

一种GLP-1R激动剂化合物及其应用

相关申请的引用

本发明要求2023年11月10日在中国提交的，名称为“一种GLP-1R激动剂化合物及其应用”、申请号为202311497272.2的发明专利申请以及2024年01月19日在中国提交的，名称为“一种GLP-1R激动剂化合物及其应用”、申请号为202410084261.X的发明专利申请的优先权，通过引用的方式将该专利申请的全部内容并入本文。

技术领域

本发明属于医药领域，涉及一种化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐，其可以结合并激活胰高血糖素样肽-1受体（GLP-1R），并且可能用于治疗代谢紊乱和相关疾病，包括但不限于II型糖尿病（T2DM）、肥胖和非酒精性脂肪肝（NASH）。

背景技术

胰高血糖素样肽-1（GLP-1）是一种主要由肠道 L 细胞在进食后分泌的肽激素。GLP-1 通过增强胰岛素分泌和抑制胰高血糖素释放，在降低葡萄糖浓度方面发挥关键作用。GLP-1 的其他功能包括延迟胃排空、抑制食欲和促进 β 细胞增殖。GLP-1 效应是通过与 GLP-1R 结合介导的，GLP-1R 是一种依赖于葡萄糖的 B 族 G 类蛋白偶联受体。GLP-1 与 GLP-1R 的结合激活异源三聚体 Gs 蛋白，随后增强腺苷酸环化酶活性，导致细胞内环磷酸腺苷（cAMP）水平增加，从而增强葡萄糖刺激的胰岛素分泌（Pflugers Arch. 1998, 435, 583-594; Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2004, 95, 252-262）。GLP-1 由于半衰期短，在血液循环中仅稳定 2-3 分钟，并被二肽基肽酶 4（DPP4）灭活。

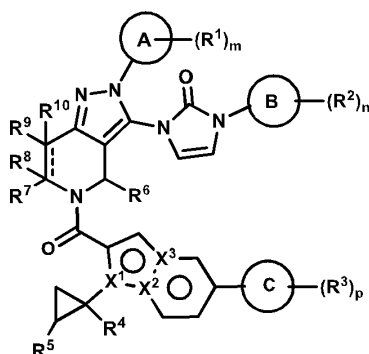
GLP-1R 激动剂已被广泛开发用于治疗 T2DM、肥胖和相关代谢疾病。GLP-1R 激动剂根据其药理学性质可分为短效 GLP-1R 兴奋剂（艾塞那肽和利西那肽）或长效 GLP-1R 刺激剂（艾赛那肽-LAR、利拉鲁肽、阿必鲁肽和杜拉鲁肽）。然而，上述 GLP-1R 激动剂主要通过皮下注射给药。以口服形式给药的 GLP-1R 激动剂更易于给药，但临床选择十分有限。2019 年获得美国食品药品监督管理局批准的索马鲁肽是唯一一种口服 GLP-1R 激动剂，每天仅需服用一次。

因此，迫切需要新的 GLP-1R 激动剂，以作为治疗代谢紊乱和相关疾病的替代品。代谢紊乱和相关疾病包括但不限于 T2DM、肥胖和 NASH。

发明内容

一方面，本发明提供了一类新化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐。

更具体地，本发明提供的化合物具有式 I 所示结构：



I

其中,

X^1 、 X^2 和 X^3 独立选自 N 和 C ;

环 A、B 和 C 独立选自 C₃₋₁₀ 环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

各 R^I 独立选自氢、卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、-CN、-NO₂、-NR^{A1}R^{B1}、-OR^{A1}、-C(O)R^{A1}、-C(O)OR^{A1}、-OC(O)R^{A1}、-C(O)NR^{A1}R^{B1}、-NR^{A1}C(O)R^{B1}、-OC(O)NR^{A1}R^{B1}、-S(O)_rR^{A1}、-S(O)₂OR^{A1}、-OS(O)₂R^{A1}、-NR^{A1}S(O)_rR^{B1}、-S(O)_rNR^{A1}R^{B1}、-P(O)R^{A1}R^{B1} 和 -P(O)(OR^{A1})₁(OR^{B1})₁，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基未被取代或被至少一个独立选自 R^{X1} 的取代基取代；

各 R² 独立选自氢、卤素、C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 烯基、C₂₋₁₀ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烷基-C₁₋₄ 烷基、杂环基、杂环基-C₁₋₄ 烷基、芳基、芳基-C₁₋₄ 烷基、杂芳基、杂芳基-C₁₋₄ 烷基、-(CH₂)₆CF₃、-CN、-NO₂、-NR^{A2}R^{B2}、-OR^{A2}、-C(O)R^{A2}、-C(O)OR^{A2}、-OC(O)R^{A2}、-C(O)NR^{A2}R^{B2}、-NR^{A2}C(O)R^{B2}、-OC(O)NR^{A2}R^{B2}、-NR^{A2}C(O)OR^{B2}、-S(O)_rR^{A2}、-P(O)R^{A2}R^{B2}、-S(O)_rR^{A2}R^{B2} 和 -P(O)(OR^{A2})(OR^{B2})，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基未被取代或被至少一个独立选自 R^{X2} 的取代基取代；

各 R³ 独立选自氢、卤素、C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 烯基、C₂₋₁₀ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烷基-C₁₋₄ 烷基、杂环基、杂环基-C₁₋₄ 烷基、芳基、芳基-C₁₋₄ 烷基、杂芳基、杂芳基-C₁₋₄ 烷基、-CN、-NO₂、-NR^{A3}R^{B3}、-OR^{A3} 和 -C(O)R^{A3}，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基未被取代或被至少一个独立选自 R^{X3} 的取代基取代；

或者两个 R^3 与它们共同连接的原子一起形成一个 C_{3-10} 环烷基或含 1、2 或 3 个杂原子的 4-12 元杂环基，其中杂原子独立选自氧、硫、氮和磷，该环未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^{X3} 的取代基取代；

R⁴选自-C(O)OH、杂环基和杂芳基;

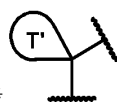
R⁵选自氢和 C₁₋₆ 烷基;

R^6 选自氢、卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、-CN、-NO₂、-NR^{A4}R^{B4}、-OR^{A4} 和 -C(O)R^{A4}，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基未被取代或被至少一个独立选自 R^{X4} 的取代基取代；

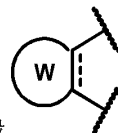


R⁷和R⁸与它们共同连接的原子一起形成片段, R⁹和R¹⁰独立选自氢、卤素、C₁₋₃烷基;

或 R^9 和 R^{10} 与它们共同连接的原子一起形成片段



和 C_{1-3} 烷基； R^7 和 R^8 独立选自氢、卤素和 C_{1-3} 烷基；



或 R^8 和 R^9 连同与它们相连的碳原子一起形成片段

， R^7 和 R^{10} 独立选自氢、卤素和 C_{1-3} 烷基；

环 T、 T' 和 W 独立选自 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-12 元杂环基和 5-6 元杂芳基，该环未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^X 的取代基取代；

“-----”为单键或双键；

或 R^8 和 R^6 与它们共同连接的原子一起形成一个 C_{3-10} 环烷基或含 1、2 或 3 个杂原子的 4-12 元杂环基，其中杂原子独立选自氧、硫、氮和磷，该环未被取代或被 1、2 或 3 个 R^X 取代基取代； R^7 、 R^9 和 R^{10} 各自独立选自氢、卤素和 C_{1-3} 烷基；

或 R^9 和 R^6 与它们共同连接的原子一起形成一个 C_{3-10} 环烷基或含 1、2 或 3 个杂原子的 4-12 元杂环基，其中杂原子独立选自氧、硫、氮和磷，该环未被取代或被 1、2 或 3 个 R^X 取代基取代； R^7 、 R^8 和 R^{10} 各自独立选自氢、卤素和 C_{1-3} 烷基；

每个 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 和 R^{B4} 独立选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基和杂芳基- C_{1-4} 烷基，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基未被取代或被至少一个独立选自羟基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、烷氧基、烷氨基、二(烷基)氨基、卤代烷基、酰基、磺酰基、磺酰胺基和卤素的取代基取代；

或“ R^{A1} 和 R^{B1} ”或“ R^{A2} 和 R^{B2} ”或“ R^{A3} 和 R^{B3} ”一起连同与它们相连的单个或多个原子共同构成一个含有 0、1 或 2 个额外的独立选自氧、硫、氮和磷的杂原子的 4-12 元杂环，该环未被取代或被 1、2 或 3 个选自羟基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、烷氧基、烷氨基、二(烷基)氨基、卤代烷基、酰基、磺酰基、磺酰胺基和卤素的取代基取代；

每个 R^X 、 R^{X1} 、 R^{X2} 、 R^{X3} 和 R^{X4} 独立选自羟基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、烷氧基、烷氨基、二(烷基)氨基、卤代烷基、酰基、磺酰基、磺酰胺基和卤素；

m、n 和 p 独立选自 0、1、2 和 3；

r 和 s 独立选自 0、1 和 2。

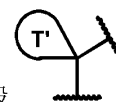
在一些实施方案中，本发明涉及的式 I 化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药理学上

可接受的盐，其中， R^7 和 R^8 与它们共同连接的原子一起形成片段



， R^9 和 R^{10} 独立

选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基；或 R^9 和 R^{10} 与它们共同连接的原子一起形成片段

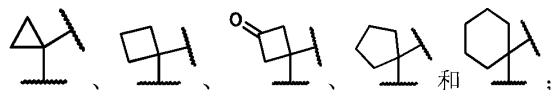


， R^7 和 R^8 独立选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基。

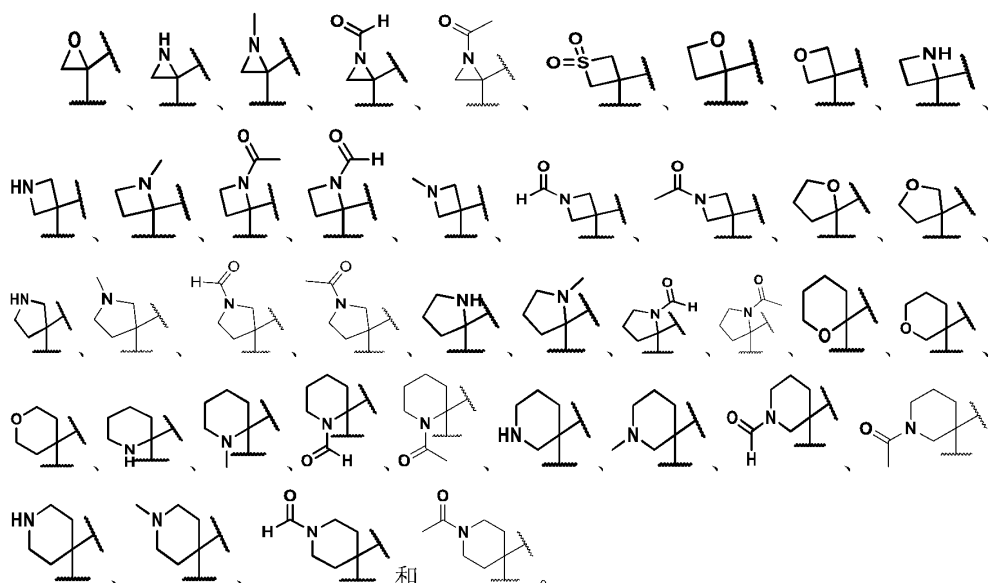
进一步地，上述化合物中，所述环 T 和 T' 独立选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基和氧代环丁基；或所述环 T 和 T' 独立选自氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、

氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环己基和硫杂环丁基。所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧代环丁基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环己基和硫杂环丁基未被取代或被1-3个(例如1、2或3个)独立选自 R^X 的取代基取代,每个 R^X 独立选自羟基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、烷氧基、烷氨基、二(烷基)氨基、卤代烷基、酰基、磺酰基、磺酰胺基和卤素。

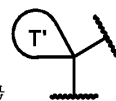
或上述化合物中,所述环T和T'独立选自以下任一结构:



或环T和环T'独立选自以下任一结构:



在一些实施方案中,本发明涉及的式I化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上

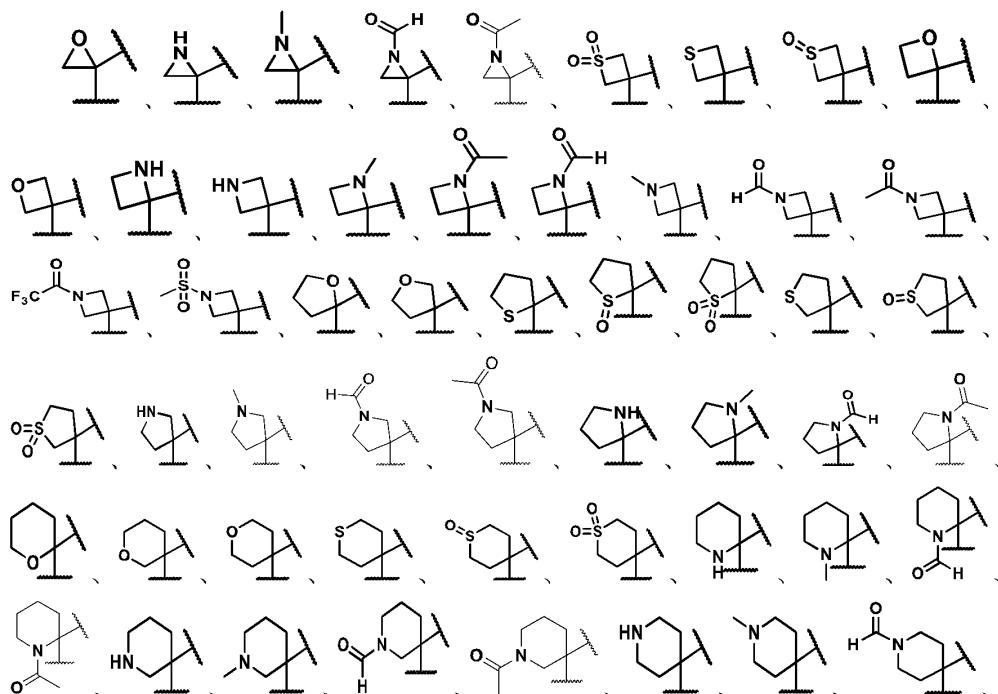
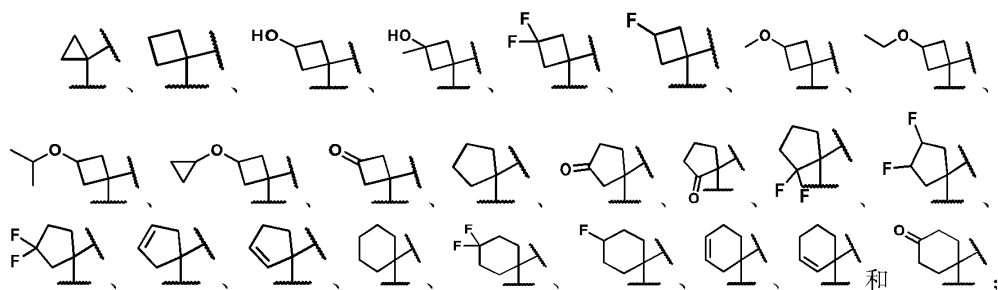
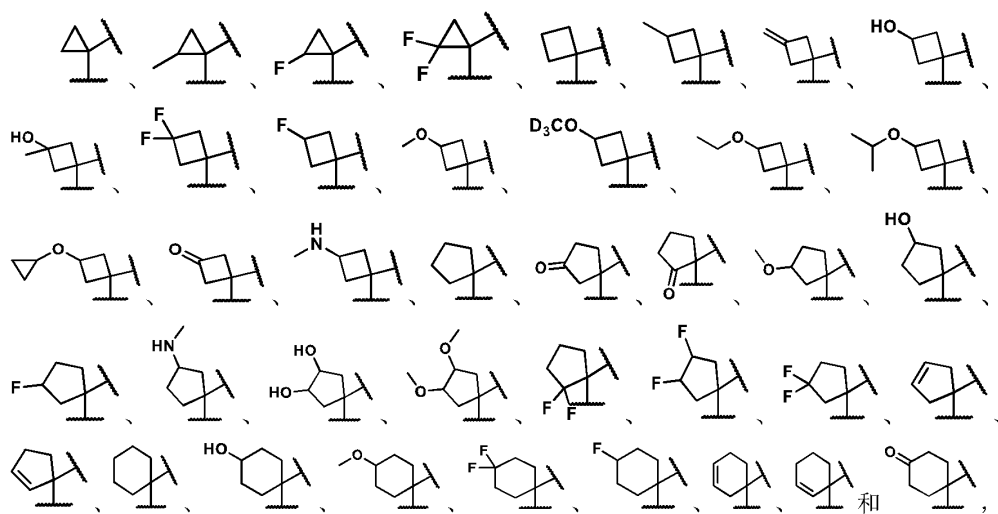


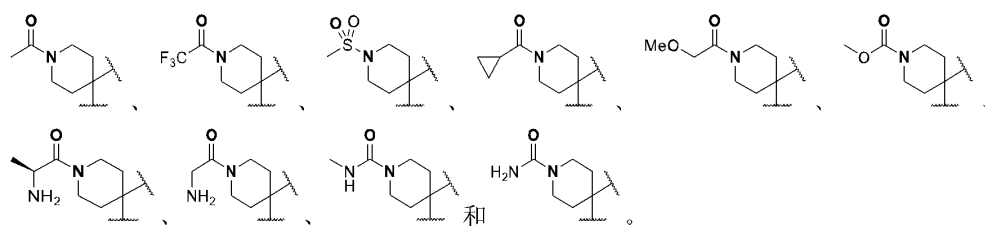
可接受的盐,其中, R^9 和 R^{10} 与它们共同连接的原子一起形成片段, R^7 和 R^8 独立选自氢、卤素和 C_{1-3} 烷基。

进一步地,上述化合物中,所述环T'选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基和 C_{4-8} 环烯基。所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基和 C_{4-8} 环烯基未被取代或被1-3个(例如1、2或3个)独立选自 R^X 的取代基取代,每个 R^X 独立选自羟基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、烷氨基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 环烷基和卤素,或者每个 R^X 独立选自羟基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 环烷基和卤素。

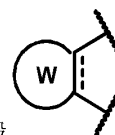
或上述化合物中,所述环T'选自氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环己基、氮杂环戊基、硫杂环丁基、硫杂环戊基和硫杂环己基。所述氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、硫杂环丁基、硫杂环戊基和硫杂环己基未被取代或被1-3个(例如1、2或3个)独立选自 R^X 的取代基取代,每个 R^X 独立选自羟基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、烷氧基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 环烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)$ -卤代烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷氨基、 $-C(O)$ -氨烷基、 $-C(O)NH_2$ 、磺酰基和卤素。

优选地,上述化合物中,所述环T'选自以下任一结构:





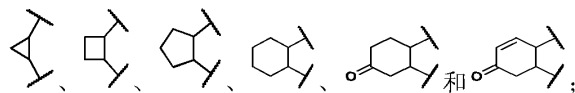
在一些实施方案中，本发明涉及的式 I 化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上



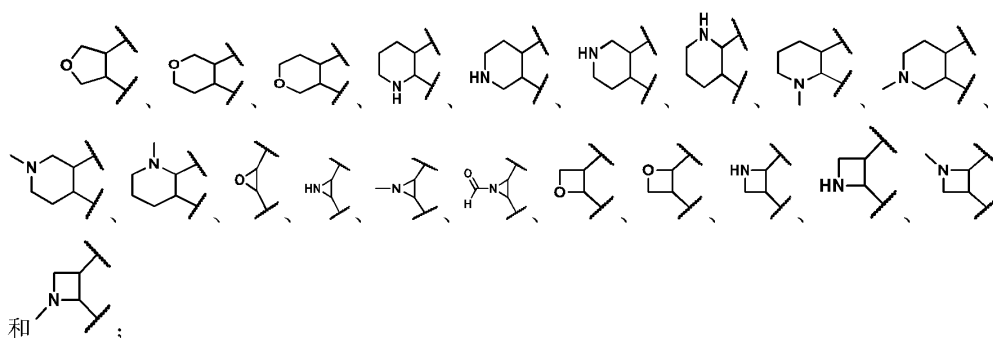
可接受的盐，其中， R^8 和 R^9 连同与它们相连的碳原子一起形成片段， R^7 和 R^{10} 独立选自氢、卤素和 C_{1-3} 烷基。

进一步地，环 W 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧代环己基、环己烯基和氧代环己烯基；或环 W 选自氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基和氮杂环己基；或环 W 选自呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、三氮唑基、恶唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基和嘧啶基，所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧代环己基、环己烯基、氧代环己烯基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环己基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、三氮唑基、恶唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基和嘧啶基未被取代或被 1-3 个（例如 1、2 或 3 个）独立选自 R^X 的取代基取代，每个 R^X 独立选自羟基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、烷氧基、烷氨基、二(烷基)氨基、卤代烷基、酰基、磺酰基、磺酰胺基和卤素。“-----”为单键或双键。

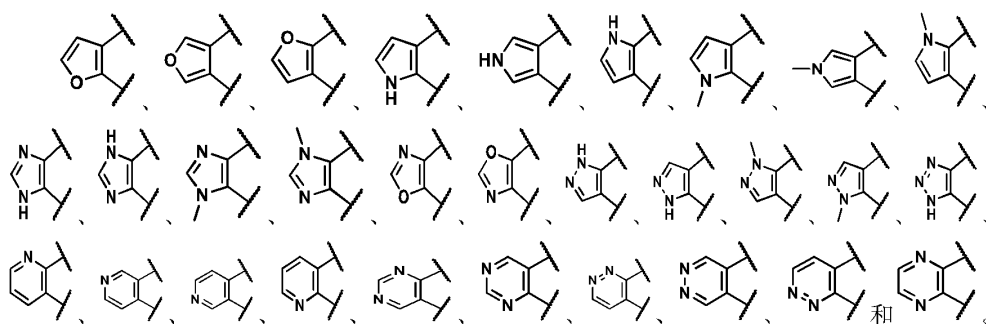
优选地，上述化合物中，所述环 W 选自以下任一结构：



或所述环 W 选自以下任一结构：



或所述环 W 选自以下任一结构：



在一些实施方案中,本发明涉及的式 I 化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐,其中,所述 R^8 和 R^6 与它们共同连接的原子一起形成一个 C_{3-8} 环烷基或含 1、2 或 3 个杂原子的 4-8 元杂环基,其中杂原子独立选自氧、硫、氮和磷; R^7 、 R^9 和 R^{10} 各自独立选自氢、卤素和 C_{1-3} 烷基;或 R^9 和 R^6 与它们共同连接的原子一起形成一个 C_{3-8} 环烷基或含 1、2 或 3 个杂原子的 4-8 元杂环基,其中杂原子独立选自氧、硫、氮和磷; R^7 、 R^8 和 R^{10} 各自独立选自氢、卤素和 C_{1-3} 烷基。该环未被取代或被 1-3 个(例如 1、2 或 3 个)独立选自 R^X 的取代基取代,每个 R^X 独立选自羟基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、烷氧基、烷氨基、二(烷基)氨基、卤代烷基、酰基、磺酰基、磺酰胺基和卤素。

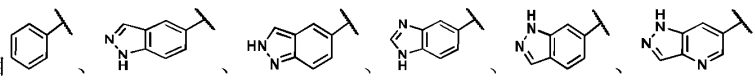
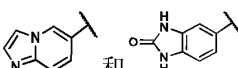
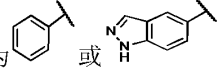
在一些实施方案中,上述式 I 化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐,其中, X^1 、 X^2 和 X^3 独立选自 N 和 C,其中仅一个为 N,其余两个为 C。

在一些实施方案中,上述式 I 化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的

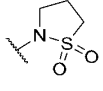
盐,其中,环 A 为芳基或杂芳基,优选为 .

在一些实施方案中,上述式 I 化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐,其中,所述各 R^1 独立选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-4} 烷氧基,所述 m 选自 1、2 和 3;各 R^1 独立优选为氢、氟、甲基或环丙基,或者优选为氟、甲基或环丙基, m 优选为 2 或 3。

在一些实施方案中,上述式 I 化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的

盐,其中,环 B 选自 , 和 , 优选为 .

在一些实施方案中,上述式 I 化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐,其中,所述各 R^2 独立选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氨基、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2CF_3$ 、 $-S(O)_2NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-S(O)_2R^{A2}$ 和 $-P(O)R^{A2}R^{B2}$;每个 R^{A2} 和 R^{B2} 独立选自 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基,所述 n 为 1、2 或 3,或者所述 n 为 1 或 2;或者所述各 R^2 独立选自氢、氟、甲基、

$-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-P(O)(CH_3)_2$ 、 $-P(O)(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2S(O)_2CH_3$ 和 ;或者所述各 R^2 独立为氢、氟、甲基、 $-CH_2CF_3$ 、 $-P(O)(CH_3)_2$ 、 $-P(O)(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、

$-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或 ; 或者所述各 R^2 独立为氟、甲基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$ 、

$-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或 。

在一些实施方案中, 上述式 I 化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐, 其中, 环 C 选自杂环基和杂芳基; 所述各 R^3 独立选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基; 所述 p 为 0、1、2 或 3, 当 $p \geq 2$ 时, 其中两个 R^3 任选与它们共同连接的原子一起形成一个 C_{3-10} 环烷基。

进一步地, 上述化合物中, 环 C 为 、 或 ; 或者环 C 为 ; 所述 p 优选为 0; 或者所述 p 优选为 2, R^3 优选为甲基; 或者所述 p 优选为 2, 两个 R^3 与它们共同连接的原子一起形成一个环丙基。

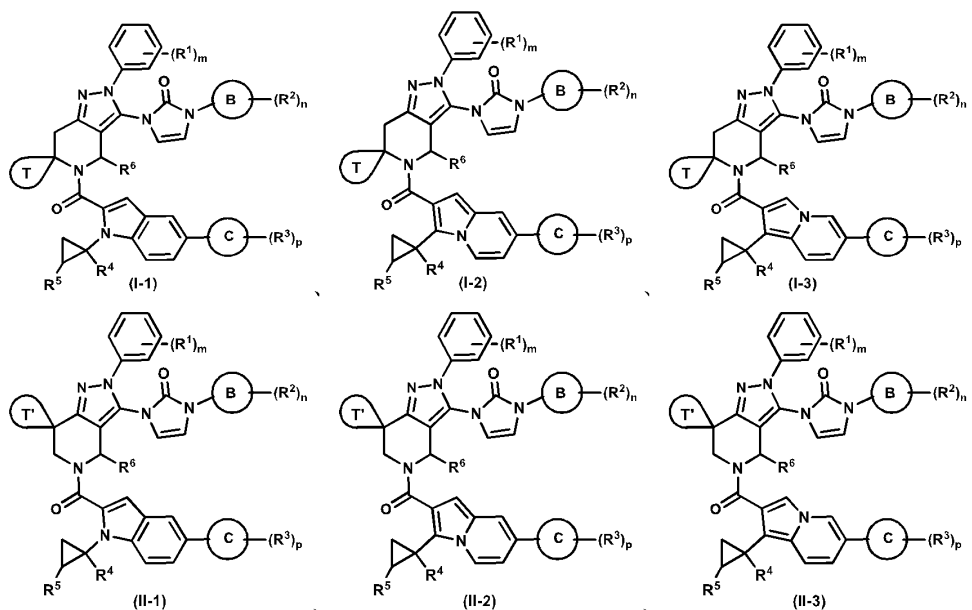
在一些实施方案中, 上述式 I 化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的

盐, 其中, R^4 选自  和 ; 或者 R^4 为 。

在一些实施方案中, 上述式 I 化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐, 其中, R^5 选自氢和 C_{1-3} 烷基, 或者 R^5 为氢或甲基。

在一些实施方案中, 上述式 I 化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐, 其中, R^6 选自氢和 C_{1-3} 烷基, 或者 R^6 为甲基。

在一些实施方案中, 上述式 I 化合物具有以下任一结构:



R^6 为甲基;

“-----”为单键或双键;

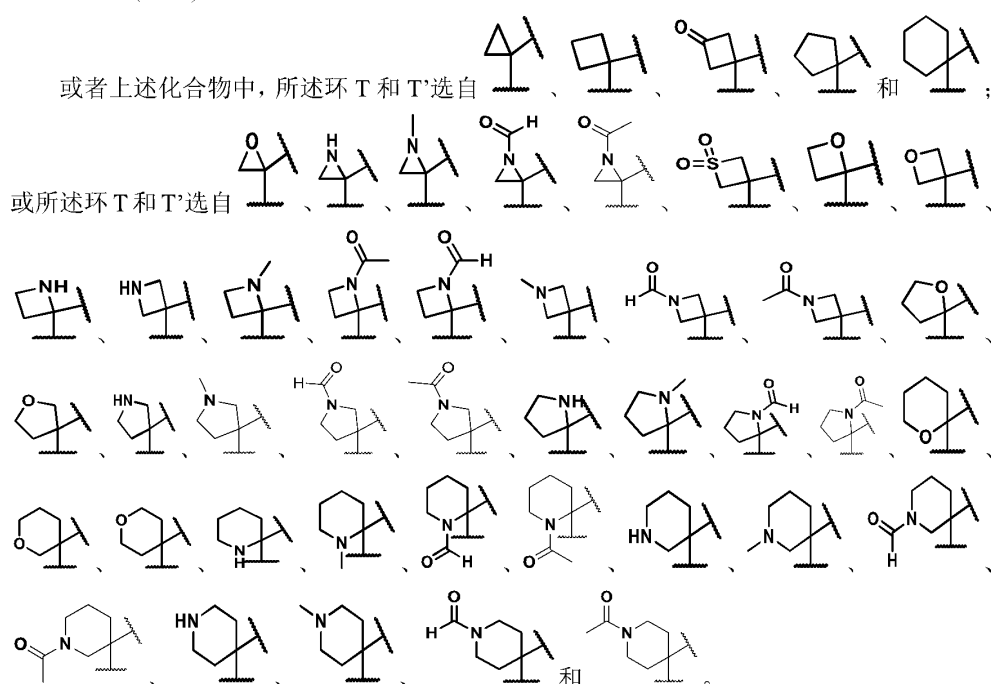
环 T、T' 和 W 独立选自 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-12 元杂环基和 5-6 元杂芳基, 该环未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^X 的取代基取代;

或 R^8 与 R^6 与它们共同连接的原子一起形成一个 C_{3-8} 环烷基或含 1、2 或 3 个杂原子的 4-8 元杂环基, 其中杂原子独立选自氧、硫、氮和磷, 该环未被取代或被 1、2 或 3 个 R^X 取代基取代; R^9 为氢;

或 R^9 与 R^6 与它们共同连接的原子一起形成一个 C_{3-8} 环烷基或含 1、2 或 3 个杂原子的 4-8 元杂环基, 其中杂原子独立选自氧、硫、氮和磷, 该环未被取代或被 1、2 或 3 个 R^X 取代基取代; R^8 为氢;

每个 R^X 独立选自羟基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、烷氧基、烷氨基、二(烷基)氨基、卤代烷基、酰基、磺酰基、磺酰胺基和卤素。

进一步地, 上述化合物中, 所述环 T 和 T' 独立选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基和氧代环丁基; 或所述环 T 和 T' 独立选自氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环己基和硫杂环丁基; 所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧代环丁基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环己基和硫杂环丁基未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^X 的取代基取代, 每个 R^X 独立选自羟基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、烷氧基、烷氨基、二(烷基)氨基、卤代烷基、酰基、磺酰基、磺酰胺基和卤素。



或者, 进一步地, 上述化合物中, 所述环 W 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧代环己基、环己烯基和氧代环己烯基; 或所述环 W 选自氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基和氮杂环己基; 或所述环 W 选自呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三氮唑基、恶唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基和嘧啶基。所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧代环己基、环己烯基、氧代环己烯基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环己基、呋喃基、吡咯基、咪唑

基、吡唑基、三氮唑基、恶唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基和嘧啶基未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^x 的取代基取代，每个 R^x 独立选自羟基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、烷氧基、烷基氨基、二(烷基)氨基、卤代烷基、酰基、磺酰基、磺酰胺基和卤素。

优选地,上述化合物中,所述环 W 选自 、、、、 和 ;

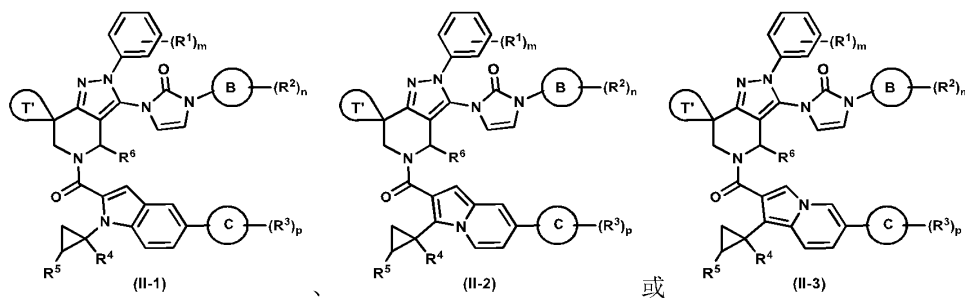
或所述环 W 选自

和

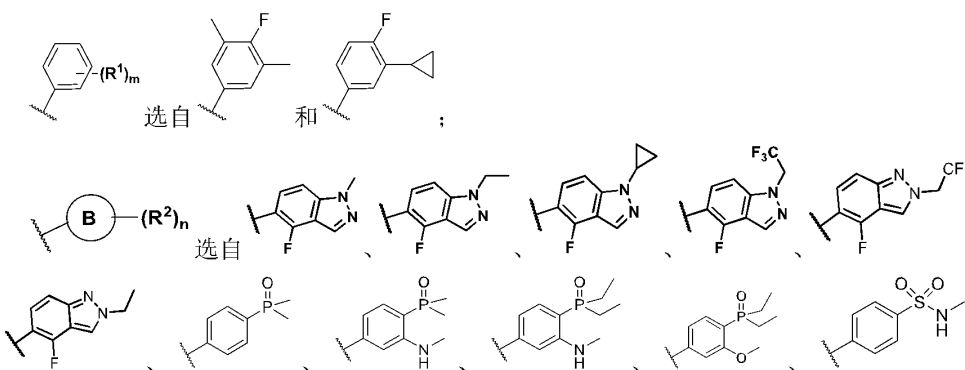
；或所述环 W 选自

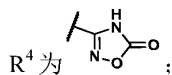
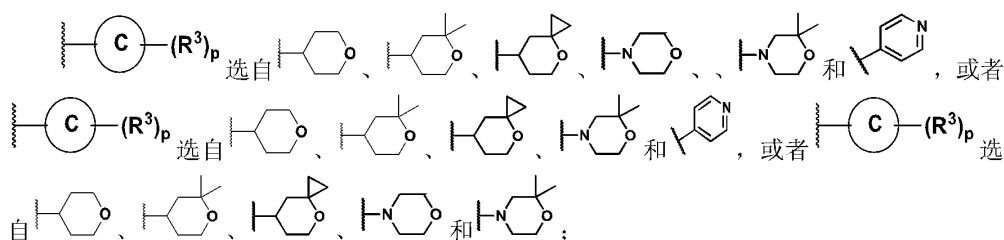
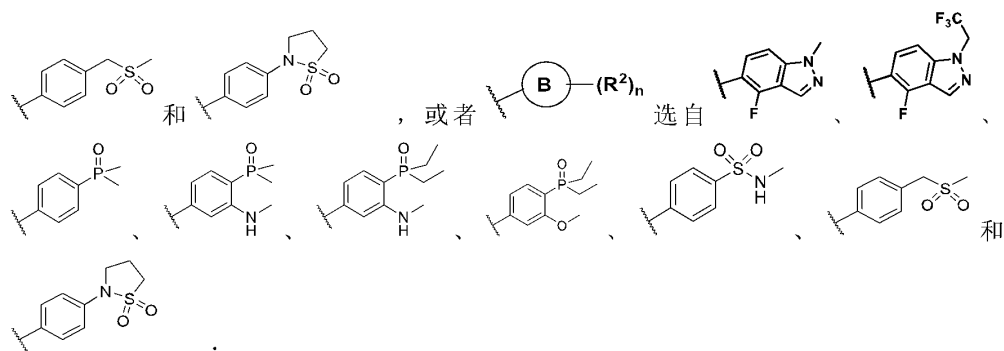
和

在一些实施方案中, 上述式 I 化合物具有以下任一结构:



其中,





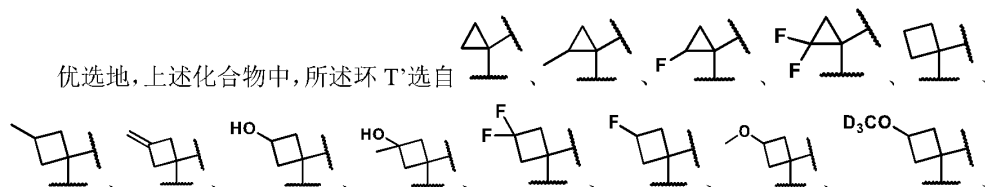
R^5 为氢或甲基;

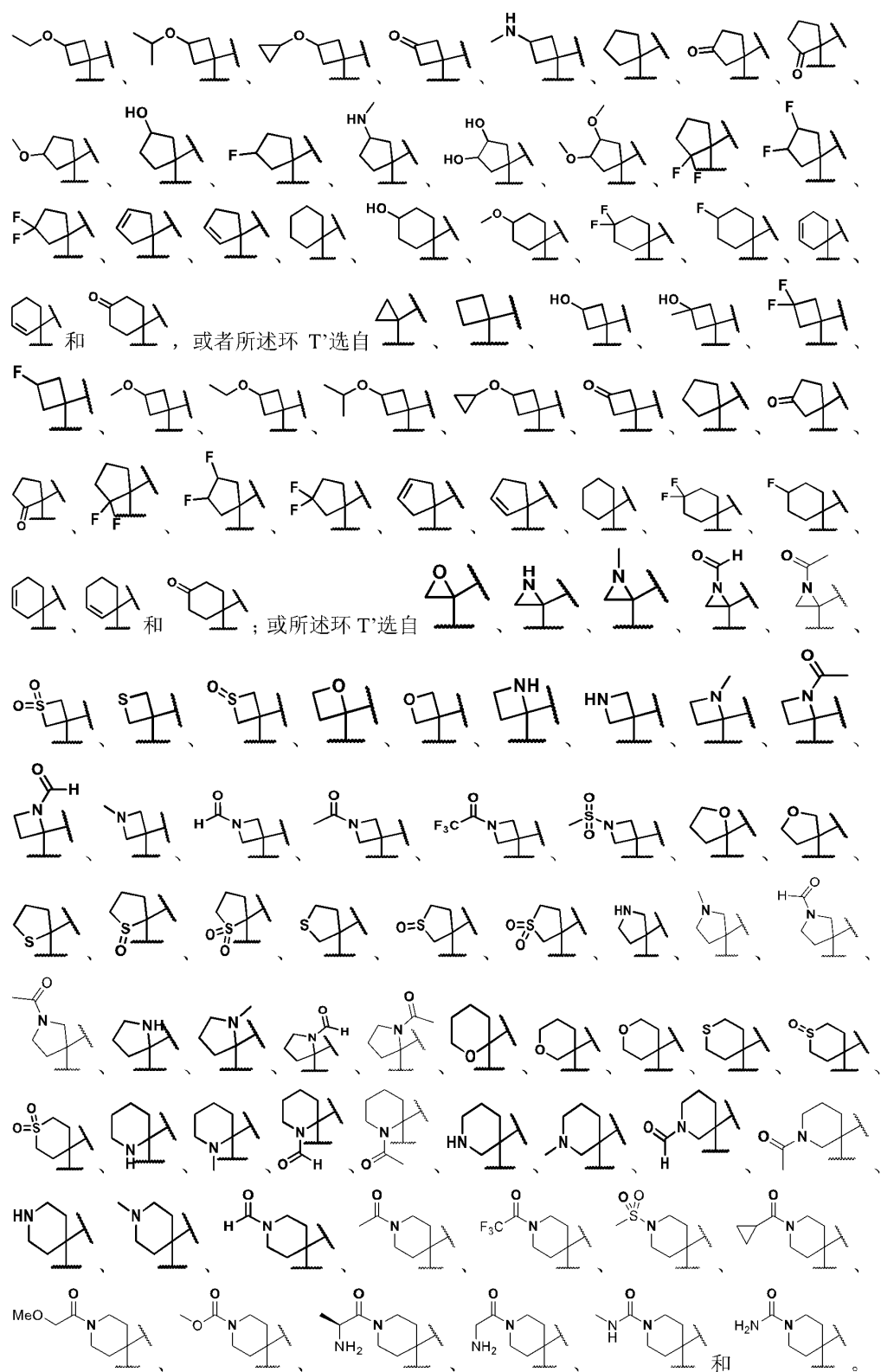
R⁶ 为甲基;

环 T¹ 独立选自 C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₈ 环烯基、3-12 元杂环基和 5-6 元杂芳基，该环未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^x 的取代基取代；每个 R^x 独立选自羟基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、氰基、烷氧基、烷氨基、二(烷基)氨基、卤代烷基、酰基、磺酰基、磺酰胺基和卤素。

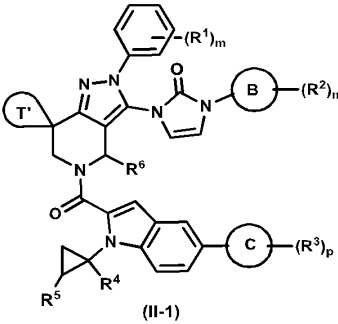
进一步地, 上述化合物中, 所述环 T' 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基和 C₄₋₈ 环烯基; 所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基和 C₄₋₈ 环烯基未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^x 的取代基取代, 每个 R^x 独立选自羟基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、烷氨基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 环烷基和卤素, 或者每个 R^x 独立选自羟基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 环烷基和卤素。

或上述化合物中,所述环 T'选自氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、硫杂环丁基、硫杂环戊基和硫杂环己基;所述氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、硫杂环丁基、硫杂环戊基和硫杂环己基未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^X 的取代基取代,每个 R^X 独立选自羟基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、烷氧基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 环烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)$ -卤代烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷氨基、 $-C(O)$ -氨烷基、 $-C(O)NH_2$ 、磺酰基和卤素。

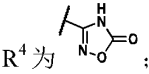
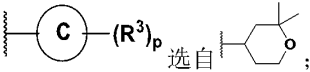
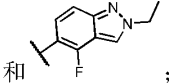
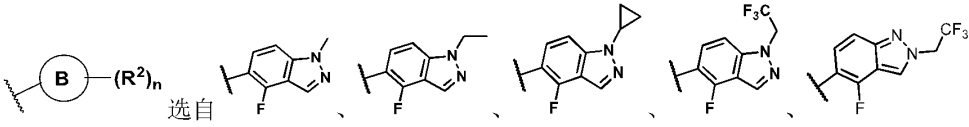
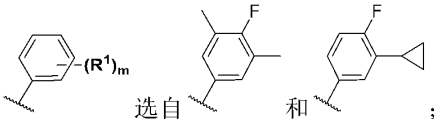




在一些实施方案中，上述式 I 化合物具有以下结构：



其中，

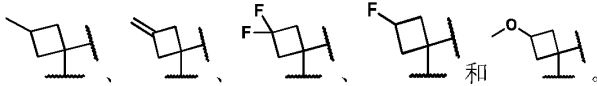


R⁵为甲基；

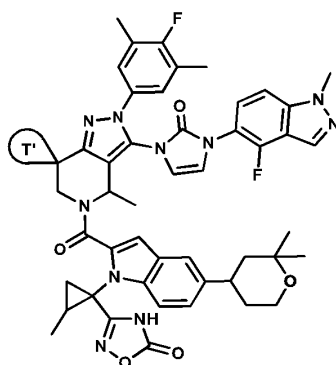
R⁶为甲基；

环 T'独立选自 C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₈ 环烯基、3-12 元杂环基和 5-6 元杂芳基，该环未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^x 的取代基取代；每个 R^x 独立选自羟基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、氰基、烷氧基、氨基、二(烷基)氨基、卤代烷基、酰基、磺酰基、磺酰胺基和卤素。

进一步地，上述化合物中，所述环 T'为 C₃₋₆ 环烷基，优选为 C₃₋₄ 环烷基；该环未被取代或被 1、2 或 3 个，优选为 1 或 2 个独立选自 R^x 的取代基取代；每个 R^x 独立选自 C₁₋₃ 烷基、乙烯基、-O-C₁₋₆ 烷基和卤素，优选为甲基、乙烯基、甲氧基和氟。



在一些实施方案中，上述式 I 化合物具有以下结构：

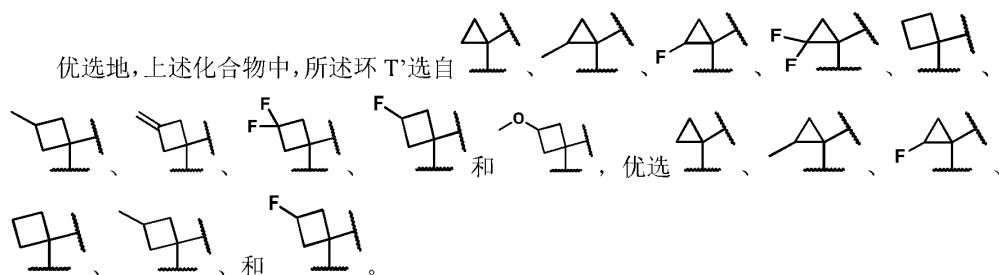


(II-1-1)

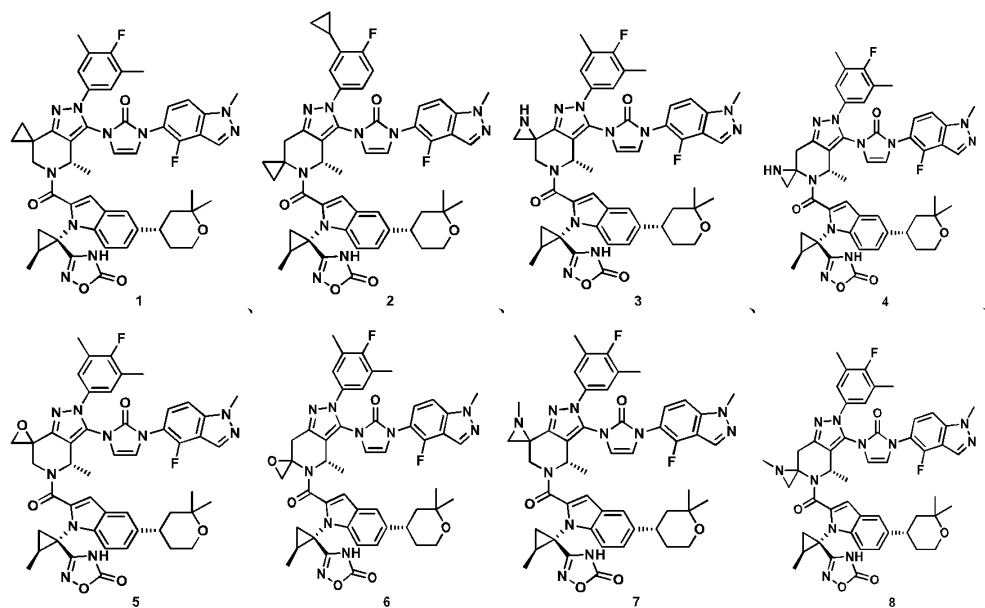
其中,

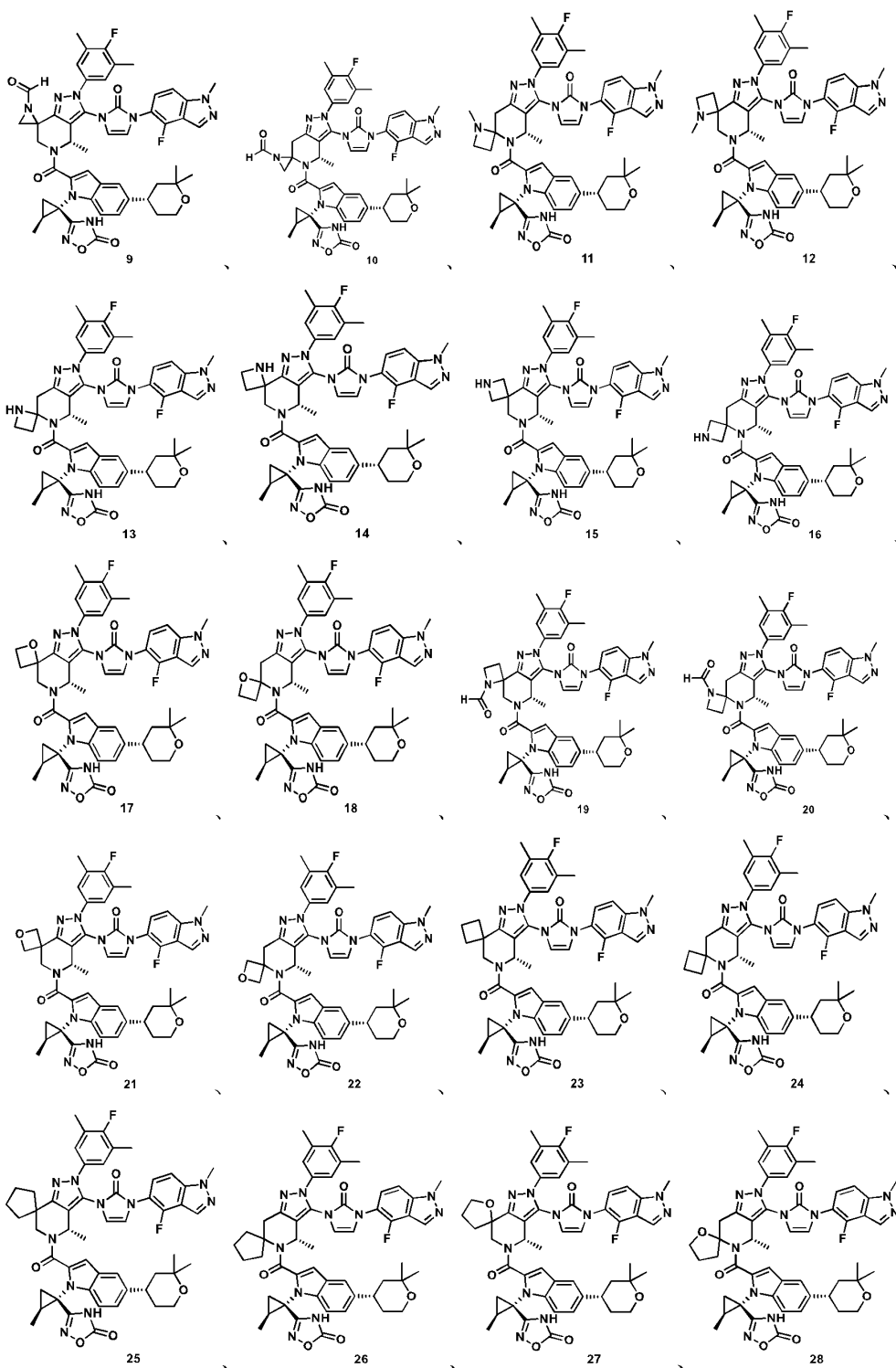
环 T' 独立选自 C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₈ 环烯基、3-12 元杂环基和 5-6 元杂芳基, 该环未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^x 的取代基取代; 每个 R^x 独立选自羟基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、氰基、烷氧基、烷基氨基、二(烷基)氨基、卤代烷基、酰基、磺酰基、磺酰胺基和卤素。

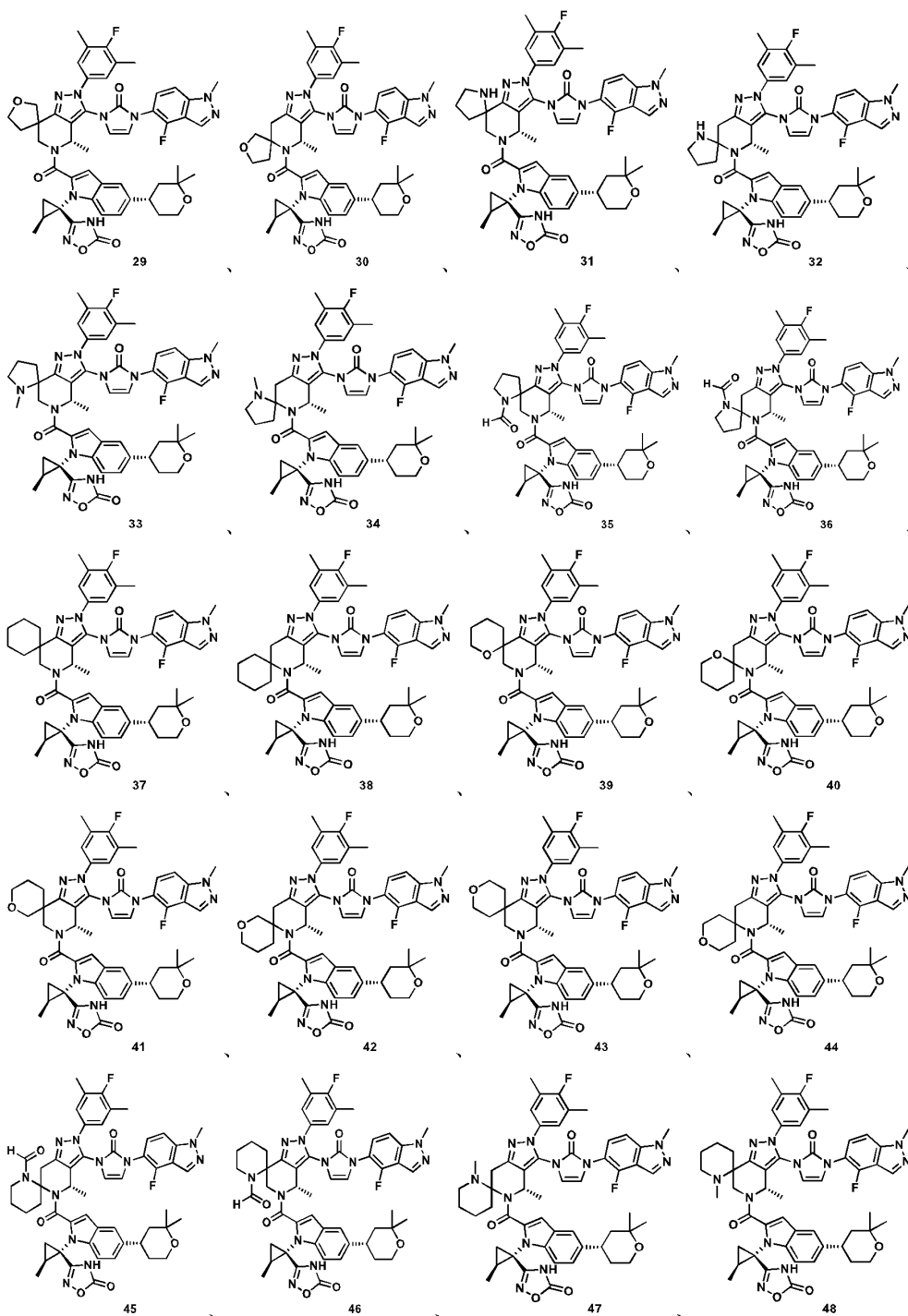
进一步地, 上述化合物中, 所述环 T' 为 C₃₋₆ 环烷基, 优选 C₃₋₄ 环烷基; 该环未被取代或被 1、2 或 3 个, 优选 1 或 2 个独立选自 R^x 的取代基取代; 每个 R^x 独立选自 C₁₋₃ 烷基、乙烯基、-O-C₁₋₆ 烷基和卤素, 优选甲基、乙烯基、甲氧基和氟。

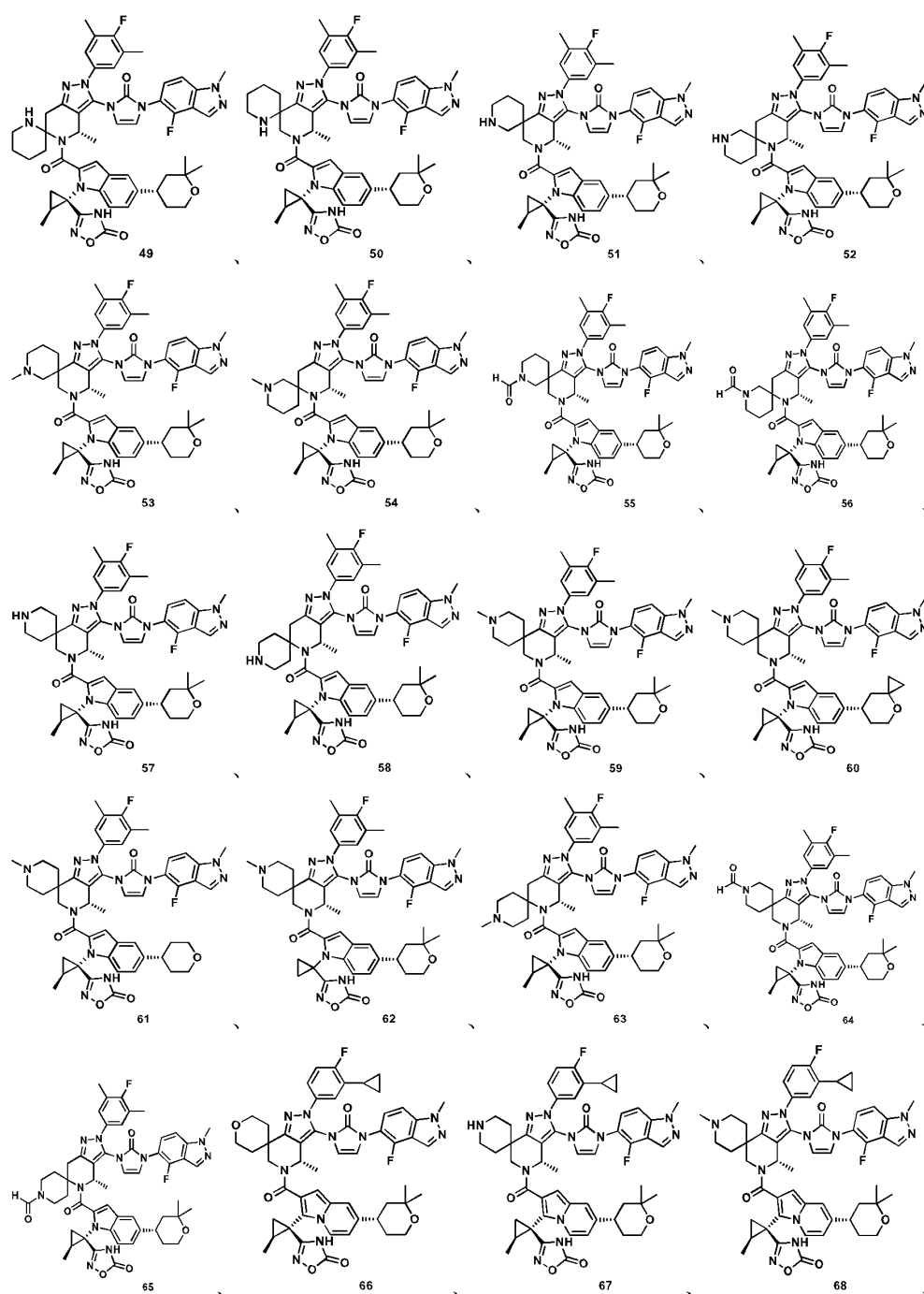


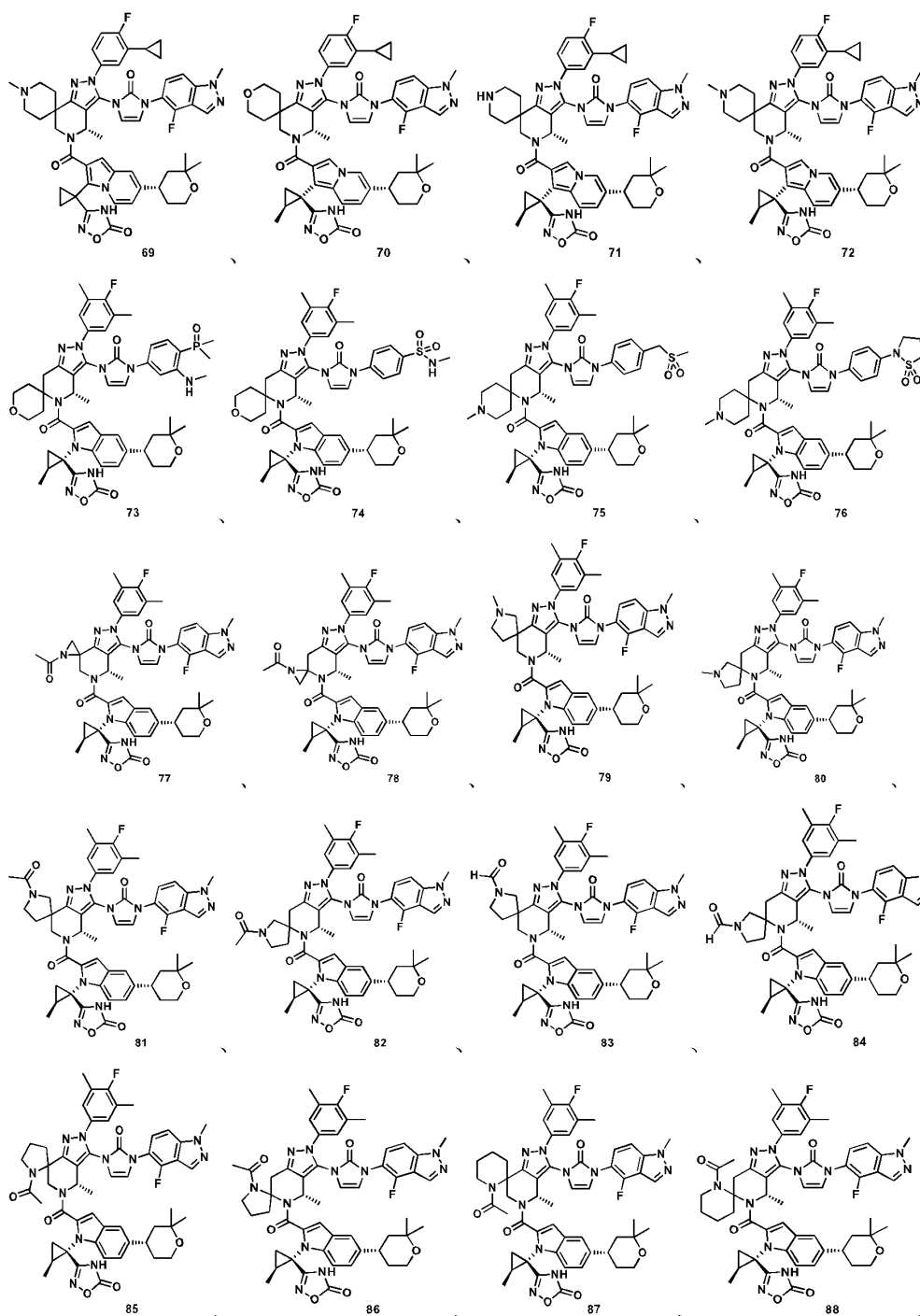
本发明的非限制性说明性化合物如下所示:

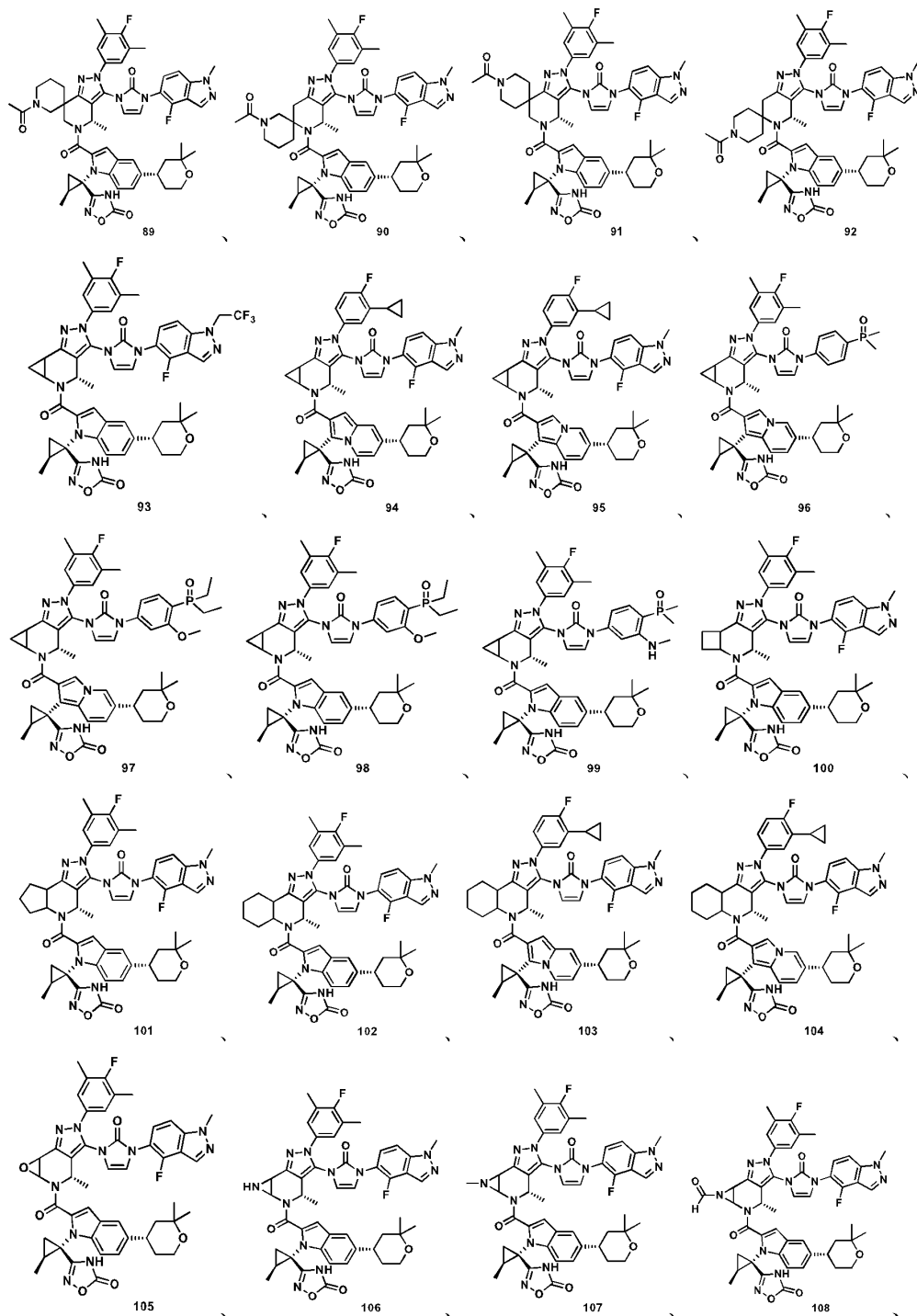


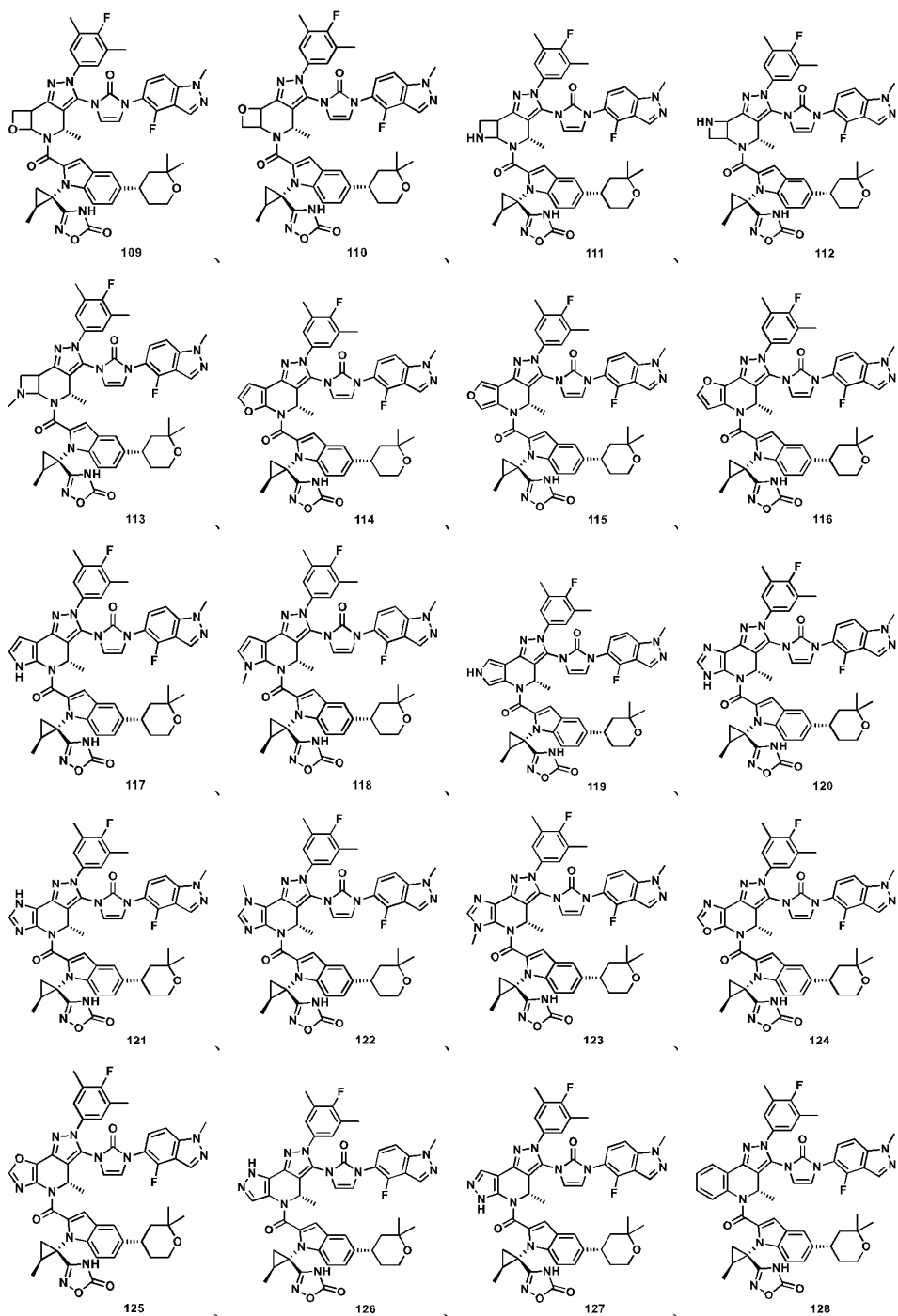


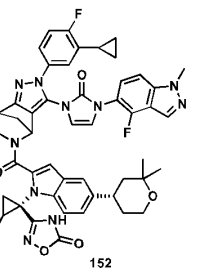
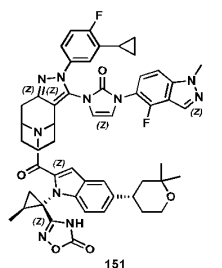
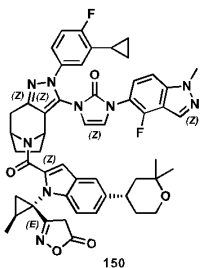
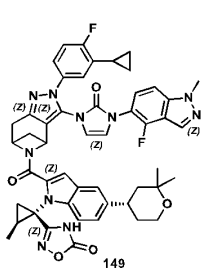
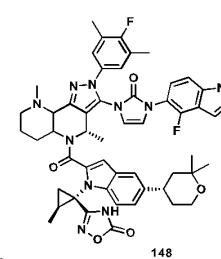
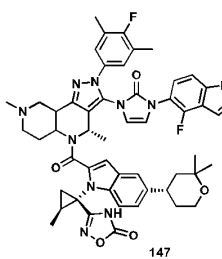
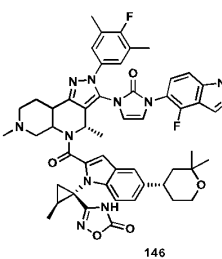
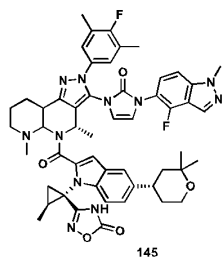
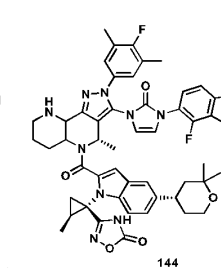
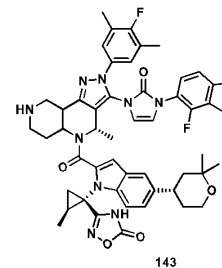
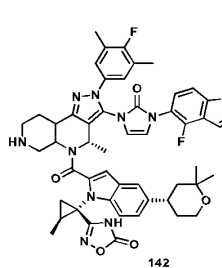
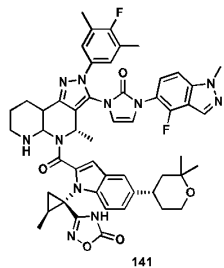
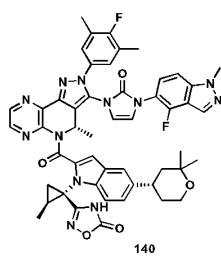
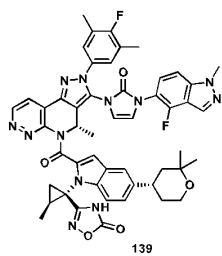
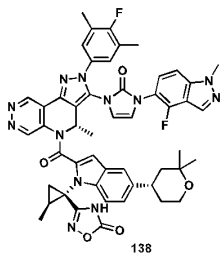
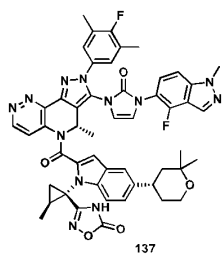
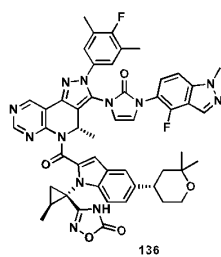
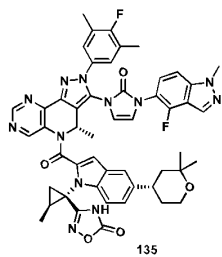
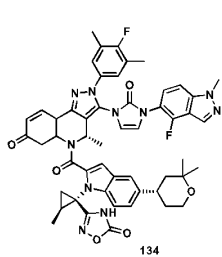
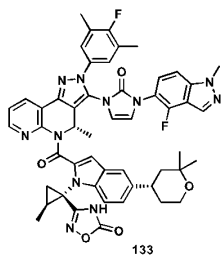
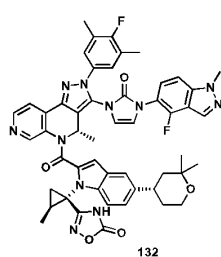
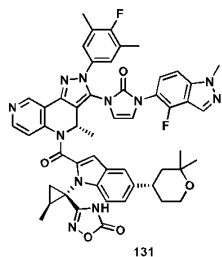
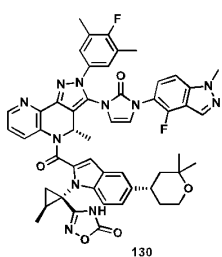
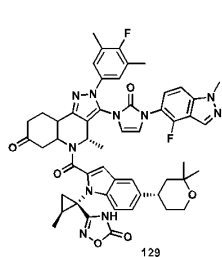


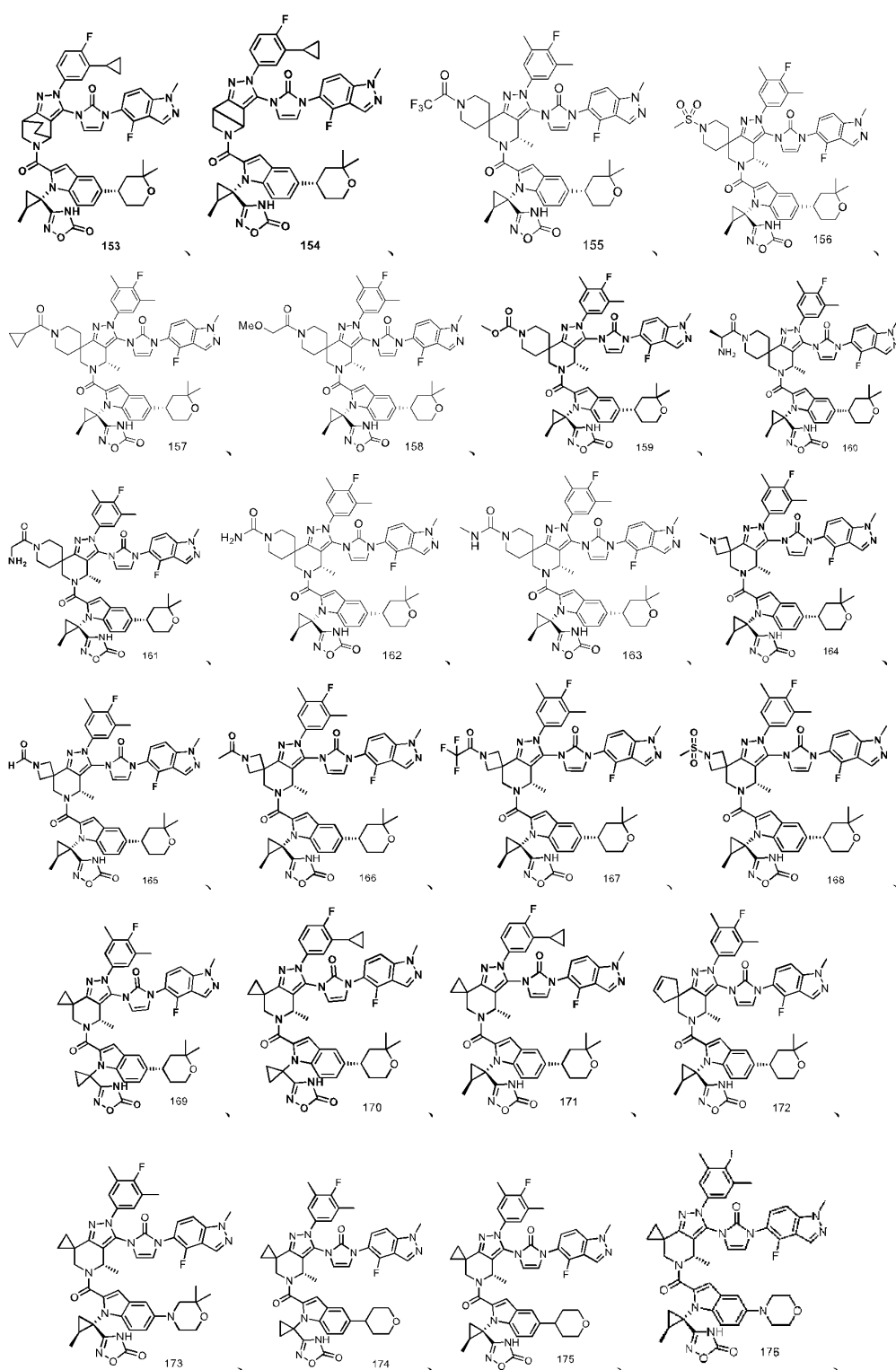


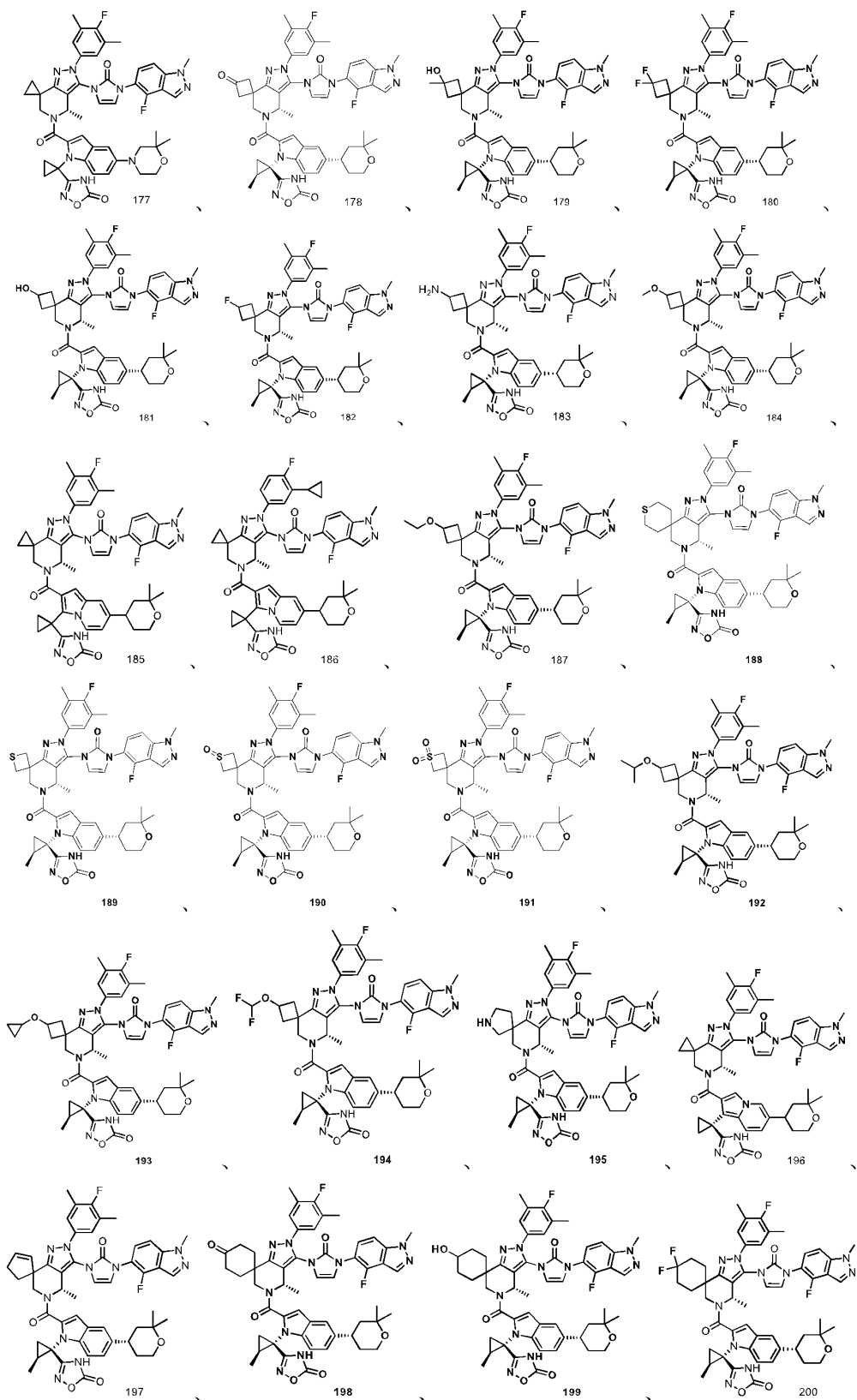


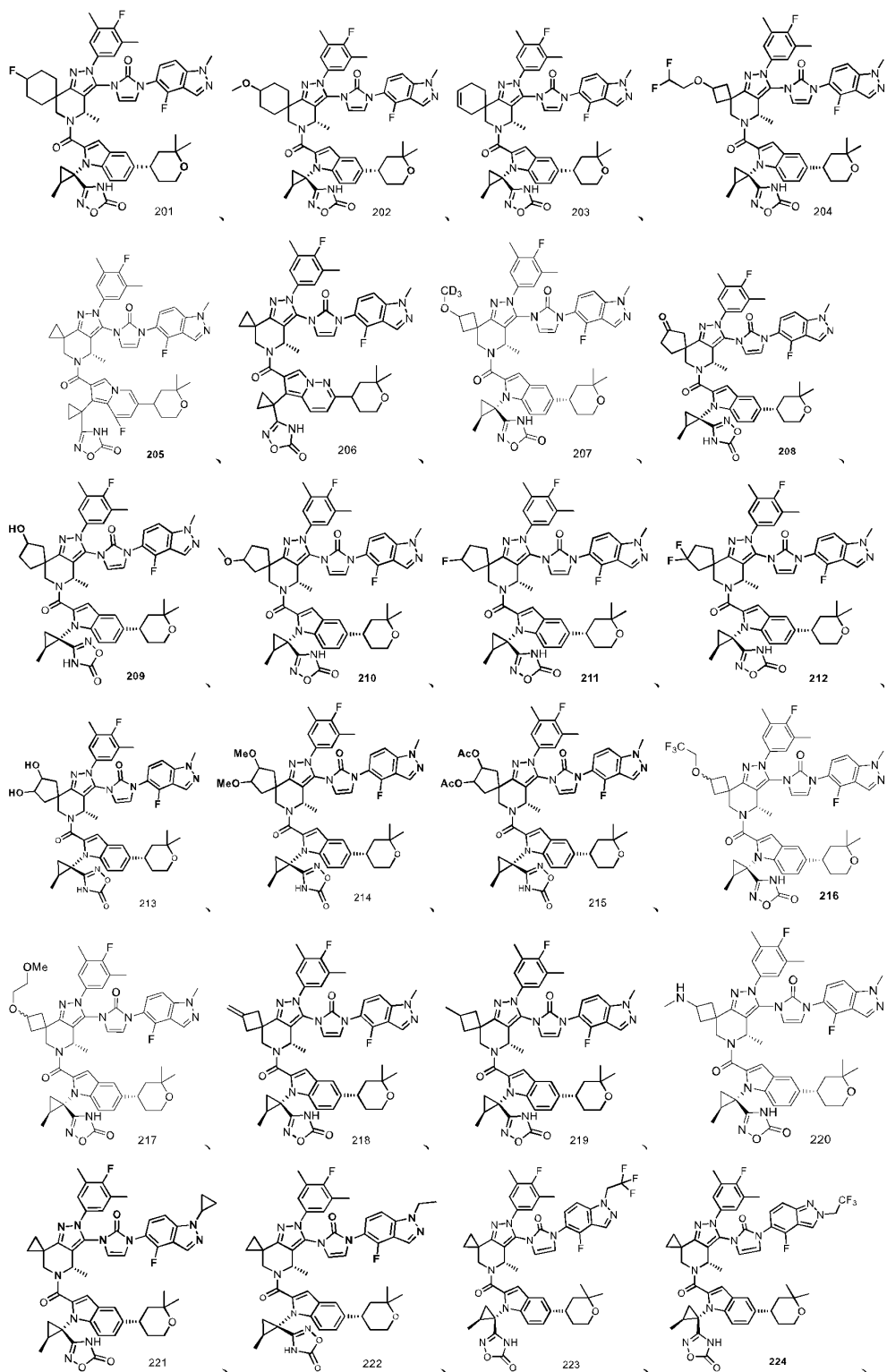


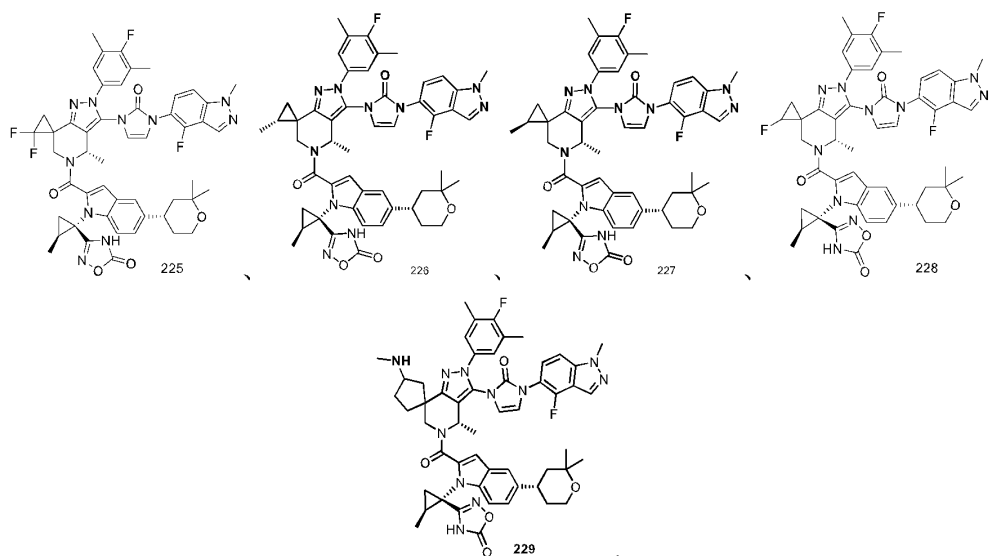






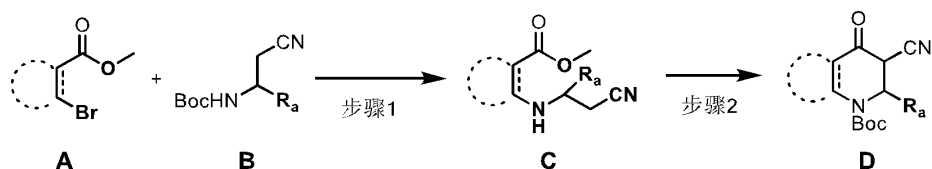






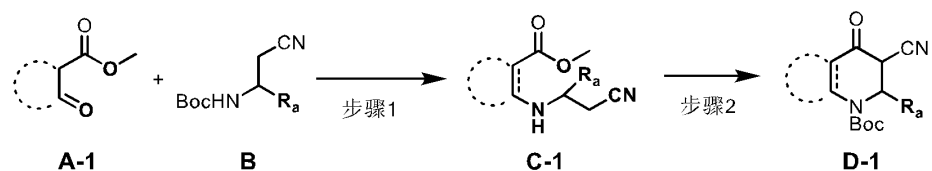
本发明还提供了上述式 I 化合物的制备方法，包括但不限于如下步骤（部分化合物的合成方法详见实施例）。

通用制备方法 1



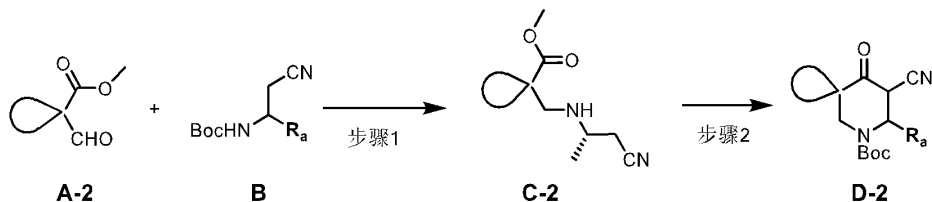
通过上述合成路线可成功制备得到氰基酮中间体 **D**。首先通过商业化原料制备得到溴代羧酸酯化合物 **A**，然后与氨基腈化合物 **B** 经过 Buchwald-Hartwig 偶联反应制备得到中间体 **C**，随后在碱性条件下关环得到重要中间体 **D**。

通用制备方法 2



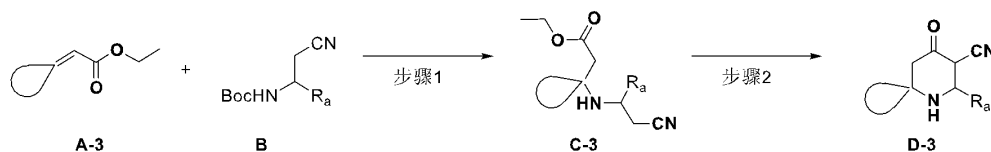
通过上述合成路线可成功制备得到另一类氰基酮中间体 **D-1**。首先通过商业化原料 **A-1** 与氨基腈化合物 **B** 经过还原胺化反应制备得到对应中间体 **C-1**，随后在碱性条件下关环得到重要中间体 **D-1**。

通用制备方法 3



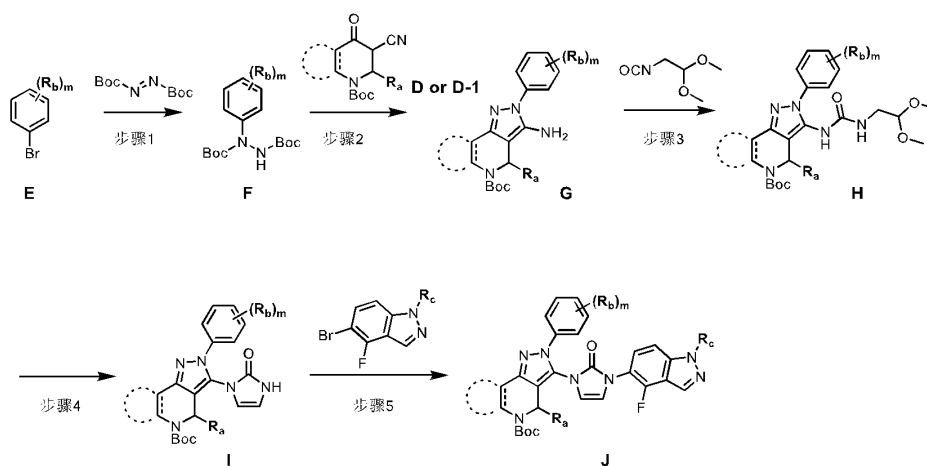
通过上述合成路线可成功制备得到氰基酮中间体 **D-2**。首先通过商业化原料 **A-2**（或制备得到）与氨基腈化合物 **B** 经过还原胺化反应制备得到中间体 **C-2**，随后经过 Boc 保护以及碱性条件下关环得到重要中间体 **D-2**。

通用制备方法 4



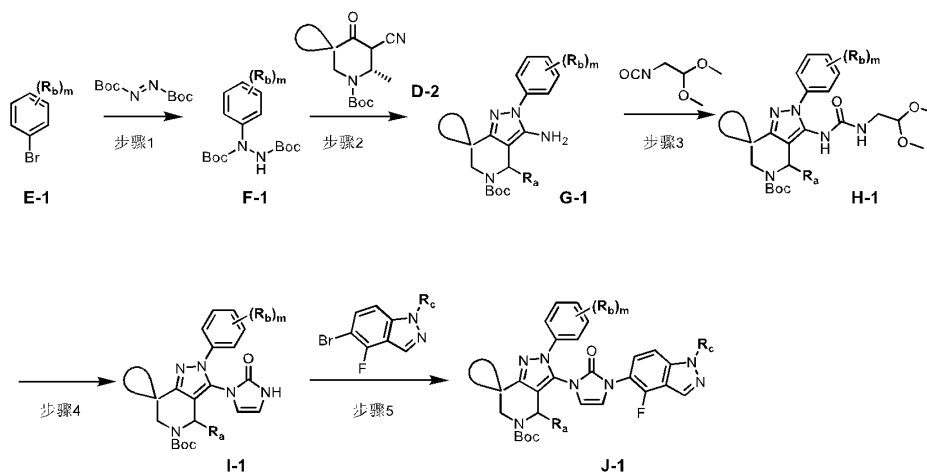
通过上述合成路线可成功制备得到氰基酮中间体 **D-3**。首先通过商业化原料 **A-3**（或制备得到）与氨基腈化合物 **B** 经过 Michael 加成反应制备得到中间体 **C-3**，随后经过 Boc 保护以及碱性条件下关环得到重要中间体 **D-3**。

通用制备方法 5



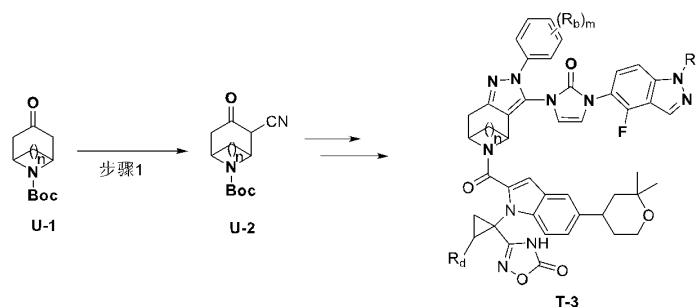
通过上述合成路线可成功制备得到重要中间体 **J**。首先溴代芳烃 **E** 与偶氮二甲酸二叔丁酯经锂卤交换、加成反应得到中间体 **F**，随后与通用制备方法 1、2 得到的氰基酮中间体关环制备化合物 **G**，接着与异氰酸酯发生加成反应并在酸性条件下关环得到脲化合物 **I**，最后与取代的吡唑化合物通过 Buchwald-Hartwig 或 Ullmann 偶联反应制备得到重要中间体 **J**。

通用制备方法 6



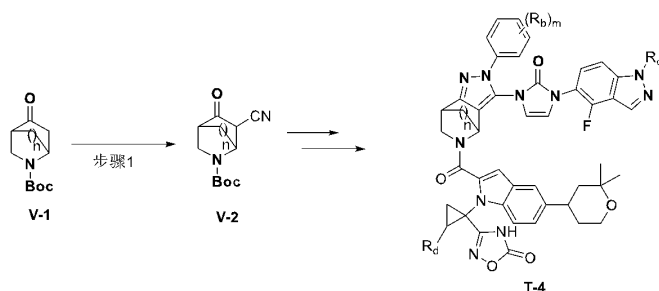
通过上述合成路线并参考化合物 **J** 的合成可成功制备得到重要中间体 **J-1**。

通用制备方法 10



通过上述合成路线可成功制备得到目标化合物 **T-3**。首先以商业化原料 **U-1** 在碱性条件下引入氰基得到中间体 **U-2**，随后参考通用制备方法 6 和 8 即可制备得到化合物 **T-3**。

通用制备方法 11



通过上述合成路线可成功制备得到目标化合物 **T-4**。首先以商业化原料 **V-1** (或制备得到) 在碱性条件下引入氰基得到中间体 **V-2**，随后参考通用制备方法 6 和 8 即可制备得到化合物 **T-4**。

另一方面，本发明提供了一种药物组合物，其包含上述化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，和药学上可接受的辅料和/或载体（例如至少一种药学上可接受的载体）。

另一个方面，本发明提供了一种调节 GLP-1R 的方法，其包括向对其有需要的系统或受试者施用有效量（例如治疗有效量）的上述化合物（例如式 I 化合物）、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐或上述药物组合物，从而调节所述 GLP-1R。

另一个方面，本发明提供了一种治疗、改善或预防对 GLP-1R 的抑制有反应的疾病或病症的方法，其包括向对其有需要的系统或受试者施用有效量（例如治疗、改善或预防有效量）的上述化合物（例如式 I 化合物）、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐或上述药物组合物，以及任选地与第二治疗剂组合，从而治疗、改善或预防所述疾病或病症。

另一个方面，本发明提供了一种治疗、改善或预防 GLP-1R 介导的疾病或病症的方法，其包括向对其有需要的系统或受试者施用有效量（例如治疗、改善或预防有效量）的上述化合物（例如式 I 化合物）、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐或上述药物组合物，以及任选地与第二治疗剂组合，从而治疗、改善或预防所述疾病或病症。

另一个方面，本发明提供了上述化合物（例如式 I 化合物）或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐或上述药物组合物在制备用于调节 GLP-1R 的药物中的用途。

另一个方面，本发明提供了上述化合物（例如式 I 化合物）或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐或上述药物组合物在制备用于治疗、改善或预防对 GLP-1R 的抑制有反应的疾病或病症的药物中的用途。在特定实施方案中，本发明的化合物或药物组合物可单独使用或与第二治疗剂组合使用以治疗、改善或预防对 GLP-1R 的抑制有反应的疾病或病症。

另一个方面，本发明提供了上述化合物（例如式 I 化合物）或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐或上述药物组合物在制备用于治疗、改善或预防 GLP-1R 介导的疾病或病症的药物中的用途。在特定实施方案中，本发明的化合物或药物组合物可单独使用或与第二治疗剂组合使用以治疗、改善或预防 GLP-1R 介导的疾病或病症。

另一个方面，本发明提供了上述化合物（例如式 I 化合物）或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐或上述药物组合物，其用于调节 GLP-1R。

另一个方面，本发明提供了上述化合物（例如式 I 化合物）或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐或上述药物组合物，其用于治疗、改善或预防对 GLP-1R 的抑制有反应的疾病或病症。

另一个方面，本发明提供了上述化合物（例如式 I 化合物）或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐或上述药物组合物，其用于治疗、改善或预防 GLP-1R 介导的疾病或病症。

具体地，本发明所述的疾病或病症包括但不限于自身免疫性疾病、移植性疾病、感染性疾病或其他 GLP-1R 介导的疾病或病症。所述疾病或病症包括但不限于糖尿病、糖尿病并发症、肥胖、糖耐受量受损、超重、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、高血压、冠心病、充血性心力衰竭、心律失常、脑梗塞、中风、肝病、非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、痴呆症、帕金森氏症和糖尿病肾病。

本发明提供的新型 GLP-1R 抑制剂具有至少一种有利性质，选自易给药性、溶解度、药物-药物相互作用、效力、稳定性、选择性、毒性、耐药性、药代动力学和药效学性质。

术语定义

在本发明未特殊说明的情况下，本发明的术语具有以下含义：

除非另有定义，本发明使用的所有技术和科学术语与该领域专业人员通常理解的含义相同。除非另有说明，本发明参考的所有专利、专利申请、公开披露的资料等全文纳入参考文献。如本发明中同一术语有多个定义，以本节中的定义为准。

需要理解的是，前文的一般描述和后文的详细描述仅仅是解释性的，对任何权利要求都无限制性。在本发明申请中，使用的单数包含复数，除非另有说明。需要注意的是，说明书和所附权利要求书中，单数形式指代如“一”、“一个”、“这个”，包含复数指代，除非文中另有说明。此外，“包含”、“包括”等类似术语不是限制性的。

除非另有说明，本发明使用的质谱 (MS)、核磁共振 (NMR)、高效液相色谱 (HPLC)、红外 (IR) 和紫外/可见 (UV/Vis) 光谱和药理学常规技术是现有技术。除非有特别定义，本发明中的分析化学、有机合成化学、药物和制药化学中所涉及的命名、实验方法和技术均是已知的。标准技术可用于化学合成、化学分析、药物制备、制剂和给药，以及治疗患者。反应和纯化技术可参考制造商说明书，或参考已知常用技术，或参照本发明中描述方法实施。上述的技术和操作可运用已知常规的和本说明书中所引用文献的方法实施。在说明书中，基团和取代基可由该领域专业人员选择，以形成符合价键规则的稳定结构和化合物。

当用化学式指代取代基时，化学式中的取代基从左至右书写与从右至左书写相同。例如， CH_2O 与 OCH_2 相同。

“取代”是指氢原子被取代基取代。需要注意的是，特定原子上的取代基是被其价态限制的。

本文使用的术语“ C_{i-j} ”或“ $i-j$ 元”是指该部分具有 $i-j$ 个碳原子或 $i-j$ 个原子。例如，“ C_{1-6} 烷基”是指所述烷基具有 1-6 个碳原子。同样， C_{3-10} 环烷基是指所述环烷基具有 3-10 个碳原子。

当任何变量（如 R）出现在化合物的结构上超过一次时，其在每种情况下独立定义。因此，例如，如果基团被 0-2 个 R 取代，则该基团可以任选地被至多两个 R 取代，并且 R 在每种情

况下具有独立的选择。另外，仅当这样的组合将产生稳定的化合物时，才允许取代基和/或其变体的组合。

“一个或多个”或“至少一个”是指一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或更多个。

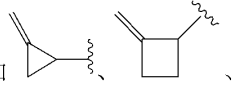
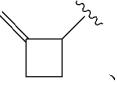
除非另有说明，否则术语“杂”是指杂原子或杂原子基团（即含有杂原子的基团），即碳和氢原子以外的原子或含有这些原子的基团。优选地，杂原子独立选自 O、N、S、P 等。在涉及两个或更多个杂原子的实施方案中，两个或更多个杂原子可以是相同的，或者两个或更多个杂原子可以部分不同或全部不同。

“烷基”不论单独或与其他术语组合使用，是指具有特定碳原子数的分支或直链饱和脂肪族烃基团。除另有注明外，“烷基”是指 C_{1-10} 烷基。例如，“ C_{1-6} 烷基”中的“ C_{1-6} ”指的是有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的直链或分支排列的烷基。例如，“ C_{1-8} 烷基”包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、庚基和辛基。

“环烷基”不论单独或与其他术语组合使用，是指饱和的单环或多环（例如双环或三环）烃环系统，通常具有 3 至 16 个环原子。环烷基的环原子都是碳原子，并且环烷基包含零个杂原子和零个双键。在多环环烷基中，两个或多个环可以稠合、桥连或螺合在一起。单环系统的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。桥环烷基是含有 3-10 个碳原子的多环体系，其含有一个或两个亚烷基桥，每个亚烷基桥由 1、2 或 3 个碳原子组成，它们连接环系上两个不相邻的碳原子。环烷基可以与芳基或杂芳基稠合。在一些实施方案中，环烷基是苯并稠合的。桥环烷基的实例包括但不限于双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷、双环[3.3.1]壬烷、双环[4.2.1]壬烷、三环[3.3.1.0^{3,7}]壬烷和三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷（金刚烷）。单环和桥环环烷基可通过环系中任意可取代的原子与母体分子部分相连。

“环烯基”不论单独或与其他术语组合使用，是指包含至少一个碳-碳双键的由 3 至 8 个碳原子组成的部分不饱和环状碳氢基团，其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环体系，此体系的任意环都是非芳香性的。所述 C_{3-8} 环烯基包括 3-8 个碳原子的环烯基等，其可以是一价、二价或者多价。 C_{3-8} 环烯基的实例包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环己三烯基等。

“烯基”不论单独或与其他术语组合使用，是指含有 2-10 个碳原子且至少有一个碳-碳双键的非芳香直链、分支或环状烃基。在一些实施方案中，存在 1 个碳-碳双键，多达 4 个非芳香性的碳-碳双键可能存在。因此，“ C_{2-6} 烯基”是指含有 2-6 个碳原子的烯基。烯基基团包括但不限于

限于乙烯基（包括碳-碳双键中仅有一个碳原子作为环原子的情况，例如 、、等）、丙烯基、丁烯基、2-甲基丁烯基和环己烯基。烯基中的直链、分支或环状部分可能含有双键，且若标明取代烯基表示其可能被取代。

“炔基”不论单独或与其他术语组合使用，是指含有 2-10 个碳原子且至少一个碳-碳三键的直链、分支或环状烃基。在一些实施方案中，可存在多达 3 个碳-碳三键。因此，“ C_{2-6} 炔基”指含有 2-6 个碳原子的炔基。炔基基团包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、3-甲基丁炔基等。炔基中的直链、分支或环状部分可能含有三键，且若标明取代炔基表示其可能被取代。

“卤素”不论单独或与其他术语组合使用，是指氟、氯、溴、碘。

“烷氧基”不论单独或与其他术语组合使用，是指与氧原子以单键相连的如上定义的烷基。烷氧基与分子中的其他部分通过氧原子相连。烷氧基可以表示为-O-烷基。“ C_{1-10} 烷氧基”是指

含有 1-10 个碳原子的烷氧基，可为直链或分支结构。烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基等。

“烷氨基”不论单独或与其他术语组合使用，是指与氮原子以单键相连的如上定义的烷基。烷氨基与分子中的其他部分通过氮原子相连。烷氨基可以表示为-NH(烷基)。“C₁₋₁₀ 烷氨基”是指含有 1-10 个碳原子的烷氨基，可为直链或分支结构。烷氨基包括但不限于甲氨基、乙氨基、正丙氨基、异丙氨基、丁氨基和己氨基等。

“二(烷基)氨基”不论单独或与其他术语组合使用，是指与氮原子以单键相连的两个如上定义的烷基。二(烷基)氨基与分子中的其他部分通过氮原子相连。二(烷基)氨基可以表示为-N(烷基)₂。“二(C₁₋₁₀ 烷基)氨基”是指两个烷基部分分别含有 1-10 个碳原子的二(C₁₋₁₀ 烷基)氨基，可为直链或分支结构。

“芳基”不论单独或与其他术语组合使用，是指具有 6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个碳原子(“C₆₋₁₄ 芳基”基团)的单价的，单环、双环或三环的芳烃环系统，特别是具有 6 个碳原子的环(“C₆ 芳基”基团)，例如苯基；或具有 10 个碳原子的环(“C₁₀ 芳基”基团)，例如萘基；或具有 14 个碳原子的环(“C₁₄ 芳基”基团)，例如蒽基。芳基可以与环烷基或杂环基稠合。

由取代的苯类衍生物形成的且在环原子上存在自由价电子的二价基团，被命名为取代的亚苯基基团。衍生自名字以“-基”结尾的一价多环烃基团的二价基团，其是在含有自由价电子上的碳原子上再去掉一个氢原子而得到的，其名称为在单价基团名字加上“-亚(-idene)”，例如，有两个连接位点的萘基就被称为亚萘基。

“杂芳基”不论单独或与其他术语组合使用，是指具有 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个环原子(“5 至 14 元杂芳基”基团)的单价的，单环、双环或三环的芳环系统，特别是 5、6、9 或 10 个原子，并且含有至少一个可以相同、部分不同或完全不同的杂原子，所述杂原子选自 N、O 和 S。杂芳基可以与环烷基或杂环基稠合。

在一些实施方案中，“杂芳基”是指：

5 元到 8 元的芳香单环，该环含有选自 N、O 和 S 的杂原子，数目为 1-4 个，在某些实施方案中为 1-3 个的杂原子，其余均为碳原子，且其中至少有一个杂原子出现在芳环中；和

8 元到 12 元芳香双环，该环含有选自 N、O 和 S 的杂原子，数目为 1-6 个，在某些实施方案中为 1-4 个的杂原子，或在某些实施方案中为 1-3 个的杂原子，其余均为碳原子，且其中至少有一个杂原子出现在芳环中；和

11 元到 14 元芳香三环，该环含有选自 N、O 和 S 的杂原子，数目为 1-8 个，在某些实施方案中为数目为 1-6 个，或在某些实施方案中为数目为 1-4 个，或在某些实施方案中为 1-3 个的杂原子，其余均为碳原子，且其中至少有一个杂原子出现在芳环中。

当杂芳基中 S 和 O 的总数大于 1 时，这些杂原子彼此不相邻。在一些实施方案中，杂芳基中 S 和 O 的总数不大于 2。在一些实施方案中，杂芳基中 S 和 O 的总数不大于 1。

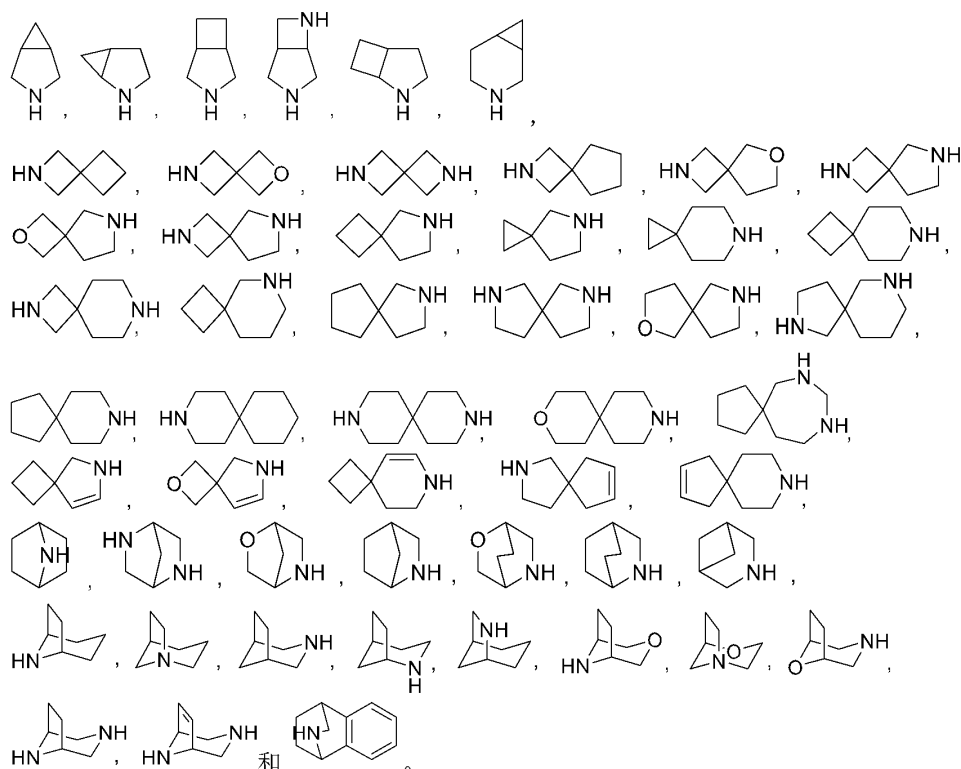
杂芳基的例子包括但不限于吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、哒嗪基、三嗪基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、噻吩基、呋喃基。

进一步地，杂芳基包括但不限于呋喃基、吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、喹啉基、喹啉基和异喹啉基。“杂芳基”包括任何含氮杂芳基的 N 氧化衍生物。

一价杂芳基基团的命名以“-基”结尾，其衍生的二价基团就是在含有自由价电子上的碳原子上再去掉一个氢原子而得到的，该二价基团的命名系在一价基团的名称加上“-亚(-idene)”，例如：有两个连接位点的吡啶基被称为吡啶亚基。

“杂环”（和由此衍变的如“杂环的”或“杂环基”）泛指饱和或不饱和、单环或多环（例如双环）的环状脂肪烃系统，通常有 3 至 12 个环原子，含有至少 1 个（例如 1、2、3 或 4 个）独立选自氧、硫、氮和磷的杂原子（优选氧、硫、氮）。在多环系统中两个或更多个环可以通过稠合、桥连或螺合链接，杂环可以与芳基或杂芳基稠合。在一些实施方案中，杂环是苯并稠合的。杂环还包括被一个或多个氧代基（=O）或亚氨基（=NH）部分取代的环系。在一些实施方案中，杂环中的 C、N、S 和 P 原子任选被氧代基取代。在一些实施方案中，杂环中的 C、S 和 P 原子任选地被亚氨基取代，且亚氨基可以是未取代的或取代的。杂环上的碳原子或杂原子均可作为连接位点，前提是形成一个稳定的结构。当杂环上有取代基时，该取代基可以和杂环上的任何杂原子或碳原子连接，前提是形成一个符合价键规则的、稳定的化学结构。

适宜的杂环包括，例如吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基和六氢哒嗪基。具有一个或多个氧代基部分的杂环的实例包括但不限于哌啶基-N-氧化物，吗啉基-N-氧化物，1-氧代-硫代吗啉基和 1,1-二氧化代-硫代吗啉基。双环杂环包括但不限于：



“芳基-烷基”（或称“芳烷基”）是指如上定义的芳基取代的如上定义的烷基。示例的芳烷基包括但不限于苄基、苯乙基和萘甲基等。在一些实施方案中，芳烷基含有 7-20 或 7-11 个碳原子。当使用“芳基- C_{1-4} 烷基”时，其中“ C_{1-4} ”是指烷基部分而不是芳基部分的碳原子数。

“杂环基-烷基”是指如上定义的杂环基取代的如上定义的烷基。当使用“杂环基- C_{1-4} 烷基”时，其中“ C_{1-4} ”是指烷基部分而不是杂环基部分的碳原子数。

“环烷基-烷基”是指如上定义的环烷基取代的如上定义的烷基。当使用“ C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基”时，其中“ C_{3-10} ”是指环烷基部分而不是烷基部分的碳原子数，“ C_{1-4} ”是指烷基部分而不是环烷基部分的碳原子数。

“杂芳基-烷基”是指如上定义的杂芳基取代的如上定义的烷基。当使用“杂芳基- C_{1-4} 烷基”时，其中“ C_{1-4} ”是指烷基部分而不是杂芳基部分的碳原子数。

为了避免歧义,例如:当提到烷基、环烷基、杂环基、芳基和/或杂芳基取代时,其意是指每个这些基团单独地取代,或是指这些基团混合取代。亦即:如果 R 是芳基-C₁₋₄ 烷基,并且可以未被取代或被至少一个(例如 1、2、3 或 4 个)独立选自 R^x 的取代基取代,应该理解,芳基部分可以未被取代或被至少一个(例如 1、2、3 或 4 个)独立选自 R^x 的取代基取代,烷基部分也可以未被取代或被至少一个(例如 1、2、3 或 4 个)独立选自 R^x 的取代基取代。

“卤代烷基”是指如上定义的卤素取代的如上定义的烷基。“C₁₋₄ 卤代烷基”是指含有 1-4 个碳原子的卤代烷基,可为直链或分支结构。卤代烷基的实例包括但不限于单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、1,1-二氟乙基、1,2-二氟乙基、2,2-二氟乙基、1,1,2-三氟乙基、1,2,2-三氟乙基和 2,2,2-三氟乙基。

“羟基”不论单独或与其他术语组合使用,是指“-OH”基团。

“氰基”不论单独或与其他术语组合使用,是指“-CN”基团。

“硝基”不论单独或与其他术语组合使用,是指“-NO₂”基团。

“羧基”不论单独或与其他术语组合使用,是指“-C(O)OH (或-CO₂H)”基团。

“羰基”不论单独或与其他术语组合使用,是指“-C(O)-”基团。

“酰基”不论单独或与其他术语组合使用,是指“-C(O)-R”基团,其中基团 R 包括但不限于氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氨基、烷氨基或其相互组合后形成的一价基团,且与分子中的其他部分通过羰基相连。

“药学上可接受的盐”是指与药学上可接受的无毒的碱或酸(包括无机或有机碱和无机或有机酸)形成的盐。药学上可接受的无机碱的盐可以选自,例如:铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰、二价锰、钾、钠和锌盐。进一步,药学上可接受的无机碱的盐可以选自铵、钙、镁、钾和钠盐。药学上可接受的有机碱的盐可以选自,例如:伯胺、仲胺和叔胺盐,取代胺包括自然存在的取代胺、环胺、碱性离子交换树脂,如精氨酸、甜菜碱、咖啡碱、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、海巴明胺、异丙胺、赖氨酸、甲葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺和氨丁三醇。

当本发明所述的化合物是碱时,需要与至少一种药学上可接受的无毒酸形成其盐,这些酸选自无机酸和有机酸。例如,醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烷磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸和对甲苯磺酸。在一些实施方案中,所述酸可以选自,例如:柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸、富马酸和酒石酸。

“施用”或“给药”是指为需要治疗的个体提供本发明中的化合物或其药学上可接受的盐或者包含其的药物组合物。

“有效量”是指化合物或其药学上可接受的盐或者包含其的药物组合物能够引起组织、系统、动物或人类出现可被研究人员、兽医、临床医生或其他临床人员观察到的生物学或医学反应的剂量。

“组合物”包括:包含特定量的特定成分的产品,以及任何直接或间接将这些特定量的特定成分组合而成的产品。“药物组合物”包括:包含有效成分(或药物活性成分)和作为载体的惰性成分的产品,以及任何由两个或两个以上的成分直接或间接(例如通过组合、复合或聚集)制成的产品,或通过一个或更多的成分分解产生的产品,或通过一个或更多的成分发生其他类型反应或相互作用产生的产品。

“药学上可接受的”是指与制剂中的其它组分相容,并且对使用者无不可接受的毒害。

“个体”是指患有疾病、病症之类的个体，包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物包括但不限于哺乳类的任何成员：人类，非人类的灵长类动物如黑猩猩，和其他猿类和猴子；农场动物如牛、马、绵羊、山羊、猪；家畜如兔、狗和猫；实验动物包括啮齿类如大鼠、小鼠和豚鼠等。非哺乳类动物包括但不限于鸟类、鱼类等。本发明的一个实施方案中，哺乳动物为人类。当对个体施用手术、药物等手段时，该个体也可被称为“受试者”。

“治疗”包括缓解、减轻或改善疾病或症状，预防其他症状，改善或预防症状的潜在代谢因素，抑制疾病或症状，例如，阻止疾病或症状发展，减轻疾病或症状，促进疾病或症状缓解，或使疾病或症状的病征停止，和延伸至包括预防。“治疗”还包括实现治疗性获益和/或预防性获益。治疗性获益是指根除或改善所治疗的病症。此外，治疗性获益通过根除或改善一个或多个与潜在疾病相关的生理病征达到，尽管患者可能仍患有潜在疾病，但可观察到患者疾病的改善。预防性获益是指，患者为预防某种疾病风险而使用组合物，或患者出现一个或多个疾病生理病症时使用，尽管尚未诊断此疾病。

“保护基”(Pg)是指一类用于与化合物上其它官能团反应而阻隔或保护特定官能团的取代基。例如，“氨基保护基”是指连接在氨基上阻隔或保护化合物上氨基官能团的取代基。适合的氨基保护基团包括但不限于：乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧羰基(BOC)、苄氧羰基(CBZ)和 9-芴基甲氧基羰基保护基(Fmoc)。同样，“羟基保护基”是指一类羟基取代基，可有效阻挡或保护羟基功能。适当的羟基保护基包括但不限于：乙酰基和硅烷基。“羧基保护基”是指一类羧基取代基能有效阻挡或保护羧基的功能。常用羧基保护基包括但不限于： $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ 、氰乙基、2-(三甲硅基)乙基、2-(三甲硅基)乙氧基甲基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、2-(对硝基苯亚磺酰基)乙基、2-(二苯基膦)-乙基、硝基乙基等。对于保护基的一般描述和使用说明，见参考文献：Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 1999。

“NH”保护基包括但不限于：三氯乙氧羰基、三溴乙氧羰基、苄氧羰基、对硝基苄甲酰基、邻溴苄氧羰基、氯乙酰基、二氯乙酰基、三氯乙酰基、三氟乙酰基、苯乙酰基、甲酰基、乙酰基、苄甲酰基、叔戊氧羰基、叔丁氧羰基、对甲氧基苄氧羰基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、4-(苯偶氮基)苄氧羰基、2-糠基氧羰基、二苯基甲氧羰基、1,1-二甲基丙氧基羰基、异丙氧羰基、邻苯二甲酰基、琥珀酰基、丙氨酰基、亮氨酰基、1-金刚烷氧羰基、8-喹啉基氧羰基、苄基、二苯甲基、三苯甲基、2-硝基苯磺基、甲磺酰基、对甲苯磺酰基、N,N-二甲基氨基亚甲基、苯亚甲基、2-羟基苯亚甲基、2-羟基-5-氯苯亚甲基、2-羟基-1-萘基亚甲基、3-羟基-4-吡啶基亚甲基、亚环己基、2-乙氧基羰基亚环己基、2-乙氧基羰基亚环戊基、2-乙酰基亚环己基、3,3-二甲基-5-氧亚环己基、二苯基磷酰基、二苄基磷酰基、5-甲基-2-氧基-2H-1,3-二氧环戊烯-4-基-甲基、三甲基硅烷基、三乙基硅烷基和三苯基硅烷基。

“C(O)OH”保护基包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、1,1-二甲基丙基、正丁基、叔丁基、苯基、萘基、苄基、二苯甲基、三苯甲基、对硝基苄基、对甲氧基苄基、双(对甲氧基苄基)甲基、乙酰甲基、苄甲酰甲基、对硝基苄甲酰甲基、对溴苄甲酰甲基、对甲磺酰苄甲酰甲基、2-四氢吡喃基、2-四氢呋喃基、2,2,2-三氯乙基、2-(三甲基硅烷基)乙基、乙酰氧基甲基、丙酰氧基甲基、新戊酰氧基甲基、邻苯二甲酰亚胺甲基、琥珀酰亚胺甲基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基、苄基氧基甲基、甲基磺基甲基、2-甲基磺基乙基、苯基磺基甲基、1,1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-3-丁烯基、烯丙基、三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、三异丙基硅烷基、二乙基异丙基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、二苯基甲基硅烷基和叔丁基甲氧基苯基硅烷基。

“OH 或 SH”保护基包括但不限于：苄氧羰基、4-硝基苄氧羰基、4-溴苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧羰基、1,1-二甲基丙氧基羰基、异丙氧羰基、异丁氧羰基、二苯基甲氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2,2,2-三溴乙

氧基羰基、2-(三甲基硅烷)乙氧基羰基、2-(苯磺酰基)乙氧基羰基、2-(三苯基磷鎓基)乙氧基羰基、2-糠基氧基羰基、1-金刚烷氧基羰基、乙烯基氧基羰基、烯丙基氧基羰基、4-乙氧基-1-萘基氧基羰基、8-喹啉基氧基羰基、乙酰基、甲酸基、氯乙酰基、二氯乙酰基、三氯乙酰基、三氟乙酰基、甲氧基乙酰基、苯氧基乙酰基、特戊酰基、苯甲酰基、甲基、叔丁基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基硅烷基乙基、1,1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-3-丁烯基、烯丙基、苄基(苯基甲基)、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、二苯基甲基、三苯基甲基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、甲氧基甲基、甲基硫基甲基、苄基氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2,2-三氯-乙氧基甲基、2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基、1-乙氧基乙基、甲磺酰基、对甲苯磺酰基、三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、三异丙基硅烷基、二乙基异丙基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、二苯基甲基硅烷基和叔丁基甲氧基苯基硅烷基。

本发明化合物中可能存在几何异构体。例如，本发明化合物可能存在 E 或 Z 构型的碳-碳双键或碳-氮双键，按照 Cahn-Ingold-Prelog 优先规则，“E”代表较优的取代基在碳-碳双键或碳-氮双键的异侧，而“Z”代表较优的取代基在碳-碳双键或碳-氮双键的同侧。本发明化合物也可能以“E”和“Z”异构体的混合物形式存在。环烷基或杂环基周围的取代基可以定为顺式 (*cis*) 或反式 (*trans*) 构型。此外，本发明包括由金刚烷环系周围取代基排列不同形成的不同异构体及其混合物。金刚烷环系中的一个单环周围的两个取代基被定为 Z 或 E 相对构型。例如，见 Cheryl D. Jones, Mira Kaselj, Ralph N. Salvatore, and William J. le Noble, J Org Chem 1998, 63, 8, 2758-2760。

本发明化合物可能含有 R 或 S 构型的不对称取代的碳原子，“R”和“S”的定义见 Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry Section E: Stereochemistry (Recommendations 1974), Pure & Appl. Chem, (1976) 45, 11-30。含有不对称取代碳原子的化合物，若 R 和 S 构型的量相同，则为外消旋体。若其中一种构型比另一构型的量更多，则手性碳原子的构型以量多的构型表示，优选对映体过量 (ee) 约 85-90%，更优选约 95-99%，进一步约 99% 以上。因此，本发明包含外消旋混合物、相对和绝对立体异构体以及相对和绝对立体异构体的混合物。

本发明化合物可以同位素标记或富集的形式存在，包含一个或多个与自然界最普遍原子质量和质量数不同的原子。同位素可以为放射性或非放射性同位素。原子如氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素包括但不限于： ^2H (D)、 ^3H (T)、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。含有这些原子的其他同位素和/或其他原子也在本发明范围内。

在另一实施方案中，同位素标记物含有氘 (^2H)、氚 (^3H) 或 ^{14}C 同位素。本发明的同位素标记物可使用该领域专业人员熟知的方法获得。这些同位素标记物可通过参照本发明实施例和反应图示，将非标记试剂替换为同位素标记试剂而得到。在某些实施方案中，可用同位素标记试剂处理化合物，将原子替换为同位素原子，例如，将氢替换为氘可通过氘代酸如 $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$ 的作用交换。

本发明同位素标记物可作为 GLP-1R 抑制剂药效结合试验的标准。含同位素的化合物可用于药学研究，评价非同位素标记母体化合物的作用机制和代谢途径，研究化合物的体内代谢归转 (Blake et al., J. Pharm. Sci. 1975, 64 (3): 367-391)。这类代谢研究对于设计安全有效的治疗药物十分重要，可判断是患者使用的体内活性化合物或是母体化合物的代谢产物具有毒性或致癌性 (Foster et al., Advances in Drug Research, Academic press, London, 1985, Vol. 14: 2-36; Kato et al., J Labelled Comp Radiopharm. 1995, 36(10): 927-932; Kushner et al., Can J Physiol Pharmacol, 1999, 77: 79-88)。

此外，含非放射性活性同位素的药物，例如氘代药物，称为“重药 (heavy drugs)”，可用于治疗、缓解或预防与 GLP-1R 活性相关的疾病和病症。化合物中某种同位素比例超过其自然丰度被称为富集。富集的量包括但不限于，例如，从约 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、

10、12、16、21、25、29、33、37、42、46、50、54、58、63、67、71、75、79、84、88、92、96 至约 100%。

药物稳定的同位素标记可以改变其物理化学性质，例如 pKa 和液体溶解性。如果同位素取代影响了配体-受体相互作用相关的区域，那么这些作用和改变可能影响药物分子的药效反应。稳定同位素标记分子的某些物理性质与未标记分子不同，而化学和生物学性质相同，但有一个重要区别：由于重同位素的质量增加，任何包含重同位素和另一原子的化学键比轻同位素更强。相应的，代谢或酶转化位点存在同位素会减缓该反应，从而与非同位素标记的化合物相比，可能改变其药代动力学特征或药效。

具体实施方式

为了进一步说明本发明，下面结合实施例对本发明提供的化合物及其制备方法和应用进行详细描述。

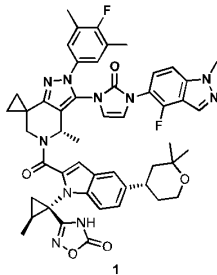
实施例中未注明具体条件的，按照常规条件的实验方法进行。所举实施例是为了更好地对本发明的内容进行说明，但并不能理解为本发明的内容仅限于所举实例。本领域常规技术人员根据上述发明内容对实施方案进行非本质的改进和调整，仍属于本发明的保护范围。

本发明缩写对应的全名如表 1 所示。

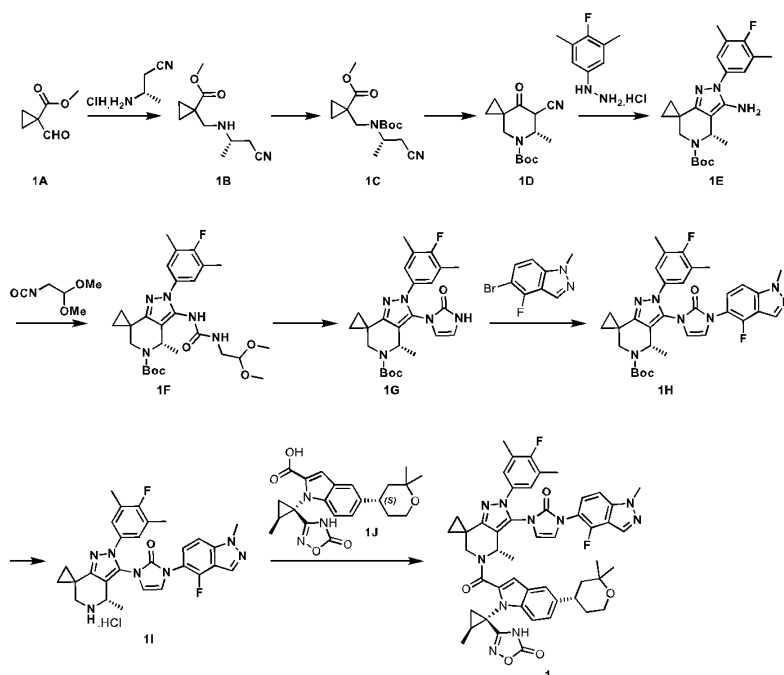
表 1

缩写	全名	缩写	全名
MS	质谱	NMR	核磁共振
LCMS	液相色谱-质谱	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DCM	二氯甲烷	CH ₃ CN	乙腈
NMP	N-甲基吡咯烷酮	CuI	碘化亚铜
THF	四氢呋喃	EA	乙酸乙酯
K ₂ CO ₃	碳酸钾	NaBH ₄	硼氢化钠
Toluene	甲苯	NaHMDS	双(三甲基硅基)氨基钠
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺	nBuLi	正丁基锂
HATU	N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脒	Yb(OTf) ₃	三氟甲烷磺酸铈水合物
DMAP	4-二甲氨基吡啶	LDA	二异丙基氨基锂
(CH ₂ O) _m	多聚甲醛	DMP	戴斯马丁氧化剂
NaOAc	醋酸钠	NaBH(OAc) ₃	三乙酰氧基硼氢化钠
(Boc) ₂ O	二碳酸二叔丁酯	EtOH	乙醇
Pyr	吡啶	TFA	三氟乙酸
MsOH	甲磺酸	m-CPBA	间氯过氧苯甲酸
LiHMDS	双三甲基硅基胺基锂	CbzCl	氯甲酸苄酯
Et ₃ SiH	三乙基硅氢	PdCl ₂	二氯化钯
TEA	三乙胺	TBDPSCl	叔丁基二苯基氯硅烷
NaH	氢化钠	PCC	氯铬酸吡啶盐
K ₃ PO ₄	磷酸钾	ACN	乙腈
TBAF	四丁基氟化铵	NaClO	次氯酸钠
TEMPO	2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物	LiAlH(Ot-Bu) ₃	三叔丁氧基氢化铝锂
MeSO ₃ H	甲磺酸	IPA	异丙醇
DBU	1,8-二氮杂环[5,4,0]十一烯-7	KHMDS	双三甲基硅基胺基钾
CDI	羰基二咪唑	BoMCl	苄基氯甲基醚
AcCl	乙酰氯	TsCN	对甲苯磺酰腈
TFAA	三氟乙酸酐	TMSNCO	三甲基硅基异氰酸酯
PhI(OAc) ₂	碘苯二乙酯	DAST	二乙胺基三氟化硫
MeOH	甲醇	Ti(Oi-Pr) ₄	四异丙氧基钛
MeI	碘甲烷	Tf ₂ O	三氟甲磺酸酐
K ₂ OsO ₄	钨酸钾	NaIO ₄	高碘酸钠
Ms ₂ O	甲磺酸酐	Na ₂ S	硫化钠

实施例 1



合成路线



化合物 1B 的合成

称取化合物 **1A** (市购) (0.50 g, 3.92 mmol)、(*S*)-3-氨基丁腈盐酸盐 (0.47 g, 3.92 mmol) 加入 20 mL 二氯甲烷中, 随后在 0°C 下加入无水醋酸钠 (0.33 g, 3.92 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.83 g, 5.88 mmol), 氮气保护下, 室温过夜。用饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 调节 pH 至 8~9, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到粗品, 无需纯化直接用于下一步反应, $[M+H]^+ = 197$ 。

化合物 1C 的合成

将化合物 **1B** (0.76 g, 3.92 mmol) 溶于 18 mL 二氯甲烷中, 随后在室温下加入三乙胺 (0.79 g, 7.84 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (1.28 g, 5.88 mmol), 室温搅拌过夜。待反应完全后, 加入 20 mL 水淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离得到化合物 **1C** (0.85 g, 无色油状), $[M+H]^+ = 297$ 。

化合物 1D 的合成

将化合物 **1C** (0.85 g, 2.87 mmol) 溶于 20 mL 四氢呋喃中, 氮气保护, 于 -20°C 下滴加 NaHMDS (2.0M THF 溶液, 2.9 mL, 5.74 mmol), 滴加过程中保持内温不超过 -10°C, 滴加完毕缓慢回至室温搅拌 30 min。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离得到化合物 **1D** (0.57 g, 淡黄色油状), $[M+H]^+ = 265$ 。

化合物 1E 的合成

称取化合物 **1D** (0.13 g, 0.48 mmol), 4-氟-3,5-二甲基苯肼盐酸盐 (0.14 g, 0.72 mmol), 吡啶盐酸盐 (5.8 mg, 0.05 mmol) 溶于 2 mL 乙醇中, 氮气保护下加热到 80°C 反应 5 h。浓缩干溶剂, 加入 20 mL 乙酸乙酯, 饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离得到化合物 **1E** (0.16 g, 淡黄色油状), $[M+H]^+ = 401$ 。

化合物 1F 的合成

将化合物 **1E** (0.16 g, 0.40 mmol) 溶于 15 mL 吡啶中, 冰水浴下向其中加入 2-异氰酸基-1,1-二甲氧基乙烷 (0.13 g, 1.00 mmol), 室温下反应 5 h。直接旋干经硅胶柱层析分离得到化合物 **1F** (0.16 g, 淡黄色固体), $[M+H]^+ = 532$ 。

化合物 1G 的合成

称取化合物 **1F** (160.1 mg, 0.30 mmol) 溶于 6 mL 四氢呋喃中，氮气保护下加入甲磺酸 (28.9 mg, 0.30 mmol)，60°C 下搅拌 4 h。冷却至室温后，用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8~9，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后经硅胶柱层析得到化合物 **1G** (131.1 mg，淡黄色半固体)， $[M+H]^+ = 468$ 。

化合物 1H 的合成

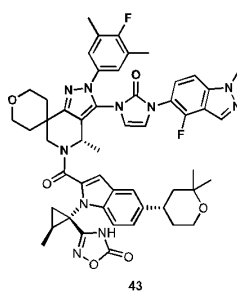
将化合物 **1G** (130.1 mg, 0.28 mmol) 溶于 12 mL N-甲基吡咯烷酮中，随后依次加入 5-溴-4-氟-1-甲基吡唑 (128.5 mg, 0.56 mmol)、碳酸钾 (116.2 mg, 0.84 mmol)、碘化亚铜 (61.3 mg, 0.32 mmol)、(1*S*,2*S*)-(+)-*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺 (91.6 mg, 0.64 mmol)，氮气保护下于 130°C 下反应 3 h。向反应体系中加入纯化水 50 mL，乙酸乙酯萃取。合并有机相，纯化水洗涤，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后经柱层析分离得到化合物 **1H** (170.3 mg，淡黄色油状)， $[M+H]^+ = 616$ 。

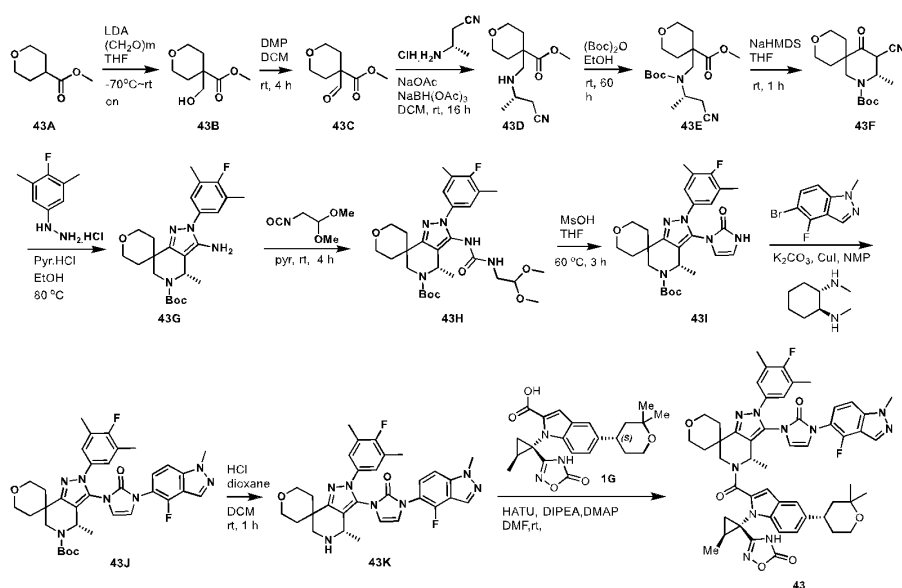
化合物 1I 的合成

称取化合物 **1H** (50.0 mg, 0.08 mmol) 溶于 1 mL 二氯甲烷中，冰浴下加入 2 mL 氯化氢的二氧六环溶液 (4 M)，室温反应 1 h。将反应液浓缩后得到粗品，无需纯化直接用于下一步反应， $[M+H]^+ = 516$ 。

化合物 1 的合成

称取上一步所得粗品化合物 **1I** (31.6 mg, 0.057 mmol) 溶于 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，随后依次加入化合物 **1J** (23.5 mg, 0.057 mmol)、HATU (28.2 mg, 0.074 mmol)、DIPEA (29.4 mg, 0.23 mmol)、DMAP (2.1 mg, 0.017 mmol)，室温反应 5 h。加入纯化水和乙酸乙酯萃取，有机相浓缩后经硅胶柱层析分离得到化合物 **1** (30.1 mg，类白色固体)，HPLC 纯度 99.8%。 $[M+H]^+ = 909$ ； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.56 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 25.4$ Hz, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.94 (s, 1H), 3.77 – 3.65 (m, 3H), 3.03 – 2.97 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.74 – 1.66 (m, 4H), 1.65 – 1.45 (m, 7H), 1.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.27 (s, 5H), 1.18 (s, 5H)。

实施例 2**合成路线**



化合物 43B 的合成

称取化合物 **43A** (市购) (5.07 g, 35.14 mmol) 加入 80 mL 四氢呋喃中, 氮气保护下降温到 -75°C, 缓慢滴加二异丙基氨基锂 (2 M, 21.1 mL), 滴加过程中保持内温不超过 -70°C。滴加完毕, 在 -70°C 搅拌 1.5 h, 一次性加入多聚甲醛 (5.0 g, 166.50 mmol)。体系慢慢升至室温过夜。将反应体系慢慢加入 2N HCl (30.0 mL) 中, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和碳酸氢钠溶液洗至 pH = 8~9, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经柱层析分离得到化合物 **43B** (0.89 g, 黄色油状)。

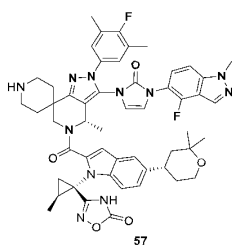
化合物 43C 的合成

将化合物 **43B** (0.89 g, 5.11 mmol) 溶于 20 mL 二氯甲烷中, 随后在冰水浴下加入 (1,1,1-三乙氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮 (3.25 g, 7.67 mmol), 室温下搅拌 4 h。用饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 分别用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 饱和硫代硫酸钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经柱层析分离得到化合物 **43C** (0.52 g, 淡黄色液体)。

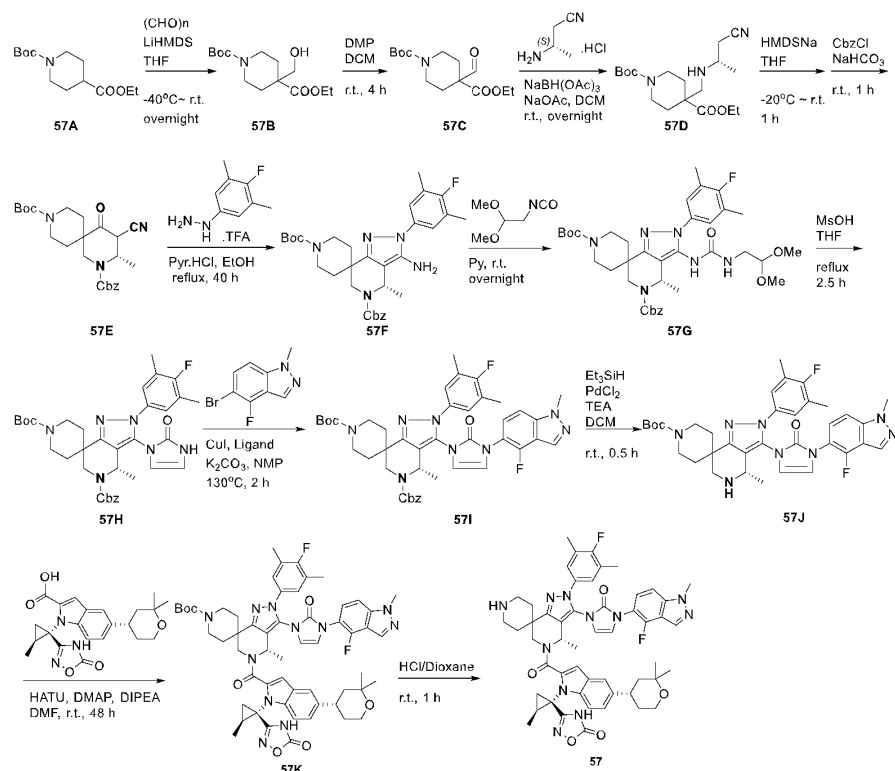
化合物 43 的合成

参照实施例 1, 用 43C 代替 1A, 制得化合物 **43** (20.1 mg, 类白色固体), HPLC 纯度 98%。
 $[M+H]^+ = 953$; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl₃) δ 11.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 13.2, 8.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.70 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.04–3.94 (m, 2H), 3.94–3.79 (m, 3H), 3.35 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.08–3.00 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.80–1.73 (m, 8H), 1.68–1.59 (m, 2H), 1.57 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.35 (d, $J = 4.6$ Hz, 10H)。

实施例 3



合成路线

化合物 **57B** 的合成

参照专利 WO2018071454 A1 中间体 R42 制备方法合成 **57B**。[M+H]⁺ = 288。

化合物 **57C** 的合成

称取上一步所得粗品化合物 **57B** (7.16 g, 24.91 mmol) 溶于二氯甲烷 (120 mL) 中，冰浴下分批加入戴斯-马丁氧化剂 (15.84 g, 37.36 mmol)，加毕撤去冰浴，室温搅拌 5 h。加入饱和 NaHCO_3 溶液 (200 mL) 淬灭反应；二氯甲烷 (200 mL) 萃取，分液，有机相分别用 NaHCO_3 溶液 (200 mL) 和饱和食盐水 (200 mL) 洗涤；无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化得到化合物 **57C** (1.20 g)。[M+H]⁺ = 286。

化合物 **57D** 的合成

参照实施例 1 化合物 **1B** 制备方法，用 **57C** 替代 **1A** 合成 **57D**。[M+H]⁺ = 354。

化合物 **57E** 的合成

称取 **57D** (0.81 g, 2.28 mmol) 于 100 mL 单口瓶中，加入四氢呋喃 (8 mL) 溶解，干冰/乙醇冷至外温 -25°C 。注射器量取 HMDSNa (2.30 mL, 4.56 mmol) 缓慢加入反应液中，自然升至室温。1 h 后冰浴下用饱和氯化铵淬灭反应，饱和 NaHCO_3 溶液调至 pH8~9，加入氯甲酸苄酯 (0.58 g, 3.42 mmol)，室温搅拌 2 h。停止反应，冰浴下用 10% 柠檬酸调 pH6~7。乙酸乙酯 (50 mL) 萃取，分液，有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤；无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化得到化合物 **57E** (0.86 g)。[M+H]⁺ = 442。

化合物 **57F** 的合成

参照实施例 1 化合物 **1E** 制备方法，用 **57E** 替代 **1D** 合成 **57F**。[M+H]⁺ = 578。

化合物 **57G** 的合成

参照化合物 **57F** 制备方法，用 **57F** 替代 **1E** 合成 **57G**。[M+H]⁺ = 709。

化合物 **57H** 的合成

参照实施例 1 化合物 **1G** 制备方法，用 **57G** 替代 **1F** 合成 **57H**。[M+H]⁺ = 645。

化合物 **57I** 的合成

参照实施例 1 化合物 **1H** 制备方法，用 **57H** 替代 **1G** 合成 **57H**。[M+H]⁺ = 793。

化合物 **57J** 的合成

称取 **57I** (0.21 g, 0.27 mmol)，**PdCl₂** (0.05 g, 0.27 mmol) 和 **TEA** (0.11 g, 1.08 mmol) 于 50 mL 单口瓶中，二氯甲烷 (5 mL) 为溶剂，氮气保护下加入 Et₃SiH (0.09 g, 0.81 mmol)。室温搅拌 1 h 后加入甲醇 (5 mL)，继续搅拌 20 min。硅藻土抽滤，滤液浓缩得到化合物 **57J** (0.29 g)，直接用于下一步反应。[M+H]⁺ = 659。

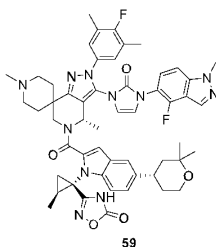
化合物 **57K** 的合成

参照实施例 1 化合物 **1** 制备方法，用 **57J** 替代 **1I** 合成 **57K**。[M+H]⁺ = 1052。

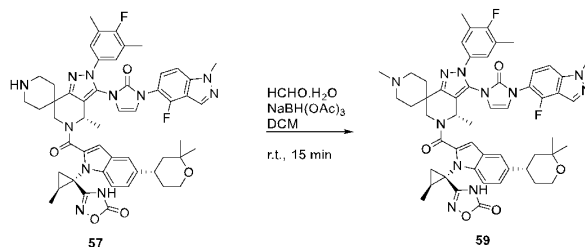
化合物 **57** 的合成

称取 **57K** (0.20 g, 0.19 mmol) 于 50 mL 单口瓶中，室温下加入盐酸的二氧六环溶液 (5 mL)，室温搅拌 1 h。停止反应，将反应液浓缩，加入二氯甲烷 (20 mL)，饱和 NaHCO₃ 溶液 (20 mL)，分液，有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化得到化合物 **57** (0.17 g)。[M+H]⁺ = 952。

实施例 4



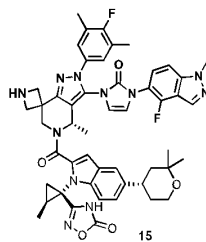
合成路线



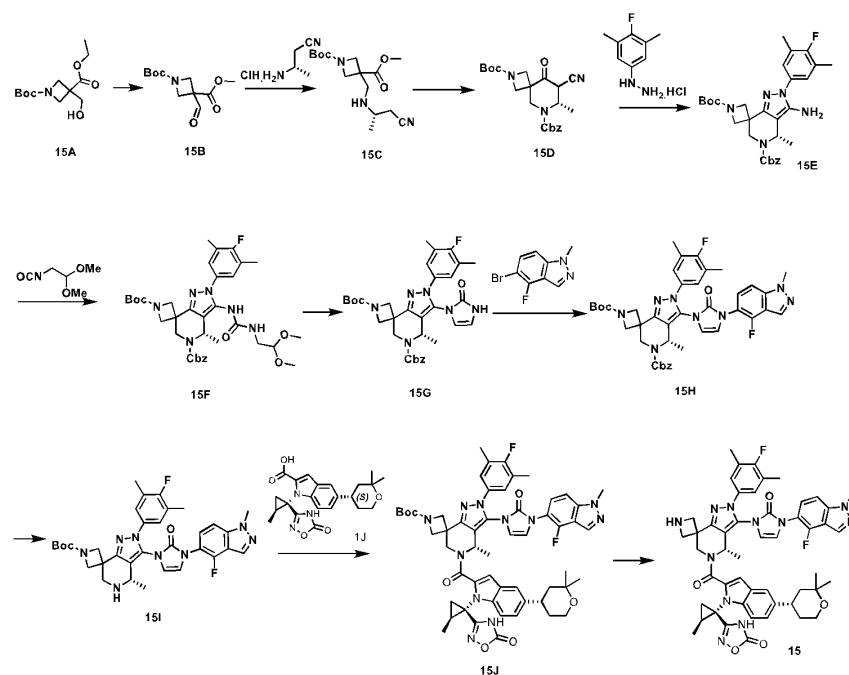
化合物 **59** 的合成

称取 **57** (19 mg, 0.02 mmol)、甲醛水合物 (10 mg, 0.12 mmol) 于 50 mL 单口瓶中，二氯甲烷 (2 mL) 为溶剂，室温搅拌 20 min。冰浴下加入 NaBH(OAc)₃ (6.5 mg, 0.03 mmol)，继续搅拌 20 min。饱和 NaHCO₃ 溶液 (2 mL) 淬灭反应，二氯甲烷萃取，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液浓缩后经制备硅胶板纯化得到化合物 **59** (15 mg)。[M+H]⁺ = 966。

实施例 5



合成路线



化合物 15A 的合成

参照专利 WO2021102314A1, 制备合成 15A。[M+H]⁺ = 260。

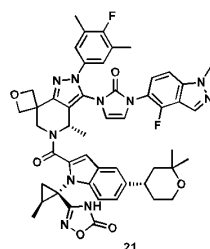
化合物 15B 的合成

将化合物 **15A** (0.28 g, 1.07 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷中, 随后在冰水浴下加入(1,1,1-三乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮 (0.68 g, 1.62 mmol), 室温下搅拌 4 h。用饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 分别用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 饱和硫代硫酸钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经柱层析分离得到化合物 **15B** (0.2 g, 无色液体)。

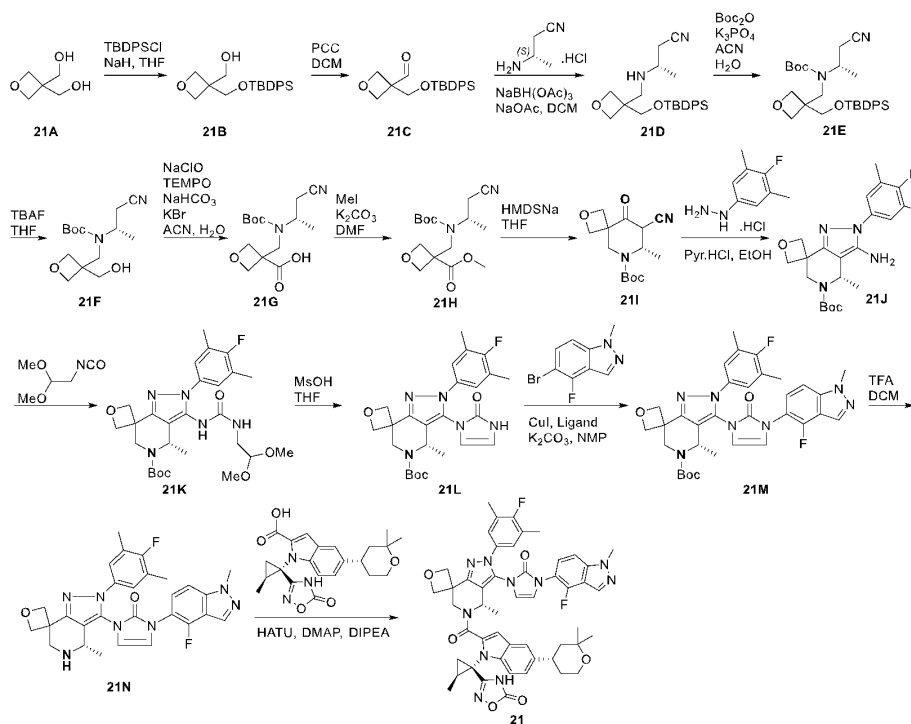
化合物 15 的合成

参照实施例 1 化合物 1 制备方法, 用 15B 替代 1A 合成 15。[M+H]⁺=924。

实施例 6



合成路线



化合物 21C 的合成

参照专利 CN115353512 A 实施例 22 方法合成 21C。[M+H]⁺ = 355。

化合物 21D 的合成

参照实施例 1 化合物 1B 制备方法，用 21C 替代 1A 合成 21D。[M+H]⁺ = 423。

化合物 21E 的合成

称取 21D (0.46 g, 1.08 mmol) 于 100 mL 圆底烧瓶中，乙腈 (5 mL) 和水 (5 mL) 为溶剂，室温下依次加入磷酸钾 (0.69 g, 3.26 mmol)、Boc₂O (0.71 g, 3.26 mmol)，36°C 油浴下搅拌过夜。反应完成后用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取，有机相饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化得到化合物 21E (0.37 g)。[M+H]⁺ = 523。

化合物 21F 的合成

称取 21E (1.90 g, 3.64 mmol) 于 100 mL 圆底烧瓶中，加入 THF (20 mL) 为溶剂，室温下加入 TBAF (7.3 mL, 7.30 mmol)，室温搅拌过夜。反应完成后用 DCM (50 mL*3) 萃取，有机相饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液浓缩后得到化合物 21F 粗品 (1.80 g)，直接用于下一步反应。[M+H]⁺ = 285。

化合物 21G 的合成

称取 21F 粗品 (0.57 g, 2.0 mmol)，NaHCO₃ (0.34 g, 4.0 mmol) 和 KBr (0.48 g, 4.0 mmol) 于 100 mL 圆底烧瓶中，加入乙腈 (10 mL) 和水 (5 mL) 为溶剂，室温下依次加入 TEMPO (0.03 g, 0.2 mmol)、7% 次氯酸钠溶液 (0.75 g, 10.0 mmol)，室温搅拌 0.5 h。反应完成后冰浴下用 10% NaOH 溶液调节 pH 至 10 ~ 11，甲基叔丁基醚萃取 (30 mL*2)，有机相丢弃；水相冰浴下用 50% H₂SO₄ 调 pH 至 4 ~ 5，二氯甲烷萃取 (50 mL*3)，有机相无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液浓缩后得到化合物 21G 粗品 (0.46 g)，直接用于下一步反应。[M+H]⁺ = 299。

化合物 21H 的合成

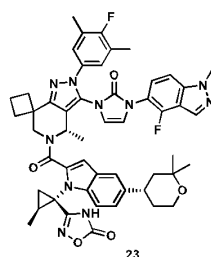
称取 21G 粗品 (0.46 g, 1.54 mmol)、K₂CO₃ (0.43 g, 3.08 mmol) 于 100 mL 圆底烧瓶中，加入 DMF (5 mL) 为溶剂，室温下加入碘甲烷 (0.55 g, 3.85 mmol)，室温搅拌过夜。

反应完成后加水淬灭，甲基叔丁基醚萃取（25 mL*4），有机相饱和食盐水洗涤（50 mL），无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化得到化合物 **21H** (0.18 g)。[M+H]⁺=312。

化合物 21 的合成

参照实施例 1 化合物 **1** 制备方法，用 **21H** 替代 **1C** 合成 **21**。[M+H]⁺=925。

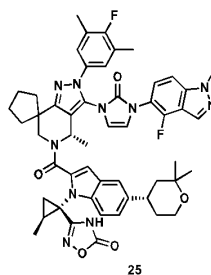
实施例 7



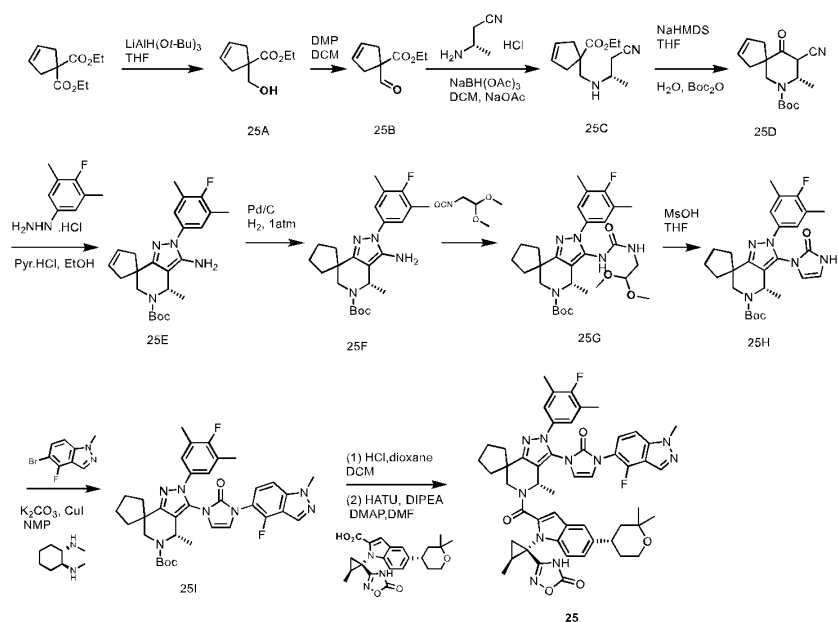
化合物 23 的合成

参照实施例 5 化合物 **15** 制备方法，用乙基 1-(羟甲基)环丁烷羧酸酯（市购）替代 **15A** 合成化合物 **23**。[M+H]⁺=923。

实施例 8



合成路线



化合物 25A 的合成

将化合物 3-环戊烯-1,1-二甲酸二乙酯（市购）(1.65 g, 8.95 mmol) 溶于 16.5 mL 四氢呋喃中，冰水浴降温至 0~5°C，滴加三叔丁氧基氢化铝锂的四氢呋喃溶液（22.7 mL，1.0mol/L，

22.7 mmol)。滴加完毕后，加热至 65 °C 反应 5 h。冷却至室温，用甲基叔丁基醚稀释，饱和硫酸氢钠溶液淬灭反应。甲基叔丁基醚萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后得到化合物 25A (1.81 g，无色油状)， $[M+H]^+=157$ 。

化合物 25B 的合成

参照实施例 5 化合物 15B 制备方法，用 25A 替代 15A 合成 25B， $[M+H]^+=169$ 。

化合物 25E 的合成

参照实施例 1 化合物 1E 制备方法，用 25B 替代 1A 合成 25E， $[M+H]^+=427$ 。

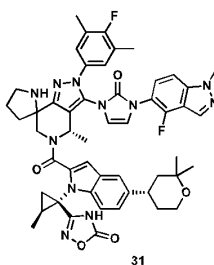
化合物 25F 的合成

将化合物 25E (200.0 mg, 0.47 mmol) 溶于 20 mL 乙酸乙酯中，加入 10% 钯碳 (0.14 g, 50% 湿基)，常压氢气球室温氢化反应 2 h。过滤，滤液浓缩后得到化合物 25F (0.18 g，白色固体)， $[M+H]^+=429$ 。

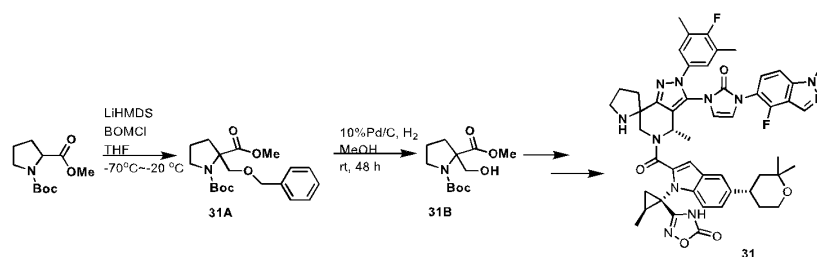
化合物 25 的合成

参照实施例 1 化合物制备方法，用 25F 替代 1E 合成化合物 25，HPLC 纯度 99.4%。 $[M+H]^+=937$ ； $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 11.27 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.60 (dd, $J=12.4, 8.5$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=12.4$ Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.60 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 5.72 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.84 (dd, $J=10.0, 4.4$ Hz, 2H), 3.33 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 2.57–2.44 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.81–1.71 (m, 8H), 1.70–1.62 (m, 6H), 1.57 (t, $J=5.7$ Hz, 3H), 1.34 (s, 5H), 1.26 (s, 5H)。

实施例 9



合成路线



化合物 31A 的合成

将化合物 Boc-L-脯氨酸甲酯 (市购) (5.0 g, 21.8 mmol) 溶于 40 mL 四氢呋喃中，降温至 -70 °C (N_2 保护)，滴加 LiHMDS (43.6 mL, 43.6 mmol)。滴加完毕后，-70 °C 下搅拌 1 h，再继续滴加苄基(氯甲基)醚 (5.12 g, 32.7 mmol)。滴加完毕后缓慢升温至 -20 °C 搅拌 2 h。升温至 0 °C，用饱和氯化铵溶液淬灭反应。乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后经柱层析分离得到化合物 31A (6.9 g，无色油状)， $[M+H]^+=350$ 。

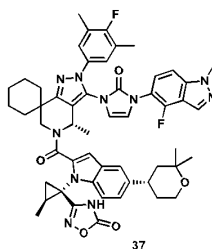
化合物 31B 的合成

将化合物 31A (2.5 g, 7.2 mmol) 溶于 25 mL 甲醇中，加入 10% 钯碳 (0.51 g, 50% 湿基)，常压氢气球室温氢化反应 2 h。过滤，滤液浓缩后得到化合物 31B (1.9 g，无色油状)， $[M+H]^+=260$ 。

化合物 31 的合成

参照实施例 8 化合物 25 制备方法, 用 31B 替代 25A 合成化合物 31。[M+H]⁺ = 938。

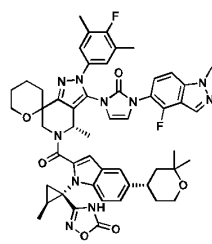
实施例 10



37

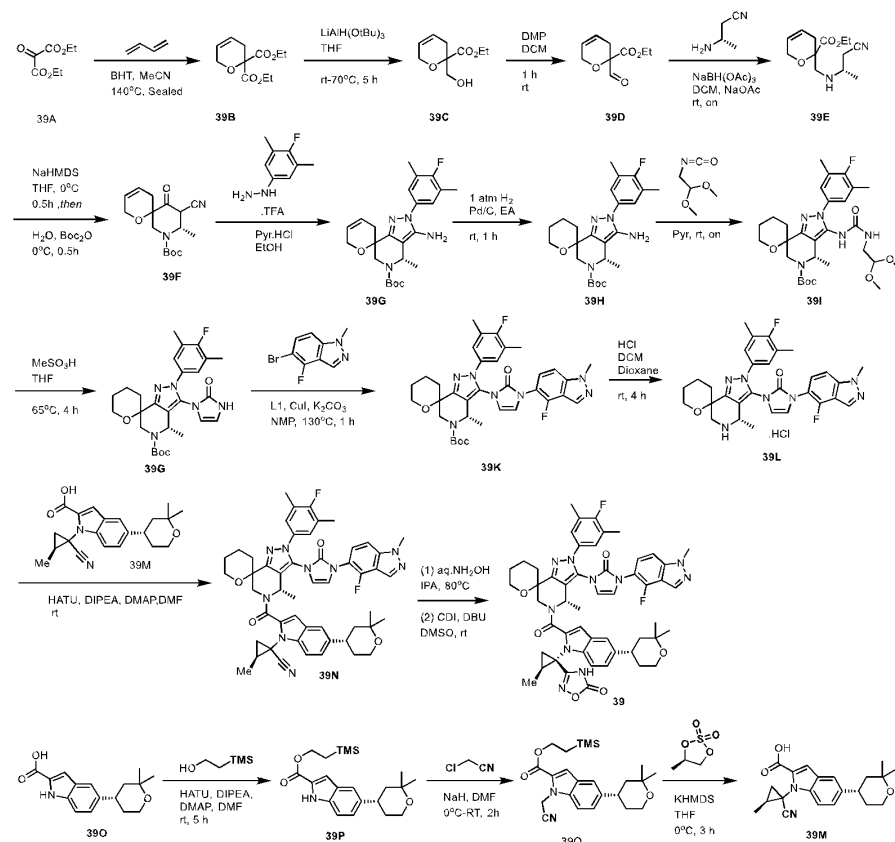
参照实施例 5 化合物 15 制备方法, 用乙基 1-(羟甲基)环己烷甲酸酯(市购)替代 15A 合成化合物 37。[M+H]⁺ = 951。

实施例 11



39

合成路线



化合物 39B 的合成

以 **39A** (市购) 为起始原料, 参考文献 *US20130183269A1* 方法合成, $[M+H]^+=229$ 。

化合物 **39C** 的合成

将化合物 **39B** (0.61 g, 2.67 mmol) 溶于 16 mL 四氢呋喃中, 冰水浴降温至 0~5°C, 滴加三叔丁氧基氢化铝锂的四氢呋喃溶液 (6.8 mL, 1.0 mol/L, 6.80 mmol)。滴加完毕后, 加热至 65°C 反应 5 h。冷却至室温, 用甲基叔丁基醚稀释, 20% 硫酸氢钠溶液淬灭反应。甲基叔丁基醚萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离得到化合物 **39C** (0.40 g, 无色油状), $[M+H]^+=187$ 。

化合物 **39D** 的合成

参照实施例 5 化合物 **15B** 制备方法, 用 **39C** 替代 **15A** 合成 **39D**, $[M+H]^+=185$ 。

化合物 **39G** 的合成

参照实施例 1 化合物 **1E** 制备方法, 用 **39D** 替代 **1A** 合成 **39G**, $[M+H]^+=443$ 。

化合物 **39H** 的合成

将化合物 **39G** (50.0 mg, 0.11 mmol) 溶于 5 mL 乙酸乙酯中, 加入 10% 钯碳 (0.15 g, 50% 湿基), 常压氢气球室温氢化反应 2 h。过滤, 滤液浓缩后得到化合物 **39H** (51.2 mg, 淡黄色油状), $[M+H]^+=445$ 。

化合物 **39L** 的合成

参照实施例 1 化合物 **1I** 制备方法, 用 **39H** 替代 **1G** 合成 **39L**, $[M+H]^+=560$ 。

化合物 **39P** 的合成

称取化合物 **39O** (203.4 mg, 0.74 mmol) 溶于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 随后依次加入三甲基硅乙醇 (109.2 mg, 0.92 mmol)、HATU (359.0 mg, 0.94 mmol)、DIPEA (159.0 mg, 1.23 mmol)、DMAP (209.2 mg, 1.71 mmol), 50°C 反应 2 h。加入纯化水, 析出沉淀, 过滤收集固体, 真空干燥得化合物 **39P** (216.6 mg, 黄色固体), $[M+H]^+=374$ 。

化合物 **39Q** 的合成

称取化合物 **39P** (216.6 mg, 0.58 mmol) 溶于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 冰水浴降温至 0~5°C, 分批加入 60% 氢化钠 (31.6 mg, 0.79 mmol)。加毕, 移至室温搅拌 1 h, 滴加氯乙腈 (57.0 mg, 0.75 mmol), 室温反应 1 h。滴加纯化水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离得到化合物 **39Q** (199.8 mg, 白色固体), $[M+H]^+=413$ 。

化合物 **39M** 的合成

称取化合物 **39Q** (199.8 mg, 0.48 mmol) 和 (4*R*)-4-甲基-1,3,2-二恶噻戊环 2,2-二氧化物 (133.0 mg, 0.96 mmol) 溶于 5 mL 四氢呋喃中, 冰水浴降温至 0~5°C, 滴加双(三甲基硅烷基)氨基钾的四氢呋喃溶液 (2.4 mL, 1.0 mol/L, 2.40 mmol)。加毕, 0~5°C 反应 3 h。滴加 5% 柠檬酸溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离得到化合物 **39M** (63.0 mg, 淡黄色固体), $[M+H]^+=353$ 。

化合物 **39N** 的合成

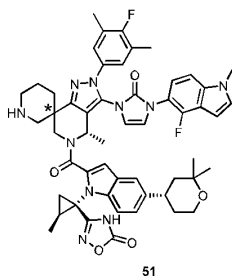
分别称取化合物 **39L** (20.0 mg, 0.033 mmol) 和 **39M** (20.0 mg, 0.056 mmol)、*N*-甲基咪唑 (25.0 mg, 0.305 mmol) 溶于 1 mL 乙腈中, 氮气保护下加入 *N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (33.0 mg, 0.117 mmol), 室温反应过夜。加入纯化水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经制备硅胶板分离得到化合物 **39N** (19.1 mg, 淡黄色固体), $[M+H]^+=894$ 。

化合物 **39** 的合成

称取化合物 **39N** (19.1 mg, 0.021 mmol) 溶于 1.5 mL 异丙醇中, 加入 50% 羟胺水溶液 (55.6 mg, 0.84 mmol), 80°C 反应 1 h。加入纯化水, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水

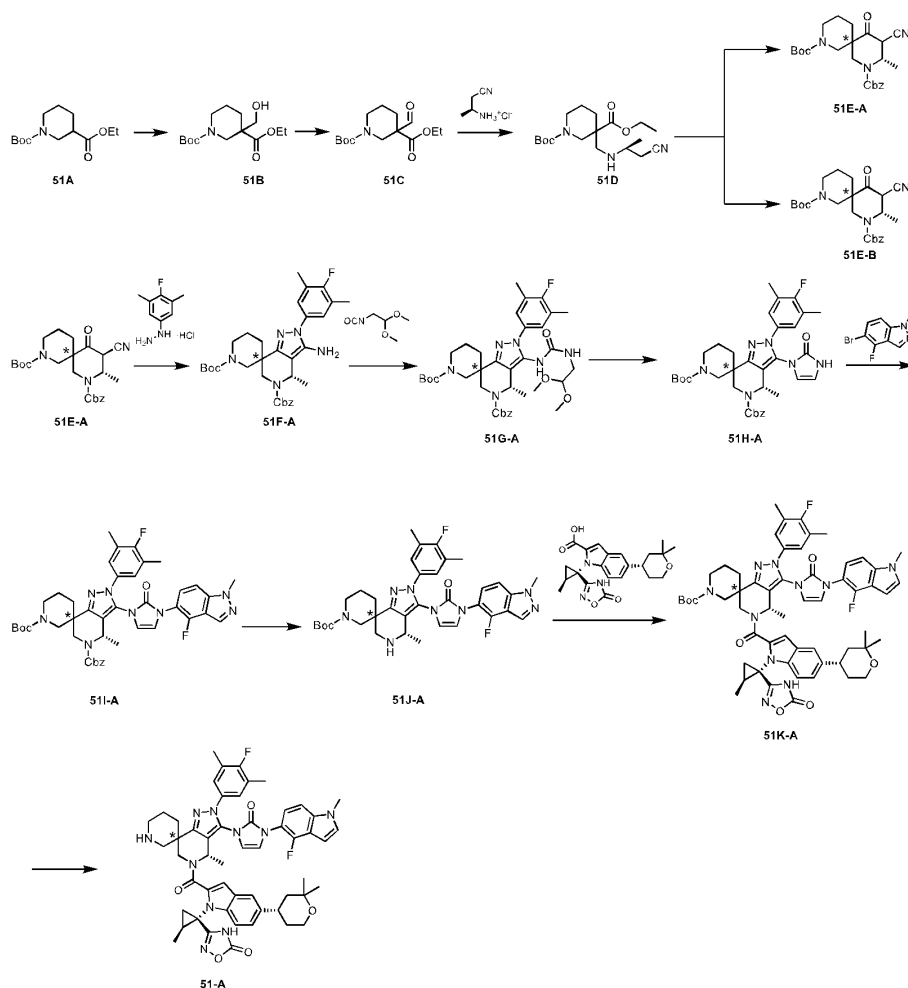
硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩后的产物溶于 1 mL 二甲基亚砜中,加入 CDI(10.1mg, 0.062 mmol) 和 DBU (11.2 mg, 0.073 mmol), 室温反应 1 h。加入纯化水淬灭反应,乙酸乙酯萃取,饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩后经制备硅胶板分离得到化合物 **39** (6.0 mg), $[M+H]^+=953$ 。

实施例 12



“*”表示 R 或 S 构型的手性中心, **51-A** 和 **51-B** 为两个单一的立体异构体化合物, 统一用化合物 **51** 代表。

合成路线



化合物 **51B** 的合成

称取化合物 **51A** (市购) (6.00 g, 23.32 mol) 加入到 90 mL 四氢呋喃中, 降温至 -78 °C, 随后滴加 LiHMDS (1 M THF 溶液), 控温不高于 -60 °C, 在此温度下保温反应 30 min。称取多聚甲醛 (2.10 g, 69.95 mol), 加入到体系内, 缓慢升温至 -10~0 °C 反应 2 h 后, 加饱和氯化铵溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 水洗, 饱和食盐水洗涤后用无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩后用柱层析纯化得 **51B** 无色油状液体 3.96 g。[M+H]⁺=288。

化合物 **51C** 的合成

将化合物 **51B** (1.5 g, 5.22 mmol) 溶于 15 mL 二氯甲烷中, 随后在冰浴下加入 DMP (5.53 g, 13.05 mmol), 自然恢复至室温搅拌反应 2 h。加入 50 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤, 水洗, 饱和食盐水洗涤后用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩后柱层析分离得到化合物 **51C** (0.91 g, 无色油状液体), [M+H]⁺=286。

化合物 **51D** 的合成

将化合物 **51C** (0.91 g, 3.19 mmol) 溶于 20 mL 二氯甲烷中, 加入 (S)-3-氨基丁腈盐酸盐 (0.42 g, 3.51 mmol) 和无水醋酸钠 (0.29 g, 3.51 mmol), 室温下搅拌 30 min 后, 加入三乙氧基硼氢化钠 (1.35 g, 6.37 mmol) 室温搅拌过夜。用饱和 NaHCO₃ 水溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后经柱层析分离得到化合物 **51D** (0.51 g, 淡黄色油状), [M+H]⁺=354。

化合物 **51E** 的合成

将化合物 **51D** (0.51 g, 1.45 mmol) 溶于 10 mL 四氢呋喃中, 氮气保护, 于 0 °C 下滴加 NaHMDS (2.0 M THF 溶液, 1.44 mL, 2.89 mmol), 滴加完毕后缓慢回至室温搅拌 1 h。用 5% 柠檬酸调控 pH≈8, 加入氯甲酸苄酯 (0.37 g, 2.17 mmol), 室温下反应 1 h, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后经柱层析分离, 分离产物中, 极性较小的化合物为 **51E-A** (0.17 g, 淡黄色油状), [M+H]⁺=442, 极性较大的化合物为 **51E-B** (0.35 g, 淡黄色油状), [M+H]⁺=442。

化合物 **51F-A** 的合成

称取化合物 **51E-A** (132.3 mg, 0.30 mmol), 4-氟-3,5-二甲基苯基盐酸盐 (171.4 mg, 0.90 mmol), 吡啶盐酸盐 (3.5 mg, 0.03 mmol) 溶于 2.6 mL 乙醇中, 氮气保护下加热到 80 °C 反应两天。加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后的粗品用 ACN 溶解, 加入 TEA (90.9 mg, 0.90 mmol), (Boc)₂O (97.2 mg, 0.45 mmol), 室温搅拌 1 h, 减压浓缩后经柱层析分离得到化合物 **51F-A** (71.3 mg, 棕黄色固体), [M+H]⁺=578。

化合物 **51I-A** 的合成

参考实施例 1 化合物 **1H** 的合成方法, 用 **51F-A** 替代 **1G** 合成 **51I-A**, [M+H]⁺=793。

化合物 **51J-A** 的合成

称取化合物 **51H-A** (68.5 mg, 0.086 mmol) 溶于 1 mL 二氯甲烷中, 加入 TEA (34.9 mg, 0.346 mmol), 氮气置换后滴加三乙基硅烷 (30.1 mg, 0.259 mmol), 室温反应 3 h。加入 0.5 mL 甲醇淬灭后抽滤, 滤饼用溶剂 DCM/MeOH=5/1 洗脱 3 次, 减压蒸馏后柱层析纯化得棕色固体 60.8 mg, [M+H]⁺=659。

化合物 **51K-A** 的合成

化合物 **51K-A** 的合成方法参考化合物 **1** 的合成方法, [M+H]⁺=1051。

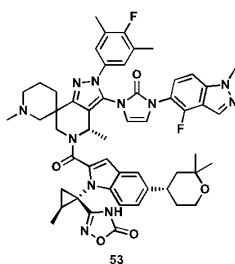
化合物 **51-A** 的合成

称取化合物 **51K-A** (50.4 mg, 0.048 mmol) 用 1 mL 二氯甲烷溶解后加入 1 mL 氯化氢的二氧六环溶液 (4 M), 室温下搅拌 1 h, 饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后经薄层色谱板分离得到化合物 **51-A** (42.0 mg), [M+H]⁺=951。

化合物 **51-B** 的合成

参照化合物 **51-A** 制备方法，用 **51E-B** 替代 **51E-A** 合成 **51-B**。[M+H]⁺=951。

实施例 13



本实施例化合物存在四个立体异构体，四个单一的立体异构体化合物分别为：**53-A**、**53-B**、**53-C** 和 **53-D**，统一用化合物 **53** 代表。

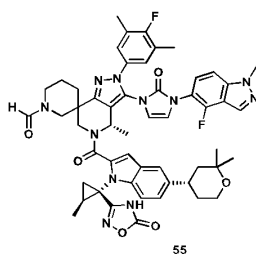
化合物 **53-A** 和 **53-B** 的合成

称取化合物 **51-A** (8.5 mg, 0.0089 mmol) 用二氯甲烷溶解，加入 37% 的甲醛水溶液 (4.3 mg, 0.1071 mmol)，三乙酰氧硼氢化钠 (2.9 mg, 0.0268 mmol)，室温下搅拌过夜，加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭，二氯甲烷萃取，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后经薄层色谱板纯化。纯化产物中，R_f 值较大的为化合物 **53-A** (5.0 mg)，[M+H]⁺=965，R_f 值较小的为化合物 **53-B** (5.7 mg)，[M+H]⁺=965。

化合物 **53-C** 和 **53-D** 的合成

称取化合物 **51-B** (8.5 mg, 0.0089 mmol) 用二氯甲烷溶解，加入 37% 的甲醛水溶液 (4.3 mg, 0.1071 mmol)，三乙酰氧硼氢化钠 (2.9 mg, 0.0268 mmol)，室温下搅拌过夜，加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭，二氯甲烷萃取，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后经薄层色谱板纯化。纯化产物中，R_f 值较大的为化合物 **53-C** (5.0 mg)，[M+H]⁺=965，R_f 值较小的为化合物 **53-D** (5.7 mg)，[M+H]⁺=965。

实施例 14



本实施例化合物存在两个单一立体异构体化合物：**55-A** 和 **55-B**，统一用化合物 **55** 代表。

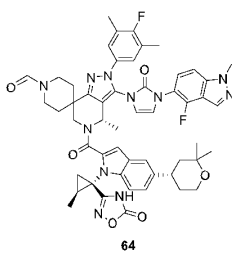
化合物 **55-A** 的合成

称取化合物 **51-A** (8.7 mg, 0.0091 mmol) 用甲酸异丙酯溶解，在 90°C 下封管加热搅拌 40 h，减压浓缩后经薄层色谱板纯化得化合物 **55-A** (6.4 mg)，[M+H]⁺=979。

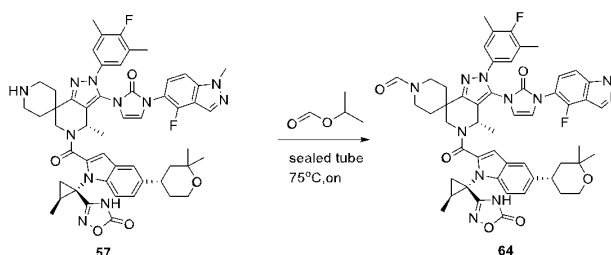
化合物 **55-B** 的合成

参考化合物 **55-A** 的合成方法，用 **51-B** 替代 **51-A** 合成 **55-B**。[M+H]⁺=979。

实施例 15



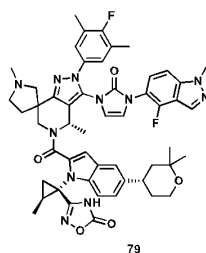
合成路线



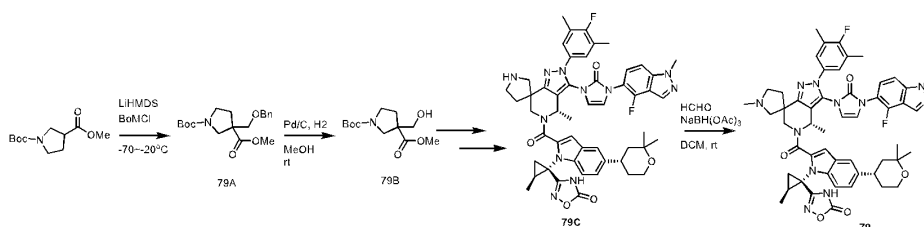
化合物 64 的合成

称取 **57** (9.5 mg, 0.01 mmol) 于 10 mL 封管中, 甲酸异丙酯 (1 mL) 为溶剂, 75°C 封管反应过夜。反应液冷至室温, 浓缩后经制备硅胶板纯化得到化合物 **64** (7.5 mg)。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 980$ 。

实施例 16



合成路线



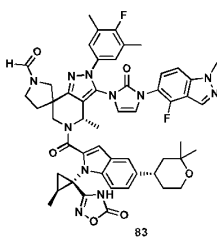
化合物 79C 的合成

参照实施例 9 化合物 **31** 制备方法, 用 1-Boc-吡咯烷-3-甲酸甲酯替代 Boc-L-脯氨酸甲酯合成化合物 **79C**。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 938$ 。

化合物 79 的合成

参照实施例 4 化合物 **59** 制备方法, 用化合物 **79C** 替代化合物 **57** 合成化合物 **79**。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 952$ 。

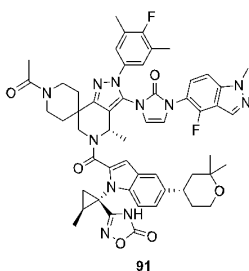
实施例 17



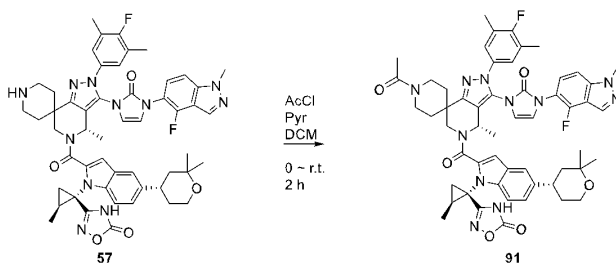
化合物 83 的合成

参照实施例 15 化合物 **64** 制备方法, 用化合物 **79C** 替代化合物 **57** 合成化合物 **83**。[M+H]⁺ = 966。

实施例 18



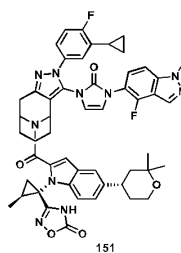
合成路线



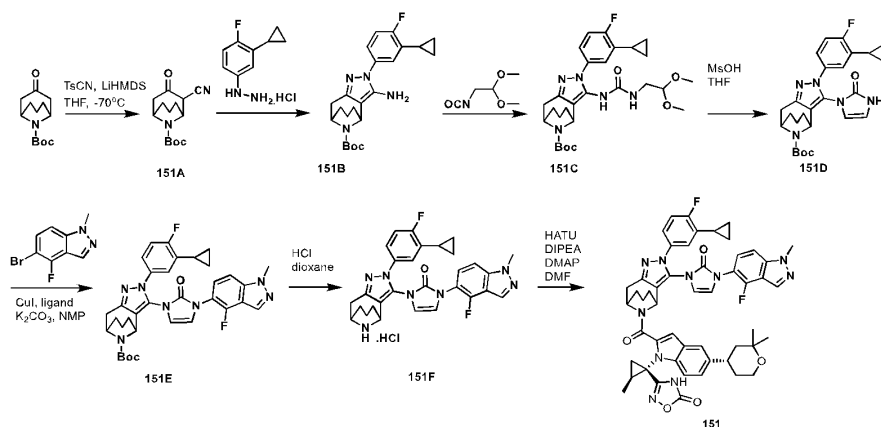
化合物 91 的合成

称取 **57** (10.1 mg, 0.01 mmol) 于 10 mL 反应管中, 二氯甲烷 (1 mL) 为溶剂, 冰浴下依次加入吡啶 (4.1 mg, 0.05 mmol) 和乙酰氯 (1.8 mg, 0.02 mmol), 自然升温搅拌 2 h。冰浴下加入甲醇 (0.5 mL) 淬灭反应, 体系浓缩后经制备硅胶板纯化得到化合物 **91** (8.1 mg)。[M+H]⁺=994。

实施例 19



合成路线



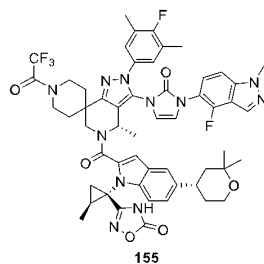
化合物 151A 的合成

称取 N-Boc-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-酮（1.0 g, 4.2 mmol）溶于 THF（15 mL）中，冰浴下加入 LiHMDS（1M, 8.2 mL, 8.2 mmol），-70°C 下搅拌 30 min 后加入对甲苯磺酰肼（1.0 g, 5.8 mmol）的 THF（6 mL）溶液，搅拌 30 min 后自然升至室温搅拌 20 min。柠檬酸水溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液浓缩后经制备硅胶板纯化得到化合物 **151A**（0.8 g，无色油状物）。 $[M+H]^+=265$ 。

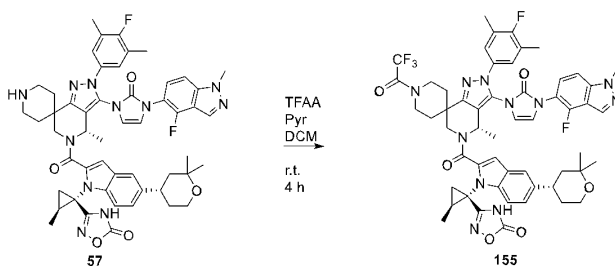
化合物 151 的合成

参照实施例 1 化合物 **1** 制备方法，用 **151A** 和 3-环丙基-4-氟苯肼盐酸盐替代 **1D** 和 4-氟-3,5-二甲基苯肼盐酸盐合成化合物 **151**。 $[M+H]^+=921$ 。

实施例 20



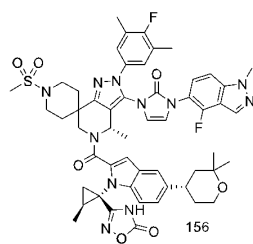
合成路线



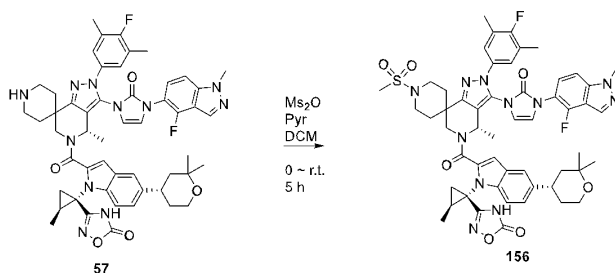
化合物 155 的合成

称取 **57**（9.8 mg, 0.01 mmol）于 10mL 反应管中，二氯甲烷（1 mL）为溶剂，冰浴下依次加入吡啶（4.5 mg, 0.05 mmol）和 TFAA（6.5 mg, 0.03 mmol），加毕撤去冰浴，室温搅拌 4h。冰浴下加入甲醇（0.5 mL）淬灭反应，体系浓缩后经制备硅胶板纯化得到化合物 **155**（8.4 mg）。 $[M+H]^+=1048$ 。

实施例 21



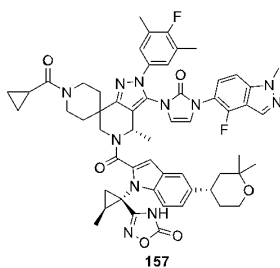
合成路线



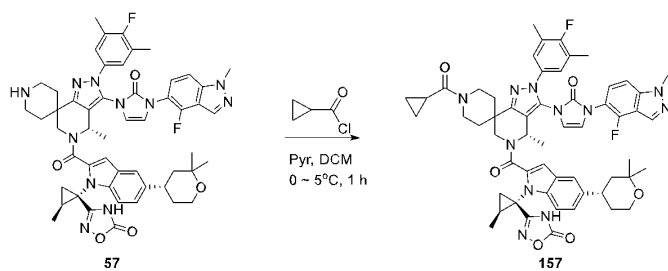
化合物 156 的合成

称取 **57** (9.8 mg, 0.01 mmol) 于 10 mL 反应管中, 二氯甲烷 (1 mL) 为溶剂, 依次加入吡啶 (8.1 mg, 0.1 mmol) 和 Ms_2O (8.6 mg, 0.05 mmol), 室温搅拌 5 h。冰浴下加入水淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩后经制备硅胶板纯化得到化合物 **156** (5.1 mg)。[M+H]⁺=1030。

实施例 22



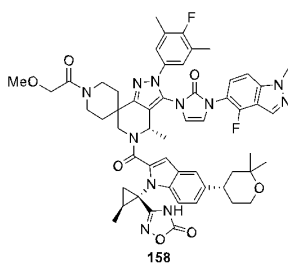
合成路线



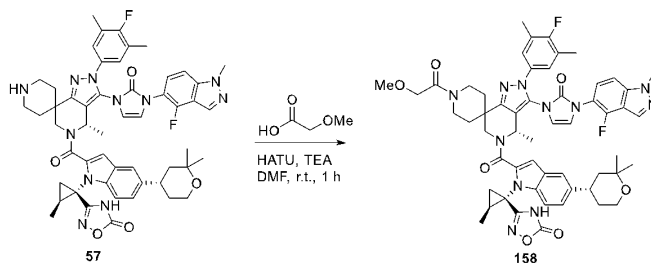
化合物 157 的合成

称取 **57** (5.5 mg, 0.006 mmol) 于 10 mL 反应管中, 二氯甲烷 (1 mL) 为溶剂, 冰浴下依次加入吡啶 (16.0 mg, 0.2 mmol) 和环丙基甲酰氯 (5.1 mg, 0.048 mmol), 冰浴下搅拌 1 h。冰浴下加入水淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩后经制备硅胶板纯化得到化合物 **157** (2.8 mg)。[M+H]⁺=1020。

实施例 23



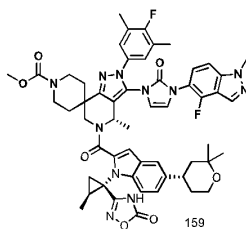
合成路线



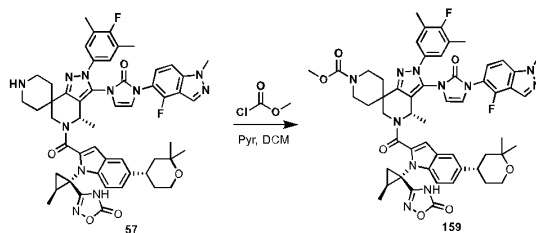
化合物 158 的合成

称取 **57** (5.5mg, 0.006mmol), 甲氧基乙酸 (4.5 mg, 0.05 mmol) 于 10 mL 反应管中, DMF (0.25 mL) 为溶剂, 室温下依次加入三乙胺 (20.0 mg, 0.2 mmol) 和 HATU (4.5 mg, 0.012 mmol), 室温搅拌 1 h。反应完成后加入水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩后经制备硅胶板纯化得到化合物 **158** (3.5 mg)。[M+H]⁺=1024。

实施例 24



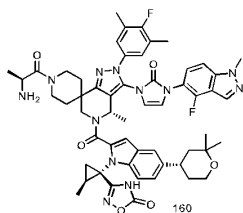
合成路线



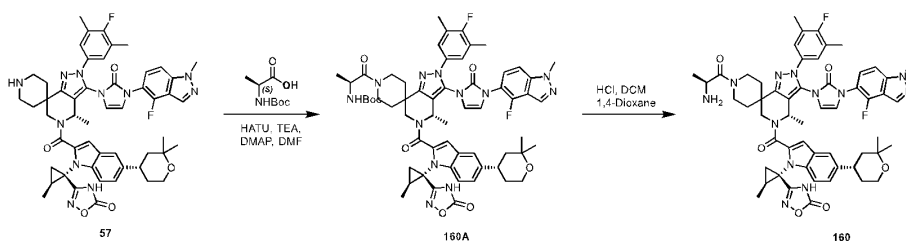
化合物 159 的合成

参照实施例 18 化合物 **91** 制备方法, 用氯甲酸甲酯替代乙酰氯合成 **159**。[M+H]⁺=1010。

实施例 25



合成路线



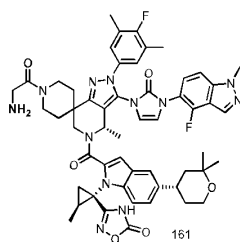
化合物 160A 的合成

称取化合物 **57** (6.7 mg, 0.007 mmol) 溶于 1 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 随后依次加入 N-叔丁氧羰基-L-丙氨酸 (5.7 mg, 0.030 mmol)、HATU (15.3 mg, 0.040 mmol)、TEA (10.0 mg, 0.098 mmol)、DMAP (6.0 mg, 0.049 mmol), 室温反应 1 h。加入纯化水和乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩后得到化合物 **160A** 粗品 (18.1 mg, 类白色固体), $[M+H]^+=1123$ 。

化合物 160 的合成

化合物 **160A** 粗品 (18.1 mg) 溶于 0.6 mL 二氯甲烷中, 随后加入 0.6 mL 氯化氢的二氧六环溶液 (4 mol/L), 室温反应 1 h。加入 10% 磷酸钾溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩后经制备硅胶板分离得到化合物 **160** (3.1 mg), $[M+H]^+=1023$ 。

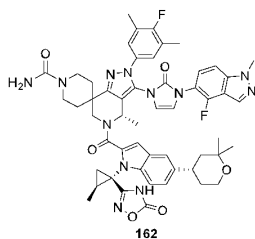
实施例 26



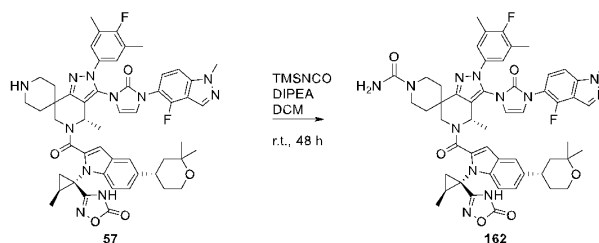
化合物 161 的合成

参照实施例 25 化合物 **160** 制备方法, 用 BOC-甘氨酸替代 N-叔丁氧羰基-L-丙氨酸合成 **161**。
 $[M+H]^+=1009$ 。

实施例 27



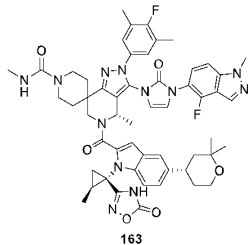
合成路线



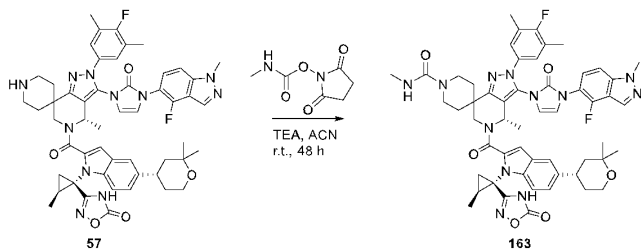
化合物 162 的合成

称取 **57** (9.1 mg, 0.01 mmol), TMSNCO (34.5 mg, 0.2 mmol) 和三乙胺 (20.1 mg, 0.2 mmol) 于 10 mL 反应管中, DCM (1.5 mL) 为溶剂, 室温搅拌 48 h。反应完成后将反应液浓缩, 制备硅胶板纯化得到化合物 **162** (6.1 mg)。[M+H]⁺=995。

实施例 28



合成路线



化合物 **163** 的合成

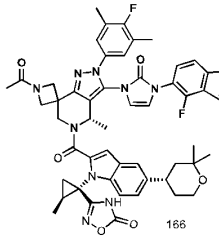
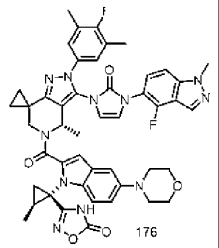
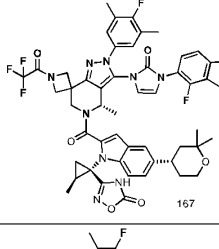
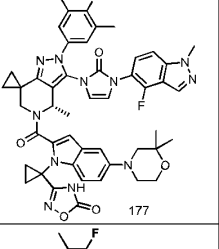
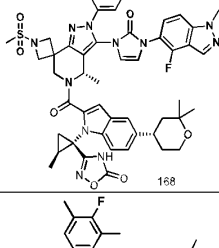
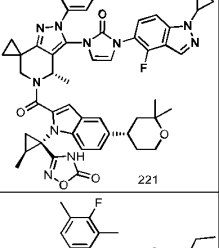
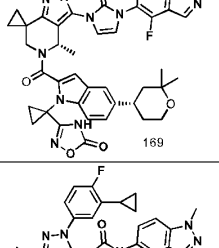
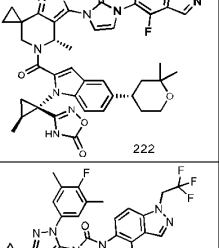
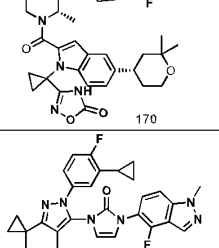
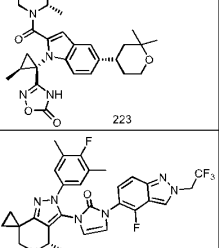
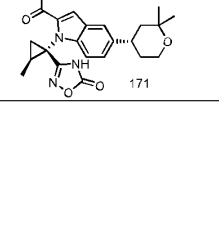
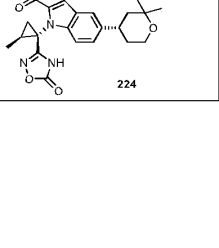
称取 **57** (6.0 mg, 0.006 mmol), *N*-琥珀酰亚胺基-*N*-甲基氨基甲酸酯 (3.1 mg, 0.018 mmol) 和三乙胺 (10.1 mg, 0.1 mmol) 于 10 mL 反应管中, ACN (1.0 mL) 为溶剂, 室温搅拌 48 h。反应完成后将反应液浓缩, 制备硅胶板纯化得到化合物 **163** (4.0 mg)。[M+H]⁺=1009。

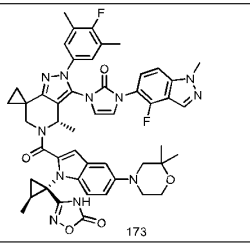
实施例 29

表 2 中列出的化合物 **164-171**、**173-177** 和 **221-224**, 基本按照与实施例 1-28 类似的合成方法或策略, 或使用适当的中间体制备, 这些中间体可以通过本领域已知的方法容易地合成, 并且在必要时进行顺序修饰。

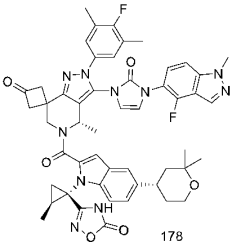
表 2

化合物	结构	数据	化合物	结构	数据
164 (参照实施例 13 方法制备)		[M+H] ⁺ = 938	174 (参照实施例 1 方法制备)		[M+H] ⁺ = 867
165 (参照实施例 15 方法制备)		[M+H] ⁺ = 952	175 (参照实施例 1 方法制备)		[M+H] ⁺ = 881

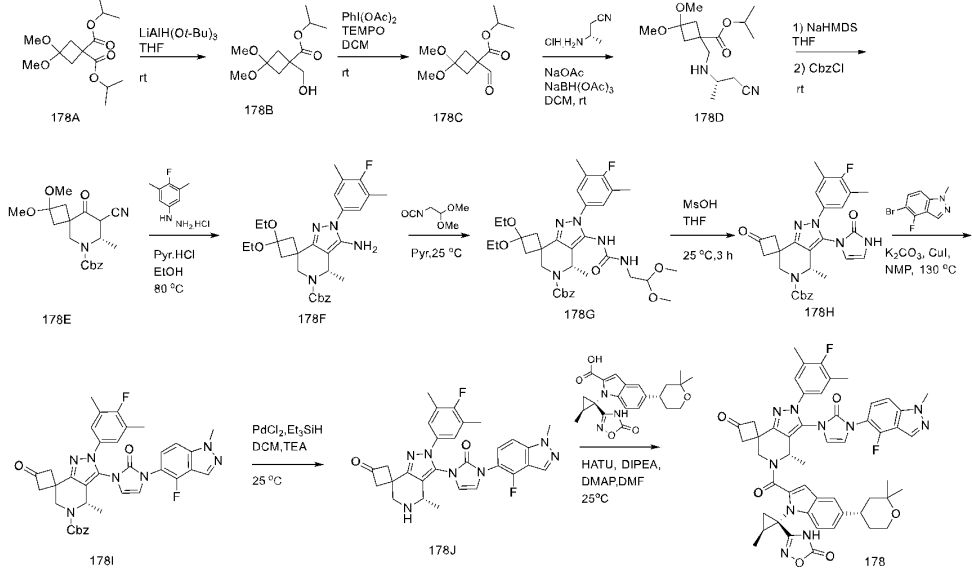
166 (参照实施例18方法制备)		$[M+H]^+ = 966$	176 (参照实施例1方法制备)		$[M+H]^+ = 910$
167 (参照实施例20方法制备)		$[M+H]^+ = 1020$	177 (参照实施例1方法制备)		$[M+H]^+ = 896$
168 (参照实施例21方法制备)		$[M+H]^+ = 1002$	221 (参照实施例1方法制备)		$[M+H]^+ = 935$
169 (参照实施例1方法制备)		$[M+H]^+ = 895$	222 (参照实施例1方法制备)		$[M+H]^+ = 923$
170 (参照实施例1方法制备)		$[M+H]^+ = 907$	223 (参照实施例1方法制备)		$[M+H]^+ = 977$
171 (参照实施例1方法制备)		$[M+H]^+ = 921$	224 (参照实施例1方法制备)		$[M+H]^+ = 977$

173 (参照实施例 1 方法制备)		$[M+H]^+$ = 910			
-----------------------	---	--------------------	--	--	--

实施例 30



合成路线



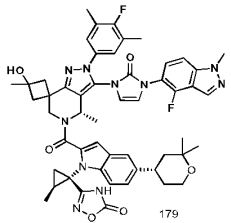
化合物 178F 的合成

参照实施例 8 化合物 25E 制备方法，用化合物 178A (市购) 替代 3-环戊烯-1,1-二甲酸二乙酯合成 178F。[M+H]⁺= 537。

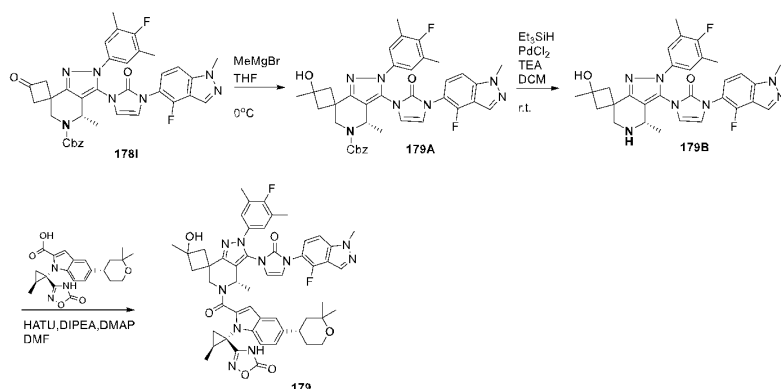
化合物 178 的合成

参照实施例 3 化合物 57K 制备方法，用化合物 178F 替代 57F 合成 178。[M+H]⁺= 937。

实施例 31



合成路线



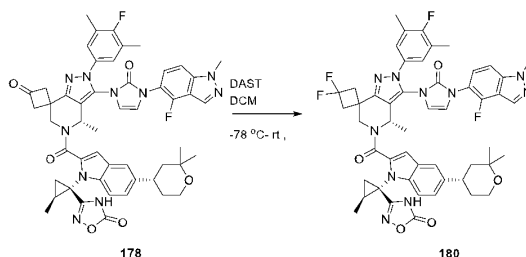
化合物 179A 的合成

称取 178I (63.2 mg, 0.1 mmol) 于 25 mL 圆底烧瓶中, 四氢呋喃 (2 mL) 为溶剂, 冰浴下加入甲基溴化镁 (0.1 mL, 0.3 mmol), 冰浴下搅拌 1 h。反应完成后冰浴下用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 有机相饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化得到化合物 179A (38.0 mg)。[M+H]⁺ = 694。

化合物 179 的合成

参照实施例 3 化合物 57K 制备方法, 用化合物 179A 替代 57I 合成 179。[M+H]⁺ = 953。

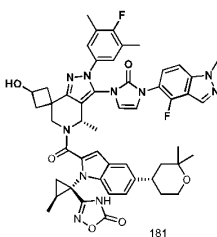
实施例 32



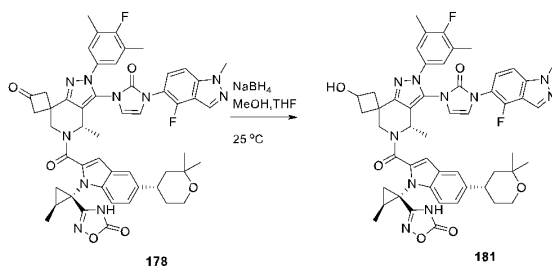
化合物 180 的合成

将化合物 178 (0.090 g, 0.096 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, -78°C 滴加 DAST (0.015 g, 0.96 mmol)。滴加完毕后, 回温至室温, 将反应液在室温下搅拌 12 h。反应完成后, 将体系倒入碳酸氢钠溶液中, 用二氯甲烷 (10 mL*3) 萃取, 并用盐水 (10 mL) 洗涤两次。在减压下浓缩有机相, 并通过硅胶柱色谱法 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷=1/30, V/V) 纯化得到化合物 180 (0.057 g), HPLC 纯度 97.80%。[M+H]⁺ = 959; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 11.10 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.28 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (dd, *J* = 17.4, 7.4 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.85 – 3.80 (m, 2H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 3.33 – 3.22 (m, 1H), 2.84 (q, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.28 (d, *J* = 21.9 Hz, 6H), 1.82 – 1.74 (m, 6H), 1.71 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.65 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.53 – 1.47 (m, 2H), 1.34 (s, 5H), 1.26 (s, 5H)。

实施例 33



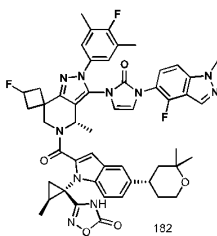
合成路线



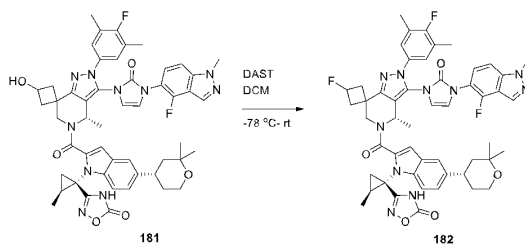
化合物 181 的合成

将化合物 **178** (0.043 g, 0.045 mmol) 和硼氢化钠 (0.009 g, 0.23 mmol) 加入 THF (2 mL), 在 0 °C 下滴加甲醇 (0.5 mL), 滴加完毕后, 在 25 °C 下搅拌 1 h。反应完成后, 将体系倒入水中, 用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取混合物并用盐水 (60 mL) 洗涤两次。在减压下浓缩有机相得粗品。然后通过硅胶柱色谱法 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, V/V) 纯化得到化合物 **181** (0.025 g)。[M+H]⁺=939。

实施例 34



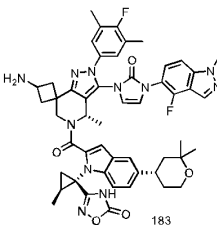
合成路线



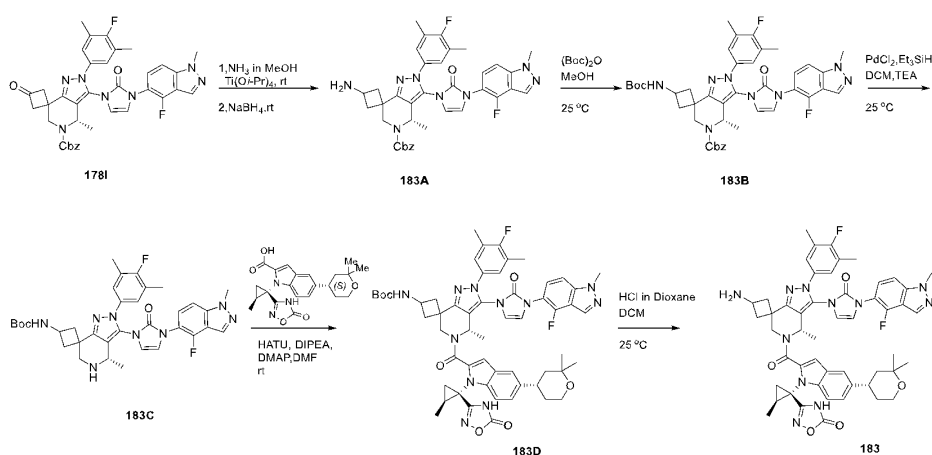
化合物 182 的合成

将化合物 **181** (0.009 g, 0.0095 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中, -78 °C 滴加 DAST (0.015 g, 0.096 mmol)。滴加完毕后, 回温至室温, 将反应液在室温下搅拌 5 h。反应完成后, 将体系倒入碳酸氢钠溶液中, 用二氯甲烷 (10 mL*3) 萃取, 并用盐水 (10 mL) 洗涤两次。在减压下浓缩有机相, 并通过硅胶柱色谱法 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷=1/30, V/V) 纯化得到化合物 **182** (0.005 g)。[M+H]⁺=941。

实施例 35



合成路线



化合物 183A 的合成

将化合物 **178I** (0.100 g, 0.73 mmol) 和钛酸四异丙酯 (0.042 g, 0.0014 mol) 溶于氨的甲醇溶液 (4 mL) 中, 将反应液在室温下搅拌 12 h。反应完成后, 用二氯甲烷 (20 mL) 稀释混合物并用盐水 (50 mL) 洗涤两次。在减压下浓缩有机得到化合物 **183A** (0.090 g)。[M+H]⁺=679。

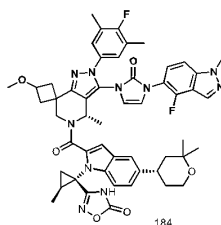
化合物 183B 的合成

将化合物 **183A** (0.090 g, 0.13 mmol)、(Boc)₂O (0.144 g, 0.65 mmol) 和三乙胺 (0.067 g, 0.65 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 毫升) 和二氯甲烷 (2 毫升) 中并在室温下搅拌 3 h。反应完成后, 反应完成后, 在减压下浓缩体系, 然后通过硅胶柱色谱法 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷=1/40, V/V) 纯化得到化合物 **183B** (0.092 g)。[M+H]⁺=779。

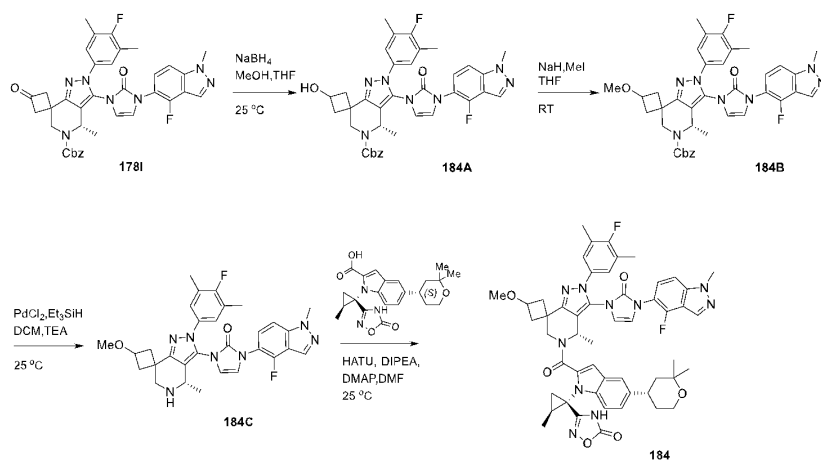
化合物 183 的合成

参照实施例 3 化合物 **57** 制备方法, 用化合物 **183B** 替代 **57I** 合成 **183**。[M+H]⁺=938。

实施例 36



合成路线



化合物 184A 的合成

将化合物 **178I** (0.050 g, 0.073 mmol) 和硼氢化钠 (0.014 g, 0.36 mmol) 加入 THF (2 mL), 在 0 °C 下滴加甲醇 (0.4 mL), 滴加完毕后, 在 25 °C 下搅拌 1 h。反应完成后, 将体系倒入水中, 用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取混合物并用盐水 (60 mL) 洗涤两次。在减压下浓缩有机相得粗品。然后通过硅胶柱色谱法 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, V/V) 纯化得到化合物 **184A** (0.033 g)。[M+H]⁺=680。

化合物 184B 的合成

将化合物 **184A** (0.033 g, 0.050 mmol) 加入 THF (4 mL) 中, 在 0 °C 下加入氢化钠 (0.003 g, 0.075 mmol) 加完, 在 25 °C 下搅拌 30 min, 然后加入碘甲烷 (0.012 g, 0.090 mmol), 加完, 在 25 °C 下搅拌 1 h。反应完成后, 将体系倒入水中, 用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取混合物并用盐水 (60 mL) 洗涤两次。在减压下浓缩有机相得粗品。然后通过硅胶柱色谱法 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, V/V) 纯化得到化合物 **184B** (0.036 g)。[M+H]⁺=694。

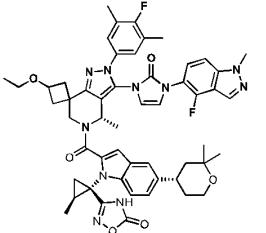
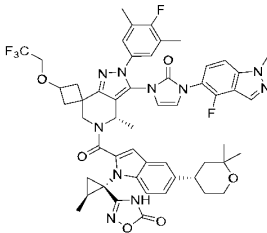
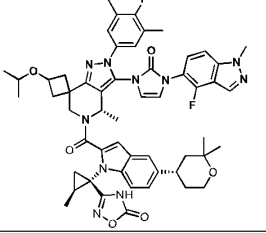
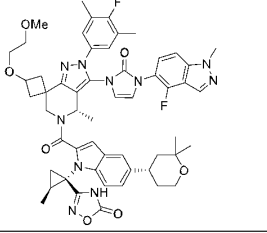
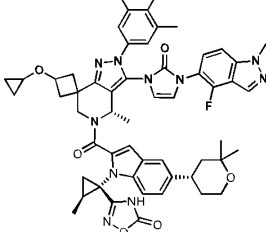
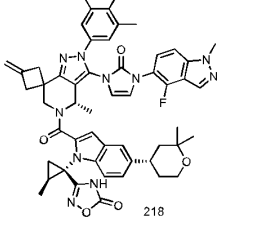
化合物 184 的合成

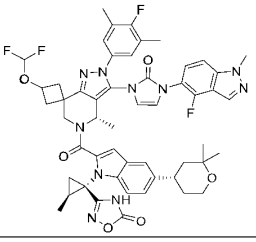
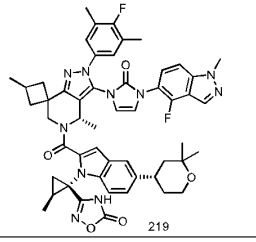
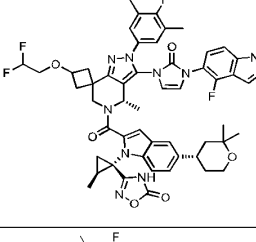
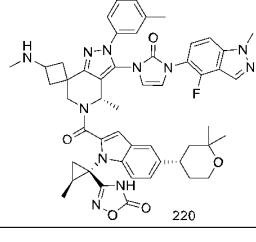
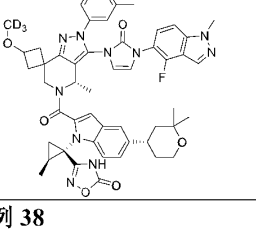
参照实施例 3 化合物 **57K** 制备方法, 用化合物 **183B** 替代 **57I** 合成 **184**。[M+H]⁺= 953。

实施例 37

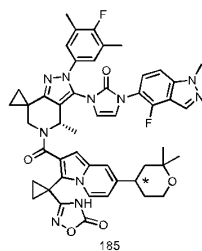
表 3 中列出的化合物 187、192-194、204、207 和 216-220, 基本按照与实施例 36 类似的合成方法或策略, 或使用适当的中间体制备, 这些中间体可以通过本领域已知的方法容易地合成, 并且在必要时进行顺序修饰。

表 3

化合物	结构	数据	化合物	结构	数据
187		[M+H] ⁺ = 967	216		[M+H] ⁺ = 1021
192		[M+H] ⁺ = 981	217		[M+H] ⁺ = 997
193		[M+H] ⁺ = 979	218		[M+H] ⁺ = 935

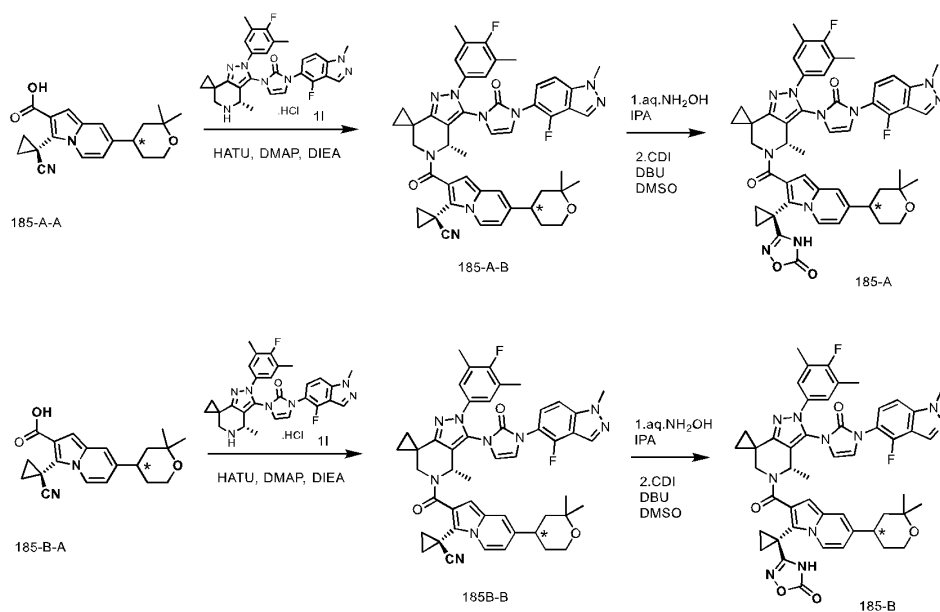
194		$[M+H]^+$ = 989	219		$[M+H]^+$ = 937
204		$[M+H]^+$ = 1003	220		$[M+H]^+$ = 952
207		$[M+H]^+$ = 956			

实施例 38



“*”表示 R 或 S 构型的手性中心。185-A 和 185-B 为两个单一的立体异构体化合物，统一用化合物 185 代表。

合成路线



化合物 185-A-A 的合成

参照专利 WO2022017338A1 中间体 31-P1 制备方法得到化合物 **185-A-A**。[M+H]⁺ = 339。

化合物 185-A 的合成

参照实施例 11 化合物 **39** 制备方法, 用 **185-A-A** 和 **1I** 替代 **39L** 和 **39M** 合成 **185-A**。[M+H]⁺ = 895。

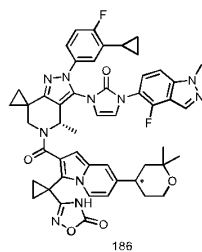
化合物 185-B-A 的合成

参照专利 WO2022017338A1 中间体 31-P2 制备方法得到化合物 **185-B-A**。[M+H]⁺ = 339。

化合物 185-B 的合成

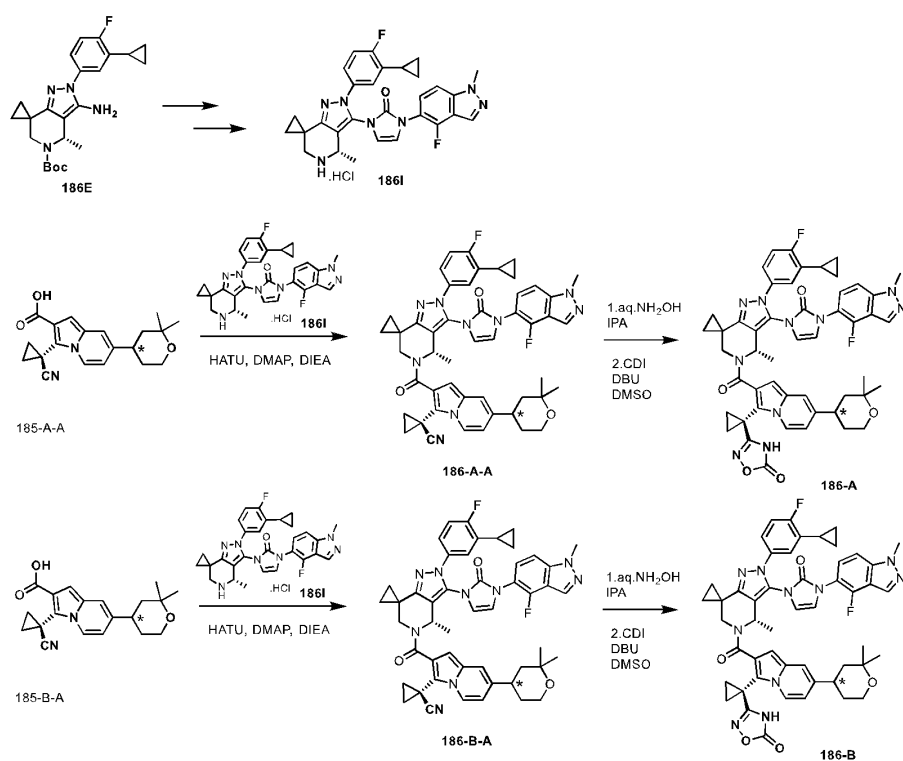
参照实施例 11 化合物 **39** 制备方法, 用 **185-B-A** 和 **1I** 替代 **39L** 和 **39M** 合成 **185-B**。[M+H]⁺ = 895。

实施例 39



“*”表示 R 或 S 构型的手性中心, 186-A 和 186-B 为两个单一的立体异构体化合物, 统一用化合物 186 代表。

合成路线



化合物 186E 的合成

参照实施例 1 化合物 1E 的制备方法, 用 3-环丙基-4-氟苯肼盐酸盐替代 4-氟-3,5-二甲基苯肼盐酸盐合成 186E。

化合物 186I 的合成

参照实施例 1 化合物 1I 的制备方法, 用 186E 替代 1E 合成 186I。

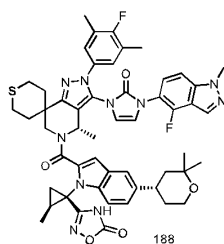
化合物 186-A 的合成

参照实施例 38 化合物 185-A 方法, 用 186I 替代 1I 合成 186-A, $[M+H]^+ = 907$ 。

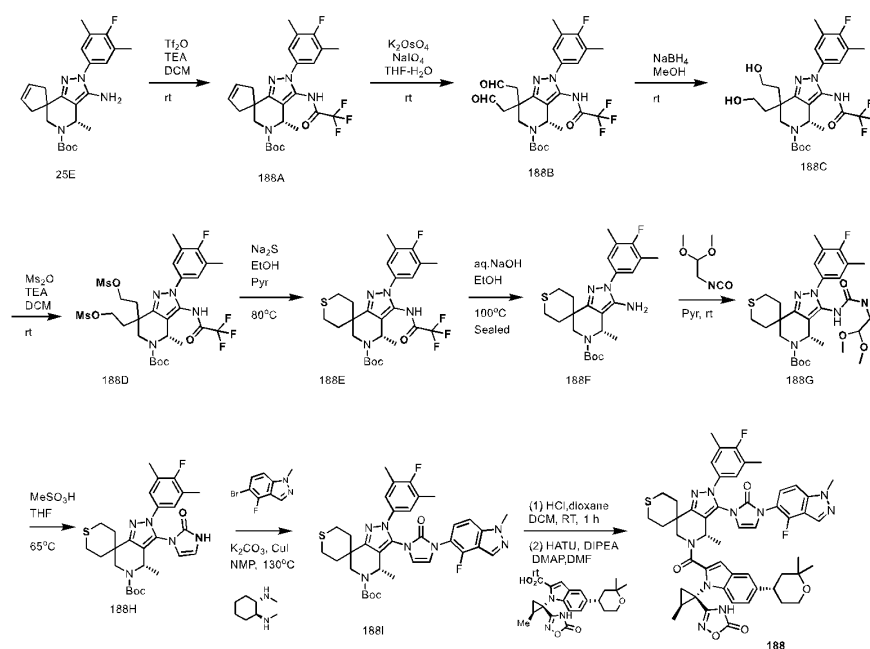
化合物 186-B 的合成

参照实施例 38 化合物 185-B 方法, 用 186I 替代 1I 合成 186-A, 合成 186-B, $[M+H]^+ = 907$ 。

实施例 40



合成路线



化合物 188A 的合成

称取 25E (210.2 mg, 0.49 mmol) 溶于 6 mL DCM, 加入三乙胺 (225.7 mg, 2.23 mmol), 滴加三氟乙酸酐的二氯甲烷溶液 (205.3 mg, 0.95 mmol, 0.7 mL)。室温反应 0.5 h。滴加纯化水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离得到化合物 **188A** (277.6 mg, 浅褐色固体), $[M+H]^+ = 523$ 。

化合物 188B 的合成

称取化合物 **188A** (277.6 mg, 0.53 mmol) 加入 8 mL 1,4-二氧六环和 5 mL 纯水, 高碘酸钠 (568.1 mg, 2.66 mmol) 和钨酸钾二水合物 (32 mg, 0.1 mmol), 室温反应 2 h。加入纯化水稀释, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到 **188B** 粗品 (350.6 mg, 棕色油状物), $[M+H]^+ = 555$ 。

化合物 188C 的合成

化合物 **188B** 粗品 (350.6 mg) 溶于 5 mL 甲醇中, 室温下分批加入硼氢化钠 (400 mg, 10.57 mmol), 室温反应 1 h。加入纯化水稀释, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离得到化合物 **188C** (216.1 mg, 淡黄色固体), $[M+H]^+ = 559$ 。

化合物 188D 的合成

称取化合物 **188C** (183.8 mg, 0.33 mmol) 溶于 5 mL DCM, 加入三乙胺 (390.1 mg, 3.86 mmol), 滴加甲烷磺酸酐的二氯甲烷溶液 (230.5 mg, 1.32 mmol, 1.5 mL)。室温反应 0.5 h。滴加纯化水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离得到化合物 **188D** (54.7 mg, 浅褐色固体), $[M+H]^+ = 715$ 。

化合物 188E 的合成

化合物 **188D** (54.7 mg, 0.076 mmol) 溶于 2 mL 乙醇, 加入 0.2 mL 吡啶和无水硫化钠 (49.8 mg, 0.64 mmol), 80°C 反应 2 h。滴加纯化水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离得到化合物 **188E** (29.5 mg, 白色固体), $[M+H]^+ = 557$ 。

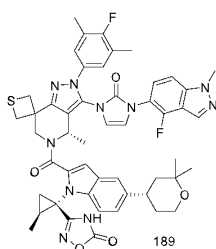
化合物 188F 的合成

称取化合物 **188E** (39.2 mg, 0.07 mmol) 溶于 5 mL 乙醇, 加入 1.0 mL 5 mol/L 的氢氧化钠溶液, 100°C 封管反应 30 h。滴加纯化水稀释反应, 用 10% 柠檬酸溶液调节 pH~7, 乙酸乙酯萃取, 饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到化合物 **188F** (38.1 mg, 淡黄色固体), $[M+H]^+ = 461$ 。

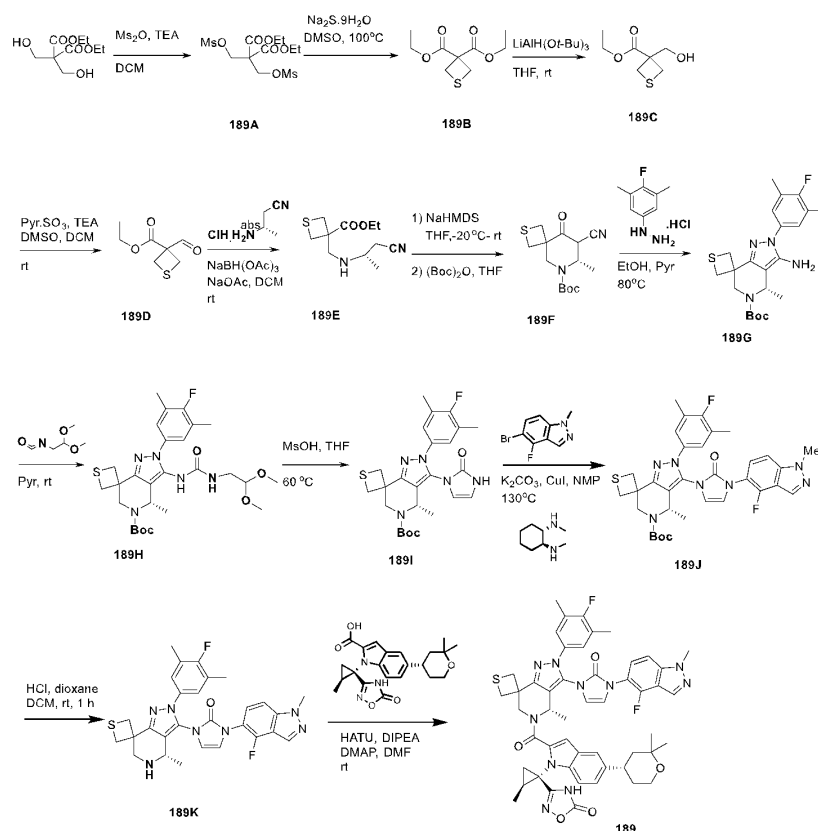
化合物 **188** 的合成

参照实施例 1 化合物 **1** 制备方法, 用 **188F** 替代 **1E** 合成 **188**。 $[M+H]^+ = 969$ 。

实施例 41



合成路线



化合物 **189A** 的合成

称取双羟甲基丙二酸二乙酯 (2.2 g, 10 mmol), 加入二氯甲烷 (35 mL) 溶解后, 加入 TEA (8.4 mL, 60 mmol), 冰水浴降温至 0-5°C, 滴加 Ms_2O (5.23 g, 30 mmol) 的二氯甲烷 (15 mL) 溶液, 室温搅拌过夜。反应完成后用 10% 的柠檬酸洗涤两次, 有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩后得到化合物 **189A** (3.8 g)。 $[M+H]^+ = 377$ 。

化合物 **189B** 的合成

称取化合物 **189A** (1.5 g, 4.0 mmol) 和 $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (1.05 g, 4.4 mmol) 溶于 30 mL DMSO 中, 升温至 100°C 反应 6 h。滴加水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离得到化合物 **189B**, $[\text{M}+\text{H}]^+=219$ 。

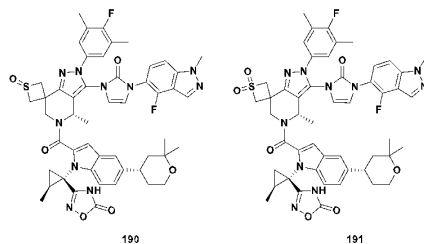
化合物 **189C** 的合成

参照实施例 8 化合物 **25A** 制备方法, 用 **189B** 替代 3-环戊烯-1,1-二甲酸二乙酯合成 **189C**。
 $[\text{M}+\text{H}]^+=177$ 。

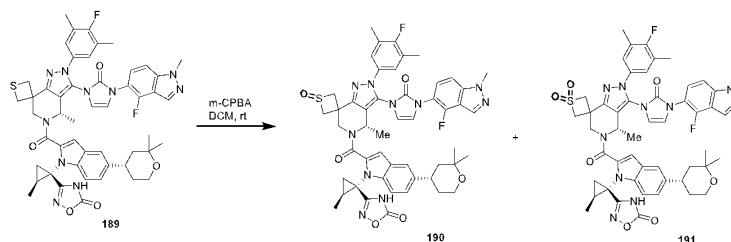
化合物 **189** 的合成

参照实施例 3 化合物 **57K** 制备方法, 用 **189C** 替代 **57B** 合成 **189**。 $[\text{M}+\text{H}]^+=941$ 。

实施例 42



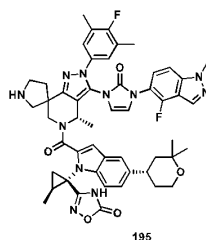
合成路线



化合物 **190** 和 **191** 的合成

称取化合物 **189** (17.6 mg, 0.0187 mmol) 和 m-CPBA (11.4 mg, 0.0561 mmol) 溶于 2.5 mL 二氯甲烷中, 室温反应 6 h。滴加水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离, 分离产物中, 极性较小的化合物为 **191**, 极性较大的化合物为 **190**。 $[\text{M}+\text{H}]^+=973$ 和 $[\text{M}+\text{H}]^+=957$ 。

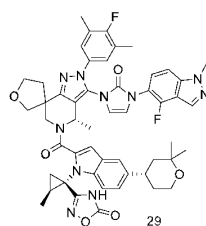
实施例 43



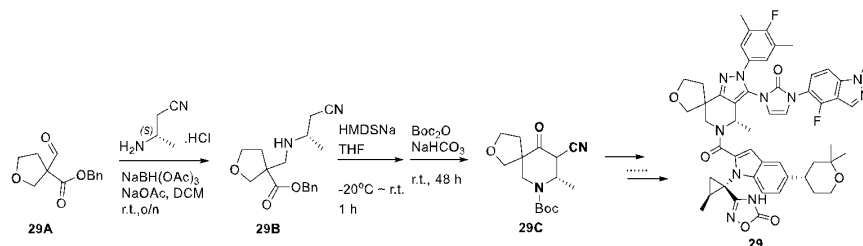
化合物 **195** 的合成

参照实施例 9 化合物 **31** 制备方法, 用 1-Boc-吡咯烷-3-甲酸甲酯 (市购) 替代 Boc-L-脯氨酸甲酯合成化合物 **195**。 $[\text{M}+\text{H}]^+=938$ 。

实施例 44



合成路线



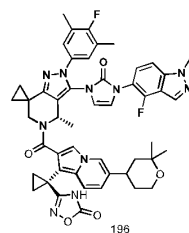
化合物 29A 的合成

参照专利 US2002/94989, 2002, 实施例 111 方法合成制备。[M+H]⁺ = 235。

化合物 29 的合成

参照实施例 1 化合物 1 制备方法, 用 29A 替代 1A 合成化合物 29。[M+H]⁺ = 939。

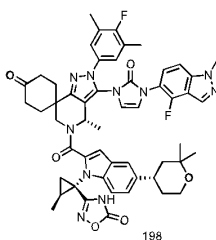
实施例 45



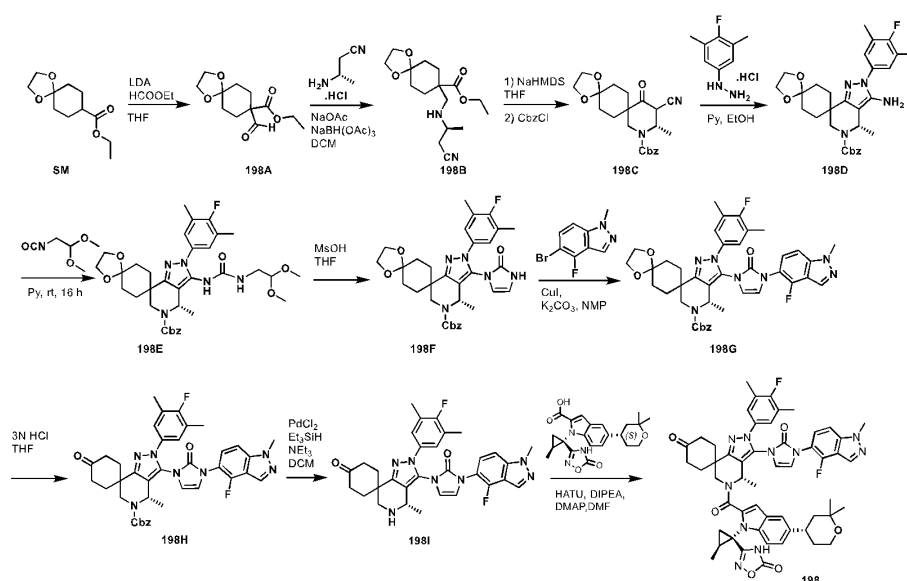
化合物 196 的合成

参照实施例 39 化合物 185-A 制备方法, 用 1-(1-氰基环丙基)-6-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)吡嗪-2-甲酸 (WO2022017338A1 中间体 28-P1) 替代 185-A-A 合成 196。[M+H]⁺ = 895。

实施例 46



合成路线



化合物 198A 的合成

称取 1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯 (2.02 g, 9.41 mmol), 用 THF (20 ml) 溶解, 氮气置换空气三次, 降温到 -70°C, 缓慢滴加 LDA (2.0M, 6.1 mL), 滴加完毕在 -70°C 下搅拌 1 h, 移至 0°C 搅拌 1 h。再次降温至 -70°C, 滴加甲酸乙酯 (1.05 g, 14.19 mmol) 的 THF (4 mL) 溶液, 滴加完毕在 -70°C 搅拌 1 h, 再移至室温搅拌 30 min。用饱和氯化铵水溶液 (30 mL) 淬灭反应, 室温下搅拌 30 min, 再加纯化水 (30 mL), 乙酸乙酯 30 mL*3 萃取, 合并有机相, 用 0.5N HCl (20 mL) 洗涤, 用水 (30 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到粗品 198A (2.21 g, 黄色油状)。粗品未进一步纯化, 直接用于下一步反应。

化合物 198B 的合成

称取 198A (2.21 g, 4.13 mmol)、(S)-3-氨基丁腈盐酸盐 (0.55 g, 4.54 mmol) 加入二氯甲烷 (20 mL) 中, 随后在 0°C 下加入无水醋酸钠 (0.37 g, 4.54 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (1.31 g, 6.19 mmol), 氮气保护下, 室温过夜。用饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 调节 pH 至 8~9, 二氯甲烷 (30 mL*3) 萃取, 合并有机相, 用水 (30 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到粗品。粗品通过硅胶柱色谱法 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷=1/100~1/50, V/V) 纯化得到产物 198B (1.15 g, 收率: 39%)。LC/MS (ESI) m/z: 311 (M+H)⁺。

化合物 198C 的合成

称取 198B (1.00 g, 3.23 mmol) 溶于四氢呋喃 (20mL) 中, 氮气保护, 于 -20°C 下滴加 NaHMDS (2.0M THF 溶液, 3.2 mL, 6.45 mmol), 滴加过程中保持内温不超过 -10°C, 滴加完毕缓慢回至室温搅拌 30 min。用 10% 柠檬酸水溶液淬灭反应, 调节 pH 至 9~10, 在冰水浴下滴加氯甲酸苄酯 (0.66 g, 3.87 mmol), 滴加完毕后在室温下搅拌 30 min。加水 30 mL, 用 3N HCl 调节 pH 至 5~6, 乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 合并有机相, 用水 (20 mL*2) 洗涤, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到粗品。粗品通过硅胶柱色谱法 (洗脱剂: 乙酸乙酯/正庚烷=1/4~1/2, V/V) 纯化得到产物 198C (0.58 g, 收率: 45%)。LC/MS (ESI) m/z: 399 (M+H)⁺。

化合物 198D 的合成

称取化合物 198C (0.58 g, 1.46 mmol)、4-氟-3,5-二甲基苯基三氟乙酸盐 (0.83 g, 4.37 mmol)、吡啶 (1.41 g, 17.82 mmol) 溶于 20 mL 乙醇中, 氮气保护下加热到 80°C 反应 5 h。浓缩干溶剂, 加入乙酸乙酯 (30 mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到粗品。粗品通过硅胶柱色谱法(洗脱剂: 乙酸乙酯/正庚烷=1/4~1/2, V/V) 纯化得到产物 198D (0.33 g, 收率: 42%)。LC/MS (ESI) m/z : 535 (M+H)⁺。

化合物 198E 的合成

称取化合物 198D (1.07 g, 2.00 mmol) 溶于 10 mL 吡啶中, 冰水浴下向其中加入 2-异氰酸基-1,1-二甲氧基乙烷 (1.62 g, 12.46 mmol), 室温下搅拌过夜。向体系中加入甲醇 (5 mL), 搅拌 30 min。浓缩干溶剂, 加入乙酸乙酯 (30 mL), 用 10% 柠檬酸水溶液 (15 mL) 洗涤, 饱和碳酸氢钠水溶液 (15 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到粗品。粗品通过硅胶柱色谱法 (洗脱剂: 乙酸乙酯/正庚烷=1/3~1/1.5, V/V) 纯化得到产物 198E (1.05 g, 收率: 79%)。LC/MS (ESI) m/z : 666 (M+H)⁺。

化合物 198F 的合成

称取化合物 198E (1.05 g, 1.58 mmol) 溶于 20 mL 四氢呋喃中, 加入甲磺酸 (0.19 g, 1.90 mmol), 氮气保护下于 60°C 搅拌 2 h。冷却至室温后, 用饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 调节 pH 至 8~9, 乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 合并有机相, 用水 (20 mL*2) 洗涤, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到粗品。粗品通过硅胶柱色谱法 (洗脱剂: 乙酸乙酯/正庚烷=1/4~1/2, V/V) 纯化得到产物 198F (1.00 g, 收率: 100%)。LC/MS (ESI) m/z : 602 (M+H)⁺。

化合物 198G 的合成

称取化合物 198F (1.00 g, 1.67 mmol) 溶于 14 mL N-甲基吡咯烷酮中, 随后依次加入 5-溴-4-氟-1-甲基吡啶 (0.76 g, 3.34 mmol)、碳酸钾 (0.69 g, 5.00 mmol)、碘化亚铜 (0.37 g, 1.92 mmol)、(1*S*,2*S*)-(+)-*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺 (0.55 g, 3.83 mmol), 氮气保护下于 130°C 下反应 2 h。反应体系冷却至室温后, 向其中加入纯化水 (100 mL), 乙酸乙酯 (50 mL*2) 萃取。合并有机相, 用水 (30 mL*2) 洗涤, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到粗品 198G (1.63 g, 棕色油状)。粗品未进一步纯化, 直接用于下一步反应。LC/MS (ESI) m/z : 750 (M+H)⁺。

化合物 198H 的合成

称取化合物 198G (1.63 g) 加入 THF (10 mL) 中, 再加入 3N HCl (20 mL), 在 50°C 下搅拌 2 h。在冰水浴下, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 7~8, 乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 合并有机相, 用水 (20 mL) 洗涤, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到粗品。粗品通过硅胶柱色谱法 (洗脱剂: 乙酸乙酯/正庚烷=1/2~1/1, V/V) 纯化得到产物 198H (0.70 g, 收率: 62.7%)。LC/MS (ESI) m/z : 706 (M+H)⁺。

化合物 198I 的合成

称取 198H (91.8 mg, 0.013 mmol) 加入二氯甲烷 (2.0 mL) 中, 再加入氯化钡 (46.5 mg, 0.026 mmol)、三乙胺 (53.5 mg, 0.052 mmol), 氮气置换三次, 冰水浴下滴加三乙基硅烷 (45.9 mg, 0.039 mmol), 滴加完毕, 在室温下搅拌 2 h。加入甲醇 (2 mL) 搅拌 30 min, 用硅藻土过滤, 甲醇 (10 mL) 洗涤, 滤液浓缩得粗品。粗品通过硅胶柱色谱法 (洗脱剂: 乙酸乙酯/正庚烷=1/4~3/1, V/V) 纯化得到产物 198I (52.4 mg, 收率: 70%)。LC/MS (ESI) m/z : 572 (M+H)⁺。

化合物 198 的合成

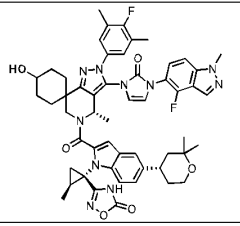
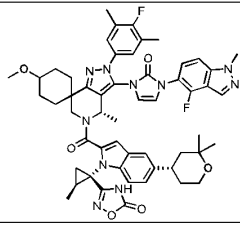
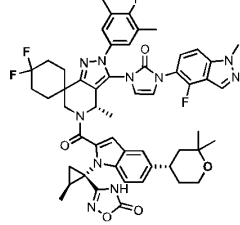
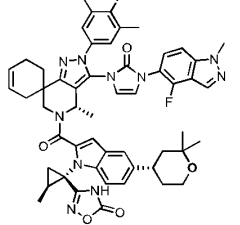
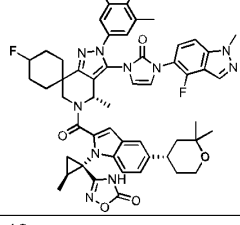
称取化合物 198I (52.4 mg, 0.092 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 随后依次加入 5-[(*S*)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基]-1-[(1*S*,2*S*)-2-甲基-1-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基]-1H-吡啶-2-甲酸 (37.7 mg, 0.092 mmol)、HATU (45.3 mg, 0.119 mmol)、DIPEA

(35.6 mg, 0.275 mmol)、DMAP (3.9 mg, 0.028 mmol), 室温下搅拌过夜。加入纯化水 (10 mL), 乙酸乙酯 (10 mL*3) 萃取, 合并有机相, 用水 (20 mL*2) 洗涤, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到粗品。粗品通过制备薄层色谱法 (展开剂: 甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯 =1/50/5, V/V) 纯化得到产物 198 (18.3 mg, 收率: 21%)。LC/MS (ESI) m/z: 965 (M+H)⁺。

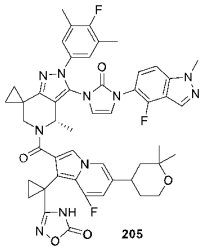
实施例 47

表 4 中列出的化合物 199-203, 以 198H 为起始原料制备, 通过与实施例 32-36 类似的合成方法或本领域已知的方法容易地合成, 并且在必要时进行顺序修饰。

表 4

化合物	结构	数据	化合物	结构	数据
199		[M+H] ⁺ =967	202		[M+H] ⁺ =981
200		[M+H] ⁺ =987	203		[M+H] ⁺ = 949
201		[M+H] ⁺ =969			

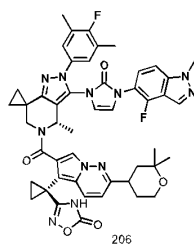
实施例 48



化合物 205 的合成

参照实施例 38 化合物 185-A 制备方法, 用 1-(1-氰基环丙基)-6-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-8-氟吡啶-2-甲酸 (WO2022017338A1 中间体 73) 替代 185-A-A 合成 205。[M+H]⁺= 913。

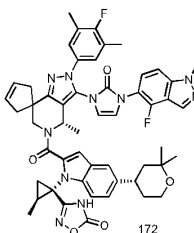
实施例 49



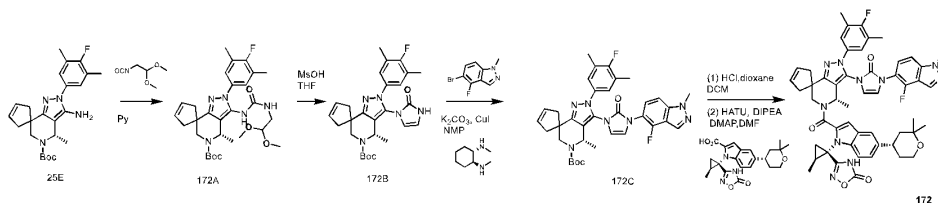
化合物 206 的合成

参照实施例 38 化合物 **185-A** 制备方法, 用 5-(1-氧基环丙基)-2-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-b]呋喃-6-甲酸 (WO2022017338A1 中间体 70) 替代 **185-A-A** 合成 **206**。[M+H]⁺=896。

实施例 50



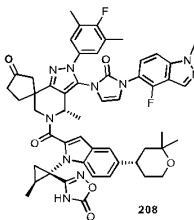
合成路线



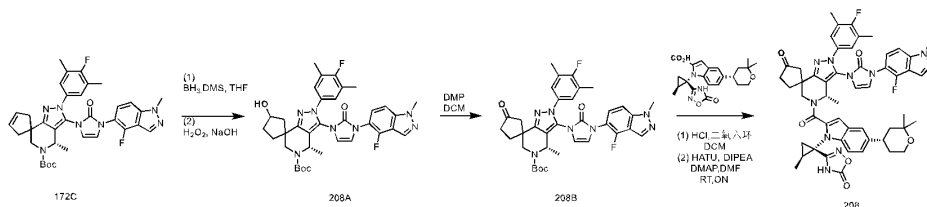
化合物 172 的合成

参照实施例 2, 用 25E 代替 43G, 制得化合物 **172**, [M+H]⁺=935。

实施例 51



合成路线



化合物 208A 的合成

化合物 **172C** (400 mg, 0.62 mmol) 溶于 20 mL 四氢呋喃中, 冰水浴降温至 0~5°C, 滴加硼烷二甲硫醚复合物的四氢呋喃溶液 (0.25 mL, 10mol/L, 2.50 mmol)。滴加完毕, 0~5°C

反应 1 h。滴加 1 mL 10%氢氧化钠溶液，随后再滴加 0.5 mL 30%过氧化氢溶液，0~5℃ 反应 2 h。加入水和乙酸乙酯萃取，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后经柱层析分离得到化合物 **208A**（400 mg，淡黄色固体）， $[M+H]^+=660$ 。

化合物 **208B** 的合成

化合物 **208A**（179 mg，0.27 mmol）溶于 5 mL 二氯甲烷中，室温分批加入戴斯-马丁氧化剂（230 mg，0.54 mmol）。加完后在室温反应 0.5 h。滴加饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应，搅拌 10 min。加入水和乙酸乙酯萃取，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后经柱层析分离得到化合物 **208B**（75 mg，白色固体）， $[M+H]^+=658$ 。

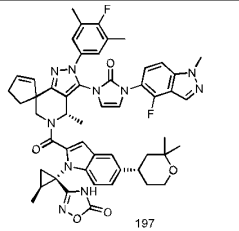
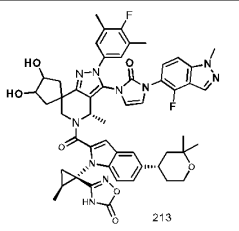
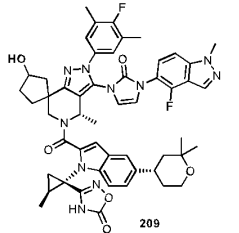
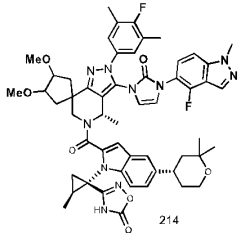
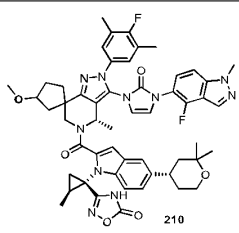
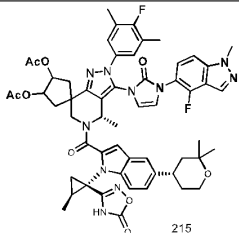
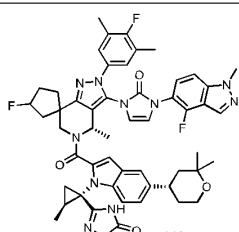
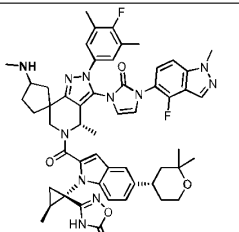
化合物 **208** 的合成

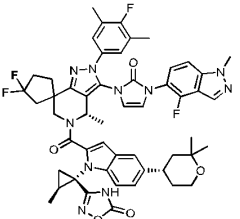
参照实施例 1，用 208B 代替 1H，制得化合物 **208**， $[M+H]^+=951$ 。

实施例 52

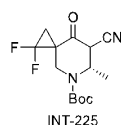
表 5 中列出的化合物 197、209-215 和 229，以 172C 为起始原料，参考实施例 51 中 208A 和 208B 的制备方法，再通过与实施例 30-36 类似的合成方法或本领域已知的方法容易地合成，并且在必要时进行顺序修饰。

表 5

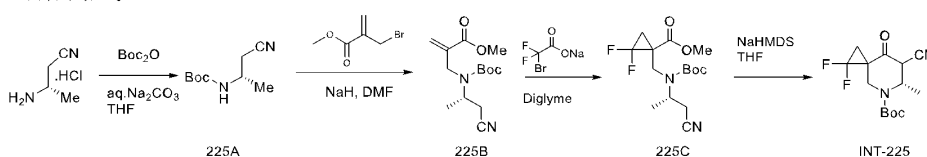
化合物	结构	数据	化合物	结构	数据
197		$[M+H]^+=935$	213		$[M+H]^+=969$
209		$[M+H]^+=953$	214		$[M+H]^+=997$
210		$[M+H]^+=967$	215		$[M+H]^+=1053$
211		$[M+H]^+=955$	229		$[M+H]^+=966$

212		$[M+H]^+$ =973		
-----	---	-------------------	--	--

实施例 53



合成路线



化合物 225A 的合成

在室温条件下，称取化合物(S)-3-氨基丁基盐酸盐 (2.05 g, 17.0 mmol)，用 THF (20 mL) 和水 (20 mL) 溶解，加入碳酸钠 (3.56 g, 33.6 mmol) 以及 Boc_2O (4.56 g, 20.9 mmol)。室温反应 2 h。向反应液加入水和乙酸乙酯，分液。有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗品，残留物通过硅胶柱色谱法（洗脱剂：二氯甲烷/乙酸乙酯=1/0 至 1/1, V/V）纯化得到产物 **225A** (2.36 g, 收率：77%)。 $[M+H]^+$ = 185。

化合物 225B 的合成

在室温条件下，称取 **225A** (0.31 g, 1.6 mmol)，用 DMF (5 mL) 溶解，冰水浴降温至 0~5°C，加入 60% 氢化钠 (0.096 g, 2.4 mmol)，搅拌 0.5 h。加入 2-溴甲基丙烯酸甲酯 (0.52 g, 2.90 mmol)，反应 5 min。向反应液加入水和乙酸乙酯，分液。有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗品，残留物通过硅胶柱色谱法（洗脱剂：正庚烷/乙酸乙酯=1/50 至 1/5, V/V）纯化得到产物 **225B** (0.35 g, 收率：70%)。 $[M+H]^+$ = 283。

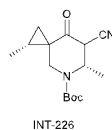
化合物 225C 的合成

在室温条件下，称取 **225B** (0.100 g, 0.35 mmol)，用 Diglyme (1 mL) 溶解，加热到 150 °C，将二氟溴磺酸钠 (0.300 g, 1.39 mmol) 的 Diglyme (1 mL) 溶液缓慢滴加入体系中，滴完，保温反应 1 h。减压浓缩得粗品，残留物通过硅胶柱色谱法（洗脱剂：乙酸乙酯/正庚烷=1/5, V/V）纯化得到产物 **225C** (0.110 g)。 $[M+H]^+$ = 333 ($M+H$)⁺。

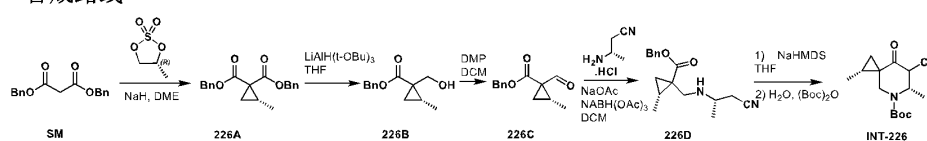
化合物 INT-225 的合成

在室温条件下，称取 **225C** (0.110 g, 0.38 mmol)，加入 THF (60 mL) 后，氮气置换三次，将体系降温至 -40 °C，滴加 NaHMDS (0.2 mL, 0.49 mmol)，滴加完毕，回温至室温，反应 2 h。将 1 mL 水滴入体系中，用乙酸乙酯 10 mL*2 萃取，食盐水洗涤后，将有机相用硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗品，残留物通过硅胶柱色谱法（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇=40/1, V/V）纯化得到产物 **INT-225** (0.092 g, 收率：80%)。 $[M+H]^+$ = 301。

实施例 54



合成路线



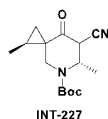
化合物 226A 的合成

将氢化钠 (0.62 g, 15.48 mmol) 加入乙二醇二甲醚 (20 mL) 中, 氮气置换, 冰浴下冷却至 0-5°C, 随后滴加丙二酸二苄酯 (2.00 g, 7.04 mmol) 和 (4R)-4-甲基-1,3,2-二恶噻戊环 2,2-二氧化物 (0.97 g, 7.04 mmol) 的乙二醇二甲醚 (6 mL) 混合溶液。滴加完毕, 移至室温下搅拌 30 min, 随后在 40°C 下搅拌 30 min。将反应体系倒入冰水 (50 mL) 中, 乙酸乙酯 (30 mL*2) 萃取。合并有机相, 纯化水洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得粗品。经柱层析分离得到化合物 226A (1.78 g, 无色液体), $[M+H]^+ = 325$ 。

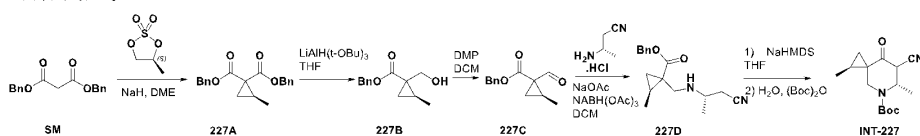
化合物 INT-226 的合成

参照实施例 11 化合物 39F 的合成方法, 用 226A 代替 39B, 制得化合物 INT-226, $[M+H]^+ = 279$ 。

实施例 55

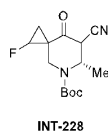


合成路线

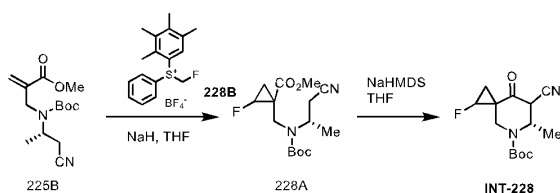


参照实施例 54 的合成方法, 将 (4R)-4-甲基-1,3,2-二恶噻戊环 2,2-二氧化物替换为 (4S)-4-甲基-1,3,2-二恶噻戊环 2,2-二氧化物, 制得化合物 INT-226, $[M+H]^+ = 279$ 。

实施例 56



合成路线



化合物 228A 的合成

在室温条件下, 称取 225B (485.4 mg, 1.7 mmol), 用 THF (8 mL) 溶解, 加入 228B (*J.Org.Chem.*2021,86,3196-3212) (915.7 mg, 2.5 mmol), 冰水浴降温至 0~5°C。缓慢加入 60% 氢化钠 (343.8 mg, 8.6 mmol), 反应 0.5 h。向反应液加入水和乙酸乙酯, 分液。有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品, 残留物通过硅胶柱色谱法

(洗脱剂: 正庚烷/乙酸乙酯=1/10 至 1/1, V/V)纯化得到产物 **228A** (468.2 mg, 收率: 87.5%)。
[M+H]⁺= 315。

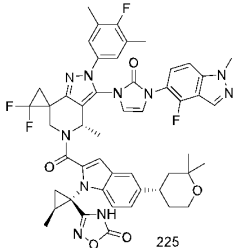
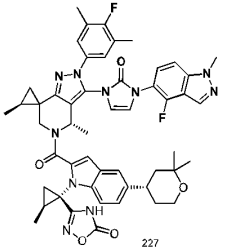
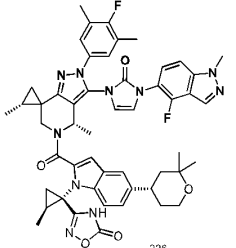
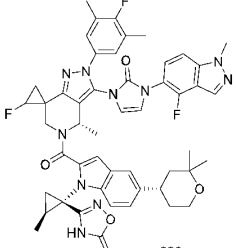
化合物 INT-228 的合成

将化合物 **228A** (468.2 mg, 1.48 mmol) 溶于 20mL 四氢呋喃中, 氮气保护, 冰水浴降温至 0~5℃。滴加 NaHMDS (2.0 M THF 溶液, 1.6 mL, 3.20 mmol), 滴加完毕后搅拌 30 min。用 10%柠檬酸水溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离得到化合物 **INT-228** (448.7 mg, 107%), [M-H]⁻=281。

实施例 57

表 6 中列出的化合物 225-228, 以 INT-225~INT-228 为起始原料制备, 通过与实施例 1 类似的合成方法或本领域已知的方法容易地合成, 并且在必要时进行顺序修饰。

表 6

化合物	结构	数据	化合物	结构	数据
225		[M+H] ⁺ =945	227		[M+H] ⁺ =923
226		[M+H] ⁺ =923; HPLC 纯度 98.01%	228		[M+H] ⁺ =927; HPLC 纯度 97.86%

实施例 58 生物学评估

通过检测 cAMP 的生成, 评估本发明化合物对 GLP-1R 的激动活性。

1、细胞与试剂

- (1) 细胞系: HEK293-GLP-1R-luc 稳转细胞株 (Cobioer, CBP71117);
- (2) 培养基: DMEM+10% FBS (Gibco);
- (3) 试剂盒: cAMP detection kit (PerkinElmer)。

2、实验操作

- (1) 将 HEK293-GLP1R 细胞按照每孔 2000 的细胞数的密度接种于 384 孔板中;
- (2) 配置 4X 化合物工作溶液;
- (3) 每孔加入 5 μL 4X 化合物工作溶液, 37℃孵育 30min;
- (4) 每孔加入 10 μL 用 Lysis Buffer 稀释过的 Eu-cAMP tracer (1/50);
- (5) 每孔加入 10 μL 用 Lysis Buffer 稀释过的 Ulight-anti-cAMP (1/150);
- (6) 室温孵育 1 h;
- (7) 用多功能酶标仪读板检测 (激发波长: 320nm; 发射波长: 665 nm 和 620 nm)。

3、数据分析

- (1) %Activity 计算公式如下:

%Activity=100-(Signal_{compd}-Signal_{Ave-PC})/ (Signal_{Ave-VC}-Signal_{Ave-PC})×100

(2) 绘制效应-剂量曲线，计算 EC₅₀：
 $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC}_{50} - X) * \text{HillSlope}})$
X: log of agonist concentration; Y: Activity。
4、实验结果

表 7

化合物编号	cAMP EC ₅₀
WO2018056453 实施例化合物 67	A
1	A
43	A
57	A
59	A

备注：
A 表示 EC₅₀ ≤ 0.1 nM; B 表示 0.1 nM < EC₅₀ ≤ 1 nM; C 表示 1 nM < EC₅₀ ≤ 10 nM。

实施例 59 生物学评估

通过检测 cAMP 的生成，评估本发明化合物对 GLP-1R 的激动活性。

1、细胞与试剂

- (1) 细胞系：HEK293-GLP-1R-luc 稳转细胞株 (Cobioer, CBP71117)；
- (2) 培养基：DMEM+10% FBS (Gibco)；
- (3) 试剂盒：One-Lite™ kit Luciferase Assay System (Vazyme)。

2、实验操作

- (1) 将 HEK293-GLP1R 细胞按照每孔 30000 的细胞数的密度接种于 96 孔板中；
- (2) 配置 10X 化合物工作溶液；
- (3) 每孔加入 10 μL 10X 化合物工作溶液，37℃孵育 6 h；
- (4) 每孔加入 100 μL 用 One-Lite Luciferase Assay Buffer 配制过的 One-Lite Luciferase

Assay Substrate；

- (5) 室温孵育 3 min；
- (6) 用多功能酶标仪读板检测化学发光。

3、数据分析

- (1) %Activity 计算公式如下：
 $\%Activity = 100 - (\text{Signal}_{\text{compd}} - \text{Signal}_{\text{Ave-PC}}) / (\text{Signal}_{\text{Ave-VC}} - \text{Signal}_{\text{Ave-PC}}) \times 100$
- (2) 绘制效应-剂量曲线，计算 EC₅₀：

$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC}_{50} - X) * \text{HillSlope}})$
X: log of agonist concentration; Y: Activity。

4、实验结果

表 8

化合物编号	cAMP EC ₅₀	化合物编号	cAMP EC ₅₀	化合物编号	cAMP EC ₅₀
WO2018056453 实施例化合物 67	++++	161	++++	193	++++
1	++++	162	++++	194	++++
15	++++	163	++++	195	++++
21	++++	164	++++	196	++++
23	++++	165	++++	197	++++
25	++++	166	++++	198	++++
29	++++	167	++++	199	++++
31	++++	168	++++	200	+++
37	+++	169	++++	201	+++
39	++++	170	++++	202	++++
43	++++	171	++++	203	++++
51-A	++++	172	++++	207	++++
51-B	++++	173	+++	208	++++
53-A	++++	174	++	209	++++
53-B	++	175	+++	210	++++
53-C	+++	177	++++	211	++++
53-D	++++	179	++++	212	++++
55-A	++++	180	++++	213	++++
55-B	++++	181	++++	214	++++
57	++++	182	++++	218	++++
59	++++	183	++++	219	++++
64	++++	184	++++	220	++++
79	++++	185-A	+	221	++++
83	++++	185-B	+++	222	++++
91	++++	186-A	+	223	++++
151	++++	186-B	+++	224	+++
155	++++	187	++++	225	++++
156	++++	188	++++	226	++++
157	++++	189	++++	227	+++
158	++++	190	++++	228	++++
159	++++	191	++++	229	++++
160	++++	192	++++	/	/

备注：

+++表示 $EC_{50} \leq 20 \text{ nM}$; ++表示 $20 \text{ nM} < EC_{50} \leq 100 \text{ nM}$; +表示 $100 \text{ nM} < EC_{50} \leq 300 \text{ nM}$; -表示 $EC_{50} > 300 \text{ nM}$ 。

以上结果表明，本发明实施例化合物对 GLP-1R 有较好的激动活性。

实施例 60 大鼠体内药代动力学评价

本发明化合物在 10% PEG 400 + 90% 100 mM 甘氨酸-64 mM NaOH 中被配制，在禁食 SD 大鼠中分别以 1mg/kg 或 5mg/kg 剂量经口给药。在给药后的不同时间点 0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0 和 24 小时从静脉采集约 50μL 血液样品，置于含 EDTA-K2 的抗凝管中，离心分离血浆。采用 LC-MS/MS 测定化合物血药浓度，药代动力学参数通过 WinNonlin 使用非房室分析模型来计算，实验结果见表 9。

表 9

给药途径	化合物编号	给药剂量 (mg/kg)	T _{1/2} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{last} (h*ng/ml)
PO	WO2018056453	1	6.8	145	1421
	实施例化合物 67	5	5.5	260	2376
	1	1	10.0	213	2298
		5	12.9	1083	11844
	180	1	6.4	129	1116
	218	1	11.6	110	990
	226	1	9.3	160	1475
	228	1	13.0	216	2405

以上大鼠药代动力学试验结果表明，本发明的部分代表化合物的半衰期 T_{1/2} 长于对照化合物（WO2018056453 实施例化合物 67），同时化合物 1 和化合物 228 具有更高的口服暴露量 AUC 和更高的最大血药浓度 C_{max}，说明本发明实施例化合物展现了更好的药代动力学性质和口服给药特性，更适合作为药物开发。

实施例 61 食蟹猴体内药代动力学评价

准备 10% PEG / 90% 100 mM 甘氨酸-NaOH“WO2018056453 实施例化合物 67”澄清溶液和 10% PEG / 90% 100 mM 甘氨酸-NaOH“化合物 1”澄清溶液，将以上溶液分别经前肢皮下静脉注射至雄性食蟹猴（n=2），给药剂量为 0.12 mg/kg。

在给药后的不同时间点（0.083、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、24.0 和 36 小时）从静脉采集血液样品，置于含 EDTA-K2 抗凝管中，离心分离血浆。

使用 LC-MS/MS 法测定血浆中的药物浓度，并用药代动力学软件（如 winNonlin Version 6.3）以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数如表 10。

表 10

给药途径	化合物编号	给药剂量 (mg/kg)	T _{1/2} (h)	Cl (ml/h/kg)	AUC _{last} (h*ng/ml)
IV	WO2018056453	0.12	3.67	629	190
	实施例化合物 67				
	1	0.12	6.08	158	754

以上食蟹猴药代动力学试验结果表明，与对照化合物（WO2018056453 实施例化合物 67）相比，本发明代表化合物 1 具有更低的清除率 Cl、更长的半衰期 T_{1/2} 和更高的暴露量 AUC，药代动力学性质更优，更适合作为药物开发。

实施例 62 小鼠体内药效评价

1、实验目的

评价本发明化合物长期给药后对高脂饲料喂养的 GLP-1R 人源化 C57BL/6N 小鼠的体重和摄食情况的影响。

2、实验试剂和仪器

C57BL/6N_hGLP-1R 小鼠，雄性，5 周；
60%高脂饲料（HFD）；
电子天平。

3、实验方法

- （1）用 60%高脂饲料喂养 C57BL/6N_hGLP-1R 小鼠，持续到实验终点。
- （2）HFD 喂养第 10 周，将造模小鼠根据体重随机分组，每组 6-7 只。随后小鼠单笼适应性饲养 2 周。第一组为 Vehicle 组（Vehicle: 10% PEG 400 + 10% 丙二醇 + 80% 甘氨酸-NaOH 缓冲液），给予溶媒；剩余组为给药组；给药周期为 27 天。
- （3）给药当天定义为 Day 0。每次给药时，动物进行称重并记录数据，根据体重进行给药。
- （4）从实验第 0 天开始，每天一次，测量各组小鼠摄食量，具体为每次称重给药后更换饲料并记录添加和剩余量。

4、实验数据处理及统计分析

对给药后小鼠体重变化率进行汇总和统计分析。

经 Vehicle 校正后的体重变化率计算：
$$(((BW_t/BW_0)-1)-(BW_{t-vec-avg}))/BW_{t-vec-avg}} \times 100\%$$

BW_t 表示给药组第 t 天的小鼠体重； BW_0 表示给药组第 0 天的小鼠体重； $BW_{t-vec-avg}$ 表示给药组第 t 天的 Vehicle 组小鼠平均体重。

对给药后小鼠累计摄食量进行汇总和统计分析。

累计摄食量计算：添加量(g)-剩余量(g)；

累计摄食量为给药期间每只动物每天摄食量的总和。

5、实验结果

表 11

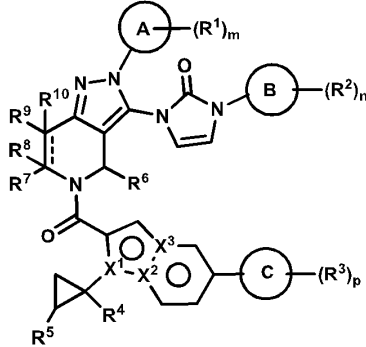
序号	组别	给药剂量	给药体积	给药方式	给药频次	Day 27 体重变化率（%）	Day 27 累计摄食量（g）
1	空白溶媒	-	5 mL/kg	灌胃	每日一次	-	86.72±3.74
2	WO2018056453 实施例化合物 67	0.3 mpk		灌胃	每日一次	-11.89±1.27	75.41±7.20
3		1.5 mpk		灌胃	每日一次	-13.71±1.72	74.78±3.64
4	化合物 1	0.3 mpk		灌胃	每日一次	-15.04±1.90	73.91±6.71
5		1.5 mpk		灌胃	每日一次	-18.46±1.98	70.01±5.88
6		3.0 mpk		灌胃	每日一次	-23.78±1.61	62.75±6.97

根据上述实验结果可以看出，本发明实施例化合物 1 长期给药对高脂饲料喂养的 GLP-1R 人源化 C57BL/6 小鼠具有优异的降体重及摄食量抑制效果，在 0.3mpk 和 1.5mpk 剂量下均优于对照化合物，且在 0.3-3 mpk 剂量范围内呈剂量依赖性地降低小鼠体重及抑制食物摄入。

以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想。应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，还可以对本发明进行若干改进和修饰，这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护范围内。

权利要求书

1. 一种式 I 所示化合物，或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐：



I

其中，

X¹、X²和X³独立选自N和C；

环A、B和C独立选自C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

各R¹独立选自氢、卤素、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、杂环基、杂环基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、杂芳基、杂芳基-C₁₋₄烷基、-CN、-NO₂、-NR^{A1}R^{B1}、-OR^{A1}、-C(O)R^{A1}、-C(O)OR^{A1}、-OC(O)R^{A1}、-C(O)NR^{A1}R^{B1}、-NR^{A1}C(O)R^{B1}、-OC(O)NR^{A1}R^{B1}、-S(O)_rR^{A1}、-S(O)₂OR^{A1}、-OS(O)₂R^{A1}、-NR^{A1}S(O)_rR^{B1}、-S(O)_rNR^{A1}R^{B1}和-P(O)R^{A1}R^{B1}和-P(O)(OR^{A1})(OR^{B1})，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基未被取代或被至少一个独立选自R^{X1}的取代基取代；

各R²独立选自氢、卤素、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、杂环基、杂环基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、杂芳基、杂芳基-C₁₋₄烷基、-(CH₂)_sCF₃、-CN、-NO₂、-NR^{A2}R^{B2}、-OR^{A2}、-C(O)R^{A2}、-C(O)OR^{A2}、-OC(O)R^{A2}、-C(O)NR^{A2}R^{B2}、-NR^{A2}C(O)R^{B2}、-OC(O)NR^{A2}R^{B2}、-NR^{A2}C(O)OR^{B2}、-S(O)_rR^{A2}、-P(O)R^{A2}R^{B2}、-S(O)_rNR^{A2}R^{B2}和-P(O)(OR^{A2})(OR^{B2})，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基未被取代或被至少一个独立选自R^{X2}的取代基取代；

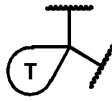
各R³独立选自氢、卤素、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、杂环基、杂环基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、杂芳基、杂芳基-C₁₋₄烷基、-CN、-NO₂、-NR^{A3}R^{B3}、-OR^{A3}和-C(O)R^{A3}，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基未被取代或被至少一个独立选自R^{X3}的取代基取代；

或者两个R³与它们共同连接的原子一起形成一个C₃₋₁₀环烷基或含1、2或3个杂原子的4-12元杂环基，其中杂原子独立选自氧、硫、氮和磷，该环未被取代或被1、2或3个独立选自R^{X3}的取代基取代；

R⁴选自-C(O)OH、杂环基和杂芳基；

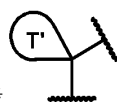
R⁵选自氢和C₁₋₆烷基；

R⁶选自氢、卤素、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、杂环基、杂环基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、杂芳基、杂芳基-C₁₋₄烷基、-CN、-NO₂、-NR^{A4}R^{B4}、-OR^{A4}和-C(O)R^{A4}，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基未被取代或被至少一个独立选自R^{X4}的取代基取代；



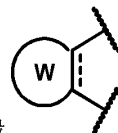
R⁷和R⁸与它们共同连接的原子一起形成片段T，R⁹和R¹⁰独立选自氢、卤素和C₁₋₃烷基；

或 R^9 和 R^{10} 与它们共同连接的原子一起形成片段



和 C_{1-3} 烷基； R^7 和 R^8 独立选自氢、卤素

或 R^8 和 R^9 连同与它们相连的碳原子一起形成片段



素和 C_{1-3} 烷基； R^7 和 R^{10} 独立选自氢、卤

环 T、T' 和 W 独立选自 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、3-12 元杂环基和 5-6 元杂芳基，该环未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^X 的取代基取代；

“-----”为单键或双键；

或 R^8 和 R^6 与它们共同连接的原子一起形成一个 C_{3-10} 环烷基或含 1、2 或 3 个杂原子的 4-12 元杂环基，其中杂原子独立选自氧、硫、氮和磷，该环未被取代或被 1、2 或 3 个 R^X 取代基取代； R^7 、 R^9 和 R^{10} 各自独立选自氢、卤素和 C_{1-3} 烷基；

或 R^9 和 R^6 与它们共同连接的原子一起形成一个 C_{3-10} 环烷基或含 1、2 或 3 个杂原子的 4-12 元杂环基，其中杂原子独立选自氧、硫、氮和磷，该环未被取代或被 1、2 或 3 个 R^X 取代基取代； R^7 、 R^8 和 R^{10} 各自独立选自氢、卤素和 C_{1-3} 烷基；

每个 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 和 R^{B4} 独立选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基和杂芳基- C_{1-4} 烷基，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基未被取代或被至少一个独立选自羟基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、烷氧基、烷氨基、二(烷基)氨基、卤代烷基、酰基、磺酰基、磺酰胺基和卤素的取代基取代；

或“ R^{A1} 和 R^{B1} ”或“ R^{A2} 和 R^{B2} ”或“ R^{A3} 和 R^{B3} ”一起连同与它们相连的单个或多个原子共同构成一个含有 0、1 或 2 个额外的独立选自氧、硫、氮和磷的杂原子的 4-12 元杂环，该环未被取代或被 1、2 或 3 个选自羟基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、烷氧基、烷氨基、二(烷基)氨基、卤代烷基、酰基、磺酰基、磺酰胺基和卤素的取代基取代；

每个 R^X 、 R^{X1} 、 R^{X2} 、 R^{X3} 和 R^{X4} 独立选自羟基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、烷氧基、烷氨基、二(烷基)氨基、卤代烷基、酰基、磺酰基、磺酰胺基和卤素；

m、n 和 p 独立选自 0、1、2 和 3；

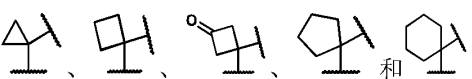
r 和 s 独立选自 0、1 和 2。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

所述环 T 和 T' 独立选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基和氧代环丁基，所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基和氧代环丁基未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^X 的取代基取代；

R^X 如权利要求 1 中所定义。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

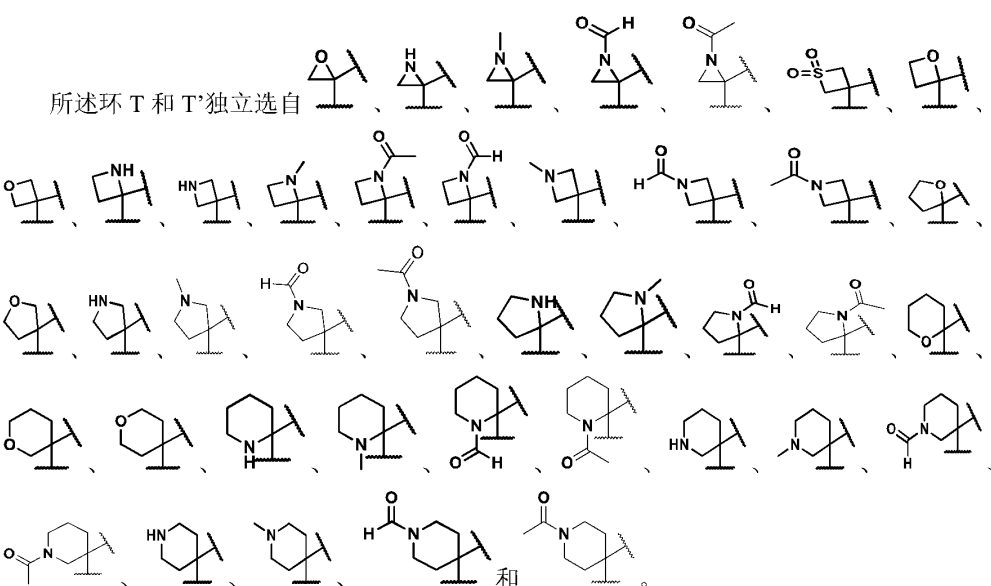
所述环 T 和 T' 独立选自 。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

所述环 T 和 T' 独立选自氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环己基和硫杂环丁基，所述氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环己基和硫杂环丁基未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^X 的取代基取代；

R^X 如权利要求 1 中所定义。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

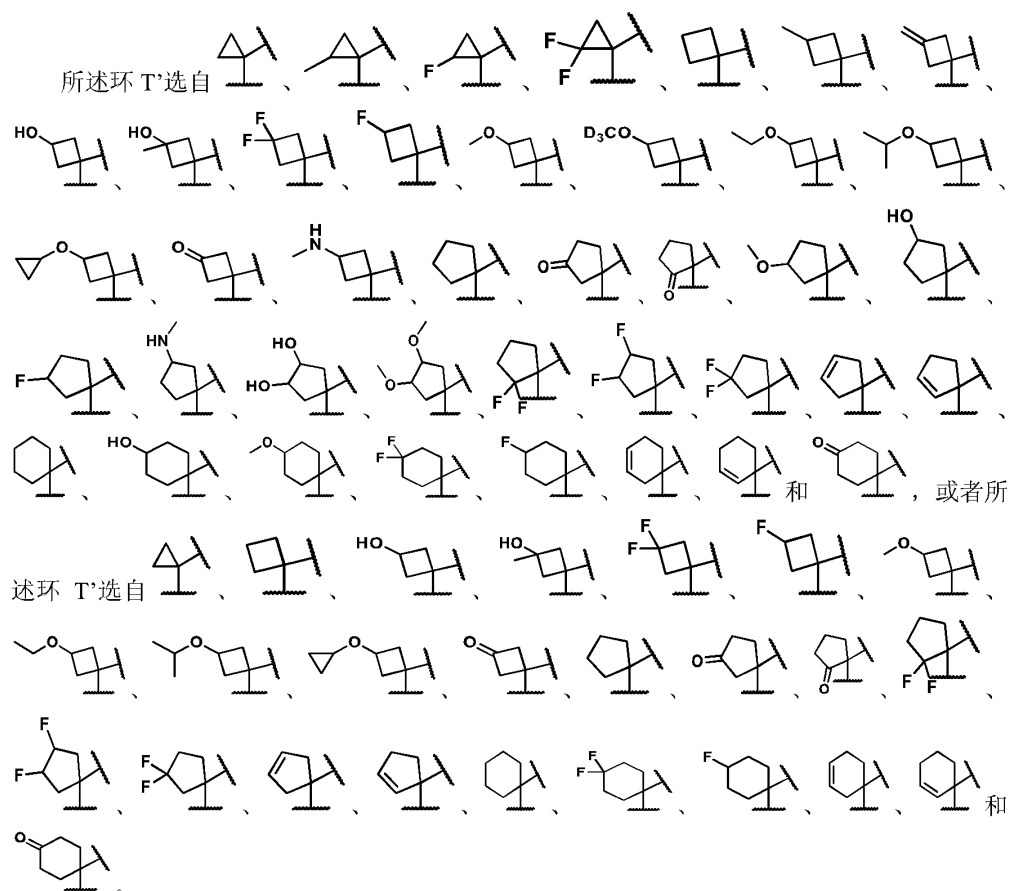
所述环 T 和 T' 独立选自 。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

所述环 T' 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基和 C₄₋₈ 环烯基，所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基和 C₄₋₈ 环烯基未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^X 的取代基取代；

每个 R^X 独立选自羟基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、烷基氨基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 环烷基和卤素，或者每个 R^X 独立选自羟基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 环烷基和卤素。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

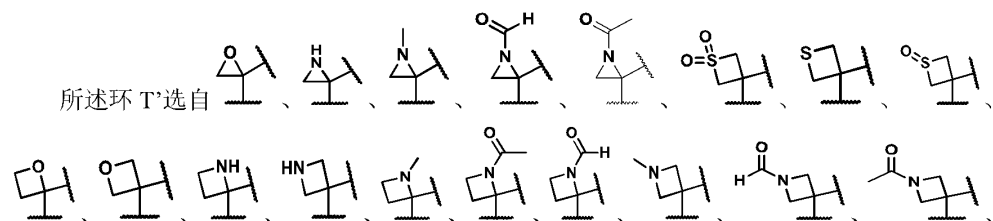


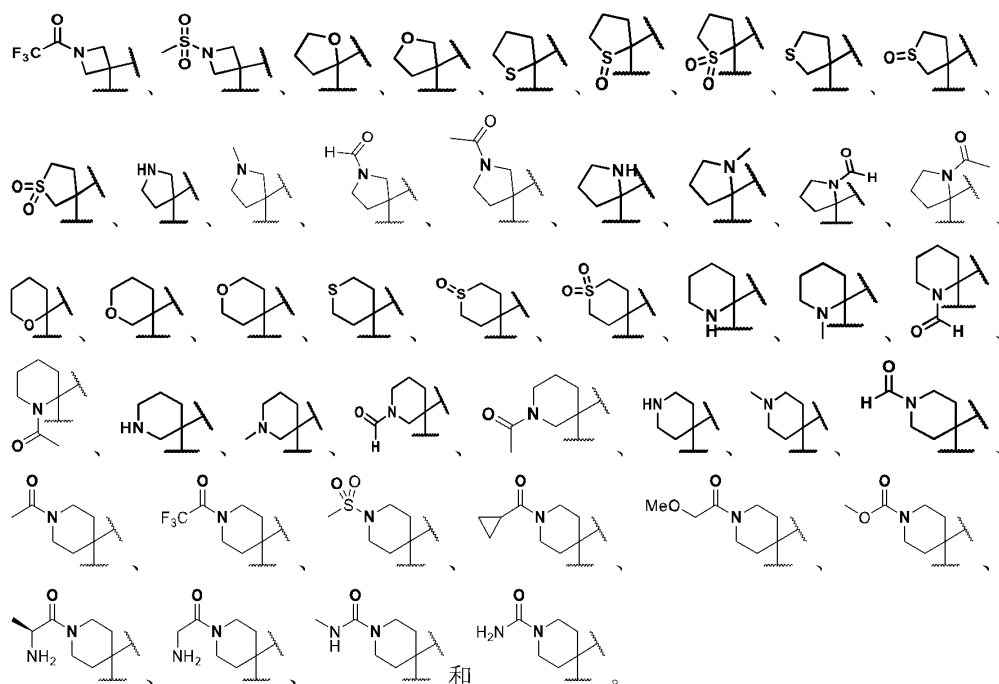
8、根据权利要求 1 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

所述环 T' 选自氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、硫杂环丁基、硫杂环戊基和硫杂环己基，所述氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、硫杂环丁基、硫杂环戊基和硫杂环己基未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^X 的取代基取代；

每个 R^X 独立选自羟基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、烷氧基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 环烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)$ -卤代烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基氨基、 $-C(O)$ -氨烷基、 $-C(O)NH_2$ 、磺酰基和卤素。

9、根据权利要求 8 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，



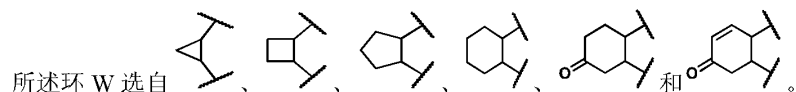


10、根据权利要求 1 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

所述环 W 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧代环己基、环己烯基和氧代环己烯基，所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧代环己基、环己烯基和氧代环己烯基未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^X 的取代基取代；

R^X 如权利要求 1 中所定义。

11、根据权利要求 10 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

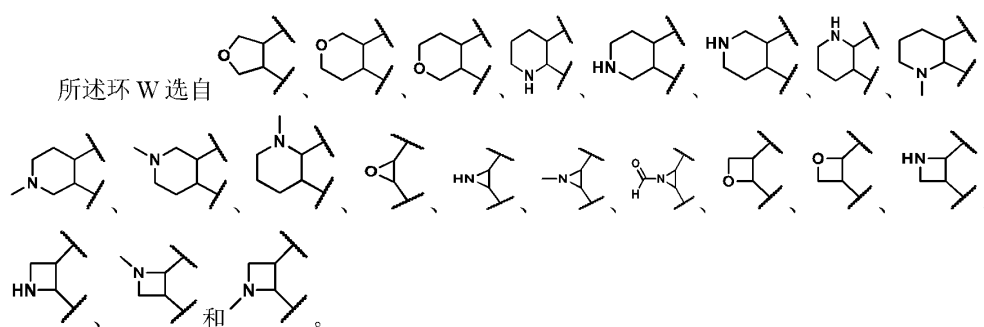


12、根据权利要求 1 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

所述环 W 选自氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基和氮杂环己基，所述氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基和氮杂环己基未被取代或被 1-3 个独立选自 R^X 的取代基取代；

R^X 如权利要求 1 中所定义。

13、根据权利要求 12 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

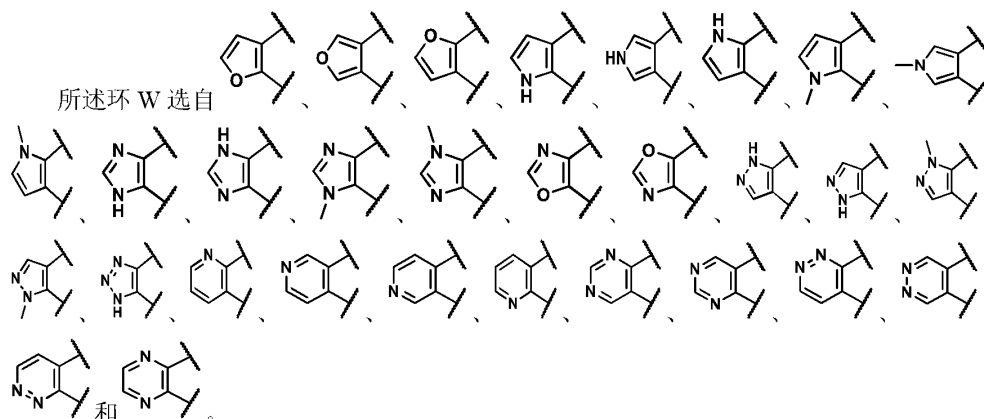


14、根据权利要求 1 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

所述环 W 选自呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三氮唑基、恶唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基和嘧啶基，所述呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三氮唑基、恶唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基和嘧啶基未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^X 的取代基取代；

R^X 如权利要求 1 中所定义。

15、根据权利要求 14 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，



16、根据权利要求 1 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受盐，其特征在于，

所述 R^8 和 R^6 与它们共同连接的原子一起形成一个 C_{3-8} 环烷基或含 1、2 或 3 个杂原子的 4-8 元杂环基，其中杂原子独立选自氧、硫、氮和磷，该环未被取代或被 1、2 或 3 个 R^X 取代基取代； R^7 、 R^9 和 R^{10} 各自独立选自氢、卤素和 C_{1-3} 烷基；

R^X 如权利要求 1 中所定义。

17、根据权利要求 1 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受盐，其特征在于，

所述 R^9 和 R^6 与它们共同连接的原子一起形成一个 C_{3-8} 环烷基或含 1、2 或 3 个杂原子的 4-8 元杂环基，其中杂原子独立选自氧、硫、氮和磷，该环未被取代或被 1、2 或 3 个 R^X 取代基取代； R^7 、 R^8 和 R^{10} 各自独立选自氢、卤素和 C_{1-3} 烷基；

R^X 如权利要求 1 中所定义。

18、根据权利要求 1-17 任一所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

所述 X^1 、 X^2 和 X^3 独立选自 N 和 C，其中仅一个为 N，其余两个为 C。

19、根据权利要求 1-17 任一所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

所述环 A 为芳基或杂芳基。

20、根据权利要求 1-17 任一所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

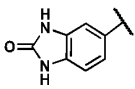
所述环 A 为 ；

所述各 R^1 独立选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-4} 烷氧基，所述 m 选自 1、2 和 3。

21、根据权利要求 20 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

所述各 R^1 独立为氢、氟、甲基或环丙基，或者所述各 R^1 独立为氟、甲基或环丙基，所述 m 为 2 或 3。

22、根据权利要求 1-17 任一所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

所述环 B 为 、、、、、、、、。
或

23、根据权利要求 1-17 任一所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

所述环 B 为  或 ；

所述各 R^2 独立选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2CF_3$ 、 $-S(O)_2NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-S(O)_2R^{A2}$ 和 $-P(O)R^{A2}R^{B2}$ ；

每个 R^{A2} 和 R^{B2} 独立选自 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基；所述 n 为 1、2 或 3。

24、根据权利要求 1-17 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

所述环 B 为  或 ；

所述 n 为 1 或 2; 所述各 R^2 独立选自氢、氟、甲基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$ 、

$-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 和 , 或者所述各 R^2 独立为氢、氟、甲基、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或 , 或者所述各 R^2 独立为氟、甲基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或 。

25、根据权利要求 1-17 任一所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐, 其特征在于,

所述环 C 选自杂环基或杂芳基;

所述各 R^3 独立选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基; 所述 p 为 0、1、2 或 3, 当 $p \geq 2$ 时, 其中两个 R^3 任选与它们共同连接的原子一起形成一个 C_{3-10} 环烷基。

26、根据权利要求 25 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐, 其特征在于,

所述环 C 为 、 或 。

27、根据权利要求 26 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐, 其特征在于,

所述环 C 为 ;

所述 p 为 0;

或所述 p 为 2, R^3 为甲基;

或所述 p 为 2, 两个 R^3 与它们共同连接的原子一起形成一个环丙基。

28、根据权利要求 1-17 任一所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐, 其特征在于,

所述 R^4 为  或 , 或者所述 R^4 为 。

29、根据权利要求 1-17 任一所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐, 其特征在于,

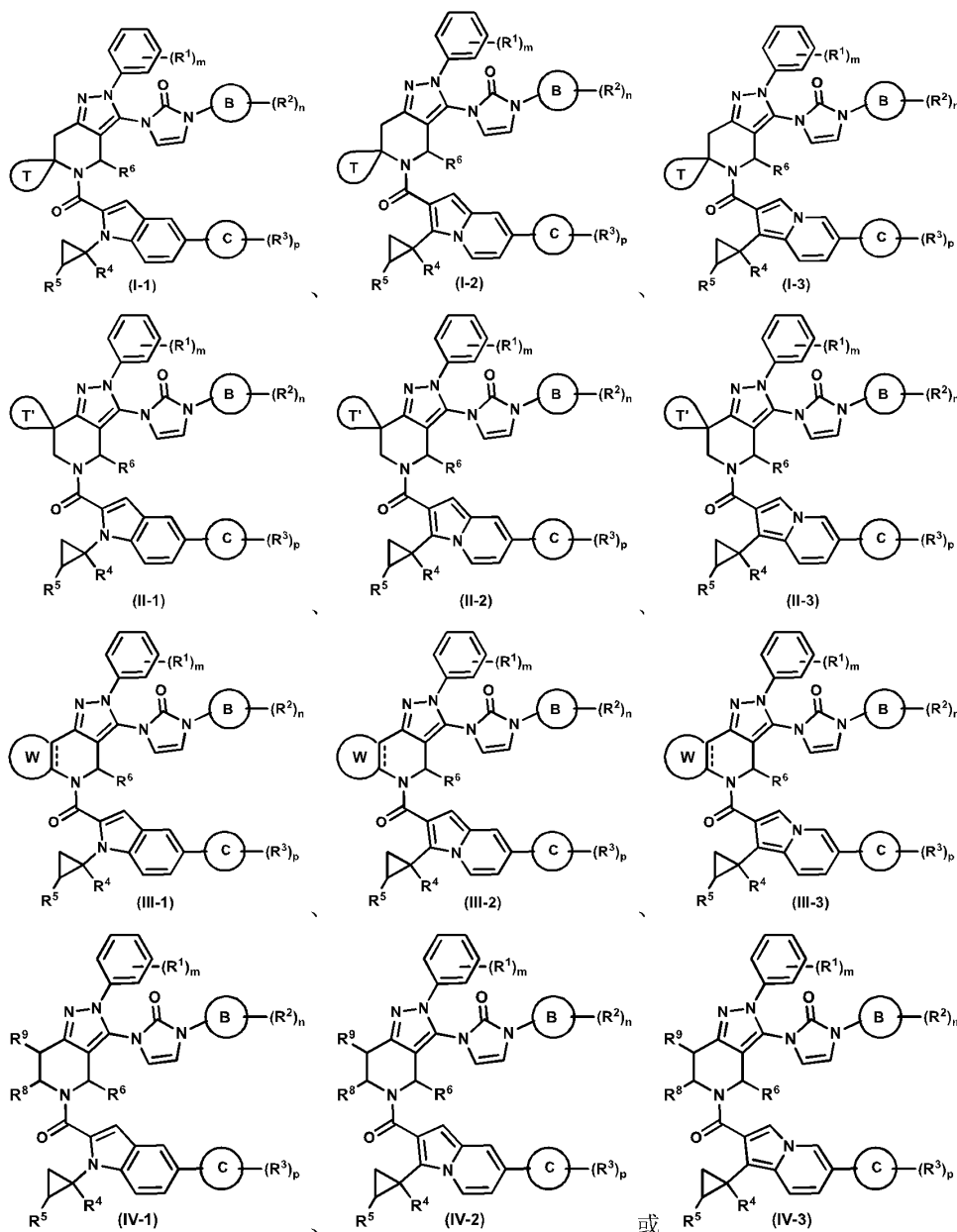
所述 R^5 为氢或 C_{1-3} 烷基, 或者所述 R^5 为氢或甲基。

30、根据权利要求 1-17 任一所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐, 其特征在于,

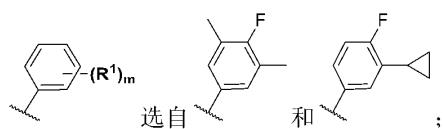
所述 R^6 为氢或 C_{1-3} 烷基, 或者所述 R^6 为甲基。

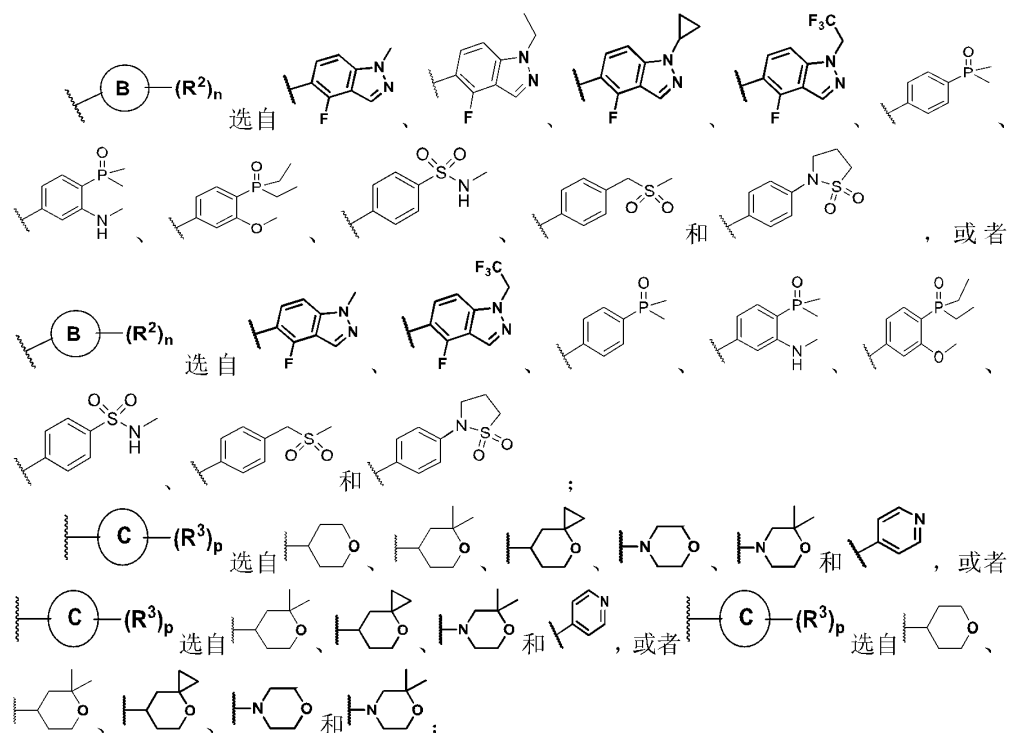
31、根据权利要求 1 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

所述化合物具有以下任一结构：



其中，





R^4 为  ;

R⁵ 为氢或甲基;

R⁶ 为甲基;

“ ”为单键或双键:

环 T、T'和 W 独立选自 C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₈ 环烯基、3-12 元杂环基和 5-6 元杂芳基, 该环未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^x 的取代基取代;

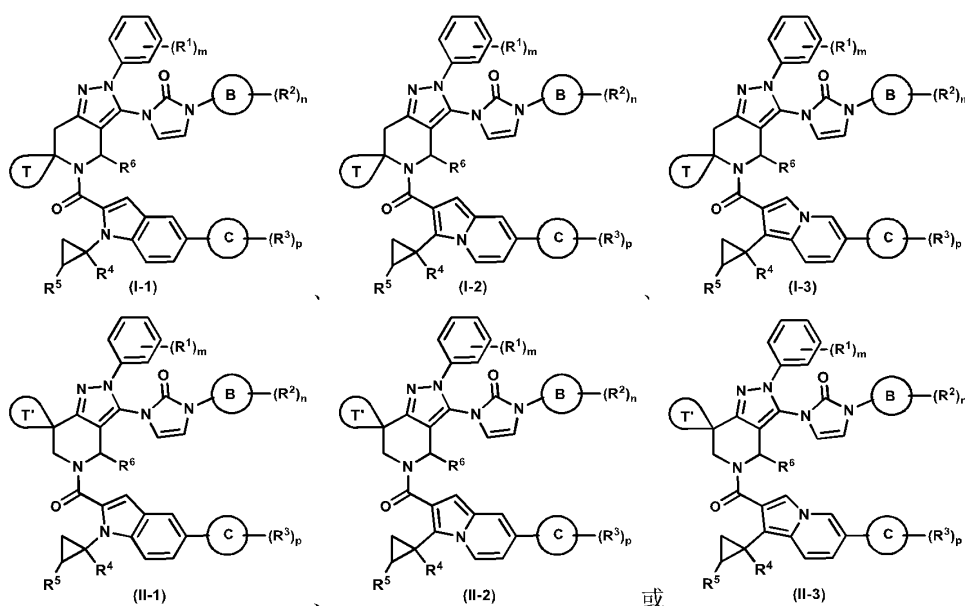
或 R^8 与 R^6 与它们共同连接的原子一起形成一个 C_{3-8} 环烷基或含 1、2 或 3 个杂原子的 4-8 元杂环基, 其中杂原子独立选自氧、硫、氮和磷, 该环未被取代或被 1、2 或 3 个 R^x 取代基取代; R^9 为氢;

或 R^9 与 R^6 与它们共同连接的原子一起形成一个 C_{3-8} 环烷基或含 1、2 或 3 个杂原子的 4-8 元杂环基, 其中杂原子独立选自氧、硫、氮和磷, 该环未被取代或被 1、2 或 3 个 R^x 取代基取代; R^8 为氢;

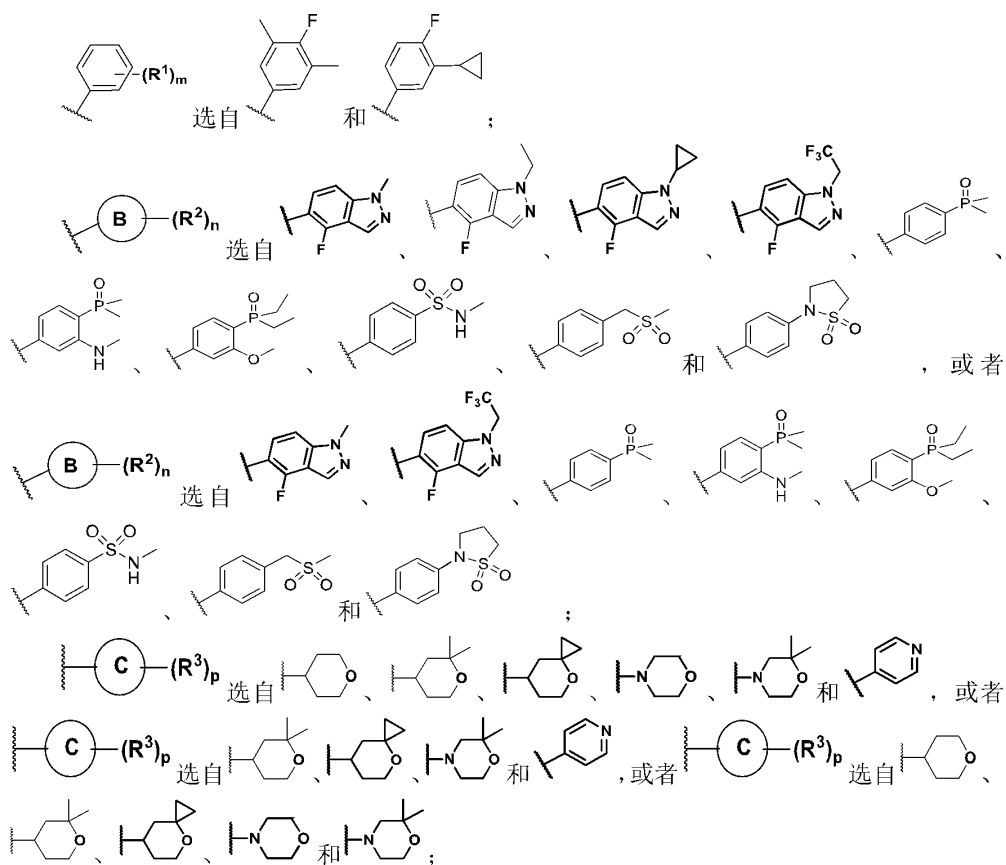
每个 R^X 独立选自羟基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、烷氧基、烷氨基、二(烷基)氨基、卤代烷基、酰基、磺酰基、磺酰胺基和卤素。

32、根据权利要求 1 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

所述化合物具有以下任一结构:



其中,



R^4 为 ;

R^5 为氢或甲基;

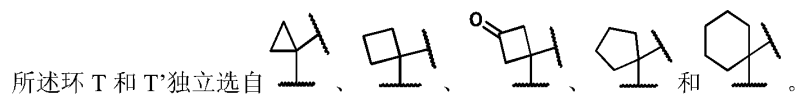
R⁶ 为甲基；

环 T 和环 T' 如权利要求 1 中所定义。

33、根据权利要求 32 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

所述环 T 和 T' 独立选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基和氧代环丁基，所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基和氧代环丁基未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^X 的取代基取代；
R^X 如权利要求 1 中所定义。

34、根据权利要求 33 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

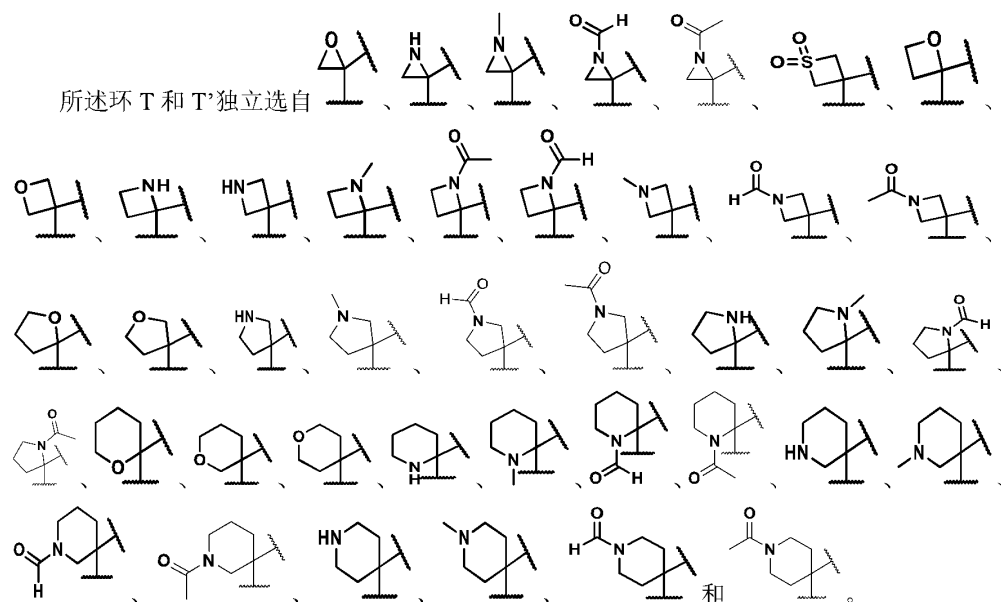


35、根据权利要求 32 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

所述环 T 和 T' 独立选自氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环己基和硫杂环丁基，所述氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环己基和硫杂环丁基未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^X 的取代基取代；

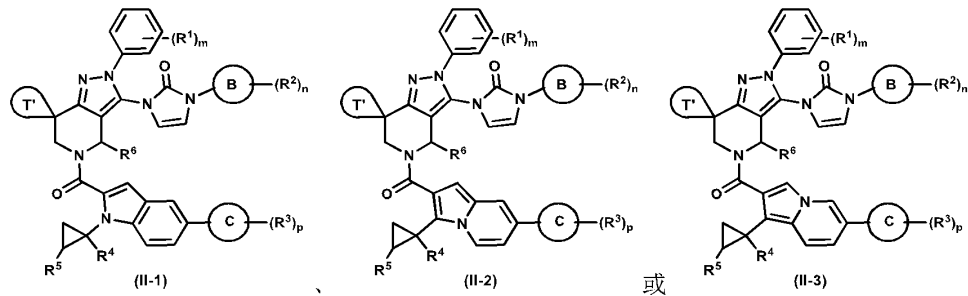
R^X 如权利要求 1 中所定义。

36、根据权利要求 32 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

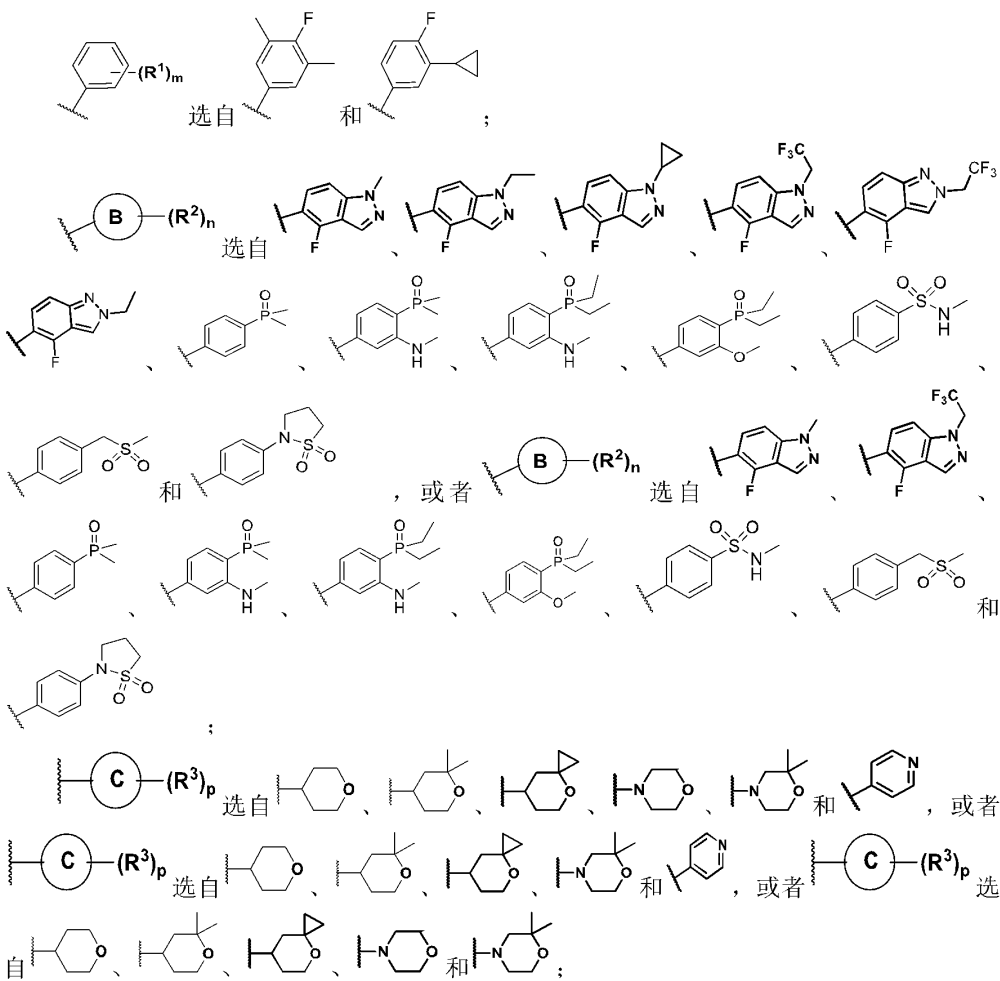


37、根据权利要求 1 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

所述化合物具有以下任一结构：



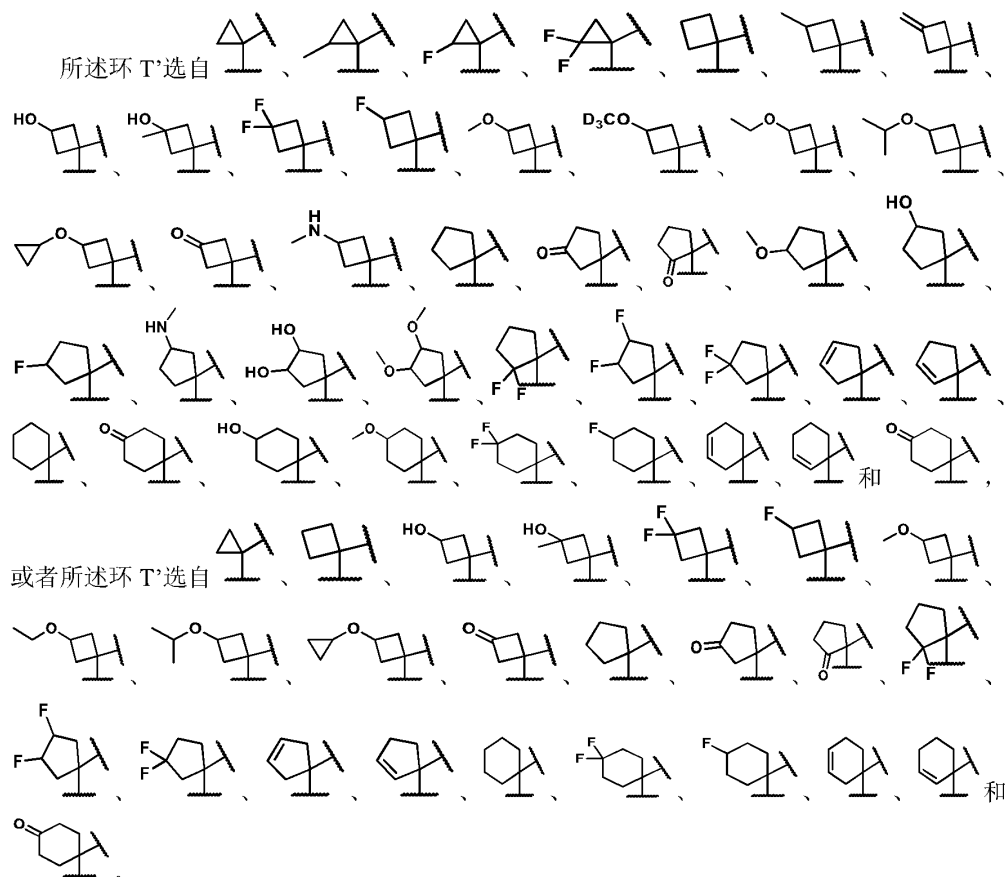
其中，



所述环 T' 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基和 C₄₋₈ 环烯基, 所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基和 C₄₋₈ 环烯基未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^X 的取代基取代;

每个 R^X 独立选自羟基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、烷基氨基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 环烷基和卤素, 或者每个 R^X 独立选自羟基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 环烷基和卤素。

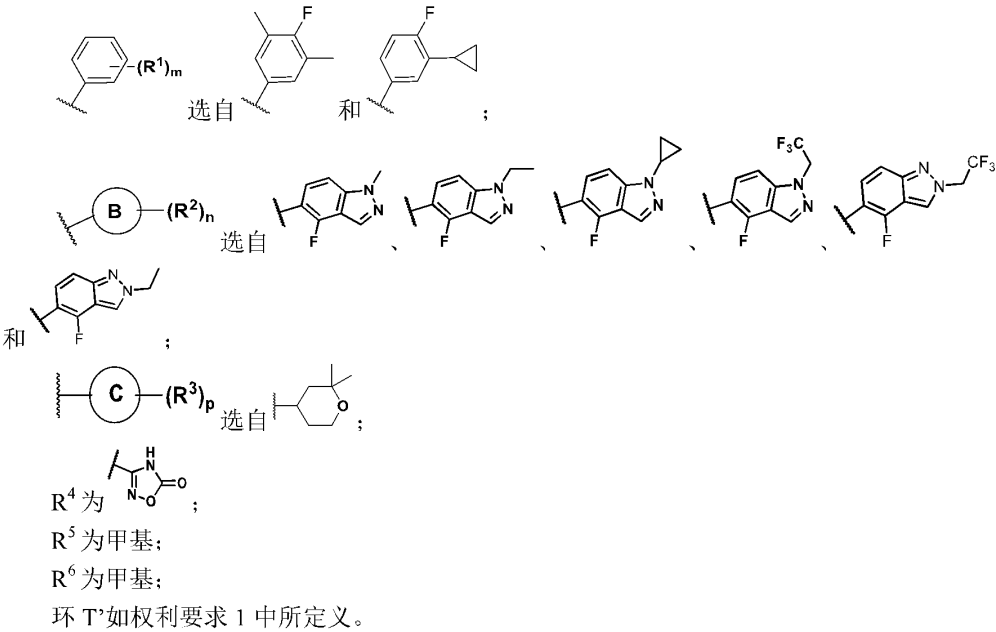
39、根据权利要求 38 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐, 其特征在于,



40、根据权利要求 37 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐, 其特征在于,

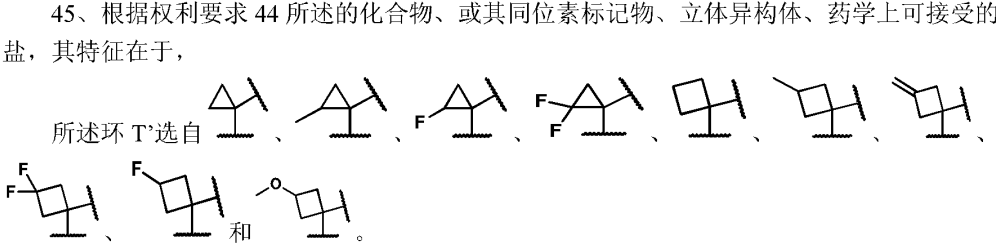
所述环 T' 选自氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、硫杂环丁基、硫杂环戊基和硫杂环己基, 所述氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、硫杂环丁基、硫杂环戊基和硫杂环己基未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^X 的取代基取代;

每个 R^X 独立选自羟基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、烷氧基、-C(O)H-、-C(O)-C₁₋₆ 烷基、-C(O)-C₁₋₆ 环烷基、-C(O)-C₁₋₆ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C(O)-卤代烷基、-C(O)-C₁₋₆ 烷氧基、-C(O)-C₁₋₆ 烷基氨基、-C(O)-氨烷基、-C(O)NH₂、磺酰基和卤素。

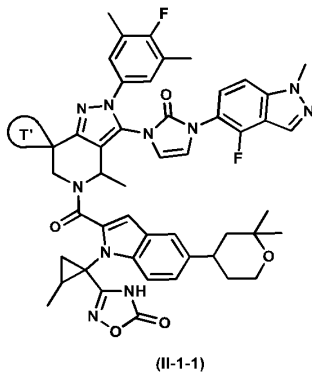


43、根据权利要求 42 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，
所述环 T' 为 C_{3-6} 环烷基，该环未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^X 的取代基取代；
每个 R^X 独立选自 C_{1-3} 烷基、乙烯基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基和卤素。

44、根据权利要求 43 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，
所述环 T' 为 C_{3-4} 环烷基，该环未被取代或被 1 或 2 个独立选自 R^X 的取代基取代；
 R^X 选自甲基、乙烯基、甲氧基和氟。



46、根据权利要求 1 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，
所述化合物具有以下结构：

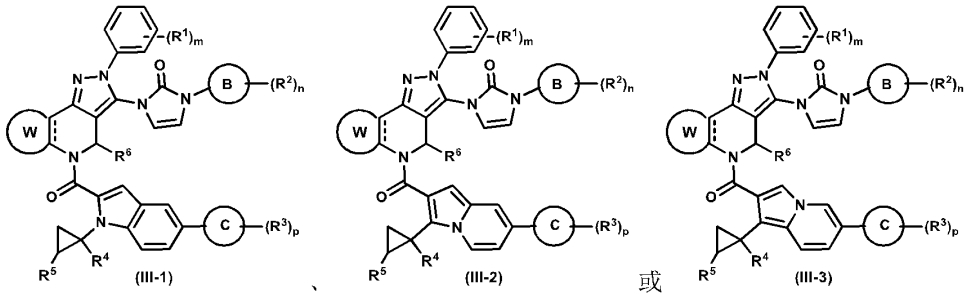


其中，
环 T' 如权利要求 1 中所定义。

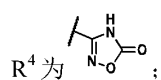
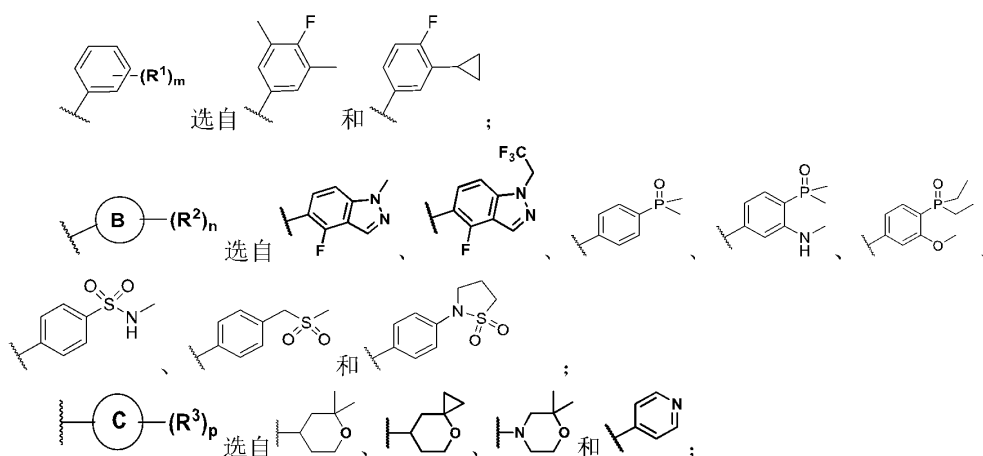
47、根据权利要求 46 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，
所述环 T' 为 C₃₋₆ 环烷基，优选 C₃₋₄ 环烷基；该环未被取代或被 1、2 或 3 个，优选 1 或 2 个独立选自 R^x 的取代基取代；
每个 R^x 独立选自 C₁₋₃ 烷基、乙烯基、-O-C₁₋₆ 烷基和卤素，优选甲基、乙烯基、甲氧基和氟。

48、根据权利要求 47 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，
所述环 T' 选自 和 和 。

49、根据权利要求 1 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，
所述化合物具有以下任一结构：



其中，



R^5 为氢或甲基;

R^6 为甲基;

“-----”为单键或双键;

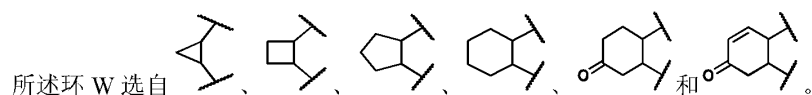
环 W 如权利要求 1 中所定义。

50、根据权利要求 49 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

所述环 W 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧代环己基、环己烯基和氧代环己烯基，所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧代环己基、环己烯基和氧代环己烯基未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^x 的取代基取代；

R^x 如权利要求 1 中所定义。

51、根据权利要求 50 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

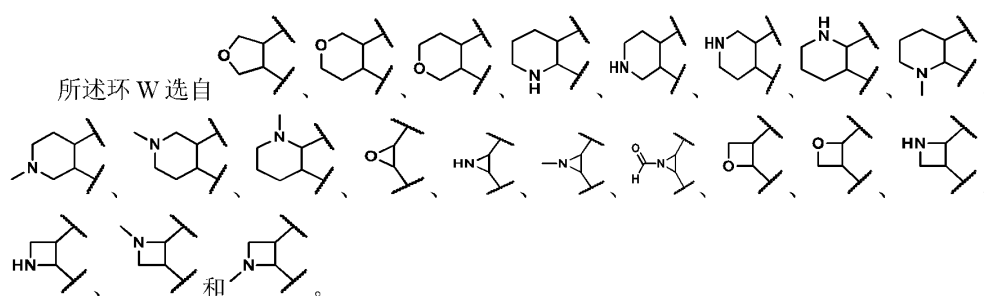


52、根据权利要求 49 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

所述环 W 选自氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基和氮杂环己基，所述氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环丙基、氮杂环丁基和氮杂环己基未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^x 的取代基取代；

R^x 如权利要求 1 中所定义。

53、根据权利要求 52 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

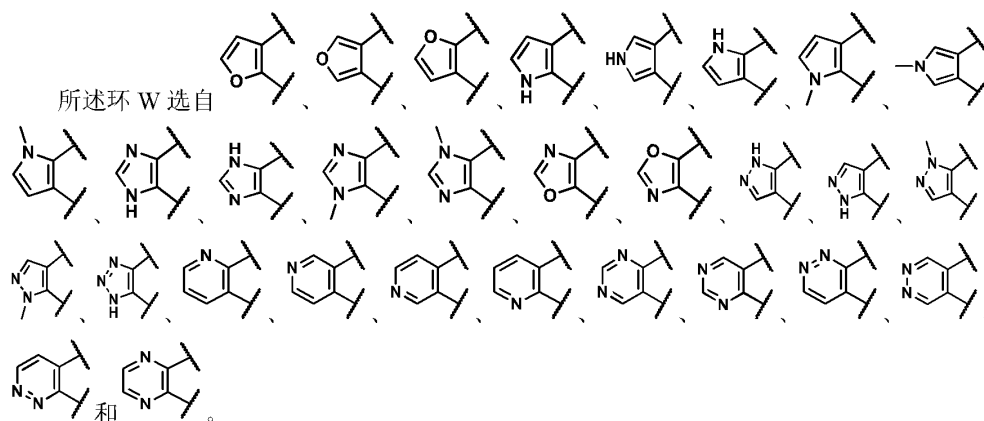


54、根据权利要求 49 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

所述环 W 选自呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三氮唑基、恶唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基和嘧啶基，所述呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三氮唑基、恶唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基和嘧啶基未被取代或被 1、2 或 3 个独立选自 R^X 的取代基取代；

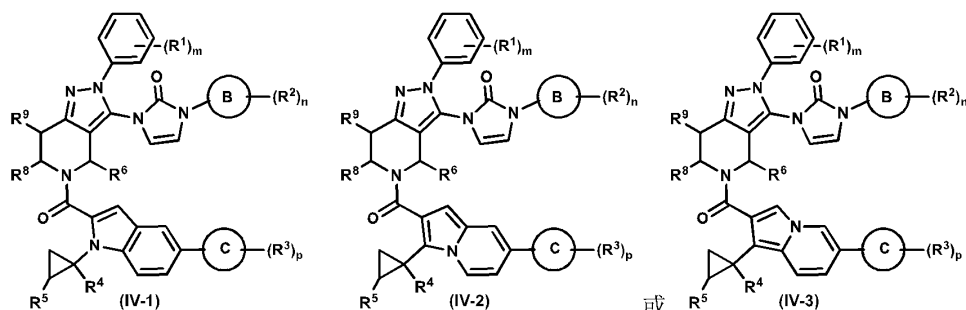
R^X 如权利要求 1 中所定义。

55、根据权利要求 54 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

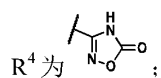
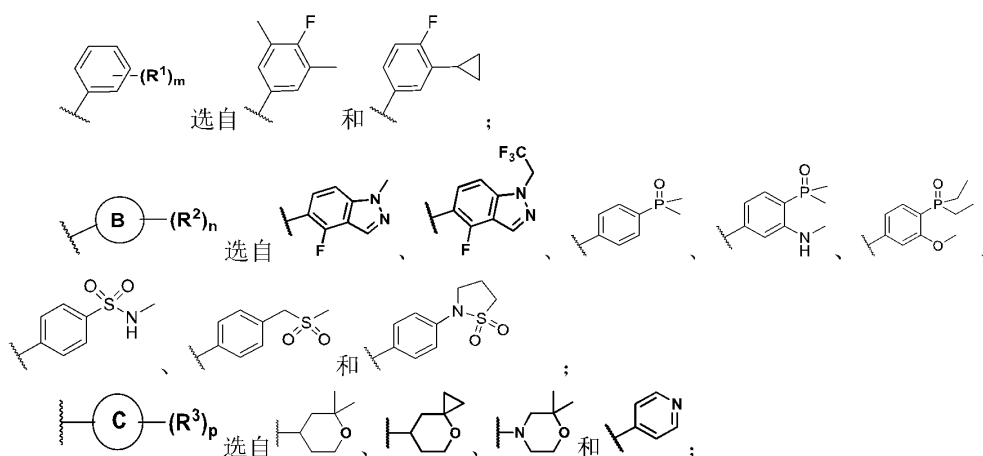


56、根据权利要求 1 所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，其特征在于，

所述化合物具有以下任一结构：



其中，



R^4 为 ;

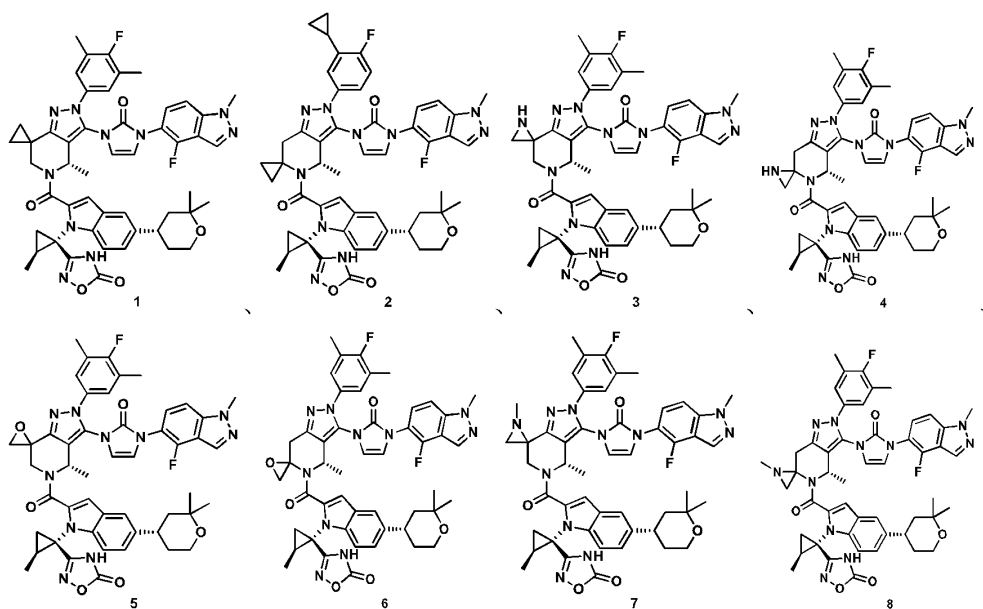
R^5 为氢或甲基;

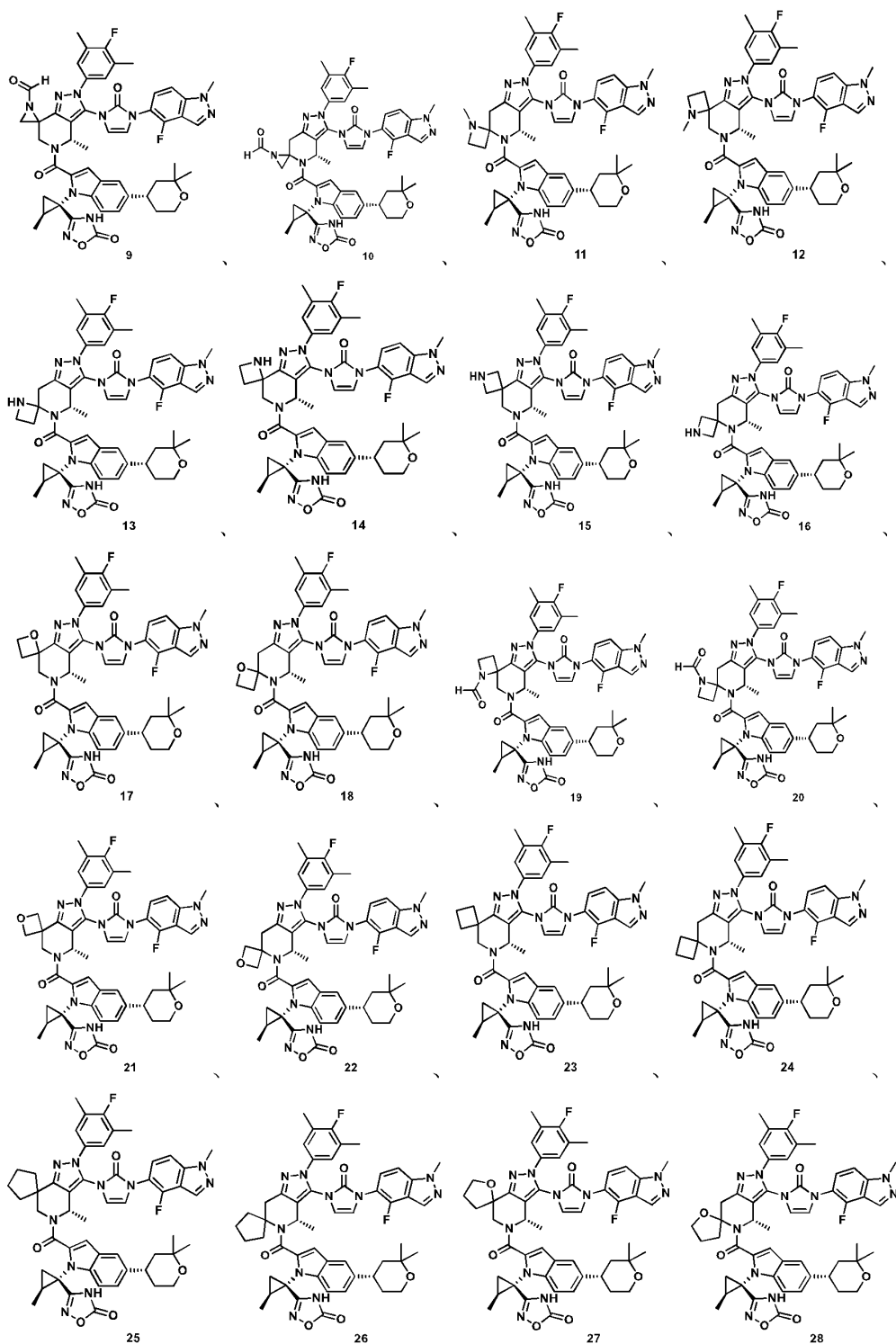
R^8 与 R^6 与它们共同连接的原子一起形成一个 C_{3-8} 环烷基或含 1、2 或 3 个杂原子的 4-8 元杂环基, 其中杂原子独立选自氧、硫、氮和磷, 该环未被取代或被 1、2 或 3 个 R^X 取代基取代; R^9 为氢;

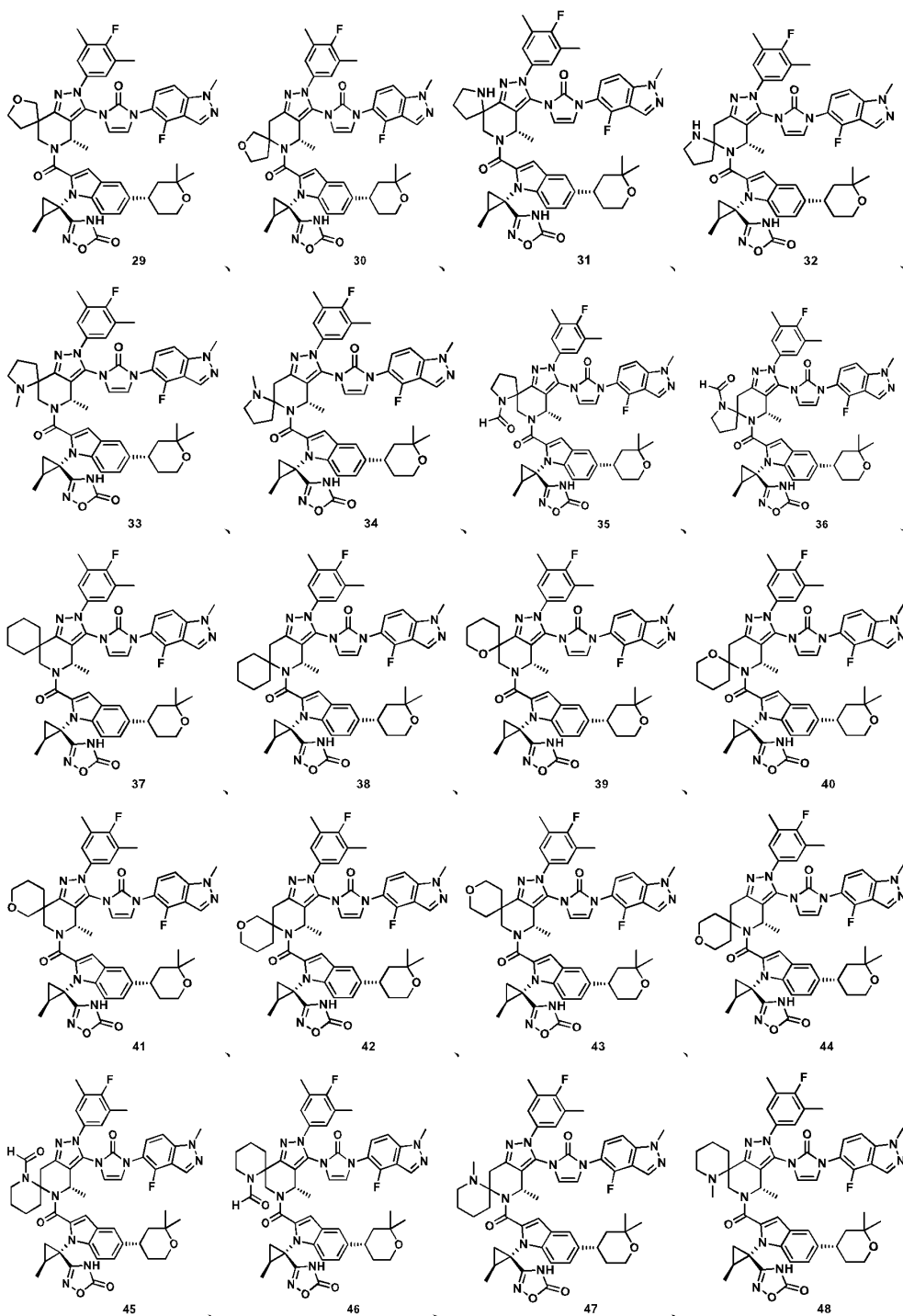
或 R^9 与 R^6 与它们共同连接的原子一起形成一个 C_{3-8} 环烷基或含 1、2 或 3 个杂原子的 4-8 元杂环基, 其中杂原子独立选自氧、硫、氮和磷, 该环未被取代或被 1、2 或 3 个 R^X 取代基取代; R^8 为氢;

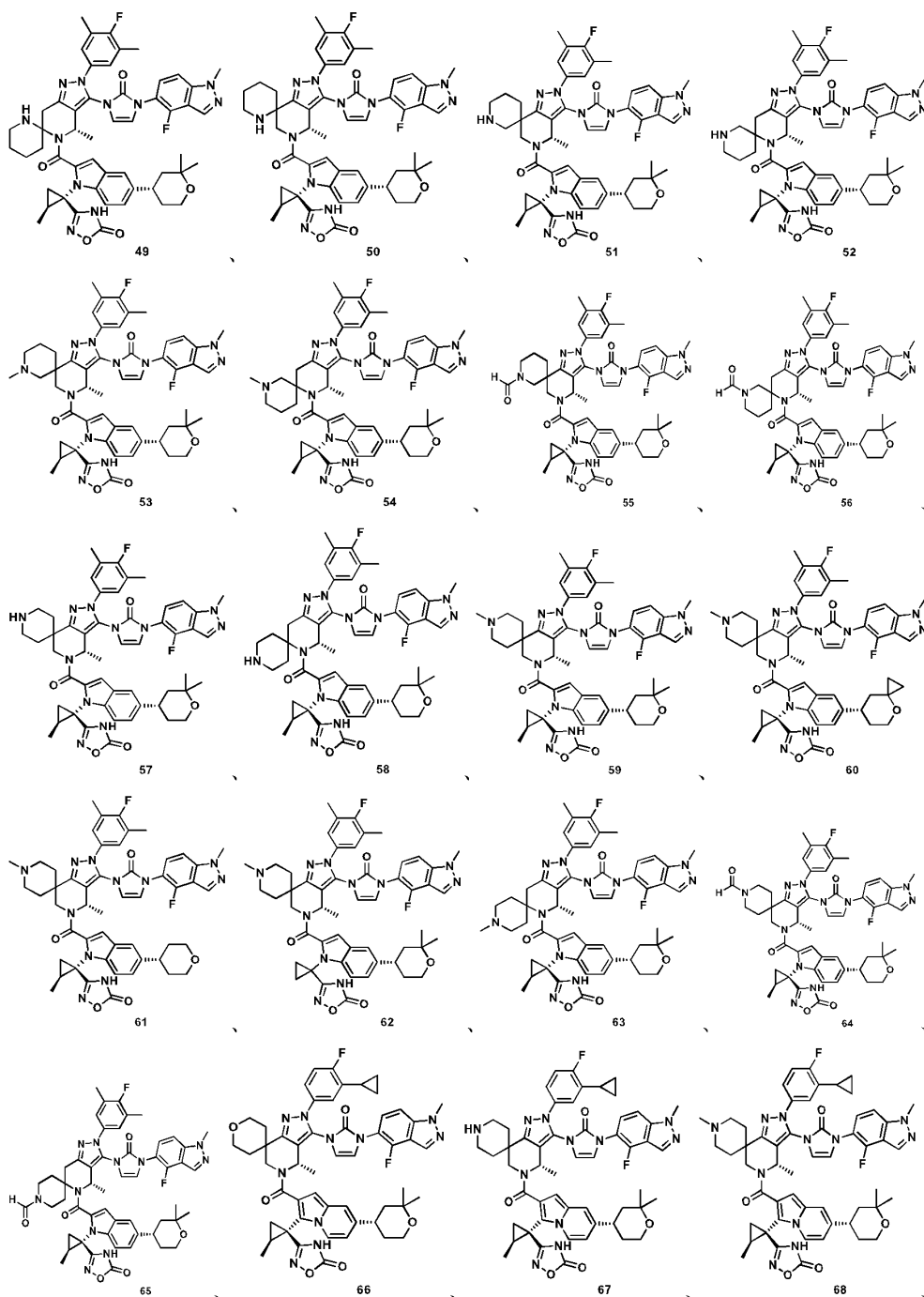
R^X 如权利要求 1 中所定义。

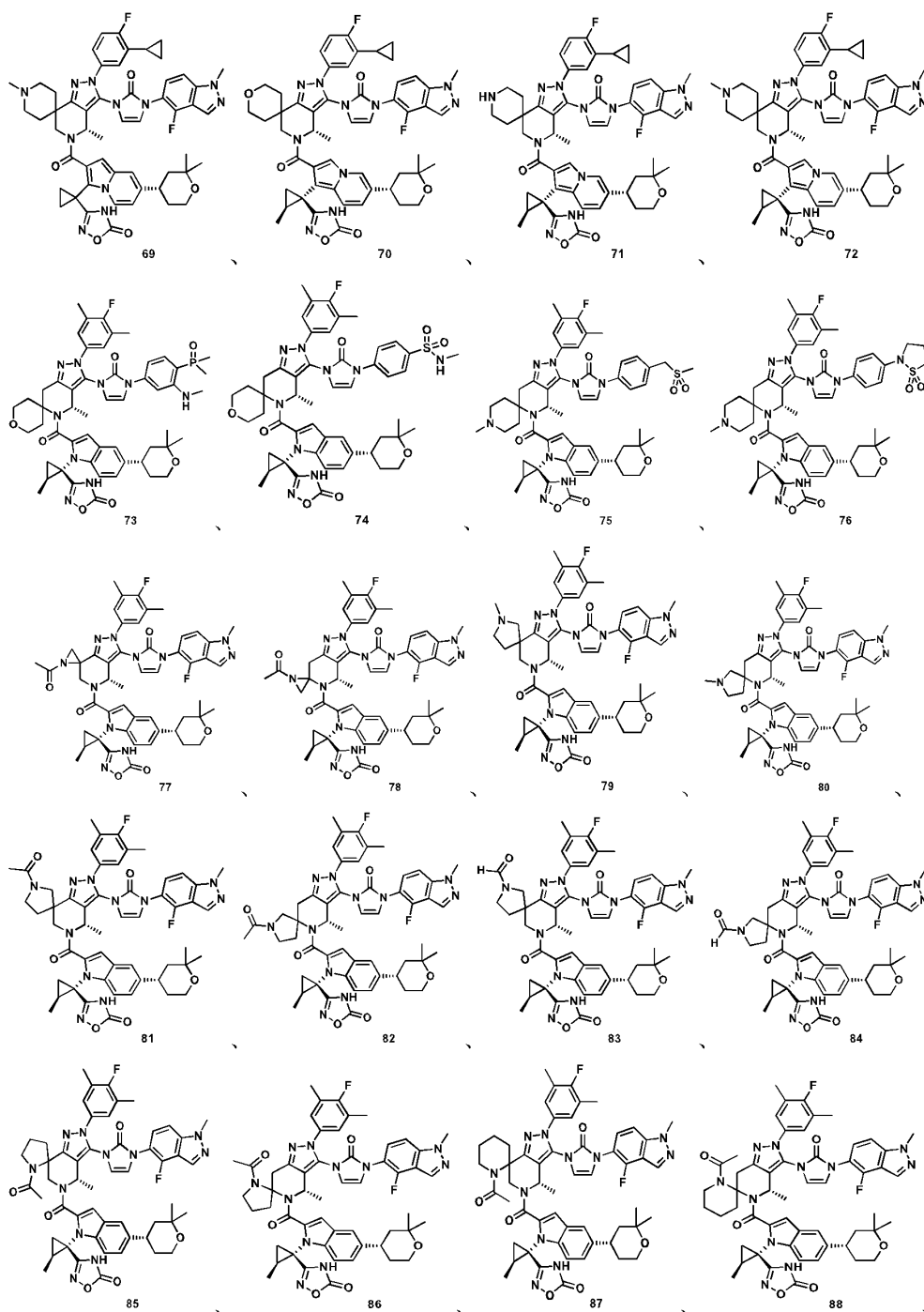
57、下列所示化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐:

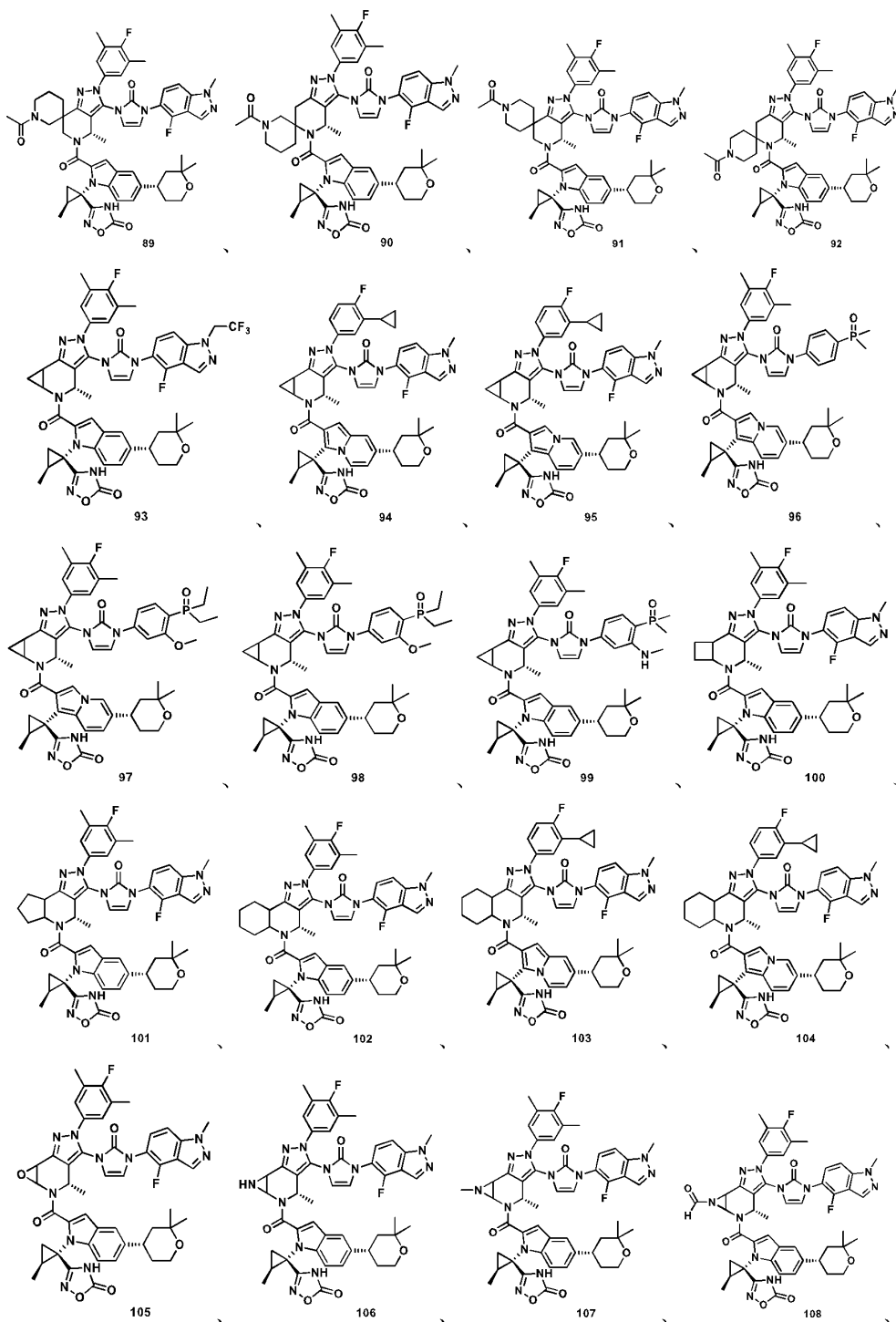


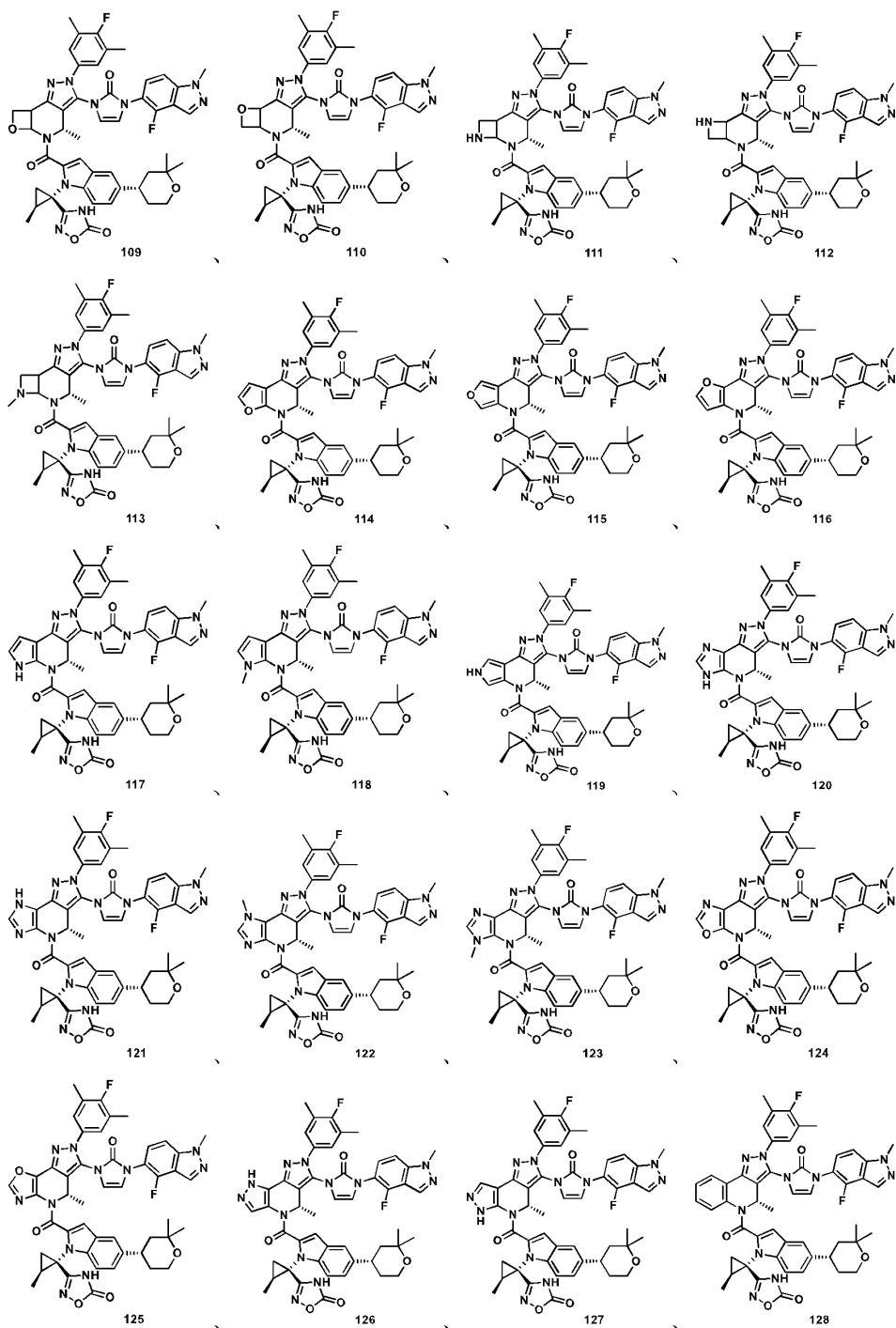


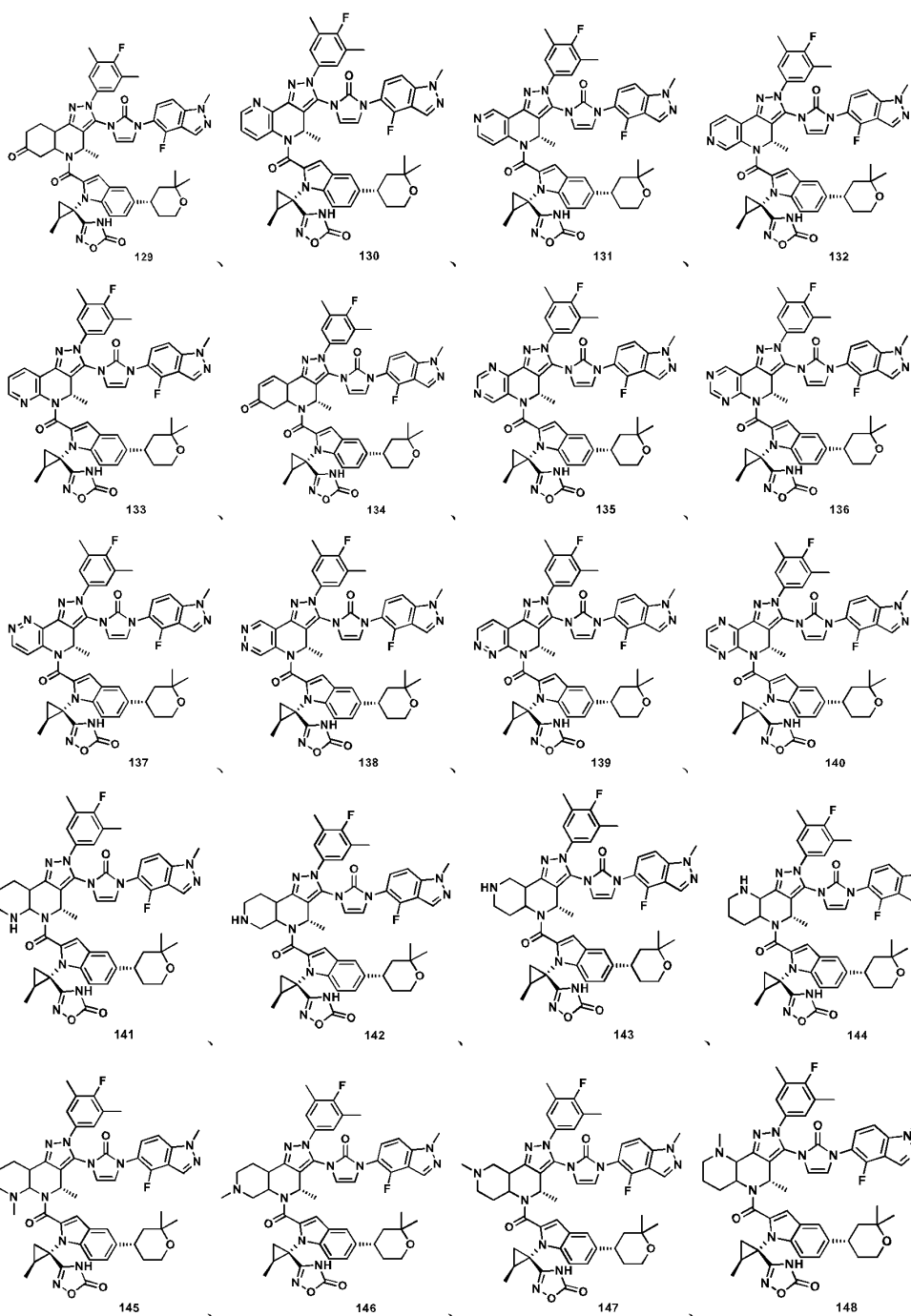


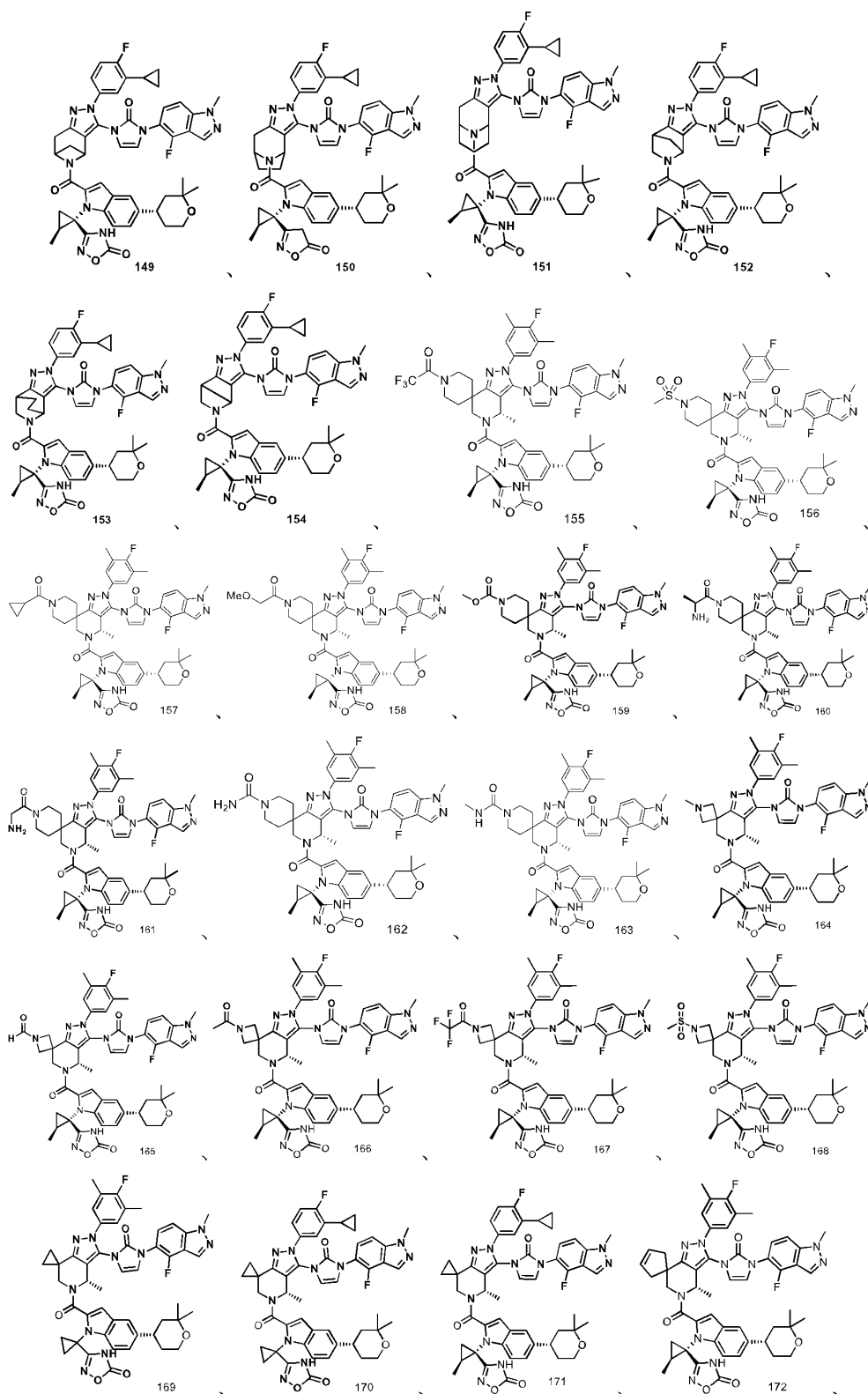


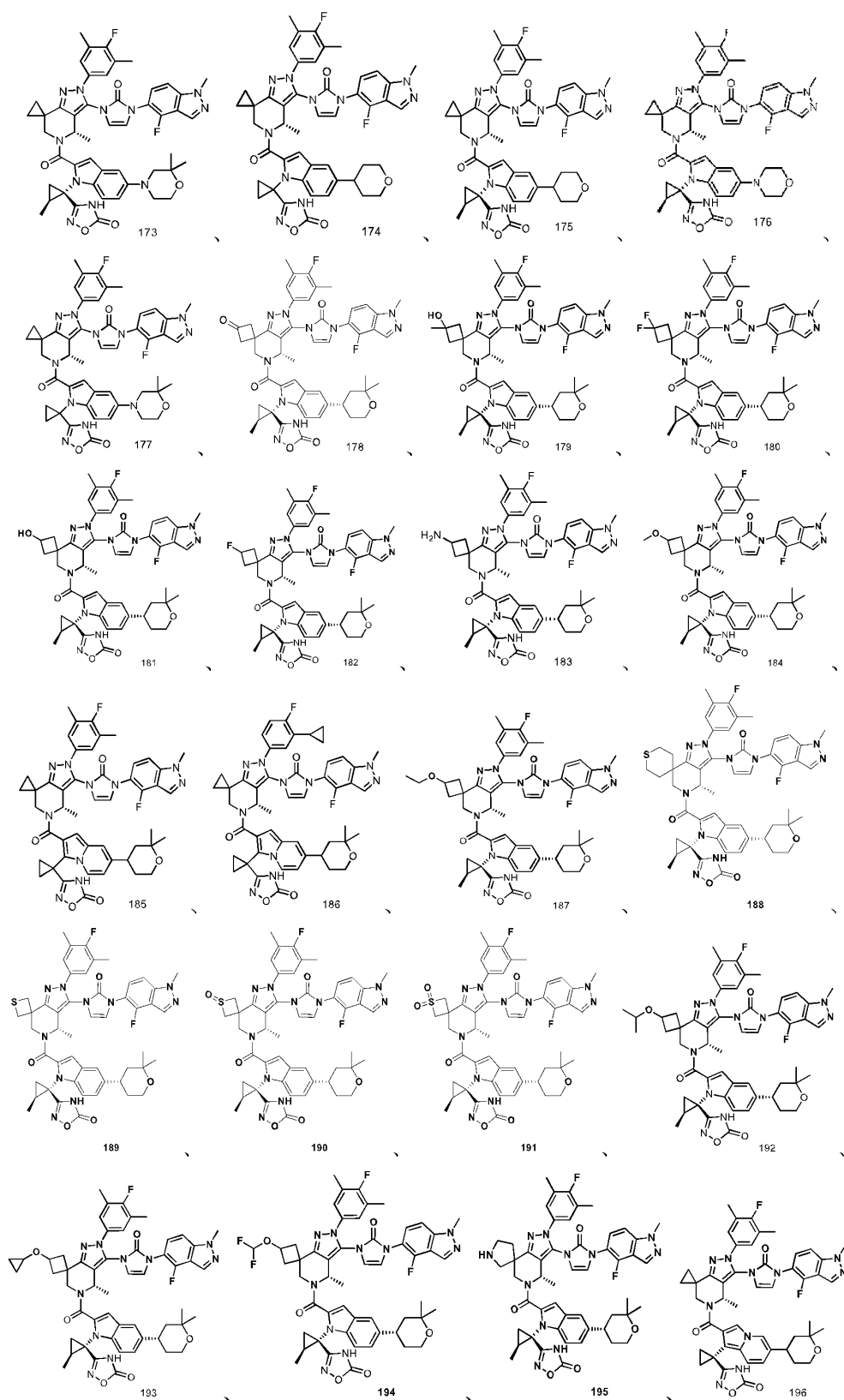


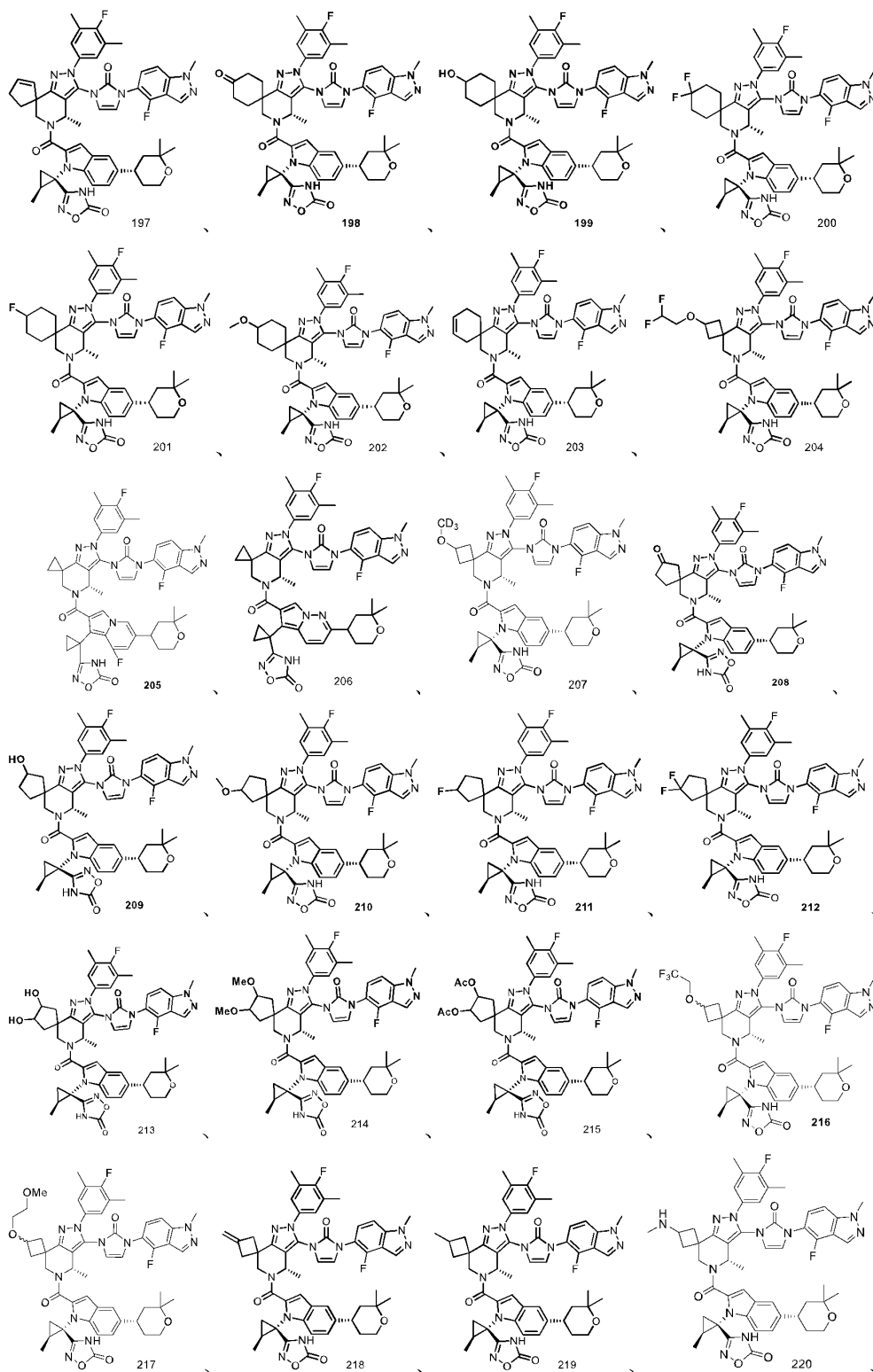


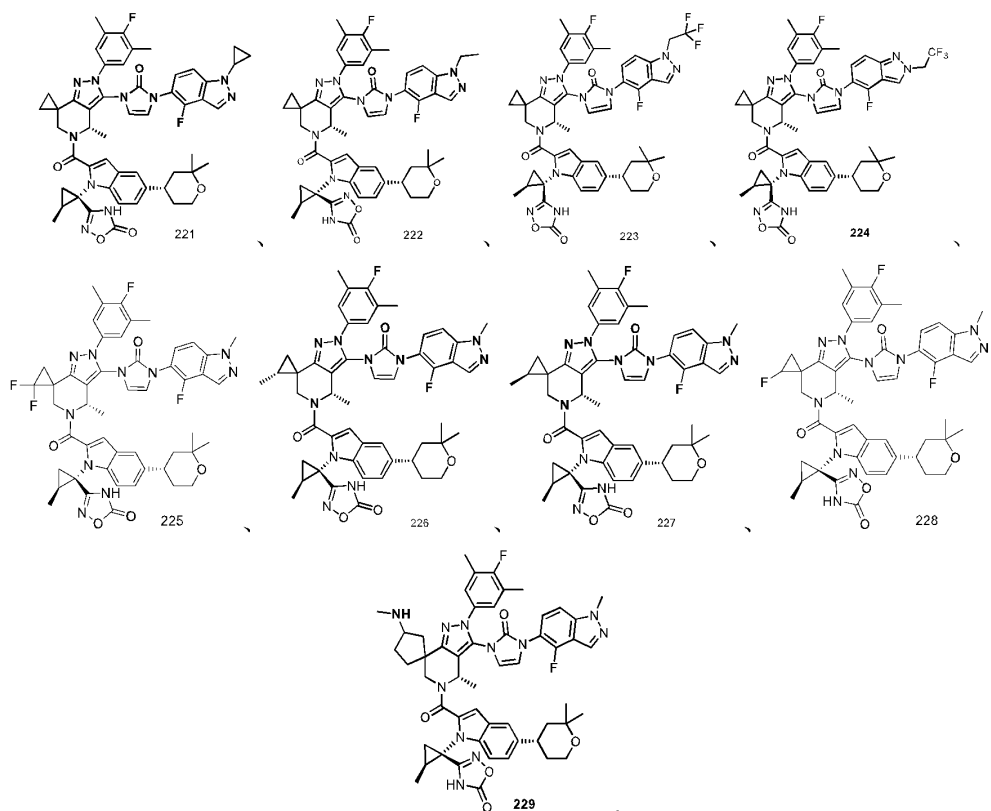












58、一种药物组合物，其包含权利要求 1-57 任一所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐，和至少一种药学上可接受的载体。

59、权利要求 1-57 任一所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐或权利要求 58 所述的药物组合物在制备用于治疗、改善或预防对 GLP-1R 的抑制有反应的疾病或病症的药物中的用途。

60、权利要求 1-57 任一所述的化合物、或其同位素标记物、立体异构体、药学上可接受的盐或权利要求 58 所述的药物组合物在制备用于治疗、改善或预防 GLP-1R 介导的疾病或病症或调节 GLP-1R 的药物中的用途。

61、根据权利要求 59 或 60 所述的用途，其特征在于，

所述疾病或病症包括糖尿病、糖尿病并发症、肥胖、糖耐量受损、超重、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、高血压、冠心病、充血性心力衰竭、心律失常、脑梗塞、中风、肝病、非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、痴呆症、帕金森氏症和糖尿病肾病。