

一种 LPAR1 拮抗剂及其用途

技术领域

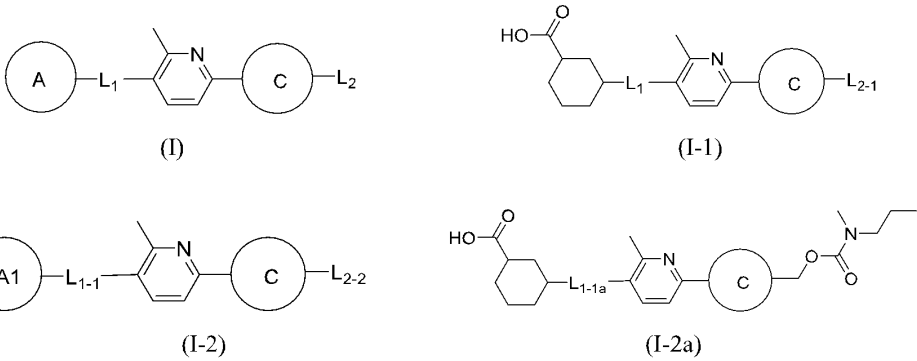
5 本发明属于药物领域，尤其涉及一种具有 LPAR1 拮抗活性的小分子化合物，其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐，及其在制备治疗相关疾病的药物中的用途。

背景技术

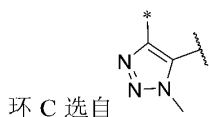
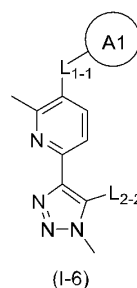
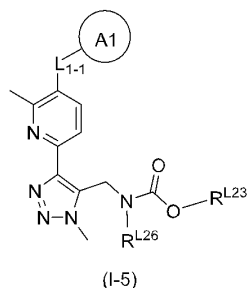
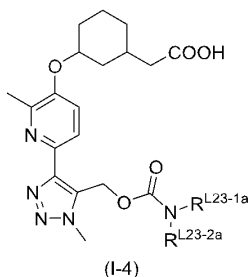
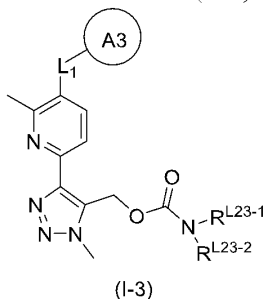
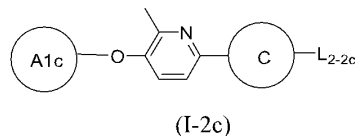
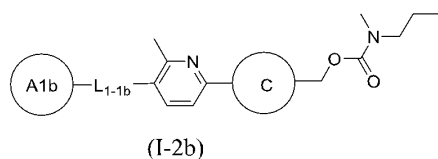
溶血磷脂酸 (lysophosphatidic acid, LPA) 是一种小分子甘油磷酸，分子量在 430~480 D。LPA 广泛存在于人体内，与受体结合后可以激活多条细胞信号通路，参与调控细胞的增殖、分化、凋亡、神经递质释放等生命活动，在癌症、纤维化、神经元功能障碍、骨代谢障碍等疾病中发挥重
10 要的作用。LPA 主要由自分泌运动因子水解溶血磷脂（主要为溶血磷脂酰胆碱）生成。在博来霉素致肺纤维化模型中，支气管肺泡灌洗液的 LPA 水平明显升高，并导致血管渗透性增加和肺纤维化；LPA 还可介导成纤维细胞产生多种旁分泌的介质，作用于上皮细胞、白细胞和内皮细胞，调节组织重塑、血管形成、炎症、伤口愈合和肿瘤进展；LPA 甚至可诱导成纤维细胞的表皮生长因子(EGF)家族配体细胞外脱落，激活可溶性因子释放，并部分通过 EGFR 作用，刺激肺上皮细胞，扩大局部成纤维细胞反应。最新研究还发现，LPA-LPA1 信号途径可促进特发性肺纤维化(IPF)
15 中肺组织上皮细胞凋亡，抑制成纤维细胞凋亡，提示该信号途径可能调控肺损伤后纤维化的发展。研究表明，LPA 与器官纤维化密切相关，主要通过溶血磷脂酸受体 (lysophosphatidic acid receptor, LPAR) 1 介导。目前已发现 6 种 LPAR，即 LPAR1~LPAR6，其中 LPAR1 的功能是近年来研究的热点。临床研究证实，LPAR 拮抗剂对特发性肺纤维化具有治疗作用；还发现 LPAR1 拮抗剂 BMS-986020 可有效改善特发性肺纤维化患者的肺功能。
20

发明内容

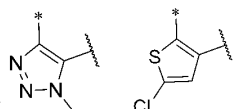
25 本发明提供了一种具有 LPAR1 拮抗活性的小分子化合物，其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐，其具有活性好、理化性质优异、便于制剂、药代动力学性质优异、生物利用度高、毒副作用低的优异效果，所述化合物如式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(I-6)的结构，



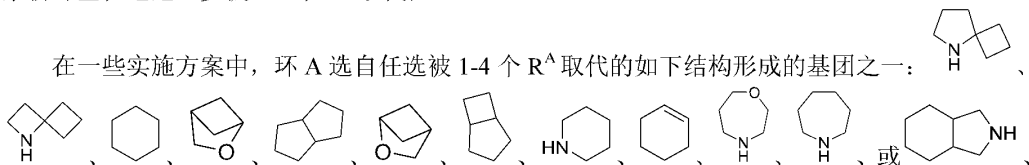
30

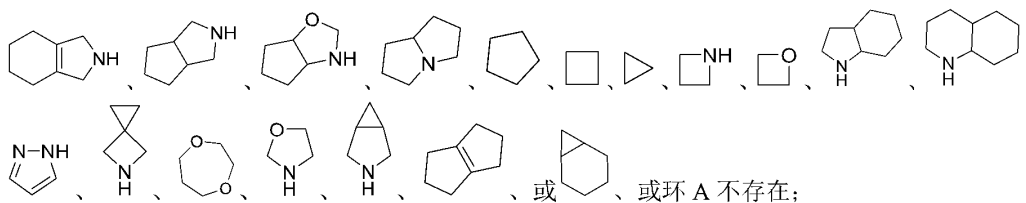


环 C 选自 , “*”端与左侧吡啶环相连, “”端与 L₂ 相连; 在一些实施方案中,



- 5 环 C 选自 $\text{N}-\text{N}$ 、 Cl 、 C^* 端与左侧吡啶环相连，“ $\sim$ ”端与 L_2 相连；
- 环 A 选自 3-12 元碳环基、4-12 元杂环基或环 A 不存在，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的碳环基、杂环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代；
- 当环 A 选自不存在时， L_1 选自被一个 COOH 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基；
- 当环 A 选自不存在时， L_1 选自被一个 COOH 取代的 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基；
- 10 当环 A1、A1b 各自独立地选自不存在时， L_{1-1} 、 L_{1-1b} 各自独立地选自被一个 COOH 取代的 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基；在一些实施方案中，环 A1 选自不存在， L_{1-1} 选自被一个 COOH 取代的 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基；在一些实施方案中，环 A、环 A1 或 A1b 各自独立地选自不存在， L_1 、 L_{1-1} 、 L_{1-1b} 各自独立地选自 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$ ；
- 在一些实施方案中，环 A 选自 4-12 元碳环基、4-12 元杂环基，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的碳环基、杂环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代；
- 15 在一些实施方案中，环 A 选自 4-8 元单环碳环基、6-12 元双环碳环基、4-8 元单环杂环基、6-12 元双环杂环基、6-10 元杂桥环基；所述的碳环基、杂环基、杂桥环基任选被 1-4 个 R^A 取代；
- 在一些实施方案中，环 A 选自 4-8 元单环烷基、6-12 元并环烷基、4-8 元单环杂环烷基、6-12 元杂并环烷基、6-10 元杂螺环基、6-10 元杂桥环基，所述杂环烷基、杂并环烷基、杂螺环基、杂桥环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的环烷基、杂环烷基、杂并环烷基、杂螺环基、杂桥环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代；
- 20



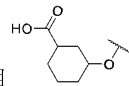


环 A1、A1b、A1c 各自独立地选自 3-12 元碳环基、4-12 元杂环基或不存在，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的碳环基、杂环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代；

5 在一些实施方案中, 环 A1、A1b、A1c 各自独立地选自 3-8 元单环烷基、6-12 元并环烷基、4-8 元单环杂环烷基、6-12 元杂并环烷基、6-10 元杂螺环基、6-10 元杂桥环基或不存在, 所述杂环烷基、杂并环烷基、杂螺环基、杂桥环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子, 所述的环烷基、杂环烷基、杂并环烷基、杂螺环基、杂桥环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代;

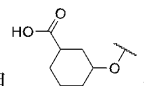
环 A1 选自 4-12 元碳环基、4-12 元杂环基, 所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子;

10 所述的碳环基、杂环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代; 且 $L_{1-1}-A1$ 不选自

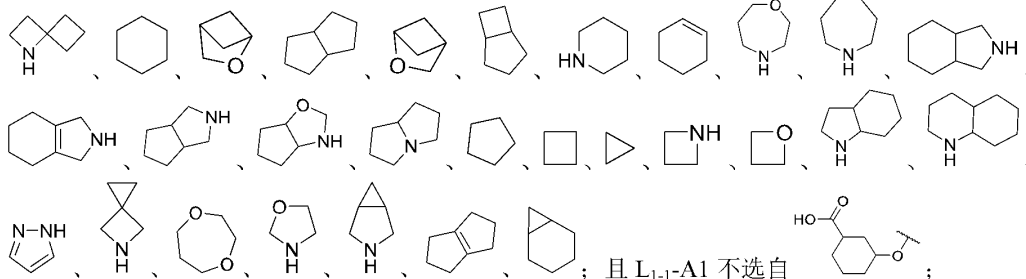


在一些实施方案中，环 A1 选自 4-8 元单环环烷基、6-12 元并环烷基、4-8 元单环杂环烷基、6-12 元杂并环烷基、6-10 元杂螺环基、6-10 元杂桥环基，所述杂环烷基、杂并环烷基、杂螺环基、杂桥环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子，所述的环烷基、杂环烷基、杂并环烷基、杂螺环基、

杂桥环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代; 且 $L_{1-1}-A1$ 不选自



15 在一些实施方案中，环 A1 选自任选被 1-4 个 R^A 取代的如下结构形成的基团之一：



在一些实施方案中, 环 A1 选自任选被 1-4 个 R^A 取代的如下结构形成的基团之一:



20



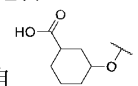
选自



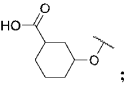
;

环 A1b 选自 3-12 元碳环基、4-12 元杂环基或不存在, 所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S

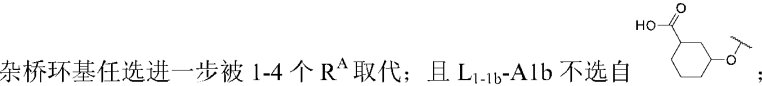
的杂原子；所述的碳环基、杂环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代；且 L_{1-1b} -A1b 不选自



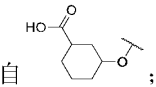
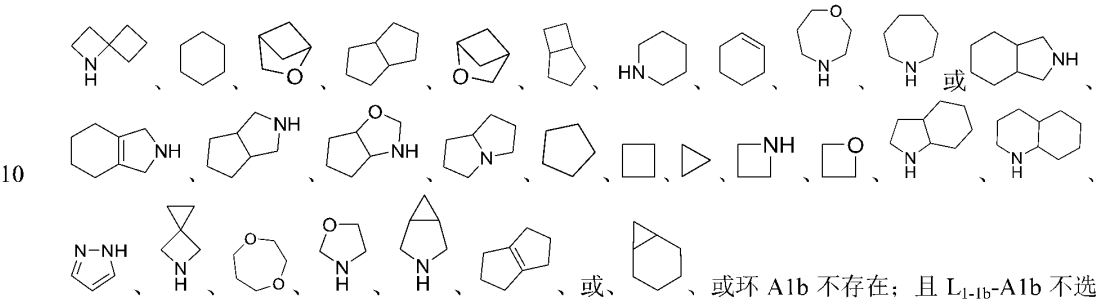
在一些实施方案中，环 A1b 选自 4-12 元碳环基、4-12 元杂环基，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的碳环基、杂环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代；且 L_{1-1b}-A1b 不选自



5 在一些实施方案中，环 A1b 选自 4-8 元单环环烷基、6-12 元并环烷基、4-8 元单环杂环烷基、6-12 元杂并环烷基、6-10 元杂螺环基、6-10 元杂桥环基，所述杂环烷基、杂并环烷基、杂螺环基、杂桥环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子，所述的环烷基、杂环烷基、杂并环烷基、杂螺环基、

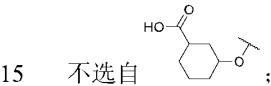


杂桥环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代；且 L_{1-1b}-A1b 不选自

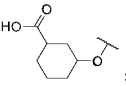


自

在一些实施方案中，环 A1c 选自 3-12 元碳环基、4-12 元杂环基或不存在，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的碳环基、杂环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代；且 O-A1c



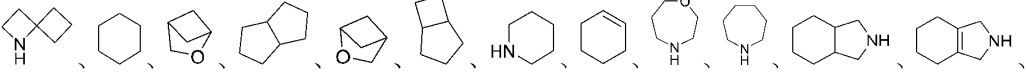
在一些实施方案中，环 A1c 选自 4-12 元碳环基、4-12 元杂环基，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的碳环基、杂环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代；且 O-A1c 不选自

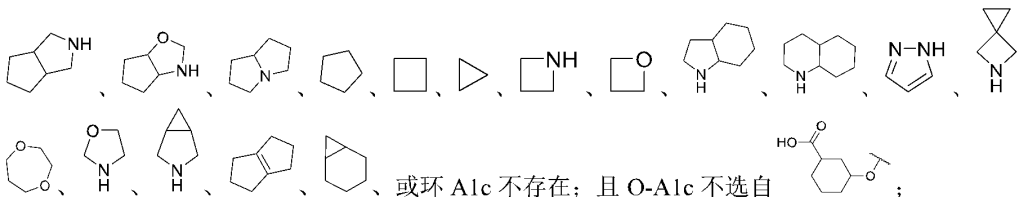


20 在一些实施方案中，环 A1c 选自 4-8 元单环环烷基、6-12 元并环烷基、4-8 元单环杂环烷基、6-12 元杂并环烷基、6-10 元杂螺环基、6-10 元杂桥环基，所述杂环烷基、杂并环烷基、杂螺环基、杂桥环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子，所述的环烷基、杂环烷基、杂并环烷基、杂螺环基、



杂桥环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代；且 O-A1c 不选自





R^A 各自独立地选自 H、卤素、=O、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_p$ -(5-10 元杂环基)、 $-(3-6 \text{ 元碳环})-COOR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-COOR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)NHC(O)R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)NHS(O)_2R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)NHS(O)R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)_2OH$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)_2NHC(O)R^{a1}$ 、或 $-(CH_2)_p-P(O)(OH)_2$ 或选自 $=CH_2$ 、 $=CF_2$ 、 $=CH-CH_3$ 、 $=C-(CH_3)_2$ ，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、烯基、炔基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 NH_2 、CN、-O-卤代 C_{1-4} 烷基的基团取代；

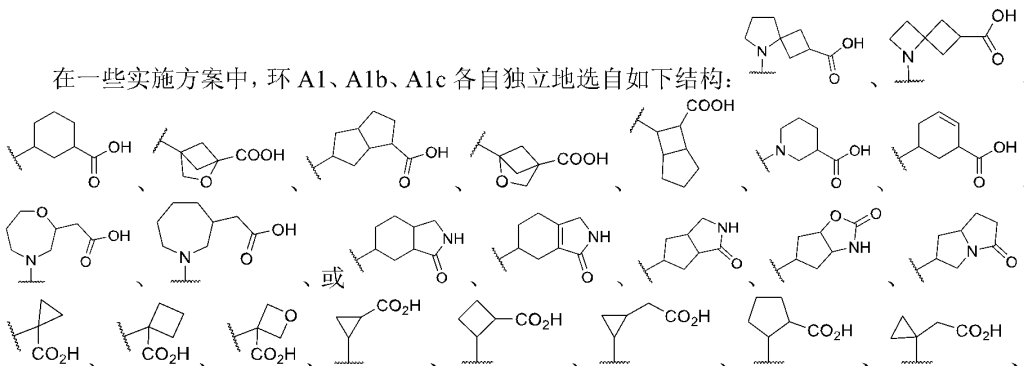
10 在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自 H、卤素、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_p$ -(5-10 元杂环基)、 $-(CH_2)_p-COOR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)NHC(O)R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)NHS(O)_2R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)NHS(O)R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)_2OH$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)_2NHC(O)R^{a1}$ 、或 $-(CH_2)_p-P(O)(OH)_2$ 或选自 $=CH_2$ 、 $=CF_2$, 所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子; 所述的烷基、烯基、炔基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 NH_2 、CN、-O-卤代 C_{1-4} 烷基的基团取代;

15 在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自 H、卤素、=O、CN、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-OC_{1-2}$ 烷基、 $-(CH_2)_p$ -(5-8 元杂环基)、-(3-6 元碳环)-COOR^{a1}、 $-(CH_2)_p$ -COOR^{a1} 或选自 $=CH_2$ 、 $=CF_2$, 所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子; 所述的烷基、烯基、炔基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN、-O-卤代 C_{1-2} 烷基的基团取代;

20 在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自 H、卤素、CN、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-OC_{1-2}$ 烷基、 $-(CH_2)_p$ -(5-8 元杂环基)、 $-(CH_2)_p-COOR^{a1}$ 或选自 $=CH_2$ 、 $=CF_2$, 所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子; 所述的烷基、烯基、炔基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 NH_2 、CN、-O-卤代 C_{1-2} 烷基的基团取代;

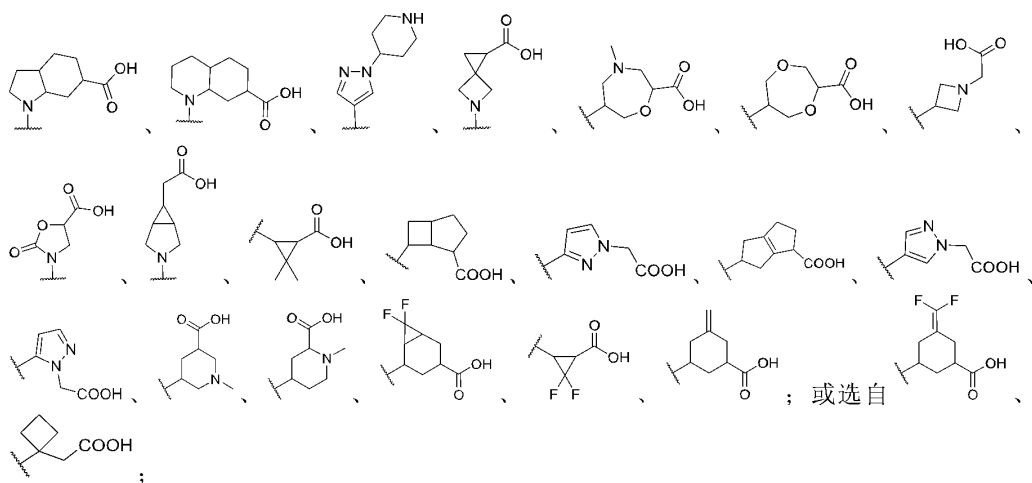
在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自 H、卤素、CN、OH、 $-COOH$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 或选自 $=CH_2$;

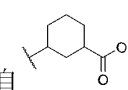
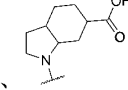
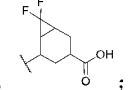
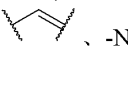
25 在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自 H、F、Cl、CN、OH、-COOH、-CH₂-COOH、-CH₂CH₂-COOH 或选自=CH₂;



在一些实施方案中, 环 A1、A1b、A1c 各自独立地选自如下结构:

30



- 5 环 A3 选自 、、；
 L_1 选自键、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-O-$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-$ 、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)NR^{L1}$ 、 $-NR^{L1}C(O)-$ 、、 $-NR^{L1}$ 、 $-NR^{L1}-C_{1-6}$ 烷基，所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；

在一些实施方案中， L_1 选自键、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-O-$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-$ 、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)NR^{L1}$ 、 $-NR^{L1}C(O)-$ ，所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；

在一些实施方案中， L_1 选自键、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-O-$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S-$ 、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NR^{L1}$ 、 $-NR^{L1}C(O)-$ ，所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；

在一些实施方案中， L_1 选自键、 C_{1-2} 烷基、 $-O-C_{1-2}$ 烷基、 $-S-$ 、 $-O-$ ，所述烷基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；

- 15 在一些实施方案中， L_1 选自键、 $-OCH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CF_3)-$ 、、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-NHCH(CH_3)-$ ；

在一些实施方案中， L_1 选自键、 $-OCH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CF_3)-$ 、、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-NHCH(CH_3)-$ ；

- 20 在一些实施方案中， L_1 选自键、 $-OCH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CF_3)-$ 、、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ ；

在一些实施方案中， L_1 选自 $-O-$ 、 $-N(CH_3)-$ ；

L_{1-1} 选自键、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-O-$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-$ 、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)NR^{L1}$ 、、 $-NR^{L1}$ 、 $-NR^{L1}-C_{1-6}$ 烷基，所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；

- 25 在一些实施方案中， L_{1-1} 选自键、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-O-$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-$ 、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)NR^{L1}$ ，所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代； 在一些实施方案中， L_{1-1} 选自键、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-O-$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S-$ 、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NR^{L1}$ ，

所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；在一些实施方案中， L_{1-1} 选自键、 C_{1-2} 烷基、 $-O-C_{1-2}$ 烷基、 $-S-$ 、 $-O-$ 、、乙烯基、丙烯基、乙炔基、 $-C(O)NH-$ ，所述烷基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；在一些实施方案中， L_{1-1} 选自键、 C_{1-2} 烷基、 $-O-C_{1-2}$ 烷基、 $-S-$ 、 $-O-$ ，所述烷基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；在一些实施方案中， L_{1-1} 选自键、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、

- 5 $-S-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CF_3)-$ 、、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、乙炔基、 $-NHCO-$ ；

在一些实施方案中， L_{1-1} 选自键、 $-OCH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CF_3)-$ 、、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ ；

- L_{1-1a} 选自键、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S-$ 、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NR^{L1}-$ 、 $-NR^{L1}C(O)-$ 、、 $-NR^{L1}-$ 、 $-NR^{L1}-C_{1-6}$ 烷基-，所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；在一些实施方案中， L_{1-1a} 选自键、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S-$ 、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NR^{L1}-$ 、 $-NR^{L1}C(O)-$ ，所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；

在一些实施方案中， L_{1-1a} 各自独立地选自键、 $-OCH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CF_3)-$ 、、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、乙炔基、 $-NHCO-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-NHCH(CH_3)-$ ；在一些实

施方案中， L_{1-1a} 选自键、 $-OCH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CF_3)-$ 、、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ ；

- 15 L_{1-1} 选自键、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-O-$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-$ 、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)NR^{L1}-$ 、 $-NR^{L1}C(O)-$ 、、 $-NR^{L1}-$ 、 $-NR^{L1}-C_{1-6}$ 烷基-，所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；

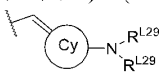
在一些实施方案中， L_{1-1b} 选自键、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-O-$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-$ 、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)NR^{L1}-$ 、 $-NR^{L1}C(O)-$ ，所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；

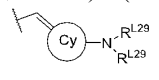
- 20 在一些实施方案中， L_{1-1b} 选自键、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-O-$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S-$ 、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NR^{L1}-$ 、 $-NR^{L1}C(O)-$ ，所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；在一些实施方案中， L_{1-1b} 选自键、 C_{1-2} 烷基、 $-O-C_{1-2}$ 烷基、 $-S-$ 、 $-O-$ 、、乙烯基、丙烯基、乙炔基、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ ，所述烷基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；在一些实施方案中， L_{1-1b} 选自键、 C_{1-2} 烷基、 $-O-C_{1-2}$ 烷基、 $-S-$ 、 $-O-$ ，所述烷基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；在一些

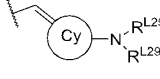
- 25 实施方案中， L_{1-1b} 选自键、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CF_3)-$ 、、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、乙炔基、 $-NHCO-$ ；在一些实施方案中， L_{1-1b} 选自键、 $-OCH_2-$ 、

$-S-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CF_3)-$ 、、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ ；

R^{L1} 各自独立地选自 H、卤素、 $=O$ 、 OH 、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、3-6 元环烷基、 $-COOH$ ，所述的烷基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、 OH 、 NH_2 取代；在一些实施方案中， R^{L1} 各自独立地选自 H、卤素、 $=O$ 、 OH 、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、3-6 元环烷基，所述的烷基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、 OH 、 NH_2 取代；在一些实施方案中， R^{L1} 各自独立地选自 H、卤素、 $=O$ 、 OH 、 C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、3-6 元环烷基，所述的烷基、环烷基任选进一步被 1-4

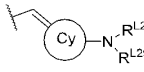
- 个选自卤素、OH、NH₂取代；在一些实施方案中，R^{L1}各自独立地选自H、卤素、=O、OH、C₁₋₂烷基、3-6元环烷基；在一些实施方案中，R^{L1}各自独立地选自H、F、Cl、Br、=O、OH、甲基、乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基；在一些实施方案中，R^{L1}各自独立地选自H、卤素、OH、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、3-6元环烷基、-COOH，所述的烷基、环烷基任选进一步被1-4
- 5 个选自卤素、OH、NH₂取代；在一些实施方案中，R^{L1}各自独立地选自H、卤素、OH、C₁₋₂烷基、卤代C₁₋₂烷基、3-6元环烷基、-COOH，所述的烷基、环烷基任选进一步被1-4个选自卤素、OH、NH₂取代；在一些实施方案中，R^{L1}各自独立地选自H、卤素、OH、C₁₋₂烷基、3-6元环烷基；
- 10 L₂选自 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-N(R^{L23})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L24})S(O)_2N(R^{L25})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(O)N(R^{L27})(R^{L28})$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})(R^{L30})$ 、 $-C(=O)N(R^{L31})_2$ 、 $-N(R^{L31})-C(=O)OR^{L32}$ 、 $-(CH_2)_pR^{L33}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-C(O)R^{L21}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-S(O)_2R^{L21}$ 、 $-(3-6\text{元环烷基})-C(=O)N(R^{L25})_2$ 、 $-(4-7\text{元杂环基})-C(=O)N(R^{L25})_2$ 、 $-(C_{2-4}\text{烯基})-(4-7\text{元杂环基})-N(R^{L25})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-SC(O)-N(R^{L25})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})C(S)N(R^{L27})(R^{L28})$ 、、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-R^{L23}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-O-R^{L23}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-N(R^{L26})C(O)O-R^{L23}$ ，Cy选自4-7元杂环基，所述环烷基、杂
- 15 环基任选被任选进一步被1-4个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤代C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、5-7元杂环基的基团取代；

- 在一些实施方案中，L₂选自 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-N(R^{L23})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L24})S(O)_2N(R^{L25})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(O)N(R^{L27})(R^{L28})$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})(R^{L30})$ 、 $-C(=O)N(R^{L31})_2$ 、 $-N(R^{L31})-C(=O)OR^{L32}$ 、 $-(CH_2)_pR^{L33}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-C(O)R^{L21}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-S(O)_2R^{L21}$ 、 $-(3-6\text{元环烷基})-C(=O)N(R^{L25})_2$ 、 $-(4-7\text{元杂环基})-C(=O)N(R^{L25})_2$ 、 $-(C_{2-4}\text{烯基})-(4-7\text{元杂环基})-N(R^{L25})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-SC(O)-N(R^{L25})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})C(S)N(R^{L27})(R^{L28})$ 、、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-R^{L23}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-O-R^{L23}$ ，Cy选自4-7元杂环基，所述环烷基、杂环基任选被任选进一步被1-4个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤代C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、5-7元杂环基的基团取代；
- 20 25

- 在一些实施方案中，L₂选自 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-N(R^{L23})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L24})S(O)_2N(R^{L25})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(O)N(R^{L27})(R^{L28})$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})(R^{L30})$ 、 $-C(=O)N(R^{L31})_2$ 、 $-N(R^{L31})-C(=O)OR^{L32}$ 、 $-(CH_2)_pR^{L33}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-C(O)R^{L21}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-S(O)_2R^{L21}$ 、 $-(3-6\text{元环烷基})-C(=O)N(R^{L25})_2$ 、 $-(4-7\text{元杂环基})-C(=O)N(R^{L25})_2$ 、 $-(C_{2-4}\text{烯基})-(4-7\text{元杂环基})-N(R^{L25})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-SC(O)-N(R^{L25})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})C(S)N(R^{L27})(R^{L28})$ 、、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-R^{L23}$ ，Cy选自4-7元杂环基，所述环烷基、杂环基任选被任选进一步被1-4个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤代C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、5-7元杂环基的基团取代；
- 30

- 在一些实施方案中，L₂选自 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-N(R^{L23})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L24})S(O)_2N(R^{L25})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(O)N(R^{L27})(R^{L28})$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})(R^{L30})$ 、 $-C(=O)N(R^{L31})_2$ 、
- 35

$-\text{N}(\text{R}^{\text{L31}})-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{L32}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{R}^{\text{L33}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{\text{L29}})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{L21}}$ 、
 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{\text{L29}})-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{L21}}$ 、 $-(3-6 \text{ 元环烷基})-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L25}})_2$ 、 $-(4-7 \text{ 元杂环基})-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L25}})_2$ 、 $-(\text{C}_{2-4} \text{ 烯基})-(4-7 \text{ 元杂环基})-\text{N}(\text{R}^{\text{L25}})_2$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p-\text{SC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{\text{L25}})_2$ 、

$-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N}(\text{R}^{\text{L29}})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{L27}})(\text{R}^{\text{L28}})$ 、 $\text{N}^{\text{R}^{\text{L29}}}_{\text{R}^{\text{L28}}}$ ，Cy 选自 4-7 元杂环基，所述环烷基、杂

- 5 环基任选被任选进一步被 1-4 个选自卤素、 $=\text{O}$ 、 OH 、 NH_2 、 CN 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、5-7 元杂环基的基团取代；在一些实施方案中， L_2 选自 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{\text{L23}})_2$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N}(\text{R}^{\text{L24}})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{L25}})_2$ 、
 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N}(\text{R}^{\text{L26}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L27}})(\text{R}^{\text{L28}})$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N}(\text{R}^{\text{L29}})(\text{R}^{\text{L30}})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L31}})_2$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L31}})-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{L32}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{R}^{\text{L33}}$ ；在一些实施方案中， L_2 选自 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{\text{L23}})_2$ 、
 10 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N}(\text{R}^{\text{L24}})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{L25}})_2$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N}(\text{R}^{\text{L26}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L27}})(\text{R}^{\text{L28}})$ 、
 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N}(\text{R}^{\text{L29}})(\text{R}^{\text{L30}})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L31}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L31}})-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{L32}}$ ；在一些实施方案中， L_2 选自 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{\text{L23}})_2$ 、
 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N}(\text{R}^{\text{L24}})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{L25}})_2$ 、
 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N}(\text{R}^{\text{L26}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L27}})(\text{R}^{\text{L28}})$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N}(\text{R}^{\text{L29}})(\text{R}^{\text{L30}})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L31}})-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{L32}}$ ；在一些
 实施方案中， L_2 选自 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{\text{L23}})_2$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N}(\text{R}^{\text{L24}})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{L25}})_2$ 、
 15 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N}(\text{R}^{\text{L26}})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L27}})(\text{R}^{\text{L28}})$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N}(\text{R}^{\text{L29}})(\text{R}^{\text{L30}})$ ；

在一些实施方案中， R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{L1} 、 R^{L2} 、 R^{L21} 、 R^{L22} 、 R^{L23} 、 R^{L24} 、 R^{L25} 、 R^{L26} 、 R^{L27} 、 R^{L28} 、
 R^{L29} 、 R^{L30} 、 R^{L31} 各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、5-14
 元杂环基、 $-(\text{CH}_2)_p-(4-7 \text{ 元杂环基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{3-10}$ 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-\text{C}_{3-10}$ 环烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{3-10}$ 环烷基，
 所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基任选
 20 进一步被 1-4 个选自卤素、 $=\text{O}$ 、 $=\text{CH}_2$ 、 $=\text{CF}_2$ 、 $=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $=\text{C}-(\text{CH}_3)_2$ 、 OH 、 NH_2 、 CN 、乙酰基、
 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、5-12
 元杂环基、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_{3-10}$ 环烷基的基团取代；

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{L1} 、 R^{L2} 、 R^{L21} 、 R^{L22} 、 R^{L23} 、 R^{L24} 、 R^{L25} 、 R^{L26} 、 R^{L27} 、 R^{L28} 、 R^{L29} 、 R^{L30} 、 R^{L31} 各
 25 各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、5-14 元杂环基、 $-(\text{CH}_2)_p-(4-7$
 元杂环基)、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{3-10}$ 环烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{3-10}$ 环烷基，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原
 子；所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、 $=\text{O}$ 、 $=\text{CH}_2$ 、 $=\text{CF}_2$ 、
 $=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $=\text{C}-(\text{CH}_3)_2$ 、 OH 、 NH_2 、 CN 、乙酰基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4}
 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、5-12 元杂环基、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_{3-10}$ 环烷基的基团取代；

在一些实施方案中， R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{L1} 、 R^{L2} 、 R^{L21} 、 R^{L22} 、 R^{L23} 、 R^{L24} 、 R^{L25} 、 R^{L26} 、 R^{L27} 、 R^{L28} 、
 30 R^{L29} 、 R^{L30} 、 R^{L31} 各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、5-14
 元杂环基、 $-(\text{CH}_2)_p-(4-7 \text{ 元杂环基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{3-10}$ 环烷基，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S
 的杂原子；所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、 $=\text{O}$ 、 $=\text{CH}_2$ 、
 $=\text{CF}_2$ 、 $=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $=\text{C}-(\text{CH}_3)_2$ 、 OH 、 NH_2 、 CN 、乙酰基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤
 代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、5-12 元杂环基、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_{3-10}$ 环烷基的基团取代；

在一些实施方案中， R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{L1} 、 R^{L2} 、 R^{L21} 、 R^{L22} 、 R^{L23} 、 R^{L24} 、 R^{L25} 、 R^{L26} 、 R^{L27} 、 R^{L28}
 35 各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、5-10 元杂环基、 $-(\text{CH}_2)_p-(4-7$
 元杂环基)、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{3-10}$ 环烷基，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、

烯基、炔基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、=CH₂、=CF₂、=CH-CH₃、=C-(CH₃)₂、OH、NH₂、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、5-12 元杂环基、-C≡C-C₃₋₁₀ 环烷基的基团取代；

在一些实施方案中，R^{a1}、R^{a2}、R^{L1}、R^{L2}、R^{L21}、R^{L22}、R^{L23}、R^{L24}、R^{L25}、R^{L26}、R^{L27}、R^{L28}、
5 R^{L29}、R^{L30}、R^{L31} 各自独立地选自 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、5-14 元杂环基、-(CH₂)_p-(4-7 元杂环基)、-(CH₂)_p-C₃₋₁₀ 环烷基，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、=CH₂、=CF₂、=CH-CH₃、=C-(CH₃)₂、OH、NH₂、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、5-12 元杂环基的基团取代；

10 在一些实施方案中，R^{a1}、R^{a2}、R^{L1}、R^{L2}、R^{L21}、R^{L22}、R^{L23}、R^{L24}、R^{L25}、R^{L26}、R^{L27}、R^{L28}、R^{L29}、R^{L30}、R^{L31} 各自独立地选自 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₁₋₄ 烷氧基、5-14 元杂环基、-(CH₂)_p-(4-7 元杂环基)，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、=CH₂、=CF₂、OH、NH₂、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、5-12
15 元杂环基的基团取代；

在一些实施方案中，R^{a1}、R^{a2}、R^{L1}、R^{L2}、R^{L21}、R^{L22}、R^{L23}、R^{L24}、R^{L25}、R^{L26}、R^{L27}、R^{L28}、R^{L29}、R^{L30}、R^{L31} 各自独立地选自 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₁₋₄ 烷氧基、5-14 元杂环基，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、烷氧基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、乙酰基、
20 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、5-12 元杂环基的基团取代；

在一些实施方案中，R^{a1}、R^{a2}、R^{L1}、R^{L2}、R^{L21}、R^{L22}、R^{L23}、R^{L24}、R^{L25}、R^{L26}、R^{L27}、R^{L28} 各自独立地选自 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、5-10 元杂环基、-(CH₂)_p-(4-7 元杂环基)、-(CH₂)_p-C₃₋₁₀ 环烷基，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、=CH₂、=CF₂、=CH-CH₃、
25 =C-(CH₃)₂、OH、NH₂、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、5-12 元杂环基的基团取代；

在一些实施方案中，R^{a1}、R^{a2} 各自独立地选自 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₄ 烷氧基，所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、烷氧基任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、乙酰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、5-12 元杂
30 环基的基团取代；

在一些实施方案中，R^{a1}、R^{a2} 各自独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基；

在一些实施方案中，每个 R^{L21}、R^{L22} 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、5-12 元杂环基，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、烯基、
35 炔基、环烷基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基的基团取代；

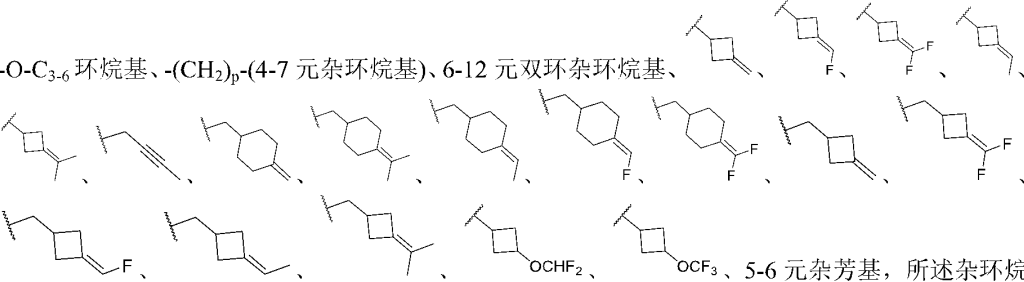
在一些实施方案中，每个 R^{L21}、R^{L22} 各自独立地选自 H、C₁₋₂ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基，所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、OH、

NH₂、CN、C₁₋₄烷基的基团取代；

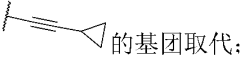
在一些实施方案中，每个R^{L21}、R^{L22}各自独立地选自H、C₁₋₂烷基、C₃₋₆环烷基，所述的烷基、环烷基任选进一步被1-4个选自F、Cl、OH、NH₂、CN的基团取代；

在一些实施方案中，每个R^{L21}、R^{L22}各自独立地选自H、甲基、乙基、环丙基；

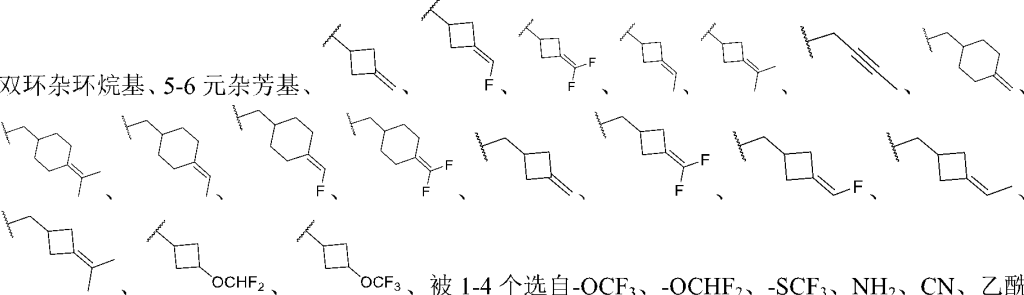
5 在一些实施方案中，每个R^{L23}各自独立地选自C₁₋₄烷基、-(CH₂)_p-O-C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷基、

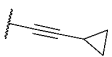


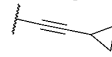
5-6元杂芳基，所述杂环烷基、杂芳基含有1-3个选自N、O、S、S(O)、S(O)₂的杂原子；所述的烷基、杂环烷基、杂芳基

10 任选进一步被1-4个选自=O、卤素、OH、-OCF₃、-OCHF₂、-SCF₃、NH₂、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃、的基团取代；

且当R^{L21}、R^{L22}同时为H，L₁为O时，至少1个R^{L23}选自-(CH₂)_p-(4-7元杂环烷基)、6-12元

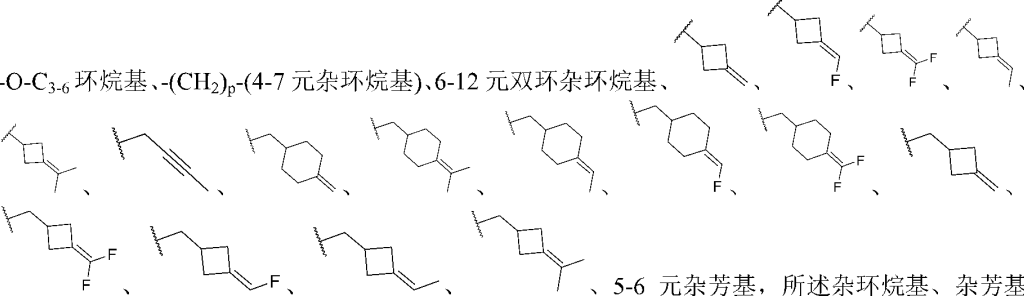


15 被1-4个选自-OCF₃、-OCHF₂、-SCF₃、NH₂、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃、取代的C₁₋₄烷基、-O-C₃₋₆环烷基、-(CH₂)_p-O-C₃₋₆环烷基、被1-4个选

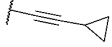
自-OCF₃、-OCHF₂、-SCF₃、NH₂、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃、取代的C₃₋₆环烷基，所

述的杂环烷基、杂芳基任选进一步被1-4个选自=O、卤素、OH、-OCF₃、-OCHF₂、-SCF₃、NH₂、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃、的基团取代；

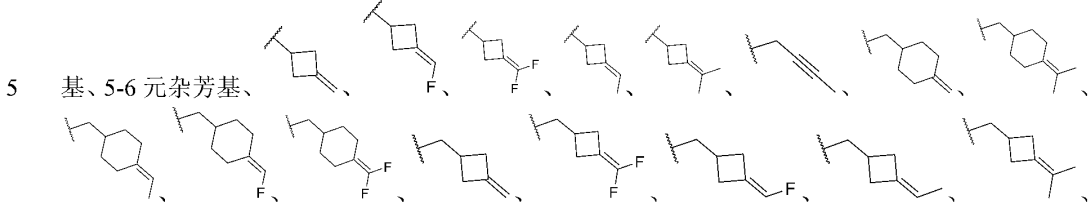
20 在一些实施方案中，每个R^{L23}各自独立地选自C₁₋₄烷基、-(CH₂)_p-O-C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷基、

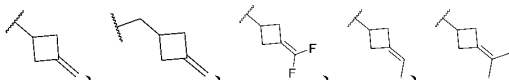


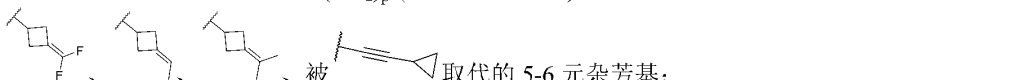
5-6元杂芳基，所述杂环烷基、杂芳基

含有 1-3 个选自 N、O、S、S(O)、S(O)₂ 的杂原子；所述的烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步被 1-4 个选自=O、卤素、OH、-OCF₃、-OCHF₂、-SCF₃、NH₂、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃、的基团取代；

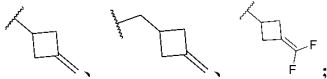
在一些实施方案中，每个 R^{L23} 各自独立地选自 -(CH₂)_p-(4-7 元杂环烷基)、6-12 元双环杂环烷基、



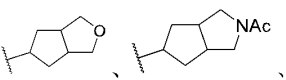
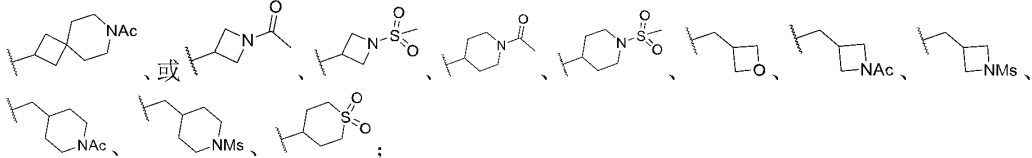
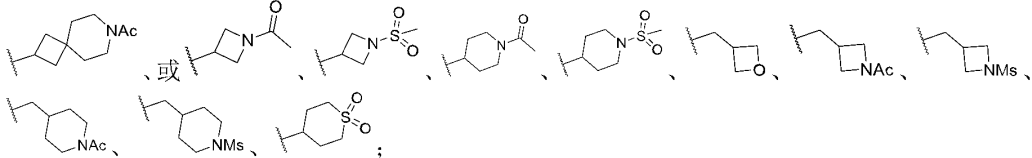
在一些实施方案中，每个 R^{L23} 各自独立地选自 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_p$ -(4-7 元杂环烷基)、6-12 元双环杂环烷基、、5-6 元杂芳基，所述杂环烷基、杂芳基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步被 1-4 个选自=O、卤素、OH、NH₂、CN、乙酰基、 $-S(O)_2CH_3$ 、的基团取代；且当 R^{L21} 、 R^{L22}

- 5 同时为 H 时，至少 1 个 R^{L23} 为 $-(CH_2)_p$ -(4-7 元杂环烷基)、6-12 元双环杂环烷基、、被 取代的 5-6 元杂芳基；

在一些实施方案中，每个 R^{L23} 各自独立地选自 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_p$ -(4-7 元杂环烷基)、6-12 元双环杂环烷基、，所述杂环烷基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自=O、卤素、OH、NH₂、CN、乙酰基、 $-S(O)_2CH_3$

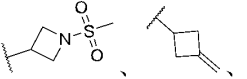
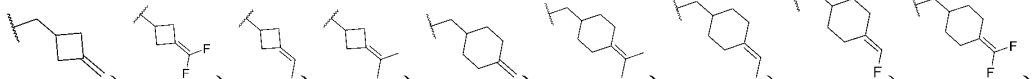
- 10 的基团取代；且当 R^{L21} 、 R^{L22} 同时为 H 时，至少 1 个 R^{L23} 为 $-(CH_2)_p$ -(4-7 元杂环烷基)、6-12 元双环杂环烷基、；

在一些实施方案中，每个 R^{L23} 各自独立地选自 C_{1-4} 烷基、6-12 元双环杂环烷基，所述杂环烷基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN、乙酰基的基团取代；且当 R^{L21} 、 R^{L22} 同时为 H 时，至少 1 个 R^{L23} 为 6-12 元双环杂环烷基；

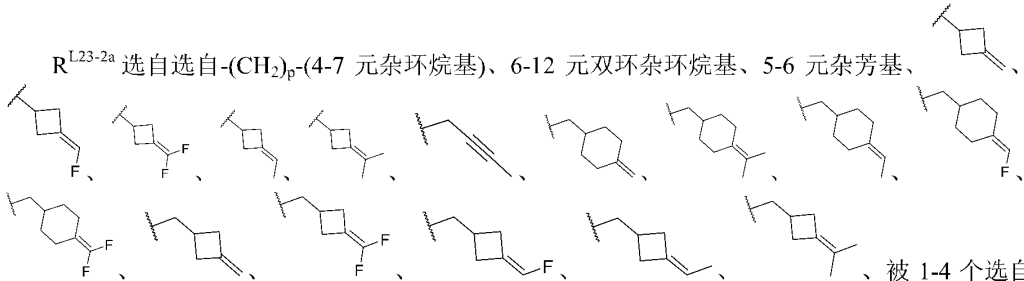
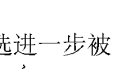
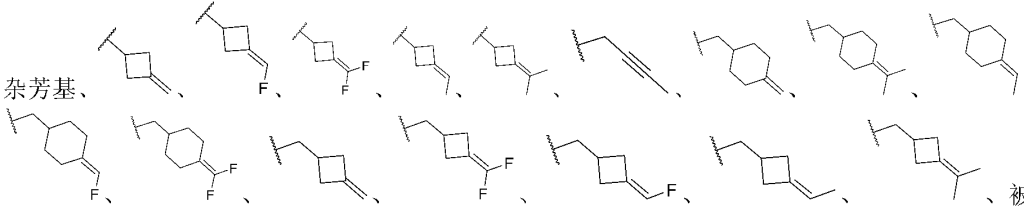
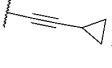
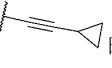
- 15 在一些实施方案中，每个 R^{L23} 各自独立地选自甲基、乙基、丙基、、、或 ；

R^{L23-1} 选自甲基、乙基；在一些实施方案中， R^{L23-1} 选自甲基；

- 20 R^{L23-2} 选自 $-(CH_2)_p$ -(4-7 元杂环烷基)、 $-(CH_2)_p$ -C₄₋₆ 单环环烷基、-O-C₃₋₆ 环烷基、-CH₂CH₂OCF₃，所述杂环烷基含有 1-2 个 N 原子；其中所述的杂环烷基任选进一步被 1-2 个 $-S(O)_2CH_3$ 、=O、=CH₂、=CF₂、=CH-CH₃、=C-(CH₃)₂ 的基团取代，所述环烷基进一步被 1-2 个=CH₂、=CF₂、=CH-CH₃、

=C-(CH₃)₂ 的基团取代；在一些实施方案中， R^{L23-2} 选自 -CH₂CH₂OCF₃、、、；

R^{L23-1a} 选自 H、甲基、乙基；在一些实施方案中， R^{L23-1a} 选自 H、甲基；在一些实施方案中， R^{L23-1a} 选自甲基、乙基；

R^{L23-2a} 选自选自 $-(CH_2)_p$ -(4-7 元杂环烷基)、6-12 元双环杂环烷基、5-6 元杂芳基、

 5 被 1-4 个选自 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-SCF_3$ 、 NH_2 、 CN 、乙酰基、 $-S(O)_2CH_3$ 、 取代的 C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_p-O-C_{3-6}$ 环烷基、被 1-4 个选自 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-SCF_3$ 、 NH_2 、 CN 、乙酰基、 $-S(O)_2CH_3$ 、 取代的 C_{3-6} 环烷基，所述的杂环烷基、杂芳基任选进一步被 1-4 个选自 $=O$ 、卤素、 OH 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-SCF_3$ 、 NH_2 、 CN 、乙酰基、 $-S(O)_2CH_3$ 、 的基团取代；在一些实施方案中， R^{L23-2a} 选自选自 4-7 元杂环烷基、 $-CH_2$ -(4-7 元杂环烷基)、6-12 元双环杂环烷基、5-6 元杂芳基、

 10 被 1-4 个选自 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-SCF_3$ 取代的 C_{2-4} 烷基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_2-O-C_{3-6}$ 环烷基、被 1 个选自 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-SCF_3$ 、 NH_2 、 CN 、乙酰基、 $-S(O)_2CH_3$ 、 取代的 C_{3-6} 环烷基，
 15 所述的杂环烷基、杂芳基任选进一步被 1、2、3 个选自 $=O$ 、 F 、 Cl 、 OH 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-SCF_3$ 、 NH_2 、 CN 、乙酰基、 $-S(O)_2CH_3$ 、 的基团取代；

在一些实施方案中， R^{L24} 各自独立地选自 H、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基，所述的烯基、炔基任选进一步被 1-4 个选自卤素、 OH 、 NH_2 、 CN 、 C_{3-10} 环烷基、5-12 元杂环基的基团取代；

20 在一些实施方案中，每个 R^{L25} 、 R^{L27} 、 R^{L28} 各自独立地选自 C_{1-3} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基，所述的烷基、烯基、炔基任选进一步被 1-4 个选自卤素、 OH 、 NH_2 、 CN 的基团取代；

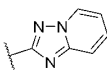
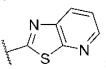
在一些实施方案中，每个 R^{L25} 、 R^{L27} 、 R^{L28} 各自独立地选自 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基，所述的烷基、烯基、炔基任选进一步被 1-4 个选自卤素、 OH 、 NH_2 、 CN 的基团取代；

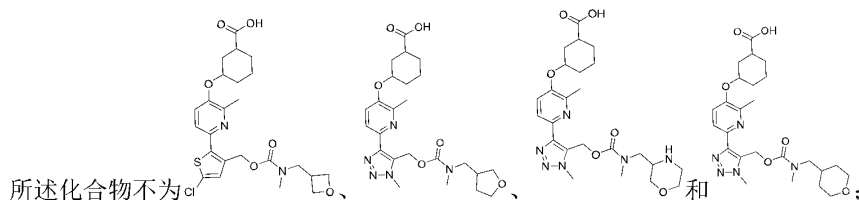
在一些实施方案中，每个 R^{L25} 、 R^{L27} 、 R^{L28} 各自独立地选自甲基、乙基、丙基；

25 在一些实施方案中， R^{L29} 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基，所述的烷基、烯基、炔基任选进一步被 1-4 个选自卤素、 OH 、 NH_2 、 CN 的基团取代；在一些实施方案中， R^{L29} 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基，所述的烷基、烯基、炔基任选进一步被 1-4 个选自卤素、 OH 、 NH_2 、 CN 的基团取代；在一些实施方案中， R^{L29} 选自 H、甲基、乙基；

在一些实施方案中， R^{L30} 选自 6-14 元双环或三环杂环基，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、

S 的杂原子；所述的杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄

烷基的基团取代；且 R^{L30} 不为 、、；在一些实施方案中，R^{L30} 选自 、；

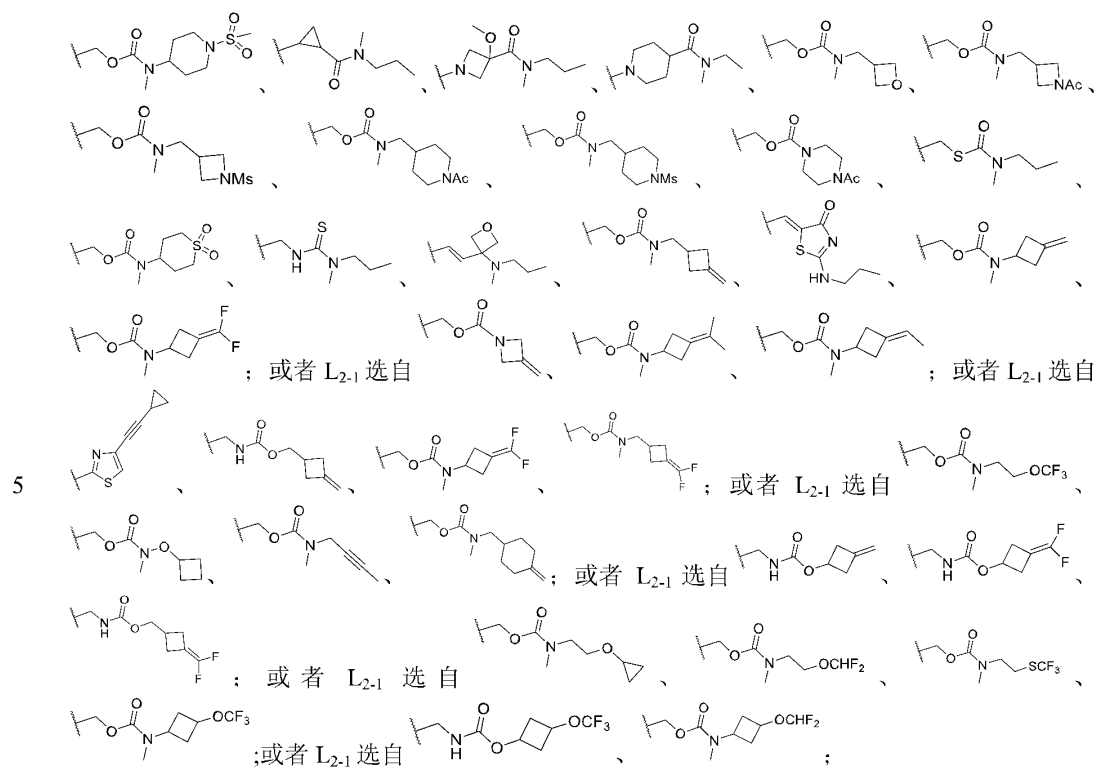


- 5 L_{2,1} 选自 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-N(R^{L23})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L24})S(O)_2N(R^{L25})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(O)N(R^{L27})(R^{L28})$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})(R^{L30})$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-C(O)R^{L21}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-S(O)_2R^{L21}$ 、 $-(3-6 \text{ 元环烷基})-C(=O)N(R^{L25})_2$ 、 $-(4-7 \text{ 元杂环基})-C(=O)N(R^{L25})_2$ 、 $-(C_{2-4} \text{ 烯基})-(4-7 \text{ 元杂环基})-N(R^{L25})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-SC(O)-N(R^{L25})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(S)N(R^{L27})(R^{L28})$ 、、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-R^{L23}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-O-R^{L23}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(O)O-R^{L23}$ ，Cy 选自 4-7 元杂环基，所述环烷基、杂环基任选被任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、5-7 元杂环基的基团取代；

- 15 在一些实施方案中，L_{2,1} 选自 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-N(R^{L23})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L24})S(O)_2N(R^{L25})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(O)N(R^{L27})(R^{L28})$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})(R^{L30})$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-C(O)R^{L21}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-S(O)_2R^{L21}$ 、 $-(3-6 \text{ 元环烷基})-C(=O)N(R^{L25})_2$ 、 $-(4-7 \text{ 元杂环基})-C(=O)N(R^{L25})_2$ 、 $-(C_{2-4} \text{ 烯基})-(4-7 \text{ 元杂环基})-N(R^{L25})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-SC(O)-N(R^{L25})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(S)N(R^{L27})(R^{L28})$ 、、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-R^{L23}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-O-R^{L23}$ ，Cy 选自 4-7 元杂环基，所述环烷基、杂环基任选被任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、5-7 元杂环基的基团取代；

- 20 在一些实施方案中，L_{2,1} 选自 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-N(R^{L23})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L24})S(O)_2N(R^{L25})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(O)N(R^{L27})(R^{L28})$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})(R^{L30})$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-C(O)R^{L21}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-S(O)_2R^{L21}$ 、 $-(3-6 \text{ 元环烷基})-C(=O)N(R^{L25})_2$ 、 $-(4-7 \text{ 元杂环基})-C(=O)N(R^{L25})_2$ 、 $-(C_{2-4} \text{ 烯基})-(4-7 \text{ 元杂环基})-N(R^{L25})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-SC(O)-N(R^{L25})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(S)N(R^{L27})(R^{L28})$ 、、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-R^{L23}$ ，Cy 选自 4-7 元杂环基，所述环烷基、杂环基任选被任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、5-7 元杂环基的基团取代；

在一些实施方案中，L_{2,1} 选自 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-N(R^{L23})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L24})S(O)_2N(R^{L25})_2$ 、



- L_{2-2} 、 L_{2-2c} 各自独立地选自 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_p-OC(O)-N(R^{L_{23}})_2$ 、 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_pN(R^{L_{24}})S(O)_2N(R^{L_{25}})_2$ 、
 10 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_pN(R^{L_{26}})C(O)N(R^{L_{27}})(R^{L_{28}})$ 、 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_pN(R^{L_{29}})(R^{L_{30}})$ 、 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_p-OC(O)-R^{L_{23}}$ 、
 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_p-O-R^{L_{23}}$ 、 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_p-N(R^{L_{26}})C(O)O-R^{L_{23}}$ ；

在一些实施方案中， L_{2-2} 、 L_{2-2c} 各自独立地选自 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_p-OC(O)-N(R^{L_{23}})_2$ 、
 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_pN(R^{L_{24}})S(O)_2N(R^{L_{25}})_2$ 、 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_pN(R^{L_{26}})C(O)N(R^{L_{27}})(R^{L_{28}})$ 、
 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_pN(R^{L_{29}})(R^{L_{30}})$ 、 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_p-OC(O)-R^{L_{23}}$ 、 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_p-O-R^{L_{23}}$ ；

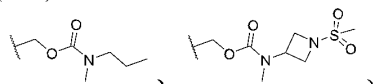
- 15 在一些实施方案中， L_{2-2} 、 L_{2-2c} 各自独立地选自 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_p-OC(O)-N(R^{L_{23}})_2$ 、
 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_pN(R^{L_{24}})S(O)_2N(R^{L_{25}})_2$ 、 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_pN(R^{L_{26}})C(O)N(R^{L_{27}})(R^{L_{28}})$ 、
 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_pN(R^{L_{29}})(R^{L_{30}})$ 、 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_p-OC(O)-R^{L_{23}}$ ；

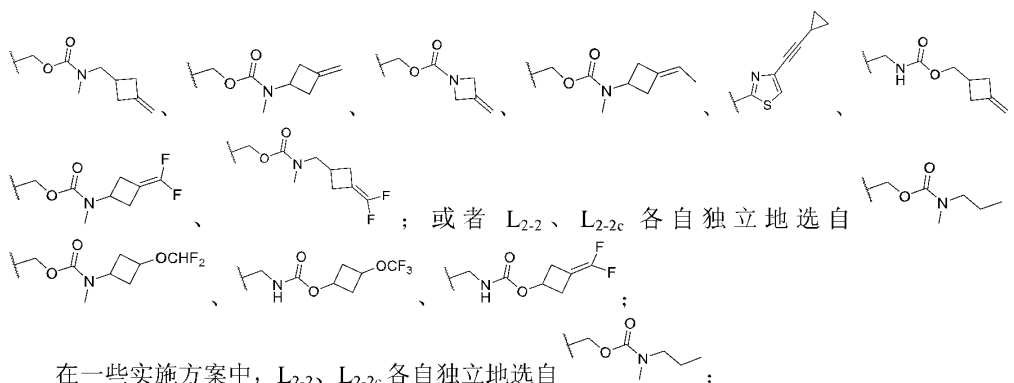
在一些实施方案中， L_{2-2} 、 L_{2-2c} 各自独立地选自 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_p-OC(O)-N(R^{L_{23}})_2$ 、
 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_pN(R^{L_{24}})S(O)_2N(R^{L_{25}})_2$ 、 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_pN(R^{L_{26}})C(O)N(R^{L_{27}})(R^{L_{28}})$ 、
 20 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_pN(R^{L_{29}})(R^{L_{30}})$ ；

在一些实施方案中， L_{2-2c} 选自 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_p-OC(O)-N(R^{L_{23}})_2$ 、
 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_pN(R^{L_{24}})S(O)_2N(R^{L_{25}})_2$ 、 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_pN(R^{L_{26}})C(O)N(R^{L_{27}})(R^{L_{28}})$ 、
 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_pN(R^{L_{29}})(R^{L_{30}})$ ；

- 在一些实施方案中， L_{2-2} 选自 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_p-OC(O)-N(R^{L_{23}})_2$ 、 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_pN(R^{L_{24}})S(O)_2N(R^{L_{25}})_2$ 、
 25 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_pN(R^{L_{26}})C(O)N(R^{L_{27}})(R^{L_{28}})$ 、 $-(CR^{L_{21}}R^{L_{22}})_pN(R^{L_{29}})(R^{L_{30}})$ ；

在一些实施方案中， L_{2-2} 、 L_{2-2c} 各自独立地选自





在一些实施方案中, L_{2-2} 、 L_{2-2c} 各自独立地选自

- 5 R^{L32} 选自 $-C_{1-4}$ 烷基-(5-10 元杂芳基)、 $-C_{1-4}$ 烷基-(6-10 元芳基), 所述的杂芳基、芳基任选进一步被 1-3 个选自卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、卤代 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基的取代基取代;

在一些实施方案中, R^{L32} 选自 $-C_{1-4}$ 烷基-(5-10 元杂芳基), 所述的杂芳基任选进一步被 1-3 个选自卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、卤代 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基的取代基取代;

- 10 在一些实施方案中, R^{L32} 选自 $-C_{1-4}$ 烷基-(5-10 元杂芳基), 所述的杂芳基任选进一步被 1-3 个选自卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、卤代 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基的取代基取代;

- 15 在一些实施方案中, R^{L32} 选自 $-C_{1-2}$ 烷基-(5-6 元单环杂芳基)、 $-C_{1-2}$ 烷基-(8-10 元双环杂芳基), 所述的杂芳基任选进一步被 1-3 个选自 F、Cl、CN、OH、NO₂、NH₂、卤代 C_{1-2} 烷基的取代基取代;

在一些实施方案中, R^{L32} 选自 $-C_{1-2}$ 烷基-(5-6 元单环杂芳基)、 $-C_{1-2}$ 烷基-(8-10 元双环杂芳基), 所述的杂芳基任选进一步被 1-3 个选自 F、Cl、CN、OH、NO₂、NH₂、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 的取代基取代;

- 20 R^{L33} 选自 C_{1-4} 烷基、卤素、OH、NH₂、CN、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、5-14 元杂环基, 所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN、N₃、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-5} 环烷基、4-6 元杂环烷基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基的基团取代;

- 25 在一些实施方案中, R^{L33} 选自 C_{1-4} 烷基, 所述的烷基任选进一步被 1-2 个选自卤素、OH、NH₂、CN、N₃、 C_{1-2} 烷氧基、氟代 C_{1-2} 烷氧基、 C_{3-5} 环烷基、4-6 元杂环烷基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基的基团取代;

作为选择, R^{L24} 与 R^{L25} 或 R^{L26} 与 R^{L27} 和其所连接的原子一起形成含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-7 元杂环, 所述杂环任选进一步被 1-3 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、 C_{1-4} 烷基的基团取代;

- 30 或者作为选择, R^{L24} 与 R^{L25} 或 R^{L26} 与 R^{L27} 和其所连接的原子一起形成含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-7 元杂环, 所述杂环任选进一步被 1-3 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、 C_{1-4} 烷基、乙酰基的基团取代;

作为选择, 两个 R^{L23} 和其所连接的原子一起形成含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-7 元杂

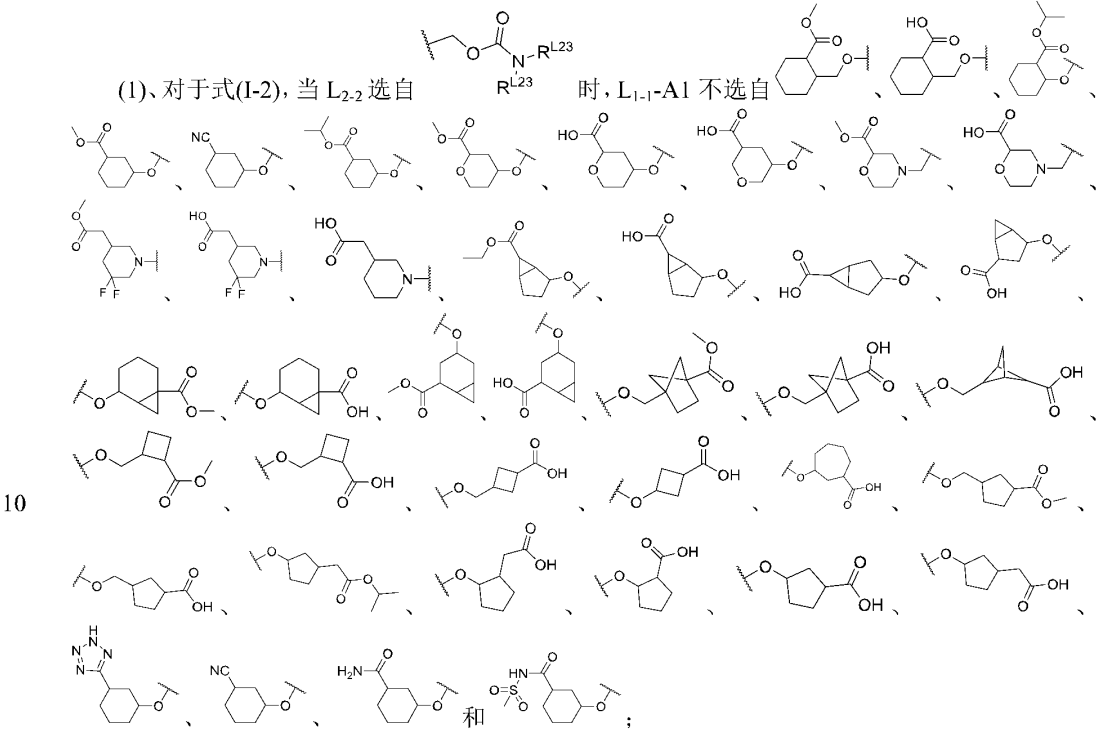
环，所述杂环任选进一步被 1-3 个选自=O、OH、NH₂、CN、乙酰基的基团取代；

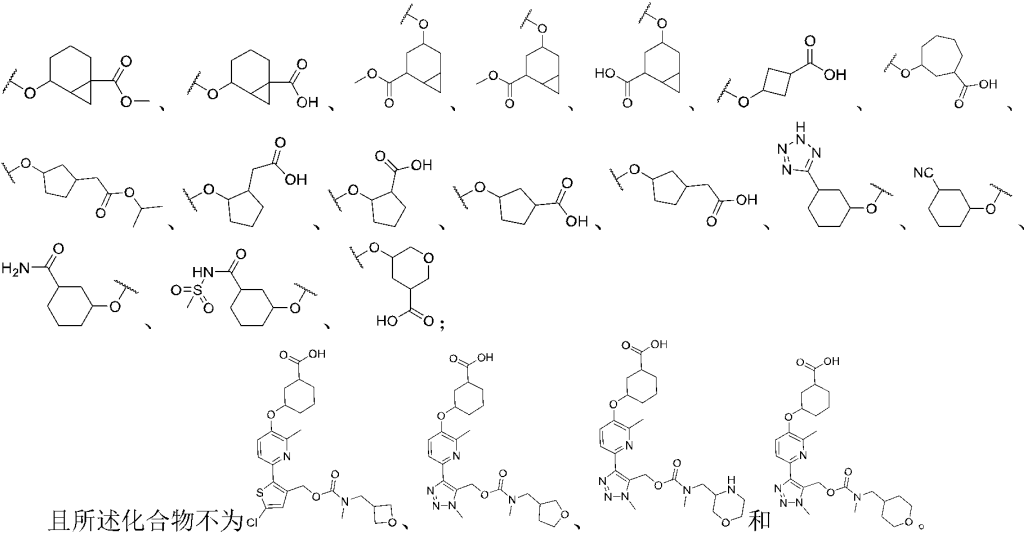
p 各自独立地选自 0、1、2、3、4；

在一些实施方案中，p 选自 0、1 或 2；

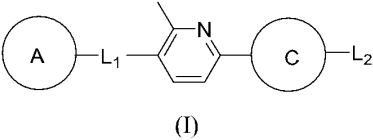
在一些实施方案中，p 选自 0 或 1；

5 条件是：





5 具体而言，本发明第一技术方案，所述的式(I)化合物，其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐，



环 C 选自 ， “*”端与左侧吡啶环相连，“~”端与 L₂ 相连；在一些实施方案中，

10 环 C 选自 、、， “*”端与左侧吡啶环相连，“~”端与 L₂ 相连；

环 A 选自 3-12 元碳环基、4-12 元杂环基或环 A 不存在，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的碳环基、杂环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代；在一些实施方案中，环 A 选自 4-12 元碳环基、4-12 元杂环基，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的碳环基、杂环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代；

15 R^A 各自独立地选自 H、卤素、=O、CN、OH、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-OC₁₋₄ 烷基、-(CH₂)_p-(5-10 元杂环基)、-(3-6 元碳环)-COOR^{a1}、-(CH₂)_p-COOR^{a1}、-(CH₂)_p-C(O)NR^{a1}R^{a2}、-(CH₂)_p-C(O)NHC(O)R^{a1}、-(CH₂)_p-C(O)NHS(O)₂R^{a1}、-(CH₂)_p-C(O)NHS(O)R^{a1}、-(CH₂)_p-S(O)₂OH、-(CH₂)_p-S(O)₂NHC(O)R^{a1}、或-(CH₂)_p-P(O)(OH)₂ 或、=CH₂、=CF₂、=CH-CH₃、=C-(CH₃)₂，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、烯基、炔基、杂环基任选进一步被 1-4 个

20 选自卤素、OH、NH₂、CN、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基的基团取代；在一些实施方案中，R^A 各自独立地选自 H、卤素、CN、OH、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-OC₁₋₄ 烷基、-(CH₂)_p-(5-10 元杂环基)、-(CH₂)_p-COOR^{a1}、-(CH₂)_p-C(O)NR^{a1}R^{a2}、-(CH₂)_p-C(O)NHC(O)R^{a1}、-(CH₂)_p-C(O)NHS(O)₂R^{a1}、-(CH₂)_p-C(O)NHS(O)R^{a1}、-(CH₂)_p-S(O)₂OH、-(CH₂)_p-S(O)₂NHC(O)R^{a1}、或-(CH₂)_p-P(O)(OH)₂，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、烯基、炔基、杂环基任选进一步被

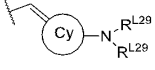
1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基的基团取代；

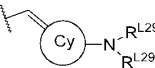
- L₁ 选自键、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-O-、-O-C₁₋₆ 烷基-、-S-、-S-C₁₋₆ 烷基-、-C(O)NR^{L1}-、-NR^{L1}C(O)-、、-NR^{L1}-、-NR^{L1}-C₁₋₆ 烷基-，所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；在一些实施方案中，L₁ 选自键、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-O-、-O-C₁₋₆ 烷基-、-S-、-S-C₁₋₆ 烷基-、-C(O)NR^{L1}-、-NR^{L1}C(O)-，所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；

- R^{L1} 各自独立地选自 H、卤素、=O、OH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、3-6 元环烷基、-COOH，所述的烷基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂ 取代；在一些实施方案中，R^{L1} 各自独立地选自 H、卤素、=O、OH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、3-6 元环烷基，所述的烷基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂ 取代；

当环 A 选自不存在时，L₁ 选自被一个 COOH 取代的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基；

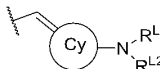
在一些实施方式中，当环 A 选自不存在时，L₁ 选自被一个 COOH 取代的-OC₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基；在一些实施方案中，环 A 选自不存在，L₁ 选自-OCH₂C(CH₃)₂CH₂COOH、-OCH₂CH₂C(CH₃)₂COOH；

- L₂ 选自 -(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-N(R^{L23})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L24})S(O)₂N(R^{L25})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(O)N(R^{L27})(R^{L28})、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})(R^{L30})、-C(=O)N(R^{L31})₂、-N(R^{L31})-C(=O)OR^{L32}、-(CH₂)_pR^{L33}、-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-C(O)R^{L21}、-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-S(O)₂R^{L21}、-(3-6 元环烷基)-C(=O)N(R^{L25})₂、-(4-7 元杂环基)-C(=O)N(R^{L25})₂、-(C₂₋₄ 烯基)-(4-7 元杂环基)-N(R^{L25})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_p-SC(O)-N(R^{L25})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})C(S)N(R^{L27})(R^{L28})、、-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-R^{L23}、-(CR^{L21}R^{L22})_p-O-R^{L23}、-(CR^{L21}R^{L22})_p-N(R^{L26})C(O)O-R^{L23}，Cy 选自 4-7 元杂环基，所述环烷基、杂环基任选被任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、5-7 元杂环基的基团取代；或者

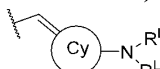
- L₂ 选自 -(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-N(R^{L23})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L24})S(O)₂N(R^{L25})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(O)N(R^{L27})(R^{L28})、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})(R^{L30})、-C(=O)N(R^{L31})₂、-N(R^{L31})-C(=O)OR^{L32}、-(CH₂)_pR^{L33}、-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-C(O)R^{L21}、-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-S(O)₂R^{L21}、-(3-6 元环烷基)-C(=O)N(R^{L25})₂、-(4-7 元杂环基)-C(=O)N(R^{L25})₂、-(C₂₋₄ 烯基)-(4-7 元杂环基)-N(R^{L25})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_p-SC(O)-N(R^{L25})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})C(S)N(R^{L27})(R^{L28})、、-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-R^{L23}、-(CR^{L21}R^{L22})_p-O-R^{L23}，Cy 选自 4-7 元杂环基，所述环烷基、杂环基任选被任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、5-7 元杂环基的基团取代；或者

- L₂ 选自 -(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-N(R^{L23})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L24})S(O)₂N(R^{L25})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(O)N(R^{L27})(R^{L28})、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})(R^{L30})、-C(=O)N(R^{L31})₂、-N(R^{L31})-C(=O)OR^{L32}、-(CH₂)_pR^{L33}、-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-C(O)R^{L21}、-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-S(O)₂R^{L21}、-(3-6 元环烷基)-C(=O)N(R^{L25})₂、-(4-7 元杂环基)-C(=O)N(R^{L25})₂、-(C₂₋₄ 烯基)-(4-7 元杂环基)-N(R^{L25})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_p-SC(O)-N(R^{L25})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})C(S)N(R^{L27})(R^{L28})、、-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-R^{L23}、-(CR^{L21}R^{L22})_p-O-R^{L23}，Cy 选自 4-7 元杂环基，所述环烷基、杂环基任选被任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、5-7 元杂环基的基团取代；或者

基)-C(=O)N(R^{L25})₂、-(C₂₋₄ 烯基)-(4-7 元杂环基)-N(R^{L25})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_p-SC(O)-N(R^{L25})₂、

-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})C(S)N(R^{L27})(R^{L28})、、-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-R^{L23}, Cy 选自 4-7 元杂环基, 所述环烷基、杂环基任选被任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、5-7 元杂环基的基团取代; 或者

- 5 L₂ 选自 -(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-N(R^{L23})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L24})S(O)₂N(R^{L25})₂、
-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(O)N(R^{L27})(R^{L28})、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})(R^{L30})、-C(=O)N(R^{L31})₂、
-N(R^{L31})-C(=O)OR^{L32}、-(CH₂)_pR^{L33}、-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-C(O)R^{L21}、
-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-S(O)₂R^{L21}、-(3-6 元环烷基)-C(=O)N(R^{L25})₂、-(4-7 元杂环
基)-C(=O)N(R^{L25})₂、-(C₂₋₄ 烯基)-(4-7 元杂环基)-N(R^{L25})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_p-SC(O)-N(R^{L25})₂、

- 10 -(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})C(S)N(R^{L27})(R^{L28})、、Cy 选自 4-7 元杂环基, 所述环烷基、
杂环基任选被任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代
C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、5-7 元杂环基的基团取代;

在一些实施方案中, L₂ 选自 -(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-N(R^{L23})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L24})S(O)₂N(R^{L25})₂、
-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(O)N(R^{L27})(R^{L28})、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})(R^{L30})、-C(=O)N(R^{L31})₂、

- 15 -N(R^{L31})-C(=O)OR^{L32}、-(CH₂)_pR^{L33};

R^{a1}、R^{a2}、R^{L1}、R^{L2}、R^{L21}、R^{L22}、R^{L23}、R^{L24}、R^{L25}、R^{L26}、R^{L27}、R^{L28}、R^{L29}、R^{L30}、R^{L31} 各
自独立地选自 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、5-14 元杂环基、-(CH₂)_p-(4-7
元杂环基)、-(CH₂)_p-C₃₋₁₀ 环烷基、-(CH₂)_p-O-C₃₋₁₀ 环烷基、-O-C₃₋₁₀ 环烷基, 所述杂环基含有 1-3
个选自 N、O、S 的杂原子; 所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自

- 20 卤素、=O、=CH₂、=CF₂、=CH-CH₃、=C-(CH₃)₂、OH、NH₂、CN、乙酰基、-SCF₃、-S(O)₂CH₃、
C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、5-12 元杂环基、-C≡C-C₃₋₁₀
环烷基的基团取代; 或者

R^{a1}、R^{a2}、R^{L1}、R^{L2}、R^{L21}、R^{L22}、R^{L23}、R^{L24}、R^{L25}、R^{L26}、R^{L27}、R^{L28}、R^{L29}、R^{L30}、R^{L31} 各
自独立地选自 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、5-14 元杂环基、-(CH₂)_p-(4-7

- 25 元杂环基)、-(CH₂)_p-C₃₋₁₀ 环烷基, 所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子; 所述的烷基、
烯基、炔基、环烷基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、=CH₂、=CF₂、=CH-CH₃、=C-(CH₃)₂、
OH、NH₂、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、5-12
元杂环基、-C≡C-C₃₋₁₀ 环烷基的基团取代; 或者

R^{a1}、R^{a2}、R^{L1}、R^{L2}、R^{L21}、R^{L22}、R^{L23}、R^{L24}、R^{L25}、R^{L26}、R^{L27}、R^{L28}、R^{L29}、R^{L30}、R^{L31} 各
自独立地选自 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₁₋₄ 烷氧基、5-14 元杂环

基、-(CH₂)_p-(4-7 元杂环基)、、、、所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、
S 的杂原子; 所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、OH、
NH₂、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、5-12 元杂
环基的基团取代;

- 35 在一些实施方案中, R^{a1}、R^{a2}、R^{L1}、R^{L2}、R^{L21}、R^{L22}、R^{L23}、R^{L24}、R^{L25}、R^{L26}、R^{L27}、R^{L28}、

R^{L29} 、 R^{L30} 、 R^{L31} 各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、5-14 元杂环基，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、OH、 NH_2 、CN、乙酰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、5-12 元杂环基的基团取代；

- 5 在一些实施方案中， R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{L1} 、 R^{L2} 、 R^{L21} 、 R^{L22} 、 R^{L23} 、 R^{L24} 、 R^{L25} 、 R^{L26} 、 R^{L27} 、 R^{L28} 、 R^{L29} 、 R^{L30} 、 R^{L31} 各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、5-14 元杂环基、 $-(CH_2)_p$ -(4-7 元杂环基)、 $-(CH_2)_p$ - C_{3-10} 环烷基，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、=CH₂、=CF₂、=CH-CH₃、=C-(CH₃)₂、OH、 NH_2 、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、5-12 元杂环基的基团取代；

- 10 R^{L32} 选自 $-C_{1-4}$ 烷基-(5-10 元杂芳基)、 $-C_{1-4}$ 烷基-(6-10 元芳基)，所述的杂芳基、芳基任选进一步被 1-3 个选自卤素、CN、OH、NO₂、 NH_2 、卤代 C_{1-4} 烷基、-OC₁₋₄ 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基的取代基取代；在一些实施方案中， R^{L32} 选自 $-C_{1-4}$ 烷基-(5-10 元杂芳基)，所述的杂芳基任选进一步被 1-3 个选自卤素、CN、OH、NO₂、 NH_2 、卤代 C_{1-4} 烷基、-OC₁₋₄ 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基的取代基取代；

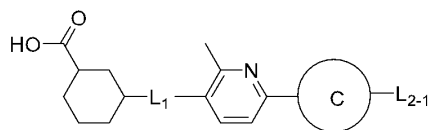
- 15 R^{L33} 选自 C_{1-4} 烷基、卤素、OH、 NH_2 、CN、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、-C(=O)H、-C(=O)OH、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、5-14 元杂环基，所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 NH_2 、CN、N₃、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-5} 环烷基、4-6 元杂环烷基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基的基团取代；

- 20 作为选择， R^{L24} 与 R^{L25} 或 R^{L26} 与 R^{L27} 和其所连接的原子一起形成含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-7 元杂环，所述杂环任选进一步被 1-3 个选自卤素、=O、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基的基团取代；

- 或者作为选择， R^{L24} 与 R^{L25} 或 R^{L26} 与 R^{L27} 或两个 R^{L23} 和其所连接的原子一起形成含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-7 元杂环，所述杂环任选进一步被 1-3 个选自卤素、=O、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基、乙酰基的基团取代；

- 25 p 各自独立地选自 0、1、2、3、4。

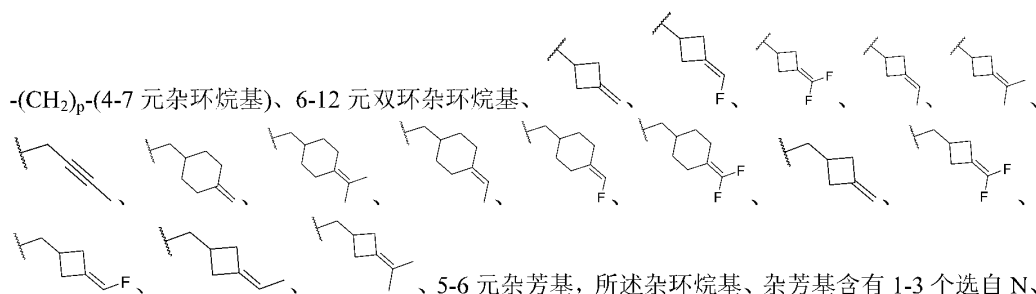
本发明第二技术方案，所述的式(I)化合物，其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐，具有式(I-1)的结构，其中，



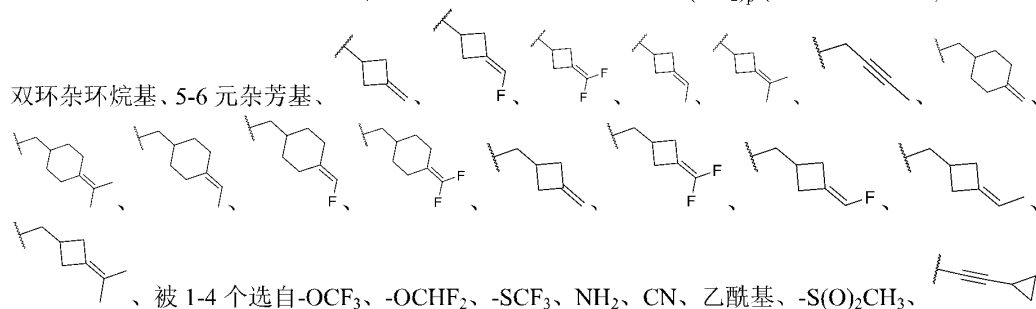
(I-1)

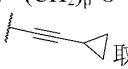
- 30 L_{2-1} 选自 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-N(R^{L23})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L24})S(O)_2N(R^{L25})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(O)N(R^{L27})(R^{L28})$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})(R^{L30})$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-C(O)R^{L21}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-S(O)_2R^{L21}$ 、 $-(3-6 \text{ 元环烷基})-C(=O)N(R^{L25})_2$ 、 $-(4-7 \text{ 元杂环基})-C(=O)N(R^{L25})_2$ 、 $-(C_{2-4} \text{ 烯基})-(4-7 \text{ 元杂环基})-N(R^{L25})_2$ 、

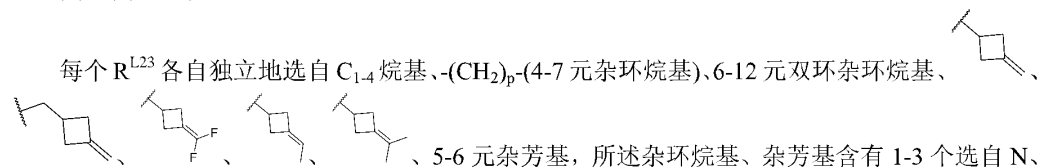
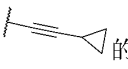
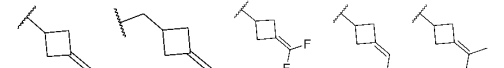
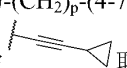
- $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{-SC(O)-N(R}^{\text{L25}})_2$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N(R}^{\text{L26}})\text{C(S)N(R}^{\text{L27}})(\text{R}^{\text{L28}})$ 、
 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{-OC(O)-R}^{\text{L23}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{-O-R}^{\text{L23}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{-N(R}^{\text{L26}})\text{C(O)O-R}^{\text{L23}}$ ，Cy 选自 4-7
 元杂环基，所述环烷基、杂环基任选被任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、5-7 元杂环基的基团取代；或者
- 5 L_{2-1} 选自 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{-OC(O)-N(R}^{\text{L23}})_2$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N(R}^{\text{L24}})\text{S(O)}_2\text{N(R}^{\text{L25}})_2$ 、
 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N(R}^{\text{L26}})\text{C(O)N(R}^{\text{L27}})(\text{R}^{\text{L28}})$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N(R}^{\text{L29}})(\text{R}^{\text{L30}})$ 、
 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{-C(O)-N(R}^{\text{L29}})\text{-C(O)R}^{\text{L21}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{-C(O)-N(R}^{\text{L29}})\text{-S(O)}_2\text{R}^{\text{L21}}$ 、 $-(3-6 \text{ 元杂环基})\text{-C(=O)N(R}^{\text{L25}})_2$ 、 $-(4-7 \text{ 元杂环基})\text{-C(=O)N(R}^{\text{L25}})_2$ 、 $-(\text{C}_{2-4} \text{ 烯基})\text{-(4-7 元杂环基)-N(R}^{\text{L25}})_2$ 、
 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{-SC(O)-N(R}^{\text{L25}})_2$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N(R}^{\text{L26}})\text{C(S)N(R}^{\text{L27}})(\text{R}^{\text{L28}})$ 、
 10 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{-OC(O)-R}^{\text{L23}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{-O-R}^{\text{L23}}$ ，Cy 选自 4-7 元杂环基，所述环烷基、杂环基任
 选被任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、
 C₃₋₆ 环烷基、5-7 元杂环基的基团取代；或者
- L_{2-1} 选自 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{-OC(O)-N(R}^{\text{L23}})_2$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N(R}^{\text{L24}})\text{S(O)}_2\text{N(R}^{\text{L25}})_2$ 、
 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N(R}^{\text{L26}})\text{C(O)N(R}^{\text{L27}})(\text{R}^{\text{L28}})$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N(R}^{\text{L29}})(\text{R}^{\text{L30}})$ 、
 15 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{-C(O)-N(R}^{\text{L29}})\text{-C(O)R}^{\text{L21}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{-C(O)-N(R}^{\text{L29}})\text{-S(O)}_2\text{R}^{\text{L21}}$ 、 $-(3-6 \text{ 元杂环基})\text{-C(=O)N(R}^{\text{L25}})_2$ 、 $-(4-7 \text{ 元杂环基})\text{-C(=O)N(R}^{\text{L25}})_2$ 、 $-(\text{C}_{2-4} \text{ 烯基})\text{-(4-7 元杂环基)-N(R}^{\text{L25}})_2$ 、
 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{-SC(O)-N(R}^{\text{L25}})_2$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N(R}^{\text{L26}})\text{C(S)N(R}^{\text{L27}})(\text{R}^{\text{L28}})$ 、
 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{-OC(O)-R}^{\text{L23}}$ ，Cy 选自 4-7 元杂环基，所述环烷基、杂环基任选被任选进一步被 1-4
 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、5-7 元
 20 杂环基的基团取代；或者
- L_{2-1} 选自 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{-OC(O)-N(R}^{\text{L23}})_2$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N(R}^{\text{L24}})\text{S(O)}_2\text{N(R}^{\text{L25}})_2$ 、
 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N(R}^{\text{L26}})\text{C(O)N(R}^{\text{L27}})(\text{R}^{\text{L28}})$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N(R}^{\text{L29}})(\text{R}^{\text{L30}})$ 、
 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{-C(O)-N(R}^{\text{L29}})\text{-C(O)R}^{\text{L21}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{-C(O)-N(R}^{\text{L29}})\text{-S(O)}_2\text{R}^{\text{L21}}$ 、 $-(3-6 \text{ 元杂环基})\text{-C(=O)N(R}^{\text{L25}})_2$ 、 $-(4-7 \text{ 元杂环基})\text{-C(=O)N(R}^{\text{L25}})_2$ 、 $-(\text{C}_{2-4} \text{ 烯基})\text{-(4-7 元杂环基)-N(R}^{\text{L25}})_2$ 、
 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{-SC(O)-N(R}^{\text{L25}})_2$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N(R}^{\text{L26}})\text{C(S)N(R}^{\text{L27}})(\text{R}^{\text{L28}})$ 、
 25 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{-OC(O)-R}^{\text{L23}}$ ，Cy 选自 4-7 元杂环基，所述环烷基、杂环基任选被任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、
 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、5-7 元杂环基的基团取代；在一些实施方案
 中， L_{2-1} 选自 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{-OC(O)-N(R}^{\text{L23}})_2$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N(R}^{\text{L24}})\text{S(O)}_2\text{N(R}^{\text{L25}})_2$ 、
 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N(R}^{\text{L26}})\text{C(O)N(R}^{\text{L27}})(\text{R}^{\text{L28}})$ 、 $-(\text{CR}^{\text{L21}}\text{R}^{\text{L22}})_p\text{N(R}^{\text{L29}})(\text{R}^{\text{L30}})$ ；
- 30 R^{L21} 、 R^{L22} 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、5-12 元杂环基，
 所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基任选
 进一步被 1-4 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基的基团取代；
 每个 R^{L23} 各自独立地选自 C₁₋₄ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{-O-C}_{3-6}$ 环烷基、C₃₋₆ 环烷基、 $-\text{O-C}_{3-6}$ 环烷基、

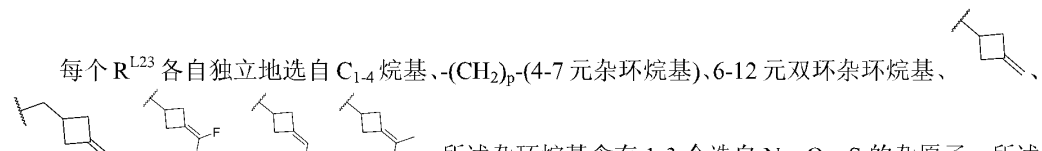


- 5 素、OH、-OCF₃、-OCHF₂、-SCF₃、NH₂、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃、的基团取代；
 且当 R^{L21}、R^{L22} 同时为 H，L₁ 为 O 时，至少 1 个 R^{L23} 选自 -(CH₂)_p-(4-7 元杂环烷基)、6-12 元



- 10 取代的 C₁₋₄ 烷基、-O-C₃₋₆ 环烷基、-(CH₂)_p-O-C₃₋₆ 环烷基、被 1-4 个选自 -OCF₃、-OCHF₂、-SCF₃、NH₂、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃、取代的 C₃₋₆ 环烷基，所述的杂环烷基、杂芳基任选进一步被 1-4 个选自 =O、卤素、OH、-OCF₃、-OCHF₂、-SCF₃、NH₂、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃、的基团取代；或者

- 15 每个 R^{L23} 各自独立地选自 C₁₋₄ 烷基、-(CH₂)_p-(4-7 元杂环烷基)、6-12 元双环杂环烷基、

 5-6 元杂芳基，所述杂环烷基、杂芳基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步被 1-4 个选自 =O、卤素、OH、NH₂、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃、的基团取代；且当 R^{L21}、R^{L22} 同时为 H 时，至少 1 个 R^{L23} 为 -(CH₂)_p-(4-7 元杂环烷基)、6-12 元双环杂环烷基、

 被 取代的 5-6 元杂芳基；或者

- 20 每个 R^{L23} 各自独立地选自 C₁₋₄ 烷基、-(CH₂)_p-(4-7 元杂环烷基)、6-12 元双环杂环烷基、

 所述的杂环烷基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自 =O、卤素、OH、NH₂、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃ 的基

述的杂环烷基、杂芳基任选进一步被 1-4 个选自=O、卤素、OH、-OCF₃、-OCHF₂、-SCF₃、NH₂、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃、的基团取代；

R^{L24}各自独立地选自 H、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基，所述的烯基、炔基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN、C₃₋₁₀ 环烷基、5-12 元杂环基的基团取代；

- 5 每个 R^{L25}、R^{L27}、R^{L28} 各自独立地选自 C₁₋₃ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基，所述的烷基、烯基、炔基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN 的基团取代；

R^{L26}各自独立地选自 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基，所述的烯基、炔基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基的基团取代；

- 10 R^{L29} 选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基，所述的烷基、烯基、炔基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN 的基团取代；

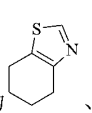
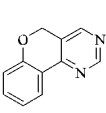
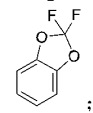
R^{L30} 选自 6-14 元双环或三环杂环基，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基的基团取代；

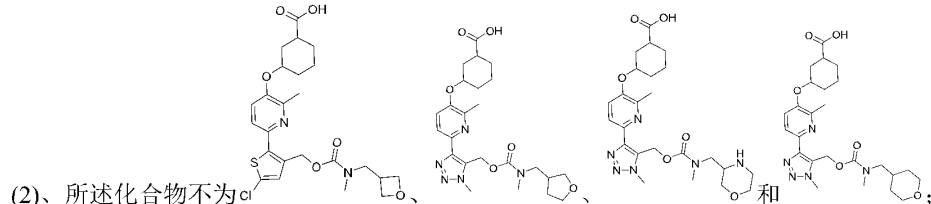
p 选自 0、1、2、3、4；

- 15 作为选择，R^{L24} 与 R^{L25} 或 R^{L26} 与 R^{L27} 和其所连接的原子一起形成含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-7 元杂环，所述杂环任选进一步被 1-3 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基的基团取代；

或者作为选择，R^{L24} 与 R^{L25} 或 R^{L26} 与 R^{L27} 和其所连接的原子一起形成含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-7 元杂环，所述杂环任选进一步被 1-3 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、乙酰基的基团取代；

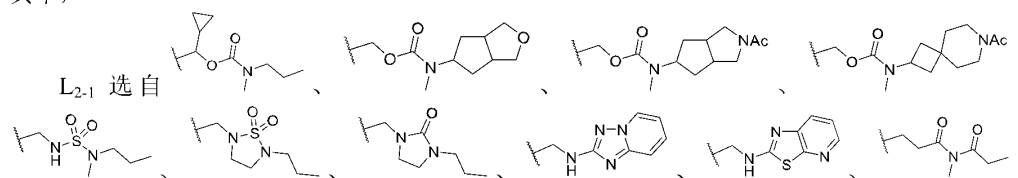
- 20 作为选择，两个 R^{L23} 和其所连接的原子一起形成含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-7 元杂环，所述杂环任选进一步被 1-3 个选自=O、OH、NH₂、CN、乙酰基的基团取代；

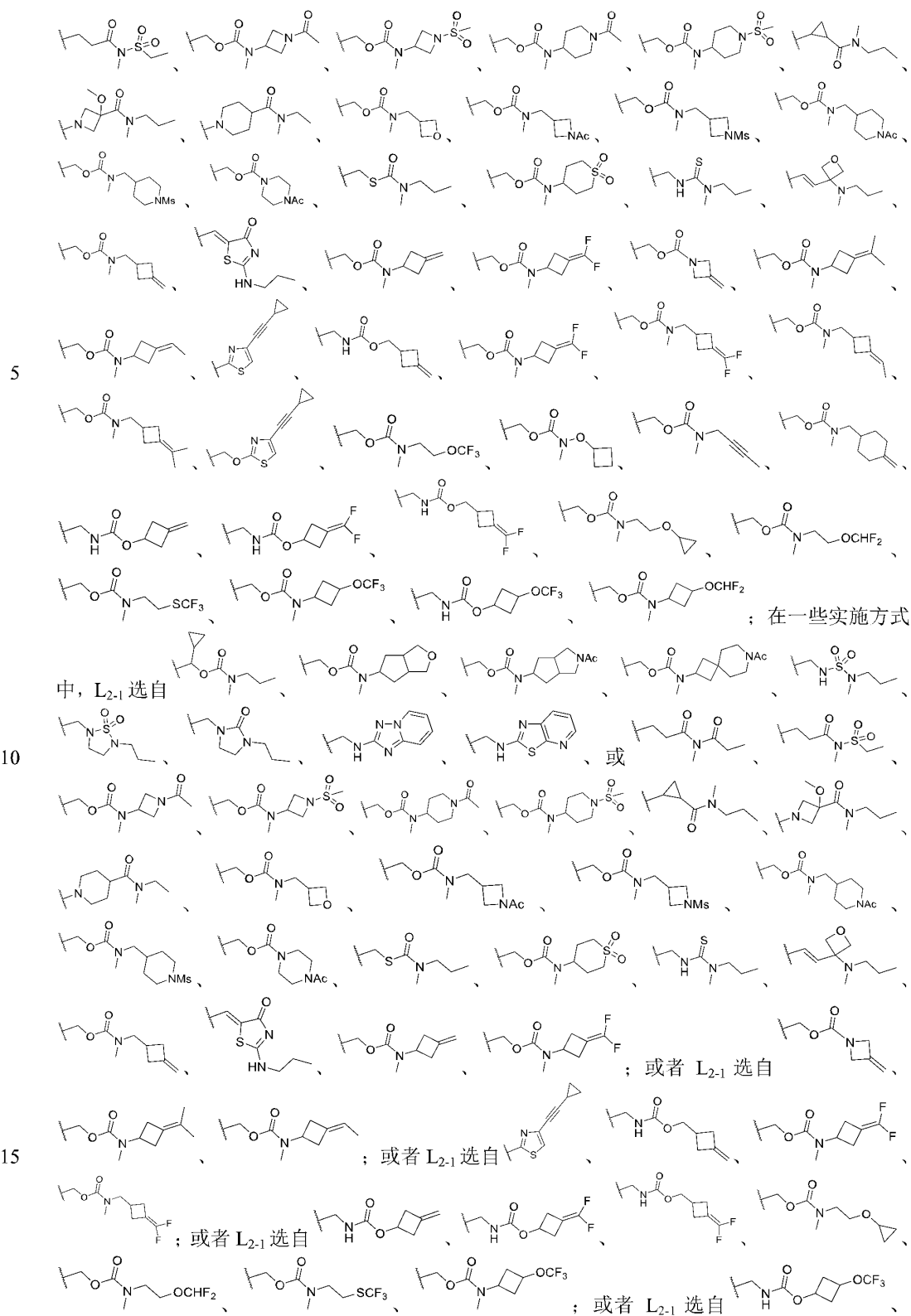
条件是，(1)、R^{L30} 不为 、、；

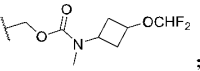


其他基团定义与第一技术方案一致。

- 25 本发明第三技术方案，所述的式(I-1)化合物，其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐，其中，



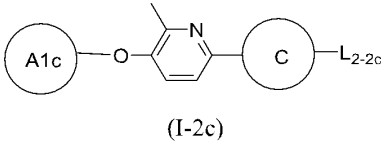
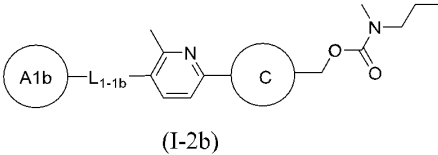
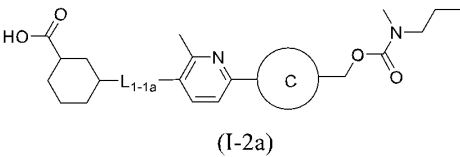
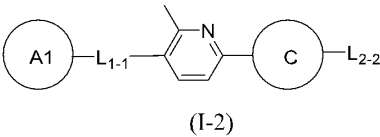




L_1 选自键、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CF_3)-$ 、、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-NHCH(CH_3)-$ ；在一些实施方案中， L_1 选自键、 $-OCH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CF_3)-$ 、、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-CH_2-$ ；

5 其他基团定义与第二技术方案一致。

本发明第四技术方案，所述的式(I)化合物，其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐，具有式(I-2)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)的结构，其中，



10

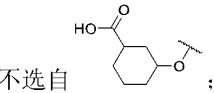
环 A1、A1b、A1c 各自独立地选自 3-12 元碳环基、4-12 元杂环基或不存在，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的碳环基、杂环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代；在一些实施方案中，环 A1、A1b、A1c 各自独立地选自 4-12 元碳环基、4-12 元杂环基，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的碳环基、杂环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代；

15

R^A 各自独立地选自 H、=O、卤素、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_p-5-10$ 元杂环基、 $-(3-6$ 元碳环 $)-COOR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-COOR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)NHC(O)R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)NHS(O)_2R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)NHS(O)R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)_2OH$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)_2NHC(O)R^{a1}$ 、或 $-(CH_2)_p-P(O)(OH)_2$ 或 $=CH_2$ 、 $=CF_2$ 、 $=CH-CH_3$ 、 $=C-(CH_3)_2$ ，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、烯基、炔基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 NH_2 、CN、-O-卤代 C_{1-4} 烷基的基团取代；在一些实施方案中， R^A 各自独立地选自 H、卤素、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_p-5-10$ 元杂环基、 $-(CH_2)_p-COOR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)NHC(O)R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)NHS(O)_2R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)NHS(O)R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)_2OH$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)_2NHC(O)R^{a1}$ 、或 $-(CH_2)_p-P(O)(OH)_2$ ，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、烯基、炔基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 NH_2 、CN、-O-卤代 C_{1-4} 烷基的基团取代；且 L_{1-1} -A1、 L_{1-1b} -A1b、O-A1c

20

25



L_{1-1} 、 L_{1-1b} 各自独立地选自键、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-O-$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S-$ 、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)NR^{L1}$ 、 $-NR^{L1}C(O)-$ 、、 $-NR^{L1}$ 、 $-NR^{L1}-C_{1-6}$ 烷基、，所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；在一些实施方案中， L_{1-1} 、 L_{1-1b} 各自独立地选自键、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6}

30

烯基、C₂₋₆ 炔基、-O-、-O-C₁₋₆ 烷基-、-S-、-S-C₁₋₆ 烷基-、-C(O)NR^{L1}-、-NR^{L1}C(O)-, 所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代;

- L_{1-1a} 选自键、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-O-C₁₋₄ 烷基-、-S-、-S-C₁₋₄ 烷基-、-C(O)NR^{L1}-、-NR^{L1}C(O)-、-NR^{L1}-、-NR^{L1}-C₁₋₆ 烷基-, 所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代; 在一些实施方案中, L_{1-1a} 选自键、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-O-C₁₋₄ 烷基-、-S-、-S-C₁₋₄ 烷基-、-C(O)NR^{L1}-、-NR^{L1}C(O)-, 所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代;

R^{L1} 各自独立地选自 H、卤素、OH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、3-6 元环烷基、-COOH, 所述的烷基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂ 取代;

- 在一些实施方式中, 当环 A1、A1b 各自独立地选自不存在时, L₁₋₁、L_{1-1b} 各自独立地选自被一个 COOH 取代的-OC₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基; 在一些实施方式中, R^{L1} 各自独立地选自 H、卤素、=O、OH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、3-6 元环烷基, 所述的烷基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂ 取代;

- L₂₋₂、L_{2-2c} 各自独立地选自-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-N(R^{L23})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L24})S(O)₂N(R^{L25})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(O)N(R^{L27})(R^{L28})、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})(R^{L30})、-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-R^{L23}、
15 -(CR^{L21}R^{L22})_p-O-R^{L23}、-(CR^{L21}R^{L22})_p-N(R^{L26})C(O)O-R^{L23}; 或者

L₂₋₂、L_{2-2c} 各自独立地选自-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-N(R^{L23})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L24})S(O)₂N(R^{L25})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(O)N(R^{L27})(R^{L28})、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})(R^{L30})、-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-R^{L23}; 或者

- L₂₋₂、L_{2-2c} 各自独立地选自-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-N(R^{L23})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L24})S(O)₂N(R^{L25})₂、
20 -(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(O)N(R^{L27})(R^{L28})、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})(R^{L30});

- R^{a1}、R^{a2}、R^{L1}、R^{L2}、R^{L21}、R^{L22}、R^{L23}、R^{L24}、R^{L25}、R^{L26}、R^{L27}、R^{L28} 各自独立地选自 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、5-10 元杂环烷基、-(CH₂)_p-(4-7 元杂环基)、-(CH₂)_p-C₃₋₁₀ 环烷基、-(CH₂)_p-OC₃₋₁₀ 环烷基, 所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子; 所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、=CH₂、=CF₂、=CH-CH₃、=C-(CH₃)₂、OH、NH₂、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、-SCF₃、C₃₋₁₀ 环烷基、5-12 元杂环基、-C≡C-C₃₋₁₀ 环烷基的基团取代; 或者

- R^{a1}、R^{a2}、R^{L1}、R^{L2}、R^{L21}、R^{L22}、R^{L23}、R^{L24}、R^{L25}、R^{L26}、R^{L27}、R^{L28} 各自独立地选自 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、5-10 元杂环烷基、-(CH₂)_p-(4-7 元杂环基)、
30 -(CH₂)_p-C₃₋₁₀ 环烷基, 所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子; 所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、=CH₂、=CF₂、=CH-CH₃、=C-(CH₃)₂、OH、NH₂、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、5-12 元杂环基、-C≡C-C₃₋₁₀ 环烷基的基团取代; 或者

- R^{a1}、R^{a2}、R^{L1}、R^{L2}、R^{L21}、R^{L22}、R^{L23}、R^{L24}、R^{L25}、R^{L26}、R^{L27}、R^{L28} 各自独立地选自 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、5-10 元杂环烷基、-(CH₂)_p-(4-7 元杂环基)、
35 -(CH₂)_p-C₃₋₁₀ 环烷基, 所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子; 所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、=CH₂、=CF₂、=CH-CH₃、=C-(CH₃)₂、OH、

NH₂、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤代C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基、5-12元杂环基的基团取代；

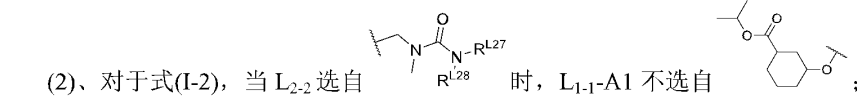
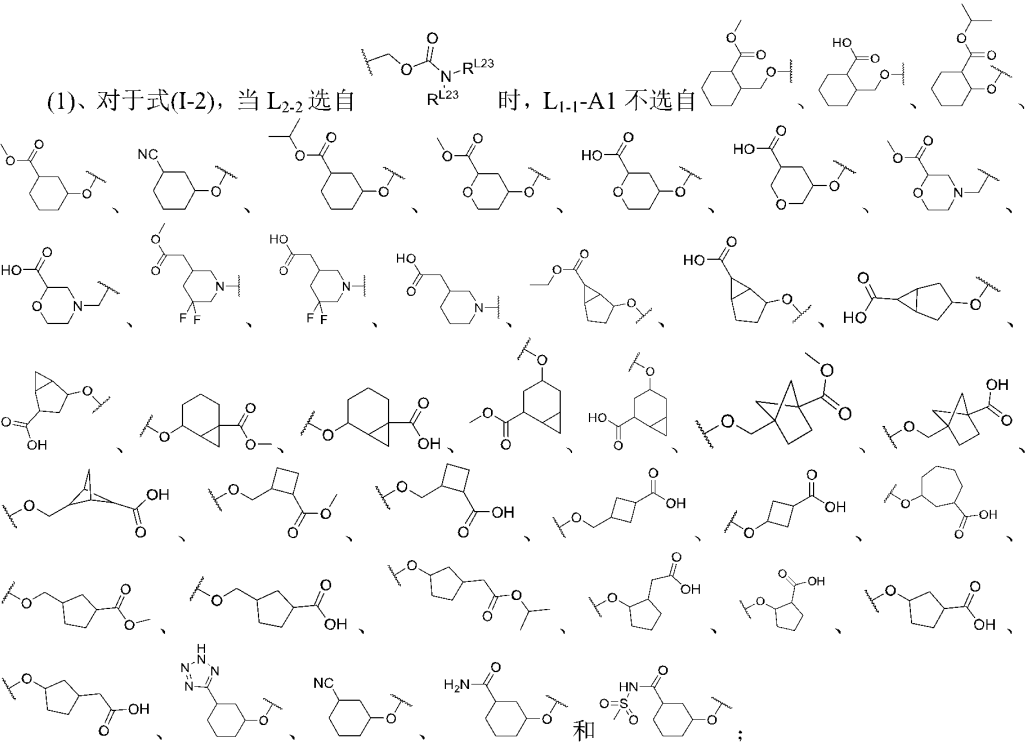
在一些实施方案中，R^{a1}、R^{a2}、R^{L1}、R^{L2}、R^{L21}、R^{L22}、R^{L23}、R^{L24}、R^{L25}、R^{L26}、R^{L27}、R^{L28}各自独立地选自H、卤素、C₁₋₄烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₁₋₄烷氧基、5-10元杂环烷基，所述杂环基含有1-3个选自N、O、S的杂原子；所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基任选进一步被1-4个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、乙酰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤代C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基、5-12元杂环基的基团取代；

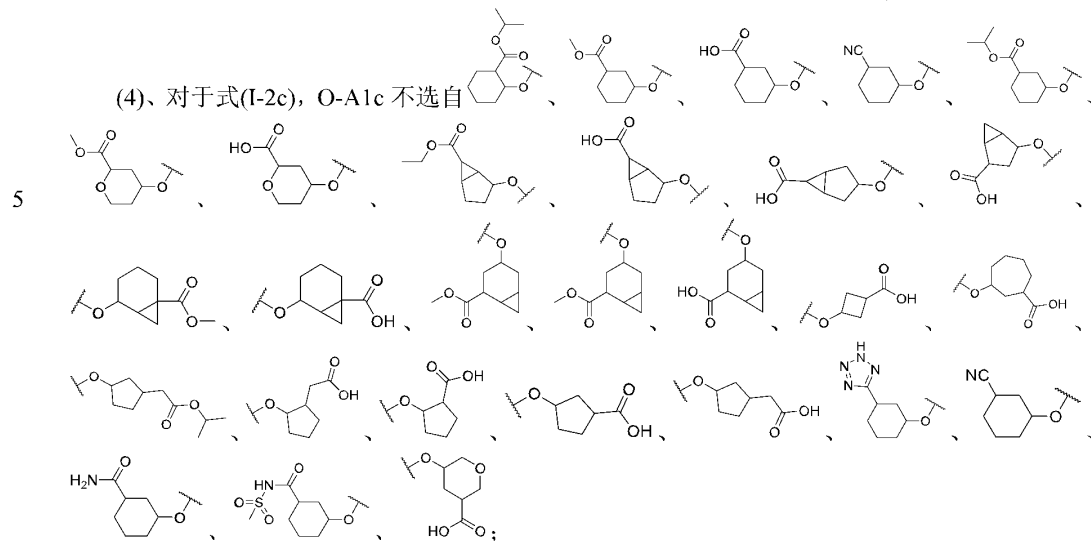
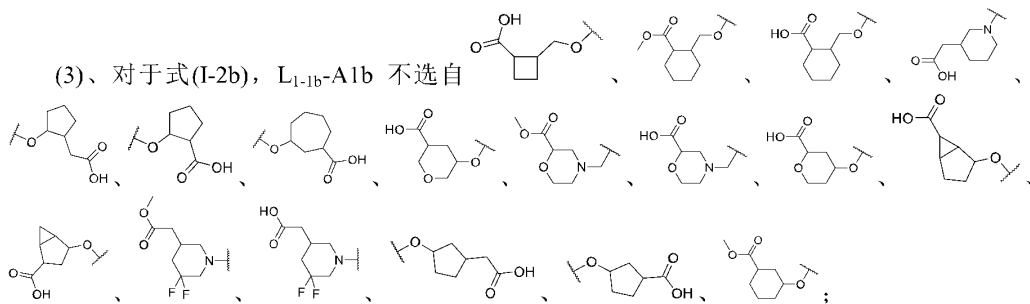
R^{L29}选自H、C₁₋₄烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基，所述的烷基、烯基、炔基任选进一步被1-4个选自卤素、OH、NH₂、CN的基团取代；

R^{L30}选自6-14元双环或三环杂环基，所述杂环基含有1-3个选自N、O、S的杂原子；所述的杂环基任选进一步被1-4个选自卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基的基团取代；

作为选择，R^{L24}与R^{L25}或R^{L26}与R^{L27}和其所连接的原子一起形成含有1-3个选自N、O、S杂原子的5-7元杂环，所述杂环任选进一步被1-3个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄烷基的基团取代；

p各自独立地选自0、1、2、3、4；
条件是：





其他基团定义与第一技术方案一致。

10 本发明第五技术方案, 所述的式(I-2)、(I-2b)、(I-2c)化合物, 其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐, 其中,

环 $A1$ 、 $A1b$ 、 $A1c$ 选自 3-8 元单环烷基、6-12 元并环烷基、4-8 元单环杂环烷基、6-12 元杂并环烷基、6-10 元杂螺环基、6-10 元杂桥环基或不存在, 所述杂环烷基、杂并环烷基、杂螺环基、杂桥环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子, 所述的环烷基、杂环烷基、杂并环烷基、杂螺环基、杂桥环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代; 在一些实施方案中, 环 $A1$ 、 $A1b$ 、 $A1c$ 选自 4-8 元单环烷基、6-12 元并环烷基、4-8 元单环杂环烷基、6-12 元杂并环烷基、6-10 元杂螺环基、6-10 元杂桥环基, 所述杂环烷基、杂并环烷基、杂螺环基、杂桥环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子, 所述的环烷基、杂环烷基、杂并环烷基、杂螺环基、杂桥环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代;

20 R^A 各自独立地选自 H、卤素、=O、CN、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-OC_{1-2}$ 烷基、 $-(CH_2)_p-(5-8 \text{ 元杂环基})$ 、 $-(3-6 \text{ 元碳环})-COOR^{A1}$ 、 $-(CH_2)_p-COOR^{A1}$ 或 $=CH_2$ 、 $=CF_2$ 、 $=CH-CH_3$ 或 $=C(CH_3)_2$, 所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子; 所述的烷基、烯基、炔基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 NH_2 、CN、-O-卤代 C_{1-2} 烷基的基团取代; 在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自 H、卤素、CN、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-OC_{1-2}$ 烷基、 $-(CH_2)_p-(5-8 \text{ 元杂环基})$ 、 $-(CH_2)_p-COOR^{A1}$, 所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子; 所述的烷基、烯基、炔基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 NH_2 、CN、-O-卤代 C_{1-2} 烷基的基团取代;

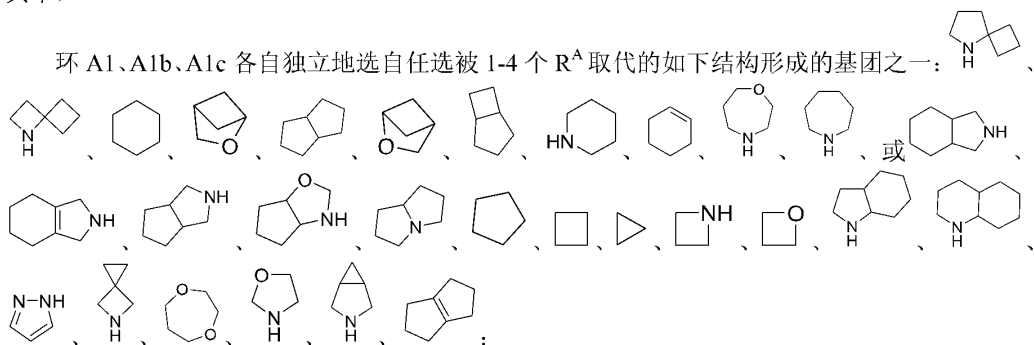
L_{1-1} 、 L_{1-1b} 各自独立地选自键、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、-O-、-O- C_{1-4} 烷基-、-S-、-S- C_{1-4} 烷基-、-C(O)NR^{L1}-、-NR^{L1}C(O)-, 所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代;

R^{L1} 各自独立地选自 H、卤素、=O、OH、 C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、3-6 元环烷基、-COOH, 所述的烷基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂ 取代; 在一些实施方案中, R^{L1} 各自独立地选自 H、卤素、=O、OH、 C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、3-6 元环烷基, 所述的烷基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂ 取代;

其他基团定义与第四技术方案一致。

本发明第六技术方案, 所述的式(I-2)化合物, 其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐, 其中,

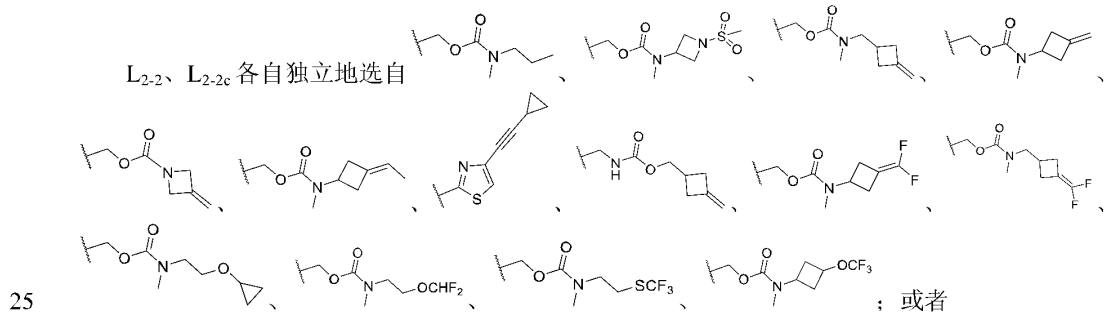
10 环 A1、A1b、A1c 各自独立地选自任选自被 1-4 个 R^A 取代的如下结构形成的基团之一:

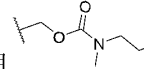


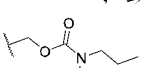
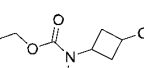
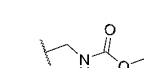
R^A 各自独立地选自 H、 C_{1-2} 烷基、卤素、CN、OH、-COOH、-CH₂-COOH、-CH₂CH₂-COOH、=CH₂、=CF₂、=CH-CH₃ 或 =C-(CH₃)₂; 在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自 H、 C_{1-2} 烷基、卤素、CN、OH、-COOH、-CH₂-COOH、-CH₂CH₂-COOH; 在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自 H、卤素、CN、OH、-COOH、-CH₂-COOH、-CH₂CH₂-COOH;

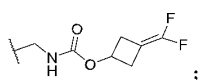
L_{1-1} 、 L_{1-1b} 各自独立地选自键、 C_{1-2} 烷基、-O- C_{1-2} 烷基-、-S-、-O-、、乙烯基、丙烯基、乙炔基、-C(O)NH-、-NHC(O)-, 所述烷基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代; 在一些实施方案中, L_{1-1} 、 L_{1-1b} 各自独立地选自键、 C_{1-2} 烷基、-O- C_{1-2} 烷基-、-S-、-O-、-NHC(O)-, 所述烷基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代;

R^{L1} 各自独立地选自 H、卤素、=O、OH、 C_{1-2} 烷基、3-6 元环烷基;



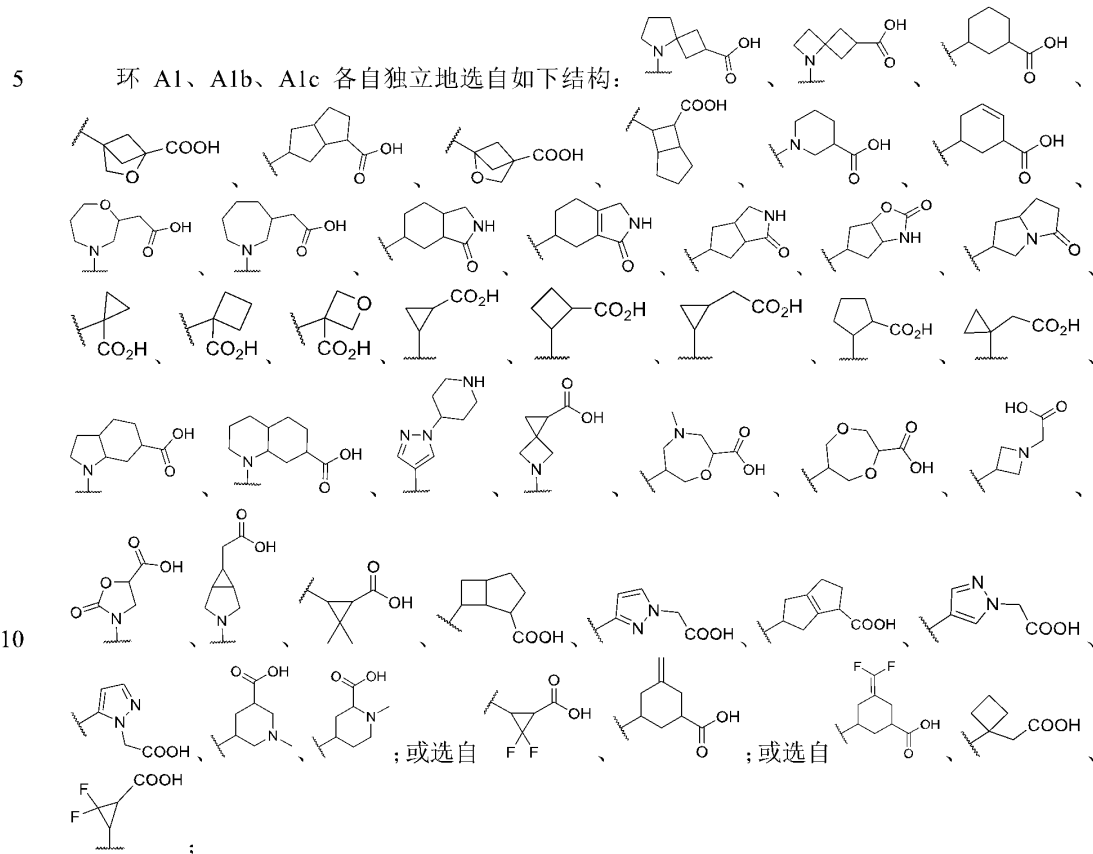
L_{2-2} 、 L_{2-2c} 各自独立地选自 ; 或者

L_{2-2} 、 L_{2-2c} 各自独立地选自 、、、



其他基团定义与第五技术方案一致。

本发明第七技术方案，所述的式(I-2)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)化合物，其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐，其中，



L_{1-1} 、 L_{1-1b} 各自独立地选自键、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CF_3)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、乙炔基、 $-NHCO-$ ；在一些实施方案中， L_{1-1} 、 L_{1-1b} 各自独

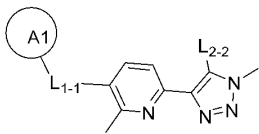
15 立地选自键、 $-OCH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CF_3)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ ；

L_{1-1a} 各自独立地选自键、 $-OCH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CF_3)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、乙炔基、 $-NHCO-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-NHCH(CH_3)-$ ；在一些实施方案中， L_{1-1a}

各自独立地选自键、 $-OCH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CF_3)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-CH_2-$ ；

其他基团定义与第六技术方案一致。

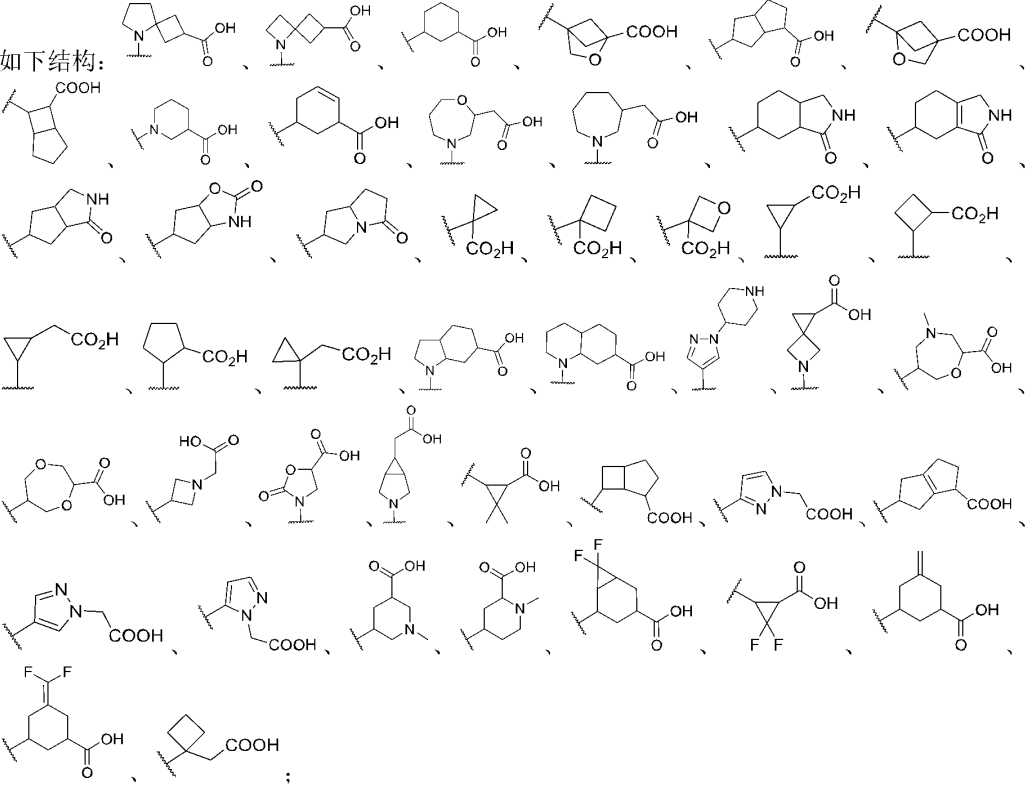
20 本发明第八技术方案，所述的式(I)化合物，其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐，具有式(I-6)结构，



(I-6)

其中

环 A1 选自 3-12 元碳环基、4-12 元杂环基或不存在，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的碳环基、杂环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代；在一些实施方案中，环 A1 选自 3-8 元单环环烷基、6-12 元并环烷基、4-8 元单环杂环烷基、6-12 元杂并环烷基、6-10 元杂螺环基、6-10 元杂桥环基或环 A1 不存在，所述杂环烷基、杂并环烷基、杂螺环基、杂桥环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子，所述的环烷基、杂环烷基、杂并环烷基、杂螺环基、杂桥环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代；在一些实施方案中，环 A1 选自 4-8 元单环环烷基、6-12 元并环烷基、4-8 元单环杂环烷基、6-12 元杂并环烷基、6-10 元杂螺环基、6-10 元杂桥环基，所述杂环烷基、杂并环烷基、杂螺环基、杂桥环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子，所述的环烷基、杂环烷基、杂并环烷基、杂螺环基、杂桥环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代；在一些实施方案中，环 A1 选自



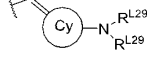
在一些实施方案中，当环 A1 选自不存在时，L₁₋₁ 选自被一个 COOH 取代的-OC₁₋₆ 烷基；
L₁₋₁ 选自键、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-O-、-O-C₁₋₆ 烷基-、-S-、-S-C₁₋₆ 烷基-、-C(O)NR^{L1}-、、-NR^{L1}-、-NR^{L1}-C₁₋₆ 烷基-，所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；在



一些实施方案中， L_{1-1} 选自键、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CF_3)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、乙炔基、 $-NHCO-$ ；

R^A 各自独立地选自 H、卤素、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_p-(5-10$ 元杂环基)、 $-(CH_2)_p-COOR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)NHC(O)R^{a1}$ 、
5 $-(CH_2)_p-C(O)NHS(O)_2R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)NHS(O)R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)_2OH$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)_2NHC(O)R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-P(O)(OH)_2$ 、 $=CH_2$ 、 $=CF_2$ ，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、烯基、炔基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 NH_2 、CN、-O-卤代 C_{1-4} 烷基的基团取代；在一些实施方案中， R^A 各自独立地选自 H、卤素、CN、OH、 $-COOH$ 、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2CH_2-COOH$ 或 $=CH_2$ ；

10 L_{2-2} 选自 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-N(R^{L23})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L24})S(O)_2N(R^{L25})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(O)N(R^{L27})(R^{L28})$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})(R^{L30})$ 、 $-C(=O)N(R^{L31})_2$ 、 $-N(R^{L31})-C(=O)OR^{L32}$ 、 $-(CH_2)_pR^{L33}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-C(O)R^{L21}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-S(O)_2R^{L21}$ 、 $-(3-6$ 元环烷基) $-C(=O)N(R^{L25})_2$ 、 $-(4-7$ 元杂环基) $-C(=O)N(R^{L25})_2$ 、 $-(C_{2-4}$ 烯基) $-(4-7$ 元杂环基) $-N(R^{L25})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-SC(O)-N(R^{L25})_2$ 、

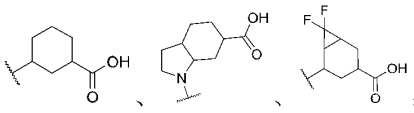
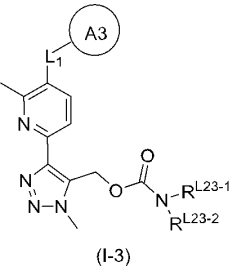
15 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})C(S)N(R^{L27})(R^{L28})$ 、、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-R^{L23}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-O-R^{L23}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-N(R^{L26})C(O)O-R^{L23}$ ，Cy 选自 4-7 元杂环基，所述环烷基、杂环基任选被任选进一步被 1-4 个选自卤素、 $=O$ 、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、5-7 元杂环基的基团取代；在一些实施方案中， L_{2-2} 选自 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-N(CH_3)R^{L23}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-NHR^{L23}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-N(R^{L26})C(O)O-R^{L23}$ ；

20 R^{L23} 选自 $-(CH_2)_p-(4-7$ 元杂环基)、 $-(CH_2)_p-C_{3-10}$ 环烷基，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述环烷基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自 $=CH_2$ 、 $=CF_2$ 、 $=CH-CH_3$ 、 $=C-(CH_3)_2$ 的基团取代；

R^{L21} 、 R^{L22} 、 R^{L24} 、 R^{L25} 、 R^{L26} 、 R^{L27} 、 R^{L28} 、 R^{L29} 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基。

本发明第九技术方案，式(I)化合物，其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐，具有式

25 (I-3)结构，

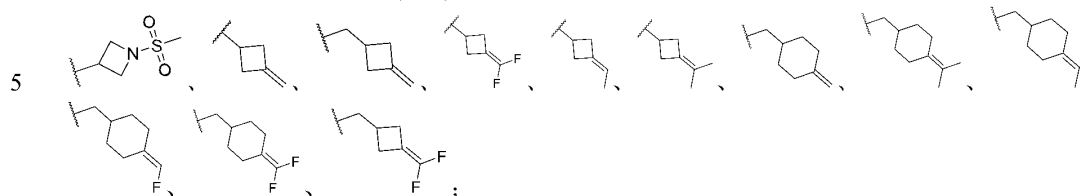


其中，环 A3 选自

L_1 选自 $-O-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-NHC(O)-$ ；

R^{L23-1} 选自甲基、乙基；

R^{L23-2} 选自 $-(CH_2)_p$ - (4-7 元杂环烷基)、 $-(CH_2)_p$ - C_{4-6} 单环环烷基、 $-(CH_2)_2$ -O- C_{3-6} 环烷基、-O- C_{3-6} 环烷基、 $-CH_2CH_2OCF_3$ ，所述杂环烷基含有 1-2 个 N 原子；其中所述的杂环烷基任选进一步被 1-2 个 $-S(O)_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $=CH_2$ 、 $=CF_2$ 、 $=CH-CH_3$ 、 $=C-(CH_3)_2$ 的基团取代，所述环烷基进一步被 1-2 个 $=CH_2$ 、 $=CF_2$ 、 $=CH-CH_3$ 、 $=C-(CH_3)_2$ 的基团取代；在一些实施方案中， R^{L23-2} 选自 $-CH_2CH_2OCF_3$ 、



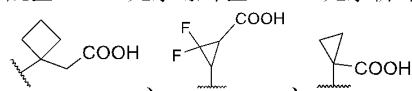
p 选自 0、1、2。

本发明第十技术方案，式(I)化合物，其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐，具有式 (I-5) 结构，



其中，环 A1 选自 4-8 元单环环烷基、6-12 元并环烷基、4-8 元单环杂环烷基、6-12 元杂并环

烷基、6-10 元杂螺环基、6-10 元杂桥环基或不存在，在一些实施方案中，环 A1 选自



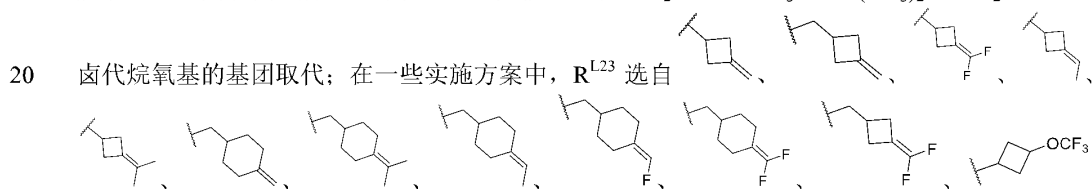
或不存在；

L_{1-1} 选自 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-O-$ ；或者

15 环 A1 选自不存在时， L_{1-1} 选自 $-OCH_2CH_2C(CH_3)_2-COOH$ 、 $-OCH_2C(CH_3)_2CH_2-COOH$ ；

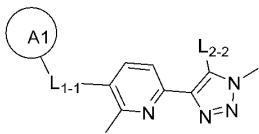
R^{L26} 选自 H、 C_{1-4} 烷基；

R^{L23} 选自 $-(CH_2)_p$ - (4-7 元杂环烷基)、 $-(CH_2)_p$ - C_{4-6} 单环环烷基，所述杂环烷基含有 1-2 个 N 原子；其中所述的杂环烷基任选进一步被 1-2 个 $=CH_2$ 、 $=CF_2$ 、 $=CH-CH_3$ 、 $=C-(CH_3)_2$ 、 $=CHF$ 、卤代烷氧基的基团取代；所述的环烷基进一步被 1-2 个 $=CH_2$ 、 $=CH-CH_3$ 、 $=C-(CH_3)_2$ 、 $=CF_2$ 、 $=CHF$ 、



p 选自 0、1、2。

本发明第十一技术方案，涉及一种式(I-6)所示的化合物，其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐，



(I-6)

其中，

L_{2-2} 选自 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-N(CH_3)R^{L23}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-NHR^{L23}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-N(R^{L26})C(O)O-R^{L23}$ ；

5 R^{L21} 、 R^{L22} 、 R^{L26} 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基；

R^{L23} 选自 $-(CH_2)_p-(4-7 \text{ 元杂环基})$ 、 $-(CH_2)_p-C_{3-10}$ 环烷基，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的环烷基、杂环基进一步被 1-4 个选自 $=CH_2$ 、 $=CF_2$ 、 $=CH-CH_3$ 、 $=C-(CH_3)_2$ 的基团取代；

10 环 A1 选自 3-12 元碳环基、4-12 元杂环基或不存在，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的碳环基、杂环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代；

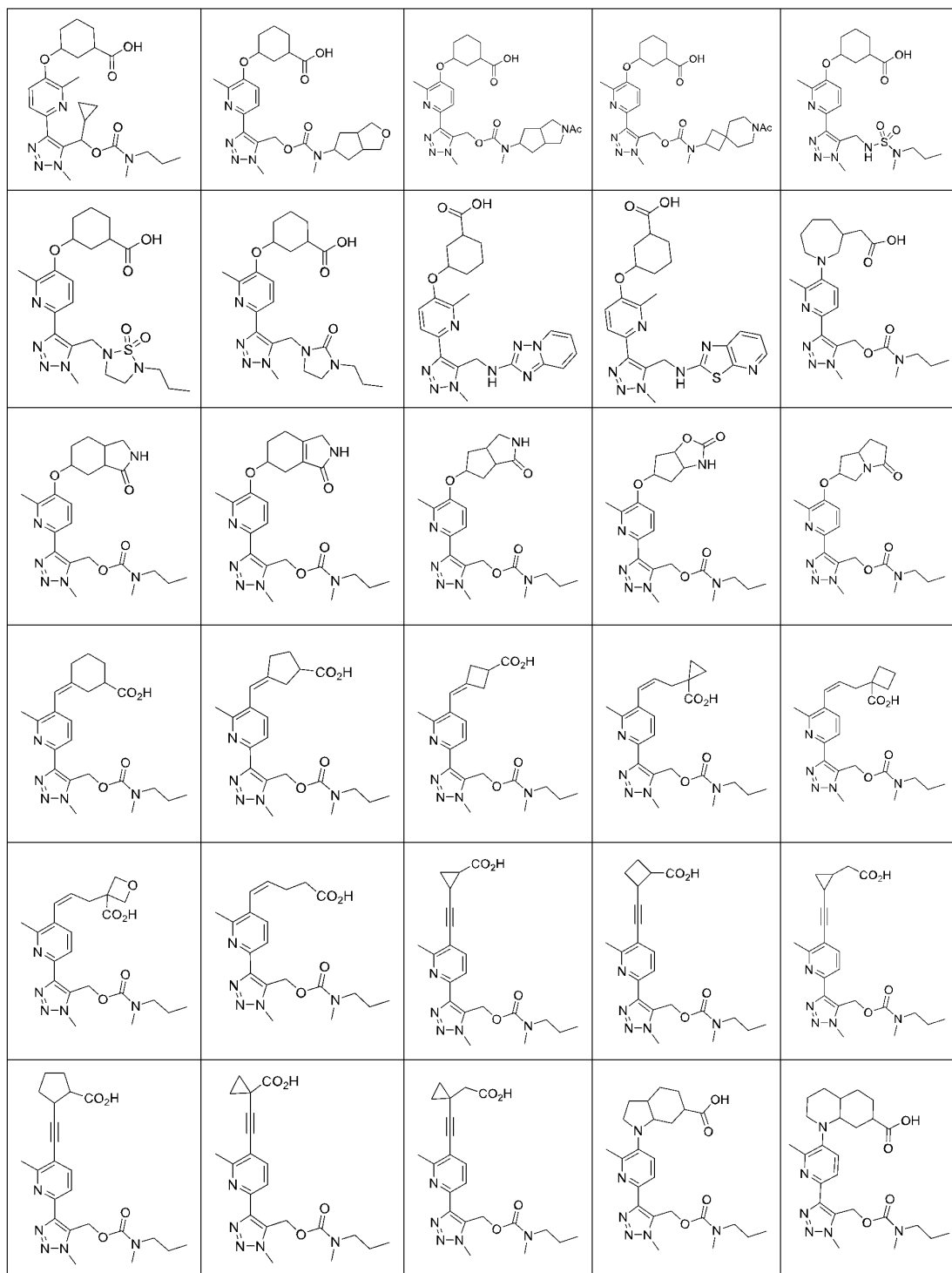
当环 A1 选自不存在时， L_{1-1} 选自被一个 COOH 取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基；

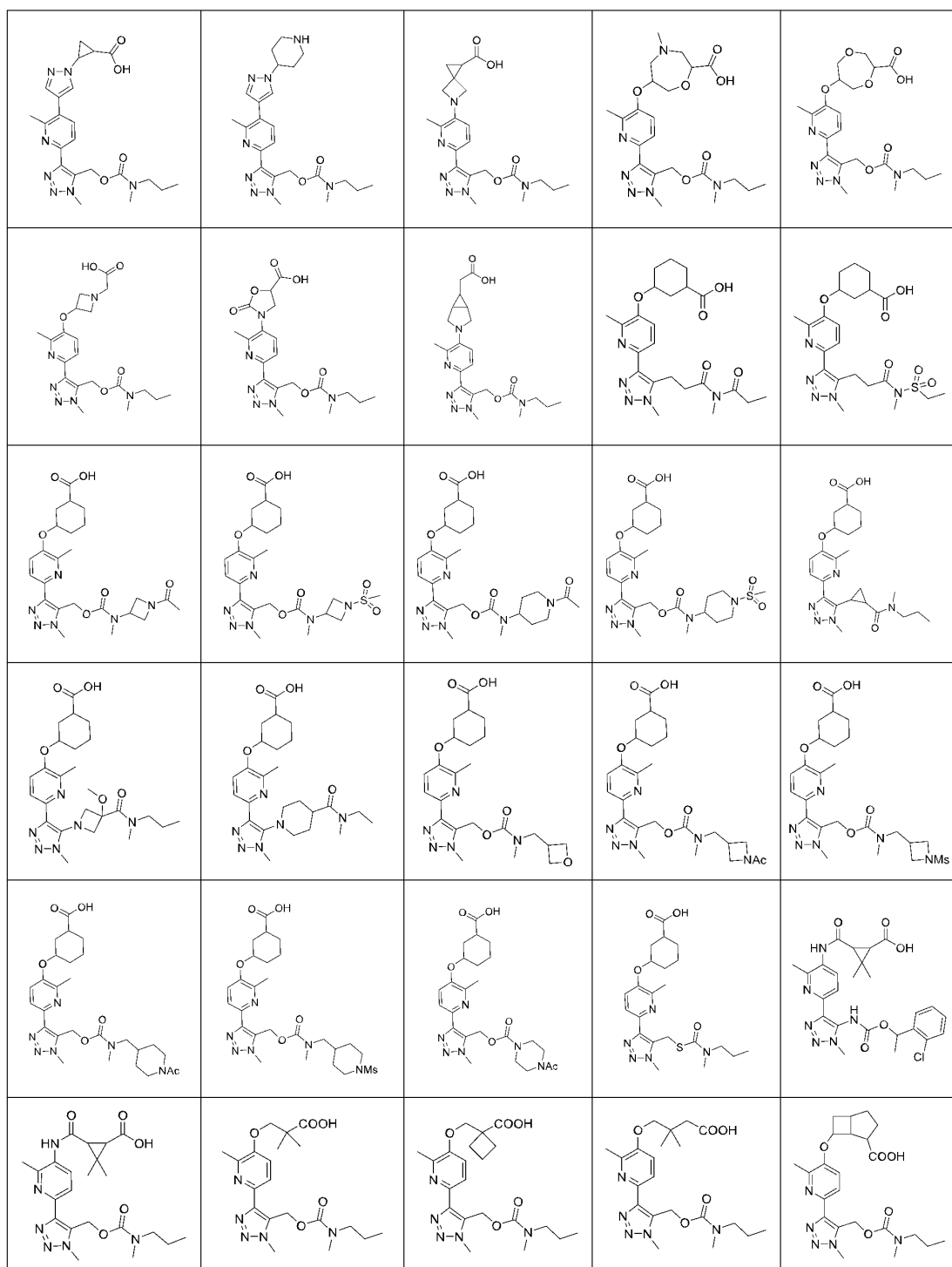
L_{1-1} 选自键、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-O-$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基-、 $-S-$ 、 $-S-C_{1-6}$ 烷基-、 $-C(O)NR^{L1}-$ 、、 $-NR^{L1}-$ 、 $-NR^{L1}-C_{1-6}$ 烷基-，所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；

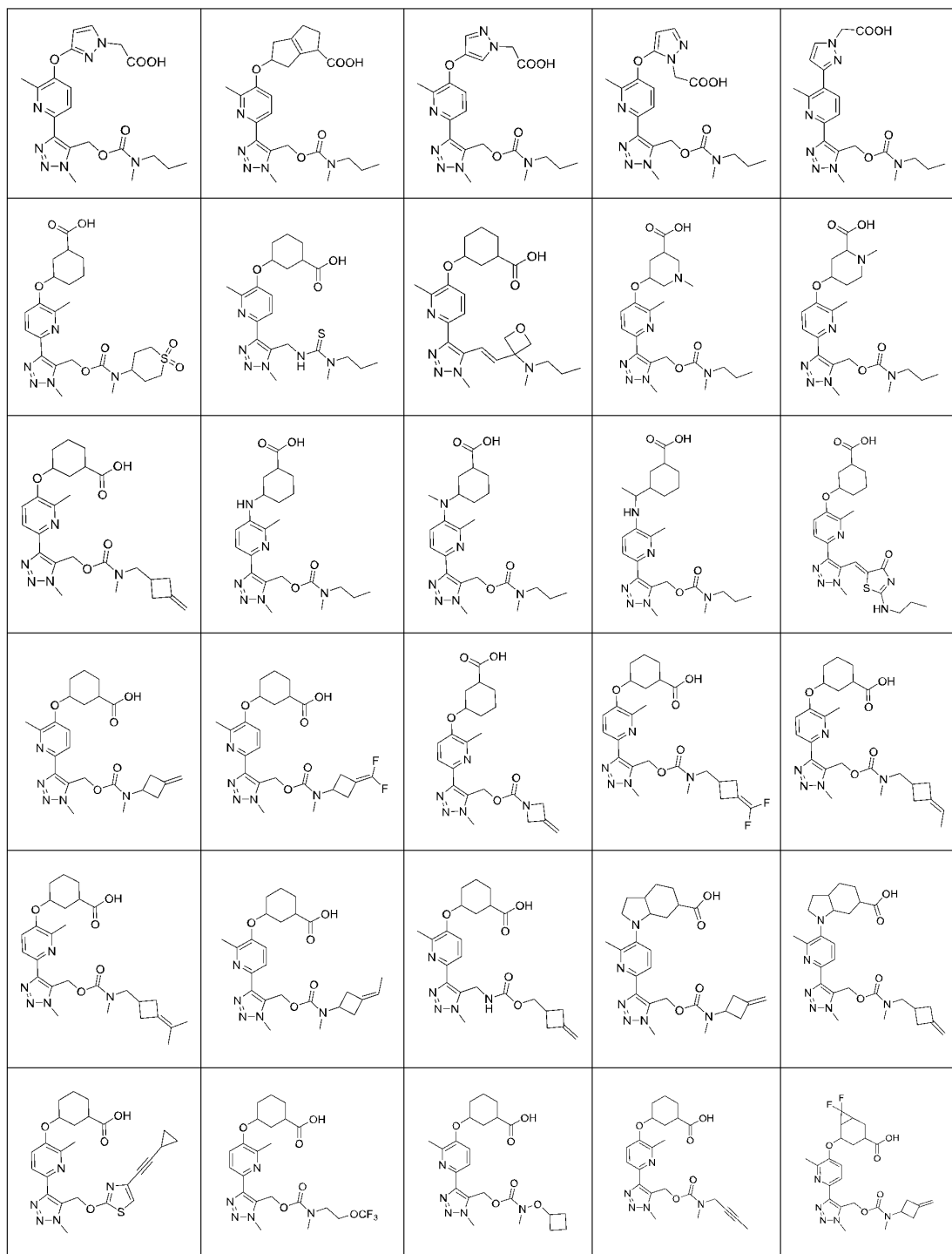
R^A 、 R^{L1} 、p 如前述第一或第八技术方案所述。

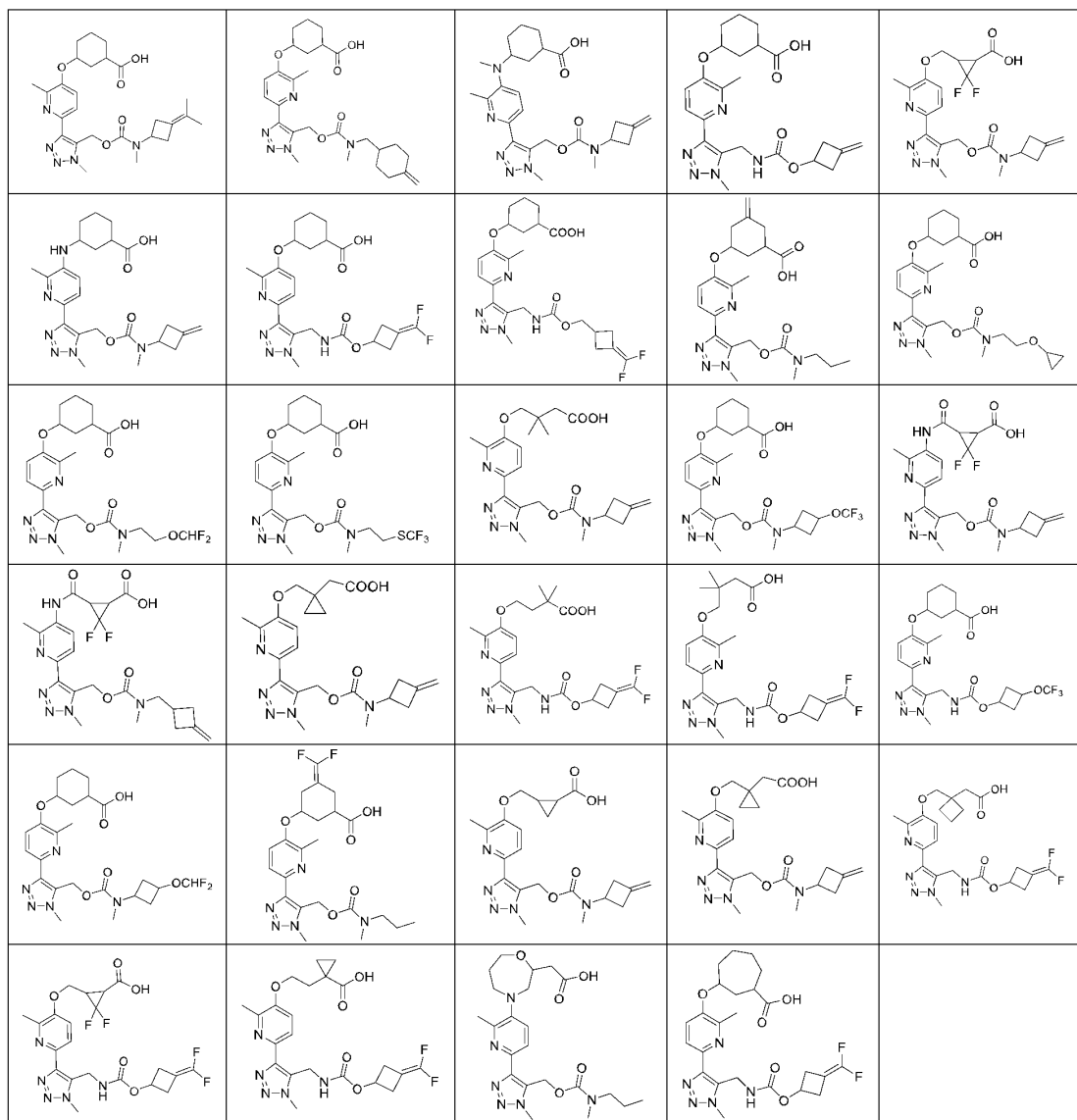
15 更具体的，本发明所述式(I)的化合物，其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐，其化合物选自但不限于如下表一、表二中的结构：

表一

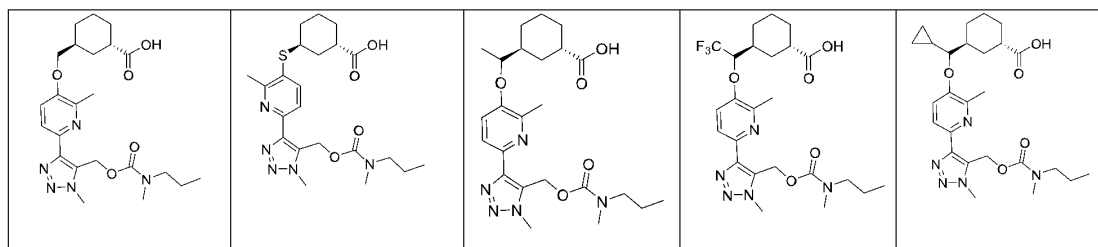


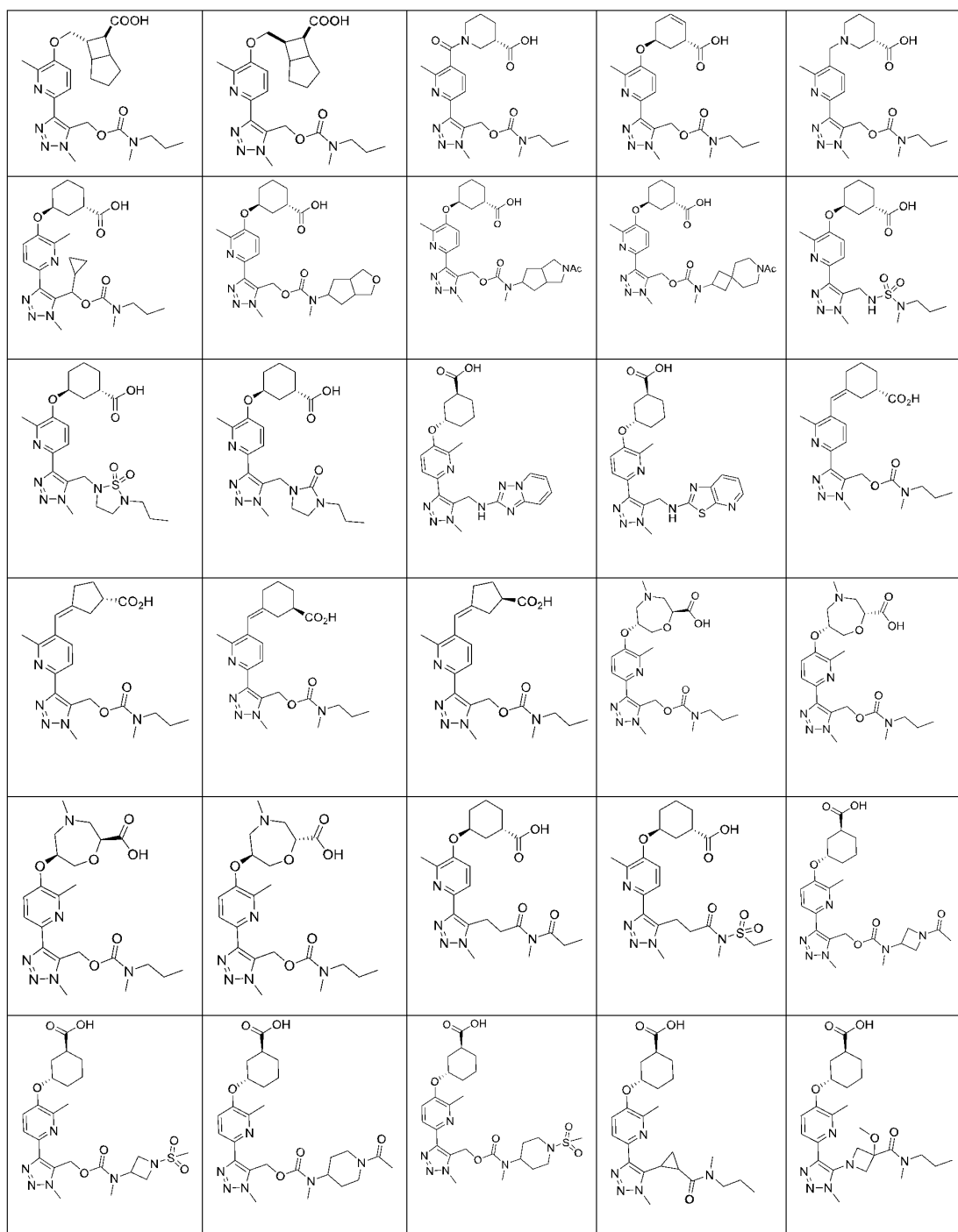


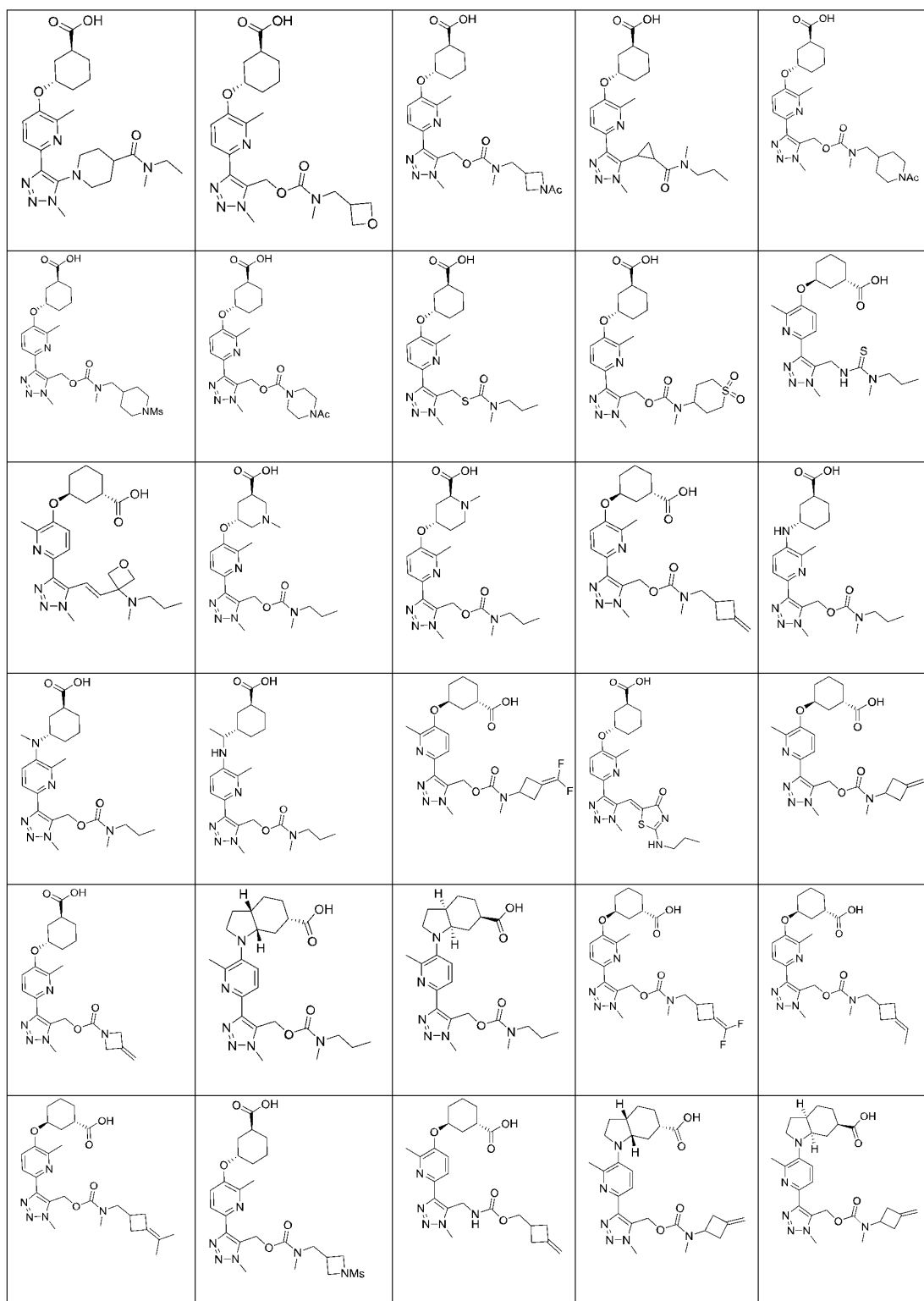


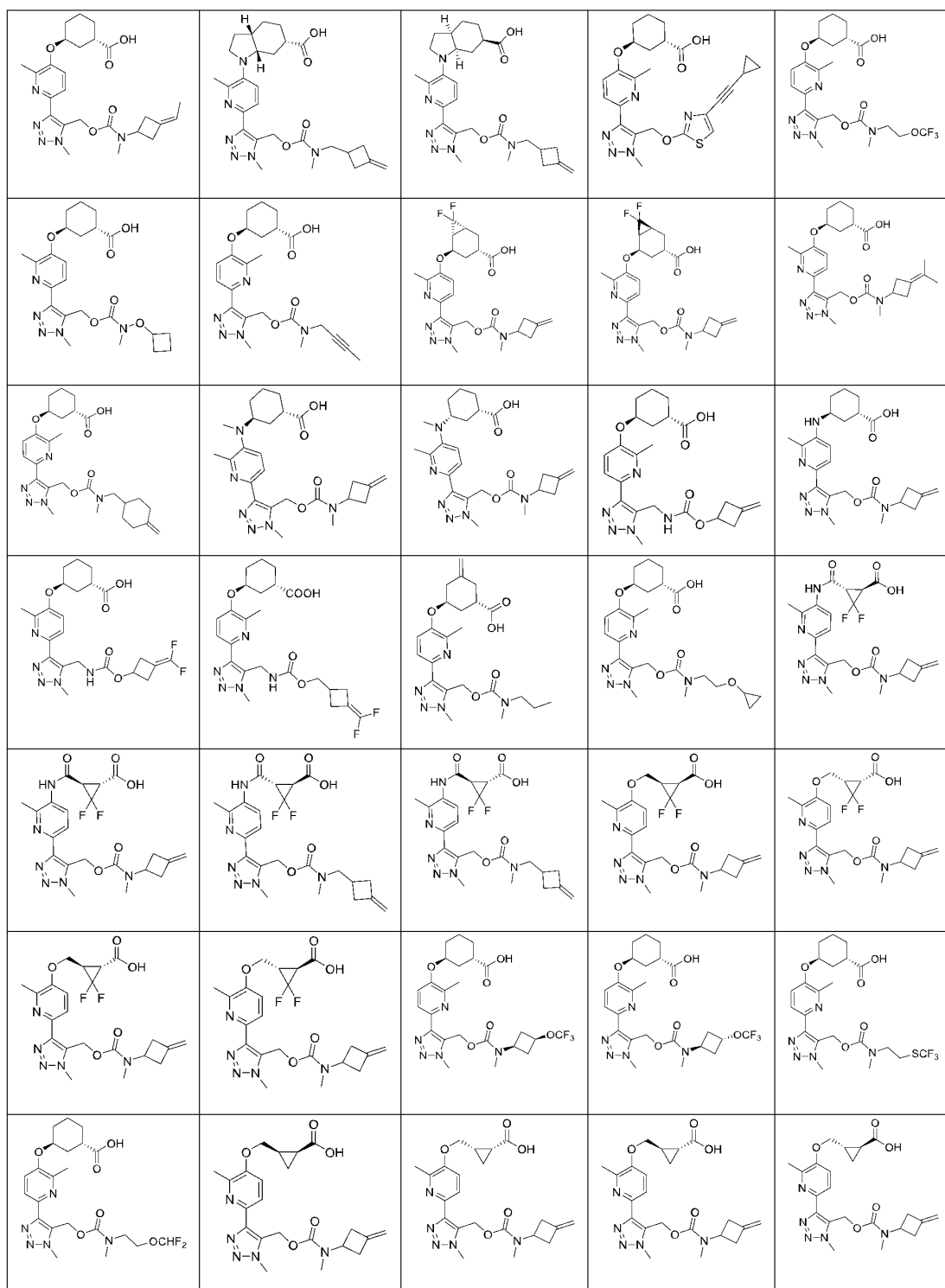


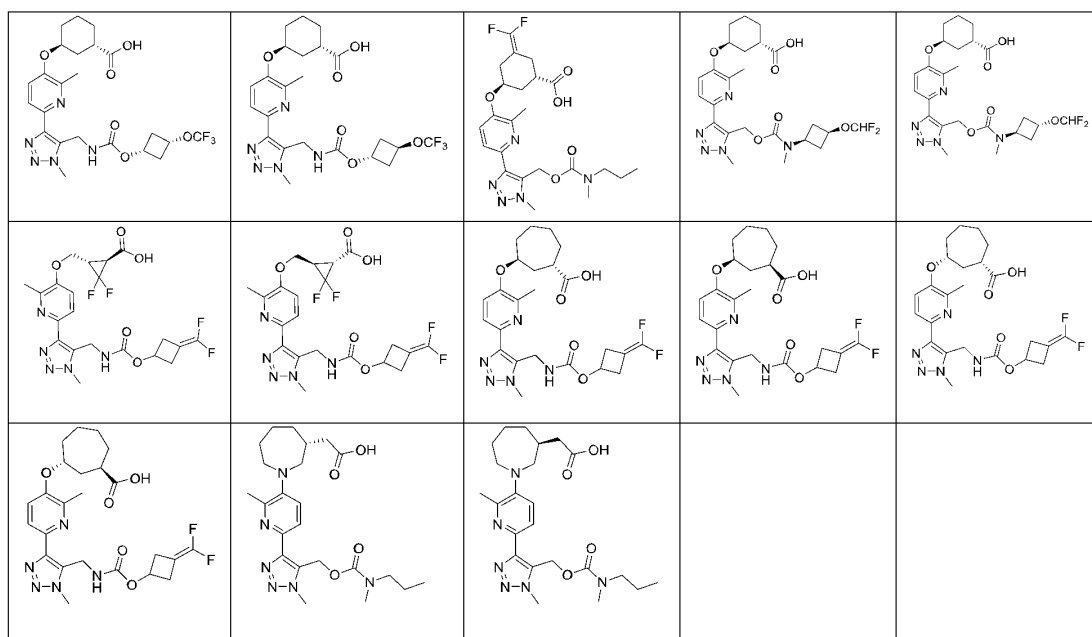
表二











其次, 本发明还提供了一种药物组合物, 其中含有前述任意一项方案所述的化合物, 其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体和/或辅料。

进一步地, 本发明的药物组合物或药物制剂, 其中含有 1-1500 mg 的前述任意一项方案所述的化合物, 其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体和/或辅料。

进一步地, 本发明还提供了前述任意一项方案所述的化合物, 其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐在制备治疗/预防 LPAR1 介导的疾病的药物中的用途。进一步地, 所述 LPAR1 介导的疾病选自特发性肺纤维化、进展性肺纤维化、系统性硬化症、良性前列腺增生、多发性硬化症、神经损伤、神经痛, 优选特发性肺纤维化、进展性肺纤维化。

10 本发明还提供了一种用于治疗哺乳动物或人的疾病的方法, 所述方法包括给予受试者治疗有效量的前述任意一项方案所示的化合物, 其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐或者本发明所述的组合物, 所述疾病选自特发性肺纤维化、进展性肺纤维化、系统性硬化症、良性前列腺增生、多发性硬化症、神经损伤、神经痛。一些实施方案中, 本发明中所述哺乳动物不包括人。

本申请中所述“有效量”或“治疗有效量”是指给予足够量的本申请公开的化合物, 其将在某种
 15 程度上缓解所治疗的疾病或病症的一种或多种症状。在一些实施方案中, 结果是减少和/或缓和疾病的体征、症状或原因, 或生物系统的任何其它希望改变。例如, 针对治疗用途的“有效量”是提供临床上显著的疾病症状降低所需的包含本申请公开的化合物的量。治疗有效量的实例包括但不限于 1-1500mg、1-1400mg、1-1300mg、1-1200mg、1-1000mg、1-900mg、1-800mg、1-700mg、1-600mg、1-500mg、1-400mg、1-300mg、1-250mg、1-200mg、1-150mg、1-125mg、1-100mg、
 20 1-80mg、1-60mg、1-50mg、1-40mg、1-25mg、1-20mg、5-1500mg、5-1000mg、5-900mg、5-800mg、5-700mg、5-600mg、5-500mg、5-400mg、5-300mg、5-250mg、5-200mg、5-150mg、5-125mg、5-100mg、5-90mg、5-70mg、5-80mg、5-60mg、5-50mg、5-40mg、5-30mg、5-25mg、5-20mg、10-1500mg、10-1000mg、10-900mg、10-800mg、10-700mg、10-600mg、10-500mg、10-450mg、

10-400mg、10-300mg、10-250mg、10-200mg、10-150mg、10-125mg、10-100mg、10-90mg、10-80mg、10-70mg、10-60mg、10-50mg、10-40mg、10-30mg、10-20mg；20-1500mg、20-1000mg、20-900mg、20-800mg、20-700mg、20-600mg、20-500mg、20-400mg、20-350mg、20-300mg、20-250mg、20-200mg、20-150mg、20-125mg、20-100mg、20-90mg、20-80mg、20-70mg、20-60mg、20-50mg、20-40mg、
5 20-30mg；50-1500mg、50-1000mg、50-900mg、50-800mg、50-700mg、50-600mg、50-500mg、50-400mg、50-300mg、50-250mg、50-200mg、50-150mg、50-125mg、50-100mg；100-1500mg、100-1000mg、100-900mg、100-800mg、100-700mg、100-600mg、100-500mg、100-400mg、100-300mg、100-250mg、100-200mg。

本发明涉及一种药物组合物或药物制剂，所述的药物组合物或药物制剂包含治疗有效量的本
10 发明所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐以及载体和/或辅料。该药物组合物可以为单位制剂形式(单位制剂中主药的量也被称为“制剂规格”)。在一些实施方案中，该药物组合物包括但不限于 1-1500mg、5-1000mg、10-800mg、20-600mg、25-500mg、40-200mg、50-100mg、1mg、1.25mg、2.5mg、5mg、10mg、12.5mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、
15 110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg 的本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐。

20 一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的本发明化合物，其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或辅料，治疗有效量优选 1-1500mg，所述的疾病优选特发性肺纤维化、进展性肺纤维化。

一种用于治疗哺乳动物或人的疾病的方法所述方法包括，将药物本发明化合物，其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或辅料，以 1-1500mg/天的日剂量给予受试者，所述日剂量可以为单剂量或分剂量，在一些实施方案中，日剂量包括但不限于
25 10-1500mg/天、20-1500mg/天、25-1500mg/天、50-1500mg/天、75-1500mg/天、100-1500mg/天、200-1500mg/天、10-1000mg/天、20-1000mg/天、25-1000mg/天、50-1000mg/天、75-1000mg/天、100-1000mg/天、200-1000mg/天、25-800mg/天、50-800mg/天、100-800mg/天、200-800mg/天、25-400mg/天、50-400mg/天、100-400mg/天、200-400mg/天，在一些实施方案中，日剂量包括但不限于 1mg/天、5mg/天、10mg/天、20mg/天、25mg/天、50mg/天、75mg/天、100mg/天、125mg/
30 天、150mg/天、200mg/天、400mg/天、600mg/天、800mg/天、1000mg/天、1200mg/天、1400mg/天、1500mg/天。

本发明涉及一种试剂盒，该试剂盒可以包括单剂量或多剂量形式的组合物，该试剂盒包含本
35 发明化合物或者其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐，本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐量与上述药物组合物中其量相同。

本发明中本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐的量在每种情况下以游离碱的形式换算。

“制剂规格”是指每一支、片或其他每一个单位制剂中含有主药的重量。

合成路线

本领域技术人员可以结合该文献以及已知的有机合成技术制备本发明的化合物，其起始原料为市售化学品和(或)化学文献中所述的化合物。“市售化学品”是从正规商业来源获得的，供应商包括：泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、南京药石、药明康德和百灵威科技等公司。

- 5 通过美国化学会化学文摘社制备的已知化学物质的索引，可以选择性地识别特定和类似的反应物，这些索引可在大多数公共图书馆和大学图书馆以及在线获得。已知但在目录中不可商购的化学品可选地由定制化学合成工厂制备，其中许多标准化学供应工厂(例如，上面列出的那些)提供定制合成服务。

10 术语

在本发明未特殊说明的情况下，本发明的术语具有以下含义：

“卤素”在本文中是指 F、Cl、Br、I、或者它们的同位素。

- “卤代”或“卤素取代”是指氢原子被一个以上选自 F、Cl、Br、I、或者它们的同位素代，卤素取代基数量的上限等于被取代基团可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，卤素取代基数量为 1 至该上限之间的任意整数，当卤素取代基数量大于 1 时，可以是相同或不同的卤素进行取代。

“氘代”或“氘代物”是指烷基、环烷基、亚烷基、芳基、杂芳基、巯基、杂环烷基、烯基、炔基等基团上的氢原子被至少一个同位素氘取代的情形，氘代的数量上限等于被取代基团可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，氘代数量为 1 至该上限之间的任意整数，优选 1-20 个氘原子取代，更优选为 1-10 个氘原子取代，更优选为 1-6 个氘原子取代，进一步优选为 1-3 个氘原子取代。

- 20 “烷基”是指一价的直链或支链饱和脂肪族烃基，无特殊说明时，为 1 至 20 个碳原子的烷基，优选为 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选为 1 至 6 个碳原子的烷基，进一步优选为 1 至 4 个碳原子的烷基，进一步优选 1-2 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基及其各种支链异构体。

- 25 “亚烷基”是指二价的直链和支链饱和烷基，亚烷基实施例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基和亚丁基等。

“亚环烷基”是指“环烷基”的二价基团，非限制性实施例包括亚环丙基、亚环丁基等。

“碳环”或“碳环基”是指取代或未取代、饱和或不饱和的、芳香或非芳香的碳环基团，包括单环碳环、双环桥环、双环并环和双环螺环等，未特殊说明时，有 3 至 12 个碳原子，优选有 3-10 个碳原子，进一步优选有 3-6 个碳原子。其定义包括环烷基和芳基。非限制性实施例中，单环碳

- 30 环包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或苯基、等，双环桥环包括、、等，双环并环包括、、、和等，双环螺环包括、、、和等。

“环烷基”是指一价非芳族、部分不饱和或完全饱和的、取代或未取代的碳环烃基，无特殊说明时，通常有 3 至 12 个碳原子，优选有 3-10 个碳原子，更优选有 3-6 个碳原子，进一步优选有

- 35 3-4 个碳原子，非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或环庚基等。

“芳基”是指具有芳香性的碳环。非限制性实施例包括苯基、萘基等。

“炔基”是指直链或支链的、含有一个以上碳碳三键的一价不饱和烃基，除非特殊说明，炔基含有 2-6 个碳原子，优选含有 2-4 个碳原子，非限制性地实施例为乙炔基、丙炔基、炔丙基等。

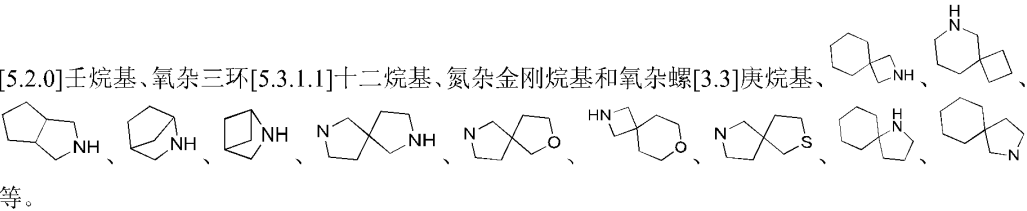
“烯基”是指直链或支链的、含有一个以上碳碳双键的一价不饱和烃基，除非特殊说明，烯基含有 2-6 个碳原子，优选含有 2-4 个碳原子，非限制性地实施例为乙烯基、丙烯基、烯丙基、2-丁烯基、1-丁烯基等。

“烷氧基”或“烷基氧基”是指-O-烷基，未特殊限定时，为-O-C₁₋₈ 烷基，优选为-O-C₁₋₆ 烷基，更优选为-O-C₁₋₄ 烷基，进一步优选为-O-C₁₋₂ 烷基。非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基等。

“卤代烷氧基”是指-O-卤代烷基，未特殊限定时，为-O-卤代 C₁₋₈ 烷基，优选为-O-卤代 C₁₋₆ 烷基，更优选为-O-卤代 C₁₋₄ 烷基，进一步优选为-O-卤代 C₁₋₂ 烷基。非限制性实施例包括一氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙基氧基等。

“C₁₋₄ 烷基酰基”是指 C₁₋₄ 烷基-C(O)-。非限制性实施例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基。

“杂环”或“杂环基”是指取代或未取代、饱和或不饱和的芳香环或者非芳香环，未特殊限定时，包含 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，包括单环杂环、双环桥杂环、双环并杂环和双环螺杂环等，未特殊限定时，为 3 至 12 元杂环，更优选为 4-12 元杂环，更优选为 4-10 元杂环，进一步优选为 4-7 元杂环。其定义包括杂环烷基和杂芳基。杂环基环中的 N、S 可被氧化成各种氧化态。杂环基可以连接在杂原子或者碳原子上，非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、氮杂环庚基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、N-烷基吡咯基、噻唑基、吡嗪基、吡啶基、哒嗪基、咪唑基、嘧啶基、吡啶基、嘧啶基、硫代吗啉基、1,3-二噻基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二噻戊环基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、噻唑基、二氢噻唑基、四氢噻唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基、苯并二氢呋喃基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环



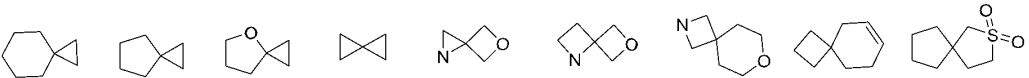
“亚杂环基”是“杂环基”对应的二价基团，非限制性实施例包括亚咪唑基、亚嘧啶基、亚氮杂环丙基等。

“杂芳环”或“杂芳基”是指具有芳香性的杂环。非限制性实施例包括吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡啶基、呋喃基等。

“杂环烷基”是指包含 1、2、3、4、5 个选自 N、S、O、P、Si 杂原子的饱和或部分不饱和的非芳香性碳环。杂环烷基可以是单环、双环或多环，双环或多环可以是桥环、并环、螺环或其组合形式，双环或多环中可以包括一个及以上的芳环或杂芳环，但环系统整体不具有芳香性，连接位点不在非芳香环上。通常杂环烷基为 3 至 20 元环，当为单环杂环烷基时，通常为 3 至 15 元环，或者 3-10 元环，或者 3-8 元环，或者 3-6 元环；当为双环或多环杂环烷基时，通常为 5-12 元环，或者 5-11 元环，或者 6-9 元环。其中的杂原子 N、S、P 包括其氧化态 C=O、N-O、S=O、S(=O)₂、

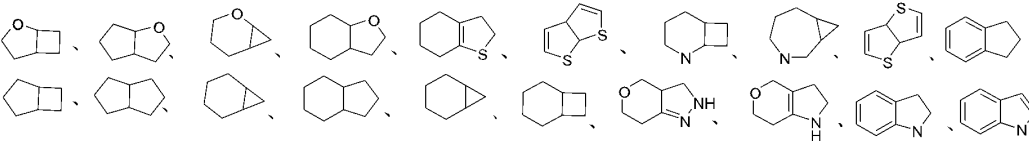
P=O、P(=O)₂。杂环烷基为双环或多环时，至少其中的一个环中包含至少一个杂原子，可以是含杂原子的环与不含杂原子的环形成的二环或多环，也可以是含杂原子的环与含杂原子的环形成的二环或多环；当与其他基团连接时，可以是杂原子或碳原子处作为连接点；杂环烷基的非限制性实施例包括氮杂环丁基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、四氢吡喃基、氧杂环丁基、吡喃基、氮杂环戊烯基、氮杂环己烯基、氧杂环戊烯基、氧杂环己烯基等，杂环烷基可以任选地被取代基取代。

“螺环”是指环与环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以包含 0 或 1 个以上的双键或三键，可以含有 0 至 5 个选自 N、O、S 及其氧化态的杂原子。通常螺环为 5 至 14 元环，或者 5 至 12 元环，或者 5 至 10 元环。通常螺环为三螺三(表示三元环螺三元环)、三螺四、三螺五、三螺六、四螺四、四螺五、四螺六、五螺五或者五螺六。螺环可以是螺环的其非限定性实例包



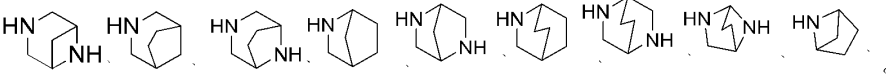
，所述的螺环可以任选被取代基所取代。

“并环”是指环与环共享毗邻的两个环原子和一个化学键的多环基团，可以含有一个或多个双键或三键，并环可以含 0 至 5 个选自 N、S、O 及其氧化态的杂原子。通常并环为 5 至 20 元环，或者 5 至 14 元环，或者 5 至 12 元环，或者 5 至 10 元环。通常并环为三并四(表示三元环与四元环形成的并环，根据 IUPC 命名规则有可能是三元环作为基本环也可能是四元环作为基本环的并环，下同)、三并五环、三并六环、四并四环、四并五环、四并六环、五并五环、五并六环、六并六环。并环的非限定性实例包括嘌呤、喹啉、异喹啉、苯并吡喃、苯并呋喃、苯并噻吩、



：所述的并环可以任选被取代基所取代。

“桥环”是指两个环之间共享两个不相邻的环原子，可以含有 1 个或多个双键或三键。桥环可以含 0 至 5 个选自 N、S、O 及其氧化态的杂原子。通常桥环的环原子为 5 至 20 个，或者 5 至 14 个，或者 5 至 12 个，或者 5 至 10 个。桥环的非限定性实例包括金刚烷、



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

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

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

“杂桥环”、“杂桥环基”、“桥环杂环基”或“杂桥环基”是指含有杂原子的“桥环”。本文中出现的杂桥环、“杂桥环基”、“桥环杂环基”或“杂桥环基”，其定义与桥环一致。“任选”或“任选地”是指随后所描述的事件或环境可以但不必须发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。如：“任选被 F 取代的烷基”指烷基可以但不必须被 F 取代，说明包括烷基被 F 取代的情形和烷基不被 F 取代的情形。

当所列举的连接基团没有指明其连接方向时，其连接方向包括了从左向右和从右向左的读取顺序的方向进行连接，例如 A-L-B，L 选自 -M-W- 时，包括了 A-M-W-B 和 A-W-M-B，举例说明如 A-C(O)NR^{L1}-B，包括了 A-C(O)NR^{L1}-B 和 A-NR^{L1}C(O)-B。

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

“药物组合物”表示一种或多种本文所述化合物或其立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶，与其他组成成分的混合物，其中其他组分包含生理学/药学上可接受的载体和/赋形剂。

“载体”指的是：不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性，并能改变药物进入人体的方式和在体内的分布、控制药物的释放速度并将药物输送到靶向器官的体系，非限制性的实例包括微囊与微球、纳米粒、脂质体等。

“赋形剂”指的是：其本身并非治疗剂，用作稀释剂、辅料、粘合剂和/或媒介物，用于添加至药物组合物中以改善其处置或储存性质或允许或促进化合物或药物组合物形成用于给药的单位剂型。如本领域技术人员所已知的，药用赋形剂可提供各种功能且可描述为润湿剂、缓冲剂、助悬剂、润滑剂、乳化剂、崩解剂、吸收剂、防腐剂、表面活性剂、着色剂、矫味剂及甜味剂。药用赋形剂的实例包括但不限于：(1) 糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2) 淀粉，例如玉米淀粉及马铃薯淀粉；(3) 纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、微晶纤维素及交联羧甲基纤维素(例如交联羧甲基纤维素钠)；(4) 黄蓍胶粉；(5) 麦芽；(6) 明胶；(7) 滑石；(8) 赋形剂，例如可可脂及栓剂蜡；(9) 油，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油及大豆油；(10) 二醇，例如丙二醇；(11) 多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；(12) 酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13) 琼脂；(14) 缓冲剂，例如氢氧化镁及氢氧化铝；(15) 海藻酸；(16) 无热原水；(17) 等渗盐水；(18) 林格溶液(Ringer's solution)；(19) 乙醇；(20) pH 缓冲溶液；(21) 聚酯、聚碳酸酯和/或聚酐；及(22) 其他用于药物制剂中的无毒相容物质。

“异构体”包括“立体异构体”和“互变异构体”。“立体异构体”是指分子中原子或原子团互连接次序相同，但在空间上排列方式不同所产生的异构体。立体异构体包括顺反异构体、旋光异构体。“互变异构体”指可以通过被称为互变异构化的可逆化学反应相互转变，通常由氢原子和 π 键(双键或叁键)的伴行迁移引起的一种官能团向另一种官能团的转变。例如下述成对化合物：醛/酮-烯醇、亚胺-烯胺。

具体实施方式

以下将通过实施例对本发明的内容进行详细描述。实施例中未注明具体条件的，按照常规条

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

测试方法

- 5 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或(和)质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用(Bruker Avance III 400 和 Bruker Avance 300)核磁仪，测定溶剂为氘代二甲亚砜(DMSO- d_6)，氘代氯仿($CDCl_3$)，氘代甲醇(CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)；

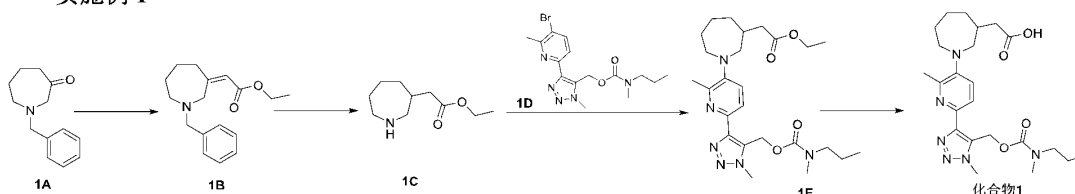
MS 的测定用(Agilent 6120B(ESI)和 Agilent 6120B(APCI))；

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

- 10 薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm-0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm - 0.5 mm；

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体。

实施例 1



15

第一步：将 2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(2.31 g, 10.32 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中，然后加入氢氧化钠(0.37 g, 15.33 mmol)，氮气置换气 3 次，然后于 0℃ 反应半小时，之后将 **1A**(1.5 g, 7.37 mmol)溶于四氢呋喃溶液中缓慢注入到上述反应中。反应完成后，加水淬灭反应，然后乙酸乙酯萃取 3 次合并有机相浓缩干正相纯化(石油醚：乙酸乙酯=20:1)得到产品 **1B**(1.6 g, 79%)。

- 20 LC-MS (ESI): $m/z=274.2$ [$M+H$]⁺。

第二步：将 **1B**(0.5 g, 1.83 mmol)溶于乙醇(8 mL)和 1M 的稀盐酸溶液中(2 mL)中，然后加入钯碳(0.19 g, 1.83 mmol)，氢气置换气 3 次后，在室温下氢化反应过夜。反应完成后，反应液通过硅藻土过滤，用二氯甲烷和甲醇反复冲洗，滤液旋干，再次溶于 10 毫升二氯甲烷中，加入过量的碳酸钾直到溶液 pH 为弱碱性，过滤，滤液浓缩干得到游离态的产品 **1C**(0.3 g, 88%)。

- 25 LC-MS (ESI): $m/z=186.1$ [$M+H$]⁺。

第三步：将 **1D**(0.5 g, 1.31 mmol，根据文献 Journal of Medicinal Chemistry, 2021, vol. 64, # 21, p. 15549 – 15581 合成)，**1C**(0.32 g, 1.73 mmol)，碳酸铯(0.85 g, 2.62 mmol)，Ruphos Pd G3(0.11 g, 0.13 mmol)溶于 1,4-二氧六环(15 mL)中，氮气置换气 3 次，然后在 90 度下反应 6 小时。反应完成后，浓缩干，正相纯化(石油醚：乙酸乙酯=2:1)得到产品 **1E**(35 mg, 5.5%)。

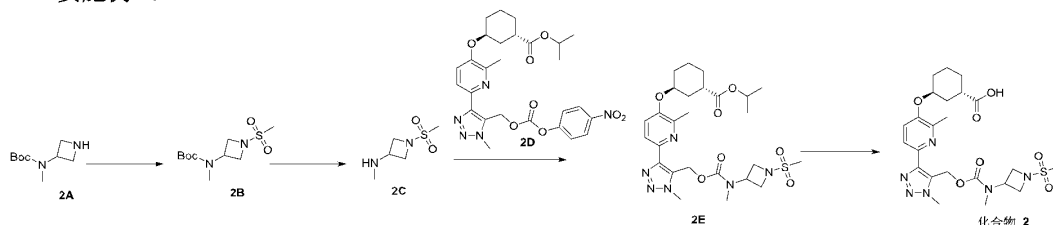
- 30 LC-MS (ESI): $m/z=487.1$ [$M+H$]⁺。

第四步：将 **1E**(0.035 g, 0.072 mmol)溶于甲醇(2 mL)，四氢呋喃(2 mL)和水(2 mL)中，然后加入氢氧化锂(0.0069 g, 0.29 mmol)，常温反应 1 小时。反应完成后，直接加入 1M 稀盐酸调 pH 到弱酸性，然后加少量水，乙酸乙酯萃取 3 次，合并有机相浓缩后制备 HPLC 纯化得到化合物 **1** 三氟乙酸盐(4 mg, 12%)。

LC-MS (ESI): $m/z=459.3[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.29 – 3.10 (m, 11H), 2.88 – 2.73 (m, 3H), 2.36 – 2.20 (m, 3H), 1.90 – 1.78 (m, 3H), 1.56 – 1.41 (m, 3H), 0.90 – 0.74 (m, 3H).

5 实施例 2:



第一步: 将化合物 **2A** (1.00 g, 4.49 mmol, HCl 盐) 溶于无水四氢呋喃中 (20 mL), 搅拌下依次加入三乙胺 (682 mg, 6.74 mmol) 和甲磺酰氯 (617 mg, 5.39 mmol), 室温反应 4 小时。TLC 检测原料消失后, 将反应液浓缩至 5mL 左右, 滴入 15 mL 冰水中, 用 20 mL 乙酸乙酯萃取两次, 有机相合并浓缩, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)=1:1) 得到化合物 **2B** (680 mg, 57 %)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.78 (s, 1H), 4.15-4.03 (m, 4H), 2.91-2.87 (m, 6H), 1.46 (s, 9H).

第二步: 将化合物 **2B** (300 mg, 1.13 mmol), 溶于 4 mL 二氯甲烷和三氟乙酸的混合溶剂中 (二氯甲烷: 三氟乙酸=3:1), 室温反应 2 小时。TLC 检测原料消失后, 将反应液浓缩得 **2C** 粗品 (220 mg, TFA 盐)直接用于下一步。

LC-MS (ESI): $m/z=165.2[M+H]^+$.

第三步: 将化合物 **2D**(200 mg, 0.36 mmol, 依照专利 WO2017223016A1 的方法制备得到) 与粗品 **2C** (220 mg)溶于 10 mL 四氢呋喃中, 加入 DIPEA (140 mg, 1.08 mmol), 室温反应 2 小时。LCMS 监测原料消失后, 将反应液浓缩至 2mL, 滴入 15 mL 冰水中, 用 20 mL 乙酸乙酯萃取两次, 有机相合并浓缩, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)=3:1) 得到化合物 **2E** (120 mg, 57 %)。

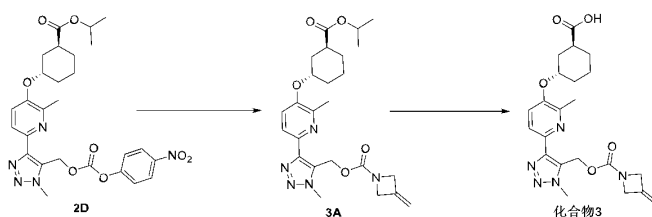
LC-MS (ESI): $m/z=579.3[M+H]^+$.

第四步: 将化合物 **2E** (120 mg, 0.21 mmol)溶于 5mL 四氢呋喃和水混合溶液 (THF: H_2O =4:1) 中, 加入氢氧化锂一水合物 (28 mg, 0.63 mmol), 室温反应 16 小时。LCMS 监测原料消失后, 过滤, 滤液浓缩后通过 C18 反相柱分离得到目标化合物 **2** 的三氟乙酸盐(21 mg, 17 %)。

LC-MS (ESI): $m/z=537.5[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.87 – 7.82 (m, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.02 – 3.84 (m, 4H), 3.05 – 2.80 (m, 7H), 2.69 – 2.60 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.08 – 2.07 (m, 1H), 1.91 – 1.73 (m, 3H), 1.68 – 1.44 (m, 4H).

实施例 3



第一步：将化合物 **2D** (204 mg, 0.37 mmol) 溶解二氯甲烷(5 mL)中，加入 3-亚甲脒(38 mg, 0.55 mmol)和过量吡啶，室温下反应 4 h，原料完全消失后，浓缩，粗品经硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯=1:0~3:1）分离后得到目标化合物 **3A** (164 mg，收率：91.6%)。

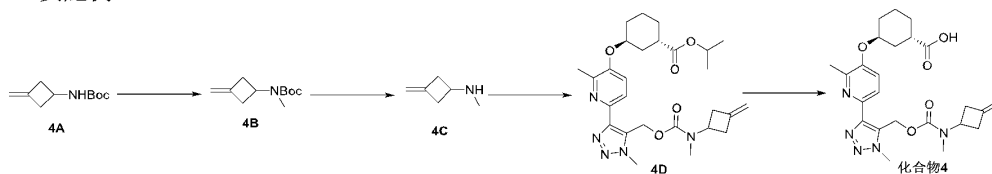
5 LC-MS (ESI): $m/z = 484.3 [M+1]^+$ 。

第二步：化合物 **3A** (163 mg, 0.34 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中，加入 1M 氢氧化锂水溶液(2 mL)，50°C 下反应 48 h。加入过量柠檬酸至弱酸性，浓缩，所得残余物经硅胶柱层析（二氯甲烷：无水甲醇=1:0~10:1）分离后得到化合物 **3** (48 mg，收率：33.1%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 442.3 [M+1]^+$ 。

10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.81 – 4.73 (m, 1H), 4.48 – 4.38 (m, 4H), 4.07 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.89 – 1.71 (m, 4H), 1.68 – 1.43 (m, 4H).

实施例 4



15 第一步：将化合物 **4A** (500 mg, 2.73 mmol) 加入反应瓶，用 DMF (10 mL) 溶解，在 0°C 下加入 NaH (160 mg, 4.10 mmol)，维持此温度反应 30 min，然后加入碘甲烷 (775 mg, 5.46 mmol)，升到室温反应 3 小时。TLC 监测反应完成后，加水 (50 mL) 稀释，然后用乙酸乙酯萃取两次 (50 mL $\times$ 2)，合并有机相并干燥，减压浓缩，所得残余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚：乙酸乙酯=10:1)，得到化合物 **4B** (475 mg，产率：88.29%)。

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.84 – 4.80 (m, 2H), 4.50 – 4.24 (m, 1H), 2.90 – 2.80 (m, 2H), 2.78 – 2.70 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

第二步：将化合物 **4B** (470 mg, 2.38 mmol) 加入反应瓶，用二氯甲烷 (10 mL) 溶解，然后加入三氟乙酸 (0.5 mL)，室温反应 1 h。TLC 监测反应完成后，减压浓缩，得粗品化合物 **4C** (250 mg，TFA 盐)，直接用于下一步。

25 LC-MS (ESI): $m/z = 98.1 [M+H]^+$ 。

第三步：将化合物 **2D** (200 mg, 0.36 mmol，依照专利 WO2017223016A1 的方法合成) 和粗品化合物 **4C** (250 mg) 加入反应瓶，用二氯甲烷 (10 mL) 溶解，然后加入 DIPEA (0.62 mL, 3.6 mmol)，室温反应 3 小时。TLC 监测反应完成后，减压浓缩，所得残余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚：乙酸乙酯=2:1)，得到化合物 **4D** (120 mg，产率：64.93%)。

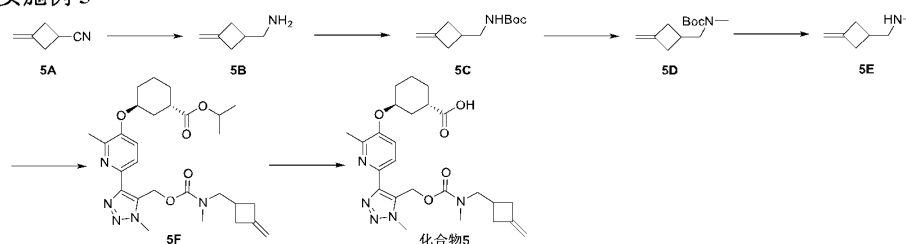
30 LC-MS (ESI): $m/z = 512.3 [M+H]^+$ 。

第四步：将化合物 **4D**(120 mg, 0.23 mmol)加入反应瓶，用 THF:MeOH:H₂O=3:1:1(15 ml)溶解，然后加入无水氢氧化锂(22 mg, 0.92 mmol)，在 50℃反应 16 小时。TLC 监测反应完成后，减压浓缩，所得残余物通过 C18 反相柱分离得到化合物 **4** 的三氟乙酸盐(35 mg, 产率：32.40%)。

LC-MS(ESI):m/z=470.4[M+H]⁺.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.87 – 7.82 (m, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.79 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 2.88 – 2.59 (m, 9H), 2.41 (s, 3H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.91 – 1.73 (m, 3H), 1.68 – 1.45 (m, 4H).

实施例 5



- 10 第一步：将氢化铝锂(815 mg, 21.48 mmol)用四氢呋喃(10 ml)溶解，然后将化合物 **5A**(1.0 g, 10.74 mmol)用四氢呋喃(10 ml)溶解，室温加入到上述体系中，最后在 70℃反应 3 小时。TLC 监测反应完成后，冷却到室温，加水(1 ml)淬灭，室温搅拌 30 min，过滤，收集滤液，减压浓缩，得化合物 **5B**(0.9g, 产率：86.54%)。

LC-MS(ESI):m/z=98.2[M+H]⁺.

- 15 第二步：将化合物 **5B**(900 mg, 9.26 mmol)加入反应瓶，用四氢呋喃(10 ml)溶解，依次加入二碳酸二叔丁酯(2.0 g, 9.26 mmol)和三乙胺(2.5 ml, 18.52 mmol)，室温反应 16 小时。TLC 监测反应完成后，减压浓缩，所得残余物经硅胶柱层析纯化(石油醚：乙酸乙酯=15:1)，得到化合物 **5C**(1.36 g, 产率：95.10%)。

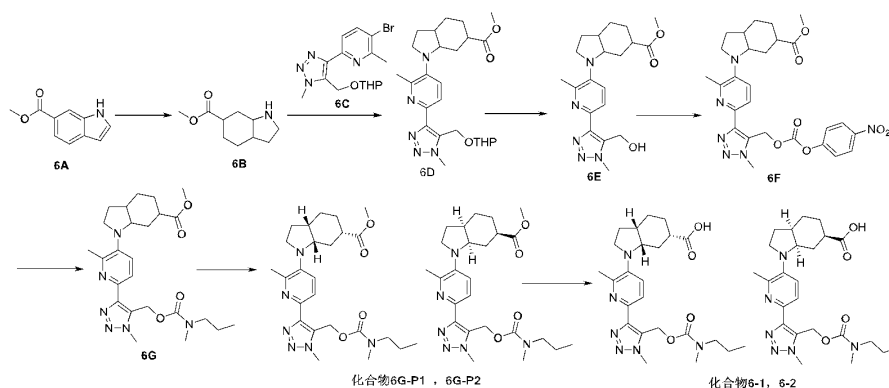
- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.86 (s, 1H), 4.75 – 4.69 (m, 2H), 3.03 – 2.94 (m, 2H), 2.70 – 2.57 (m, 2H), 2.39 – 2.26 (m, 3H), 1.37 (s, 9H).

以化合物 **5C** 为原料，参照实施例 4 的第一到四步，得到化合物 **5** 的三氟乙酸盐(40 mg, 产率：34.48%)。

LC-MS(ESI):m/z=484.4[M+H]⁺.

- 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.87 – 7.82 (m, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.82 – 4.52 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.36 – 3.14 (m, 2H), 2.82 – 2.72 (m, 3H), 2.70 – 2.57 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.39 – 2.28 (m, 2H), 2.22 – 2.10 (m, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.93 – 1.42 (m, 8H).

实施例 6:



第一步:将化合物 **6A** (5.00 g, 28.6 mmol)和 70 mL 冰乙酸加入 200 mL 高压釜中,加入二氧化铂(1.62 g, 7.15 mmol),并充入 2MPa 氢气。加热至 70°C 搅拌 48h,过滤并浓缩,用碳酸氢钠溶液中中和至 pH 为 8 左右,粗品经柱层析 (二氯甲烷:无水甲醇= 70 / 10)纯化得到目标化合物 **6B**(2.2 g, 42%)。

LC-MS (ESI): $m/z=184.1[M+H]^+$ 。

第二步:将中间体 **6C**(1 g, 2.72 mmol)(参考专利 WO2017223016A1 合成),中间体 **6B** (1 g, 5.44 mmol), BrettPhos-G3-Pd (270 mg, 0.25 mmol) 和碳酸铯(1.77 g, 5.44 mmol)加入 1,4-二氧六环 (30 mL)中,抽换氮气三次,加热至 95°C 反应 12 h 后,冷至室温,过滤,浓缩,柱层析 (PE/EA = 2 / 1) 得到中间体 **6D**(700 mg, 55%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 470.3 [M+H]^+$ 。

第三步:将中间体 **6D**(0.7 g, 1.49 mmol)溶于无水甲醇 (20 mL)中,然后加入吡啶对甲苯磺酸盐 (750 mg, 2.98 mmol)。加料完成后反应在 65°C 搅拌 4h,浓缩后加水 (40 mL) 稀释,并用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取三次,合并有机相经无水硫酸钠干燥后真空浓缩得粗品,粗品经柱层析 (洗脱剂:石油醚 / 乙酸乙酯 = 20 / 80)纯化得到中间体 **6E**(400 mg, 70%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 386.2 [M+H]^+$ 。

第四步:将中间体 **6E**(0.4 g, 1.04 mmol)溶于四氢呋喃 (30 mL)中,然后加入吡啶 (410 mg, 5.18 mmol)和对硝基氯甲酸苯酯(630 mg, 3.13 mmol)。加料完成后反应在室温下搅拌 2h,加水 (40 mL) 稀释,并用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次,合并有机相经无水硫酸钠干燥后真空浓缩得粗品,粗品经柱层析 (洗脱剂:石油醚 / 乙酸乙酯 = 40 / 60)纯化得到中间体 **6F**(500 mg, 产率: 87%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 551.2 [M+H]^+$ 。

第五步:将化合物 **6F**(500 mg, 0.91 mmol), 和甲基正丙胺(200 mg, 0.73 mmol)加入反应瓶,用四氢呋喃(20 mL)溶解,然后加入 DIPEA(750 mg, 2.71 mmol),室温反应 3 小时。TLC 监测反应完成后,减压浓缩,所得残余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=30 / 70),得到化合物 **6G**(400 mg, 产率: 91%)。

第六步:将化合物 **6G**(400 mg)进一步经手性拆分得到化合物 **6G-P1** (150 mg)和 **6G-P2** (150 mg)。

分析方法: 仪器: SHIMADZU LC-30AD, 柱: Chiral AD Column; 流动相: A:CO₂, B: 0.05%DEA in MeOH; 梯度: 5-10% B in A; 流速: 3 mL/min 柱温: 35°C 波长: 220 nm。

制备方法: 仪器: Waters 150 Prep-SFC, 柱: Chiral AD Column; 流动相: A: CO₂, B:

0.1%NH₃·H₂O in ETOH; 梯度: 12% B 梯度洗脱流速: 80 mL/min, 柱温: 25℃ 波长: 220 nm 循环时间: 10.5 min 样品制备: 样品浓度 10 mg/ml, 乙醇溶液进样: 每次 1.5 ml。分离后, 通过旋转蒸发仪浴温 35℃ 下干燥馏分得到化合物 **6G-P1** (70 mg, 保留时间 1.558 min) 和 **6G-P2** (80 mg, 保留时间 1.799 min)。

- 5 第七步: 将化合物 **6G-P1** (150 mg, 0.31 mmol) 加入反应瓶, 用 THF:MeOH:H₂O=5:1:1 (15 ml) 溶解, 然后加入无水氢氧化锂 (52 mg, 1.24 mmol), 在 25℃ 反应 16 小时。TLC 监测反应完成后, 用 1M HCl 调 pH 至 7 左右, 减压浓缩, 所得残余物通过硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 无水甲醇=10:1) 分离得到化合物 **6-1** (50 mg, 产率: 34%)。

LC-MS (ESI): m/z=471.4[M+H]⁺.

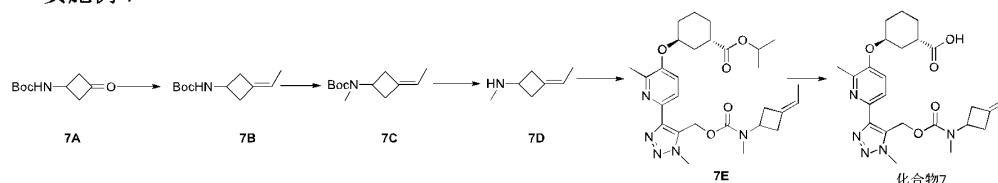
- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.74 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 5.64 – 5.67 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.82 – 3.87 (m, 1H), 3.60 – 3.64 (m, 1H), 3.15 – 3.17 (m, 1H), 3.04 – 3.07 (m, 1H), 2.95 – 3.00 (m, 1H), 2.74 – 2.80 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.37 – 2.44 (m, 1H), 2.16 – 2.19 (m, 1H), 1.88 – 1.93 (m, 1H), 1.72–1.80 (m, 2H), 1.33 – 1.64 (m, 7H), 0.65 – 0.82 (m, 3H).

- 15 将化合物 **6G-P2** (150 mg, 0.31 mmol) 加入反应瓶, 用 THF:MeOH:H₂O=5:1:1 (15 ml) 溶解, 然后加入无水氢氧化锂 (52 mg, 1.24 mmol), 在 25℃ 反应 16 小时。TLC 监测反应完成后, 用 1M HCl 调 pH 至 7 左右, 减压浓缩, 所得残余物通过硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 无水甲醇=10:1) 分离得到化合物 **6-2** (40 mg, 产率: 27%)。

LC-MS(ESI): m/z=471.4[M+H]⁺.

- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.74 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 5.64 – 5.67 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.82 – 3.87 (m, 1H), 3.60 – 3.64 (m, 1H), 3.15 – 3.17 (m, 1H), 3.04 – 3.07 (m, 1H), 2.95 – 3.00 (m, 1H), 2.74 – 2.80 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.37 – 2.44 (m, 1H), 2.16 – 2.19 (m, 1H), 1.88 – 1.93 (m, 1H), 1.72–1.80 (m, 2H), 1.33 – 1.64 (m, 7H), 0.65 – 0.82 (m, 3H).

实施例 7



- 25 第一步: 将化合物乙基三苯基溴化磷 (25 g, 67.48 mmol) 加入反应瓶, 用四氢呋喃 (300 ml) 溶解, 冷却到 -45℃, 然后滴加 KHMDs (70 ml, 1 mol/L in THF), 维持此温度反应 30min, 然后再将化合物 **7A** (10 g, 53.99 mmol) 用 THF (100 ml) 溶解, 在 -45℃ 下滴加到上述体系中, 然后缓慢升到室温反应 16 小时。TLC 监测反应完成后, 加饱和氯化铵溶液 (200 ml) 淬灭反应, 然后用乙酸乙酯萃取两次 (150 ml×2), 合并有机相并干燥, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=20:1), 得到化合物 **7B** (5.1 g, 产率: 47.89%)。

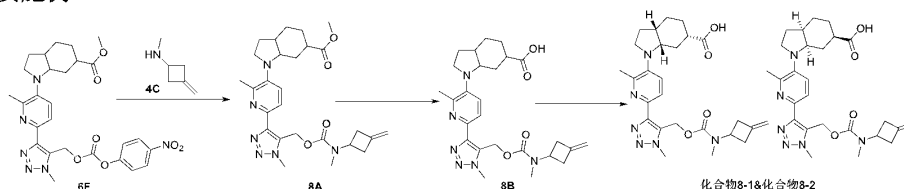
- 30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.24 – 7.14 (m, 1H), 5.19 – 5.09 (m, 1H), 3.97 – 3.84 (m, 1H), 2.88 – 2.72 (m, 2H), 2.57 – 2.40 (m, 2H), 1.47 – 1.42 (m, 3H), 1.37 (s, 9H).

以化合物 **7B** 为原料, 参照实施例 4 的第一到四步, 得到化合物 **7** 的三氟乙酸盐 (53 mg, 产率: 40.77%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 – 7.82 (m, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 5.67 – 5.58 (m, 3H), 5.20 – 5.11 (m, 1H), 4.82 – 4.76 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.72 – 2.55 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.06 – 1.74 (m, 4H), 1.71 – 1.35 (m, 8H).

LC-MS(ESI): $m/z=484.4[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 实施例 8:



第一步: 将化合物 **6F**(300 mg, 0.54 mmol)和中间体 **4C**(100 mg, 1.03 mmol)加入反应瓶, 用四氢呋喃(20 ml)溶解, 然后加入 DIPEA(140 mg, 1.62 mmol), 室温反应 3 小时。TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=30 / 70), 得到化合物 **8A**(300 mg, 产率: 91%)。

LC-MS (ESI): $m/z=509.3[\text{M}+\text{H}]^+$.

第二步: 将化合物 **8A**(300 mg, 0.59 mmol)加入反应瓶, 用 THF:Me OH:H₂O=5:1:1(10 ml)溶解, 然后加入无水氢氧化锂(120 mg, 2.96 mmol), 在 25°C 反应 16 小时。TLC 监测反应完成后, 用 1M HCl 调 pH 至 7 左右, 减压浓缩, 所得残余物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷: 无水甲醇 =10:1)分离得到化合物 **8B**(230 mg, 产率: 79%)。

LC-MS (ESI): $m/z=495.3[\text{M}+\text{H}]^+$.

第三步: 将化合物 **8B**(400 mg)进一步经手性拆分得到化合物 **8-1** (100 mg)和 **8-2** (100 mg)。

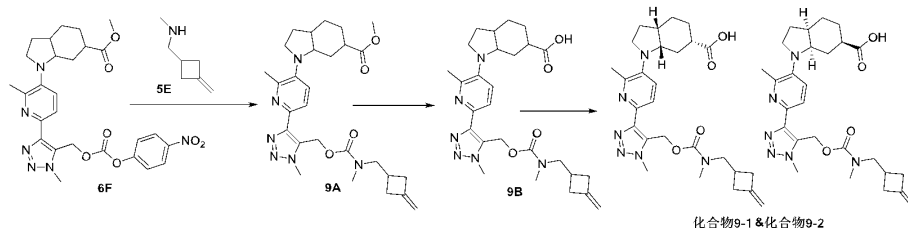
分析方法: 仪器: SHIMADZU LC-30AD, 柱: Chiral AD Column; 流动相: A:CO₂, B: 0.05%DEA in MeOH; 梯度: 5-10% B in A; 流速: 3 mL/min 柱温: 35°C 波长: 220 nm。

制备方法: 仪器: SFC Prep 150 AP, 柱: 大赛璐 IG(19mm×250mm); 流动相: A: CO₂, B: 0.05%NH₃·H₂O in ETOH; 梯度: 12% B 梯度洗脱流速: 80 mL/min, 柱温: 25°C 波长: 220 nm 循环时间: 20 min 样品制备: 样品浓度 10 mg/ml, 样品用 DMF 溶解, 用 0.45μm 滤头过滤, 制成样品液。分离后, 通过旋转蒸发仪浴温 35°C 下干燥馏分得到化合物 **8-1** (100 mg, 保留时间 10.0 min)和 **8-2** (100 mg, 保留时间 16.7 min)。

8-1: (保留时间 10.0 min), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.77 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 5.71 – 5.63 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.43 – 4.39 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.87 – 3.83 (m, 1H), 3.66 – 3.60 (m, 1H), 2.99 – 2.92 (m, 1H), 2.87 – 3.58 (m, 7H), 2.43 (s, 3H), 2.41 – 2.32 (m, 1H), 2.24 – 2.21 (m, 1H), 1.92 – 1.87 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.63 – 1.51 (m, 5H).

8-2: (保留时间 16.7 min), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.77 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 5.71 – 5.63 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.43 – 4.39 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.87 – 3.83 (m, 1H), 3.66 – 3.60 (m, 1H), 2.99 – 2.92 (m, 1H), 2.87 – 3.58 (m, 7H), 2.43 (s, 3H), 2.41 – 2.32 (m, 1H), 2.24 – 2.21 (m, 1H), 1.92 – 1.87 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.63 – 1.51 (m, 5H).

实施例 9:



以化合物 **6F** 为原料，参照实施例 8 的第一到三步，得到化合物 **9-1** (25 mg) 和 **9-2** (22 mg)。

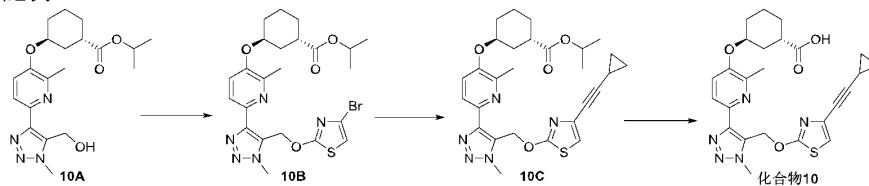
分析方法：仪器：SHIMADZU LC-30AD，柱：Chiral AD Column；流动相：A:CO₂, B: 0.05%DEA in MeOH；梯度：5-10% B in A；流速：3 mL/min 柱温：35℃ 波长：220 nm。

5 制备方法：仪器：SFC Prep 150 AP，柱：大赛璐 IG(19mm×250mm)；流动相：A: CO₂, B: 0.05%NH₃·H₂O in ETOH；梯度：12% B 梯度洗脱流速：80 mL/min，柱温：25℃ 波长：220 nm 循环时间：25 min 样品制备：样品浓度 10 mg/ml，样品用 DMF 溶解，用 0.45μm 滤头过滤，制成样品液。分离后，通过旋转蒸发仪浴温 35℃ 下干燥馏分得到化合物 **9-1** (100 mg, 保留时间 12.0 min) 和 **9-2** (100 mg, 保留时间 19.6 min)。

10 **9-1**: (保留时间 12.0 min) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.68 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 5.70 – 5.63 (m, 2H), 4.74 – 4.59 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.87 – 3.83 (m, 1H), 3.66 – 3.60 (m, 1H), 3.33 – 3.29 (m, 1H), 3.25 – 3.19 (m, 1H), 2.99 – 2.93 (m, 1H), 2.80 – 2.65 (m, 4H), 2.53 – 2.50 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.44 – 2.32 (m, 3H), 2.26 – 2.14 (m, 2H), 1.94 – 1.87 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.63 – 1.51 (m, 5H)。

15 **9-2**: (保留时间 19.6 min) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.68 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 5.70 – 5.63 (m, 2H), 4.74 – 4.59 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.87 – 3.83 (m, 1H), 3.66 – 3.60 (m, 1H), 3.33 – 3.29 (m, 1H), 3.25 – 3.19 (m, 1H), 2.99 – 2.93 (m, 1H), 2.80 – 2.65 (m, 4H), 2.53 – 2.50 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.44 – 2.32 (m, 3H), 2.26 – 2.14 (m, 2H), 1.94 – 1.87 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.63 – 1.51 (m, 5H)。

20 实施例 10:



第一步：将化合物 **10A** (200 mg, 0.52 mmol, 依照专利 WO2017223016A1 的方法制备得到) 溶于无水四氢呋喃中 (8 mL)，冰浴下加入 60%氢化钠 (31 mg, 0.77 mmol)，搅拌 10 分钟后加入 2,4-二溴噻唑 (150 mg, 0.62 mmol)，室温反应 1 小时。待反应完全后，将反应液缓慢滴入 0.5 M 盐酸水溶液 (20 mL) 淬灭反应，用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后将滤液浓缩，残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)=25:1) 得到 **10B** (145 mg, 51%)。

LC-MS (ESI): m/z = 550.1 [M+H]⁺。

第二步：将 **10B** (145 mg, 0.27 mmol)、环丙乙炔 (52 mg, 0.79 mmol)、二(三苯基膦)二氯化钯 (19 mg, 0.027 mmol)、碘化亚铜 (10 mg, 0.05 mmol) 及三乙胺 (80 mg, 0.79 mmol) 溶解于无

水四氢呋喃 (8 mL) 中, 氮气换气保护, 于 40℃ 反应过夜。待反应完全后, 冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后将滤液浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)=5:1) 得到 **10C** (85 mg, 60%)。

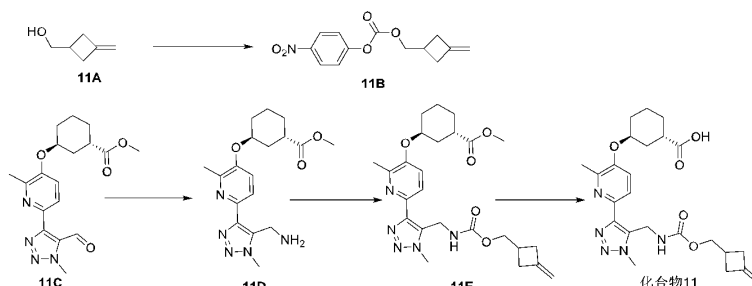
5 LC-MS (ESI): $m/z = 536.3$ $[M+H]^+$.

第三步: 将 **10C** (85 mg, 0.16 mmol) 溶于 5 mL 四氢呋喃和水的混合溶液 (THF: H₂O (v/v)=4:1) 中, 加入氢氧化锂一水合物 (20 mg, 0.48 mmol), 室温反应过夜。待反应完全后, 过滤, 将滤液浓缩后, 残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=20:1) 得到化合物 **10** (15 mg, 19%)。

10 LC-MS (ESI): $m/z = 494.1$ $[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 – 8.01 (m, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.03 – 5.93 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.90 – 2.85 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.13 – 1.91 (m, 4H), 1.80 – 1.64 (m, 4H), 1.43 – 1.35 (m, 1H), 0.91 – 0.83 (m, 2H), 0.81 – 0.74 (m, 2H).

实施例 11:



15

第一步: 将化合物 **11A** (1.0 g, 10.19 mmol) 加入 20 ml 四氢呋喃中, 然后加入吡啶 (4030 mg, 50.95 mmol) 和对硝基氯甲酸苯基甲酯 (6160 mg, 30.57 mmol), 室温搅拌 2 小时, TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化 (PE: EA=5 / 1), 得到化合物 **11B** (870 mg, 产率: 32%)。

20 LC-MS (ESI): $m/z = 264.1$ $[M+H]^+$.

第二步: 将化合物 **11C** (220 mg, 0.61 mmol, 依照专利 WO2017223016A1 的方法制备得到) 和醋酸铵 (470 mg, 6.1 mmol) 加入反应瓶, 然后加入无水甲醇 (20 ml), 室温反应 1 小时后加入氰基硼氢化钠 (77 mg, 1.22 mmol), 室温搅拌 16 小时, TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化 (DCM: MeOH=10 / 1), 得到化合物 **11D** (45 mg, 产率: 20%)。

25 LC-MS (ESI): $m/z = 360.2$ $[M+H]^+$.

第三步: 将化合物 **11D** (45 mg, 0.13 mmol) 和化合物 **11B** (51 mg, 0.20 mmol) 加入反应瓶, 用四氢呋喃 (20 ml) 溶解, 然后加入 DIPEA (50 mg, 0.39 mmol), 室温反应 3 小时。TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=30 / 70), 得到化合物 **11E** (25 mg, 产率: 41%)。

30 LC-MS (ESI): $m/z = 484.2$ $[M+H]^+$.

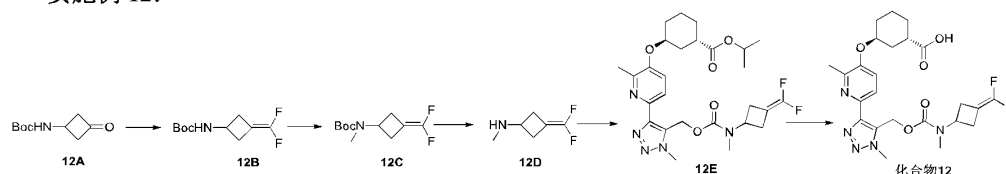
第四步: 将化合物 **11E** (25 mg, 0.052 mmol) 加入反应瓶, 用 THF: MeOH: H₂O=5:1:1 (10 ml) 溶解, 然后加入一水合氢氧化锂 (11 mg, 0.26 mmol), 在 25℃ 反应 16 小时。TLC 监测反应完成后, 用

1M HCl 调 pH 至 7 左右, 减压浓缩, 所得残余物通过硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷: 无水甲醇=10:1)分离得到化合物 **11**(15 mg, 产率: 62%)。

LC-MS (ESI): $m/z=470.3[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.80 – 4.83 (m, 1H), 4.71 – 4.73 (m, 4H), 4.15 (s, 3H), 4.05 – 4.06 (m, 2H), 2.61 – 2.75 (m, 3H), 2.54 – 2.57 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.37 – 2.43 (m, 2H), 2.07 – 2.11 (m, 1H), 1.87 – 1.93 (m, 3H), 1.70 – 1.77 (m, 1H), 1.54 – 1.67 (m, 3H)。

实施例 12:



第一步: 将叔丁醇钾(5.0 g, 44.56 mmol)加入三口瓶, 用 DMF(50 ml)溶解, 氮气置换三次, 冷却到-45℃, 缓慢滴加 **12A**(5.0 g, 27.00 mmol)的 DMF(25 ml)溶液和二氟甲基 (2-吡啶基)砒(4.35 g, 22.95 mmol)的 DMF(25 ml), 滴加完成后, 缓慢升到室温反应 16 小时。TLC 监测反应完成后, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液(50 ml)和 3M 盐酸水溶液(15 ml), 室温搅拌 1 小时。然后加水(100 ml)稀释, 用乙酸乙酯萃取两次(100 ml×2), 合并有机相并干燥, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(PE:EA=20:1), 得到化合物 **12B**(360 mg, 产率: 6.08%)。

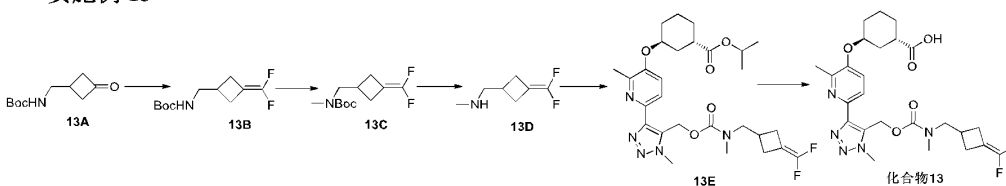
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.40 – 7.30 (m, 1H), 4.13 – 4.00 (m, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 2H), 2.65 – 2.54 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

以化合物 **12B** 为原料, 参照实施例 4 的第一到四步, 得到化合物 **12** 的三氟乙酸盐(76 mg, 产率: 55.07%)。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.87 – 7.82 (m, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.82 – 4.75 (m, 1H), 4.70 – 4.30 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.93 – 2.69 (m, 7H), 2.67 – 2.60 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.06 – 1.74 (m, 4H), 1.68 – 1.45 (m, 4H)。

LC-MS(ESI): $m/z=506.6[M+H]^+$ 。

实施例 13

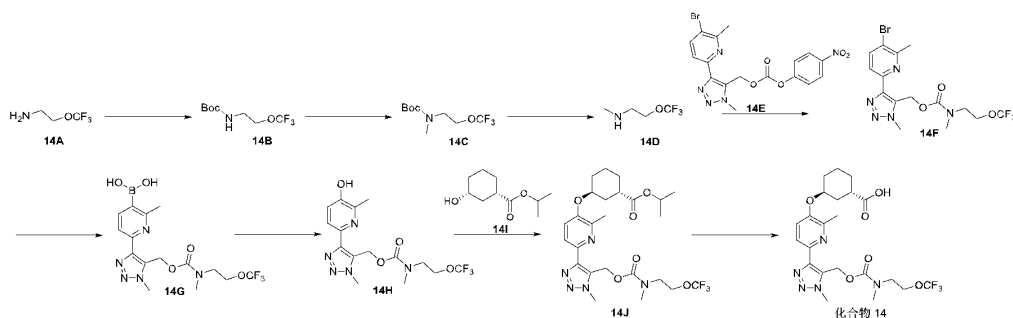


以化合物 **13A** 为原料, 参照实施例 12 的第一到五步, 得到化合物 **13** 的三氟乙酸盐(85 mg, 产率: 81.73%)。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.87 – 7.82 (m, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 5.71 – 5.52 (m, 2H), 4.81 – 4.75 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.39 – 3.16 (m, 2H), 2.83 – 2.56 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.39 – 2.32 (m, 1H), 2.23 – 1.97 (m, 2H), 1.92 – 1.40 (m, 8H)。

LC-MS(ESI): $m/z=520.6[M+H]^+$ 。

实施例 14:



第一步：室温下，将 **14A** (1.3 g, 10 mmol) 溶解于二氯甲烷 (20 mL) 中，向其中加入三乙胺 (3.03 g, 30 mmol)，搅拌均匀，再加入二碳酸二叔丁酯 (2.18 g, 10 mmol)，继续反应 16 小时，TLC 监测反应完全，停止反应。向反应液中加入 EA (30 mL)，有机相用水 (30 mL×3) 洗涤，饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=10:1) 分离纯化得到化合物 **14B** (640 mg, 27.73 %)。

LC-MS (ESI): $m/z = 230.1 [M+H]^+$ 。

第二步：室温下，将 **14B** (640 mg, 2.79 mmol) 溶解于干燥的 DMF (5 mL) 中，冰浴下，向其中加入 NaH (134 mg, 3.35 mmol)，搅拌 15 分钟，再加入碘甲烷 (439 mg, 3.07 mmol)，室温反应 1 小时，TLC 监测原料消失，停止反应。向反应液中加入乙酸乙酯 (15 mL)，有机相用水 (20 mL×3) 洗涤，饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=10:1) 分离纯化得到化合物 **14C** (320 mg, 47.12 %)。

LC-MS (ESI): $m/z = 244.1 [M+H]^+$ 。

第三步：室温下，将 **14C** (320 mg, 1.32 mmol) 溶解于二氯甲烷 (5 mL) 中，加入盐酸的二氧六环溶液 (1.32 mL, 5.28 mmol, 4 M)，继续反应 1 小时，TLC 监测原料消失，停止反应。浓缩反应，得到化合物 **14D** (180 mg, 95.60 %)。

LC-MS (ESI): $m/z = 144.1 [M+H]^+$ 。

第四步：室温下，将 **14E** (240 mg, 0.54 mmol) (参考专利 WO2017223016A1 合成) 溶解于干燥的二氯甲烷 (20 mL) 中，加入三乙胺 (209 mg, 1.62 mmol)，搅拌均匀，冰浴下，加入 **14D** (170 mg, 1.19 mmol)，室温反应 16 小时，TLC 监测原料消失，停止反应。向反应液中加入二氯甲烷 (20 mL)，有机相用水 (30 mL×3) 洗涤，饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=2:1) 分离纯化得到化合物 **14F** (230 mg, 94.99 %)。

LC-MS (ESI): $m/z = 452.4 [M+H]^+$ 。

第五步：室温下，将 **14F** (230 mg, 0.51 mmol) 溶解于干燥的四氢呋喃 (10 mL) 中，加入联硼酸频哪醇酯 (259 mg, 1.02 mmol)，Pd(dppf)Cl₂ (83 mg, 0.10 mmol)，乙酸钾 (100 mg, 1.02 mmol)。氮气气氛下，80 °C 反应 16 小时，TLC 监测原料消失，停止反应。冷却至室温，向反应液中加入乙酸乙酯 (20 mL)，有机相用水 (20 mL×3) 洗涤，饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，无需纯化得到化合物 **14G** (180 mg, 84.84 %)。

LC-MS (ESI): $m/z = 418.5 [M+H]^+$ 。

第六步：室温下，将 **14G** (180 mg, 0.43 mmol) 溶解于乙酸乙酯 (5 mL) 中，冰浴下，将过氧化氢 (244 mg, 2.15 mmol, 30 %) 滴加到反应液中，室温反应两小时，TLC 监测原料消失，停止反应。

向反应液中加入乙酸乙酯 (10 mL), 有机相用水 (20 mL×3) 洗涤, 饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 残余物经柱层析 (PE:EA=1:1) 分离纯化得到化合物 **14H** (90 mg, 53.57 %).

LC-MS (ESI): $m/z = 390.3 [M+H]^+$.

- 5 第七步: 室温下, 将 **14H** (90 mg, 0.23 mmol) 溶解于干燥的甲苯 (5 mL) 中, 向其中加入 **14I** (86 mg, 0.46 mmol) (参考专利 WO2017223016A1 合成), 三正丁基膦 (140 mg, 0.69 mmol), 搅拌均匀, 再加入偶氮二甲酰二哌啶 (174 mg, 0.69 mmol), 氮气气氛下, 50 °C 反应 16 小时, TLC 监测原料消失, 停止反应。冷却至室温, 向反应液中加入乙酸乙酯 (15 mL), 有机相用水 (20 mL×3) 洗涤, 饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 残余物经柱层析 (PE:EA=1:1)
- 10 分离纯化得到化合物 **14J** (100 mg, 77.59 %).

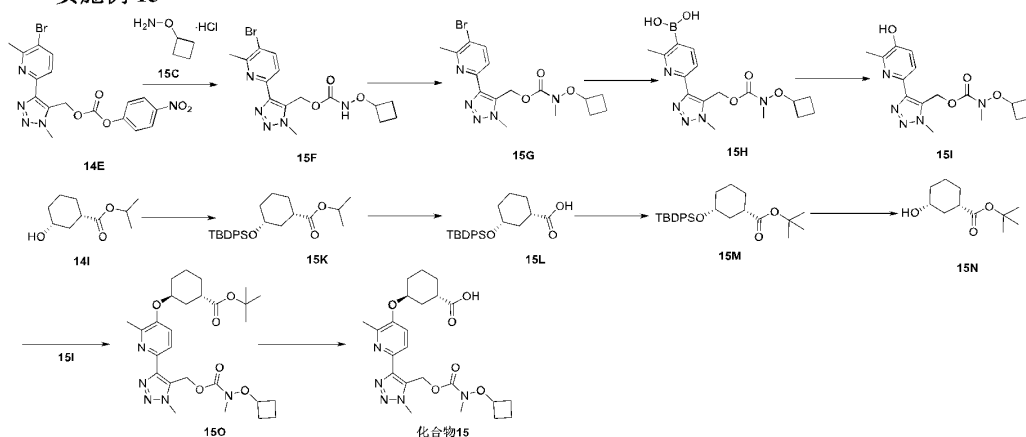
LC-MS (ESI): $m/z = 558.7 [M+H]^+$.

- 第八步: 室温下, 将 **14J** (100 mg, 0.18 mmol) 溶解于四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入水 (3 mL), 搅拌均匀, 向其中加入氢氧化锂 (22 mg, 0.9 mmol), 室温反应 16 小时, TLC 监测原料消失, 停止反应。向反应液中加入乙酸乙酯 (10 mL), 用稀盐酸将 PH 调为弱酸性, 分液, 有机相用饱和食
- 15 盐水 (10 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 残余物经柱层析 (DCM: MeOH=15:1) 分离纯化得到化合物 **14** (35 mg, 37.86 %).

LC-MS (ESI): $m/z = 516.1 [M+H]^+$.

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.85 – 7.83 (d, 1H), 7.48 – 7.46 (d, 1H), 5.69 – 5.64 (d, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.00 (s, 1H), 3.54 – 3.44 (d, 2H), 2.86 – 2.81 (d, 3H), 2.68 –
- 20 2.59 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.03 – 1.99 (m, 1H), 1.88 – 1.77 (m, 3H), 1.66 – 1.45 (m, 4H).

实施例 15



- 第一步: 室温下, 将 **14E** (1.5 g, 3.35 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (1.73 g, 13.4 mmol) 加入
- 25 反应液中, 再加入 **15C** (1.1 g, 盐酸盐, 参考 ChemMedChem. 2012 Jul;7(7):1230-6.), 室温反应过夜。反应结束后将反应液浓缩, 残留物经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) =1:1) 纯化得到目标化合物 **15F** (0.85 g, 64%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 398.0 [M+H]^+$.

第二步: 将 **15F** (850 mg, 2.15 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 在 0 °C 下加入

钠氢 (250 mg, 6.45 mmol, 60%), 反应 0.5 小时后加入碘甲烷 (920 mg, 6.45 mmol), 40°C 反应过夜。反应结束后将反应液用饱和氯化铵溶液淬灭再乙酸乙酯萃取、洗涤、浓缩, 残留物经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 1:1) 得到目标化合物 **15G** (0.5 g, 1.22 mmol)。

LC-MS (ESI): $m/z = 410.0[M+H]^+$ 。

- 5 第三步: 将 **15G** (0.5 g, 1.22 mmol)、联硼酸频那醇酯 (0.46 g, 1.83 mmol)、乙酸钾 (0.30 g, 3.05 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (89 mg, 0.12 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (10 mL) 中, 氮气保护, 80°C 反应 16 小时。反应结束后反应液乙酸乙酯萃取、洗涤、浓缩后直接用于下一步。

LC-MS (ESI): $m/z = 376.1[M+H]^+$ 。

- 10 第四步: 将上一步产物溶于乙酸乙酯 (10 mL) 中, 在零摄氏度下加入过氧化氢溶液 (0.61 mL, 6 mmol, 30%), 室温反应 2 小时。反应结束后将反应液用饱和硫代硫酸钠溶液淬灭, 再萃取 (乙酸乙酯)、洗涤、浓缩, 残留物经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 1:1) 纯化得到目标化合物 **15I** (0.3 g, 72%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 348.1[M+H]^+$ 。

- 15 第五步: 将 **14I** (5 g, 26.85 mmol)、叔丁基二苯基氯硅烷 (8.12 g, 29.54 mmol)、咪唑 (5.48 g, 80.55 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 60°C 反应 16 小时。反应结束后将反应液萃取 (乙酸乙酯)、洗涤、浓缩, 残留物经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 10: 1) 得到目标化合物 **15K** (10.3 g, 90%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 425.3[M+H]^+$ 。

- 20 第六步: 将 **15K** (10.3 g, 24.26 mmol) 溶于甲醇 (40 mL)、四氢呋喃 (40 mL)、水 (20 mL) 中, 再加入氢氧化锂一水合物 (3.05 g, 72.78 mmol), 室温反应 2 小时。反应结束后将反应液调 pH=5-6, 再萃取 (乙酸乙酯)、洗涤、浓缩即得到目标化合物 **15L** (9.2 g, 99%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 383.3[M+H]^+$ 。

- 25 第七步: 将 **15L** (9.2 g, 24.05 mmol)、N,N-二甲基甲酰胺二叔丁基缩醛 (19.56 g, 96.2 mmol) 溶于甲苯 (150 mL) 中, 110°C 反应 24 小时。反应结束后将反应液萃取 (乙酸乙酯)、洗涤、浓缩, 残留物经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 10: 1) 得到目标化合物 **15M** (4.1 g, 38%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 383.1[M+H-56]^+$ 。

- 30 第八步: 将 **15M** (4.1 g, 9.35 mmol) 溶于四氢呋喃 (40 mL) 中, 再加入四丁基氟化铵 (18.7 mL, 18.7 mmol, 1M), 室温反应 16 小时。反应结束后将反应液萃取 (乙酸乙酯)、洗涤、浓缩, 残留物经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 3: 1) 得到目标化合物 **15N** (2.2 g, 不纯)。

第九步: 将 **15I** (0.1 g, 0.29 mmol)、**15N** (0.17 g, 0.87 mmol)、三苯基膦 (0.15 g, 0.58 mmol) 溶于 1, 2-二氯乙烷 (5 mL) 中, 在零摄氏度下滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (0.12 g, 0.58 mmol), 然后升温至 80°C 反应 16 小时。反应结束后将反应液浓缩, 残留物经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 1: 2) 得到目标化合物 **15O** (30 mg, 19%)。

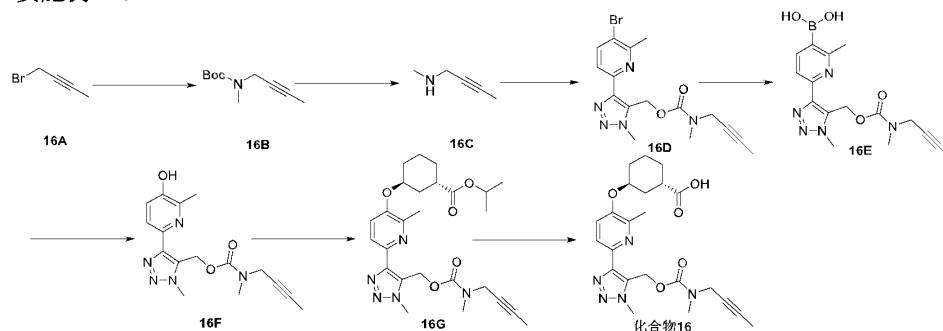
- 35 LC-MS (ESI): $m/z = 530.3[M+1]^+$ 。

第十步: 将 **15O** (30 mg, 0.06 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 再加入三氟乙酸 (0.5 mL), 室温反应 1 小时。反应结束后将反应液浓缩, 残留物经制备纯化得到目标化合物 **15** 的三氟乙酸盐 (2.09 mg, 7%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 474.2 [M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 5.70 (dd, 2H), 4.31 (t, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.15–2.10 (m, 2H), 2.07–2.00 (m, 4H), 1.97–1.91 (m, 2H), 1.80–1.78 (m, 3H), 1.71–1.66 (m, 2H), 1.49–1.46 (m, 1H), 1.26 (m, 1H).

5 实施例 16:



第一步：室温下，将甲基-氨基甲酸叔丁酯 (1.3 g, 10 mmol) 溶解于干燥的 DMF (10 mL) 中，冰浴下，加入 NaH (440 mg, 11 mmol)，搅拌 30 分钟，加入 **16A** (1.32 g, 10 mmol)，室温反应 16 小时，TLC 监测原料消失，停止反应。向反应液中加入乙酸乙酯 (20 mL)，有机相用水 (20 mL×3) 洗涤，饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=10:1) 分离纯化得到化合物 **16B** (1.7 g, 94.90 %)。

LC-MS (ESI): $m/z = 184.2 [M+H]^+$.

第二步：室温下，将 **16B** (1.7 g, 9.29 mmol) 溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中，加入盐酸的二氧六环溶液 (9.3 mL, 37.15 mmol, 4 M)，继续反应 1 小时，TLC 监测原料消失，停止反应。浓缩反应，无需纯化，得到化合物 **16C** (760 mg, 98.54 %)。

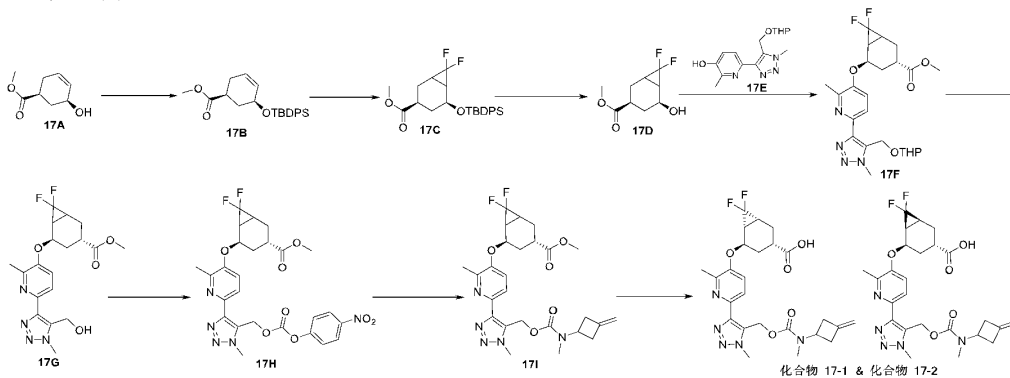
LC-MS (ESI): $m/z = 84.2 [M+H]^+$.

以化合物 **16C** 为原料，参照实施例 14 的第四到八步，得到化合物 **16** (25 mg, 24.83 %)。

LC-MS (ESI): $m/z = 456.1 [M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99–7.96 (d, 1H), 7.37–7.35 (d, 1H), 5.76–5.73 (d, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.04–3.92 (d, 2H), 2.94–2.90 (d, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.15–2.11 (d, 1H), 2.01–1.89 (m, 3H), 1.80–1.78 (d, 3H), 1.74–1.64 (m, 4H).

实施例 17



第一步：将化合物 **17A**（参考专利 WO2019/126093 合成）（4.68g, 30 mmol）溶解于二氯甲烷（100 mL）中，加入三乙胺（9.18g, 90 mmol）、DMAP（366mg, 3mmol）和叔丁基二苯基氯硅烷（9.1g, 33mmol），室温下反应 3 h，原料完全消失后，浓缩，粗品经硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯（v：v）=20:1）分离后得到目标化合物 **17B**（10.9 g，收率：92.3%）。

5 第二步: 化合物 **17B** (10.9 g, 27.6 mmol) 溶于无水甲苯 (100 mL) 中, 加入三甲基硅烷基 2-(氟磺酰基) 二氟乙酸酯 (34.5g, 138mmol), 110℃ 下反应过夜。先后用饱和硫代硫酸钠、饱和食盐水洗涤, 干燥有机相, 浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 (v: v) = 20:1) 分离后得到目标化合物 **17C** (3.1 g, 收率: 25.3%)。

第三步：化合物 **17C** (3.1g, 7.0mmol) 溶于四氢呋喃 (20 ml) 中，加入过量四丁基氟化铵，
10 室温搅拌过夜，反应结束后，加入乙酸乙酯 (100mL)，水洗(100 mL×4)，收集有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，所得粗产物经硅胶柱层析分离 (石油醚：乙酸乙酯 (v: v)=3:1) 后得到标题目标化合物 **17D** (1.1g, 78.5%)。

第四步: 室温下, 将 **17D** (1.1 g, 5.3 mmol) 溶解于干燥的甲苯 (100mL) 中, 向其中加入 **17E** (1.8g, 6 mmol) (参考专利 WO2019/126093 合成), 三正丁基膦 (3.2g, 15.9 mmol), 搅拌均匀, 再加入偶氮二甲酰二哌啶 (4.0 g, 15.9 mmol), 氮气气氛下, 50 °C 反应 16 小时, TLC 监测原料消失, 停止反应。冷却至室温, 向反应液中加入乙酸乙酯 (100 mL), 有机相用水 (100 mL×3) 洗涤, 饱和食盐水 (100 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 残余物经柱层析 (PE:EA=1:1) 分离纯化得到目标化合物 **17F** (1.1 g, 43.3 %).

LC-MS (ESI): $m/z = 493.2 [M+H]^+$.

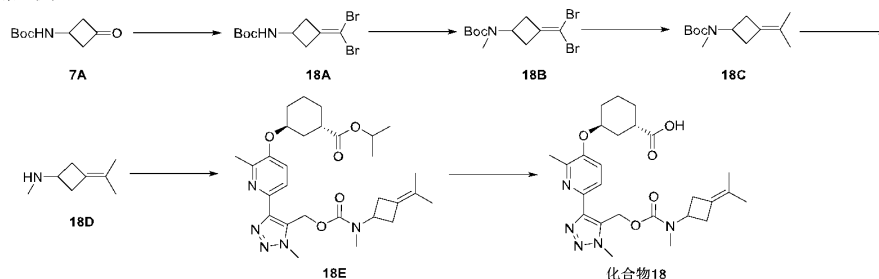
20 以化合物 **17F** 为原料, 参照实施例 6 的第三, 四, 五, 七步, 得到化合物得到化合物 **17-1** 的三氟乙酸盐(制备 HPLC 出峰时间: 18.85 min, 9.3 mg)和化合物 **17-2** 的三氟乙酸盐(HPLC 出峰时间: 19.23 min, 16.5 mg)。HPLC 制备方法: 仪器: waters 2767 制备液相, 柱: Sunfire Prep C18(19mm×250mm) 5um; 流动相: A: 乙腈, B: 水(含千分之一 TFA, v/v); 梯度: 流动相 A 梯度 20 分钟从 10%升至 60%, 梯度洗脱流速: 15 mL/min。

25 化合物 **17-1**(制备 HPLC 出峰时间: 18.85 min): LC-MS (ESI): $m/z=518.8[M+H]^+$.

化合物 **17-2**(制备 HPLC 出峰时间: 19.23 min): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.85 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.21–4.01 (m, 6H), 3.21–3.16 (m, 1H), 2.97–2.55 (m, 5H), 2.41 (s, 3H), 2.07–1.97 (m, 1H), 1.91–1.72 (m, 3H), 1.69–1.40 (m, 4H).

LC-MS (ESI): $m/z = 518.8 [M+H]^+$.

30 实施例 18



第一步：将化合物 **7A**(5.0 g, 27.0 mmol)和四溴化碳(17.9 g, 54.0 mmol)加入反应瓶，用甲苯

(200 ml)混匀, 然后加入三苯基膦(28.3 g, 108.0 mmol), 在 80℃反应 3 小时。TLC 监测反应完成后。冷却到室温, 减压浓缩除去甲苯, 残渣用乙酸乙酯(200 ml)溶解, 然后用水洗涤两次(100 ml×2), 收集有机相并干燥, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(PE:EA=5:1), 得到化合物 **18A**(5.4 g, 产率: 59.01%)。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.34 – 7.26 (m, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 1H), 2.88 – 2.78 (m, 2H), 2.56 – 2.51 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

第二步: 将化合物 **18A**(2.0 g, 5.90 mmol)加入反应瓶, 用四氢呋喃(50 ml)溶解, 冷却到 0℃, 然后加入 NaH(0.35 g, 8.85 mmol), 维持此温度反应 30min, 再加入碘甲烷(1.7 g, 11.80 mmol), 升到室温反应 2 小时。TLC 监测反应完成后, 向反应体系中加入饱和氯化铵溶液(100 ml)淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取两次(100 ml×2), 合并有机相并干燥, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(PE:EA=30:1), 得到化合物 **18B**(2.02 g, 产率: 97.11%)。

- 10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 4.39 (s, 1H), 2.86 – 2.71 (m, 7H), 1.40 (s, 9H).

第三步: 将碘化亚铜(10.8 g, 57.20 mmol)加入反应瓶, 用四氢呋喃(60 ml)混匀, 在 0℃下滴加甲基锂溶液(43 ml, 1.6 mol/L in ether), 滴加完成后, 再加入化合物 **18B**(2.02 g, 5.72 mmol)的四氢呋喃(60 ml)溶液, 滴加完成后, 升到室温反应 16 小时。TLC 监测反应完成后, 加入饱和氯化铵溶液(100 ml)淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取两次(50 ml×2), 合并有机相并干燥, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(PE:EA=20:1), 得到化合物 **18C**(800 mg, 产率: 62.02%)。

- 15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 4.36 (s, 1H), 2.77 – 2.64 (m, 7H), 1.50 (s, 6H), 1.39 (s, 9H).

第四步: 将化合物 **18C**(300 mg, 1.33 mmol)加入反应瓶, 用二氯甲烷(6 ml)溶解, 然后加入三氟乙酸(1 ml), 室温反应 2 小时。TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 得到化合物 **18D**(170 mg, TFA 盐), 直接下一步。

- 20 LC-MS(ESI): m/z =126.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第五步: 将粗品化合物 **18D**(170 mg)加入反应瓶, 用二氯甲烷(10 ml)溶解, 然后依次加入 DIPEA(0.6 ml, 3.60 mmol)和化合物 **2D**(100 mg, 0.18 mmol), 室温反应 2 小时。TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得到化合物 **18E**(90 mg, 产率: 92.78%)。

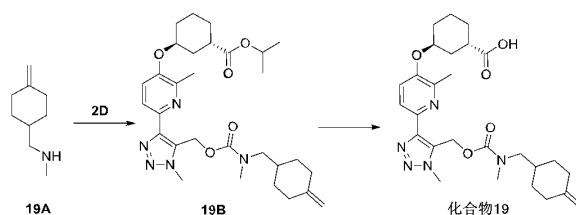
- 25 LC-MS(ESI): m/z =540.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第六步: 将化合物 **18E**(90 mg, 0.17 mmol)加入反应瓶, 用 THF:MeOH:H₂O=1:1:1(9 ml)溶解, 然后加入无水氢氧化锂(17 mg, 0.68 mmol), 室温反应 16 小时。TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 所得残余物通过 C18 反相柱分离得到化合物 **18** 的三氟乙酸盐(43 mg, 产率: 50.83%)。

30 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.89 – 7.81 (m, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.81 – 4.75 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.70 – 2.56 (m, 5 H), 2.44 – 2.31 (m, 4H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.91 – 1.73 (m, 3H), 1.68 – 1.50 (m, 4H), 1.45 (s, 6H).

LC-MS(ESI): m/z =498.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 35 实施例 19



第一步：将化合物 **2D**(200 mg, 0.36 mmol)和化合物 **19A**(100 mg, 0.72 mmol, 依照专利 EP585130A2 的方法合成)加入反应瓶, 用二氯甲烷(10 ml)溶解, 然后加入 DIPEA(0.20 ml, 1.2 mmol), 室温反应 3 小时。TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得到化合物 **19B**(110 mg, 产率: 54.99%)。

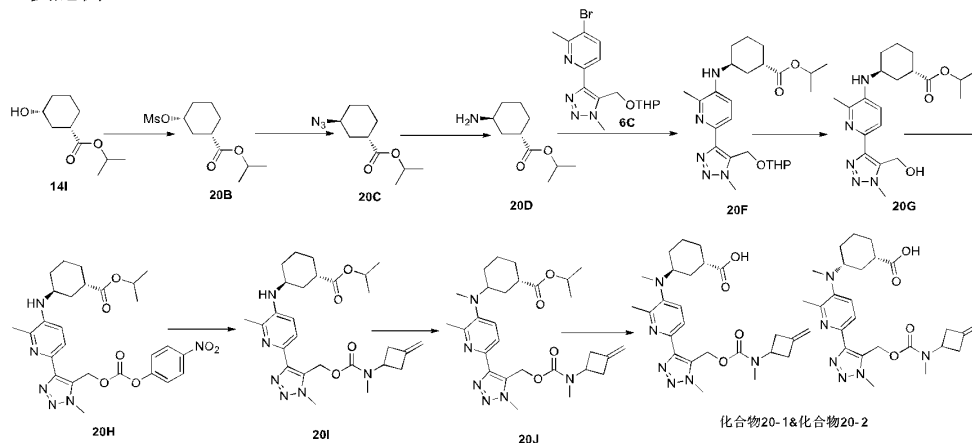
LC-MS(ESI): $m/z=554.6[M+H]^+$ 。

第二步：将化合物 **19B**(110 mg, 0.20 mmol)溶于四氢呋喃/水的混合溶剂中 (8mL, 3:1, v:v), 然后加入氢氧化锂(35 mg, 0.80 mmol)。反应液在 30℃反应 16 小时。TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯)后进一步通过 C18 反相柱分离得到目标化合物 **19**(32 mg, 产率: 31.48%)。

LC-MS(ESI): $m/z=512.4[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 – 7.94 (m, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 1H), 5.76 – 5.74 (m, 2H), 5.35 – 5.21 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.62 – 4.47 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.23 – 3.16 (m, 1H), 3.06 – 2.98 (m, 1H), 2.91 – 2.82 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.17 – 2.13 (m, 1H), 1.98 – 1.92 (m, 4H), 1.80 – 1.74 (m, 3H), 1.70 – 1.64 (m, 5H), 1.58 – 1.56 (m, 2H), 1.25 – 1.07 (m, 2H)。

实施例 20:



第一步:将化合物 **14I**(1500 mg, 8.05 mmol, 依照专利 WO2017223016A1 的方法制备得到)加入 40 ml 二氯甲烷中, 然后加入三乙胺(1630 mg, 16.1 mmol)和甲基磺酰氯(1200 mg, 10.47 mmol), 室温搅拌 2 小时, TLC 监测反应完成后, 加入饱和碳酸氢钠溶液稀释, 二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 **20B**(1500 mg, 产率: 70%)。

第二步:将化合物 **20B**(1.5 g, 5.67 mmol)和叠氮钠(1.11 g, 17.01 mmol)加入反应瓶, 然后加入 DMF(30 ml), 加热至 110 °C 反应 2 小时后冷却, 加水稀释后, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 **20C**(1.1 g, 产率: 92%)。

第三步:将化合物 **20C**(1.1 g, 5.21 mmol)和三苯基膦(2.73 g,10.42 mmol)加入四氢呋喃(20 ml)和水(20 ml)的混合溶剂中,氮气置换保护,室温反应 10 小时。TLC 监测反应完成后,减压浓缩,所得残余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: DCM/MeOH=100 / 15),得到化合物 **20D**(710 mg, 产率: 74%)。

5 LC-MS (ESI):m/z=186.1 [M+H]⁺。

第四步: 将化合物 **20D**(400 mg, 2.16 mmol) 和 **6C**(190 mg,2.16 mmol, 依照专利 WO2017223016A1 的方法制备得到)加入 1,4-二氧六环(20 ml)中, 然后加入 RuphosPdG3(90 mg, 0.11 mmol)和碳酸铯(1.41 g, 4.32 mmol), 氮气置换保护, 加热至 110 °C 反应 10 小时。TLC 监测反应完成后, 冷却, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: PE/EA=1 / 1), 得到化合物 **20F**(500 mg, 产率: 49%)。

10 LC-MS (ESI):m/z=472.3 [M+H]⁺。

第五步:将化合物 **20F** (0.5 g, 1.06 mmol)溶于无水甲醇 (20 mL)中, 然后加入吡啶对甲苯磺酸盐 (530 mg, 2.12 mmol)。加料完成后反应在 65°C 搅拌 4h, 浓缩后加水 (20 mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取三次, 合并有机相经无水硫酸钠干燥后真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚 / 乙酸乙酯 = 20 / 80)纯化得到化合物 **20G**(400 mg, 97%)。

15 LC-MS (ESI): m/z = 388.2 [M+H]⁺ 。

第六步:将化合物 **20G** (0.4 g, 1.03 mmol)溶于四氢呋喃 (30 mL)中, 然后加入吡啶 (410 mg, 5.15 mmol)和对硝基氯甲酸苯酯(620 mg, 3.09 mmol)。加料完成后反应在室温下搅拌 2 小时, 加水 (40 mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次, 合并有机相经无水硫酸钠干燥后真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚 / 乙酸乙酯 = 40 / 60)纯化得到化合物 **20H** (140 mg, 产率: 25%)。

20 LC-MS (ESI): m/z = 553.2 [M+H]⁺ 。

第七步:将化合物 **20H**(140 mg, 0.25 mmol)和 N-甲基-3-亚甲基环丁烷-1-胺盐酸盐(43 mg,0.33 mmol)加入反应瓶, 用四氢呋喃(10 ml)溶解, 然后加入 DIPEA(97 mg, 0.75 mmol), 室温反应 3 小时。TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=30 / 70), 得到化合物 **20I**(120 mg, 产率: 93%)。

25 LC-MS (ESI): m/z = 511.3 [M+H]⁺ 。

第八步:将化合物 **20I** (120 mg, 0.24 mmol)和碘甲烷(51 mg, 0.36 mmol)溶于干燥的四氢呋喃 (30 mL)中, 冰浴下缓慢加入 LiHMDS (80 mg, 0.48 mmol)。加料完成后继续搅拌反应 2h, TLC 监测原料反应完全, 加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次, 合并有机相经无水硫酸钠干燥后真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚 / 乙酸乙酯 = 40 / 60)纯化得到化合物 **20J** (80 mg, 产率: 73%)。

30 LC-MS (ESI): m/z = 525.3 [M+H]⁺ 。

第九步:将化合物 **20J**(80 mg, 0.15 mmol)加入反应瓶, 用 THF:MeOH:H₂O=5:1:1(7 ml)溶解, 然后加入一水合氢氧化锂(31 mg, 0.75 mmol), 在 25°C 反应 16 小时。TLC 监测反应完成后, 用 1M HCl 调 pH 至 7 左右, 减压浓缩, 所得残余物通过 HPLC 纯化分离得到化合物 **20-1** 和化合物 **20-2** (分离方法: 仪器: SHIMADZU LC-20AP;反相柱: C18;流动相: A is 10mmol NH₄HCO₃ in water; B is acetonitrile;梯度: B from 15% to 45% in 16min;流速: 25mL /min;柱温: Room temperature;波长:

210&254 nm)。

化合物 **20-1**: 出峰时间 2.039 min。

LC-MS (ESI): $m/z=483.3$ $[M+H]^+$ 。

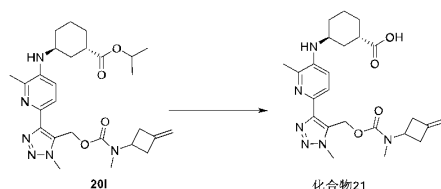
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.78 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.76 – 4.80 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 2.93 – 2.99 (m, 1H), 2.77 – 2.92 (m, 6H), 2.65 – 2.78 (m, 5H), 2.52 (s, 3H), 2.18 – 2.23 (m, 1H), 1.99 – 2.04 (m, 1H), 1.84 – 1.90 (m, 2H), 1.76 – 1.82 (m, 1H), 1.59 – 1.68 (m, 1H), 1.457 – 1.52 (m, 1H), 1.28 – 1.34 (m, 2H).

化合物 **20-2**: 出峰时间 2.141 min。

LC-MS (ESI): $m/z=483.3$ $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 7.94 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 5.73 – 5.83 (m, 2H), 4.75 – 4.89 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.23 – 3.32 (m, 1H), 2.66 – 3.00 (m, 8H), 2.62 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.97 – 2.06 (m, 1H), 1.80 – 1.92 (m, 2H), 1.53 – 1.80 (m, 5H), 1.37 – 1.47 (m, 1H).

实施例 21:

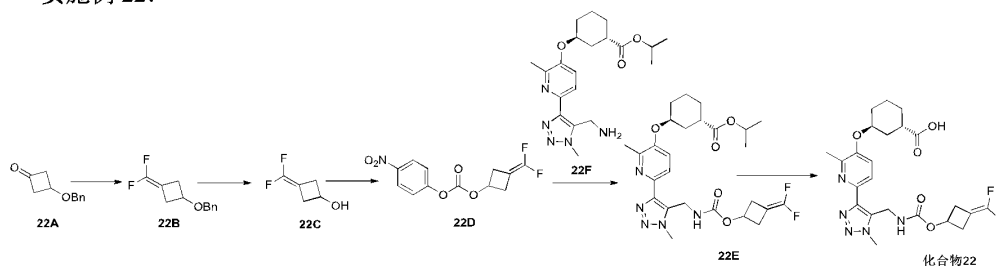


第一步: 将化合物 **20I**(120 mg, 0.24 mmol)加入反应瓶, 用 $\text{THF}:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}=5:1:1$ (7 ml)溶解, 然后加入一水合氢氧化锂(50 mg, 1.20 mmol), 在 25°C 反应 16 小时。TLC 监测反应完成后, 用 1M HCl 调 pH 至 7 左右, 减压浓缩, 所得残余物通过 TLC ($\text{DCM}:\text{MeOH}=10:1$) 纯化分离得到化合物 **21**。

LC-MS (ESI): $m/z=469.2$ $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.78 – 4.87 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.70 – 3.79 (m, 1H), 2.70 – 2.92 (m, 8H), 2.48 (s, 3H), 2.23 – 2.33 (m, 1H), 1.87 – 2.01 (m, 2H), 1.58 – 1.78 (m, 5H), 1.43 – 1.56 (m, 2H).

实施例 22:



第一步: 将叔丁醇钾(9.53 g, 85.13 mmol)加入三口瓶, 用 DMF(100 ml)溶解, 氮气置换三次, 冷却到 -45°C , 缓慢滴加 **22A**(10 g, 56.75 mmol)的 DMF(25 ml)溶液和 2-(二氟甲烷磺酰基)吡啶(9.86 g, 51.08 mmol)的 DMF(25 ml)溶液, 滴加完成后在此温度下反应一小时。然后加入氯化铵饱和溶液(30mL)和盐酸水溶液(1N, 50mL), 缓慢升到室温反应 16 小时。TLC 监测反应完成后, 然后加水(100 ml)稀释, 用甲基叔丁基醚萃取两次(100 ml $\times$ 2), 合并有机相并干燥, 30°C 下减压浓

缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(PE:EA=10:1), 得到化合物 **22B**(4 g, 产率: 33.53%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -*d*) δ 7.29 – 7.20 (m, 5H), 4.36 (s, 2H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 2.86 – 2.79 (m, 2H), 2.64 – 2.55 (m, 2H).

第二步: 将化合物 **22B**(4 g, 19.05 mmol)加入反应瓶, 用二氯甲烷(100 ml)溶解, 氮气置换三次, 冷却到-78℃, 然后滴加三溴化硼(9.52 g, 38.10 mmol), 维持此温度反应一小时。TLC 监测反应完成后, 加入饱和碳酸氢钠溶液(200 ml)调至 pH 大于 7, 二氯甲烷萃取两次(50 ml×2), 合并有机相并干燥, 20℃下浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(PE:EA=5:1), 得到化合物 **22C**(1.63 g, 产率: 71.33%)。

第三步: 将化合物 **22C**(1.63g, 13.58 mmol)加入反应瓶, 用四氢呋喃(20 ml)溶解, 然后加入吡啶(5.37 g, 67.90mmol)和对硝基苯基氯甲酸酯 (8.2 g, 40.74mmol), 室温反应一小时。TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(PE:EA=5:1), 得到化合物 **22D**(2.4 g, 产率: 62.02%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -*d*) δ 8.32 – 8.26 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 5.23 – 5.10 (m, 1H), 3.25 – 3.14 (m, 2H), 3.01 – 2.88 (m, 2H).

第四步: 将化合物 **22F** (100 mg, 0.26 mmol, 参考 WO2019126093) 溶解四氢呋喃(5 mL)中, 加入化合物 **22D**(150 mg, 0.52 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(100 mg, 0.78 mmol), 室温下反应 1 h, 原料完全消失后, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇=10: 1)分离后得到目标化合物 **22E** (108 mg, 收率: 78.83%)。

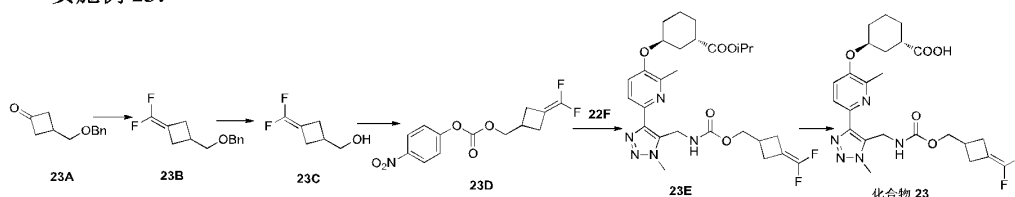
LC-MS (ESI): m/z = 534.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

第五步: 将化合物 **22E** (108 mg, 0.20 mmol)加入反应瓶, 用 THF: MeOH: H_2O =3: 1: 1(15 ml)溶解, 然后加入无水氢氧化锂(27 mg, 0.61 mmol), 在室温下反应 16 小时。LC-MS 监测反应完成后, 用盐酸水溶液 (1 mol/L) 调至 pH=4-5, 减压浓缩, 所得残余物通过反相柱层析纯化分离得到化合物 **22** (45.1 mg, 产率: 45.31%)。

LC-MS(ESI): m/z =492.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.82 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 4.95 – 4.92 (m, 1H), 4.77 – 4.76 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.07 – 2.99(m, 2H), 2.73 – 2.54 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.02 – 1.92 (m, 1H), 1.88 – 1.74 (m, 3H), 1.70 – 1.43 (m, 4H).

实施例 23:

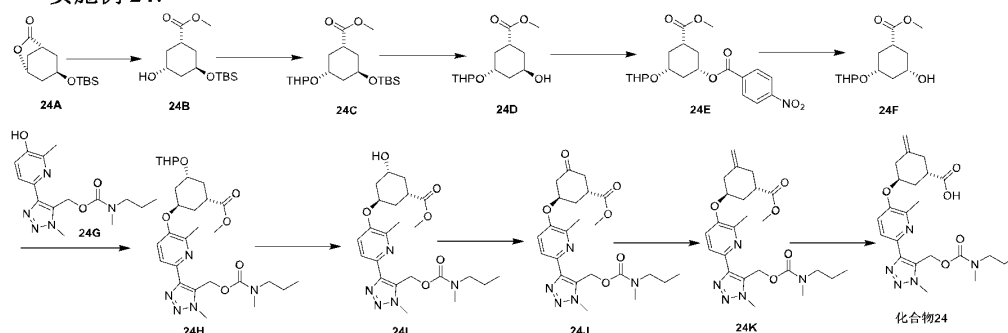


以化合物 **23A** 为原料, 参照实施例 22 的第一到五步, 得到化合物 **23**(5.4 mg, 6%)。

LC-MS (ESI): m/z =506.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (d, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 4.80-4.74 (m, 3H), 4.07 – 3.97 (m, 5H), 2.77 – 2.57 (m, 4H), 2.46 – 2.30 (m, 5H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.88 – 1.75 (m, 3H), 1.67 – 1.47 (m, 4H).

实施例 24:



第一步:将化合物 **24A**(3.00 g, 11.70 mmol, 依照专利 WO2013090929A1 的方法合成)加入甲醇(30 mL)中, 然后加入甲醇钠(2.11 g, 11.70 mmol, 30%甲醇溶液), 加完室温搅拌 2 小时, TLC 监测反应完成后, 将反应液加入饱和氯化铵溶液(50 mL)中, 二氯甲烷(50 mL)萃取三次, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 **24B**(2.90 g, 产率: 86%)。

第二步:将化合物 **24B**(2.90 g, 10.05 mmol)和 3,4 二氢吡喃(1.01g, 12.06mmol)加入到二氯甲烷(30 mL)中, 加入对甲苯磺酸(96.0 mg, 0.50mmol), 加完室温下反应 2 小时, TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚 / 乙酸乙酯=5 / 1), 得到化合物 **24C**(3.10 g, 产率: 83%)。

第三步:将化合物 **24C**(3.10 g, 8.32 mmol)加入到四氢呋喃(30 mL)溶液中, 再加入四丁基氟化铵(16.64 mL, 16.64 mmol, 1.0mol/L 四氢呋喃溶液), 加完室温下反应 16 小时, TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚 / 乙酸乙酯=1 / 1), 得到化合物 **24D**(1.80 g, 产率: 84%)。

第四步:将化合物 **24D**(1.8 g, 6.97 mmol)加入干燥四氢呋喃(40 mL)中, 再依次加入对硝基苯甲酸(2.33 g, 13.94 mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(2.82 g, 13.94 mmol), 加完氮气置换三次, 降温至 0~5℃, 最后加入三苯基膦(3.66 g, 13.94 mmol)加完回至室温下反应 6 小时, TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: PET/EA=4 / 1), 得到化合物 **24E**(2.2 g, 产率: 77%)。

第五步:将化合物 **24E**(2.2 g, 5.40 mmol)和碳酸钠(1.72 g, 16.20mmol)加入甲醇(40 mL)中, 室温下反应 5 小时, TLC 监测反应完成后, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚 / 乙酸乙酯=1 / 1), 得到化合物 **24F**(1.20 g, 产率: 86%)。

第六步:将化合物 **24G**(1.00 g, 3.13 mmol, 参照专利 WO2017223016A1 的方法合成)加入干燥甲苯(30 mL)中, 再依次加入化合物 **24F**(1.13 g, 4.38 mmol)和偶氮二甲酰二哌啶(2.37 g, 9.39 mmol), 加完氮气置换三次, 降温至 0~5℃, 最后加入三丁基膦(1.90 g, 9.39 mmol)加完升温至 60℃ 反应 16 小时, 反应完成后, 加水(40 mL)稀释, 并用乙酸乙酯(50 mL)萃取三次, 合并有机相经无水硫酸钠干燥后真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚 / 乙酸乙酯 = 1 / 2)纯化得到化合物 **24H** (0.95 g, 产率: 54%)。

LC-MS (ESI):m/z=560.3 [M+H]⁺。

第七步:将化合物 **24H**(0.95 g, 1.70 mmol)加入到甲醇(10 mL)中, 再加入三氟乙酸(2 mL), 加完室温下反应 3 小时, TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:

石油醚 / 乙酸乙酯=1 / 6), 得到化合 **24I**(0.61 g, 产率: 76%)。

LC-MS (ESI):m/z=476.2 [M+H]⁺.

第八步:将化合物 **24I**(0.61 g, 5.40 mmol)和 2-碘酰基苯甲酸(1.08 g, 3.84mmol)加入乙酸乙酯(20 mL)中, 升温至 75℃反应 6 小时, TLC 监测反应完成后, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物
5 经硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚 / 乙酸乙酯=1 / 5), 得到化合 **24J**(0.50 g, 产率: 82%)。

LC-MS (ESI):m/z=474.2 [M+H]⁺.

第九步:将化合物 **24J**(120.0 mg, 0.25 mmol)加入到 5 mL 干燥甲苯中, 氮气置换三次, 降温至-5~0℃, 缓慢滴加 TEBBE 试剂(1.00 mL, 0.50mmol, 0.5mol/L 的甲苯溶液), 加完控温再-5~0℃下反应 2 小时, TLC 监测反应完成后, 将反应也缓慢加入到 15 mL 饱和碳酸氢钠溶液中, 并用乙
10 酸乙酯(20 mL)萃取三次, 合并有机相经无水硫酸钠干燥后真空浓缩得粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚 / 乙酸乙酯 = 1 / 4)纯化得到化合物 **24K** (26.0 mg, 产率: 22%)。

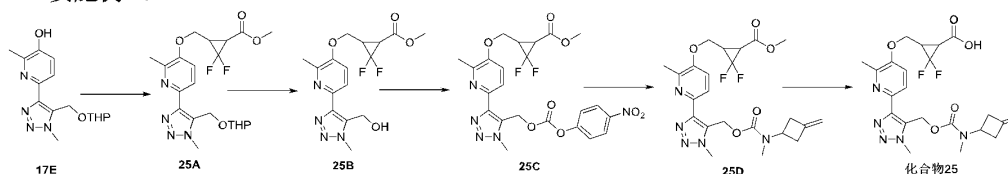
LC-MS (ESI):m/z=472.1 [M+H]⁺.

第十步:将 **24K**(26.0 mg, 0.055 mmol)溶于甲醇(2 mL), 四氢呋喃(2mL)和水(2 mL)中, 然后加入氢氧化锂(12 mg, 0.28 mmol), 常温反应 3 小时。反应完成后, 直接加入 1M 稀盐酸调 pH 到
15 弱酸性, 然后加少量水, 乙酸乙酯(20 mL)萃取 3 次, 合并有机相浓缩后送 HPLC 制备纯化得到化合物 **24** (8.0 mg, 32%)。

LC-MS (ESI):m/z=458.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 5.73 – 5.49 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.89 – 4.86 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.22 – 3.18 (m, 2H), 2.99 – 2.93 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.67 (s,
20 3H), 2.63 – 2.45 (m, 4H), 2.23 – 2.06 (m, 2H), 1.55 – 1.50 (m, 2H), 0.89 – 0.83 (m, 3H).

实施例 25



第一步: 将化合物 **17E**(610 mg, 2.00 mmol)、2,2-二氟-3-(羟甲基)环丙烷-1-甲酸甲酯(665 mg, 4.00 mmol, 文献: Helvetica Chimica Acta, 1992, vol. 75, # 3, p. 766 - 772)和三丁基膦(1.21 g, 6.00
25 mmol)加入反应瓶, 用甲苯(50 ml)溶解, 然后加入偶氮二甲酰二哌啶(1.51 g, 6.00 mmol), 在 50℃反应 16 小时。TLC 监测反应完成后, 冷却到室温, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化 (PE:EA=2:1), 得到化合物 **25A**(800 mg, 产率: 88.40%)。

LC-MS(ESI):m/z=453.3[M+H]⁺.

第二步: 将化合物 **25A**(800 mg, 1.77 mmol)加入反应瓶, 用甲醇(50 ml)溶解, 然后加入 4-
30 甲基苯磺酸吡啶(490 mg, 1.94 mmol), 在 60℃反应 4 小时。TLC 监测反应完成后, 冷却到室温, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:4), 得到化合物 **25B**(310 mg, 产率: 47.55%)。

LC-MS(ESI):m/z=369.2[M+H]⁺.

第三步: 将化合物 **25B**(310 mg, 0.84 mmol)加入反应瓶, 用二氯甲烷(10 ml)溶解, 然后加入吡啶(330 mg, 4.2 mmol)和对硝基苯基氯甲酸酯(423 mg, 2.1 mmol), 室温反应 16 小时。TLC 监

测反应完成后,减压浓缩,所得残余物经硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1),得到化合物 **25C**(130 mg, 产率: 29.02%)。

LC-MS(ESI): $m/z=534.2[M+H]^+$.

第四步:将化合物 **25C**(130 mg, 0.24 mmol)加入反应瓶,用二氯甲烷(10 ml)溶解,然后加入
5 DIPEA(0.25 ml, 1.44 mmol)和化合物 **4C**(70 mg, 0.72 mmol),室温反应 2 小时。TLC 监测反应完成后,减压浓缩,所得残余物经硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:2),得到化合物 **25D**(115 mg, 产率: 96.00%)。

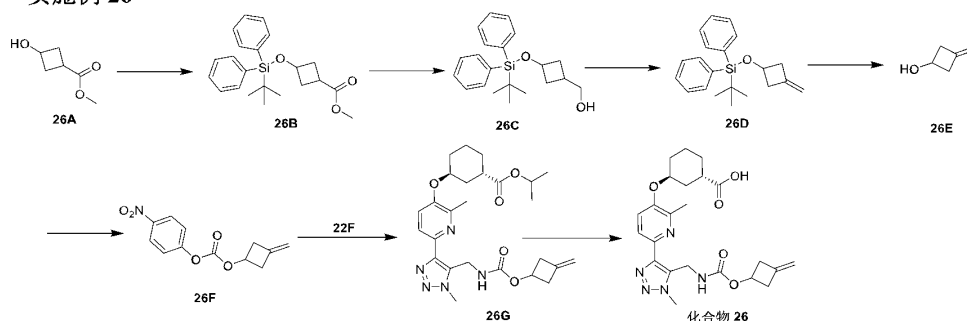
LC-MS(ESI): $m/z=492.1[M+H]^+$.

第五步:将化合物 **25D**(115 mg, 0.23 mmol)加入反应瓶,用 THF:MeOH:H₂O=1:1:1(9 ml)溶解,
10 然后加入氢氧化锂(22 mg, 0.92 mmol),室温反应 4 小时。TLC 监测反应完成后,减压浓缩,所得残余物通过 C18 反相柱分离得到化合物 **25**(64 mg, 产率: 57.29%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 – 7.83 (m, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.33 – 4.26 (m, 1H), 4.21 – 4.13 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.87 – 2.73 (m, 5H), 2.71 – 2.53 (m, 5H), 2.39 (s, 3H).

15 LC-MS(ESI): $m/z=478.3[M+H]^+$.

实施例 26



第一步:将化合物 **26A**(15.0 g, 115.26 mmol)加入反应瓶,二氯甲烷(200 ml)溶解,加入三乙胺(34.99 g, 345.78 mmol) 氮气置换三次,冷却到 0℃,缓慢加入叔丁基二苯基氯硅烷 (38.02 g, 138.31 mmol),加料完成后在此温度下反应 4 小时。TLC 监测反应完成后,加水(500 ml)稀释,用甲基叔丁基醚萃取两次(300 ml×2),合并有机相并干燥,40℃下减压浓缩,所得残余物经硅胶柱层析纯化(PE:EA=10:1),得到化合物 **26B**(40 g, 产率: 94.17%)。

LC-MS(ESI): $m/z=369.3[M+H]^+$.

第二步:将化合物 **26B**(10 g, 27.13 mmol)加入反应瓶,四氢呋喃(50 ml)溶解,氮气置换三次,
25 冷却到 0℃,加入硼氢化锂(1.18 g, 54.26 mmol),室温搅拌 16 小时。TLC 监测反应完成后,加入饱和氯化铵溶液(100 ml),乙酸乙酯萃取两次(50 ml×2),合并有机相并干燥,45℃下浓缩,所得残余物经硅胶柱层析纯化(PE:EA=2:1),得到化合物 **26C**(4.0 g, 产率: 43.29%)。

LC-MS(ESI): $m/z=341.2[M+H]^+$.

第三步:将化合物 **26C**(2.0g, 5.87 mmol)加入反应瓶,用四氢呋喃(20 ml)溶解,加入 2-硝基
30 苯基丝氨酸酯(4.00g, 17.61 mmol)和三正丁基磷(3.56g, 17.61 mmol),室温反应一小时。减压浓缩,二氯甲烷(20 ml)溶解,冷却到 0℃,加入间氯过氧苯甲酸(3.04 g, 17.61mmol),搅拌 1 小时,

减压浓缩，甲苯(20 ml)溶解，加入二异丙胺(1.78g, 17.61 mmol)，90℃搅拌 16 小时。TLC 监测反应完成后，加入水(50 ml)，乙酸乙酯萃取 (50 ml)，减压浓缩，所得残余物经硅胶柱层析纯化(PE:EA=10:1)，得到化合物 **26D**(1.2 g, 产率: 63.35%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64–7.66 (m, 4H), 7.34–7.44 (m, 6H), 4.74–4.76 (m, 2H), 4.27–4.34 (m, 1H), 2.72–2.82 (m, 4H), 1.04 (s, 9H).

第四步: 将化合物 **26D** (2.0g, 6.20 mmol) 溶解四氢呋喃(20 mL)中, 加入四丁基氟化铵(12.4mL, 12.4 mmol)室温下反应 16 h, 原料完全消失后, 浓缩, 得到粗目标化合物 **26E** (2 g, 粗品), 直接用于下一步。

第五步: 将化合物 **26E** (500 mg, 5.94 mmol) 加入反应瓶, 用二氯甲烷(15 ml)溶解, 加入三乙
10 胺(1.80 g, 17.82 mmol), 对硝基苯基氯甲酸酯(1.44 g, 7.13 mmol)在室温下反应 16 小时。TLC 监
测反应完成后, 加入水(20 ml), 二氯甲烷萃取 (20 ml), 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯
化(PE:EA=5:1), 得到化合物 **26F**(0.2 g, 产率: 13.15%)。

LC-MS(ESI):m/z=250.1[M+H]⁺.

第六步: 将化合物 **26F** (200 mg, 0.80 mmol) 加入反应瓶, 用二氯甲烷(10 ml)溶解, 加入三乙胺(0.24 g, 2.40 mmol), 化合物 **22F** (0.34 g, 0.88 mmol) 在室温下反应 16 小时。TLC 监测反应完成后, 加入水(20 ml), 二氯甲烷萃取 (20 ml), 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化 (PE:EA=1:1), 得到化合物 **26G** (0.18 g, 产率: 45.08%)。

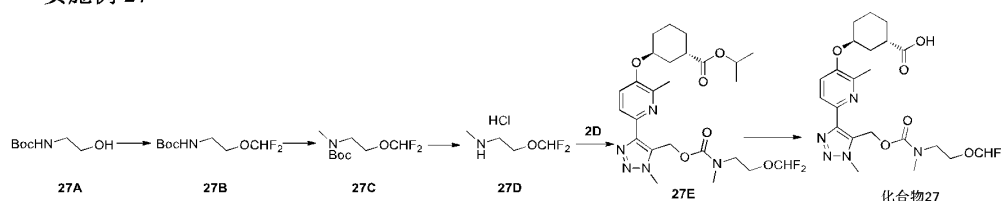
LC-MS(ESI): $m/z=498.2[M+H]^+$.

第七步：将化合物 **26G** (180 mg, 0.27 mmol)加入反应瓶，甲醇(10 ml)溶解，加入一水氢氧化
20 锂(45 mg, 1.08 mmol)，室温反应 16 小时。加入 2N 盐酸调 pH=4，浓缩，粗品经柱层析纯化(洗
脱剂：二氯甲烷：甲醇= 10:1)得目标化合物粗品，经制备 HPLC 得化合物 **26**(40 mg, 24.28%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 456.2[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.85 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 4.73 – 4.85 (m, 6H), 4.06 (s, 3H), 2.90 – 2.97 (m, 2H), 2.61 – 2.68 (m, 3H), 2.47(s, 3H), 2.00 – 2.07 (m, 1H), 1.76 – 1.88 (m, 3H), 1.49 – 1.65(m, 4H).

实施例 27



第一步: 在 250 mL 单口瓶中, 依次将 **27A** (2 g, 12.41 mmol), 氟化钾 (3.88 g, 49.64 mmol) 及二氟溴甲基三甲基硅烷 (5.04 mg, 24.82 mmol) 加入到二氯甲烷 (20 mL) 和水 (60 mL) 的混合溶
30 剂中, 氮气置换三次, 室温剧烈搅拌 4 小时。反应完毕, 用二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品, 粗品用 Biotage Isolera One (40 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-25% EA/PE) 纯化得到化合物 **27B** (543 mg, 收率 20.72%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.41 – 6.01 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

第二步：将 **27B** (535 mg, 2.53 mmol) 溶于 DMF (10 mL)，氮气置换，冰水浴下搅拌降温至 0℃，加入氢化钠 (121 mg, 3.04 mmol, 60%Wt)，搅拌 5 分钟，加入碘甲烷 (538 mg, 3.79 mmol)，移除冰水浴后继续搅拌 1 小时。反应完毕，向反应瓶中加入冰水 (30 mL) 淬灭，用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，浓缩后得到化合物 **27C** (800 mg) 粗品，无需进一步纯化，直接进行下一步反应。

第三步：将 **27C** (800 mg, 粗品) 加入单口瓶中，加入二氯甲烷 (3 mL) 溶解，加入盐酸的二氧六环溶液 (10 mL, 4 mol/L)，室温搅拌 1 小时，反应完毕，直接减压浓缩干，得到化合物 **27D** (288 mg) 粗品无需进一步纯化，直接用于下一步。

第四步：将 **27D** (288 mg) 粗品加入单口瓶中，加入二氯甲烷 (10 mL)，加入 DIPEA (567 mg, 4.4 mmol) 及化合物 **2D** (120 mg, 0.22 mmol)，室温搅拌 16 小时。反应完毕，减压浓缩得到粗品，粗品用 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-3% MeOH/DCM) 纯化得到化合物 **27E** (87 mg, 收率 73.30%)。

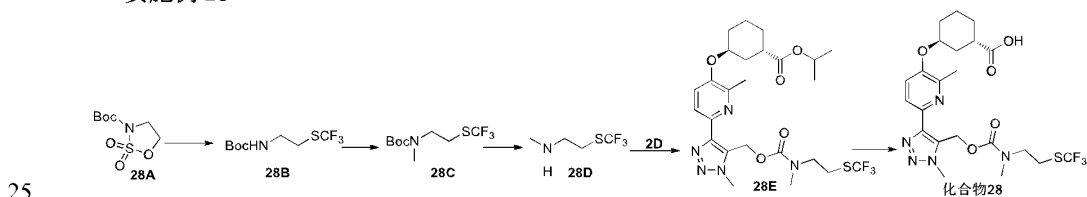
LC-MS (ESI): $m/z = 540.2 [M+H]^+$.

第五步：将 **27E** (87 mg, 0.16 mmol) 加入到单口瓶中，加入四氢呋喃 (10 mL) 溶解，加入水 (5 mL)，搅拌下加入氢氧化锂 (33 mg, 0.80 mmol)，室温搅拌 16 小时。反应完毕，加入水 (20 mL)，乙酸乙酯 (20 mL)，搅拌 10 分钟，分出水相。有机相用水 (20 mL) 萃取 2 次，合并三次水相，用盐酸 (1N) 调 pH 至弱酸性，用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品，粗品用 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-6% MeOH/DCM) 纯化得到化合物 **27** (41 mg, 收率 51.11%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 498.3 [M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 – 7.80 (m, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 1H), 6.88 – 6.30 (m, 1H), 5.73 – 5.61 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.95 – 3.76 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.90 – 2.78 (m, 3H), 2.63 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.70 – 1.46 (m, 4H).

实施例 28



第一步：将 **28A** (500 mg, 2.24 mmol) 溶于乙腈 (8 mL) 中，随后加入三氟甲磺基四甲基铵盐 (588 mg, 3.36 mmol)，室温反应过夜，待反应完全后，将反应液旋蒸浓缩，向残留物中加入二氯甲烷 (8 mL) 及 20% 硫酸水溶液 (5 mL)，室温搅拌 2 h。向反应液中缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应，用乙醚 (15 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后将滤液浓缩，残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)=25:1) 得到 **28B** (251 mg, 46%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 190.0 [M+H-56]^+$.

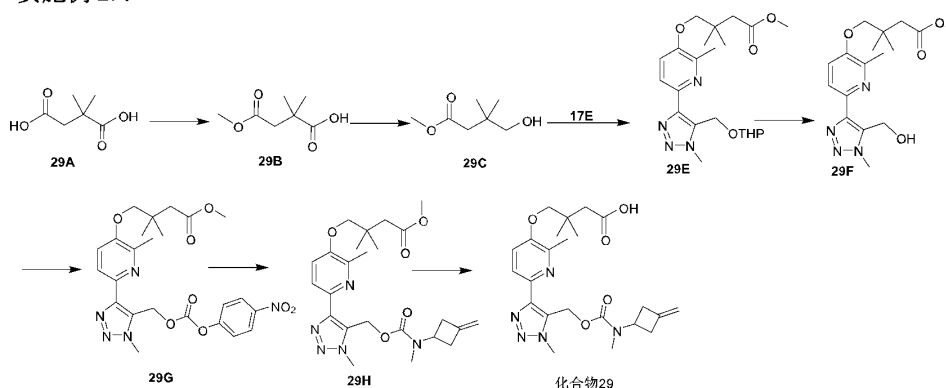
以化合物 **28B** 为原料，参照实施例 27 的第二到五步，得到化合物 **28** (21 mg, 18%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 532.0 [M+H]^+$.

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 – 8.00 (m, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 1H), 5.77 – 5.59 (m, 2H), 4.81 – 4.78 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.57 – 3.45 (m, 2H), 3.06 – 3.02 (m, 1H), 2.96 – 2.85 (m, 5H), 2.70 – 2.67 (m, 3H), 2.14 – 1.88 (m, 4H), 1.83 – 1.61 (m, 4H).

实施例 29:



5

第一步:将化合物 **29A**(15.00 g, 102.64 mmol)溶于入甲醇(150 mL)中, 降温 0~5℃, 缓慢滴加(2 mL)浓硫酸, 加完回至室温搅拌 17 小时, 反应完毕后加压浓缩, 然后分批加入饱和碳酸氢钠水溶液(150 mL)并用石油醚(100 mL)萃取杂质两次。将水相冷却至 0℃, 用 6N 盐酸水溶液调 pH=3~4, 并用乙酸乙酯(100 mL)萃取产物两次。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **29B**(9.20 g, 产率: 56%)。

10

第二步:将化合物 **29B**(5.00 g, 31.22 mmol)溶于干燥四氢呋喃(50 mL)中, 氮气置换三次, 降温至 0~5℃, 缓慢滴加硼烷四氢呋喃溶液(62.44mL, 62.44mmol, 1.0mol/L 的四氢呋喃溶液), 滴加完缓慢回至室温下反应 3 小时, TLC 监测反应完成后降温至 0℃, 缓慢滴加(100 mL)甲醇淬灭反应, 淬灭完全后减压浓缩, 所得残余物正相柱纯化得到化合物 **29C**(2.60 g, 产率: 57%)。

15

第三步:将化合物 **29C**(0.96 g, 6.58 mmol)加入到二氯甲烷(10 mL)溶液中, 再加入三乙胺(1.33 g, 13.16 mmol), 加完降温至 0~5℃分批次加入甲磺酸酐(1.20 g, 6.91 mmol), 加完控温 0~5℃反应 2 小时, TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 所得残余物溶于(10 mL)*N,N*-二甲基甲酰胺中, 再依次加入化合物 **17E**(1.00 g, 3.29 mmol)、碳酸铯(3.22 g, 9.87 mmol), 加完升温至 100℃反应 15 小时, 反应完毕后冷却至室温, 加入(50 mL)水并用乙酸乙酯(50 mL)萃取产物两次。将合并的有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后所得残余物正相柱纯化得到化合物 **29E**(0.23 g, 产率: 16%)。

20

LC-MS (ESI): $m/z=433.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第四步:将化合物 **29E**(0.23 g, 0.53 mmol)加入到甲醇(10 mL)中, 再加入三氟乙酸(2 mL), 加完室温下反应 3 小时, TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 所得残余物正相柱纯化得到化合物 **29F**(0.15 g, 产率: 81%)。

25

LC-MS (ESI): $m/z=349.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第五步:将化合物 **29F**(0.15 g, 0.43 mmol)加入到二氯甲烷(5 mL)中, 再依次加入吡啶(0.14 g, 1.72 mmol)、4-硝基氯甲酸苯酯(0.13 g, 0.65 mmol), 加完室温下反应 3 小时, TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 所得残余物正相柱纯化得到化合物 **29G**(0.17 g, 产率: 77%)。

第六步:将化合物 **29G**(0.17 g, 0.33 mmol)加入到四氢呋喃(5 mL)中,再依次加入再依次加入三乙胺(0.17 g, 1.65 mmol)、化合物 **4C**(100 mg, TFA 盐),加完室温下反应 3 小时,TLC 监测反应完成后,减压浓缩,所得残余物正相柱纯化得到化合物 **29H**(0.13 g, 产率: 83%)。

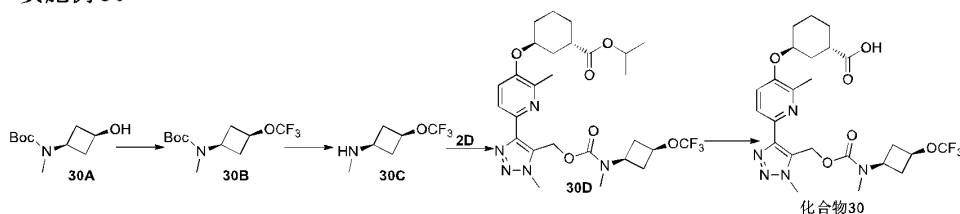
LC-MS (ESI): $m/z=472.2$ $[M+H]^+$ 。

- 5 第七步:将化合物 **29H**(0.13 g, 0.27 mmol)溶于甲醇(3 mL),四氢呋喃(3mL)和水(3 mL)中,然后加入氢氧化锂(112 mg, 2.71 mmol),常温反应 15 小时。反应完成后,直接加入 1M 稀盐酸调 pH 到弱酸性,然后加少量水,乙酸乙酯(20 mL)萃取 3 次,合并有机相浓缩后 HPLC 制备纯化得到化合物 **29**(11.0 mg, 9%)。

LC-MS (ESI): $m/z=458.3$ $[M+H]^+$ 。

- 10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.99 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.44 – 4.27 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.77 – 2.67 (m, 7H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (s, 2H), 1.12 (s, 6H)。

实施例 30



- 15 第一步: 将 **30A** (400 mg, 1.99 mmol)、三氟甲磺酸银 (2.04 g, 7.96 mmol)、SELECTFLUOR 氟化剂 (1.06 g, 2.98 mmol)、氟化钾 (461 mg, 7.96 mmol) 及 2-氟吡啶 (772 mg, 7.96 mmol) 溶解于乙酸乙酯 (30 mL) 中,搅拌均匀,滴加三氟甲基三甲基硅 (706 mg, 4.98 mmol),室温反应 36 h。待反应完全后,加入 60 mL 水,用乙酸乙酯 (25 mL $\times$ 3) 萃取,合并有机层,用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液浓缩,残留物用硅胶柱层析分离提纯得到 **30B** (276 mg, 52%)。

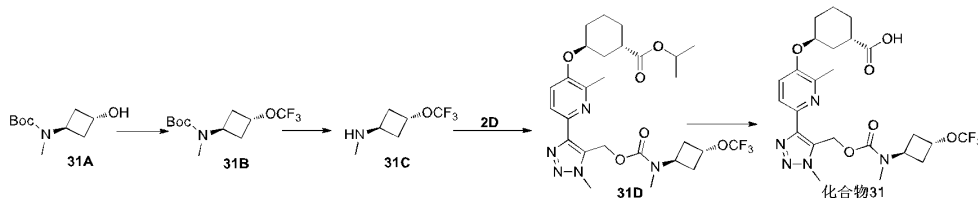
LC-MS (ESI): $m/z = 214.0$ $[M+H-56]^+$ 。

以化合物 **30B** 为原料,参照实施例 27 的第三到五步,得到化合物 **30** (48 mg, 40%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 542.3$ $[M+H]^+$ 。

- 25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 – 8.00 (m, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 1H), 5.70 – 5.55 (m, 2H), 4.80 – 4.75 (m, 1H), 4.39 – 4.31 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.67 – 2.59 (m, 4H), 2.37 – 2.28 (m, 2H), 2.09 – 2.02 (m, 2H), 1.98 – 1.87 (m, 2H), 1.82 – 1.50 (m, 5H), 1.45 – 1.35 (m, 1H), 0.95 – 0.90 (m, 1H)。

实施例 31

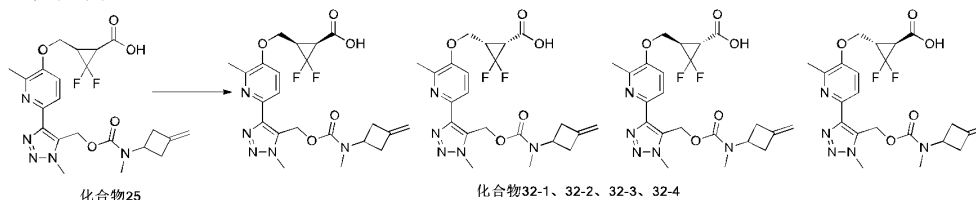


以 **31A** (400 mg, 1.99 mmol) 为原料,参照实施例 30 的操作,合成得化合物 **31** (44 mg, 51%)。

- 30 LC-MS (ESI): $m/z = 542.6$ $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 – 8.01 (m, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 1H), 5.69 – 5.57 (m, 2H), 4.80 – 4.68 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.91 – 2.83 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.57 – 2.44 (m, 2H), 2.09 – 2.01 (m, 2H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.80 – 1.50 (m, 5H), 1.44 – 1.35 (m, 1H), 0.95 – 0.90 (m, 1H).

实施例 32



第一步：将化合物 **25** (1.34 g) 经手性拆分得到化合物 **32-1** (6 mg, 保留时间 1.07 min)、**32-2** (10 mg, 保留时间 1.22 min)、**32-3** (537 mg, 保留时间 1.46 min) 和 **32-4** (502 mg, 保留时间 1.78 min)。

分析方法：仪器：SHIMADZU LC-30AD, 柱：Chiral AD Column; 流动相：A: CO_2 , B: 0.05% DEA in MeOH; 梯度：5-10% B in A; 流速：3 mL/min 柱温：35°C 波长：220 nm。

制备方法：仪器：SFC Prep 150 AP, 柱：大赛璐 IG (19mm×250mm); 流动相：A: CO_2 , B: 0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in EtOH; 梯度：12% B 梯度洗脱 流速：120 mL/min, 柱温：25°C 波长：220 nm 循环时间：25 min 样品制备：样品浓度 10 mg/mL, 样品用 DMF 溶解, 用 0.45 μm 滤头过滤, 制成样品液。分离后, 通过旋转蒸发仪浴温 35°C 下干燥馏分得到化合物 **32-1** (6 mg, 保留时间 1.07 min)、**32-2** (10 mg, 保留时间 1.22 min)、**32-3** (537 mg, 保留时间 1.46 min) 和 **32-4** (502 mg, 保留时间 1.78 min)。

32-1: (保留时间 1.07 min), ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87 – 7.83 (m, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.60 – 4.53 (m, 1H), 4.50 – 4.43 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.86 – 2.57 (m, 10H), 2.37 (s, 3H)。

LC-MS(ESI): m/z = 478.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

32-2: (保留时间 1.22 min), ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87 – 7.84 (m, 1H), 7.50 – 7.47 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.58 – 4.52 (m, 1H), 4.47 – 4.40 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.88 – 2.63 (m, 10H), 2.37 (s, 3H)。

LC-MS(ESI): m/z = 478.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

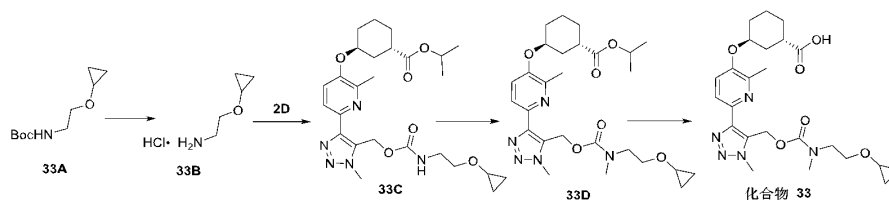
32-3: (保留时间 1.46 min), ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87 – 7.83 (m, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 4.18 – 4.11 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.88 – 2.51 (m, 10H), 2.39 (s, 3H)。

LC-MS(ESI): m/z = 478.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

32-4: (保留时间 1.78 min), ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87 – 7.83 (m, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 4H), 2.90 – 2.41 (m, 10H), 2.39 (s, 3H)。

LC-MS(ESI): m/z = 478.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 33



第一步：将化合物 **33A**(600 mg, 2.98 mmol, 依照专利 CN 116789556A 的方法合成)加入反应瓶, 用二氯甲烷(10 ml)溶解, 然后加入 4N 盐酸二氧六环溶液(10 ml), 室温反应 18 小时。TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 得到化合物 **33B**(330 mg, 产率: 80.44%), 无需进一步纯化可以直接用于下一步反应。

LC-MS(ESI): $m/z = 102.2[M+H]^+$.

第二步：将化合物 **2D**(250 mg, 0.45 mmol) 和化合物 **33B**(185 mg, 1.35 mmol) 加入反应瓶, 用二氯甲烷(10 ml)溶解, 然后加入 DIPEA(645 mg, 5.0 mmol), 室温反应 3 小时。TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化得到化合物 **33C**(180 mg, 产率: 77.30%)。

LC-MS(ESI): $m/z = 516.3[M+H]^+$.

第三步：将化合物 **33C** (180 mg, 0.35 mmol) 加入反应瓶, 用 DMF(10 ml)溶解, 然后冷却到 0℃, 加入 NaH(17 mg, 0.42 mmol), 维持此温度搅拌 20 min, 再加入碘甲烷 (75 mg, 0.52 mmol), 升到室温反应 1 小时。TLC 监测反应完成后, 加入饱和氯化铵溶液 (20 ml), 然后用乙酸乙酯萃取 (20 ml $\times$ 2), 合并有机相并干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **33D**(180 mg, 产率: 95.35%), 无需进一步纯化可以直接用于下一步反应。

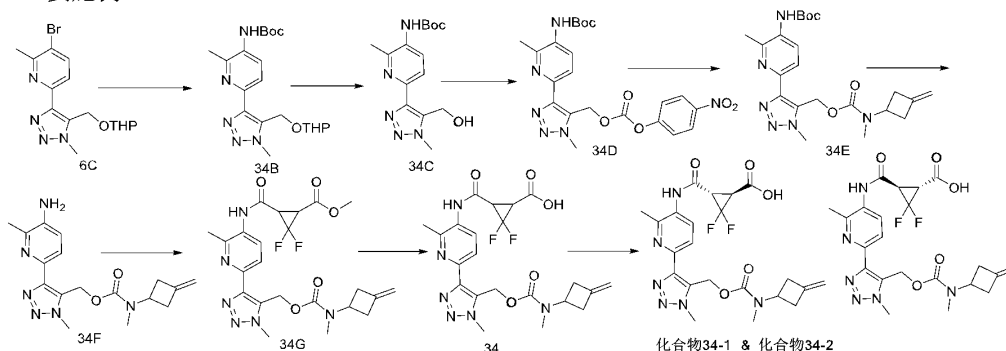
LC-MS(ESI): $m/z = 530.3[M+H]^+$.

第四步：将化合物 **33D**(180 mg, 0.34 mmol)加入反应瓶, 用 THF:MeOH:H₂O=1:1:1(9 ml)溶解, 然后加入无水氢氧化锂(41 mg, 1.70 mmol), 室温下搅拌反应 18 小时。TLC 监测反应完成后, 用稀盐酸将 pH 调为弱酸性, 乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 减压浓缩, 所得残余物通过制备 HPLC 分离得到化合物 **33**(0.13 mg, 产率: 78.46%)。

LC-MS(ESI): $m/z = 484.4[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 – 8.08 (m, 1H), 7.82 – 7.81 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.54 – 5.50 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.59 – 3.24 (m, 4 H), 3.24 – 3.23 (m, 1H), 2.95 – 2.88 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.06 – 2.00 (m, 2H), 1.92 – 1.67 (m, 6H), 0.49 – 0.43 (m, 4H).

实施例 34



第一步：将化合物 **6C**(5 g, 13.62 mmol), 氨基甲酸叔丁酯(3.19 g, 27.24 mmol), 碳酸铯(8.88 g,

27.24 mmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼(II)(RuPhos PD G3)(1.14 g, 1.36 mmol)溶于1,4-二氧六环(50 mL)中,后氮气置换气三次,100℃反应16小时。冷却室温,浓缩,柱层析纯化(四氢呋喃:石油醚=1%~50%)得到化合物**34B**(5.1 g, 收率: 92.84%)。

5 LC-MS (ESI): $m/z = 404.2[M+H]^+$.

第二步: 将化合物**34B**(3 g, 7.44 mmol)溶于甲醇(30 mL)中,再加入对甲苯磺酸(0.13 g, 0.74 mmol),于40℃反应2小时。浓缩,柱层析纯化(四氢呋喃:石油醚=1%~50%)得到化合物**34C**(2.1g, 收率: 88.44%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 320.2[M+H]^+$.

10 第三步: 将化合物**34C**(2 g, 6.26 mmol),吡啶(0.99 g, 12.52 mmol)溶于二氯甲烷(15 mL)中,然后再分批加入对硝基苯基氯甲酸酯(1.51 g, 7.51 mmol),于25℃反应2小时。浓缩,柱层析纯化(四氢呋喃:石油醚=1%~50%)得到化合物**34D**(2.5 g, 收率: 82.40%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 485.1[M+H]^+$.

15 第四步: 将化合物**34D**(0.2 g, 0.41 mmol),三乙胺(0.17 g, 1.64 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中,然后再加入化合物**4C**(0.052 g, 0.53 mmol),于25℃反应2小时。浓缩,柱层析纯化(四氢呋喃:石油醚=1%~50%)得到化合物**34E**(0.15 g, 收率: 82.11%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 443.3[M+H]^+$.

第五步: 将化合物**34E**(0.15 g, 0.34 mmol)溶于二氯甲烷(3mL)中,再加入三氟乙酸(0.3 mL)室温反应2小时。直接浓缩得到化合物**34F**用于下一步。

20 LC-MS (ESI): $m/z = 343.1[M+H]^+$.

第六步: 将化合物**34F**(0.1 g, 0.29 mmol),反式-2,2-二氟-3-(甲氧羰基)环丙烷羧酸(0.10 g, 0.58 mmol)(文献: Helvetica Chimica Acta, 1992, vol. 75, # 3, p. 766 - 772),N-甲基咪唑(0.095 g, 1.16 mmol)溶于乙腈(2 mL)中,再加入四甲基氯代脲六氟磷酸酯(0.24 g, 0.87 mmol),室温反应16小时。浓缩,柱层析纯化(四氢呋喃:石油醚=1%~50%)得到化合物**34G**(0.1 g, 收率: 67.87%)。

25 LC-MS (ESI): $m/z = 505.1[M+H]^+$.

第七步: 将化合物**34G**(0.1 g, 0.20 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL),水(1 mL)中,再加入一水氢氧化锂(0.034 g, 0.80 mmol),室温反应2小时。加入甲酸调pH=4,浓缩,反相柱层析纯化(乙腈:水=3%~60%)得到化合物**34**(0.06g, 收率: 61.72%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 491.3[M+H]^+$.

30 第八步: 将化合物**34**(400mg)经手性分析显示有2个异构体分别为: P1(保留时间: 2.699 min, 设定为化合物**34-1**), P2(保留时间: 3.511 min, 设定为化合物**34-2**),分析方法: 仪器: Waters UPC2 analytical SFC (SFC-H); 柱: ChiralPak IK, 150×4.6mm I.D., 3μm; 流动相: A for CO₂ and B for Ethanol (0.05%DEA); 梯度: 40%B 梯度洗脱; 流速: 2.5mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 35℃; 波长: 220 nm; 循环时间: 4min;

35 制备方法: 仪器: WATERS 150 preparative SFC(SFC-26); 柱: ChiralPak IH, 250×30mm I.D., 10μm; 流动相: A for CO₂ and B for Ethanol (0.1%NH₃H₂O); 梯度: 40%B 梯度洗脱; 流速: 120 mL/min; 柱温: 38℃; 波长: 220 nm; 循环时间: 4 min; 样品制备: Compound was dissolved in ~20 ml methanol/DCM 进样: 每次 2.2mL, 得到化合物**34-1**(142 mg), 化合物**34-2**(194 mg)。

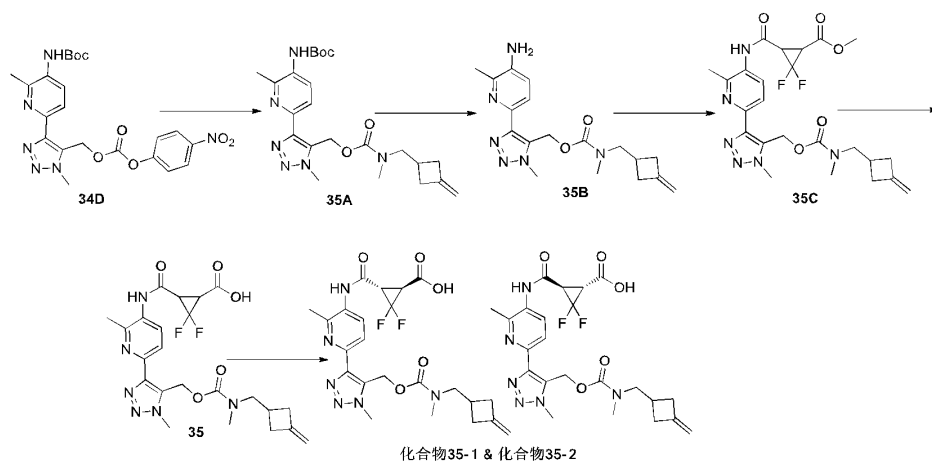
化合物 34-1: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.05 (s, 1H), 8.01 – 7.98(m, 1H), 7.88 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.45 – 3.41 (m, 1H), 3.38 – 3.32 (d, 2H), 2.89 – 2.73 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.35 – 3.30 (m, 1H).

LC-MS (ESI): $m/z = 491.3[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 化合物 34-2: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.05 (s, 1H), 8.02 – 7.98(m, 1H), 7.88 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.45 – 3.41 (m, 1H), 3.38 – 3.32 (d, 2H), 2.89 – 2.73 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.35 – 3.30 (m, 1H).

LC-MS (ESI): $m/z = 491.3[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 35



10

以化合物 34D 为原料,参照实施例 34 的第四到八步,得到化合物 35-1 (保留时间: 2.609 min,), 化合物 35-2 (保留时间: 3.449 min), 分析方法: 仪器: Waters UPC2 analytical SFC (SFC-H); 柱: ChiralPak IK, 150×4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: A for CO_2 and B for Ethanol (0.05%DEA); 梯度: 40%B 梯度洗脱; 流速: 2.5mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 35 $^\circ\text{C}$; 波长: 220 nm; 循环时间: 4min;

15 制备方法: 仪器: WATERS 150 preparative SFC(SFC-26); 柱: ChiralPak IH, 250×30mm I.D., 10 μm ; 流动相: A for CO_2 and B for Ethanol (0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$); 梯度: 40%B 梯度洗脱; 流速: 120 mL/min; 柱温: 38 $^\circ\text{C}$; 波长: 220 nm; 循环时间: 4 min; 样品制备: Compound was dissolved in ~20 ml methanol/DCM 进样: 每次 2.2mL, 得到化合物 35-1(17 mg), 化合物 35-2(13 mg)。

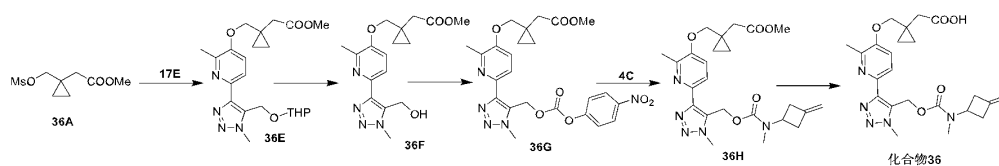
20 化合物 35-1: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.10 (s, 1H), 8.01 – 7.87 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.24 – 3.13 (m, 2H), 2.99 – 3.90 (m, 1H), 2.80 – 2.66 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.38 (s, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.72 – 1.41 (m, 1H), 1.24 (s, 1H).

LC-MS (ESI): $m/z = 505.3[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 化合物 35-2: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.10 (s, 1H), 8.01-7.87 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.24 – 3.13 (m, 2H), 2.99 – 3.90 (m, 1H), 2.80 – 2.66 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.38 (s, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.72 – 1.41 (m, 1H), 1.24 (s, 1H).

LC-MS (ESI): $m/z = 505.3[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 36



第一步:将化合物 **36A**(0.1 g, 0.45 mmol, 依据专利 WO2008/141462 的方法合成)加入到 DMF(5 mL)中, 再加入化合物 **17E** (0.14 g, 0.45 mmol) 和碳酸铯 (0.44 g, 1.35 mmol), 加完 50℃下反应 2 小时, TLC 监测反应完成后, 加水淬灭, 乙酸乙酯(20 mL)萃取 3 次, 合并有机相浓缩后所得残余物正相柱纯化得到化合物 **36E**(120 mg, 产率: 62%)。

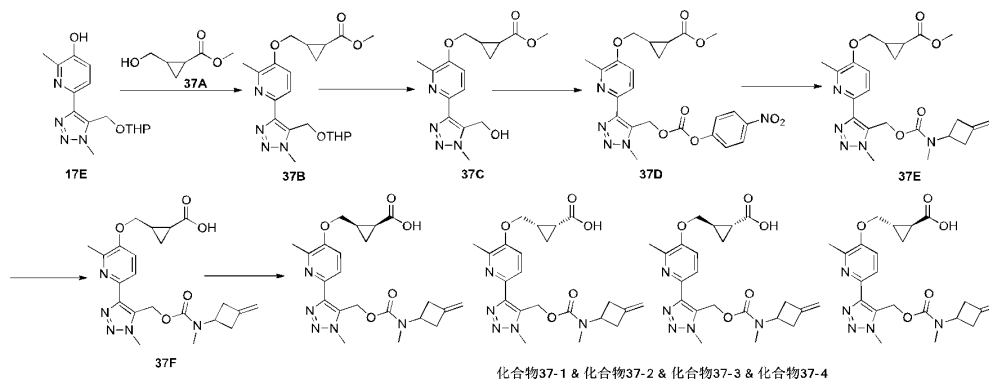
LC-MS (ESI): $m/z=431.2$ $[M+H]^+$.

依据实施例 29 的第四步、第五步、第六步、第七步得到化合物 **36**(20 mg)。

LC-MS (ESI): $m/z=456.2$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.91 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.53 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 0.69 (d, 4H).

实施例 37



以化合物 **17E** 为原料, 参照实施例 25 的第一到五步, 得到化合物 **37F** (574 mg, 91.6%)。

化合物 **37F** 经 SFC 拆分后得到化合物 **37-1**(SFC 分析保留时间: 2.311 min, 98 mg)、化合物 **37-2**(SFC 分析保留时间: 2.173 min, 112 mg)、化合物 **37-3**(SFC 分析保留时间: 1.763 min, 42.3 mg)和化合物 **37-4**(SFC 分析保留时间: 1.374 min, 39.1 mg)。

SFC 第一次分析方法: 仪器: Waters 150 Prep-SFC, 柱: Chiral WHEIK column; 流动相: A: CO_2 , B: 0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ in MeOH; 梯度: 35% B 梯度洗脱流速: 120 mL/min, 柱温: room temperature 波长: 220 nm 循环时间: 4.3 min; 样品制备: 样品浓度 10 mg/mL, 甲醇溶液进样: 每次 3 mL。分离后, 干燥馏分得到化合物 **37-1**、化合物 **37-2**。

SFC 第二次分析方法: 仪器: Waters 150 Prep-SFC, 柱: Chiral AD column; 流动相: A: CO_2 , B: 0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ in MeOH; 梯度: 30% B 梯度洗脱流速: 120 mL/min, 柱温: room temperature 波长: 220 nm 循环时间: 8 min; 样品制备: 样品浓度 10 mg/mL, 甲醇溶液进样: 每次 3 mL。分离后, 干燥馏分得到化合物 **37-3**、化合物 **37-4**。

化合物 **37-1**(SFC 分析保留时间: 2.311 min): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 4H), 2.92 – 2.56 (m, 8H), 2.37 (s, 3H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.16 – 1.04 (m, 1H), 1.02 – 0.92 (m, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 442.3 [M+H]^+$.

化合物 **37-2**(SFC 分析保留时间: 2.173 min): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 4H), 2.92 – 2.56 (m, 8H), 2.37 (s, 3H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.16 – 1.04 (m, 1H), 1.02 – 0.92 (m, 1H).

5 LC-MS (ESI): $m/z = 442.3 [M+H]^+$.

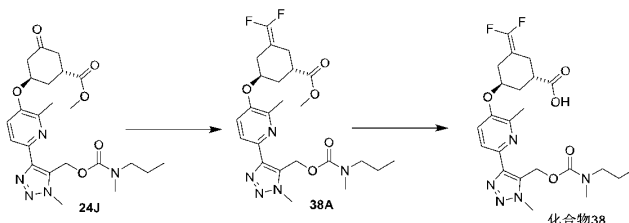
化合物 **37-3**(SFC 分析保留时间: 1.763 min): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 4H), 2.92 – 2.56 (m, 8H), 2.37 (s, 3H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.16 – 1.04 (m, 1H), 1.02 – 0.92 (m, 1H).

LC-MS (ESI): $m/z = 442.3 [M+H]^+$.

10 化合物 **37-4**(SFC 分析保留时间: 1.374 min): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 4H), 2.92 – 2.56 (m, 8H), 2.37 (s, 3H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.16 – 1.04 (m, 1H), 1.02 – 0.92 (m, 1H).

LC-MS (ESI): $m/z = 442.3 [M+H]^+$.

实施例 38



15

第一步:将化合物 **24J**(360.0 mg, 0.76 mmol)加入到干燥甲苯(10 mL)和 N,N -二甲基甲酰胺(3 mL)的混合溶剂中,再加入碘化锂(407.0 mg, 3.04 mmol),氮气置换三次后,再依次加入(三氟甲基)三甲基硅烷(540.0 mg, 3.80 mmol)和三正丁基膦(921.2 mg, 4.56 mmol),加完升温至 45°C 反应 16 小时, TLC 监测反应完成后,将反应液缓慢加入到 50 mL 冰水中,并用乙酸乙酯(50 mL)萃取 3 次,合并有机相,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩后粗品经柱层析(洗脱剂:石油醚 / 乙酸乙酯 = 1 / 3)纯化得到化合物 **38A** (90.0 mg, 产率: 23%)。

20

LC-MS (ESI): $m/z = 508.2 [M+H]^+$.

第二步:将 **38A**(90.0 mg, 0.18 mmol)溶于甲醇(3 mL)、四氢呋喃(3 mL)和水(3 mL)的混合溶剂中,然后加入氢氧化锂(37 mg, 0.90 mmol),常温反应 6 小时。反应完成后,直接加入 1M 稀盐酸调 pH 到弱酸性,然后加少量水,乙酸乙酯(20 mL)萃取 3 次,合并有机相浓缩后送 HPLC 制备纯化得到化合物 **38**(30.0 mg, 32%)。

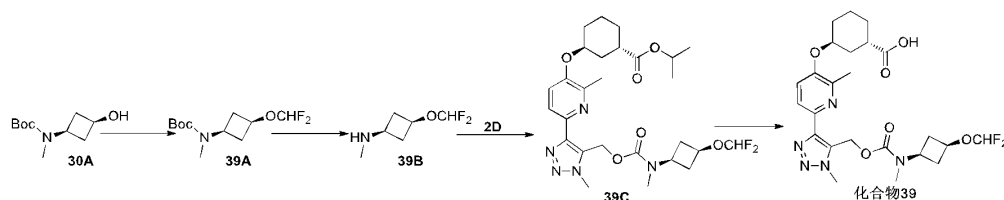
25

LC-MS (ESI): $m/z = 494.2 [M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 8.01 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.23 – 3.19 (m, 2H), 2.88 – 2.84 (m, 4H), 2.69 – 2.59 (m, 5H), 2.40 – 2.36 (m, 1H), 2.28 – 2.24 (m, 2H), 2.09 – 2.03 (m, 1H), 1.55 – 1.45 (m, 2H), 0.88 – 0.77 (m, 3H).

30

实施例 39

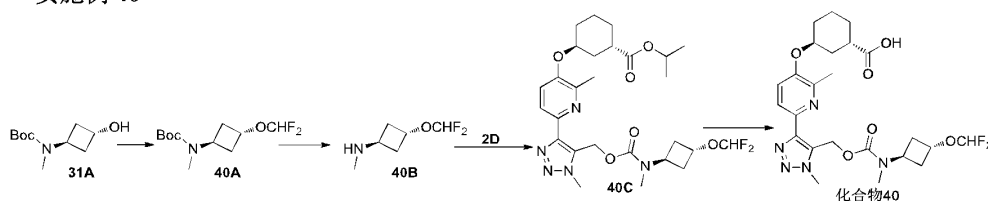


以化合物 **30A** 为原料, 参照实施例 30 的第一到四步, 得到化合物 **39** (54 mg, 46%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 524.4$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 – 8.03 (m, 1H), 7.77 – 7.74 (m, 1H), 6.33 – 5.95 (m, 1H), 5.62 – 5.45 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.35 – 4.27 (m, 1H), 4.22 – 4.03 (m, 4H), 2.91 – 2.79 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.64 – 2.56 (m, 2H), 2.32 – 2.21 (m, 2H), 2.12 – 1.95 (m, 2H), 1.94 – 1.71 (m, 5H), 1.70 – 1.57 (m, 1H).

实施例 40

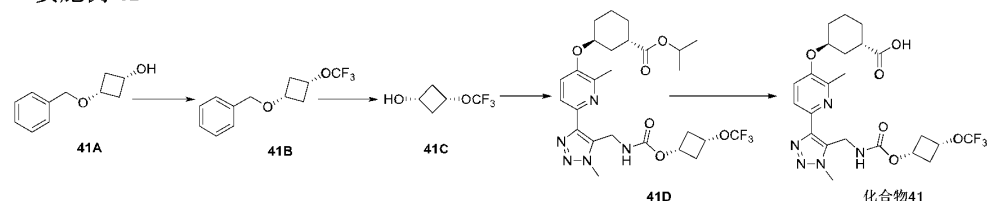


以 **31A** (400 mg, 1.99 mmol) 为原料, 参照实施例 30 的第一到四步, 合成得化合物 **40** (41 mg)。

LC-MS (ESI): $m/z = 524.3$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 – 8.05 (m, 1H), 7.87 – 7.84 (m, 1H), 6.37 – 5.96 (m, 1H), 5.64 – 5.48 (m, 2H), 4.89 – 4.61 (m, 3H), 4.19 (s, 3H), 2.90 – 2.81 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.54 – 2.46 (m, 2H), 2.46 – 2.37 (m, 2H), 2.11 – 1.96 (m, 2H), 1.95 – 1.70 (m, 5H), 1.69 – 1.59 (m, 1H).

实施例 41



第一步: 以 **41A** (890 mg, 5.0 mmol) 为原料, 参考实施例 30 第一步的合成方法合成化合物 **41B** (300 mg, 21.40 %).

第二步: 室温下, 将 **41B** (300 mg, 1.22 mmol) 溶解于干燥的四氢呋喃 (10 mL) 中, 向其中加入氢氧化钾/碳 (856 mg, 1.22 mmol), 盐酸 (5 mg, 0.12 mmol), 氢气氛围下, 室温反应 16 小时, TLC 监测原料消失, 停止反应。过滤, 得到化合物 **41C** (180 mg, 94.64 %).

第三步: 室温下, 将 **41C** (180 mg, 1.15 mmol) 溶解于干燥的四氢呋喃 (5 mL) 中, 氮气气氛下, 加入三乙胺 (350 mg, 3.45 mmol), N,N' -羰基二咪唑 (186 mg, 1.15 mmol), 继续反应 1 小时, 再向其中加入 **11D** (534 mg, 1.38 mmol), 氮气气氛下, 80 °C 反应 16 小时, TLC 监测原料消失, 停止反应。向反应液中加入乙酸乙酯 (20 mL), 有机相用水 (30 mL $\times$ 3) 洗涤, 饱和食盐水 (30 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 残余物经柱层析 (PE: EA=2:1) 分离纯化得到化合物 **41D** (70 mg, 10.66 %).

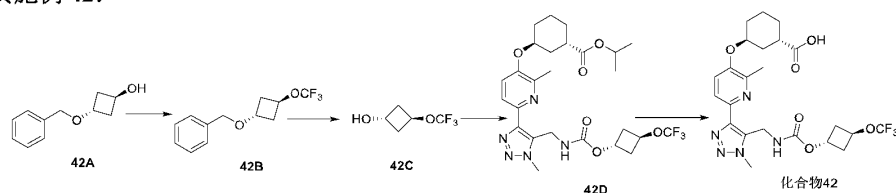
LC-MS (ESI): $m/z = 570.3 [M+H]^+$.

第四步: 以 **41D** (70 mg, 0.12 mmol) 为原料, 参考实施例 1 第四步的合成方法合成化合物 **41** (25 mg, 38.56 %).

LC-MS (ESI): $m/z = 528.3 [M+H]^+$.

- 5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.85 – 7.83 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 – 7.49 (d, 1H), 4.78 – 4.74 (t, 3H), 4.55 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.83 – 2.80 (m, 2H), 2.67 – 2.60 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.17 – 2.14 (m, 2H), 2.05 – 1.99 (m, 1H), 1.88 – 1.75 (m, 3H), 1.67 – 1.46 (m, 4H).

实施例 42:

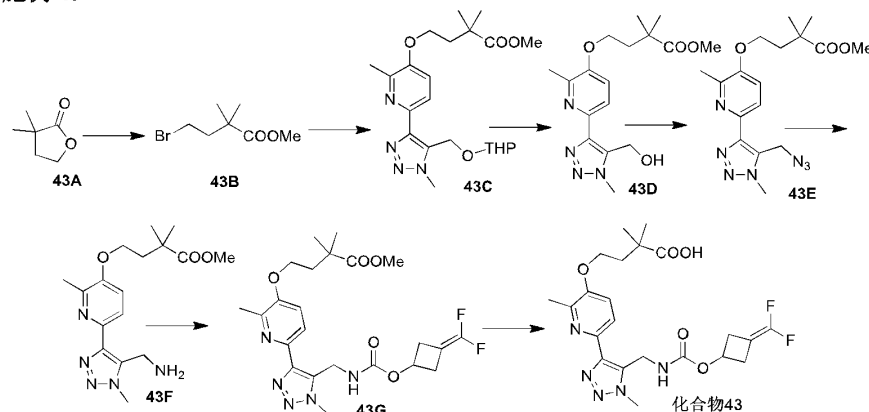


- 10 以 **42A** (890 mg, 5.0 mmol) 为原料, 参考实施例 41 的合成路线合成化合物 **42** (27 mg, 29.15 %).

LC-MS (ESI): $m/z = 528.3 [M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.85 – 7.83 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52 – 7.50 (d, 1H), 5.00 – 4.93 (d, 3H), 4.78 – 4.76 (d, 4H), 4.05 (s, 3H), 2.66 – 2.64 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 2H), 1.91 – 1.73 (m, 4H), 1.69 – 1.43 (d, 4H).

- 15 实施例 43



第一步: 将化合物 **43A** (1.5 g, 13.05 mmol) 依据专利 WO2011046771 的方法合成化合物 **43B** (1.5 g)。

依据实施例 36 的第一步和第二步得到化合物 **43D** (0.43 g)。

- 20 第四步: 将化合物 **43D** (0.1 g, 0.29 mmol) 溶于干燥的四氢呋喃 (5 ml) 中, 依次添加叠氮磷酸二苯酯 (44 mg, 1.16 mmol) 和 1,8-二氮杂环[5,4,0]十一烯-7 (178 mg, 1.16 mmol), 室温下搅拌 1 小时, TLC 监测反应完成后, 直接浓缩后所得残余物正相柱纯化得到化合物 **43E** (90 mg, 产率: 83%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 374.2 [M+H]^+$.

- 25 第五步: 将化合物 **43E** (90 mg, 0.24 mmol) 溶于四氢呋喃/水 (3 ml/1 ml) 中, 添加三苯基

膦 (94 mg, 0.36 mmol) 室温下搅拌 1 小时, TLC 监测反应完成后, 直接浓缩后所得残余物正相柱纯化得到化合物 **43F** (53 mg, 产率: 64%)。

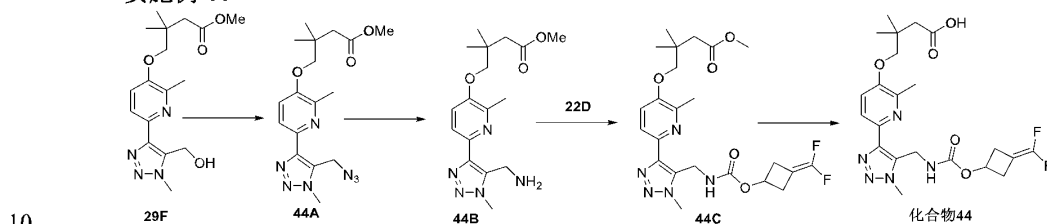
LC-MS (ESI): $m/z=348.2$ $[M+H]^+$ 。

以化合物 **43F** 和化合物 **22D** 为原料, 依据实施例 **22** 的第四步和第五步得到化合物 **43** (20 mg)。

5 LC-MS (ESI): $m/z=480.2$ $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.03–4.95 (m, 1H), 4.57 (d, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.11 (t, 2H), 3.06–3.00 (m, 2H), 2.77–2.66 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.17 (t, 2H), 1.35 (s, 6H)。

实施例 44



第一步: 将化合物 **29F** (85 mg, 0.24 mmol) 加入四氢呋喃 (5 ml) 中, 然后加入 DPPA (180 mg, 0.48 mmol) 和 DBU (73 mg, 0.48 mmol), 室温搅拌 2 小时, TLC 监测反应完成后, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化得到化合物 **44A** (75 mg, 产率: 82%)。

15 LC-MS (ESI): $m/z=374.2$ $[M+H]^+$ 。

第二步: 将化合物 **44A** (75 mg, 0.20 mmol) 加入 3 mL 四氢呋喃和 1 mL 水的混合溶剂中, 然后加入三苯基膦 (100 mg, 0.40 mmol), 氮气保护, 室温搅拌 12 小时, TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化得到化合物 **44B** (55 mg, 产率: 79%)。

LC-MS (ESI): $m/z=348.2$ $[M+H]^+$ 。

20 第三步: 将化合物 **44B** (55 mg, 0.16 mmol) 和化合物 **22D** (68 mg, 0.24 mmol) 加入反应瓶, 用四氢呋喃 (5 ml) 溶解, 然后加入 DIPEA (41 mg, 0.32 mmol), 室温反应 3 小时。TLC 监测反应完成后, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化得到化合物 **44C** (60 mg, 产率: 77%)。

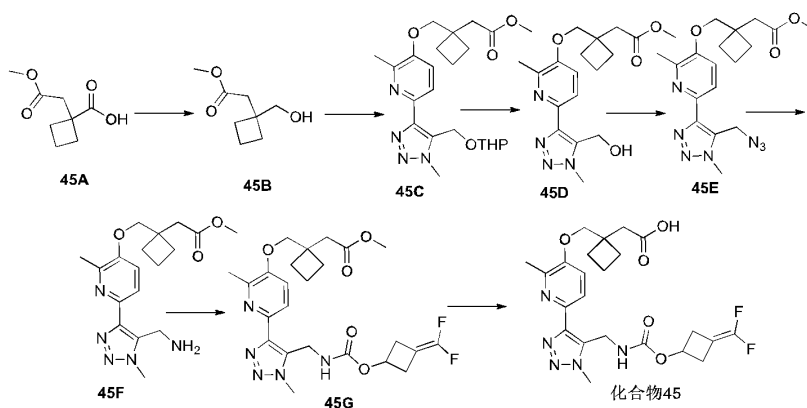
LC-MS (ESI): $m/z=494.2$ $[M+H]^+$ 。

25 第四步: 将化合物 **44C** (60 mg, 0.12 mmol) 加入反应瓶, 用 THF:MeOH:H₂O=5:1:1 (5 ml) 溶解, 然后加入一水合氢氧化锂 (25 mg, 0.60 mmol), 在 35°C 反应 16 小时。TLC 监测反应完成后, 用 1M HCl 调 pH 至 7 左右, 减压浓缩, 所得残余物通过反相柱纯化分离得到化合物 **44** (16 mg, 产率: 27%)。

LC-MS (ESI): $m/z=480.3$ $[M+H]^+$ 。

30 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.90-7.75 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 1.21 (s, 6H)。

实施例 45



第一步：将化合物 **45A**(1.0 g, 5.81 mmol)用 THF(20 ml)溶解，在 0℃下加入硼烷二甲硫醚溶液(0.8 ml, 10 M in DMS)，升到室温反应 16 小时。TLC 监测反应完成后，用甲醇淬灭反应，减压浓缩，所得残余物经硅胶柱层析纯化，得到化合物 **45B**(0.9 g, 产率：97.82%)。

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.65 – 4.61 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.39 – 3.36 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.84 – 1.77 (m, 6H).

第二步：将化合物 **17E**(0.95 g, 3.12 mmol)、化合物 **45B**(0.89 g, 5.62 mmol)和三丁基膦(1.9 g, 9.36 mmol)加入反应瓶，用甲苯(50 ml)溶解，然后加入 ADDP(2.35 g, 9.36 mmol)，在 55℃反应 16 小时。TLC 监测反应完成后，冷却到室温，减压浓缩，所得残余物经硅胶柱层析纯化，得到化合物 **45C**(1.2 g, 产率：86.48%)。

10 LC-MS(ESI): $m/z=445.3[\text{M}+\text{H}]^+$.

第三步：将化合物 **45C**(1.2 g, 2.70 mmol)加入反应瓶，用甲醇(15 ml)溶解，然后加入 PPTS(0.68 g, 2.70 mmol)，在 60℃反应 4 小时。TLC 监测反应完成后，减压浓缩，所得残余物经硅胶柱层析纯化，得到化合物 **45D**(0.56 g, 产率：57.56%)。

15 LC-MS(ESI): $m/z=361.2[\text{M}+\text{H}]^+$.

第四步：将化合物 **45D**(0.56 g, 1.55 mmol)加入反应瓶，用四氢呋喃(10 ml)溶解，然后加入 DPPA(850 mg, 3.10 mmol)和 DBU(470 mg, 3.10 mmol)，室温反应 2 小时。TLC 监测反应完成后，减压浓缩，所得残余物经硅胶柱层析纯化，得到化合物 **45E**(0.55 g, 产率：91.84%)。

LC-MS(ESI): $m/z=386.3[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 第五步：将化合物 **45E**(0.55 g, 1.43 mmol)加入反应瓶，用 THF:H₂O=5:1(12 ml)溶解，然后加入三苯基膦(750 mg, 2.86 mmol)，室温反应 1 小时。TLC 监测反应完成后，减压浓缩，所得残余物经硅胶柱层析纯化，得到化合物 **45F**(0.25 g, 产率：48.74%)。

LC-MS(ESI): $m/z=360.3[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 第六步：将化合物 **45F**(0.25 g, 0.70 mmol)加入反应瓶，用二氯甲烷(10 ml)溶解，然后加入 DIPEA(0.36 ml, 2.1 mmol)和化合物 **22D**(0.24 g, 0.84 mmol)，室温反应 16 小时。TLC 监测反应完成后，减压浓缩，所得残余物经硅胶柱层析纯化，得到化合物 **45G**(0.3 g, 产率：85.32%)。

LC-MS(ESI): $m/z=506.2[\text{M}+\text{H}]^+$.

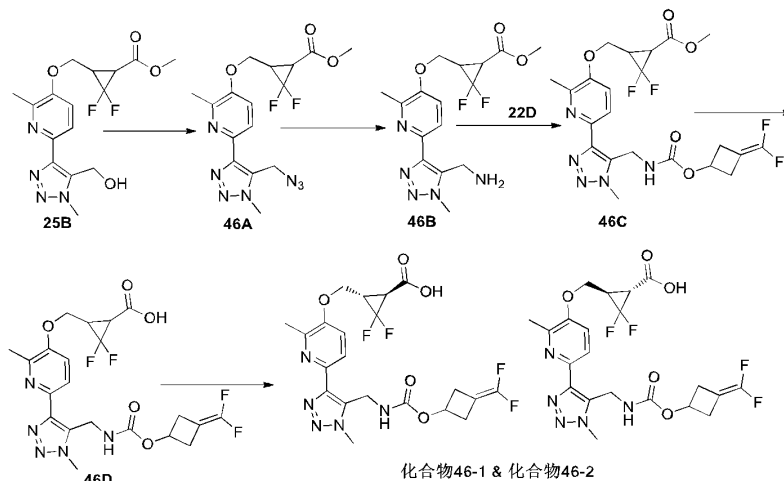
第七步：将化合物 **45G**(0.3 g, 0.59 mmol)加入反应瓶，用 THF:H₂O:MeOH=3:1:1(10 ml)溶解，然后加入氢氧化锂(28 mg, 1.18 mmol)，室温反应 3 小时。TLC 监测反应完成后，减压浓缩，所

得残余物经反向柱纯化, 得到化合物 **45**(0.1 g, 产率: 34.28%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 4.98 – 4.88 (m, 1H), 4.80 – 4.72 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.07 – 2.96 (m, 2H), 2.72 – 2.61 (m, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.06 – 1.89 (m, 6H).

5 LC-MS(ESI): $m/z=492.2[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 46



第一步: 将化合物 **25B**(600 mg, 1.63 mmol)、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(496 mg, 3.26 mmol), 用四氢呋喃(15 ml)溶解, 然后加入叠氮磷酸二苯酯(897 mg, 3.26 mmol), 室温下搅拌反应 4 小时。TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(PE:EA=2:1), 得到化合物 **46A**(430 mg, 产率: 67.12%)。

LC-MS(ESI): $m/z=394.1[\text{M}+\text{H}]^+$.

第二步: 将化合物 **46A**(430 mg, 1.09 mmol)溶于四氢呋喃(10 ml)和水(2 ml)的混合溶剂中, 然后加入三苯基膦(573 mg, 2.19 mmol), 室温下搅拌反应 4 小时。TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=10:1), 得到化合物 **46B**(200 mg, 产率: 50.0%)。

LC-MS(ESI): $m/z=368.2[\text{M}+\text{H}]^+$.

第三步: 将化合物 **46B**(200 mg, 0.54 mmol)加入反应瓶, 用二氯甲烷 20 ml)溶解, 然后加入 DIPEA(210 mg, 1.63 mmol)和 **22D**(230 mg, 0.81 mmol), 室温反应 16 小时。TLC 监测反应完成后, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1), 得到化合物 **46C**(230 mg, 产率: 83.03%)。

LC-MS(ESI): $m/z=514.2[\text{M}+\text{H}]^+$.

第四步: 将化合物 **46C**(230 mg, 0.45 mmol)加入反应瓶, 用 THF:MeOH:H₂O=1:1:1(12 ml)溶解, 然后加入无水氢氧化锂(43 mg, 1.79 mmol), 室温下搅拌反应 18 小时。TLC 监测反应完成后, 用稀盐酸将 PH 调为弱酸性, 乙酸乙酯 (20 mL×4)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 减压浓缩, 所得残余物通过制备 HPLC 分离得到化合物 **46D**(190 mg, 产率: 85.20%)。

LC-MS(ESI): $m/z=500.3[\text{M}+\text{H}]^+$.

第五步: 化合物 **46D** 经 SFC 拆分后得到化合物 **46-1**(SFC 分析保留时间: 2.004 min, 70 mg)、

化合物 **46-2**(SFC 分析保留时间: 2.219 min, 80 mg)。

SFC 分析方法: 仪器: SHIMADZU LC-30AD SFC, 柱: Chiral IK column; 流动相: A: CO₂, B: 0.05%DEA in i-PrOH; 梯度: 5-40% B in A; 流速: 3 mL/min, 柱温: 35℃ 波长: 220 nm。SFC 制备方法: 仪器: Waters 150 Prep-SFC, 柱: Chiral IK column; 流动相: A: CO₂, B: 0.1%NH₃•H₂O in i-PrOH; 梯度: 30% B 梯度洗脱流速: 100 mL/min, 柱温: 25℃ 波长: 220 nm 循环时间: 7.0 min; 样品制备: 样品浓度 8 mg/mL, 乙腈甲醇混合溶液进样: 每次 5.0 mL。分离后, 干燥馏分得到化合物 **46-1**、化合物 **46-2**。

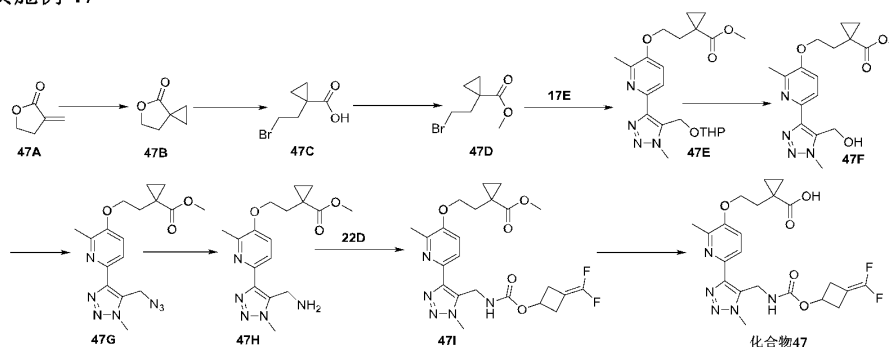
化合物 **46-1**(SFC 分析保留时间: 2.004 min): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.18 (s, 1H), 7.86 – 7.84 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 – 7.48 (m, 1H), 4.94 – 4.91 (m, 1H), 4.77 – 4.76 (m, 2H), 4.31 – 4.29 (m, 1H), 4.24 – 4.19 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.02 – 3.00 (m, 2H), 2.81 – 2.64 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).

LC-MS (ESI): m/z = 500.4 [M+H]⁺。

化合物 **46-2**(SFC 分析保留时间: 2.219 min): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.18 (s, 1H), 7.86 – 7.84 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 – 7.48 (m, 1H), 4.95 – 4.91 (m, 1H), 4.77 – 4.76 (m, 2H), 4.34 – 4.29 (m, 1H), 4.24 – 4.20 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.02 – 3.00 (m, 2H), 2.81 – 2.65 (m, 4H), 2.43 (s, 3H).

LC-MS (ESI): m/z = 500.4 [M+H]⁺。

实施例 47



第一步: 将重氮甲烷 (1 mol/L) 的乙醚溶液 (200 ml) 降温至 0℃, 加入 **47A** (5 g, 51mmol) 和乙酸钡 (0.57 g, 2.5 mmol), N₂ 置换后室温反应 3h。过滤, 直接将滤液减压浓缩后得到 **47B** (5 g, 87.5 %)。

¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 4.45 – 4.40 (m, 2H), 2.34 (t, 2H), 1.16 – 1.12 (m, 2H), 1.07 – 1.03 (m, 2H).

第二步: 将 **47B** (5 g, 44.59 mmol) 分批加入 33% HBr 的乙酸溶液 (40 ml) 中, 室温反应 2h。加入水 (200 ml), 过滤, 固体用水洗涤, 得到 **47C** (4 g, 46.47 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1H), 3.62 – 3.54 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.08 – 1.06 (m, 2H), 0.86 – 0.84 (m, 2H).

第三步: 将 **47C** (2 g, 10.36 mmol) 加入甲醇 (20 mL) 中, 再加入氯化亚砷 (3.70 g, 31.08 mmol), 70℃ 反应 2 h。监测反应完全, 降至室温, 直接减压浓缩掉甲醇, 加入乙酸乙酯 (30 ml), 用水洗涤, 再用饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相减压浓缩后得到 **47D** (2 g, 93.22 %)。

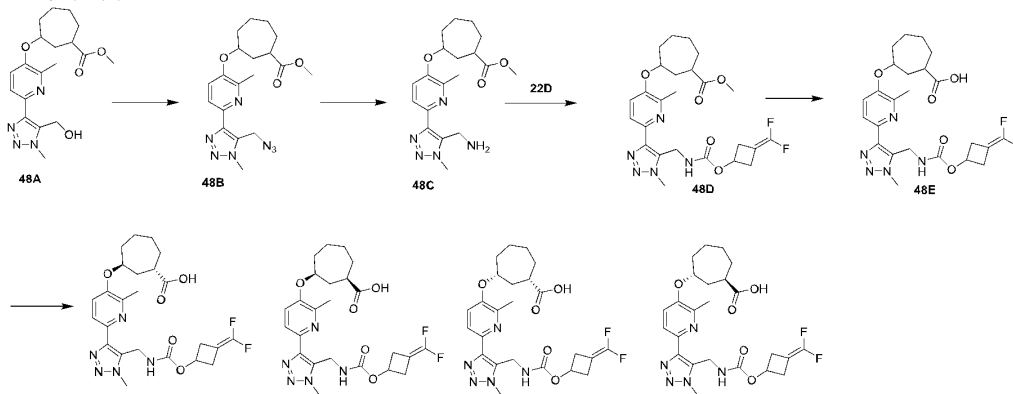
依据实施例 43 的第二步, 第三步, 第四步, 第五步, 第六步和第七步得到化合物 **47** (0.03 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.04 – 4.94 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.30 –

4.26 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.06 – 3.00 (m, 2H), 2.75 – 2.69 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.12 – 2.10 (m, 2H), 1.45 – 1.40 (m, 2H), 1.00 – 0.95 (m, 2H).

LC-MS (ESI): $m/z = 478.2[M+H]^+$.

实施例 48



化合物48-1,48-2,48-3,48-4

以化合物 **48A**(580 mg, 1.55 mmol,合成方法参考: WO2020060916)为原料, 参照实施例 43 的第四到七步, 得到化合物 **48E**(160 mg, 产率: 82%)。

LC-MS (ESI): $m/z=506.2[M+H]^+$.

第五步: 化合物 **48E** 经手性拆分得到化合物 **48-1**(SFC 分析保留时间: 1.671 min, 8 mg),

48-2(SFC 分析保留时间: 1.791 min, 10 mg), **48-3**(SFC 分析保留时间: 1.634 min, 6 mg), **48-4**(SFC 分析保留时间: 1.708 min, 3 mg)。SFC 分析方法: 仪器: SHIMADZU LC-30AD, 柱: Chiral WHELK column; 流动相: A:CO₂, B: 0.1%NH₃.H₂O in MeOH; 梯度:35% B in A; 流速: 110 mL/min 柱温: 35℃ 波长: 220 nm。SFC 制备方法:仪器: Waters 150 Prep-SFC, 柱: Chiral WHELK column; 流动相: A: CO₂, B: isopropanol; 梯度: 33% B 梯度洗脱流速: 120 mL /min, 柱温: 25℃ 波长: 254 nm 循环时间:8.1 min; 样品制备: 样品浓度 2 mg/mL, 乙醇溶液进样: 每次 2 mL。分离后, -80℃下冻干得到化合物 **48-1**, **48-2**, **48-3** 和 **48-4**。

化合物 **48-1**(SFC 分析保留时间: 1.671 min): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.07 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.69(s, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.98 – 4.88 (m, 1H), 4.78 – 4.75 (s, 2H), 4.63 – 4.54 (m, 1H), 4.04(s, 3H), 3.08 – 2.96 (m, 2H), 2.72 – 2.62 (m, 2H), 2.57 – 2.52 (m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 2.04 – 1.90 (m, 2H), 1.85 – 1.48 (m, 7H); LC-MS (ESI): $m/z = 506.2 [M+H]^+$ 。

化合物 **48-2**(SFC 分析保留时间: 1.791 min): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.03 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.70(s, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.98 – 4.87 (m, 1H), 4.81 – 4.72 (m, 3H), 4.04(s, 3H), 3.07 – 2.97 (m, 2H), 2.72 – 2.60 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 2.05 – 1.91 (m, 3H), 1.83 – 1.41 (m, 6H); LC-MS (ESI): $m/z = 506.2 [M+H]^+$ 。

化合物 **48-3**(SFC 分析保留时间: 1.634 min): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.07 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.69(s, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.98 – 4.87 (m, 1H), 4.79 – 4.75 (m, 2H), 4.63 – 4.53 (m, 1H), 4.04(s, 3H), 3.08 – 2.96 (m, 2H), 2.71 – 2.60 (m, 2H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.33 – 2.22 (m, 1H), 2.04 – 1.91 (m, 2H), 1.85 – 1.47 (m, 7H); LC-MS (ESI): $m/z = 506.2 [M+H]^+$ 。

化合物 48-4(SFC 分析保留时间: 1.708 min): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.82 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.70(s, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.97 – 4.88 (m, 1H), 4.78 – 4.72 (m, 3H), 4.04(s, 3H), 3.07 – 2.97 (m, 2H), 2.72 – 2.61 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 2.05 – 1.91 (m, 3H), 1.83 – 1.41 (m, 6H); LC-MS (ESI): m/z =506.2 [M+H]⁺.

- 5生物学测试评价
- 1、细胞钙流实验
- 1) 在 384 孔板中用 DMSO 将测试化合物稀释至 400X 储备溶液。
- 2) 将步骤 1 中的 1μl 化合物溶液转移至 39ul 测定缓冲液中, 用 Bravo 自动化液体处理平台在 384 孔板中制备 10X 工作溶液。
- 103)用 F12 培养基(10%FBS)培养 CHO-LPA1 细胞。
- 4) 当细胞达到 80%融合度时, 用 0.25%胰蛋白酶-EDTA 解离细胞。
- 5) 测量细胞密度, 并用 F12 (10% FBS) 将细胞稀释至 4x10e5/ml。
- 6) 用 multidrop 自动分液器将 30μl 细胞分装到 384 孔板(corning 3764#)中, 每孔 12K 细胞。
- 37℃, 5% CO₂ 培养 18-20 小时。
- 157) 更换为 25uL 无血清培养基过夜。
- 8)细胞板每孔加入 10ul 3.5X 上样染料。在 37℃、5% CO₂ 避光条件下孵育 0.5-1 小时。
- 9) 孵育后将 5μl 步骤 2 中的 10X 工作溶液转移至细胞板中。
- 10) 25℃避光孵育细胞板 15 分钟, 然后读出钙信号。
- 11) 在 384 孔测定板 (greiner 784075#) 中制备至少 20μl/孔的 5X 激动剂 (LPA) 工作溶液, LPA 加在 1X HBSS+20mM HEPES+0.1% BSA 中。该测定中使用的激动剂浓度由先前激动剂模式中的剂量反应确定。EC80 在测定中用作最终激动剂浓度。
- 2012) 在室温下使用指定的设置使用 FLIPR 读取并保存数据。
- 13) 通过信号值与化合物浓度作图, 用 GraphPad Prism 软件非线性回归方法进行曲线拟合及 IC₅₀ 计算。
- 25实验结果: 本发明化合物在体外对 LPAR 1 酶活性具有显著拮抗作用, 实施例化合物对 LPAR 1 酶活的 IC₅₀ 值小于 100μM。IC₅₀ 值用 A、B、C、D 等级表示, A 表示 0<IC₅₀≤10nM, B 表示 10nM<IC₅₀≤50nM, C 表示 50nM<IC₅₀≤100nM, D 表示 IC₅₀>100nM。其中, 部分实施例的测试结果如表 1 所示。

表 1 本发明化合物对 LPAR 1 的拮抗活性

化合物	LPAR 1 IC ₅₀ (nM)	化合物	LPAR 1 IC ₅₀ (nM)
化合物 4	A	化合物 25	A
化合物 5	A	化合物 26	A
化合物 6	B	化合物 27	A
化合物 7	A	化合物 28	A
化合物 8-1	A	化合物 29	A
化合物 9-1	A	化合物 30	A

化合物 11	A	化合物 31	A
化合物 12	A	化合物 32-1	A
化合物 13	B	化合物 32-4	A
化合物 14	A	化合物 34-2	A
化合物 15	B	化合物 35-2	A
化合物 17-2	A	化合物 36	A
化合物 18	A	化合物 38	A
化合物 19	A	化合物 39	A
化合物 20-1	B	化合物 40	A
化合物 21	A	化合物 41	A
化合物 22	A	化合物 42	A
化合物 23	A	化合物 48-2	B
化合物 24	A		

实验结论：本发明化合物，例如实施例化合物对于 LPAR1 受体显示出高的拮抗活性，例如化合物 4、5、7、12、19 的 IC₅₀ 为 2nM。

2、小鼠药代动力学测试

- 2.1 试验动物：雄性 C57 小鼠，20~25 g，6 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。
- 52.2 试验设计：试验当天，将 C57 小鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给药。

表 2. 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性		给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药方式
G1	3	测试化合物	1	0.2	5	血浆	静脉
G2	3		3	0.6	5	血浆	灌胃

注：静脉给药溶媒：5%DMA+5%Solutol+90%Saline；灌胃给药溶媒：10% Cremophor-EL+40% PEG400+50%1XPBS（pH=7.4）。

- 10于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.06 mL，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，4℃离心 10min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为：0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。分析检测前，所有样品存于-80℃，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

表 3. 测试化合物在小鼠血浆中的药代动力学参数

测试化合物	给药方式	C ₀ or C _{max} (ng/mL)	CL (mL/min/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	F (%)
化合物 4	i.v. (1 mg/kg)	1066±134	33.2±5.6	5.11±1.0	510±95	-
	i.g. (3 mg/kg)	687±331	-	-	2179±672	≥98
化合物 12	i.v. (1 mg/kg)	1938±258	17.5±2.4	2.57±0.23	962±131	-
	i.g. (3 mg/kg)	581±18	-	-	1452±81	-

化合物 22	i.v. (1 mg/kg)	1537±290	10.4±0.55	2.77±0.16	1570±74	-
	i.g. (3 mg/kg)	1788±180	-	-	5606±1406	≥98
化合物 26	i.v. (1 mg/kg)	2268±193	10.3±0.52	2.83±0.53	1580±50	-
	i.g. (3 mg/kg)	659±55	-	-	2289±102	-
化合物 47	i.v. (1 mg/kg)	1361±179	16.8±5.7	5.40±1.4	1001±333	-
	i.g. (3 mg/kg)	566±122	-	-	2739±325	91.3

-: 不适用。

结论：本发明化合物例如实施例化合物在小鼠体内具有良好的药代动力学特征，比如化合物 4、12、22、26、47 在小鼠体内药代动力学特征优异。

3、大鼠药代动力学测试

5 3.1、试验动物：雄性 SD 大鼠，220 g 左右，6~8 周龄，6 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

3.2、试验设计：试验当天，将 SD 大鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。

表 4. 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性		给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药 方式
G1	3	测试化合物	1	0.2	5	血浆	静脉
G2	3		3	0.6	5	血浆	灌胃

10 注：静脉给药溶媒：5%DMA+5%Solutol+90%Saline；灌胃给药溶媒：10% Cremophor-EL+40% PEG400+50%1XPBS（pH=7.4）。

于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.15 mL，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，4 °C 离心 10min，收集血浆。分析检测前，所有样品存于 -80°C，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

表 5. 测试化合物在大鼠血浆中的药代动力学参数

测试化合物	给药方式	C ₀ or C _{max} (ng/mL)	CL (mL/min/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	F (%)
化合物 22	i.v. (1 mg/kg)	2428±221	9.45±1.7	1.21±0.17	1794±321	-
	i.g. (3 mg/kg)	1630±162	-	-	6713±652	≥98
化合物 26	i.v. (1 mg/kg)	2745±354	8.91±1.2	1.21±0.50	1867±246	-
	i.g. (3 mg/kg)	1144±145	-	-	2878±913	-
化合物 29	i.v. (1 mg/kg)	2324±170	15.0±2.7	3.53±1.6	1094±208	-
	i.g. (3 mg/kg)	739±29	-	-	2535±679	-
化合物 47	i.v. (1 mg/kg)	3233±495	5.95±1.2	0.825±0.027	2852±532	-
	i.g. (3 mg/kg)	3060±457	-	-	12586±1320	≥98

-: 不适用。

结论：本发明化合物，例如实施例化合物 22、26、29 在大鼠中具有良好的药代动力学特征。

4、比格犬药代动力学测试

4.1、试验动物：雄性比格犬，8~11 kg 左右，6 只/化合物，购于北京玛斯生物技术有限公司。

4.2、试验方法：试验当天，将比格犬按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。

5表 6. 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性		给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药 方式
G1	3	测试化合物	1	1	1	血浆	静脉
G2	3		3	0.6	5	血浆	灌胃

注：静脉给药溶媒：5%DMA+5%Solutol +90%Saline；灌胃给药溶媒：10% Cremophor-EL+40% PEG400+50%IXPBS（pH=7.4）。

于给药前及给药后通过颈静脉或四肢静脉取血 1 mL，置于 EDTAK2 离心管中。5000rpm, 4 ℃ 离心 10 min，收集血浆。分析检测前，所有样品存于-80℃，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

10结论：本发明化合物，例如实施例化合物在比格犬中具有良好的药代动力学特征。

5、猴药代动力学测试

5.1、试验动物：雄性食蟹猴，3~5 kg，3~6 年龄，4 只/化合物。购于苏州西山生物技术有限公司。

155.2、试验方法：试验当天，将猴按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 14~18 h，给药后 4 h 给食。

于给药前及给药后通过四肢静脉取血 1.0 mL，置于 EDTAK2 离心管中。5000 rpm，4 ℃ 离心 10 min，收集血浆。分析检测前，所有样品存于-80℃，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

结论：本发明化合物，例如实施例化合物在猴中具有良好的药代动力学特征。

6、hERG 钾离子通道作用测试

20实验平台：电生理手动膜片钳系统

细胞系：稳定表达 hERG 钾离子通道的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系

实验方法：稳定表达 hERG 钾通道的 CHO (Chinese Hamster Ovary) 细胞，在室温下用全细胞膜片钳技术记录 hERG 钾通道电流。玻璃微电极由玻璃电极毛胚 (BF150-86-10, Sutter) 经拉制仪拉制而成，灌注电极内液后的尖端电阻为 2-5 MΩ 左右，将玻璃微电极插入放大器探头即可
25连接至膜片钳放大器。钳制电压和数据记录由 pClamp 10 软件通过电脑控制和记录，采样频率为 10 kHz，滤波频率为 2kHz。在得到全细胞记录后，细胞钳制在-80 mV，诱发 hERG 钾电流(I_{hERG}) 的步阶电压从-80 mV 给予一个 2 s 的去极化电压到+20 mV，再复极化到-50 mV，持续 1 s 后回到-80 mV。每 10 s 给予此电压刺激，确定 hERG 钾电流稳定后(至少 1 分钟) 开始给药过程。化合物每个测试浓度至少给予 1 分钟，每个浓度至少测试 2 个细胞 (n≥2)。

30数据处理：数据分析处理采用 pClamp 10, GraphPad Prism 5 和 Excel 软件。不同化合物浓度对 hERG 钾电流 (-50 mV 时诱发的 hERG 尾电流峰值) 的抑制程度用以下公式计算：

$$\text{Inhibition \%} = [1 - (I / I_0)] \times 100\%$$

其中，Inhibition %代表化合物对 hERG 钾电流的抑制百分率，I 和 I₀ 分别表示在加药后和加

药前 hERG 钾电流的幅度。

化合物 IC50 使用 GraphPad Prism 5 软件通过以下方程拟合计算得出：

$$Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^{((LogIC50-X)*HillSlope)})$$

其中， X 为供试品检测浓度的 Log 值， Y 为对应浓度下抑制百分率， Bottom 和 Top 分别为最小和最大抑制百分率。

结论：本发明化合物，例如实施例化合物对于 hERG 没有抑制。

7、CYP 酶抑制测试

本项研究的目的是应用体外测试体系评价受试物对人肝微粒体细胞色素 P450（CYP）的 5 种同工酶（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4）活性的影响。CYP450 同工酶的特异性探针底物分别与人肝微粒体以及不同浓度的受试物共同孵育，加入还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）启动反应，在反应结束后，通过处理样品并采用液相色谱-串联质谱联用（LC-MS/MS）法定量检测特异性底物产生的代谢产物，测定 CYP 酶活性的变化，计算 IC50 值，评价受试物对各 CYP 酶亚型的抑制潜能。在测试条件下，孵育浓度为 0~30 μM。

结论：本发明化合物，例如实施例化合物对于 CYP 酶没有抑制。

8、肝微粒体稳定性测试

本实验采用人、犬、大鼠和小鼠五属肝微粒体作为体外模型来评价受试物的代谢稳定性。

在 37℃ 条件下，1 μM 的受试物与微粒体蛋白、辅酶 NADPH 共同孵育，反应至一定时间（5, 10, 20, 30, 60 min）加入冰冷含内标的乙腈终止反应，采用 LC-MS/MS 方法检测样品中受试物浓度，以孵育体系中药物剩余率的 ln 值和孵育时间求得 T_{1/2}，并进一步计算肝微粒体固有清除率 CL_{int(mic)}和肝固有清除率 CL_{int(Liver)}。

结论：本发明化合物，例如实施例化合物具有良好的肝微粒体稳定性。

9、Caco2 渗透性测试

试验使用单层 Caco-2 细胞，在 96 孔 Transwell 板中采用三平行孵育。将含有本发明化合物（2 μM）或对照化合物地高辛（10 μM）、纳多洛尔（2 μM）和美托洛尔（2 μM）的转运缓冲溶液（HBSS，10 mM HEPES，pH 7.4±0.05）加入顶端侧或基底侧的给药端孔中。对应接收端孔中加入含 DMSO 的转运缓冲溶液。在 37±1℃ 条件下孵育 2 小时后，取出细胞板并从顶端和底端各取出适量样品至新的 96 孔板中。随后加入含内标的乙腈沉淀蛋白。使用 LC MS/MS 分析样品并测定本发明化合物和对照化合物的浓度。浓度数据用于计算从单层细胞顶端侧向基底侧、以及基底侧向顶端转运的表观渗透系数，从而计算外排率。用荧光黄的渗漏评价孵育 2 小时后单层细胞的完整性。

表 7

化合物名称	平均表观渗透系数 (10 ⁻⁶ cm/s)		外排率
	A-B	B- A	
化合物 26	4.31	29.2	6.79

结论：本发明化合物，例如实施例化合物具有良好的渗透性。

10、博莱霉素（BLM）诱导的特发性肺纤维化（IPF）小鼠模型

1）筛选和分组：本项目共计使用实验动物 9 周雄性 C57BL/6j 小鼠 48 只。在实验开始前，

根据动物的体重，分为假手术组（组一，8只小鼠）和模型组（40只小鼠）。造模后1周，根据动物的体重，将模型组分为6组：组二至组六，每组各8只。

2）动物造模：实验第1天，用舒泰（50 mg/kg）和赛拉嗪（10 mg/kg）将动物麻醉。模型组小鼠在第1天气管内注射（i.t.）博莱霉素，剂量为0.66 mg/kg（1U/kg），体积为50 μL。假手术组组一（n=10）气管内注射生理盐水，体积为50 μL。

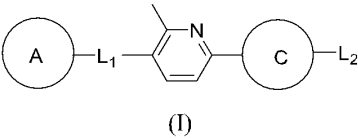
3）受试物给药方式：实验第7天开始，组三给予化合物22，剂量为1 mg/kg，给药体积为10 mL/kg 体重，灌胃给药，每日两次；组四给予化合物22，剂量为3 mg/kg，给药体积为10 mL/kg 体重，灌胃给药，每日两次；组五给予BMS-986278，剂量为10 mg/kg，给药体积为10 mL/kg 体重，灌胃给药，每日两次；组六给予尼达尼布（Nintedanib），剂量为60 mg/kg，给药体积为10 mL/kg 体重，灌胃给药，每日一次。假手术组组一和模型组组二给予溶媒，给药体积为10 mL/kg 体重，灌胃给药，每日两次。

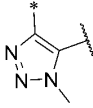
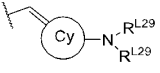
4）检测指标：研究终点时采集肺组织进行病理检测。

结果：博莱霉素(0.66mg/kg, i.t.)注射21天后，显著增加了模型小鼠肺组织的 Modified Ashcroft 评分，以及肺纤维化面积。与给予溶媒的模型组相比，受试物化合物22在剂量为1 mg/kg 和 3mg/kg 时，灌胃给药，每日两次，连续给药14天，在研究终点时均显著降低了模型小鼠肺组织的 Modified Ashcroft 评分以及肺纤维化面积，3mg/kg 给药的 Modified Ashcroft 评分小于4分，肺纤维化面积小于20%；受试物化合物22在剂量为1mg/kg 时，与10mg/kg BMS-986278 和 60mg/kg 尼达尼布的药效相当，在剂量为3mg/kg 时优于 BMS-986278 和尼达尼布。

权利要求书

1. 一种式(I)所示的化合物、其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐，



- 5 环 C 选自 ， “*”端与左侧吡啶环相连，“~”端与 L₂ 相连；
- 环 A 选自 3-12 元碳环基、4-12 元杂环基或环 A 不存在，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的碳环基、杂环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代；
- R^A 各自独立地选自 H、卤素、=O、CN、OH、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-OC₁₋₄ 烷基、-(CH₂)_p-(5-10 元杂环基)、-(3-6 元碳环)-COOR^{a1}、-(CH₂)_p-COOR^{a1}、-(CH₂)_p-C(O)NR^{a1}R^{a2}、
- 10 -(CH₂)_p-C(O)NHC(O)R^{a1}、-(CH₂)_p-C(O)NHS(O)₂R^{a1}、-(CH₂)_p-C(O)NHS(O)R^{a1}、-(CH₂)_p-S(O)₂OH、-(CH₂)_p-S(O)₂NHC(O)R^{a1}、-(CH₂)_p-P(O)(OH)₂、=CH₂、=CF₂、=CH-CH₃ 或 =C-(CH₃)₂，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、烯基、炔基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基的基团取代；
- L₁ 选自键、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-O-、-O-C₁₋₆ 烷基-、-S-、-S-C₁₋₆ 烷基-、-C(O)NR^{L1}-、
- 15 -NR^{L1}C(O)-、、-NR^{L1}-、-NR^{L1}-C₁₋₆ 烷基-，所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；
- R^{L1} 各自独立地选自 H、卤素、OH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、3-6 元环烷基、-COOH，所述的烷基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂ 取代；
- 当环 A 选自不存在时，L₁ 选自被一个 COOH 取代的-OC₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基：
- 20 L₂ 选自 -(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-N(R^{L23})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L24})S(O)₂N(R^{L25})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(O)N(R^{L27})(R^{L28})、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})(R^{L30})、-C(=O)N(R^{L31})₂、-N(R^{L31})-C(=O)OR^{L32}、-(CH₂)_pR^{L33}、-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-C(O)R^{L21}、-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-S(O)₂R^{L21}、-(3-6 元环烷基)-C(=O)N(R^{L25})₂、-(4-7 元杂环基)-C(=O)N(R^{L25})₂、-(C₂₋₄ 烯基)-(4-7 元杂环基)-N(R^{L25})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_p-SC(O)-N(R^{L25})₂、
- 25 -(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})C(S)N(R^{L27})(R^{L28})、、-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-R^{L23}、-(CR^{L21}R^{L22})_p-O-R^{L23}、-(CR^{L21}R^{L22})_p-N(R^{L26})C(O)O-R^{L23}，Cy 选自 4-7 元杂环基，所述环烷基、杂环基任选被任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、5-7 元杂环基的基团取代；
- R^{a1}、R^{a2}、R^{L1}、R^{L2}、R^{L21}、R^{L22}、R^{L23}、R^{L24}、R^{L25}、R^{L26}、R^{L27}、R^{L28}、R^{L29}、R^{L30}、R^{L31} 各自独立地选自 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、5-14 元杂环基、-(CH₂)_p-(4-7 元杂环基)、-(CH₂)_p-C₃₋₁₀ 环烷基、-(CH₂)_p-O-C₃₋₁₀ 环烷基、-O-C₃₋₁₀ 环烷基，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自

卤素、=O、=CH₂、=CF₂、=CH-CH₃、=C-(CH₃)₂、OH、NH₂、CN、乙酰基、-SCF₃、-S(O)₂CH₃、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤代C₁₋₄烷氧基、卤代C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基、5-12元杂环基、-C≡C-C₃₋₁₀环烷基的基团取代；

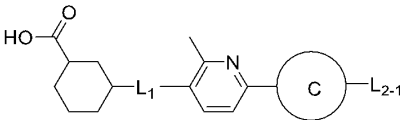
R^{L32}选自-C₁₋₄烷基-(5-10元杂芳基)、-C₁₋₄烷基-(6-10元芳基)，所述的杂芳基、芳基任选进一步被1-3个选自卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、卤代C₁₋₄烷基、-OC₁₋₄烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基的取代基取代；

R^{L33}选自C₁₋₄烷基、卤素、OH、NH₂、CN、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-C(=O)H、-C(=O)OH、C₃₋₁₀环烷基、C₁₋₄烷氧基、5-14元杂环基，所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、烷氧基、杂环基任选进一步被1-4个选自卤素、OH、NH₂、CN、N₃、C₁₋₄烷氧基、卤代C₁₋₄烷氧基、C₃₋₅环烷基、4-6元杂环烷基、6-10元芳基、5-10元杂芳基的基团取代；

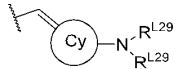
作为选择，R^{L24}与R^{L25}或R^{L26}与R^{L27}或两个R^{L23}和其所连接的原子一起形成含有1-3个选自N、O、S杂原子的5-7元杂环，所述杂环任选进一步被1-3个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄烷基、乙酰基的基团取代；

p各自独立地选自0、1、2、3、4。

2. 根据权利要求1所述的式(I)所示的化合物、其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐，具有式(I-1)的结构，其中，

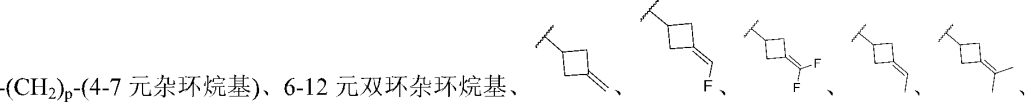


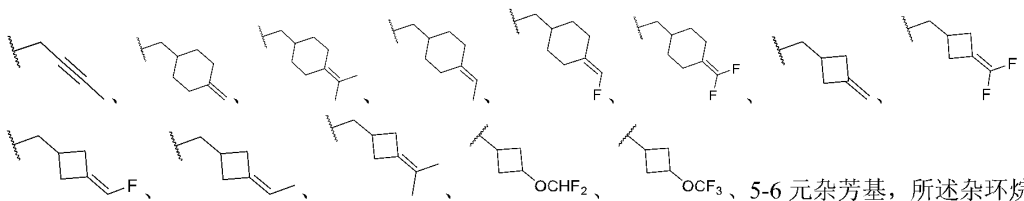
(I-1)

L_{2,1}选自-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-N(R^{L23})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L24})S(O)₂N(R^{L25})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(O)N(R^{L27})(R^{L28})、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})(R^{L30})、-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-C(O)R^{L21}、-(CR^{L21}R^{L22})_p-C(O)-N(R^{L29})-S(O)₂R^{L21}、-(3-6元环烷基)-C(=O)N(R^{L25})₂、-(4-7元杂环基)-C(=O)N(R^{L25})₂、-(C₂₋₄烯基)-(4-7元杂环基)-N(R^{L25})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_p-SC(O)-N(R^{L25})₂、-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(S)N(R^{L27})(R^{L28})、、-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-R^{L23}、-(CR^{L21}R^{L22})_p-O-R^{L23}、-(CR^{L21}R^{L22})_p-N(R^{L26})C(O)O-R^{L23}，Cy选自4-7元杂环基，所述环烷基、杂环基任选被进一步被1-4个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤代C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、5-7元杂环基的基团取代；

R^{L21}、R^{L22}各自独立地选自H、C₁₋₄烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、5-12元杂环基，所述杂环基含有1-3个选自N、O、S的杂原子；所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基任选进一步被1-4个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄烷基的基团取代；

每个R^{L23}各自独立地选自C₁₋₄烷基、-(CH₂)_p-O-C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷基、-O-C₃₋₆环烷基、

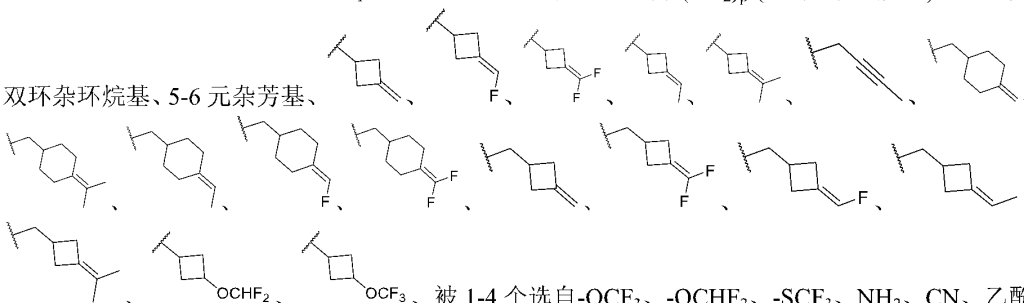




基、杂芳基含有 1-3 个选自 N、O、S、S(O)、S(O)₂ 的杂原子；所述的烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步被 1-4 个选自=O、卤素、OH、-OCF₃、-OCHF₂、-SCF₃、NH₂、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃、

5 的基团取代;

且当 R^{L21} 、 R^{L22} 同时为 H, L_1 为 O 时, 至少 1 个 R^{L23} 选自 $-(CH_2)_p-(4-7 \text{ 元杂环烷基})$ 、6-12 元



基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、取代的 C_{1-4} 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、被 1-4 个选

自-OCF₃、-OCHF₂、-SCF₃、NH₂、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃、取代的 C₃₋₆ 环烷基, 所述的杂环烷基、杂芳基任选进一步被 1-4 个选自=O、卤素、OH、-OCF₃、-OCHF₂、-SCF₃、NH₂、CN、乙酰基、-S(O)₂CH₃、的基团取代;

R^{L24} 各自独立地选自 H、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基, 所述的烯基、炔基任选进一步被 1-4 个选自卤

15 素、OH、NH₂、CN、C₃₋₁₀环烷基、5-12元杂环基的基团取代;

每个 R^{L25}、R^{L27}、R^{L28} 各自独立地选自 C₁₋₃ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基，所述的烷基、烯基、炔基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN 的基团取代；

R^{L26}各自独立地选自C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基,所述的烯基、炔基、环烷基任选进一步被1-4个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄烷基的基团取代;

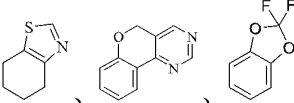
20 R^{L29} 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基，所述的烷基、烯基、炔基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 NH_2 、CN 的基团取代；

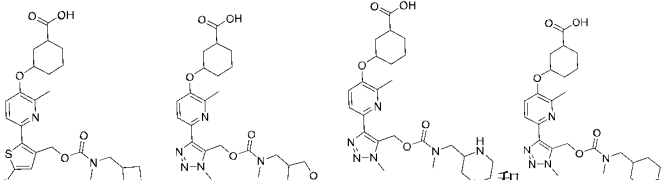
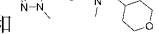
R^{L30} 选自 6-14 元双环或三环杂环基, 所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子; 所述的杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基的基团取代;

p 选自 0、1、2、3、4;

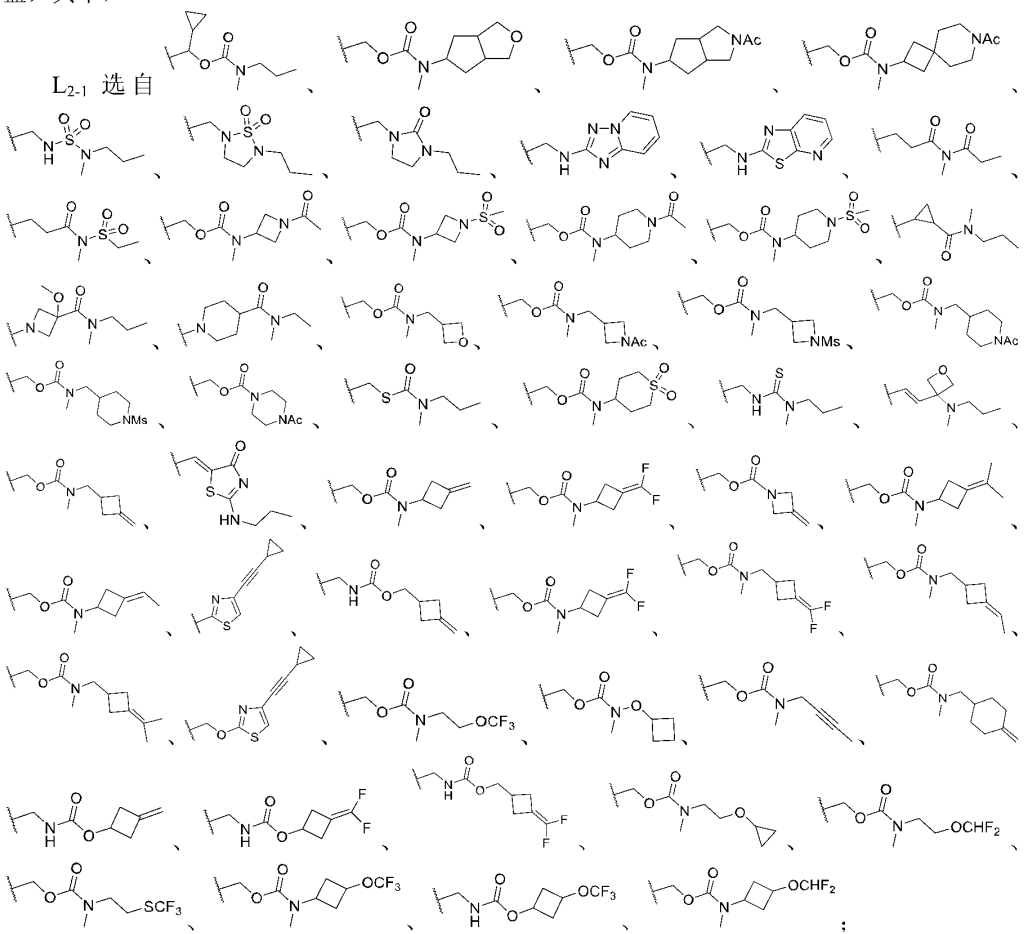
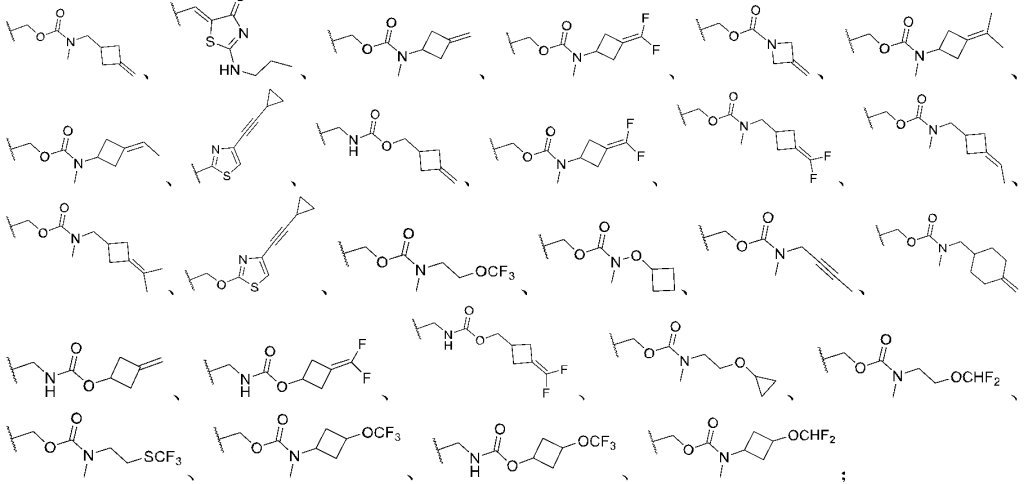
25 作为选择, R^{L24}与 R^{L25}或 R^{L26}与 R^{L27}和其所连接的原子一起形成含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-7 元杂环, 所述杂环任选进一步被 1-3 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基、乙酰基的基团取代;

作为选择，两个 R^{L23} 和其所连接的原子一起形成含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-7 元杂环，所述杂环任选进一步被 1-3 个选自=O、OH、NH₂、CN、乙酰基的基团取代；

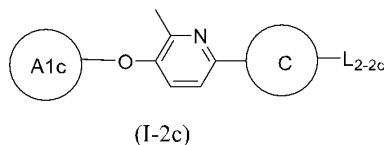
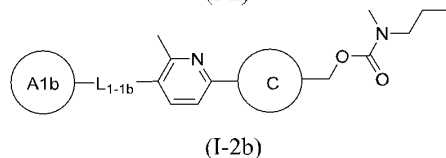
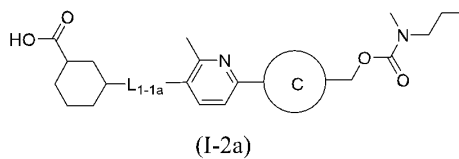
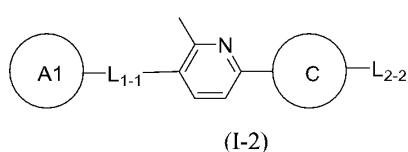
条件是, (1)、 R^{L30} 不为  ;

(2)、所述化合物不为  和 .

3. 根据权利要求 2 所述的式(I-1)所示的化合物、其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐, 其中,

- 5 L_{2-1} 选自  ;
- 10  ;
- 15 L_1 选自键、 $-OCH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CF_3)-$ 、、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-NHCH(CH_3)-$ 。

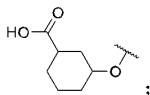
4. 根据权利要求 1 所述的式(I)所示的化合物、其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐, 具有式(I-2)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)的结构, 其中,



- 5 环 A1、A1b、A1c 各自独立地选自 3-12 元碳环基、4-12 元杂环基或不存在，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的碳环基、杂环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代；

R^A 各自独立地选自 H、=O、卤素、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_p-5-10$ 元杂环基、 $-(3-6$ 元碳环 $)-COOR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-COOR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)NHC(O)R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)NHS(O)_2R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)NHS(O)R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)_2OH$ 、

- 10 $-(CH_2)_p-S(O)_2NHC(O)R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-P(O)(OH)_2$ 、 $=CH_2$ 、 $=CF_2$ 、 $=CH-CH_3$ 或 $=C-(CH_3)_2$ ，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、烯基、炔基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 NH_2 、CN、-O-卤代 C_{1-4} 烷基的基团取代；且 $L_{1-1}-A1$ 、 $L_{1-1b}-A1b$ 、 $O-A1c$ 不选自



L_{1-1} 、 L_{1-1b} 各自独立地选自键、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、-O-、-O- C_{1-6} 烷基-、-S-、-S- C_{1-6}

- 15 烷基-、 $-C(O)NR^{L1}$ -、 $-NR^{L1}C(O)-$ 、, $-NR^{L1}$ -、 $-NR^{L1}-C_{1-6}$ 烷基-，所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；

L_{1-1a} 选自键、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、-O- C_{1-4} 烷基-、-S-、-S- C_{1-4} 烷基-、 $-C(O)NR^{L1}$ -、 $-NR^{L1}C(O)-$ 、, $-NR^{L1}$ -、 $-NR^{L1}-C_{1-6}$ 烷基-，所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；

- 20 R^{L1} 各自独立地选自 H、卤素、OH、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、3-6 元环烷基、-COOH，所述的烷基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 NH_2 取代；

当环 A1、A1b 各自独立地选自不存在时， L_{1-1} 、 L_{1-1b} 各自独立地选自被一个 COOH 取代的- OC_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基；

- 25 L_{2-2} 、 L_{2-2c} 各自独立地选自 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-N(R^{L23})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L24})S(O)_2N(R^{L25})_2$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L26})C(O)N(R^{L27})(R^{L28})$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_pN(R^{L29})(R^{L30})$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-OC(O)-R^{L23}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-O-R^{L23}$ 、 $-(CR^{L21}R^{L22})_p-N(R^{L26})C(O)O-R^{L23}$ ；

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{L1} 、 R^{L2} 、 R^{L21} 、 R^{L22} 、 R^{L23} 、 R^{L24} 、 R^{L25} 、 R^{L26} 、 R^{L27} 、 R^{L28} 各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、5-10 元杂环烷基、 $-(CH_2)_p-(4-7$ 元杂环基)、 $-(CH_2)_p-C_{3-10}$ 环烷基、 $-(CH_2)_p-OC_{3-10}$ 环烷基，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、=O、 $=CH_2$ 、 $=CF_2$ 、 $=CH-CH_3$ 、 $=C-(CH_3)_2$ 、OH、 NH_2 、CN、乙酰基、 $-S(O)_2CH_3$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、 $-SCF_3$ 、 C_{3-10} 环烷基、5-12 元杂环基、 $-C\equiv C-C_{3-10}$ 环烷基的基团取代；

R^{L29} 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基，所述的烷基、烯基、炔基任选进一步被 1-4 个

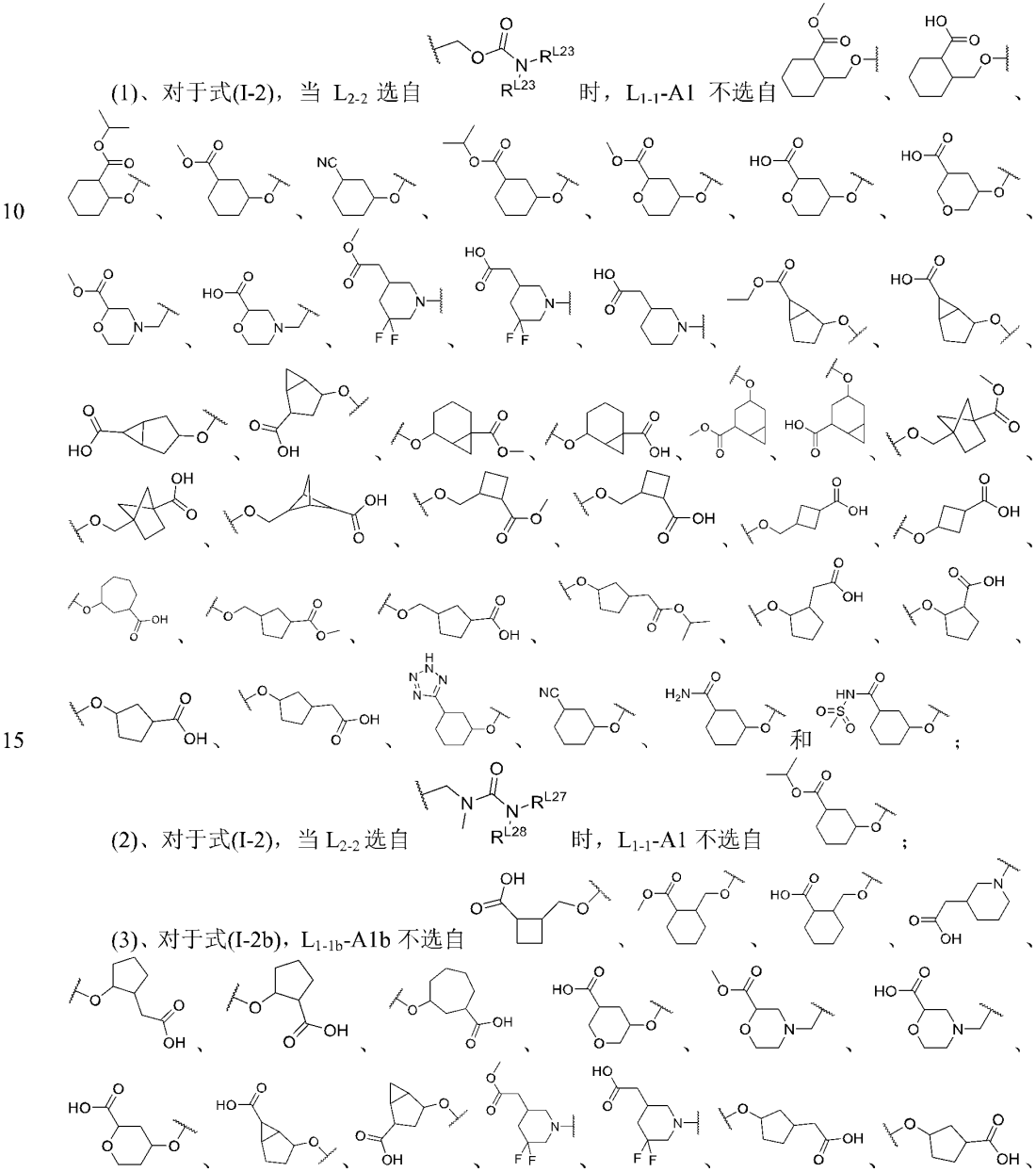
选自卤素、OH、NH₂、CN 的基团取代；

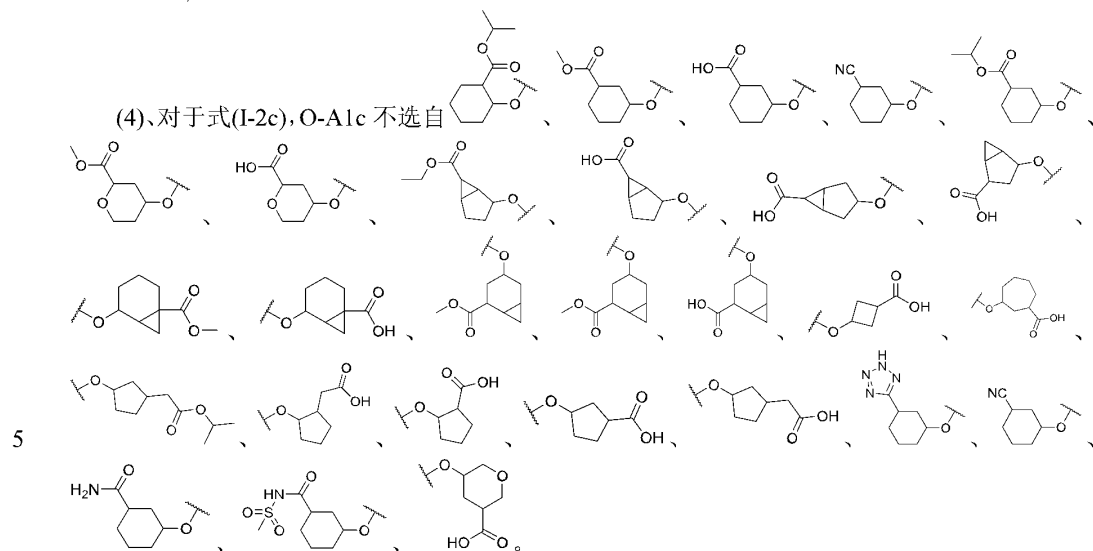
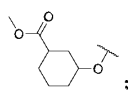
R^{L30} 选自 6-14 元双环或三环杂环基，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子；所述的杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基的基团取代；

作为选择，R^{L24} 与 R^{L25} 或 R^{L26} 与 R^{L27} 和其所连接的原子一起形成含有 1-3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-7 元杂环，所述杂环任选进一步被 1-3 个选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₄ 烷基的基团取代；

p 各自独立地选自 0、1、2、3、4；

条件是：





5. 根据权利要求 4 所述的式(I-2)、(I-2b)、(I-2c)所示的化合物、其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐, 其中,

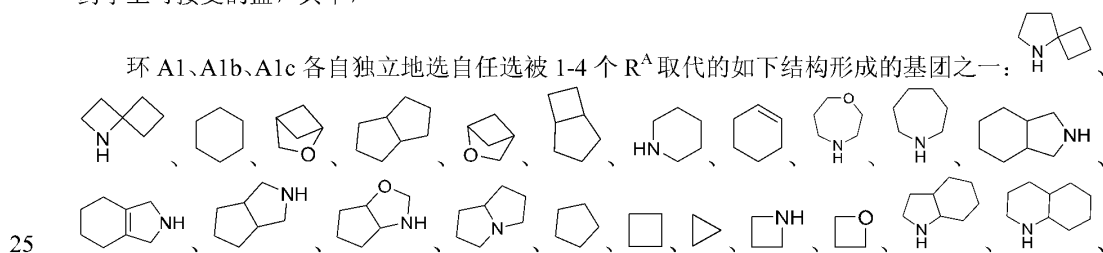
环 A1、A1b、A1c 选自 3-8 元单环环烷基、6-12 元并环烷基、4-8 元单环杂环烷基、6-12 元杂并环烷基、6-10 元杂螺环基、6-10 元杂桥环基或不存在, 所述杂环烷基、杂并环烷基、杂螺环基、杂桥环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子, 所述的环烷基、杂环烷基、杂并环烷基、杂螺环基、杂桥环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代;

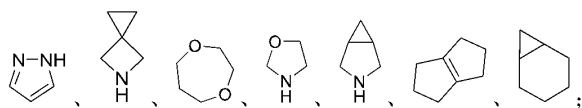
R^A 各自独立地选自 H、卤素、=O、CN、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-OC_{1-2}$ 烷基、 $-(CH_2)_p$ -(5-8 元杂环基)、 $-(3-6 \text{ 元碳环})-COOR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_p-COOR^{a1}$ 、 $=CH_2$ 、 $=CF_2$ 、 $=CH-CH_3$ 或 $=C(CH_3)_2$, 所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子; 所述的烷基、烯基、炔基、杂环基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 NH_2 、CN、-O-卤代 C_{1-2} 烷基的基团取代;

L_{1-1b} 各自独立地选自键、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、-O-、-O- C_{1-4} 烷基-、-S-、-S- C_{1-4} 烷基-、-C(O) NR^{L1} -、- $NR^{L1}C(O)$ -, 所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代;

R^{L1} 各自独立地选自 H、卤素、OH、 C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、3-6 元环烷基、-COOH, 所述的烷基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 NH_2 取代。

6. 根据权利要求 5 所述的式(I-2)、(I-2b)、(I-2c)所示的化合物、其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐, 其中,



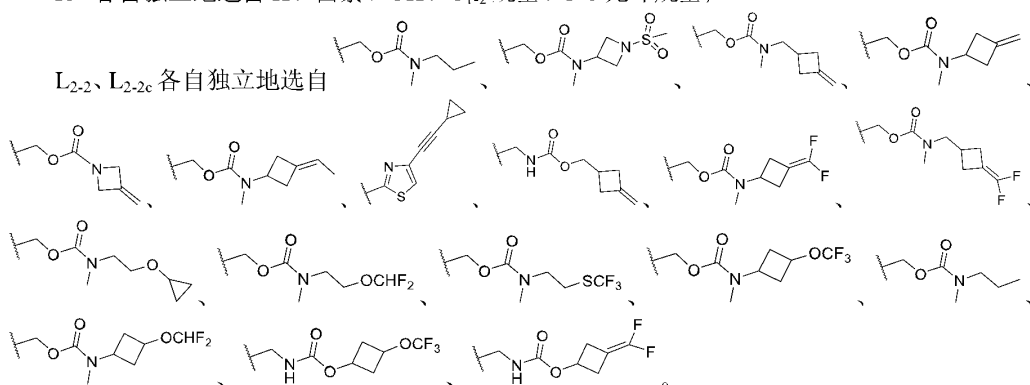


R^A 各自独立地选自 H、 C_{1-2} 烷基、卤素、CN、OH、 $-COOH$ 、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2CH_2-COOH$ 、 $=CH_2$ 、 $=CF_2$ 、 $=CH-CH_3$ 或 $=C(CH_3)_2$;

L_{1-1} 、 L_{1-1b} 各自独立地选自键、 C_{1-2} 烷基、 $-O-C_{1-2}$ 烷基、 $-S-$ 、 $-O-$ 、、乙烯基、丙烯基、乙炔基、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ ，所述烷基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代；

R^{L1} 各自独立地选自 H、卤素、OH、 C_{1-2} 烷基、3-6 元环烷基；

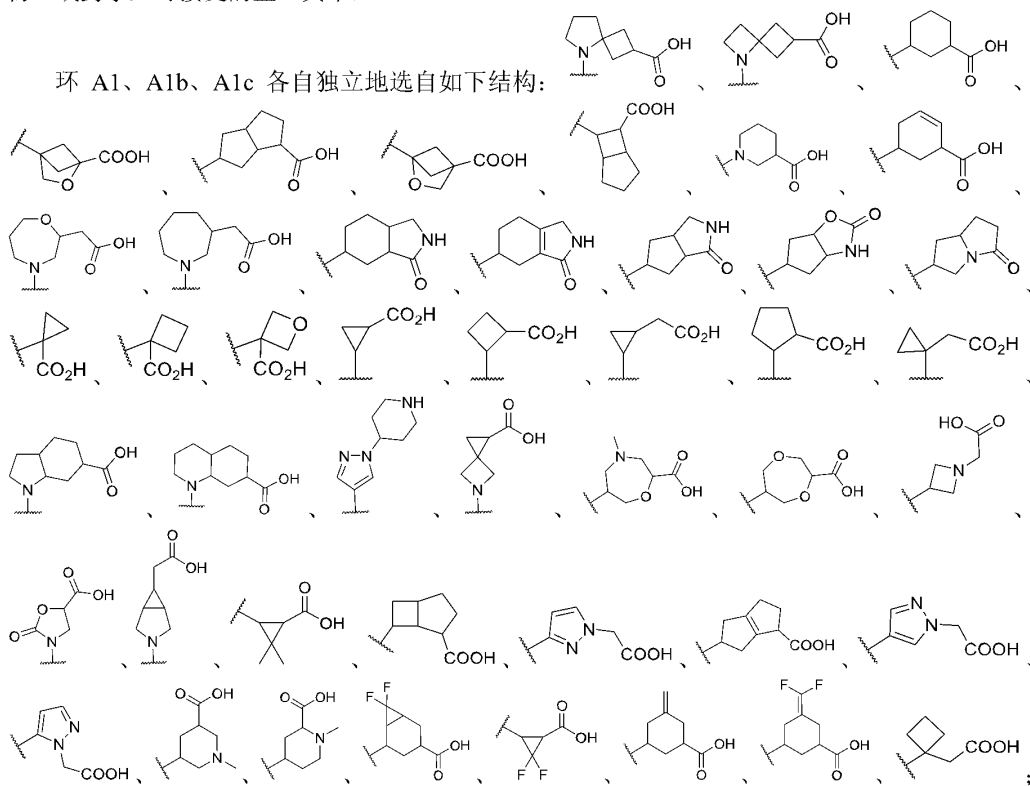
L_{2-2} 、 L_{2-2c} 各自独立地选自



10

7. 根据权利要求 6 所述的式(I-2)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)所示的化合物、其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐，其中，

环 $A1$ 、 $A1b$ 、 $A1c$ 各自独立地选自如下结构：

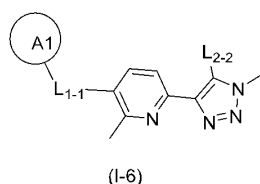


15

L_{1-1} 、 L_{1-1b} 各自独立地选自键、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{OCH}(\text{CF}_3)-$ 、、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、乙炔基、 $-\text{NHCO}-$;

L_{1-1a} 各自独立地选自键、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{OCH}(\text{CF}_3)-$ 、、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、乙炔基、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)-$ 。

- 5 8. 根据权利要求 1 所述的式(I)所示的化合物、其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐，具有式(I-6)的结构，其中，



其中，

- 10 L_{2-2} 选自 $-(\text{CR}^{L21}\text{R}^{L22})_p-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^{L23}$ 、 $-(\text{CR}^{L21}\text{R}^{L22})_p-\text{OC}(\text{O})-\text{NHR}^{L23}$ 、 $-(\text{CR}^{L21}\text{R}^{L22})_p-\text{N}(\text{R}^{L26})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{L23}$;

R^{L21} 、 R^{L22} 、 R^{L26} 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基;

R^{L23} 选自 $-(\text{CH}_2)_p-(4-7 \text{ 元杂环基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_{3-10}$ 环烷基，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子; 所述的环烷基、杂环基进一步被 1-4 个选自 $=\text{CH}_2$ 、 $=\text{CF}_2$ 、 $=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $=\text{C}-(\text{CH}_3)_2$ 的基团取代;

- 15 环 A1 选自 3-12 元碳环基、4-12 元杂环基或不存在，所述杂环基含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子; 所述的碳环基、杂环基任选进一步被 1-4 个 R^A 取代;

当环 A1 选自不存在时， L_{1-1} 选自被一个 COOH 取代的 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基;

L_{1-1} 选自键、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基-、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基-、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{L1}-$ 、、 $-\text{NR}^{L1}-$ 、 $-\text{NR}^{L1}-\text{C}_{1-6}$ 烷基-，所述烷基、烯基、炔基任选进一步的被 1-4 个 R^{L1} 取代;

- 20 R^A 、 R^{L1} 、p 如权利要求 1 所述。

9. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐，所述化合物选自表一、表二中结构之一。

10. 一种药物组合物或药物制剂，其含有权利要求 1-9 中任意一项所述的化合物、或其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

- 25 11. 根据权利要求 10 所述的药物组合物或药物制剂，包含选 1-1500mg 的权利要求 1-9 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐和载体和/或赋形剂。

12. 权利要求 1-9 中任意一项所述的化合物、其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐，或者权利要求 10-11 所述的组合物在制备治疗/预防 LPAR1 介导的疾病的药物中的用途。

13. 根据权利要求 12 所述的用途，所述 LPAR1 介导的疾病选自特发性肺纤维化、进展性肺

纤维化、系统性硬化症、良性前列腺增生、多发性硬化症、神经损伤、神经痛。

14. 一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的权利要求 1-11 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、或药学上可接受的盐或者权利要求 10-11 所述的组合物，治疗有效量优选 1-1500mg，所述的疾病选自特发性肺纤维化、进展性肺纤维化、
- 5 系统性硬化症、良性前列腺增生、多发性硬化症、神经损伤、神经痛。