

## 作为 GLP1R 激动剂的新型芳醚取代杂环类化合物

本申请要求享有于 2021 年 8 月 30 日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为 202111017657.5，名称为“作为 GLP1R 激动剂的新型芳醚取代杂环类化合物”和 2021 年 9 月 29 日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为 202111168512.5，名称为“作为 GLP1R 激动剂的新型芳醚取代杂环类化合物”的在先申请的优先权。该在先申请的全文通过引用的方式结合于本申请中。

### 技术领域

本发明属于医药化学领域，具体包括具有 GLP1R 激动活性的新型芳醚取代杂环类化合物，包含该类化合物的组合物及以及将该类化合物应用于制备治疗或预防与 GLP1/GLP1R 相关的疾病的药物的方法。

### 背景技术

随着物质生活水平的提高，现代社会超重或肥胖现象越来越普遍。由肥胖导致的并发症如糖尿病、脂肪肝等患者人群日益增多。来自世界卫生组织（WHO）和智研咨询发布的报告预测显示：至 2030 年全球肥胖患者将达 32.6 亿；至 2029 年全球糖尿病患者将超 5 亿；全球非酒精性脂肪肝患者将超 15 亿。目前脂肪肝尚未有有效治疗药物；FDA 批准的治疗肥胖的药物只有 6 个，且多数属于管制类药物，疗效弱、副作用大；尽管已经有不少治疗 2 型糖尿病的药物获批上市，但现有降糖药降糖达标率（< 7%）一直不高，即使活性最好的复方达标率也仅在 45%左右。因此，无论是脂肪肝、肥胖、还是糖尿病均需要研发新的药物，以满足更广大患者的需求。

胰高血糖素样肽-1（GLP-1）是一种含 30 或 31 个氨基酸的长肽激素。它是由肠道内分泌 L 细胞和脑干孤束核内的某些神经元在进食时产生和分泌的。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，降低食欲，刺激  $\beta$  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的重要基因的转录和促进  $\beta$  细胞的新生来促进  $\beta$  细胞的持续能力（Meier, et al. *Biodrugs*. 2003; 17(2): 93-102）。GLP1 受体是已经证明的用于治疗肥胖、糖尿病、脂肪肝等代谢性疾病的理想靶点，国外已经有多个 GLP1R 激动剂多肽类药物如度拉糖肽、索马鲁肽等获批上市用于糖尿病和减肥的治疗。

但这些多肽需要注射、患者依从性差；且成本高昂、可及性差、医疗负担重；需要冷藏，携带、保存不便；对病因复杂需要多个药物联用进行治疗的疾病如非酒精性脂肪肝等难以与现有口服小分子药物组成复方。因此迫切需要开发小分子口服 GLP1R 激动剂。

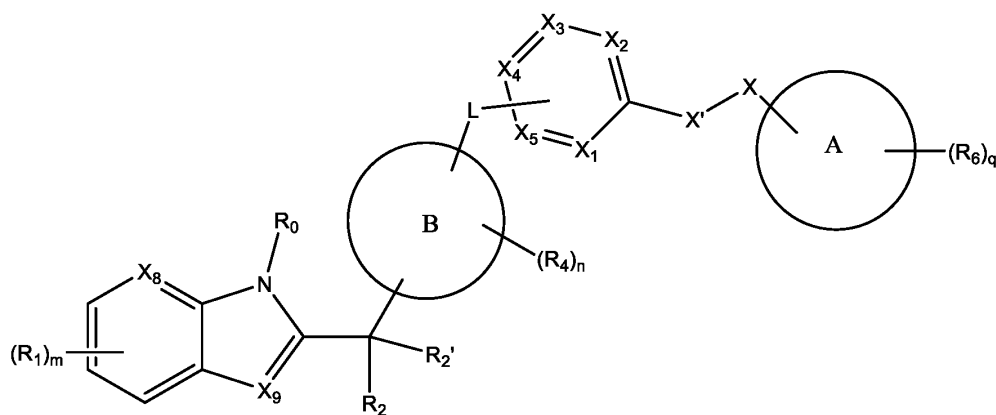
口服小分子 GLP1 激动剂目前已经有少量文献或专利报道：如辉瑞的 PF-06882961 可以达到与 GLP1 多肽类相似的或更优的药效(<https://doi.org/10.1101/2020.09.29.319483>)。尽管疗效和安全性得到初步的验证，然而 PF-06882961 存在较大成药性不足如口服吸收差，生物利用度极低，临床用药剂量偏大，对成本和患者胃肠道负担较重，无法通过进一步增加药量来达到更好的降糖和降体重效果等。因此，需要开发新的具有更好成药性的小分子 GLP1 激动剂，以满足更广大患者的需求。

### 技术效果

本发明人意外地发现部分本发明的式（I）结构芳醚取代杂环新化合物不仅具有显著的 GLP1R 激动活性，而且相比于结构已知的参照化合物 PF-06882961 还具有更好的药代特性（包括更长的  $T_{1/2}$ ，更高的暴露量）及生物利用度等特性，预期将会有更优的人体 PK 特性，以及更适合作为候选药物开发用于预防或治疗与 GLP1/GLP1R 靶点或信号通路相关的疾病。

### 发明内容

本发明的目的在于提供式（I）所示化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、对映异构体和同位素取代物，



(I)

其中, A 和 B 任意独立地选自为 3 至 18 个碳原子的单环或多环结构, 所述的单环或多环结构可任意地选自芳环、杂芳环、脂肪环、杂环、并环、螺环或桥环结构;

X 和  $X'$  独立地选自  $-C(R_{d1})(R_{d2})-$ 、 $-C(=O)N(R_{d3})-$ 、 $-N(R_{d4})-$ 、 $-C(=NR_{d5})-$ 、 $-S(=O)_2N(R_{d6})-$ 、 $-N(R_{d7})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$  或  $-S(=O)_2-$ ;

L 独立地选自  $-C(R_{d1})(R_{d2})-$ 、 $-OC(R_{d1})(R_{d2})-$ 、 $-C(R_{d1})(R_{d2})O-$ 、 $-C(=O)N(R_{d3})-$ 、 $-N(R_{d4})-$ 、 $-C(=NR_{d5})-$ 、 $-S(=O)_2N(R_{d6})-$ 、 $-N(R_{d7})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$  或  $-S(=O)_2-$ ;

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_8$  和  $X_9$  独立地选自  $-CR_5-$  或  $-N-$ ;

$R_0$  独立地选自氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $-NR_{d8}R_{d9}$ 、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基, 其中  $R_0$  所代表的  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  烷氧基、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基任选地被 1 至多个取代基团取代, 所述的取代基团任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、烷基胺基、 $O=$ 、 $CN$ 、 $OH$ 、 $-NR_{d8}R_{d9}$ 、 $C_{3-10}$  饱和或部分饱和的环烷基、 $C_{3-10}$  饱和或部分饱和的杂环基、6-10 元芳基和 5-8 元杂芳基; 其中所述的芳基、杂芳基、饱和或部分饱和环烷基、饱和或部分饱和杂环基进一步任选地被 1 至多个取代基取代, 所述的取代基任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、氧基、氧乙基、 $O=$ 、 $OH$ 、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基, 其中所述的  $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基任选地被 1 至 3 个选自 H、氘、卤素、卤代烷基、氧基、 $OCH_3$  和  $OH$  的取代基取代;

每个  $R_1$  相同或不同, 彼此独立地选自氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$  和  $-NH_2$ 、 $-COOH$  或选自  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基或  $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{2-10}$  杂烷基、 $C_{3-10}$  饱和或部分饱和的环烷基、 $C_{3-10}$  饱和或部分饱和的杂环烷基、被  $C_{3-10}$  环烷基或  $C_{3-10}$  杂环烷基取代的  $C_{1-10}$  烷基、被  $C_{3-10}$  环烷基取代的  $C_{2-10}$  杂烷基、 $C_{3-10}$  杂环基、 $C_{1-10}$

烷基取代的羧基或羧基替代物, 最佳任选地, 所述羧基替代物为: 或 ; 其中所述的  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基或  $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{2-10}$  杂烷基、 $C_{3-10}$  饱和或部分饱和的环烷基、 $C_{3-10}$  饱和或部分饱和的杂环基、被  $C_{3-10}$  环烷基或  $C_{3-10}$  杂环烷基取代的  $C_{1-10}$  烷基、被  $C_{3-10}$  环烷基取代的  $C_{2-10}$  杂烷基、 $C_{3-10}$  杂环基、 $C_{1-10}$  烷氧基或羧基替代物任选最佳被 1 至多个选自 H、氘、卤素、 $OCH_3$ 、羧基、 $OH$ 、 $CN$  和  $NR_{d8}R_{d9}$  的取代基取代; 或者任意两相邻的  $R_1$  与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基, 3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基, 且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环基上的氢任选地被选自氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $CF_3$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$  烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $=O$ 、以及饱和或部分饱和的  $C_{3-6}$  环烷基取代, 且  $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、饱和或部分饱和的  $C_{3-6}$  环烷基的基团取代。

$R_2$ 、 $R_2'$  和  $R_{d1}$ 、 $R_{d2}$  相同或不同, 彼此独立地选自氢、氘、卤素、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  烷基氨基、 $N$ 、 $N$ -二 ( $C_{1-10}$  烷基) 氨基、 $C_{1-10}$  烷基氧基、 $C_{1-10}$  烷基酰基、 $C_{1-10}$  烷基氧基、 $C_{1-10}$  烷基磺酰基、 $C_{1-10}$  烷基亚磺酰基、 $C_{3-10}$  环烷基胺基、 $C_{3-10}$  杂环烷基氨基、 $C_{3-10}$  环烷基氧基、 $C_{3-10}$  环烷基酰基、 $C_{3-10}$  环烷基氧基乙酰基、 $C_{3-10}$  环烷基磺酰基和  $C_{3-10}$  环烷基亚磺酰基; 且所述的烷基、烯基、炔基、芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $CF_3$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$  烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、氧基、以及饱和或部分饱和的  $C_{3-6}$  环烷基取代, 且  $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$  和饱和或部分饱和的  $C_{3-6}$  环烷基的基团

取代；或者任选地  $R_2$  和  $R_2'$  或  $R_{d1}$  和  $R_{d2}$  可以与其附着的碳一起形成 5-6 元芳基或杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和和杂环基，其中，所述环烷基、杂环烷基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 的基团取代；

每个  $R_4$  相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH 和 NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基，由 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基，以及由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 杂烷基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基或杂环基的基团取代；

每个  $R_5$  和  $R_6$  相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH、NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分取代的基团饱和和环烷基或杂环基的取代基取代；或者任意相邻的两个  $R_5$  或  $R_6$  与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和和杂环基，且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环基任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代；

$R_{d3}$ 、 $R_{d4}$ 、 $R_{d5}$ 、 $R_{d6}$ 、 $R_{d7}$ 、 $R_{d8}$ 、 $R_{d9}$  和  $R_{d10}$  相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分取代的基团饱和和环烷基或杂环基的取代基取代；

所述的杂代表着任意独立地选自 O、N、S、P 的杂原子及其同位素；

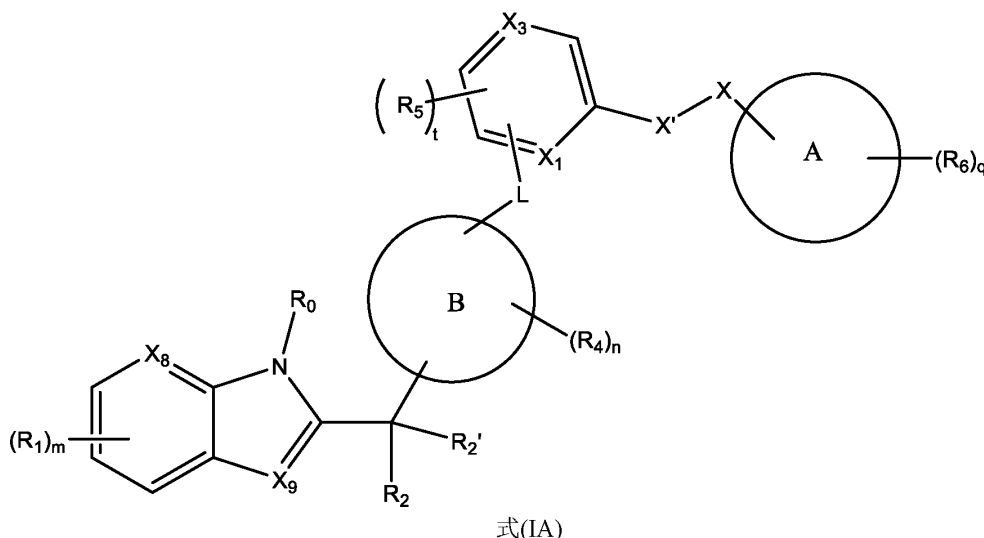
所述的卤素任意独立地选自 F、Cl、Br、I 及其同位素；

$m$  任意地选自 1、2、3 和 4 中的整数；

$n$  任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

$q$  任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数。

本发明的一个方案中，所述化合物或其药学上可接受的盐、同位素取代物或其异构体，其具有式 (IA) 结构，



其中，

A 和 B 任意独立地选自为 3 至 18 个碳原子的单环或多环结构，所述的单环或多环结构可任意地选自芳环、杂芳环、脂肪环、杂环、并环、螺环或桥环结构；

X 和 X' 独立地选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=NR<sub>d5</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-、-N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-

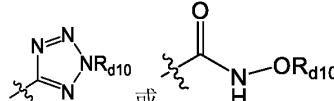
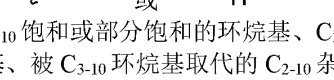
S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-;

L 独立地选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-OC(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)O-、-C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=NR<sub>d5</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-、-N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-;

X<sub>1</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>8</sub> 和 X<sub>9</sub> 独立地选自 -CR<sub>5</sub>-或 -N-;

R<sub>0</sub> 独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基，其中 R<sub>0</sub> 所代表的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基任选地最佳被 1 至多个取代基团取代，所述的取代基团任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、烷胺基、O=、CN、OH、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环基、6-10 元芳基和 5-8 元杂芳基；其中所述的芳基、杂芳基、饱和或部分饱和环烷基、饱和或部分饱和杂环基进一步任选地被 1 至多个取代基取代，所述的取代基任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、氰基、氰乙基、O=、OH、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基，其中所述的 C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基任选最佳被 1 至 3 个选自 H、氘、卤素、卤代烷基、氰基、OCH<sub>3</sub> 和 OH 的取代基取代；

每个 R<sub>1</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH 和 -NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、C<sub>1-10</sub>

烷基取代的羧基或羧基替代物，最佳任选地，所述羧基替代物为： 或 ；其中所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、C<sub>1-10</sub> 烷羧基或羧基替代物任选最佳被 1 至多个选自 H、氘、卤素、OCH<sub>3</sub>、羧基、OH、CN 和 NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub> 的取代基取代；或者任意两相邻的 R<sub>1</sub> 与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基，且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环烷基上的氢任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、=O、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代；

每个 R<sub>2</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>d1</sub>、R<sub>d2</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷基氨基、N，N-二(C<sub>1-10</sub> 烷基)氨基、C<sub>1-10</sub> 烷基氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基亚磺酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基胺基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基氨基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氧基乙酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基磺酰基和 C<sub>3-10</sub> 环烷基亚磺酰基；且所述的烷基、烯基、炔基、芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 和饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代；或者任选地 R<sub>2</sub> 和 R<sub>2</sub> 或 R<sub>d1</sub> 和 R<sub>d2</sub> 可以与其附着的碳一起形成 5-6 元芳基或杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基，其中，所述环烷基、杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 的基团取代；

每个 R<sub>4</sub> 相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH 和 NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、由 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基，以及由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 杂烷基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基或杂环基的基团取代；

每个 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH、NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的基团饱和和环烷基或杂环基的取代基取代；或者任意相邻的两个 R<sub>5</sub> 或 R<sub>6</sub> 与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基，且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环基任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、



氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代；

每个 R<sub>d3</sub>、R<sub>d4</sub>、R<sub>d5</sub>、R<sub>d6</sub>、R<sub>d7</sub>、R<sub>d8</sub>、R<sub>d9</sub> 和 R<sub>d10</sub> 相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分取代的基团饱和环烷基或杂环基的取代基取代；

所述的杂代表着任意独立地选自 O、N、S、P 的杂原子及其同位素；

所述的卤素任意独立地选自 F、Cl、Br、I 及其同位素；

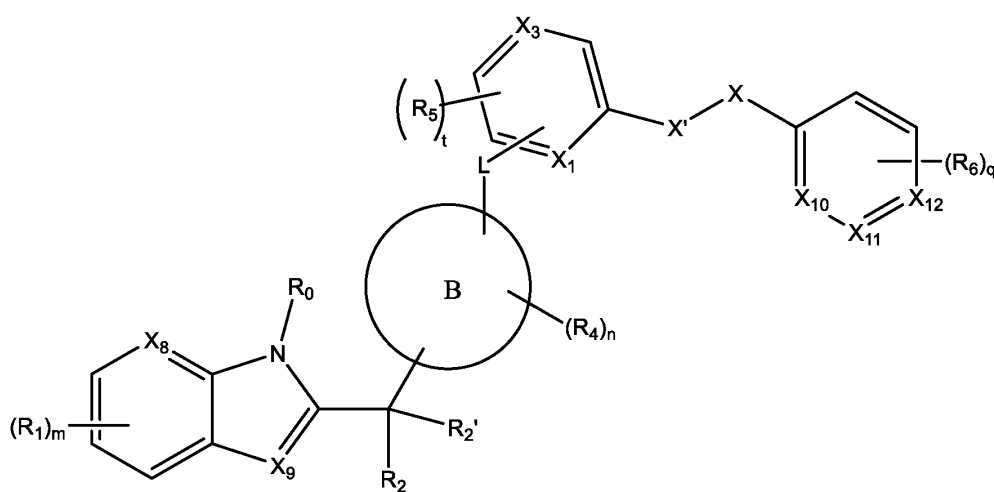
m 任意地选自 1、2、3 和 4 中的整数；

n 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

q 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

t 任意地选自 0、1、2、3 和 4 中的整数。

本发明的一个方案中，所述化合物或其药学上可接受的盐、同位素取代物或其异构体，其具有式 (IB) 结构，



式 (IB)

其中，

B 任意独立地选自为 3 至 18 个碳原子的单环或多环结构，所述的单环或多环结构可任意地选自芳环、杂芳环、脂肪环、杂环、并环、螺环或桥环结构；

X 和 X' 独立地选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=NR<sub>d5</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-、-N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-；

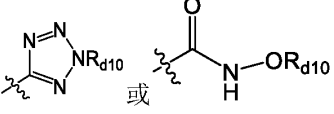
L 独立地选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-OC(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)O-、-C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=NR<sub>d5</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-、-N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-；

X<sub>1</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>8</sub>、X<sub>9</sub>、X<sub>10</sub>、X<sub>11</sub> 和 X<sub>12</sub> 独立地选自 -CR<sub>5</sub>-或 -N-；

R<sub>0</sub> 独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基，其中 R<sub>0</sub> 所代表的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基任选地被 1 至多个取代基团取代，所述的取代基团任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基、胺基、O=、CN、OH、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环基、6-10 元芳基和 5-8 元杂芳基；其中所述的芳基、杂芳基、饱和或部分饱和环烷基、饱和或部分饱和杂环基任选地被 1 至多个取代基取代，所述的取代基任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、氰基、氰乙基、O=、OH、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基，其中所述的 C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基任选地被 1 至 3 个选自 H、氘、卤素、卤代烷基、氰基、OCH<sub>3</sub> 和 OH 的取代基取代；

每个 R<sub>1</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH 和 -NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环基

烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、C<sub>1-10</sub>

烷基取代的羧基或羧基替代物，最佳任选地，所述羧基替代物为：；其中所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、C<sub>1-10</sub> 烷羧基或羧基替代物任选被 1 至多个选自 H、氘、卤素、OCH<sub>3</sub>、羧基、OH、CN 和 NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub> 的取代基取代；或者任意两相邻的 R<sub>1</sub> 与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基，且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环基上的氢任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、=O、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代；

每个 R<sub>2</sub>、R<sub>2'</sub> 和 R<sub>d1</sub>、R<sub>d2</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷基氨基、N，N-二(C<sub>1-10</sub> 烷基)氨基、C<sub>1-10</sub> 烷基氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基亚磺酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基胺基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基氨基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氧基乙酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基磺酰基和 C<sub>3-10</sub> 环烷基亚磺酰基；且所述的烷基、烯基、炔基、芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 和饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代；或者任选地 R<sub>2</sub> 和 R<sub>2'</sub> 或 R<sub>d1</sub> 和 R<sub>d2</sub> 可以与其附着的碳一起形成 5-6 元芳基或杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基，其中，所述环烷基、杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 的基团取代；

每个 R<sub>4</sub> 相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH 和 NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基，由 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基，以及由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 杂烷基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基任选地被 1 到多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基或杂环基的基团取代；

每个 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH、NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的基团饱和和环烷基或杂环基的取代基取代；或者任意相邻的两个 R<sub>5</sub> 或 R<sub>6</sub> 与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基，且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环基任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代；

每个 R<sub>d3</sub>、R<sub>d4</sub>、R<sub>d5</sub>、R<sub>d6</sub>、R<sub>d7</sub>、R<sub>d8</sub>、R<sub>d9</sub> 和 R<sub>d10</sub> 相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分取代的基团饱和和环烷基或杂环基的取代基取代；

所述的杂代表着任意独立地选自 O、N、S、P 的杂原子及其同位素；

所述的卤素任意独立地选自 F、Cl、Br、I 及其同位素；

m 任意地选自 1、2、3 和 4 中的整数；

n 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

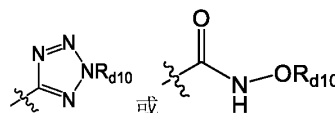
q 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

t 任意地选自 0、1、2、3 和 4 中的整数。

本发明的一个方案中，所述化合物或其药学上可接受的盐、同位素取代物或其异构体，其具有式 (IC) 结构，



每个 R<sub>1</sub> 相同或不同, 彼此独立地选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH 和 -NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、C<sub>1-10</sub>



每个 R<sub>2</sub>、R<sub>2'</sub>和 R<sub>d1</sub>、R<sub>d2</sub>相同或不同,彼此独立地选自氢、氘、卤素、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>烷基氨基、N, N-二(C<sub>1-10</sub>烷基)氨基、C<sub>1-10</sub>烷基氧基、C<sub>1-10</sub>烷基酰基、C<sub>1-10</sub>烷基氧基、C<sub>1-10</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-10</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>3-10</sub>环烷基胺基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基氨基、C<sub>3-10</sub>环烷氧基、C<sub>3-10</sub>环烷基酰基、C<sub>3-10</sub>环烷氧基乙酰基、C<sub>3-10</sub>环烷基磺酰基和 C<sub>3-10</sub>环烷基亚磺酰基;且所述的烷基、烯基、炔基、芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环烷基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub>烷基、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub>环烷基取代,且 C<sub>1-6</sub>烷基和 C<sub>1-6</sub>烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>和饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub>环烷基的基团

取代；或者任选地  $R_2$  和  $R_2'$  或  $R_{d1}$  和  $R_{d2}$  可以与其附着的碳一起形成 5-6 元芳基或杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和和杂环基，其中，所述环烷基、杂环烷基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 的基团取代；

每个  $R_4$  相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH 和 NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基，由 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基，以及由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 杂烷基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和和的环烷基或杂环基的基团取代；

每个  $R_5$  和  $R_6$  相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH、NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分取代的基团饱和和环烷基或杂环基的取代基取代；或者任意相邻的两个  $R_5$  或  $R_6$  与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和和杂环基，且所述的芳基、饱和或部分饱和和的环烷基、杂环基任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代；

每个  $R_{d3}$ 、 $R_{d4}$ 、 $R_{d5}$ 、 $R_{d6}$ 、 $R_{d7}$ 、 $R_{d8}$ 、 $R_{d9}$  和  $R_{d10}$  相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分取代的基团饱和和环烷基或杂环基的取代基取代；

所述的杂代表任意独立地选自 O、N、S、P 的杂原子及其同位素；

所述的卤素任意独立地选自 F、Cl、Br、I 及其同位素；

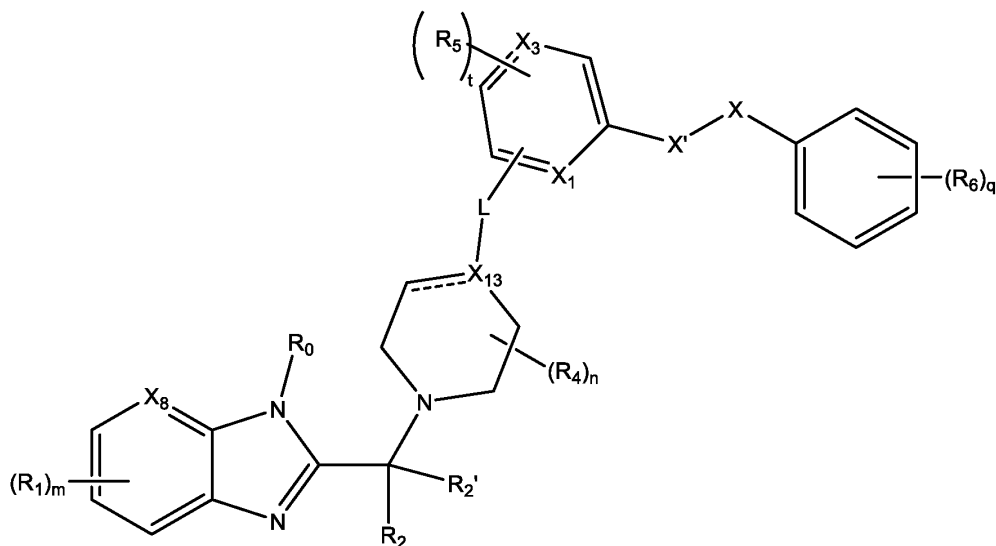
$m$  任意地选自 1、2、3 和 4 中的整数；

$n$  任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

$q$  任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

$t$  任意地选自 0、1、2、3 和 4 中的整数。

本发明的一个方案中，所述化合物或其药学上可接受的盐、同位素取代物或其异构体，其具有式 (ID) 结构，



式 (ID)

其中，

----- 任意代表单键或双键；

X 和 X' 独立地选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=NR<sub>d5</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-、-N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)- 或 -S(=O)<sub>2</sub>-；优先 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-O-、-S-、-S(=O)- 或 -S(=O)<sub>2</sub>-；

L 独立地选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-OC(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)O-、-C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=NR<sub>d5</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-、-N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)- 或 -S(=O)<sub>2</sub>-；优先 -OC(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)O-、-O-、-S- 或 -N(R<sub>d4</sub>)-；

X<sub>1</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>8</sub> 和 X<sub>13</sub> 独立地选自 -CR<sub>5</sub>- 或 -N-；

R<sub>0</sub> 独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基，其中 R<sub>0</sub> 所代表的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基任选地被 1 至多个取代基团取代，所述的取代基团任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、烷胺基、O=、CN、OH、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环基、6-10 元芳基和 5-8 元杂芳基；其中所述的芳基、杂芳基、饱和或部分饱和环烷基、饱和或部分饱和杂环基进一步任选地被 1 至多个取代基取代，所述的取代基任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、氰基、氰乙基、O=、OH、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基，其中所述的 C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基任选被 1 至 3 个选自 H、氘、卤素、卤代烷基、氰基、OCH<sub>3</sub> 和 OH 的取代基取代；

每个 R<sub>1</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH 和 -NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、C<sub>1-10</sub> 烷基取代的羧基或羧基替代物；其中所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、C<sub>1-10</sub> 烷羧基或羧基替代物任选被 1 至多个选自 H、氘、卤素、OCH<sub>3</sub>、羧基、OH、CN 和 NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub> 的取代基取代；或者任意两相邻的 R<sub>1</sub> 与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基，且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环烷基上的氢任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、=O、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代；

每个 R<sub>2</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>d1</sub>、R<sub>d2</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷基氨基、N、N-二(C<sub>1-10</sub> 烷基)氨基、C<sub>1-10</sub> 烷基氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基亚磺酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基胺基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基氨基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基磺酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基亚磺酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基磺酰基和 C<sub>3-10</sub> 环烷基亚磺酰基；且所述的烷基、烯基、炔基、芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 和饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代；或者任选地 R<sub>2</sub> 和 R<sub>2</sub> 或 R<sub>d1</sub> 和 R<sub>d2</sub> 可以与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基或杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基，其中，所述环烷基、杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 的基团取代；

每个 R<sub>4</sub> 相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH 和 NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基，由 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基，以及由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基取代的 C<sub>1-10</sub> 杂烷基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基或杂环基的基团取代；

每个 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH、NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的基团饱和和环烷基或杂环基的取代基取代；或者任意相邻的两个 R<sub>5</sub> 或 R<sub>6</sub> 与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基，且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环基任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、

氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代；

每个 R<sub>d4</sub>、R<sub>d8</sub> 和 R<sub>d9</sub> 相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分取代的基团饱和环烷基或杂环基的取代基取代；

所述的杂代表着任意独立地选自 O、N、S、P 的杂原子及其同位素；

所述的卤素任意独立地选自 F、Cl、Br、I 及其同位素；

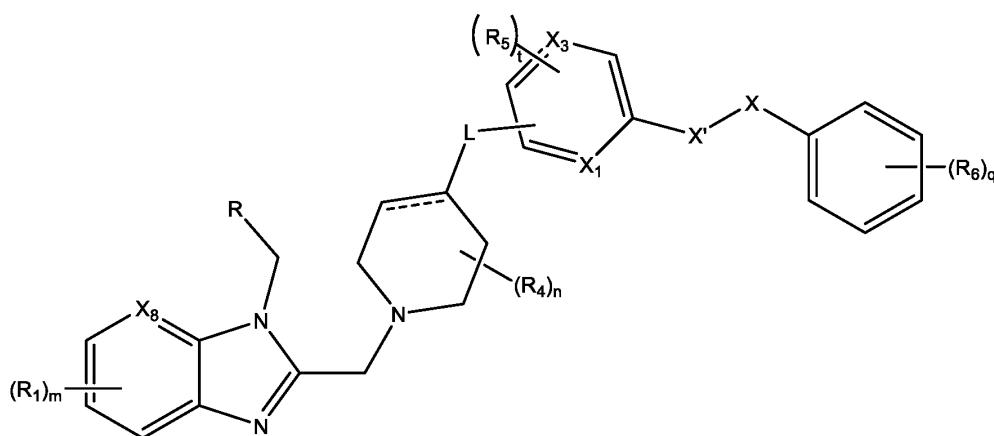
m 任意地选自 1、2、3 和 4 中的整数；

n 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

q 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

t 任意地选自 0、1、2、3 和 4 中的整数。

本发明的一个方案中，所述化合物或其药学上可接受的盐、同位素取代物或其异构体，其具有式 (IE) 结构，



式 (IE)

其中，

==== 任意代表单键或双键；

X 和 X' 独立地选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、-S(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-；优先-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-O-、-S-、-S(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-；

L 独立地选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-OC(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)O-、-C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=NR<sub>d5</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-、-N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-；优先-OC(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)O-、-O-、-S-或-N(R<sub>d4</sub>)-；

X<sub>1</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>8</sub> 和 X<sub>13</sub> 独立地选自 -CR<sub>5</sub>-或 -N-；

R 独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基，其中 R 所代表的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基任选地被 1 至多个取代基团取代，所述的取代基团任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、烷胺基、O=、CN、OH、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环基、6-10 元芳基和 5-8 元杂芳基；其中所述的芳基、杂芳基、饱和或部分饱和环烷基、饱和或部分饱和杂环基任选地被 1 至多个取代基取代，所述的取代基任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、氰基、氰乙基、O=、OH、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基，其中所述的 C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基任选被 1 至 3 个选自 H、氘、卤素、卤代烷基、氰基、OCH<sub>3</sub> 和 OH 的取代基取代；

每个 R<sub>1</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH 和 -NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、C<sub>1-10</sub> 烷基取代的羧基或羧基替代物；或者任意两相邻的 R<sub>1</sub> 与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和

和环烷基、3-8元饱和或部分饱和和杂环基，且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环烷基上的氢任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub>烷基、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、=O、以及饱和或部分饱和的C<sub>3-6</sub>环烷基取代，且C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基任选地被1至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和的C<sub>3-6</sub>环烷基的基团取代；

每个R<sub>4</sub>相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH和NH<sub>2</sub>、-COOH或选自C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基或C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>2-10</sub>杂烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基，由C<sub>3-10</sub>环烷基或C<sub>3-10</sub>杂环烷基取代的C<sub>1-10</sub>烷基，以及由C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基取代的C<sub>1-10</sub>杂烷基；其中，所述的C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基或C<sub>1-10</sub>烷氧基任选地被1至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH和C<sub>3-10</sub>饱和或部分饱和的环烷基或杂环基的基团取代；

每个R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH、NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、NH<sub>2</sub>、-COOH或选自C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基或C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>2-10</sub>杂烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基、经C<sub>3-10</sub>环烷基取代的C<sub>1-10</sub>烷基或由C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基取代的C<sub>3-10</sub>杂环基；其中，所述的C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基或C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>2-10</sub>杂烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基、经C<sub>3-10</sub>环烷基取代的C<sub>1-10</sub>烷基或由C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基取代的C<sub>3-10</sub>杂环基任选地被1至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH和C<sub>3-10</sub>饱和或部分饱和的基团饱和和环烷基或杂环基的取代基取代；或者任意相邻的两个R<sub>5</sub>或R<sub>6</sub>与其附着的碳一起形成5-6元杂芳基、3-8元饱和或部分饱和和环烷基、3-8元饱和或部分饱和和杂环基，且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环基任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub>烷基、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和的C<sub>3-6</sub>环烷基取代，且C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基任选地被1至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和的C<sub>3-6</sub>环烷基的基团取代；

每个R<sub>d1</sub>、R<sub>d2</sub>、R<sub>d4</sub>、R<sub>d8</sub>和R<sub>d</sub>相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>炔基或C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>1-10</sub>烷基酰基、C<sub>1-10</sub>烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub>杂烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基、经C<sub>3-10</sub>环烷基取代的C<sub>1-10</sub>烷基或由C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基取代的C<sub>3-10</sub>杂环基；其中，所述的C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>炔基或C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>1-10</sub>烷基酰基、C<sub>1-10</sub>烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub>杂烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基、经C<sub>3-10</sub>环烷基取代的C<sub>1-10</sub>烷基或由C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基取代的C<sub>3-10</sub>杂环基任选地被1至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH和C<sub>3-10</sub>饱和或部分饱和的基团饱和和环烷基或杂环基的取代基取代；

所述的杂代表着任意独立地选自O、N、S、P的杂原子及其同位素；

所述的卤素任意独立地选自F、Cl、Br、I及其同位素；

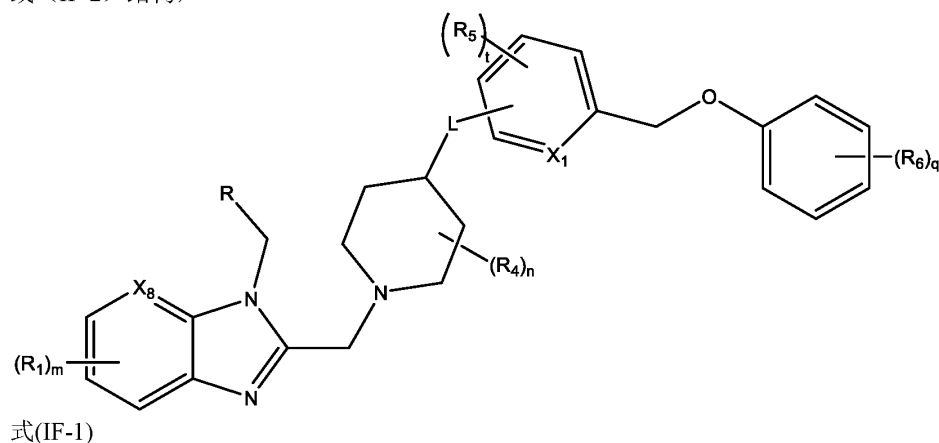
m任意地选自1、2、3和4中的整数；

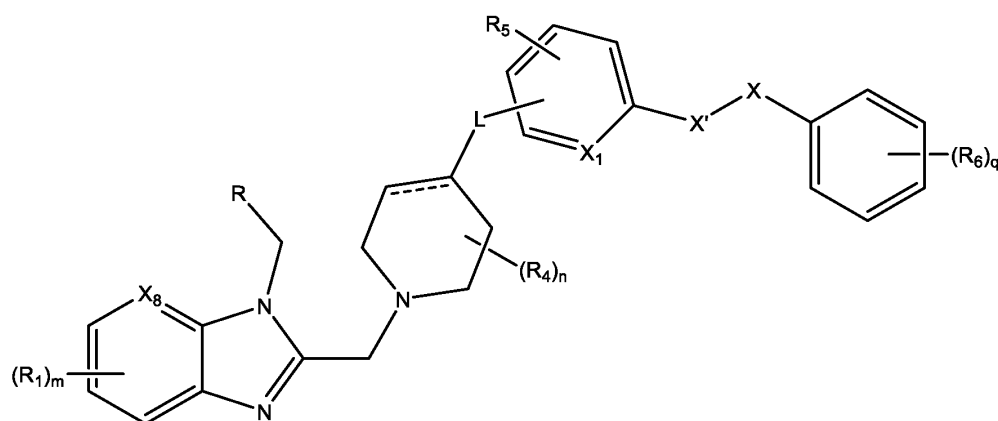
n任意地选自0、1、2、3、4和5中的整数；

q任意地选自0、1、2、3、4和5中的整数；

t任意地选自0、1、2、3和4中的整数。

本发明的一个方案中，所述化合物或其药学上可接受的盐、同位素取代物或其异构体，其具有式(IF-1)或(IF-2)结构，





式(IF-2)

其中,

-----任意代表单键或双键;

$X$  和  $X'$  独立地选自  $-C(R_{d1})(R_{d2})-$ 、 $-N(R_{d4})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$  或  $-S(=O)_2-$ ;

$L$  独立地选自  $-OC(R_{d1})(R_{d2})-$ 、 $-C(R_{d1})(R_{d2})O-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$  或  $-N(R_{d4})-$ ;

$X_1$  和  $X_8$  独立地选自  $-CR_5-$  或  $-N-$ ;

$R$  独立地选自氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $-NR_{d8}R_{d9}$ 、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基, 其中  $R$  所代表的  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{1-10}$  烷氧基、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基任选地被 1 至多个取代基团取代, 所述的取代基团任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、烷胺基、 $O=$ 、 $CN$ 、 $OH$ 、 $-NR_{d8}R_{d9}$ 、 $C_{3-10}$  饱和或部分饱和的环烷基、 $C_{3-10}$  饱和或部分饱和的杂环基、6-10 元芳基和 5-8 元杂芳基; 其中所述的芳基、杂芳基、饱和或部分饱和环烷基、饱和或部分饱和杂环基进一步任选地被 1 至多个取代基取代, 所述的取代基任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、氰基、氰乙基、 $O=$ 、 $OH$ 、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基, 其中所述的  $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基任选被 1 至 3 个选自  $H$ 、氘、卤素、卤代烷基、氰基、 $OCH_3$  和  $OH$  的取代基取代;

每个  $R_1$  相同或不同, 彼此独立地选自氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$  和  $-NH_2$ 、 $-COOH$  或选自  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基或  $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{2-10}$  杂烷基、 $C_{3-10}$  饱和或部分饱和的环烷基、 $C_{3-10}$  饱和或部分饱和的杂环烷基、被  $C_{3-10}$  环烷基或  $C_{3-10}$  杂环烷基取代的  $C_{1-10}$  烷基、被  $C_{3-10}$  环烷基取代的  $C_{2-10}$  杂烷基、 $C_{3-10}$  杂环基、 $C_{1-10}$  烷基取代的羧基或羧基替代物;

每个  $R_4$  相同或不同, 彼此任意独立地选自氢、氘、卤素、 $CN$ 、 $OH$ 、 $SH$  和  $NH_2$ 、 $-COOH$  或选自  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基或  $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{2-10}$  杂烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  杂环烷基, 由  $C_{3-10}$  环烷基或  $C_{3-10}$  杂环烷基取代的  $C_{1-10}$  烷基, 以及由  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  杂环烷基取代的  $C_{1-10}$  杂烷基; 其中, 所述的  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基或  $C_{1-10}$  烷氧基任选地被 1 到多个选自氢、氘、卤素、氧代、 $CN$ 、 $OH$  和  $C_{3-10}$  饱和或部分饱和的环烷基或杂环基的基团取代;

每个  $R_5$  和  $R_6$  相同或不同, 彼此独立地选自氢、氘、卤素、 $CN$ 、 $OH$ 、 $SH$ 、 $NH_2$ 、 $-COOH$  或选自  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基或  $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{2-10}$  杂烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  杂环烷基、经  $C_{3-10}$  环烷基取代的  $C_{1-10}$  烷基或由  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  杂环烷基取代的  $C_{3-10}$  杂环基; 其中, 所述的  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基或  $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{2-10}$  杂烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  杂环烷基、经  $C_{3-10}$  环烷基取代的  $C_{1-10}$  烷基或由  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  杂环烷基取代的  $C_{3-10}$  杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、 $CN$ 、 $OH$  和  $C_{3-10}$  饱和或部分取代的基团饱和环烷基或杂环基的取代基取代; 或者任意相邻的两个  $R_5$  或  $R_6$  与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基, 3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基, 且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环基任选地被选自氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $CF_3$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$  烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、氧基、以及饱和或部分饱和的  $C_{3-6}$  环烷基取代, 且  $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、饱和或部分饱和的  $C_{3-6}$  环烷基的基团取代;

每个  $R_{d1}$ 、 $R_{d2}$ 、 $R_{d4}$ 、 $R_{d8}$  和  $R_d$  相同或不同, 彼此任意独立地选自氢、氘、 $NH_2$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  炔基或  $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷基酰基、 $C_{1-10}$  烷基磺酰基、 $C_{2-10}$  杂烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  杂环烷基、经  $C_{3-10}$  环烷基取代的  $C_{1-10}$  烷基或由  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  杂环烷基取代的  $C_{3-10}$  杂环基; 其中, 所述的  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  炔基或  $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷基酰基、 $C_{1-10}$  烷基磺酰基、 $C_{2-10}$  杂烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  杂环烷基、经  $C_{3-10}$  环烷基取代的  $C_{1-10}$  烷



基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分取代的基团饱和环烷基或杂环基的取代基取代；

所述的杂代表着任意独立地选自 O、N、S、P 的杂原子及其同位素；

所述的卤素任意独立地选自 F、Cl、Br、I 及其同位素；

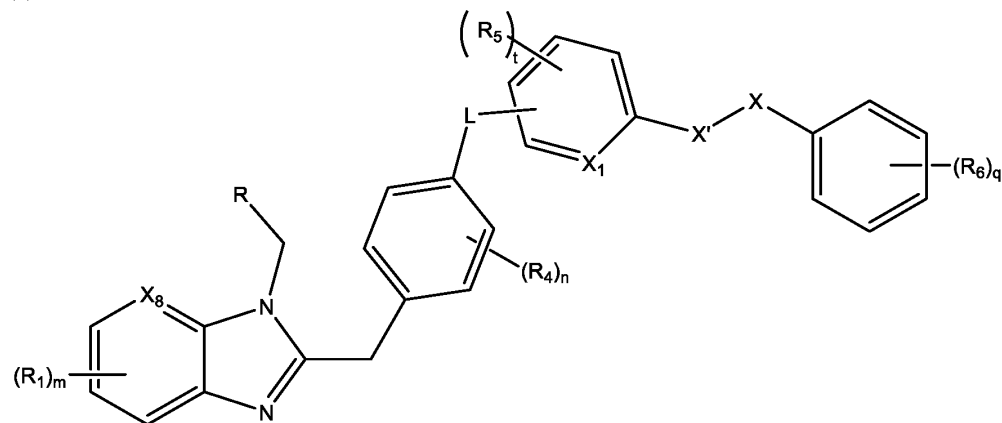
m 任意地选自 0、1、2、3 和 4 中的整数；

n 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

q 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

t 任意地选自 0、1、2、3 和 4 中的整数。

本发明的一个方案中，所述化合物或其药学上可接受的盐、同位素取代物或其异构体，其具有式 (IG) 结构，



式(IG)

其中，

X 和 X' 独立地选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-O-、-S-、-S(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-；

L 独立地选自 -OC(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)O-、-O-、-S-或-N(R<sub>d4</sub>)-；

X<sub>1</sub> 和 X<sub>8</sub> 独立地选自 -CR<sub>5</sub>-或 -N-；

R 独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基，其中 R 所代表的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基任选地被 1 至多个取代基团取代，所述的取代基团任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、胺基、O=、CN、OH、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环基、6-10 元芳基和 5-8 元杂芳基；其中所述的芳基、杂芳基、饱和或部分饱和环烷基、饱和或部分饱和杂环基任选地被 1 至多个取代基取代，所述的取代基任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、氰基、氰乙基、O=、OH、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基，其中所述的 C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基任选被 1 至 3 个选自 H、氘、卤素、卤代烷基、氰基、OCH<sub>3</sub> 和 OH 的取代基取代；

每个 R<sub>1</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH 和 -NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、C<sub>1-10</sub> 烷基取代的羧基或羧基替代物；

每个 R<sub>4</sub> 相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH 和 NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基，由 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基，以及由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 杂烷基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基或杂环基的基团取代；

每个 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH、NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环

基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分取代的基团饱和和环烷基或杂环基的取代基取代；或者任意相邻的两个 R<sub>5</sub> 或 R<sub>6</sub> 与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和和杂环基，且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环烷基任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代；

每个 R<sub>d1</sub>、R<sub>d2</sub>、R<sub>d4</sub>、R<sub>d8</sub> 和 R<sub>d</sub> 相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分取代的基团饱和和环烷基或杂环基的取代基取代；

所述的杂代着任意独立地选自 O、N、S、P 的杂原子及其同位素；

所述的卤素任意独立地选自 F、Cl、Br、I 及其同位素；

m 任意地选自 1、2、3 和 4 中的整数；

n 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

q 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

t 任意地选自 0、1、2、3 和 4 中的整数。

根据本发明的实施方案，

A 选自无取代或被取代的 C<sub>6-20</sub> 芳基、5-20 元杂芳基；

B 选自无取代或被取代的 3-20 元杂环基、6-18 元螺环基或桥环基、C<sub>6-20</sub> 芳基；

X 和 X' 相同或不同，彼此独立地选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)-、-S(=O)-或 -S(=O)<sub>2</sub>-；

L 选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、OC(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)O-、-O-、-S-、-NH-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)-、-S(=O)-或 -S(=O)<sub>2</sub>-；R<sub>d1</sub>、R<sub>d2</sub> 相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、卤素、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基；

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、X<sub>8</sub> 和 X<sub>9</sub> 相同或不同，彼此独立地选自 -CR<sub>5</sub>-或 -N-；每个 R<sub>5</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH、NH<sub>2</sub>、-COOH、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基；

R<sub>0</sub> 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R<sub>01</sub> 取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基；每个 R<sub>01</sub> 相同或不同，彼此独立地选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R<sub>02</sub> 取代的 C<sub>3-20</sub> 环烷基、3-20 元杂环基和 5-20 元杂芳基；每个 R<sub>02</sub> 相同或不同，彼此独立地选自卤素、氘、CN、氧代 (=O)、C<sub>1-10</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-10</sub> 烷基、CN-C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基-C<sub>1-10</sub> 烷基；

每个 R<sub>1</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、COOH，无取代或任选被一个、两个或更多个 R<sub>11</sub> 取代的 -C<sub>1-10</sub> 烷基-COOH、-C<sub>2-10</sub> 烯基-COOH；每个 R<sub>11</sub> 相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、卤素、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基；

R<sub>2</sub>、R<sub>2</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、氧代 (=O)、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基；

每个 R<sub>4</sub> 相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、卤素、氧代 (=O)、CN、OH、SH 和 NH<sub>2</sub>、-COOH、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基；

每个 R<sub>6</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH、NH<sub>2</sub>、-COOH、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 炔基、5-14 元杂芳基；

R<sub>d3</sub>、R<sub>d4</sub>、R<sub>d5</sub>、R<sub>d6</sub>、R<sub>d7</sub>、R<sub>d8</sub>、R<sub>d9</sub> 和 R<sub>d10</sub> 相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、CN、OH、SH 和 NH<sub>2</sub>、-COOH、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基；

m 任意地选自 1、2、3 和 4 中的整数；

n 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

q 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数。

根据本发明的实施方案，A 选自无取代或被取代的 C<sub>6-14</sub> 芳基、5-14 元杂芳基；

B 选自无取代或被取代的 3-14 元杂环基、6-18 元螺环基或桥环基、C<sub>6-14</sub> 芳基；

X 和 X' 相同或不同，彼此独立地选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-O-、-S-；

L 选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-OC(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)O-、-O-、-S-、-NH-；R<sub>d1</sub>、R<sub>d2</sub> 相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、C<sub>1-10</sub> 烷基；

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、X<sub>8</sub> 和 X<sub>9</sub> 相同或不同，彼此独立地选自 -CR<sub>5</sub>-或 -N-；每个 R<sub>5</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基；

$R_0$  选自无取代或任选被一个、两个或更多个  $R_{01}$  取代的  $C_{1-10}$  烷基；每个  $R_{01}$  相同或不同，彼此独立地选自无取代或任选被一个、两个或更多个  $R_{02}$  取代的  $C_{3-14}$  环烷基、3-14 元杂环基和 5-14 元杂芳基；每个  $R_{02}$  相同或不同，彼此独立地选自 CN、氡、氧代 (=O)、 $C_{1-10}$  烷基、CN- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基- $C_{1-10}$  烷基；

每个  $R_1$  相同或不同，彼此独立地选自卤素、COOH，无取代或任选被一个、两个或更多个  $R_{11}$  取代的- $C_{1-10}$  烷基-COOH、- $C_{2-10}$  烯基-COOH；每个  $R_{11}$  相同或不同，彼此独立地选自 H、氡、卤素、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基；

$R_2$ 、 $R_2$  相同或不同，彼此独立地选自氢、氡、卤素、氧代 (=O)、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基；

每个  $R_4$  相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氡、卤素、氧代 (=O)、CN、OH、SH 和  $NH_2$ 、-COOH、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基；

每个  $R_6$  相同或不同，彼此独立地选自氢、氡、卤素、CN、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{2-10}$  炔基、5-14 元杂芳基；

$m$  任意地选自 1、2 和 3 中的整数；

$n$  任意地选自 0、1、2、3 和 4 中的整数；

$q$  任意地选自 0、1、2、3 和 4 中的整数。

根据本发明的实施方案，A 选自苯基或吡啶基；

B 为哌啶基、氮杂环丁烷基、苯基、(1R,5S)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷基、螺环基或桥环基；所述的螺环或桥环含有一到多个杂原子，所述的杂原子任意独立地选自 N、O 或 S；

X 和  $X'$  相同或不同，彼此独立地选自  $CH_2$ 、O 或 S；

L 可以选自 O、S、NH、 $CH_2$ 、 $OCH_2$ 、 $CH_2O$ ；

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_8$  和  $X_9$  相同或不同，彼此独立地选自 CH、C-F 或 N；

$R_0$  选自无取代或被咪唑基、吡唑基、吡咯基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基或环丙基取代的  $C_{1-3}$  烷基；所述咪唑基、吡唑基、吡咯基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基或环丙基可以无取代、被氧代 (=O) 或被  $C_{1-3}$  烷基、CN- $C_{1-3}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基- $C_{1-3}$  烷基取代；

每个  $R_1$  相同或不同，彼此独立地选自 COOH、F、- $C_{1-3}$  烷基-COOH、- $C_{2-3}$  烯基-COOH；

$R_2$ 、 $R_2$  相同或不同，彼此独立地选自氢、氡、卤素、氧代 (=O)、 $C_{1-3}$  烷基；

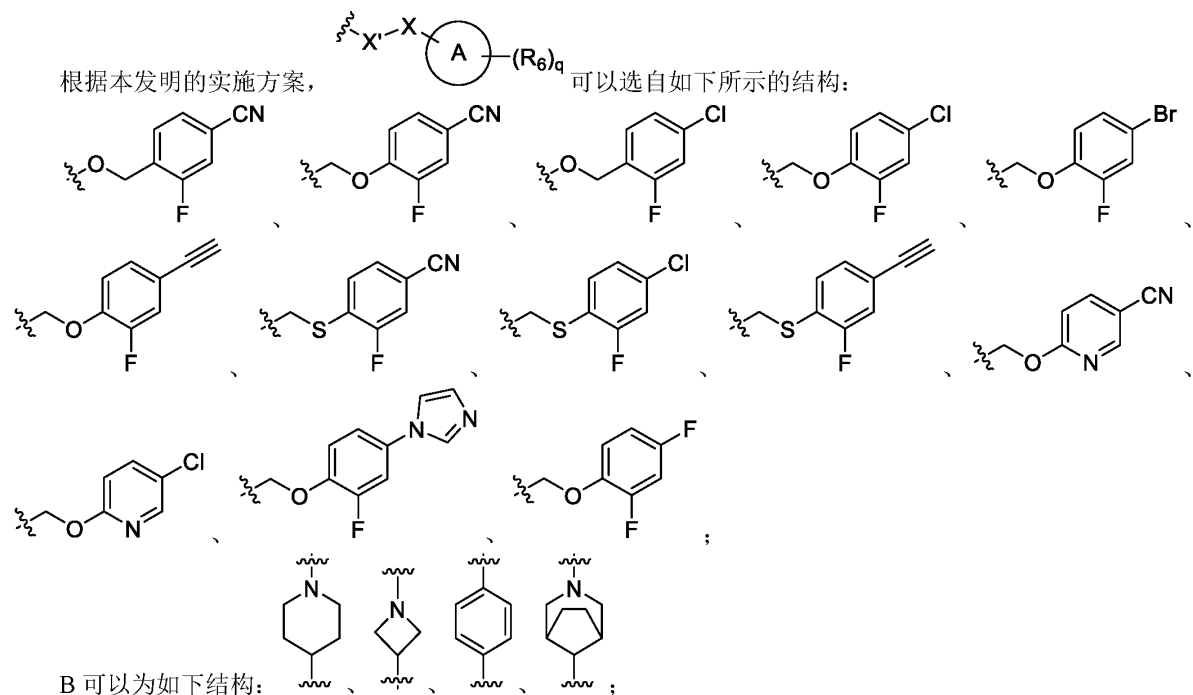
每个  $R_4$  相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氡、卤素、氧代 (=O)、 $C_{1-3}$  烷基；

每个  $R_6$  相同或不同，彼此独立地选自氢、氡、F、Cl、Br、CN、乙炔基、咪唑基；

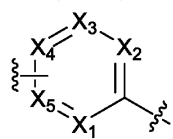
$m$  任意地选自 1 或 2；

$n$  任意地选自 0、1 或 2；

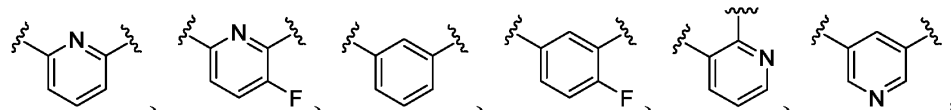
$q$  任意地选自 0、1 或 2。



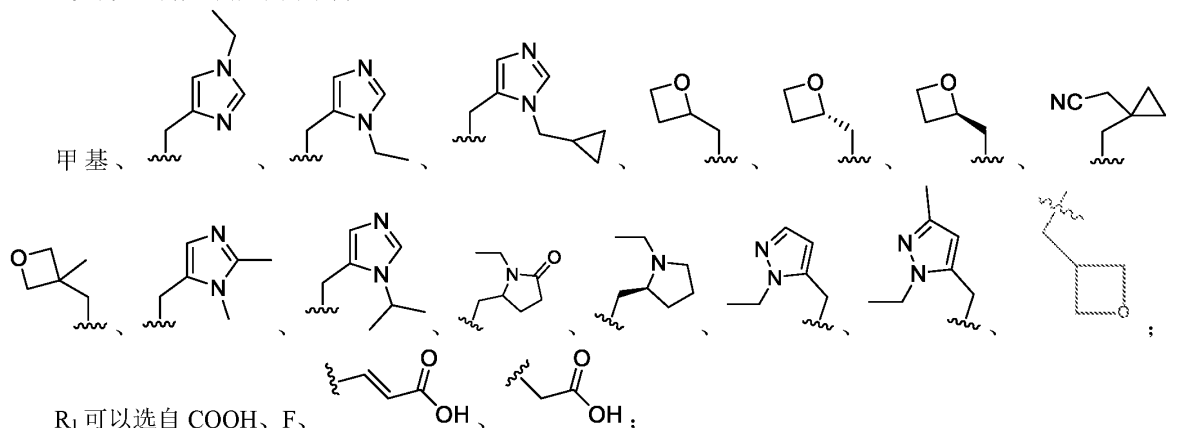
L 可以选自 O、S、NH、CH<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O；



可以选自如下所示的结构：



R<sub>0</sub> 可以选自如下所示的结构：



R<sub>1</sub> 可以选自 COOH、F、

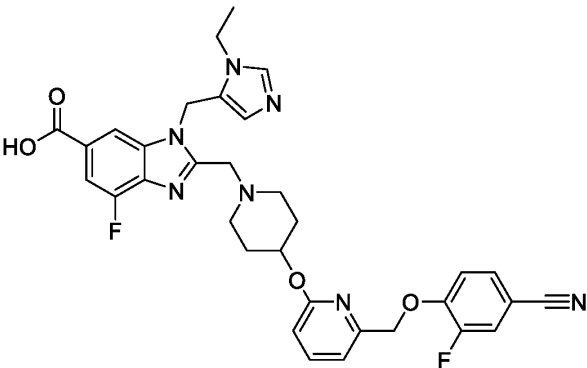
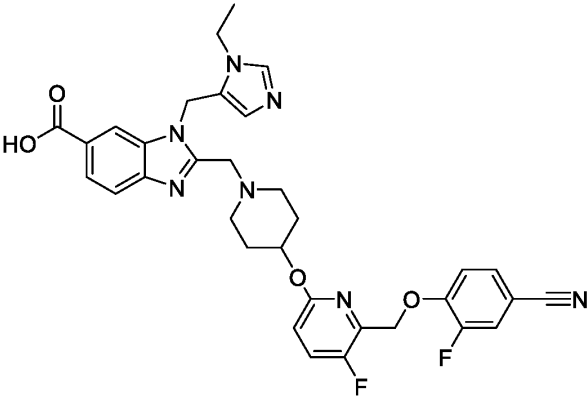
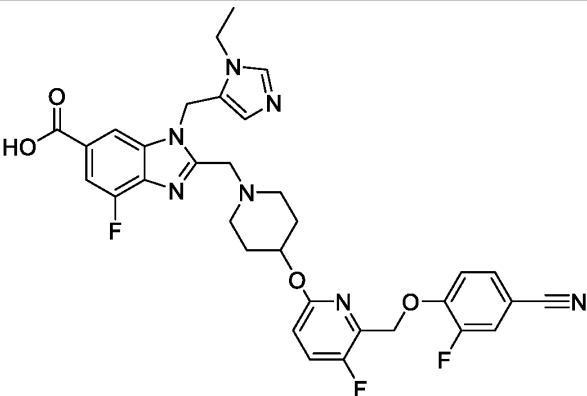
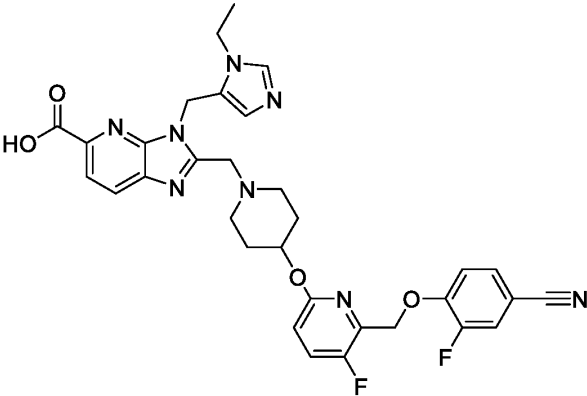
R<sub>2</sub>、R<sub>2</sub>' 均为 H；

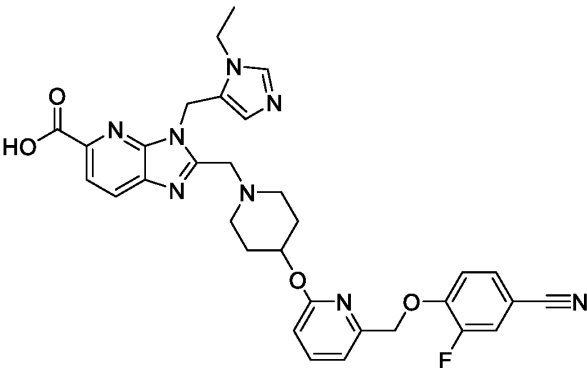
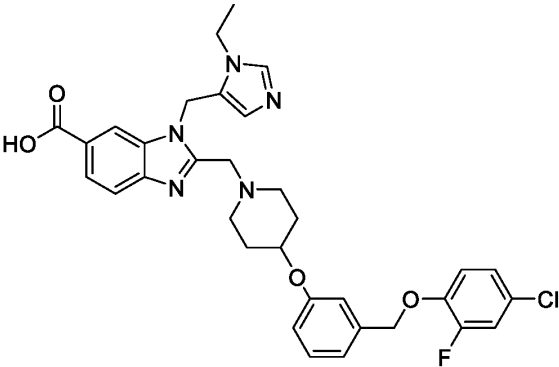
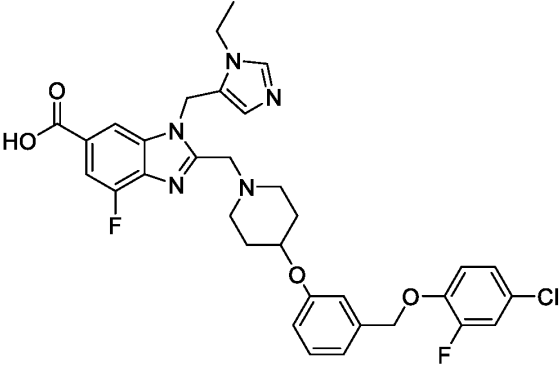
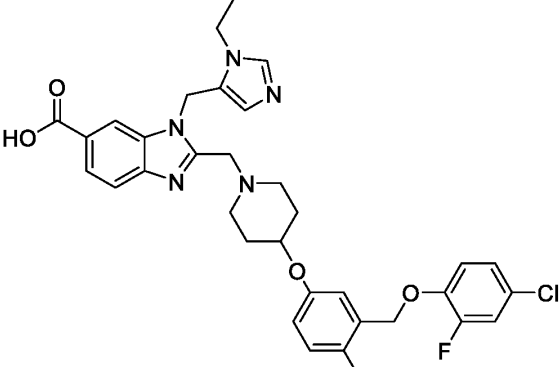
R<sub>4</sub> 为 H、F、甲基；X<sub>8</sub> 选自 CH 或 N；X<sub>9</sub> 选自 CH 或 N；

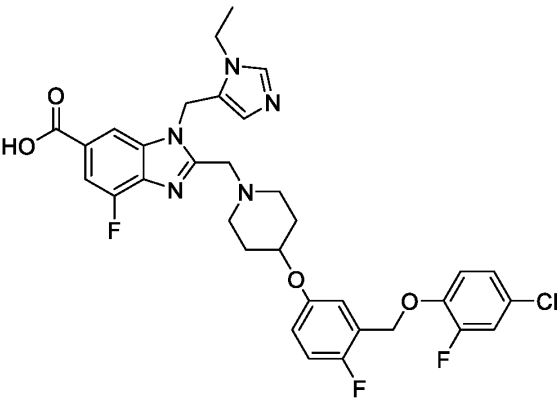
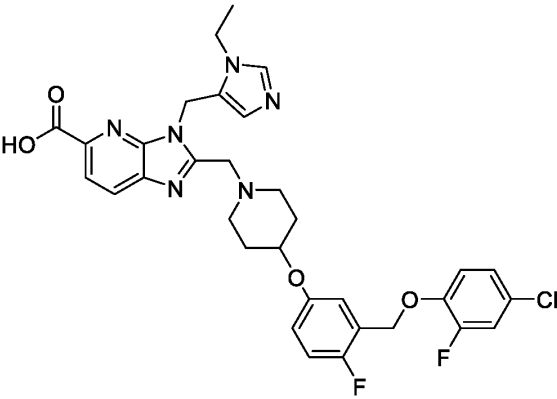
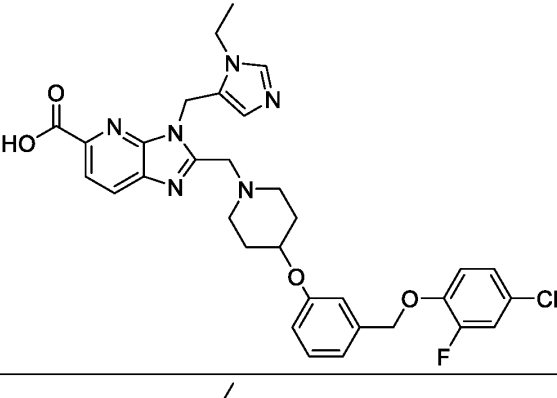
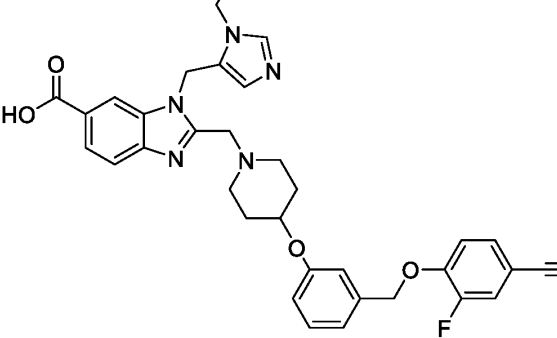
m 选自 1 或 2；n 选自 1 或 2。

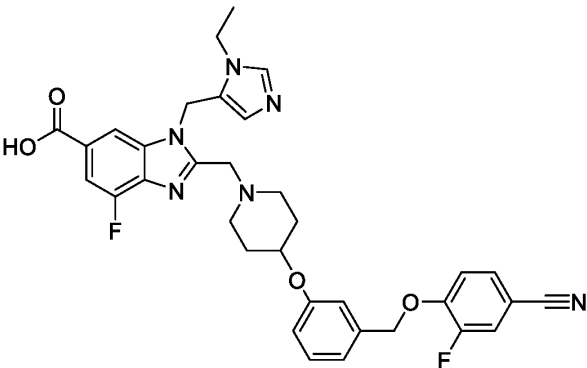
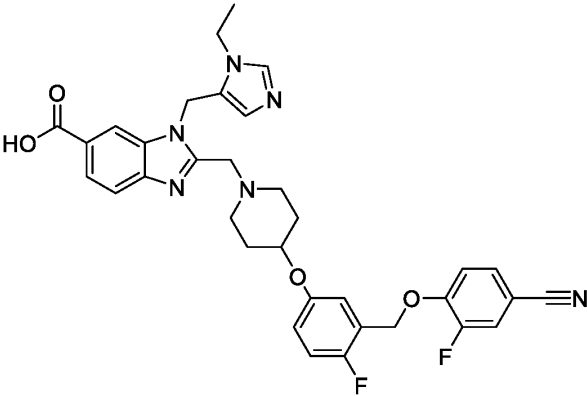
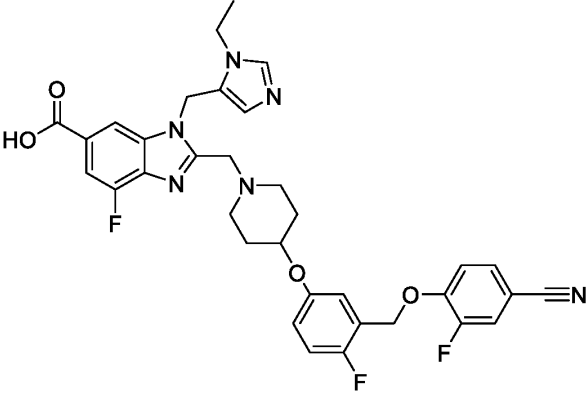
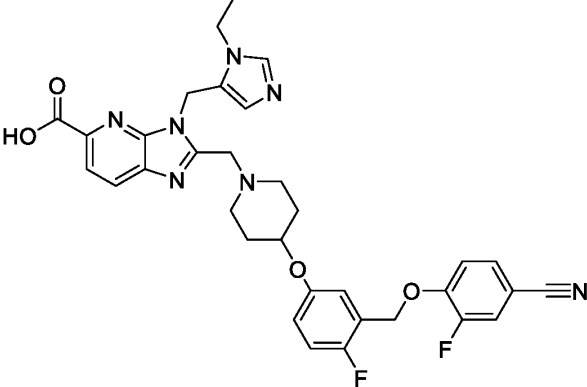
本发明的一个方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，或其对应异构体、同位素取代物，其为选自如下结构的化合物：

| 编号    | 结构 |
|-------|----|
| 化合物 1 |    |

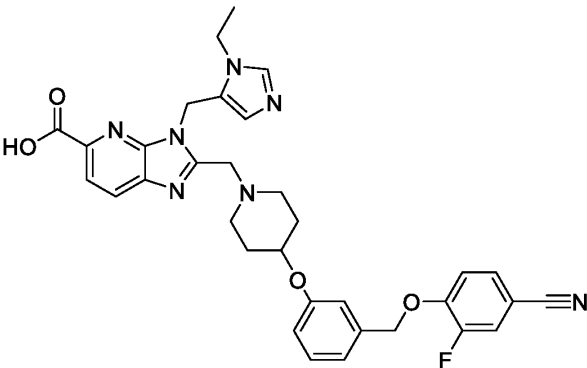
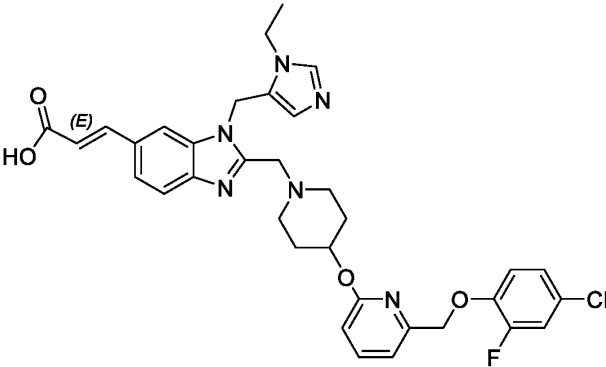
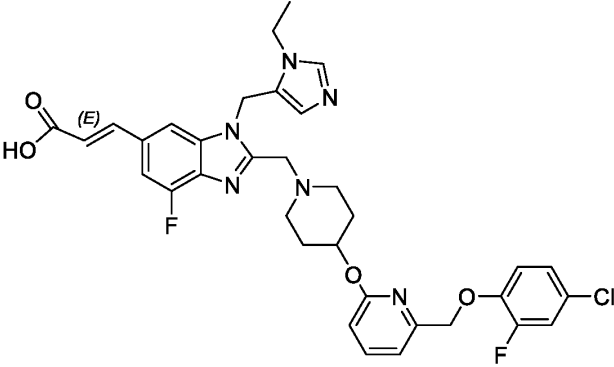
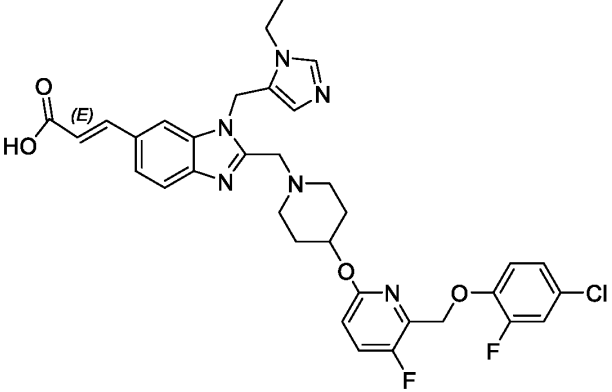
|       |                                                                                      |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 2 |    |
| 化合物 3 |   |
| 化合物 4 |  |
| 化合物 5 |  |

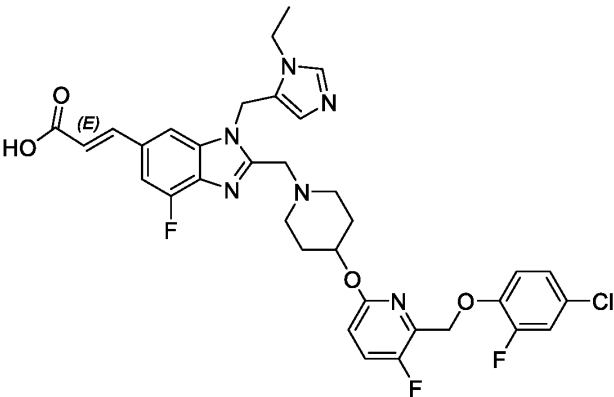
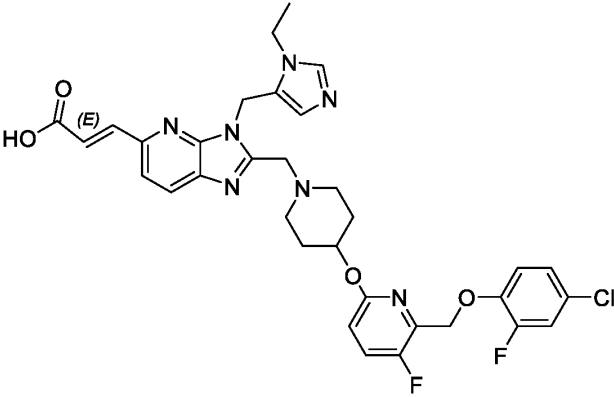
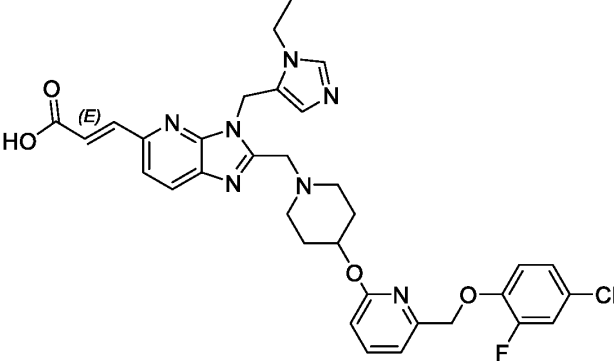
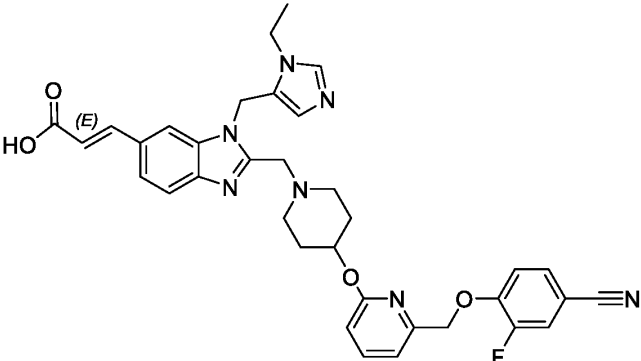
|       |                                                                                      |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 6 |    |
| 化合物 7 |    |
| 化合物 8 |  |
| 化合物 9 |  |

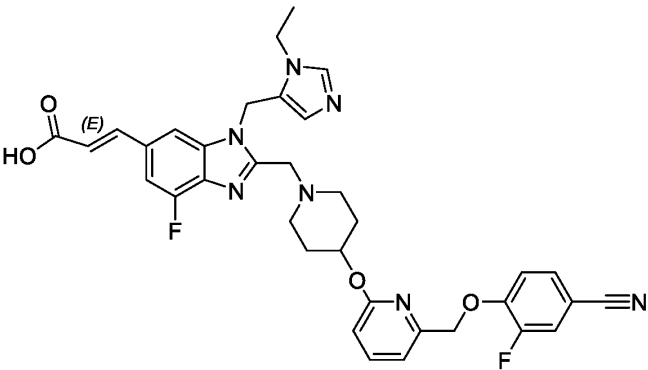
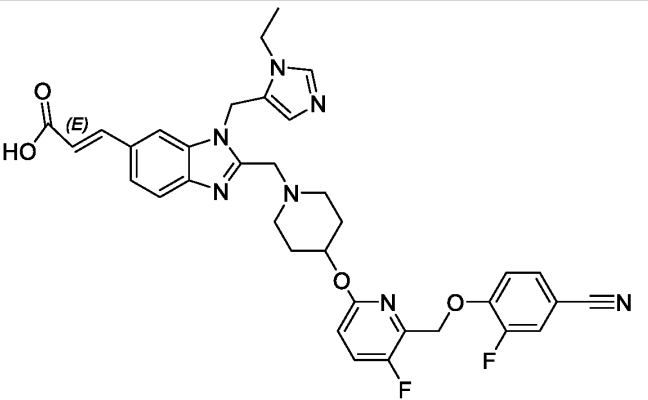
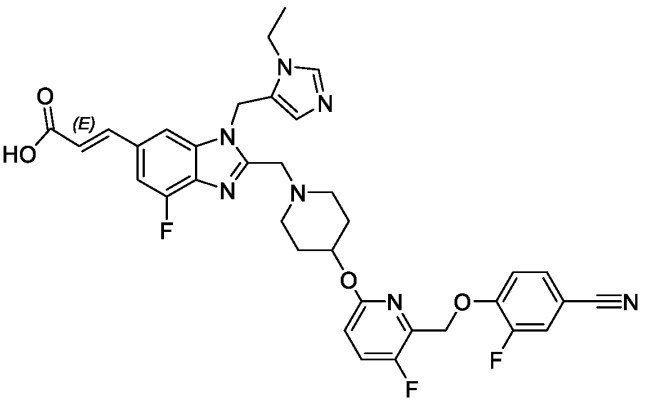
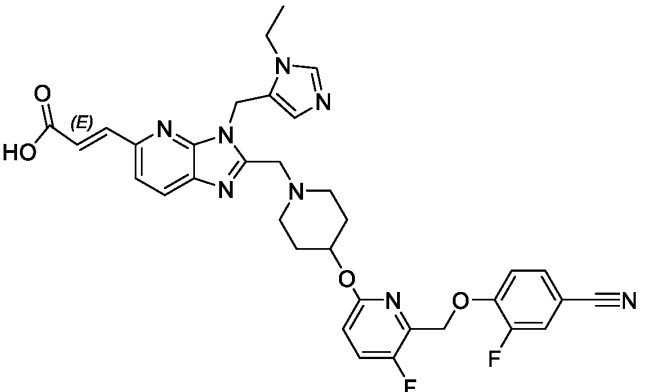
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 10 |    |
| 化合物 11 |   |
| 化合物 12 |  |
| 化合物 13 |  |

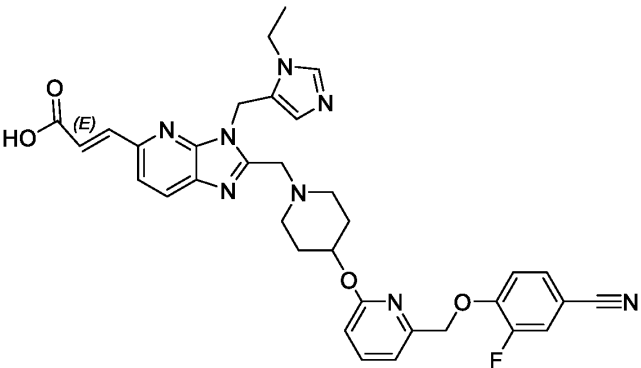
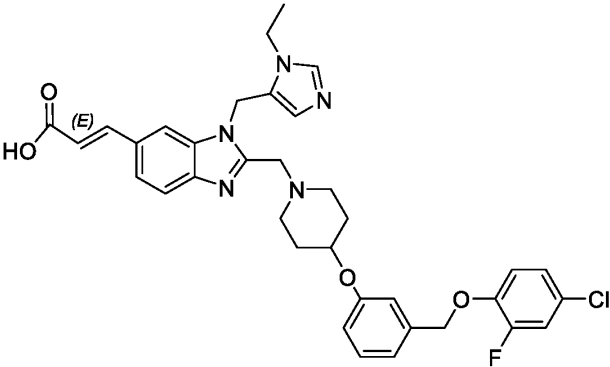
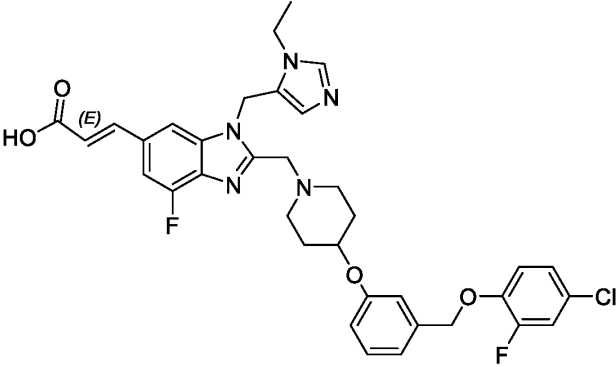
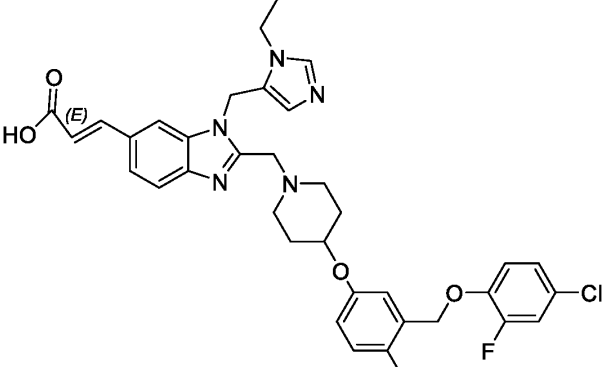
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 14 |    |
| 化合物 15 |   |
| 化合物 16 |  |
| 化合物 17 |  |

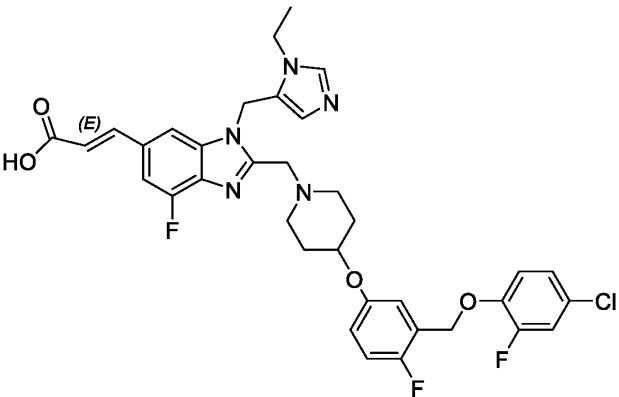
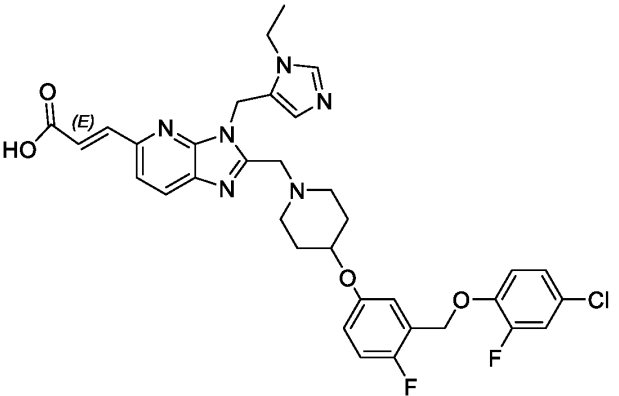
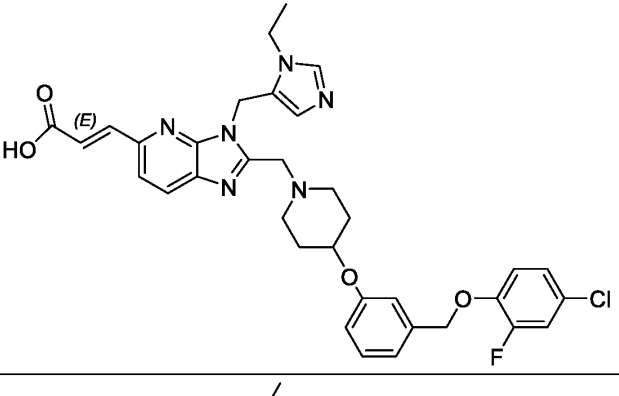
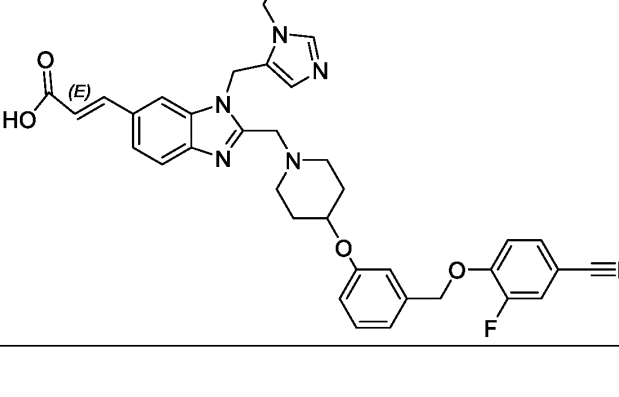


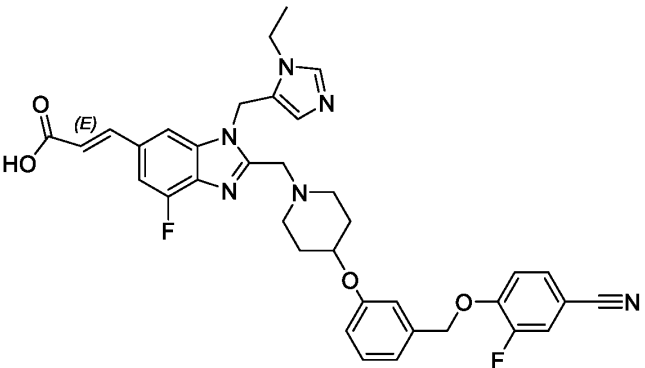
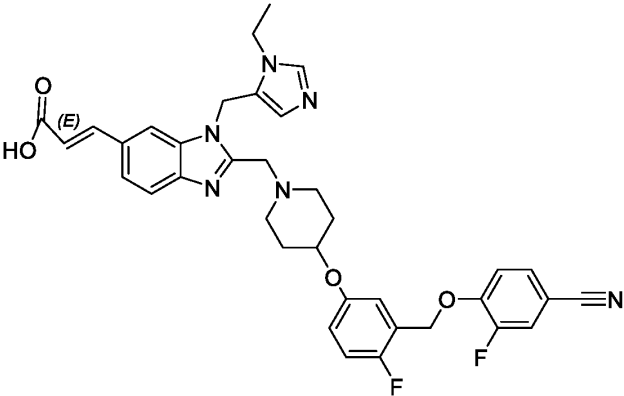
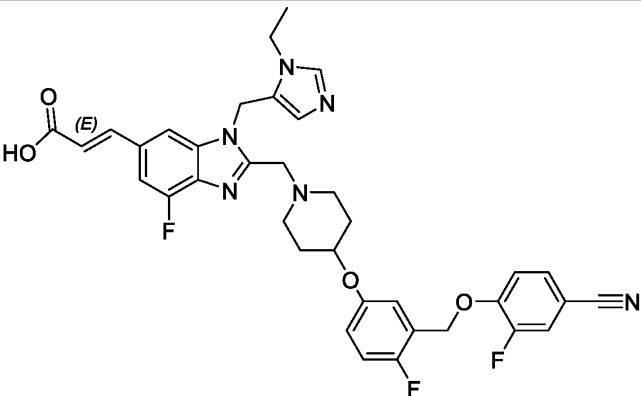
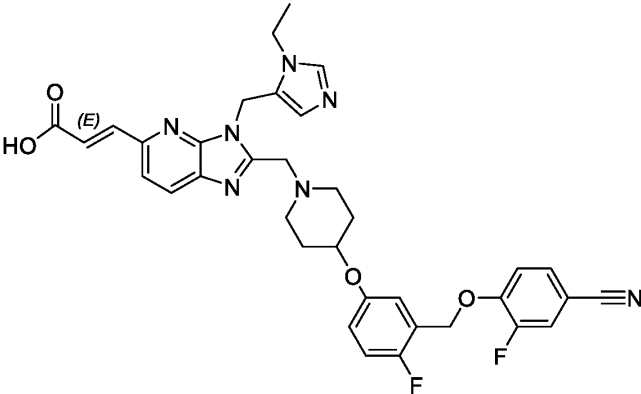
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 18 |    |
| 化合物 19 |    |
| 化合物 20 |  |
| 化合物 21 |  |

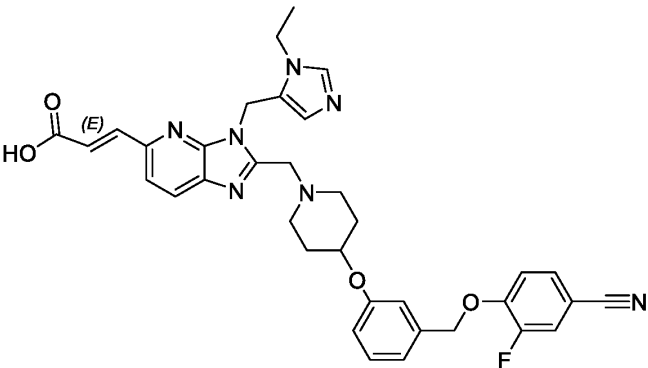
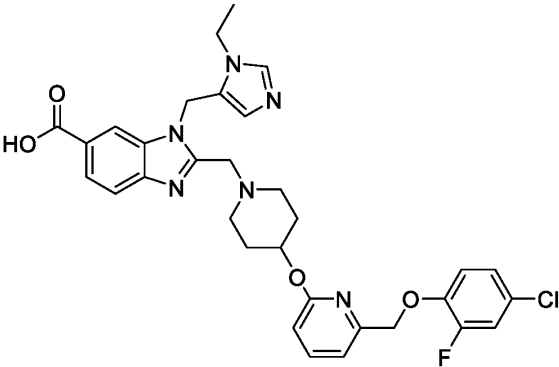
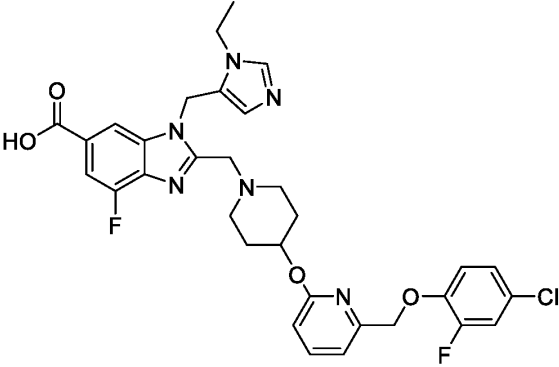
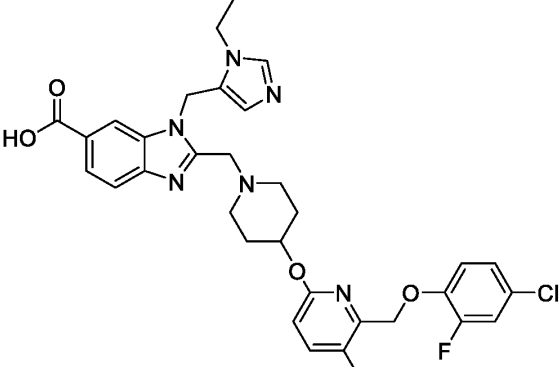
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 22 |    |
| 化合物 23 |   |
| 化合物 24 |  |
| 化合物 25 |  |

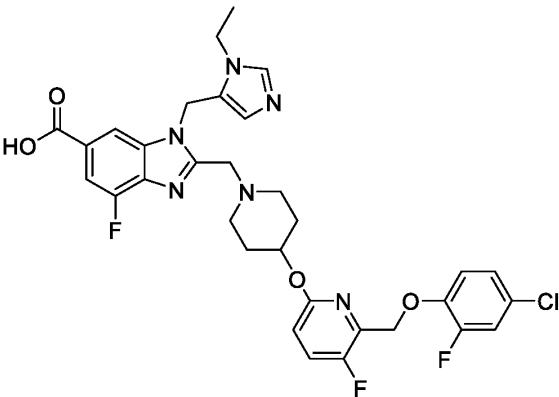
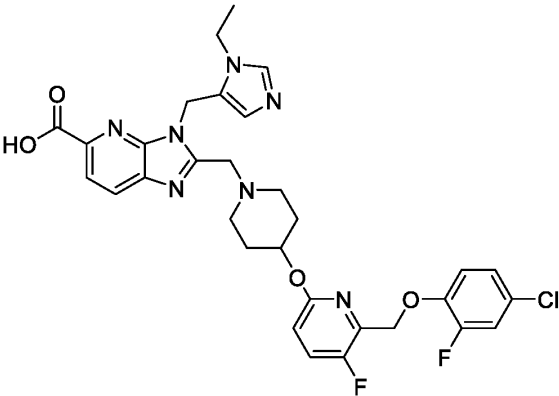
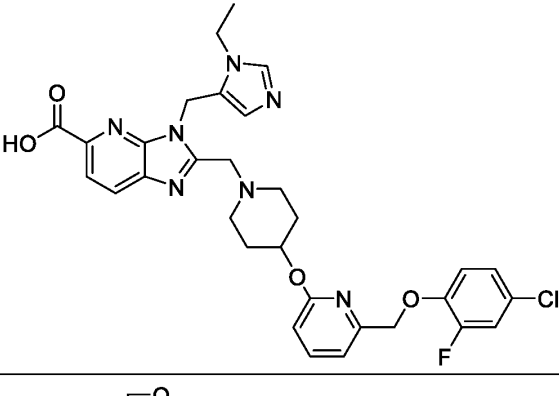
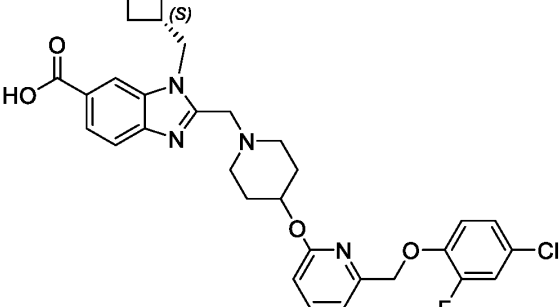
|        |                                                                                                                                                                                                                       |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 26 |  <chem>CC1=CN=C(C1)CN2C(=N3C(=CC=C(C=C3)C(=O)O)C=C4C(=CC=C(C=C4)F)N2C5CCN(CC5)C6=CC=CC(=C6)OC7=CC=CC(=C7)OC8=CC=C(C=C8)C#N</chem>   |
| 化合物 27 |  <chem>CC1=CN=C(C1)CN2C(=N3C(=CC=C(C=C3)C(=O)O)C=C4C(=CC=C(C=C4)F)N2C5CCN(CC5)C6=CC=CC(=C6)OC7=CC=CC(=C7)OC8=CC=C(C=C8)C#N</chem>  |
| 化合物 28 |  <chem>CC1=CN=C(C1)CN2C(=N3C(=CC=C(C=C3)C(=O)O)C=C4C(=CC=C(C=C4)F)N2C5CCN(CC5)C6=CC=CC(=C6)OC7=CC=CC(=C7)OC8=CC=C(C=C8)C#N</chem> |
| 化合物 29 |  <chem>CC1=CN=C(C1)CN2C(=N3C(=CC=C(C=C3)C(=O)O)C=C4C(=CC=C(C=C4)F)N2C5CCN(CC5)C6=CC=CC(=C6)OC7=CC=CC(=C7)OC8=CC=C(C=C8)C#N</chem> |

|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 30 |    |
| 化合物 31 |    |
| 化合物 32 |  |
| 化合物 33 |  |

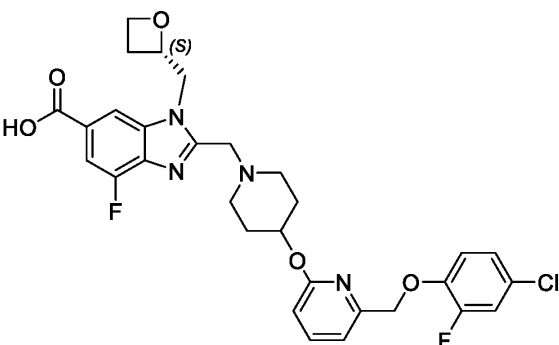
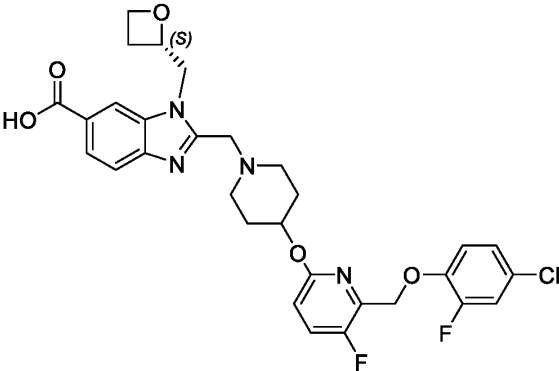
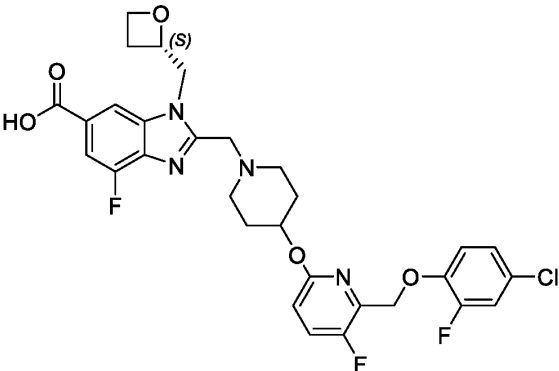
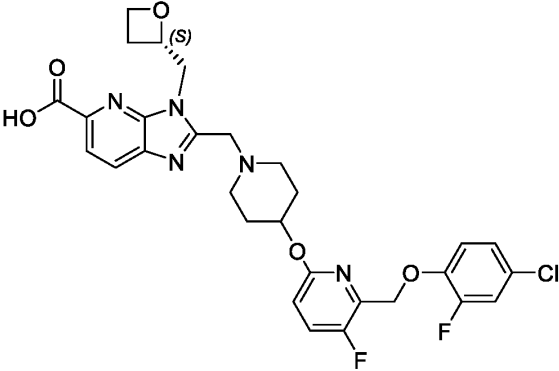
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 34 |    |
| 化合物 35 |   |
| 化合物 36 |  |
| 化合物 37 |  |

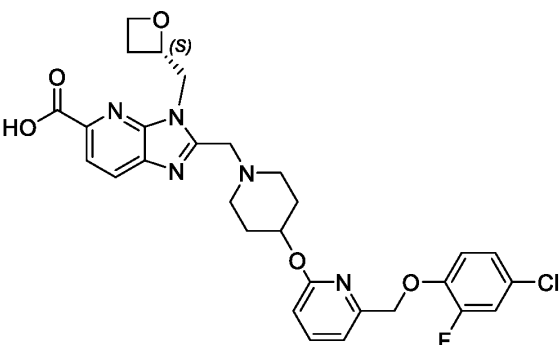
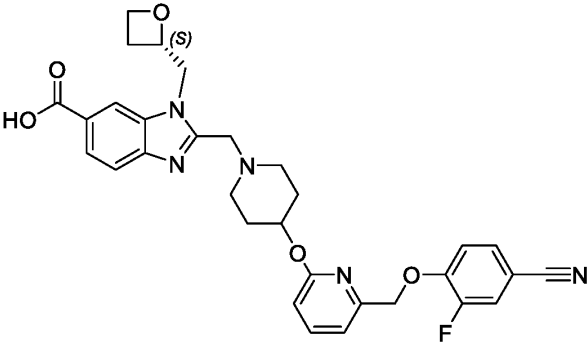
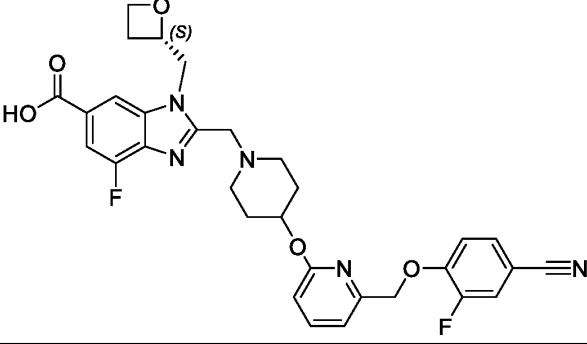
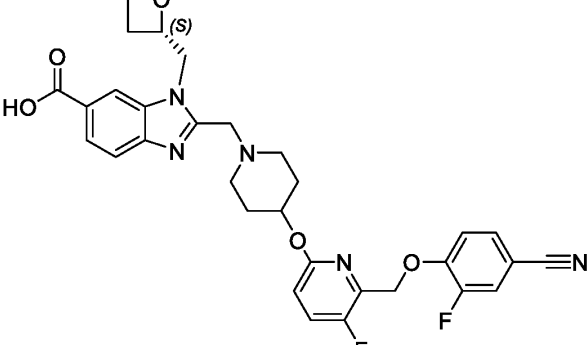
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 38 |    |
| 化合物 39 |   |
| 化合物 40 |  |
| 化合物 41 |  |

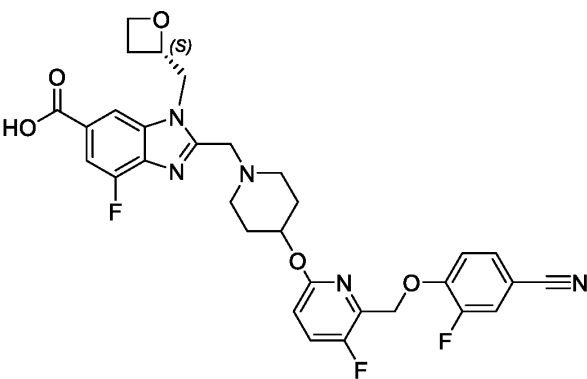
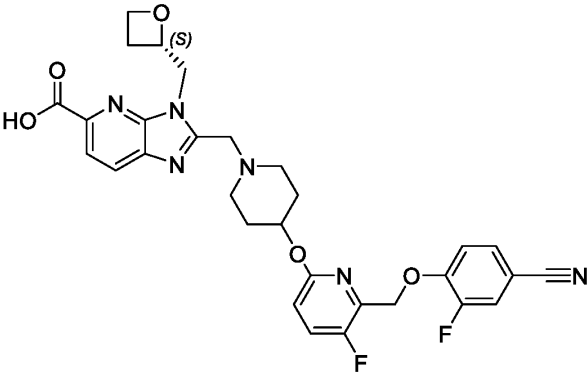
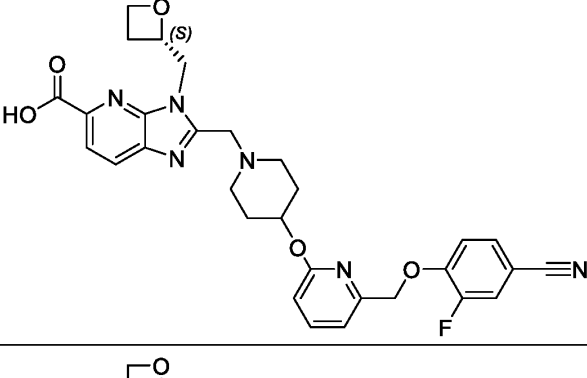
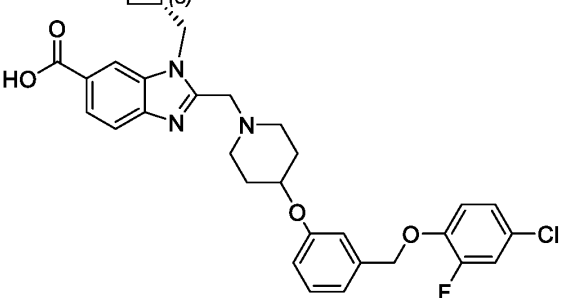
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 42 |    |
| 化合物 43 |    |
| 化合物 44 |  |
| 化合物 45 |  |

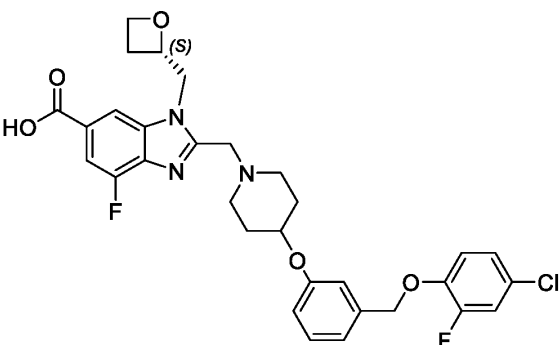
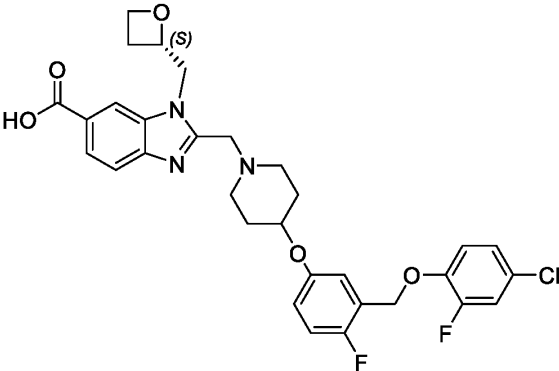
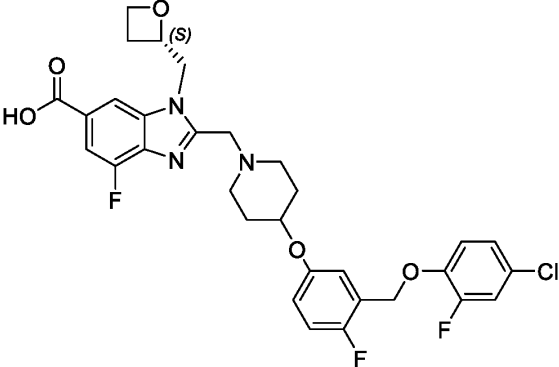
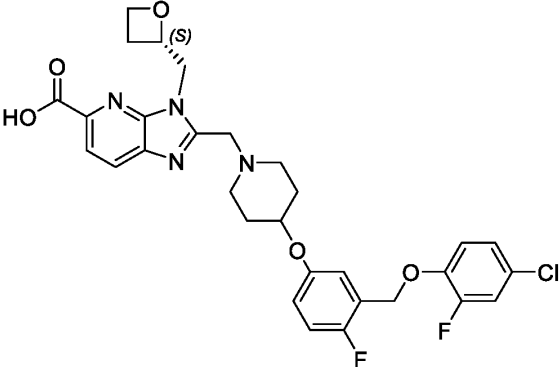
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 46 |    |
| 化合物 47 |   |
| 化合物 48 |  |
| 化合物 49 |  |

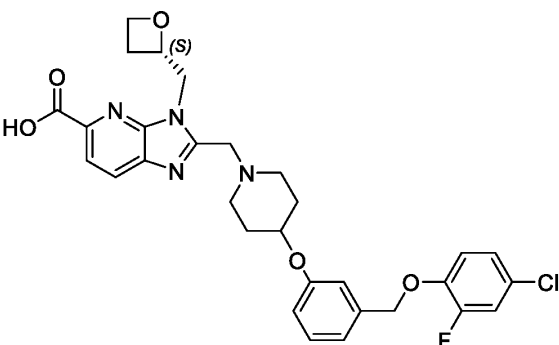
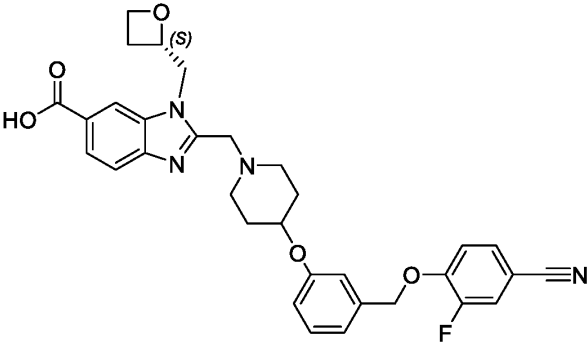
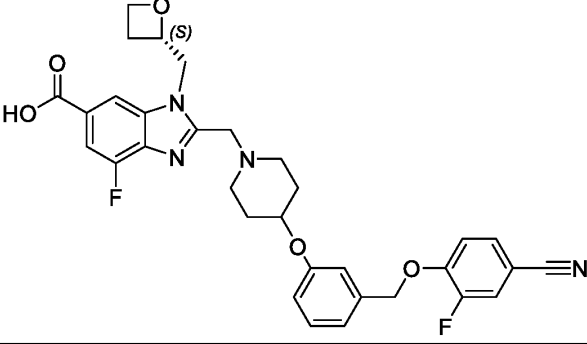
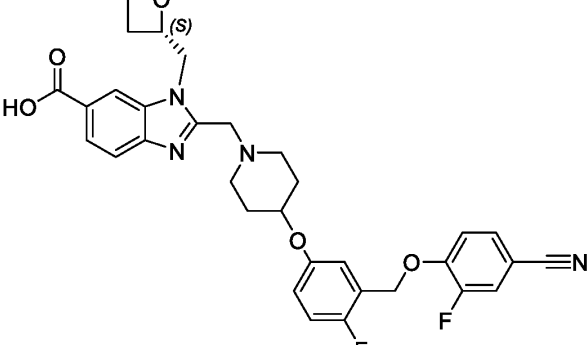


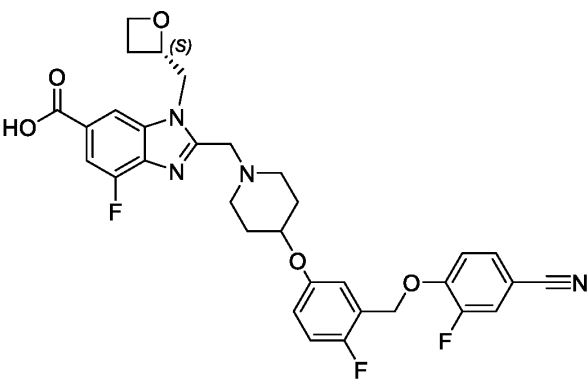
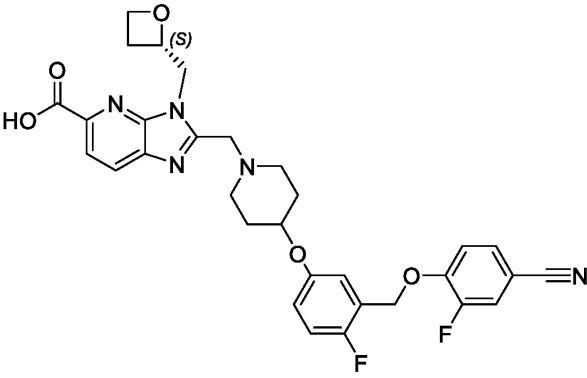
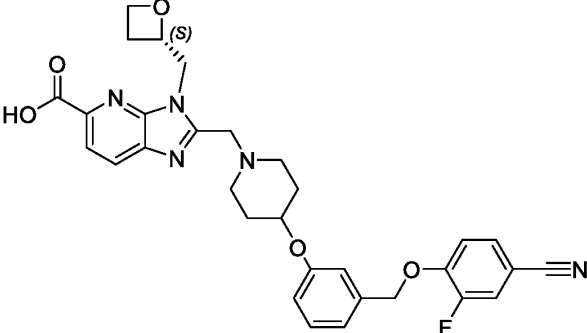
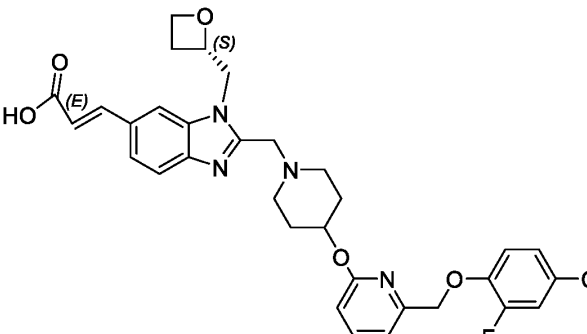
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 50 |    |
| 化合物 51 |    |
| 化合物 52 |   |
| 化合物 53 |  |

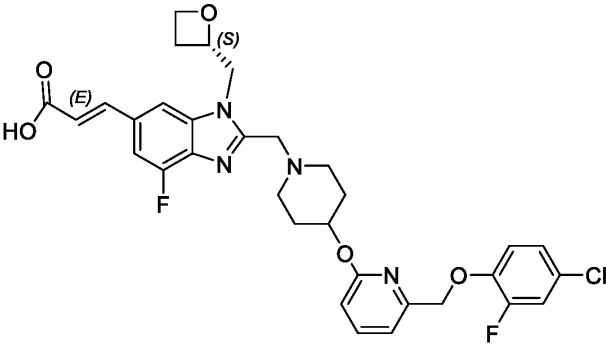
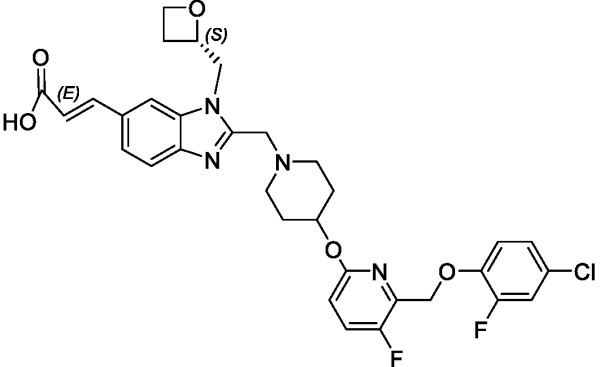
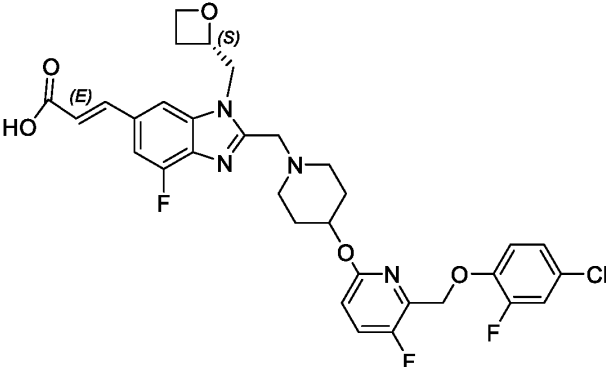
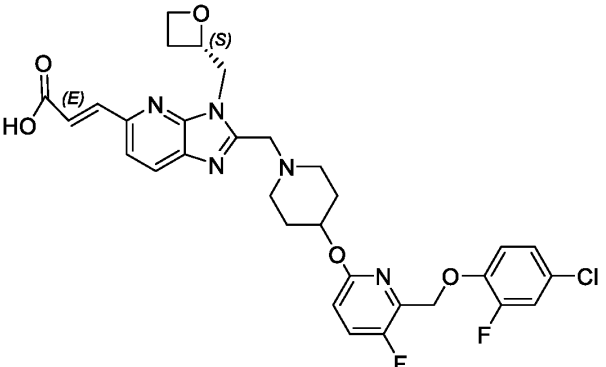
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 54 |    |
| 化合物 55 |    |
| 化合物 56 |   |
| 化合物 57 |  |

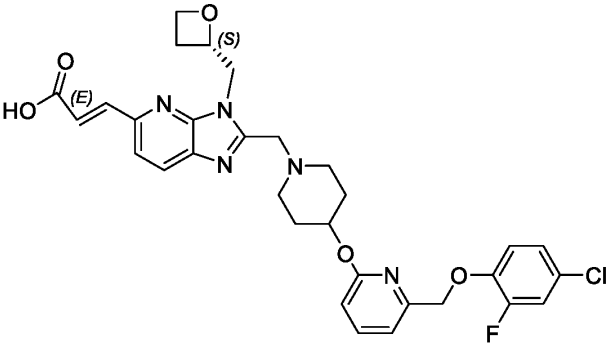
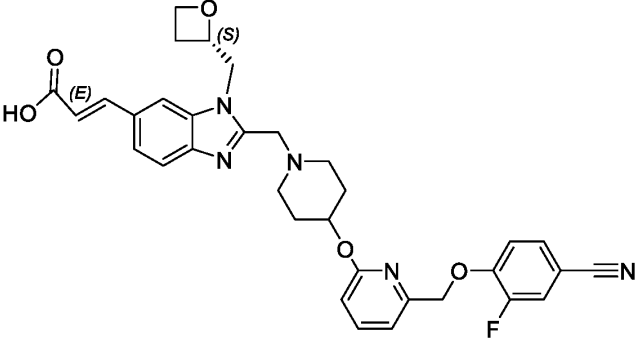
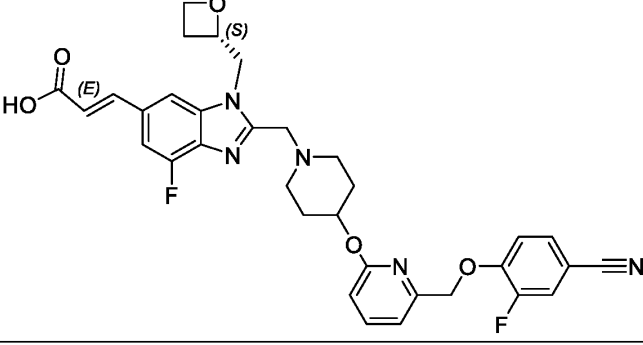
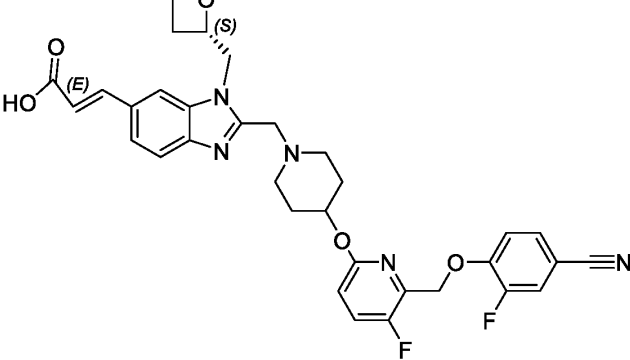
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 58 |    |
| 化合物 59 |   |
| 化合物 60 |  |
| 化合物 61 |  |

|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 62 |    |
| 化合物 63 |    |
| 化合物 64 |   |
| 化合物 65 |  |

|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 66 |    |
| 化合物 67 |    |
| 化合物 68 |   |
| 化合物 69 |  |

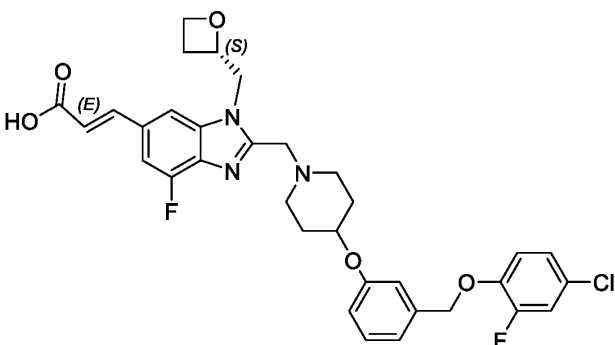
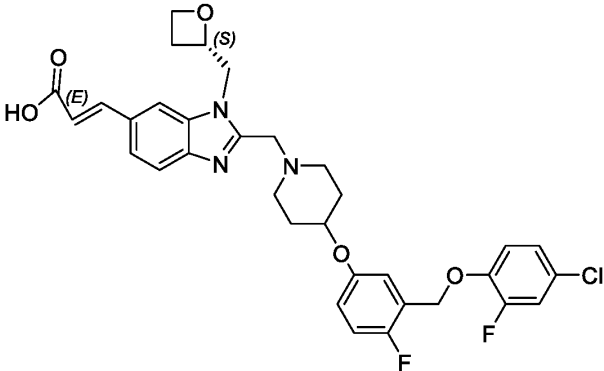
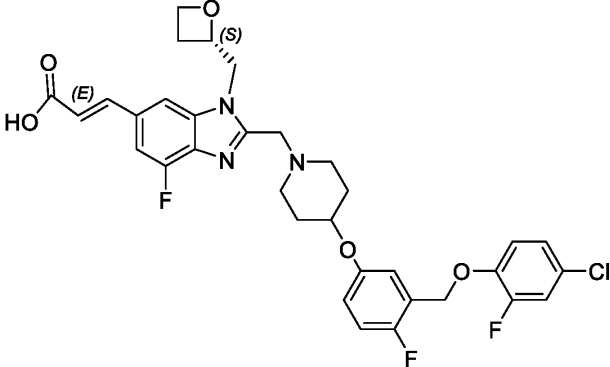
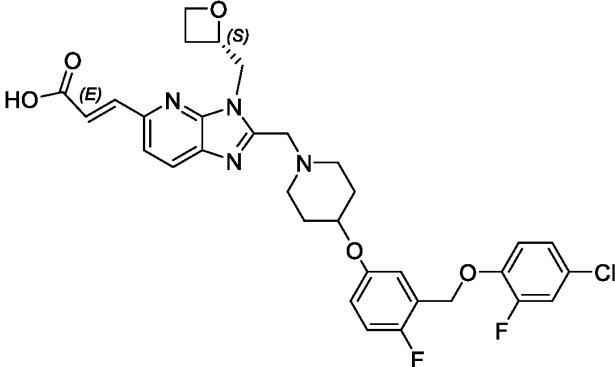
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 70 |    |
| 化合物 71 |   |
| 化合物 72 |  |
| 化合物 73 |  |

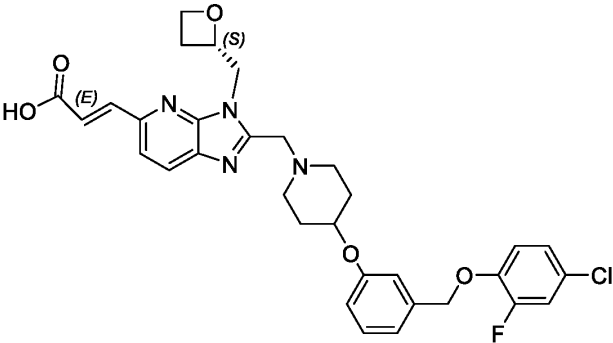
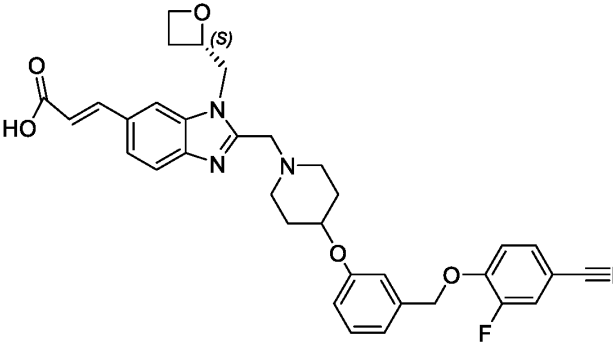
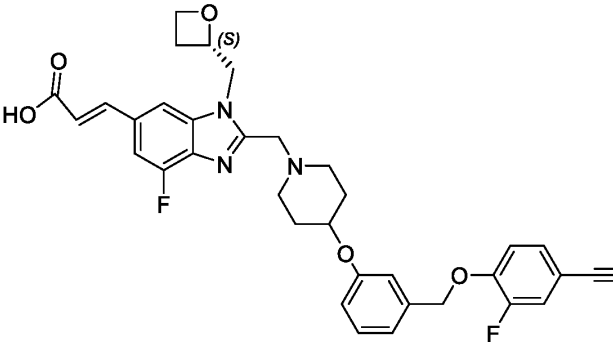
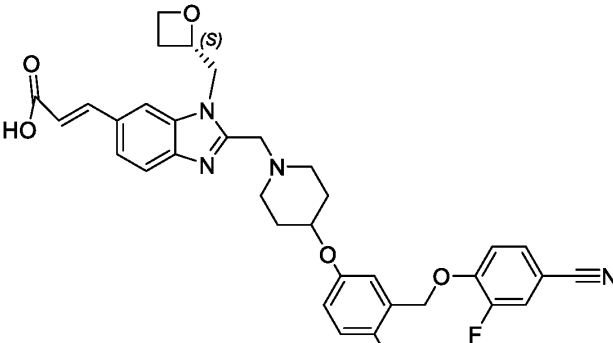
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 74 |    |
| 化合物 75 |    |
| 化合物 76 |   |
| 化合物 77 |  |

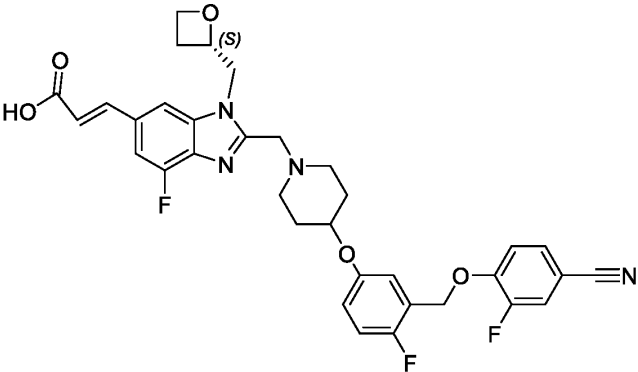
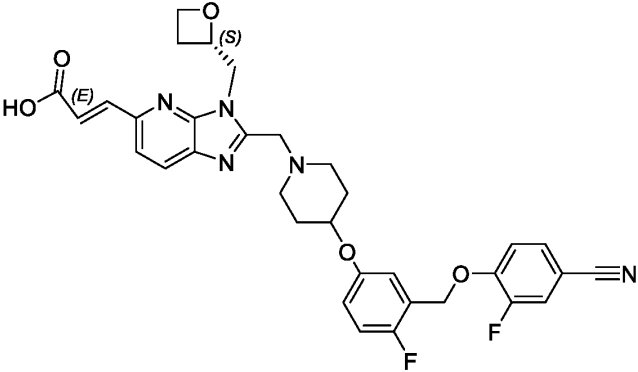
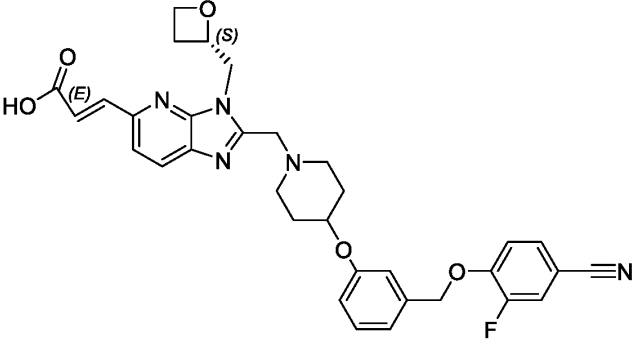
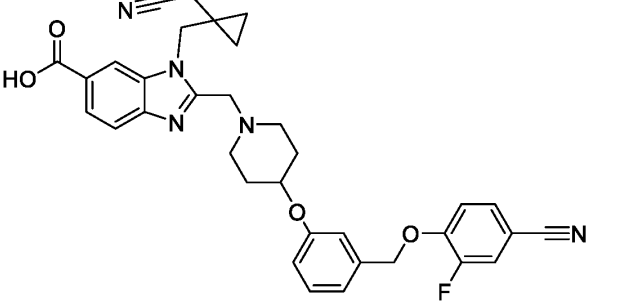
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 78 |    |
| 化合物 79 |    |
| 化合物 80 |   |
| 化合物 81 |  |

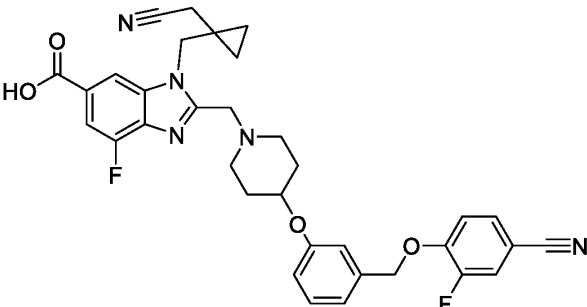
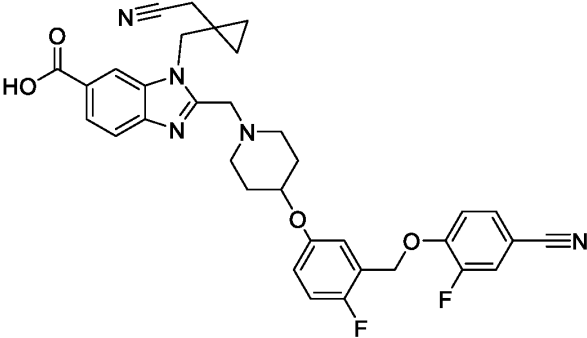
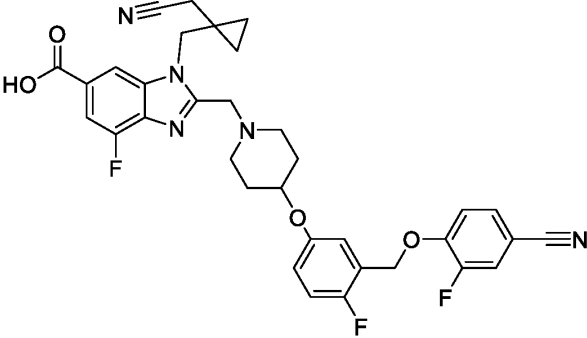
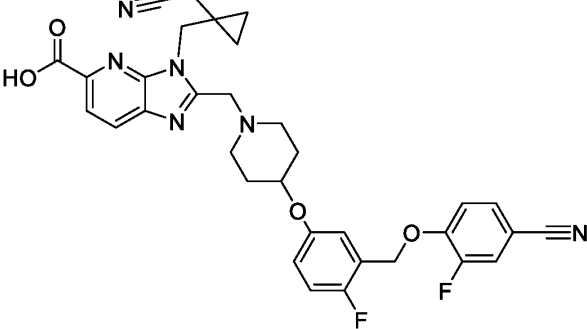


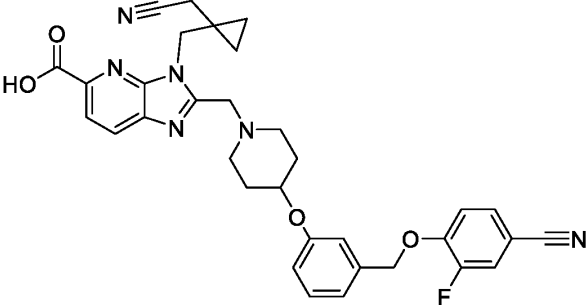
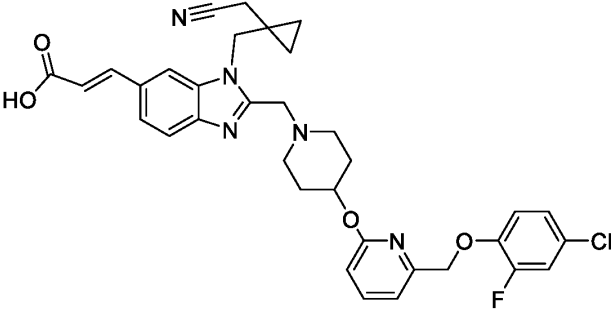
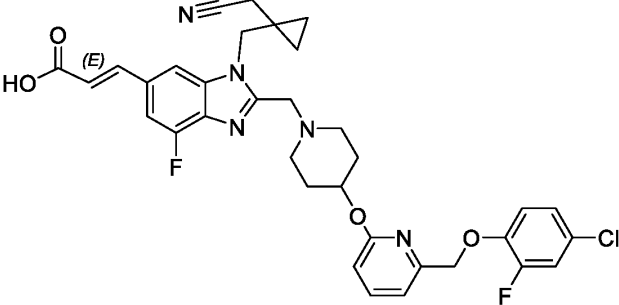
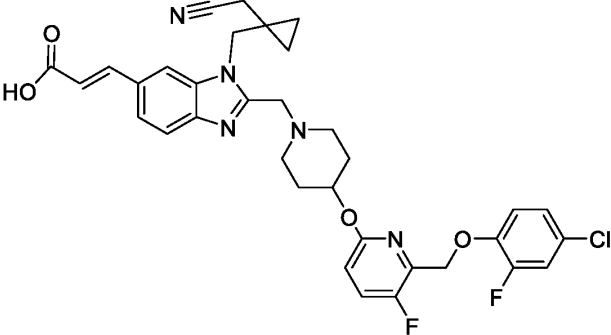
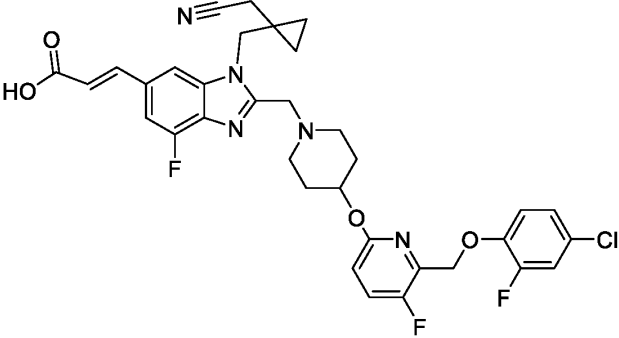
|        |                                                                                                |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 82 | <br><chem>O=C(O)/C=C/c1ccc2nc(CN3CCOC(c4ccc(C#N)c(F)c4)c5ccc(F)c(C#N)c5)n(c2c1)c6ccccc6</chem> |
| 化合物 83 | <br><chem>O=C(O)/C=C/c1cc2nc(CN3CCOC(c4ccc(C#N)c(F)c4)c5ccc(F)c(C#N)c5)n(c2n1)c6ccccc6</chem>  |
| 化合物 84 | <br><chem>O=C(O)/C=C/c1cc2nc(CN3CCOC(c4ccc(C#N)c(F)c4)c5ccc(F)c(C#N)c5)n(c2n1)c6ccccc6</chem>  |
| 化合物 85 | <br><chem>O=C(O)/C=C/c1ccc2nc(CN3CCOC(c4ccc(Cl)c(F)c4)c5ccccc5)n(c2c1)c6ccccc6</chem>          |

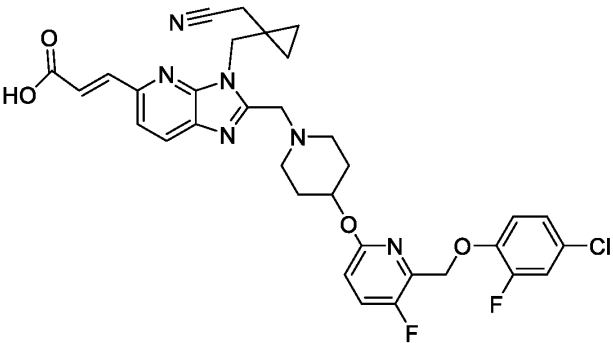
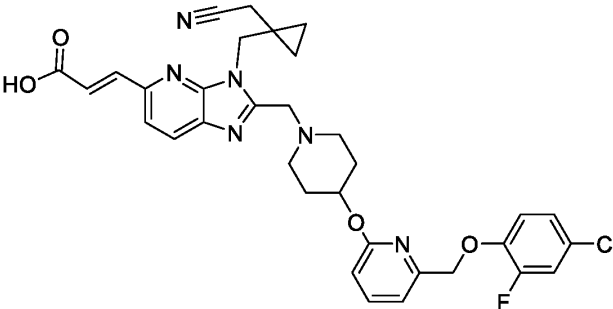
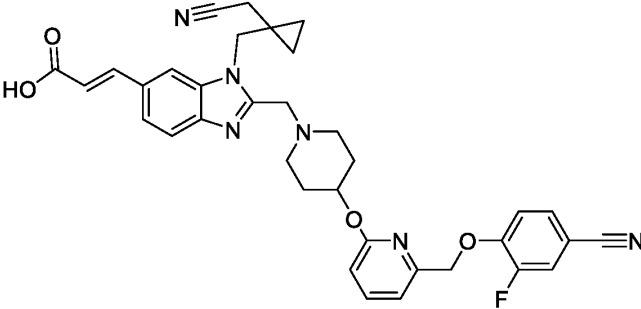
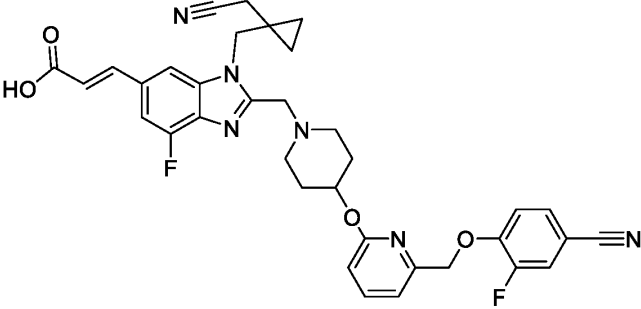
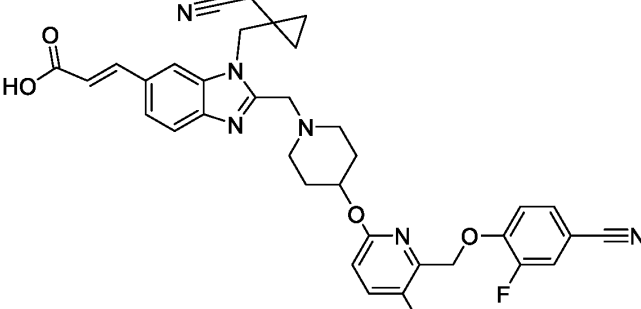
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 86 |    |
| 化合物 87 |    |
| 化合物 88 |   |
| 化合物 89 |  |

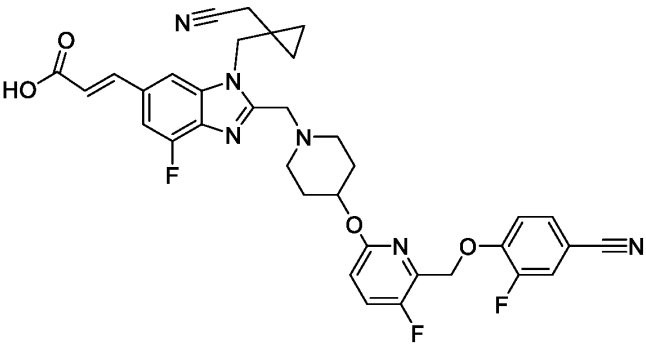
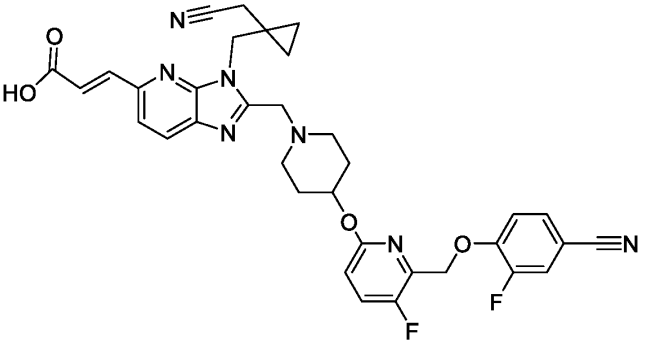
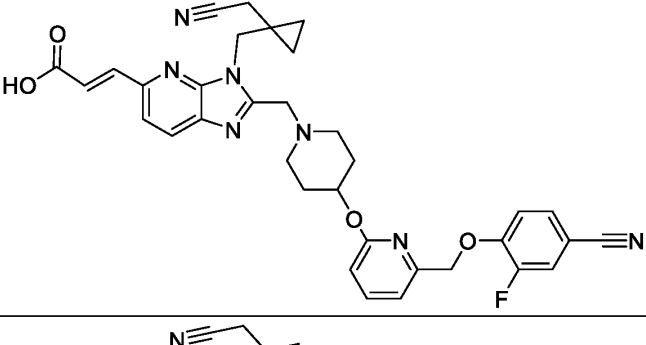
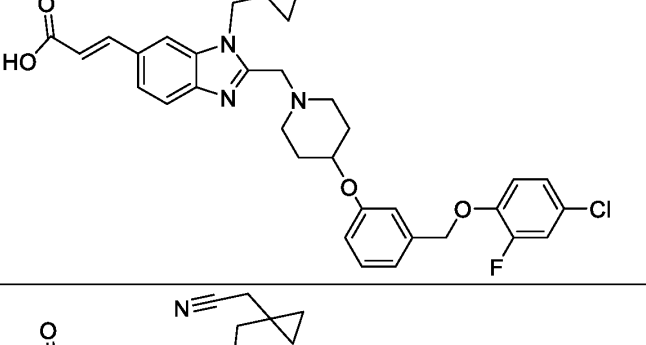
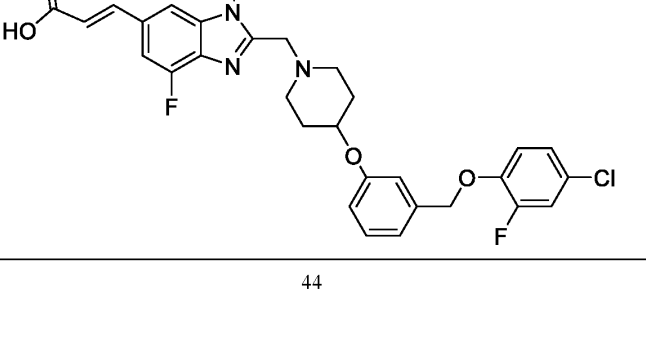
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 90 |    |
| 化合物 91 |    |
| 化合物 92 |   |
| 化合物 93 |  |

|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 94 |    |
| 化合物 95 |   |
| 化合物 96 |  |
| 化合物 97 |  |

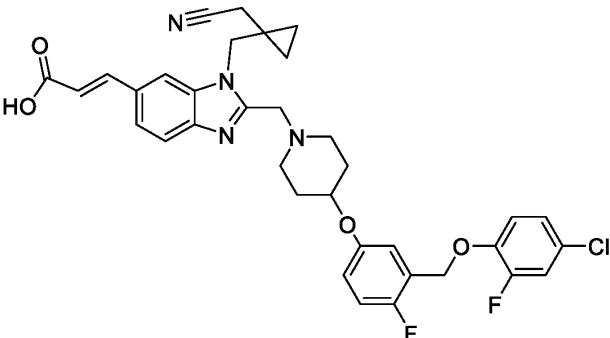
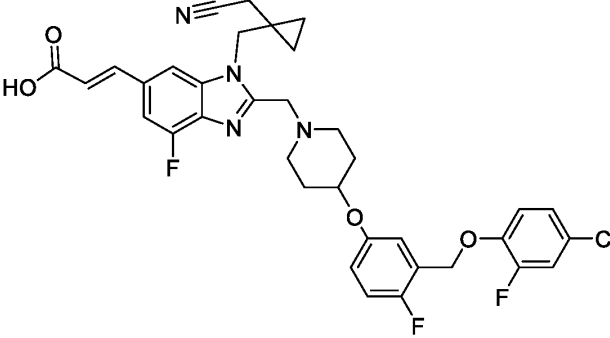
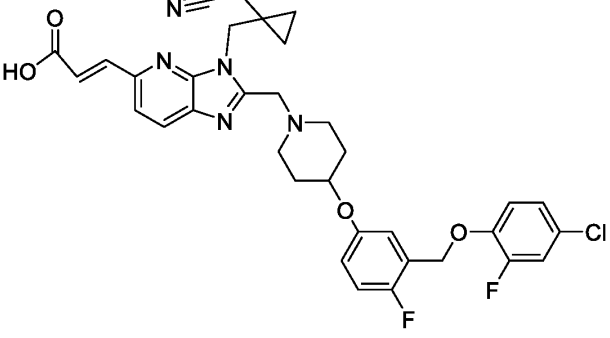
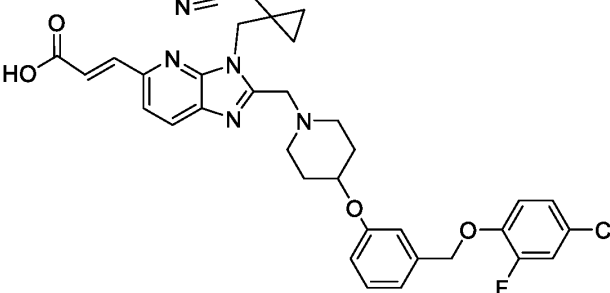
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 98  |    |
| 化合物 99  |    |
| 化合物 100 |   |
| 化合物 101 |  |

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 102 |    |
| 化合物 103 |    |
| 化合物 104 |   |
| 化合物 105 |  |
| 化合物 106 |  |

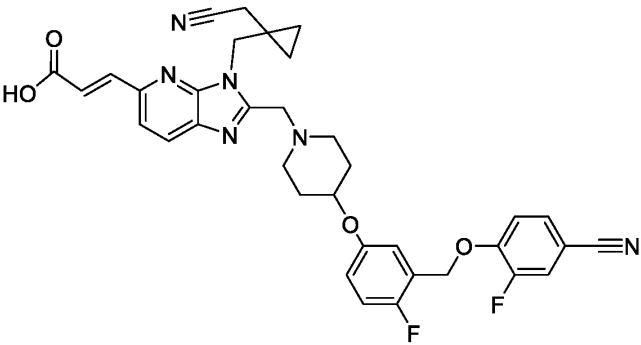
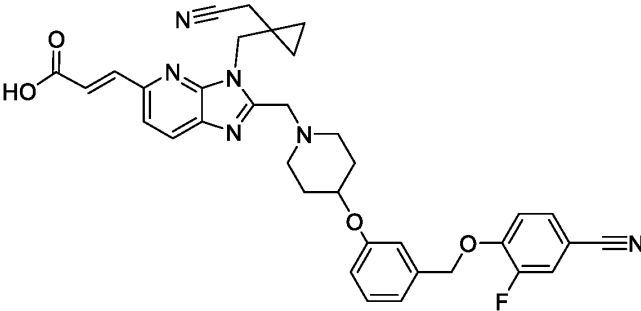
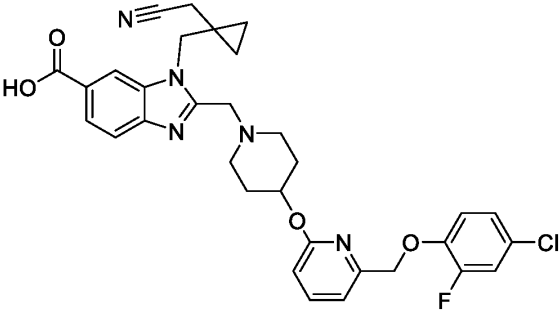
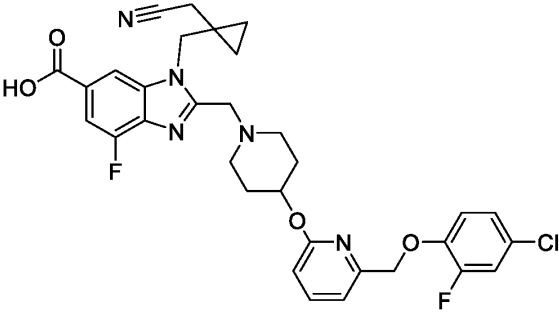
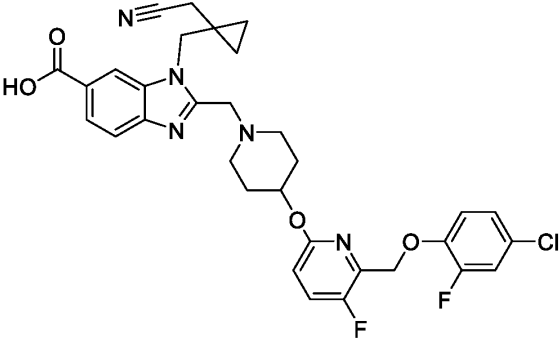
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 107 |    |
| 化合物 108 |    |
| 化合物 109 |   |
| 化合物 110 |  |
| 化合物 111 |  |

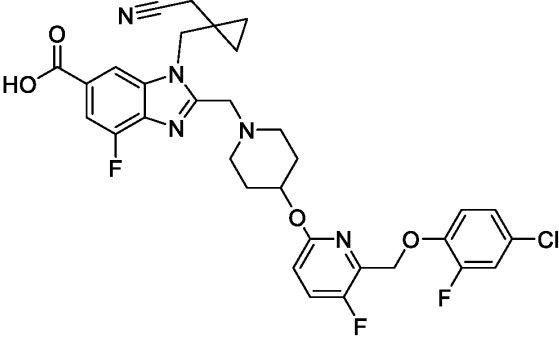
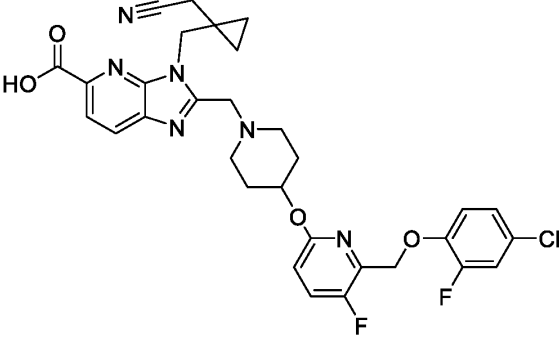
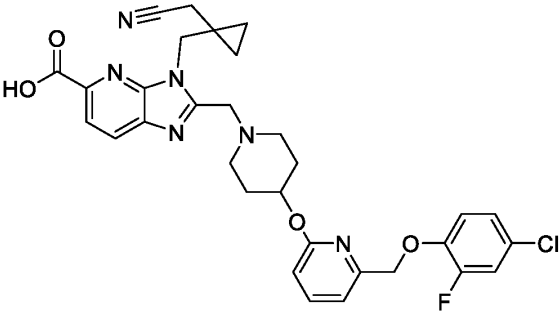
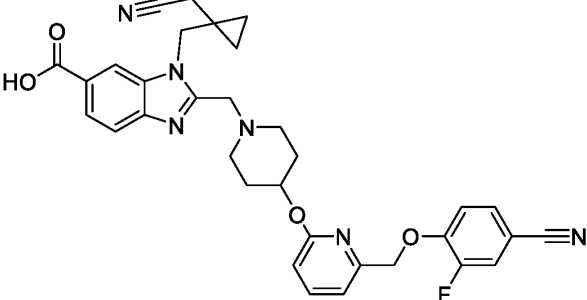
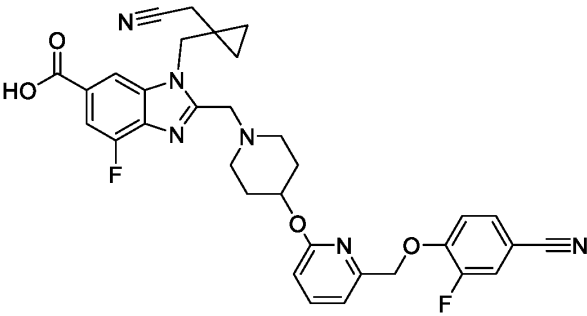
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 112 |    |
| 化合物 113 |    |
| 化合物 114 |   |
| 化合物 115 |  |
| 化合物 116 |  |

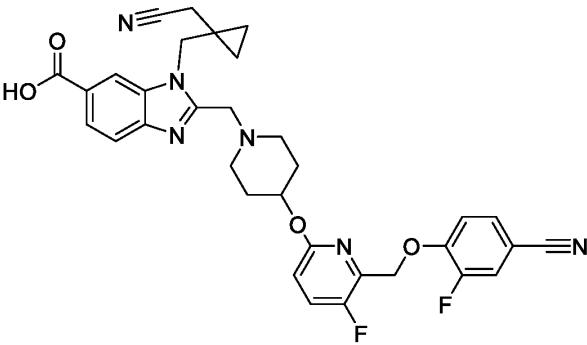
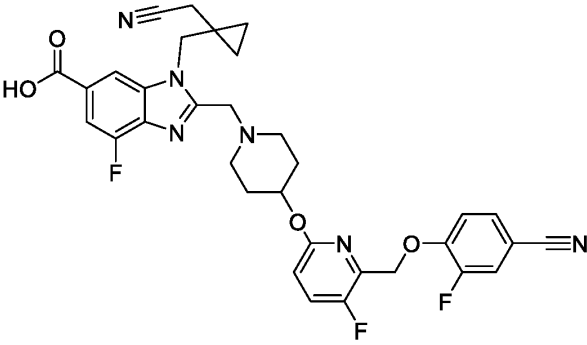
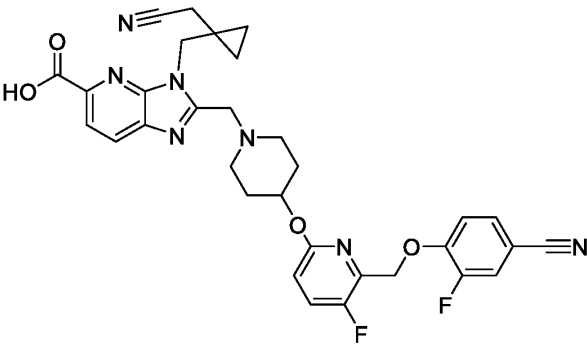
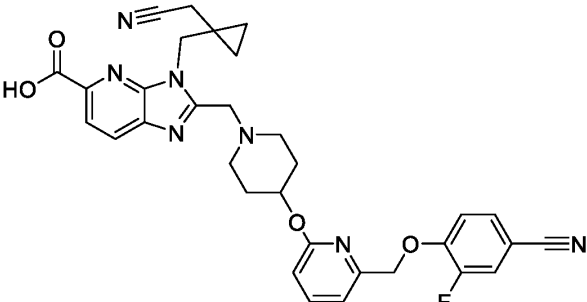


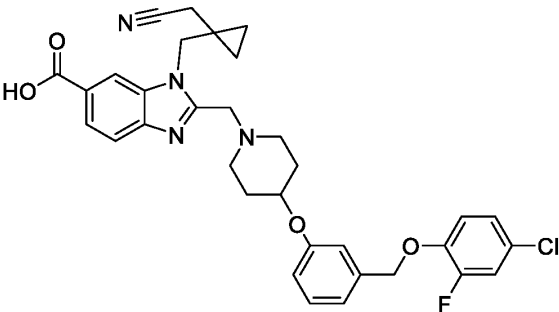
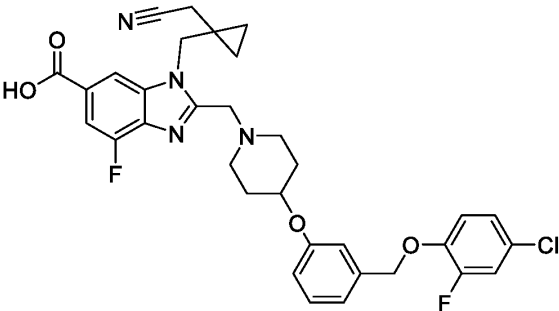
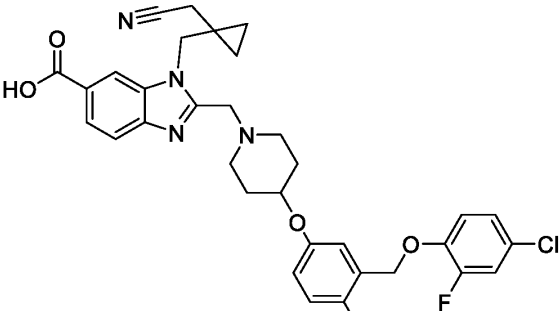
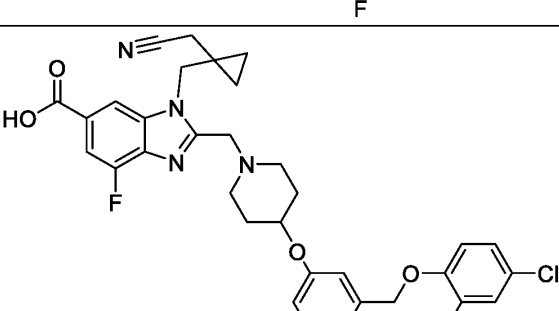
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 117 |    |
| 化合物 118 |    |
| 化合物 119 |   |
| 化合物 120 |  |

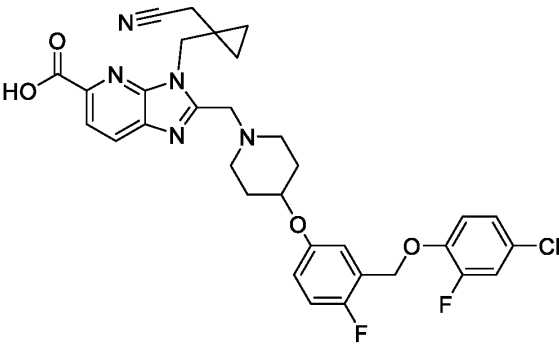
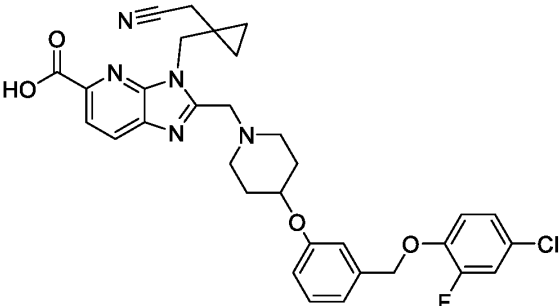
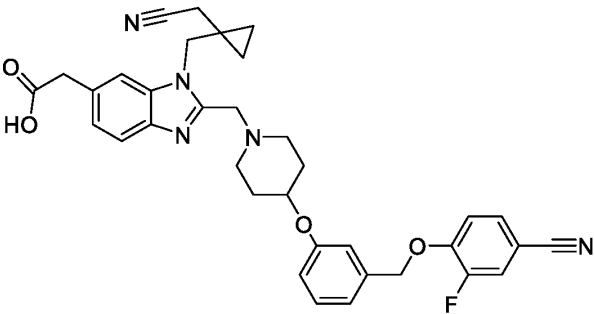
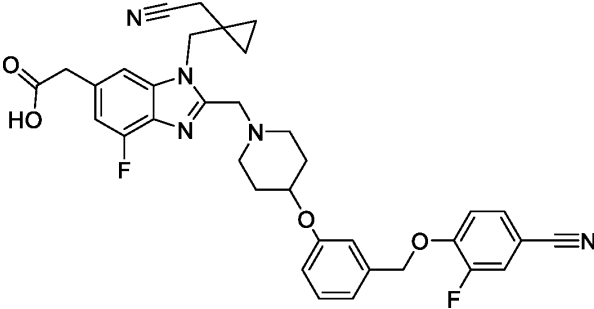
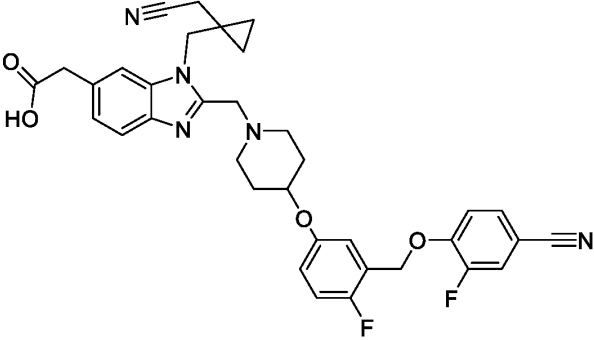


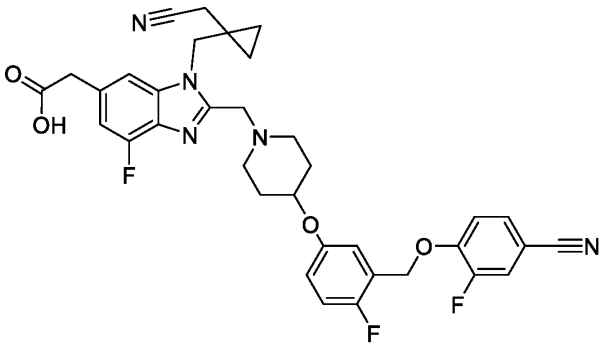
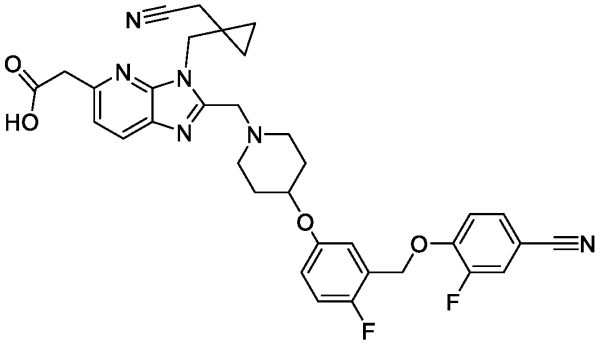
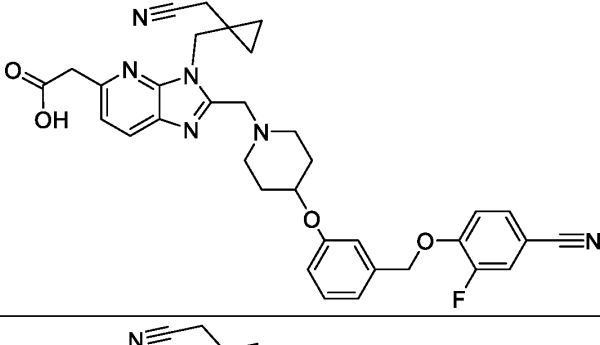
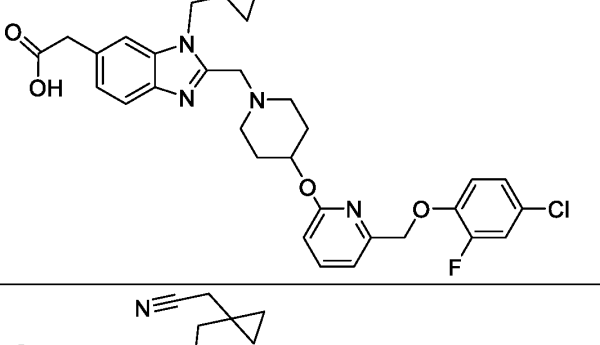
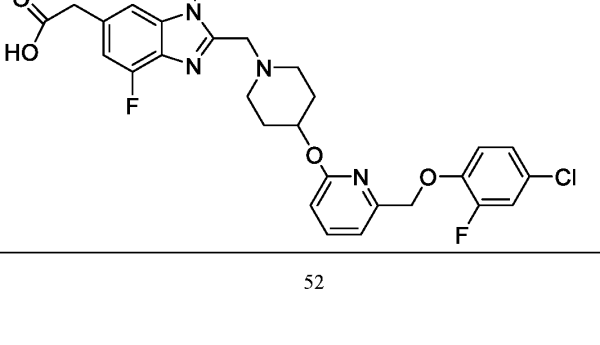
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 125 |    |
| 化合物 126 |    |
| 化合物 127 |   |
| 化合物 128 |  |
| 化合物 129 |  |

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 130 |    |
| 化合物 131 |    |
| 化合物 132 |   |
| 化合物 133 |  |
| 化合物 134 |  |

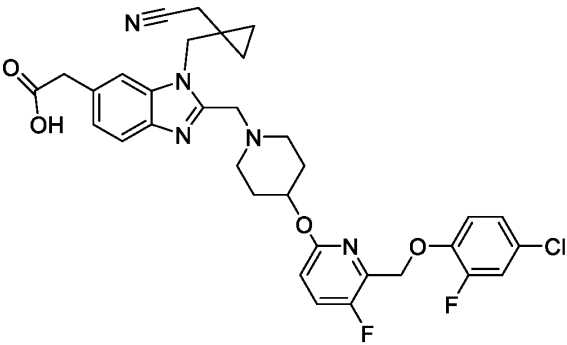
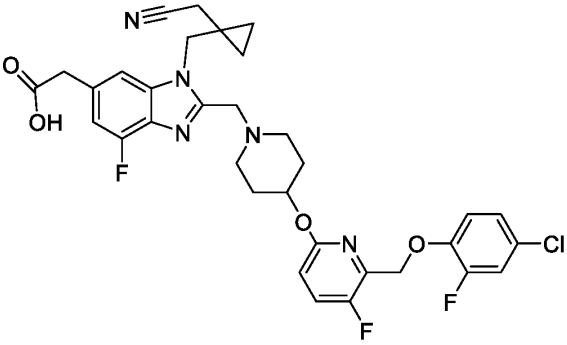
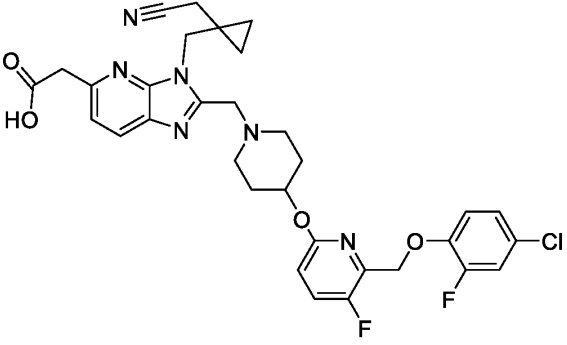
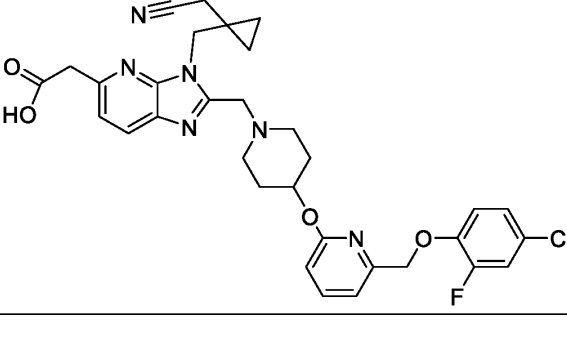
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 135 |    |
| 化合物 136 |    |
| 化合物 137 |   |
| 化合物 138 |  |

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 139 |    |
| 化合物 140 |    |
| 化合物 141 |   |
| 化合物 142 |  |

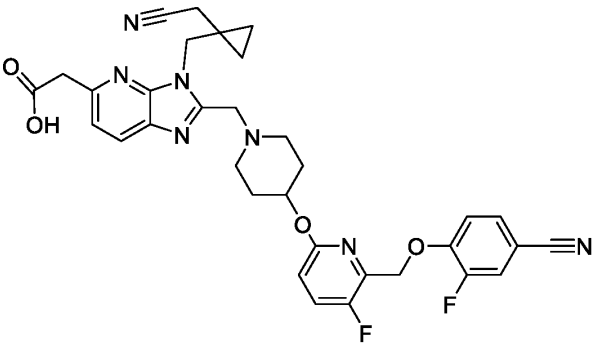
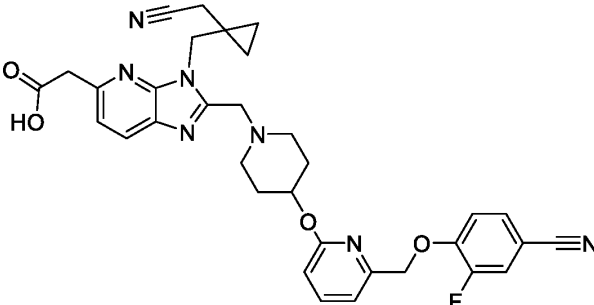
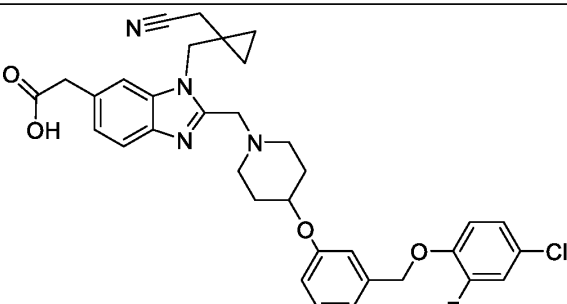
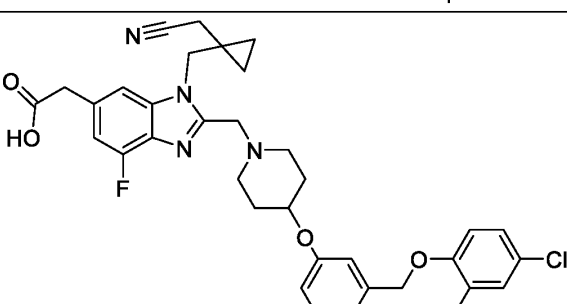
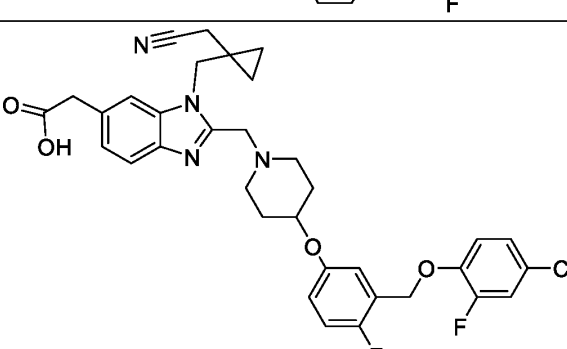
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 143 |    |
| 化合物 144 |    |
| 化合物 145 |   |
| 化合物 146 |  |
| 化合物 147 |  |

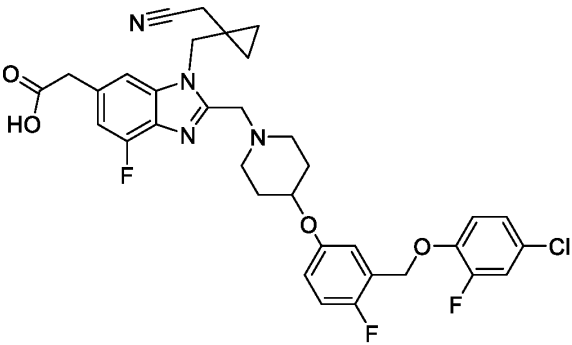
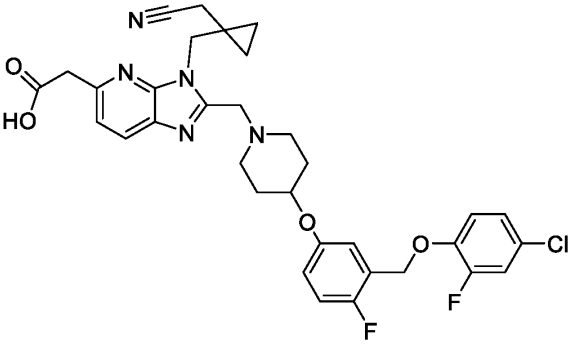
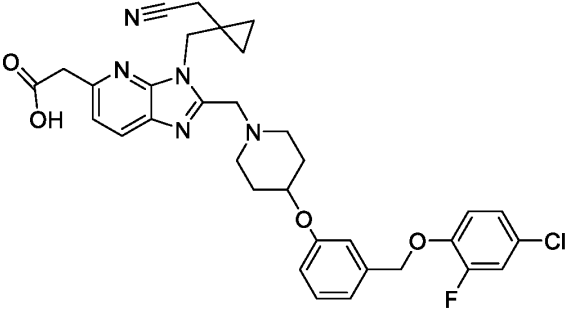
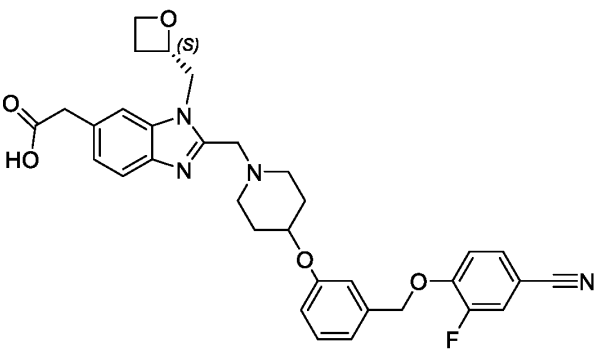
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 148 |    |
| 化合物 149 |    |
| 化合物 150 |   |
| 化合物 151 |  |
| 化合物 152 |  |

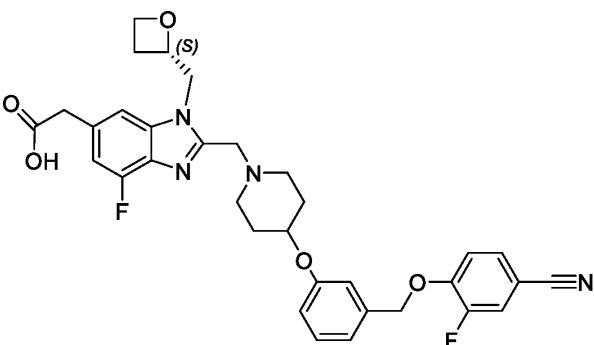
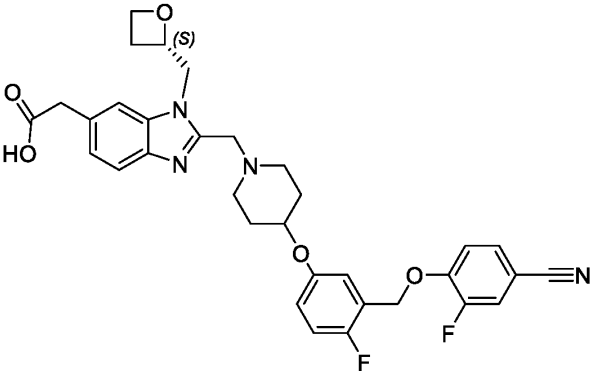
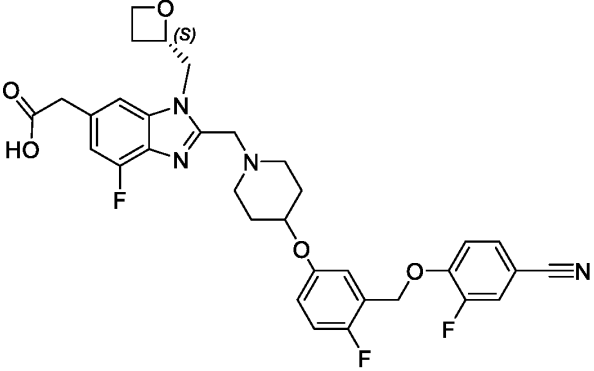
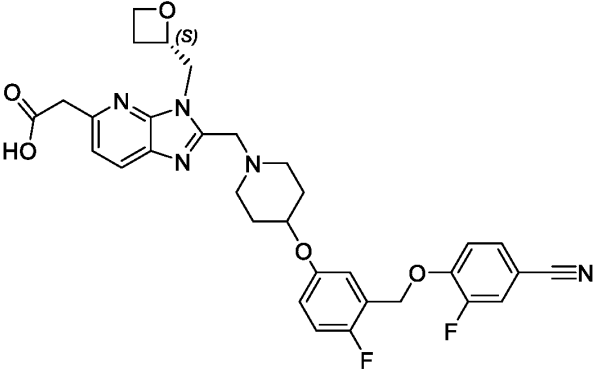


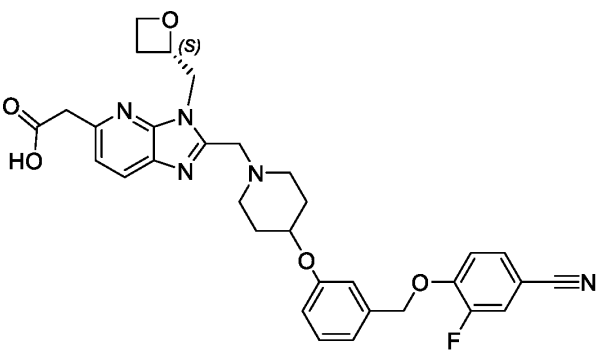
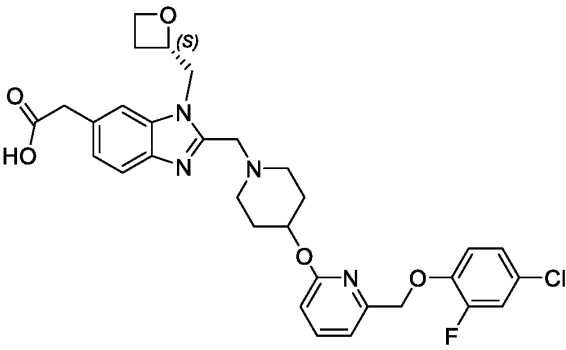
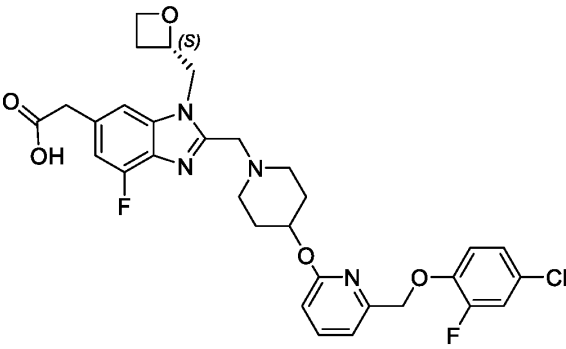
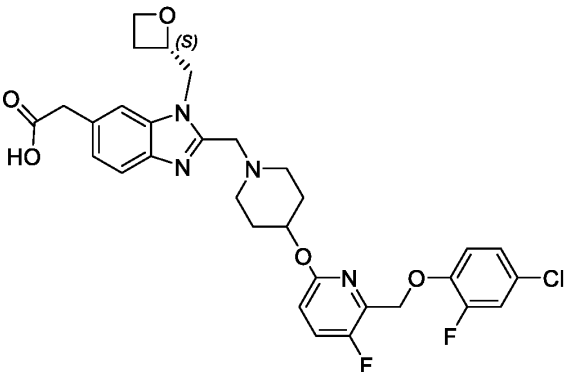
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 153 |    |
| 化合物 154 |    |
| 化合物 155 |   |
| 化合物 156 |  |

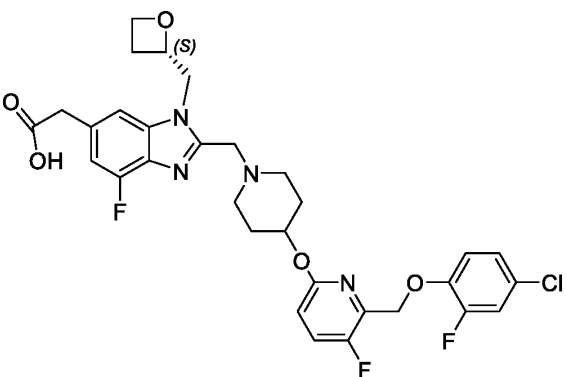
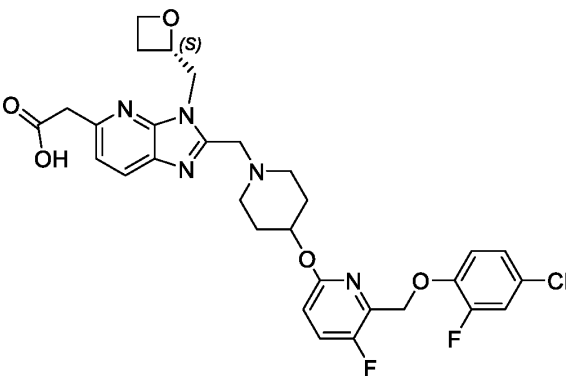
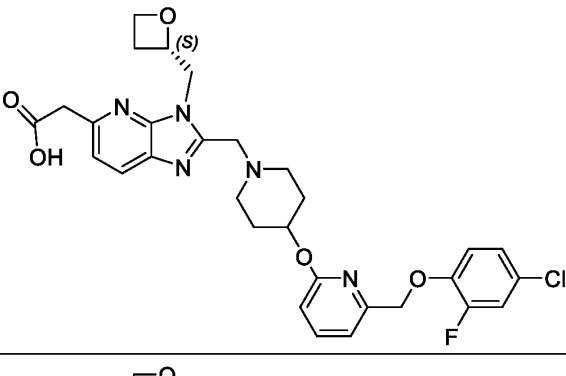
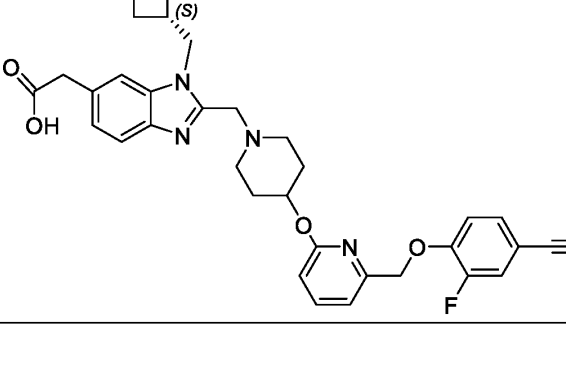


|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 161 |    |
| 化合物 162 |    |
| 化合物 163 |   |
| 化合物 164 |  |
| 化合物 165 |  |

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 166 |    |
| 化合物 167 |    |
| 化合物 168 |   |
| 化合物 169 |  |

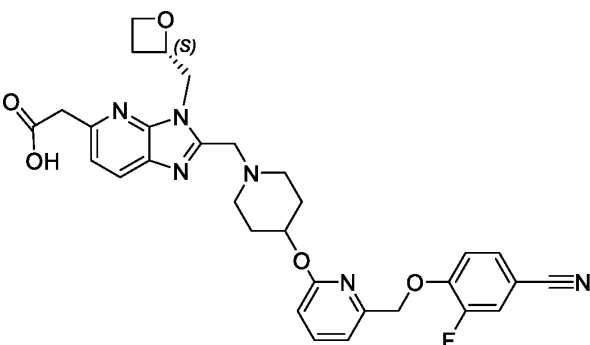
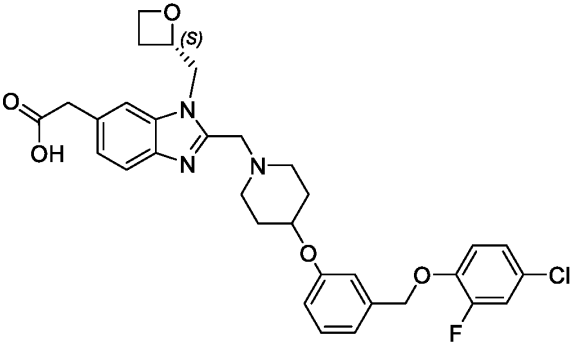
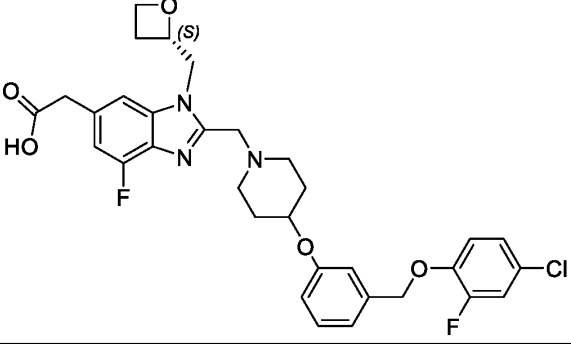
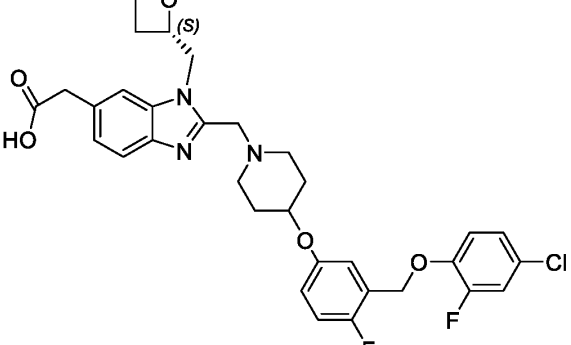
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 170 |    |
| 化合物 171 |    |
| 化合物 172 |   |
| 化合物 173 |  |

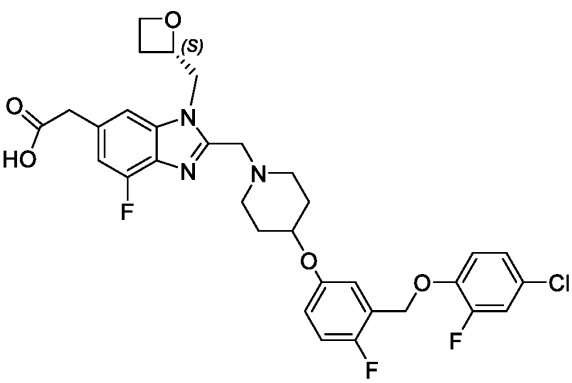
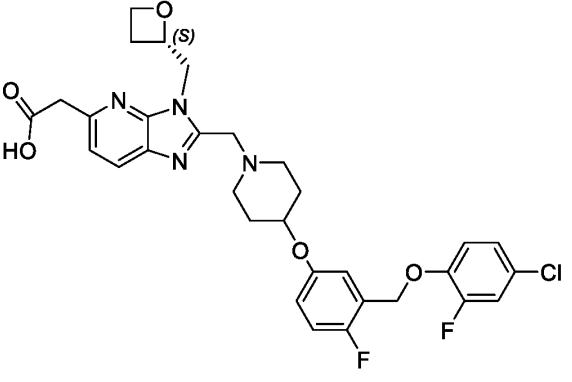
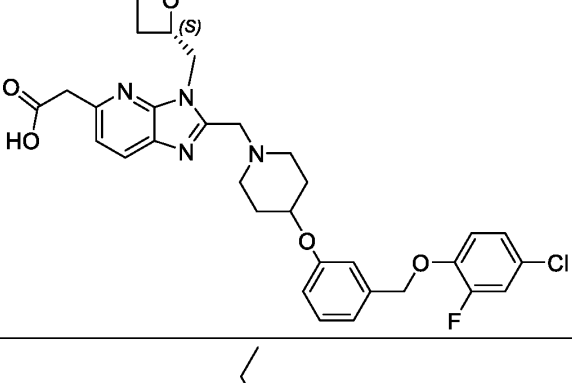
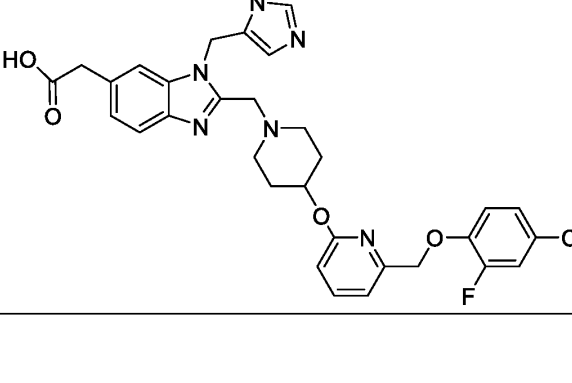
|         |                                                                                                                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 174 |  <chem>O=C(O)Cc1ccc2c(c1)n([C@H]3CCOC3)nc2CN4CCCCC4Oc5ccc(cc5)COc6ccc(cc6F)C#N</chem>              |
| 化合物 175 |  <chem>O=C(O)Cc1ccc2c(c1)n([C@H]3CCOC3)nc2CN4CCCCC4Oc5ccc(cc5)Oc6ccncc6COc7ccc(cc7F)Cl</chem>      |
| 化合物 176 |  <chem>O=C(O)Cc1cc(F)cc2c(c1)n([C@H]3CCOC3)nc2CN4CCCCC4Oc5ccc(cc5)Oc6ccncc6COc7ccc(cc7F)Cl</chem> |
| 化合物 177 |  <chem>O=C(O)Cc1ccc2c(c1)n([C@H]3CCOC3)nc2CN4CCCCC4Oc5cc(F)cnc5COc6ccc(cc6F)Cl</chem>            |

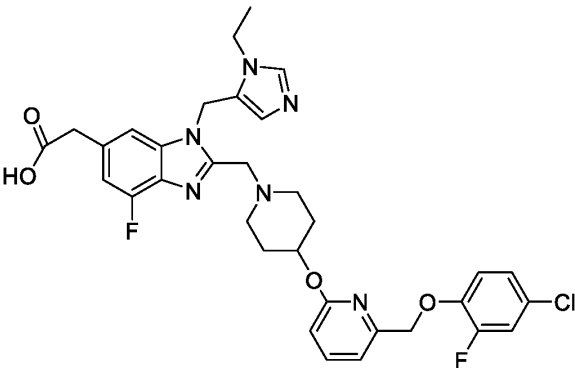
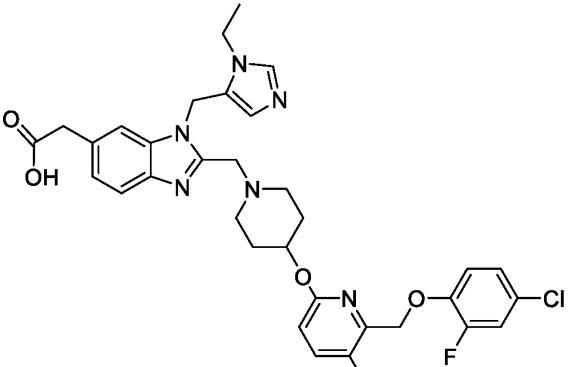
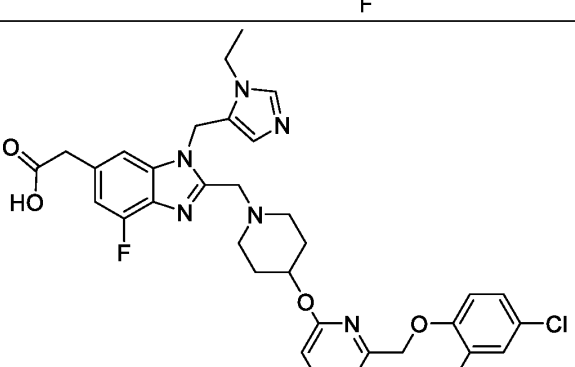
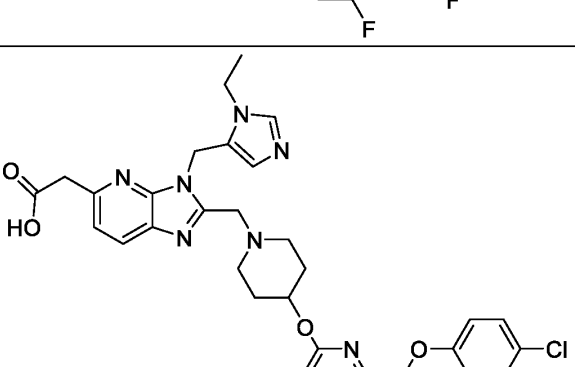
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 178 |    |
| 化合物 179 |   |
| 化合物 180 |  |
| 化合物 181 |  |

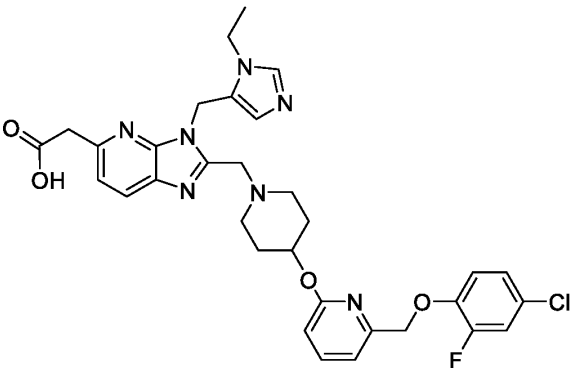
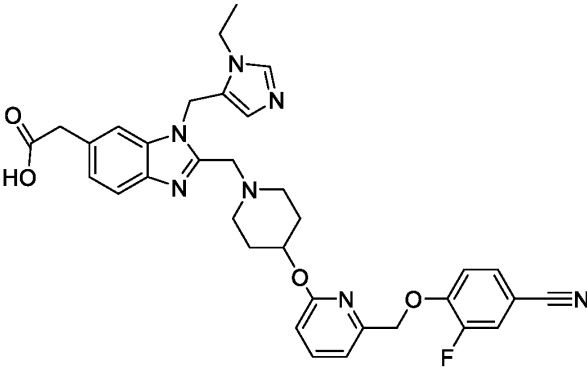
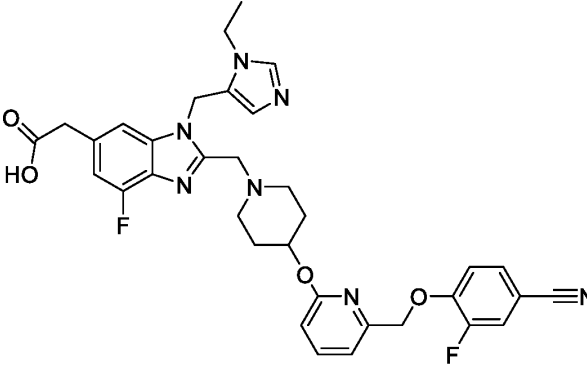
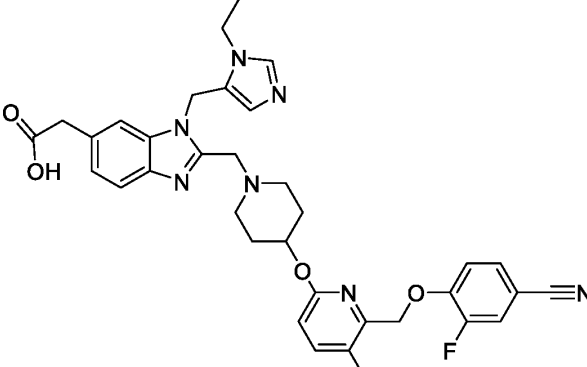
|         |                                                                          |
|---------|--------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 182 | <br><chem>O=C(O)Cc1ccc2nc(CN3CCCCC3Oc4ccc(C#N)cc4F)c(c2n1)C5OCCO5</chem> |
| 化合物 183 | <br><chem>O=C(O)Cc1ccc2nc(CN3CCCCC3Oc4ccc(C#N)cc4F)c(c2n1)C5OCCO5</chem> |
| 化合物 184 | <br><chem>O=C(O)Cc1ccc2nc(CN3CCCCC3Oc4ccc(C#N)cc4F)c(c2n1)C5OCCO5</chem> |
| 化合物 185 | <br><chem>O=C(O)Cc1ccc2nc(CN3CCCCC3Oc4ccc(C#N)cc4F)c(c2n1)C5OCCO5</chem> |

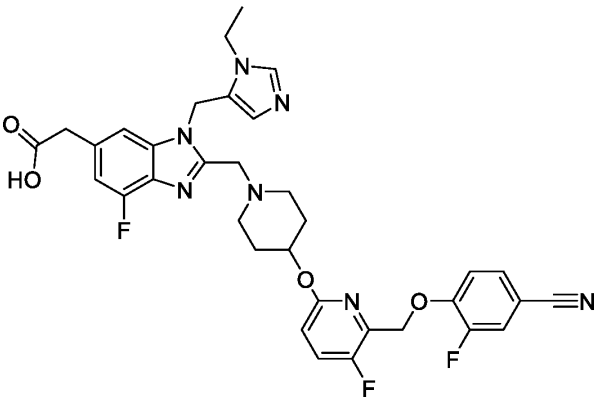
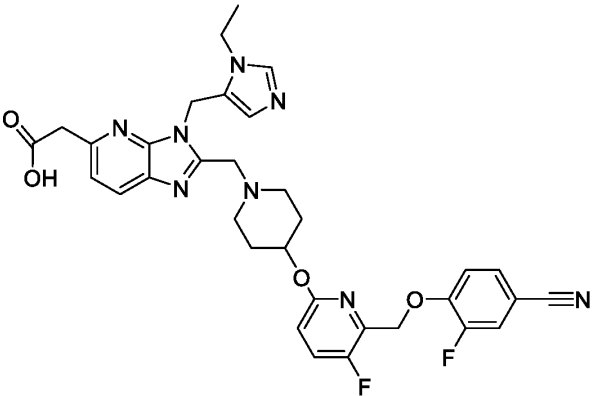
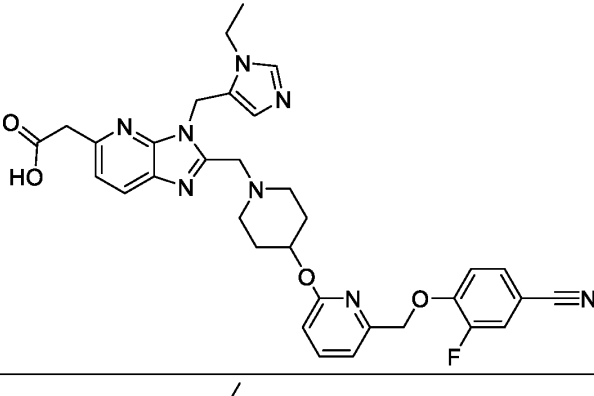
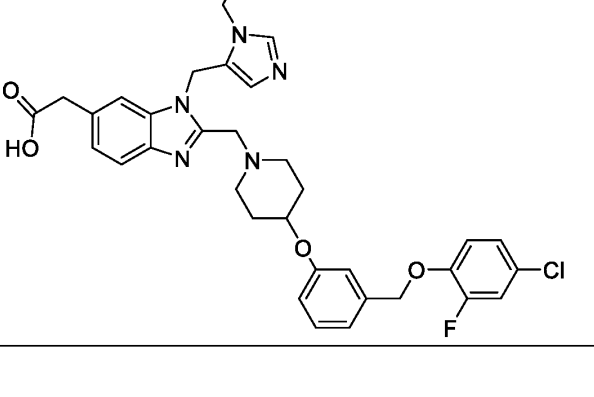


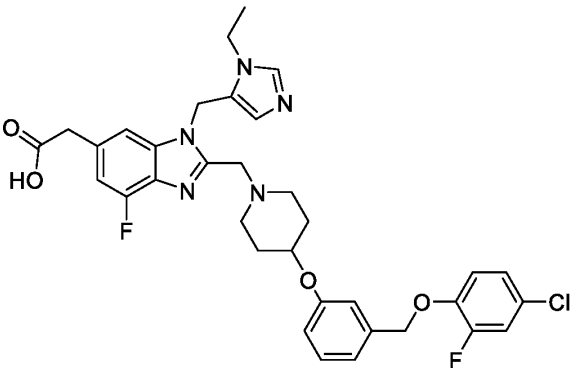
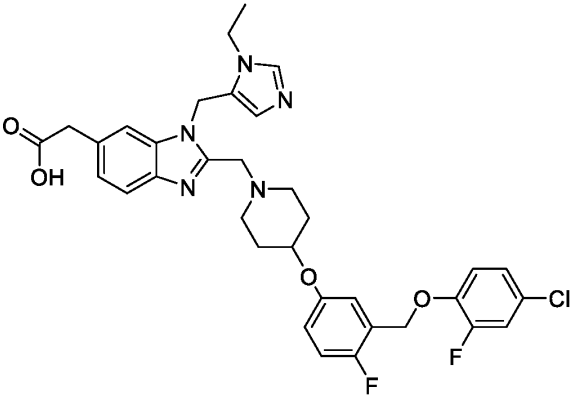
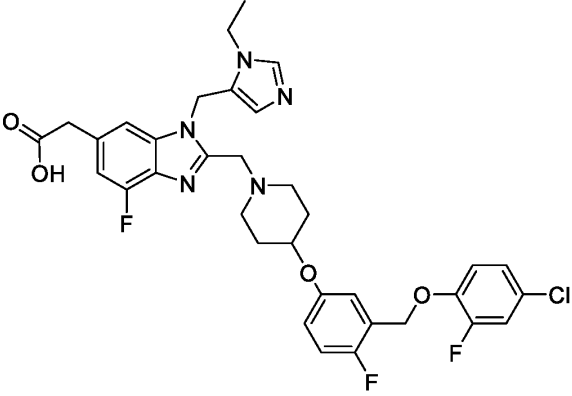
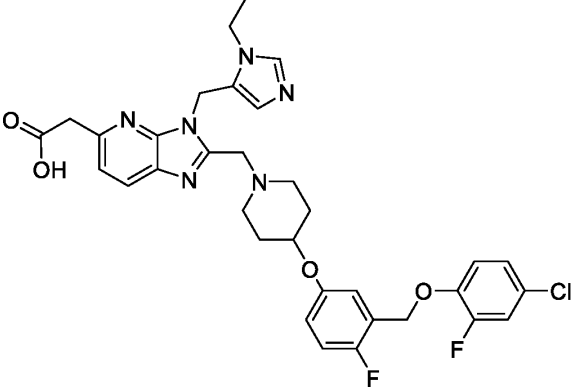
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 186 |    |
| 化合物 187 |    |
| 化合物 188 |   |
| 化合物 189 |  |

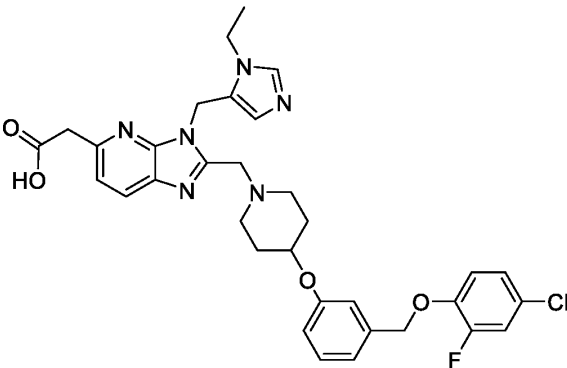
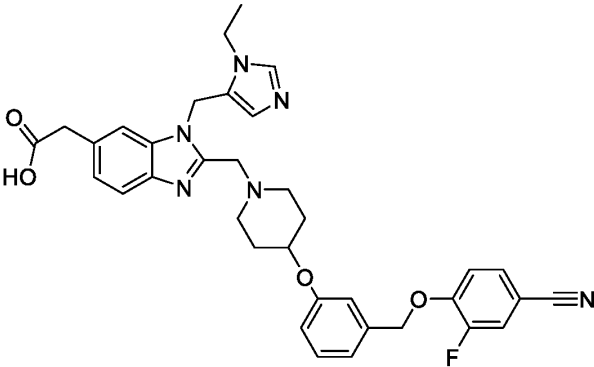
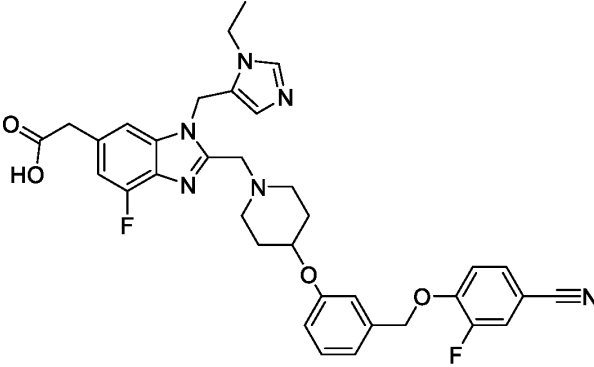
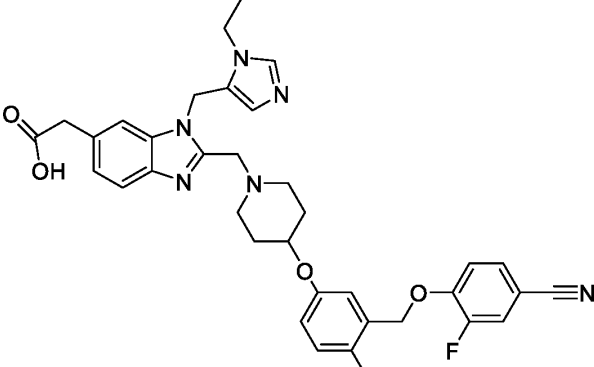
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 190 |    |
| 化合物 191 |   |
| 化合物 192 |  |
| 化合物 193 |  |

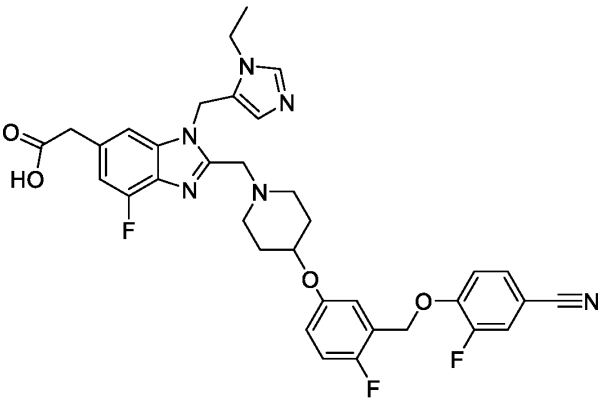
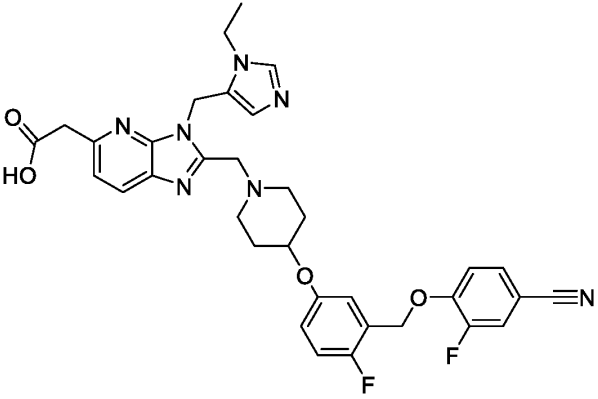
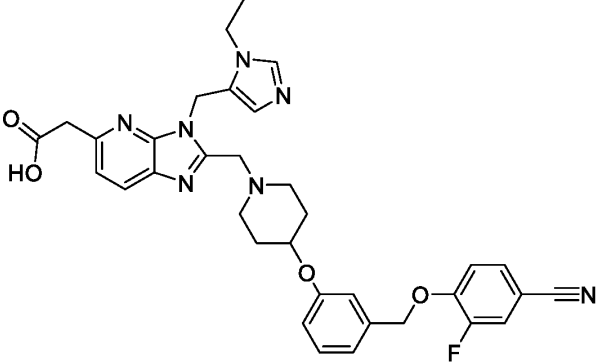
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 194 |    |
| 化合物 195 |    |
| 化合物 196 |  |
| 化合物 197 |  |

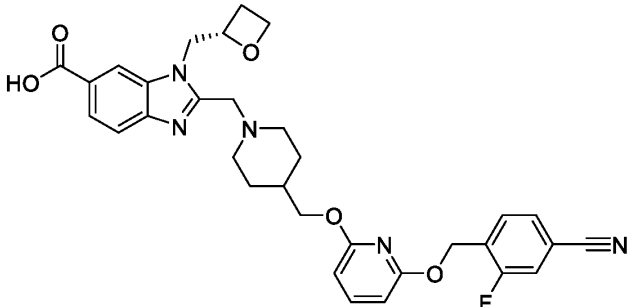
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 198 |    |
| 化合物 199 |    |
| 化合物 200 |  |
| 化合物 201 |  |

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 202 |    |
| 化合物 203 |   |
| 化合物 204 |  |
| 化合物 205 |  |

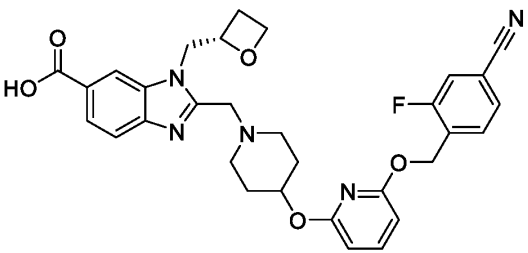
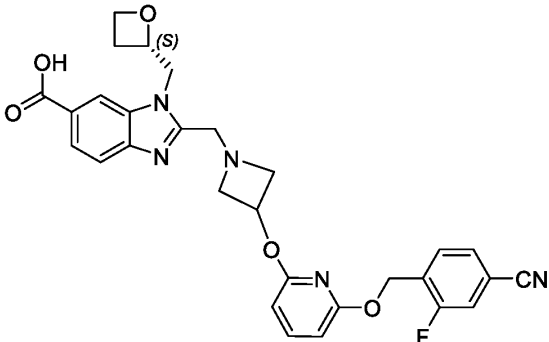
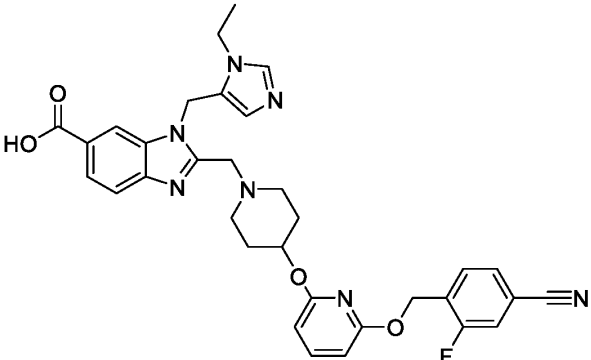
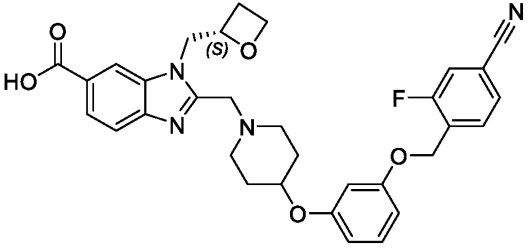
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 206 |    |
| 化合物 207 |   |
| 化合物 208 |  |
| 化合物 209 |  |

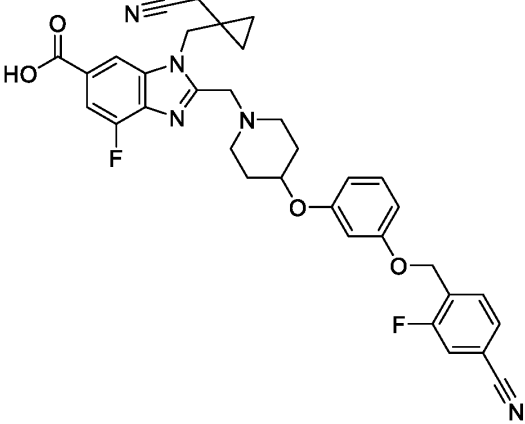
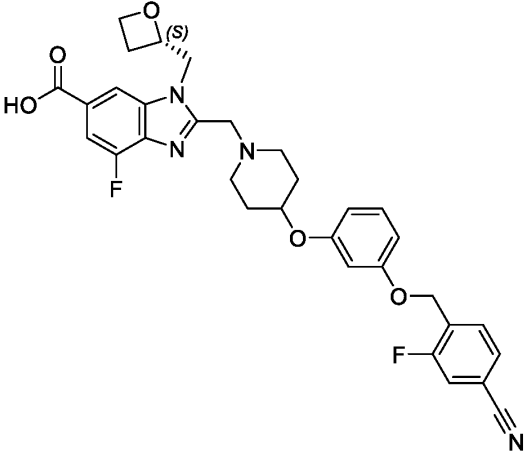
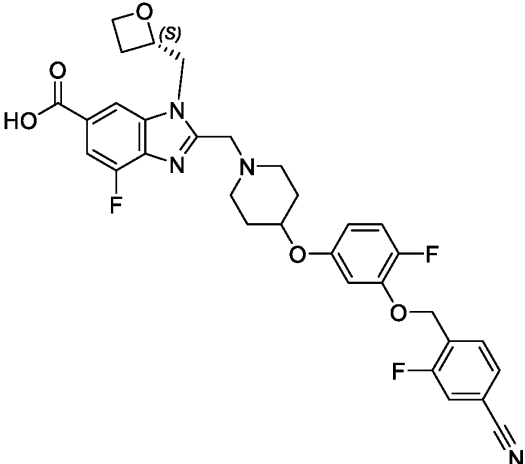
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 210 |    |
| 化合物 211 |    |
| 化合物 212 |  |
| 化合物 213 |  |

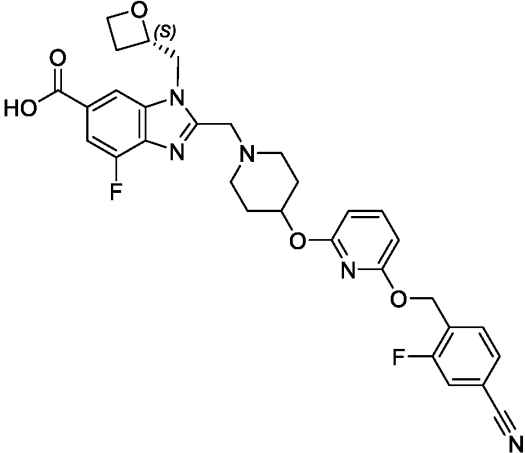
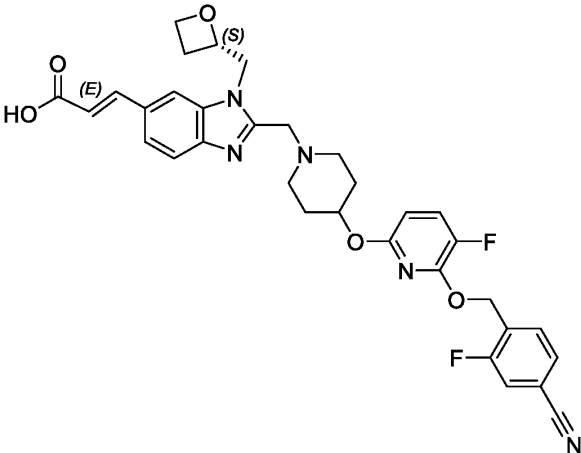
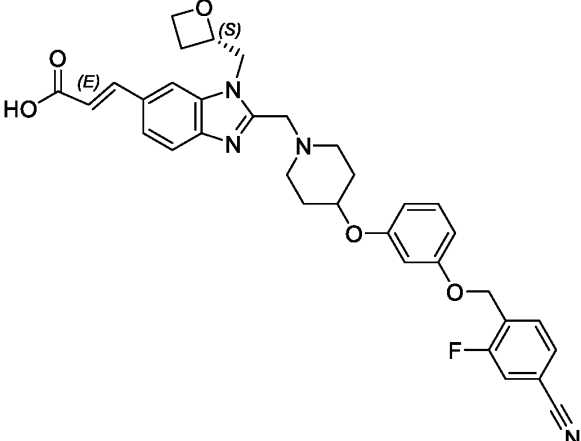
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 214 |    |
| 化合物 215 |   |
| 化合物 216 |  |

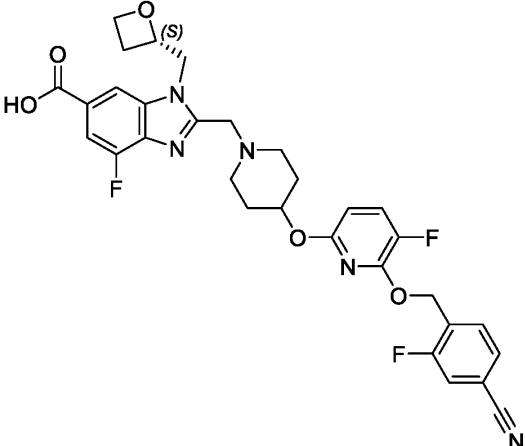
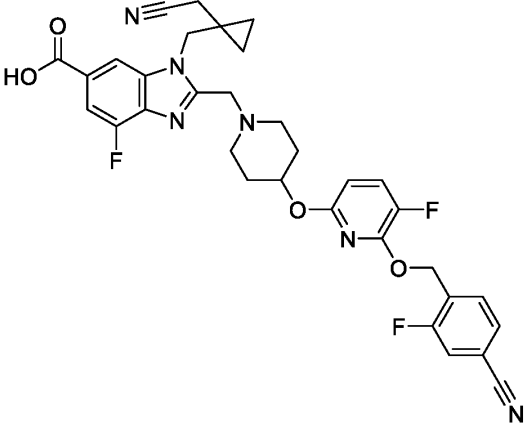
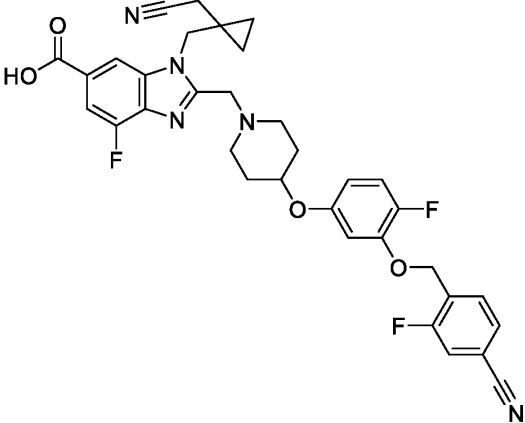
| 编号     | 结构                                                                                   |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S1 |  |



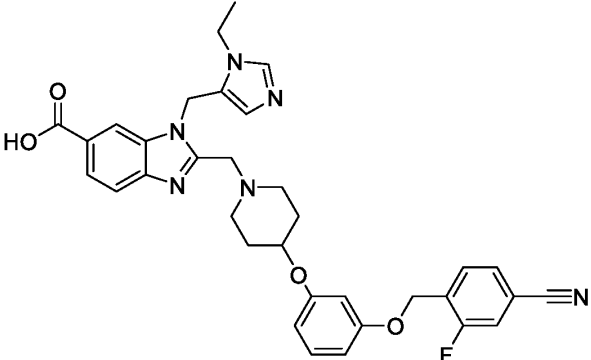
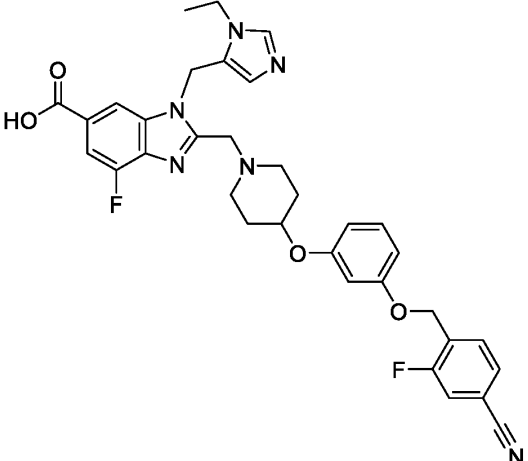
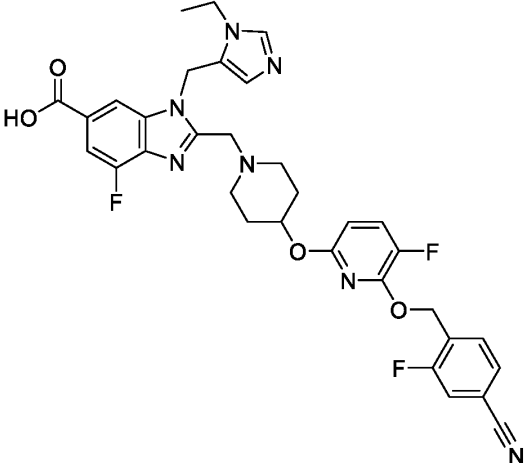
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S2 |    |
| 化合物 S3 |    |
| 化合物 S4 |   |
| 化合物 S5 |  |

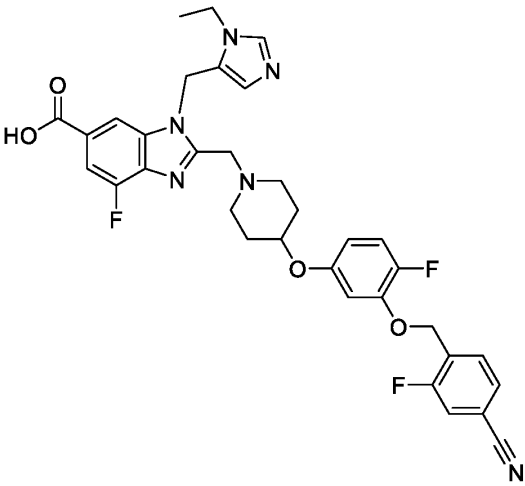
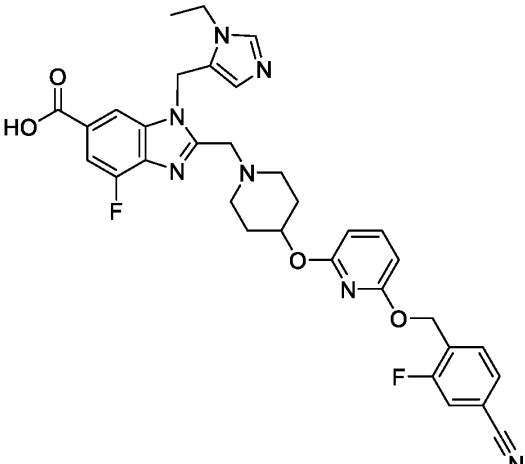
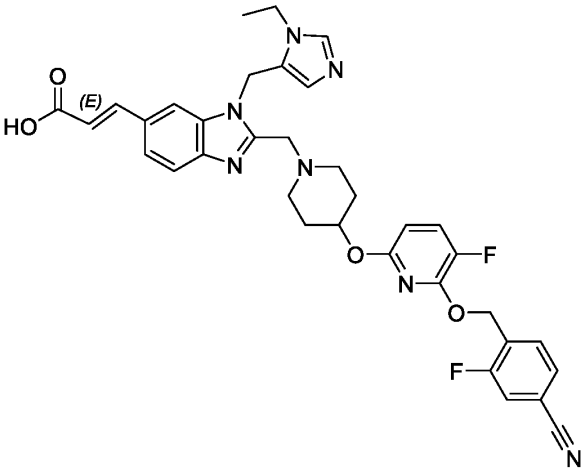
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S6 |    |
| 化合物 S7 |   |
| 化合物 S8 |  |

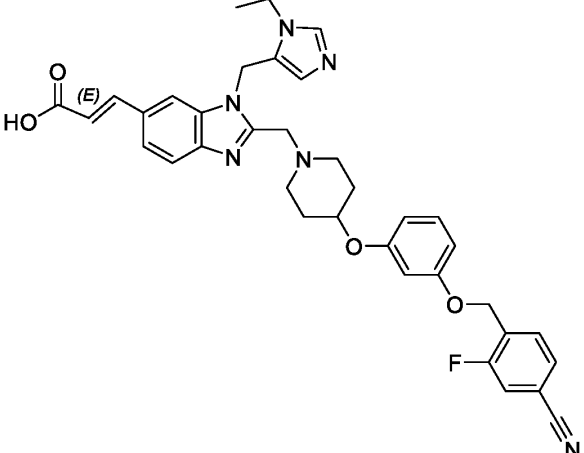
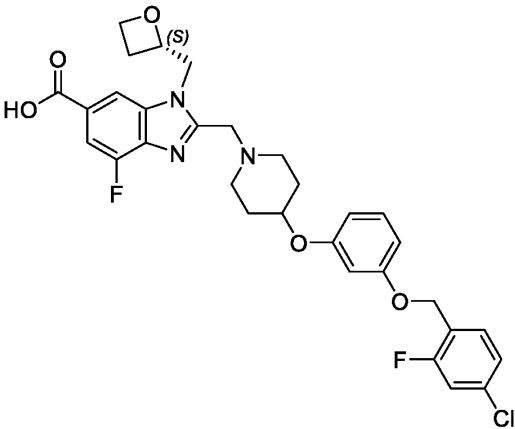
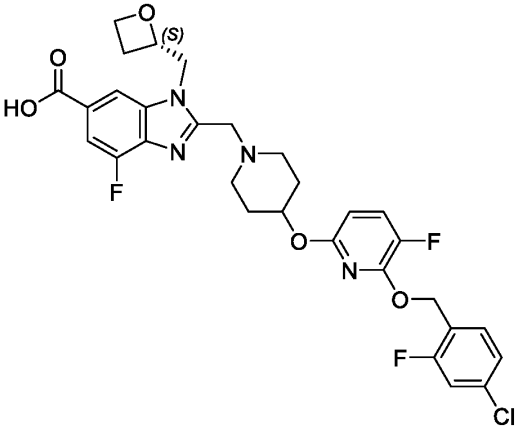
|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S9  |  <p>Chemical structure of compound S9: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group (HO-C(=O)-) at position 6, a fluorine atom (F) at position 7, and a (S)-4-oxetanyl group at position 2. The benzimidazole ring is connected via its 1-position to a piperidine ring, which is further connected via an oxygen atom to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a fluorine atom (F) at position 3 and a (4-cyano-2-fluorophenyl)methoxy group at position 4.</p>                                                          |
| 化合物 S10 |  <p>Chemical structure of compound S10: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group (HO-C(=O)-) at position 6, a fluorine atom (F) at position 7, and a (S)-4-oxetanyl group at position 2. The benzimidazole ring is connected via its 1-position to a piperidine ring, which is further connected via an oxygen atom to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a fluorine atom (F) at position 3 and a (4-cyano-2-fluorophenyl)methoxy group at position 4. The carboxylic acid group is in the (E) configuration.</p> |
| 化合物 S11 |  <p>Chemical structure of compound S11: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group (HO-C(=O)-) at position 6, a fluorine atom (F) at position 7, and a (S)-4-oxetanyl group at position 2. The benzimidazole ring is connected via its 1-position to a piperidine ring, which is further connected via an oxygen atom to a phenyl ring. The phenyl ring is substituted with a (4-cyano-2-fluorophenyl)methoxy group at position 4. The carboxylic acid group is in the (E) configuration.</p>                                          |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S14 |  <p>Chemical structure of compound S14: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group (HO-C(=O)-) and a fluorine atom (F). The benzimidazole ring is connected via its imidazole nitrogen to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected to a pyridine ring via an ether linkage (-O-). The pyridine ring is substituted with a fluorine atom (F) and a methoxy group (-OCH<sub>2</sub>-). The methoxy group is connected to a benzene ring, which is substituted with a fluorine atom (F) and a nitrile group (-C≡N). The stereochemistry at the chiral center is (S).</p>   |
| 化合物 S15 |  <p>Chemical structure of compound S15: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group (HO-C(=O)-) and a fluorine atom (F). The benzimidazole ring is connected via its imidazole nitrogen to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected to a pyridine ring via an ether linkage (-O-). The pyridine ring is substituted with a fluorine atom (F) and a methoxy group (-OCH<sub>2</sub>-). The methoxy group is connected to a benzene ring, which is substituted with a fluorine atom (F) and a nitrile group (-C≡N). The stereochemistry at the chiral center is (S).</p>  |
| 化合物 S16 |  <p>Chemical structure of compound S16: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group (HO-C(=O)-) and a fluorine atom (F). The benzimidazole ring is connected via its imidazole nitrogen to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected to a pyridine ring via an ether linkage (-O-). The pyridine ring is substituted with a fluorine atom (F) and a methoxy group (-OCH<sub>2</sub>-). The methoxy group is connected to a benzene ring, which is substituted with a fluorine atom (F) and a nitrile group (-C≡N). The stereochemistry at the chiral center is (S).</p> |

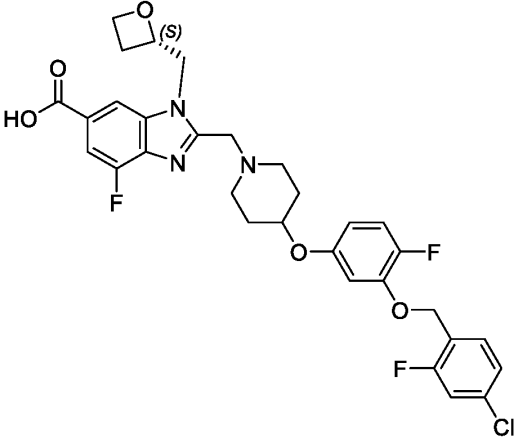
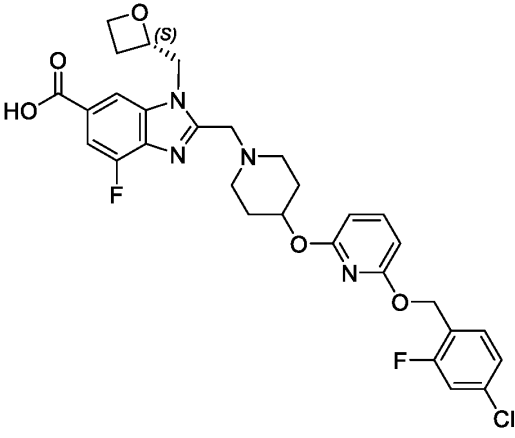
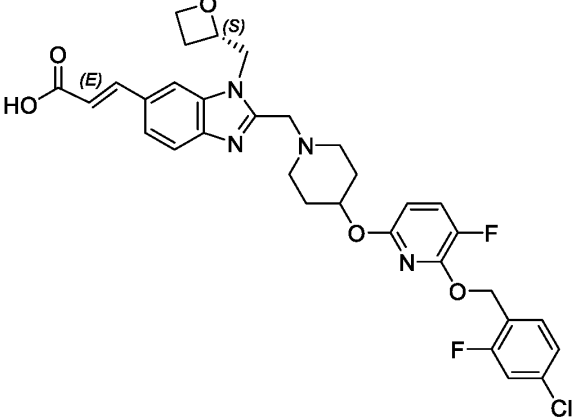


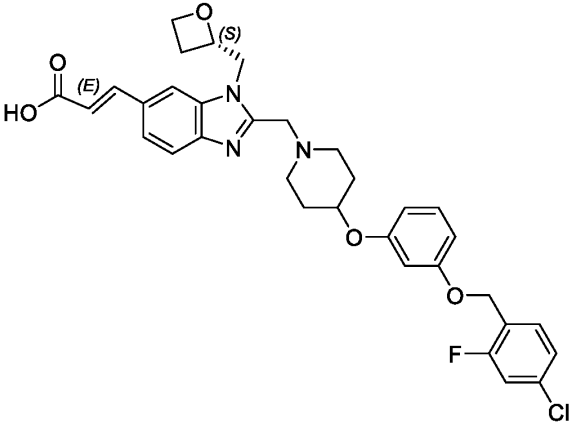
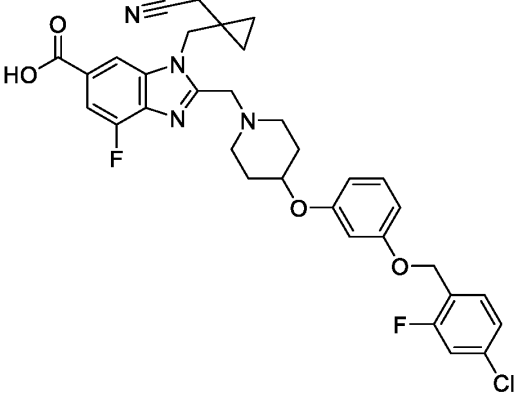
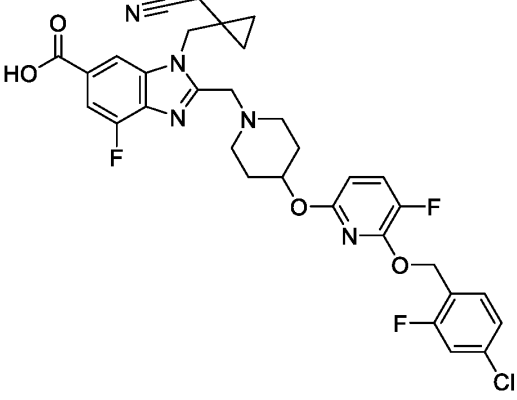
|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S23 |  <p>Chemical structure of compound S23: A benzimidazole core with a carboxylic acid group at position 6 and a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group at position 2. The benzimidazole ring is connected via a methylene bridge to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via an oxygen atom to a phenyl ring, which is linked to a 4-cyano-2-fluorophenyl group through a methylene bridge.</p>     |
| 化合物 S24 |  <p>Chemical structure of compound S24: A benzimidazole core with a carboxylic acid group at position 6 and a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group at position 2. The benzimidazole ring is connected via a methylene bridge to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via an oxygen atom to a phenyl ring, which is linked to a 4-cyano-2-fluorophenyl group through a methylene bridge.</p>    |
| 化合物 S25 |  <p>Chemical structure of compound S25: A benzimidazole core with a carboxylic acid group at position 6 and a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group at position 2. The benzimidazole ring is connected via a methylene bridge to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via an oxygen atom to a pyridine ring, which is linked to a 4-cyano-2-fluorophenyl group through a methylene bridge.</p> |

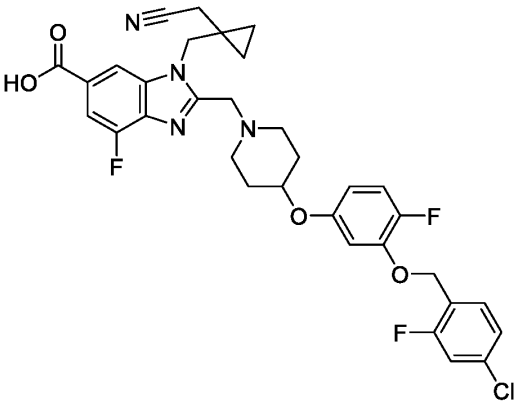
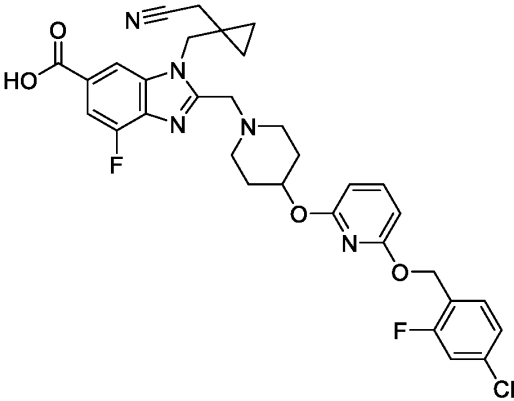
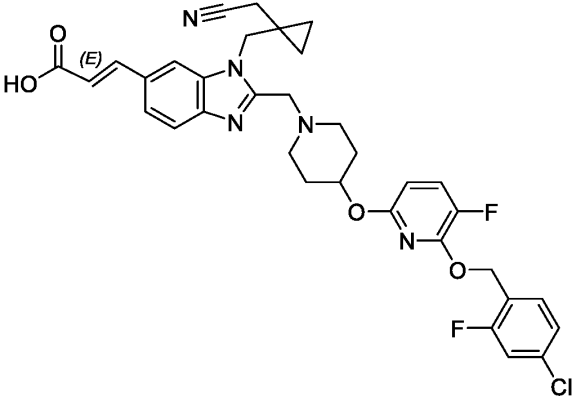
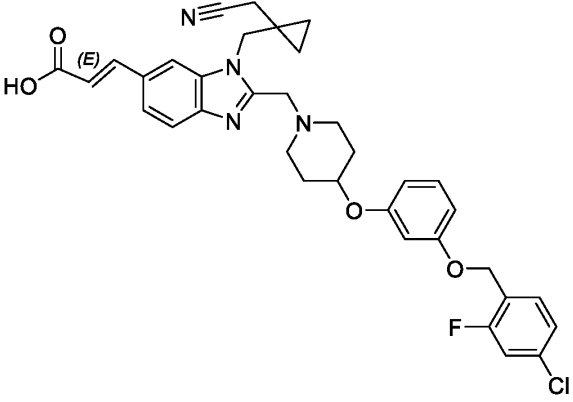
|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S26 |  <p>Chemical structure of compound S26: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group, a fluorine atom, and a (1-ethyl-1H-imidazol-2-yl)methyl group. The benzimidazole ring is connected via its 2-position to a piperidine ring, which is further connected via its 4-position to a 4-fluorophenyl group. This phenyl group is linked via an ether bond to a 4-(4-cyano-2-fluorophenyl)methoxy group.</p> |
| 化合物 S27 |  <p>Chemical structure of compound S27: Similar to S26, but the piperidine ring is connected via its 4-position to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a fluorine atom and a (4-cyano-2-fluorophenyl)methoxy group.</p>                                                                                                                                                                                 |
| 化合物 S28 |  <p>Chemical structure of compound S28: Similar to S26, but the benzimidazole core is substituted with a (E)-3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl group instead of a carboxylic acid group. The rest of the structure is identical to S26.</p>                                                                                                                                                                                    |

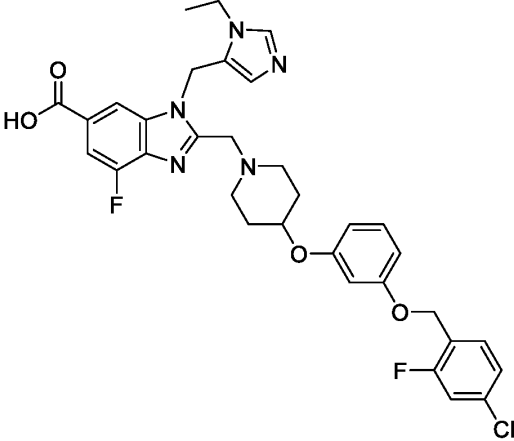
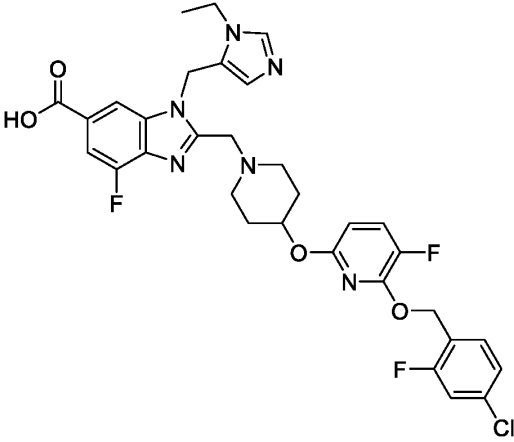
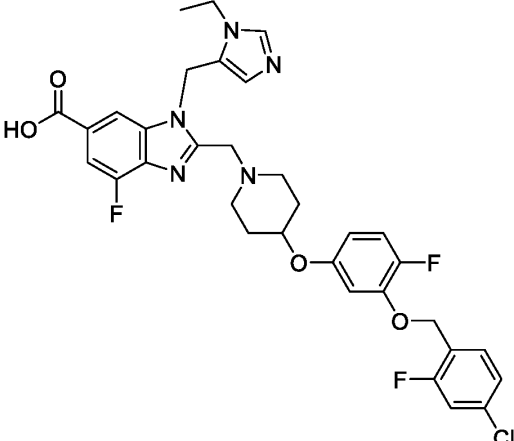
|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S29 |  <p>Chemical structure of compound S29: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group at the 6-position, a (E)-3-oxoprop-1-en-1-yl group at the 7-position, and a 1-(4-(4-cyano-3-fluorophenyl)phenoxy)piperidin-4-ylmethyl group at the 2-position. The benzimidazole ring also has a 1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group at the 3-position.</p>                                                                                                           |
| 化合物 S32 |  <p>Chemical structure of compound S32: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group at the 6-position, a 4-fluorophenyl group at the 7-position, and a 1-(4-(4-chloro-3-fluorophenyl)phenoxy)piperidin-4-ylmethyl group at the 2-position. The benzimidazole ring also has a 1-(oxet-3-yl)methyl group at the 3-position, which is labeled with (S) stereochemistry.</p>                                                                                    |
| 化合物 S33 |  <p>Chemical structure of compound S33: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group at the 6-position, a 4-fluorophenyl group at the 7-position, and a 1-(4-(4-chloro-3-fluorophenyl)phenoxy)piperidin-4-ylmethyl group at the 2-position. The benzimidazole ring also has a 1-(oxet-3-yl)methyl group at the 3-position, which is labeled with (S) stereochemistry. The piperidine ring is substituted with a 4-fluorophenyl group at the 4-position.</p> |

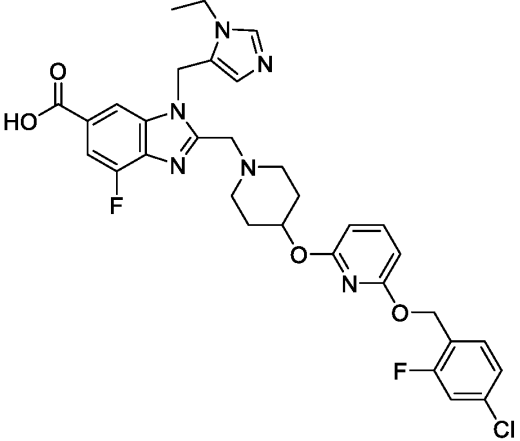
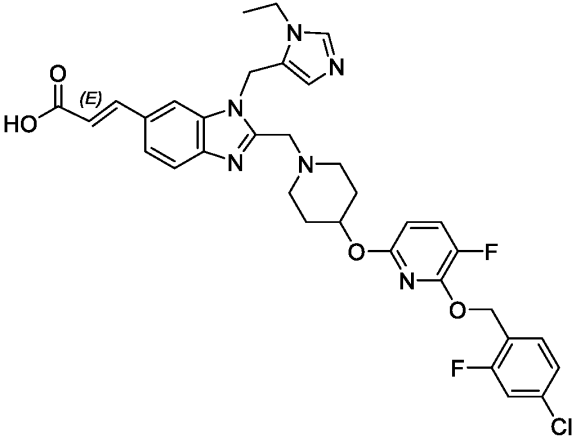
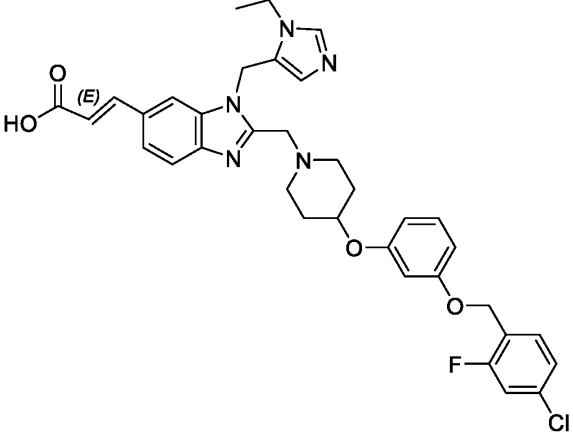


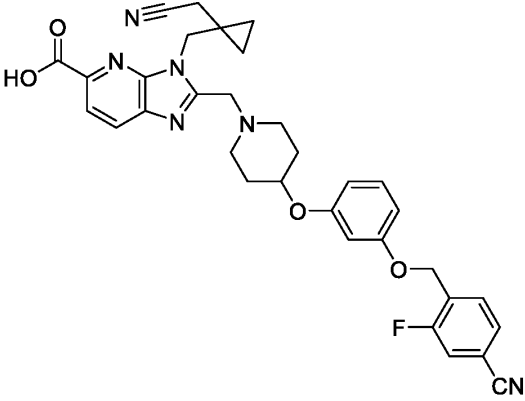
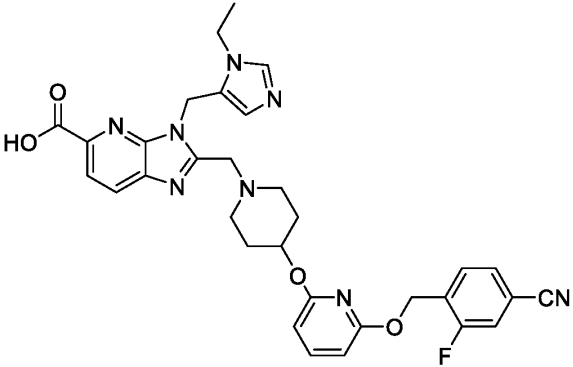
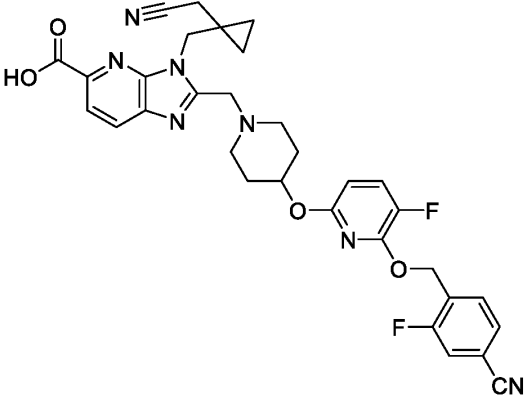
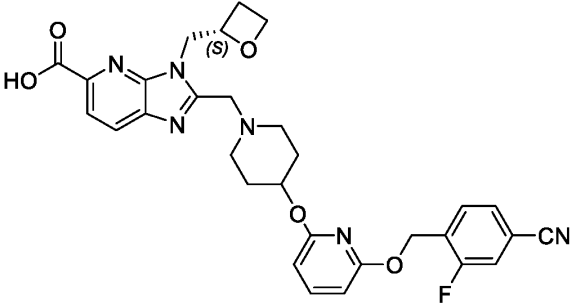
|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S34 |  <p>Chemical structure of compound S34: A benzimidazole core with a carboxylic acid group at position 6 and a fluorine atom at position 7. The benzimidazole ring is connected via its imidazole nitrogen to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via its nitrogen to a 4-(2-(4-chloro-3-fluorobenzyl)oxyphenyl)oxy group. The stereochemistry at the chiral center is (S).</p>                                                              |
| 化合物 S35 |  <p>Chemical structure of compound S35: A benzimidazole core with a carboxylic acid group at position 6 and a fluorine atom at position 7. The benzimidazole ring is connected via its imidazole nitrogen to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via its nitrogen to a 4-(2-(4-chloro-3-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl group. The stereochemistry at the chiral center is (S).</p>                                                          |
| 化合物 S36 |  <p>Chemical structure of compound S36: A benzimidazole core with a carboxylic acid group at position 6 and a fluorine atom at position 7. The benzimidazole ring is connected via its imidazole nitrogen to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via its nitrogen to a 4-(2-(4-chloro-3-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl group. The stereochemistry at the chiral center is (S). The carboxylic acid group is in the (E) configuration.</p> |

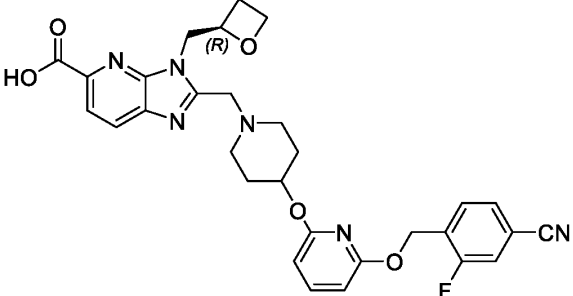
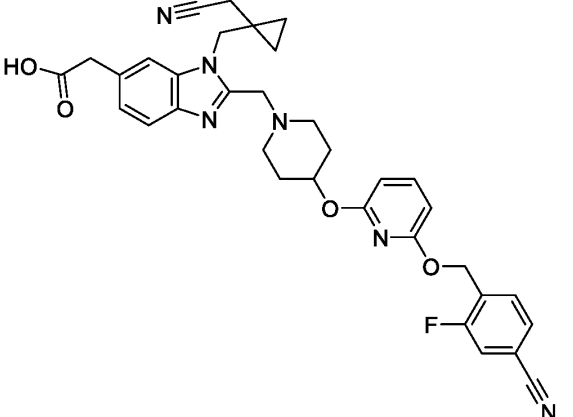
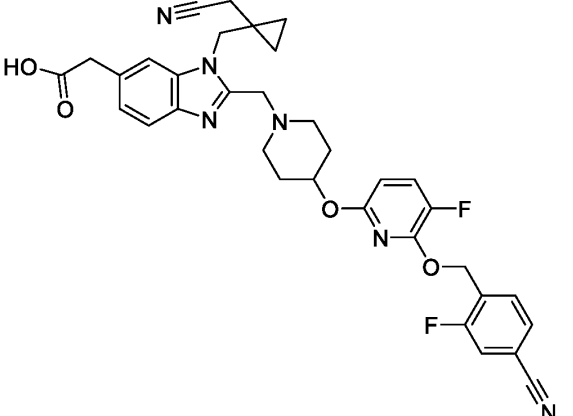
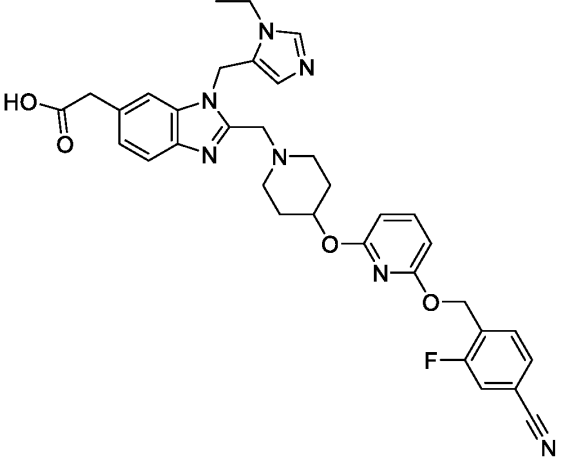
|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S37 |  <p>Chemical structure of compound S37: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group (HO-C(=O)-CH=CH-) at the 6-position, a (S)-oxetane ring at the 2-position, and a (E)-alkene at the 7-position. The benzimidazole ring is connected via a methylene group to a piperidine ring, which is further connected via an ether linkage to a 4-(chloromethyl)-2-fluorophenyl group.</p>         |
| 化合物 S40 |  <p>Chemical structure of compound S40: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group (HO-C(=O)-) at the 6-position, a fluorine atom at the 7-position, and a nitrile group (N≡C-) at the 2-position. The benzimidazole ring is connected via a methylene group to a piperidine ring, which is further connected via an ether linkage to a 4-(chloromethyl)-2-fluorophenyl group.</p>        |
| 化合物 S41 |  <p>Chemical structure of compound S41: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group (HO-C(=O)-) at the 6-position, a fluorine atom at the 7-position, and a nitrile group (N≡C-) at the 2-position. The benzimidazole ring is connected via a methylene group to a piperidine ring, which is further connected via an ether linkage to a 2-fluoro-4-(chloromethyl)pyridin-5-yl group.</p> |

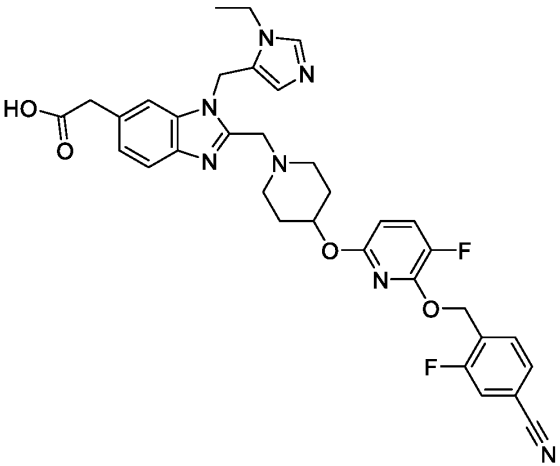
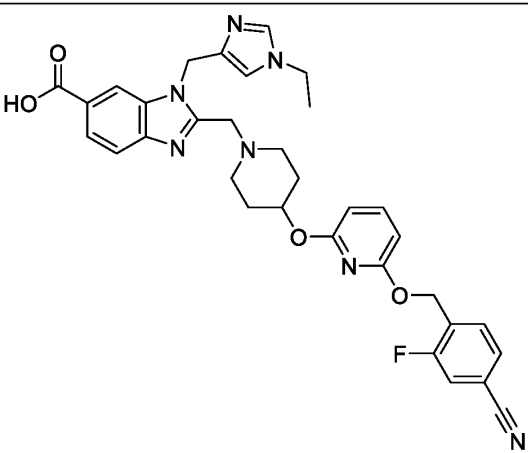
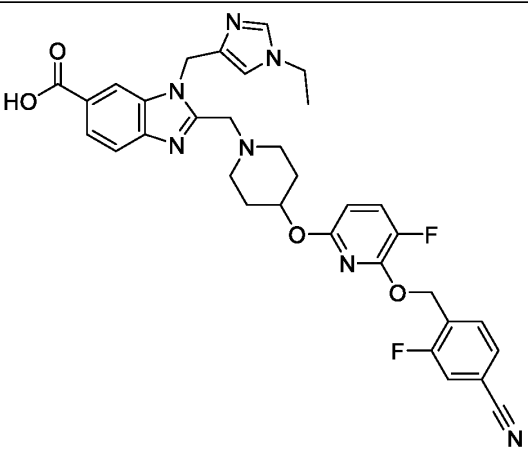
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S42 |     |
| 化合物 S43 |    |
| 化合物 S44 |  |
| 化合物 S45 |  |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S48 |  <p>Chemical structure of compound S48: A benzimidazole core with a carboxylic acid group at position 6 and a fluorine atom at position 7. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a (1-ethyl-1H-imidazol-2-yl)methyl group and at position 3 with a (4-(3-chloro-4-fluorobenzyloxy)phenoxy)methyl group.</p>            |
| 化合物 S49 |  <p>Chemical structure of compound S49: A benzimidazole core with a carboxylic acid group at position 6 and a fluorine atom at position 7. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a (1-ethyl-1H-imidazol-2-yl)methyl group and at position 3 with a (4-(3-chloro-4-fluorobenzyloxy)-2-fluorophenoxy)methyl group.</p>  |
| 化合物 S50 |  <p>Chemical structure of compound S50: A benzimidazole core with a carboxylic acid group at position 6 and a fluorine atom at position 7. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a (1-ethyl-1H-imidazol-2-yl)methyl group and at position 3 with a (2-(3-chloro-4-fluorobenzyloxy)-4-fluorophenoxy)methyl group.</p> |

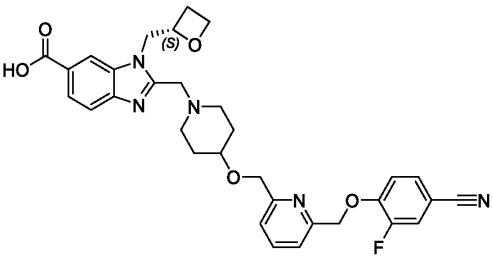
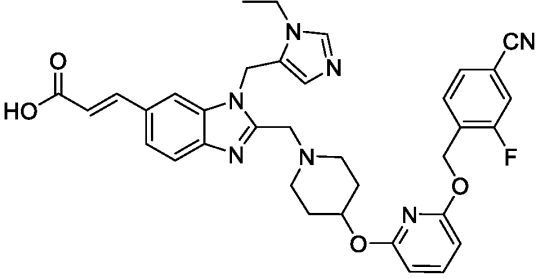
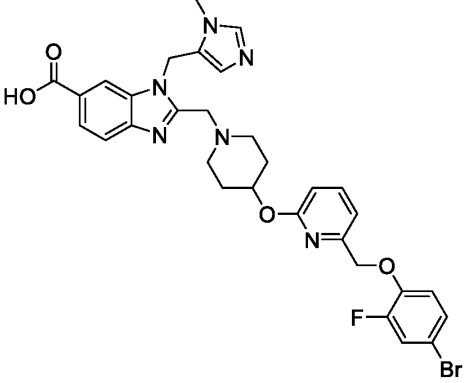
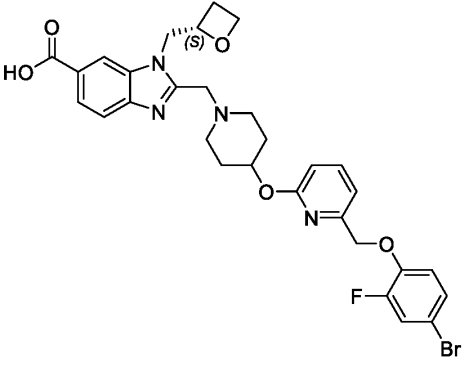
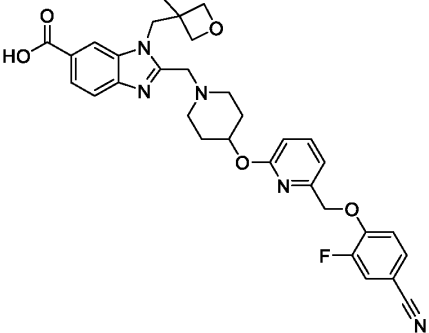
|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S51 |  <p>Chemical structure of compound S51: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group (HO-C(=O)-) at position 6, a 4-fluorophenyl group at position 7, a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group at position 2, and a 4-(4-chloro-3-fluorobenzyl)oxyphenyl group at position 4.</p>                           |
| 化合物 S52 |  <p>Chemical structure of compound S52: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group (HO-C(=O)-) at position 6, a 4-(E)-3-oxoprop-1-en-1-yl group at position 7, a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group at position 2, and a 4-(4-chloro-3,5-difluorobenzyl)oxy-2-fluorophenyl group at position 4.</p> |
| 化合物 S53 |  <p>Chemical structure of compound S53: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group (HO-C(=O)-) at position 6, a 4-(E)-3-oxoprop-1-en-1-yl group at position 7, a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group at position 2, and a 4-(4-chloro-3-fluorobenzyl)oxyphenyl group at position 4.</p>             |

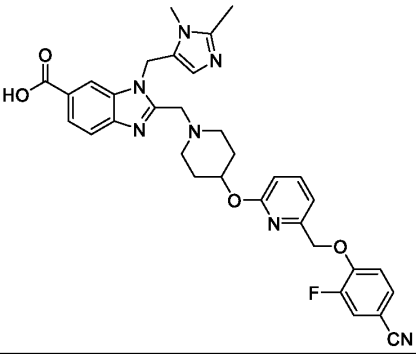
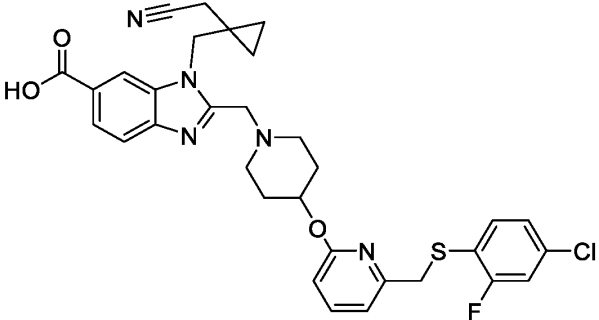
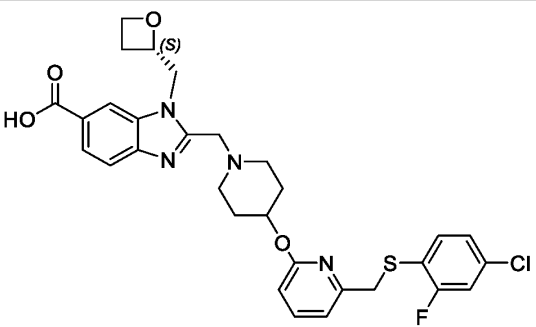
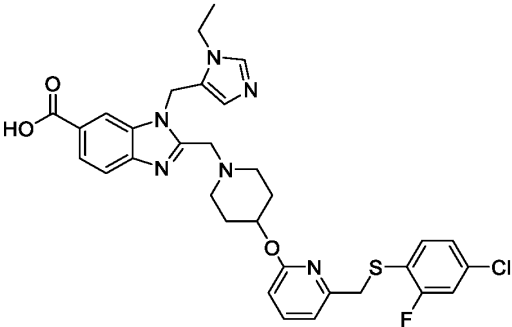
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S56 |    |
| 化合物 S57 |   |
| 化合物 S58 |  |
| 化合物 S59 |  |

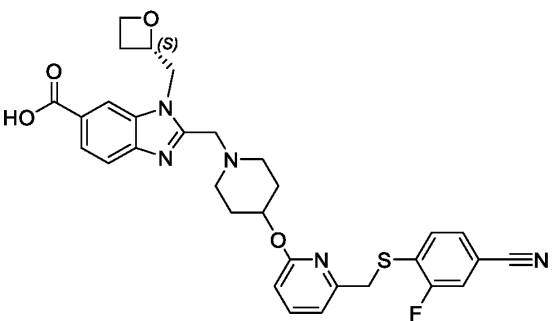
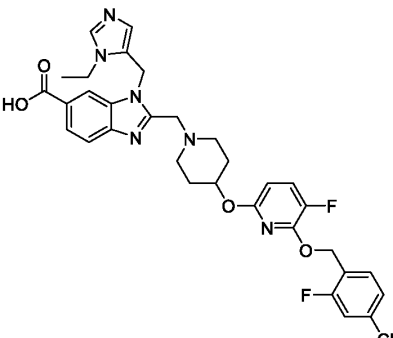
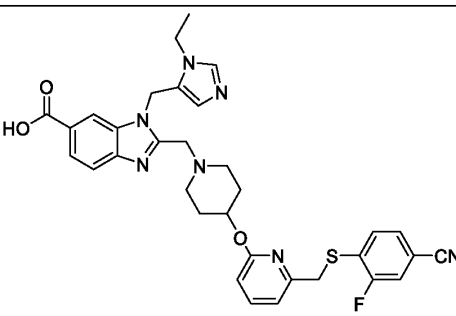
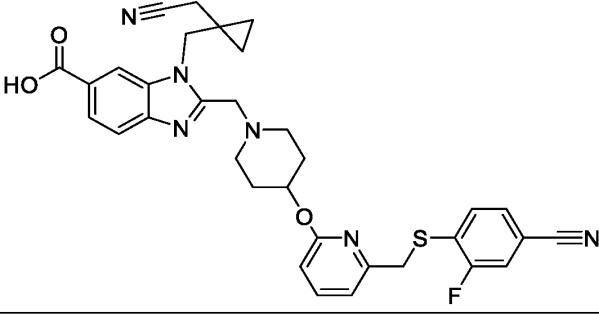
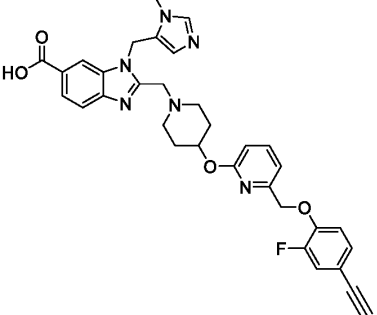
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S60 |    |
| 化合物 S61 |    |
| 化合物 S62 |  |
| 化合物 S63 |  |

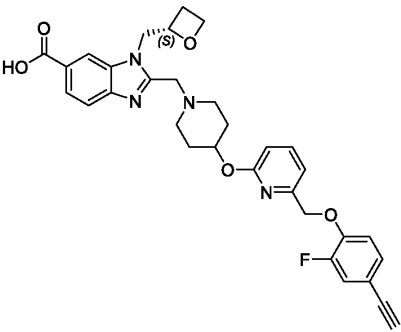
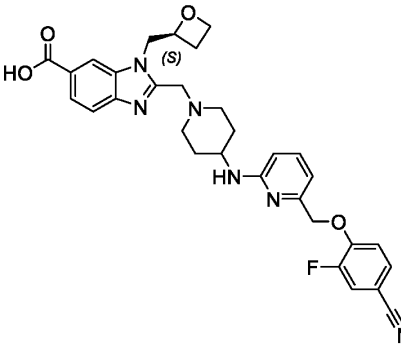
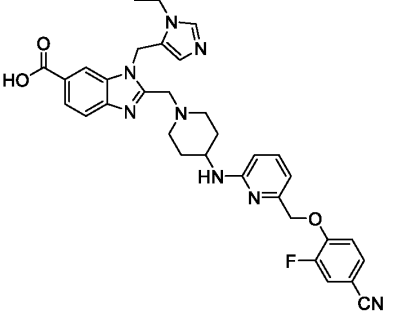
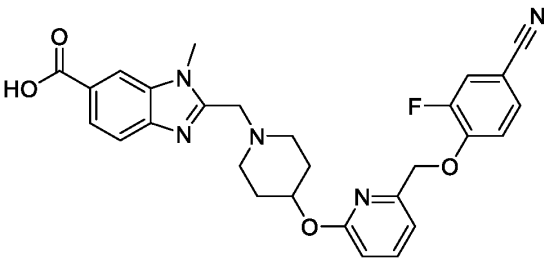
|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S64 |  <p>Chemical structure of compound S64: A benzimidazole core with a carboxylic acid group at position 6. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a (1-ethyl-1H-imidazol-2-yl)methyl group and at position 3 with a (4-(4-cyano-3-fluorophenyl)-2-fluorophenoxy)methylpiperidine group.</p>   |
| 化合物 S65 |  <p>Chemical structure of compound S65: A benzimidazole core with a carboxylic acid group at position 6. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a (1-ethyl-1H-imidazol-2-yl)methyl group and at position 3 with a (4-(4-cyano-3-fluorophenyl)-2-fluorophenoxy)methylpiperidine group.</p>  |
| 化合物 S66 |  <p>Chemical structure of compound S66: A benzimidazole core with a carboxylic acid group at position 6. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a (1-ethyl-1H-imidazol-2-yl)methyl group and at position 3 with a (4-(4-cyano-3-fluorophenyl)-2-fluorophenoxy)methylpiperidine group.</p> |
| 编号      | 结构                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

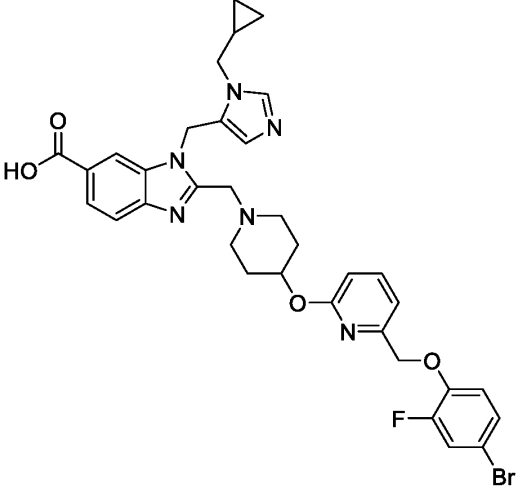
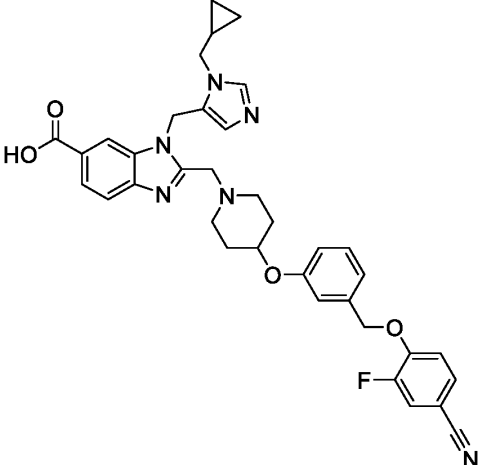
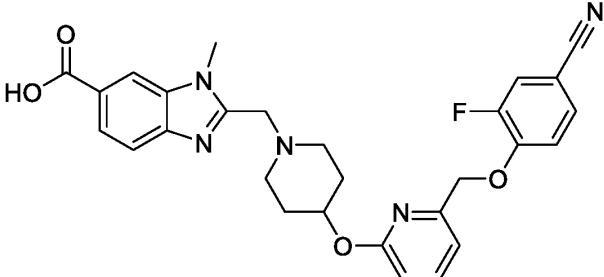
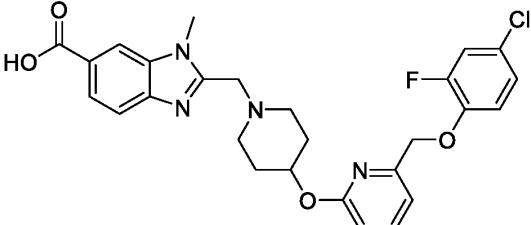


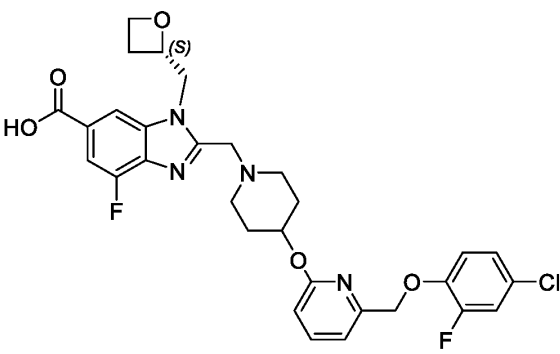
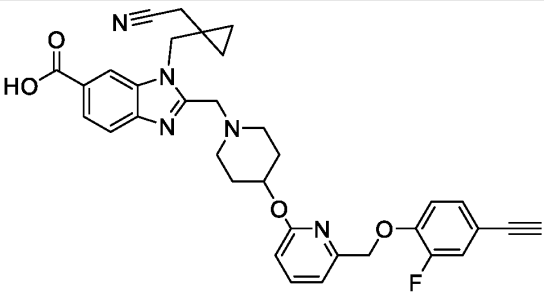
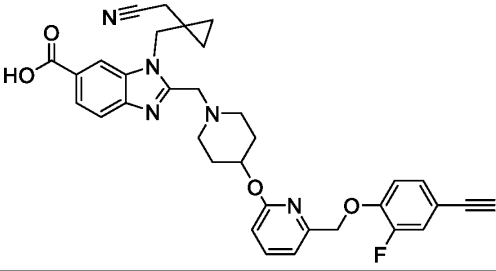
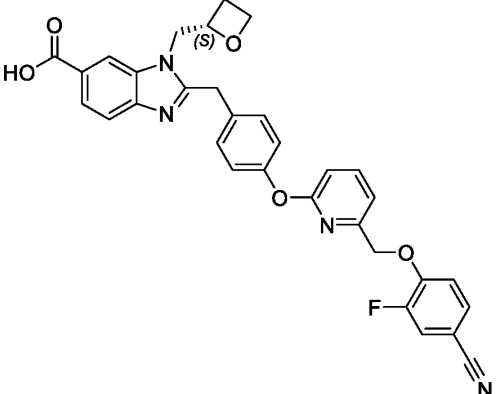
|        |                                                                                     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C1 |    |
| 化合物 C2 |   |
| 化合物 C3 |   |
| 化合物 C4 |  |
| 化合物 C5 |  |

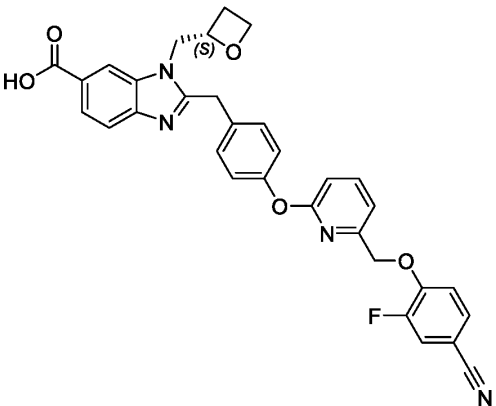
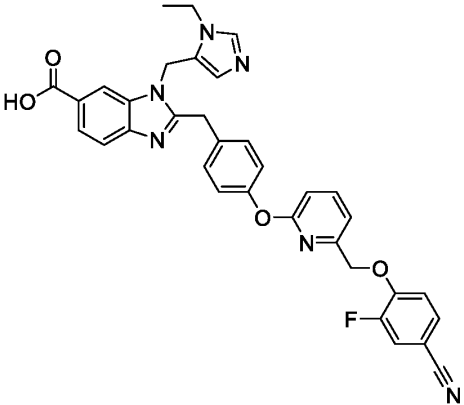
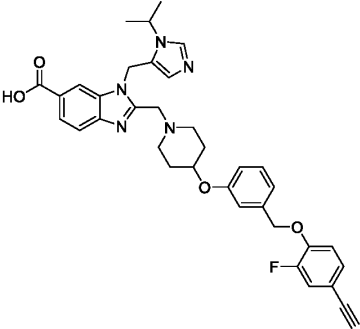
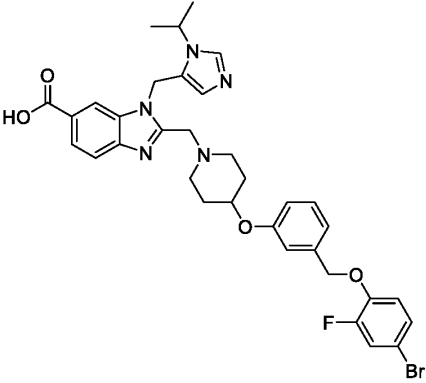
|        |                                                                                     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C6 |    |
| 化合物 C7 |   |
| 化合物 C8 |  |
| 化合物 C9 |  |

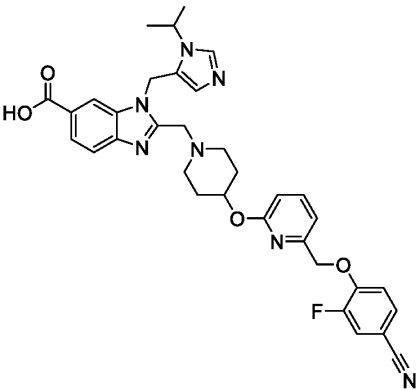
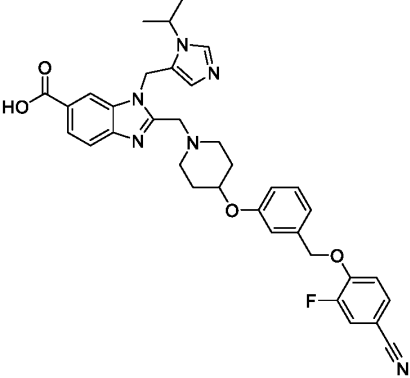
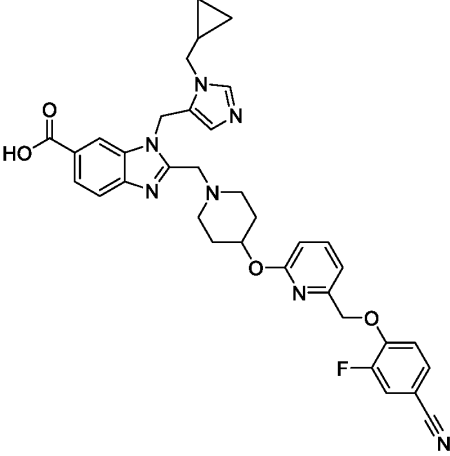
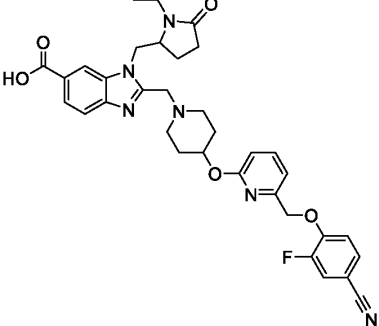
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C10 |    |
| 化合物 C11 |     |
| 化合物 C12 |    |
| 化合物 C13 |  |
| 化合物 C14 |   |

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C15 |     |
| 化合物 C16 |     |
| 化合物 C17 |    |
| 化合物 C18 |  |

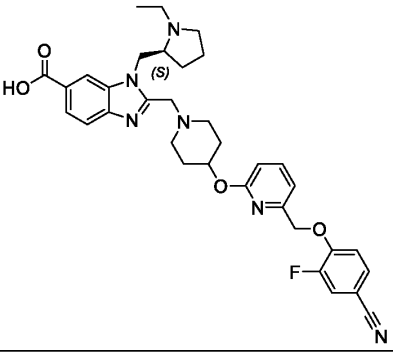
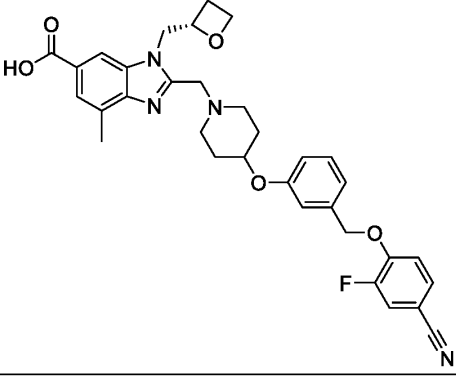
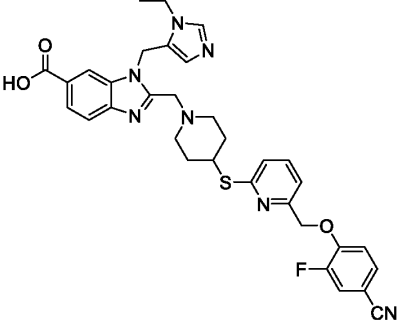
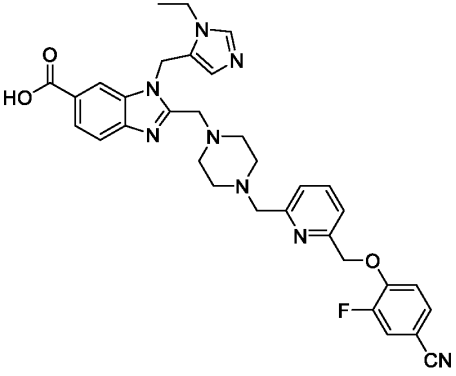
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C19 |     |
| 化合物 C20 |    |
| 化合物 C21 |  |
| 化合物 C22 |  |

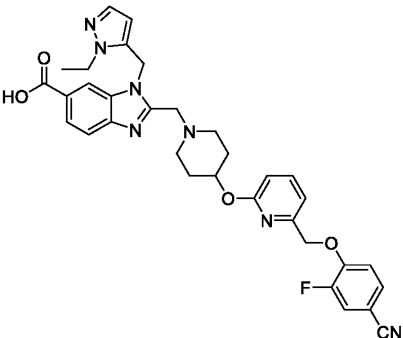
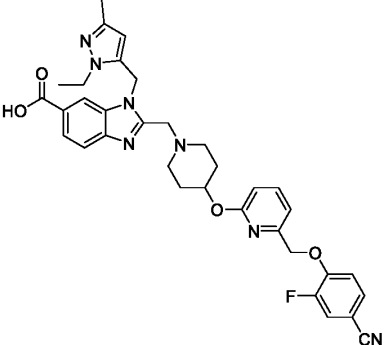
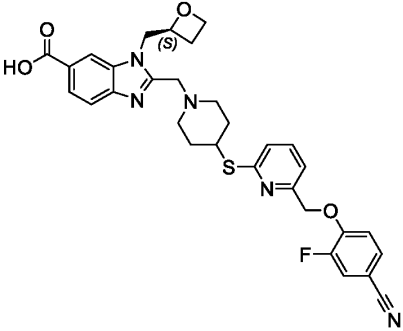
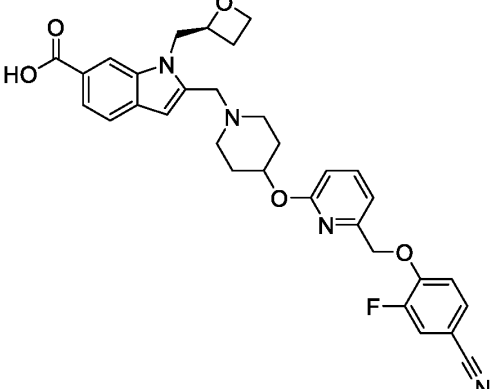
|         |                                                                                     |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C23 |   |
| 化合物 C24 |   |
| 化合物 C25 |   |
| 化合物 C26 |  |

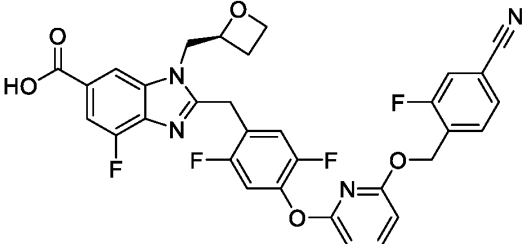
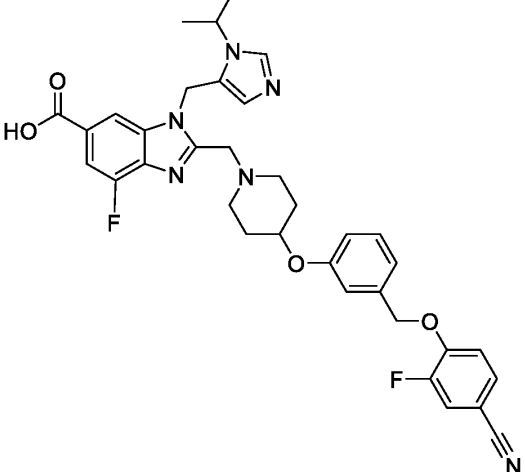
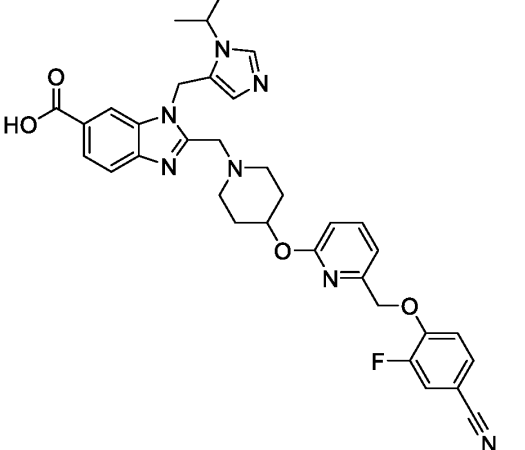
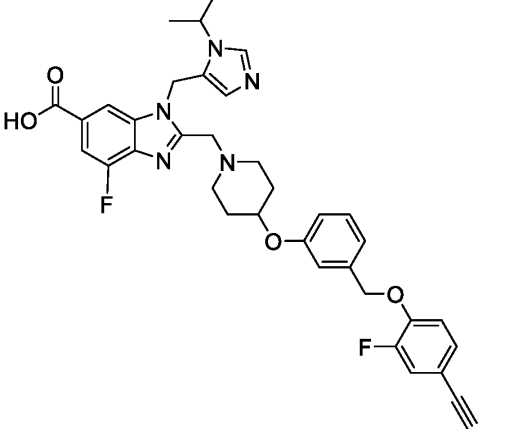
|         |                                                                                     |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C27 |    |
| 化合物 C28 |   |
| 化合物 C29 |  |
| 化合物 C30 |  |

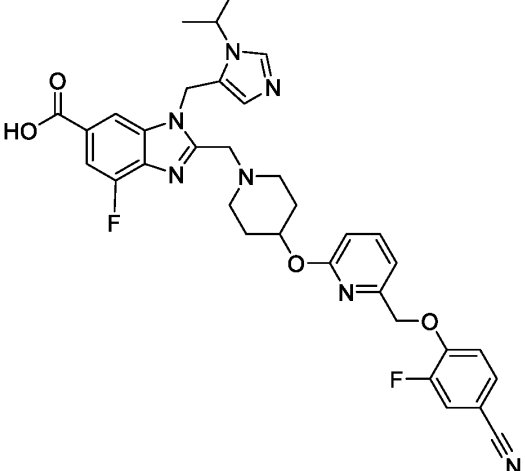
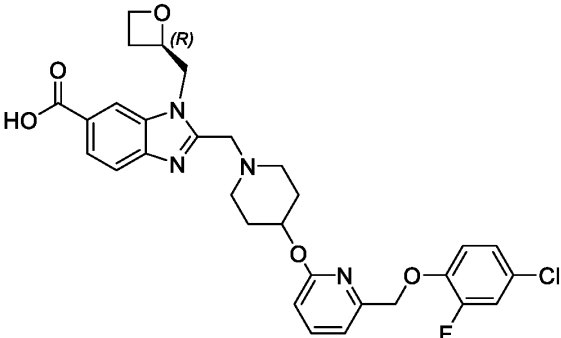
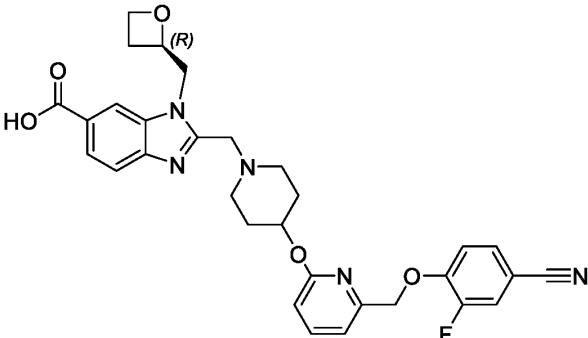
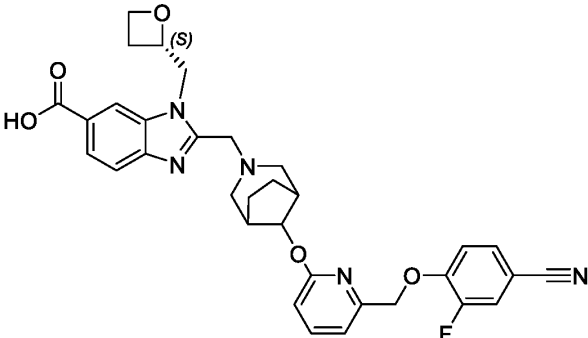
|         |                                                                                     |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C31 |    |
| 化合物 C32 |   |
| 化合物 C33 |  |
| 化合物 C34 |  |

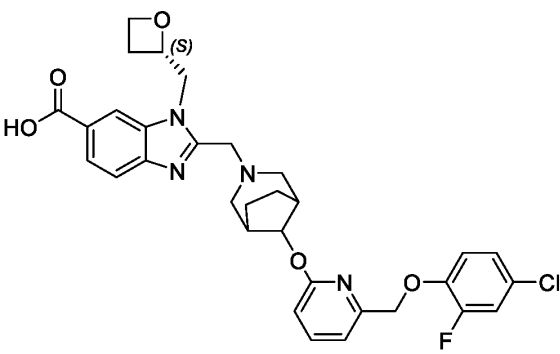
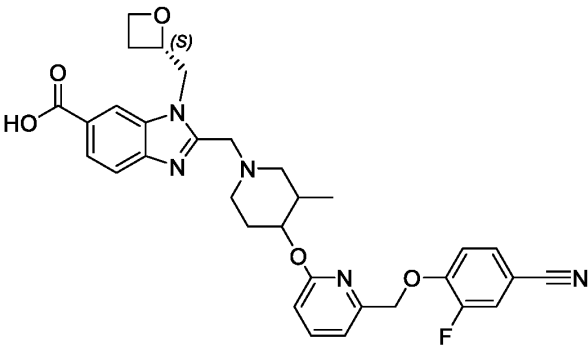
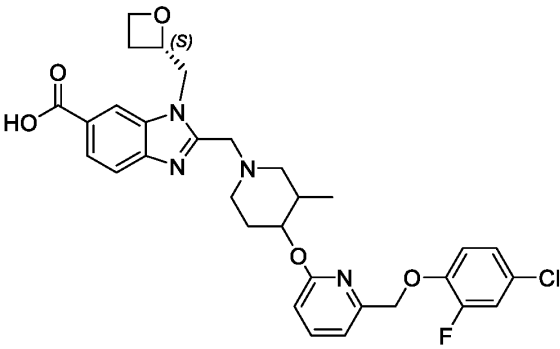
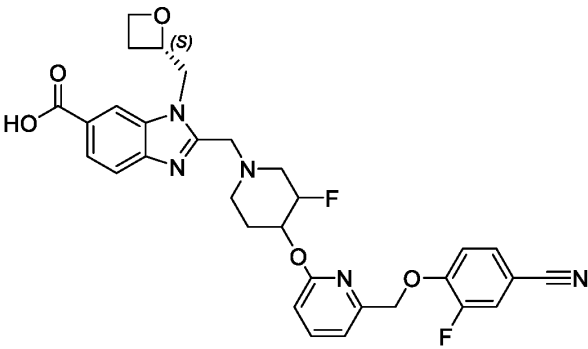


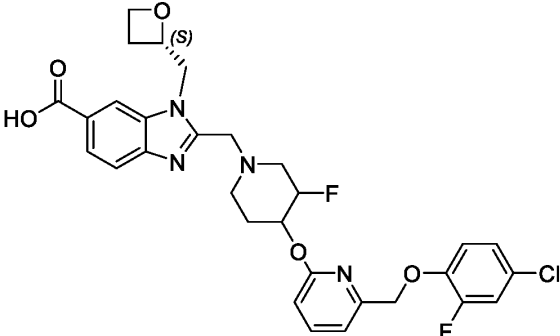
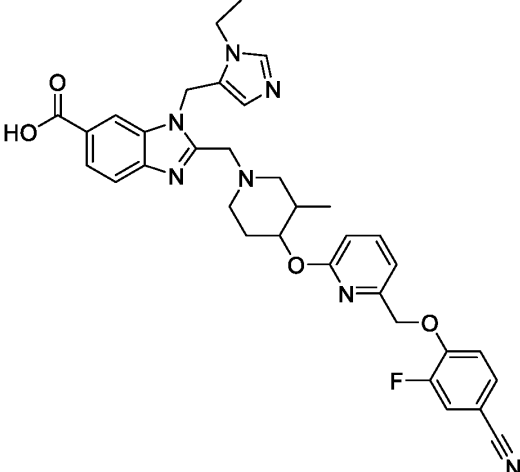
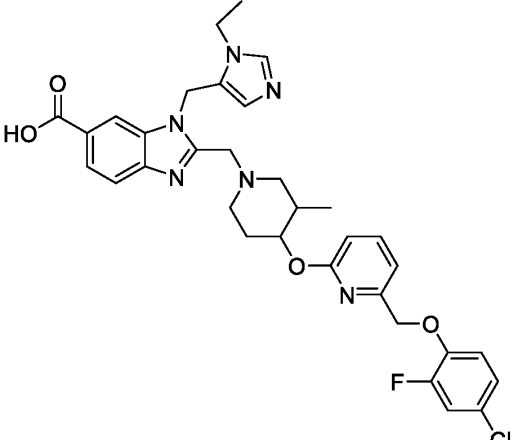
|         |                                                                                     |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C35 |    |
| 化合物 C36 |    |
| 化合物 C37 |   |
| 化合物 C38 |  |

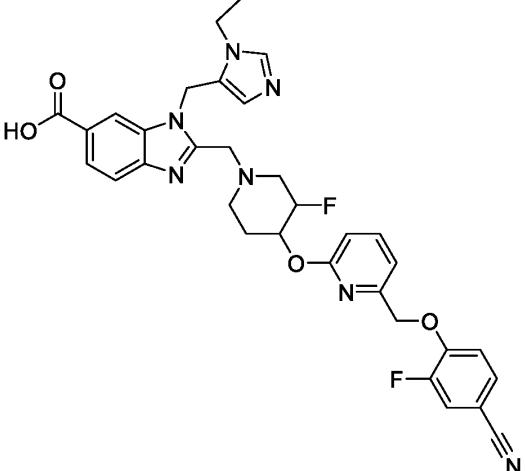
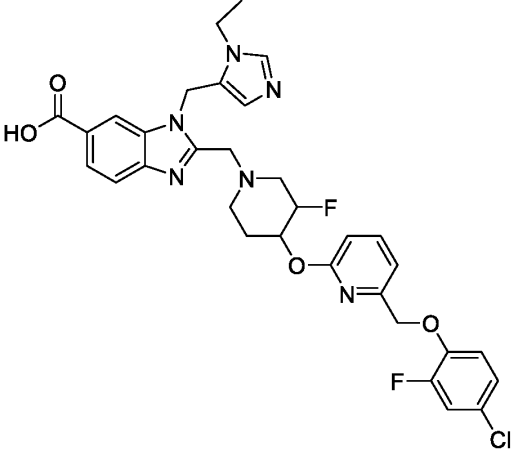
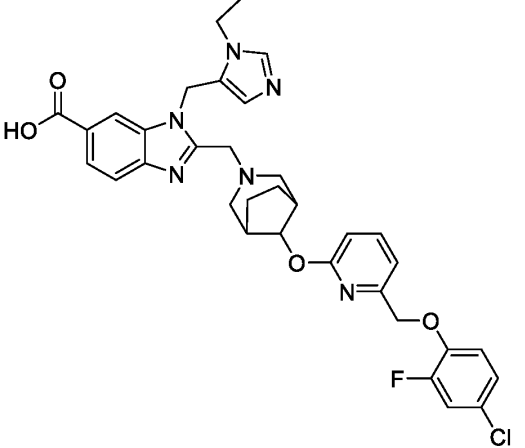
|         |                                                                                     |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C39 |    |
| 化合物 C40 |    |
| 化合物 C41 |   |
| 化合物 C42 |  |

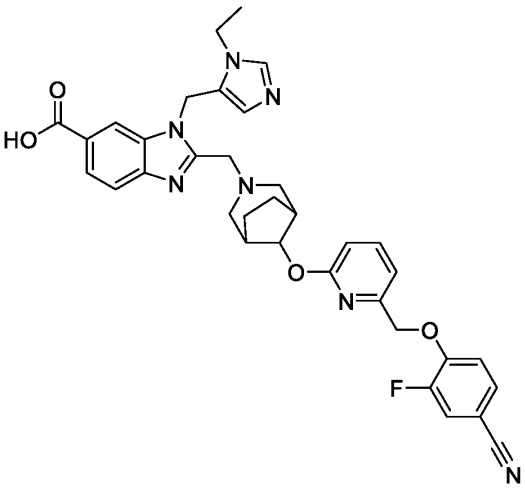
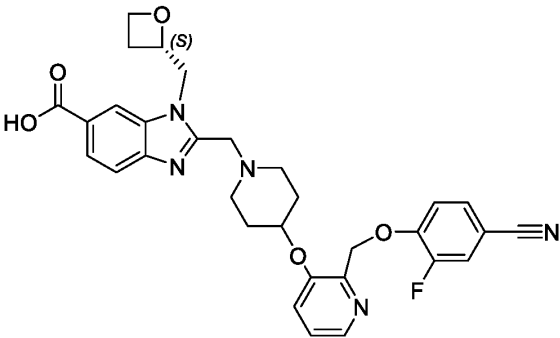
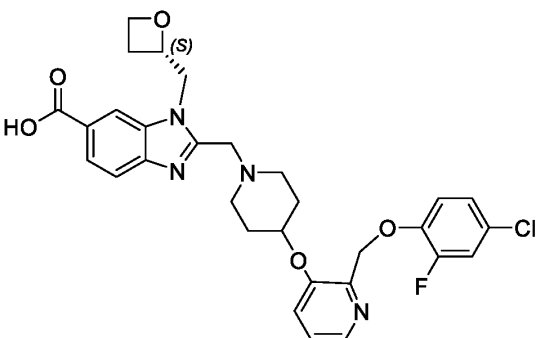
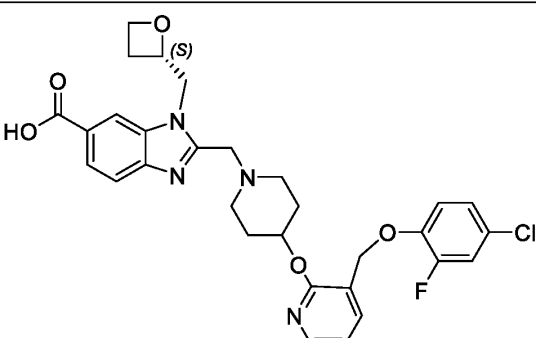
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C43 |    |
| 化合物 C44 |    |
| 化合物 C45 |  |
| 化合物 C46 |  |

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C47 |    |
| 化合物 C48 |   |
| 化合物 C49 |  |
| 化合物 C50 |  |

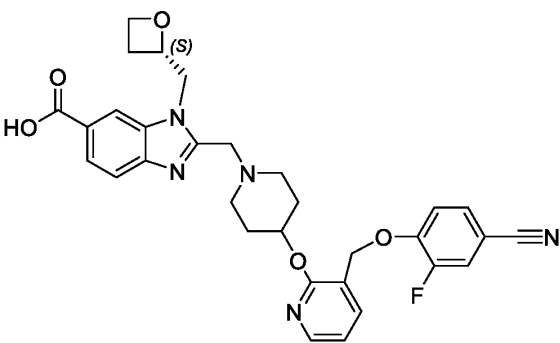
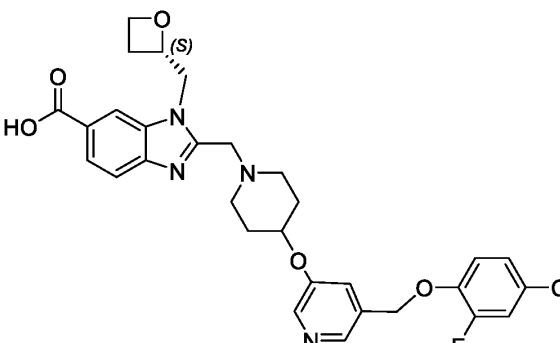
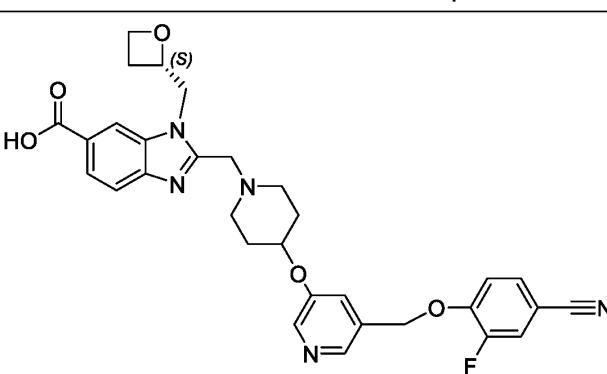
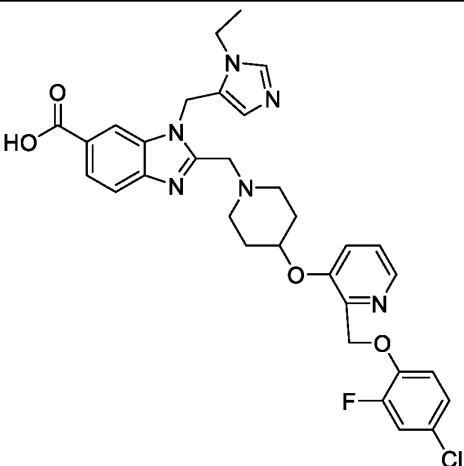
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C51 |    |
| 化合物 C52 |    |
| 化合物 C53 |   |
| 化合物 C54 |  |

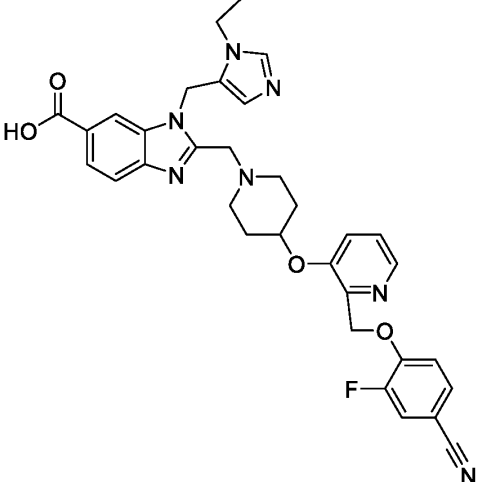
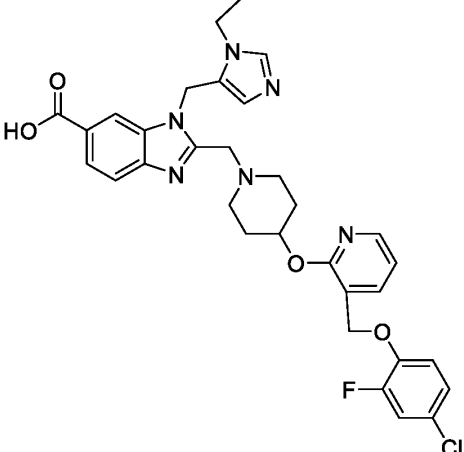
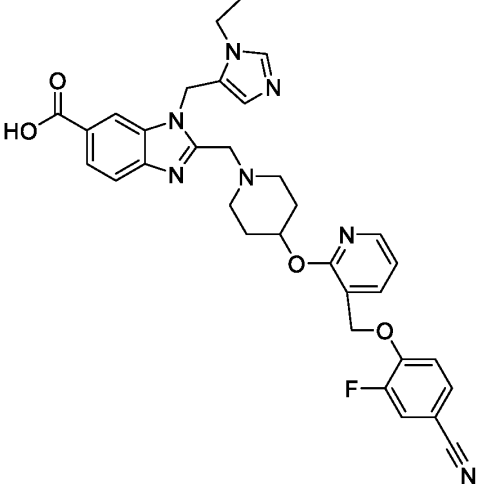
|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C55 |  <p>Chemical structure of compound C55: A benzimidazole ring system with a carboxylic acid group (HO-C=O) at position 6. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a (S)-4-(4-chloro-3-fluorophenyl)pyridin-2-ylmethyl group. The pyridine ring is further substituted at position 4 with a (S)-4-(4-chloro-3-fluorophenyl)pyridin-2-ylmethyl group.</p>                                                                     |
| 化合物 C56 |  <p>Chemical structure of compound C56: A benzimidazole ring system with a carboxylic acid group (HO-C=O) at position 6. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a 1-ethyl-1H-imidazol-4-ylmethyl group. The benzimidazole ring is further substituted at position 4 with a 1-ethyl-1H-imidazol-4-ylmethyl group. The pyridine ring is further substituted at position 4 with a 1-ethyl-1H-imidazol-4-ylmethyl group.</p>  |
| 化合物 C57 |  <p>Chemical structure of compound C57: A benzimidazole ring system with a carboxylic acid group (HO-C=O) at position 6. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a 1-ethyl-1H-imidazol-4-ylmethyl group. The benzimidazole ring is further substituted at position 4 with a 1-ethyl-1H-imidazol-4-ylmethyl group. The pyridine ring is further substituted at position 4 with a 1-ethyl-1H-imidazol-4-ylmethyl group.</p> |

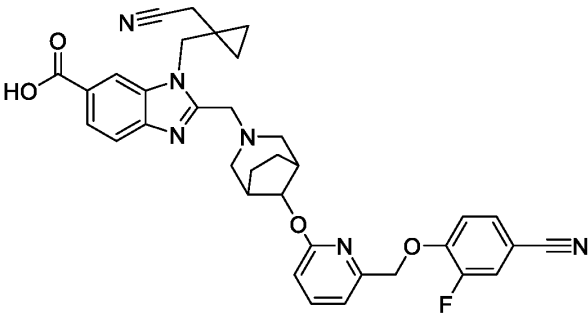
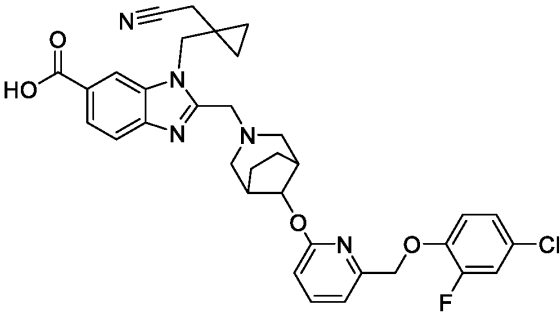
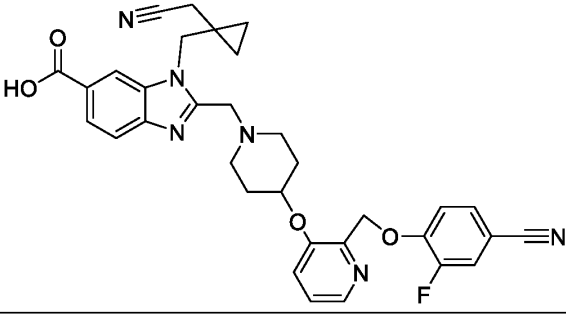
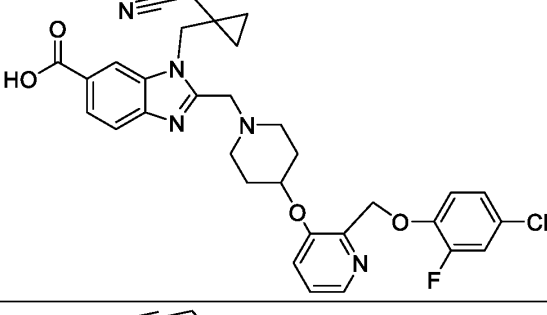
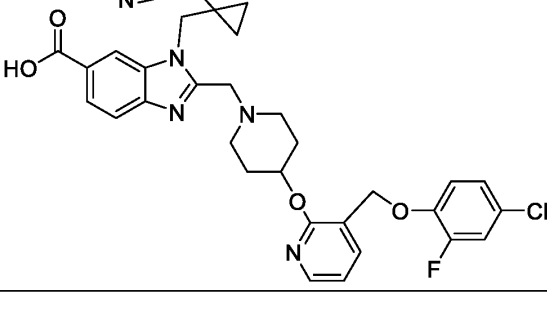
|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C58 |  <p>Chemical structure of compound C58: A benzimidazole ring system with a carboxylic acid group at position 6. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group and at position 3 with a 4-(4-cyano-3-fluorophenoxy)methylpiperidin-2-ylmethyl group. The piperidine ring is also substituted with a fluorine atom at position 4.</p>                    |
| 化合物 C59 |  <p>Chemical structure of compound C59: A benzimidazole ring system with a carboxylic acid group at position 6. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group and at position 3 with a 4-(4-chloro-3-fluorophenoxy)methylpiperidin-2-ylmethyl group. The piperidine ring is also substituted with a fluorine atom at position 4.</p>                  |
| 化合物 C60 |  <p>Chemical structure of compound C60: A benzimidazole ring system with a carboxylic acid group at position 6. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group and at position 3 with a 4-(4-chloro-3-fluorophenoxy)bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylmethyl group. The bicyclo[2.2.1]heptane ring is also substituted with a fluorine atom at position 4.</p> |

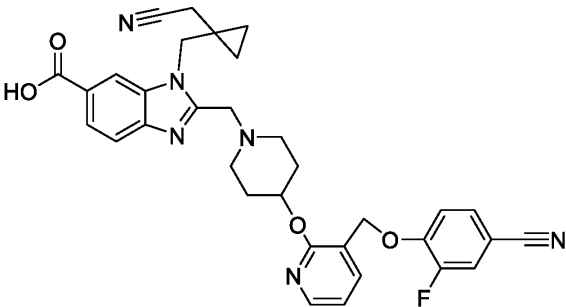
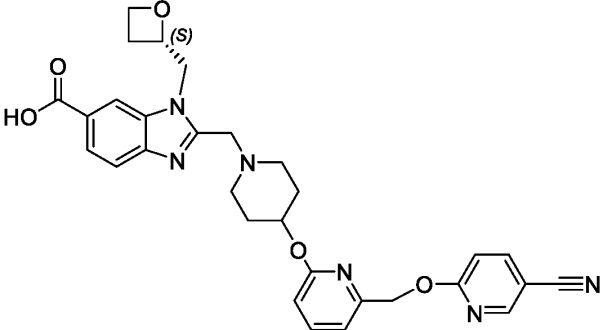
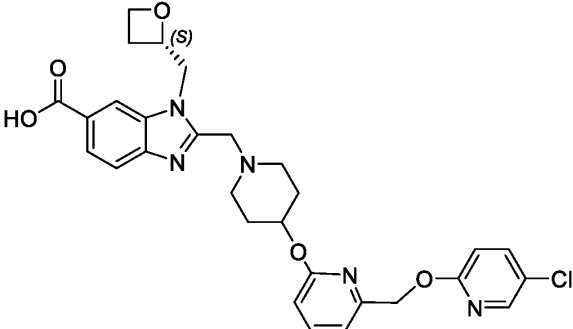
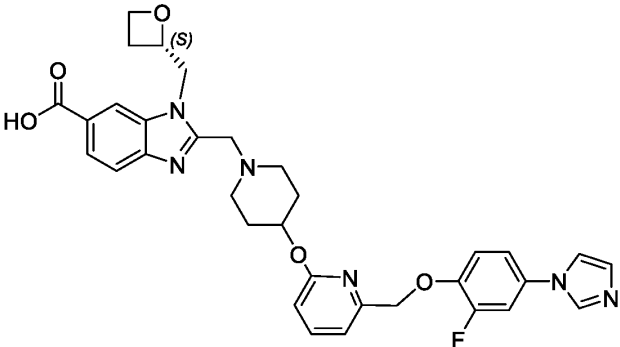
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C61 |    |
| 化合物 C62 |   |
| 化合物 C63 |  |
| 化合物 C64 |  |

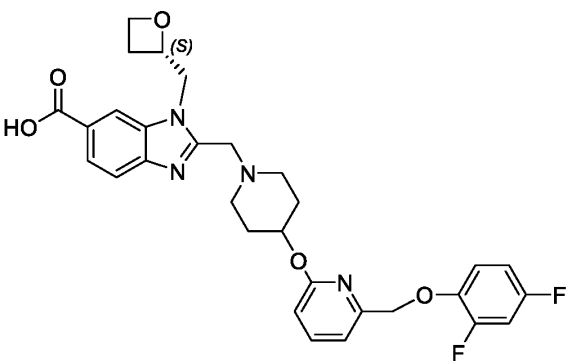
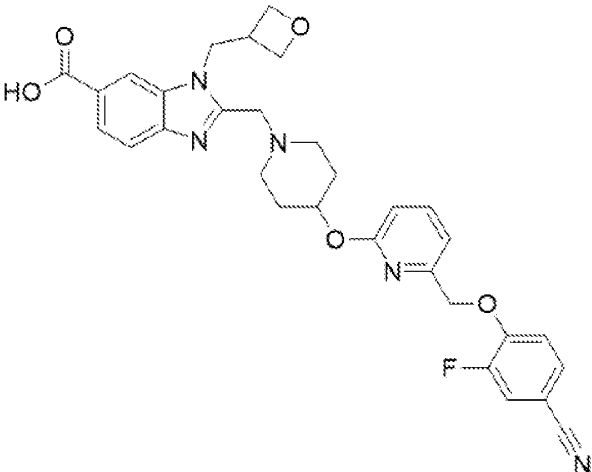
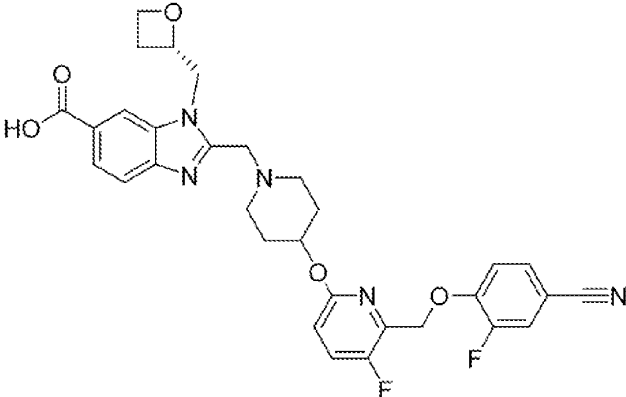
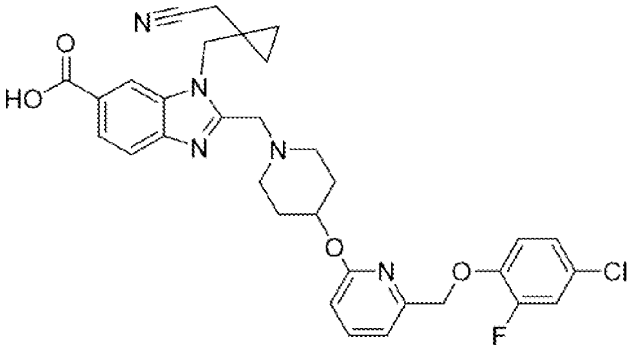


|         |                                                                                     |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C65 |   |
| 化合物 C66 |   |
| 化合物 C67 |  |
| 化合物 C68 |  |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C69 |  <p>Chemical structure of compound C69: A benzimidazole ring system with a carboxylic acid group at position 6. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a (1-ethyl-1H-imidazol-2-yl)methyl group and at position 3 with a (4-(4-cyano-3-fluorophenoxy)methyl)pyridin-2-yl)methyl group.</p>   |
| 化合物 C70 |  <p>Chemical structure of compound C70: A benzimidazole ring system with a carboxylic acid group at position 6. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a (1-ethyl-1H-imidazol-2-yl)methyl group and at position 3 with a (4-(4-chloro-3-fluorophenoxy)methyl)pyridin-2-yl)methyl group.</p> |
| 化合物 C71 |  <p>Chemical structure of compound C71: A benzimidazole ring system with a carboxylic acid group at position 6. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a (1-ethyl-1H-imidazol-2-yl)methyl group and at position 3 with a (4-(4-cyano-3-fluorophenoxy)methyl)pyridin-2-yl)methyl group.</p> |

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C72 |    |
| 化合物 C73 |    |
| 化合物 C74 |   |
| 化合物 C75 |  |
| 化合物 C76 |  |

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C77 |    |
| 化合物 C78 |    |
| 化合物 C79 |   |
| 化合物 C80 |  |

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C81 |    |
| 化合物 C82 |   |
| 化合物 C83 |  |
| 化合物 C84 |  |

本发明还提供一种药物组合物，其包含治疗有效量的式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、对映异构体和同位素取代物中的至少一种。

根据本发明的实施方案，所述药物组合物经配制而通过选自以下的途径给药：口服、注射、直肠、经鼻、经肺、局部、口腔和舌下、阴道、肠胃外、皮下、肌肉内、静脉内、皮内、鞘内和硬膜外。

根据本发明的实施方案，所述药物组合物优选以口服方式给药。

所述口服剂型没有特别限定，可以采用本领域熟知的任意口服剂型，优选包括片剂、胶囊、混悬剂或者口服溶液等本领域已知的口服剂型。作为口服剂型时，使用的剂量标准例如为 500-1500mg/天，优选用量为 700-1200mg/天，优选 800-1000 mg/天，最优选为 1000 mg/天。

根据本发明的药物组合物的用药时间可以视病情程度而定，优选至少为 1 个月，例如可以为 1、2、3、4、5 或 6 个月，最长可能因病情需要而终身服药。

根据本发明的实施方案，所述药物组合物还可以包含药学上可接受的辅料，其选自包括但不限于下列辅料中的至少一种：填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、矫味剂、湿润剂、pH 调节剂、增溶剂或助溶剂、渗透压调节剂。本领域技术人员根据具体剂型的需要，可以容易地确定如何选择相应的辅料及其相应用量。

根据本发明的实施方案，所述药物组合物还可以进一步含有一种或多种额外的治疗剂。

本发明的另一目的在于提供上述化合物在制备用于预防和/或治疗 GLP1/GLP1R 信号通路相关的疾病的药物中的应用。所述的 GLP1/GLP1R 信号通路相关的疾病包括但不限于超重、肥胖、糖尿病（T1D 及/或 T2DM，包括糖尿病前期）、特发性 T1D（IB 型）、潜伏性自身免疫性糖尿病成人（LADA）、早发性 T2DM（EOD）、青年期非典型糖尿病（YOAD）、成熟期青年糖尿病（MODY）、营养不良相关糖尿病、妊娠期糖尿病、高血糖、胰岛素抵抗、肝胰岛素抵抗、糖耐量受损、糖尿病神经病变、糖尿病肾病、肾脏疾病（例如，急性肾脏疾病、肾小管功能障碍、近端小管的促炎性改变）、糖尿病视网膜病变、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、睡眠呼吸暂停、肥胖（包括下丘脑肥胖和单基因肥胖）以及相关的共病（如骨关节炎和尿失禁），饮食失调（包括暴饮综合征、神经性贪食症和综合征性肥胖症，如 Prader-Willi 和 Bardet-Biedl 综合征）、使用其他药物导致的体重增加（例如，使用类固醇和抗精神病药）、过度嗜糖、血脂异常（包括高脂血症、高甘油三酯血症、总胆固醇增加，高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高胰岛素血症、NAFLD（包括脂肪变性、NASH、纤维化、肝硬化、肝细胞癌等相关疾病）、心血管疾病、动脉粥样硬化（包括冠状动脉疾病）、外周血管疾病、高血压、内皮功能障碍，血管顺应性受损、充血性心力衰竭、心肌梗死（如坏死和凋亡）、中风、出血性中风、缺血性中风、创伤性脑损伤、肺动脉高压、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、餐后血脂、代谢性酸中毒、酮症、关节炎、骨质疏松症，帕金森病、左心室肥大、外周动脉疾病、黄斑变性、白内障、肾小球硬化、慢性肾功能衰竭、代谢综合征、X 综合征、经前综合征、心绞痛、血栓形成、动脉粥样硬化、短暂性缺血发作、血管再狭窄、糖代谢受损，空腹血糖受损、高尿酸血症、痛风、勃起功能障碍、皮肤和结缔组织疾病、牛皮癣、足部溃疡、溃疡性结肠炎、高载脂蛋白 B 脂蛋白血症、阿尔茨海默病、精神分裂症、认知障碍、炎症肠病、短肠综合征、克罗恩病、结肠炎，肠易激综合征、多囊卵巢综合征的预防或治疗以及成瘾治疗（如酗酒和/或吸毒）等病症。

本发明还提供所述式（I）所示的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、对映异构体和同位素取代物，以及所述药物组合物在预防和/或治疗 GLP1/GLP1R 信号通路相关的疾病中的用途。所述的 GLP1/GLP1R 信号通路相关的疾病具有上文所述的定义。

本发明还提供一种预防和/或治疗 GLP1/GLP1R 信号通路相关的疾病的方法，包括给予患者预防或治疗有效量的式（I）所示的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、对映异构体和同位素取代物中的至少一种，或者给予患者预防或治疗有效量的上述药物组合物。所述的 GLP1/GLP1R 信号通路相关的疾病具有上文所述的定义。

在一些实施方案中，所述患者哺乳动物，优选是人。

#### 附图说明

图 1 为本发明化合物与现有药物对 GLP-1R 人源化小鼠 IPGTT 血糖影响的对比曲线。

图 2 为本发明化合物与现有药物对 GLP-1R 人源化小鼠 IPGTT 促胰岛素释放效果对比图。

图 3 为本发明化合物与现有药物对食蟹猴 IVGTT 血糖影响的对比曲线。

#### 定义和说明：

C<sub>1-10</sub> 选自 C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub> 和 C<sub>10</sub>；C<sub>2-10</sub> 选自 C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub> 和 C<sub>10</sub>；C<sub>3-10</sub> 选自 C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub> 和 C<sub>10</sub>；

如本文所用术语“烷基”系指直链或支链单价烃基团。非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、丁基、2-甲基-丙基、1,1-二甲基乙基、戊基和己基。

本文所用术语“亚烷基”是指式-（CH<sub>2</sub>）<sub>n</sub>-的直链或支链二价烃基团。非限制性示例包括乙烯和丙烯。

本文所用术语“1至多个”是指1个以上，例如1个、2个、3个、4个、5个或更多个。

术语“碳环(基)”或“环烷基”指饱和或部分不饱和的单环或多环环状烃基，碳环可以包含3至20个碳原子，优选包含3至12个(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个)碳原子，更优选包含3至6个碳原子。碳环可以是单环或多环的，其可以是饱和的环烷基或者在其环上可以任选地包含一个、两个或更多个双键和/或三键，由此形成所谓的环烯基或环炔基。碳环在具有多个环的情况下，这些环可以形成螺环、稠环和桥环结构。例如，单环碳环的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基、环辛四烯基等；多环碳环的非限制性实例包括十氢化萘基或异冰片基。

术语“杂环(基)”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含3至20个环原子，其中一个或多个环原子为选自N、O、NH、S、S(O)或S(O)<sub>2</sub>的杂原子或原子团，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包含3至12个环原子，其中1-4个是杂原子(例如1、2、3和4个)；更优选包含3至6个环原子(例如3、4、5、6个)。杂环基可以通过所述碳原子中的任一个碳原子或氮原子(如果存在的话)或者氧或者硫原子(特别是在形成鎓盐的情况下)与分子的其余部分连接。所述杂环基可以包括稠合的或桥连的环和/或螺环的环。单环杂环基的非限制性实例包括氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、二氧杂环戊烯基、四氢吡喃基、吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二噻烷基、三噻烷基、高哌嗪基、二氮杂环庚烷基等，优选哌啶基、吡咯烷基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基，也可以是苯并稠合的杂环基例如二氢异喹啉基。所述杂环基可以是双环的，其非限制性实例包括六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基，六氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2(1H)-基。杂环基也可以是部分不饱和的，即它可以包含一个或多个双键，其非限制性实例包括二氢呋喃基、二氢吡喃基、2,5-二氢-1H-吡咯基、4H-[1,3,4]噻二嗪基、4,5-二氢噻唑基或4H-[1,4]噻嗪基。

杂环基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

本文中，术语“杂芳基/杂芳环”指包含1至4个杂原子、5至20个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫、氮和磷。杂芳基优选为5至10元(例如5、6、7、8、9或10元)，更优选为5元或6元。杂芳基的非限制性实例包括但不限于噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻-4H-吡唑基等以及它们的苯并衍生物，例如苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基等；或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等，以及它们的苯并衍生物，例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基等；或吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等，以及它们的苯并衍生物；或噻吩基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、异噻吩基、异噁唑基、噻吩-2-基、亚噻吩-2-基、噻吩-3-基和亚噻吩-3-基；吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基。

杂芳基/杂芳环可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个、两个或更多个彼此独立地选自下组的基团：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

除非另有说明，否则杂环基、杂芳基或杂芳环包括其所有可能的异构形式，例如其位置异构体。因此，对于一些说明性的非限制性实例，可以包括在其1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、11-、12-位等(如果存在)中的一个、两个或更多个位置上取代或与其他基团键合的形式，包括吡啶-2-基、亚吡啶-2-基、吡啶-3-基、亚吡啶-3-基、吡啶-4-基和亚吡啶-4-基；噻吩基或亚噻吩基包括噻吩-2-基、亚噻吩-2-基、噻吩-3-基和亚噻吩-3-基；吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基。

这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机氨或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸(如精氨酸等)的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐(参见 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19(1977))。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

优选地，以常规方式使盐与碱或酸接触，再分离母体化合物，由此再生化合物的中性形式。化合物的母体形式与其各种盐的形式不同之处在于某些物理性质，例如在极性溶剂中的溶解度不同。

本文所用的“药学上可接受的盐”属于本发明化合物的衍生物，其中，通过与酸成盐或与碱成盐的方式修饰所述母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于：碱基比如胺的无机酸或有机酸盐、酸根比如羧酸的碱金属或有机盐等等。药学上可接受的盐包括常规的无毒性的盐如 Na 盐、钾盐、胺盐、母体化合物的季铵盐等。常规的无毒性的盐包括但不限于那些衍生自无机酸和有机酸、无机碱和有机碱的盐，所述的无机酸或有机酸选自 2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氢根、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、富马酸、葡萄糖、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸盐、羟基、羟苯、羟乙磺酸、乳酸、乳糖、十二烷基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、多聚半乳糖醛、丙酸、水杨酸、硬脂酸、亚乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、单宁、酒石酸和对甲苯磺酸等所述的无机碱和有机碱选自 Na、钾、镁、钙等或胺、二乙胺、三乙胺、乙醇胺等。

本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。一般地，优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。

除了盐的形式，本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转化成本发明的化合物。此外，前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶剂化形式与非溶剂化的形式相当，都包含在本发明的范围之内。本发明的某些化合物可以以多晶或无定形形式存在。

在本文中，术语“溶剂合物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂合物的溶剂包括，但并不限于：水，异丙醇，乙醇，甲醇，二甲亚砜，乙酸乙酯，乙酸和氨基乙醇。因此，术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

本发明的某些化合物可以具有不对称碳原子（光学中心）或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本发明的范围之内。

本文中消旋体、ambiscalemic and scalemic 或者对映体纯的化合物的图示法来自 Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120. 1985 年, 62: 114-120. 除非另有说明，用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。当本文所述化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心，除非另有规定，它们包括 *E*、*Z* 几何异构体。同样地，所有的互变异构形式均包括在本发明的范围之内。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)- 和(+)-对映体、(*R*)- 和(*S*)-对映体、非对映异构体、(*D*)-异构体、(*L*)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(*R*)-和(*S*)-异构体以及 *D* 和 *L* 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的分步结晶法或色谱法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚 ( $^3\text{H}$ )，碘-125 ( $^{125}\text{I}$ ) 或 C-14 ( $^{14}\text{C}$ )。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。关于载体的其他信息，可以参考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins(2005)，该文献的内容通过引用的方式并入本文。

当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。



当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个原子时，这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到化学结构通式中包括但未具体提及的化合物时，这种取代基可以通过其任何原子相键合。取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

本发明现在进一步通过实施例描述。下面给出的实施例仅用于说明目的，而不是仅限于此发明的范围。本发明的化合物可以用有机合成领域中许多已知的方法来制备。本发明的实施例可以使用下面描述的方法来合成，以及有机合成化学领域中已知的合成方法，或在其基础上通过改进的方法。优选的方法包括，但不限于以下描述方法。

未经特别说明，本发明所有使用的溶剂都是市售的，使用时无需进一步纯化。反应通常在氮气的惰性气氛下使用无水溶剂进行。核磁共振谱在 Bruker-Avance-400 (400MHz) 谱仪测定，并以  $\delta$  (ppm) 形式报告化学位移。质谱用安捷伦 1200 系列 (plus 6110/和 1956A) LC/MS 或岛津 MS (DAD:SPD-M20A(LC)) 和岛津 Micromass 2020 检测仪。质谱仪配有一个正、负模式工作的电喷雾离子源 (ESI)。

使用的缩写如下：aq 为水溶液；TLC 为薄层色谱法；RT 为室温；MeOH 为甲醇；EtOH 为乙醇；EtOAc 为乙酸乙酯；THF 为四氢呋喃；当量为 eq；CDI 为羰基二咪唑；DCM 为二氯甲烷；PE 为石油醚；DIAD 为偶氮二甲酸二异丙酯；DMF 为 N, N-二甲基甲酰胺；DMSO 为二甲基亚砜；CBz 为苄氧羰基；BOC 为叔丁基羧基；HOAc 为乙酸；Ms 为甲磺酰基；NMP 为 N-甲基吡咯烷酮；DMAP 为 4-(二甲氨基)吡啶；Boc2O 为二叔丁基碳酸酯；TFA 为三氟乙酸；DIPEA 为二异丙基乙胺；SOCl<sub>2</sub> 为亚硫酰氯；CS<sub>2</sub> 为二硫化碳；TsOH 为 4-甲苯磺酸；MTBE 为叔丁基甲醚；FA 为甲酸；ACN 为乙腈；i-PrOH 为 2-丙醇。

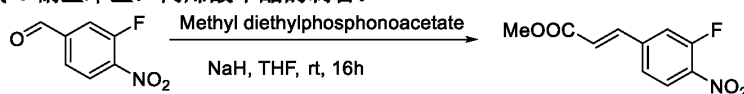
化合物可以手动命名，也可以使用 ChemDraw® 进行命名，如果商业购买的，也可以使用供应商的目录名称。通常使用 TLC 或 LC-MS 来判断反应是否完成。

具体实施方式

为了更详细地说明本发明，给出下列实例，但本发明的范围并非限定于此。

### 实施例 1-1、(S, E)-3-(2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)丙烯酸甲酯 (中间体 A-1) 的合成：

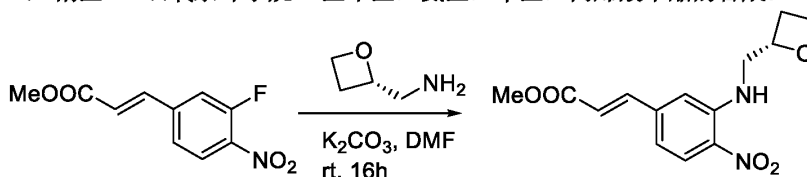
#### 1)、(E)-3-(3-氟-4-硝基苯基)丙烯酸甲酯的制备：



于 0°C 下，向二乙基膦酸甲酯 (1 g, 4.76 mmol) 的干燥 THF (10 mL) 溶液中添加氢化钠 (60%w/w 分散在矿物油中，210 mg, 5.24 mmol)。将混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟，然后缓慢添加 3-氟-4-硝基苯甲醛 (885 mg, 5.24 mmol)，维持反应温度 0°C 左右。加毕，自然升至室温搅拌混合物 16 h。降温至 0°C，用水 (50 mL) 淬灭，并用乙酸乙酯 (2 × 30 mL) 萃取。有机层减压浓缩后，残余物通过硅胶柱层析 (PE/EA=3/1) 得到 (E)-3-(3-氟-4-硝基苯基)丙烯酸甲酯 (800 mg, 74.8% 产率)。

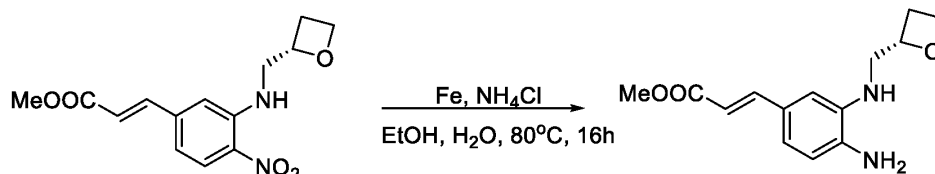
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.18(t, *J*=8.2 Hz, 1 H), 8.05(d, *J*=12.8 Hz, 1 H), 7.80(d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.73(d, *J*=16.0 Hz, 1 H), 6.93(d, *J*=16.0 Hz, 1 H), 3.76(s, 3 H)。

#### 2)、(S, E)-3-(4-硝基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)丙烯酸甲酯的合成：



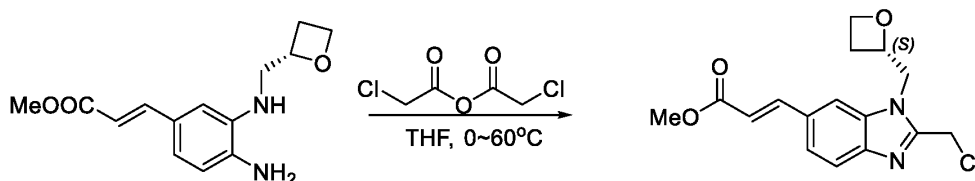
将 (E)-3-(3-氟-4-硝基苯基)丙烯酸甲酯 (中间体 1) (300 mg, 1.33 mmol)、(S)-氧杂环丁烷-2-基甲基胺 (116 mg, 1.33 mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (368 mg, 2.67 mmol) 的 DMF (5 mL) 混合溶液于室温下搅拌反应 16 小时。将混合物用水 (50 mL) 稀释并用 EA (3 × 10 mL) 萃取。合并有机相，用盐水 (50 mL) 洗涤，Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，过滤减压浓缩后，残余物通过 TLC (PE/EA=1/1) 纯化得到 (S, E)-3-(4-硝基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)丙烯酸甲酯 (320 mg, 82.4% 收率)。LC-MS *m/z*: 293 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 3)、(S, E)-3-(4-氨基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)丙烯酸甲酯的合成：



将 (S, E)-3-(4-硝基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)丙烯酸甲酯 (中间体 2) (320 mg, 1.1 mmol)、Fe (173 mg) 和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (164 mg) 的乙醇/水 (10/1, 5 mL) 混合溶液加热至 80°C 搅拌反应 16 小时。将反应混合物冷却至室温, 倒入饱和  $\text{NaHCO}_3$  (30 mL) 溶液中, 用 EA (3 × 10 mL) 萃取。合并有机相减压浓缩后, 残余物通过硅胶柱层析 (DCM/MeOH=20/1) 纯化得到 (S, E)-3-(4-氨基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)丙烯酸甲酯 (270 mg, 93.7% 产率)。LC-MS  $m/z$ : 263  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

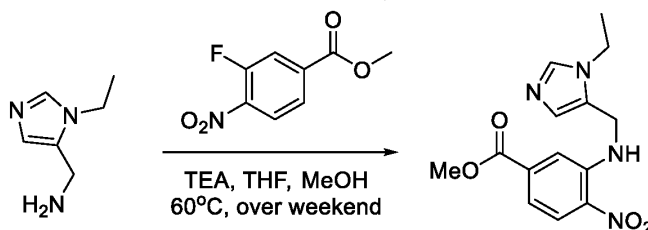
4)、(S, E)-3-(2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)丙烯酸甲酯 (中间体 A-1) 的合成:



在 0°C 下, 向 (S, E)-3-(4-氨基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)丙烯酸甲酯 (中间体 3) (240 mg, 0.916 mmol) 的干燥 THF (5 mL) 溶液中缓慢加入氯乙酸酐 (173 mg, 1.01 mmol)。将反应混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 后将其加热至 60°C 搅拌反应 3 小时。冷却至室温用水 (20 mL) 淬灭, 并用 EA (2 × 10 mL) 萃取。合并有机相减压、浓缩后, 残余物通过硅胶柱层析 (DCM/MeOH=50/1) 纯化得到 (S, E)-3-(2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)丙烯酸甲酯 (中间体 A-1) (240 mg, 81.9% 产率)。LC-MS  $m/z$ : 321  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

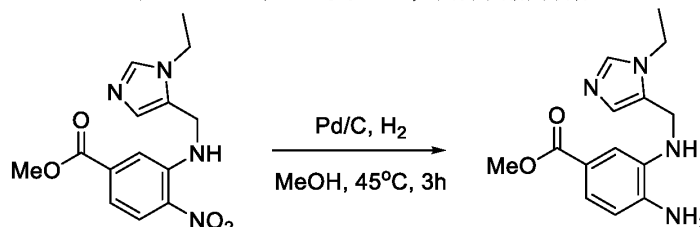
实施例 1-2、4-(2-氯乙酰胺)-3-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (中间体 A-2) 的合成:

1)、3-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯的合成:



向 (1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲胺 (240 mg, 1.21 mmol) 和 3-氟-4-硝基苯甲酸甲酯 (241.2 mg, 1.21 mmol) 的 THF (6 mL) 和 MeOH (4 mL) 混合溶液中加入 TEA (1.2 g, 12.1 mmol)。将反应混合物升温至 60°C 搅拌反应过周末。将反应混合物倾倒入饱和食盐水 (100 mL) 中, EA (2 × 80 mL) 萃取。有机层减压浓缩后硅胶柱快速柱层析纯化 (EA/PE=3/1 洗脱) 得到 3-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (320 mg, 87.0% 收率), LC-MS  $m/z$ : 305  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

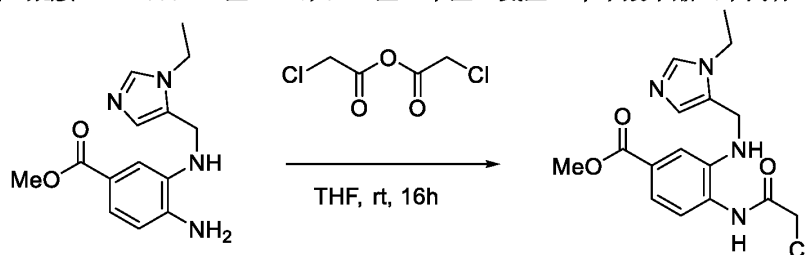
2)、4-氨基-3-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



$\text{N}_2$  保护下, 向 3-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (320 mg, 1.05 mmol) 的 MeOH (10 mL) 溶液中加入 10% 的湿 Pd/C (50 mg)。 $\text{H}_2$  置换后, 于  $\text{H}_2$  氛围下升温至 45°C 搅拌反应 3 h。将混合物

过滤，滤液减压浓缩后硅胶柱快速柱层析纯化(DCM/MeOH=10/1 洗脱)得到4-氨基-3-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(270 mg, 93.8%收率), LC-MS  $m/z$ : 275  $[M+H]^+$ 。

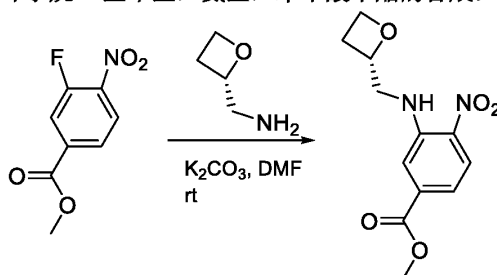
3)、4-(2-氯乙酰胺)-3-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(中间体 A-2)的合成:



将4-氨基-3-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(230.0 mg, 0.84 mmol)和2-氯乙酰胺(285.4 mg, 1.68 mmol)的THF(10 mL)溶液室温搅拌反应16 h, 将反应液倾倒入饱和食盐水(100 mL)中, DCM 萃取( $2 \times 80$  mL)。有机相减压浓缩后得到4-(2-氯乙酰胺)-3-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(230.0 mg, 78.2%收率), LC-MS  $m/z$ : 351  $[M+H]^+$ 。

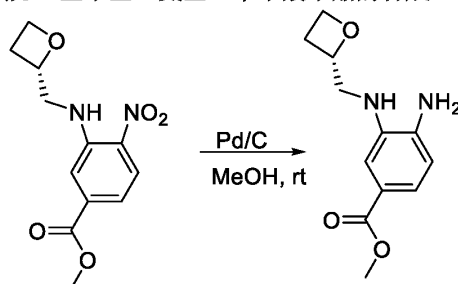
实施例 1-3、(S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(中间体 A-3):

1)、(S)-4-硝基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



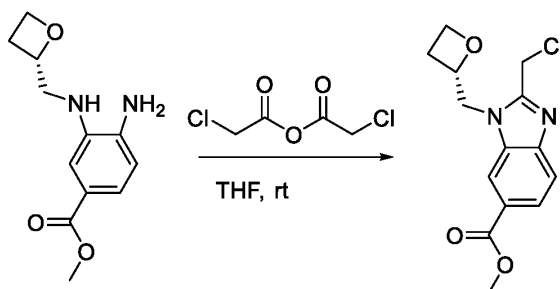
向3-氟-4-硝基苯甲酸甲酯(4.0 g, 20 mmol)和(S)-氧杂环丁烷-2-基甲胺(1.7 g, 20 mmol)的DMA(40 mL)溶液中加入 $K_2CO_3$ (5.5 g, 40 mmol), 室温搅拌反应12 h。将反应液倒入饱和食盐水中(200 mL), 乙酸乙酯提取( $2 \times 80$  mL)。有机层合并后, 饱和食盐水洗涤( $2 \times 200$  mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后得到(S)-4-硝基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯(5.2 g)。LC-MS  $m/z$ : 267  $[M+H]^+$ 。

2)、(S)-4-氨基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



$N_2$ 保护下, 向(S)-4-硝基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯(5.2 g, 20 mmol)的甲醇(50 mL)溶液中加入Pd/C(520 mg),  $H_2$ 置换后,  $H_2$ 氛围下将反应混合物室温搅拌12 h。过滤移除催化剂, 滤液减压浓缩后得到(S)-4-氨基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯(3.9 g, 82.3%收率)。LC-MS  $m/z$ : 237  $[M+H]^+$ 。

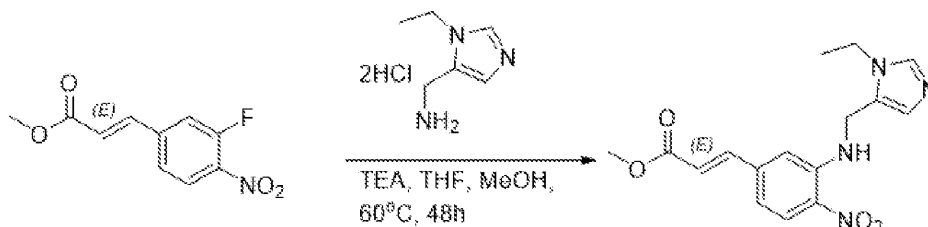
3)、(S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(中间体 A-3)的合成:



0 °C 下, 向 (S)-4-氨基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (1.5 g, 6 mmol) 的 THF (12 mL) 溶液中分批加入 2-氯乙酸酐 (1.1 g, 6.6 mmol), 将反应混合物室温搅拌 12 h。混合物减压浓缩后硅胶柱层析 (EA/PE=1/1) 分离得到 (S)-2-(氯甲基)-1-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (中间体 A-3) (1.6 g, 90 % 收率)。LC-MS  $m/z$ : 295  $[M+H]^+$ 。

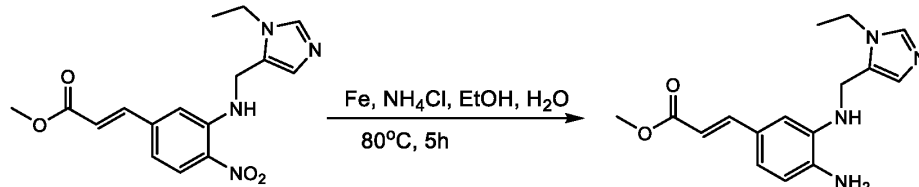
**实施例 1-4、(E)-3-(4-(2-氯乙酰胺)-3-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯基)丙烯酸甲酯 (中间体 A-4) 的合成:**

1)、(E)-3-(3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-硝基苯基)丙烯酸甲酯的合成:



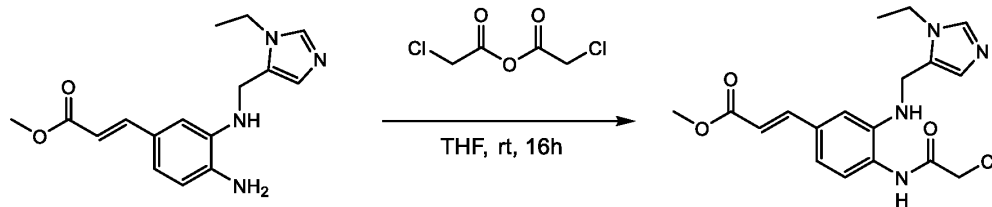
向 (E)-3-(3-氟-4-硝基苯基)丙烯酸甲酯 (中间体 1) (400 mg, 1.78 mmol) 和 (1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲胺 (354 mg, 1.78 mmol) 的 THF (6 mL) 和 MeOH (4 mL) 混合溶液中添加 TEA (1.80 g, 17.80 mmol, 10.0 eq)。搅拌均匀后, 将反应混合物升温至 60 °C 搅拌反应 48 h。将所得混合物倒入盐水 (50 mL) 中, 并用 EA (2 × 20 mL) 萃取。合并有机相, 减压浓缩后通过硅胶柱层析 (DCM/MeOH=10/1) 纯化得到 (E)-3-(3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-硝基苯基)丙烯酸甲酯 (400 mg, 68.1% 产率)。LC-MS  $m/z$ : 331  $[M+H]^+$ 。

2)、(E)-3-(3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-氨基苯基)丙烯酸甲酯的合成:



将 (E)-3-(3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-硝基苯基)丙烯酸甲酯 (400 mg, 1.21 mmol)、Fe 粉 (203 mg, 3.63 mmol) 和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (192 mg, 3.62 mmol) 在 EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (10/1.5 mL) 中混合均匀, 升温至 80 °C 搅拌反应 5 h。将反应物冷却至室温, 倒入饱和  $\text{NaHCO}_3$  (30 mL) 溶液中, 用 EA (3 × 10 mL) 萃取。合并有机相减压浓缩后, 残余物通过硅胶柱层析 (DCM/MeOH=20/1) 纯化得到 (E)-3-(3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-氨基苯基)丙烯酸甲酯 (60 mg, 16.5% 产率)。LC-MS  $m/z$ : 301  $[M+H]^+$ 。

3)、(E)-3-(4-(2-氯乙酰胺)-3-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯基)丙烯酸甲酯 (中间体 A-4) 合成:



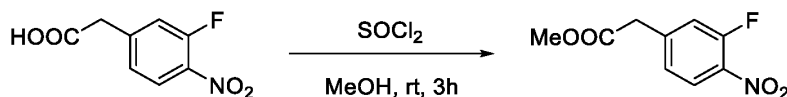
中间体 A-2

将 (E)-3-(3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-氨基苯基)丙烯酸甲酯 (50 mg, 0.17 mmol) 和 2-氯乙酸酐 (58 mg, 0.34 mmol) 在 THF (2 mL) 中混合均匀, 并在室温下将混合物搅拌反应 16 h。将所得混

合物倒入盐水(10 mL)中,并用 DCM (2 × 5 mL)萃取。将有机相浓缩得到(E)-3-(4-(2-氯乙酰胺)-3-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯基)丙烯酸甲酯(中间体 A-4)(50mg, 79.8%产率)。LC-MS m/z: 377 [M+H]<sup>+</sup>。

**实施例 1-5、(S)-2-(2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)乙酸甲酯的合成(中间体 A-5):**

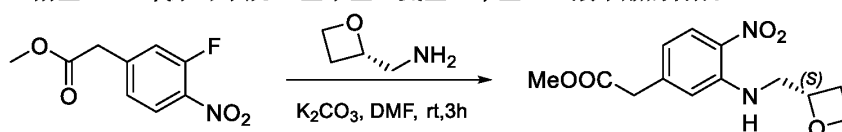
1)、2-(3-氟-4-硝基苯基)乙酸甲酯的合成:



在 0°C 下向溶有 2-(3-氟-4-硝基苯基)乙酸(800 mg, 4.02 mmol)的甲醇(10 mL)溶液中缓慢加入二氯亚砷(957 mg, 8.04 mmol)。将混合物在室温下搅拌 3 小时,然后将反应混合物在 0°C 下水(50 mL)淬灭并用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取。合并有机相用无水硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液得到 2-(3-氟-4-硝基苯基)乙酸甲酯的合成(840 mg, 收率: 98.1%)。

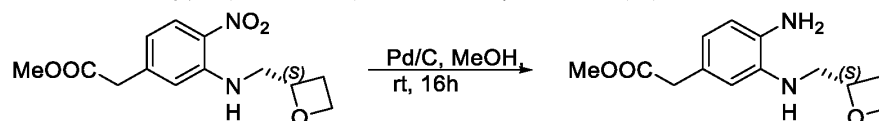
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.13(t, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.55(dd, *J*=12.4, 1.6 Hz, 1H), 7.37(dd, *J*=8.4, 1.0 Hz, 1H), 3.90(s, 2H), 3.65(s, 3H)。

2)、(S)-2-(4-硝基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)乙酸甲酯的合成:



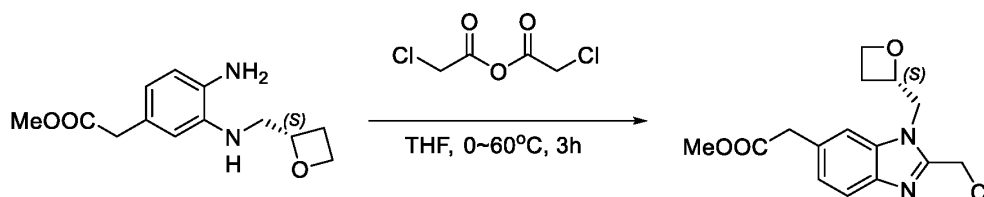
将含有 2-(3-氟-4-硝基苯基)乙酸甲酯(1.05 g, 4.93 mmol), (S)-氧杂环丁烷-2-基甲胺(468 mg, 5.38 mmol)和碳酸钾(1.35 g, 9.78 mmol)的 DMF(10 mL)混合溶液在室温下搅拌 3 小时。所得混合物用水(100 mL)稀释并用二氯甲烷(3 × 10 mL)萃取。合并有机相,用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩后,残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=2/1)纯化得到 (S)-2-(4-硝基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)乙酸甲酯(300 mg, 收率: 21.9%)。LC-MS m/z: 280 [M+H]<sup>+</sup>。

3)、(S)-2-(4-氨基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)乙酸甲酯的合成:



N<sub>2</sub> 保护下,向 (S)-2-(4-硝基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)乙酸甲酯(300 mg, 1.07 mmol)的甲醇(10 mL)溶液中加入 10%湿 Pd/C(116 mg)。H<sub>2</sub> 置换后,氢气氛围下(1atm)室温搅拌反应 16 h。过滤反应混合物并用甲醇(50 mL)洗涤固体。滤液减压浓缩后通过硅胶柱色谱法(PE/EA=1/1)纯化得到 (S)-2-(4-氨基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)乙酸甲酯(120 mg, 收率: 45.0%)。LC-MS m/z: 251 [M+H]<sup>+</sup>。

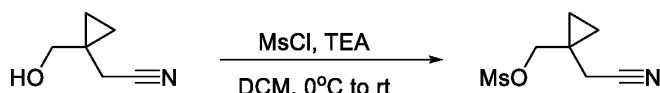
4)、(S)-2-(2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)乙酸甲酯(中间体 A-5)的合成:



在 0°C 下,向溶有 (S)-2-(4-氨基-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)乙酸甲酯(120 mg, 0.48 mmol)的无水四氢呋喃(5 mL)溶液中缓慢加入 2-氯乙酰胺(91 mg, 0.53 mmol)。将混合物在 0°C 下继续搅拌反应 30 分钟,然后加热至 60°C 再搅拌反应 3 h。降至室温用水(20 mL)淬灭,并用乙酸乙酯(2 × 10 mL)萃取。合并有机相减压浓缩后,残余物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=50/1)纯化得到 (S)-2-(2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)乙酸甲酯(中间体 A-5)(100 mg, 67.6%产率)。LC-MS m/z: 309 [M+H]<sup>+</sup>。

**实施例 1-6、2-(氯甲基)-1-(1-(氯甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(中间体 A-6)的合成:**

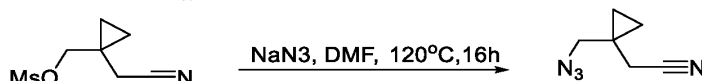
1)、(1-(氯甲基)环丙基)甲基磺酸酯的合成:



将三乙胺(4.00 g, 39.25 mmol)加入到溶有 2-(1-(羟甲基)环丙基)乙腈(2.00 g, 18.00 mmol)的无水二氯甲烷(20 mL)溶液中。将所得混合物冷却至 0°C, 逐滴加入 MsCl(3.12 g, 27.23 mmol), 并在 0°C 下继续搅拌反应 1 h。然后将反应混合物在室温条件下再搅拌 2h, 然后加入二氯甲烷(50 mL)稀释并用盐水(25 mL)洗涤。合并有机相并经无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩后得到 (1-(氧甲基)环丙基)甲基磺酸酯(3.26 g, 17.23 mmol)。

<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.15(s, 2H), 3.08(s, 3H), 2.59(s, 2H), 0.82(d, *J* = 4.0 Hz, 4H).

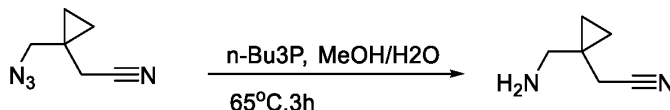
#### 2)、2-(1-(叠氮甲基)环丙基)乙腈的合成:



将溶有 (1-(氧甲基)环丙基)甲基磺酸酯(3.32 g, 17.54 mmol)和叠氮化钠(4.81 g, 73.99 mmol)的 DMF(20 mL)溶液加热至 120°C 搅拌反应 16 h。然后将混合物冷却至室温并加入水淬灭, 用二氯甲烷(3 × 30 mL)萃取。合并有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩后得到 2-(1-(叠氮甲基)环丙基)乙腈(1.60 g, 11.75 mmol, 66.9%收率)。

<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.31(s, 2H), 2.53(s, 2H), 0.70(d, *J* = 1.2 Hz, 4H).

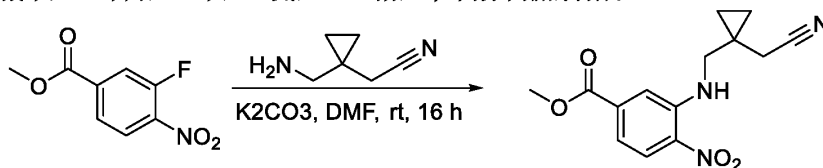
#### 3)、2-(1-(氨基甲基)环丙基)乙腈的合成:



在室温下向溶有 2-(1-(叠氮甲基)环丙基)乙腈(1.60 g, 11.75 mmol)的甲醇(15 mL)/水(9 mL)的混合溶液中逐滴加入三丁基膦(7.13 g, 35.24 mmol)。将所得混合物升温至 65°C 条件搅拌反应 3 h。过滤, 滤饼用甲醇(10 mL)洗涤。将滤液减压浓缩后得到 2-(1-(氨基甲基)环丙基)乙腈(821 mg, 7.45 mmol, 63.5%收率)。

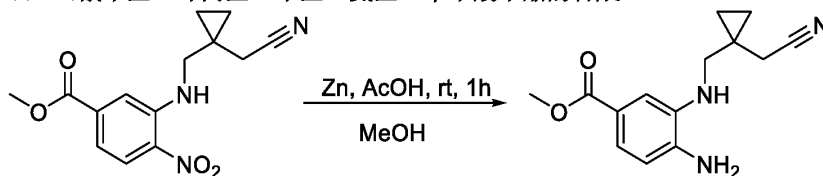
<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.39(s, 2H), 2.25(s, 2H), 0.22(t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 0.17(t, *J* = 5.2 Hz, 2H).

#### 4)、3-((1-(氧甲基)环丙基)甲基)氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯的合成:



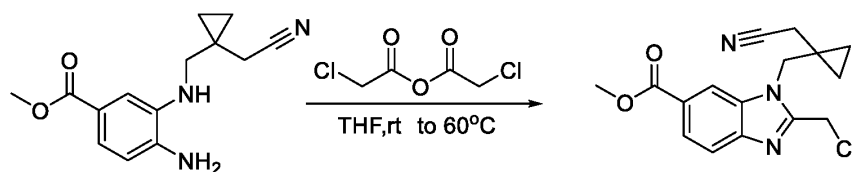
向溶有 3-氟-4-硝基苯甲酸甲酯(300 mg, 1.51 mmol)和 2-(1-(氨基甲基)环丙基)乙腈(166 mg, 1.51 mmol)的 DMF(5 mL)溶液中加入碳酸钾(625 mg, 4.53 mmol)并将混合物在室温下搅拌反应 16 h。加入水(15 mL)稀释, 用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。合并有机相用盐水(2 × 30 mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱(PE/EA = 5/1)纯化得到 3-((1-(氨基甲基)环丙基)甲基)氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯(250 mg, 0.86 mmol, 收率: 57.6%)。LC-MS *m/z*: 290 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 5)、4-氨基-3-((1-(氧甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



在室温下, 向溶有化合物 3-((1-(氨基甲基)环丙基)甲基)氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯(200 mg, 0.69 mmol)的甲醇(8 mL)溶液中加入锌粉(449 mg, 6.87 mmol)和乙酸(415 mg, 6.91 mmol)。将混合物在室温下搅拌反应 1 小时。加入水(15 mL)稀释, 用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。合并有机相用盐水洗涤, 经无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过反向柱色谱纯化 (Spherical C18 柱, 20-40 μm, 120g; 流动相 A: 水 (加入 10 mM HCOOH); 流动相 B: 乙腈; 流速: 80 mL/min; 梯度: 20 分钟内 40% B - 60% B; 检测器: 254 nm)。在 52% B 流动相下收集含有所需产物流动相, 减压浓缩得到 4-氨基-3-((1-(氨基甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(141 mg, 0.54 mmol, 收率: 78.6%)。LC-MS *m/z*: 260 [M+H]<sup>+</sup>。

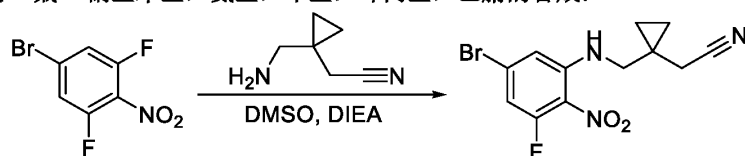
#### 6)、2-(氧甲基)-1-(1-(氧甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(中间体 A-6)的合成:



在室温下,向溶有化合物 4-氨基-3-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(140 mg, 0.54 mmol)的无水 THF(5 mL)溶液中分批加入 2-氯乙酰胺(92 mg, 0.54 mmol)。混合物在 60°C 搅拌反应 16 h。通过加入水(5 mL)淬灭,用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。合并有机相并用盐水洗涤,经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过反相快速色谱纯化(柱子: Spherical C18, 20-40  $\mu\text{m}$ , 120g; 流动相 A: 水(加入 10 mM  $\text{HCOOH}$ ); 流动相 B: 乙腈; 流速: 80 mL/min; 梯度: 20 分钟内 40% B - 60% B; 检测器: 254 nm)。在 50% B 流动相下收集含有所需产物流动相减压浓缩后得到 2-(氯甲基)-1-(1-(氰甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(中间体 A-6)(90 mg, 0.54 mmol, 收率: 52.5%)。LC-MS  $m/z$ : 318  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

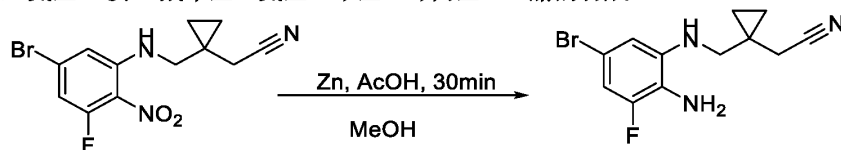
**实施例 1-7、4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)氨基)-5-氟苯甲酸甲酯(中间体 A-7)的合成:**

1)、2-(1-((5-溴-3-氟-2-硝基苯基)氨基)甲基)环丙基)乙腈的合成:



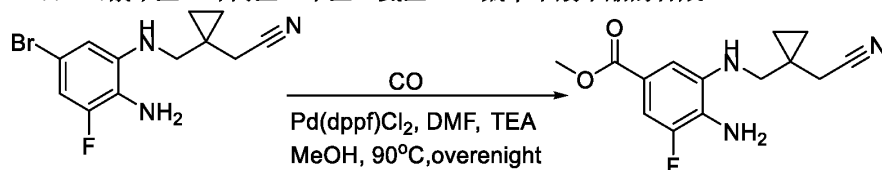
向溶有化合物 5-溴-1,3-二氟-2-硝基苯(1.00 g, 4.20 mmol)和 2-(1-(氨基甲基)环丙基)乙腈(464.2 mg, 4.21 mmol)的二甲基亚砜(20 mL)溶液中加入  $\text{N,N}$ -二异丙基乙胺(1.63 g, 12.61 mmol)并将混合物在 70°C 下搅拌反应 4 小时。加入水(15 mL)稀释,用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。合并有机相用盐水(2 × 30 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱(PE/EA=5/1)纯化得到 2-(1-((5-溴-3-氟-2-硝基苯基)氨基)甲基)环丙基)乙腈(542.0 mg, 1.65 mmol, 收率: 39.3%)。LC-MS  $m/z$ : 328 、330  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

2)、2-(1-((2-氨基-5-溴-3-氟苯基)氨基)甲基)环丙基)乙腈的合成:



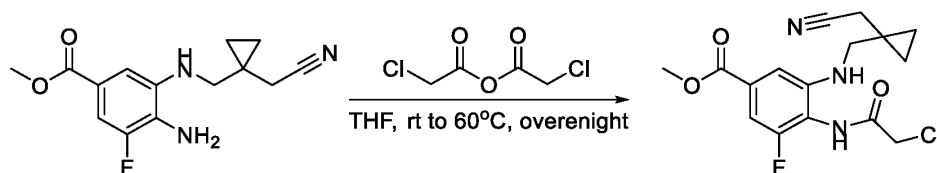
在室温条件下,向溶有 2-(1-((5-溴-3-氟-2-硝基苯基)氨基)甲基)环丙基)乙腈(542.0 mg, 1.65 mmol)的甲醇(10 mL)溶液中加入锌粉(1.08 g, 16.52 mmol)和乙酸(996.0 mg, 16.59 mmol)。将混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入水(10 mL)稀释,用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。合并有机相用盐水(2 × 20 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩后。残余物通过硅胶柱色谱(PE/EA=2/1)纯化得到 2-(1-((2-氨基-5-溴-3-氟苯基)氨基)甲基)环丙基)乙腈(358.0 mg, 1.21 mmol, 收率: 72.9%)。LC-MS  $m/z$ : 298  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

3)、4-氨基-3-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)氨基)-5-氟苯甲酸甲酯的合成:



在室温条件下,向溶有 2-(1-((2-氨基-5-溴-3-氟苯基)氨基)甲基)环丙基)乙腈(358.0 mg, 1.21 mmol)的 DMF(3 mL)/甲醇(10 mL)的混合溶液中加入三乙胺(366.6 mg, 3.62 mmol)和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯(88.5 mg, 0.12 mmol)。将混合物在一氧化碳保护条件下升温至 90°C 搅拌反应 16 小时。冷却至室温,加入水(15 mL)稀释,用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。合并有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱(PE/EA=1/1)纯化得到 4-氨基-3-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)氨基)-5-氟苯甲酸甲酯(100.0 mg, 0.36 mmol, 收率: 29.8%)。LC-MS  $m/z$ : 278  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

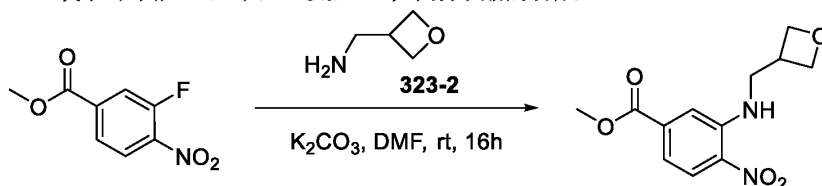
4)、4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)氨基)-5-氟苯甲酸甲酯(中间体 A-7)的合成:



在室温下向 4-氨基-3-((1-(氰甲基)环丙基)氨基)-5-氟苯甲酸甲酯(85.0 mg, 0.31 mmol)的 THF(4 mL)溶液中分批加入 2-氯乙酸酐(52.5mg, 0.31mmol)。混合物在 60°C 搅拌 16 小时。通过加入水(5 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过反相快速色谱在以下条件下纯化(柱子: Spherical C18, 20-40  $\mu$ m, 120g; 流动相 A: 水(加入 10 mM HCOOH); 流动相 B: 乙腈; 流速: 80 mL/min; 梯度: 20 分钟内 40% B - 60% B; 检测器: 254 nm)。在 52% B 流动相下收集含有所需产物流动相, 减压浓缩后得到 4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-(氰甲基)环丙基)氨基)-5-氟苯甲酸甲酯(中间体 A-7)(141 mg, 0.54 mmol, 收率: 78.6%)。LC-MS  $m/z$ : 354  $[M+H]^+$ 。

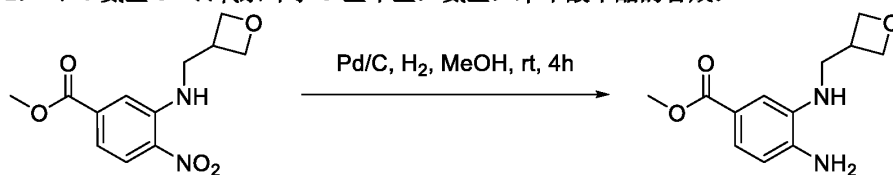
**实施例 1-8、2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(中间体 A-8)的合成:**

**1)、4-硝基-3-((氧杂环丁-3-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:**



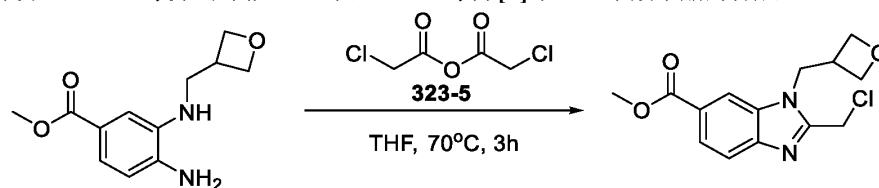
将溶于 3-氟-4-硝基苯甲酸甲酯(1.60 g, 8.05 mmol)、化合物氧杂环丁-3-基甲烷胺(700 mg, 8.05 mmol)和碳酸钾(2.22 g, 16.10 mmol)的  $N,N$ -二甲基甲酰胺(20 mL)混合溶液在室温下搅拌 16 小时。所得混合物用水(200 mL)稀释并用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合并有机相, 用盐水(50 mL×3)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/2)纯化残余物, 得到 4-硝基-3-((氧杂环丁-3-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯(1.50 g, 收率: 70.1%)。LC-MS  $m/z$ : 267  $[M+H]^+$ 。

**2)、4-氨基-3-((氧杂环丁-3-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:**



向溶于 4-硝基-3-((氧杂环丁-3-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯(1.50 g, 5.64 mmol)的甲醇(30 mL)溶液中添加钯碳(200 mg)。将所得混合物脱气并充入氢气三次, 并在室温下搅拌 4 小时。过滤反应物, 并用甲醇(20 mL)清洗滤饼。将滤液浓缩得到 4-氨基-3-((氧杂环丁-3-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯(1.20 g, 收率: 90.2%), 无需纯化直接用于下一步反应。LC-MS  $m/z$ : 237  $[M+H]^+$ 。

**3)、2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:**

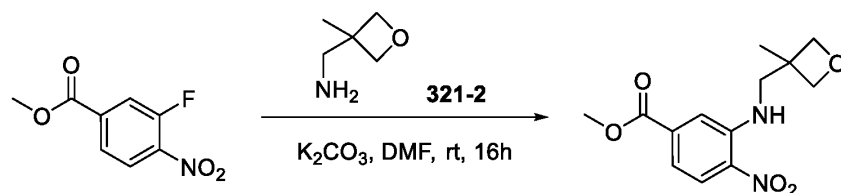


在 0°C 下, 向溶于 4-氨基-3-((氧杂环丁-3-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯(1.20 g, 5.08 mmol)的干燥四氢呋喃(20 mL)溶液中缓慢添加 2-氯乙酸酐(869 mg, 5.08 mmol)。在 0°C 下搅拌 30 分钟, 将混合物加热至 70°C 并搅拌 3 小时。混合物在室温下用水(100 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取。有机层减压浓缩后通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化得到 2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(1.00 g, 收率: 67.0%)。LC-MS  $m/z$ : 295  $[M+H]^+$ 。

**实施例 1-9、2-(氯甲基)-1-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲酯(中间体 A-9)的合成:**

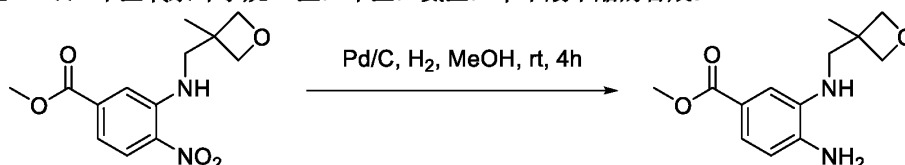
**1)、3-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯的合成:**





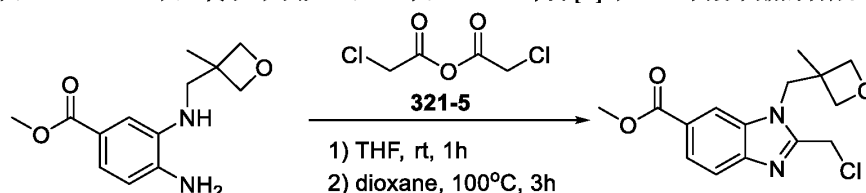
将溶有 3-氟-4-硝基苯甲酸甲酯 (2.00 g, 10.00 mmol)、化合物 (3-甲基氧烷-3-基) 甲酰胺 (1.00 g, 10.00 mmol) 和碳酸钾 (4.14 g, 30.00 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 混合物在室温下搅拌 16 小时。所得混合物用水 (200 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相, 用盐水 (50 mL×3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 纯化残余物, 得到 3-((3-甲氧基-3-基) 甲基) 氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (1.96 g, 收率: 70.4%)。LC-MS m/z: 281 [M+H]<sup>+</sup>。

## 2)、4-氨基-3-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯的合成:



向溶有 3-((3-甲氧基-3-基) 甲基) 氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (1.96 g, 7.04 mmol) 的甲醇 (20 mL) 溶液中添加钯碳 (400 mg)。将所得混合物脱气并充入氢气三次, 在室温下搅拌反应 4 小时。过滤反应物, 并用甲醇 (20 mL) 清洗滤饼。将滤液浓缩得到 4-氨基-3-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯 (1.55 g, 收率: 85.2%), 无需纯化, 直接用于下一步反应。LC-MS m/z: 251 [M+H]<sup>+</sup>。

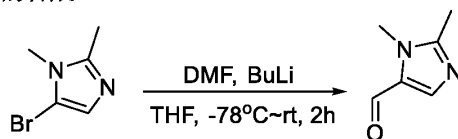
## 3)、2-(氯甲基)-1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



在 0°C 下, 向溶有 4-氨基-3-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯 (200 mg, 0.80 mmol) 的干燥四氢呋喃 (5 mL) 溶液中添加 2-氯乙酸酐 (137 mg, 0.80 mmol)。在室温下搅拌混合物 1 小时。减压浓缩除去溶剂, 将残留物在二氧六环 (5 mL) 中加热至 100°C 反应 3 小时。该混合物在室温下用水 (20 mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (2×10 mL) 萃取。有机层减压浓缩后, 通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化得到 2-(氯甲基)-1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (200mg, 收率: 81.2%)。LC-MS m/z: 309 [M+H]<sup>+</sup>。

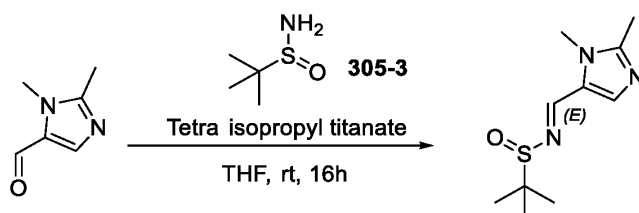
**实施例 1-10、4-(2-氯乙酰胺)-3-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯 (中间体 A-10) 的合成:**

## 1)、1,2-二甲基-1H-咪唑-5-碳醛的合成:



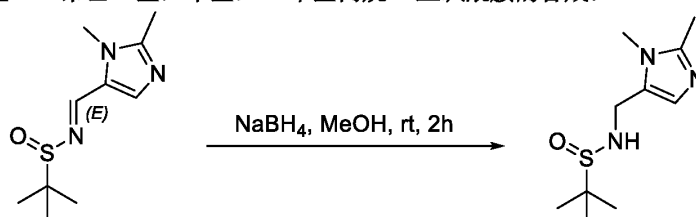
在 -78°C 下, 向溶有 5-溴-1,2-二甲基-1H-咪唑 (500 mg, 2.86 mmol) 的干燥四氢呋喃 (10 mL) 溶液中添加正丁基锂 (1.26 mL, 3.15 mmol, 2.5M 己烷), 并且在 -78°C 下搅拌该混合物 30 分钟, 然后在 0°C 下缓慢添加 N,N-二甲基甲酰胺 (626 mg, 8.58 mmol)。在室温下搅拌该混合物 2 小时, 待反应结束, 在 0°C 下水 (50 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (2×30 mL) 萃取。有机层减压浓缩后通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 1,2-二甲基-1H-咪唑-5-碳醛 (300 mg, 收率: 84.6%)。LC-MS m/z: 125 [M+H]<sup>+</sup>。

## 2)、(E)-N-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基) 亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚砷酰胺的合成:



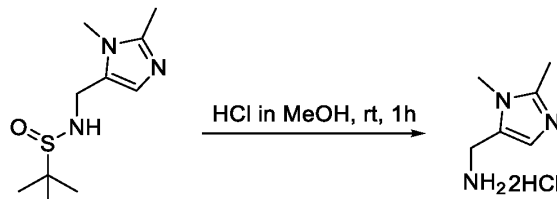
将溶有 1,2-二甲基-1H-咪唑-5-碳醛 (300 mg, 2.42 mmol)、2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (439 mg, 3.63 mmol) 和钛酸四异丙酯 (2.06 g, 7.26 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 混合溶液在室温下搅拌反应 16 小时。将所得混合物用水 (2 mL) 稀释并过滤, 滤液减压浓缩后通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化, 得到 (E)-N-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基) 亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (500 mg, 收率: 91.0%)。LC-MS  $m/z$ : 228  $[M+H]^+$ 。

### 3)、N-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成:



将 (E)-N-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基) 亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (500 mg, 2.20 mmol) 和硼氢化钠 (167 mg, 4.40 mmol) 在甲醇 (10 mL) 中溶解。将所得混合物在室温下搅拌反应 2 小时。待反应结束, 在室温下用水 (50 mL) 淬灭反应, 并用二氯甲烷 (2×20 mL) 萃取。有机相减压浓缩后得到 N-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (400 mg, 收率: 55.3%), 未经纯化直接用于下一步反应。LC-MS  $m/z$ : 230  $[M+H]^+$ 。

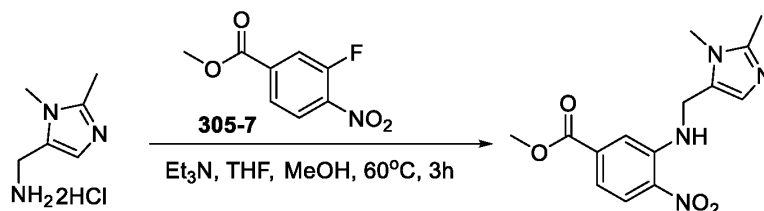
### 4)、(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基) 甲胺盐酸盐的合成:



将 N-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (400 mg, 1.75 mmol) 溶于盐酸甲醇溶液 (5 mL, 3M) 中。将混合物在室温下搅拌反应 1 小时。将反应过滤得到 (1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基) 甲胺盐酸盐 (200 mg, 收率: 57.8%)。

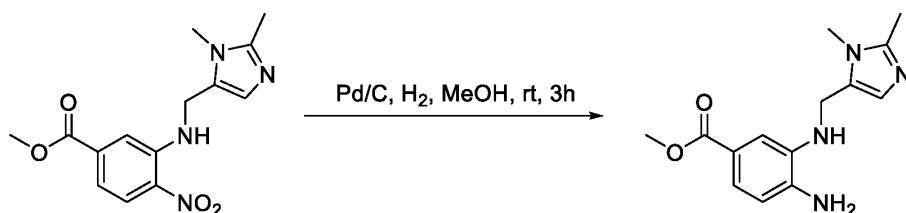
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.86(s, 2H), 7.63(s, 1H), 4.19(s, 2H), 3.77(s, 3H), 2.63(s, 3H)。

### 5)、3-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯的合成:



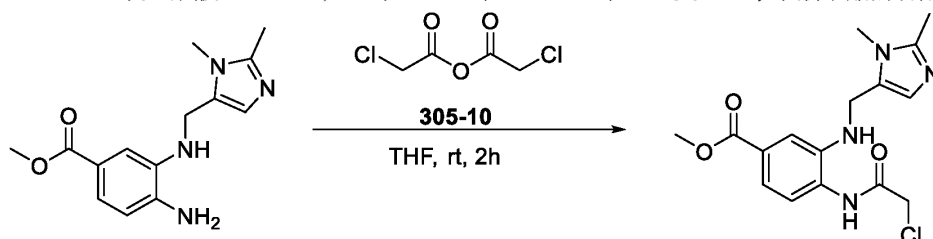
将三乙胺 (510 mg, 5.05 mmol) 添加到溶有 (1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基) 甲胺盐酸盐 (200 mg, 1.01 mmol)、3-氟-4-硝基苯甲酸甲酯 (201 mg, 1.01 mmol) 的四氢呋喃 (3 mL) 和甲醇 (2 mL) 的搅拌溶液中, 并在 60°C 下搅拌该混合物反应 3 小时。将所得混合物倒入盐水 (50 mL) 中, 并用乙酸乙酯 (2×20 mL) 萃取。有机相经减压浓缩后通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 3-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (200 mg, 收率: 65.1%)。LC-MS  $m/z$ : 305  $[M+H]^+$ 。

### 6)、4-氨基-3-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯的合成:



向溶有 3-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (200mg, 0.66mmol) 的甲醇 (10ml) 溶液中添加钯碳 (20mg)。将所得混合物脱气并充入氢气三次, 并在室温下搅拌 3 小时。用甲醇 (50 mL) 过滤并洗涤反应滤饼, 滤液减压浓缩得到 4-氨基-3-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (150 mg, 收率: 82.9%), 未经纯化直接用于下一步。LC-MS  $m/z$ : 275  $[M+H]^+$ 。

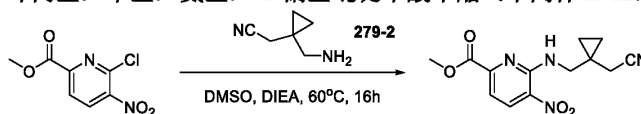
7)、4-(2-氯乙酰胺)-3-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



将溶有 4-氨基-3-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (150 mg, 0.55 mmol)、2-氯乙酰胺 (142 mg, 0.83 mmol) 的四氢呋喃 (3 mL) 溶液在室温下搅拌反应 2 小时。将所得混合物减压浓缩后通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 分离纯化, 得到 4-(2-氯乙酰胺)-3-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (150 mg, 收率: 77.9%)。LC-MS  $m/z$ : 351  $[M+H]^+$ 。

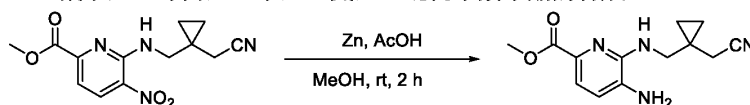
实施例 1-11、5-(2-氯乙酰胺)-6-(1-(氰甲基)环丙基)氨基)吡啶甲酸甲酯的合成:

1)、6-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)氨基)-5-硝基吡啶甲酸甲酯 (中间体 A-11) 的合成:



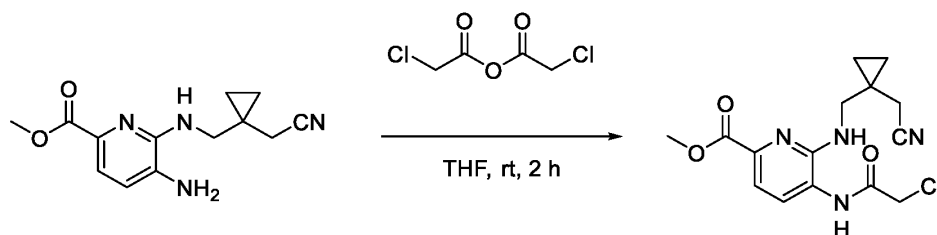
向溶有 6-氯-5-硝基吡啶甲酸甲酯 (850 mg, 3.94 mmol) 与 2-(1-(氨基甲基)环丙基)乙腈 (433 mg, 3.94 mmol) 的二甲基亚砜 (10 mL) 溶液中添加  $N,N$ -二异丙基乙胺 (1.52 g, 11.81 mmol), 并在 60°C 下搅拌反应 16 小时。将所得混合物倒入盐水 (20 mL) 中, 并用乙酸乙酯 (2×20 mL) 萃取。浓缩有机相, 残余物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化得到 6-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)氨基)-5-硝基吡啶甲酸甲酯 (190 mg, 收率: 16.7%)。LC-MS  $m/z$ : 291  $[M+H]^+$ 。

2)、5-氨基-6-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯的合成:



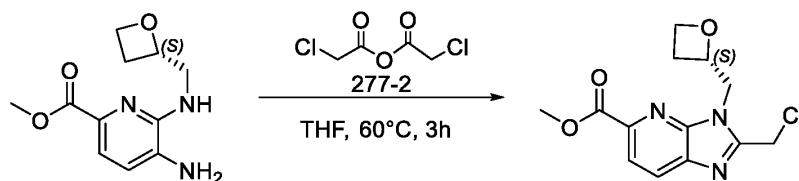
室温下, 将锌粉 (428 mg, 6.55 mmol)、乙酸 (393 mg, 6.55 mmol) 添加到溶有 6-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)氨基)-5-硝基吡啶甲酸甲酯 (190 mg, 0.65 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中, 并在室温下搅拌反应 2 小时。待反应结束, 将所得混合物过滤并减压浓缩。通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 纯化残余物, 得到 5-氨基-6-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯 (130 mg, 收率: 53.7%)。LC-MS  $m/z$ : 261  $[M+H]^+$ 。

3)、5-(2-氯乙酰胺)-6-(1-(氰甲基)环丙基)氨基)吡啶甲酸甲酯的合成:



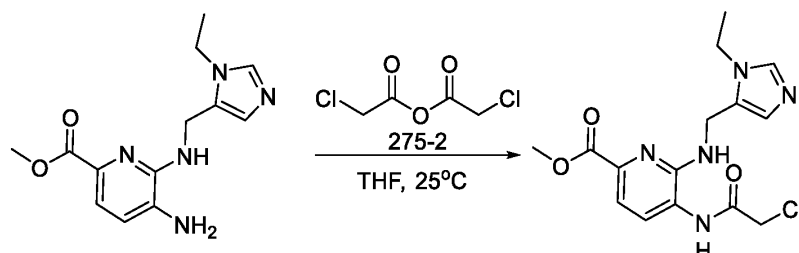
向溶有 5-氨基-6-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)氨基吡啶甲酸甲酯 (80 mg, 0.31 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中添加 2-氯乙酸酐 (79 mg, 0.46 mmol), 并在室温下搅拌反应 2 小时。待反应结束, 减压浓缩, 残余物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化得到 5-(2-氯乙酰胺)-6-(1-(氰甲基)环丙基)甲基氨基吡啶甲酸甲酯 (150 mg, 收率 88%)。LC-MS  $m/z$ : 337  $[M+H]^+$ 。

**实施例 1-12、(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯 (中间体 A-12) 的合成:**



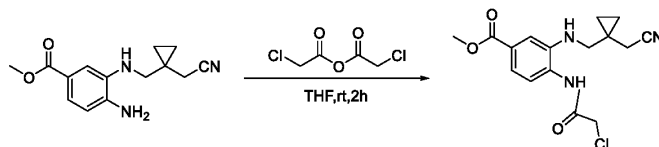
向溶有 (S)-5-氨基-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯 (100 mg, 0.42 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中添加 2-氯乙酸酐 (101 mg, 0.63 mmol), 并在 60°C 下搅拌反应 3 小时。将所得混合物减压浓缩并通过硅胶柱色谱法 (二氯甲烷/甲醇=15/1) 纯化得到 (S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯 (140 mg)。

**实施例 1-13、5-(2-氯乙酰胺)-6-(1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基氨基吡啶甲酸甲酯 (中间体 A-13) 的合成:**



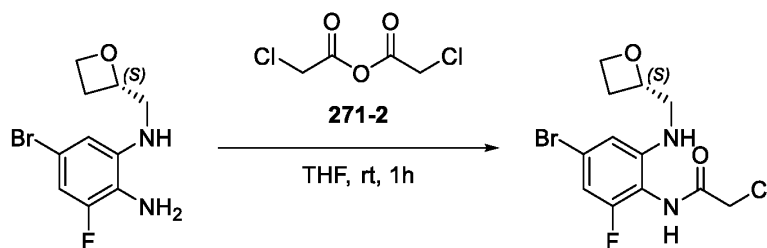
在室温下, 将 2-氯乙酸酐 (138 mg, 0.82 mmol) 分批添加到溶有 5-氨基-6-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基吡啶甲酸甲酯 (150 mg, 0.54 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中。将混合物在 25°C 下搅拌反应 16 小时。减压浓缩, 残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 5-(2-氯乙酰胺)-6-(1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基氨基吡啶甲酸甲酯 (180 mg, 收率: 94.7%)。LC-MS  $m/z$ : 352  $[M+H]^+$ 。

**实施例 1-14、4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)氨基苯甲酸甲酯 (中间体 A-14) 的合成:**



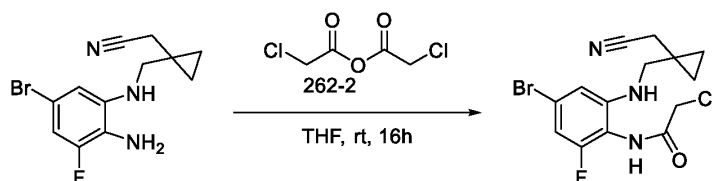
将 2-氯乙酸酐 (494 mg, 2.89 mmol) 添加到溶有 4-氨基-3-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)氨基苯甲酸甲酯 (500 mg, 1.93 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 混合溶液中, 并在室温下搅拌反应 2 小时。待反应结束, 浓缩混合物, 并通过硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 纯化得到 4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)氨基苯甲酸甲酯 (400 mg, 收率: 61.8%)。LC-MS  $m/z$ : 336  $[M+H]^+$ 。

**实施例 1-15、(S)-N-(4-溴-2-氟-6-((氧代烷-2-基甲基)氨基)苯基)-2-氯乙酰胺 (中间体 A-15) 的合成:**



将 2-氯乙酸酐 (241 mg, 1.42 mmol) 添加到溶有 (S)-5-溴-3-氟-N1-(氧杂环丁烷-2-基甲基) 苯-1,2-二胺 (300 mg, 1.09 mmol) 的干燥四氢呋喃 (5 mL) 溶液中。将混合物在室温下搅拌反应 1 小时。用乙酸乙酯 (3 × 10 mL) 萃取。有机相减压浓缩并通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化得到 (S)-N-(4-溴-2-氟-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基) 氨基) 苯基)-2-氯乙酰胺 (230 mg, 收率: 59.9%)。LC-MS m/z: 353 [M+H]<sup>+</sup>。

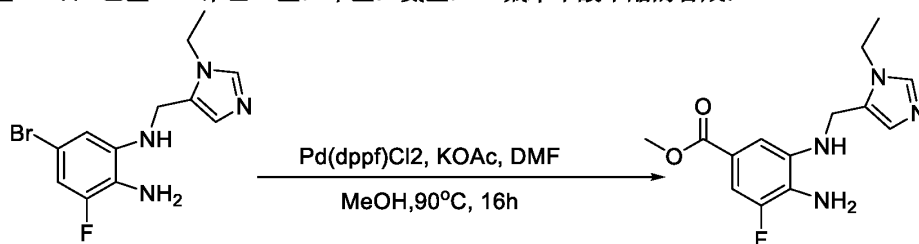
**实施例 1-16、N-(4-溴-2-((1-(氰甲基) 环丙基) 甲基) 氨基)-6-氟苯基)-2-氯乙酰胺 (中间体 A-16) 的合成:**



将 2-氯乙酸酐 (129 mg, 0.76 mmol) 缓慢添加到溶有 2-(1-((2-氨基-5-溴-3-氟苯基) 氨基) 甲基) 环丙基) 乙腈 (150 mg, 0.50 mmol) 的干燥四氢呋喃 (5 mL) 溶液中。混合物在室温下搅拌反应 1 小时。用乙酸乙酯 (3 × 10 mL) 萃取。有机相减压浓缩并通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 纯化残余物, 得到 N-(4-溴-2-((1-(氰甲基) 环丙基) 甲基) 氨基)-6-氟苯基)-2-氯乙酰胺 (218mg, 粗品)。LC-MS m/z: 376 [M+H]<sup>+</sup>。

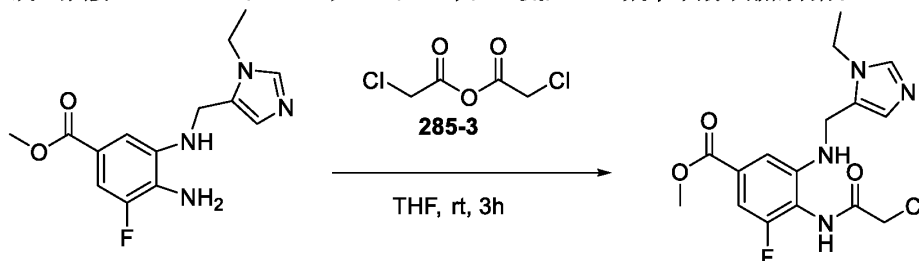
**实施例 1-17、4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基)-5-氟苯甲酸甲酯 (中间体 A-17) 的合成:**

1)、4-氨基-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基)-5-氟苯甲酸甲酯的合成:



在一氧化碳气体保护下, 将醋酸钾 (470 mg, 4.80 mmol) 和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (117 mg, 0.16 mmol) 添加到溶有 5-溴-N1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基) 甲基)-3-氟苯-1,2-二胺 (500 mg, 1.60 mmol) 的甲醇/N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL/5 mL) 混合溶液中, 并在 90°C 下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 加入水 (30 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取并用盐水 (20 mL×2) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 4-氨基-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基)-5-氟苯甲酸甲酯 (150 mg, 收率: 32.1%)。LC-MS m/z: 293 [M+H]<sup>+</sup>。

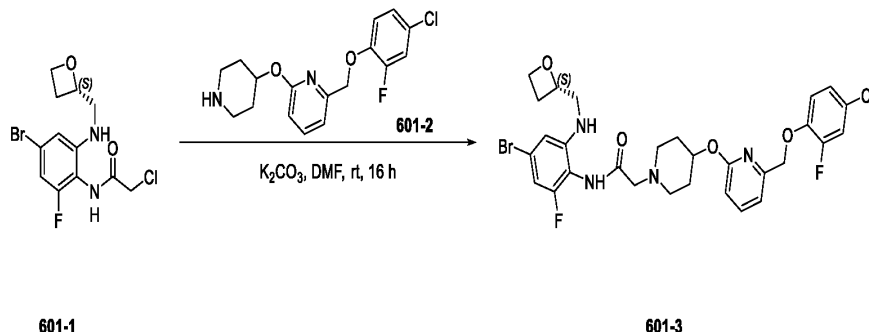
2)、4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基)-5-氟苯甲酸甲酯的合成:



在室温下, 向溶有 4-氨基-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基)-5-氟苯甲酸甲酯 (150 mg, 0.51 mmol) 的干燥的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中缓慢添加 2-氯乙酸酐 (176 mg, 1.02 mmol)。在室温下搅拌反应 3 小时。待

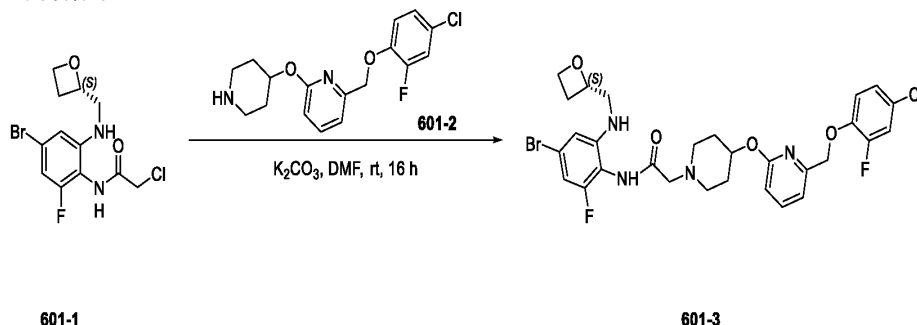
反应结束, 用水 (30 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (2×20 mL) 萃取。将有机相减压浓缩并通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 4- (2-氯乙酰胺) -3- ((1-乙基-1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基苯甲酸甲酯 (130 mg, 收率: 69.3%)。LC-MS m/z: 369 [M+H]<sup>+</sup>。

**实施例 1-18、4- (2-氯乙酰胺) -3- ((1- (环丙基甲基) -1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基苯甲酸甲酯 (中间体 A-18) 的合成:**



室温下, 将化合物 4-氨基-3- ((1- (环丙基甲基) -1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基苯甲酸甲酯 (500 mg, 1.67 mmol) 溶解在干燥的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中, 然后缓慢添加氯乙酸酐 (715 mg, 4.18 mmol)。将所得混合物在室温下继续搅拌反应 2 小时。待反应结束, 减压浓缩除去溶剂, 残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 4- (2-氯乙酰胺) -3- ((1- (环丙基甲基) -1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基苯甲酸甲酯 (400 mg, 收率: 63.5%)。LC-MS m/z: 377 [M+H]<sup>+</sup>。

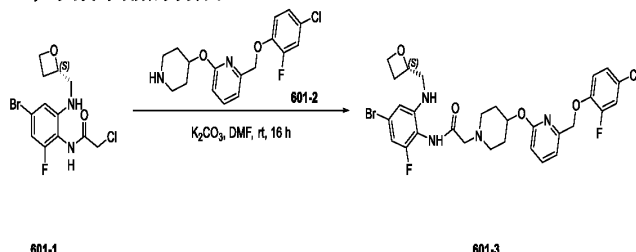
**实施例 1-19、2- (氯甲基) -1- ((1- (环丙基甲基) -1H-咪唑-5-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (中间体 A-19) 的合成:**



室温下, 将 4-氨基-3- ((1- (环丙基甲基) -1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基苯甲酸甲酯 (500 mg, 1.67 mmol) 溶解在干燥的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中, 然后添加 2-氯乙酸酐 (715 mg, 4.18 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌反应 2 小时。再升温至 60°C 搅拌反应过夜。待反应结束, 减压浓缩除去溶剂并通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化残余物, 得到 2- (氯甲基) -1- ((1- (环丙基甲基) -1H-咪唑-5-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (100 mg, 收率: 16.7%)。LC-MS m/z: 359 [M+H]<sup>+</sup>。

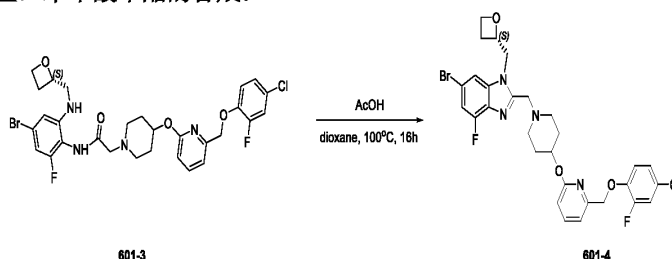
**实施例 1-20、2- (氯甲基) -1- 甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (中间体 A-20) 的合成:**

**1)、3- (甲氨基) -4-硝基苯甲酸甲酯的合成:**



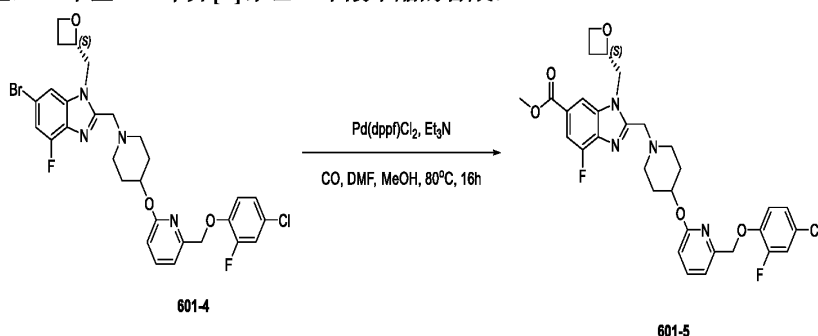
室温下, 将 3-氯-4-硝基苯甲酸甲酯 (2.00 g, 10.00 mmol) 和甲胺溶液 (2 M 四氢呋喃溶液, 10 mL) 添加到四氢呋喃 (30 mL) 溶液中, 将所得混合物在室温下继续搅拌反应 2 小时。待反应结束, 减压浓缩, 残余物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化, 得到 3- (甲氨基) -4-硝基苯甲酸甲酯 (1.80 g, 收率: 85.0%)。LC-MS m/z: 211 [M+H]<sup>+</sup>。

## 2)、4-氨基-3-(甲氨基)苯甲酸甲酯的合成:



室温下, 将 3-(甲氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (1.80 g, 8.57 mmol) 溶解在甲醇 (20 mL) 中, 然后添加钯碳 (900 mg)。将所得混合物脱气并充入氢气三次, 在室温下搅拌反应 3 小时。待反应结束, 过滤反应液并用甲醇 (20 mL) 清洗滤饼。浓缩滤液, 残余物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=16/9) 纯化, 得到 4-氨基-3-(甲氨基)苯甲酸甲酯 (1.2 g, 收率: 77.8%)。LC-MS m/z: 181 [M+H]<sup>+</sup>。

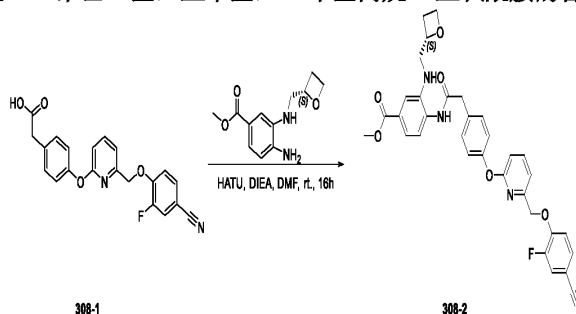
## 3)、2-(氯甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



室温下, 将 4-氨基-3-(甲氨基)苯甲酸甲酯 (1.2 g, 2.83 mmol) 溶解在干燥四氢呋喃 (20 mL) 溶液中, 然后添加氯乙酸酐 (2.27 g, 5.66 mmol), 并在室温下搅拌反应 2 小时, 然后将反应混合物加热至 60°C 并搅拌反应 16 小时。待反应结束, 减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 纯化, 得到 2-(氯甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (1.4 g, 收率: 88.2%)。LC-MS m/z: 239 [M+H]<sup>+</sup>。

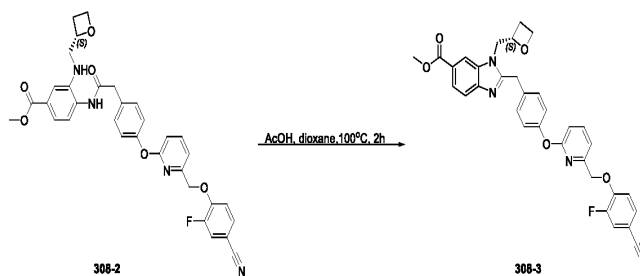
**实施例 1-21、4-(2-氯乙酰基)-3-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (中间体 A-21) 的合成:**

## 1)、(E)-N-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚砷酰胺的合成:



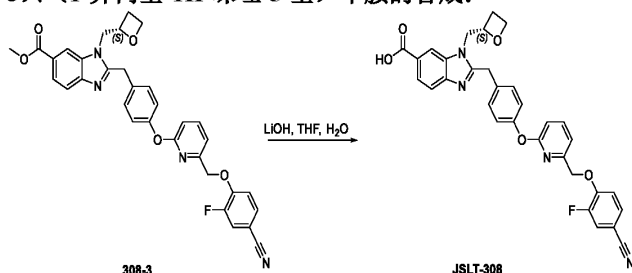
在室温下, 将 (E)-N-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚砷酰胺 (5.00 g, 25.12 mmol)、碳酸钾 (10.40 g, 75.36 mmol) 和 2-碘丙烷 (8.54 g, 50.25 mmol) 溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (100 mL) 溶液中, 所得混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 用水 (200 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相用盐水 (50 mL×3) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=12/1) 纯化得到 (E)-N-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚砷酰胺 (4.8 g, 收率: 73.4%)。LC-MS m/z: 242 [M+H]<sup>+</sup>。

## 2)、N-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚砷酰胺的合成:



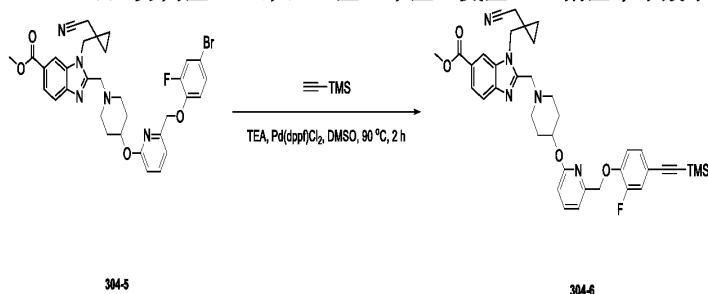
在室温下，将 (E)-N-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚砷酰胺 (4.80 g, 19.92 mmol) 溶解在甲醇 (30 mL) 溶液中，然后缓慢加入硼氢化钠 (2.28 g, 59.75 mmol)。所得混合物在室温下搅拌反应 2 小时。待反应结束，加入水 (200 mL×2) 淬灭反应，并用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取，有机相用盐水 (200 mL×2) 反萃，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩得到 N-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚砷酰胺 (4.5 g, 收率: 87.5%)。LC-MS m/z: 244 [M+H]<sup>+</sup>。

### 3)、(1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲胺的合成:



室温下，将 N-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚砷酰胺 (4.50 g, 18.44 mmol) 和乙酸 (50 mL, 3 Mol/L 甲醇) 的混合物搅拌 16 小时。待反应结束，将所得反应液减压浓缩，得到 (1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲胺 (2.4 g, 收率: 93.6%)。LC-MS m/z: 140 [M+H]<sup>+</sup>。

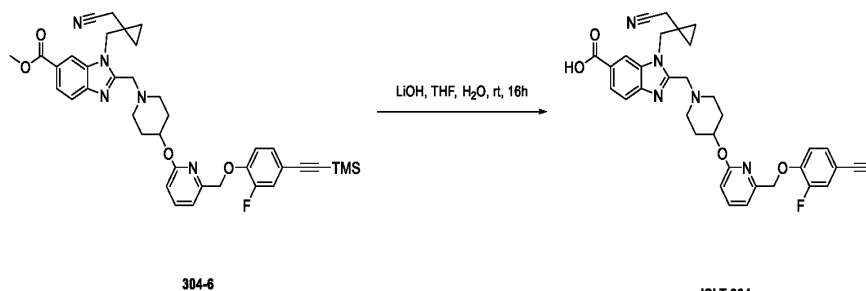
### 4)、3-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯的合成:



在室温下，将 (1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲胺 (2.40 g, 17.27 mmol)、3-氟-4-硝基苯甲酸甲酯 (4.14 g, 20.72 mmol) 和碳酸钾 (4.79 g, 34.53 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺溶液 (50 mL) 中，所得混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束，用水 (200 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相，用盐水 (50 mL×3) 反萃，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=12/1) 纯化，得到 3-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (1.2 g, 收率: 21.9%)。LC-MS m/z: 319 [M+H]<sup>+</sup>。

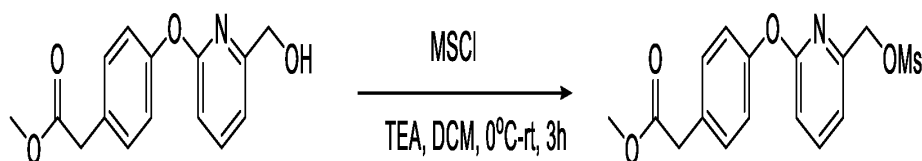
### 5)、4-氨基-3-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:





室温下, 将 3-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (1.2g, 3.78mmol) 溶解在甲醇 (30 mL) 中, 然后添加钯碳 (600 mg, 5.6 mmol)。将所得混合物脱气并充入氢气三次, 并在室温下搅拌反应 3 小时。待反应结束, 过滤并用甲醇 (50 mL) 清洗滤饼。滤液减压浓缩后, 残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=13/1) 纯化得到 4-氨基-3-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (750 mg, 收率: 69.0%)。LC-MS m/z: 289 [M+H]<sup>+</sup>。

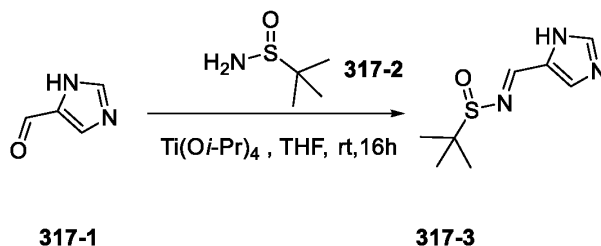
6)、4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



室温下, 将氯乙酸酐 (595 mg, 3.48 mmol) 添加到溶解有 4-氨基-3-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (400 mg, 1.39 mmol) 的干燥四氢呋喃 (8 mL) 溶液中。在室温下搅拌反应 3 小时。待反应结束, 减压浓缩反应液, 残余物通过硅胶柱色谱 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (450 mg, 收率: 88.8%)。LC-MS m/z: 365 [M+H]<sup>+</sup>。

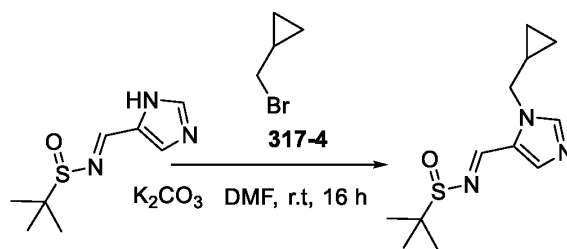
实施例 1-22、4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (中间体 A-22) 的合成:

1)、(E)-N-((1H-咪唑-5-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚砷酰胺的合成:



室温下, 将 1H-咪唑-5-甲醛 (5.00 g, 52.08 mmol) 和 2-甲基丙烷-2-亚砷酰胺 (9.39 g, 78.12 mmol) 溶解在四氢呋喃 (100 mL) 溶液中, 然后缓慢添加四异丙醇钛 (44.40 g, 156.25 mmol), 所得混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 用水 (100 mL) 稀释, 过滤, 用乙酸乙酯 (150 mL) 洗涤滤饼, 待滤液分层, 然后用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取水层。合并有机相用盐水 (250 mL×3) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 残余物通过硅胶柱色谱法 (二氯甲烷/甲醇=12/1) 纯化得到 (E)-N-((1H-咪唑-5-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚砷酰胺 (9.00 g, 收率: 86.4%)。LC-MS m/z: 200 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、(E)-N-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚砷酰胺的合成:

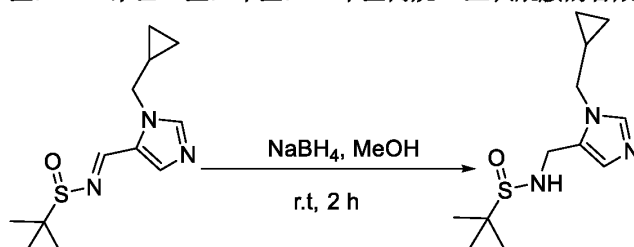


317-3

317-5

将(E)-N-((1H-咪唑-5-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(3.00 g, 15.10 mmol)和碳酸钾(6.25 g, 45.30 mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(50 mL)溶液中,然后添加(溴甲基)环丙烷(4.08 g, 30.20 mmol)。所得混合物在室温下搅拌反应16小时。待反应结束,所得混合物用水(200 mL)稀释并用乙酸乙酯(150 mL×3)萃取。合并有机相用盐水(150 mL×3)反萃,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=13/1)纯化得到(E)-N-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.8 g, 收率: 73.4%)。LC-MS m/z: 254 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 3)、N-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成:

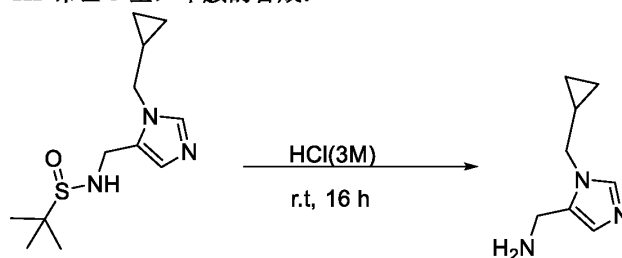


317-5

317-6

在室温下,将(E)-N-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.80 g, 11.60 mmol)溶解在甲醇(20 mL)中,然后缓慢加入硼氢化钠(1.26 g, 33.2 mmol)。在室温下搅拌反应2小时。待反应结束,加水(200 mL)淬灭反应,并用乙酸乙酯(300 mL)萃取,有机相用盐水(200 mL×2)反萃,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩得到N-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.55 g, 收率: 90.9%)。LC-MS m/z: 256 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 4)、(1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲胺的合成:

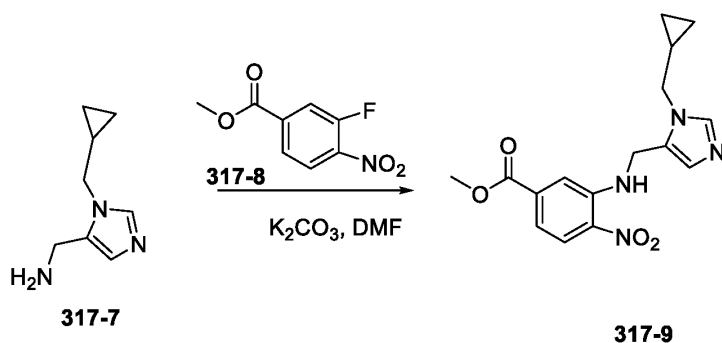


317-6

317-7

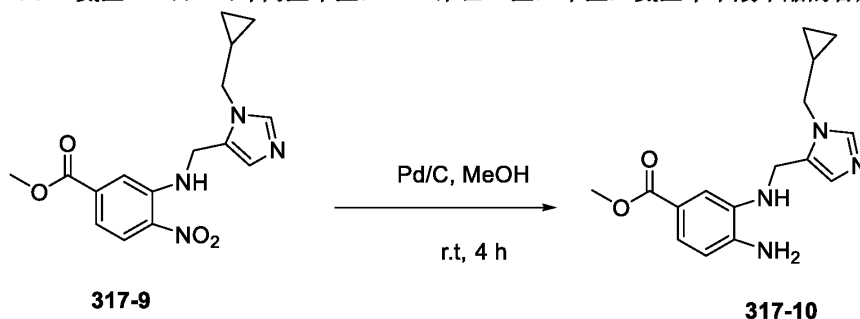
在室温下,将N-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.55 g, 10.00 mmol)和盐酸(30 mL, 3 M 甲醇)的混合溶液搅拌16小时。待反应结束,将所得混合物浓缩得到(1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲胺(1.5 g, 收率: 99.3%)。LC-MS m/z: 152 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 5)、3-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯的合成:



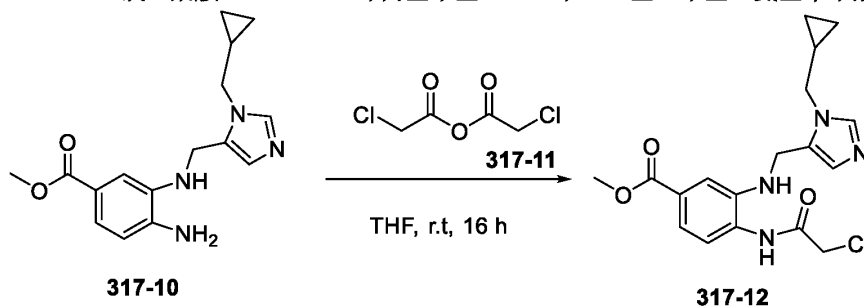
将 (1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基) 甲胺 (1.50 g, 9.93 mmol)、3-氟-4-硝基苯甲酸甲酯 (2.98 g, 14.90 mmol) 和碳酸钾 (2.76 g, 19.87 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 溶液中, 在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 所得混合物用水 (200 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相用盐水 (50 mL×3) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=13/1) 纯化得到 3-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基-4-硝基苯甲酸甲酯 (1.5 g, 收率: 45.7%)。LC-MS m/z: 331 [M+H]<sup>+</sup>。

**6)、4-氨基-3-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基苯甲酸甲酯的合成:**



室温下, 将 3-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基-4-硝基苯甲酸甲酯 (1.50 g, 4.55 mmol) 溶解在甲醇 (40 mL) 溶液中, 然后添加钯碳 (750 mg)。将所得混合物脱气并充入氢气三次, 室温搅拌反应 4 小时。待反应结束, 过滤反应并用甲醇 (50 mL) 清洗滤饼。减压浓缩滤液, 残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=13/1) 纯化得到 4-氨基-3-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基苯甲酸甲酯 (1.1g, 收率: 80.7%)。LC-MS m/z: 301 [M+H]<sup>+</sup>。

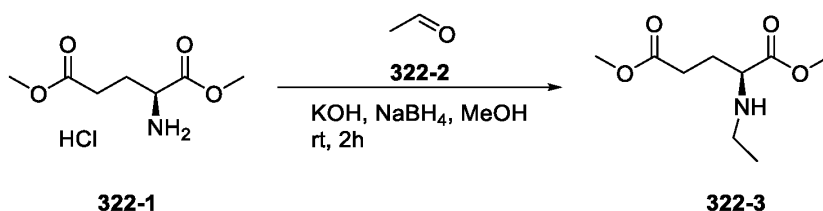
**7)、4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基苯甲酸甲酯的合成:**



室温下, 向溶解有 4-氨基-3-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基苯甲酸甲酯 (150 mg, 0.50 mmol) 的干燥四氢呋喃 (5 mL) 溶液中添加氯乙酰胺 (257 mg, 1.50 mmol)。在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 减压浓缩反应液, 残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=15/1) 纯化得到 4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基苯甲酸甲酯 (180 mg, 收率: 95.5%)。LC-MS m/z: 377 [M+H]<sup>+</sup>。

**实施例 1-23、4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-乙基-5-氧吡咯烷-2-基) 甲基) 氨基苯甲酸甲酯 (中间体 A-23) 的合成:**

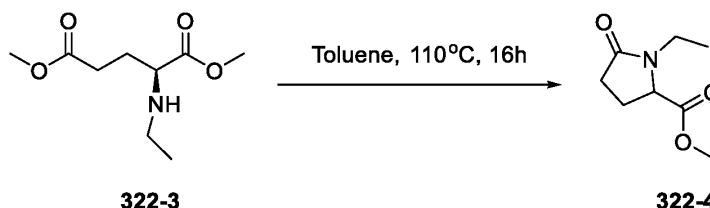
**1)、二甲基乙基-L-谷氨酸的合成:**



室温下, 将 L-谷氨酸二甲酯盐酸盐 (5.00 g, 23.70 mmol) 和氢氧化钾 (770 mg, 26.07 mmol) 溶解在甲醇 (100 mL) 溶液中。在室温下搅拌反应 15 分钟。然后添加乙醛 (1.56 g, 35.55 mmol)。所得混合物在室温下搅拌反应 2 小时。待反应结束, 在室温下用水 (200 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到二甲基乙基-L-谷氨酸 (3.50 g, 收率: 72.7%)。

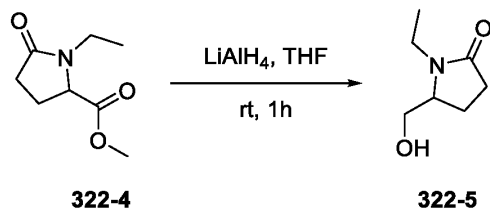
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.73 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 2.65-2.59 (m, 1 H), 2.50-2.42 (m, 3 H), 2.01-1.86 (m, 2 H), 1.07 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H)。

#### 2)、1-乙基-5-氧吡咯烷-2-甲酸甲酯的合成:



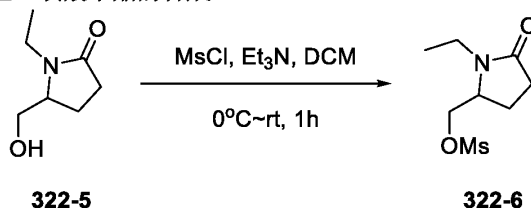
室温下, 将二甲基乙基-L-谷氨酸 (3.50 g, 17.24 mmol) 溶解在甲苯 (50 mL) 中, 所得混合物在 110°C 下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 真空中去除溶剂得到 1-乙基-5-氧吡咯烷-2-甲酸甲酯 (2.00 g, 收率: 67.8%)。LC-MS *m/z*: 172 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 3)、1-乙基-5-(羟甲基)吡咯烷-2-酮的合成:



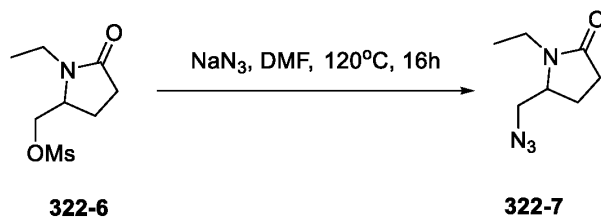
在 0° C 下, 向溶解有 1-乙基-5-氧吡咯烷-2-甲酸甲酯 (1.00 g, 5.85 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中添加四氢铝锂 (222 mg, 5.85 mmol)。所得混合物在室温下搅拌反应 1 小时。待反应结束, 加水 (2 mL) 和氢氧化钠水溶液 (2 mL, 15%) 使反应混合物淬灭。过滤并减压浓缩得到 1-乙基-5-(羟甲基)吡咯烷-2-酮 (600 mg, 收率: 71.7%)。LC-MS *m/z*: 144 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 4)、(1-乙基-5-氧吡咯烷-2-基)磺酸甲酯的合成:



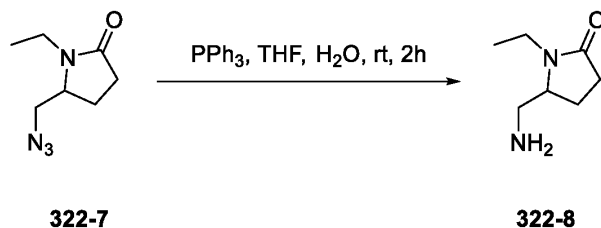
在 0° C 下, 向溶解有 1-乙基-5-(羟甲基)吡咯烷-2-酮 (600 mg, 4.20 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中添加三乙胺 (848 mg, 8.40 mmol) 和甲基磺酰氯 (580 mg, 5.04 mmol)。所得混合物在室温下搅拌反应 1 小时, 待反应结束, 在室温下用水 (20 mL) 淬灭反应混合物, 并用二氯甲烷 (10 mL×2) 萃取。合并有机层并减压浓缩得到 (1-乙基-5-氧吡咯烷-2-基)磺酸甲酯 (500 mg, 收率: 53.9%)。LC-MS *m/z*: 222 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 5)、5-(叠氮甲基)-1-乙基吡咯烷-2-酮的合成:



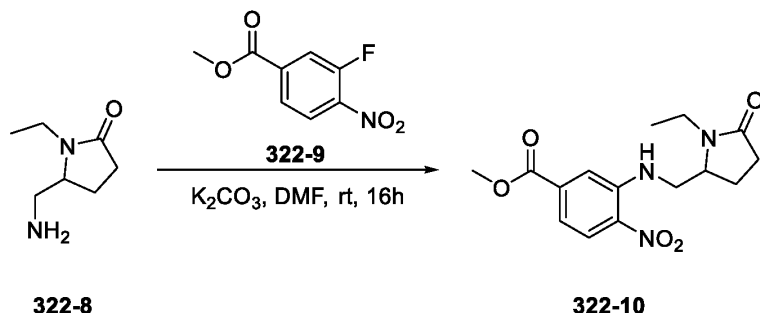
室温下, 将 (1-乙基-5-氧吡咯烷-2-基) 磺酸甲酯 (500 mg, 2.26 mmol) 与叠氮化钠 (220 mg, 3.39 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中, 所得混合物在 120°C 下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 在室温下用饱和碳酸氢钠 (50 mL) 溶液稀释并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相用盐水 (20 mL×3) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到 5-(叠氮甲基)-1-乙基吡咯烷-2-酮 (500mg, 粗产物)。LC-MS m/z:169 [M+H]<sup>+</sup>。

**6)、5-(氨基甲基)-1-乙基吡咯烷-2-酮的合成:**



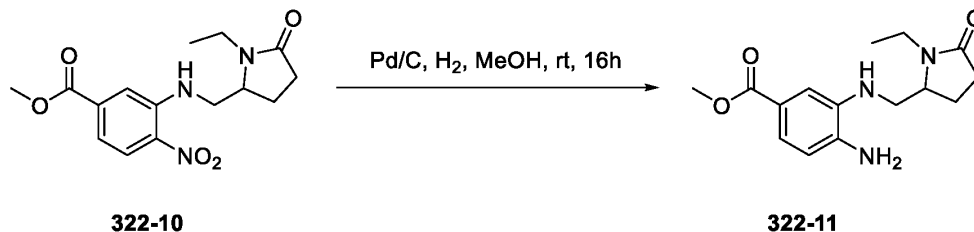
室温下, 将 5-(叠氮甲基)-1-乙基吡咯烷-2-酮 (500 mg, 2.98 mmol) 溶解在四氢呋喃/水 (10 mL/2 mL) 的混合溶液中, 然后添加三苯基膦 (1.56 g, 5.96 mmol)。所得混合物在室温下搅拌反应 2 小时。待反应结束, 减压浓缩去除溶剂, 残余物通过硅胶柱层析纯化得到 5-(氨基甲基)-1-乙基吡咯烷-2-酮 (265 mg, 收率: 99.9%)。LC-MS m/z:143。

**7)、3-((1-乙基-5-氧吡咯烷-2-基) 甲基) 氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯的合成:**



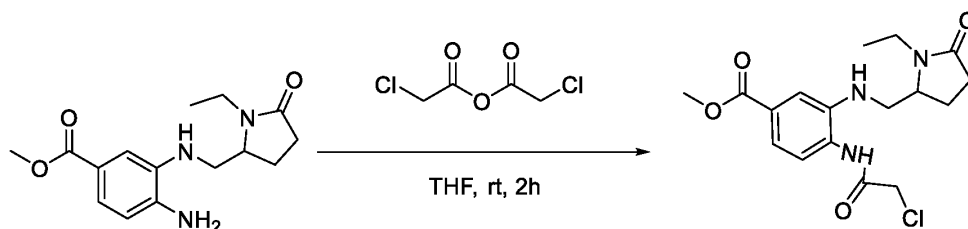
室温下, 将 5-(氨基甲基)-1-乙基吡咯烷-2-酮 (500 mg, 3.52 mmol)、3-氟-4-硝基苯甲酸甲酯 (700 mg, 3.52 mmol) 和碳酸钾 (972 mg, 7.04 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中, 所得混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 所得混合物用水 (100 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取。合并有机相用盐水 (50 mL×3) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 3-((1-乙基-5-氧吡咯烷-2-基) 甲基) 氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (120 mg, 收率: 10.6%)。

**8)、4-氨基-3-((1-乙基-5-氧吡咯烷-2-基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯的合成:**



室温下, 将钯碳 (20 mg) 添加到溶解有 3-((1-乙基-5-氧吡咯烷-2-基) 甲基) 氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (120 mg, 0.37 mmol) 的甲醇 (10 mL) 溶液中。所得混合物脱气并充入氢气三次, 在室温下搅拌反应 16 小时。将反应液过滤并减压浓缩得到 4-氨基-3-((1-乙基-5-氧吡咯烷-2-基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯 (100 mg, 收率: 92.9%)。LC-MS m/z:292。

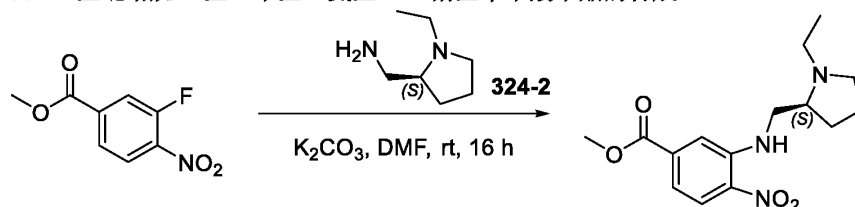
## 9)、4-氨基-3-((1-乙基-5-氧吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



室温下, 将 4-氨基-3-((1-乙基-5-氧吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (100 mg, 0.31 mmol) 溶解在干燥的四氢呋喃 (3 mL) 溶液中, 然后缓慢添加氯乙酸酐 (106 mg, 0.62 mmol)。室温搅拌该反应 2 小时。待反应结束, 减压浓缩除去溶剂, 残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 4-((1-乙基-5-氧吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (100 mg, 收率: 87.9%)。LC-MS  $m/z$ : 368.

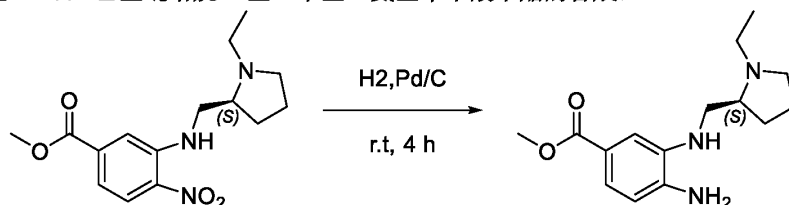
## 实施例 1-24、(S)-4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (中间体 A-24) 的合成:

## 1)、(S)-3-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯的合成:



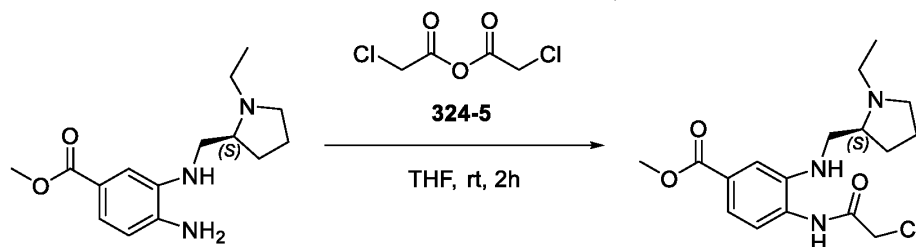
室温下, 将 3-氟-4-硝基苯甲酸甲酯 (7.77 g, 39.04 mmol)、(S)-1-乙基吡咯烷-2-基)甲酰胺 (5.00 g, 39.04 mmol) 和碳酸钾 (16.16 g, 117.12 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (70 mL) 溶液中, 所得混合物室温搅拌反应 16 小时。待反应结束, 用水 (200 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相用盐水 (50 mL×3) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷:甲醇=10:1) 纯化得到 (S)-3-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (9.30 g, 收率: 77.7%)。LC-MS  $m/z$ : 308.

## 2)、(S)-4-氨基-3-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



室温下, 将 (S)-3-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (3.07 g, 10.00 mmol) 溶解在甲醇 (50 mL) 中, 然后添加钯碳 (1.50 g, 14.00 mmol)。将所得混合物脱气并充入氢气三次, 并在室温下搅拌反应 4 小时。待反应结束, 过滤并用甲醇 (50 mL) 润洗滤饼。将滤液减压浓缩, 残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 (S)-4-氨基-3-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (2.3 g, 收率: 80.0%)。LC-MS  $m/z$ : 278.

## 3)、(S)-4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:

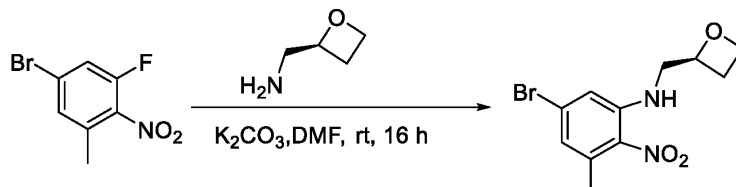


室温下, 将氯乙酸酐 (111 mg, 0.65 mmol) 缓慢添加到溶解有 (S)-4-氨基-3-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (120 mg, 0.43 mmol) 的干燥四氢呋喃 (20 mL) 溶液中。将混合物在室温下搅拌反应 2 小时。

待反应结束，将混合物减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析（二氯甲烷/甲醇=20/1）纯化得到（S）-4-（2-氯乙酰胺）-3-（（1-乙基吡咯烷-2-基）甲基）氨基苯甲酸甲酯（140 mg，收率：91.5%）。LC-MS m/z: 354.

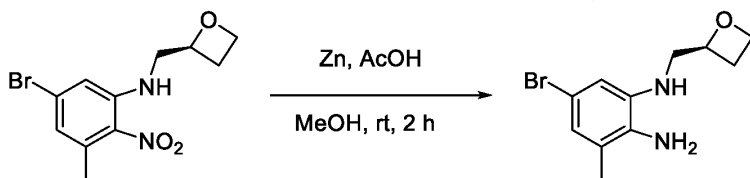
**实施例 1-25、（S）-N-（4-溴-2-甲基-6-（（氧杂环丁烷-2-基甲基）氨基）苯基）-2-氯乙酰胺（中间体 A-25）的合成：**

1)、（S）-5-溴-3-甲基-2-硝基-N-（氧杂环丁烷-2-基甲基）苯胺的合成：



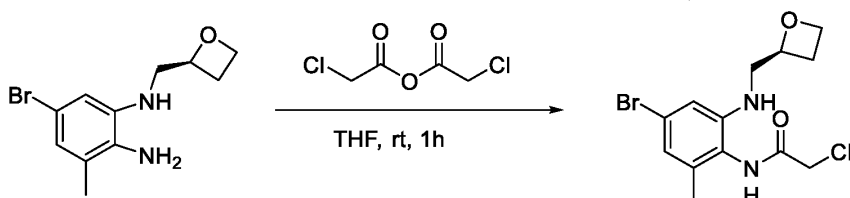
室温下，将 5-溴-1-氟-3-甲基-2-硝基苯（500 mg，2.14 mmol）、化合物（S）-氧杂环丁烷-2-基-甲烷胺（186 mg，2.14 mmol）和碳酸钾（590 mg，4.28 mmol）溶解在 N,N-二甲基甲酰胺（5 mL）溶液中。所得混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束，加水（5 mL）淬灭反应，并用乙酸乙酯（20 mL×3）萃取。合并的有机层用盐水（20 mL×3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=4/1）纯化得到（S）-5-溴-3-甲基-2-硝基-N-（氧杂环丁烷-2-基甲基）苯胺（490 mg，收率：76.2%）。LC-MS m/z: 301.

2)、（S）-5-溴-3-甲基-N-（氧杂环丁烷-2-基甲基）苯-1,2-二胺的合成：



室温下，将锌粉（1.06 g，16.30 mmol）添加到溶解有（S）-5-溴-3-甲基-2-硝基-N-（氧杂环丁烷-2-基甲基）苯胺（490 mg，1.63 mmol）的甲醇（5 mL）溶液中。所得混合物在室温下搅拌反应 2 小时。待反应结束，过滤反应液。然后用氨水将所得滤液调节至 pH=7-8。减压浓缩，残余物通过硅胶柱层析（二氯甲烷/甲醇=20/1）纯化得到（S）-5-溴-3-甲基-N-（氧杂环丁烷-2-基甲基）苯-1,2-二胺（269 mg，收率：60.7%）。LC-MS m/z: 271.

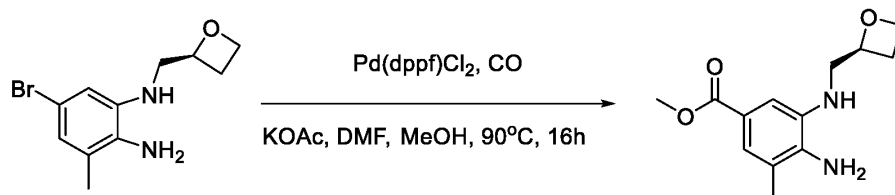
3)、（S）-N-（4-溴-2-甲基-6-（（氧杂环丁烷-2-基甲基）氨基）苯基）-2-氯乙酰胺的合成：



室温下，将（S）-5-溴-3-甲基-N-（氧杂环丁烷-2-基甲基）苯-1,2-二胺（109 mg，0.40 mmol）溶解在四氢呋喃（3 mL）溶液中，然后添加氯乙酰胺（75 mg，0.44 mmol）。所得混合溶液在室温下搅拌反应 1 小时。待反应结束，浓缩反应液，残余物通过硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1/1）纯化得到（S）-N-（4-溴-2-甲基-6-（（氧杂环丁烷-2-基甲基）氨基）苯基）-2-氯乙酰胺（98 mg，收率：70.4%）。LC-MS m/z: 349.

**实施例 1-26、（S）-2-（氯甲基）-4-甲基-1-（氧杂环丁烷-2-基甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯（中间体 A-26）的合成：**

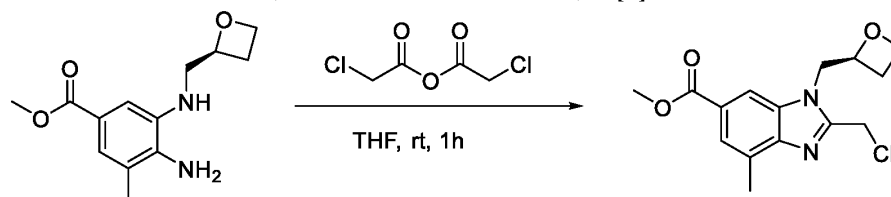
1)、（S）-4-氨基-3-甲基-5-（（氧杂环丁烷-2-基甲基）氨基）苯甲酸甲酯的合成：



室温下，将（S）-5-溴-3-甲基-N-（氧杂环丁烷-2-基甲基）苯-1,2-二胺（130 mg，0.48 mmol）、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯（37 mg，0.05 mmol）和醋酸钾（141 mg，1.44 mmol）溶解在 N,N-二甲基甲酰胺/甲醇（2 mL/2 mL）的混合溶液中。将混合物在 90°C 与 58.76 psi 的一氧化碳气体保护下搅拌反应 16 小时。待反应结束，

浓缩反应液，残余物通过硅胶柱层析（二氯甲烷/甲醇=20/1）纯化得到（S）-4-氨基-3-甲基-5-（（氧杂环丁烷-2-基甲基）氨基）苯甲酸甲酯（50 mg，收率：41.5%）。LC-MS m/z: 251.

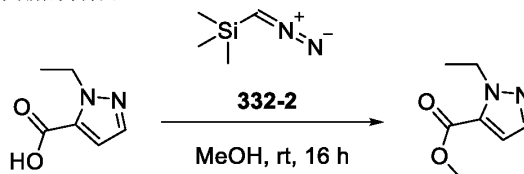
2)、（S）-2-（氯甲基）-4-甲基-1-（氧杂环丁烷-2-基甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成：



室温下，将（S）-4-氨基-3-甲基-5-（（氧杂环丁烷-2-基甲基）氨基）苯甲酸甲酯（50 mg，0.20 mmol）溶解在四氢呋喃（2 mL）溶液中，然后添加氯乙酸酐（51 mg，0.30 mmol）。所得混合物溶液在室温下搅拌反应1小时。待反应结束，浓缩反应液，残余物通过硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1/1）纯化得到（S）-2-（氯甲基）-4-甲基-1-（氧杂环丁烷-2-基甲基）-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯（20 mg，收率：32.6%）。LC-MS m/z: 309.

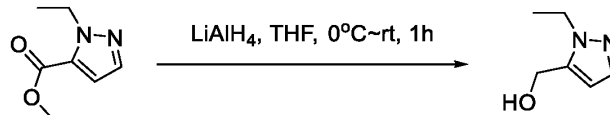
实施例 1-27、4-（2-氯乙酰胺）-3-（1-乙基-1H-吡唑-5-基）甲基）氨基苯甲酸甲酯（中间体 A-27）的合成：

1)、1-乙基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯的合成：



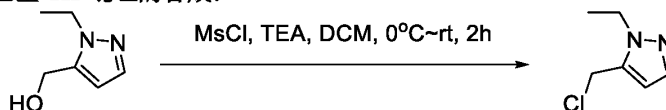
在 0° C 下，将 1-乙基-1H-吡唑-5-甲酸（770 mg，5.50 mmol）溶解在甲醇（8 mL）溶液中，然后添加（重氮甲基）三甲基硅烷（2.0 M 的四氢呋喃溶液，27.5 mL，55.00 mmol）。所得混合物在室温下搅拌反应1小时，待反应结束用水（100 mL）淬灭，并用乙酸乙酯（50 mL×2）萃取。合并的有机层用盐水（50 mL×2）反萃，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩得到 1-乙基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯（600 mg，收率：70.8%）。LC-MS m/z: 155.

2)、（1-乙基-1H-吡唑-5-基）甲醇的合成：



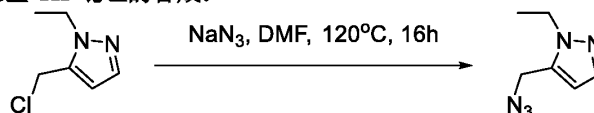
在 0° C 下，将 1-乙基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯（600 mg，3.90 mmol）溶解在干燥四氢呋喃（8 mL）溶液中，然后缓慢添加四氢铝锂（296 mg，7.80 mmol）。在室温下搅拌反应1小时。待反应结束通过添加水（2 mL）和氢氧化钠水溶液（2 mL，15%）淬灭反应。过滤并减压浓缩得到（1-乙基-1H-吡唑-5-基）甲醇（400 mg，收率：81.4%）。LC-MS m/z: 127.

3)、5-（氯甲基）-1-乙基-1H-吡唑的合成：



在 0° C 下，将（1-乙基-1H-吡唑-5-基）甲醇（400 mg，3.17 mmol）溶解在二氯甲烷（20 mL）溶液中，然后添加三乙胺（640 mg，6.34 mmol）与甲基磺酰氯（729 mg，6.34 mmol）。在室温下搅拌反应2小时，待反应结束用水（100 mL）淬灭并用二氯甲烷（50 mL×2）萃取。有机层用盐水（50 mL×2）反萃，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩得到 5-（氯甲基）-1-乙基-1H-吡唑（400 mg，收率：87.0%）。LC-MS m/z: 145.

4)、5-（叠氮甲基）-1-乙基-1H-吡唑的合成：

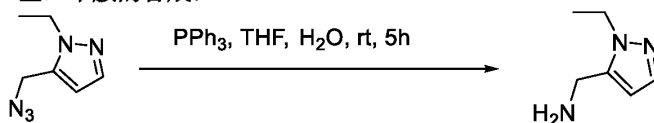


室温下，将 5-（氯甲基）-1-乙基-1H-吡唑（400 mg，2.76 mmol）与叠氮化钠（359 mg，5.52 mmol）溶解



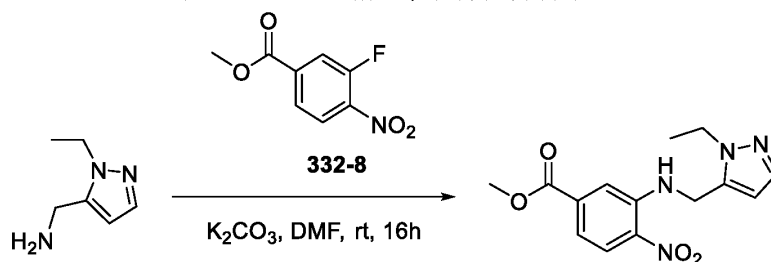
在N,N-二甲基甲酰胺(4 mL)溶液中,所得混合物在120℃下搅拌反应16小时。待反应结束,用饱和碳酸氢钠溶液(10 mL)稀释,并用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。合并有机相用盐水(10 mL×3)反萃,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩得到5-(叠氮甲基)-1-乙基-1H-吡唑(370mg, 收率: 88.8%)。LC-MS m/z: 152.

#### 5)、(1-乙基-1H-吡唑-5-基)甲胺的合成:



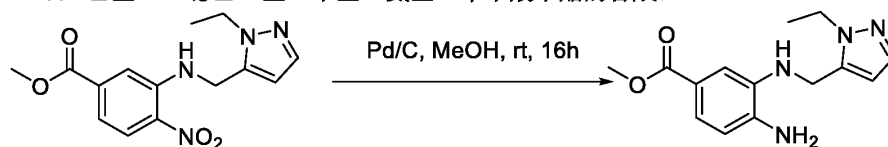
室温下,将5-(叠氮甲基)-1-乙基-1H-吡唑(320 mg, 2.12 mmol)溶解在四氢呋喃/水(4 mL/0.4 mL)的混合搅拌溶液中,然后添加三苯基膦(1.1 g, 4.24 mmol)。在室温下搅拌该反应5小时。待反应结束,减压浓缩去除溶剂得到(1-乙基-1H-吡唑-5-基)甲胺(265 mg, 收率: 99.9%)。

#### 6)、3-((1-乙基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯的合成:



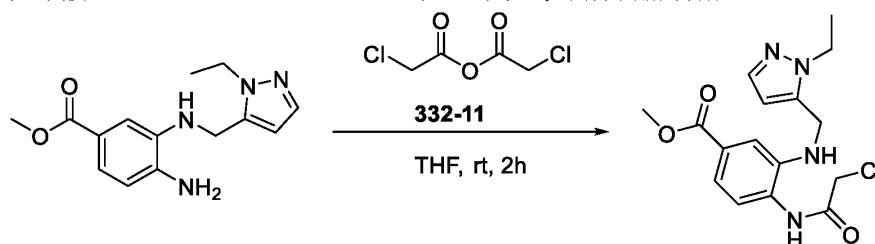
将(1-乙基-1H-吡唑-5-基)甲胺(265 mg, 2.12 mmol)、3-氟-4-硝基苯甲酸甲酯(422 mg, 2.12 mmol)和碳酸钾(585 mg, 4.24 mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(7 mL)溶液中,在室温下搅拌反应16小时。待反应结束,用水(60 mL)稀释并用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合并有机相用盐水(20 mL×3)反萃,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化得到3-((1-乙基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯(100 mg, 收率: 15.5%)。LC-MS m/z: 346.

#### 7)、4-氨基-3-((1-乙基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



室温下,将3-((1-乙基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯(130 mg, 0.43 mmol)溶解在甲醇(12 mL)中,然后添加钯碳(50 mg, 30.42 mmol)。所得混合物脱气并充入氢气三次,在室温下搅拌反应16小时。待反应结束,过滤反应液,用甲醇润洗滤饼,将滤液减压浓缩得到4-氨基-3-((1-乙基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(70 mg, 收率: 59.4%)。LC-MS m/z: 275.

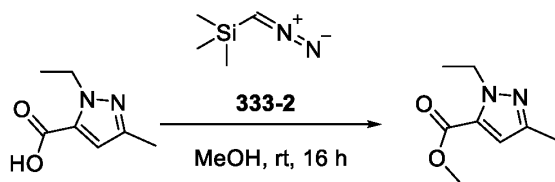
#### 8)、4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



室温下,向溶有4-氨基-3-((1-乙基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(70 mg, 0.26 mmol)的四氢呋喃(3 mL)溶液中缓慢添加氯乙酰胺(111 mg, 0.65 mmol)。在室温下搅拌反应2小时。待反应结束,减压浓缩除去溶剂,残余物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化得到4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(60 mg, 收率: 65.7%)。LC-MS m/z: 351.

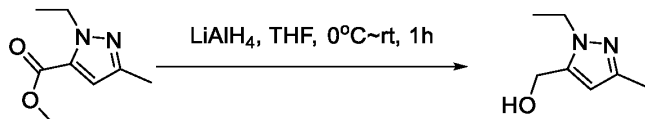
**实施例 1-28、4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(中间体 A-28)的合成:**

#### 1)、1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯的合成:



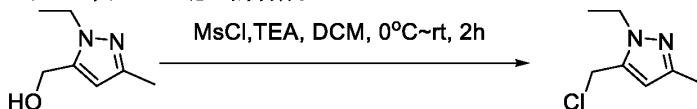
0° C 下, 将 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (1.00 g, 6.49 mmol) 溶解在甲醇 (10 mL) 中, 然后添加 (重氮甲基) 三甲基硅烷 (2.0 M 的四氢呋喃溶液, 32.45 mL, 64.90 mmol)。所得混合物在室温下搅拌反应 1 小时, 待反应结束用水 (300 mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (100 mL×3) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并建议浓缩得到 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯 (800 mg, 收率: 73.4 %)。LC-MS m/z: 169.

#### 2)、(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲醇的合成:



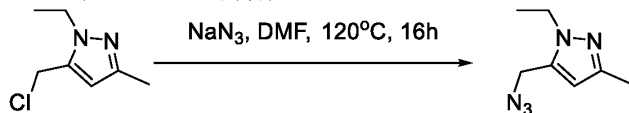
0° C 下, 将 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯 (800 mg, 4.76 mmol) 溶解在干燥四氢呋喃 (10 mL) 溶液中, 然后缓慢添加四氢铝锂 (543 mg, 14.28 mmol)。在室温下搅拌反应 1 小时。待反应结束, 加水 (2 mL) 和氢氧化钠水溶液 (2 mL, 15%) 猝灭反应。过滤并减压浓缩得到 (1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲醇 (550 mg, 收率: 82.5%)。LC-MS m/z: 141.

#### 3)、5-(氯甲基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑的合成:



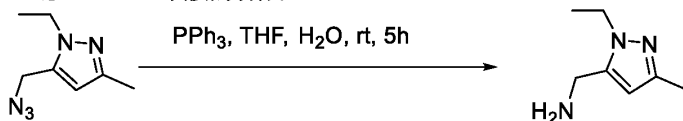
0° C 下, 将 (1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲醇 (550 mg, 3.93 mmol) 溶解在二氯甲烷 (20 mL) 溶液中, 然后添加三乙胺 (794 mg, 7.86 mmol) 与甲基磺酰氯 (679 mg, 5.90 mmol)。在室温下搅拌反应 2 小时, 待反应结束用水 (100 mL) 淬灭并用二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取。有机层用盐水 (50 mL×2) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到 5-(氯甲基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑 (500 mg, 收率: 80.0%)。LC-MS m/z: 159.

#### 4)、5-(叠氮甲基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑的合成:



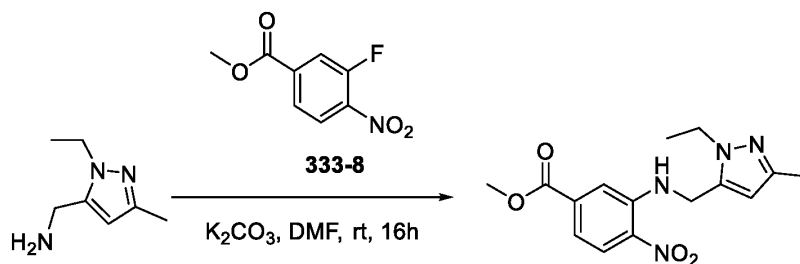
室温下, 将 5-(氯甲基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑 (450 mg, 2.83 mmol) 与叠氮化钠 (368 mg, 5.66 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 溶液中, 所得混合物在 120°C 下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 用饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相用盐水 (10 mL×3) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到 5-(叠氮甲基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑 (350 mg, 收率: 75.0%)。LC-MS m/z: 166.

#### 5)、(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲胺的合成:



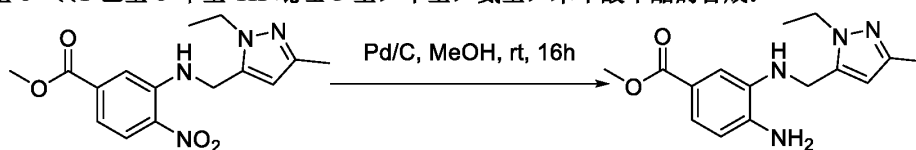
室温下, 将化合物 5-(叠氮甲基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑 (350 mg, 2.12 mmol) 溶解在四氢呋喃/水 (7 mL/0.7 mL) 的混合搅拌溶液中, 然后添加三苯基膦 (1.1 g, 4.24 mmol)。在室温下搅拌该混合物 5 小时。待反应结束, 真空中去除溶剂, 得到无色油状化合物 (1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲胺 (286 mg, 收率: 97.1%)。LC-MS m/z: 140.

#### 6)、3-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基) 氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯的合成:



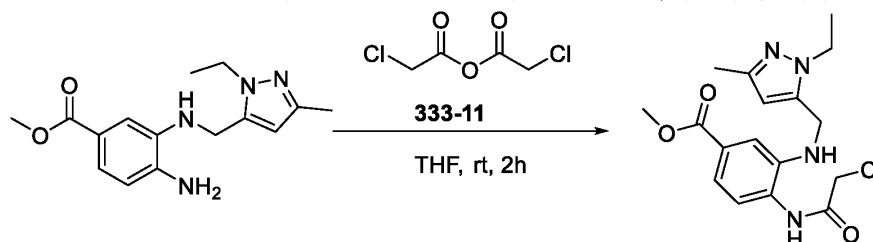
室温下，将 (1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲胺 (286 mg, 2.06 mmol)、3-氟-4-硝基苯甲酸甲酯 (410 mg, 2.06 mmol) 和碳酸钾 (569 mg, 4.12 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 溶液中。所得混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束，用水 (50 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (25 mL×2) 萃取。合并有机相用盐水 (25 mL×2) 反萃，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 3-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基) 氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (300 mg, 收率: 45.8%)。LC-MS m/z: 319.

#### 7)、4-氨基-3-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯的合成:



室温下，将 3-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基) 氨基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (330 mg, 1.04 mmol) 溶解在甲醇 (24 mL) 中，然后添加钯碳 (50 mg, 30.42 mmol)。所得混合物脱气并充入氢气三次，在室温下搅拌 16 小时。待反应结束，过滤反应液，用甲醇润洗滤饼，将滤液减压浓缩得到 4-氨基-3-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯 (200 mg, 收率: 67.1%)。LC-MS m/z: 289.

#### 8)、4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯的合成:



室温下，向溶有 4-氨基-3-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯 (200 mg, 0.69 mmol) 的四氢呋喃 (4 mL) 溶液中缓慢添加氯乙酰胺 (296 mg, 1.73 mmol)。在室温下搅拌反应 2 小时。待反应结束，真空中除去溶剂，残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯 (200 mg, 收率: 79.4%)。LC-MS m/z: 365.

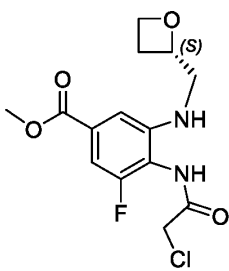
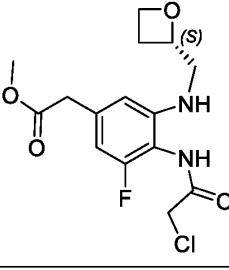
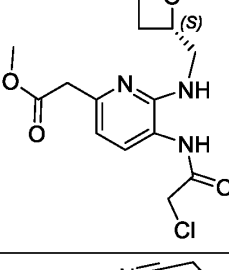
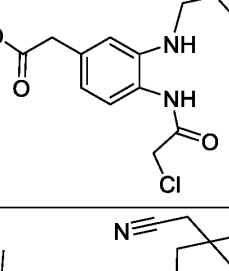
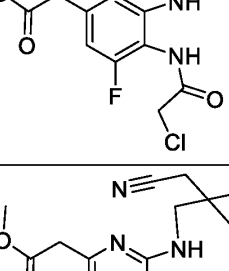
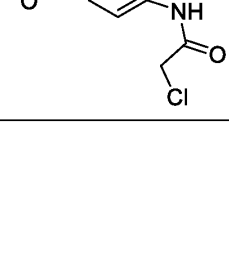
#### 实施例 1-29、其他部分 A 类中间体的合成:

与实施例 1-1 到实施例 1-28 各中间体类似的合成步骤，可以得到以下部分中间体:

| 名称       | 结构 | 化学名                                                           | MS m/z: [M+H] <sup>+</sup> |
|----------|----|---------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 中间体 A-29 |    | (E)-3-(4-(2-氯乙酰胺)-3-(((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基) 氨基) 苯基) 丙烯酸甲酯 | 362                        |

|          |  |                                                          |     |
|----------|--|----------------------------------------------------------|-----|
| 中间体 A-30 |  | (E)-3-(5-(2-氯乙酰胺)-6-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)丙烯酸甲酯 | 378 |
| 中间体 A-31 |  | 2-(氯甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯         | 333 |
| 中间体 A-32 |  | (E)-3-(4-(2-氯乙酰胺)-3-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)-5-氟苯基)丙烯酸甲酯 | 395 |
| 中间体 A-33 |  | (E)-3-(5-(2-氯乙酰胺)-6-(((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)吡啶-2-基)丙烯酸甲酯    | 363 |
| 中间体 A-34 |  | (E)-3-(4-(2-氯乙酰胺)-3-(((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)-5-氟苯基)丙烯酸酯     | 380 |
| 中间体 A-35 |  | (S, E)-3-(5-(2-氯乙酰胺)-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)吡啶-2-基)丙烯酸甲酯     | 340 |
| 中间体 A-36 |  | (S, E)-3-(4-(2-氯乙酰胺)-3-氟-5-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)丙烯酸酯      | 357 |

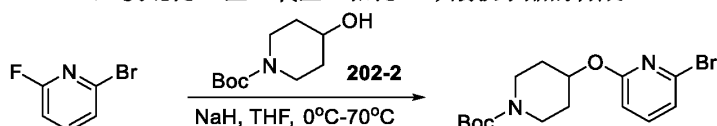
|          |  |                                                          |     |
|----------|--|----------------------------------------------------------|-----|
| 中间体 A-37 |  | (E)-3-(5-(2-氯乙酰胺)-6-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)丙烯酸甲酯 | 378 |
| 中间体 A-38 |  | 2-(5-(2-氯乙酰胺)-6-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)乙酸甲酯      | 366 |
| 中间体 A-39 |  | 2-(4-(2-氯乙酰胺)-3-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯基)乙酸甲酯          | 365 |
| 中间体 A-40 |  | 2-(4-(2-氯乙酰胺)-3-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)-5-氟苯基)乙酸甲酯      | 383 |
| 中间体 A-41 |  | (S)-5-(2-氯乙酰胺)-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯                 | 314 |

|          |                                                                                     |                                                  |     |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----|
| 中间体 A-42 |    | (S)-4-(2-氯乙酰胺)-3-氟-5-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯      | 331 |
| 中间体 A-43 |    | (S)-2-(4-(2-氯乙酰胺)-3-氟-5-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)乙酸甲酯 | 345 |
| 中间体 A-44 |   | (S)-2-(5-(2-氯乙酰胺)-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)吡啶-2-基)乙酸甲酯 | 328 |
| 中间体 A-45 |  | 2-(4-(2-氯乙酰胺)-3-(((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)苯基)乙酸甲酯     | 350 |
| 中间体 A-46 |  | 2-(4-(2-氯乙酰胺)-3-(((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)-5-氟苯基)乙酸甲酯 | 368 |
| 中间体 A-47 |  | 2-(5-(2-氯乙酰胺)-6-(((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)吡啶-2-基)乙酸甲酯 | 351 |

|          |  |                                                     |     |
|----------|--|-----------------------------------------------------|-----|
| 中间体 A-48 |  | (R)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯       | 295 |
| 中间体 A-49 |  | 2-(氯甲基)-4-氟-1-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸 | 351 |
| 中间体 A-50 |  | 2-(氯甲基)-1-(1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸      | 333 |

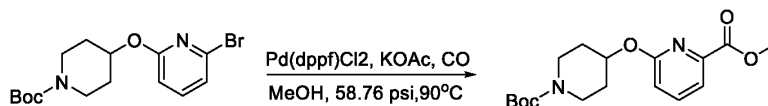
### 实施例 2-1、3-氟-4-((6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯腈(中间体 B-1)的合成:

#### 1)、4-(6-溴吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:



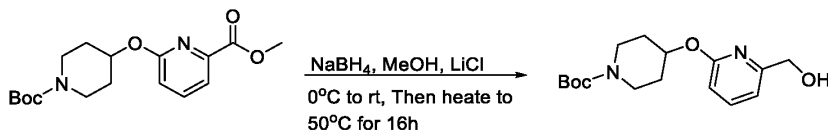
在 0°C 条件下, 向溶有化合物 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.00 g, 9.95 mmol) 的四氢呋喃 (30 mL) 溶液中添加氢氧化钠 (60%w/w 分散在矿物油中, 597 mg, 14.93 mmol)。将混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后在缓慢添加 2-溴-6-氟吡啶 (2.09 g, 11.94 mmol)。将反应混合物在 70°C 下继续搅拌 4 小时, 待反应结束, 在室温下用水 (30 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (每次 50 mL) 萃取 2 次。合并有机层用盐水 (每次 30 mL) 洗涤 2 次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩后, 残余物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 纯化得到 4-(6-溴吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.80 g, 5.06 mmol, 收率: 50.9%)。LC-MS m/z: 356.9, 358.9 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 2)、6-((1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)氧基)吡啶甲酸甲酯的合成:



在室温和 58.76 psi 压强的 CO 保护下, 向溶有化合物 4-(6-溴吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.80 g, 5.06 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中添加醋酸钾 (1.49 g, 15.18 mmol) 和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (373 mg, 0.51 mmol)。将混合物在 90°C 下搅拌 16 h。加水 (15 mL) 淬灭反应并用乙酸乙酯 (每次 30 mL) 萃取 3 次。合并有机层用盐水 (每次 30 mL) 洗涤 2 次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩后, 残余物采用反相快速色谱法在以下条件下纯化: (柱: 球形 C18, 20-40 μm, 120 g; 流动相 A: 水 (加 10 mM 氨水); 流动相 B: 乙腈; 流速: 80 mL/min; 梯度: 20 分钟内 60%B-80%B; 检测器: 254 nm。) 在 70%B 下收集含有所需产品的流动相, 并在减压下浓缩得到 6-((1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)氧基)吡啶甲酸甲酯 (1.50 g, 4.46 mmol, 收率: 88.1%)。LC-MS m/z: 337 [M+H]<sup>+</sup>。

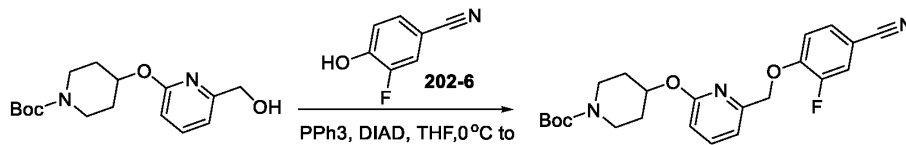
#### 3)、4-(6-(羟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:



在 0°C 条件下, 向溶有 6-((1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)氧基)吡啶甲酸甲酯 (500 mg, 1.49 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中添加硼氢化钠 (170 mg, 4.47 mmol) 和氯化锂 (6 mg, 0.15 mmol)。将混合物在 50°C 下搅拌

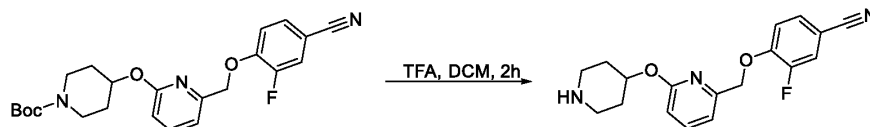
16 小时。加水 (5 mL) 使反应淬灭, 并用乙酸乙酯 (每次 20 mL) 萃取 3 次。合并的有机层用盐水 (每次 10 mL) 洗涤 2 次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩后, 残余物采用反相快速色谱法在以下条件下纯化: (柱: 球形 C18, 20-40 $\mu$ m, 120 g; 流动相 A: 水 (加 10 mM 氨水); 流动相 B: 乙腈; 流速: 80 mL/min; 梯度: 20 分钟内 60%B-80%B; 检测器: 254 nm。) 收集含有所需产物流动相, 并在减压下浓缩, 得到 4- (6- (羟甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (200 mg, 0.65 mmol, 收率: 43.6%)。LC-MS m/z: 309 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 4)、4- (6- ((4-氧基-2-氟苯氧基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:



在 0°C 条件下, 将三苯基膦 (257 mg, 0.98 mmol) 添加到溶有化合物 4- (6- (羟甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (200 mg, 0.65 mmol) 和 3-氟-4-羟基苯甲腈 (89 mg, 0.65 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中, 然后在 0°C 下逐滴添加偶氮二甲酸二异丙酯 (198 mg, 0.98 mmol)。接着在室温下搅拌混合物 16 小时。将所得混合物浓缩, 并通过硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚=1/1) 纯化得到 4- (6- ((4-氧基-2-氟苯氧基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (250 mg, 0.59 mmol, 收率: 90.8%)。LC-MS m/z: 428 [M+H]<sup>+</sup>。

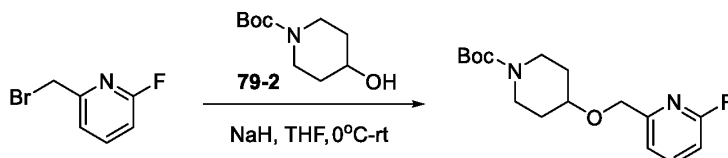
#### 5)、3-氟-4- ((6- ((哌啶-4-氧基) 吡啶-2-基) 甲氧基) 苯腈) 的合成:



在室温下, 向溶有 4- (6- ((4-氧基-2-氟苯氧基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (250 mg, 0.59 mmol) 的二氯甲烷 (15 mL) 溶液中逐滴添加三氟乙酸 (3 mL)。然后在室温下将溶液搅拌 2 小时。在减压下浓缩所得混合物, 得到粗产物, 并在以下条件下通过反相快速色谱进一步纯化: (柱: 球形 C18, 20-40 $\mu$ m, 120 g; 流动相 A: 水 (加 10 mM 氨水); 流动相 B: 乙腈; 流速: 80 mL/min; 梯度: 40%B-60%B 在 20 分钟内; 检测器: 254 nm。) 在 52%B 下收集含有所需产物的流动相, 并在减压下浓缩, 得到 3-氟-4- ((6- ((哌啶-4-氧基) 吡啶-2-基) 甲氧基) 苯腈) (180 mg, 0.55 mmol, 收率: 93.2%)。LC-MS m/z: 328 [M+H]<sup>+</sup>。

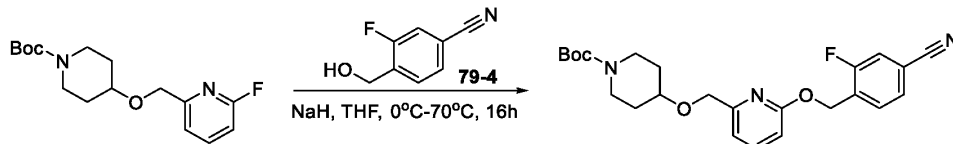
#### 实施例 2-2、3-氟-4- ((6- ((哌啶-4-基氧基) 甲基) 吡啶-2-基氧基) 甲基) 苯甲腈 (中间体 B-2) 的合成:

##### 1)、4- (6-氟吡啶-2-基) 甲氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:



在 0°C 条件下, 向溶有 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.06 g, 5.26 mmol) 的四氢呋喃 (15 mL) 溶液中添加氢氧化钠 (60%w/w 分散在矿物油中, 252 mg, 6.31 mmol), 搅拌混合物 30 分钟, 然后缓慢添加 2- (溴甲基) -6-氟吡啶 (500 mg, 2.63 mmol)。然后在室温下搅拌混合物 16 小时, 室温下用甲醇 (10 mL) 淬灭反应并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化残余物, 得到 4- (6-氟吡啶-2-基) 甲氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (447 mg, 收率: 54.8%)。LC-MS m/z: 311 [M+H]<sup>+</sup>。

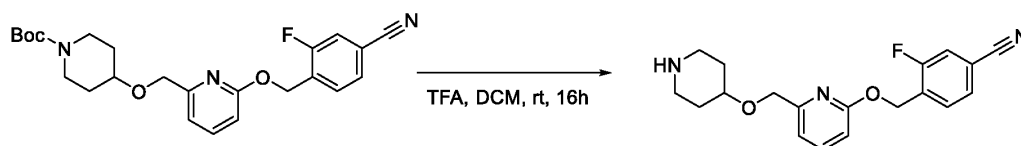
##### 2)、4- (6- ((4-氧基-2-氟苯基) 氧基) 吡啶-2-基) 甲氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



在 0°C 下, 向溶有 3-氟-4- (羟甲基) 苯甲腈 (581 mg, 3.85 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中添加氢氧化钠 (60%w/w 分散在矿物油中, 185 mg, 4.62 mmol), 搅拌混合物 30 分钟, 然后在 0°C 下缓慢添加化合物 4- (6-氟吡啶-2-基) 甲氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (240 mg, 0.77 mmol)。在 70°C 下搅拌混合物 16 小时, 室温下用水 (20 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 2) 萃取有机相。用盐水 (10 mL $\times$ 2) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化残余物, 得到 4- (6- ((4-氧基-2-氟苯基) 氧基) 吡啶-2-基) 甲氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (281 mg, 82.4%)。LC-MS m/z: 442 [M+H]<sup>+</sup>。

##### 3)、3-氟-4- ((6- ((哌啶-4-基氧基) 甲基) 吡啶-2-基氧基) 甲基) 苯甲腈的合成:

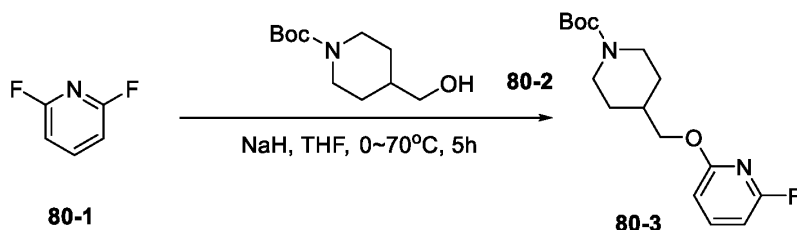




向溶有 4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)甲氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(400 mg, 0.91 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中添加三氟乙酸(1 mL)。溶液在室温下搅拌 16 小时。浓缩反应混合物, 并使用氨的甲醇溶液(7 M)将所得混合物调节至 pH=8-9, 进行浓缩。通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化残余物, 得到 3-氟-4-((6-((哌啶-4-基氧基)甲基)吡啶-2-基氧基)甲基)苯甲腈(301 mg, 收率: 97.4%)。LC-MS m/z: 342 [M+H]<sup>+</sup>。

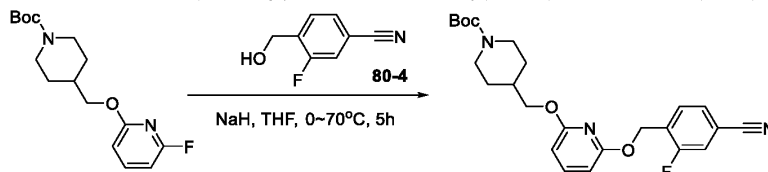
#### 实施例 2-3、3-氟-4-((6-((哌啶-4-基甲氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈(中间体 B-3)的合成:

##### 1)、4-((6-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:



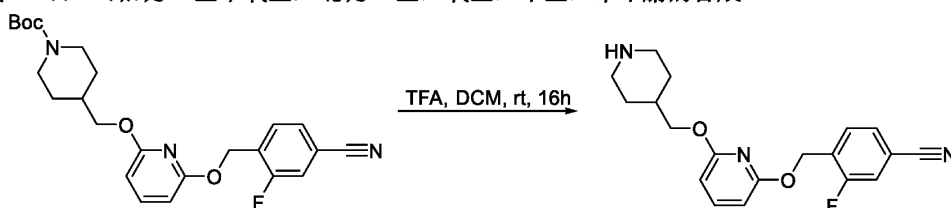
在 0 °C 条件下, 向溶有 4-((羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.0 g, 13.93 mmol)的无水 四氢呋喃(50 mL)溶液中加入氢化钠(60% w/w 在矿物油中的分散体, 837 mg, 20.93 mmol)。将混合物在 0 °C 搅拌 30 分钟, 然后在 0 °C 缓慢加入 2,6-二氟吡啶(2.41 g, 20.94 mmol)。将混合物在 70 °C 条件下搅拌 5 小时。反应结束后在 0 °C 条件下用水(200 mL)淬灭反应并用 二氯甲烷(3 × 50 mL)萃取。减压浓缩有机层。残余物通过硅胶柱层析(PE/EA=4/1)纯化, 得到 4-((6-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.0 g, 6.44 mmol, 收率: 46.2%)。LC-MS m/z: 311 [M+H]<sup>+</sup>。

##### 2)、叔丁基 4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯的合成



在 0 °C 条件下, 向溶有 3-氟-4-((羟甲基)苯甲腈(365 mg, 2.41 mmol)的无水 THF(50 mL)溶剂加入氢化钠(60% w/w 在矿物油中的分散体, 97 mg, 2.42 mmol)。将混合物在 0 °C 搅拌 30 分钟, 然后在 0 °C 缓慢加入化合物 4-((6-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(500 mg, 1.61 mmol)。将混合物在 70 °C 条件下搅拌 5 小时, 在 0 °C 条件下用水(30 mL)淬灭并用 二氯甲烷(3 × 10 mL)萃取。减压浓缩有机层。通过硅胶柱层析(PE/EA=5/1)纯化残余物, 得到叔丁基 4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(400 mg, 0.91 mmol, 收率 56.3%)。LC-MS m/z: 442 [M+H]<sup>+</sup>。

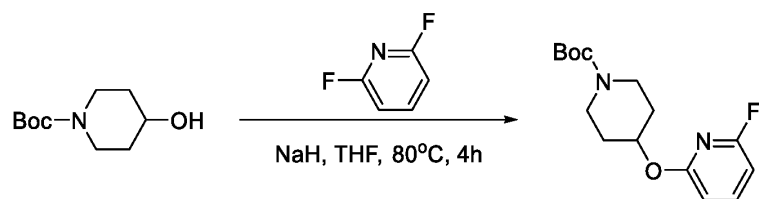
##### 3)、3-氟-4-((6-((哌啶-4-基甲氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈的合成



向溶有叔丁基 4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(400 mg, 0.91 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入三氟乙酸(1 mL), 然后在室温下搅拌 16 小时。待反应结束, 用饱和碳酸氢钠(30 mL)溶液淬灭反应并且用二氯甲烷(10 mL × 2)萃取。将萃取物浓缩并通过硅胶柱层析(DCM/MeOH=10/1)纯化残余物, 得到 3-氟-4-((6-((哌啶-4-基甲氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈(250 mg, 0.73 mmol, 收率: 80.6%)。LC-MS m/z: 342 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例 2-4、3-氟-4-((6-((哌啶-4-基氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈(中间体 B-4)的合成

##### 1)、4-((6-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



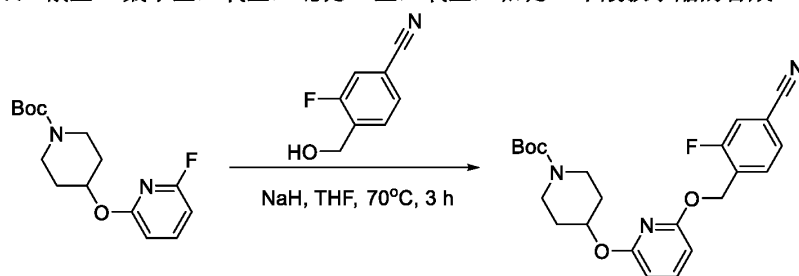
81-1

81-2

在 0°C 条件下, 向溶有 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.50 g, 17.39 mmol)的无水四氢呋喃(20 mL)溶液中加入氢氧化钠(60% w/w 在矿物油中的分散体, 870 mg, 21.74 mmol)。将混合物在 0°C 搅拌 30 分钟, 然后在 0°C 缓慢加入 2,6-二氟吡啶(2.00g, 17.38mmol)。将混合物升温至 80°C 并 搅拌 4h, 然后在室温下用水(20 mL)淬灭并用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取。合并有机层用盐水(10 mL×2)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩后, 残余物经硅胶柱层析(PE/EA=10/1)纯化, 得到 4-(6-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.10g, 17.21mmol, 收率: 99.2%)。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.86(dd, J = 16.8, 8.0 Hz, 1H), 6.73(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.68(dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 5.06–5.02(m, 1H), 3.70–3.64(m, 2H), 3.20–3.15(m, 2H), 1.96–1.90(m, 2H), 1.58–1.49(m, 2H), 1.40(s, 9H).

### 2) 、4-((6-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

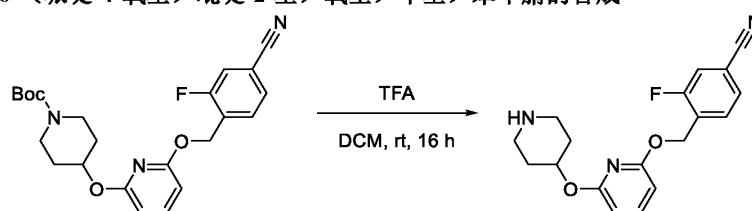


81-2

81-3

在 0 °C 条件下, 向溶有 3-氟-4-(羟甲基)苯腈(1.22 g, 8.07 mmol)的无水四氢呋喃(20 mL)的溶液中加入氢氧化钠(60% w/w 在矿物油中的分散体, 541 mg, 13.52 mmol)。将混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后在 0°C 下缓慢加入化合物 4-(6-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.00 g, 6.75 mmol), 然后将反应液混合物升温至 70°C 搅拌 3 小时。待反应结束, 将反应液冷却至室温并用水(20 mL)淬灭反应并用 EA(20 mL×2)萃取。合并的有机层用盐水(10 mL×2)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩后, 残余物经硅胶柱层析(PE/EA=10/1)纯化, 得到 4-((6-((4-氧基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.52g, 3.56mmol, 收率: 55.6%)。LC-MS *m/z*: 372 [M+H]<sup>+</sup>。

### 3) 、3-氟-4-((6-((哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈的合成



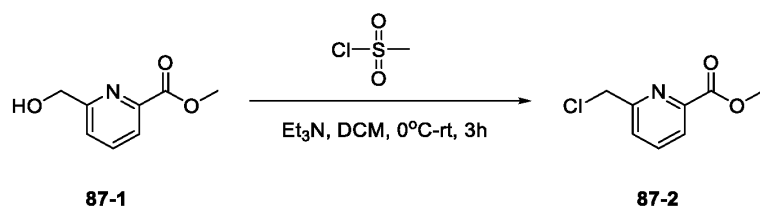
81-3

81-4

向溶有化合物 4-((6-((4-氧基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.52 g, 3.56 mmol)的二氯甲烷(15 mL)溶液中加入三氟乙酸(3 mL), 然后将反应液在室温下搅拌 16 小时。反应结束后, 浓缩反应混合物并用氨的甲醇溶液(7M)将所得混合物调节至 pH=8-9, 然后再进行浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=10/1)纯化, 得到 3-氟-4-((6-((哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈(1.00g, 3.05mmol, 86.2%)。LC-MS *m/z*: 328 [M+H]<sup>+</sup>。

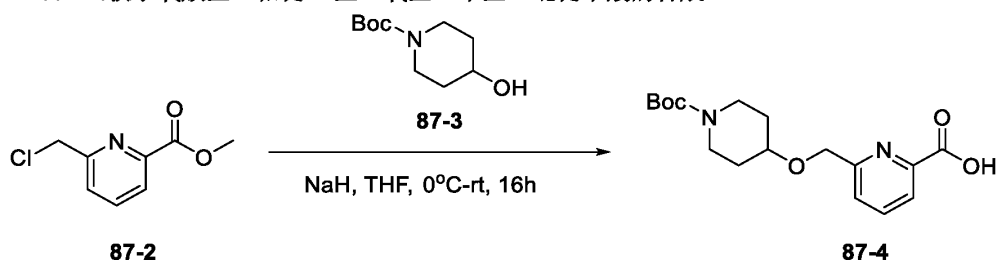
### 实施例 2-5、3-氟-4-((6-((哌啶-4-氧基)甲基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲腈(中间体 B-5)的合成:

#### 1) 、6-(氯甲基)吡啶甲酸甲酯的合成



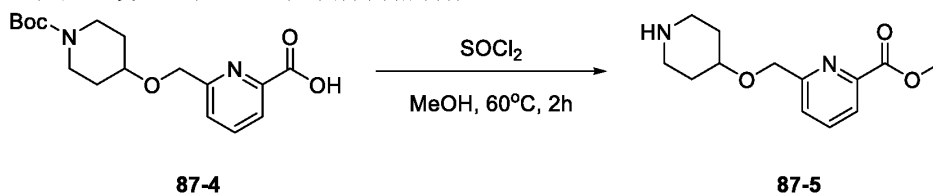
向溶有 6-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯 (2.00 g, 11.98 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 的溶液中添加三乙胺 (2.42 g, 23.96 mmol), 随后在 0°C 下缓慢添加甲磺酰氯 (1.65 g, 14.38 mmol), 并在室温下搅拌 3 小时。然后加入水 (10 毫升) 并用二氯甲烷 (20 mL×2) 萃取。用盐水 (10 mL×2) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=4/1) 纯化残余物, 得到 6-(氯甲基)吡啶甲酸甲酯 (1.2 g, 收率: 54.2%)。LC-MS  $m/z$ : 188  $[M+H]^+$ 。

#### 2)、6-((1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)氧基)甲基)吡啶甲酸的合成



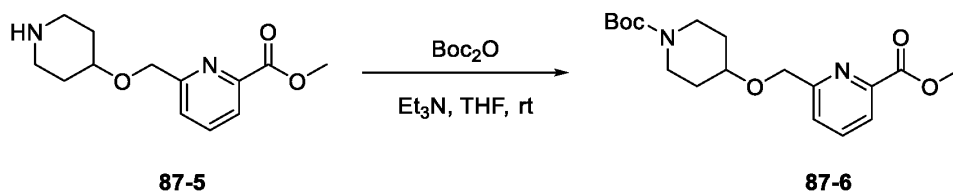
在 0°C 下, 向溶有化合物 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (4.92 g, 24.50 mmol) 的四氢呋喃 (50 mL) 中溶液中添加氢化钠 (60%w/w 分散在矿物油中, 1.18 g, 29.40 mmol), 搅拌该混合物 30 分钟, 然后在 0°C 下缓慢添加 6-(氯甲基)吡啶甲酸甲酯 (454 mg, 2.45 mmol)。然后在室温下用水 (10 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取。用盐水 (10 mL×2) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化残余物, 得到 6-((1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)氧基)甲基)吡啶甲酸 (356 mg, 收率: 43.2%)。LC-MS  $m/z$ : 337  $[M+H]^+$ 。

#### 3)、6-((哌啶-4-氧基)甲基)吡啶甲酸甲酯的合成



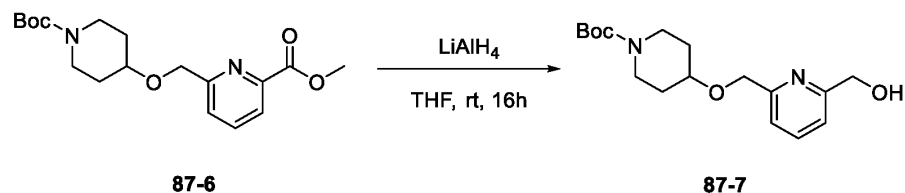
在 0°C 下, 向溶有 6-((1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)氧基)甲基)吡啶甲酸 (356 mg, 1.06 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中加入二氯亚砷 (189 mg, 1.59 mmol)。将混合物在 60°C 下搅拌 2 小时, 然后在室温下用水 (10 mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取。用饱和碳酸氢钠 (10 mL)、盐水 (10 mL) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化残余物, 得到 6-((哌啶-4-氧基)甲基)吡啶甲酸甲酯 (260 mg, 98.1%产率)。LC-MS  $m/z$ : 251  $[M+H]^+$ 。

#### 4)、6-((1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)氧基)甲基)吡啶甲酸甲酯的合成



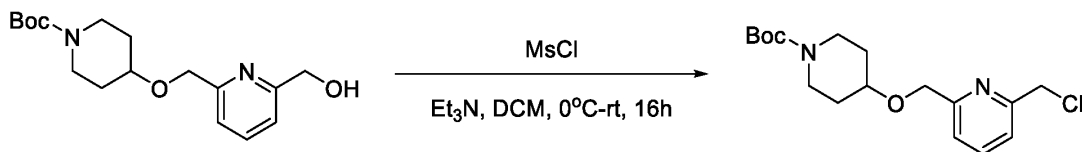
在室温下, 向溶有 6-((哌啶-4-氧基)甲基)吡啶甲酸甲酯 (260 mg, 1.04 mmol)、三乙胺 (315 mg, 3.12 mmol) 的四氢呋喃 (3 mL) 溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (453 mg, 2.08 mmol)。将混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后在室温下用水 (10 mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取。用盐水 (10 mL×2) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化残余物, 得到 6-((1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)氧基)甲基)吡啶甲酸甲酯 (255 mg, 70.1%产率)。LC-MS  $m/z$ : 351  $[M+H]^+$ 。

## 5)、4-(6-(羟甲基)吡啶-2-基)甲氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



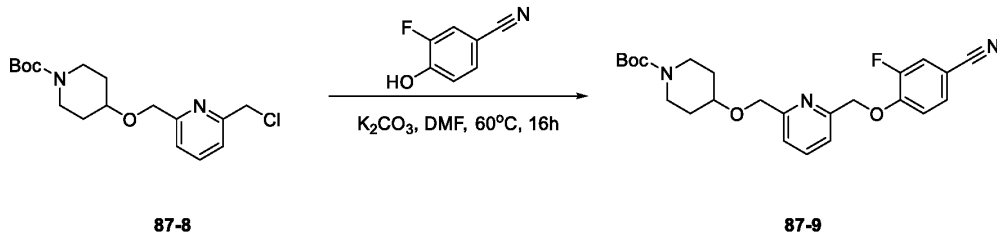
在 0°C 下, 将四氢铝锂 (27 mg, 0.70 mmol) 加入到溶有 6-((1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)氧基)甲基)吡啶甲酸甲酯 (244 mg, 0.70 mmol) 的四氢呋喃 (3 mL) 溶液中。混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后在室温下用水 (10 mL) 淬灭反应并用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取。用盐水 (10 mL×2) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化残余物, 得到 4-(6-(羟甲基)吡啶-2-基)甲氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (107 mg, 收率: 39.6%)。LC-MS  $m/z$ : 323  $[M+H]^+$ 。

## 6)、4-(6-(氯甲基)吡啶-2-基)甲氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



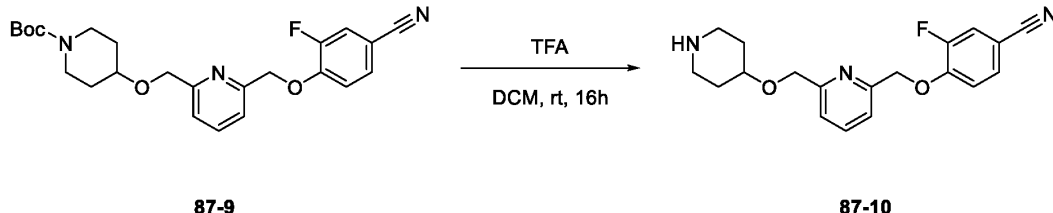
向溶有化合物 4-(6-(羟甲基)吡啶-2-基)甲氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (47 mg, 0.15 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液中添加三乙胺 (30 mg, 0.30 mmol), 随后在 0°C 下添加甲磺酰氯 (21 mg, 0.18 mmol), 并在室温下搅拌混合物 16 小时。然后加入水 (10 mL)。用 DCM (20 mL×2) 萃取。用盐水 (10 mL×2) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残渣通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化, 得到 4-(6-(氯甲基)吡啶-2-基)甲氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (40 mg, 收率: 80.6%)。LC-MS  $m/z$ : 341  $[M+H]^+$ 。

## 7)、4-(6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)甲氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



在室温下, 向溶有化合物 4-(6-(氯甲基)吡啶-2-基)甲氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (40 mg, 0.12 mmol) 和 3-氟-4-羟基苯甲腈 (33 mg, 0.24 mmol) 的  $N,N$ -二甲基甲酰胺 (1 mL) 溶液中添加碳酸钾 (541 mg, 13.52 mmol)。将混合物在 60°C 下搅拌 16 小时, 在室温下用水 (10 mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取。用饱和氯化铵 (20 mL×3)、盐水 (10 mL×2) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=4/1) 纯化残余物, 得到 4-(6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)甲氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (35 mg, 收率: 67.4%)。LC-MS  $m/z$ : 442  $[M+H]^+$ 。

## 8)、3-氟-4-((6-((哌啶-4-氧基)甲基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲腈的合成

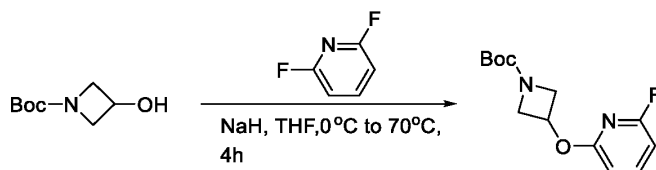


向溶有化合物 4-(6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)甲氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (35 mg, 0.08 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中添加三氟乙酸 (1 mL)。溶液在室温下搅拌 16 小时。浓缩反应混合物, 并使用氨的甲醇溶液 (7 M) 将所得混合物调节至 pH=8-9, 进行浓缩。通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化

残余物, 得到 3-氟-4-((6-((哌啶-4-氧基)甲基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲腈 (27 mg, 收率>99%)。LC-MS  $m/z$ : 342  $[M+H]^+$ 。

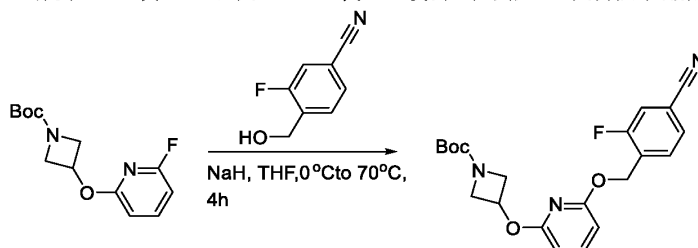
#### 实施例 2-6、4-((6-((氮杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-2-基氧基)甲基)-3-氟苯甲腈(中间体 B-6)的合成:

##### 1)、3-(6-氟吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成:



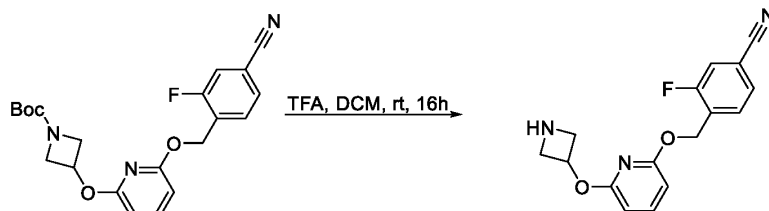
在 0°C 下, 向溶有 3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (2.00 g, 11.55 mmol) 的无水 THF (30 mL) 溶液中加入氢化钠 (60%w/w 分散在矿物油中, 694 mg, 17.34 mmol)。在 0°C 下搅拌混合物 30 分钟, 然后在 0°C 下缓慢添加 2, 6-二氟吡啶 (1.60 g, 13.90 mmol)。将混合物升温至 70°C 下搅拌 4 h, 反应结束后, 在室温下用水 (20 mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (2 × 20 mL) 萃取。用盐水洗涤, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (PE/EA=10/1) 纯化得到 3-(6-氟吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (3.00 g, 11.18 mmol, 收率 96.7%)。LC-MS  $m/z$ : 269  $[M+H]^+$ 。

##### 2)、3-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成:



在 0°C 条件下, 向溶有 3-氟-4-(羟甲基)苄腈 (1.00 g, 6.62 mmol) 的无水四氢呋喃 (20 mL) 溶液中加入氢化钠 (60% w/w 在矿物油中的分散体, 397 mg, 9.93 mmol)。将混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后在 0°C 下缓慢加入 3-(6-氟吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (1.33 g, 4.96 mmol)。将混合物在 70°C 搅拌 4 小时, 在室温下用水 (20 mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (2 × 20 mL) 萃取。合并有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (PE/EA=5/1) 纯化得到 3-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (1.52 g, 3.81 mmol, 收率: 57.4%)。LC-MS  $m/z$ : 400  $[M+H]^+$ 。

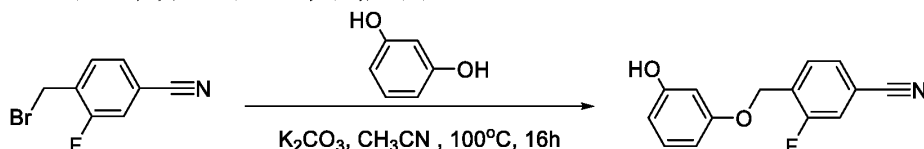
##### 3)、4-((6-((氮杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-2-基氧基)甲基)-3-氟苯甲腈的合成:



向溶有 3-(6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (900 mg, 2.25 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2 mL)。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。减压浓缩反应混合物并用氨的甲醇溶液 (7M) 将所得混合物调节至 pH=8-9。减压浓缩后通过硅胶柱层析 (DCM/MeOH=10/1) 纯化得到 4-((6-((氮杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-2-基氧基)甲基)-3-氟苯甲腈 (650 mg, 2.17 mmol, 收率: 96.0%)。LC-MS  $m/z$ : 300  $[M+H]^+$ 。

#### 实施例 2-7、3-氟-4-((3-((哌啶-4-氧基)苯氧基)甲基)苯甲腈(中间体 B-7)的合成:

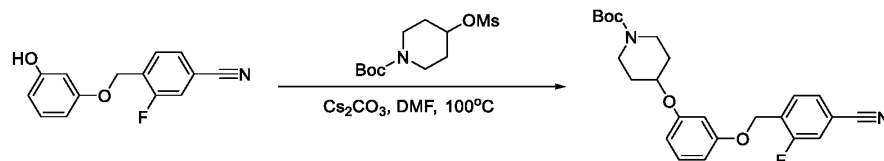
##### 1)、3-氟-4-((3-羟基苯氧基)甲基)苯甲腈的合成:



搅拌下, 将间苯二酚 (1.04 g, 9.52 mmol) 和  $K_2CO_3$  (1.31 g, 9.52 mmol) 加到 4-溴甲基-3-氟苯甲腈 (1.00 g, 4.76 mmol) 的乙腈 (10 mL) 溶液中, 升温至 100°C 搅拌反应 16 小时。冷却至室温, 加水 (20 mL) 稀释并

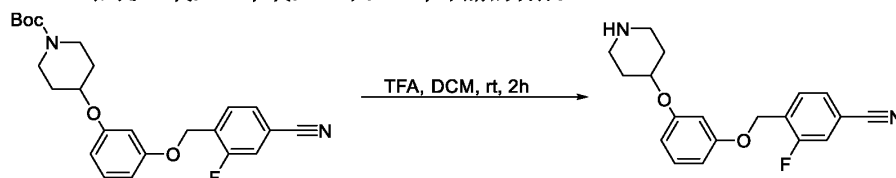
用 EA (3 × 30 mL) 萃取。合并有机相用盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (PE/EA=4/1) 纯化得到 3-氟-4-((3-羟基苯氧基) 甲基) 苯甲腈 (514 mg, 44.0% 收率)。LC-MS m/z: 244 [M+H]<sup>+</sup>。

## 2)、4-(3-((4-氰基-2-氟苄基) 氧基) 苯氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:



搅拌下, 向 3-氟-4-((3-羟基苯氧基) 甲基) 苯甲腈 (200 mg, 0.82 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中加入 4-((甲磺酰) 氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (919 mg, 3.29 mmol) 和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (805 mg, 2.47 mmol)。将反应液升温至 100°C 搅拌反应 16 小时。减压浓缩混合物并通过反相快速色谱纯化 (柱子: Spherical C18, 20-40 μm, 120g; 流动相 A: 水 (加入 10 mM NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O); 流动相 B: 乙腈; 流速: 80 mL/min; 梯度: 20 分钟内 40% B - 80% B; 检测器: 254 nm)。在 65%B 下收集含有所需产物的馏分并减压浓缩后得到 4-(3-((4-氰基-2-氟苄基) 氧基) 苯氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (180.0 mg, 79.8% 收率)。LC-MS m/z: 371 [M+H]<sup>+</sup>。

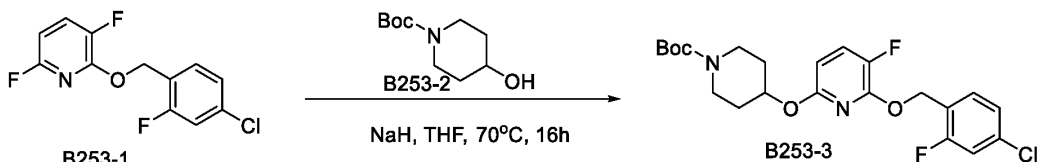
## 3)、3-氟-4-((3-(哌啶-4-氧基) 苯氧基) 甲基) 苯甲腈的合成:



向 4-(3-((4-氰基-2-氟苄基) 氧基) 苯氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (120.0 mg, 0.282 mmol) 的 DCM (3 mL) 溶液中加入 TFA (1 mL)。将反应混合物室温下搅拌 2 小时。用饱和 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) 淬灭, 用 DCM (2 × 10 mL) 萃取。合并有机相减压浓缩后通过硅胶柱色谱 (DCM/MeOH=20/1) 纯化得到 3-氟-4-((3-(哌啶-4-氧基) 苯氧基) 甲基) 苯甲腈 (89.0 mg, 96.8% 收率)。LC-MS m/z: 327 [M+H]<sup>+</sup>。

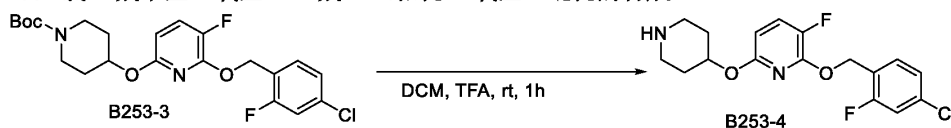
## 实施例 2-8、2-((4-氯-2-氟苄基) 氧基) -3-氟-6-(哌啶-4-氧基) 吡啶 (中间体 B-8) 的合成:

### 1)、4-(6-((4-氯-2-氟苄基) 氧基) -5-氟吡啶-2-基) 氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



在 0°C 下, 将氢化钠 (264 mg, 0.56 mmol) 添加到含有 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.10 g, 5.50 mmol) 的四氢呋喃 (15 mL) 的搅拌溶液中。将混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟。然后在 0°C 下添加 2-((4-氯-2-氟苄基) 氧基) -3,6-二氟吡啶 (100 mg, 0.28 mmol)。将混合物升温至 70°C 下搅拌 16 小时。用液相-质谱联用检测到所需的产物, 然后用甲醇 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。用盐水 (20 mL × 2) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 纯化残余物, 得到产物 4-(6-((4-氯-2-氟苄基) 氧基) -5-氟吡啶-2-基) 氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (447 mg, 收率: 53.7%)。LC-MS m/z: 399 [M+H]<sup>+</sup>。

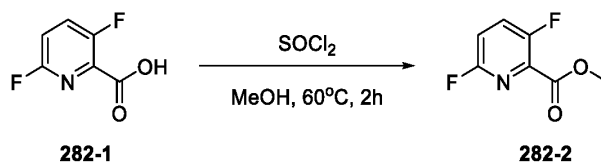
### 2)、2-((4-氯-2-氟苄基) 氧基) -3-氟-6-(哌啶-4-氧基) 吡啶的合成:



向溶有 4-(6-((4-氯-2-氟苄基) 氧基) -5-氟吡啶-2-基) 氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (447 mg, 0.98 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中添加三氟乙酸 (3 mL), 混合物在室温下搅拌 1 小时。用液相-质谱联用检测到所需的产物, 然后添加水 (5 mL) 使混合物淬灭, 并用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。用盐水 (20 mL × 2) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 纯化残余物, 得到产物 2-((4-氯-2-氟苄基) 氧基) -3-氟-6-(哌啶-4-氧基) 吡啶 (199 mg, 收率: 57.2%)。LC-MS m/z: 355 [M+H]<sup>+</sup>。

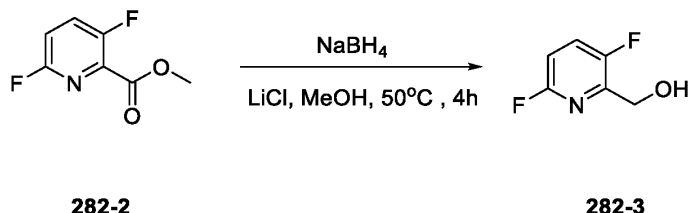
## 实施例 2-9、3-氟-4-((3-氟-6-(哌啶-4-氧基) 吡啶-2-基) 甲氧基) 苯甲腈 (中间体 B-9) 的合成:

### 1)、3,6-二氟吡啶甲酸甲酯的合成:



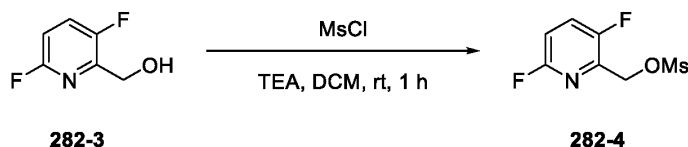
向溶有 3,6-二氟吡啶甲酸 (3.6 g, 22.64 mmol) 的甲醇 (80 mL) 溶液中添加二氯亚砷 (4.0 g, 33.96 mmol)。将溶液在 60°C 下搅拌 2 小时。将反应混合物浓缩。通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=4/1) 纯化得到 3,6-二氟吡啶甲酸甲酯 (3.15 g, 收率: 80.4%)。LC-MS m/z: 174 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、(3,6-二氟吡啶-2-基) 甲醇的合成:



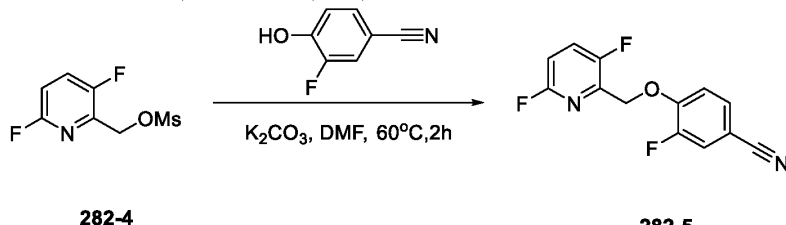
向溶有 3,6-二氟吡啶甲酸甲酯 (3.15 g, 18.21 mmol) 的甲醇 (55 mL) 溶液中添加硼氢化钠 (2.07 g, 54.63 mmol) 和氯化锂 (153 mg, 3.64 mmol)。将溶液在 50°C 下搅拌 4 小时。将反应混合物浓缩。通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=2:1) 纯化残余物, 得到 (3,6-二氟吡啶-2-基) 甲醇 (2.0 g, 收率: 91.1%)。LC-MS m/z: 146 [M+H]<sup>+</sup>。

3)、(3,6-二氟吡啶-2-基) 甲基磺酸甲酯的合成:



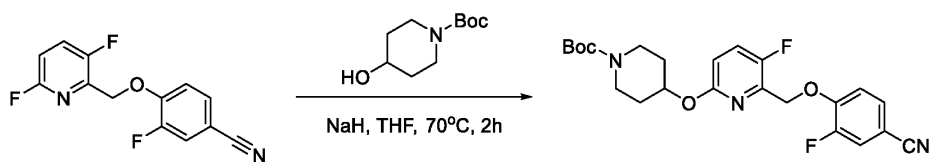
向溶有 (3,6-二氟吡啶-2-基) 甲醇 (300 mg, 2.07 mmol) 的无水二氯甲烷 (20 mL) 溶液中添加三乙胺 (460 mg, 4.55 mmol)。将所得混合物冷却至 0°C, 缓慢滴加甲基磺酰氯 (358 mg, 3.11 mmol), 并在 0°C 下搅拌 1 小时。反应混合物在室温下再搅拌 2 小时, 然后用二氯甲烷 (50 mL) 稀释并用盐水 (25 mL) 反萃。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩后通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 纯化得到 (3,6-二氟吡啶-2-基) 甲基磺酸甲酯 (272mg, 收率: 58.9%)。LC-MS m/z: 224 [M+H]<sup>+</sup>。

4)、4-((3,6-二氟吡啶-2-基) 甲氧基) -3-氟苯甲腈的合成:



向溶有 (3,6-二氟吡啶-2-基) 甲基磺酸甲酯 (272 mg, 1.22 mmol) 和 3-氟-4-羟基苯甲腈 (167 mg, 1.22 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中添加碳酸钾 (505 mg, 3.66 mmol), 并在 60°C 下搅拌反应 2 小时。添加水 (15 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。用盐水 (30 mL×2) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 纯化, 得到 4-((3,6-二氟吡啶-2-基) 甲氧基) -3-氟苯甲腈 (270 mg, 收率: 83.6%)。LC-MS m/z: 265 [M+H]<sup>+</sup>。

5)、4-((6-((4-氟基-2-氟苯氧基) 甲基) -5-氟吡啶-2-基) 氧基) 吡啶-1-甲酸叔丁酯的合成:

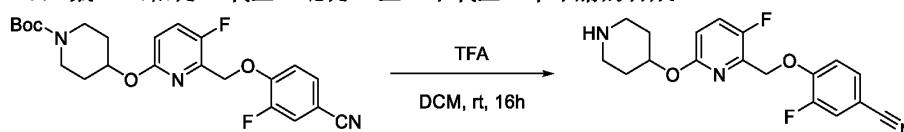


282-5

282-6

在 0°C 条件下, 向溶有 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (246 mg, 1.22 mmol) 的四氢呋喃 (30 mL) 溶液中添加氢化钠 (60%w/w 分散在矿物油中, 61 mg, 1.53 mmol)。将混合物在 0°C 下搅拌反应 30 分钟, 然后添加 4-((3,6-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-3-氟苯甲腈 (270 mg, 1.02 mmol)。然后在 70°C 下搅拌反应 2 小时, 加水 (20 mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取。用盐水 (10 mL×2) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩后通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 纯化得到 4-(6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (200mg, 收率: 36.9%)。LC-MS  $m/z$ : 390  $[M+H]^+$ 。

#### 6)、3-氟-4-((3-氟-6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲腈的合成:



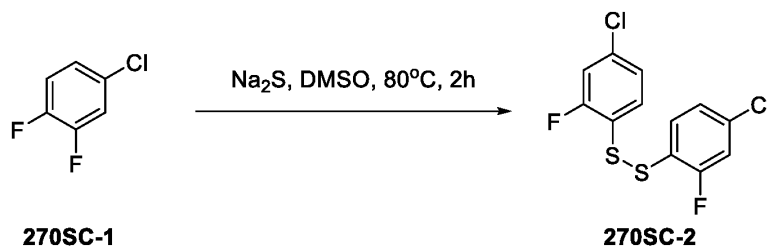
282-6

282-7

向溶有 4-(6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (200 mg, 0.45 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中添加三氟乙酸 (2 mL)。溶液在室温下搅拌 16 小时。浓缩反应混合物, 并使用氨的甲醇溶液 (7M) 将所得混合物调节至 pH=8-9, 再进行减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 3-氟-4-((3-氟-6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲腈 (140 mg, 收率: 91.1%)。LC-MS  $m/z$ : 346  $[M+H]^+$ 。

#### 实施例 2-10、2-((4-氯-2-氟苯硫基)甲基)-6-(哌啶-4-氧基)吡啶 (中间体 B-10) 的合成:

##### 1) 1,2-双(4-氯-2-氟苯基)二硫烷的合成:

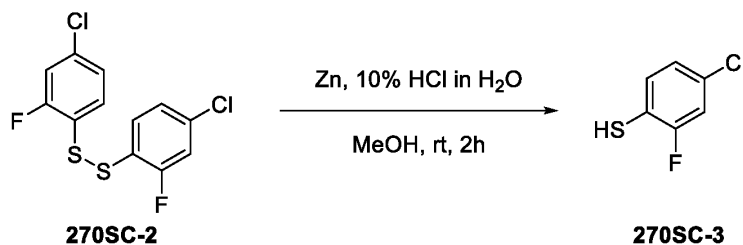


270SC-1

270SC-2

化合物 4-氯-1,2-二氟苯 (1.00 g, 6.76 mmol) 和硫化钠 (1.05 g, 13.52 mmol, 2.0 当量) 在二甲基亚砜 (10 mL) 中溶解。将混合物在 80°C 下搅拌反应 2 小时。用水 (100 mL) 淬灭, 并用二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取。水相用盐酸水酸化至 pH=2, 并用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。用盐水 (100 mL×3) 洗涤合并的有机层, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到 1,2-双(4-氯-2-氟苯基)二硫烷 (700 mg, 收率: 32.1%)。

##### 2)、4-氯-2-氟苯硫醇的合成:



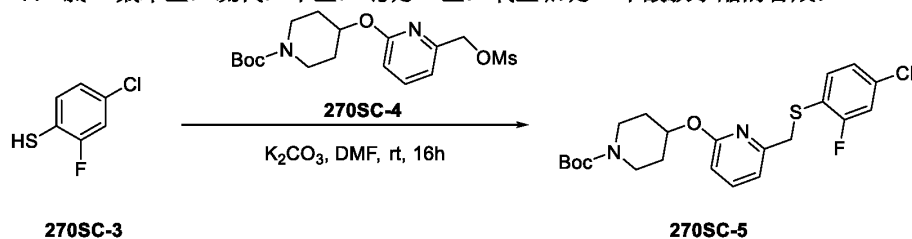
270SC-2

270SC-3

将 1,2-双(4-氯-2-氟苯基)二硫烷 (700 mg, 2.17 mmol) 和锌粉 (423 mg, 6.51 mmol) 在甲醇/盐酸 (10% 在 H2O 中) (10 mL/10 mL) 的溶液中溶解。将混合物在室温下搅拌反应 2 小时。所得混合物用水 (50 mL) 稀释并用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取。将有机相减压浓缩得到 4-氯-2-氟苯硫醇 (400 mg, 收率: 56.9%)。LC-MS  $m/z$ : 161  $[M+H]^+$ 。

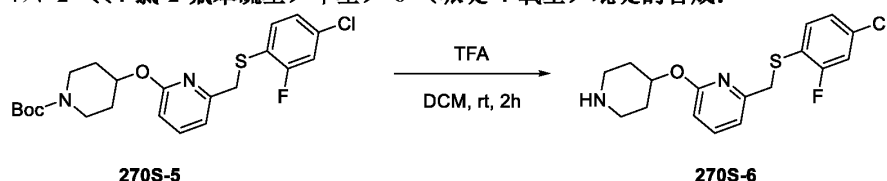


## 3)、4-(6-((4-氯-2-氟苯基)硫代)甲基)吡啶-2-基)氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:



将 4-氯-2-氟苯硫醇 (400 mg, 2.47 mmol)、碳酸钾 (682 mg, 4.94 mmol) 和 4-(6-((4-氯-2-氟苯基)硫代)甲基)吡啶-2-基)氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (956 mg, 2.47 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 溶液中。将混合物在室温下搅拌反应 16 小时。所得混合物用水 (200 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (80 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL×3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚=1/4) 纯化得到 4-(6-((4-氯-2-氟苯基)硫代)甲基)吡啶-2-基)氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.00 g, 收率: 89.6%)。LC-MS m/z: 453 [M+H]<sup>+</sup>。

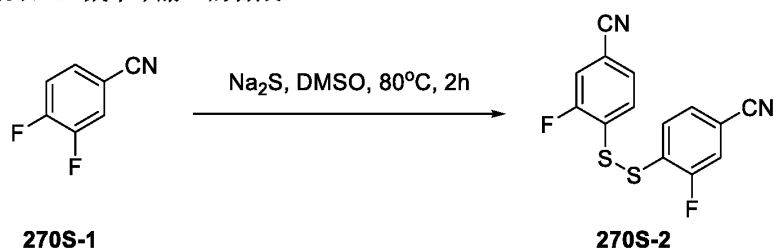
## 4)、2-(4-氯-2-氟苯基)硫代)甲基)-6-(哌啶-4-氧基)吡啶的合成:



向溶有 4-(6-((4-氯-2-氟苯基)硫代)甲基)吡啶-2-基)氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.00 g, 2.21 mmol) 的二氯甲烷溶液 (10 mL) 中添加三氟乙酸 (3 mL)。溶液在室温下搅拌反应 2 小时。用饱和碳酸氢钠 (50 mL) 溶液淬灭, 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取。有机层减压浓缩后, 通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 2-(4-氯-2-氟苯基)硫代)甲基)-6-(哌啶-4-氧基)吡啶 (700 mg, 收率: 90.0%)。LC-MS m/z: 353 [M+H]<sup>+</sup>。

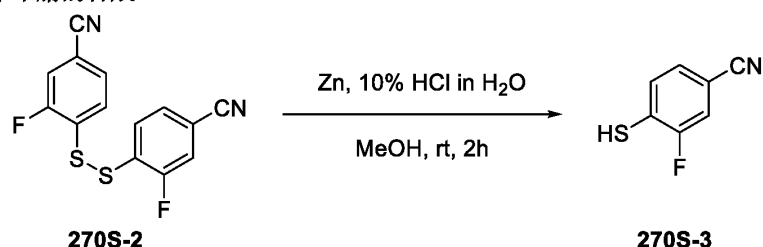
## 实施例 2-11、3-氟-4-((6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲基)硫代)苯甲腈 (中间体 B-11) 的合成:

## 1)、4,4'-二硫二酰双 (3-氟苯甲腈) 的合成:



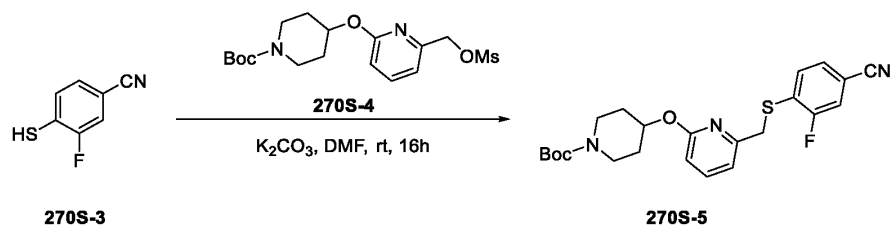
向溶有 3,4-二氟苯甲腈 (10.00 g, 71.89 mmol) 的二甲基亚砜 (100 mL) 溶液中添加硫化钠 (11.22 g, 143.88 mmol), 将混合物在 80°C 下搅拌 2 小时。待反应结束, 用水 (500 mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷 (200 mL×2) 萃取。用盐酸水溶液将水相酸化至 pH=2, 并用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取。用盐水 (400 mL×3) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到 4,4'-二硫二酰双 (3-氟苯甲腈) (5.70 g, 收率: 26.1%)。

## 2)、3-氟-4-巯基苯甲腈的合成:



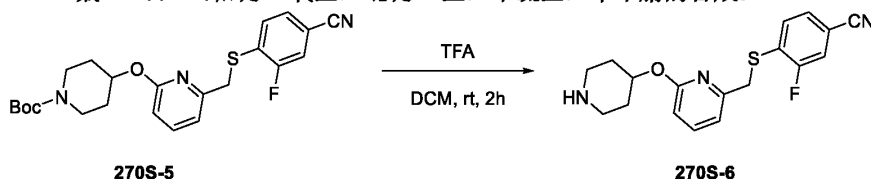
向溶有 4,4'-二硫二酰双 (3-氟苯甲腈) (2.00 g, 6.57 mmol) 的甲醇/盐酸 (10%的水溶液) (10 mL/10 mL) 的溶液中添加锌粉 (1.28 g, 19.58 mmol), 在室温下搅拌反应 2 小时。所得混合物用水 (200 mL) 稀释并用二氯甲烷 (80 mL×3) 萃取。将有机相浓缩得到 3-氟-4-巯基苯甲腈 (1.20 g, 收率: 59.6%)。

## 3)、4-(6-((4-氟基-2-氟苯基)硫代)甲基)吡啶-2-基)氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:



向溶有 3-氟-4-巯基苯甲腈 (474 mg, 3.10 mmol) 和 4-((6-((甲磺酰基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.20 g, 3.10 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 溶液中添加碳酸钾 (856 mg, 6.20 mmol), 在室温下搅拌反应 16 小时。所得混合物用水 (200 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (80 mL×3) 萃取。合并有机相用盐水 (100 mL×3) 反萃, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚=1/4) 纯化得到 4-((6-((4-氰基-2-氟苯硫基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (600 mg, 收率: 43.7%)。LC-MS m/z: 444 [M+H]<sup>+</sup>。

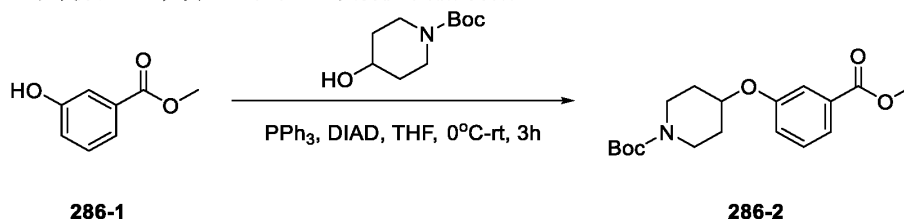
#### 4)、3-氟-4-((6-((哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲硫基)苯基)苯甲腈的合成:



室温下, 向溶有 4-((6-((4-氰基-2-氟苯硫基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (500 mg, 1.13 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中添加三氟乙酸 (1 mL)。溶液在室温下搅拌反应 2 小时。待反应结束, 用饱和碳酸氢钠 (10 mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷 (5 mL×3) 萃取。浓缩提取物并通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 3-氟-4-((6-((哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲硫基)苯基)苯甲腈 (334 mg, 收率: 86.4%)。LC-MS m/z: 344 [M+H]<sup>+</sup>。

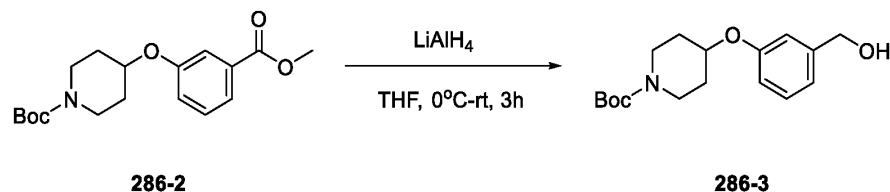
#### 实施例 2-12、3-氟-4-((3-((哌啶-4-氧基)苄基)氧基)苯基)苯甲腈 (中间体 B-12) 的合成:

##### 1)、4-(3-(甲氧羰基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:



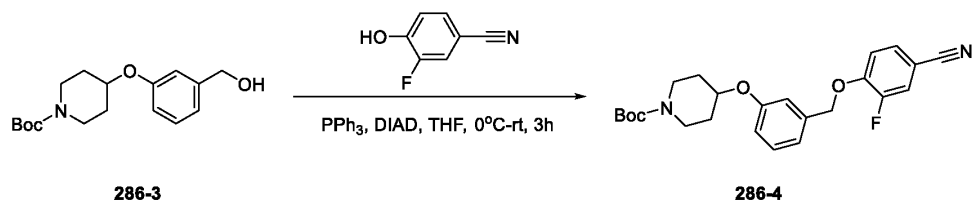
在 0°C 下, 向溶有 3-羟基苯甲酸甲酯 (3.00 g, 19.73 mmol)、4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (3.97 g, 19.73 mmol) 和三苯基膦 (7.76 g, 29.60 mmol) 的四氢呋喃 (30 mL) 溶液中, 添加偶氮二甲酸二异丙酯 (5.98 g, 29.60 mmol)。将混合物在室温下搅拌 3 小时。待反应结束, 加水 (50 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取。用盐水 (20 mL×2) 反萃合并的有机层, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 纯化得到 4-(3-(甲氧羰基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.44 g, 收率: 36.9%)。LC-MS m/z: 358 [M+H]<sup>+</sup>。

##### 2)、4-(3-(羟甲基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:



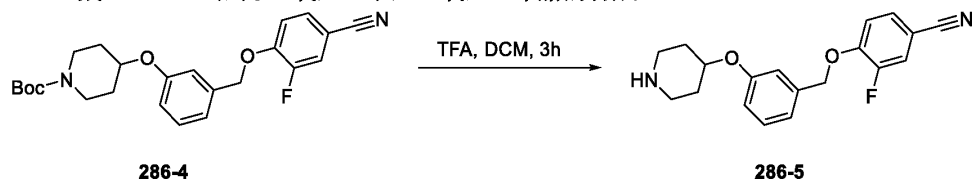
在 0°C 下, 向溶有 4-(3-(甲氧羰基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.40 g, 4.18 mmol) 的四氢呋喃 (15 mL) 溶液中缓慢添加四氢锂铝 (238 mg, 6.27 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。待反应结束, 加水 (5 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 纯化得到 4-(3-(羟甲基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (400 mg, 收率: 31.2%)。

##### 3)、4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:



在 0°C 下, 将 3-氟-4-羟基苯甲腈 (178 mg, 1.30 mmol) 和三苯基膦 (409 mg, 1.56 mmol) 添加到溶有 4-(3-(羟甲基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (400 mg, 1.30 mmol) 的四氢呋喃 (15 mL) 溶液中, 并在 0°C 下添加偶氮二甲酸二异丙酯 (315 mg, 1.56 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌反应 3 小时。待反应结束, 加水 (20 mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取。用盐水 (20 mL×2) 反萃合并的有机层, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 4-(3-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (312 mg, 收率: 56.3%)。质谱 ( $M+H$ -56<sup>+</sup>): 371。

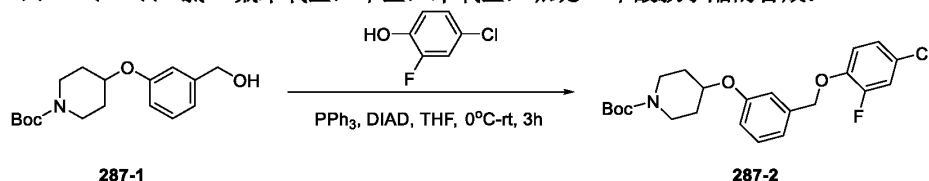
#### 4)、3-氟-4-((3-(哌啶-4-氧基)苄基)氧基)苯腈的合成:



在室温下, 向溶有 4-(3-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (312 mg, 0.73 mmol) 的二氯甲烷溶液 (5 mL) 中添加三氟乙酸 (1 mL)。将混合物在室温下搅拌反应 3 小时。待反应结束, 加水 (20 mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取。用盐水 (20 mL×2) 反萃合并的有机层, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 3-氟-4-((3-(哌啶-4-氧基)苄基)氧基)苯腈 (230 mg, 收率: 96.6%)。LC-MS  $m/z$ : 327 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>。

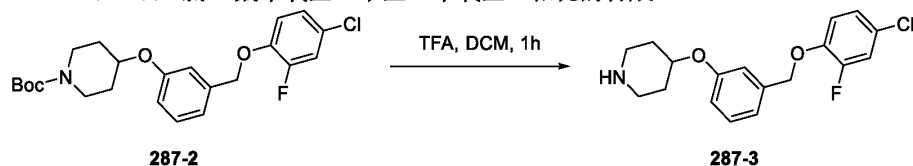
### 实施例 2-13、4-(3-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶 (中间体 B-13) 的合成:

#### 1)、4-(3-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:



将 4-氯-2-氟苯酚 (144 mg, 0.98 mmol) 和三苯基膦 (308 mg, 1.18 mmol) 添加到溶有 4-(3-(羟甲基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (300 mg, 0.98 mmol) 的四氢呋喃 (8 mL) 溶液中, 并在 0°C 下缓慢添加偶氮二甲酸二异丙酯 (238 mg, 1.18 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌反应 3 小时。待反应结束, 加水 (20 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取。合并的有机层用盐水 (20 mL×2) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 纯化得到 4-(3-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (381 mg, 收率: 89.2%)。

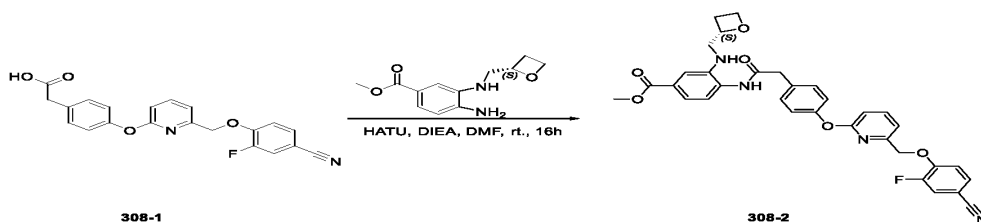
#### 2)、4-(3-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶的合成:



在室温下, 向溶有 4-(3-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (381 mg, 0.88 mmol) 的二氯甲烷溶液 (5 mL) 中添加三氟乙酸 (1 mL)。所得混合溶液在室温下搅拌反应 1 小时。待反应结束, 使用氨的甲醇溶液 (7 M) 将所得混合物调节至 pH=7-8。浓缩反应液, 残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 4-(3-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶 (271 mg, 收率: 91.6%)。LC-MS  $m/z$ : 336 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>。

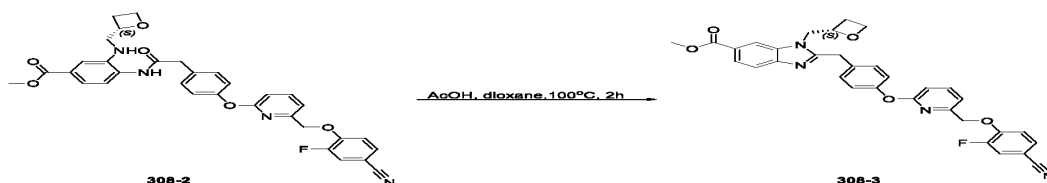
### 实施例 2-14、2-(4-((6-((甲磺酰基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)乙酸甲酯 (中间体 B-14) 的合成:

#### 1)、2-(4-((6-溴吡啶-2-基)氧基)苯基)乙酸甲酯的合成:



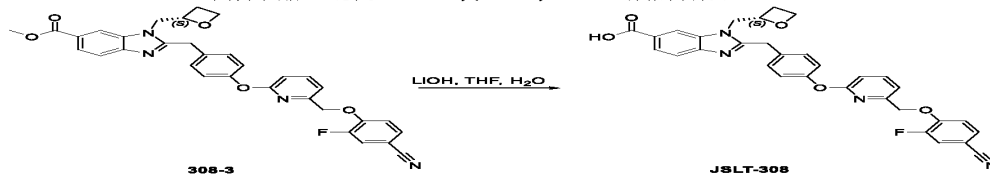
在室温下，将 2-溴-6-氟吡啶（2.53 g，14.46 mmol）和碳酸铯（5.89 g，18.07 mmol）添加到溶解有 2-（4-羟基苯基）乙酸甲酯（2.00 g，12.05 mmol）的乙腈（20 mL）溶液中。所得混合物在 90℃ 下搅拌反应 16 小时。待反应结束，通过添加水（5 mL）稀释，并用乙酸乙酯（40 mL×3）萃取。合并的有机层用盐水（30 mL×2）反萃，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=10/1）纯化得到 2-（4-（（6-溴吡啶-2-基）氧基）苯基）乙酸甲酯（3.17 g，收率：81.7%）。LC-MS  $m/z$ : 322、324  $[M+H]^+$ 。

## 2)、2-（4-（（6-溴吡啶-2-基）氧基）苯基）乙酸的合成：



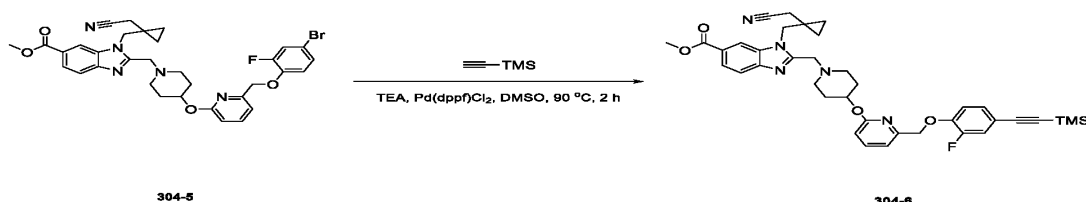
在室温下，将 2-（4-（（6-溴吡啶-2-基）氧基）苯基）乙酸甲酯（3.17 g，9.84 mmol）溶解在四氢呋喃/水（20 mL/15 mL）的混合溶液中，然后添加一水合氢氧化锂（4.13 g，98.40 mmol）。将所得混合物在室温下搅拌反应 5 小时。待反应结束，加水（5 mL）稀释，并用乙酸乙酯（40 mL×3）萃取。合并的有机层用盐水（30 mL×2）反萃，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析（二氯甲烷/甲醇=20/1）纯化得到 2-（4-（（6-溴吡啶-2-基）氧基）苯基）乙酸（1.8 g，收率：59.4%）。LC-MS  $m/z$ : 308、310  $[M+H]^+$ 。

## 3)、2-（4-（（6-（甲酸甲酯）吡啶-2-基）氧基）苯基）乙酸的合成：



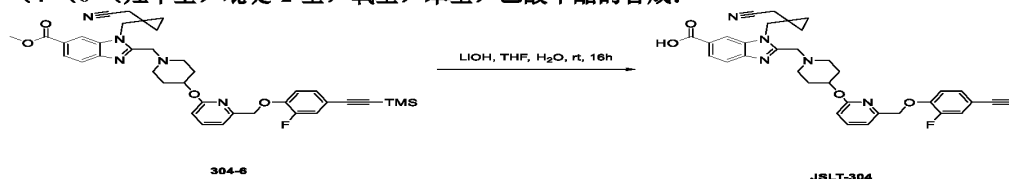
在室温和 CO 保护下，将 2-（4-（（6-溴吡啶-2-基）氧基）苯基）乙酸（900 mg，2.92 mmol）、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯（213 mg，0.29 mmol）和醋酸钾（859 mg，8.76 mmol）溶解在甲醇（10 mL）溶液中。将混合物在升温至 90℃ 并且用 58.76 psi 的一氧化碳保护，搅拌反应 16 小时。待反应结束，加水（5 mL）淬灭反应，并用乙酸乙酯（40 mL×3）萃取。合并的有机层用盐水（30 mL×2）反萃，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析（二氯甲烷/甲醇=10/1）纯化得到 2-（4-（（6-（甲酸甲酯）吡啶-2-基）氧基）苯基）乙酸（385 mg，收率：45.9%）。LC-MS  $m/z$ : 288  $[M+H]^+$ 。

## 4)、2-（4-（（6-（羟甲基）吡啶-2-基）氧基）苯基）乙酸的合成：



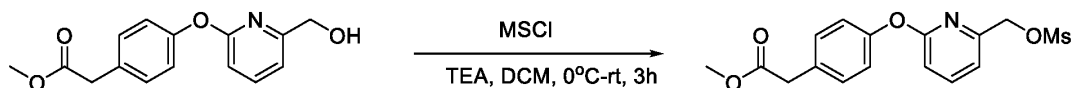
在 0℃ 下，将 2-（4-（（6-（甲酸甲酯）吡啶-2-基）氧基）苯基）乙酸（385 mg，1.34 mmol）溶解在四氢呋喃（5 mL）的溶液中，然后添加四氢铝锂（76 mg，2.01 mmol）。将所得混合物在室温下继续搅拌反应 2 小时。待反应结束，用 1N 盐酸将所得混合物调节至 pH=5-6，并用乙酸乙酯（20 mL×3）萃取。合并有机相用盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析（二氯甲烷/甲醇=10/1）纯化得到 2-（4-（（6-（羟甲基）吡啶-2-基）氧基）苯基）乙酸（118 mg，收率：33.9%）。LC-MS  $m/z$ : 260  $[M+H]^+$ 。

## 5)、2-(4-((6-(羟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)乙酸甲酯的合成:



在室温下, 将 2-(4-((6-(羟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)乙酸 (118 mg, 0.45 mmol) 溶解在甲醇 (3 mL) 溶液中, 然后添加对甲苯磺酸 (12 mg, 0.32 mmol)。所得混合物在 60°C 下搅拌 1 小时。待反应结束, 通过添加水 (5 mL) 淬灭反应。并用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。用盐水 (20 mL×2) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=15/1) 纯化残余物, 得到 2-(4-((6-(羟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)乙酸甲酯 (89 mg, 收率: 72.4%)。LC-MS  $m/z$ : 274  $[M+H]^+$ 。

## 6)、2-(4-((6-((甲磺酰基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)乙酸甲酯的合成:

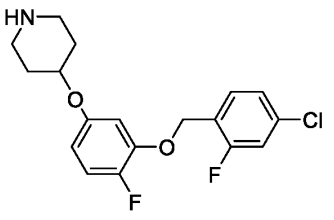
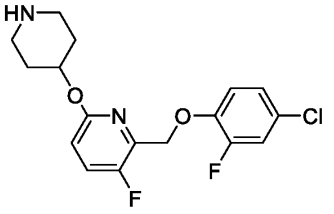
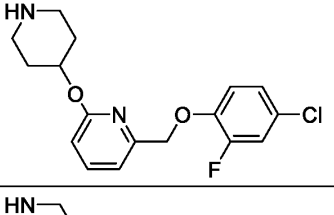
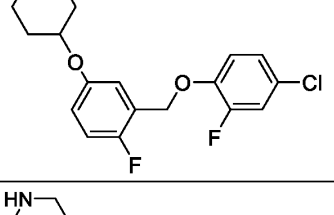
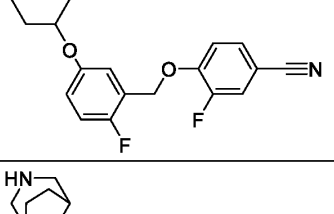
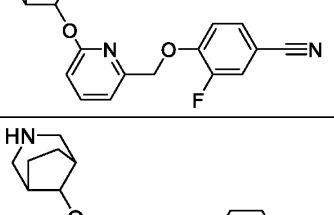
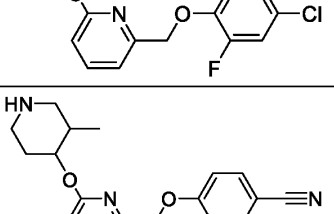
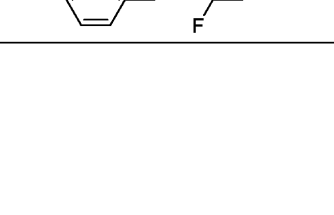


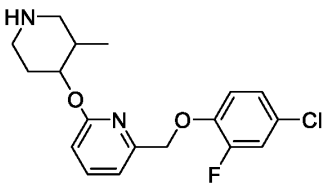
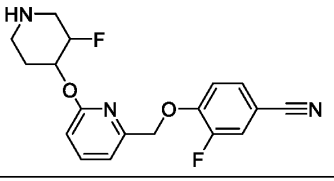
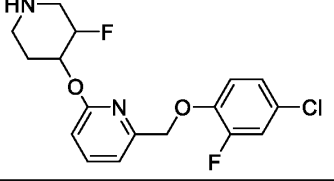
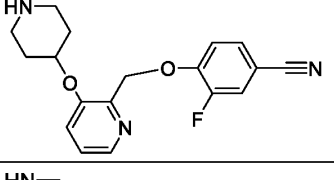
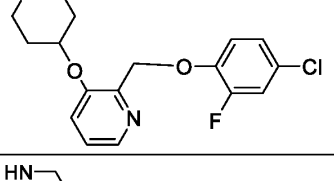
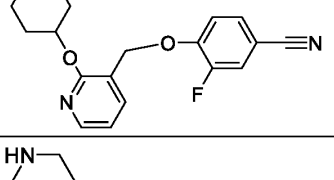
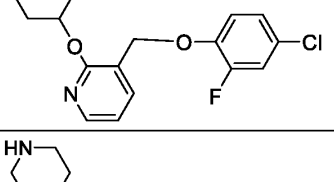
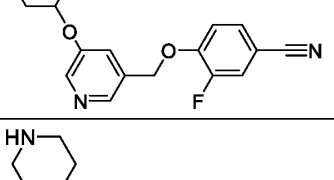
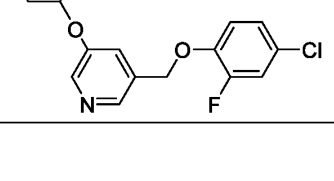
在 0°C 下, 将 2-(4-((6-(羟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)乙酸甲酯 (89 mg, 0.33 mmol) 和三乙胺 (74 mg, 0.73 mmol) 溶解在二氯甲烷 (3 mL) 溶液中, 然后缓慢添加甲基磺酰氯 (49 mg, 0.50 mmol)。所得混合物溶液在室温下搅拌 3 小时。待反应结束, 通过添加水 (5 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (20 mL×2) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=4/1) 纯化得到 2-(4-((6-((甲磺酰基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)乙酸甲酯 (56 mg, 收率: 48.3%)。LC-MS  $m/z$ : 352  $[M+H]^+$ 。

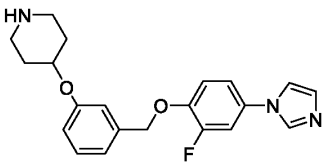
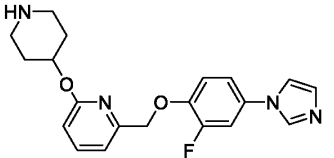
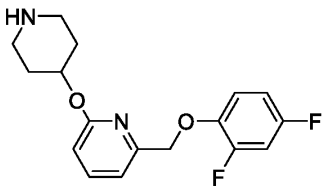
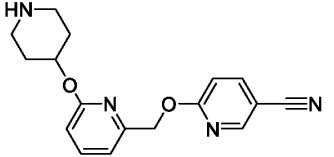
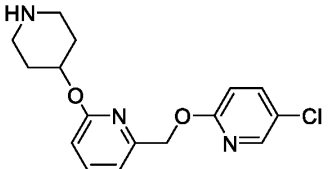
## 实施例 2-15、其他 B 类中间体的合成:

与实施例 2-1 到 2-14 中中间体 B 类似的合成步骤, 可以得到以下中间体:

| 名称       | 结构 | 化学名                                      | MS $m/z$ : $[M+H]^+$ |
|----------|----|------------------------------------------|----------------------|
| 中间体 B-15 |    | 3-氟-4-(((3-氟-6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈 | 346                  |
| 中间体 B-16 |    | 3-氟-4-(((2-氟-5-(哌啶-4-氧基)苯氧基)甲基)苯甲腈       | 345                  |
| 中间体 B-17 |    | 2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-6-(((哌啶-4-氧基)甲基)吡啶     | 351                  |

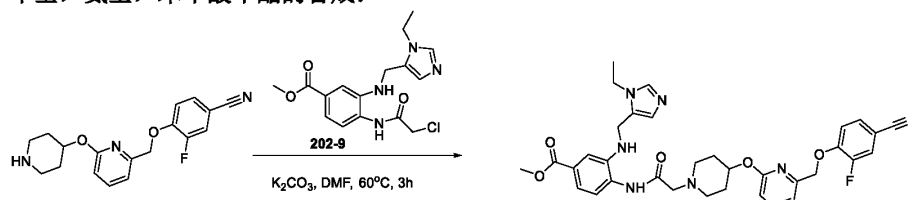
|          |                                                                                     |                                                   |     |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----|
| 中间体 B-18 |    | 4-((3-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-4-氟苯氧基)哌啶)                  | 354 |
| 中间体 B-19 |    | 2-((4-氯-2-氟苄基)甲基)-3-氟-6-(哌啶-4-氧基)吡啶               | 355 |
| 中间体 B-20 |    | 2-((4-氯-2-氟苄基)甲基)-6-(哌啶-4-氧基)吡啶                   | 337 |
| 中间体 B-21 |   | 4-((3-((4-氯-2-氟苄基)甲基)-4-氟苯氧基)哌啶)                  | 354 |
| 中间体 B-22 |  | 3-氟-4-((2-氟-5-(哌啶-4-氧基)苄基)氧基)苯甲腈                  | 345 |
| 中间体 B-23 |  | 4-((6-((3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)氧基)吡啶-2-基)甲氧基)-3-氟苯甲腈 | 354 |
| 中间体 B-24 |  | 8-((6-((4-氯-2-氟苄基)甲基)吡啶-2-基)氧基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷   | 363 |
| 中间体 B-25 |  | 3-氟-4-((6-((3-甲基哌啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲腈          | 342 |

|          |                                                                                     |                                         |     |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----|
| 中间体 B-26 |    | 2-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)-6-((3-甲基哌啶-4-基)氧基)吡啶 | 351 |
| 中间体 B-27 |    | 3-氟-4-((6-((3-氟哌啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲腈 | 346 |
| 中间体 B-28 |    | 2-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)-6-((3-氟哌啶-4-基)氧基)吡啶  | 355 |
| 中间体 B-29 |    | 3-氟-4-((3-((哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲腈      | 328 |
| 中间体 B-30 |  | 2-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)-3-(哌啶-4-氧基)吡啶        | 337 |
| 中间体 B-31 |  | 3-氟-4-((2-((哌啶-4-氧基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲腈      | 328 |
| 中间体 B-32 |  | 3-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)-2-(哌啶-4-氧基)吡啶        | 337 |
| 中间体 B-33 |  | 3-氟-4-((5-((哌啶-4-氧基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲腈      | 328 |
| 中间体 B-34 |  | 3-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)-5-(哌啶-4-氧基)吡啶        | 337 |

|          |                                                                                    |                                            |     |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----|
| 中间体 B-35 |   | 4-(3-((2-氟-4-(1H-咪唑-1-基)苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶      | 368 |
| 中间体 B-36 |   | 2-((2-氟-4-(1H-咪唑-1-基)苯氧基)甲基)-6-(哌啶-4-氧基)吡啶 | 369 |
| 中间体 B-37 |   | 2-((2,4-二氟苯氧基)甲基)-6-(哌啶-4-氧基)吡啶            | 321 |
| 中间体 B-38 |   | 6-((6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)烟腈               | 311 |
| 中间体 B-39 |  | 5-氯-2-((6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)吡啶           | 320 |

**实施例 3、2-((4-((6-((4-氟基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 1)的合成:**

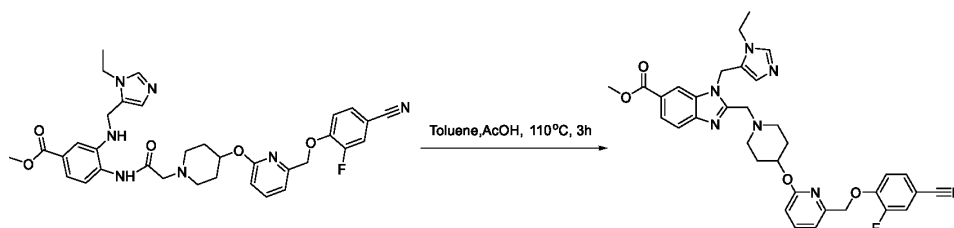
1)、4-(2-(4-((6-((4-氟基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



向溶有 3-氟-4-((6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯腈 (100 mg, 0.31 mmol) 和化合物 4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (109 mg, 0.31 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液中添加碳酸钾 (86 mg, 0.62 mmol), 并在 60°C 下搅拌该混合物 3 小时。将所得混合物倒入盐水 (20 mL) 中, 并用二氯甲烷 (每次 5 mL) 萃取 2 次。有机相减压浓缩后采用反相快速色谱法在以下条件下纯化: (柱: 球形 C18, 20-40 $\mu$ m, 120 g; 流动相 A: 水 (0.1% 氨水); 流动相 B: 乙腈; 流速: 80 mL/min; 梯度: 30 分钟内 0%B-95%B; 检测器: 254 nm。) 在 72%B 下收集含有所需产物的流动相, 并减压浓缩, 得到 4-(2-(4-((6-((4-氟基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (40 mg, 收率: 20.1%)。LC-MS m/z: 642.5 [M+H]<sup>+</sup>。

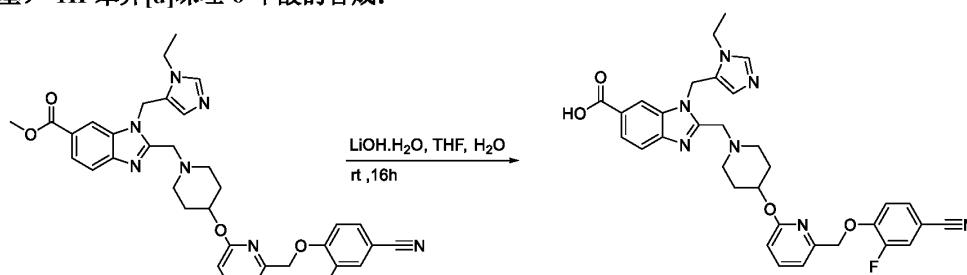
2)、2-((4-((6-((4-氟基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:





向溶有 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (40 mg, 0.06 mmol) 的甲苯 (1 mL) 溶液中加入乙酸 (0.1 mL), 将混合溶液在 110°C 下搅拌 3 小时。待反应结束, 将所得混合物倒入盐水 (10 mL) 中, 并用二氯甲烷 (每次 5 mL) 萃取 2 次。将有机相减压浓缩得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (30 mg, 收率: 80.3%)。LC-MS  $m/z$ : 624  $[M+H]^+$ 。

3)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

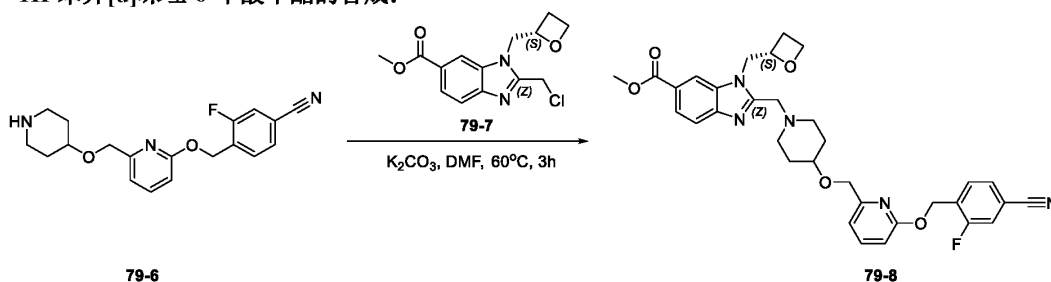


向溶有 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (30 mg, 0.05 mmol) 的四氢呋喃/水 (1 mL/1 mL) 的混合溶液中添加氢氧化锂 (2.4 mg, 0.10 mmol), 室温下搅拌混合物 16 小时, 残余物减压浓缩去除溶剂后通过制备高效液相色谱纯化 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10 $\mu$ m 19 $\times$  250 mm Column; ACN/0.1% FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 mL/min) 得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (7.67 mg, 收率: 25.2%)。LC-MS  $m/z$ : 610  $[M+H]^+$ 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.04(s, 1 H), 7.89-7.80(m, 2 H), 7.74-7.60(m, 4 H), 7.43(m, 1 H), 7.04(d,  $J=7.2$  Hz, 1 H), 6.72(d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 6.39(s, 1 H), 5.69(s, 2 H), 5.30(s, 2 H), 4.88-4.83(m, 1 H), 4.01-4.00(m, 2 H), 3.79(s, 2 H), 2.68-2.65(m, 2 H), 2.25-2.20(m, 2 H), 1.81-1.76(m, 2 H), 1.47-1.44(m, 2 H), 1.16(t,  $J=7.2$  Hz, 3 H)。

实施例 4、(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯基)氧基)吡啶-2-基)甲氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 S22) 的合成:

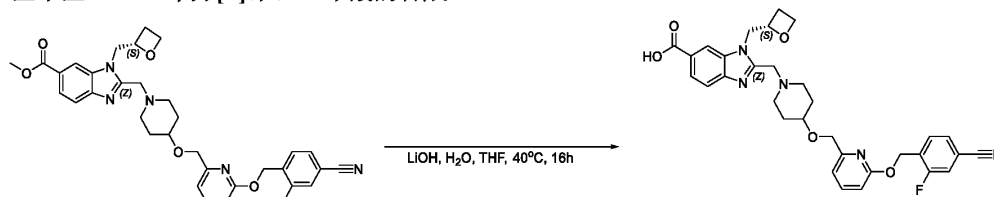
1)、(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯基)氧基)吡啶-2-基)甲氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



将溶有 (S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (150 mg, 0.51 mmol)、3-氟-4-((6-((哌啶-4-基氧基)甲基)吡啶-2-基氧基)甲基)苯甲腈 (173 mg, 0.51 mmol) 和碳酸钾 (140 mg, 1.02 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 混合物在 60°C 下搅拌 3 小时。所得混合物用水 (10 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (20 mL $\times$  2) 萃取。合并有机相, 依次用饱和氯化铵 (20 mL $\times$  3) 和盐水 (10 mL $\times$  2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化残余物得到 (S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯基)氧基)吡啶-2-基)甲氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲

酸甲酯 (100 mg, 收率: 32.9%)。LC-MS  $m/z$ : 600  $[M+H]^+$ 。

2)、(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)甲氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

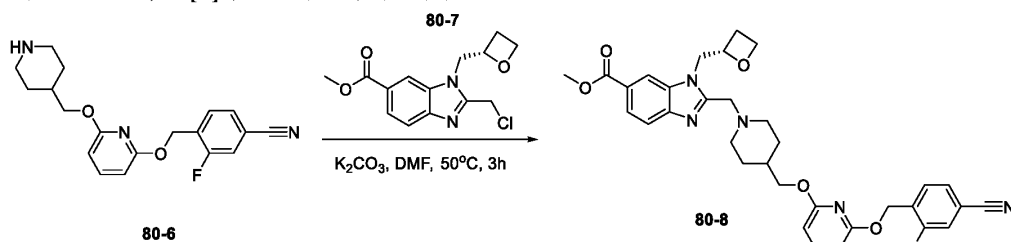


向溶有 (S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)甲氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (100 mg, 0.17 mmol) 的水/四氢呋喃 (4 mL/4 mL) 的混合溶液中添加一水合氢氧化锂 (12 mg, 0.51 mmol)。反应混合物在 40°C 下搅拌 16 小时。用甲酸将反应混合物调节至 pH=5-6。在真空中除去溶剂, 残余物通过高效液相色谱纯化 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1%  $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$  in  $\text{H}_2\text{O}$  溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 得到 (S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)甲氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 S22) (19.26 mg, 19.7% 收率)。LC-MS  $m/z$ : 586  $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.08-8.06(m, 1 H), 7.90(d,  $J=10.0$  Hz, 1 H), 7.77-7.70(m, 4 H), 7.46-7.44(m, 1 H), 7.07(d,  $J=7.2$  Hz, 1 H), 6.80(d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 5.44(s, 2 H), 5.10-5.05(m, 1 H), 4.73-4.68(m, 1 H), 4.59-4.51(m, 1 H), 4.49-4.46(m, 3 H), 4.39-4.34(m, 1 H), 3.86(d,  $J=13.2$  Hz, 1 H), 3.73-3.69(m, 1 H), 3.47-3.41(m, 1 H), 2.76-2.64(m, 3 H), 2.49-2.41(m, 1 H), 2.23-2.17(m, 2 H), 1.89-1.85(m, 2 H), 1.56-1.49(m, 2 H)。

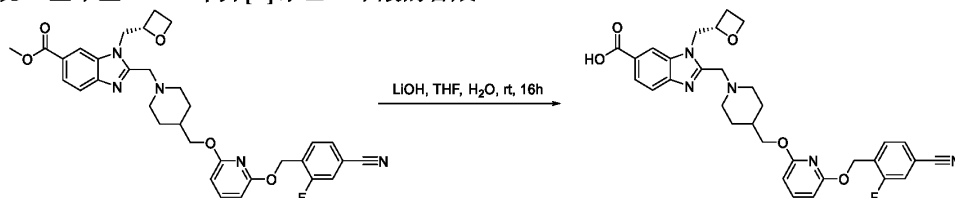
实施例 5、(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 S1) 的合成:

1)、(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成



将溶有 3-氟-4-((6-((哌啶-4-基甲氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈 (100 mg, 0.29 mmol)、化合物 (S)-2-((氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (85 mg, 0.29 mmol) 和碳酸钾 (80 mg, 0.58 mmol) 的  $\text{N,N}$ -二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液加热至 50°C 并搅拌 3 小时。待反应结束, 将所得混合物用水 (20 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取。合并有机相, 用盐水 (30 mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残余物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH=20/1) 纯化, 得到 (S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (100 mg, 0.17 mmol, 收率: 57.6%)。LC-MS  $m/z$ : 600  $[M+H]^+$ 。

2)、(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:



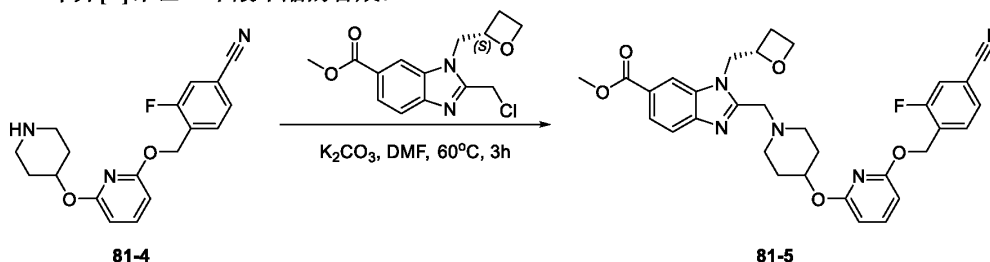
向溶有化合物 (S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (100 mg, 0.17 mmol) 的水/四氢呋喃 (1.0 mL/1.0 mL) 混合溶剂中加入氢氧化锂 (8 mg, 0.33 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 16 小时。真空除去溶剂, 残余物通过制备高效液相色谱纯化 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1% FA in  $\text{H}_2\text{O}$  溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 得到 (S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 S1) (19.26 mg, 19.7% 收率)。

((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(15.48 mg, 收率: 15.6%)。LC-MS  $m/z$ : 586  $[M+H]^+$ 。

$^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.28(s, 1 H), 8.24(s, 1 H), 7.92-7.87(m, 1 H), 7.80(d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.71(dd,  $J=7.6$ , 1.2 Hz, 1 H), 7.66(d,  $J=6.4$  Hz, 1 H), 7.64-7.60(m, 2 H), 6.46(d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 6.37(d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 5.45(s, 2 H), 5.11-5.03(m, 1 H), 4.80-4.72(m, 1 H), 4.66-4.58(m, 1 H), 4.52-4.45(m, 1 H), 4.40-4.33(m, 1 H), 4.00(d,  $J=6.0$  Hz, 2 H), 3.89(d,  $J=13.6$  Hz, 1 H), 3.73(d,  $J=13.6$  Hz, 1 H), 2.90(d,  $J=10.4$  Hz, 1 H), 2.80-2.70(m, 1 H), 2.72-2.64(m, 1 H), 2.45-2.37(m, 1 H), 2.13-1.95(m, 2 H), 1.70-1.60(m, 3 H), 1.27-1.13(m, 2 H)。

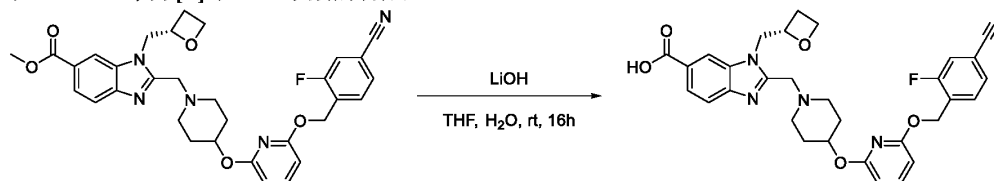
**实施例 6、(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 S2)的合成:**

1)、(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



将溶有 (S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(200 mg, 0.68 mmol)、3-氟-4-((6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈(245 mg, 0.75 mmol)和碳酸钾(188 mg, 1.36 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液在 60°C 下搅拌 3 小时。所得混合物用水(10 mL)稀释并用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 2)萃取。合并有机相,用饱和氯化铵(20 mL $\times$ 3)和盐水(10 mL $\times$ 2)溶液依次洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱(DCM/MeOH=20/1)纯化,得到 (S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(205 mg, 0.35 mmol, 收率: 51.5%)。LC-MS  $m/z$ : 586  $[M+H]^+$ 。

2)、(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

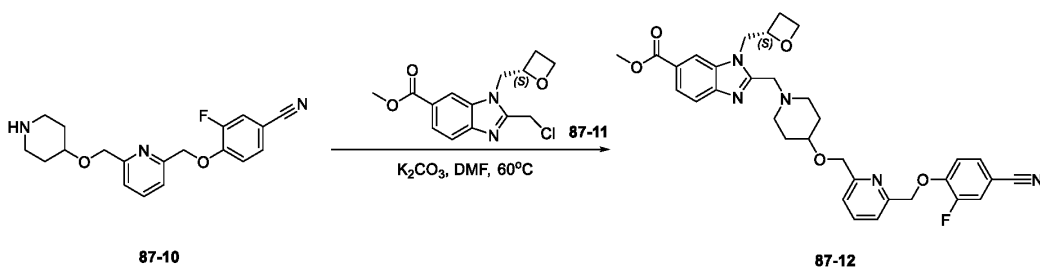


向溶有 (S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸酯(150 mg, 0.26 mmol)在水/四氢呋喃(1 mL/1 mL)混合溶剂中加入氢氧化锂(62 mg, 2.59 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 16 小时。用甲酸将反应混合物调节至 pH = 5-6。减压浓缩除去溶剂,残留物通过制备型 HPLC 纯化(Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10 $\mu$ m 19 $\times$ 250 mm Column; ACN/0.1% FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 mL/min)得到 (S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(38.01 mg, 0.07 mmol, 收率: 26.0%)。LC-MS  $m/z$ : 572  $[M+H]^+$ 。

$^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.26(s, 1 H), 7.93-7.90(m, 1 H), 7.80(d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.72-7.69(m, 1 H), 7.65-7.61(m, 3 H), 6.46(d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 6.36(d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 5.45(s, 2 H), 5.09-5.07(m, 1 H), 4.81-4.75(m, 2 H), 4.66-4.61(m, 1 H), 4.52-4.47(m, 1 H), 4.40-4.36(m, 1 H), 3.94(d,  $J=13.6$  Hz, 1 H), 3.78(d,  $J=13.6$  Hz, 1 H), 2.78-2.67(m, 3 H), 2.45-2.41(m, 1 H), 2.31-2.27(m, 2 H), 1.86-1.83(m, 2 H), 1.58-1.53(m, 2 H)。

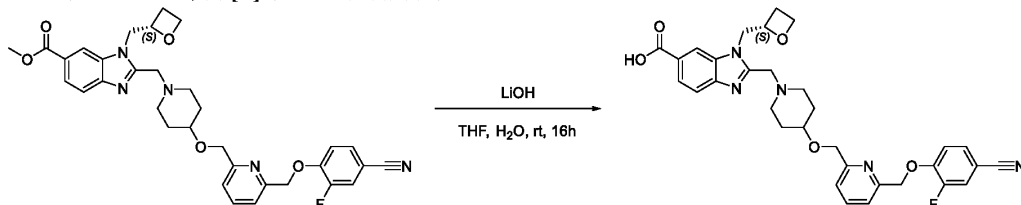
**实施例 7、(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)甲氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 C1)的合成:**

1)、(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)甲氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



将溶有 3-氟-4-((6-((哌啶-4-氧基)甲基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲腈 (27 mg, 0.08 mmol)、(S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (24 mg, 0.08 mmol) 和碳酸钾 (22 mg, 0.16 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 溶液在 60°C 下搅拌 3 小时。所得混合物用水 (10 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取。合并有机相, 用饱和氯化铵 (20 mL×3)、盐水 (10 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化残余物, 得到 (S)-2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)甲氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (23 mg, 收率: 47.0%)。LC-MS m/z: 600 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、(S)-2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)甲氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成

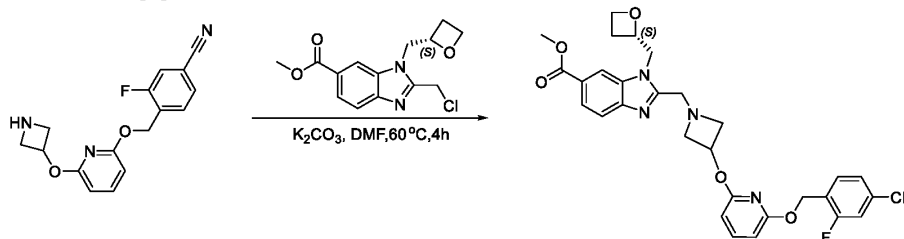


向溶有 (S)-2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)甲氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (23 mg, 0.04 mmol) 的水/四氢呋喃 (1 mL/1 mL) 的溶液中添加氢氧化锂 (10 mg, 0.40 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 16 小时。用甲酸将反应混合物调节至 pH = 5-6。减压浓缩除去溶剂。残留物通过制备型 HPLC 纯化 (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19×250 mm Column; ACN/0.1% FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 得到 (S)-2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)甲氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (14.73 mg, 收率: 65.5%)。LC-MS m/z: 586 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.26(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.91-7.86(m, 2H), 7.82-7.79(m, 1H), 7.69(d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.63(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.46-7.42(m, 3H), 5.35(s, 2H), 5.10-5.08(m, 1H), 4.81-4.76(m, 1H), 4.66-4.59(m, 3H), 4.52-4.47(m, 1H), 4.40-4.35(m, 1H), 3.92(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.75(d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.51-3.46(m, 1H), 2.79-2.67(m, 3H), 2.46-2.41(m, 1H), 2.27-2.24(m, 2H), 1.91-1.89(m, 2H), 1.56-1.51(m, 2H)。

实施例 8、(S)-2-((3-((6-((4-氧基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 S3) 的合成:

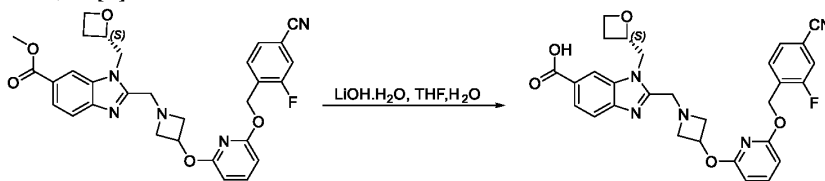
1)、(S)-2-((3-((6-((4-氧基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



将溶有 (S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (150 mg, 0.51 mmol)、化合物 4-((6-(氮杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-2-基氧基)甲基)-3-氟苄基甲腈 (153 mg, 0.51 mmol) 和碳酸钾 (211 mg, 1.530 mmol) 的 DMF (2 mL) 溶液升温至 60°C 搅拌反应 4 小时。所得混合物用水 (10 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2 × 20 mL) 萃取。合并有机相, 依次用饱和氯化铵溶液和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱 (DCM/MeOH=20/1) 纯化得到 (S)-2-((3-((6-((4-氧基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (180.0 mg, 0.32 mmol, 收率:

63.3%)。LC-MS  $m/z$ : 558  $[M+H]^+$ 。

2)、(S)-2-((3-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成

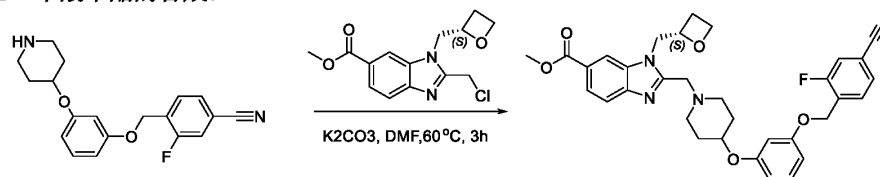


向溶有(S)-2-((3-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(90 mg, 0.16 mmol)的水/THF(4 mL/4 mL)混合溶液中加入一水和氢氧化锂(68 mg, 1.63 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。用甲酸将反应混合物调节至 pH=5-6。减压除去溶剂。残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19× 250 mm Column; ACN/0.1% NH<sub>4</sub>OH in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 (S)-2-((3-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 S3) (10.23 mg, 收率: 11.7%)。LC-MS  $m/z$ : 544  $[M+H]^+$ 。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  12.56(brs, 1H), 8.24(d,  $J=0.8$  Hz, 1H), 7.86-7.78(m, 2H), 7.71-7.63(m, 4H), 6.49(d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.42(d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 5.41(s, 2H), 5.08-5.02(m, 2H), 4.72(dd,  $J=15.4, 7.2$  Hz, 1H), 4.59(dd,  $J=15.4, 2.8$  Hz, 1H), 4.47-4.43(m, 1H), 4.33-4.28(m, 1H), 4.05(d,  $J=13.6$  Hz, 1H), 3.95(d,  $J=13.6$  Hz, 1H), 3.77-3.69(m, 2H), 3.20-3.16(m, 2H), 2.70-2.66(m, 1H), 2.40-2.35(m, 1H)。

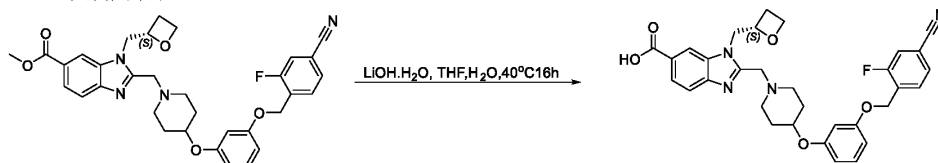
实施例 9、(S)-2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 S5)

1)、(S)-2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



在室温下将 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (113.0 mg, 0.819 mmol) 加入到 3-氟-4-((6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈 (89.0 mg, 0.273 mmol) 和 (S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (80.3 mg, 0.273 mmol, 1.0 eq) 的 DMF (4 mL) 混合溶液中。搅拌均匀后将混合物升温至 60°C 搅拌 3 小时。加水 (5 mL) 稀释, 并用 EA (3 × 20 mL) 萃取。合并有机相用盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (DCM/MeOH=20/1) 纯化得到 (S)-2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (94 mg, 59.0%)。LC-MS  $m/z$ : 585  $[M+H]^+$ 。

2)、(S)-2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:



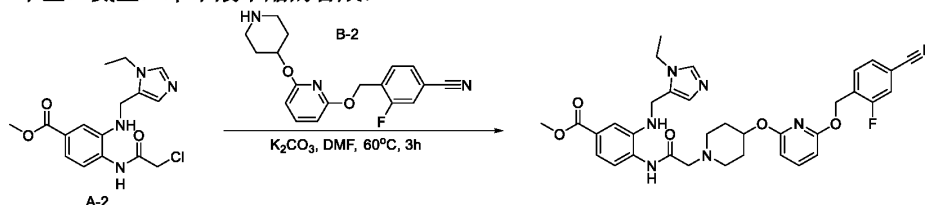
搅拌下, 向 (S)-2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (94 mg, 0.16 mmol) 的 THF/H<sub>2</sub>O (4 mL/4 mL) 混合溶液中添加 LiOH·H<sub>2</sub>O (68 mg, 1.60 mmol), 搅拌均匀后升温至 40°C 搅拌该混合物 16 h。用 HCl (1 N) 将所得混合物调节至 pH=5-6, 并用 EA (3 × 10 mL) 萃取。合并有机相, 用盐水 (10 mL) 洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过反向柱色谱纯化 (Spherical C18 柱, 20-40  $\mu$ m, 40 g; 流动相 A: 水 (加入 10 mM NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O); 流动相 B: 乙腈; 流速: 40 mL/min; 梯度: 20 分钟内 20% B - 50% B; 检测器: 254 nm)。在 32% B 流动相下收集含有所需产物流动相, 减压浓缩得到 (S)-2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (26.27 mg, 28.6%)。LC-MS  $m/z$ : 571  $[M+H]^+$ 。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.16(s, 1H), 7.92(d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.80-7.77(m, 1H), 7.76-7.75(m, 2H), 7.53-7.51(m, 1H), 7.17(t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.62-6.57(m, 3H), 5.21(s, 2H), 5.11-5.06(m, 1H), 4.77-4.71(m, 1H), 4.63-4.59(m,

1 H), 4.52-4.47(m, 1 H), 4.40-4.36(m, 2 H), 3.90(d,  $J=13.6$  Hz, 1 H), 3.76(d,  $J=13.5$  Hz, 1 H), 2.78-2.68(m, 3 H), 2.50-2.33(m, 3 H), 1.93-1.91(m, 2 H), 1.62-1.58(m, 2 H).

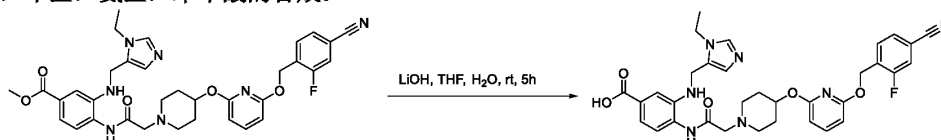
**实施例 10、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 S4)的合成:**

1)、4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺基)-3-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



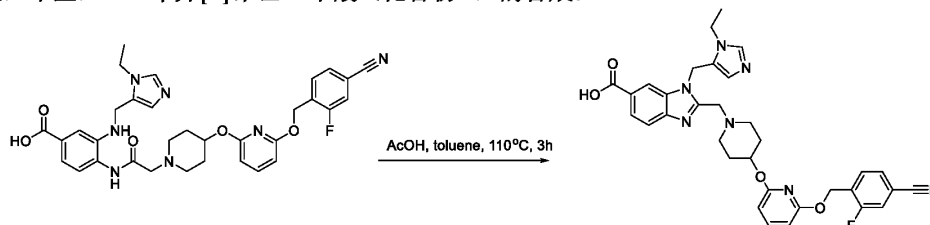
搅拌下,向中间体 A-2 (140 mg, 0.40 mmol) 和中间体 B-2 (131 mg, 0.40 mmol) 的 DMF (3 mL) 混合溶液中加入  $K_2CO_3$  (110 mg, 0.80 mmol)。搅拌均匀后升温至  $60^\circ C$  搅拌反应 3 h。将所得混合物倒入盐水 (50 mL) 中,并用 DCM ( $2 \times 10$  mL) 萃取。合并有机相减压浓缩后,残余物通过硅胶柱层析 (DCM/MeOH=10/1) 纯化得到 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺基)-3-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (140 mg, 54.6% 产率)。LC-MS  $m/z$ : 642  $[M+H]^+$ 。

2)、4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺基)-3-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸的合成:



搅拌下,向 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺基)-3-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (140 mg, 0.22 mmol) 的 THF/ $H_2O$  (1 mL/1 mL) 的混合溶液中加入 LiOH (11 mg, 0.46 mmol),并在室温下搅拌混合物 5 h。将所得混合物倒入盐水 (10 mL) 中,并用 DCM ( $2 \times 5$  mL) 萃取。合并有机相减压浓缩后,残余物通过硅胶柱层析 (DCM/MeOH=10/1) 纯化得到 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺基)-3-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸 (80 mg, 58.0% 产率)。LC-MS  $m/z$ : 628  $[M+H]^+$ 。

3)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 4)的合成:

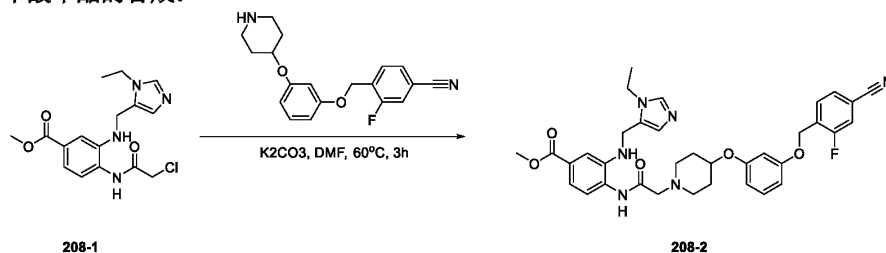


将 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺基)-3-(((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸 (80 mg, 0.13 mmol) 在甲苯 (1 mL) 和 AcOH (0.2 mL) 中混合均匀后,升温至  $110^\circ C$  搅拌反应 3 h。减压去除溶剂。残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um  $19 \times 250$  mm Column; ACN/0.1%  $NH_4OH$  in  $H_2O$  溶剂系统梯度洗脱;检测波长 254 nm/214 nm;流速 20 ml/min) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 S4) (20.72 mg, 26.2% 收率)。LC-MS  $m/z$ : 610  $[M+H]^+$ 。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8.07(s, 1 H), 7.92-7.89(m, 1 H), 7.83-7.80(m, 1 H), 7.71-7.67(m, 3 H), 7.64-7.59(m, 2 H), 6.45(d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 6.41(s, 1 H), 6.34(d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 5.71(s, 2 H), 5.43(s, 2 H), 4.73-4.71(m, 1 H), 4.03-3.97(m, 2 H), 3.81(s, 2 H), 2.68-2.65(m, 2 H), 2.25-2.20(m, 2 H), 1.75-1.71(m, 2 H), 1.43-1.39(m, 2 H), 1.16(t,  $J=7.2$  Hz, 3 H)。

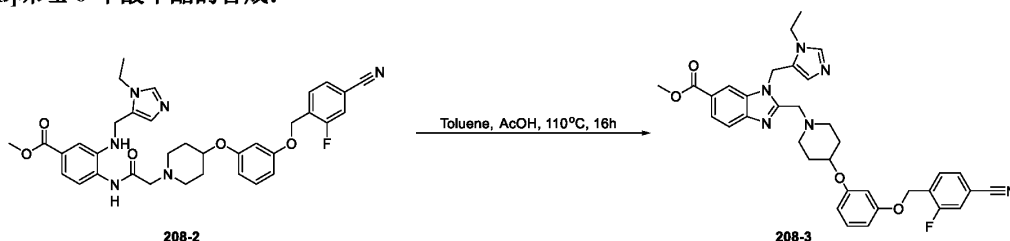
**实施例 11、2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 S23)的合成:**

1)、4-(2-(4-(3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



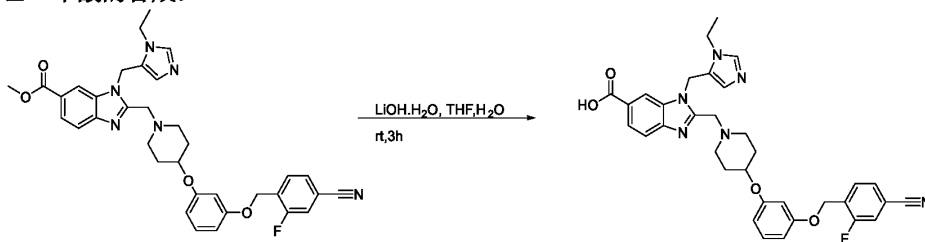
在室温下向溶有化合物 4-(2-(4-(3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (100 mg, 0.29 mmol) 和 3-氟-4-((3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)苯甲腈 (95 mg, 0.29 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 搅拌溶液中添加碳酸钾 (120 mg, 0.87 mmol)。将混合物在 60°C 下搅拌 3 小时。加水 (5 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。用盐水 (20 mL×2) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩后, 通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=15/1) 纯化残余物得到 4-(2-(4-(3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (45 mg, 收率: 24.1%)。LC-MS m/z: 641 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



向溶有 4-(2-(4-(3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (45 mg, 0.07 mmol) 的甲苯 (10 mL) 溶液中添加乙酸 (2 mL)。将所得混合物在 110°C 下搅拌 16 小时。将所得溶液浓缩得到粗产物, 并在以下条件下通过反相快速色谱进一步纯化: (柱: 球形 C18, 20-40, 120g; 流动相 A: 水 (加 10 mM 氨水); 流动相 B: 乙腈; 流速: 80 mL/min; 梯度: 20 分钟内 60%B-80%B; 监测器: 254nm。) 在 72%B 下收集含有所需产物的流动相, 并在减压下浓缩, 得到 2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (22 mg, 收率: 57.1%)。LC-MS m/z: 623 [M+H]<sup>+</sup>。

3)、2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

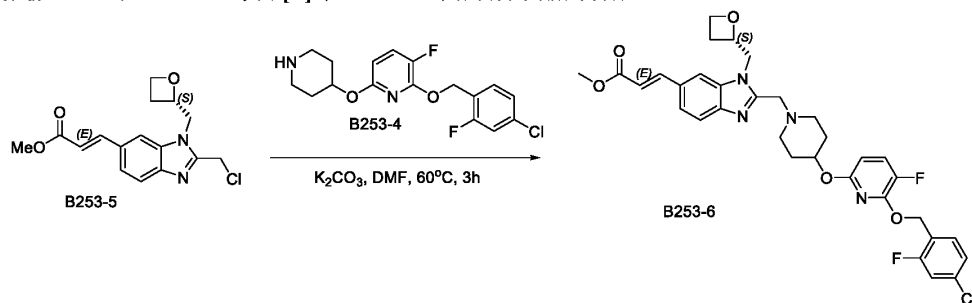


向溶有 2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (22 mg, 0.04 mmol) 的四氢呋喃/水 (4 mL/4 mL) 的搅拌溶液中添加一水合氢氧化锂 (17 mg, 0.40 mmol), 并在室温下搅拌该混合物 3 小时。用盐酸溶液 (1 N) 将所得混合物调节至 pH = 5-6, 并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相, 用盐水 (10 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。采用反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物: (柱: 球形 C18, 20-40μm, 40 g; 流动相 A: 水 (加 10 mM 氨水); 流动相 B: 乙腈; 流速: 40 mL/min; 梯度: 20%B-50%B 在 20 分钟内; 监测器: 254 nm。) 在 29%B 下收集含有所需产物的流动相, 并在减压下浓缩, 得到 2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (11.42 mg, 0.019 mmol, 收率: 47.5%)。LC-MS m/z: 609 [M+H]<sup>+</sup>。

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.00(s, 1 H), 7.91(d,  $J=9.6$  Hz, 1 H), 7.80-7.73(m, 3 H), 7.66(s, 1 H), 7.52(d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.16(t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.60-6.54(m, 3 H), 6.37(s, 1H), 5.66(s, 2 H), 5.20(s, 2 H), 4.36-4.32(m, 1H), 4.00(q,  $J=7.2$  Hz, 2 H), 3.76(s, 2 H), 2.67-2.65(m, 2 H), 2.31-2.26(m, 2 H), 1.82-1.79(m, 2 H), 1.49-1.37(m, 2 H), 1.17(t,  $J=7.2$  Hz, 3 H).

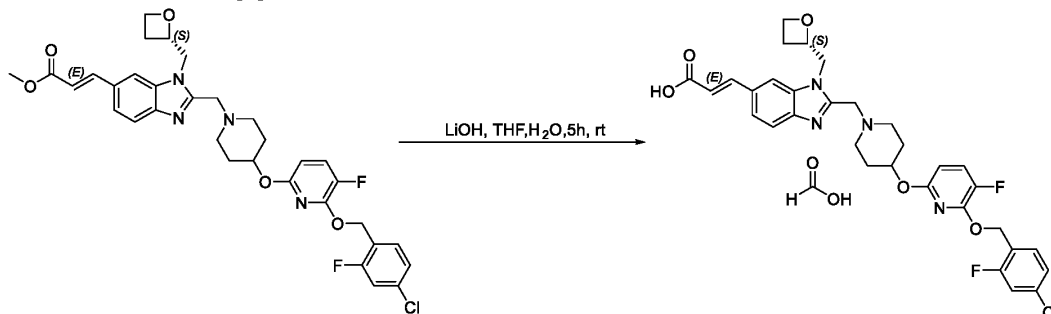
**实施例 12、(S, E)-3-(2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧代烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)丙烯酸(化合物 S36)的甲酸盐的合成:**

1)、(S, E)-3-(2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧代烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)丙烯酸甲酯的合成:



在室温下,向溶有(S, E)-3-(2-(氯甲基)-1-(氧乙烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)丙烯酸甲酯(90 mg, 0.28 mmol)和2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-氟-6-(哌啶-4-氧基)吡啶(100 mg, 0.28 mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)搅拌溶液中添加碳酸钾(78 mg, 0.56 mmol)。将混合物在60°C下搅拌3小时。用液相-质谱联用检测到所需的产物,通过添加水(5 mL)使混合物淬灭,并用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。用盐水(20 mL×2)洗涤合并的有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化残余物,得到(S, E)-3-(2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧代烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)丙烯酸甲酯(60 mg, 收率: 33.5%)。LC-MS  $m/z$ : 639  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

2)、(S, E)-3-(2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧代烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)丙烯酸(甲酸盐)的合成



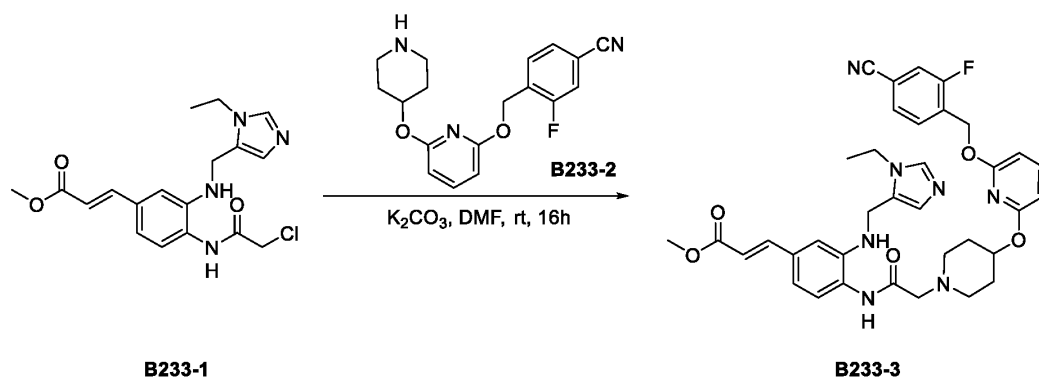
向溶有(S, E)-3-(2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧代烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)丙烯酸甲酯(60 mg)的四氢呋喃/水(2 mL/2 mL)混合溶液中添加一水合氢氧化锂(6 mg, 0.24 mmol),并在室温下搅拌混合物5小时。使用甲酸将所得混合物调节至pH=5-6,减压浓缩后,残余物通过Prep HPLC(Waters 2767/2545/2489系统;SunFire Prep C8 OBD 10 $\mu$ m 19×250 mm Column;ACN/0.1% FA in H<sub>2</sub>O溶剂系统梯度洗脱;检测波长254 nm/214 nm;流速20 ml/min)纯化得到(S, E)-3-(2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)丙酸的甲酸盐(13.10 mg, 约27%收率)。LC-MS  $m/z$ : 625  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.27(s, 1 H), 8.00(s, 1 H), 7.66-7.47(m, 6 H), 7.32(dd,  $J=10.0$  Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.54(d,  $J=15.6$  Hz, 1 H), 6.34(dd,  $J=8.8$  Hz, 2.0 Hz, 1 H), 5.44(s, 2 H), 5.11-5.09(m, 1 H), 4.79-4.75(m, 2 H), 4.62-4.58(m, 1 H), 4.51-4.40(m, 2 H), 3.95-3.92(m, 1 H), 3.80-3.76(m, 1 H), 2.80-2.68(m, 3 H), 2.50-2.41(m, 1 H), 2.36-2.29(m, 2 H), 1.91-1.89(m, 2 H), 1.62-1.57(m, 2 H)。

**实施例 13、(E)-3-(2-((4-((6-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)丙烯酸(化合物 C2)的合成:**

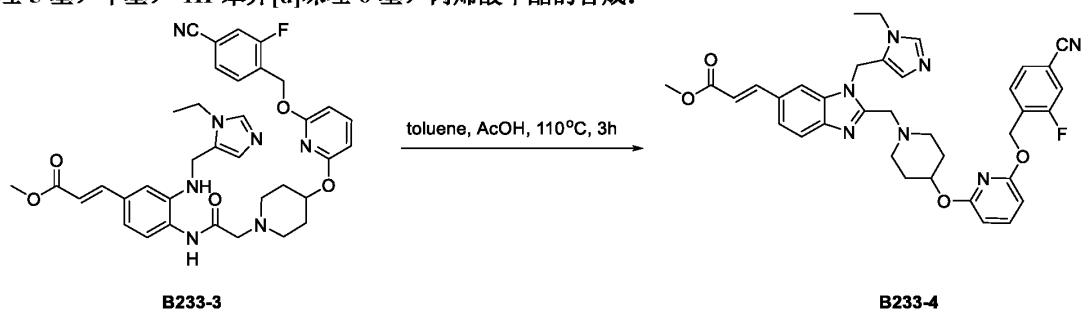
1)、(E)-3-(4-(2-(4-((6-((4-氟基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯基)丙烯酸甲酯的合成:





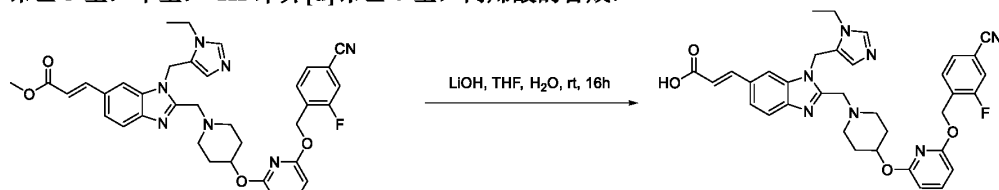
向溶有 (*E*)-3-(4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯基)丙烯酸甲酯 (100 mg, 0.27 mmol) 和 3-氟-4-((6-(哌啶-4-基氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈 (88 mg, 0.27 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中的添加碳酸钾 (75 mg, 0.54 mmol), 并在室温下搅拌混合物 16 小时。将所得混合物倒入盐水 (50 mL) 中, 并用乙酸乙酯 (2×15 mL) 萃取。浓缩有机相, 通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化残余物, 得到 (*E*)-3-(4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯基)丙烯酸甲酯 (100 mg, 收率: 55.5%)。LC-MS *m/z*: 668 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、(*E*)-3-(2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)丙烯酸甲酯的合成:



将溶有 (*E*)-3-(4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯基)丙烯酸甲酯 (100 mg, 0.15 mmol) 的甲苯 (2 mL) 和乙酸 (0.2 mL) 混合溶液在 110°C 下搅拌 3 小时。将所得混合物倒入盐水 (20 mL) 中, 并用二氯甲烷 (3×5 mL) 萃取。浓缩有机相, 通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化残余物, 得到 (*E*)-3-(2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)丙烯酸甲酯 (70 mg, 收率: 71.9%)。LC-MS *m/z*: 650 [M+H]<sup>+</sup>。

3)、(*E*)-3-(2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)丙烯酸的合成:



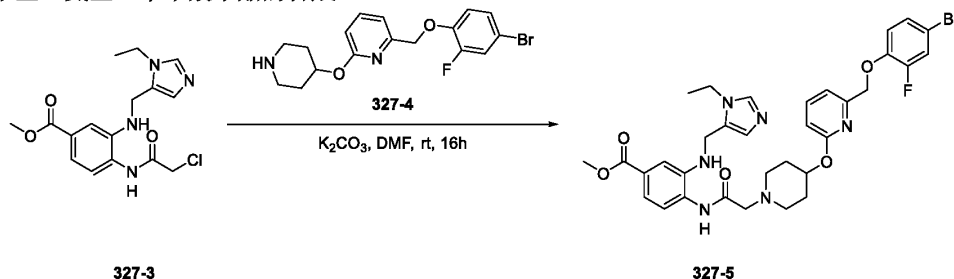
向溶有 (*E*)-3-(2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)丙烯酸甲酯 (70 mg, 0.11 mmol) 的四氢呋喃/水 (2 mL/2 mL) 的混合溶液中添加氢氧化锂 (5 mg, 0.21 mmol), 并在室温下搅拌混合物 16 小时。减压浓缩去除溶剂, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10μm 19×250 mm Column; ACN/0.1% FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 mL/min) 纯化得到 (*E*)-3-(2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)丙烯酸 (13.86 mg, 收率: 19.8%)。LC-MS *m/z*: 636 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.91(d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.71-7.69(m, 2H), 7.64-7.59(m, 4H), 7.52-

7.50(m, 1 H), 6.50(d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.45(d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.34(d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 5.66(s, 2 H), 5.43(s, 2 H), 4.74-4.70(m, 1 H), 4.00-3.95(m, 2 H), 3.76(s, 2 H), 2.67-2.64(m, 2 H), 2.23-2.19(m, 2 H), 1.76-1.73(m, 2 H), 1.44-1.38(m, 2 H), 1.14-1.10(m, 3H).

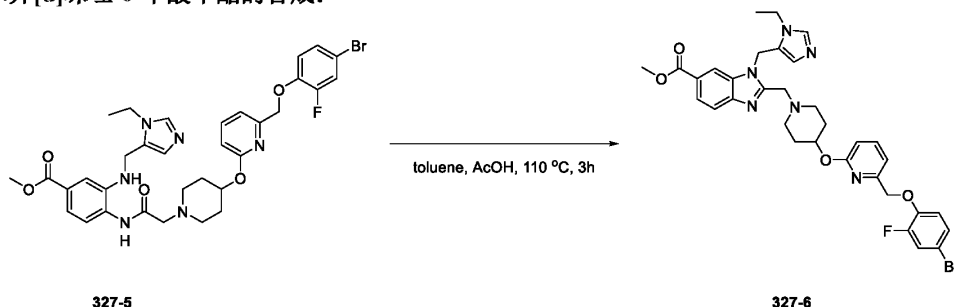
**实施例 14、2-((4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 C3)的合成:**

1)、4-(2-(4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



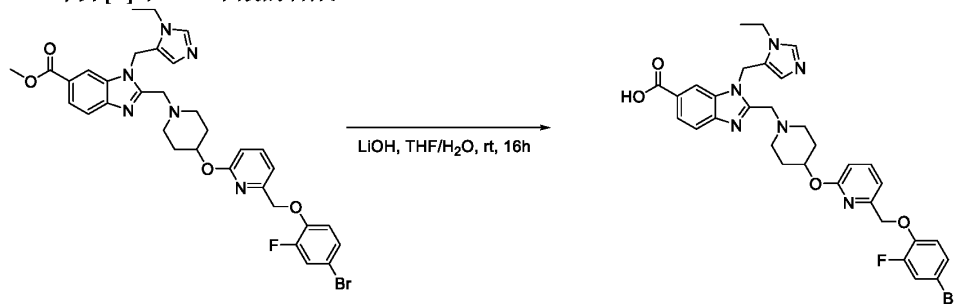
将溶有 4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(540 mg, 1.54 mmol)、2-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)-6-(哌啶-4-氧基)吡啶(586 mg, 1.54 mmol)和碳酸钾(637 mg, 4.62 mmol)的干燥 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)溶液在室温下搅拌 16 小时。待反应结束用水(10 mL)淬灭反应,并用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。有机层在减压下浓缩。通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化残余物,得到 4-(2-(4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(500 mg, 收率: 46.8%)。

2)、2-((4-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



将溶有 4-(2-(4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(500 mg, 0.72 mmol)的甲苯(6 mL)/乙酸(1 mL)溶液在 110°C 下搅拌 3 小时。通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)分离纯化,得到 2-((4-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(470mg, 收率: 96.5%)。LC-MS  $m/z$ : 679  $[M+H]^+$ 。

3)、2-((4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:



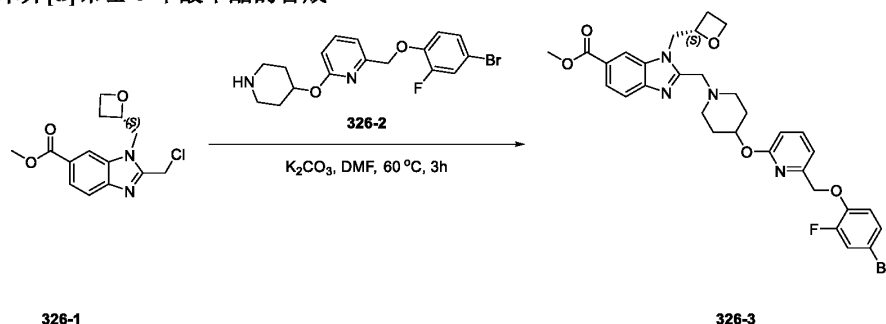
向溶有 2-((4-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(80 mg, 0.12 mmol)的四氢呋喃/水(1 mL/1 mL)的混合溶液中添加氢氧化锂(9 mg, 0.36 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 16 小时。使用甲酸将反应混合物调节至 pH=5-6。减压浓缩

去除溶剂, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1% FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 2-((4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (30.96 mg, 收率: 39%)。LC-MS m/z: 665 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.19(s, 1 H), 8.07(s, 1 H), 7.81(dd, *J*=8.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.72-7.67(m, 3 H), 7.54(dd, *J*=6.8 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.30(d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.21(t, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.03(d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 6.70(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 6.41(s, 1 H), 5.72(s, 2 H), 5.17(s, 2 H), 4.88-4.86(m, 1 H), 4.03-3.98(m, 2 H), 3.81(s, 2 H), 2.69-2.67(m, 2 H), 2.33-2.23(m, 2 H), 1.81-1.78(m, 2 H), 1.47-1.44(m, 2 H), 1.16(t, *J*=7.2 Hz, 3 H)。

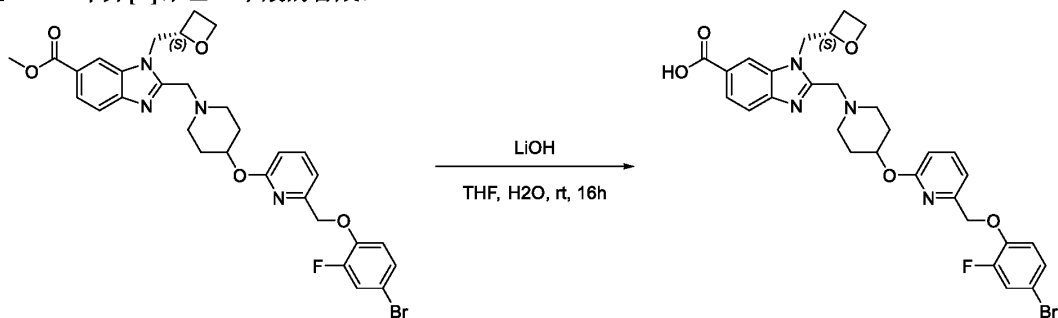
**实施例 15、(S)-2-((4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C4) 的合成**

1)、(S)-2-((4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成



将溶有 (S)-2-((氯甲基)-1-((氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (100 mg, 0.34 mmol)、2-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)-6-((哌啶-4-氧基)吡啶 (130 mg, 0.34 mmol) 和碳酸钾 (140 mg, 1.02 mmol) 的干燥 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 在 60 °C 下搅拌 3 小时。用水 (10 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (3 × 10 mL) 萃取。有机层减压浓缩后, 通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 (S)-2-((4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (100 mg, 收率: 46.1%)。LC-MS m/z: 639 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、(S)-2-((4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

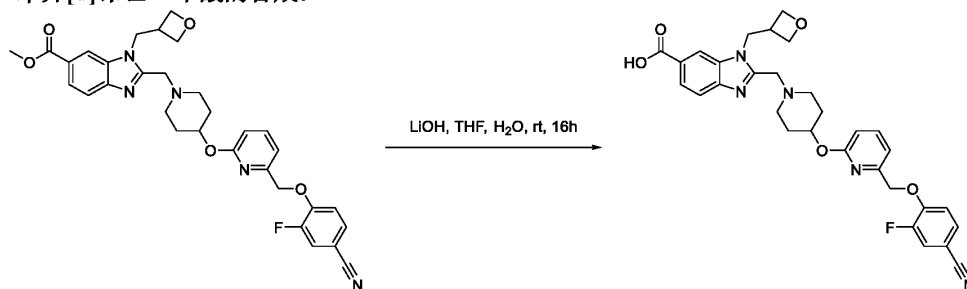


向溶有 (S)-2-((4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (100 mg, 0.16 mmol) 的四氢呋喃/水 (2 mL/2 mL) 的混合溶液中添加氢氧化锂 (12 mg, 0.48 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 16 小时。使用甲酸将反应混合物调节至 pH=5-6。减压浓缩去除溶剂, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1% FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 (S)-2-((4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (20.08 mg, 收率: 20.5%)。LC-MS m/z: 627 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.28-8.23(m, 1 H), 7.80(d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.71(t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.63(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.54(dd, *J*=10.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.31(d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.22(t, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.04(d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 6.72(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 5.18(s, 2 H), 5.13-5.06(m, 1 H), 4.97-4.89(m, 1 H), 4.83-4.73(m, 1 H), 4.68-4.60(m, 1 H), 4.54-4.46(m, 1 H), 4.41-4.33(m, 1 H), 3.98-3.90(m, 1 H), 3.82-3.75(m, 1 H), 2.82-2.66(m, 4 H), 2.46-2.36(m, 1 H), 2.33-2.26(m, 2 H),

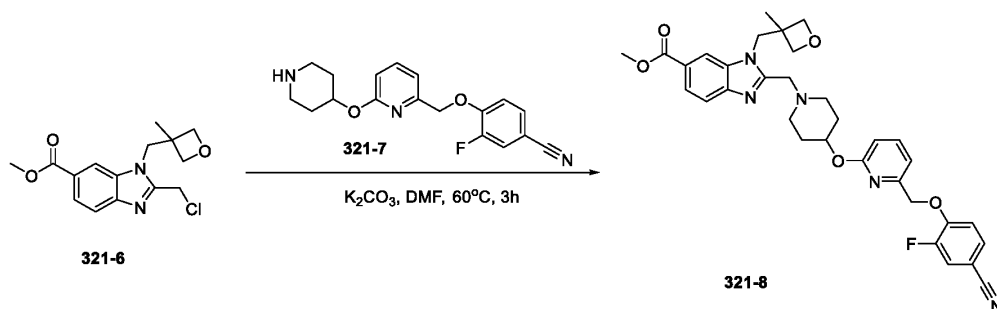
实施例 16、2-((4-((6-((4-氨基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 C82)的合成:

2)、2-((4-((6-((4-氨基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:



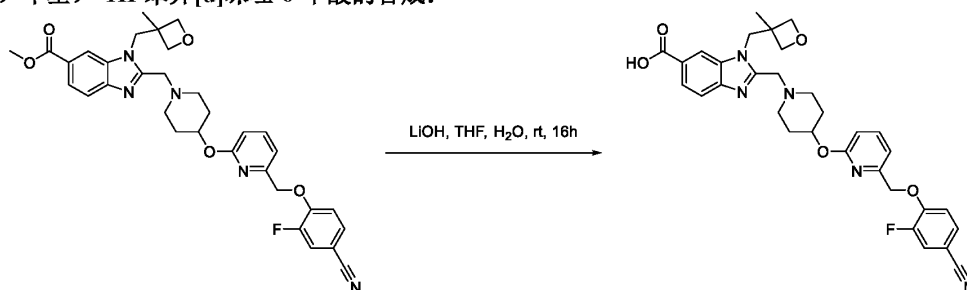
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.22(s, 1 H), 7.88(dd, *J*=11.2, 2.0 Hz, 1 H), 7.81(dd, *J*=8.4, 1.2 Hz, 1 H), 7.73(t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.67-7.61(m, 2 H), 7.45(t, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.06(d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 6.74(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 5.31(s, 2 H), 4.94-4.91(m, 1 H), 4.72(d, *J*=7.6 Hz, 2 H), 4.64-4.61(m, 2 H), 4.56-4.53(m, 2 H), 3.81(s, 2 H), 3.67-3.61(m, 1 H), 2.80-2.77(m, 2 H), 2.33-2.27(m, 2 H), 1.93-1.90(m, 2 H), 1.64-1.59(m, 2 H).

1)、2-((4-((4-氨基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基哌啶-1-基)甲基)-1-((3-甲基氧杂环丁烷基-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



将溶有 2-((氯甲基)-1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (100 mg, 0.32 mmol)、3-氟-4-((6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯腈 (105 mg, 0.32 mmol) 和碳酸钾 (88 mg, 0.64 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液在 60°C 下搅拌反应 3 小时。所得混合物用水 (30 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和盐水 (30 mL) 反萃。有机相减压浓缩后通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 2-((4-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基哌啶-1-基)甲基)-1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (50 mg, 收率: 26.0%)。LC-MS m/z: 600 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

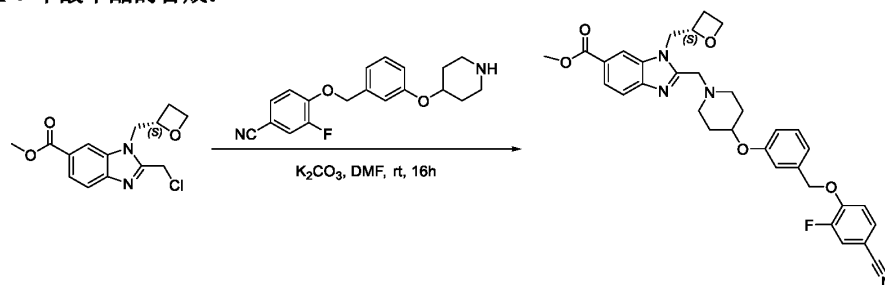


向溶有 2-((4-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基哌啶-1-基)甲基)-1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (50 mg, 0.08 mmol) 的水/四氢呋喃 (5 mL/5 mL) 的混合溶液中添加氢氧化锂 (10 mg, 0.42 mmol)。反应混合物在室温下搅拌反应 16 小时。减压浓缩去除溶剂, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1% FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (9.50 mg, 收率: 20.3%)。LC-MS m/z: 586 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.21(s, 1 H), 7.88(dd, *J*=11.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.81(d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.73(t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.66(d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 7.44(t, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.05(d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 6.73(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 5.30(s, 2 H), 4.92-4.90(m, 1 H), 4.65-4.61(m, 4 H), 4.22(d, *J*=6.0 Hz, 1 H), 3.78(s, 2 H), 2.76-2.74(m, 2 H), 2.31-2.26(m, 2 H), 1.92-1.87(m, 2 H), 1.62-1.58(m, 2 H), 1.25(s, 3 H)。

实施例 18、(S)-2-((4-((3-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 67) 的合成:

1)、(S)-2-((4-((3-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



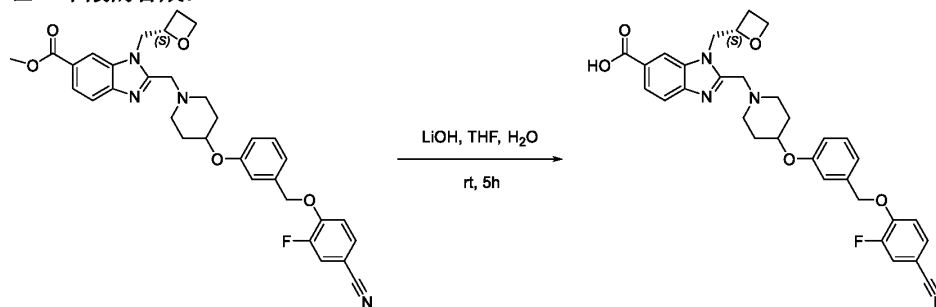
307-1

307-2

向溶有 (S)-2-((氯甲基)-1-((氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (100 mg, 0.34 mmol)

和 3-氟-4-((3-(哌啶-4-氧基)苄基)氧基)苯甲腈 (122 mg, 0.37 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中添加碳酸钾 (94 mg, 0.68 mmol)。将混合物在室温下搅拌反应 16 小时。加水 (5 mL) 使混合物淬灭, 并用乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取。用盐水 (30 mL×2) 反萃, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩后, 通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 (S)-2-((4-(3-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (71 mg, 收率: 35.8%)。LC-MS m/z: 585 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、(S)-2-((4-(3-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

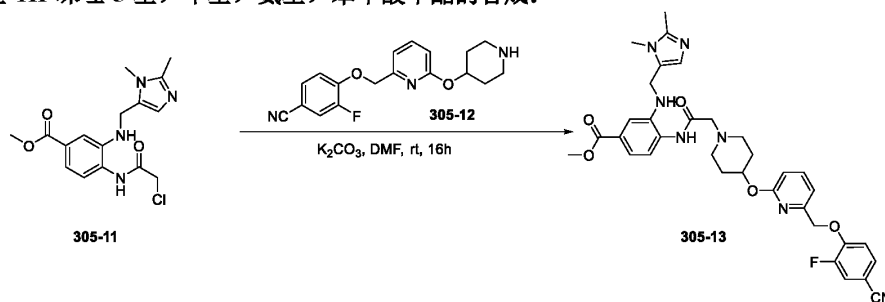


将一水合氢氧化锂 (50 mg, 1.20 mmol) 在室温下添加到溶有 (S)-2-((4-(3-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (71 mg, 0.12 mmol) 的四氢呋喃/水 (2 mL/2 mL) 的混合溶液中。室温下搅拌反应 5 小时。用盐酸 (1 N) 将所得混合物调节至 pH=5-6, 并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相用盐水 (10 mL) 反萃, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩后采用反相快速色谱法在以下条件下纯化 (柱: 球形 C18, 20-40μm, 40 g; 流动相 A: 水 (加 10 mM 氨水); 流动相 B: 乙腈; 流速: 40 mL/min; 梯度: 20%B-50%B 在 20 分钟内; 检测器: 254 nm)。得到 (S)-2-((4-(3-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (4.69 mg, 收率: 7.3%)。LC-MS m/z: 571 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8.25(s, 1 H), 7.88-7.80(m, 2 H), 7.68(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.61(d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.42(t, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.30(t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.05-6.93(m, 3 H), 5.25(s, 2 H), 5.10-5.07(m, 1 H), 4.80-4.75(m, 1 H), 4.63(d, *J*=13.2 Hz, 1 H), 4.52-4.47(m, 1 H), 4.42-4.35(m, 2 H), 3.94(d, *J*=13.2 Hz, 1 H), 3.78(d, *J*=13.2 Hz, 1 H), 2.79-2.67(m, 3 H), 2.46-2.35(m, 3 H), 1.95-1.93(m, 2 H), 1.64-1.60(m, 2 H)。

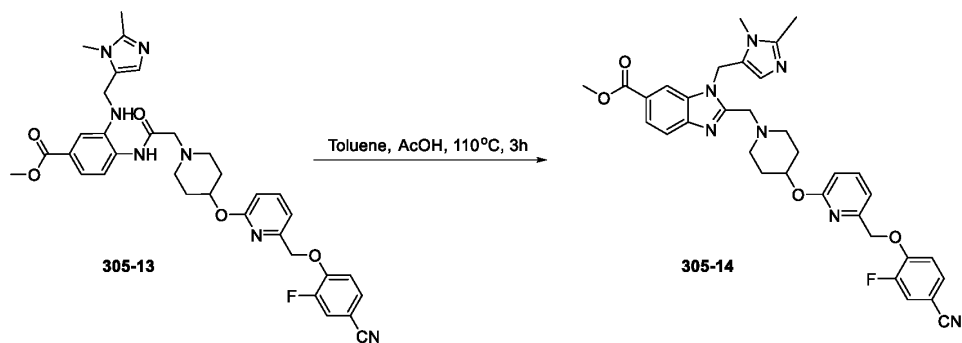
**实施例 19、2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C6) 的合成:**

1)、4-(2-(4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺基)-3-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



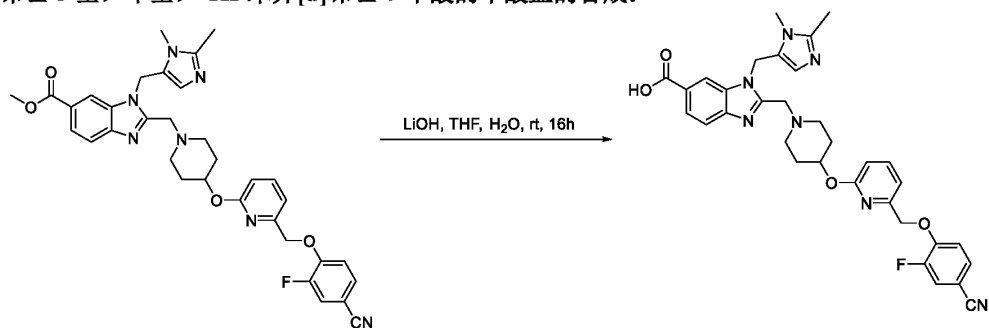
向溶有 4-(2-(4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺基)-3-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (150 mg, 0.43 mmol) 和 3-氟-4-((6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯腈 (141 mg, 0.43 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中添加碳酸钾 (119 mg, 0.86 mmol), 并在室温下搅拌该混合物 16 小时。待反应结束, 将所得混合物倒入盐水 (50 mL) 中, 并用乙酸乙酯 (2×20 mL) 萃取。有机相减压浓缩后通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 4-(2-(4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺基)-3-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (150 mg, 收率: 54.3%)。LC-MS m/z: 642 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-((4-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基哌啶-1-基)甲基)-1-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



将 4-((2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺基)-3-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (150 mg, 0.08 mmol) 溶解在甲苯 (5 mL) 和乙酸 (1 mL) 的混合溶液中, 在 110°C 下搅拌反应 3 小时。将所得混合物倒入盐水 (20 mL) 中, 并用二氯甲烷 (2×10 mL) 萃取。将有机相减压浓缩得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (100 mg, 收率: 69.8%)。LC-MS  $m/z$ : 624  $[M+H]^+$ 。

3)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的甲酸盐的合成:

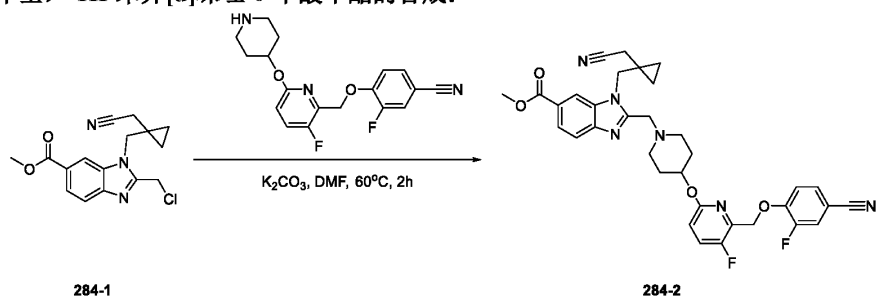


向溶有 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (100 mg, 0.17 mmol) 的四氢呋喃/水 (5 mL/5 mL) 的溶液中添加氢氧化钾 (8 mg, 0.34 mmol)。反应混合物在室温下搅拌反应 16 小时。减压浓缩去除溶剂, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19×250 mm Column; ACN/0.1% FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的甲酸盐 (71.07 mg, 收率: 68.6%)。LC-MS  $m/z$ : 610  $[M+H]^+$ 。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.16(s, 2 H), 8.09(s, 1 H), 7.88(dd,  $J=11.2, 1.6$  Hz, 1 H), 7.81(dd,  $J=8.4, 1.2$  Hz, 1 H), 7.74-7.65(m, 3 H), 7.44(t,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.05(d,  $J=7.2$  Hz, 1 H), 6.72(d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 6.41(s, 1 H), 5.67(s, 2 H), 5.30(s, 2 H), 4.90-4.86(m, 1 H), 3.82(s, 2 H), 3.44(s, 3 H), 2.72-2.69(m, 2 H), 2.33-2.24(m, 5 H), 1.84-1.82(m, 2 H), 1.54-1.47(m, 2 H)。

实施例 20、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-((氰基甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 135) 的合成:

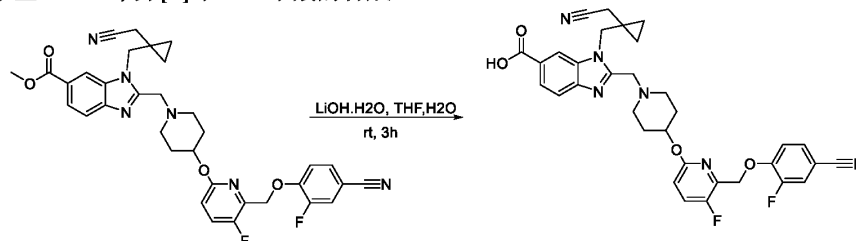
1)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-((氰基甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



在室温下, 向溶有 2-((1-((1-((氰基甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (160 mg,

0.50 mmol) 和 3-氟-4-((3-氟-6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲腈 (173 mg, 0.50 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 混合溶液中添加碳酸钾 (207 mg, 1.50 mmol)。将混合物在 60°C 下搅拌反应 2 小时。添加水 (5 mL) 使混合物淬灭, 并用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并的有机层用盐水 (20 mL×2) 反萃, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩后通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氧基甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (17 mg, 收率: 6.0%)。LC-MS m/z: 627 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氧基甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

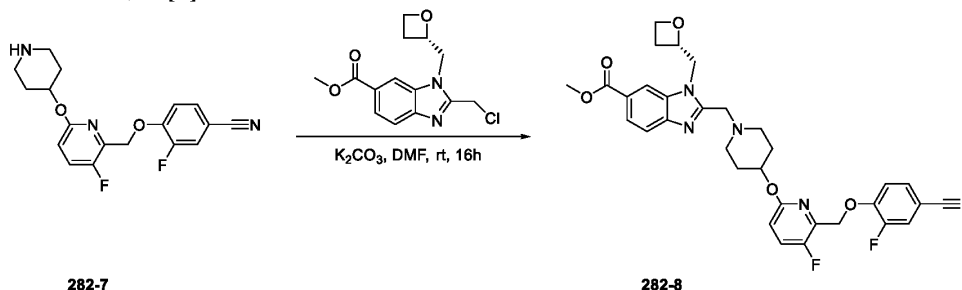


向溶有 2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氧基甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (17 mg, 0.03 mmol) 的四氢呋喃/水 (3 mL/3 mL) 的混合溶液中添加一水合氢氧化锂 (12 mg, 0.30 mmol), 并在室温下搅拌反应 3 小时。用盐酸 (1 N) 将所得混合物调节至 pH=5-6, 并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相用盐水 (10 mL) 反萃, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩后采用反相快速色谱法在以下条件下 (柱: 球形 C18, 20-40μm, 120 g; 流动相 A: 水 (加 10 mM 氨水); 流动相 B: 乙腈; 流速: 80 mL/min; 梯度: 20 分钟内 30%B-50%B; 检测器: 254 nm) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氧基甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (7.02 mg, 收率: 33.3%)。LC-MS m/z: 613 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23(s, 1 H), 7.87(dd, J=11.2, 1.6 Hz, H), 7.82-7.80(m, 1 H), 7.74-7.63(m, 3 H), 7.51(t, J=8.4 Hz, 1 H), 6.84(dd, J=8.8, 2.8 Hz, 1 H), 5.40(s, 2 H), 4.74-4.72(m, 1 H), 4.59(s, 2 H), 3.83(s, 2 H), 2.78-2.75(m, 2 H), 2.68(s, 2 H), 2.24(t, J=9.2 Hz, 2 H), 1.84(d, J=10.0 Hz, 2 H), 1.60-1.55(m, 2 H), 0.74-0.67(m, 4 H)。

实施例 21、(S)-2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C83) 的合成:

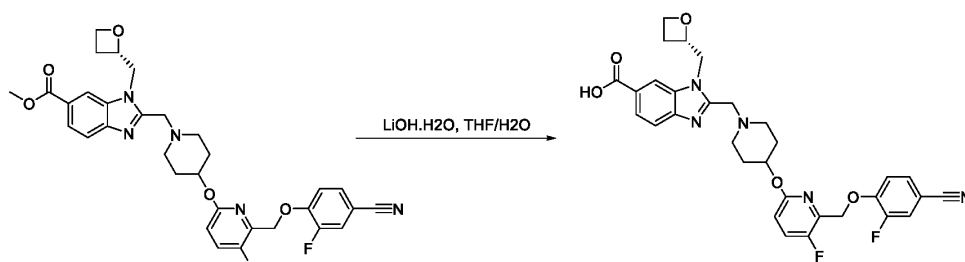
1)、(S)-2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



在室温下, 将碳酸钾 (108 mg, 0.78 mmol) 添加到溶有 3-氟-4-((3-氟-6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲腈 (90 mg, 0.26 mmol) 和 (S)-2-((氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (81 mg, 0.26 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 混合溶液中。将混合物在室温下搅拌反应 16 小时。添加水 (5 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。用盐水 (20 mL×2) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩后采用反相快速色谱法在以下条件下纯化残留物 (柱: 球形 C18, 20-40μm, 120 g; 流动相 A: 水 (加 10 mM 六氯环己烷); 流动相 B: 乙腈; 流速: 80 mL/min; 梯度: 20 分钟内 30%B-50%B; 检测器: 254 nm) 得到 (S)-2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (85 mg, 收率: 53.8%)。LC-MS m/z: 604 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、(S)-2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成



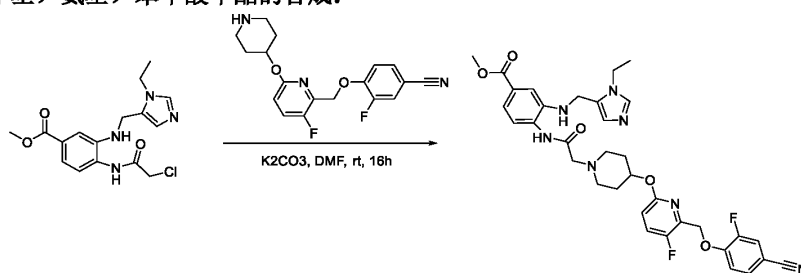


向溶有 (S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (85 mg, 0.14 mmol) 的四氢呋喃/水 (3 mL/3 mL) 的搅拌溶液中添加一水合氢氧化锂 (56 mg, 1.4 mmol), 并在室温下搅拌反应 3 小时。用盐酸 (1 N) 将所得混合物调节至 pH=5-6, 并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相, 用盐水 (10 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩后采用反相快速色谱法在以下条件下纯化 (柱: 球形 C18, 20-40 $\mu$ m, 120 g; 流动相 A: 水 (加 10mM 氨水); 流动相 B: 乙腈; 流速: 80 mL/min; 梯度: 20 分钟内 30%B-50%B; 检测器: 254 nm) 得到 (S)-2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (50.26 mg, 收率: 64.3%)。LC-MS m/z: 590 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.25(s, 1 H), 7.88(dd, *J*=11.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.79(dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.74-7.67(m, 2 H), 7.63(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.50(t, *J*=8.8 Hz, 1 H), 6.84(dd, *J*=8.8, 3.2 Hz, 1 H), 5.41(s, 2 H), 5.09-5.07(m, 1 H), 4.80-4.70(m, 2 H), 4.62(dd, *J*=16.0, 2.8 Hz, 1 H), 4.49(q, *J*=7.6, 1 H), 4.39-4.34(m, 1 H), 3.92(d, *J*=13.6 Hz, 1 H), 3.76(d, *J*=13.6 Hz, 1 H), 2.76-2.66(m, 3 H), 2.45-2.40(m, 1 H), 2.25-2.20(m, 1 H), 1.84-1.81(m, 2 H), 1.57-1.53(m, 2 H)。

**实施例 22、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 3) 的合成:**

1)、4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:

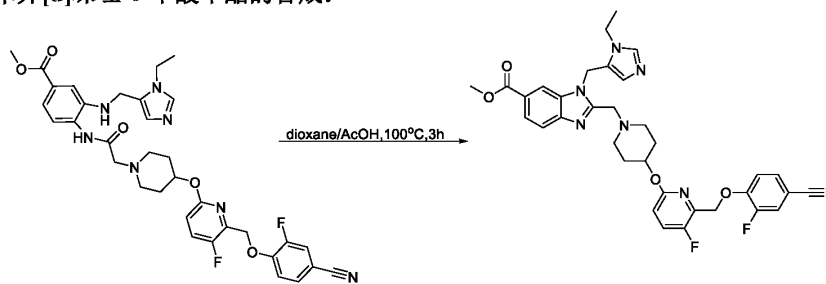


280-1

280-2

在室温下, 向溶有 4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (130 mg, 0.37 mmol) 和 3-氟-4-((3-氟-6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲腈 (128 mg, 0.37 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 溶液中添加碳酸钾 (153 mg, 1.11 mmol)。将混合物在室温下搅拌反应 16 小时。添加水 (5 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。用盐水 (20 mL×2) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (116 mg, 收率: 48.6%)。LC-MS m/z: 660 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



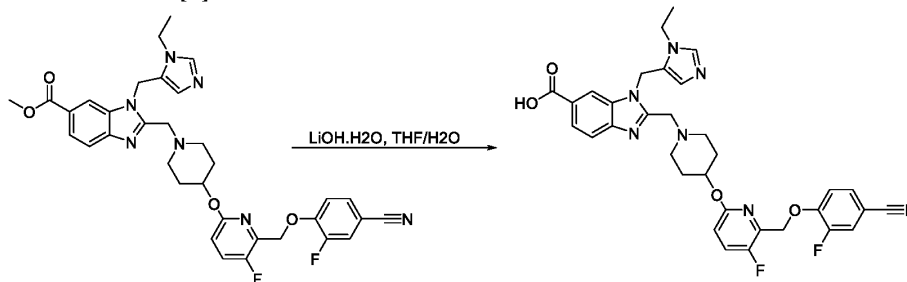
280-2

280-3

在室温下, 向溶有 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (116 mg, 0.37 mmol) 和 3-氟-4-((3-氟-6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲腈 (128 mg, 0.37 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 溶液中添加碳酸钾 (153 mg, 1.11 mmol)。将混合物在室温下搅拌反应 16 小时。添加水 (5 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。用盐水 (20 mL×2) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (116 mg, 收率: 48.6%)。LC-MS m/z: 660 [M+H]<sup>+</sup>。

胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(116 mg, 0.18 mmol)的二氧六环(6 mL)溶液中添加乙酸(2 mL)。升温至 100°C 下搅拌反应 3 小时。添加水(5 mL)淬灭反应,并用乙酸乙酯(40 mL×3)萃取。用盐水(40 mL×2)洗涤合并的有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩后,残余物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到 2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(18 mg, 收率: 15.6%)。LC-MS m/z: 642 [M+H]<sup>+</sup>。

3)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

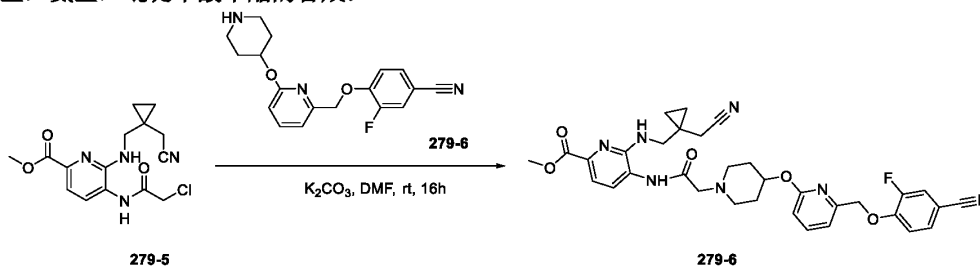


向溶有 2-((4-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(18 mg, 0.028 mmol)的四氢呋喃/水(3 mL/3 mL)的溶液中添加一水合氢氧化锂(11 mg, 0.28 mmol),并在室温下搅拌反应 3 小时。用盐酸 1(1 N)将所得混合物调节至 pH=5-6,并用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。合并有机相,用盐水(10 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。采用反相快速色谱法在以下条件下纯化(柱:球形 C18, 20-40μm, 120 g;流动相 A:水(加 10 mM 氨水);流动相 B:乙腈;流速:80 mL/min;梯度:20 分钟内 30%B-50%B;检测器:254 nm)得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(5.37 mg, 收率: 32%)。LC-MS m/z: 628 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ 8.06(s, 1 H), 7.87(dd, J=11.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.81(d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.73-7.66(m, 4 H), 7.49(t, J=8.4 Hz, 1 H), 6.83(dd, J=9.2, 2.8 Hz, 1 H), 6.40(s, 1 H), 5.70(s, 2 H), 5.40(s, 2 H), 4.67-4.65(m, 1 H), 4.02-3.97(m, 2 H), 3.80(s, 2 H), 2.67-2.63(m, 2 H), 2.19-2.15(m, 2 H), 1.72-1.70(m, 2 H), 1.43-1.34(m, 2 H), 1.16(t, J=7.2 Hz, 3 H)。

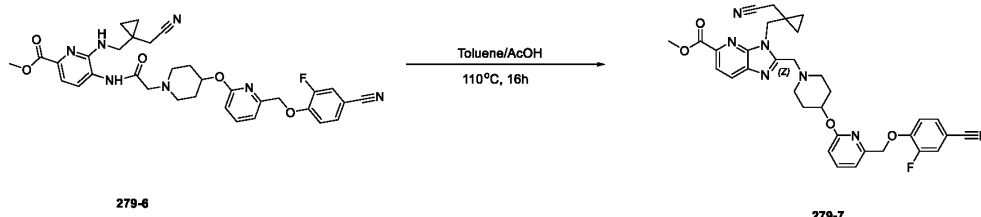
实施例 23、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-((1-氰基甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物 138)的合成:

1)、5-(2-(4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-6-((1-((1-氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯的合成:



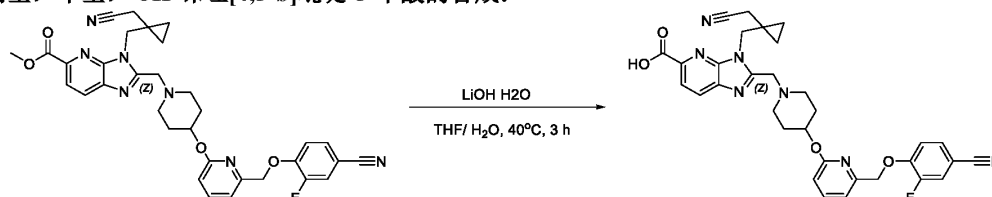
向溶有 5-(2-氯乙酰胺)-6-((1-((1-氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(150 mg, 0.45 mmol)和 3-氟-4-((6-((哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯基)苯胺(175 mg, 0.54 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中添加碳酸钾(185 mg, 1.34 mmol),并在室温下搅拌反应 16 小时。将所得混合物倒入盐水(20 mL)中,并用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。浓缩有机相并通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化得到 5-(2-(4-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-6-((1-((1-氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(220 mg, 收率: 78.6%)。LC-MS m/z: 628 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-((4-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-((1-氰基甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯的合成:



将溶有 5-(2-(4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-6-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯 (220 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq) 的甲苯/乙酸 (10 mL/10 mL) 混合溶液升温至 110°C, 并在氮气保护条件下搅拌反应 16 h。待反应结束, 过滤并浓缩所得混合物, 残余物通过硅胶柱色谱法 (二氯甲烷/甲醇=40/1) 纯化得到 2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯 (200mg, 收率: 93.5%)。LC-MS  $m/z$ : 610  $[M+H]^+$ 。

3)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-甲酸的合成:

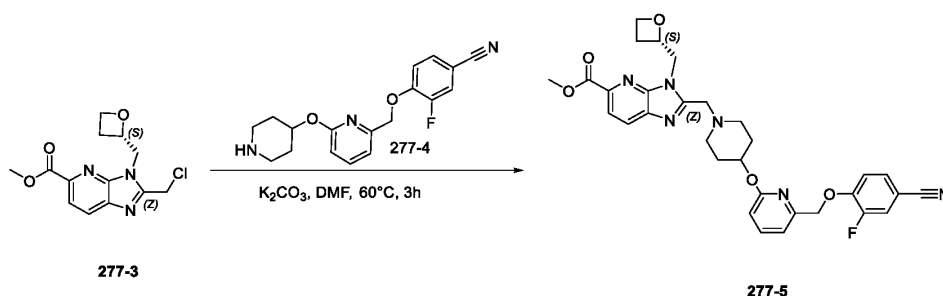


向溶有 2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯 (100 mg, 0.16 mmol) 的四氢呋喃/水 (5 mL/5 mL) 的混合溶液中加入一水合氢氧化锂 (69 mg, 1.60 mmol) 并在 40°C 下搅拌 3 小时。减压浓缩去除溶剂, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.05 % NH<sub>4</sub>OH in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 mL/min) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-甲酸 (48.10 mg, 收率: 49.2%)。LC-MS  $m/z$ : 596  $[M+H]^+$ 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.03(d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.94-7.86(m, 2 H), 7.73(t,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.66(d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 7.45(t,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 7.05(d,  $J=7.2$  Hz, 1 H), 6.73(d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 5.31(s, 2 H), 4.94-4.90(m, 1 H), 4.52(s, 2 H), 3.86(s, 2 H), 2.83-2.76(m, 4 H), 2.33-2.29(m, 2 H), 1.93-1.91(m, 2 H), 1.66-1.59(m, 2 H), 1.05(s, 2 H), 0.62-0.61(m, 2 H)。

实施例 24、(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-甲酸 (化合物 60) 的合成:

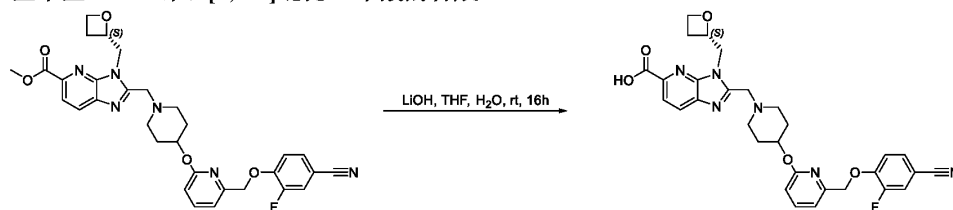
1)、(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯的合成:



向溶有 (S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯 (180 mg, 0.61 mmol) 和碳酸钾 (248 mg, 1.83 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 混合溶液中添加 3-氟-4-((6-((哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯基)苯胺 (216 mg, 0.67 mmol), 在氮气保护下将混合物升温至 60°C 搅拌反应 3 小时。待反应结束, 将所得混合物倒入水 (10 mL) 中, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取。用饱和食盐水 (10 mL×2) 反萃。合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩后通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化残余物得到 (S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-

基甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(190 mg, 收率: 48.7%)。

2)、(S)-2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-甲酸的合成:

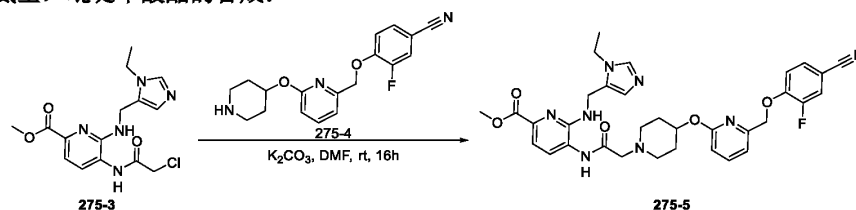


向溶有(S)-2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(90 mg, 0.15 mmol)的四氢呋喃/水(3 mL/3 mL)的混合溶液中添加氢氧化锂(36 mg, 1.50 mmol),并在25°C下搅拌反应16小时。用甲酸将所得混合物调节至pH=5-6,并用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。合并有机相,用饱和食盐水(5 mL×2)反萃,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。采用反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物(柱:球形C18, 20-40 $\mu$ m, 120 g;流动相A:水(加10 mM 甲酸);流动相B:乙腈;流速:80 mL/min;梯度:16分钟内30%B-50%B;检测器:254 nm)得到(S)-2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-甲酸(10.82 mg, 收率:13.8%)。LC-MS m/z: 573 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.12(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.98(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.88(dd, *J*=11.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.73(t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.66(d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.45(t, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.05(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.74(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.31(s, 2H), 5.18-5.15(m, 1H), 4.94-4.81(m, 2H), 4.74-4.69(m, 1H), 4.52-4.47(m, 1H), 4.38-4.33(m, 1H), 4.00-3.90(m, 2H), 2.76-2.67(m, 4H), 2.35-2.31(m, 2H), 1.93-1.91(m, 2H), 1.66-1.62(m, 2H)。

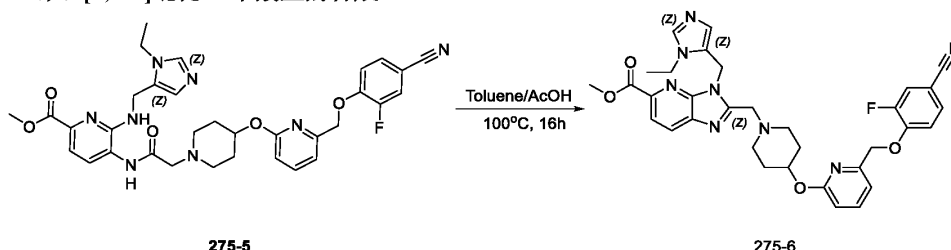
实施例 25、2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物6)的合成:

1)、5-(2-(4-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-6-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)吡啶甲酸酯的合成:



在室温下,向溶有5-(2-(4-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-6-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(180 mg, 0.51 mmol)和3-氟-4-((6-((哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯腈(167 mg, 0.51 mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液中添加碳酸钾(211 mg, 1.53 mmol)。将混合物在25°C下搅拌反应16小时。加水(5 mL)淬灭反应,并用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。用饱和食盐水(20 mL×2)洗涤合并的有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到5-(2-(4-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-6-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(230 mg, 收率:71.6%)。LC-MS m/z: 643 [M+H]<sup>+</sup>。

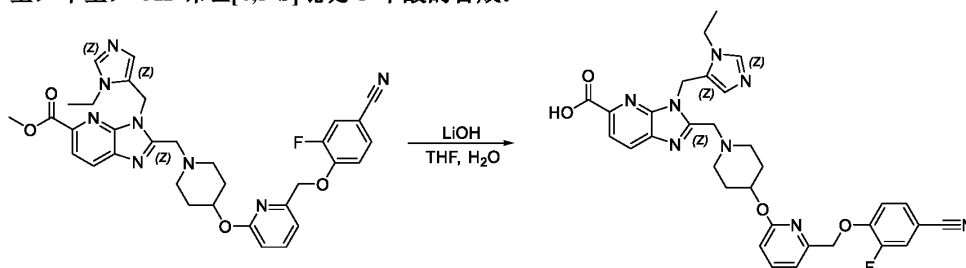
2)、2-((4-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-甲酸盐的合成:



将溶有5-(2-(4-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-6-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)吡啶甲酸甲酯(230 mg, 0.36 mmol)的甲苯(3 mL)和乙酸(0.5 mL)的混合溶液在100°C下搅拌反应16小时。将所得混合物倒入饱和食盐水(10 mL)中,并用二氯甲烷(2×5 mL)萃取。将有机相浓缩得到2-((4-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-甲酸盐。

-5-基) 甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯 (180 mg, 收率: 81%)。LC-MS  $m/z$ : 625  $[M+H]^+$ 。

3)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基) 甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-甲酸的合成:

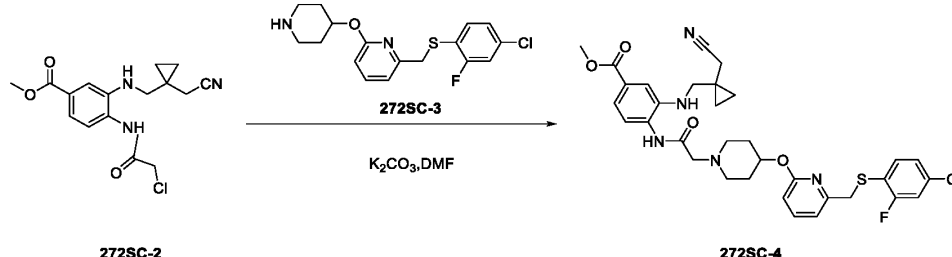


向溶有 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基) 甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯 (130 mg, 0.20 mmol) 的四氢呋喃/水 (3 mL/3 mL) 的混合溶液中添加氢氧化锂 (32 mg, 2.0 mmol), 并在室温下搅拌反应 16 小时。用盐酸 (1 N) 将所得混合物调节至 pH=5-6, 并用乙酸乙酯 (10 mL  $\times$  3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物采用反相快速色谱法在以下条件下纯化 (柱: 球形 C18, 20-40  $\mu$ m, 120 g; 流动相 A: 水 (加 10 mM 氨水); 流动相 B: 乙腈; 流速: 80 mL/min; 梯度: 20 分钟内 30%B-50%B; 检测器: 254 nm) 得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基) 甲基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-5-甲酸 (30.28 mg, 24.5%)。LC-MS  $m/z$ : 611  $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.16-8.13(m, 1H), 8.02-7.99(m, 1H), 7.88(d,  $J$ =11.6 Hz, 1H), 7.74-7.70(m, 1H), 7.67-7.65(m, 2H), 7.46-7.42(m, 1H), 7.05(d,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 6.74-6.71(m, 2H), 5.72(s, 2H), 5.30(s, 2H), 4.90-4.87(m, 1H), 4.17-4.12(m, 2H), 3.80(s, 2H), 2.73-2.67(m, 2H), 2.28-2.24(m, 2H), 1.87-1.84(m, 2H), 1.57-1.55(m, 2H), 1.12-1.08(m, 3H)。

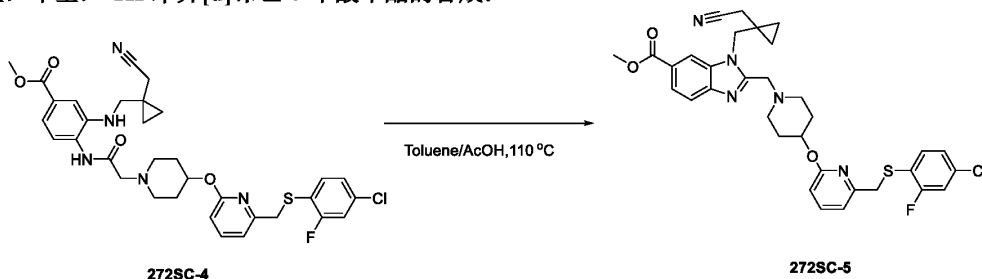
实施例 26、2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯硫基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-1-((1-(氰甲基) 环丙基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C7) 的合成:

1)、4-(2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯硫基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 乙酰胺基)-3-((1-(氰甲基) 环丙基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯的合成:



向溶有 4-(2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯硫基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 乙酰胺基)-3-((1-(氰甲基) 环丙基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯 (200 mg, 0.60 mmol) 和 2-((4-氯-2-氟苯硫基) 甲基)-6-(哌啶-4-氧基) 吡啶 (210 mg, 0.60 mmol) 的  $N,N$ -二甲基甲酰胺 (4 mL) 溶液中添加碳酸钾 (247 mg, 1.80 mmol), 并在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 将所得混合物倒入盐水 (10 mL) 中, 并用乙酸乙酯 (2 $\times$ 5 mL) 萃取。减压浓缩有机相, 并通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化残余物, 得到 4-(2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯硫基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 乙酰胺基)-3-((1-(氰甲基) 环丙基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯 (300 mg, 收率: 77.3%)。LC-MS  $m/z$ : 652  $[M+H]^+$ 。

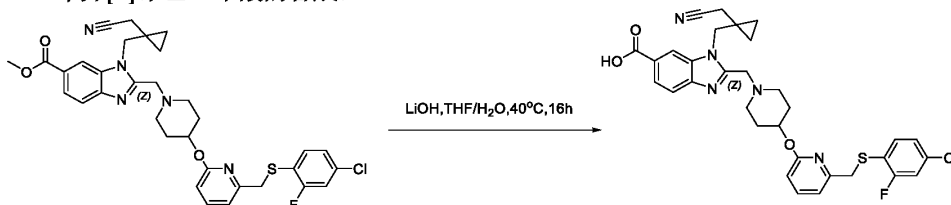
2)、2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯硫基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-1-((1-(氰甲基) 环丙基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



在氮气保护条件下, 将 4-(2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯硫基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 乙酰胺

基)-3-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(300 mg, 0.46 mmol)溶在甲苯/乙酸(10 ml/4 ml)的混合溶液中,并将混合物在 110°C 搅拌反应 16 小时。待反应结束,减压浓缩,残余物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到 2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯硫基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(210 mg, 收率: 80.0%)。LC-MS m/z: 634 [M+H]<sup>+</sup>。

3)、2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯硫基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

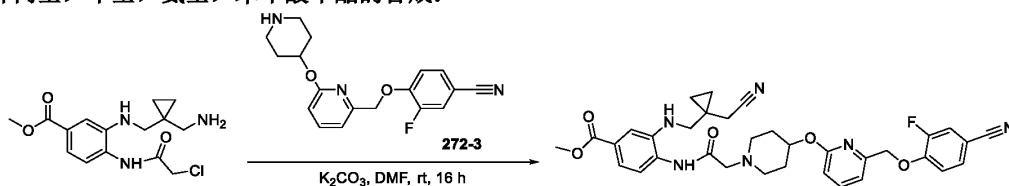


向溶有 2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯硫基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(210 mg, 0.33 mmol)的四氢呋喃/水(1 mL/1 mL)的混合溶液中添加氢氧化锂(79 mg, 3.30 mmol),在 40°C 下搅拌反应 16 小时。减压浓缩去除溶剂,残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.05 % NH<sub>4</sub>OH in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯硫基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(19.36 mg, 收率: 9.4%)。LC-MS m/z: 620 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23(s, 1 H), 7.81(d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.65-7.61(m, 3 H), 7.29-7.21(m, 2 H), 6.98(d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.63(d, J=8.4 Hz, 1 H), 4.87-4.85(m, 1 H), 4.59(s, 2 H), 4.30(s, 2 H), 3.83(s, 2 H), 2.78-2.75(m, 2 H), 2.68(d, J=6.8 Hz, 2 H), 2.32-2.28(m, 2 H), 1.90-1.88(m, 2 H), 1.60-1.57(m, 2 H), 0.74-0.67(m, 4 H)。

实施例 27、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 133)的合成:

1)、4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰氨基)-3-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:

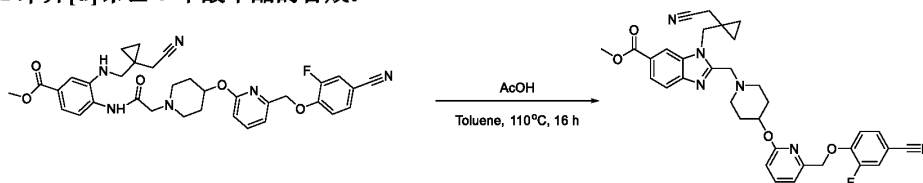


272-2

272-4

向溶有 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰氨基)-3-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(160 mg, 0.48 mmol)和 3-氟-4-((6-((哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯腈(187 mg, 0.57 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液中添加碳酸钾(197 mg, 1.43 mmol),并在室温下搅拌反应 16 小时。将所得混合物倒入盐水(20 mL)中,并用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。减压浓缩有机相,并通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化得到 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰氨基)-3-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(290mg, 收率: 94.2%)。LC-MS m/z: 627 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



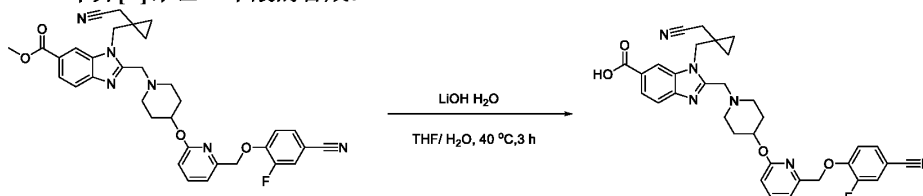
272-4

272-5

将溶有 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰氨基)-3-((1-(

(氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(290 mg, 0.46 mmol)的甲苯/乙酸(10 mL/10 mL)混合溶液,在氮气保护条件下,升温至 110°C并搅拌反应 16 小时。浓缩所得混合物,并通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=40/1)纯化得到 2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(250 mg, 收率: 88.9%)。LC-MS m/z: 609 [M+H]<sup>+</sup>。

3)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

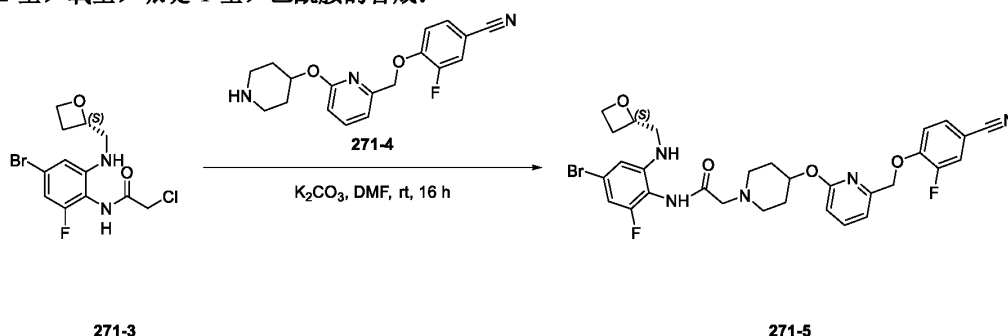


向溶有 2-((4-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(125 mg, 0.21 mmol)的四氢呋喃/水(5 mL/5 mL)的混合溶剂中,加入一水合氢氧化锂(86 mg, 2.10 mmol),并将混合物在 40°C下搅拌反应 3 小时。减压浓缩去除溶剂,残余物通过 Prep HPLC(Waters 2767/2545/2489 系统;SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column;ACN/0.05 % NH<sub>4</sub>OH in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱;检测波长 254 nm/214 nm;流速 20 ml/min)纯化得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(40.09 mg, 收率: 32.8%)。LC-MS m/z: 595 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ 8.22(s, 1 H), 7.89-7.86(m, 1 H), 7.81(d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.73(t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.67-7.61(m, 2 H), 7.45(t, J=8.8 Hz, 1 H), 7.05(d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.73(d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.31(s, 2 H), 4.94-4.90(m, 1 H), 4.60(s, 2 H), 3.84(s, 2 H), 2.80-2.77(m, 2 H), 2.70(s, 2 H), 2.33-2.28(m, 2 H), 1.92-1.90(m, 2 H), 1.65-1.58(m, 2 H), 0.74-0.69(m, 4 H)。

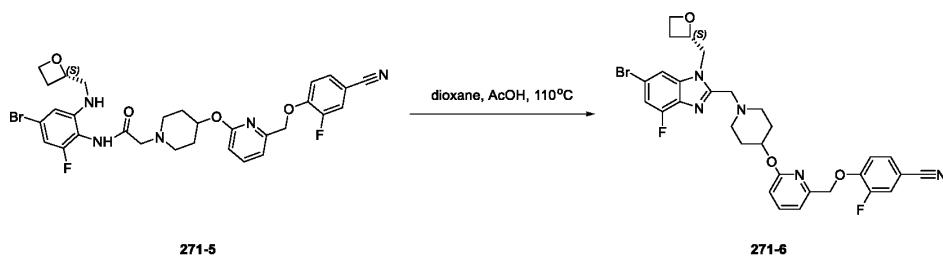
实施例 28、(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 56)的合成:

1)、(S)-N-(4-溴-2-氟-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)-2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺的合成:



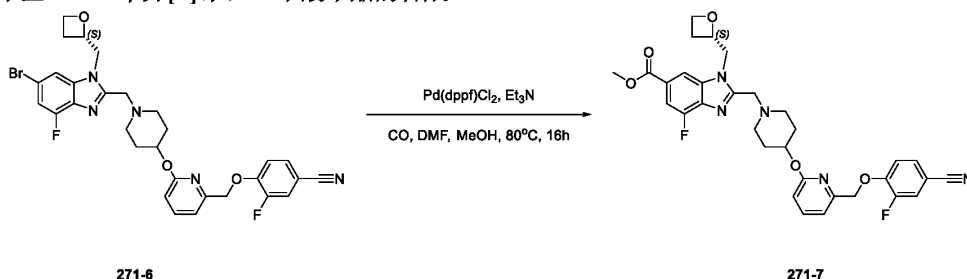
室温下,将溶有(S)-N-(4-溴-2-氟-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)-2-氯乙酰胺(230 mg, 0.65 mmol)、3-氟-4-((6-((哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯基)苯胺(214 mg, 0.65 mmol)和碳酸钾(271 mg, 1.95 mmol)的干燥 N,N-二甲基甲酰胺(7 mL)溶液搅拌反应 16 小时,待反应结束,用水(10 mL)淬灭反应,并用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。有机层减压浓缩并通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到(S)-N-(4-溴-2-氟-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)-2-(4-((6-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺(300 mg, 收率: 71.9%)。LC-MS m/z: 644 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、(S)-4-((6-((1-((6-溴-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)甲氧基)-3-氟苯胺的合成



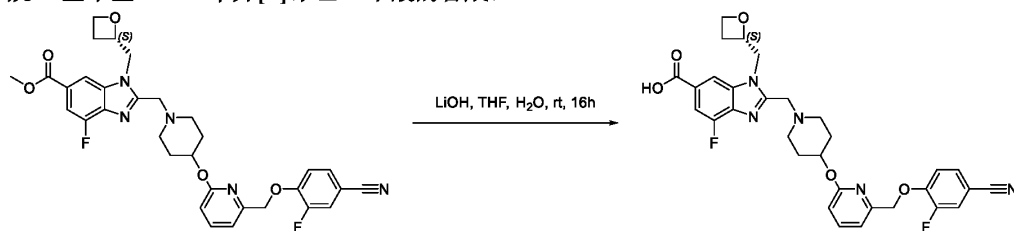
将化合物 (S)-N-(4-溴-2-氟-6-((氧代烷-2-基甲基)氨基)苯基)-2-(4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺 (230 mg, 0.36 mmol) 溶于二氧六环 (5 mL)/乙酸 (0.5 mL) 的混合溶液中。升温至 110°C 搅拌反应 16 小时。减压浓缩后, 通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化残余物得到 (S)-4-((6-((1-((6-溴-4-氟-1-(奥克西坦-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)甲氧基)-3-氟苯腈 (80 mg, 收率: 35.7%)。LC-MS  $m/z$ : 626  $[M+H]^+$ 。

3)、(S)-2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



在室温下, 一氧化碳气体保护下, 向溶有 (S)-4-((6-((1-((6-溴-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)甲氧基)-3-氟苯腈 (61 mg, 0.10 mmol) 的  $N,N$ -二甲基甲酰胺 (2 mL) 和甲醇 (2 mL) 的混合溶液中添加三乙胺 (30 mg, 0.30 mmol) 和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (7 mg, 0.01 mmol)。将混合物在 80°C 下搅拌反应 16 小时。添加水 (5 mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 2) 萃取。用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 3) 反萃。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化得到 (S)-2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (30 mg, 收率: 50.8%)。LC-MS  $m/z$ : 604  $[M+H]^+$ 。

4)、(S)-2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:



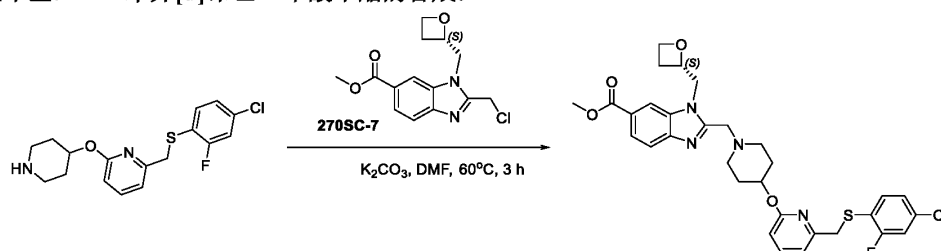
向溶有 (S)-2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (37 mg, 0.06 mmol) 的水/四氢呋喃 (1 mL/1 mL) 的混合溶液中添加氢氧化锂 (14 mg, 0.60 mmol)。反应混合物在室温下搅拌反应 16 小时。用甲酸将反应液调至 pH=5-6, 并用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 2) 反萃。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物采用反相快速色谱法在以下条件下纯化 (柱: 球形 C18, 20-40 $\mu$ m, 120 g; 流动相 A: 水 (加 10 mmol FA); 流动相 B: 乙腈; 流速: 80 mL/min; 梯度: 20 分钟内 30%B-50%B; 检测器: 254 nm) 得到 (S)-2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (6.63 mg, 收率: 18.3%)。LC-MS  $m/z$ : 590  $[M+H]^+$ 。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.09(s, 1H), 7.89(dd,  $J$ =11.2 Hz, 1.6 Hz 1H), 7.75-7.66(m, 2H), 7.52-7.43(m, 2H), 7.06(d,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 6.74(d,  $J$ =8.4 Hz, 1H), 5.31(s, 2H), 5.11-5.06(m, 1H), 4.95-4.89(m, 1H), 4.81-4.76(m, 1H), 4.66-4.63(m, 1H), 4.52-4.47(m, 1H), 4.40-4.34(m, 1H), 3.96-3.92(m, 1H), 3.81-3.78(m, 1H), 2.79-2.67(m, 3H), 2.46-2.41(m, 1H), 2.33-2.27(m, 2H), 1.93-1.89(m, 2H), 1.64-1.57(m, 2H)。



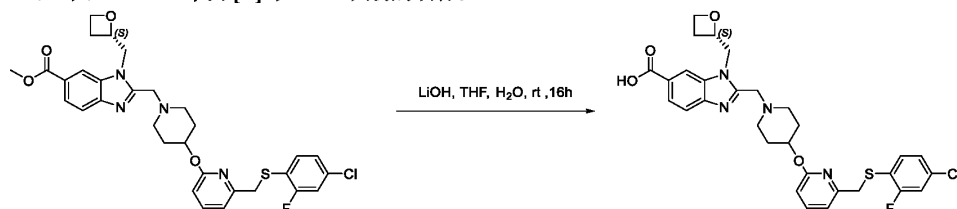
**实施例 29、(S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯基)硫代)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 C8)的合成:**

1)、(S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯基)硫代)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



将溶有 2-((4-氯-2-氟苯基)硫代)甲基)-6-(哌啶-4-氧基)吡啶 (144 mg, 0.41 mmol)、(S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (120 mg, 0.41 mmol) 和碳酸钾 (168 mg, 1.23 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 混合物加热至 60°C 搅拌反应 3 小时。用水 (30 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 (S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯基)硫代)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (80 mg, 收率: 32.0%)。LC-MS m/z: 611 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、(S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯基)硫代)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

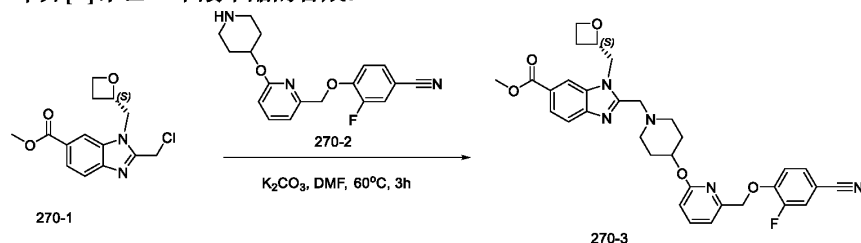


向溶有 (S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯基)硫代)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (80 mg, 0.13 mmol) 的水/四氢呋喃 (1.0 mL/1.0 mL) 混合溶液中添加氢氧化锂 (9 mg, 0.39 mmol)。反应混合物在室温下搅拌反应 16 小时。减压浓缩去除溶剂, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19×250 mm Column; ACN/0.1% FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 (S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯基)硫代)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (20.29 mg, 收率: 26.2%)。LC-MS m/z: 597 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.26(s, 1 H), 7.81-7.79(m, 1 H), 7.65-7.61(m, 3 H), 7.28-7.22(m, 2 H), 6.98(d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.64(d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.10-5.07(m, 1 H), 4.86(s, 1 H), 4.81-4.75(m, 1 H), 4.65-4.61(m, 1 H), 4.51-4.49(m, 1 H), 4.38-4.34(m, 1 H), 4.30(s, 2 H), 3.93(d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.77(d, J=13.6 Hz, 1 H), 2.75-2.67(m, 3 H), 2.46-2.39(m, 1 H), 2.31-2.26(m, 2 H), 1.88-1.87(m, 2 H), 1.60-1.56(m, 2 H)。

**实施例 30、(S)-2-((4-((6-((4-氟基-2-氟苯基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 55)的合成:**

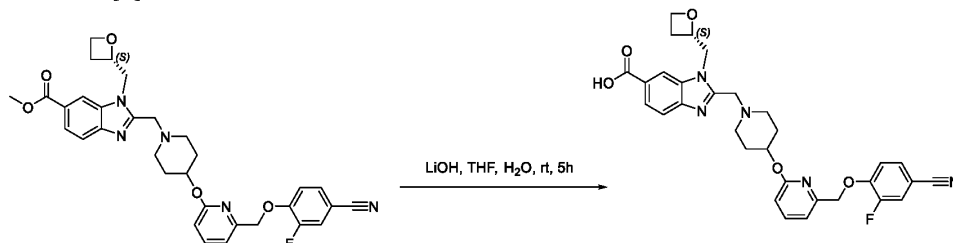
1)、(S)-2-((4-((6-((4-氟基-2-氟苯基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



将溶有 (S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (150 mg, 0.51 mmol)、3-氟-4-((6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯腈 (184 mg, 0.56 mmol) 和碳酸钾 (176 mg, 1.27 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 混合溶液在 60°C 下搅拌反应 3 小时, 用水 (10 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (10 mL×3)

萃取。有机层用饱和食盐水(10mL×3)反萃,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化得到(S)-2-((4-((6-((4-氨基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(100 mg, 收率: 33.5%)。LC-MS m/z: 586 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、(S)-2-((4-((6-((4-氨基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

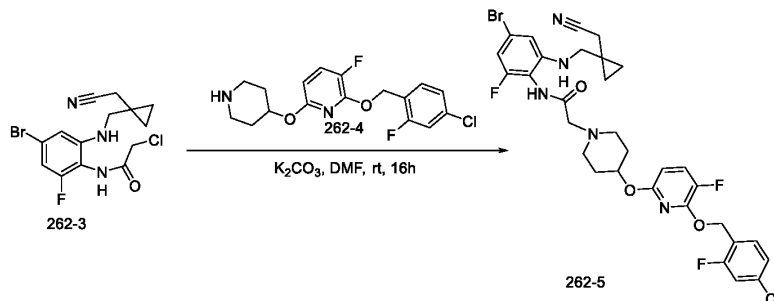


向溶有(S)-2-((4-((6-((4-氨基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(100 mg, 0.17 mmol)的四氢呋喃/水(2 mL/2 mL)的混合溶液中添加氢氧化锂(13 mg, 0.51 mmol),并在室温下搅拌反应16小时。使用甲酸将所得混合物调节至pH=5-6。减压浓缩去除溶剂,残余物通过Prep HPLC(Waters 2767/2545/2489系统;SunFire Prep C8 OBD 10um 19×250 mm Column;ACN/0.1% FA in H<sub>2</sub>O溶剂系统梯度洗脱;检测波长254 nm/214 nm;流速20 ml/min)纯化得到(S)-2-((4-((6-((4-氨基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(56.80 mg, 收率: 58.6%)。LC-MS m/z: 572 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.23(s, 1 H), 7.88(dd, *J*=2.0 Hz, 11.6 Hz, 1 H), 7.80(dd, *J*=1.6, 8.8 Hz, 1 H), 7.73(t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.67(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.60(d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.45(t, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.06(d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 6.74(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 5.31(s, 2 H), 5.10-5.08(m, 1 H), 4.92-4.90(m, 1 H), 4.80-4.74(m, 1 H), 4.65-4.61(m, 1 H), 4.50-4.47(m, 1 H), 4.40-4.35(m, 1 H), 3.93(d, *J*=13.6 Hz, 1 H), 3.78(d, *J*=13.6 Hz, 1 H), 2.79-2.67(m, 3 H), 2.51-2.41(m, 1 H), 2.32-2.27(m, 2 H), 1.92-1.89(m, 2 H), 1.63-1.58(m, 2 H)。

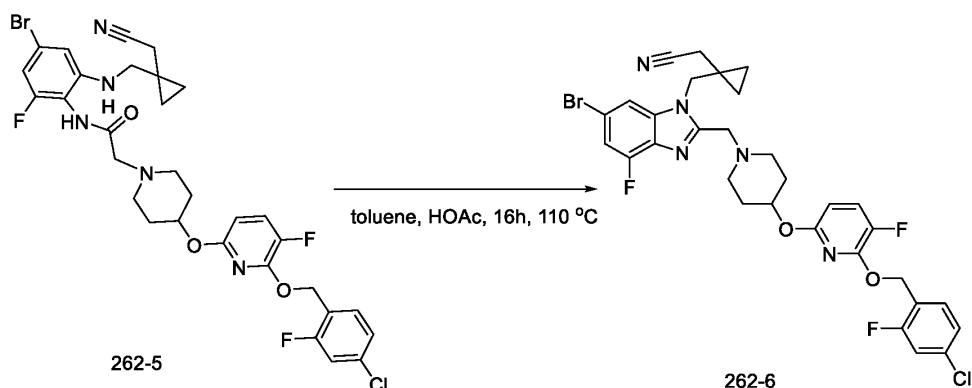
实施例 31、2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 S41)的合成:

1)、N-(4-溴-2-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)氨基)-6-氟苯基)-2-(4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺的合成:



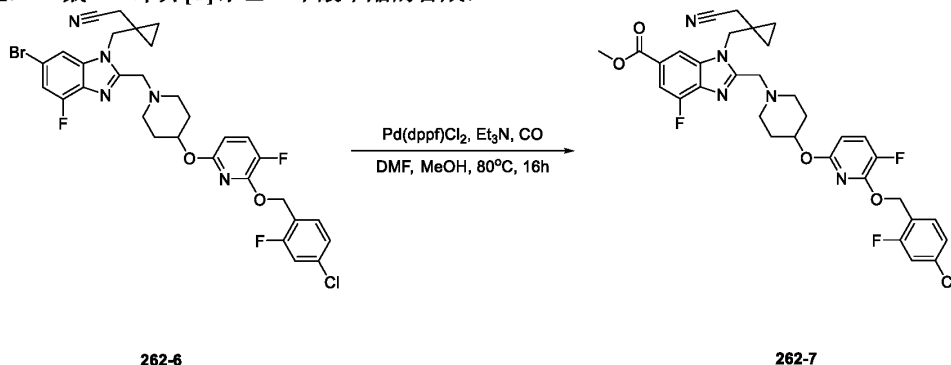
将溶有N-(4-溴-2-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)氨基)-6-氟苯基)-2-氯乙酰胺(189 mg, 0.50 mmol)、2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-氟-6-(哌啶-4-氧基)吡啶(90 mg, 0.50 mmol)和碳酸钾(140 mg, 1.00 mmol)的干燥N,N-二甲基甲酰胺(4 mL)溶液在室温下搅拌反应16小时,待反应结束,用水(10 mL)淬灭,并用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。减压浓缩有机相并通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化残余物得到N-(4-溴-2-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)氨基)-6-氟苯基)-2-(4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺(218 mg, 收率: 62.6%)。LC-MS m/z: 694 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-(1-((6-溴-2-((4-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环丙基)乙腈的合成:



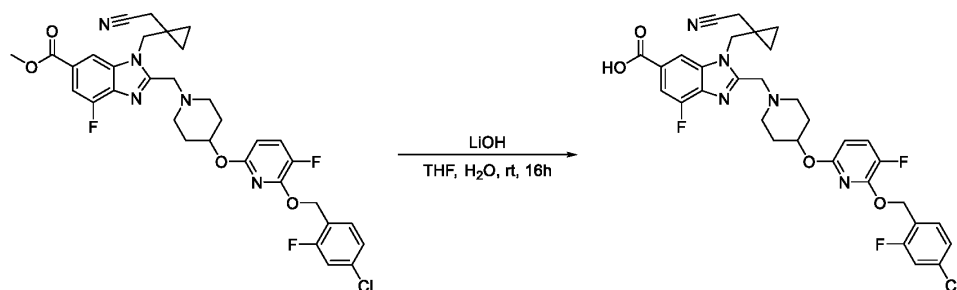
将 N-(4-溴-2-((1-(氰甲基)环丙基)氨基)-6-氟苯基)-2-(4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺 (218 mg, 3.17 mmol) 在甲苯 (4 mL)/乙酸 (1 mL) 中溶解。升温至 110°C 搅拌反应 16 小时。减压浓缩除去溶剂, 残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化, 得到 2-(1-((6-溴-2-((4-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环丙基)乙腈 (45 mg, 收率: 21.2%)。LC-MS m/z: 676 [M+H]<sup>+</sup>。

3)、2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



在一氧化碳气体保护下, 向溶有 2-(1-((6-溴-2-((4-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环丙基)乙腈 (220 mg, 0.33 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 和甲醇 (10 mL) 溶液中添加三乙胺 (60 mg, 0.6 mmol) 和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (20 mg, 0.03 mmol)。将混合物在 80°C 下搅拌反应 16 小时。加水 (50 mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取。合并的有机层用饱和食盐水 (50 mL×3) 反萃, 并用无水硫酸钠干燥。过滤并减压浓缩, 残余物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=2/1) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (93.7 mg, 收率: 43.5%)。LC-MS m/z: 654 [M+H]<sup>+</sup>。

4)、2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:



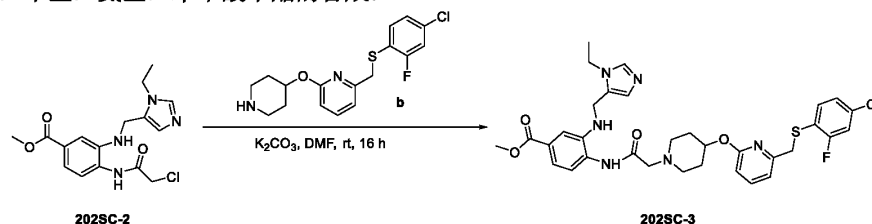
向溶有 2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (18 mg, 0.03 mmol) 的四氢呋喃/水 (1 mL/1 mL) 的混

合溶液中添加氢氧化锂 (7 mg, 0.30 mmol)。反应混合物在室温下搅拌反应 16 小时。用甲酸将反应混合物调节至 pH=5-6。减压浓缩去除溶剂, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1 % FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基) 氧基)-5-氟吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (4.84 mg, 收率: 27.5%)。LC-MS m/z: 640 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.07(s, 1H), 7.66-7.61(m, 1H), 7.54-7.47(m, 3H), 7.32(dd, *J*=8.4 Hz, 2.0 Hz 1H), 6.34(dd, *J*=8.8 Hz, 2.0 Hz 1H), 5.44(s, 2H), 4.81-4.76(m, 1H), 4.60(s, 2H), 3.86(s, 2H), 2.81-2.78(m, 2H), 2.70(s, 2H), 2.36-2.32(m, 2H), 1.92-1.90(m, 2H), 1.64-1.56(m, 2H), 0.76-0.69(m, 4H)。

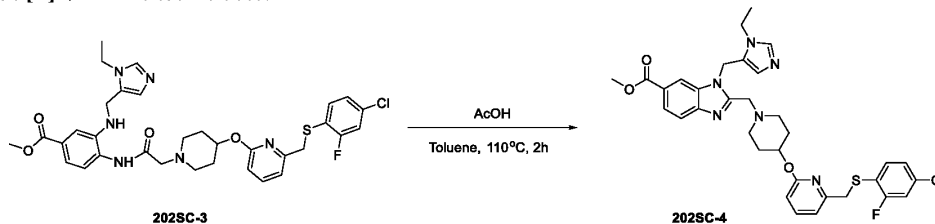
**实施例 32、2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基) 硫代) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C9) 的合成:**

1)、4-(2-(4-((6-((4-氯-2-氟苄基) 硫代) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 乙酰氨基)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯的合成:



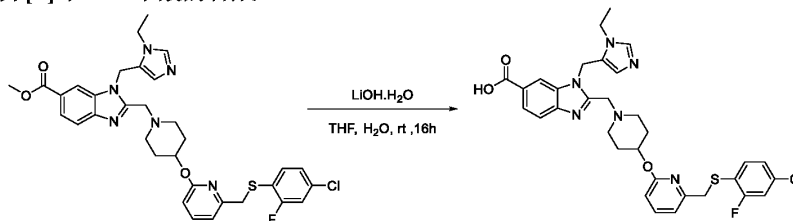
室温下, 向溶有 4-(2-(4-((6-((4-氯-2-氟苄基) 硫代) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 乙酰氨基)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯 (190 mg, 0.54 mmol) 和 2-((4-氯-2-氟苄基) 硫代) 甲基)-6-(哌啶-4-氧基) 吡啶 (190 mg, 0.54 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中添加碳酸钾 (224 mg, 1.62 mmol)。在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 加水 (5 mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (20 mL×2) 反萃, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 4-(2-(4-((6-((4-氯-2-氟苄基) 硫代) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 乙酰氨基)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯 (149mg, 收率: 41.5%)。LC-MS m/z: 667 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基) 硫代) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐的合成:



在氮气保护条件下, 向溶有 4-(2-(4-((6-((4-氯-2-氟苄基) 硫代) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 乙酰氨基)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯 (149 mg, 0.22 mmol) 的甲苯 (6 mL) 溶液中添加乙酸 (1 mL), 并在 110°C 下搅拌反应 2 小时。将所得混合物倒入水 (10 mL) 中, 用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取。合并的有机层依次用饱和碳酸氢钠 (10 mL×2)、盐水 (10 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=15/1) 纯化, 得到 2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基) 硫代) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (129 mg, 收率: 90.5%)。LC-MS m/z: 649 [M+H]<sup>+</sup>。

3)、2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基) 硫代) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:



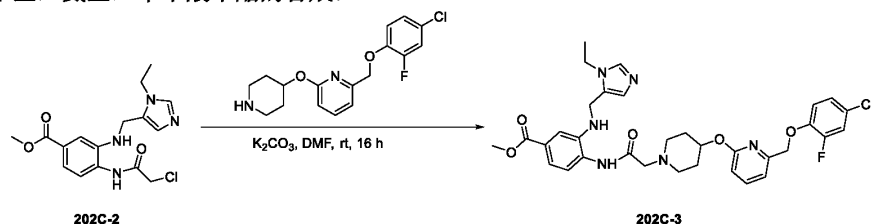
向溶有 2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基) 硫代) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (129 mg, 0.22 mmol) 的 THF/H<sub>2</sub>O 溶液中添加 LiOH·H<sub>2</sub>O (45 mg, 0.44 mmol), 在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 加水 (5 mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (20 mL×2) 反萃, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基) 硫代) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (129 mg, 收率: 90.5%)。LC-MS m/z: 649 [M+H]<sup>+</sup>。

甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(129 mg, 0.20 mmol)的四氢呋喃/水(4 mL/4 mL)的混合溶液中添加一水合氢氧化锂(47 mg, 1.99 mmol),并在室温下搅拌反应16小时。用盐酸(1N)将所得混合物调节至pH=5-6,并用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。合并有机相,用盐水(10 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物采用反相快速色谱法在以下条件下纯化(柱:球形C18, 20-40 $\mu$ m, 120 g;流动相A:水(加10 mM 氨水);流动相B:乙腈;流速:80 mL/min;梯度:20分钟内30%B-50%B;检测器:254 nm)得到2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(58.36 mg, 0.09 mmol, 46%)。LC-MS m/z: 635 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  8.08(s, 1 H), 7.82(dd, *J*=8.4 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.69-7.67(m, 2 H), 7.64-7.60(m, 2 H), 7.30-7.22(m, 2 H), 6.98(d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 6.62(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 6.41(s, 1 H), 5.72(s, 2 H), 4.83-4.78(m, 1 H), 4.29(s, 2 H), 4.03-3.98(m, 2 H), 3.80(s, 2 H), 2.66-2.63(m, 2 H), 2.25-2.21(m, 2 H), 1.74(s, 2 H), 1.45-1.42(m, 2 H), 1.16(t, *J*=7.2 Hz, 3 H)。

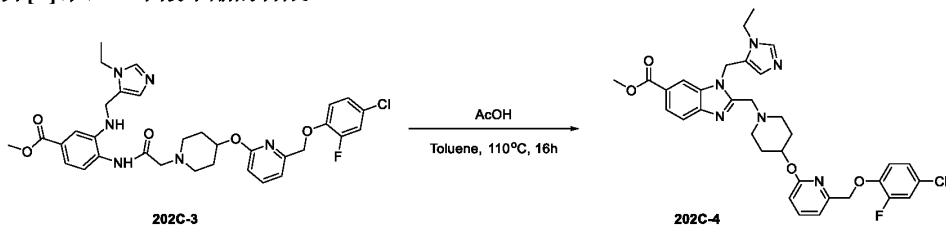
**实施例 33、2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 43)的合成:**

1)、4-(2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺基)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



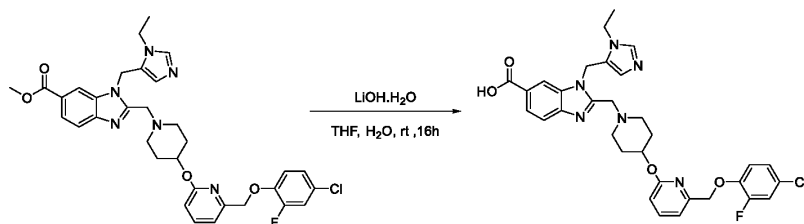
在室温下,将碳酸钾(224 mg, 1.62 mmol)添加到溶有 4-(2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺基)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(190 mg, 0.54 mmol)和 2-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)-6-(哌啶-4-酰氧基)吡啶(181 mg, 0.54 mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(4 mL)溶液中。在室温下将混合物搅拌反应16小时。待反应结束后,加水(5 mL)淬灭反应,并用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(20 mL×2)反萃,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化得到 4-(2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺基)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(241 mg, 0.37 mmol, 收率: 68.5%)。LC-MS m/z: 651 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



在氮气保护条件下,向溶有 4-(2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺基)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(241 mg, 0.37 mmol)的甲苯(10 mL)溶液中添加乙酸(1 mL),并在110°C下搅拌反应16小时。待反应结束,将所得混合物倒入水(10 mL)中,用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。用饱和碳酸氢钠(10 mL×2)、盐水(10 mL×2)依次洗涤有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化得到 2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(87 mg, 收率: 37.8%)。LC-MS m/z: 633 [M+H]<sup>+</sup>。

3)、2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

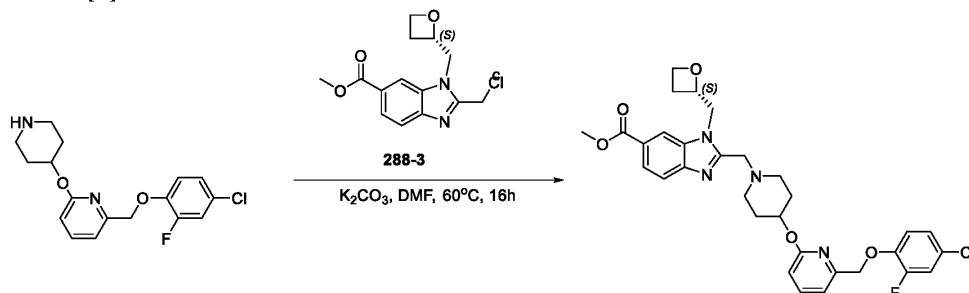


向溶有 2-((4-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (87 mg, 0.14 mmol) 的四氢呋喃/水 (3 mL/3 mL) 的混合溶液中添加一水合氢氧化锂 (56 mg, 1.40 mmol), 并在室温下搅拌反应 16 小时。用盐酸 (1 N) 将所得混合物调节至 pH=5-6, 并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相用盐水 (10 mL) 反萃, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物采用反相快速色谱法在以下条件下纯化 (柱: 球形 C18, 20-40 $\mu$ m, 120 g; 流动相 A: 水 (加 10 mM 氨水); 流动相 B: 乙腈; 流速: 80 mL/min; 梯度: 20 分钟内 30%B-50%B; 检测器: 254 nm) 得到 2-((4-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (46.87 mg, 收率: 55.4%)。LC-MS m/z: 619 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.02(s, 1 H), 7.80(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.72-7.67(m, 2 H), 7.56(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.44(dd, *J*=10.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.27(t, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.18(d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.03(d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 6.70(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 6.38(s, 1 H), 5.67(s, 2 H), 5.17(s, 2H), 4.89-4.86(m, 1 H), 4.00(q, *J*=7.2 Hz, 2 H), 3.78(s, 2 H), 2.67(s, 2 H), 2.24(t, *J*=8.0 Hz, 2 H), 1.79(d, *J*=9.6 Hz, 2 H), 1.46(m, 2 H), 1.17(t, *J*=7.2 Hz, 3 H)。

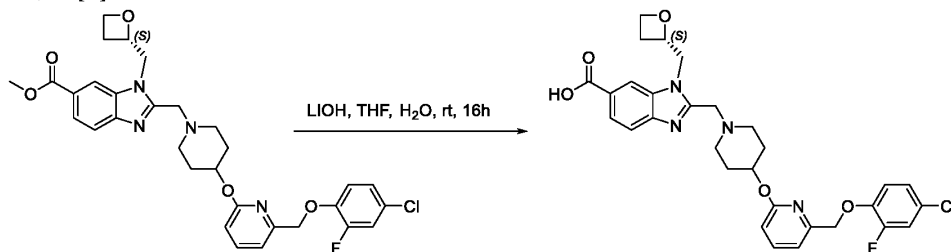
**实施例 34、(S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 49) 的合成:**

1)、(S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



将溶有 2-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)-6-(哌啶-4-氧基)吡啶 (115 mg, 0.34 mmol)、(S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (100 mg, 0.34 mmol) 和碳酸钾 (140 mg, 1.02 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 混合溶有在 60°C 下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 所得混合物用水 (40 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取。合并有机相, 用盐水 (20 mL×2) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 (S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (110 mg, 收率: 54.5%)。LC-MS m/z: 595 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、(S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:



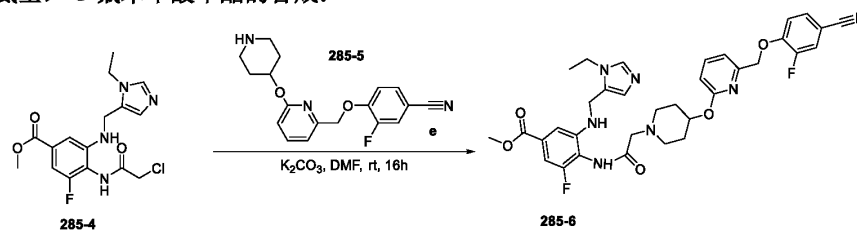
向溶有 (S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (110 mg, 0.19 mmol) 的四氢呋喃/水 (2 mL/2 mL) 的混合溶液中添加氢氧化锂 (9 mg, 0.38 mmol), 并在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 减压浓缩去除溶剂, 残余物通过

Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1 % FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 (S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (52.13 mg, 收率: 47.2%)。LC-MS m/z: 581 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.27(s, 1 H), 7.80(dd, *J*=8.4 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.72(t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.64(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.44(dd, *J*=11.2 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.28(t, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.18(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.04(d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 6.72(d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 5.18(s, 2 H), 5.12-5.06(m, 1 H), 4.95-4.93(m, 1 H), 4.81-4.76(m, 1 H), 4.66-4.62(m, 1 H), 4.51-4.49(m, 1 H), 4.38-4.36(m, 1 H), 3.94(d, *J*=13.6 Hz, 1 H), 3.78(d, *J*=13.6 Hz, 1 H), 2.79-2.67(m, 2 H), 2.46-2.41(m, 1 H), 2.32(s, 2 H), 1.92-1.91(m, 2 H), 1.63-1.59(m, 2 H)。

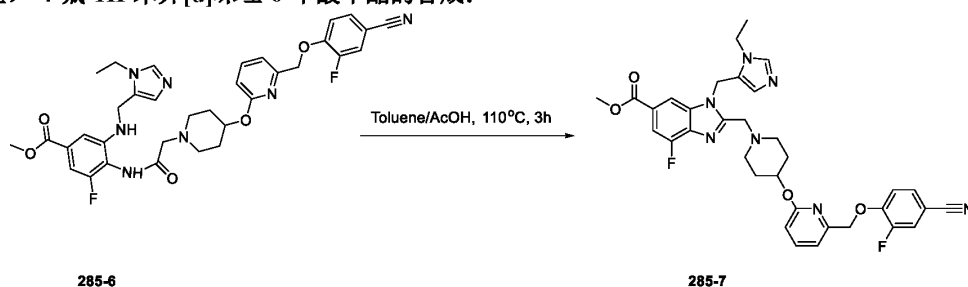
**实施例 35、2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 2) 的合成:**

1)、4-(2-(4-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)-5-氟苯甲酸甲酯的合成:



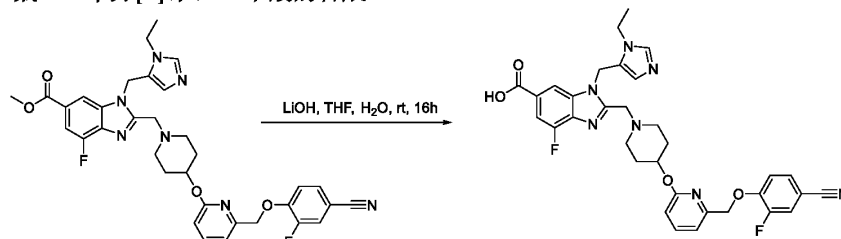
在室温下, 溶有 4-(2-(4-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)-5-氟苯甲酸甲酯 (130 mg, 0.35 mmol)、3-氟-4-((6-((哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯腈 (115 mg, 0.35 mmol) 和碳酸钾 (146 mg, 1.05 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 混合溶液搅拌反应 16 小时。所得混合物用水 (50 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相, 用盐水 (10 mL×3) 反萃, 减压浓缩后, 残余物通过柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 得到 4-(2-(4-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)-5-氟苯甲酸甲酯 (70 mg, 收率: 30.3%)。LC-MS m/z: 660 [M+H]<sup>+</sup>。

2) 2-((4-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



将溶有 4-(2-(4-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)-5-氟苯甲酸甲酯 (70 mg, 0.11 mmol) 的甲苯 (2 mL) 和乙酸 (0.5 mL) 的混合溶液在 110°C 下搅拌反应 3 小时。待反应结束, 用二氯甲烷 (2×25 mL) 萃取。将有机相浓缩得到 2-((4-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (40mg, 收率: 56.7%)。LC-MS m/z: 642 [M+H]<sup>+</sup>。

3)、2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:



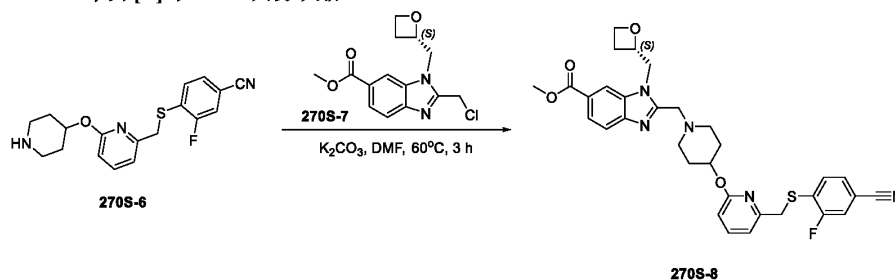
向溶有 2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

基) 甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (40 mg, 0.062 mmol) 的四氢呋喃/水 (4 mL/4 mL) 的混合溶液中添加氢氧化锂 (4 mg), 并在室温下搅拌反应 16 小时。减压浓缩去除溶剂, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1 % FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基) 甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (8.49 mg, 收率: 22.6%)。LC-MS m/z: 628 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.20(s, 1 H), 7.93-7.86(m, 2 H), 7.74-7.65(m, 3 H), 7.52(d, *J*=11.6 Hz 1 H), 7.43(t, *J*=8.4 Hz 1 H), 7.04(d, *J*=7.2 Hz 1 H), 6.72(d, *J*=8.0 Hz 1 H), 6.42(s, 1 H), 5.74(s, 2 H), 5.30(s, 2 H), 4.86-4.84(m, 1 H), 4.03-3.98(m, 2 H), 3.83(s, 2 H), 2.67(s, 2 H), 2.27-2.22(m, 2 H), 1.79-1.76(m, 2 H), 1.46-1.44(m, 2 H), 1.17(t, *J*=7.2 Hz, 3 H)。

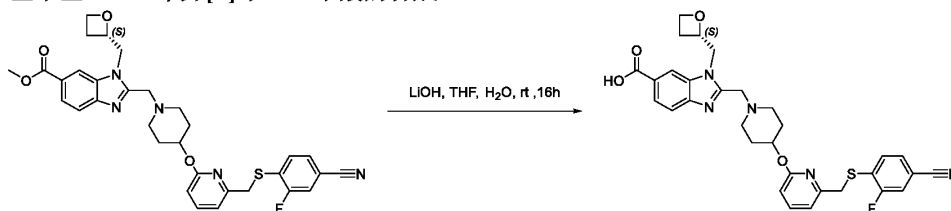
**实施例 36、(S)-2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯硫基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C10) 的合成:**

1)、(S)-2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯基) 硫代) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯:



将溶有 3-氟-4-((6-((哌啶-4-氧基) 吡啶-2-基) 甲硫基) 苯甲腈 (152 mg, 0.44 mmol)、(S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (100 mg, 0.34 mmol) 和碳酸钾 (140 mg, 1.02 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 混合溶液加热至 60°C 并搅拌反应 3 小时。所得混合物用水 (30 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相, 用盐水 (10 mL×3) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 (S)-2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯硫基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (150 mg, 收率: 56.6%)。LC-MS m/z: 602 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、(S)-2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯硫基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:



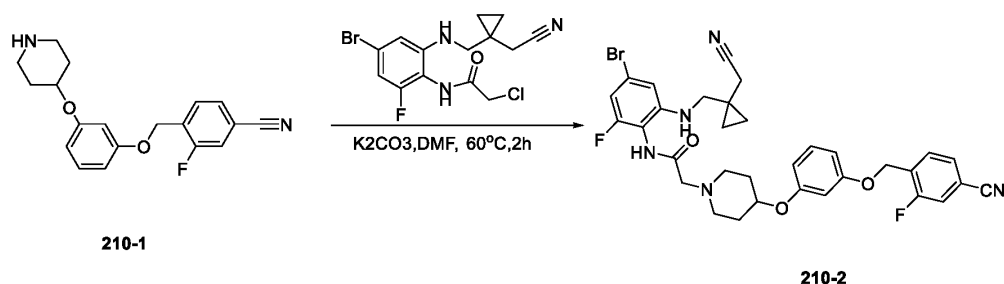
向溶有 (S)-2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯硫基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (150 mg, 0.25 mmol) 的四氢呋喃/水 (2 mL/2 mL) 的混合溶液中添加氢氧化锂 (10 mg, 0.75 mmol)。将混合物在室温下搅拌反应 16 小时。减压浓缩去除溶剂, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1 % FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 (S)-2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯硫基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (40.33 mg, 收率: 27.4%)。LC-MS m/z: 588 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.26(s, 1 H), 7.84-7.75(m, 3 H), 7.68-7.62(m, 3 H), 7.02(d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 6.65(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 5.10-5.08(m, 1 H), 4.81-4.75(m, 2 H), 4.66-4.61(m, 1 H), 4.53-4.47(m, 1 H), 4.41(s, 2 H), 4.39-4.36(m, 1 H), 3.93(d, *J*=13.6 Hz, 1 H), 3.77(d, *J*=13.6 Hz, 1 H), 2.77-2.67(m, 4 H), 2.46-2.41(m, 1 H), 2.28-2.23(m, 2 H), 1.91-1.86(m, 2 H), 1.59-1.55(m, 2 H)。

**实施例 37、2-((4-((3-((4-氧基-2-氟苯基) 氧基) 苯氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-1-((1-(氧基甲基) 环丙基) 甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 S6) 的合成:**

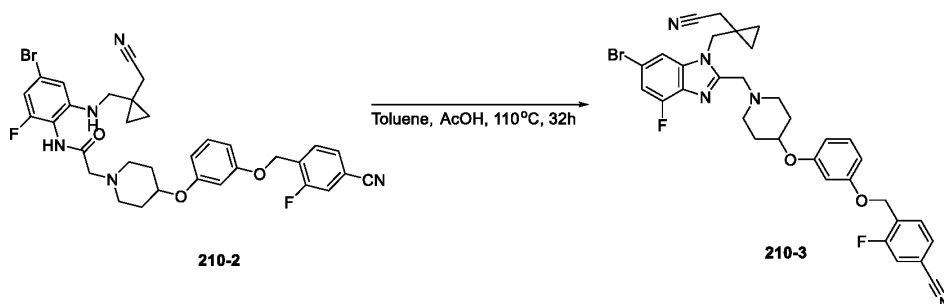
1)、N-(4-溴-2-((1-(氧基甲基) 环丙基) 甲基) 氨基)-6-氟苯基)-2-(4-(3-((4-氧基-2-氟苯基) 氧基) 苯氧基) 哌啶-1-基) 乙酰胺的合成:





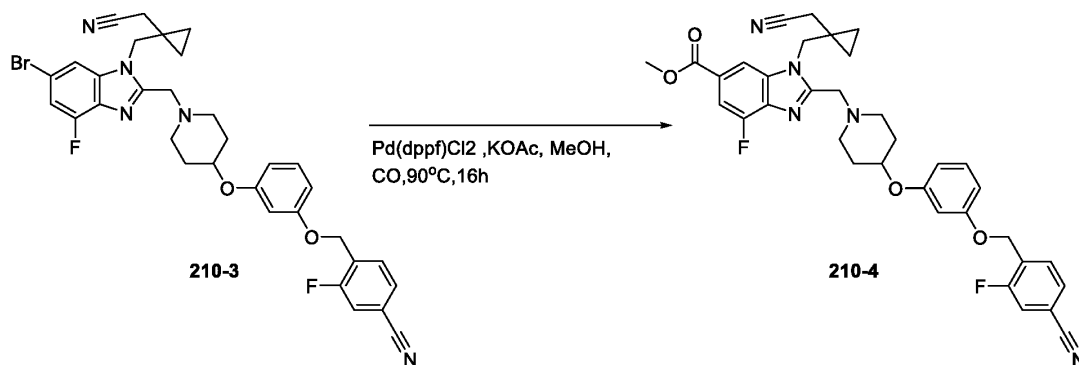
室温下, 向 3-氟-4-((3-(哌啶-4-氧基)苯氧基)甲基)苯甲腈 (130 mg, 0.40 mmol) 和 N-(4-溴-2-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)-6-氟苯基)-2-氯乙酰胺 (149 mg, 0.40 mmol) 的 DMF (4 mL) 混合溶液中加入  $K_2CO_3$  (165 mg, 1.20 mmol)。搅拌均匀后, 将混合物升温至 60°C 搅拌反应 2 小时。加水 (5 mL) 稀释, 并用 EA (2 X 30 mL) 萃取。合并有机相用盐水 (20 mL) 洗涤, 无水  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤并减压浓缩得到粗产物 N-(4-溴-2-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)-6-氟苯基)-2-(4-(3-(((4-氧基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺 (180 mg, 67.9%)。LC-MS m/z: 666、664  $[M+H]^+$ 。

2)、4-((3-((1-((6-溴-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)苯氧基)甲基)-3-氟苯甲腈的合成:



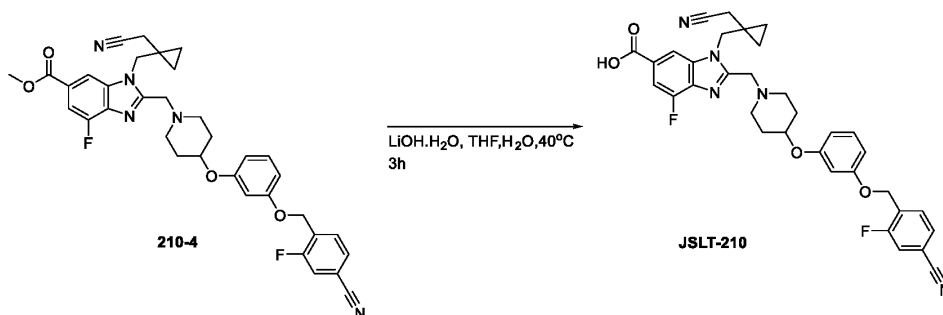
$N_2$  保护下, 向 N-(4-溴-2-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)-6-氟苯基)-2-(4-(3-(((4-氧基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺 (160 mg, 0.24 mmol) 的甲苯 (6 mL) 溶液中加入 HOAc (1 mL), 并升温至 110°C, 搅拌反应 32 h。将所得混合物倒入  $H_2O$  (10 mL) 中, 用 EA (2 X 10 mL) 萃取。合并有机相依次用饱和  $NaHCO_3$  (2 X 10 mL)、盐水 (2 X 10 mL) 洗涤, 无水  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过反向柱色谱纯化 (Spherical C18 柱, 20-40  $\mu m$ , 120 g; 流动相 A: 水 (加入 10 mM  $NH_3 \cdot H_2O$ ); 流动相 B: 乙腈; 流速: 80 mL/min; 梯度: 20 分钟内 60% B - 80% B; 检测器: 254 nm)。在 69%B 下收集含有所需产物的馏分, 并减压浓缩得到 4-((3-((1-((6-溴-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)苯氧基)甲基)-3-氟苯甲腈 (142 mg, 91.3%)。LC-MS m/z: 646、648  $[M+H]^+$ 。

3)、2-((4-(3-((4-氧基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-羧=甲酸甲酯的合成:



室温和 CO 气体保护下，向 4-((3-((1-((6-溴-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)苯氧基)甲基)-3-氟苄基)-3-氟苄基甲腈 (130 mg, 0.20 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中加入 KOAc (59 mg, 0.60 mmol) 和 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (15 mg, 0.02 mmol)。在 CO 气氛下，将混合物升温至 90°C 搅拌反应 16 小时。加水 (15 mL) 稀释并用 EA (3 × 30 mL) 萃取。合并有机相用盐水 (30 mL) 洗涤，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，过滤并减压浓缩。残余物通过反向柱色谱纯化 (Spherical C18 柱, 20-40 μm, 120 g; 流动相 A: 水 (加入 10 mM NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O); 流动相 B: 乙腈; 流速: 80 mL/min; 梯度: 20 分钟内 60% B - 80% B; 检测器: 254 nm) 得到 2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲酯 (60 mg, 47.5%)。LC-MS m/z: 626 [M+H]<sup>+</sup>。

4)、2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:



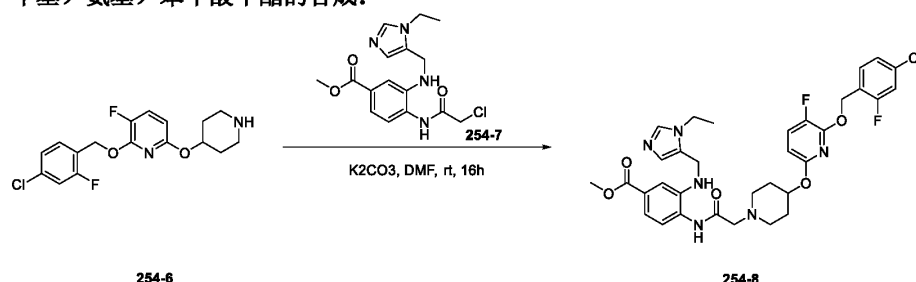
向 2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲酯 (60 mg, 0.10 mmol) 的 THF/H<sub>2</sub>O (2 mL/2 mL) 混合溶液中加入 LiOH·H<sub>2</sub>O (40 mg, 1.00 mmol)，搅拌均匀后升温至 40°C 搅拌反应 3 h。用 HCl (1 N) 将所得混合物调节至 pH=5-6，并用 EA (3 × 10 mL) 萃取。合并有机相用盐水 (10 mL) 洗涤，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，过滤并减压浓缩。残余物采用反相快速色谱法在以下条件下纯化 (柱: 球形 C18, 20-40 μm, 40 g; 流动相 A: 水 (加 10 mM NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O); 流动相 B: 乙腈; 流速: 40 mL/min; 梯度: 20%B-50%B 在 20 分钟内; 检测波长: 254 nm) 得到 2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (26.23 mg, 43.5%)。LC-MS m/z: 612 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.04 (s, 1 H), 7.91 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 7.75 (d, *J*=3.2 Hz, 2 H), 7.49 (d, *J*=11.2 Hz, 1 H), 7.17 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 6.62-6.57 (m, 3 H), 5.21 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 4.42-4.40 (m, 1 H), 3.85 (s, 2 H), 2.79-2.77 (m, 2 H), 2.70 (s, 2 H), 2.38 (t, *J*=10.0 Hz, 2 H), 1.93 (d, *J*=10.8 Hz, 2 H), 1.64-1.60 (m, 2 H), 0.75-0.67 (m, 4 H)。

实施例 38、2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基

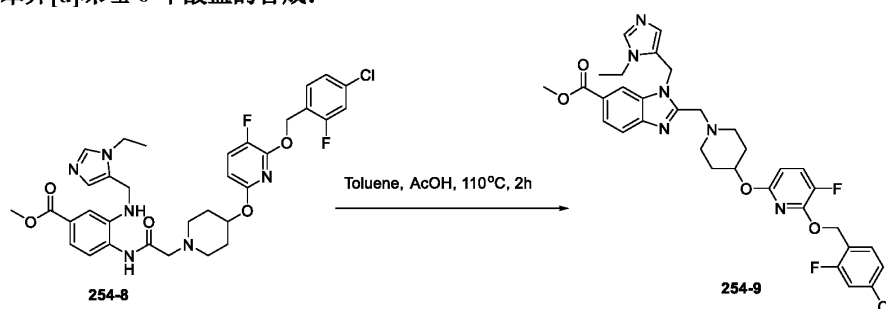
-1H-咪唑-5-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 C11)的合成:

1)、4-(2-(4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



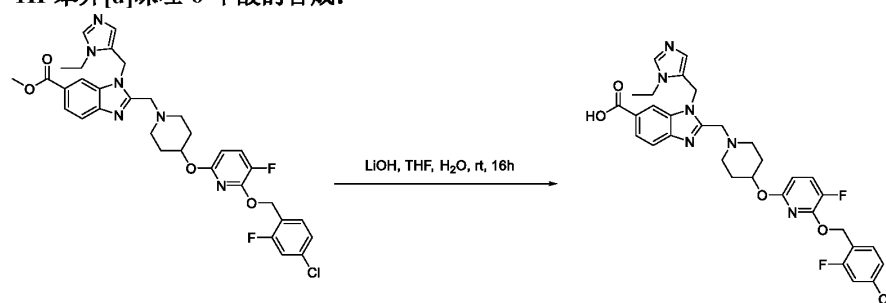
在室温下,将溶有 2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-氟-6-(哌啶-4-氧基)吡啶(175 mg, 0.49 mmol)、4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(184 mg, 0.49 mmol)和碳酸钾(144 mg, 1.04 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)混合溶液搅拌反应 16 小时。所得混合物用水(50 mL)稀释并用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。合并有机相用盐水(10 mL×3)反萃,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化得到 4-(2-(4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(180 mg, 收率: 51.82%)。LC-MS m/z: 669 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐的合成:



将溶有 4-(2-(4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(180 mg, 0.27 mmol)的甲苯(3 mL)和乙酸(1 mL)的混合溶液在 110°C 下搅拌反应 2 小时。将所得混合物倒入盐水(20 mL)中,并用二氯甲烷(2×10 mL)萃取。将有机相减压浓缩得到 2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐(140 mg, 收率: 77.9%)。LC-MS m/z: 651 [M+H]<sup>+</sup>。

3)、2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:



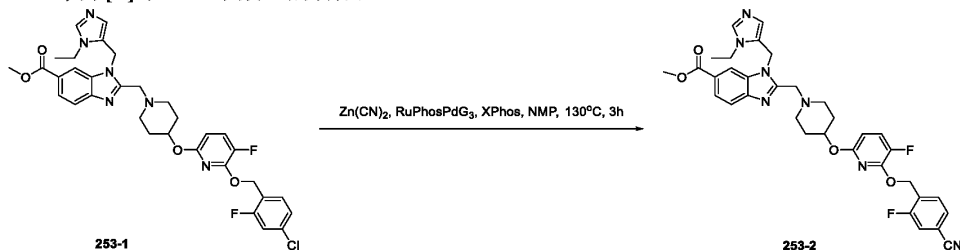
向溶有化合物甲基 2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐(70 mg, 0.11 mmol)的四氢呋喃/水(4 mL/4 mL)的搅拌溶液中添加氢氧化锂(8 mg, 0.33 mmol),并在室温下搅拌混合物 16 小时。减压浓缩去除溶剂,残余物通过 Prep HPLC(Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1 % FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min)纯化得到 2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸

(37.86 mg, 收率: 54.1%)。LC-MS  $m/z$ : 637  $[M+H]^+$ 。

$^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.08(s, 1 H), 7.82(d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.69-7.60(m, 3 H), 7.53-7.46(m, 2 H), 7.31(dd,  $J=8.4$  Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.42(s, 1 H), 6.33(dd,  $J=8.8$  Hz, 2.0 Hz, 1 H), 5.72(s, 2 H), 5.43(s, 2 H), 4.74-4.71(m, 1 H), 4.03-3.98(m, 2 H), 3.82(s, 2 H), 2.69-2.67(m, 2 H), 2.29-2.24(m, 2 H), 1.79-1.77(m, 2 H), 1.46-1.42(m, 2 H), 1.16(t,  $J=7.2$  Hz, 3 H)。

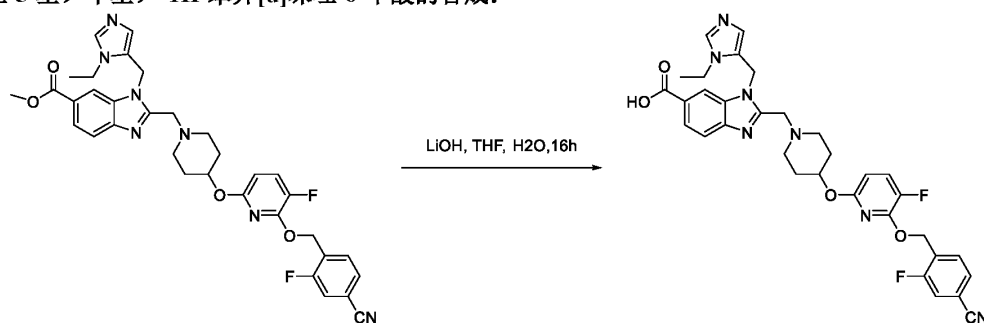
**实施例 39、2-((4-((6-((4-氨基-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 S66)的合成:**

1)、2-((4-((6-((4-氨基-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸盐的合成:



在氮气保护下,向溶有 2-((4-((6-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(132 mg, 0.20 mmol)和氰化锌(234 mg, 2.00 mmol)的 N-甲基吡咯烷酮(2 mL)的溶液中,加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(17 mg, 0.02 mmol)和 2-双环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(10 mg, 0.02 mmol),并在 130°C 下搅拌反应 3 小时。待反应结束,加入水(10 mL)并用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 2)萃取。合并的有机层用盐水(10 mL $\times$ 2)洗涤,并用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇 = 20/1)纯化得到 2-((4-((6-((4-氨基-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(40 mg, 收率: 31.2%)。LC-MS  $m/z$ : 642  $[M+H]^+$ 。

2)、2-((4-((6-((4-氨基-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

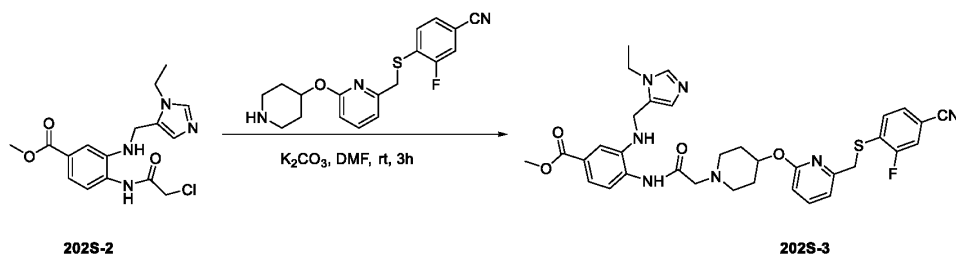


向溶有 2-((4-((6-((4-氨基-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(40 mg, 0.06 mmol)的四氢呋喃/水(4 mL/4 mL)的混合溶液中添加氢氧化锂(4 mg, 0.17 mmol),并在室温下搅拌混合物 16 小时。减压浓缩去除溶剂,残余物通过 Prep HPLC(Waters 2767/2545/2489 系统;SunFire Prep C8 OBD 10 $\mu$ m 19 $\times$ 250 mm Column;ACN/0.1% FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱;检测波长 254 nm/214 nm;流速 20 ml/min)纯化得到 2-((4-((6-((4-氨基-2-氟苄基)氧基)-5-氟吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(6.35 mg, 收率: 16.9%)。LC-MS  $m/z$ : 628  $[M+H]^+$ 。

$^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.07(s, 1 H), 7.93(dd,  $J=9.6$  Hz, 0.8 Hz, 1 H), 7.81(dd,  $J=8.4$  Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.73-7.62(m, 5 H), 6.40(s, 1 H), 6.34(dd,  $J=8.4$  Hz, 2.0 Hz, 1 H), 5.71(s, 2 H), 5.52(s, 2 H), 4.65-4.63(m, 1 H), 4.03-3.97(m, 2 H), 3.81(s, 2 H), 2.67-2.65(m, 2 H), 2.25-2.20(m, 2 H), 1.74-1.71(m, 2 H), 1.43-1.36(m, 2 H), 1.16(t,  $J=7.2$  Hz, 3 H)。

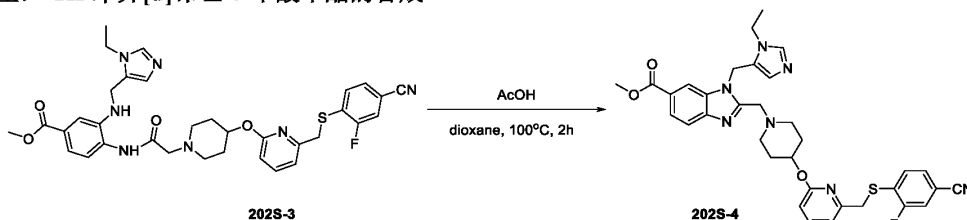
**实施例 40、2-((4-((6-((4-氨基-2-氟苄基)硫代)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 C12)的合成:**

1)、4-(2-(4-((6-((4-氨基-2-氟苄基)硫代)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



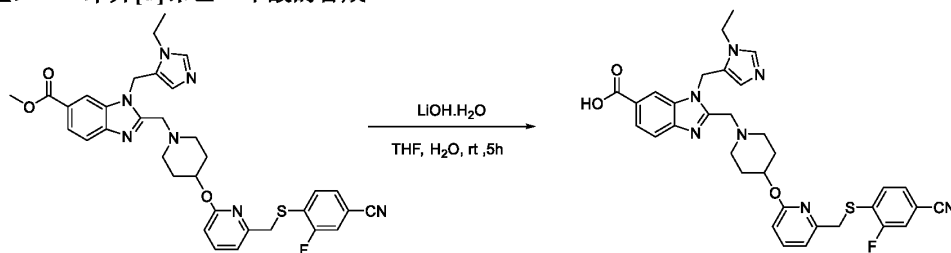
在室温下, 将碳酸钾 (138 mg, 1.00 mmol) 和 3-氟-4-((6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲基)硫基)苯腈 (223 mg, 0.65 mmol) 添加到溶有化合物 4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (176 mg, 0.50 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中。将混合物在室温下搅拌 3 小时。待反应结束, 添加水 (10 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取。合并的有机层用盐水 (15 mL×2) 反萃, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化, 得到 4-(2-(4-((6-(4-氧基-2-氟苯硫基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (141 mg, 收率: 42.9%)。LC-MS m/z: 658 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯硫基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成



在室温下, 向溶有 4-(2-(4-((6-((4-氧基-2-氟苯硫基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (141 mg, 0.21 mmol) 的二氧六环 (5 mL) 溶液中添加乙酸 (0.5 mL)。将混合物在 100°C 下搅拌 2 小时。待反应结束, 加水 (15 mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取。合并的有机层用盐水 (20 mL×2) 反萃, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩后, 残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯硫基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (130 mg, 收率: 96.7%)。LC-MS m/z: 640 [M+H]<sup>+</sup>。

3)、2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯硫基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成



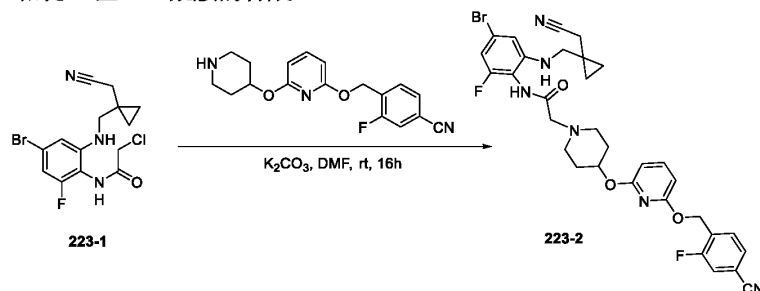
室温下, 将一水合氢氧化锂 (85 mg, 2.00 mmol) 添加到溶有 2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯硫基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (130 mg, 0.20 mmol) 的四氢呋喃/水 (2 mL/2 mL) 混合溶液中。将混合物在室温下搅拌 5 小时。待反应结束, 用甲酸将所得混合物调节至 pH=5-6, 并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相用盐水 (10 mL) 反萃, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物采用反相快速色谱法在以下条件下纯化 (柱: 球形 C18, 20-40μm, 40 g; 流动相 A: 水 (加 10 mM 氨水); 流动相 B: 乙腈; 流速: 40 mL/min; 梯度: 20%B-50%B 在 20 分钟内; 检测器: 254 nm) 得到 2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯硫基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (29.92 mg, 收率: 23.9%)。LC-MS m/z: 626 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.07 (s, 1 H), 7.83 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.76 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.69-7.61 (m, 4 H), 7.02 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 5.71 (s, 2H), 4.75-4.74 (m, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 4.04-3.98 (m, 2 H), 3.80 (s, 2 H), 2.67-2.64 (m, 2 H), 2.21-2.17 (m, 2 H), 1.76-1.74 (m, 2 H), 1.44-1.41 (m, 2 H), 1.16 (t, J=7.2 Hz, 3 H)。

实施例 41、2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯硫基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-((氧基甲基)

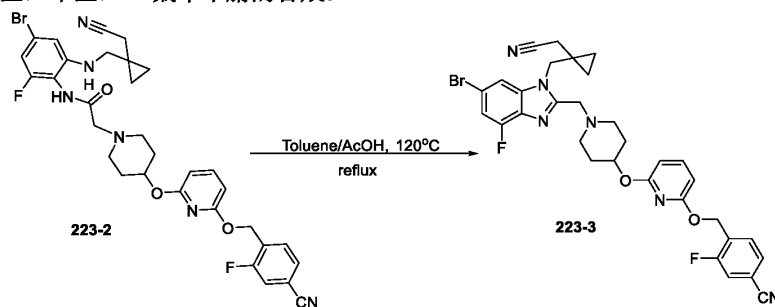
环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物S20)的合成:

1)、N-(4-溴-2-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)-6-氟苯基)-2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺的合成:



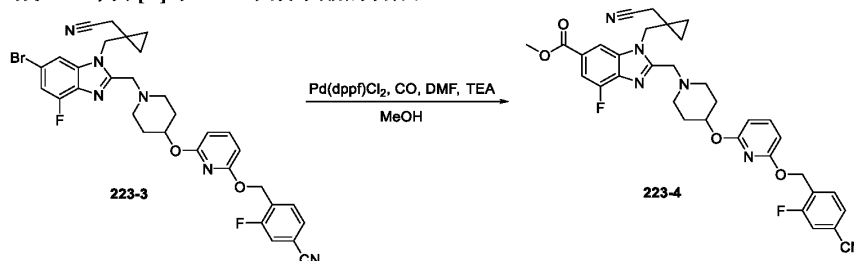
在室温下,向N,N-二甲基甲酰胺溶液(5 mL)中添加N-(4-溴-2-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)-6-氟苯基)-2-氯乙酰胺(100 mg, 0.27 mmol), 3-氟-4-((6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)苯甲腈(88 mg, 0.27 mmol)和碳酸钾(112 mg, 0.81 mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。用液相-质谱联用检测反应,待反应结束,通过添加水(5 mL)淬灭反应,并用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。用盐水(20 mL×2)洗涤合并的有机层,并用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物N-(4-溴-2-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)-6-氟苯基)-2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺(120 mg, 收率: 66.7%)。LC-MS m/z: 665、667 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、4-((6-((1-((6-溴-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟苯甲腈的合成:



在室温氮气保护条件下,向溶有N-(4-溴-2-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)-6-氟苯基)-2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺(120 mg, 0.18 mmol)的甲苯(6 mL)溶液中添加乙酸(1 mL),并在120°C下将混合物搅拌过夜。待反应结束,将所得混合物倒入水(10 mL)中,用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。用饱和碳酸氢钠(10 mL×2)、盐水(10 mL×2)反萃有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物采用反相快速色谱法在以下条件下纯化(柱:球形C18, 20-40μm, 120 g; 流动相A:水(加10 mM 氨水); 流动相B:乙腈; 流速: 80 mL/min; 梯度: 20分钟内60%B-80%B; 检测器: 254 nm)得到4-((6-((1-((6-溴-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟苯甲腈(100 mg, 收率: 83.3%)。LC-MS m/z: 647、649 [M+H]<sup>+</sup>。

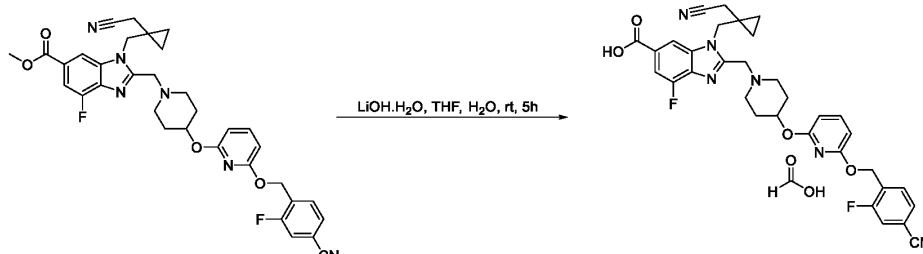
3)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



在室温与一氧化碳气体保护条件下,向溶有4-((6-((1-((6-溴-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟苯甲腈(100 mg, 0.15 mmol)的甲醇/N,N-二甲基甲酰胺(5 mL/5 mL)混合溶液中添加三乙胺(45 mg, 0.45 mmol)和1,1'-双二苯基膦二茂铁

二氯化钼 (15 mg, 0.02 mmol), 将混合物在 90°C 下搅拌 16 小时。待反应结束, 加水 (15ml) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。用盐水 (30 mL×2) 反萃合并的有机层, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物采用反相快速色谱法在以下条件下纯化 (柱: 球形 C18, 20-40 $\mu$ m, 120 g; 流动相 A: 水 (加 10 mM 氨水); 流动相 B: 乙腈; 流速: 80 mL/min; 梯度: 20 分钟内 60%B-80%B; 检测器: 254 nm)。得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (60 mg, 收率: 66.7%)。LC-MS m/z: 627 [M+H]<sup>+</sup>。

4)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

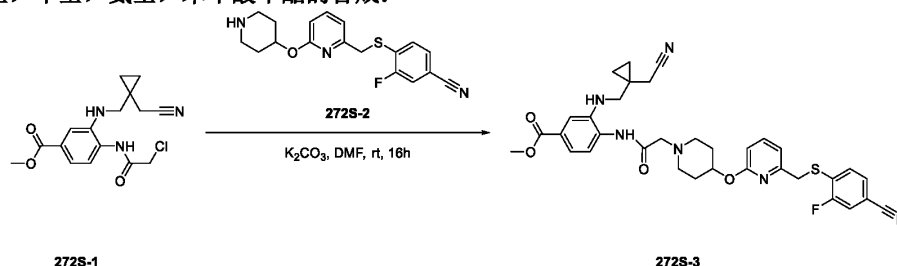


在室温下, 向溶有 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (60 mg, 0.10 mmol) 的四氢呋喃/水 (3 mL/3 mL) 的混合搅拌溶液中添加一水合氢氧化锂 (32 mg, 1.0 mmol), 将该混合物在室温下搅拌 5 小时。待反应结束, 用盐酸 (1 N) 将所得混合物调节至 pH=5-6, 并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相, 用盐水 (10 mL) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物采用反相快速色谱法在以下条件下纯化 (柱: 球形 C18, 20-40 $\mu$ m, 120 g; 流动相 A: 水 (加 10 mM 氨水); 流动相 B: 乙腈; 流速: 80 mL/min; 梯度: 20 分钟内 30%B-50%B; 检测器: 254 nm) 得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (19.01 mg, 收率: 30%)。LC-MS m/z: 613 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.10(s, 1 H), 7.91(dd,  $J$ =10.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.70(dd,  $J$ =8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.63(t,  $J$ =8.0 Hz, 2 H), 7.53(d,  $J$ =11.2 Hz, 1 H), 6.45(d,  $J$ =8.0 Hz, 1 H), 6.35(d,  $J$ =8.0 Hz, 1 H), 5.45(s, 2 H), 4.81-4.77(m, 1 H), 4.61(s, 2 H), 3.87(s, 2 H), 2.80-2.77(m, 2 H), 2.70(s, 2 H), 2.30(t,  $J$ =9.6 Hz, 2 H), 1.87(d,  $J$ =9.6 Hz, 2 H), 1.60-1.54(m, 2 H), 0.77-0.68(m, 4 H)。

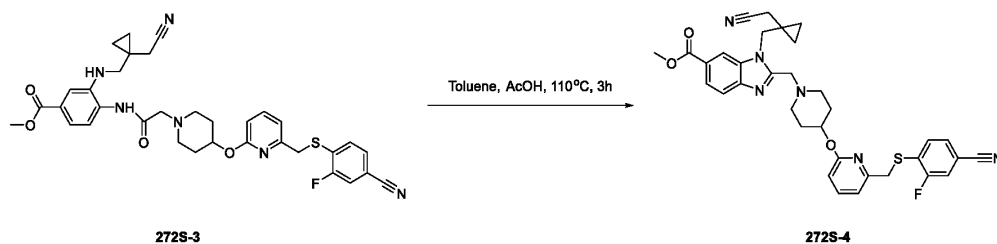
实施例 42、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C13) 的合成:

1)、4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰氨基)-3-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



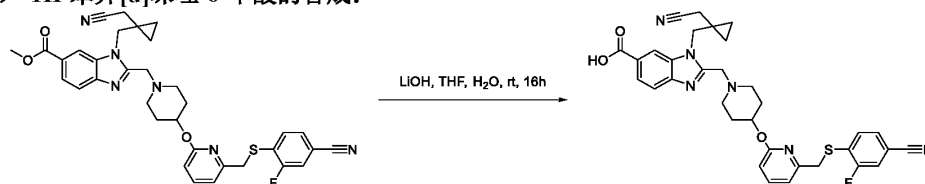
将 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰氨基)-3-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (210 mg, 0.63 mmol)、3-氟-4-((6-((哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲基)硫代)苯甲腈 (214 mg, 0.63 mmol) 和碳酸钾 (259 mg, 1.89 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 16 小时。待反应结束, 将所得混合物用水 (40 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取。合并有机相, 用盐水 (20 mL×2) 反萃, 减压浓缩后, 残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/检测=20/1) 纯化得到 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰氨基)-3-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (300 mg, 收率: 28.6%)。LC-MS m/z: 643 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



将 4-((2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯硫基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰氨基)-3-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (300 mg, 0.47 mmol) 溶解在甲苯 (5 mL) 和乙酸 (0.5 mL) 的混合溶液中, 将所得混合物在 110°C 下搅拌 3 小时。待反应结束, 所得混合物用水 (60 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取。合并有机相, 用盐水 (30 mL×2) 反萃, 减压浓缩后, 残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化, 得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯硫基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (200 mg, 收率: 68.1%)。LC-MS  $m/z$ : 625[M+H]<sup>+</sup>。

3)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯硫基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

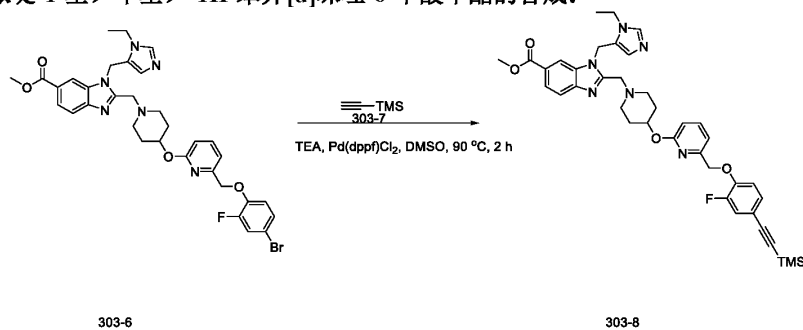


室温下, 向溶有 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯硫基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (200 mg, 0.33 mmol) 的四氢呋喃/水 (2 mL/2 mL) 的溶液中添加氢氧化锂 (24 mg, 0.99 mmol), 并在室温下搅拌混合物 16 小时。待反应结束, 减压浓缩除去溶剂, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1 % FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯硫基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的甲酸盐 (51.79 mg, 收率: 25.7%)。LC-MS  $m/z$ : 611[M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.25(s, 1 H), 8.19(s, 1 H), 7.84-7.75(m, 3 H), 7.68-7.62(m, 3 H), 7.02(d, *J*=6.8 Hz, 1 H), 6.65(d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 4.83-4.79(m, 1 H), 4.60(s, 2 H), 4.41(s, 2 H), 3.85(s, 2 H), 2.79-2.76(m, 2 H), 2.68(s, 2 H), 2.29-2.24(m, 2 H), 1.89-1.87(m, 2 H), 1.61-1.55(m, 2 H), 0.75-0.68(m, 4 H)。

实施例 43、1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-((4-((4-乙炔基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C14) 的合成:

1)、1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-((4-((6-((2-氟-4-((三甲基硅基)乙炔基)苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:

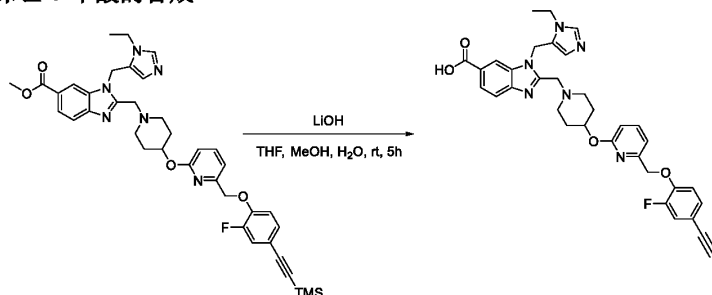


在氮气保护下, 将 2-((4-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (240 mg, 0.35 mmol)、化合物乙炔基三甲基硅烷 (343 mg, 3.50 mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (26 mg, 0.035 mmol) 和三乙胺 (354 mg, 3.50 mmol) 添加到二甲亚砜溶液 (6.0 mL) 中, 将所得混合物在 90°C 下搅拌反应 2 小时。待反应结束, 用水 (10 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相用盐水 (20 mL×2) 反萃, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-((4-((6-((2-氟-4-((三甲基硅基)乙炔基)苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯



(190 mg, 收率: 77.2%)。LC-MS  $m/z$ : 695[M+H]<sup>+</sup>。

2)、1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-((4-((4-乙炔基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成

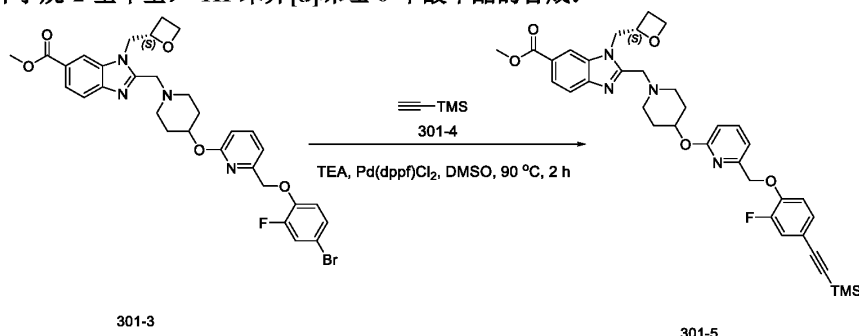


向溶解有 1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-((4-((6-((2-氟-4-((三甲基硅基)乙炔基)苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (160 mg, 0.23 mmol) 的甲醇/水/四氢呋喃 (1.0 mL/1.0 mL/1.0 mL) 的混合溶液中添加氢氧化锂 (44 mg, 1.84 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 5 小时。待反应结束, 使用甲酸将反应混合物调节至 pH=5-6。减压浓缩去除溶剂, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1 % FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-((4-((4-乙炔基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (14.25 mg, 收率: 10.2%)。LC-MS  $m/z$ : 609[M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.06(s, 1 H), 7.81(dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.2 Hz, 1 H), 7.73-7.65(m, 3 H), 7.39-7.36(m, 1 H), 7.24-7.23(m, 2 H), 7.03(d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 6.71(d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 6.41(s, 1 H), 5.71(s, 2 H), 5.20(s, 2 H), 4.92-4.84(m, 1 H), 4.11(s, 1 H), 4.01-3.99(m, 2 H), 3.81(s, 2 H), 2.68-2.66(m, 2 H), 2.26-2.20(m, 2 H), 1.83-1.75(m, 2 H), 1.52-1.42(m, 2 H), 1.16(t, *J* = 7.2 Hz, 3 H)。

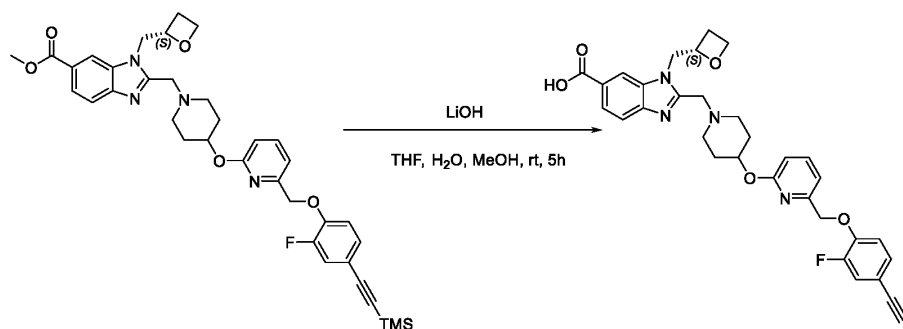
实施例 44、(S)-2-((4-((6-((4-乙炔基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C15) 的合成:

1)、(S)-2-((4-((6-((2-氟-4-((三甲基硅基)乙炔基)苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



将乙炔基三甲基硅烷 (304 mg, 3.10 mmol)、三乙胺 (313 mg, 3.10 mmol) 和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (22 mg, 0.03 mmol) 添加到溶有 (S)-2-((4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (200 mg, 0.31 mmol) 的二甲基亚砜 (6 mL) 的溶液中。将所得混合物在 90°C 下搅拌反应 2 小时。待反应结束, 在室温下用水 (10 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。用盐水 (10 mL×2) 反萃合并的有机层, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 (S)-2-((4-((6-((2-氟-4-((三甲基硅基)乙炔基)苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (260 mg, 粗产物)。LC-MS  $m/z$ : 657[M+H]<sup>+</sup>。

2)、(S)-2-((4-((6-((4-乙炔基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

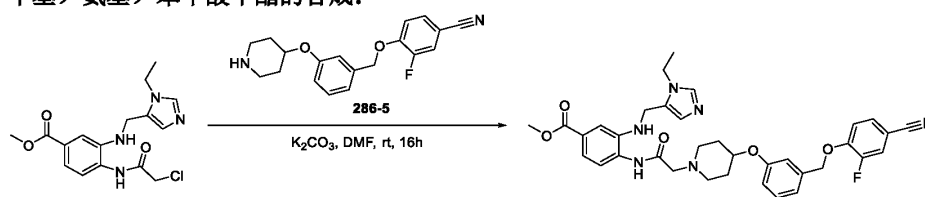


向溶有化合物 (S)-2-((4-((6-((2-氟-4-((三甲基硅基)乙炔基)苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (210 mg, 0.32 mmol) 的水/四氢呋喃/甲醇 (1 mL/1 mL/1 mL) 的混合溶液中添加氢氧化锂 (61 mg, 2.56 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 5 小时。待反应结束, 使用甲酸将反应混合物调节至 pH=5-6。减压浓缩去除溶剂, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1 % FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 mL/min) 纯化得到 (S)-2-((4-((6-((4-乙炔基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (10.76 mg, 收率: 5.9%)。LC-MS m/z: 571[M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.27(s, 1 H), 7.80(d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.74-7.70(m, 1 H), 7.64(d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.38(d, *J*=11.2 Hz, 1 H), 7.25(s, 2 H), 7.05(d, *J*=6.8 Hz, 1 H), 6.73(d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 5.21(s, 2 H), 5.10-5.08(m, 1 H), 4.96-4.94(m, 1 H), 4.79-4.75(m, 1 H), 4.64(d, *J*=15.2 Hz, 1 H), 4.52-4.49(m, 1 H), 4.38-4.36(m, 1 H), 4.13(d, *J*=2.8 Hz, 1 H), 3.94(d, *J*=14.0 Hz, 1 H), 3.78(d, *J*=13.2 Hz, 1 H), 2.79-2.69(m, 3 H), 2.44-2.32(m, 3 H), 1.93-1.87(m, 2 H), 1.63-1.61(m, 2 H)。

**实施例 45、2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 13) 的合成:**

1)、4-(2-(4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:

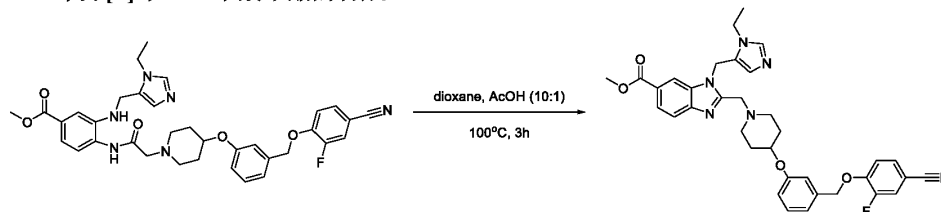


286-7

286-8

在室温下, 将 3-氟-4-((3-(哌啶-4-氧基)苄基)氧基)苯腈 (196 mg, 0.60 mmol) 和碳酸钾 (149 mg, 1.08 mmol) 添加到溶有 4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (190 mg, 0.54 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液 (5 mL)。将混合物在室温下搅拌 16 小时。待反应结束, 加水 (20 mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (20 mL×2) 反萃, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 4-(2-(4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (60 mg, 收率: 17.4%)。LC-MS m/z: 641[M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



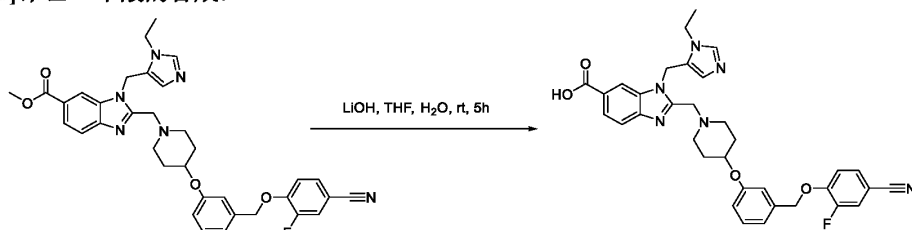
286-8

286-9

在室温下, 向溶有 4-(2-(4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (60 mg, 收率: 17.4%) 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液 (5 mL) 中添加 2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (60 mg, 收率: 17.4%)。

基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(60 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq)的二氧六环(5 mL)溶液中添加乙酸(0.5 mL)。将所得混合物在 100°C 下搅拌反应 3 小时。待反应结束,加水(20 mL)稀释,并用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(20 mL×2)反萃,并用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到 2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(50 mg, 收率: 89.2%)。LC-MS m/z: 623[M+H]<sup>+</sup>。

3)、2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

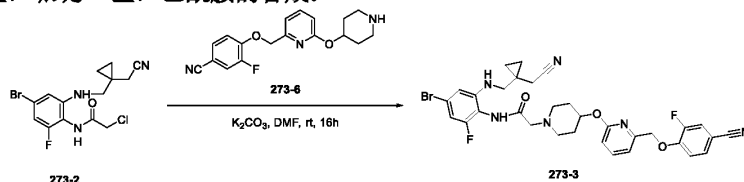


在室温下,将一水合氢氧化锂(34 mg, 0.80 mmol)添加到溶有 2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(50 mg, 0.08 mmol)的四氢呋喃/水(5 mL/4 mL)的混合溶液中。将所得混合溶液在室温下搅拌 5 小时。待反应结束,用盐酸(1 N)将所得混合物调节至 pH=5-6,并用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。合并有机相用盐水(10 mL)洗涤,并用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物采用反相快速色谱法在以下条件下纯化(柱:球形 C18, 20-40μm, 40 g; 流动相 A: 水(加 10 mM 氨水); 流动相 B: 乙腈; 流速: 40 mL/min; 梯度: 20%B-50%B 在 20 分钟内; 检测器: 254 nm)得到 2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(10.33 mg, 收率: 21.2%)。LC-MS m/z: 609[M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ 8.06(s, 1 H), 7.88-7.80(m, 2 H), 7.69-7.64(m, 3 H), 7.42(t, J=8.8 Hz, 1 H), 7.29(t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.02-6.98(m, 2 H), 6.92(dd, J=8.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.41(s, 1 H), 5.71(s, 2 H), 5.24(s, 2H), 4.36-4.35(m, 1H), 4.03-3.97(m, 2H), 3.81(s, 2H), 2.69-2.67(m, 2H), 2.33-2.28(m, 2 H), 1.83-1.81(m, 2 H), 1.49-1.47(m, 2 H), 1.15(t, J=7.2 Hz, 3 H)。

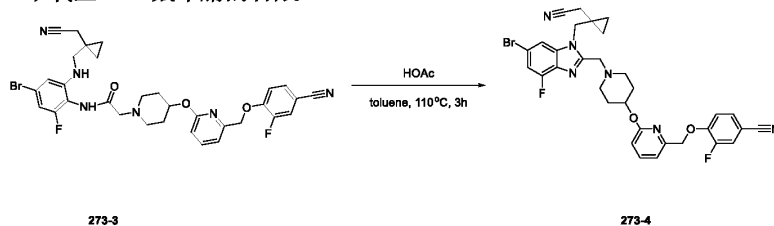
实施例 46、2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-((氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并咪唑-6-甲酸(化合物 134)的合成:

1)、N-(4-溴-2-(((1-((氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)-6-氟苯基)-2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺的合成:



室温下,将 N-(4-溴-2-(((1-((氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)-6-氟苯基)-2-氯乙酰胺(350 mg, 1.04 mmol), 3-氟-4-((6-((哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯腈(389 mg, 1.04 mmol)和碳酸钾(287 mg, 2.08 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(8 mL)溶液中,并在室温下搅拌该反应 16 小时。待反应结束,将所得混合物倒入盐水(20 mL)中并用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。浓缩有机相,残余物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化得到 N-(4-溴-2-(((1-((氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)-6-氟苯基)-2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺(693 mg, 收率: 99.0%)。LC-MS m/z: 667 [M+H]<sup>+</sup>。

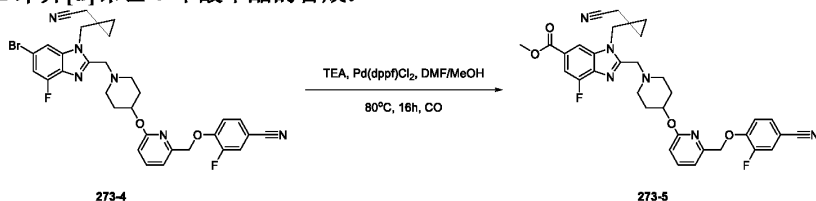
2)、4-((6-((1-((6-溴-1-((1-((氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)甲氧基)-3-氟苯腈的合成:



将 N-(4-溴-2-(((1-((氰基甲基)环丙基)甲基)氨基)-6-氟苯基)-2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)

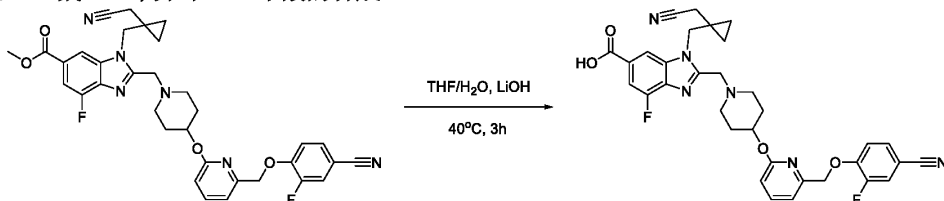
甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺(690 mg, 1.04 mmol)溶解在甲苯/乙酸(12 mL/2 mL)的混合溶液中,将所得混合物升温至110°C并且在氮气保护条件下搅拌反应3小时。待反应结束,浓缩所得混合物,残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化得到4-((6-((1-((6-溴-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)甲氧基)-3-氟苯腈(330 mg, 收率: 49.1%)。LC-MS m/z: 649 [M+H]<sup>+</sup>。

3)、2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



在室温与一氧化碳气体保护条件下,向溶有4-((6-((1-((6-溴-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)甲氧基)-3-氟苯腈(200 mg, 0.31 mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)和甲醇(10 mL)的混合溶液中添加三乙胺(94 mg, 0.93 mmol)和1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯(25 mg, 0.03 mmol)。将混合物在80°C下搅拌反应16小时。待反应结束,加水(5 mL)稀释,并用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。合并的有机层用盐水(10 mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化得到2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(150 mg, 收率: 77.5%)。LC-MS m/z: 627 [M+H]<sup>+</sup>。

4)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并咪唑-6-甲酸的合成:

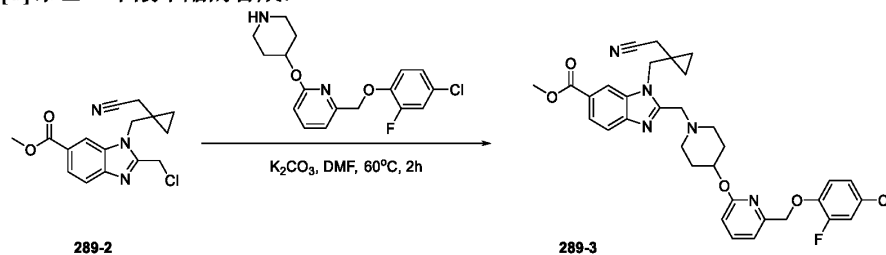


室温下,将2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(150 mg, 0.24 mmol)与氢氧化锂(57 mg, 2.40 mmol)溶解在四氢呋喃/水(3 mL/3 mL)的混合溶液中,将所得混合物在40°C下搅拌反应3小时。待反应结束,减压浓缩去除溶剂,残余物通过Prep HPLC(Waters 2767/2545/2489系统;SunFire Prep C8 OBD 10um 19×250 mm Column;ACN/0.1% NH<sub>4</sub>OH in H<sub>2</sub>O溶剂系统梯度洗脱;检测波长254 nm/214 nm;流速20 mL/min)纯化得到2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-4-氟-1H-苯并咪唑-6-甲酸(16.90 mg, 收率: 11.5%)。LC-MS m/z: 613 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ 8.07(s, 1 H), 7.88(dd, J=11.2 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.73(d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.66(d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.52-7.43(m, 2 H), 7.05(d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.73(d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.31(s, 2 H), 4.95-4.90(m, 1 H), 4.61(s, 2 H), 3.86(s, 2 H), 2.81-2.78(m, 2 H), 2.70(s, 2 H), 2.34-2.29(m, 2 H), 1.94-1.91(m, 2 H), 1.66-1.61(m, 2 H), 0.76-0.67(m, 4 H)。

实施例 47、2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 C84)的合成:

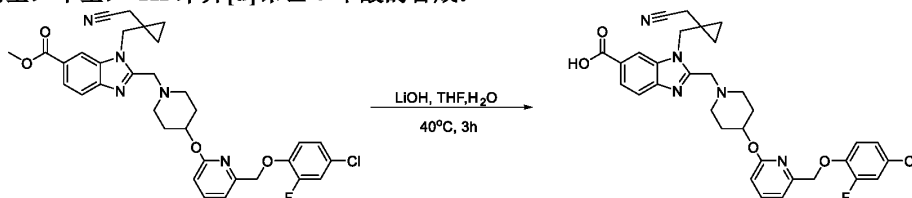
1)、2-((4-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



室温下,将2-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(57 mg, 0.18

mmol)、2-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)-6-(哌啶-4-酰氧基)吡啶 (61 mg, 0.18 mmol), 和碳酸钾 (50 mg, 0.36 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中。所得混合物升温至 60°C 并搅拌反应 2 小时。待反应结束, 将所得混合物倒入盐水 (20 mL) 中, 并用乙酸乙酯 (2×20 mL) 萃取。浓缩有机相, 残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 2-((4-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氧甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (20 mg, 收率: 18.0%)。LC-MS m/z: 618 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氧甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

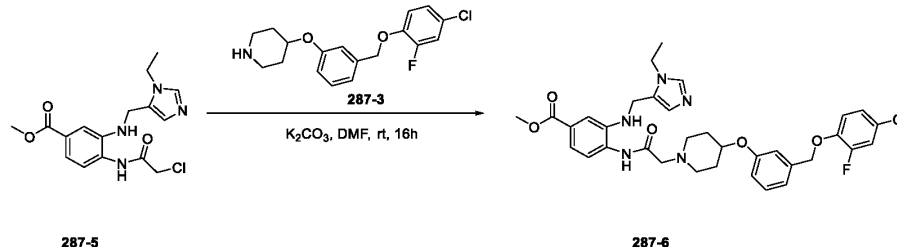


室温下, 将 2-((4-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氧甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (20 mg, 0.03 mmol) 和氢氧化锂 (7 mg, 0.30 mmol) 溶解在四氢呋喃/水 (2 mL/2 mL) 的混合溶液中, 将所得混合物升温至 40°C 搅拌反应 3 小时。待反应结束, 减压浓缩去除溶剂, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10μm 19 × 250 mm Column; ACN/0.1 % NH<sub>4</sub>OH in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 mL/min) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氧甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (16.58 mg, 收率: 84.8%)。LC-MS m/z: 604 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.26(s, 1 H), 7.82(d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.74-7.66(m, 2 H), 7.44(d, J=11.2 Hz, 1 H), 7.28(t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.19(d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.05(d, J=6.8 Hz, 1 H), 6.72(d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.19(s, 2 H), 4.98-4.92(m, 1 H), 4.61(s, 2 H), 3.86(s, 2 H), 2.81-2.79(m, 2 H), 2.69(s, 2 H), 2.36-2.31(m, 2 H), 1.94-1.92(m, 2 H), 1.66-1.59(m, 2 H), 0.76-0.70(m, 4 H)。

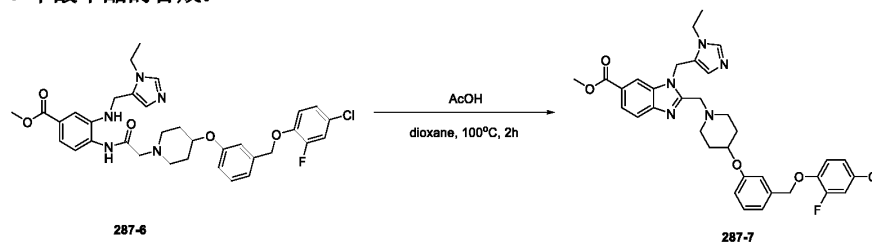
实施例 48、2-((4-((3-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 7) 的合成:

1)、4-(2-(4-(3-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



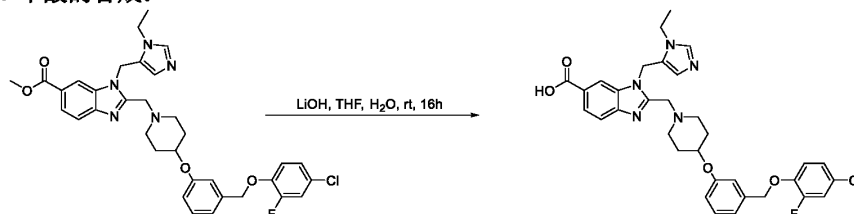
室温下, 将 4-(3-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶 (198 mg, 0.59 mmol)、4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (190 mg, 0.54 mmol) 和碳酸钾 (149 mg, 1.08 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (7 mL) 溶液中。所得混合物在室温下搅拌 16 小时。待反应结束, 加水 (20 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (20 mL×2) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 4-(2-(4-(3-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (210 mg, 收率: 59.8%)。LC-MS m/z: 650 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-((4-((3-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



在室温下,将4-(2-(4-(3-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(210 mg, 0.32 mmol)溶解在二氧六环(10 mL)与乙酸(1 mL)的混合溶液中。所得混合物在100°C下搅拌反应2小时。待反应结束,将反应液浓缩,残余物通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到2-(4-(3-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(158mg, 收率: 78.1%)。LC-MS m/z: 632 [M+H]<sup>+</sup>。

3)、2-(4-(3-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

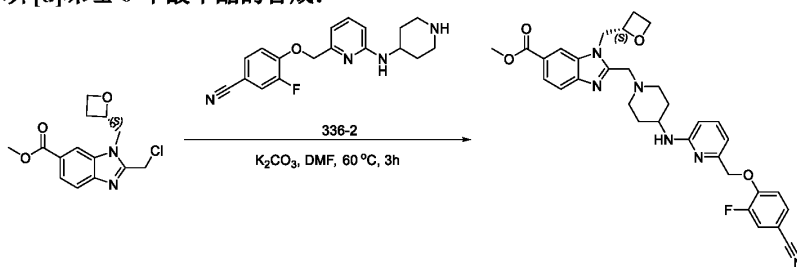


室温下,将一水合氢氧化锂(105 mg, 2.50 mmol)和2-(4-(3-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(158 mg, 0.25 mmol)溶解在四氢呋喃/水(5 mL/4 mL)的混合溶液中。将所得混合物在室温下搅拌5小时。待反应结束,用盐酸(1 N)将所得混合物调节至pH=5-6,并用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。合并有机相用盐水(10 mL)反萃,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物采用反相快速色谱法在以下条件下纯化(柱:球形 C18, 20-40μm, 40 g; 流动相 A: 水(加10 mM 氨水); 流动相 B: 乙腈; 流速: 40 mL/min; 梯度: 20%B-50%B 在20分钟内; 检测器: 254 nm)得到2-(4-(3-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的甲酸盐(10.32 mg, 收率: 6.7%)。LC-MS m/z: 618 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.17(s, 1 H), 8.07(s, 1 H), 7.81(dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1 H), 7.68(d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.43(dd, J=11.6, 2.8 Hz, 1 H), 7.30-7.18(m, 3 H), 6.99-6.96(m, 2 H), 6.90(dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1 H), 6.42(s, 1 H), 5.72(s, 2 H), 5.14(s, 2 H), 4.37-4.34(m, 1 H), 4.03-3.97(m, 2 H), 3.81(s, 2 H), 2.70-2.67(m, 2 H), 2.33-2.29(m, 2 H), 1.83-1.80(m, 2 H), 1.49-1.46(m, 2 H), 1.16(t, J=7.2 Hz, 3 H)。

实施例 49、(S)-2-(4-(3-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 C16)的合成:

1)、(S)-2-(4-(3-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:

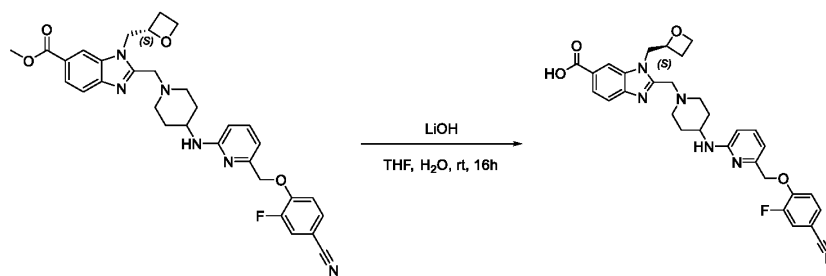


336-1

336-3

室温下,将(S)-2-(氧甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(100 mg, 0.34 mmol)、3-氟-4-((6-(哌啶-4-基氨基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲腈(110 mg, 0.34 mmol)和碳酸钾(94 mg, 0.68 mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(4 mL)溶液中。所得混合物在60°C下搅拌反应3小时,待反应结束,用水(10 mL)稀释,用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(10 mL×3)反萃,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到(S)-2-(4-(3-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(120 mg, 收率: 63.2%)。LC-MS m/z: 585 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、(S)-2-(4-(3-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

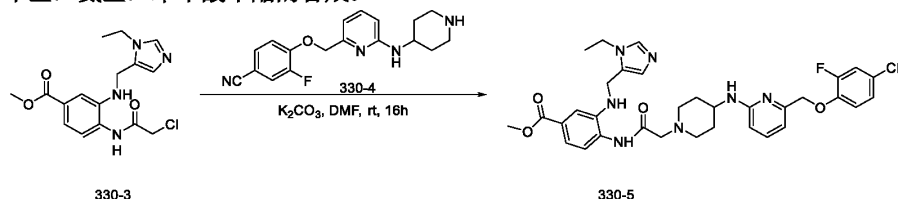


室温下, 向溶解有 (S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (120 mg, 0.21 mmol) 的四氢呋喃/水 (3 mL/3 mL) 混合溶液中添加氢氧化锂 (25 mg, 1.05 mmol), 并在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 使用甲酸将所得混合物调节至 pH=5-6。减压浓缩去除溶剂, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1 % FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 (S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (16.75 mg, 收率: 14.1%)。LC-MS m/z: 571 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.27(s, 1 H), 7.88-7.79(m, 2 H), 7.66-7.64(m, 2 H), 7.45-7.34(m, 2 H), 6.55-6.51(m, 1 H), 6.39(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 5.15(s, 2 H), 5.10-5.09(m, 1 H), 4.81-4.76(m, 1 H), 4.64(d, *J*=15.6 Hz, 1 H), 4.51-4.49(m, 1 H), 4.40-4.38(m, 1 H), 3.93(d, *J*=13.2 Hz, 1 H), 3.75(d, *J*=12.8 Hz, 1 H), 3.63-3.62(m, 1 H), 2.87-2.84(m, 1 H), 2.74-2.67(m, 2 H), 2.46-2.41(m, 1 H), 2.21-2.11(m, 2 H), 1.85-1.82(m, 2 H), 1.40-1.34(m, 2 H)。

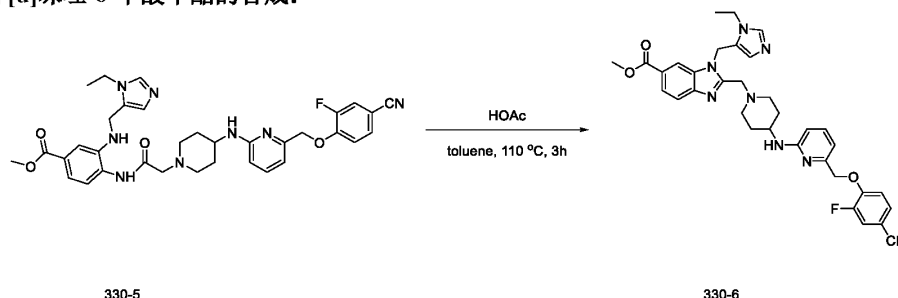
**实施例 50、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C17) 的合成:**

1)、4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



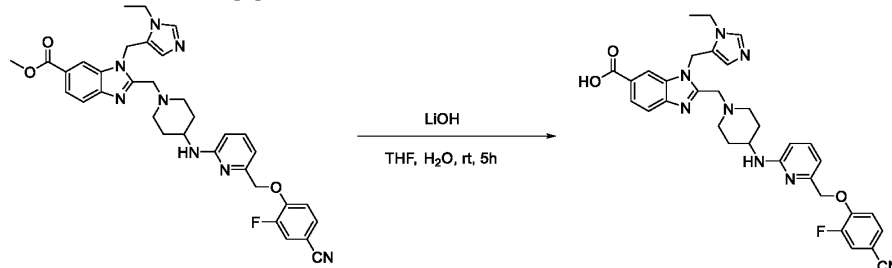
在室温与氮气保护条件下, 向溶有 4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (170 mg, 0.48 mmol) 和 3-氟-4-((6-((哌啶-4-基氨基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲腈 (158 mg, 0.48 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中添加碳酸钾 (132 mg, 0.96 mmol)。将混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合并有机相用盐水 (20 mL) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (65 mg, 收率: 41.8%)。LC-MS m/z: 641 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



室温下, 将 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (65 mg, 0.10 mmol) 溶于甲苯 (3 mL) / 乙酸 (0.5 mL) 的混合溶液中。将混合物在 110 °C 下搅拌反应 3 小时。待反应结束, 浓缩反应液, 残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 分离纯化得到 2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (45 mg, 收率: 71.4%)。LC-MS m/z: 623 [M+H]<sup>+</sup>。

### 3)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成

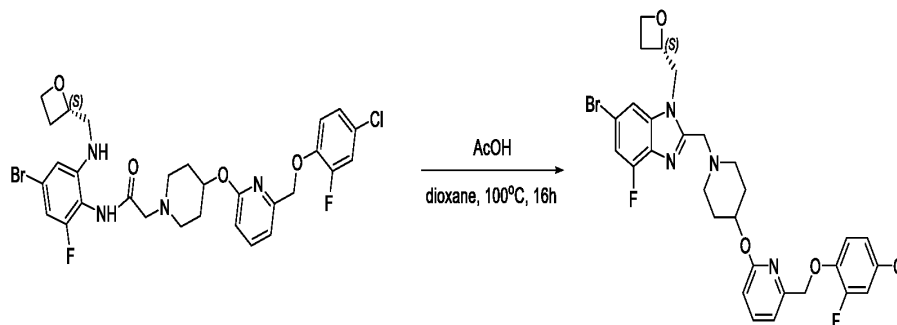


向溶有 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (45 mg, 0.07 mmol) 的水/四氢呋喃 (3.0 mL/3.0 mL) 的混合溶液中添加氢氧化锂 (7 mg, 0.28 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 使用甲酸将反应混合物调节至 pH=5-6。减压浓缩去除溶剂, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1 % FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (14.70 mg, 收率: 33.5%)。LC-MS m/z: 609 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.05(s, 1 H), 7.87-7.79(m, 2 H), 7.68-7.63(m, 3 H), 7.44-7.34(m, 2 H), 6.53(d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 6.47-6.44(m, 2 H), 6.40-6.38(m, 1 H), 5.72-5.69(m, 2 H), 5.14(s, 2 H), 4.02-3.97(m, 2 H), 3.78-3.76(m, 2 H), 3.59-3.54(m, 1 H), 2.76-2.67(m, 2 H), 2.14-2.07(m, 2 H), 1.77-1.72(m, 2 H), 1.29-1.20(m, 2 H), 1.14(t, *J* = 7.2 Hz, 3 H)。

### 实施例 51、1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-((4-((6-((4-乙炔基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C18) 的合成:

#### 1)、4-(2-(4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺基)-3-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



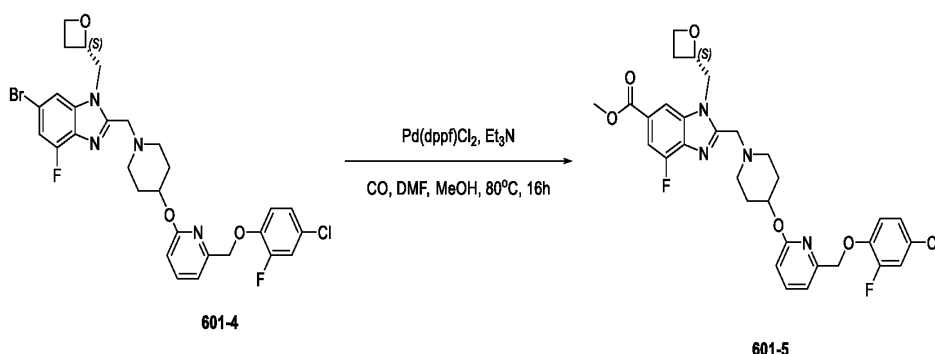
601-3

601-4

在室温下, 将 4-(2-氯乙酰胺基)-3-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基苯甲酸甲酯 (300 mg, 0.80 mmol)、2-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)-6-(哌啶-4-氧基)吡啶 (305 mg, 0.80 mmol) 和碳酸钾 (221 mg, 1.60 mmol) 溶解在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (8 mL) 溶液中并搅拌反应 16 小时。待反应结束, 将所得混合物用水 (30 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相, 用盐水 (10 mL×3) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化, 得到 4-(2-(4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺基)-3-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (350 mg, 收率: 60.6%)。LC-MS m/z: 723 [M+H]<sup>+</sup>。

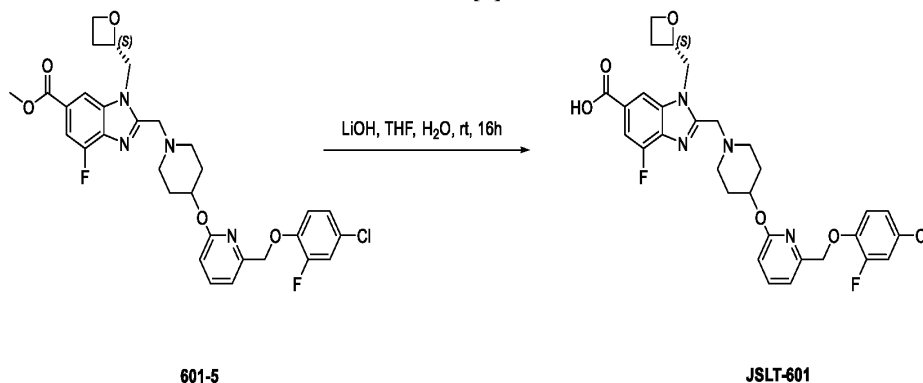
#### 2)、2-((4-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:





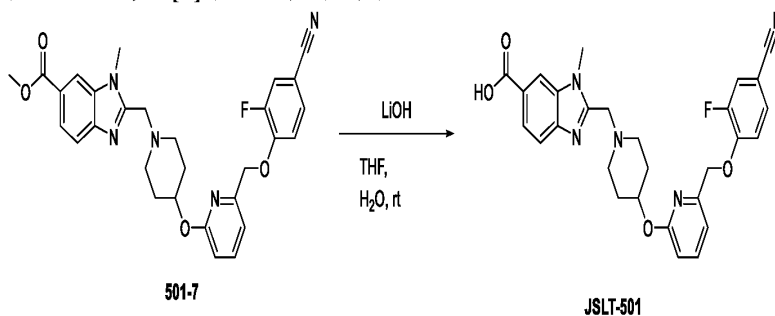
室温下, 将 4-((2-((4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺基)-3-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (350 mg, 0.48 mmol) 溶解在甲苯 (4 mL) 和乙酸 (0.4 mL) 的混合溶液中, 将所得混合物升温至 110°C 并搅拌反应 3 小时。待反应结束, 减压浓缩去除溶剂, 残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 2-((4-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (300 mg, 收率: 89.6%)。LC-MS  $m/z$ : 705  $[M+H]^+$ 。

3)、1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-((4-((6-((2-氟-4-((三甲基硅基)乙炔基)苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



室温下, 将 2-((4-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (150 mg, 0.21 mmol)、乙炔基三甲基硅烷 (206 mg, 2.10 mmol)、三乙胺 (212 mg, 2.10 mmol) 和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (15 mg, 0.02 mmol) 溶解在干燥二甲基亚砜 (5 mL) 溶液中, 将所得混合物用氮气保护并升温至 90°C 搅拌反应 2 小时。待反应结束, 将反应液冷却至室温并用水 (60 mL) 淬灭反应, 然后用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并有机相, 用盐水 (20 mL×3) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=15/1) 纯化得到 1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-((4-((6-((2-氟-4-((三甲基硅基)乙炔基)苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (80 mg, 收率: 52.8%)。LC-MS  $m/z$ : 721  $[M+H]^+$ 。

4)、1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-((4-((6-((4-乙炔基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

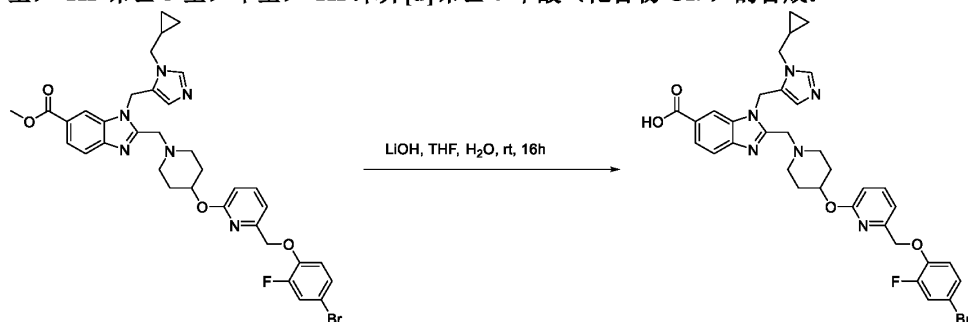


室温下, 将 1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-((4-((6-((2-氟-4-((三甲基硅基)乙炔基)

苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(80 mg, 0.11 mmol)溶解在四氢呋喃/水/甲醇(2 mL/2 mL/2 mL)的混合搅拌溶液中然后添加氢氧化锂(8 mg, 0.33 mmol),将所得混合物在室温下继续搅拌反应 16 小时。待反应结束,减压浓缩去除溶剂,残余物通过 Prep HPLC(Waters 2767/2545/2489 系统;SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column;ACN/0.1 % FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱;检测波长 254 nm/214 nm;流速 20 ml/min)纯化得到 1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-((4-((6-((4-乙炔基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(3.59 mg, 收率: 5.1%)。LC-MS m/z: 635 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.05 (s, 1 H), 7.82 (dd, *J*=8.4 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.73-7.65 (m, 3 H), 7.39-7.36 (m, 1 H), 7.24-7.23 (m, 2 H), 7.03 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 6.71 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 5.74 (s, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 4.88 (s, 1 H), 4.11 (s, 1 H), 3.89-3.82 (m, 4 H), 2.70-2.67 (m, 2 H), 2.28-2.24 (m, 2 H), 1.81-1.79 (m, 2 H), 1.48-1.46 (m, 2 H), 1.06-0.97 (m, 1 H), 0.49-0.46 (m, 2 H), 0.34-0.31 (m, 2 H)。

**实施例 52、2-((4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 C19)的合成:**

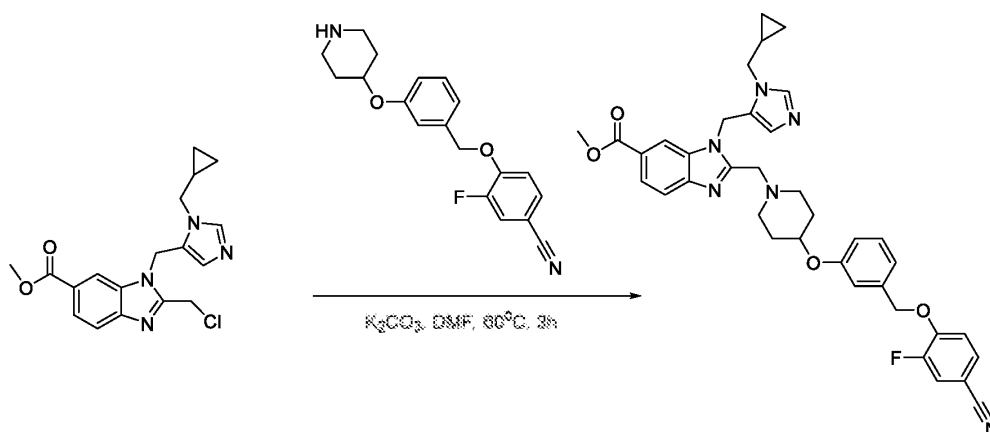


室温下,将 2-((4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(60 mg, 0.09 mmol)溶解在四氢呋喃/水(4 mL/4 mL)的混合溶液中,然后添加氢氧化锂(6 mg, 0.27 mmol),将所得混合物在室温下继续搅拌 16 小时。待反应结束,减压浓缩去除溶剂,残余物通过 Prep HPLC(Waters 2767/2545/2489 系统;SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column;ACN/0.1 % FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱;检测波长 254 nm/214 nm;流速 20 ml/min)纯化得到 2-((4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(19.27 mg, 收率: 31.0%)。LC-MS m/z: 691 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.17 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.81 (dd, *J*=8.4 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.72-7.67 (m, 3 H), 7.54 (dd, *J*=10.8 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.21 (t, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.03 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 6.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 4.88-4.87 (m, 1 H), 3.87-3.83 (m, 4 H), 2.70-2.67 (m, 2 H), 2.28-2.23 (m, 2 H), 1.80-1.78 (m, 2 H), 1.47-1.45 (m, 2 H), 1.06-0.97 (m, 1 H), 0.51-0.46 (m, 2 H), 0.34-0.32 (m, 2 H)。

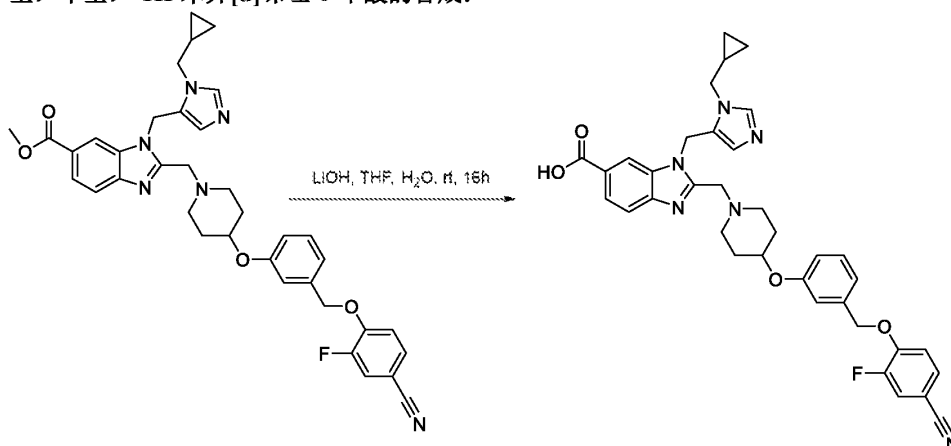
**实施例 53、2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 C20)的合成:**

1)、2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



室温下，将 2-(氯甲基)-1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (100 mg, 0.28 mmol)、3-氟-4-((3-(哌啶-4-氧基)苄基)氧基)苯腈 (92 mg, 0.28 mmol) 和碳酸钾 (77 mg, 0.56 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 溶液中，将所得混合物升温至 60°C 并搅拌反应 3 小时。待反应结束，用水 (20 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取。合并有机相用盐水 (10 mL×2) 反萃，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化，得到 2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (30 mg, 收率: 16.5%)。LC-MS m/z: 649 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

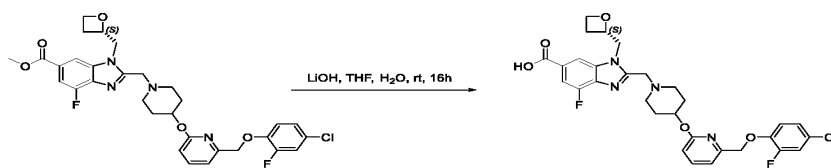


室温下，将 2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (30 mg, 0.046 mmol) 溶解在四氢呋喃/水 (2 mL/2 mL) 的混合溶液中，然后添加氢氧化锂 (4 mg, 0.15 mmol)，并在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束，减压浓缩去除溶剂，残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10μm 19×250 mm Column; ACN/0.1 % FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (5.16 mg, 收率: 16.3%)。LC-MS m/z: 635 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.19 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.88-7.80 (m, 2 H), 7.72-7.66 (m, 3 H), 7.42 (t, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.29 (t, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.02-6.98 (m, 2 H), 6.93-6.91 (m, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 4.36 (s, 1 H), 3.86-3.82 (m, 4 H), 2.70-2.67 (m, 2 H), 2.33-2.29 (m, 2 H), 1.83-1.80 (m, 2 H), 1.48-1.46 (m, 2 H), 1.06-0.99 (m, 1 H), 0.49-0.46 (m, 2 H), 0.34-0.31 (m, 2 H)。

实施例 54、2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C21) 的合成:

1)、2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:

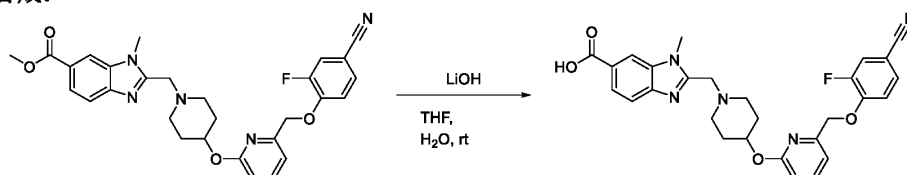


601-5

JSLT-601

室温下, 将 2-(氯甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (120 mg, 0.50 mmol)、3-氟-4-((6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯腈 (163 mg, 0.50 mmol) 和碳酸钾 (138 mg, 1.0 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中, 将所得混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化, 得到 2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (135 mg, 收率: 50.7%)。LC-MS m/z: 530 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

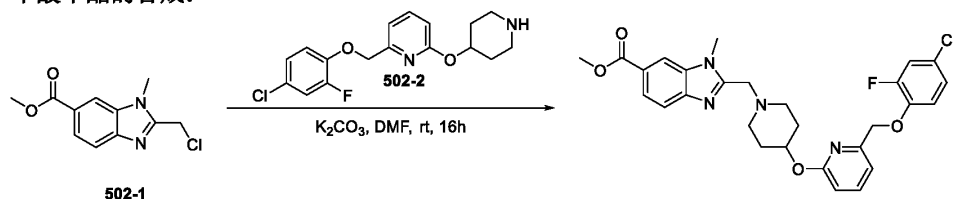


室温下, 将 2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (135 mg, 0.25 mmol) 溶解在水/四氢呋喃 (5 mL/5 mL) 混合溶液中, 然后添加氢氧化锂 (60 mg, 2.50 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 减压浓缩除去溶剂, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1 % FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (72.01 mg, 收率: 55.9%)。LC-MS m/z: 516 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.75 (s, 1H), 8.16-8.15 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.81 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.45 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.74 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.94-4.89 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.33-2.29 (m, 2H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 2H)。

实施例 55、2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C22) 的合成:

1)、2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:

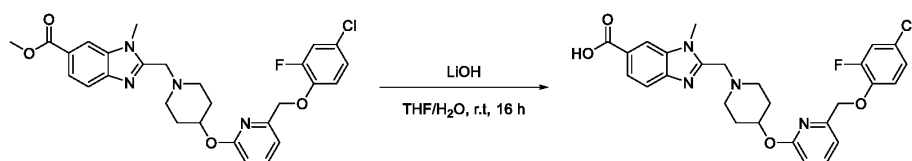


502-1

502-3

室温下, 将 2-(氯甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (120 mg, 0.50 mmol)、2-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)-6-(哌啶-4-氧基)吡啶 (170 mg, 0.50 mmol) 和碳酸钾 (210 mg, 1.05 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中, 将所得混合物在室温下搅拌 16 小时。待反应结束, 减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=19/1) 分离纯化得到 2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (120 mg, 收率: 44.3%)。LC-MS m/z: 539 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

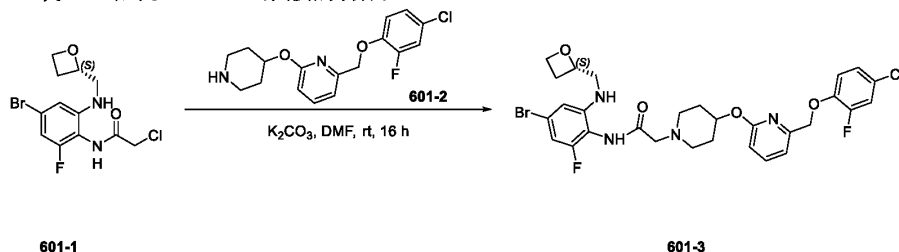


室温下, 将 2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (120 mg, 0.22 mmol) 溶解在水/四氢呋喃 (4 mL/4 mL) 的混合溶液中, 然后添加氢氧化锂 (53 mg, 2.20 mmol)。反应混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 减压浓缩除去溶剂, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1 % FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (89.02 mg, 收率: 77.2%)。LC-MS *m/z*: 525 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.15 (s, 1H), 7.81 (dd, *J*=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J*=11.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (t, *J*=9.2 Hz, 2H), 7.18 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.94-4.92 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 2H), 1.93-1.91 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 2H)。

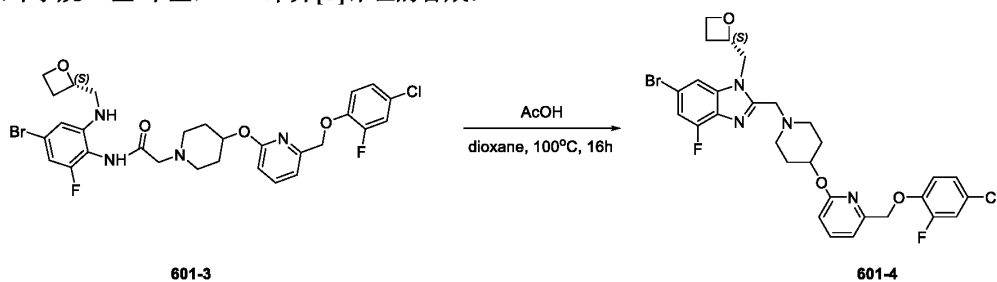
**实施例 56、(S)-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C23) 的合成:**

1)、(S)-N-(4-溴-2-氟-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)-2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺的合成:



室温下, 将 2-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)-6-(哌啶-4-氧基)吡啶 (1.63 g, 4.85 mmol)、(S)-N-(4-溴-2-氟-6-((氧杂环丁烷-2-基-甲基)氨基)苯基)-2-氯乙酰胺 (1.70 g, 4.85 mmol) 和碳酸钾 (1.34 g, 9.70 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 溶液中。所得混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 所得混合物用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 用饱和氯化铵 (20 mL×3) 和盐水 (20 mL×3) 反萃, 经无水硫酸钠干燥后, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化得到 (S)-N-(4-溴-2-氟-6-((氧杂环丁烷-2-基-甲基)氨基)苯基)-2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺 (2.10 g, 收率: 66.6%)。LC-MS *m/z*: 653 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、(S)-6-溴-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基-甲基)-1H-苯并[d]咪唑的合成:



室温下, 将 (S)-N-(4-溴-2-氟-6-((氧杂环丁烷-2-基-甲基)氨基)苯基)-2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺 (500 mg, 0.77 mmol, 1.0 当量) 溶解在二氧六环 (10 mL) 溶液中并添加乙酸 (1 mL)。将所得混合物在 100°C 下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 减压浓缩反应液, 残余物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 分离纯化得到 (S)-6-溴-2-((4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基-甲基)-1H-苯并[d]咪唑 (220 mg, 收率: 45.2%)。LC-MS *m/z*: 635 [M+H]<sup>+</sup>。

601-4

Chemical reaction scheme showing the conversion of a methyl ester to a carboxylic acid. The starting material is a complex molecule with a methyl ester group, a fluorine atom, a piperidine ring, and a 4-chlorophenyl group. The reaction conditions are LiOH, THF, H<sub>2</sub>O, rt, 16h. The product is the corresponding carboxylic acid, where the methyl group has been removed.

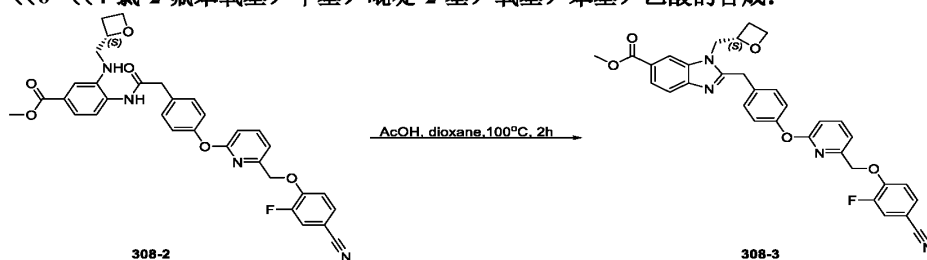
**308-1**

**308-2**

210

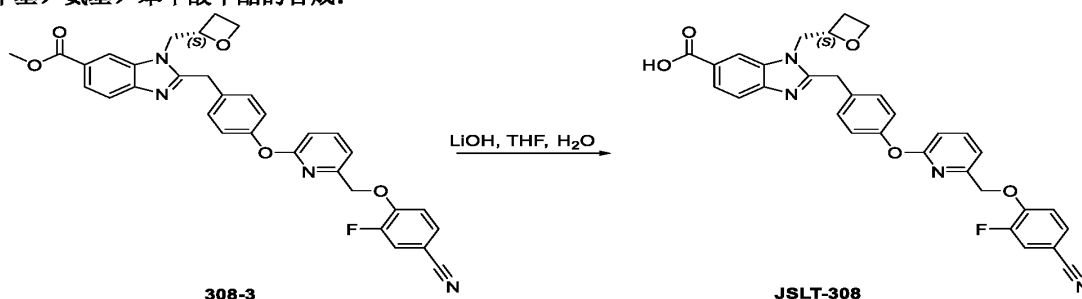
析(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化得到 2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)乙酸甲酯(406 mg, 收率: 86.4%)。LC-MS  $m/z$ : 402  $[M+H]^+$ 。

2)、2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)乙酸的合成:



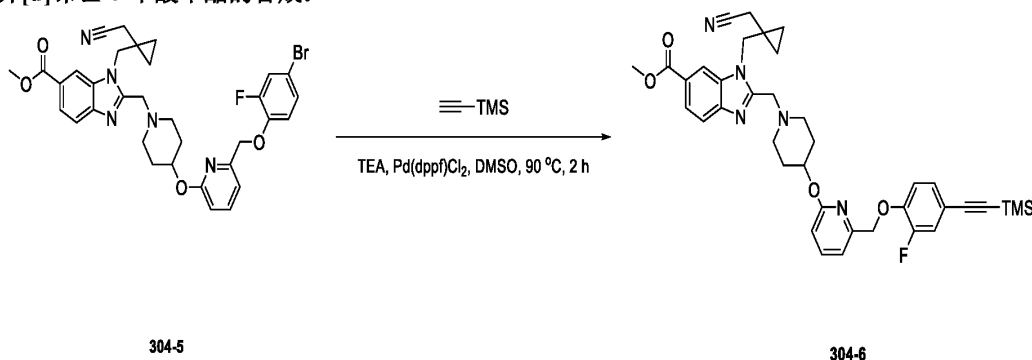
在室温下, 将一水合氢氧化锂(424 mg, 10.10 mmol)添加到溶解有 2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)乙酸甲酯(406 mg, 1.01 mmol)的四氢呋喃/水(5 mL/5 mL)的混合溶液中。所得混合物在室温下搅拌反应 5 小时。待反应结束, 用盐酸(1 N)将所得混合物调节至 pH=5-6, 然后减压浓缩反应液, 残余物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到 2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)乙酸(248 mg, 收率: 63.3%)。LC-MS  $m/z$ : 388  $[M+H]^+$ 。

3)、4-(2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



在室温下, 将 2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)乙酸(248 mg, 0.64 mmol)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(365 mg, 0.96 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(330 mg, 2.56 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)溶液中, 然后添加 4-氨基-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基苯甲酸甲酯(175 mg, 0.64 mmol)。所得混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 通过添加水(5 mL)淬灭反应, 并用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取。合并的有机层用盐水(20 mL×3)反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化, 得到 4-(2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(232 mg, 收率: 56.3%)。LC-MS  $m/z$ : 644  $[M+H]^+$ 。

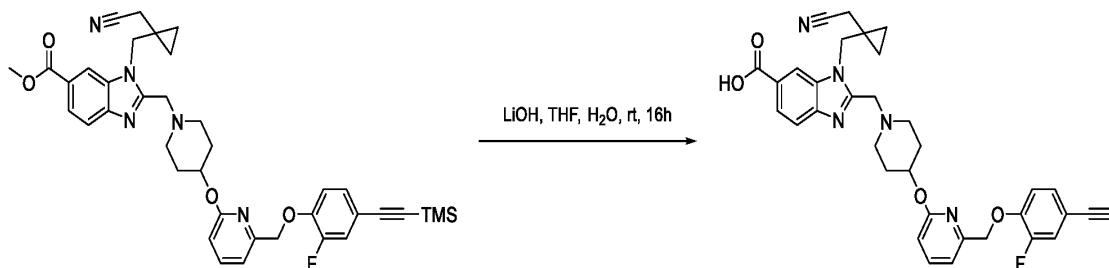
4)、2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



在室温下, 将 4-(2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(232 mg, 0.36 mmol)溶解在二氧六环(5 mL)溶液中, 然后添加乙酸(0.5 mL)。将所得混合物在 100°C 下搅拌反应 2 小时。待反应结束, 减压浓缩反应液, 残余物通过硅胶柱层

析(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到 2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(190 mg, 收率: 84.3%)。LC-MS m/z: 626 [M+H]<sup>+</sup>。

5)、2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:



304-6

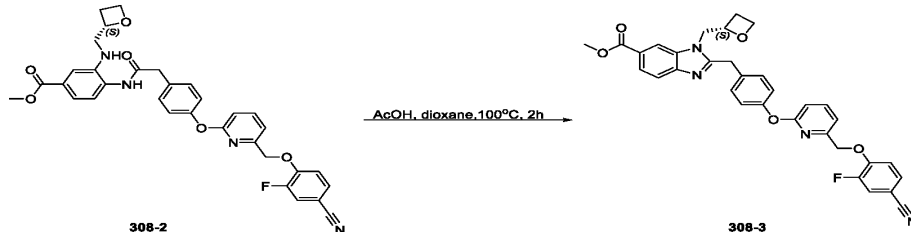
JSLT-304

在室温下将 2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(190 mg, 0.30 mmol)溶解在四氢呋喃/水(2 mL/2 mL)的混合溶液中, 然后添加一水合氢氧化锂(128 mg, 3.00 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌反应 5 小时。待反应结束, 用盐酸(1 N)将所得混合物调节至 pH=5-6, 并用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。合并有机相用盐水(10 mL)反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩除去溶剂。残余物通过 Prep HPLC (Gilson CA 258 系统; Agilent Prep C18 OBD 10um 21.2\*250 mm Column; ACN/0.1% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min)纯化得到 2-(4-((6-((4-氯-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(20.10 mg, 收率: 10.9%)。LC-MS m/z: 612 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.03 (s, 1 H), 7.88 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.63-7.58 (m, 2 H), 7.43 (dd, J=11.2 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.24-7.14 (m, 3 H), 7.04 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 3.93-3.87 (m, 2 H), 1.11 (t, J=7.6 Hz, 3 H)。

**实施例 58、1-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)-2-((4-((6-((4-乙炔基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 C25)的合成:**

1)、4-(2-(4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰氨基)-3-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



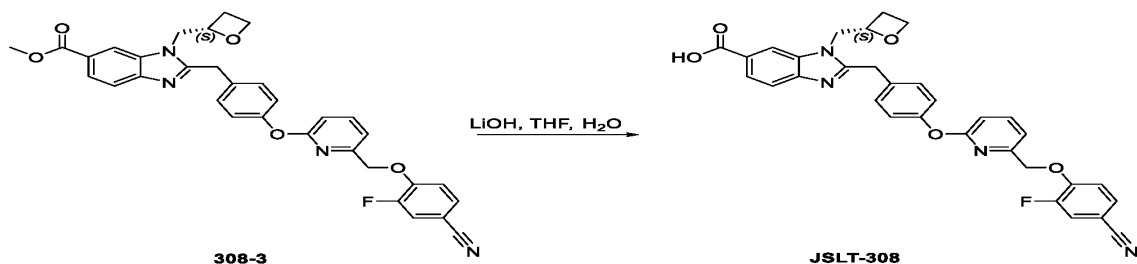
308-2

308-3

室温下, 将 4-(2-(4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰氨基)-3-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(513 mg, 2.50 mmol)、2-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)-6-(哌啶-4-氧基)吡啶(950 mg, 2.50 mmol)和碳酸钾(1.00 g, 7.50 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液中, 并在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 将所得混合物倒入盐水(20 mL)中并用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。减压浓缩有机相, 残余物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化得到 4-(2-(4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰氨基)-3-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(347 mg, 收率: 28.0%)。LC-MS m/z: 680 [M+H]<sup>+</sup>。

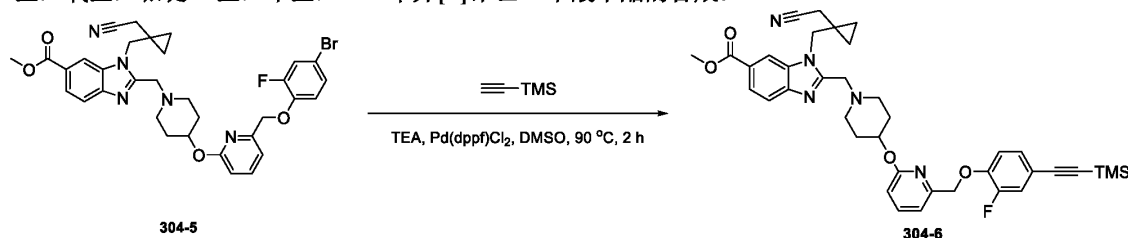
2)、2-((4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰基甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:





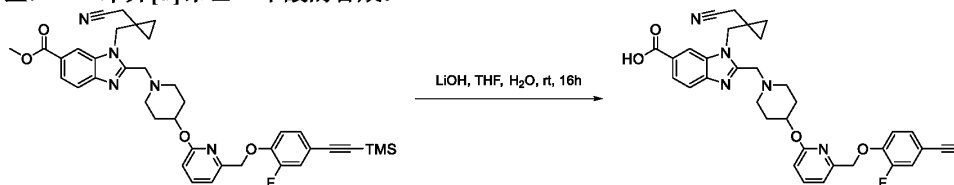
在室温与氮气保护条件下, 将 4-(2-(4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰氨基)-3-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (347 mg, 0.51 mmol) 溶解在甲苯 (6 mL) 溶液中, 然后添加乙酸 (1 mL)。将所得混合物在 110°C 下搅拌反应 2 小时。待反应结束, 浓缩反应液, 残余物通过硅胶柱色谱法 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 2-((4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (336 mg, 收率: 99.7%)。LC-MS m/z: 664 [M+H]<sup>+</sup>。

3)、1-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)-2-((4-((6-((2-氟-4-((三甲基硅基)乙炔基)苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



在室温下, 将 2-((4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (336 mg, 0.51 mmol)、乙炔基三甲基硅烷 (500 mg, 5.10 mmol)、三乙胺 (515 mg, 5.10 mmol) 和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (37 mg, 0.05 mmol) 溶解在二甲基亚砜 (5 mL) 中。将所得混合物在 90°C 与氮气保护条件下搅拌反应 2 小时。待反应结束, 将所得混合物在室温下水 (10 mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (10 mL×2) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 1-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)-2-((4-((6-((2-氟-4-((三甲基硅基)乙炔基)苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (258 mg, 收率: 76.1%)。LC-MS m/z: 680 [M+H]<sup>+</sup>。

4)、1-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)-2-((4-((6-((4-乙炔基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

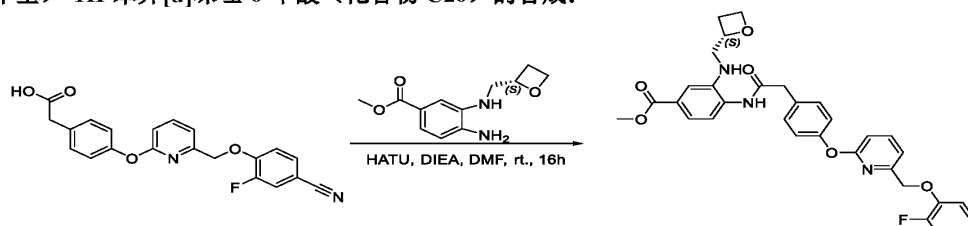


室温下, 将 1-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)-2-((4-((6-((2-氟-4-((三甲基硅基)乙炔基)苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (50 mg, 0.08 mmol) 溶解在四氢呋喃/水/甲醇 (1 mL/1 mL/1 mL) 的混合溶液中, 然后添加氢氧化锂 (19 mg, 0.80 mmol)。所得混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 减压浓缩除去溶剂, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.05 % NH<sub>4</sub>OH in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 1-((1-(氰甲基)环丙基)甲基)-2-((4-((6-((4-乙炔基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (3.20 mg, 收率: 6.7%)。LC-MS m/z: 594 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24 (s, 1 H), 7.82 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.72 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.40-7.37 (m, 1 H), 7.26-7.25 (m, 2 H), 7.05 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.73 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 4.98-4.94 (m, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.12 (s, 1 H), 3.86 (s, 2 H), 2.82-2.79 (m, 2 H), 2.69 (s, 2 H), 2.37-2.32 (m, 2 H), 1.95-1.91 (m, 2 H), 1.66-1.59 (m, 2 H), 0.76-0.68 (m, 4 H)。

实施例 59、2-((4-((6-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氰甲基)

环丙基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 C26)的合成:

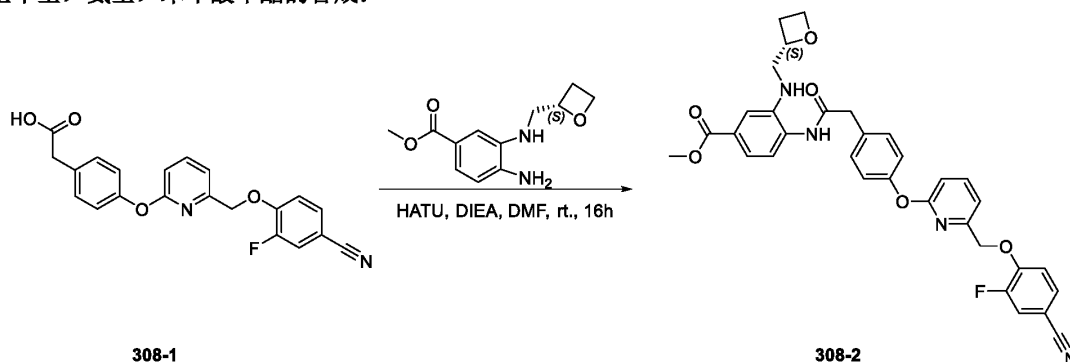


室温下, 将 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (50 mg, 0.08 mmol) 溶解在四氢呋喃/水 (3 mL/3 mL) 的混合溶液中, 然后添加氢氧化锂 (19 mg, 0.80 mmol)。所得混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.05 % NH<sub>4</sub>OH in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (16.81 mg, 收率: 32.5%)。LC-MS m/z: 650 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.22 (s, 1 H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.71 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J=11.2 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.22 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 7.03 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.72 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 4.96-4.92 (m, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 2.81-2.78 (m, 2 H), 2.69 (s, 2 H), 2.35-2.30 (m, 2 H), 1.94-1.91 (m, 2 H), 1.66-1.61 (m, 2 H), 0.72-0.67 (m, 4 H)。

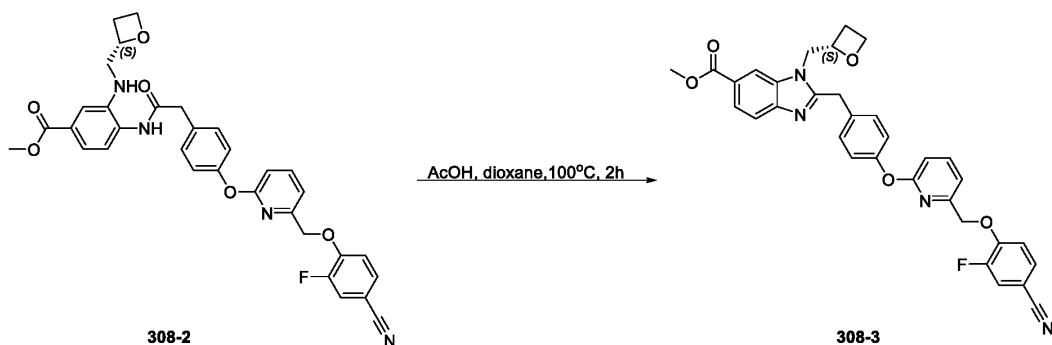
实施例 60、(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 C27)的合成:

1)、(S)-4-(2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



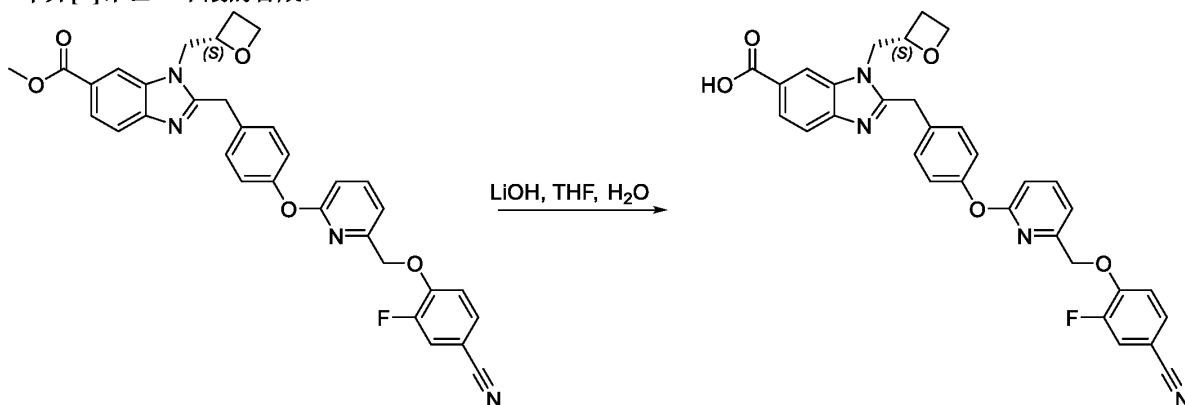
在室温下, 将 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (288 mg, 0.76 mmol)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (433 mg, 1.14 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (392 mg, 3.04 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 溶液中, 然后添加 (S)-4-氨基-3-((氧杂环丁烷-2-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (179 mg, 0.76 mmol)。所得混合物在室温下搅拌 16 小时。待反应结束, 通过添加水 (5 mL) 使混合物淬灭, 并用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取。合并的有机层用盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 (S)-4-(2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (301 mg, 收率: 66.6%)。LC-MS m/z: 597 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((氧杂环丁烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



在室温下, 将 (S)-4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)乙酰胺)-3-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (301 mg, 0.51 mmol) 溶解在二氧六环 (10 mL) 溶液中, 然后添加乙酸 (1 mL)。将所得混合物在 100°C 下搅拌反应 2 小时。待反应结束, 浓缩反应液, 残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 (S)-2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (223 mg, 收率: 75.6%)。LC-MS m/z: 579 [M+H]<sup>+</sup>。

3)、(S)-2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

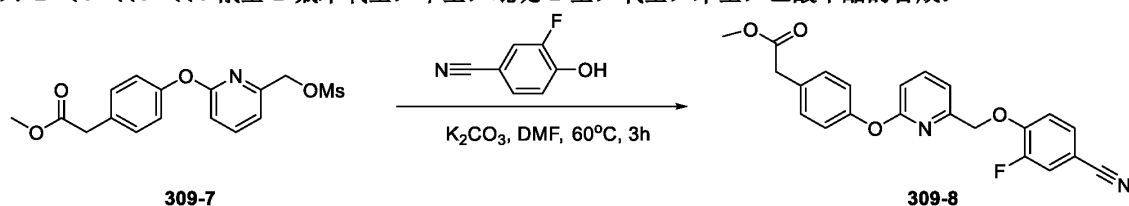


室温下, 将氢氧化锂 (93 mg, 3.90 mmol) 添加到溶解有 (S)-2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (223 mg, 0.39 mmol) 的四氢呋喃/水 (2 mL/2 mL) 的混合溶液中。所得混合物在室温下搅拌反应 5 小时。待反应结束, 用甲酸将所得混合物调节至 pH=5-6, 并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相用盐水 (10 mL) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过 Prep HPLC (Gilson CA 258 系统; Agilent Prep C18 OBD 10um 21.2\*250 mm Column; ACN/0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 (S)-2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (75.28 mg, 收率: 34.2%)。LC-MS m/z: 565 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.14 (s, 1 H), 7.90 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J=11.2 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J=8.4 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.38-7.33 (m, 3 H), 7.25 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.97 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 4.97-4.92 (m, 1 H), 4.65-4.59 (m, 1 H), 4.53-4.43 (m, 2 H), 4.39-4.32 (m, 3 H), 2.68-2.58 (m, 1 H), 2.38-2.30 (m, 1 H)。

实施例 61、2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C28) 的合成:

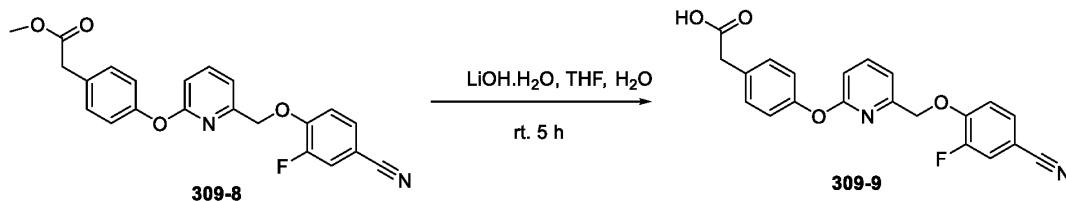
1)、2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)乙酰胺的合成:



室温下, 将 3-氟-4-羟基苯甲腈 (22 mg, 0.16 mmol)、碳酸钾 (44 mg, 0.32 mmol) 和 2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)乙酰胺 (22 mg, 0.16 mmol) 溶解在 DMF (10 mL) 中, 然后添加 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (44 mg, 0.32 mmol)。将所得混合物在 60°C 下搅拌反应 3 小时。待反应结束, 浓缩反应液, 残余物通过 Prep HPLC (Gilson CA 258 系统; Agilent Prep C18 OBD 10um 21.2\*250 mm Column; ACN/0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)乙酰胺 (15.28 mg, 收率: 34.2%)。LC-MS m/z: 565 [M+H]<sup>+</sup>。

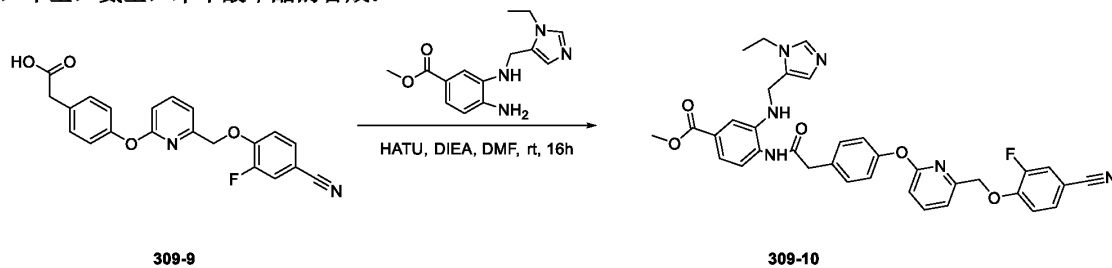
磺酰)氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)乙酸甲酯(56 mg, 0.16 mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液中。所得混合物溶液在60℃下搅拌反应3小时。待反应结束,加水(5 mL)稀释,并用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(15 mL×2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=7/3)纯化得到2-(4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)乙酸甲酯(31mg, 收率: 49.4%)。LC-MS m/z: 393 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 2)、2-(4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)乙酸的合成:



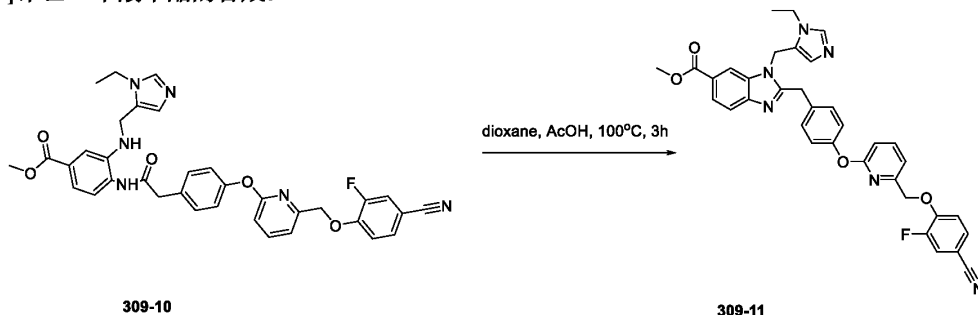
在室温下,将2-(4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)乙酸甲酯(31 mg, 0.08 mmol)溶解在四氢呋喃/水(1.5 mL/1.5 mL)的混合溶液中,然后添加一水合氢氧化锂(33 mg, 0.80 mmol)。所得混合物在室温下搅拌反应5小时。待反应结束,用盐酸(1 N)将所得混合物调节至pH=5-6,然后浓缩反应液,残余物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到2-(4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)乙酸(30mg, 收率: 99.2%)。LC-MS m/z: 379 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 3)、4-(2-(4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



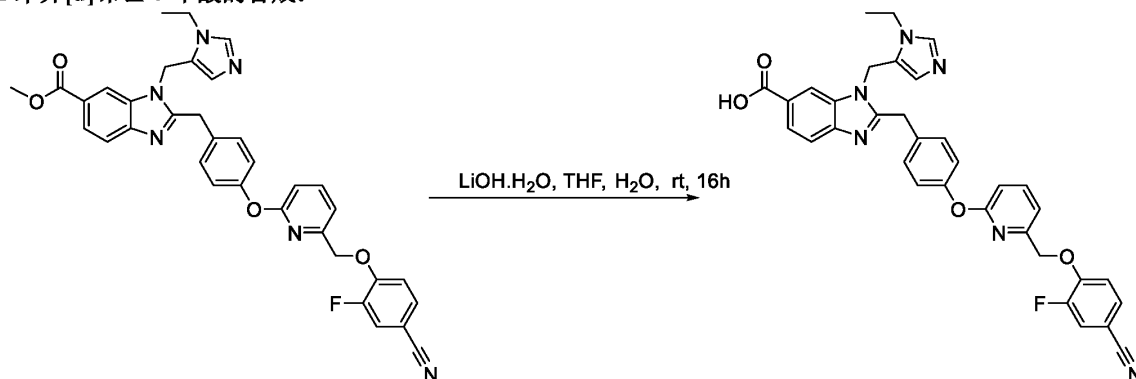
在室温下,将2-(4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)乙酸(30 mg, 0.08 mmol)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(65 mg, 0.12 mmol)和N,N-二异丙基乙胺(57 mg, 0.32 mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液中,然后添加4-氨基-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(22 mg, 0.08 mmol)。所得混合物在室温下搅拌反应16小时。待反应结束,通过添加水(5 mL)使混合物淬灭,并用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(15 mL×2)反萃,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1/1)纯化得到4-(2-(4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(27 mg, 收率: 54.7%)。LC-MS m/z: 635 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 4)、2-(4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



在室温下,将4-(2-(4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(27 mg, 0.04 mmol)溶解在二氧六环(3mL)的溶液中,然后添加乙酸(0.3 mL)。所得混合物溶液在100℃下搅拌反应3小时。待反应结束,浓缩反应液,残余物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到2-(4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(20 mg, 收率: 76.3%)。LC-MS m/z: 617 [M+H]<sup>+</sup>。

5)、2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

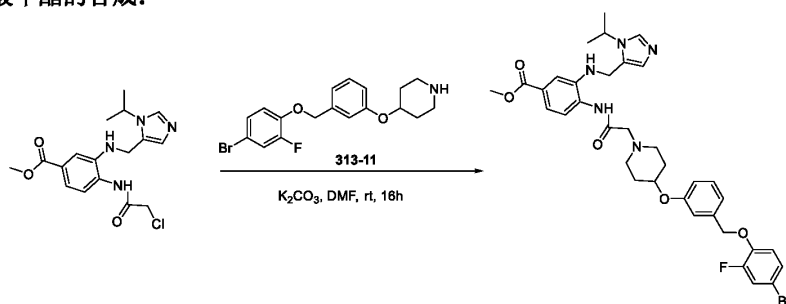


室温下, 将一水合氢氧化锂 (4 mg, 0.09 mmol) 添加到溶解有 2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (20 mg, 0.03 mmol) 的四氢呋喃/水 (2 mL/2 mL) 的混合溶液中。所得混合物溶液在室温下搅拌 5 小时。待反应结束, 用盐酸 (1 N) 将所得混合物调节至 pH=5-6, 并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相, 用盐水 (10 mL) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物采用反相快速色谱法在以下条件下纯化 (柱: 球形 C18, 20-40  $\mu$ m, 40 g; 流动相 A: 水 (加 10 mM 氨水); 流动相 B: 乙腈; 流速: 40 mL/min; 梯度: 20%B-50%B 在 20 分钟内; 检测器: 254 nm) 得到 2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苄基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (2.77 mg, 收率: 15.1%)。LC-MS m/z: 603 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.93 (s, 1 H), 7.89 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.84 (dd, *J*=11.2 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.78 (dd, *J*=8.0 Hz, 0.8 Hz, 1 H), 7.64-7.61 (m, 2 H), 7.43 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.37 (t, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 7.24 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.02 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 6.92 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 4.30 (s, 2 H), 3.95-3.90 (m, 2 H), 1.14 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H)。

实施例 62、2-((4-(3-((4-乙基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C29) 的合成:

1)、4-(2-(4-(3-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:

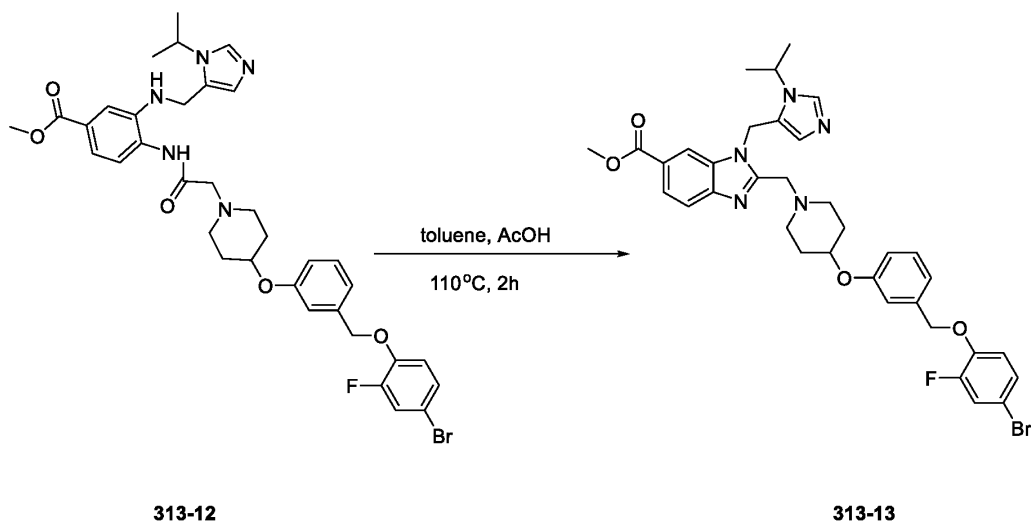


313-10

313-12

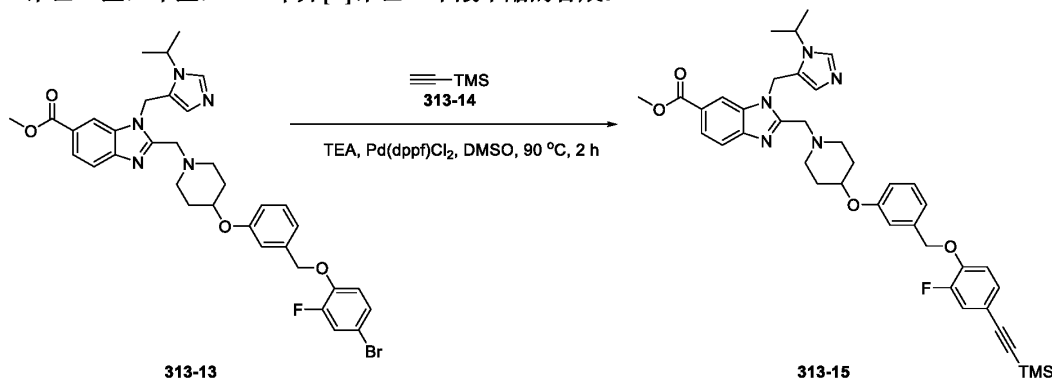
室温下, 将 4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)氨基)苯甲酸甲酯 (450 mg, 1.23 mmol)、4-(3-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶 (467 mg, 1.23 mmol) 和碳酸钾 (339 mg, 2.46 mmol) 溶解在干燥的 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中。所得混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 用水 (10 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (10 mL×2) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 4-(2-(4-(3-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)氨基)苯甲酸甲酯 (400 mg, 收率: 51.4%)。LC-MS m/z: 710 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-((4-(3-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)-1-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



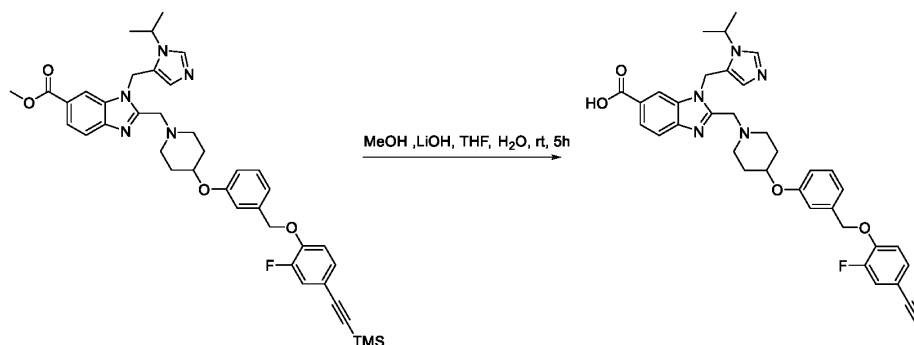
室温下, 将 4-((2-((4-(3-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (400 mg, 0.56 mmol) 溶解在甲苯 (5 mL) 中并添加乙酸 (0.5 mL)。将所得混合溶液在 110°C 下搅拌反应 2 小时。待反应结束, 减压浓缩反应液, 残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 2-((4-(3-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)-1-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (380 mg, 收率: 97.4%)。LC-MS m/z: 692 [M+H]<sup>+</sup>。

3)、2-((4-(3-((2-氟-4-((三甲基硅基)乙炔基)苯氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



在室温与氮气保护条件下, 将 2-((4-(3-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)-1-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (280 mg, 0.41 mmol)、乙炔基三甲基硅烷 (402 mg, 4.10 mmol)、三乙胺 (414 mg, 4.10 mmol) 和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (29 mg, 0.04 mmol) 溶解在二甲基亚砜 (6 mL) 溶液中。将混合物在 90°C 下搅拌反应 2 小时。待反应结束, 室温下用水 (10 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (10 mL × 2) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 2-((4-(3-((2-氟-4-((三甲基硅基)乙炔基)苯氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (420 mg, 粗产物)。LC-MS m/z: 708 [M+H]<sup>+</sup>。

4)、2-((4-(3-((4-乙炔基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:



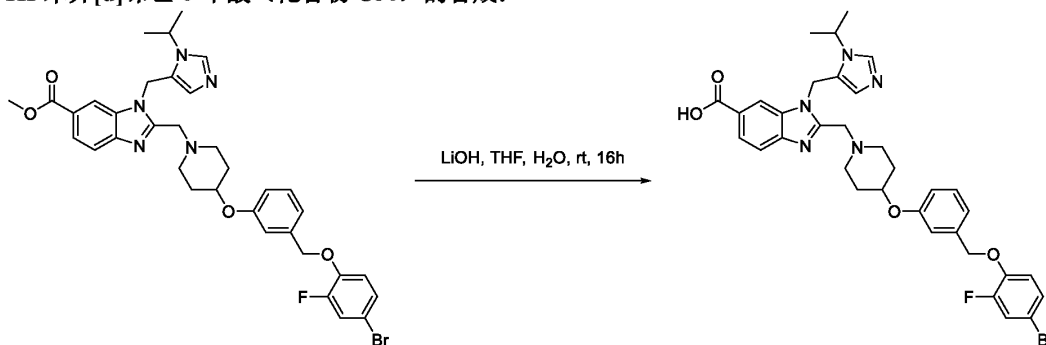
313-15

JSLT-313

室温下, 将 2-((4-(3-((2-氟-4-((三甲基硅基)乙炔基)苯氧基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (420 mg, 0.59 mmol) 溶解在甲醇/水/四氢呋喃 (1 mL/1 mL/1 mL) 的混合溶液中, 然后添加氢氧化锂 (113 mg, 4.72 mmol)。反应混合物在室温下搅拌反应 5 小时。待反应结束, 用甲酸将反应混合物调节至 pH=5-6。减压浓缩反应液, 采用反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物 (柱: 球形 C18, 20-40  $\mu$ m, 40 g; 流动相 A: 水 (加 10 mM 氨水); 流动相 B: 乙腈; 流速: 40 mL/min; 梯度: 20%B-50%B 在 20 分钟内; 检测器: 254 nm) 得到 2-((4-(3-((4-乙炔基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (23.6 mg, 收率: 6.4%)。LC-MS  $m/z$ : 622 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.02 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.65 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.45-4.35 (m, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.33-1.27 (m, 6H)。

**实施例 63、2-((4-(3-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C30) 的合成:**



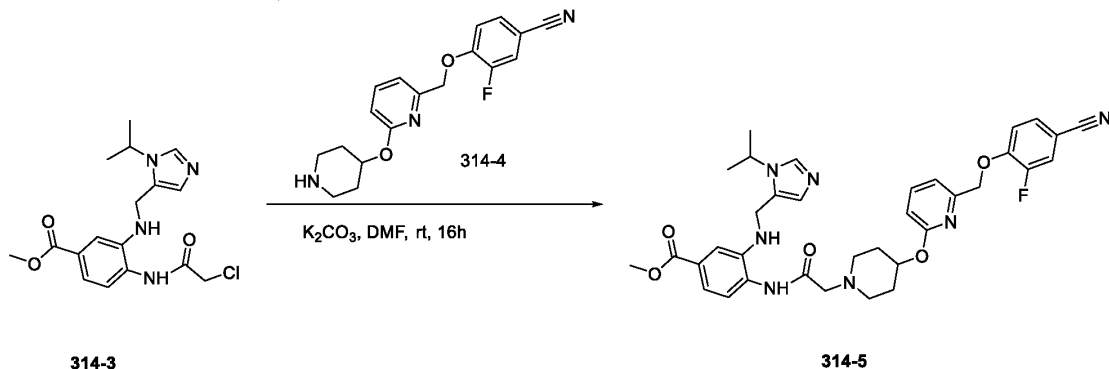
室温下, 将 2-((4-(3-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)-1-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (100 mg, 0.16 mmol) 溶解在水/四氢呋喃 (1 mL/1 mL) 的溶液中, 然后添加氢氧化锂 (10 mg, 0.42 mmol)。反应混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 用甲酸将反应混合物调节至 pH=5-6, 减压浓缩后, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10 $\mu$ m 19  $\times$  250 mm Column; ACN/0.1 % FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 mL/min) 纯化得到 2-((4-(3-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (13.21 mg, 收率: 12.2%)。LC-MS  $m/z$ : 678 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.02 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.65 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J=10.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.46-4.36 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.33-2.29 (m, 2H), 1.82-

1.80 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 6H).

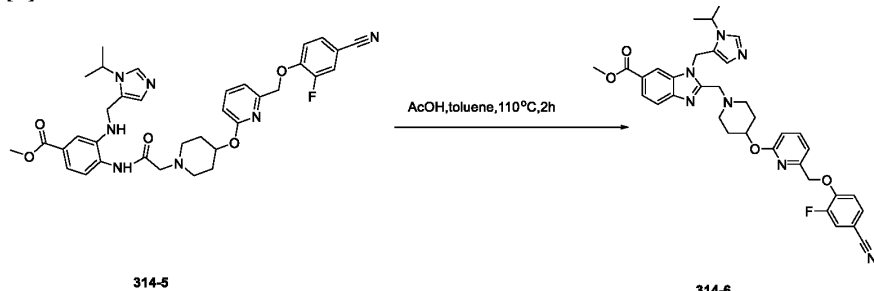
**实施例 64、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 C31)的合成:**

1)、4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



室温下,将3-氟-4-((6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯腈(160 mg, 0.49 mmol)、4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(178 mg, 0.49 mmol)和碳酸钾(135 mg, 0.98 mmol)添加到N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中。室温下搅拌反应16小时。待反应结束,加水(5 mL)淬灭反应,并用乙酸乙酯(40 mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(30 mL×2)反萃,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(155 mg, 收率: 48.3%)。LC-MS m/z: 656 [M+H]<sup>+</sup>。

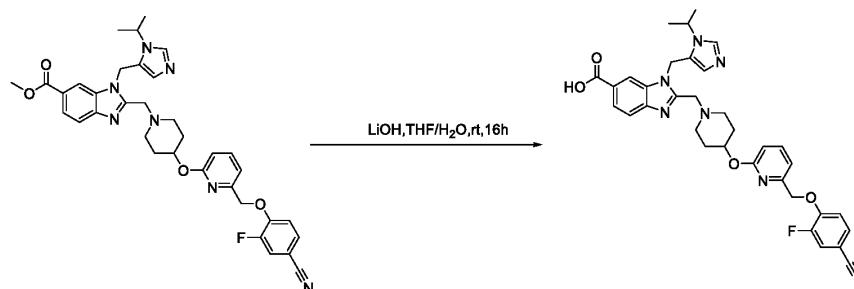
2)、2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基哌啶-1-基)甲基)-1-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



在室温下,将4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(155 mg, 0.27 mmol)溶解在甲苯(3 mL)溶液中,然后添加乙酸(0.5 mL)。110°C下搅拌反应2小时。待反应结束,加水(5 mL)淬灭反应,并用乙酸乙酯(40 mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(40 mL×2)反萃,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基哌啶-1-基)甲基)-1-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(131 mg, 收率: 87.3%)。LC-MS m/z: 638 [M+H]<sup>+</sup>。

3)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成



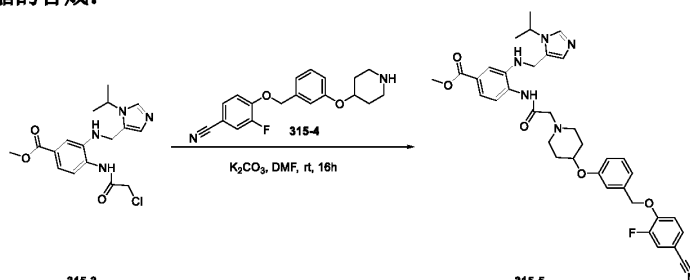


在室温下, 将 2-((4-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)-1-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (131 mg, 0.20 mmol) 溶解在四氢呋喃/水 (2 mL/2 mL) 的混合溶液中, 然后添加氢氧化锂 (15 mg, 0.60 mmol)。溶液在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 用乙酸 (1 N) 将所得混合物调节至 pH=5-6, 并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相, 用盐水 (10 mL) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物采用反相快速色谱法在以下条件下纯化残余药物 (柱: 球形 C18, 20-40 μm, 40 g; 流动相 A: 水 (加 10mM 氨水); 流动相 B: 乙腈; 流速: 40 mL/min; 梯度: 20%B-50%B 在 20 分钟内; 检测器: 254 nm) 得到 2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (35.02 mg, 收率: 28.0%)。LC-MS m/z: 624 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.03 (s, 1 H), 7.89-7.78 (m, 3 H), 7.74-7.64 (m, 3 H), 7.44 (t, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 6.72 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 5.73 (s, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 4.88-4.82 (m, 1 H), 4.46-4.40 (m, 1 H), 3.81 (s, 2 H), 2.74-2.57 (m, 2 H), 2.27-2.22 (m, 2 H), 1.86-1.79 (m, 2 H), 1.48-1.46 (m, 2 H), 1.34-1.29 (m, 6 H).

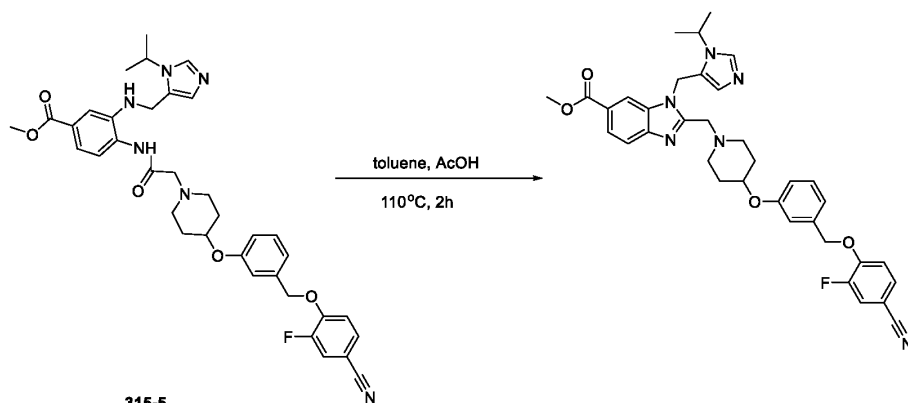
实施例 65、2-((4-(3-((4-氟基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)吡啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸(化合物 C32)的合成:

1)、4-(2-(4-(3-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺-3-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



室温下, 将 4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (120 mg, 0.33 mmol)、3-氟-4-((3-(哌啶-4-氧基)苄基)氧基)苯腈 (108 mg, 0.33 mmol) 和碳酸钾 (91 mg, 0.66 mmol) 溶解在干燥 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中, 并在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 用水 (10 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (10 mL × 2) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 4-(2-(4-(3-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺-3-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (130 mg, 收率: 60.5%)。LC-MS m/z: 655 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-((4-(3-((4-氨基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)嘧啶-1-基)-1-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:

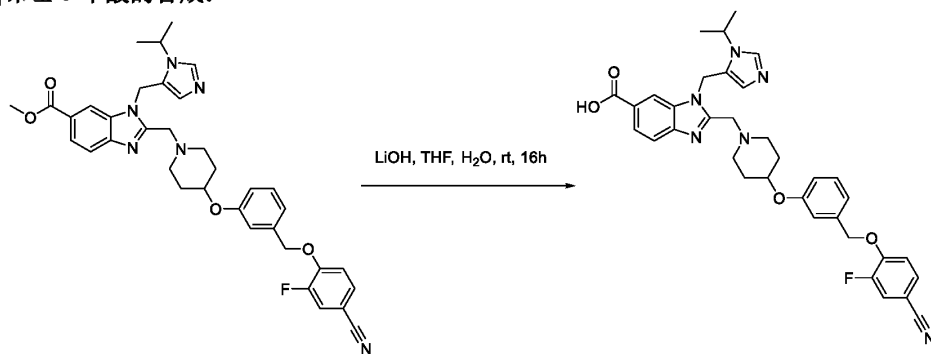


315-5

315-6

室温下, 将 4-((2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺-3-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (130 mg, 0.20 mmol) 溶解在甲苯 (3 mL) 溶液中, 然后添加乙酸 (0.5 mL)。将混合物在 110°C 下搅拌反应 2 小时。待反应结束, 减压浓缩反应液, 残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)-1-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (100 mg, 收率: 79.4%)。LC-MS  $m/z$ : 637  $[M+H]^+$ 。

3)、2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

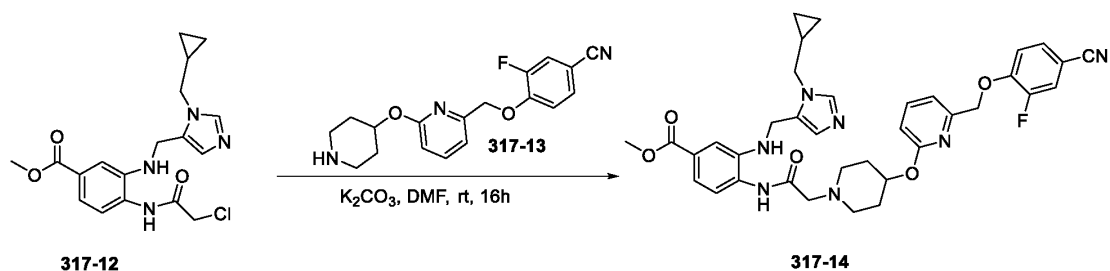


室温下, 将 2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)-1-((1-异丙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (100 mg, 0.16 mmol) 溶解在水/四氢呋喃 (2 mL/2 mL) 的混合溶液中, 然后添加氢氧化锂 (12 mg, 0.48 mmol)。反应混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 使用甲酸将反应混合物调节至 pH=5-6, 减压浓缩后, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1 % FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (17.60 mg, 收率: 18.0%)。LC-MS  $m/z$ : 623  $[M+H]^+$ 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.03 (s, 1H), 7.88-7.80 (m, 3H), 7.67 (t,  $J$ =8.8 Hz, 2H), 7.42 (t,  $J$ =8.4 Hz, 1H), 7.29 (t,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.93 (d,  $J$ =8.4 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.45-4.37 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.69-2.68 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.49-1.47 (m, 2H), 1.34-1.32 (m, 6H)。

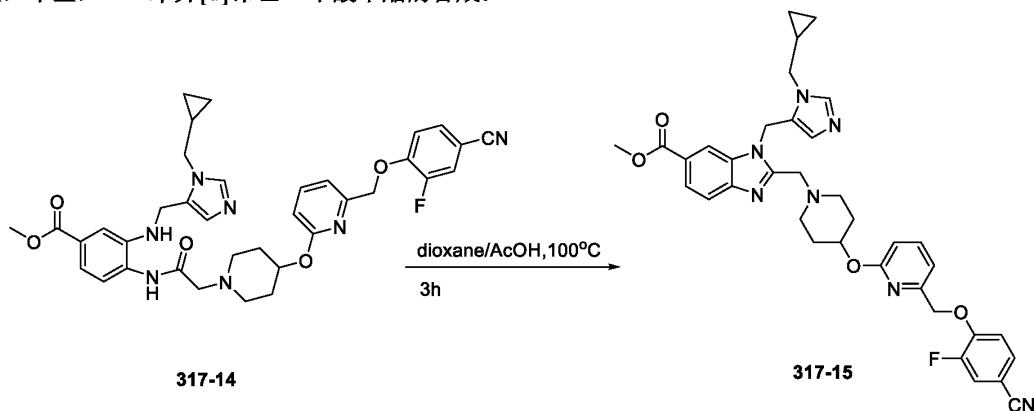
实施例 66、2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C33) 的合成:

1)、4-((2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺基)-3-((1-环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



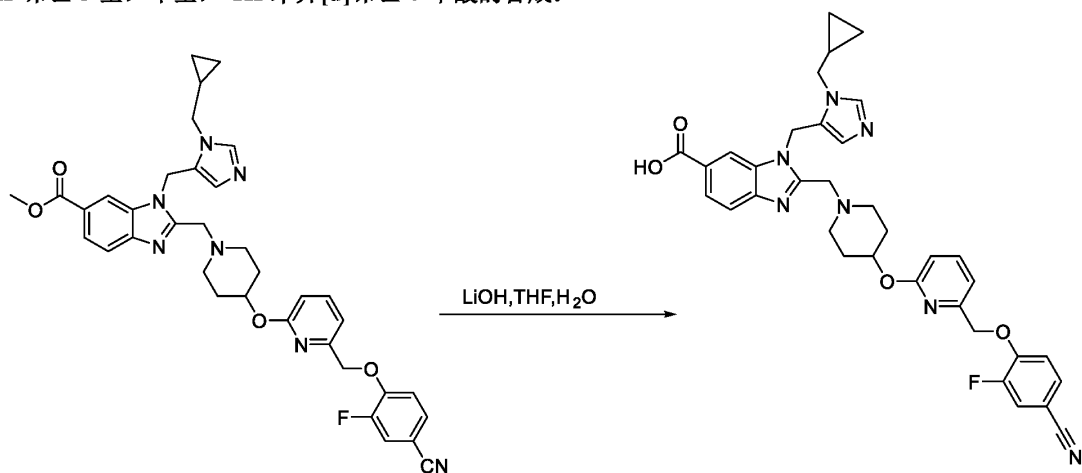
将 4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基苯甲酸甲酯 (180 mg, 0.48 mmol)、3-氟-4-((6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯腈 (156 mg, 0.48 mmol) 和碳酸钾 (133 mg, 0.96 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中, 所得混合物室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 用水 (30 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并有机相用盐水 (30 mL) 反萃, 减压浓缩后, 残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=15/1) 纯化得到 4-(2-(4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺基)-3-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (200mg, 收率: 62.8%)。LC-MS  $m/z$ : 668  $[M+H]^+$ 。

2)、2-((4-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



在室温下, 将 4-(2-(4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺基)-3-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (200 mg, 0.30 mmol) 溶解在二氧六环 (10 mL) 溶液中, 然后添加乙酸 (1 mL)。将所得混合物在 100°C 下搅拌反应 3 小时。待反应结束减压浓缩反应液, 残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=15/1) 纯化得到 2-((4-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (150 mg, 收率: 77.1%)。LC-MS  $m/z$ : 650  $[M+H]^+$ 。

3)、2-((4-((6-((4-氧基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

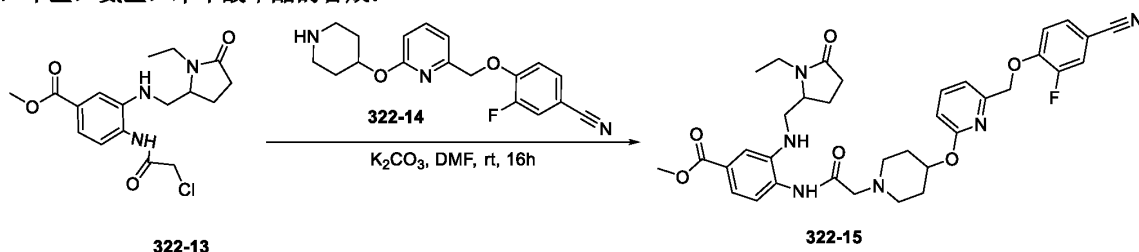


室温下, 将 2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (150 mg, 0.23 mmol) 溶解在水/四氢呋喃 (5 mL/5 mL) 的混合溶液中, 然后添加氢氧化锂 (56 mg, 2.30 mmol)。反应混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 用甲酸将反应调节到 pH=5-6, 减压浓缩后, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1 % FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (77.69 mg, 收率: 53.1%)。LC-MS m/z: 636 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.76 (br, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90-7.81 (m, 2H), 7.74-7.65 (m, 4H), 7.44 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.85-4.84 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 4H), 2.69-2.67 (m, 2H), 2.27-2.22 (m, 2H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.04-1.00 (m, 1H), 0.51-0.46 (m, 2H), 0.35-0.31 (m, 2H)。

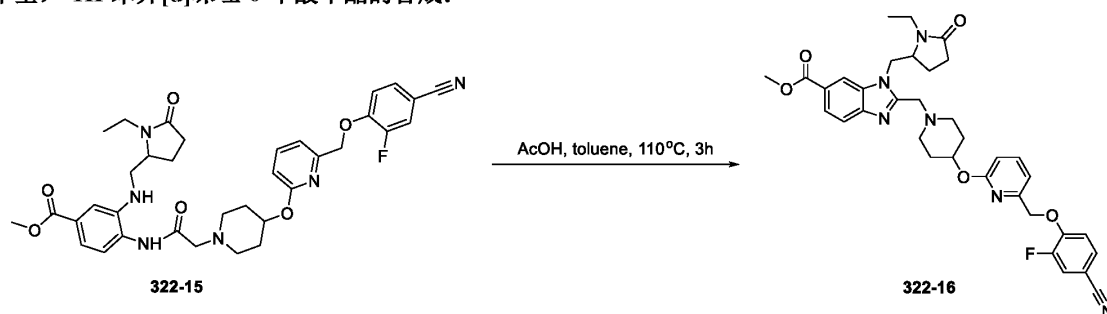
**实施例 67、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-5-氧吡咯烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C34) 的合成:**

1)、4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰氨基)-3-(((1-乙基)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



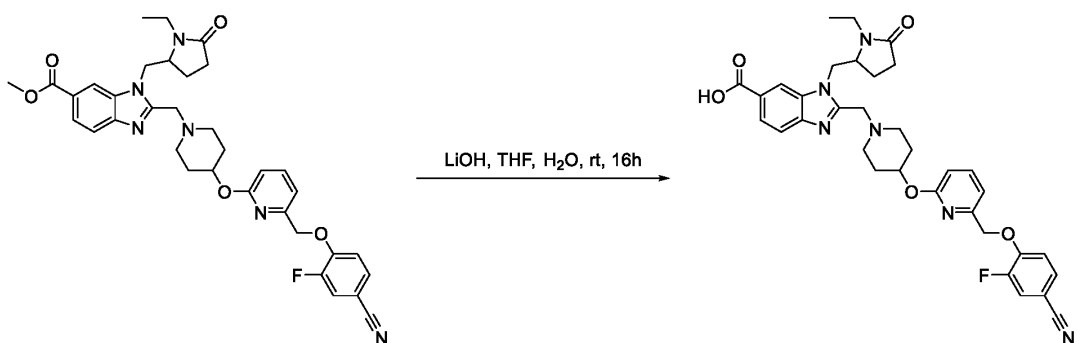
在室温下, 将 4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-乙基-5-氧吡咯烷-2-基)甲基)氨基苯甲酸甲酯 (100 mg, 0.27 mmol)、3-氟-4-((6-((哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯腈 (88 mg, 0.27 mmol) 和碳酸钾 (75 mg, 0.54 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液中, 将所得混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 用水 (30 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取。合并有机相用盐水 (20 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰氨基)-3-(((1-乙基)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (90 mg, 收率: 50.7%)。LC-MS m/z: 659 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-5-氧吡咯烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



室温下, 将 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰氨基)-3-(((1-乙基)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (90 mg, 0.14 mmol) 溶解在甲苯 (3 mL) 和乙酸 (0.5 mL) 的混合溶液中, 将所得混合物在 110°C 下搅拌反应 3 小时。待反应结束, 减压浓缩去除溶剂。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-5-氧吡咯烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (70 mg, 收率: 78.1%)。LC-MS m/z: 641 [M+H]<sup>+</sup>。

3)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-5-氧吡咯烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

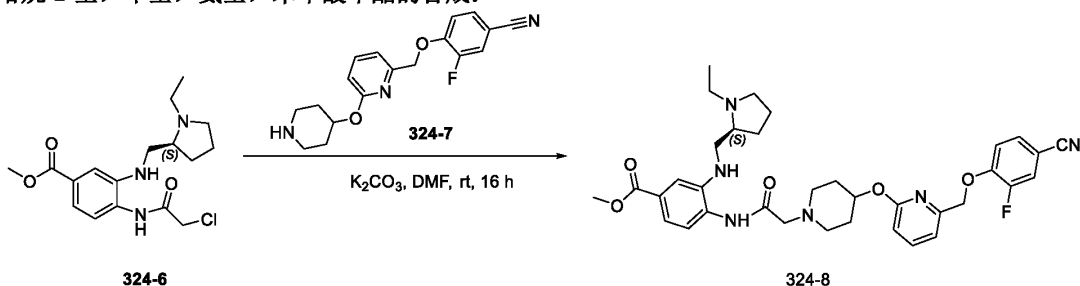


室温下, 将 2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-5-氧吡咯烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (70 mg, 0.11 mmol) 溶解在四氢呋喃/水 (5 mL/5 mL) 的混合溶液中, 然后添加氢氧化锂 (8 mg, 0.33 mmol), 并在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 减压浓缩后, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19×250 mm Column; ACN/0.1 % FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-5-氧吡咯烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (32.33 mg, 收率: 46.9%)。LC-MS m/z: 627 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.27 (s, 1 H), 7.90-7.82 (m, 2 H), 7.75-7.66 (m, 3 H), 7.45 (t, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.06 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 4.93-4.91 (m, 1 H), 4.77-4.72 (m, 1 H), 4.51-4.46 (m, 1 H), 4.33-4.31 (m, 1 H), 3.91-3.81 (m, 2 H), 3.51-3.46 (m, 1 H), 2.76-2.67 (m, 3 H), 2.47-2.39 (m, 1 H), 2.34-2.30 (m, 2 H), 2.16-2.14 (m, 1 H), 1.94-1.79 (m, 4 H), 1.62-1.55 (m, 2 H), 1.00 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H)。

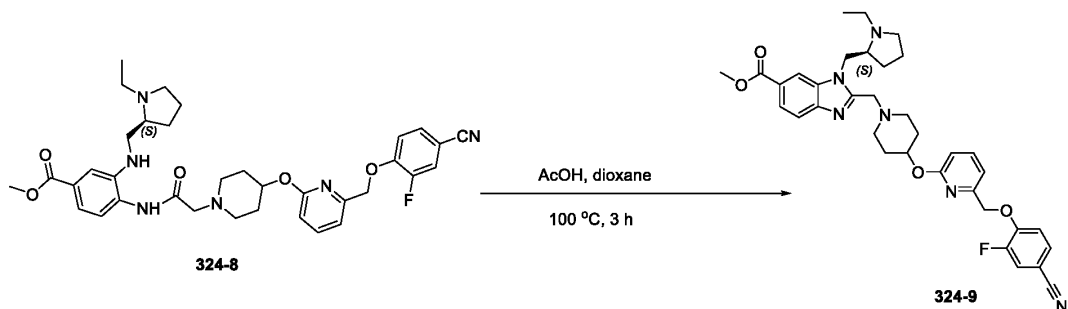
**实施例 68、(S)-2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-1H 苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C35) 的合成:**

1)、(S)-4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



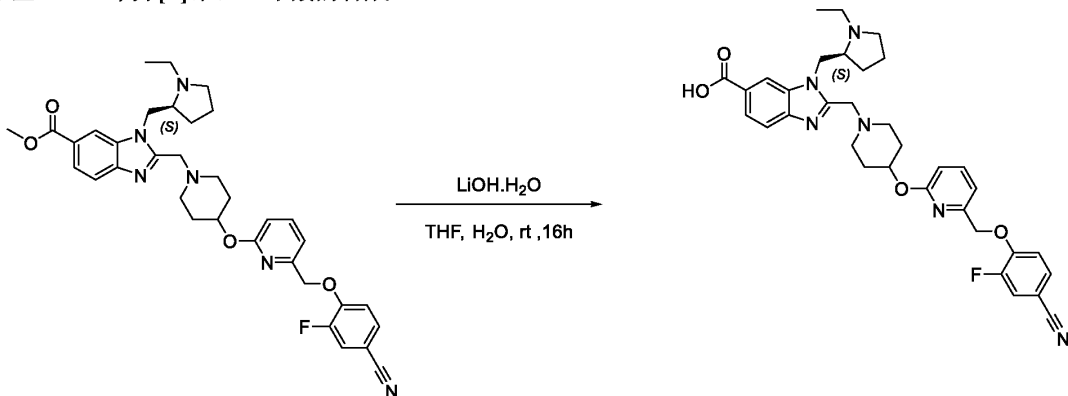
室温下, 将 (S)-4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (140 mg, 0.40 mmol)、3-氟-4-((6-((哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯腈 (142 mg, 0.44 mmol) 和碳酸钾 (165 mg, 1.20 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 所得混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 用水 (50 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (120 mL × 2) 反萃。减压浓缩有机相, 并通过硅胶柱色谱法 (二氯甲烷/甲醇=13/1) 纯化得到 (S)-4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (180 mg, 收率: 70.4%)。LC-MS m/z: 645 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



室温下, 将 (S)-4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (180 mg, 0.28 mmol) 溶解在二氧六环 (10 mL) 溶液中, 然后添加乙酸 (2 mL)。所得混合溶液在 100°C 下搅拌反应 3 小时。待反应结束, 减压浓缩反应液, 残余物通过硅胶 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 (S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (80 mg, 收率: 45.7%)。LC-MS  $m/z$ : 627  $[M+H]^+$ 。

3)、(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

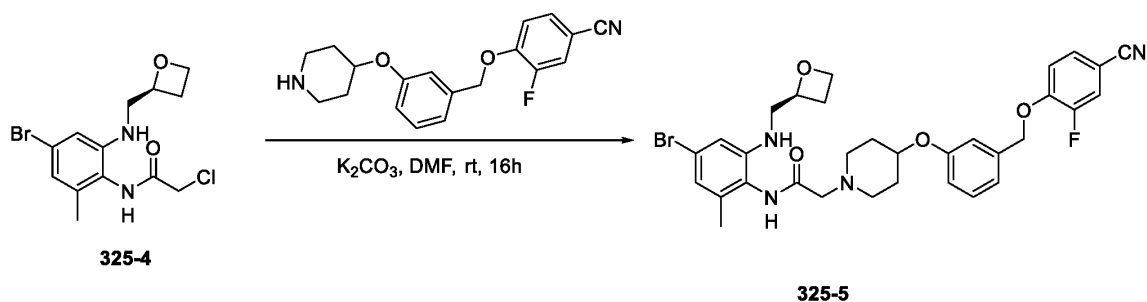


室温下, 将 (S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (80 mg, 0.13 mmol) 溶解在水/四氢呋喃 (4 mL/4 mL) 混合溶液中, 然后添加氢氧化锂 (32 mg, 1.30 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 用甲酸将反应液调节到  $pH=5-6$ , 减压浓缩去除溶剂。残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1 % FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 (S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (19.20 mg, 收率: 24.6%)。LC-MS  $m/z$ : 613  $[M+H]^+$ 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.21 (s, 1H), 7.88 (dd,  $J=11.2$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J=8.8$  Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.45 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 4.04 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H), 3.76 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H), 1.91-1.89 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 3H), 1.61-1.55 (m, 3H), 0.80 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H)。

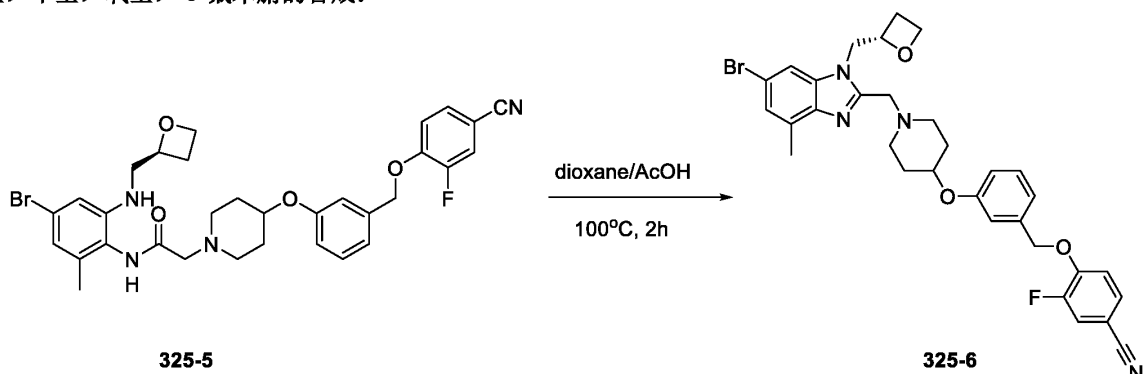
实施例 69、(S)-2-((4-((3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(氧杂环己烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C36) 的合成:

1)、(S)-N-(4-溴-2-甲基-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)-2-(4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺的合成:



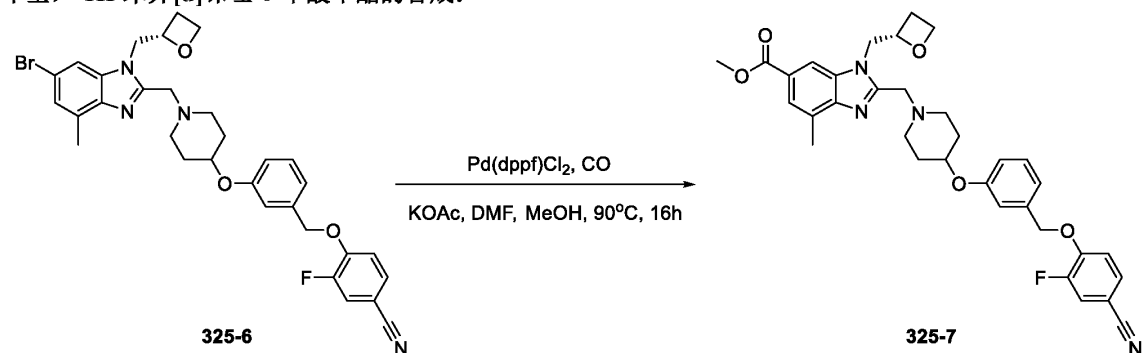
室温下, 将 (S)-N-(4-溴-2-甲基-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)-2-氯乙酰胺 (98 mg, 0.28 mmol)、3-氟-4-((3-((哌啶-4-氧基)苄基)氧基)苯甲腈 (119 mg, 0.37 mmol) 和碳酸钾 (77 mg, 0.56 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 溶液中。所得混合溶液在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 通过添加水 (5 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。用盐水 (20 mL×3) 洗涤合并的有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化残余物, 得到黄色固体状化合物 (S)-N-(4-溴-2-甲基-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)-2-(4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺 (65 mg, 收率: 35.7%)。LC-MS m/z: 639 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、(S)-4-((3-((1-((6-溴-4-甲基-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)苄基)氧基)-3-氟苯腈的合成:



室温下, 将 (S)-N-(4-溴-2-甲基-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)-2-(4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)乙酰胺 (65 mg, 0.10 mmol) 溶解在二氧六环 (5 mL) 溶液中, 然后添加乙酸 (0.5 mL)。所得混合溶液在 100°C 下搅拌 2 小时。待反应结束, 浓缩反应液, 通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化残余物, 得到黄色固体状化合物 (S)-4-((3-((1-((6-溴-4-甲基-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)苄基)氧基)-3-氟苯腈 (60 mg, 收率: 96.9%)。LC-MS m/z: 621 [M+H]<sup>+</sup>。

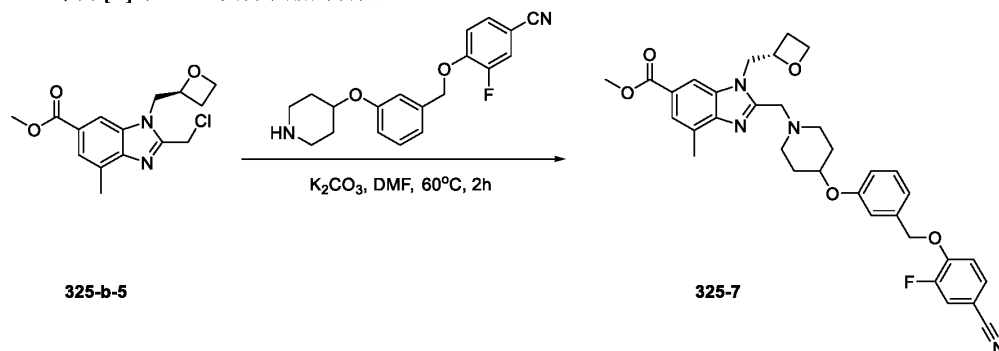
3)、(S)-2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



室温下, 将 (S)-4-((3-((1-((6-溴-4-甲基-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)苄基)氧基)-3-氟苯腈 (60mg, 0.10mmol)、1,1'-双二苯基膦二茂铁氯化钯 (7mg, 0.01mmol) 和醋酸钾 (29mg, 0.30mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺/甲醇 (1mL/1mL) 的混合溶液中。将混合

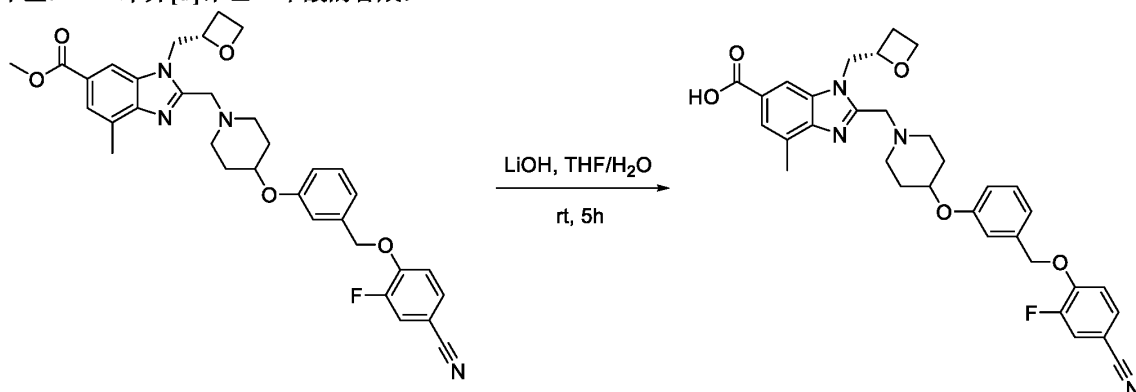
物在 90℃ 与 58.76 psi 的一氧化碳气体保护下搅拌反应 16 小时。待反应结束，浓缩反应液，残余物通过硅胶柱层析（二氯甲烷/甲醇=20/1）纯化得到 (S)-2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (11 mg, 收率: 17.8%)。LC-MS  $m/z$ : 599  $[M+H]^+$ 。

4)、(S)-2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



室温下，将 (S)-2-(氯甲基)-4-甲基-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (20 mg, 0.07 mmol)、3-氟-4-((3-(哌啶-4-氧基)苄基)氧基)苯甲腈 (30 mg, 0.09 mmol) 和碳酸钾 (29 mg, 0.21 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 溶液中。所得混合物溶液在 60℃ 下搅拌反应 2 小时。待反应结束，加水 (3 mL) 稀释，并用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (10 mL×3) 反萃，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析（二氯甲烷/甲醇=20/1）纯化得到 (S)-2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (11 mg, 收率: 28.6%)。LC-MS  $m/z$ : 599  $[M+H]^+$ 。

5)、(S)-2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:



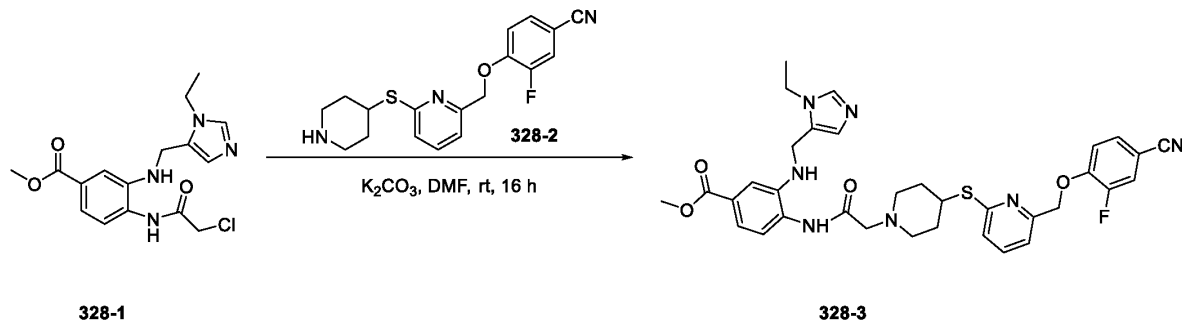
室温下，将 (S)-2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (22 mg, 0.04 mmol) 溶解在四氢呋喃/水 (4 mL/4 mL) 的混合溶液中，然后添加氢氧化锂 (16 mg, 0.40 mmol)。所得混合物溶液在室温下搅拌反应 5 小时。待反应结束，用乙酸 (1 N) 将所得混合物调节至 pH=5-6，并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相用盐水 (10 mL) 反萃，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残余物采用反相快速色谱法在以下条件下纯化（柱：球形 C18, 20-40  $\mu m$ , 40 g; 流动相 A: 水 (加 10mM 氨水); 流动相 B: 乙腈; 流速: 40 mL/min; 梯度: 20%B-50%B 在 20 分钟内; 检测器: 254 nm) 得到 (S)-2-((4-(3-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)苯氧基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (9.33 mg, 收率: 39.9%)。LC-MS  $m/z$ : 585  $[M+H]^+$ 。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.90-7.85 (m, 2 H), 7.69-7.63 (m, 2 H), 7.42 (t,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.30 (t,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 7.00 (d,  $J=7.2$  Hz, 1 H), 6.95 (dd,  $J=8.0$  Hz, 1.6 Hz, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 5.11-5.05 (m, 1 H), 4.70-4.65 (m, 1 H), 4.58-4.54 (m, 1 H), 4.51-4.45 (m, 1 H), 4.41-4.33 (m, 2 H), 3.89 (d,  $J=13.6$  Hz, 1 H), 3.77 (d,  $J=13.6$  Hz, 1 H), 2.74-2.63 (m, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 2.45-2.35 (m, 3 H), 1.93 (s, 2 H), 1.64-1.60 (m, 2 H)。

实施例 70、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)硫代)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C37) 的合成:

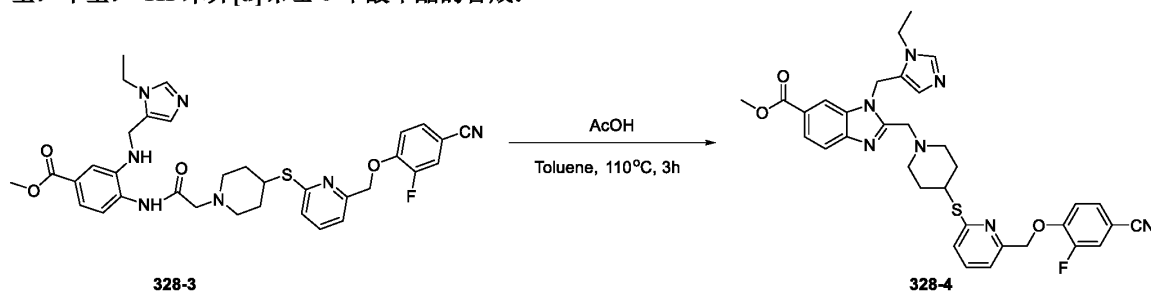


1)、4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



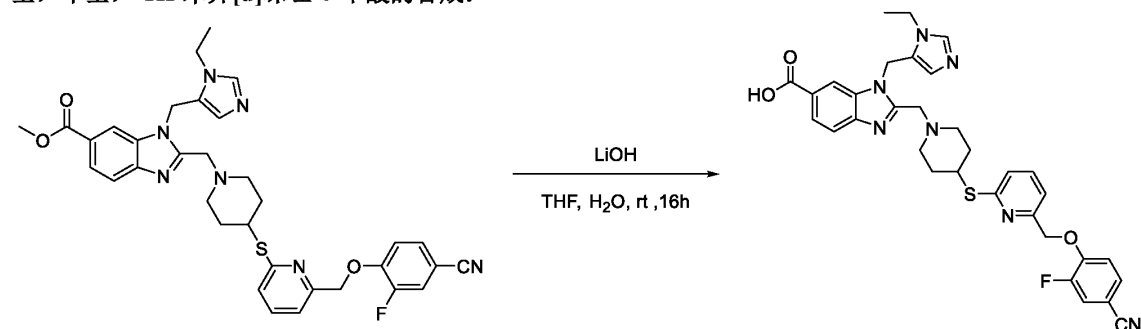
室温下, 将 4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (100 mg, 0.29 mmol)、3-氟-4-((6-(哌啶-4-基硫代)吡啶-2-基)甲氧基)苯腈 (99 mg, 0.29 mmol) 和碳酸钾 (80 mg, 0.58 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中, 并在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 将所得混合物倒入饱和氯化铵溶液 (20 mL) 中, 并用乙酸乙酯 (2×10 mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (20 mL×3) 反萃。减压浓缩有机相, 残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (70 mg, 收率: 38.1%)。LC-MS  $m/z$ : 658  $[M+H]^+$ 。

2)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



室温下, 将 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (70 mg, 0.11 mmol) 溶解在甲苯 (5 mL) 中, 然后添加乙酸 (1 mL), 所得混合物在 110°C 下搅拌反应 3 小时。待反应结束, 减压浓缩去除溶剂。用制备薄层色谱 (二氯甲烷/甲醇=30/1) 纯化残余物得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (60 mg, 收率: 85.4%)。LC-MS  $m/z$ : 640  $[M+H]^+$ 。

3)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:



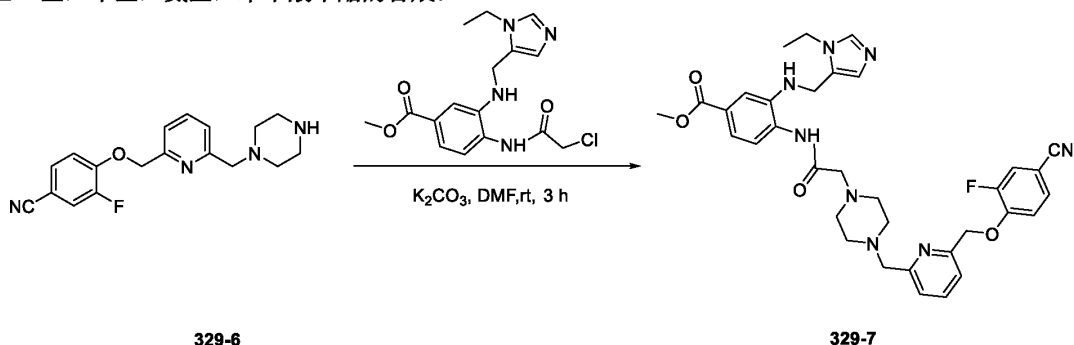
室温下, 将氢氧化锂 (7 mg, 0.27 mmol) 添加到溶解有 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (60 mg, 0.09 mmol) 的水/四氢呋喃 (5 mL/5 mL) 溶液中, 反应混合物在室温下搅拌 16 小时。待反应结束, 减压浓缩后, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10μm 19×250 mm Column; ACN/0.1 %

$\text{NH}_4\text{OH}$  in  $\text{H}_2\text{O}$  溶剂系统梯度洗脱；检测波长 254 nm/214 nm；流速 20 ml/min) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)巯基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (28.45 mg, 收率: 50.6%)。LC-MS  $m/z$ : 626  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.06 (s, 1 H), 7.89 (dd,  $J=11.2$  Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.81 (dd,  $J=8.8$  Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.69-7.65 (m, 4 H), 7.41 (t,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 7.22-7.19 (m, 2 H), 6.38 (s, 1 H), 5.69 (s, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 4.02-3.96 (m, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 3.68-3.60 (m, 1 H), 2.71-2.68 (m, 2 H), 2.19-2.14 (m, 2 H), 1.86-1.84 (m, 2 H), 1.41-1.32 (m, 2 H), 1.16 (t,  $J=7.2$  Hz, 3 H)。

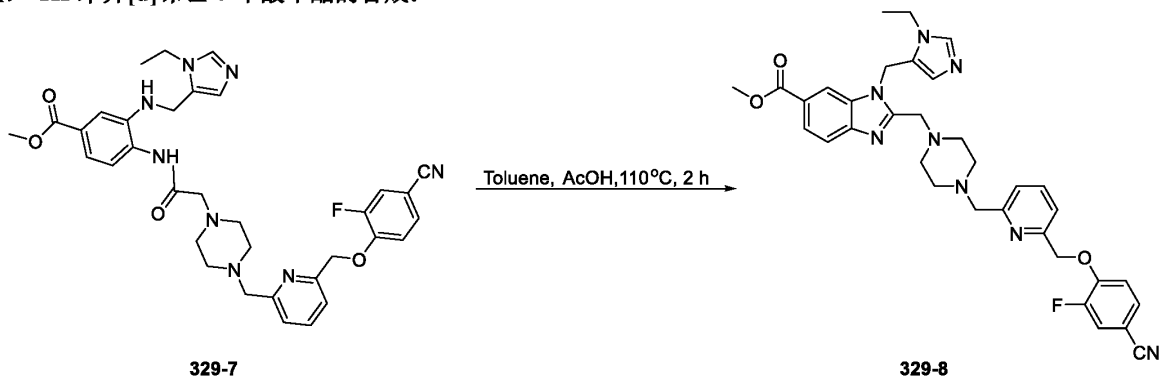
**实施例 71、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C38) 的合成:**

1)、4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



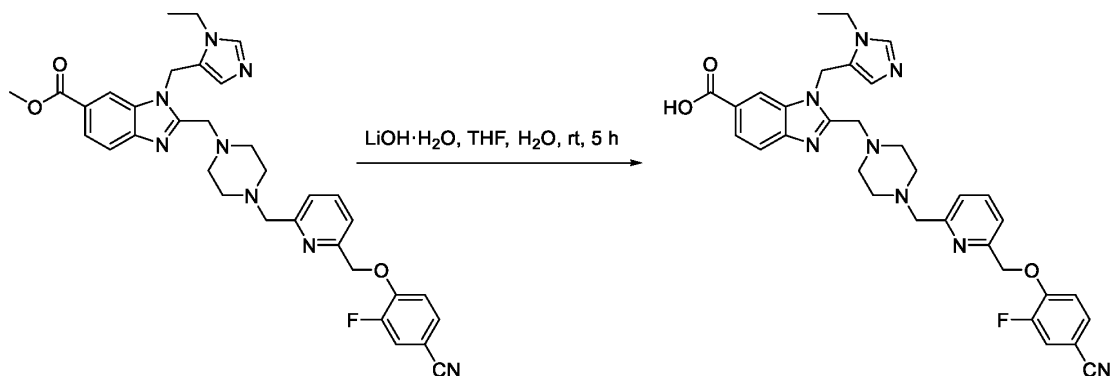
室温下, 将碳酸钾 (135 mg, 0.98 mmol)、4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)氨基)苯甲酸甲酯 (172 mg, 0.49 mmol) 和 3-氟-4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)甲氧基)苯腈 (176 mg, 0.54 mmol) 溶解在  $\text{N,N}$ -二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中。所得混合物溶液在室温下搅拌反应 3 小时。待反应结束, 加水 (5 mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (40 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (30 mL $\times$ 2) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (120 mg, 收率: 38.3%)。LC-MS  $m/z$ : 641  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

2)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



室温下, 将 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (120 mg, 0.19 mmol) 溶解在甲苯 (6 mL) 中, 然后添加乙酸 (1 mL)。所得混合物溶液在 110°C 下搅拌反应 2 小时。待反应结束, 减压浓缩反应液, 残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (100 mg, 收率: 84.5%)。LC-MS  $m/z$ : 623  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

3)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

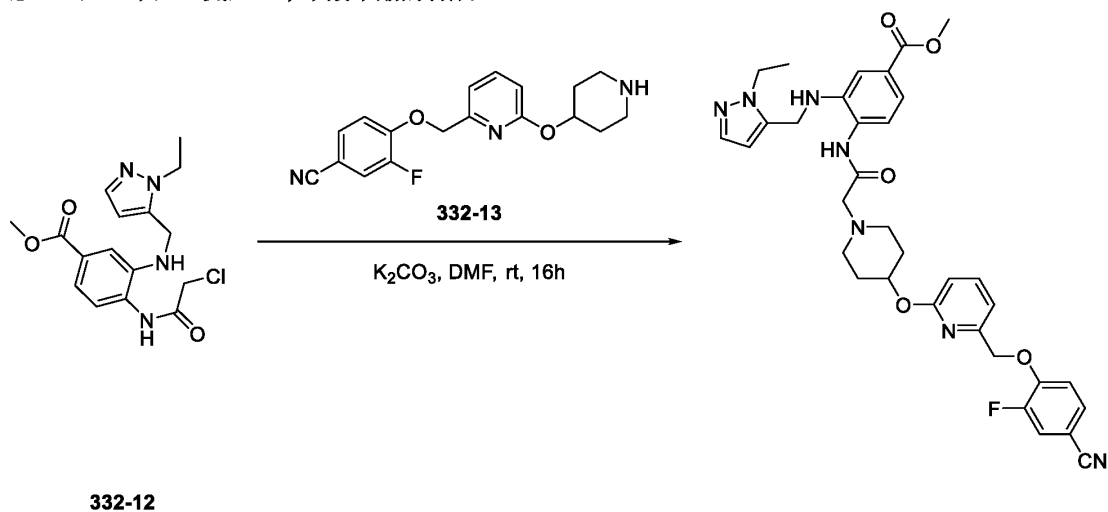


室温下, 将 2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (100 mg, 0.16 mmol) 溶解在水/四氢呋喃 (3.0 mL/3.0 mL) 的混合溶液中, 然后添加一水合氢氧化锂 (67 mg, 1.60 mmol)。所得混合物溶液在室温下搅拌反应 5 小时。待反应结束, 使用盐酸 (1 N) 将所得混合物调节至 pH=5-6。减压浓缩后, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1 % NH<sub>4</sub>OH in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌嗪-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (18.66 mg, 收率: 19.2%)。LC-MS m/z: 609 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.05 (s, 1 H), 7.90-7.79 (m, 3 H), 7.68-7.62 (m, 3 H), 7.46-7.38 (m, 3 H), 6.38 (s, 1 H), 5.68 (s, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 4.00-3.95 (m, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 2.50-2.42 (m, 4 H), 2.33-2.28 (m, 4 H), 1.15 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H)。

**实施例 72、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌嗪-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C39) 的合成:**

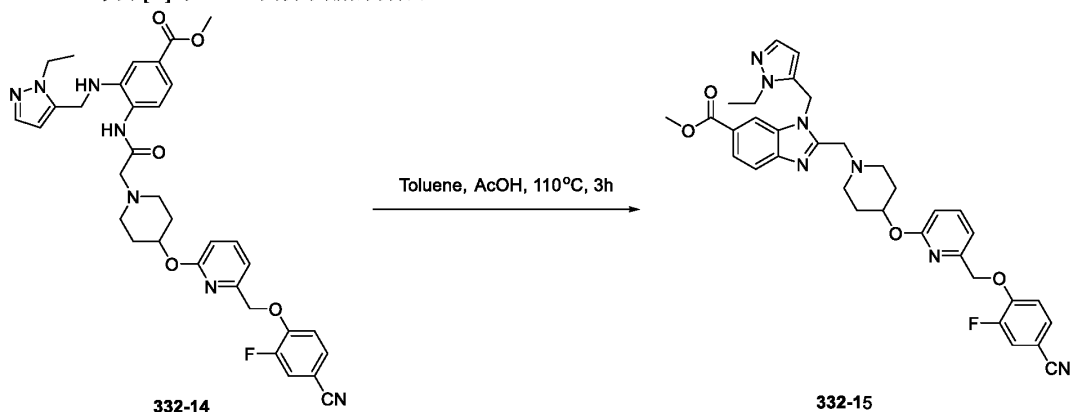
1)、4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌嗪-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成:



室温下, 将 4-(2-氯乙酰胺)-3-(1-乙基-1H-咪唑-5-基)氨基)苯甲酸甲酯 (50 mg, 0.14 mmol)、3-氟-4-((6-(哌嗪-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯腈 (46 mg, 0.14 mmol) 和碳酸钾 (39 mg, 0.28 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液中, 所得混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 用水 (10 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (5 mL × 2) 萃取。合并有机相用盐水 (5 mL × 2) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌嗪-1-基)乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (60 mg, 收率: 66.8%)。LC-MS m/z: 642 [M+H]<sup>+</sup>。

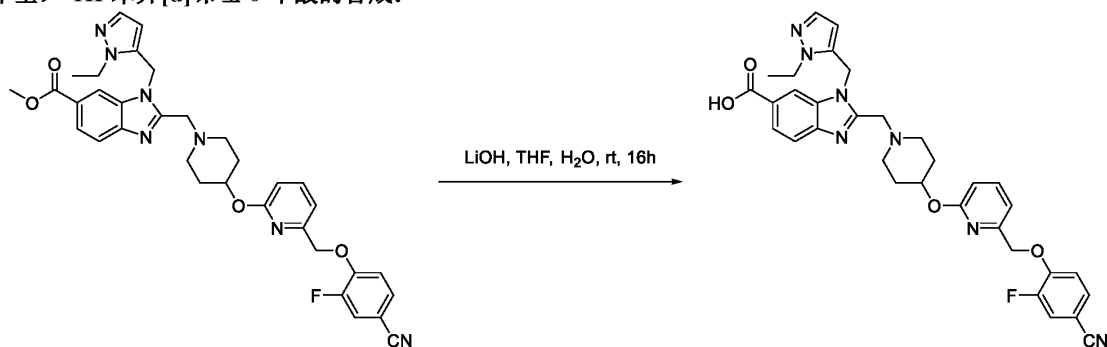
2)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌嗪-1-基)甲基)-1-((1-乙基-1H-咪唑-5-

## 基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



室温下, 将 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 乙酰胺)-3-((1-乙基-1H-吡唑-5-基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯 (60 mg, 0.09 mmol) 溶解在甲苯 (2 mL) 和乙酸 (0.5 mL) 的溶液中, 在 110°C 下搅拌反应 3 小时。待反应结束, 减压去除溶剂。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-1-((1-乙基-1H-吡唑-5-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (50 mg, 收率: 89.0%)。LC-MS  $m/z$ : 624  $[M+H]^+$ 。

## 3)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-1-((1-乙基-1H-吡唑-5-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

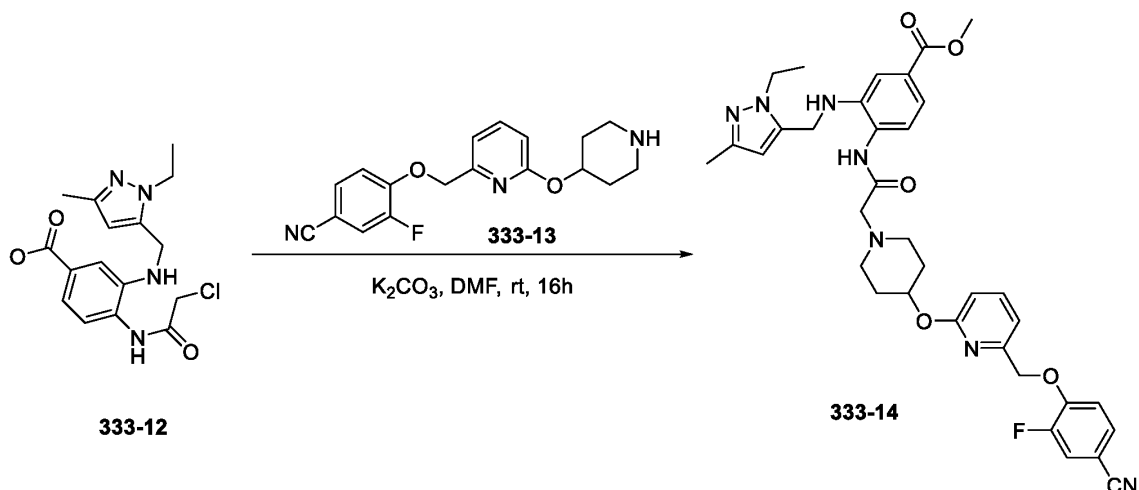


室温下, 向溶解有 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-1-((1-乙基-1H-吡唑-5-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (50 mg, 0.08 mmol) 的四氢呋喃/水 (5 mL/5 mL) 的溶液中添加氢氧化锂 (6 mg, 0.24 mmol), 并在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 使用甲酸将所得混合物调节至 pH=5-6。减压浓缩后, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1 % FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 mL/min) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-1-((1-乙基-1H-吡唑-5-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (14.38 mg, 收率: 29.5%)。LC-MS  $m/z$ : 610  $[M+H]^+$ 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.06 (s, 1 H), 7.89-7.82 (m, 2 H), 7.73-7.64 (m, 3 H), 7.43 (t,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.04 (d,  $J=7.2$  Hz, 1 H), 6.71 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 5.80 (s, 2 H), 5.51 (s, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.81 (s, 1 H), 4.25-4.20 (m, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 2.65-2.62 (m, 2 H), 2.22-2.17 (m, 2 H), 1.73-1.71 (m, 2 H), 1.39-1.37 (m, 2 H), 1.30 (t,  $J=7.2$  Hz, 3 H)。

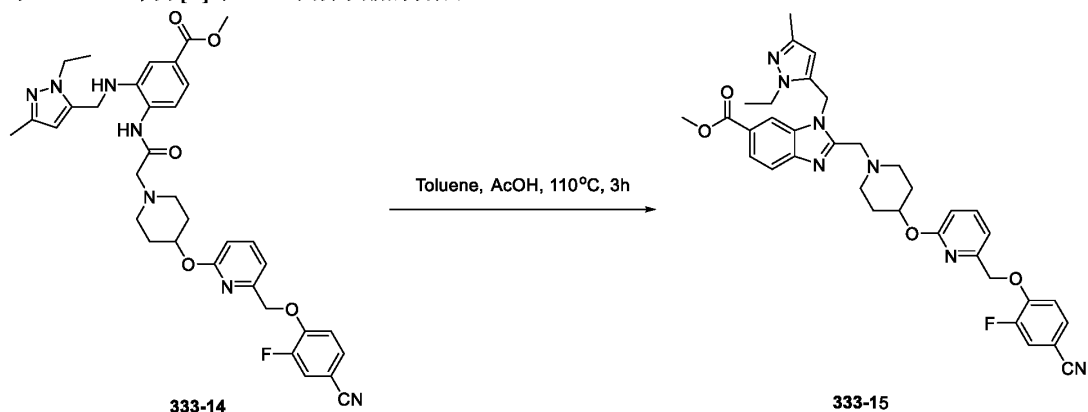
## 实施例 73、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基)-1-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C40) 的合成:

1)、4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基) 甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) 乙酰胺)-3-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯的合成:



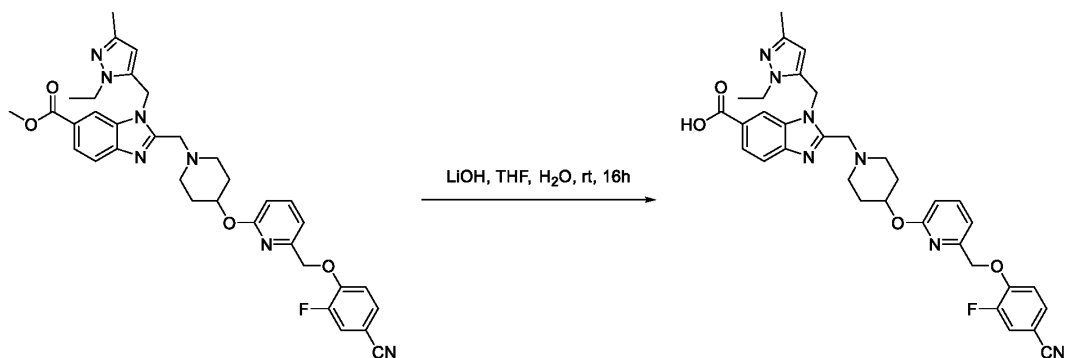
室温下, 将 4-(2-氯乙酰胺)-3-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (200 mg, 0.55 mmol)、3-氟-4-((6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯腈 (180 mg, 0.55 mmol) 和碳酸钾 (152 mg, 1.10 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中, 所得混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 用水 (30 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (10mL×3) 萃取。合并有机相用盐水 (10mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰氨基)-3-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (200 mg, 收率: 55.4%)。LC-MS m/z: 656 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



室温下, 将 4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)乙酰氨基)-3-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (200 mg, 0.30 mmol) 溶解在甲苯 (2 mL) 和乙酸 (0.5 mL) 的溶液中, 在 110°C 下搅拌反应 3 小时。待反应结束, 减压浓缩去除溶剂。残余物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得到 2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (150 mg, 收率: 78.4%)。LC-MS m/z: 638 [M+H]<sup>+</sup>。

3)、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

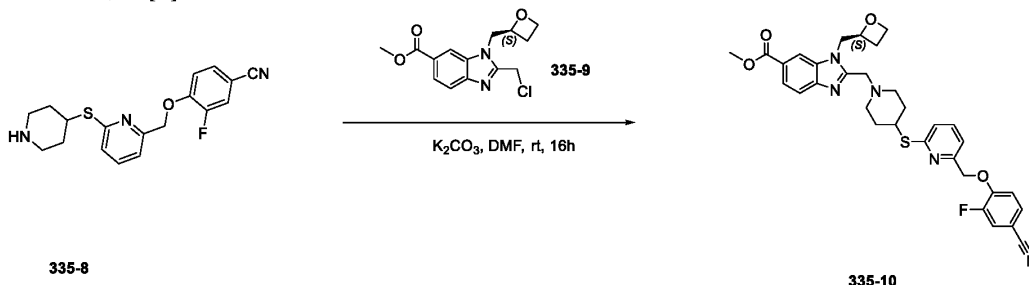


室温下，向溶解有 2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (150 mg, 0.24 mmol) 的四氢呋喃/水 (5 mL/5 mL) 的溶液中添加氢氧化锂 (6 mg, 0.24 mmol)，并在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束，使用甲酸将所得混合物调节至 pH=5-6。减压浓缩除去溶剂，残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1 % FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (59.70 mg, 收率: 39.9%)。LC-MS m/z: 624 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.09 (s, 1 H), 7.89-7.82 (m, 2 H), 7.74-7.64 (m, 3 H), 7.43 (t, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 6.72 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 5.26 (s, 1 H), 4.83 (s, 1 H), 4.16-4.11 (m, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 2.66-2.63 (m, 2 H), 2.23-2.19 (m, 2 H), 2.00 (s, 3 H), 1.75-1.73 (m, 2 H), 1.43-1.40 (m, 2 H), 1.29 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H)。

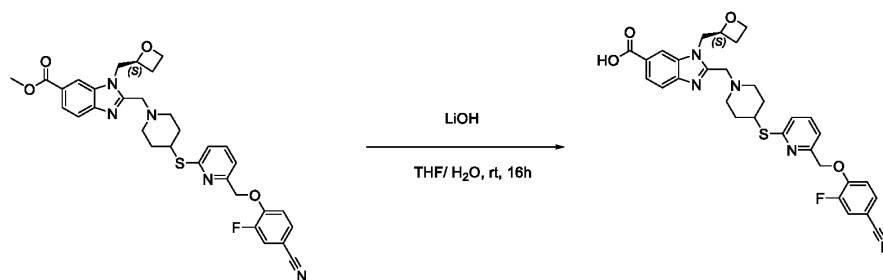
**实施例 74、(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C41) 的合成:**

1)、(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)硫代)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



室温下，向溶解有 3-氟-4-((6-(哌啶-4-基硫基)吡啶-2-基)甲氧基)苯腈 (86 mg, 0.29 mmol) 和 (S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (100 mg, 0.29 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中添加碳酸钾 (80 mg, 0.58 mmol)，并在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束，将所得混合物倒入盐水 (20 mL) 中并用乙酸乙酯 (2 × 20 mL) 萃取。浓缩有机相并通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1) 纯化得到 (S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)硫代)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (100 mg, 收率: 57.5%)。LC-MS m/z: 602 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、(S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)硫代)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

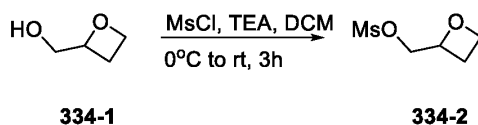


室温下, 将 (S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (100 mg, 0.17 mmol) 溶解在四氢呋喃/水 (5 mL/5 mL) 的混合溶液中, 然后添加氢氧化锂 (40 mg, 1.70 mmol), 在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 使用盐酸 (1 N) 将所得混合物调节至 pH=5-6。减压浓缩除去溶剂, 残余物通过 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10um 19 × 250 mm Column; ACN/0.1 % NH<sub>4</sub>OH in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 ml/min) 纯化得到 (S)-2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)硫代)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (37.32 mg, 收率: 37.4%)。LC-MS m/z: 588 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.26 (s, 1 H), 7.89 (dd, J=11.2 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.70-7.63 (m, 3 H), 7.43 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.22 (t, J=8.4 Hz, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 5.08-5.06 (m, 1 H), 4.80-4.75 (m, 1 H), 4.65-4.61 (m, 1 H), 4.50-4.48 (m, 1 H), 4.38-4.35 (m, 1 H), 3.92 (d, J=13.6 Hz 1 H), 3.78-3.70 (m, 2 H), 2.82-2.68 (m, 3 H), 2.42-2.38 (m, 1 H), 2.30-2.23 (m, 2 H), 1.94 (s, 2 H), 1.58-1.53 (m, 2 H)。

**实施例 75、2-((4-((6-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-咪唑-6-甲酸 (化合物 C42) 的合成:**

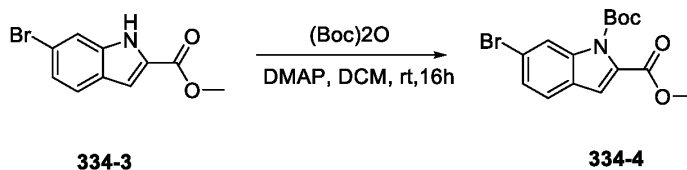
#### 1)、氧杂环丁烷-2-基甲基磺酸酯的合成:



在 0°C 与氮气保护条件下, 将氧杂环丁烷-2-基甲醇 (250 mg, 2.84 mmol) 和三乙胺 (574 mg, 5.68 mmol) 溶解在无水二氯甲烷 (15 mL) 溶液中, 然后缓慢滴加甲基磺酰氯 (557 mg, 5.68 mmol)。然后在 25°C 下将混合物再搅拌反应 3 小时。待反应结束, 加水 (10 mL) 使反应淬灭, 并用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。收集有机相用盐水 (20 mL × 3) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到氧杂环丁烷-2-基甲基磺酸酯 (300 mg, 收率: 63.7%)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.05-5.01 (m, 1H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.36 (d, J=4.0 Hz, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H)。

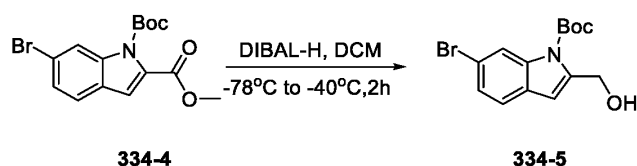
#### 2)、1-(叔丁基) 2-甲基 6-溴-1H-咪唑-1,2-二甲酸酯的合成:



室温下, 将 4-二甲氨基吡啶 (193 mg, 1.58 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (2.41 g, 11.07 mmol) 添加到溶解有 6-溴-1H-咪唑-2-甲酸甲酯 (2.00 g, 7.91 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 16 小时。待反应结束, 减压浓缩混合物, 得到粗产物, 通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 进一步纯化得到 1-(叔丁基) 2-甲基 6-溴-1H-咪唑-1,2-二甲酸酯 (2.2 g, 收率: 78.8%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31 (s, 1 H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3 H), 1.62 (s, 9 H)。

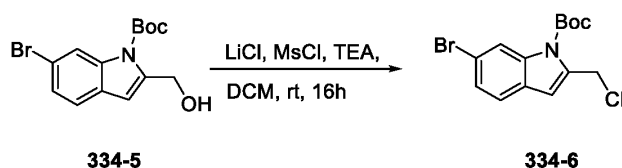
#### 3)、6-溴-2-(羟甲基)-1H-咪唑-1-甲酸叔丁酯的合成:



在-78℃与氮气保护条件下，将1-(叔丁基)2-甲基6-溴-1*H*-吡啶-1,2-二甲酸酯(1.00 g, 2.83 mmol)溶解在二氯甲烷(15 mL)中，然后缓慢添加1M的二异丁基氢化铝的甲苯溶液(7 mL, 7.08 mmol)。将所得混合物在-40℃下搅拌反应2小时。待反应结束，通过添加甲醇(15 mL)和水(9 mL)淬灭反应，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50 mL×2)反萃，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化得到6-溴-2-(羟甲基)-1*H*-吡啶-1-甲酸叔丁酯(650 mg, 收率: 70.7%)。

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H), 7.37–7.32 (m, 2 H), 6.54 (s, 1 H), 4.79 (d, *J*=5.6 Hz, 2 H), 3.62 (s, 1 H), 1.73 (s, 9 H)。

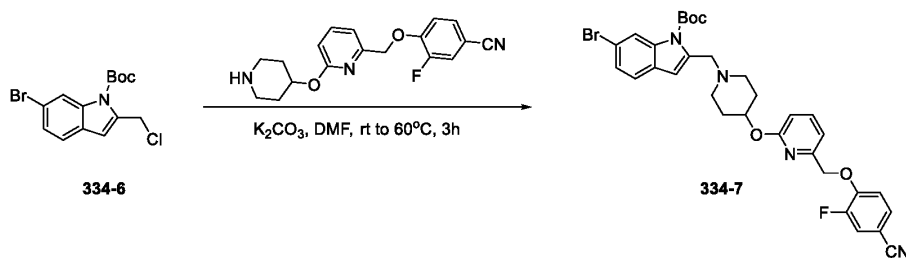
#### 4)、6-溴-2-(氯甲基)-1*H*-吡啶-1-甲酸叔丁酯的合成:



在室温下，将6-溴-2-(羟甲基)-1*H*-吡啶-1-甲酸叔丁酯(650 mg, 2.00 mmol)、三乙胺(343 mg, 3.40 mmol)和氯化锂(840 mg, 20.00 mmol)溶解在二氯甲烷(20 mL)中，然后缓慢添加甲基磺酰氯(333 mg, 3.40 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌反应16小时。待反应结束，加水(10 mL)淬灭反应，并用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50 mL×2)反萃，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化得到6-溴-2-(氯甲基)-1*H*-吡啶-1-甲酸叔丁酯(500 mg, 收率: 73.0%)。

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 (s, 1 H), 7.36–7.35 (m, 2 H), 6.66 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H), 4.95 (dd, *J*=0.4 Hz, 2 H), 1.73 (s, 9 H)。

#### 5)、6-溴-2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-1-甲酸叔丁酯的合成:



室温下，将6-溴-2-(氯甲基)-1*H*-吡啶-1-甲酸叔丁酯(300 mg, 0.87 mmol)、3-氟-4-((6-(哌啶-4-氧基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲腈(284 mg, 0.87 mmol)和碳酸钾(360 mg, 2.61 mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中，将所得混合物在60℃下搅拌反应3小时。待反应结束，将所得混合物冷却至室温，倒入盐水(5 mL)中，用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。合并有机相用盐水(2×20 mL)反萃，减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化得到6-溴-2-((4-((4-氰基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基哌啶-1-基)甲基)-1*H*-吡啶-1-甲酸叔丁酯(400 mg, 收率: 63.1%)。LC-MS *m/z*: 635 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26 (s, 1 H), 7.58 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.40–7.30 (m, 4 H), 7.10 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.00 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 6.66 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 5.05–5.03 (m, 1 H), 3.86 (s, 2 H), 2.85–2.82 (m, 2 H), 2.40–2.36 (m, 2 H), 2.05–2.00 (m, 2 H), 1.82–1.78 (m, 2 H), 1.70 (s, 9 H)。

#### 6)、4-((6-((1-((6-溴-1*H*-吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)甲氧基)-3-氟苯甲腈的合成:



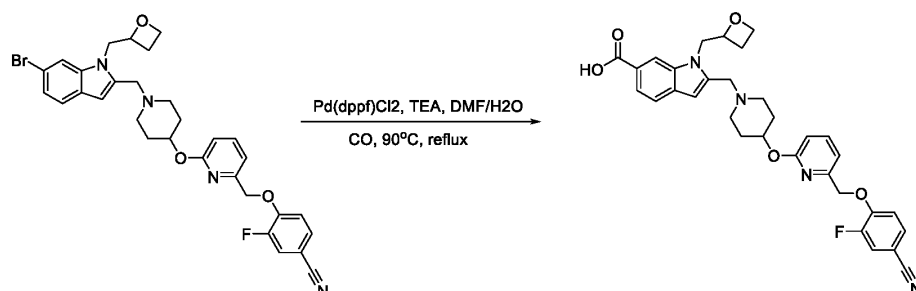


<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.09 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 2 H), 7.42-7.37 (m, 3 H), 7.20 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.10-7.03 (m, 2 H), 6.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 5.34 (s, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 4.18 (s, 2 H), 3.08 (s, 2 H), 2.96 (s, 1 H), 2.88 (s, 1 H), 2.31-2.22 (m, 2 H), 1.31-1.24 (m, 2 H).

334-9

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60–7.55 (m, 2 H), 7.41–7.36 (m, 3 H), 7.17 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.09 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.00 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 6.65 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 5.18–5.14 (m, 3 H), 5.02 (s, 1 H), 4.64–4.48 (m, 3 H), 4.43–4.38 (m, 1 H), 3.75–3.67 (m, 2 H), 2.75–2.64 (m, 3 H), 2.47–2.42 (m, 1 H), 2.32–2.24 (m, 2 H), 1.95 (s, 2 H), 1.74 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H).

237

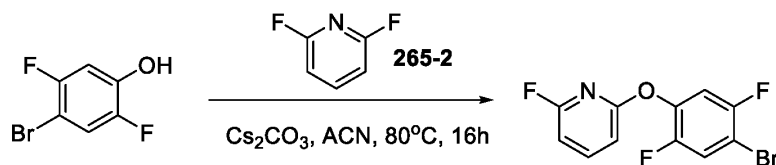


在室温与一氧化碳气体保护条件下，向溶解有 4-((6-((1-((6-溴-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)甲氧基)-3-氟苯腈 (150 mg, 0.25 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 和水 (5 mL) 的混合溶液中添加三乙胺 (76 mg, 0.75 mmol) 和 1,1'-双二苯基膦二茂铁氯化钯 (18 mg, 0.025 mmol)。将所得混合物在一氧化碳气体保护下升温至 90°C 搅拌反应 16 小时。待反应结束，加入水 (15 mL) 淬灭反应，并用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (30 mL×2) 反萃，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残余物采用反相快速色谱法在以下条件下纯化 (柱：球形 C18, 20-40 μm, 40 g; 流动相 A: 水 (加 10 mM 氨水); 流动相 B: 乙腈; 流速: 40 mL/分钟; 梯度: 20%B-50%B 在 20 分钟内; 检测器: 254 nm) 得到 2-((4-((6-((4-氟基-2-氟苯氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)吡啶-1-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-吡啶-6-甲酸 (9.07 mg, 收率: 6.4%)。LC-MS m/z: 571 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.13 (s, 1H), 7.89 (dd, *J*=11.2, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.05 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.73 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.56-4.45 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 1H), 3.80 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.63 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 2.73-2.65 (m, 3H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 2H), 1.89-1.88 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 2H)。

**实施例 76、(S)-2-(4-((6-((4-氟基-2-氟苯基)氧基)吡啶-2-基)氧基)-2,5-二氟苯基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (化合物 C43) 的合成:**

1)、2-(4-溴-2,5-二氟苯氧基)-6-氟吡啶的合成:

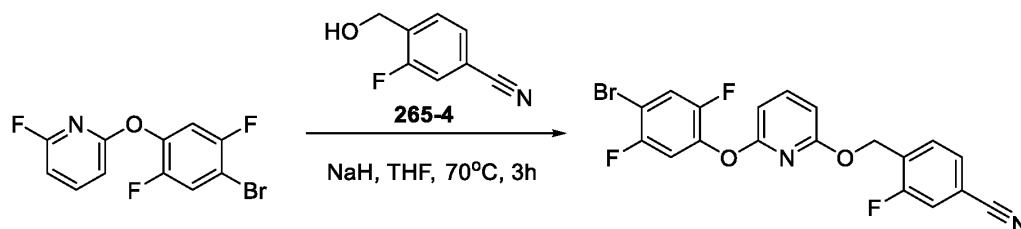


265-1

265-3

室温下，将 4-溴-2,5-二氟苯酚 (2.00 g, 9.57 mmol)、2,6-二氟吡啶 (2.20 g, 19.14 mmol) 和碳酸铯 (6.24 g, 19.14 mmol) 溶于乙腈 (50 mL) 中。将所得混合物升温至 80°C 并搅拌反应 16 小时。待反应结束，减压浓缩去除溶剂，残余物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=4/1) 纯化得到 2-(4-溴-2,5-二氟苯氧基)-6-氟吡啶 (2.00 g, 收率: 68.7%)。LC-MS m/z: 304 [M+H]<sup>+</sup>。

2)、4-((6-((4-溴-2,5-二氟苯氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-3-氟苯甲腈的合成:

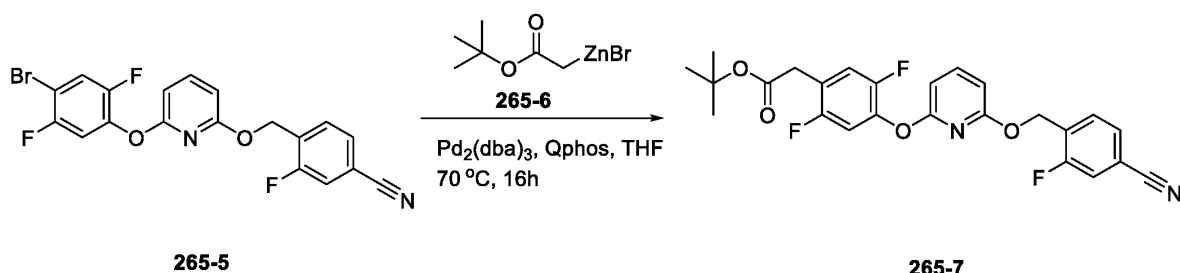


265-3

265-5

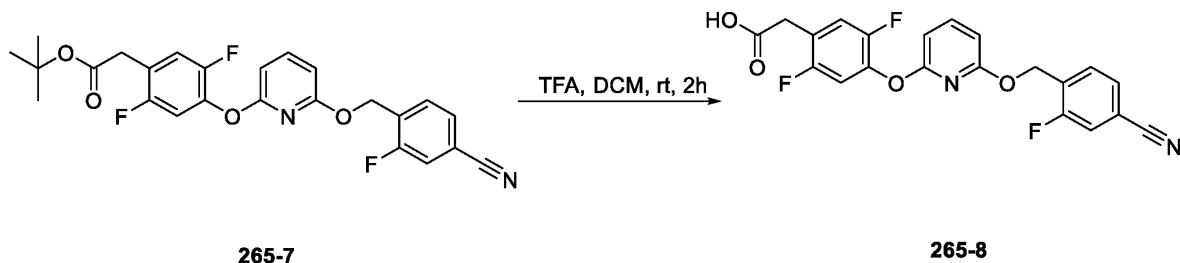
在 0° C 下, 将 3-氟-4-(羟甲基) 苯甲腈 (1.49 g, 9.87 mmol) 溶解在干燥四氢呋喃 (50 mL) 溶液中, 然后缓慢添加氢氧化钠 (60%w/w 分散在矿物油中, 395 mg, 9.87 mmol)。将所得混合物在 0° C 下搅拌反应 30 分钟, 然后在 0° C 下缓慢添加 2-(4-溴-2,5-二氟苯氧基)-6-氟吡啶 (2.00 g, 6.58 mmol)。将所得混合物在 70° C 下搅拌反应 3 小时。待反应结束, 在 0° C 下用水 (100 mL) 淬灭反应, 并用二氯甲烷 (3 × 50 mL) 萃取。合并有机相用盐水 (20 mL × 3) 反萃, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=4/1) 纯化得到 4-((6-((4-溴-2,5-二氟苯氧基) 吡啶-2-基) 氧基) 甲基)-3-氟苯甲腈 (2.00 g, 收率: 69.9%)。LC-MS m/z: 437 [M+H]<sup>+</sup>。

### 3)、2-(4-((6-((4-氟基-2-氟苄基) 氧基) 吡啶-2-基) 氧基)-2,5-二氟苯基) 乙酸叔丁酯的合成:



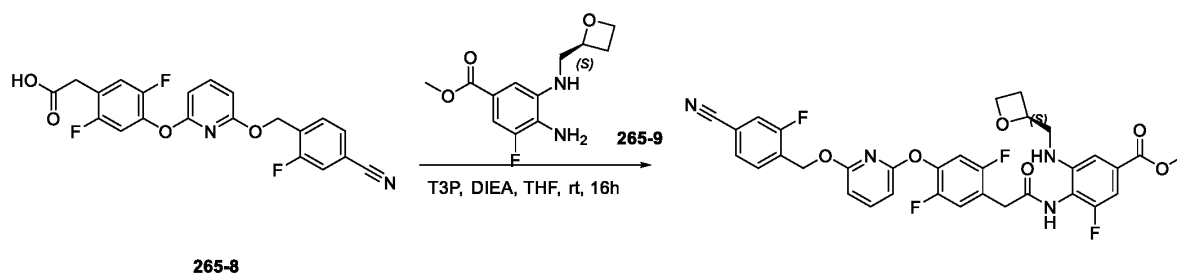
在室温与氮气保护条件下, 将 (2-(叔丁氧基)-2-氧乙基) 溴化锌 (1.20 g, 4.60 mmol)、1,2,3,4,5-戊苯基-1'-(二叔丁基磷基)二茂铁 (Qphos) (164 mg, 0.23 mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) (211 mg, 0.23 mmol) 添加到溶解有 4-((6-((4-溴-2,5-二氟苯氧基) 吡啶-2-基) 氧基) 甲基)-3-氟苯甲腈 (1.00 g, 2.30 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液中。将所得混合物在 70° C 下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 减压浓缩除去溶剂, 残余物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 纯化得到 2-(4-((6-((4-氟基-2-氟苄基) 氧基) 吡啶-2-基) 氧基)-2,5-二氟苯基) 乙酸叔丁酯 (1.00 g, 收率: 92.5%)。LC-MS m/z: 471 [M+H]<sup>+</sup>。

### 4)、2-(4-((6-((4-氟基-2-氟苄基) 氧基) 吡啶-2-基) 氧基)-2,5-二氟苯基) 乙酸的合成:



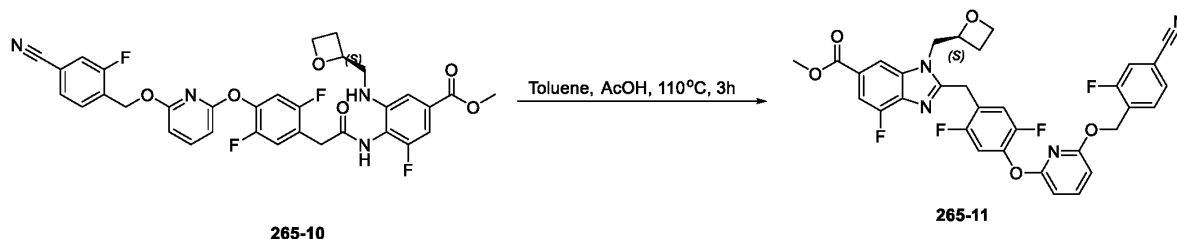
室温下, 将 2-(4-((6-((4-氟基-2-氟苄基) 氧基) 吡啶-2-基) 氧基)-2,5-二氟苯基) 乙酸叔丁酯 (1.00 g, 2.13 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 溶液中, 然后添加三氟乙酸 (5 mL)。所得混合物在室温下搅拌溶液反应 2 小时。待反应结束, 减压浓缩除去溶剂, 残余物采用反相快速色谱法在以下条件下纯化 (柱: 球形 C18, 20-40 μm, 120 g; 流动相 A: 水 (加 10 mM 六氯环己烷); 流动相 B: 乙腈; 流速: 80 mL/min; 梯度: 5%B-95%B 在 30 分钟内; 检测器: 254 nm)。在 82%B 下收集含有所需产物的流动相, 并减压浓缩, 得到 2-(4-((6-((4-氟基-2-氟苄基) 氧基) 吡啶-2-基) 氧基)-2,5-二氟苯基) 乙酸 (800 mg, 收率: 90.7%)。LC-MS m/z: 415 [M+H]<sup>+</sup>。

### 5)、(S)-4-(2-(4-((6-((4-氟基-2-氟苄基) 氧基) 吡啶-2-基) 氧基)-2,5-二氟苯基) 乙酰胺)-3-氟-5-((氧杂环丁烷-2-基甲基) 氨基) 苯甲酸甲酯的合成:



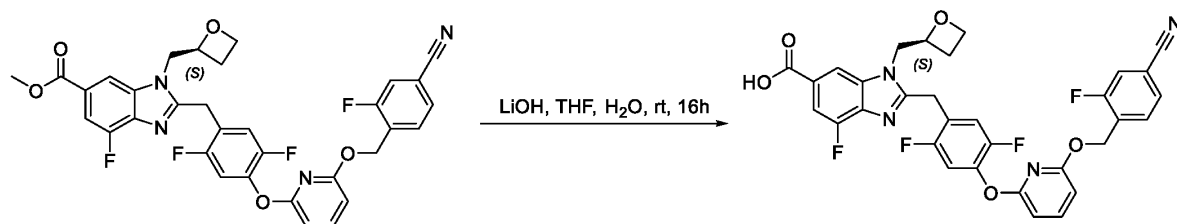
室温下, 将 2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)-2,5-二氟苄基)乙酸 (400 mg, 0.97 mmol)、(S)-4-氨基-3-氟-5-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (246 mg, 0.97 mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (250 mg, 1.94 mmol) 和丙基磷酸酐 (954 mg, 1.50 mmol, 50%乙酸乙酯) 溶解在四氢呋喃 (10 mL) 中。所得混合溶液在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 减压浓缩除去溶剂, 残余物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化得到 (S)-4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)-2,5-二氟苄基)乙酰胺)-3-氟-5-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (400 mg, 收率: 63.4%)。LC-MS  $m/z$ : 651  $[M+H]^+$ 。

6)、(S)-2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)-2,5-二氟苄基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的合成:



室温下, 将 (S)-4-(2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)-2,5-二氟苄基)乙酰胺)-3-氟-5-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯 (200 mg, 0.31 mmol) 溶解在甲苯 (5 mL) 和乙酸 (0.5 mL) 的混合溶液中, 将所得混合物在 110°C 下搅拌反应 3 小时。待反应结束, 减压浓缩去除溶剂, 残余物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化得到 (S)-2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)-2,5-二氟苄基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (180 mg, 收率: 91.9%)。LC-MS  $m/z$ : 633  $[M+H]^+$ 。

7)、(S)-2-(4-((6-((4-氰基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)-2,5-二氟苄基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸的合成:

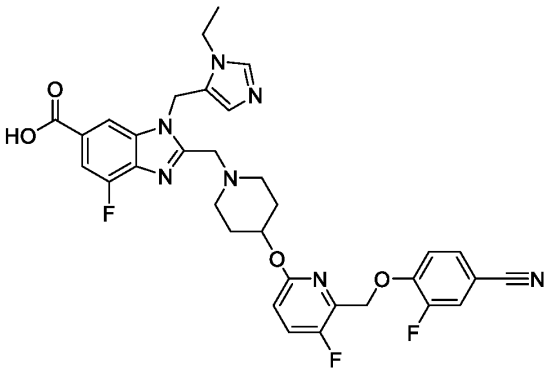
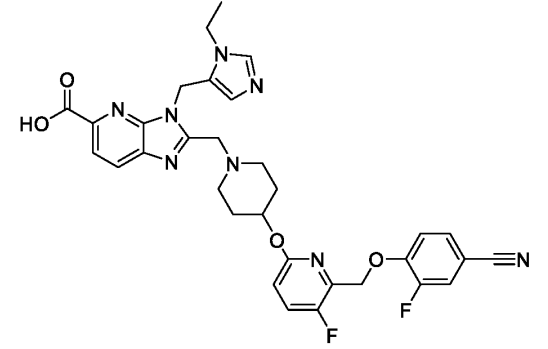
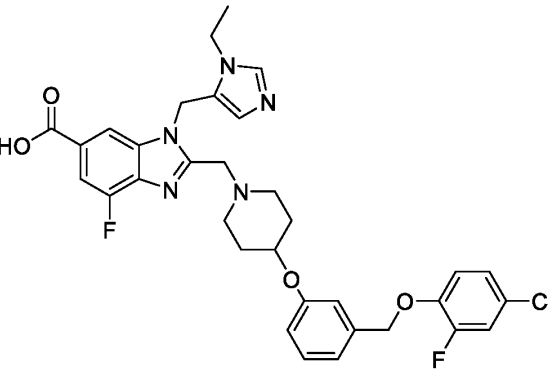


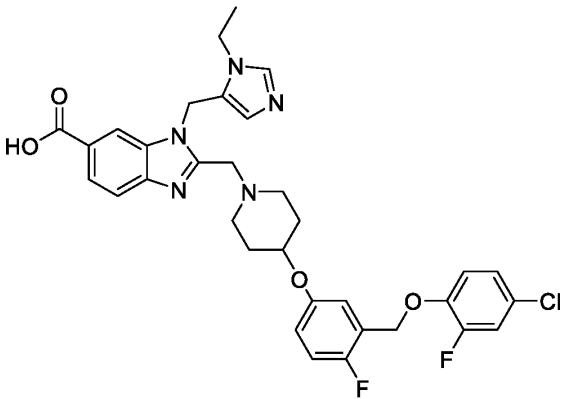
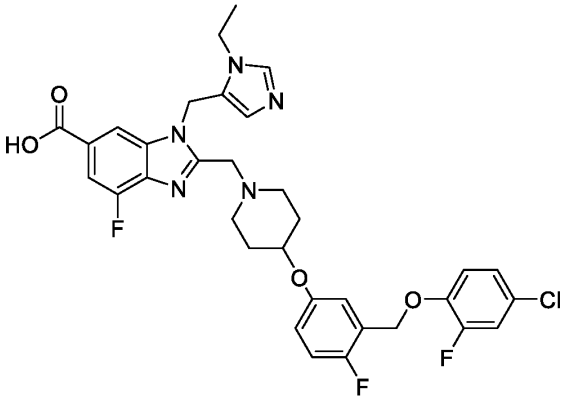
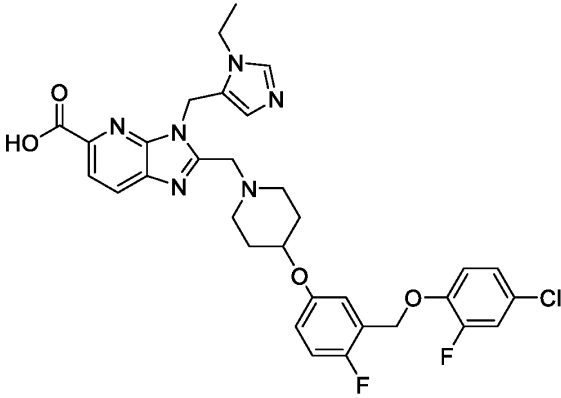
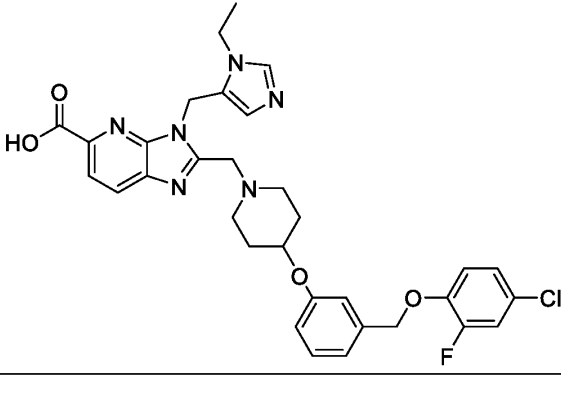
室温下, 将 (S)-2-(4-((6-((4-氨基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)-2,5-二氟苄基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯 (180 mg, 0.28 mmol) 溶解在水/四氢呋喃 (5 mL/5 mL) 的混合溶液中, 然后添加氢氧化锂 (20 mg, 0.84 mmol)。所得混合物在室温下搅拌反应 16 小时。待反应结束, 用甲酸将反应混合物调节至 pH=5-6。减压浓缩去除溶剂后, 残余物通过制备高效液相色谱纯化 Prep HPLC (Waters 2767/2545/2489 系统; SunFire Prep C8 OBD 10  $\mu$ m 19 $\times$ 250 mm Column; ACN/0.1% FA in H<sub>2</sub>O 溶剂系统梯度洗脱; 检测波长 254 nm/214 nm; 流速 20 mL/min) 得到 (S)-2-(4-((6-((4-氨基-2-氟苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)-2,5-二氟苄基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸 (148.49 mg, 收率: 85.8%)。LC-MS  $m/z$ : 619  $[M+H]^+$ 。

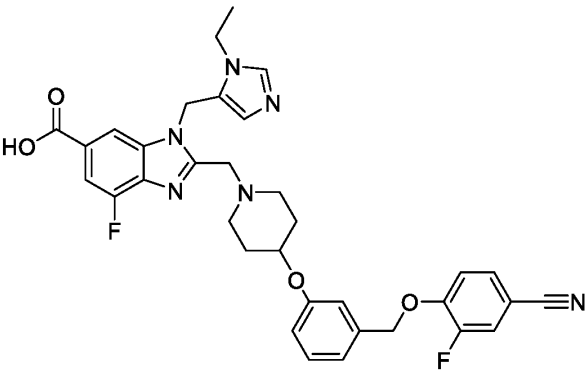
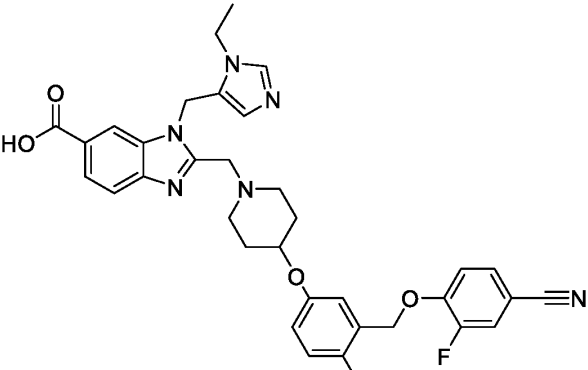
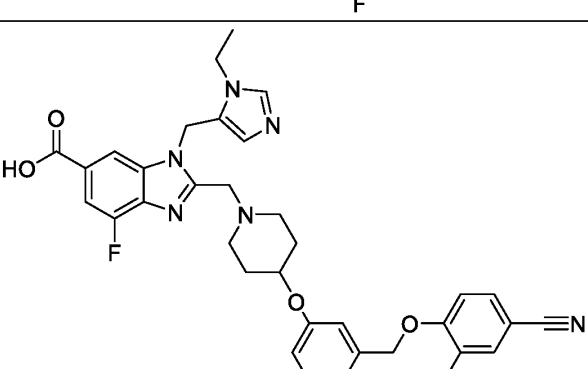
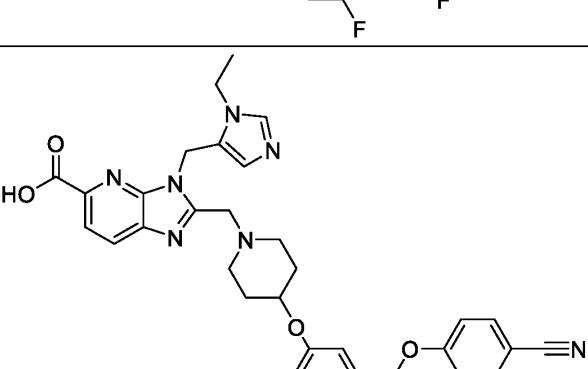
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.13 (d,  $J=1.2$  Hz, 1 H), 7.83 (t,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.76 (dd,  $J=10.0$  Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J=8.0$  Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.47 (dd,  $J=11.2$  Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.42-7.38 (m, 1 H), 7.26 (t,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 6.72-6.67 (m, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 5.09-5.04 (m, 1 H), 4.81-4.76 (m, 1 H), 4.67-4.63 (m, 1 H), 4.54-4.42 (m, 3 H), 4.38-4.33 (m, 1 H), 2.74-2.67 (m, 1 H), 2.45-2.33 (m, 1 H).

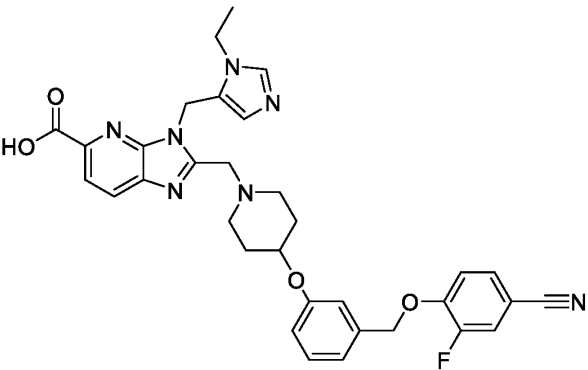
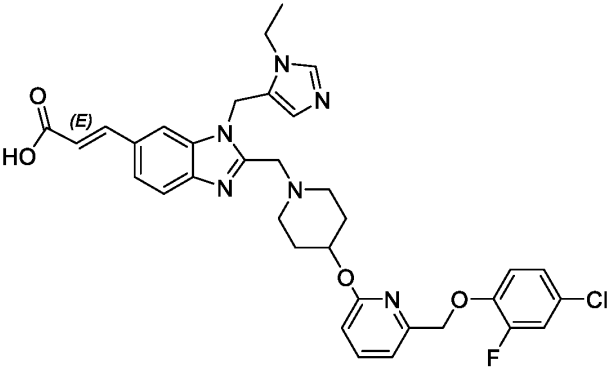
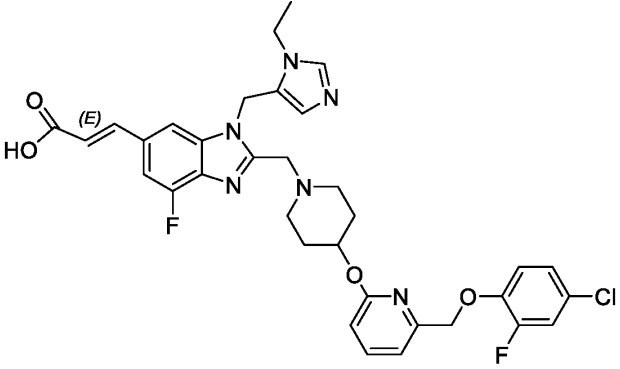
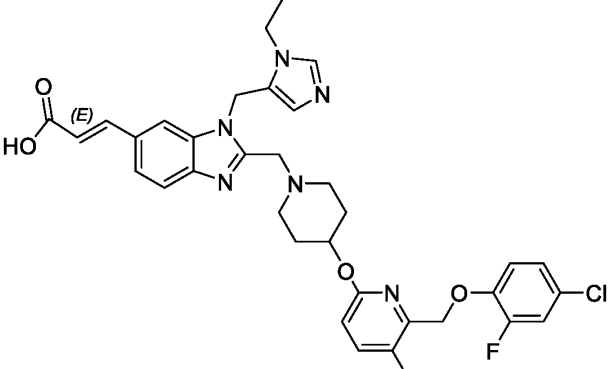
#### 实施例 77、其他化合物的合成:

与实施例 3-74 中的合成类似步骤, 从 A 类中间体和 B 类中间体出发可以得到以下化合物:

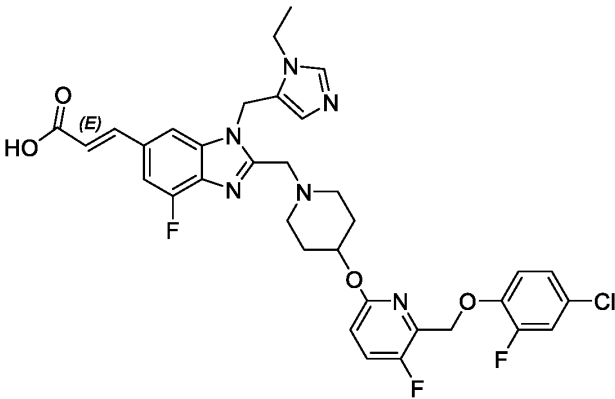
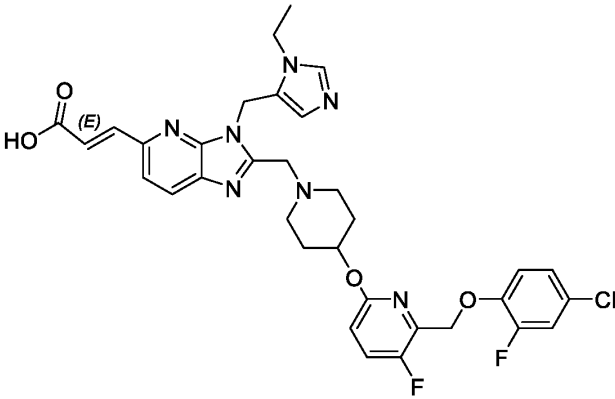
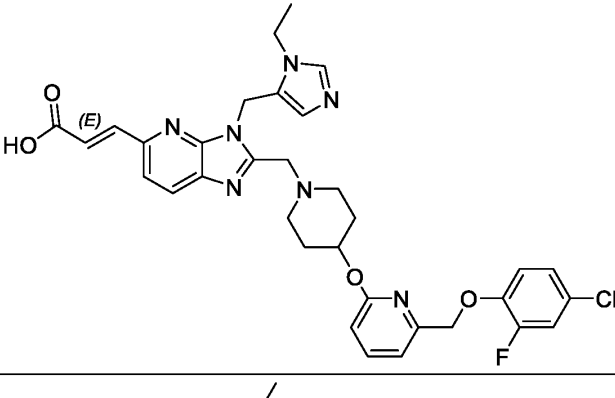
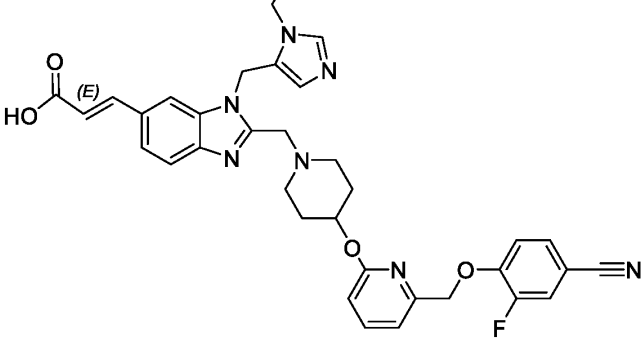
| 编号    | 结构                                                                                   | MS m/z:<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 化合物 4 |    | 646                           |
| 化合物 5 |   | 629                           |
| 化合物 8 |  | 636                           |

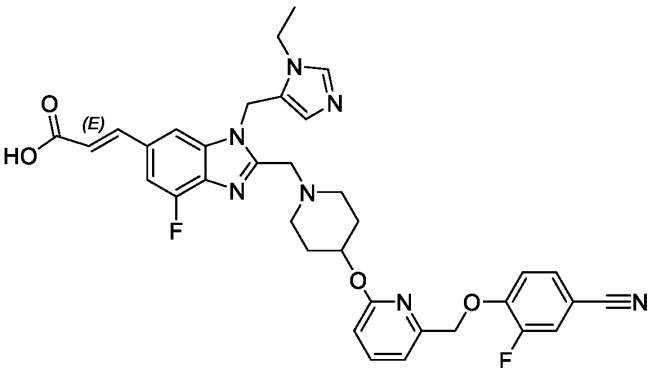
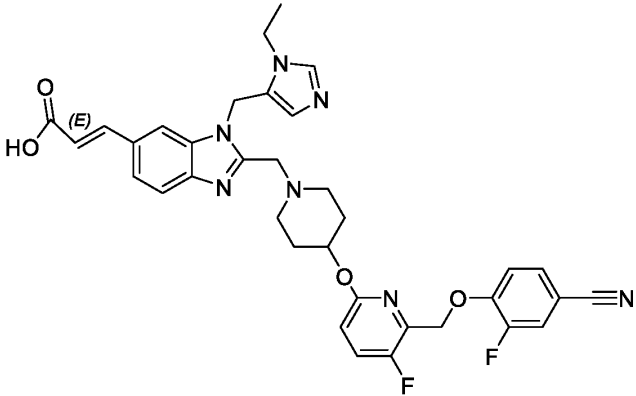
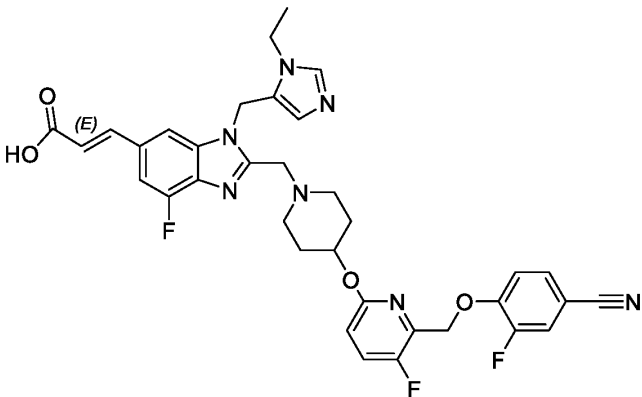
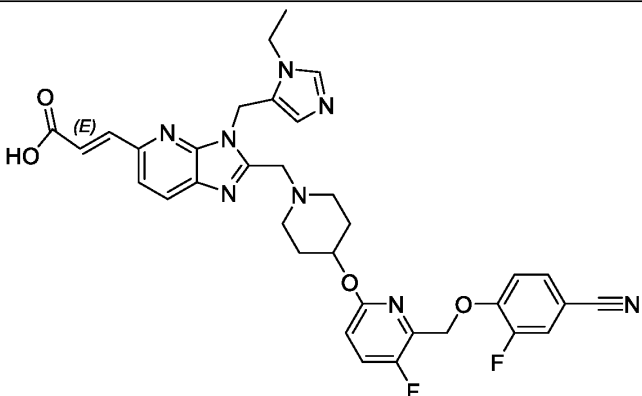
|        |                                                                                      |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 9  |    | 636 |
| 化合物 10 |   | 654 |
| 化合物 11 |  | 637 |
| 化合物 12 |  | 619 |

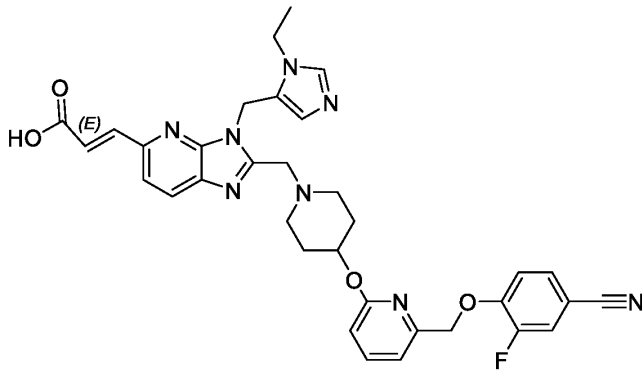
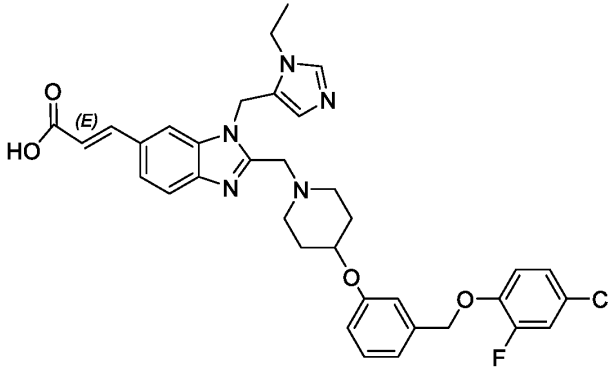
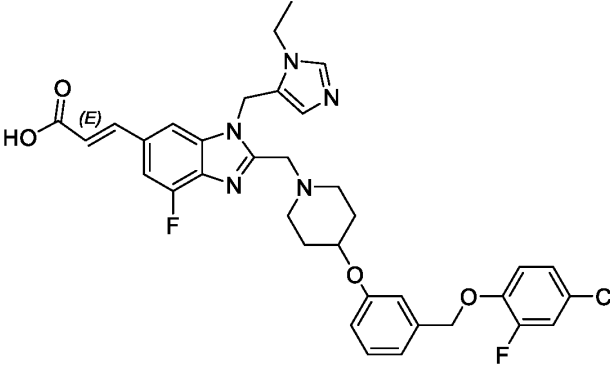
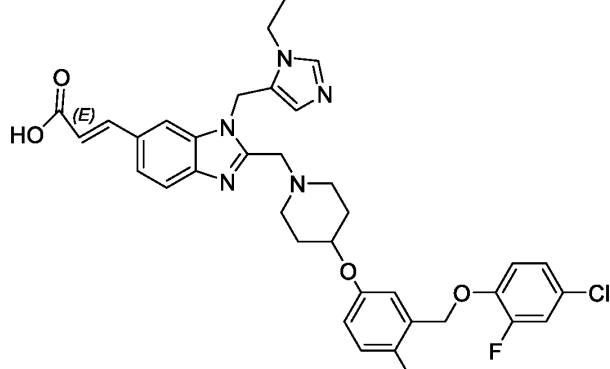
|        |                                                                                      |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 14 |    | 627 |
| 化合物 15 |    | 627 |
| 化合物 16 |  | 645 |
| 化合物 17 |  | 628 |

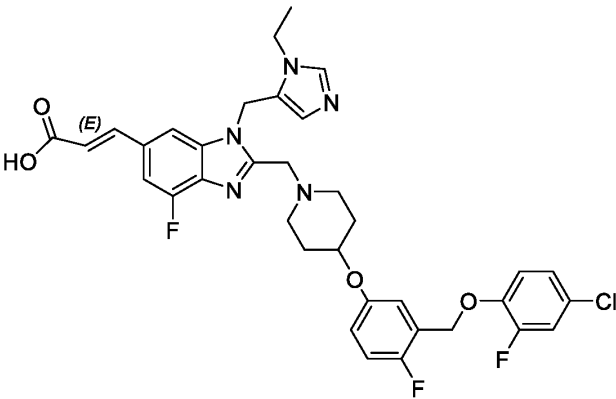
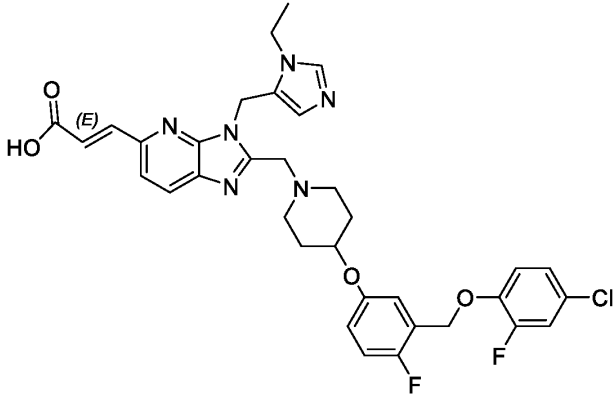
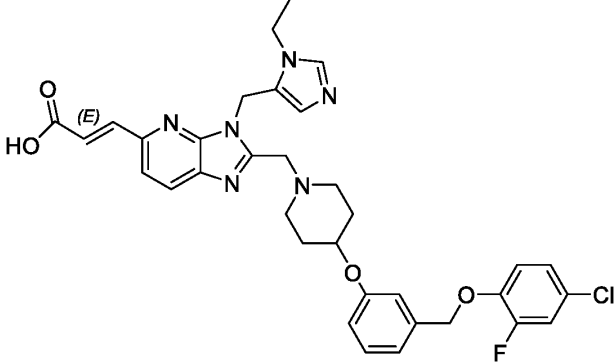
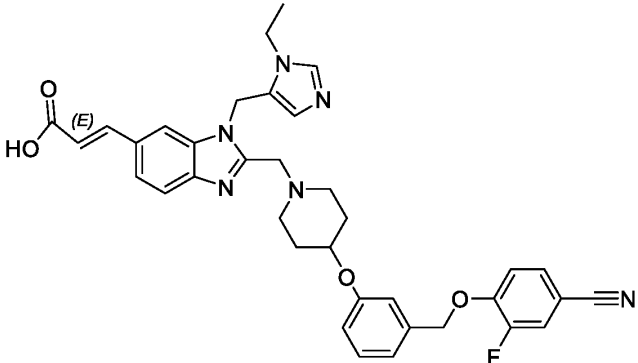
|        |                                                                                      |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 18 |    | 610 |
| 化合物 19 |    | 645 |
| 化合物 20 |  | 663 |
| 化合物 21 |  | 663 |

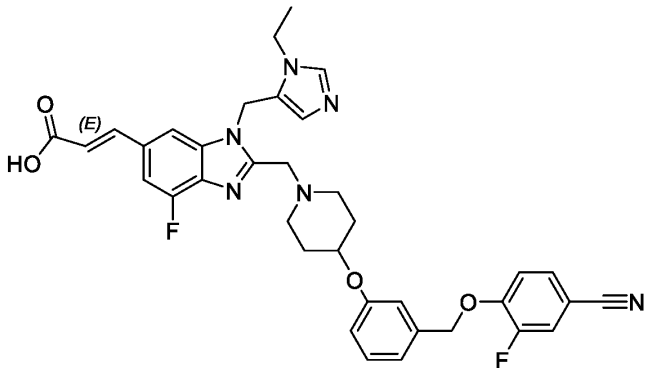
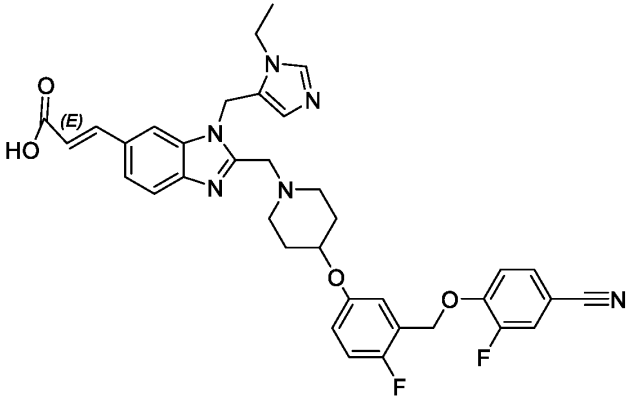
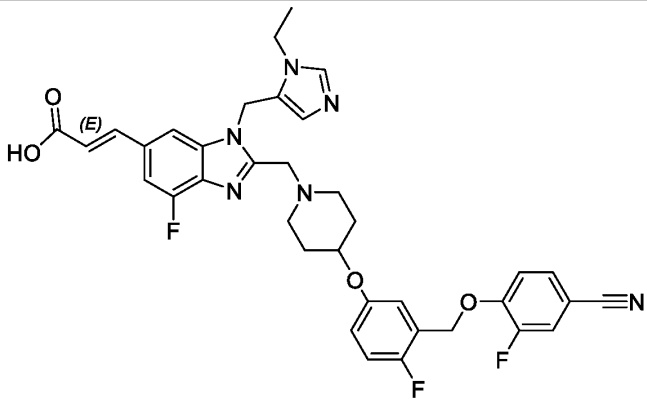
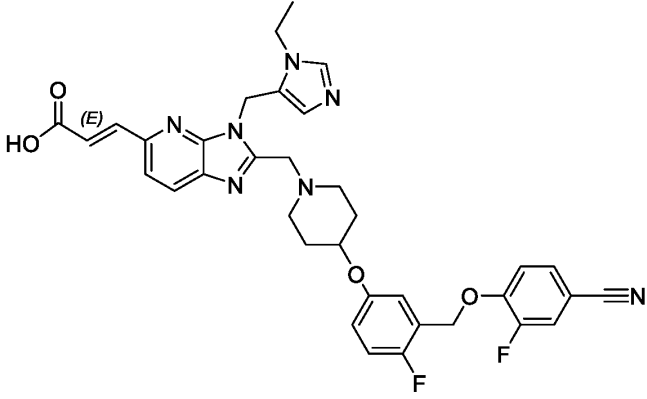


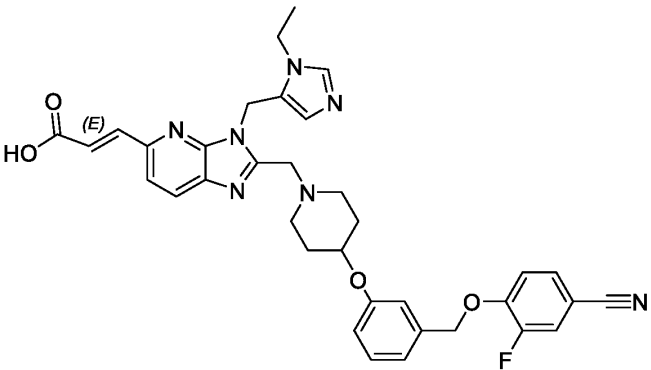
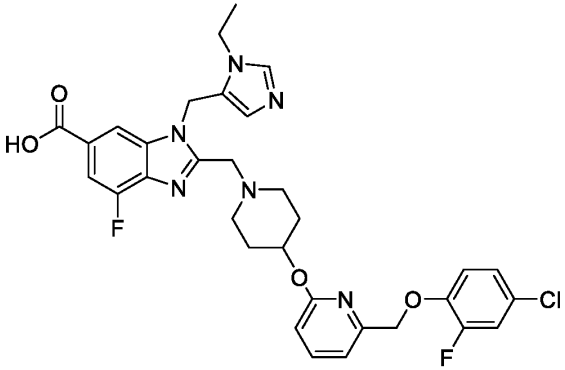
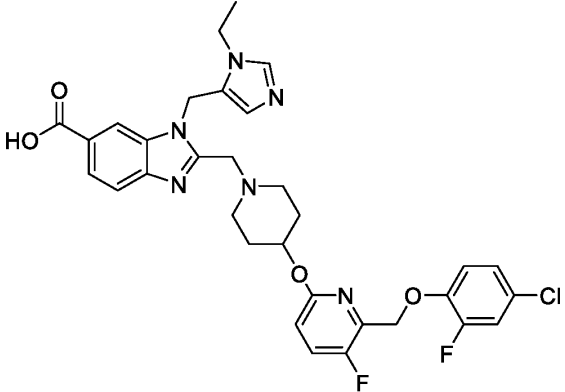
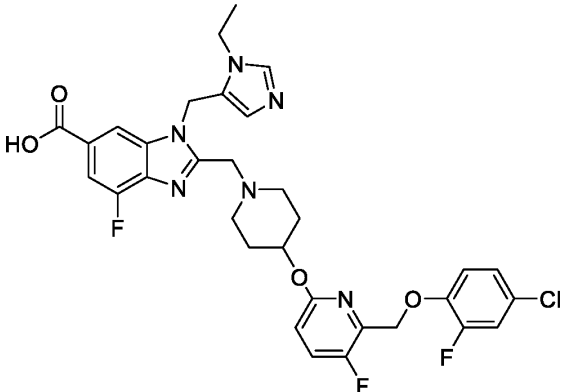
|        |                                                                                      |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 22 |    | 681 |
| 化合物 23 |   | 664 |
| 化合物 24 |  | 646 |
| 化合物 25 |  | 636 |

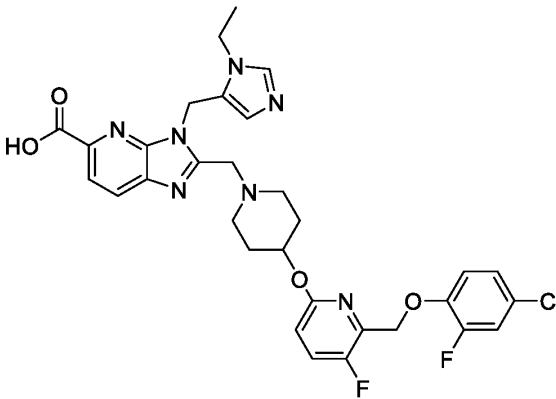
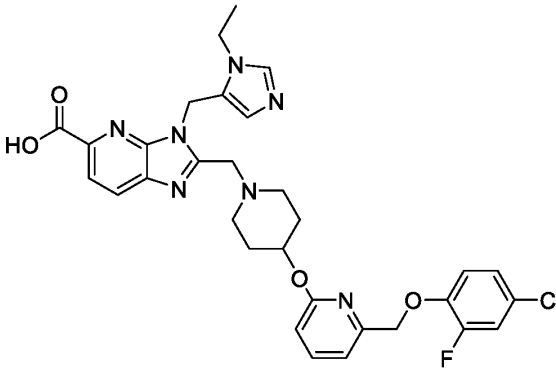
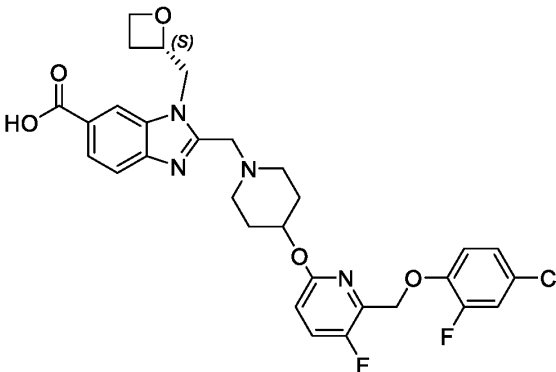
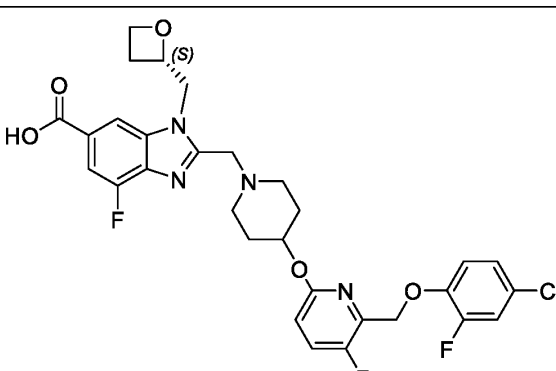
|        |                                                                                      |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 26 |    | 654 |
| 化合物 27 |   | 654 |
| 化合物 28 |  | 672 |
| 化合物 29 |  | 655 |

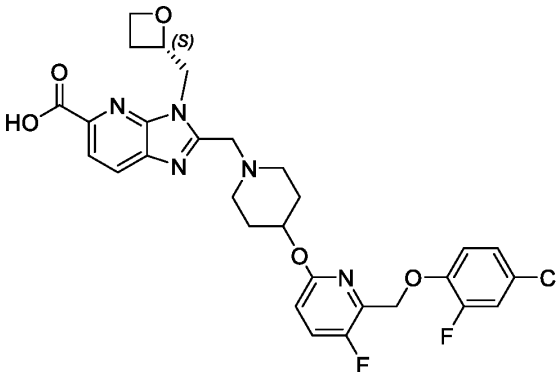
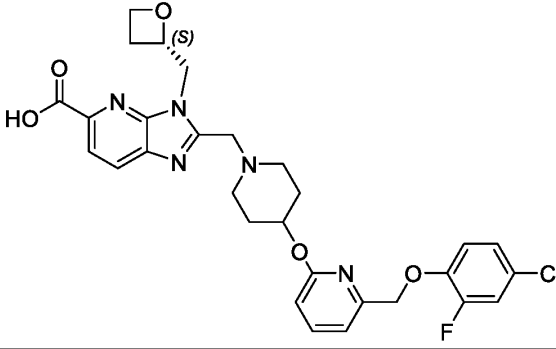
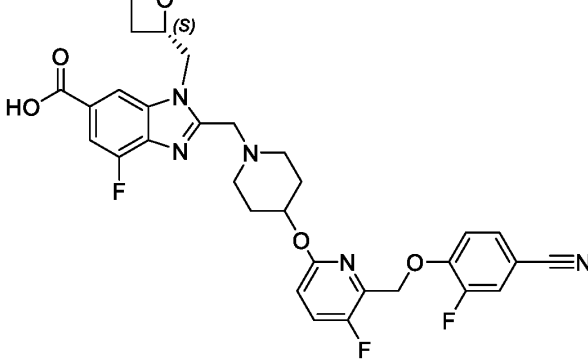
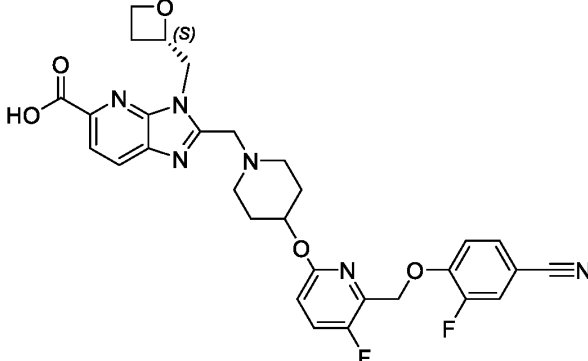
|        |                                                                                      |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 30 |    | 637 |
| 化合物 31 |    | 644 |
| 化合物 32 |  | 662 |
| 化合物 33 |  | 662 |

|        |                                                                                      |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 34 |    | 680 |
| 化合物 35 |   | 663 |
| 化合物 36 |  | 645 |
| 化合物 37 |  | 635 |

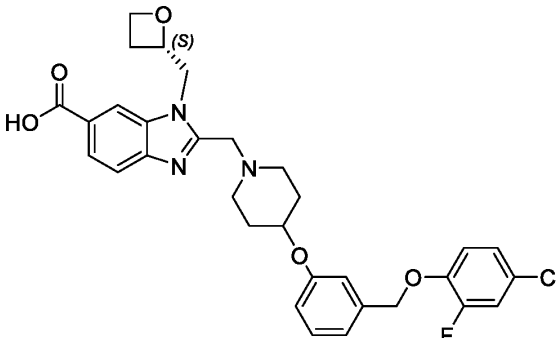
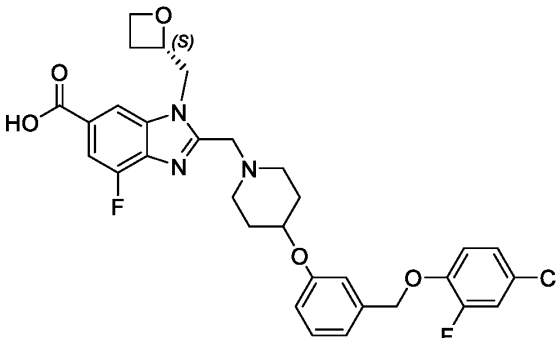
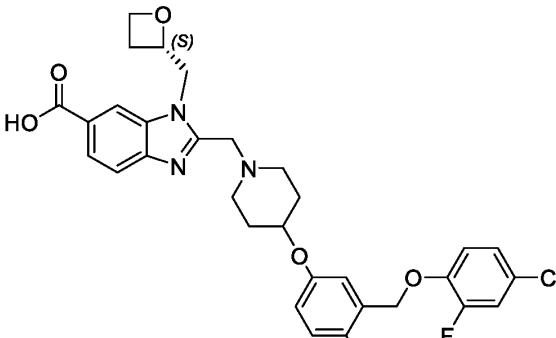
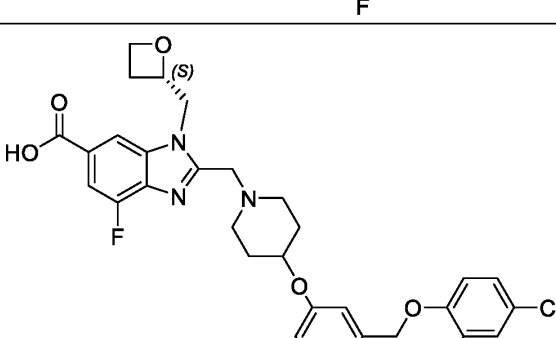
|        |                                                                                      |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 38 |    | 653 |
| 化合物 39 |   | 653 |
| 化合物 40 |  | 671 |
| 化合物 41 |  | 654 |

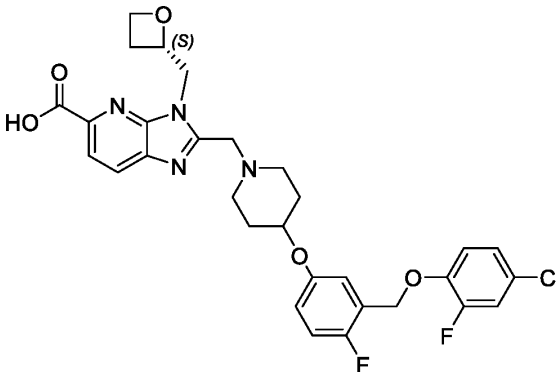
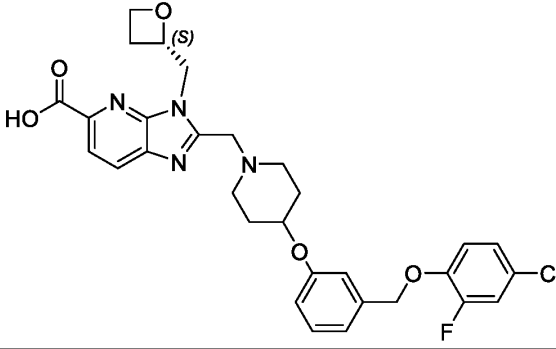
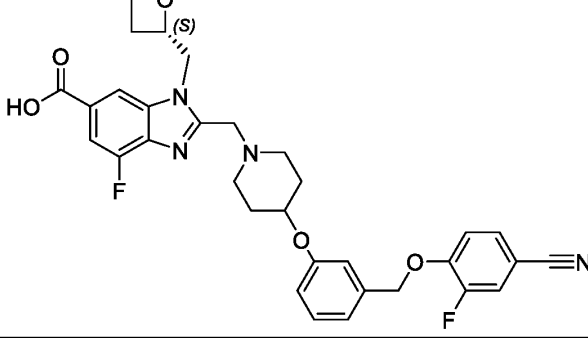
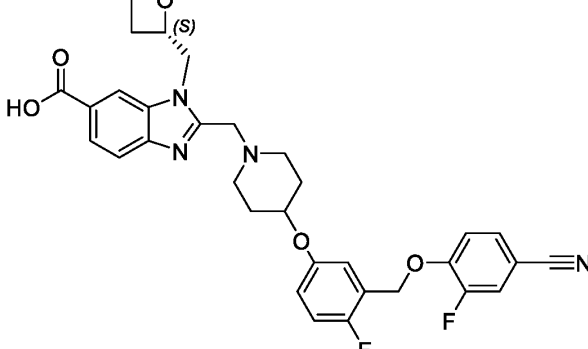
|        |                                                                                      |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 42 |    | 636 |
| 化合物 44 |    | 637 |
| 化合物 45 |  | 637 |
| 化合物 46 |  | 655 |

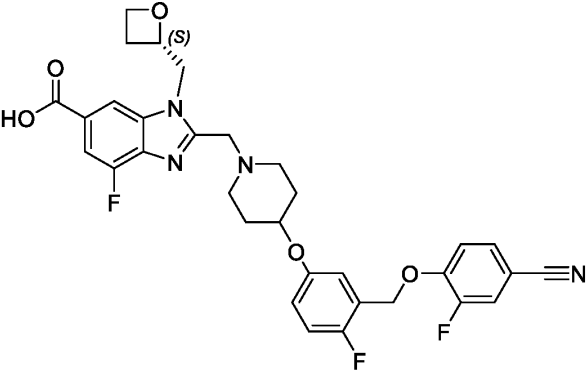
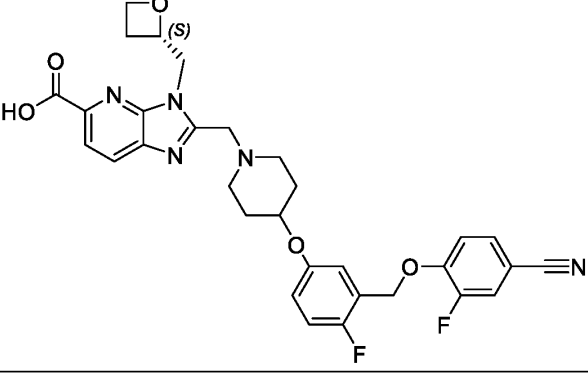
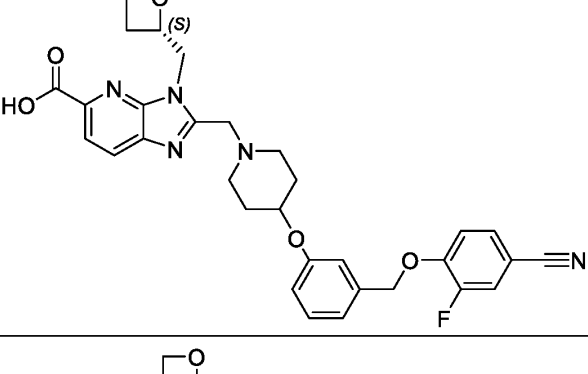
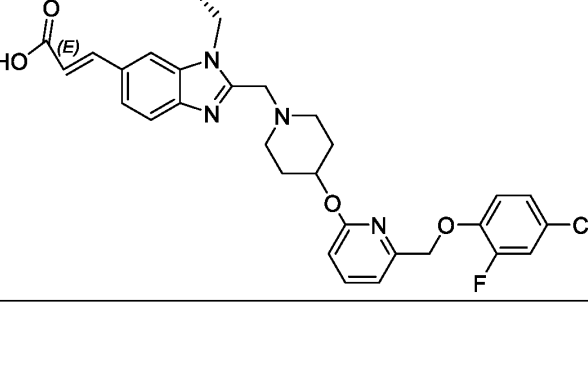
|        |                                                                                      |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 47 |    | 638 |
| 化合物 48 |   | 620 |
| 化合物 51 |  | 599 |
| 化合物 52 |  | 617 |

|        |                                                                                      |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 53 |    | 600 |
| 化合物 54 |    | 582 |
| 化合物 58 |  | 608 |
| 化合物 59 |  | 591 |

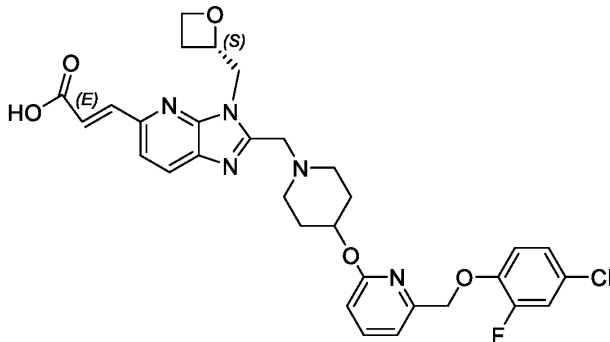
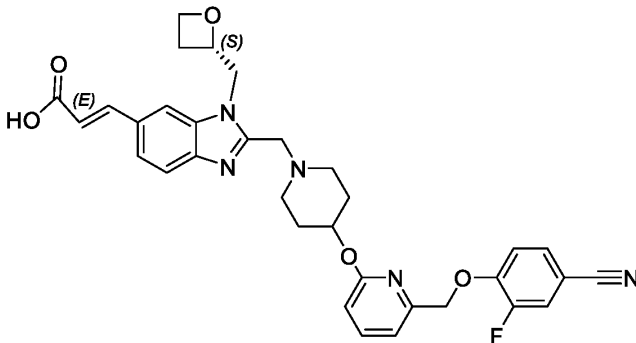
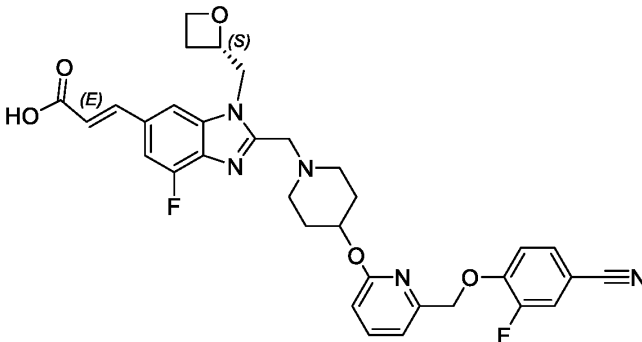
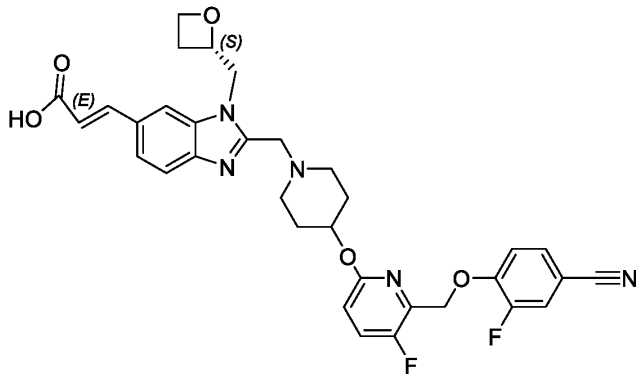


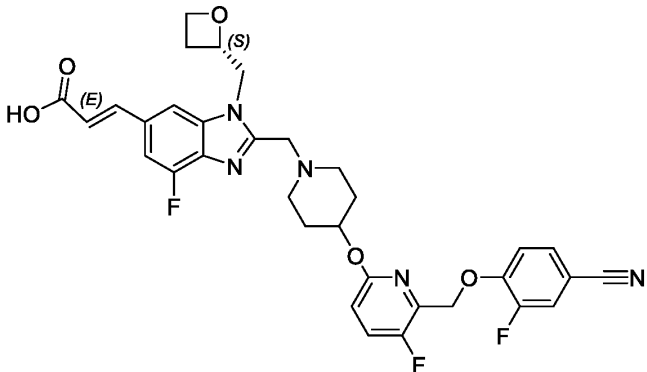
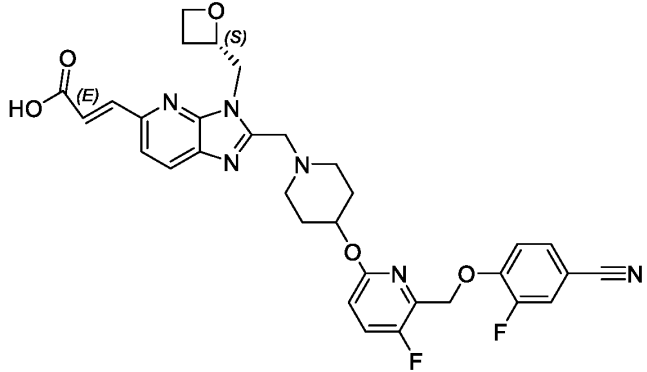
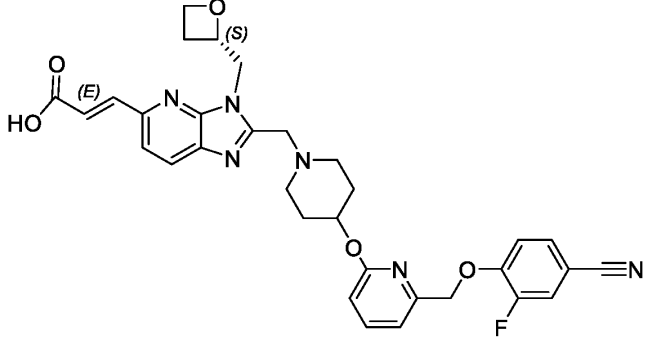
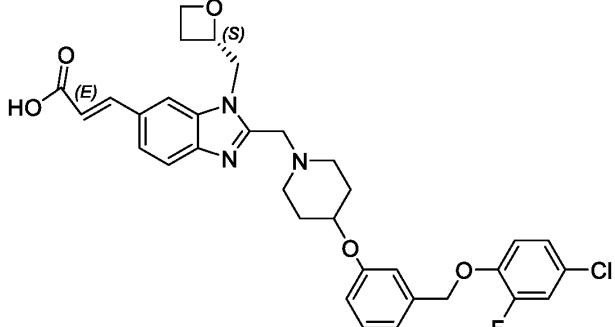
|        |                                                                                      |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 61 |    | 580 |
| 化合物 62 |    | 598 |
| 化合物 63 |   | 598 |
| 化合物 64 |  | 616 |

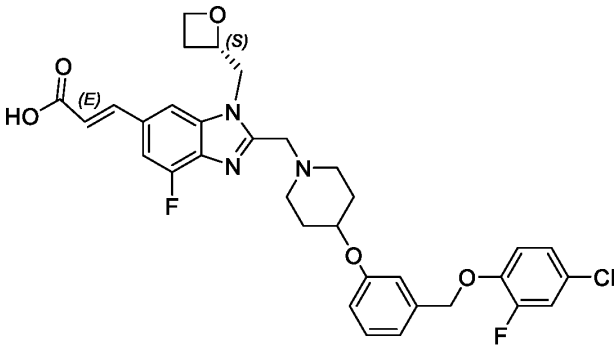
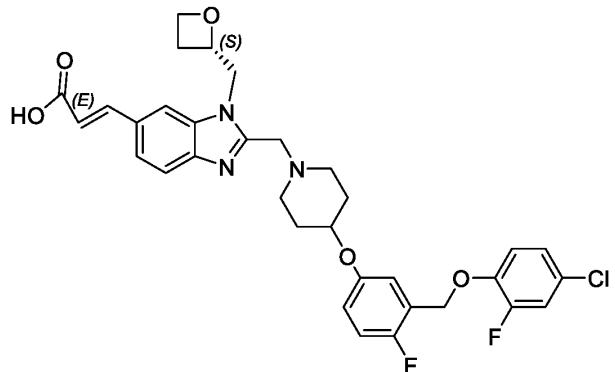
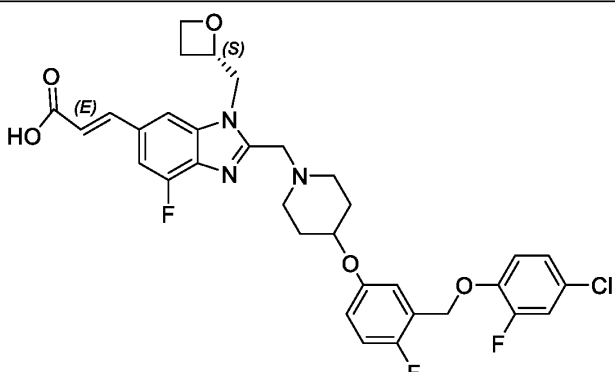
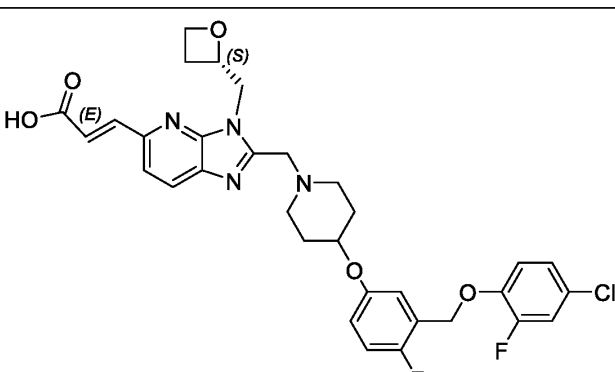
|        |                                                                                      |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 65 |    | 599 |
| 化合物 66 |    | 581 |
| 化合物 68 |  | 589 |
| 化合物 69 |  | 589 |

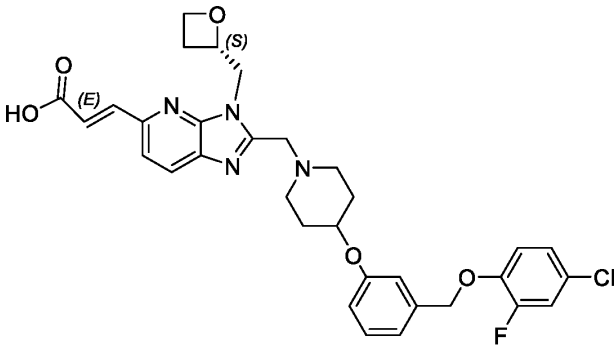
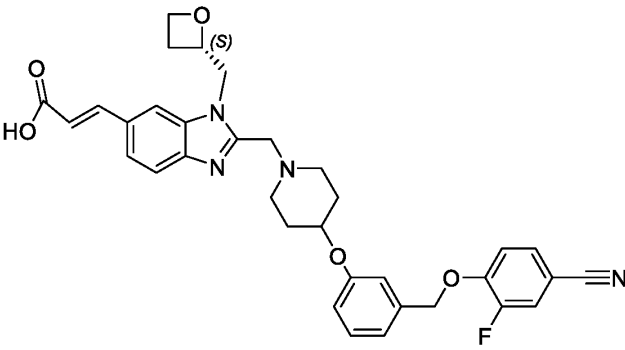
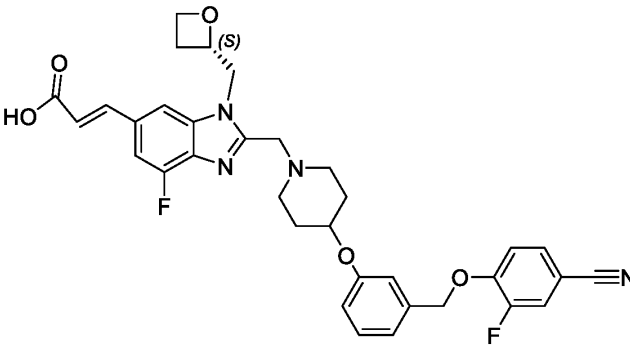
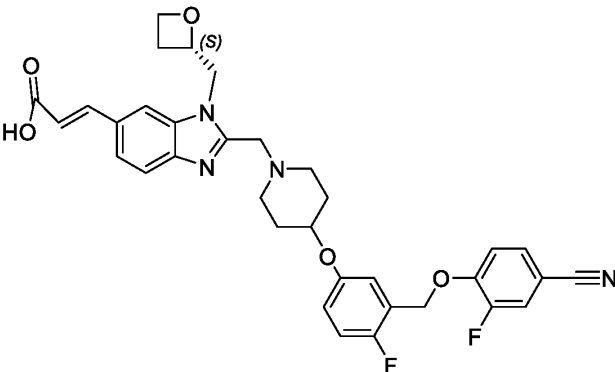
|        |                                                                                      |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 70 |    | 607 |
| 化合物 71 |   | 590 |
| 化合物 72 |  | 572 |
| 化合物 73 |  | 607 |

|        |                                                                                                     |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 74 | <br><chem>O=C(O)/C=C/c1ccc2nc(CN3CCOC(c4ccc(F)c(Cl)c4)c5ccc(F)cc5)c(CN6CCOC7C(=O)OCC7)cn2c1F</chem> | 625 |
| 化合物 75 | <br><chem>O=C(O)/C=C/c1ccc2nc(CN3CCOC(c4ccc(F)c(Cl)c4)c5ccc(F)cc5)c(CN6CCOC7C(=O)OCC7)cn2c1F</chem> | 625 |
| 化合物 76 | <br><chem>O=C(O)/C=C/c1ccc2nc(CN3CCOC(c4ccc(F)c(Cl)c4)c5ccc(F)cc5)c(CN6CCOC7C(=O)OCC7)cn2c1F</chem> | 643 |
| 化合物 77 | <br><chem>O=C(O)/C=C/c1ccc2nc(CN3CCOC(c4ccc(F)c(Cl)c4)c5ccc(F)cc5)c(CN6CCOC7C(=O)OCC7)cn2c1F</chem> | 626 |

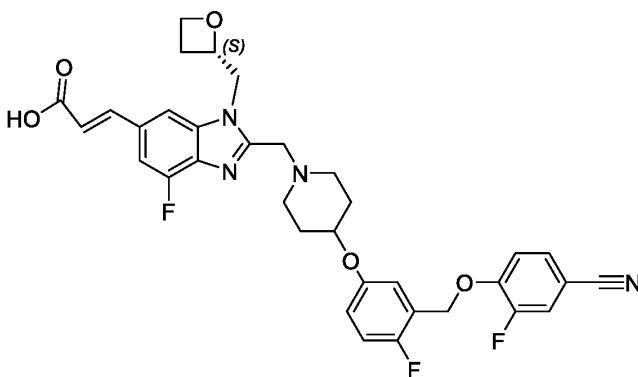
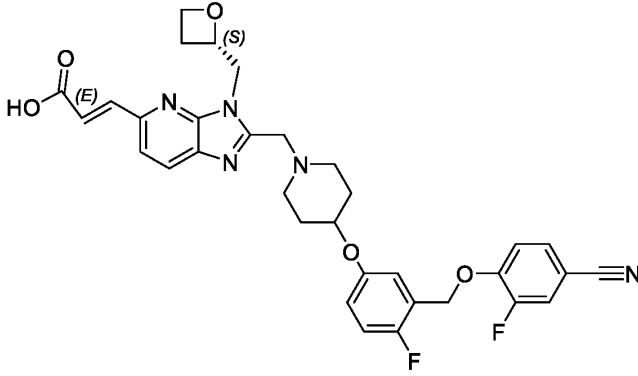
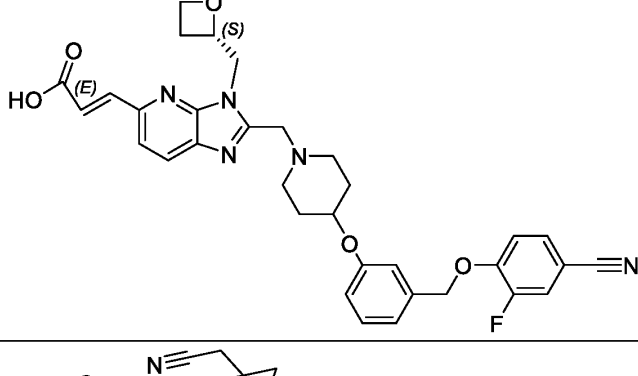
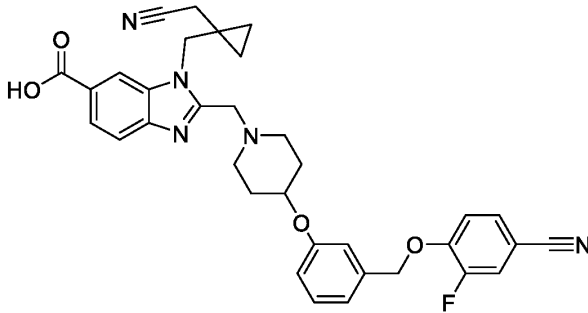
|        |                                                                                      |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 78 |    | 608 |
| 化合物 79 |    | 598 |
| 化合物 80 |   | 616 |
| 化合物 81 |  | 616 |

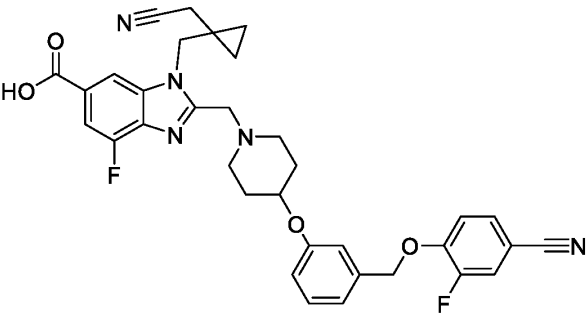
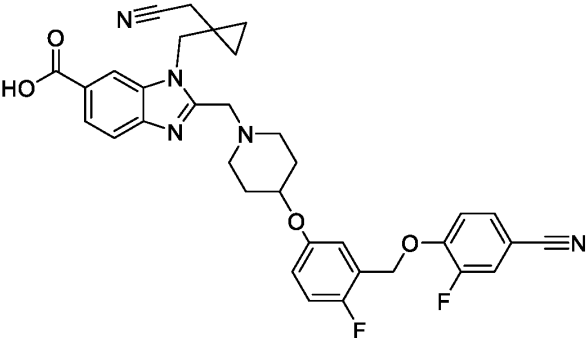
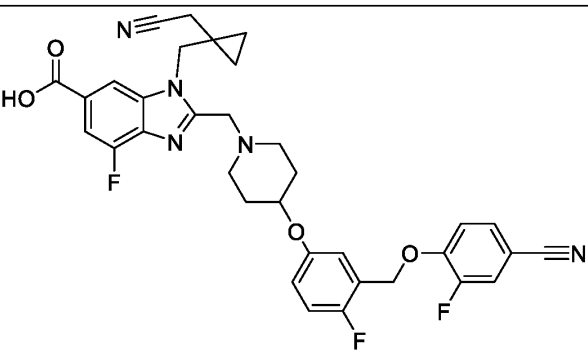
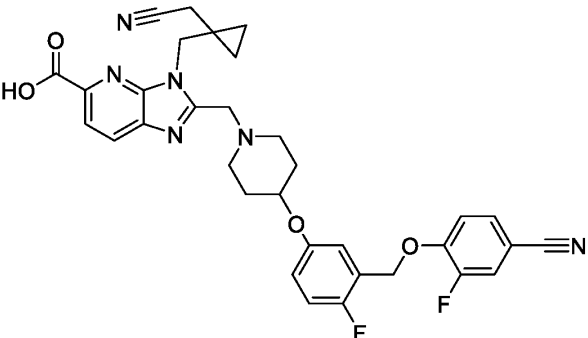
|        |                                                                                      |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 82 |    | 634 |
| 化合物 83 |   | 617 |
| 化合物 84 |  | 599 |
| 化合物 85 |  | 606 |

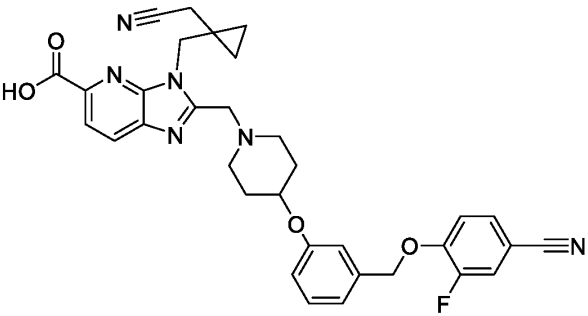
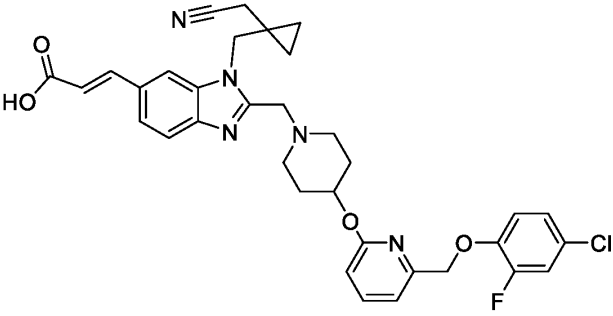
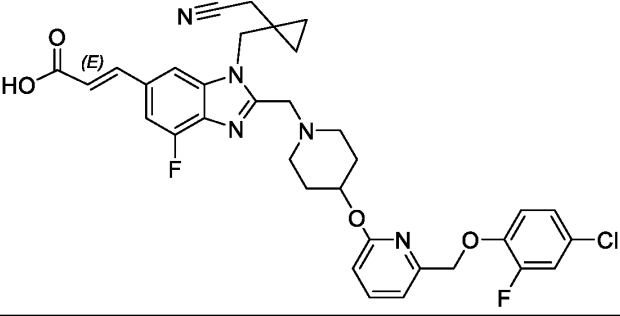
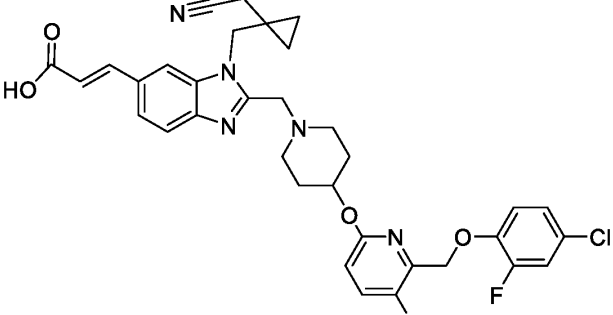
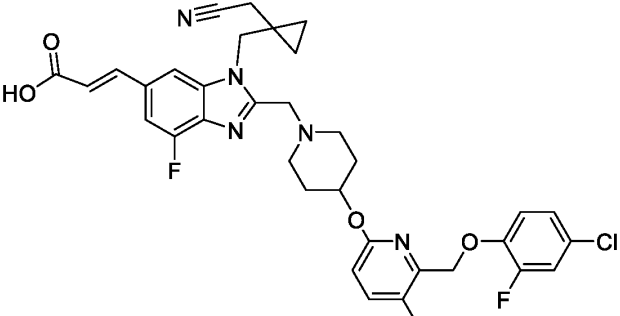
|        |                                                                                      |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 86 |    | 624 |
| 化合物 87 |    | 624 |
| 化合物 88 |   | 642 |
| 化合物 89 |  | 625 |

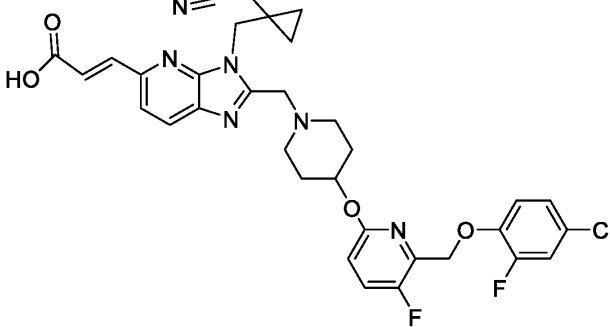
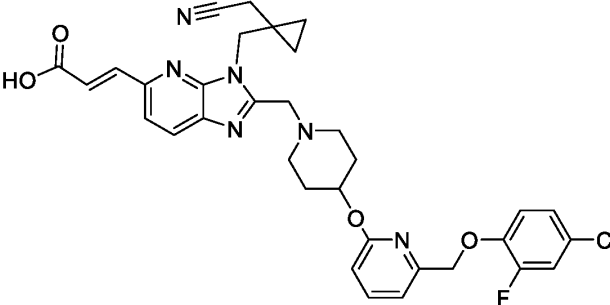
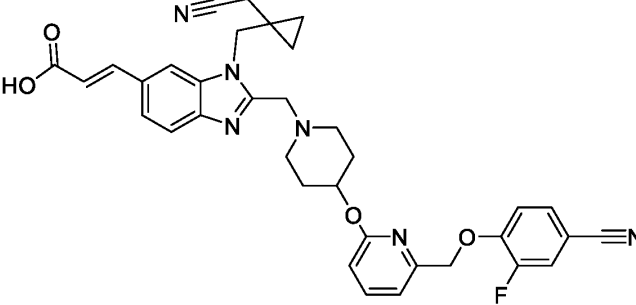
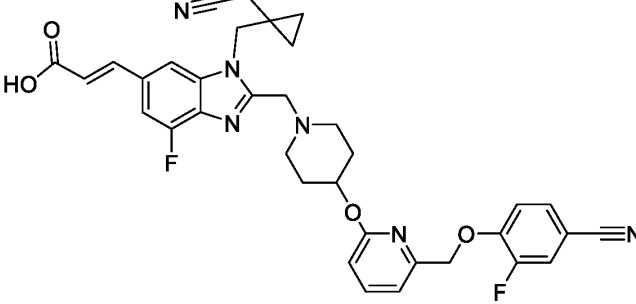
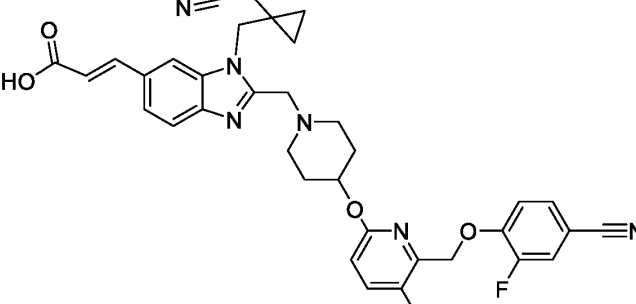
|        |                                                                                      |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 90 |    | 607 |
| 化合物 91 |    | 597 |
| 化合物 92 |   | 615 |
| 化合物 93 |  | 615 |

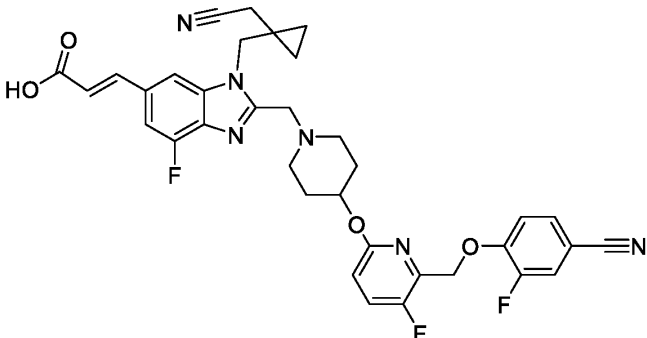
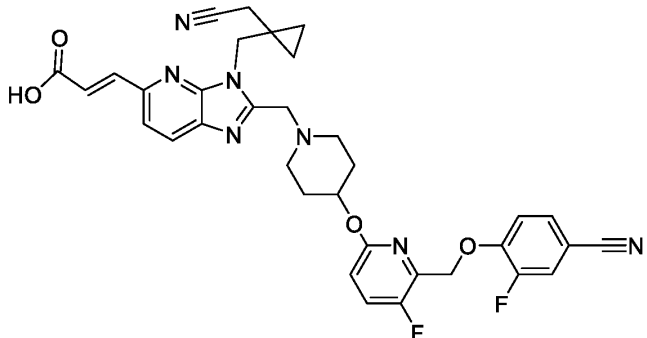
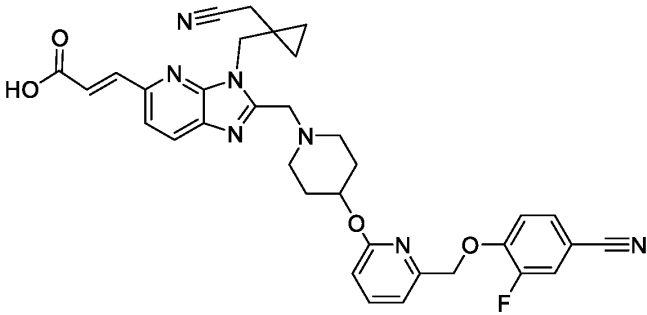
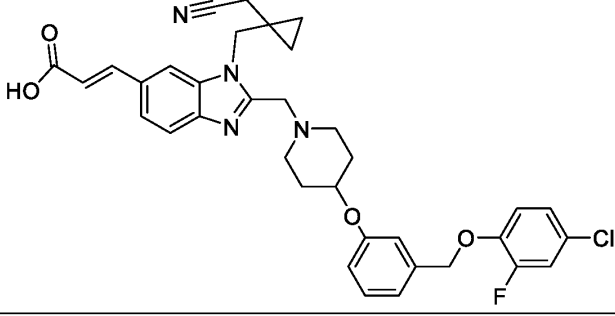
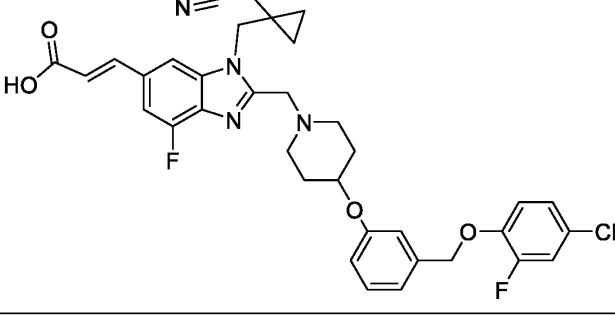


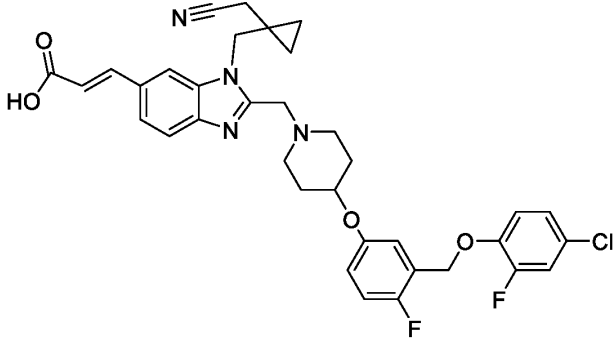
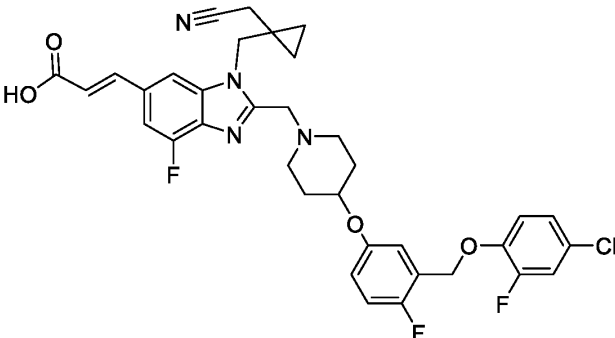
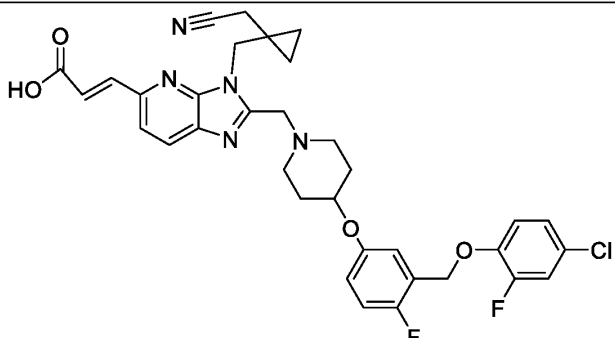
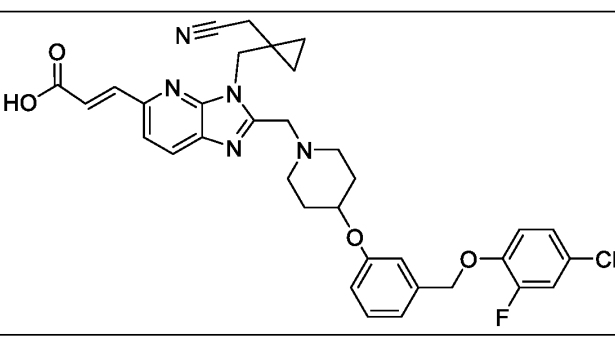
|        |                                                                                      |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 94 |    | 633 |
| 化合物 95 |   | 616 |
| 化合物 96 |  | 598 |
| 化合物 97 |  | 594 |

|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 98  |    | 612 |
| 化合物 99  |    | 612 |
| 化合物 100 |   | 630 |
| 化合物 101 |  | 613 |

|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 102 |    | 595 |
| 化合物 103 |    | 630 |
| 化合物 104 |   | 648 |
| 化合物 105 |  | 648 |
| 化合物 106 |  | 666 |

|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 107 |    | 649 |
| 化合物 108 |    | 631 |
| 化合物 109 |   | 621 |
| 化合物 110 |  | 639 |
| 化合物 111 |  | 639 |

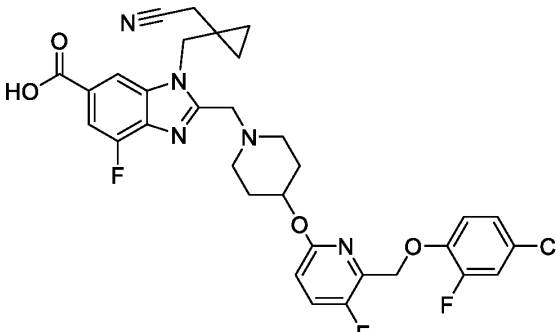
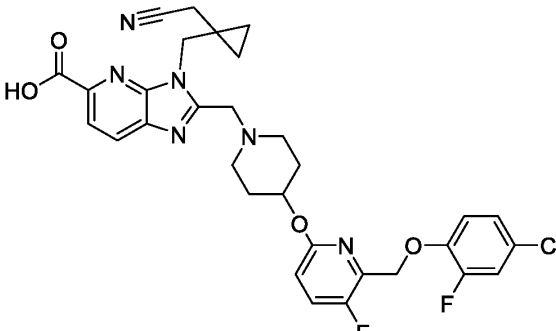
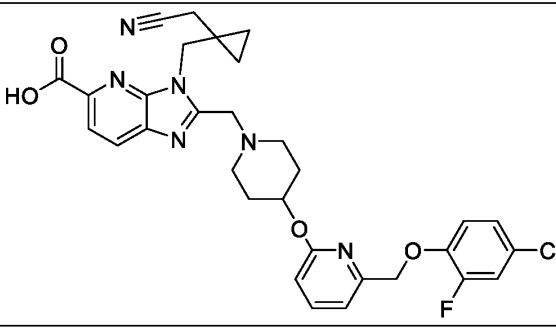
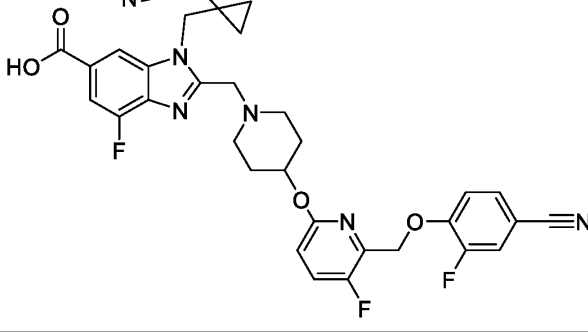
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 112 |    | 657 |
| 化合物 113 |    | 640 |
| 化合物 114 |   | 622 |
| 化合物 115 |  | 629 |
| 化合物 116 |  | 647 |

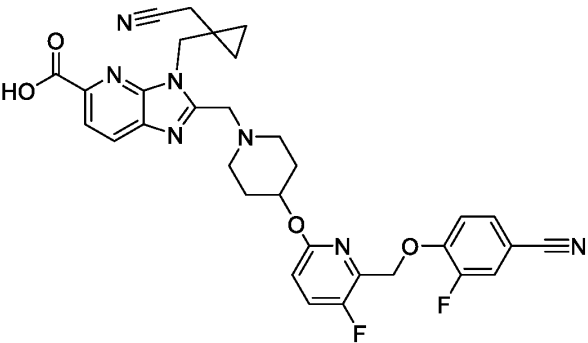
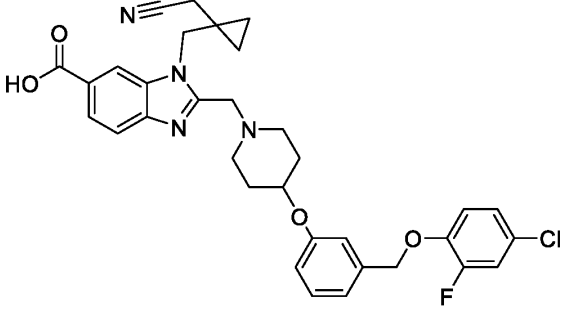
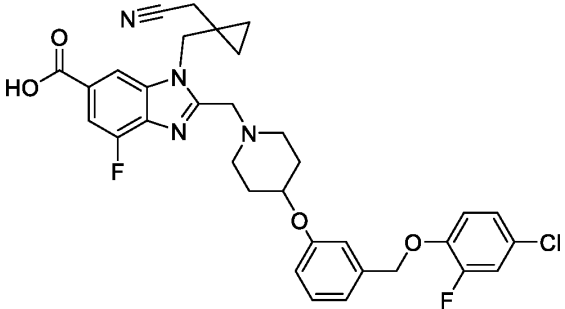
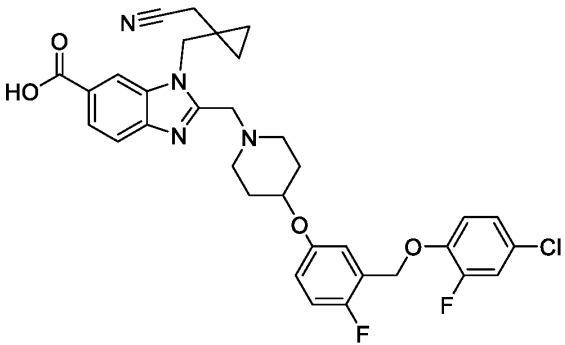
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 117 |    | 647 |
| 化合物 118 |    | 665 |
| 化合物 119 |   | 648 |
| 化合物 120 |  | 630 |

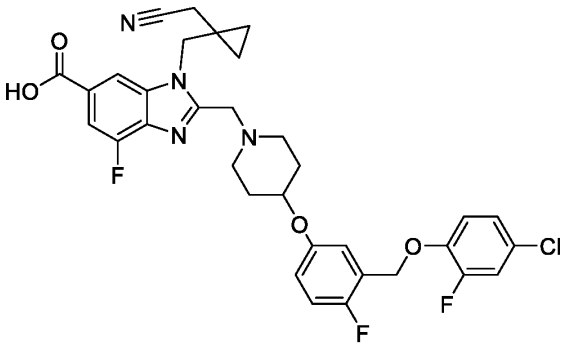
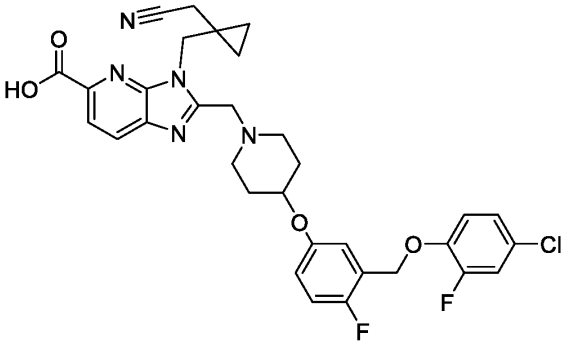
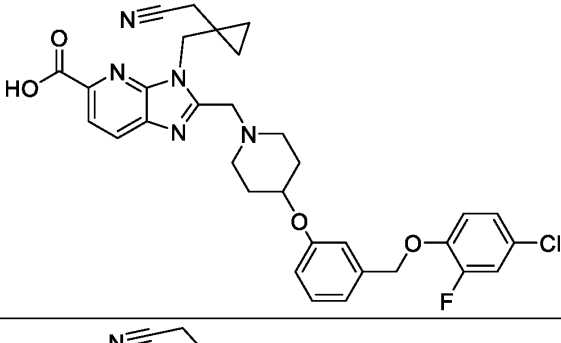
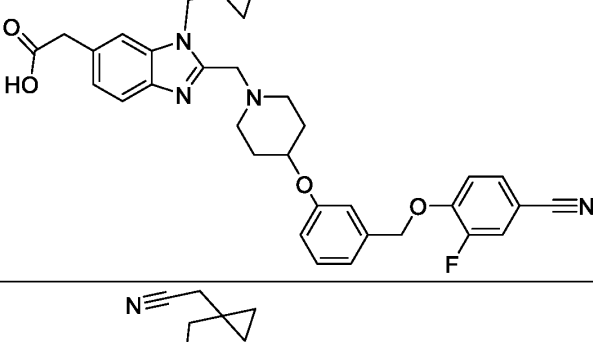
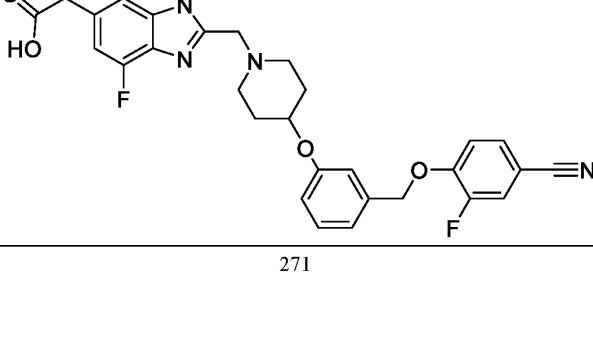


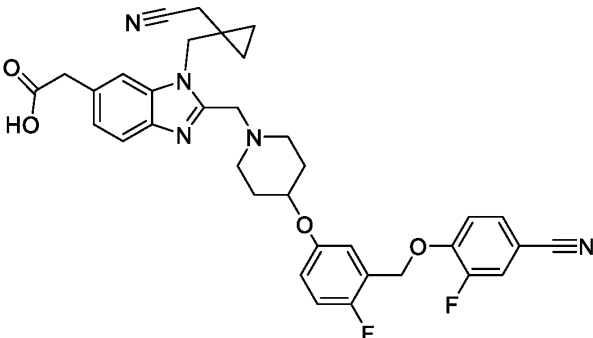
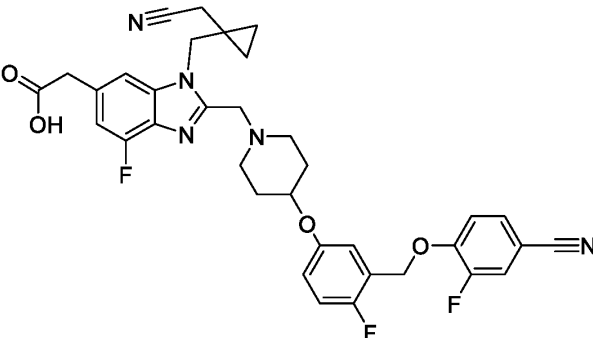
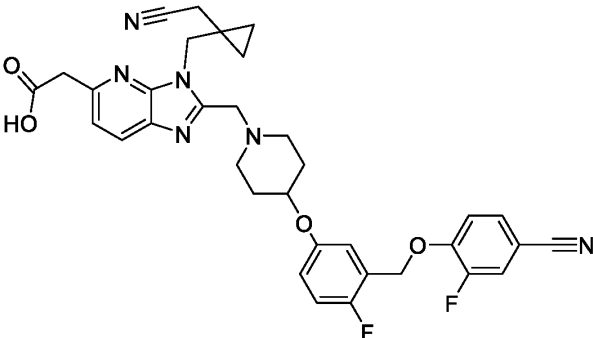
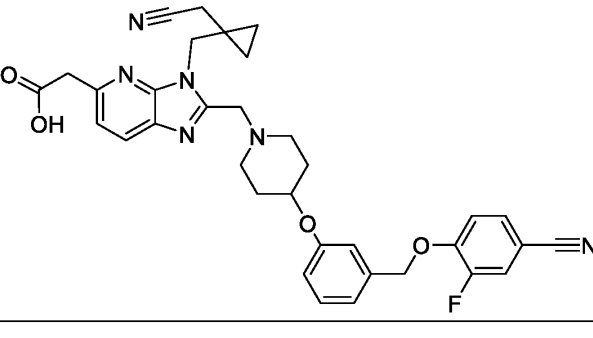
|         |                                                                                                         |     |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 125 | <br><chem>N#CC1CC1CN(CCN2CCOC3=CC=C(C=C3)COC4=CC=C(C=C4)C#N)C5=CC=CC=C5C(=O)C=C6C=CC(=C6)C(=O)O</chem>  | 639 |
| 化合物 126 | <br><chem>N#CC1CC1CN(CCN2CCOC3=CC=C(C=C3)COC4=CC=C(C=C4)C#N)C5=CC=CC=C5C(=O)C=C6C=CC(=C6)C(=O)O</chem>  | 621 |
| 化合物 128 | <br><chem>N#CC1CC1CN(CCN2CCOC3=CC=CC=C3N=C2C4=CC=CC=C4C(=O)O)C5=CC=CC=C5C(=O)C=C6C=CC(=C6)C(=O)O</chem> | 622 |
| 化合物 129 | <br><chem>N#CC1CC1CN(CCN2CCOC3=CC=CC=C3N=C2C4=CC=CC=C4C(=O)O)C5=CC=CC=C5C(=O)C=C6C=CC(=C6)C(=O)O</chem> | 622 |

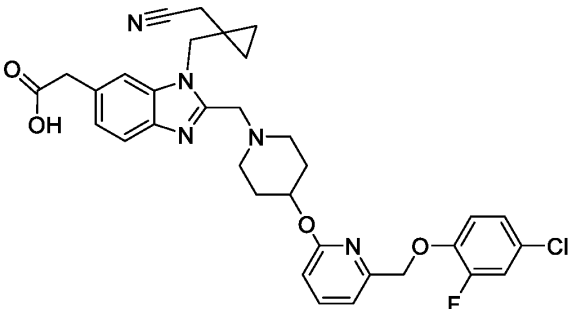
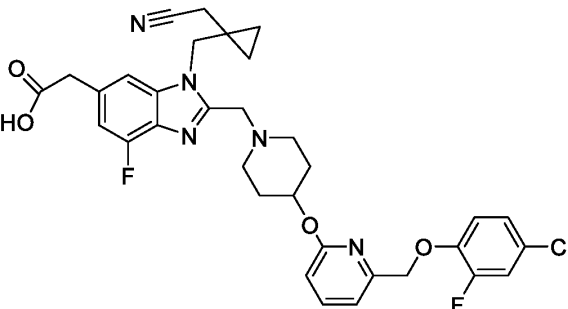
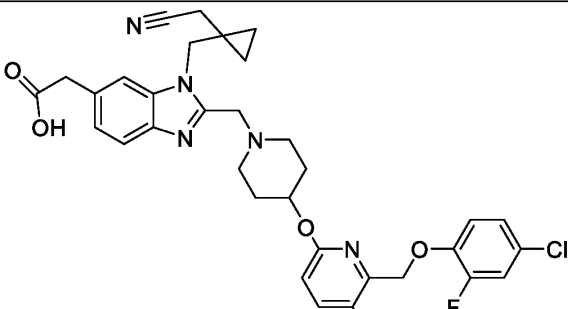
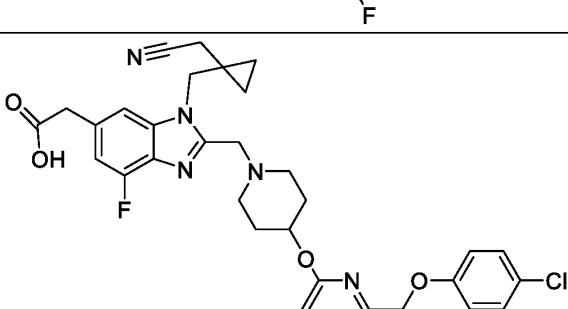


|         |                                                                                                                                                                                  |     |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 130 | <br><chem>O=C(O)c1cc(F)c2nc(CN(CCN2C3CC3)C4CCNCC4Oc5cc(F)nc(COc6cc(F)cc(Cl)c6)c5)c21</chem>    | 640 |
| 化合物 131 | <br><chem>O=C(O)c1cc2nc(CN(CCN2C3CC3)C4CCNCC4Oc5cc(F)nc(COc6cc(F)cc(Cl)c6)c5)nc2c1</chem>      | 623 |
| 化合物 132 | <br><chem>O=C(O)c1cc2nc(CN(CCN2C3CC3)C4CCNCC4Oc5cc(F)nc(COc6cc(F)cc(Cl)c6)c5)nc2c1</chem>     | 605 |
| 化合物 136 | <br><chem>O=C(O)c1cc(F)c2nc(CN(CCN2C3CC3)C4CCNCC4Oc5cc(F)nc(COc6cc(F)cc(C#N)c6)c5)c21</chem> | 631 |

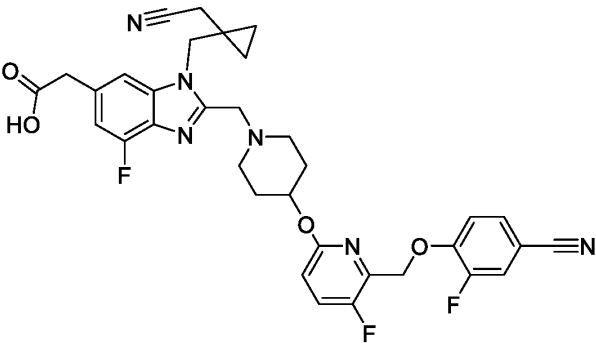
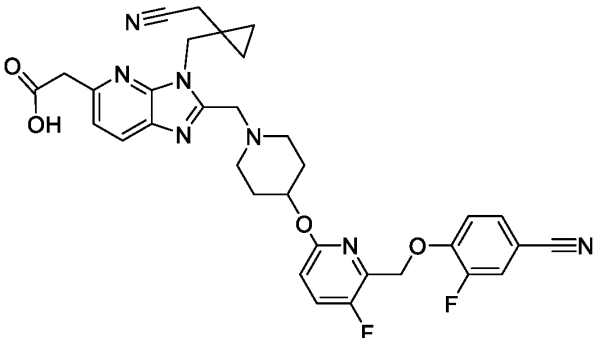
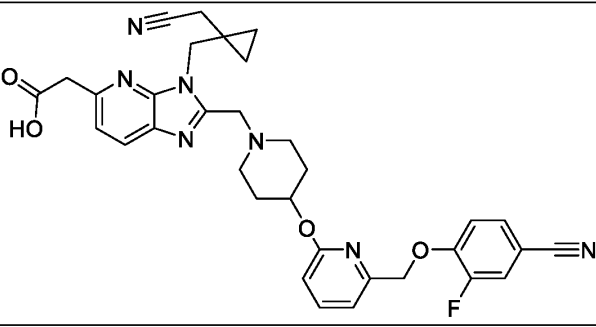
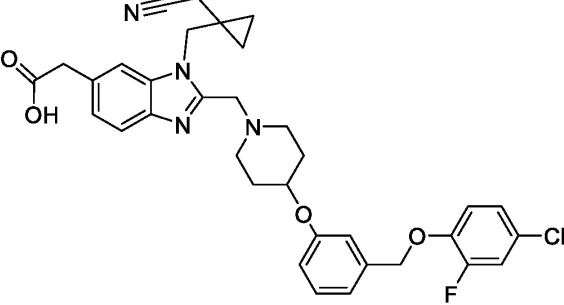
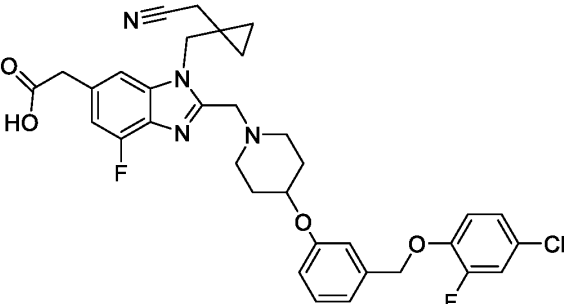
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 137 |    | 614 |
| 化合物 139 |    | 603 |
| 化合物 140 |   | 621 |
| 化合物 141 |  | 621 |

|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 142 |    | 639 |
| 化合物 143 |    | 622 |
| 化合物 144 |   | 604 |
| 化合物 145 |  | 608 |
| 化合物 146 |  | 626 |

|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 147 |    | 626 |
| 化合物 148 |    | 644 |
| 化合物 149 |   | 627 |
| 化合物 150 |  | 609 |

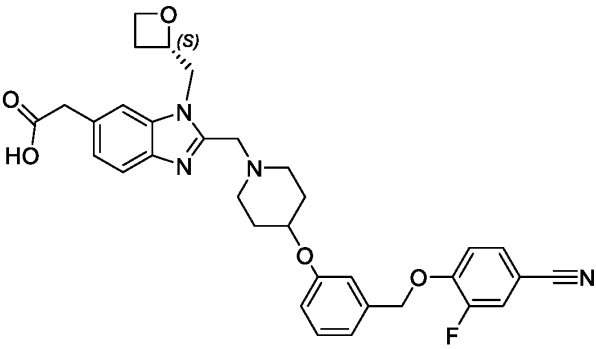
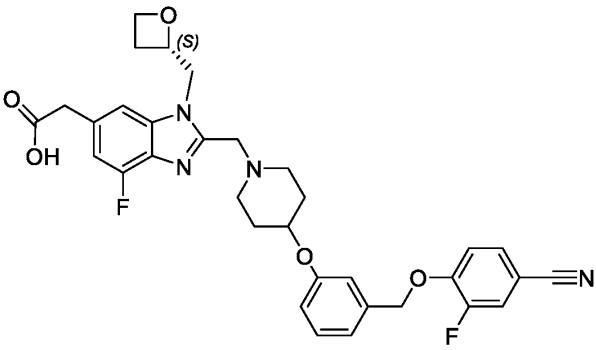
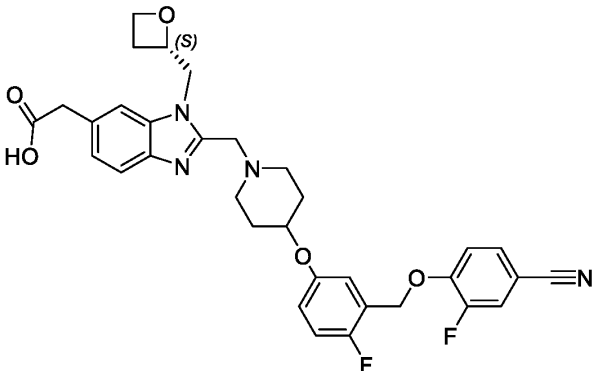
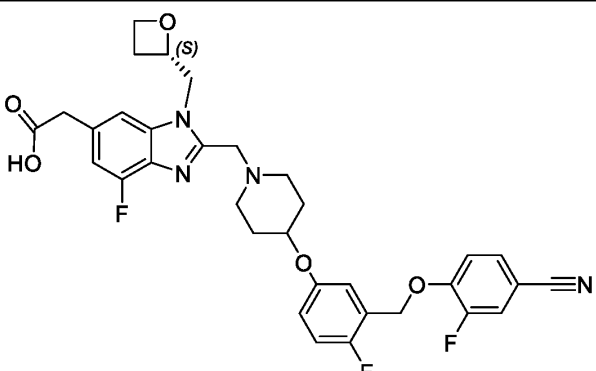
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 151 |    | 618 |
| 化合物 152 |    | 636 |
| 化合物 153 |   | 636 |
| 化合物 154 |  | 654 |

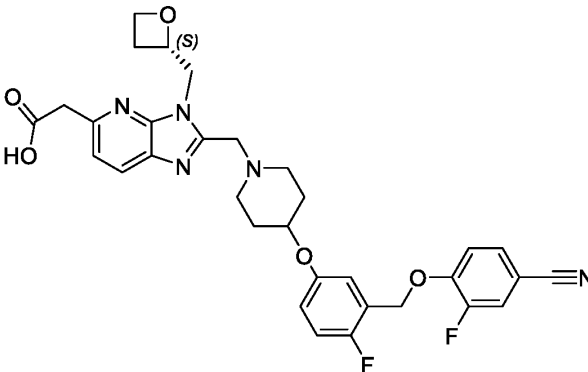
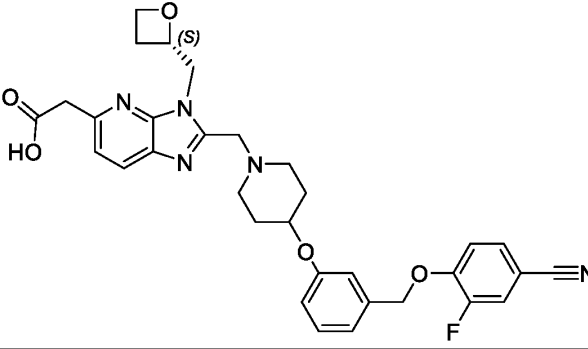
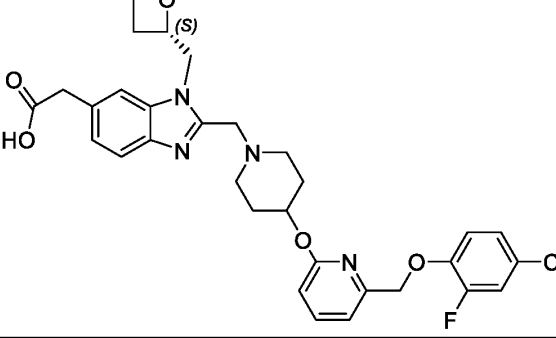
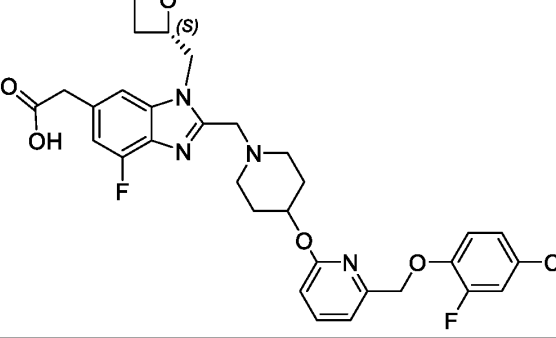


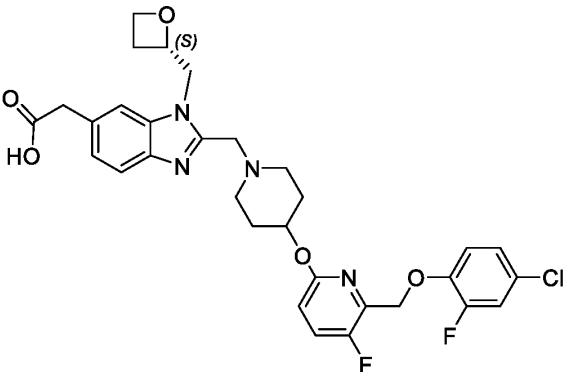
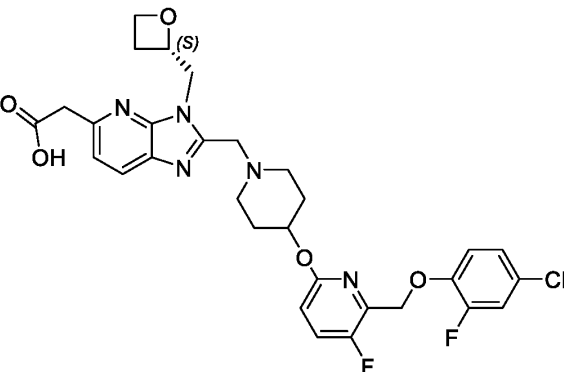
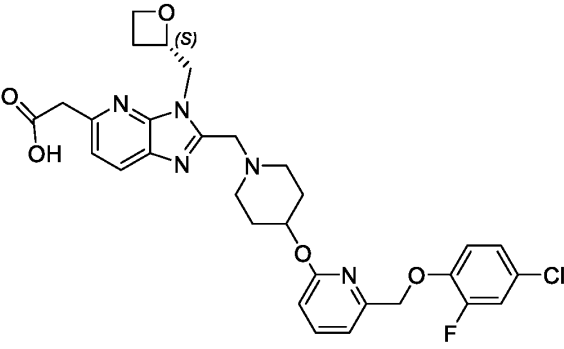
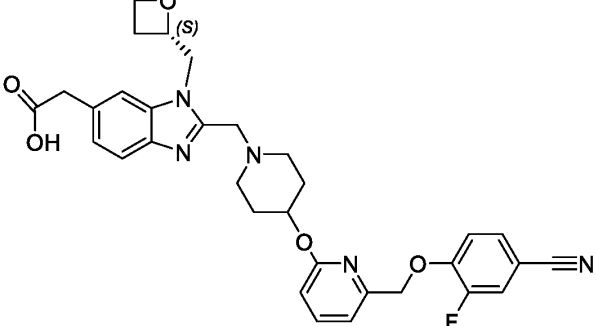
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 160 |    | 645 |
| 化合物 161 |    | 628 |
| 化合物 162 |   | 610 |
| 化合物 163 |  | 617 |
| 化合物 164 |  | 635 |

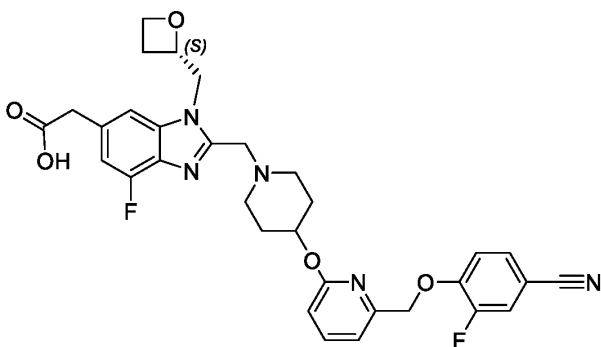
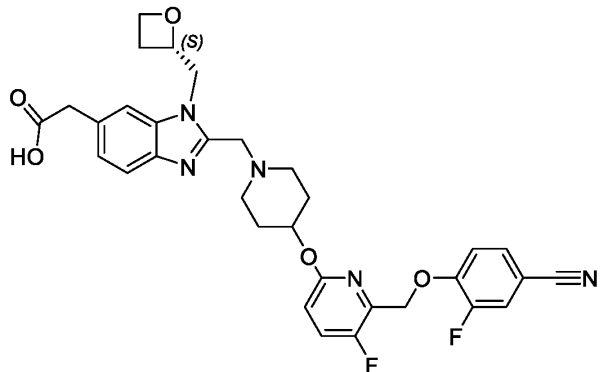
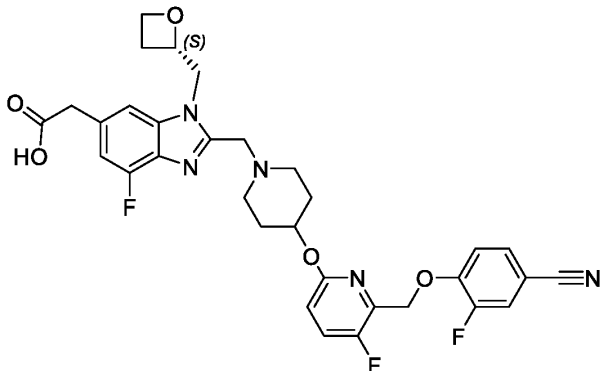
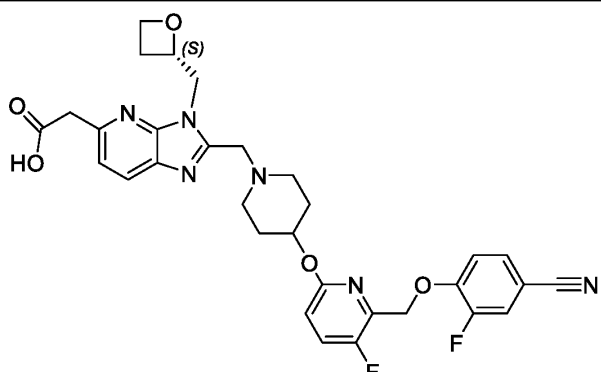
|         |                                                                                                     |     |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 165 | <br><chem>N#CCCC1(C)C1CN2C(=N1)c3ccc(cc3C(=O)O)N2C4CCN(CC4)Oc5ccc(F)c(OCc6ccc(F)c(Cl)c6)c5</chem>   | 635 |
| 化合物 166 | <br><chem>N#CCCC1(C)C1CN2C(=N1)c3cc(F)ccc3C(=O)O)N2C4CCN(CC4)Oc5ccc(F)c(OCc6ccc(F)c(Cl)c6)c5</chem> | 653 |
| 化合物 167 | <br><chem>N#CCCC1(C)C1CN2C(=N1)c3ccncc3C(=O)O)N2C4CCN(CC4)Oc5ccc(F)c(OCc6ccc(F)c(Cl)c6)c5</chem>    | 636 |
| 化合物 168 | <br><chem>N#CCCC1(C)C1CN2C(=N1)c3ccncc3C(=O)O)N2C4CCN(CC4)Oc5ccc(F)c(OCc6ccc(F)c(Cl)c6)c5</chem>    | 618 |

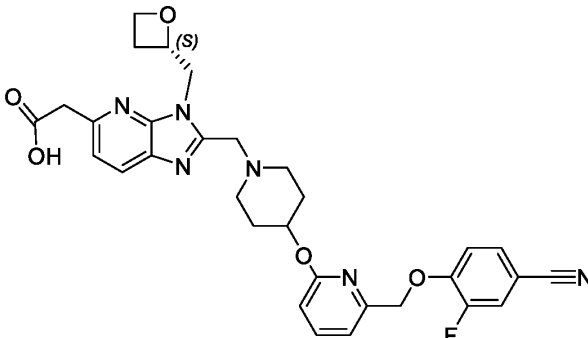
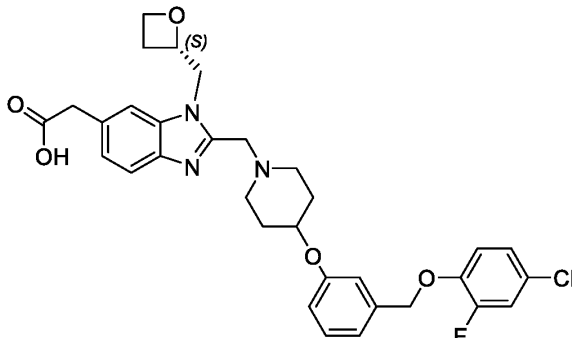
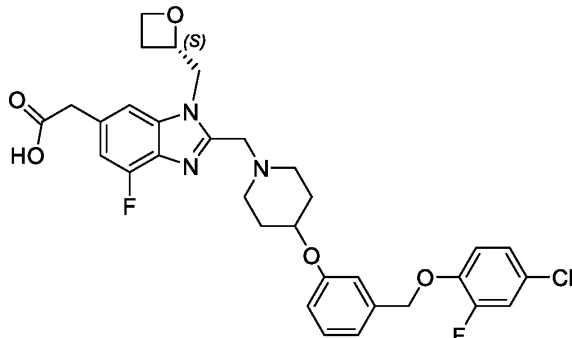
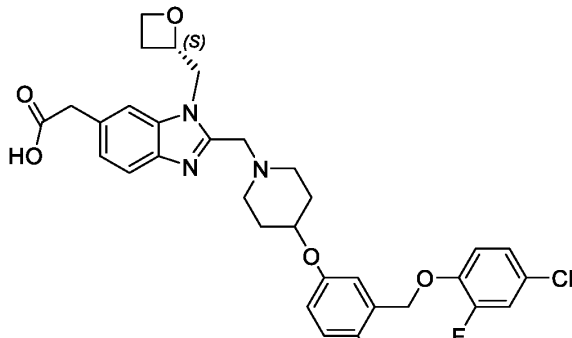


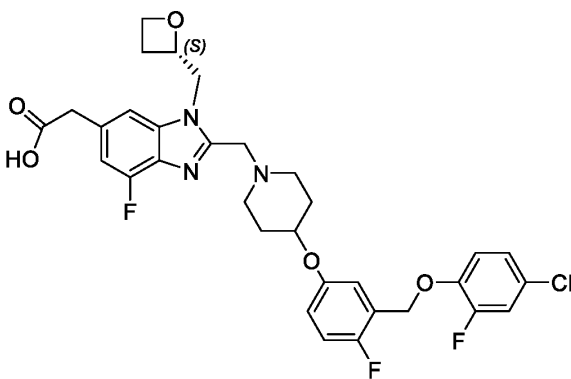
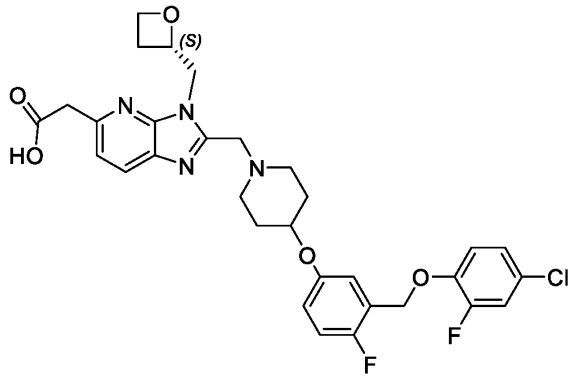
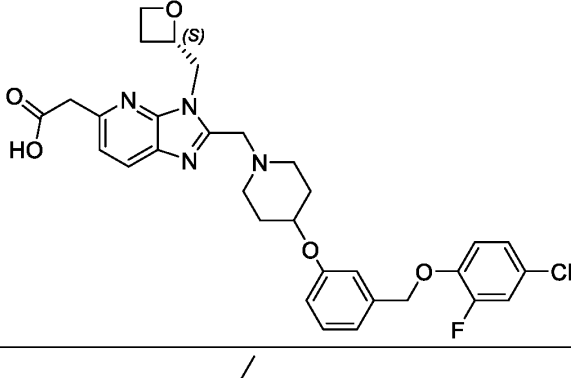
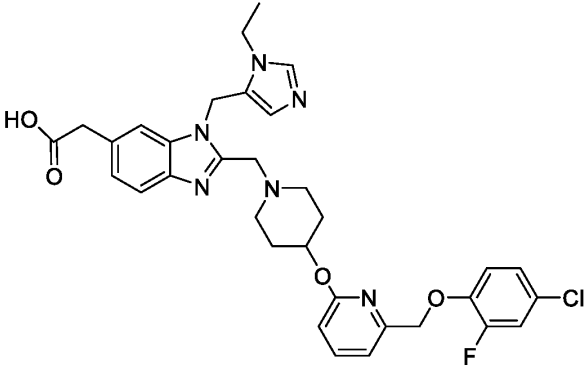
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 169 |    | 585 |
| 化合物 170 |    | 603 |
| 化合物 171 |   | 603 |
| 化合物 172 |  | 621 |

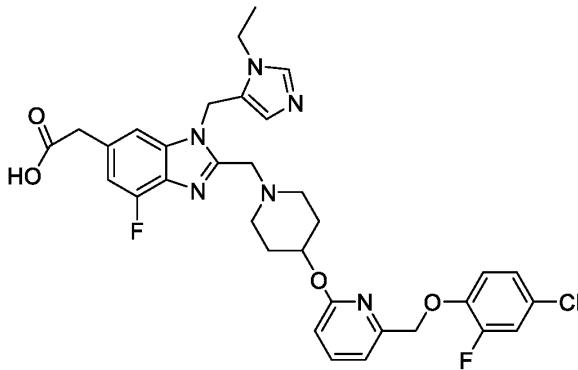
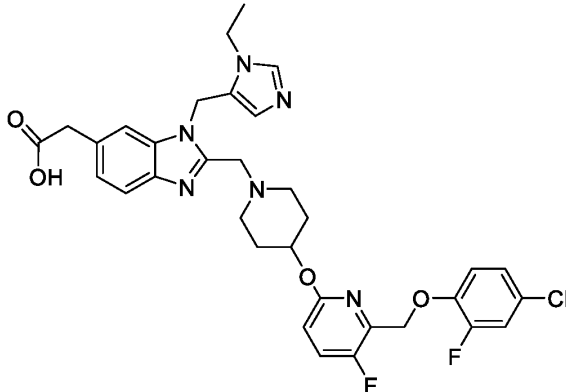
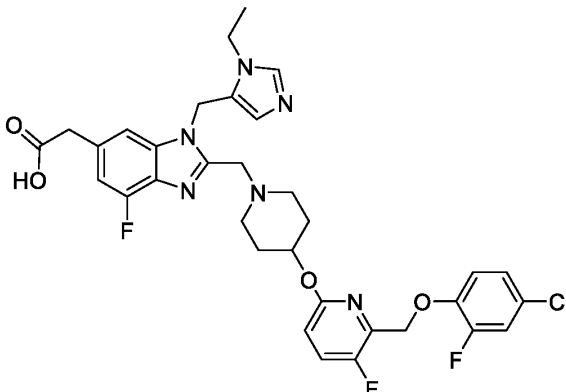
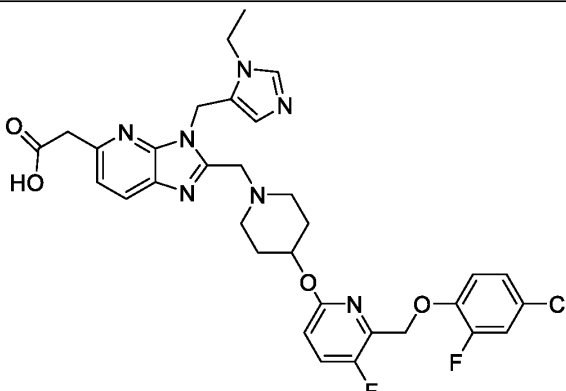
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 173 |    | 604 |
| 化合物 174 |    | 586 |
| 化合物 175 |  | 595 |
| 化合物 176 |  | 613 |

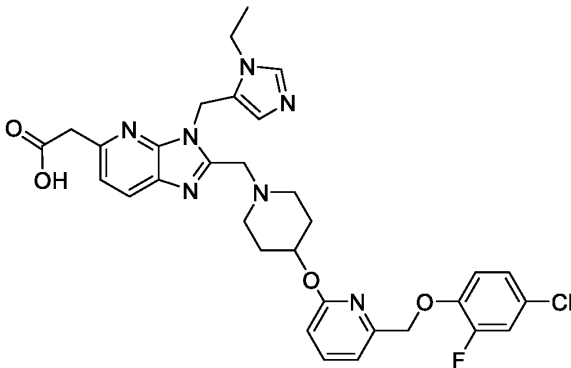
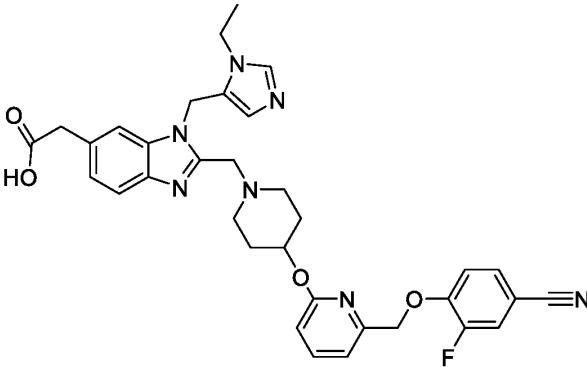
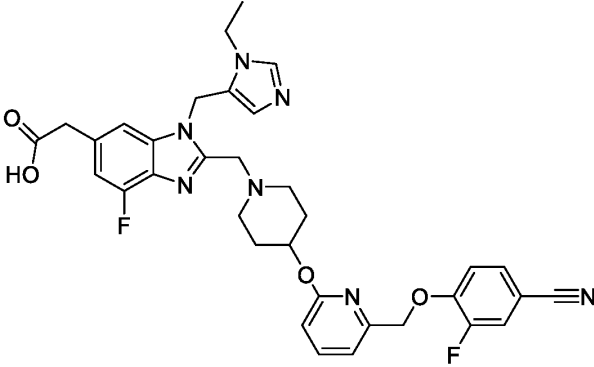
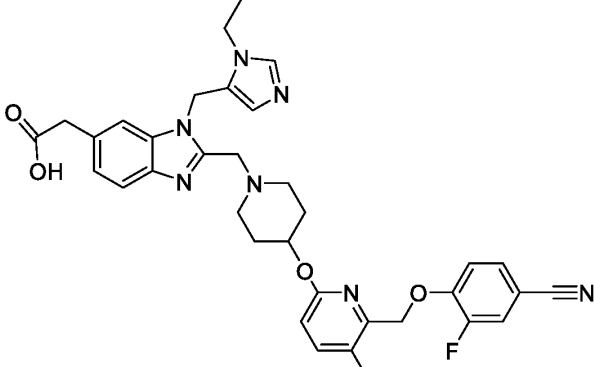
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 177 |    | 613 |
| 化合物 179 |   | 614 |
| 化合物 180 |  | 596 |
| 化合物 181 |  | 586 |

|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 182 |    | 604 |
| 化合物 183 |    | 604 |
| 化合物 184 |   | 622 |
| 化合物 185 |  | 605 |

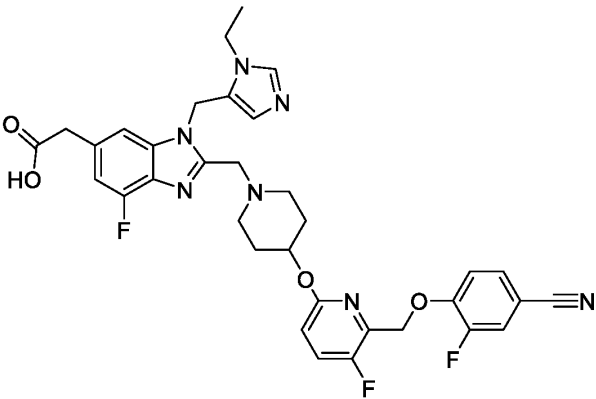
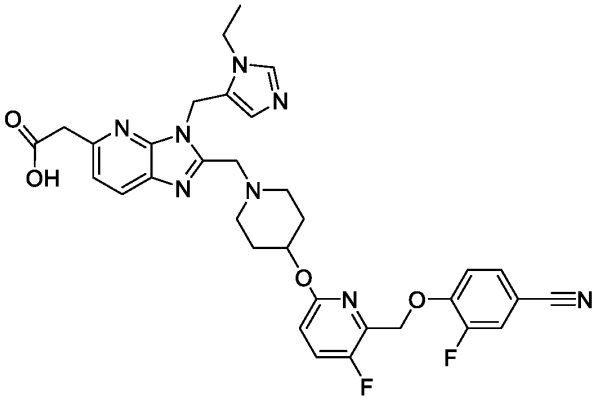
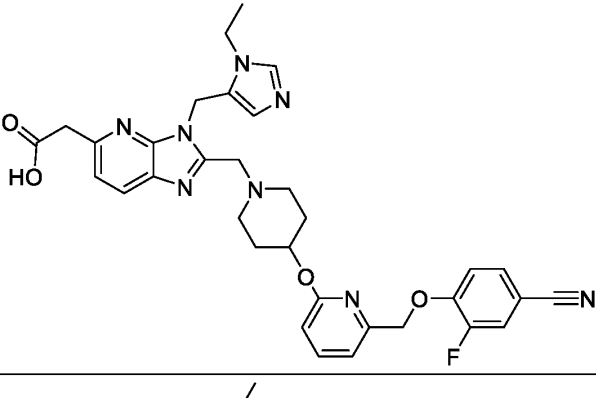
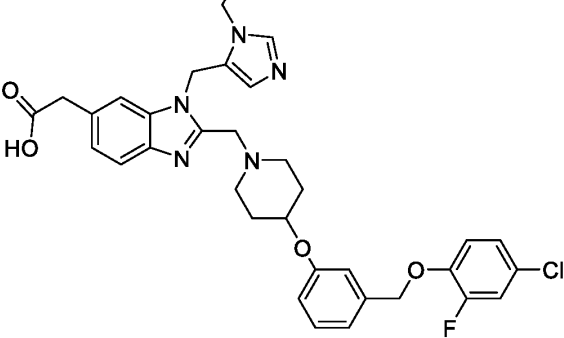
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 186 |    | 587 |
| 化合物 187 |    | 594 |
| 化合物 188 |   | 612 |
| 化合物 189 |  | 612 |

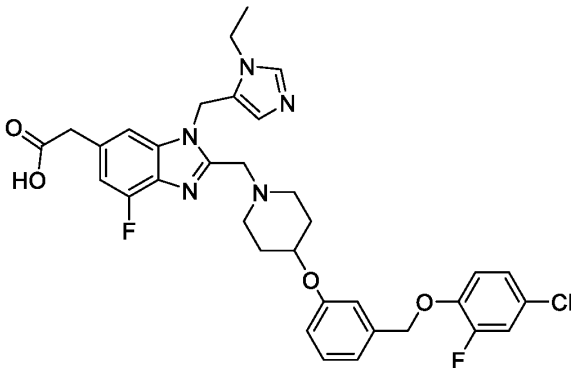
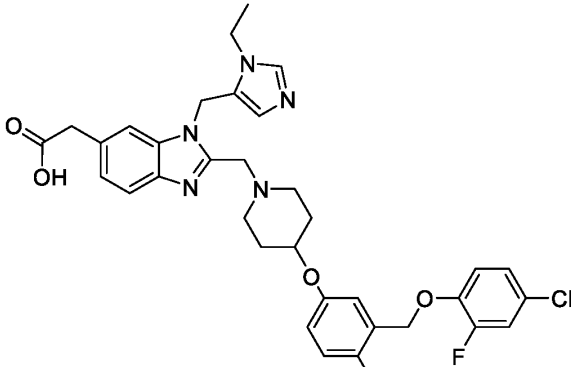
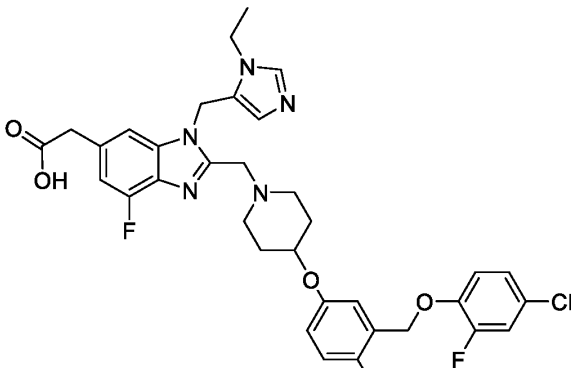
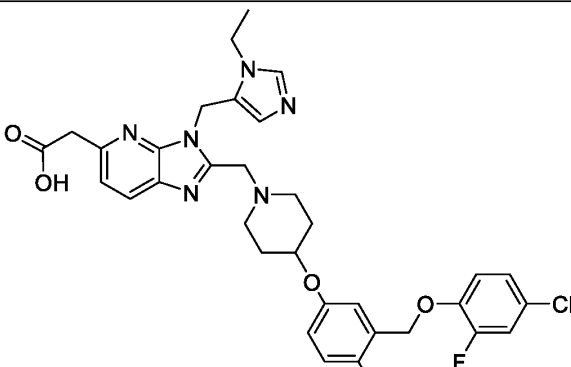
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 190 |    | 630 |
| 化合物 191 |   | 613 |
| 化合物 192 |  | 595 |
| 化合物 193 |  | 633 |

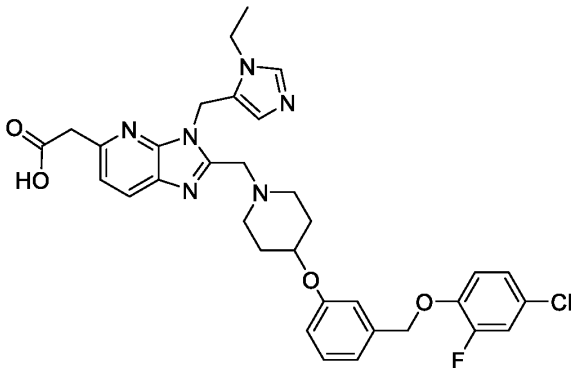
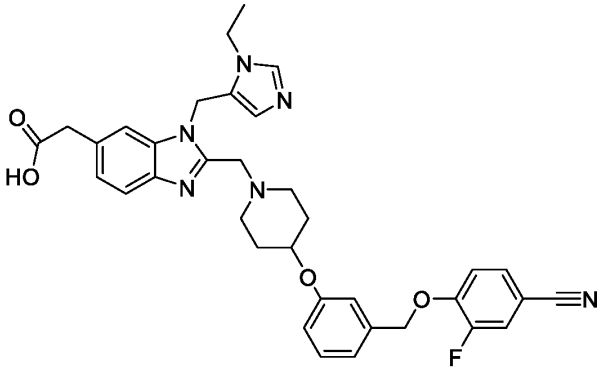
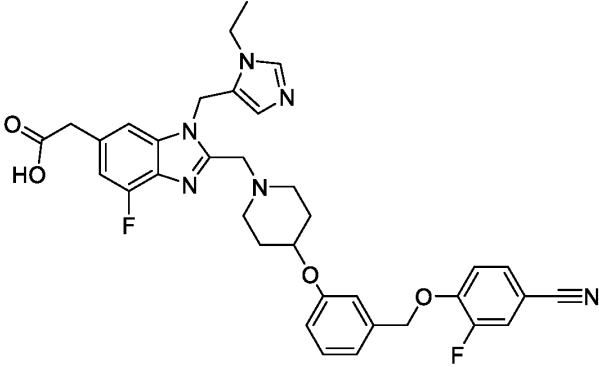
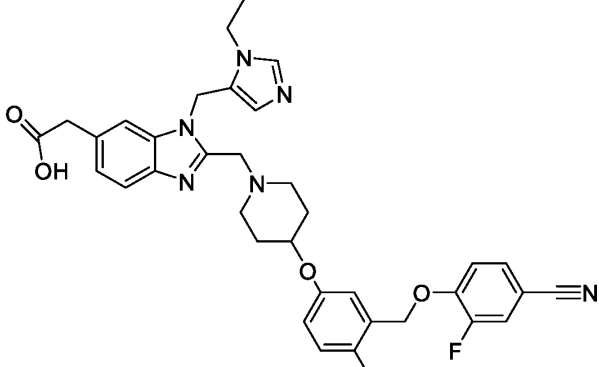
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 194 |    | 651 |
| 化合物 195 |   | 651 |
| 化合物 196 |  | 669 |
| 化合物 197 |  | 652 |

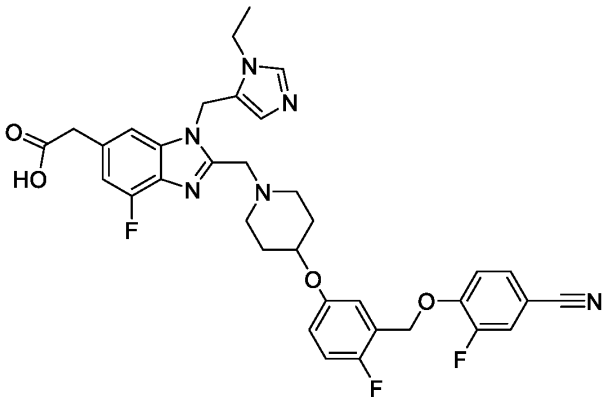
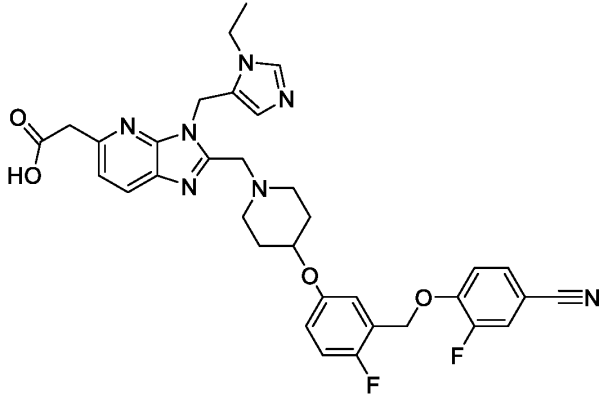
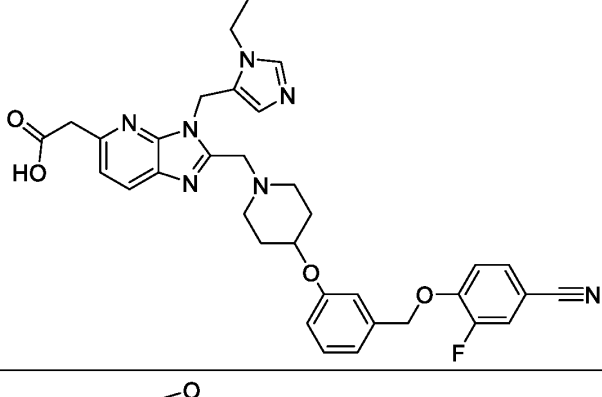
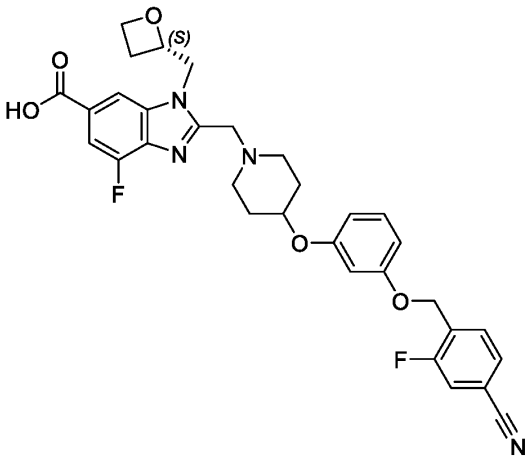
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 198 |    | 634 |
| 化合物 199 |    | 624 |
| 化合物 200 |  | 642 |
| 化合物 201 |  | 642 |

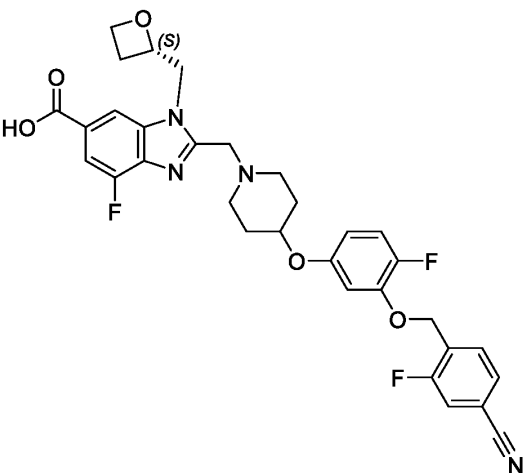
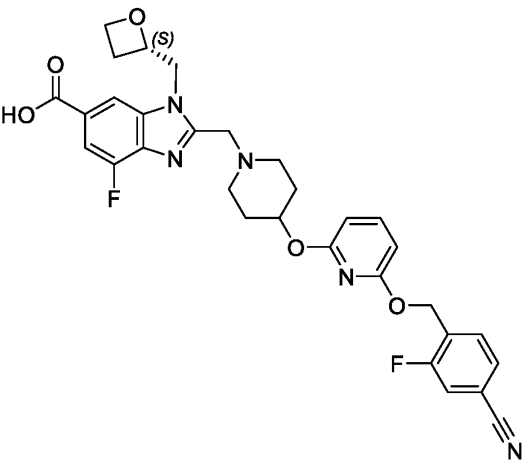
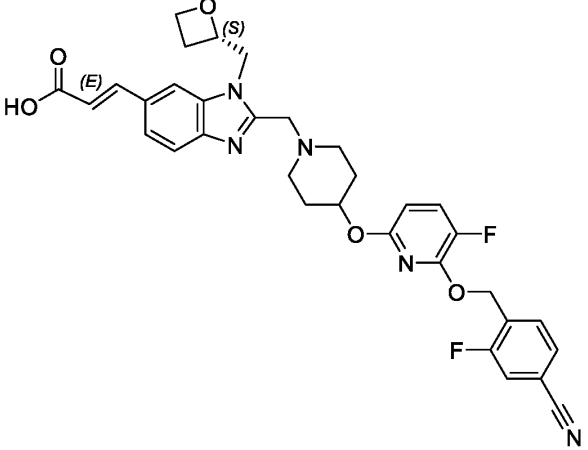


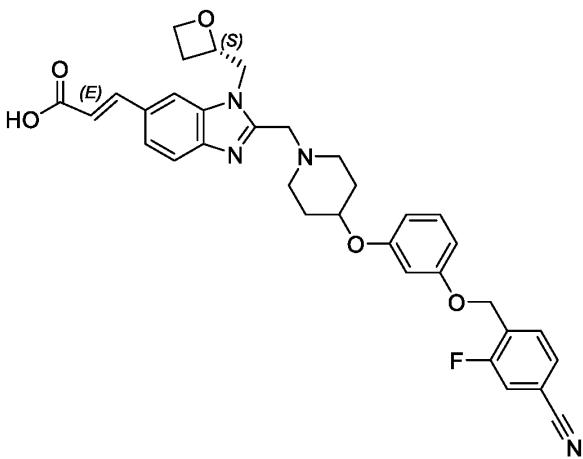
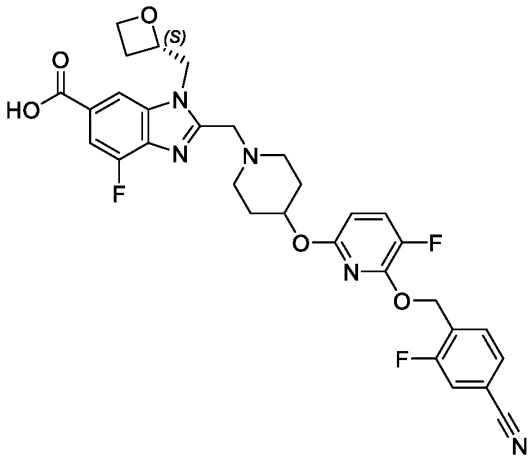
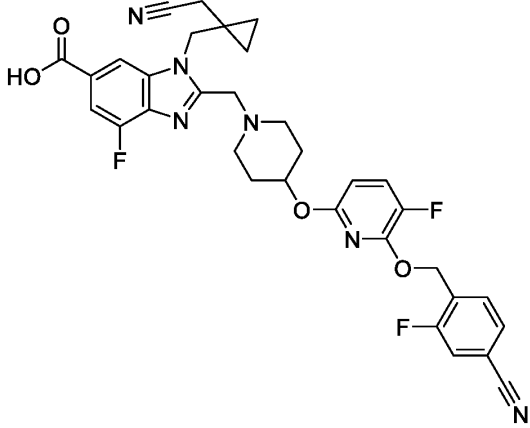
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 202 |    | 660 |
| 化合物 203 |   | 643 |
| 化合物 204 |  | 625 |
| 化合物 205 |  | 632 |

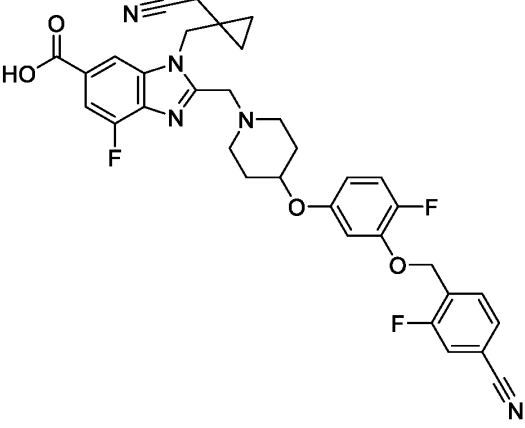
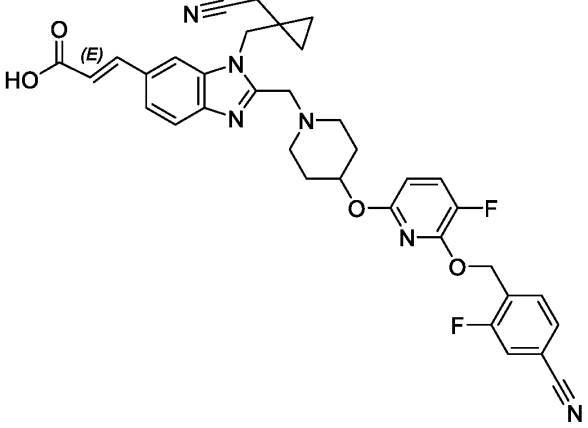
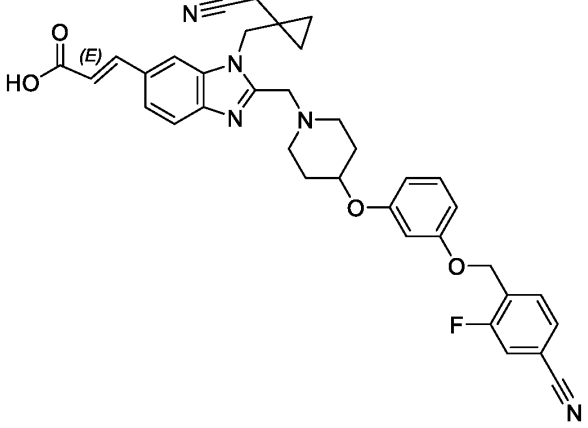
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 206 |    | 650 |
| 化合物 207 |    | 650 |
| 化合物 208 |  | 668 |
| 化合物 209 |  | 651 |

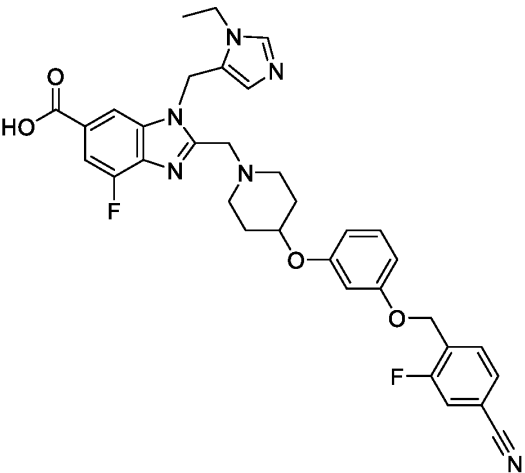
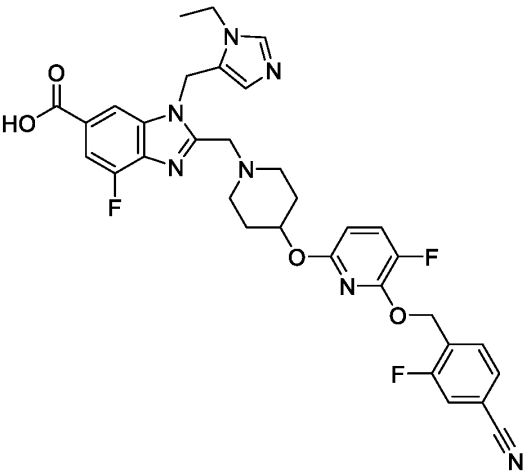
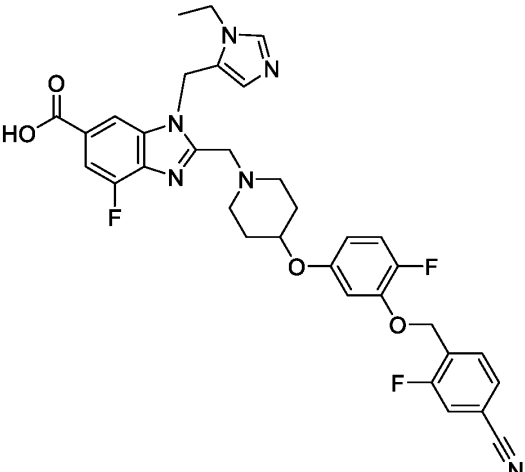
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 210 |    | 633 |
| 化合物 211 |    | 623 |
| 化合物 212 |  | 641 |
| 化合物 213 |  | 641 |

|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 214 |    | 659 |
| 化合物 215 |   | 642 |
| 化合物 216 |  | 624 |
| 化合物 S7  |  | 589 |

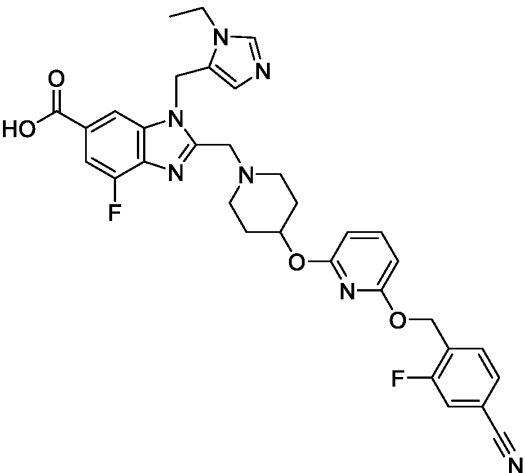
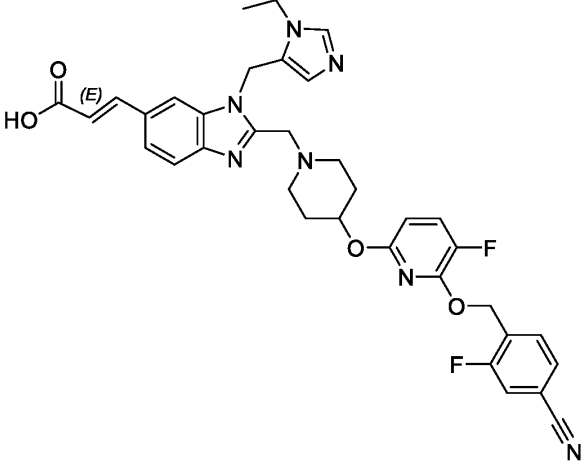
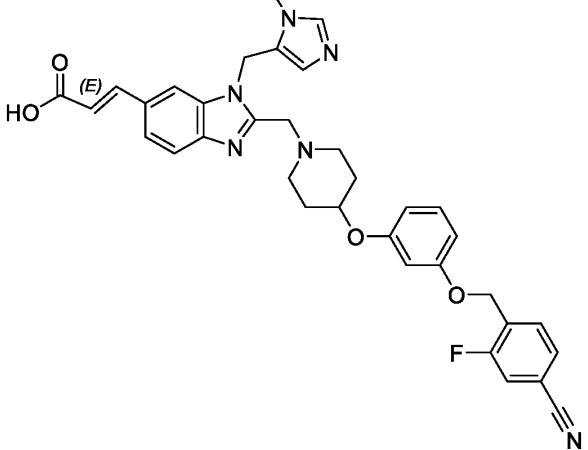
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 S8  |    | 607 |
| 化合物 S9  |   | 590 |
| 化合物 S10 |  | 616 |

|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 S11 |    | 597 |
| 化合物 S14 |   | 608 |
| 化合物 S15 |  | 631 |

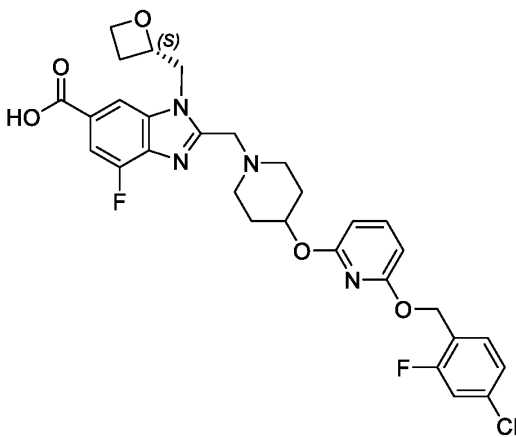
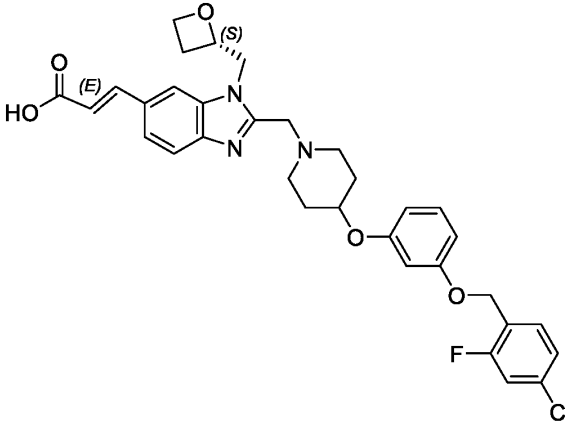
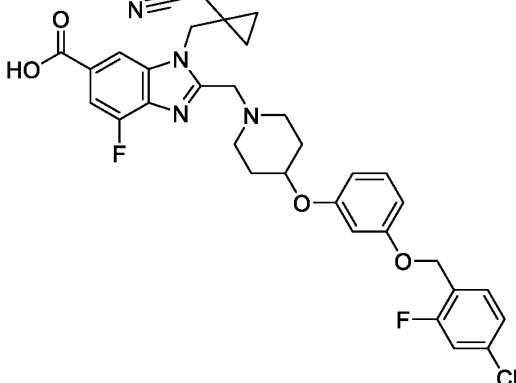
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 S16 |    | 630 |
| 化合物 S17 |   | 639 |
| 化合物 S21 |  | 620 |

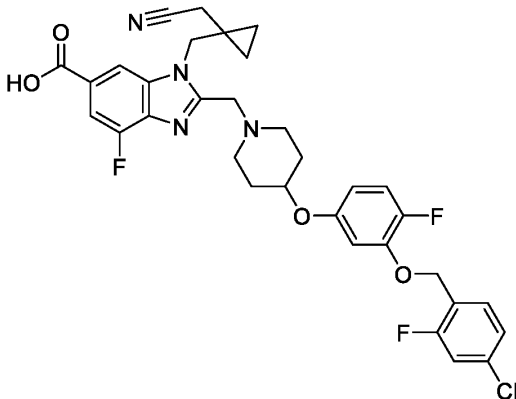
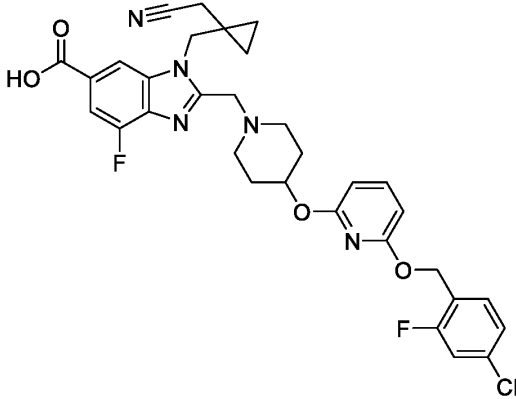
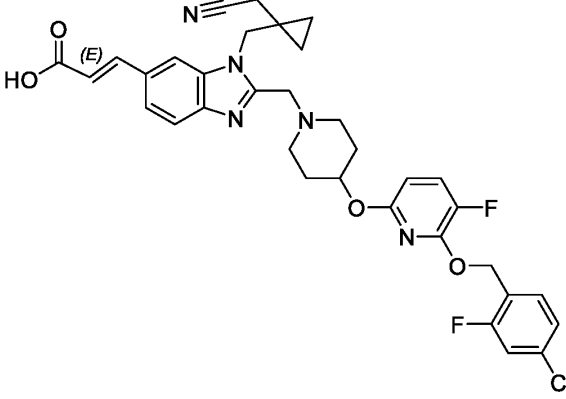
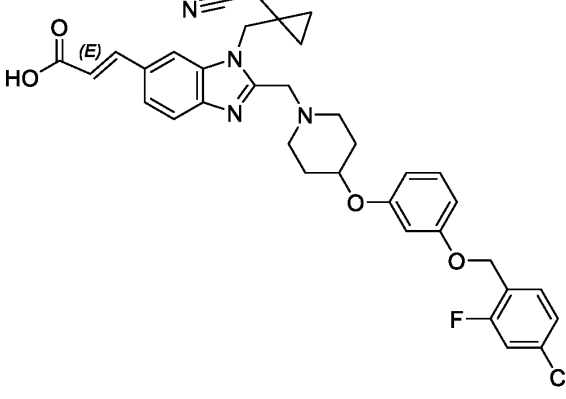
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 S24 |    | 627 |
| 化合物 S25 |   | 646 |
| 化合物 S26 |  | 645 |

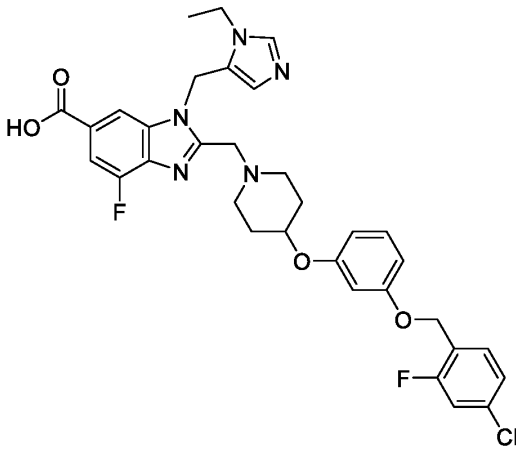
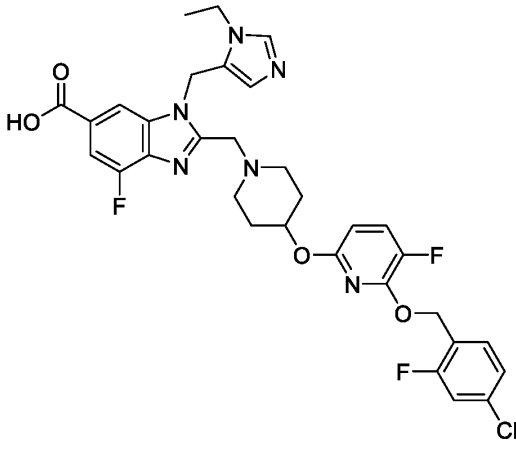
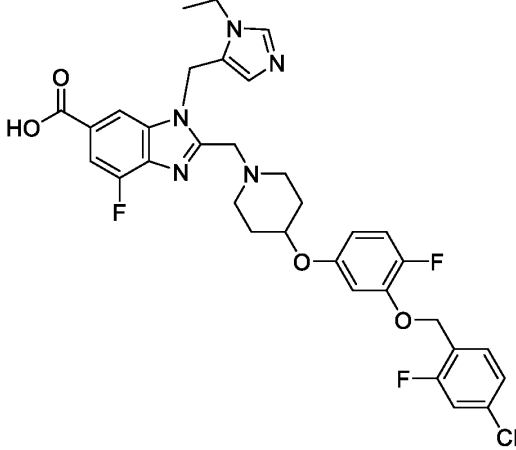


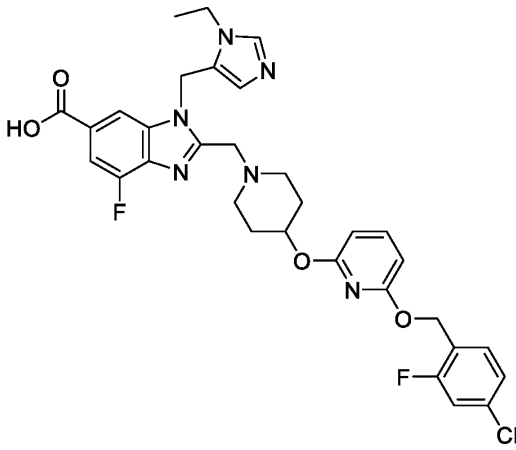
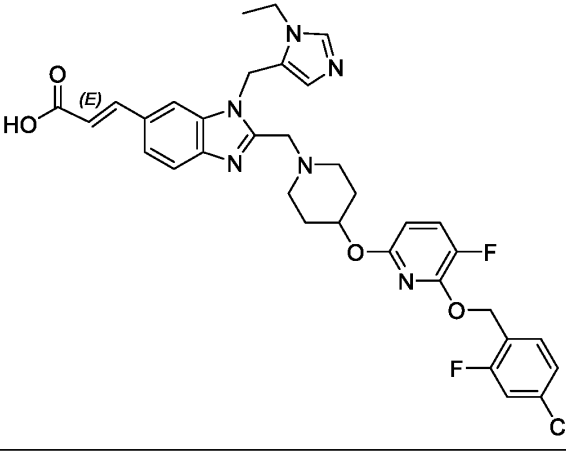
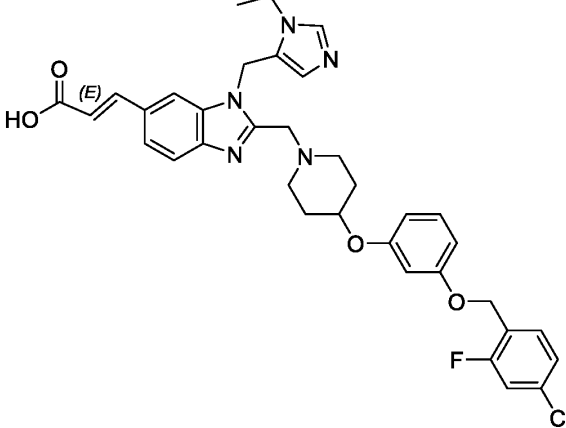
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 S27 |    | 628 |
| 化合物 S28 |   | 654 |
| 化合物 S29 |  | 635 |

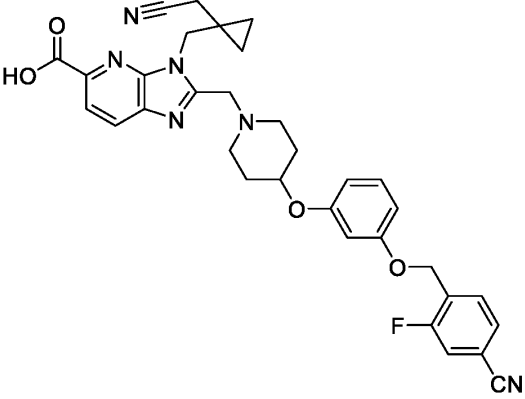
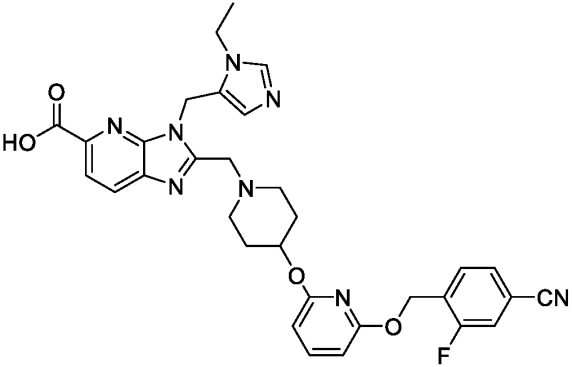
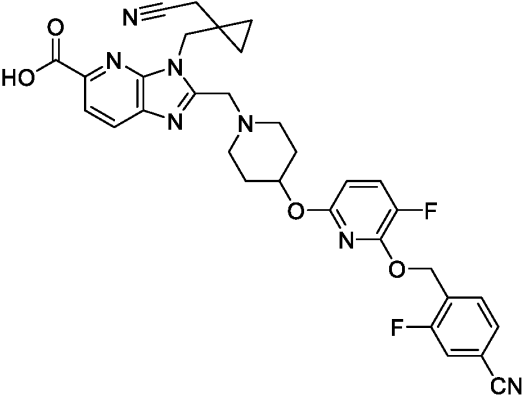
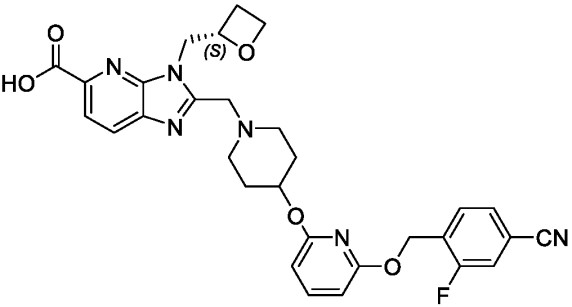
|         |                                                                                  |     |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 S32 | <br><chem>O=C(O)c1ccc2nc(CN3CCCCC3Oc4ccc(OCC5=CC=C(Cl)C=C5F)cc4)nc2c1F</chem>    | 598 |
| 化合物 S33 | <br><chem>O=C(O)c1ccc2nc(CN3CCCCC3Oc4cc(F)nc(OCC5=CC=C(Cl)C=C5F)c4)nc2c1F</chem> | 617 |
| 化合物 S34 | <br><chem>O=C(O)c1ccc2nc(CN3CCCCC3Oc4cc(F)cc(OCC5=CC=C(Cl)C=C5F)c4)nc2c1F</chem> | 616 |

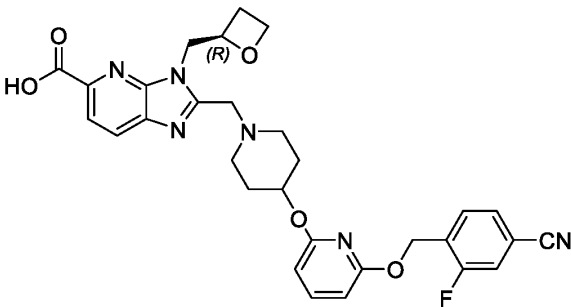
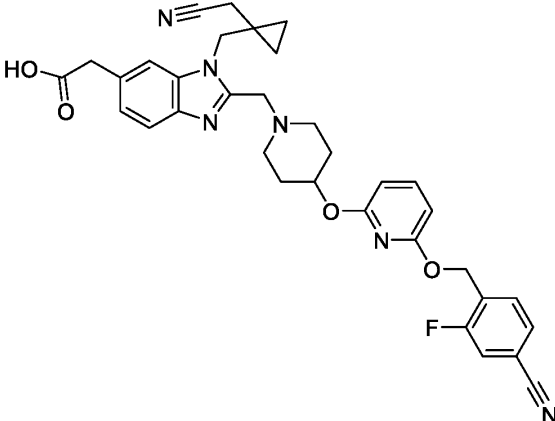
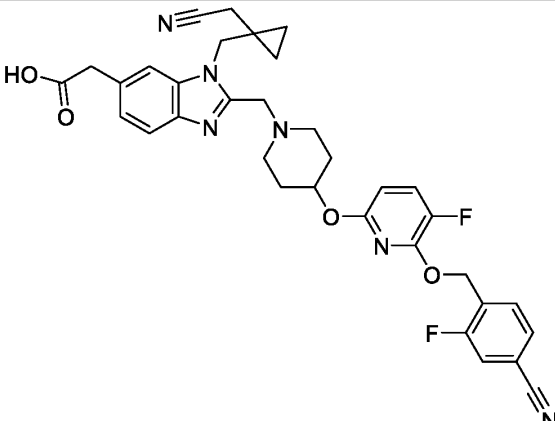
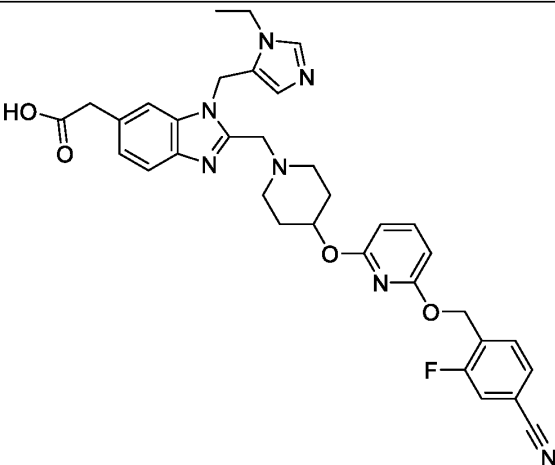
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 S35 |    | 599 |
| 化合物 S37 |   | 606 |
| 化合物 S40 |  | 621 |

|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 S42 |    | 639 |
| 化合物 S43 |   | 622 |
| 化合物 S44 |  | 648 |
| 化合物 S45 |  | 629 |

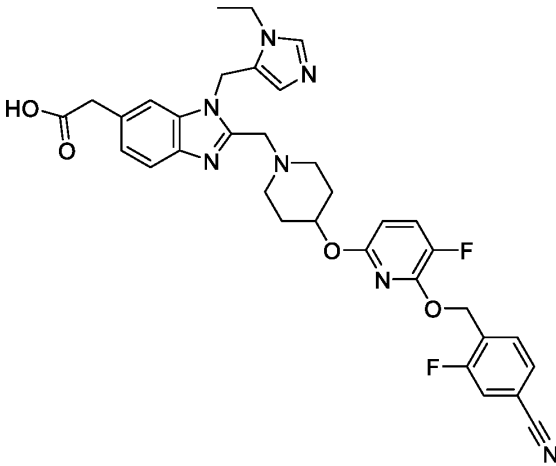
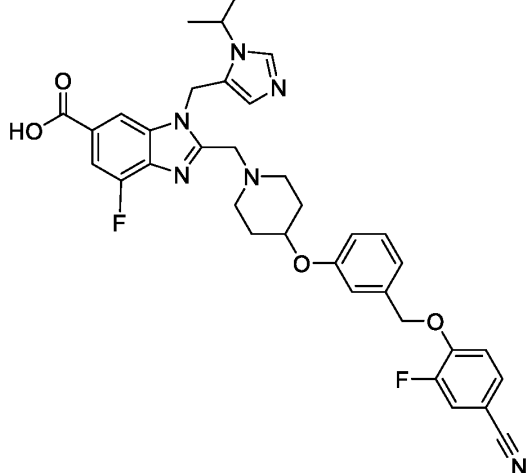
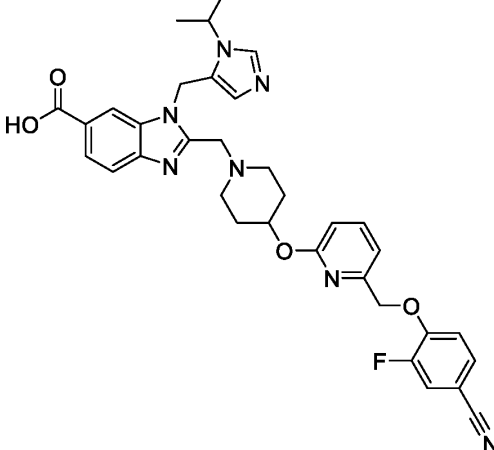
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 S48 |    | 636 |
| 化合物 S49 |   | 655 |
| 化合物 S50 |  | 654 |

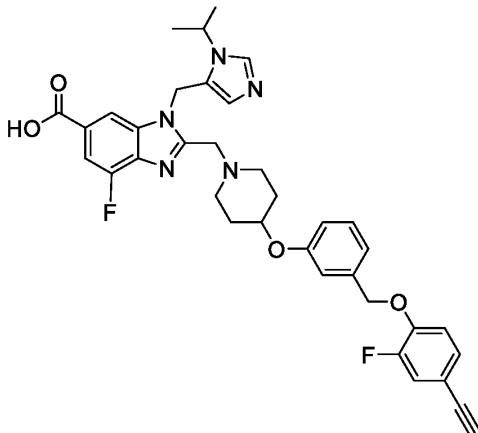
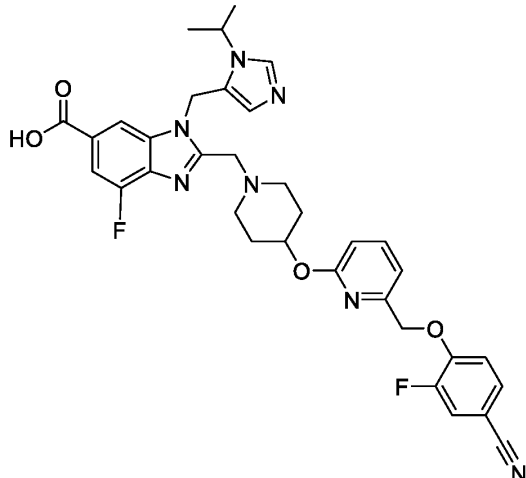
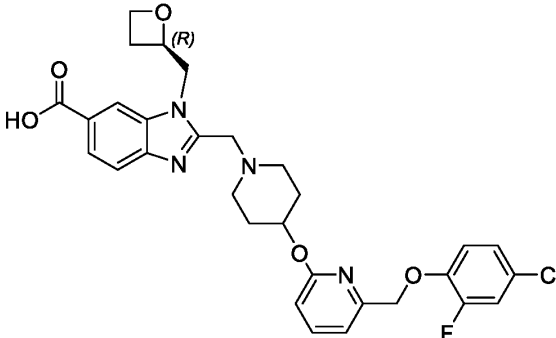
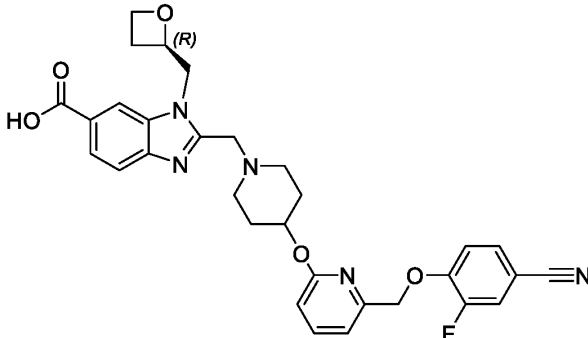
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 S51 |    | 637 |
| 化合物 S52 |   | 663 |
| 化合物 S53 |  | 644 |

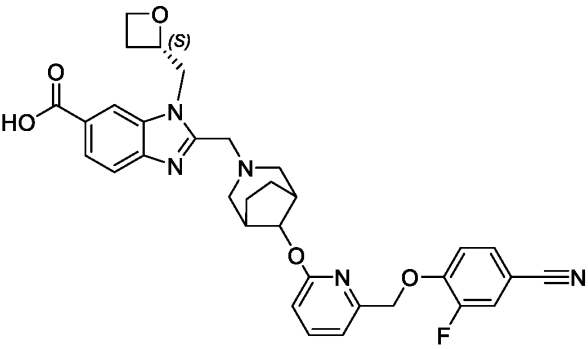
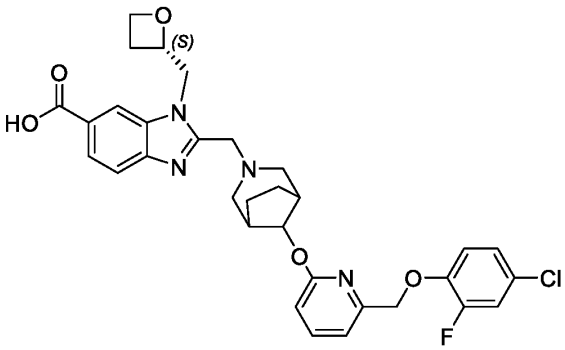
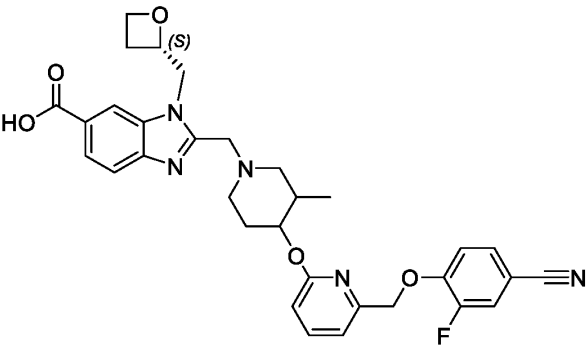
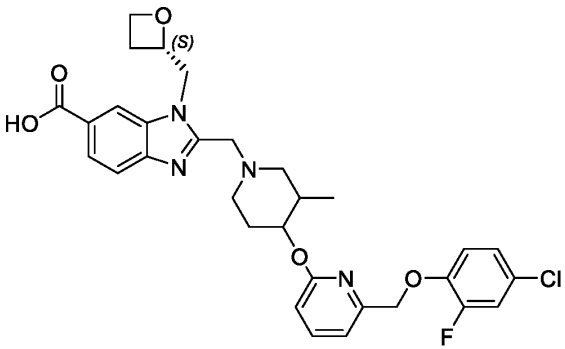
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 S56 |    | 595 |
| 化合物 S57 |   | 611 |
| 化合物 S58 |  | 614 |
| 化合物 S59 |  | 573 |

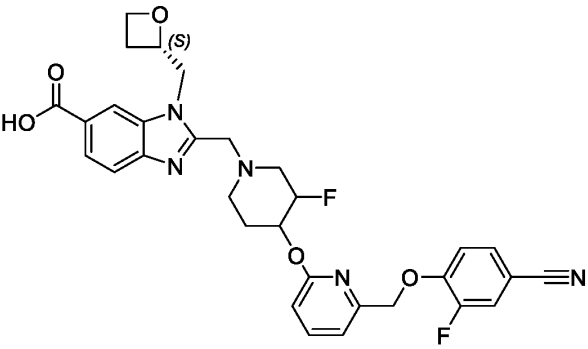
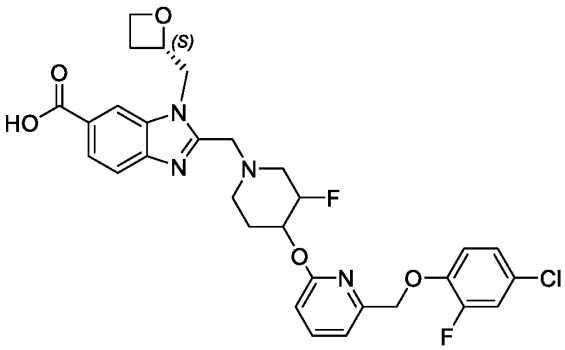
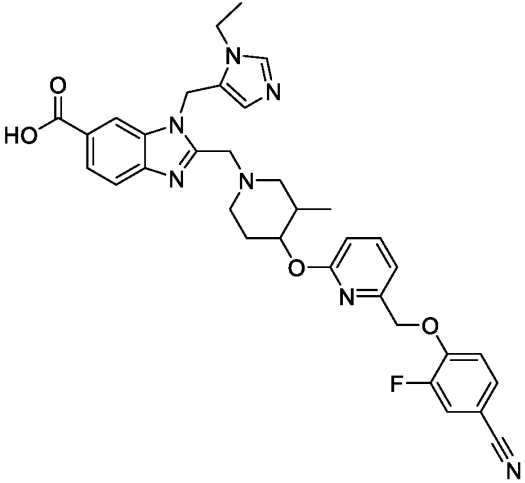
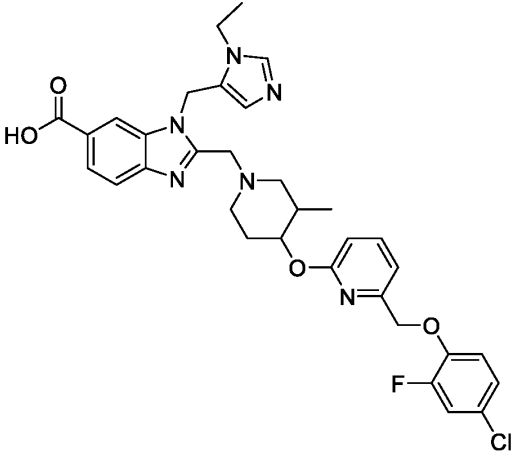
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 S60 |    | 573 |
| 化合物 S61 |    | 609 |
| 化合物 S62 |   | 627 |
| 化合物 S63 |  | 624 |

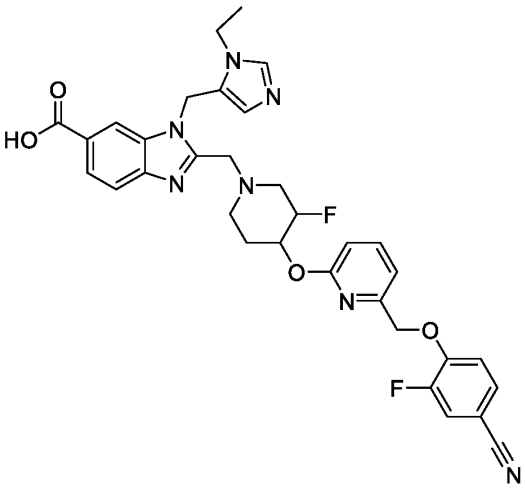
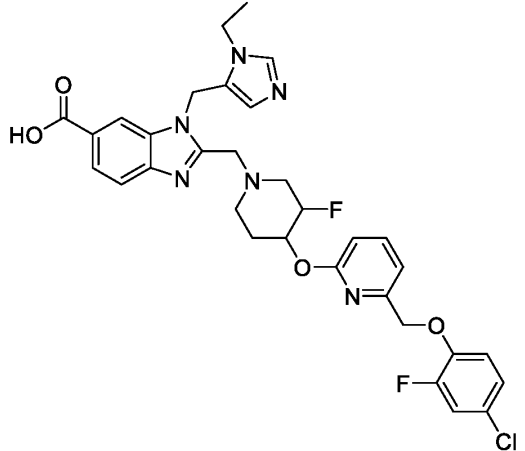
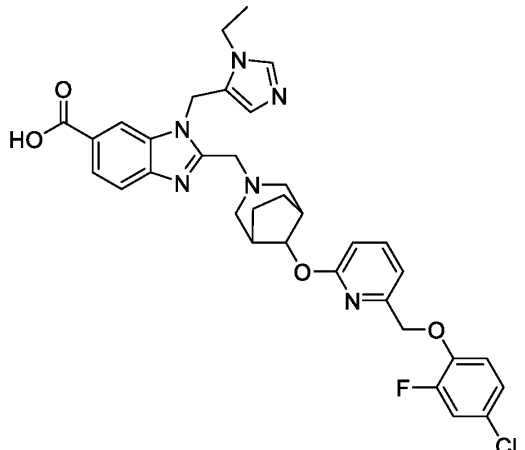


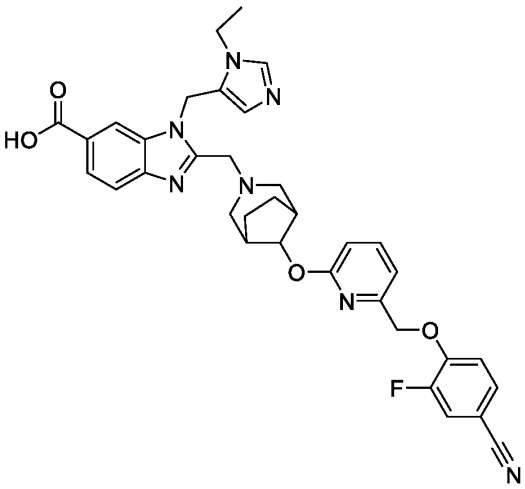
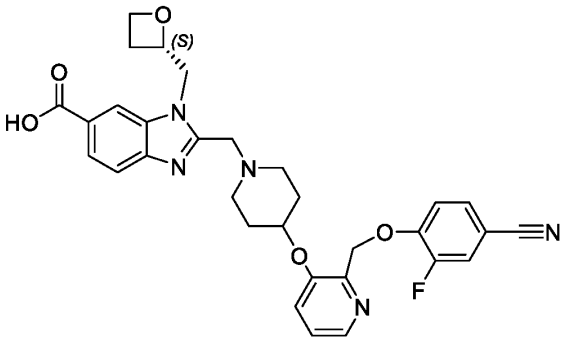
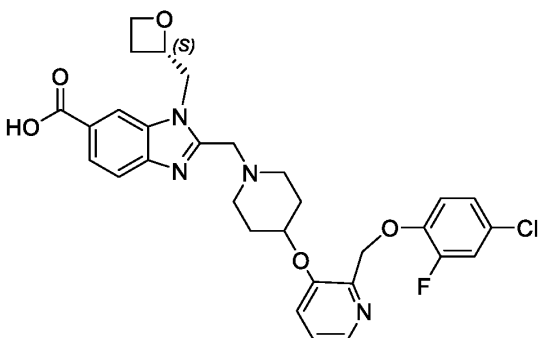
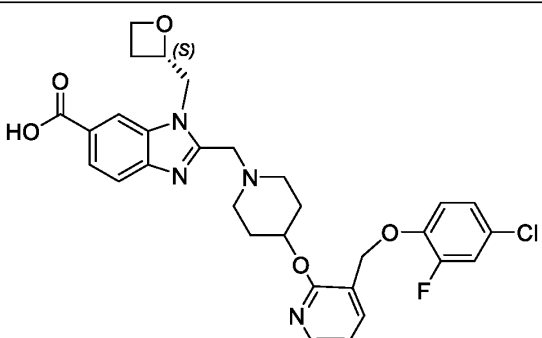
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 S64 |    | 642 |
| 化合物 C44 |   | 641 |
| 化合物 C45 |  | 624 |

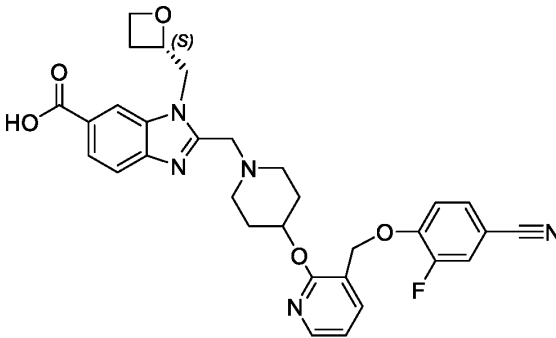
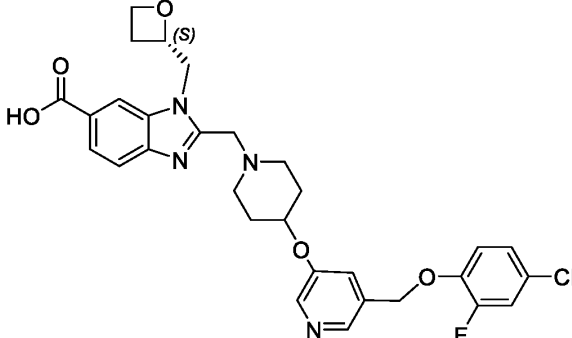
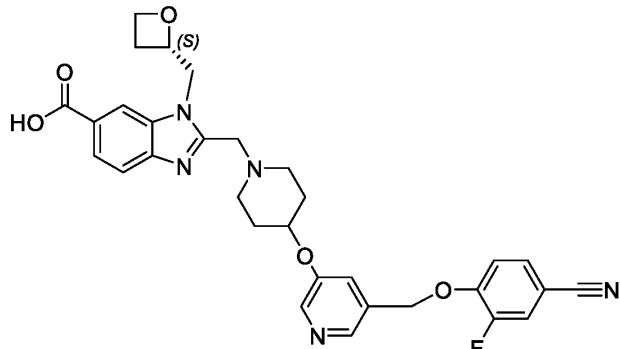
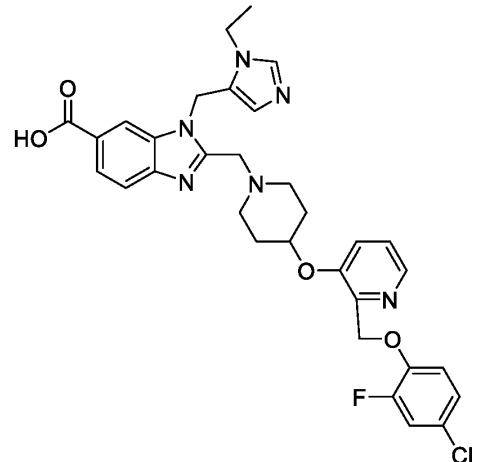
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 C46 |    | 640 |
| 化合物 C47 |   | 642 |
| 化合物 C48 |  | 581 |
| 化合物 C49 |  | 572 |

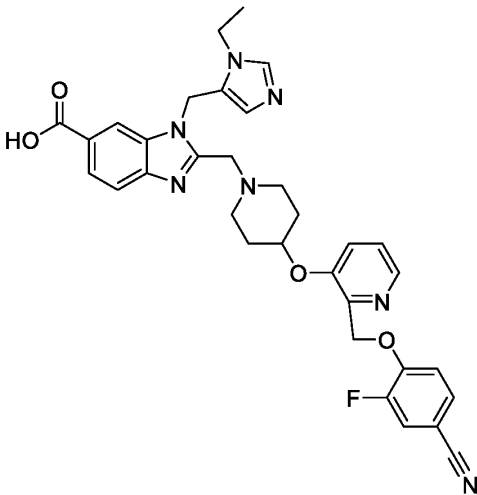
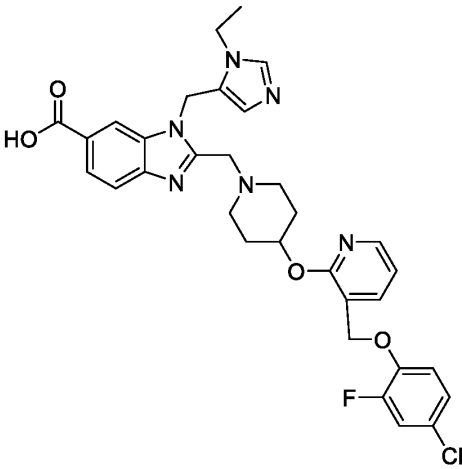
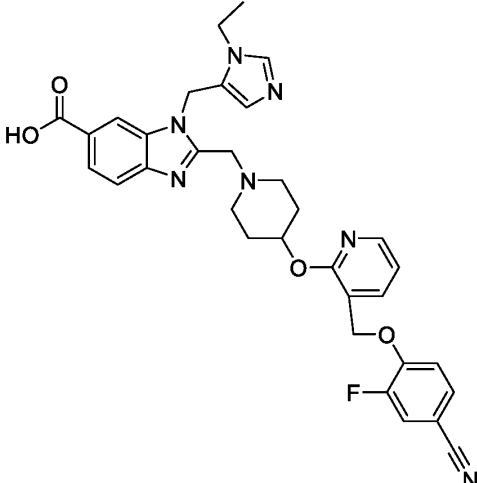
|         |                                                                                                                                                                   |     |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 C50 | <br><chem>N#Cc1ccc(Oc2ccccc2N3CCOC3c4ccc5c(c4)nc6ccccc6n5C(=O)O)cc1F</chem>     | 598 |
| 化合物 C51 | <br><chem>Clc1ccc(Oc2ccccc2N3CCOC3c4ccc5c(c4)nc6ccccc6n5C(=O)O)cc1F</chem>      | 607 |
| 化合物 C52 | <br><chem>N#Cc1ccc(Oc2ccccc2N3CC(C)CC3c4ccc5c(c4)nc6ccccc6n5C(=O)O)cc1F</chem> | 586 |
| 化合物 C53 | <br><chem>Clc1ccc(Oc2ccccc2N3CC(C)CC3c4ccc5c(c4)nc6ccccc6n5C(=O)O)cc1F</chem> | 595 |

|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 C54 |    | 590 |
| 化合物 C55 |    | 599 |
| 化合物 C56 |   | 624 |
| 化合物 C57 |  | 633 |

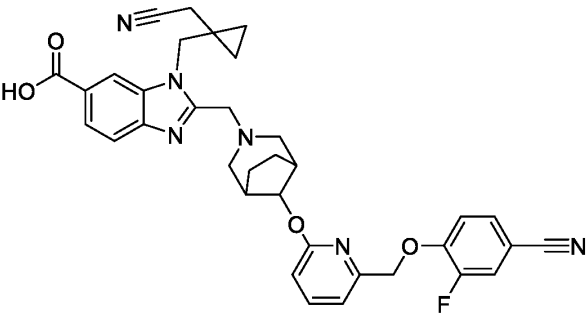
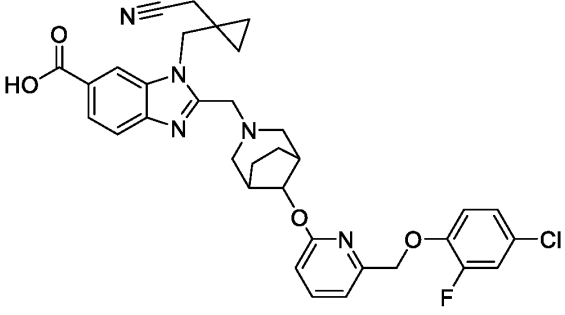
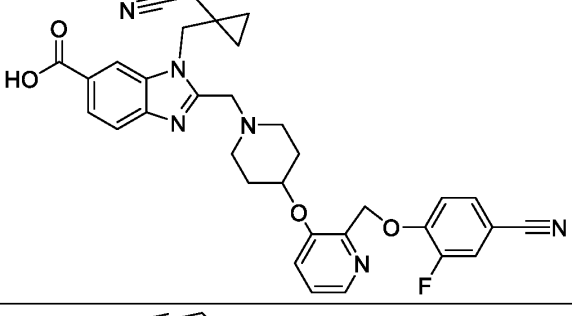
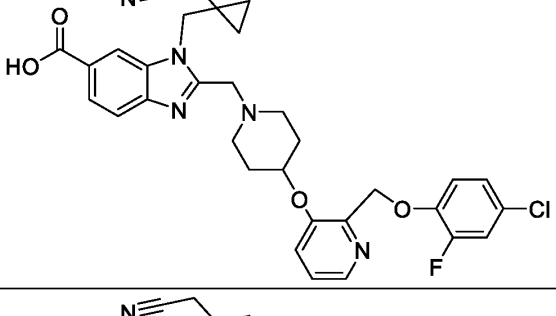
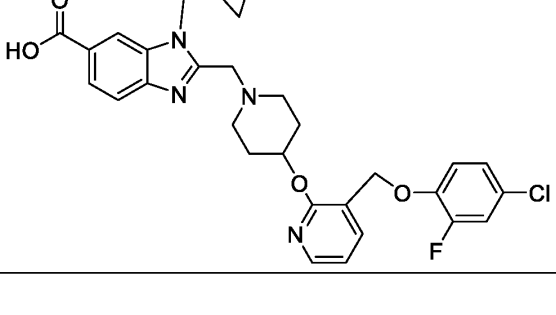
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 C58 |    | 628 |
| 化合物 C59 |   | 637 |
| 化合物 C60 |  | 645 |

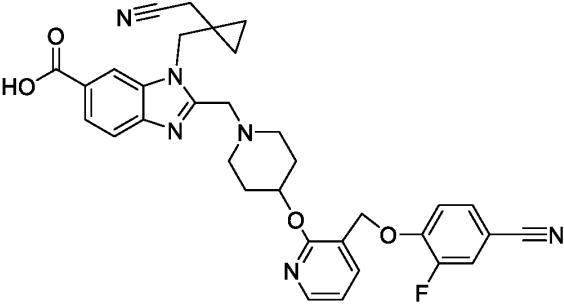
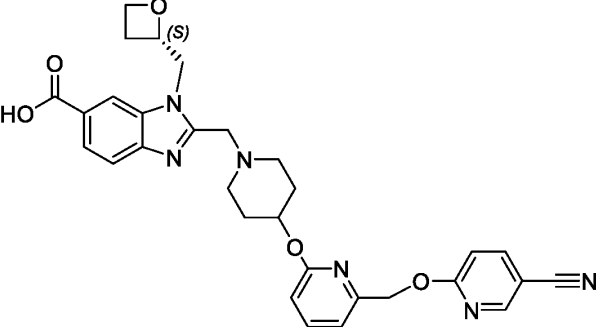
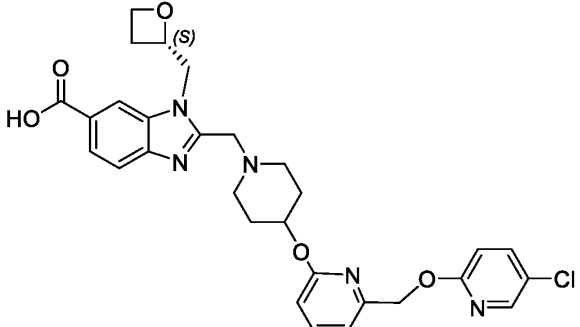
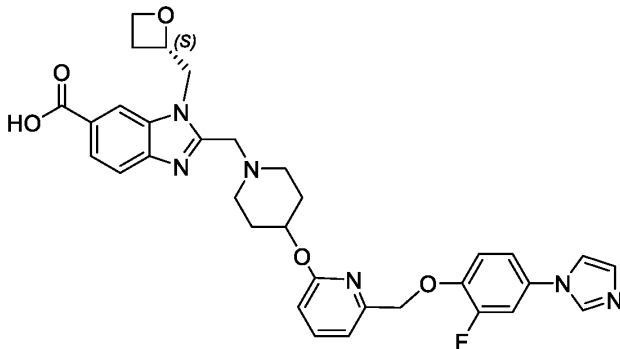
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 C61 |    | 636 |
| 化合物 C62 |   | 572 |
| 化合物 C63 |  | 581 |
| 化合物 C64 |  | 581 |

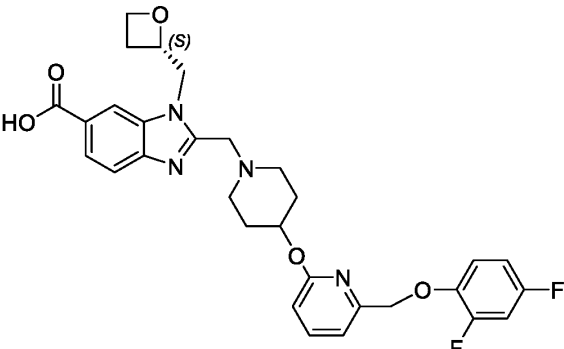
|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 C65 |    | 572 |
| 化合物 C66 |    | 581 |
| 化合物 C67 |   | 572 |
| 化合物 C68 |  | 619 |

|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 C69 |    | 610 |
| 化合物 C70 |   | 619 |
| 化合物 C71 |  | 610 |



|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 C72 |    | 621 |
| 化合物 C73 |    | 630 |
| 化合物 C74 |   | 595 |
| 化合物 C75 |  | 604 |
| 化合物 C76 |  | 604 |

|         |                                                                                      |     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 C77 |    | 595 |
| 化合物 C78 |    | 555 |
| 化合物 C79 |   | 564 |
| 化合物 C80 |  | 613 |

|         |                                                                                    |     |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 化合物 C81 |  | 565 |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------|-----|

### 测试例 1、受试物在 GLP-1R 上激动剂活性的检测

#### 1)、主要试剂:

| 试剂名称                                   | 生产厂家        |
|----------------------------------------|-------------|
| cAMP Detection Kit                     | Cisbio      |
| Bovine Serum Albumin(BSA)              | Sigma       |
| Hanks' Balanced Salt Solution 1X(HBSS) | Gibco       |
| 1M HEPES                               | Invitrogen  |
| 3-Isobutyl-1-methylxanthine(IBMx)      | Invitrogen  |
| PP-384 well plate                      | Greiner     |
| OptiPlate-384                          | PerkinElmer |
| GLP-1(7-37)                            | Hao Yuan    |

#### 2)、主要仪器:

| 仪器              | 型号                                  | 厂家          |
|-----------------|-------------------------------------|-------------|
| EnVision        | Envision2014                        | PerkinElmer |
| Vi-cell counter | Vi-CELL™ XR Cell Viability Analyzer | Beckman     |
| Bravo           | Bravo V11                           | Agilent     |
| Centrifuge      | Allegra™ 25R Centrifuge             | Beckman     |
| ECHO            | ECHO 555                            | Labcyte     |

#### 3)、细胞系:

| 靶点     | 宿主细胞   | 来源   |
|--------|--------|------|
| GLP-1R | HEK293 | WuXi |

#### 4)、方法与步骤:

- 1) 将待测化合物用 DMSO 溶解, 并用 Bravo 进行 4 倍梯度稀释, 共稀释 10 个浓度梯度 (起始浓度为 1 mM)。将参考化合物 GLP-1(7-37)用 DMSO 溶解, 并用 Bravo 进行 4 倍浓度稀释, 共稀释 10 个浓度梯度 (起始浓度为 500 nM)。
- 2) 在 37°C 无菌水浴中复苏所制备的稳转细胞 GLP-1R/HEK293, 轻柔地摇晃直至冰块全部融化。
- 3) 去除 DMSO: 将复苏的细胞转到 15mL 无菌离心管中, 加入 10mL 37°C 预热的 HBSS, 轻柔混匀后, 1000rpm 离心 5 分钟, 弃掉上清。再加入 10mL HBSS, 轻柔混匀。用 Vi-cell counter 细胞计数并测活力。
- 4) 用 assay buffer 将细胞重悬, 使用 Vi-cell counter 计数, 将细胞稀释至  $1.0 \times 10^5$  /mL。
- 5) 用电排枪将 10μL 含有细胞的 assay buffer 加入到 384 孔板中, 1000rpm 摇晃 5 秒。
- 6) 用 ECHO 将稀释好的化合物转移到 384 细胞板中, 转移体积为 100nL, 2000 rpm 摇晃 60 秒混匀。
- 7) 将 384 孔板细胞放回 CO<sub>2</sub> 细胞培养箱, 37°C 孵育 30min。
- 8) 取出 384 孔板, 加入 10μL HTRF cAMP 检测液, 贴密封膜, 室温孵育 1 小时。
- 9) 孵育 1 小时后, 去除密封膜, 放入 EnVision 酶标仪中读板, 读取 OD665nm 和 OD615nm 的值。

#### 4)、结果分析

##### a) 计算公式:

$$\% \text{ Activity} = (\text{cAMP level of testing sample} - \text{average cAMP level of LC}) / (\text{average cAMP level of HC} - \text{average cAMP level of LC}) \times 100\%$$

cAMP level of LC) × 100%

Z factor:  $1 - 3 \times (\text{STD\_cAMP level of HC} + \text{STD\_cAMP level of LC}) / (\text{average cAMP level of HC} - \text{average cAMP level of LC})$

Assay Window: HC / LC

HC: wells with adding the top concentration of reference compound

LC: wells with adding assay buffer

b) 用 GraphPad Prism 5.0 中的“log(agonist)vs. response -- Variable slope”模型进行拟合，计算出  $EC_{50}$ 。

表 1、部分化合物数据分析与结果

| 化合物编号       | $EC_{50}$ (nM) | Maxactivity (%) |
|-------------|----------------|-----------------|
| GLP-1(7-37) | 0.02           | 98.1            |
| PF-06882961 | 0.229          | 99.7            |
| 化合物 1       | 0.088          | 116.8           |
| 化合物 2       | 0.0529         | 98.6            |
| 化合物 3       | 0.317          | 128.3           |
| 化合物 6       | 0.133          | 114.8           |
| 化合物 7       | 0.145          | 91.3            |
| 化合物 13      | 0.114          | 99.4            |
| 化合物 43      | 0.110          | 109.7           |
| 化合物 49      | 0.193          | 129.3           |
| 化合物 55      | 0.149          | 111.5           |
| 化合物 56      | 0.210          | 124.9           |
| 化合物 60      | 0.455          | 112.0           |
| 化合物 67      | 1.086          | 106.4           |
| 化合物 133     | 0.264          | 126.6           |
| 化合物 134     | 0.133          | 117.3           |
| 化合物 135     | 0.244          | 109.6           |
| 化合物 138     | 0.669          | 125.0           |
| 化合物 S1      | 1401           | 93.7            |
| 化合物 S2      | 5.578          | 139.9           |
| 化合物 S3      | 2170           | 70.1            |
| 化合物 S4      | 0.29           | 106.9           |
| 化合物 S5      | 15.44          | 125.2           |
| 化合物 S6      | 2.6            | 114.9           |
| 化合物 S20     | 0.962          | 129.1           |
| 化合物 S22     | 730.8          | 92.7            |
| 化合物 S23     | 1.472          | 98.0            |
| 化合物 S36     | 150.2          | 114.2           |
| 化合物 S41     | 21.68          | 94.8            |
| 化合物 S66     | 1.253          | 106.7           |
| 化合物 C1      | 1194           | 76.6            |
| 化合物 C2      | 0.614          | 123.1           |
| 化合物 C3      | 0.278          | 122.3           |
| 化合物 C4      | 0.560          | 147.9           |
| 化合物 C5      | 2.409          | 112.6           |
| 化合物 C6      | 13.77          | 99.8            |
| 化合物 C7      | 23.48          | 90.1            |
| 化合物 C8      | 25.58          | 117.4           |
| 化合物 C9      | 3.743          | 97.2            |
| 化合物 C10     | 4.157          | 110.2           |
| 化合物 C11     | 1.484          | 114.8           |
| 化合物 C12     | 0.233          | 125.5           |
| 化合物 C13     | 1.819          | 141.7           |

|         |       |       |
|---------|-------|-------|
| 化合物 C14 | 0.315 | 101.9 |
| 化合物 C15 | 0.807 | 109.1 |
| 化合物 C16 | 2.544 | 99.2  |
| 化合物 C17 | 0.668 | 127.7 |
| 化合物 C18 | 0.472 | 103.8 |
| 化合物 C19 | 1.067 | 134.3 |
| 化合物 C20 | 0.425 | 137.0 |
| 化合物 C21 | 46.24 | N/A   |
| 化合物 C22 | 30.37 | N/A   |
| 化合物 C23 | 0.249 | 109.1 |
| 化合物 C24 | 1.67  | 76.88 |
| 化合物 C25 | 0.512 | 133.4 |
| 化合物 C26 | 0.215 | 117.3 |
| 化合物 C27 | 8.03  | N/A   |
| 化合物 C28 | 5.051 | N/A   |
| 化合物 C29 | 6.831 | 121.6 |
| 化合物 C30 | 5.851 | 121.2 |
| 化合物 C31 | 0.833 | 106.6 |
| 化合物 C32 | 0.768 | 114.3 |
| 化合物 C33 | 0.068 | 99.1  |
| 化合物 C34 | 10.98 | 113.6 |
| 化合物 C35 | > 100 | N/A   |
| 化合物 C36 | 3.919 | 104.0 |
| 化合物 C37 | 0.223 | 121.0 |
| 化合物 C38 | > 100 | N/A   |
| 化合物 C39 | 7.93  | 142.8 |
| 化合物 C40 | 6.50  | 90.7  |
| 化合物 C41 | 4.164 | 122.3 |
| 化合物 C42 | > 100 | N/A   |
| 化合物 C43 | 5.306 | 88.8  |
| 化合物 C82 | 7.483 | 90.7  |
| 化合物 C83 | 0.705 | 111.1 |
| 化合物 C84 | 0.246 | 136.4 |

从表中数据可以看出本发明的大部分化合物对 GLP1R 受体有强效的激动作用，是优秀的 GLP1R 激动剂，其最大激动作用可以达到甚至是超过 GLP1 多肽或目前临床在研对照分子 PF-06882961。

#### 测试例 2、受试物在小鼠上药代动力学研究：

通过小鼠药代实验评估部分本发明化合物的药代特性：使用 SPF 雄性 CD-1 小鼠，每组 6 只，来源于北京维通利华实验动物技术有限公司。化合物溶于 10% solutol/90% saline。单次静脉给药，剂量为 1mg/kg，给药体积为 1mL/kg。单次灌胃给药，剂量为 5mg/kg，给药体积为 1mL/kg。动物在实验前禁食过夜不禁水，给药后 4 小时恢复摄食。给药后 0.0830, 0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时采血。动物隐静脉采血约 0.4mL 全血，放于 EDTA-K2 抗凝管中，样品于 4°C、4200rpm 离心 5min，血浆转移至离心管中，并放于 -80°C 保存直到分析。血浆样品分析使用乙腈蛋白质沉淀法萃取大鼠血浆中的待测化合物和内标(Labetalol & tolbutamide & Verapamil & dexamethasone & glyburide & Celecoxib)，萃取液通过 LC/MS/MS 分析。测到的个体动物的血浆浓度-时间数据用 Phoenix WinNonlin 7.0(Pharsight, USA)软件的非房室模型进行分析，得到小鼠药代动力学参数如下表：最大(峰值)血浆药物浓度 C<sub>max</sub>；达峰时间 T<sub>max</sub>；半衰期 T<sub>1/2</sub> 和外推到无限长时间的血药浓度-时间曲线下面积 AUC<sub>0-inf</sub>。

表 2、代表性化合物在小鼠上药代参数

| 化合物         | Dose(mg/kg) | Cmax<br>(ng/mL) | AUC0-<br>inf(ng.h/mL) | Cl(mL/min/kg) | Vdss<br>(L/kg) | T1/2<br>(h) | F<br>(%) |
|-------------|-------------|-----------------|-----------------------|---------------|----------------|-------------|----------|
| PF-06882961 |             | ---             | 370                   | 45.1          | 1              | 0.3         | ---      |
| 化合物 55      |             | ---             | 637                   | 26.2          | 1.3            | 1.5         | ---      |
| 化合物 49      | 1(iv)       | ---             | 1350                  | 12            | 1              | 1           | ---      |
| 化合物 56      |             | ---             | 771                   | 21.7          | 1.2            | 2.3         | ---      |
| 化合物 C23     |             |                 | 1141                  | 15            | 1              | 1           |          |
| PF-06882961 |             | 299             | 366                   | ---           | ---            | 2.0         | 19.8     |
| 化合物 55      |             | 483             | 1042                  | ---           | ---            | 1.7         | 32.7     |
| 化合物 49      | 5(po)       | 515             | 1760                  | ---           | ---            | 3.2         | 20.7     |
| 化合物 56      |             | 1640            | 2097                  | ---           | ---            | 1.0         | 54.4     |
| 化合物 C23     |             | 2193            | 2575                  |               |                | 1.4         | 45.1     |

从上表中结果可以看出，与参照分子 PF-06882961 比较，本发明的部分代表性化合物如化合物 56、49、55 和 C23 均具有更低的清除率，更高的暴露量和更大的口服生物利用度，因此更适合作为药物开发。

### 测试例 3、受试物在猴上药代动力学研究：

通过猴药代实验评估本发明化合物的药代特性：雄性洗脱食蟹猴，每组 3 只。化合物溶于 10% solutol/90% saline。单次静脉给药，剂量为 1mg/kg，给药体积为 1mL/kg。单次灌胃给药，剂量为 5mg/kg，给药体积为 1mL/kg。动物在实验前禁食过夜不禁水，给药后 4 小时恢复摄食。给药后 0.0830, 0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时采血。动物前臂静脉采血约 0.4mL 全血，放于 EDTA-K2 抗凝管中，样品于 4℃、4200rpm 离心 5min，血浆转移至离心管中，并放于 -80℃保存直到分析。血浆样品分析使用乙腈蛋白质沉淀法萃取大鼠血浆中的待测化合物和内标(Labetalol & tolbutamide & Verapamil & dexamethasone & glyburide & Celecoxib)，萃取液通过 LC/MS/MS 分析。测到的个体动物的血浆浓度-时间数据用 Phoenix WinNonlin 7.0(Pharsight, USA)软件的非房室模型进行分析，得到如下药代动力学参数：最大(峰值)血浆药物浓度 Cmax；达峰时间 Tmax；半衰期 T1/2 和外推到无限长时间的血药浓度-时间曲线下面积 AUC0-inf。

表 3、部分代表性化合物在猴上药代参数

| 化合物         | Dose(mg/kg) | Cmax<br>(ng/mL) | AUC0-<br>inf(ng.h/mL) | Cl(mL/min/kg) | Vdss<br>(L/kg) | T1/2<br>(h) | F<br>(%) |
|-------------|-------------|-----------------|-----------------------|---------------|----------------|-------------|----------|
| PF-06882961 |             | ---             | 1167                  | 14.4          | 0.3            | 1.1         | ---      |
| 化合物 55      | 1(iv)       | ---             | 1425                  | 12.0          | 0.4            | 2.2         | ---      |
| 化合物 49      |             | ---             | 2381                  | 7.26          | 0.29           | 1.34        | ---      |
| PF-06882961 |             | 58.8            | 344                   | ---           | ---            | 2.8         | 5.9      |
| 化合物 55      | 5(po)       | 214             | 614                   | ---           | ---            | 5.4         | 8.6      |
| 化合物 49      |             | 235             | 1244                  | ---           | ---            | 4.01        | 10.4     |

从上表中结果可以看出，与参照分子 PF-06882961 比较，本发明的部分代表性化合物如化合物 49、化合物 55 在猴上具有更低的清除率，更高的暴露量和更大的口服生物利用度和半衰期，因此更适合作为药物开发。

### 测试例 4、GLP-1R 人源化小鼠腹腔糖耐量(IPGTT)实验：

- 1) 化合物配制  
待测化合物溶于 10% Solutol HS15+90%Saline，超声涡旋振荡至溶解。
- 2) 实验动物  
雄性 SPF 级 C57BL6J (human-GLP-1R)小鼠，6-9 周龄，体重 20g-25g。
- 3) 动物适应和分组  
动物到达设施适应 7 天后开始实验。给药前一天测动物体重和随机血糖，根据体重和随机血糖分组，每组 6 只，具体动物分组信息如下：

表 4. 动物分组信息

| 组别          | 剂量水平<br>(mg/kg) | 剂量<br>(ml/kg) | 途径 | 频率 |
|-------------|-----------------|---------------|----|----|
| Vehicle     | -               | 10            | PO | QD |
| PF-06882961 | 0.3             | 10            | PO | QD |
| 化合物 55      | 0.3             | 10            | PO | QD |

- 4) IPGTT 实验  
动物过夜禁食，第二天各组动物口服灌注给予相应待测药物，给药体积为 10ml/kg。30 分钟后腹腔注射葡萄糖(2g/kg, 10ml/kg)，葡萄糖注射时间点为 0min，分别用血糖仪检测-30、 0、15、30、60 和 120 min 的血糖，并取 0min 和 15min 的血浆用于检测胰岛素，胰岛素用 Rat/Mouse Insulin Elisa Kit 检测。
- 5) 数据分析  
AUC<sub>0-120min</sub> 为血糖-时间曲线下面积。Insulin change 为 15min 与 0min 血浆胰岛素浓度差。用 graphpad Prism 6 软件统计分析数据，统计方法为 one-way ANOVA Dunnett test，与 vehicle 组相比，p <0.05 为有显著性差异。\*表示 p<0.05，\*\*表示 p<0.01，\*\*\*表示 p<0.001。
- 6) 实验结果  
如图 1 和 2 所示，在 IPGTT 实验中，单次口服化合物 55 可显著增加小鼠降糖速率。AUC<sub>0-120min</sub> 统计结果显示，与 vehicle 组相比，0.3mpk 有显著差异。Insulin change 结果显示 0.3mpk 化合物 55 可显著增加胰岛素分泌。与对照分子 PF-06882961 比较，显示出近似或略优的降糖和促胰岛素释放活性。

**测试例 5、食蟹猴静脉糖耐量(IVGTT)实验：**

- 1) 化合物配制  
超声涡旋振荡至待测化合物均匀分散于 10% Solutol HS15+90%Saline。Vehicle 为 10% Solutol HS15+90%Saline
- 2) 实验动物  
雄性食蟹猴，10-15 周龄，体重 6-13kg。根据谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、体重 (BW) 筛选出健康动物进行药效实验。
- 3) 适应和分组  
动物适应性训练 1 周后，测给药前 IVGTT baseline，并根据 IVGTT 实验的胰岛素和血糖结果分组，各组动物处置详细信息如下表：

表 5. 动物分组信息

| 组别          | 剂量水平<br>(mg/kg) | 剂量<br>(ml/kg) | 途径 | 频率 |
|-------------|-----------------|---------------|----|----|
| Vehicle     | -               | 5             | PO | QD |
| PF-06882961 | 100             | 5             | PO | QD |
| 化合物 49      | 60              | 5             | PO | QD |
| 化合物 49      | 100             | 5             | PO | QD |
| 化合物 55      | 100             | 5             | PO | QD |

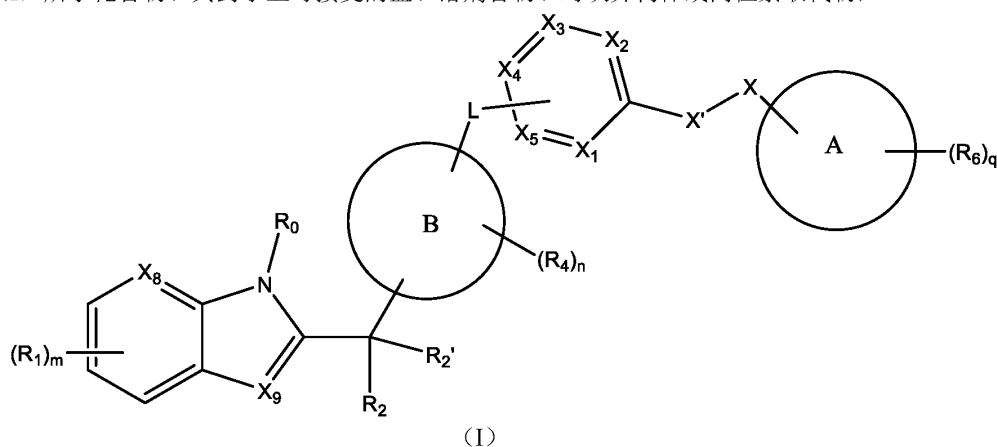
- 4) IVGTT 实验  
动物口服灌胃 2 小时后开始 IVGTT，采血点为：-15 min、0 min (给糖前)、给糖后 2、5、7、10、20、30 min。
- 5) 数据分析  
用 graphpad Prism 6 软件统计分析数据，统计方法为 one-way ANOVA Dunnett's test，与 vehicle 组相比，p <0.05 为有显著性差异。\*表示 p<0.05，\*\*表示 p<0.01，\*\*\*表示 p<0.001。
- 6) 实验结果  
如图 3 所示，在 IVGTT 实验中，单次口服 100 mg/kg 剂量化合物 49、55 或 PF-06882961 均可显著增加小鼠降糖速率，且与 PF-06882961 相比，化合物 49 活性略优，化合物 55 效果近似。化合物 49 在 60 mg 剂量组依然具有明显的降糖效果。

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



## 权 利 要 求

1. 式 (I) 所示化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、对映异构体或同位素取代物，



其中，A 和 B 任意独立地选自为 3 至 18 个碳原子的单环或多环结构，所述的单环或多环结构可任意地选自芳环、杂芳环、脂肪环、杂环、并环、螺环或桥环结构；

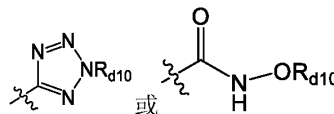
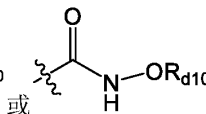
X 和 X' 独立地选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=NR<sub>d5</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-、-N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-；

L 独立地选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-OC(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)O-、-C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=NR<sub>d5</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-、-N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-；

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、X<sub>8</sub> 和 X<sub>9</sub> 独立地选自 -CR<sub>5</sub>-或 -N-；

R<sub>0</sub> 独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基，其中 R<sub>0</sub> 所代表的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基任选地被 1 至多个取代基团取代，所述的取代基团任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、烷胺基、O=、CN、OH、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环基、6-10 元芳基和 5-8 元杂芳基；其中所述的芳基、杂芳基、饱和或部分饱和的环烷基、饱和或部分饱和杂环基进一步任选地被 1 至多个取代基取代，所述的取代基任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、氰基、氰乙基、O=、OH、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基，其中所述的 C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基任选被 1 至 3 个选自 H、氘、卤素、卤代烷基、氰基、OCH<sub>3</sub> 和 OH 的取代基取代；

每个 R<sub>1</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH 和 -NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、C<sub>1-10</sub>

烷基取代的羧基或羧基替代物，最佳任选地，所述羧基替代物为： 或 ；其中所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、C<sub>1-10</sub> 烷羧基或羧基替代物任选被 1 至多个选自 H、氘、卤素、OCH<sub>3</sub>、羧基、OH、CN 和 NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub> 的取代基取代；或者任意两相邻的 R<sub>1</sub> 与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基，且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环基上的氢任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、=O、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代。

R<sub>2</sub>、R<sub>2</sub>' 和 R<sub>d1</sub>、R<sub>d2</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷基氨基、N、N-二(C<sub>1-10</sub> 烷基)氨基、C<sub>1-10</sub> 烷基氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基亚磺酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基胺基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基氨基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氧基乙酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基磺酰基和 C<sub>3-10</sub> 环烷基亚磺酰基；且所述的烷基、烯基、炔基、芳基、饱和或部分饱和的环烷基、

杂环烷基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 和饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代；或者任选地 R<sub>2</sub> 和 R<sub>2</sub>' 或 R<sub>d1</sub> 和 R<sub>d2</sub> 可以与其附着的碳一起形成 5-6 元芳基或杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和和杂环基，其中，所述环烷基、杂环烷基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 的基团取代；

每个 R<sub>4</sub> 相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH 和 NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基，由 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基，以及由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 杂烷基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和和环烷基或杂环基的基团取代；

每个 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH、NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和和环烷基或杂环基的取代基取代；或者任意相邻的两个 R<sub>5</sub> 或 R<sub>6</sub> 与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和和杂环基，且所述的芳基、饱和或部分饱和和环烷基、杂环基任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和和 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和和 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代；

R<sub>d3</sub>、R<sub>d4</sub>、R<sub>d5</sub>、R<sub>d6</sub>、R<sub>d7</sub>、R<sub>d8</sub>、R<sub>d9</sub> 和 R<sub>d10</sub> 相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和和环烷基或杂环基的取代基取代；

所述的杂代表着任意独立地选自 O、N、S、P 的杂原子及其同位素；

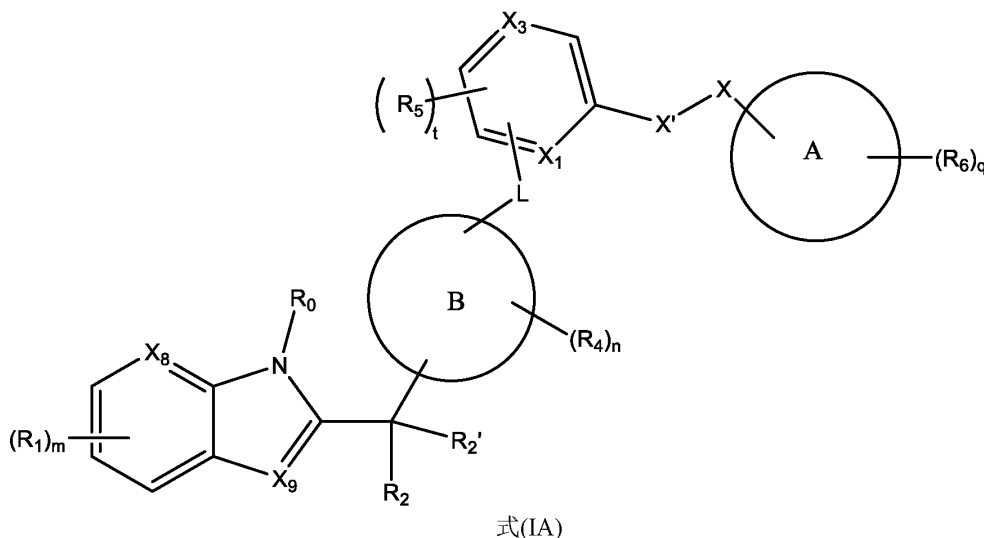
所述的卤素任意独立地选自 F、Cl、Br、I 及其同位素；

m 任意地选自 1、2、3 和 4 中的整数；

n 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

q 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，其具有式 (IA) 结构，



其中，

A 和 B 任意独立地选自为 3 至 18 个碳原子的单环或多环结构，所述的单环或多环结构可任意地选自芳环、

杂芳环、脂肪环、杂环、并环、螺环或桥环结构；

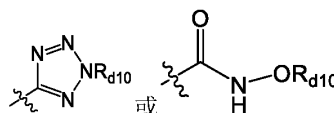
X 和 X' 独立地选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=NR<sub>d5</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-、-N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-；

L 独立地选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-OC(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)O-、-C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=NR<sub>d5</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-、-N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-；

X<sub>1</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>8</sub> 和 X<sub>9</sub> 独立地选自 -CR<sub>5</sub>-或 -N-；

R<sub>0</sub> 独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基，其中 R<sub>0</sub> 所代表的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基任选地被 1 至多个取代基团取代，所述的取代基团任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、胺基、O=、CN、OH、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环基、6-10 元芳基和 5-8 元杂芳基；其中所述的芳基、杂芳基、饱和或部分饱和环烷基、饱和或部分饱和杂环基进一步任选地被 1 至多个取代基取代，所述的取代基任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、氨基、氰基、O=、OH、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基，其中所述的 C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基任选地被 1 至 3 个选自 H、氘、卤素、卤代烷基、氨基、OCH<sub>3</sub> 和 OH 的取代基取代；

每个 R<sub>1</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH 和 -NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、C<sub>1-10</sub>

烷基取代的羧基或羧基替代物，最佳任选地，所述羧基替代物为：；其中所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、C<sub>1-10</sub> 烷羧基或羧基替代物任选地被 1 至多个选自 H、氘、卤素、OCH<sub>3</sub>、羧基、OH、CN 和 NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub> 的取代基取代；或者任意两相邻的 R<sub>1</sub> 与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基，且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环基上的氢任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、=O、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代；

每个 R<sub>2</sub>、R<sub>2</sub>' 和 R<sub>d1</sub>、R<sub>d2</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷基氨基、N，N-二(C<sub>1-10</sub> 烷基)氨基、C<sub>1-10</sub> 烷基氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基亚磺酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基胺基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基氨基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基磺酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基亚磺酰基；且所述的烷基、烯基、炔基、芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 和饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代；或者任选地 R<sub>2</sub> 和 R<sub>2</sub>' 或 R<sub>d1</sub> 和 R<sub>d2</sub> 可以与其附着的碳一起形成 5-6 元芳基或杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基，其中，所述环烷基、杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 的基团取代；

每个 R<sub>4</sub> 相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH 和 NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基，由 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基，以及由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 杂烷基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基或杂环基的基团取代；

每个 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH、NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基或杂环基的取代基取代；或者任意相邻的两个 R<sub>5</sub> 或 R<sub>6</sub> 与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基，且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、

杂环烷基任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub>烷基、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和的C<sub>3-6</sub>环烷基取代，且C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基任选地进一步被1至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和的C<sub>3-6</sub>环烷基的基团取代；

每个R<sub>d3</sub>、R<sub>d4</sub>、R<sub>d5</sub>、R<sub>d6</sub>、R<sub>d7</sub>、R<sub>d8</sub>、R<sub>d9</sub>和R<sub>d10</sub>相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>炔基或C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>1-10</sub>烷基酰基、C<sub>1-10</sub>烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub>杂烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基、经C<sub>3-10</sub>环烷基取代的C<sub>1-10</sub>烷基或由C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基取代的C<sub>3-10</sub>杂环基；其中，所述的C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>炔基或C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>1-10</sub>烷基酰基、C<sub>1-10</sub>烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub>杂烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基、经C<sub>3-10</sub>环烷基取代的C<sub>1-10</sub>烷基或由C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基取代的C<sub>3-10</sub>杂环基任选地被1至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH和C<sub>3-10</sub>饱和或部分取代的基团饱和和环烷基或杂环基的取代基取代；

所述的杂代表着任意独立地选自O、N、S、P的杂原子及其同位素；

所述的卤素任意独立地选自F、Cl、Br、I及其同位素；

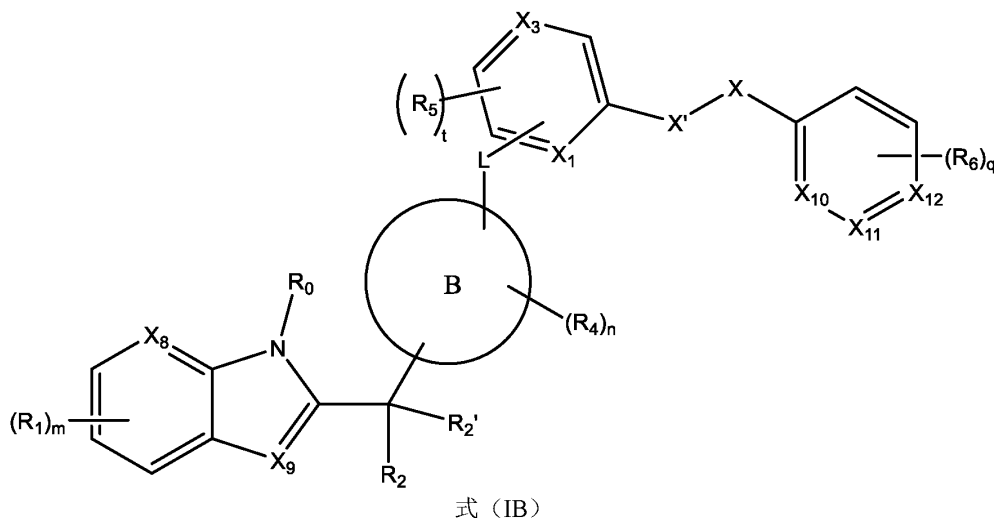
m任意地选自1、2、3和4中的整数；

n任意地选自0、1、2、3、4和5中的整数；

q任意地选自0、1、2、3、4和5中的整数；

t任意地选自0、1、2、3和4中的整数。

3. 根据权利要求1所述的化合物，其特征在于，其具有式（IB）结构，



其中，

B任意独立地选自为3至18个碳原子的单环或多环结构，所述的单环或多环结构可任意地选自芳环、杂芳环、脂肪环、杂环、并环、螺环或桥环结构；

X和X'独立地选自-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=NR<sub>d5</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-、-N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-；

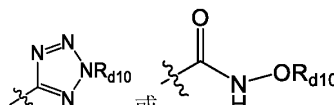
L独立地选自-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-OC(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)O-、-C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=NR<sub>d5</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-、-N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-；

X<sub>1</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>8</sub>、X<sub>9</sub>、X<sub>10</sub>、X<sub>11</sub>和X<sub>12</sub>独立地选自-CR<sub>5</sub>-或-N-；

R<sub>0</sub>独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>烷氧基、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、6-10元芳基、5-8元杂芳基、3-8元饱和或部分饱和环烷基和3-8元饱和或部分饱和杂环基，其中R<sub>0</sub>所代表的C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>烷氧基、6-10元芳基、5-8元杂芳基、3-8元饱和或部分饱和环烷基和3-8元饱和或部分饱和杂环基任选地被1至多个取代基团取代，所述的取代基团任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基、烷基胺基、O=、CN、OH、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、C<sub>3-10</sub>饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub>饱和或部分饱和的杂环基、6-10元芳基和5-8元杂芳基；其中所述的芳基、杂芳基、饱和或部分饱和环烷基、饱和或部分饱和杂环基进一步任选地被1至多个取代基取代，所述的取代基任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、氰基、氰乙基、O=、OH、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基，其中所述的C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基任选被1至3个选自H、氘、卤素、卤代烷基、氰基、OCH<sub>3</sub>和OH的取代基取代；

每个R<sub>1</sub>相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH和-NH<sub>2</sub>、-COOH或选自C<sub>1-10</sub>烷基、

C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、C<sub>1-10</sub>

烷基取代的羧基或羧基替代物，最佳任选地，所述羧基替代物为：；其中所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、C<sub>1-10</sub> 烷羧基或羧基替代物任选被 1 至多个选自 H、氘、卤素、OCH<sub>3</sub>、羧基、OH、CN 和 NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub> 的取代基取代；或者任意两相邻的 R<sub>1</sub> 与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基，且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环基上的氢任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、=O、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代；

每个 R<sub>2</sub>、R<sub>2'</sub> 和 R<sub>d1</sub>、R<sub>d2</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷基氨基、N，N-二(C<sub>1-10</sub> 烷基)氨基、C<sub>1-10</sub> 烷基氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺基、C<sub>1-10</sub> 烷基亚磺基、C<sub>3-10</sub> 环烷基胺基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基氨基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基磺基、C<sub>3-10</sub> 环烷基亚磺基；且所述的烷基、烯基、炔基、芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地进一步被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 和饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代；或者任选地 R<sub>2</sub> 和 R<sub>2'</sub> 或 R<sub>d1</sub> 和 R<sub>d2</sub> 可以与其附着的碳一起形成 5-6 元芳基或杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基，其中，所述环烷基、杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 的基团取代；

每个 R<sub>4</sub> 相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH 和 NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基，由 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基，以及由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 杂烷基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基或杂环基的基团取代；

每个 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH、NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的基团饱和和环烷基或杂环基的取代基取代；或者任意相邻的两个 R<sub>5</sub> 或 R<sub>6</sub> 与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基，且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环基任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代；

每个 R<sub>d3</sub>、R<sub>d4</sub>、R<sub>d5</sub>、R<sub>d6</sub>、R<sub>d7</sub>、R<sub>d8</sub>、R<sub>d9</sub> 和 R<sub>d10</sub> 相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的基团饱和和环烷基或杂环基的取代基取代；

所述的杂代着任意独立地选自 O、N、S、P 的杂原子及其同位素；

所述的卤素任意独立地选自 F、Cl、Br、I 及其同位素；

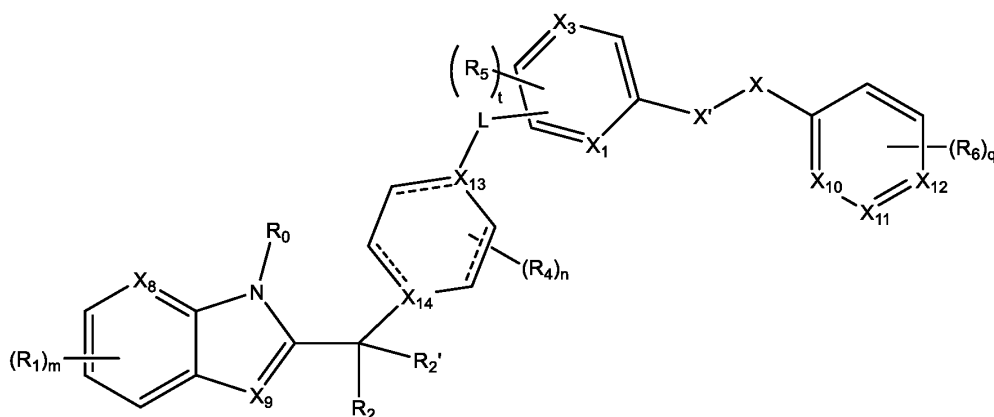
m 任意地选自 1、2、3 和 4 中的整数；

n 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

q 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

t 任意地选自 0、1、2、3 和 4 中的整数。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，其具有式 (IC) 结构，



式(IC)

其中,

任意代表单键或双键:

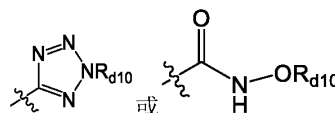
X 和 X'独立地选自-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=NR<sub>d5</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub> N(R<sub>d6</sub>)-、-N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-;

L 独立地选自-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-OC(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)O-、-C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=NR<sub>d5</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-、-N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-;

X<sub>1</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>8</sub>、X<sub>9</sub>、X<sub>10</sub>、X<sub>11</sub>、X<sub>12</sub>、X<sub>13</sub>或X<sub>14</sub>独立地选自-CR<sub>5</sub>-或-N-;

R<sub>0</sub> 独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基，其中 R<sub>0</sub> 所代表的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基任选地被 1 至多个取代基团取代，所述的取代基团任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、烷基基、O=、CN、OH、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环基、6-10 元芳基和 5-8 元杂芳基；其中所述的芳基、杂芳基、饱和或部分饱和环烷基、饱和或部分饱和杂环基任选地被 1 至多个取代基取代，所述的取代基任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、氰基、氰乙基、O=、OH、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基，其中所述的 C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基被 1 至 3 个选自 H、氘、卤素、卤代烷基、氰基、OCH<sub>3</sub> 和 OH 的取代基取代；

每个 R<sub>1</sub> 相同或不同, 彼此独立地选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH 和 -NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、C<sub>1-10</sub>



烷基取代的羧基或羧基替代物, 最佳任选地, 所述羧基替代物为:  或 ; 其中所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、C<sub>1-10</sub> 烷羧基或羧基替代物最佳被 1 至多个选自 H、氘、卤素、OCH<sub>3</sub>、羧基、OH、CN 和 NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub> 的取代基取代; 或者任意两相邻的 R<sub>i</sub> 与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基, 3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基, 且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环基上的氢任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、=O、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代, 且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代;

每个 R<sub>2</sub>、R<sub>2'</sub>和 R<sub>d1</sub>、R<sub>d2</sub>相同或不同,彼此独立地选自氢、氘、卤素、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>烷基氨基、N, N-二(C<sub>1-10</sub>烷基)氨基、C<sub>1-10</sub>烷基氧基、C<sub>1-10</sub>烷基酰基、C<sub>1-10</sub>烷基氧基、C<sub>1-10</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-10</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>3-10</sub>环烷基胺基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基氨基、C<sub>3-10</sub>环烷氧基、C<sub>3-10</sub>环烷基酰基、C<sub>3-10</sub>环烷氧基乙酰基、C<sub>3-10</sub>环烷基磺酰基和 C<sub>3-10</sub>环烷基亚磺酰基;且所述的烷基、烯基、炔基、芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环烷基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub>烷基、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub>环烷基取代,且 C<sub>1-6</sub>烷基和 C<sub>1-6</sub>烷氧基任选地进一步被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>和饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub>环烷基

的基团取代；或者任选地  $R_2$  和  $R_2$  或  $R_{d1}$  和  $R_{d2}$  可以与其附着的碳一起形成 5-6 元芳基或杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基，其中，所述环烷基、杂环烷基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、 $CF_3$ 、OH、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$  的基团取代；

每个 R<sub>4</sub> 相同或不同,彼此任意独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH 和 NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基,由 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基,以及由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 杂烷基;其中,所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基任选地被 1 到多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基或杂环基的基团取代;

每个 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH、NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分取代的基团饱和和环烷基或杂环基的取代基取代；或者任意相邻的两个 R<sub>5</sub> 或 R<sub>6</sub> 与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和和杂环基，且所述的芳基、饱和或部分饱和和环烷基、杂环基任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代；

每个 R<sub>d3</sub>、R<sub>d4</sub>、R<sub>d5</sub>、R<sub>d6</sub>、R<sub>d7</sub>、R<sub>d8</sub>、R<sub>d9</sub> 和 R<sub>d10</sub> 相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分取代的基团饱和环烷基或杂环基的取代基取代；

所述的杂代表着任意独立地选自 O、N、S、P 的杂原子及其同位素:

所述的卤素任意独立地选自 F、Cl、Br、I 及其同位素；

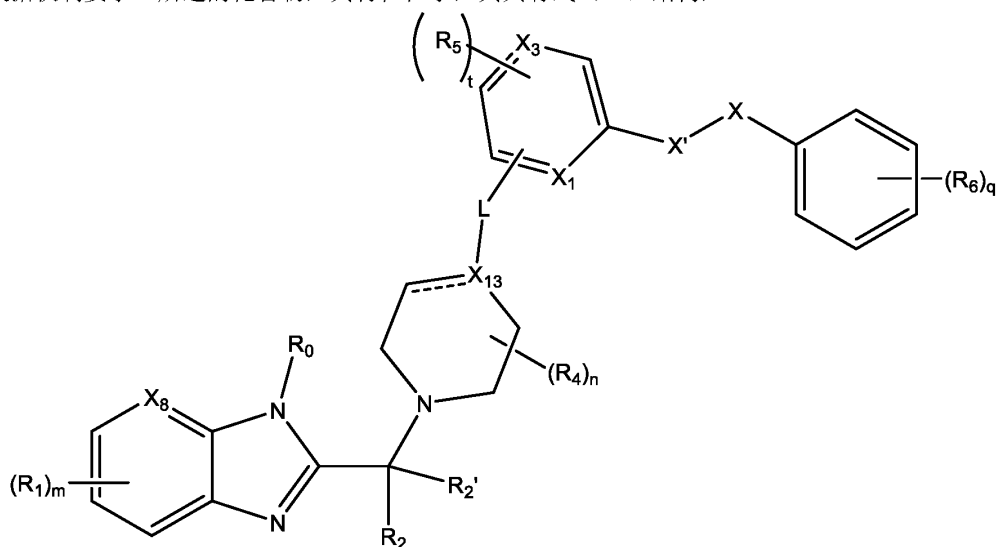
$m$  任意地选自 1、2、3 和 4 中的整数;

$n$  任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数:

q 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数;

t 任意地选自 0、1、2、3 和 4 中的整数。

5. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, 其具有式(ID)结构,



式 (ID)

其中,

任意代表单键或双键:

X 和 X' 独立地选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=NR<sub>d5</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-、-N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)- 或 -S(=O)<sub>2</sub>-；优先 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-O-、-S-、-S(=O)- 或 -S(=O)<sub>2</sub>-；

L 独立地选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-OC(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)O-、-C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=NR<sub>d5</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-、-N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)- 或 -S(=O)<sub>2</sub>-；优先 -OC(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)O-、-O-、-S- 或 -N(R<sub>d4</sub>)-；

X<sub>1</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>8</sub> 和 X<sub>13</sub> 独立地选自 -CR<sub>5</sub>- 或 -N-；

R<sub>0</sub> 独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基，其中 R<sub>0</sub> 所代表的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基任选地被 1 至多个取代基团取代，所述的取代基团任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、烷胺基、O=、CN、OH、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环基、6-10 元芳基和 5-8 元杂芳基；其中所述的芳基、杂芳基、饱和或部分饱和环烷基、饱和或部分饱和杂环基进一步任选地被 1 至多个取代基取代，所述的取代基任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、氰基、氰乙基、O=、OH、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基，其中所述的 C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基任选被 1 至 3 个选自 H、氘、卤素、卤代烷基、氰基、OCH<sub>3</sub> 和 OH 的取代基取代；

每个 R<sub>1</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH 和 -NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、C<sub>1-10</sub> 烷基取代的羧基或羧基替代物；其中所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、C<sub>1-10</sub> 烷羧基或羧基替代物任选被 1 至多个选自 H、氘、卤素、OCH<sub>3</sub>、羧基、OH、CN 和 NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub> 的取代基取代；或者任意两相邻的 R<sub>1</sub> 与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基，且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环烷基上的氢任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、=O、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代；

每个 R<sub>2</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>d1</sub>、R<sub>d2</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷基氨基、N、N-二(C<sub>1-10</sub> 烷基)氨基、C<sub>1-10</sub> 烷基氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基亚磺酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基胺基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基氨基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基磺酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基亚磺酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基磺酰基和 C<sub>3-10</sub> 环烷基亚磺酰基；且所述的烷基、烯基、炔基、芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环烷基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 和饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代；或者任选地 R<sub>2</sub> 和 R<sub>2</sub> 或 R<sub>d1</sub> 和 R<sub>d2</sub> 可以与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基或杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基，其中，所述环烷基、杂环烷基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 的基团取代；

每个 R<sub>4</sub> 相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH 和 NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基，由 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基，以及由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 杂烷基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基或杂环基的基团取代；

每个 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH、NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的基团饱和和环烷基或杂环基的取代基取代；或者任意相邻的两个 R<sub>5</sub> 或 R<sub>6</sub> 与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基，且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环基任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代，且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、



氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代；

每个 R<sub>d4</sub>、R<sub>d8</sub> 和 R<sub>d9</sub> 相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分取代的基团饱和环烷基或杂环基的取代基取代；

所述的杂代表着任意独立地选自 O、N、S、P 的杂原子及其同位素；

所述的卤素任意独立地选自 F、Cl、Br、I 及其同位素；

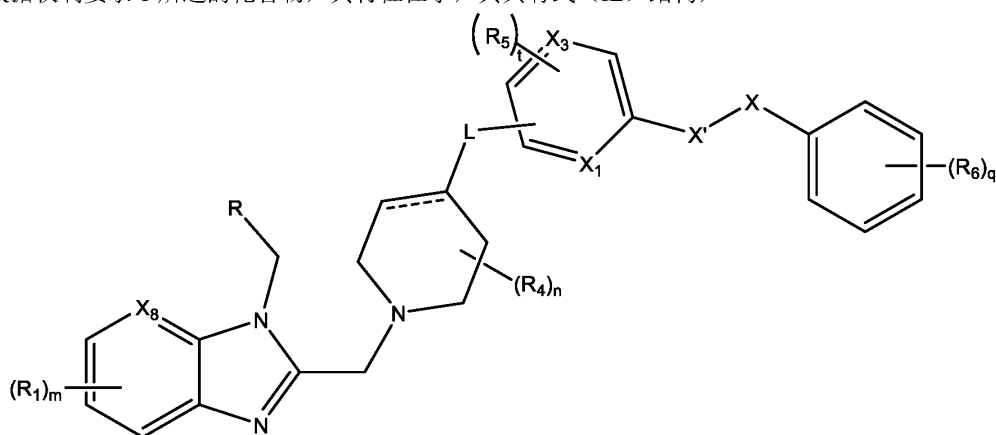
m 任意地选自 1、2、3 和 4 中的整数；

n 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

q 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

t 任意地选自 0、1、2、3 和 4 中的整数。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，其具有式 (IE) 结构，



式 (IE)

其中，

==== 任意代表单键或双键；

X 和 X' 独立地选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、-S(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-；优先-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-O-、-S-、-S(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-；

L 独立地选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-OC(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)O-、-C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=NR<sub>d5</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-、-N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-；优先-OC(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)O-、-O-、-S-或-N(R<sub>d4</sub>)-；

X<sub>1</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>8</sub> 和 X<sub>13</sub> 独立地选自 -CR<sub>5</sub>-或 -N-；

R 独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基，其中 R 所代表的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基任选地被 1 至多个取代基团取代，所述的取代基团任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、胺基、O=、CN、OH、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环基、6-10 元芳基和 5-8 元杂芳基；其中所述的芳基、杂芳基、饱和或部分饱和环烷基、饱和或部分饱和杂环基进一步任选地被 1 至多个取代基取代，所述的取代基任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、氰基、氧乙基、O=、OH、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基，其中所述的 C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基任选地被 1 至 3 个选自 H、氘、卤素、卤代烷基、氰基、OCH<sub>3</sub> 和 OH 的取代基取代；

每个 R<sub>1</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH 和 -NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、C<sub>1-10</sub> 烷基取代的羧基或羧基替代物；或者任意两相邻的 R<sub>1</sub> 与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基，且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环烷基上的氢任选地被

选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub>烷基、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、=O、以及饱和或部分饱和的C<sub>3-6</sub>环烷基取代，且C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基任选地被1至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和的C<sub>3-6</sub>环烷基的基团取代；

每个R<sub>4</sub>相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH和NH<sub>2</sub>、-COOH或选自C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基或C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>2-10</sub>杂烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基，由C<sub>3-10</sub>环烷基或C<sub>3-10</sub>杂环烷基取代的C<sub>1-10</sub>烷基，以及由C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基取代的C<sub>1-10</sub>杂烷基；其中，所述的C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基或C<sub>1-10</sub>烷氧基任选地被1至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH和C<sub>3-10</sub>饱和或部分饱和的环烷基或杂环基的基团取代；

每个R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH、NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、NH<sub>2</sub>、-COOH或选自C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基或C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>2-10</sub>杂烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基、经C<sub>3-10</sub>环烷基取代的C<sub>1-10</sub>烷基或由C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基取代的C<sub>3-10</sub>杂环基；其中，所述的C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基或C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>2-10</sub>杂烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基、经C<sub>3-10</sub>环烷基取代的C<sub>1-10</sub>烷基或由C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基取代的C<sub>3-10</sub>杂环基任选地被1至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH和C<sub>3-10</sub>饱和或部分取代的基团饱和和环烷基或杂环基的取代基取代；或者任意相邻的两个R<sub>5</sub>或R<sub>6</sub>与其附着的碳一起形成5-6元杂芳基，3-8元饱和或部分饱和环烷基、3-8元饱和或部分饱和杂环基，且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环基任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub>烷基、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和的C<sub>3-6</sub>环烷基取代，且C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基任选地被1至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和的C<sub>3-6</sub>环烷基的基团取代；

每个R<sub>d1</sub>、R<sub>d2</sub>、R<sub>d4</sub>、R<sub>d8</sub>和R<sub>d</sub>相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>炔基或C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>1-10</sub>烷基酰基、C<sub>1-10</sub>烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub>杂烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基、经C<sub>3-10</sub>环烷基取代的C<sub>1-10</sub>烷基或由C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基取代的C<sub>3-10</sub>杂环基；其中，所述的C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>炔基或C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>1-10</sub>烷基酰基、C<sub>1-10</sub>烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub>杂烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基、经C<sub>3-10</sub>环烷基取代的C<sub>1-10</sub>烷基或由C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环烷基取代的C<sub>3-10</sub>杂环基任选地被1至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH和C<sub>3-10</sub>饱和或部分取代的基团饱和和环烷基或杂环基的取代基取代；

所述的杂代表着任意独立地选自O、N、S、P的杂原子及其同位素；

所述的卤素任意独立地选自F、Cl、Br、I及其同位素；

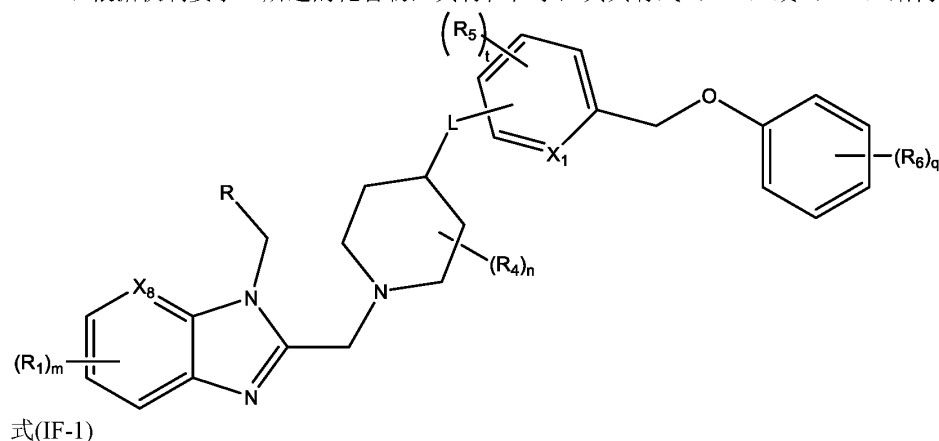
m任意地选自1、2、3和4中的整数；

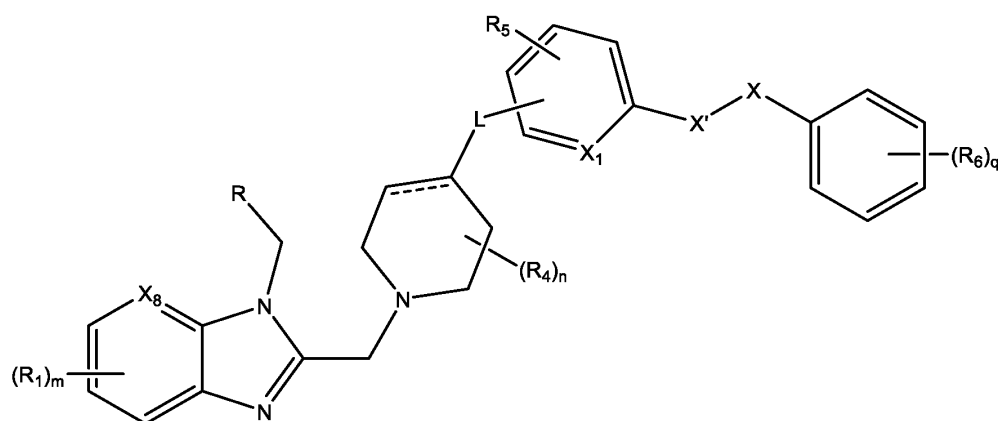
n任意地选自0、1、2、3、4和5中的整数；

q任意地选自0、1、2、3、4和5中的整数；

t任意地选自0、1、2、3和4中的整数。

7. 根据权利要求1所述的化合物，其特征在于，其具有式(IF-1)或(IF-2)结构，





式(IF-2)

其中,

——任意代表单键或双键;

X 和 X' 独立地选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-O-、-S-、-S(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-;

L 独立地选自 -OC(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)O-、-O-、-S-或-N(R<sub>d4</sub>)-;

X<sub>1</sub> 和 X<sub>8</sub> 独立地选自 -CR<sub>5</sub>-或-N-;

R 独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基, 其中 R 所代表的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基任选地被 1 至多个取代基团取代, 所述的取代基团任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、胺基、O=、CN、OH、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环基、6-10 元芳基和 5-8 元杂芳基; 其中所述的芳基、杂芳基、饱和或部分饱和环烷基、饱和或部分饱和杂环基进一步任选地被 1 至多个取代基取代, 所述的取代基任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、氰基、氰乙基、O=、OH、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基, 其中所述的 C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基任选被 1 至 3 个选自 H、氘、卤素、卤代烷基、氰基、OCH<sub>3</sub> 和 OH 的取代基取代;

每个 R<sub>1</sub> 相同或不同, 彼此独立地选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH 和 -NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、C<sub>1-10</sub> 烷基取代的羧基或羧基替代物;

每个 R<sub>4</sub> 相同或不同, 彼此任意独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH 和 NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基, 由 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基, 以及由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 杂烷基; 其中, 所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基任选地被 1 到多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基或杂环基的基团取代;

每个 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 相同或不同, 彼此独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH、NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基; 其中, 所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的基团饱和和环烷基或杂环基的取代基取代; 或者任意相邻的两个 R<sub>5</sub> 或 R<sub>6</sub> 与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基, 3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基, 且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环基任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基取代, 且 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、CF<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和的 C<sub>3-6</sub> 环烷基的基团取代;

每个 R<sub>d1</sub>、R<sub>d2</sub>、R<sub>d4</sub>、R<sub>d8</sub> 和 R<sub>d</sub> 相同或不同, 彼此任意独立地选自氢、氘、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基; 其中, 所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷

基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分取代的基团饱和环烷基或杂环基的取代基取代；

所述的杂代表着任意独立地选自 O、N、S、P 的杂原子及其同位素；

所述的卤素任意独立地选自 F、Cl、Br、I 及其同位素；

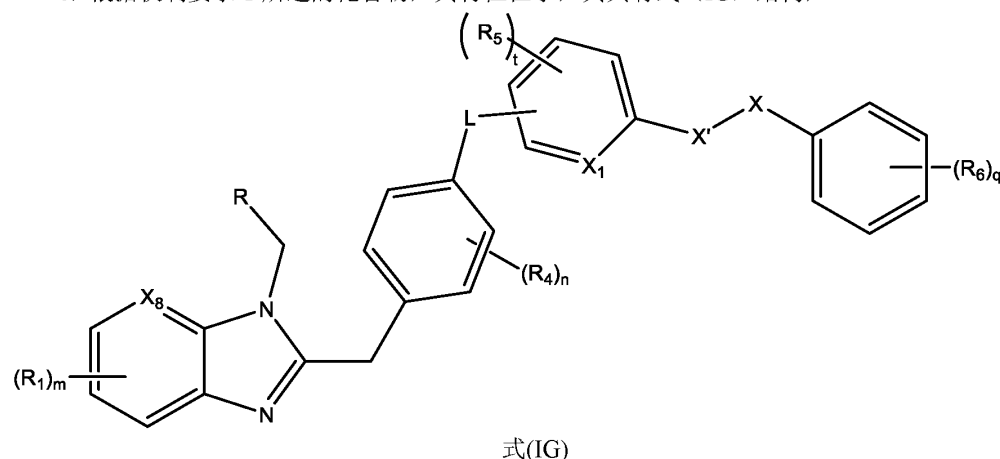
m 任意地选自 0、1、2、3 和 4 中的整数；

n 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

q 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

t 任意地选自 0、1、2、3 和 4 中的整数。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，其具有式 (IG) 结构，



其中，

X 和 X' 独立地选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-O-、-S-、-S(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-；

L 独立地选自 -OC(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)O-、-O-、-S-或-N(R<sub>d4</sub>)-；

X<sub>1</sub> 和 X<sub>8</sub> 独立地选自 -CR<sub>5</sub>-或 -N-；

R 独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基，其中 R 所代表的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、6-10 元芳基、5-8 元杂芳基、3-8 元饱和或部分饱和环烷基和 3-8 元饱和或部分饱和杂环基任选地被 1 至多个取代基团取代，所述的取代基团任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、胺基、O=、CN、OH、-NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环基、6-10 元芳基和 5-8 元杂芳基；其中所述的芳基、杂芳基、饱和或部分饱和环烷基、饱和或部分饱和杂环基进一步任选地被 1 至多个取代基取代，所述的取代基任意选自氢、氘、卤素、烷基、卤代烷基、氰基、氰乙基、O=、OH、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基，其中所述的 C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、饱和或部分饱和的环烷基或饱和或部分饱和的杂环基任选被 1 至 3 个选自 H、氘、卤素、卤代烷基、氰基、OCH<sub>3</sub> 和 OH 的取代基取代；

每个 R<sub>1</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH 和 -NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基、C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的杂环烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环基、C<sub>1-10</sub> 烷基取代的羧基或羧基替代物；

每个 R<sub>4</sub> 相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH 和 NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基，由 C<sub>3-10</sub> 环烷基或 C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基，以及由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 杂烷基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基任选地被 1 到多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分饱和的环烷基或杂环基的基团取代；

每个 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH、NR<sub>d8</sub>R<sub>d9</sub>、NH<sub>2</sub>、-COOH 或选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基；其中，所述的 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>2-10</sub> 杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基、经 C<sub>3-10</sub> 环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或由 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基取代的 C<sub>3-10</sub> 杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和 C<sub>3-10</sub> 饱和或部分

分取代的基团饱和环烷基或杂环基的取代基取代；或者任意相邻的两个  $R_5$  或  $R_6$  与其附着的碳一起形成 5-6 元杂芳基，3-8 元饱和或部分饱和环烷基、3-8 元饱和或部分饱和杂环基，且所述的芳基、饱和或部分饱和的环烷基、杂环烷基任选地被选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、 $CF_3$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、氧基、以及饱和或部分饱和的  $C_{3-6}$  环烷基取代，且  $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  烷氧基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代物、CN、 $CF_3$ 、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、饱和或部分饱和的  $C_{3-6}$  环烷基的基团取代；

每个  $R_{d1}$ 、 $R_{d2}$ 、 $R_{d4}$ 、 $R_{d8}$  和  $R_d$  相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、NH<sub>2</sub>、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  炔基或  $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷基酰基、 $C_{1-10}$  烷基磺酰基、 $C_{2-10}$  杂烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  杂环烷基、经  $C_{3-10}$  环烷基取代的  $C_{1-10}$  烷基或由  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  杂环烷基取代的  $C_{3-10}$  杂环基；其中，所述的  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  炔基或  $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷基酰基、 $C_{1-10}$  烷基磺酰基、 $C_{2-10}$  杂烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  杂环烷基、经  $C_{3-10}$  环烷基取代的  $C_{1-10}$  烷基或由  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  杂环烷基取代的  $C_{3-10}$  杂环基任选地被 1 至多个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH 和  $C_{3-10}$  饱和或部分取代的基团饱和环烷基或杂环基的取代基取代；

所述的杂代表示任意独立地选自 O、N、S、P 的杂原子及其同位素；

所述的卤素任意独立地选自 F、Cl、Br、I 及其同位素；

m 任意地选自 1、2、3 和 4 中的整数；

n 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

q 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

t 任意地选自 0、1、2、3 和 4 中的整数。

9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的化合物，其特征在于，A 选自无取代或被取代的  $C_{6-20}$  芳基、5-20 元杂芳基；

B 选自无取代或被取代的 3-20 元杂环基、6-20 元桥环基或螺环基、 $C_{6-20}$  芳基；

X 和 X' 相同或不同，彼此独立地选自 -C( $R_{d1}$ )( $R_{d2}$ )-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)-、-S(=O)-或 -S(=O)<sub>2</sub>-；

L 选自 -C( $R_{d1}$ )( $R_{d2}$ )-、OC( $R_{d1}$ )( $R_{d2}$ )-、-C( $R_{d1}$ )( $R_{d2}$ )O-、-O-、-S-、-NH-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)-、-S(=O)-或 -S(=O)<sub>2</sub>-； $R_{d1}$ 、 $R_{d2}$  相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、卤素、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基；

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_8$  和  $X_9$  相同或不同，彼此独立地选自 -CR<sub>5</sub>-或 -N-；每个  $R_5$  相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH、NH<sub>2</sub>、-COOH、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基；

$R_0$  选自无取代或任选被一个、两个或更多个  $R_{01}$  取代的  $C_{1-10}$  烷基；每个  $R_{01}$  相同或不同，彼此独立地选自无取代或任选被一个、两个或更多个  $R_{02}$  取代的  $C_{3-20}$  环烷基、3-20 元杂环基和 5-20 元杂芳基；每个  $R_{02}$  相同或不同，彼此独立地选自卤素、氘、CN、氧代 (=O)、 $C_{1-10}$  烷基、卤代  $C_{1-10}$  烷基、CN- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基- $C_{1-10}$  烷基；

每个  $R_1$  相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、COOH，无取代或任选被一个、两个或更多个  $R_{11}$  取代的 - $C_{1-10}$  烷基-COOH、- $C_{2-10}$  烯基-COOH；每个  $R_{11}$  相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、卤素、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基；

$R_2$ 、 $R_2$  相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、氧代 (=O)、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基氧基；

每个  $R_4$  相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、卤素、氧代 (=O)、CN、OH、SH 和 NH<sub>2</sub>、-COOH、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基；

每个  $R_6$  相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、CN、OH、SH、NH<sub>2</sub>、-COOH、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{2-10}$  炔基、5-14 元杂芳基；

$R_{d3}$ 、 $R_{d4}$ 、 $R_{d5}$ 、 $R_{d6}$ 、 $R_{d7}$ 、 $R_{d8}$ 、 $R_{d9}$  和  $R_{d10}$  相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、CN、OH、SH 和 NH<sub>2</sub>、-COOH、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基；

m 任意地选自 1、2、3 和 4 中的整数；

n 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

q 任意地选自 0、1、2、3、4 和 5 中的整数；

优选地，A 选自无取代或被取代的  $C_{6-14}$  芳基、5-14 元杂芳基；

B 选自无取代或被取代的 3-14 元杂环基或桥环基、 $C_{6-14}$  芳基；

X 和 X' 相同或不同，彼此独立地选自 -C( $R_{d1}$ )( $R_{d2}$ )-、-O-、-S-；

L 选自 -C( $R_{d1}$ )( $R_{d2}$ )-、-OC( $R_{d1}$ )( $R_{d2}$ )-、-C( $R_{d1}$ )( $R_{d2}$ )O-、-O-、-S-、-NH-； $R_{d1}$ 、 $R_{d2}$  相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氘、 $C_{1-10}$  烷基；

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_8$  和  $X_9$  相同或不同，彼此独立地选自 -CR<sub>5</sub>-或 -N-；每个  $R_5$  相同或不同，彼此独立地选自氢、氘、卤素、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基；

$R_0$  选自无取代或任选被一个、两个或更多个  $R_{01}$  取代的  $C_{1-10}$  烷基；每个  $R_{01}$  相同或不同，彼此独立地选自

无取代或任选被一个、两个或更多个  $R_{02}$  取代的  $C_{3-14}$  环烷基、3-14 元杂环基和 5-14 元杂芳基；每个  $R_{02}$  相同或不同，彼此独立地选自 CN、氡、氧代 (=O)、 $C_{1-10}$  烷基、CN- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基- $C_{1-10}$  烷基；

每个  $R_1$  相同或不同，彼此独立地选自卤素、COOH，无取代或任选被一个、两个或更多个  $R_{11}$  取代的- $C_{1-10}$  烷基-COOH、- $C_{2-10}$  烯基-COOH；每个  $R_{11}$  相同或不同，彼此独立地选自 H、氡、卤素、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基；

$R_2$ 、 $R_2$  相同或不同，彼此独立地选自氢、氡、卤素、氧代 (=O)、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基；

每个  $R_4$  相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氡、卤素、氧代 (=O)、CN、OH、SH 和  $NH_2$ 、-COOH、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基；

每个  $R_6$  相同或不同，彼此独立地选自氢、氡、卤素、CN、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{2-10}$  炔基、5-14 元杂芳基；

$m$  任意地选自 1、2 和 3 中的整数；

$n$  任意地选自 0、1、2、3 和 4 中的整数；

$q$  任意地选自 0、1、2、3 和 4 中的整数；

优选地，A 选自苯基或吡啶基；

B 为哌啶基、氮杂环丁烷基、苯基、(1R,5S)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷基、螺环基或桥环基；所述的螺环或桥环含有一到多个杂原子，所述的杂原子任意独立地选自 N、O 或 S；

X 和  $X'$  相同或不同，彼此独立地选自  $CH_2$ 、O 或 S；

L 选自 O、S、NH、 $CH_2$ 、 $OCH_2$ 、 $CH_2O$ ；

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_8$  和  $X_9$  相同或不同，彼此独立地选自 CH、C-D、C-F 或 N；

$R_0$  选自无取代或被咪唑基、吡唑基、吡咯基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基或环丙基取代的  $C_{1-3}$  烷基；所述咪唑基、吡唑基、吡咯基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基或环丙基可以无取代、被氧代 (=O) 或被  $C_{1-3}$  烷基、CN- $C_{1-3}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基- $C_{1-3}$  烷基取代；

每个  $R_1$  相同或不同，彼此独立地选自 COOH、F、- $C_{1-3}$  烷基-COOH、- $C_{2-3}$  烯基-COOH；

$R_2$ 、 $R_2$  相同或不同，彼此独立地选自氢、氡、卤素、氧代 (=O)、 $C_{1-3}$  烷基；

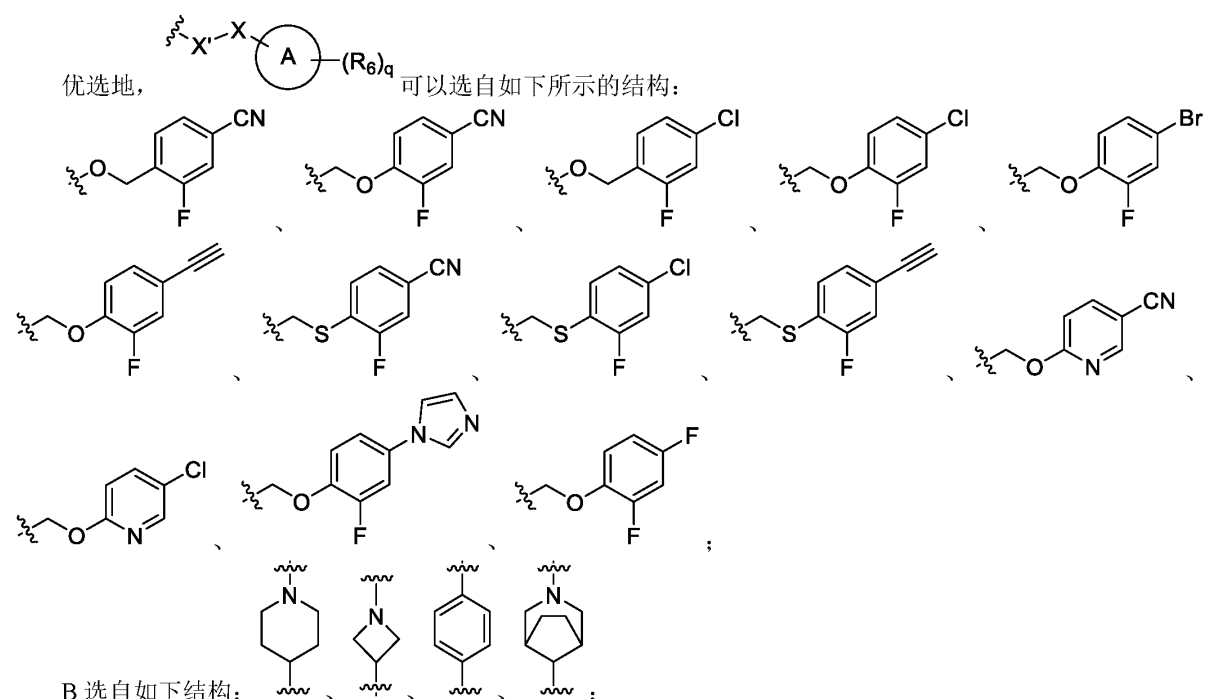
每个  $R_4$  相同或不同，彼此任意独立地选自氢、氡、卤素、氧代 (=O)、 $C_{1-3}$  烷基；

每个  $R_6$  相同或不同，彼此独立地选自氢、氡、F、Cl、Br、CN、乙炔基、咪唑基；

$m$  任意地选自 1 或 2；

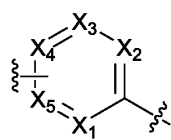
$n$  任意地选自 0、1 或 2；

$q$  任意地选自 0、1 或 2；

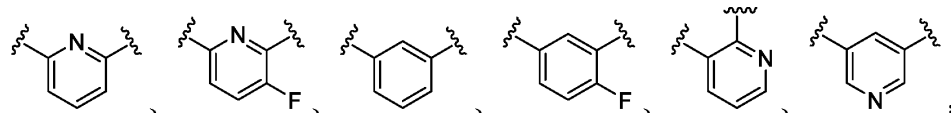


B 选自如下结构：

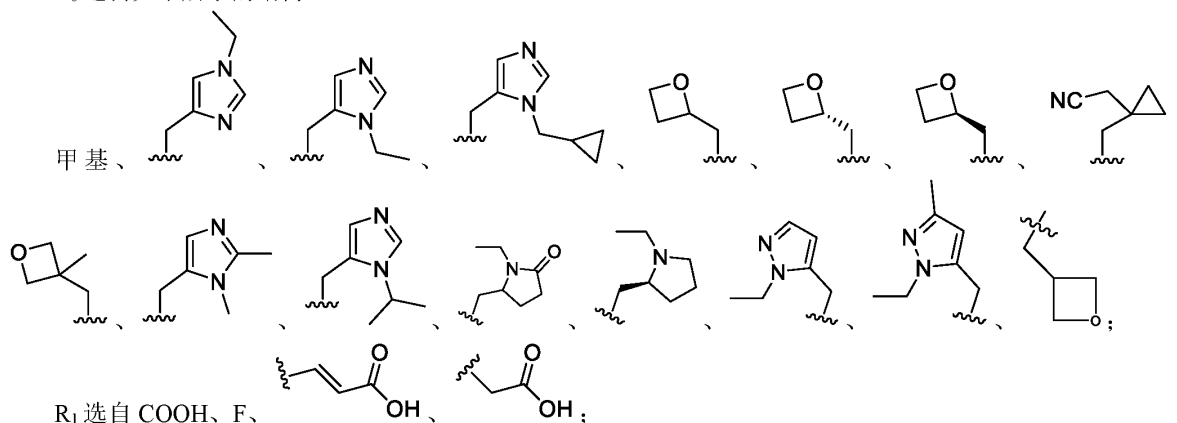
L 选自 O、S、NH、 $CH_2$ 、 $OCH_2$ 、 $CH_2O$ ；



·可以选自如下所示的结构:



R<sub>0</sub>选自如下所示的结构:



R<sub>1</sub>选自COOH、F、

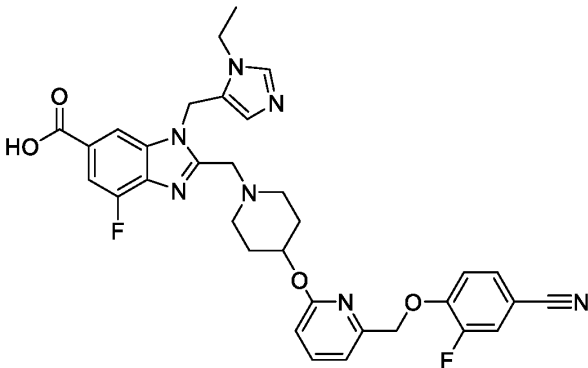
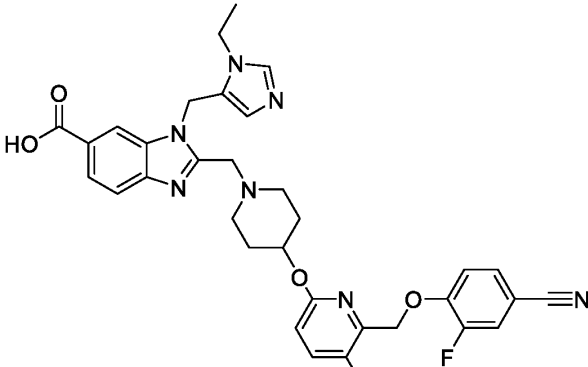
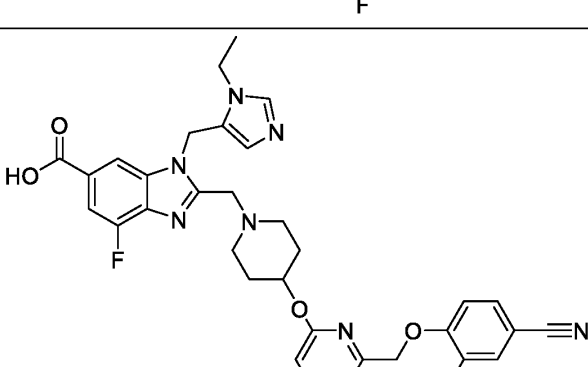
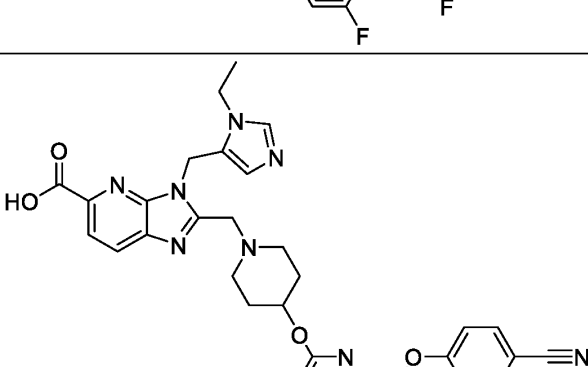
$R_2$ 、 $R_2'$ 均为 H;

R<sub>4</sub>为H、F、甲基; X<sub>8</sub>选自CH或N; X<sub>9</sub>选自CH或N;

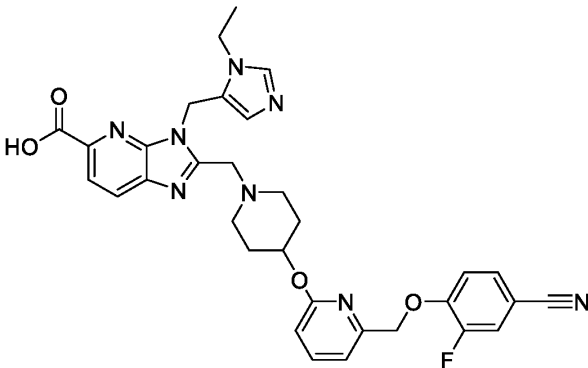
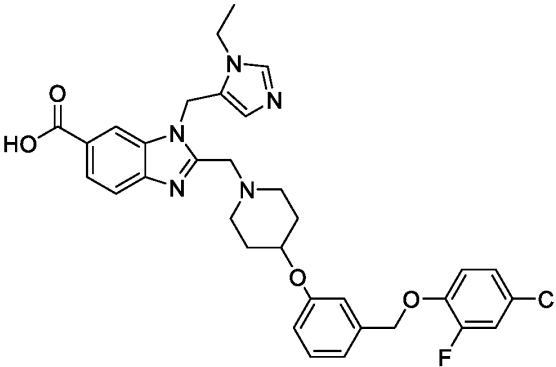
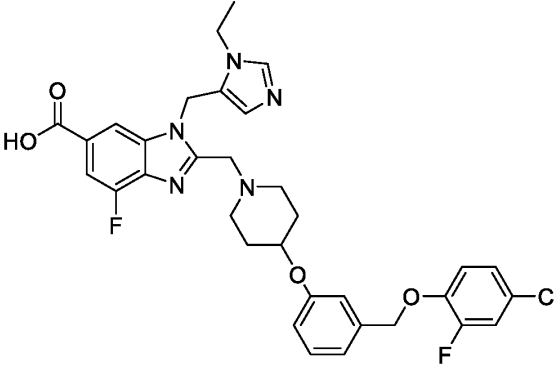
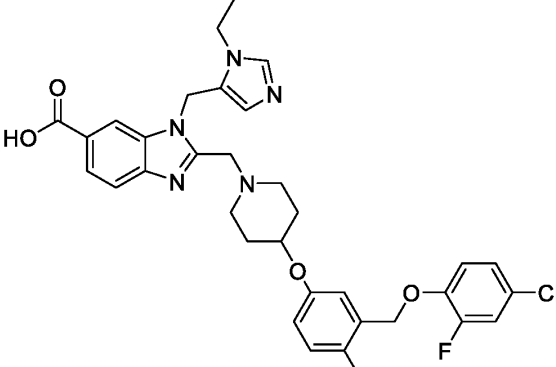
m 选自 1 或 2; n 选自 1 或 2。

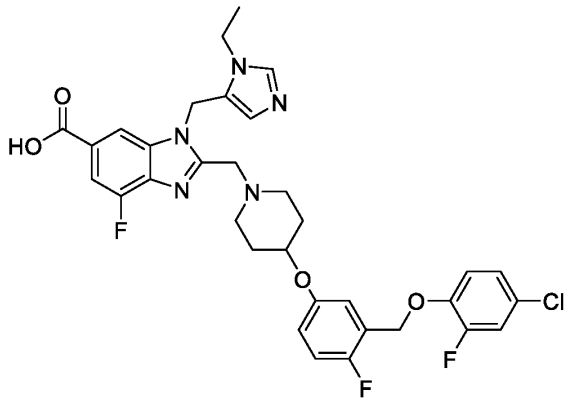
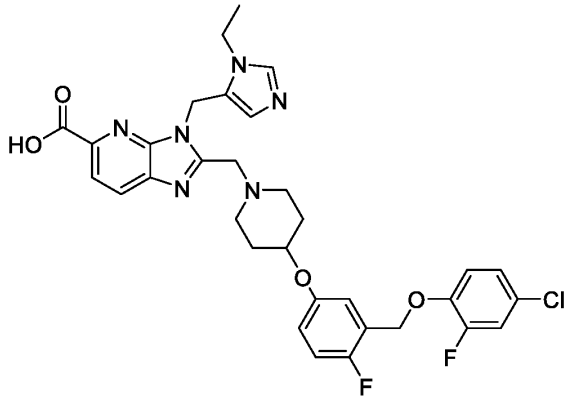
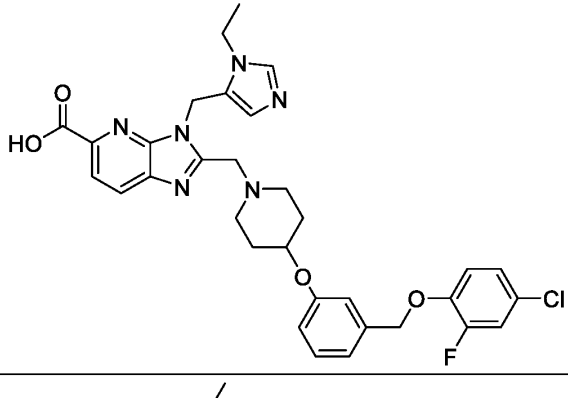
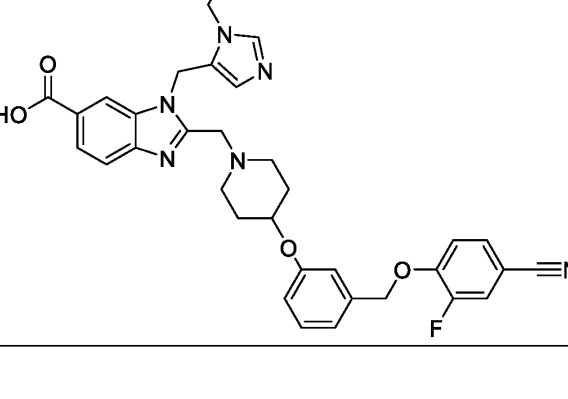
10. 根据权利要求 1-9 任一项所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物选自如下结构的化合物:

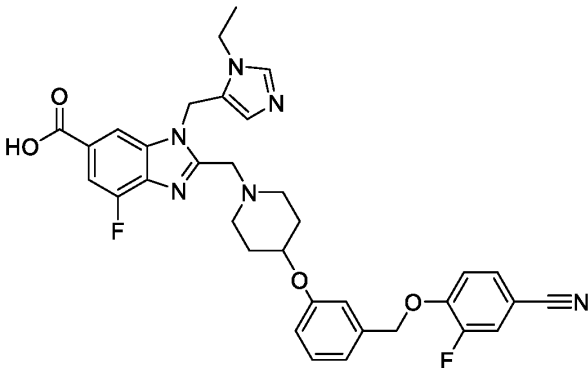
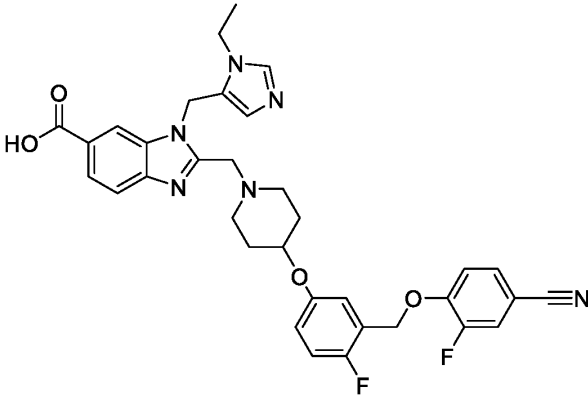
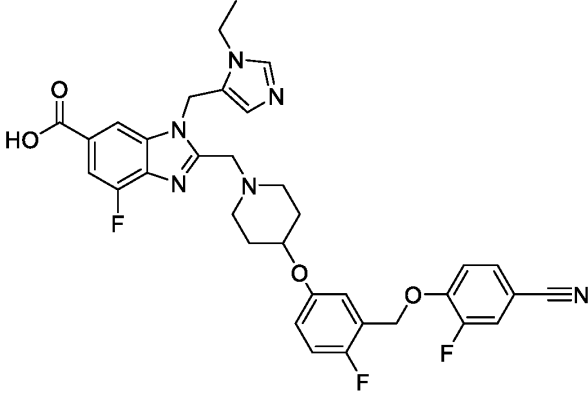
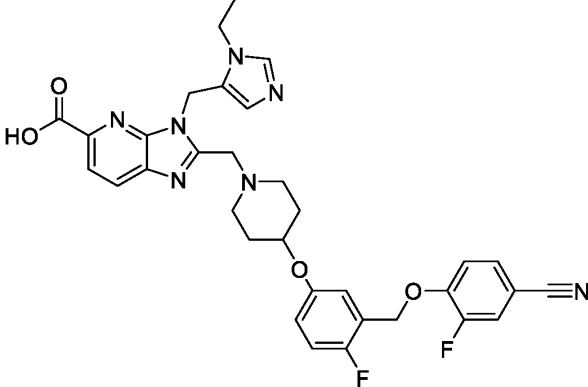
| 编号    | 结构 |
|-------|----|
| 化合物 1 |    |

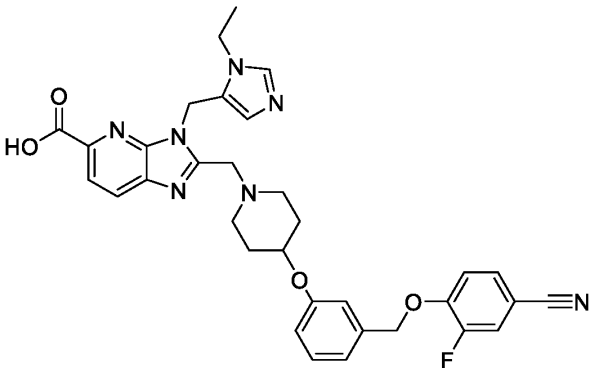
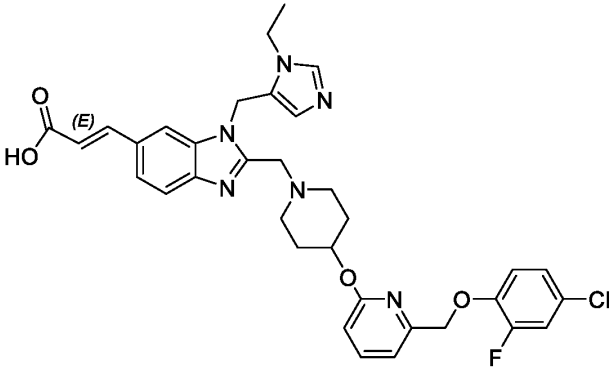
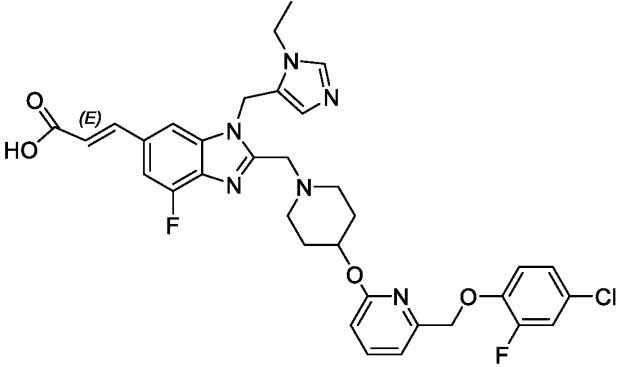
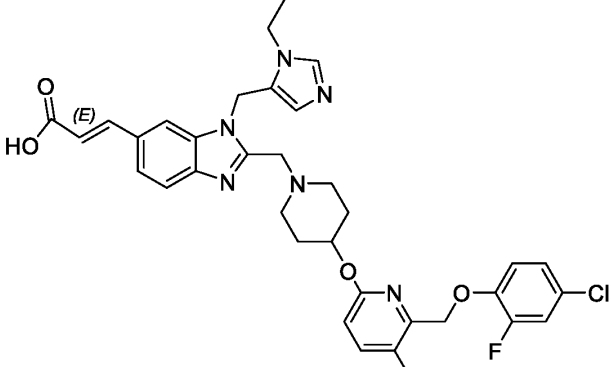
|       |                                                                                      |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 2 |    |
| 化合物 3 |    |
| 化合物 4 |  |
| 化合物 5 |  |

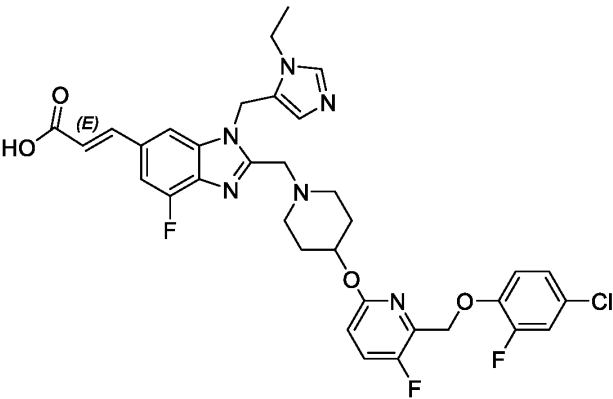
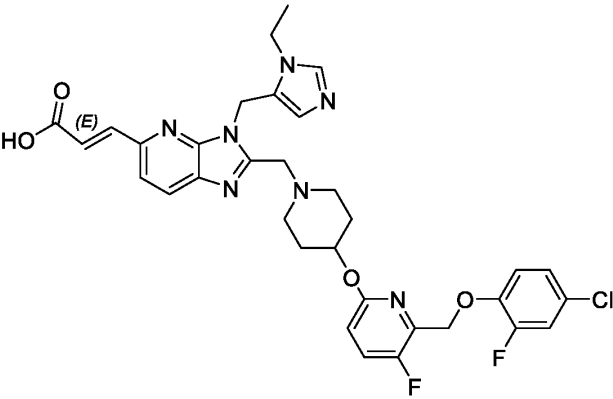
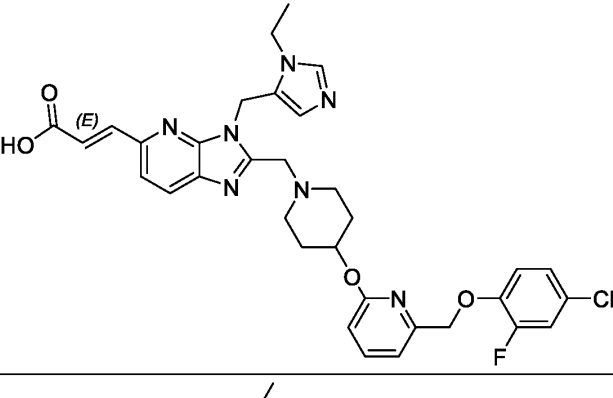
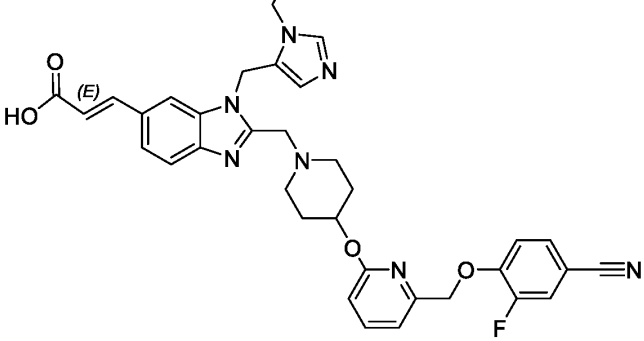


|       |                                                                                      |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 6 |    |
| 化合物 7 |    |
| 化合物 8 |  |
| 化合物 9 |  |

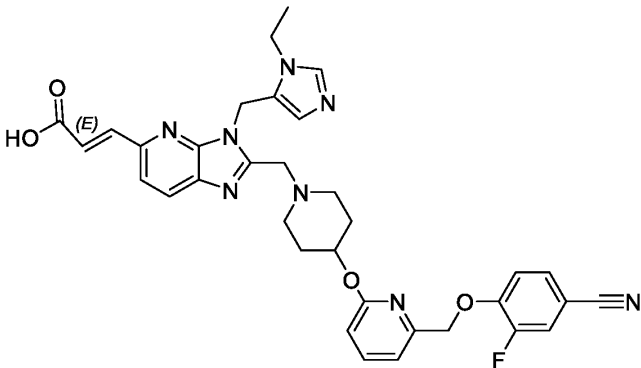
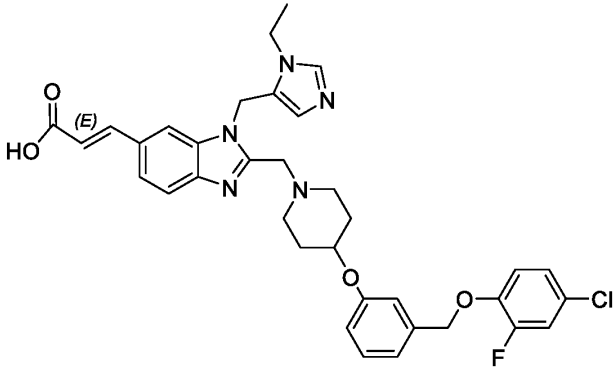
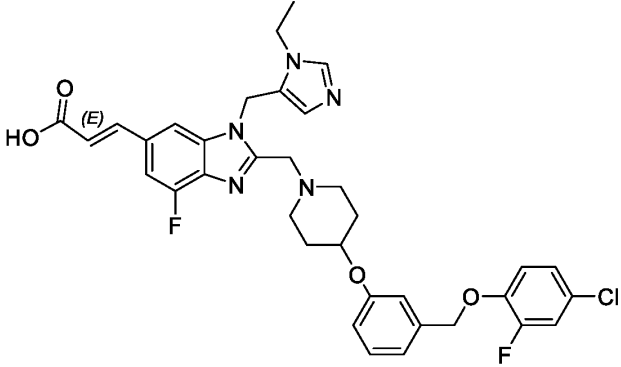
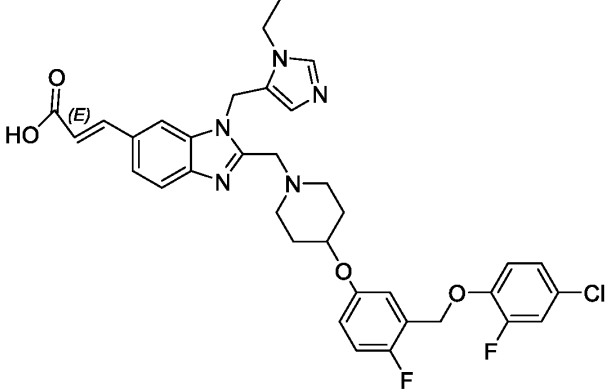
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 10 |    |
| 化合物 11 |   |
| 化合物 12 |  |
| 化合物 13 |  |

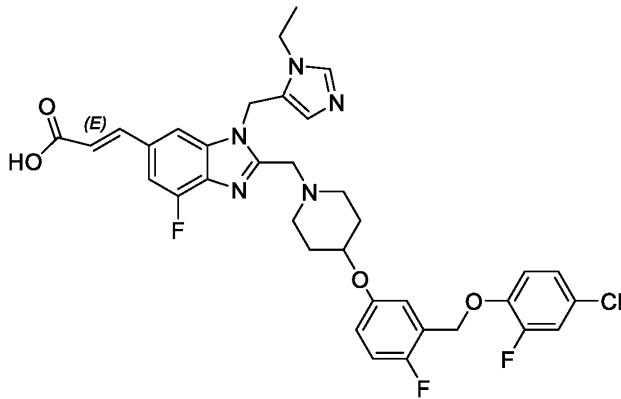
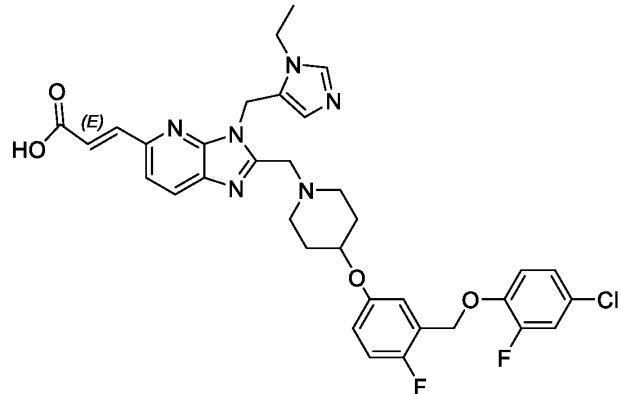
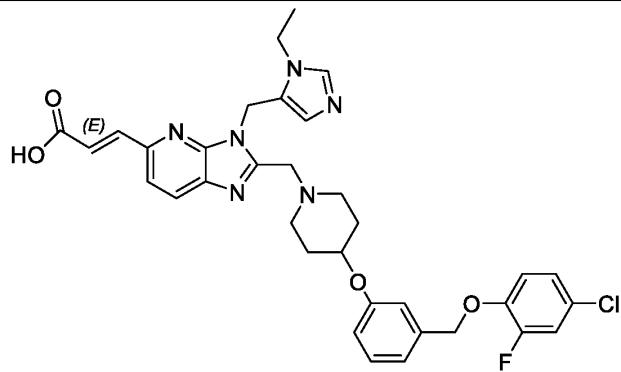
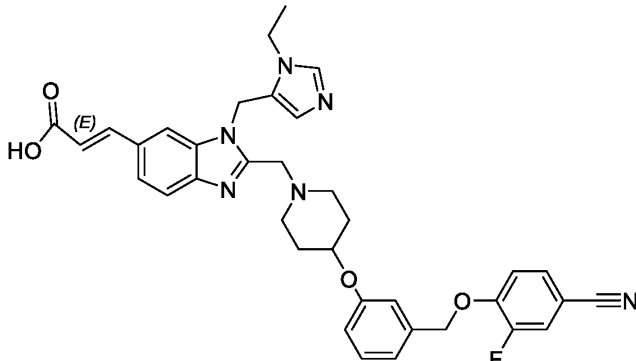
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 14 |    |
| 化合物 15 |   |
| 化合物 16 |  |
| 化合物 17 |  |

|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 18 |    |
| 化合物 19 |    |
| 化合物 20 |  |
| 化合物 21 |  |

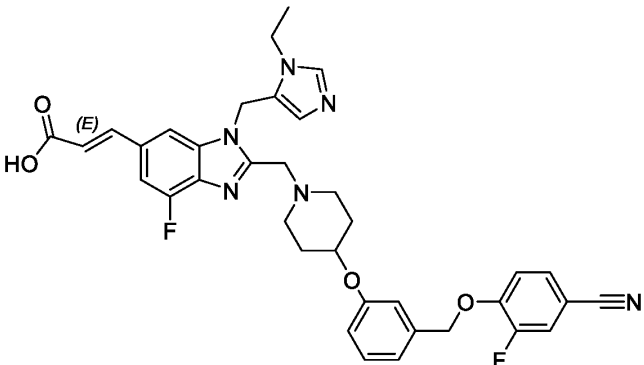
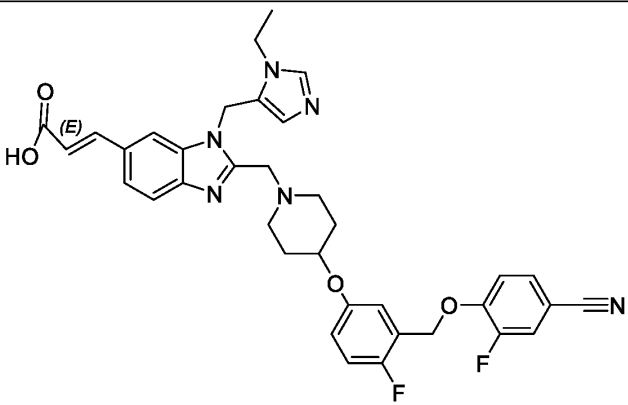
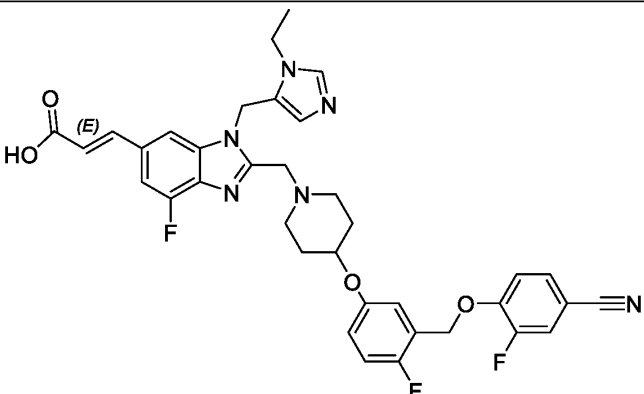
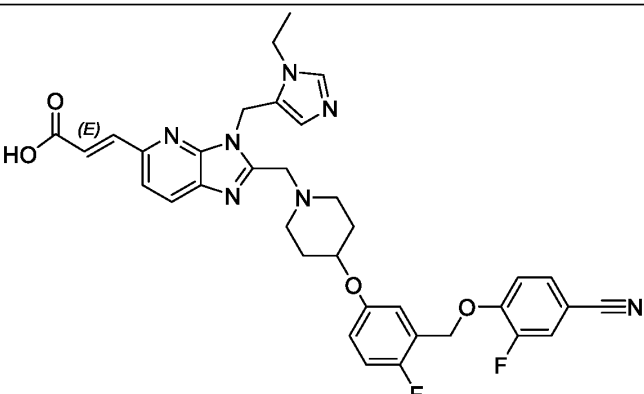
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 22 |    |
| 化合物 23 |   |
| 化合物 24 |  |
| 化合物 25 |  |

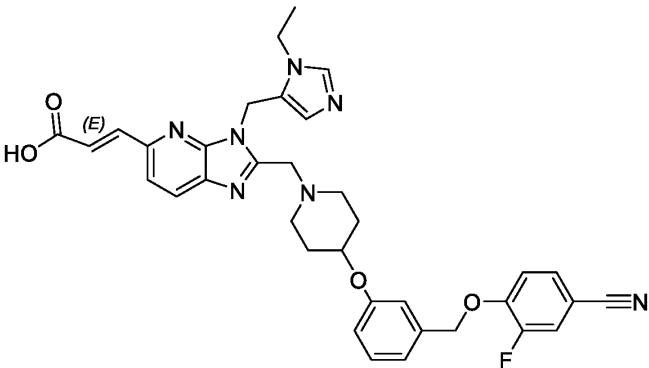
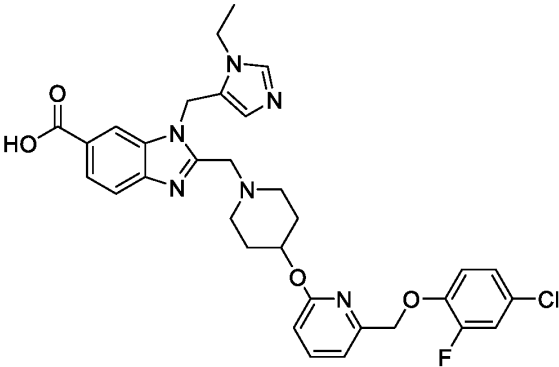
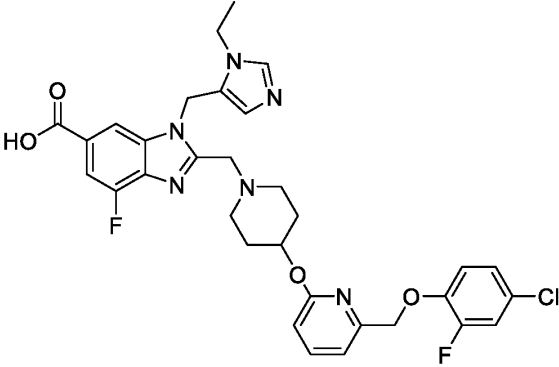
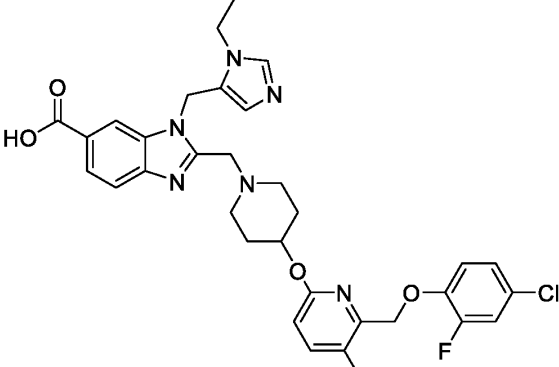
|        |  |
|--------|--|
| 化合物 26 |  |
| 化合物 27 |  |
| 化合物 28 |  |
| 化合物 29 |  |

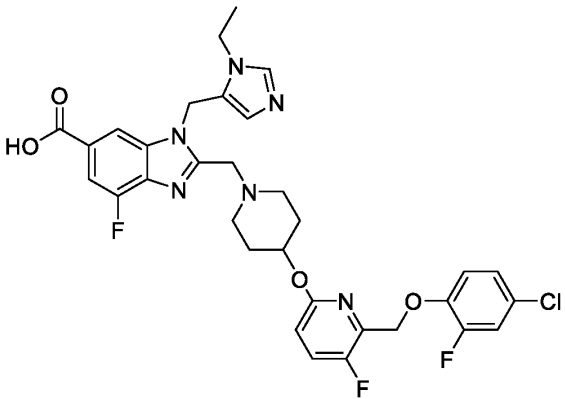
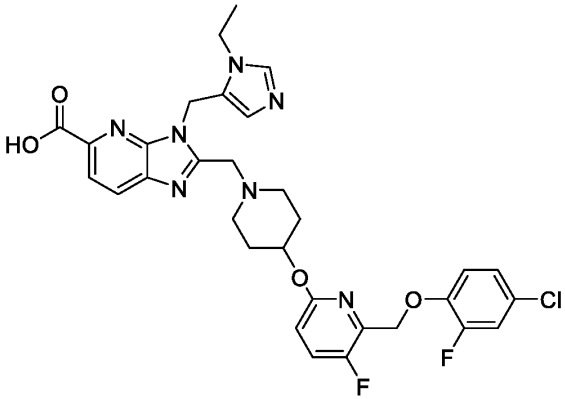
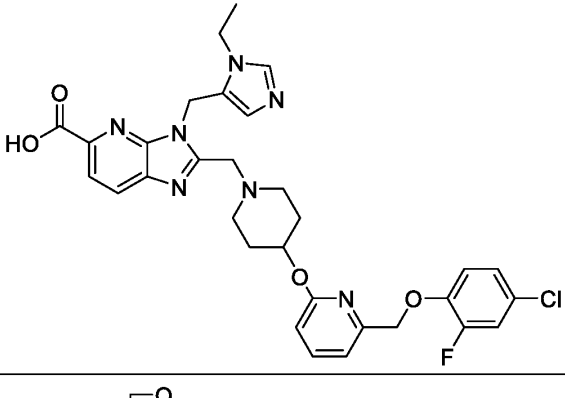
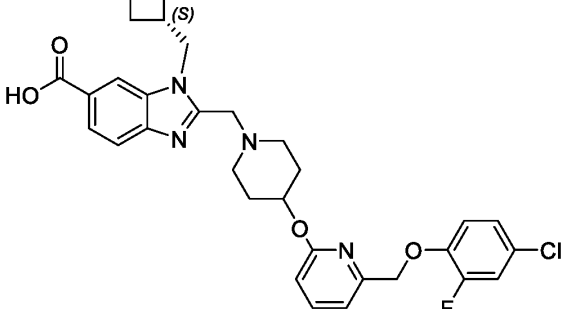
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 30 |    |
| 化合物 31 |    |
| 化合物 32 |  |
| 化合物 33 |  |

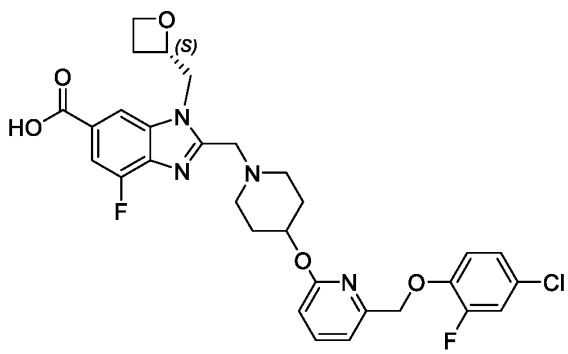
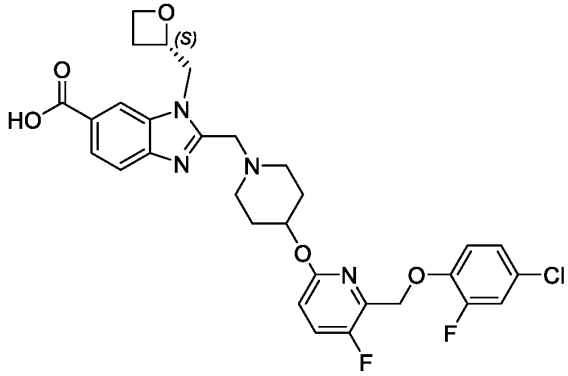
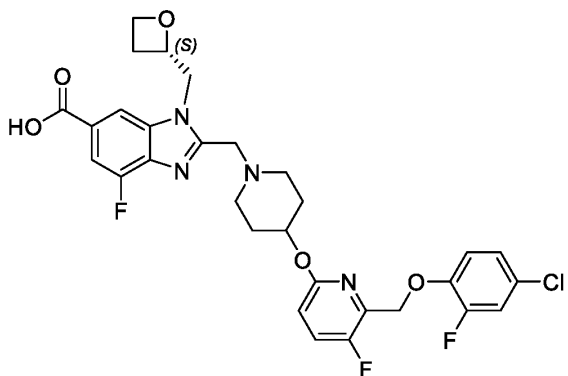
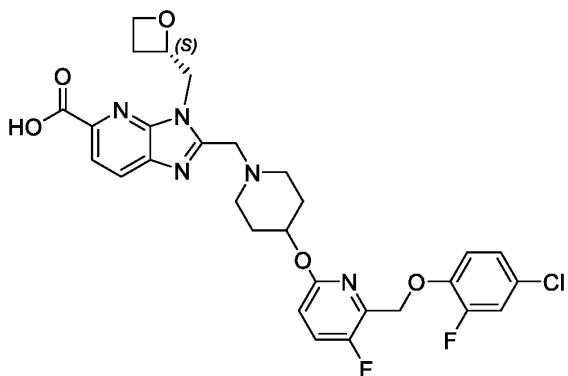
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 34 |    |
| 化合物 35 |   |
| 化合物 36 |  |
| 化合物 37 |  |

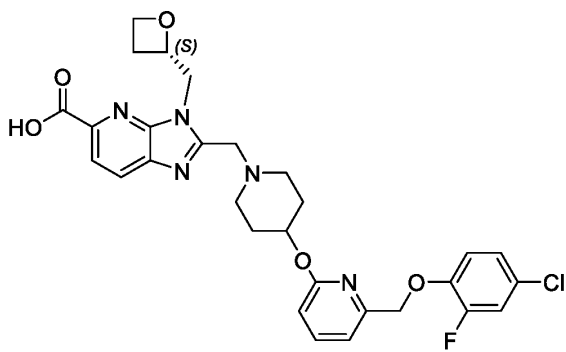
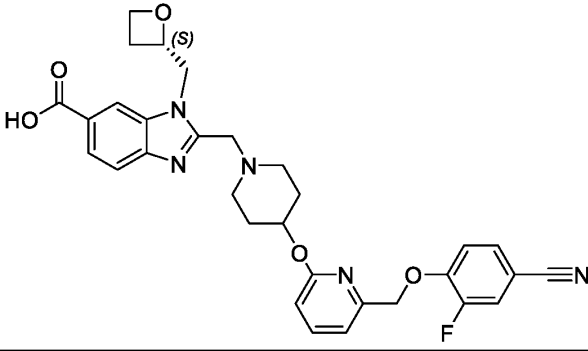
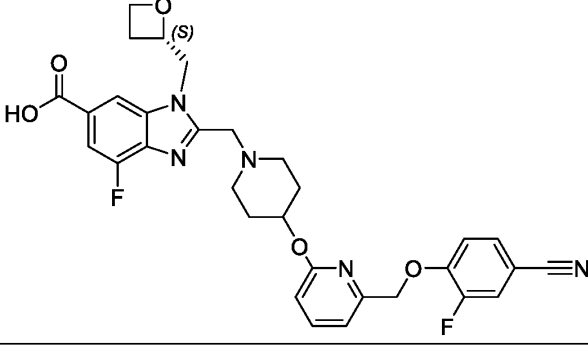
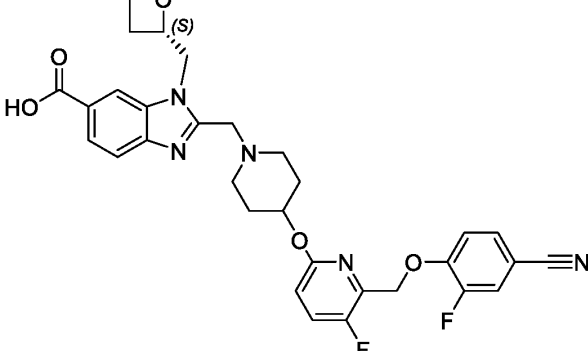


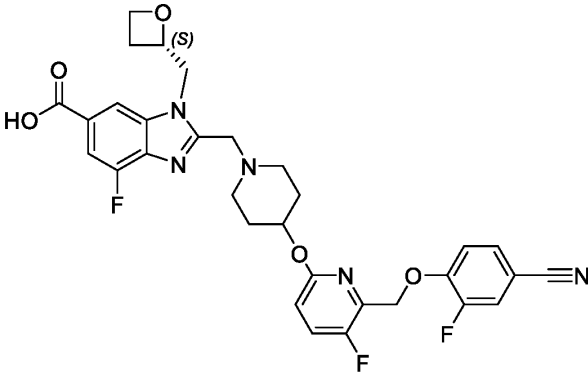
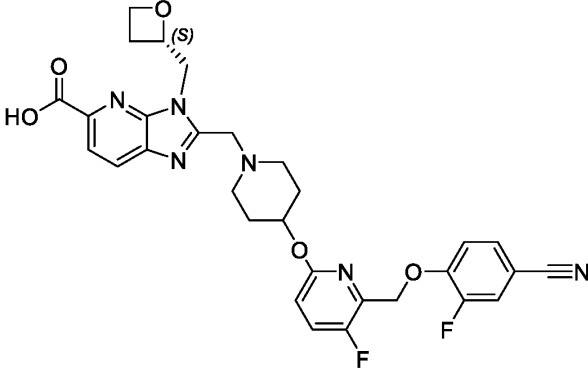
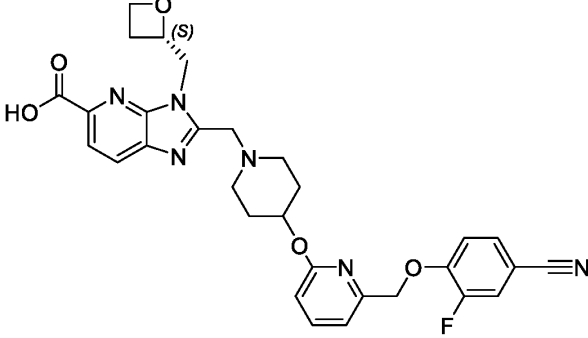
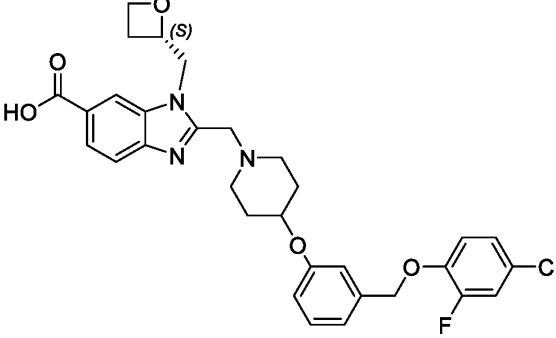
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 38 |    |
| 化合物 39 |   |
| 化合物 40 |  |
| 化合物 41 |  |

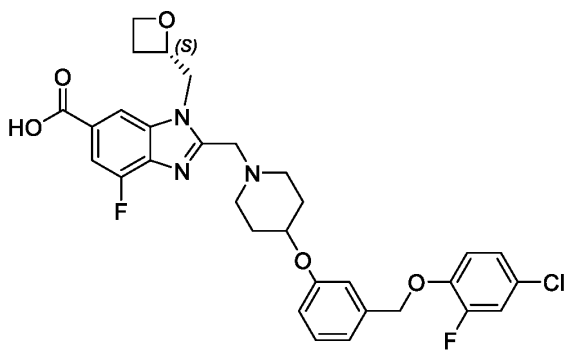
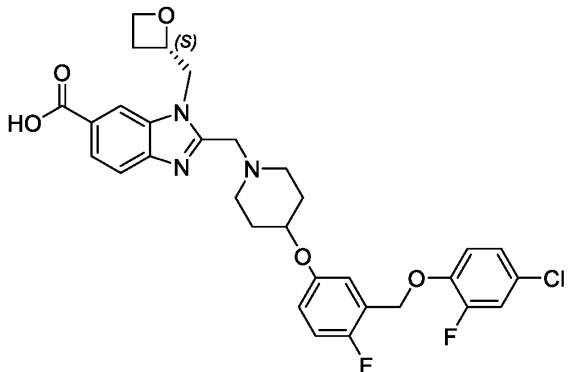
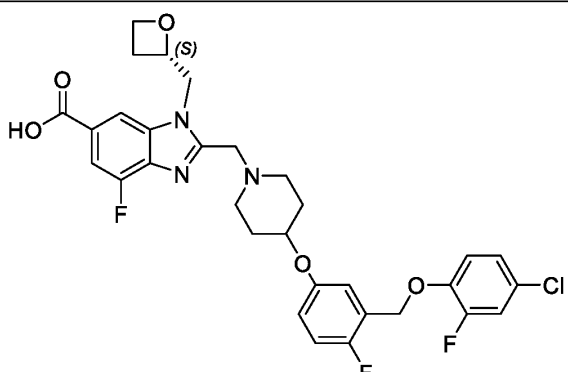
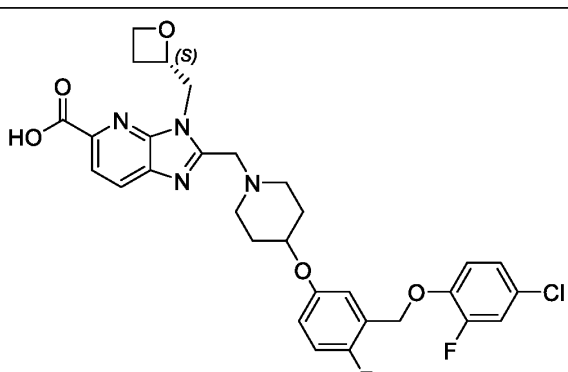
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 42 |    |
| 化合物 43 |    |
| 化合物 44 |  |
| 化合物 45 |  |

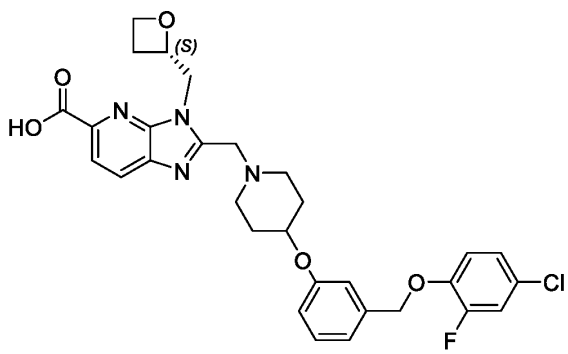
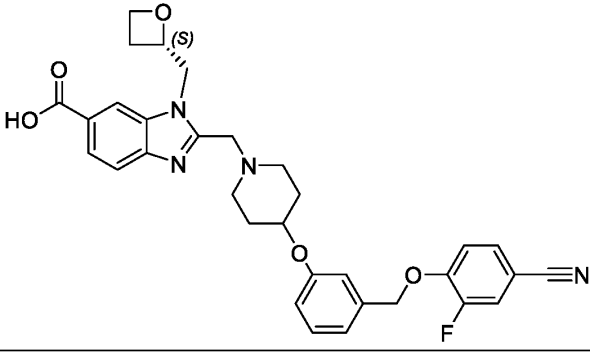
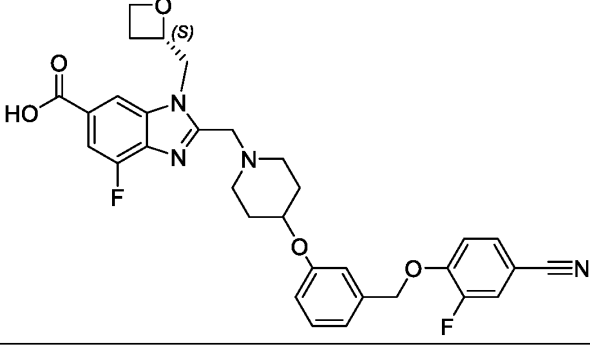
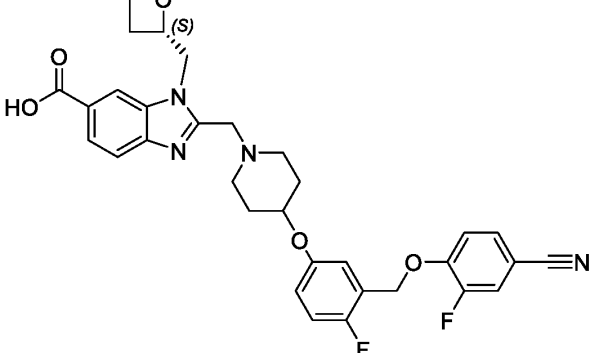
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 46 |    |
| 化合物 47 |   |
| 化合物 48 |  |
| 化合物 49 |  |

|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 50 |    |
| 化合物 51 |    |
| 化合物 52 |   |
| 化合物 53 |  |

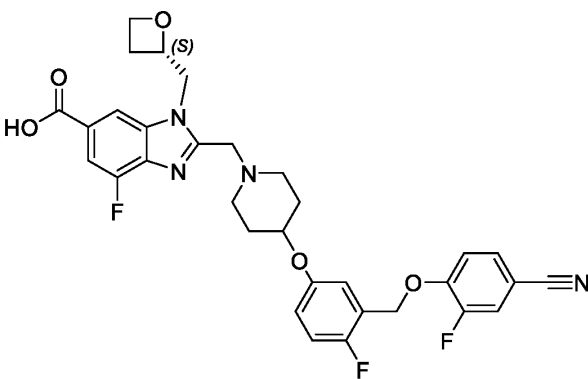
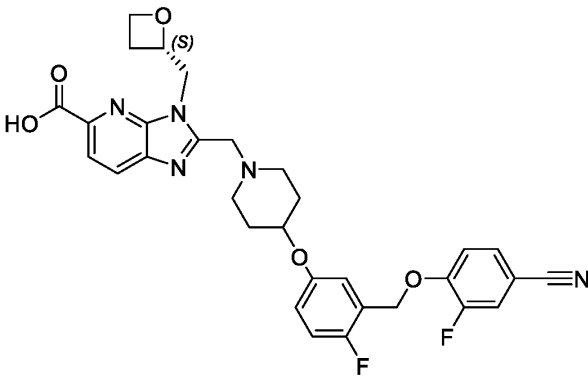
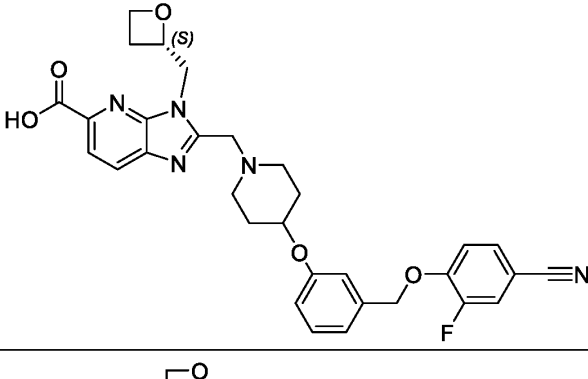
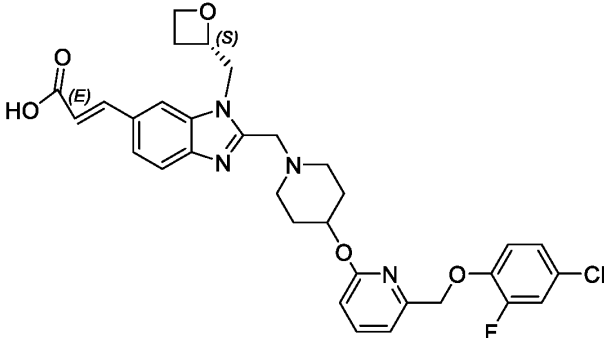
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 54 |    |
| 化合物 55 |    |
| 化合物 56 |   |
| 化合物 57 |  |

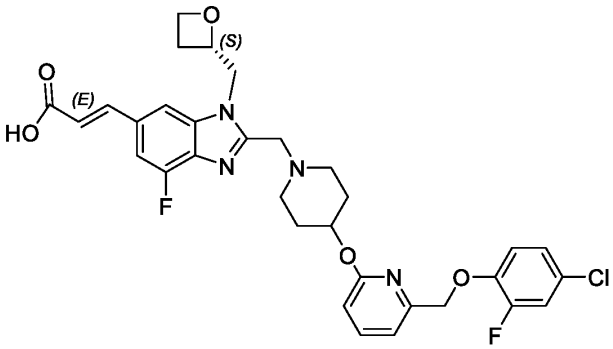
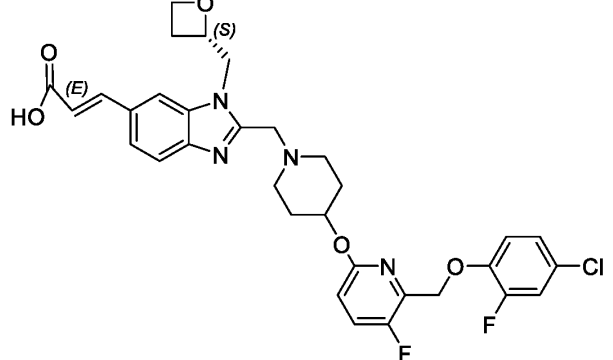
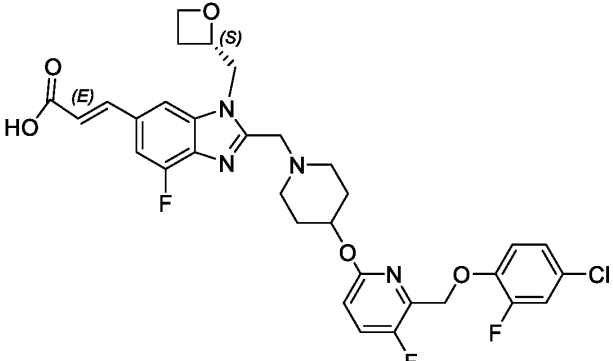
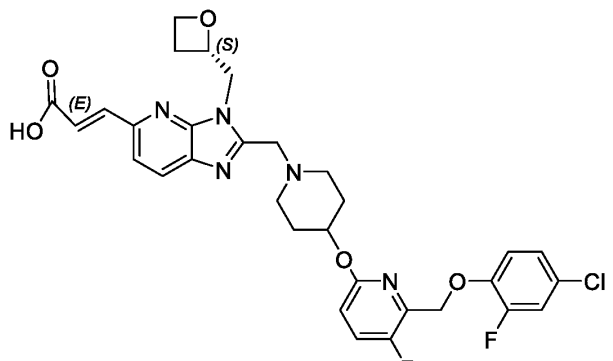
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 58 |    |
| 化合物 59 |   |
| 化合物 60 |  |
| 化合物 61 |  |

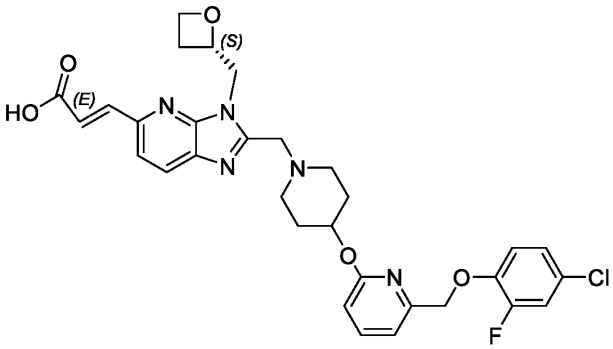
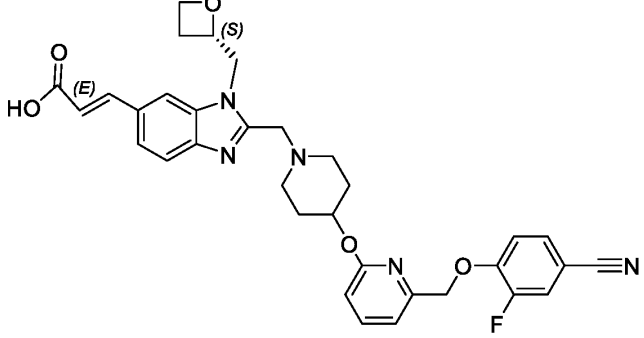
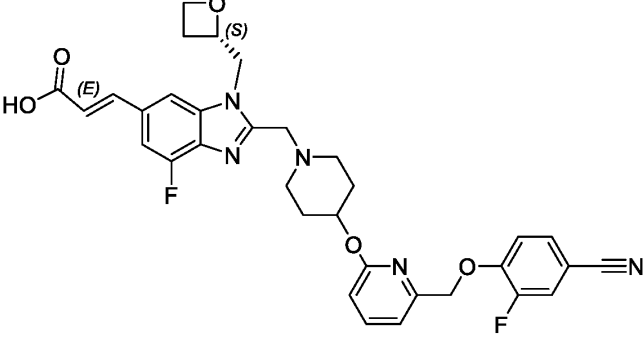
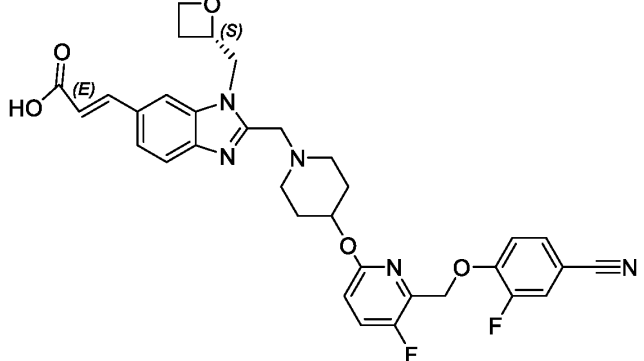
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 62 |    |
| 化合物 63 |    |
| 化合物 64 |   |
| 化合物 65 |  |

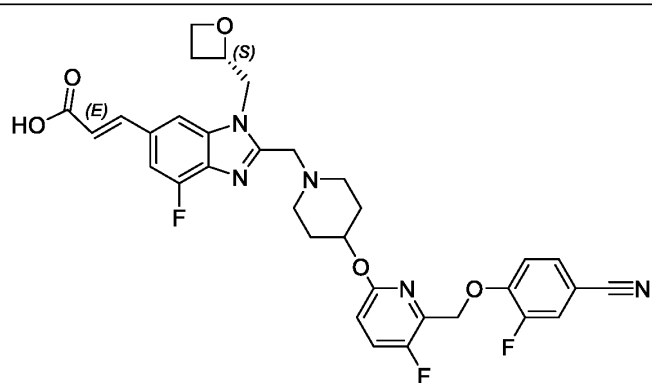
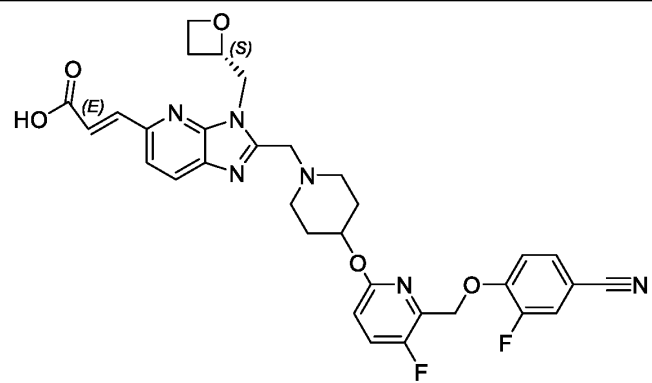
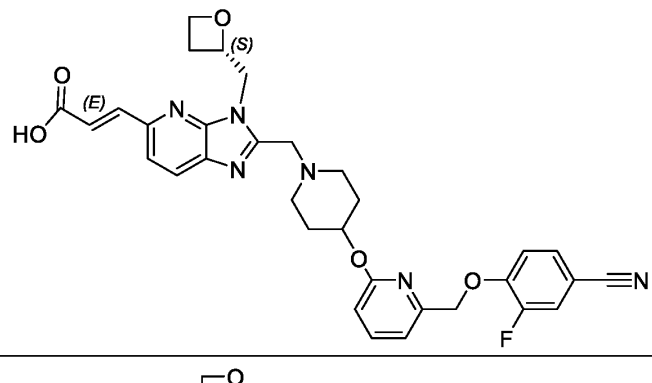
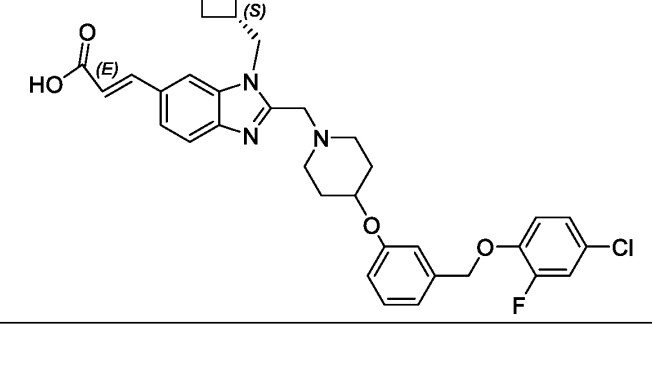
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 66 |    |
| 化合物 67 |    |
| 化合物 68 |   |
| 化合物 69 |  |

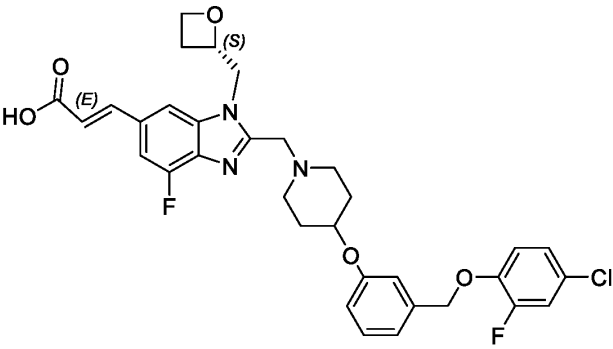
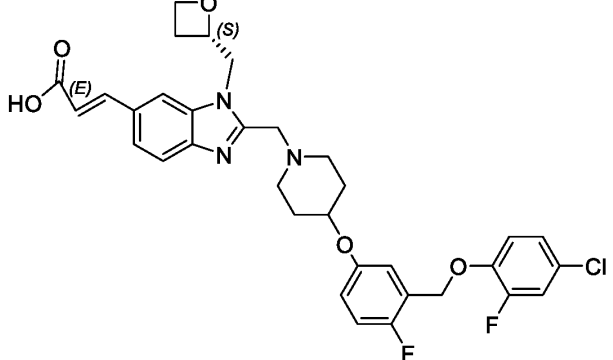
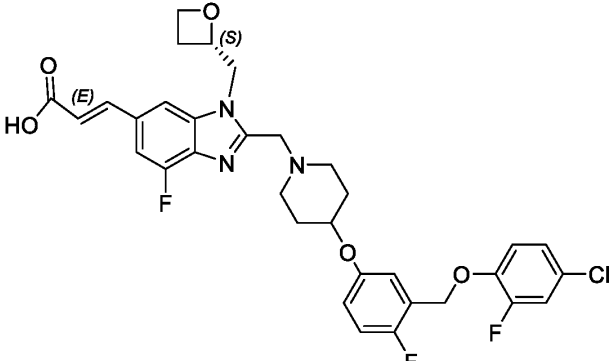
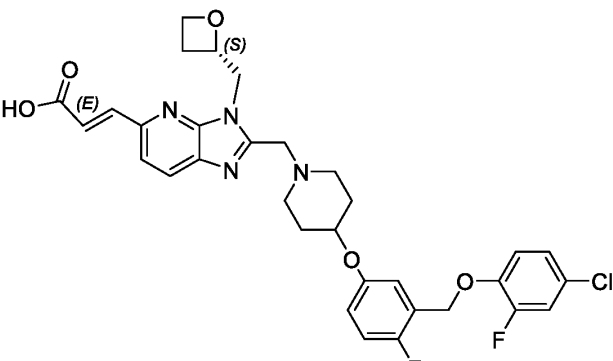


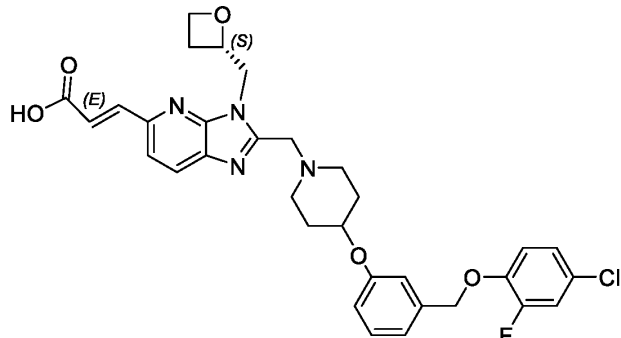
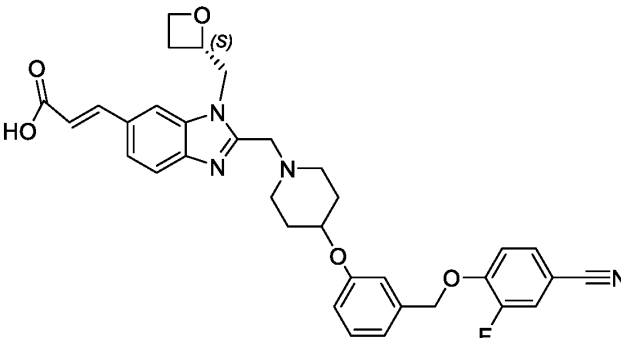
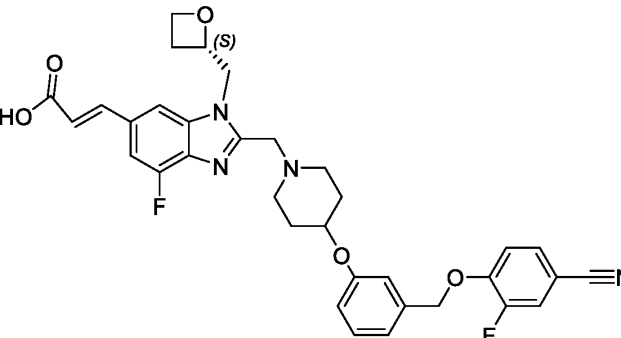
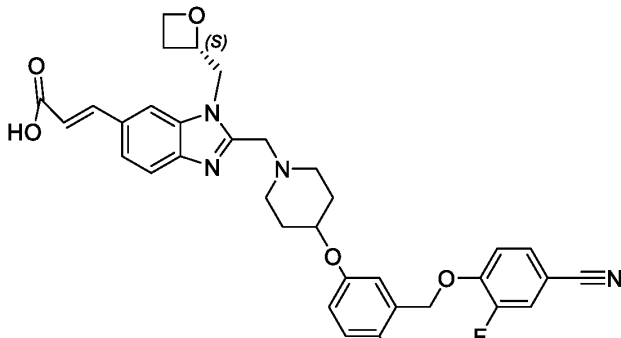
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 70 |    |
| 化合物 71 |   |
| 化合物 72 |  |
| 化合物 73 |  |

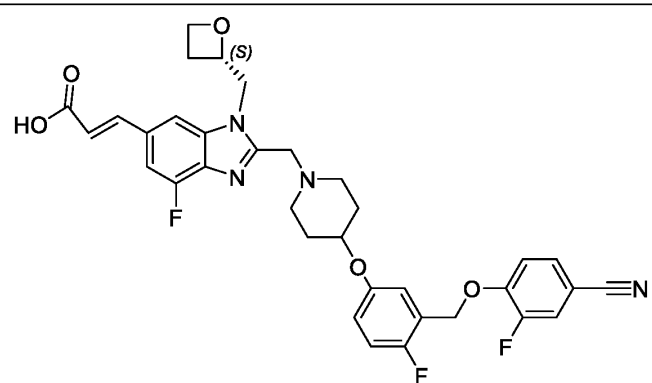
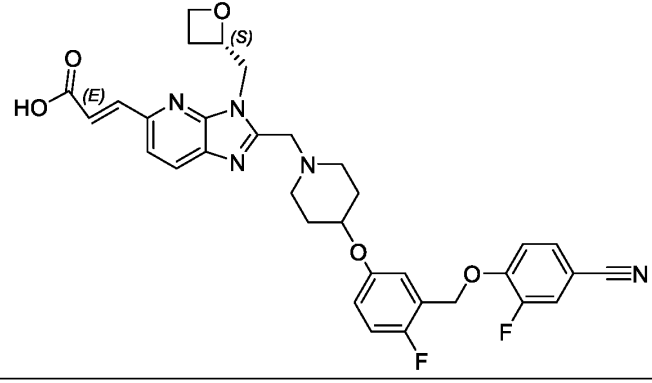
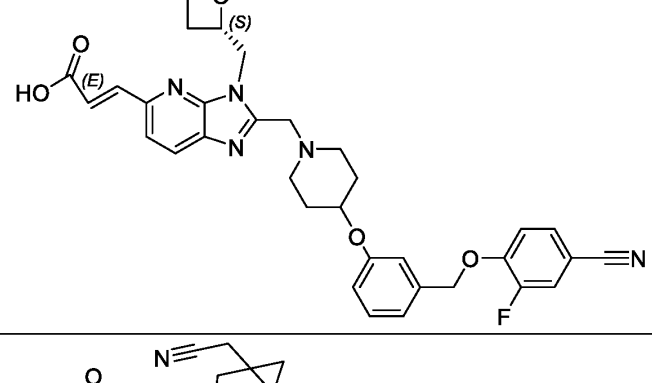
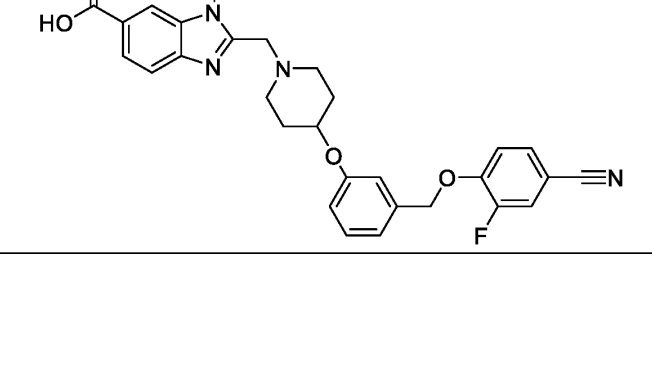
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 74 |    |
| 化合物 75 |    |
| 化合物 76 |   |
| 化合物 77 |  |

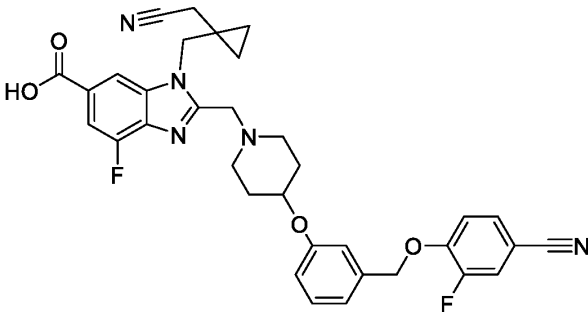
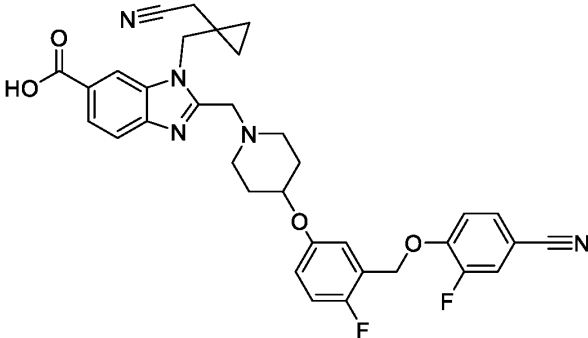
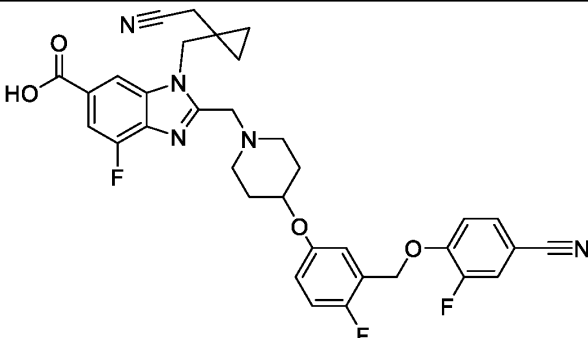
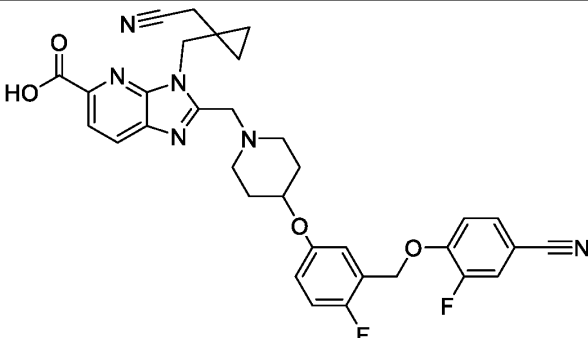
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 78 |    |
| 化合物 79 |    |
| 化合物 80 |   |
| 化合物 81 |  |

|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 82 |    |
| 化合物 83 |   |
| 化合物 84 |  |
| 化合物 85 |  |

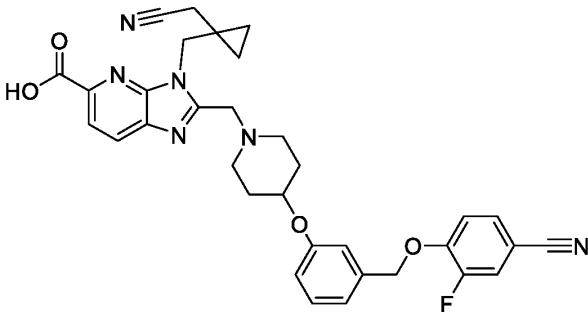
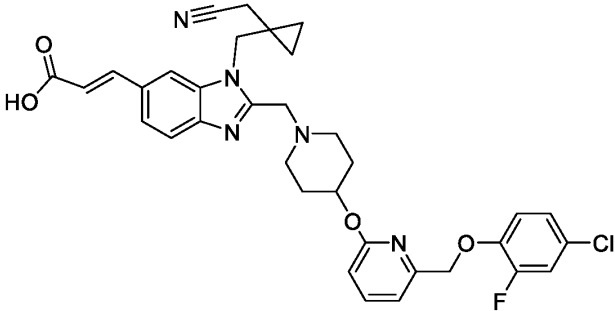
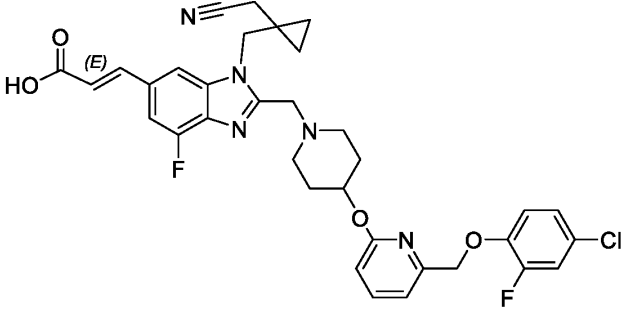
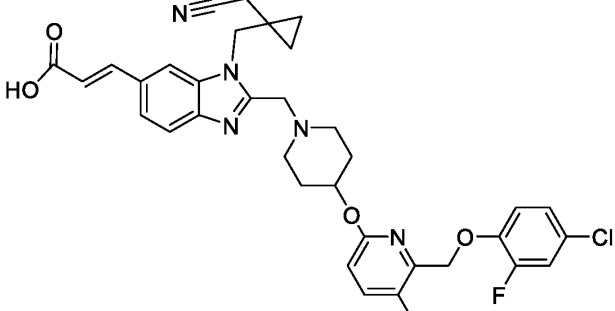
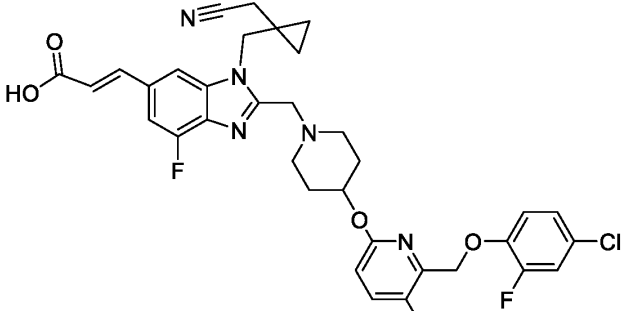
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 86 |    |
| 化合物 87 |    |
| 化合物 88 |   |
| 化合物 89 |  |

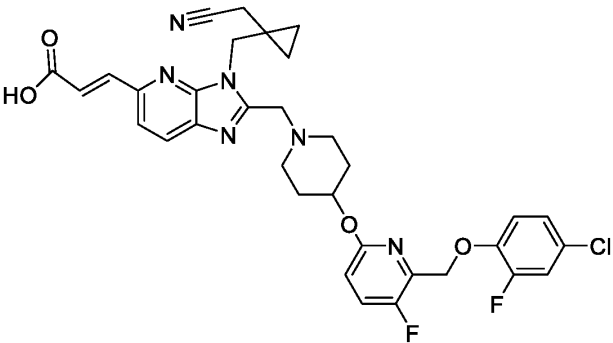
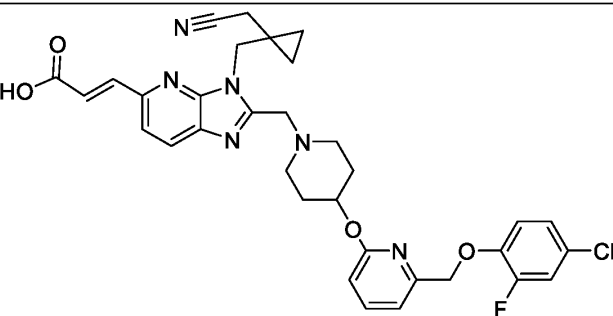
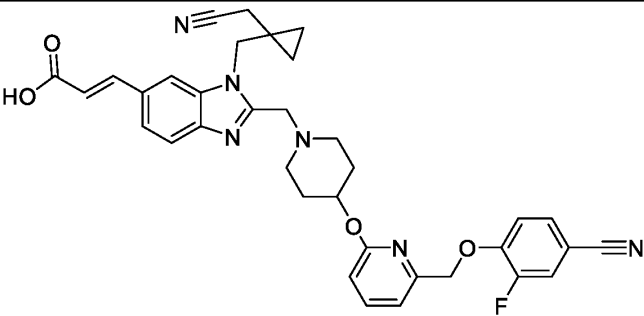
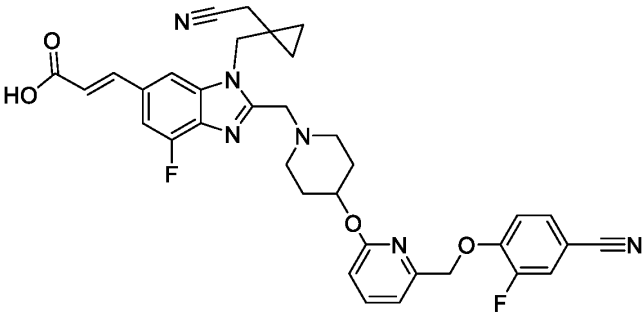
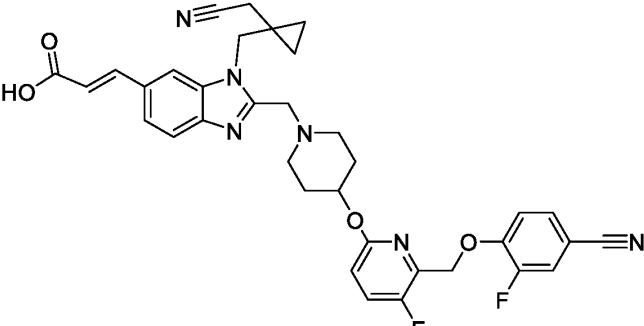
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 90 |    |
| 化合物 91 |    |
| 化合物 92 |   |
| 化合物 93 |  |

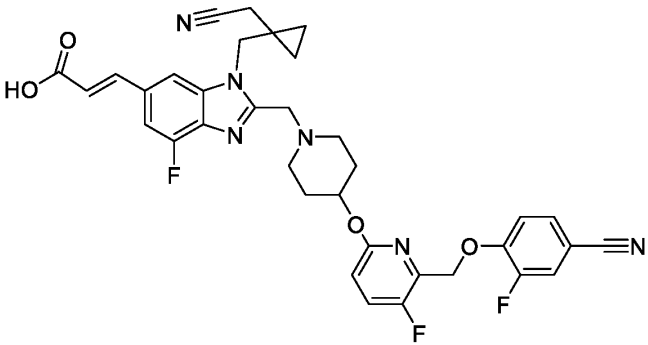
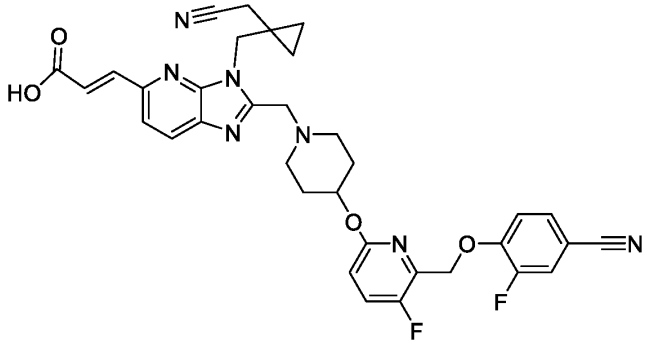
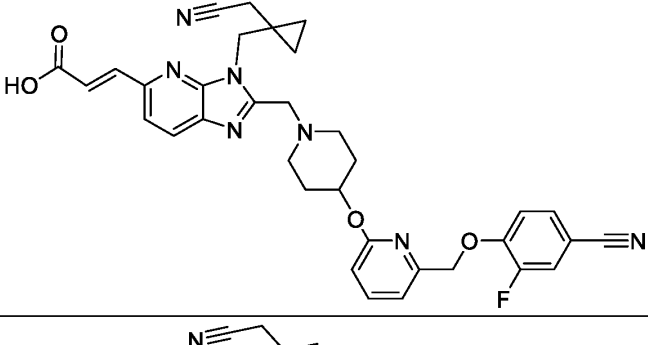
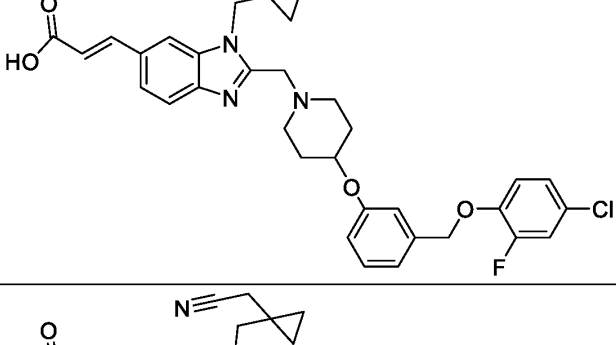
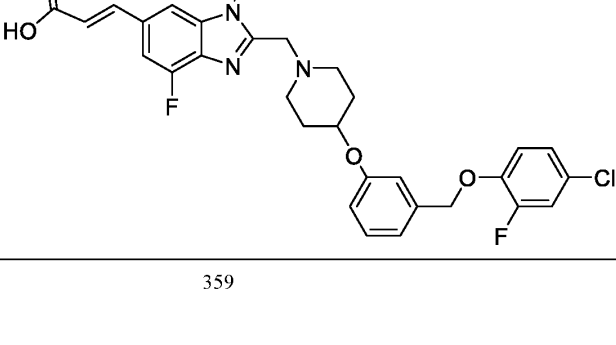
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 94 |    |
| 化合物 95 |   |
| 化合物 96 |  |
| 化合物 97 |  |

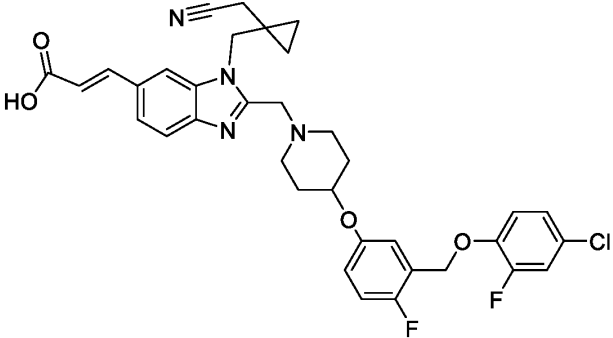
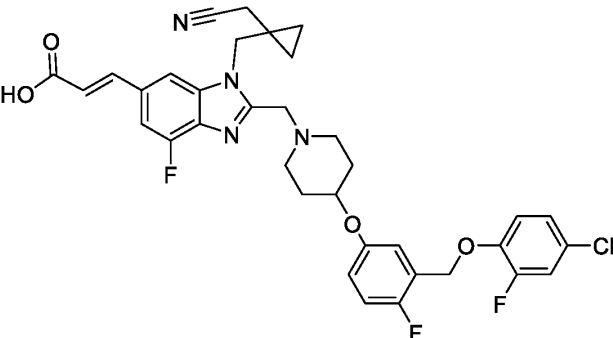
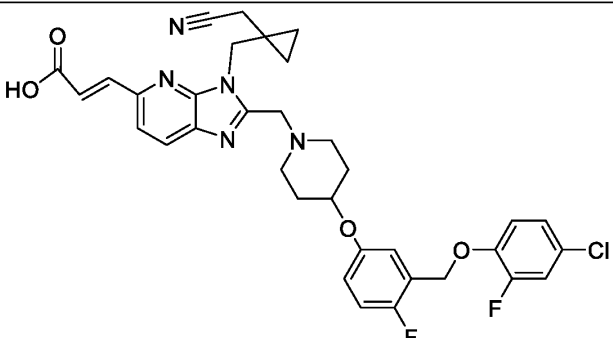
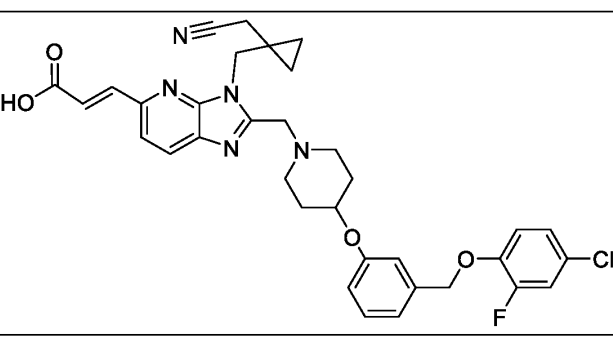
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 98  |    |
| 化合物 99  |    |
| 化合物 100 |   |
| 化合物 101 |  |

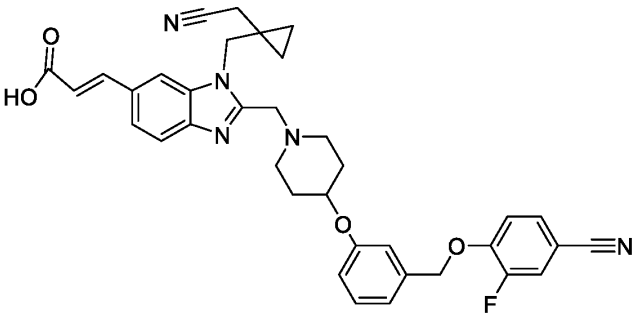
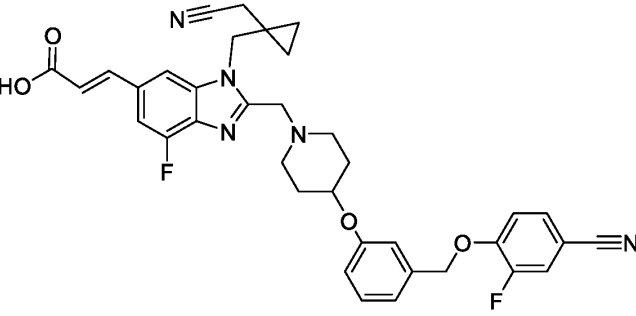
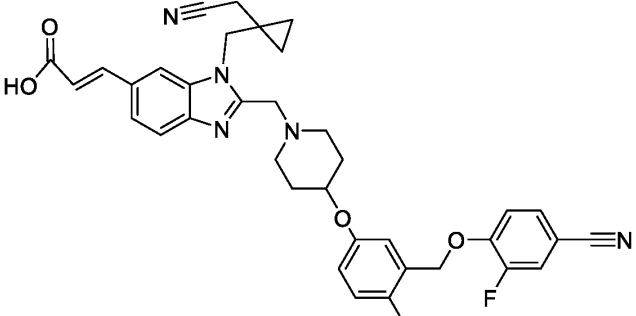
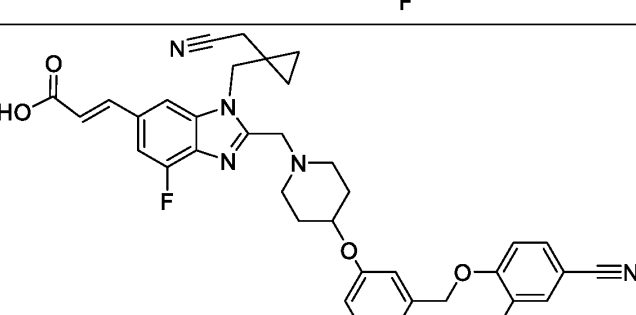


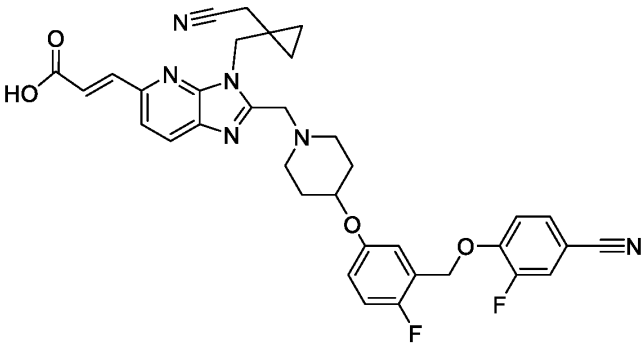
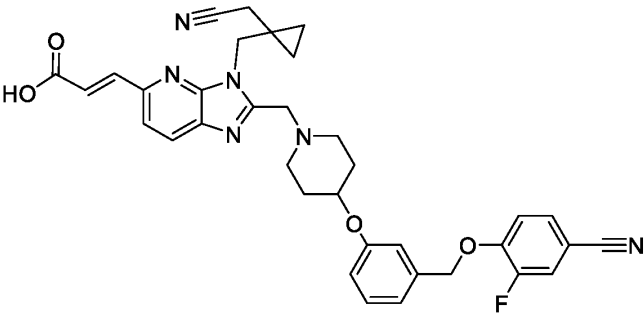
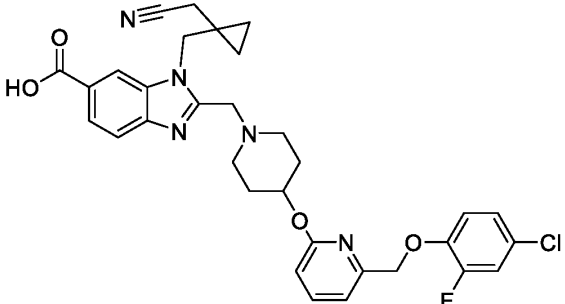
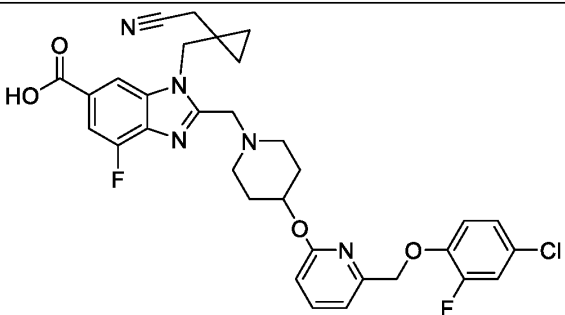
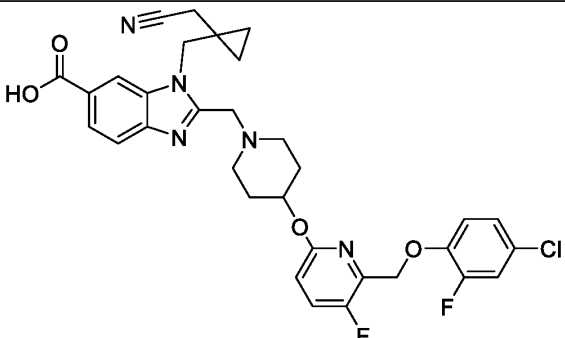
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 102 |    |
| 化合物 103 |    |
| 化合物 104 |   |
| 化合物 105 |  |
| 化合物 106 |  |

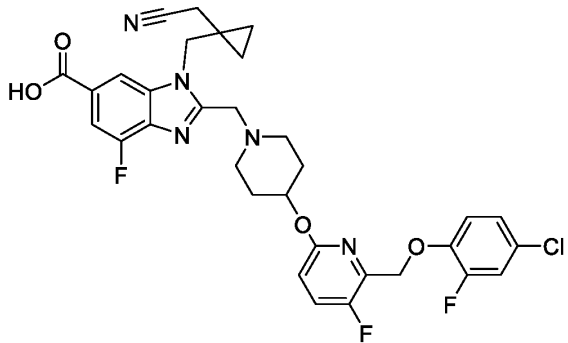
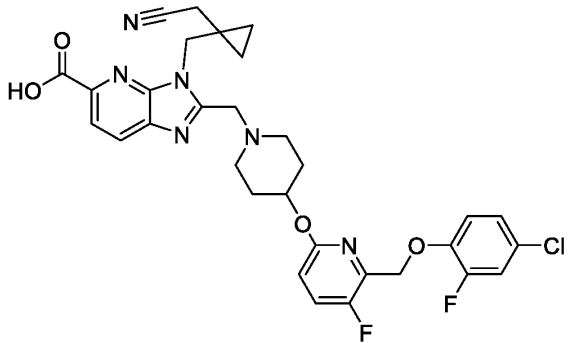
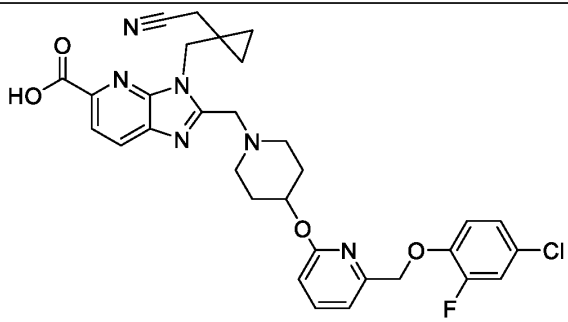
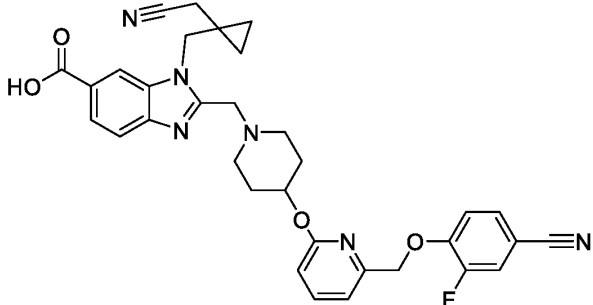
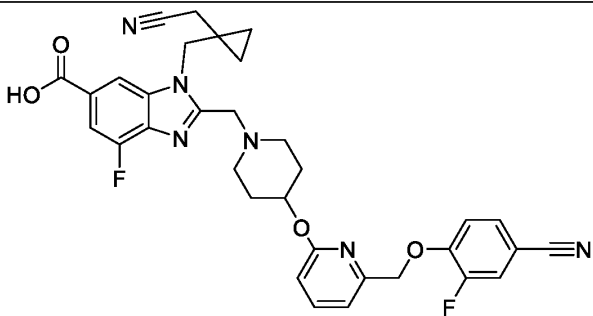
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 107 |    |
| 化合物 108 |    |
| 化合物 109 |   |
| 化合物 110 |  |
| 化合物 111 |  |

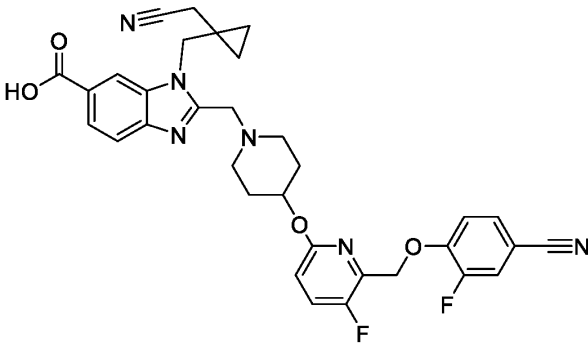
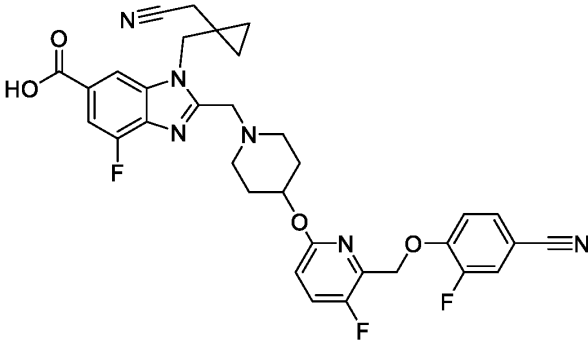
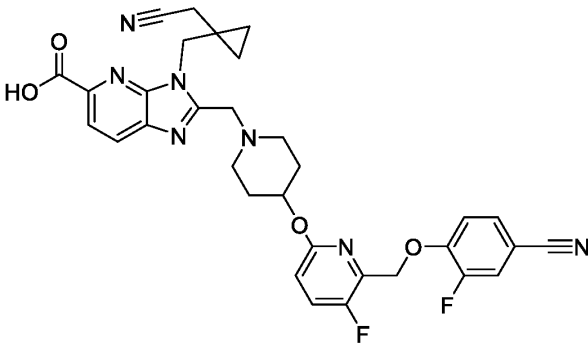
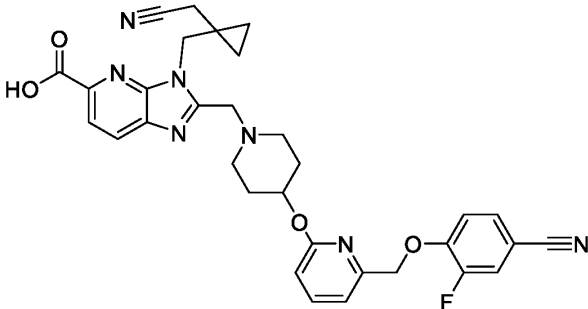
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 112 |    |
| 化合物 113 |    |
| 化合物 114 |   |
| 化合物 115 |  |
| 化合物 116 |  |

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 117 |    |
| 化合物 118 |    |
| 化合物 119 |   |
| 化合物 120 |  |

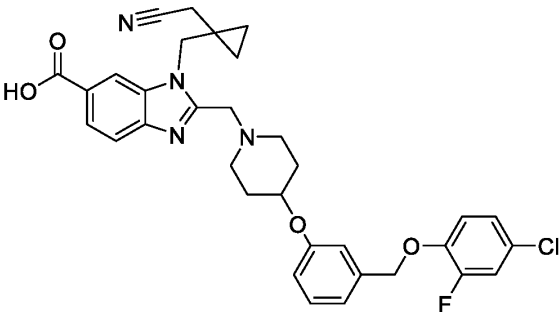
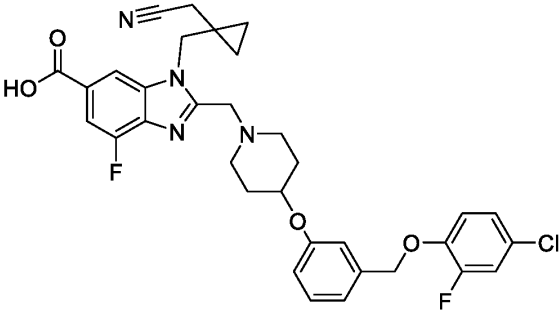
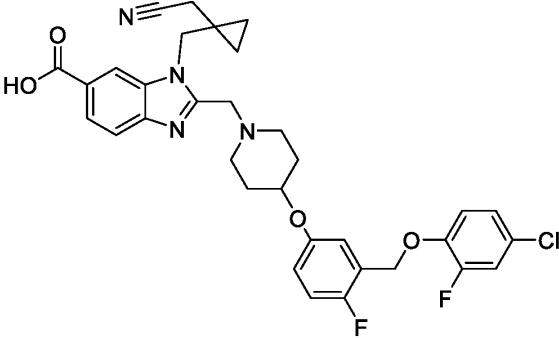
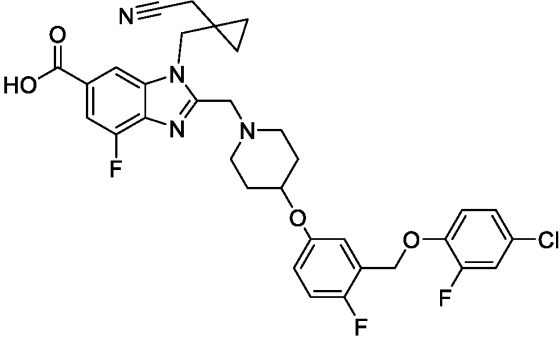
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 121 |    |
| 化合物 122 |    |
| 化合物 123 |   |
| 化合物 124 |  |

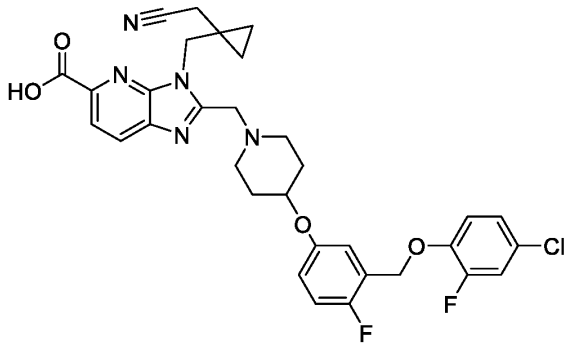
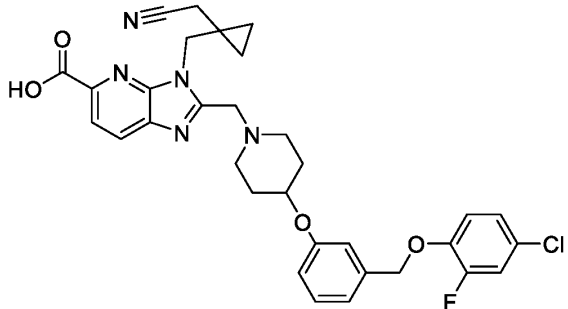
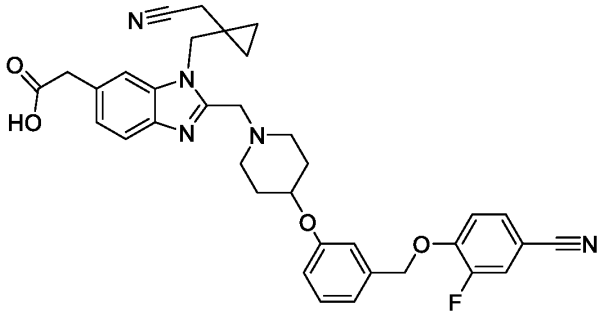
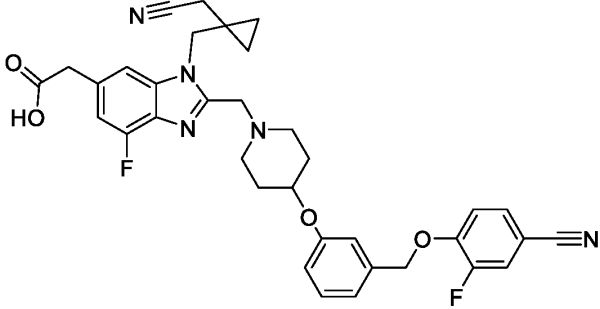
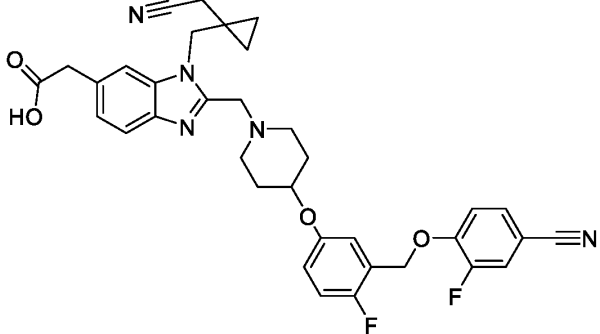
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 125 |    |
| 化合物 126 |    |
| 化合物 127 |   |
| 化合物 128 |  |
| 化合物 129 |  |

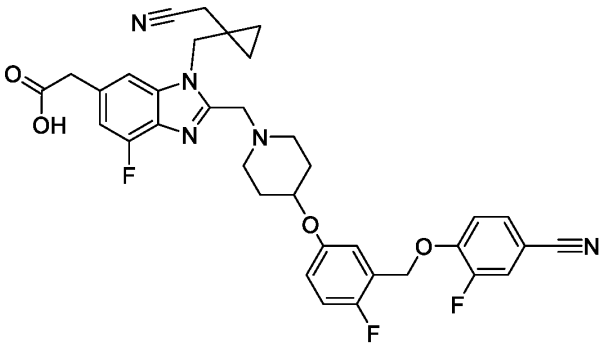
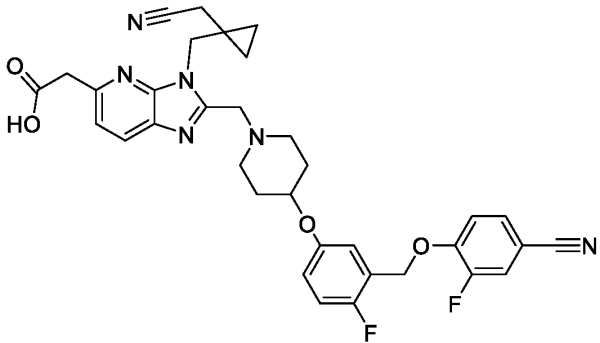
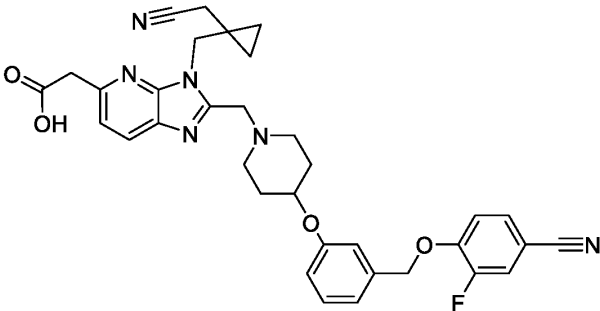
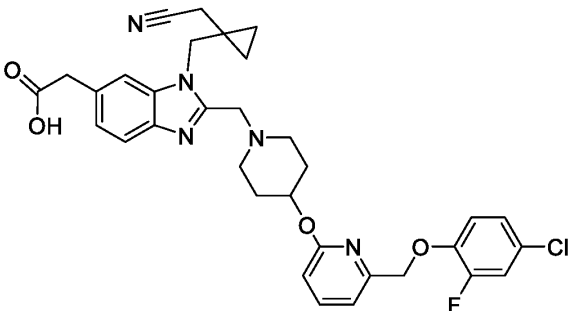
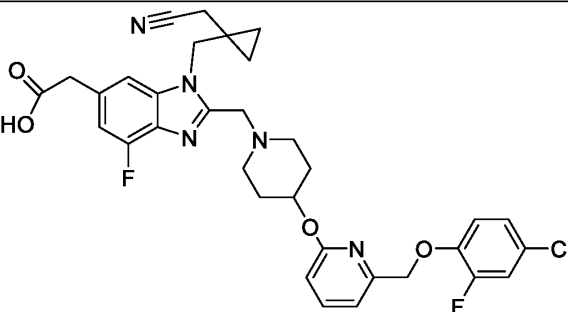
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 130 |    |
| 化合物 131 |    |
| 化合物 132 |   |
| 化合物 133 |  |
| 化合物 134 |  |

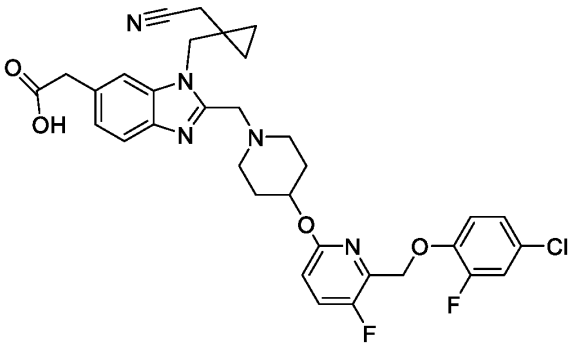
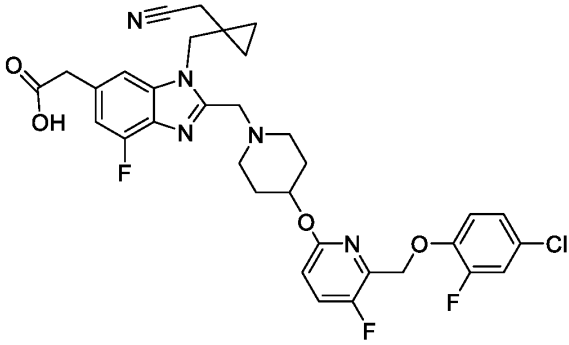
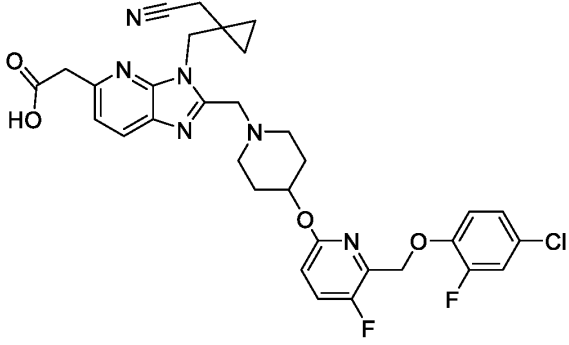
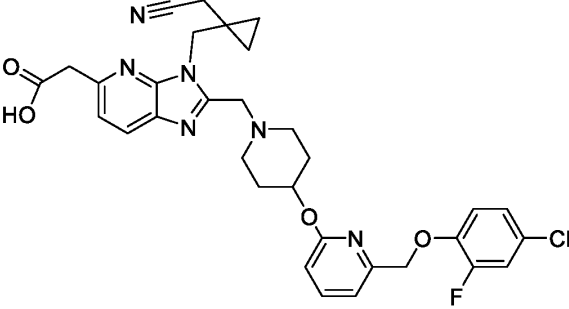
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 135 |    |
| 化合物 136 |    |
| 化合物 137 |   |
| 化合物 138 |  |

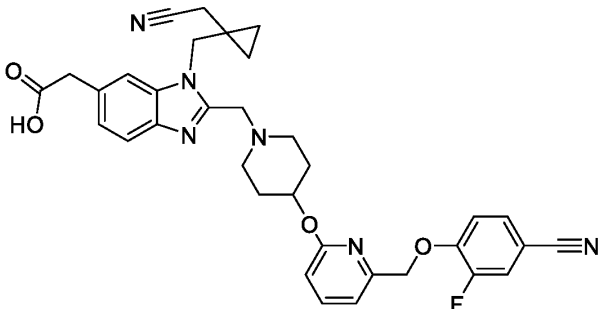
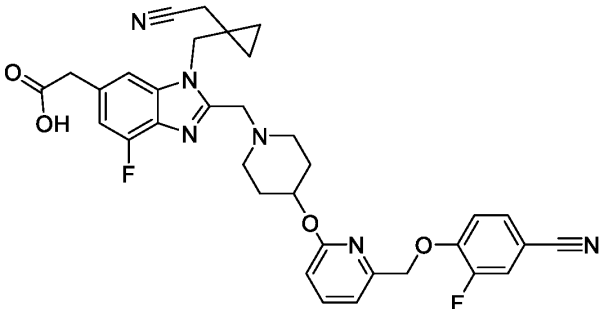
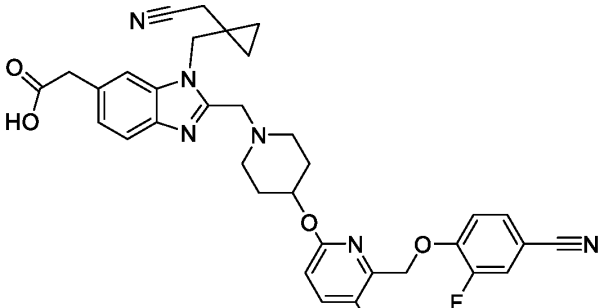
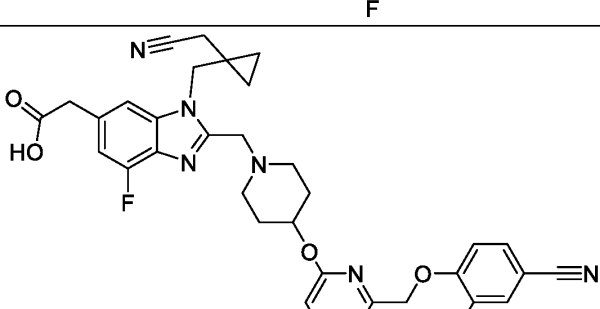


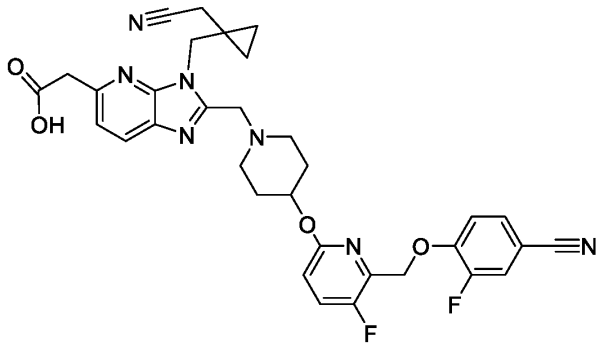
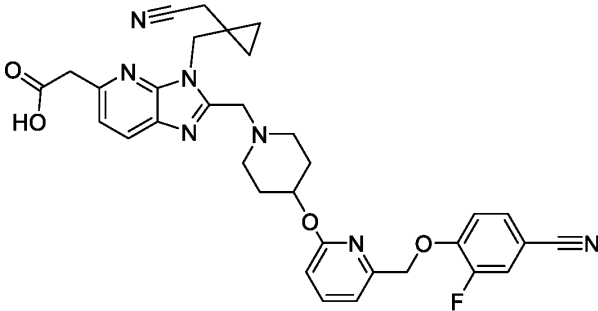
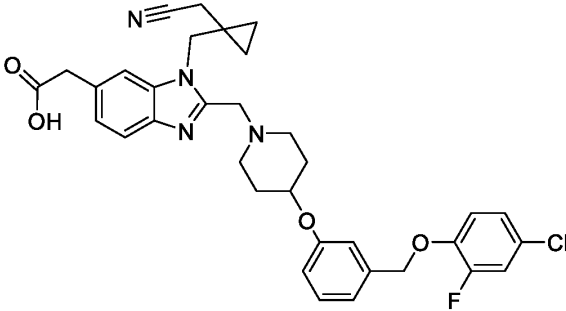
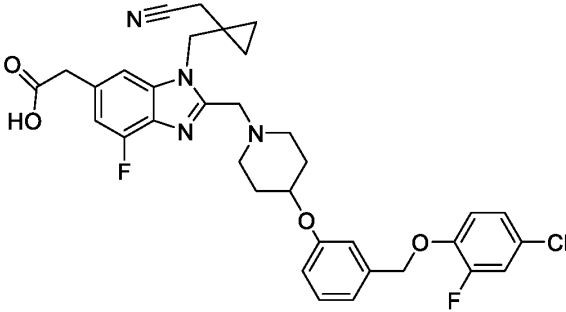
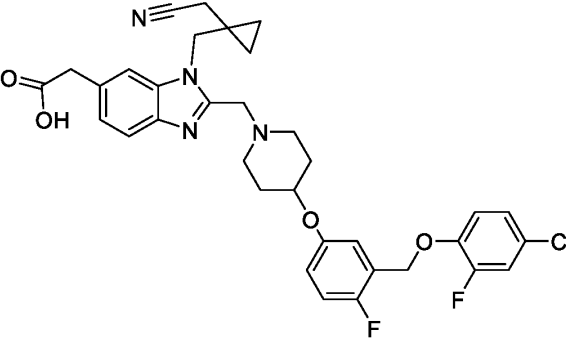
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 139 |    |
| 化合物 140 |    |
| 化合物 141 |   |
| 化合物 142 |  |

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 143 |    |
| 化合物 144 |    |
| 化合物 145 |   |
| 化合物 146 |  |
| 化合物 147 |  |

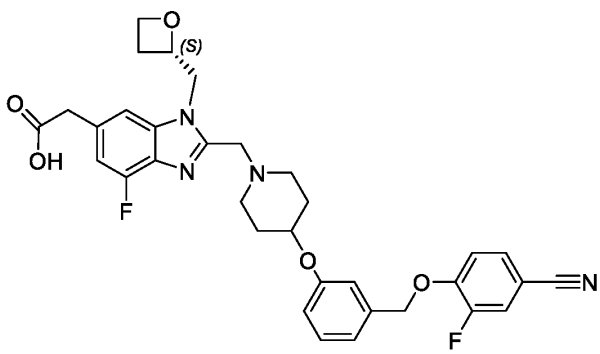
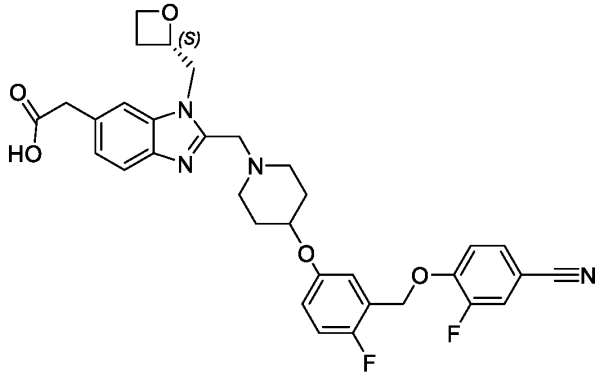
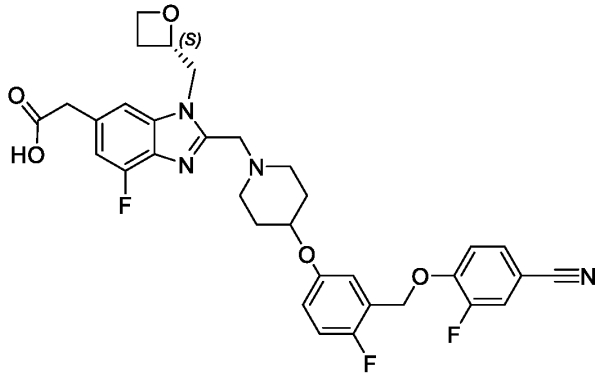
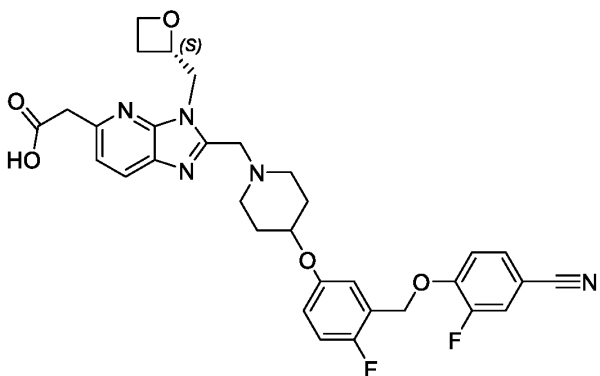
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 148 |    |
| 化合物 149 |    |
| 化合物 150 |   |
| 化合物 151 |  |
| 化合物 152 |  |

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 153 |    |
| 化合物 154 |    |
| 化合物 155 |   |
| 化合物 156 |  |

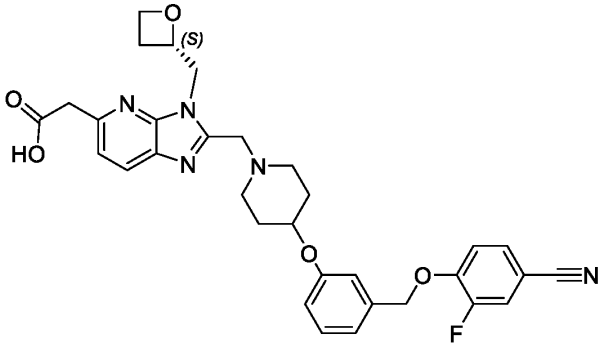
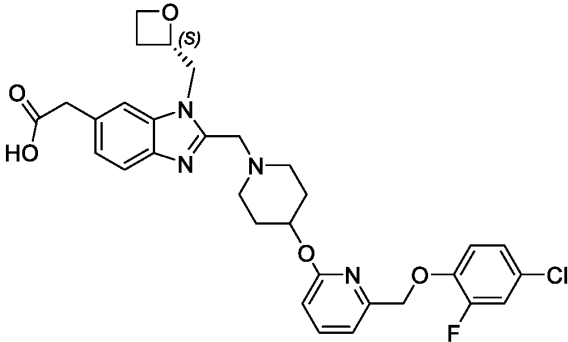
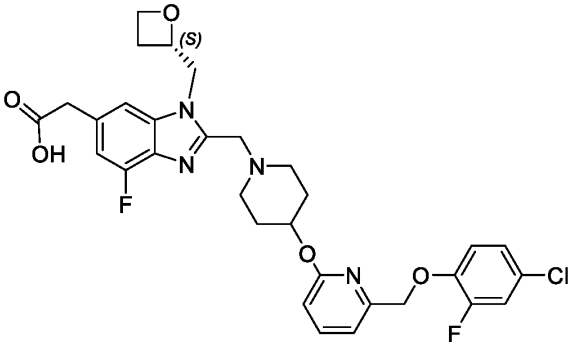
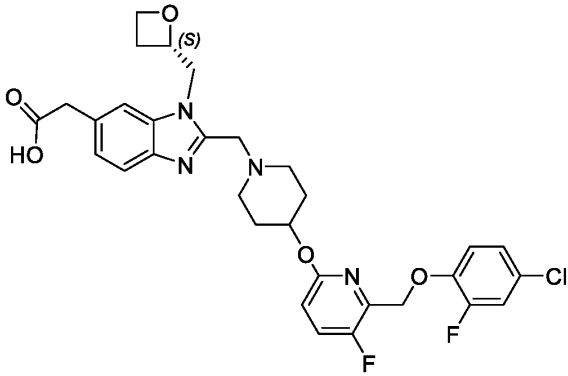
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 157 |    |
| 化合物 158 |    |
| 化合物 159 |   |
| 化合物 160 |  |

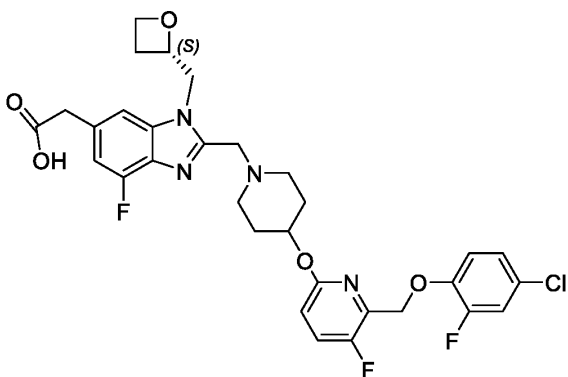
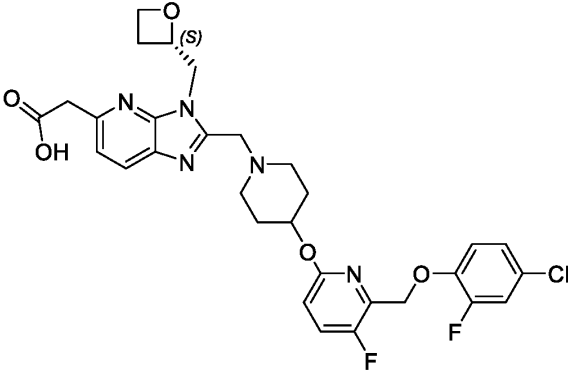
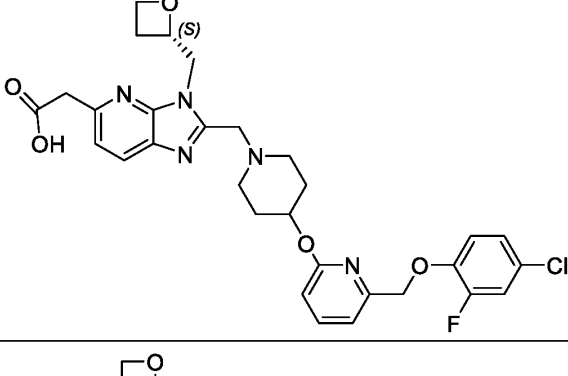
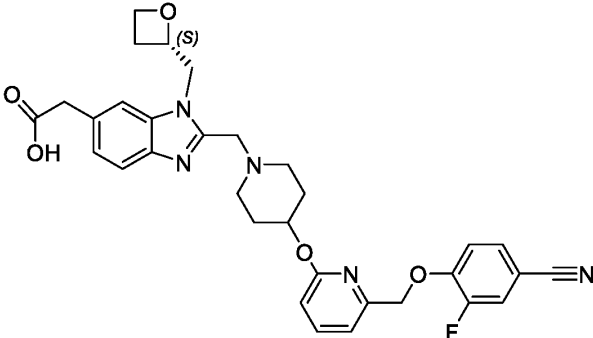
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 161 |    |
| 化合物 162 |    |
| 化合物 163 |   |
| 化合物 164 |  |
| 化合物 165 |  |

|         |                                                                                   |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 166 | <br><chem>O=C(O)Cc1ccc2nc3c(nc2c1F)CN(C3)CCN4CCOC5=CC=C(C=C5)C(F)=CC=C5Cl</chem>  |
| 化合物 167 | <br><chem>O=C(O)Cc1ccc2nc3c(nc2c1F)CN(C3)CCN4CCOC5=CC=C(C=C5)C(F)=CC=C5Cl</chem>  |
| 化合物 168 | <br><chem>O=C(O)Cc1ccc2nc3c(nc2c1F)CN(C3)CCN4CCOC5=CC=C(C=C5)C(F)=CC=C5Cl</chem>  |
| 化合物 169 | <br><chem>O=C(O)Cc1ccc2nc3c(nc2c1F)CN(C3)CCN4CCOC5=CC=C(C=C5)C(F)=CC=C5C#N</chem> |

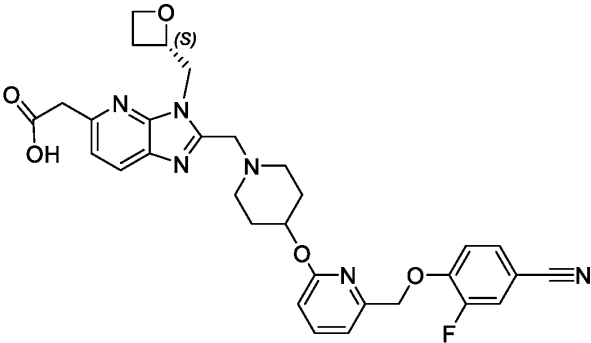
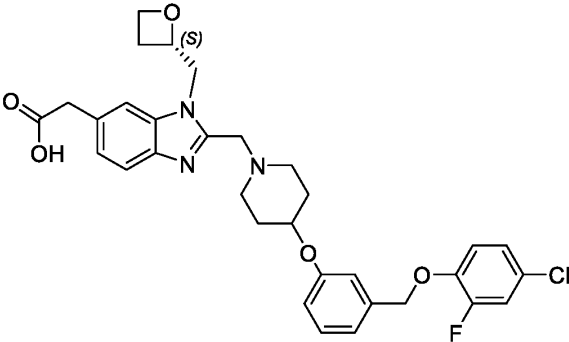
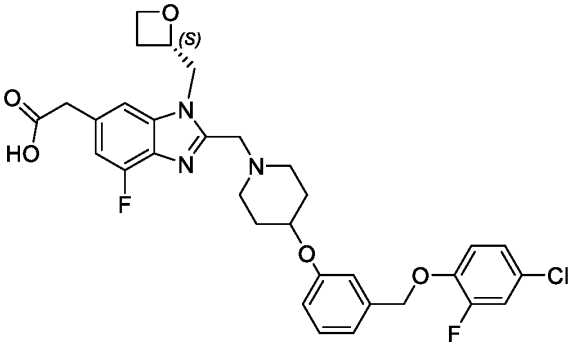
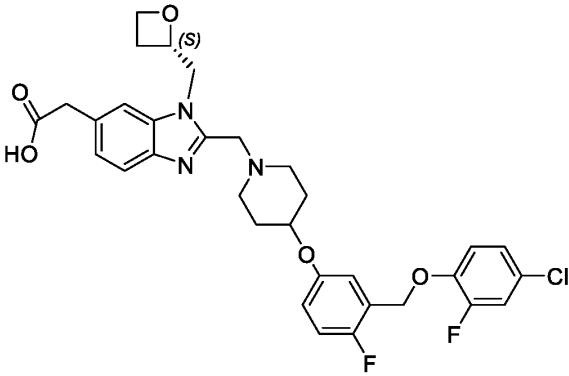
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 170 |    |
| 化合物 171 |    |
| 化合物 172 |   |
| 化合物 173 |  |

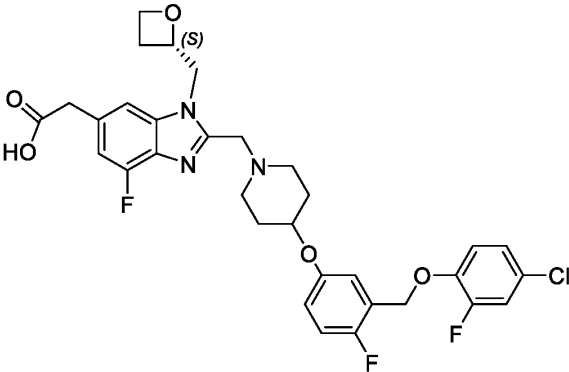
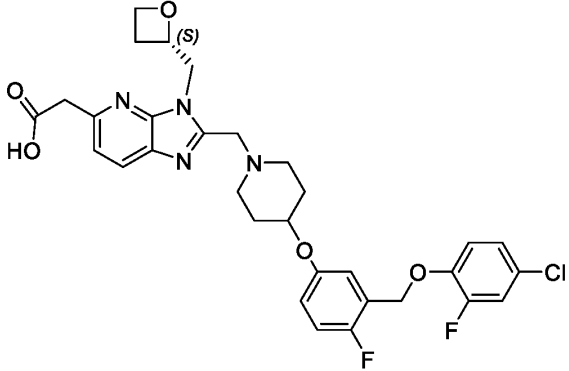
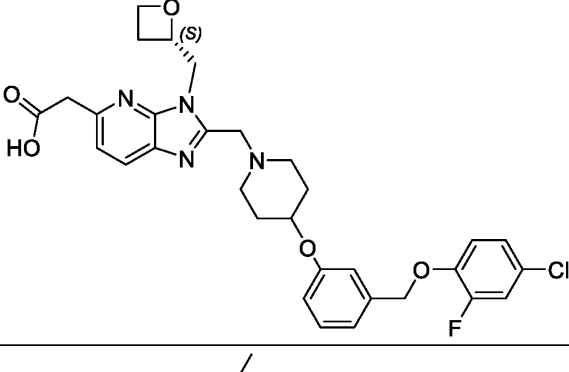
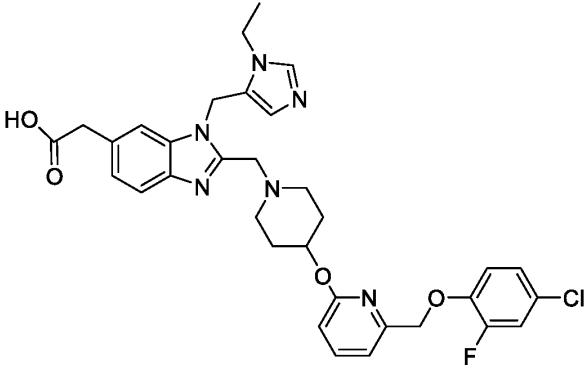


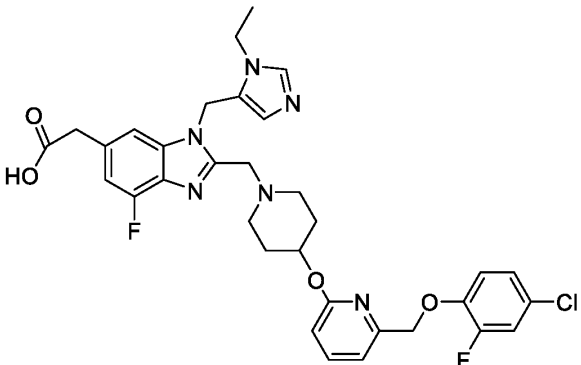
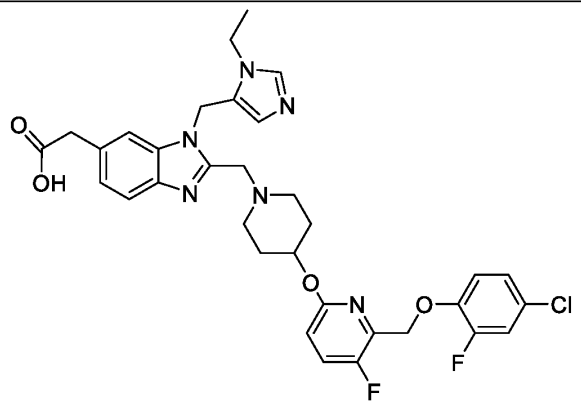
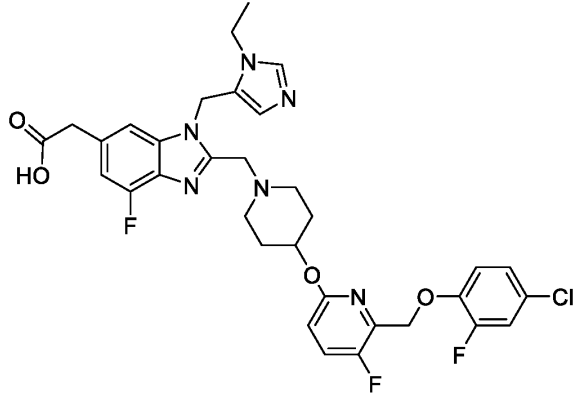
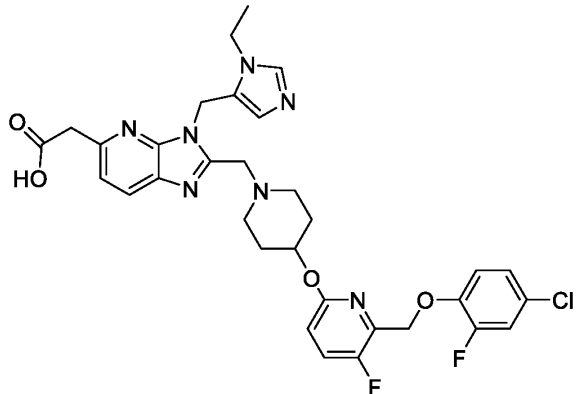
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 174 |    |
| 化合物 175 |    |
| 化合物 176 |   |
| 化合物 177 |  |

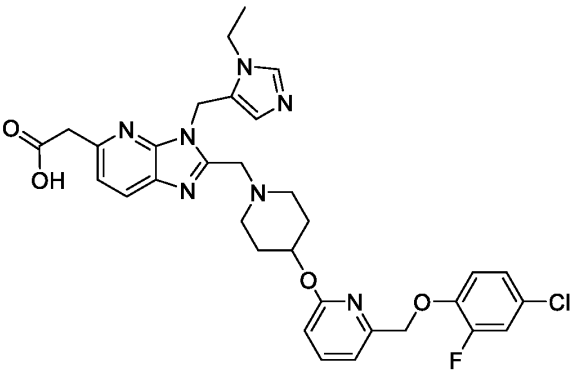
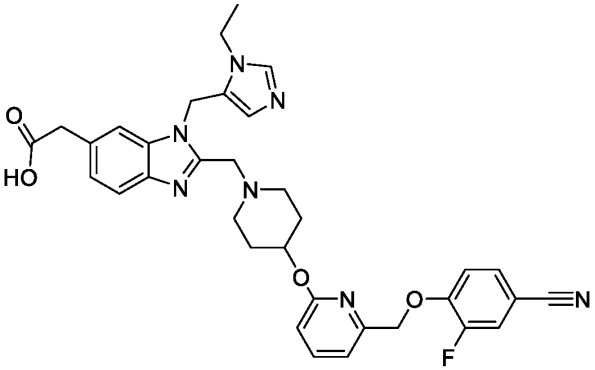
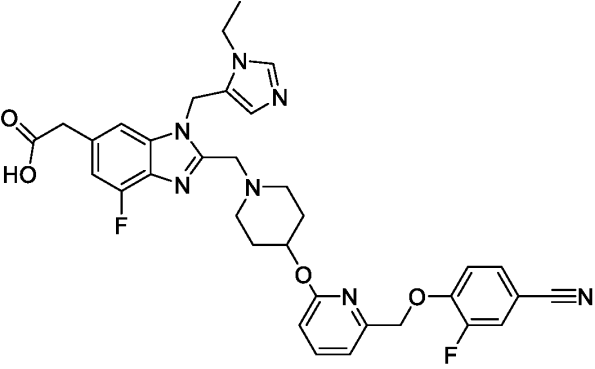
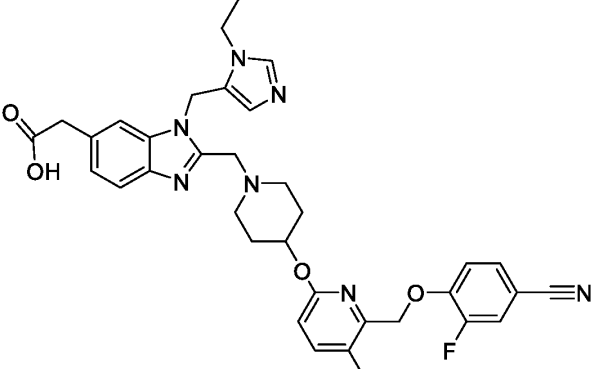
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 178 |    |
| 化合物 179 |   |
| 化合物 180 |  |
| 化合物 181 |  |

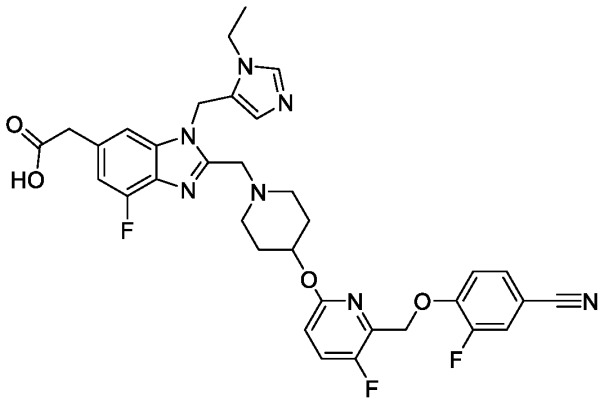
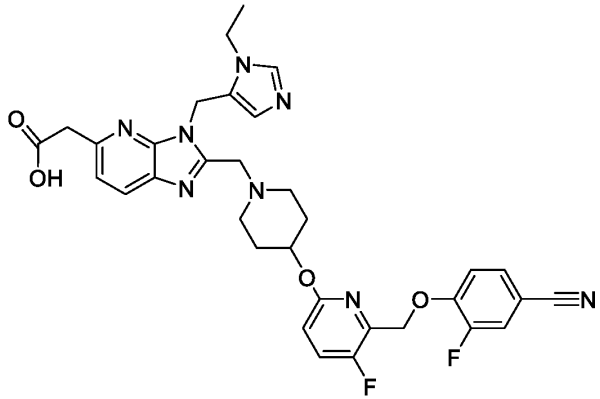
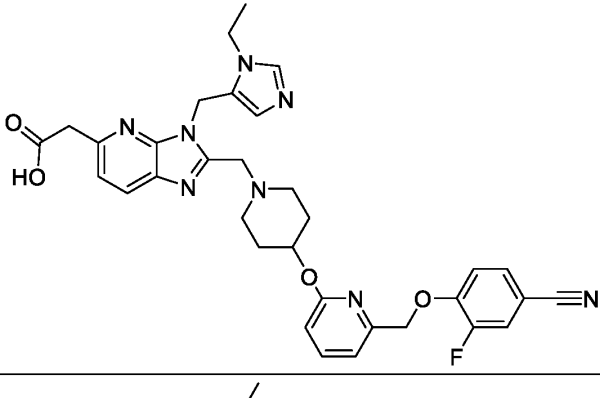
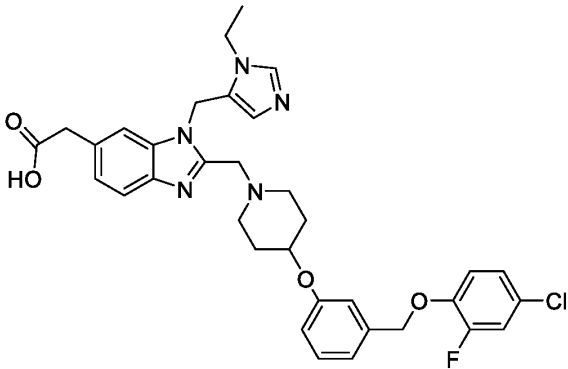
|         |                                                                                               |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 182 | <br><chem>O=C(O)Cc1ccc2nc(CN3CCOC(c4ccc(O)cc4)c5ccc(C#N)cc5F)n(c2c1F)[C@H](C3)c6ccccc6</chem> |
| 化合物 183 | <br><chem>O=C(O)Cc1ccc2nc(CN3CCOC(c4ccc(O)cc4)c5ccc(C#N)cc5F)n(c2c1)[C@H](C3)c6ccccc6</chem>  |
| 化合物 184 | <br><chem>O=C(O)Cc1ccc2nc(CN3CCOC(c4ccc(O)cc4)c5ccc(C#N)cc5F)n(c2c1F)[C@H](C3)c6ccccc6</chem> |
| 化合物 185 | <br><chem>O=C(O)Cc1ccc2nc(CN3CCOC(c4ccc(O)cc4)c5ccc(C#N)cc5F)n(c2c1F)[C@H](C3)c6ccccc6</chem> |

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 186 |    |
| 化合物 187 |    |
| 化合物 188 |   |
| 化合物 189 |  |

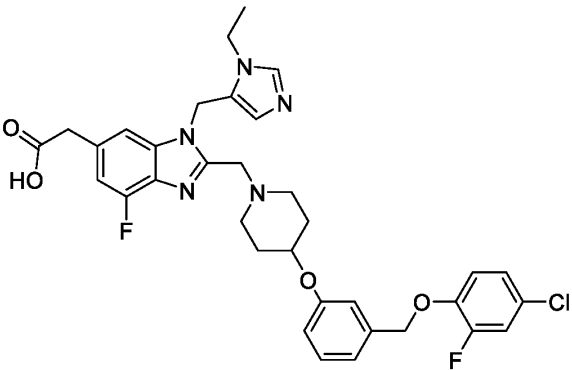
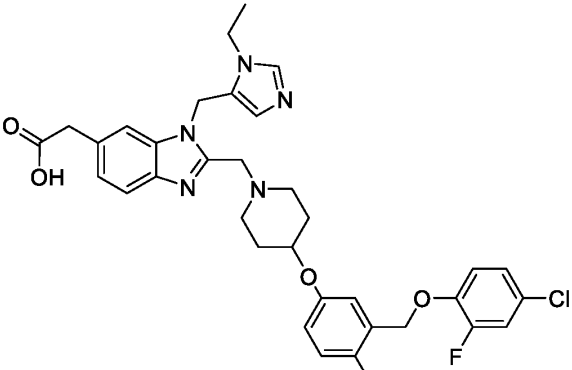
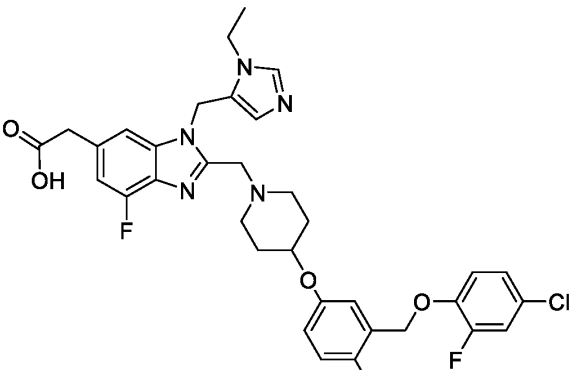
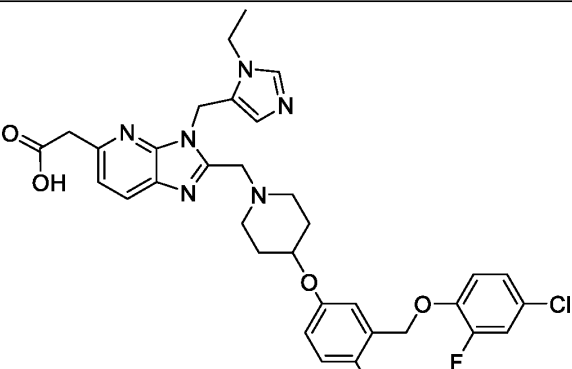
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 190 |    |
| 化合物 191 |   |
| 化合物 192 |  |
| 化合物 193 |  |

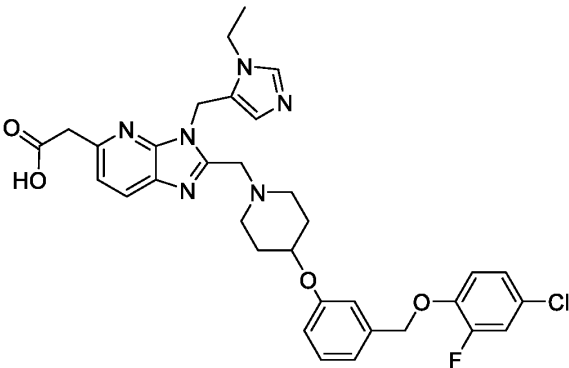
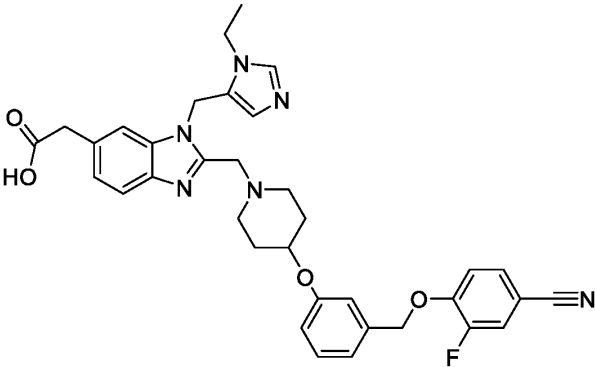
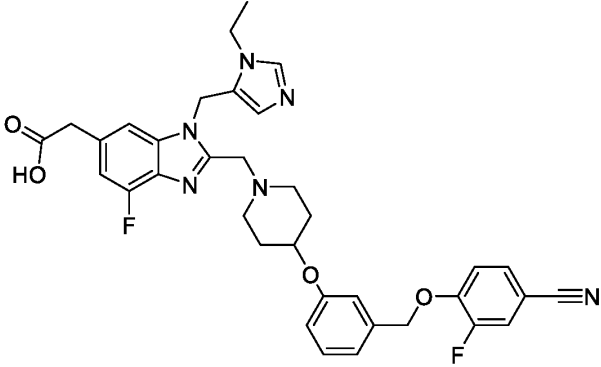
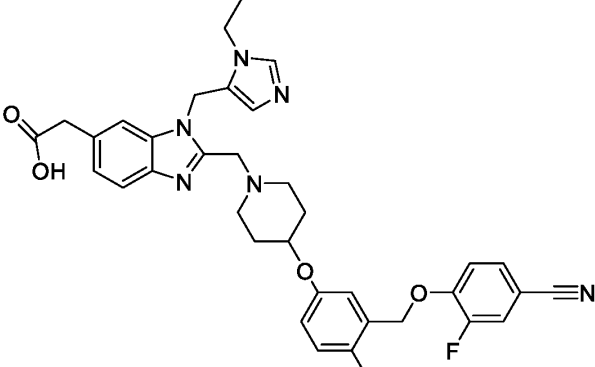
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 194 |    |
| 化合物 195 |   |
| 化合物 196 |  |
| 化合物 197 |  |

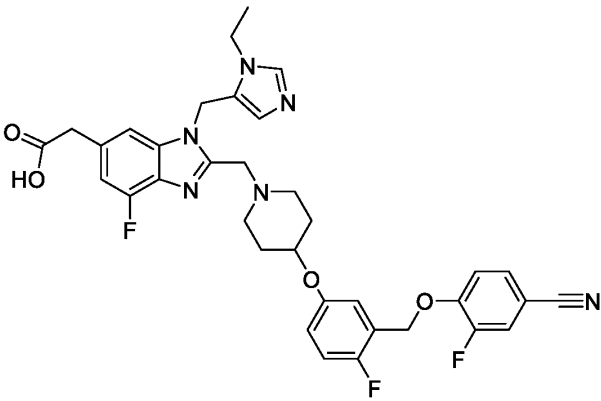
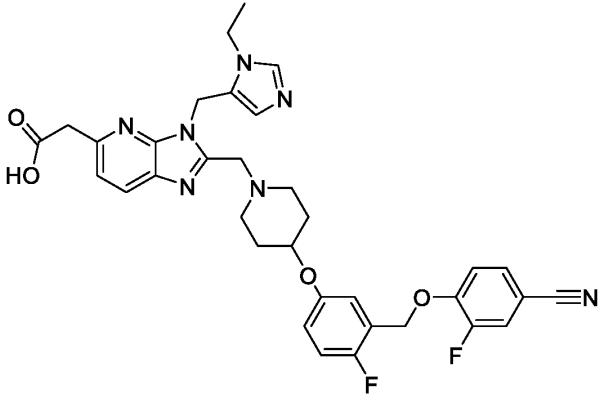
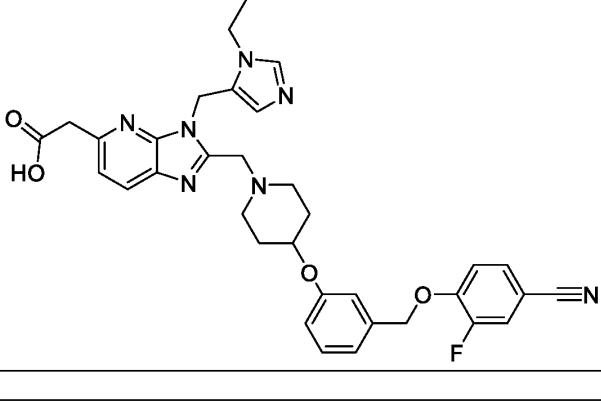
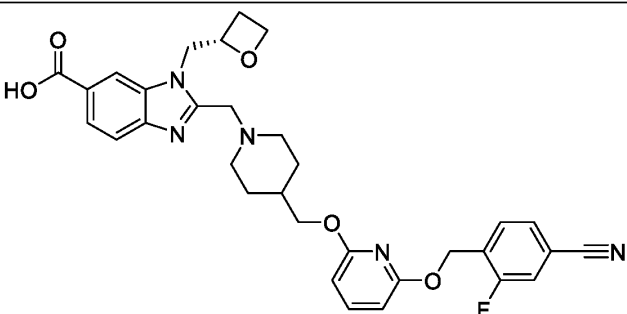
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 198 |    |
| 化合物 199 |    |
| 化合物 200 |  |
| 化合物 201 |  |

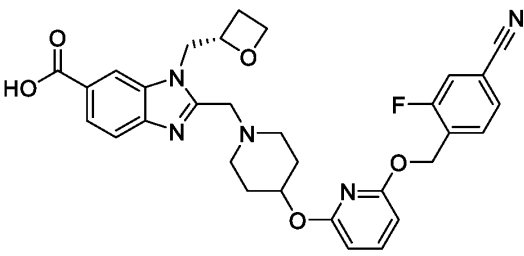
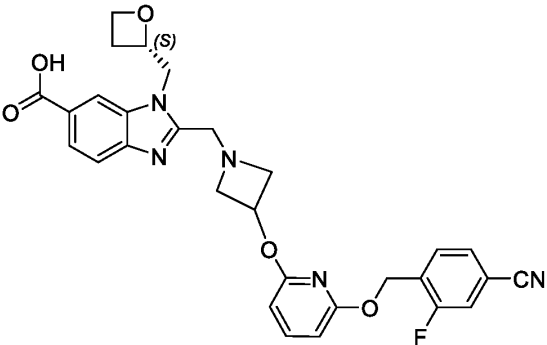
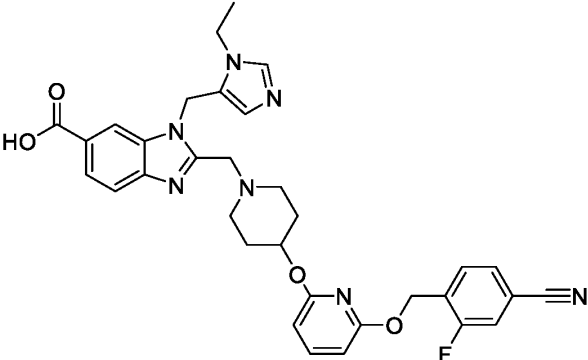
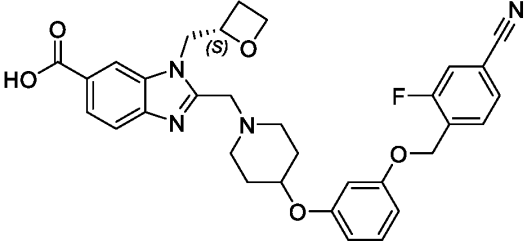
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 202 |    |
| 化合物 203 |   |
| 化合物 204 |  |
| 化合物 205 |  |

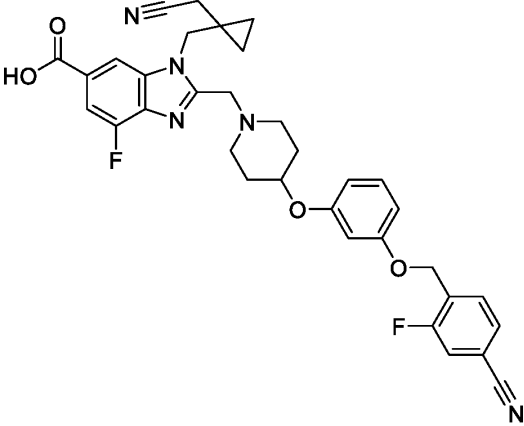
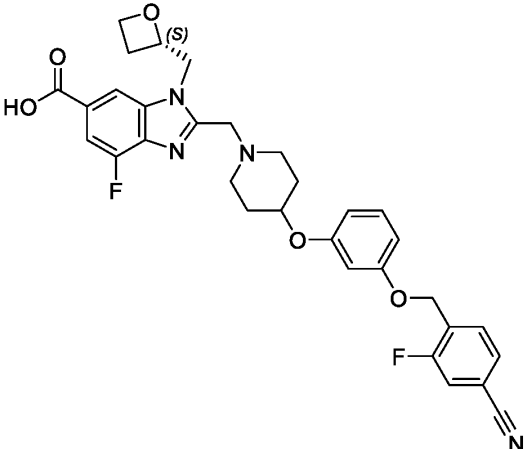
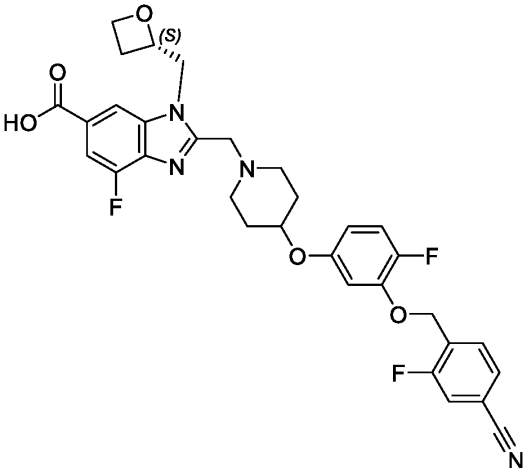


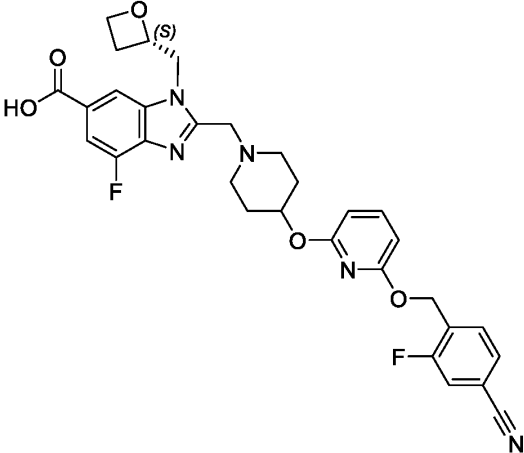
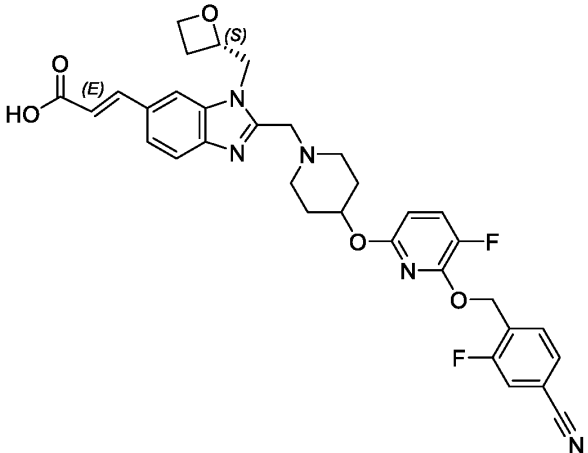
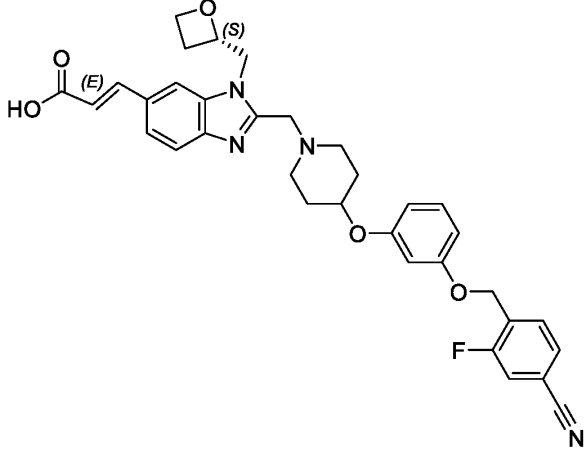
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 206 |    |
| 化合物 207 |    |
| 化合物 208 |  |
| 化合物 209 |  |

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 210 |    |
| 化合物 211 |    |
| 化合物 212 |  |
| 化合物 213 |  |

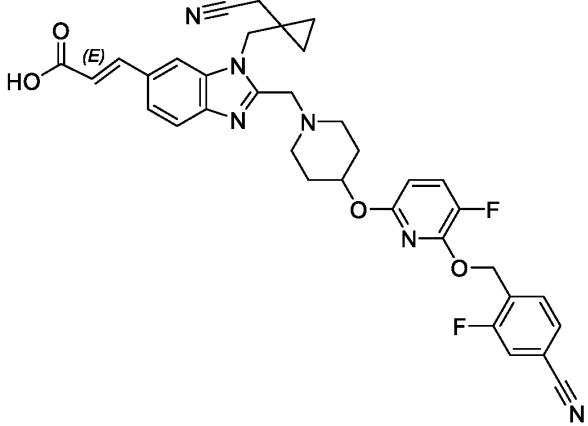
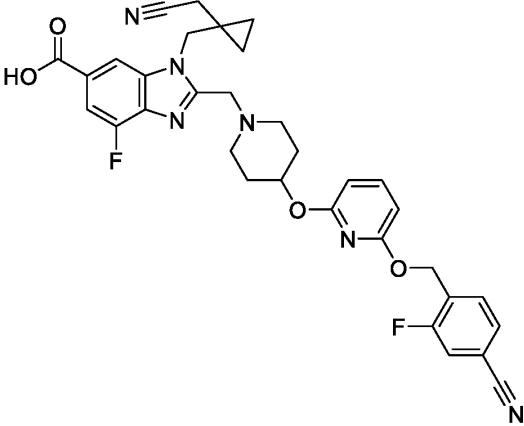
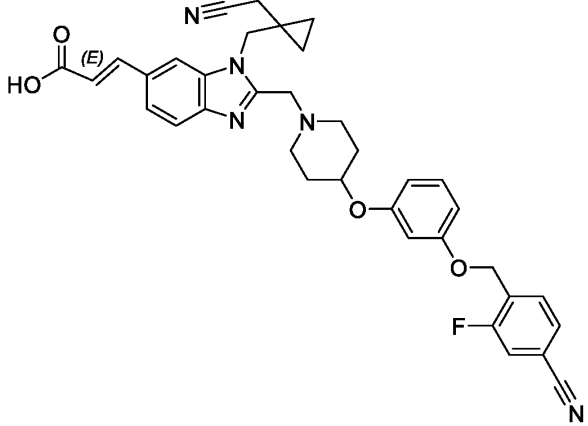
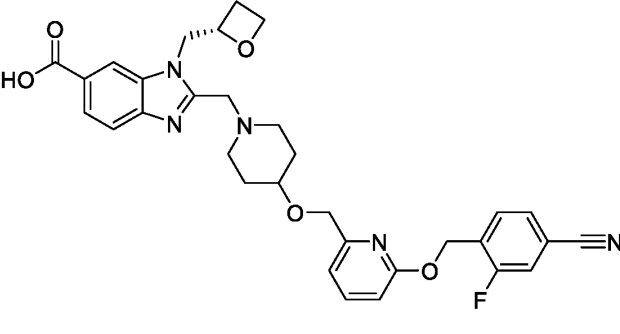
| 化合物 214 |    |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 215 |   |
| 化合物 216 |  |
| 编号      | 结构                                                                                   |
| 化合物 S1  |  |

|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S2 |    |
| 化合物 S3 |    |
| 化合物 S4 |   |
| 化合物 S5 |  |

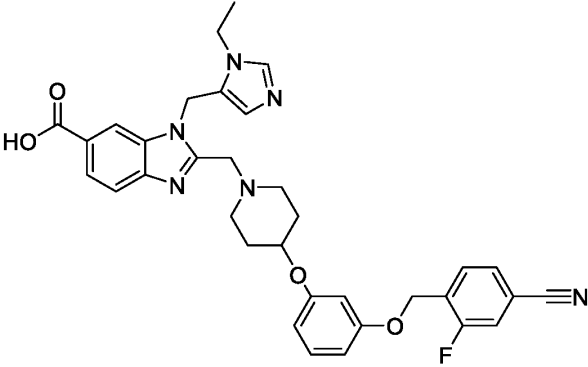
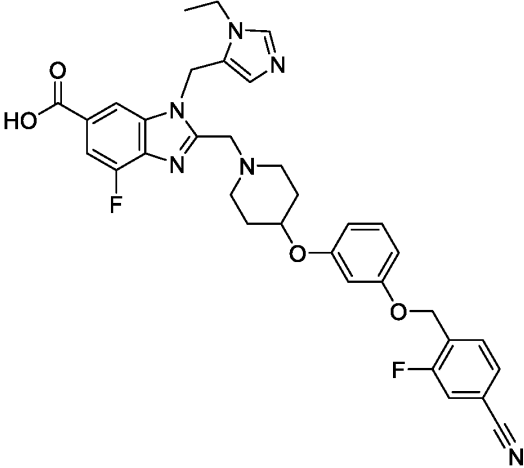
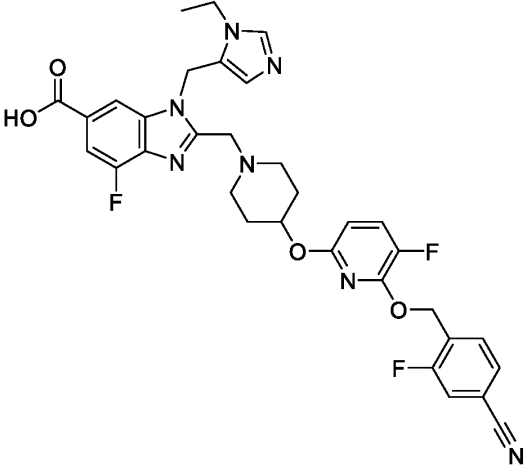
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S6 |    |
| 化合物 S7 |   |
| 化合物 S8 |  |

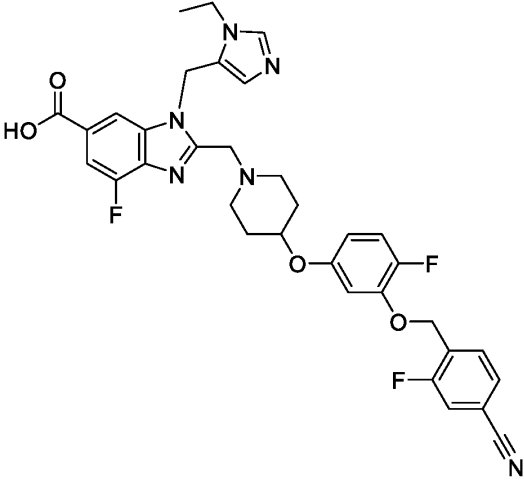
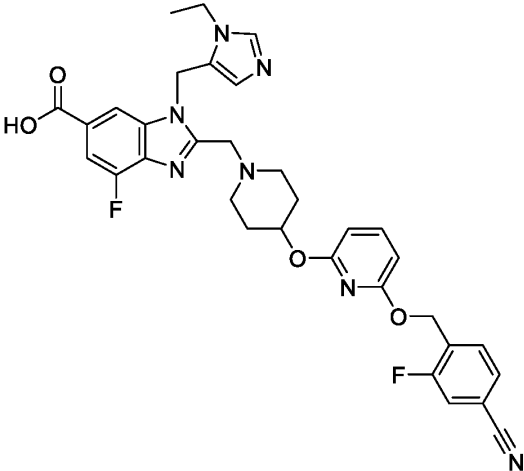
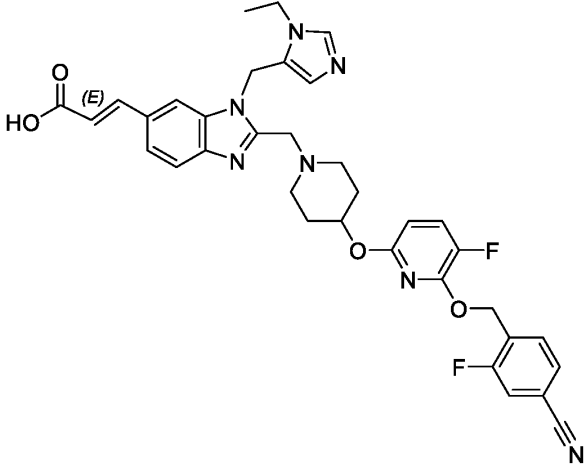
|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S9  |  <p>Chemical structure of compound S9: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group (HO-C(=O)-) and a fluorine atom (F). The benzimidazole ring is connected via its imidazole nitrogen to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via its nitrogen to a pyridine ring, which is linked to a 4-cyano-3-fluorophenyl group through an ether linkage (-O-CH<sub>2</sub>-). A (S)-tetrahydrofuran ring is attached to the benzimidazole core via a chiral center.</p>                                                     |
| 化合物 S10 |  <p>Chemical structure of compound S10: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group (HO-C(=O)-) and a fluorine atom (F). The benzimidazole ring is connected via its imidazole nitrogen to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via its nitrogen to a pyridine ring, which is linked to a 4-cyano-3-fluorophenyl group through an ether linkage (-O-CH<sub>2</sub>-). A (S)-tetrahydrofuran ring is attached to the benzimidazole core via a chiral center. The structure also features an (E)-alkene group.</p>  |
| 化合物 S11 |  <p>Chemical structure of compound S11: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group (HO-C(=O)-) and a fluorine atom (F). The benzimidazole ring is connected via its imidazole nitrogen to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via its nitrogen to a pyridine ring, which is linked to a 4-cyano-3-fluorophenyl group through an ether linkage (-O-CH<sub>2</sub>-). A (S)-tetrahydrofuran ring is attached to the benzimidazole core via a chiral center. The structure also features an (E)-alkene group.</p> |

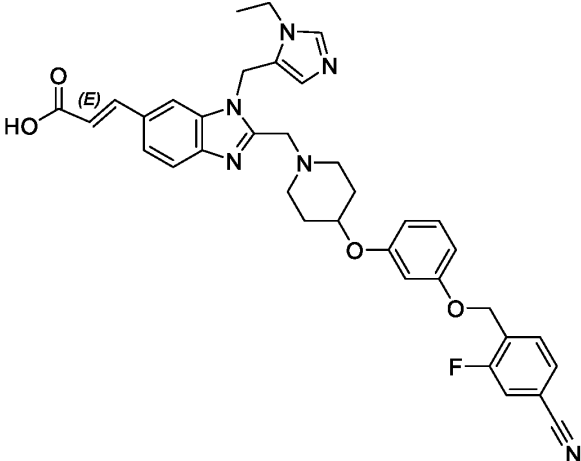
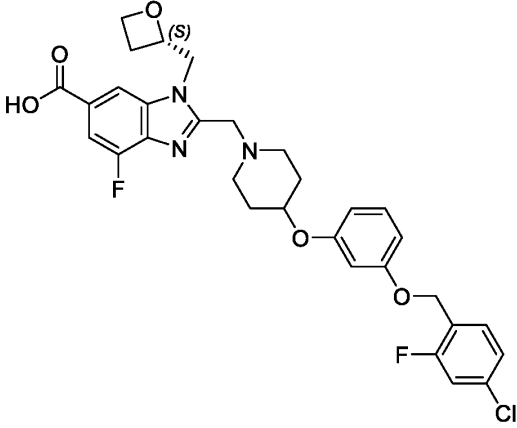
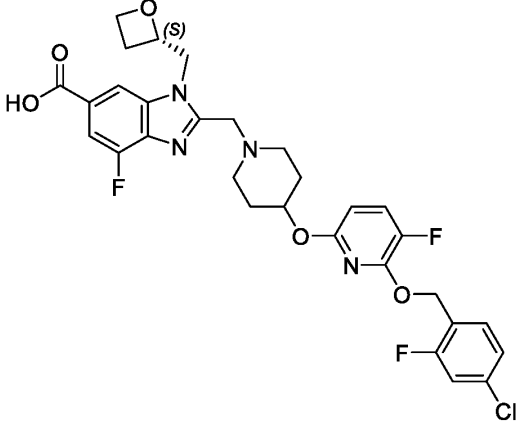


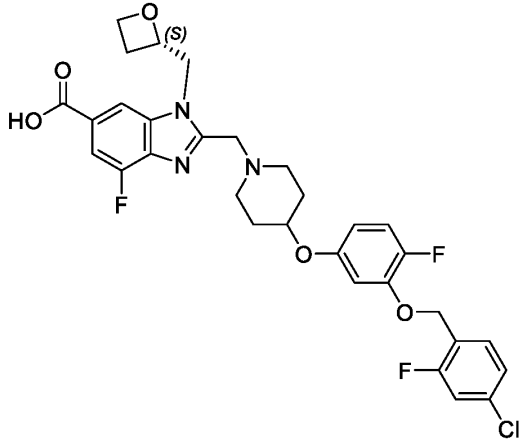
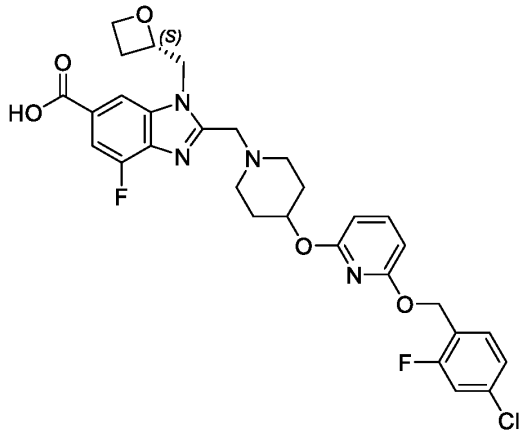
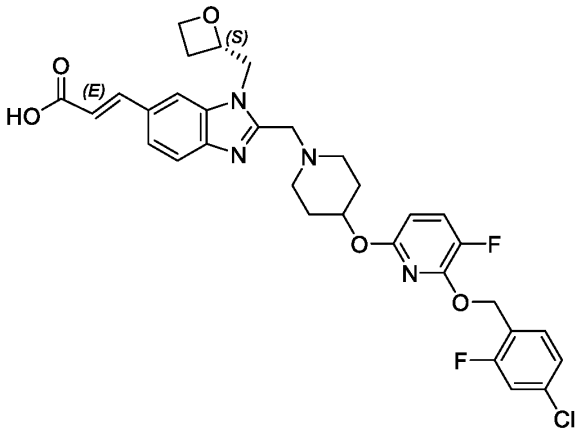
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S17 |    |
| 化合物 S20 |   |
| 化合物 S21 |  |
| 化合物 S22 |  |

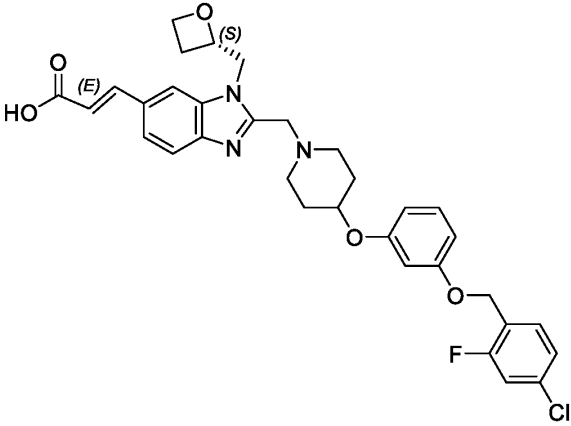
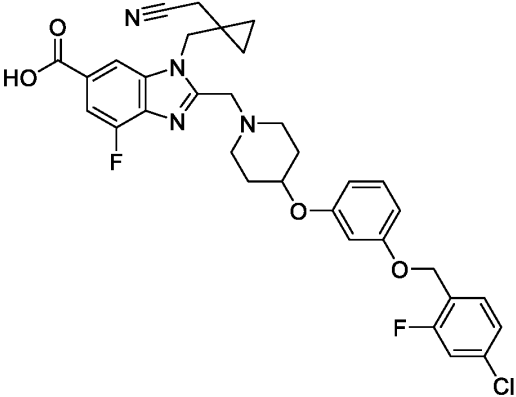
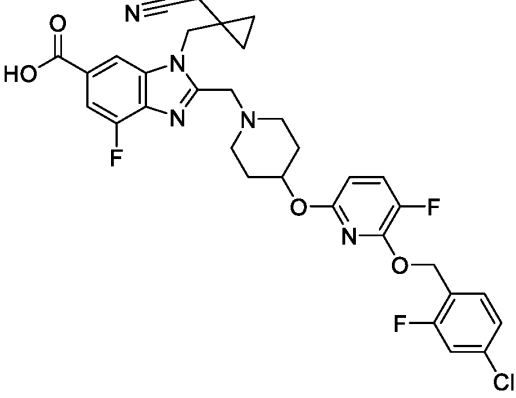


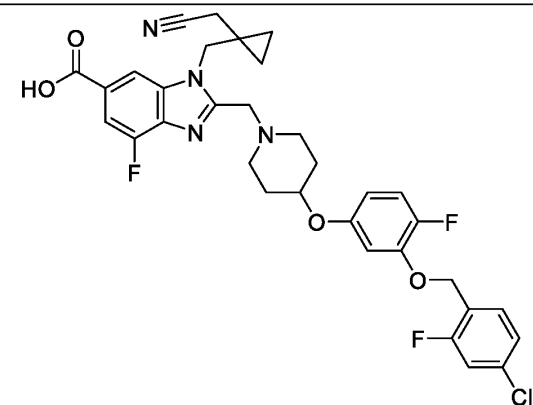
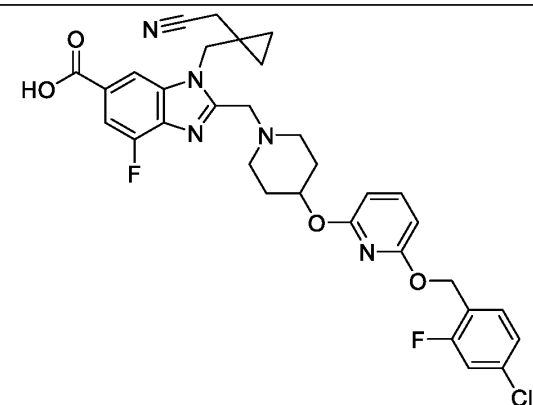
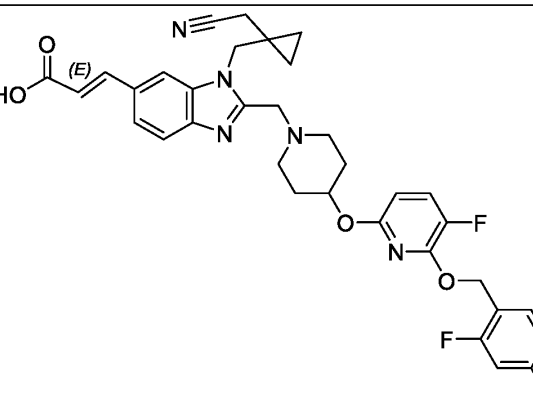
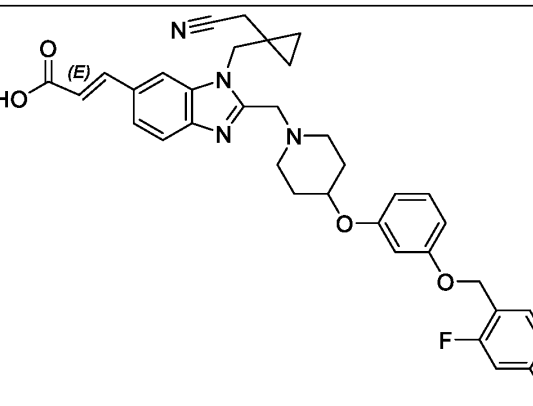
|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S23 |  <p>Chemical structure of compound S23: A benzimidazole core with a carboxylic acid group at position 6 and a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group at position 2. The benzimidazole ring is connected via a methylene bridge to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via an oxygen atom to a phenyl ring, which is linked to a 4-cyano-2-fluorophenyl group through a methylene bridge.</p>     |
| 化合物 S24 |  <p>Chemical structure of compound S24: A benzimidazole core with a carboxylic acid group at position 6 and a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group at position 2. The benzimidazole ring is connected via a methylene bridge to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via an oxygen atom to a phenyl ring, which is linked to a 4-cyano-2-fluorophenyl group through a methylene bridge.</p>    |
| 化合物 S25 |  <p>Chemical structure of compound S25: A benzimidazole core with a carboxylic acid group at position 6 and a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group at position 2. The benzimidazole ring is connected via a methylene bridge to a piperidine ring. The piperidine ring is further connected via an oxygen atom to a pyridine ring, which is linked to a 4-cyano-2-fluorophenyl group through a methylene bridge.</p> |

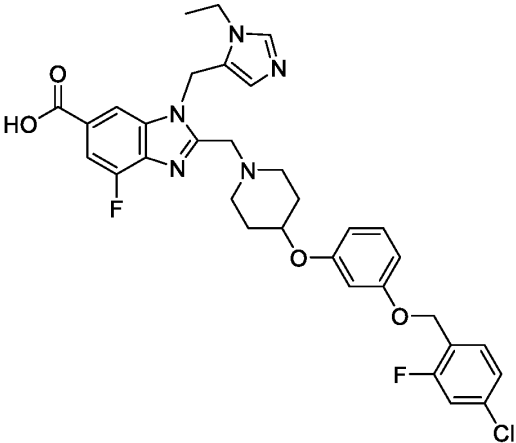
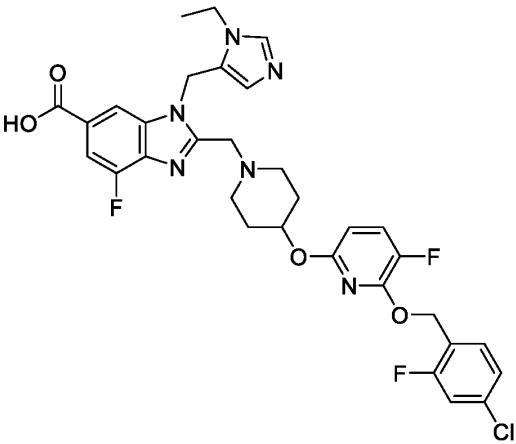
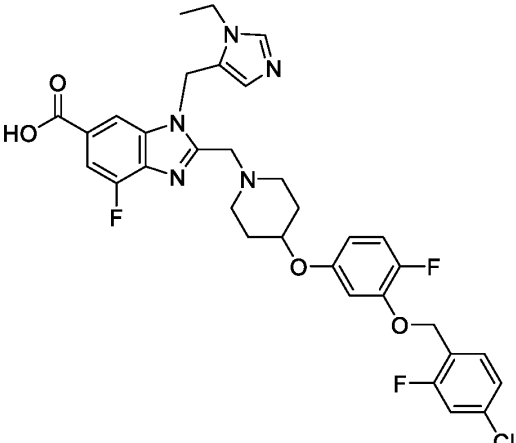
|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S26 |  <p>Chemical structure of compound S26: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group, a fluorine atom, and a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group. The benzimidazole ring is connected via its 2-position to a piperidine ring, which is further connected via an ether linkage to a 4-fluorophenyl ring. This phenyl ring is also connected via an ether linkage to a 4-cyano-2-fluorophenyl ring.</p> |
| 化合物 S27 |  <p>Chemical structure of compound S27: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group, a fluorine atom, and a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group. The benzimidazole ring is connected via its 2-position to a piperidine ring, which is further connected via an ether linkage to a 3-pyridyl ring. This pyridine ring is also connected via an ether linkage to a 4-cyano-2-fluorophenyl ring.</p>   |
| 化合物 S28 |  <p>Chemical structure of compound S28: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group, a fluorine atom, and a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group. The benzimidazole ring is connected via its 2-position to a piperidine ring, which is further connected via an ether linkage to a 3-fluoro-5-(4-cyano-2-fluorophenoxy)pyridine ring.</p>                                                           |

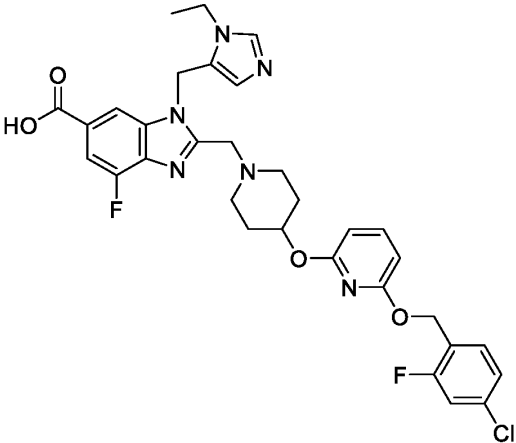
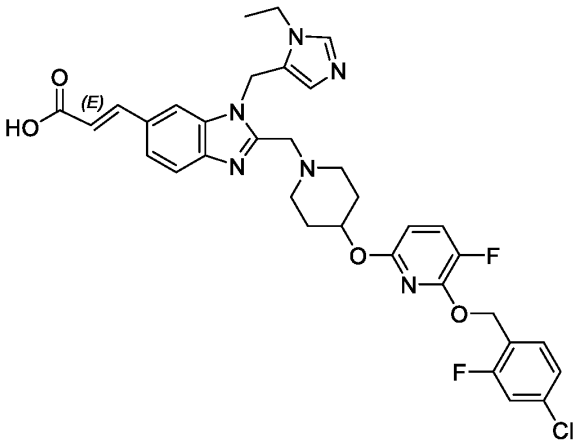
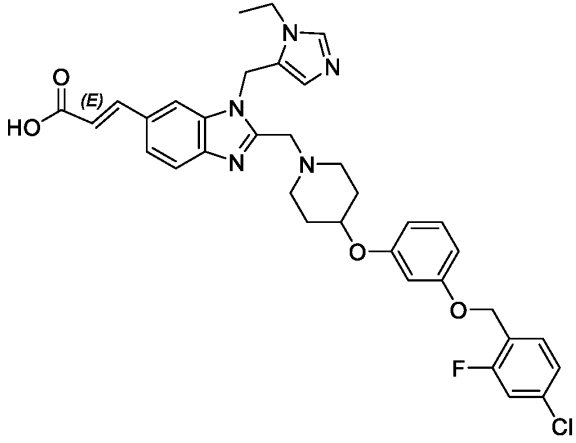
|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S29 |  <p>Chemical structure of compound S29: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group (HO-C(=O)-CH=CH-) at the 6-position, a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group at the 2-position, and a (4-(4-cyano-3-fluorophenyl)oxy)piperidin-1-ylmethyl group at the 3-position. The double bond in the side chain is in the (E) configuration.</p> |
| 化合物 S32 |  <p>Chemical structure of compound S32: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group (HO-C(=O)-) at the 6-position, a 4-fluorophenyl group at the 7-position, a (S)-4-oxetanyl group at the 2-position, and a (4-(4-chloro-3-fluorophenyl)oxy)piperidin-1-ylmethyl group at the 3-position.</p>                                          |
| 化合物 S33 |  <p>Chemical structure of compound S33: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group (HO-C(=O)-) at the 6-position, a 4-fluorophenyl group at the 7-position, a (S)-4-oxetanyl group at the 2-position, and a (4-(4-chloro-3-fluorophenyl)oxy)pyridin-2-ylmethyl group at the 3-position.</p>                                           |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S34 |  <p>Chemical structure of compound S34: A benzimidazole core with a carboxylic acid group at position 6 and a fluorine atom at position 7. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a (S)-4-(4-chloro-3-fluorobenzyl)oxy-1-piperidin-1-ylmethyl group. The benzimidazole ring is also substituted at position 3 with a (S)-4-(4-chloro-3-fluorobenzyl)oxy-1-piperidin-1-ylmethyl group.</p>   |
| 化合物 S35 |  <p>Chemical structure of compound S35: A benzimidazole core with a carboxylic acid group at position 6 and a fluorine atom at position 7. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a (S)-4-(4-chloro-3-fluorobenzyl)oxy-1-piperidin-1-ylmethyl group. The benzimidazole ring is also substituted at position 3 with a (S)-4-(4-chloro-3-fluorobenzyl)oxy-1-piperidin-1-ylmethyl group.</p>  |
| 化合物 S36 |  <p>Chemical structure of compound S36: A benzimidazole core with a carboxylic acid group at position 6 and a fluorine atom at position 7. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a (S)-4-(4-chloro-3-fluorobenzyl)oxy-1-piperidin-1-ylmethyl group. The benzimidazole ring is also substituted at position 3 with a (S)-4-(4-chloro-3-fluorobenzyl)oxy-1-piperidin-1-ylmethyl group.</p> |

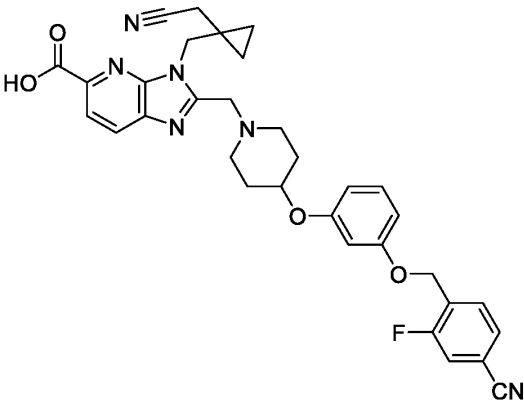
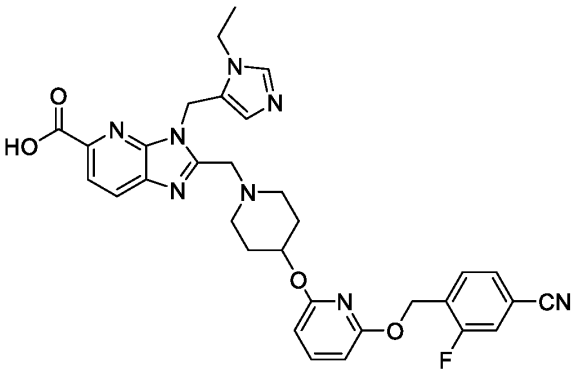
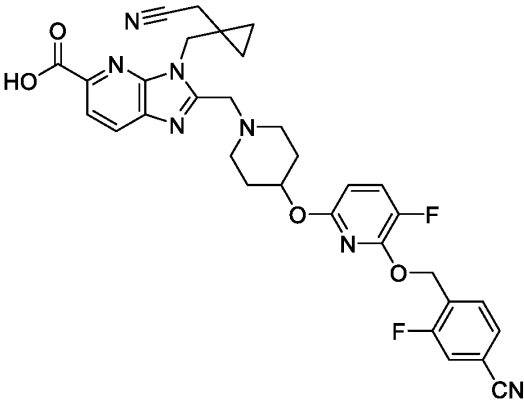
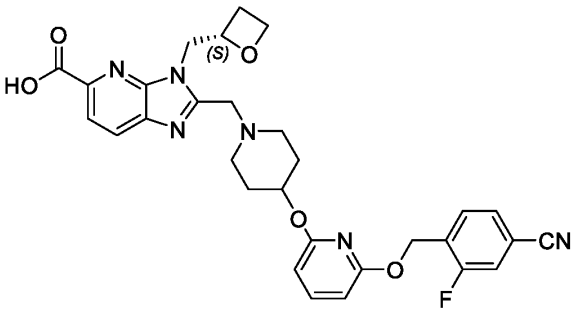
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S37 |    |
| 化合物 S40 |   |
| 化合物 S41 |  |

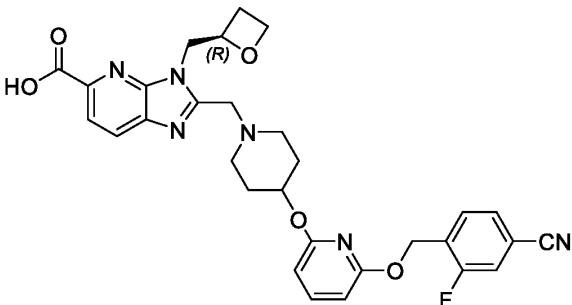
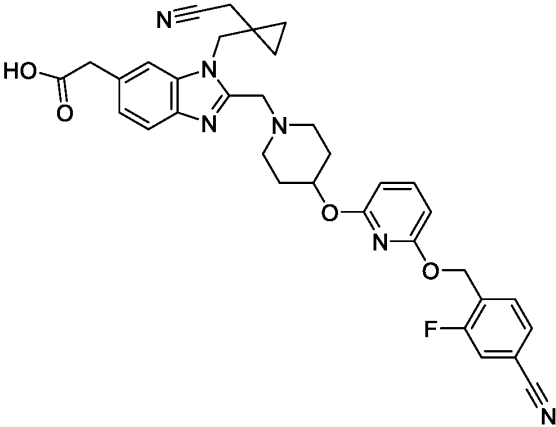
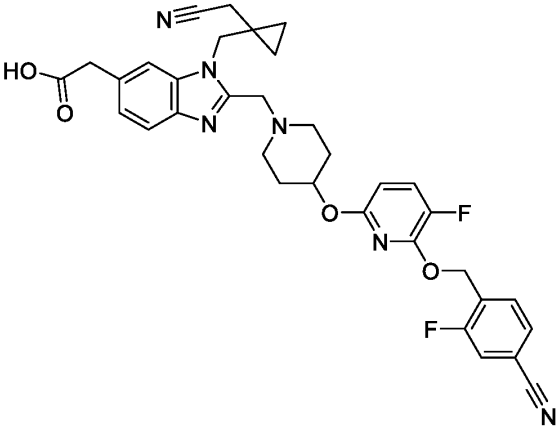
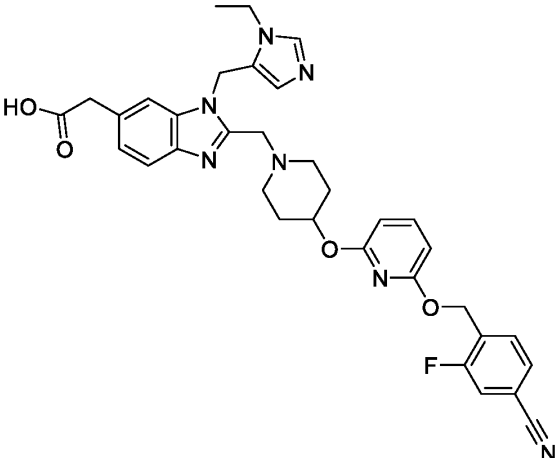
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S42 |    |
| 化合物 S43 |   |
| 化合物 S44 |  |
| 化合物 S45 |  |

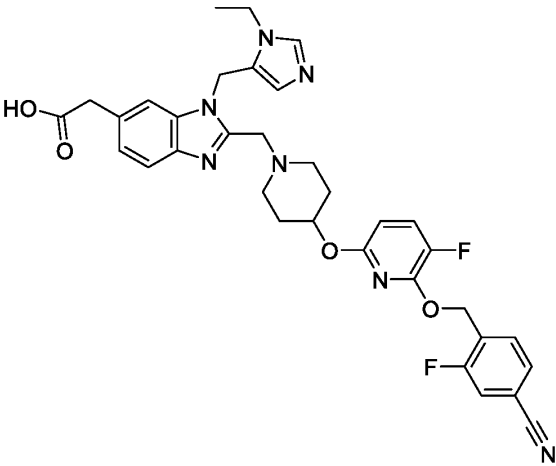
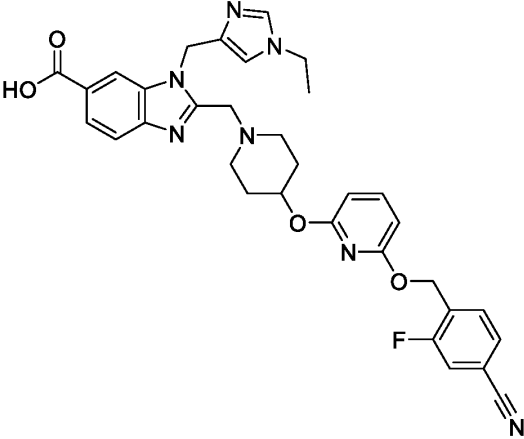
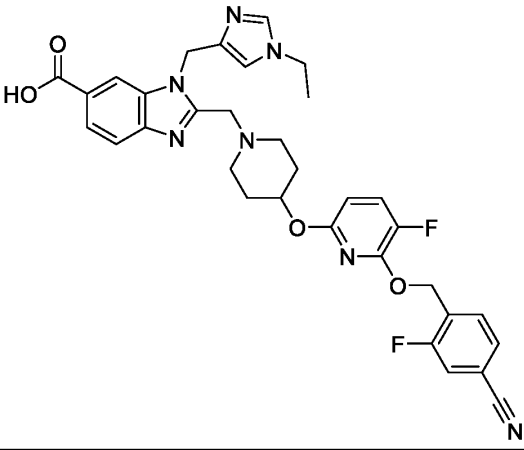
|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S48 |  <p>Chemical structure of compound S48: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group (HO-C(=O)-) at position 6, a fluorine atom (F) at position 7, and a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group at position 2. The benzimidazole ring is connected via a methylene bridge to a piperidine ring, which is further connected via an ether linkage to a 4-(3-chloro-4-fluorobenzyloxy)phenyl group.</p>                 |
| 化合物 S49 |  <p>Chemical structure of compound S49: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group (HO-C(=O)-) at position 6, a fluorine atom (F) at position 7, and a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group at position 2. The benzimidazole ring is connected via a methylene bridge to a piperidine ring, which is further connected via an ether linkage to a 4-(3-chloro-4-fluorobenzyloxy)-2-fluoropyridin-5-yl group.</p> |
| 化合物 S50 |  <p>Chemical structure of compound S50: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group (HO-C(=O)-) at position 6, a fluorine atom (F) at position 7, and a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group at position 2. The benzimidazole ring is connected via a methylene bridge to a piperidine ring, which is further connected via an ether linkage to a 4-(3-chloro-4-fluorobenzyloxy)-2-fluorophenyl group.</p>      |

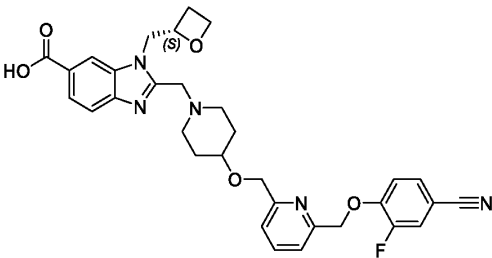
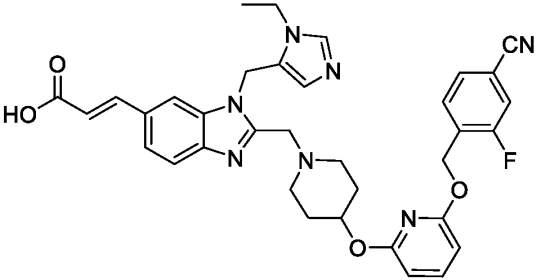
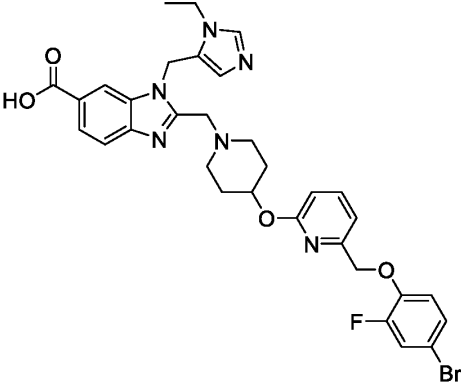
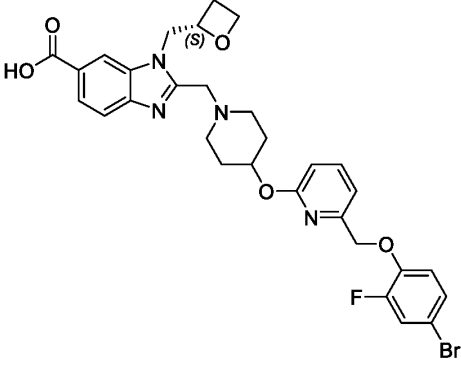
|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S51 |  <p>Chemical structure of compound S51: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group, a fluorine atom, a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group, and a (4-(4-chloro-3-fluorophenyl)-2-pyridyl)oxy group via a piperidine linker.</p>                                                             |
| 化合物 S52 |  <p>Chemical structure of compound S52: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group, a fluorine atom, a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group, and a (4-(4-chloro-3,5-difluorophenyl)-2-pyridyl)oxy group via a piperidine linker. The carboxylic acid group is in the (E) configuration.</p> |
| 化合物 S53 |  <p>Chemical structure of compound S53: A benzimidazole core substituted with a carboxylic acid group, a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group, and a (4-(4-chloro-3-fluorophenyl)-4-phenyloxy) group via a piperidine linker. The carboxylic acid group is in the (E) configuration.</p>                      |

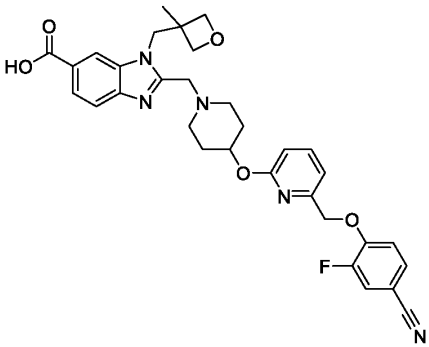
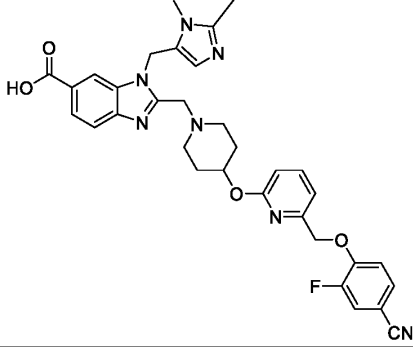
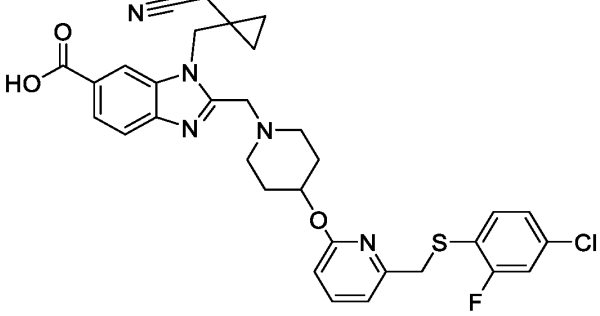
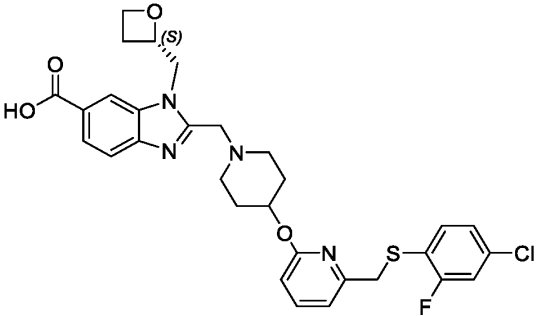


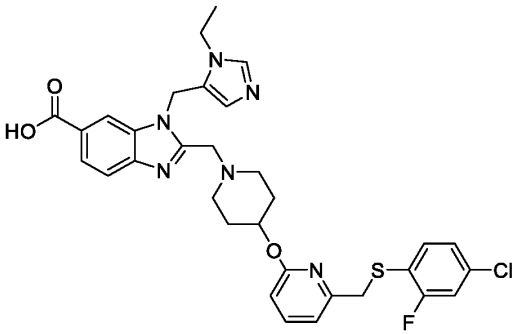
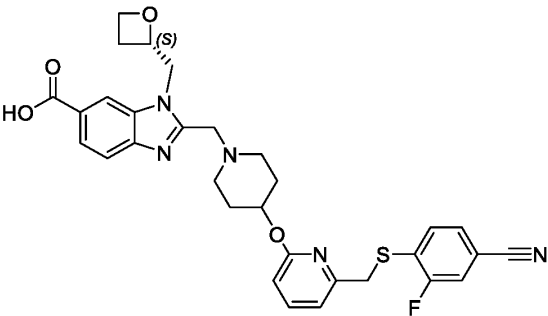
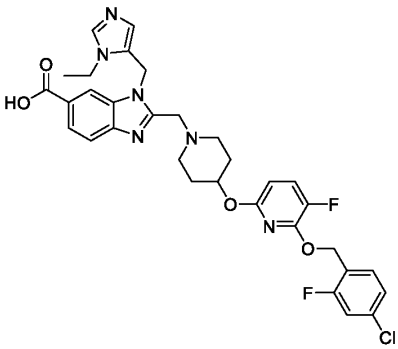
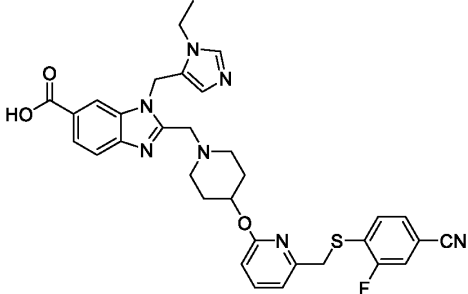
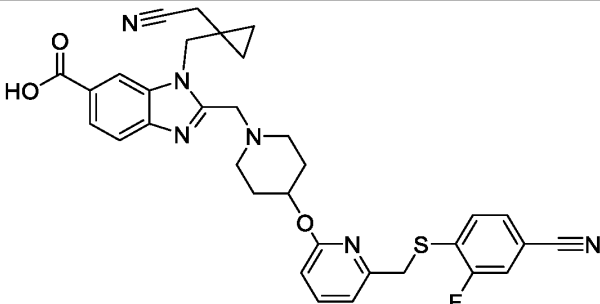
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S56 |    |
| 化合物 S57 |   |
| 化合物 S58 |  |
| 化合物 S59 |  |

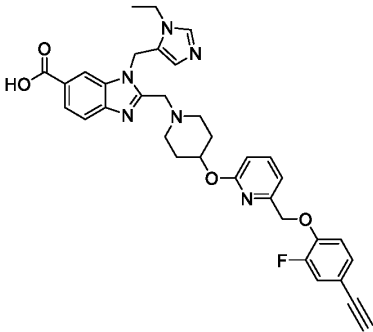
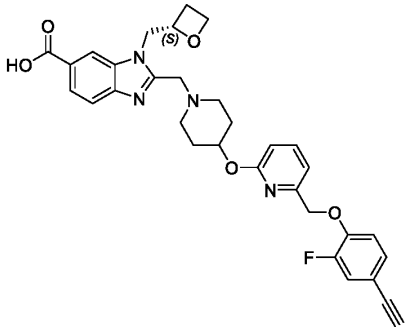
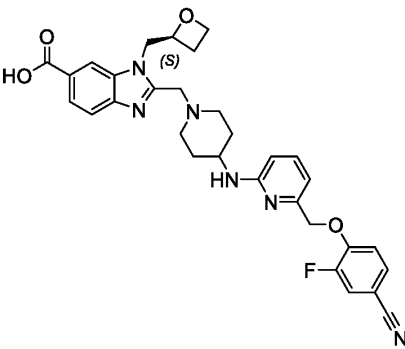
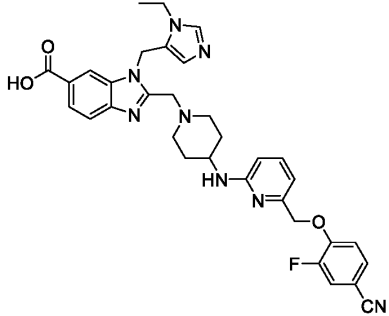
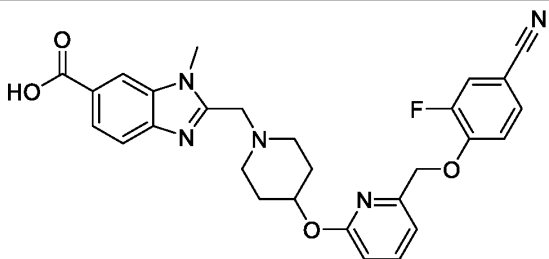
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S60 |    |
| 化合物 S61 |    |
| 化合物 S62 |   |
| 化合物 S63 |  |

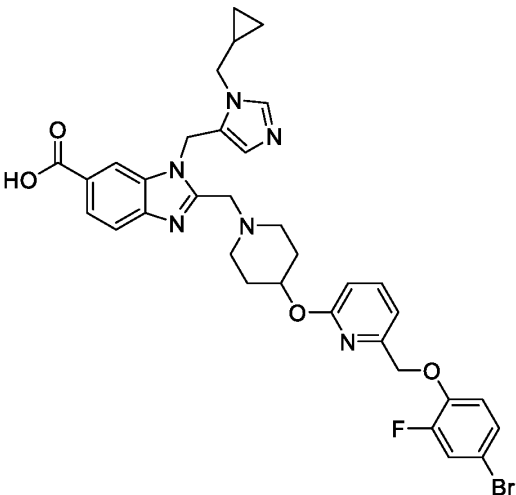
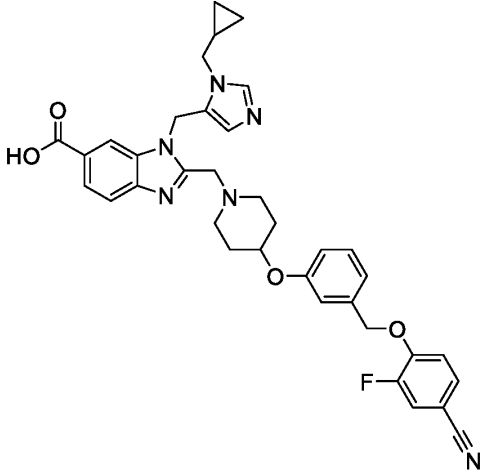
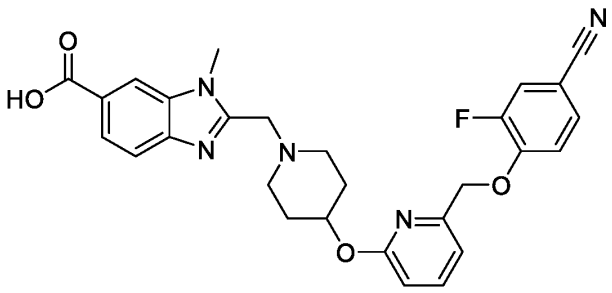
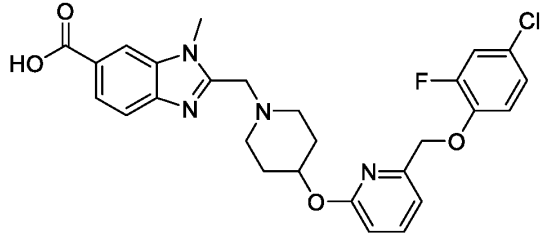
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 S64 |    |
| 化合物 S65 |   |
| 化合物 S66 |  |
| 编号      | 结构                                                                                   |

|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C1 |    |
| 化合物 C2 |    |
| 化合物 C3 |   |
| 化合物 C4 |  |

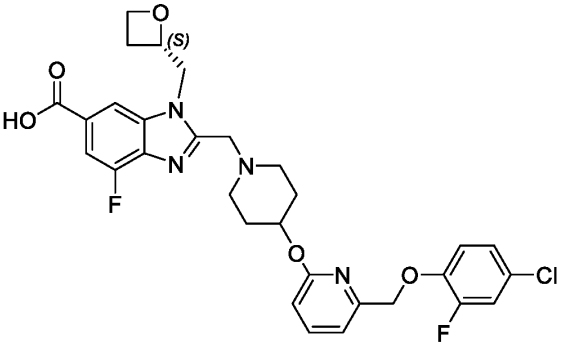
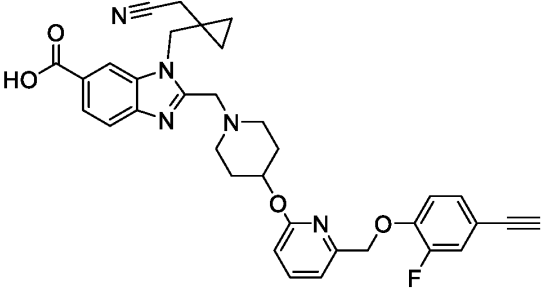
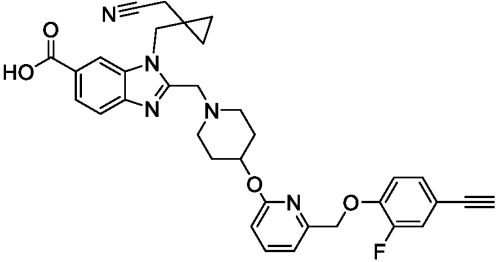
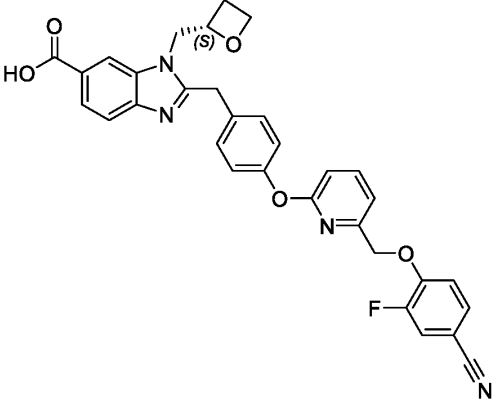
|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C5 |    |
| 化合物 C6 |    |
| 化合物 C7 |   |
| 化合物 C8 |  |

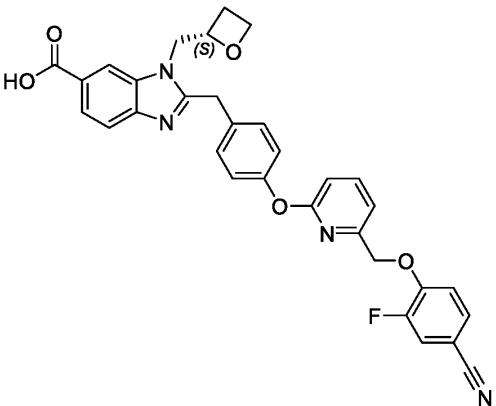
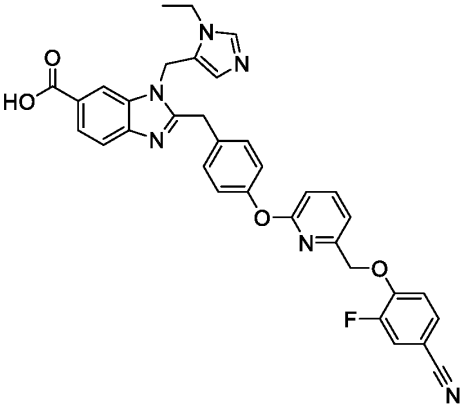
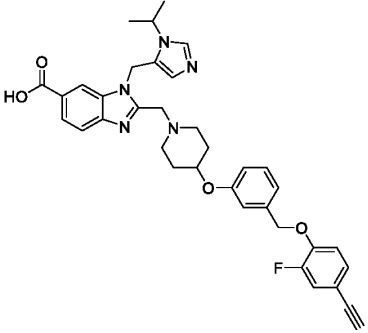
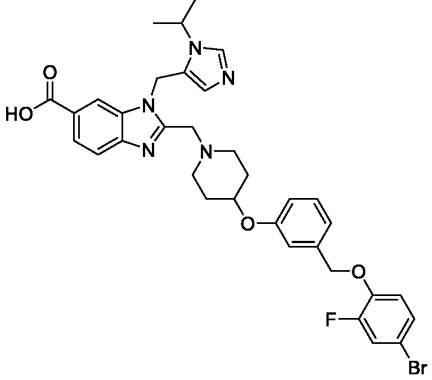
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C9  |    |
| 化合物 C10 |    |
| 化合物 C11 |   |
| 化合物 C12 |  |
| 化合物 C13 |  |

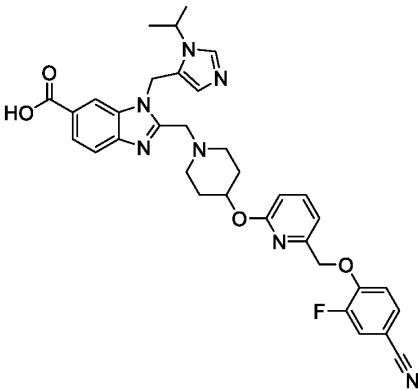
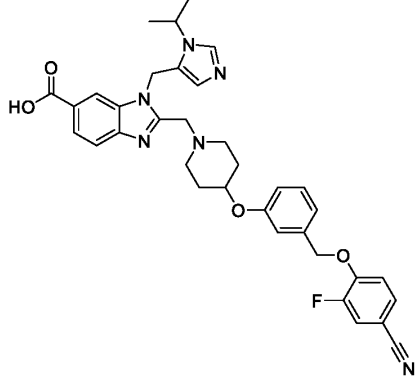
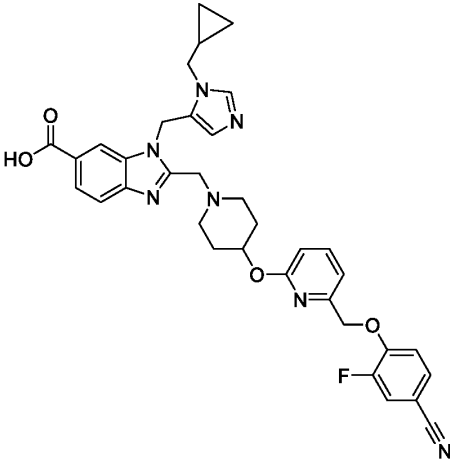
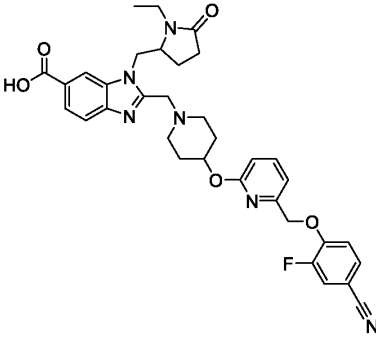
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C14 |    |
| 化合物 C15 |    |
| 化合物 C16 |   |
| 化合物 C17 |  |
| 化合物 C18 |  |

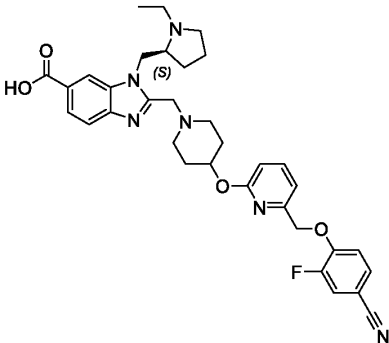
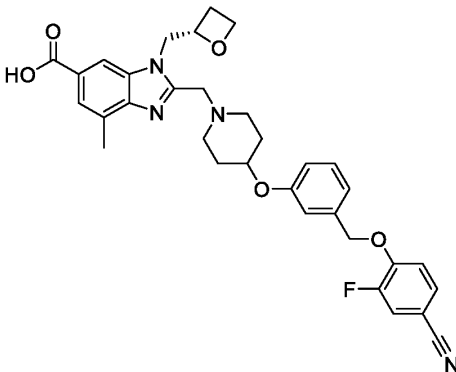
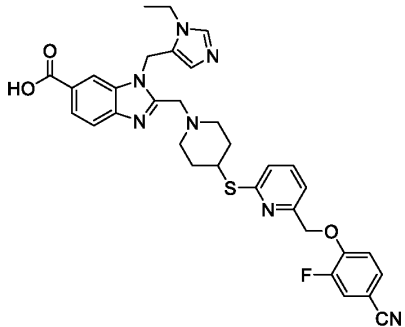
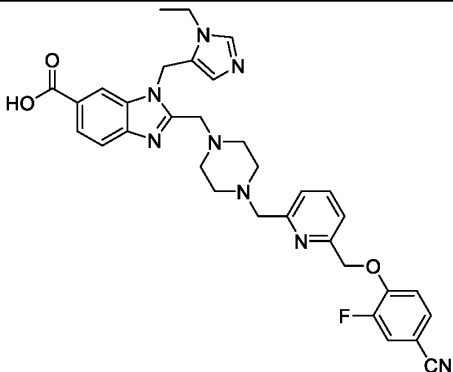
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C19 |    |
| 化合物 C20 |   |
| 化合物 C21 |  |
| 化合物 C22 |  |

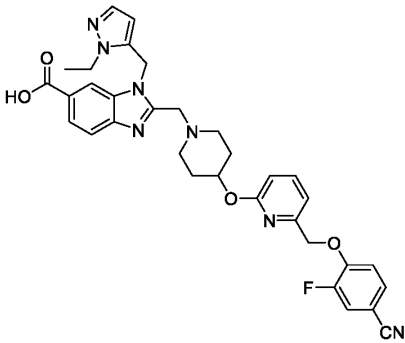
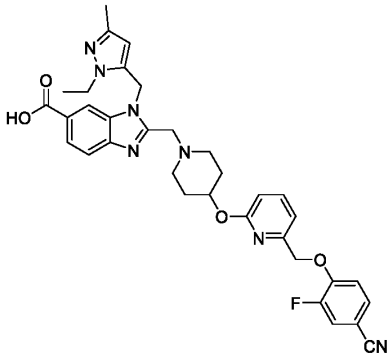
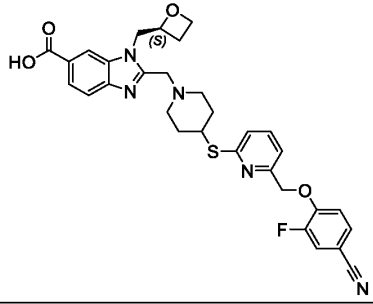
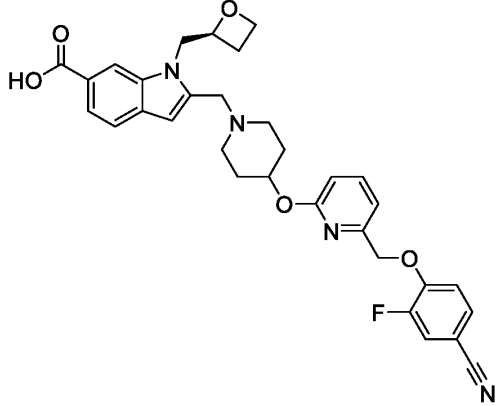


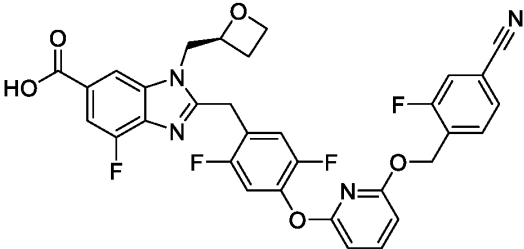
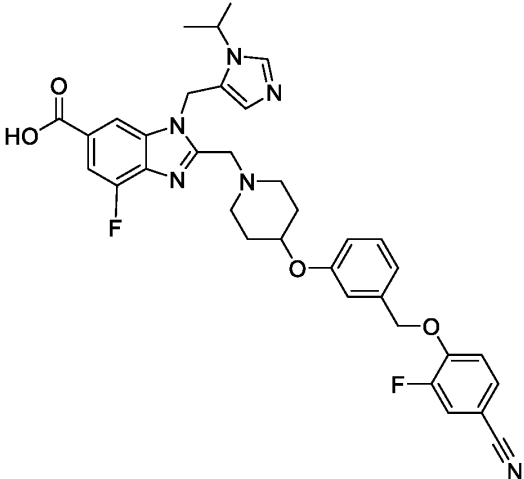
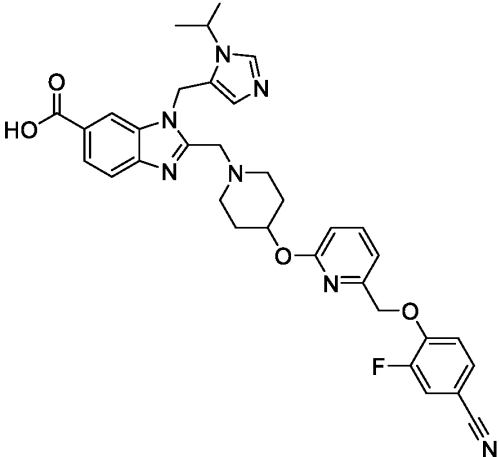
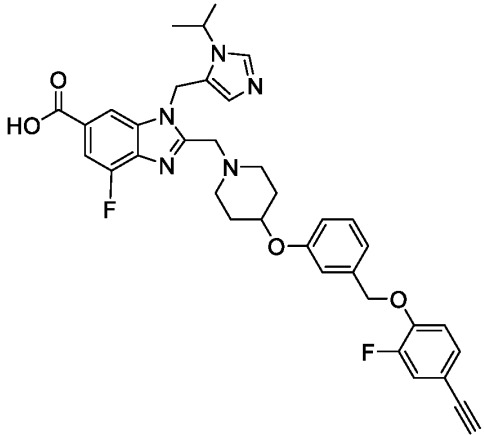
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C23 |    |
| 化合物 C24 |    |
| 化合物 C25 |   |
| 化合物 C26 |  |

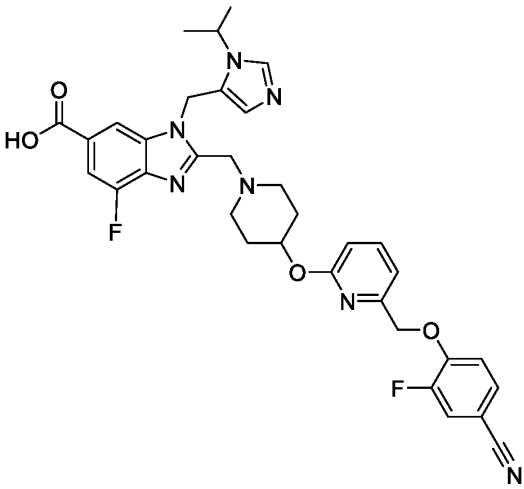
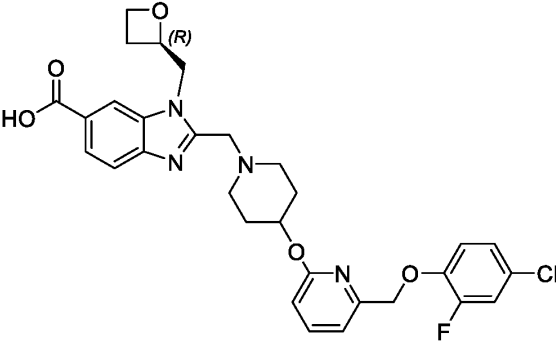
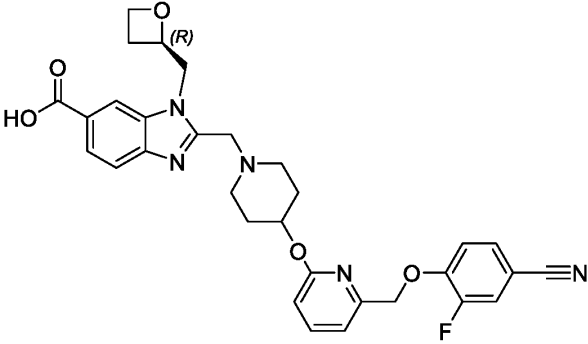
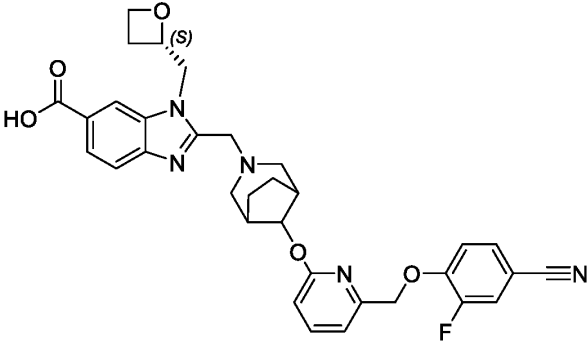
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C27 |    |
| 化合物 C28 |   |
| 化合物 C29 |  |
| 化合物 C30 |  |

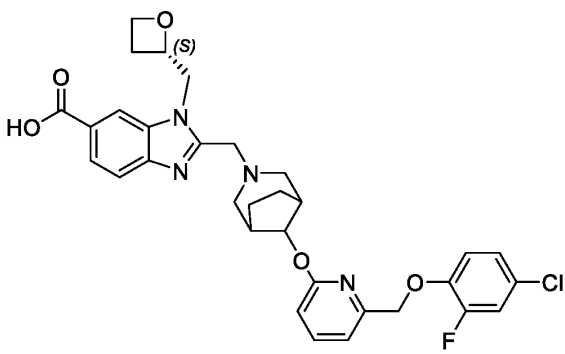
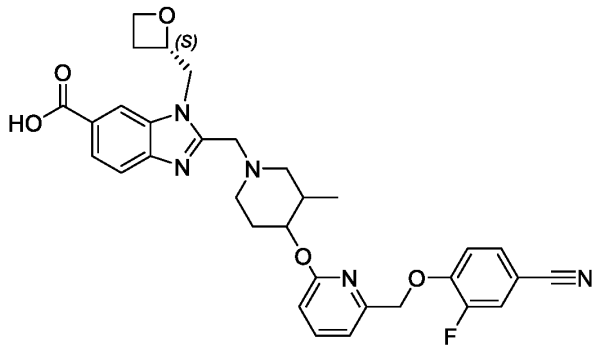
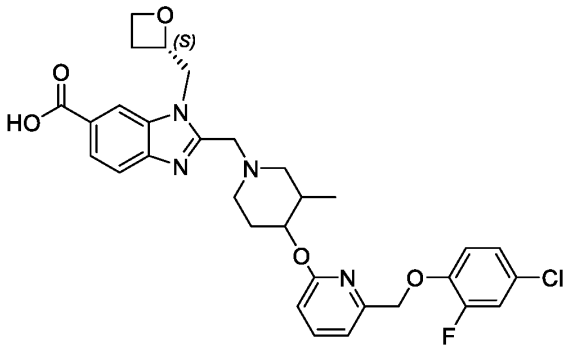
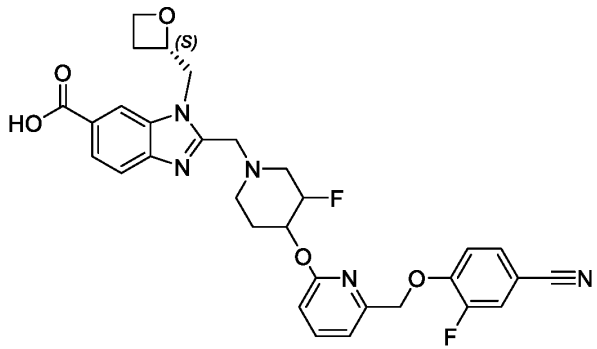
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C31 |    |
| 化合物 C32 |   |
| 化合物 C33 |  |
| 化合物 C34 |  |

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C35 |    |
| 化合物 C36 |    |
| 化合物 C37 |   |
| 化合物 C38 |  |

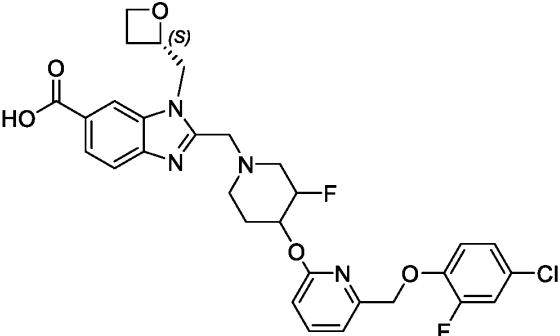
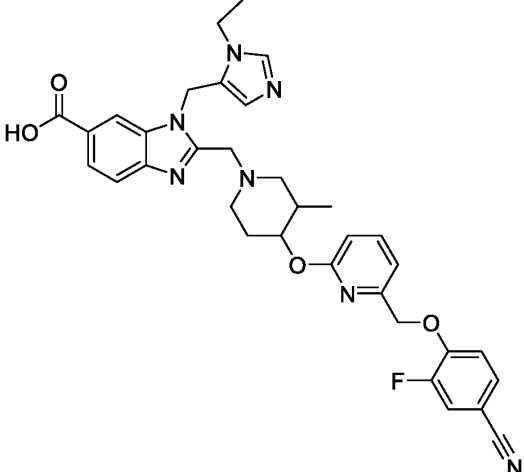
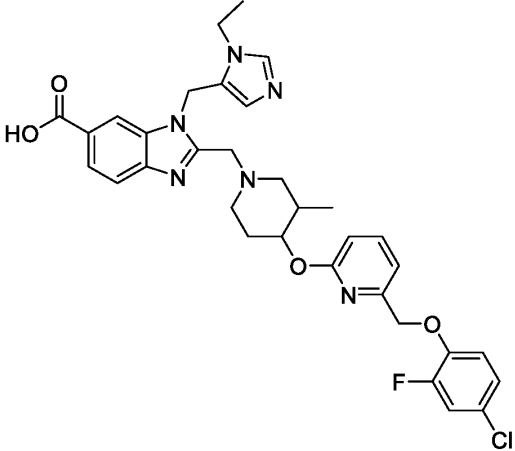
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C39 |    |
| 化合物 C40 |    |
| 化合物 C41 |   |
| 化合物 C42 |  |

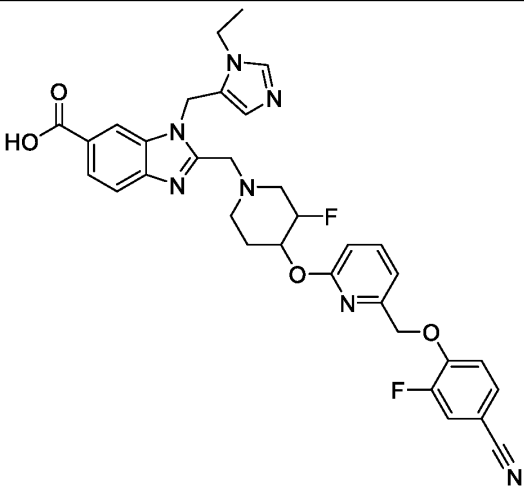
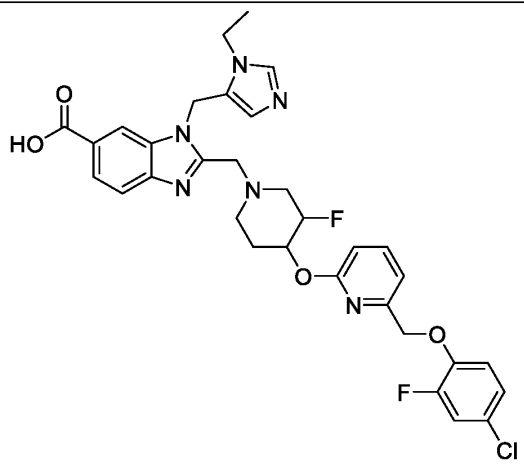
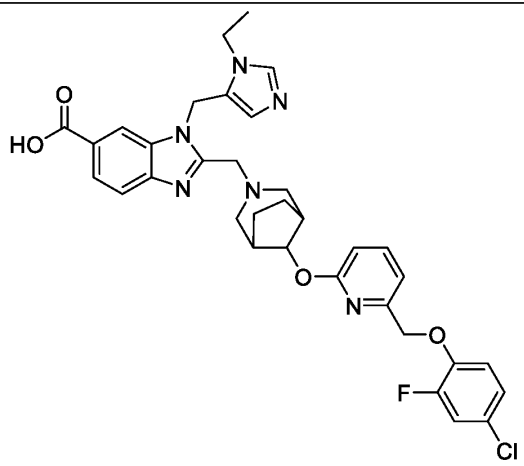
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C43 |    |
| 化合物 C44 |    |
| 化合物 C45 |  |
| 化合物 C46 |  |

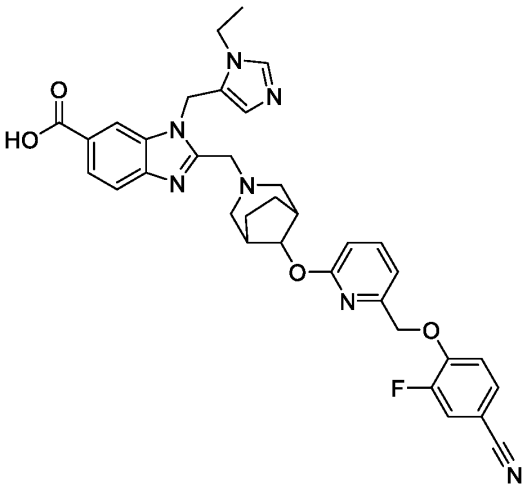
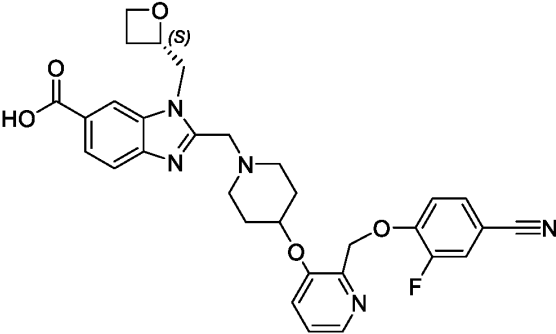
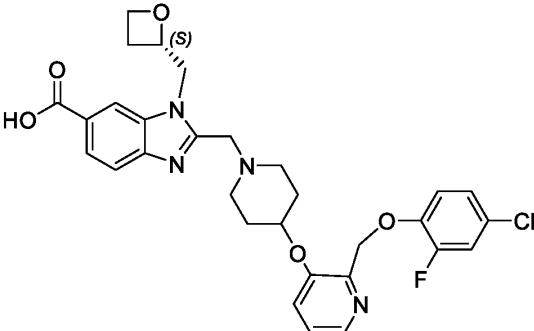
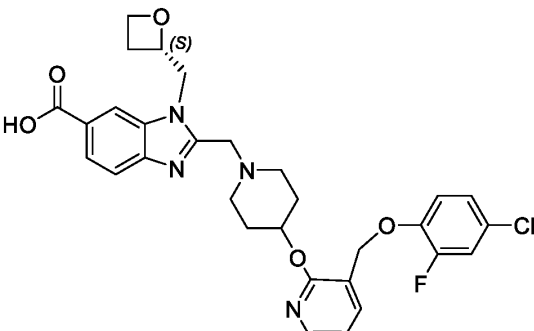
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C47 |    |
| 化合物 C48 |   |
| 化合物 C49 |  |
| 化合物 C50 |  |

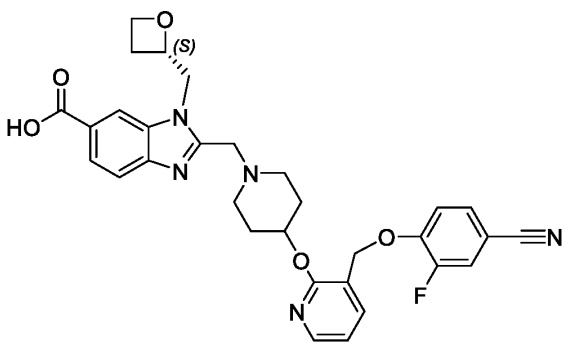
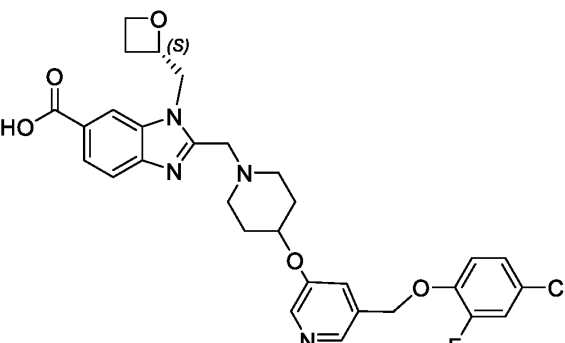
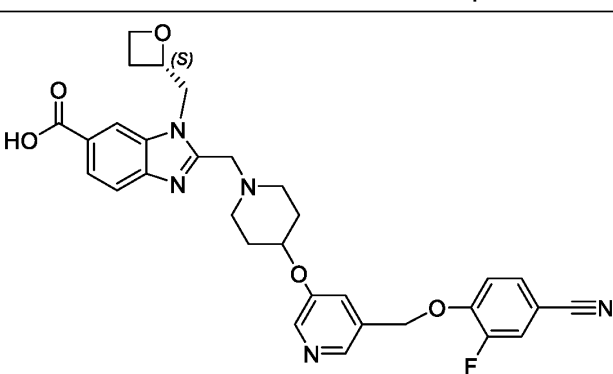
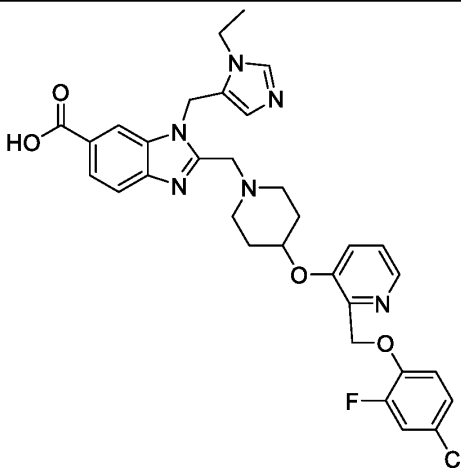
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C51 |    |
| 化合物 C52 |    |
| 化合物 C53 |   |
| 化合物 C54 |  |

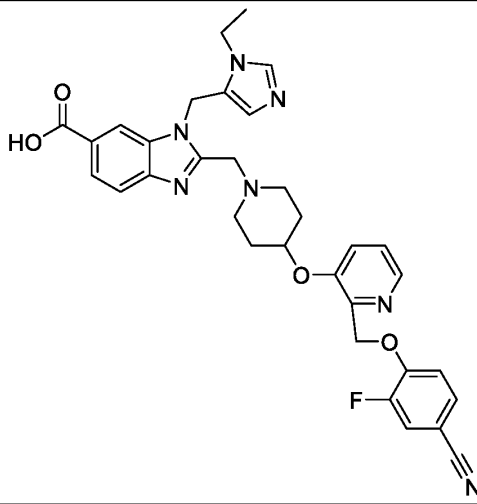
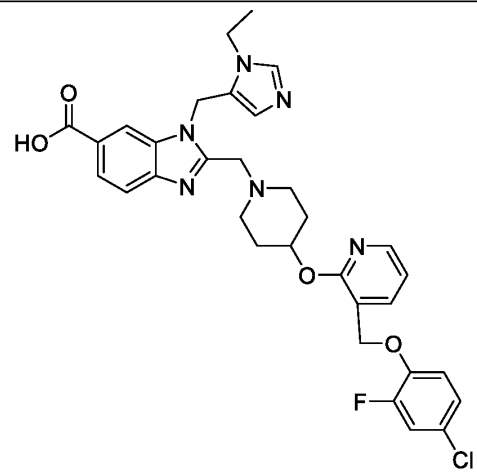
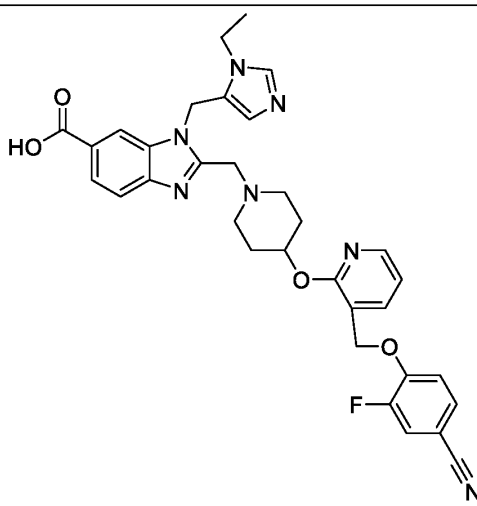


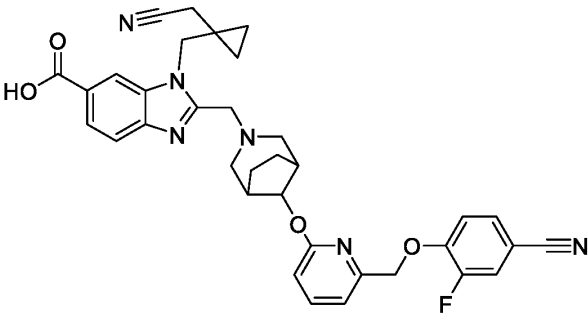
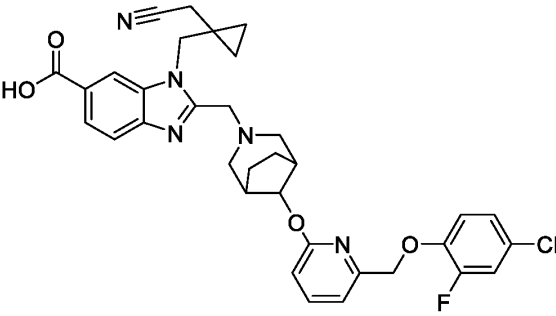
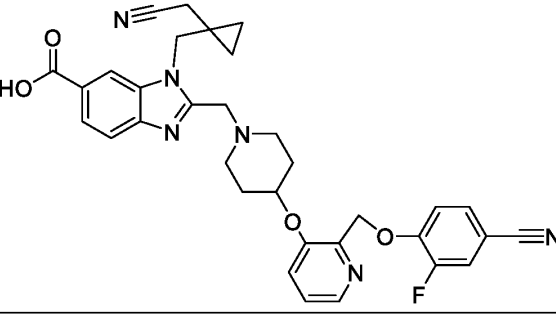
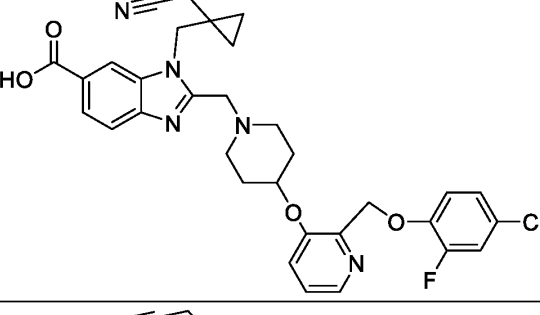
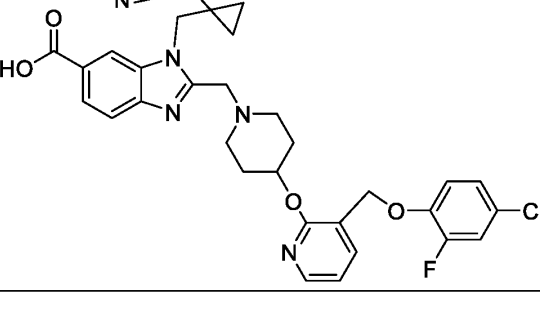
|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C55 |  <p>Chemical structure of compound C55: A benzimidazole ring system with a carboxylic acid group (HO-C=O) at position 6. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a (S)-4-(4-chloro-3-fluorophenoxy)-4-fluoropiperidine-1-ylmethyl group. The piperidine ring is also substituted with a (S)-4-(4-chloro-3-fluorophenoxy)-4-fluoropiperidine-1-ylmethyl group.</p> |
| 化合物 C56 |  <p>Chemical structure of compound C56: A benzimidazole ring system with a carboxylic acid group (HO-C=O) at position 6. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a 1-ethyl-1H-imidazol-4-ylmethyl group. The piperidine ring is substituted with a 4-(4-cyano-3-fluorophenoxy)piperidin-1-ylmethyl group.</p>                                                    |
| 化合物 C57 |  <p>Chemical structure of compound C57: A benzimidazole ring system with a carboxylic acid group (HO-C=O) at position 6. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a 1-ethyl-1H-imidazol-4-ylmethyl group. The piperidine ring is substituted with a 4-(4-chloro-3-fluorophenoxy)piperidin-1-ylmethyl group.</p>                                                  |

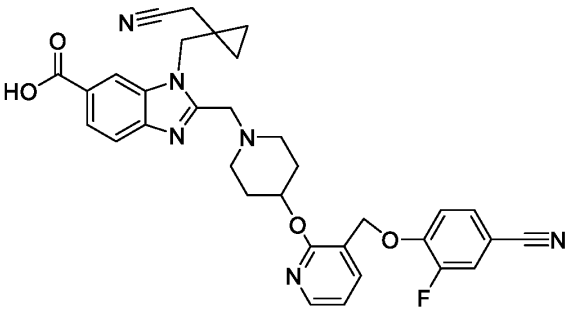
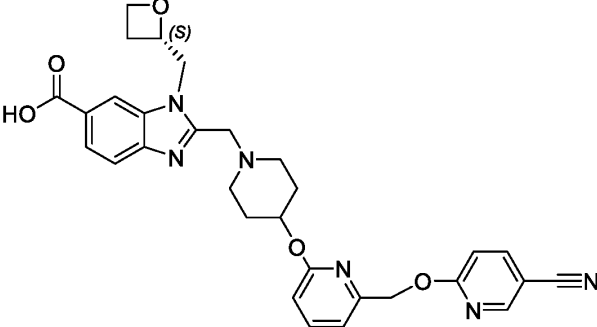
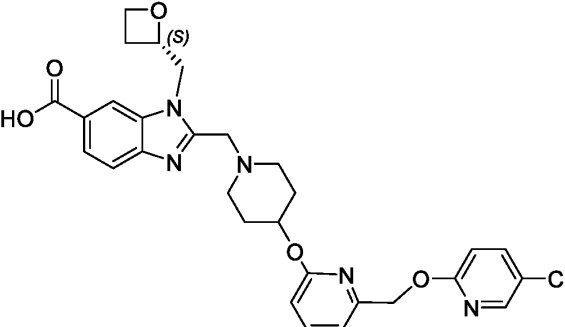
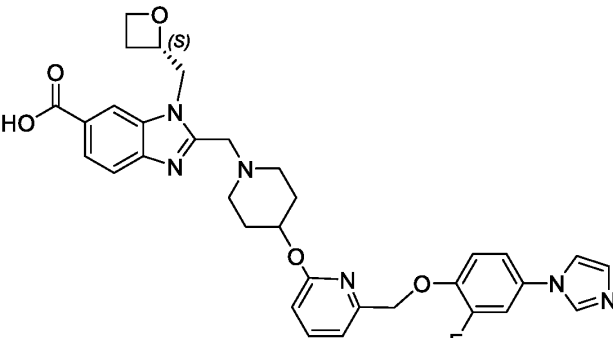
|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C58 |  <p>Chemical structure of compound C58: A benzimidazole ring system with a carboxylic acid group at position 6. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group and at position 3 with a (2-fluoro-4-(4-cyano-3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)oxy group.</p> |
| 化合物 C59 |  <p>Chemical structure of compound C59: A benzimidazole ring system with a carboxylic acid group at position 6. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group and at position 3 with a (2-fluoro-4-(4-chlorophenoxy)pyridin-3-yl)oxy group.</p>        |
| 化合物 C60 |  <p>Chemical structure of compound C60: A benzimidazole ring system with a carboxylic acid group at position 6. The benzimidazole ring is substituted at position 2 with a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group and at position 3 with a (2-fluoro-4-(4-chlorophenoxy)pyridin-3-yl)oxy group.</p>       |

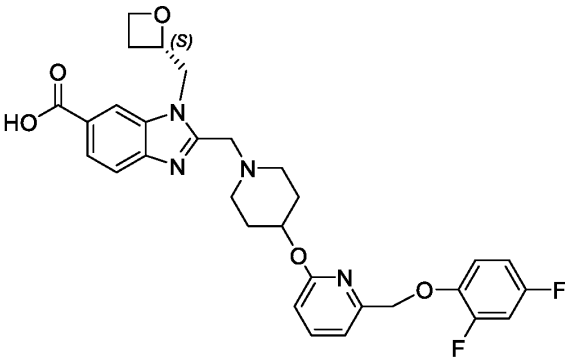
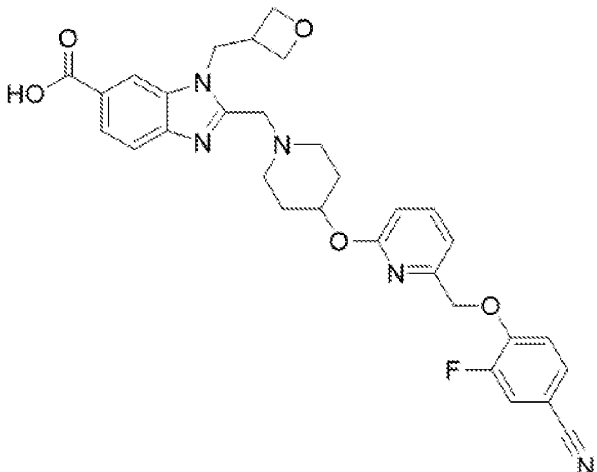
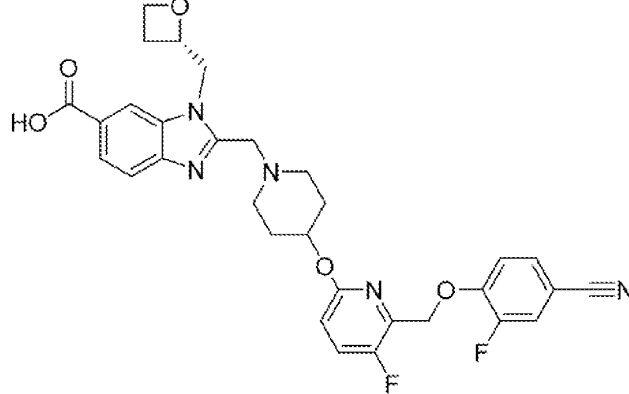
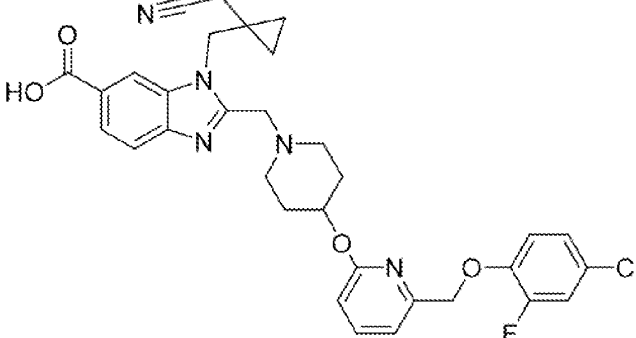
|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C61 |    |
| 化合物 C62 |   |
| 化合物 C63 |  |
| 化合物 C64 |  |

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C65 |    |
| 化合物 C66 |    |
| 化合物 C67 |   |
| 化合物 C68 |  |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C69 |  <p>Chemical structure of compound C69: A benzimidazole ring system with a carboxylic acid group (HO-C=O) at position 6. The benzimidazole ring is substituted with a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group at position 2 and a (4-(4-cyano-3-fluorophenoxy)methyl)pyridin-2-yl)methyl group at position 3. The pyridine ring is connected to the benzimidazole ring via a methylene group at position 2.</p>   |
| 化合物 C70 |  <p>Chemical structure of compound C70: A benzimidazole ring system with a carboxylic acid group (HO-C=O) at position 6. The benzimidazole ring is substituted with a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group at position 2 and a (4-(4-chloro-3-fluorophenoxy)methyl)pyridin-2-yl)methyl group at position 3. The pyridine ring is connected to the benzimidazole ring via a methylene group at position 2.</p> |
| 化合物 C71 |  <p>Chemical structure of compound C71: A benzimidazole ring system with a carboxylic acid group (HO-C=O) at position 6. The benzimidazole ring is substituted with a 1-ethyl-1H-imidazol-2-ylmethyl group at position 2 and a (4-(4-cyano-3-fluorophenoxy)methyl)pyridin-2-yl)methyl group at position 3. The pyridine ring is connected to the benzimidazole ring via a methylene group at position 2.</p> |

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C72 |    |
| 化合物 C73 |    |
| 化合物 C74 |   |
| 化合物 C75 |  |
| 化合物 C76 |  |

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C77 |    |
| 化合物 C78 |    |
| 化合物 C79 |   |
| 化合物 C80 |  |

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 C81 |    |
| 化合物 C82 |   |
| 化合物 C83 |  |
| 化合物 C84 |  |



11. 一种药物组合物，其包含治疗有效量的权利要求 1-10 任一项所述化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、对映异构体或同位素取代物中的至少一种。

12. 权利要求 1-10 任一项所述化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物、对映异构体或同位素取代物在制备用于预防和/或治疗 GLP1/GLP1R 信号通路相关的疾病的药物中的应用；

优选地，所述的 GLP1/GLP1R 信号通路相关的疾病包括但不限于超重、肥胖、糖尿病（T1D 及/或 T2DM，包括糖尿病前期）、特发性 T1D（1B 型）、潜伏性自身免疫性糖尿病成人（LADA）、早发性 T2DM（EOD）、青年期非典型糖尿病（YOAD）、成熟期青年糖尿病（MODY）、营养不良相关糖尿病、妊娠期糖尿病、高血糖、胰岛素抵抗、肝胰岛素抵抗、糖耐量受损、糖尿病神经病变、糖尿病肾病、肾脏疾病（例如，急性肾脏疾病、肾小管功能障碍、近端小管的促炎性改变）、糖尿病视网膜病变、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、睡眠呼吸暂停、肥胖（包括下丘脑肥胖和单基因肥胖）以及相关的共病（如骨关节炎和尿失禁），饮食失调（包括暴饮综合征、神经性贪食症和综合征性肥胖症，如 Prader-Willi 和 Bardet-Biedl 综合征）、使用其他药物导致的体重增加（例如，使用类固醇和抗精神病药）、过度嗜糖、血脂异常（包括高脂血症、高甘油三酯血症、总胆固醇增加，高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高胰岛素血症、NAFLD（包括脂肪变性、NASH、纤维化、肝硬化、肝细胞癌等相关疾病）、心血管疾病、动脉粥样硬化（包括冠状动脉疾病）、外周血管疾病、高血压、内皮功能障碍，血管顺应性受损、充血性心力衰竭、心肌梗死（如坏死和凋亡）、中风、出血性中风、缺血性中风、创伤性脑损伤、肺动脉高压、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、餐后血脂、代谢性酸中毒、酮症、关节炎、骨质疏松症，帕金森病、左心室肥大、外周动脉疾病、黄斑变性、白内障、肾小球硬化、慢性肾功能衰竭、代谢综合征、X 综合征、经前综合征、心绞痛、血栓形成、动脉粥样硬化、短暂性缺血发作、血管再狭窄、糖代谢受损，空腹血糖受损、高尿酸血症、痛风、勃起功能障碍、皮肤和结缔组织疾病、牛皮癣、足部溃疡、溃疡性结肠炎、高载脂蛋白 B 脂蛋白血症、阿尔茨海默病、精神分裂症、认知障碍、炎症肠病、短肠综合征、克罗恩病、结肠炎，肠易激综合征、多囊卵巢综合征的预防或治疗以及成瘾治疗（如酗酒和/或吸毒）等病症。