取代的嘧啶或吡啶胺衍生物、其组合物及医药上的用途

技术领域

本发明涉及医药技术领域，特别涉及一种取代的嘧啶或吡啶胺衍生物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、前药、或药物组合物以及其在医药上的用途。

背景技术

腺苷（Adenosine）是一种遍布人体细胞的内源性核苷，由腺嘌呤和核糖组成，其广泛分布于细胞内和细胞外。腺苷参与体内多种生理生化功能，例如，腺苷能直接进入心肌，经磷酸化生成三磷酸腺苷酸（Adenosine triphosphate, ATP），参与心肌的能量代谢。在中枢神经系统（Central Nervous System, CNS）中，腺苷控制着神经递质的释放和突触后神经元的反应，起着调节运动、保护神经元、影响睡眠以及觉醒等重要生命过程的作用。在病理状态下，细胞外的腺苷浓度在肿瘤或者缺氧条件下会显著增加。腺苷可以通过促进肿瘤血管生成、增殖、发展以及肿瘤迁移在肿瘤免疫抑制中发挥着重要作用。

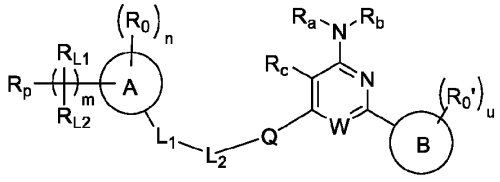
腺苷受体（Adenosine Receptor，AR）属于 G 蛋白偶联受体（Guanosine-binding Protein Coupled Receptor，GPCR）家族，其内源配体为腺苷。目前已知的腺苷受体由 A1，A2a，A2b 和 A3 四种亚型受体组成。其中腺苷与 A1 或 A3 受体结合可以抑制环磷酸腺苷(cAMP)的产生；而与 A2a 或 A2b 受体结合可以活化腺苷活化酶，进而上调 cAMP 的水平，发挥进一步的生理调控作用。

A1 和 A3 两种受体主要表达在中枢神经系统中，而 A2a 和 A2b 两种腺苷受体在中枢神经系统及外周系统都有表达。在肿瘤微环境内，A2a 和 A2b 两种腺苷受体广泛表达在免疫细胞中，具有很强的免疫抑制功能。细胞外腺苷浓度的增加是肿瘤细胞免疫逃逸的重要作用机制之一，其浓度水平是由 ATP 的水平以及 CD39 与 CD73 的表达水平共同决定的。细胞外腺苷浓度的增加与肿瘤微环境里细胞死亡或者缺氧释放大量的 ATP 相关，其浓度可以达到正常组织的 10-20 倍。腺苷与肿瘤微环境里的腺苷受体结合，可以抑制抗肿瘤反应，例如抑制 CD8+ T 细胞的功能，增强免疫抑制调节 T 细胞的功能，通过树突状细胞抑制抗原递呈细胞的功能等。最近的研究表明，与 A2a 受体结合还可以抑制自然杀伤细胞的肿瘤杀伤作用。进一步研究表明，A2a 腺苷受体拮抗剂能提高树突状抗原递呈细胞、T 细胞以及自然杀伤细胞的活力和杀伤能力，抑制调节性 T 细胞（T-regs）、骨髓来源的抑制性细胞(MDSCs)和肿瘤相关巨噬细胞（TAM）的功能，消除肿瘤免疫耐受，促进肿瘤免疫应答的发生，进而导致肿瘤生长受到抑制，并延长小鼠的生存期。此外，A2b 受体还被报道在鼠黑色素瘤和三阴乳腺癌模型中可以促进肿瘤的迁移，因此 A2b 受体拮抗剂也是有效的癌症治疗靶标。所以阻断腺苷信号通路活化减少或解除免疫抑制，增强免疫细胞-尤其是 T 细胞的抗肿瘤功能被认为是癌症治疗的有效手段之一。而 A2a/A2b 双重受体拮抗剂用来同时阻断这两种受体的活化，从机制上说，是在调控不同的免疫细胞群，综合阻断微环境内腺苷带来的免疫抑制作用，对肿瘤治疗有着深远的临床应用价值。

目前腺苷受体拮抗剂单独用药或者与其他化疗药物/免疫调控药物联合使用，是目前临床研究的热点。

发明内容

本发明的目的是提供一种活性更高的、选择性更好、毒性更低的取代的嘧啶或吡啶胺衍生物。本发明第一方面提供了一种式(I)所示的化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其溶剂化物、或其前药：



(I)

式中，环 A 为 5 至 10 元杂芳基、苯基或吡啶酮基；

环 B 为苯基或 5 至 10 元杂芳基；

Q 为 5 至 6 元杂芳基、苯基、C_{3-6}环烷基、4 至 8 元杂环烷基、6 至 12 元稠合杂环烷基、7 至 11 元苯基并杂环烷基、7 至 11 元杂芳基并杂环烷基、7 至 11 元螺环基或 7 至 11 元杂螺环基；其中所述的 5 至 6 元杂芳基、苯基、C_{3-6}环烷基、4 至 8 元杂环烷基、6 至 12 元稠合杂环烷基、7 至 11 元苯基并杂环烷基、7 至 11 元杂芳基并杂环烷基、7 至 11 元螺环基和 7 至 11 元杂螺环基为未取代的或被 1、2 或 3 个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代 C_{1-3}烷基、卤代 C_{1-3}烷氧基、$NR_{a0}R_{b0}$、-C(O)C_{1-3}烷基、-SO_2C_{1-3}烷基、-S(O)C_{1-3}烷基、-C(O)$NR_{a0}R_{b0}$、-C(O)OC_{1-3}烷基、-OC(O)C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3 至 6 元杂环烷基、苯基和 5 至 6 元杂芳基；

L_1、L_2 各自独立地为一个键、NR_1'、$CR_2'R_3$'、O、S 或 C(O)；且 L_1、L_2 不同时为 O 或 S；

R_1'、R_2'、R_3'各自独立地为氢、氘、氰基、羟基、卤素(优选为氟或氯)或 C_{1-6}烷基；或者 R_1'与 R_2'连接形成 3 至 8 元杂环烷基环；或者 R_2'与 R_3'连接形成 3 至 8 元杂环烷基环；其中所述的 3 至 8 元杂环烷基环为未取代的或被 1、2 或 3 个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代 C_{1-3}烷基、卤代 C_{1-3}烷氧基、$-SO_2C_{1-3}$烷基、$-S(O)C_{1-3}$烷基、$-C(O)NR_{a0}R_{b0}$、$-C(O)OC_{1-3}$烷基、$-OC(O)C_{1-3}$烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3 至 6 元杂环烷基、苯基和 5 至 6 元杂芳基；

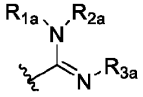
W 为 N 或 CR_W；

R_W为氰基、羟基、卤素(优选为氟或氯)、卤代 C_{1-8}烷基（优选为卤代 C_{1-6}烷基，更优选为卤代 C_{1-3}烷基）、卤代 C_{1-8}烷氧基（优选为卤代 C_{1-6}烷氧基，更优选为卤代 C_{1-3}烷氧基）或 C_{1-8}烷氧基(优选为 C_{1-6}烷氧基，更优选为 C_{1-3}烷氧基)；

R_c、R_a和 R_b定义如下：

（i）R_c为氟、氯、氰基、C_{1-3}烷氧基或卤代 C_{1-3}烷氧基；

R_a、R_b各自独立地为氢、氘、C_{1-8}烷基(优选为 C_{1-6}烷基，更优选为 C_{1-3}烷基)、C_{1-8}烷氧基(优选为 C_{1-6}烷氧基，更优选为 C_{1-3}烷氧基)、$-C(O)C_{1-8}$烷基(优选为$-C(O)C_{1-6}$烷基，更优选为$-C(O)C_{1-3}$烷基)、$-(CH_2)_tC_{3-8}$环烷基（优选为$-(CH_2)_tC_{3-6}$环烷基）、$-(CH_2)_t$-3 至 8 元杂环烷基或为式（a）结构



式(a) ；其中所述 C_{1-8}烷基、$-C(O)C_{1-8}$烷基和$-(CH_2)_t$-3 至 8 元杂环烷基为未取代的或被 1、2 或 3 个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代 C_{1-3}烷基、卤代 C_{1-3}烷氧基、$-SO_2C_{1-3}$烷基、$-S(O)C_{1-3}$烷基、$-C(O)NR_{a0}R_{b0}$、$-C(O)OC_{1-3}$烷基、$-OC(O)C_{1-3}$烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3 至 6 元杂环烷基、苯基和 5 至 6 元杂芳基；

或者 R_a、R_b与相连的氮原子共同形成 5 或 6 元饱和或部分不饱和单杂环；其中所述 5 或 6 元饱和或部分不饱和单杂环为未取代的或被 1、2 或 3 个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代 C_{1-3}烷基、卤代 C_{1-3}烷氧基、$-SO_2C_{1-3}$烷基、$-S(O)C_{1-3}$烷基、$-C(O)NR_{a0}R_{b0}$、$-C(O)OC_{1-3}$烷基、$-OC(O)C_{1-3}$烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3 至 6 元杂环烷基、苯基和 5 至 6 元杂芳基；

其中 R_{1a}为氢或 C_{1-3}烷基；R_{2a}、R_{3a}各自独立地为氢或 C_{1-3}烷基；或者 R_{2a}与 R_{3a}连接形成 5 至 8 元杂环烯基环或 5 至 6 元杂芳基环；所述 5 至 8 元杂环烯基环含有 2、3 或 4 个氮原子和 0、1 或 2 个氧原子；所述 5 至 6 元杂芳基环含有 2、3 或 4 个氮原子和 0 或 1 个氧原子；所述 5 至 8 元的杂环烯基环和 5 至 6 元杂芳基环为未取代的或被 1、2 或 3 个各自独立地选自下组的取代基取代：卤素、氰基、羟基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代 C_{1-3}烷基和卤代 C_{1-3}烷氧基；

（ii）R_c与 R_a连接形成稠合的 5 或 6 元饱和或部分不饱和单杂环、或稠合的 5 至 6 元杂芳基环；所述稠合的 5 或 6 元饱和或部分不饱和单杂环和 5 至 6 元杂芳基环为未取代的或被 1、2 或 3 个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代 C_{1-3}烷基、卤代 C_{1-3}烷氧基、$-SO_2C_{1-3}$烷基、$-S(O)C_{1-3}$烷基、$-C(O)NR_{a0}R_{b0}$、$-C(O)OC_{1-3}$烷基、$-OC(O)C_{1-3}$烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3 至 6 元杂环烷基、苯基和 5 至 6 元杂芳基；

R_b为氢、氘、C_{1-8}烷基(优选为 C_{1-6}烷基，更优选为 C_{1-3}烷基)、$-C(O)C_{1-8}$烷基(优选为$-C(O)C_{1-6}$烷基，更优选为$-C(O)C_{1-3}$烷基)、$-(CH_2)_tC_{3-8}$环烷基（优选为$-(CH_2)_tC_{3-6}$环烷基）、$-(CH_2)_t$-3 至 8 元杂环烷基或为式（a）结构；其中所述 C_{1-8}烷基、$-C(O)C_{1-8}$烷基和$-(CH_2)_t$-3 至 8 元杂环烷基为未取代的或被 1、2 或 3 个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代 C_{1-3}烷基、卤代 C_{1-3}烷氧基、$-SO_2C_{1-3}$烷基、$-S(O)C_{1-3}$烷基、$-C(O)NR_{a0}R_{b0}$、$-C(O)OC_{1-3}$烷基、$-OC(O)C_{1-3}$烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3 至 6 元杂环烷基、苯基和 5 至 6 元杂芳基；

t 为 0、1、2 或 3；

R_{L1}、R_{L2}各自独立地为氢、羟基、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或卤代 C_{1-3}烷基；或者 R_{L1}、R_{L2}与相连的碳原子共同形成 3 至 7 元饱和或部分不饱和单环或 3 至 7 元饱和或部分不饱和单杂环；其中所述 3 至 7 元饱和或部分不饱和单杂环和 3 至 7 元饱和或部分不饱和单环为未取代的或被 1、2 或 3 个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代 C_{1-3}烷基、卤代 C_{1-3}烷氧基、$-SO_2C_{1-3}$烷基、$-S(O)C_{1-3}$烷基、$-C(O)NR_{a0}R_{b0}$、$-C(O)OC_{1-3}$烷基、$-OC(O)C_{1-3}$烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3 至 6 元杂环烷基、苯基和 5 至 6 元杂芳基；

m 为 0、1、2 或 3；

R_p为氢、羟基、羧基、氰基、C_{1-8}烷基(优选为 C_{1-6}烷基，更优选为 C_{1-3}烷基)、卤代 C_{1-8}烷基（优选为卤代 C_{1-6}烷基，更优选为卤代 C_{1-3}烷基）、卤代 C_{1-8}烷氧基（优选为卤代 C_{1-6}烷氧基，更优选为卤代 C_{1-3}烷氧基）、C_{1-8}烷氧基(优选为 C_{1-6}烷氧基，更优选为 C_{1-3}烷氧基)、C_{3-8}环烷基（优选为 C_{3-6}环烷基）、$-SO_2C_{1-8}$烷基(优选为

$-SO_2C_{1-6}$烷基，更优选为$-SO_2C_{1-3}$烷基)、$-SO_2NR_{a0}R_{b0}$、$-(PO)(C_{1-3}烷基)_2$、$-NHSO_2C_{1-3}$烷基、$-C(O)NR_{a0}R_{b0}$、$-C(O)NR_{a1}R_{b1}$、3至6元杂环烷基、$-X-(CR_{p1}R_{p2})_q$-3至6元杂环烷基、8至10元杂环烷基、7至11元杂螺环基、5至6元杂芳基、8至10元杂芳基、$NR_{a1}R_{b1}$或$NR_a'R_b'$；其中所述C_{3-8}环烷基、3至6元杂环烷基、8至10元杂环烷基、7至11元杂螺环基、5至6元杂芳基、8至10元杂芳基为未取代的或被1、2或3个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷氧基、$NR_{a0}R_{b0}$、$-C(O)C_{1-3}$烷基、$-SO_2C_{1-3}$烷基、$-S(O)C_{1-3}$烷基、$-C(O)NR_{a0}R_{b0}$、$-C(O)OC_{1-3}$烷基、$-OC(O)C_{1-3}$烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基；

X为O或NR_{p3}；

R_{p1}、R_{p2}各自独立地为氢、羟基、卤素或C_{1-3}烷基；

R_{p3}为氢或C_{1-3}烷基；

q为0、1、2或3；

R_a'、R_b'与相连的氮原子共同形成4至8元饱和单杂环、8至10元饱和双杂环或7至11元杂螺环；所述4至8元饱和单杂环、8至10元饱和双杂环和7至11元杂螺环为未取代的或被1、2或3个各自独立地选自下组的取代基取代：卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷氧基、$-(CH_2)_{t1}-NR_{a0}R_{b0}$、$-(CH_2)_{t1}-SO_2C_{1-3}$烷基、$-(CH_2)_{t1}-S(O)C_{1-3}$烷基、$-(CH_2)_{t1}-C(O)NR_{a0}R_{b0}$、$-(CH_2)_{t1}-C(O)OC_{1-3}$烷基、$-(CH_2)_{t1}-OC(O)C_{1-3}$烷基、$-(CH_2)_{t1}-C_{3-6}$环烷基、$C_{3-6}$环烷基氧基和$-(CH_2)_{t1}$-3至6元杂环烷基；

t1独立选自0、1、2或3；

$(R_0)_n$为环A上的氢被n个R_0取代，n为0、1、2或3，每个R_0相同或不同，各自独立地为卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、羟基取代的C_{1-3}烷基、 C_{1-3}烷氧基取代的C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷氧基、$-SO_2C_{1-3}$烷基、$-SO_2NR_{a0}R_{b0}$、$-N(R_{a0})SO_2C_{1-3}$烷基、$-P(O)R_{a0}R_{b0}$、$-S(O)C_{1-3}$烷基、$-C(O)NR_{a0}R_{b0}$、$-C(O)OC_{1-3}$烷基、$-OC(O)C_{1-3}$烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基或3至6元杂环烷基；

$(R_0')_u$为环B上的氢被u个R_0'取代，u为0、1、2、3、4或5，每个R_0'相同或不同，各自独立地为氢、氰基、乙酰基、羟基、羧基、卤素(优选为氟或氯)、$NR_{a0}R_{b0}$、C_{1-8}烷基(优选为C_{1-6}烷基，更优选为C_{1-3}烷基)、C_{1-8}烷氧基(优选为C_{1-6}烷氧基，更优选为C_{1-3}烷氧基)、C_{3-8}环烷基（优选为C_{3-6}环烷基）、3至6元杂环烷基、5至6元杂芳基或C_{6-10}芳基；其中所述C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{3-8}环烷基、3至6元杂环烷基、5至6元杂芳基和C_{6-10}芳基为未取代的或被1、2或3个独立选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基；

R_{a0}、R_{b0}各自独立地为氢或C_{1-3}烷基；或者R_{a0}、R_{b0}与相连的氮原子共同形成4至6元饱和单杂环；所述4至6元饱和单杂环任选地被1、2或3个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷氧基、$-SO_2C_{1-3}$烷基、$-S(O)C_{1-3}$烷基、$-C(O)NR_{a0}R_{b0}$、$-C(O)OC_{1-3}$烷基、$-OC(O)C_{1-3}$烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基和3至6元杂环烷基；

R_{a1}、R_{b1}各自独立地为氢、C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、3至6元杂环烷基或$-(CR^aR^b)_s-R^c$；其中所述3至6元杂环烷基为未取代的或被1、2或3个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷氧基、$-SO_2C_{1-3}$烷基、$-S(O)C_{1-3}$烷基、$-C(O)NR_{a0}R_{b0}$、$-C(O)C_{1-3}$烷基、$-C(O)OC_{1-3}$烷基、$-OC(O)C_{1-3}$烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基；

R^a、R^b各自独立地为氢、羟基、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或卤代C_{1-3}烷基；或者R^a、R^b与相连的碳原子共同形成3至7元饱和或部分不饱和单环或3至7元饱和或部分不饱和单杂环；其中所述3至7元饱和或部分不饱和单杂环和3至7元饱和或部分不饱和单环为未取代的或被1、2或3个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷氧基、$-SO_2C_{1-3}$烷基、$-S(O)C_{1-3}$烷基、$-C(O)NR_{a0}R_{b0}$、$-C(O)OC_{1-3}$烷基、$-OC(O)C_{1-3}$烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基；

R^c为氢、羟基、羧基、C_{1-8}烷基(优选为C_{1-6}烷基，更优选为C_{1-3}烷基)、卤代C_{1-8}烷基（优选为卤代C_{1-6}烷基，更优选为卤代C_{1-3}烷基）、卤代C_{1-8}烷氧基（优选为卤代C_{1-6}烷氧基，更优选为卤代C_{1-3}烷氧基）、C_{1-8}烷氧基(优选为C_{1-6}烷氧基，更优选为C_{1-3}烷氧基)或C_{3-8}环烷基（优选为C_{3-6}环烷基）；以及

s为1、2或3。

更佳地，式(I)化合物中，环A为5至10元杂芳基、苯基或吡啶酮基；

环B为苯基或5至10元杂芳基；

Q为5至6元杂芳基、苯基、C_{3-6}环烷基、4至8元杂环烷基、6至12元稠合杂环烷基、7至11元苯基并杂环烷基、7至11元杂芳基并杂环烷基、7至11元螺环基或7至11元杂螺环基；其中所述的5至6元杂芳基、苯基、C_{3-6}环烷基、4至8元杂环烷基、6至12元稠合杂环烷基、7至11元苯基并杂环烷基、7至11元杂芳基并

杂环烷基、7至11元螺环基和7至11元杂螺环基为未取代的或被1、2或3个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷氧基、$NR_{a0}R_{b0}$、-C(O)C_{1-3}烷基、-SO_2C_{1-3}烷基、-S(O)C_{1-3}烷基、-C(O)$NR_{a0}R_{b0}$、-C(O)OC_{1-3}烷基、-OC(O)C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基；

L_1、L_2各自独立地为一个键、NR_1'、$CR_2'R_3'$、O、S或C(O)；且L_1、L_2不同时为O或S；

R_1'、R_2'、R_3'各自独立地为氢、氘、氰基、羟基、卤素(优选为氟或氯)或C_{1-6}烷基；或者R_1'与R_2'连接形成3至8元杂环烷基环；或者R_2'与R_3'连接形成3至8元杂环烷基环；其中所述的3至8元杂环烷基环为未取代的或被1、2或3个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷氧基、-SO_2C_{1-3}烷基、-S(O)C_{1-3}烷基、-C(O)$NR_{a0}R_{b0}$、-C(O)OC_{1-3}烷基、-OC(O)C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基；

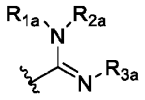
W为N或CR_W；

R_W为氰基、羟基、卤素(优选为氟或氯)、卤代C_{1-8}烷基（优选为卤代C_{1-6}烷基，更优选为卤代C_{1-3}烷基）、卤代C_{1-8}烷氧基（优选为卤代C_{1-6}烷氧基，更优选为卤代C_{1-3}烷氧基）或C_{1-8}烷氧基(优选为C_{1-6}烷氧基，更优选为C_{1-3}烷氧基)；

R_c、R_a和R_b定义如下：

（i）R_c为氟、氯、氰基、C_{1-3}烷氧基或卤代C_{1-3}烷氧基；

R_a、R_b各自独立地为氢、氘、C_{1-8}烷基(优选为C_{1-6}烷基，更优选为C_{1-3}烷基)、-C(O)C_{1-8}烷基(优选为-C(O)C_{1-6}烷基，更优选为-C(O)C_{1-3}烷基)、-$(CH_2)_tC_{3-8}$环烷基（优选为-$(CH_2)_tC_{3-6}$环烷基）、-$(CH_2)_t$-3至8元杂环烷基或为式（a）结构



式(a) ；其中所述C_{1-8}烷基、-C(O)C_{1-8}烷基和-$(CH_2)_t$-3至8元杂环烷基为未取代的或被1、2或3个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷氧基、-SO_2C_{1-3}烷基、-S(O)C_{1-3}烷基、-C(O)$NR_{a0}R_{b0}$、-C(O)OC_{1-3}烷基、-OC(O)C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基；

或者R_a、R_b与相连的氮原子共同形成5或6元饱和或部分不饱和单杂环；其中所述5或6元饱和或部分不饱和单杂环为未取代的或被1、2或3个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷氧基、-SO_2C_{1-3}烷基、-S(O)C_{1-3}烷基、-C(O)$NR_{a0}R_{b0}$、-C(O)OC_{1-3}烷基、-OC(O)C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基；

其中R_{1a}为氢或C_{1-3}烷基；R_{2a}、R_{3a}各自独立地为氢或C_{1-3}烷基；或者R_{2a}与R_{3a}连接形成5至8元杂环烯基环或5至6元杂芳基环；所述5至8元杂环烯基环含有2、3或4个氮原子和0、1或2个氧原子；所述5至6元杂芳基环含有2、3或4个氮原子和0或1个氧原子；所述5至8元的杂环烯基环和5至6元杂芳基环为未取代的或被1、2或3个各自独立地选自下组的取代基取代：卤素、氰基、羟基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代C_{1-3}烷基和卤代C_{1-3}烷氧基；

（ii）R_c与R_a连接形成稠合的5或6元饱和或部分不饱和单杂环、或稠合的5至6元杂芳基环；所述稠合的5或6元饱和或部分不饱和单杂环和5至6元杂芳基环为未取代的或被1、2或3个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷氧基、-SO_2C_{1-3}烷基、-S(O)C_{1-3}烷基、-C(O)$NR_{a0}R_{b0}$、-C(O)OC_{1-3}烷基、-OC(O)C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基；

R_b为氢、氘、C_{1-8}烷基(优选为C_{1-6}烷基，更优选为C_{1-3}烷基)、-C(O)C_{1-8}烷基(优选为-C(O)C_{1-6}烷基，更优选为-C(O)C_{1-3}烷基)、-$(CH_2)_tC_{3-8}$环烷基（优选为-$(CH_2)_tC_{3-6}$环烷基）、-$(CH_2)_t$-3至8元杂环烷基或为式（a）结构；其中所述C_{1-8}烷基、-C(O)C_{1-8}烷基和-$(CH_2)_t$-3至8元杂环烷基为未取代的或被1、2或3个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷氧基、-SO_2C_{1-3}烷基、-S(O)C_{1-3}烷基、-C(O)$NR_{a0}R_{b0}$、-C(O)OC_{1-3}烷基、-OC(O)C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基；

t为0、1、2或3；

R_{L1}、R_{L2}各自独立地为氢、羟基、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或卤代C_{1-3}烷基；或者R_{L1}、R_{L2}与相连的碳原子共同形成3至7元饱和或部分不饱和单环或3至7元饱和或部分不饱和单杂环；其中所述3至7元饱和或部分不饱和单杂环和3至7元饱和或部分不饱和单环为未取代的或被1、2或3个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷氧

基、-SO_2C_{1-3}烷基、-S(O)C_{1-3}烷基、-C(O)$NR_{a0}R_{b0}$、-C(O)OC_{1-3}烷基、-OC(O)C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基；

m为0、1、2或3；

R_p为氢、羟基、羧基、C_{1-8}烷基(优选为C_{1-6}烷基，更优选为C_{1-3}烷基)、卤代C_{1-8}烷基（优选为卤代C_{1-6}烷基，更优选为卤代C_{1-3}烷基）、卤代C_{1-8}烷氧基（优选为卤代C_{1-6}烷氧基，更优选为卤代C_{1-3}烷氧基）、C_{1-8}烷氧基(优选为C_{1-6}烷氧基，更优选为C_{1-3}烷氧基)、C_{3-8}环烷基（优选为C_{3-6}环烷基）、-SO_2C_{1-8}烷基(优选为-SO_2C_{1-6}烷基，更优选为-SO_2C_{1-3}烷基)、-$SO_2NR_{a0}R_{b0}$、-C(O)$NR_{a0}R_{b0}$、-C(O)$NR_{a1}R_{b1}$、3至6元杂环烷基、-X-$(CR_{p1}R_{p2})_q$-3至6元杂环烷基、8至10元杂环烷基、7至11元杂螺环基、5至6元杂芳基、8至10元杂芳基、$NR_{a1}R_{b1}$或$NR_a'R_b'$；其中所述C_{3-8}环烷基、3至6元杂环烷基、8至10元杂环烷基、7至11元杂螺环基、5至6元杂芳基、8至10元杂芳基为未取代的或被1、2或3个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷氧基、$NR_{a0}R_{b0}$、-C(O)C_{1-3}烷基、-SO_2C_{1-3}烷基、-S(O)C_{1-3}烷基、-C(O)$NR_{a0}R_{b0}$、-C(O)OC_{1-3}烷基、-OC(O)C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基；

X为O或NR_{p3}；

R_{p1}、R_{p2}各自独立地为氢、羟基、卤素或C_{1-3}烷基；

R_{p3}为氢或C_{1-3}烷基；

q为0、1、2或3；

R_a'、R_b'与相连的氮原子共同形成4至8元饱和单杂环、8至10元饱和双杂环或7至11元杂螺环；所述4至8元饱和单杂环、8至10元饱和双杂环和7至11元杂螺环为未取代的或被1、2或3个各自独立地选自下组的取代基取代：卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷氧基、-$(CH_2)_{t1}$-$NR_{a0}R_{b0}$、-$(CH_2)_{t1}$-SO_2C_{1-3}烷基、-$(CH_2)_{t1}$-S(O)C_{1-3}烷基、-$(CH_2)_{t1}$-C(O)$NR_{a0}R_{b0}$、-$(CH_2)_{t1}$-C(O)OC_{1-3}烷基、-$(CH_2)_{t1}$-OC(O)C_{1-3}烷基、-$(CH_2)_{t1}$-C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基和-$(CH_2)_{t1}$-3至6元杂环烷基；

t1独立选自0、1、2或3；

$(R_0)_n$为环A上的氢被n个R_0取代，n为0、1、2或3，每个R_0相同或不同，各自独立地为卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷氧基、-SO_2C_{1-3}烷基、-$SO_2NR_{a0}R_{b0}$、-$N(R_{a0})SO_2C_{1-3}$烷基、-P(O)$R_{a0}R_{b0}$、-S(O)C_{1-3}烷基、-C(O)$NR_{a0}R_{b0}$、-C(O)OC_{1-3}烷基、-OC(O)C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基或3至6元杂环烷基；

$(R_0')_u$为环B上的氢被u个R_0'取代，u为0、1、2、3、4或5，每个R_0'相同或不同，各自独立地为氢、氰基、乙酰基、羟基、羧基、卤素(优选为氟或氯)、$NR_{a0}R_{b0}$、C_{1-8}烷基(优选为C_{1-6}烷基，更优选为C_{1-3}烷基)、C_{1-8}烷氧基(优选为C_{1-6}烷氧基，更优选为C_{1-3}烷氧基)、C_{3-8}环烷基（优选为C_{3-6}环烷基）、3至6元杂环烷基、5至6元杂芳基或C_{6-10}芳基；其中所述C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{3-8}环烷基、3至6元杂环烷基、5至6元杂芳基和C_{6-10}芳基为未取代的或被1、2或3个独立选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基；

R_{a0}、R_{b0}各自独立地为氢或C_{1-3}烷基；或者R_{a0}、R_{b0}与相连的氮原子共同形成4至6元饱和单杂环；所述4至6元饱和单杂环任选地被1、2或3个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷氧基、-SO_2C_{1-3}烷基、-S(O)C_{1-3}烷基、-C(O)$NR_{a0}R_{b0}$、-C(O)OC_{1-3}烷基、-OC(O)C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基和3至6元杂环烷基；

R_{a1}、R_{b1}各自独立地为氢、C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、3至6元杂环烷基或-$(CR^aR^b)_s$-R^c；其中所述3至6元杂环烷基为未取代的或被1、2或3个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷氧基、-SO_2C_{1-3}烷基、-S(O)C_{1-3}烷基、-C(O)$NR_{a0}R_{b0}$、-C(O)C_{1-3}烷基、-C(O)OC_{1-3}烷基、-OC(O)C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基；

R^a、R^b各自独立地为氢、羟基、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或卤代C_{1-3}烷基；或者R^a、R^b与相连的碳原子共同形成3至7元饱和或部分不饱和单环或3至7元饱和或部分不饱和单杂环；其中所述3至7元饱和或部分不饱和单杂环和3至7元饱和或部分不饱和单环为未取代的或被1、2或3个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷氧基、-SO_2C_{1-3}烷基、-S(O)C_{1-3}烷基、-C(O)$NR_{a0}R_{b0}$、-C(O)OC_{1-3}烷基、-OC(O)C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基；

R^c为氢、羟基、羧基、C_{1-8}烷基(优选为C_{1-6}烷基，更优选为C_{1-3}烷基)、卤代C_{1-8}烷基（优选为卤代C_{1-6}烷基，更优选为卤代C_{1-3}烷基）、卤代C_{1-8}烷氧基（优选为卤代C_{1-6}烷氧基，更优选为卤代C_{1-3}烷氧基）、C_{1-8}烷氧基(优选为C_{1-6}烷氧基，更优选为C_{1-3}烷氧基)或C_{3-8}环烷基（优选为C_{3-6}环烷基）；以及

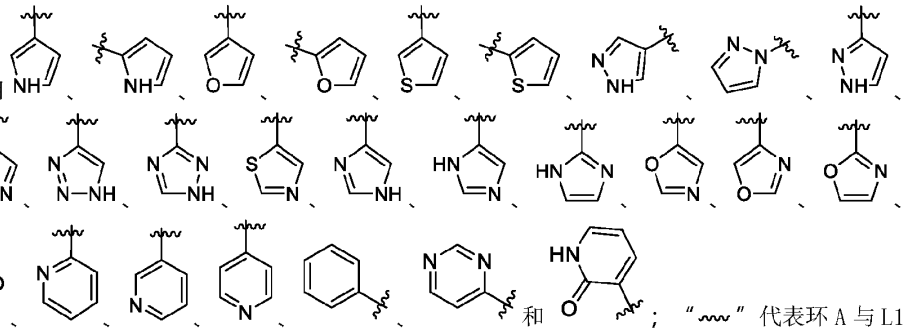
s 为 1、2 或 3。

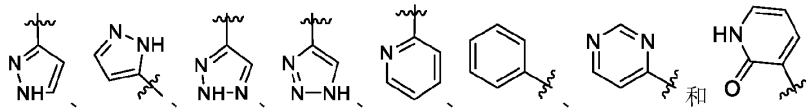
更佳地，环 A 为 5 至 6 元杂芳基、8 至 10 元杂芳基、苯基或吡啶酮基。

更佳地，环 A 为 5 至 6 元杂芳基、苯基或吡啶酮基。

更佳地，环 A 选自噻吩基、呋喃基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基、四唑基、异噁唑基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-恶二唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、四嗪基、苯基和吡啶酮基。

更佳地，环 A 为苯基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基或吡啶酮基。

更佳地，环 A 选自  ；“〰”代表环 A 与 L1 连接。

更佳地，环 A 选自  ；“〰”代表环 A 与 L1 连接。

更佳地，环 B 为苯基、5 至 6 元杂芳基或 8 至 10 元杂芳基。

更佳地，环 B 为苯基。

更佳地，L_1、L_2 分别为一个键和 $CR_2'R_3'$。

更佳地，L_1 为一个键；L_2 为 $CR_2'R_3'$。

更佳地，L_1、L_2 分别为一个键和 CH_2。

更佳地，L_1 为一个键；L_2 为 CH_2。

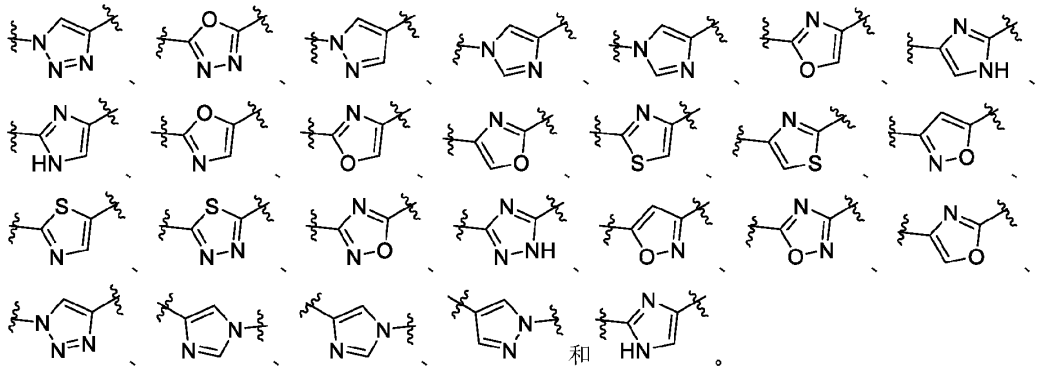
更佳地，W 为 N。

更佳地，R_c 为氟、氯或 C_{1-3} 烷氧基。更佳地，R_c 为氟、氯、氰基、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基。

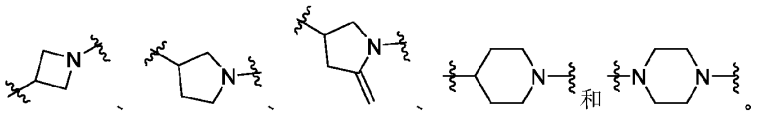
更佳地，R_c 为氟、氯或甲氧基。

更佳地，R_c 为氟或氯。更佳地，Q 为 5 至 6 元杂芳基、苯基、C_{3-6} 环烷基、4 至 6 元杂环烷基、8 至 10 元稠合杂环烷基、8 至 10 元苯基并杂环烷基、8 至 10 元杂芳基并杂环烷基、7 至 11 元螺环基或 7 至 11 元杂螺环基。

更佳地，Q 中所述 5 至 6 元杂芳基选自下列结构：

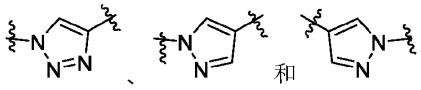


更佳地，Q 中所述 3 至 6 元杂环烷基选自下列结构：



更佳地，Q 为 5 至 6 元杂芳基。

更佳地，Q 为吡唑基、1,2,3-三唑基。

更佳地，Q 为选自下列结构：  。

更佳地，R_a、R_b 各自独立地为氢、氘、C_{1-3} 烷基、-C(O)C_{1-3} 烷基、-$(CH_2)_tC_{3-6}$ 环烷基、-$(CH_2)_t$-4 至 6 元杂环烷基或为式（a）结构；或者 R_a、R_b 与相连的氮原子共同形成 5 或 6 元饱和单杂环；其中所述 C_{1-3} 烷基、-C(O)C_{1-3} 烷基、-$(CH_2)_t$-4 至 6 元杂环烷基和 5 或 6 元饱和单杂环为未取代的或被 1、2 或 3 个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、-SO_2C_{1-3} 烷基、-S(O)C_{1-3} 烷基、-C(O)$NR_{a0}R_{b0}$、-C(O)OC_{1-3} 烷基、-OC(O)C_{1-3} 烷基、C_{3-6} 环烷基、C_{3-6} 环烷基氧基和 4 至 6 元杂环烷基；所述 4 至 6 元杂环烷基选自：氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡咯基、噁唑烷基、二氧戊环基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、二氧六环基、硫代吗啉基、硫代吗啉-1,1-二氧化物和四氢吡喃基；所述 C_{3-6} 环烷基选自：环丙基、环丁基、环戊基和环己基；所述 5 或 6 元饱和单杂环选自：四氢呋喃环、四氢噻吩环、四氢吡咯环、哌啶环、噁唑烷、哌嗪环、二氧戊环、二氧六环、吗啉环、硫代吗啉环和四氢吡喃环。

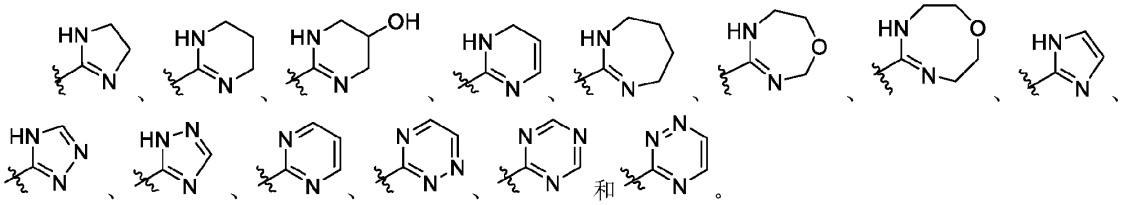
更佳地，R_a、R_b 为氢或氘。

更佳地，R_a 为氢；R_b 为氢。

更佳地，R_a 为氢；R_b 为式（a）结构。

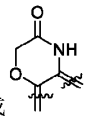
更佳地，R_{2a} 与 R_{3a} 连接形成 5 至 8 元杂环烯基环或 5 至 6 元杂芳基环；其中 5 至 8 元杂环烯基环选自：：4,5-二氢-1H-咪唑环、1,4,5,6-四氢嘧啶环、3,4,7,8-四氢-2H-1,4,6-恶二唑嗪环、1,6-二氢嘧啶环、4,5,6,7-四氢-1H-1,3-二氮杂卓环和 2,5,6,7-四氢-1,3,5-恶二氮杂卓环；5 至 6 元杂芳基环选自：1H-咪唑环、4H-1,2,4-三唑环、1H-1,2,4-三唑环、嘧啶环、1,2,4-三嗪环、1,3,5-三嗪环和 1,2,4-三嗪环。

更佳地，式（a）结构选自：



更佳地，R_c 与 R_a 连接形成稠合的 5 或 6 元饱和单杂环、或稠合的 5 至 6 元杂芳基环；所述稠合的 5 或 6 元饱和单杂环和 5 至 6 元杂芳基环为未取代的或被 1、2 或 3 个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、-SO_2C_{1-3} 烷基、-S(O)C_{1-3} 烷基、-C(O)$NR_{a0}R_{b0}$、-C(O)OC_{1-3} 烷基、-OC(O)C_{1-3} 烷基、C_{3-6} 环烷基、C_{3-6} 环烷基氧基、4 至 6 元杂环烷基、苯基和 5 至 6 元杂芳基；所述稠合的 5 或 6 元饱和单杂环选自：四氢吡咯环、哌啶环、噁唑烷、哌嗪环、吗啉环、吗啉-3-酮环、哌嗪-2-酮环和哌啶-2-酮环；所述稠合的 5 至 6 元杂芳基环选自：噻吩环、呋喃环、噻唑环、咪唑环、噁唑环、吡咯环、吡唑环、三唑环、1,2,3-三唑环、1,2,4-三唑环、1,2,5-三唑环、1,3,4-三唑环、四唑环、异噁唑环、噁二唑环、1,2,3-噁二唑环、1,2,4-噁二唑环、1,2,5-噁二唑环、1,3,4-恶二唑环、噻二唑环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环和吡嗪环。

更佳地，R_b 为氢；R_c 与 R_a 连接形成稠合的 5 或 6 元饱和单杂环。

更佳地，R_b 为氢；R_c 与 R_a 连接形成  。

更佳地，$(R_0)_n$ 为环 A 上的氢被 n 个 R_0 取代，n 为 0 或 1，R_0 为卤素(优选为氟或氯)、羟基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、羟基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷基（优选为甲氧基取代的 C_{1-3} 烷基）、C_{3-6} 环烷基(优选为环丙基)。

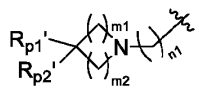
更佳地，$(R_0)_n$为环 A 上的氢被 n 个 R_0 取代，n 为 0 或 1，R_0 为卤素(优选为氟或氯)、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、羟基取代的 C_{1-3}烷基、 C_{1-3}烷氧基取代的 C_{1-3}烷基（优选为甲氧基取代的 C_{1-3}烷基）、C_{3-6}环烷基(优选为环丙基)。

更佳地，R_{L1}、R_{L2}各自独立地为氢、羟基、卤素（优选氟、氯，更优选氟）、C_{1-3}烷基（优选甲基、乙基）、C_{1-3}烷氧基（优选甲氧基）或卤代 C_{1-3}烷基（优选三氟甲基）。

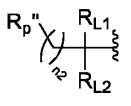
更佳地，m 为 0、1 或 2。

更佳地，R_p为氢、羟基、羧基、氰基、C_{1-6}烷基(优选为 C_{1-3}烷基，更优选甲基、乙基)、卤代 C_{1-6}烷基（优选为卤代 C_{1-3}烷基，更优选三氟甲基、二氟甲基）、C_{1-6}烷氧基(优选为 C_{1-3}烷氧基，更优选甲氧基)、C_{3-6}环烷基（优选为环丙基、环丁基、环戊基）、$-SO_2C_{1-6}$烷基(优选为$-SO_2C_{1-3}$烷基，更优选为$-SO_2CH_3$)、$-(PO)(C_{1-3}烷基)_2$(优选为$-(PO)(CH_3)_2$)、$-NHSO_2C_{1-3}$烷基(优选为$-NHSO_2CH_3$)、$-C(O)NR_{a0}R_{b0}$(优选为$-C(O)NH_2$)、3 至 6 元杂环烷基（优选为 4 至 6 元杂环烷基，更优选为氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环丁烷-2-酮基）或 $NR_{a1}R_{b1}$(优选为$-NH_2$)；其中所述 C_{3-6}环烷基（优选为环丙基、环丁基、环戊基）、3 至 6 元杂环烷基（优选为 4 至 6 元杂环烷基，更优选为氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环丁烷-2-酮基）为未取代的或被 1 或 2 个各自独立地选自下组的取代基取代：卤素（优选氟、氯，更优选氟）、羟基和 C_{1-3}烷基（优选甲基）。

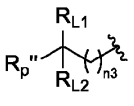
更佳地，R_p-$(CR_{L1}R_{L2})_m$-为 R_p'''-$(CH_2)_m$-；或为式（b）、式（c）、式（d）、式（e）、式（f）或式（g）结构：



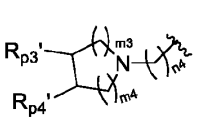
b



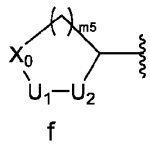
c



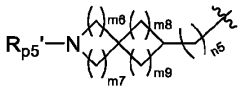
d



e



f



g

；

其中，R_{p1}'为氢、卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代 C_{1-3}烷基、卤代 C_{1-3}烷氧基、$-(CH_2)_{t1}-NR_{a0}R_{b0}$、$-(CH_2)_{t1}-SO_2C_{1-3}$烷基、$-(CH_2)_{t1}-S(O)C_{1-3}$烷基、$-(CH_2)_{t1}-C(O)NR_{a0}R_{b0}$、$-(CH_2)_{t1}-C(O)OC_{1-3}$烷基、$-(CH_2)_{t1}-OC(O)C_{1-3}$烷基、$-(CH_2)_{t1}-C_{3-6}$环烷基、$C_{3-6}$环烷基氧基或$-(CH_2)_{t1}$-4 至 6 元杂环烷基；$R_{p2}'$为氢或 C_{1-3}烷基；或者 R_{p1}'、R_{p2}'与相连的碳原子共同形成 4 至 6 元饱和单杂环；所述的 4 至 6 元饱和单杂环为未取代的或被 1、2 或 3 个各自独立地选自下组的取代基取代：卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代 C_{1-3}烷基、卤代 C_{1-3}烷氧基、$-C(O)C_{1-3}$烷基、$-SO_2C_{1-3}$烷基、$-S(O)C_{1-3}$烷基、$-C(O)NR_{a0}R_{b0}$、$-C(O)OC_{1-3}$烷基、$-OC(O)C_{1-3}$烷基、$NR_{a0}R_{b0}$、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3 至 6 元杂环烷基、苯基和 5 至 6 元杂芳基；

R_{p3}'、R_{p4}'与相连的碳原子共同形成稠合的 4 至 6 元饱和单杂环；所述稠合的 4 至 6 元饱和单杂环为未取代的或被 1、2 或 3 个各自独立地选自下组的取代基取代：卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代 C_{1-3}烷基、卤代 C_{1-3}烷氧基、$-C(O)C_{1-3}$烷基、$-SO_2C_{1-3}$烷基、$-S(O)C_{1-3}$烷基、$-C(O)NR_{a0}R_{b0}$、$-C(O)OC_{1-3}$烷基、$-OC(O)C_{1-3}$烷基、$NR_{a0}R_{b0}$、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3 至 6 元杂环烷基、苯基和 5 至 6 元杂芳基；

R_p''为氢、羟基、羧基、C_{1-8}烷基(优选为 C_{1-6}烷基，更优选为 C_{1-3}烷基)、卤代 C_{1-8}烷基（优选为卤代 C_{1-6}烷基，更优选为卤代 C_{1-3}烷基）、卤代 C_{1-8}烷氧基（优选为卤代 C_{1-6}烷氧基，更优选为卤代 C_{1-3}烷氧基）、C_{1-8}烷氧基(优选为 C_{1-6}烷氧基,更优选为 C_{1-3}烷氧基) 、C_{3-8}环烷基（优选为 C_{3-6}环烷基）、$-SO_2C_{1-8}$烷基(优选为$-SO_2C_{1-6}$烷基，更优选为$-SO_2C_{1-3}$烷基)、$-SO_2NR_{a0}R_{b0}$、$-C(O)NR_{a0}R_{b0}$、$-C(O)NR_{a1}R_{b1}$、4 至 6 元杂环烷基或-X-$(CR_{p1}R_{p2})_q$-4 至 6 元杂环烷基；

U_1为 $CR_{U11}R_{U12}$；U_2为 $CR_{U21}R_{U22}$；X_0为 O、NR^1或 CR^2R^3；

R_{U11}、R_{U12}各自独立地为氢；或者 R_{U11}、R_{U12}与相连的碳原子共同形成 3 至 7 元饱和或部分不饱和单杂环或 3 至 7 元饱和或部分不饱和单环；其中所述 3 至 7 元饱和或部分不饱和单杂环和 3 至 7 元饱和或部分不饱和单环为未取代的或被 1、2 或 3 个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、$NR_{a0}R_{b0}$、卤代 C_{1-3}烷基、卤代 C_{1-3}烷氧基、$-SO_2C_{1-3}$烷基、$-S(O)C_{1-3}$烷基、$-C(O)NR_{a0}R_{b0}$、$-C(O)C_{1-3}$烷

基、-C(O)OC$_{1-3}$烷基、-OC(O)C$_{1-3}$烷基、C$_{3-6}$环烷基、C$_{3-6}$环烷基氧基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基；

R$_{U21}$、R$_{U22}$各自独立地为氢；或者R$_{U21}$、R$_{U22}$与相连的碳原子共同形成3至7元饱和或部分不饱和单杂环或3至7元饱和或部分不饱和单环；其中所述3至7元饱和或部分不饱和单杂环和3至7元饱和或部分不饱和单环为未取代的或被1、2或3个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C$_{1-3}$烷基、C$_{1-3}$烷氧基、NR$_{a0}$R$_{b0}$、卤代C$_{1-3}$烷基、卤代C$_{1-3}$烷氧基、-SO$_2$C$_{1-3}$烷基、-S(O)C$_{1-3}$烷基、-C(O)NR$_{a0}$R$_{b0}$、-C(O)C$_{1-3}$烷基、-C(O)OC$_{1-3}$烷基、-OC(O)C$_{1-3}$烷基、C$_{3-6}$环烷基、C$_{3-6}$环烷基氧基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基；

R^{1}为氢、C$_{1-3}$烷基、-SO$_2$C$_{1-3}$烷基、-S(O)C$_{1-3}$烷基、-C(O)C$_{1-3}$烷基、-C(O)NR$_{a0}$R$_{b0}$、-C(O)OC$_{1-3}$烷基、C$_{3-6}$环烷基、3至6元杂环烷基、苯基或5至6元杂芳基；

R^2、R^{3}各自独立地为氢、卤素、氰基、羟基、羧基、C$_{1-3}$烷基、C$_{1-3}$烷氧基、NR$_{a0}$R$_{b0}$、卤代C$_{1-3}$烷基、卤代C$_{1-3}$烷氧基、-SO$_2$C$_{1-3}$烷基、-S(O)C$_{1-3}$烷基、-C(O)NR$_{a0}$R$_{b0}$、-C(O)C$_{1-3}$烷基、-C(O)OC$_{1-3}$烷基、-OC(O)C$_{1-3}$烷基、C$_{3-6}$环烷基、C$_{3-6}$环烷基氧基、3至6元杂环烷基、苯基或5至6元杂芳基；或者R^2、R^{3}与相连的碳原子共同形成3至7元饱和或部分不饱和单杂环或3至7元饱和或部分不饱和单环；其中所述3至7元饱和或部分不饱和单杂环和3至7元饱和或部分不饱和单环为未取代的或被1、2或3个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C$_{1-3}$烷基、C$_{1-3}$烷氧基、NR$_{a0}$R$_{b0}$、卤代C$_{1-3}$烷基、卤代C$_{1-3}$烷氧基、-SO$_2$C$_{1-3}$烷基、-S(O)C$_{1-3}$烷基、-C(O)NR$_{a0}$R$_{b0}$、-C(O)C$_{1-3}$烷基、-C(O)OC$_{1-3}$烷基、-OC(O)C$_{1-3}$烷基、C$_{3-6}$环烷基、C$_{3-6}$环烷基氧基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基；

R$_p$'''为氢、羟基、羧基、C$_{1-8}$烷基(优选为C$_{1-6}$烷基，更优选为C$_{1-3}$烷基)、卤代C$_{1-8}$烷基（优选为卤代C$_{1-6}$烷基，更优选为卤代C$_{1-3}$烷基）、卤代C$_{1-8}$烷氧基（优选为卤代C$_{1-6}$烷氧基，更优选为卤代C$_{1-3}$烷氧基）、C$_{1-8}$烷氧基(优选为C$_{1-6}$烷氧基，更优选为C$_{1-3}$烷氧基)、C$_{3-8}$环烷基（优选为C$_{3-6}$环烷基）、-SO$_2$C$_{1-8}$烷基(优选为-SO$_2$C$_{1-6}$烷基，更优选为-SO$_2$C$_{1-3}$烷基)、-SO$_2$NR$_{a0}$R$_{b0}$、-C(O)NR$_{a0}$R$_{b0}$、-C(O)NR$_{a1}$R$_{b1}$、3至6元杂环烷基、-X-(CR$_{p1}$R$_{p2}$)$_q$-3至6元杂环烷基、5至6元杂芳基、8至10元杂芳基或NR$_{a1}$R$_{b1}$；所述3至6元杂环烷基、5至6元杂芳基和8至10元杂芳基为未取代的或被1、2或3个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、C$_{1-3}$烷基、C$_{1-3}$烷氧基、C$_{2-4}$烯基、C$_{2-4}$炔基、卤代C$_{1-3}$烷基、卤代C$_{1-3}$烷氧基、-C(O)C$_{1-3}$烷基、-SO$_2$C$_{1-3}$烷基、-S(O)C$_{1-3}$烷基、-C(O)NR$_{a0}$R$_{b0}$、-C(O)OC$_{1-3}$烷基、-OC(O)C$_{1-3}$烷基、NR$_{a0}$R$_{b0}$、C$_{3-6}$环烷基、C$_{3-6}$环烷基氧基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基；

R$_{p5}$'为氢、C$_{1-3}$烷基、-SO$_2$C$_{1-3}$烷基、-S(O)C$_{1-3}$烷基、-C(O)C$_{1-3}$烷基、-C(O)NR$_{a0}$R$_{b0}$、-C(O)OC$_{1-3}$烷基、C$_{3-6}$环烷基、3至6元杂环烷基、苯基或5至6元杂芳基；

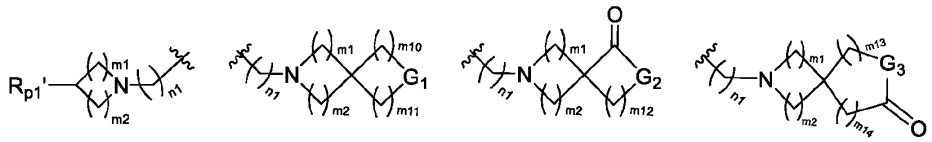
n1、n2、n3、n4、n5各自独立地为0、1或2；

m1、m2各自独立地为1、2或3；

m3、m4、m5各自独立地为0、1、2或3；且m3、m4不同时为0；

m6、m7、m8、m9各自独立地为1或2。

更佳地，式（b）为式（b-1）、式（b-2）、式（b-3）或式（b-4）结构：



；

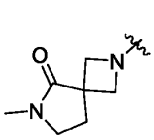
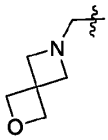
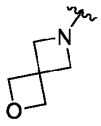
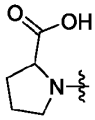
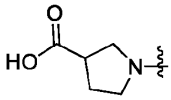
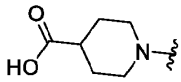
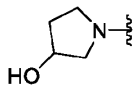
其中m10、m11、m12各自独立地为1、2或3；

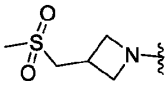
m13、m14各自独立地为0、1或2；且m13、m14不同时为0；

G$_1$为NR^{4}或O；G$_2$为NR^{5}或O；G$_3$为NR^{6}或O；

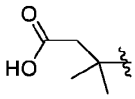
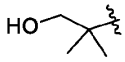
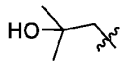
R^4、R^5、R^{6}各自独立地为氢、C$_{1-3}$烷基、-SO$_2$C$_{1-3}$烷基、-S(O)C$_{1-3}$烷基、-C(O)C$_{1-3}$烷基、-C(O)NR$_{a0}$R$_{b0}$、-C(O)OC$_{1-3}$烷基、C$_{3-6}$环烷基、3至6元杂环烷基、苯基或5至6元杂芳基。

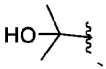
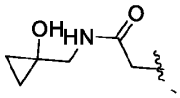
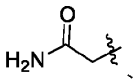
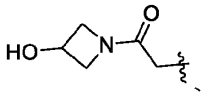
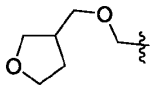
更佳地，式（b）选自：

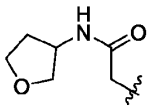
 、  、  、  、  、  、  和

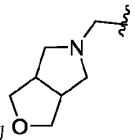
 。

更佳地，式（c）或式（d）选自：

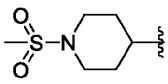
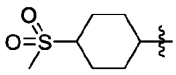
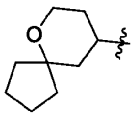
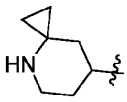
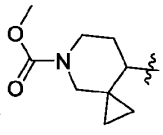
 、  、  、  、  、  、  、  、  、

 、  、  、  、  和

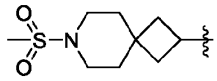
 。

更佳地，式（e）为  。

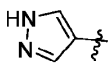
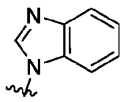
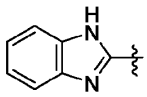
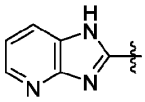
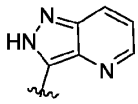
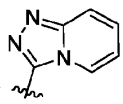
更佳地，式（f）选自：

 、  、  、  和  。

更佳地，式（g）为

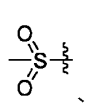
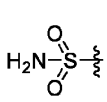
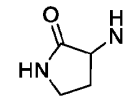
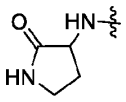
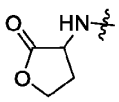
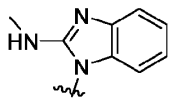
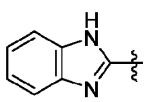
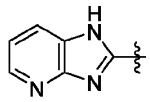
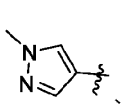
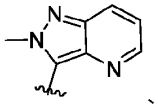
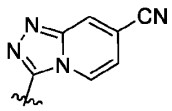
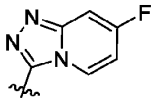
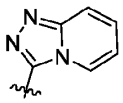
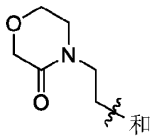
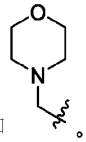
 。

更佳地，R_p'''中所述 5 至 6 元杂芳基或 8 至 10 元杂芳基选自：

 、  、  、  、  和  ；

上述杂芳基任选地被 1、2 或 3 个各自独立地选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代 C_{1-3}烷基、卤代 C_{1-3}烷氧基、$NR_{a0}R_{b0}$、$-C(O)C_{1-3}$烷基、$-SO_2C_{1-3}$烷基、$-S(O)C_{1-3}$烷基、$-C(O)NR_{a0}R_{b0}$、$-C(O)OC_{1-3}$烷基、$-OC(O)C_{1-3}$烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3 至 6 元杂环烷基、苯基和 5 至 6 元杂芳基。

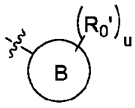
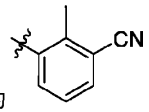
更佳地，R_p'''-$(CH_2)_m$-选自：

甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、环丙基、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  和  。

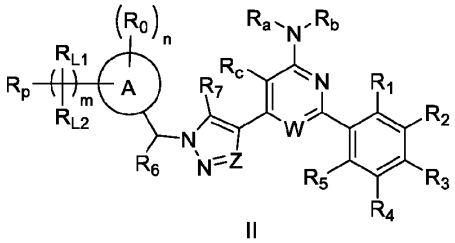
更佳地，$(R_0')_u$为环 B 上的氢被 u 个 R_0'取代，u 为 1 或 2，每个 R_0'相同或不同，各自独立地为氢、氰基、卤素(优选为氟或氯)或 C_{1-8}烷基(优选为 C_{1-6}烷基，更优选为 C_{1-3}烷基)。

更佳地，$(R_0')_u$为环 B 上的氢被 u 个 R_0'取代，u 为 2，每个 R_0'相同或不同，各自独立地为氢、氰基、卤素(优选为氟或氯)或 C_{1-3}烷基(优选为甲基)。

更佳地，环 B 为苯基；$(R_0')_u$为环 B 上的氢被 u 个 R_0'取代，u 为 2，每个 R_0'相同或不同，各自独立地为氰基或甲基。

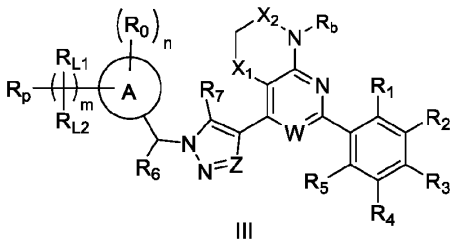
更佳地，  为  。

更佳地，所述化合物如式（II）或式（III）所示结构：



II

、



III

；

其中，式（II）中的 R_c、R_a 和 R_b 如（i）中的定义；式（III）中的 R_b 如（ii）中的定义；

X_1 为 O、NR_{11} 或 $CR_{12}R_{13}$；

X_2 为 C(O)或 $CR_{21}R_{22}$；

R_{11} 为氢或 C_{1-3}烷基；

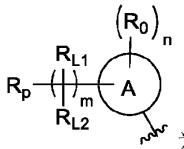
R_{12}、R_{13}、R_{21}、R_{22} 各自独立地为氢、卤素、C_{1-3}烷基或 C_{1-3}烷氧基；

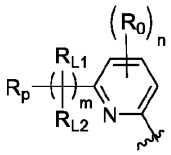
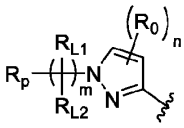
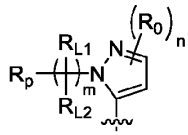
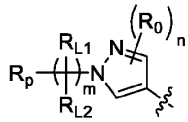
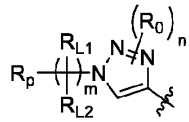
Z 为 N 或 CR_Z；R_Z 为氢、氘或 C_{1-3}烷基；

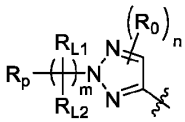
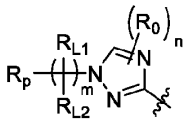
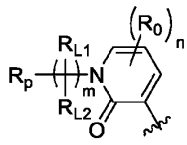
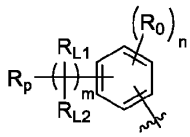
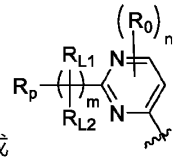
R_1、R_2、R_3、R_4、R_5 各自独立地为氢、氰基、乙酰基、羟基、羧基、卤素(优选为氟或氯)、$NR_{a0}R_{b0}$、C_{1-8}烷基(优选为 C_{1-6}烷基，更优选为 C_{1-3}烷基)、C_{1-8}烷氧基(优选为 C_{1-6}烷氧基，更优选为 C_{1-3}烷氧基)、C_{3-8}环烷基（优选为 C_{3-6}环烷基）、3 至 6 元杂环烷基、5 至 6 元杂芳基或 C_{6-10}芳基；其中所述 C_{1-8}烷基、C_{1-8}烷氧基、C_{3-8}环烷基、3 至 6 元杂环烷基、5 至 6 元杂芳基和 C_{6-10}芳基为未取代的或被 1、2 或 3 个独立选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤代 C_{1-3}烷基、卤代 C_{1-3}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基氧基、3 至 6 元杂环烷基、苯基和 5 至 6 元杂芳基；

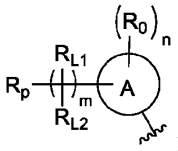
R_6、R_7 各自独立地为氢、氘、氰基、羟基、卤素(优选为氟或氯)或 C_{1-6}烷基。

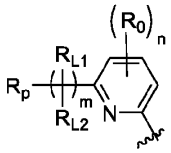
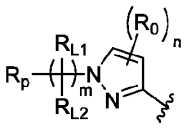
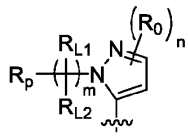
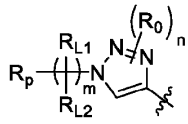
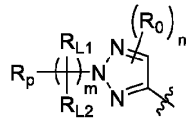
更佳地，所述式（II）中，R_1 为甲基；R_2 为氰基；R_3、R_4、R_5 各自独立地为氢。

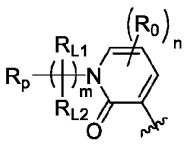
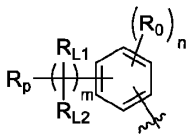
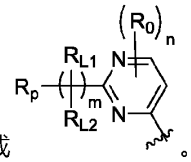
更佳地，  为

 、  、  、  、  、

 、  、  、  或  。

更佳地，  为

 、  、  、  、  、

 、  或  。

更佳地，X_1 为 O。

更佳地，X_2 优选为 C(O)。

更佳地，Z 为 N。

更佳地，R_1、R_2、R_3、R_4、R_5 各自独立地为氢、氰基、卤素(优选为氟或氯)或 C_{1-8} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基，更优选为 C_{1-3} 烷基)。

更佳地，R_1、R_2 各自独立地为氢、氰基、卤素(优选为氟或氯)或 C_{1-3} 烷基(优选为甲基)；R_3、R_4、R_5 各自独立地为氢。

更佳地，R_1 为甲基；R_2 为氰基；R_3、R_4、R_5 各自独立地为氢。

更佳地，R_6、R_7 各自独立地为氢。

更佳地，所述的 4 至 6 元饱和单杂环选自氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃环、四氢噻吩环、四氢吡咯环、哌啶环、噁唑烷、哌嗪环、二氧戊环、二氧六环、吗啉环、硫代吗啉环、四氢吡喃环、吗啉-3-酮环、哌嗪-2-酮环和哌啶-2-酮环。

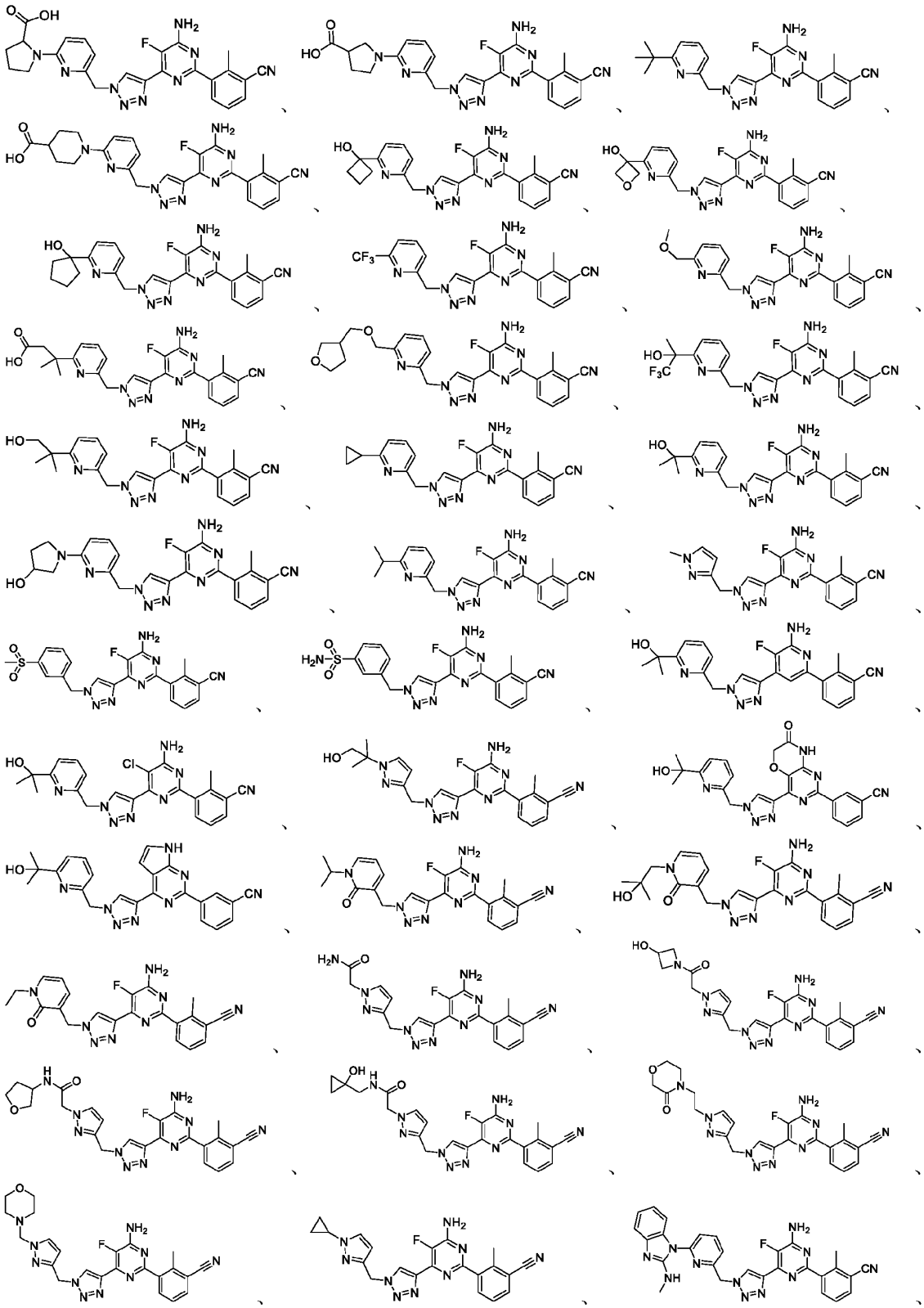
更佳地，所述的 3 至 6 元饱和单环选自环丙基环、环丁基环、环戊基环和环己基环。

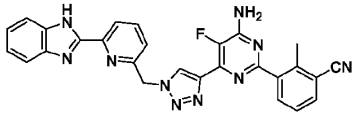
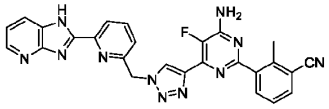
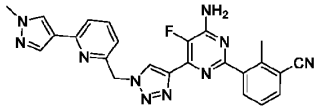
更佳地，所述的 5 至 6 元杂芳基选自噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、噁唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基、四唑基、异噁唑基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-恶二唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。

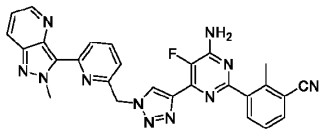
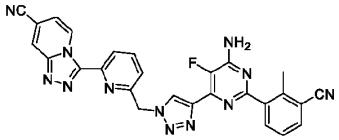
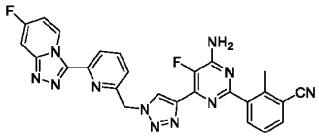
更佳地，所述的 4 至 6 元杂环烷基选自氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡咯基、噁唑烷基、二氧戊环基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、二氧六环基、硫代吗啉基、硫代吗啉-1,1-二氧化物、四氢吡喃基、吡咯烷-2-酮基、二氢呋喃-2（3H）-酮基、吗啉-3-酮基、哌嗪-2-酮基和哌啶-2-酮基。

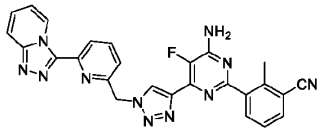
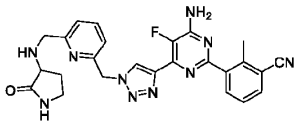
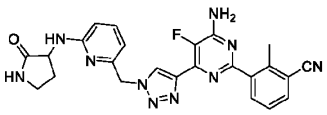
更佳地，所述 5 至 8 元杂环烯基环选自：4,5-二氢-1H-咪唑环、1,4,5,6-四氢嘧啶环、3,4,7,8-四氢-2H-1,4,6-恶二唑嗪环、1,6-二氢嘧啶环、4,5,6,7-四氢-1H-1,3-二氮杂卓环和 2,5,6,7-四氢-1,3,5-恶二氮杂卓环。

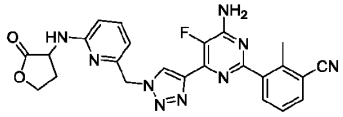
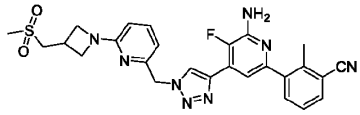
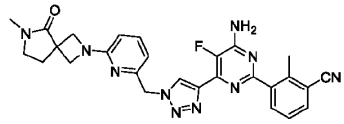
更佳地，式（I）化合物为下列化合物中的任意一个：

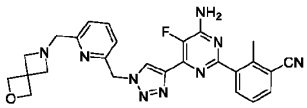
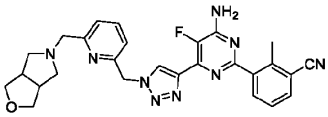
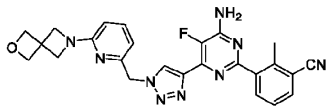


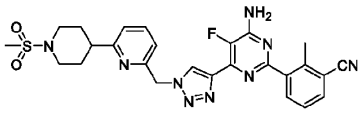
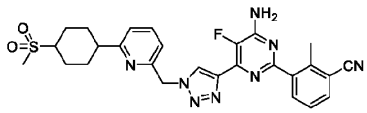
 、  、  、

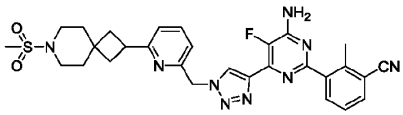
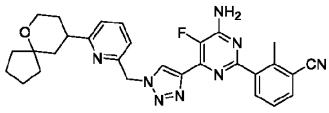
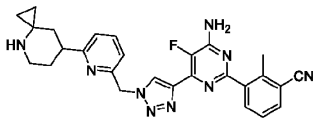
 、  、  、

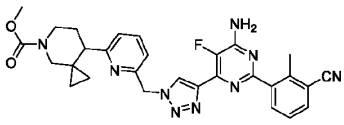
 、  、  、

 、  、  、

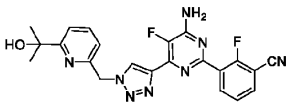
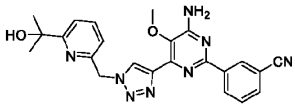
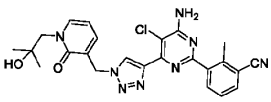
 、  、  、

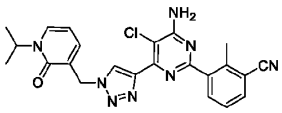
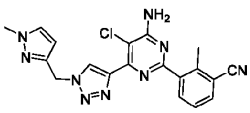
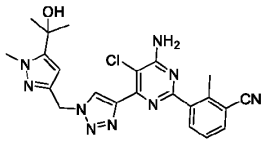
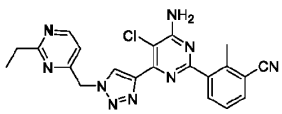
 、  、

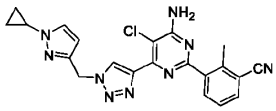
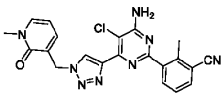
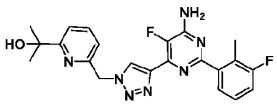
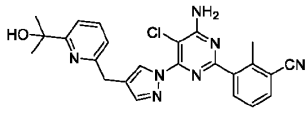
 、  、  和

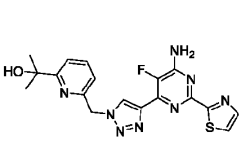
 。

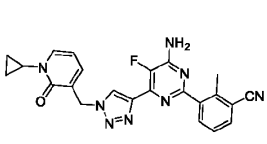
更佳地，式（I）化合物为下列化合物中的任意一个：

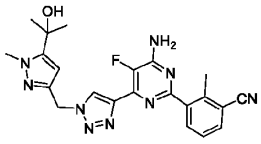

L-5、

L-6、

L-7、

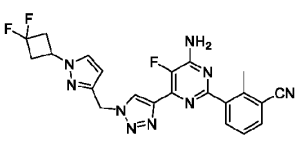

L-8、

L-9、

L-10、

L-11、

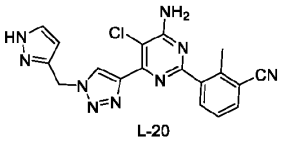

L-12、

L-13、

L-14、

L-15、

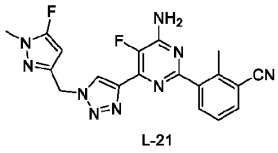

L-16

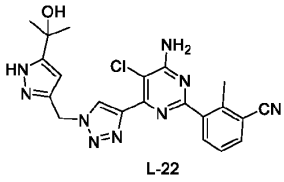

L-17

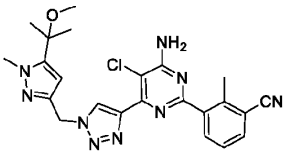

L-18

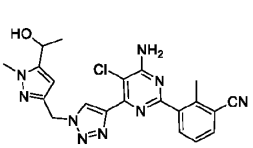

L-19

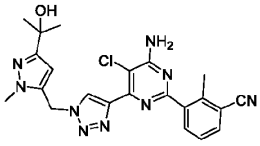

L-20

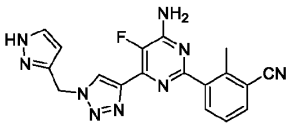

L-21


L-22

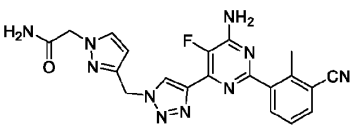

L-23

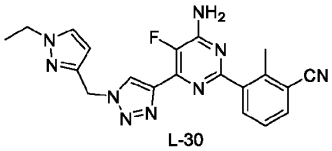

L-24

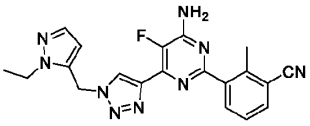

L-25

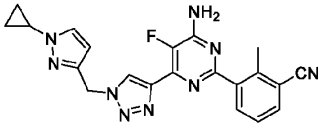

L-27

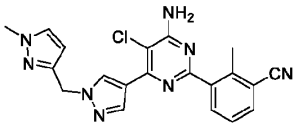

L-28

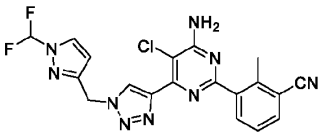

L-29

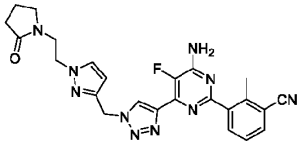

L-30

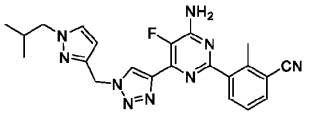

L-31

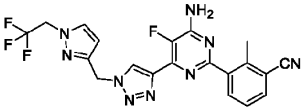

L-32

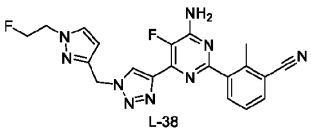

L-33

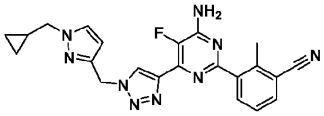

L-34

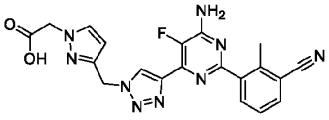

L-35

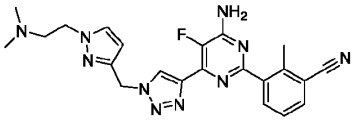

L-36

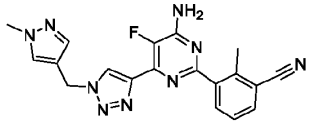

L-37

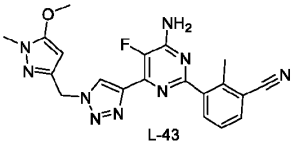

L-38

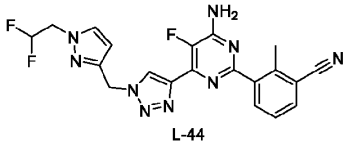

L-39

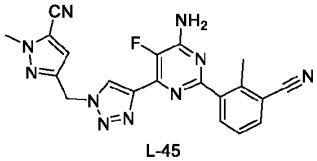

L-40

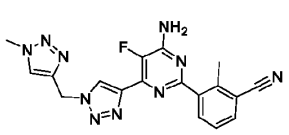

L-41


L-42

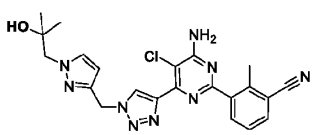

L-43

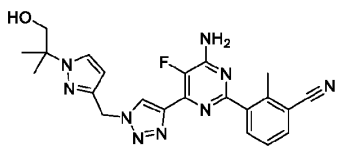

L-44

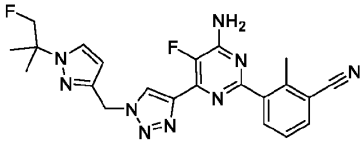

L-45

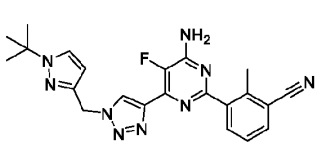

L-46

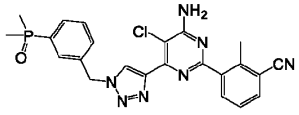

L-47

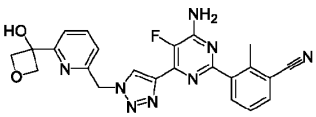

L-48

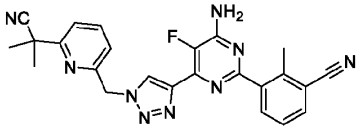

L-49

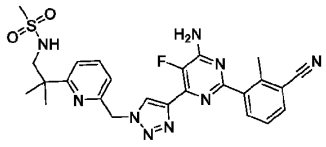

L-50

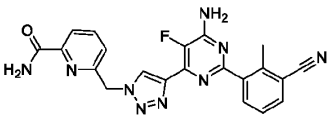

L-51

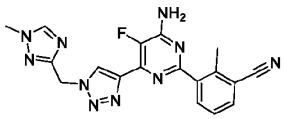

L-52

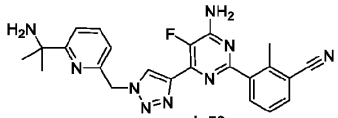

L-53

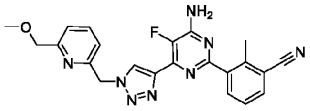

L-54

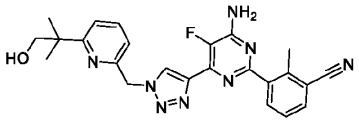

L-55

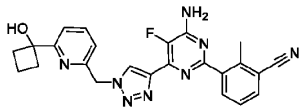

L-56

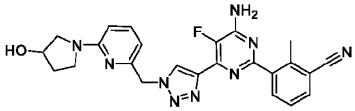

L-57

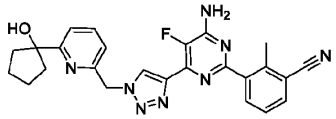

L-58

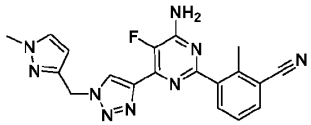

L-62

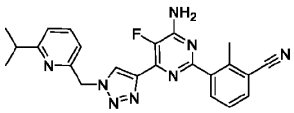

L-63

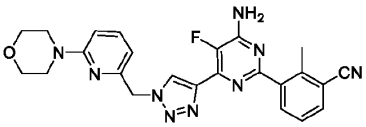

L-64

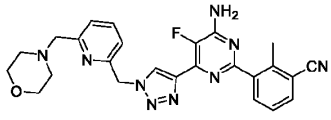

L-65

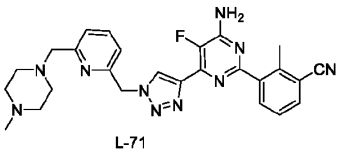

L-66

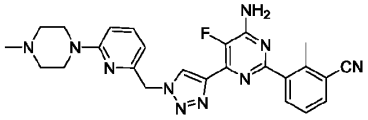

L-67

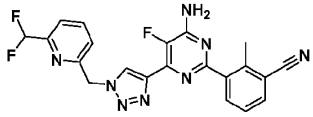

L-68

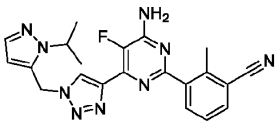

L-69

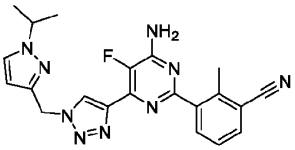

L-70

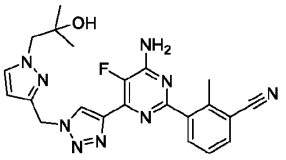

L-71

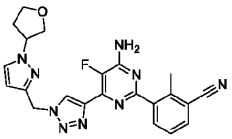

L-72

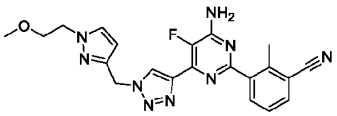

L-73

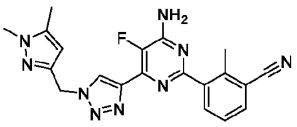

L-74

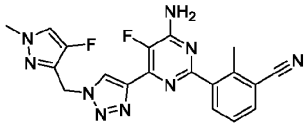

L-75

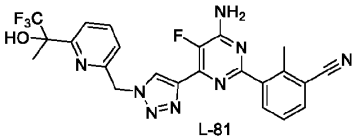

L-76、

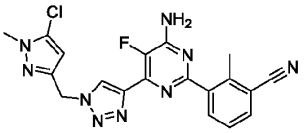

L-77、

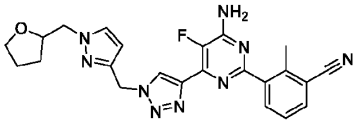

L-78、

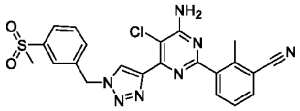

L-79、

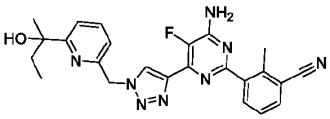

L-80、

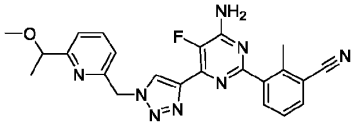

L-81、

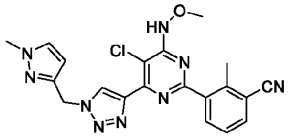

L-82、

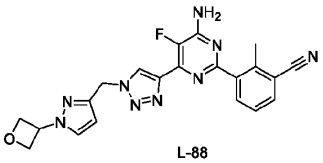

L-83、

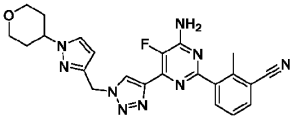

L-84、

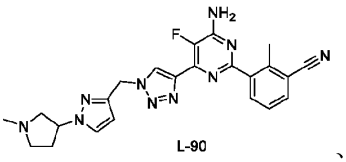

L-85、

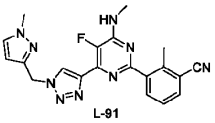

L-86、

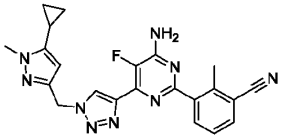

L-87、

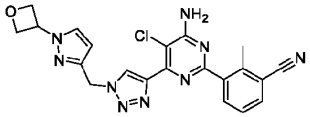

L-88、

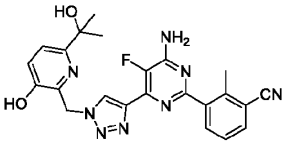

L-89、

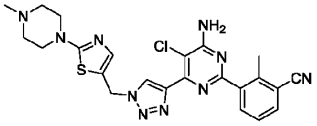

L-90、

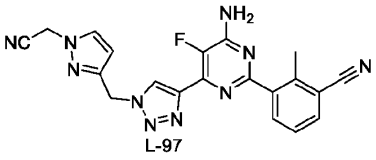

L-91、

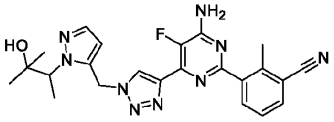

L-92、


L-93、

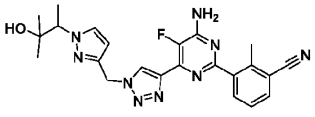

L-94、


L-96、


L-97、

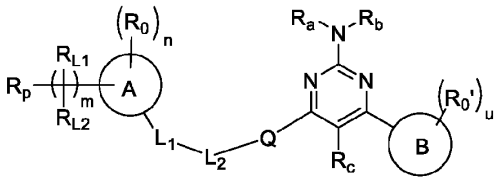

L-98

和


L-99。

更佳地，式（I）化合物为实施例化合物中的任意一个。

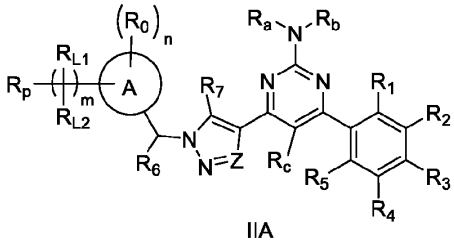
本发明第二方面提供了一种式(IA)所示的化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其溶剂化物、或其前药：



(IA)

式(IA)中，环 A、环 B、Q、L_1、L_2、R_{L1}、R_{L2}、R_p、m、$(R_0)_n$、$(R_0')_u$ 如上所述; R_c、R_a 和 R_b 为（i）中的定义。

更佳地，所述式(IA)化合物结构如式（IIA）所示：



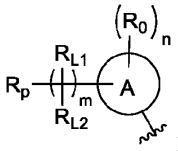
IIA ;

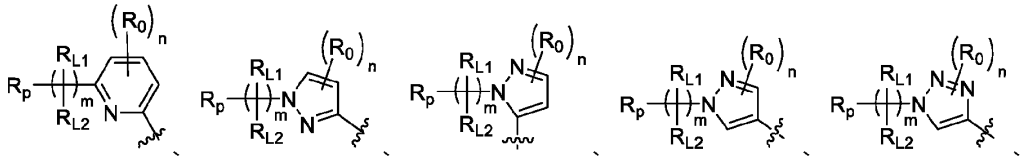
其中，式（IIA）中的 R_c、R_a 和 R_b 如（i）中的定义；

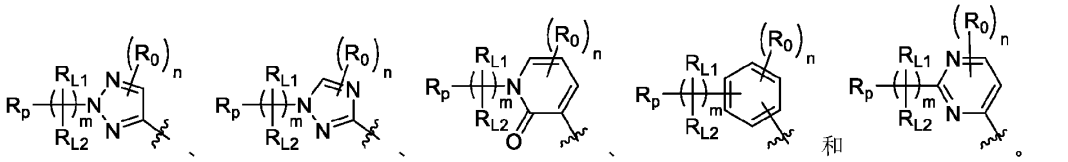
Z 为 N 或 CR_Z；R_Z 为氢、氘或 C_{1-3} 烷基；

R_1、R_2、R_3、R_4、R_5 各自独立地为氢、氰基、乙酰基、羟基、羧基、卤素(优选为氟或氯)、$NR_{a0}R_{b0}$、C_{1-8} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基，更优选为 C_{1-3} 烷基)、C_{1-8} 烷氧基(优选为 C_{1-6} 烷氧基，更优选为 C_{1-3} 烷氧基)、C_{3-8} 环烷基（优选为 C_{3-6} 环烷基）、3 至 6 元杂环烷基、5 至 6 元杂芳基或 C_{6-10} 芳基；其中所述 C_{1-8} 烷基、C_{1-8} 烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、5 至 6 元杂芳基和 C_{6-10} 芳基为未取代的或被 1、2 或 3 个独立选自下组的取代基取代：氘、卤素、氰基、羟基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、C_{3-6} 环烷基、C_{3-6} 环烷基氧基、3 至 6 元杂环烷基、苯基和 5 至 6 元杂芳基；

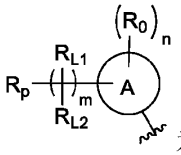
R_6、R_7 各自独立地为氢、氘、氰基、羟基、卤素(优选为氟或氯)或 C_{1-6} 烷基。

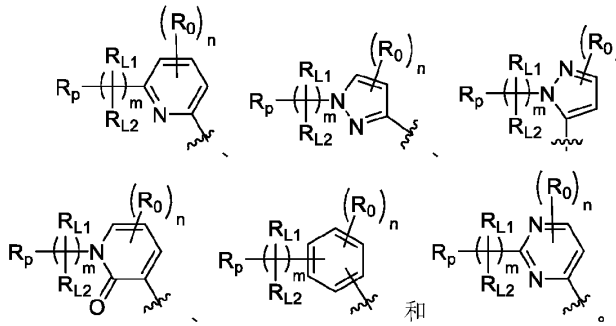
更佳地，  为





和 。

更佳地，  为



和

更佳地，Z 为 N。

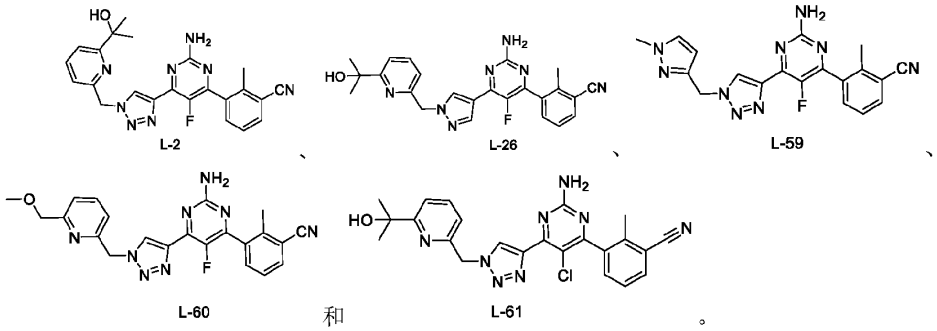
更佳地，R_1、R_2、R_3、R_4、R_5 各自独立地为氢、氰基、卤素(优选为氟或氯)或 C_{1-8} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基，更优选为 C_{1-3} 烷基)。

更佳地，R_1、R_2 各自独立地为氢、氰基、卤素(优选为氟或氯)或 C_{1-3} 烷基(优选为甲基)；R_3、R_4、R_5 各自独立地为氢。

更佳地，R_1 为甲基；R_2 为氰基；R_3、R_4、R_5 各自独立地为氢。

更佳地，R_6、R_7 各自独立地为氢。

更佳地，式（IA）化合物为下列化合物中的任意一个：



和

本发明第三方面提供了一种药物组合物，其包括本发明第一方面以及第二方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其溶剂化物、或其前药，以及药学上可接受的载体。

本发明第四方面提供了本发明第一方面以及第二方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其溶剂化物、或其前药以及本发明第二方面所述的药物组合物在制备治疗由腺苷 A_{2A} 受体和/或腺苷 A_{2B} 受体介导的疾病的药物中的应用。

本发明第五方面提供了一种预防和/或治疗由腺苷 A_{2A} 受体和/或腺苷 A_{2B} 受体介导的疾病的方法，包括给予所需患者治疗有效量的本发明第一方面以及第二方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其溶剂化物、或其前药，或如本发明第三方面所述药物组合物。

较佳地，所述的疾病由腺苷 A_{2A} 受体介导。

较佳地，所述的疾病由腺苷 A_{2B} 受体介导。

较佳地，所述的疾病由腺苷 A_{2A} 受体和 A_{2B} 受体共同介导。

较佳地，所述的疾病为癌症。

较佳地，所述的癌症选自前列腺癌、结肠癌、直肠癌、胰腺癌、子宫颈癌、胃癌、子宫内膜癌、脑癌、肝癌、膀胱癌、卵巢癌、睾丸癌、头癌、颈癌、黑素瘤、基底癌、间皮内层癌、白血细胞癌、食道癌、乳腺癌、肌肉癌、结缔组织癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肾上腺癌、甲状腺癌、肾癌和骨癌；或是恶性胶质瘤、间皮瘤、肾细胞癌、胃癌、肉瘤、绒毛膜癌、皮肤基底细胞癌和睾丸精原细胞瘤。

较佳地，所述的癌症选自黑素瘤、结肠直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、白血病、脑肿瘤、淋巴瘤、卵巢癌、卡波济氏肉瘤、肾细胞癌、头颈癌和食道癌。

较佳地，所述的疾病为免疫相关的疾病。

较佳地，所述免疫相关的疾病选自类风湿性关节炎、肾衰竭、狼疮、哮喘、银屑病、结肠炎、胰腺炎、过敏、纤维化、贫血性纤维肌痛、阿尔茨海默氏病、充血性心力衰竭、中风、主动脉瓣狭窄、动脉硬化、骨质疏松症、帕金森氏病、感染、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、过敏性接触性皮炎和其他湿疹、系统性硬化和多发性硬化症。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

具体实施方式

本发明人经过广泛而深入的研究，意外地发现了这类取代的嘧啶或吡啶胺衍生物，其具有显著的腺苷 A_{2A} 受体和/或腺苷 A_{2B} 受体活性。因此该系列化合物有望开发成为用于治疗和预防由腺苷 A_{2A} 受体和/或腺苷 A_{2B} 受体介导的相关疾病的药物。在此基础上，发明人完成了本发明。

术语定义

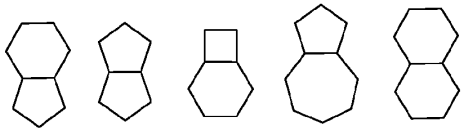
为了能够更清楚地理解本发明的技术内容，下面对本发明的术语作进一步说明。

“烷基”指直链和支链的饱和的脂族烃基。“C_{1-8} 烷基”是指具有 1 至 8 个碳原子的烷基，优选为 C_{1-6} 烷基，更优选为 C_{1-3} 烷基；烷基的非限制性的例子包括：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等更优选。

“烯基”指直链或支链的具有一个或多个碳碳双键(C=C)的不饱和脂族烃基，“C_{2-8} 烯基”指具有 2 至 8 个碳原子的烯基，优选为 C_{2-6} 烯基，更优选为 C_{2-4} 烯基，定义类似；非限制性实施例包括乙烯基、丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、戊烯基、己烯基等。

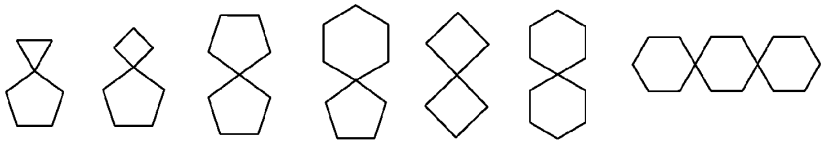
“炔基”指直链和支链的具有一个或多个碳碳三键的不饱和脂族烃基，“C_{2-8} 炔基”指具有 2 至 8 个碳原子的炔基，优选为 C_{2-6} 炔基，更优选为 C_{2-4} 炔基，定义类似；非限制性实施例包括乙炔基、丙炔基、正丁炔基、异丁炔基、戊炔基、己炔基等。

“环烷基”和“环烷基环”可互换使用，均指饱和单环、双环或多环环状烃基，该基团可以与芳基或杂芳基稠合。环烷基环可以任选地被取代。在某些实施方案中，环烷基环含有一个或多个羰基，例如氧代的基团。“C_{3-8} 环烷基”是指具有 3 至 8 个碳原子的单环环烷基，环烷基的非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环丁酮、环戊酮、环戊烷-1,3-二酮等。优选为 C_{3-6} 环烷基，包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。“C_{8-10} 环烷基”是指具有 8 至 10 个环原子的稠合双环环状烃基，C_{8-10} 环烷基的非限制性实施例包括



。

“螺环基”和“螺环”可互换使用，均指单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环环状烃基。“7 至 11 元螺环基”是指具有 7 至 11 个环原子的螺环。根据环的数目将螺环分为双螺环或多螺环，优选为双螺环。更优选为优选为 4 元/5 元、5 元/5 元或 5 元/6 元双螺环。例如：



。

“环烯基”和“环烯基环”可互换使用，均指环内包含一个或多个碳-碳双键的单环、双环或多环环状烃基，该基团可以与芳基或杂芳基稠合。环烯基环可以任选地被取代。在某些实施方案中，环烯基环含有一个或多个羰基，例如氧代的基团。“C_{3-8} 环烯基”是指具有 3 至 8 个碳原子的单环环烯基。优选为 C_{3-6} 环烯基。环烯基的非限制性实施例包括环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、环戊基-2-烯-1-酮、环己基-2，5-二烯-1-酮、环己基-2-烯-1-酮、环己-2-烯-1,4-二酮等。

“杂环烷基”和“杂环烷基环”可互换使用，均指包含至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的环烷基，该基团可以与芳基或杂芳基稠合。杂环烷基环可以任选地被取代。在某些实施方案中，杂环烷基环含有一个或多个羰基或硫代羰基，例如包含氧代和硫代的基团。“3 至 8 元杂环烷基”是指具有 3 至 8 个环原子，其中 1、2 或 3 个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子的单环环状烃基，优选为 4 至 8 元杂环烷基。更优选为 3 至 6 元杂环烷基，其具有 3 至 6 个环原子，其中 1 或 2 个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子。更优选为 4 至 6 元杂环烷基，其具有 4 至 6 个环原子，其中 1 或 2 个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子。单环杂环烷基的非限制性实施例包括氮丙环基、环

氧乙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡咯基、噁唑烷基、二氧戊环基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、二氧六环基、硫代吗啉基、硫代吗啉-1,1-二氧化物、四氢吡喃基、氮杂环丁烷-2-酮基、氧杂环丁烷-2-酮基、二氢呋喃-2（3H）-酮基、吡咯烷-2-酮基、吡咯烷-2,5-二酮基、二氢呋喃-2,5-二酮基、哌啶-2-酮基、四氢-2H-吡喃-2-酮基、哌嗪-2-酮基、吗啉-3-酮基等。“6 至 12 元杂环烷基”和“6 至 12 元稠合杂环烷基”可互换使用，是指具有 6 至 12 个环原子，其中 1、2 或 3 个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子的稠合双环环状烃基。“8 至 10 元杂环烷基”和“8 至 10 元稠合杂环烷基”可互换使用，是指具有 8 至 10 个环原子，其中 1、2 或 3 个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子的稠合双环环状烃基。双环杂环烷基的非限制性实施例包括六氢-1*H*-呋喃[3,4-c]吡咯、八氢-1*H*-环戊[c]吡啶、六氢-1*H*-吡咯并[2,1-*c*] [1,4]恶嗪、八氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪、六氢吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-4（1*H*）-酮、八氢环戊[*c*]吡咯等。在含有一个或多个氮原子的稠合双环杂环烷基中，只要化合价允许，连接点可以是碳或氮原子。双环杂环烷基系统在一个或两个环中可以包括一个或多个杂原子。

“杂螺环基”和“杂螺环”可互换使用，是指具有两个单环共用一个碳原子的一价的非芳香族环系，其由碳原子及选自氮、氧、硫和磷的杂原子构成，不含有不饱和度，并且通过一个单键连接至母核。杂螺环可以任选地被取代。在某些实施方案中，杂螺环含有一个或多个羰基或硫代羰基，例如包含氧代和硫代的基团。“7 至 11 元杂螺环基”是指具有 7 至 11 个环原子，其中 1、2 或 3 个环原子为杂原子的杂螺环基。杂螺环基的非限制性实施例包括 2,6-二氮杂螺环[3.4]辛烷-5-酮基、2-氧-6-氮杂螺环[3.3]庚烷基、6-氧杂螺[3.3]庚烷-2-基、7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基、7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基、9-甲基-9-膦杂螺[5.5]十一烷-3-基等。

“杂环烯基”和“杂环烯基环”可互换使用，是指环内包含一个或多个碳-碳双键或碳-氮双键的杂环烷基，但并不意图包括如本文所定义的杂芳基部分。该基团可以与芳基或杂芳基稠合。杂环烯基环可以任选地被取代。在某些实施方案中，杂环烯基环含有一个或多个羰基或硫代羰基，例如包含氧代和硫代的基团。“5 至 8 元杂环烯基环”是指具有 5 至 8 个环原子，其中 1、2 或 3 个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子的杂环烯基环。优选为 5 至 6 元杂环烯基环。杂环烯基环的非限制性实施例包括 4,5-二氢-1H-咪唑环、1,4,5,6-四氢嘧啶环、3,4,7,8-四氢-2H-1,4,6-恶二唑嗪环、1,6-二氢嘧啶环、4,5,6,7-四氢-1H-1,3-二氮杂卓环、2,5,6,7-四氢-1,3,5-恶二氮杂卓环。

“芳基”和“芳环”可互换使用，均指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，该基团可以与环烷基环、杂环烷基环、环烯基环、杂环烯基环或杂芳基稠合。“C_{6-10} 芳基”指具有 6 至 10 个碳原子的单环或双环芳基，芳基的非限制性实施例包括苯基、萘基等。

“杂芳基”和“杂芳基环”可互换使用，均指具有环碳原子和环杂原子的单环、双环或多环的 4n+2 芳族环体系（例如，具有以环状排列共享的 6 或 10 个 π 电子）的基团，其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。本发明中，杂芳基还包括其中上述杂芳基环与一个或多个环烷基环、杂环烷基环、环烯基环、杂环烯基环或芳环稠合的环系统。杂芳基环可以任选地被取代。“5 至 10 元杂芳基”是指具有 5 至 10 个环原子，其中 1、2、3 或 4 个环原子为杂原子的单环或双环杂芳基。“5 至 6 元杂芳基”是指具有 5 至 6 个环原子，其中 1、2、3 或 4 个环原子为杂原子的单环杂芳基，非限制性实施例包括噻吩基、呋喃基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基、四唑基、异噁唑基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-恶二唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、四嗪基。“8 至 10 元杂芳基”是指具有 8 至 10 个环原子，其中 1、2、3 或 4 个环原子为杂原子的双环杂芳基，非限制性实施例包括吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噻二唑基、嘌呤基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡啶并[4,3-d]嘧啶基、1,8-萘啶基、1,7-萘啶基、1,6-萘啶基、1,5-萘啶基、喋啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。“杂原子”是指氮、氧或硫。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中，只要化合价允许，连接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环系统在一个或两个环中可以包括一个或多个杂原子。

“稠合”是指两个或多个环共用一个或多个键的结构。

“苯基并杂环烷基”是指苯环与杂环烷基环稠合形成双环、三环或多环体系的基团，其中杂环烷基环如上述所定义。“7 至 11 元苯基并杂环烷基”指具有 7 至 11 个环原子，其中 1、2、3 或 4 个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子的双环环状基团。优选为 8 至 10 元苯基并杂环烷基，其具有 8 至 10 个环原子，其中 1、2 或 3 个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子。非限制性实施例包含吲哚啉、苯并[d] [1,3]二恶唑、1,2,3,4-四氢异喹啉、3,4-二氢-2H-苯并[b] [1,4]恶嗪等。

“杂芳基并杂环烷基”是指杂芳基环与杂环烷基环稠合形成双环、三环或多环体系的基团，其中杂环烷基环如上述所定义。“7 至 11 元杂芳基并杂环烷基”指具有 7 至 11 个环原子，其中 1、2、3 或 4 个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子的双环环状基团。优选为 8 至 10 元杂芳基并杂环烷基，其具有 8 至 10 个环原子，其中 1、2、3 或 4 个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子。非限制性实施例包含 2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、[1,3]二氧戊环[4,5-b]吡啶、2,3-二氢-1H-吡啶并[3,4-b] [1,4]恶嗪、2,3,4,6-四氢吡咯并[3,4-b] [1,4]恶嗪、2,4,5,6-四氢吡喃并[2,3-c]吡唑、5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶等。

“烷氧基”指-O-烷基，其中烷基的定义如上所述。优选 C_{1-8} 烷氧基，更优选 C_{1-6} 烷氧基，最优选 C_{1-3} 烷氧基。非限制性实施例包含甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、戊氧基等。

“环烷基氧基”指-O-环烷基，其中环烷基的定义如上所述。优选 C_{3-8} 环烷基氧基，更优选 C_{3-6} 环烷基氧基。非限制性实施例包含环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基等。

“一个键”指由其连接的两个基团通过一个共价键连接。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“卤代”指基团中一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)氢被卤素所取代。

例如，“卤代 C_{1-8} 烷基”指烷基被一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)卤素取代，其中烷基的定义如上所述。选为卤代 C_{1-6} 烷基，更优选为卤代 C_{1-3} 烷基。卤代 C_{1-8} 烷基的例子包括(但不限于) 一氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、一氯乙基、1,2-二氯乙基、三氯乙基、一溴乙基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基等。

又例如，“卤代 C_{1-8} 烷氧基”指烷氧基被一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)卤素取代，其中烷氧基的定义如上所述。优选为卤代 C_{1-6} 烷氧基，更优选为卤代 C_{1-3} 烷氧基。包括(但不限于)三氟甲氧基、三氟乙氧基、一氟甲氧基、一氟乙氧基、二氟甲氧基、二氟乙氧基等。

又例如，“卤代 C_{3-8} 环烷基”指环烷基被一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)卤素取代，其中环烷基的定义如上所述。优选为卤代 C_{3-6} 环烷基。包括(但不限于)三氟环丙基、一氟环丙基、一氟环己基、二氟环丙基、二氟环己基等。

“氘代 C_{1-8} 烷基”指烷基被一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)氘原子取代，其中烷基的定义如上所述。优选为氘代 C_{1-6} 烷基，更优选为氘代 C_{1-3} 烷基。氘代 C_{1-8} 烷基的例子包括(但不限于)单氘代甲基、单氘代乙基、二氘代甲基、二氘代乙基、三氘代甲基、三氘代乙基等。

“氨基”指 NH_2，“氰基”指 CN，“硝基”指 NO_2，“苯甲基”指-CH_2-苯基，“氧代基”指 =O，“羧基”指-C(O)OH，“乙酰基”指-$C(O)CH_3$，“羟甲基”指-CH_2OH，“羟乙基”指-CH_2CH_2OH 或-$CHOHCH_3$，“羟基”指-OH，“硫醇”指 SH，“亚环丙基”结构为：  。

“饱和或部分不饱和单环”是指饱和或部分不饱和的全碳单环系统，其中“部分不饱和”是指包括至少一个双键或三键的环部分，“部分不饱和”意图涵盖具有多个不饱和位点的环，但并不意图包括如本文所定义的芳基或杂芳基部分。在某些实施方案中，饱和或部分不饱和单环含有一个或多个羰基，例如氧代的基团。“3 至 7 元饱和或部分不饱和单环”具有 3 到 7 个环碳原子，优选具有 3 到 6 个环碳原子的饱和或部分不饱和单环，更优选具有 3 到 6 个环碳原子的饱和单环。饱和或部分不饱和单环的非限制性实施例包括环丙基环、环丁基环、环戊基环、环戊烯基环、环己基环、环己烯基环、环己二烯基环、环庚基环、环庚三烯基环、环戊酮环、环戊烷-1,3-二酮环等。

“饱和或部分不饱和单杂环”是指饱和或部分不饱和单环中的 1、2 或 3 个环碳原子被选自氮、氧或 $S(O)_t$(其中 t 是整数 0 至 2)的杂原子所取代，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。“3 至 7 元饱和或部分不饱和单杂环”具有 3 到 7 个环原子，其中 1、2 或 3 个环原子为上述杂原子。优选具有 3 到 6 个环原子，其中 1 或 2 个环原子为上述杂原子的 3 至 6 元饱和或部分不饱和单杂环，更优选具有 5 到 6 个环原子，其中 1 或 2 个环原子为上述杂原子的 5 至 6 元饱和或部分不饱和单杂环，最优选为 5 或 6 元饱和单杂环。饱和单杂环的非限制性实施例包括环氧丙烷环、氮杂环丁烷环、氧杂环丁烷环、四氢呋喃环、四氢噻吩环、四氢吡咯环、哌啶环、吡咯啉环、噁唑烷环、哌嗪环、二氧戊环、二氧六环、吗啉环、硫代吗啉环、硫代吗啉-1,1-二氧化物、四氢吡喃环、氮杂环丁烷-2-酮环、氧杂环丁烷-2-酮环、吡咯烷-2-酮环、吡咯烷-2,5-二酮环、哌啶-2-酮环、二氢呋喃-2（3H）-酮环、二氢呋喃-2,5-二酮环、四氢-2H-吡喃-2-酮环、哌嗪-2-酮环、吗啉-3-酮环。部分不饱和单杂环的非限制性实施例包括 1,2-二氢氮杂环丁二烯环、1,2-二氢氧杂环丁二烯环、2,5-二氢-1H-吡咯环、2,5-二氢呋喃环、2,3-二氢呋喃环、2,3-二氢-1H-吡咯环、3,4-二氢-2H-吡喃环、1,2,3,4-四氢吡啶环、3,6-二氢-2H-吡喃环、1,2,3,6-四氢吡啶环、4,5-二氢-1H-咪唑环、1,4,5,6-四氢嘧啶环、3,4,7,8-四氢-2H-1,4,6-恶二唑嗪环、1,6-二氢嘧啶环、4,5,6,7-四氢-1H-1,3-二氮杂卓环、2,5,6,7-四氢-1,3,5-恶二氮杂卓环等。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为 1～5 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代，更优选为 1～3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定 (通过实验 或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

除非另有定义，本发明所述“各自独立地选自……的取代基”是指当基团上的一个以上的氢被取代基取代时，所述的取代基种类可以相同或不同，所选自的取代基为各自独立的种类。

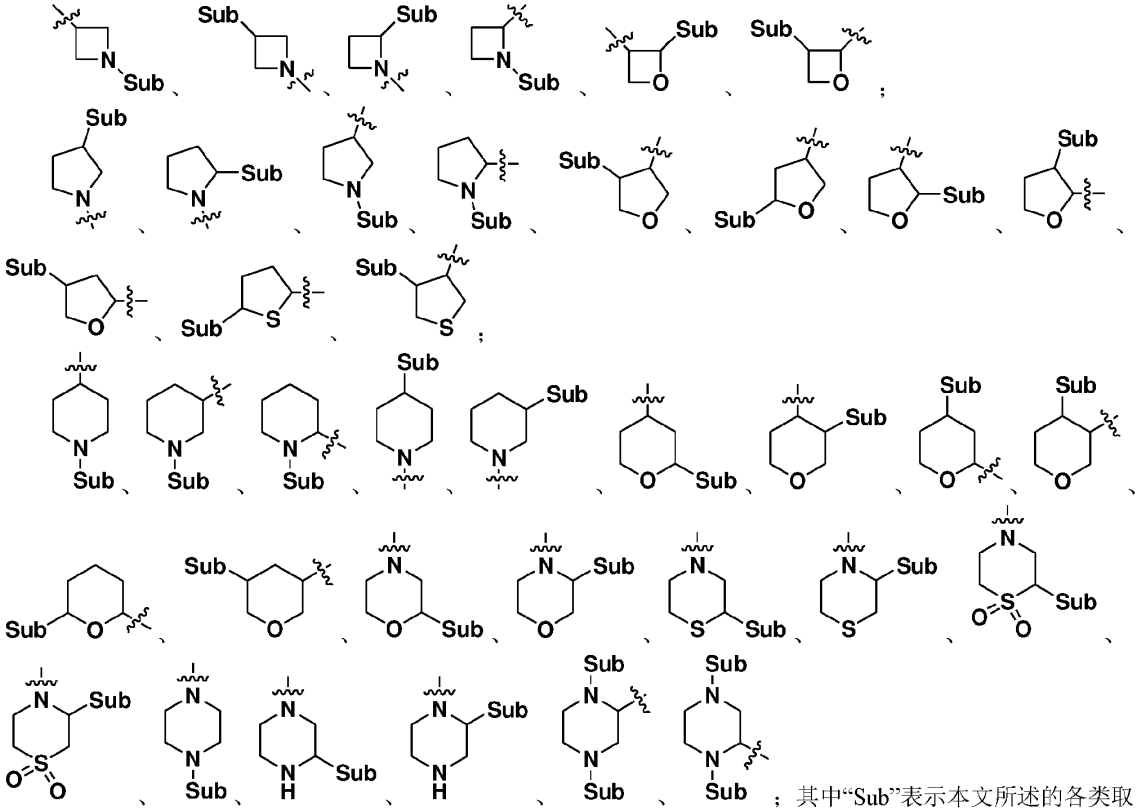
除非另有定义，本发明所述“……相同或不同，且各自独立地为……”是指当通式中存在一个以上的相同取代基团时，该基团可以相同或不同，为各自独立的种类。例如 L 为$(CR_{01}R_{02})_s$，当 s 为 2 时，即 L 为$(CR_{01}R_{02})$-$(CR_{01}R_{02})$，其中的两个 R_{01} 或 R_{02} 可以相同或不同，为各自独立的种类，例如 L 可以为 $C(CH_3)(CN)$- $C(CH_2CH_3)(OH)$，$C(CH_3)(CN)$-$C(CH_3)(OH)$或 $C(CN)(CH_2CH_3)$-$C(OH)(CH_2CH_3)$。

除非另有定义，本文任一基团可以是取代的或未取代的。上述基团被取代时，取代基优选为 1 至 5 个以下基团，独立地选自氰基、卤素（优选氟或氯）、C_{1-8} 烷基(优选 C_{1-6} 烷基，更优选 C_{1-3} 烷基)、C_{1-8} 烷氧基(优选 C_{1-6}

烷氧基，更优选 C_{1-3} 烷氧基)、卤代 C_{1-8} 烷基(优选卤代 C_{1-6} 烷基，更优选卤代 C_{1-3} 烷基)、C_{3-8} 环烷基(优选 C_{3-6} 环烷基)、卤代 C_{1-8} 烷氧基(优选卤代 C_{1-6} 烷氧基，更优选卤代 C_{1-3} 烷氧基)、C_{1-8} 烷基取代的氨基、卤代 C_{1-8} 烷基取代的氨基、乙酰基、羟基、羟甲基、羟乙基、羧基、硝基、C_{6-10} 芳基(优选苯基)、C_{3-8} 环烷基氧基(优选为 C_{3-6} 环烷基氧基)、C_{2-8} 烯基(优选 C_{2-6} 烯基，更优选 C_{2-4} 烯基)、C_{2-8} 炔基(优选 C_{2-6} 炔基，更优选 C_{2-4} 炔基)、$-CONR_{a0}R_{b0}$、$-C(O)OC_{1-10}$ 烷基(优选为 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基，更优选为 $-C(O)OC_{1-3}$ 烷基)、-CHO、$-OC(O)C_{1-10}$ 烷基(优选为 $-OC(O)C_{1-6}$ 烷基，更优选为 $-OC(O)C_{1-3}$ 烷基)、$-SO_2C_{1-10}$ 烷基(优选为 $-SO_2C_{1-6}$ 烷基，更优选为 $-SO_2C_{1-3}$ 烷基)、$-SO_2C_{6-10}$ 芳基(优选为 $-SO_2C_6$ 芳基，如 $-SO_2$-苯基)、$-COC_{6-10}$ 芳基(优选为 $-COC_6$ 芳基，如-CO-苯基)、4 至 6 元饱和或不饱和单杂环、4 至 6 元饱和或不饱和单环、5 至 6 元单环杂芳基环、8 至 10 元双环杂芳基环、螺环、螺杂环、桥环或桥杂环，其中 R_{a0}、R_{b0} 各自独立地为氢或 C_{1-3} 烷基。

本文以上所述的各类取代基团其自身也是可以被本文所描述的基团取代。

本文所述的 4 至 6 元饱和单杂环被取代时，取代基的位置可处在它们可能的化学位置，示例性的单杂环的代表性的取代情况如下所示：



；其中“Sub”表示本文所述的各类取代基；“〰”表示与其他原子的连接。

药物组合物

通常本发明化合物或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、或其立体异构体、或前药可以与一种或多种药用载体形成适合的剂型施用。这些剂型适用于口服、直肠给药、局部给药、口内给药以及其他非胃肠道施用(例如，皮下、肌肉、静脉等)。例如，适合口服给药的剂型包括胶囊、片剂、颗粒剂以及糖浆等。这些制剂中包含的本发明的化合物可以是固体粉末或颗粒；水性或非水性液体中的溶液或是混悬液 ；油包水或水包油的乳剂等。上述剂型可由活性化合物与一种或多种载体或辅料经由通用的药剂学方法制成。上述的载体需要与活性化合物或其他辅料兼容。对于固体制剂，常用的无毒载体包括但不限于甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、纤维素、葡萄糖、蔗糖等。用于液体制剂的载体包括水、生理盐水、葡萄糖水溶液、乙二醇和聚乙二醇等。活性化合物可与上述载体形成溶液或是混悬液。

“药学上可接受的载体”是指无毒、惰性、固态、半固态的物质或液体灌装机、 稀释剂、封装材料或辅助制剂或任何类型辅料，其与患者相兼容，最好为哺乳动物，更优选为人，其适合将活性试剂输送到目标靶点而不终止试剂的活性。

“本发明的活性物质”或“本发明的活性化合物”是指本发明式(I)/式(IA)化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、或其立体异构体、或其前药，其具有腺苷 A_{2A} 受体和/或腺苷 A_{2B} 受体活性。

本发明的组合物以符合医学实践规范的方式配制，定量和给药。给予化合物的“治疗有效量”由要治疗的具体病症、治疗的个体、病症的起因、药物的靶点以及给药方式等因素决定。

“治疗有效量”是指将引起个体的生物学或医学响应，例如降低或抑制酶或蛋白质活性或改善症状、缓解病症、减缓或延迟疾病进程或预防疾病等的本发明化合物的量。

本发明的所述药物组合物或所述药用组合物中含有的本发明化合物或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、或其立体异构体、或其前药的治疗有效量优选为0.1mg-5g/kg(体重)。

“患者”是指一种动物，最好为哺乳动物，更好的为人。术语“哺乳动物”是指温血脊椎类哺乳动物，包括如猫、狗、兔、熊、狐狸、狼、猴子、鹿、鼠、猪和人类。

“治疗”是指减轻、延缓进展、衰减、预防，或维持现有疾病或病症(例如癌症)。治疗还包括将疾病或病症的一个或多个症状治愈、预防其发展或减轻到某种程度。

所述“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其他副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等；有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、乙醇酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐和水杨酸盐等。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

“药学上可接受的碱加成盐”，包括但不限于无机碱的盐如钠盐，钾盐，钙盐和镁盐等。包括但不限于有机碱的盐，比如铵盐，三乙胺盐，赖氨酸盐，精氨酸盐等。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

本发明中提及的“溶剂化物”是指本发明的化合物与溶剂形成的配合物。它们或者在溶剂中反应或者从溶剂中沉淀析出或者结晶出来。例如，一个与水形成的配合物称为“水合物”。式(I)化合物的溶剂化物属于本发明范围之内。

本发明式(I)所示的化合物可以含有一个或多个手性中心，并以不同的光学活性形式存在。当化合物含有一个手性中心时，化合物包含对映异构体。本发明包括这两种异构体和异构体的混合物，如外消旋混合物。对映异构体可以通过本专业已知的方法拆分，例如结晶以及手性色谱等方法。当式(I)化合物含有多于一个手性中心时，可以存在非对映异构体。本发明包括拆分过的光学纯的特定异构体以及非对映异构体的混合物。非对映异构体可由本专业已知方法拆分，比如结晶以及制备色谱。

本发明包括上述化合物的前药。前药包括已知的氨基保护基和羧基保护基，在生理条件下被水解或经由酶反应释放得到母体化合物。具体的前药制备方法可参照(Saulnier，M.G.；Frennesson，D.B.；Deshpande，M.S.；Hansel，S.B and Vysa，D.M.Bioorg.Med.Chem Lett.1994，4，1985-1990；和 Greenwald，R.B.；Choe，Y.H.；Conover，C.D.；Shum，K.；Wu，D.；Royzen，M.J.Med.Chem.2000，43，475.)。

制备方法

本发明提供了式(I)化合物的制备方法，使用本领域技术人员已知的标准合成技术或使用本领域已知的方法与本发明描述的方法组合可以合成式(I)化合物。本发明给出的溶剂、温度和其它反应条件可以根据本领域技术而改变。所述反应可以按顺序使用，以提供本发明的化合物，或者它们可以用于合成片段，所述片段通过本发明所描述的方法和/或本领域已知的方法随后加入。

本发明描述的化合物可以使用与下述类似的方法或实施例中所述的示例性方法，或本领域技术人员所用的相关公开文献，通过使用适当的可选择的起始原料合成化合物。用于合成本发明所描述的化合物的起始原料可以被合成或可以从商业来源获得。本发明描述的化合物和其它相关具有不同取代基的化合物可以使用本领域技术人员已知的技术和原料合成。制备本发明公开的化合物的一般方法可以来自本领域已知的反应，并且该反应可以通过由本领域技术人员所认为适当的试剂和条件修改，以引入本发明提供的分子中的各种部分。

与现有技术相比，本发明的主要优点在于：

提供了一系列结构新颖的取代的嘧啶或吡啶胺衍生物，其对腺苷 A_{2A} 受体和/或腺苷 A_{2B} 受体具有高抑制活性，IC_{50} 值小于 100nM，更佳地为小于 50nM，更佳地为小于 10nM，因此可用作治疗癌症或其他免疫相关疾病的药物。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件如 Sambrook 等人，分子克隆：实验室手册(New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press，1989)中所述的条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。除非另行定义，本文所用的术语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或同等的方法及材料皆可应用于本发明中。

试剂与仪器

^{1}HNMR：Bruker AVANCE-400 核磁仪，内标为四甲基硅烷(TMS)。

LC-MS：Agilent 1200 HPLC System/6140 MS 液质联用质谱仪(生产商：安捷伦)，柱子 WatersX-Bridge，150×4.6mm，3.5μm。

制备高效液相色谱(pre-HPLC)：Waters PHW007，柱子 XBridge C18，4.6*150mm，3.5um。

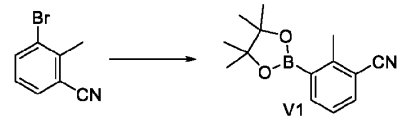
采用 ISCO Combiflash-Rf75 或 Rf200 型自动过柱仪，Agela 4 g、12g、20g、40g、80g、120g 一次性硅胶柱。

已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可以购自 ABCR GmbH&Co.KG，Acros Organics，Aldrich Chemical Company，韶远化学科技 (Accela ChemBio Inc)和达瑞化学品等公司。

DMF：二甲基甲酰胺，DMSO：二甲基亚砜，THF：四氢呋喃，CAN：乙腈，DIEA：N,N-二异丙基乙胺，EA：乙酸乙酯，PE：石油醚，BINAP：(2R,3S)-2,2'-双二苯膦基-1,1'-联萘，NBS：N-溴代丁二酰亚胺，NCS：N-氯代丁二酰亚胺，$Pd_2(dba)_3$：三(二亚苯甲基丙酮)二钯，$Pd(dppf)Cl_2$：[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯，DPPA：叠氮磷酸二苯酯，DBU ：1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯，TBAF：四丁基氟化铵，Na Ascorbate：抗坏血酸钠，t-BuXPhosPd-G3：甲磺酸（2-二叔丁基膦基-2'，4'，6'-三异丙基-1,1'-联苯）（2'-氨基-1,1'-联苯-2-基）钯（II），LAH：氢化铝锂，TBSCl：叔丁基二甲基氯硅烷，TMSCl：三甲基氯硅烷。

如本文所用，室温是指约 20-30 ℃。

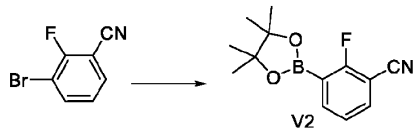
中间体 V1 制备



V1

将 2-甲基-3-溴苯腈（15 g，76.51 mmol）、双联频哪醇硼酸酯（23.32 g, 91.82 mmol）、醋酸钾（15.02 g，153.03 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$（2.80 g）和 DMSO（20 mL）溶解于二氧六环（100 mL）中，氮气保护下，在 100 ℃下搅拌 3.5 h。反应完全，减压蒸干溶剂得到的固体产物，通过柱层析（EA：PE 15%~40%）中分离得到化合物 V1（21.05 g，纯度：78.0%，收率：100%）。MS（ESI）244.1$[M+H]^+$。

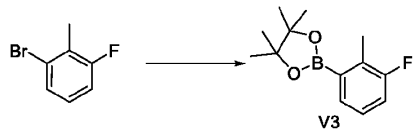
中间体 V2 的制备



V2

参考中间体 V1 的制备方法，其区别在于用 3-溴-2-氟苯甲腈替换 2-甲基-3-溴苯腈，制备得到化合物 V2(2.2g, 产率: 89.07%, 纯度: 94.8%). MS（ESI）166 $[M-82+H]^+$。

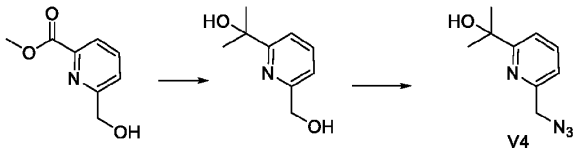
中间体 V3 的制备



V3

参考中间体 V1 的制备方法，其区别在于用 1-溴-3-氟-2-甲基苯替换 2-甲基-3-溴苯腈，制备得到化合物 V3(1.92g, 产率: 81%, 纯度: 97%). MS（ESI）237 $[M+H]^+$.

中间体 V4 制备

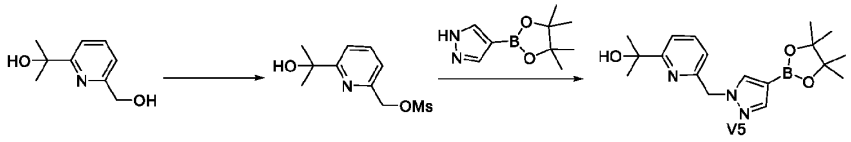


V4

步骤 1：将原料 6-（羟甲基）吡啶甲酸甲酯（25 g，149.70 mmol）加入到无水 THF（400 mL）中，反应混合物降温到 0℃并滴加甲基溴化镁的 THF 溶液（1 *M*, 598.80 ml，598.80 mmol），滴加完毕，反应液自然升到室温并搅拌 18 小时。然后再将反应液降至 0 ℃，加入饱和氯化铵水溶液中和反应液，用乙酸乙酯萃取，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压蒸干，通过柱层析（乙酸乙酯：石油醚 = 0-35%）纯化得到无色的油状产物 2-（6-（羟甲基）吡啶-2-基）丙-2-醇（6.3 g，25%）。MS（ESI）168.1$[M+H]^+$。

步骤 2：将化合物 2-(6-(羟甲基)吡啶-2-基)丙-2-醇(400 mg, 2.39 mmol)溶解在 20 mL DCM 中，加入 DPPA(790 mg, 2.87 mmol)，DBU(437 mg, 2.87 mmol), 反应液室温搅拌过夜。LC-MS 检测反应完全。将上述反应液加入到 100 mL 水里面，用二氯甲烷萃取（50 mL*2），无水硫酸钠干燥，减压浓缩干，经过硅胶柱分离纯化得到化合物 V4（350 mg, P:100%, Y: 76%）。MS（ESI）193$[M+H]^+$。

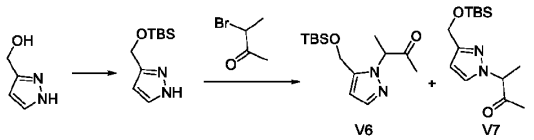
中间体 V5 的制备



步骤 1：2-（6-（羟甲基）吡啶-2-基）丙-2-醇（1.5 g， 8.98 mmol），三乙胺（1814 mg，17.96 mmol）溶于 15 mL 二氯甲烷中，溶于 20 mL 二氯甲烷的甲基磺酰氯（1536 mg， 13.47 mmol）于冰浴条件下缓慢滴加，滴加完毕后反应液可缓慢升至室温，并搅拌 1 小时。反应液用二氯甲烷（15 mL*3）萃取，20 mL 水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩干，得无色油状液体产物（6-（2-羟基丙-2-基）吡啶-2-基）甲磺酸甲酯（2.4 g，P:50%, Y: 54.5%）粗产物 MS（ESI）246 $[M+H]^+$。

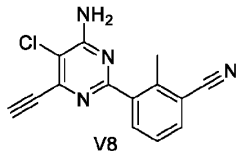
步骤 2：（6-（2-羟基丙-2-基）吡啶-2-基）甲磺酸甲酯（2.4 g，4.9 mmol），4-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基）-1*H*-吡唑（1426 mg，7.35 mmol），碳酸铯（3195 mg，9.8 mmol）溶于 20 mL 乙腈中，70 °C 下搅拌 4 小时。反应液过滤，滤渣用二氯甲烷洗涤，减压浓缩干滤液，通过柱层析（甲醇：二氯甲烷 = 0-5%）纯化得到无色的油状产物 V5（1.5 g，P:75%, Y: 89.2%）MS（ESI）344 $[M+H]^+$。

中间体 V6 和 V7 的制备



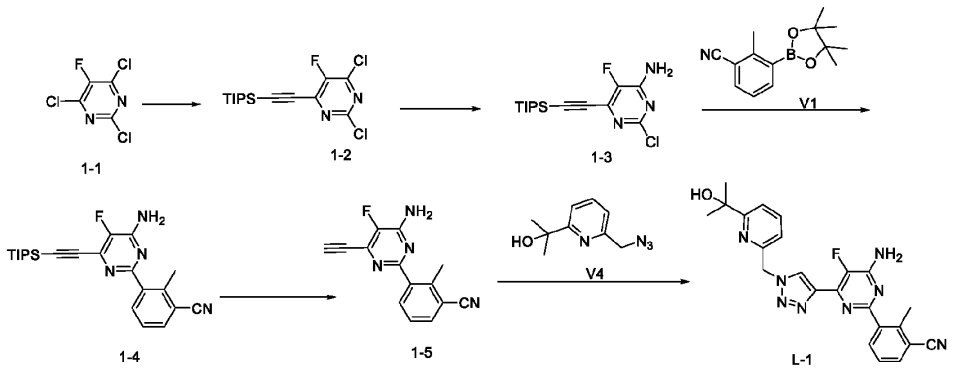
参考实施例 21 步骤 1 以及实施例 10 步骤 2 的制备方法，可制备得到中间体 V6 和 V7。

中间体 V8 的制备



参考实施例 1 步骤 1-4 的制备方法，其区别在于用四氯嘧啶替换 2,4,6-三氯-5-氟嘧啶，制备得到 V8，MS（ESI）269.1 $[M+H]^+$。

实施例 1：化合物 L-1 的制备



步骤 1：2,4,6-三氯-5-氟嘧啶 1-1(2.0 g, 9.93 mmol)，三异丙基硅基乙炔(1.8 g, 9.93 mmol)，三乙胺 (3.01 g, 3.00 mmol) 溶解在 25 mL 四氢呋喃中，在氩气保护下降温到 0 度，加入 CuI (378 mg, 1.99 mmol)和 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (697 mg, 0.99 mmol)，然后升温到室温反应 3 小时，得到化合物 1-2（3.44 g）MS（ESI）347 $[M+H]^+$。

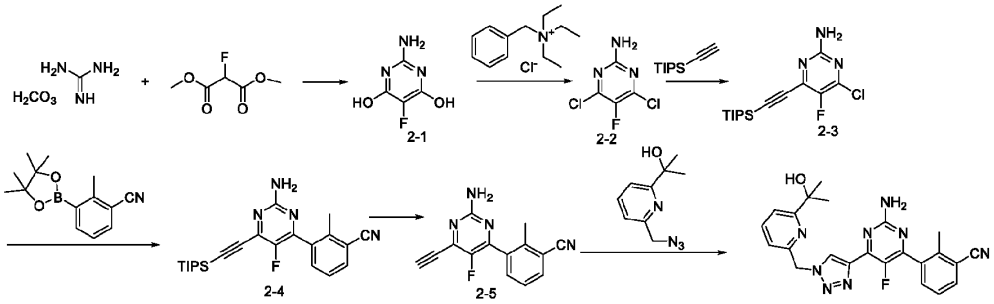
步骤 2： 向溶有化合物 1-2(3.44 g, 9.93 mmol)的 25 mL 上述四氢呋喃反应液中加入 10 mL 氨水(浓度 80%)水溶液，室温搅拌 2 天，LC-MS 检测反应完全。将上述反应液加入到 300 mL 水里面，用二氯甲烷萃取（100 mL*2），无水硫酸钠干燥，减压浓缩干，经过硅胶柱分离纯化得到化合物 1-3（2.30 g, Y: 71%）MS（ESI）328.1 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 1-3（500 mg, 1.52 mmol），化合物 V1（408 mg, 1.68 mmol）溶解在乙腈 15 mL 和水 4 mL 的混合溶剂中，加入 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$（107 mg, 0.152mmol）, $KHCO_3$（611 mg, 6.10 mmol），反应液氮气保护下升温到 95 ℃ 搅拌过夜，LC-MS 检测反应完全。反应液倒入水中，用二氯甲烷萃取（50 mL*2）,无水硫酸钠干燥，减压浓缩干，经过硅胶柱分离纯化得到化合物 1-4（300 mg, 产率: 48%）。MS（ESI）409.2 [M+H]+。

步骤 4：化合物 1-4（70 mg, 0.171 mmol）加入到 2 mL 的四氢呋喃中，降温到 0 度，缓慢加入 0.2 mL TBAF 四氢呋喃溶液(1.0 mol/L), 反应液室温搅拌 30 分钟，得到化合物 1-5（43 mg, 产率:100%）MS（ESI）253.1 [M+H]+

步骤 5：化合物 1-5(43 mg, 0.17 mmol),中间体 V4(33 mg, 0.17 mmol)加入到叔丁醇 5 mL 和水 1.5 mL 的混合溶剂中，在氩气保护下加入 $Cu_2SO_4.5H_2O$(12 mg, 0.051mmol), 抗坏血酸钠(20 mg, 0.102 mmol)，升温到 40 度反应 40 分钟，LC-MS 检测反应完全。将反应液倒入水中，用二氯甲烷萃取（50 mL*2）,无水硫酸钠干燥，减压浓缩干，经过高效液相制备分离纯化得到白色固体化合物 L-1（4.39 mg, 产率: 6%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 3H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.34 (s, 6H).MS（ESI）445.2 $[M+H]^+$。

实施例 2：化合物 L-2 的制备



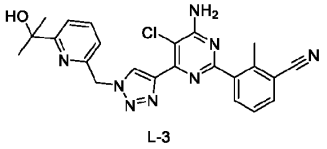
步骤 1：金属钠（1.4 g, 23.12 mmol）缓慢分批加入无水乙醇 15 mL 中，氩气保护下加热到 80 度反应 2 小时，然后降温至室温，加入化合物碳酸胍(2.8 g, 23.12 mmol),加热至 80 度反应 30 分钟，在降温至室温，加入 2-氟丙二酸二甲酯(5.0 g, 33.31 mmol), 然后反应液再次升温至 80 度搅拌 2 小时，LC-MS 检测反应完全。反应液过滤，收集固体溶解到水里，用浓盐酸调节 pH 值至 5，有大量固体吸出，过滤干燥得到化合物 2-1（2.8 g, 产率:83%）MS（ESI）146.1$[M+H]^+$。

步骤 2：将化合物 2-1（2.3 g, 15.85 mmol）加入无水乙腈 50 mL 中，氩气保护下降温 0 ℃，加入化合物三氯氧磷(17 mL)，接着加入五氯化磷(2.5 g, 12.01 mmol)，*N*-苯甲基-*N*，*N*-二乙基乙基氯化铵 (11.0 g, 48.29 mmol)，然后反应液升温至 80 度搅拌过夜，LC-MS 检测反应完全。反应液加入到水里，用氨水调节 PH 值至 8，用 DCM（100 mL*2）萃取，合并有机相，用 1 M 盐酸洗涤，干燥，减压浓缩干得到化合物 2-2（0.6 g, 产率:21%）MS（ESI）182.1$[M+H]^+$

步骤 3：参考实施例 1 步骤 1 的制备方法，区别在于用化合物 2-2 替换化合物 1-1，，得到化合物 2-3（0.8 g, 产率:81%）MS（ESI）328.1$[M+H]^+$

步骤 4-6：参考实施例 1 步骤 3-5 的制备方法，区别在于用化合物 2-3 替换化合物 1-3 得到白色固体产品 L-2（8.49 mg, 产率: 10%）MS（ESI）445.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 (s, 1H), 7.98 – 7.83 (m, 2H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 5.88 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.63 (s, 6H).

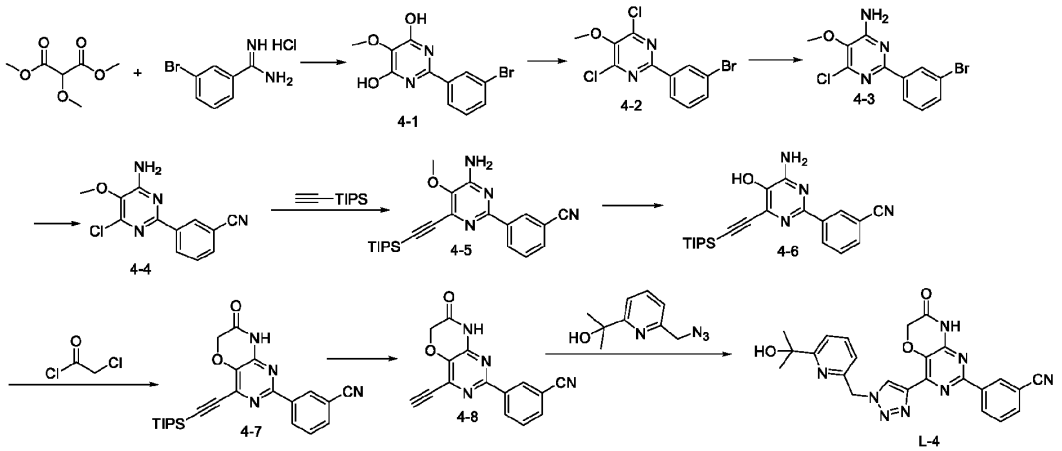
实施例 3：化合物 L-3 的制备



L-3

以中间体 V8 和中间体 V4 为原料，参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，制备得到白色固体产品 L-3（58.84 mg, 产率: 43%）MS（ESI）461.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.34 (s, 6H).

实施例 4：化合物 L-4 的制备



步骤 1：将金属钠(1.52 g, 66.09 mmol)加入到 0 ℃ 的甲醇（60 mL）中，自然升温并搅拌至金属钠完全溶解，然后将 3-溴苯甲脒盐酸盐（5.0 g, 21.37 mmol)加入到新生成的甲醇钠的甲醇溶液中，反应液搅拌 10 分钟，再将反应液降温到 0 ℃，最后将甲氧基马来酸二甲酯（3.46 g,21.37 mmol)的甲醇（10 mL）溶液缓慢滴入反应液中，滴加完毕，反应液加热至回流反应 2 小时。原料反应完毕，将反应液减压蒸干，用稀盐酸（1M）中和至 pH=7 并过滤出固体产物，用乙酸乙酯洗涤滤饼，干燥后得到固体化合物 4-1（3.7 g）。MS（ESI）297 $[M+H]^+$。

步骤 2：将化合物 4-1 (500 mg, 1.77 mmol)加入到三氯氧磷（6 mL）中，升温至 125 ℃ 并搅拌 16 小时。当原料反应完全，将反应液降到室温，用乙酸乙酯稀释，然后分批加入到搅拌的碳酸氢钠的冰水溶液中，用分离出有机相，水相用乙酸乙酯萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液经过减压蒸干，粗产物通过柱层析（乙酸乙酯：石油醚 = 0–30%）得到固体化合物 4-2（0.43 g）。MS（ESI）333 $[M+H]^+$。

步骤 3：参考实施例 1 步骤 2 的制备方法，区别在于用化合物 4-2 替换化合物 1-2，得到固体化合物 4-3（0.33 g）。MS（ESI）316 $[M+H]^+$。

步骤 4：将化合物 4-3 (341 mg,1.09 mmol)，氰化锌（76 mg,0.65 mmol)和甲磺酸（2-二叔丁基膦基-2'，4'，6'-三异丙基-1,1'-联苯）（2'-氨基-1,1'-联苯-2-基）钯（II）（87 mg,0.11 mmol)加入到四氢呋喃（5 mL）和水（5 mL）中，混合物在 90℃反应 2 小时，然后用乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液经过减压蒸干，粗产物通过柱层析（乙酸乙酯：石油醚 = 0–35%）得到固体化合物 4-4（0.26g）。MS（ESI）261 $[M+H]^+$。

步骤 5：参考实施例 1 步骤 1 的制备方法，区别在于用化合物 4-4 替换化合物 1-1，得到固体化合物 4-5(0.31g)。MS（ESI）407 $[M+H]^+$。

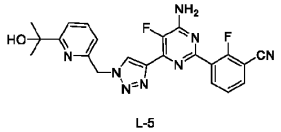
步骤 6：将化合物 4-5（320 mg,0.79 mmol)加入到干燥的二氯甲烷（20mL）中，降温到 0 ℃，然后滴加三溴化硼（1 M ，3.2 mL，3.15 mmol)的二氯甲烷溶液，滴加完毕，自然升到室温并搅拌 4 小时，原料反应完全时，将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中，然后用二氯甲烷萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸干得到固体化合物 4-6（0.33 g）。MS（ESI）393$[M+H]^+$。

步骤 7：将化合物 4-6（331 mg,0.84 mmol)，氯乙酰氯（113 mg, 1.01 mmol)和碳酸钾（581 mg, 4.21 mmol)加入到干燥的四氢呋喃（6 mL）中，室温搅拌 2 小时，然后加热到 70 ℃ 搅拌 18 小时，原料反应完毕，过滤除去不溶解的物质，滤液浓缩并通过柱层析乙酸乙酯：石油醚 = 0–50%）纯化得到化合物 4-7（0.18 g）。MS（ESI）433$[M+H]^+$。

步骤 8：将化合物 4-7（160 mg,0.37 mmol)和氟化钾（30%，2 mL）水溶液加入到甲醇/四氢呋喃（v/v = 1:1，4 mL）中并再 30 ℃ 搅拌 2 天，然后用乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液经过浓缩得到 132 mg 化合物 4-8，不经纯化直接用于下步反应。MS（ESI）277$[M+H]^+$。

步骤 9：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 4-8 替换化合物 1-5，制备得到产品 L-4（12.78 mg）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.87 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (dd, *J* = 7.5, 6.3 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (dt, *J* = 13.7, 7.7 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 1.37 (s, 6H). MS（ESI）469.2 $[M+H]^+$。

实施例 5：化合物 L-5 的制备

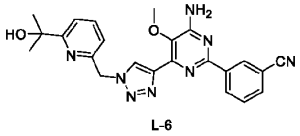


L-5

参考实施例 1 的制备方法，区别在于用中间体 V2 替换中间体 V1，可制备得到白色固体化合物 L-5（28.08 mg, 产率: 23.31%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.79 (s, 1H), 8.26-8.21 (m, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.78-7.74 (m,

1H), 7.60 (brs, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.11(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 1.35 (s, 6H). MS（ESI）449.2 $[M+H]^+$。

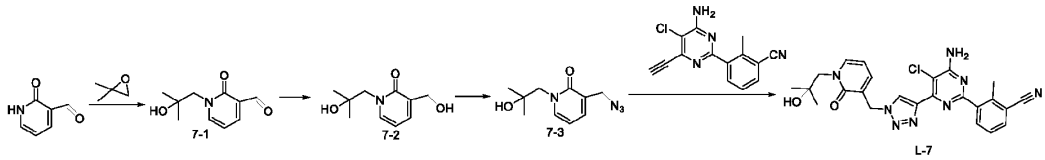
实施例 6：化合物 L-6 的制备



L-6

参考实施例 1 的制备方法，区别在于用中间体 V2 替换中间体 V1，可制备得到白色固体产品 L-6（15.30 mg）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6）δ 8.88 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.38 (s, 6H).MS（ESI）443.2 $[M+H]^+$。

实施例 7：化合物 L-7 的制备



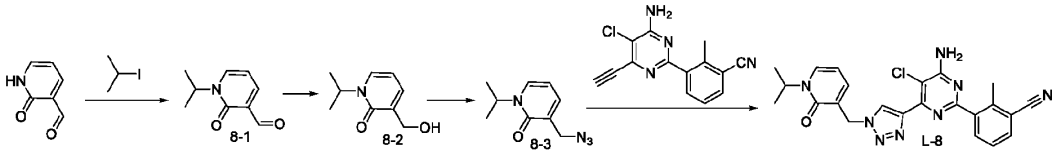
步骤 1:将 2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-乙醛（1.2 g,9.76 mmol），2,2-二甲基环氧乙烷（1.8 mL,120.26 mmol)和碳酸钾（2.76 g,20.0 mmol)加入到 DMF（14 mL）中并在 120 ºC 搅拌 3 h。然后将反应液过滤，滤液浓缩后通过硅胶柱层析（EA:PE=0-100%）得到固体化合物 7-1（1.03 g, 产率:54%）MS（ESI）196.1 $[M+H]^+$

步骤 2: 将化合物 7-1 (200 mg, 1.03 mmol)加入到四氢呋喃(10 mL)中，反应液降温到 0 ºC，将 LAH(78 mg,2.05 mmol)加入反应液中，然后反应液在 0 ºC 搅拌 1 h。待原料反应完全，分批加入十水硫酸钠，直到反应液中没有气泡产生为止，再将反应液搅拌 10 分钟，过滤，滤液直接浓缩得到油状化合物 7-2（183 mg, 产率:91%）MS（ESI）198 $[M+H]^+$

步骤 3：将化合物 7-2(183 mg, 0.93 mmol)溶解于 二氯甲烷 (4 mL)中，然后依次加入 DPPA (383 mg, 1.39 mmol)和 DBU(212 mg, 1.39 mmol),反应混合物在室温下搅拌 18 h。原料反应完毕，将反应液用二氯甲烷稀释，然后用水洗涤两遍，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后得到油状粗产物化合物 7-3（374 mg）. MS（ESI）223 $[M+H]^+$。

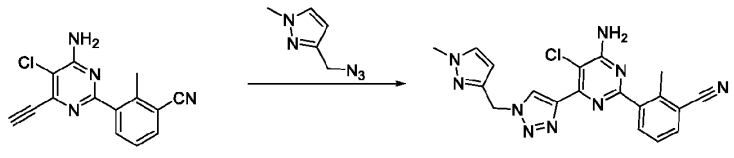
步骤 4：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，以中间体 V8 和化合物 7-3 为反应原料，可制备得到淡黄色固体产物 L-7（19.62 mg，产率: 11%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 8.70 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.01 (s, 6H). MS（ESI）491.2$[M+H]^+$。

实施例 8：化合物 L-8 的制备



参考实施例 7 的制备方法，区别在于用 2-碘丙烷替换 2,2-二甲基环氧乙烷，参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，得到白色固体产物 L-8（14.43 mg，产率: 8.4%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 8.75 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 6.28 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.04 (dt, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). MS（ESI）461.1 $[M+H]^+$。

实施例 9：化合物 L-9 的制备

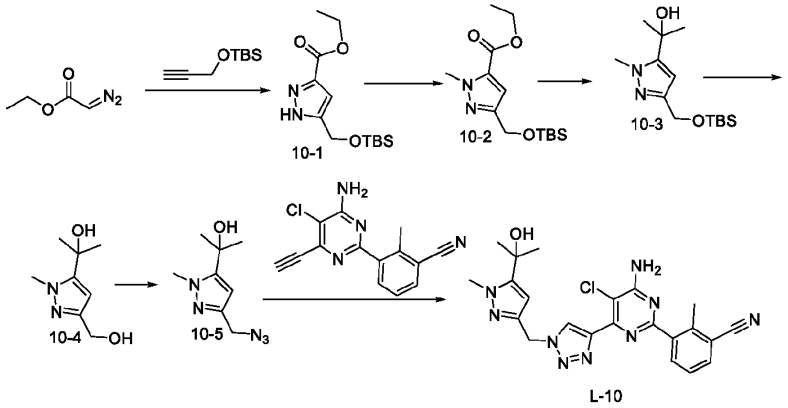


L-9

以中间体 V8 和 3-（叠氮甲基）-1-甲基-1H-吡唑为原料，参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，可制备得到淡黄色固体产物 L-9（23.77 mg，产率: 16%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 8.73 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H),

7.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.63 (s, 3H). MS（ESI）406.1 $[M+H]^+$。

实施例 10： 化合物 L-10 的制备



步骤 1:将重氮乙酸乙酯（3.04 g,17.84 mmol)和叔丁基二甲基(2-丙炔氧基)硅烷（2.06 mL,19.62 mmol)的甲苯（20 mL）溶液放在微波中加热 140 ºC 反应 30 分钟。然后将反应液浓缩并通过硅胶柱层析（EA:PE=0-35%）得到油状化合物 10-1（2.7 g，产率:36%）. MS（ESI）285 $[M+H]^+$。

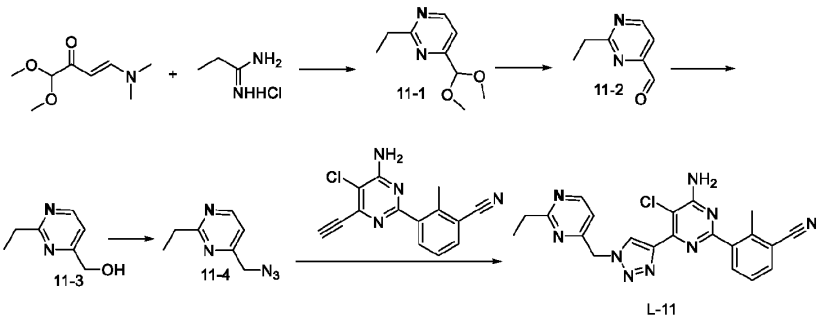
步骤 2:将化合物 10-1（2.55 g,9.11 mmol)，碘甲烷（3.88 g,27.32 mmol)和碳酸钾（3.77 g,27.32 mmol)加入到 DMF（20 mL）中并在室温下搅拌 3 h。然后将反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩并通过硅胶柱层析（EA:PE=0-15%）得到油状化合物 10-2（0.81 g，产率:30%）. MS（ESI）299 $[M+H]^+$。

步骤 3:将化合物 10-2（298 mg,1.0 mmol)加入到四氢呋喃（10 mL）中并降温到 0ºC，然后将甲基碘化镁（3 M,2 mL，6.0 mmol)缓慢滴入反应液中并升到室温反应 1 h。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取，合并有机相，物水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后得到油状化合物 10-3（262 mg，产率:92%）. MS（ESI）285 $[M+H]^+$。

步骤 4:参考实施例 21 步骤 3 的制备方法，区别在于用化合物 10-3 替换化合物 21-2，得到油状化合物 10-4（512 mg）。MS（ESI）171$[M+H]^+$。

步骤 5-6：参考实施例 7 步骤 3-4 的制备方法，区别在于用化合物 10-4 替换化合物 7-2，得到白色固体产物 L-10（26 mg，产率: 9%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 8.74 (s, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.42 (s, 6H). MS（ESI）464.1 $[M+H]^+$。

实施例 11：化合物 L-11 的制备



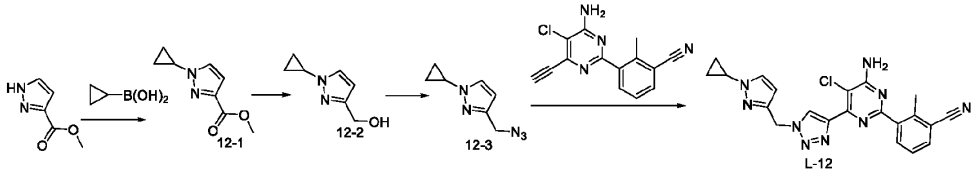
步骤 1:以(E)-4-二甲基氨基-1,1-二甲氧基丁-3-烯-2-酮（3.16 g,20 mmol)和丙酰胺盐酸盐（3.24 g,30 mmol)为原料，参考实施例 4 步骤 1 的制备方法，得到油状化合物 11-1（2.1 g）. MS（ESI）183 $[M+H]^+$。

步骤 2:将化合物 11-1（1.3 g,7.14 mmol)加入到盐酸（3M,12 mL）中并加热到 50 ºC 搅拌 18 h。原料反应完全，将反应液冷却到室温，用饱和碳酸氢钠中和反应液，用二氯甲烷萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后得到油状化合物 11-2（0.42 g）. MS（ESI）137 $[M+H]^+$。

步骤 3: 将化合物 11-2(0.42 g,3.09 mmol)加入到甲醇(10 mL)中，然后分批加入硼氢化钠(352 mg,9.26 mmol)并在室温下搅拌 1 h。原料反应完全，加入饱和氯化铵水溶液萃取反应，二氯甲烷萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后得到油状的化合物 11-3（270 mg）. MS（ESI）139 $[M+H]^+$。

步骤 4-5:参考实施例 7 步骤 3-4 的制备方法，区别在于用化合物化合物 11-3 替换化合物 7-2，得到白色固体产物 L-11（33 mg，产率: 20%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 8.93 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 2.83 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). MS（ESI）432 $[M+H]^+$。

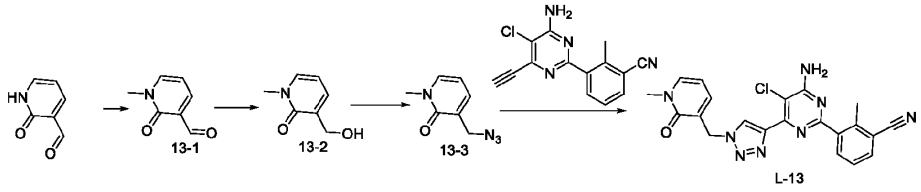
实施例 12：化合物 L-12 的制备



步骤 1:将 1H-吡唑-3-羧酸甲酯（2.52 g,20 mmol），环丙基硼酸（2.58 g, 30 mmol），醋酸铜（3.98 g,22 mmol），2,2-联吡啶（3.43 g,22 mmol)和碳酸钠（4.24 g, 40 mmol)加入到 1，2-二氯乙烷（150 mL）中，反应液在氧气中加热到 70ºC 搅拌 3 h，然后将甲醇钠（1.62 g,30 mmol)加入到反应液中并将反应液加热至回流 2 h，再在室温下搅拌 16 h。反应液用二氯甲烷稀释，并用水洗涤两遍，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液再浓缩并通过硅胶柱层析（EA:PE=0-20%）得到油状产物 12-1（1.8 g）. MS（ESI）167 $[M+H]^+$。

步骤 2-4: 参考实施例 7 步骤 2-4 的制备方法，区别在于用化合物 12-1 替换化合物 7-1，得到白色固体产物 L-12（34 mg，产率: 21%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 8.74 (s, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.66 (ddd, *J* = 11.2, 7.3, 3.9 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.01 – 0.94 (m, 2H), 0.94 – 0.84 (m, 2H). MS（ESI）432 $[M+H]^+$。

实施例 13：化合物 L-13 的制备

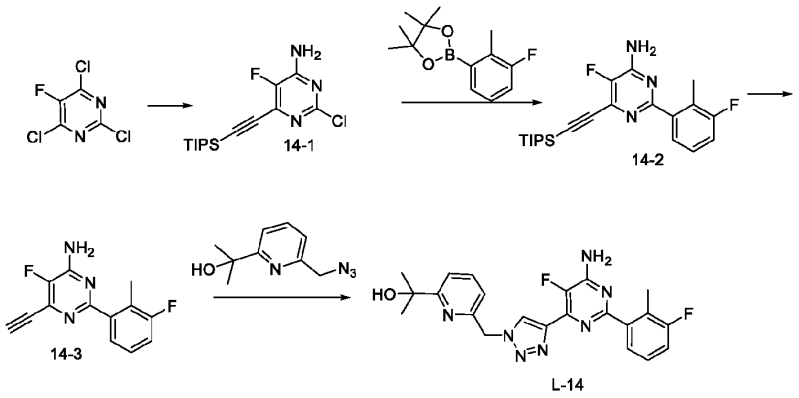


步骤 1:参考实施例 10 的制备方法，其区别在于用 2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-乙醛替换化合物 10-1，得到固体产物 13-1（2.1 g，产率:77%）MS（ESI）138 $[M+H]^+$

步骤 2-3: 参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，其区别在于用化合物 13-1 替换化合物 7-1，得到油状化合物 13-3（199 mg）. MS（ESI）165 $[M+H]^+$。

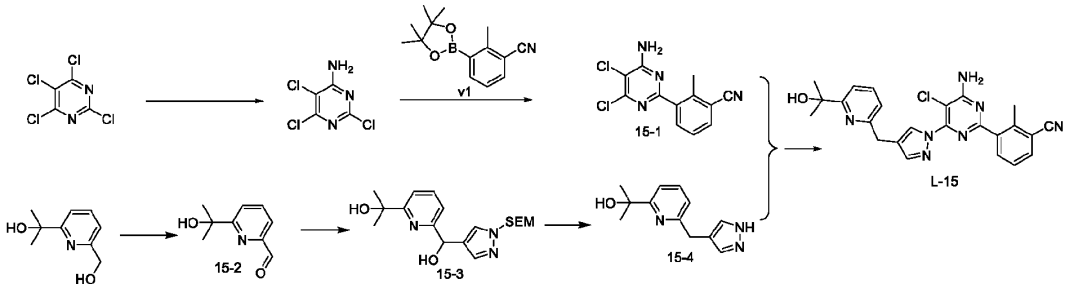
步骤 4：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，得到白色固体产物 L-13（16 mg，产率: 10%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 8.73 (s, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 6.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.64 (s, 3H). MS（ESI）433 $[M+H]^+$。

实施例 14：化合物 L-14 的制备



参考实施例 1 步骤 3-5 的制备方法，其区别在于用中间体 V3 替换中间体 V1，可制备得到淡黄色固体产物 L-14(65 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 8.76 (s, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 3H), 7.31 – 7.15 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.35 (s, 6H). MS（ESI）438.1 [M+H]+.

实施例 15：化合物 L-15 的制备



步骤 1-1 和步骤 1-2：参考实施例 1 步骤 2-3，区别在于用全氯嘧啶替换化合物 1-2，得到固体化合物 15-1(0.51 g, 产率:24%).MS（ESI）279 [M+H]$^+$.

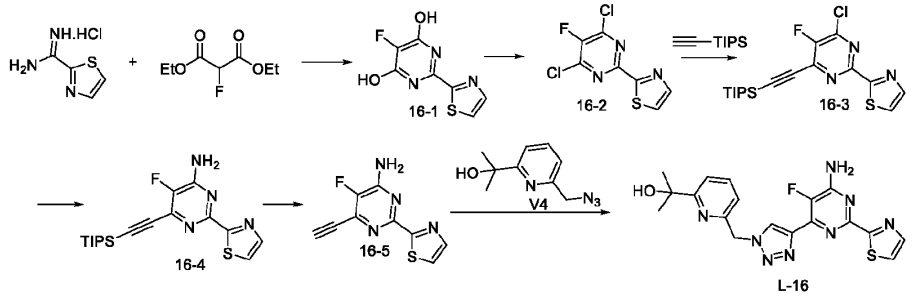
步骤 2-1：将 2-（6-（羟甲基）吡啶-2-基）丙-2-醇 （550 mg, 3.27 mmol）溶解在二氯甲烷中（40 mL），冷却至 0 ºC，加入 DMP（2.1 g, 4.91 mmol），室温下搅拌 4 h。TLC 监测反应完全。反应液用二氯甲烷（200 mL）稀释，水（150 mL x 2）洗涤。分离出有机相并通过无水硫酸钠干燥，减压浓缩后通过硅胶柱层析（EA：PE，0-30%）得到黄色油状化合物 15-2（320 mg，产率：593%）。MS（ESI）166 [M+H]$^+$.

步骤 2-2：将 4-碘-1-（((2-（三甲基甲硅烷基）乙氧基）甲基）-1H-吡唑（1.2 g, 3.61 mmol）溶解在四氢呋喃（20 mL）中。在-70 ºC 下，滴加正丁基锂（2.7 mL, 5.43 mmol），搅拌 2 h。将化合物 15-2（300 mg, 1.81 mmol）溶于四氢呋喃中（2 mL），在-70ºC 下滴加到上述溶液中。反应液缓慢升至 0ºC，搅拌 2 h。TLC 监测反应完毕。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液（5 mL），用乙酸乙酯萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩并通过硅胶柱层析（EA：PE，0-70%）得到黄色油状化合物 15-3（80 mg, 产率：12%）。MS（ESI）364 [M+H]$^+$.

步骤 2-3：将化合物 15-3（80 mg, 0.22 mmol）溶于三乙基硅烷/三氟乙酸（3 mL/1 mL）中，80 ºC 搅拌 24 h。TLC 监测显示反应完全。反应液减压浓缩，残余物通过硅胶柱层析（EA：PE，0-70%）得到黄色胶状化合物 15-4（22 mg, 产率：46%）。MS（ESI）218 [M+H]$^+$.

步骤 3：将化合物 15-1(30 mg, 0.11 mmol)和化合物 15-4(22 mg, 0.19 mmol)溶于乙腈 (6 mL)中，然后将碳酸钾(297 mg, 2.15 mmol)加入其中。该反应在微波 140 ºC 条件下搅拌 1 h。然后将反应液浓缩并通过高效液相制备分离纯化得到白色固体产物 L-15(8.94 mg, 产率: 19% ,P:95.95%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 8.33 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.40 (s, 6H). MS（ESI）460.2 [M+H]+.

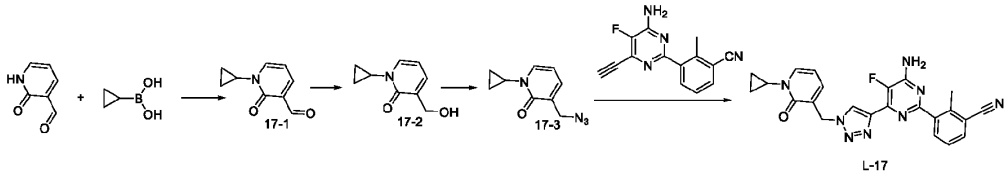
实施例 16：化合物 L-16 的制备



步骤 1-2：以 2-氟丙二酸二乙酯 (9.80 g, 55.00 mmol)和 2-噻唑甲脒盐酸盐(4.5 g, 27.50 mmol)为原料，参考实施例 4 步骤 1-2 的制备方法，得到固体化合物 16-2(2.07 g,P:100%，产率:79%)。MS（ESI）250.0 [M+H]+.

步骤 3-6：参考实施例 1 步骤 1-2 以及步骤 4 的制备方法，区别在于以化合物 16-2 替换化合物 1-1，得到白色固体产物 L-16(32.58 mg，产率:9%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 8.79 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 1.36 (s, 6H). MS（ESI） 413.1[M+H]+.

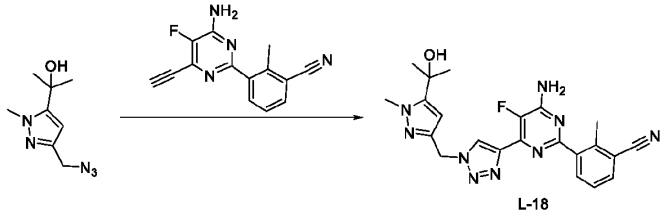
实施例 17：化合物 L-17 的制备



步骤 1: :参考实施例 12 步骤 1 的制备方法，区别在于用 2-氧-1,2-二氢吡啶-3-甲醛替换 1H-吡唑-3-羧酸甲酯，得到固体化合物 17-1(280 mg，产率: 17%)。MS（ESI） 164.1[M+H]+.

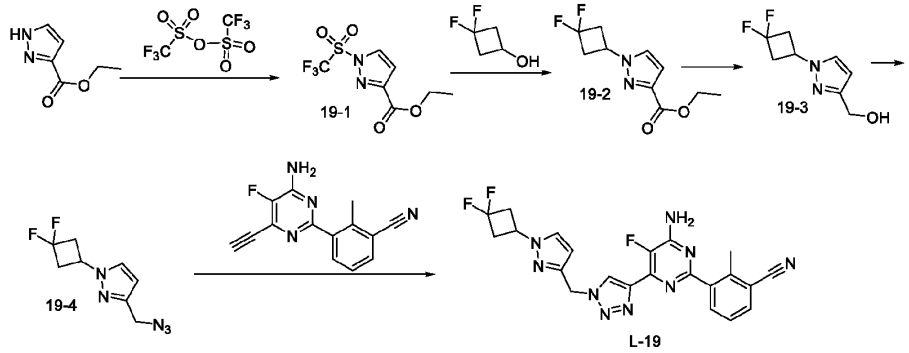
步骤 2-4:参考实施例 7 步骤 2-4，区别在于用化合物 17-1 替换化合物 7-1，用化合物 1-5 替换中间体 V8，得到白色固体产物 L-17(26 mg，产率: 15%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 8.65 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 6.19 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.37 – 3.34 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.00 – 0.92 (m, 2H), 0.84 – 0.75 (m, 2H). MS（ESI）443.2 $[M+H]^+$。

实施例 18：化合物 L-18 的制备



参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用 2-（3-（叠氮基甲基）-1-甲基-1H-吡唑-5-基）丙-2-醇替换中间体 V4，可制备得到白色固体产物 L-18（28.76 mg，产率：23%）。^{1}H NMR（400 MHz，cdcl$_3$）δ 8.69（s，1H），7.95（d，*J* = 7.0 Hz，1H），7.86（d，*J* = 7.7 Hz，1H），7.54（s，2H），7.48（t，*J* = 7.7 Hz，1H），6.12（s，1H），5.56（s，2H），5.28（s，1H），3.92（s，3H），2.65（s，3H），1.45（s，6H）. MS（ESI）448.2 $[M+H]^+$。

实施例 19：化合物 L-19 的制备

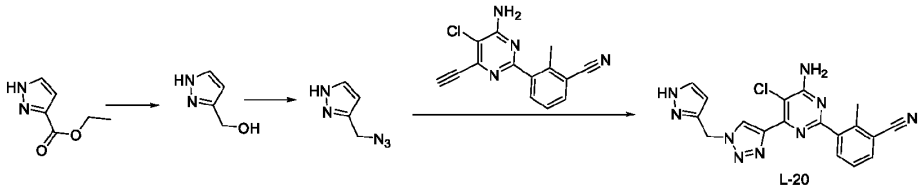


步骤 1：将 1*H*-吡唑-3-羧酸乙酯 (1.4 g, 9.99 mmol)溶于二氯甲烷 (50 mL)中，然后将三氟甲基磺酰基三氟甲磺酸酯 (4.23 g, 14.99 mmol)加入其中。该反应在室温条件下搅拌 1 h。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液中，用二氯甲烷萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液经过浓缩并经过硅胶柱层析分离（EA：PE，0-50%）得到白色固体化合物 18-1(2.4 g,产率:88%)。MS（ESI）273.0 [M+H]+.

步骤 2：将 3,3-二氟环丁醇(600 mg, 5.55 mmol)溶于乙腈 (10 mL)中，然后将碳酸铯(1.99 g, 6.11 mmol)加入其中。将反应温度降低到 0 ℃，然后滴加化合物 18-1 (1.38 g, 5.05 mmol)的乙腈 (10 mL)溶液。该反应在 0 ℃ 条件下搅拌 1 h, 然后升到室温搅拌 2 h。反应液用二氯甲烷稀释，过滤，滤液经过浓缩并经过硅胶柱层析分离（EA：PE，0-50%）得到无色的油状化合物 18-2(712 mg, 产率:54%)。MS（ESI）231.1 [M+H]+.

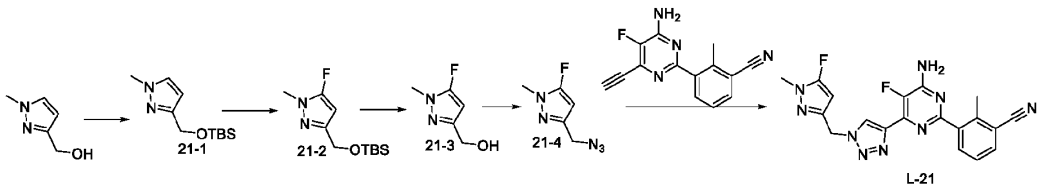
步骤 3-5：参考实施例 7 步骤 2-4，区别在于用化合物 18-2 替换化合物 7-1，用化合物 1-5 替换中间体 V8，得到白色固体产物 L-19 (36.59 mg, 产率： 25%).^{1}H NMR (400 MHz, cdcl$_3$)δ 8.71 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.90 (dd, *J* = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 3.21 – 3.01 (m, 4H), 2.65 (s, 3H). MS（ESI） 466.2[M+H]+.

实施例 20：化合物 L-20 的制备



参考实施例 7 步骤 2-4 的制备方法，其区别于用 1H-吡唑-3-羧酸乙酯替换化合物 7-1，得到白色固体产物 L-20(27.69 mg, 产率：24%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 12.86 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.01 – 7.92 (m, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 2.64 (s, 3H). MS（ESI） 392.1[M+H]+.

实施例 21：化合物 L-21 的制备



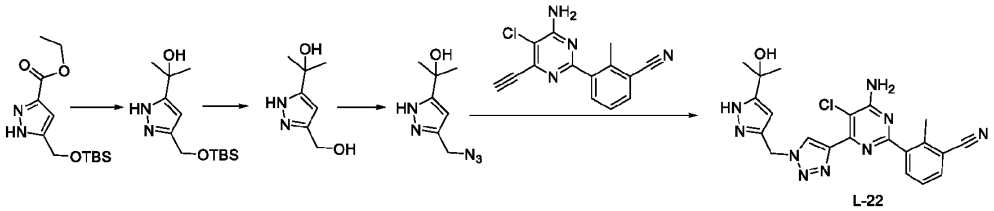
步骤 1：将（1-甲基吡唑-3-基）甲醇(1.12 g, 9.99 mmol)溶于二氯甲烷 (60 mL)中，然后将 1*H*-咪唑(1.36 g, 19.98 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(1.83 g, 14.98 mmol)，TBSCl(1.23 g, 14.98 mmol)加入其中。该反应在室温条件下搅拌 2 h。反应完成后，水溶液淬灭，二氯甲烷萃取，饱和食盐水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩并经过硅胶柱层析分离（EA：PE，0-30%）得到无色的油状化合物 21-1（1.7 g，产率:75%）。MS（ESI） 227.2[M+H]+.

步骤 2：将化合物 21-1 (1.5 g, 6.63 mmol)溶于四氢呋喃 (6 mL)中，降低温度到-78℃，滴加正丁基锂 (2.5 M, 3.98 mL)，然后在-78℃ 搅拌 1 h，继续滴加 N-氟代双苯磺酰胺 (3.13 g, 9.94 mmol)的四氢呋喃 (6 mL)，滴加完毕，在-78℃ 搅拌 2 h，然后自然升到室温搅拌 18 h。饱和氯化铵水溶液淬灭，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩并经过硅胶柱层析分离（EA：PE，0-20%）得到棕红色油状化合物 21-2(267 mg, 产率:18%)。MS（ESI） 245.2[M+H]+.

步骤 3：将化合物 21-2(240 mg, 982 mmol)溶于甲醇(20 mL)中，然后将氟化铵 (1.09 g, 29 mmol)加入其中。该反应在 80 ℃ 条件下搅拌 1 h。反应完成后，冷却至室温，过滤，水溶液淬灭，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，再过滤，滤液浓缩后得到棕色油状化合物 21-3(210 mg)。MS（ESI） 131.1[M+H]+.

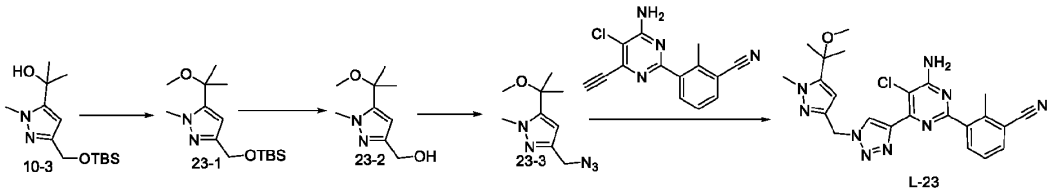
步骤 4-5：参考实施例 7 步骤 3-4 的制备方法，其区别在于用化合物 21-3 替换化合物 7-2，，用化合物 1-5 替换中间体 V8，得到白色固体产物 L-21(63.01 mg, 产率:48.77%)^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 8.68 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.63 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.62 (s, 3H). MS（ESI） 408.3[M+H]+.

实施例 22：化合物 L-22 的制备



参考实施例 10 步骤 3-6 的制备方法，区别在于用化合物 10-1 替换化合物 10-2，得到白色固体产物 L-22(32.99 mg, 产率:25%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 12.56 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.37 (s, 6H). MS（ESI） 450.1[M+H]+.

实施例 23：化合物 L-23 的制备

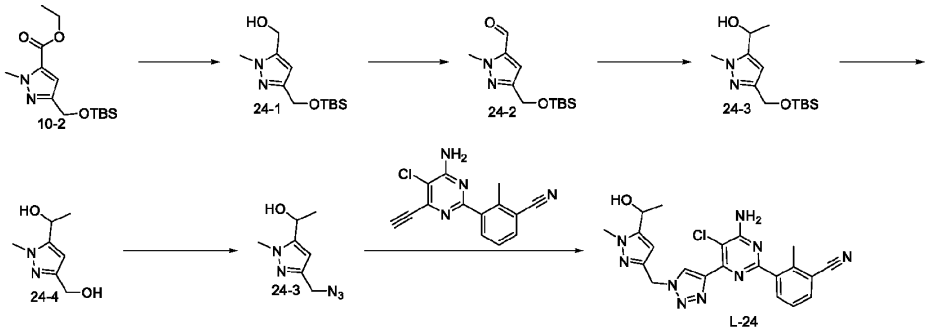


步骤 1：将化合物 10-3(380 mg, 1.34 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中，然后将氢化钠 (385 mg, 16.03 mmol)加入其中并搅拌 10 分钟，然后将碘甲烷(1.90 g, 13.36 mmol)加入反应中并再在室温下搅拌 2 h。将反应液放入冰水浴中，然后分批加入十水硫酸钠，加完，搅拌 10 分钟，过滤，滤液直接浓缩得到油状化合物 23-1 (371 mg, 产率:93%)。MS（ESI）299.2 [M+H]+.

步骤 2：参考实施例 21 步骤 3 的制备方法，区别在于用化合物 23-1 替换化合物 21-2，得到油状化合物 23-2 (310 mg)。MS（ESI）185.1 [M+H]+.

步骤 3-4：参考实施例 7 步骤 3-4 的制备方法，其区别在于用化合物 23-2 替换化合物 7-2，用化合物 1-5 替换中间体 V8，得到白色固体产物 L-23(89.26 mg, 产率：50%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.43 (s, 6H). MS（ESI）210.1 [M+H]+.

实施例 24：化合物 L-24 的制备

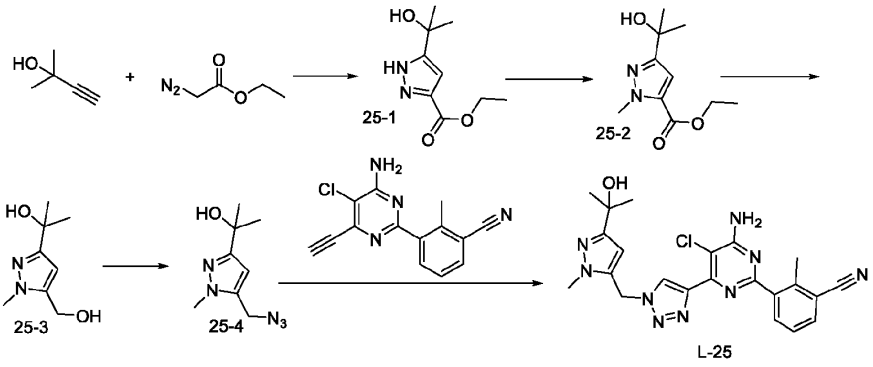


步骤 1：参考实施例 7 步骤 2 的制备方法，其区别在于用化合物 10-2 替换化合物 7-1，得到油状化合物 24-1(451 mg,产率:75%)。MS（ESI）257.2 [M+H]+.

步骤 2：将化合物 24-1 (451 mg, 1.76 mmol)溶于四氢呋喃 (20 mL)中，然后将活性二氧化锰 (3.06 g, 35.18 mmol)加入其中。该反应在 85 ºC 条件下搅拌 24 h。反应完成后，冷却至室温，过滤除去不溶解的物质，滤饼用二氯甲烷洗涤，滤液减压旋干后得到淡黄色的油状化合物 24-2(345 mg, 产率:77%,)。MS（ESI）255.2 $[M+H]^+$.

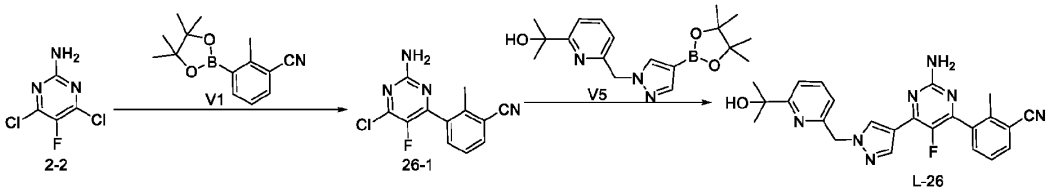
步骤 3：参考实施例 10 步骤 3 的制备方法，区别在于用化合物 24-2 替换化合物 10-2，得到淡黄色的油状化合物 24-3(230 mg)。MS（ESI）271.2 $[M+H]^+$.步骤 4：参考实施例 21 步骤 3 的制备方法，其区别在于用化合物 24-3 替换化合物 21-2，得到淡黄色的油状化合物 24-4(214 mg)。MS（ESI）157.1 $[M+H]^+$.步骤 5-6：参考实施例 7 步骤 3-4 的制备方法，其区别在于用化合物 24-4 替换化合物 7-2，得到白色固体产物 L-24(17.62 mg, 产率:25%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 8.74 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.23 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.73 (p, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). MS（ESI） 450.2[M+H]+.

实施例 25：化合物 L-25 的制备



以 2-甲基-3-丁炔-2-醇(20 g, 238.10 mmol)和 2-重氮乙酸乙酯(36 g, 313.04 mmol)为原料，参考实施例 7 的制备方法，得到白色固体产物 L-25(25.99 mg, 产率:15%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 8.81 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.32 (s, 6H). MS（ESI）464.2 [M+H]+.

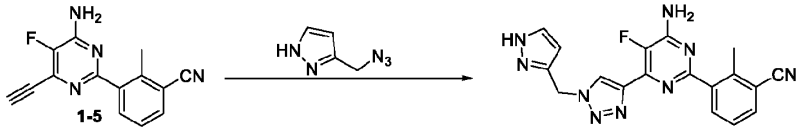
实施例 26：化合物 L-26 的制备



步骤 1：参考实施例 1 步骤 3，区别在于用化合物 2-2 替换化合物 1-3，得到化合物 26-1（170 mg，产率: 52.3%）MS（ESI）263[M+H]$^+$。

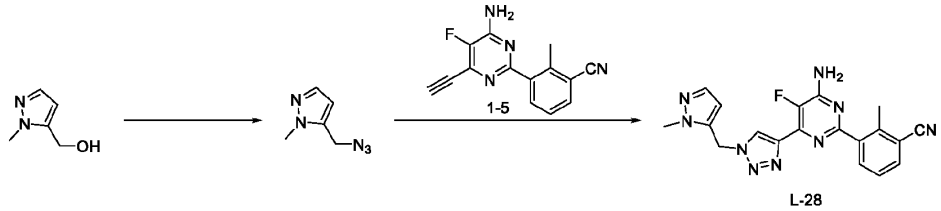
步骤 2：参考实施例 1 步骤 3，区别在于用化合物 26-1 替换化合物 1-3，用中间体 V5 替换中间体 V1，得到白色固体 L-26（38.59 mg， 产率: 17.4%）MS（ESI）444[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.47(d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.90(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.71(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67(s, 2H), 5.49(s, 2H), 5.19(s, 1H), 2.39(s, 3H), 1.36(s, 6H).

实施例 27：化合物 L-27 的制备



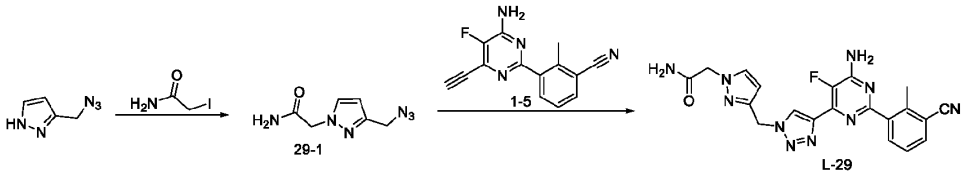
参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用 3-（叠氮甲基）-1*H*-吡唑替换中间体 V4，得到白色固体 L-27（12.65 mg，产率: 14%）MS（ESI）376 [M+H]$^+$。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 12.82(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.90(dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.76(dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.41(t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 6.255(d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.63(s, 2H), 2.62(s, 3H).

实施例 28：化合物 L-28 的制备



参考实施例 7 步骤 3-4 的制备防区，区别在于用（1-甲基-吡唑-5-基）甲醇替换化合物 7-2，用化合物 1-5 替换中间体 V8，得到白色固体 L-28（4.22 mg，产率: 2.7%）MS（ESI）390 [M+H]$^+$。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.72(s, 1H), 7.91(dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz,1H), 7.83(dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.53(s, 2H), 7.45(t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34(d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.28(d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.81(s, 2H), 3.85(s, 3H), 2.61(s, 3H).

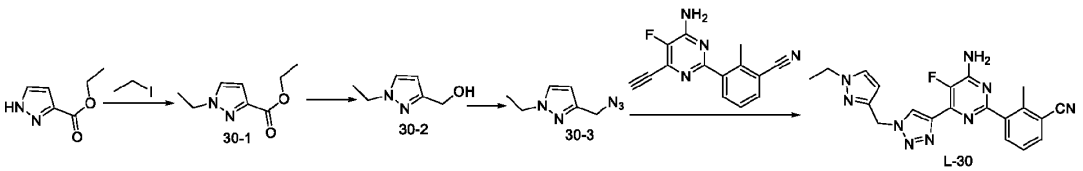
实施例 29： 化合物 L-29 的制备



步骤 1：以 3-叠氮甲基吡啶（170 mg，1 mmol)和 2-碘乙酰胺（278 mg，1.5 mmol）为原料，参考实施例 10 步骤 2 的制备方法，得到化合物 29-1（160 mg，产率: 89%）MS（ESI）181 [M+H]$^+$。

步骤 2：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 29-1 替换化合物 V4，得到白色固体 L-29（10.79 mg，产率: 8.3%）MS（ESI）433 [M+H]$^+$。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.65(s, 1H), 7.92(dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.83(dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.65(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.45(t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.20(s, 1H), 6.26(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.61(s, 2H), 4.70(s, 2H), 2.62(s, 3H).

实施例 30：化合物 L-30 的制备

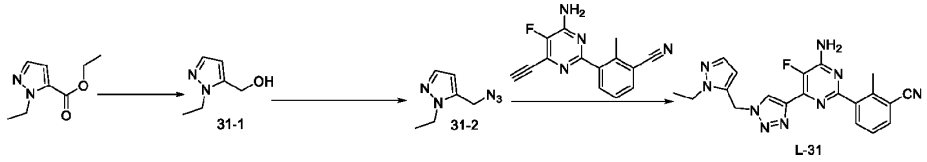


步骤 1：以 1H-吡唑-3-羧酸乙酯（2.8 g，20 mmol），碘乙烷（6240 mg， 40 mmol）为原料，参考实施例 10 步骤 2 的制备方法，得到化合物 30-1（2.2 g，产率: 74%）MS（ESI）169 $[M+H]^+$。

步骤 2-3：参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，区别在于用化合物 30-1 替换化合物 7-1，得到化合物 30-3（847 mg）的粗产物，保存在 10 mL 叔丁醇中，MS（ESI）152 $[M+H]^+$。

步骤 4：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 30-3 替换化合物 V4，得到白色固体 L-30（33.29 mg，P: 100%，产率: 27.5 %）MS（ESI）404 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.64(s, 1H), 7.92(dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.83(dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.68(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51(s, 2H), 7.45(t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.24(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.61(s, 2H), 4.07(q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.62(s, 3H), 1.32(t, J = 7.3 Hz, 3H).

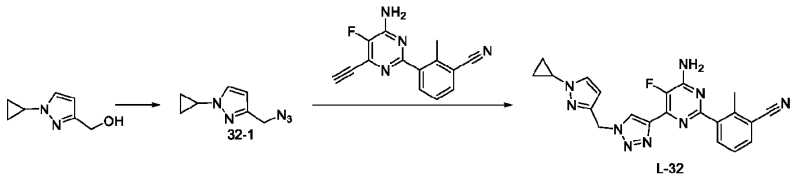
实施例 31：化合物 L-31 的制备



步骤 1-2：参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，区别在于用 1-乙基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯（285 mg，1.7 mmol）替换化合物 7-1，得到化合物 31-2（538 mg）的粗产物，保存在 10 mL 叔丁醇中，MS（ESI）152 $[M+H]^+$。

步骤 3：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 31-2 替换化合物 V4，得到白色固体 L-31（20.93 mg，产率: 17.3 %）MS（ESI）404 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.72(s, 1H), 7.91(dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.83(dd, J = 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.53(s, 2H), 7.45(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.29(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.83(s, 2H), 4.20(q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.62(s, 3H), 1.20(t, J = 7.6 Hz, 3H).

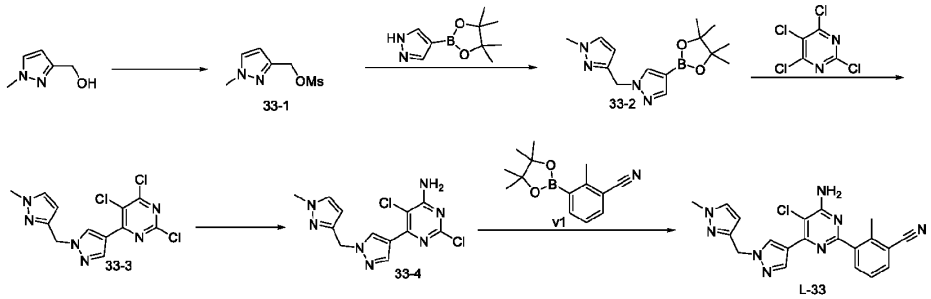
实施例 32： L-32 的制备



步骤 1：参考实施例 7 步骤 3 的制备方法，区别在于用（1-环丙基-1*H*-吡唑-3-基）甲醇（138 mg，1 mmol）替换化合物 7-2，得到化合物 32-1（660 mg）的粗产物，保存在 10 mL 叔丁醇中，MS（ESI）416 $[M+H]^+$。

步骤 2：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 32-1 替换化合物 V4，得到白色固体 L-32（18.01 mg，产率: 14.5%）MS（ESI）416 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.65(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.48(d, J = 2.4 Hz, 3H), 6.23(s, 1H), 5.59(s, 2H), 3.66(s, 1H), 2.62(s, 3H), 0.97(d, J = 4.0 Hz, 2H), 0.91(d, J = 8.0 Hz, 2H).

实施例 33：化合物 L-33 的制备



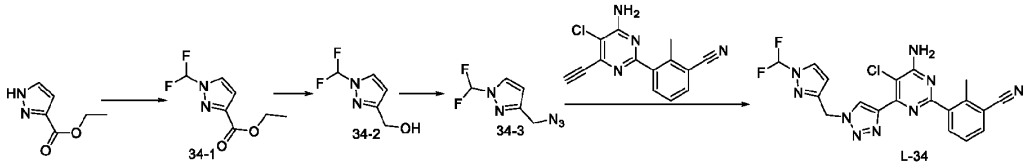
步骤 1-2：以（1-甲基-1H-吡唑-3-基）甲醇（2 g，17.86 mmol）为原料，参考中间体 V5 的制备方法，得到无色液体化合物 33-2（2.1 g，产率: 54%）MS（ESI）289 $[M+H]^+$。

步骤 3：以化合物 33-2 (1.38 g, 3.82 mmol)和 2,4,5,6-四氯嘧啶(1.08 g, 4.96 mmol)为原料，参考实施例 1 步骤 3 的制备方法，得到黄色固体产物化合物 33-3 (660 mg, 1.67 mmol, 43.6%收率)MS（ESI）345 $[M+H]^+$。

步骤 4：以化合物 33-3 为原料，参考实施例 1 步骤 2 的制备方法，得到白色固体化合物 33-4(300 mg)，MS（ESI）325 $[M+H]^+$。

步骤 5：以化合物 33-4 和化合物 V1 为原料，参考实施例 1 步骤 3 的制备方法，得到白色固体 L- 33(13.10 mg,)，MS（ESI）405 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.56(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.96(dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.84(dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.59(d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.46(t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.39(s, 1H), 6.15(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.31(s, 2H), 3.77(s, 3H), 2.64(s, 3H).

实施例 34：化合物 L-34 的制备

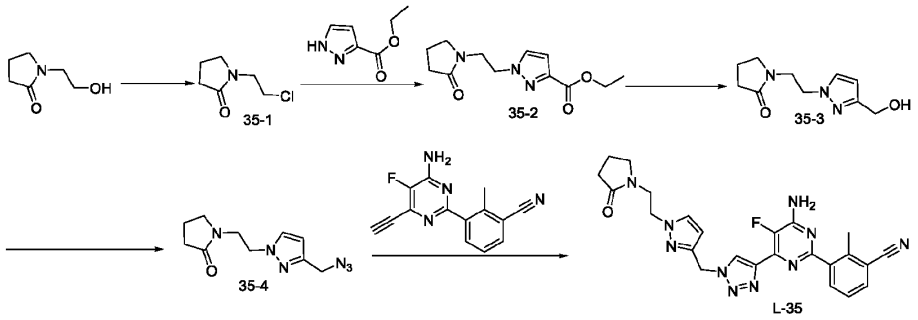


步骤 1：将 1H-吡唑-3-羧酸乙酯（1.4 g, 9.99 mmol）和氯二氟乙酸钠（4.57 g, 29.97 mmol）溶于 DMF(20 mL)和乙腈(12 mL)中，然后将碳酸铯(9.76 g, 29.97 mmol)加入其中。该反应在 100 ºC 条件下搅拌 3 小时。反应完成后，过滤，乙酸乙酯洗涤滤渣，减压旋干滤液后经柱层析过柱分离（20 g，乙酸乙酯：石油醚 = 0-20%）得到化合物 34-1(1.1 g , 57.91%收率)MS（ESI）191 [M+H]+。

步骤 2-3：以化合物 34-1 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 34-3（780 mg，P:20%）保存在 10 mL 叔丁醇中，MS（ESI）174 [M+H]+。

步骤 4：以化合物 34-3 和中间体 V8 为原料，参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，得到化合物 L-34(34.73 mg, 25.83%收率)，MS（ESI）442 [M+H]+。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.86(s, 1H), 8.20(d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.96(dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.85(dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.76(t, *J* = 60 Hz, 1H), 7.47(t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.53(d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.74(s, 2H), 2.64(s, 3H).

实施例 35：化合物 L-35 的制备



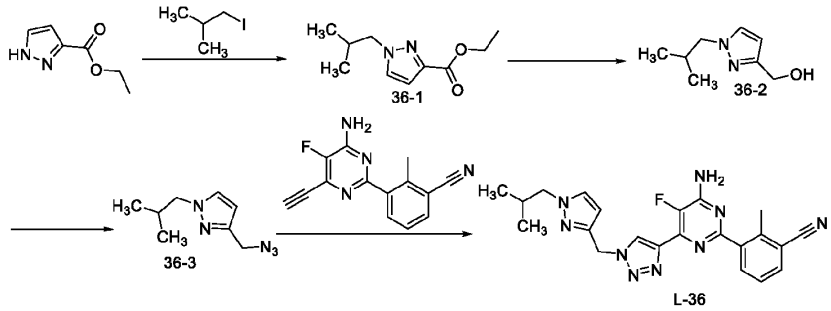
步骤 1：1-（2-羟乙基）吡咯烷-2-酮(800 mg, 6.19 mmol)溶于二氯亚砜(18 mL)中，该反应在 50 ºC 条件下搅拌 1 小时。乙酸乙酯（15 mL*3）萃取，饱和碳酸钠水溶液洗涤有机相，无水硫酸钠干燥，减压旋干溶剂后得到化合物 35-1(910 mg, 99.53%收率)，MS（ESI）148 [M+H]+。

步骤 2：将化合物 35-1 (735 mg, 4.98 mmol)和 1H-吡唑-3-羧酸乙酯(1.05 g, 7.47 mmol)溶于乙腈(20 mL)中，该反应在 80 ºC 条件下搅拌 2 小时, 反应完成后，将反应液过滤，乙酸乙酯洗涤，减压旋干溶剂后经过柱分离（20 g，乙酸乙酯：石油醚 = 0-60%））得到黄色油状化合物 35-2(480 mg, 38.36%收率)，MS（ESI）252 [M+H]+。

步骤 3-4：以化合物 35-2 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 35-4（460 mg 粗产物，保存在叔丁醇（5 mL）溶剂中， MS（ESI）235 [M+H]+。

步骤 5：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，其区别在于用化合物 35-4 替换化合物 V4，得到浅绿色固体 L-35(92.48 mg, 63.84%收率)，MS（ESI）486 [M+H]+。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.76(s, 1H), 7.92(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.54(s, 2H), 7.45(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 6.30(s, 1H), 5.82(s, 2H), 4.32(t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.47(t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.02(t, *J* = 7.0 Hz, 2H),2.62(s,3H), 2.08(t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.86 – 1.69(m, 2H).

实施例 36：化合物 L-36 的制备

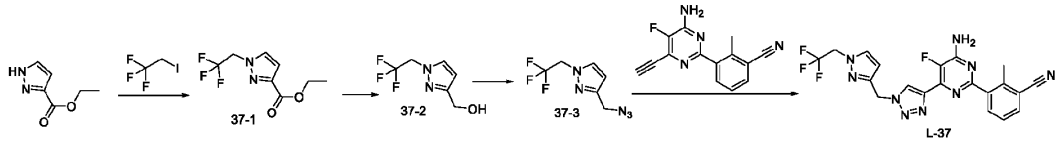


步骤 1：以 1*H*-吡唑-3-羧酸乙酯(700 mg, 5.00 mmol)和 1-碘-2-甲基丙烷(1.19 g, 6.49 mmol)为原料，参考实施例 10 步骤 2 的制备方法，得到白色固体化合物 36-1(510 mg, 52%收率)，MS（ESI）197 [M+H]+。

步骤 2-3：以化合物 36-1 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得化合物 36-3(840 mg, 20%纯度)， 保存在叔丁醇（5 mL）溶剂中，MS（ESI）180 [M+H]+。

步骤 4：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，其区别在于用化合物 36-3 替换化合物 V4，得到白色固体 L-36 (71.83 mg, 54.87%收率)，MS（ESI）432 [M+H]+。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.60(s, 1H), 7.92(dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.92(dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.66(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.52(s, 2H), 7.45(t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.25(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.61(s, 2H), 3.85(d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.31(s, 3H), 2.62(s, 3H), 2.09-1.99(m, 6.8 Hz, 1H), 0.78(d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

实施例 37：化合物 L-37 的制备

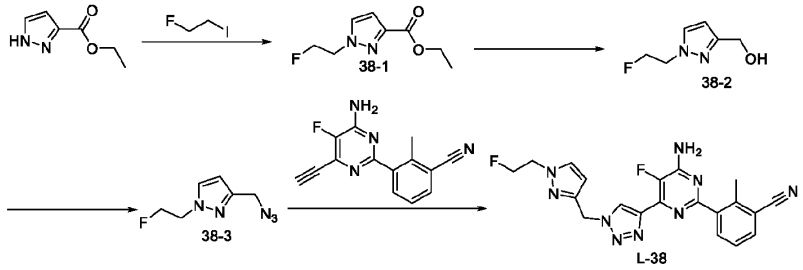


步骤 1：以 1H-吡唑-3-羧酸乙酯 （1.4 g, 10.06 mmol）和 1,1,1-三氟-2-碘-乙烷 （4.22 g, 20.12 mmol）为原料，参考实施例 10 步骤 2 的制备方法，得到白色固体化合物 37-1(650 mg, 27.33%收率)，MS（ESI）223 [M+H]+。

步骤 2-3：以化合物 37-1 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 37-3（800 mg）保存在 4 mL 叔丁醇中，MS（ESI）206 [M+H]+。

步骤 4：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，其区别在于用化合物 37-3 替换化合物 V4，得到化合物 L-37(24.70 mg, 18.12%收率)，MS（ESI）458 [M+H]+。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.67(s, 1H), 7.92(dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.83(dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.81(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.52(s, 2H), 7.45(t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.38(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.67(s, 2H), 5.10(q, *J* = 9.1 Hz, 2H), 2.62(s, 3H).

实施例 38：化合物 L-38 的制备

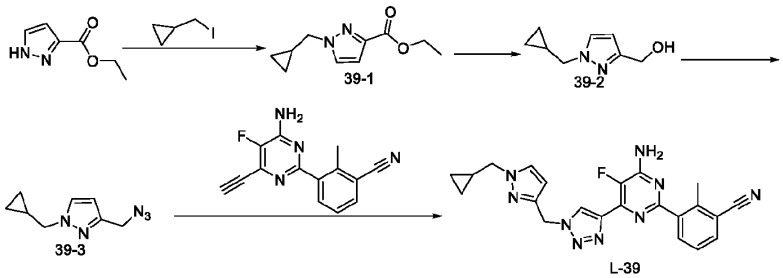


步骤 1：以 1H-吡唑-3-羧酸乙酯(282.03 mg, 2.01 mmol)和 1-氟-2-碘乙烷(525.12 mg, 3.02 mmol)为原料，参考实施例 10 步骤 2 的制备方法，得到无色液体化合物 38-1(310 mg, 82.74%收率)，MS（ESI）187 [M+H]+。

步骤 2-3：以化合物 38-1 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 38-3（536 mg，P: 22%）粗产物，保存在叔丁醇（5 mL）中，MS（ESI）170 [M+H]+。

步骤 4：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，其区别在于用化合物 38-3 替换化合物 V4，得到白色化合物 L-38(45.55 mg, 44.63%收率)，MS（ESI）422 [M+H]+。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.66(s, 1H), 7.92(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.83(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.52(s, 2H), 7.45(t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.29(s, 1H), 5.63(s, 2H), 4.71(d, *J* = 46.8 Hz, 2H), 4.38(d, *J* = 28.0 Hz, 2H), 2.62(s, 3H).

实施例 39：化合物 L-39 的制备



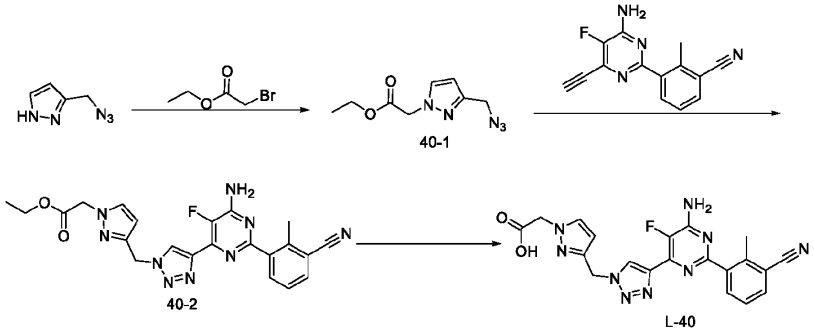
步骤 1：以 1H-吡唑-3-羧酸乙酯(215 mg, 1.53 mmol)和 碘甲基环丙烷(280 mg, 1.54 mmol)为原料，参考实施例 10 步骤 2 的制备方法，得到无色液体化合物 39-1(270 mg, 86.98%收率)，MS（ESI）195 [M+H]+。

步骤 2-3：以化合物 39-1 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 39-3（690 mg，P: 18%）的

粗产物，保存在 6 mL 叔丁醇中， MS（ESI）178 [M+H]+。

步骤 4：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，其区别在于用化合物 39-3 替换化合物 V4，得到浅绿色固体 L-39(48.12 mg, 37.14%收率)，MS（ESI）430 [M+H]+。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.65(s, 1H), 7.91(d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.83(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.52(s, 2H), 7.45(s, 1H), 6.25(s, 1H), 5.62(s, 2H), 3.90(d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 2.61(s, 3H), 1.17(s, 1H), 0.47(s, 2H), 0.30(s, 2H).

实施例 40：化合物 L-40 的制备

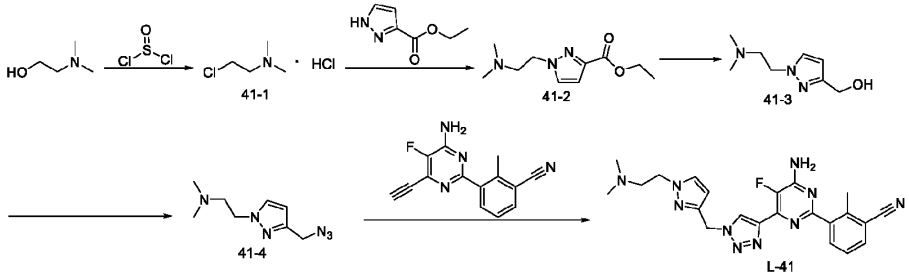


步骤 1：以 3-（叠氮甲基）-1H-吡唑（100 mg，812.24μmol）和 2-溴乙酸乙酯(203.47 mg, 1.22 mmol)为原料，参考实施例 10 步骤 2 的制备方法，得到浅黄色液体化合物 40-1(160 mg, 74.39%收率)， MS（ESI）210 [M+H]+。

步骤 2：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，其区别在于用化合物 40-1 替换化合物 V4，得到黄色固体化合物 40-2(170 mg, 45.28%收率)， MS（ESI）462 [M+H]+。

步骤 3：将化合物 40-2 (150 mg, 325.06 μmol)溶于甲醇(5 mL)中，然后将氢氧化锂水溶液(0.4 mmol，0.2 M, 2 mL)逐滴加入其中。该反应在室温条件下搅拌 20 分钟, 反应完成后，减压旋干溶剂，用制备液相色谱纯化得到化合物 L-40(30.23 mg, 21.46%收率)， MS（ESI）434 [M+H]+。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.65(s, 1H), 7.91(dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.82(dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.51(s, 2H), 7.45(t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.28(s, 1H), 5.61(s, 2H), 4.87(s, 2H), 2.61(s, 3H).

实施例 41：化合物 L-41 的制备



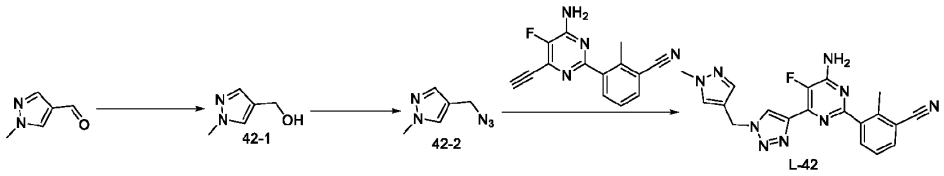
步骤 1：将 2-（二甲基氨基）乙醇（180 mg，2.02 mmol）溶于二氯甲烷(2 mL)中，冷却至 0ºC，将二氯亚砜(1 M, 2.63 mL)逐滴加入其中。该反应在室温下搅拌过夜。减压旋干溶剂后得到白色固体化合物 41-1(275 mg, 94.54%收率)。

步骤 2：将化合物 41-1 (275 mg, 2.56 mmol)和 1H-吡唑-3-羧酸乙酯(300 mg, 2.14 mmol)溶于 DMF(8 mL)中，然后将碳酸铯(1.67 g, 5.11 mmol)加入其中。该反应在 110ºC 条件下搅拌 5 小时。将反应液过滤，二氯甲烷洗涤滤渣，合并有机相，减压旋干溶剂后经过柱分离（12g，0~50% 乙酸乙酯/石油醚）分离得到浅黄色固体化合物 41-2(260 mg, 31.29%收率)，MS（ESI）212 [M+H]+。

步骤 3-4：以化合物 41-2 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到黄色液体化合物 41-4（570 mg），并保存在 6 mL 叔丁醇中， MS（ESI）195 [M+H]+。

步骤 5：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，其区别在于用化合物 41-4 替换化合物 V4，得到浅绿色固体 L-41(25.76 mg, 18.05%收率)，MS（ESI）447 [M+H]+。^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD)δ 8.50(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.41(s, 1H), 6.33(s, 1H), 5.67(s, 2H), 4.25(s, 2H), 2.77(s, 2H), 2.66(s, 3H), 2.23(s, 6H).

实施例 42：化合物 L-42 的制备

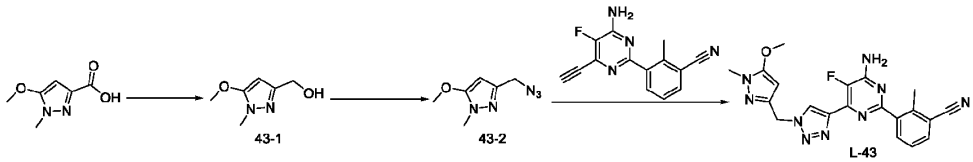


步骤 1：以 1-甲基吡唑-4-甲醛(1 g, 9.08 mmol)为原料，参考实施例 11 步骤 3 的制备方法，得到无色液体化合物 42-1(610 mg, 56.91%收率)，MS（ESI）113 [M+H]+。

步骤 2：以化合物 42-1 为原料，参考实施例 7 步骤 3 的制备方法，得到化合物 42-2（447 mg）的粗产物，保存在 5 mL 叔丁醇中，MS（ESI）138 [M+H]+。

步骤 3：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，其区别在于用化合物 42-2 替换化合物 V4，得到化合物 L-42(52.83 mg, 31.33%收率)，MS（ESI）419 [M+H]+。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.64(s, 1H), 7.90(dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.83(dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.51(s, 2H), 7.49(s, 1H), 7.45(t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.50(s, 3H), 2.61(s, 3H).

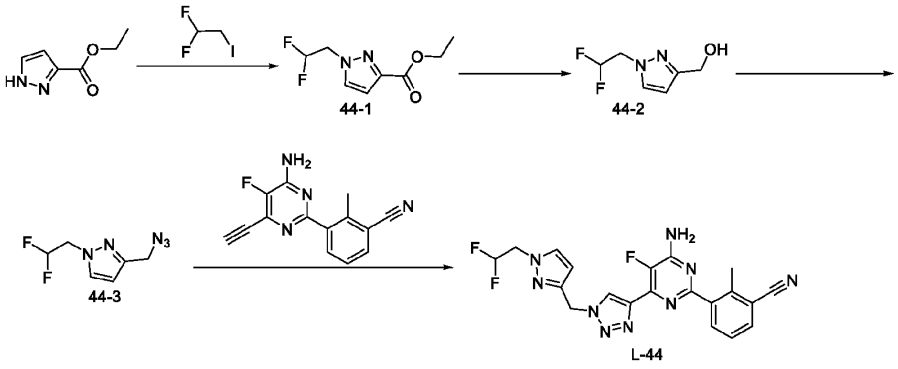
实施例 43：化合物 L-43 的制备



步骤 1-2：以 5-甲氧基-1-甲基-吡唑-3-羧酸(260 mg, 1.67 mmol)为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 43-2（800 mg）的粗产物，MS（ESI）168 [M+H]+，保存在 4 mL 叔丁醇中。

步骤 3：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，其区别在于用化合物 43-2 替换化合物 V4，得到化合物 L-43(17.4 mg, 9.21%收率)，MS（ESI）449 [M+H]+。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.65(s, 1H), 7.92(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.84(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.52(s, 2H), 7.45(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.69(s, 1H), 5.49(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.48(s, 3H), 2.62(s, 3H).

实施例 44：化合物 L-44 的制备



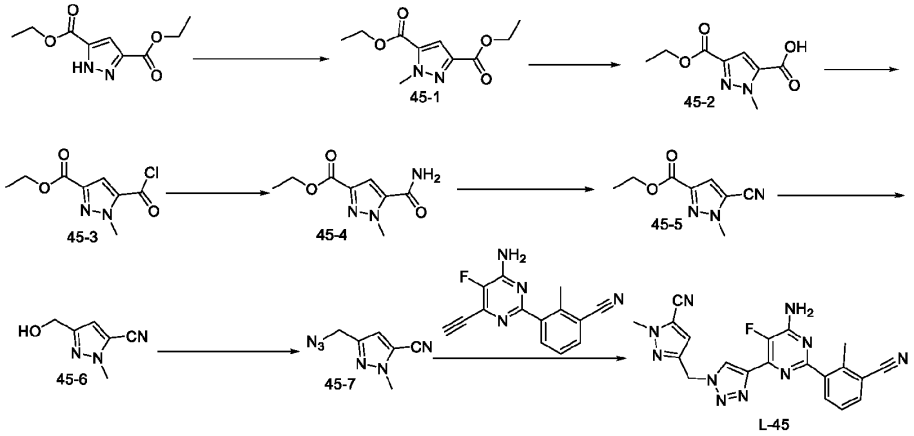
步骤 1：以 1H-吡唑-3-羧酸乙酯(420 mg, 3.00 mmol)和 1,1-二氟-2-碘乙烷 （862.90 mg, 4.50 mmol)）为原料，参考实施例 10 步骤 2 的制备方法，得到无色液体化合物 44-1(340 mg, 55.56%收率)，MS（ESI）205 [M+H]+。

步骤 2-3：以化合物 44-1 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 44-3（790 mg）的粗产

物，MS（ESI）188 [M+H]+，保存在 8 mL 叔丁醇中.

步骤 4：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，其区别在于用化合物 44-3 替换化合物 V4，得到化合物 L-44(33.51 mg, 19.07%收率)，MS（ESI）440 [M+H]+。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.66(s, 1H), 7.92(d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.83(d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.52(s, 2H), 7.45(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.49 – 6.08(m, 2H), 5.65(s, 2H), 4.58(td, *J* = 15.3, 2.6 Hz, 2H), 2.62(s, 3H).

实施例 45：化合物 L-45 的制备



步骤 1：以 1H-吡唑-3,5-二羧酸二乙酯 （2120 mg, 9.99 mmol）和碘甲烷(2.28 g, 16.06 mmol, 1 mL)为原料，参考实施例 10 步骤 2 的制备方法，得到白色固体化合物 45-1 （2.36 g, 95.66%收率），MS（ESI）227 [M+H]+。

步骤 2：化合物 45-1 为原料，参考实施例 40 步骤 3 的制备方法，得到白色固体化合物 45-2(2 g, 96.74%收率)，MS（ESI）199 [M+H]+。

步骤 3：化合物 45-2 为原料，参考实施例 35 步骤 1 的制备方法，得浅黄色液体化合物 45-3(2.3 g, 99.95%收率)，MS（ESI）199 [M+H]+。

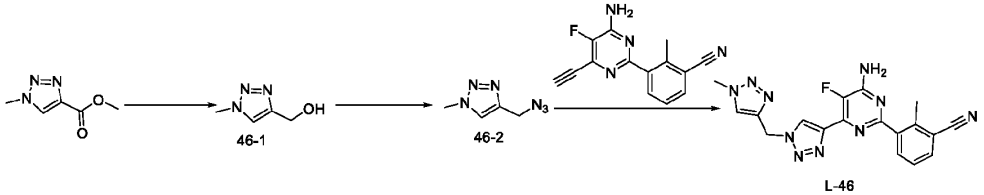
步骤 4：化合物 45-3 为原料，参考实施例 1 步骤 2 的制备方法，得到白色固体化合物 45-4(980 mg, 46.81%收率,)，MS（ESI）198 [M+H]+。

步骤 5：将化合物 45-4 (400 mg, 2.03 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL)中，室温条件下加入三乙胺(362.75 mg, 3.58 mmol, 0.5 mL)，搅拌 15 分钟后滴加三氟乙酸酐(1.51 g, 7.19 mmol, 1 mL)，室温条件下搅拌半小时。反应液用二氯甲烷（20 mL*3）萃取，饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩干溶剂得到浅黄色液体化合物 45-5(360 mg, 99.05%收率)，MS（ESI）180 [M+H]+。

步骤 6-7：以化合物 45-5 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 45-7（847 mg）的粗产物，保存在叔丁醇（8 mL）中。MS（ESI）163 [M+H]+。

步骤 8：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，其区别在于用化合物 45-7 替换化合物 V4，得到白色固体 L-45(19.5 mg, 11.75%收率)，MS（ESI）415 [M+H]+。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.73(s, 1H), 7.91(dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.84(dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.54(s, 2H), 7.46(t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18(s, 1H), 5.70(s, 2H), 3.95(s, 3H), 2.62(s, 3H).

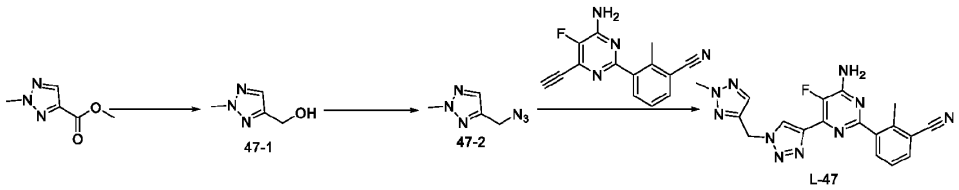
实施例 46：化合物 L-46 的制备



步骤 1-2：以 1-甲基三唑-4-羧酸甲酯（250 mg, 1.77 mmol)为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到棕色油状液体化合物 46-2（816 mg）的粗产物，MS（ESI）139 [M+H]+，保存在叔丁醇（8 mL）中。

步骤 3：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，其区别在于用化合物 46-2 替换化合物 V4，得到白色固体 L-46(10.03 mg, 6.38%收率)，MS（ESI）391 [M+H]+. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.70(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.91(dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.83(dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.53(s, 2H), 7.45(t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.76(s, 2H), 4.00(s, 3H), 2.62(s, 3H).

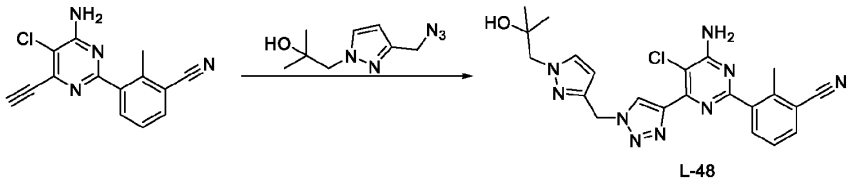
实施例 47：化合物 L-47 的制备



步骤 1-2：以 2 甲基三唑-4-羧酸甲酯（250 mg, 1.77 mmol)为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到棕色油状液体化合物 47-2（747 mg）的粗产物，MS（ESI）139 [M+H]+，保存在叔丁醇（8 mL）中。

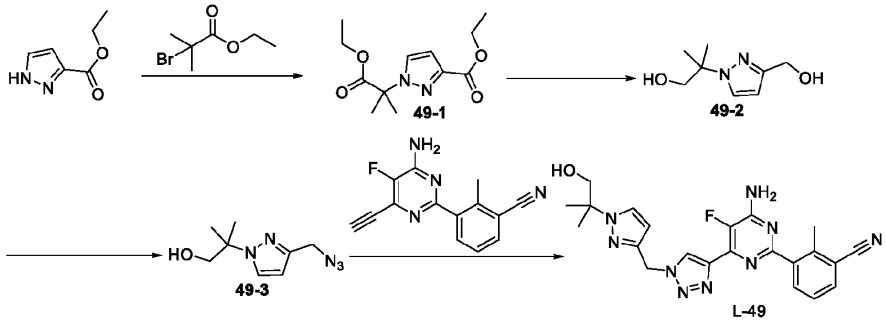
步骤 3：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，其区别在于用化合物 47-2 替换化合物 V4，得到白色固体 L-47(10.0 mg, 6.38%收率)，MS（ESI）391 [M+H]+. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.72(s, 1H), 7.91(dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.82(dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.52(s, 2H), 7.44(t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.76(s, 2H), 4.08(s, 3H), 2.61(s, 3H).

实施例 48：化合物 L-48 的制备



以 1- [3-（叠氮甲基）吡唑-1-基] -2-甲基-丙烷-2-醇(70 mg, 358.57 μmol)和中间体 V8(95 mg, 353.55μmol)为原料，参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，得到化合物 L-48(74.9 mg, 43.60%收率)，MS（ESI）465 [M+H]+。1H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.66(s, 1H), 7.94(d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.83(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.60(s, 2H), 7.45(t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.26(s, 1H), 5.60(s, 2H), 4.62(s, 1H), 3.95(s, 2H), 2.62(s, 3H), 0.99(s, 6H).

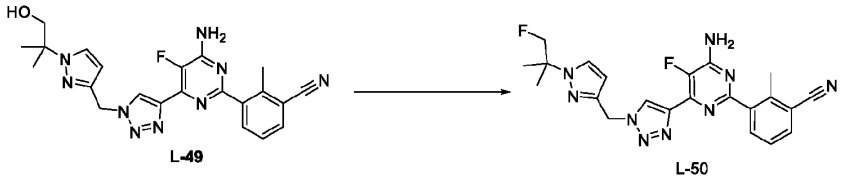
实施例 49：化合物 L-49 的制备



步骤 1-3：以 1H-吡唑-3-羧酸乙酯(1.4 g, 9.99 mmol)和 2-溴-2-甲基丙酸乙酯(2.92 g, 14.99 mmol)为原料，参考实施例 7 步骤 1-3 的制备方法，得到化合物 49-3（3.1 g），MS（ESI）196 [M+H]+,存在叔丁醇（10 mL）中.

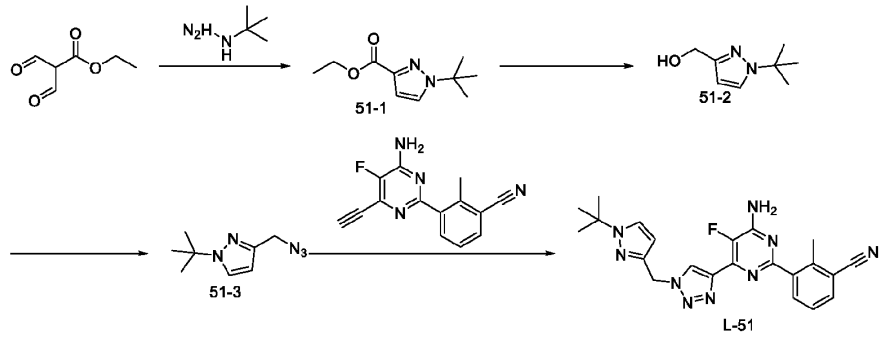
步骤 4：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，其区别在于用化合物 49-3 替换化合物 V4，得到白色固体 L-49(7.77 mg, 1.74%收率)，MS（ESI）448 [M+H]+. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.63(s, 1H), 7.92(dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.82(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.71(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.50(s, 2H), 7.44(t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.19(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.61(s, 2H), 4.92(t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.51(d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.62(s, 3H), 1.40(s, 6H).

实施例 50：化合物 L-50



将化合物 L-49(50 mg, 111.74 μmol)溶于二氯甲烷(3 mL)中，冷却至 0 ℃，将双（2-甲氧基乙基）氨基三氟化硫(24.7 mg, 111.74 μmol)逐滴加入其中。该反应在 0 ℃ 条件下搅拌，逐渐升至室温，继续搅拌 3 小时。反应液中加入氢氧化锂水溶液淬灭，二氯甲烷(10 mL*3)萃取，饱和食盐水（15 mL）洗涤有机相，无水硫酸钠干燥，减压旋干溶剂后用制备液相色谱纯化，得到化合物 L-50(1.1 mg)，MS（ESI）450 [M+H]+.^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.70(s, 1H), 7.90(dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.82(dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.52(s, 2H), 7.46-7.42(m, 2H), 6.23(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.78(s, 2H), 4.46(d, *J* = 21.1 Hz, 2H), 2.61(s, 3H), 1.28(d, *J* = 21.8 Hz, 6H).

实施例 51：化合物 L-51 的制备

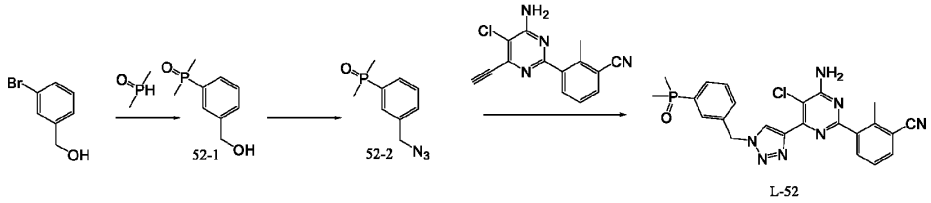


步骤 1：将 2-甲酰基-3-氧代丙酸乙酯(720 mg, 5.00 mmol)和盐酸叔丁基肼(625 mg, 5.00 mol)溶于乙醇（20 mL）中，然后将三乙胺(757 mg , 7.5 mmol)加入其中。该反应在室温条件下搅拌过夜。减压旋蒸除去乙醇，乙酸乙酯(20 mL*3)萃取，饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压旋干溶剂得粗产品。粗产品过柱分离（12 g，0~10%乙酸乙酯/石油醚）得到黄色油状液体化合物 51-1(500 mg, 51.28%收率)，MS（ESI）197[M+H]$^+$.

步骤 2-3：以化合物 51-1 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 51-3(684 mg)，保存在叔丁醇（5 mL）中。MS（ESI）189[M+H]+。

步骤 4：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，其区别在于用化合物 51-3 替换化合物 V4，得到黄色固体 L-51(34.5 mg, 27%收率)，MS（ESI）432[M+H]+。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)δ 8.65(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.90(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.82(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.50(s, 1H),7.44(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.50(s, 2H), 2.60(s, 3H), 1.45(s, 9H).

实施例 52：化合物 L-52 的制备

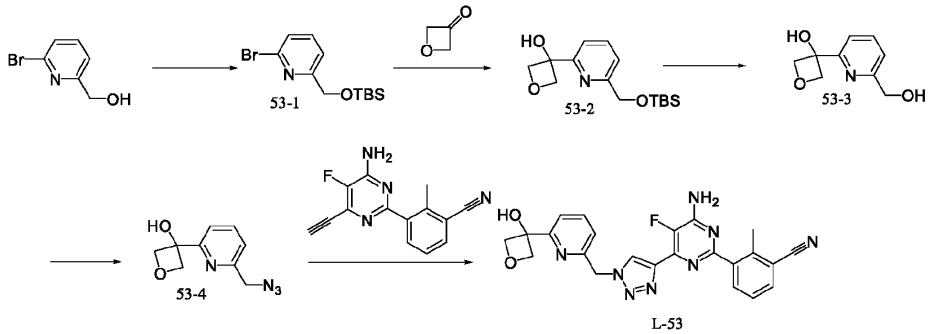


步骤 1：将(3-溴苯基)甲醇(190 mg, 1 mmol)、二甲基氧化膦(90 mg, 1.1 mmol)和碳酸铯(650 mg, 2 mmol)加入微波管中，在氮气保护下加入 Xantphos (24 mg, 0.04 mmol)和 Pd_2dba_3(18 mg, 0.02 mmol)。换气完成后，在微波反应器中加热到 150 ºC，反应时间 30 分钟。反应完成后，过滤，洗涤固体，将滤液减压旋干，粗品经柱层析柱(EA:PE=80%)纯化得到化合物 52-1(86 mg)。MS（ESI）185.1 $[M+H]^+$

步骤 2：以化合物 52-1 为原料，参考实施例 7 步骤 3 的制备方法，得到化合物 52-2。MS（ESI）210.1$[M+H]^+$。

步骤 3：以化合物 52-2 和中间体 V8 为原料，参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，得到黄色固体产物 L-52。MS（ESI）478.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.95 (s, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 4H), 5.77 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.64 (d, J=12Hz, 6H)。

实施例 53：化合物 L-53 的制备



步骤 1：以（6-溴吡啶-2-基）甲醇 (2g，10.7 mmol)为原料，参考实施例 21 步骤 1 的制备方法，得到化合物 53-1(2.3 g 黄色固体)。MS（ESI）302.1 $[M+H]^+$

步骤 2：将化合物 53-1 (2 g, 10.7 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中，降温至-78 ºC，在氮气保护下加入正丁基锂(4.7 mL, 11.8 mmol, 2.5M)。在此温度下搅拌 30 分钟，溶有 3-氧杂环丁酮(1.08 g, 15 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液慢慢加入。反应液在-78 ºC 搅拌 2 小时。用饱和氯化铵溶液淬灭，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，减压旋干溶剂，经过柱纯化，得到化合物 53-2（1.1 g，黄色固体）。MS（ESI）296.2 $[M+H]^+$

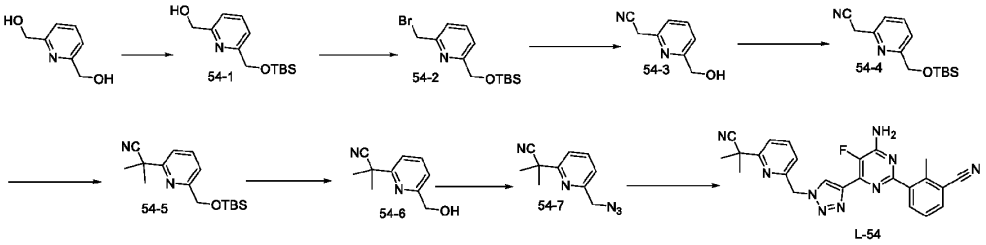
步骤 3：化合物 53-2 为原料，参考实施例 1 步骤 4 的制备方法，得到化合物 53-3。MS（ESI）182.1 $[M+H]^+$

步骤 4：化合物 53-3 为原料，参考实施例 7 步骤 3 的制备方法，得到化合物 53-4。MS（ESI）207.1$[M+H]^+$。

步骤 5: 参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 53-4 替换化合物 V4，得到白色固体产物 L-53(13 mg, 8.1%)。MS（ESI）459.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.56-7.48 (m,3H), 7.24 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.54(s,1H), 5.89(s,2H), 4.87-4.85(m,2H), 4.62-4.60

(m,2H), 2.66 (s,3H)。

实施例 54：化合物 L-54 的制备



步骤 1：将 2,6-吡啶二甲醇(6 g, 43.2 mmol)溶于四氢呋喃（80 mL）中，冰浴条件下慢慢加入氢化钠（1.75 g，43.8 mmol，60%）。搅拌 30 分钟后，慢慢加入 TBSCl（6.61 g， 43.8 mmol）。室温下搅拌 20 小时。将反应液倒入冰水中，用二氯甲烷萃取(50 mL*2),无水硫酸钠干燥，减压浓缩干，经柱层析纯化得到化合物 54-1 (6.47 g, 59.2%)，无色油状液体。MS（ESI）254.1 $[M+H]^+$。

步骤 2：将化合物 54-1（6.35 g， 25.1 mmol）和三苯基膦（7.89g， 30.1 mmol）溶于二氯甲烷（80 mL）中，冰浴条件下慢慢加入四溴化碳（10.83 g，32.6 mmol）。室温搅拌 20 小时。减压下把溶剂旋干，经柱层析纯化得到黄色固体化合物 54-2（4.5 g， 57.0%）。MS（ESI）316.1 $[M+H]^+$。

步骤 3：将化合物 54-2（3.15 g， 10 mmol），三甲基氰硅烷（1.51 g， 15 mmol）和 TBAF（15 mL， 15 mmol，1M）溶于乙腈中。加热到 80 ºC，在氮气下搅拌 20 小时。减压将溶剂旋干，经柱层析纯化（EA/PE, 0~100%）得到黄色油状化合物 54-3（1.4g，94.5%）。MS（ESI）149.1 $[M+H]^+$。

步骤 4：以化合物 54-3 为原料，参考实施例 21 步骤 1 的制备方法，得到黄色固体化合物 54-4（2.01 g，82.1%）。MS（ESI）263.1 $[M+H]^+$。

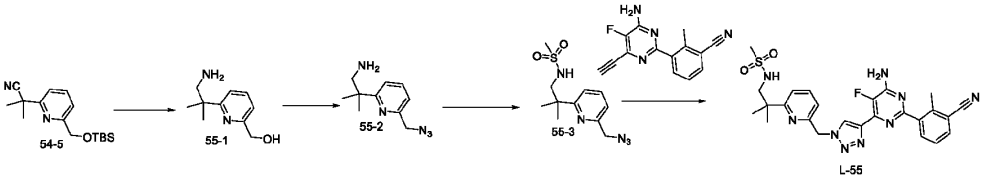
步骤 5：以化合物 54-4 为原料，参考实施例 23 步骤 1 的制备方法，得到化合物 54-5（2.5 g，82.1%）。MS（ESI）291.1 $[M+H]^+$。

步骤 6：以化合物 54-5 为原料，参考实施例 1 步骤 4 的制备方法，得到化合物 54-6。MS（ESI）177.1 $[M+H]^+$。

步骤 7：以化合物 54-6 为原料，参考实施例 7 步骤 3 的制备方法，得到化合物 54-7。MS（ESI）202.1$[M+H]^+$。

步骤 8：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 54-7 替换化合物 V4，得到白色固体产物 L-54 (15 mg,10.3%)。MS（ESI）454.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 (s, 1H), 7.98-7.85 (m, 3H), 7.59-7.46 (m, 4H), 7.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.65(s, 6H).

实施例 55：化合物 L-55 的制备

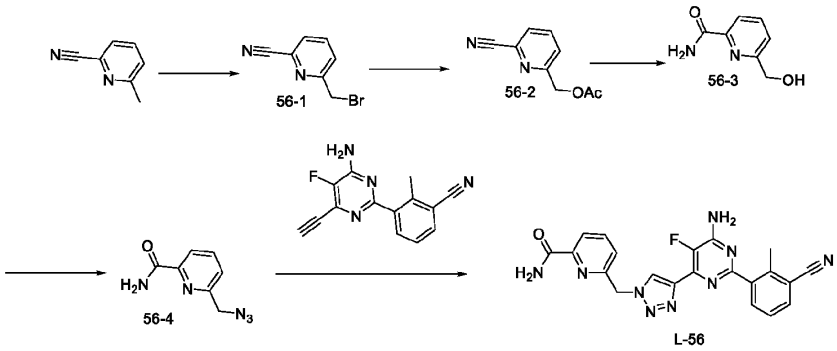


步骤 1-2：以化合物 54-5 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 55-2（190 mg，41.7%）。MS（ESI）206.1$[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 55-2 (190 mg，0.93 mmol)和 TEA (187 mg, 1.85 mmol) 溶于二氯甲烷(10 mL)中。冰浴条件下慢慢加入甲基磺酰氯（116 mg，1.02 mmol）。反应在室温下搅拌 4 小时。减压将溶剂旋干，经柱层析纯化(EA/PE:0~90%)，得到黄色固体化合物 55-3（86 mg，32.8%）。MS（ESI）283.1$[M+H]^+$

步骤 4: 参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 55-3 替换化合物 V4，得到白色固体产物 L-55 (26 mg,18.6%)。MS（ESI）536.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.83(s, 1H), 7.98-7.76 (m, 3H), 7.56-7.46(m, 3H), 7.38 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 5.83 (S, 2H), 3.14 (d, J=8.0Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.23 (s, 6H)。

实施例 56：化合物 L-56 的制备



步骤 1：6-甲基吡啶-2-腈(5 g, 42.3 mmol)，NBS(7.53 g, 42.3 mmol)和过氧化苯甲酰(512 mg, 2.1 mmol)溶解在四氯化碳 (100 mL) 中，加热回流搅拌 20 小时。向反应液加水，二氯甲烷萃取(50 mL*2)，无水硫酸钠干燥，减压浓缩干，经柱层析纯化（EA/PE, 0~40%）得到化合物 56-1 (3.5 g, 42.2%)，无色油状液体。MS（ESI）197.1 $[M+H]^+$。

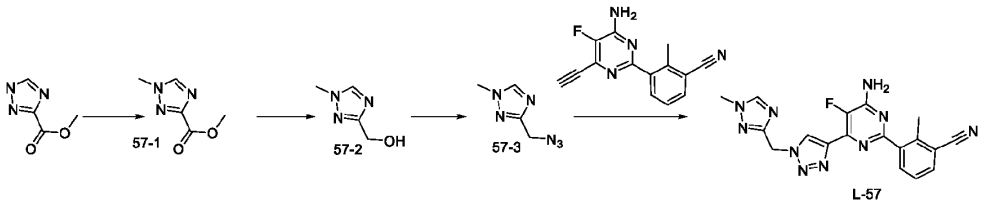
步骤 2：乙酸钾(5.97 g, 60.90 mmol) 和化合物 56-1 (6 g, 30.45 mmol) 加到 DMF (50 mL) 中，冰浴条件下搅拌 20 小时。加入乙酸乙酯（200 mL），有机相用饱和食盐水洗三次，无水硫酸钠干燥，减压将溶剂旋干，经柱层析纯化(EA/PE:0~90%)，得到黄色固体化合物 56-2（4.1 g，76.4%）。MS（ESI）177.1$[M+H]^+$

步骤 3：将双氧水(0.5 mL) 和 3N 氢氧化钠 (3 mL)溶液混合，化合物 56-2 (500 mg, 2.84 mmol) 和甲醇 (15 mL) 加入。室温搅拌 1 小时。用 1N 稀盐酸调节至中性，减压下将溶剂旋干，经柱层析纯化(MeOH/二氯甲烷:0~20%)，得到黄色固体化合物 56-3（300 mg，69.5%）。MS（ESI）153.1$[M+H]^+$

步骤 4：以化合物 56-3 为原料，参考实施例 7 步骤 3 的制备方法，得到化合物 56-4。MS（ESI）178.1$[M+H]^+$。

步骤 5：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 56-4 替换化合物 V4，得到白色固体产物 L-56 (38 mg，29.8%)。MS（ESI）430.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 (s, 1H), 8.05-7.85 (m, 5H), 7.73 (s, 1H), 7.57-7.45 (s, 4H), 5.89 (s, 2H), 2.66 (s, 3H).

实施例 57：化合物 L-57 的制备

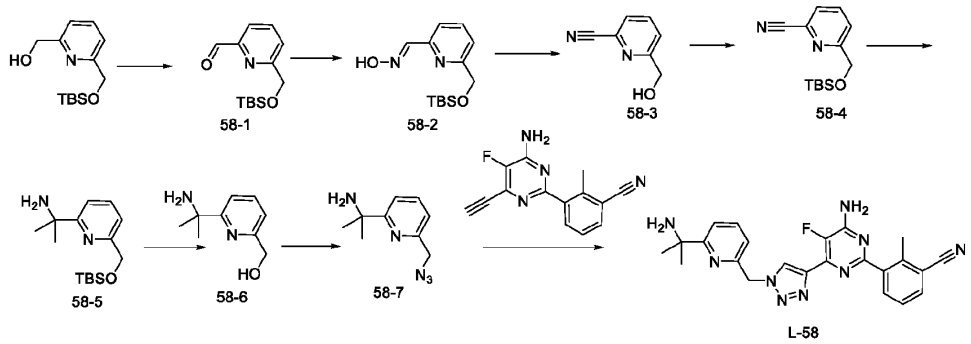


步骤 1：以 1*H*-1,2,4-三唑-3-羧酸甲酯(2 g, 15.74 mmol) 为原料，参考实施例 23 步骤 1 的制备方法，得到无色油状液体化合物 57-1。MS（ESI）142.1$[M+H]^+$

步骤 2-3：以化合物 57-1 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到白色固体化合物 57-3（80 mg，13.1%）。MS（ESI）139.1$[M+H]^+$

步骤 4：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 57-3 替换化合物 V4，得到浅绿色固体产物 L-57 (16 mg，17.5%)。MS（ESI） 391.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.82 (s, 1H), 7.97-7.86 (m, 3H), 7.58-7.45 (m, 3H), 6.00 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

实施例 58：化合物 L-58 的制备



步骤 1：以[6-[[叔丁基（二甲基）硅烷基]氧甲基]-2-吡啶基]甲醇(4 g, 15.78 mmol) 为原料，参考实施例 24 步骤 2 的制备方法，得到无色油状液体化合物 58-1（2.1 g，52.9%）。MS（ESI） 252.1 $[M+H]^+$

步骤 2：将化合物 58-1 (1 g, 3.98 mmol)和碳酸钾 (1.10 g, 7.96 mmol) 混合于 MeOH (15 mL) 中，然后将盐酸羟胺 (304.06 mg, 4.38 mmol) 加入其中。该反应在 20ºC 条件下搅拌 20 小时。将甲醇旋干，加入饱和食盐水，用 EA 萃取(50 mL*2),，无水硫酸钠干燥，减压旋干溶剂，得到化合物 58-2。MS（ESI） 267.1 $[M+H]^+$

步骤 3：将化合物 58-2 (1 g, 3.75 mmol) 和碳酸钾 (1.04 g, 7.51 mmol) 与 *DMF*(10 mL) 混合，然后乙酸酐 (766.41 mg, 7.51 mmol) 加入其中。该反应在 50 ºC 条件下搅拌 20 小时。向反应液中加入饱和食盐水，用二氯甲烷萃取(50 mL*2)，无水硫酸钠干燥，减压将溶剂旋干，得到化合物 58-3。MS（ESI） 135.1 $[M+H]^+$

步骤 4：以化合物 58-3 为原料，参考实施例 21 步骤 1 的制备方法，得到无色油状液体化合物 58-4（0.6 g，54%）。 MS（ESI） 249.1 $[M+H]^+$

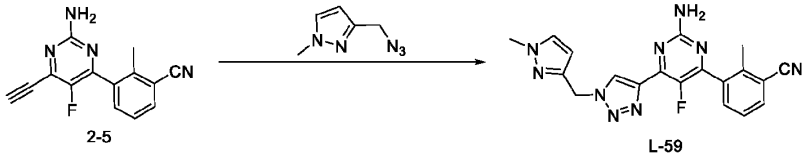
步骤 5：以化合物 58-4 为原料，参考实施例 10 步骤 3 的制备方法，得到无色油状液体化合物 58-5（524 mg，74.9%）。MS（ESI） 281.1 $[M+H]^+$

步骤 6：以化合物 58-5 为原料，参考实施例 1 步骤 4 的制备方法，得到化合物 58-6。MS（ESI） 167.1 $[M+H]^+$

步骤 7：以化合物 58-6 为原料，参考实施例 7 步骤 3 的制备方法，得到化合物 58-7（355 mg，88.2%）。MS（ESI） 192.1 $[M+H]^+$

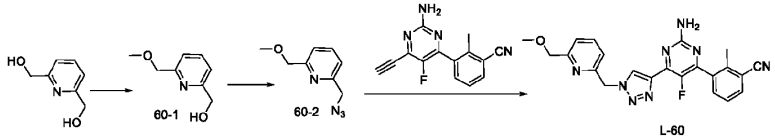
步骤 8：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 58-7 替换化合物 V4，得到灰色固体产物 L-58 (8.9 mg,5.3%)。MS（ESI）444.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.79(s, 1H), 7.93 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.84-7.73 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 4H), 7.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.29 (s, 6H).

实施例 59：化合物 L-59 的制备



参考实施例 2 步骤 6 的制备方法，区别在于用 3-（叠氮基甲基）-1-甲基-1*H*-吡唑替换化合物 V4，得到白色固体 L-59（1.56 mg, P:98.83%, 产率:2.03%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.56 (*d*, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (*d*, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.71 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (*d*, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (*t*, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.24 (*d*, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。MS（ESI）390 $[M+H]^+$。

实施例 60：化合物 L-60 的制备

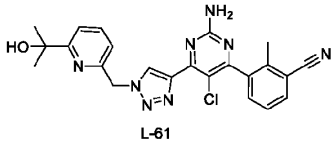


步骤 1：以吡啶-2,6-二基二甲醇(1.5g, 10.78 mmol)为原料，参考实施例 23 步骤 1 的制备方法，得到化合物 60-1（100mg, 产率: 6.06%）。MS（ESI）154[M+H]+。

步骤 2：以化合物 60-1 为原料，参考实施例 7 步骤 3 的制备方法，得到化合物 60-2（117mg, 产率: 100%）。MS（ESI）179[M+H]+。

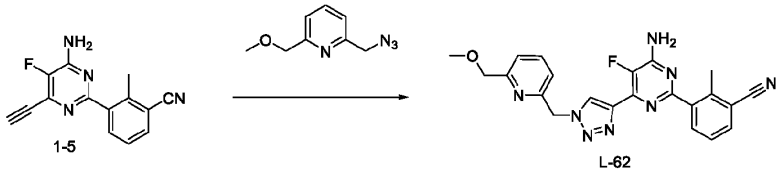
步骤 3：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 60-2 替换化合物 V4，得到白色固体 L-60（12.00mg, P:98.93%, 产率:14.07%）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).MS（ESI）431 $[M+H]^+$。

实施例 61：化合物 L-61 的制备



参考实施例 2 的制备方法，得到白色固体 L-61（1.33mg, 产率:3.33%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 – 7.01 (m, 3H), 5.78 (s, 2H), 5.17 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.33 (s, 6H). MS（ESI）461 $[M+H]^+$。

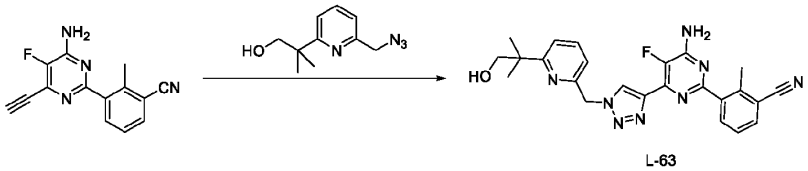
实施例 62：化合物 L-62 的制备



参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用 2-（叠氮基甲基）-6-（甲氧基甲基）吡啶替换化合物 V4，得到白色固体产品 L-62（15.45mg, P:98.52%, 产率:12.94%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.80 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.78 (s,

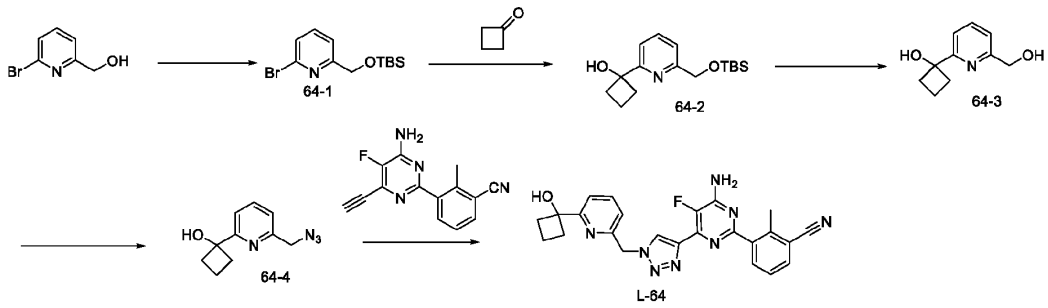
2H), 4.43 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.62 (s, 3H). MS（ESI）431 $[M+H]^+$。

实施例 63：化合物 L-63 的制备



参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用 2-（6-（叠氮甲基）吡啶-2-基）-2-甲基丙烷-1-醇替换化合物 V4，得到白色固体 L-63（1.52mg, P:97.42%, 产率:1.20%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 (s, 1H), 7.93 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (*dd*, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.71 (*t*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.45 (*t*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (*d*, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.54 (*t*, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.45 (*d*, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.18 (*d*, *J* = 17.3 Hz, 6H).MS（ESI）459$[M+H]^+$。

实施例 64：化合物 L-64 的制备



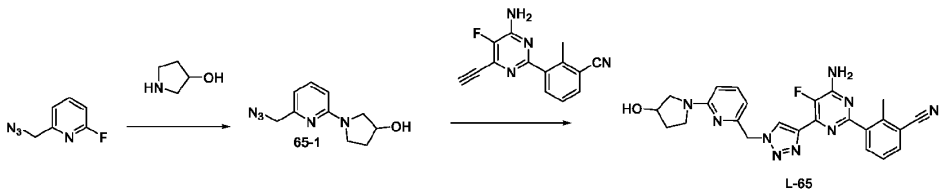
步骤 1-2：（6-溴吡啶-2-基）甲醇(3.0 g, 15.96 mmol)为原料，参考实施例 21 步骤 1-2 的制备方法，得到化合物 64-2（2.0g, 产率:100%）MS（ESI）294 [M+H]+

步骤 3：以化合物 64-2 为原料，参考实施例 1 步骤 4 的制备方法，得到化合物 64-3（50 mgP:95%, 产率:100%）。MS（ESI）180 [M+H]+。

步骤 4：以化合物 64-3 为原料，参考实施例 7 步骤 3 的制备方法，得到化合物 64-4（380 mg, P:100%, 产率: 27%）。MS（ESI）205[M+H]+。

步骤 5：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 64-4 替换化合物 V4，得到白色固体 L-64（7.41mg, P:99.39%,产率:9.0%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.81 (s, 1H), 7.92 (*dd*, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (*dd*, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (*t*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.50 – 7.37 (m, 2H), 7.17 (*d*, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.39 (*ddd*, *J* = 12.0, 8.9, 4.9 Hz, 2H), 2.20 – 2.03 (m, 2H), 1.84 – 1.56 (m, 2H).MS（ESI）457 $[M+H]^+$。

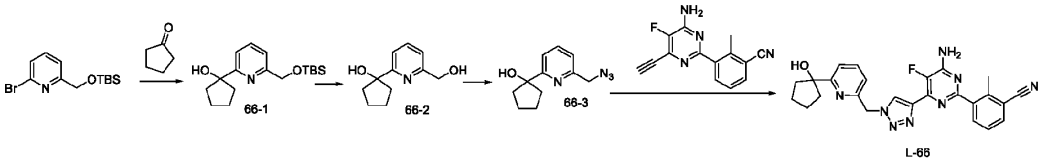
实施例 65：化合物 L-65 的制备



步骤 1：以 2-（叠氮甲基）-6-氟吡啶(100 mg, 0.657 mmol)和吡咯烷-3-醇(286 mg,3.29 mmol)为原料，参考实施例 10 步骤 2 的制备方法，得到无色油状物化合物 65-1（80 mg, P:76.09%, 产率: 55%）。MS（ESI）193[M+H]+。

步骤 2：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 65-1 替换化合物 V4，得到白色固体 L-65（15.98 mg, P:98.49%,产率:9%）MS（ESI）472.2[M+H]+。

实施例 66：化合物 L-66 的制备

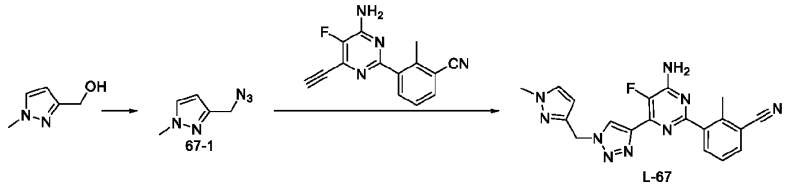


步骤 1-2：以化合物 2-溴-6-（（（（叔丁基二甲基甲硅烷基）氧基）甲基）吡啶（700 mg, 2.32 mmol）和环戊酮（234mg,2.78 mmol）为原料，参考实施例 21 步骤 2-3 的制备方法，得到无色油状物化合物 66-2（250 mg，P:90%,产率:100%）。MS（ESI）194[M+H]+。

步骤 3：以化合物 66-2 为原料，参考实施例 7 步骤 3 的制备方法，得到化合物 66-3（220 mg, P:94.69%,产率: 93%）MS（ESI）219[M+H]+。

步骤 4：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 66-3 替换化合物 V4，得到白色固体 L-66（48.72mg, P:98.69%,产率:26%）^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (s, 1H), 7.92 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.83 (*d*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (*t*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (*d*, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.45 (*t*, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (*d*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.78-1.73(m, 2H), 1.71 – 1.51 (m, 4H). MS（ESI）471.2[M+H]$^+$。

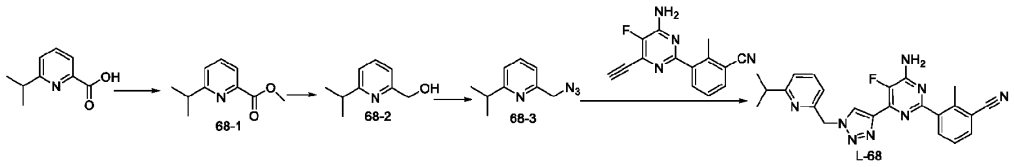
实施例 67：化合物 L-67 的制备



步骤 1：以（1-甲基-1H-吡唑-3-基）甲醇(1.0 g, 8.92 mmol) 为原料，参考实施例 7 步骤 3 的制备方法，得到化合物 67-1（1.0g, P:100%,产率: 82%）。MS（ESI）138[M+H]+.

步骤 2：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 67-1 替换化合物 V4，得到白色固体 L-67（41.21mg, P:99.12%,产率:26%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.64 (s, 1H), 7.91 (*d*, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.83 (*d*, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.45 (*t*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).MS（ESI）390.2[M+H]$^+$。

实施例 68：化合物 L-68 的制备

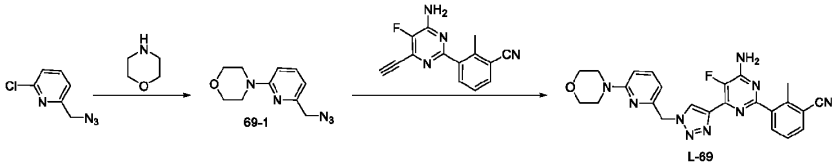


步骤 1：6-异丙基吡啶甲酸(1.0 g, 6.05 mmol)溶解在甲醇 20 mL 中，氩气保护下降温至冰浴条件下，滴加 $SOCl_2$(2 mL),然后升温至 90 ℃ 条件下搅拌过夜。反应液直接减压浓缩干，然后加入饱和碳酸氢钠溶液，乙酸乙酯（50 mL*2）萃取，无水硫酸钠干燥，减压浓缩干得到无色油状物化合物 68-1（1.0g,P:91.52%，产率:93%）MS（ESI）180[M+H]+.

步骤 2-3：以化合物 68-1 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 68-3（500 mg, P:100%, 产率: 61%）。MS（ESI）176[M+H]+。

步骤 4：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 68-3 替换化合物 V4，得到黄色固体化合物 L-68（50.72mg,P:95.48, 产率:30%）^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.79 (s, 1H), 7.93 (*d*, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.83 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (*t*, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.45 (*t*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 2.95 (dt, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.16 (*d*, *J* = 6.9 Hz, 6H).MS（ESI）429.2[M+H]$^+$。

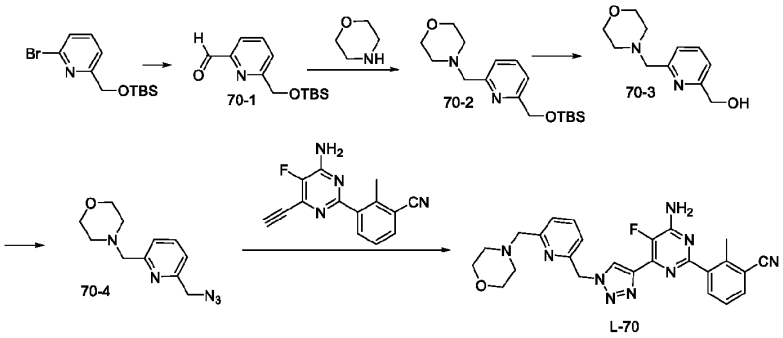
实施例 69：化合物 L-69 的制备



步骤 1：化合物 2-（叠氮甲基）-6-氯吡啶(300 mg, 1.78 mmol)和吗啡啉(2 mL)，微波升温至 130ºC 条件下反应 5 小时。将上述反应液加入到水里面，用乙酸乙酯萃取（50 mL*2），无水硫酸钠干燥，减压浓缩干得到无色油状物化合物 69-1（380mg, P:79.95%, 产率: 97%）MS（ESI）220[M+H]+。

步骤 2：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 69-1 替换化合物 V4，得到白色固体 L-69（18.27mg, P:100%,产率:9%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.75 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 3H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.72 – 3.54 (m, 4H), 3.45 – 3.32 (m, 4H), 2.64 (s, 3H). MS（ESI）472[M+H]$^+$。

实施例 70：化合物 L-70 的制备



步骤 1：以 2-溴-6-（（（（叔丁基二甲基甲硅烷基）氧基）甲基）吡啶（1.0 g, 3.31 mmol）为原料，参考实施例 21 步骤 2 的制备方法，得到化合物 70-1（650 mg, P:77.94%,产率:78%）MS（ESI）252 [M+H]+。

步骤 2：化合物 70-1（300 mg, 1.19 mmol）和吗啡啉（312 mg,3.58 mmol）加入到 15 mL 的二氯甲烷中，室温搅拌加入醋酸硼氢化钠（759 mg,3.58 mmol），反应液室温搅拌过夜。反应液倒入水中，用二氯甲烷萃取（50 mL*2），无水硫酸钠干燥，减压浓缩干，经过硅胶柱分离纯化得到化合物 70-2（350mg, P:70.73%, 产率: 91%）MS（ESI）323.2[M+H]+。

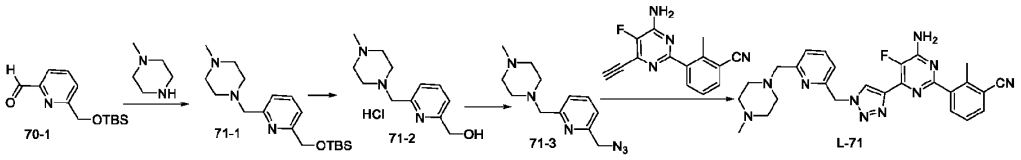
步骤 3：化合物 70-2 (350 mg, 1.09 mmol)溶解在乙醇 5 mL 中，室温搅拌加入 4.0M 的盐酸二氧六环溶液 5 mL，然后继续室温搅拌 2 小时。减压浓缩干得到化合物 70-3（266 mg, P:90%, 产率: 100%）MS（ESI）209[M+H]+。

步骤 4：以化合物 70-3 为原料，参考实施例 7 步骤 3 的制备方法，得到无色油状物化合物 70-4（350mg, P:93.52%, 产率:89%）MS（ESI）234[M+H]+。

步骤 5：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 70-4 替换化合物 V4，得到白色固体 L-70（18.69 mg, P:98.04%,产率:10%）^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.79 (s, 1H), 7.92 (*d*, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.87 – 7.71 (m, 2H),

7.54 (s, 2H), 7.45 (*t*, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (*d*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.54 (s, 6H), 2.62 (s, 3H), 2.35 (s, 4H). MS（ESI）486 $[M+H]^+$。

实施例 71：化合物 L-71 的制备

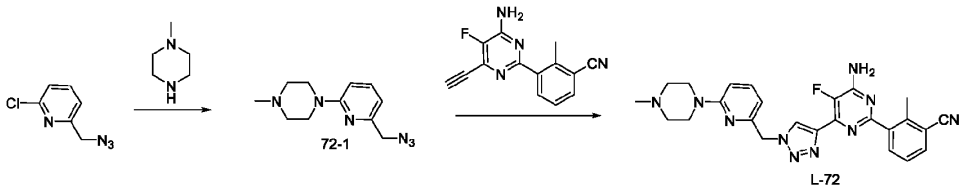


步骤 1-2：以化合物 70-1（300mg, 1.19 mmol）和 1-甲基哌嗪（359mg,3.58 mmol）为原料，参考实施例 70 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 71-2（350mg, P:90%, 产率: 100%）。MS（ESI）222[M+H]+。

步骤 3：以化合物 71-2 为原料，参考实施例 7 步骤 3 的制备方法，得到无色油状物 71-3（350mg, P:94.24%, 产率: 90%）。MS（ESI）247[M+H]+。

步骤 5：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 71-3 替换化合物 V4，得到白色固体 L-71（21.37mg, P:95.93%,产率:11%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.42 – 2.12 (m, 8H), 2.07 (s, 3H). MS（ESI）499 $[M+H]^+$。

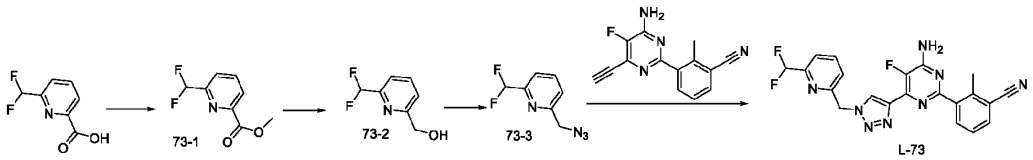
实施例 72：化合物 L-72 的制备



步骤 1：以 2-（叠氮甲基）-6-氯吡啶(300mg, 1.78 mmol)和 1-甲基哌嗪(2 mL)为原料，参考实施例 69 步骤 1 的制备方法，得到无色油状物化合物 72-1（390mg, P:94.65%, 产率: 94%）。MS（ESI）233[M+H]+。

步骤 2：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 72-1 替换化合物 V4，得到白色固体 L-72（18.69mg, P:100%,产率:9%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 (s, 1H), 7.98 – 7.89 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 17.3, 13.5, 5.8 Hz, 4H), 6.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.47 – 3.36 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.33 – 2.21 (m, 4H), 2.13 (s, 3H). MS（ESI）485$[M+H]^+$。

实施例 73：化合物 L-73 的制备

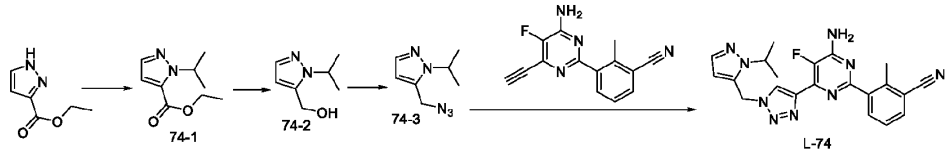


步骤 1：6-（二氟甲基）吡啶甲酸(250 mg, 1.44 mmol)溶解在甲醇 15 mL 中，氩气保护下降温至冰浴条件下，滴加氯化亚砜(1 mL),然后升温至室温搅拌过夜。反应液直接减压浓缩干，然后加入饱和碳酸氢钠溶液，乙酸乙酯（50 mL*2）萃取，无水硫酸钠干燥，减压浓缩干得到化合物 73-1（270 mg,P:100%，产率:100%）MS（ESI）188[M+H]+。

步骤2-3：以化合物73-1为原料，参考实施例7步骤2-3的制备方法，得到化合物73-3（180mg, P:89.3%, 产率:74%）MS（ESI）185[M+H]+。

步骤 4：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 73-3 替换化合物 V4，得到白色固体 L-73（30.24mg,P:99.26%，产率:19%）^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.83 (s, 1H), 8.20 – 7.72 (m, 3H), 7.73 – 7.17 (m, 5H), 6.89 (*t*, *J* = 55.2 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).MS（ESI）437[M+H]$^+$。

实施例 74：化合物 L-74 的制备

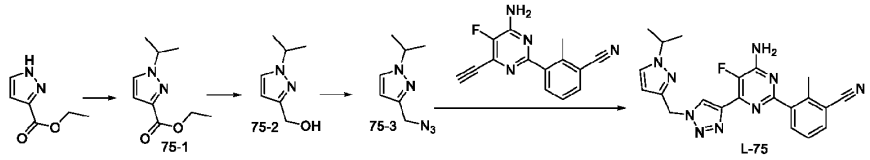


步骤 1：以 1*H*-吡唑-3-羧酸乙酯(2.5 g,17.98 mmol)和 2-碘丙烷（3.1g,17.98 mmol）为原料，参考实施例 10 步骤 2 的制备方法，得到化合物 74-1（1.35 g, P:100%, 产率: 41%）MS（ESI）183[M+H]+。

步骤 2-3：以化合物 74-1 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 74-3（200 mg, P:90%, 产率: 59%）。MS（ESI）166[M+H]+。

步骤 4：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 74-3 替换化合物 V4，得到黄色固体 L-74（50.72mg,P:100%, 产率:8%）。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (s, 1H), 8.05 – 7.68 (m, 2H), 7.67 – 7.09 (m, 4H), 6.28 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.78 (dt, J = 13.1, 6.5 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 6H).MS（ESI）418[M+H]$^+$。

实施例 75：化合物 L-75 的制备

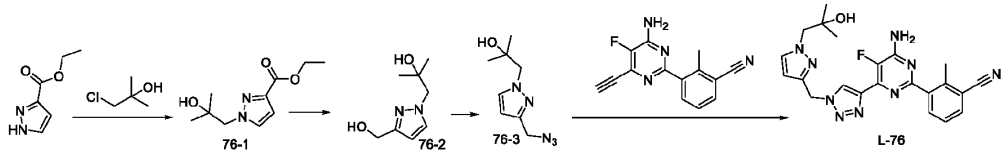


步骤 1：以 1*H*-吡唑-3-羧酸乙酯(2.5 g ,17.98 mmol)和 2-碘丙烷（3.1 g,17.98 mmol）为原料，参考实施例 10 步骤 2 的制备方法，得到化合物 75-1（1.2 g, P:100%, 产率: 37%）。MS（ESI）183[M+H]+。

步骤 2-3：以化合物 75-1 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 75-3（600mg, P:70%, 产率: 51%）MS（ESI）166[M+H]+。

步骤 4：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 75-3 替换化合物 V4，得到黄色固体 L-75（30.34 mg,P:97.82%, 产率:18%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 (s, 1H), 7.86 (*d*, *J* = 36.6 Hz, 2H), 7.72 (*d*, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.64 – 7.29 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.45 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 2.75 – 2.51 (m, 3H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 6H). MS（ESI）418[M+H]$^+$。

实施例 76：化合物 L-76 的制备

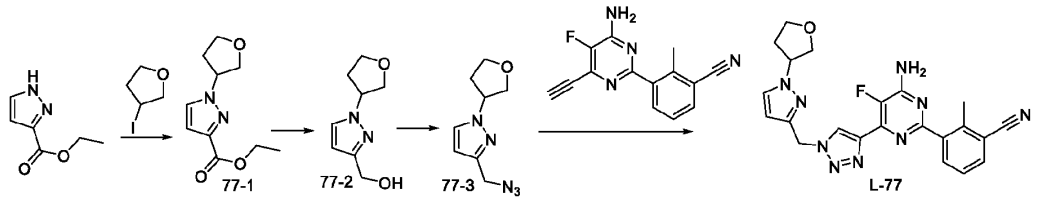


步骤 1：以 1*H*-吡唑-3-羧酸乙酯(1.3 g,9.28 mmol)和 1-氯-2-甲基丙-2-醇（1.3 g,12.06 mmol）为原料，参考实施例 10 步骤 2 的制备方法，得到化合物 76-1（1.4 g, P:100%, 产率: 71%）MS（ESI）213[M+H]+。

步骤 2-3：以化合物 76-1 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 76-3（250mg, P:73.52%, 产率: 31%） MS（ESI）196[M+H]+。

步骤 4：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 76-3 替换化合物 V4，得到白色色固体 L-76（9.58 mg,P:98.67%，产率:5%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.59 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.63 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.00 (s, 6H)。MS（ESI）448[M+H]$^+$。

实施例 77：化合物 L-77 的制备

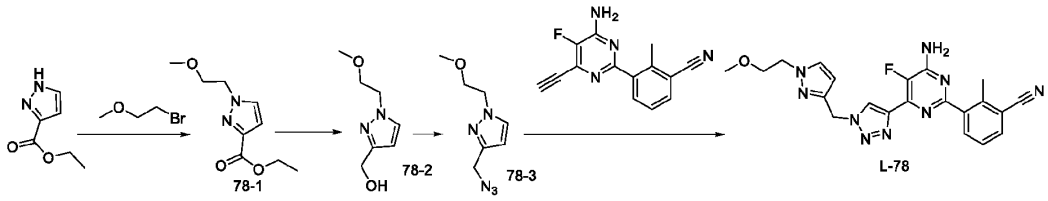


步骤 1：以化合物 1H-吡唑-3-羧酸乙酯(0.71g,5.07 mmol)和 3-碘四氢呋喃（1.0g, 5.07 mmol）为原料，参考实施例 10 步骤 2 的制备方法，得到化合物 77-1（0.41g, P:87.79%，产率: 38%）。MS（ESI）211[M+H]+。

步骤 2-3：以化合物 77-1 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 77-3（300mg, P:100%，产率: 81%）。MS（ESI）166[M+H]+。

步骤 4：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 77-3 替换化合物 V4，得到白色色固体 L-77（46.16mg,P:100%，产率:26%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.45 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.01 – 3.87 (m, 2H), 3.87 – 3.66 (m, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.41 – 2.26 (m, 1H), 2.26 – 2.08 (m, 1H)。MS（ESI）446[M+H]$^+$。

实施例 78：化合物 L-78 的制备

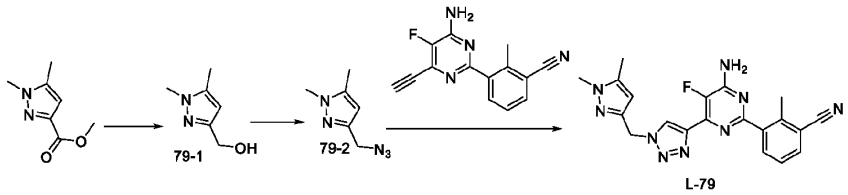


步骤 1：以 1H-吡唑-3-羧酸乙酯(1.5 g, 11.89 mmol) 和 1-溴-2-甲氧基乙烷(1.98 g, 14.27 mmol)为原料，参考实施例 23 步骤 1 的制备方法，得到无色油状物 78-1 (0.8 g, 32.43% 收率, 88.82% 纯度)。

步骤 2-3：以化合物 78-1 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到无色油状物 78-3(600 mg, 81.89% 收率, 95% 纯度)。

步骤 4：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 78-3 替换化合物 V4，得到绿色固体 L-78(72.59 mg, 52.29% 收率, 99.02% 纯度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.64 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 33.8, 8.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 23.1, 15.7 Hz, 3H), 6.24 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。MS（ESI）434[M+H]$^+$。

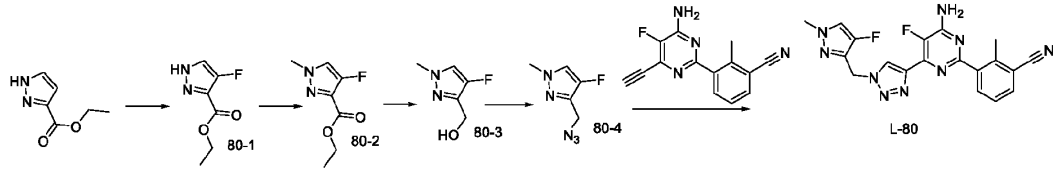
实施例 79：化合物 L-79 的制备



步骤 1-2：以 1,5-二甲基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(1.0 g, 6.49 mmol) 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到黄色固体 79-2(700 mg, 83.45% 收率)。MS（ESI）152[M+H]+。

步骤 3：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 79-2 替换化合物 V4，得到白色固体 L-79(26.66 mg, 16.08% 收率, 96.47% 纯度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.62 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。MS（ESI）404[M+H]$^+$。

实施例 80：化合物 L-80 的制备



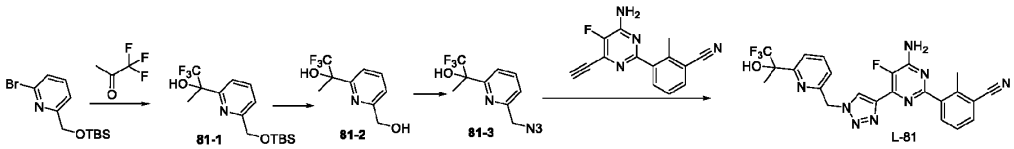
步骤 1：以 1*H*-吡唑-3-羧酸乙酯 (1 g, 7.14 mmol)为原料，参考实施例 21 步骤 2 的制备方法，得到化合物 80-1(0.55 g, 29.57% 收率, 60.67% 纯度)。MS（ESI）159[M+H]+。

步骤 2：以化合物 80-1 (550 mg, 3.48 mmol) 和碘甲烷 (987.37 mg, 6.96 mmol)为原料，参考实施例 23 步骤 1 的制备方法，得到化合物 80-2 (400 mg, 47.61% 收率, 71.27% 纯度)。MS（ESI）173[M+H]+。

步骤 3-4：以化合物 80-2 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 80-4 (100 mg, 36.22% 收率, 95% 纯度)。MS（ESI）156[M+H]+。

步骤 5：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 80-4 替换化合物 V4，得到白色化合物 L-80(34.57 mg, 38.42% 收率, 98.73% 纯度) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.63 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 29.0 Hz, 3H), 7.48 (d, *J* = 28.2 Hz, 3H), 5.64 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)。MS（ESI）408[M+H]$^+$。

实施例 81：化合物 L-81 的制备



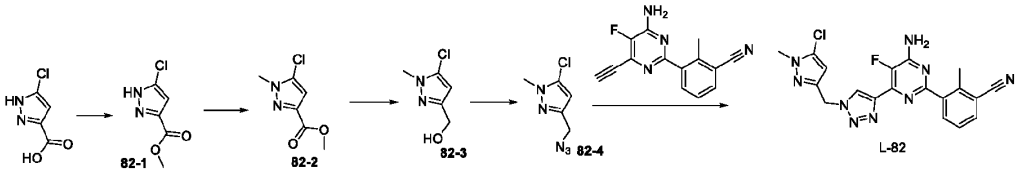
步骤 1：以 2-溴-6-（（（（叔丁基二甲基甲硅烷基）氧基）甲基）吡啶 (500 mg, 1.65 mmol) 和 1,1,1-三氟丙酮 (278.01 mg, 2.48 mmol)为原料，参考实施例 53 步骤 2 的制备方法，得到无色油状物化合物 81-1(160 mg, 27.32% 收率, 94.73% 纯度)。MS（ESI）336[M+H]$^+$。

步骤 2：化合物 81-1 为原料，参考实施例 70 步骤 3 的制备方法，得到黄色油状物化合物 81-2 (100 mg, 90.18% 收率, 95.14% 纯度)。MS（ESI）222[M+H]$^+$。

步骤 3：以化合物 81-2 为原料，参考实施例 7 步骤 3 的制备方法，得到无色油状化合物 81-3 (80 mg, 54.03% 收率, 97.72% 纯度)。MS（ESI）247[M+H]$^+$。

步骤 4：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 81-3 替换化合物 V4，得到白色固体 L-81(42.86 mg, 83.86% 收率, 98.40% 纯度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.79 (s, 1H), 8.03 – 7.78 (m, 3H), 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)。MS（ESI）499[M+H]$^+$。

实施例 82：化合物 L-82 的制备



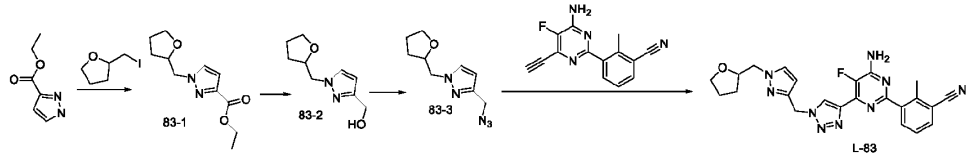
步骤 1：以 5-氯-1H-吡唑-3-羧酸(250 mg, 1.71 mmol) 为原料，参考实施例 73 步骤 1 的制备方法，得到白色固体 82-1(273 mg, 99.66% 收率, 100% 纯度)。MS（ESI）161[M+H]$^+$。

步骤 2：以化合物 82-1 位原料，参考实施例 23 步骤 1 的制备方法，得到无色油状化合物 82-2 (297 mg, 81.49% 收率, 81.75% 纯度)。MS（ESI）175[M+H]$^+$。

步骤 3-4：以化合物 82-2 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到无色油状化合物 82-4(130 mg, 55.52% 收率)。MS（ESI）172[M+H]$^+$。

步骤 5：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 72-4 替换化合物 V4，得到白色固体 L-82(48.13 mg, 27.44% 收率, 95.79% 纯度) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 35.4 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 25.7 Hz, 3H), 6.46 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).MS（ESI）424[M+H]$^+$。

实施例 83：化合物 L-83 的制备

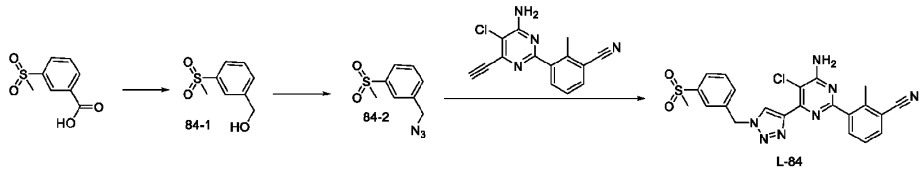


步骤 1：以 1*H*-吡唑-3-羧酸乙酯(552 mg, 4.38 mmol) 和 2-（碘甲基）四氢呋喃 (1.06 g, 8.75 mmol) 为原料，参考实施例 10 步骤 2 的制备方法，得到化合物 83-1(550 mg, 56.79% 收率, 95.02% 纯度)。MS（ESI）225[M+H]$^+$.

步骤 2-3：以化合物 83-1 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 83-3 (250 mg, 62.81% 收率, 100% 纯度)。MS（ESI）208[M+H]$^+$。

步骤 4：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 83-3 替换化合物 V4，得到白色固体 L-83 (14.23 mg, 12.93% 收率, 99.29% 纯度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.62 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.19 – 3.96 (m, 3H), 3.67 (dd, *J* = 13.9, 7.5 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 1.94 – 1.79 (m, 1H), 1.77 – 1.59 (m, 2H), 1.59 – 1.46 (m, 1H).MS（ESI）460[M+H]$^+$。

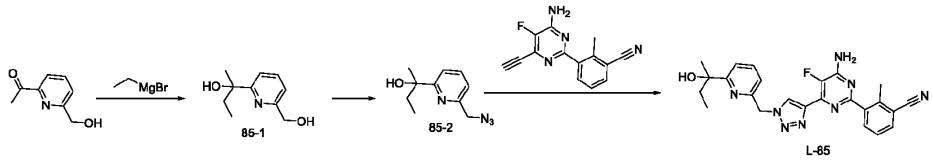
实施例 84：化合物 L-84 的制备



步骤 1-2：以 3-（甲基磺酰基）苯甲酸（300mg，1.50 mmol）为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 84-3 粗品（256mg）。

步骤 3：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 84-3 替换化合物 V4，得到类白色固体 L-84（1.74mgmg, P:99.33%，产率: 2.0%）MS（ESI）480.0 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

实施例 85：化合物 L-85 的制备

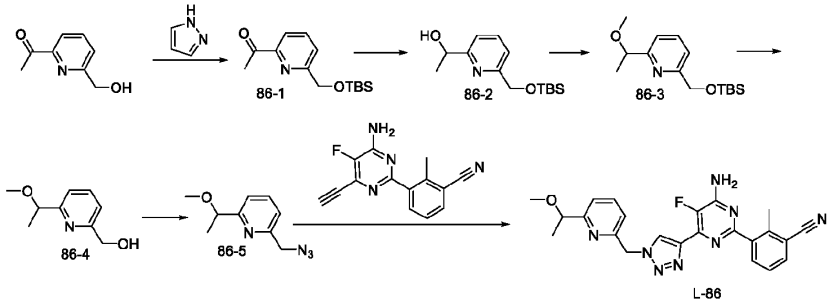


步骤 1：1-（6-（羟甲基）吡啶-2-基）乙烷-1-酮（500 mg，3.31 mmol）溶解在无水四氢呋喃(10 mL)中，冰浴下加入乙基溴化镁（3.3ml，6.60mmol），反应液在室温下搅拌 3 小时。0℃下向反应液中滴加饱和氯化铵（2 mL）淬灭反应，室温搅拌 10 分钟后有固体析出，过滤。滤液减压浓缩干后通过柱层析（乙酸乙酯：石油醚= 50~80%）纯化得到无色油状物化合物 85-1（212mg，P: 70.42%，产率: 35.4%）。MS（ESI）182.1[M+H]+。

步骤 2：以化合物 85-1 为原料，参考实施例 7 步骤 3 的制备方法，得到化合物 85-2 粗品（264 mg）。

步骤 3：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 85-2 替换化合物 V4，得到白色固体 L-85（10.35 mg, P:96.97%，产率: 5.7%）MS（ESI）459.1 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.79 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 1H), 7.79 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.70 (dd, *J* = 31.4, 7.4 Hz, 2H), 1.35 (s, 3H), 0.59 (s, 3H).

实施例 86：化合物 L-86 的制备



步骤 1：以 1-（6-（羟甲基）吡啶-2-基）乙烷-1-酮（500 mg，3.31 mmol）为原料，参考实施例 21 步骤 1 的制备方法，得到无色油状物化合物 86-1（680 mg，P: 91.74%，产率: 77.7%）。MS（ESI）266.1[M+H]+。

步骤 2：以化合物 86-1 为原料，参考实施例 11 步骤 3 的制备方法，得到无色油状物化合物 86-2（567mg，P:89.12%，产率: 82.8%）。MS（ESI）268.1[M+H]+。

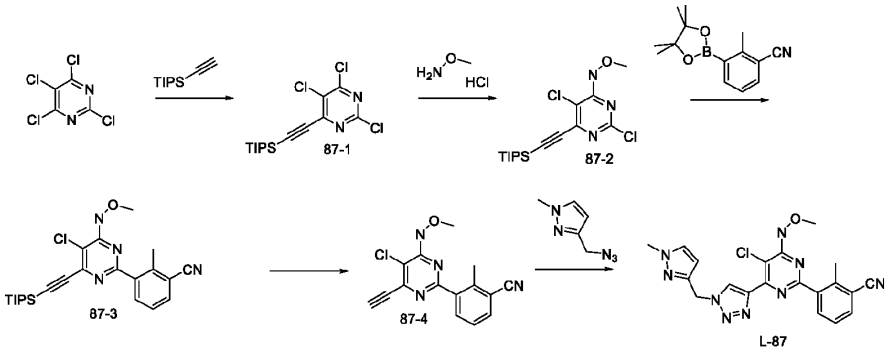
步骤 3：以化合物 86-2（567 mg，2.12 mmol）和碘甲烷（602 mg，4.24 mmol），参考实施例 23 步骤 1 的制备方法，得到化合物 86-3（518 mg）。MS（ESI）282.1[M+H]+。

步骤 4：以化合物 86-3 为原料，参考实施例 1 步骤 4 的制备方法，得到无色油状物 86-4（288mg，P：98.79%，产率：95.2%）。MS（ESI）168.1[M+H]+。

步骤 5：以化合物 86-4 为原料，参考实施例 7 步骤 3 的制备方法，得到化合物 86-5（302mg）。

步骤 6：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 86-5 替换化合物 V4，得到白色固体 L-86（7.31 mg, P:100%，产率: 4.1%）MS（ESI）445.2 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.79 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 12.8, 5.0 Hz, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

实施例 87：化合物 L-87 的制备

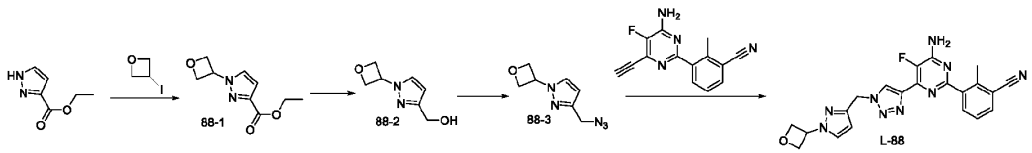


步骤 1：参考实施例 1 步骤 1 的制备方法，区别在于用 2,4,5,6-四氯嘧啶替换 2,4,6-三氯-5-氟嘧啶，得到淡黄色液体 87-1 (2.78 g, P:81.12% , 产率:67.53%) MS（ESI）363.0 [M+H]+。

步骤 2：将化合物 87-1(2.70 g, 7.43 mmol)和甲氧基胺盐酸盐(1.24 g, 14.85 mmol)加入无水四氢呋喃(25 mL)，室温下加入三乙胺(2.25 g, 22.27 mmol)，反应液在室温下搅拌过夜，反应液减压蒸干，用 EA（30 mL）萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，减压蒸干得到化合物 87-2(1.66 g)。MS（ESI）374.1 [M+H]+。

步骤 3-5：参考实施例 1 步骤 3-5 的制备方法，区别在于用化合物 87-2 替换化合物 1-3，用 3-（叠氮甲基）-1-甲基-1*H*-吡唑替换中间体 V4，得到淡黄色固体产品 L-87(27.56 mg, P：99.91%，产率：22.12%) MS（ESI）436.1 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.99 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.79 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H), 2.71 (s, 3H).

实施例 88：化合物 L-88 的制备

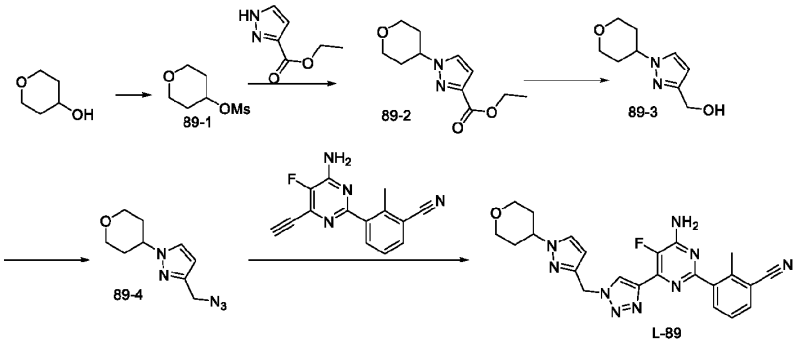


步骤 1：以 1*H*-吡唑-3-羧酸乙酯(400 mg, 2.85 mmol) 和 3-碘氧杂环丁烷(630 mg, 3.43 mmol) 为原料，参考实施例 10 步骤 2 的制备方法，化合物 88-2。MS（ESI）197.1 [M+H]+.

步骤 2-3：以化合物 88-2 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 88-3（146mg），MS（ESI）180.1 [M+H]+.

步骤 4：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于化合物 88-3 替换化合物 V4，得到灰白色固体化合物 L-88(10.86 mg, P：96.43%，产率：12.25%) MS（ESI）432.1 [M+H]+.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.73 (s, 1H), 7.91 (*d*, *J* = 23.9 Hz, 3H), 7.52 (*d*, *J* = 28.4 Hz, 3H), 6.35 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.04 – 4.70 (m, 4H), 2.65 (s, 3H).

实施例 89：实施例 L-89 的制备

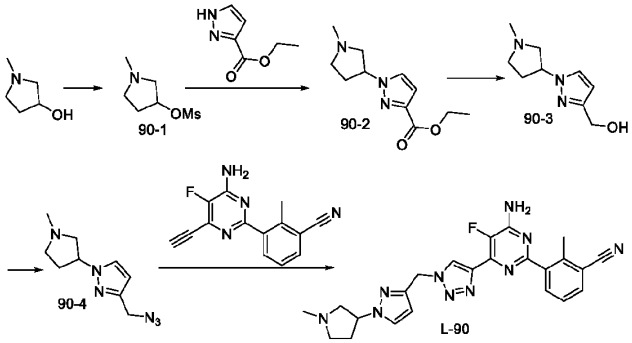


步骤 1-2：以四氢吡喃-4-醇 (1 g, 9.79 mmol) 为原料，参考中间体 V5 步骤 1 的制备方法，得到化合物 89-2(197 mg , P： 84.8%, 两步反应收率共计 20.88%)。 MS（ESI）225.1 [M+H]+。

步骤 3-4：以化合物 89-2 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 89-4（162 mg）。MS（ESI）208.1 [M+H]+.

步骤 5：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于化合物 89-4 替换化合物 V4，得到灰白色固体 L-89(11.10 mg, P：98.27%，产率：11.26%) MS（ESI）460.1 [M+H]+.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.68 (s, 1H), 7.95 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.45 – 4.32 (m, 1H), 4.01 – 3.86 (m, 2H), 3.43 (td, *J* = 11.4, 3.3 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.05 – 1.79 (m, 4H).

实施例 90：化合物 L-90 的制备

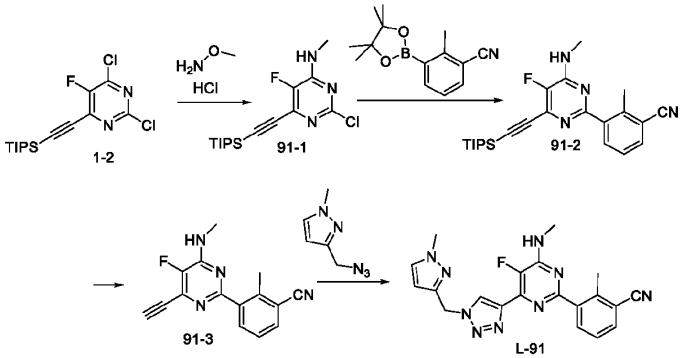


步骤 1-2：以 1-甲基吡咯烷-3-醇 (1 g, 9.89 mmol) 为原料，参考中间体 V5 步骤 1 的制备方法，得到化合物 90-2(542 mg, P：93.82%, 产率：53.96%)MS（ESI）224.1 [M+H]+。

步骤 3-4：以化合物 90-2 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 90-4（261 mg）。MS（ESI）207.1 [M+H]+.

步骤 5：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于化合物 90-4 替换化合物 V4，得到白色固体 L-90(2.09 mg，P：99.64%，产率：三步反应收率共计 1.54%)。MS（ESI）459.2 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 2.75 (dd, *J* = 16.5, 6.6 Hz, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.32 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.03 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H).

实施例 91：化合物 L-91 的制备

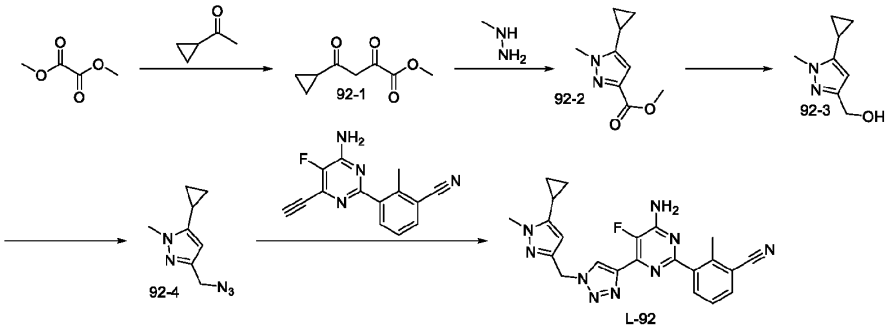


步骤 1：以化合物 1-2 为原料，参考实施例 87 步骤 2 的制备方法，得到化合物 91-1， MS（ESI）342.1 [M+H]+

步骤 2-4：参考实施例 1 步骤 3-5 的制备方法，区别在于用化合物 91-1 替换化合物 1-3，用 3-（叠氮甲基）-1-甲基-1H-吡唑替换中间体 V4，得到类白色固体产品 L-91(48.07 mg, P：99.22%，产率：36.71%) MS（ESI）404.1 [M+H]+.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.68 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.99 – 7.81 (m, 2H), 7.66 (s, 1H),

7.50 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.95 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H), 2.70 (s, 3H).

实施例 92：化合物 L-92 的制备



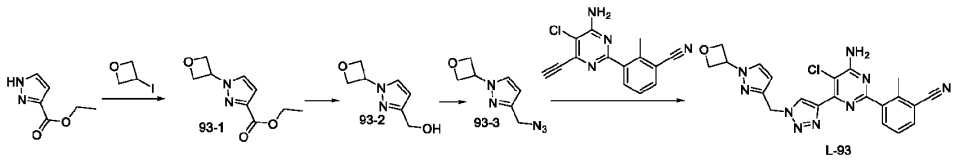
步骤 1：将叔丁醇钾(3.20 g, 28.53 mmol)溶解在 10 mL 无水四氢呋喃溶液里，并将该溶在冰浴下液慢慢滴加入 1-环丙烷酮(2 g, 23.78 mmol)，草酸二甲酯 (3.09 g, 26.15 mmol)和甲苯 (20 mL) 的混合溶液中，反应液慢慢升温至室温，并在室温下搅拌 18 小时。冰浴下，向反应液中加入 HCl（1mol/L 15mL），搅拌 10 分钟，用乙酸乙酯（25 mL*3）萃取三次。无水硫酸钠干燥减压旋干得到化合物 92-1 (3.18 g)。MS（ESI）171.1 [M+H]+.

步骤 2：以化合物 92-1 为原料，参考实施例 51 步骤 1 的制备方法，得到化合物 92-2。MS（ESI）181.1 [M+H]+.

步骤 3-4：以化合物 92-2 为原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 92-4（243mg）。MS（ESI）178.1 [M+H]+。

步骤 5：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于化合物 92-4 替换化合物 V4，得到类白色固体 L-92 (16.91 mg, P：96.80%) MS（ESI）430.1 [M+H]+.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.62 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 19.1, 11.3 Hz, 3H), 5.89 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.82 (s, 1H), 0.90 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 2H), 0.56 (dd, *J* = 5.0, 2.2 Hz, 2H).

实施例 93：化合物 L-93 的制备

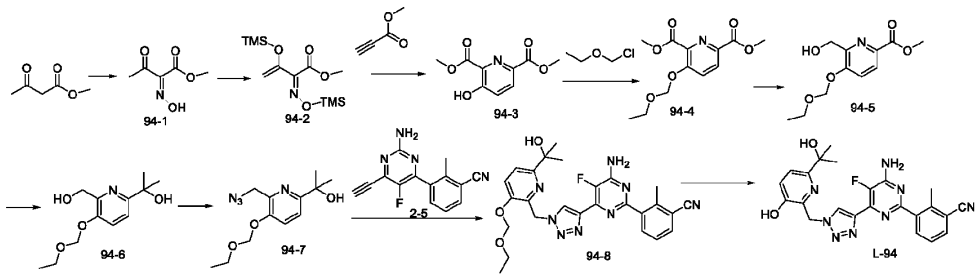


步骤 1：以 1*H*-吡唑-3-羧酸乙酯(800 mg, 5.71 mmol)和 3-碘氧杂环丁烷(1.37 g, 7.42 mmol)为原料，参考实施例 10 步骤 2 的制备方法，得到无色油状物 93-1 (348 mg, P:100%，产率:31.07%) 。MS（ESI）197.1 [M+H]+。

步骤 2-3：以化合物 93-1 位原料，参考实施例 7 步骤 2-3 的制备方法，得到化合物 93-3（295mg）。MS（ESI）180.1 [M+H]+.

步骤 4：以化合物 93-3 和中间体 V8 为原料，参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，得到绿色固体产品 L-93(6.02 mg, P：96.38%) MS（ESI）448.1 [M+H]+.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.81 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.92 – 7.84 (m, 2H), 7.55 – 7.45 (m, 2H), 6.35 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.55 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.87 (dt, *J* = 16.0, 6.7 Hz, 4H), 2.67 (s, 3H).

实施例 94：化合物 L-94 的制备



步骤 1：将乙酰乙酸甲酯 (31.4 g, 270.42 mmol) 溶于 AcOH (34 mL) 中，将反应温度降低到 0 ℃，然后将 NaNO2 (20.52 g, 297.46 mmol) 的水 (40 mL) 溶液滴入反应中，滴加完毕，反应自然升到室温并搅拌 0.5 小时，然后再加入水 (60 mL) ，搅拌 16 小时。反应完毕，反应液中再加入水 (200mL)，用乙酸乙酯萃取，饱和碳酸氢钠洗涤，饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。经柱层析（120g，0~25% EA/PE）纯化，得到无色油状化合物 94-1（27.6g, 产率:70%）MS（ESI）146.1[M+H]+。

步骤 2 将化合物 94-1 (13.8 g, 95.10 mmol) 和 KI (8.68 g, 52.30 mmol) 溶于 ACN (150 mL) 中，然后将 TEA (20.21 g, 199.71 mmol) 加入其中,降低反应到 0℃，滴加 TMSCl (21.70 g, 199.71 mmol) ，滴加完毕，该反应在室温条件下搅拌 18 小时。过滤浓缩，再用甲基叔丁基醚溶解，过滤浓缩，得到油状黑色化合物 94-2 (27.53 g)。

步骤 3: 将化合物 94-2 (20.66 g, 71.37 mmol)和 丙炔酸甲酯 (4 g, 47.58 mmol)在 150 ℃条件下搅拌 18 小时，冷却至室温，经柱层析（120g，0~30% EA/PE）纯化得到淡黄色固体化合物 94-3(3.2 g, 产率：32%)。MS（ESI）212.1[M+H]+.

步骤 4: 将化合物 94-3((1 g, 4.74 mmol) 和 TEA (1.44 g, 14.21 mmol) 溶于 DCM (35 mL) 中，然后将（氯甲氧基）乙烷(582.00 mg, 6.16 mmol) 的 DCM (2 mL) 溶液滴加入其中。该反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应完毕，将反应液倒入水中，分离出有机相，水相用二氯甲烷萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到淡黄色油状化合物 94-24(1.28 g)。MS（ESI）270.1[M+H]+.

步骤 5:以化合物 94-4(1.28 g, 4.75 mmol) 为原料，参考实施例 11 步骤 3 的制备方法，得到淡黄色油状化合物 94-5 (421 mg, 产率:37%)，^{1}H NMR (400 MHz, cdcl3) δ8.04 (1 H, d, J 8.6), 7.50 (1 H, d, J 8.5), 5.34 (2 H, s), 4.78 (2 H, s), 3.96 (3 H, s), 3.72 (2 H, q, J 7.1), 1.20 (3 H, t, J 7.1). MS（ESI）242.1[M+H]+.

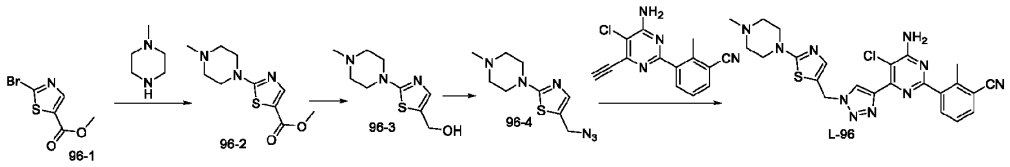
步骤 6: 以化合物 94-5 (390.00 mg, 1.62 mmol)为原料，参考实施例 10 步骤 3 的制备方法，得到淡黄色油状化合物 94-6(212 mg, 产率：54%)。MS（ESI）242.2[M+H]+.

步骤 7：以化合物 94-6 (212 mg, 878.64 μ mol)为原料，参考实施例 7 步骤 3 的制备方法，得到淡黄色油状化合物 94-7(324 mg)。MS（ESI）267.2[M+H]+.

步骤 8：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 94-7 替换化合物 V4，得到类白色固体化合物 94-8(201 mg, 产率：49%)。MS（ESI）519.3[M+H]+.

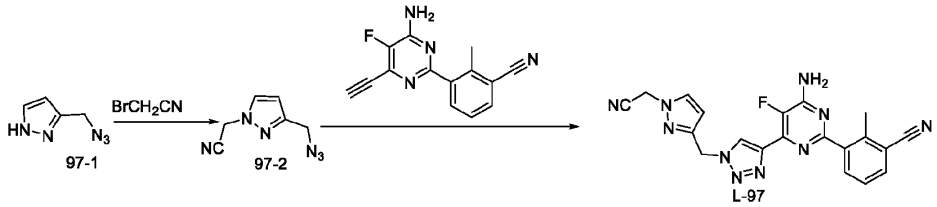
步骤 9：将化合物 94-8 (201 mg, 387.63 μ mol) 溶于 MeOH(15 mL) 中，然后将 HCl (1 M, 5 mL) 加入其中。该反应在 30℃条件下搅拌 10 小时，减压旋干，通过 HPLC 制备色谱分离，得到白色固体 L-94(60.12 mg, 产率：33%)。MS（ESI）461.2[M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ10.17 (1 H, s), 8.62 (1 H, s), 7.94 (1 H, d, J 7.8), 7.84 (1 H, dd, J 7.7, 1.1), 7.52 (2 H, s), 7.46 (1 H, t, J 7.8), 7.42 (1 H, d, J 8.5), 7.21 (1 H, d, J 8.5), 5.71 (2 H, s), 4.98 (1 H, s), 2.64 (3 H, s), 1.27 (6 H, s).

实施例 96：化合物 L-96 的制备



以化合物 96-1 和 1-甲基哌嗪为原料，参考实施例 7 的制备方法，得到化合物 L-96。MS（ESI）507.1[M+H]+。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.79 (s, 1H), 7.98 (d, J=8Hz, 1H), 7.88(d, J=8Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.31(s, 1H), 5.76(s, 2H), 3.34-3.37(m, 4H) , 2.67 (s, 3H), 2.36-2.38 (m, 4H) , 2.19(s, 3H).

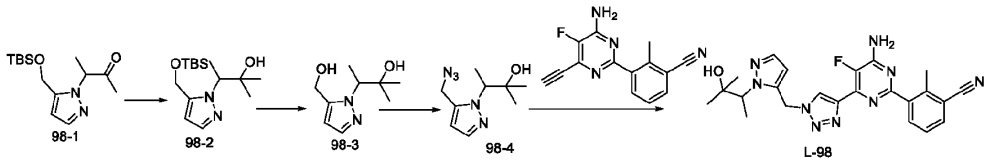
实施例 97：化合物 L-97 的制备



步骤 1：以化合物 97-1 和溴乙腈为原料，参考实施例 7 步骤 1 的制备方法，得到化合物 97-2.

步骤 2：参考实施例 1 步骤:5 的制备方法，区别在于用将化合物 97-2 替换化合物 V4，得到化合物 L-97。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 3H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).MS（ESI）415.2 [M+H]+

实施例 98：化合物 L-98 的制备



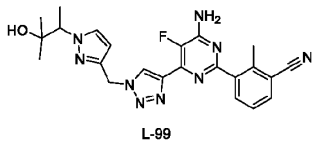
步骤 1： 以化合物 98-1 为原料，参考实施例 85 步骤 1 的制备方法，得化合物 98-2。

步骤 2：以化合物 98-2 为原料，参考实施例 70 步骤 3 的制备方法，得化合物 98-3.

步骤 3：以化合物 98-3 为原料，参考实施例 7 步骤 3 的制备方法，得化合物 98-4.

步骤 4：参考实施例 1 步骤 5 的制备方法，区别在于用化合物 98-4 替换化合物 V4，得化合物 L-98。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.69 (s, 1H), 7.91 (d, J = 6.8Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 6.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 38.4, 15.6 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).MS（ESI）462.2 [M+H]+

实施例 99：化合物 L-99 的制备



参考实施例 98 的制备方法，区别在于用中间体 V7 替换中间体 V6，得到化合物 L-99。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.57 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 – 7.33 (m, 3H), 6.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.16 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 3H),

0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).MS（ESI）462.2 [M+H]+。

测试例 1：对 A2A 受体和 A2B 受体的抑制活性

CHO-K1/ADORA2A/Gα15（GenScript，M00246）和 CHO-K1/ADORA2B/Gα15（GenScript，M00329）细胞培养在 Ham's F-12（Gibco，31765092）培养基内，培养基条件为含 10% FBS 、200ug/ml Zeocin 及 100 ug/ml Hygromycin B 或 10% FBS 、400ug/ml G418 及 100ug/ml Hygromycin B，具体培养条件详见对应说明书。筛选步骤如下：

1. 用不含血清的培养基将细胞密度调整为 $6X10^5$ 个/ ml。
2. 384 孔板（Greiner Bio-One，784075）中每孔分别依次加入 5ul 细胞液、2.5μl 的 NECA（Sigma，119140-10MG）和 2.5μl 的化合物溶液，NECA 终浓度为 50nM（CHO-K1/ADORA2A）或 10nM（CHO-K1/ADORA2B），化合物终浓度为 3uM 起始向下 3 倍稀释。
3. 置于 37℃培养箱静置培养 30min。
4. 依次加入 5 μl 的 cAMP-d_2 和 5 μl 的 cAMP-ab（Cisbio，62AM4PEB） 。
5. 384 孔板避光室温放置 1h。
6. 读板（Victor X5，PerkinElmer），XLfit 非线性回归分析数据，算出化合物的 IC_{50}。

表 1 化合物对 A_{2A} 受体和 A_{2B} 受体的抑制活性

化合物编号	A_{2A} 受体 (IC_{50}/μM)	A_{2B} 受体 (IC_{50}/μM)	化合物编号	A_{2A} 受体 (IC_{50}/μM)	A_{2B} 受体 (IC_{50}/μM)
L-1	0.001	0.003	L-60	0.079	0.073
L-2	0.062	0.029	L-62	0.001	0.003
L-3	<0.001	0.004	L-63	0.001	0.005
L-4	0.001	0.006	L-64	0.001	0.004
L-5	0.004	0.006	L-65	0.005	0.022
L-7	<0.001	0.007	L-66	0.003	0.011
L-8	<0.001	0.003	L-67	0.003	0.007
L-9	0.001	0.001	L-68	0.002	0.011
L-10	0.004	0.001	L-69	0.005	0.020
L-11	0.001	0.014	L-70	0.002	0.013
L-12	<0.001	0.004	L-71	0.006	0.023
L-13	0.001	0.013	L-72	0.004	0.014
L-14	0.017	0.014	L-73	0.003	0.005
L-17	0.001	0.007	L-75	<0.001	0.0005
L-19	0.003	0.006	L-76	0.005	0.007
L-20	0.004	0.012	L-77	0.001	0.003
L-21	0.007	0.021	L-78	0.003	0.003
L-22	0.010	0.001	L-79	0.019	0.025
L-27	0.007	0.002	L-80	0.015	0.013
L-29	0.009	0.008	L-81	0.004	0.023
L-30	<0.001	0.001	L-83	0.003	0.007
L-32	<0.001	0.001	L-84	0.004	0.024
L-33	0.002	0.005	L-85	0.002	0.004
L-34	0.002	0.008	L-86	<0.001	0.001
L-36	0.001	0.010	L-88	0.002	0.008
L-37	0.002	0.007	L-89	<0.001	0.005
L-38	0.001	0.002	L-90	0.005	0.029
L-39	0.002	0.007	L-92	0.011	0.005
L-44	0.001	0.004	L-93	<0.001	0.004
L-47	0.011	0.024	L-97	0.006	0.005
L-49	0.001	0.002			
L-51	0.030	0.006			
L-53	0.002	0.004			
L-54	0.003	0.004			
L-56	0.007	0.024			
L-59	0.063	0.049			

由表 1 可知，本发明实施例化合物对 A_{2A} 受体和 A_{2B} 受体均具有较高的抑制活性。

测试例 2：对 A2A 受体和 A2B 受体的抑制活性

CHO-K1/ADORA2A/Gα15（GenScript，M00246）和 CHO-K1/ADORA2B/Gα15（GenScript，M00329）细胞培养在 Ham's F-12（Gibco，31765092）培养基内，培养基条件为含 10% FBS 、200ug/ml Zeocin 及 100 ug/ml Hygromycin B 或 10% FBS 、400ug/ml G418 及 100ug/ml Hygromycin B，具体培养条件详见对应说明书。筛选步骤如下：

1.用不含血清的培养基将细胞密度调整为 $6X10^5$ 个/ ml。

2. 384 孔板（Greiner Bio-One，784075）中每孔分别依次加入 5ul 细胞液、2.5μl 的 NECA（Sigma，119140-10MG）和 2.5μl 的化合物溶液，NECA 终浓度为 1uM（CHO-K1/ADORA2A）或 0.1uM（CHO-K1/ADORA2B），化合物终浓度为 3uM 起始向下 3 倍稀释。

3.置于 37℃培养箱静置培养 30min。

4.依次加入 5 μl 的 cAMP-d_2 和 5 μl 的 cAMP-ab（Cisbio，62AM4PEB） 。

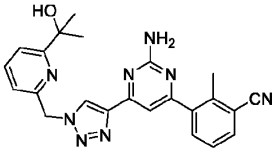
5.384 孔板避光室温放置 1h。

6.读板（Victor X5，PerkinElmer），XLfit 非线性回归分析数据，算出化合物的 IC_{50}。

表 2 化合物对 A_{2A} 受体和 A_{2B} 受体的抑制活性

化合物编号	A_{2A} 受体 (IC_{50}/μM)	A_{2B} 受体 (IC_{50}/μM)	化合物编号	A_{2A} 受体 (IC_{50}/μM)	A_{2B} 受体 (IC_{50}/μM)
L-1	0.024	0.062	L-44	0.022	0.064
L-38	0.018	0.050	L-89	0.011	0.068
D1	0.065	0.075	L-94	0.016	0.038

化合物 D1 结构如下所示，CAS 号为 2239273-34-6。供应商：苏州楚凯药业有限公司；批号：2009010AHP07。



D1

测试例 3：体内药代试验

应用 LC/MS/MS 法测定了小鼠分别静脉注射给药和口服灌胃给药本发明化合物后不同时刻血浆中的药物浓度，研究本发明化合物在小鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

实验方案：

试验动物：健康成年雄性 ICR 小鼠(体重 25-40g，12 只，静脉注射组小鼠自由饮水和饮食，灌胃给药组禁食过夜，给药 4h 后自由饮水和饮食)，由 Beijing Vital River Laboratory Animal Co. LTD 提供；

给药方式与剂量：给药前挑选符合实验要求的动物，称重标记。ICR 小鼠尾静脉给药(2 mg/kg, 5% DMSO, pH 4.5 20% Captisol)和灌胃给药(10 mg/kg, 5% DMSO, pH 4.5 20% Captisol)。

血样采集：采集血样前，绑定小鼠，每一只给药的小鼠在预定的采血时间点(静脉给药：分别于给药后的 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 7.5, 24h 采血，共 9 个时间点；灌胃给药：分别于给药后的 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 7.5, 24h 采血，共 9 个时间点)，通过颈静脉采血约 100 μL。血液转移至预先加入 K2EDTA 的 1.5 mL 试管中，离心 4 min (8000 rpm, 4℃)，分离出血浆，整个过程在采血后 15 min 内完成。所有的样品都需要存放于-20℃冰箱直至样品分析。应用 LC/MS/MS 法测定药物浓度.

本发明部分实施例化合物在相同剂量的静脉给药方式下，小鼠体内的药代动力学性质参数如表 3 所示：

表 3

化合物编号	清除率 CLz(ml/min/kg)	曲线下面积 AUC_{0t} (hr*ng/mL)	化合物编号	清除率 CLz(ml/min/kg)	曲线下面积 AUC_{0t} (hr*ng/mL)
L-1	14.7	2252	L-32	13.3	2506
L-3	9.12	3603	L-38	12.7	2587
L-9	6.97	4676	L-67	14.2	2311
L-10	12.1	2736	D1	19.0	1646

本发明部分实施例化合物在相同剂量的灌胃给药方式下，小鼠体内的药代动力学性质参数如表 4 所示：

表 4

化合物编号	Cmax (ng/mL)	曲线下面积 AUClast (hr*ng/mL)	化合物编号	Cmax (ng/mL)	曲线下面积 AUClast (hr*ng/mL)
L-1	8730	10446	L-32	8983	14801
L-3	15933	22213	L-38	7210	13329
L-9	6793	23798	L-67	5717	17323
L-10	12607	18029	D1	5957	10291

测试例 4：本发明化合物体内药效实验

实验方案：本测试例考察小鼠结肠癌细胞株 MC38(#22)-hpd-L1 皮下移植瘤小鼠，通过口服给药途径施用本发明化合物后，测试其对结肠癌 MC38(#22)-hpd-L1 荷瘤鼠的体内药效。

实验材料： C57BL/6mice 小鼠(雌性)；小鼠结肠癌 MC38(#22)-hpd-L1 细胞(上海交通大学细胞库)，体外单层培养，培养条件为采用含 10%胎牛血清 RPMI-1640 培养基，37℃ 5%CO2 培养箱中培养。用胰酶-EDTA 进行常规消化处理传代。当细胞处于指数生长期，饱和度为 80%-90%时，收取细胞，计数。

化合物配制：量取化合物，加入到溶媒(40%captisol in acetic acid buffer(pH3.8)中，制成 10mg/mL 的样品。取 75μLTecentriq 溶液(60mg/mL)加入 8.925mL 磷酸盐缓冲液(PBS)配制成 0.5mg/mL 溶液。

实验操作：将细胞重悬于磷酸盐缓冲液，密度为 5×10^6 个细胞/mL。0.1mL PBS(含 5×105 个 MC38(#22)-hpd-L1 细胞)皮下接种于每只小鼠的右后背，接种当天按照小鼠体重进行随机分组，每组 10 只，开始给药，每天 2 次给药，持续 22 天。整个实验期间，每天称重并监测动物的健康。每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。

肿瘤体积的计算公式为：$V=0.5\times a\times b^2$，a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。

化合物的抑瘤疗效用相对肿瘤增殖率 T/C(%)评价。相对肿瘤增殖率 T/C(%)＝Vt/Vc×100%(Vt：治疗组平均瘤体积；Vc：阴性对照组平均瘤体积)。Vt 与 Vc 取同一天数据。

表 5 本发明化合物的相对肿瘤增殖率

化合物编号	剂量（mg/kg）	肿瘤体积（mm^3）	T/C(%)
溶媒组	/	1191	/
L-1	10	899	75.5
	30	405	34.0
	100	286	24.0
D1	100	902	75.8

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应

理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。