一种五并五元环衍生物及其在医药上的应用

技术领域

本发明涉及一种通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，及其中间体和制备方法，以及在制备治疗糖尿病的药物中的应用。

背景技术

糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病。高血糖则是由于胰岛素分泌缺陷或其生物作用受损，或两者兼有引起。糖尿病时长期存在的高血糖，导致各种组织，特别是眼、肾、心脏、血管、神经的慢性损害、功能障碍，主要分为两种类型。1 型糖尿病：胰岛 B 细胞破坏导致胰岛素绝对缺乏。2 型糖尿病：胰岛素抵抗为主伴胰岛素相对性缺乏或胰岛素分泌受损为主伴胰岛素抵抗。

针对 2 型糖尿病的药物可分为六大类（胰岛素，促胰岛素分泌类，双胍类，葡萄糖苷酶抑制剂，噻唑烷二酮类，SGLT2 抑制剂），每一类通过不同的主要机制起作用。然而，除了 GLP-1 受体激动剂和 SGLT2 抑制剂外，这些药物的疗效有限，不能解决最重要的问题，即细胞功能下降和相关的肥胖。

GLP-1 是一种 30 氨基酸的长肠促胰岛素激素，由肠内的 L 细胞分泌。GLP-1 以生理和葡萄糖依赖的方式刺激胰岛素分泌，减少胰高血糖素分泌，抑制胃排空，减少食欲，刺激 β 细胞增殖。在非临床实验中，GLP-1 通过刺激葡萄糖依赖性胰岛素分泌重要基因的转录和促进 β 细胞新生来促进 β 细胞的持续能力。在健康人中，GLP-1 在调节餐后血液中起着重要作用，通过刺激胰腺的葡萄糖依赖性胰岛素分泌而导致周围葡萄糖吸收增加。GLP-1 也抑制胰高血糖素的分泌，导致肝葡萄糖输出减少。此外，GLP-1 延缓胃排空，减缓小肠运动，延缓食物吸收。

GLP-1 受体激动剂，如 GLP-1、利拉鲁肽和 exendin-4，都为多肽类药物，多用于注射。小分子 GLP-1 受体激动剂由于其口服生物利用度较高的潜力，成为近年来药物开发的热点。

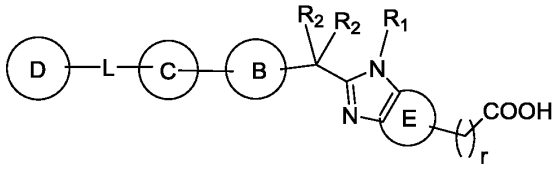
发明内容

本发明的目的就是提供一种能够激动 GLP-1 受体的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物 、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，及其中间体

和制备方法，以及在制备治疗糖尿病的药物中的应用。

本发明的化合物具有良好的激动 GLP-1 受体活性、良好的药代性能和生物利用度、具有口服性能和良好的安全性。

本发明提供一种化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，化合物选自通式(I)所示的化合物，其中，



(I)

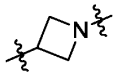
在一些实施方案中，环 B 选自 4 至 12 元杂环、C_{5-12} 碳环、C_{6-10} 芳环或 5 至 12 元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环或杂芳环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）R_B 取代，所述的杂环基或杂芳环含有 1 至 3 个（例如 1、2 或 3 个）选自 O、S、N 的杂原子；

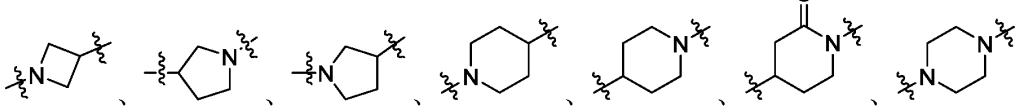
在一些实施方案中，环 B 选自苯环、4 至 8 元杂环基、C_{5-8} 碳环基或 5 至 6 元杂芳环，所述的苯环、碳环基、杂环基或杂芳环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）R_B 取代，所述的杂环含有 1 至 3 个（例如 1、2 或 3 个）选自 O、S、N 的杂原子；

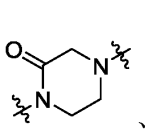
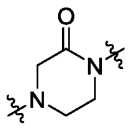
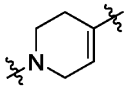
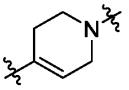
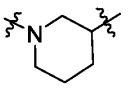
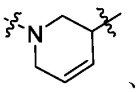
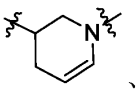
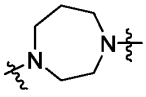
在一些实施方案中，环 B 选自取代或非取代的以下基团之一：环己烷基、环己烯基、氮杂环己烯基、哌啶基、苯基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基或三嗪基，当被取代时，任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）R_B 取代；

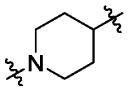
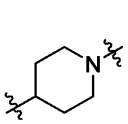
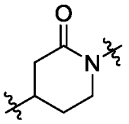
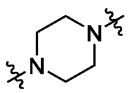
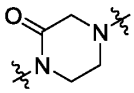
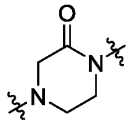
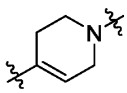
在一些实施方案中，环 B 选自取代或非取代的以下基团之一：嘧啶-4(*3H*)-酮 (即嘧啶 N 原子的邻位被羟基取代，通过互变异构形成嘧啶-4(*3H*)-酮)、哒嗪-3(*2H*)-酮(即哒嗪 N 原子的邻位被羟基取代，通过互变异构形成哒嗪-3(*2H*)-酮)、吡啶-2(*1H*)-酮(即吡啶 N 原子的邻位被羟基取代，通过互变异构形成吡啶-2(*1H*)-酮)；

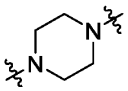
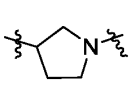
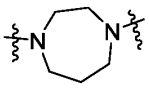
在一些实施方案中，环 B 选自取代或非取代以下基团之一：哌嗪基、四氢吡咯基或 1,4-二氮环庚烷基，当被取代时，任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）R_B 取代；

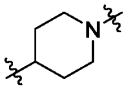
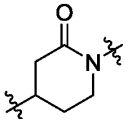
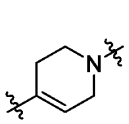
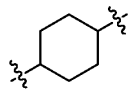
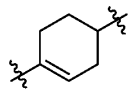
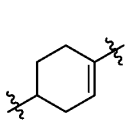
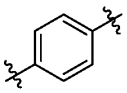
在一些实施方案中，环 B 选自取代的或者未取代的如下基团之一：、

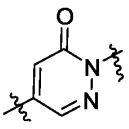
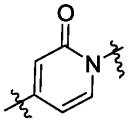


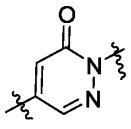
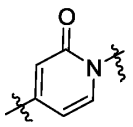
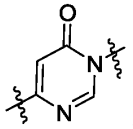
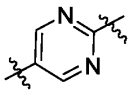
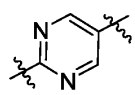
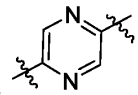
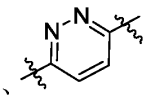
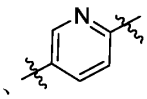
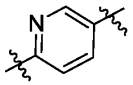
、、、、、、、，其左边与环 C 直接相连，当被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_B 取代；

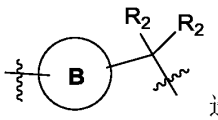
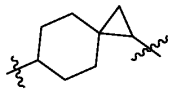
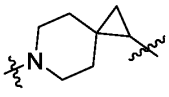
在一些实施方案中，环 B 选自取代的或者未取代的如下基团之一：、、、、、或，其左边与环 C 直接相连，当被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_B 取代；

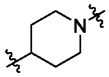
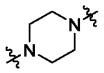
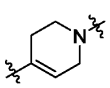
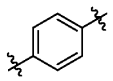
在一些实施方案中，环 B 选自取代的或者未取代的如下基团之一：、、，其左边与环 C 直接相连，当被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_B 取代；

在一些实施方案中，环 B 选自取代的或者未取代的如下基团之一：、、、、、、，其左边与环 C 直接相连，当被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_B 取代；

在一些实施方案中，环 B 选自取代的或者未取代的如下基团之一：或，其左边与环 C 直接相连，当被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_B 取代；

在一些实施方案中，环 B 选自取代的或者未取代的如下基团之一：、、、、、、、、，其左边与环 C 直接相连，当被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_B 取代；

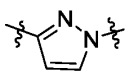
在一些实施方案中，选自或，其左边与环 C 直接相连，当螺环中 6 元环被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_B 取代；

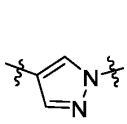
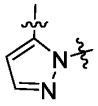
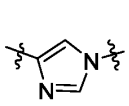
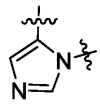
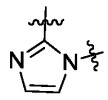
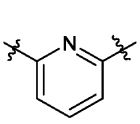
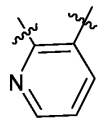
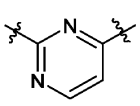
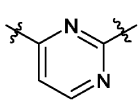
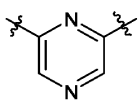
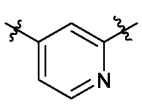
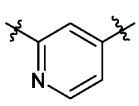
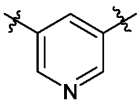
在一些实施方案中，环 B 选自取代或者未取代的如下基团之一：、、、、，其左边与环 C 直接相连，当被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_B 取代；

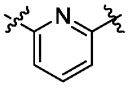
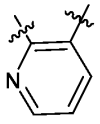
在一些实施方案中，环 C 选自 C_{6-10} 碳环、5 至 10 元杂环、C_{6-10} 芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环或杂芳环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）R_C 取代，所述的杂环或杂芳环含有 1 至 5 个（例如 1、2、3、4 或 5 个）选自 O、S、N 的杂原子；

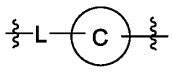
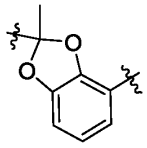
在一些实施方案中，环 C 选自取代的或者未取代的以下基团之一：苯环、吡咯环、吡唑环、吡啶环、呋喃环、噻吩环、咪唑环、噻唑环、噁唑环、异噻唑环、异噁唑环、三唑环、四唑环、噁二唑环、噻二唑环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环或三嗪环，当被取代时，任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）R_C 取代；

在一些实施方案中，环 C 选自苯环、5 至 6 元单环杂芳环、5 并 5 元杂芳环、5 并 6 元杂芳环或 6 并 6 元杂芳环，所述的苯环或杂芳环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）R_C 取代，所述的杂芳环含有 1 至 5 个（例如 1、2、3、4 或 5 个）选自 O、S、N 的杂原子；

在一些实施方案中，环 C 选自取代的或者未取代如下基团之一：苯环、、

、、、、、、、、、、、或，当被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_C 取代，其左边与 L 相连接；

在一些实施方案中，环 C 选自取代的或者未取代如下基团之一：或，当被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_C 取代，其左边与 L 相连接；

在一些实施方案中，选自，其右边与环 B 相连接，其中的苯环任选进一步被 1、2 或 3 个 R_C 取代；

在一些实施方案中，L 选自键、O、S、$-NR_L-$、$-C(R_L)_2-$、$-C(R_L)_2-C(R_L)_2-$、$-Y-C(R_L)_2-$、$-C(R_L)_2-Y-$、$-Y-C(R_L)_2-C(R_L)_2-$、$-C(R_L)_2-C(R_L)_2-Y-$或$-C(R_L)_2-Y-C(R_L)_2-$；

在一些实施方案中，L 选自键、O、S、$-NR_L-$、$-CHR_L-$、$-CHR_L-CHR_L-$、$-Y-CHR_L-$、$-CHR_L-Y-$、$-Y-CHR_L-CHR_L-$、$-CHR_L-CHR_L-Y-$或$-CHR_L-Y-CHR_L-$；

在一些实施方案中，L 选自$-Y-CHR_L-$、$-CHR_L-Y-$、$-CHR_L-CHR_L-$、$-CHR_L-CHR_L-Y-$、$-Y-CHR_L-CHR_L-$；

在一些实施方案中，Y 选自 O、S 或$-NR_L-$；

在一些实施方案中，L 选自$-CH_2O-$、$-OCH_2-$、$-CH_2NH-$、$-NHCH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-OCH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2O-$、$-NHCH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2NH-$，且右边与环 C 连接；

在一些实施方案中，L 选自$-CH_2O-$，且右边与环 C 连接；

在一些实施方案中，环 D 选自 6 至 10 元芳环或 5 至 12 元杂芳环，所述芳环或杂芳环任选进一步被 0 至 5 个 R_D 取代，所述的杂芳环含有 1 至 5 个（例如 1、2、3、4 或 5 个）选自 O、S、N 的杂原子；

在一些实施方案中，环 D 选自苯环、萘环、5 至 6 元单环杂芳环、5 并 5 元杂芳环、5 并 6 元杂芳环或 6 并 6 元杂芳环，所述苯环、萘环或杂芳环任选进一步被 0 至 4 个（例

如 0、1、2、3 或 4 个）R_D 取代，所述的杂芳环含有 1 至 5 个（例如 1、2、3、4 或 5 个）选自 O、S、N 的杂原子；

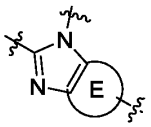
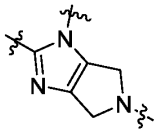
在一些实施方案中，环 D 选自苯环、萘环、吡咯环、吡唑环、吡啶环、呋喃环、噻吩环、咪唑环、噻唑环、噁唑环、异噻唑环、异噁唑环、三唑环、噁二唑环、噻二唑环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环或三嗪环，当被取代时，任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）R_D 取代；

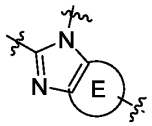
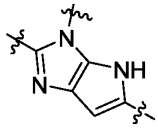
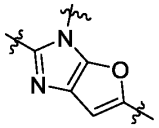
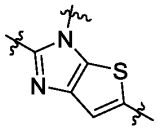
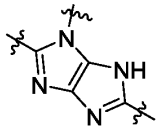
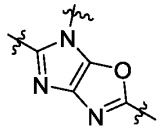
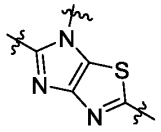
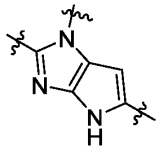
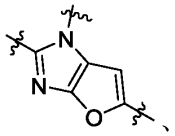
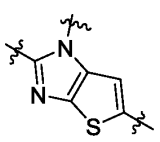
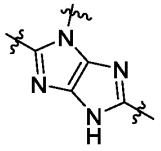
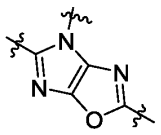
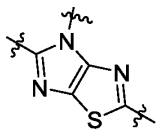
在一些实施方案中，环 D 选自苯环、吡啶环，所述的苯环或吡啶环任选进一步被 1、2 或 3 个 R_D 取代；

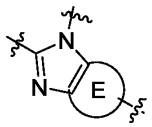
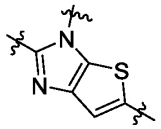
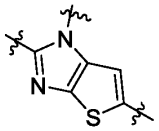
在一些实施方案中，环 D 选自取代的或者未取代的苯环，当被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_D 取代；

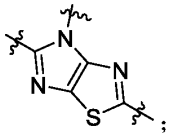
在一些实施方案中，环 E 选自 5 元杂环，所述的杂环任选进一步被 0 或 1 个选自 H、卤素、CN、OH、NH_2、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 2 个选自 O、S、N 的杂原子；

在一些实施方案中，r 选自 0 或 1；

在一些实施方案中，r=1，选自；

在一些实施方案中，r=0，选自、、、、、、、、、、、；

在一些实施方案中，r=0，选自、、

；

在一些实施方案中，环 E 选自 5 元非芳香杂环或 5 元杂芳环，所述的杂环或杂芳环任选进一步被 0 或 1 个选自 H、卤素、CN、OH、NH_2、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-6}环烷基的取代基所取代，所述的杂环或杂芳环含有 1 至 2 个选自 O、S、N 的杂原子；

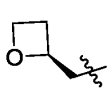
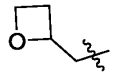
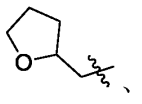
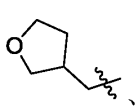
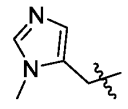
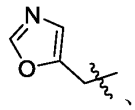
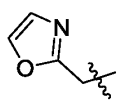
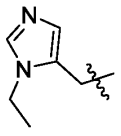
在一些实施方案中，R_1选自 H、卤素、OH、-SH、CF_3、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-C_{1-3}亚烷基-Z-C_{0-3}亚烷基-R_{1a} 、-C_{0-4}亚烷基-R_{1a}，所述烷基、烷氧基、亚烷基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、CN、OH、-$N(R_{1b})_2$、C_{1-6}烷基、卤素取代的C_{1-6}烷基、羟基取代的C_{1-6}烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}环烷基、3 至 6 元杂环烷基、5 至 10 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 3 个（例如 1、2 或 3 个）选自 O、S、N 的杂原子；

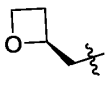
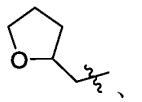
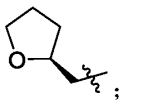
在一些实施方案中，R_1选自 H、卤素、OH、-SH、CF_3、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、-C_{1-2}亚烷基-Z-C_{0-2}亚烷基-R_{1a} 、-C_{0-4}亚烷基-R_{1a}，所述烷基、烷氧基、亚烷基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、CN、OH、-$N(R_{1b})_2$、C_{1-4}烷基、卤素取代的C_{1-4}烷基、羟基取代的C_{1-4}烷基、氰基取代的C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、3 至 6 元杂环烷基、5 至 6 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 3 个（例如 1、2 或 3 个）选自 O、S、N 的杂原子；

在一些实施方案中，R_1选自 H、F、Cl、OH、CN、CF_3、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-亚乙基-Z-亚甲基-R_{1a}、-亚乙基-Z-亚乙基-R_{1a}、-亚乙基-Z-R_{1a}、-R_{1a}、-亚甲基-R_{1a}、-亚乙基-R_{1a}，所述甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、亚甲基、亚乙基任选进一步被 0 至 3 个（例如 0、1、2 或 3）选自 H、F、Cl、=O、CN、OH、-$N(R_{1b})_2$、甲基、乙基、丙基、CF_3、-CH_2F、-CHF_2 、1 至 3 个 F 取代的乙基、羟甲基、羟乙基、氰基取代的甲基、氰基取代的乙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢-2*H*-吡喃基、二氧戊环基、二氧六环基、吡咯烷基、哌啶基、咪唑烷基、噁唑烷基、噁嗪烷基、吗啉基、六氢嘧啶基、哌嗪基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、异噻唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基的取代基所取代；

在一些实施方案中，R_1选自 H、CN、CF_3、CHF_2、CH_2F、-CH_2OH、-$CH(OH)CH_3$、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基

甲基、异丙氧基甲基、-亚乙基-Z-亚甲基-R_{1a}、-亚乙基-Z-亚乙基-R_{1a}、-亚乙基-Z-R_{1a}、-R_{1a}、-亚甲基-R_{1a}；

在一些实施方案中，R_1 选自-$CH_2CH_2OCH_3$、、、、、、、或；

在一些实施方案中，R_1 选自、、、；

在一些实施方案中，Z 选自键、$N(R_{1b})$、O 或 S；

在一些实施方案中，Z 选自 NH、$N(CH_3)$或 O；

在一些实施方案中，R_{1a} 选自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3 至 8 元杂环烷基、6 至 10 元芳基或 5 至 12 元杂芳基，所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或-$N(R_{1b})_2$ 取代，所述烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、CN、OH、-$N(R_{1b})_2$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{3-6} 环烷基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 3 个（例如 1、2 或 3 个）选自 O、S、N 的杂原子；

在一些实施方案中，R_{1a} 选自 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、苯基或 5 至 6 元杂芳基，所述环烷基、杂环烷基、苯基、杂芳基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基或-$N(R_{1b})_2$ 的取代基所取代，所述烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、CN、OH、-$N(R_{1b})_2$、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{3-6} 环烷基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 3 个（例如 1、2 或 3 个）选自 O、S、N 的杂原子；

在一些实施方案中，R_{1a} 选自甲基、乙基、异丙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢-2*H*-吡喃基、二氧戊环基、二氧六环基、二氧六环基、吡咯烷基、哌啶基、咪唑烷基、噁唑烷基、噁嗪烷基、吗啉基、六氢嘧啶基、哌嗪基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、噁唑

基、异噁唑基、噁二唑基、异噻唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或苯基，所述 R_{1a} 任选进一步被 0 至 3 个选自 H、F、=O、OH、CN、甲基、乙基、丙基、CF_3、$-CH_2F$、$-CHF_2$ 、1 至 3 个 F 取代的乙基、羟甲基、羟乙基、氰基取代的甲基、氰基取代的乙基、甲氧基、乙氧基或 $-N(R_{1b})_2$ 的取代基所取代；

在一些实施方案中，R_{1a} 选自甲基、乙基、异丙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢-2*H*-吡喃基、吡咯烷基、哌啶基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、1,2,4-噁二唑基、异噻唑基、嘧啶基、吡啶或苯基，所述 R_{1a} 任选进一步被 0 至 3 个（例如 0、1、2 或 3）选自 H、F、CN、甲基、乙基、丙基、CF_3、甲氧基、乙氧基的取代基所取代；

在一些实施方案中，R_{1b} 各自独立地选自 H、C_{1-6} 烷基，所述烷基任选进一步被 0 至 3 个（例如 0、1、2 或 3）选自 H、卤素、=O、CN、OH、NH_2、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代；

在一些实施方案中，R_{1b} 各自独立地选自 H、C_{1-4} 烷基，所述烷基任选进一步被 0 至 3 个（例如 0、1、2 或 3）选自 H、卤素、=O、CN、OH、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代；

在一些实施方案中，R_{1b} 各自独立地选自 H、甲基或乙基；

在一些实施方案中，R_L 各自独立地选自 H、卤素、-SH、CN、OH、CF_3、NH_2、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{3-6} 环烷基，所述的烷基、环烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

在一些实施方案中，R_L 各自独立地选自 H、卤素、CN、OH、-SH、CF_3、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{3-6} 环烷基，所述的烷基、环烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

在一些实施方案中，R_L 各自独立地选自 H、F、Cl、CN、CF_3、OH、NH_2、甲基、乙基、丙基、CF_3、$-CH_2F$、$-CHF_2$ 、1 至 3 个 F 取代的乙基、羟甲基、羟乙基、氰基取代的甲基、氰基取代的乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基；

在一些实施方案中，R_L 各自独立地选自 H、F、甲基、乙基或丙基；

在一些实施方案中，R_L 各自独立地选自 H 或甲基；

在一些实施方案中，R_2选自H、卤素或C_{1-6}烷基；

在一些实施方案中，R_2选自H、卤素或C_{1-4}烷基；

在一些实施方案中，R_2选自H；

在一些实施方案中，R_2选自H、F、甲基或乙基；

在一些实施方案中，R_B、R_C或R_D各自独立地选自H、卤素、=O、CN、CF_3、OH、-SH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}烷氧基，所述的烷基、环烷基或烷氧基任选进一步被0至4个（例如0、1、2、3或4个）选自H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}烷氧基的取代基所取代；

在一些实施方案中，R_B、R_C或R_D各自独立地选自H、卤素、=O、CN、CF_3、OH、-SH、NH_2、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-4}烷氧基，所述的烷基、环烷基或烷氧基任选进一步被0至4个（例如0、1、2、3或4个）选自H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-4}烷氧基的取代基所取代；

在一些实施方案中，R_B、R_C或R_D各自独立地选自H、卤素、=O、CN、OH、-SH、NH_2、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、叔丁基氧基、丁氧基、环丙基、环丁基，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、叔丁基氧基、丁氧基、环丙基、环丁基任选进一步被0至4个（例如0、1、2、3或4个）选自H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-4}烷氧基的取代基所取代；

在一些实施方案中，R_B、R_C或R_D各自独立地选自H、F、Cl、=O、CN、CF_3、OH、NH_2、甲基、乙基、丙基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、1至3个F取代的乙基、羟甲基、羟乙基、氰基取代的甲基、氰基取代的乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、叔丁基氧基、三氟甲氧基、环丙基、环丁基或环戊基；

在一些实施方案中，R_B各自独立的选自H、=O、F、OH、CN、CF_3、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、甲氧基或乙氧基；

在一些实施方案中，R_C各自独立的选自H、F、Cl、OH、CN、NH_2、CF_3、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、甲氧基或乙氧基；

在一些实施方案中，R_B各自独立的选自H、=O、F、CN、CF_3、甲基、乙基、环丙基；

在一些实施方案中，R_B各自独立地选自H、F、=O或甲基；

在一些实施方案中，R_C各自独立地选自H、F、CF_3或甲基；

在一些实施方案中，R_C 各自独立的选自 H、F、Cl、CN、CF_3、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基；

在一些实施方案中，R_D 各自独立的选自 H、F、Cl、CN、CF_3、CHF_2、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、叔丁基氧基、三氟甲氧基；

在一些实施方案中，R_B 各自独立的选自 H、=O、F、CN、CF_3、甲基、乙基、环丙基；

在一些实施方案中，R_C 各自独立的选自 H、F、Cl、CN、CF_3、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基；

在一些实施方案中，R_D 各自独立的选自 H、F、Cl、CN、CF_3、CHF_2、甲基、乙基；

在一些实施方案中，两个 R_B、两个 R_C、两个 R_D、R_C 与 R_L、R_D 与 R_L，和与其相连的原子共同形成 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元杂环，所述碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代，所述烷基、环烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 3 个（例如 1、2 或 3 个）选自 O、S、N 的杂原子；

在一些实施方案中，两个 R_B、两个 R_C、两个 R_D、R_C 与 R_L、R_B 与 R_2，和与其相连的原子共同形成 C_{3-7} 碳环或 4 至 7 元杂环，所述碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代，所述烷基、环烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 3 个（例如 1、2 或 3 个）选自 O、S、N 的杂原子；

在一些实施方案中，R_C 与 R_L 和与其相连的原子共同形成 C_{3-6} 碳环或 4 至 7 元杂环，所述碳环或杂环进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代，所述烷基、环烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 3 个（例如 1、2 或 3 个）选自 O、S、N 的杂原子；

在一些实施方案中，两个 R_B、R_L 与 R_C 直接连接（两个 R_B 之间、R_L 与 R_C 之间直接

连接）形成 C_{4-6} 碳环或 4 至 7 元杂环，所述碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代，所述烷基、环烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 3 个（例如 1、2 或 3 个）选自 O、S、N 的杂原子；

在一些实施方案中，R_L 与 R_C 直接连接形成 4、5、6 或 7 元杂环，所述杂环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、F、=O、OH、CN、NH_2、甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、甲氧基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 2 个选自 O、S、N 的杂原子；

在一些实施方案中，R_C 与 R_L 和与其相连的原子共同形成 4 至 7 元杂环，所述杂环进一步被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、甲基、乙基的取代基取代，所述的杂环含有 1 至 2 个选自 O、S、N 的杂原子；

在一些实施方案中，R_B 与 R_2 和与其相连的原子共同形成 C_{3-6} 碳环或 4 至 7 元杂环，所述碳环或杂环进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代，所述烷基、环烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 3 个（例如 1、2 或 3 个）选自 O、S、N 的杂原子。

作为本发明的第一种实施方案，上述通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物 、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

环 B 选自 4 至 12 元杂环、C_{5-12} 碳环、C_{6-10} 芳环或 5 至 12 元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环或杂芳环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）R_B 取代，所述的杂环基或杂芳环含有 1 至 3 个（例如 1、2 或 3 个）选自 O、S、N 的杂原子；

环 C 选自 C_{6-10} 碳环、5 至 10 元杂环、C_{6-10} 芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环或杂芳环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）R_C 取代，所述的杂环或杂芳环含有 1 至 5 个（例如 1、2、3、4 或 5 个）选自 O、S、N 的杂原子；

L 选自键、O、S、$-NR_L-$、$-C(R_L)_2-$、$-C(R_L)_2-C(R_L)_2-$、$-Y-C(R_L)_2-$、$-C(R_L)_2-Y-$、$-Y-C(R_L)_2-C(R_L)_2-$、$-C(R_L)_2-C(R_L)_2-Y-$或$-C(R_L)_2-Y-C(R_L)_2-$；

Y 选自 O、S 或$-NR_L-$；

环 D 选自 6 至 10 元芳环或 5 至 12 元杂芳环，所述芳环或杂芳环任选进一步被 0 至

5 个 R_D 取代，所述的杂芳环含有 1 至 5 个（例如 1、2、3、4 或 5 个）选自 O、S、N 的杂原子；

环 E 选自 5 元杂环，所述的杂环任选进一步被 0 或 1 个选自 H、卤素、CN、OH、NH_2、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 2 个选自 O、S、N 的杂原子；

R_1 选自 H、卤素、OH、-SH、CF_3、CN、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、-C_{1-3} 亚烷基-Z-C_{0-3} 亚烷基-R_{1a}、-C_{0-4} 亚烷基-R_{1a} 或-$N(R_{1b})_2$，所述烷基、烷氧基、亚烷基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、CN、OH、-$N(R_{1b})_2$、C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、5 至 10 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 3 个（例如 1、2 或 3 个）选自 O、S、N 的杂原子；

Z 选自键、$N(R_{1b})$、O 或 S；

R_{1a} 选自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3 至 8 元杂环烷基、6 至 10 元芳基或 5 至 12 元杂芳基，所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或-$N(R_{1b})_2$ 取代，所述烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、CN、OH、-$N(R_{1b})_2$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{3-6} 环烷基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 3 个（例如 1、2 或 3 个）选自 O、S、N 的杂原子；

R_{1b} 各自独立地选自 H、C_{1-6} 烷基，所述烷基任选进一步被 0 至 3 个选自 H、卤素、=O、CN、OH、NH_2、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代；

R_2 选自 H、卤素或 C_{1-6} 烷基；

R_L 各自独立地选自 H、卤素、-SH、CN、OH、CF_3、NH_2、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{3-6} 环烷基，所述的烷基、环烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

R_B、R_C 或 R_D 各自独立地选自 H、卤素、=O、CN、CF_3、OH、-SH、NH_2、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 烷氧基，所述的烷基、环烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

作为选择，两个 R_B、两个 R_C、两个 R_D、R_C 与 R_L、R_D 与 R_L、R_B 与 R_2，和与其相

连的原子共同形成 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元杂环，所述碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代，所述烷基、环烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 3 个（例如 1、2 或 3 个）选自 O、S、N 的杂原子；

r 选自 0 或 1。

作为本发明的第二种实施方案，上述通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

R_1 选自 H、卤素、OH、-SH、CF_3、CN、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、-C_{1-2} 亚烷基-Z-C_{0-2} 亚烷基-R_{1a} 、-C_{0-4} 亚烷基-R_{1a}，所述烷基、烷氧基、亚烷基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、CN、OH、-$N(R_{1b})_2$、C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、5 至 6 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 3 个（例如 1、2 或 3 个）选自 O、S、N 的杂原子；

R_{1a} 选自 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、苯基或 5 至 6 元杂芳基，所述环烷基、杂环烷基、苯基、杂芳基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基或-$N(R_{1b})_2$ 的取代基所取代，所述烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、CN、OH、-$N(R_{1b})_2$、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{3-6} 环烷基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 3 个（例如 1、2 或 3 个）选自 O、S、N 的杂原子；

R_{1b} 各自独立地选自 H、C_{1-4} 烷基，所述烷基任选进一步被 0 至 3 个选自 H、卤素、=O、CN、OH、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代；

R_L 各自独立地选自 H、卤素、CN、OH、-SH、CF_3、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{3-6} 环烷基，所述的烷基、环烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R_B、R_C 或 R_D 各自独立地选自 H、卤素、=O、CN、CF_3、OH、-SH、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基，所述的烷基、环烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷

氧基的取代基所取代;

作为选择，两个 R_B、两个 R_C、两个 R_D、R_C 与 R_L、R_B 与 R_2，和与其相连的原子共同形成 C_{3-7} 碳环或 4 至 7 元杂环，所述碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代，所述烷基、环烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 3 个（例如 1、2 或 3 个）选自 O、S、N 的杂原子。

其它基团的定义与第一种实施方案相同。

作为本发明的第三种实施方案，上述通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物 、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

环 B 选自苯环、4 至 8 元杂环基、C_{5-8} 碳环基或 5 至 6 元杂芳环，所述的苯环、碳环基、杂环基或杂芳环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）R_B 取代，所述的杂环含有 1 至 3 个（例如 1、2 或 3 个）选自 O、S、N 的杂原子；

环 C 选自苯环、5 至 6 元单环杂芳环、5 并 5 元杂芳环、5 并 6 元杂芳环或 6 并 6 元杂芳环，所述的苯环或杂芳环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）R_C 取代，所述的杂芳环含有 1 至 5 个（例如 1、2、3、4 或 5 个）选自 O、S、N 的杂原子；

环 D 选自苯环、萘环、5 至 6 元单环杂芳环、5 并 5 元杂芳环、5 并 6 元杂芳环或 6 并 6 元杂芳环，所述苯环、萘环或杂芳环任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）R_D 取代，所述的杂芳环含有 1 至 5 个（例如 1、2、3、4 或 5 个）选自 O、S、N 的杂原子；

环 E 选自 5 元非芳香杂环或 5 元杂芳环，所述的杂环或杂芳环任选进一步被 0 或 1 个选自 H、卤素、CN、OH、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代，所述的杂环或杂芳环含有 1 至 2 个选自 O、S、N 的杂原子；

R_1 选自 H、F、Cl、OH、CN、CF_3、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-亚乙基-Z-亚甲基-R_{1a}、-亚乙基-Z-亚乙基-R_{1a}、-亚乙基-Z-R_{1a}、-R_{1a}、-亚甲基-R_{1a}、-亚乙基-R_{1a}，所述甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、亚甲基、亚乙基任选进一步被 0 至 3 个选自 H、F、Cl、=O、CN、OH、-$N(R_{1b})_2$、甲基、乙基、丙基、CF_3、-CH_2F、-CHF_2 、1 至 3 个 F 取代的乙基、羟甲基、羟乙基、氰基取代的甲基、氰基取代的乙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢-2*H*-吡喃基、二氧戊环基、二氧六环

基、吡咯烷基、哌啶基、咪唑烷基、噁唑烷基、噁嗪烷基、吗啉基、六氢嘧啶基、哌嗪基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、异噻唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基的取代基所取代；

Z 选自 O、S 或 N(R_{1b})；

R_{1a}选自甲基、乙基、异丙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢-2*H*-吡喃基、二氧戊环基、二氧六环基、二氧六环基、吡咯烷基、哌啶基、咪唑烷基、噁唑烷基、噁嗪烷基、吗啉基、六氢嘧啶基、哌嗪基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、异噻唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或苯基，所述 R_{1a} 任选进一步被 0 至 3 个选自 H、F、=O、OH、CN、甲基、乙基、丙基、CF_3、-CH_2F、-CHF_2 、1 至 3 个 F 取代的乙基、羟甲基、羟乙基、氰基取代的甲基、氰基取代的乙基、甲氧基、乙氧基或-N(R_{1b})$_2$的取代基所取代；

R_{1b}各自独立地选自 H、甲基或乙基；

R_2选自 H、F、甲基或乙基；

R_L各自独立地选自 H、F、Cl、CN、CF_3、OH、NH_2、甲基、乙基、丙基、CF_3、-CH_2F、-CHF_2 、1 至 3 个 F 取代的乙基、羟甲基、羟乙基、氰基取代的甲基、氰基取代的乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基；

R_B、R_C或R_D各自独立地选自 H、F、Cl、=O、CN、CF_3、OH、NH_2、甲基、乙基、丙基、-CH_2F、-CHF_2 、1 至 3 个 F 取代的乙基、羟甲基、羟乙基、氰基取代的甲基、氰基取代的乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、叔丁基氧基、三氟甲氧基、环丙基、环丁基或环戊基；

作为选择，R_B与 R_2和与其相连的原子共同形成 C_{3-6}碳环(例如 C_3、C_4、C_5或 C_6碳环)或 4 至 7 元(例如 4、5、6 或 7 元)杂环，所述碳环或杂环进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基或 C_{1-4}烷氧基的取代基取代，所述烷基、环烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基或 C_{1-4}烷氧基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 3 个（例如 1、2 或 3 个）选自 O、S、N 的杂原子；

作为选择，R_C与 R_L和与其相连的原子共同形成 C_{3-6}碳环(例如 C_3、C_4、C_5或 C_6碳环)或 4 至 7 元(例如 4、5、6 或 7 元)杂环，所述碳环或杂环进一步被 0 至 4 个（例如 0、

1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基或 C_{1-4}烷氧基的取代基取代，所述烷基、环烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基或 C_{1-4}烷氧基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 3 个（例如 1、2 或 3 个）选自 O、S、N 的杂原子；

其它基团的定义与第一、二种实施方案任意一种相同。

作为本发明的第四种实施方案，上述通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物 、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

L 选自键、O、S、$-NR_L-$、$-CHR_L-$、$-CHR_L-CHR_L-$、$-Y-CHR_L-$、$-CHR_L-Y-$、$-Y-CHR_L-CHR_L-$、$-CHR_L-CHR_L-Y-$或$-CHR_L-Y-CHR_L-$；

R_L 各自独立地选自 H、F、甲基、乙基或丙基；

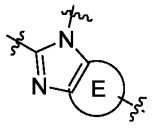
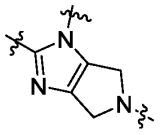
Y 选自 O、S 或$-NR_L-$；

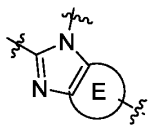
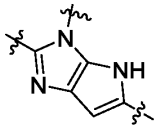
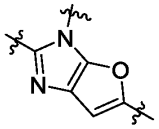
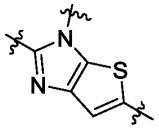
环 B 选自取代或非取代的以下基团之一：环己烷基、环己烯基、氮杂环己烯基、哌啶基、苯基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基或三嗪基，当被取代时，任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）R_B 取代；

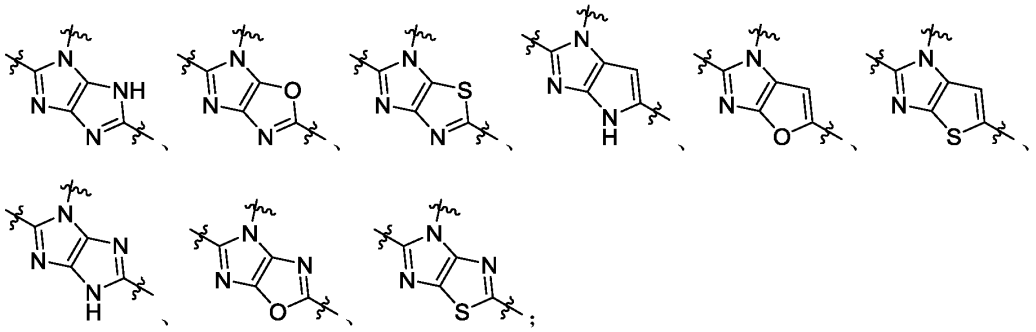
或者环 B 选自取代或非取代以下基团之一：哌嗪基、四氢吡咯基或 1,4-二氮环庚烷基，当被取代时，任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）R_B 取代；

环 C 选自取代的或者未取代的以下基团之一：苯环、吡咯环、吡唑环、吡啶环、呋喃环、噻吩环、咪唑环、噻唑环、噁唑环、异噻唑环、异噁唑环、三唑环、四唑环、噁二唑环、噻二唑环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环或三嗪环，当被取代时，任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）R_C 取代；

环 D 选自取代或非取代的以下基团之一：苯环、萘环、吡咯环、吡唑环、吡啶环、呋喃环、噻吩环、咪唑环、噻唑环、噁唑环、异噻唑环、异噁唑环、三唑环、噁二唑环、噻二唑环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环或三嗪环，当被取代时，任选进一步被 0 至 4 个（例如 0、1、2、3 或 4 个）R_D 取代；

当 r=1 时，选自；

当 r=0 时，选自、、、



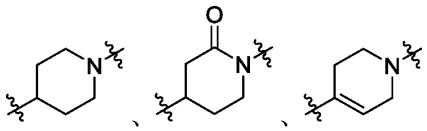
其它基团的定义与第一、二、三种实施方案任意一种相同。

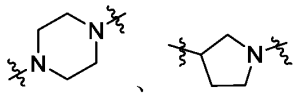
作为本发明的第五种实施方案，上述通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物 、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

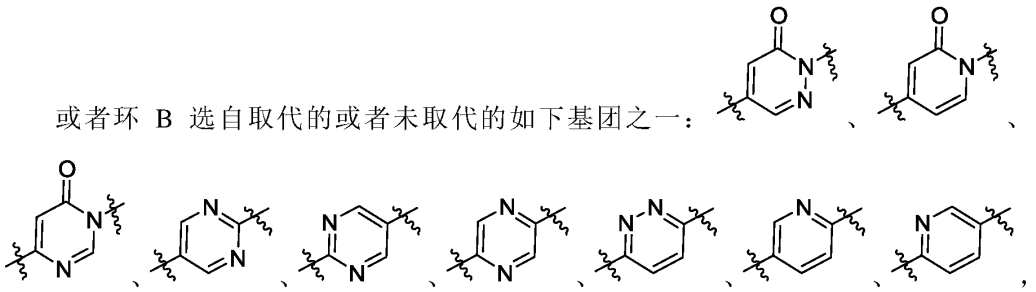
L 选自-Y-CHR_L-、-CHR_L-Y-、-CHR_L-CHR_L-、-CHR_L-CHR_L-Y-、-Y-CHR_L-CHR_L-；

Y 选自 O、S 或-NR_L-；

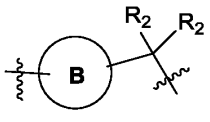
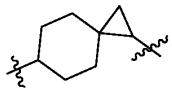
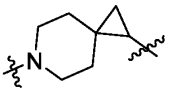
R_L 各自独立地选自 H 或甲基；

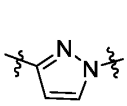
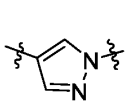
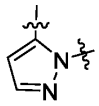
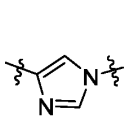
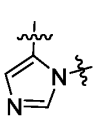
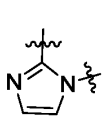
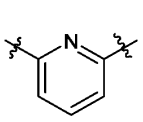
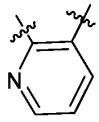
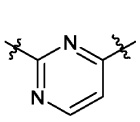
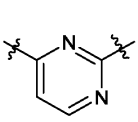
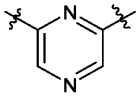
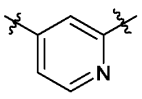
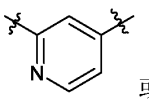
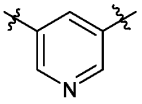
环 B 选自取代的或者未取代的如下基团之一：，其左边与环 C 直接相连，当被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_B 取代；

或者环 B 选自取代或者未取代的如下基团之一：，其左边与环 C 直接相连，当被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_B 取代；

或者环 B 选自取代的或者未取代的如下基团之一：，

其左边与环 C 直接相连，当被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_B 取代；

或者  选自  或 ，其左边与环 C 直接相连，当螺环中 6 元环被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_B 取代；

环 C 选自取代的或者未取代如下基团之一：苯环、、、、、、、、、、、、、、或，当被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_C 取代，其左边与 L 相连接；

环 D 选自苯环、吡啶环，所述的苯环或吡啶环任选进一步被 1、2 或 3 个 R_D 取代；

R_B 各自独立的选自 H、=O、F、OH、CN、CF_3、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、甲氧基或乙氧基；

R_C 各自独立的选自 H、F、Cl、OH、CN、NH_2、CF_3、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、甲氧基或乙氧基;

R_D 各自独立的选自 H、F、Cl、CN、CF_3、CHF_2、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、叔丁基氧基、三氟甲氧基；

作为选择，R_C 与 R_L 和与其相连的原子共同形成 4 至 7 元杂环，所述杂环进一步被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、甲基、乙基的取代基取代，所述的杂环含有 1 至 2 个选自 O、S、N 的杂原子；

其它基团的定义与第一、二、三、四种实施方案任意一种相同。

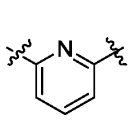
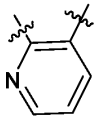
作为本发明的第六种实施方案，上述通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物 、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

L 选自-CH_2O-，且右边与环 C 连接;

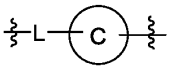
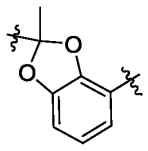
R_1 选自 H、CN、CF_3、CHF_2、CH_2F、-CH_2OH、-$CH(OH)CH_3$、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、异丙氧基甲基、-亚乙基-Z-亚甲基-R_{1a}、-亚乙基-Z-亚乙基-R_{1a}、-亚乙基-Z-R_{1a}、-R_{1a}、-亚甲基-R_{1a}；

Z 选自 NH、$N(CH_3)$或 O；

R_{1a}选自甲基、乙基、异丙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢-2*H*-吡喃基、吡咯烷基、哌啶基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、1,2,4-噁二唑基、异噻唑基、嘧啶基、吡啶或苯基，所述 R_{1a}任选进一步被 0、1、2 或 3 个选自 H、F、CN、甲基、乙基、丙基、CF_3、甲氧基、乙氧基的取代基所取代；

环 C 选自取代的或者未取代如下基团之一：或，当被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_C取代，其左边与 L 相连接；

环 D 选自苯环或吡啶，所述的苯环或吡啶任选进一步被 1、2 或 3 个 R_D取代；

或者选自，其右边与环 B 相连接，其中的苯环任选进一步被 1、2 或 3 个 R_C取代；

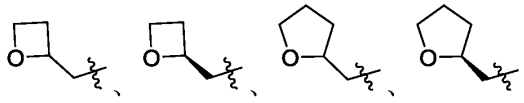
R_B 各自独立的选自 H、=O、F、CN、CF_3、甲基、乙基、环丙基；

R_C 各自独立的选自 H、F、Cl、CN、CF_3、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基；

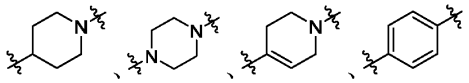
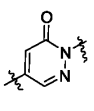
R_D 各自独立的选自 H、F、Cl、CN、CF_3、CHF_2、甲基、乙基；

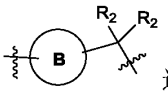
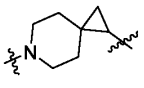
其它基团的定义与第一、二、三、四、五种实施方案任意一种相同。

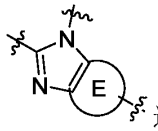
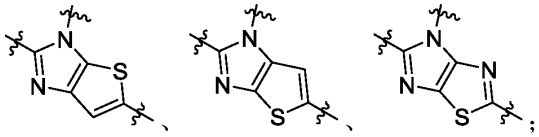
作为本发明的第七种实施方案，上述通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物 、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

R_1选自、、、、；

R_2选自 H；

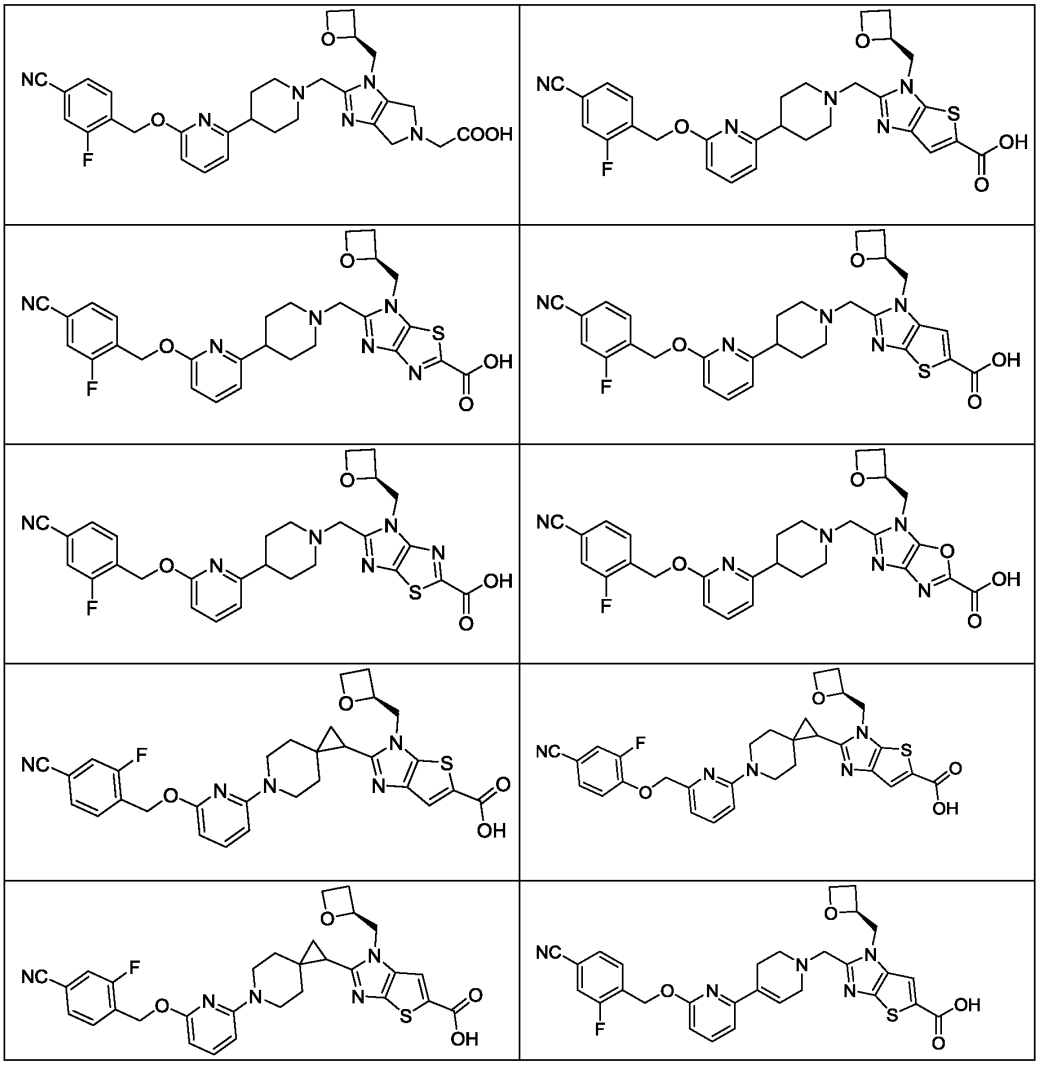
环 B 选自取代或者未取代的如下基团之一：、，其左边与环 C 直接相连，当被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_B取代；

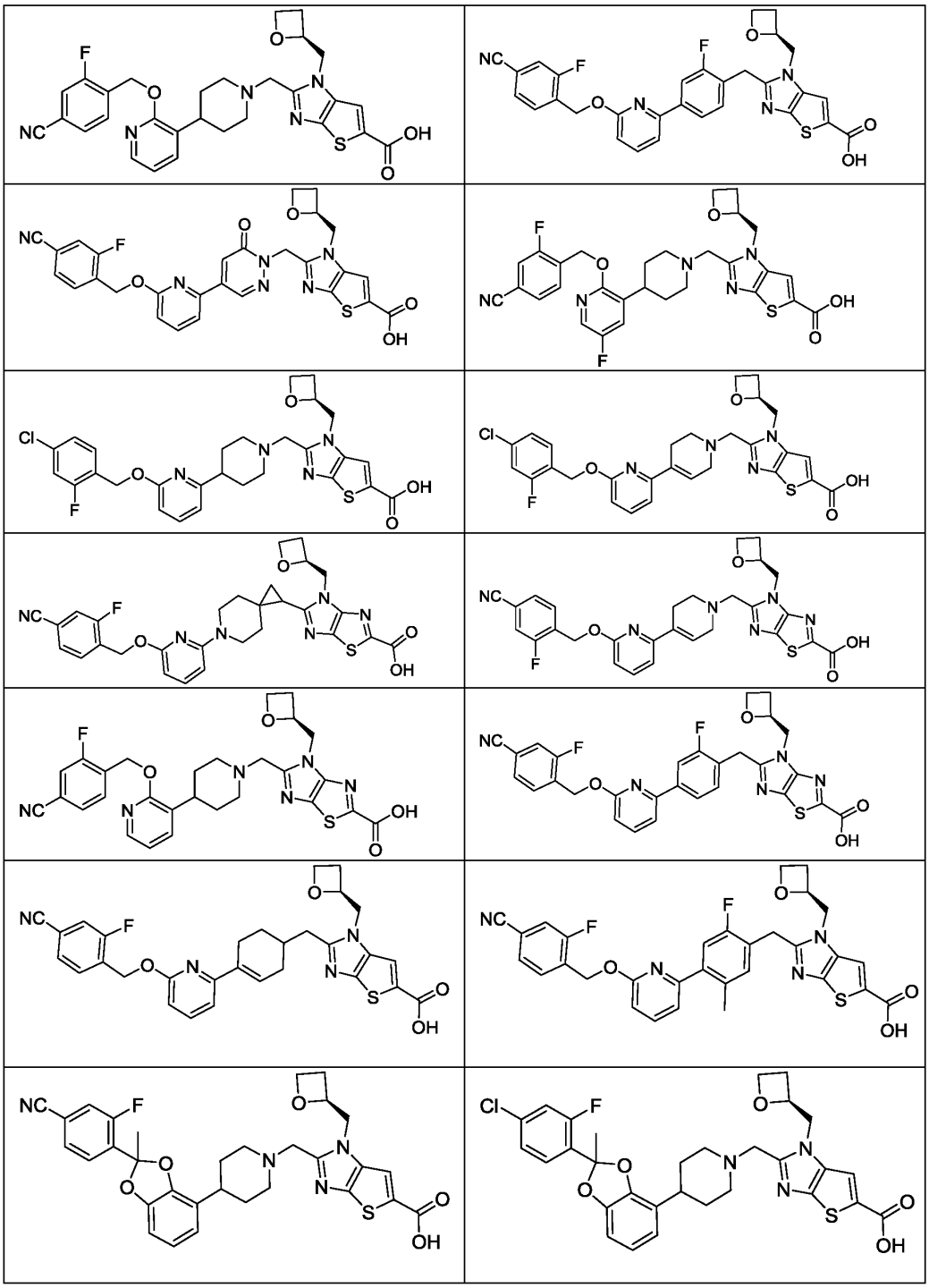
或者  选自 ，其左边与环 C 直接相连，当螺环中 6 元环被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_B 取代；

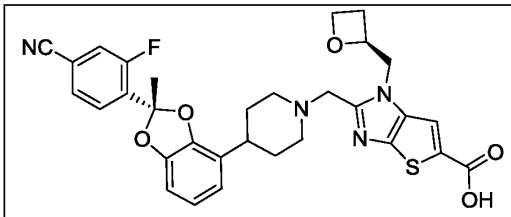
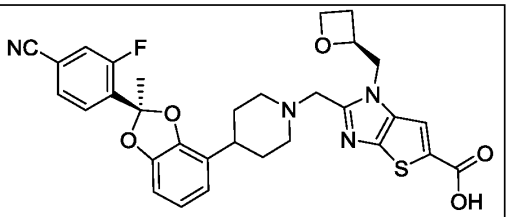
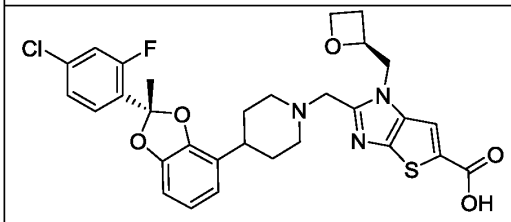
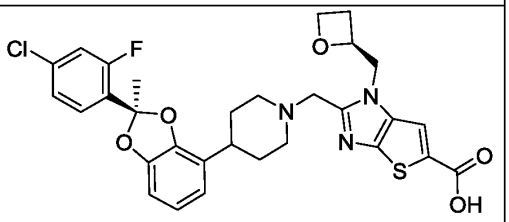
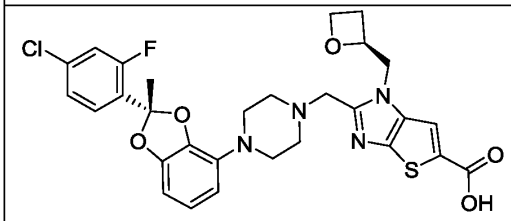
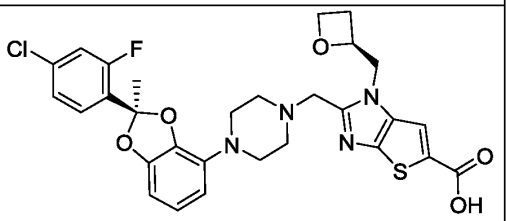
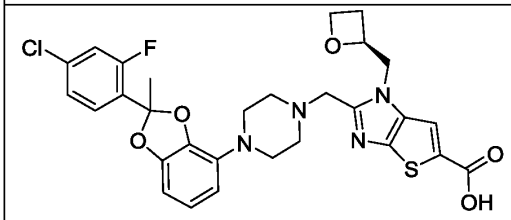
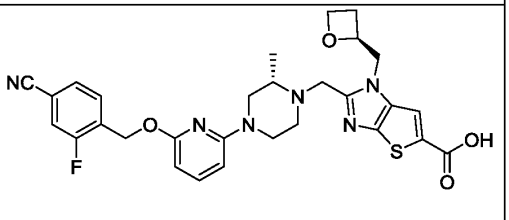
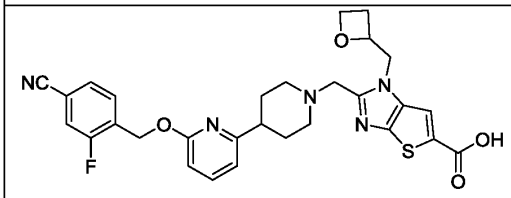
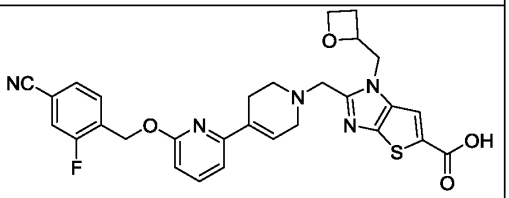
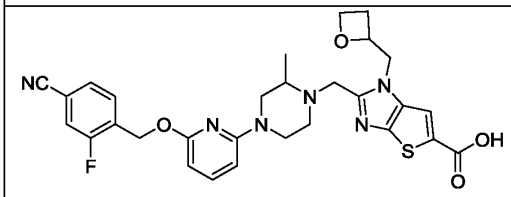
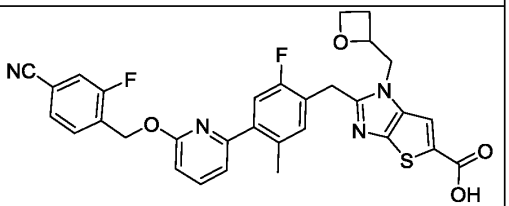
r=0，  选自 ；

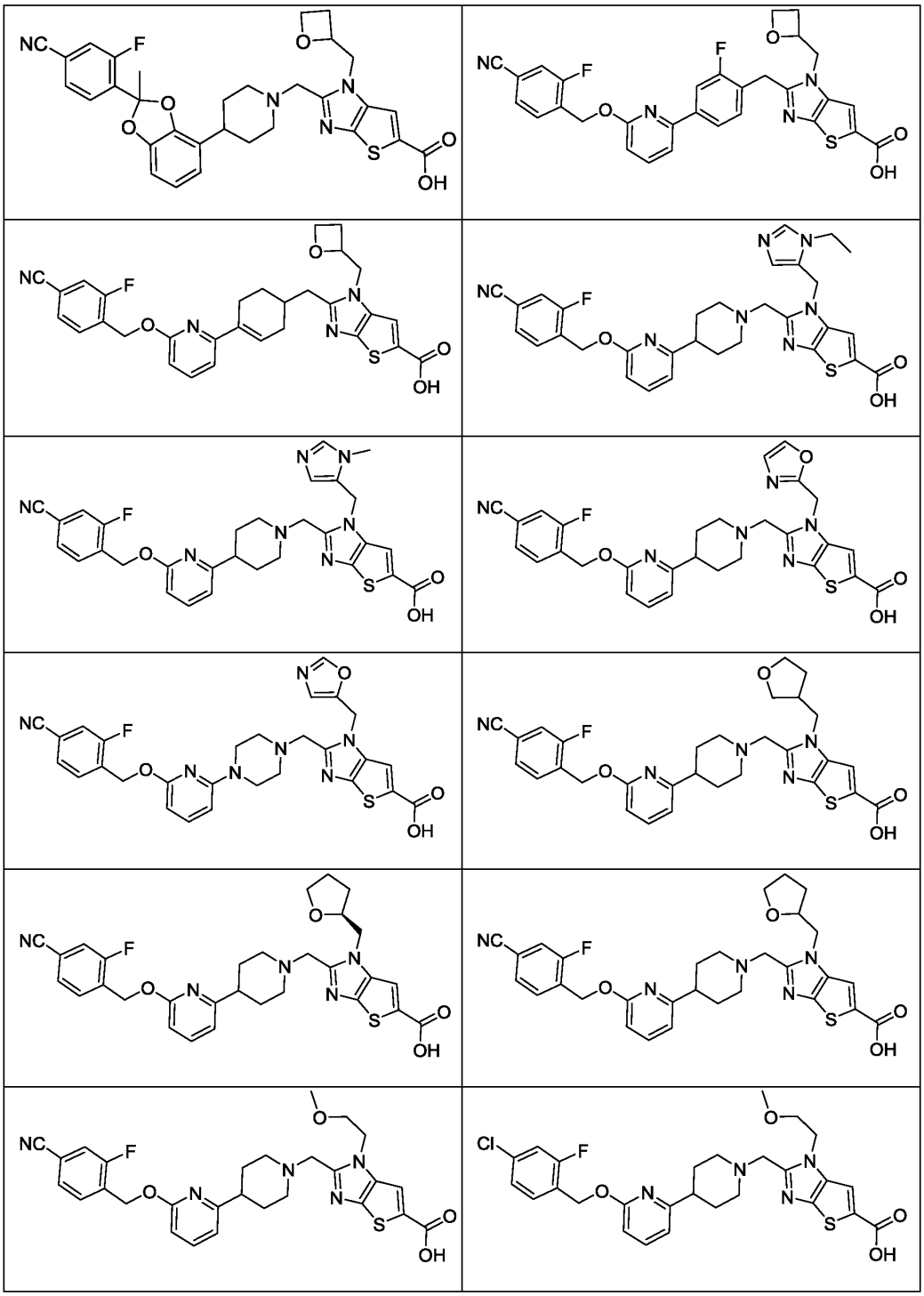
其它基团的定义与第一、二、三、四、五、六种实施方案任意一种相同。

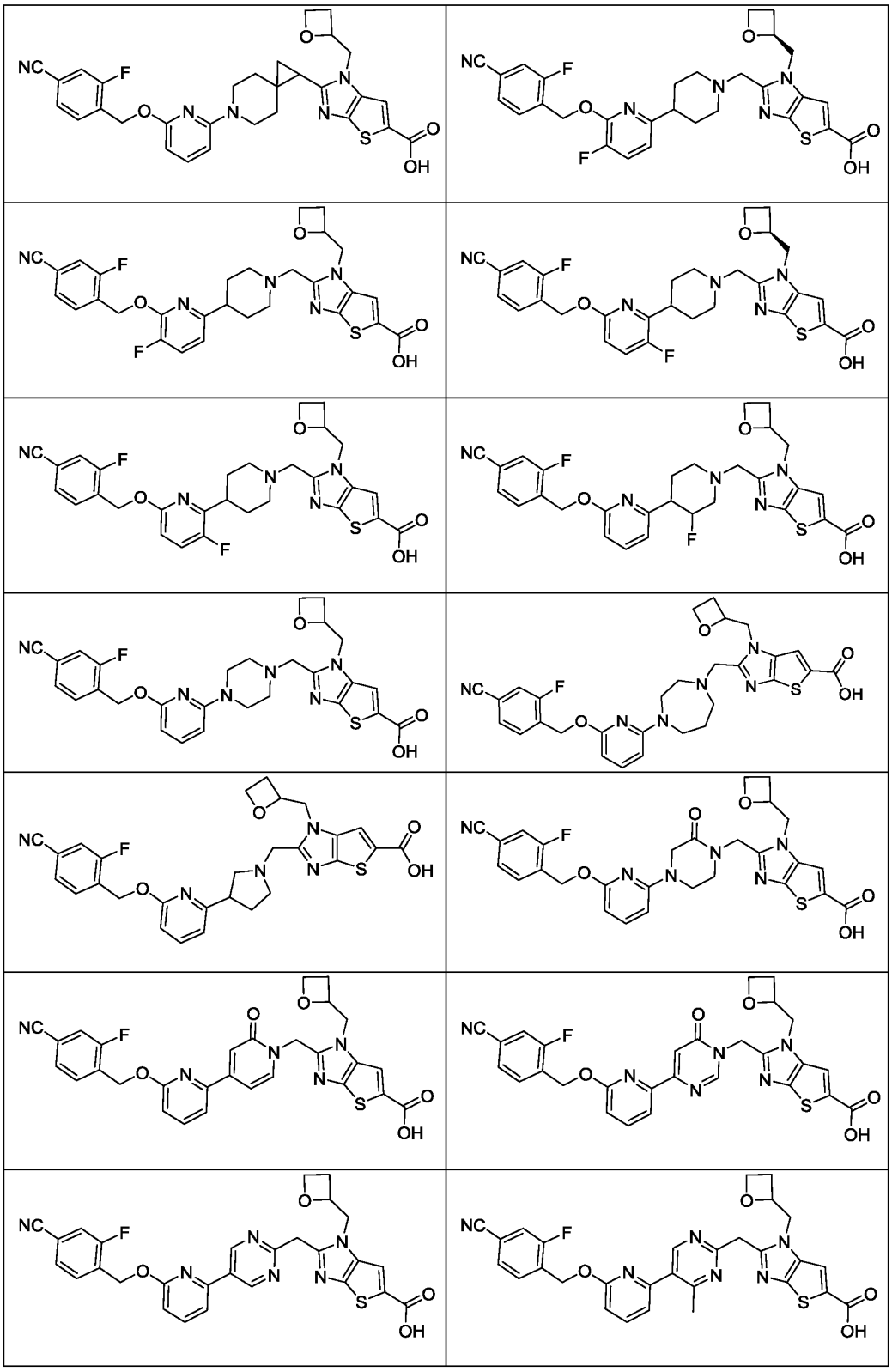
本发明提供如下所示化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

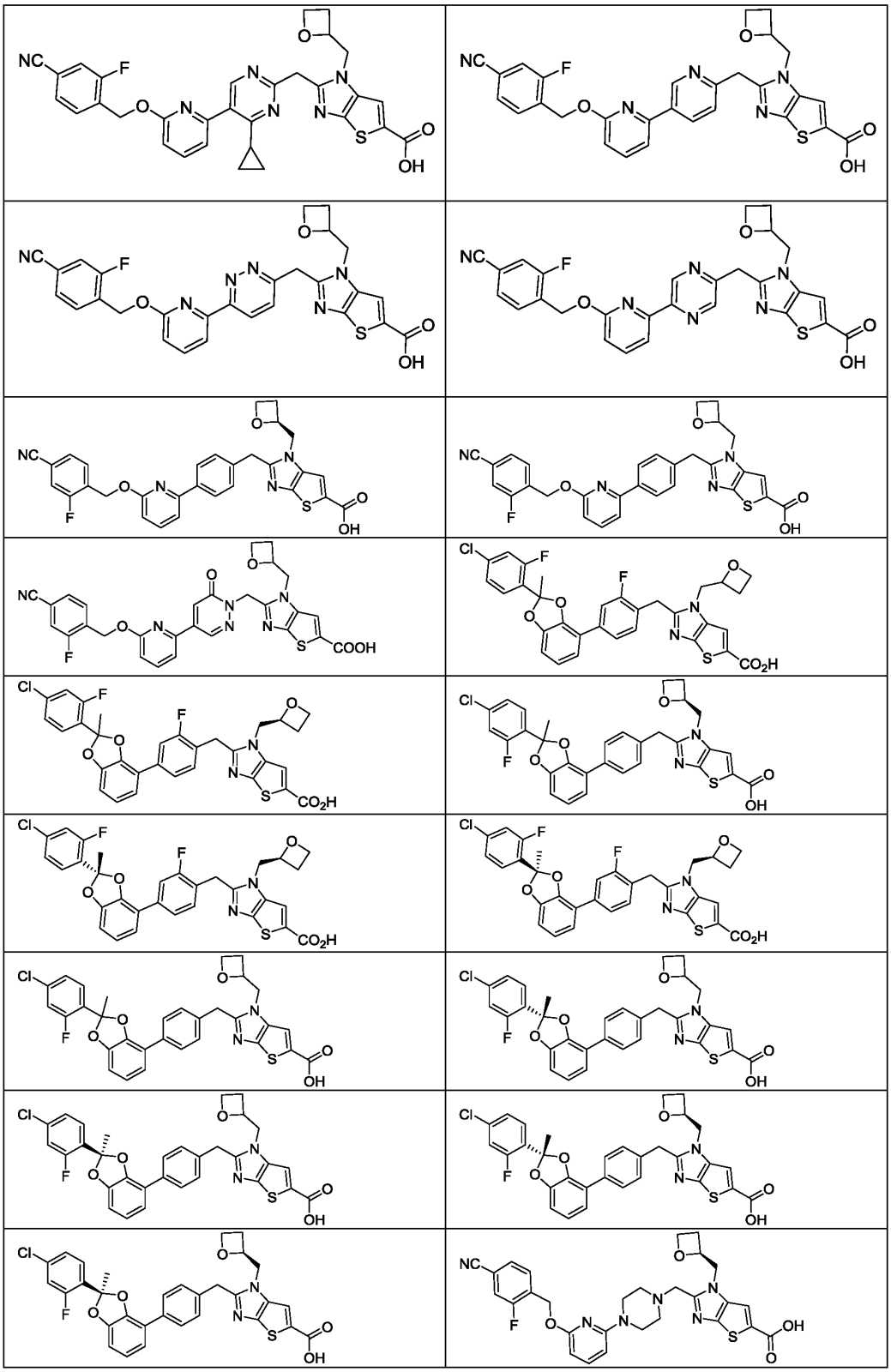


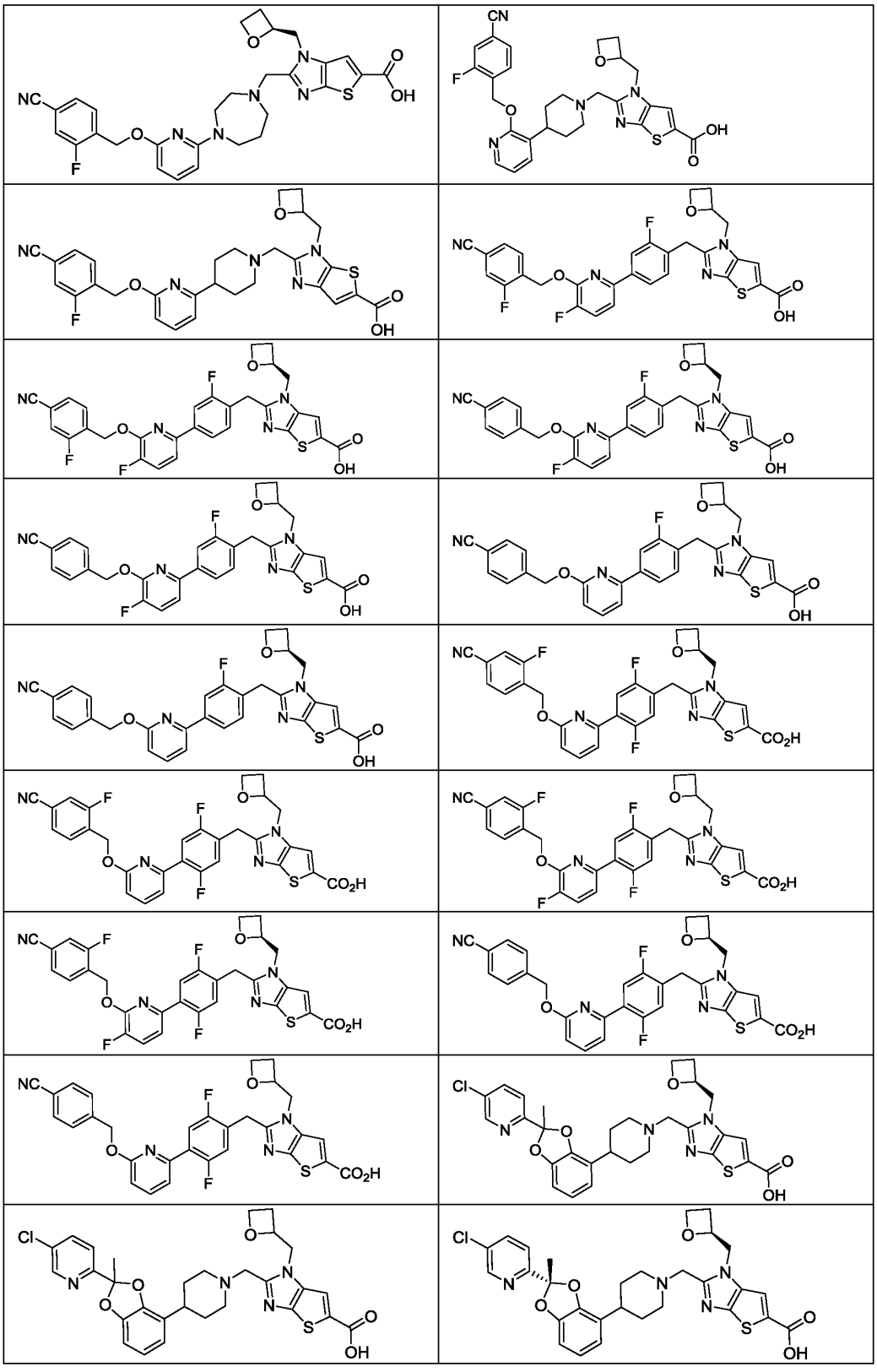


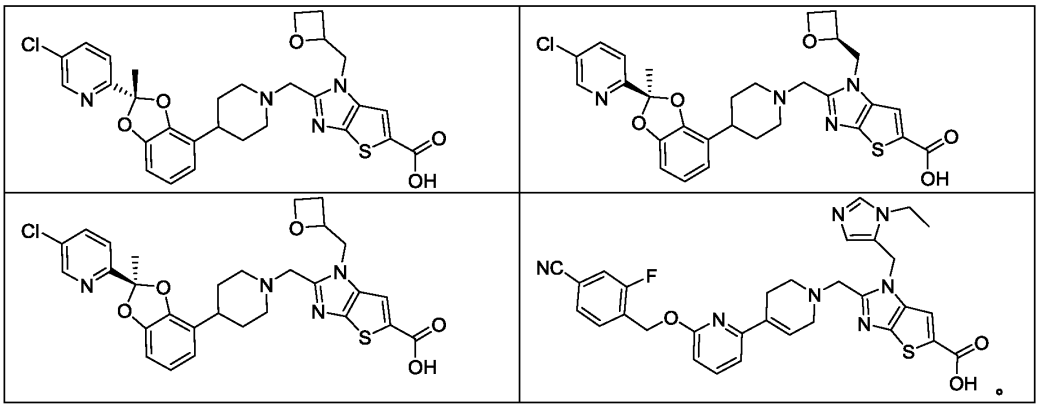
	
	
	
	
	
	







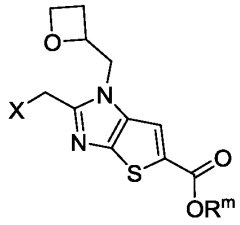




本发明涉及一种药物组合物，包括上述化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，以及药学上可接受的载体。

本发明涉及上述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物 、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶或者上述药物组合物用于制备治疗糖尿病相关药物中的应用。

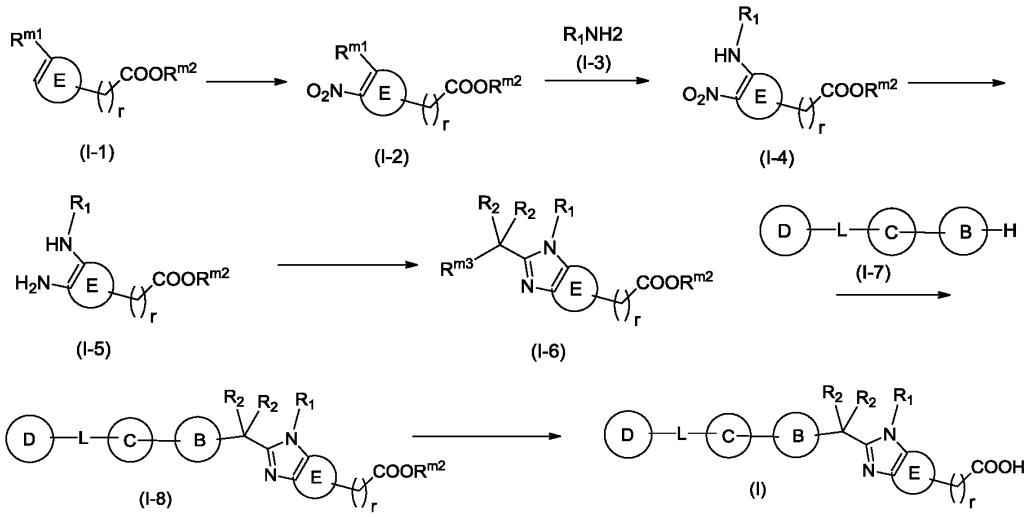
一种化合物，结构如下所示，



X 选自 H 或 Br；

R^m 选自 H、C_{1-4} 烷基，所述烷基任选进一步被 0 至 4 个选自卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基或 C_{6-10} 碳环的取代基所取代。

合成方法一：



通式（I-1）化合物经硝化得到对应的通式（I-2）的化合物；

通式（I-2）化合物与通式（I-3）化合物通过取代反应得到对应的通式（I-4）的化合物；

通式（I-4）化合物经还原反应得到对应的通式（I-5）的化合物；

通式（I-5）化合物经关环反应得到对应的通式（I-6）的化合物；

通式（I-6）化合物与通式（I-7）化合物通过取代反应得到对应的通式（I-8）的化合物；

通式（I-8）化合物经脱羧基保护基反应得到对应的通式（I）的化合物；

R^{m1} 和 R^{m3} 选自 F、Cl、Br、I、OTf 等；

R^{m2} 选自羧基保护基，优选 C_{1-6} 烷基或苄基；

其余基团的定义与上述通式（I）中任意一种实施方案中相同。

除非有相反的陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或 F、Cl、Br、I 均包括它们的同位素情况，及本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫或氮任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代，其中碳的同位素包括 ^{12}C、^{13}C 和 ^{14}C，氢的同位素包括氕 (H)、氘(D，又叫重氢)、氚(T，又叫超重氢)，氧的同位素包括 ^{16}O、^{17}O 和 ^{18}O，硫的同位素包括 ^{32}S、^{33}S、^{34}S 和 ^{36}S，氮的同位素包括 ^{14}N 和 ^{15}N，氟的同位素包括 ^{17}F 和 ^{19}F，氯的同位素包括 ^{35}Cl 和 ^{37}Cl，溴的同位素包括 ^{79}Br 和 ^{81}Br。

“卤素”是指 F、Cl、Br 或 I。

“卤素取代的”是指 F、Cl、Br 或 I 取代，包括但不限于 1 至 10 个选自 F、Cl、Br 或

I 的取代基所取代，1 至 6 个选自 F、Cl、Br 或 I 的取代基所取代，为 1 至 4 个选自 F、Cl、Br 或 I 的取代基所取代。“卤素取代的” 简称为“卤代”。

“烷基”是指取代的或者未取代的直链或支链饱和脂肪族烃基，包括但不限于 1 至 20 个碳原子的烷基、1 至 8 个碳原子的烷基、1 至 6 个碳原子的烷基、1 至 4 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；本文中出现的烷基，其定义与本定义一致。烷基可以是一价、二价、三价或四价。

“杂烷基”指取代的或者未取代的烷基中的 1 个或多个(包括但不限于 2、3、4、5 或 6 个)碳原子被杂原子(包括但不限于 N、O 或 S)替换。非限制性实施例包括 -X(CH_2)v-X(CH_2)v-X(CH_2)v-H (v 为 1 至 5 的整数，X 各自独立的选自键或杂原子，杂原子包括但不限于 N、O 或 S，且至少有 1 个 X 选自杂原子，且杂原子中的 N 或 S 可被氧化成各种氧化态)。杂烷基可以是一价、二价、三价或四价。

“亚烷基”是指取代的或者未取代的直链和支链的二价饱和烃基，包括-(CH_2)$_v$-(v 为 1 至 10 的整数)，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。

“亚杂烷基”是指取代的或者未取代的亚烷基中的 1 个或多个(包括但不限于 2、3、4、5 或 6 个)碳原子被杂原子(包括但不限于 N、O 或 S)替换。非限制性实施例包括 -X(CH_2)v-X(CH_2)v-X(CH_2)v-，v 为 1 至 5 的整数，X 各自独立的选自键、N、O 或 S，且至少有 1 个 X 选自 N、O 或 S。

“环烷基”是指取代的或者未取代的饱和的碳环烃基，通常有 3 至 10 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。本文中出现的环烷基，其定义如上所述。环烷基可以是一价、二价、三价或四价。

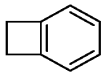
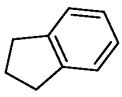
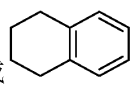
“杂环烷基”是指取代的或者未取代的饱和的含有杂原子的环烃基，包括但不限于 3 至 10 个原子、3 至 8 个原子，包含 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，杂环烷基的环中选择性取代的 N、S 可被氧化成各种氧化态。杂环烷基可以连接在杂原子或者碳原子上，杂环烷基可以连接在芳香环上或者非芳香环上，杂环烷基可以连接有桥环或者螺环，非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢-2*H*-吡喃基、二氧戊环基、二氧六环基、吡咯烷基、哌啶基、咪唑烷基、噁唑烷基、噁嗪烷基、吗啉基、六氢嘧啶基、哌嗪基。杂环烷基可以是一价、二价、三价或四价

“烯基”是指取代的或者未取代的直链和支链的不饱和烃基，其具有至少 1 个，通常有 1、2 或 3 个碳碳双键，主链包括但不限于 2 至 10 个、2 至 6 个或 2 至 4 个碳原子，

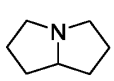
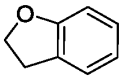
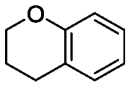
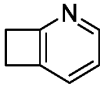
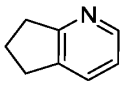
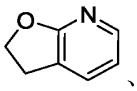
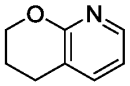
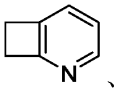
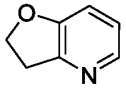
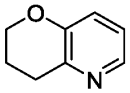
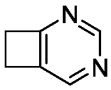
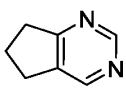
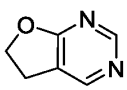
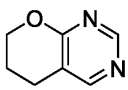
烯基实施例包括但不限于乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、1-辛烯基、3-辛烯基、1-壬烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、4-癸烯基、1,3-丁二烯、1,3-戊二烯、1,4-戊二烯和 1,4-己二烯等；本文中出现的烯基，其定义与本定义一致。烯基可以是一价、二价、三价或四价。

“炔基”是指取代的或者未取代的直链和支链的一价不饱和烃基，其具有至少 1 个，通常有 1、2 或 3 个碳碳三键，包括但不限于在主链包括 2 至 10 个碳原子、2 至 6 个碳原子、2 至 4 个碳原子，炔基实施例包括但不限于乙炔基、炔丙基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-1-丁炔基、2-甲基-1-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、1-甲基-1-戊炔基、2-甲基-1-戊炔基、1-庚炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、1-辛炔基、3-辛炔基、1-壬炔基、3-壬炔基、1-癸炔基、4-癸炔基等；炔基可以是一价、二价、三价或四价。

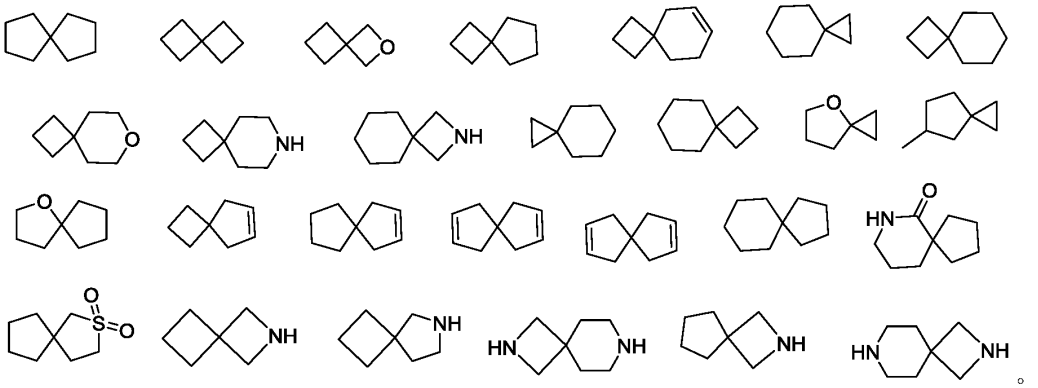
“烷氧基”是指取代的或者未取代的-O-烷基。非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基。

“碳环基”或“碳环”是指取代的或未取代的饱和或不饱和的芳香环或者非芳香环，芳香环或者非芳香环可以是 3 至 8 元的单环、4 至 12 元双环或者 10 至 15 元三环体系，碳环基可以连接在芳香环上或者非芳香环上，芳香环或者非芳香环任选为单环、桥环或者螺环。非限制性实施例包括环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、1-环戊基-1-烯基、1-环戊基-2-烯基、1-环戊基-3-烯基、环己基、1-环己基-2-烯基、1-环己基-3-烯基、环己烯基、苯环、萘环、、、、或。“碳环基”或“碳环”可以是一价、二价、三价或四价。

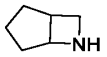
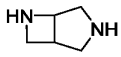
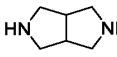
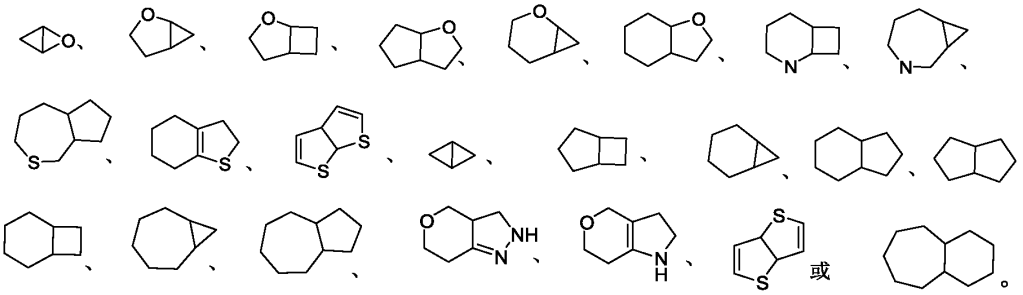
“杂环基”或“杂环”是指取代的或未取代的饱和或不饱和的芳香环或者非芳香环，芳香环或者非芳香环可以是 3 至 8 元的单环、4 至 12 元双环或者 10 至 15 元三环体系，且包含 1 个或多个（包括但不限于 2、3、4 或 5 个）个选自 N、O 或 S 的杂原子，杂环基的环中选择性取代的 N、S 可被氧化成各种氧化态。杂环基可以通过其杂原子或者碳原

子与其他基团连接，杂环基通过其芳香环或者非芳香环与其他基团连接，杂环基可以连接有桥环或者螺环（当杂环基的环为桥环或螺环时，杂环基与其他基团连接的位点在所述的桥环或螺环上），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、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、哌啶基、吗啉基、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、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、吡咯基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、吡嗪基、吲唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并吡咯基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并吡啶基、苯并嘧啶基、苯并吡嗪基、哌嗪基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基、氧杂螺[3.3]庚烷基、、、、、、、、、、、、、或。“杂环基”或“杂环”可以是一价、二价、三价或四价。

“螺环”或“螺环基”是指取代的或未取代的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环基团，螺环体系中环原子的个数包括但不限于含有 5 至 20 个、6 至 14 个、6 至 12 个、6 至 10 个，其中一个或多个环可以含有 0 个或多个(包括但不限于 1、2、3 或 4)双键，且任选可以含有 0 至 5 个选自 N、O 或 $S(=O)_n$ 的杂原子。

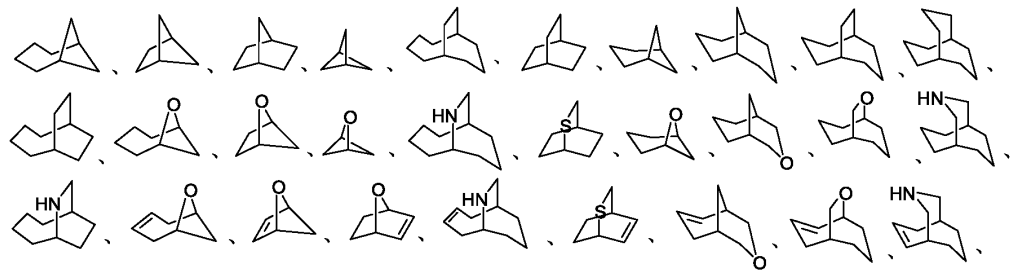
。

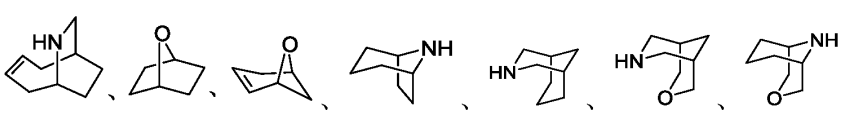
“螺环”或“螺环基”可以是一价、二价、三价或四价。

“并环”或“并环基”是指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环基团，其中一个或多个环可以含有 0 个或多个(包括但不限于 1、2、3 或 4)双键，且可以是取代的或未取代，并环体系中的各个环可以含 0 至 5 个杂原子或含有杂原子的基团(包括但不限于选自 N、$S(=O)_n$ 或 O，n 为 0、1 或 2)。并环体系中环原子的个数包括但不限于 5 至 20 个，5 至 14 个，5 至 12 个，5 至 10 个。非限定性实例包括：、、、。

“并环”或“并环基”可以是一价、二价、三价或四价。

“桥环”或“桥环基”是指取代的或未取代的含有任意两个不直接连接的原子的多环基团，可以含有 0 个或多个双键，桥环体系中的任意环可以含 0 至 5 个选自杂原子或含有杂原子的基团(包括但不限于 N、S(=O)n 或 O，其中 n 为 0、1、2)。环原子个数包括但不限于 5 至 20 个、5 至 14 个、5 至 12 个或 5 至 10 个。非限定性实例包括



、立方烷、金刚烷。“桥环”或“桥环基”可以是一价、二价、三价或四价。

“碳螺环”、“螺环碳环基”、“螺碳环基”或者“碳螺环基”是指环体系仅有碳原子组成的“螺环”。本文中出现的“碳螺环”、“螺环碳环基”、“螺碳环基”或者“碳螺环基”，其定义与螺环一致。

“碳并环”、“并环碳环基”、“并碳环基”或者“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”、“并环碳环基”、“并碳环基”或者“碳并环基”，其定义与并环一致。

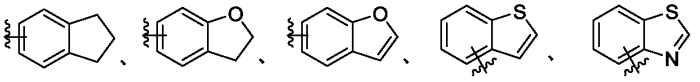
“碳桥环”、“桥环碳环基”、“桥碳环基”或者“碳桥环基”是指环体系仅有碳原子组成的“桥环”。本文中出现的“碳桥环”、“桥环碳环基”、“桥碳环基”或者“碳桥环基”，其定义与桥环一致。

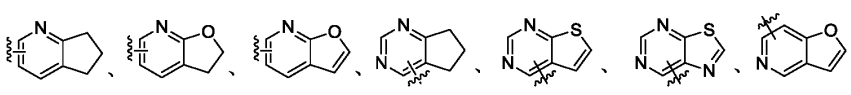
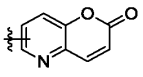
“杂单环”、“单环杂环基”或“杂单环基”是指单环体系的“杂环基”或“杂环”，本文中出现的杂环基、“单环杂环基”或“杂单环基”，其定义与杂环一致。

“杂并环”、“杂并环基”、“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”、“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。

“芳基”或“芳环”是指取代的或者未取代的具有单环或稠合环的芳香族烃基，芳香环中环原子个数包括但不限于 6 至 18、6 至 12 或 6 至 10 个碳原子。芳基环可以稠合于饱和或不饱和的碳环或杂环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，非限制性实施例包含苯环、萘环、、“芳基”或“芳环”可以是一价、二价、三价或四价。当为二价、三价或四价时，连接位点位于芳基环上。

“杂芳基”或“杂芳环”是指取代或未取代的芳香族烃基，且含有 1 至 5 个杂原子或含有杂原子的基团(包括但不限于 N、O 或 S(=O)n，n 为 0、1、2)，杂芳香环中环原子个数包括但不限于 5 至 15、5 至 10 或 5 至 6 个。杂芳基的非限制性实施例包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡喃基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、苯并吡唑、苯并咪唑、苯并吡啶、吡咯并吡啶等。所述杂芳基环可以稠合于饱和或不饱和的碳环或杂环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，非限制性实施例包含和。本文中出现的杂芳基，其定义与本定义一致。杂芳基可以是一价、二价、三价或四价。当为二价、三价或四价时，连接位点位于杂芳基环上。

“5 元环并 5 元杂芳环”是指 5 并 5 元的稠合杂芳环，2 个并环中至少有 1 个环含有 1 个以上的杂原子(包括但不限于 O、S 或 N)，整个基团具有芳香性，非限制实施例包括了吡咯并吡咯环、吡唑并吡咯环、吡唑并吡唑环、吡咯并呋喃环、吡唑并呋喃环、吡咯并噻吩环、吡唑并噻吩环。

“5 并 6 元杂芳环”是指 5 并 6 元的稠合杂芳环，2 个并环中至少有 1 个环含有 1 个以上的杂原子(包括但不限于 O、S 或 N)，整个基团具有芳香性，非限制实施例包括了苯并 5 元杂芳基、6 元杂芳环并 5 元杂芳环。

“取代”或“取代的”是指被 1 个或多个(包括但不限于 2、3、4 或 5 个)取代基所取代，取代基包括但不限于 H、F、Cl、Br、I、烷基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、硫醇、羟基、硝基、巯基、氨基、氰基、异氰基、芳基、杂芳基、杂环基、桥环基、螺环基、并环基、羟基烷基、=O、羰基、醛、羧酸、甲酸酯、-$(CH_2)_m$-C(=O)-R^a、-O-$(CH_2)_m$-C(=O)-R^a、-$(CH_2)_m$-C(=O)-NR^bR^c、-$(CH_2)_mS(=O)_nR^a$、-$(CH_2)_m$-烯基-R^a、OR^d 或-$(CH_2)_m$-炔基-R^a (其中 m、n 为 0、1 或 2)、芳基硫基、硫代羰基、硅烷基或-NR^bR^c 等基团，其中 R^b 与 R^c 独立选自包括 H、羟基、氨基、羰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、三氟甲磺酰基，作为选择，R^b 与 R^c 可形成五或六元环烷基或杂环基，R^a 与 R^d 各自独立选自芳基、杂芳基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、羰基、酯基、桥环基、螺环基或并环基。

“含有 1 至 5 个选自 O、S、N 的杂原子”是指含有 1、2、3、4 或 5 个选自 O、S、N 的杂原子。

“0 至 X 个取代基所取代”是指被 0、1、2、3….X 个取代基所取代，X 选自 1 至 10 之间的任意整数。如“0 至 4 个取代基所取代”是指被 0、1、2、3 或 4 个取代基所取代。如“0 至 5 个取代基所取代”是指被 0、1、2、3、4 或 5 个取代基所取代。如“杂桥环任选进一步被 0 至 4 个选自 H 或 F 的取代基所取代”是指杂桥环任选进一步被 0、1、2、3 或 4 个选自 H 或 F 的取代基所取代。

X-Y 元的环（X 选自小于 Y 大于等于 3 的整数，Y 选自 4 至 12 之间的任意整数）包括了 X、X+1、X+2、X+3、X+4….Y 元的环。环包括了杂环、碳环、芳环、芳基、杂芳基、环烷基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环。如“4-7 元杂单环”是指 4 元、5 元、6 元或 7 元的杂单环，“5-10 元杂并环” 是指 5 元、6 元、7 元、8 元、9 元或 10 元的杂并环。

“药学上可接受的盐”或者“其药学上可接受的盐”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”是指一种或多种本发明所述化合物、或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶和其它化学组分形成的混合物，其中，“其它化学组分”是指药学上可接受的载体、赋形剂和/或一种或多种其它治疗剂。

“载体”是指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的材料。

“赋形剂”是指加入到药物组合物中以促进化合物给药的惰性物质。非限制性实施例包括碳酸钙、磷酸钙、糖、淀粉、纤维素衍生物 (包括微晶纤维素)、明胶、植物油、聚乙二醇类、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

“前药”是指可经体内代谢转化为具有生物活性的本发明化合物的物质。本发明的前药通过修饰本发明化合物中的氨基或者羧基来制备，该修饰可以通过常规的操作或者在体内被除去，而得到母体化合物。当本发明的前药被施予哺乳动物个体时，前药被割裂形成游离的氨基或者羧基。

“共晶”是指活性药物成分(API)和共晶形成物(CCF)在氢键或其他非共价键的作用下结合而成的晶体，其中 API 和 CCF 的纯态在室温下均为固体，并且各组分间存在固定的化学计量比。共晶是一种多组分晶体，既包含两种中性固体之间形成的二元共晶，也包含中性固体与盐或溶剂化物形成的多元共晶。

“动物”是指包括哺乳动物，例如人、陪伴动物、动物园动物和家畜，优选人、马或者犬。

“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体和构象异构体。

“互变异构体”是指分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体，如酮式-烯醇式异构和酰胺-亚胺醇式异构等。

“任选”或“任选地”或“选择性的”或“选择性地”是指随后所述的事件或状况可以但未必发生，该描述包括其中发生该事件或状况的情况及其中未发生的情况。例如，“选择性地被烷基取代的杂环基”是指该烷基可以但未必存在，该描述包括其中杂环基被烷基取代的情况，及其中杂环基未被烷基取代的情况。

“IC_{50}”是对指定的生物过程（或该过程中的某个组分比如酶、受体、细胞等）抑制一

半时所需的药物或者抑制剂的浓度。

具体实施方式

以下实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但是不限于此。

本文所述反应中使用的化合物是根据本领域技术人员已知的有机合成技术制备的，起始于市售化学品和（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。

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基亚砜($DMSO\text{-}d_6$)，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 μM)；

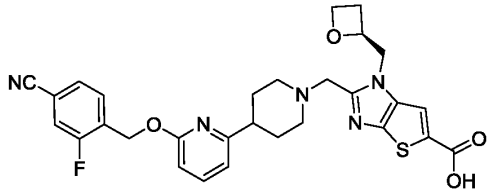
薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法 (TLC) 使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm-0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm-0.5 mm；

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体。

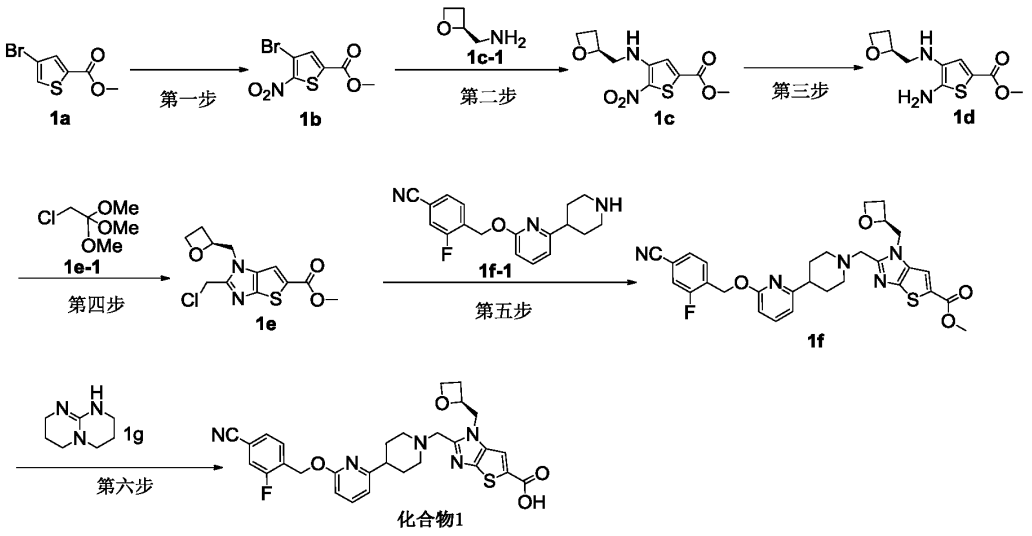
实施例 1

(S)-2-((4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (**化合物 1**)

(S)-2-((4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid

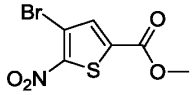


化合物1



第一步：4-溴-5-硝基噻吩-2-羧酸甲酯 (1b)

methyl 4-bromo-5-nitrothiophene-2-carboxylate



1b

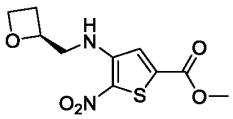
在冰盐浴条件下，将 1a (2.2 g, 10.0 mmol) 加入到浓硫酸 (10 mL) 中，将发烟硝酸 (945.0 mg, 15.0 mmol) 溶于浓硫酸 (5 mL) 中缓慢滴加至反应液中，滴加完后继续冰盐浴下反应 30 分钟。将反应液缓慢倒入冰水溶液中，有大量白色固体析出，过滤收集滤饼，并用水 (10 mL × 2) 洗涤滤饼，干燥滤饼得到 1b (2.6 g, 产率 99.3%)。

LCMS m/z =265.9 $[M+1]^+$。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 3.96 (s, 3H)。

第二步：(S)-5-硝基-4-((氧杂环丁-2-基甲基)氨基)噻吩-2-羧酸甲酯(1c)

methyl (S)-5-nitro-4-((oxetan-2-ylmethyl)amino)thiophene-2-carboxylate



1c

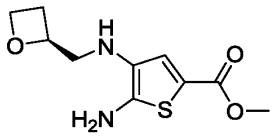
在室温条件下，将 1b (1.3 g, 5.0 mmol) 溶于乙腈 (30 mL) 溶液中，然后依次加入 1c-1 (436.0 mg, 5.0 mmol) 和碳酸钾 (2.1 g, 15.0 mmol) (100 mL)，加热到 60℃，继续反应 18 h。冷却反应液至室温，过滤反应液，收集并浓缩滤液，得到的粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 2:1)，浓缩得到 1c (854.0 mg, 产率 62.7%)。

LCMS m/z = 273.1 $[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 – 8.03 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.10 – 5.00 (m, 1H), 4.74 – 4.66 (m, 1H), 4.58 – 4.50 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.71 – 3.57 (m, 2H), 2.80 – 2.68 (m, 1H), 2.60 – 2.48 (m, 1H)。

第三步：(S)-5-氨基-4-((氧杂环丁-2-基甲基)氨基)噻吩-2-羧酸甲酯 (1d)

methyl (S)-5-amino-4-((oxetan-2-ylmethyl)amino)thiophene-2-carboxylate



1d

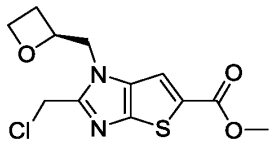
在室温条件下，将 1c (854.0 mg, 3.1 mmol) 溶于甲醇 (30 mL) 溶液中，然后加入钯碳 (170.0 mg, 1.6 mmol)，在氢气氛围下继续反应 18 h。过滤反应液除去钯碳，收集并浓缩滤液得粗品，得到的粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:1)，浓缩得到 1d (410.0 mg, 产率 53.9%)。

LCMS m/z =243.1 $[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO – d_6) δ 7.15 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.83 – 4.74 (m, 1H), 4.55 – 4.47 (m, 1H), 4.47 – 4.39 (m, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.25 – 3.11 (m, 2H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.46 – 2.36 (m, 1H)。

第四步：(S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯(1e)

methyl (S)-2-(chloromethyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



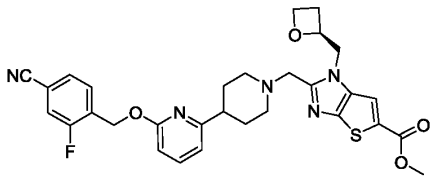
1e

在室温条件下，1d (410.0 mg, 1.7 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 溶液中，然后依次加入 1e-1 (391.0 mg, 2.5 mmol) 和对甲苯磺酸 (15.0 mg, 0.1 mmol)，最后在氮气保护下，加热到 60℃反应 5 h。冷却反应液至室温，加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应，二氯甲烷 (25 mL × 3) 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品，粗品未经任何纯化直接用于下一步反应。

LCMS m/z = 301.0 $[M+1]^+$。

第五步：(S)-2-((4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧代烷-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯(1f)

methyl (S)-2-((4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



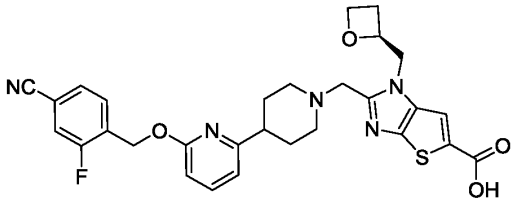
1f

在室温条件下，将 1f-1 (527.0 mg, 1.7 mmol) 溶于乙腈 (15 mL) 溶液中，然后依次加入粗品 1e (508.0 mg, 1.7 mmol) 和碳酸钾 (702.0 mg, 5.1 mmol) 至反应体系，升温至 60℃反应 18 h。冷却反应液至室温，浓缩除去溶剂，粗品溶于水 (20 mL) 中，再用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 4)，有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到的粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:3)，浓缩得到 1f (135.0 mg, 产率 13.8%)。

LCMS m/z = 576.2 $[M+1]^+$。

第六步：(S)-2-((4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (**化合物 1**)

(S)-2-((4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物1

在室温条件下，将 1f (137.0 mg, 0.24 mmol) 溶于 (6 mL) 和水(3 mL) 溶液中，然后加入 1g (CAS: 5807-14-7) (166.0 mg, 1.20 mmol)，继续反应 24 h。用 1*N* 盐酸调节 pH=6，再用二氯甲烷：甲醇=10:1 (20 mL × 3) 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到的粗品经液相制备得到 (S)-2-((4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 1) 的三氟乙酸盐，60 mg, 产率 44.9 %。再经制备薄层层析 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1) 得到化合物 1。

液相制备条件：

仪器及制备柱：采用 waters 2767 制备液相；制备柱型号 SunFire@Prep C18(19 mm×250 mm)。

制备方法：粗品用 DMF 溶解，并用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。

流动相体系：乙腈/水 (含 1%TFA) 。梯度洗脱：乙腈含量 20-65%，洗脱流速：12 mL/min，洗脱时间 18min。

化合物 1：

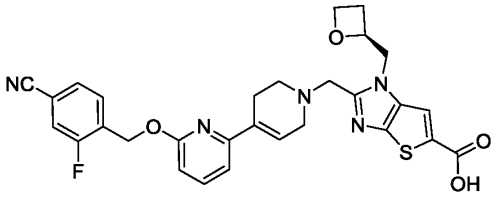
LCMS m/z =562.2 $[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (s, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.26-5.17 (m, 1H), 4.74-4.65 (m, 2H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.52-4.40 (m, 3H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.15-3.03 (m, 2H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.85 – 2.75 (m, 1H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.11 – 1.99 (m, 4H)。

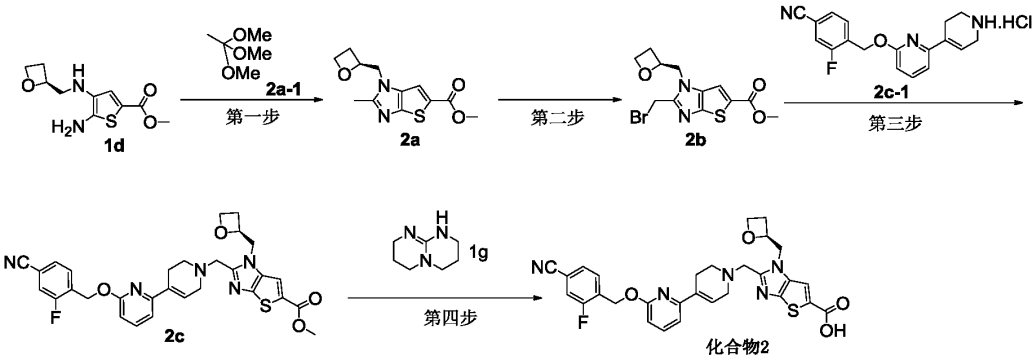
实施例 2

(S)-2-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)-3',6'-二氢-[2,4'-联吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 2)

(S)-2-((6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)-3',6'-dihydro-[2,4'-bipyridin]-1'(2'H)-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid

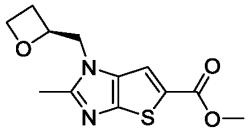


化合物2



第一步：(S)-2-甲基-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯(2a)

methyl (S)-2-methyl-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



2a

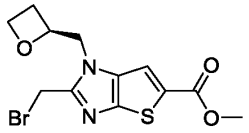
在室温条件下，将 1d (1.2 g, 5.1 mmol) 加入到冰乙酸 (50 mL) 中，将 2a-1(926.0 mg, 7.7 mmol) 加入反应液中，升温至 70℃反应 1 小时。减压蒸馏除去冰乙酸，得到的粗品用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:4)，浓缩得到 2a(680.0 mg, 产率 50.1%)。

LCMS m/z =267.1 $[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (s, 1H), 5.19 – 5.11 (m, 1H), 4.66 – 4.58 (m, 1H), 4.36 – 4.29 (m, 1H), 4.26 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.79 – 2.68 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.44 – 2.34 (m, 1H)。

第二步：(S)-2-(溴甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯(2b)

methyl (S)-2-(bromomethyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



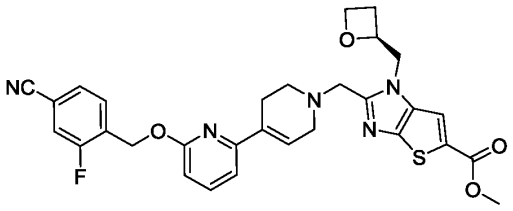
2b

在室温条件下，将 2a (680.0 mg, 2.6 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷(50 mL) 溶液中，然后加入 AIBN (84.0 mg, 0.5 mmol)，缓慢升温到 50℃的过程中分批次加入 NBS(1.1 g, 6.4 mmol)，加毕加热到 70℃，继续反应 8 h。冷却反应液至室温，加入饱和硫代硫酸钠溶液 (30 mL) 淬灭反应，二氯甲烷(30 mLx3) 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品，粗品用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:1)，浓缩得到 2b(440.0 mg, 产率 51.5%)。

LCMS m/z = 344.9 $[M+1]^+$。

第三步： (S)-2-(((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)-3',6'-二氢-[2,4'-联吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯(2c)

methyl (S)-2-((6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)-3',6'-dihydro-[2,4'-bipyridin]-1'(2'H)-yl) methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



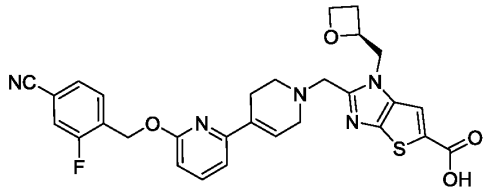
2c

在室温条件下，将 2c-1 (69.0 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 溶液中，然后加入碳酸钾(83.0 mg, 0.6 mmol) 和 2b (69.0 mg, 0.2 mmol)，升温至 40℃反应 4 h。过滤反应液除去无机碱，收集并浓缩滤液得粗品，得到的粗品用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1)，浓缩得到 2c(75.0 mg, 产率 66.0%)。

LCMS m/z =574.2 $[M+1]^+$。

第四步：(S)-2-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)-3',6'-二氢-[2,4'-联吡啶]-1'(2'H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸(化合物 2)

(S)-2-((6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)-3',6'-dihydro-[2,4'-bipyridin]-1'(2'H)-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物2

在室温条件下，将 2c(75.0 mg, 0.13 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 和水(1 mL) 中，然后加入 1g (CAS: 5807-14-7) (91.0 mg, 0.66 mmol)，继续反应 24 h。用 1*N* 盐酸调节 pH=6，再用二氯甲烷：甲醇=10:1 (20 mL × 3) 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到的粗品，经 prep-HPLC 得到 (S)-2-((4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 2) 的三氟乙酸盐，再经制备薄层层析 (二氯甲烷：甲醇(v/v)=10:1)得到化合物 2(16.0 mg, 产率 21.9 %)。

制备条件：

仪器及制备柱：采用 waters 2767 制备液相；制备柱型号 SunFire@Prep C18(19 mm×250 mm)。

制备方法：粗品用 DMF 溶解，并用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。

流动相体系：乙腈/水(含 1%TFA)。梯度洗脱：乙腈含量 20-65%，洗脱流速：12 mL/min，洗脱时间 18min。

化合物 2：

LCMS m/z =560.2 $[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.73 (s, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.70 – 6.65 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.22 – 5.14 (m, 1H), 4.72 – 4.53 (m, 3H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 4.10 – 3.99 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 2.95 – 2.87 (m, 2H), 2.77 – 2.69 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 2H),2.49 – 2.42 (m, 1H)。

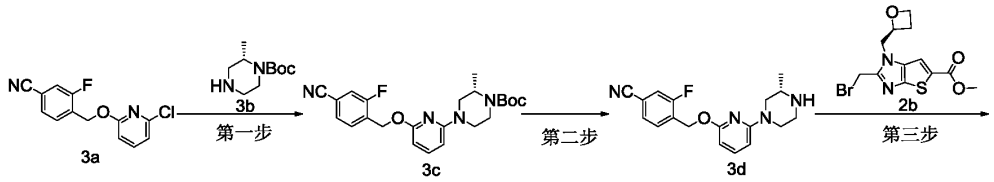
实施例 3

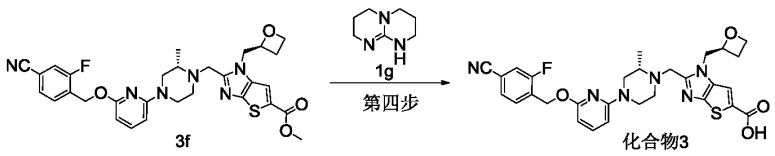
2-(((S)-4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁-2-基)甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸(化合物 3)

2-(((S)-4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl)methyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



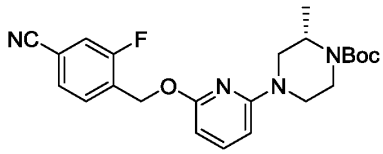
化合物3





第一步：(S)-4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(3c)

tert-butyl (S)-4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxylate



3c

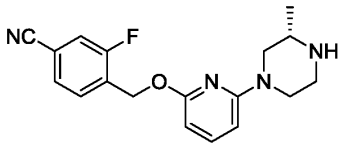
将 3a (524 mg, 2.0 mmol)，3b (400 mg, 2.0 mmol)，$Pd_2(dba)_3$ (192 mg, 0.2 mmol)，

RuPhos (2-双环已基膦-2',6'-二异丙氧基联苯) (184 mg, 0.4 mmol) 和碳酸铯 (1.3 g, 4.0 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (20 mL) 中，将反应瓶内置换为氮气保护后置于 90 °C 搅拌 6 小时。然后将反应液冷却至室温再倒入饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 中淬灭，再用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 3)，有机相用无水硫酸钠干燥后过滤旋干，粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 5:1)，浓缩得到 3c (700 mg, 产率 82%)。

LCMS m/z =427.3[M+1]$^+$。

第二步：(S)-3-氟-4-(((6-(3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈(3d)

(S)-3-fluoro-4-(((6-(3-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)methyl) benzonitrile



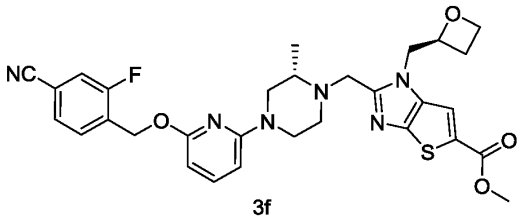
3d

将 3c (213 mg, 0.5 mmol) 加入到二氯甲烷 (6 mL) 和三氟乙酸 (1 mL) 的混合溶剂中，置于 15 °C 搅拌 1 小时。再将反应液直接减压浓缩得 3d 的三氟乙酸盐 (230 mg, 粗产品)，未经过进一步纯化，直接用于下一步反应。

LCMS m/z = 327.1 [M+1]$^+$。

第三步： 2-(((S)-4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁-2-基)甲基)-1H-噻吩[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯(3f)

methyl 2-(((S)-4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl) methyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



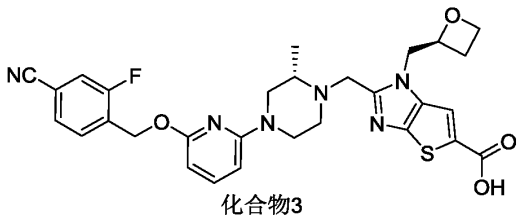
3f

将 3d (40 mg, 0.11 mmol) 和 2b (38 mg, 0.11 mmol) 以及碳酸钾 (47 mg, 0.33 mmol) 加入到乙腈 (3 mL) 中，置于 12 °C 搅拌 7 小时。将反应体系加入到氯化铵的饱和水溶液 (20 mL) 中淬灭，再用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液旋干，经过硅胶柱色谱分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1)，得到 3f (40 mg, 产率 60%)。

LCMS m/z = 591.2[M+1]$^+$。

第四步：2-(((S)-4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-(((S)-氧杂环丁-2-基)甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸(化合物 3)

2-(((S)-4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-methylpiperazin-1-yl)methyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物3

将 3f (40 mg, 0.067 mmol) 和 1g (47 mg, 0.033 mmol) 加入到乙腈 (3 mL) 和水 (0.6 mL) 的混合溶液中，置于 12 °C 搅拌 10 小时。再将反应液用 1*N* 的盐酸调 pH=6，再用乙酸乙酯萃取 (10 mL × 3)，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤旋干后经 prep-HPLC 得到 2-((S)-4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1-((S)-氧杂环丁-2-基)甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 3) 的三氟乙酸盐。再经硅胶柱色谱分离 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1)，得到化合物 3(10 mg, 产率 25.6%)。

制备条件：

仪器及制备柱：采用 waters 2767 制备液相；制备柱型号 SunFire@Prep C18(19 mm×250 mm)。

制备方法：粗品用 DMF 溶解，并用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。

流动相体系：乙腈/水(含 1%TFA)。梯度洗脱：乙腈含量 20-65%，洗脱流速：12 mL/min，洗脱时间 18min。

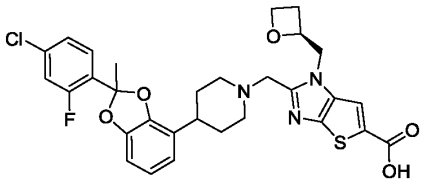
LCMS m/z = 577.2 $[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.53 (t, 2H), 7.44 (t, 1H), 6.27 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.27 – 5.21 (m, 1H), 4.75 – 4.68 (m, 1H), 4.65 – 4.57 (m, 2H), 4.43 – 4.32 (m, 2H), 3.85 – 3.79 (m, 1H), 3.76 – 3.70 (m, 1H), 3.61 – 3.56 (m, 1H), 3.12 – 3.03 (m, 1H), 2.93 – 2.85 (m, 1H), 2.80– 2.71 (m, 2H), 2.63 – 2.57 (m, 1H), 2.51 – 2.43 (m, 1H), 2.40 – 2.32 (m, 1H), 1.18 (d, 3H)。

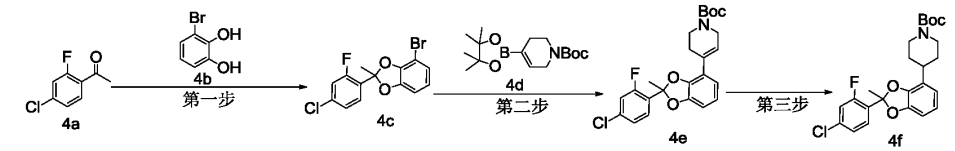
实施例 4

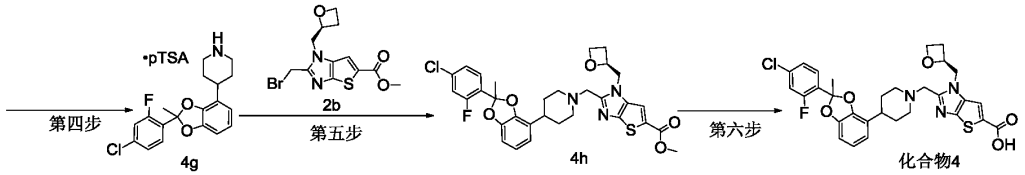
2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((S)-氧杂环丁-2-基)甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 4)

2-((4-(2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



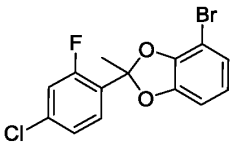
化合物4





第一步：4-溴-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯 (4c)

4-bromo-2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxole

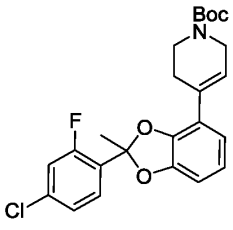


4c

将底物 4a (41.0 g, 0.2 mol) 和 4b (45.0 g, 0.237 mol)，一水合对甲苯磺酸 (900 mg, 4.75 mmol) 加入到甲苯 (200 mL) 中，置换氮气保护，置于 140℃回流分水 60 小时。冷却至室温，旋干，残余物经硅胶柱层析分离纯化得到 4c (18.0 g, 产率 22%)。

第二步： 4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (4e)

tert-butyl 4-(2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate



4e

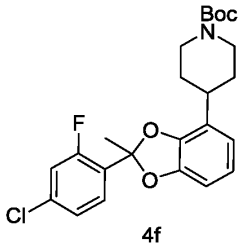
将 4b (2.0 g, 5.82 mmol) 和 4c (1.62 g, 5.24 mmol)，$Pd(dppf)Cl_2$ (470 mg, 0.58 mmol) 和碳酸钠 (3.08 g, 29.1 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (30 mL) 和水 (8 mL) 的混合溶剂

中，置换氮气保护，置于 90°C 搅拌 20 小时，冷却至室温，乙酸乙酯萃取 (80 mL × 3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残余物经硅胶柱层析分离纯化得到 4e (1.6 g, 产率 62%)。

LCMS m/z =390.0[M-55]$^+$。

第三步：4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (4f)

tert-butyl 4-(2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)piperidine-1-carboxylate



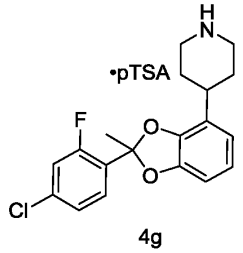
4f

将 4e (1.6 g, 3.59 mmol) 和雷尼镍 (160 mg) 加入到甲醇 (15 mL) 和四氢呋喃 (10 mL) 的混合溶剂中，置换为氢气保护，置于室温搅拌 8 小时。将反应液过滤旋干，残余物经硅胶柱层析分离纯化得到 4f (1.4 g, 产率 87%)。

LCMS m/z =392.2[M-55]$^+$。

第四步：4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环-4-基)哌啶对甲苯磺酸盐 (4g)

4-(2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)piperidine P-toluenesulfonate



4g

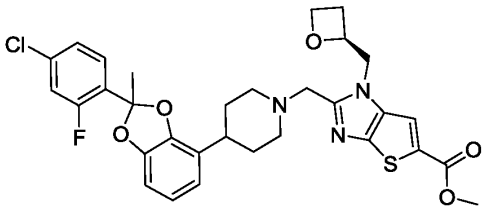
将 4f (0.8 g, 1.79 mmol) 和一水合对甲苯磺酸 (410 mg, 2.15 mmol) 加入到乙酸乙酯 (20 mL) 中，置换为氮气保护，置于 45°C 搅拌 12 小时。将反应液冷却至室温，过滤，用乙酸乙酯洗涤，得到固体为产物的对甲苯磺酸盐 4g (620 mg, 产率 99%)。

LCMS m/z =348.0 [M+1]$^+$。

第五步： 2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)哌啶-1-基)

甲基)-1-((S)-氧杂环丁-2-基)甲基)-1H-噻吩[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (4f)

methyl 2-((4-(2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)piperidin-1-yl) methyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



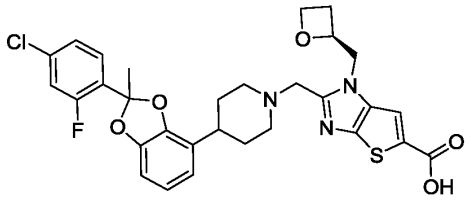
4i

将 4g (150 mg, 0.3 mmol) 和 2b (103 mg, 0.3mmol)，碳酸钾 (210 mg, 1.5 mmol) 加入到乙腈 (5mL) 中置于室温搅拌 5 小时。将反应液直接硅胶拌样，经硅胶柱层析分离纯化得到 4i (200 mg, 产率 76%)。

LCMS m/z =612.3 $[M+1]^+$。

第六步：(2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((S)-氧杂环丁-2-基)甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 4)

2-((4-(2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物4

将 4i (200mg, 0.33 mmol) 和一水合氢氧化锂 (140 mg, 3.3mmol) 加入到乙腈 (4 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶剂中，置于 50°C 搅拌 8 小时。冷却至室温，用 1N 盐酸调 pH=6，用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥过滤旋干，残余物经硅胶柱层析分离纯化得到产物(2-((4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((S)-氧杂环丁-2-基)甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 4) (50 mg, 产率 25%)。

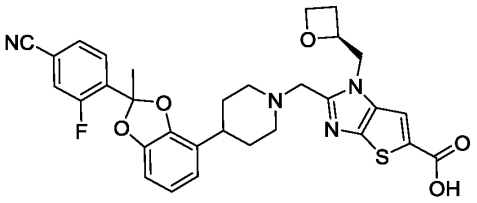
LCMS m/z = 598.1 $[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (s, 1H),7.63 – 7.51 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 6.83–6.70 (m, 3H), 5.15 – 5.04 (m, 1H), 4.67 – 4.58 (m, 1H), 4.55 – 4.43 (m, 2H), 4.41 – 4.33(m, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 2.97 (d, 1H), 2.87 (d, 1H), 2.73– 2.59 (m, 2H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.23 – 2.09 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.83 – 1.61 (m, 4H)。

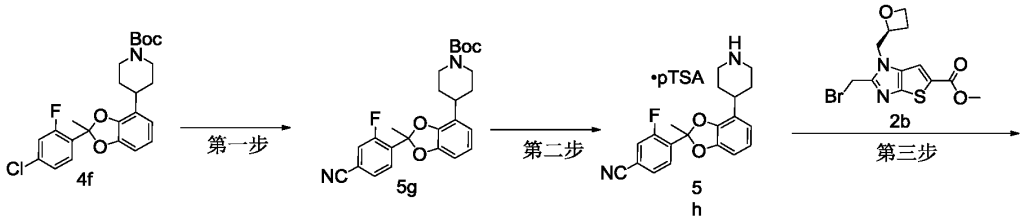
实施例 5

2-((4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((S)-氧代烷-2-基)甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 5)

2-((4-(2-(4-cyano-2-fluorophenyl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



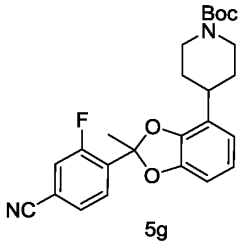
化合物5





第一步：4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-2-甲苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (5g)

tert-butyl 4-(2-(4-cyano-2-fluorophenyl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)piperidine-1-carboxylate

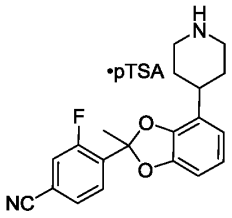


将 4f (600 mg, 1.34 mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (65 mg, 0.07 mmol)，dppf (84 mg, 0.15 mmol)，$Zn(CN)_2$ (264 mg, 2.25 mmol)，锌粉 (24 mg, 0.37 mmol) 加入到 DMA (15 mL) 中，置换为氮气保护，置于 120 °C 搅拌 20 小时。将反应液冷却至室温，将反应液过滤旋干，残余物经硅胶柱层析分离纯化得到 5g(150 mg, 产率 23%)。

LCMS m/z =383.0[M-55]$^+$。

第二步：4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环-4-基)哌啶对甲苯磺酸盐(5h)

4-(2-(4-cyano-2-fluorophenyl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)piperidine P-toluenesulfonate



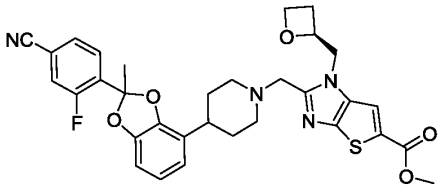
5h

将 5g (200 mg, 0.46 mmol) 和一水合对甲苯磺酸 (130 mg, 0.69 mmol) 加入到乙酸乙酯 (8 mL) 中，置换为氮气保护，置于 45°C 搅拌 12 小时。将反应液冷却至室温，过滤，用乙酸乙酯洗涤，得到固体为产物的对甲苯磺酸盐 5h (250 mg, 产率 90%)。

LCMS m/z =339.2 $[M+1]^+$。

第三步：2-((4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((S)-氧代烷-2-基)甲基)-1H-噻吩[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (5j)

methyl 2-((4-(2-(4-cyano-2-fluorophenyl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)piperidin-1-yl) methyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



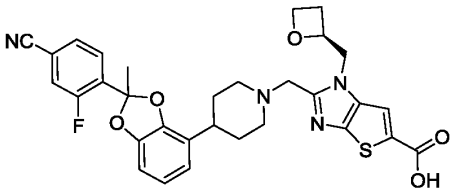
5j

将 5h (120 mg, 0.2 mmol) 和 2b (82mg, 0.22mmol)，碳酸钾 (160 mg, 1.1 mmol) 加入到乙腈 (5mL)中置于室温搅拌 5 小时。将反应液直接硅胶拌样，经硅胶柱层析分离纯化得到 5j (100 mg, 产率 83%)。

LCMS m/z =603.2 $[M+1]^+$。

第四步：(2-((4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((S)-氧代烷-2-基)甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 5)

2-((4-(2-(4-cyano-2-fluorophenyl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid

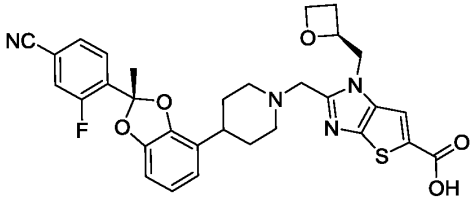


化合物5

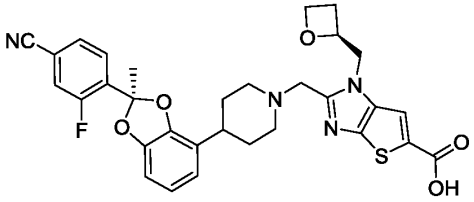
将 5j (100mg, 0.0.17 mmol) 和一水合氢氧化锂 (115 mg, 2.73 mmol) 加入到乙腈 (4 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶剂中，置于 50°C 搅拌 8 小时。冷却至室温，用 1N 盐酸调 pH=6，用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥过滤旋干，残余物经硅胶柱层析分离纯化得到(2-((4-(2-(4-氰基-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((S)-氧代烷-2-基)甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 5) (50 mg, 产率 48%)。

LCMS m/z = 589.2 $[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 (br, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 6.85– 6.70 (m, 3H), 5.14 – 5.05 (m, 1H), 4.69 – 4.61 (m, 1H), 4.57 – 4.44 (m, 2H), 4.40 – 4.32(m, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 2.98 (d, 1H), 2.88 (d, 1H), 2.73– 2.60 (m, 2H), 2.45– 2.36 (m, 1H), 2.24 – 2.10 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.79 – 1.63 (m, 4H)。



化合物5-a



化合物5-b

2g 化合物 5 经过 SFC 制备，干燥后得到白色固体**化合物 5-1** (600 mg, 产率 30 %)，保留时间 6.441 分钟。白色固体**化合物 5-2** (500 mg, 产率 25%)，保留时间 7.104 分钟。

制备条件：

仪器及制备柱：采用 Waters 150 MGM 手性制备液相，制备柱型号 DAICEL CHIRALPAK AD, I.D.,5μm, 内径×长度= 250×30mm。

制备方法：粗品用乙醇溶解，并用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。

流动相体系：二氧化碳/乙醇 (0.1%NH_3•H_2O) 。梯度洗脱：乙醇含量 25%，洗脱时间 11min。

化合物 5-1：

LCMS m/z = 589.2 $[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01-7.93 (m, 1H), 7.79(s, 1H),7.77-7.70 (m, 2H), 6.84-6.69 (m, 3H), 5.15-5.06 (m, 1H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.57-4.44 (m, 2H), 4.42-4.34(m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.74-2.58 (m, 2H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.25-2.10(m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.81-1.64 (m, 4H)。

化合物 5-1 的结构为上面式 5-a 和 5-b 之一；

化合物 5-2：

LCMS m/z = 589.2 $[M+1]^+$。

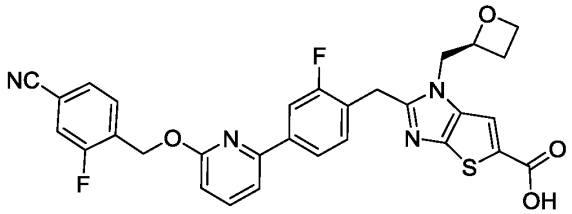
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00-7.93 (m, 1H), 7.77-7.67 (m, 3H), 6.84-6.72 (m, 3H), 5.13-5.04 (m, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.56-4.44 (m, 2H), 4.41-4.33(m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.79-1.61 (m, 4H)。

化合物 5-2 的结构为上面式 5-a 和 5-b 之一；且与化合物 5-1 互为异构体，即，当化合物 5-1 结构为式 5-a 的结构时，化合物 5-2 结构为式 5-b 的结构；当化合物 5-1 结构为式 5-b 的结构时，化合物 5-2 结构为式 5-a 的结构。

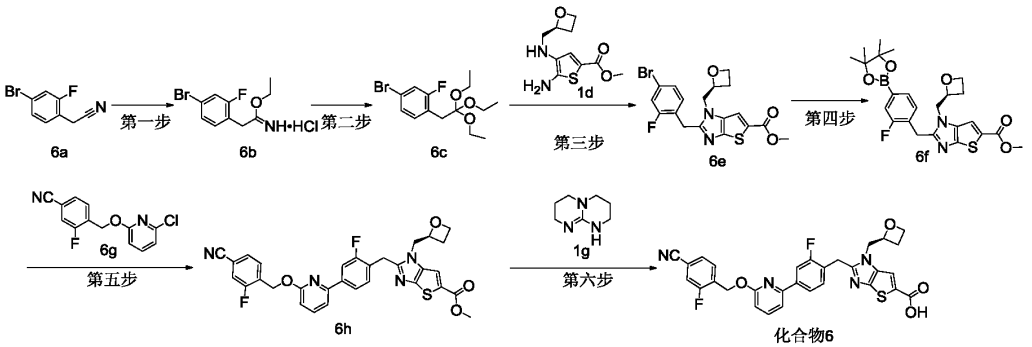
实施例 6

(S)-2-(4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-2-氟苄基)-1-(氧代烷-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 6)

(S)-2-(4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-fluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid

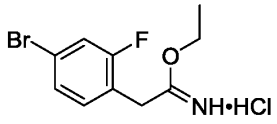


化合物6



第一步：2-(4-溴-2-氟苯基)乙酰氨基甲酸乙酯盐酸盐 (6b)

ethyl 2-(4-bromo-2-fluorophenyl)acetimidate hydrochloride



6b

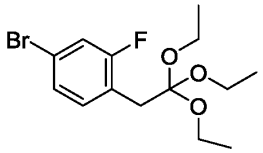
将 6a (5.0 g, 26.04 mmol) 加入到无水乙醇 (3.0 mL) 中，置于 0 °C 充分搅拌的同时，向反应液中通入干燥的氯化氢气体直到饱和，反应液继续在该温度下搅拌 10 小时。然后向反应液加入乙醚 (40 mL)，过滤，得到固体继续用乙醚洗涤 (100 mL × 2)，将固体干燥后得到 6b (5.0 g, 产率 72%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 4.46 (q, 2H), 4.14 (s, 2H), 1.26 (t, 3H)。

^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 111.30。

第二步：4-溴-2-氟-1-(2,2,2-三乙氧基乙基)苯 (6c)

4-bromo-2-fluoro-1-(2,2,2-triethoxyethyl)benzene



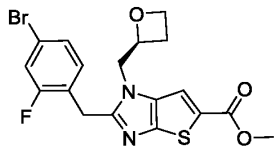
6c

将 6b (5.0 g, 19.30 mmol) 加入到无水乙醇 (40 mL) 中，置于室温 (15 °C) 搅拌 48 小时。再将反应液直接过滤得到滤液，将滤液旋干后再用石油醚和乙酸乙酯混合溶剂 (100 mL) (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10:1) 打浆，过滤，将滤液旋干后得到 6c (4.0 g, 产率 66%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.45 (t, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 3.50 (q, 6H), 3.07 (s, 2H), 1.16 (t, 9H)。

第三步：(S)-2-(4-溴-2-氟苄基)-1-(恶烷-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (6e)

methyl (S)-2-(4-bromo-2-fluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



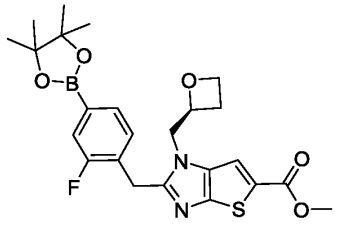
6e

将 6d (500 mg, 2.06 mmol) 和 6c (1.0 g, 3.19 mmol) 加入到冰乙酸 (20 mL) 中，置于 60 °C搅拌 10 小时。将反应体系冷却至室温后缓慢加入到碳酸氢钠的饱和水溶液 (200 mL) 中淬灭，再用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液旋干，残余物经硅胶柱层析分离纯化得到 6e (430 mg, 产率 47%)。

LCMS m/z = 439.0 $[M+1]^+$。

第四步：(S)-2-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧代苯并呋喃-2-基)苄基)-1-(氧代烷-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (6f)

methyl (S)-2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



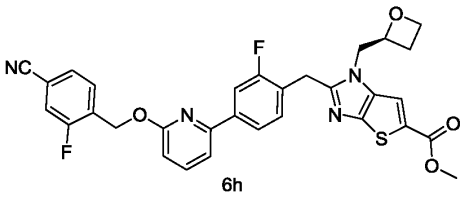
6f

将 6e (400 mg, 0.98 mmol) 和联硼酸频哪醇酯 (262 mg, 1.0 mmol)，$Pd(dppf)Cl_2$•DCM (81 mg, 0.1 mmol)，乙酸钾 (196 mg, 2.0 mmol) 加入到 1,4-二氧六环中 (20 mL)，将反应瓶内置换为氮气保护后，置于 100 °C 搅拌 5 小时。将反应液冷却至室温后加入水 (100 mL)，再用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液旋干，残余物经硅胶柱层析分离纯化得到 6f (340 mg, 产率 71%)。

LCMS m/z = 487.2 $[M+1]^+$。

第五步：6(S)-2-(4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-2-氟苄基)-1-(氧代烷-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯(6h)

methyl (S)-2-(4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-fluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



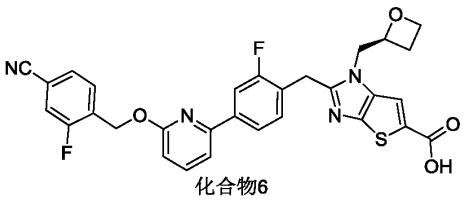
6h

将 6f (340 mg, 0.70 mmol) 和 6g (220 mg, 0.84 mmol)，$Pd(dppf)Cl_2$•DCM (83 mg, 0.1 mmol)，碳酸钾 (290 mg, 2.1 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶液中，将反应瓶内置换为氮气保护后，置于 100 ℃搅拌 5 小时。将反应液冷却至室温后加入水 (50 mL)，再用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液旋干，残余物经硅胶柱层析分离纯化得到 6h (200 mg, 产率 48%)。

LCMS m/z = 587.1 $[M+1]^+$。

第六步：(S)-2-(4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-2-氟苄基)-1-(氧代烷-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 6)

(S)-2-(4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-fluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物6

将 6h (100 mg, 0.17 mmol) 和 1g (120 mg, 0.85 mmol) 加入到乙腈 (5 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液中，置于室温 (12 °C) 搅拌 10 小时。再将反应液用 1M 的盐酸调 pH=6，继续搅拌至白色固体析出，过滤，用水洗涤固体，在将固体用二氯甲烷溶解后，经过无水硫酸钠干燥，过滤，有机相旋干，残余物用 HPLC 制备分离，得到 (S)-2-(4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-2-氟苄基)-1-(氧代烷-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 6) 的三氟乙酸盐，该盐经硅胶柱层析分离纯化得到化合物 6 (40 mg, 产率 41%)。

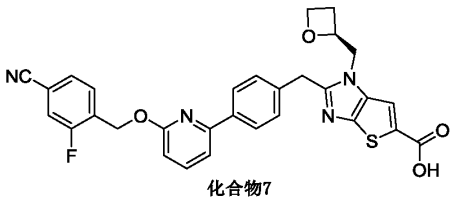
LCMS m/z = 573.1 $[M+1]^+$。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 12.90 (br, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.88 – 7.80 (m, 4H), 7.79 – 7.68 (m, 2H) 7.64 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.06 – 4.98 (m, 1H), 4.60(dd, 1H), 4.54 – 4.44 (m, 2H), 4.43 – 4.28 (m, 3H), 2.73 – 2.61 (m, 1H), 2.40– 2.27 (m, 1H)。

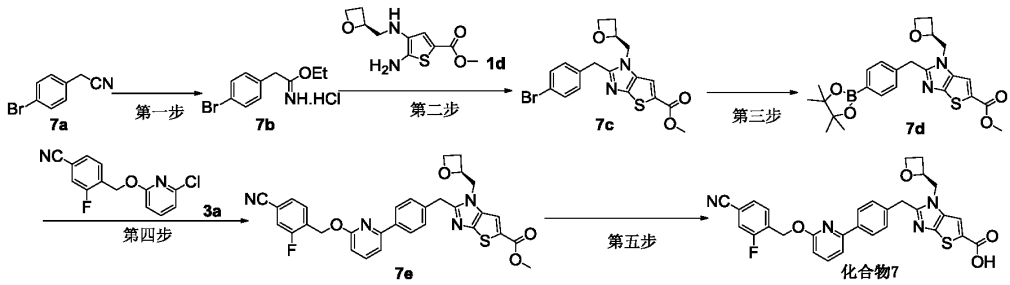
实施例 7：

(S)-2-(4-(6-((4-氰基-2-氟苄基氧基)氧基吡啶-2-基)苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 7)

(S)-2-(4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid

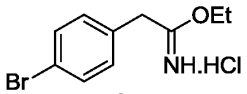


化合物7



第一步：2-(4-溴苯基)乙亚氨酸乙酯盐酸盐(7b)

ethyl 2-(4-bromophenyl)acetimidate hydrochloride



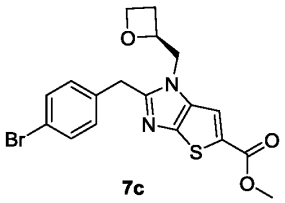
7b

冰浴条件下，将底物 7a (19.6 g, 100.0 mmol) 溶于 33%盐酸乙醇溶液 (45 mL) 中，加毕，自然升温至室温过夜反应。室温条件下，向反应体系加入无水乙醚 (100 mL)，搅拌 5 分钟后过滤，并用乙醚 (20 mL×2) 洗涤滤饼，收集滤饼并干燥滤饼得白色固体目标产物 7b (22.0 g, 产率 79.4%) 。

LCMS m/z =242.1 $[M+1]^+$。

第二步：(S)-2-(4-溴苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (7c)

methyl (S)-2-(4-bromobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



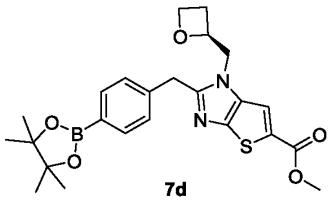
7c

室温条件下，将底物 7b (1.4 g, 5.0 mmol) 溶于冰乙酸 (50 mL) 中，加入 1d (1.2 g, 5.0 mmol)，加毕，氮气保护下，将反应体系升温至 45℃过夜反应。减压蒸馏除去反应溶剂得粗品，粗品经硅胶柱层析分离纯化得白色固体 7c (740.0 mg, 产率 35.2%) 。

LCMS m/z =421.0 $[M+1]^+$。

第三步：(S)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苄基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯(7d)

methyl (S)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-2-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) benzyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



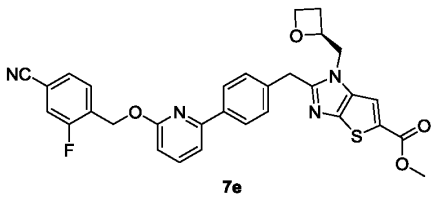
7d

室温条件下，将 7c (740.0 mg, 1.8 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (30 mL) 中，然后依次加入联硼酸频那醇酯 (820.0 mg, 2.7 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (147.0 mg, 0.2 mmol) 和乙酸钾 (519.0 mg, 5.3 mmol)，加毕，在氮气保护下，升温至 100℃过夜反应。冷却反应液至室温，过滤反应液并用二氯甲烷 (10 mL×2) 洗涤滤饼，收集并浓缩滤液得粗品，粗品经硅胶柱色谱纯化得黄色固体 7d (680.0 mg, 产率 82.4%) 。

LCMS m/z =469.2 $[M+1]^+$。

第四步：(S)-2-(4-(6-((4-氰基-2-氟苄基氧基)氧基吡啶-2-基)苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2，3-d]咪唑-5-羧酸甲酯(7e)

methyl (S)-2-(4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



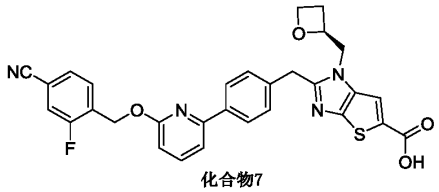
7e

室温条件下，将 3a (130.0 mg, 0.5 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶剂中，然后依次加入 7d (193.0 mg, 0.4 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (34.0 mg, 0.04 mmol) 和碳酸铯 (261.0 mg, 0.8 mmol)，加毕，在氮气保护下，升温至 100℃过夜反应。冷却反应液至室温，过滤反应液并用二氯甲烷 (10 mL×2) 洗涤滤饼，收集滤液并浓缩得粗品，粗品经硅胶柱层析分离纯化得白色固体 7e (109.0 mg, 产率 46.6%) 。

LCMS m/z =569.3 $[M+1]^+$。

第五步：(S)-2-(4-(6-((4-氰基-2-氟苄基氧基)氧基吡啶-2-基)苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸(化合物 7)

(S)-2-(4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物7

室温条件下，将 7e (109.0 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶剂中，然后加入 1g (CAS: 5807-14-7) (80.0 mg, 0.6 mmol)，加毕，在室温条件下反应 24 小时。减压蒸馏除去乙腈，将粗品溶于水 (5 mL) 中，用 1N 盐酸调 pH=6，乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取水相，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品，粗品经硅胶柱层析分离纯化得白色固体化合物 7 (26.0 mg, 产率 24.5%) 。

化合物 7：

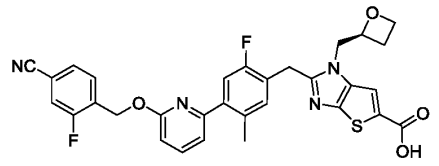
LCMS m/z =555.2 $[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.98 (d, 2H), 7.93 – 7.88 (m, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 3H), 7.57 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.94 – 4.86 (m, 1H), 4.54 – 4.30 (m, 6H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.33 – 2.24 (m, 1H)。

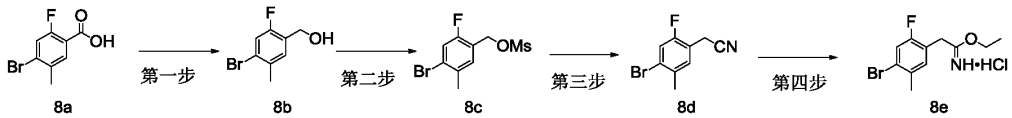
实施例 8

(S)-2-(4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-2-氟-5-甲基苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 8)

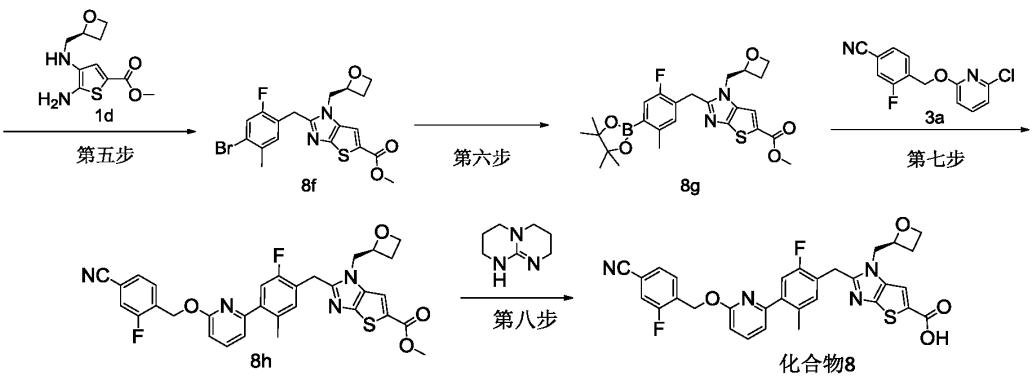
(S)-2-(4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-fluoro-5-methylbenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物8

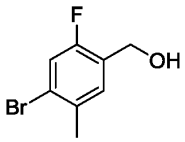


8a 8b 8c 8d 8e



第一步：(4-溴-2-氟-5-甲基苯基)甲醇(8b)

(4-bromo-2-fluoro-5-methylphenyl)methanol



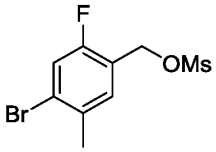
8b

将 8a (10.0 g, 43 mmol) 和浓度为 2M 的硼烷四氢呋喃溶液 (26 mL, 51.6 mmol) 加入到四氢呋喃 (40 mL) 中，置于室温搅拌 30 小时。然后将反应液缓慢加入到浓度为 0.5 N 的盐酸 (100 mL) 中淬灭，再用乙酸乙酯萃取 (80 mL × 3)，有机相用无水硫酸钠干燥后过滤，液体浓缩至干，残余物经硅胶柱色谱分离纯化，得到 8b (9.4 g, 产率 99%)。

LCMS m/z =201.0[M-17]$^+$。

第二步：4-溴-2-氟-5-甲基苄基甲烷磺酸酯(8c)

4-bromo-2-fluoro-5-methylbenzyl methanesulfonate

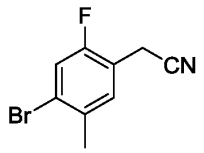


8c

将 8b (2.18 g, 10 mmol) 和三乙胺 (2.0 g, 20 mmol) 加入到干燥的二氯甲烷 (20 mL) 中，置于 0 ℃搅拌 10 分钟，再向反应体系中缓慢加入甲基磺酰氯 (1.38 g, 12 mmol)，反应继续在 0 ℃搅拌 30 分钟。再向反应液中加水 (20 mL)，用二氯甲烷萃取 (50 mL × 3)，有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液直接减压浓缩得到 8c (3.0g, 产率 99%)，未经过进一步纯化，直接用于下一步反应。

第三步：2-(4-溴-2-氟-5-甲基苯基)乙腈(8d)

2-(4-bromo-2-fluoro-5-methylphenyl)acetonitrile

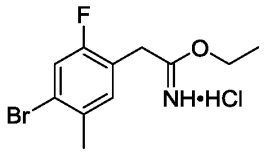


8d

将 8c (3.0 g, 10 mmol)和氰化钠 (440 mg, 9 mmol) 加入到 DMF (15 mL) 中，置于室温搅拌 40 小时。再向反应体系中加乙酸乙酯 (300 mL)，再用水洗 (50 mL × 3)，水相加入次氯酸钠水溶液 (50 mL) 搅拌 5 小时，有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液浓缩至干，经过硅胶柱色谱分离纯化得到 8d (1.5 g, 产率 66%)。

第四步：2-(4-溴-2-氟-5-甲基苯基)乙酰氨基甲酸乙酯盐酸盐 (8e)

ethyl 2-(4-bromo-2-fluoro-5-methylphenyl)acetimidate hydrochloride

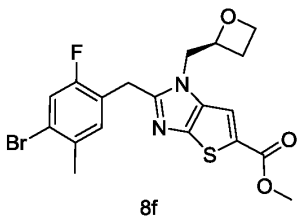


8e

将 8d (1.5g, 6.6 mmol) 加入到乙醇 (5 mL) 中，置于室温搅拌。再向反应液中通入干燥的氯化氢气体，保持通入 1 小时，然后继续搅拌 10 小时。向反应液加入乙醚 (10 mL)，搅拌至固体析出，过滤，用乙醚洗涤滤饼，将滤饼干燥后得到 8e (1.5 g, 产率 73%)。

第五步：(S)-2-(4-溴-2-氟-5-甲基苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (8f)

methyl (S)-2-(4-bromo-2-fluoro-5-methylbenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



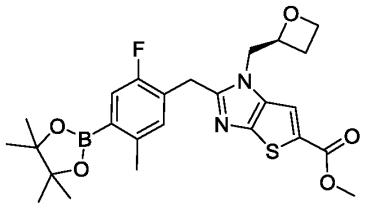
8f

将 8e (300 mg, 0.96 mmol) 和 1d (250 mg, 1.0 mmol) 加入到冰乙酸 (10 mL) 中，置换氮气保护后，于 40 ℃搅拌 10 小时。再将反应液加入到碳酸氢钠饱和水溶液中淬灭，乙酸乙酯萃取 (30 mL × 3)，有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤，液体浓缩至干，残余物经过硅胶柱色谱分离纯化得到 8f (100 mg, 产率 25%)。

LCMS m/z =453.0[M+1]$^+$。

第六步：(S)-2-(2-氟-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧代苯并呋喃-2-基)苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (8g)

methyl (S)-2-(2-fluoro-5-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) benzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



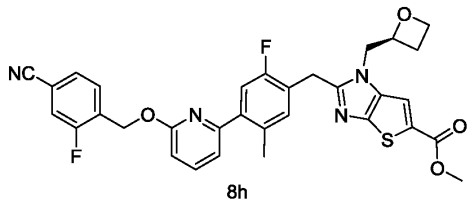
8g

将 8f (100 mg, 0.22 mmol) 联硼酸频哪醇酯 (69 mg, 0.26 mmol)，Pd(dppf)Cl_2 (18 mg, 0.022 mmol) 和乙酸钾 (45 mg, 0.44 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (8 mL) 中，置换氮气保护后，置于 100 ℃搅拌 12 小时。再将反应液冷却至室温，浓缩至干，经硅胶柱色谱分离纯化得 8g (70 mg, 产率 63%)。

LCMS m/z =501.2[M+1]$^+$。

第七步：(S)-2-(4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-2-氟-5-甲基苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (8h)

methyl (S)-2-(4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-fluoro-5-methylbenzyl) -1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



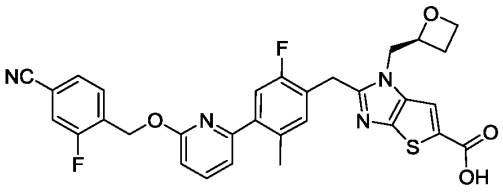
8h

将 8g (70 mg, 0.14 mmol)，3a (50 mg, 0.2 mmol)，Pd(dppf)Cl_2 二氯甲烷络合物 (18 mg, 0.02mmol) 以及碳酸钾 (55 mg, 0.4 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶剂中，置换为氮气保护后，置于 100 ℃搅拌 6 小时。将反应液冷却至室温，再用饱和氯化铵水溶液 (20 mL) 淬灭，再用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)。有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤旋干，经硅胶柱层析分离纯化，得到 8h (60 mg, 产率 71%)。

LCMS m/z = 601.3 [M+1]$^+$。

第八步：(S)-2-(4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-2-氟-5-甲基苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 8)

(S)-2-(4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-fluoro-5-methylbenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物8

将 8h (60 mg, 0.1 mmol) 和 1g (CAS: 5807-14-7) (70 mg, 0.5 mmol) 加入到乙腈 (5 mL) 和水 (1.0 mL) 的混合溶剂中，置于 50℃搅拌 5 小时。冷却至室温，用 1N 的盐酸调 pH=6，再用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤后液体减压浓缩至干，残余物经过硅胶板层析分离纯化得到化合物 8 (10 mg，产率 17%)。

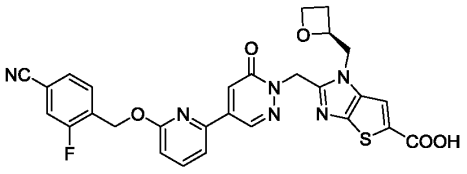
LCMS m/z = 587.3 $[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.89(s, 1H), 7.95 – 7.80 (m, 3H), 7.77 – 7.66 (m, 2H), 7.26 – 7.16 (m, 3H), 6.94(d, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.06– 4.97 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.54 – 4.45 (m, 2H), 4.39 – 4.22 (m, 3H), 2.74 – 2.65 (m, 1H), 2.38– 2.30 (m, 1H), 2.22(s, 3H)。

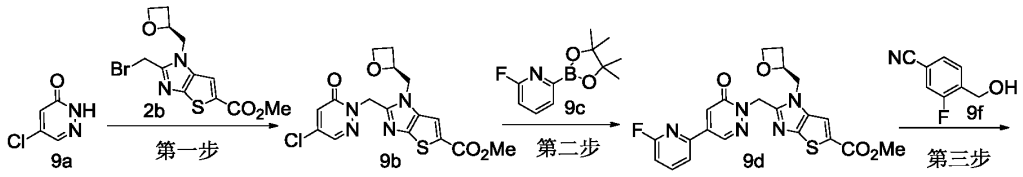
实施例 9：

(S)-2-((4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 9)

(S)-2-((4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-6-oxopyridazin-1(6H)-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid

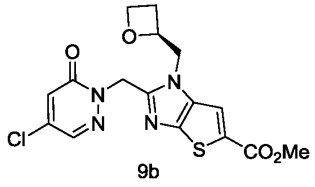


化合物9



第一步：(S)-2-((4-氯-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (9b)

methyl (S)-2-((4-chloro-6-oxopyridazin-1(6H)-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



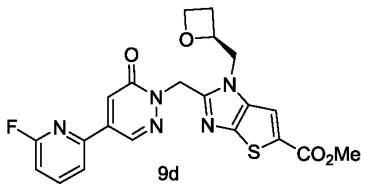
9b

将原料 9a (120 mg, 0.87 mmol)，2b (300 mg, 0.87 mmol) 加入反应瓶中，乙腈 (10mL) 溶解，加入无水碳酸钾 (250 mg, 1.80 mmol)，40℃反应 4h，冷却至室温，过滤固体，滤液减压浓缩，残余物经硅胶柱色谱纯化，得产物 9b，黄色固体 (247 mg, 收率 71.8%)。

LCMS m/z = 395.0 $[M+H]^+$。

第二步：(S)-2-((4-(6-氟吡啶-2-基)6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯(9d)

methyl (S)-2-((4-(6-fluoropyridin-2-yl)-6-oxopyridazin-1(6H)-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



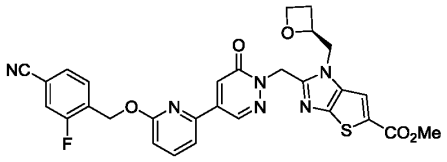
9d

将 9b (40 mg, 0.10 mmol) 和 9c (30 mg, 0.20 mmol)，无水碳酸钾 (40 mg, 0.20 mmol)，$Pd(dppf)Cl_2$ (15 mg, 0.01 mmol) 依次加入反应瓶中，1,4-二氧六环 (2mL) /水 (0.4mL) 混合溶液溶解，置换氮气，90℃下搅拌 5 h 后，冷却至室温，过滤，滤液减压浓缩，残余物经硅胶柱色谱纯化，得产物 9d，黄色固体 (22 mg, 产率 48.3%)。

LCMS m/z = 456.1 $[M+H]^+$。

第三步：(S)-2-((4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯(9h)

methyl (S)-2-((4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-6-oxopyridazin-1(6H)-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



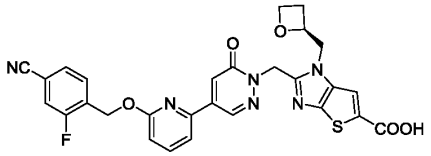
9h

将 9d (22 mg, 0.05 mmol) 和 9f (15 mg, 0.09 mmol)，加入反应瓶中，四氢呋喃溶液 (1 mL) 溶解，氮气下加入叔丁醇钾 (10 mg, 0.07 mmol)，室温搅拌 1h 后，氯化铵水溶液 (1mL) 淬灭反应，乙酸乙酯 2 mL × 3 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，残余物经硅胶柱层析分离纯化得到 9h，黄色固体 (20 mg, 产率 71.1 %) 。

LCMS m/z = 587.1 $[M+H]^+$。

第四步：(S)-2-((4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 9)

(S)-2-((4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-6-oxopyridazin-1(6H)-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物9

在室温条件下，将 9h (20 mg, 0.03 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 和水 (0.5 mL) 溶液中，然后加入 1g (CAS: 5807-14-7) (40 mg, 0.28 mmol)，继续反应 24 h。用 1N 盐酸调节 pH=6，再用二氯甲烷：甲醇=10:1 (2 mL × 3)萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，残余物经硅胶板色谱分离纯化得到化合物 9 (5 mg, 产率 25.7 %) 。

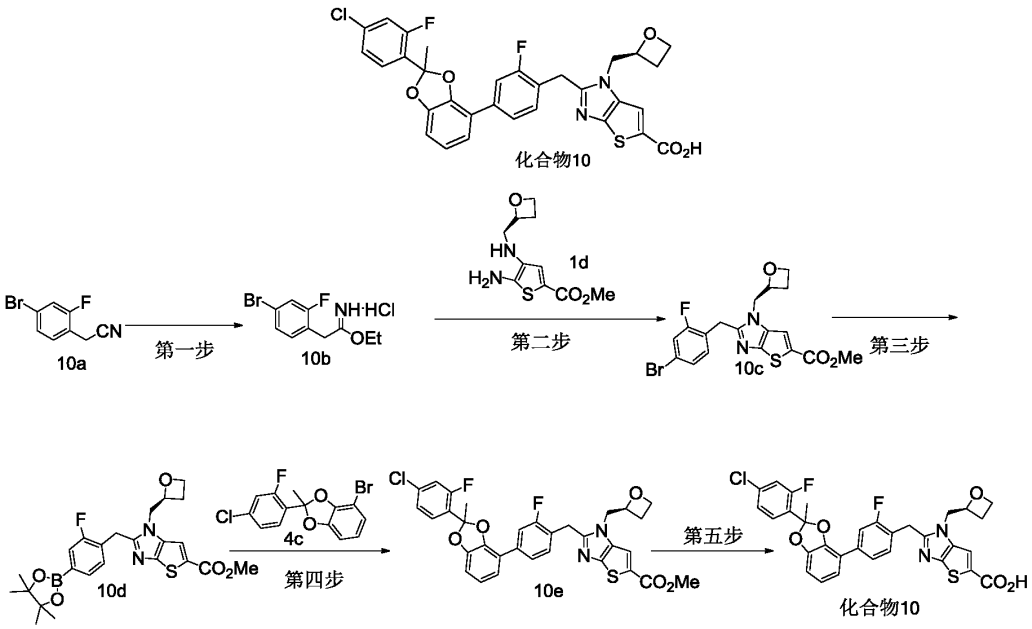
LCMS m/z = 573.1 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 13.14 – 12.78 (m, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.98 – 7.68 (m, 6H), 7.57 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.68 – 5.50 (m, 4H), 5.04 (d, 1H), 4.70 (dd, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 2.74 – 2.63 (m, 1H), 2.33 (dd, 1H)。

实施例 10：

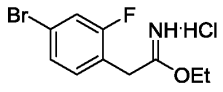
2-(4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-氟苄基)-1-((S)-氧杂环丁-2-基)甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 10)

2-(4-(2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-2-fluorobenzyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



第一步：2-(4-溴-2-氟苯基)乙酰氨基甲酸乙酯盐酸盐 (10b)

ethyl 2-(4-bromo-2-fluorophenyl)acetimidate hydrochloride

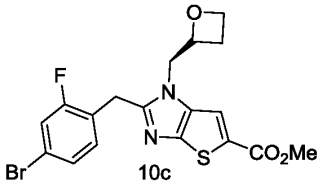


10b

将 10a (10.0 g, 52.1 mmol) 加入反应瓶中，冰浴下通入 33%氯化氢-乙醇溶液，逐渐升至室温反应过夜，大量白色固体析出，加入乙醚搅拌 0.5h，过滤固体，乙醚洗涤，干燥得到 10b，白色固体 (9.3 g, 产率 60.6%)。

第二步：(R)-2-(4-溴-2-氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯(10c)

methyl (R)-2-(4-bromo-2-fluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



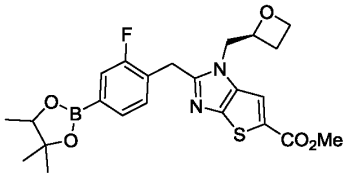
10c

将 10b (500 mg, 2.06 mmol) 和 1d (620 mg, 2.10 mmol) 溶于冰醋酸 (20 mL) 中，置换氮气，45℃搅拌 12 h 后，冷却至室温，反应液减压浓缩，残余物经硅胶柱色谱分离纯化，得目标产物 10c，黄色固体 (350 mg, 产率 39.9%)。

LCMS m/z = 439.0 $[M+H]^+$。

第三步： 2-(2-氟-4-(4,4,5-三甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄基)-1-((S)-氧杂环丁-2-基)甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯(10d)

methyl 2-(2-fluoro-4-(4,4,5-trimethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate

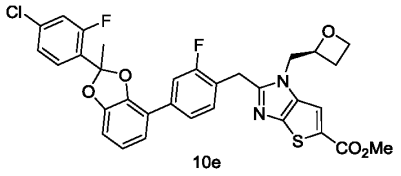


10d

将 10c (350 mg, 0.79 mmol) 和联硼酸频那醇酯 (305 mg, 1.20 mmol)，醋酸钾 (235 mg, 2.40 mmol)，$Pd(dppf)Cl_2$ (65 mg, 0.08 mmol) 依此加入反应瓶中，1,4-二氧六环溶液 (10 mL) 溶解，置换氮气，90℃搅拌 5 h 后，冷却至室温，过滤，滤液减压浓缩，得粗品产物 10d，黄色油状物，不经进一步纯化直接用于下一步反应。

第四步： 2-(4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-氟苄基)-1-((S)-氧杂环丁-2-基)甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯(10e)

methyl 2-(4-(2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-2-fluorobenzyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



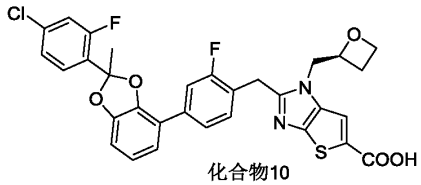
10e

将粗品 10d 和 4c (344 mg, 1.01 mmol)，无水碳酸钾 (230 mg, 1.60 mmol)，$Pd(dppf)Cl_2$ (65 mg, 0.08 mmol) 依次加入反应瓶中，1,4-二氧六环 (10mL) /水 (2mL) 混合溶液溶解，置换氮气，90℃搅拌 5 h 后，冷却至室温，过滤固体，滤液减压浓缩，硅胶柱纯化，得产物 10e，黄色固体 (350 mg, 两步产率 71.2%)。

LCMS m/z = 623.1 $[M+H]^+$。

第五步：2-(4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-氟苄基)-1-((S)-氧杂环丁-2-基)甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 10)

2-(4-(2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-2-fluorobenzyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物10

在室温条件下，将 10e (350 mg, 0.70 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 和水 (1 mL) 溶液中，然后加入氢氧化锂 (126.0 mg, 3.01 mmol)，继续反应 24 h。用 1N 盐酸调节 pH=6，再用二氯甲烷：甲醇=10:1 的混合溶剂 (20 mL × 3) 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，减压浓缩，残余物经硅胶柱层析分离纯化得到化合物 10，黄色固体 (100.0 mg, 产率 29.3 %)。

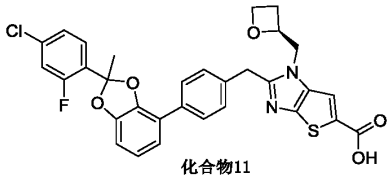
LCMS m/z = 609.2 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.73 (br, 1H), 7.62-7.54 (m, 4H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.01-6.94 (m, 2H), 5.04-4.96 (m, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.52-4.42 (m, 2H), 4.40-4.27 (m, 3H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.09 (s, 3H)。

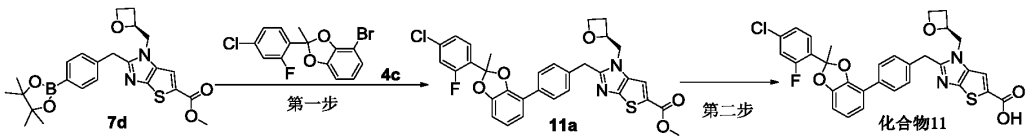
实施例 11：

2-(4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)苄基)-1-((((S)-氧杂环丁-2-(基)甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 11)

2-(4-(2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)benzyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid

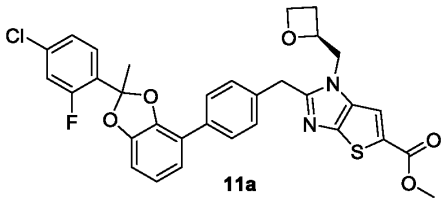


化合物11



第一步： 2-(4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)苄基)-1-((((S)-氧杂环丁-2-基)甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯(11a)

methyl 2-(4-(2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)benzyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



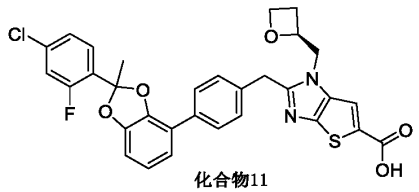
11a

在室温条件下，将底物 4c (91.0 mg, 0.26 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合溶剂中，然后依次加入 7d (103.0 mg, 0.22 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (18.0 mg, 0.02 mmol) 和碳酸铯 (215.0 mg, 0.66 mmol)，加毕，在氮气保护下，升温至 100℃过夜反应。冷却反应液至室温，过滤反应液并用二氯甲烷 (10 mL×2) 洗涤滤饼，收集滤液并浓缩得粗品，粗品经硅胶柱层析分离纯化得白色固体目标产物 11a (110.0 mg, 产率 82.7%)。

LCMS m/z =605.3 $[M+1]^+$。

第二步：2-(4-(2-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)苄基)-1-((((S)-氧杂环丁-2-(基)甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸(化合物 11)

2-(4-(2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)benzyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物11

在室温条件下，将底物 11a (110.0 mg, 0.18 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶剂中，然后加入 1g (CAS: 5807-14-7) (4.4.0)癸-5-烯(23.0 mg, 0.54 mmol)，加毕，在室温条件下反应 24 小时。减压蒸馏除去乙腈，将粗品溶于水 (5 mL) 中，用 1N 盐酸调 pH=6，乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取水相，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品，粗品经硅胶柱色谱分离纯化得白色固体化合物 11 (25.0 mg, 产率 23.4%)。

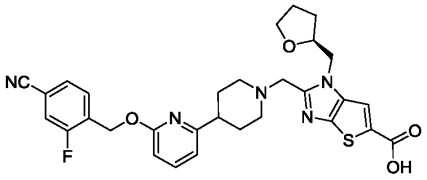
LCMS m/z =591.2 $[M+1]^+$。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.90 (brs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.62 – 7.52 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.36 – 7.32 (dd, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 4.97 – 4.87 (m, 1H), 4.60 – 4.52 (m, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 2H), 4.38 – 4.28 (m, 3H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 2.06 (s, 3H)。

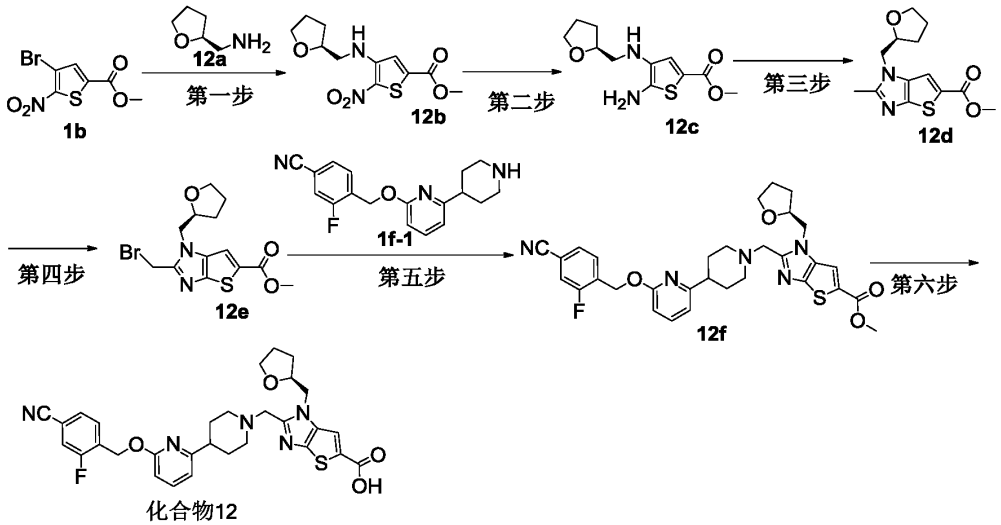
实施例 12

(S)-2-((4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 12)

(S)-2-((4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



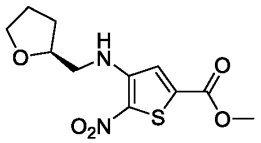
化合物12



化合物12

第一步： (S)-5-硝基-4-(((四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)噻吩-2-羧酸甲酯 (12b)

methyl (S)-5-nitro-4-(((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)thiophene-2-carboxylate



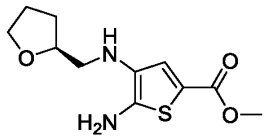
12b

将 1b (2 g, 7.55 mmol)，12a (838 mg, 8.31 mmol)，$Pd_2(dba)_3$ (346 mg, 0.42 mmol)，t-BuBrettphos (366 mg, 0.76 mmol) 和碳酸铯 (4.92 g, 15.1 mmol) 加入圆底烧瓶，加入 1,4-二氧六环 (10 mL)，将反应瓶内置换为氮气保护后，再将反应液置于 100 ℃恒温搅拌 18 h。反应结束后，冷却至室温，加入 20 mL 水后，再用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)，有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤后再用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残余物经硅胶柱色谱分离纯化，得到淡黄色固体 12b (1.6 g, 产率 74%)。

LCMS m/z =287.0 $[M+1]^+$。

第二步： (S)-5-氨基-4-(((四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)噻吩-2-羧酸甲酯 (12c)

methyl (S)-5-amino-4-(((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)thiophene-2-carboxylate

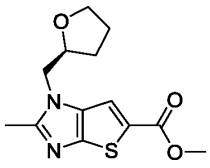


12c

向含有 12b (200 mg, 0.70 mmol) 的 MeOH (2 mL) 和 THF (2 mL) 中加入兰尼镍 (60 mg)，将反应瓶内置换为氢气后，再将反应液置于室温搅拌 1 h。反应结束后，经硅藻土过滤，旋干，得到的粗品 12c 直接用于下一步。

第三步：(S)-2-甲基-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (12d)

methyl (S)-2-methyl-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



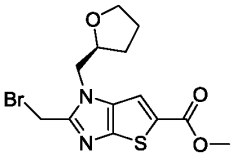
12d

在室温条件下，将 12c 加入到乙腈 (5 mL) 中，将三氟甲磺酸镱 (11 mg, 0.02 mmol) 和原乙酸三甲酯 (63 mg, 0.52 mmol) 依次加入反应液中，升温至 70 ℃反应 2 小时。冷却至室温。减压蒸馏除去冰乙酸，残余物用硅胶柱色谱分离纯化，得到 12d (50 mg, 两步产率 26%)。

LCMS m/z =281.1 $[M+1]^+$。

第四步：(S)-2-(溴甲基)-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (12e)

methyl (S)-2-(bromomethyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



12e

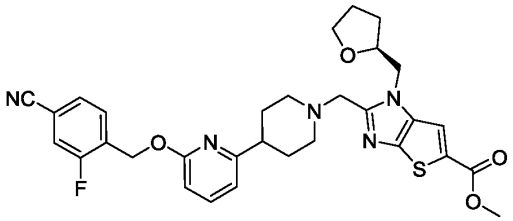
在室温条件下，将 12d (50 mg, 0.18 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (2 mL) 溶液中，然后加入 AIBN (3.2 mg, 0.02 mmol)，缓慢升温到 50℃的过程中分批次加入 NBS (80.1 g, 0.45 mmol)，加毕加热到 70℃，继续反应 8 h。冷却反应液至室温，加入饱和硫代硫酸钠溶液

(5 mL) 淬灭反应，二氯甲烷(5 mL×3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品，残余物经硅胶柱色谱分离纯化，得到暗黄色固体 12e (26 mg, 产率 40%)。

LCMS m/z = 359.0 $[M+1]^+$。

第五步：(S)-2-((4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (12f)

methyl (S)-2-((4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



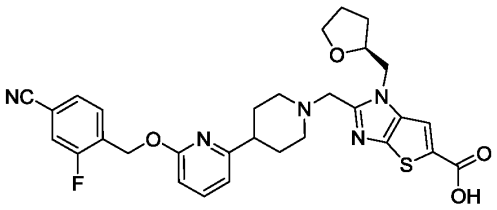
12f

在室温条件下，将 12e (26 mg, 0.07 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 溶液中，然后加入碳酸钾 (29.0 mg, .21 mmol) 和 1f-1 (24.8 mg, 0.08 mmol)，置于室温搅拌 18 h。过滤反应液除去无机碱，收集并浓缩滤液得粗品，得到的粗品经硅胶柱色谱分离纯化，得到黄色固体 12f (20 mg, 产率 49%)。

LCMS m/z =590.3 $[M+1]^+$。

第六步：(S)-2-((4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 12)

(S)-2-((4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物12

在室温条件下，将 12f (20mg, 0.03 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 和水(0.2 mL) 溶液中，然后加入 1g (CAS: 5807-14-7) (20.9 mg, 0.15 mmol)，继续反应 24 h。用 1N 盐酸调节 pH=6，再用二氯甲烷：甲醇=10:1 的混合溶剂 (20 mL × 3) 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到的粗品经 prep-HPLC 得到白色固体化合物 12 (5.0 mg, 产率 29 %)。

制备条件：

仪器及制备柱：采用 waters 2767 制备液相；制备柱型号 SunFire@Prep C18(19 mm×250 mm)。

制备方法：粗品用 DMF 溶解，并用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。

流动相体系：乙腈/水 (含 1%TFA)。梯度洗脱：乙腈含量 20-65%，洗脱流速：12 mL/min，洗脱时间 18min。

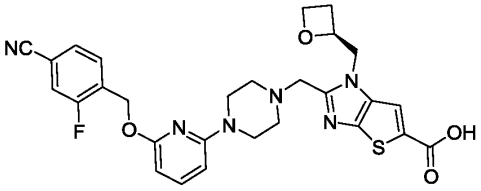
LCMS m/z =576.3 $[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.87 (s, 1H), 7.68 (t, 2H), 7.57 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.76-4.62 (m, 2H), 4.62-4.56 (m, 1H), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 3.95-3.73 (m, 4H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.27-2.09 (m, 5H), 2.03-1.81 (m, 3H), 1.69-1.58 (m, 1H)。

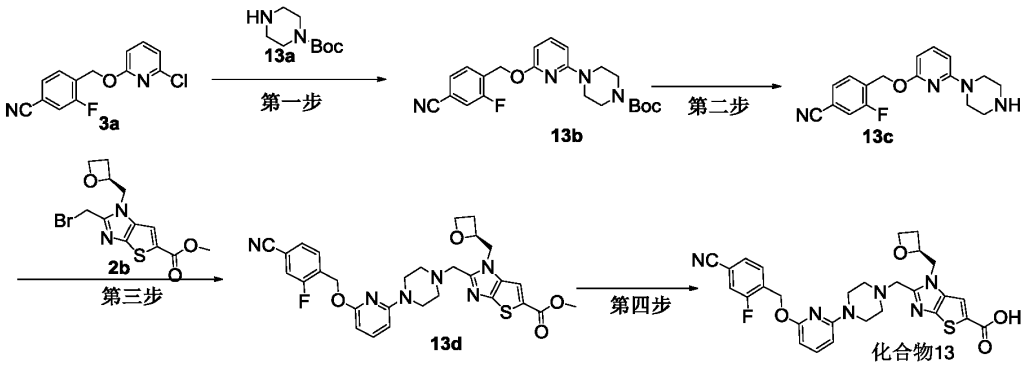
实施例 13

(S)-2-((4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸

(S)-2-((4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid

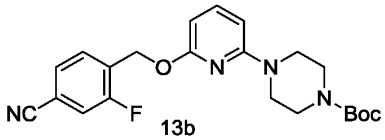


化合物13



第一步： 4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (13b)

tert-butyl 4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate



13b

将 3a (1 g, 3.82 mmol)，13a (781 mg, 4.20 mmol)，$Pd_2(dba)_3$ (174 mg, 0.19 mmol)，RuPhos (178 mg, 0.38 mmol) 和碳酸铯 (2.48 g, 7.64 mmol) 加入圆底烧瓶，加入 1,4-二氧六环 (10 mL)，将反应瓶内置换为氮气保护后，再将反应液置于 100 ℃恒温搅拌 18 h。反应结束后，冷却至室温，加入 20 mL 水后，再用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)，有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤后再用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得到的粗品用硅胶柱色谱分离纯化，得到淡黄色固体 13b (700 mg, 产率 44%)。

LCMS m/z =357.1 $[M-55]^+$。

第二步： 3-氟-4-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈 (13c)

3-fluoro-4-(((6-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)benzonitrile



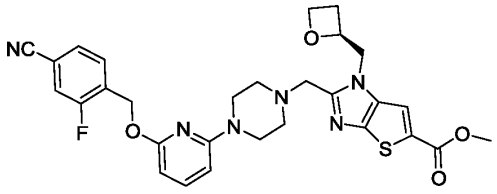
13c

将 13b (100 mg, 0.24 mmol) 加入到圆底烧瓶中，再加入三氟乙酸 (0.5 mL) 和二氯甲烷 (1 mL)，置于室温搅拌 5 h。反应结束后，将反应液直接减压浓缩所得到无色油状物 13c (90 mg, 产率 92%)。未经进一步纯化，直接用于下一步。

LCMS m/z =313.1 $[M+1]^+$。

第三步：(S)-2-((4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (13d)

methyl (S)-2-((4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



13d

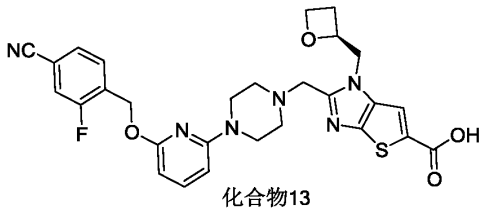
在室温条件下，将 13c (50 mg, 0.16 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 溶液中，然后加入碳酸钾 (66.3 mg, 0.48 mmol) 和 1d-1 (55.0 mg, 0.16 mmol)，置于室温搅拌 2 h。过滤反应液除去无机碱，收集并浓缩滤液得粗品，得到的粗品用硅胶柱色谱分离纯化，得到黄色固体

13d (50 mg, 产率 54%)。

LCMS m/z =577.2 $[M+1]^+$。

第四步：(S)-2-((4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 13)

(S)-2-((4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物13

在室温条件下，将 13d (50 mg, 0.09 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 和水(0.2 mL) 溶液中，然后加入 1g (CAS: 5807-14-7) (62.6 mg, 0.45 mmol)，继续反应 24 h。用 1N 盐酸调节 pH=6，再用二氯甲烷：甲醇=10:1 (20 mL × 3)萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到的粗品经 prep-HPLC 得到白色固体化合物 13 (30 mg, 产率 59 %)。

制备条件：

仪器及制备柱：采用 waters 2767 制备液相；制备柱型号 SunFire@Prep C18(19 mm×250 mm)。

制备方法：粗品用 DMF 溶解，并用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。

流动相体系：乙腈/水 (含 1%TFA)。梯度洗脱：乙腈含量 20-65%，洗脱流速：12 mL/min，洗脱时间 18min。

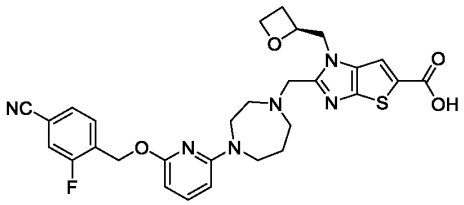
LCMS m/z =563.2 $[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 13.17 (brs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.56 (t, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.07-4.97 (m, 1H), 4.75-4.66 (m, 1H), 4.63-4.46 (m, 4H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.06-3.52 (m, 4H), 3.43-3.15 (m, 4H), 2.79-2.64 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H)。

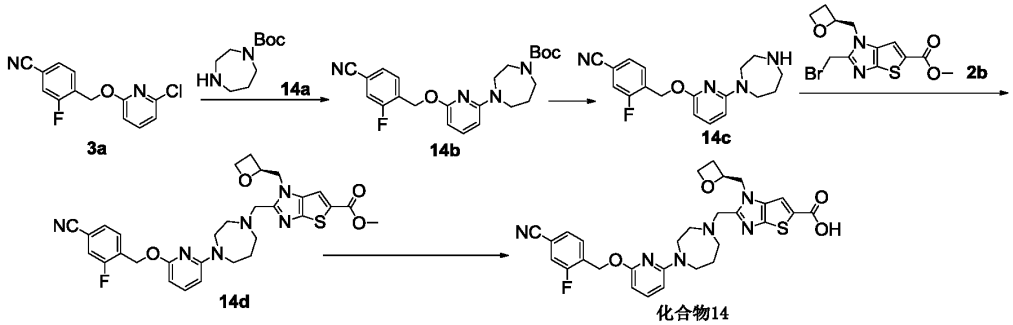
实施例 14

(S)-2-(((4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-1,4-高哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 14)

(S)-2-((4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-1,4-diazepan-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid

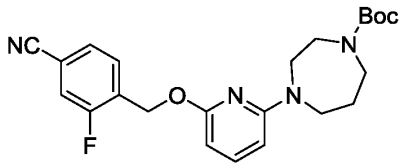


化合物14



第一步：(4-(6-(((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-1,4-高哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (14b)

tert-butyl 4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-1,4-diazepane-1-carboxylate



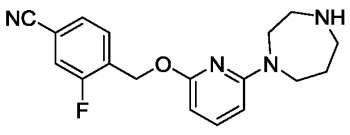
14b

在室温条件下，将底物 3a (393.0 mg, 1.5 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (25 mL) 中，然后依次加入 14a (301.0 mg, 1.5 mmol)，$Pd_2(dba)_3$ (138.0 mg, 0.15 mmol)，Ru-Phos (140.0 mg, 0.3 mmol) 和碳酸铯 (1.5 g, 4.5 mmol)，加毕，反应体系在氮气保护下升温至 100℃过夜反应。冷却反应液至室温，过滤反应液除去无机盐，浓缩反应液得粗品，粗品经硅胶柱色谱分离纯化，得到目标化合物 14b (462.0 mg, 产率 72.3%)。

LCMS m/z =427.2 $[M+1]^+$。

第二步：(4-((((6-(1,4-高哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氧代)甲基)-3-氟苄腈(14c)

4-(((6-(1,4-diazepan-1-yl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)-3-fluorobenzonitrile



14c

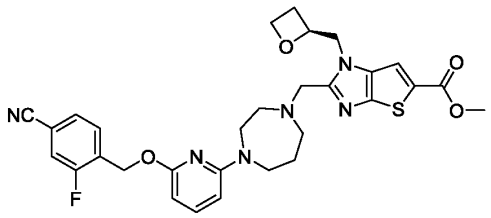
在室温条件下，将底物 14b (462.0 mg, 1.1 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中，然后将三氟乙酸 (4 mL) 滴加至反应体系中，滴加完成后，在室温条件下反应 2 小时。浓缩反

应液得棕色粘液粗品 14c，粗品未经任何纯化直接用于下一步反应。

LCMS m/z = 327.1 $[M+1]^+$。

第三步：(S)-2-(((4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-1,4-高哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (14d)

methyl (S)-2-((4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-1,4-diazepan-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



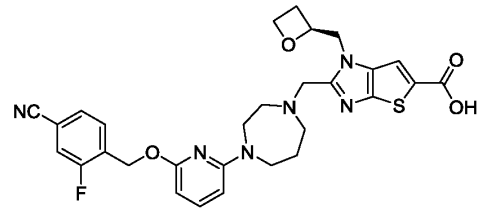
14d

在室温条件下，将底物 14c (115.0 mg, 0.35 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中，然后依次加入 2b (121.0 mg, 0.35 mmol) 和碳酸钾 (244.0 mg, 1.8 mmol)，加毕，反应体系在室温条件下反应 4 小时。过滤反应液，并用二氯甲烷 (10 mL×2) 洗涤滤饼，收集并浓缩滤液得粗品，粗品经硅胶柱色谱分离纯化，得白色固体 3d (138.0 mg, 产率 66.5%)。

LCMS m/z =591.3 $[M+1]^+$。

第四步：(S)-2-(((4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-1,4-高哌嗪-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 14)

(S)-2-((4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-1,4-diazepan-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物14

在室温条件下，将底物 14d (138.0 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶剂中，然后加入 1g (CAS: 5807-14-7) (98.0 mg, 0.7 mmol)，加毕，在室温条件下反应 24 小时。减压蒸馏除去乙腈，将粗品溶于水 (5 mL) 中，用 1N 盐酸调 pH=6，乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取水相，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品，粗品经硅胶柱色谱分离纯化，得白色固体化合物 14 (66.0 mg, 产率 48.9%)。

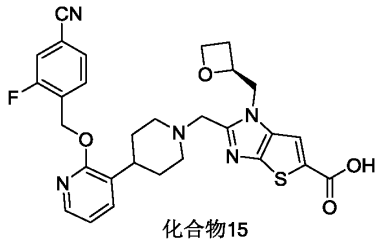
LCMS m/z =577.2 $[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.94 (brs, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.43 (t, 1H), 6.16 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.99 – 4.92 (m, 1H), 4.53 – 4.40 (m, 2H), 4.38 – 4.28 (m, 2H), 3.87-3.74 (m, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.51 (t, 2H), 2.70 – 2.62 (m, 2H), 2.60 – 2.52 (m, 3H), 2.34 – 2.20 (m, 1H), 1.75 – 1.66 (m, 2H)。

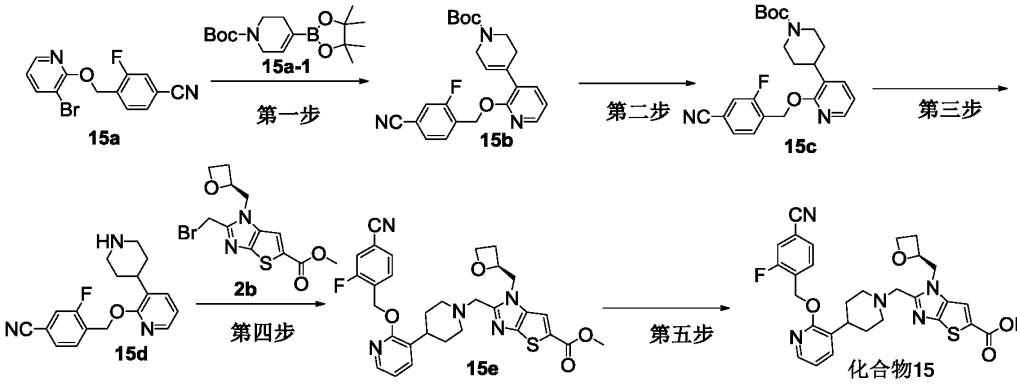
实施例 15

(S)-2-((4-(2-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 15)

(S)-2-((4-(2-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid

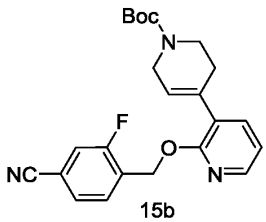


化合物15



第一步： 2-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸叔丁酯 (15b)

tert-butyl 2-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)-3',6'-dihydro-[3,4'-bipyridine]-1'(2'H)-carboxylate



15b

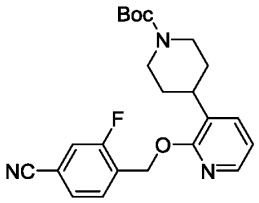
将 15a-1 (504.9 mg, 1.63 mmol)，15a (500 mg, 1.63 mmol)，Pd(dppf)Cl_2 (133 mg, 0.16

mmol) 和碳酸铯(1.06 g, 3.26 mmol) 加入圆底烧瓶，加入 1,4-二氧六环 (10 mL)，将反应瓶内置换为氮气保护后，再将反应液置于 100 ℃恒温搅拌 18 h。反应结束后，冷却至室温，加入 10 mL 水后，再用乙酸乙酯萃取(6 mL × 3)，有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤后再用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩至干，得到的粗品用硅胶柱色谱分离纯化，得到淡黄色固体 15b (600 mg, 产率 90%)。

LCMS m/z =410.2 $[M+1]^+$。

第二步： 4-(2-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-3-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (15c)

tert-butyl 4-(2-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-3-yl)piperidine-1-carboxylate



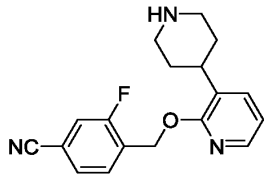
15c

向含有 15b (600 mg, 1.47 mmol) 的四氢呋喃(10 mL) 中加入钯碳(60 mg)，将反应瓶内置换为氢气后，再将反应液置于室温搅拌 18 h。反应结束后，经硅藻土过滤，液体浓缩至干，粗品经硅胶柱色谱分离纯化，得到淡黄色固体 15c (450 mg, 产率 74%)。

LCMS m/z =412.1 $[M+1]^+$。

第三步：3-氟-4-((3-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈 (15d)

3-fluoro-4-(((3-(piperidin-4-yl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)benzonitrile



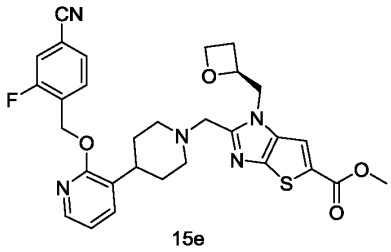
15d

将 15c (100 mg, 0.24 mmol) 加入到圆底烧瓶中，再加入三氟乙酸 (0.5 mL) 和二氯甲烷 (1 mL)，置于室温搅拌 5 h。反应结束后，将反应液直接减压浓缩所得到无色油状物 15d (90 mg, 产率 92%)。未经进一步纯化，直接用于下一步。

LCMS m/z =312.1 $[M+1]^+$。

第四步：(S)-2-((4-(2-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (15e)

methyl (S)-2-((4-(2-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



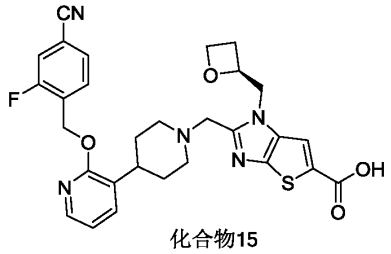
15e

在室温条件下，将 15d (25 mg, 0.08 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 溶液中，然后加入碳酸钾 (33.2 mg, 0.24 mmol) 和 2b (27.5 mg, 0.08 mmol)，置于室温搅拌 5 h。过滤反应液除去无机碱，收集并浓缩滤液得粗品，得到的粗品用硅胶柱色谱分离纯化，得到棕色固体 15e (20 mg, 产率 43%)。

LCMS m/z =576.2 $[M+1]^+$。

第五步：(S)-2-((4-(2-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 15)

(S)-2-((4-(2-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物15

在室温条件下，将 15e (20mg, 0.03 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 和水(0.2 mL) 溶液中，然后加入 1g (CAS: 5807-14-7) (20.9 mg, 0.15 mmol)，继续反应 24 h。用 1N 盐酸调节 pH=6，再用二氯甲烷：甲醇=10:1 的混合溶剂 (20 mL × 3)萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到的粗品经 prep-HPLC 得到白色固体化合物 15 (6.0 mg, 产率 32 %)。

制备条件：

仪器及制备柱：采用 waters 2767 制备液相；制备柱型号 SunFire@Prep C18(19 mm×250 mm)。

制备方法：粗品用 DMF 溶解，并用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。

流动相体系：乙腈/水 (含 1%TFA)。梯度洗脱：乙腈含量 20-65%，洗脱流速：12 mL/min，洗脱时间 18min。

化合物 15：

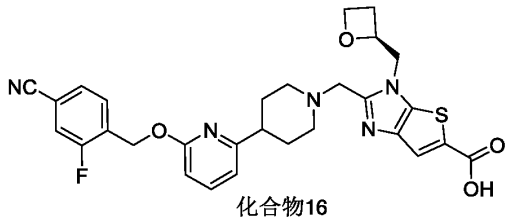
LCMS m/z =562.2 $[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 13.22 (brs, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.77-4.63 (m, 3H), 4.63-4.56 (m, 1H), 4.54-4.47 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 3.74-3.64 (m, 2H), 3.36-3.23 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 2H)。

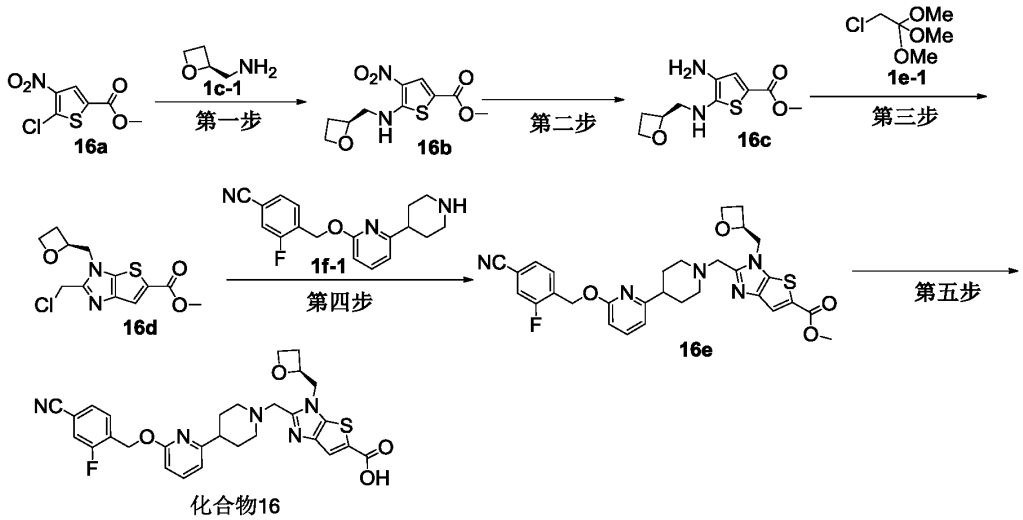
实施例 16

(S)-2-((4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁-2-基甲基)-3H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸

(S)-2-((4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-3-(oxetan-2-ylmethyl)-3H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid

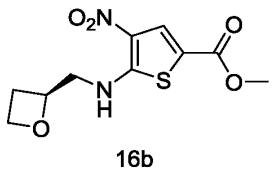


化合物16



第一步： (S)-4-硝基-5-((氧杂环丁-2-基甲基)氨基)噻吩-2-羧酸甲酯 (16b)

methyl (S)-4-nitro-5-((oxetan-2-ylmethyl)amino)thiophene-2-carboxylate



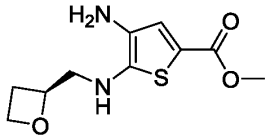
16b

在室温条件下，将 16a (2 g, 9.0 mmol) 溶于乙腈 (50 mL) 溶液中，然后加入碳酸钾 (3.73 g, 27.0 mmol) 和 1c-1 (783 mg, 9.0 mmol)，升温至 70 ℃反应 18 h。过滤反应液除去固体，收集并浓缩滤液得粗品，得到的粗品经硅胶柱色谱分离纯化，得到 16b (2 g, 产率 83%)。

LCMS m/z =273.1 $[M+1]^+$。

第二步：(S)-4-氨基-5-((氧杂环丁-2-基甲基)氨基)噻吩-2-羧酸甲酯 (16c)

methyl (S)-4-amino-5-((oxetan-2-ylmethyl)amino)thiophene-2-carboxylate



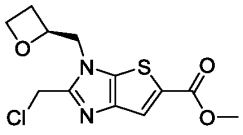
16c

向含有 16b (1.0 g, 3.68 mmol) 的乙酸 (20 mL) 中加入锌粉 (1.2 g, 18.4mmol)，再将反应液置于室温搅拌 1 h。反应结束后，经硅藻土过滤，滤液浓缩至干，残余物经硅胶柱色谱分离纯化，得到淡黄色固体 16c (700 mg, 产率 79%)。

LCMS m/z =243.1 $[M+1]^+$。

第三步：(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁-2-基甲基)-3H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (16d)

methyl (S)-2-(chloromethyl)-3-(oxetan-2-ylmethyl)-3H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



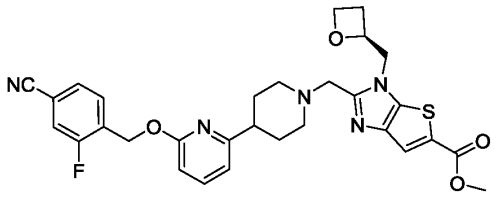
16d

在室温条件下，将 16c (700 mg, 2.89 mmol) 加入到乙腈 (20 mL) 中，将 1e-1 (668.2 mg, 4.34 mmol) 和对甲苯磺酸 (24.9 mg, 0.14 mmol) 依次加入反应液中，升温至 60 ℃反应 5 小时。减压蒸馏除去乙腈，得到的粗品经硅胶柱色谱纯化，得到黄色固体 16d (45 mg, 产率 5.2%)。

LCMS m/z =301.1 $[M+1]^+$。

第四步：(S)-2-((4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁-2-基甲基)-3H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (16e)

methyl (S)-2-((4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-3-(oxetan-2-ylmethyl)-3H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



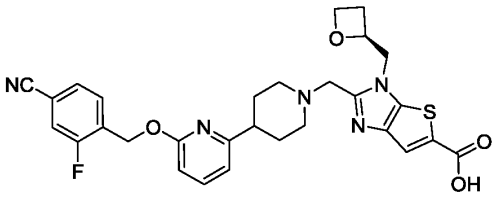
16e

在室温条件下，将 16d (45 mg, 0.15 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 溶液中，然后加入碳酸钾 (62.1 mg, 0.45 mmol) 和 1f-1 (46.5 mg, 0.15 mmol)，置于室温搅拌 18 h。过滤反应液除去固体，收集并浓缩滤液得粗品，得到的粗品经硅胶柱色谱分离纯化，得到黄色固体 16e (50 mg, 产率 58%)。

LCMS m/z =576.2 $[M+1]^+$。

第五步：(S)-2-((4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁-2-基甲基)-3H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 16)

(S)-2-((4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-3-(oxetan-2-ylmethyl)-3H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物16

在室温条件下，将 16e (40 mg, 0.07 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 和水 (0.2 mL) 溶液中，然后加入 1g (CAS: 5807-14-7) (48.7 mg, 0.35 mmol)，继续反应 24 h。用 1N 盐酸调节 pH=6，再用二氯甲烷：甲醇=10:1 的混合溶剂 (20 mL × 3) 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到的粗品经 prep-HPLC 得到白色固体化合物 16 (20 mg, 产率 51 %)。

制备条件：

仪器及制备柱：采用 waters 2767 制备液相；制备柱型号 SunFire@Prep C18(19 mm×250 mm)。

制备方法：粗品用 DMF 溶解，并用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。

流动相体系：乙腈/水 (含 1%TFA)。梯度洗脱：乙腈含量 20-65%，洗脱流速：12 mL/min，洗脱时间 18min

LCMS m/z =562.3 $[M+1]^+$。

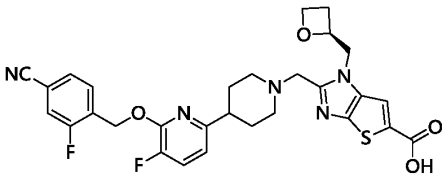
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 13.15 (brs, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 3H), 6.98-6.91 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.14-5.06 (m, 1H), 4.69 (s, 2H),

4.66-4.60 (m, 1H), 4.57-4.49 (m, 2H), 4.40-4.33 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.32-3.19 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.12-1.93 (m, 4H)。

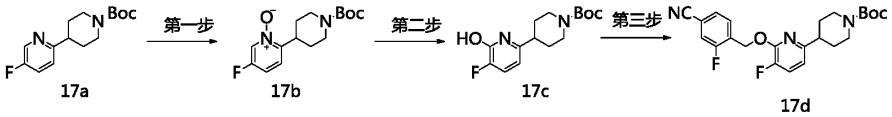
实施例 17

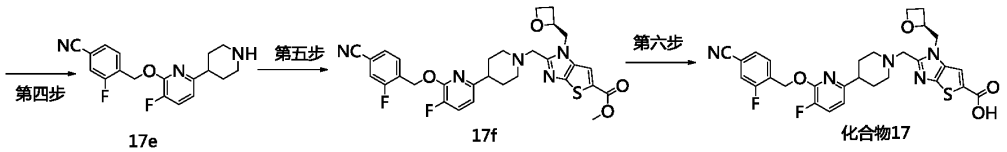
(S)-2-((4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (**化合物 17**)

(S)-2-((4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)-5-fluoropyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



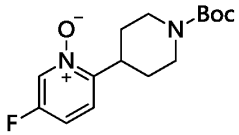
化合物17





第一步：2-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)-5-氟吡啶 1-氧化物 (**17b**)

2-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)-5-fluoropyridine1-oxide

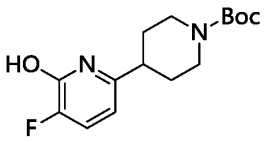


17b

室温下，将间氯过氧苯甲酸 (3.08 g, 17.82 mmol) 加入到 17a (2.00 g, 7.13 mmol) 的二氯甲烷 (20 ml) 溶液中，然后保持室温搅拌反应 14 小时。过滤除去不溶物，液体加等体积水洗后，无水硫酸钠干燥，浓缩至干，残余物经硅胶柱色谱分离纯化得到目标产物 **17b** (1.20 g, 产率:56.8%)。

第二步：4-(5-氟-6-羟基吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (**17c**)

tert-butyl4-(5-fluoro-6-hydroxypyridin-2-yl)piperidine-1-carboxylate



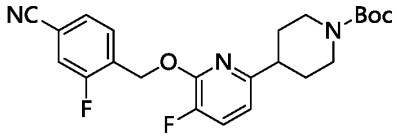
17c

冰水浴下，将三乙胺 (0.82 g, 8.10 mmol) 加入到 **17b** (1.20 g, 4.05 mmol)、三氟乙酸酐 (8.51 g, 40.5 mmol) 的四氢呋喃 (20 ml) 溶液中，一小时后升至室温反应 14 小时。减压浓缩至干，残余物经柱层析分离提纯得到 **17c** (0.8g, 产率:66.6%)。

LCMS m/z=241.1[M-55] $^{+}$。

第三步： 4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (**17d**)

tert-butyl 4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)-5-fluoropyridin-2-yl)piperidine-1-carboxylate



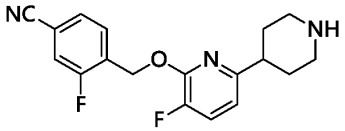
17d

室温下，将三正丁基磷 (513 mg, 2.54 mmol)、偶氮二甲酸二异丙酯 (513 mg, 2.54 mmol) 加入到 **17c** (0.5 g, 1.69 mmol)、3-氟-4-(羟甲基)苯甲腈 (383 mg, 2.54 mmol) 的甲苯 (5 ml) 溶液中。升温至 80℃反应 14 小时。减压浓缩反应液。残余物经硅胶柱色谱分离纯化得到 **17d** (0.2 g, 产率:27.6%)。

LCMS m/z=374.1[M-55] $^{+}$。

第四步：3-氟-4-((3-氟-6-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈 (**17e**)

3-fluoro-4-(((3-fluoro-6-(piperidin-4-yl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)benzonitrile

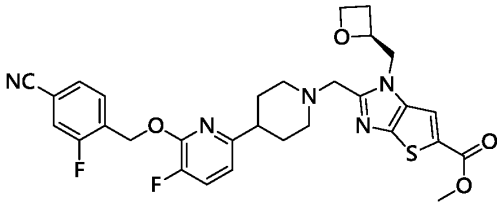


17e

室温下，将三氟乙酸 (2 ml) 加入到 **17d** (0.2 g, 0.47 mmol) 的二氯甲烷 (2 ml) 溶液中，然后保持室温反应 3 小时。减压浓缩至干，残余物经柱层析分离纯化得到 **17e** (0.1 g, 产率:64.60%)

第五步：(S)-2-((4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (**17f**)

methyl (S)-2-((4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)-5-fluoropyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



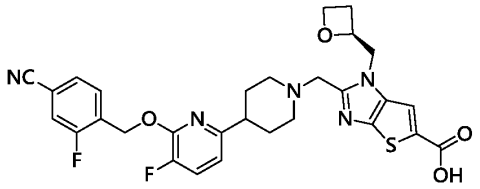
17f

室温下，将碳酸钾 (82.93 mg, 0.60 mmol) 加入到 **17e** (0.1 g, 0.30 mmol)、**2b** (103.56 mg, 0.30 mmol) 的乙腈 (10 ml) 溶液中，然后保持室温反应 4 小时。过滤除掉固体，液体浓缩干得到 **17f**，粗品产率以 100%计算直接进行下一步。

LCMS $m_{/Z}$=594.2(M+1) $^{+}$。

第六步：(S)-2-((4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (**化合物 17**)

(S)-2-((4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)-5-fluoropyridin-2-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物17

室温下，将 1g (CAS: 5807-14-7) (139.2 mg, 1.00 mmol) 加入到 **17f** (0.15 g, 0.25 mmol) 的乙腈 (5 ml)、水 (5 ml) 的混合溶液中，保持室温反应 14 小时。将反应液浓缩得粗品。粗品经 Pre-HPLC 纯化(仪器及制备柱：采用 Waters2767 制备液相，制备柱型号是 Sunfire@PrepC18，5μm，内径×长度=19 mm×250 mm)。制备方法：粗品用 DMF 溶解，并用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系：乙腈/水 (含 0.5%的碳酸氢铵)。梯度洗脱方法：乙腈由 5%梯度洗脱 50% (流速：15mL/min；洗脱时间 15min)，得到**化合物 17** (0.05 g, 产率:34.51%)。

LCMS m/z=580.2[M+1] $^{+}$。

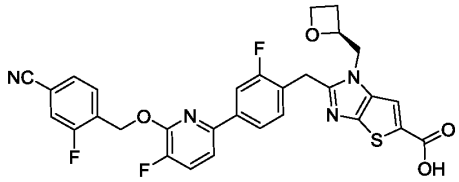
^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ 7.69 (t, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 1H), 6.87-6.83(m, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.26-5.18 (m, 1H), 4.72-4.54(m, 3H), 4.47-4.39 (m, 1H), 4.12-4.00 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.82-2.69 (m, 2H), 2.59-2.44 (m, 3H), 1.95-1.82 (m,

4H)。

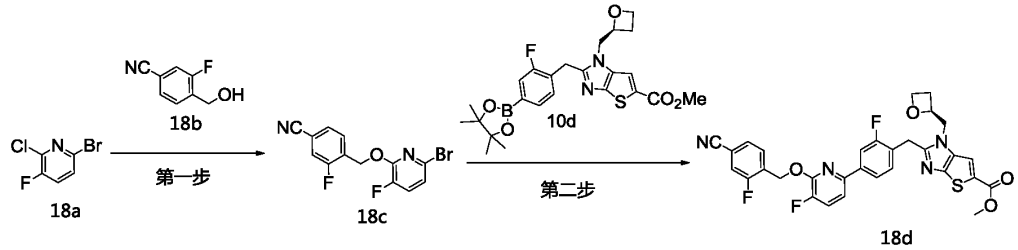
实施例 18

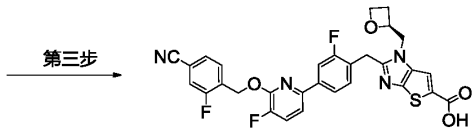
(S)-2-(4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)-2-氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (**化合物 18**)

(S)-2-(4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)-5-fluoropyridin-2-yl)-2-fluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



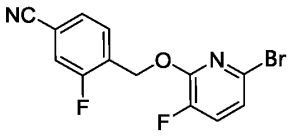
化合物18





第一步：4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟苯甲腈 (**18c**)

4-(((6-bromo-3-fluoropyridin-2-yl)oxy)methyl)-3-fluorobenzonitrile

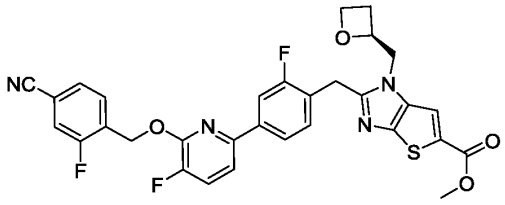


18c

冰浴下，将 18a (278 mg, 1.32 mmol) 加入到 18b (200 mg, 1. 32 mmol) 和叔丁醇钾 (221.8 mg, 1.98 mmol) 的四氢呋喃 (6 ml) 溶液中，室温反应 3 小时。过滤除去不溶物，饱和氯化铵水溶液 (6 ml) 洗一次，无水硫酸钠干燥，浓缩至干，残余物经硅胶柱色谱分离纯化得到目标产物 **18c** (250 mg, 产率:58.5%)。

第二步：(S)-2-(4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)-2-氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (**18d**)

methyl (S)-2-(4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)-5-fluoropyridin-2-yl)-2-fluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



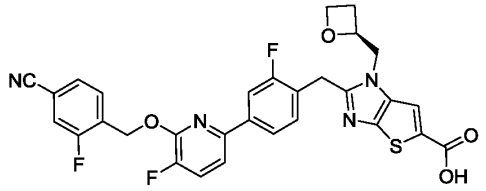
18d

将粗品 10d 和 18c (178 mg, 0.55 mmol)，无水碳酸钾 (115 mg, 0.80 mmol)，Pd(dppf)Cl_2 (32.5 mg, 0.04 mmol) 依次加入反应瓶中，1,4-二氧六环 (5mL) /水 (1mL) 混合溶液溶解，置换氮气，90℃搅拌 5 h 后，过滤除去固体，滤液减压浓缩，残余物经硅胶柱色谱分离纯化得产物 18b，黄色固体 (140 mg, 两步产率 42.1%)。

LCMS m/z = 605.2 $[M+H]^+$。

第三步：(S)-2-(4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)-2-氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (**化合物 18**)

(S)-2-(4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)-5-fluoropyridin-2-yl)-2-fluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物18

在室温条件下，将 18 b (80 mg, 0.13 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 和水 (0.6 mL) 溶液中，然后加入 1g (CAS: 5807-14-7) (54.2 mg, 0.39 mmol)，继续反应 24 h。用 1N 盐酸调节 pH=6，再用二氯甲烷：甲醇=10:1 的混合溶剂 (20 mL × 3) 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，减压浓缩，残余物经硅胶柱层析分离纯化得到化合物 18，白色固体 (7 mg, 产率 9.1 %)。

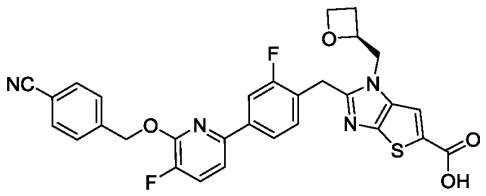
LCMS m/z = 591.1 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96-7.91 (m, 1H), 7.86-7.72 (m, 6H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.29 (t, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.05-4.97 (m, 1H), 4.64-4.56 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 4.41-4.28 (m, 3H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H)。

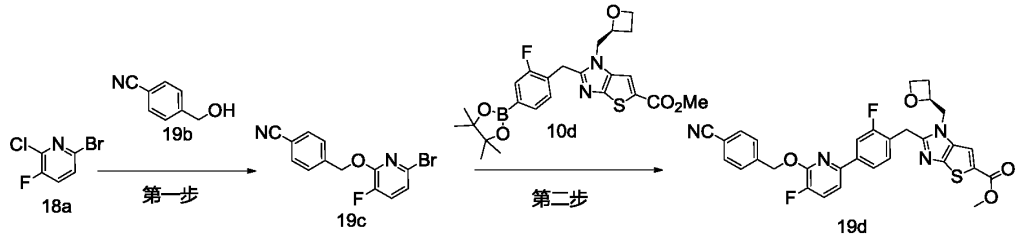
实施例 19

(S)-2-(4-(6-((4-氰基苯)氧基)-5-氟吡啶-2-基)-2-氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (**化合物 19**)

(S)-2-(4-(6-((4-cyanobenzyl)oxy)-5-fluoropyridin-2-yl)-2-fluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid

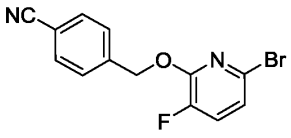


化合物19



第一步：4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈 (**19c**)

4-(((6-bromo-3-fluoropyridin-2-yl)oxy)methyl)benzonitrile

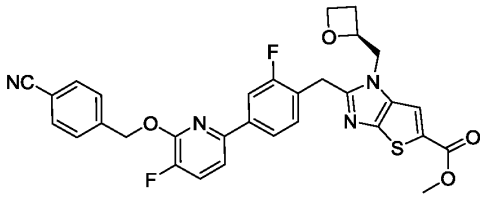


19c

冰浴下，将 18a (300 mg, 1.43 mmol) 加入到 19b (285.7 mg, 1.43 mmol) 和叔丁醇钾 (240 mg, 2.15 mmol) 的四氢呋喃 (10 ml) 溶液中，然后搅拌反应 3 小时。过滤除去不溶物，液体加等体积水洗后，无水硫酸钠干燥，浓缩至干，残余物经硅胶柱色谱分离纯化得到目标产物 **19c** (250 mg, 产率:57.1%)。

第二步：(S)-2-(4-(6-((4-氰基苯)氧基)-5-氟吡啶-2-基)-2-氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (**19d**)

methyl(S)-2-(4-(6-((4-cyanobenzyl)oxy)-5-fluoropyridin-2-yl)-2-fluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



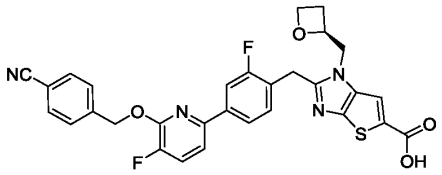
19d

将粗品 10d 和 19c (168.3 mg, 0.55 mmol)，无水碳酸钾 (115 mg, 0.80 mmol)，$Pd(dppf)Cl_2$ (32.5 mg, 0.04 mmol) 依次加入反应瓶中，1,4-二氧六环 (5mL) /水 (1mL) 混合溶液溶解，置换氮气，90℃搅拌 5 h 后，冷却至室温，过滤固体，滤液减压浓缩，硅胶柱纯化，得产物 19d，黄色固体 (180 mg, 两步产率 67 %)。

LCMS m/z = 587.1 $[M+H]^+$。

第三步：(S)-2-(4-(6-((4-氰基苯)氧基)-5-氟吡啶-2-基)-2-氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (**化合物 19**)

(S)-2-(4-(6-((4-cyanobenzyl)oxy)-5-fluoropyridin-2-yl)-2-fluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物19

在室温条件下，将 19 d (80 mg, 0.14 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 和水 (0.6 mL) 溶液中，然后加入 1g (CAS: 5807-14-7) (56.9 mg, 0.41 mmol)，继续反应 24 h。用 1N 盐酸调节 pH=6，再用二氯甲烷：甲醇=10:1 的混合溶剂 (20 mL × 3) 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，减压浓缩，残余物经硅胶柱层析分离纯化得到化合物 19，白色固体 (40 mg, 产率 50 %)。

LCMS m/z = 573.1 $[M+H]^+$。

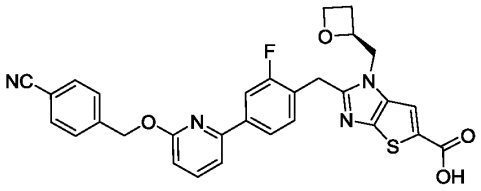
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90-7.77 (m, 6H), 7.71 (d, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.04-4.96 (m, 1H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 2H), 4.42-4.28 (m, 3H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H)。

实施例 20

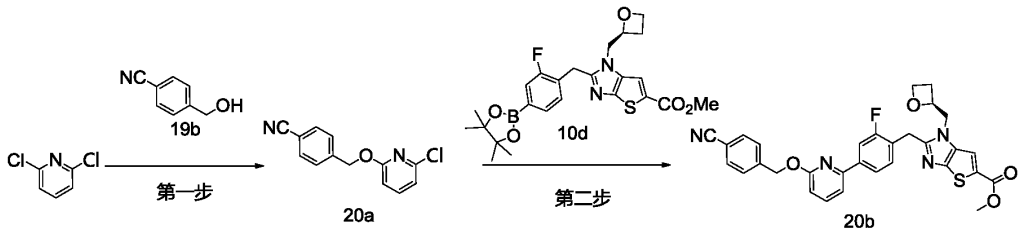
(S)-2-(4-(6-((4-氰基苯)氧基)吡啶-2-基)-2-氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (**化合物 20**)

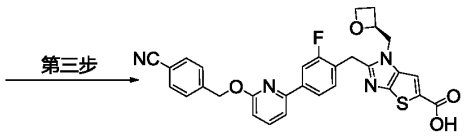
(S)-2-(4-(6-((4-cyanobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-fluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H

-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物20

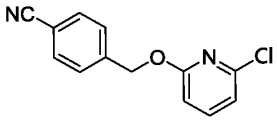




化合物20

第一步：4-((6-氯吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈 (**20a**)

4-(((6-chloropyridin-2-yl)oxy)methyl)benzonitrile

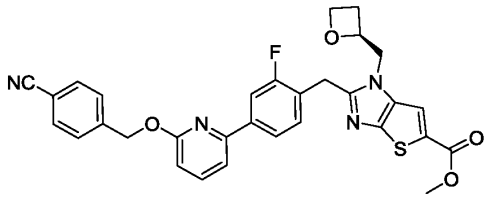


20a

冰浴下，将 2,6-二氯吡啶 (5 g, 33.8 mmol) 加入到 19b (4.4 g, 33.8 mmol) 和叔丁醇钾 (7.6 g, 67.6 mmol) 的四氢呋喃 (100 ml) 溶液中，然后搅拌反应 3 小时。过滤除去不溶物，液体加等体积水洗后，无水硫酸钠干燥，浓缩至干，残余物经硅胶柱色谱分离纯化得到目标产物 **20a** (4.7 g, 产率:57.0%)。

第二步：(S)-2-(4-(6-((4-氰基苯)氧基)吡啶-2-基)-2-氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (**20b**)

methyl(S)-2-(4-(6-((4-cyanobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-fluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



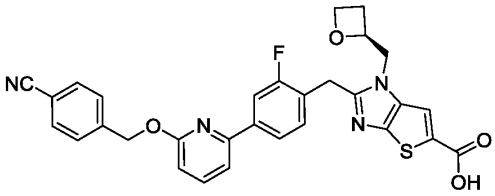
20b

将粗品 10d 和 20a (134.2 mg, 0.55 mmol)，无水碳酸钾 (115 mg, 0.80 mmol)，$Pd(dppf)Cl_2$ (32.5 mg, 0.04 mmol) 依次加入反应瓶中，1,4-二氧六环 (5mL) /水 (1mL) 混合溶液溶解，置换氮气，90℃搅拌 5 h 后，冷却至室温，过滤固体，滤液减压浓缩，硅胶柱纯化，得产物 20b，黄色固体 (160 mg, 两步产率 61.5 %)。

LCMS m/z = 569.1 $[M+H]^+$。

第三步：(S)-2-(4-(6-((4-氰基苯)氧基)吡啶-2-基)-2-氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (**化合物 20**)

(S)-2-(4-(6-((4-cyanobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2-fluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物20

在室温条件下，将 19 d (80 mg, 0.14 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 和水 (0.6 mL) 溶液中，然后加入 1g (CAS: 5807-14-7) (56.9 mg, 0.41 mmol)，继续反应 24 h。用 1N 盐酸调节 pH=6，再用二氯甲烷：甲醇=10:1 的混合溶剂 (20 mL × 3) 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，减压浓缩，残余物经 Pre-HPLC 纯化 (仪器及制备柱：采用 Waters2767 制备液相，制备柱型号是 Sunfire@PrepC18，5μm，内径×长度=19 mm×250 mm)。制备方法：粗品用 DMF 溶解，并用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系：乙腈/水 (含 0.5%的碳酸氢铵)。梯度洗脱方法：乙腈含量 5-50% (流速：15mL/min；洗脱时间 15min)，得到**化合物 20** (20 mg, 产率:25.8%)。

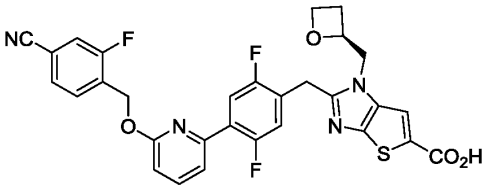
LCMS m/z=555.1 $[M+1]^+$。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88-7.80 (m, 6H), 7.68 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.05-4.97 (m, 1H), 4.63-4.56(m, 1H), 4.52-4.44 (m, 2H), 4.42-4.29 (m, 3H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H)。

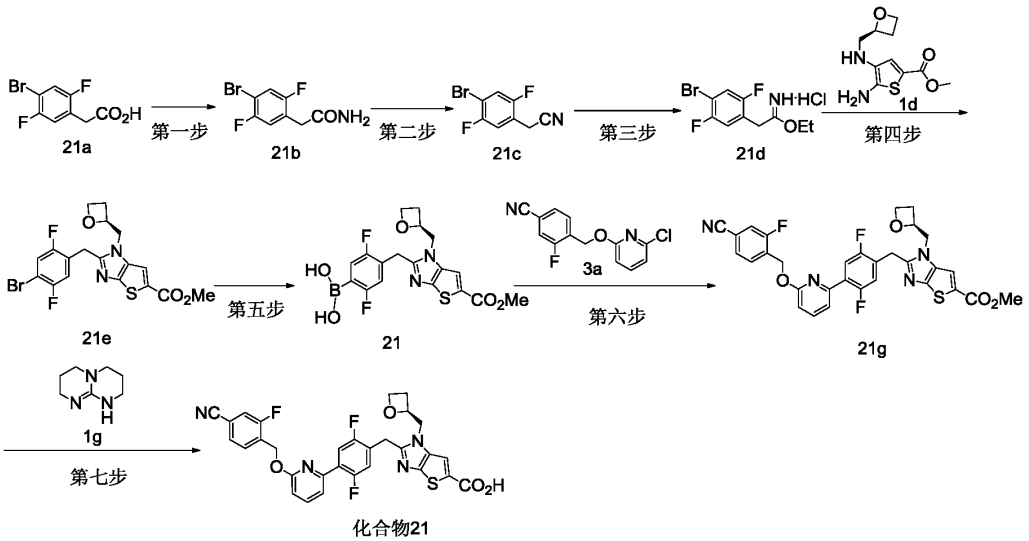
实施例 21

((S)-2-(4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-2,5-二氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 21)

(S)-2-(4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2,5-difluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



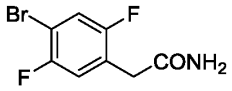
化合物21



化合物21

第一步：2-(4-溴-2,5-二氟苯基)乙酸 (21b)

2-(4-bromo-2,5-difluorophenyl)acetic acid



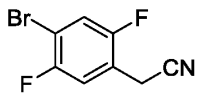
21b

将 21a (7.5 g, 29.88 mmol) 加入到氯化亚砜 (20.0 mL) 中，置于 70 ℃搅拌 2 小时。然后冷却至室温浓缩至干，将浓缩后的残余物加入到二氯甲烷 (30 mL)，将体系置于 0 ℃下加入氨水 (15mL)，析出大量白色固体，过滤，得到固体继续用水洗涤 (20 mL × 2)，将固体干燥后得到 21b (7.3 g, 产率 97%)。

LCMS m/z = 250.1 $[M+1]^+$。

第二步：2-(4-溴-2,5-二氟苯基)乙腈 (21c)

2-(4-bromo-2,5-difluorophenyl)acetonitrile



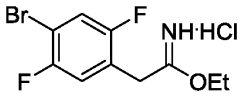
21c

将 21b (7.3 g, 29.20 mmol) 加入到三氯氧磷 (30.0 mL) 中，置于 100 ℃搅拌 2 小时。然后冷却至室温，体系倾入冰水中 (100 mL)，再用乙酸乙酯萃取 (100 mL × 3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液浓缩至干，残余物经硅胶柱层析分离纯化得到 21c (6.0 g, 产率 88%)。

LCMS m/z = 232.1 $[M+1]^+$。

第三步：2-(4-溴-2,5-二氟苯基)乙酰氨基甲酸乙酯盐酸盐 (21d)

ethyl 2-(4-bromo-2,5-difluorophenyl)acetimidate hydrochloride



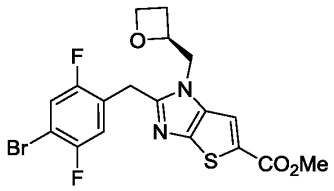
21d

将 21c (6.0 g, 25.86 mmol) 加入到无水乙醇 (3.0 mL) 中，置于 0 ℃充分搅拌的同时，加入 33%盐酸-乙醇溶液 (25 mL)，逐渐升至室温搅拌 10 小时。然后加入乙醚 (40 mL)，过滤，得到固体继续用乙醚洗涤 (100 mL × 2)，将固体干燥后得到 21d (5.8 g, 产率 71%)。

LCMS m/z = 278.1 $[M-Cl]^+$。

第四步：(S)-2-(4-溴-2,5-二氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (21e)

methyl (S)-2-(4-bromo-2,5-difluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



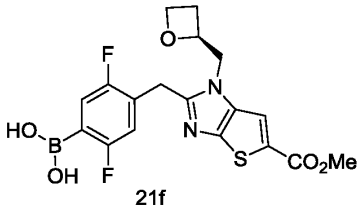
21e

将 21d (3.0 g, 9.58 mmol) 和 1d (2.5 g, 10.3 mmol) 加入到冰乙酸 (50 mL) 中，置于 60℃搅拌 10 小时。将反应体系冷却至室温后缓慢加入到碳酸氢钠的饱和水溶液 (200 mL) 中淬灭，再用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液旋干，残余物经硅胶柱层析分离纯化得到 21e (1.34 g, 产率 30%)。

LCMS m/z = 457.1 $[M+1]^+$。

第五步：(S)-(2,5-二氟-4-((5-(甲氧羰基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-2-基)甲基)苯基)硼酸 (21f)

(S)-(2,5-difluoro-4-((5-(methoxycarbonyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazol-2-yl)methyl)phenyl)boronic acid



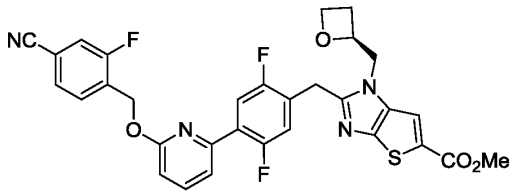
21f

将 21e (600 mg, 1.3 mmol) 和联硼酸频哪醇酯 (519 mg, 1.9 mmol)，$Pd(dppf)Cl_2$•DCM (110 mg, 0.1 mmol)，乙酸钾 (400 mg, 4.0 mmol) 加入到 1,4-二氧六环中 (10 mL)，将反应瓶内置换为氮气保护后，置于 100 ℃搅拌 5 小时。将反应液冷却至室温后加入水 (50 mL)，再用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液浓缩至干，得到粗品化合物 21f (438 mg, 产率 80%)。

LCMS m/z = 423.1$[M+1]^+$。

第六步：(S)-2-(4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-2,5-二氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯(21g)

methyl (S)-2-(4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2,5-difluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



21g

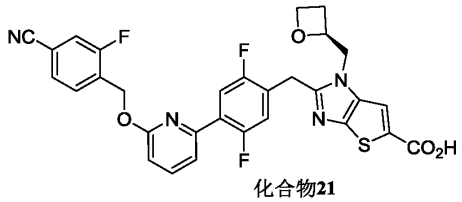
将 21f (60 mg, 0.14 mmol) 和 3a (34 mg, 0.13mmol)，$Pd(dppf)Cl_2$•DCM (10 mg, 0.01 mmol)，碳酸钾 (36 mg, 0.26 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (2 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合溶液中，将反应瓶内置换为氮气保护后，置于 100 ℃搅拌 5 小时。将反应液冷却至室温后加入水 (2 mL)，再用乙酸乙酯萃取 (10 mL × 3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液浓缩至干，残余物经硅胶柱层析分离纯化得到 21 g (46 mg, 产率 54%)。

LCMS m/z = 605.2 $[M+1]^+$。

第七步：(S)-2-(4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)-2,5-二氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-

基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 21)

(S)-2-(4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2,5-difluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物21

将 21g (46 mg, 0.076 mmol) 和 1g (32 mg, 0.228 mmol) 加入到乙腈 (3 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合溶液中，置于室温搅拌 16 小时。再将反应液用 1N 的盐酸调 pH=6，继续搅拌至白色固体析出，过滤，用水洗涤固体，在将固体用二氯甲烷溶解后，经过无水硫酸钠干燥，过滤，有机相浓缩至干，残余物用硅胶柱色谱分离纯化，得到化合物 21 (10 mg, 产率 22%)。

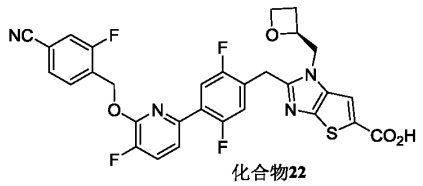
LCMS m/z = 591.0 $[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.91 (br, 1H), 7.93-7.83 (m, 3H), 7.78-7.67 (m, 3H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.08-4.99 (m, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.55-4.45 (m, 2H), 4.43-4.29 (m, 3H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.40-2.29 (m, 1H)。

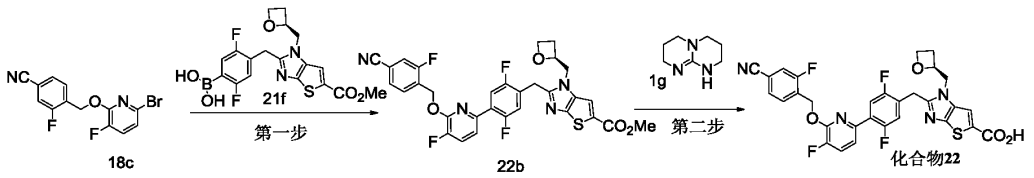
实施例 22

(S)-2-(4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)-2,5-二氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 22)

(S)-2-(4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)-5-fluoropyridin-2-yl)-2,5-difluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物22

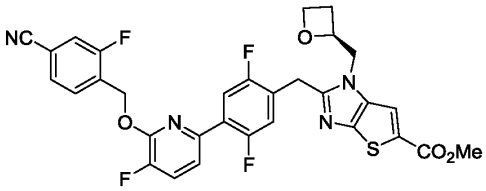


18c 第一步 22b 第二步 化合物22

第一步：(S)-2-(4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)-2,5-二氟苄基)-1-(氧杂环

丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (22b)

methyl (S)-2-(4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)-5-fluoropyridin-2-yl)-2,5-difluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



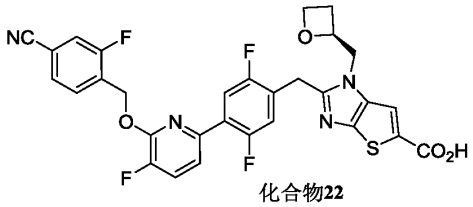
22b

将 21f (143 mg, 0.34mmol) 和 18c (110 mg, 0.34mmol)，$Pd(dppf)Cl_2$•DCM (40 mg, 0.04 mmol)，碳酸钾 (140 mg, 1.01 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液中，将反应瓶内置换为氮气保护后，置于 100℃搅拌 5 小时。将反应液冷却至室温后加入水 (5 mL)，再用乙酸乙酯萃取 (10 mL × 3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液浓缩至干，残余物经硅胶柱层析分离纯化得到 22 b (170 mg, 产率 80%)。

LCMS m/z = 623.1 $[M+1]^+$。

第二步：(S)-2-(4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)-2,5-二氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 22)

(S)-2-(4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)-5-fluoropyridin-2-yl)-2,5-difluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物22

将 22b (50 mg, 0.08 mmol) 和 1g (34 mg, 0.24 mmol) 加入到乙腈 (5 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液中，置于室温搅拌 16 小时。再将反应液用 1N 的盐酸调 pH=6，继续搅拌至白色固体析出，过滤，用水洗涤固体，在将固体用二氯甲烷溶解后，经过无水硫酸钠干燥，过滤，有机相浓缩至干，残余物用 HPLC 制备分离，得到化合物 22 (10 mg, 产率 20%)。

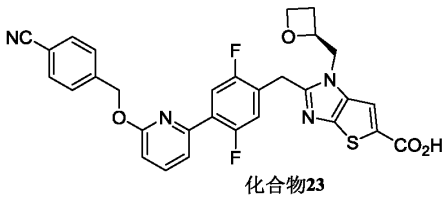
LCMS m/z = 609.1 $[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.95-7.90 (m, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.80-7.67 (m, 3H), 7.55-7.50(m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 2H), 4.40-4.29 (m, 3H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H)。

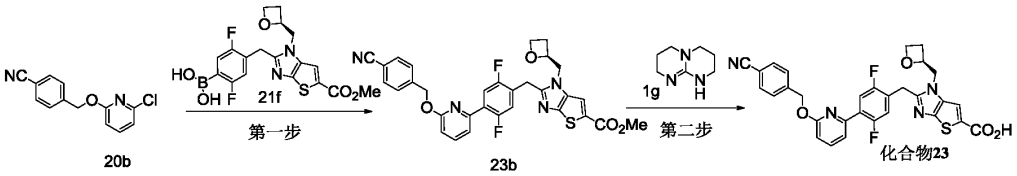
实施例 23

(S)-2-(4-(6-((4-氰基苯)氧基)吡啶-2-基)-2,5-二氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 23)

(S)-2-(4-(6-((4-cyanobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2,5-difluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid

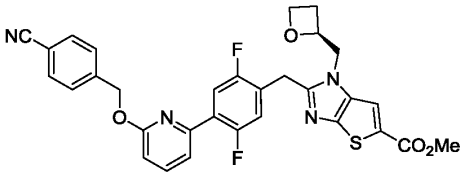


化合物23



第一步：(S)-2-(4-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)-2,5-二氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (23b)

methyl (S)-2-(4-(6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)-5-fluoropyridin-2-yl)-2,5-difluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



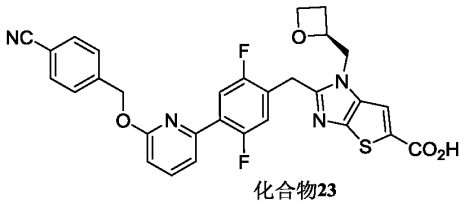
23b

将 21f (200 mg, 0.49mmol) 和 20b (120 mg, 0.49mmol)，$Pd(dppf)Cl_2$•DCM (40 mg, 0.04 mmol)，碳酸钾 (140 mg, 1.01 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液中，将反应瓶内置换为氮气保护后，置于 100 ℃搅拌 5 小时。将反应液冷却至室温后加入水 (5 mL)，再用乙酸乙酯萃取 (10 mL × 3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液浓缩至干，残余物经硅胶柱层析分离纯化得到 23 b (143 mg, 产率 50%)。

LCMS m/z = 587.0 $[M+1]^+$。

第二步：(S)-2-(4-(6-((4-氰基苯)氧基)吡啶-2-基)-2,5-二氟苄基)-1-(氧杂环丁-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 23)

(S)-2-(4-(6-((4-cyanobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2,5-difluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物23

将 23b (50 mg, 0.08 mmol) 和 1g (34 mg, 0.24 mmol) 加入到乙腈 (5 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液中，置于室温搅拌 16 小时。再将反应液用 1N 的盐酸调 pH=6，继续搅拌至白色固体析出，过滤，用水洗涤固体，在将固体用二氯甲烷溶解后，经过无水硫酸钠干燥，过滤，有机相浓缩至干，残余物用硅胶柱色谱分离纯化，得到化合物 23 (15 mg, 产率 30%)。

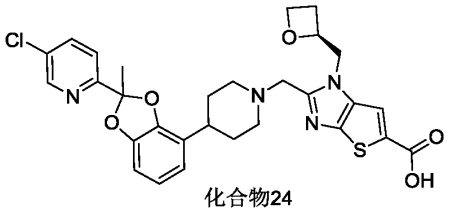
LCMS m/z = 573.1 $[M+1]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.92-7.83 (m, 4H), 7.73-7.64 (m, 3H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.08-5.00 (m, 1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 2H), 4.39-4.29 (m, 3H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H)。

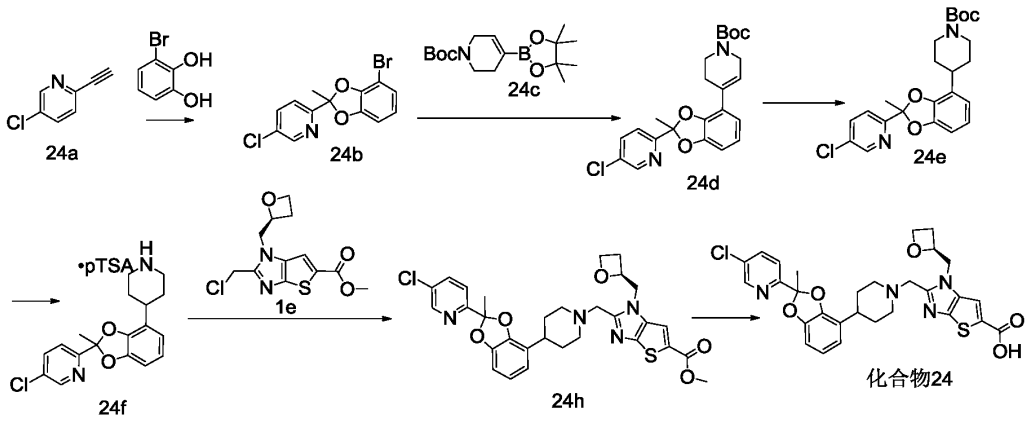
实施例 24：

2-((4-(2-(5-氯吡啶-2-基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((S)-氧杂环丁-2-基)甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸

2-((4-(2-(5-chloropyridin-2-yl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



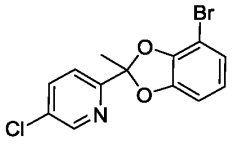
化合物24



24a 24b 24c 24d 24e 24f 1e 24h 化合物24

第一步：2-(4-溴-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-2-基)-5-氯吡啶 (24b)

2-(4-bromo-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-2-yl)-5-chloropyridine



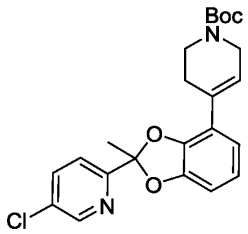
24b

将 15a (276 mg, 2.0 mmol)，3-溴邻苯二酚 (378 mg, 2.0 mmol) 溶于四氢呋喃 (6 mL) 中，再向体系中加入 $Ru_3(CO)_{12}$ (128 mg, 0.2 mmol)。将反应瓶内置换为氮气保护后，置于 110 °搅拌 10 小时。将反应液冷却至室温后，减压浓缩，硅胶柱柱层析纯化后得到 1b，灰色油状液体 (190mg, 产率 30%)。

LCMS m/z =326.0 $[M+1]^+$。

第二步：叔丁基 4-(2-(5-氯吡啶-2-基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯 (24d)

tert-butyl 4-(2-(5-chloropyridin-2-yl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate

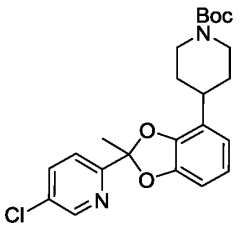


将 1b (190 mg, 0.58 mmol)，1c (180 mg, 0.0.58 mmol)，碳酸铯 (945 mg, 2.9 mmol)，$Pd(dppf)Cl_2$•DCM (47 mg, 0.058 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (15 mL) 和水 (3 mL) 的混合溶剂中，氮气置换后，加热至 90 ℃反应 3 小时。将反应液冷却至室温，加入水 (30 mL)，用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)，合并有机相再用饱和食盐水洗 (30 mL×1)，得到的有机相无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩，经过硅胶之柱层析纯化得到 1d，无色油状夜体 (180 mg, 产率 72%)。

LCMS m/z = 373.1 $[M-55]^+$。

第三步：4-(2-(5-氯吡啶-2-基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (24e)

tert-butyl 4-(2-(5-chloropyridin-2-yl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)piperidine-1-carboxylate

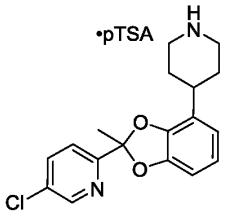


将 1d (170 mg, 0.4 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 和甲醇 (3 mL) 的混合溶剂中，再加入 Raney-Ni (20 mg)，置换氢气保护后，置于室温反应 10 h。将反应液过滤，用四氢呋喃洗涤滤饼 (20 mL×3)，将滤液减压浓缩，经过硅胶柱柱层析纯化得到 24e，无色油状液体 (120 mg, 产率 70%)。

LCMS m/z = 431.1 $[M+1]^+$。

第四步：5-氯-2-(2-甲基-4-(哌啶-4-基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-2-基)吡啶对甲苯磺酸盐 (24f)

5-chloro-2-(2-methyl-4-(piperidin-4-yl)benzo[d][1,3]dioxol-2-yl)pyridine *p*-toluenesulfonate

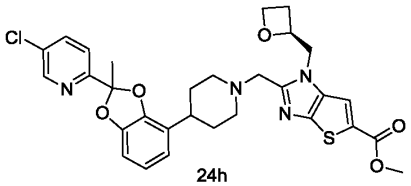


将 24e (120 mg, 0.28 mmol) 溶于乙酸乙酯 (5 mL) 中，在加入对甲苯磺酸一水合物 (80 mg, 0.42 mmol)，置换氢气保护后，置于 50 ℃反应 10 小时。将反应液冷却至室温后减压浓缩，得到粗产物 24f 的对甲苯磺酸盐，未经过进一步纯化，直接用于下一步反应。

LCMS m/z = 331.2 $[M+1]^+$。

第五步：2-((4-(2-(5-氯吡啶-2-基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((S)-氧杂环丁-2-基)甲基)-1H-噻吩[2,3-d]咪唑-5-羧酸甲酯 (24h)

methyl 2-((4-(2-(5-chloropyridin-2-yl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylate



24h

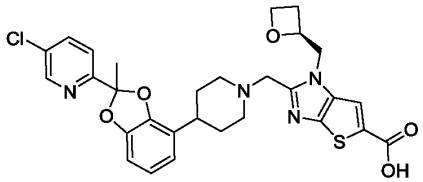
将上一步得到的粗产物 24f 溶于乙腈 (3 mL)，再加入碳酸钾 (60 mg, 0.42 mmol) 和

中间体 1e (42 mg, 0.14 mmol)，将反应瓶内置换为氮气保护后，置于 60 ℃反应 6 小时。将反应液冷却至室温后，减压浓缩，经过硅胶柱柱层析纯化得到 24h，淡黄色固体 (80 mg, 产率 96%)。

LCMS m/z = 595.2 $[M+1]^+$。

第六步：2-((4-(2-(5-氯吡啶-2-基)-2-甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)哌啶-1-基)甲基)-1-((S)-氧杂环丁-2-基)甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-羧酸 (化合物 24)

2-((4-(2-(5-chloropyridin-2-yl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)piperidin-1-yl)methyl)-1-(((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1H-thieno[2,3-d]imidazole-5-carboxylic acid



化合物24

将化合物 24h (80 mg, 0.134 mmol) 和氢氧化锂 (56 mg, 1.34 mmol) 加入到乙腈 (3 mL) 和水 (0.6 mL) 的混合溶剂中，50 ℃搅拌 6 小时。用 1N 盐酸调节 pH = 6，再加入水 (15 mL)，再用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)，饱和食盐水洗 (20 mL × 1)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压除去溶剂，残留物柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=15:1) 得到目标化合物 24 (53 mg, 产率 70%)。

LCMS m/z = 581.2 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 2H), 6.84 – 6.76 (m, 1H), 6.72 (d, 2H), 5.24 – 5.15 (m, 1H), 4.71 – 4.60 (m, 2H), 4.60 – 4.51 (m, 1H), 4.47 – 4.38 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.45 – 3.32 (m, 2H), 2.90 – 2.66 (m, 4H), 2.55 – 2.42 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.99 – 1.89 (m, 4H)。

生物测试例

1. HEK293/CRE-luc/GLP-1R 细胞活性

细胞：HEK293/CRE-luc/GLP-1R

细胞培养基：DMEM + 10% FBS + 400 μg/ml G418 + 100 μg/ml Hygromycin B

冻存液：90% FBS, 10% (V/V) DMSO

检测 buffer：DMEM+1%FBS

实验步骤

细胞用 DMEM 培养基+10%FBS+400 μg/ml G418 + 100 μg/ml Hygromycin B 于 37℃

CO2 培养箱中培养，3-4 天传代一次。

细胞铺板：胰酶消化调整细胞密度为 1.67×10^5 cells/mL；384 孔板化合物中每孔接种细胞 60 μL（10000 cells/孔）；设置 NC 孔（阴性对照），背景孔（无细胞）。培养箱孵育约 18±2 h。

化合物用检测 buffer 梯度稀释，检测浓度 0.01nM~1000nM。

将细胞培养板取出，随后从细胞中吸出全部上清。用 1X PBS 轻洗 2 遍。

将稀释好的化合物加入 384 孔板中（10 μL/孔），每个浓度设置 3 个复孔。NC 孔加 10 μL 检测 buffer，密封 37℃孵育 6h。

将孔板取出，使细胞平衡至室温（至少 15 min），随后从细胞中吸出全部上清液。

样品孔中加入 10μL/孔 Steady-Glo® Reagent，在室温下孵育 5 min 使细胞裂解。

用 BMG 酶标仪读取检测结果。

数据处理

计算平均背景值。

计算诱导倍数（Fold of induction, FI）=（诱导孔数值–背景值）/（阴性对照孔数值–背景值）。

用 Graphpad Prim 8.0 软件采用四参数拟合分析，计算样品的 EC_{50} 数值。

统计分析

所有结果都统计平均数和标准误（Mean ± SEM），使用 Graphpad Prism 软件进行统计分析。具体的数据以图表形式呈现。$P<0.05$ 被认为具有统计学差异。

生物测试结果：

化合物	EC_{50} (nM)
化合物 1 的三氟乙酸盐	A
化合物 2 的三氟乙酸盐	A
化合物 3 的三氟乙酸盐	A
化合物 4	A
化合物 5	A
化合物 5-2	A
化合物 6	A
化合物 7	A
化合物 8	A
化合物 9	A
化合物 10	A
化合物 11	A
化合物 12	A
化合物 13	A

化合物 15	A
化合物 16	A
化合物 17	A
化合物 18	A
化合物 20	A
化合物 21	A
化合物 22	A
化合物 23	A
化合物 24	A

A＜10nM，10nM≤B＜50nM，50nM≤C＜100nM

结论：本发明化合物对 GLP-1 受体有良好的激动作用，其 EC_{50} 值小于 100nM，例如化合物 1 的三氟乙酸盐、化合物 2 的三氟乙酸盐、化合物 3 的三氟乙酸盐、化合物 4、化合物 5、化合物 5-2、化合物 6、化合物 7、化合物 8、化合物 9、化合物 10、化合物 11、化合物 12、化合物 13、化合物 15、化合物 16、化合物 17、化合物 18、化合物 20、化合物 21、化合物 22、化合物 23、化合物 24 的 EC_{50} 值小于 10nM。

2.化合物对 hERG 钾离子通道作用

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

实验方法：稳定表达 hERG 钾通道的 CHO (Chinese Hamster Ovary) 细胞，在室温下试验采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的给药时间为至少 1 分钟，每个浓度至少测试 2 个细胞 (n≥2)。

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：Inhibition % = [1 – (*I* / *I*o)]×100%。

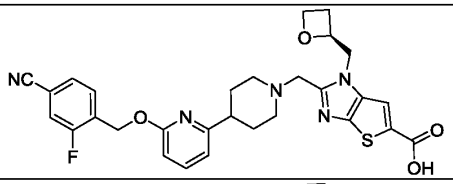
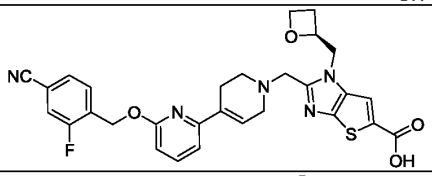
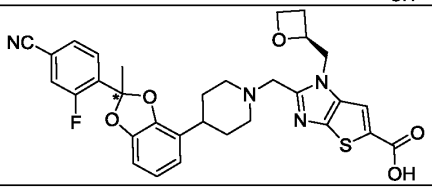
其中，Inhibition %代表化合物对 hERG 钾电流的抑制百分率，*I* 和 *I*o 分别表示在加药后和加药前 hERG 钾电流的幅度。

化合物 IC_{50} 使用 GraphPad Prism 5 软件通过以下方程拟合计算得出：

$Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^{((LogIC_{50}-X)\times HillSlope)})$

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。

生物测试结果

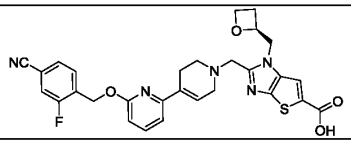
化合物	结构	IC_{50} (μM)
化合物 1		33.6
化合物 2		52.2
化合物 5-2		>40
化合物 6	 化合物6	>40

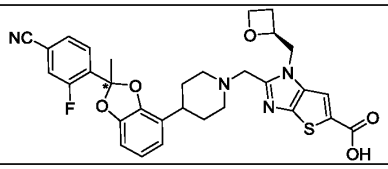
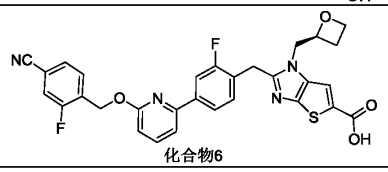
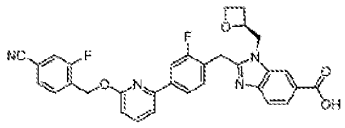
结论：本发明化合物具有较小的 hERG 抑制作用。

3.小鼠肝微粒体稳定性试验

在 37°C 条件下，1 μM 待测化合物与小鼠肝微粒体(0.5mg/mL)辅以 NADPH 再生体系孵育 5、10、20、30 和 60 分钟后，采用 LC-MS/MS 方法检测所产生的样品中待测化合物浓度。通过对相应的各时间点与化合物的剩余百分比进行计算，得到化合物在小鼠肝微粒体溶液中的半衰期（$T_{1/2}$）和固有清除率($CL_{int(mic)}$)。

生物测试结果：

化合物	结构	$T_{1/2}$ (min)	$CL_{int(mic)}$ (μL/min/mg)
化合物 2		1419	0.977

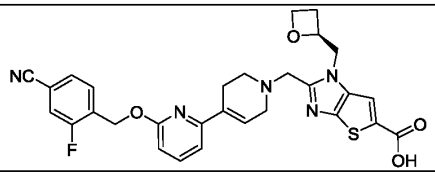
化合物 5-2		5588	0.252
化合物 6	 化合物6	296	4.69
化合物 DZ-6（见 WO2020207474 中化合物 84）		130	10.6

结论：本发明化合物具有较好的小鼠肝微粒体稳定性。例如化合物 6、跟对照化合物相比在小鼠肝微粒体中清除率显著趋缓，半衰期显著延长。化合物 6 与化合物 DZ-6 的 $T_{1/2}$ 比值大于 2。

4. 猴肝微粒体稳定性试验

在 37°C 条件下，1 μM 待测化合物与猴肝微粒体(0.5mg/mL)辅以 NADPH 再生体系孵育 5、15、30、45 和 60 分钟后，采用 LC-MS/MS 方法检测所产生的样品中待测化合物浓度。通过对相应的各时间点与化合物的剩余百分比进行计算，得到化合物在猴肝微粒体溶液中的半衰期（$T_{1/2}$）和固有清除率($CL_{int(mic)}$)。

生物测试结果：

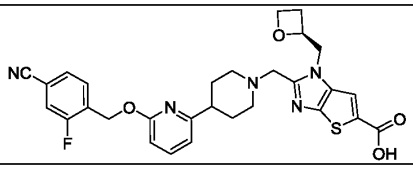
化合物	结构	$T_{1/2}$ (min)	$CL_{int(mic)}$ (μL/min/mg)
化合物 2		842	1.60

结论：本发明化合物具有较好的猴肝微粒体稳定性。

6.犬肝微粒体稳定性试验

在 37°C 条件下，1 μM 待测化合物犬肝微粒体(0.5mg/mL)辅以 NADPH 再生体系孵育 5、15、30、45 和 60 分钟后，采用 LC-MS/MS 方法检测所产生的样品中待测化合物浓度。通过对相应的各时间点与化合物的剩余百分比进行计算，得到化合物在犬肝微粒体溶液中的半衰期（$T_{1/2}$）和固有清除率($CL_{int(mic)}$)。

生物测试结果：

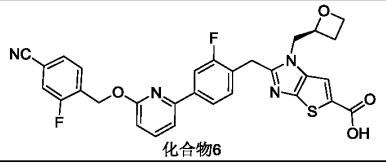
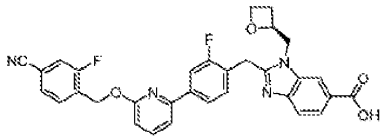
化合物	结构	$T_{1/2}$ (min)	$CL_{int(mic)}$ (μL/min/mg)
化合物 1		6116	0.23

结论：本发明化合物具有较好的犬肝微粒体稳定性。

7. 人肝微粒体稳定性试验

在 37°C 条件下，1 μM 待测化合物与人肝微粒体(0.5mg/mL)辅以 NADPH 再生体系孵育 5、10、20、30 和 60 分钟后，采用 LC-MS/MS 方法检测所产生的样品中待测化合物浓度。通过对相应的各时间点与化合物的剩余百分比进行计算，得到化合物在人肝微粒体溶液中的半衰期（$T_{1/2}$）和固有清除率($CL_{int(mic)}$)

生物测试结果：

化合物	结构	$T_{1/2}$ (min)	$CL_{int(mic)}$ (μL/min/mg)
化合物 6	 化合物6	554	2.50
化合物 DZ-6（见 WO2020207474 中化合物 84）		173	8.01

结论：本发明化合物具有较好的犬肝微粒体稳定性。例如化合物 6 跟对照化合物相比在猴肝微粒体中清除率显著趋缓，半衰期显著延长。化合物 6 与化合物 DZ-6 的 $T_{1/2}$ 比值大于 3。

8. 化合物对 PDE10A1 活性

本次实验利用荧光偏振（fluorescence polarization）的方法检测了化合物对 PDE10A1 活性抑制的作用。使用 PDE10A1 试剂盒检测（Biomol,BPS-60385）。根据试剂盒说明书，将 FAM-Cyclic-3',5'-AMP (200 nM) 稀释液加入到除空白对照孔（Blank）之外的其它孔板中，每孔 12.5μl；加入 22.5μl/孔 PDE 测试缓冲液到空白对照孔（Blank）中；加入 10μl/孔 PDE 测试缓冲液到 Substrate control 孔中；取 2.5μl/孔化合物工作液到测试板相应的孔中；将 2.5μl/孔 PDE 测试缓冲液（10% DMSO）分别加入到阳

性对照孔（Positive control）、Substrate control 孔、和空白对照（Blank）孔；PDE10A1 酶用 PDE 测试缓冲液稀释到 1pg/μl，取 10μl/孔酶溶液加入到 Substrate control 孔和阳性对照孔（Positive control）中；待测化合物终浓度为 300μM-15.24nM，阳性参照化合物 TAK063 终浓度为 100nM-0.00508nM；室温孵育 1 小时；用 Binding Agent Diluent (cAMP)将 Binding Agent 按照 1：100 稀释备用；结束孵育后，取 50μl/孔 Binding Agent 稀释液加入到测试板中，室温，慢速振荡孵育 20 分钟；结束孵育后，使用 Envision 进行 FP 检测（Excitation 480nm，Emission 535nm）；数据归一化到%抑制，IC_{50} 值计算使用 Graphpad 4 参数 logistic 方程计算。

结论：本发明化合物具有较小的 PDE10A1 抑制作用，例如化合物 2 对 PDE10A1 抑制作用 IC_{50} (μM) >500。

8. 药代动力学测试

小鼠药代动力学评价

雄性 C57 小鼠(购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司，许可证号：SCXK(湘）2019-0004)，20-25g，禁食过夜。实验当天 18 只雄性 C57 小鼠分为 2 组，每组 9 只，分别静脉和灌胃给予剂量为 5 mg/kg 和 20 mg/kg 的受试化合物，于给药前及给药后 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8 和 24 h 经眼眶静脉丛取血 0.1 ml，置于 EDTAK2 离心管中，于 6000 rpm，4℃离心 5min 后，收集血浆。血浆样品加入含内标(地塞米松，500 ng/mL)的乙腈溶液，涡漩后于 10000 rpm 离心 10min，取上清进行 LC-MS/MS 分析。采用 WinNonlin Version 8.0 (Pharsight, Mountain View, CA)药动学软件中的非房室模型计算药动学参数。

结论：本发明的化合物具有良好的口服性能，例如化合物 6 在 C57 小鼠的生物利用度＞25%。

食蟹猴药代动力学评价

雄性食蟹猴(饲养于苏州莱奥生物技术有限公司)，体重 3~5kg，禁食过夜（14~18h），3-5kg，禁食过夜。实验当天 6 只雄性食蟹猴分为 2 组，每组 3 只，分别静脉和灌胃给予剂量为 2 mg/kg 和 10 mg/kg 的受试化合物，于给药前及给药后 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 和 24 h 经四肢静脉取血 1 ml，置于 EDTAK2 离心管中，于 6000 rpm，4℃离心 5min 后，收集血浆。血浆样品加入含内标(地塞米松，500 ng/mL)的乙腈溶液，涡漩后于 10000 rpm 离心 10min，取上清进行 LC-MS/MS 分析。采用 WinNonlin Version 8.0 (Pharsight, Mountain View, CA)药动学软件中的非房室模型计算药动学参数。结论：本发明化合物具有良好的代谢性能。例如化合物 6 在猴体内清除率低，半衰期较长，具有药物作用时间

更长、给药频率更低的优势。

9. 细胞色素 P450 同工酶抑制性测试

实验目的：测定受试化合物对人肝微粒体细胞色素 P450 同工酶（CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4）活性的抑制作用。

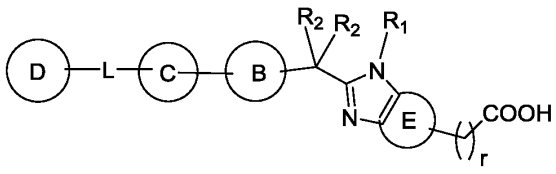
实验操作：将孵育浓度为 0, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 和 100 μM 的受试化合物分别与含 5 个酶混合底物的人肝微粒体溶液（肝微粒体浓度：0.1mg/mL）在 37 ℃水浴中预孵育 10 min 后，加入辅酶因子（NADPH）启动反应；于 37 ℃水浴中继续孵育 10 min 后，加入含内标的冰乙腈溶液终止反应，振荡 1 min，于 4 ℃、10000 rpm 条件下离心 10 min 后取上清液进行 LC/MS/MS 分析，检测各 CYP 酶底物所产生的代谢物的量。

用各代谢物的生成速率体现各 CYP 同工酶的活性。设定不加受试物的溶剂对照孵育体系中各同工酶的活性为 100%，将含不同浓度受试物时代谢物的生成速率与溶剂对照样品代谢产物的生成速率的比值作为各同工酶的剩余活性百分比。以剩余活性百分比为纵坐标，抑制剂浓度为横坐标，用 Graphpad prism 5.0 对数据进行作图并计算受试物对各 CYP 同工酶的 IC_{50} 值。

结论：本发明的化合物对细胞色素 P450 同工酶抑制活性弱，例如化合物 6 对 CYP2C19、CYP1A2、CYP2D6 和 CYP3A4-M 抑制活性 IC50＞50μM。

权利要求书

1. 一种化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，化合物选自通式(I)所示的化合物，其中，



(I)

环 B 选自 4 至 12 元杂环、C_{5-12} 碳环、C_{6-10} 芳环或 5 至 12 元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环或杂芳环任选进一步被 0 至 4 个 R_B 取代，所述的杂环基或杂芳环含有 1 至 3 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

环 C 选自 C_{6-10} 碳环、5 至 10 元杂环、C_{6-10} 芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环或杂芳环任选进一步被 0 至 4 个 R_C 取代，所述的杂环或杂芳环含有 1 至 5 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

L 选自键、O、S、$-NR_L-$、$-C(R_L)_2-$、$-C(R_L)_2-C(R_L)_2-$、$-Y-C(R_L)_2-$、$-C(R_L)_2-Y-$、$-Y-C(R_L)_2-C(R_L)_2-$、$-C(R_L)_2-C(R_L)_2-Y-$或$-C(R_L)_2-Y-C(R_L)_2-$；

Y 选自 O、S 或$-NR_L-$；

环 D 选自 6 至 10 元芳环或 5 至 12 元杂芳环，所述芳环或杂芳环任选进一步被 0 至 5 个 R_D 取代，所述的杂芳环含有 1 至 5 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

环 E 选自 5 元杂环，所述的杂环任选进一步被 0 或 1 个选自 H、卤素、CN、OH、NH_2、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 2 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

R_1 选自 H、卤素、OH、-SH、CF_3、CN、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、$-C_{1-3}$ 亚烷基-Z-C_{0-3} 亚烷基-R_{1a}、C_{0-4} 亚烷基-R_{1a}，所述烷基、烷氧基、亚烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、=O、CN、OH、$-N(R_{1b})_2$、C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、5 至 10 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 3 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

Z 选自键、$N(R_{1b})$、O 或 S；

R_{1a} 选自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3 至 8 元杂环烷基、6 至 10 元芳基或 5 至 12 元杂芳基，所述环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、=O、OH、CN、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或$-N(R_{1b})_2$ 的取代基所取代，所述烷基、烷

氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、=O、CN、OH、-N(R_{1b})$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}环烷基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子；

R_{1b}各自独立地选自 H 或C_{1-6}烷基，所述烷基任选进一步被 0 至 3 个选自 H、卤素、=O、CN、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{3-6}环烷基的取代基所取代；

R_2选自 H、卤素或C_{1-6}烷基；

R_L各自独立地选自 H、卤素、-SH、CN、OH、CF_3、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{3-6}环烷基，所述的烷基、环烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}烷氧基的取代基所取代；

R_B、R_C或R_D各自独立地选自 H、卤素、=O、CN、CF_3、OH、-SH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}烷氧基，所述的烷基、环烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}烷氧基的取代基所取代；

作为选择，两个 R_B、两个 R_C、两个 R_D、R_C与 R_L、R_D与 R_L、R_B与 R_2，分别各自独立的和与其相连的原子共同形成C_{3-10}碳环或 3 至 10 元杂环，所述碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}烷氧基的取代基所取代，所述烷基、环烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}烷氧基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

r 选自 0 或 1。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

R_1选自 H、卤素、OH、-SH、CF_3、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、-C_{1-2}亚烷基-Z-C_{0-2}亚烷基-R_{1a}或-C_{0-4}亚烷基-R_{1a}，所述烷基、烷氧基或亚烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、=O、CN、OH、-N(R_{1b})$_2$、C_{1-4}烷基、卤素取代的C_{1-4}烷基、羟基取代的C_{1-4}烷基、氰基取代的C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、3 至 6 元杂环烷基或 5 至 6 元杂芳基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 3 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

R_{1a}选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、3 至 6 元杂环烷基、苯基或 5 至 6 元杂芳基，所述环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、=O、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基或-N(R_{1b})$_2$的取代基所取代，所述烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、=O、CN、OH、-N(R_{1b})$_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{3-6}

环烷基的取代基所取代，所述的杂环烷基或杂芳基含有 1 至 3 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

R_{1b} 各自独立地选自 H 或 C_{1-4} 烷基，所述烷基任选进一步被 0 至 3 个选自 H、卤素、=O、CN、OH、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代；

R_L 各自独立地选自 H、卤素、CN、OH、-SH、CF_3、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基，所述的烷基、环烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R_B、R_C 或 R_D 各自独立地选自 H、卤素、=O、CN、CF_3、OH、-SH、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基，所述的烷基、环烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

作为选择，两个 R_B、两个 R_C、两个 R_D、R_C 与 R_L、R_B 与 R_2，分别各自独立的和与其相连的原子共同形成 C_{3-7} 碳环或 4 至 7 元杂环，所述碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代，所述烷基、环烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S 和 N 的杂原子。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

环 B 选自苯环、4 至 8 元杂环基、C_{5-8} 碳环基或 5 至 6 元杂芳环，所述的苯环、碳环基、杂环基或杂芳环任选进一步被 0 至 4 个 R_B 取代，所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

环 C 选自苯环、5 至 6 元单环杂芳环、5 并 5 元杂芳环、5 并 6 元杂芳环或 6 并 6 元杂芳环，所述的苯环或杂芳环任选进一步被 0 至 4 个 R_C 取代，所述的杂芳环含有 1 至 5 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

环 D 选自苯环、萘环、5 至 6 元单环杂芳环、5 并 5 元杂芳环、5 并 6 元杂芳环或 6 并 6 元杂芳环，所述苯环、萘环或杂芳环任选进一步被 0 至 4 个 R_D 取代，所述的杂芳环含有 1 至 5 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

环 E 选自 5 元非芳香杂环或 5 元杂芳环，所述的杂环或杂芳环任选进一步被 0 或 1 个选自 H、卤素、CN、OH、NH_2、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代，所述的杂环或杂芳环含有 1 至 2 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

R_1选自H、F、Cl、OH、CN、CF_3、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-亚乙基-Z-亚甲基-R_{1a}、-亚乙基-Z-亚乙基-R_{1a}、-亚乙基-Z-R_{1a}、-R_{1a}、-亚甲基-R_{1a}、-亚乙基-R_{1a}，所述甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、亚甲基、亚乙基任选进一步被0至3个选自H、F、Cl、=O、CN、OH、-$N(R_{1b})_2$、甲基、乙基、丙基、CF_3、-CH_2F、-CHF_2、1至3个F取代的乙基、羟甲基、羟乙基、氰基取代的甲基、氰基取代的乙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢-2*H*-吡喃基、二氧戊环基、二氧六环基、吡咯烷基、哌啶基、咪唑烷基、噁唑烷基、噁嗪烷基、吗啉基、六氢嘧啶基、哌嗪基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、异噻唑基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基的取代基所取代；

Z选自O、S或$N(R_{1b})$；

R_{1a}选自甲基、乙基、异丙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢-2*H*-吡喃基、二氧戊环基、二氧六环基、二氧六环基、吡咯烷基、哌啶基、咪唑烷基、噁唑烷基、噁嗪烷基、吗啉基、六氢嘧啶基、哌嗪基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、三唑基、四唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、异噻唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或苯基，所述R_{1a}任选进一步被0至3个选自H、F、=O、OH、CN、甲基、乙基、丙基、CF_3、-CH_2F、-CHF_2、1至3个F取代的乙基、羟甲基、羟乙基、氰基取代的甲基、氰基取代的乙基、甲氧基、乙氧基或-$N(R_{1b})_2$的取代基所取代；

R_{1b}各自独立地选自H、甲基或乙基；

R_2选自H、F、甲基或乙基；

R_L各自独立地选自H、F、Cl、CN、CF_3、OH、NH_2、甲基、乙基、丙基、CF_3、-CH_2F、-CHF_2、1至3个F取代的乙基、羟甲基、羟乙基、氰基取代的甲基、氰基取代的乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基或环戊基；

R_B、R_C或R_D各自独立地选自H、F、Cl、=O、CN、CF_3、OH、NH_2、甲基、乙基、丙基、-CH_2F、-CHF_2、1至3个F取代的乙基、羟甲基、羟乙基、氰基取代的甲基、氰基取代的乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、叔丁基氧基、三氟甲氧基、环丙基、环丁基或环戊基；

作为选择，R_B与R_2和与其相连的原子共同形成C_{3-6}碳环或4至7元杂环，所述碳环

或杂环进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-4}烷氧基的取代基取代，所述烷基、环烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-4}烷氧基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S 和 N 的杂原子；

作为选择，R_C与R_L和与其相连的原子共同形成C_{3-6}碳环或 4 至 7 元杂环，所述碳环或杂环进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-4}烷氧基的取代基取代，所述烷基、环烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、=O、OH、CN、NH_2、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-4}烷氧基的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S 和 N 的杂原子。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

L 选自键、O、S、$-NR_L-$、$-CHR_L-$、$-CHR_L-CHR_L-$、$-Y-CHR_L-$、$-CHR_L-Y-$、$-Y-CHR_L-CHR_L-$、$-CHR_L-CHR_L-Y-$或$-CHR_L-Y-CHR_L-$；

R_L各自独立地选自 H、F、甲基、乙基或丙基；

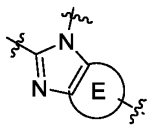
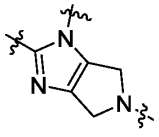
Y 选自 O、S 或$-NR_L-$；

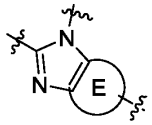
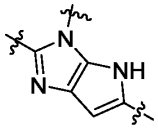
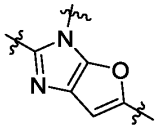
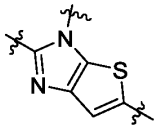
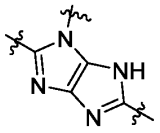
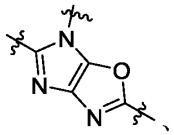
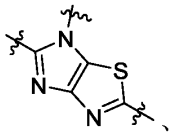
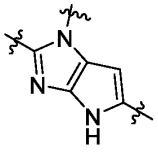
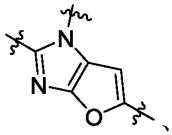
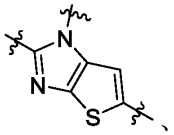
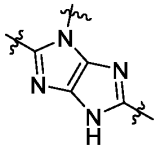
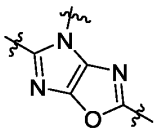
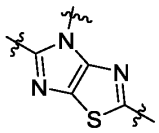
环 B 选自取代或非取代的以下基团之一：环己烷基、环己烯基、氮杂环己烯基、哌啶基、苯基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基或三嗪基，当被取代时，任选进一步被 0 至 4 个R_B取代；

或者环 B 选自取代或非取代以下基团之一：哌嗪基、四氢吡咯基或 1,4-二氮环庚烷基，当被取代时，任选进一步被 0 至 4 个R_B取代；

环 C 选自取代的或者未取代的以下基团之一：苯环、吡咯环、吡唑环、吡啶环、呋喃环、噻吩环、咪唑环、噻唑环、噁唑环、异噻唑环、异噁唑环、三唑环、四唑环、噁二唑环、噻二唑环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环或三嗪环，当被取代时，任选进一步被 0 至 4 个R_C取代；

环 D 选自取代或非取代的以下基团之一：苯环、萘环、吡咯环、吡唑环、吡啶环、呋喃环、噻吩环、咪唑环、噻唑环、噁唑环、异噻唑环、异噁唑环、三唑环、噁二唑环、噻二唑环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环或三嗪环，当被取代时，任选进一步被 0 至 4 个R_D取代；

当 r=1 时，选自；

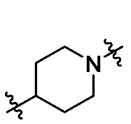
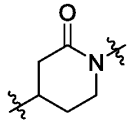
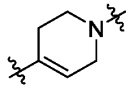
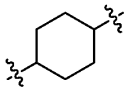
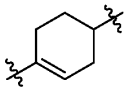
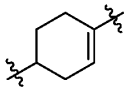
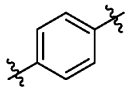
当 r=0 时，选自、、、、、、、、、、、。

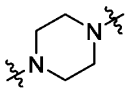
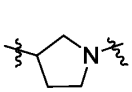
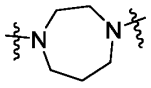
5. 根据权利要求 4 所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

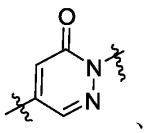
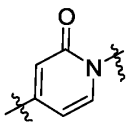
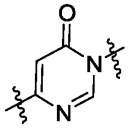
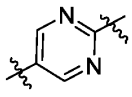
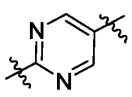
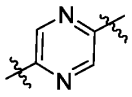
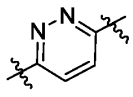
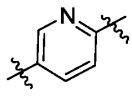
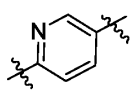
L 选自-Y-CHR_L-、-CHR_L-Y-、-CHR_L-CHR_L-、-CHR_L-CHR_L-Y-或-Y-CHR_L-CHR_L-；

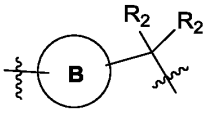
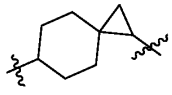
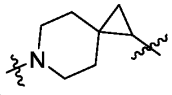
Y 选自 O、S 或-NR_L-；

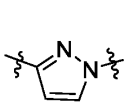
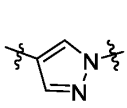
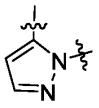
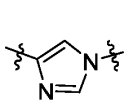
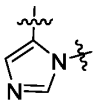
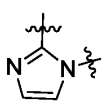
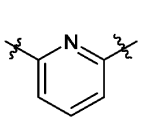
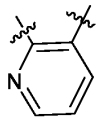
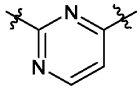
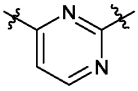
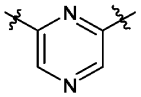
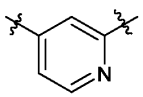
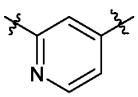
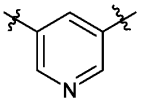
R_L 各自独立地选自 H 或甲基；

环 B 选自取代的或者未取代的如下基团之一：、、、、、、，其左边与环 C 直接相连，当被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_B 取代；

或者环 B 选自取代或者未取代的如下基团之一：、、，其左边与环 C 直接相连，当被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_B 取代；

或者环 B 选自取代的或者未取代的如下基团之一：、、、、、、、、，其左边与环 C 直接相连，当被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_B 取代；

或者选自或，其左边与环 C 直接相连，当螺环中 6 元环被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_B 取代；

环 C 选自取代的或者未取代如下基团之一：苯环、、、、、、、、、、、、、或，当被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_C 取代，其左边与 L 相连接；

环 D 选自苯环或吡啶环，所述的苯环或吡啶环任选进一步被 1、2 或 3 个 R_D 取代；

R_B 各自独立的选自 H、F、=O、OH、CN、CF_3、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、甲氧基或乙氧基；

R_C 各自独立的选自 H、F、Cl、OH、CN、NH_2、CF_3、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、甲氧基或乙氧基；

R_D 各自独立的选自 H、F、Cl、CN、CF_3、CHF_2、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、叔丁基氧基或三氟甲氧基；

作为选择，R_C 与 R_L 和与其相连的原子共同形成 4 至 7 元杂环，所述杂环进一步被 0、1、2、3 或 4 个选自 H、F、甲基或乙基的取代基取代，所述的杂环含有 1 至 2 个选自 O、S 和 N 的杂原子。

6. 根据权利要求 5 所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化

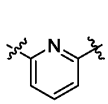
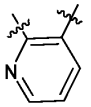
物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

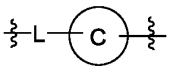
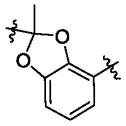
L 选自-CH_2O-，且右边与环 C 连接;

R_1 选自 H、CN、CF_3、CHF_2、CH_2F、-CH_2OH、-$CH(OH)CH_3$、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、异丙氧基甲基、-亚乙基-Z-亚甲基-R_{1a}、-亚乙基-Z-亚乙基-R_{1a}、-亚乙基-Z-R_{1a}、-R_{1a}或-亚甲基-R_{1a};

Z 选自 NH、$N(CH_3)$或 O;

R_{1a}选自甲基、乙基、异丙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢-2*H*-吡喃基、吡咯烷基、哌啶基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、1,2,4-噁二唑基、异噻唑基、嘧啶基、吡啶或苯基，所述 R_{1a}任选进一步被 0、1、2 或 3 个选自 H、F、CN、甲基、乙基、丙基、CF_3、甲氧基或乙氧基的取代基所取代;

环 C 选自取代的或者未取代如下基团之一： 或 ，当被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_C取代，其左边与 L 相连接;

或者  选自 ，其右边与环 B 相连接，其中的苯环任选进一步被 1、2 或 3 个 R_C取代;

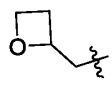
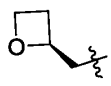
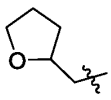
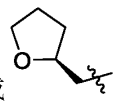
环 D 选自苯环或吡啶，所述的苯环或吡啶任选进一步被 1、2 或 3 个 R_D取代;

R_B 各自独立的选自 H、=O、F、CN、CF_3、甲基、乙基或环丙基;

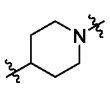
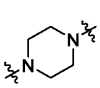
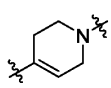
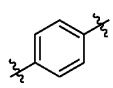
R_C 各自独立的选自 H、F、Cl、CN、CF_3、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基;

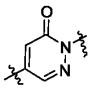
R_D 各自独立的选自 H、F、Cl、CN、CF_3、CHF_2、甲基或乙基。

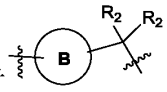
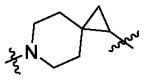
7. 根据权利要求 6 所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

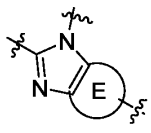
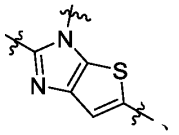
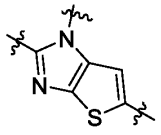
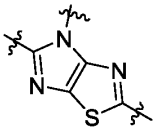
R_1 选自 、、 或 ;

R_2 选自 H;

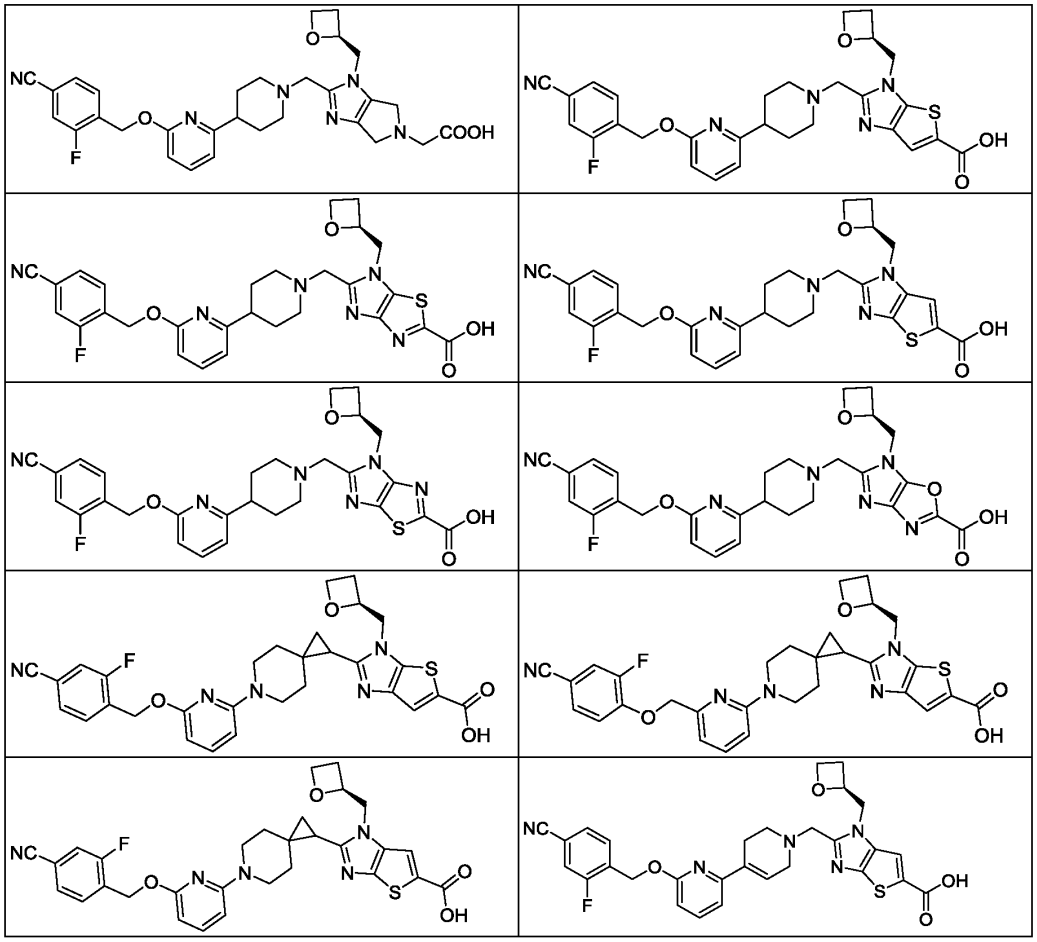
环 B 选自取代或者未取代的如下基团之一：、、、

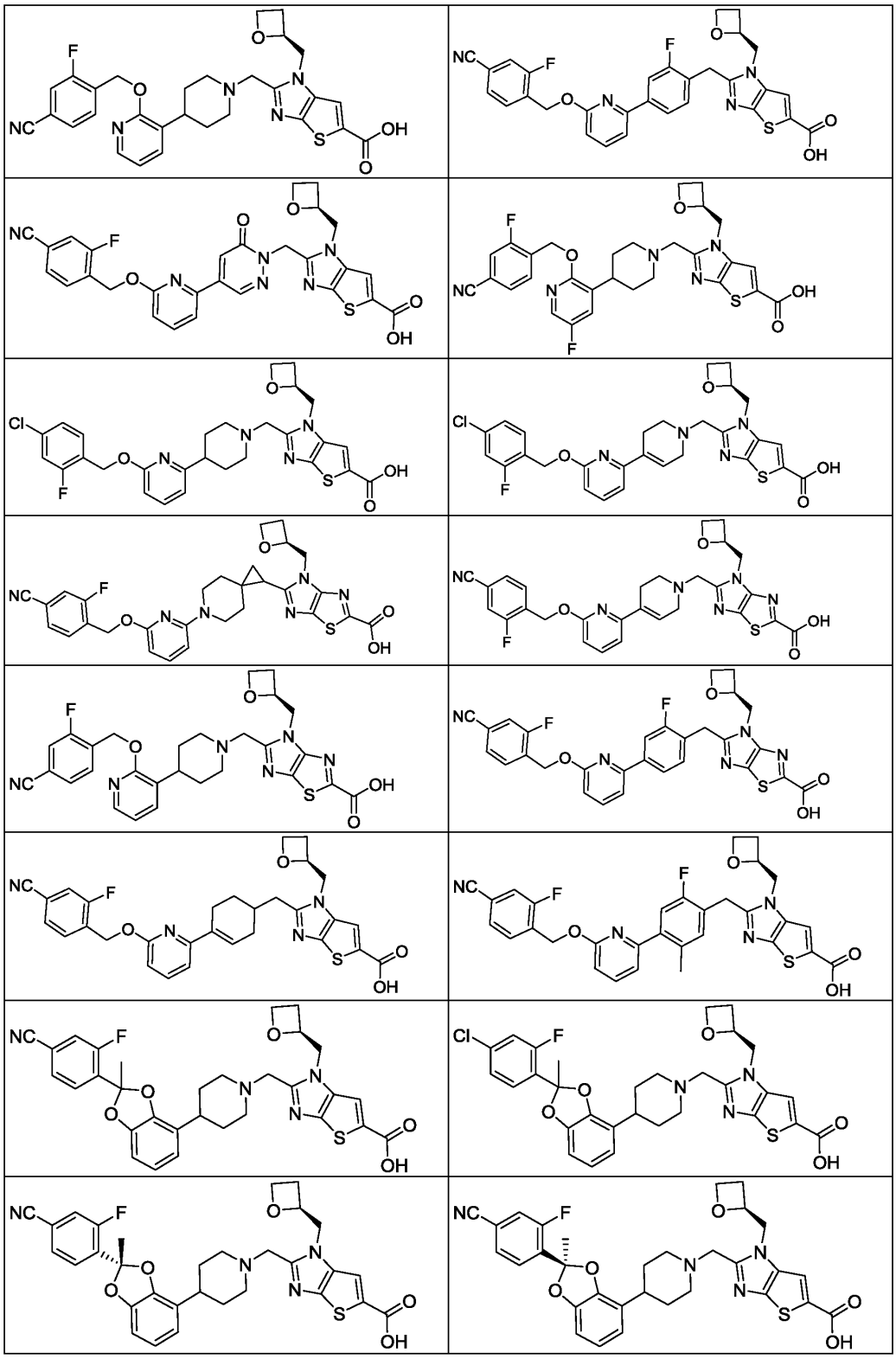
或，其左边与环 C 直接相连，当被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_B 取代；

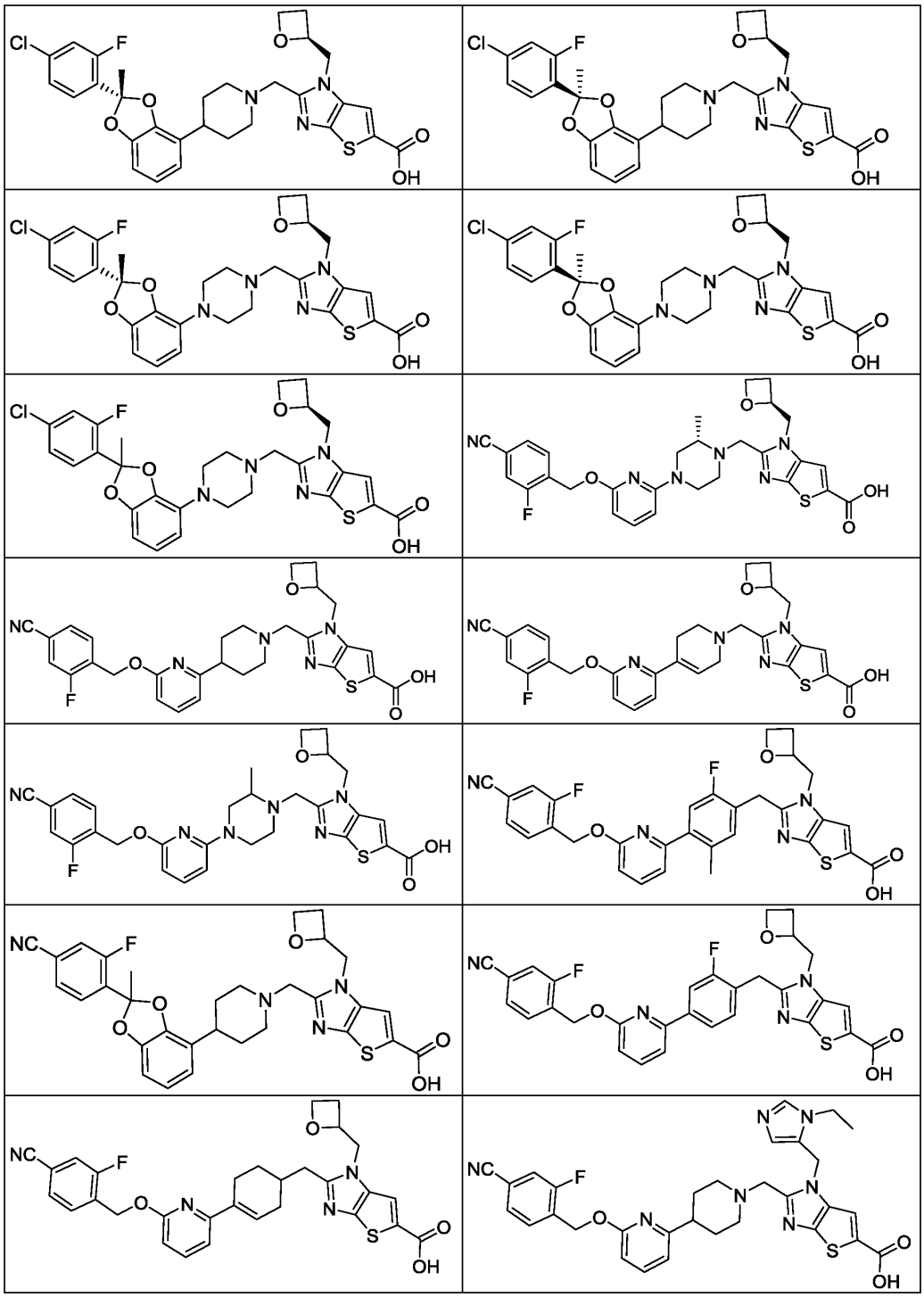
或者选自，其左边与环 C 直接相连，当螺环中 6 元环被取代时，任选进一步被 1、2 或 3 个 R_B 取代；

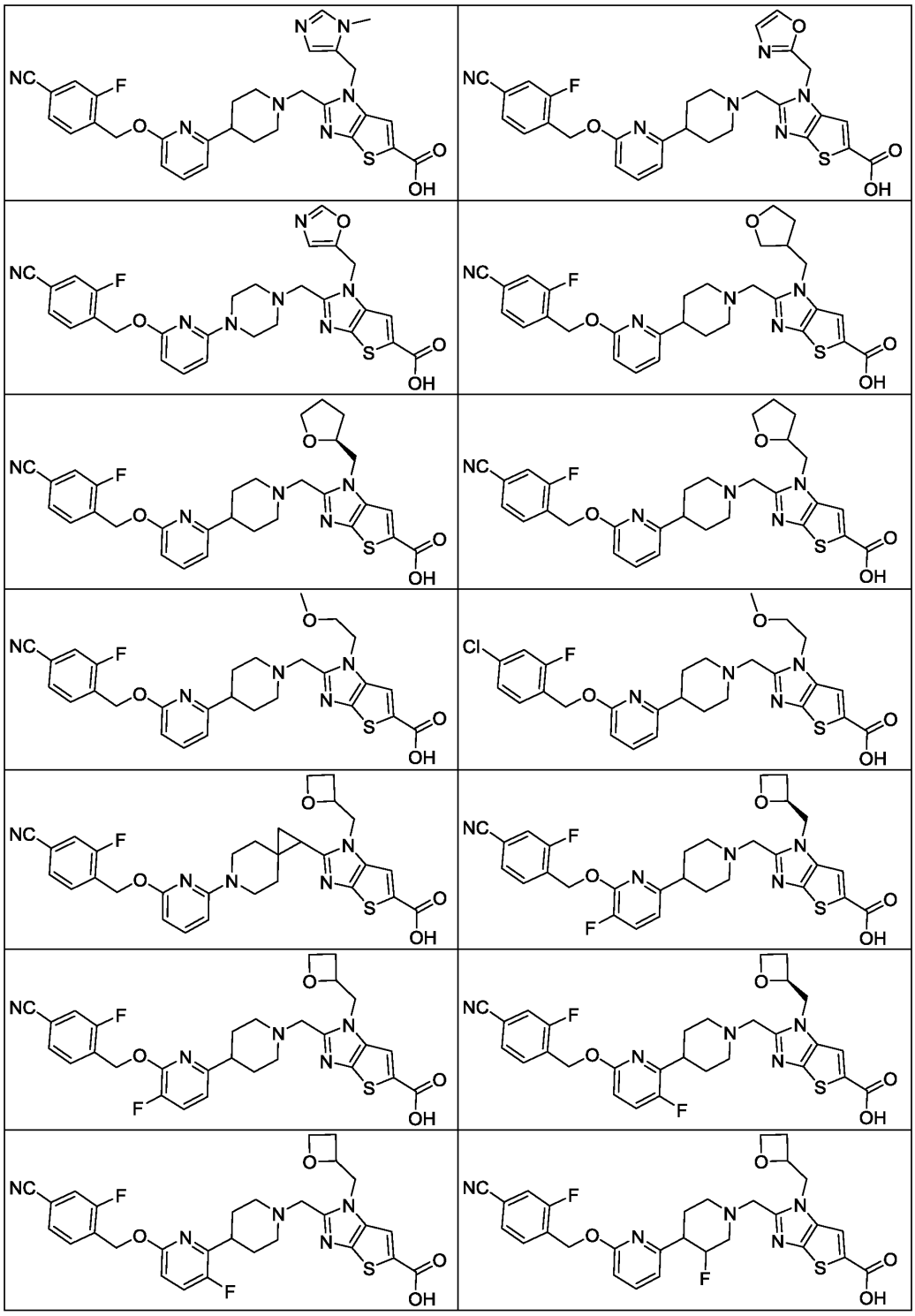
r=0，选自、或。

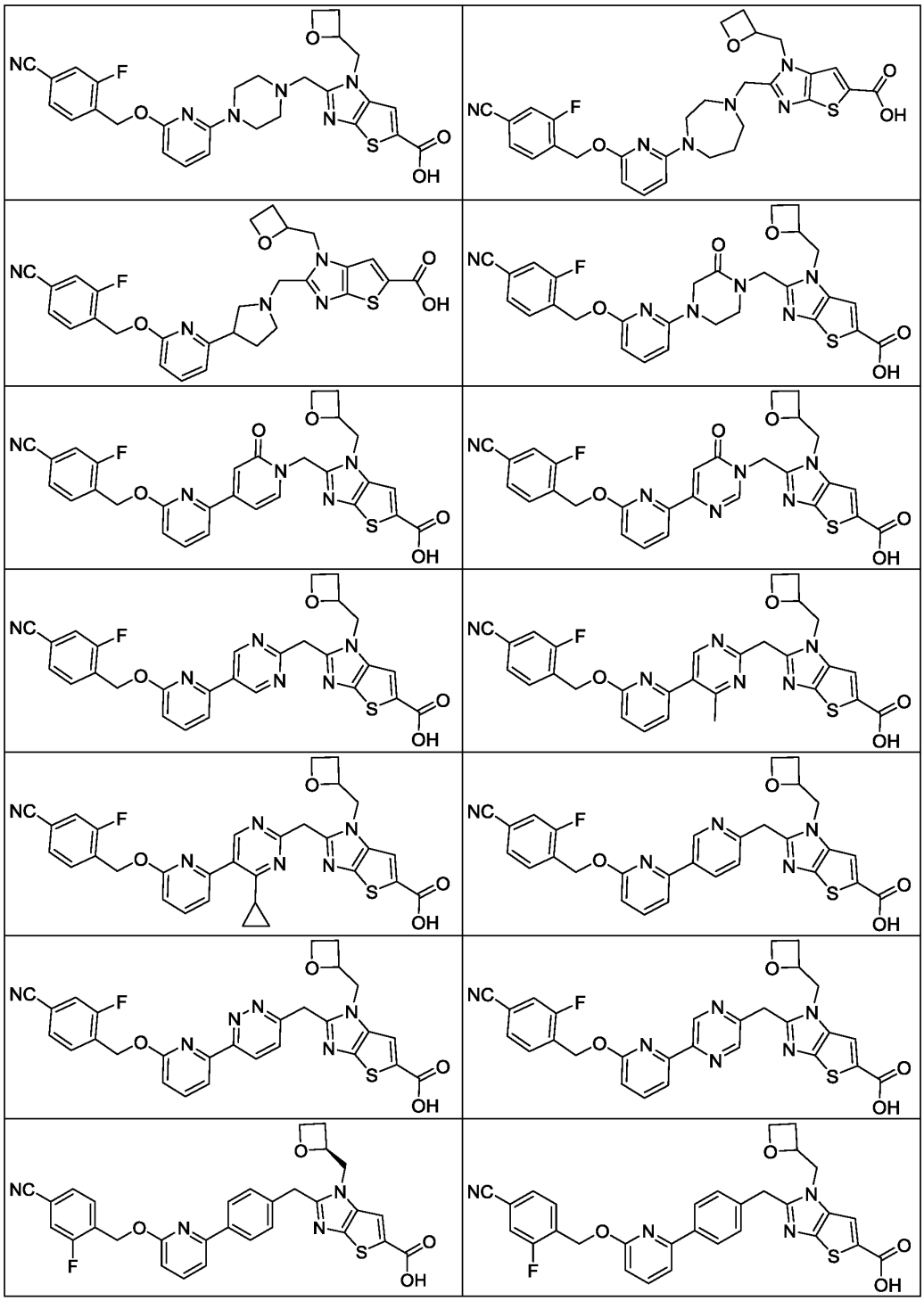
8. 根据权利要求 1 所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中化合物选自如下结构之一：

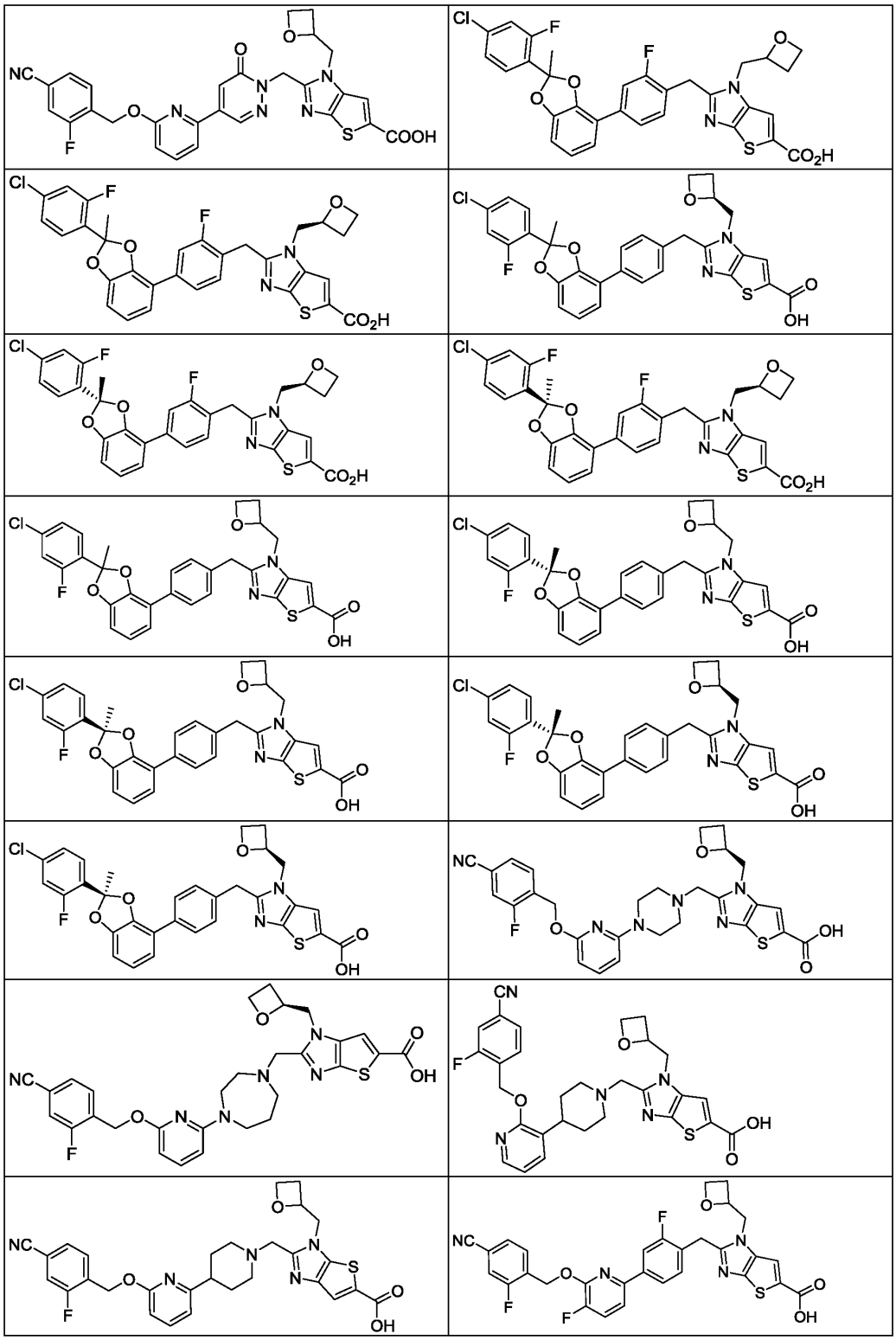


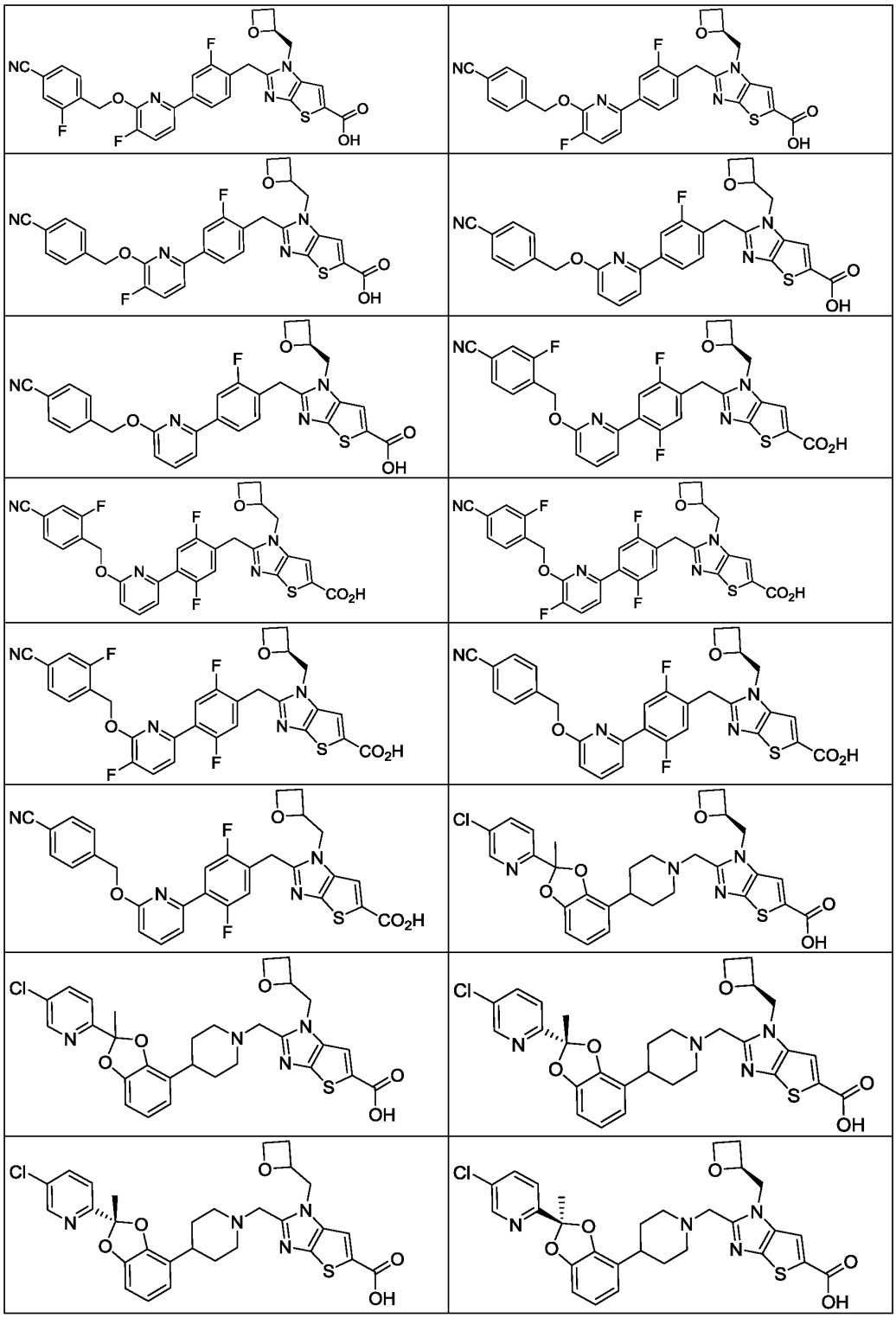


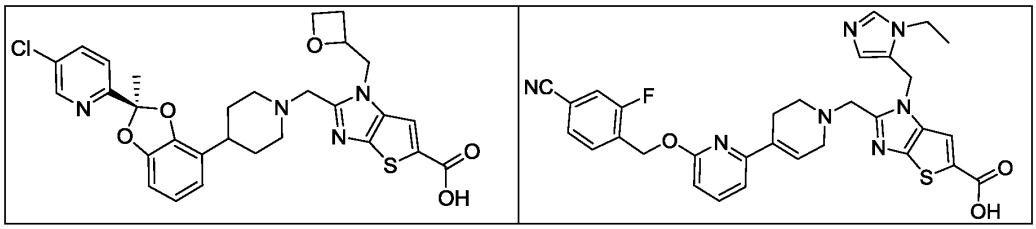










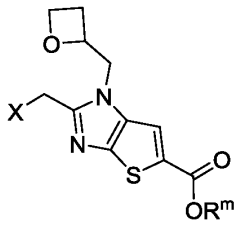


。

9. 一种药物组合物，包括权利要求 1–8 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，以及药学上可接受的载体。

10. 权利要求 1–8 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶、或权利要求 9 所述的药物组合物用于制备治疗糖尿病相关药物中的应用。

11. 一种化合物，结构如下所示：



X 选自 H 或 Br；

R^m 选自 H、C_{1-4} 烷基，所述烷基任选进一步被 0 至 4 个选自卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基或 C_{6-10} 碳环的取代基所取代。