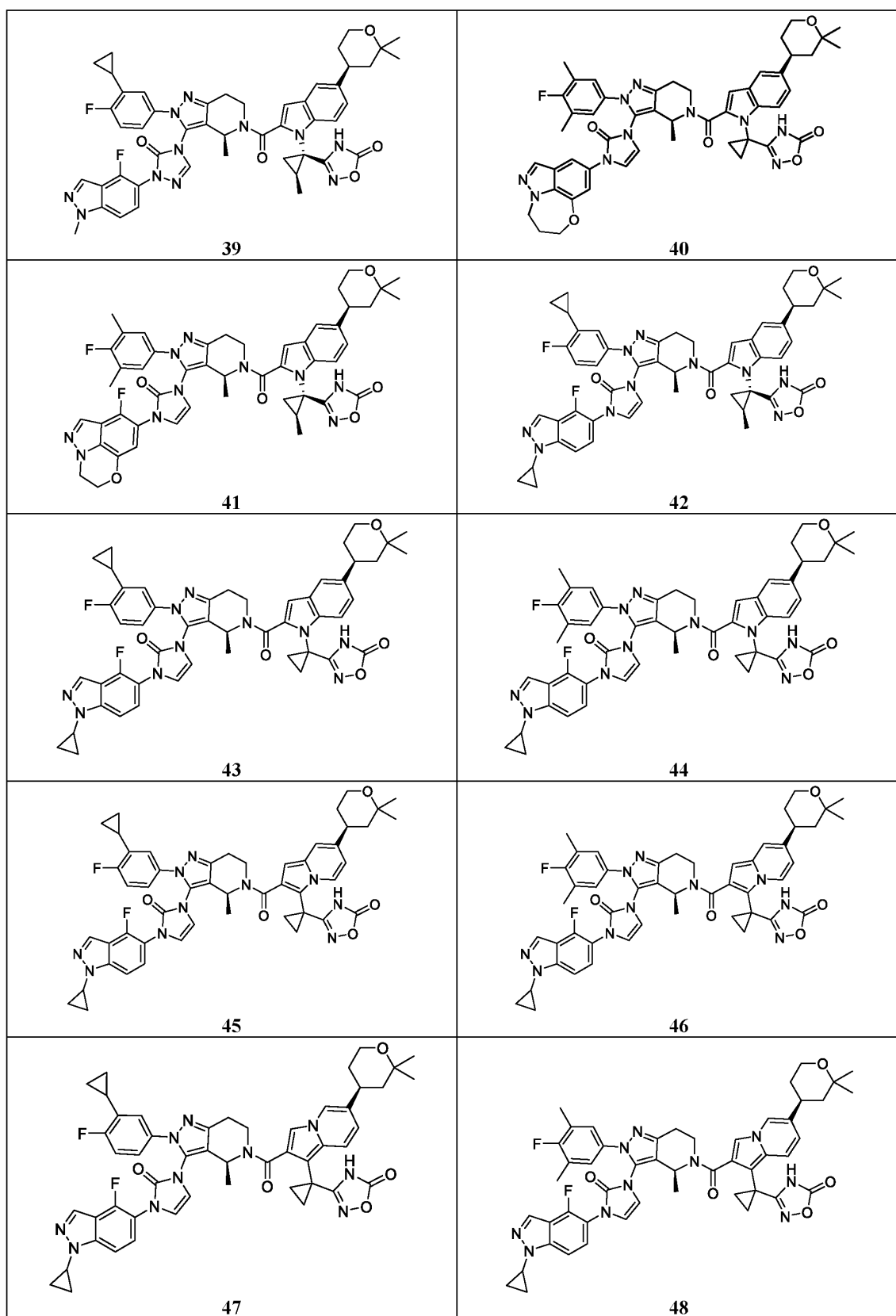
在一些实施方案中，本发明提供了以下化合物，或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物具有如下结构：

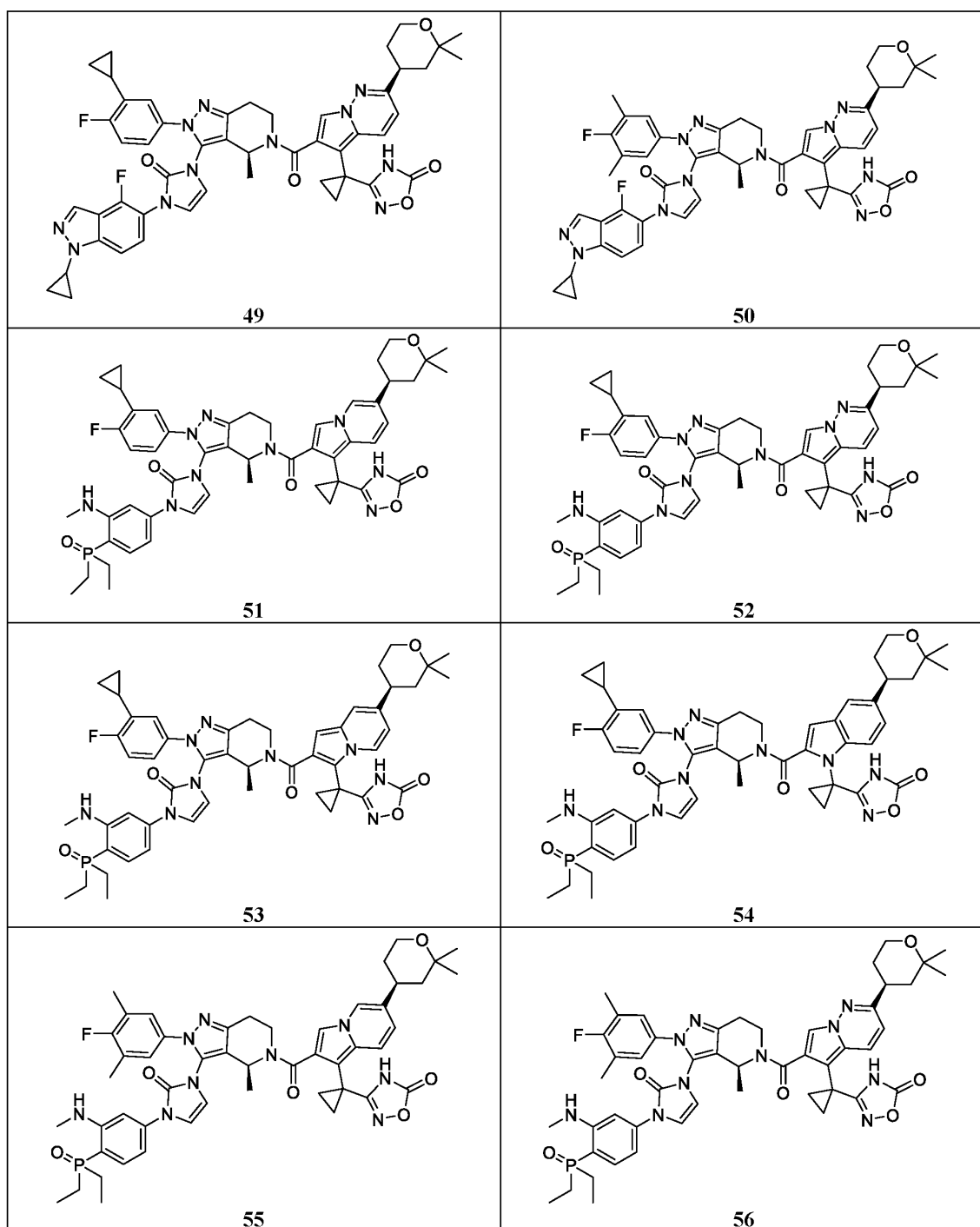
化合物结构式及编号	化合物结构式及编号
 1	 2
 3	 4
 5	 6
 7	 8

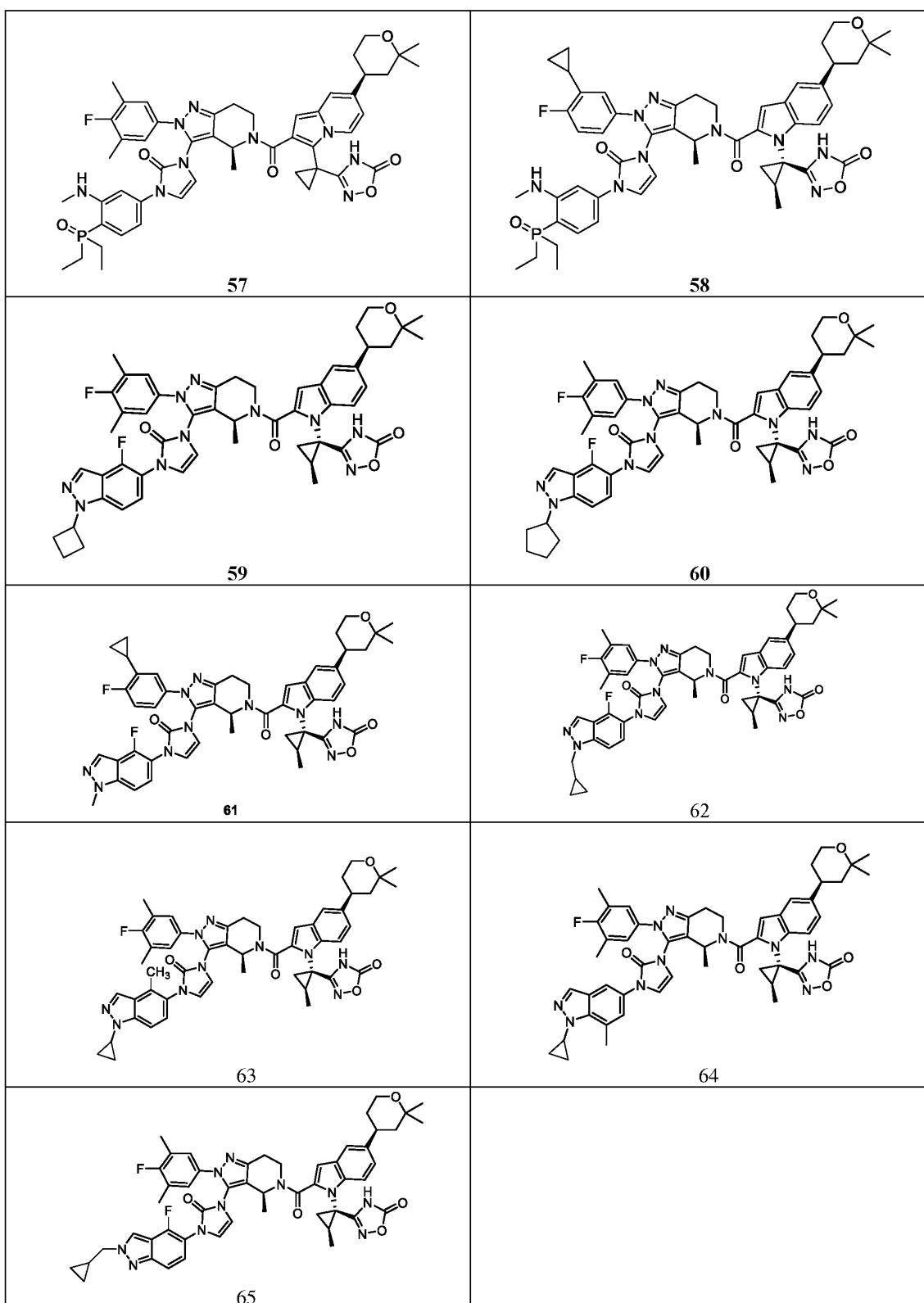








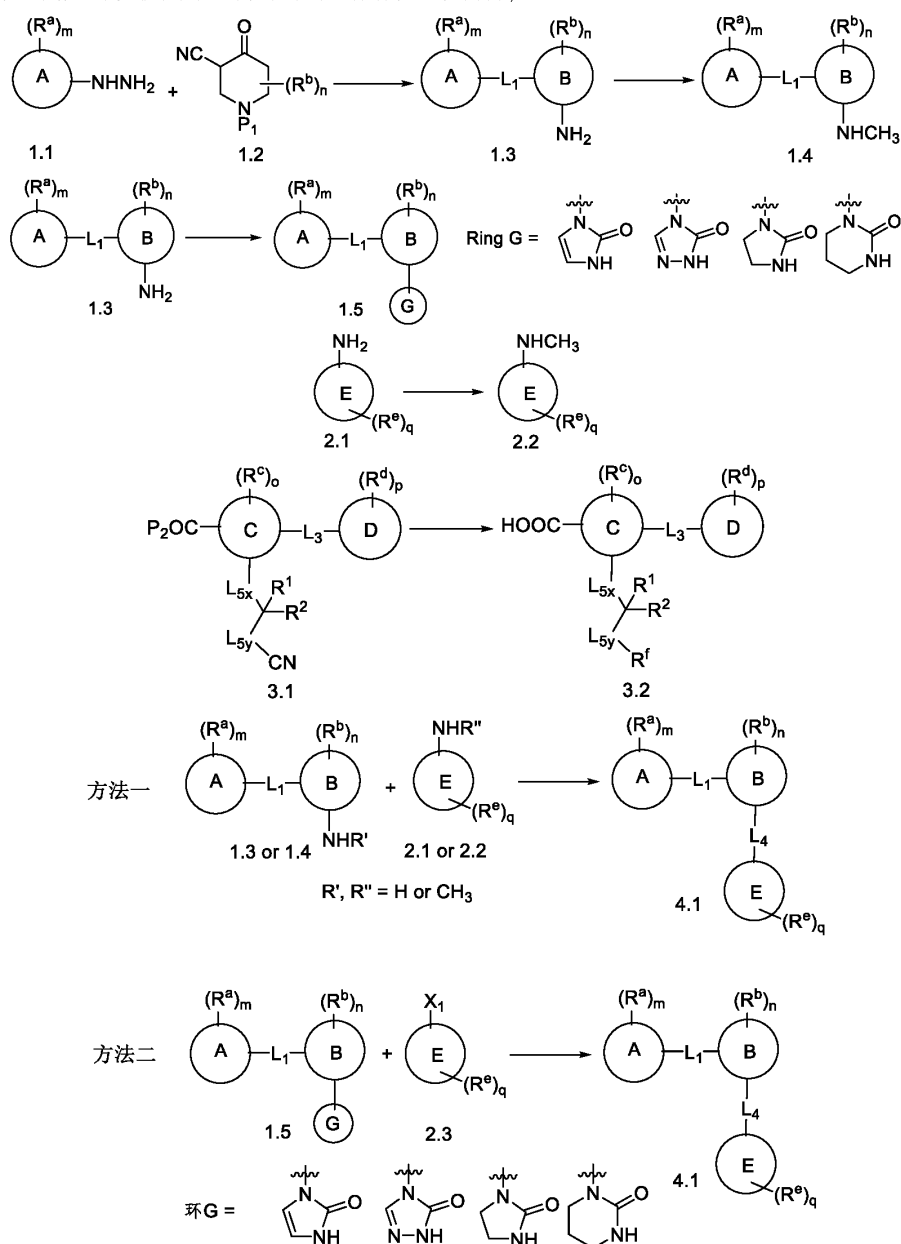




第二方面, 本发明提供了式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐的

制备方法,

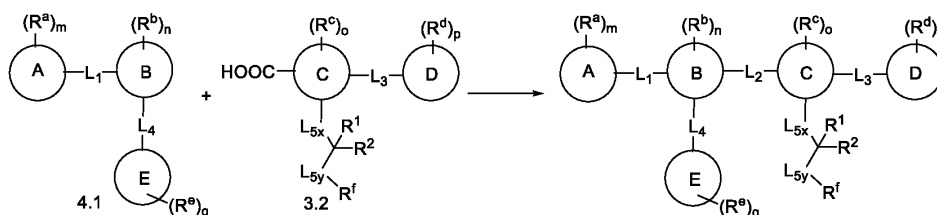
所述方法例如可以使用下述方案中示出的方法来制备,



中间体 1.1 的肼基与中间体 1.2 经反应得到中间体 1.3, 中间体 1.3 经烷基化得到中间体 1.4; 中间体 1.3 的氨基经反应得到中间体 1.5; 中间体 2.1 经烷基化得到中间体 2.2; 中间体 3.1 的氰基经反应转化为中间体 3.2; 中间体 4.1 的合成有两种方法:

方法一: 中间体 1.3 或 1.4 的氨基与中间体 2.1 或 2.2 的氨基经反应得到中间体 4.1;

方法二: 中间体 1.5 与中间体 2.3 经 Ullmann 反应得到中间体 4.1;



中间体 4.1 与中间体 3.2 的羧基反应得到目标化合物；

备注：本步骤中涉及到的部分保护与部分脱保护的反应步骤已省略；

P_1 为保护基团（例如，Boc、Bn、Cbz 等）， X_1 为离去基团（例如，I、Cl、Br 等）；

环 A、环 B、环 C、环 D、环 E、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^1 、 R^2 、 L_1 、 L_2 、 L_3 、 R^f 、 R^e 、 L_4 、 L_{5x} 、 L_{5y} 、 m 、 n 、 o 、 p 、 q 等如式 (I) 化合物所定义。

第三方面，本发明提供了一种药物组合物，其包含本发明所述的化合物（式 I、式 I-1、式 I-2、式 I-3、式 I-4、式 I-5、式 I-6、式 I-7、式 I-8、式 I-9、式 I-10、式 I-11、式 I-12、式 I-13、式 I-14、式 I-15、式 I-16、式 I-17、式 I-18、式 I-19、式 I-20、式 II、式 II-1、式 II-2、式 III、式 IV、式 IV-1、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII、式 V-1、式 VI-1、式 VII-1、式 VIII-1、式 V-2、式 VI-2、式 VII-2、式 VIII-2、化合物 1-65）或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，任选地，进一步包含药学上可接受的辅料。

本发明化合物（式 I、式 I-1、式 I-2、式 I-3、式 I-4、式 I-5、式 I-6、式 I-7、式 I-8、式 I-9、式 I-10、式 I-11、式 I-12、式 I-13、式 I-14、式 I-15、式 I-16、式 I-17、式 I-18、式 I-19、式 I-20、式 II、式 II-1、式 II-2、式 III、式 IV、式 IV-1、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII、式 V-1、式 VI-1、式 VII-1、式 VIII-1、式 V-2、式 VI-2、式 VII-2、式 VIII-2、化合物 1-65）或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐的给药可以以纯的形式或适宜的药物组合物的形式通过提供类似用途的药物的任何可接受的给药方式来进行。本发明的药物组合物可通过将本发明的化合物与适宜的药学上可接受的辅料相组合而制备。本发明的药物组合物可配制成为固态、半固态、液态或气态制剂。一般地，上述药物组合物可以采用制剂领域中常规的赋形剂通过常规的制备方法制备。

第四方面，本发明提供了如前所述的化合物（式 I、式 I-1、式 I-2、式 I-3、式 I-4、式 I-5、式 I-6、式 I-7、式 I-8、式 I-9、式 I-10、式 I-11、式 I-12、式 I-13、式 I-14、式 I-15、式 I-16、式 I-17、式 I-18、式 I-19、式 I-20、式 II、式 II-1、式 II-2、式 III、式 IV、式 IV-1、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII、式 V-1、式 VI-1、式 VII-1、式 VIII-1、式 V-2、式 VI-2、式 VII-2、式 VIII-2、化合物 1-65）或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐或本发明药物组合物作为药物或在制备药物中的用途；优选地，所述药物为 GLP-1R 激动剂；进一步优选地，所述药物为用于治疗 and/或预防 GLP-1R 相关的病症的药物；进一步优选地，所述药物为用于治疗 and/或预防 GLP-1R 参与介导的病症的药物；进一步优选地，所述药物为治疗 and/或预防 GLP-1R 活性降低导致或参与介导的病症的药物；进一步优选地，所述病症包括糖尿病、超重或肥胖、非酒精性脂肪性肝病、阿尔茨海默症等；进一步优选地，所述糖尿病为 2-型糖尿病。

在一些实施方案中，所述用途，其中，所述药物为用于治疗 and/或预防糖尿病、超重或肥胖、非酒精性脂肪性肝病或阿尔茨海默症的药物；优选地，所述药物为用于治疗 and/或预防糖尿病、超重或肥胖的药物；进一步优选地，所述糖尿病为 2-型糖尿病。

第五方面，本发明提供了如前所述的化合物（式 I、式 I-1、式 I-2、式 I-3、式 I-4、式 I-5、式 I-6、式 I-7、式 I-8、式 I-9、式 I-10、式 I-11、式 I-12、式 I-13、式 I-14、式 I-15、式 I-16、式 I-17、式 I-18、式 I-19、式 I-20、式 II、式 II-1、式 II-2、式 III、式 IV、式 IV-1、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII、式 V-1、式 VI-1、式 VII-1、式 VIII-1、式 V-2、式 VI-2、式 VII-2、式 VIII-2、化合物 1-65）或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐或所述药物组合物，用于治疗 and/或预防病症；优选地，所述病症为 GLP-1R 相关的病症；进一步优选地，所述病症为 GLP-1R 参与介导的病症；进一步优选地，所述病症为 GLP-1R 活性降低导致或参与介导的病症；进一步优选地，所述病症包括糖尿病、超重或肥胖、非酒精性脂肪性肝病、阿尔茨海默症等；进一步优选地，所述病症包括糖尿病、超重或肥胖；进一步优选地，所述糖尿病为 2-型糖尿病。

第六方面，本申请提供了用于治疗病症的方法，所述方法包括：向有需要的个体施用治疗有效量的如前所述的化合物（式 I、式 I-1、式 I-2、式 I-3、式 I-4、式 I-5、式 I-6、式 I-7、式 I-8、式 I-9、式 I-10、式 I-11、式 I-12、式 I-13、式 I-14、式 I-15、式 I-16、式 I-17、式 I-18、式 I-19、式 I-20、式 II、式 II-1、式 II-2、式 III、式 IV、式 IV-1、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII、式 V-1、式 VI-1、式 VII-1、式 VIII-1、式 V-

2、式 VI-2、式 VII-2、式 VIII-2、化合物 1-65) 或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐或本发明药物组合物; 优选地, 所述病症为 GLP-1R 相关的病症; 进一步优选地, 所述病症为 GLP-1R 参与介导的病症; 进一步优选地, 所述病症为 GLP-1R 活性降低导致或参与介导的病症; 进一步优选地, 所述病症包括糖尿病、超重或肥胖、非酒精性脂肪性肝病、阿尔茨海默症等; 进一步优选地, 所述病症包括糖尿病、超重或肥胖; 进一步优选地, 所述糖尿病为 2-型糖尿病。

在一些实施方案中, 本发明提供的用途或方法, 其中, 本发明所述的化合物(式 I、式 I-1、式 I-2、式 I-3、式 I-4、式 I-5、式 I-6、式 I-7、式 I-8、式 I-9、式 I-10、式 I-11、式 I-12、式 I-13、式 I-14、式 I-15、式 I-16、式 I-17、式 I-18、式 I-19、式 I-20、式 II、式 II-1、式 II-2、式 III、式 IV、式 IV-1、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII、式 V-1、式 VI-1、式 VII-1、式 VIII-1、式 V-2、式 VI-2、式 VII-2、式 VIII-2、化合物 1-65) 或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐或本发明药物组合物与另一种、两种或多种具有相同或类似适应症的化合物或药物组合使用。

本发明还提供了一种组合物, 包括本发明所述的化合物(式 I、式 I-1、式 I-2、式 I-3、式 I-4、式 I-5、式 I-6、式 I-7、式 I-8、式 I-9、式 I-10、式 I-11、式 I-12、式 I-13、式 I-14、式 I-15、式 I-16、式 I-17、式 I-18、式 I-19、式 I-20、式 II、式 II-1、式 II-2、式 III、式 IV、式 IV-1、式 V、式 VI、式 VII、式 VIII、式 V-1、式 VI-1、式 VII-1、式 VIII-1、式 V-2、式 VI-2、式 VII-2、式 VIII-2、化合物 1-65) 或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐或本发明所述的药物组合物以及另一种、两种或多种具有相同或类似适应症的化合物。

定义

除非另有说明, 本发明中所用的下列术语具有以下含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的, 而应该按照本领域普通的含义去理解。当本文中出現商品名时, 意在指代其对应的商品或其活性成分。

本文中的 C_{m-n} , 是指该部分具有给定范围中的整数个碳原子。例如“ C_{1-6} ”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子。

当任何变量(例如 R^a) 在化合物的组成或结构中出现一次以上时, 其在每一种情况下的定义都是独立的。因此, 例如, 如果一个基团、某一位点或某一原子被两个 R^a 所取代, 则每个 R^a 都有独立的选项。

本文中的“多个”是指 2 个-10 个, 例如, 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个, 优选为 2、3、4、5、6、7、8 或 9; 优选为 2、3、4、5、6、7 或 8; 优选为 2、3、4 或 5; 优选为 2 或 3。

“ R^b 每次出现时独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基, 或任选取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-12 元杂芳基”, 应理解为“ R^b 每次出现时独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选取代的 C_{1-6} 烷基胺基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的 3-10 元杂环基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 5-12 元杂芳基”。本发明其他类似表述应参照上述理解方式进行理解。

术语“任选”、“任意”、“任选地”或“任意地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的, 并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

术语“氧代基”是指相同取代位的两个氢原子被同一个氧原子替代形成双键。

除另有规定外, 术语“烷基”指一价饱和脂肪族烃基团, 包含 1-20 个碳原子的直链或支链基团, 优选包含 1-10 个碳原子(即 C_{1-10} 烷基), 进一步优选包含 1-8 个碳原子(C_{1-8} 烷基), 更优选包含 1-6 个碳原子(即 C_{1-6} 烷基), 更优选包含 1-4 个碳原子(即 C_{1-4} 烷基), 更优选包含 1-3 个碳原子(即 C_{1-3} 烷基) 例如“ C_{1-6} 烷基”指的是该基团为烷基, 且碳链上的碳原子数在 1-6 之间(具体地为 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个或 6 个)。实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、新戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、正庚基、正辛基等。

除另有规定外, 术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个双键的不饱和脂肪族烃基。烯基可以包含 2-20 个碳原子, 优选包含 2-10 个碳原子(即 C_{2-10} 烯基), 进一步优选包含 2-8 个碳原子(C_{2-8} 烯基), 更优选包含 2-6 个碳原子(即 C_{2-6} 烯基)、2-5 个碳原子(即 C_{2-5} 烯基)、2-4 个碳原子(即 C_{2-4} 烯基)、2-3 个碳原子(即 C_{2-3} 烯基)、2 个碳原子(即 C_2 烯基), 例如“ C_{2-6} 烯基”指的是该基团为烯基, 且碳链上的碳原子数在 2-6 之间(具体地为 2 个、3 个、4 个、5 个或 6 个)。烯基的非限制性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基和 1,3-丁二烯基等。

除另有规定外, 术语“炔基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个叁键的不饱和脂肪族烃基。炔基可以包含 2-20 个碳原子, 优选包含 2-10 个碳原子(即 C_{2-10} 炔基), 进一步优选包含 2-8 个碳原子(C_{2-8} 炔基), 更优选包含 2-6 个碳原子(即 C_{2-6} 炔基)、2-5 个碳原子(即 C_{2-5} 炔基)、2-4 个碳原子

(即 C_{2-4} 炔基)、2-3 个碳原子(即 C_{2-3} 炔基)、2 个碳原子(即 C_2 炔基), 例如“ C_{2-6} 炔基”指的是该基团为炔基, 且碳链上的碳原子数量在 2-6 之间(具体地为 2 个、3 个、4 个、5 个或 6 个)。炔基的非限制性实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基和 1-丁炔基等。

除另有规定外, 术语“烷氧基”指-O-烷基, 所述烷基的定义同上, 即包含 1-20 个碳原子, 优选地, 包含 1-10 个碳原子, 较佳地 1-8 个碳原子, 更佳地 1~6 个碳原子(具体地为 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个或 6 个), 更佳地 1~4 个碳原子, 更佳地 1~3 个碳原子, 更佳地 1~2 个碳原子。代表的例子包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、1-甲基丙氧基、2-甲基丙氧基、叔丁氧基、戊氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、3-甲基丁氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、2,2-二甲基丙氧基、1-乙基丙氧基等。

除另有规定外, 术语“烷胺基”指-NR'R'', R'和 R''相同或不同, 可为 H 或如上所定义的烷基, 所述烷基的定义同上, 即包含 1-20 个碳原子, 优选地, 包含 1-10 个碳原子, 较佳地 1-8 个碳原子, 更佳地 1~6 个碳原子(具体地为 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个或 6 个), 更佳地 1~4 个碳原子, 更佳地 1~3 个碳原子, 更佳地 1~2 个碳原子。代表的例子包括但不限于-NH(CH₃)、-N(CH₃)(CH₃)、-N(CH₂CH₃)(CH₃)、-N(CH₂CH₃)[CH(CH₃)₂]等。

除另有规定外, 术语“卤素”或“卤代”是指 F、Cl、Br、I。术语“卤代烷基”是指如上所定义的烷基中一个、两个或多个氢原子或全部氢原子被卤素取代。卤代烷基的代表性例子包括 CCl₃、CF₃、CHCl₂、CH₂Cl、CH₂Br、CH₂I、CH₂CF₃、CF₂CF₃等。

除另有规定外, 术语“碳环基”或“碳环”是指具有从 3 到 15 个环碳原子的一种非芳香族环状烃基(“ C_{3-15} 碳环基”), 并且在该非芳香族环系统中不具有杂原子。在一些实施例中, 碳环基基团具有 3-15 个环碳原子(“ C_{3-15} 碳环基”)、3-14 个环碳原子(“ C_{3-14} 碳环基”)、3-12 个环碳原子(“ C_{3-12} 碳环基”)、或 4-12 个环碳原子(“ C_{4-12} 碳环基”)、或 3 到 10 个环碳原子(“ C_{3-10} 碳环基”)。在一些实施例中, 碳环基基团具有 3 到 8 个环碳原子(“ C_{3-8} 碳环基”)。在一些实施例中, 碳环基基团具有 3 到 7 个环碳原子(“ C_{3-7} 碳环基”)。在一些实施例中, 碳环基基团具有 3 到 6 个环碳原子(“ C_{3-6} 碳环基”)。在一些实施例中, 碳环基基团具有 4 到 6 个环碳原子(“ C_{4-6} 碳环基”)。在一些实施例中, 碳环基基团具有 5 到 10 个环碳原子(“ C_{5-10} 碳环基”)、或 5 到 7 个环碳原子(“ C_{5-7} 碳环基”)、或 3 到 5 个环碳原子(“ C_{3-5} 碳环基”)。示例性 C_{3-6} 碳环基基团包括, 但不限于环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)等。示例性 C_{3-8} 碳环基基团包括, 但不限于前面提到的 C_{3-6} 碳环基基团以及环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、二环[2.2.1]庚烷基(C_7)、二环[2.2.2]辛烷基(C_8)等。示例性 C_{3-10} 碳环基基团包括, 但不限于前面提到的 C_{3-8} 碳环基基团以及环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})、螺[4.5]癸烷基(C_{10})等。如上述实例说明, 在某些实施例中, 该碳环基基团是单环的(“单环碳环基”)或是一种稠合的(并碳环基)、桥接的(桥环基)或螺接-稠合(螺环基)的环系统, 如一个双环系统(“双环碳环基”)并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。“碳环基”还包括其中如上所定义的该碳环基环被一个或多个芳基基团稠合的环系统, 其中附接点是在该碳环基或芳基环上, 并且在此类情况下, 碳环基环系统的元数为稠合后该碳环系统的碳的数目。在某些实施例中, 碳环基基团的每个例子独立地是可任选取代的, 例如, 未取代的(一种“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代的(一种“取代的碳环基”)。在某些实施例中, 该碳环基基团是未取代的 C_{3-10} 碳环基。在某些实施例中, 该碳环基基团是一种取代的 C_{3-10} 碳环基。

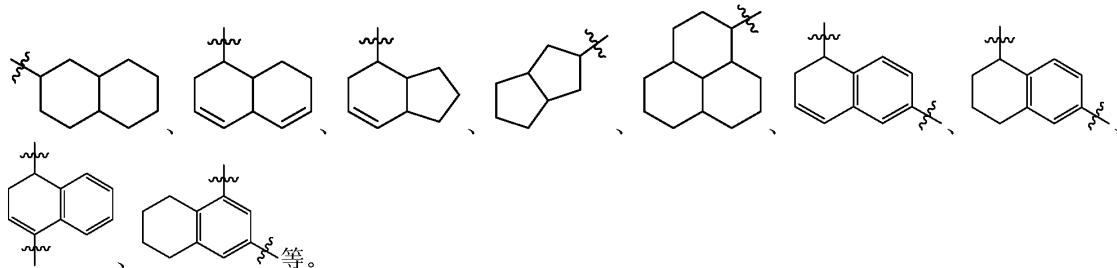
除另有规定外, 术语“环烷基”指的是具有特定碳原子数的单环饱和脂烃基, 优选地包含 3-12 个碳原子(即 C_{3-12} 环烷基), 更优选包含 3-10 个碳原子(C_{3-10} 环烷基), 进一步优选 3-7 个碳原子(C_{3-7} 环烷基)、3-6 个碳原子(C_{3-6} 环烷基)、3-5 个碳原子(C_{3-5} 环烷基)3-4 个碳原子(C_{3-4} 环烷基)、4-6 个碳原子(C_{4-6} 环烷基)、5-6 个碳原子(C_{5-6} 环烷基)。实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲基环丙基、2-乙基-环戊基、二甲基环丁基等。

除另有规定外, 术语“杂环基”或“杂环”指具有环碳原子和 1 到 4 个环杂原子的饱和或部分不饱和单环或多环环状非芳香族取代基, 包含 3-20 个环原子, 其中 1 个、2 个、3 个或更多个环原子选自 N、O 或 S, 其余环原子为 C。优选包含 3~12 个环原子(3-12 元杂环基), 进一步优选包含 3-10 个环原子(3-10 元杂环基), 或 3~8 个环原子(3-8 元杂环基), 或 3~6 个环原子(3-6 元杂环基), 或 4~6 个环原子(4-6 元杂环基), 或 4~5 个环原子(4-5 元杂环基), 或 3~5 个环原子(3-5 元杂环基), 或 5~7 个环原子(5-7 元杂环基), 或 5~6 个环原子(5-6 元杂环基)。杂原子优选 1-4 个, 更优选 1~3 个(即 1 个、2 个或 3 个)。单环杂环基的实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吡喃基等。多环杂环基包括并环、螺环和桥环的杂环基。“杂环基”可以是单环的(“单环杂环基”)或一种稠合的(并杂环基)、桥接的(“杂桥环基”或“桥环杂环基”)或螺接的(“杂螺环基”、“螺杂环基”或“螺环杂环基”)的环系统, 如一个双环系统(“双环杂环基”), 并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。杂环基双

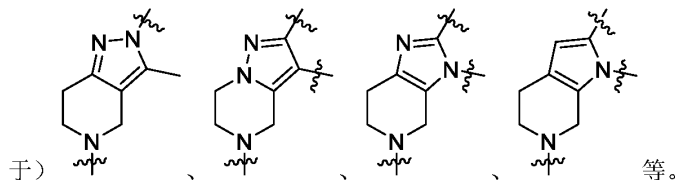
环系统可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中如上所定义的该杂环基环被一个或多个碳环基基团并合或耦合的环系统，其中附接点是在该碳环基或杂环基环上，或者“杂环基”还包括其中如上所定义的该杂环基环被一个或多个芳基或杂芳基基团并合或耦合的环系统，或如上所定义的环境烷基环被一个或多个杂芳基基团并合或耦合的环系统，其中附接点是在该杂环基环或环境烷基环或芳基环或杂芳基环上，并且在此类情况下，该杂环基环系统的元数为耦合后环系统原子数。在某些实施例中，杂环基的每个例子独立地是可任选取代的，例如，未取代的(一种“未取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代的(一种“取代的杂环基”)。含有 1 个杂原子的示例性 3 元杂环基基团包括，但不限于氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基(oxiranyl)和硫杂环丙烷基(thiorenlyl)。含有 1 个杂原子的示例性 4 元杂环基基团包括，但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。含有 1 个杂原子的示例性 5 元杂环基基团包括，但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢苯硫基、二氢苯硫基、吡咯烷基、二氢吡咯基以及吡咯基-2,5-二酮。含有 2 个杂原子的示例性 5 元杂环基基团包括，但不限于二氧戊环基、氧杂硫杂环戊烷基、二硫杂环戊烷基以及噻唑烷-2-酮。含有 3 个杂原子的示例性 5 元杂环基基团包括，但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有 1 个杂原子的示例性 6 元杂环基基团包括，但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基以及硫杂环己烷基(thianlyl)。含有 2 个杂原子的示例性 6 元杂环基基团包括，但不限于哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己烷基以及二氧杂环己烷基。含有 3 个杂原子的示例性 6 元杂环基基团包括，但不限于三氮杂环己烷基、氧杂二噻烷基、噻二噻烷基、氧杂噻噻烷基以及二氧杂氮杂环己烷基(dioxazinanyl)。含有 1 个杂原子的示例性 7 元杂环基基团包括，但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。含有 1 个杂原子的示例性 8 元杂环基基团包括，但不限于氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。耦合到一个 C₆ 芳基环上的示例性 5 元杂环基基团(在此又称为一种 5,6-双环杂环)包括，但不限于二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噻唑啉酮基等。耦合到一个芳基环上的示例性 6 元杂环基基团(在此又称为一种 6,6-双环杂环)包括，但不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

除另有规定外，术语“并环”是指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子所形成的非芳香性的、饱和或部分不饱和的环体系，包括并碳环基和并杂环基。所述“非芳香性的”是指整个环系统是非芳香性的。

并碳环基可以包含 5-14 个环原子，优选包含 6-12 个环原子，更优选包含 7-10 个环原子(例如，7 个环原子、8 个环原子、9 个环原子、10 个环原子)。并碳环基包括双环、三环、四环或多环并碳环基，优选双环、三环或四环并碳环基，更优选双环或三环并碳环基。并碳环基的示例性实例包括(但不限于)



并杂环基可以包含 5-14 个环原子，优选包含 6-12 个环原子，更优选包含 7-10 个环原子(例如，7 个环原子、8 个环原子、9 个环原子、10 个环原子)，其中包含 1-4 个环杂原子，优选包含 1-3 个(即 1 个、2 个或 3 个)环杂原子，且杂原子独立地选自 N、O 和 S。并杂环基包括双环、三环、四环或多环并杂环基，优选双环、三环或四环并杂环基，更优选双环或三环并杂环基。并杂环基的示例性实例包括(但不限

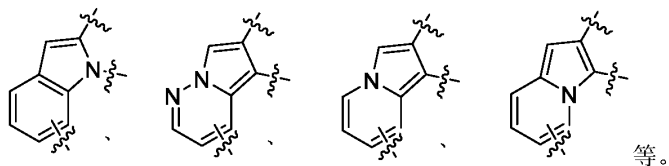


于) 除另有规定外，术语“芳基”或“芳环基”表示含有 6-16 个碳原子，或 6-14 个碳原子，或 6-12 个碳原子，或 6-10 个碳原子，或 6-8 个碳原子的单环、双环和三环的芳香碳环体系，优选 6-10 个碳原子，术语“芳基”可以和术语“芳香环”交换使用。芳基基团的实例可以包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基或比基等。

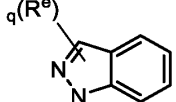
除另有规定外，术语“杂芳基”或“杂芳环基”表示含有 5-14 元结构，或优选 5-12 元结构，或优选 5-10

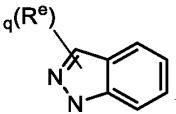
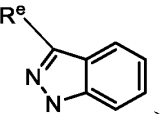
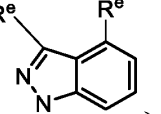
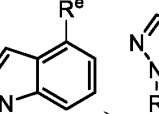
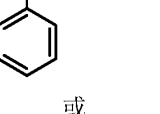
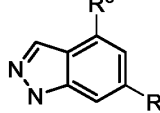
元结构,或优选 5-9 元结构,或优选 5-8 元结构,更优选 5-6 元结构的芳香单环或者多环环状系统,其中 1 个、2 个、3 个或更多个环原子为杂原子且其余原子为碳,杂原子独立地选自 O、N 或 S,杂原子数量优选为 1 个、2 个或 3 个。多环杂芳基为稠杂芳基。杂芳基的实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、硫代二唑基、三嗪基、酞嗪基、喹啉基、异喹啉基、喋啶基、嘌呤基、呔啉基、异呔啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并吡啶基、苯并嘧啶基、苯并吡嗪基、苯并咪唑基、苯并酞嗪基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基等。

除另有规定外,术语“稠杂芳基”是指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子所形成的芳香性的环体系,稠杂芳基中的每个环均为不饱和的芳香性环,其可以包含 5-20 个环原子,优选包含 6-14 个环原子,更优选包含 7-10 个环原子(例如,7 个环原子、8 个环原子、9 个环原子、10 个环原子),其中包含 1-4 个环杂原子,优选包含 1-3 个(即 1 个、2 个或 3 个)环杂原子,且杂原子独立地选自 N、O 和 S。稠杂芳基包括双环、三环、四环或多环稠杂芳基,优选双环、三环或四环稠杂芳基,更优选双环或三环稠杂芳基。稠杂芳基的示例性实例包括(但不限于)



等。

在本文中,  表示 q 个 R^e 可以任意取代在双环体系的任意位点,只要能形成稳定的结

构即可,例如,  可以表示为 、、、 或 ; 该规则适用于本发明的任意环系,此处用于列举性说明。

在本发明的各部分,涉及连接取代基(例如 L_{4x}、L_{4y}等)。本领域技术人员可以理解,当化合物结构中清楚地需要连接基团时,针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如,如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”,则应该理解,该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。因此,当作为连接基团时,“*基”与“亚*基”具有等同定义,例如,“烷基”与“亚烷基”具有等同定义。

除另有规定外,术语“药物上可接受的盐”或“可药用盐”是指在合理医学判断范围内适用于与哺乳动物特别是人的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应等并与合理的效益/风险比相称的盐,比如胺、羧酸和其他类型化合物的医学上可接受的盐在所属领域中是被熟知的。可以在本发明化合物的最终分离和纯化期间原位制备所述盐,或单独通过将游离碱或游离酸与合适的试剂反应制备所述盐。

除另有规定外,术语“立体异构体”是指具有相同化学构造,但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体(旋转异构体)、几何异构体(顺/反)异构体、阻转异构体、旋转异构体等。所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体,对映异构体,非对映异构体,例如,通过色谱法和/或分步结晶法。除另有规定外,术语“几何异构体(顺/反)异构体”可以含有 E 或 Z 构型的碳-碳双键或碳-氮双键,其中术语“E”代表碳-碳或碳-氮双键的对侧的更高顺序取代基,术语“Z”代表碳-碳或碳-氮双键的同侧上的更高顺序取代基(利用 Cahn-Ingold Prelog 优先规则确定)。本发明的化合物还可以以“E”和“Z”异构体的混合物形态存在。

除另有规定外,术语“互变异构体”是指具有不同能量的可通过低能垒互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中),则可以达到互变异构体的化学平衡。例如,质子互变异构体(也称为质子转

移互变异构体)包括通过质子迁移来进行的互相转化,如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。

除非其他方面表明,本发明所描述的结构式包括所有的同分异构形式(如对称异构,非对称异构,和几何异构(或构象异构)):例如含有不对称中心的 R、S 构型,双键的(Z)、(E)异构体,和(Z)、(E)的构象异构体。因此,本发明的化合物的单个立体化学异构体或其对称异构体,非对称异构体,或几何异构体(或构象异构体)的混合物都属于本发明的范围。

本发明化合物还包括其同位素衍生物,除另有规定外,术语“同位素衍生物”是指本发明的化合物可以以同位素示踪的或富集形式存在,含有一个或多个原子,这些原子的原子量或质量数不同于自然界中发现的最大的原子的原子量或质量数。同位素可以是放射性或非放射性的同位素。通常用作同位素标记的同位素是:氢同位素, ^2H 和 ^3H ;碳同位素: ^{13}C 和 ^{14}C ;氯同位素: ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ;氟同位素: ^{18}F ;碘同位素: ^{123}I 和 ^{125}I ;氮同位素: ^{13}N 和 ^{15}N ;氧同位素: ^{15}O , ^{17}O 和 ^{18}O 和硫同位素 ^{35}S 。这些同位素标记化合物可以用来研究药用分子在组织中的分布情况。尤其是 ^3H 和 ^{13}C ,由于它们容易标记且方便检测,运用更为广泛。某些重同位素,比如重氢(^2H),的取代能增强代谢的稳定性,延长半衰期从而达到减少剂量的目的而提供疗效优势的。同位素标记的化合物一般从已被标记的起始物开始,用已知的合成技术像合成非同位素标记的化合物一样来完成其合成。同位素衍生物优选为氘代形式衍生物。

本发明化合物还包括其溶剂合物或溶剂化物,除另有规定外,术语“溶剂合物”、“溶剂化物”是指本发明化合物与一个或多个溶剂分子(无论有机的还是无机的)的物理缔合。该物理缔合包括氢键。在某些情形中,例如当一个或多个溶剂分子纳入结晶固体的晶格中时,溶剂化物将能够被分离。溶剂化物中的溶剂分子可按规则排列和/或无序排列存在。溶剂合物可包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。“溶剂合物”涵盖溶液相和可分离的溶剂合物。示例性溶剂合物包括但不限于水合物、乙醇合物、甲醇合物和异丙醇合物。溶剂化方法是本领域公知的。

本发明化合物还包括其共晶,除另有规定外,术语“共晶”用于描述这样的情形:其中中性分子组分以明确的化学计量比存在于结晶化合物内。药用共晶的制备使得能够对活性药物成分的晶型做出改变,这又可以在不损害它的期望生物活性的情况下改变它的物理化学性质(参见 Pharmaceutical Salts and Co-crystals, J. Wouters 和 L. Quere 编, RSC Publishing, 2012)。

本发明化合物还包括其多晶型物,除另有规定外,术语“多晶型”是指化学药物分子的不同排列方式,一般表现为药物原料在固体状态下的存在形式。一种药物可以多种晶型物质状态存在,同一种药物的不同晶型,在体内的溶解和吸收可能不同,从而会对制剂的溶出和释放产生影响。

本发明化合物还包括其代谢物,除另有规定外,术语“代谢物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定,其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化,还原,水解,酰基化,脱酰基作用,酯化,脱脂作用,酶裂解等等方法得到。相应地,本发明包括化合物的代谢产物,包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

本发明化合物还包括其前药,除另有规定外,术语“前药”是指在体内转化为母体药物的药物。前药通常是有用的,其可以改善一些确定的、不合需要的物理或生物学性质。物理性能通常是相关的溶解度(过高或不足的脂质或水溶性)或稳定性,而有问题的生物学特性包括代谢太快或生物利用率差,这本身可能与物理化学性质相关。例如,它们可以通过口服而被生物利用,而母体则不能。与母体药物相比,前药在药物组合物中的溶解度也有所提高。前药的一个例子,但不限于此,可以是任何本发明的化合物,其作为酯(“前药”)给药,以促进穿过细胞膜的传递,其中水溶性对迁移性有害,但一旦进入细胞内水溶性是有益的,其随后被代谢水解成羧酸,即活性实体。前药的另一个例子可以是与酸基团结合的短肽(聚氨基酸),其中肽被代谢以显示活性部分。

词语“包括(comprise)”或“包含”及其英文变体例如comprises或comprising应理解为开放的、非排他性的意义,即“包括但不限于”。

术语“个体”也可称为“对象”或“受试者”是指细胞或动物,所属动物包括但不限于哺乳动物,如实验动物或人类。

本发明中的一些化合物具有光学活性,本申请化合物既可以是外消旋体,也可以是光学异构体或其混合物,本发明化合物中的光学异构体的合成,既可以通过光学异构体的起始原料制备,也可以通过消旋体分离制备。

以上实施方案代表了本发明的示例性实施方案,但是本发明并不限于以上实施方案。另外,本发明的以上实施方案中的各个技术特征可以相互组合,从而构成一个或多个新的技术方案,这些新的技术方案也落在本发明的范围内,只要这样的新的技术方案是在技术上可行的即可。

除另有规定外,术语“治疗”涵盖了对患者疾病、病症和病况的任何治疗,包括:(a)抑制疾病、病症

和病况的症状，即阻止其发展；或(b)缓解疾病、病症和病况的症状，即，导致疾病或症状消退；或(c)改善或消除疾病、病症和病况或与所述疾病相关的一个或多个症状。

制备实施例、实施例及本文其他地方使用的缩写词是：

DCM	二氯甲烷
DCE	1,2-二氯乙烷
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
HATU	2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯
NMP	N-甲基吡咯烷酮
THF	四氢呋喃

本申请设计了一类结构新颖的化合物，为治疗糖尿病、非酒精性脂肪性肝病、阿尔茨海默症等疾病和减重提供一个新的方向。

本发明的有益效果为：

本发明的化合物取得了以下一种或多种有益效果：

- (1) 酶学试验表明，本申请化合物对 GLP-1R 具有较强的激动作用；
- (2) 小鼠和/或大鼠体内药代试验表明，本申请化合物具有良好的口服性能。
- (3) 小鼠体内药效表明，本申请化合物具有优异的减重效果。
- (4) 小鼠体内药效表明，本申请化合物具有优异的降血糖效能。
- (5) 安全评估试验表明，本申请化合物无脱靶风险或脱靶风险很低，安全性良好。

附图说明

- 图 1：实施例 10（化合物 10）的核磁氢谱（温度：60℃）的图谱。
 图 2：实施例 8（化合物 8）的核磁氢谱（温度：80℃）的图谱。
 图 3：实施例 15（化合物 65）的核磁氢谱（温度：80℃）的图谱。
 图 4：试验例 4 的体重增长率图谱。

具体实施方式

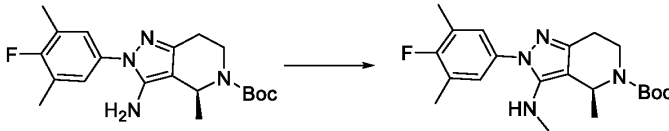
下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件或者按照制造厂商所建议的条件。除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域专业人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法之中。文中所示的较佳实施方法与材料仅做示范之用。

以下为本申请示例性化合物的制备实施例。

本发明的化合物结构是通过核磁共振(NMR)或/和、液质联用色谱(LC-MS)、或/和液相色谱(HPLC)、或/和高分辨质谱(HRMS)来确定的。NMR 的测定使用的仪器是 Bruker Avance neo 400 MHz（温度：60℃）或/和 Bruker AVANCEIII 600；LC-MS 使用的仪器是 Agilent, 1260 Infinity II-6120/6125MSD 或/和 Waters ACQUITY QDa；HPLC 使用的仪器是 Waters e2695-2998（色谱柱：Waters XBridge C18 4.6*250mm,5μm；柱温：40℃；流速：1 mL/min；波长：216 nm；流动相 A：水（含 0.1%三氟乙酸）；流动相 B：甲醇）；HRMS 使用的仪器是 Agilent Accurate-Mass Q-TOF 6530。

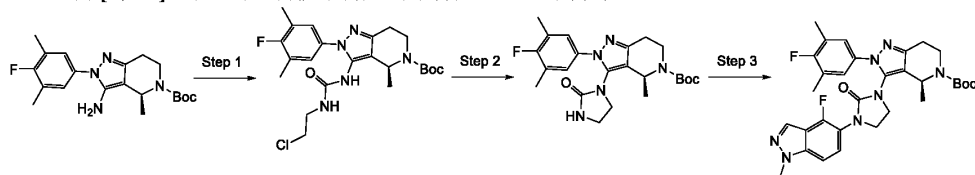
本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到，或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

制备例1：(S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(甲基氨基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯（中间体1.4-A）的合成



取(S)-3-氨基-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(150 mg)溶于 THF (5 mL)，然后加入碘甲烷(62 mg)和钠氢 (32 mg)，室温搅拌两小时。加水(40 mL)并用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥后，过滤浓缩，经柱层析分离（正己烷：乙酸乙酯=1：1，体积比）得到中间体 1.4-A (115 mg)，ESI-MS(m/z): 389.2[M+H]⁺。

制备例2: (S)-3-(3-(4-氟-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-氧代咪唑啉-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-5-羧酸叔丁酯(中间体1.5-A)的合成



步骤一: (S)-3-(3-(2-氯乙基)咪基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-5-羧酸叔丁酯的合成

取(S)-3-氨基-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-5-羧酸叔丁酯(2 g), 氯乙基异氰酸酯(734 mg)和四氢呋喃(40 mL)加入到烧瓶内, 加入三乙胺(1.6 g), 加热至 60°C 搅拌 8 小时。反应结束后降温, 将混合物加入到水(40 mL)内, 并用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥后过滤浓缩。粗品用柱层析分离纯化(正己烷: 乙酸乙酯=3: 1), 得到产物(700 mg), ESI-MS(*m/z*): 480.2[M+H]⁺;

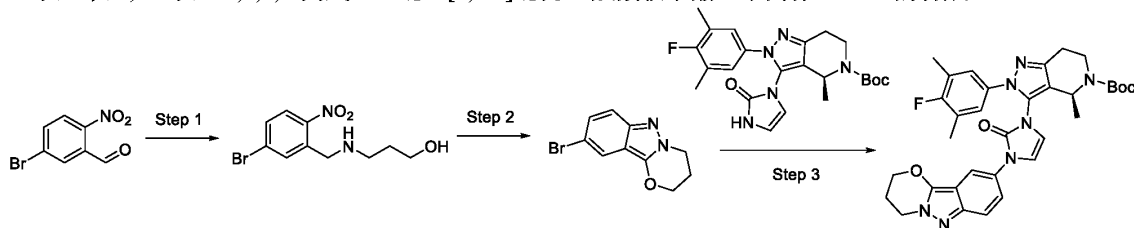
步骤二: (S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-氧代咪唑啉-1-基)-2,4,6,7-四氢-5*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-5-羧酸叔丁酯的合成

取步骤一的产物(700 mg), 和 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)加入到烧瓶内, 加入 NaH(88 mg), 室温搅拌 4 小时。反应结束后, 向混合物内加入水(40 mL), 并用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥后过滤浓缩。粗品用柱层析分离纯化(正己烷: 乙酸乙酯=1: 1), 得到产物(300 mg), ESI-MS(*m/z*): 444.2[M+H]⁺;

步骤三: 中间体 1.5-A 的合成

取步骤二的产物(60 mg), 5-溴-4-氟-1-甲基-1*H*-吡唑(62 mg), 碘化亚铜(24 mg), (1*S*,2*S*)-(+)-*N,N*-二甲基环己二胺(18 mg), 磷酸钾(61 mg)和二氧六环(5 mL)加入到烧瓶内, 氮气氛围下, 加热至 120°C 搅拌 4 小时。反应结束后降温, 向混合物内加入水(40 mL), 并用乙酸乙酯(30 mL*3)进行萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥后过滤浓缩。粗品用薄板层析分离纯化(正己烷: 乙酸乙酯=1: 2), 得到中间体 1.5-A (50 mg), ESI-MS(*m/z*): 592.3[M+H]⁺。

制备例3: (S)-3-(3-(3,4-二氢-2*H*-[1,3] 噁嗪并[3,2-*b*]吡啶-9-基)-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-5-羧酸叔丁酯(中间体1.5-B)的合成



步骤一: 3-((5-溴-2-硝基苄基)氨基)丙-1-醇的合成

将5-溴-2-硝基苄醛(100 mg)和3-氨基-1-丙醇(144 mg)溶于乙醇(10 mL)中, 然后加入钛酸四异丙酯(1g), 室温搅拌1小时后, 加入硼氢化钠(50mg), 室温搅拌两个小时, 加氨水(6mL)淬灭, 过滤反应液, 滤液干燥浓缩。所得粗品经柱层析(乙酸乙酯)纯化得产物(78mg), ESI-MS(*m/z*): 290.1[M+H]⁺;

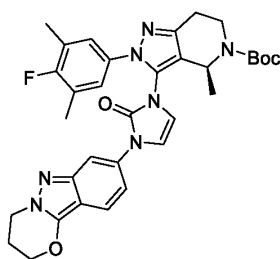
步骤二: 9-溴-3,4-二氢-2*H*-[1,3]噁嗪基[3,2-*b*]吡啶的合成

将步骤一的产物(78 mg)溶于叔丁醇和水(15 mL/5 mL)混合溶剂中, 加入氢氧化钾(61 mg), 85°C 反应5 小时, 加水(40 mL)稀释, 用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩有机相。粗品经柱层析纯化(乙酸乙酯)得产物(54 mg), ESI-MS(*m/z*): 253.2[M+H]⁺;

步骤三: 中间体1.5-B的合成

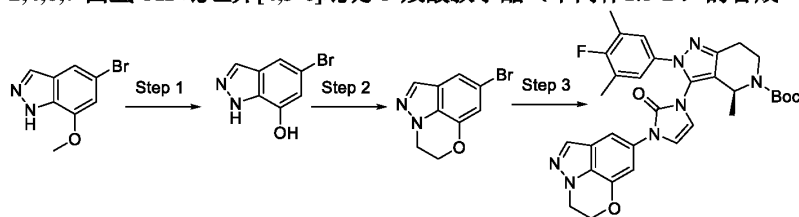
取步骤二的产物(54 mg), (S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-氧代-2,3-二氢-1*H*-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-5-羧酸叔丁酯(47 mg), 碘化亚铜(8 mg), (1*S*,2*S*)-(+)-*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺(12 mg)和碳酸钾(87 mg)溶于*N*-甲基吡咯烷酮(2mL)中, 氮气保护, 130°C 下搅拌4个小时。反应结束后, 反应液直接浓缩, 粗品经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=5:1)得到中间体1.5-B (27 mg), ESI-MS(*m/z*): 614.4[M+H]⁺。

制备例4: (S)-3-(3-(3,4-二氢-2*H*-[1,3]噁嗪并[3,2-*b*]吡啶-8-基)-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-5-羧酸叔丁酯(中间体1.5-C)的合成



参照中间体1.5-B，以4-溴-2-硝基苯甲醛(100 mg)为原料得到中间体1.5-C(24 mg)，ESI-MS(m/z): 614.4[M+H]⁺。

制备例5: (S)-3-(3-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-*hi*]呋啉-8-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-5-羧酸叔丁酯(中间体1.5-D)的合成



步骤一: 5-溴-7-羟基-1H-咪唑的合成

将5-溴-7-甲氧基-1H-咪唑(200 mg)溶于二氯甲烷(10 mL)中，0°下滴加三溴化硼(440 mg)，室温搅拌1小时后，加水(40 mL)淬灭，二氯甲烷(30 mL*3)萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液干燥浓缩。所得粗品经柱层析(正己烷: 乙酸乙酯=5:1)纯化得5-溴-7-羟基-1H-咪唑(150mg)，ESI-MS(m/z): 213.1[M+H]⁺。

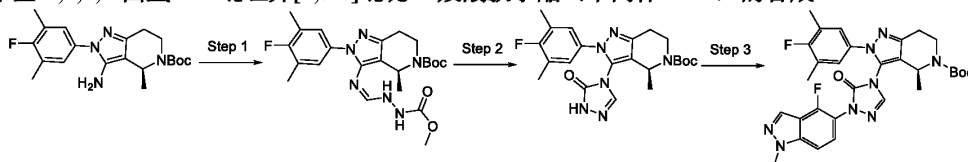
步骤二: 8-溴-2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4, *hi*]呋啉的合成

将5-溴-7-羟基-1H-咪唑(150mg)溶于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中，加入1-溴-2-氯乙烷(102 mg)，室温反应4个小时，升温至70°C，继续反应2个小时。加水(100 mL)稀释，用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩有机相。粗品经柱层析纯化(正己烷: 乙酸乙酯=10: 1)得8-溴-2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4]呋啉(100 mg)，ESI-MS(m/z): 239.2[M+H]⁺。

步骤三: 中间体1.5-D的合成

参照中间体1.5-B，以8-溴-2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4, *hi*]呋啉(100 mg)为原料得到中间体1.5-D(30 mg)，ESI-MS(m/z): 600.4[M+H]⁺。

制备例6: (S)-3-(1-(4-氟-1-甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三氮唑-4-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-5-羧酸叔丁酯(中间体1.5-E)的合成



步骤一: (S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-(((2-(甲氧羰基)肼基)亚甲基)氨基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-5-羧酸叔丁酯的合成

取(S)-3-氨基-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-5-羧酸叔丁酯(5 g)，原甲酸三乙酯(2.57 g)加入到烧瓶内。混合物处于 90 °C 反应 1h。反应结束后降温，减压除去溶剂，加入肼甲酸甲酯(2.4 g)，对甲苯磺酸(634 mg)，于 50°C 搅拌 2h。反应结束后降温，加水(100 mL)，乙酸乙酯(50 mL*3)萃取，减压除去溶剂柱层析(正己烷: 乙酸乙酯=1: 1)得产物(5.4 g)，ESI-MS(m/z): 475.2[M+H]⁺。

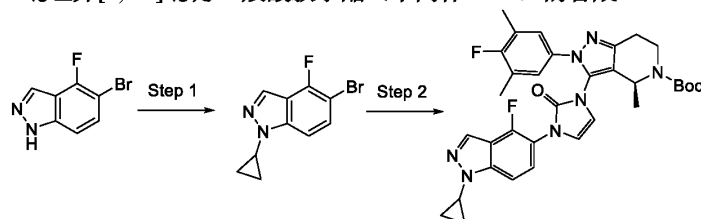
步骤二: (S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-5-羧酸叔丁酯的合成

取步骤一的产物(5.4 g)，以及甲醇(100 mL)加入到烧瓶内，滴加甲醇钠的甲醇溶液(5M, 4.5 mL)，室温搅拌 12 h。反应结束后，减压除去大部分甲醇，加水(100 mL)，过滤，干燥得到产物(粗品，4.2 g)。ESI-MS(m/z): 443.2[M+H]⁺；

步骤三: 中间体1.5-E 的合成

参照中间体1.5-A，以步骤二的产物(100 mg)为原料，得到中间体1.5-E(42 mg)，ESI-MS(m/z): 591.3[M+H]⁺。

制备例7: (S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯 (中间体1.5-F) 的合成



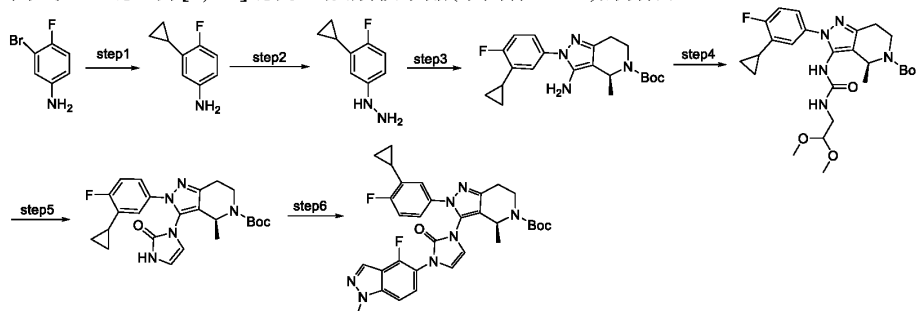
步骤一: 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吡唑的合成

取5-溴-4-氟-1H-吡唑(1 g), 环丙基硼酸(0.8 g), 无水醋酸铜(0.85 g), 联吡啶(0.73 g), 碳酸钠(1 g), 1,2-二氯乙烷(20 mL)加入到烧瓶中, 加热至70 °C搅拌两小时, 过滤, 滤液用二氯甲烷稀释, 水(40 mL)洗, 减压除去溶剂柱层析(正己烷: 乙酸乙酯=5: 1)得产物(0.8 g), ESI-MS(m/z): 254.9[M+H]⁺;

步骤二: 中间体1.5-F的合成

参照中间体1.5-A, 以步骤一的产物(220 mg)和(S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(200 mg)为原料, 得到中间体1.5-F(250 mg), ESI-MS(m/z): 616.3[M+H]⁺;

制备例8: (S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-3-(3-(4-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(中间体1.5-G)的合成



步骤一: 3-环丙基-4-氟苯胺的合成

取3-溴-4-氟苯胺(10 g), 环丙基硼酸(5.9 g), 磷酸钾(39.1 g), 醋酸钡(1.2 g), 三苯基膦(1.4 g), 甲苯(200 mL), 水(20 mL)加入到烧瓶中, 混合物在氮气氛围下加热至 100 °C搅拌 15 小时。反应结束后, 加水(200 mL), 乙酸乙酯(150 mL*3)萃取, 减压浓缩经柱层析(正己烷: 乙酸乙酯=10: 1)纯化得产物 (6.9 g), ESI-MS(m/z): 152.1[M+H]⁺。

步骤二: (3-环丙基-4-氟苯基)肼的合成

取步骤一的产物(900 mg), 浓盐酸(30 mL)加入到烧瓶中, 在0 °C下滴加亚硝酸钠的水溶液(0.12 M, 60 mL), 0 °C下搅拌1小时, 接着在0 °C下滴加氯化亚锡的浓盐酸溶液(0.33 M, 50 mL), 0 °C下搅拌反应1小时。反应结束后, 加水(150 mL), 加饱和氢氧化钠水溶液调pH至8, 加乙酸乙酯(200 mL), 过滤除去不溶物, 分层, 乙酸乙酯层经减压浓缩得粗品, 最后经柱层析(正己烷: 乙酸乙酯=1: 1)纯化得产物(210 mg), ESI-MS(m/z): 167.1[M+H]⁺。

步骤三: (S)-3-氨基-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯的合成

取步骤二的产物(190 mg), (2S)-3-氨基-2-甲基-4-氧代吡啶-1-甲酸叔丁酯(227 mg), 乙醇(5 mL), 盐酸水溶液(2M, 100 μL)加入到烧瓶中, 在50 °C下搅拌反应。反应结束后, 减压浓缩经柱层析(正己烷: 乙酸乙酯=3: 2)纯化得产物(258 mg), ESI-MS(m/z): 387.2[M+H]⁺。

步骤四: (S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-3-(3-(2,2-二甲氧基乙基)脲基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯的合成

取步骤三的产物(87 mg), 二氯甲烷(2 mL)加入到烧瓶中, 将三光气(22 mg)和N,N-二异丙基乙胺(58 mg)溶于二氯甲烷(2 mL)后滴入烧瓶中, 室温搅拌1小时, 滴加2,2-二甲氧基乙胺(94 mg), 室温搅拌反应。反应结束后, 加水(20 mL), 用二氯甲烷(20 mL*3)萃取, 减压浓缩经柱层析(正己烷: 乙酸乙酯=1: 1)纯化得产物(85 mg), ESI-MS(m/z): 518.3[M+H]⁺。

步骤五: (S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-4-甲基-3-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并

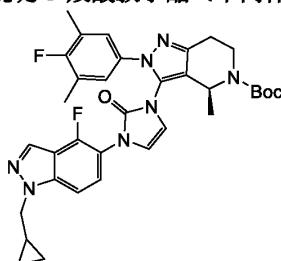
[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯的合成

取步骤四的产物(80 mg), 三氟甲磺酸(35 mL), 四氢呋喃(2 mL)加入到烧瓶中, 在60℃下搅拌1小时, 将反应液降至室温, 加三乙胺(47 mg), 二碳酸二叔丁酯(51 mg), 室温搅拌反应。反应结束后, 减压浓缩经柱层析(正己烷: 乙酸乙酯=1: 1)纯化得产物(65 mg), ESI-MS(m/z): 454.2[M+H]⁺。

步骤六: 中间体 1.5-G 的合成

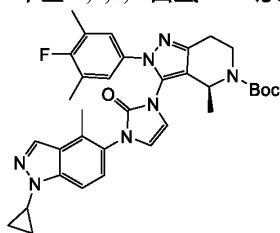
参照中间体 1.5-A 的最后一步反应, 以 5-溴-1-甲基-4-氟-1H-吡啶(39 mg)和步骤五的产物(50 mg)为原料, 得到中间体 1.5-G(40 mg), ESI-MS(m/z): 602.3[M+H]⁺。

制备例9: (S)-3-(3-(1-环丙基甲基-4-氟-1H-吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯 (中间体1.5-H) 的合成



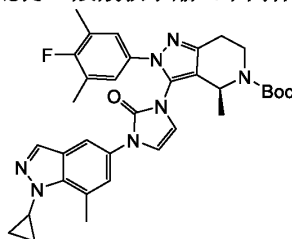
参照中间体1.5-F的合成, 以溴甲基环丙烷(200 mg)为原料, 得到中间体1.5-H(90 mg), ESI-MS(m/z): 630.3[M+H]⁺。

制备例10: (S)-3-(3-(1-环丙基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯 (中间体1.5-I) 的合成



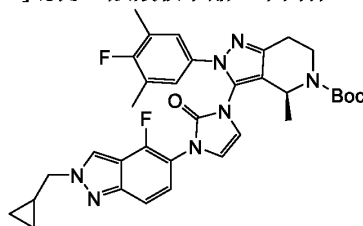
参照中间体1.5-F的合成, 以5-溴-4-甲基-1-H-吡啶(140 mg)为原料, 得到中间体1.5-I(48 mg), ESI-MS(m/z): 612.2 [M+H]⁺。

制备例11: (S)-3-(3-(1-环丙基-7-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯 (中间体1.5-J) 的合成



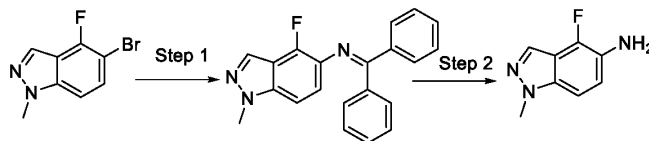
参照中间体1.5-F的合成, 5-溴-7-甲基-1-H-吡啶(150 mg)为原料, 得到中间体1.5-J(280 mg), ESI-MS(m/z): 612.2[M+H]⁺。

制备例12: (S)-3-(3-(2-环丙基甲基-4-氟-2H-吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯 (中间体1.5-K) 的合成



参照中间体 1.5-F 的合成, (3.15 g)为原料, 得到中间体 1.5-K(4.20 g), ESI-MS(m/z): 630.3[M+H]⁺。

制备例 13: 4-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(中间体 2.1-A)的合成



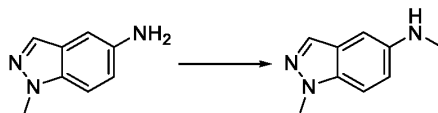
步骤一: N-(4-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,1-二苯基甲胺的合成

取 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吡唑 (150 mg), 二苯甲酮亚胺 (142mg), 双(二亚苄基丙酮)钼 (60mg), 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽 (152mg), 碳酸铯(429mg) 加入到烧瓶内, 加入甲苯(20 mL), 加热至 130°C 搅拌 4 小时。反应结束后, 降温并加入到水(40 mL)内, 乙酸乙酯(30 mL*3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩。经柱层析(正己烷: 乙酸乙酯=5: 1)分离得到产物(120 mg), ESI-MS(m/z): 330.1[M+H]⁺;

步骤二: 中间体 2.1-A 的合成

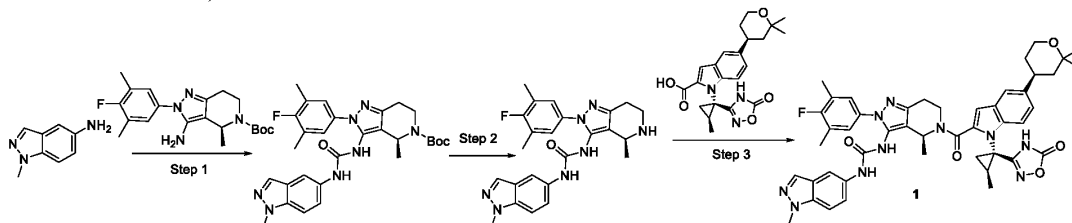
取步骤一的产物(120 mg)加入到烧瓶内, 加入四氢呋喃和水各 10 mL, 冰浴下加入柠檬酸 (200 mg), 室温搅拌过夜。反应结束后, 用碳酸氢钠水溶液调 pH 为 9-10, 乙酸乙酯(30 mL*3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后, 过滤再浓缩, 经柱层析(正己烷: 乙酸乙酯=5: 1)分离得到中间体 2.1-A (42 mg), ESI-MS(m/z): 166.1[M+H]⁺。

制备例 14: N,1-二甲基-1H-吡唑-5-胺(中间体 2.2-A)的合成



取 1-甲基-1H-吡唑-5-胺(150 mg)溶于 THF (5 mL), 然后加入碘甲烷(160 mg)和钠氢 (81 mg), 室温搅拌两小时。反应结束后, 加水(40 mL)并用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩, 经柱层析(正己烷: 乙酸乙酯=5: 1)分离得到中间体 2.2-A (103 mg), ESI-MS(m/z): 162.1[M+H]⁺。

实施例 1: 1-((S)-5-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吡唑-2-羧基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)脒(化合物 1)的合成



步骤一: (S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)脒基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯的合成

取 1-甲基-1H-吡唑-5-胺(50 mg)溶于二氯甲烷 (5 mL), 然后加入三光气(30 mg)和三乙胺 (68 mg), 室温搅拌两小时后, 再加入(S)-3-氨基-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(127mg, 0.34 mmol), 反应室温搅拌过夜。反应结束后, 加水(40 mL)并用二氯甲烷(30 mL*3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩, 经薄板层析(二氯甲烷: 甲醇=30:1, 体积比)分离得到产物(153 mg), ESI-MS(m/z): 548.3[M+H]⁺;

步骤二: (S)-1-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)脒的合成

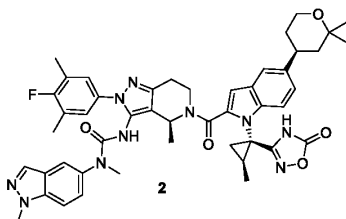
取步骤一的产物(153mg)溶于盐酸的二氧六环溶液中(4M, 10 mL), 室温搅拌两小时。反应结束后, 直接浓缩后得到产物(粗品, 105 mg), ESI-MS(m/z): 448.2[M+H]⁺;

步骤三: 1-((S)-5-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吡唑-2-羧基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)脒

取步骤二的产物(50 mg)和 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吡唑-2-羧酸 (46 mg) 溶于无水 DMF (2 mL)中, 然后加入 HATU (85 mg)和

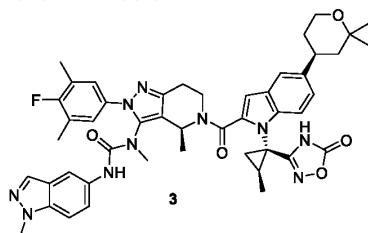
DIPEA (29 mg), 反应室温搅拌过夜。反应结束后, 加水(40 mL)并用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩, 经薄板层析(二氯甲烷: 甲醇=20:1)分离得到化合物 1(65 mg), ESI-MS(m/z): 841.4[M+H]⁺; HRMS(m/z): [M+H]⁺ Calcd. for C₄₆H₄₉N₁₀O₅F: 841.3944. Found: 841.3950。HPLC 保留时间: 18.820 min。经核磁氢谱确证 (¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆)) 结构正确。

实施例 2: 3-((S)-5-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吡唑-2-羰基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1-甲基-1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)脲 (化合物 2) 的合成



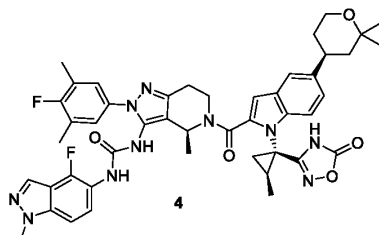
参照实施例 1 的方法, 以 N,1-二甲基-1H-吡唑-5-胺 (中间体 2.2-A) (50 mg)为原料得到化合物 2(60 mg), ESI-MS(m/z): 855.4[M+H]⁺; HRMS(m/z): [M+H]⁺ Calcd. For C₄₇H₅₁N₁₀O₅F: 855.4101. Found: 855.4098。HPLC 保留时间: 19.002 min。

实施例 3: 1-((S)-5-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吡唑-2-羰基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)脲 (化合物 3) 的合成



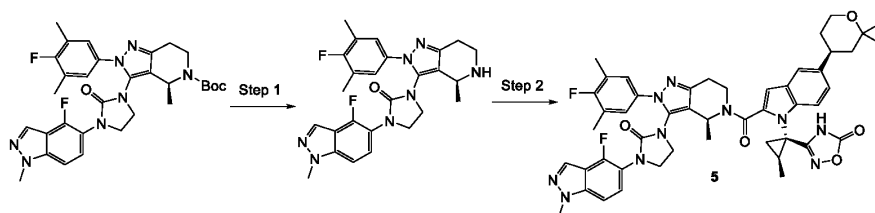
参照实施例 1 的方法, 以(S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(甲基氨基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯 (中间体 1.4-A) (50 mg)为原料得到化合物 3(63 mg), ESI-MS(m/z): 855.4[M+H]⁺; HRMS(m/z): [M+H]⁺ Calcd. for C₄₇H₅₁N₁₀O₅F: 855.4101. Found: 855.4100。HPLC 保留时间: 19.101min。

实施例 4: 1-((S)-5-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吡唑-2-羰基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-3-(4-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-基)脲 (化合物 4) 的合成



参照实施例 1 的方法, 以 4-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-胺 (中间体 2.1-A) (50 mg)为原料得到化合物 4(53 mg), ESI-MS(m/z): 859.4[M+H]⁺; HRMS(m/z): [M+H]⁺ Calcd. for C₄₆H₄₈N₁₀O₅F₂: 859.3850. Found: 859.3843。HPLC 保留时间: 18.912 min。

实施例 5: 3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代咪唑啉-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 (化合物 5) 的合成



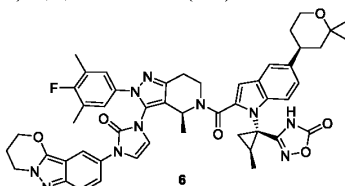
步骤一：(S)-1-(4-氟-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2*H*-吡唑[4,3-*c*]吡啶-3-基)咪唑啉-2-酮的合成

取(S)-3-(3-(4-氟-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-氧代咪唑啉-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-5-羧酸叔丁酯(中间体1.5-A)(66 mg)和二氯甲烷(10 mL)加入到烧瓶内,加入三氟乙酸(3 mL),混合物处于室温搅拌。反应结束后,将溶剂浓缩,粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1),得到产物(50 mg),ESI-MS(*m/z*): 492.2[M+H]⁺;

步骤二：化合物 5 的合成

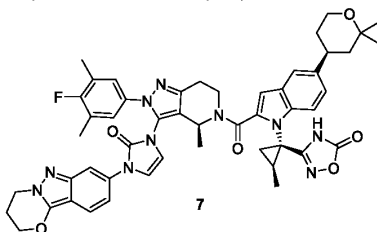
取 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1-((1*S*,2*S*)-2-甲基-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1*H*-吡唑-2-羧酸(93 mg),和 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)加入到烧瓶内,加入 HATU(125 mg),三乙胺(56 mg)和步骤一的产物(54 mg),室温下搅拌 6 小时。反应结束后,向混合物内加水(40 mL),并用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥后过滤浓缩,粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1),得到化合物 5(22 mg),ESI-MS(*m/z*): 885.4[M+H]⁺; HRMS(*m/z*): [M+H]⁺ Calcd. for C₄₈H₅₀N₁₀O₅F₂: 885.4006. Found: 885.4001; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.80 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.68-5.63 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.75-1.62 (m, 4H), 1.55-1.52 (m, 3H), 1.29-1.22 (m, 5H), 1.21-1.16 (m, 7H). HPLC 保留时间: 20.381 min。

实施例 6：3-((1*S*,2*S*)-1-(2-((S)-3-(3-(3,4-二氢-2*H*-[1,3]噁嗪并[3,2-*b*]吡唑-9-基)-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2*H*-吡唑[4,3-*c*]吡啶-5-羧基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮(化合物 6)的合成



参照实施例5的方法,以(S)-3-(3-(3,4-二氢-2*H*-[1,3]噁嗪并[3,2-*b*]吡唑-9-基)-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-5-羧酸叔丁酯(中间体1.5-B)(27 mg)为原料得到化合物6(43 mg),ESI-MS(*m/z*): 907.4[M+H]⁺; HRMS(*m/z*): [M+H]⁺ Calcd. for C₅₀H₅₁N₁₀O₆F: 907.4050. Found: 907.4058. HPLC保留时间: 22.250 min。

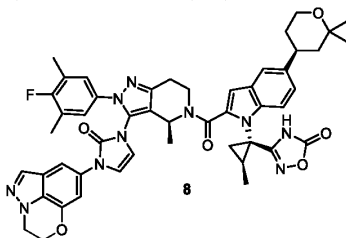
实施例 7：3-((1*S*,2*S*)-1-(2-((S)-3-(3-(3,4-二氢-2*H*-[1,3]噁嗪并[3,2-*b*]吡唑-8-基)-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2*H*-吡唑[4,3-*c*]吡啶-5-羧基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4*H*)-酮(化合物 7)的合成



参照实施例5的方法,以(S)-3-(3-(3,4-二氢-2*H*-[1,3]噁嗪并[3,2-*b*]吡唑-8-基)-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-5-羧酸叔丁酯(中间体1.5-C)(24 mg)为原料得到化合物7(10 mg),ESI-MS(*m/z*): 907.4[M+H]⁺; HRMS(*m/z*): [M+H]⁺ Calcd. for C₅₀H₅₁N₁₀O₆F: 907.4050. Found: 907.4044. HPLC保留时间: 22.262 min。

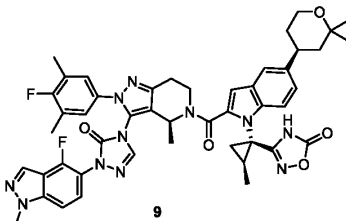
实施例 8：3-((1*S*,2*S*)-1-(2-((S)-3-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-*h*]吡唑-8-基)-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-咪唑-1-

基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑[4,3-c]吡啶-5-羧基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物8)的合成



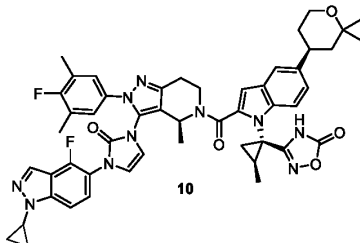
参照实施例5的方法,以(S)-3-(3-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-*hi*]吡唑-8-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(中间体1.5-D)(30 mg)为原料得到化合物8(42 mg), ESI-MS(*m/z*): 893.4[M+H]⁺; HRMS(*m/z*): [M+H]⁺ Calcd. for C₄₉H₄₉N₁₀O₆F: 893.3893. Found: 893.3884. HPLC保留时间: 20.210 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 80°C): 见图2。

实施例 9: 3-((1*S*,2*S*)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基))-2-((S)-3-(1-(4-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三氮唑-4-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物9)的合成



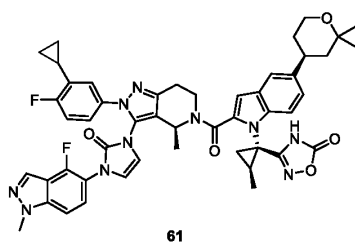
参照实施例5的方法,以(S)-3-(1-(4-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三氮唑-4-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(中间体1.5-E)(42 mg)为原料得到化合物9(13mg), ESI-MS(*m/z*): 884.4[M+H]⁺; HRMS(*m/z*): [M+H]⁺ Calcd. for C₄₇H₄₇N₁₁O₅F₂: 884.3802. Found: 884.3812. HPLC保留时间: 20.090 min。

实施例 10: 3-((1*S*,2*S*)-1-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物10)的合成



参照实施例5的方法,以(S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(中间体1.5-F)(250 mg)为原料得到化合物10(196 mg), ESI-MS(*m/z*): 909.4[M+H]⁺; HRMS(*m/z*): [M+H]⁺ Calcd. for C₅₀H₅₀N₁₀O₅F₂: 909.4006. Found: 909.4008. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆, 60°C)结果显示于图1中。HPLC保留时间: 21.060 min。

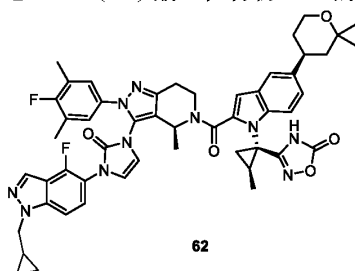
实施例 11: 3-((1*S*,2*S*)-1-(5-((4*S*)-2,2-二甲基氧杂环己烷-4-基)-2-((4*S*)-2-(4-氟-3-环丙基苯基)-3-(4-氟-1-环丙基吡唑-5-基)-2-氧代咪唑-1-基)-4-甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧基)吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物61)的合成



61

参照实施例5的方法,以(S)-2-(3-(环丙基-4-氟苯基)-3-(3-(4-氟-1-甲基-1H-咪唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(中间体1.5-G)(40 mg)为原料得到化合物61(41 mg), ESI-MS(m/z): 895.3[M+H]⁺; HRMS(m/z): [M+H]⁺ Calcd. for C₄₉H₄₈N₁₀O₅F₂: 895.3850. Found: 895.3846. HPLC保留时间: 19.834 min.

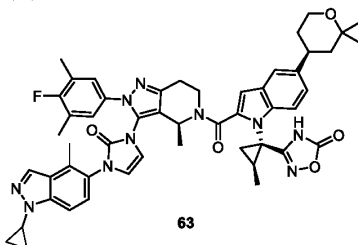
实施例 12: 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基甲基-4-氟-1H-咪唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物 62)的合成



62

参照实施例5的方法,以(S)-3-(3-(1-环丙基甲基-4-氟-1H-咪唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(中间体1.5-H)(50 mg)为原料得到化合物62(40 mg), ESI-MS(m/z): 923.4[M+H]⁺; HRMS(m/z): [M+H]⁺ Calcd. for C₅₁H₅₂N₁₀O₅F₂: 923.4163. Found: 923.4170. HPLC保留时间: 21.515 min.

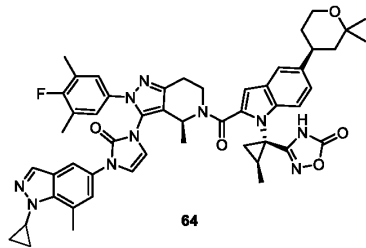
实施例 13: 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-甲基-1H-咪唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物 63)的合成



63

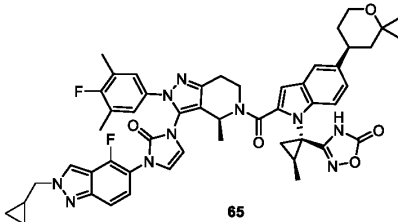
参照实施例5,以(S)-3-(3-(1-环丙基-4-甲基-1H-咪唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(中间体1.5-I)(83 mg)为原料得到化合物63(82 mg), ESI-MS(m/z): 905.4[M+H]⁺; HRMS(m/z): [M+H]⁺ Calcd. for C₅₁H₅₃N₁₀O₅F₂: 905.4257. Found: 905.4266. HPLC保留时间: 20.586 min.

实施例 14: 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-7-甲基-1H-咪唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物 64)的合成



参照实施例5，以(S)-3-(3-(1-环丙基-7-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑酮-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯（中间体1.5-J）(140 mg)为原料得到化合物64(130 mg)，ESI-MS(m/z): 905.3[M+H]⁺; HRMS(m/z): [M+H]⁺ Calcd. for C₅₁H₅₃N₁₀O₅F: 905.4257. Found: 905.4251。HPLC保留时间：21.285 min。

实施例 15： 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(2-环丙基甲基-4-氟-2H-吡唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮（化合物 65）的合成

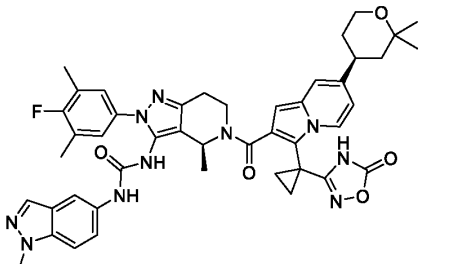
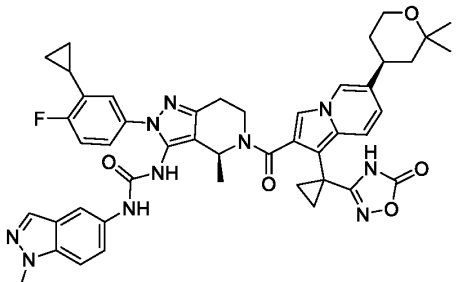
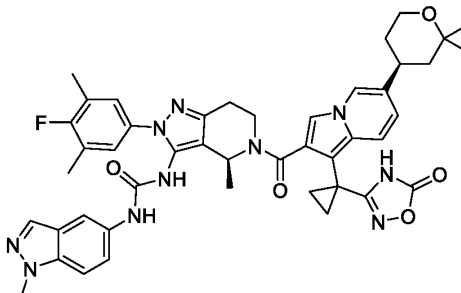
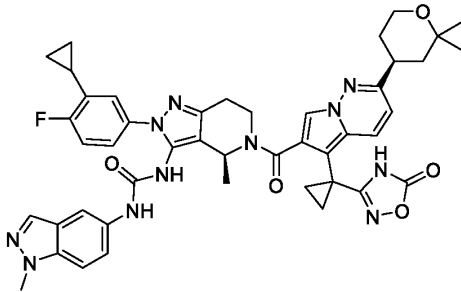
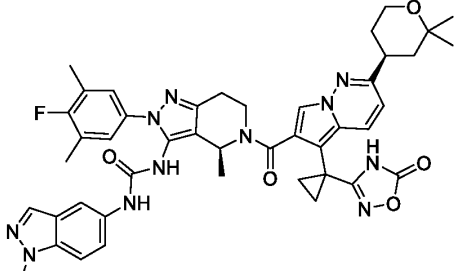


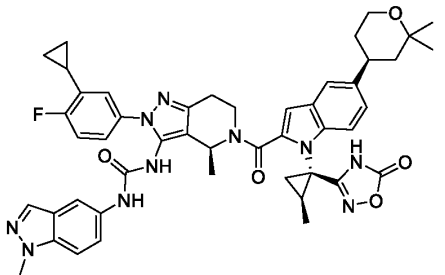
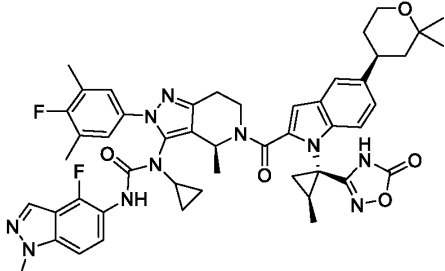
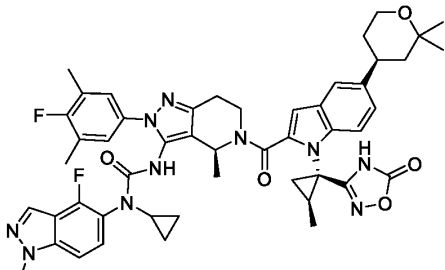
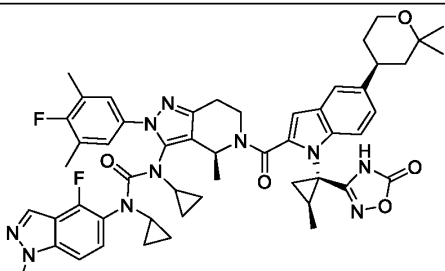
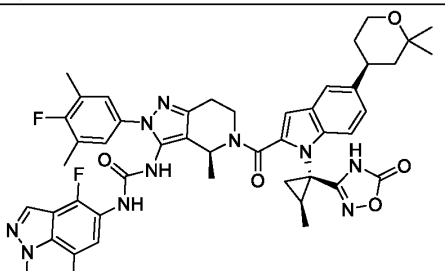
参照实施例5的方法，以(S)-3-(3-(2-环丙基甲基-4-氟-2H-吡唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯（中间体1.5-K）(3.71 g)为原料得到化合物65(5.22 g)，ESI-MS(m/z): 923.3[M+H]⁺; HRMS(m/z): [M+H]⁺ Calcd. for C₅₁H₅₂N₁₀O₅F₂: 923.4163. Found: 923.4169。HPLC保留时间：20.656 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C): 见图3。

参考以上相关实施例的制备方法，和/或结合文献中记载的制备方法，制备得到了如下的化合物，结构及表征数据如下：

具体地，参照实施例 1，和/或结合文献中记载的制备方法，制备得到了如下的化合物，结构及表征数据如下：

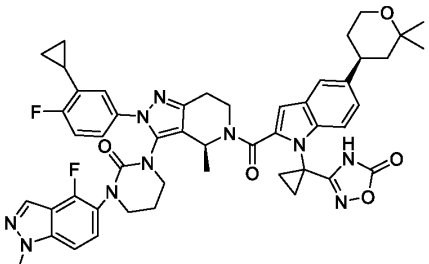
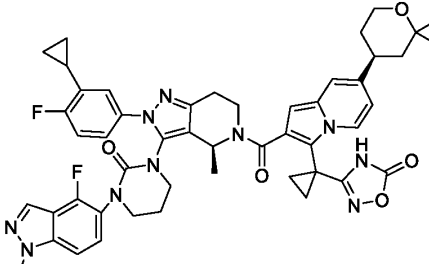
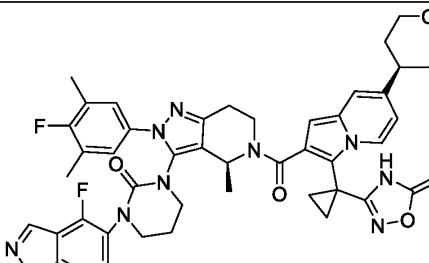
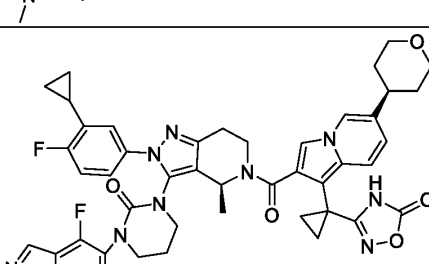
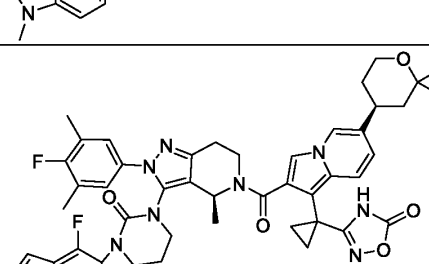
编号	结构式	ESI-MS(m/z)
11		839.4[M+H] ⁺
12		839.4[M+H] ⁺

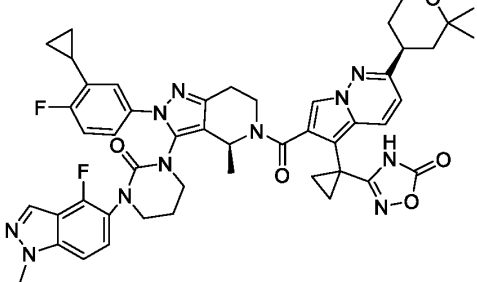
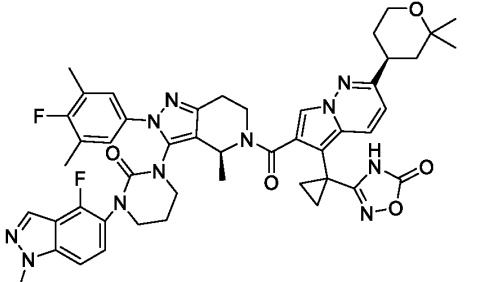
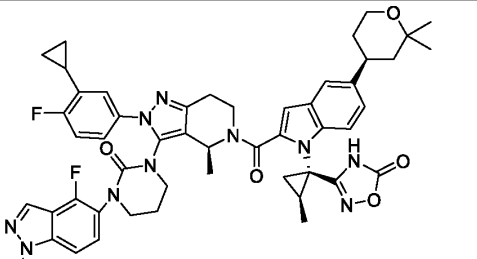
13		827.4[M+H] ⁺
14		839.4[M+H] ⁺
15		827.4[M+H] ⁺
16		840.4[M+H] ⁺
17		828.4[M+H] ⁺

18		853.4[M+H] ⁺
19		899.4[M+H] ⁺
20		899.4[M+H] ⁺
21		939.4[M+H] ⁺
22		887.4[M+H] ⁺

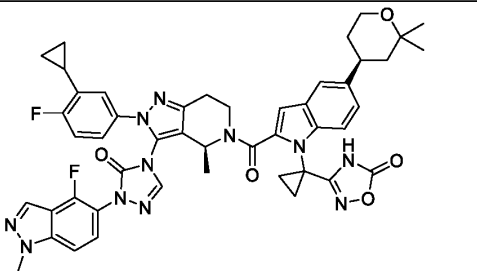
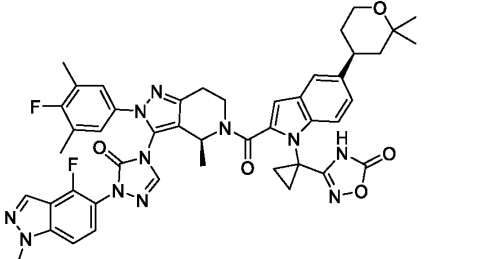
具体地，参照实施例 5，和/或结合文献中记载的制备方法，制备得到了如下的化合物，结构及表征数据如下：

编号	结构式	ESI-MS(m/z)
----	-----	-------------

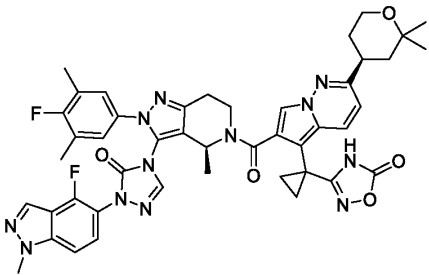
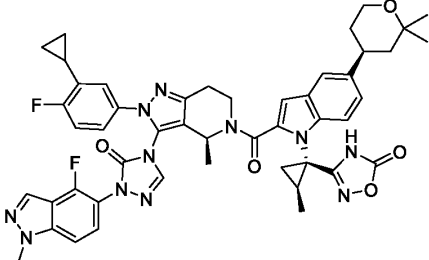
23		897.4[M+H] ⁺
24		897.4[M+H] ⁺
25		885.4[M+H] ⁺
26		897.4[M+H] ⁺
27		885.4[M+H] ⁺

28		898.4[M+H] ⁺
29		886.4[M+H] ⁺
30		911.4[M+H] ⁺

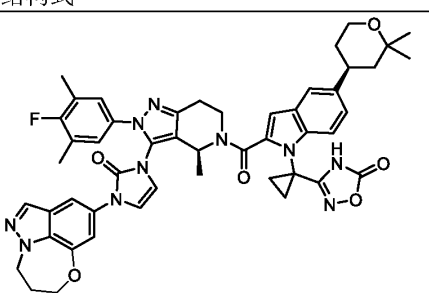
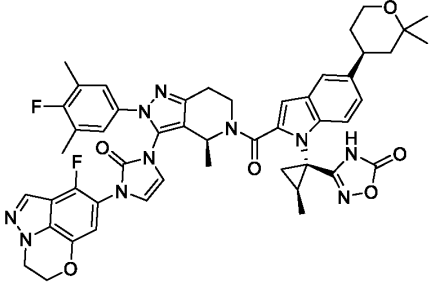
具体地，参照实施例 9，和/或结合文献中记载的制备方法，制备得到了如下的化合物，结构及表征数据如下：

编号	结构式	ESI-MS(m/z)
31		882.4[M+H] ⁺
32		870.4[M+H] ⁺

33		882.4[M+H] ⁺
34		870.4[M+H] ⁺
35		882.4[M+H] ⁺
36		870.4[M+H] ⁺
37		883.4[M+H] ⁺

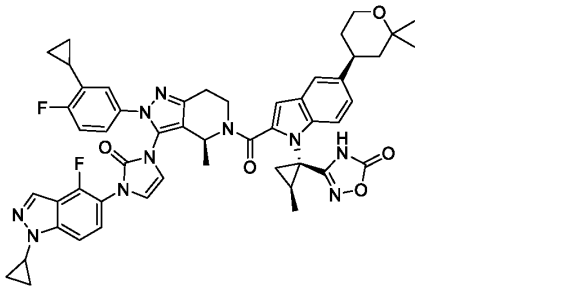
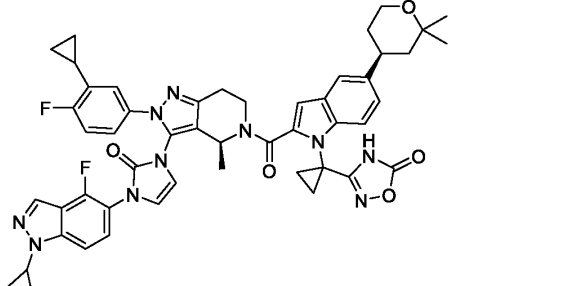
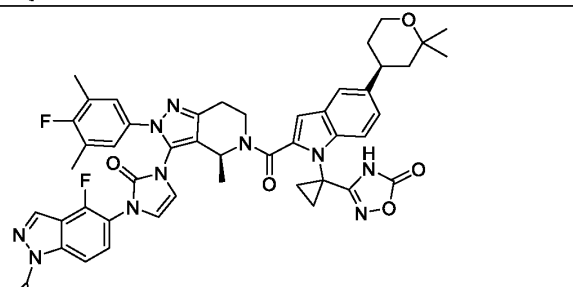
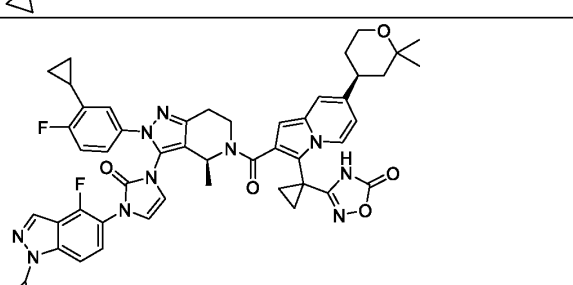
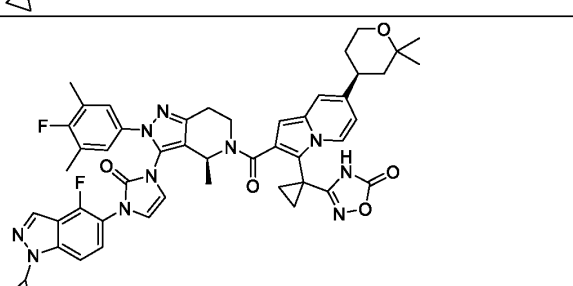
38		871.4[M+H] ⁺
39		896.4[M+H] ⁺

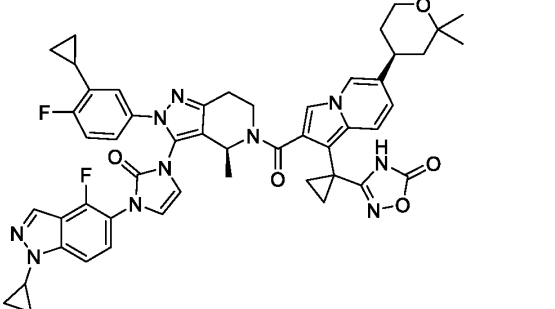
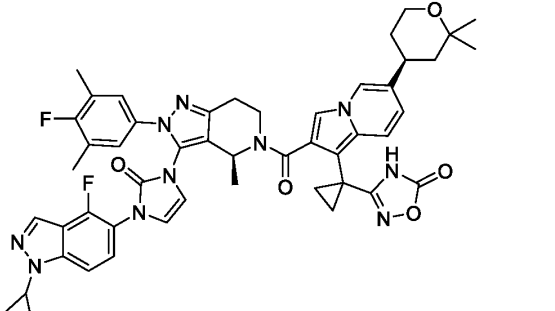
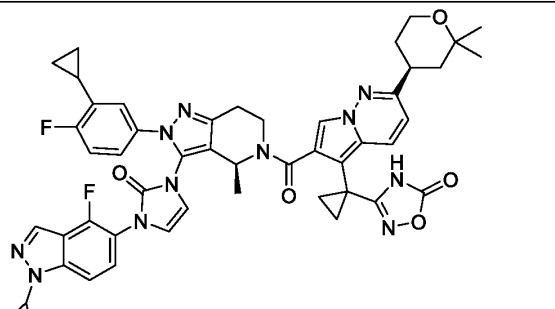
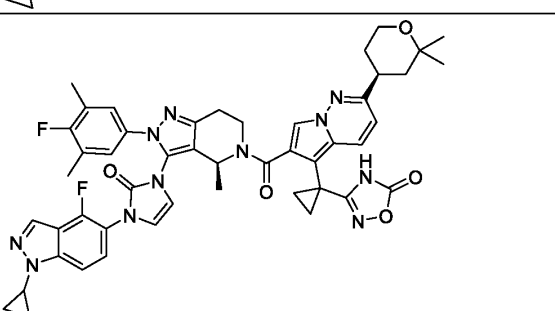
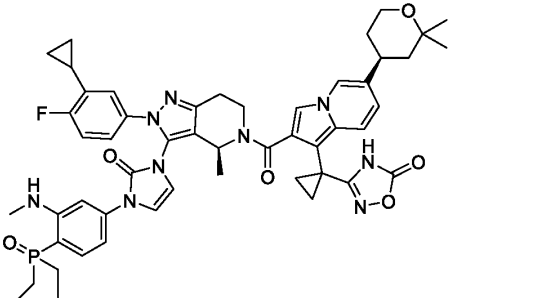
具体地，参照实施例 8，和/或结合文献中记载的制备方法，制备得到了如下的化合物，结构及表征数据如下：

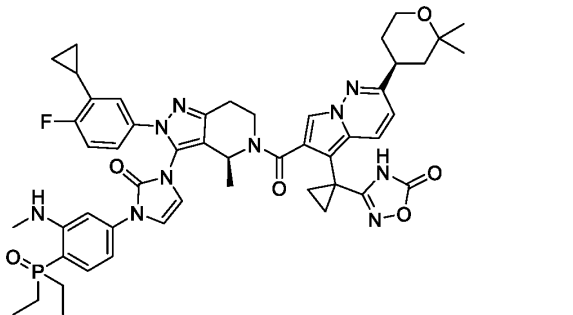
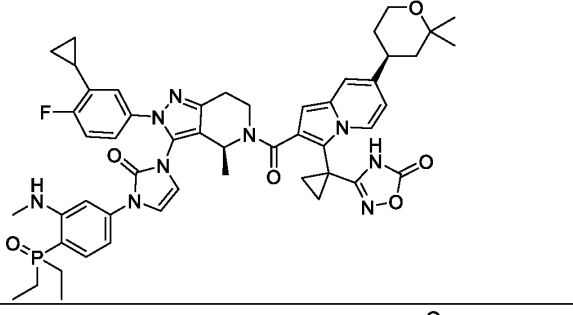
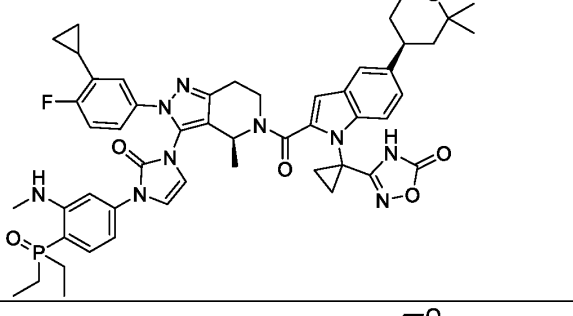
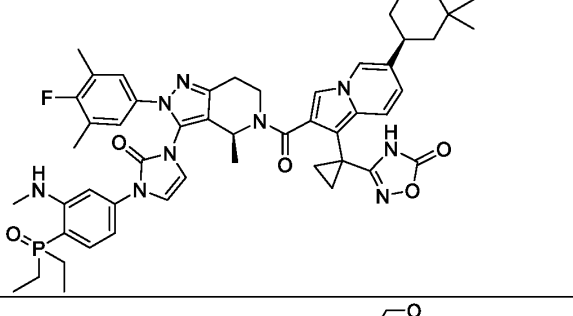
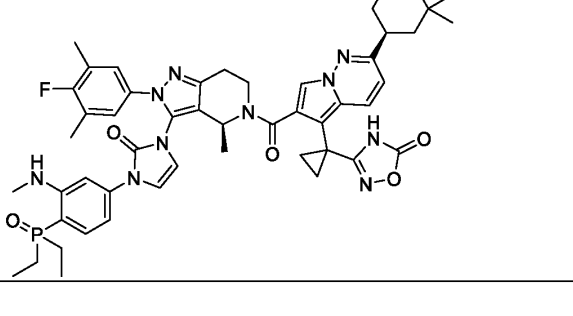
编号	结构式	ESI-MS(m/z)
40		893.4[M+H] ⁺
41		911.4[M+H] ⁺

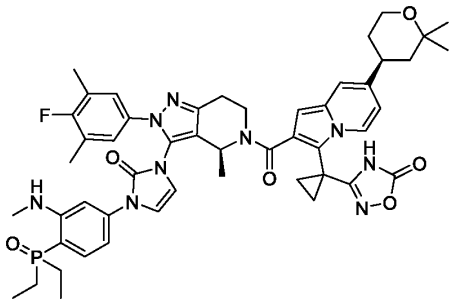
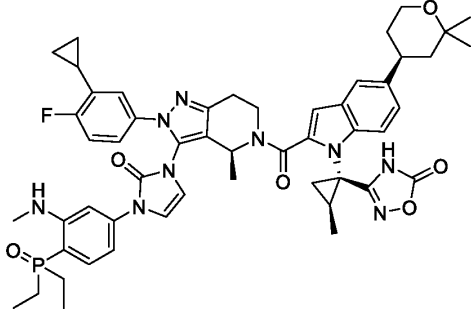
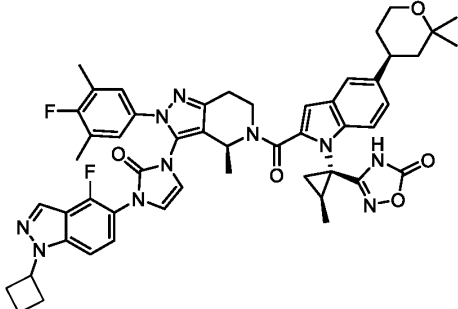
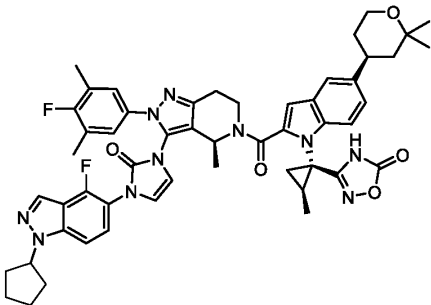
具体地，参照实施例 10，和/或结合文献中记载的制备方法，制备得到了如下的化合物，结构及表征数据如下：

编号	结构式	ESI-MS(m/z)
----	-----	-------------

42		921.4[M+H] ⁺
43		907.4[M+H] ⁺
44		895.4[M+H] ⁺
45		907.4[M+H] ⁺
46		895.4[M+H] ⁺

47		907.4[M+H] ⁺
48		895.4[M+H] ⁺
49		908.4[M+H] ⁺
50		896.4[M+H] ⁺
51		942.4[M+H] ⁺

52		943.4[M+H] ⁺
53		942.4[M+H] ⁺
54		942.4[M+H] ⁺
55		930.4[M+H] ⁺
56		931.4[M+H] ⁺

57		930.4[M+H] ⁺
58		956.4[M+H] ⁺
59		923.4[M+H] ⁺
60		937.4[M+H] ⁺

试验例 1：体外酶学测试

使用 GLP1R-cAmp-Luc 细胞，测定受试化合物对 GLP-1R 的激动作用。1) 用 DMSO 溶解受试化合物，充分混匀直至受试化合物完全溶解。受试化合物用 DMSO 溶解并配制成母液浓度为 10mM 的溶液，所有受试化合物用 DMEM 培养基（高糖，Puromycin⁺，Hygromycin B⁺）稀释至起始浓度 1250nM，并 5 倍倍比稀释为共 7 个浓度梯度。使用白壁 96 孔细胞培养板，将 GLP1R-cAmp-Luc 细胞以 1×10^5 /mL 密度接种，每孔 90 μ L 细胞悬液；将受试化合物依全部 7 个浓度梯度每孔加 10 μ L，受试化合物实际工作起始浓度为 125nM，细胞置于 37 $^{\circ}$ C，5%CO₂ 细胞培养箱中 4h；2) 每孔加入 100 μ L 使用 PBS 稀释至 300 μ g/ml de 荧光素钾盐溶液，工作浓度为 150 μ g/mL，室温孵育 30min；3) 用多功能酶标仪（PerkinElmer, Nivo）测定萤火虫荧光素的荧光信号；使用 GraphPad Prism 软件对荧光值进行处理，计算 EC₅₀ 值。

本发明的化合物具有良好的 GLP-1R 激动作用，优选的化合物具有小于等于 20nM 的激动活性 (EC₅₀)，更优选的化合物具有小于等于 10nM 的激动活性 (EC₅₀)，更优选的化合物具有小于等于 5nM 的激动活性

(EC₅₀)，更优选的化合物具有小于等于 2nM 的激动活性 (EC₅₀)，更优选的化合物具有小于等于 1nM 的激动活性 (EC₅₀)。示例性化合物的活性结果如下表所示。

化合物编号	激动活性 (EC ₅₀ : nM)	化合物编号	激动活性 (EC ₅₀ : nM)
1	A	6	A
2	A	7	A
3	A	8	A
4	A	9	A
5	A	10	A
61	A	62	A
63	A	64	A
65	A	LY35029770	A

备注：A 代表 EC₅₀ ≤ 10 nM。

试验例 2：小鼠体内药代试验

试验动物：ICR 小鼠(雌性，22~25 g)购自北京维通利华实验动物技术有限公司。

试验步骤：ICR 小鼠经尾静脉注射/灌胃给予受试化合物，在给药 5 min(仅静脉)、15 min、0.5 h、1 h、2 h、4 h、8 h、24 h、36h、48h、72h 采集小鼠全血样品，离心分离血浆，LC-MS/MS 检测化合物浓度，采用 Winnolin 软件计算血浆清除率 Cl、消除半衰期 T_{1/2}、峰时间 T_{max}、峰浓度 C_{max}、药时曲线下面积 AUC 等药代参数。

静脉剂量：2 mg/kg；口服灌胃剂量：10 mg/kg。

测定方法：采用蛋白沉淀法前处理后，LC/MS/MS 系统进行定量分析。

本发明的化合物具有优良的口服给药性能，示例性化合物的 PK 参数分别在下表中列出，与 LY 3502970 相比，具有更好的药代动力学性质，特别地，具有更好的口服吸收性能。

化合物	iv (2 mg/kg)	po (10 mg/kg)		
	AUC _{inf} (h*ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (h*ng/mL)
8	7706	5377	1.33	41197

注：24h 的检测结果。

化合物	iv (2 mg/kg)			po (10 mg/kg)				
	Cl (mL/h/kg)	AUC _{inf} (h*ng/mL)	T _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{inf} (h*ng/mL)	F (%)
10	92.7	21599	10	8197	1.67	9.56	103132	95.5

注：72 小时的检测结果。

化合物	iv (2 mg/kg)			po (10 mg/kg)				
	Cl (mL/h/kg)	AUC _{inf} (h*ng/mL)	T _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{inf} (h*ng/mL)	F (%)
10	102	19736	7.14	8197	1.67	7.77	95629	96.9

注：24 小时的检测结果

化合物	iv (2 mg/kg)	po (10 mg/kg)		
	AUC _{inf} (h*ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (h*ng/mL)
61	7077	5103	1.00	42906

注：24 小时的检测结果

化合物	iv (2 mg/kg)	po (10 mg/kg)		
	AUC _{inf} (h*ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (h*ng/mL)
41	7207	4557	1.67	43702

注：24 小时的检测结果

化合物	iv (2 mg/kg)	po (10 mg/kg)			
	AUC _{inf} (h*ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (h*ng/mL)	F (%)
65	17341	7807	1.67	85040	98.1

注：24 小时的检测结果

化合物	iv (2 mg/kg)	po (10 mg/kg)			
	AUC _{inf} (h*ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (h*ng/mL)	F (%)
LY3502970	10268	2660	1.17	23822	46.4

注：24 小时的检测结果

试验例 3：大鼠体内药代试验

实验动物：SD 大鼠(雌性，20~25 g)购自北京维通利华实验动物技术有限公司。

试验步骤：SD 大鼠经尾静脉、灌胃给予受试化合物，在给药前、15 min、0.5 h、1 h、2 h、4 h、8 h、24 h 采集小鼠全血样品，离心分离血浆，LC-MS/MS 检测化合物浓度，采用 Winnolin 软件计算血浆消除半衰期 T_{1/2}、峰时间 T_{max}、峰浓度 C_{max}、药时曲线下面积 AUC 等药代参数。

静脉剂量：2mg/kg，口服灌胃剂量：10 mg/kg

本发明的化合物具有优良的口服给药性能，示例性化合物的口服 PK 参数分别在下表中列出，与 LY 3502970 相比，具有更好的药代动力学性质，特别地，具有更好的口服吸收性能。

化合物	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{inf} (h*ng/mL)
8	2947	2.0	3.86	24500
65	3190	3.33	7.47	31480
LY3502970	1006	2.0	6.86	9190

试验例4：DIO C57BL/6 hGLP1R小鼠的减重药效研究

- 1.试验目的：同剂量对比受试化合物和 LY 3502970 在 0.3mpk 剂量下灌胃给予肥胖小鼠的减重药效。
- 2.试验动物
- 动物（种属：C57BL/6 人源化转基因（hGLP1R）小鼠；鼠龄：6 周龄；性别：雄性）购买后使用高脂饲料（60 kcal% Fat），进行高脂诱导不少于 12 周，动物体重达到 40g 以上。
- 3.试验分组

组别	药物	每组动物数	剂量	给药浓度	给药容积	给药方式	给药频次	溶媒
			mg/kg	mg/mL	mL/kg			
G1	Vehicle	5	0	0	5	i.g.	qd	10% DMSO+10% EL35+15% PEG400+65%（100mM 甘氨酸-NaOH 缓冲液，pH=10）
G2	10	5	0.3	0.06		i.g.	qd	
G3	LY3502970	5	0.3	0.06		i.g.	qd	

注：i.g.代表灌胃； qd 代表每天一次。

- 4.试验方法
- 给药前称重小鼠，并测定每只小鼠的一天（一个完整夜间+昼间）摄食量，依据体重和摄食量均分小鼠于各组中。
- 每日固定时间点检测小鼠体重，计算小鼠体重变化率，测量之后小鼠依据分组情况按照现时体重给予相应药物。
- 每日统计小鼠的体重，计算体重变化率，记录并做图。
5. 试验结果：在连续给药第 18 天后，对各组小鼠体重变化率进行统计分析，相比 Vehicle 组，本发明化合物 10 取得了显著更优的减重效果（化合物 10 的平均体重增长率为-20.2%，p<0.001）；相比 LY3502970 组（LY3502970 的平均体重增长率-15.1%），本发明化合物 10 取得了显著更优的减重效果（p<0.05）。

在连续给药第 20 天后，对各组小鼠体重变化率进行统计分析，相比 Vehicle 组，本发明化合物 10 取得了显著更优的减重效果(化合物 10 的平均体重增长率为-20.3%, $p<0.001$)；相比 LY3502970 组(LY3502970 的平均体重增长率-15.7%)，本发明化合物 10 取得了显著更优的减重效果 ($p<0.05$)，体重增长率图谱见图 4。

试验例 5：对 hGLP-1R 转基因小鼠腹腔注射葡萄糖耐量 (IPGTT) 药效研究

- 1、试验目的：采用 hGLP-1R 转基因小鼠单次灌胃给予不同剂量的受试化合物后，考察对转基因小鼠葡萄糖负荷后不同时间血糖的影响。
- 2、试验动物：C57BL/6JSmoc-Glp1r^{em2(hGLP1R)Smoc} 小鼠，雄性，23g 左右。
- 3、试验分组：试验开始前禁食不禁水 16h 左右，测定小鼠基础血糖值，采用随机分组法按基础血糖和小鼠体重将动物均衡分组，每组 7 只。
- 4、试验方法：各组相应灌胃给予受试化合物，给药体积为 10 mL/kg，溶媒对照 (vehicle) 组同频次同给药容积给予 2.5% DMSO+10% Kolliphor® EL+15% PEG400+72.5% (100 mM 甘氨酸-NaOH 缓冲液, pH=10)，给药后 60 min 依据小鼠体重按 2 g/kg 腹腔注射 (i.p.) 葡萄糖溶液，注射体积为 10 ml/kg，设给糖时间为 0 点。于给糖前及给糖后 15、30、60 和 120 min 测定血糖值。
- 5、具体分组如下：

组别	药物	动物数	剂量	给药浓度	给药容积	给药方式	给药频次
			mg/kg	mg/mL	mL/kg		
G1	vehicle	6	0	-	10	i.g.	单次
G4	化合物 10	6	0.05	0.005		i.g.	单次

- 6、试验结果：
- 血糖检测结果显示，在 0.05 mg/kg 剂量下，化合物 10 组的小鼠糖负荷后 15、30、60 和 120 min 血糖值呈下降趋势，显著低于 vehicle 组 ($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$)，血糖曲线下面积计算结果显示，与 vehicle 组比较，化合物 10 组小鼠糖负荷后 AUC_{0-120min Glu} 显著降低 ($P<0.001$)，结果如下表所示。

平均血糖 AUC(mmol*min/L) (Mean±SD, n=5)		
时间点(min)	G1 (溶媒)	G4 (化合物 10) 0.05mg/kg
0-120	1790.5±176.4	949.6±87.6

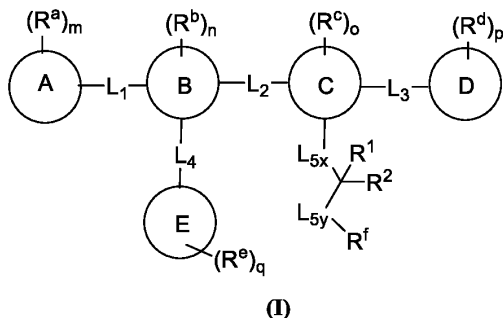
试验例 6：对 44 个靶点脱靶作用的安全评估试验

- 1、试验目的：本研究主要采用放射性同位素结合方法、钙流检测方法以及酶学荧光或化学发光技术，在体外细胞或分子水平检测了受试化合物对选取的 44 个靶点的脱靶作用，从而评价受试化合物与这些靶点的结合或活性抑制作用所产生的相关安全性。
- 2、试验方法：受试化合物 10 (游离酸) 在单一浓度 10 μ M (Eta 激动作用的测试浓度为 12 μ M) 时，检测对 44 个靶点结合、抑制作用或激动作用。
- 3、试验步骤：通过放射性配体竞争实验检测受试化合物对 23 个 GPCRs (ADORA2A、Alpha1A、Alpha2A、Beta1、Beta2、CB1、CB2、CCKa、D1、D2L、H1、H2、op-delta、op-kappa、op-mu、M1、M2、M3、5-HT1A、5-HT1B、5-HT2A、5-HT2B 和 V1A)、8 个离子通道 (nAChR-Alpha7、Cav1.2 (Dihydropyridine Site)、GABAA ($\alpha 1\beta 3\gamma 2$)、hERG、NMDA (MK-801)、5-HT3、Na⁺和 Kv)、3 个转运体 (DAT、NET 和 5-HTT) 以及 2 个核受体 (AR 和 GR) 的结合作用。采用钙流实验检测受试化合物对 Eta 受体的激动和拮抗作用。在体外生化平台检测受试化合物对 7 个酶靶点的影响。
- 4、试验结果：
- 在测试浓度 10 μ M 时，化合物 10 在单一浓度 10 μ M (Eta 激动作用的测试浓度为 12 μ M) 时，对 44 个靶点均没有明显的结合或抑制作用 (抑制率<50%) 或激动作用 (激动率<50%)。
- 在测试浓度 10 μ M 时, LY3502970 对 Ca²⁺-L、5HT2B 和 op-delta 具有轻度的抑制作用(抑制率>50%)。可能会引起相关靶点的脱靶风险。

以上，对本发明的实施方式进行了说明。但是，本发明不限于上述实施方式。凡在本发明的精神和原则之内，所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本发明的保护范围之内。

权 利 要 求

1. 式 (I) 所示化合物、其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐:



其中,

环 A 选自 C₃₋₁₅ 碳环基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基;

环 B 选自 3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基;

环 C 选自 9 元双环杂芳基;

环 D 选自 C₃₋₁₅ 碳环基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基;

环 E 选自 C₃₋₁₅ 碳环基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基;

R^a 每次出现时独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、-OR^{a1}、-S(O)R^{a1}、-SO₂(R^{a1})、-C(O)R^{a1}、-C(O)OR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-N(R^{a1})(R^{a2})、-C(O)N(R^{a1})(R^{a2})、-N(R^{a1})C(O)R^{a2}、-S(O)N(R^{a1})(R^{a2})、-SO₂N(R^{a1})(R^{a2})、-N(R^{a1})S(O)R^{a2}、-N(R^{a1})S(O)₂R^{a2}、和任选被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) R^{a3} 取代的以下基团: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基;

或两个 R^a 与它们所连接的原子一起形成任选取代的 3-10 元杂环基或任选取代的 5-12 元杂芳基, 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-12 元杂芳基的基团所取代;

R^{a1}、R^{a2} 每次出现时分别独立地选自氢、氘、任选取代的以下基团: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基; 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基的取代基所取代;

R^{a3} 每次出现时独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、-R^{a4}、-OR^{a4}、-SR^{a4}、-S(O)R^{a4}、-S(O)₂R^{a4}、-C(O)R^{a4}、-C(O)OR^{a4}、-OC(O)R^{a4}、-N(R^{a4})(R^{a5})、-C(O)N(R^{a4})(R^{a5})、-N(R^{a4})C(O)R^{a5}、-S(O)N(R^{a4})(R^{a5})、-S(O)₂N(R^{a4})(R^{a5})、-N(R^{a4})S(O)R^{a5}、-N(R^{a4})S(O)₂R^{a5};

R^{a4}、R^{a5} 每次出现时分别独立地选自氢、氘、任选取代的以下基团: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基; 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基的取代基所取代;

R^b 每次出现时独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基, 或任选取代的以下基团: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基胺基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基; 所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 可取代位点各自独立地被 R^{b1} 所取代;

或两个 R^b 与它们所连接的原子一起形成任选取代的 3-10 元杂环基或任选取代的 5-12 元杂芳基, 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-12 元杂芳基的基团所取代;

R^{b1} 每次出现时独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、-R^{b2}、-OR^{b2}、-SR^{b2}、-S(O)R^{b2}、-S(O)₂R^{b2}、-C(O)R^{b2}、-C(O)OR^{b2}、-OC(O)R^{b2}、-N(R^{b2})(R^{b3})、-C(O)N(R^{b2})(R^{b3})、-N(R^{b2})C(O)R^{b3}、

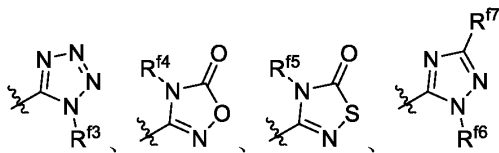
或两个 R^e 与它们所连接的原子一起形成任选取代的 3-10 元杂环基或任选取代的 5-12 元杂芳基, 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 选自氘、卤

素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-12元杂芳基的基团所取代；

R^{e1}、R^{e2}每次出现时分别独立地选自氢、氘、任选取代的以下基团：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-12元杂芳基；所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个）选自氢、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、苯基、5-6元杂芳基的取代基所取代；

R^{e3}每次出现时独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、-R^{e4}、-OR^{e4}、-SR^{e4}、-S(O)R^{e4}、-S(O)₂R^{e4}、-C(O)R^{e4}、-C(O)OR^{e4}、-OC(O)R^{e4}、-N(R^{e4})(R^{e5})、-C(O)N(R^{e4})(R^{e5})、-N(R^{e4})C(O)R^{e5}、-S(O)N(R^{e4})(R^{e5})、-S(O)₂N(R^{e4})(R^{e5})、-N(R^{e4})S(O)R^{e5}、-N(R^{e4})S(O)₂R^{e5}、-C(O)N(R^{e4})S(O)₂N(R^{e4})(R^{e5})、-C(O)N(R^{e4})S(O)₂R^{e5}、-P(O)(R^{e4})R^{e5}；

R^{e4}、R^{e5}每次出现时分别独立地选自氢、氘、任选取代的以下基团：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-12元杂芳基；所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个）选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇环烷基、3-7元杂环基、苯基、5-6元杂芳基的取代基所取代；



R^f选自-C(O)OR^{f1}、-C(O)N(R^{f1})(R^{f2})、

R^{f1}、R^{f2}、R^{f3}、R^{f4}、R^{f5}、R^{f6}、R^{f7}每次出现时分别独立地选自氢、氘、任选取代的以下基团：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-12元杂芳基；所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个）选自卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、苯基、5-6元杂芳基的取代基所取代；

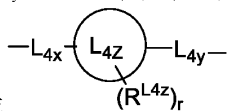
R¹和R²与它们所连接的原子一起形成C₃₋₁₅碳环基；所述C₃₋₁₅碳环基任选被一个或多个（例如，2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个）R³所取代；R³独立地选自氢、氘、卤素、羟基或任选取代的以下基团：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基；所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个（例如，2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个）可取代位点独立地被选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基所取代；

L₁选自键、-C(R^{L1})₂-、-O-、-C(R^{L1})₂O-、-S-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R^{L1})C(O)-、-C(O)N(R^{L1})-或-N(R^{L1})-；R^{L1}独立地选自氢、氘、或任选取代的以下基团：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个）选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基的基团所取代；

L₂独立地选自键、-C(R^{L2})₂-、-O-、-C(R^{L2})₂O-、-S-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R^{L2})C(O)-、-C(O)N(R^{L2})-或-N(R^{L2})-；R^{L2}独立地选自氢、氘、或任选取代的以下基团：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个）选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基的基团所取代；

L₃独立地选自键、-C(R^{L3})₂-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R^{L3})C(O)-、-C(O)N(R^{L3})-或-N(R^{L3})-；R^{L3}独立地选自氢、氘、或任选取代的以下基团：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个）选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基的基团所取代；

L₄独立地选自键、-L_{4x}-C(R^{L4a})(R^{L4b})-L_{4y}-、-L_{4x}-O-L_{4y}-、-L_{4x}-S-L_{4y}-、-L_{4x}-C(O)-L_{4y}-、-L_{4x}-C(O)O-L_{4y}-、-L_{4x}-OC(O)-L_{4y}-、-L_{4x}-N(R^{L4a})C(O)-L_{4y}-、-L_{4x}-C(O)N(R^{L4a})-L_{4y}-、-L_{4x}-N(R^{L4a})-L_{4y}-、-L_{4x}-N(R^{L4a})C(O)N(R^{L4b})-



L_{4y}-、-L_{4x}-N(R^{L4a})C(S)N(R^{L4b})-L_{4y}-或

L_{4x} 、 L_{4y} 分别独立选自键，或任选取代的 C_{1-10} 亚烷基；所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）可取代位点独立地被选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基所取代；

R^{L4a} 、 R^{L4b} 分别独立地选自氢、氘，或任选取代的以下基团： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基；所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）可取代位点独立地被选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基所取代；

环 L_{4Z} 选自 C_{3-15} 碳环基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-12 元杂芳基；

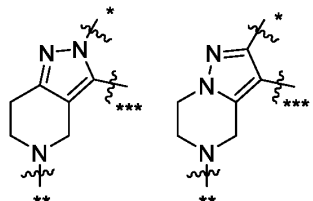
R^{L4z} 独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基，或任选取代的以下基团： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基；所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个可取代位点独立地被选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基所取代；

L_{5x} 、 L_{5y} 分别独立选自键，或任选取代的 C_{1-10} 亚烷基；所述任选取代是指未被取代或被取代基团的一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）可取代位点独立地被选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基所取代；

m 、 n 、 o 、 p 、 q 、 r 各自独立地为 0、1、2、3；

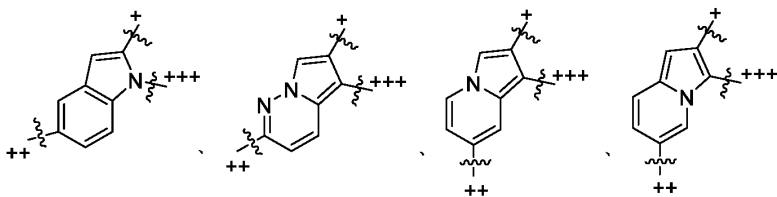
除非另有说明，上述杂环基、杂芳基中的杂原子独立地选自 O、N 或 S，杂原子数量为 1 个、2 个、3 个或 4 个。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中，环 A 选自苯基；



环 B 选自 、，其中“*”端为连接 L_1 的一端，“**”端为连接 L_2 的一端，“***”端为连接 L_4 的一端；

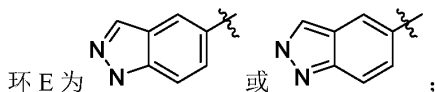
环 C 选自以下基团：

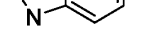
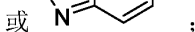


，其中“+”端为连接 L_2 的一端，“++”端为连接 L_3 的一端，“+++”端为连接 L_{5x} 的一端；



环 D 为 ；



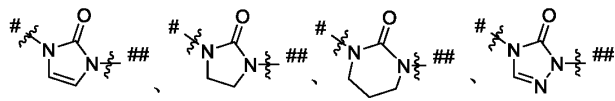
环 E 为  或 ；

L_1 选自键；

L_2 选自 $-C(O)-$ ；

L_3 选自键；

L_4 选自 $-NHC(O)NH-$ 、 $-N(甲基)C(O)NH-$ 、 $-N(环丙基)C(O)NH-$ 、 $-N(环丙基)C(O)N(环丙基)-$ 、

，其中“#”端为连接环 B 的一端，“##”端为连接环 E 的一端；

L_{5x} 、 L_{5y} 分别独立选自键；

R^a 每次出现时独立地选自卤素、甲基、 C_{3-5} 环烷基- $(CH_2)_w-$ ；

R^b 每次出现时独立地选自氟、氯、氧代基、甲基；

R^c 每次出现时独立地选自氢、氟、氯、氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基；

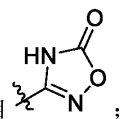
R^d 每次出现时独立地选自任选取代的 C_{1-3} 烷基和任选取代的 C_{1-3} 烷氧基；所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个）选自氢、氘、卤素、羟基、氨基的取代基所取代；

R^e 在每次出现时各自独立地选自氟、或任选取代的以下基团： C_{1-3} 烷基（例如，甲基、乙基）、 C_{3-5} 环

烷基（例如，环丙基、环丁基、环戊基）、 C_{3-5} 环烷基- $(CH_2)_w-$ ；条件是，当 L_4 为  时， R^a 或环 E 上的取代基（或 R^e ）中至少 1 个（例如，1 个或 2 个）为 C_{3-5} 环烷基- $(CH_2)_w-$ ；

或者，两个 R^e （优选地，两个邻近的 R^e ；进一步优选地，两个位于不同环上且邻近的 R^e ）与其各自所连接的原子一起形成任选取代的 5-7 元杂环基（例如，5 元、6 元或 7 元杂环基），所述杂环基含有 1-3（例如 1、2 或 3）个各自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子；所述任选取代是指被取代基团上的氢未被取代或被取代基团的一个或多个可取代位点独立地被 R^{e3} 所取代；

R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起形成的碳环独立地选自 ，其中“~”端为连接 L_{5x} 的一端，“~”端为连接 L_{5y} 的一端；

R^f 选自 ；

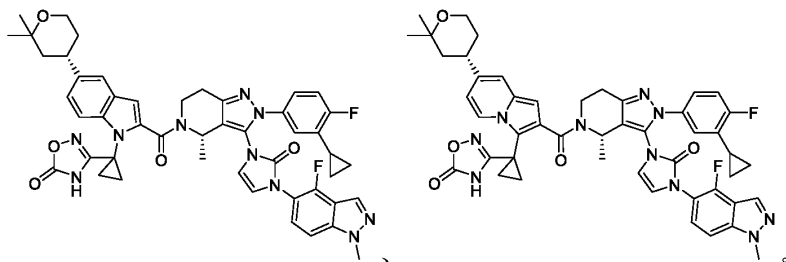
m 为 2 或 3； q 为 1、2 或 3；

n 、 o 、 p 各自独立地为 0、1、2；

w 为 0、1 或 2；

所述 R^{e3} 如权利要求 1 所定义；

条件是，不包含以下化合物：



3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中，

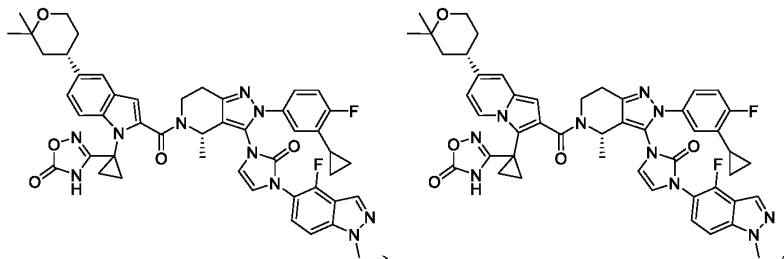
条件是，当 L_4 为  时， R^a 或环 E 上的取代基（或 R^e ）中至少 1 个（例如，1 个或 2 个）为环丙基、环丁基、环戊基、环丙基-亚甲基、环丙基-亚乙基、环丁基-亚甲基、环丁基-亚乙基、环戊基-亚甲基或环戊基-亚乙基；或者，当 R^a 和环 E 上的取代基（或 R^e ）均不为环丙基、环丁基、环戊基、环丙基-亚甲基、环丙基-亚乙基、环丁基-亚甲基、环丁基-亚乙基、环戊基-亚甲基或环戊基-亚乙基时，两个 R^e （优选地，两个位于不同环上的 R^e ）与其各自所连接的原子一起形成任选取代的 5-7 元杂环基，所述杂环基（优选为杂环烷基）含有 1-3（例如 1、2 或 3）个各自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子；

所述任选取代是指被取代基团上的氢未被取代或被取代基团的一个或多个可取代位点独立地被 R^{e3} 所

取代；所述 R^{e3} 如式 (I) 化合物所定义；

优选地，所述 C_{3-5} 环烷基选自环丙基、环丁基和环戊基；进一步优选为环丙基；

条件是，不包含以下化合物：

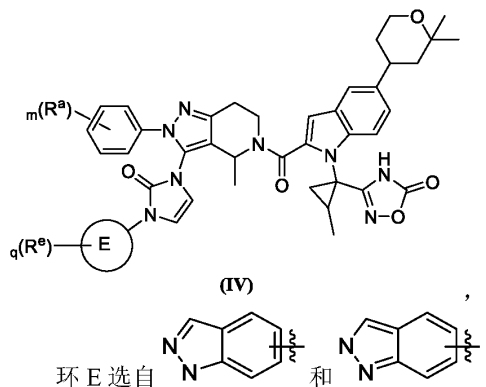


4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中，条件是， R^a 或环 E 上的取代基（或 R^e ）中至少 1 个（例如，1 个或 2 个）为环丙基、环丁基、环戊基、环丙基-亚甲基、环丙基-亚乙基、环丁基-亚甲基、环丁基-亚乙基、环戊基-亚甲基或环戊基-亚乙基；或者，当 R^a 和环 E 上的取代基（或 R^e ）均不为环丙基、环丁基、环戊基、环丙基-亚甲基、环丙基-亚乙基、环丁基-亚甲基、环丁基-亚乙基、环戊基-亚甲基或环戊基-亚乙基时，两个 R^e （优选地，两个位于不同环上的 R^e ）与其各自所连接的原子一起形成任选取代的 5-7 元杂环基，所述杂环基（优选为杂环烷基）含有 1-3（例如 1、2 或 3）个各自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子；

所述任选取代是指被取代基团上的氢未被取代或被取代基团的一个或多个可取代位点独立地被 R^{e3} 所取代；所述 R^{e3} 如式 (I) 化合物所定义；

优选地，所述 C_{3-5} 环烷基选自环丙基、环丁基和环戊基；进一步优选为环丙基。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中，所述化合物为下式所示的化合物：



R^a 在每次出现时各自独立地选自氟、甲基和 C_{3-5} 环烷基；

m 为 2 或 3；

q 为 2 或 3；

R^e 在每次出现时各自独立地选自氟、或任选取代的以下基团： C_{1-3} 烷基（例如，甲基、乙基）、 C_{3-5} 环烷基；条件是， R^a 或 R^e 中至少 1 个（例如，1 个或 2 个）为环丙基、环丁基、环戊基、环丙基-亚甲基、环丙基-亚乙基、环丁基-亚甲基、环丁基-亚乙基、环戊基-亚甲基或环戊基-亚乙基；

或者，两个 R^e （优选地，两个邻近的 R^e ；进一步优选地，两个位于不同环上且邻近的 R^e ）与其各自所连接的原子一起形成任选取代的 5-7 元杂环基，所述杂环基含有 1-3（例如 1、2 或 3）个各自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子；

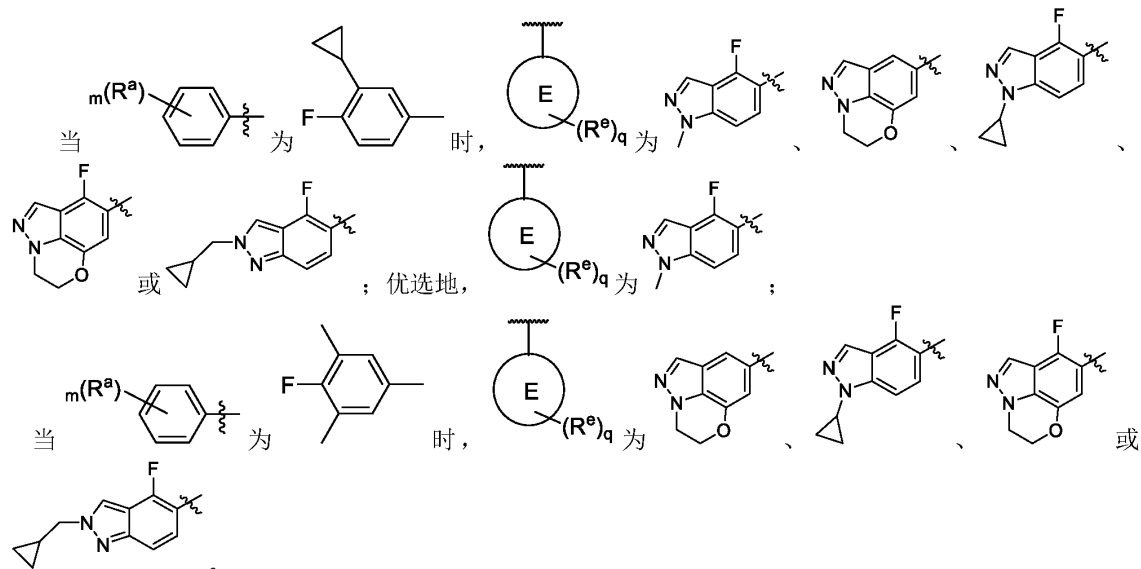
所述任选取代是指被取代基团上的氢未被取代或被取代基团的一个或多个可取代位点独立地被 R^{e3} 所取代；

R^{e3} 独立地选自氘、卤素（例如，氟、氯）、羟基、氨基、氧代基、氰基、 $-R^{e4}$ 、 $-OR^{e4}$ 、 $-S(O)_2R^{e4}$ 、 $-C(O)R^{e4}$ 、 $-N(R^{e4})(R^{e5})$ 、 $-S(O)_2N(R^{e4})(R^{e5})$ 、 $-N(R^{e4})S(O)_2R^{e5}$ 、 $-P(O)(R^{e4})R^{e5}$ ； R^{e4} 、 R^{e5} 分别独立地选自氢或被氢、氘、卤素（例如，氟或氯）、羟基、氨基、氰基、氧代基、甲氧基中的一个或多个（例如，2 或 3

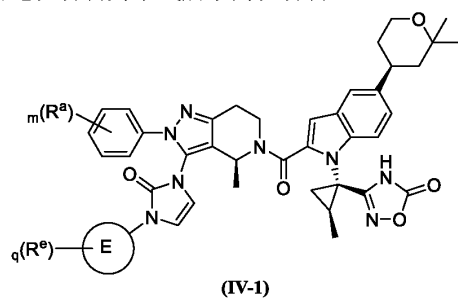
个)任意取代的: C_{1-3} 烷基(例如, 甲基、乙基、丙基)或 C_{3-6} 元环烷基(优选为 3-5 元环烷基, 例如, 环丙基、环丁基、环戊基);

优选地, 所述 C_{3-5} 环烷基选自环丙基、环丁基和环戊基; 进一步优选为环丙基。

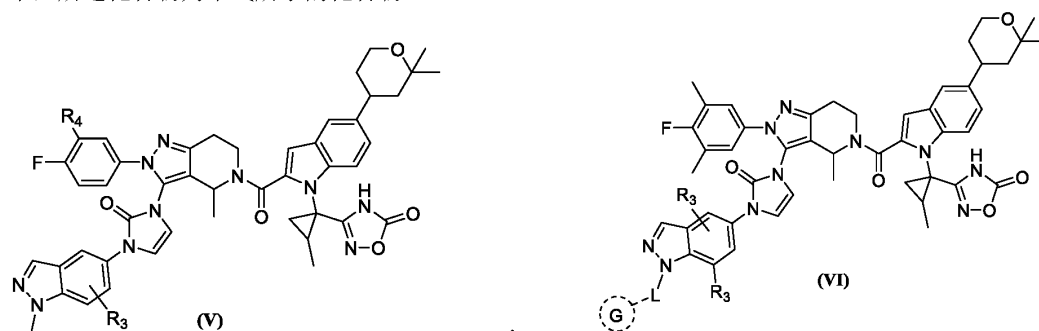
6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 其中,

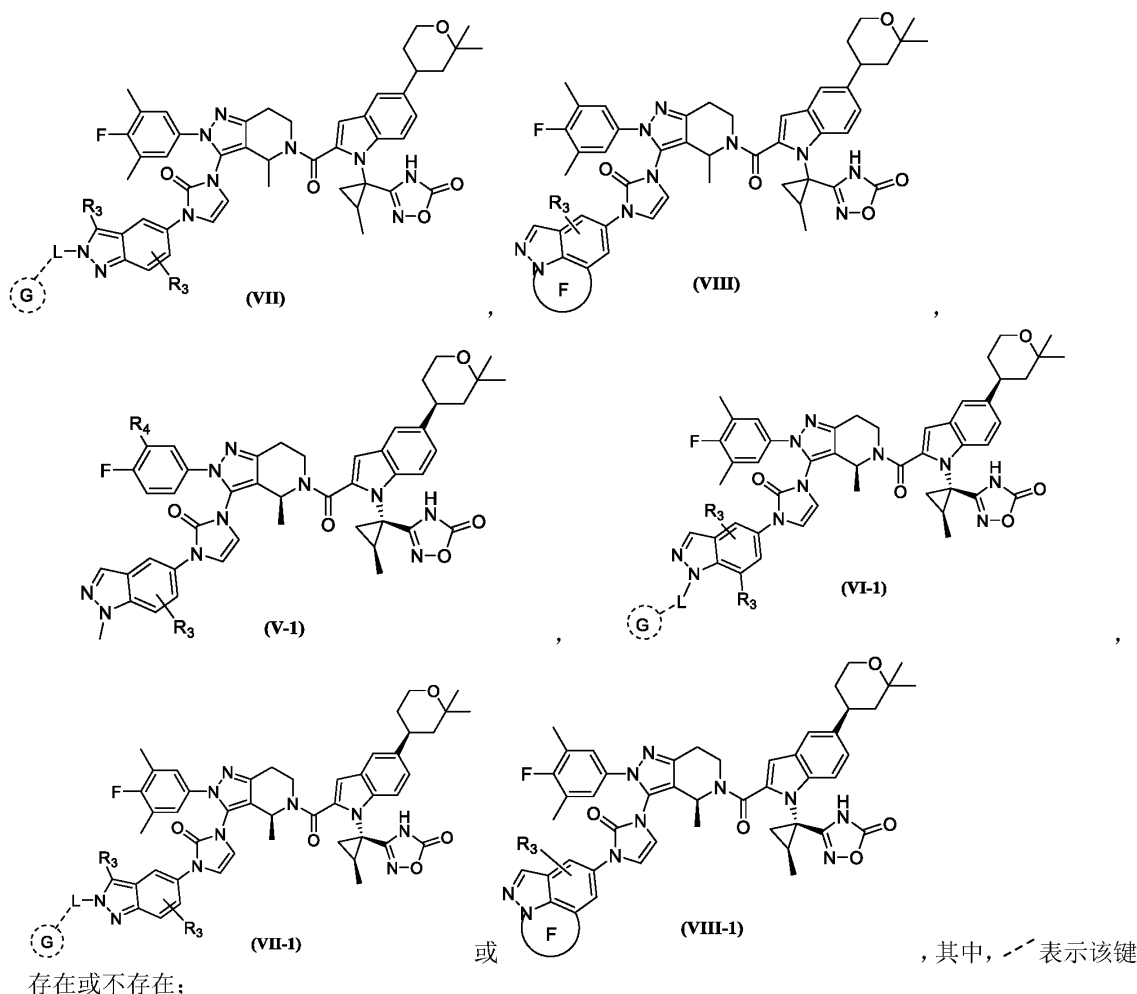


7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物为下式所示的化合物:



8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物为下式所示的化合物:





G 表示环 G 存在或不存在; 当环 G 存在时, 环 G 为 C_{3-5} 环烷基 (例如, 环丙基、环丁基、环戊基; 优选为环丙基);

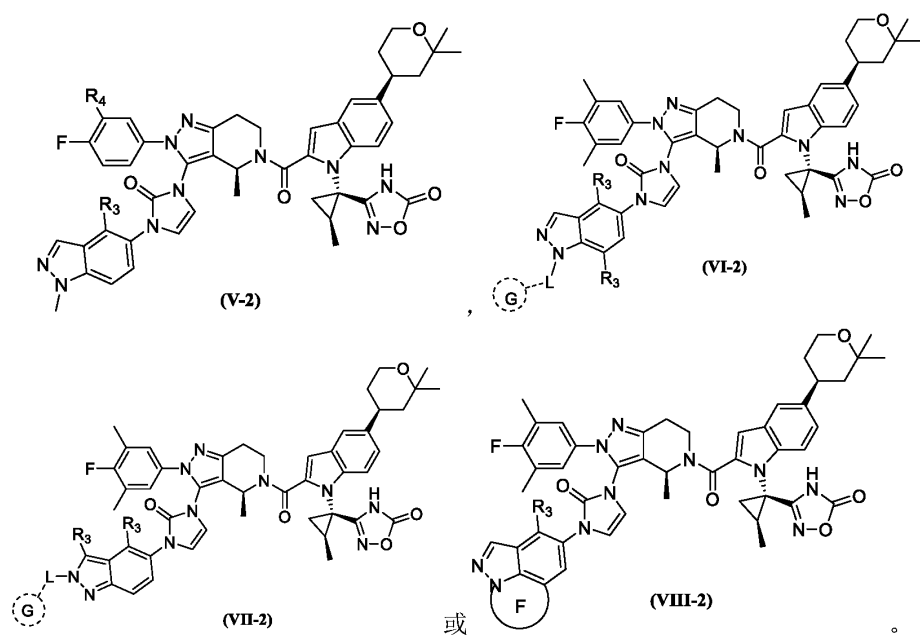
L 为键、 C_{1-3} 亚烷基 (例如, 亚甲基、亚乙基、亚丙基; 优选为亚甲基) 或 C_{1-3} 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基; 优选为甲基);

或者, L 与其邻近的 R_3 环形成任选取代的 5-7 元杂环基, 所述杂环基含有 1-3 (例如 1、2 或 3) 个各自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子, 此时, 环 G 不存在; R_3 选自 H、F 或甲基; R_4 选自选自 C_{3-5} 环烷基 (例如, 环丙基、环丁基、环戊基; 优选为环丙基);

环 F 为任选取代的 5-7 元杂环基, 所述杂环基含有 1-3 (例如 1、2 或 3) 个各自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子;

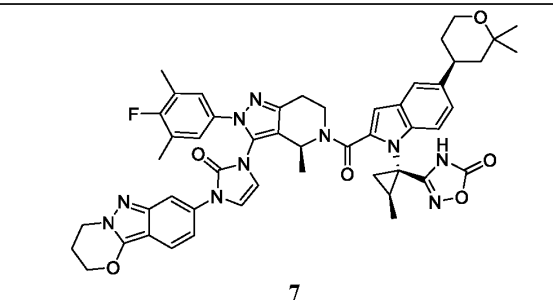
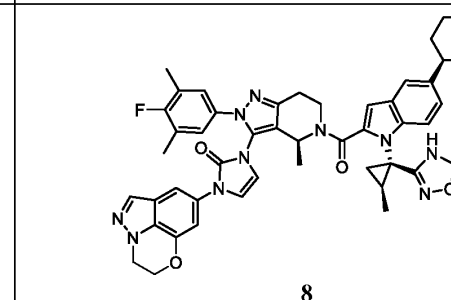
所述任选取代是指被取代基团上的氢未被取代或被取代基团的一个或多个可取代位点独立地被 R^{e3} 所取代; R^{e3} 独立地选自氘、卤素 (例如, 氟、氯)、氧代基、羟基、氨基、氰基、 $-R^{e4}$ 、 $-OR^{e4}$ 、 $-SO_2(R^{e4})$ 、 $-C(O)R^{e4}$ 、 $-N(R^{e4})(R^{e5})$ 、 $-SO_2N(R^{e4})(R^{e5})$ 、 $-N(R^{e4})SO_2(R^{e5})$ 、 $-P(O)(R^{e4})R^{e5}$; R^{e4} 、 R^{e5} 分别独立地选自氢或被氢、卤素 (例如, 氟或氯)、羟基、氨基、氰基、氧代基、甲氧基中的一个或多个 (例如, 2 或 3 个) 任意取代的: C_{1-3} 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基) 或 C_{3-6} 元环烷基 (优选为 3-5 元环烷基, 例如, 环丙基、环丁基、环戊基)。

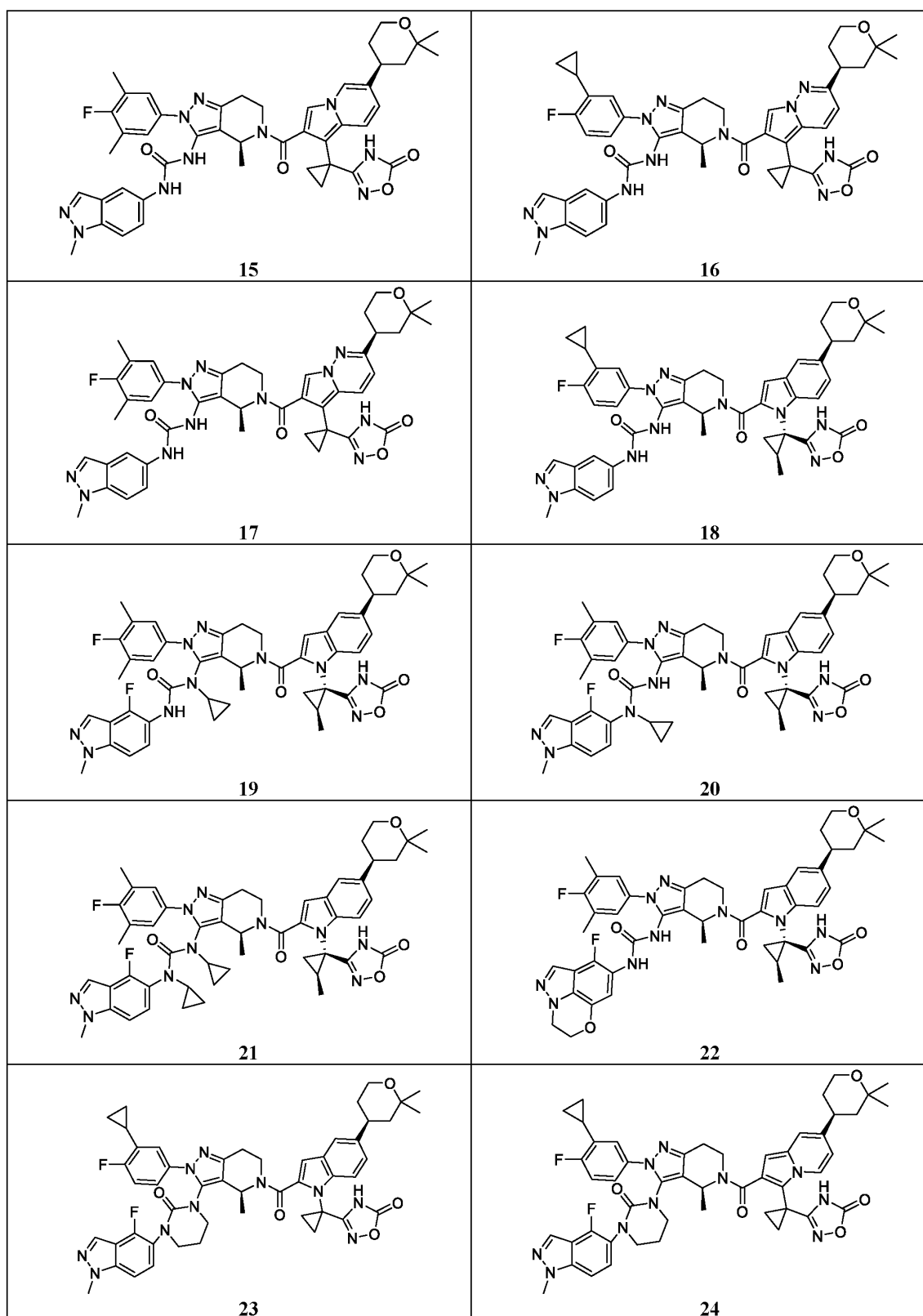
9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物为下式所示的化合物:

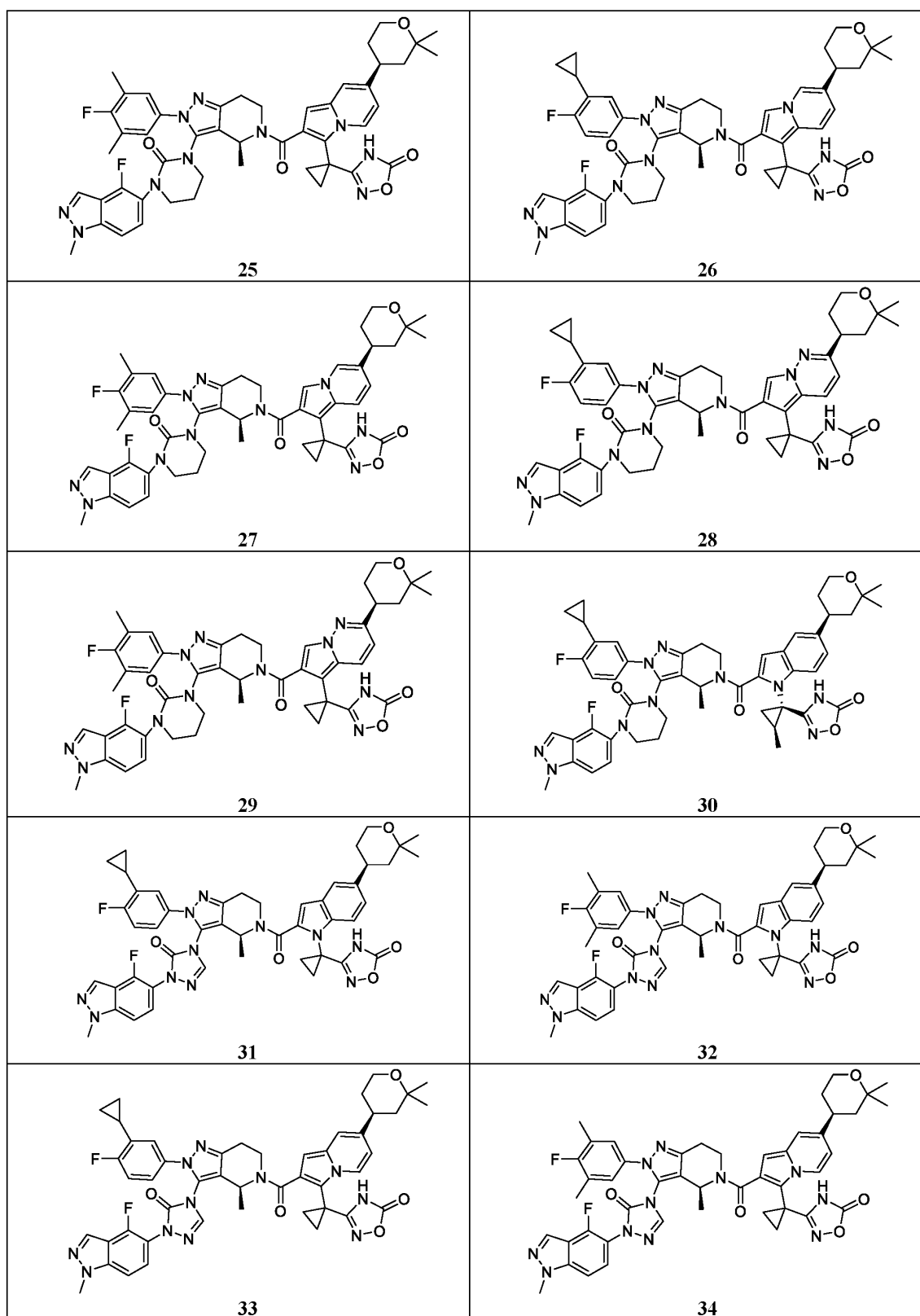


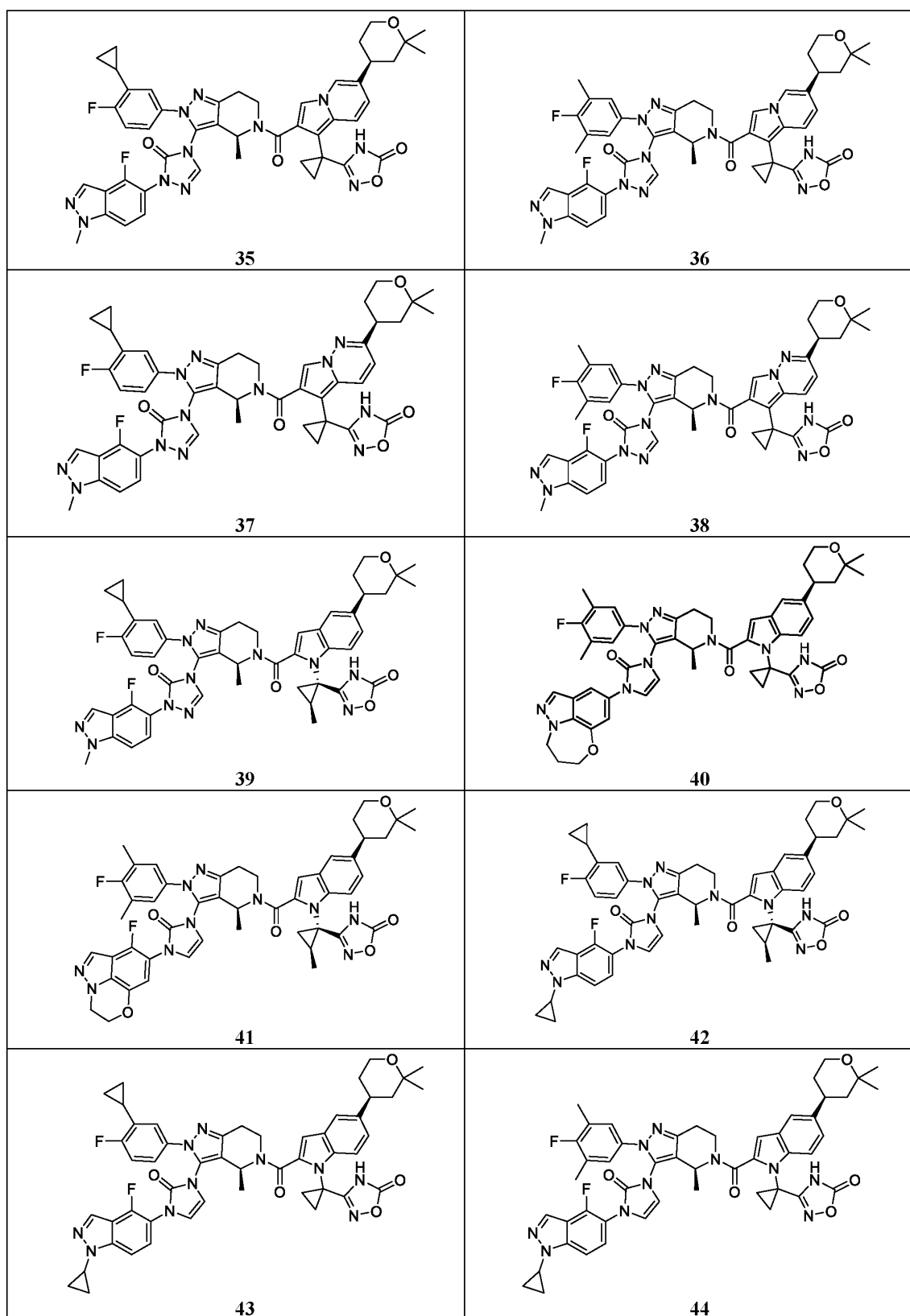
10. 以下化合物、其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中，所述化合物选自：

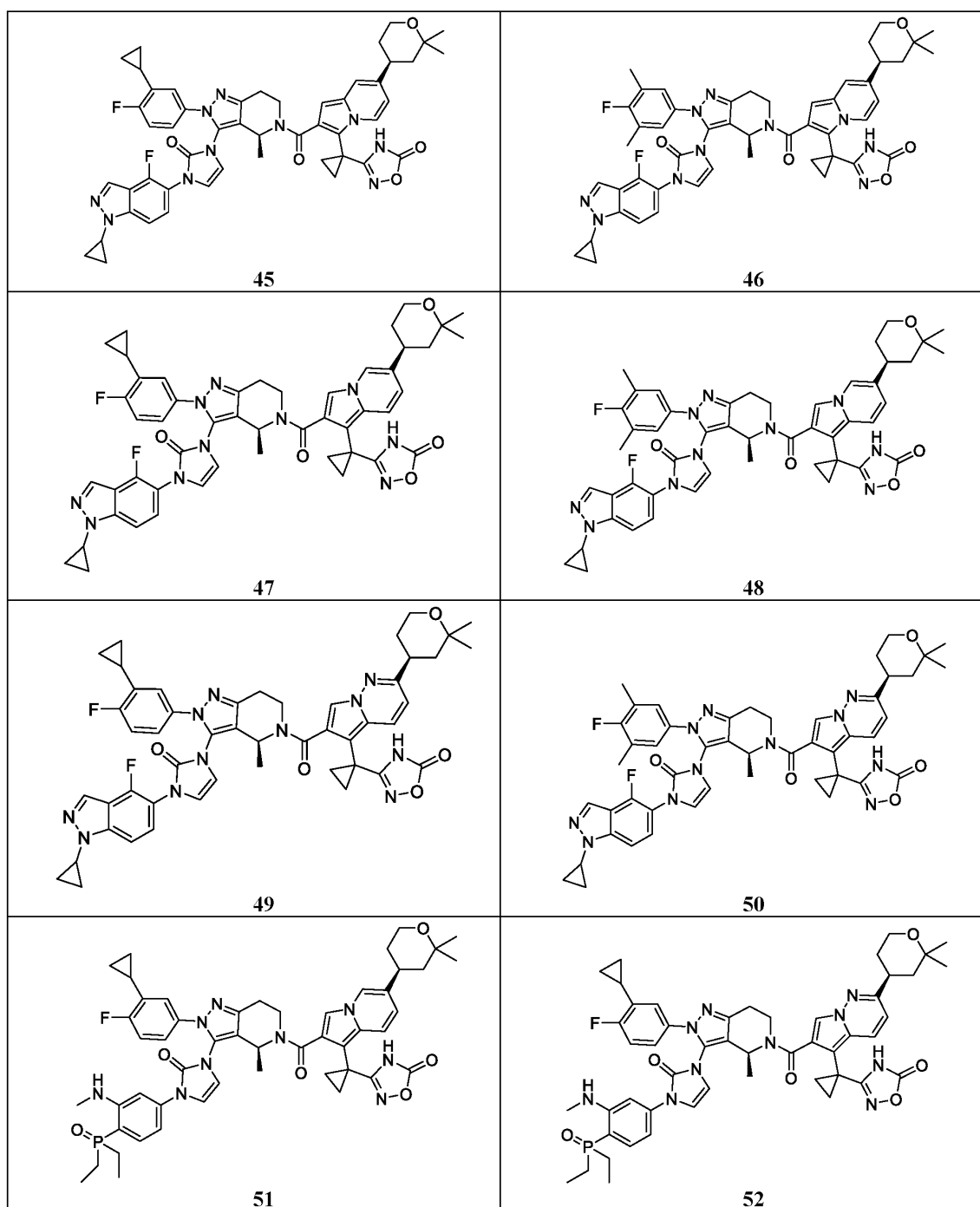
化合物结构式及编号	化合物结构式及编号
 1	 2
 3	 4
 5	 6

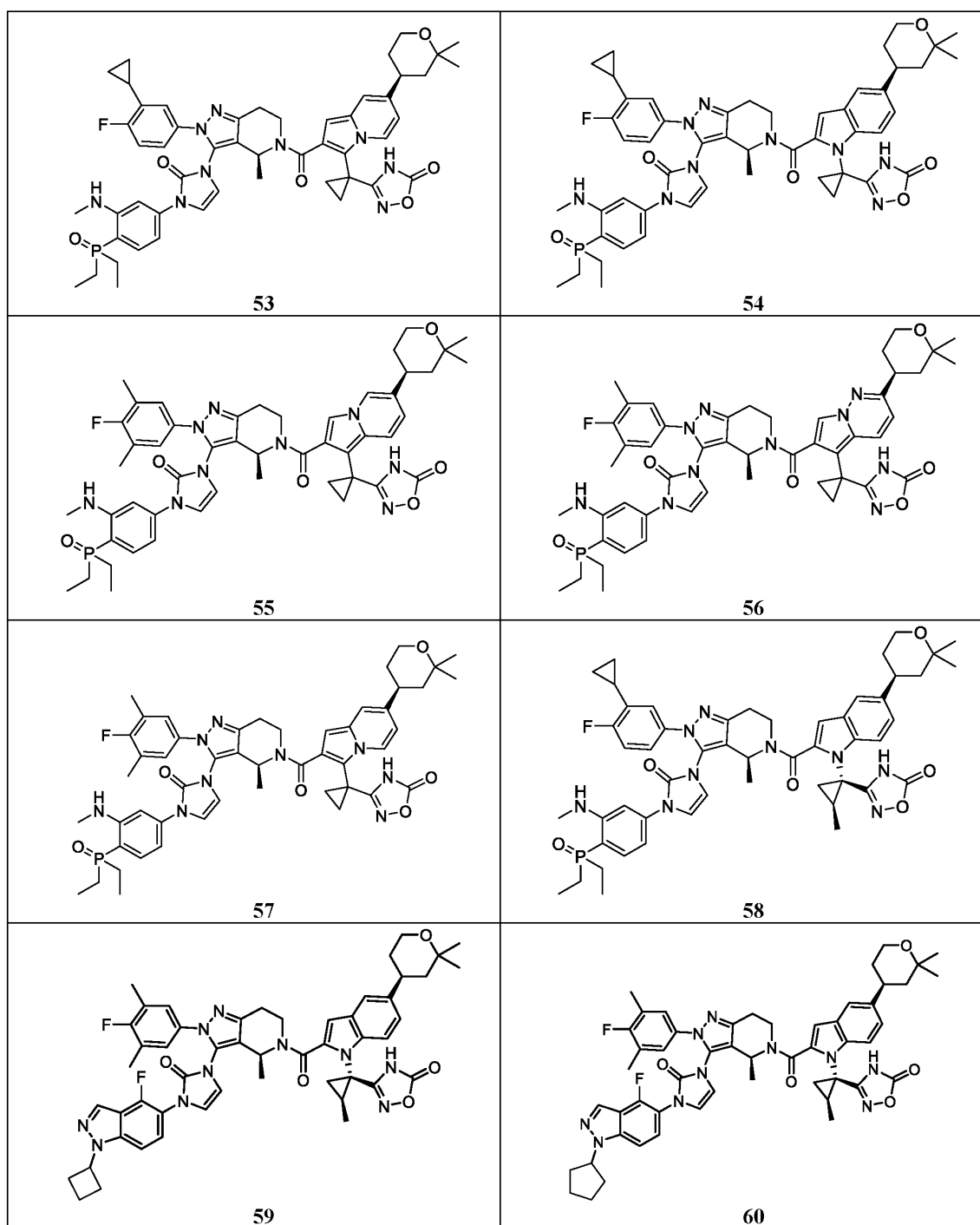
5	
	
9	10
11	12
13	14

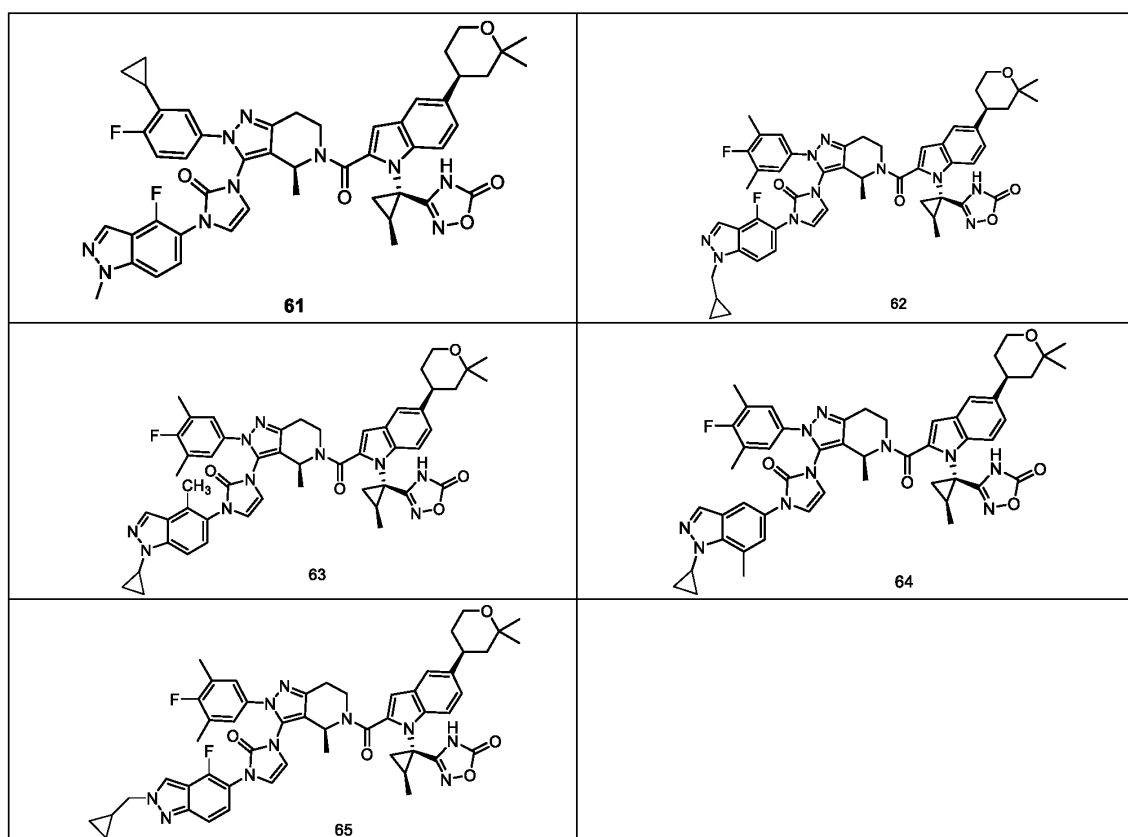












11. 一种药物组合物，其包含如权利要求 1-10 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，任选地，进一步包括药学上可接受的辅料。

12. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐、或根据权利要求 11 所述的药物组合物作为药物或在制备药物中的用途。

13. 根据权利要求 12 所述的用途，所述药物为 GLP-1R 激动剂；进一步优选地，所述药物为用于治疗和/或预防 GLP-1R 相关的病症的药物；进一步优选地，所述药物为用于治疗和/或预防 GLP-1R 参与介导的病症的药物；进一步优选地，所述药物为治疗和/或预防 GLP-1R 活性降低导致或参与介导的病症的药物；进一步优选地，所述药物为用于通过激动 GLP-1R 介导的级联信号预防和/或治疗病症的药物；进一步优选地，所述病症包括糖尿病、超重或肥胖、非酒精性脂肪性肝病、阿尔茨海默症等；进一步优选地，所述糖尿病为 2-型糖尿病。

14. 根据权利要求 12 所述的用途，其中，所述药物为用于治疗和/或预防糖尿病、超重或肥胖、非酒精性脂肪性肝病或阿尔茨海默症的药物；优选地，所述药物为用于治疗和/或预防糖尿病、超重或肥胖的药物；优选地，所述糖尿病为 2-型糖尿病。