

含多稠环结构的化合物

相关申请的交叉引用

本申请要求于 2023 年 6 月 30 日向中国国家知识产权局提交的、申请号为 202310802212.0 中国专利申请，于 2023 年 11 月 3 日向中国国家知识产权局提交的、申请号为 202311497217.3 的中国专利申请，以及于 2024 年 6 月 20 日向中国国家知识产权局提交的、申请号为 202410808056.3 的中国专利申请的优先权和权益，上述申请的内容通过引用整体并入本文中。

技术领域

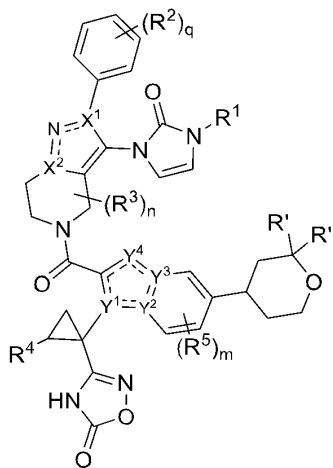
本公开属于药物化学领域，涉及含多稠环结构的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、其制备方法、或其药物组合物，及其在制备治疗糖尿病或肥胖症相关疾病的药物中的用途。

背景技术

2 型糖尿病 (T2DM) 是一种表现为血糖浓度增高的慢性代谢疾病，拥有较高的发病率和死亡率。肥胖被认为是 T2DM 的一个重要危险因素，大约 85% 的 T2DM 患者超重或肥胖。胰高血糖素样肽-1(GLP-1) 是当营养素通过消化道时，由小肠 L 细胞分泌的肠降血糖素，并且已知 GLP-1 通过 GLP-1 受体显示多种生理作用，例如促进葡萄糖依赖性胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌、延缓胃排空、抑制摄食。尽管 GLP-1 类似物已经商品化为糖尿病治疗剂，并且由于其 HbA1c 降低和体重减轻的有效作用，将其视作最有效的糖尿病治疗剂之一，但是 GLP-1 类似物必须经过皮下注射给药，病人依从性较差。而开发非多肽类 GLP-1 受体小分子激动剂，改善病人依从性具有重要意义，并成为糖尿病领域研究热点之一。

发明内容

本申请提供一种式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



式 (I)

其中，

X^1 、 X^2 分别独立地选自 C 或 N；

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 或 Y^4 分别独立地选自 CH、C 或 N；

R^1 选自 C_{11-15} 环烷基、 C_{11-15} 芳基、11-15 元杂芳基、11-15 元杂环基，所述 C_{11-15} 环烷基、 C_{11-15} 芳基、11-15 元杂芳基、11-15 元杂环基为三环，所述 C_{11-15} 环烷基、 C_{11-15} 芳基、11-15 元杂芳基、11-15 元杂环基可任选独立地被一个或多个 R^a 取代；

或者， R^1 选自 C_{3-7} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-7 元杂环基，所述 R^1 被一个 C_{2-4} 炔基取代， R^1 进一步可任选独立地被一个或多个 R^a 取代，所述 C_{2-4} 炔基可任选地被一个或多个 R^b 取代；

每个 R^a 分别独立地选自氘、卤素、=O、氧代 C_{1-6} 烷基、-OH、-CN、 NH_2 、-COOH、 C_{1-6} 烷基 NH-、(C_{1-6} 烷基) $_2$ N-、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元

杂芳基或 3-6 元杂环基, 所述氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基 NH-、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2N$ -、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基任选独立地被一个或多个 R^{c1} 取代; 所述 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基任选独立地被一个或多个 R^{d1} 取代;

每个 R^2 分别独立地选自卤素、-OH、-CN、 NH_2 、-COOH、 C_{1-6} 烷基 NH-、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2N$ -、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基, 所述 C_{1-6} 烷基 NH-、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2N$ -、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基任选独立地被一个或多个 R^{c2} 取代; 所述 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基任选独立地被一个或多个 R^{d2} 取代;

或者, 相邻两个碳原子上的 R^2 与其所连的碳原子一起形成 C_{4-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 4-6 元杂环基, 所述 C_{4-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 4-6 元杂环基任选独立地被一个或多个 R^{d3} 取代;

每个 R^3 分别独立地选自氘、卤素、-OH、-CN、 NH_2 、-COOH、 C_{1-6} 烷基 NH-、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2N$ -、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基, 所述 C_{1-6} 烷基 NH-、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2N$ -、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基任选独立地被一个或多个 R^{c3} 取代; 所述 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基任选独立地被一个或多个 R^{d4} 取代;

R^4 选自 H、氘、卤素、-CN、 NH_2 、-COOH、 C_{1-6} 烷基 NH-、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2N$ -、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基, 所述 C_{1-6} 烷基 NH-、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2N$ -、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基任选独立地被一个或多个 R^{c4} 取代;

每个 R^5 分别独立地选自卤素、-CN、-OH、-SH、-NH₂、 C_{1-6} 烷基 NH-、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2N$ -、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基、 C_{1-6} 烷硫基、-CONH₂、-CONHC₁₋₃ 烷基、-NHCOC₁₋₃ 烷基、-SO₂NH₂、-SO₂NHC₁₋₃ 烷基或-NHSO₂C₁₋₃ 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基 NH-、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2N$ -、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基、 C_{1-6} 烷硫基、-CONH₂、-CONHC₁₋₃ 烷基、-NHCOC₁₋₃ 烷基、-SO₂NH₂、-SO₂NHC₁₋₃ 烷基或-NHSO₂C₁₋₃ 烷基任选独立地被一个或多个 R^{c5} 取代;

R' 和 R'' 分别独立地选自 H、卤素、-CN、-OH、-SH、-NH₂、 C_{1-6} 烷基 NH-、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2N$ -、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基、 C_{1-6} 烷硫基、-CONH₂、-CONHC₁₋₃ 烷基、-NHCOC₁₋₃ 烷基、-SO₂NH₂、-SO₂NHC₁₋₃ 烷基或-NHSO₂C₁₋₃ 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基 NH-、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2N$ -、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基、 C_{1-6} 烷硫基、-CONH₂、-CONHC₁₋₃ 烷基、-NHCOC₁₋₃ 烷基、-SO₂NH₂、-SO₂NHC₁₋₃ 烷基或-NHSO₂C₁₋₃ 烷基任选独立地被一个或多个 R^{c6} 取代;

或者, R' 和 R'' 及其相连的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基, 所述 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基任选独立地被一个或多个 R^{d5} 取代;

每个 “ $\diagup$ ” 分别独立选自单键或双键;

每个 R^b 分别独立选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选独立地被一个或多个选自氘、卤素、OH、CN 或 NH₂ 的取代基取代;

每个 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 、 R^{c5} 和 R^{c6} 分别独立选自氘、卤素、-CN、-OH 或 -NH₂;

每个 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^{d4} 和 R^{d5} 分别独立选自氘、卤素、-CN、-OH、=O、-NH₂、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选独立地被一个或多个选自氘、卤素、OH、CN 或 NH₂ 的取代基取代;

q 选自 0、1、2、3 或 4;

n 选自 0、1、2、3 或 4;

m 选自 0、1、2、3 或 4。

在一些实施方案中, “被一个或多个取代” 各自独立地选自被 1、2、3、4、5 或 6 个取代。

在一些实施方案中, “被一个或多个取代” 各自独立地选自被 1、2、3、4 或 5 个取代。

在一些实施方案中, “被一个或多个取代” 各自独立地选自被 1、2、3 或 4 个取代。

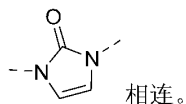
在一些实施方案中, “被一个或多个取代” 各自独立地选自被 1、2 或 3 个取代。

在一些实施方案中，杂芳基或杂环基中的“杂”各自独立地选自氧、硫和氮的杂原子，其中氮原子任选地被季铵化或被氧化为 $N(O)$ ，硫原子任选地被氧化为 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ，其他变量如本申请所定义。

在一些实施方案中，三环选自单环并稠二环、单环并螺二环或单环并桥二环。

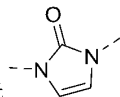
在一些实施方案中，三环选自单环并稠二环或单环并螺二环。

在一些实施方案中，三环选自单环并稠二环、单环并螺二环或单环并桥二环，所述单环与结构单元



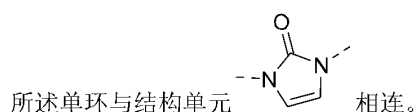
相连。

在一些实施方案中，所述三环中芳香环与结构单元



相连。

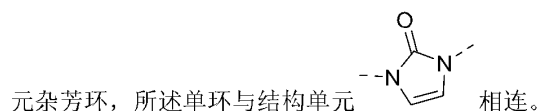
在另一些实施方案中，三环选自单环并稠二环、单环并螺二环或单环并桥二环，所述单环为芳香环，



所述单环与结构单元

相连。

在另一些实施方案中，三环选自单环并稠二环、单环并螺二环或单环并桥二环，所述单环为苯环或 5-6



元杂芳环，所述单环与结构单元

相连。

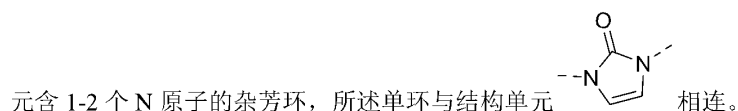
在另一些实施方案中，三环选自单环并稠二环、单环并螺二环或单环并桥二环，所述单环为苯环或 5-6



元含 1-2 个 N 原子的杂芳环，所述单环与结构单元

相连。

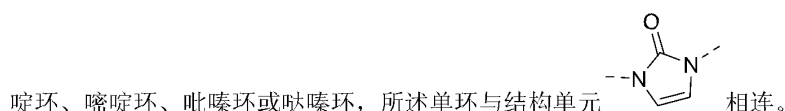
在另一些实施方案中，三环选自单环并稠二环、单环并螺二环或单环并桥二环，所述单环为苯环或 6



元含 1-2 个 N 原子的杂芳环，所述单环与结构单元

相连。

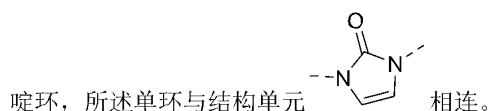
在另一些实施方案中，三环选自单环并稠二环、单环并螺二环或单环并桥二环，所述单环为苯环、吡



啉环、嘧啶环、吡嗪环或哒嗪环，所述单环与结构单元

相连。

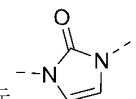
在另一些实施方案中，三环选自单环并稠二环、单环并螺二环或单环并桥二环，所述单环为苯环或吡



啉环，所述单环与结构单元

相连。

本申请中， R^1 中与结构单元



相连的环为芳香环时， R^1 被定义为芳基或杂芳基。

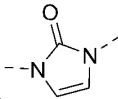
在一些实施方案中, R^1 选自 C_{11-15} 芳基或 11-15 元杂芳基, 所述 C_{11-15} 芳基或 11-15 元杂芳基为三环, 所述 C_{11-15} 芳基或 11-15 元杂芳基可任选独立地被一个或多个 R^a 取代。

在一些实施方案中, R^1 选自苯并 C_{7-11} 稠二环烷基、苯并 7-11 元稠二杂环基、苯并 7-11 元稠二杂芳基、吡啶并 C_{7-11} 稠二环烷基、吡啶并 7-11 元稠二杂环基、吡啶并 7-11 元稠二杂芳基、嘧啶并 C_{7-11} 稠二环烷基、嘧啶并 7-11 元稠二杂环基、嘧啶并 7-11 元稠二杂芳基、哒嗪并 C_{7-11} 稠二环烷基、哒嗪并 7-11 元稠二杂环基、哒嗪并 7-11 元稠二杂芳基、吡嗪并 C_{7-11} 稠二环烷基、吡嗪并 7-11 元稠二杂环基、吡嗪并 7-11 元稠二杂芳基、苯并 C_{7-11} 螺二环烷基、苯并 C_{7-11} 螺二杂环基、吡啶并 C_{7-11} 螺二环烷基、吡啶并 C_{7-11} 螺二杂环基、嘧啶并 C_{7-11} 螺二环烷基、嘧啶并 C_{7-11} 螺二杂环基、哒嗪并 C_{7-11} 螺二环烷基、哒嗪并 C_{7-11} 螺二杂环基、吡嗪并 C_{7-11} 螺二环烷基或吡嗪并 C_{7-11} 螺二杂环基, 所述 R^1 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代。

在一些实施方案中, R^1 选自苯并 C_{7-9} 稠二环烷基、苯并 7-9 元稠二杂环基、苯并 7-9 元稠二杂芳基、吡啶并 C_{7-9} 稠二环烷基、吡啶并 7-9 元稠二杂环基、吡啶并 7-9 元稠二杂芳基、嘧啶并 C_{7-9} 稠二环烷基、嘧啶并 7-9 元稠二杂环基、嘧啶并 7-9 元稠二杂芳基、哒嗪并 C_{7-9} 稠二环烷基、哒嗪并 7-9 元稠二杂环基、哒嗪并 7-9 元稠二杂芳基、吡嗪并 C_{7-9} 稠二环烷基、吡嗪并 7-9 元稠二杂环基、吡嗪并 7-9 元稠二杂芳基、苯并 C_{7-9} 螺二环烷基、苯并 C_{7-9} 螺二杂环基、吡啶并 C_{7-9} 螺二环烷基、吡啶并 C_{7-9} 螺二杂环基、嘧啶并 C_{7-9} 螺二环烷基、嘧啶并 C_{7-9} 螺二杂环基、哒嗪并 C_{7-9} 螺二环烷基、哒嗪并 C_{7-9} 螺二杂环基、吡嗪并 C_{7-9} 螺二环烷基或吡嗪并 C_{7-9} 螺二杂环基, 所述 R^1 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代。

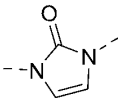
在一些实施方案中, R^1 选自苯并 7-9 元稠二杂环基、苯并 7-9 元稠二杂芳基、苯并 C_{7-9} 螺二环烷基、苯并 C_{7-9} 螺二杂环基或吡啶并 C_{7-9} 螺二环烷基, 所述 R^1 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代。

在一些实施方案中, R^1 选自苯并 7-9 元稠二杂环基、苯并 7-9 元稠二杂芳基、苯并 C_{7-9} 螺二环烷基、苯

并 C_{7-9} 螺二杂环基或吡啶并 C_{7-9} 螺二环烷基, 所述 R^1 中与结构单元  相连的环为苯环或吡啶环; 所述 R^1 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代。

在一些实施方案中, R^1 选自苯并 7-9 元稠二杂环基、苯并 C_{7-9} 螺二环烷基或苯并 C_{7-9} 螺二杂环基, 所述 R^1 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代。

在一些实施方案中, R^1 选自苯并 7-9 元稠二杂环基、苯并 C_{7-9} 螺二环烷基或苯并 C_{7-9} 螺二杂环基, 所

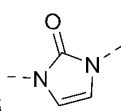
述 R^1 中与结构单元  相连的环为苯环; 所述 R^1 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代。

在一些实施方案中, R^1 选自苯并 5 元环烷基稠 3 元环烷基、苯并 5 元环烷基稠 4 元环烷基、苯并 5 元环烷基稠 5 元环烷基、苯并 6 元环烷基稠 4 元环烷基、苯并 6 元环烷基稠 5 元环烷基、苯并 5 元环烷基稠 3 元杂环基、苯并 5 元环烷基稠 4 元杂环基、苯并 5 元环烷基稠 5 元杂环基、苯并 6 元环烷基稠 4 元杂环基、苯并 6 元环烷基稠 5 元杂环基、苯并 5 元杂环基稠 3 元环烷基、苯并 5 元杂环基稠 4 元环烷基、苯并 5 元杂环基稠 5 元环烷基、苯并 6 元杂环基稠 4 元环烷基、苯并 6 元杂环基稠 5 元环烷基、苯并 5 元杂环基稠 3 元杂环基、苯并 5 元杂环基稠 4 元杂环基、苯并 5 元杂环基稠 5 元杂环基、苯并 6 元杂环基稠 4 元杂环基、苯并 6 元杂环基稠 5 元杂环基、苯并 5 元杂芳基稠 3 元环烷基、苯并 5 元杂芳基稠 4 元环烷基、苯并 5 元杂芳基稠 5 元环烷基、苯并 5 元杂芳基稠 6 元环烷基、苯并 6 元杂芳基稠 4 元环烷基、苯并 6 元杂芳基稠 5 元环烷基、苯并 5 元杂芳基稠 3 元杂环基、苯并 5 元杂芳基稠 4 元杂环基、苯并 5 元杂芳基稠 5 元杂环基、苯并 5 元杂芳基稠 6 元杂环基、苯并 6 元杂芳基稠 4 元杂环基、苯并 6 元杂芳基稠 5 元杂环基、苯并 5 元环烷基稠 5 元杂芳基、苯并 6 元环烷基稠 5 元杂芳基、苯并 5 元环烷基稠 6 元杂芳基、苯并 5 元杂环基稠 5 元杂芳基、苯并 6 元杂环基稠 5 元杂芳基、苯并 5 元杂环基稠 6 元杂芳基、吡啶并 5 元环烷基稠 3 元环烷基、吡啶并 5 元环烷基稠 4 元环烷基、吡啶并 5 元环烷基稠 5 元环烷基、吡啶并 6 元环烷基稠 4 元环烷基、

吡啶并 6 元环烷基稠 5 元环烷基、吡啶并 5 元环烷基稠 3 元杂环基、吡啶并 5 元环烷基稠 4 元杂环基、吡啶并 5 元环烷基稠 5 元杂环基、吡啶并 6 元环烷基稠 4 元杂环基、吡啶并 6 元环烷基稠 5 元杂环基、吡啶并 5 元杂环基稠 3 元环烷基、吡啶并 5 元杂环基稠 4 元环烷基、吡啶并 5 元杂环基稠 5 元环烷基、吡啶并 6 元杂环基稠 4 元环烷基、吡啶并 6 元杂环基稠 5 元环烷基、吡啶并 5 元杂环基稠 3 元杂环基、吡啶并 5 元杂环基稠 4 元杂环基、吡啶并 5 元杂环基稠 5 元杂环基、吡啶并 6 元杂环基稠 4 元杂环基、吡啶并 6 元杂环基稠 5 元杂环基、吡啶并 5 元杂芳基稠 3 元环烷基、吡啶并 5 元杂芳基稠 4 元环烷基、吡啶并 5 元杂芳基稠 5 元环烷基、吡啶并 5 元杂芳基稠 6 元环烷基、吡啶并 6 元杂芳基稠 4 元环烷基、吡啶并 6 元杂芳基稠 5 元环烷基、吡啶并 5 元杂芳基稠 3 元杂环基、吡啶并 5 元杂芳基稠 4 元杂环基、吡啶并 5 元杂芳基稠 5 元杂环基、吡啶并 5 元杂芳基稠 6 元杂环基、吡啶并 6 元杂芳基稠 4 元杂环基、吡啶并 6 元杂芳基稠 5 元杂环基、吡啶并 5 元环烷基稠 5 元杂芳基、吡啶并 6 元环烷基稠 5 元杂芳基、吡啶并 5 元环烷基稠 6 元杂芳基、吡啶并 5 元杂环基稠 5 元杂芳基、吡啶并 6 元杂环基稠 5 元杂芳基、吡啶并 5 元杂环基稠 6 元杂芳基、苯并 5 元环烷基螺 3 元环烷基、苯并 5 元环烷基螺 4 元环烷基、苯并 5 元环烷基螺 5 元环烷基、苯并 6 元环烷基螺 4 元环烷基、苯并 6 元环烷基螺 5 元环烷基、苯并 5 元环烷基螺 3 元杂环基、苯并 5 元环烷基螺 4 元杂环基、苯并 5 元环烷基螺 5 元杂环基、苯并 6 元环烷基螺 4 元杂环基、苯并 6 元环烷基螺 5 元杂环基、苯并 5 元杂环基螺 3 元环烷基、苯并 5 元杂环基螺 4 元环烷基、苯并 5 元杂环基螺 5 元环烷基、苯并 6 元杂环基螺 4 元环烷基、苯并 6 元杂环基螺 5 元环烷基、苯并 5 元杂环基螺 3 元杂环基、苯并 5 元杂环基螺 4 元杂环基、苯并 5 元杂环基螺 5 元杂环基、苯并 6 元杂环基螺 4 元杂环基、苯并 6 元杂环基螺 5 元杂环基、苯并 5 元杂芳基螺 3 元环烷基、吡啶并 5 元环烷基螺 3 元环烷基、吡啶并 5 元环烷基螺 4 元环烷基、吡啶并 5 元环烷基螺 5 元环烷基、吡啶并 6 元环烷基螺 4 元环烷基、吡啶并 6 元环烷基螺 5 元环烷基、吡啶并 5 元环烷基螺 3 元杂环基、吡啶并 5 元环烷基螺 4 元杂环基、吡啶并 5 元环烷基螺 5 元杂环基、吡啶并 6 元环烷基螺 4 元杂环基、吡啶并 6 元环烷基螺 5 元杂环基、吡啶并 5 元杂环基螺 4 元杂环基、吡啶并 5 元杂环基螺 5 元杂环基、吡啶并 6 元杂环基螺 4 元杂环基、吡啶并 6 元杂环基螺 5 元杂环基、吡啶并 5 元杂芳基螺 3 元环烷基、吡啶并 5 元环烷基螺 3 元环烷基、吡啶并 5 元环烷基螺 4 元环烷基、吡啶并 5 元环烷基螺 5 元杂环基或吡啶并 5 元杂芳基螺 3 元环烷基，所述 R^1 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代。

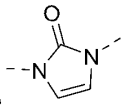
在另一些实施方案中， R^1 选自苯并 5 元杂芳基稠 5 元杂环基、苯并 5 元杂芳基稠 6 元杂环基、苯并 5 元杂环基稠 5 元杂芳基、苯并 5 元环烷基螺 3 元环烷基、苯并 5 元杂环基螺 3 元环烷基、苯并 5 元杂环基螺 4 元环烷基、苯并 5 元环烷基螺 4 元杂环基、吡啶并 5 元杂芳基稠 5 元环烷基或吡啶并 5 元环烷基螺 3 元环烷基，所述 R^1 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代。

在另一些实施方案中， R^1 选自苯并 5 元杂芳基稠 5 元杂环基、苯并 5 元杂芳基稠 6 元杂环基、苯并 5 元杂环基稠 5 元杂芳基、苯并 5 元环烷基螺 3 元环烷基、苯并 5 元杂环基螺 3 元环烷基、苯并 5 元杂环基螺 4 元环烷基、苯并 5 元环烷基螺 4 元杂环基、吡啶并 5 元杂芳基稠 5 元环烷基或吡啶并 5 元环烷基螺 3 元环烷基。

元环烷基，所述 R^1 中与结构单元  相连的环为苯环或吡啶环；所述 R^1 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代。

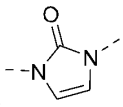
在一些实施方案中， R^1 选自苯并 5 元杂芳基稠 5 元环烷基、苯并 5 元杂芳基稠 5 元杂环基、苯并 5 元杂芳基稠 6 元杂环基、苯并 5 元杂环基稠 5 元杂芳基、苯并 5 元环烷基螺 3 元环烷基、苯并 5 元杂环基螺 3 元环烷基、苯并 5 元杂环基螺 4 元环烷基、苯并 5 元环烷基螺 4 元杂环基或吡啶并 5 元环烷基螺 3 元环烷基，所述 R^1 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代。

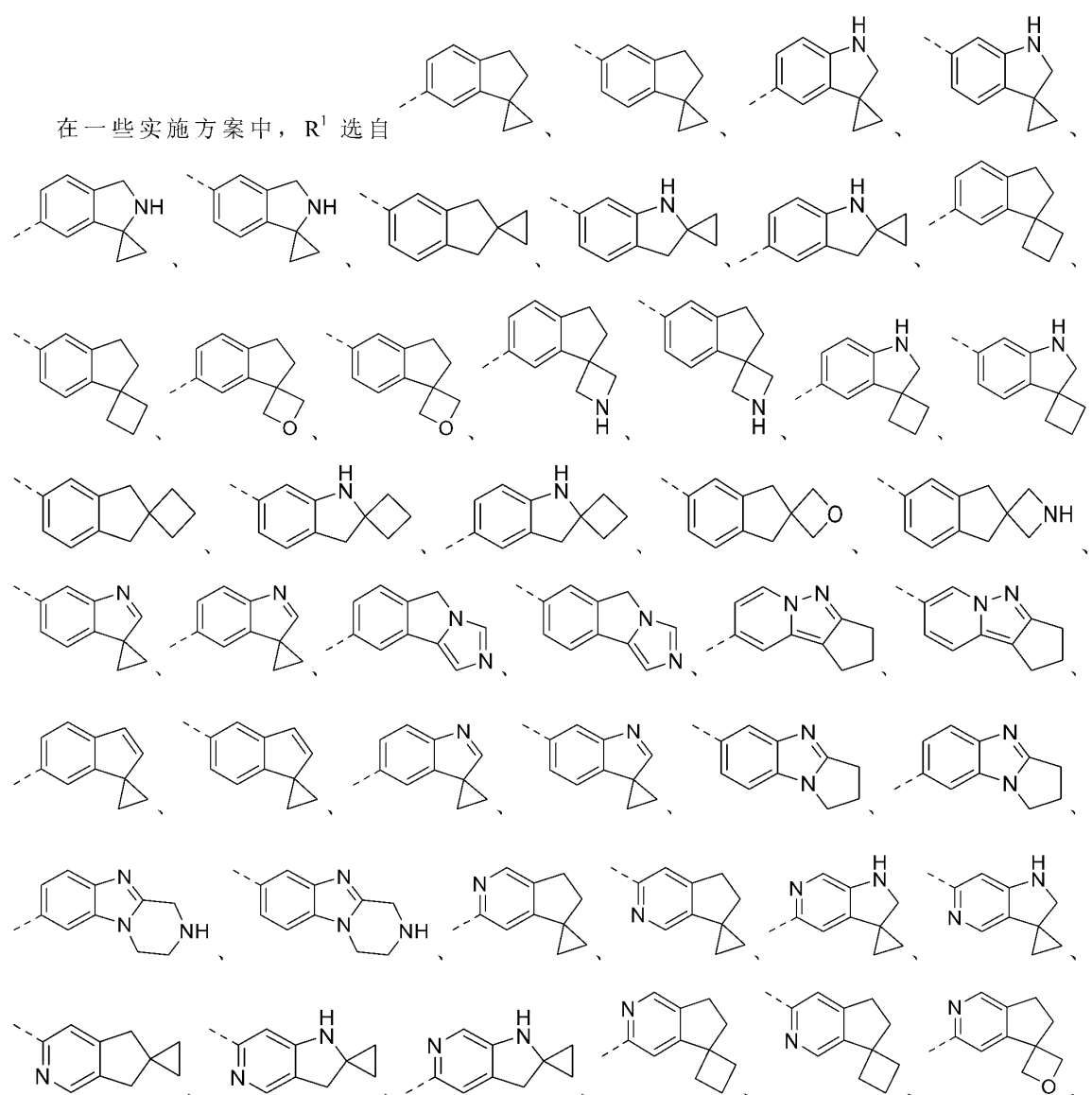
在一些实施方案中， R^1 选自苯并 5 元杂芳基稠 5 元环烷基、苯并 5 元杂芳基稠 5 元杂环基、苯并 5 元杂芳基稠 6 元杂环基、苯并 5 元杂环基稠 5 元杂芳基、苯并 5 元环烷基螺 3 元环烷基、苯并 5 元杂环基螺 3 元环烷基、苯并 5 元杂环基螺 4 元环烷基、苯并 5 元环烷基螺 4 元杂环基或吡啶并 5 元环烷基螺 3 元环烷基。

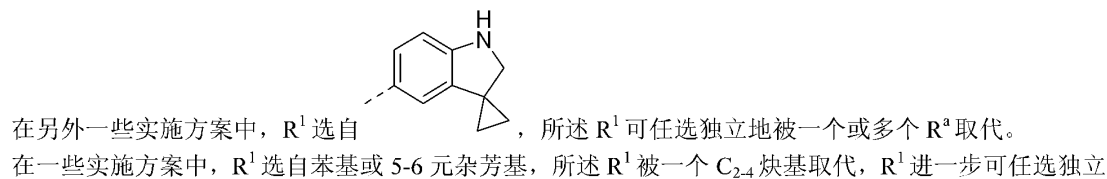
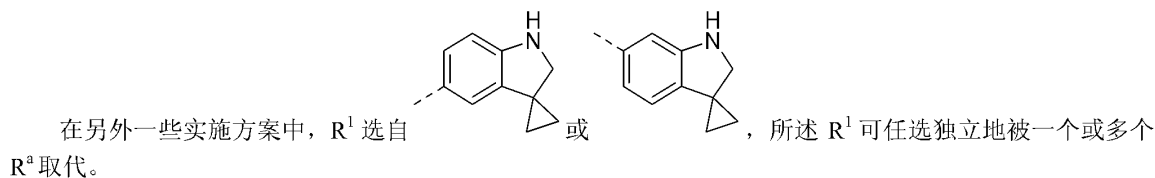
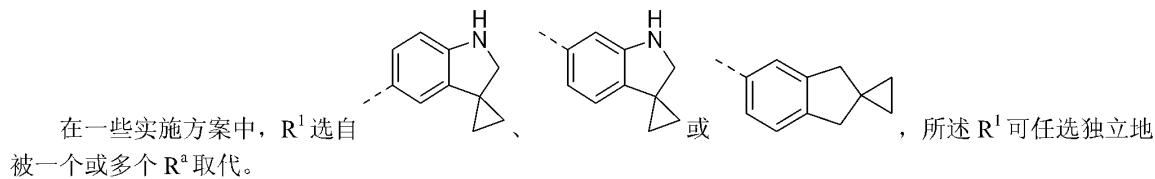
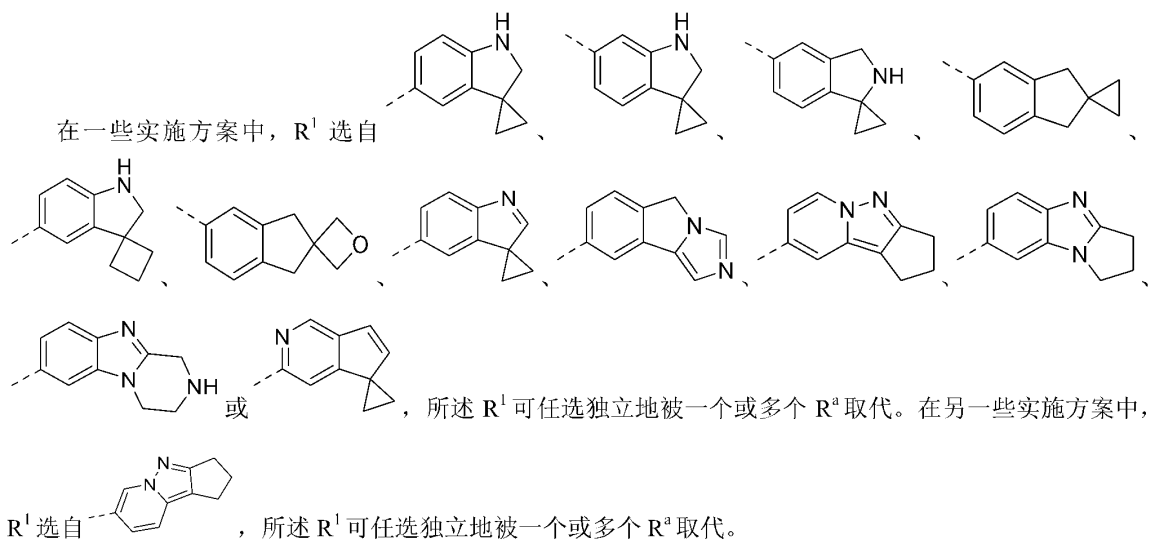
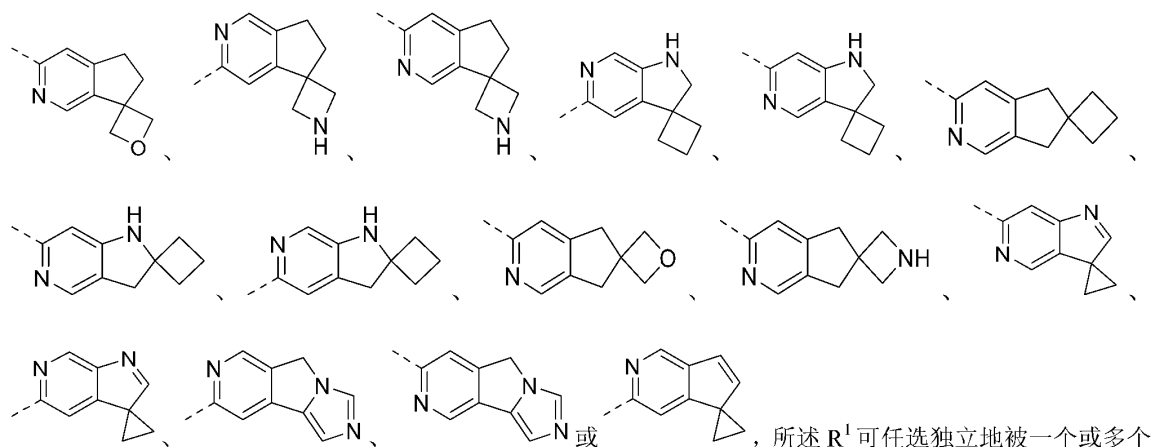
基, 所述 R^1 中与结构单元  相连的环为苯环或吡啶环; 所述 R^1 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代。

在一些实施方案中, R^1 选自苯并 5 元环烷基螺 3 元环烷基或苯并 5 元杂环基螺 3 元环烷基, 所述 R^1 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代。

在一些实施方案中, R^1 选自苯并 5 元环烷基螺 3 元环烷基或苯并 5 元杂环基螺 3 元环烷基, 所述 R^1 中

与结构单元  相连的环为苯环; 所述 R^1 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代。





地被一个或多个 R^a 取代, 所述 C_{2-4} 炔基可任选地被一个或多个 R^b 取代。

在一些实施方案中, R^1 选自苯基、吡啶基、噻啶基、吡嗪基或哒嗪基, 所述 R^1 被一个 C_{2-4} 炔基取代, R^1 进一步可任选独立地被一个或多个 R^a 取代, 所述 C_{2-4} 炔基可任选地被一个或多个 R^b 取代。

在一些实施方案中, R^1 选自苯基或吡啶基, 所述 R^1 被一个 C_{2-4} 炔基取代, R^1 进一步可任选独立地被一个或多个 R^a 取代, 所述 C_{2-4} 炔基可任选地被一个或多个 R^b 取代。

在一些实施方案中, R^1 选自苯基或吡啶基, 所述 R^1 被一个乙炔基或丙炔基取代, R^1 进一步可任选独立地被一个或多个 R^a 取代, 所述乙炔基或丙炔基可任选地被一个或多个 R^b 取代。

在一些实施方案中, R^1 选自苯基或吡啶基, 所述 R^1 被一个乙炔基或 1-丙炔基取代, R^1 进一步可任选独立地被一个或多个 R^a 取代, 所述乙炔基或丙炔基可任选地被一个或多个 R^b 取代。

在一些实施方案中, 每个 R^a 分别独立地选自卤素、 $=O$ 、氘代 C_{1-5} 烷基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基, 所述氘代 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-5} 烷氧基或 C_{1-5} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基任选独立地被一个或多个 R^{cl} 取代; 所述 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基任选独立地被一个或多个 R^{dl} 取代。

在一些实施方案中, 每个 R^a 分别独立地选自卤素、 $=O$ 、氘代 C_{1-3} 烷基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基亚甲基、环丙基、环丁基、环戊基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-5 元杂环基, 所述氘代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 烷氧基亚甲基任选独立地被一个或多个 R^{cl} 取代; 所述环丙基、环丁基、环戊基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-5 元杂环基任选独立地被一个或多个 R^{dl} 取代。

在一些实施方案中, 每个 R^a 分别独立地选自卤素、 $=O$ 、氘代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 所述氘代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷基任选独立地被一个或多个 R^{cl} 取代; 所述 C_{3-6} 环烷基任选独立地被一个或多个 R^{dl} 取代。

在一些实施方案中, 每个 R^a 分别独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $=O$ 、 $-CD_3$ 、 $-C_2D_5$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、甲基、乙基、丙基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲氧基亚甲基、乙氧基亚甲基、环丙基、环丁基、环戊基或苯基, 所述甲基、乙基、丙基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲氧基亚甲基或乙氧基亚甲基任选独立地被一个或多个 R^{cl} 取代; 所述环丙基、环丁基、环戊基或苯基任选独立地被一个或多个 R^{dl} 取代。

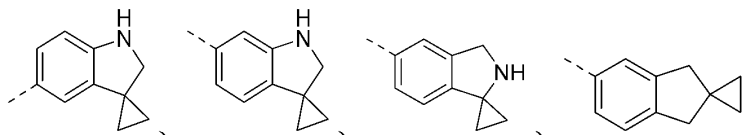
在一些实施方案中, 每个 R^a 分别独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $=O$ 、 $-CD_3$ 、 $-C_2D_5$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、甲基、乙基、丙基、甲氧基亚甲基、乙氧基亚甲基、环丙基、环丁基或环戊基, 所述甲基、乙基、丙基、甲氧基亚甲基或乙氧基亚甲基任选独立地被一个或多个 R^{cl} 取代; 所述环丙基、环丁基或环戊基任选独立地被一个或多个 R^{dl} 取代。

在一些实施方案中, 每个 R^a 分别独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 $=O$ 、 $-CD_3$ 、 $-C_2D_5$ 、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基或环戊基, 所述甲基、乙基、丙基任选独立地被一个或多个 R^{cl} 取代; 所述环丙基、环丁基或环戊基任选独立地被一个或多个 R^{dl} 取代。

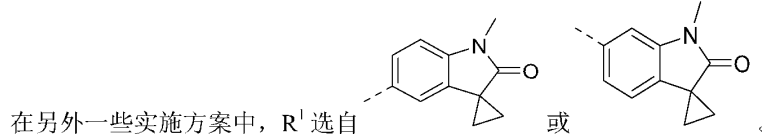
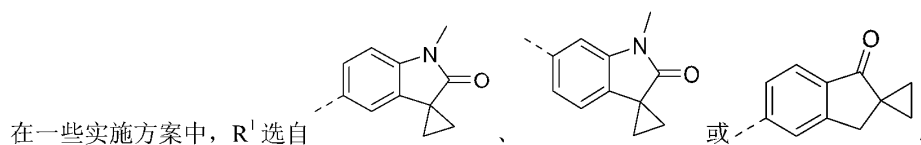
在一些实施方案中, 每个 R^a 分别独立地选自 F 、甲基、 $=O$ 、 $-CD_3$ 或环丙基。

在一些实施方案中, 每个 R^a 分别独立地选自甲基或 $=O$ 。

在一些实施方案中, 每个 R^a 分别独立地选自 F 或甲基。



在一些实施方案中, R^1 选自



在一些实施方案中, 每个 R^b 分别独立选自卤素、-CN、-OH、-NH₂、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基, 所述甲基、乙基、甲氧基或乙氧基任选独立地被一个或多个选自氘、卤素、OH、CN 或 NH₂ 的取代基取代。

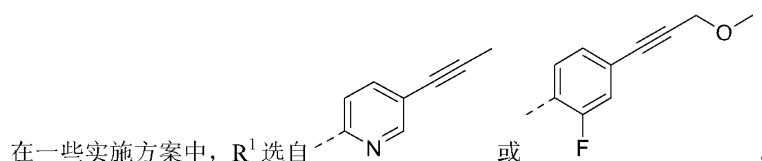
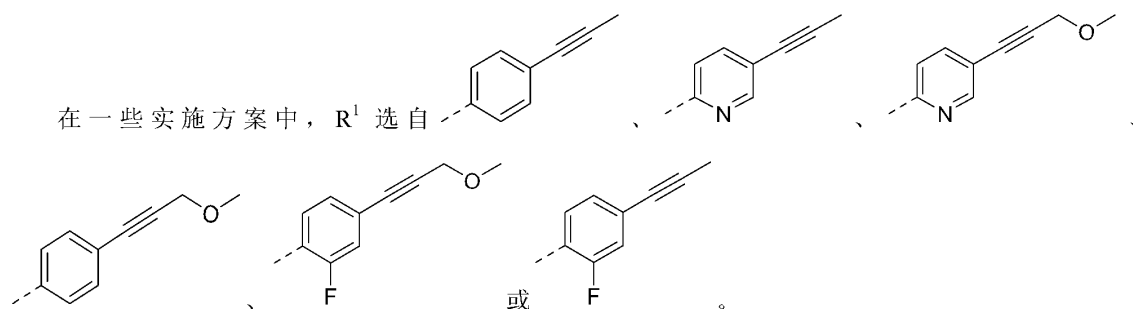
在一些实施方案中, 每个 R^b 分别独立选自 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷氧基任选独立地被一个或多个选自氘、卤素、OH、CN 或 NH₂ 的取代基取代。

在一些实施方案中, 每个 R^b 分别独立选自 F、Cl、Br、I 或甲氧基。

在一些实施方案中, 每个 R^b 分别独立选自甲氧基。

在一些实施方案中, R^1 选自苯基或吡啶基, 所述 R^1 被一个乙炔基或丙炔基取代, R^1 进一步可任选独立地被 1、2 或 3 个选自 F 或甲基的取代基取代, 所述乙炔基或丙炔基可任选地被 1、2 或 3 个甲氧基取代。

在一些实施方案中, R^1 选自苯基或吡啶基, 所述 R^1 被一个 1-丙炔基取代, R^1 进一步可任选独立地被 1、2 或 3 个 F 取代, 所述 1-丙炔基可任选地被 1 个甲氧基取代。



在一些实施方案中, 每个 R^2 分别独立地选自卤素、-OH、-CN、C₁₋₅ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₅ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基, 所述 C₁₋₅ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或 C₁₋₅ 烷氧基任选独立地被一个或多个 R^{c2} 取代; 所述 C₃₋₆ 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基任选独立地被一个或多个 R^{d2} 取代。

在一些实施方案中, 每个 R^2 分别独立地选自卤素、-OH、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₅ 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-5 元杂环基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 C₁₋₃ 烷氧基任选独立地被一个或多个 R^{c2} 取代; 所述 C₃₋₆ 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基任选独立地被一个或多个 R^{d2} 取代。

在一些实施方案中, 每个 R^2 分别独立地选自卤素、 C_{1-3} 烷基、或 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选独立地被一个或多个 R^{c2} 取代; 所述 C_{3-6} 环烷基任选独立地被一个或多个 R^{d2} 取代。

在一些实施方案中, 每个 R^2 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基或环戊基, 所述甲基、乙基或丙基任选独立地被一个或多个 R^{c2} 取代; 所述环丙基、环丁基或环戊基任选独立地被一个或多个 R^{d2} 取代。

在一些实施方案中, 每个 R^2 分别独立地选自 F、甲基或环丙基, 所述甲基任选独立地被一个或多个 R^{c2} 取代; 所述环丙基任选独立地被一个或多个 R^{d2} 取代。

在一些实施方案中, 每个 R^2 分别独立地选自 F、甲基或环丙基。

在一些实施方案中, 相邻两个碳原子上的 R^2 与其所连的碳原子一起形成 C_{5-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环基, 所述 C_{5-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环基任选独立地被一个或多个 R^{d3} 取代。

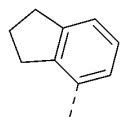
在一些实施方案中, 相邻两个碳原子上的 R^2 与其所连的碳原子一起形成 C_{5-6} 环烷基或 5-6 元杂环基, 所述 C_{5-6} 环烷基或 5-6 元杂环基任选独立地被一个或多个 R^{d3} 取代。

在一些实施方案中, 相邻两个碳原子上的 R^2 与其所连的碳原子一起形成 C_{5-6} 环烷基, 所述 C_{5-6} 环烷基任选独立地被一个或多个 R^{d3} 取代。

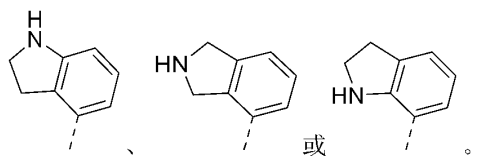
在一些实施方案中, 相邻两个碳原子上的 R^2 与其所连的碳原子一起形成环戊基、吡咯基、四氢呋喃基或四氢噻吩基, 所述环戊基、吡咯基、四氢呋喃基或四氢噻吩基任选独立地被一个或多个 R^{d3} 取代。在一些实施方案中, 相邻两个碳原子上的 R^2 与其所连的碳原子一起形成环戊基, 所述环戊基任选独立地被一个或多个 R^{d3} 取代。

在一些实施方案中, 相邻两个碳原子上的 R^2 与其所连的碳原子一起形成环戊基。

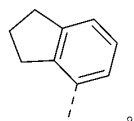
本申请中, 相邻两个碳原子上的 R^2 与其所连的碳原子一起形成环戊基应该理解形成的结构单元为



; 相邻两个碳原子上的 R^2 与其所连的碳原子一起形成吡咯基应该理解形成的结构单元为



在一些实施方案中, 相邻两个碳原子上的 R^2 与其所连的碳原子一起形成环戊基, 所形成的结构单元为

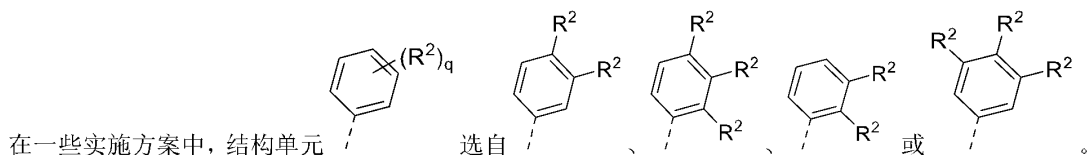


在一些实施方案中, q 选自 0、1、2 或 3。

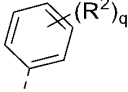
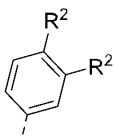
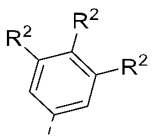
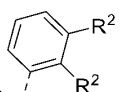
在一些实施方案中, q 选自 1、2 或 3。

在一些实施方案中, q 选自 2。

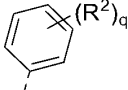
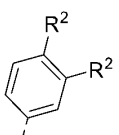
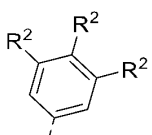
在一些实施方案中, q 选自 3。



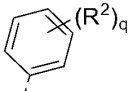
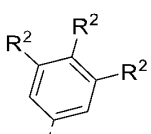
在一些实施方案中, 结构单元 选自 或 。

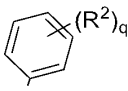
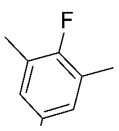
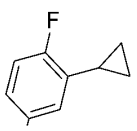
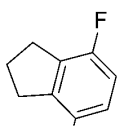
在一些实施方案中，结构单元 选自 、 或 。

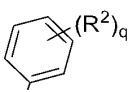
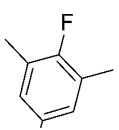
在一些实施方案中，结构单元 选自 或 。

在一些实施方案中，结构单元 选自 。

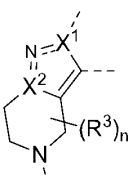
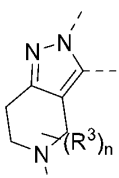
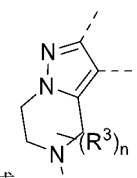





在一些实施方案中，结构单元 选自 、 或 。

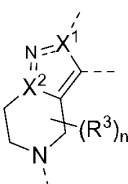
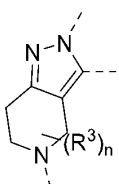



在一些实施方案中，结构单元 选自 。

在一些实施方案中， X^1 、 X^2 中的一个选自 C，另一个选自 N。

在一些实施方案中，结构单元 选自 或 。

在一些实施方案中，结构单元 选自 。

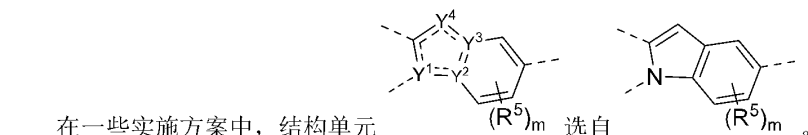
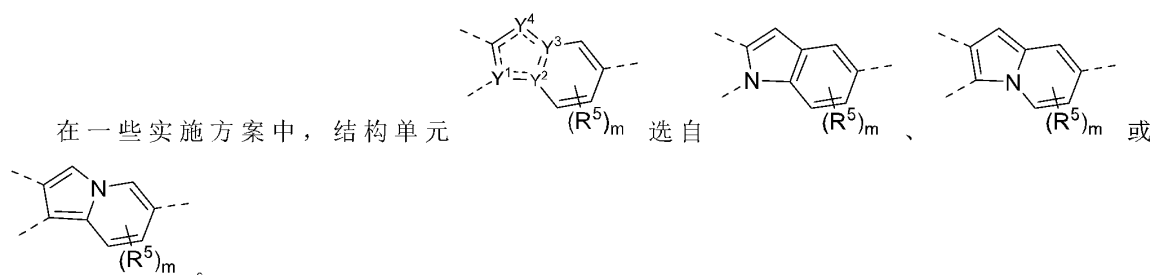
在一些实施方案中， Y^1 、 Y^2 、 Y^3 分别独立地选自 C 或 N， Y^4 选自 CH。

在一些实施方案中， Y^1 、 Y^2 、 Y^3 至少有一个选自 N， Y^4 选自 CH。

在一些实施方案中， Y^1 选自 C、 Y^2 选自 N、 Y^3 选自 C， Y^4 选自 CH。

在一些实施方案中， Y^1 选自 C、 Y^2 选自 C、 Y^3 选自 N， Y^4 选自 CH。

在一些实施方案中， Y^1 选自 N、 Y^2 选自 C、 Y^3 选自 C， Y^4 选自 CH。



在一些实施方案中，每个 R^3 分别独立地选自氘、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基，所述 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基任选独立地被一个或多个 R^{c3} 取代；所述 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基任选独立地被一个或多个 R^{d4} 取代。

在一些实施方案中，每个 R^3 分别独立地选自氘、卤素或 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选独立地被一个或多个 R^{c3} 取代。

在一些实施方案中，每个 R^3 分别独立地选自 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选独立地被一个或多个 R^{c3} 取代。

在一些实施方案中，每个 R^3 分别独立地选自氘、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基或环戊基，所述甲基、乙基或丙基任选独立地被一个或多个 R^{c3} 取代；所述环丙基、环丁基或环戊基任选独立地被一个或多个 R^{d4} 取代。

在一些实施方案中，每个 R^3 分别独立地选自甲基、乙基或丙基，所述甲基、乙基或丙基任选地被一个或多个 R^{c3} 取代。

在一些实施方案中，所述 R^3 选自甲基。

在一些实施方案中， n 选自 0、1、2 或 3。

在一些实施方案中， n 选自 1、2 或 3。

在一些实施方案中， n 选自 1。

在一些实施方案中， R^4 选自 H、氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基，所述 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选独立地被一个或多个 R^{c4} 取代。

在一些实施方案中， R^4 选自 H 或 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选独立地被一个或多个 R^{c4} 取代。

在一些实施方案中， R^4 选自 H 或甲基，所述甲基任选地被一个或多个 R^{c4} 取代。

在一些实施方案中， R^4 选自 H 或甲基。

在一些实施方案中， R^4 选自 H。

在一些实施方案中， R^4 选自甲基。

在一些实施方案中， R^5 选自卤素、-CN、 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基，所述 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选独立地被一个或多个 R^{c5} 取代。

在一些实施方案中， R^5 选自 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选独立地被一个或多个 R^{c5} 取代。

在一些实施方案中， R^5 选自甲基。

在一些实施方案中， m 选自 0、1、2 或 3。

在一些实施方案中， m 选自 0、1 或 2。

在一些实施方案中， m 选自 0。

在一些实施方案中， m 选自 1。

在一些实施方案中， R' 和 R'' 分别独立地选自 H、氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧

基, 所述 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选独立地被一个或多个 R^{c6} 取代。

在一些实施方案中, R' 和 R'' 分别独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选独立地被一个或多个 R^{c6} 取代。

在一些实施方案中, R' 和 R'' 分别独立地选自 H 或甲基, 所述甲基任选地被一个或多个 R^{c6} 取代。

在一些实施方案中, R' 和 R'' 均选自甲基。

在一些实施方案中, R' 和 R'' 及其相连的碳原子一起形成 C_{3-4} 环烷基或 3-4 元杂环烷基, 所述 C_{3-4} 环烷基或 3-4 元杂环烷基任选独立地被一个或多个 R^{d5} 取代。

在一些实施方案中, R' 和 R'' 及其相连的碳原子一起形成环丙基, 所述环丙基任选独立地被一个或多个 R^{d5} 取代。

在一些实施方案中, R' 和 R'' 及其相连的碳原子一起形成环丙基。

在一些实施方案中, 每个 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 、 R^{c5} 和 R^{c6} 分别独立选自卤素、-CN、-OH 或 $-NH_2$ 。

在一些实施方案中, 每个 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 、 R^{c5} 和 R^{c6} 分别独立选自 F、-CN、-OH 或 $-NH_2$ 。

在一些实施方案中, 每个 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 、 R^{c5} 和 R^{c6} 分别独立选自 F 或 OH。

在一些实施方案中, 每个 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 、 R^{c5} 和 R^{c6} 分别独立选自 F。

在一些实施方案中, 每个 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^{d4} 和 R^{d5} 分别独立选自卤素、-CN、-OH、 $-NH_2$ 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选独立地被一个或多个选自卤素、OH、CN 或 NH_2 的取代基取代。

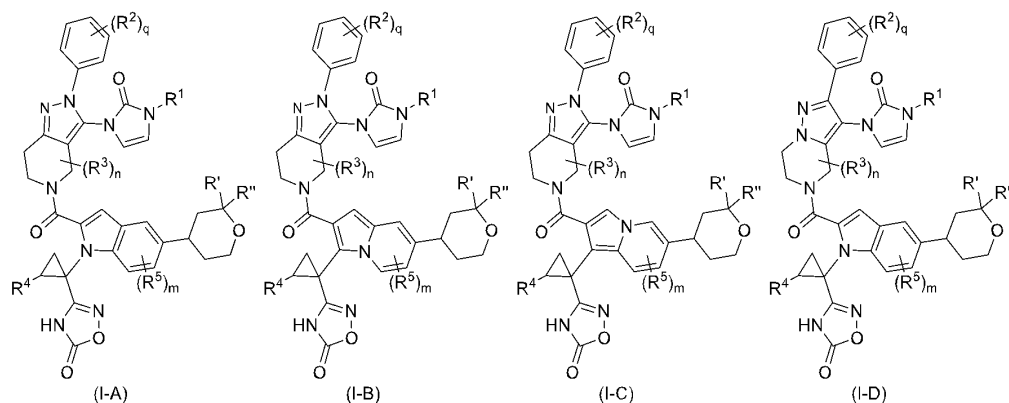
在一些实施方案中, 每个 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^{d4} 和 R^{d5} 分别独立选自 F、-CN、-OH、 $-NH_2$ 、甲基或甲氧基, 所述甲基或甲氧基任选独立地被一个或多个选自 F、OH、CN 或 NH_2 的取代基取代。

在一些实施方案中, 每个 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^{d4} 和 R^{d5} 分别独立选自 F、-CN、-OH、 $-NH_2$ 、甲基或甲氧基。

在一些实施方案中, 每个 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^{d4} 和 R^{d5} 分别独立选自 F 或甲基。

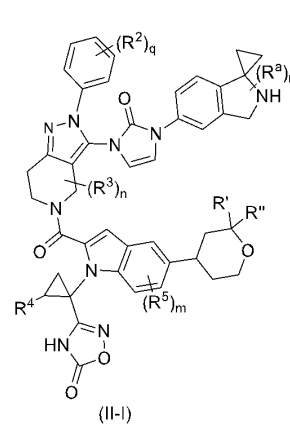
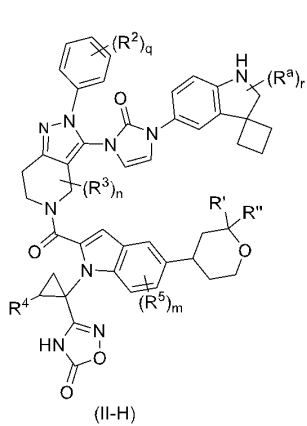
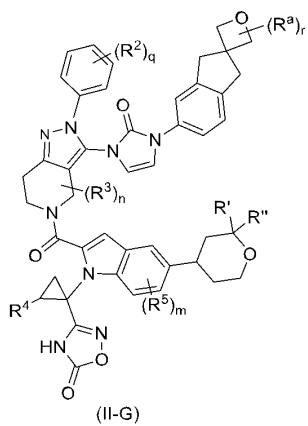
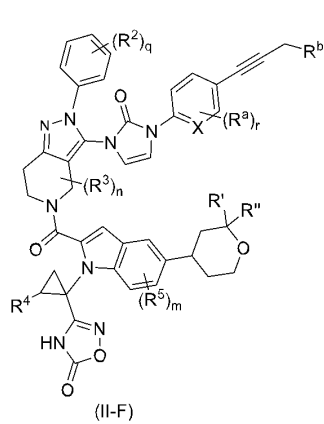
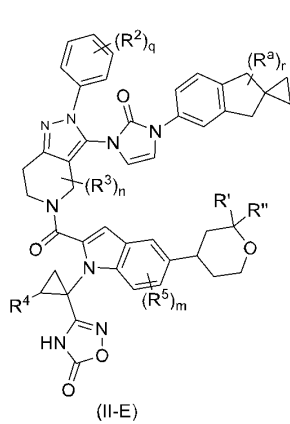
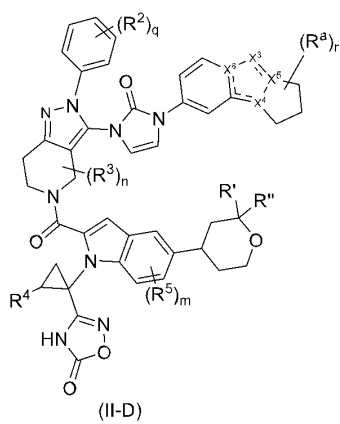
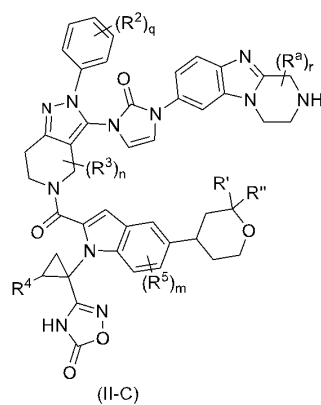
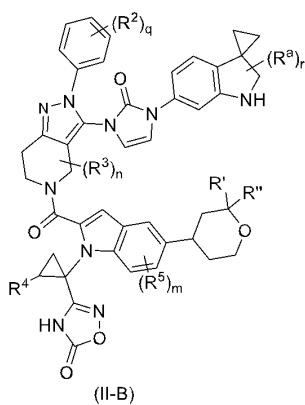
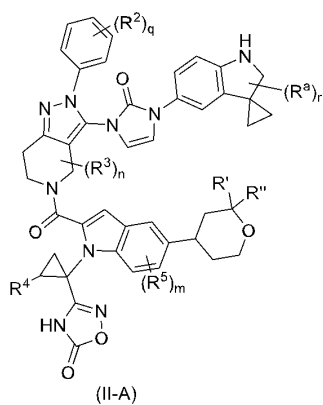
在一些实施方案中, 每个 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^{d4} 和 R^{d5} 分别独立选自 F。

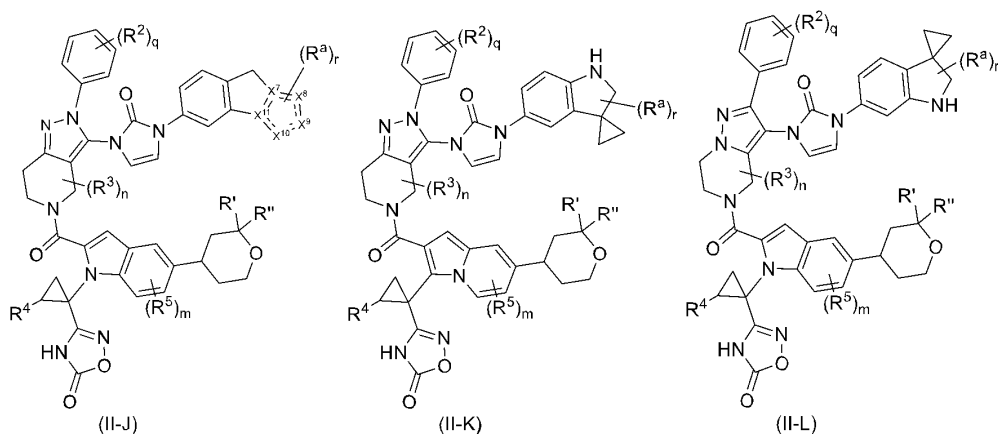
本申请的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 选自式 (I-A)、(I-B)、(I-C) 或 (I-D) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R' 、 R'' 、 q 、 n 或 m 的定义如式 (I) 化合物所述。

本申请的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 选自式 (II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(II-I)、(II-J)、(II-K) 或 (II-L) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,





其中, “ $\diagup$ ”、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R' 、 R'' 、 R^a 、 q 、 n 或 m 的定义如式(I)化合物所述;

r 选自0、1、2、3或4;

X 选自C或N;

X^3 、 X^4 、 X^5 或 X^6 分别独立地选自C或N;

X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 或 X^{11} 分别独立地选自C、CH或N。

在一些实施方案中, X 选自C。在一些实施方案中, X 选自N。

在一些实施方案中, X^3 选自N, X^4 、 X^5 或 X^6 分别独立地选自C或N。

在一些实施方案中, X^3 、 X^6 选自N, X^4 、 X^5 选自C。

在一些实施方案中, X^3 、 X^4 选自N, X^5 、 X^6 选自C。

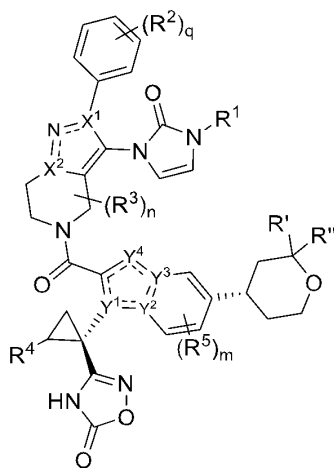
在一些实施方案中, X^7 和 X^{11} 中的一个选自N, 另一个选自C。

在一些实施方案中, X^7 和 X^9 选自N, X^{11} 选自C, X^8 和 X^{10} 选自CH。

在一些实施方案中, r 选自0、1或2。

在一些实施方案中, r 选自0或2。

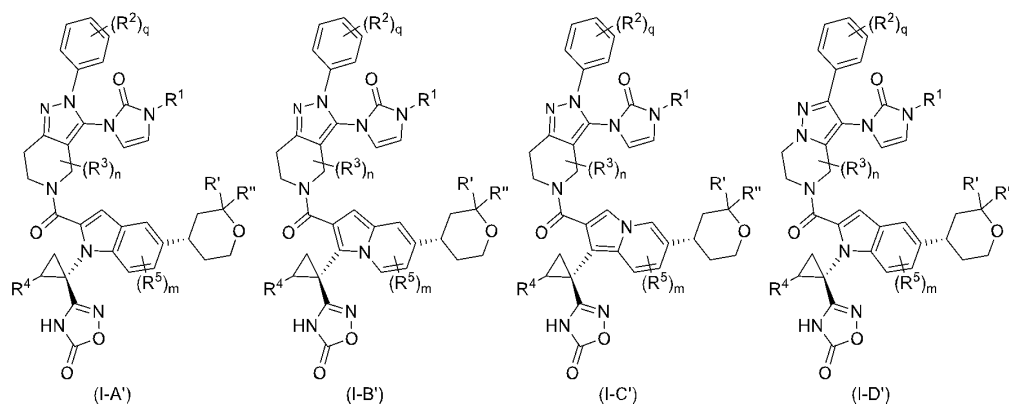
本申请还提供一种式(I')化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



式(I')

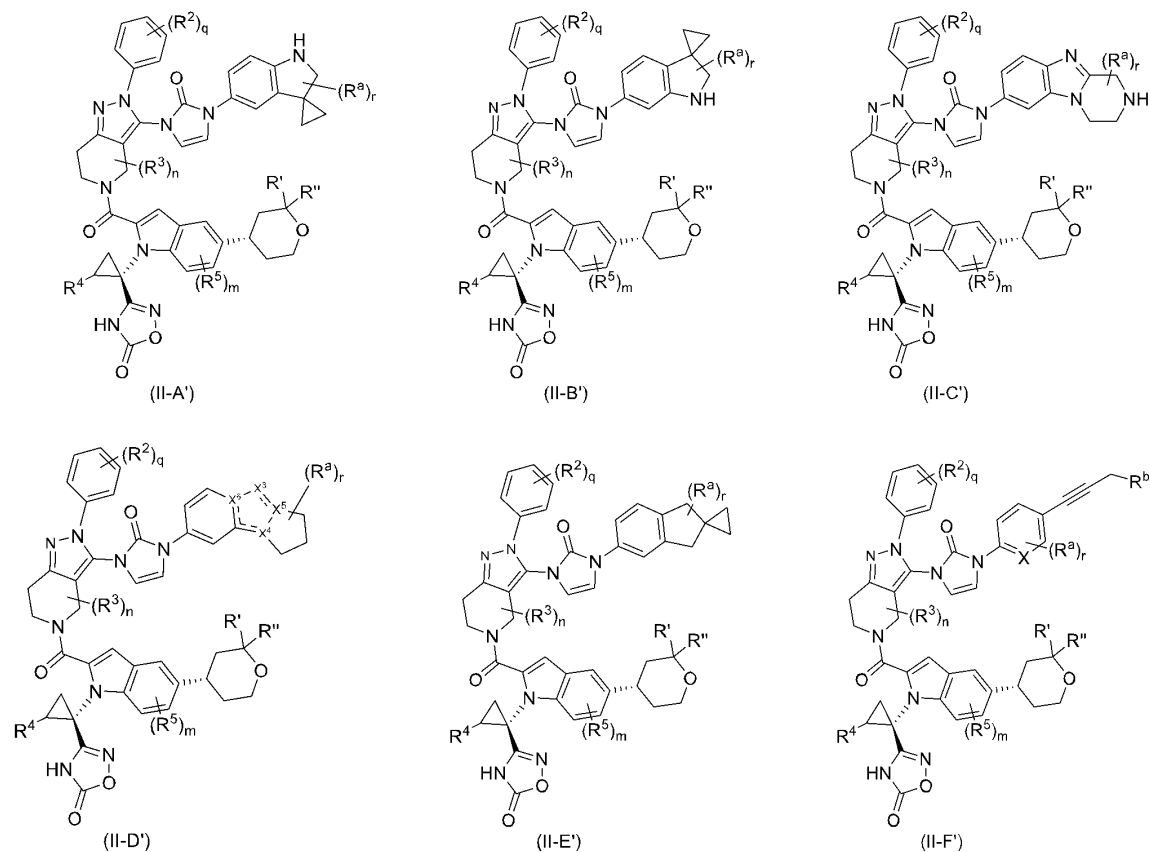
其中, X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、“ $\diagup$ ”、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R' 、 R'' 、 q 、 n 或 m 的定义如式(I)化合物所述。

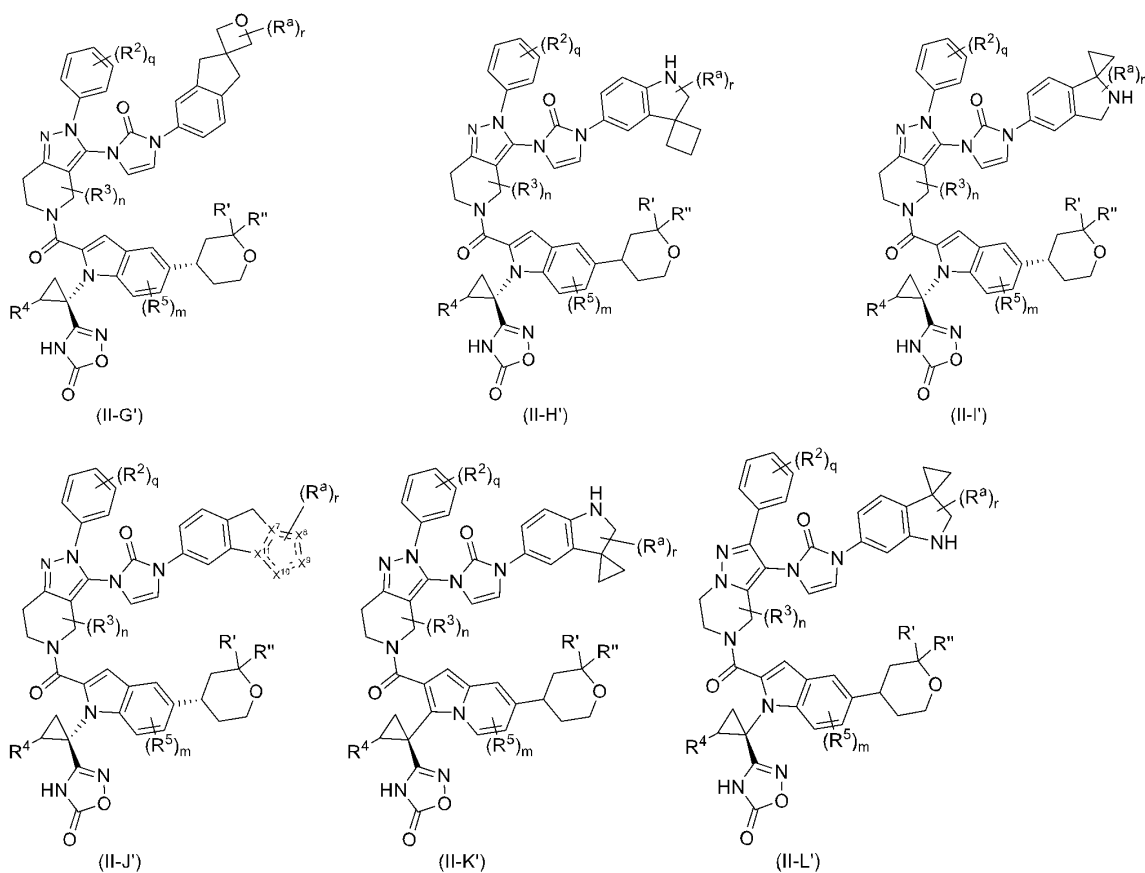
本申请的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 选自式 (I-A')、(I-B')、(I-C') 或 (I-D') 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,

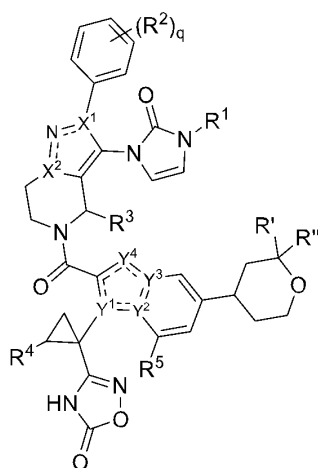


其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R' 、 R'' 、 q 、 n 或 m 的定义如式 (I) 化合物所述。

本申请的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 选自式 (II-A')、(II-B')、(II-C')、(II-D')、(II-E')、(II-F')、(II-G')、(II-H')、(II-I')、(II-J')、(II-K') 或 (II-L') 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



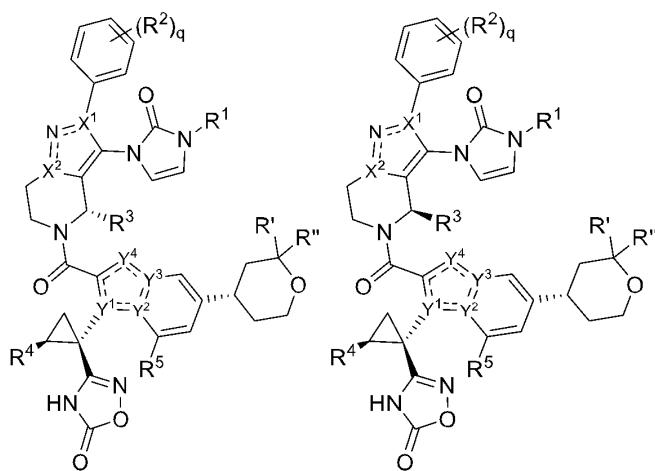




式 (III-A)

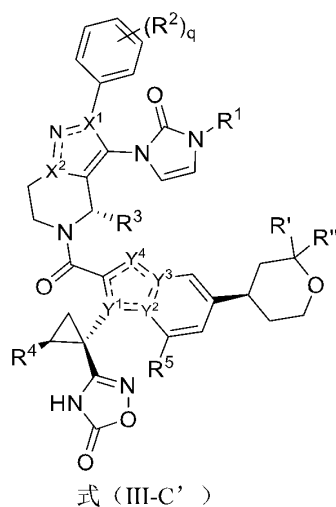
其中, X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、“ $\equiv$ ”、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R' 、 R'' 和 q 的定义如式(I)化合物所述。

本申请的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,选自式(III-A')、式(III-B')或式(III-C')化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



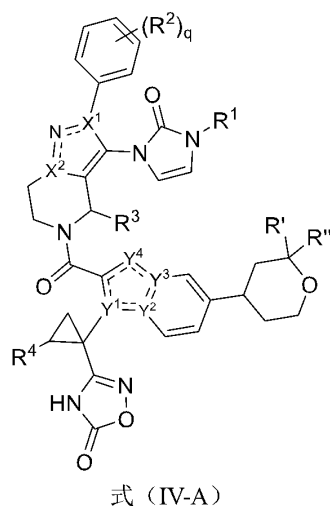
式 (III-A')

式 (III-B')



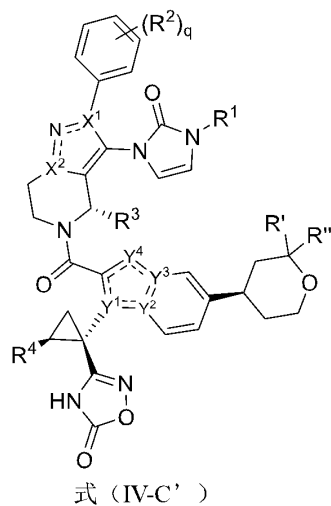
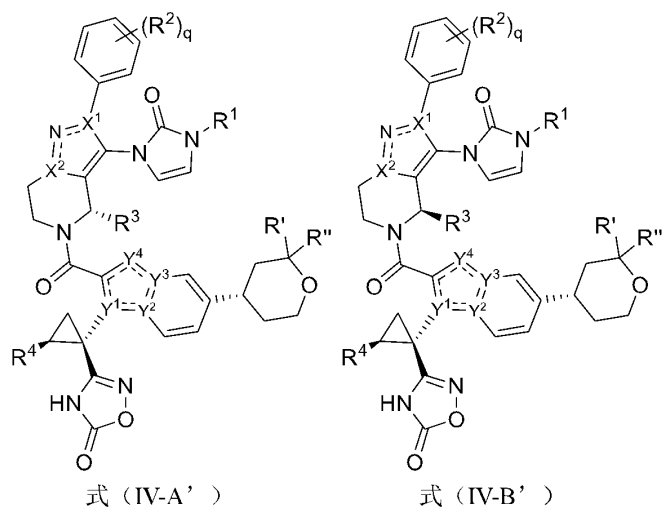
其中, X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、“ $\equiv$ ”、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R' 、 R'' 和 q 的定义如式 (I) 化合物所述。

本申请的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 选自式 (IV-A) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



其中, X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、“ $\equiv$ ”、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R' 、 R'' 和 q 的定义如式 (I) 化合物所述。

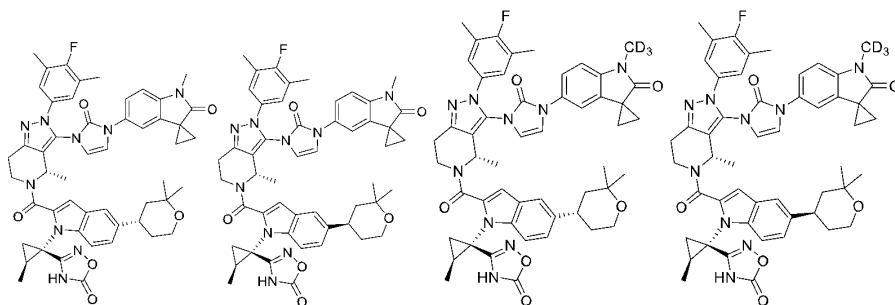
本申请的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 选自式 (IV-A')、式 (IV-B') 或式 (IV-C') 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,

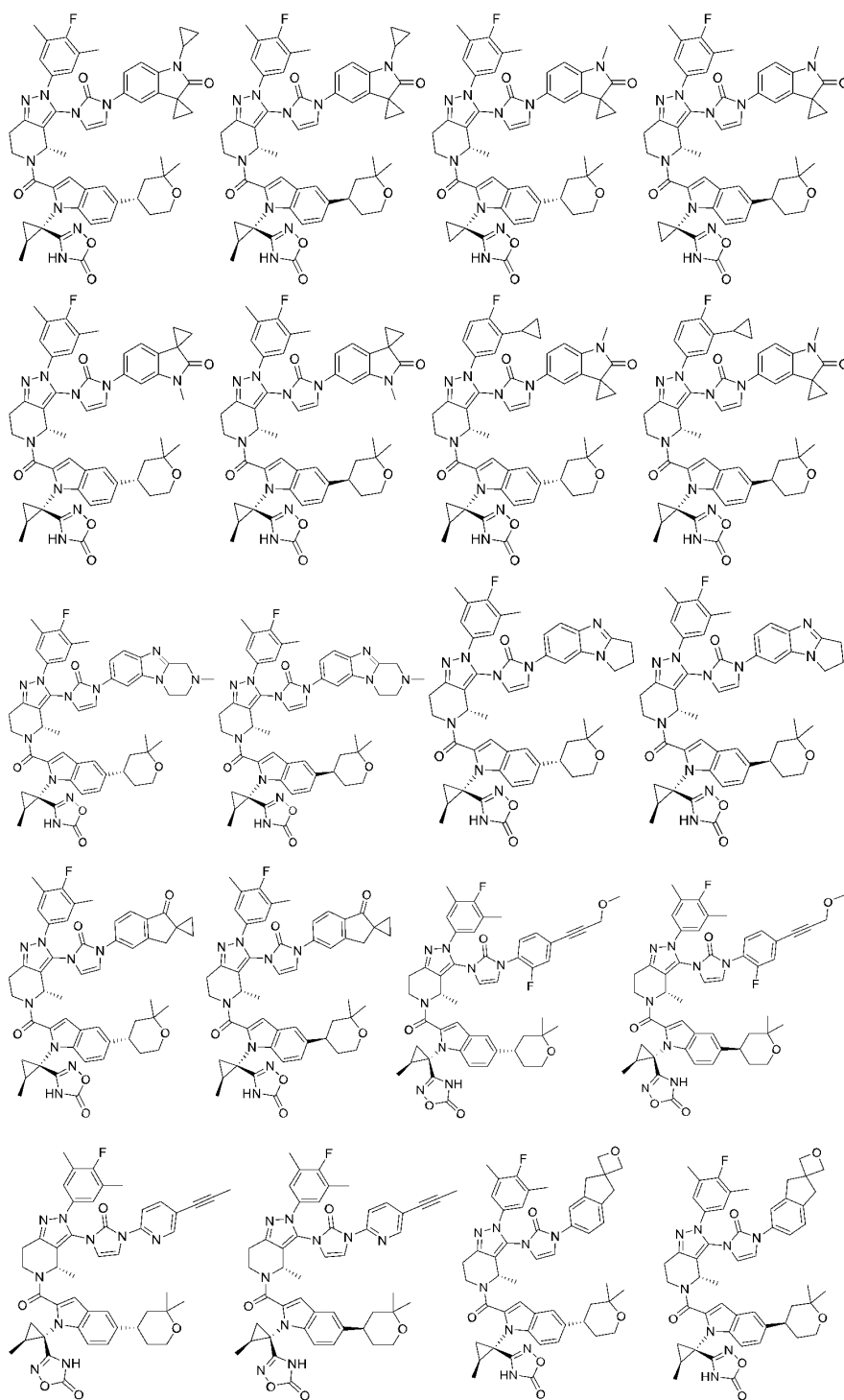


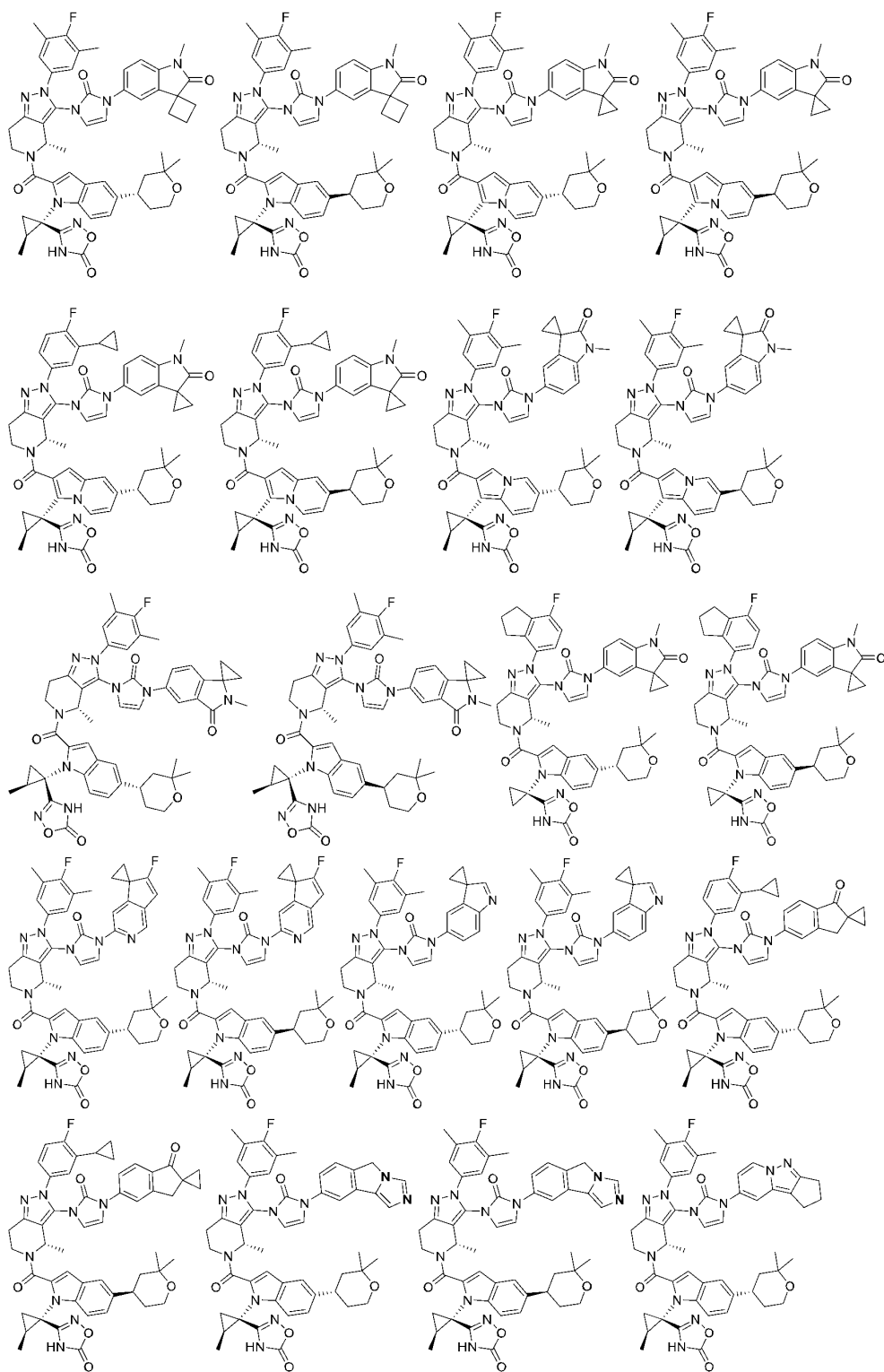
其中, X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、“ $\equiv$ ”、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R' 、 R'' 和 q 的定义如式 (I) 化合物所述。

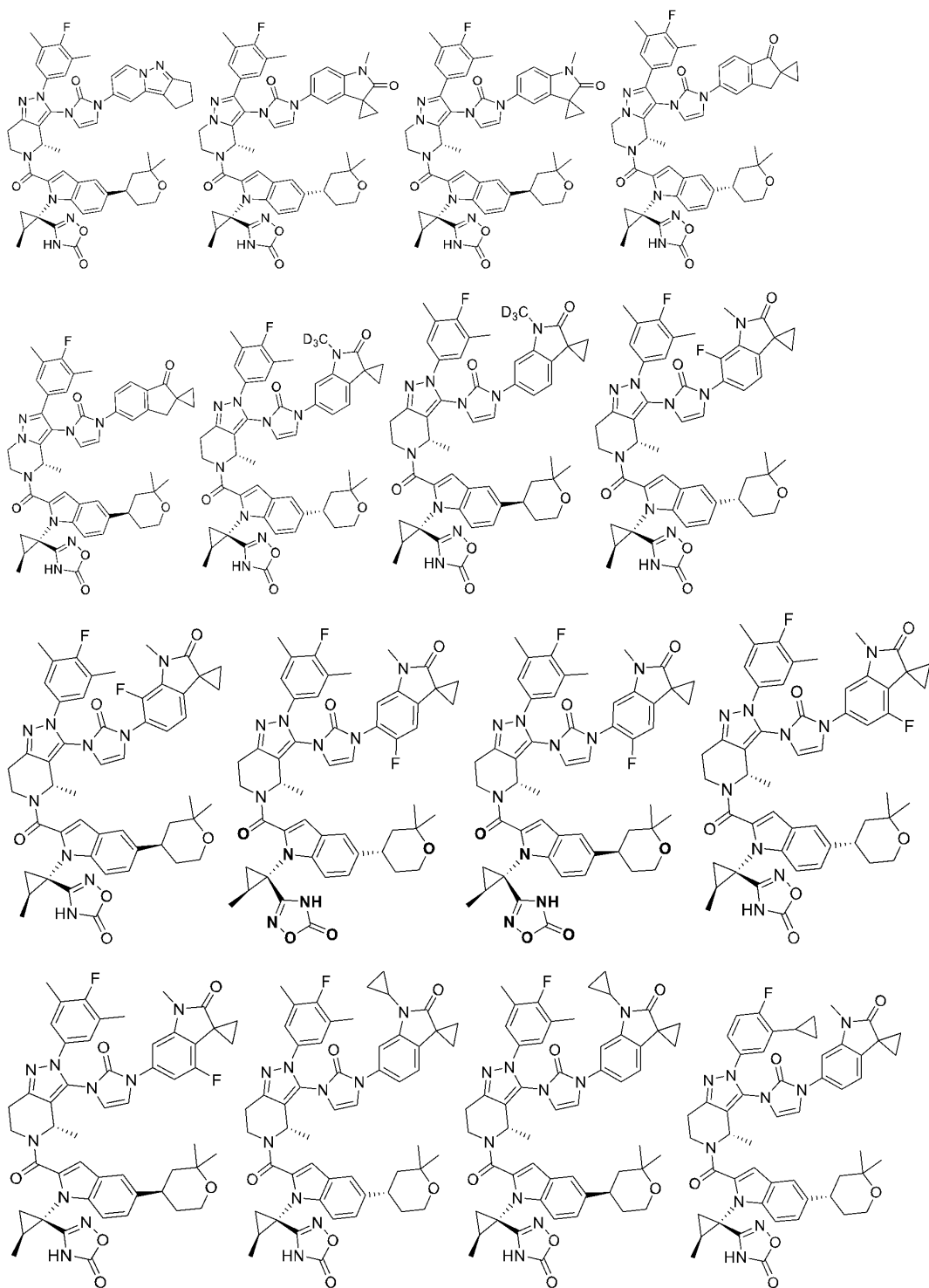
在一些实施方案中, 本公开包含上述定义的变量及其实施方案, 以及它们的任意组合。

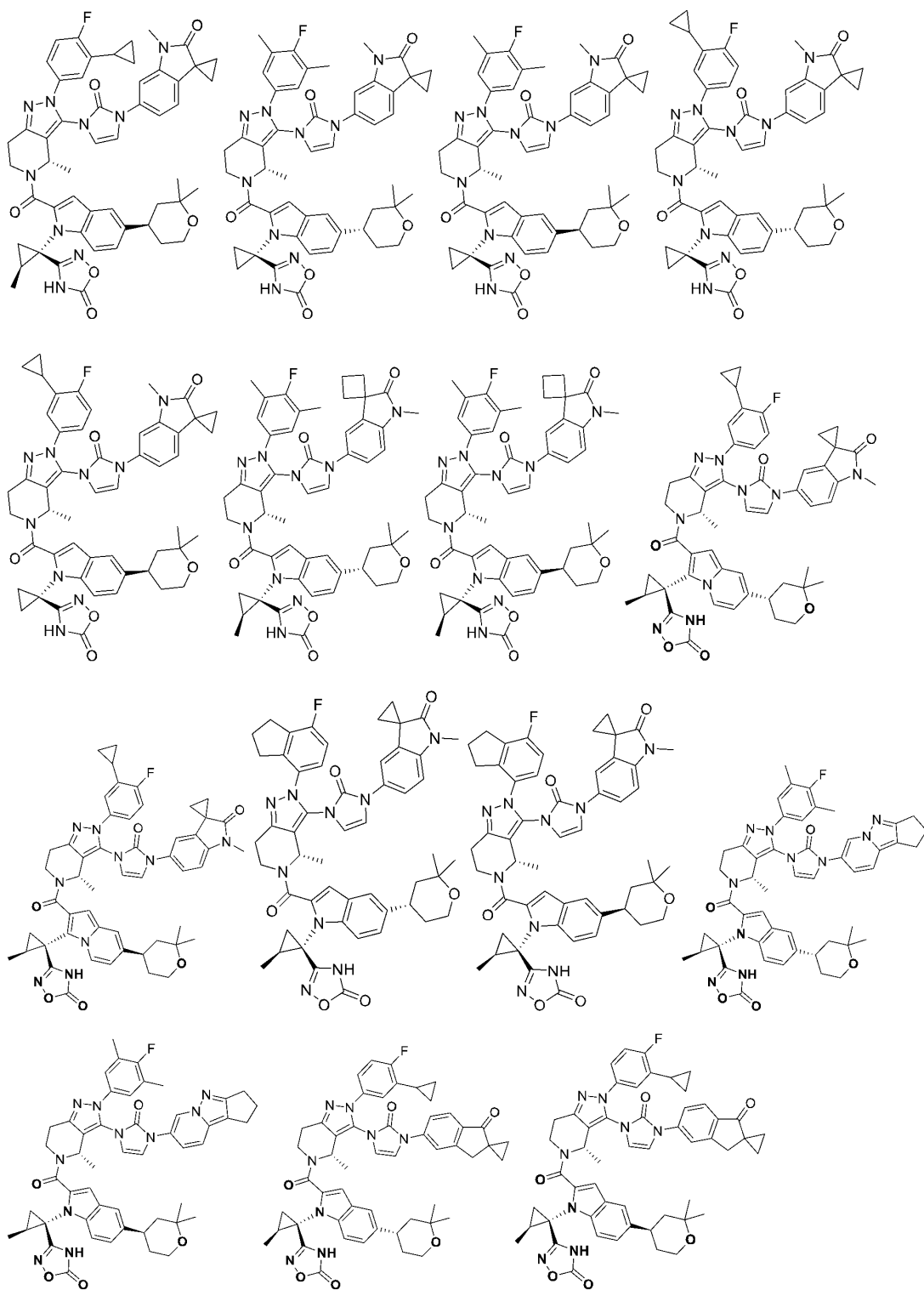
另一方面, 本公开提供以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:

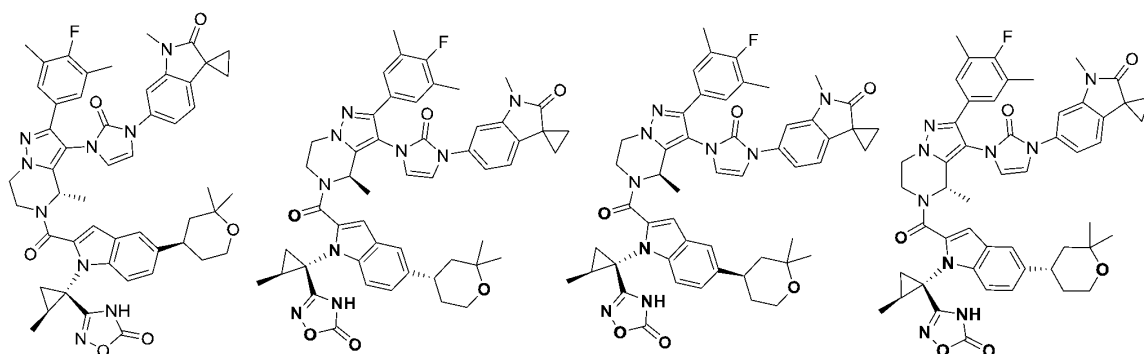












另一方面，本公开还提供药物组合物，其包含本公开的上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，本公开的药物组合物还包括药学上可接受的辅料。

另一方面，本公开还提供一种治疗 GLP-1 相关各种疾病的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物，优选人类，给予治疗有效量的本公开的上述化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

另一方面，本公开还提供了本公开的上述化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备治疗 GLP-1 相关各种疾病的药物中的用途。

另一方面，本公开还提供了本公开的上述化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其药物组合物在治疗 GLP-1 相关各种疾病中的用途。

另一方面，本公开还提供了一种治疗 GLP-1 相关各种疾病的本公开的上述化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

在一些实施方案中，所述 GLP-1 相关各种疾病选自糖尿病或肥胖。

本公开的化合物具备良好的与 GLP-1 相关的体内外激动活性（例如 GLP-1 体外酶激动活性）和代谢稳定性（例如肝微粒体代谢稳定性）。

定义

除非另有说明，本公开中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域普通的含义去理解。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

本公开中的某些结构单元或者基团中的共价键未与具体的原子连接时，表示该共价键可以与该结构单元或者基团中的任意原子连接，只要不违背价键连接规则。

术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧代（即=O）时，意味着两个氢原子被取代，氧代不会发生在芳香基上。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以发生或不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如，乙基“任选”被卤素取代，指乙基可以是未被取代的（ CH_2CH_3 ）、单取代的（如 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ）、多取代的（如 CHFCH_2F 、 CH_2CHF_2 等）或完全被取代的（ CF_2CF_3 ）。本领域技术人员可理解，对于包含一个或多个取代基的任何基团，不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

本文中的 C_{m-n} ，是该部分具有给定范围中的整数个碳原子。例如“ C_{1-6} ”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子。例如 C_{1-3} 是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子。

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 2 个 R 所取代，则每个 R 都有独立的选项。

当一个连接基团的数量为 0 时，比如 $-(\text{CH}_2)_0-$ ，表示该连接基团为共价键。

当其中一个变量选自共价键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L'-Z 中 L' 代表共价键时表示该结构实际上是 A-Z。

当一个取代基的键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。例如，上述环 A 表示两边的键可与环 A 上的任意两个不同的原子发生连接。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“烷基”是指通式为 C_nH_{2n+1} 的烃基，通常具有 1 至 12 个、1 至 8 个、1 至 6 个、1 至 5 个、1 至 4 个、1 至 3 个或 1 至 2 个碳原子。该烷基可以是直链或支链的，例如可以是“ C_{1-12} 烷基”或者“ C_{1-6} 烷基”等。例如，术语“ C_{1-12} 烷基”指含有 1 至 12 个碳原子的烷基，包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 和 C_{12} 的烷基以及他们任意范围的组合。例如，术语“ C_{1-6} 烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-甲基戊基等）。类似地，烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基和烷硫基的烷基部分（即烷基）具有上述相同定义。又例如，术语“ C_{1-3} 烷基”指含有 1 至 3 个碳原子的烷基（例如甲基、乙基、丙基和异丙基）。

术语“氘代 C_{1-n} 烷基”是指被 1 个至 $2n+1$ 个氘原子取代的烷基，烷基的定义如前所述，氘原子能够取代的最大数量取决于烷基本身氢原子最多可能存在的数量，取代的位置可以是任意的。例如，术语“氘代 C_{1-3} 烷基”指含有 1 至 3 个碳原子的烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基）被 1-7 个氘原子取代，其中甲基可以被 1 个、2 个或 3 个氘原子取代；乙基可以被 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个氘原子取代；正丙基和异丙基可以被 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、6 个或 7 个氘原子取代。

术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个双键的不饱和脂肪族烃基，通常具有 2 至 12 个、2 至 8 个、2 至 6 个、2 至 4 个或 2 至 3 个碳原子，例如可以是“ C_{2-12} 烯基”或者“ C_{2-6} 烯基”等。烯基的非限制性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基、1,3-丁二烯基等。

术语“炔基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个三键的不饱和脂肪族烃基，通常具有 2 至 12 个、2 至 8 个、2 至 6 个、2 至 4 个或 2 至 3 个碳原子，例如可以是“ C_{2-12} 炔基”或者“ C_{2-6} 炔基”等。炔基的非限制性实例包括但不限于乙炔基（ $-C\equiv CH$ ）、丙炔基（例如 1-丙炔基（ $-C\equiv C-CH_3$ ）、2-丙炔基（ $-CH_2-C\equiv CH$ ））、丁炔基（例如 1,3-丁二炔基（ $-C\equiv C-C\equiv CH$ ））等。

术语“烷氧基”指-O-烷基。

术语“烷硫基”指-S-烷基。

术语“环烷基”指完全饱和或部分饱和的环状碳氢化合物，可以呈单环、桥环、并环或螺环存在。除非另有指示，该碳环通常为 3 至 10 元环、4 至 8 元环、5 至 8 元环或 5 至 6 元环。环烷基非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基（双环[2.2.1]庚基）、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基、二环[1.1.1]戊-1-基等。例如， C_{3-4} 环烷基包括环丙基和环丁基。

术语“杂环基”是指完全饱和的或部分饱和的并且可以以单环、桥环、并环或螺环存在的非芳族或部分非芳族环。除非另有指示，该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自硫、氧、氮、磷、硅和/或硼的杂原子（优选 1 或 2 个杂原子）的 3 至 13 元环（例如 3 元、4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元、11 元、12 元或 13 元环）、10 至 13 元环、11 至 13 元环。杂环基的非限制性实例包括但不限于螺[环丙烷-1,3'-二氢吡啶]基、1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡嗪基、2,3-二氢-1H-苯并[d]吡咯并[1,2-a]咪唑基、1',3'-二氢螺[环丙烷-1,2'-茛]基、苯基、吡啶基、1,3-二氢螺[茛-2,3'-氧杂环丁烷]基、螺[环丁烷-1,3'-二氢吡啶]基、螺[环丙烷-1,1'-异吡啶]基、螺[环戊[c]吡啶-5,1'-环丙烷]基、螺[环丙烷-1,3'-吡啶]基、5H-咪唑并[5,1-a]异吡啶基或 2,3-二氢-1H-环戊[3,4]吡啶并[1,5-a]吡啶基等。

术语“芳基”是指芳族碳环基团，并且除芳族部分之外，其可以包含非芳族部分。环可以是单环或者其可以是苯环与芳族部分或非芳族部分形成的二环或三环。例如，芳基可以具有 6-20 个碳原子、6-15 个碳原子、6-14 个碳原子、6-12 个或 6-11 个碳原子。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、1,2,3,4-四氢化萘、异色满基、2,4-二氢-1H-异喹啉-3-酮基或螺环[环丙烷-1,2'-茛]-1'(3'H)-酮基。

术语“杂芳基”是指单环或多环体系，其中含有至少一个选自 N、O、S 的环原子，其余环原子为 C，并

且具有至少一个芳香环，除芳族部分之外，其可以包含非芳族部分。环可以是单环或者其可以是苯环或单环杂芳基环与芳族部分或非芳族部分形成的二环或三环。优选的杂芳基具有单个5至8元环（例如5元、6元、7元或8元），或包含6至15个，尤其是6至12个环原子（如6个、7个、8个、9个、10个、11个或12个环原子）的多个稠合环。杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、吡啶并吡咯基或螺环[环丙烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮基。

术语“亚烷基”是指烷基的任意位置除去一个氢而形成的二价基团，例如，术语“C₁₋₃亚烷基”指含有1至3个碳原子的亚烷基，包括但不限于亚甲基（-CH₂-）、亚乙基（-CH₂CH₂-）、亚丙基（-CH₂CH₂CH₂-或-CH₂CH(CH₃)-）。

本公开的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开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公开的范围之内。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，均包括在本公开的范围之内。

除非另有说明，用楔形实线键（）和楔形虚线键（）表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键（）和直形虚线键（）表示立体中心的相对构型，用波浪线（）表示楔形实线键（）或楔形虚线键（），或用波浪线（）表示直形实线键（）和直形虚线键（）。

除非另有说明，当化合物中存在双键结构，如碳碳双键、碳氮双键和氮氮双键，且双键上的各个原子均连接有两个不同的取代基时（包含氮原子的双键中，氮原子上的一对孤对电子视为其连接的一个取代基），如果该化合物中双键上的原子与其取代基之间用波浪线（）连接，则表示该化合物的(Z)型异构体、(E)型异构体或两种异构体的混合物。

术语“治疗”意为将本公开所述化合物或制剂进行给药以改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

- (i) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；
- (ii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

术语“治疗或预防有效量”意指(i)治疗或预防特定疾病、病况或障碍，(ii)减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或(iii)预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本公开化合物的用量。构成“治疗有效量”的本公开化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

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、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

作为药学上可接受的盐，例如，可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。

术语“药物组合物”是指一种或多种本公开的化合物或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本公开的化合物。

术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的，例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

词语“包括 (comprise)”或“包含 (comprise)”及其英文变体例如 comprises 或 comprising 应理解为开放的、非排他性的意义,即“包括但不限于”。

本公开的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在,并且所有这样的形式包含于本公开的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变,如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。质子互变异构体的具体实例是咪唑部分,其中质子可在两个环氮间迁移。价互变异构体包括通过一些成键电子的重组的互变。

本公开还包括与本文中记载的那些相同的,但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本公开化合物。可结合到本公开化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素,诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

某些同位素标记的本公开化合物(例如用 ^3H 及 ^{14}C 标记的那些)可用于化合物和/或底物组织分布分析中。氚化(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)同位素对于由于它们易于制备和可检测性是尤其优选的。正电子发射同位素,诸如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F 可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以测定底物占有率。通常可以通过与公开于下文的方案和/或实施例中的那些类似的下列程序,通过同位素标记试剂取代未经同位素标记的试剂来制备同位素标记的本公开化合物。

此外,用较重同位素(诸如氘(即 ^2H))取代可以提供某些由更高的代谢稳定性产生的治疗优点(例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求),并且因此在某些情形下可能是优选的,其中氘取代可以是部分或完全的,部分氘取代是指至少一个氢被至少一个氘取代,所有这样的形式的化合物包含于本公开的范围内。

本公开化合物可以是不对称的,例如,具有一个或多个立体异构体。除非另有说明,所有立体异构体都包括,如对映异构体和非对映异构体。本公开的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分,或通过使用手性原料或手性试剂合成。

本公开的药物组合物可通过将本公开的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备,例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂,如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

给予本公开化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

本公开的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造,如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

在一些实施方案中,药物组合物是口服形式。对于口服给药,可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的辅料混合,来配制该药物组合物。这些辅料能使本公开的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等,用于对患者的口服给药。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如,可通过下述方法获得:将所述的活性化合物与固体辅料混合,任选地碾磨所得的混合物,如果需要则加入其它合适的辅料,然后将该混合物加工成颗粒,得到了片剂或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于:粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。

药物组合物还可适用于肠胃外给药,如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产品。

本公开化合物的治疗剂量可根据例如以下而定:治疗的具体用途、给予化合物的方式、患者的健康和状态,以及签处方医师的判断。本公开化合物在药用组合物中的比例或浓度可不固定,取决于多种因素,它们包括剂量、化学特性(例如疏水性)和给药途径。例如可通过含约 0.1~10%w/v 该化合物的生理缓冲水溶液提供本公开化合物,用于肠胃外给药。某些典型剂量范围为约 $1\mu\text{g/kg}$ ~约 1g/kg 体重/日。在某些实施方案中,剂量范围为约 0.01mg/kg ~约 100mg/kg 体重/日。剂量很可能取决于此类变量,如疾病或病症的种类和发展程度、具体患者的一般健康状态、所选择的化合物的相对生物学效力、赋形剂制剂及其给药途

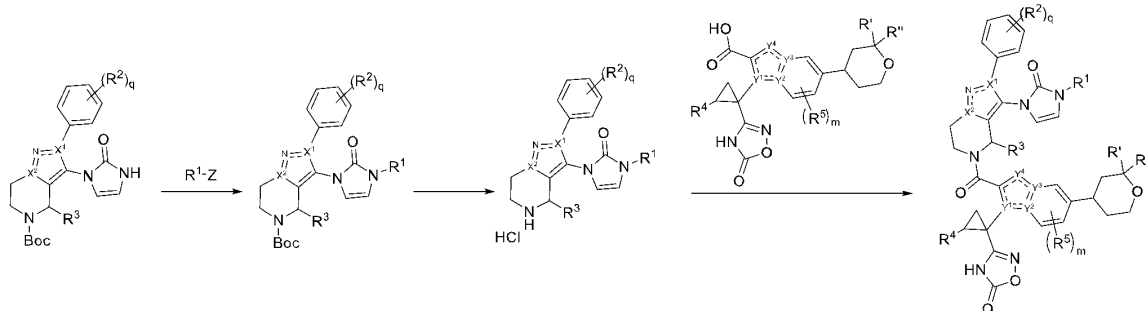
径。可通过由体外或动物模型试验系统导出的剂量-反应曲线外推，得到有效剂量。

本公开的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本公开的实施例。

本公开具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本公开的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本公开的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本领域合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团（如本公开中的氨基）选择合适的保护基，例如，可参考 Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

在一些实施方案中，本公开的化合物可以由有机合成领域技术人员参考以下路线来制备：



本公开采用下述缩略词：

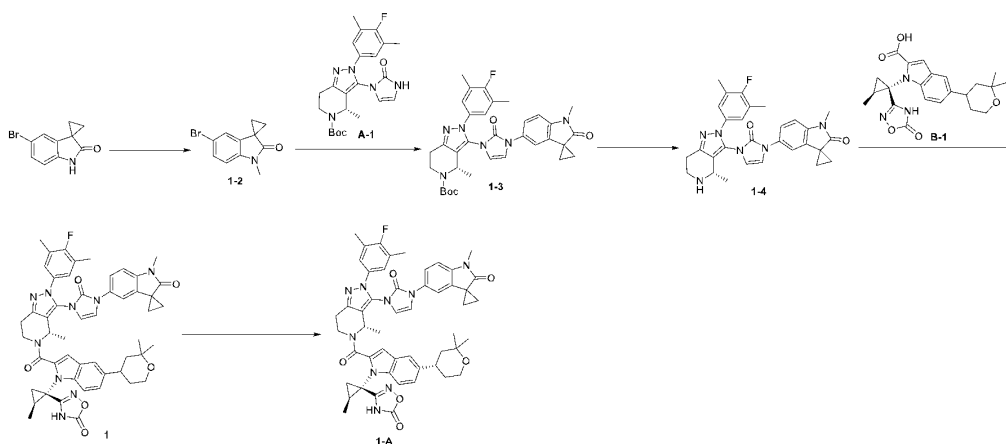
其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 q 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R' 或 R'' 的定义如前所述， Z 为离去基团，包括但不限于 F、Cl、Br、I 等。

本公开采用下述缩略词：

NaHMDS 代表双(三甲基硅基)氨基钠；DCM 代表二氯甲烷；MeOH 代表甲醇。

为清楚起见，进一步用实施例来阐述本公开，但是实施例并非限制本公开的范围。本公开所使用的试剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。

实施例 1



步骤一：中间体 1-2 的合成

将 5'-溴-1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-二氢吡啶]-2'-酮(500 mg)、*N,N*-二甲基甲酰胺(7 mL) 混合，冰浴下加入氢化钠(126 mg, 60%分散在矿物油中)，继续搅拌反应30分钟，将碘甲烷(0.055 mL)滴加至反应液中，反应混

合物转移至室温搅拌1.5小时。将反应液倒入乙酸乙酯 (30 mL)和水(50 mL)的混合体系中, 水相用乙酸乙酯 (2×30 mL)萃取, 合并有机相, 然后经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 得到450 mg中间体**1-2**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 252.05.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.43 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.69 (q, $J = 3.8$ Hz, 2H), 1.52 (q, $J = 3.8$ Hz, 2H).

步骤二: 中间体**1-3**的合成

将中间体**A-1**(250 mg)、中间体**1-2** (186 mg)、(1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-二甲基环己烷-1,2-二胺 (40.3 mg)、碳酸钾 (235 mg)、碘化亚铜 (21.57 mg)和*N*-甲基吡咯烷酮 (4 mL), 混合物氮气保护下置于120℃油浴搅拌反应过夜, 反应液冷却至室温, 倒入水(50 mL)中, 所得溶液用乙酸乙酯(30 mL)萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 浓缩柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=3: 2), 得到0.3 g中间体**1-3**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 613.37.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.49 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.18-5.03 (m, 1H), 4.37-4.13 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.19-3.06 (m, 1H), 2.77-2.61 (m, 2H), 2.19 (d, $J = 1.7$ Hz, 6H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.58-1.53 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.22-1.18 (m, 3H).

步骤三: 中间体**1-4**的合成

将中间体**1-3** (0.28 g)、二氯甲烷 (2 mL)、4*N*盐酸二氧六环溶液 (2 mL)混合, 室温下搅拌反应1小时。停止搅拌, 减压浓缩得到0.24g中间体**1-4**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 513.1.

步骤六: 化合物**1**和化合物**1-A**的合成

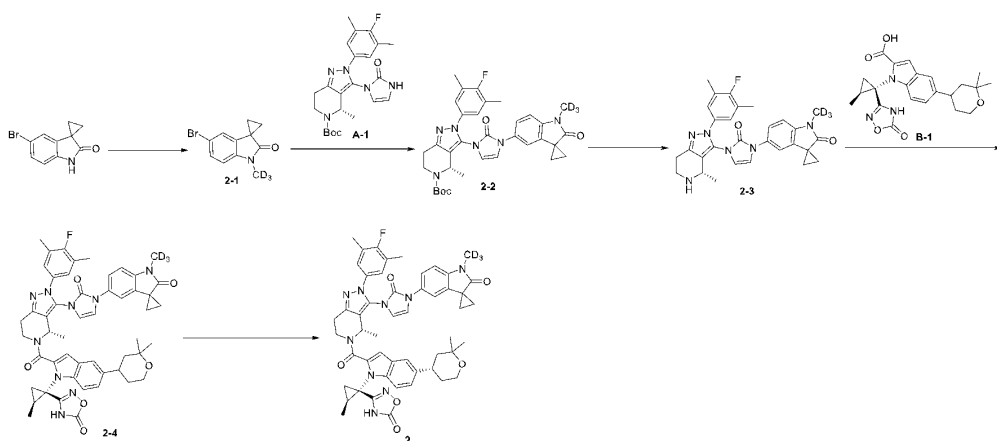
将中间体**B-1** (0.1 g)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL)、三乙胺 (0.576 mL)及2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(0.236 g), 搅拌5分钟, 然后加入中间体**1-4** (0.125 g), 30℃搅拌反应。将反应液倒入水 (50 mL)中, 所得溶液用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析分离纯化 (DCM: MeOH=95:5), 得到化合物**1**。上述化合物**1**以手性HPLC制备分离(色谱柱: REFLECT I-Cellulose B, 30×250mm, 10μm; 流动相: 乙醇-二氯甲烷 (1:3):正己烷=25:75; 流速: 40mL/min), 得到化合物**1-A** (43mg)。

化合物 **1-A**: R_t =1.34min (UPCC 条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3, 4.6×100mm, 3μm; 流动相: 二氧化碳:乙醇:异丙醇=40:30:30; 流速: 2.0mL/min; 柱温: 40℃)

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 906.4130.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.73 (s, 1H), 7.58-7.31 (m, 3H), 7.30-7.03 (m, 6H), 7.01-6.68 (m, 2H), 5.61-5.49 (m, 1H), 4.46-4.29 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 4H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.29-2.13 (m, 6H), 1.84-1.62 (m, 6H), 1.58-1.50 (m, 4H), 1.42-1.37 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.25-1.13 (m, 8H).

实施例 2



步骤一：中间体 2-1 的合成

将 5'-溴-1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-二氢吡啶]-2'-酮(500 mg)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(8 mL)混合，冰浴下加入钠氢(126 mg, 60%分散在矿物油中)，搅拌 10 分钟，接着加入氙代碘甲烷(457 mg)，恢复至室温反应 2 小时。反应结束，将反应液倒入饱和氯化铵溶液(20 mL)中，加入乙酸乙酯(20 mL)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，残留物用硅胶柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1)，得到 400 mg 中间体 2-1。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 255.08.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.42 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.72-1.67 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 2H).

步骤二：中间体 2-2 的合成

将中间体 A-1(250 mg)，中间体 2-1(188 mg)，(1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-二甲基环己烷-1,2-二胺(40.3 mg)，碳酸钾 (235 mg)，碘化亚铜(21.57 mg)和 *N*-甲基吡咯烷酮(6 mL)混合，氮气氛围下，120℃反应 12 小时。反应结束，反应液倒入水中，加入乙酸乙酯(50 mL)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，残留物以硅胶柱分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯=70:30)，得到 260mg 中间体 2-2。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 616.39.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.49 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.96-6.87 (m, 1H), 2.79-2.61 (m, 2H), 2.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 6H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.58-1.53 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.38-1.22 (m, 3H), 1.21-1.14 (m, 3H).

步骤三：中间体 2-3 的合成

将中间体 2-2 (260 mg)和 4*N* 盐酸二氧六环溶液(5 mL)混合，室温下反应 2 小时。反应结束，反应液减压浓缩，得到 230 mg 中间体 2-3。

步骤四：中间体 2-4 及化合物 2 的合成

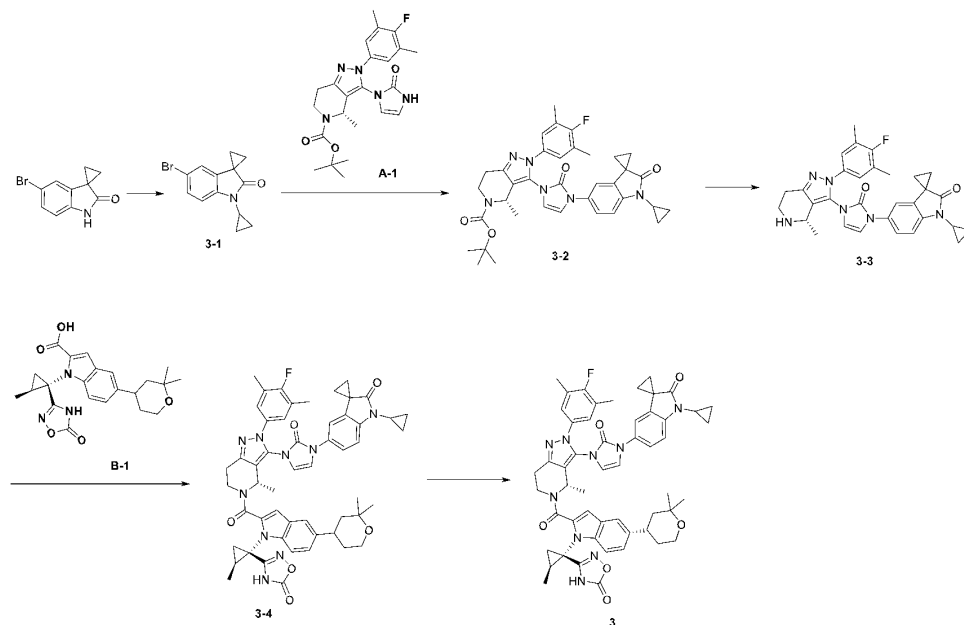
将中间体 B-1(0.1 g)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL)、三乙胺(0.678 mL)和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (0.277 g)混合，室温搅拌反应 5 分钟，向其中加入中间体 2-3(0.148 g)，室温搅拌反应 5 小时。反应结束，反应液倒入水中，加入乙酸乙酯(50 mL)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，残留物以硅胶柱分离纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1)，得到 70 mg 中间体 2-4。上述中间体 2-4 以手性 HPLC 制备分离(色谱柱: CHIRAL ART Cellulose-SB, 30×250mm, 5 μ m, 流动相: 乙醇-二氯甲烷 (1: 1) ; 正己烷=30: 70, 流速: 38mL/min)，得到化合物 2(35 mg)。

化合物 2: Rt =2.80 min (UPCC 条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3 (4.6×100mm, 3 μ m); 流动相: 二氧化碳: 甲醇(含 0.1%氨水)=50:50; 流速: 2.0mL/min; 柱温: 40℃)

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 909.4328.

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.45-7.32 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 6.94 (s, 2H), 5.63-5.50 (m, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.67-3.56 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.76-1.65 (m, 6H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 6H), 1.39 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.24 (s, 4H), 1.18 (s, 3H).

实施例 3



步骤一：中间体 3-1 的合成

将5'-溴-1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-二氢咪唑]-2'-酮(500 mg)、甲苯(50 mL)混合,依次加入环丙基硼酸(360 mg)、4-二甲氨基吡啶(800 mg)、乙酸铜(440 mg)和2M双(三甲基硅基)氨基钠的四氢呋喃溶液(1.1 mL),将混合物加热至95℃搅拌反应16小时,反应液加乙酸乙酯稀释,抽滤,浓缩柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:2),得到0.5 g中间体3-1。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 278.09.

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.43 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.73 (tt, $J = 7.0, 3.8$ Hz, 1H), 1.65 (q, $J = 3.7$ Hz, 2H), 1.49 (q, $J = 3.7$ Hz, 2H), 1.06-0.95 (m, 2H), 0.85-0.73 (m, 2H).

步骤二：中间体 3-2 的合成

将中间体A-1(250 mg)、中间体3-1 (250 mg)、(1*S*,2*S*)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺 (50 mg)、碳酸钾 (250 mg)、碘化亚铜 (25 mg)和*N*-甲基吡咯烷酮 (5 mL)混合,混合物氮气保护下置于120℃油浴搅拌反应过夜,反应液冷却至室温,倒入水(50 mL)中,所得溶液用乙酸乙酯(30 mL)萃取,有机相依次用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,浓缩柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:2),得到0.3 g中间体3-2。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 639.33.

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.49 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.80-2.61 (m, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.51 (q, $J = 3.4$ Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.19 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 1.07-0.99 (m, 2H), 0.86-0.78 (m, 2H).

步骤三：中间体3-3的合成

将中间体**3-2**(0.3 g)、4N盐酸二氧六环溶液 (3 mL)混合, 室温下搅拌反应1小时。停止搅拌, 减压浓缩得到0.26g中间体**3-3**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 539.32.

步骤四: 中间体**3-4**及化合物**3**的合成

将中间体**B-1** (0.12 g)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (4 mL)、三乙胺 (0.068 g)及2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(0.14 g), 搅拌5分钟, 然后加入中间体**3-3** (0.16 g), 30℃搅拌反应。将反应液倒入水(50 mL)中, 所得溶液用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析分离纯化(DCM: MeOH=95:5), 得到中间体**3-4**。上述中间体**3-4**以手性HPLC制备分离(色谱柱: Pre-packed REGIS IB, 30×250mm, 10μm; 流动相: 乙醇-二氯甲烷(1:3):正己烷=30:70; 流速: 40mL/min), 得到85 mg化合物**3**。

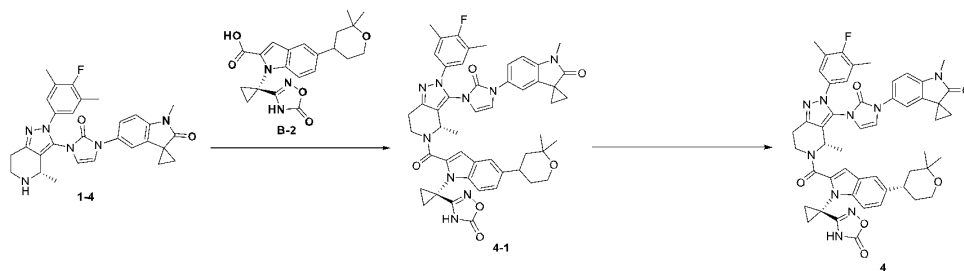
化合物**3**: R_t =2.02 min (UPCC条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3 (4.6×100mm, 3μm); 流动相: 二氧化碳: 甲醇(含0.1%氨水)=30:70; 流速: 2.0mL/min; 柱温: 40℃)

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 932.4280.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11.73 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.28-7.13 (m, 6H), 6.95 (s, 2H), 5.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.53-3.39 (m, 1H), 3.24-3.11 (m, 1H), 3.03 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.73-1.62 (m, 6H), 1.56-1.51 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.19-1.12 (m, 6H), 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.89-0.78 (m, 4H).

实施例 4

化合物 **4** 的合成:



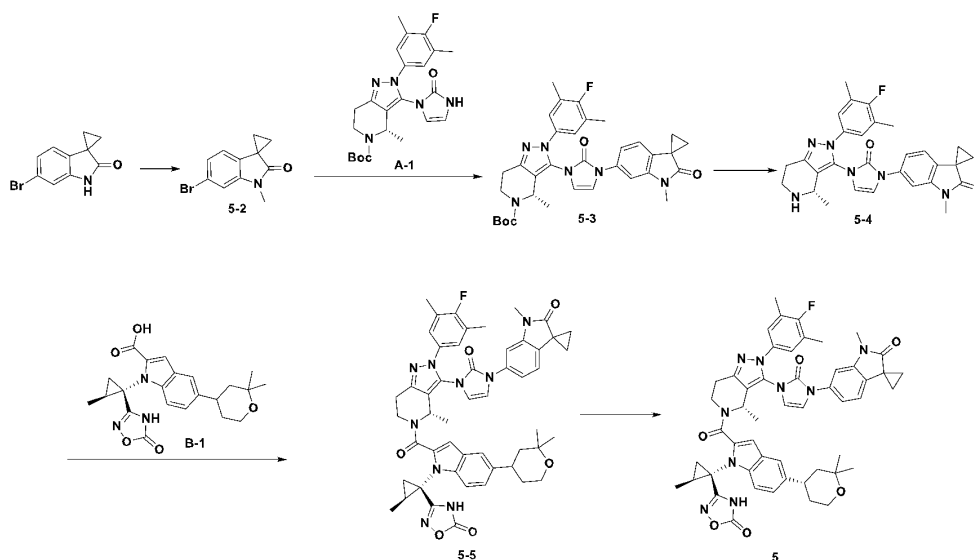
将中间体 **1-4** (133 mg)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL)、三乙胺 (492 mg)及2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(277 mg)混合, 搅拌 5 分钟, 然后加入中间体 **B-2** (100 mg), 室温搅拌 3 小时。将反应液倒入水(50 mL)中, 所得溶液用乙酸乙酯(30 mL)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用硅胶柱分离纯化(DCM: MeOH=95:5), 得到中间体 **4-1**。上述中间体 **4-1** 以手性 HPLC 制备分离(色谱柱: REGIS IB, 30×250mm, 10μm; 流动相: 正己烷: 二氯甲烷: 乙醇=70:15:15; 流速: 40mL/min), 得到 40mg 化合物 **4**。

化合物 **4**: R_t =3.89 min (UPCC 条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3, 4.6×100mm, 3μm; 流动相: 二氧化碳: 甲醇(含 0.1%氨水)=60:40; 流速: 2.0mL/min; 柱温: 40℃)

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 892.3949.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.08 (s, 1H), 7.57 – 7.38 (m, 3H), 7.34 – 7.05 (m, 6H), 7.00-6.90 (m, 1H), 6.85-6.71 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.47-4.30 (m, 1H), 3.72 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 36.8 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.89-2.75 (m, 1H), 2.20 (d, J = 10.8 Hz, 6H), 1.76-1.51 (m, 9H), 1.36-1.22 (m, 10H), 1.21-1.16 (m, 3H).

实施例 5



步骤一：中间体 5-2 的合成

将 6'-溴螺[环丙烷-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮 (0.5 g) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 依次加入碳酸铯 (1.38 g) 和碘甲烷 (0.17 mL), 将混合物加热至 80℃ 搅拌反应 1h。加入水, 以乙酸乙酯萃取, 有机层依次用水洗、饱和氯化钠水溶液洗, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 浓缩, 柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1), 得到 0.51 g 中间体 5-2。

MS (ESI, $[M+H+2]^+$) m/z : 254.02.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.15 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 1.75 (q, $J = 4.1$ Hz, 2H), 1.51 (q, $J = 4.2$ Hz, 2H).

步骤二：中间体 5-3 的合成

将中间体 5-2 (0.14 g)、中间体 A-1 (0.2 g)、碘化亚铜 (17.25 mg)、(1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-二甲基环己烷-1,2-二胺 (25.8 mg)、碳酸钾 (125 mg) 和 *N*-甲基吡咯烷酮 (5 mL) 混合。氮气保护下, 将混合物加热至 130℃ 搅拌反应 6h。加入水和乙酸乙酯稀释, 乙酸乙酯萃取, 有机层依次以水洗、饱和 NaCl 水溶液洗, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 浓缩柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到 0.18 g 中间体 5-3。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 613.38.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.26 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.43-5.16 (m, 1H), 4.59-4.21 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.23-3.06 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 2H), 2.22 (d, $J = 2.2$ Hz, 6H), 1.77 (q, $J = 4.2$ Hz, 2H), 1.54 (q, $J = 4.1$ Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

步骤三：中间体 5-4 的合成

将中间体 5-3 (0.17 g) 与 6*N* 盐酸二氧六环溶液 (1 mL) 混合, 室温搅拌反应 1h。浓缩蒸除溶剂后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 以乙酸乙酯萃取, 有机层依次以水洗、饱和氯化钠水溶液洗, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 浓缩得到 0.11 g 中间体 5-4。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 513.36.

步骤四：中间体 5-5 的合成

将中间体 B-1 (0.08 g) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 混合, 依次加入三乙胺 (44 mg) 和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (110 mg), 搅拌 10 min 后加入中间体 5-4 (0.082 g), 40℃ 搅拌反应 2h。加入水和乙酸乙酯稀释, 乙酸乙酯萃取, 有机层依次以水洗、饱和氯化钠水溶液洗, 无水硫酸钠干燥。滤液浓缩柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇 = 98: 2), 得到 60 mg 中间体 5-5。上述中间体 5-5 以手性

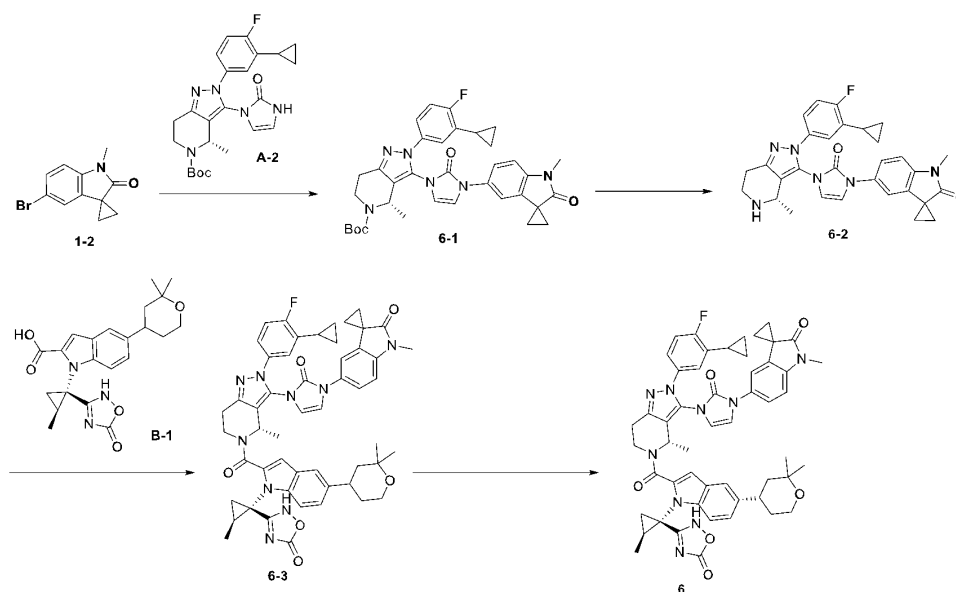
HPLC 制备分离(色谱柱: CHIRALART Cellulose-SB, 30×250mm, 10μm; 流动相: 正己烷:二氯甲烷:乙醇=72:21:7; 流速: 40mL/min), 得到 17 mg 化合物 **5**。

化合物 **5**: Rt=2.08 min (UPCC 条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3 (4.6×100mm, 3μm); 流动相: 二氧化碳: 甲醇(含 0.1%氨水)=30:70; 流速: 2.0mL/min; 柱温: 40℃)

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 906.4103.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.73 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41-7.32 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 3H), 7.00-6.95 (m, 2H), 5.57 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.89 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.22-2.18(m, 7H), 1.64-1.62 (m, 2H), 1.55-1.53 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.36-1.33 (m, 4H), 1.30 (s, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (s, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 2H).

实施例 6



步骤一: 中间体 **6-1** 的合成

将中间体 **A-2** (700 mg)、中间体 **1-2**(506 mg)、(1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-二甲基环己烷-1,2-二胺(132 mg)、碳酸钾 (640 mg)、碘化亚铜(88 mg)和 *N*-甲基吡咯烷酮(10 mL)混合, 氮气氛围下, 120℃反应 12 小时。反应结束, 反应液倒入水中, 加入乙酸乙酯(50 mL)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 残留物以硅胶柱分离纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1), 得到 0.75g 中间体 **6-1**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 625.42

步骤二: 中间体 **6-2** 的合成

将中间体 **6-1** (0.75 g) 及 4*N* 盐酸二氧六环溶液 (10 mL)混合, 室温搅拌反应 2 小时。反应结束, 反应液直接减压浓缩, 得到 0.65 g 中间体 **6-2**。

步骤三: 中间体 **6-3** 及化合物 **6** 的合成

将中间体 **B-1**(0.1g)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL)、三乙胺(0.678 mL)和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基胍六氟磷酸酯 (0.277 g)混合, 室温搅拌反应 5 分钟, 向其中加入中间体 **6-2**(0.15 g), 室温搅拌反应 5 小时。反应结束, 反应液倒入水中, 加入乙酸乙酯(50 mL)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 残留物以硅胶柱分离纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1), 得到 90 mg 中间体 **6-3**。上述中间体 **6-3** 以手性 HPLC 制备分离 (色谱柱: CHIRALART Cellulose-SB, 30×250mm, 5μm; 流动相: 乙醇-二氯甲烷 (1:1):正己烷=30:70; 流速: 40 mL/min), 拆分得到化合物 **6**(40 mg)。

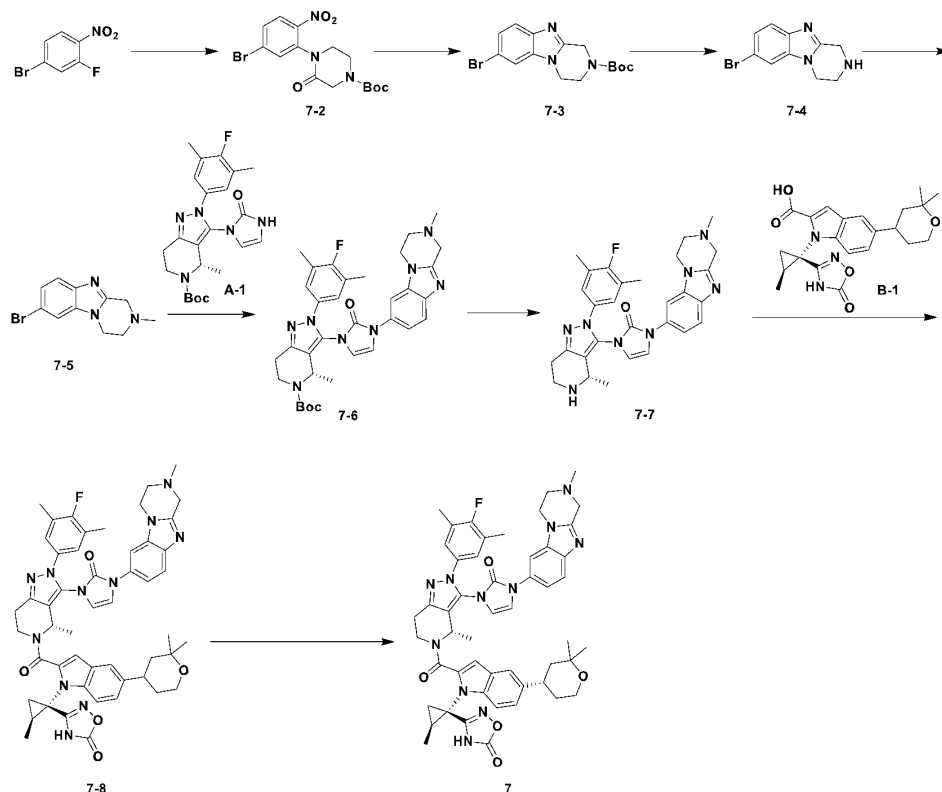
化合物 **6**: Rt=5.58 min (UPCC 条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3 (4.6×100mm, 3μm); 流动相: 二氧

化碳: 甲醇(含 0.1%氨水)=60:40; 流速: 2.0mL/min; 柱温: 40℃)

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 918.4083.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.73 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.93-6.87 (m, 2H), 5.58-5.51 (m, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 3H), 3.21 (s, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 6H), 1.63-1.59 (m, 2H), 1.58-1.51 (m, 6H), 1.41-1.38 (m, 2H), 1.34-1.33 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.99-0.96 (m, 2H), 0.60-0.55 (m, 2H).

实施例 7



步骤一: 中间体 7-2 的合成

将 3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯(3.52g)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(80mL)混合, 冰浴下加入氢氧化钠(0.960 g, 60% 分散在矿物油中), 室温搅拌反应 10 分钟, 向其中加入 2-氟-4-溴硝基苯(3.52g), 加完后室温搅拌反应 12 小时。反应结束, 将反应液倒入饱和氯化铵溶液(100 mL)中, 加入乙酸乙酯(100 mL)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 残留物以硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1), 得到 2.29g 中间体 7-2。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.32-4.14 (m, 2H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.85-3.67 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

步骤二: 中间体 7-3 的合成

将中间体 7-2 (1.7g)、醋酸(34mL)和铁粉(1.2 g)混合, 氮气保护下, 将混合物加热至 120℃ 反应 1 小时。反应结束, 反应液冷却至室温, 用硅藻土抽滤, 滤液直接浓缩。残余物以乙酸乙酯(100 mL)溶解, 分别用饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到 1.26g 中间体 7-3。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 352.14.

步骤三：中间体 7-4 的合成

将中间体 **7-3** (1.26 g) 和 4N 盐酸水溶液(12mL)混合，氮气保护下，将混合物加热至 100℃ 反应 1 小时。反应结束，反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液中调节 pH 至 8-9，加入二氯甲烷(100 mL)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，残留物以硅胶柱分离纯化(二氯甲烷:甲醇=15:1)，得到 0.64g 中间体 **7-4**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 252.13.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.74 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.5$, 2 Hz, 1H), 4.03 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H), 3.18 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.87 (s, 1H).

步骤四：中间体 7-5 的合成

将中间体 **7-4** (0.22 g)、甲醇(7 mL)、37%甲醛水溶液(0.354 g)和醋酸(0.150 mL)混合，室温搅拌反应 10 分钟，加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.925 g)，室温搅拌反应 12 小时。反应结束，反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液中，加入二氯甲烷(100 mL)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，残留物以硅胶柱分离纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1)，得到 0.2g 中间体 **7-5**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 266.13.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.76 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.5$, 2 Hz, 1H), 4.13 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.92 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

步骤五：中间体 7-6 的合成

将中间体 **A-1** (200mg)、中间体 **7-5** (181 mg)、(1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-二甲基环己烷-1,2-二胺(32.2 mg)、碳酸钾(188 mg)、碘化亚铜(17.25 mg)和 *N*-甲基吡咯烷酮(5mL)混合，氮气氛围下，120℃ 反应 12 小时。反应结束，反应液倒入水中，加入乙酸乙酯(50mL)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，残留物以硅胶柱分离纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1)，得到 0.245g 中间体 **7-6**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 627.48.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.74 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.5$, 2.5 Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.22-5.05 (m, 1H), 4.36-4.18 (m, 1H), 4.14 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.94 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.20 (d, $J = 1.5$ Hz, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.22-1.18 (m, 3H).

步骤六：中间体 7-7 的合成

将中间体 **7-6** (0.24 g)、二氯甲烷 (2mL)及 4N 盐酸二氧六环溶液 (2 mL)混合，室温搅拌反应 1 小时。反应结束，反应液直接减压浓缩，得到 0.2g 中间体 **7-7**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 527.34.

步骤七：中间体 7-8 及化合物 7 的合成

将中间体 **B-1**(0.1g)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (5mL)、三乙胺(0.678 mL)和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (0.277 g)混合，室温搅拌反应 5 分钟，向其中加入中间体 **7-7**(0.151 g)，室温搅拌反应 5 小时。反应结束，反应液倒入水中，加入乙酸乙酯(50mL)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，残留物以硅胶柱分离纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1)，得到 0.12g 中间体 **7-8**。上述中间体 **7-8** 通过超临界流体色谱手性拆分(色谱柱: CHIRALART Cellulose-SB, 20×100mm, 5 μm ; 流动相: 二氧化碳:乙醇 (0.1%氨水)=68:32; 流速: 60mL/min)，得到 54mg 化合物 **7**。

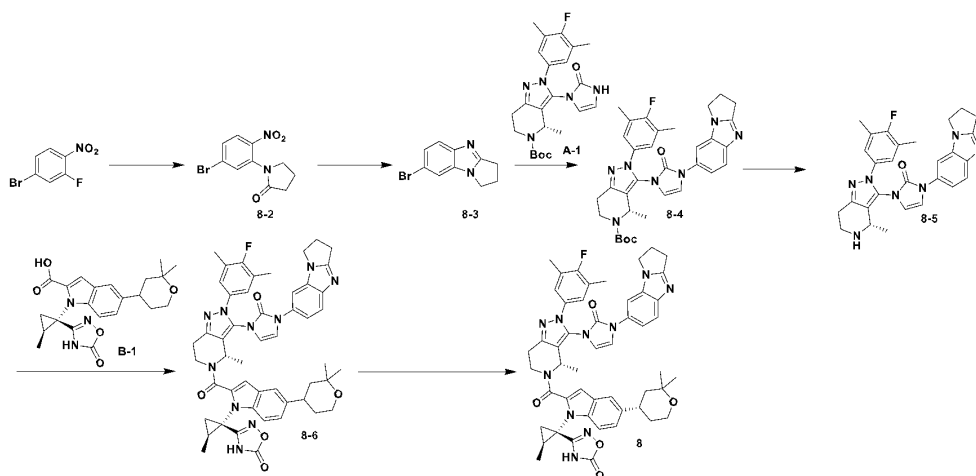
化合物 **7**: $R_t = 2.97$ min (UPCC 条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3 (4.6×100mm, 3 μm); 流动相: 二氧化碳: 甲醇(含 0.1%氨水)=50:50; 流速: 2.0mL/min; 柱温: 40℃)

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 920.4379.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.74 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 2H), 5.62-5.55 (m, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 4.19-4.12 (m, 2H), 4.08-3.92 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 4H), 1.62-1.57 (m, 2H).

1.55-1.49 (m, 2H), 1.41-1.39 (m, 1H), 1.28-1.22 (m, 6H), 1.18 (s, 3H).

实施例 8



步骤一：中间体 8-2 的合成

将 2-吡咯烷酮 (0.426 g) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL)混合, 冰浴下加入氢化钠(0.273 g, 60%分散在矿物油中), 室温搅拌反应 10 分钟, 向其中加入 2-氟-4-溴硝基苯 (1 g), 加完后室温搅拌反应 2 小时。反应结束, 将反应液倒入饱和氯化铵溶液(100 mL)中, 加入乙酸乙酯(100 mL)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 残留物以硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1), 得到 0.83 g 中间体 **8-2**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 285.02.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.5, 2$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.17-2.11 (m, 2H).

步骤二：中间体 8-3 的合成

将中间体 **8-2** (0.7 g)、醋酸(20 mL)和铁粉(0.7 g)混合, 氮气保护下, 将混合物加热至 120℃ 反应 4 小时。反应结束, 反应液冷却至室温, 用硅藻土抽滤, 滤液直接浓缩。残余物以乙酸乙酯(100 mL)溶解, 分别用饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到 0.5 g 中间体 **8-3**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 237.12.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.71 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.5, 2$ Hz, 1H), 4.10 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.65-2.59 (m, 2H).

步骤三：中间体 8-4 的合成

将中间体 **A-1** (200 mg)、中间体 **8-3** (0.129 g)、(1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-二甲基环己烷-1,2-二胺(32.2 mg)、碳酸钾 (188 mg)、碘化亚铜(17.25 mg)和 *N*-甲基吡咯烷酮(5 mL)混合, 氮气氛围下, 120℃ 反应 12 小时。反应结束, 反应液倒入水中, 加入乙酸乙酯(50 mL)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 残留物以硅胶柱分离纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1), 得到 0.25 g 中间体 **8-4**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 598.39.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.76-7.70 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.22-5.06 (m, 1H), 4.36-4.18 (m, 1H), 4.12 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3.21-3.08 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 3H), 2.20 (d, $J = 1.5$ Hz, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.23-1.19 (m, 3H).

步骤四：中间体 8-5 的合成

将中间体 **8-4** (0.25 g)、二氯甲烷 (2 mL)及 4*N* 盐酸二氧六环溶液 (2 mL)混合, 室温搅拌反应 1 小时。反应结束, 反应液直接减压浓缩, 得到 0.2 g 中间体 **8-5**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 498.40.

步骤五：中间体 8-6 及化合物 8 的合成

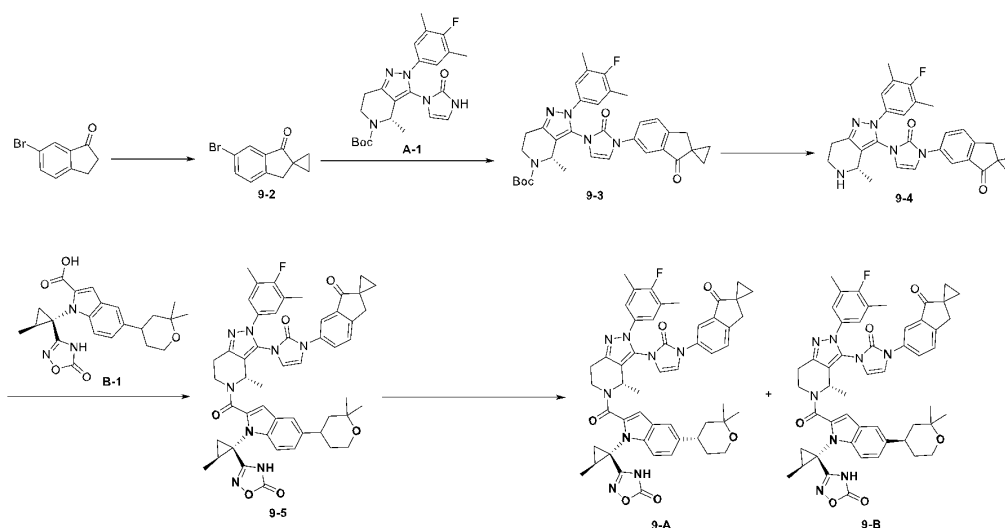
将中间体 **B-1** (0.1 g)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL)、三乙胺 (0.678 mL) 和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (0.277 g) 混合，室温搅拌反应 5 分钟，向其中加入中间体 **8-5** (0.130 g)，室温搅拌反应 5 小时。反应结束，反应液倒入水中，加入乙酸乙酯 (50 mL) 萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，残留物以硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇=20:1)，得到 0.12 g 中间体 **8-6**。上述中间体 **8-6** 通过超临界流体色谱手性拆分 (色谱柱: CHIRALART Cellulose-SB, 20×100 mm, 5 μm; 流动相: 二氧化碳: 乙醇 (0.1% 氨水)=53:47; 流速: 60 mL/min)，得到 30 mg 化合物 **8**。

化合物 **8**: R_t = 3.57 min (UPCC 条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3 (4.6×100 mm, 3 μm); 流动相: 二氧化碳: 甲醇 (含 0.1% 氨水)=50:50; 流速: 2.0 mL/min; 柱温: 40 °C)

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 891.4119.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.74 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.00-6.91 (m, 2H), 5.62-5.55 (m, 1H), 4.42-4.35 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.99-2.93 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 4H), 1.62-1.57 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.41-1.39 (m, 1H), 1.28-1.22 (m, 6H), 1.18 (s, 3H).

实施例9



步骤一：中间体9-2的合成

将氢化钠 (0.995 g, 60% 分散在矿物油中) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 混合，氮气保护下，冰水浴搅拌 10 分钟，向其中滴加 6-溴茚酮 (1 g) 和 1,2-二溴乙烷 (3.12 g) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液，滴加完毕保持温度搅拌反应。停止反应，将反应液倒入水 (150 mL) 中，所得溶液用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=95:5)，得到 0.69 g 中间体 **9-2**。

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.25 (s, 2H), 1.24 (d, J = 10.1 Hz, 4H).

步骤二：中间体9-3的合成

将中间体 **A-1** (250 mg)、中间体 **9-2** (175 mg)、(1*R*,2*R*)-(-)-*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺 (40.3 mg)、碳酸钾 (235 mg)、碘化亚铜 (21.57 mg) 和 *N*-甲基吡咯烷酮 (4 mL) 混合，混合物氮气保护下置于 120 °C 油浴搅拌反应过夜。停止反应，反应液冷却至室温，倒入水 (50 mL) 中，所得溶液用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取，有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=85:15)，得到 0.27 g 中间

体**9-3**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 598.34.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.99 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 5.21-5.01 (m, 1H), 4.39-4.11 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.22-3.04 (m, 1H), 2.77-2.62 (m, 2H), 2.18 (d, $J = 1.3$ Hz, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.27-1.18 (m, 7H).

步骤三：中间体**9-4**的合成

将中间体**9-3** (0.25 g)、二氯甲烷 (2 mL)及4N盐酸二氧六环溶液 (2 mL)混合，室温搅拌反应1小时。反应结束，反应液直接减压浓缩，得到0.21g中间体**9-4**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 498.0.

步骤四：中间体**9-5**、化合物**9-A**和化合物**9-B**的合成

将中间体**B-1** (0.14 g)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL)、三乙胺 (0.806 mL)及2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N'*,*N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (0.330 g)混合，搅拌5分钟，然后加入中间体**9-4** (0.170 g)，室温搅拌反应。将反应液倒入水(50 mL)中，所得溶液用乙酸乙酯(30 mL)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析分离纯化 (DCM: MeOH=95:5)，得到130mg中间体**9-5**。上述中间体**9-5**以手性HPLC制备分离(色谱柱: REFLECT I-Cellulose B, 30×250mm, 10 μm ; 流动相: 乙醇-二氯甲烷(1:4):正己烷=25:75; 流速: 40mL/min)，分别得到化合物**9-A** (26 mg) 和化合物**9-B** (30 mg)。

化合物**9-A**: $R_t = 2.59\text{min}$ (UPCC条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3, 4.6×100mm, 3 μm ; 流动相: 二氧化碳:乙醇:异丙醇=40:30:30; 流速: 2.0mL/min; 柱温: 40℃)

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 891.4030.

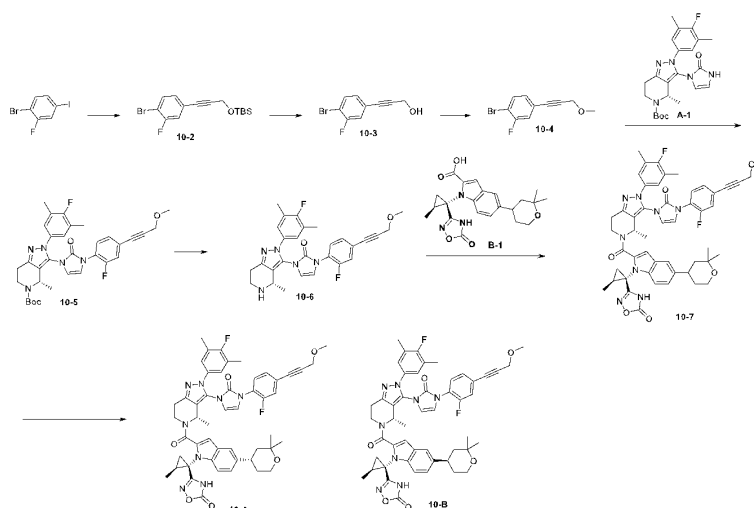
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.73 (s, 1H), 8.06-7.74 (m, 3H), 7.57-7.37 (m, 3H), 7.28-6.94 (m, 5H), 5.65-5.53 (m, 1H), 4.46-4.31 (m, 1H), 3.79-3.59 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 6H), 1.83-1.47 (m, 8H), 1.44-1.37 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.25-1.15 (m, 10H).

化合物**9-B**: $R_t = 2.03\text{min}$ (UPCC条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3, 4.6×100mm, 3 μm ; 流动相: 二氧化碳:乙醇:异丙醇=40:30:30; 流速: 2.0mL/min; 柱温: 40℃)

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 891.4026.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.73 (s, 1H), 8.07-7.68 (m, 3H), 7.56-7.37 (m, 3H), 7.29-6.85 (m, 5H), 5.64-5.54 (m, 1H), 4.48-4.32 (m, 1H), 3.77-3.59 (m, 3H), 3.30-3.13 (m, 3H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.24-2.13 (m, 6H), 1.83-1.46 (m, 8H), 1.43-1.36 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.25-1.14 (m, 10H).

实施例10



步骤一：中间体10-2的合成

将1-溴-2-氟-4-碘苯(2 g)、碘化亚铜 (0.076 g)、双三苯基膦二氯化钯 (0.140 g)、二异丙胺 (20 mL)、叔丁基二甲基(丙基-2-炔-1-基氧基)硅烷(1.359 g)混合, 室温搅拌过夜, 反应液加入乙酸乙酯 (30 mL)和水(40 mL)的混合体系中, 两相分离, 水相用乙酸乙酯 (2×30 mL)萃取, 合并有机相, 然后经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后, 减压真空浓缩, 柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=98:2), 得到1.8g中间体**10-2**。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 0.76 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

步骤二：中间体10-3的合成

将中间体**10-2**(1.8g)、四丁基氟化铵(1M, 10.49 ml)、四氢呋喃(10 mL)混合, 室温搅拌1小时, 将反应体系直接旋干, 柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=100:0), 得到1.67g中间体**10-3**。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 228.23.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.79-7.72 (m, 1H), 7.49 (dd, *J* = 9.5, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.39-4.30 (m, 2H).

步骤三：中间体10-4的合成

将中间体 **10-3**(500 mg)、四氢呋喃 (10 mL)、氢化钠(175 mg, 60%分散在矿物油中)混合, 将反应体系放置于冰水浴中, 将碘甲烷(372 mg) 滴加至反应液中, 反应混合物转移至室温, 搅拌 2 小时, 反应液用水淬灭后, 加入乙酸乙酯 (30 mL)和水(40 mL)的混合体系中, 两相分离, 水相用乙酸乙酯 (2×30 mL)萃取, 合并有机相, 然后经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后, 减压真空浓缩得到 320 mg 中间体 **10-4**。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.77-7.71 (m, 1H), 7.52 (dd, *J* = 9.5, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.33 (s, 3H)

步骤四：中间体10-5的合成

将碘化亚铜 (21.57 mg)、碳酸钾 (235 mg)、(1*S*, 2*S*)-*N*1, *N*2-二甲基环己烷-1, 2-二胺(40.3 mg)、中间体 **A-1**(250 mg)、中间体 **10-4** (210 mg)、*N*-甲基吡咯烷酮 (4 mL), 将反应体系氮气保护, 然后将反应置于 130℃油浴反应 3 小时。反应液加入乙酸乙酯 (30 mL)和水(40 mL)的混合体系中, 两相分离, 水相用乙酸乙酯 (2×30mL)萃取, 合并有机相, 然后经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后, 减压真空浓缩, 柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1), 得到 220mg 中间体 **10-5**。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 604.33.

步骤五：中间体10-6的合成

将中间体 **10-5** (210 mg, 0.348 mmol)、二氯甲烷 (2 mL)、4M 盐酸二氧六环 (1.5 mL) 混合, 室温搅拌 2 小时, 将反应体系减压浓缩得到 190 mg 中间体 **10-6**。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 504.26.

步骤六：中间体10-7及化合物10-A和化合物10-B的合成

将中间体**B-1**(100 mg)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(236 mg)、三乙胺 (418 mg), 搅拌5分钟, 然后加入中间体**10-6**(123 mg), 室温搅拌3小时。将反应液倒入水(50 mL)中, 所得溶液用乙酸乙酯(30 mL)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 高压制备色谱纯化得到80mg化合物**10-7**。上述化合物**10-7**以手性HPLC制备分离(色谱柱: REGIS IB, 30×250mm, 10μm; 流动相: 乙醇-二氯甲烷 (1:1):正己烷=27:73; 流速: 42mL/min), 得到化合物**10-A** (26 mg)和化合物**10-B** (30 mg)。

化合物**10-A**: *R*_t=2.790 min (UPCC条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3, 4.6×100mm, 3 μm; 流动相: 二氧化碳:乙醇:异丙醇=50:25:25; 流速: 2.0mL/min; 柱温: 40℃)

HRMS: (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 897.3933.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.73 (s, 1H), 7.59 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17-7.06 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 5.57 (d, *J* = 7.1

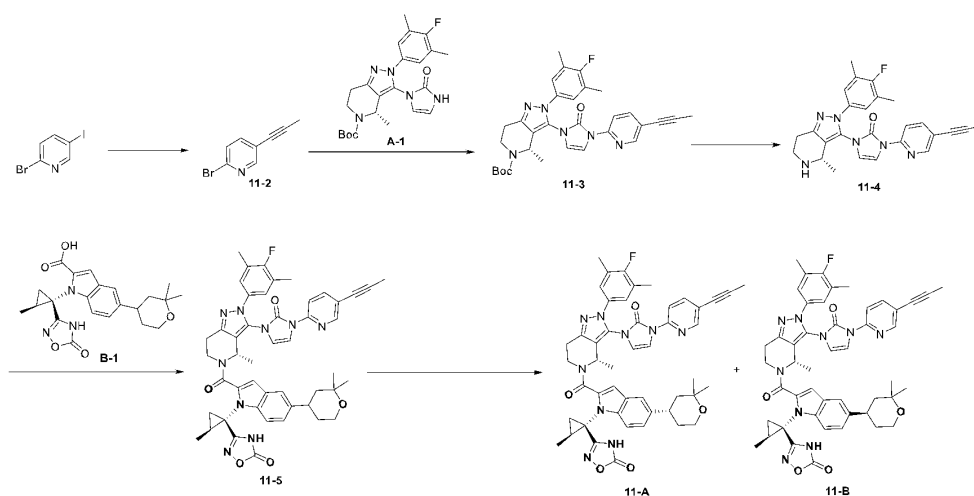
Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.72 (d, $J = 9.5$ Hz, 3H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.2-3.15 (m, 1H), 3.02 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J = 15.4$ Hz, 6H), 1.99 (s, 1H), 1.75-1.63 (m, 4H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.41 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J = 12.2$ Hz, 5H), 1.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.21-1.12 (m, 5H).

化合物**10-B**: $R_t = 2.169$ min (UPCC条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3, 4.6×100 mm, $3 \mu\text{m}$; 流动相: 二氧化碳:乙醇:异丙醇=50:25:25; 流速: 2.0 mL/min; 柱温: 40°C)

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 897.3928.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.73 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 5.63-5.52 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.72 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.20-3.15 (s, 2H), 3.02 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.90 (t, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J = 15.4$ Hz, 6H), 1.69-1.65 (m, $J = 8.9$ Hz, 3H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.29-1.27 (m, 6H), 1.24-1.23 (m, 3H), 1.18-1.16 (m, 5H).

实施例11



步骤一：中间体11-2的合成

将2-溴-5-碘吡啶(2 g)、碘化亚铜 (0.040 g)、双三苯基磷二氯化钯(0.198 g)、四氢呋喃(30 mL)、三乙胺 (10.86 g)、丙炔(0.367 g)混合, 反应液室温搅拌 2.5 小时。将反应液倒入乙酸乙酯(30 mL)和水(40 mL)的混合体系中, 两相分离, 水相用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取, 合并有机相, 然后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后, 减压真空浓缩, 柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=97:3), 得到 1.2 g 中间体 **11-2**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 196.05.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H).

步骤二：中间体 11-3 的合成

将中间体 **A-1** (370 mg), 中间体 **11-2**(246 mg), (1*R*,2*R*)-(-)-*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺 (69 mg), 碘化亚铜 (32 mg), 碳酸钾 (232 mg)和 *N*-甲基吡咯烷酮 (4 mL)混合, 氮气置换后, 置于 130°C 油浴中加热搅拌 3 小时。反应液加入乙酸乙酯 (30 mL)和水(40 mL)的混合体系中, 两相分离, 水相用乙酸乙酯 (2×30 mL)萃取, 合并有机相, 然后经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后, 减压真空浓缩, 柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1), 得到 420 mg 中间体 **11-3**。

步骤三：中间体 11-4 的合成

将中间体 **11-3** (450 mg)、二氯甲烷 (2 mL)、4*N* 盐酸二氧六环溶液 (2 mL)混合, 室温下搅拌反应 1 小时。停止搅拌, 减压浓缩得到 347 mg 中间体 **11-4**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 457.30.

步骤四：中间体 11-5 及化合物 11-A 和化合物 11-B 的合成

将中间体 11-4 (132 mg), 中间体 B-1 (100 mg), 三乙胺 (492 mg), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(277 mg)和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 混合, 室温搅拌 3 小时。将反应液倒入水(50 mL)中, 所得溶液用乙酸乙酯(30 mL)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=95:5), 得到 70mg 11-5。上述中间体 11-5 以手性 HPLC 制备分离(色谱柱: REFLECT I-Cellulose B, 30×250mm, 10μm; 流动相: 乙醇-二氯甲烷 (1:3): 正己烷=20:80; 流速: 40mL/min), 分别得到化合物 11-A (15 mg) 和化合物 11-B (12 mg)。

化合物 11-A: $R_t=1.58\text{min}$ (UPCC 条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3, 4.6×100mm, 3μm; 流动相: 二氧化碳:乙醇:异丙醇=40:30:30; 流速: 2.0mL/min; 柱温: 40℃)。

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 850.3866

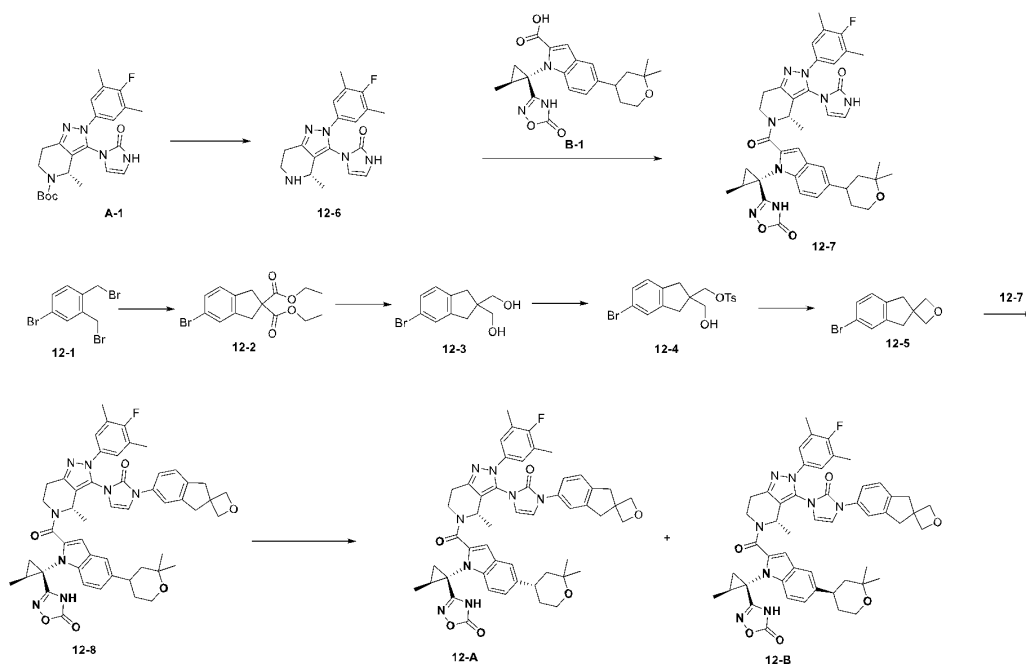
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.73 (s, 1H), 8.53-7.88 (m, 2H), 7.63-6.67 (m, 9H), 5.76-5.54 (m, 1H), 4.51-4.35 (m, 1H), 3.76-3.51 (m, 3H), 3.24-3.14 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 6H), 2.11-2.04 (m, 3H), 1.80-1.44 (m, 8H), 1.34 (s, 3H), 1.24-1.17 (m, 8H)。

化合物 11-B: $R_t=1.31\text{min}$ (UPCC 条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3, 4.6×100mm, 3μm; 流动相: 二氧化碳:乙醇:异丙醇=40:30:30; 流速: 2.0mL/min; 柱温: 40℃)。

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 850.3867

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.73 (s, 1H), 8.56-7.91 (m, 2H), 7.66-6.64 (m, 9H), 5.76-5.52 (m, 1H), 4.50-4.33 (m, 1H), 3.83-3.54 (m, 3H), 3.26-3.15 (m, 1H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 6H), 2.13-2.03 (m, 3H), 1.81-1.45 (m, 8H), 1.37-1.32 (m, 3H), 1.25-1.17 (m, 8H)。

实施例12



步骤一：中间体12-2的合成

0℃下将氢化钠 (1.167 g, 60%分散在矿物油中)加入到四氢呋喃 (60 mL)和乙醇(20 mL)的混合溶剂中, 搅拌10分钟, 向反应液加入中间体12-1 (5g), 丙二酸二乙酯 (2.336 g), 室温下反应4小时。反应液加入饱和氯化铵溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩, 柱层析分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯=90:10), 得到4.3 g中间体12-2。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.45 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

步骤二：中间体12-3的合成

将中间体12-2(0.5 g)、THF (6 mL)、硼氢化锂 (0.064 g)混合，室温下反应过夜。将反应液倒入饱和氯化铵溶液 (50 mL) 中，乙酸乙酯 (50mL $\times$ 3) 萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=95:5)，得到0.24 g中间体12-3。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.34 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.34 (d, $J = 5.3$ Hz, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.65 (s, 2H).

步骤三：中间体12-4的合成

将中间体12-3 (1 g)、四氢呋喃 (15 mL)混合，0 $^\circ\text{C}$ 下加入氢氧化钠 (0.187 g, 60%分散在矿物油中)反应半小时，接着加入对甲苯磺酰氯 (0.741 g) 继续反应1.5小时。反应液加入饱和氯化铵溶液淬灭，乙酸乙酯萃取，有机相干燥浓缩，柱层析分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯=80:20)，得到1.2 g中间体12-4。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.34 -7.25 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.97 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.77 -2.58 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).

步骤四：中间体12-5的合成

将中间体12-4(500 mg)、四氢呋喃 (10 mL)混合，0 $^\circ\text{C}$ 下加入氢氧化钠 (97 mg, 60%分散在矿物油中)，油浴70 $^\circ\text{C}$ 反应过夜。反应液加入饱和氯化铵溶液淬灭，加乙酸乙酯萃取，有机相干燥浓缩，柱层析分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯=80:20)，得到0.19g中间体12-5。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.43-7.38 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.52 (s, 4H), 3.21 (s, 2H), 3.15 (s, 2H).

步骤五：中间体12-6的合成

将中间体A-1 (0.1 g)、二氯甲烷(1 mL)、4N盐酸二氧六环溶液 (1 mL) 混合，室温下反应1小时。停止搅拌，减压浓缩得到0.1g中间体12-6。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 342.19.

步骤六：中间体12-7的合成

将中间体12-6 (0.25 g)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (4 mL)、中间体B-1 (0.251 g)、*N,N*-二异丙基乙胺 (0.358 g)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯 (0.253 g)混合，室温反应过夜。将反应液倒入水 (50 mL) 中，乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=95:5)，得到0.2g中间体12-7。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 735.44.

步骤七：中间体12-8及化合物12-A和化合物12-B的合成

将中间体12-7 (0.2 g)、*N*-甲基吡咯烷酮 (4 mL)、12-5 (0.130 g)、碳酸钾 (0.113 g)、(1*R*,2*R*)-(-)-*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺 (0.015 g) 及碘化亚铜 (10.37 mg)，氮气保护下，将混合物加热至130 $^\circ\text{C}$ 反应3小时。将反应液倒入水 (50 mL) 中，乙酸乙酯 (50mL $\times$ 3) 萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，所得粗品制砂，柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=95:5)，得到80mg中间体 12-8。上述中间体12-8以手性HPLC制备分离(色谱柱: REGIS IB 规格: 30 $\times$ 250mm, 10 μm ; 流动相: 正己烷: 二氯甲烷: 乙醇=70:15:15; 流速: 40mL/min)，分别得到化合物12-A (29 mg) 和化合物12-B (25 mg)。

化合物12-A: R_t =2.22min (UPCC条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3, 4.6 $\times$ 100mm, 3 μm ; 流动相: 二氧化碳:乙醇:异丙醇=40:30:30; 流速: 2.0mL/min; 柱温: 40 $^\circ\text{C}$)

HRMS: (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 893.4172.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.73 (s, 1H), 7.55-7.28 (m, 5H), 7.27-7.06 (m, 4H), 7.02-6.77 (m, 2H), 5.63-5.49 (m, 1H), 4.61-4.50 (m, 4H), 4.43-4.34 (m, 1H), 3.77-3.57 (m, 3H), 3.27-3.11 (m, 5H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 6H), 1.87-1.44 (m, 8H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.29-1.27 (m, 3H), 1.25-1.17 (m, 6H).

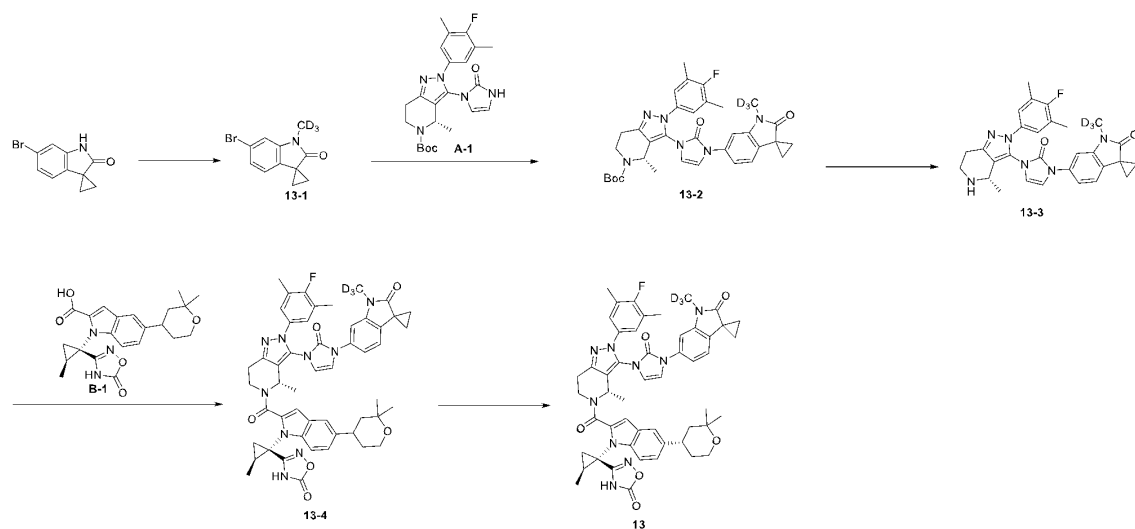
化合物12-B: R_t =1.76min (UPCC条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3, 4.6 $\times$ 100mm, 3 μm ; 流动相: 二氧

化碳:乙醇:异丙醇=40:30:30; 流速: 2.0mL/min; 柱温: 40℃)

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 893.4167.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.73 (s, 1H), 7.58-7.28 (m, 5H), 7.27-7.07 (m, 4H), 6.99-6.75 (m, 2H), 5.62-5.52 (m, 1H), 4.61-4.50 (m, 4H), 4.45-4.33 (m, 1H), 3.79-3.56 (m, 3H), 3.27-3.12 (m, 5H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 6H), 1.81-1.46 (m, 8H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.29-1.26 (m, 3H), 1.24-1.15 (m, 6H).

实施例13



步骤一：中间体13-1的合成

将6'-溴-1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡咯]-2'-酮(0.5 g)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL)混合, 冰水浴降温, 分批加入钠氢 (0.13 g, 60%分散在矿物油中), 加毕, 撤掉冰浴, 自然升至室温, 搅拌10分钟。然后冰水浴降温, 加入氘代碘甲烷 (0.46 g), 加毕, 撤掉冰浴, 室温下搅拌2小时。将反应液倒入饱和氯化铵溶液 (50mL) 中, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 所得粗品经柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯= 5:1), 得到0.53g中间体**13-1**。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.65-1.61 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 2H).

步骤二：中间体13-2的合成

将中间体**A-1** (0.2 g)、*N*-甲基吡咯烷酮 (4 mL)、中间体**13-1** (0.19 g)、(1*R*,2*R*)-(-)-*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺 (0.032 g)、碳酸钾(0.19 g) 及碘化亚铜 (0.017 g)混合, 氮气保护下, 将混合物加热至130℃反应2小时。将反应液倒入水 (50mL) 中, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 所得粗品经柱层析分离纯化 (二氯甲烷:甲醇= 95:5), 得到0.13g中间体**13-2**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 616.42.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.14-7.07 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.22-1.16 (m, 3H).

步骤三：中间体13-3的合成

将中间体**13-2** (0.13 g)、二氯甲烷 (2 mL)、4*N*盐酸二氧六环溶液(2 mL)混合, 室温下搅拌1.5小时。减压浓缩得到0.11g中间体**13-3**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 516.36.

步骤四：中间体13-4及化合物13的合成

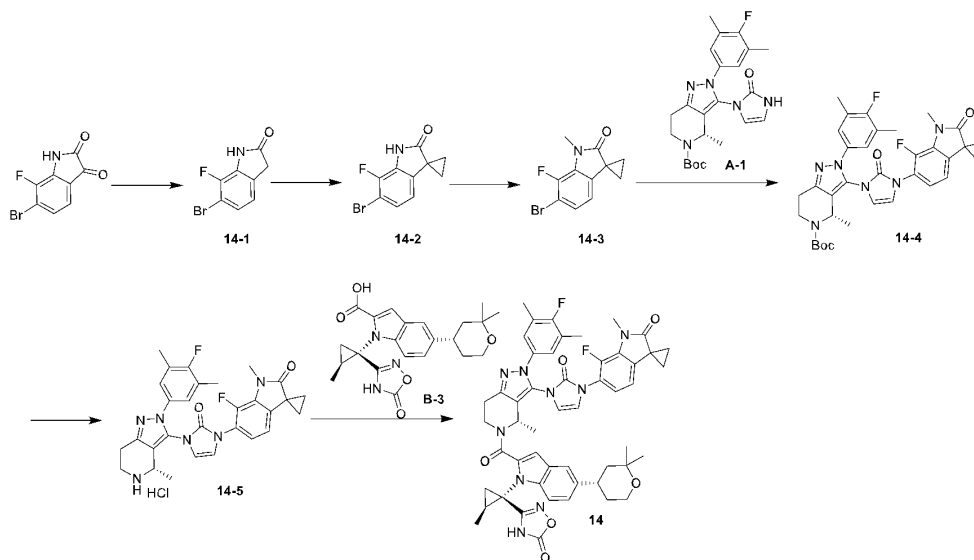
将中间体**B-1**(0.08 g)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (0.22 g)及三乙胺 (0.39 g)混合, 室温下搅拌5分钟, 然后加入中间体**1-3**(0.12 g)的*N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (1mL), 加毕, 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水 (50mL) 中, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 所得粗品经柱层析分离纯化 (二氯甲烷:甲醇=95:5) 得到80mg中间体**13-4**。中间体**13-4**以手性HPLC制备分离 (色谱柱: REGIS IB, 30×250mm, 10μm; 流动相: 正己烷-乙醇 (80:20):二氯甲烷=1:1; 流速: 40mL/min), 得到化合物**13** (38 mg)。

化合物**13**: Rt =2.077 min (UPCC条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3, 4.6×100mm, 3μm; 流动相: 二氧化碳:甲醇=30:70; 流速: 2.0mL/min; 柱温: 40°C)

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 909.4308.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.73 (s, 1H), 7.57-7.46 (m, 1H), 7.43-7.23 (m, 5H), 7.20-7.06 (m, 3H), 7.04-6.77 (m, 2H), 5.77-5.53 (m, 1H), 4.46-4.32 (m, 1H), 3.80-3.54 (m, 3H), 3.24-3.12 (m, 1H), 3.08-2.96 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 6H), 1.82-1.45 (m, 12H), 1.43-1.36 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 2H), 1.29-1.25 (m, 4H), 1.19-1.15 (m, 3H).

实施例 14



步骤一: 中间体14-1的合成

将6-溴-7-氟二氢吡唑-2,3-二酮(8.4 g), 乙醇(150 mL)和85%水合肼溶液(1.5 mL)混合, 氮气保护下, 将混合物加热至85°C反应1小时。反应结束, 反应液冷却至室温, 过滤。将滤饼、乙醇(150 mL)和叔丁醇钾(12 g)混合, 氮气保护下, 将混合物加热至85°C反应2小时。反应结束, 反应液倒入水中, 加入2N盐酸水溶液(50 mL)调节pH至2-3, 过滤, 滤饼干燥, 得到4.2 g中间体**14-1**。

MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 227.95.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.03 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.55 (s, 2H).

步骤二: 中间体14-2的合成

-40°C下, 将2N二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液(8.69 mL)加入到中间体**14-1**(1g)和四氢呋喃(20 mL)的混合物中, 搅拌30分钟, 向反应液中加入1,2-二溴乙烷(2.45g), 室温下反应12小时。反应液加入饱和氯化铵溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩, 残留物以柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=90:10), 得到0.27 g中间体**14-2**。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.24 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.66-1.64

(m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H).

步骤三：中间体14-3的合成

将中间体14-2 (0.27g)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL)、碘甲烷(0.19 g)和碳酸铯(0.68 g)混合，氮气保护下，将混合物加热至80°C反应1小时。反应结束，反应液倒入水中，加入乙酸乙酯(50 mL)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，残留物以硅胶柱分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯=90:10)，得到0.13 g中间体14-3。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.29-7.26 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 1.70-1.68 (m, 2H), 1.59-1.57 (m, 2H).

步骤四：中间体14-4的合成

将中间体 A-1 (200 mg)、中间体 14-3 (0.13 g)、(1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-二甲基环己烷-1,2-二胺(32 mg)、碳酸钾 (188 mg)、碘化亚铜(17.25 mg)和 *N*-甲基吡咯烷酮(5 mL)混合，氮气氛围下，100°C反应 12 小时。反应结束，反应液倒入水中，加入乙酸乙酯(50 mL)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，残留物以硅胶柱分离纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1)，得到 0.14 g 中间体 14-4。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 631.39.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.19-5.04 (m, 1H), 4.39-4.14 (m, 1H), 3.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 3.23-3.06 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.72-1.70 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

步骤五：中间体 14-5 的合成

将中间体 14-4 (0.14 g)、二氯甲烷 (2 mL)及 4N 盐酸二氧六环溶液 (2 mL)混合，室温搅拌反应 1 小时。反应结束，反应液直接减压浓缩，得到 0.11 g 中间体 14-5。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 531.31.

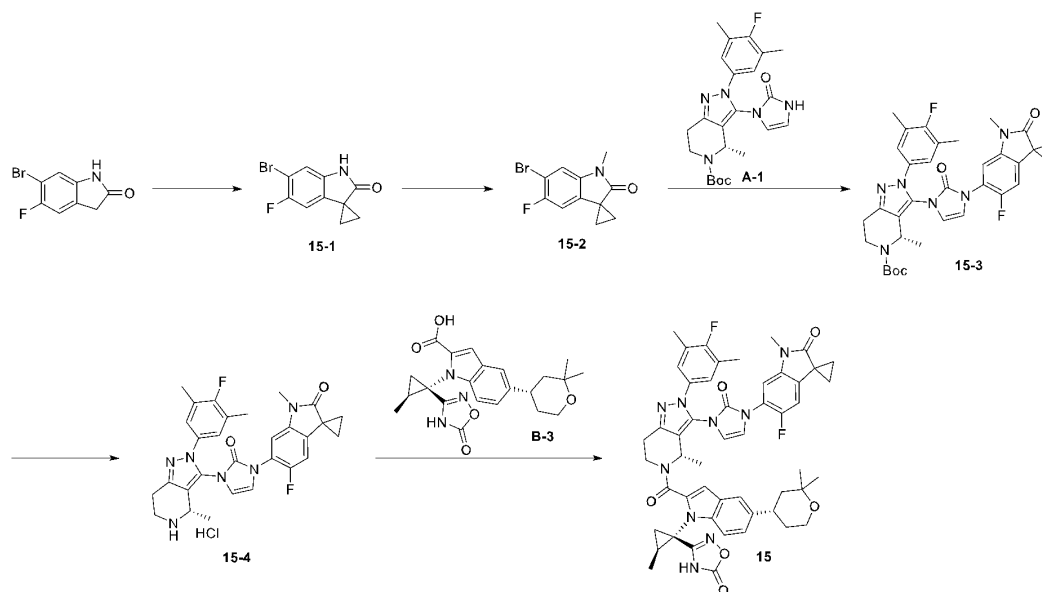
步骤六：化合物 14 的合成

将中间体 B-3(0.07 g)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (4 mL)、三乙胺(0.47 mL)和2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (0.19 g)混合，室温搅拌反应5分钟，向其中加入中间体14-5 (0.1 g)，室温搅拌反应5小时。反应结束，反应液倒入水中，加入乙酸乙酯(50 mL)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，残留物以硅胶柱分离纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1)，得到 0.048 g 化合物14。

HRMS: (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 924.4014.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.73 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.37-7.36 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 5.59-5.52 (m, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.72-3.70 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.25-3.14 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.75-2.70(m, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.43-1.38 (m, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

实施例15



步骤一：中间体15-1的合成

-60°C下，将2N二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液(15.7 mL)加入到6-溴-5-氟二氢吲哚-2-酮(1.8 g)和四氢呋喃(6 mL)的混合物中，搅拌30分钟，向反应液中加入1,2-二溴乙烷(4.41 g)，室温下反应12小时。反应液加入饱和氯化铵溶液淬灭，用乙酸乙酯萃取，有机相干燥浓缩，残留物以硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:2)，得到0.72 g中间体15-1。

MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 253.96.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.64 (s, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 2H).

步骤二：中间体15-2的合成

将中间体15-1(0.7 g)和*N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL)混合，冰浴下加入钠氢(0.33 g, 60%分散在矿物油中)，继续搅拌反应30分钟，将碘甲烷(1.94 g)滴加至反应液中，反应混合物转移至室温搅拌2小时。反应结束，反应液倒入饱和氯化铵水溶液(100 mL)中，加入乙酸乙酯(100 mL)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，残留物以硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:4)，得到0.40 g中间体15-2。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 269.87.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 2H).

步骤三：中间体15-3的合成

将中间体 A-1 (400 mg)、中间体 15-2(367mg)、(1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-二甲基环己烷-1,2-二胺(90mg)、碳酸钾 (376mg)、碘化亚铜(50mg)和 *N*-甲基吡咯烷酮(10 mL)混合，氮气氛围下，100°C反应 12 小时。反应结束，反应液倒入水中，加入乙酸乙酯(50 mL)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，残留物以硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:2)，得到 0.52 g 中间体 15-3。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 631.43.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.24 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.19-5.03 (m, 1H), 4.37-4.14 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

步骤四：中间体15-4的合成

将中间体 **15-3** (0.25 g)、二氯甲烷 (5 mL) 及 4N 盐酸二氧六环溶液 (5 mL) 混合, 室温搅拌反应 1 小时。反应结束, 反应液直接减压浓缩, 得到 0.22 g 中间体 **15-4**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 531.32.

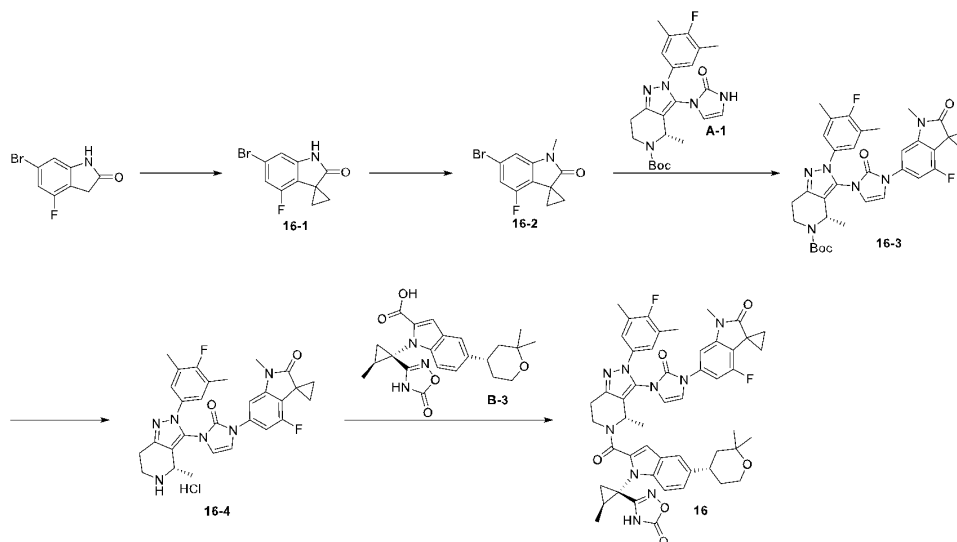
步骤五：化合物15的合成

将中间体**B-3**(0.07 g)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL)、三乙胺(0.47 mL)和2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (0.2g)混合, 室温搅拌反应5分钟, 向其中加入中间体**15-4** (0.1 g), 室温搅拌反应5小时。反应结束, 反应液倒入水中, 加入乙酸乙酯(50 mL)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 残留物以硅胶柱分离纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1), 得到0.06 g化合物**15**。

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 924.4020.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.77 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41-7.40 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 3H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 2H), 5.61-5.51 (m, 1H), 4.45-4.34 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.19-3.13 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.76-1.70 (m, 4H), 1.60-1.56 (m, 4H), 1.46-1.40 (m, 3H), 1.30-1.26 (m, 6H), 1.20-1.16 (m, 6H).

实施例 16



步骤一：中间体 16-1 的合成

-78℃下,将2N二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液(9 mL)加入到6-溴-4-氟二氢-2-酮(1 g)和四氢呋喃 (5 mL)混合溶液中,保持该温度下搅拌30分钟,向其中滴加1,2-二溴乙烷 (2.44 g)的四氢呋喃 (5 mL)溶液,滴加完毕缓慢升至室温,搅拌过夜。停止反应,将反应液倒入饱和氯化铵溶液(100 mL)中,所得溶液用乙酸乙酯(50 mL)萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩,柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1),得到0.54 g中间体16-1。

MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 253.91.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.91 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 9.3, 1.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 1.78 (q, *J* = 4.0 Hz, 2H), 1.48 (q, *J* = 3.9 Hz, 2H).

步骤二：中间体 16-2 的合成

将中间体**16-1** (540 mg)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (11 mL) 混合, 冰浴下加入氢化钠 (132 mg, 60%分散在矿物油中), 继续搅拌反应30分钟, 将碘甲烷(935 mg)滴加至反应液中, 反应混合物转移至室温搅拌2小时。将反应液倒入乙酸乙酯 (50 mL)和水(50 mL)的混合体系中, 水相用乙酸乙酯 (2×50 mL)萃取,

合并有机相，然后经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥，抽滤，减压浓缩，得到500 mg中间体**16-2**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 269.98.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.25 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 9.3, 1.5$ Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.82 (q, $J = 4.0$ Hz, 2H), 1.53 (q, $J = 4.0$ Hz, 2H).

步骤三：中间体 **16-3** 的合成

将中间体**A-1** (500 mg)、中间体**16-2** (500 mg)、(1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-二甲基环己烷-1,2-二胺 (100 mg)、碳酸钾 (300 mg)、碘化亚铜 (70 mg)和*N*-甲基吡咯烷酮 (10 mL)混合，混合物氮气保护下置于150°C微波搅拌反应1小时，反应液冷却至室温，倒入水 (50 mL)中，所得溶液用乙酸乙酯 (50 mL)萃取，有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，浓缩柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)，得到0.4 g中间体**16-3**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 631.44.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.42 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.19-3.02 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.53 (q, $J = 3.9$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H).

步骤四：中间体**16-4**的合成

将中间体**16-3** (0.4 g)、二氯甲烷 (2 mL)、4N盐酸二氧六环溶液 (4 mL)混合，室温下搅拌反应1小时。停止搅拌，减压浓缩得到0.2 g中间体**16-4**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 531.32

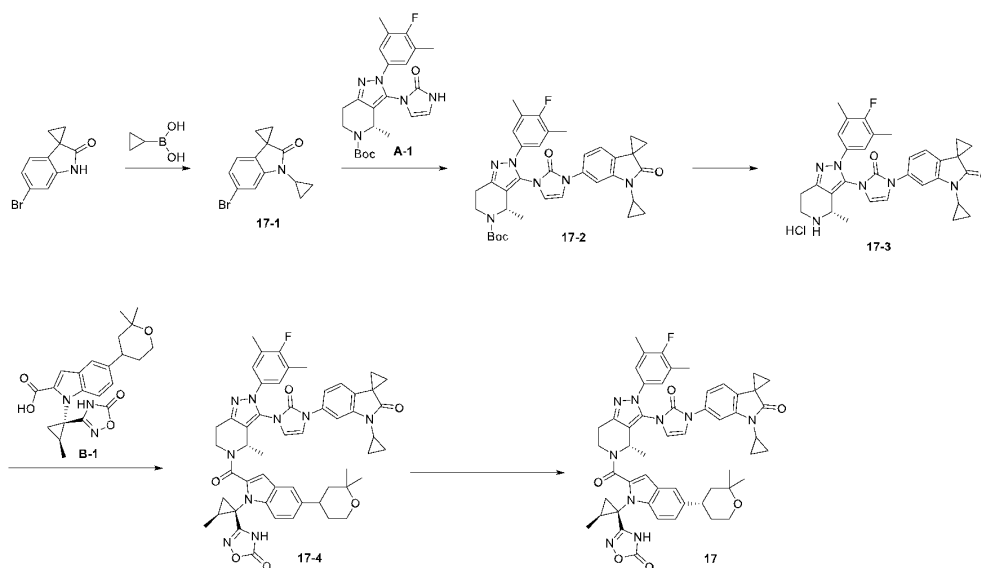
步骤五：化合物**16**的合成

将中间体**B-3** (0.15 g)、*N, N*-二甲基甲酰胺 (4 mL)、三乙胺 (0.72 g)及2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N, N, N', N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(0.4 g)混合，搅拌5分钟，然后加入中间体**16-4** (0.2 g)，30°C搅拌反应过夜。将反应液倒入水(50 mL)中，所得溶液用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=95:5)，得到80mg化合物**16**。

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 924.4023.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.73 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 35.6$ Hz, 2H), 7.43-7.23 (m, 5H), 7.16 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.39 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.24 (s, 4H), 3.04 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 2.89 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.69 (d, $J = 12.5$ Hz, 5H), 1.58 (d, $J = 31.6$ Hz, 7H), 1.39 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.21-1.10 (m, 6H).

实施例17



步骤一：中间体17-1的合成

将6'-溴-1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡咯]-2'-酮(0.72 g)、醋酸铜(0.80 g)、4-二甲胺吡啶 (1.54 g)、甲苯 (20mL)混合, 接着将2N双(三甲基硅基)氨基钠四氢呋喃溶液 (2.21 mL)滴加至反应液中, 反应液95°C搅拌16 小时, 然后自然冷却至室温。反应液倒入乙酸乙酯 (30mL)和水 (70mL)中, 两相分离, 水相用乙酸乙酯 (30mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相, 然后经饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 所得粗品经柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯= 90:10)得到350 mg中间体**17-1**。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.28 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.72 (tt, $J = 7.2, 3.8$ Hz, 1H), 1.58 (q, $J = 4.0$ Hz, 2H), 1.48 (q, $J = 4.0$ Hz, 2H), 1.03-0.98 (m, 2H), 0.82-0.77 (m, 2H).

步骤二：中间体17-2的合成

将碘化亚铜 (43.1 mg)、碳酸钾 (391 mg)、(1*R*,2*R*)-(-)-*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺(40.3 mg)、中间体**A-1** (250 mg)、中间体**17-1** (205 mg)、*N*-甲基吡咯烷酮 (5mL)混合, 反应液在氮气保护下125 °C搅拌16 小时, 然后自然冷却至室温。反应液倒入乙酸乙酯 (20mL)和水 (30 mL)中, 两相分离, 水相用 (20mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相, 然后经饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 所得粗品经柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯= 80:20)得到210 mg中间体**17-2**。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 639.48.

步骤三：中间体17-3的合成

将中间体**17-2** (200 mg)、二氯甲烷(2 mL)、4N盐酸二氧六环溶液 (4mL) 混合, 室温搅拌1.5小时, 减压浓缩得到180 mg中间体**17-3**。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 539.35.

步骤四：中间体17-4及化合物17的合成

将中间体**B-1** (114 mg)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (317 mg)、三乙胺 (563 mg)、*N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL) 混合, 室温搅拌10分钟, 然后加入中间体**17-3** (160 mg), 室温搅拌16小时。将反应液倒入水 (50mL)中, 所得溶液用乙酸乙酯 (30mL)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 所得残留物经柱层析分离纯化 (二氯甲烷:甲醇=95:5) 制得60mg中间体**17-4**。中间体**17-4**经手性HPLC制备分离(色谱柱: CHIRALART Cellulose-SB, 30 $\times$ 250mm, 5 μm ; 流动相: 乙醇/0.1%氨水: 正己烷 =30: 70, 等度洗脱), 得到化合物**17** (18 mg)。

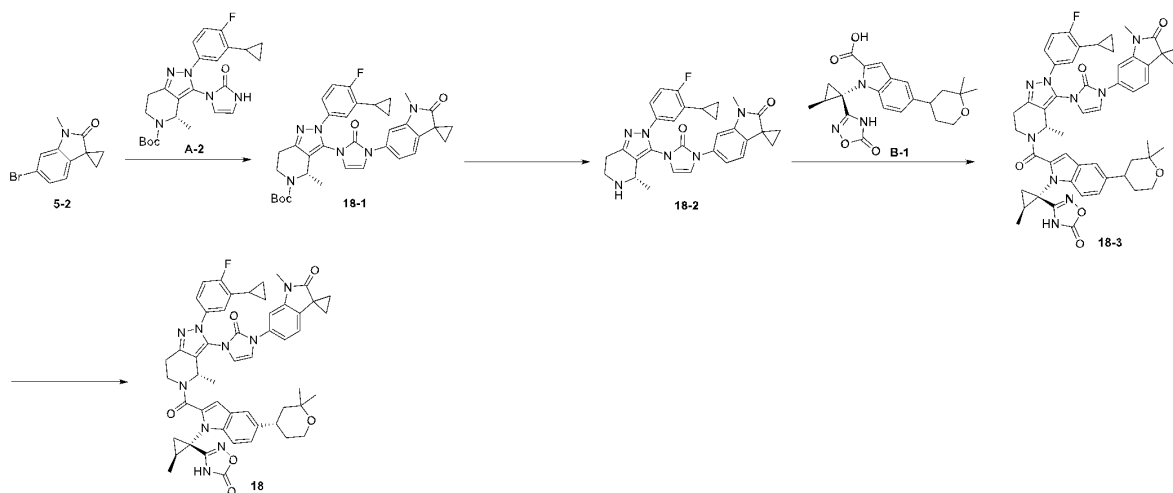
化合物**17**: R_t =2.01min (UPCC条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB, 4.6 $\times$ 100mm, 3 μm ; 流动相: 二氧

化碳:甲醇/0.1%氨水=30:70; 流速: 0.5 mL/min; 柱温: 40°C)

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 932.4291.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11.76 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.6, 4.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 17.7$ Hz, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 28.8$ Hz, 2H), 5.58 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.51 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.03 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.89 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.21 (d, $J = 16.5$ Hz, 5H), 1.68 (s, 2H), 1.59 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 1.50 (t, $J = 3.7$ Hz, 2H), 1.41 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 1.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 2H), 1.26 (s, 4H), 1.23 (s, 4H), 1.19 (d, $J = 2.6$ Hz, 4H).

实施例 18



步骤一：中间体 18-1 的合成

将中间体 A-2 (400 mg)、中间体 5-2 (320 mg)、(1*S*,2*S*)- N^1,N^2 -二甲基环己烷-1,2-二胺 (64 mg)、碳酸钾 (400 mg)、碘化亚铜 (38 mg) 和 N -甲基吡咯烷酮 (8 mL) 混合, 混合物氮气保护下置于 140°C 微波反应 1 小时, 反应液冷却至室温, 倒入水 (50 mL) 中, 所得溶液用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 浓缩柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得到 0.45 g 中间体 18-1。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 625.43.

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.37 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.87 (dd, $J = 6.8, 2.5$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.19-3.00 (m, 1H), 2.83-2.61 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.64 (q, $J = 3.9$ Hz, 2H), 1.53 (q, $J = 3.7$ Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.21-1.17 (m, 3H), 0.95 (m, 2H), 0.63-0.49 (m, 2H).

步骤二：中间体 18-2 的合成

将中间体 18-1 (0.45 g)、二氯甲烷 (2 mL)、4*N* 盐酸二氧六环溶液 (10 mL) 混合, 室温下搅拌反应 1 小时。停止搅拌, 减压浓缩得到 0.33 g 中间体 18-2。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 525.23.

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.00 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.27 (q, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.77-2.60 (m, 2H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.63 (q, $J = 4.0$ Hz, 2H), 1.53 (q, $J = 3.8$ Hz, 2H), 1.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.95 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 2H), 0.67-0.49 (m, 2H).

步骤三：中间体 18-3 及化合物 18 的合成

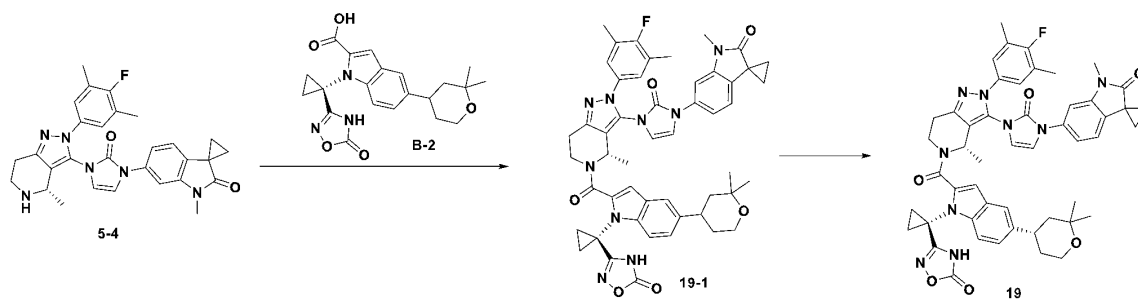
将中间体**B-1** (0.155 g)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (4 mL)、三乙胺 (0.075 g)及2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(0.18 g)混合, 搅拌5分钟, 然后加入中间体**18-2**(0.16 g), 30°C搅拌反应。将反应液倒入水(50 mL)中, 所得溶液用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=95:5), 得到中间体**18-3**。上述中间体**18-3**以手性HPLC制备分离(流动相A:乙醇-二氯甲烷(1:1), B:正己烷, 流动相A: B=30%: 70%, 流速: 40 mL/min; 柱温: 25 °C; 色谱柱: CHIRALART Cellulose-SB), 得到80mg化合物**18**。

化合物**18**: Rt = 2.08 min (UPCC条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3 (4.6x100mm, 3 μm), 流动相: 二氧化碳:甲醇 (0.1%氨水) =30:70; 流速: 2ml/min, 柱温: 40°C)

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 918.4135.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11.74 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.29 (dq, J = 19.5, 9.0 Hz, 5H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03-6.89 (m, 3H), 5.65-5.49 (m, 1H), 4.47-4.31 (m, 1H), 3.71 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 3.66-3.54 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.22-3.13 (m, 1H), 3.03 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.83-2.66 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 6H), 1.56-1.53 (m, 3H), 1.40 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.20-1.13 (m, 6H), 0.99 (s, 3H), 0.60 (dd, J = 8.8, 4.1 Hz, 3H).

实施例 19



步骤一: 中间体 19-1 及化合物 19 的合成

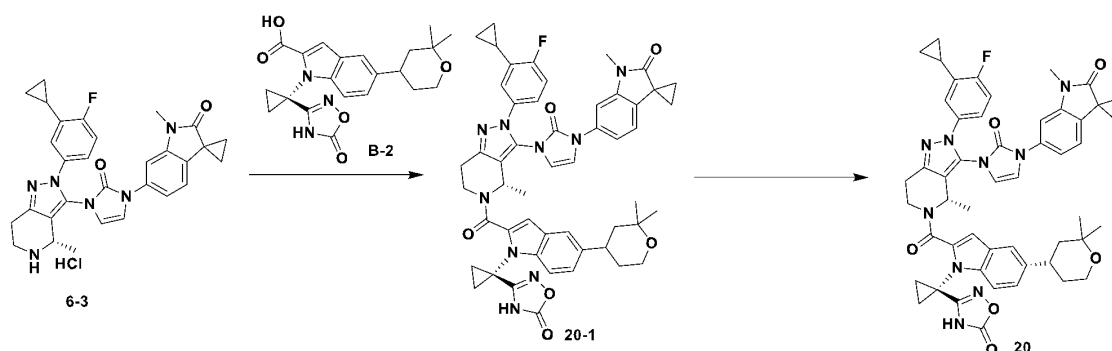
将中间体 **B-2** (0.07 g) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 混合, 依次加入三乙胺 (178 mg) 和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (134 mg), 搅拌 10 min 后加入中间体 **5-4** (0.09 g), 室温搅拌反应过夜。加入水和乙酸乙酯稀释, 乙酸乙酯萃取, 有机层依次以水洗、饱和氯化钠水溶液洗, 无水硫酸钠干燥。滤液浓缩柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=98:2), 得到 60 mg 中间体 **19-1**。上述中间体 **19-1** 以手性 HPLC(流动相: 正己烷:乙醇=80:20; 流速: 40 mL/min; 柱温: 25 °C; 色谱柱: YMC CHIRALART Cellulose-SB 30×250)制备分离得到 20 mg 化合物 **19**。

化合物**19**: Rt = 3.55 min (UPCC条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3 (4.6x100mm, 3μm), 流动相: 二氧化碳:甲醇 (0.1%氨水) =60:40; 流速: 2ml/min, 柱温: 40°C)

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 892.3960.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12.08 (s, 1H), 7.48 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.72 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.72 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.19 (d, J = 15.4 Hz, 6H), 1.65-1.62 (m, 2H), 1.53-1.51 (m, 2H), 1.36-1.35 (m, 3H), 1.34-1.33 (m, 2H), 1.31-1.29 (m, 3H), 1.28-1.27 (m, 3H), 1.26-1.25 (m, 2H), 1.24-1.23 (m, 2H), 1.23-1.22 (m, 2H), 1.18 (d, J = 4.4 Hz, 2H).

实施例20



步骤一：中间体20-1及化合物20的合成

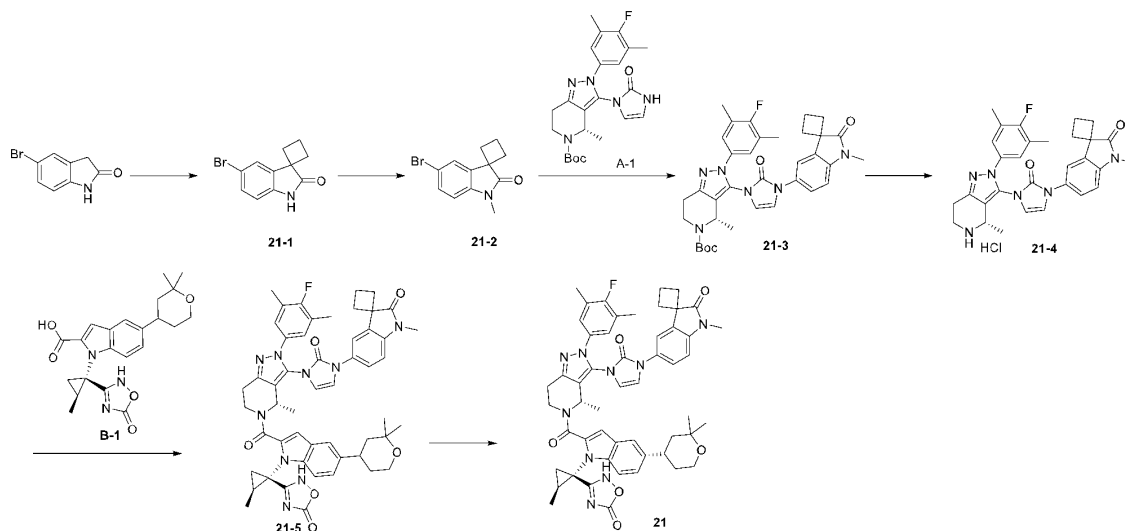
将中间体B-2(0.083 g)、*N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)、三乙胺(0.265 mL)和2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(0.109 g)混合,室温搅拌反应5分钟,向其中加入中间体6-3(0.10 g),室温搅拌反应5小时。反应结束,反应液倒入水中,加入乙酸乙酯(50 mL)萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩,残留物以硅胶柱分离纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1),得到0.12 g中间体20-1。上述中间体20-1通过手性HPLC制备分离(色谱柱: Pre-packed REGIS IB, 30×250mm, 10μm; 流动相: 乙醇-二氯甲烷(1:1):正己烷=30:70; 流速: 40mL/min), 得到33 mg化合物20。

化合物20: Rt = 7.47 min (UPCC 条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3 (4.6×100mm, 3μm); 流动相: 二氧化碳:甲醇(含 0.1%氨水)=30:70; 流速: 2.0ml/min; 柱温: 40°C)

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 904.3973.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.09 (s, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.34-7.18 (m, 4H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 6.85-6.65 (m, 1H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.24 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.91-2.77 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.75-1.58 (m, 6H), 1.57-1.45 (m, 4H), 1.37-1.34 (m, 3H), 1.31-1.27 (m, 5H), 1.26 (s, 3H), 1.20-1.17 (m, 2H), 1.02-0.91 (m, 2H), 0.90-0.79 (m, 2H), 0.66-0.50 (m, 2H).

实施例21



步骤一：中间体 21-1 的合成

-5°C下, 将 2N 二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液(46.7 mL)加入到 5-溴-2-羟吲哚(5 g)和四氢呋喃(50 mL)的混合物中, 搅拌 30 分钟, 向反应液中加入 1,3-二溴丙烷(14.28 g), 室温下反应 12 小时。反应液加

入饱和氯化铵溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取,有机相干燥浓缩,残留物以硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1),得到 1.9 g 中间体 **21-1**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 251.98.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.34 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.44-2.37 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H).

步骤二: 中间体 **21-2** 的合成

将中间体 **21-1** (0.7 g) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 混合, 冰浴下加入钠氢 (0.14 g, 60% 分散在矿物油中), 继续搅拌反应 10 分钟, 将碘甲烷 (0.51 g) 滴加至反应液中, 反应混合物转移至室温搅拌 2 小时。反应结束, 反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 中, 加入乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 残留物以硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=88:12), 得到 0.58 g 中间体 **21-2**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 266.06.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 2H).

步骤三: 中间体 **21-3** 的合成

将中间体 **A-1** (220 mg)、中间体 **21-2** (172 mg)、(1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-二甲基环己烷-1,2-二胺 (42.5 mg)、碳酸钾 (207 mg)、碘化亚铜 (28.5 mg) 和 *N*-甲基吡咯烷酮 (6 mL) 混合, 氮气氛围下, 130°C 反应 12 小时。反应结束, 反应液倒入水中, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 残留物以硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=55:45), 得到 0.26 g 中间体 **21-3**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 627.45.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.81 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 6H), 2.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.23-1.20 (m, 2H).

步骤四: 中间体 **21-4** 的合成

将中间体 **21-3** (0.25 g)、二氯甲烷 (5 mL) 及 4N 盐酸二氧六环溶液 (5 mL) 混合, 室温搅拌反应 1 小时。反应结束, 反应液直接减压浓缩, 得到 0.21 g 中间体 **21-4**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 527.35.

步骤五: 中间体 **21-5** 及化合物 **21** 的合成

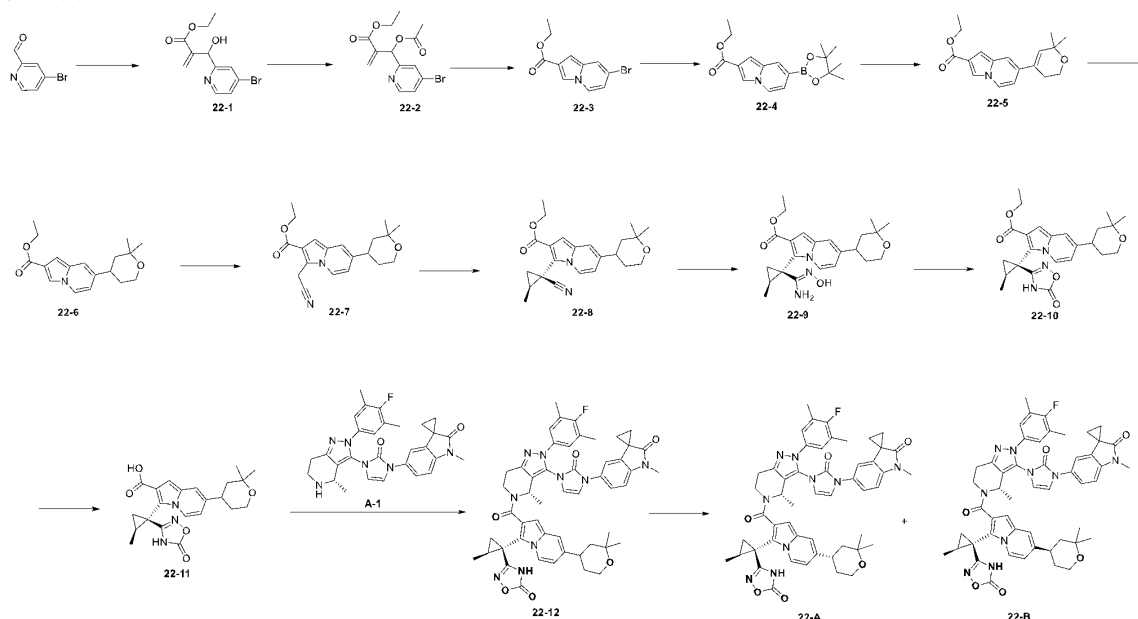
将中间体 **B-1** (100 mg)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL)、三乙胺 (0.678 mL) 和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (277 mg) 混合, 室温搅拌反应 5 分钟, 向其中加入中间体 **21-5** (151 mg), 室温搅拌反应 5 小时。反应结束, 反应液倒入水中, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 残留物以硅胶柱分离纯化(二氯甲烷:甲醇=97:3), 得到 0.18 g 中间体 **21-5**。上述中间体 **21-5** 通过手性 HPLC 制备分离 (色谱柱: CHIRAL ART Cellulose-SB, 30×250mm, 5 μ m; 流动相: 乙醇-二氯甲烷 (3:2); 正己烷=27:73; 流速: 40 mL/min), 得到 60 mg 化合物 **21**。

化合物 **21**: $R_t = 2.78$ min (UPCC 条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3 (4.6×100mm, 3 μ m); 流动相: 二氧化碳:甲醇 (含 0.1% 氨水)=50:50; 流速: 2.0 mL/min; 柱温: 40°C)

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 920.4281.

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11.74 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.00-6.90 (m, 2H), 5.64-5.52 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.11-3.06 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.47-2.41 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 4H), 1.62-1.48 (m, 5H), 1.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.34 (s, 2H), 1.30 (s, 2H), 1.18 (s, 4H).

实施例22



步骤一：中间体22-1的合成

将4-溴吡啶-2-甲醛 (25 g)、丙烯酸乙酯 (26.9 g)及三乙烯二胺 (9.8 g混合), 室温下搅拌过夜, 减压浓缩, 所得残留物柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯= 80:20), 得到34.2 g中间体**22-1**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 286.04.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.35 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 5.2$, 2.0 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.06 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.90 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.16 – 3.99 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

步骤二：中间体22-2的合成

将中间体**22-1** (33.2 g)、二氯甲烷 (300 mL)混合, 冰水浴降温, 加入吡啶 (9.18 g), 然后慢慢滴加乙酰氯 (9.11 g), 加毕, 室温搅拌2小时。将反应液倒入水 (200mL), 分取有机相, 并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到35g中间体**22-2**。

MS (ESI, $[M+H+2]^+$) m/z : 330.04.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.42 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 5.3$, 1.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.12-4.08 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

步骤三：中间体22-3的合成

将中间体**22-2** (39 g)、甲苯 (250 mL)混合, 混合物加热至120°C反应过夜。停止加热, 减压浓缩, 残留物柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯= 80:20), 得到6.4 g中间体**22-3**。

MS (ESI, $[M+H+2]^+$) m/z : 270.05.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.26 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.4$, 2.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

步骤四：中间体22-4的合成

将中间体**22-3** (3.6 g)、1,4-二氧六环 (50 mL)、联硼酸频那醇酯 (4.43 g)、醋酸钾 (2.64 g) 及1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (0.49 g)混合, 氮气保护下, 将混合物加热至90°C反应过夜。停止加热, 冷却至室温, 将反应液倒入水 (100mL) 中, 乙酸乙酯 (50mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯= 80:20), 得到4.1 g中间体**22-4**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 316.19.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.74 (dd, $J = 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.32-1.28 (m, 15H).

步骤五：中间体22-5的合成

将中间体22-4 (4.1 g)、1,4-二氧六环 (2 ml)、水 (0.2 mL)、6,6-二甲基-3,6-二氢-2H-吡喃-4-基三氟甲磺酸酯和2,2-二甲基-3,6-二氢-2H-吡喃-4-基三氟甲磺酸酯混合物 (5.08 g)、碳酸钾 (3.60 g) 及1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钾 (0.48 g)，氮气保护下，将混合物加热至90°C反应3小时。将反应液倒入水 (100mL) 中，乙酸乙酯 (30mL $\times$ 3) 萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，残留物柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯= 80:20)，得到3.6 g中间体22-5。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 300.19.

步骤六：中间体22-6的合成

将中间体22-5 (4.1 g)、甲醇(80 mL)混合，加入10%Pd/C (1.46 g)，氢气氛围下搅拌过夜。过滤浓缩，残留物柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯= 80:20)，得到2.6 g中间体22-6。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 302.20.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.62-6.61 (m, 2H), 4.25 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.73-3.64 (m, 2H), 2.85 (tt, $J = 12.4, 3.6$ Hz, 1H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.55-1.39 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

步骤七：中间体22-7的合成

将中间体22-6 (2.35 g)、二甲基亚砷 (40 mL)、碘乙腈 (3.91 g)、硫酸亚铁七水合物 (1.08 g)混合，冰水浴降温，向里滴加双氧水 (4.78 mL)，加毕，继续搅拌2小时。将反应液倒入饱和亚硫酸钠溶液 (100mL)、乙酸乙酯 (100mL) 中，分层，取有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，所得残留物柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯= 80:20)，得到1 g中间体22-7。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 341.27.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.26 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.85 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 2.92 (tt, $J = 12.5, 3.6$ Hz, 1H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.57-1.42 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H).

步骤八：中间体22-8的合成

将中间体22-7 (0.31 g)、四氢呋喃 (6 mL)、(4R)-4-甲基-1,3,2-二恶噻戊环 2,2-二氧化物 (0.38 g)、*N,N*-二甲基丙烯基脒 (0.23 g)混合，氮气保护下，冰盐浴降温至0°C，然后慢慢滴加1N双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液 (5.46 mL)，加毕0°C下搅拌1小时。将反应液倒入饱和氯化铵溶液 (100mL) 中，乙酸乙酯 (20mL $\times$ 3) 萃取，有机相分别用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，所得残留物柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯= 3:1) 得到0.51g异构体。上述所得异构体经HPLC制备 (仪器: YMC 高压制备色谱仪; 色谱柱: Ultimate XB-C18, 30 $\times$ 250mm, 10 μm ; 流动相: 水-乙腈 (35:65)，得到0.19g中间体22-8。

化合物22-8: $R_t=2.73\text{min}$ (UPLC条件: 色谱柱: Waters UPLC BEH C18(50 $\times$ 2.1mm, 1.7 μm), 流动相: 10mM乙酸铵缓冲液(加入0.1%冰醋酸)-乙腈(50:50):乙腈=10:90, 流速: 0.6 mL/min, 柱温: 40°C)

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 381.34.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.87 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.37-4.26 (m, 2H), 3.77-3.65 (m, 2H), 2.94 (tt, $J = 12.3, 3.6$ Hz, 1H), 1.70-1.67 (m, 4H), 1.61-1.42 (m, 6H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H).

步骤九：中间体22-9的合成

将中间体22-8 (0.73 g)、二甲亚砷 (5 mL)、盐酸羟胺 (0.67 g) 及碳酸氢钠 (0.81 g)混合，加热至65°C反应过夜。停止加热，冷却至室温，将反应液倒入水 (50mL) 中，乙酸乙酯 (20mL $\times$ 3) 萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到0.72g中间体22-9。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 414.42.

步骤十：中间体22-10的合成

将中间体22-9 (0.72 g)、二甲亚砜 (7 mL)、*N,N'*-羰基二咪唑 (0.57 g)及1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (0.66 g)混合，室温下搅拌3小时。停止搅拌，将反应液倒入水 (50mL) 中，乙酸乙酯 (20mL) 萃取，水相用2N盐酸溶液调pH至6-7，乙酸乙酯 (20mL×2) 萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到0.6g中间体22-10。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 440.31.

步骤十一：中间体22-11的合成

将中间体22-10 (0.6 g)、四氢呋喃 (6 mL)、水 (1 mL)及氢氧化钾 (0.31 g)混合，将混合物加热至70°C反应8小时。停止加热，冷却至室温，将反应液倒入水 (80mL) 中，乙酸乙酯 (20mL) 萃取。收集水相，2N盐酸溶液调pH至4-5，乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到0.35g中间体22-11。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 412.34.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12.58-11.62 (m, 2H), 8.06-7.92 (m, 1H), 7.36-7.23 (m, 1H), 6.79-6.73 (m, 1H), 6.72-6.63 (m, 1H), 3.75-3.64 (m, 2H), 2.96-2.85 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 3H), 1.57-1.36 (m, 3H), 1.25 (s, 6H), 1.18 (s, 3H).

步骤十二：中间体22-12及化合物22-A、22-B的合成

将中间体22-11 (0.1 g)、中间体A-1 (0.15 g)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL)、三乙胺(0.49 g) 及2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (0.28 g)混合，加毕，室温下搅拌4小时。停止搅拌，将反应液倒入水 (50mL) 中，乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化 (二氯甲烷:甲醇=95:5) 制得65mg中间体22-12。上述中间体22-12通过手性HPLC制备分离(色谱柱: REGIS IB, 30×250mm, 10 μ m; 流动相: 二氧化碳:乙醇 (含0.1%氨水) =65:35; 流速: 80mL/min) 制得化合物22-A (25 mg) 和化合物22-B (22 mg)。

化合物22-A: R_t =2.06 min (UPCC条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3, 4.6×100mm, 3 μ m; 流动相: 二氧化碳:乙醇:异丙醇 (含0.1%氨水) =50:25:25; 流速: 2.0mL/min; 柱温: 40°C)

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 906.4132.

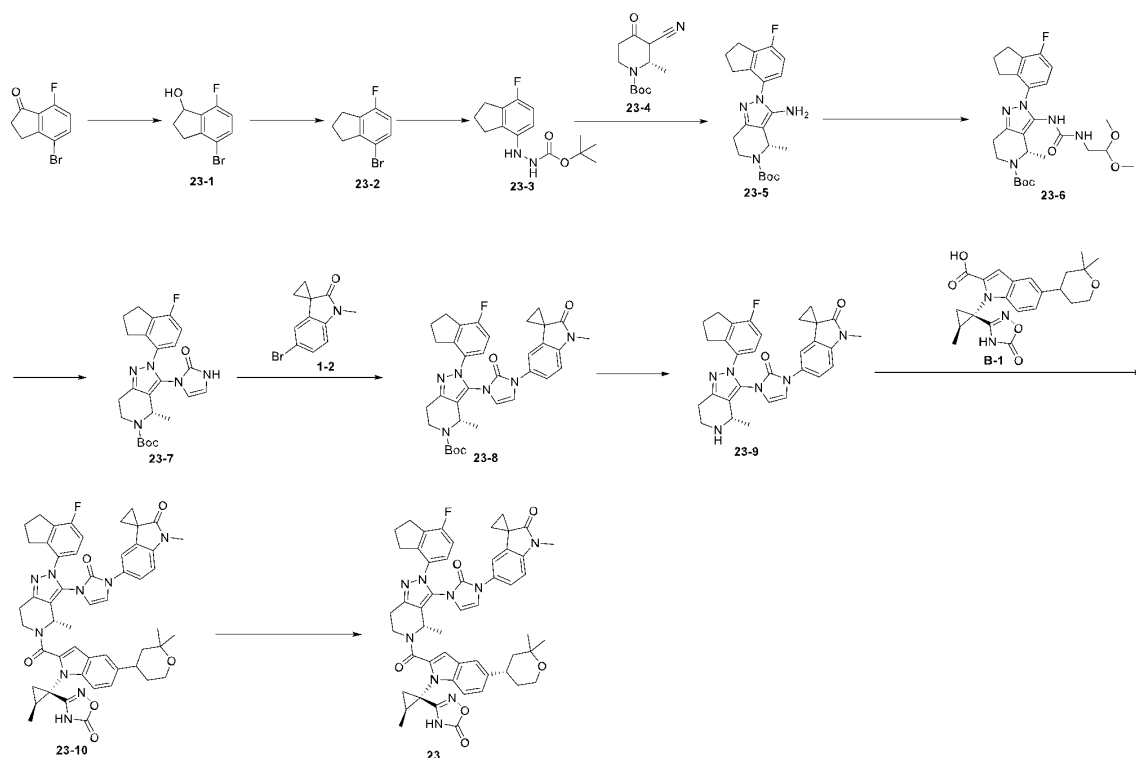
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.91 (s, 1H), 8.09-8.00 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.36-7.23 (m, 2H), 7.22-7.03 (m, 4H), 6.98-6.43 (m, 3H), 5.63 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.16-4.03 (m, 1H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 3H), 3.02-2.83 (m, 2H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 6H), 1.76-1.63 (m, 4H), 1.60-1.49 (m, 5H), 1.38-1.34 (m, 3H), 1.27-1.23 (m, 5H), 1.19 (s, 3H), 1.17-1.12 (m, 3H).

化合物22-B: R_t =1.74 min (UPCC条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3, 4.6×100mm, 3 μ m; 流动相: 二氧化碳:乙醇:异丙醇 (含0.1%氨水) =50:25:25; 流速: 2.0mL/min; 柱温: 40°C)

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 906.4122.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.95 (s, 1H), 8.10-8.00 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.37-7.24 (m, 2H), 7.22-6.92 (m, 5H), 6.82-6.41 (m, 2H), 5.63 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.19-3.99 (m, 1H), 3.79-3.62 (m, 2H), 3.54-3.40 (m, 1H), 3.27-3.19 (m, 3H), 3.03-2.84 (m, 2H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 6H), 1.76-1.63 (m, 4H), 1.61-1.51 (m, 5H), 1.40-1.35 (m, 3H), 1.28-1.21 (m, 5H), 1.19 (s, 3H), 1.17-1.11 (m, 3H).

实施例23



步骤一：中间体23-1的合成

将4-溴-7-氟茚酮 (1 g)、甲醇(10 mL)混合，冰水浴降温，分批加入硼氢化钠 (0.330 g)，加毕撤掉冰浴，室温搅拌2小时。将反应液倒入水 (100mL) 中搅拌，析出大量沉淀，过滤，收集滤饼并真空干燥，得到0.7g中间体23-1。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.49 (dd, $J = 8.6, 4.4$ Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 5.43-5.38 (m, 1H), 5.36-5.29 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.81-2.66 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H).

步骤二：中间体23-2的合成

将中间体23-1 (5 g)、二氯甲烷 (60 mL)混合，氮气保护下，降温至 -78°C ，然后向里滴加三乙基硅烷 (7.55 g)、三氟化硼乙醚溶液(8.23 mL)，加毕，自然升至室温搅拌过夜。将反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液 (100mL) 中，乙酸乙酯 (40mL $\times$ 3) 萃取，有机相分别用饱和碳酸氢钠溶液、饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，所得粗品经柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯=100:0)，得到4.3g中间体23-2。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.40-7.34 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 3.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.09 (p, $J = 7.6$ Hz, 2H).

步骤三：中间体23-3的合成

将中间体23-2 (2 g)、胍基甲酸叔丁酯 (2.46)、甲苯 (10 mL)、叔丁醇钠 (1.79 g)、5-二叔丁基膦-1',3',5'-三苯基-1' H -[1,4']二吡唑 (0.94 g)及氯化钯(π -肉桂基)二聚物 (0.24 g)，氮气保护下，将混合物加热至 115°C 反应5小时。停止加热，冷却至室温，将反应液倒入水 (100mL) 中，乙酸乙酯 (50mL $\times$ 3) 萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，所得粗品经柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯= 80:20)，得到1.7g中间体23-3。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.75 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.77 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.52-6.26 (m, 1H), 2.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.03 (p, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.41 (s, 9H).

步骤四：中间体23-5的合成

将中间体**23-3** (1.7 g)、二氯甲烷 (20 mL)、三氟乙酸 (8.85 mL)混合, 室温下搅拌1小时。减压浓缩, 所得残留物复溶于乙醇 (20 mL), 然后加入中间体**23-4** (1.52g)、吡啶盐酸盐 (0.074 g), 加热至85°C搅拌3小时。停止加热, 冷却至室温, 将反应液倒入水 (100mL) 中, 乙酸乙酯 (40mL×3) 萃取, 有机相分别用饱和碳酸氢钠溶液、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 所得粗品经柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯= 60:40), 得到2.1g中间体**23-5**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 387.33.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.13 (dd, $J = 8.6, 4.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.17-4.91 (m, 3H), 4.21-3.98 (m, 1H), 3.13-2.90 (m, 3H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.27-1.20 (m, 3H).

步骤五: 中间体**23-6**的合成

将中间体**23-5** (2.0 g)、四氢呋喃 (60 mL)混合, 冰水浴降温, 加入三乙胺 (2.62 g)、三光气 (1.55 g), 加毕, 自然升至室温搅拌1小时。冰水浴降温, 向里加入氨基乙醛缩二甲醇 (2.72 g), 自然升至室温搅拌2小时。将反应液倒入水 (100mL) 中, 乙酸乙酯 (40mL×3) 萃取, 有机相分别用饱和碳酸氢钠溶液、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 所得粗品经柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯=60:40), 得到1.38g中间体**23-6**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 518.4.

步骤六: 中间体**23-7**的合成

将中间体**23-6** (1.38g)、四氢呋喃 (30 mL)、甲烷磺酸 (0.13 g), 将混合物加热至60°C反应6小时。将反应液倒入水 (50mL) 中, 乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 所得粗品经柱层析分离纯化 (二氯甲烷:甲醇= 95:5) 得到0.9g中间体**23-7**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 454.38.

步骤七: 中间体**23-8**的合成

将中间体**23-7** (0.4 g)、中间体**1-2** (0.33 g)、*N*-甲基吡咯烷酮 (4 mL)、碳酸钾 (0.37 g)、(1*R*,2*R*)-(-)-*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺 (0.063 g) 及碘化亚铜 (0.067 g)混合, 氮气保护下, 将混合物加热至130°C反应3小时。将反应液倒入水 (50mL) 中, 乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 所得粗品经柱层析分离纯化 (二氯甲烷:甲醇= 95:5) 得到0.56 g中间体**23-8**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 625.42.

步骤八: 中间体**23-9**的合成

将中间体**23-8** (0.56 g)、二氯甲烷 (5 mL)、4*N*盐酸二氧六环溶液(4 mL)混合。室温下搅拌2小时, 减压浓缩得到0.56g中间体**23-9**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 525.35.

步骤九: 中间体**23-10**及化合物**23**的合成

将中间体**B-1** (0.2 g)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (0.55 g)及三乙胺 (0.98 g)混合, 室温下搅拌5分钟, 然后加入中间体**23-9** (0.31 g)的*N,N*-二甲基甲酰胺 (1mL) 溶液, 加毕, 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水 (50mL) 中, 乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 所得粗品经柱层析分离纯化 (二氯甲烷:甲醇=95:5) 制得65mg中间体**23-10**。上述中间体**23-10**以手性HPLC制备分离(色谱柱: REGIS IB, 30×250mm, 10 μ m; 流动相: 正己烷-乙醇 (70:30):二氯甲烷=2:1; 流速: 40mL/min), 得到化合物**23** (23 mg)。

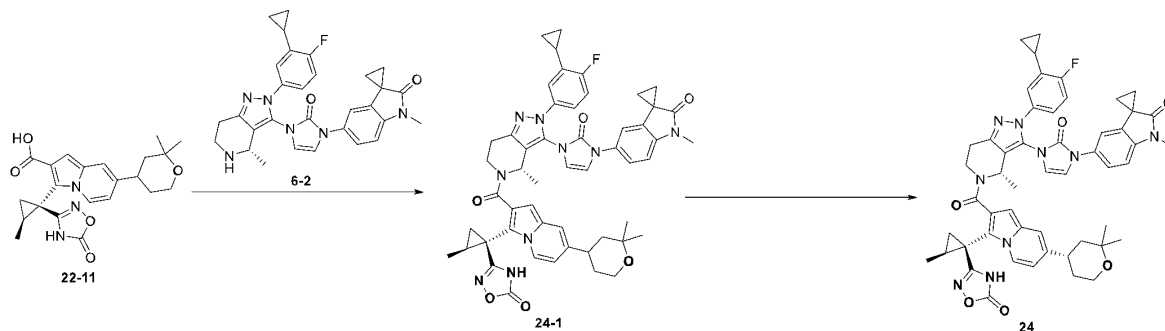
化合物**23**: $R_t = 3.31$ min (UPCC条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3, 4.6×100mm, 3 μ m; 流动相: 二氧化碳:甲醇 (含0.1%氨水) =50:50; 流速: 2.0mL/min; 柱温: 40°C)

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 918.4122.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11.74 (s, 1H), 7.59-7.22 (m, 5H), 7.20-7.04 (m, 3H), 7.02-6.93 (m,

1H), 6.92-6.65 (m, 2H), 5.66-5.52 (m, 1H), 4.44-4.31 (m, 1H), 3.81-3.58 (m, 3H), 3.26-3.16 (m, 3H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.10-1.89 (m, 3H), 1.83-1.44 (m, 11H), 1.39-1.37 (m, 1H), 1.34-1.33 (m, 2H), 1.25-1.23 (m, 4H), 1.20-1.17 (m, 2H), 1.16-1.12 (m, 2H).

实施例24



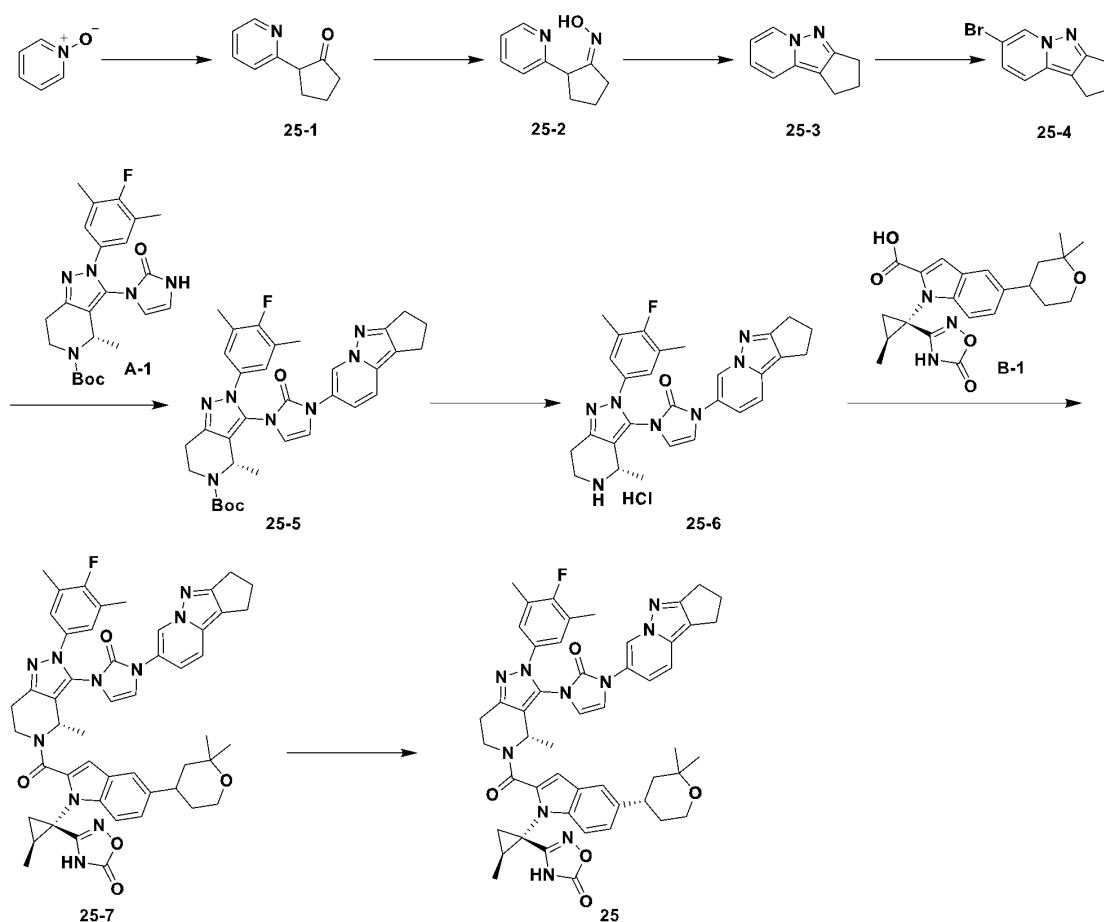
将中间体**22-11** (0.1 g)、中间体**6-2** (0.15 g)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL)、三乙胺 (0.49 g) 及 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (0.28 g)，加毕，室温下搅拌过夜。停止搅拌，将反应液倒入水 (50mL) 中，乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，所得残留物经柱层析分离纯化 (二氯甲烷:甲醇=95:5) 制得 65mg 中间体**24-1**。上述中间体**24-1** 以手性 HPLC 制备分离 (色谱柱: REGIS IB, 30×250mm, 10μm; 流动相: 正己烷:乙醇=56:44; 流速: 40mL/min)，得到化合物**24** (21 mg)。

化合物**24**: $R_t = 1.28$ min (UPCC 条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3, 4.6×100mm, 3μm; 流动相: 二氧化碳:乙醇:异丙醇 (含 0.1% 氨水) = 30:35:35; 流速: 2.0mL/min; 柱温: 40°C)

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 918.4085.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.97 (s, 1H), 8.13-7.97 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.36-7.09 (m, 6H), 7.07-6.50 (m, 4H), 5.78-5.54 (m, 1H), 4.31-4.05 (m, 1H), 3.83-3.65 (m, 2H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 3H), 3.04-2.88 (m, 2H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 3H), 1.61-1.51 (m, 5H), 1.39-1.33 (m, 3H), 1.28-1.22 (m, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.17-1.11 (m, 3H), 1.01-0.90 (m, 2H), 0.64-0.51 (m, 2H).

实施例 25



步骤一：中间体 25-1 的合成

将吡啶-N-氧化物(2g)和二氯甲烷(15 mL)混合，冰浴下加入苯甲酰氯(2.96 g)，继续搅拌反应 30 分钟，向其中加入 1-吗啉环戊烯(4.19 g)，将混合物加热至 40°C 反应 12 小时。反应结束，反应液倒入 20% 盐酸水溶液中，水相以 5N 氢氧化钠水溶液调节 pH 至 8-9，加入二氯甲烷(100 mL)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，残留物以硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=15:1)，得到 1.56 g 中间体 25-1。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 162.12.

步骤二：中间体 25-2 的合成

将中间体 25-1 (1.37 g)，甲醇(60 ml)，盐酸羟胺(0.95 g)和醋酸钾(1.67 g)混合，70°C 搅拌反应 1 小时。反应结束，反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液中，加入乙酸乙酯(100 mL)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，得到 1.43 g 中间体 25-2。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 177.32.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.35 (s, 1H), 8.49-8.45 (m, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 3.85-3.84 (m, 1H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 1H).

步骤三：中间体 25-3 的合成

将中间体 25-2 (1.43 g)和二氯甲烷 (20 mL)混合，冰浴下加入对甲苯磺酰氯(1.70 g)和三乙胺(1.23 g)，混合物室温搅拌反应 12 小时。反应结束，反应液倒入水中，加入二氯甲烷(100 mL)萃取，有机相用饱

和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩,残留物以硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=20:1),得到 0.68 g 中间体 **25-3**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 159.12.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.54-8.51 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.70-6.66 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 4H), 2.48-2.42 (m, 2H).

步骤四: 中间体 **25-4** 的合成

将中间体 **25-3** (0.6 g)、氯仿(12 mL)和液溴(0.67 g)混合, 50°C反应 12 小时。反应结束, 反应液倒入饱和亚硫酸钠溶液中, 加入二氯甲烷(100 mL)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 残留物以硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=40:1), 得到 0.10 g 中间体 **25-4**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 237.14.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.89 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 9.5, 2$ Hz, 1H), 2.83-2.74 (m, 4H), 2.48-2.43 (m, 2H).

步骤五: 中间体 **25-5** 的合成

将中间体 **A-1** (170 mg)、中间体 **25-4** (100 mg)、(1*S*,2*S*)-*M*₁*N*₂-二甲基环己烷-1,2-二胺(27.4 mg)、碳酸钾 (160 mg)、碘化亚铜(14.67 mg)和 *N*-甲基吡咯烷酮(5mL)混合, 氮气氛围下, 120°C反应 12 小时。反应结束, 反应液倒入水中, 加入乙酸乙酯(50mL)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 残留物以硅胶柱分离纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1), 得到 0.183 g 中间体 **25-5**。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.96 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 5.24-5.05 (m, 1H), 4.38-4.14 (m, 1H), 3.24-2.98 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 4H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.23-1.19 (m, 3H).

步骤六: 中间体 **25-6** 的合成

将中间体 **25-5** (0.18 g)、二氯甲烷 (2 mL)及 4N 盐酸二氧六环溶液 (2 mL)混合, 室温搅拌反应 1 小时。反应结束, 反应液直接减压浓缩, 得到 0.15 g 中间体 **25-6**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 498.38.

步骤七: 中间体 **25-7** 及化合物 **25** 的合成

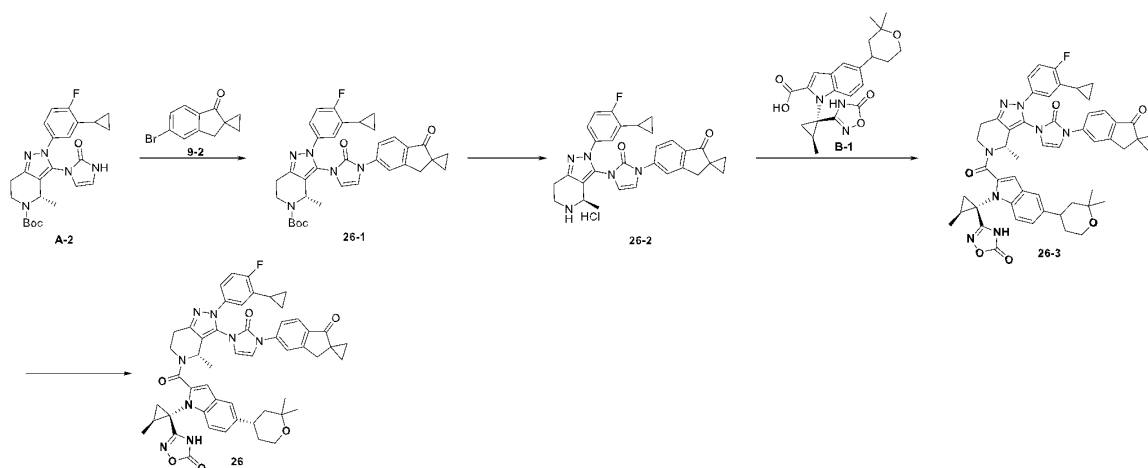
将中间体 **B-1** (0.1g)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL)、三乙胺(0.68 mL)和2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基胍六氟磷酸酯 (0.28 g)混合, 室温搅拌反应5分钟, 向其中加入中间体 **25-6** (0.13 g), 室温搅拌反应5小时。反应结束, 反应液倒入水中, 加入乙酸乙酯(50 mL)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 残留物以硅胶柱分离纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1), 得到0.12g中间体 **25-7**。上述中间体 **25-7**通过手性HPLC制备分离(色谱柱: CHIRALART Cellulose-SB, 30×250mm, 5 μ m; 流动相: 乙醇:正己烷=43:57; 流速: 40mL/min), 得到26 mg化合物 **25**。

化合物 **25**: $R_t = 4.57$ min (UPCC 条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3 (4.6×100mm, 3 μ m); 流动相: 二氧化碳:甲醇(含 0.1%氨水)=60:40; 流速: 2.0ml/min; 柱温: 40°C)

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 891.4098.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.74 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.02-6.93 (m, 2H), 5.63-5.56 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 6H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.60-1.56 (m, 2H), 1.43-1.39 (m, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16-1.13 (m, 3H).

实施例26



步骤一：中间体26-1的合成

将碘化亚铜(42.0 mg)、碳酸钾(229 mg)、(1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-二甲基环己烷-1,2-二胺(39.2 mg)、中间体A-2 (250 mg)、中间体9-2 (196mg)、*N*-甲基吡咯烷酮 (4mL)混合，反应混合物加热至130 °C搅拌5 小时。反应液倒入乙酸乙酯 (30 mL)和水(30 mL)中，两相分离，水相用乙酸乙酯 (2×20mL)萃取，合并有机相，然后经饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，减压浓缩。残留物经硅胶柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯=50:50)得到190 mg中间体26-1。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 610.41

步骤二：中间体26-2的合成

将中间体26-1 (190 mg)、4*N*盐酸二氧六环溶液(10mL)混合，室温下反应1小时。反应液减压浓缩得到130 mg中间体26-2。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 510.34

步骤三：中间体26-3及化合物26的合成

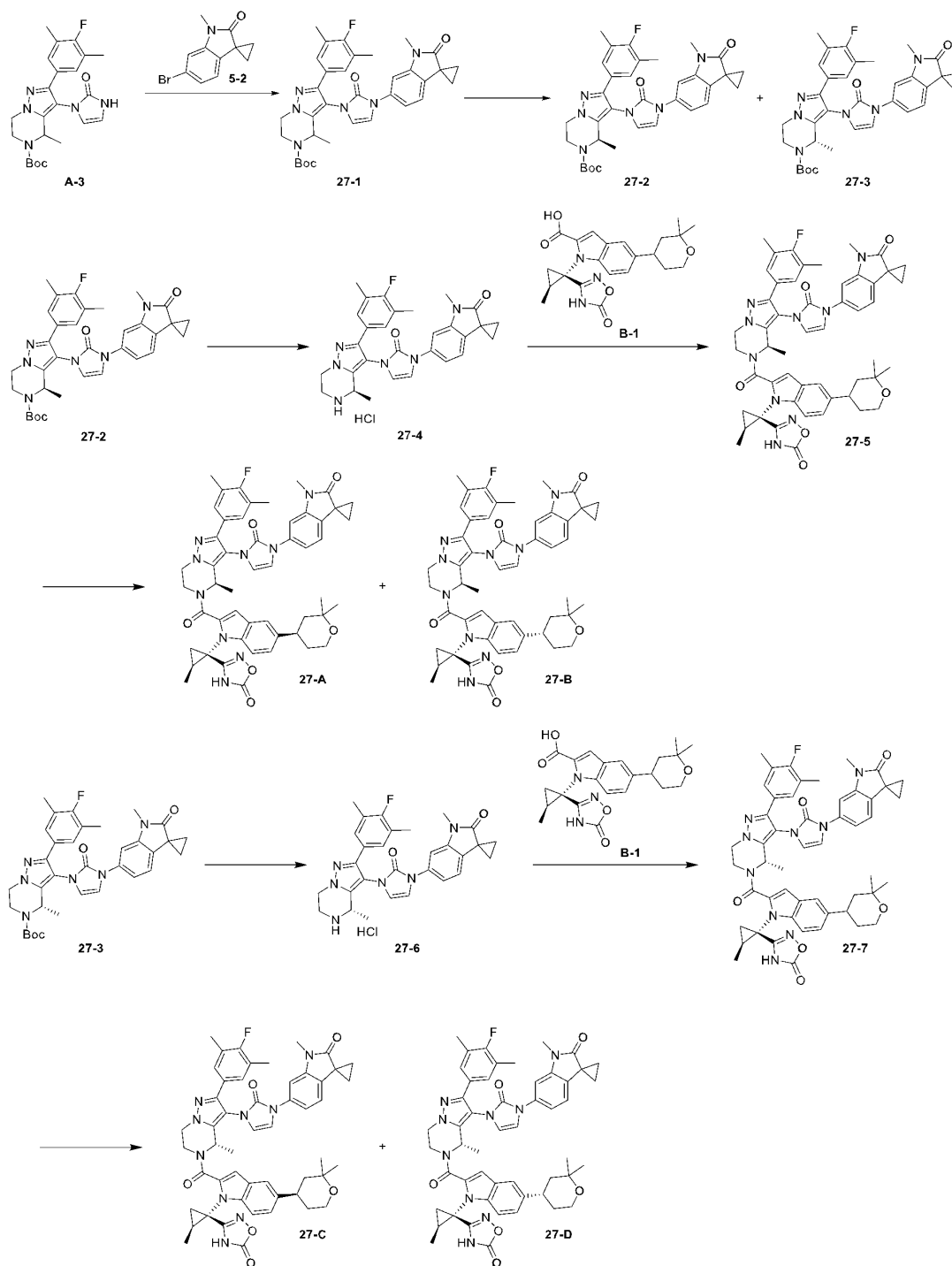
将中间体B-1 (100 mg)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL)、三乙胺 (492 mg)及2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (277 mg)，搅拌5分钟，然后加入26-2 (130 mg)，室温搅拌反应4小时。将反应液倒入水 (50mL)中，所得溶液用乙酸乙酯 (30mL)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，残留物以C18柱制备分离(色谱柱: Xtimate C18, 21.2×250mm, 5 μ m; 流动相: 水 (0.1%乙酸): 乙腈=25: 75, 等度洗脱)得到70 mg中间体26-4。上述中间体26-4经手性HPLC制备分离 (色谱柱: CHIRALART Cellulose-SB, 30×250mm, 5 μ m; 流动相: 乙醇-二氯甲烷 (1:1):正己烷=27: 73, 等度洗脱)，得到30mg化合物26。

化合物26: R_t =2.98 min (UPCC条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB , 4.6×100mm, 3 μ m; 流动相: 二氧化碳: 异丙醇 (含0.1%氨水): 乙醇=50:25:25; 流速: 0.5 mL/min; 柱温: 40°C)。

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 903.4006.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11.73 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.32-7.21 (m, 4H), 6.97-6.88 (m, 2H), 5.58 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.72 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.24-3.17 (m, 2H), 3.03-3.01 (m, 1H), 2.91 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.75-1.47 (m, 9H), 1.44-1.09 (m, 13H), 0.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

实施例 27



步骤一：中间体 27-1、中间体 27-2 及中间体 27-3 的合成

将中间体 **A-3** (800 mg)、中间体 **5-2** (548 mg)、(1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-二甲基环己烷-1,2-二胺(258 mg)、碳酸钾 (751 mg)、碘化亚铜(173 mg)和 *N*-甲基吡咯烷酮(12 mL)混合，氮气氛围下，100°C反应 4 小时。反应结束，反应液倒入水中，加入乙酸乙酯(50 mL)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，

抽滤，滤液减压浓缩，残留物以硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)，得到 940 mg 中间体 **27-1**。上述中间体 **27-1** 通过手性 HPLC 制备分离(色谱柱: CHIRALART Cellulose-SB, 30×250mm, 5 μ m; 流动相: 乙醇:正己烷=43:57; 流速: 40mL/min)，得到 450 mg 中间体 **27-2** 和 460 mg 中间体 **27-3**。

中间体 **27-2**: Rt=3.73 min (UPCC 条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3 (4.6×100 mm, 3 μ m); 流动相: 二氧化碳: 甲醇(含 0.1%氨水)=40:60; 流速: 2.0ml/min; 柱温: 40°C)

MS (ESI, [M+H]⁺) m/z: 613.44.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.46 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 6H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.29-1.26 (m, 3H).

中间体 **27-3**: Rt=4.78 min (UPCC 条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3 (4.6×100 mm, 3 μ m); 流动相: 二氧化碳: 甲醇(含 0.1%氨水)=40:60; 流速: 2.0ml/min; 柱温: 40°C)

MS (ESI, [M+H]⁺) m/z: 613.43.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.24 (dd, *J* = 12.7, 3.5 Hz, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.51 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 6H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.29-1.26 (m, 3H).

步骤二: 中间体 **27-4** 的合成

将中间体 **27-2** (0.2 g)、二氯甲烷 (5 mL)及 4N 盐酸二氧六环溶液 (5 mL)混合, 室温搅拌反应 2 小时。反应结束, 反应液直接减压浓缩, 得到 0.16 g 中间体 **27-4**。

MS (ESI, [M+H]⁺) m/z: 513.34

步骤三: 中间体 **27-5** 及化合物 **27-A**、化合物 **27-B** 的合成

将中间体 **B-1** (0.12 g)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL)、三乙胺 (0.393 mL)和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (0.22 g)混合, 室温搅拌反应 5 分钟, 向其中加入中间体 **27-4** (0.16 g), 室温搅拌反应 5 小时。反应结束, 反应液倒入水中, 加入乙酸乙酯 (50 mL)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 残留物以硅胶柱分离纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1), 得到 0.2 g 中间体 **27-5**。上述中间体 **27-5** 通过手性 HPLC 制备分离(色谱柱: CHIRALART Cellulose-SB, 30×250mm, 5 μ m; 流动相: 乙醇-二氯甲烷(1:3):正己烷=40:60; 流速: 40mL/min), 得到 78 mg 化合物 **27-A** 和 80 mg 化合物 **27-B**。

化合物 **27-A**: Rt=1.09 min (UPCC 条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3 (4.6×100 mm, 3 μ m); 流动相: 二氧化碳: 甲醇/乙腈 (1:1) (含 0.1%氨水)=30:70; 流速: 2.0ml/min; 柱温: 40°C)

HRMS: (ESI, [M+H]⁺) m/z: 906.4119.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.16 (s, 1H), 7.56-7.34 (m, 6H), 7.30-7.17 (m, 5H), 7.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.95-6.81 (m, 3H), 4.59-4.33 (m, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.77-3.63 (m, 3H), 3.27-3.22 (m, 3H), 3.11-2.98 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.56-1.49 (m, 5H), 1.46-1.38 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

化合物 **27-B**: Rt=1.44 min (UPCC 条件: 色谱柱: CHIRALPAK IB-3 (4.6×100 mm, 3 μ m); 流动相: 二氧化碳: 甲醇/乙腈 (1:1) (含 0.1%氨水)=30:70; 流速: 2.0ml/min; 柱温: 40°C)

HRMS: (ESI, [M+H]⁺) m/z: 906.4116.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.15 (s, 1H), 7.53-7.34 (m, 6H), 7.31-7.18 (m, 5H), 7.16-7.08 (m, 1H), 6.96-6.78 (m, 3H), 4.59-4.31 (m, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.11-2.94 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.57-1.49 (m, 5H), 1.47-1.39 (m, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

步骤四：中间体 27-6 的合成

将中间体 27-3 (0.2 g)、二氯甲烷 (5 mL)及 4N 盐酸二氧六环溶液 (5 mL)混合，室温搅拌反应 2 小时。反应结束，反应液直接减压浓缩，得到 0.16 g 中间体 27-6。

步骤五：中间体 27-7 及化合物 27-C、化合物 27-D 的合成

将中间体 B-1(0.12g)、N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL)、三乙胺(0.39 mL)和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (0.22 g)混合，室温搅拌反应5分钟，向其中加入中间体27-6 (0.16 g)，室温搅拌反应5小时。反应结束，反应液倒入水中，加入乙酸乙酯(50 mL)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，残留物以硅胶柱分离纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1)，得到 0.2 g 中间体 27-7。上述中间体 27-7 通过手性 HPLC 制备分离 (色谱柱：CHIRALART Cellulose-SB, 30×250mm, 5μm；流动相：乙醇-二氯甲烷(1:3):正己烷=40:60；流速：40mL/min)，得到 74 mg 化合物 27-C 和 78 mg 化合物 27-D。

化合物 27-C: Rt =1.10 min (UPCC 条件：色谱柱：CHIRALPAK IB-3 (4.6×100 mm , 3μm)；流动相：二氧化碳：甲醇/乙腈 (1:1) (含 0.1% 氨水)=30:70；流速：2.0ml/min；柱温：40℃)

HRMS: (ESI, [M+H]⁺) m/z: 906.4132.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.15 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.44-7.32 (m, 4H), 7.31-7.18 (m, 5H), 7.12 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.00-6.81 (m, 3H), 4.58-4.31 (m, 3H), 3.95-3.82 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.14-2.99 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.59-1.51 (m, 5H), 1.46-1.38 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).

化合物 27-D: Rt =1.20 min (UPCC 条件：色谱柱：CHIRALPAK IB-3 (4.6×100 mm , 3μm)；流动相：二氧化碳：甲醇/乙腈 (1:1) (含 0.1% 氨水)=30:70；流速：2.0ml/min；柱温：40℃)

HRMS: (ESI, [M+H]⁺) m/z: 906.4144.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.68 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 4H), 7.29-7.16 (m, 5H), 7.14-7.01 (m, 2H), 6.90-6.82 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.66-1.59 (m, 5H), 1.54 (s, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

试验例 1：体外细胞水平 cAMP 表达活性测定

取处于生长状态良好的 HEK293/CRE-Luc/GLP1R 细胞(厂家:金斯瑞生物科技股份有限公司),PBS 清洗，胰酶消化，完全培养基终止，收集至离心管，采用 DMEM+2%FBS 培养基调整细胞密度至 4×10⁵ 个/mL，接种于 96 孔板上(100μL/孔)，37℃ 孵育 1h；1h 后使用纳升加样仪进行化合物加样，使化合物终浓度为 10nM-0.0006nM，2 个复孔，同时设置对照；细胞培养箱中继续培养 6 小时后，加入检测试剂 Luciferase (厂家: 诺唯赞生物, 50μL /孔)，室温放置 3 min 使细胞充分裂解, PerkinElmer Envision 酶标仪检测 luminescence，四参数分析，拟合量效曲线，计算 EC₅₀。

本公开部分化合物具有良好的体外细胞 cAMP 表达活性，具体如表 1 所示。

表 1.部分化合物体外细胞 cAMP 表达活性

编号	HEK293/CRE -Luc/GLP-1R EC ₅₀ (nM)
化合物 1-A	<0.5
化合物 2	<0.5
化合物 3	<0.5
化合物 4	<0.5
化合物 5	<0.5

化合物 6	<0.5
化合物 7	<0.5
化合物 8	<0.5
化合物 9-A	<0.5
化合物 10-A	<0.5
化合物 12-A	<0.5
化合物 13	<0.5
化合物 14	<0.5
化合物 15	<0.5
化合物 16	<0.5
化合物 17	<0.5
化合物 18	<0.5
化合物 19	<0.5
化合物 20	<0.5
化合物 21	<0.5
化合物 22-A	<0.5
化合物 23	<0.5
化合物 24	<0.5
化合物 26	<0.5
化合物 27-D	<0.5

试验例 2：体外肝微粒体稳定性测定

肝微粒体孵育样本制备为混合 PBS 缓冲液 (pH7.4)，肝微粒体溶液 (0.5mg/ml)，受试化合物及 NADPH+MgCl₂ 溶液于 37°C 及 300rpm 孵育 1 小时。0 小时样本制备为混合 PBS 缓冲液 (pH7.4)，肝微粒体溶液 (0.5mg/ml)，受试化合物。样本加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀制备上清液，稀释后用于 LC/MS/MS 测定。部分化合物的体外肝微粒体稳定性如表 2 所示。

表 2 体外肝微粒体稳定性

编号	HLM Remaining (T=60min)	MLM Remaining (T=60min)
化合物 2	88.76%	88.89%
化合物 3	80.83%	90.13%
化合物 4	91.85%	95.46%
化合物 5	98.60%	94.32%
化合物 13	84.57%	84.44%
化合物 14	89.53%	90.40%
化合物 15	87.69%	87.72%
化合物 18	89.14%	91.41%
化合物 19	92.40%	77.17%
化合物 20	95.39%	77.59%
化合物 27-D	86.20%	87.54%

本公开部分化合物具有良好的体外肝微粒体稳定性。

试验例3：小鼠体内药代动力学评价

ICR小鼠，体重18-22g, 适应3-5天后，随机分为4组，每组9只，按10mg/kg剂量分别灌胃(IG)受试化合物，

1mg/kg剂量分别静注(IV)受试化合物。

受试动物(ICR小鼠)给药前禁食12h，给药后4h给食物，实验前后和实验过程中均自由饮水。

灌胃给药后于15min、30min、1h、2h、3h、4h、6h、8h、10h、24h眼眶取血约0.1mL，静注给药后于5min、10min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、10h、24h眼眶取血约0.1mL，每只小鼠采集3-4个时间点，每个时间点3只小鼠，采集全血置于含EDTA-K₂离心管中，4℃保存，于1h内在4℃、4000rpm×10min条件下离心分离血浆。收集全部血浆后立即于-20℃保存待测。

吸取30μL待测血浆样品和标曲样品，加入300μL含内标(地西洋20ng/mL)的乙腈溶液，振荡混匀5min，13000rpm离心10min，取上清80μL，加入80μL超纯水稀释，混匀，吸取2μL用于液相色谱-质谱测定，记录色谱图。

部分化合物的小鼠体内药代动力学性质如表3所示。

表3 小鼠体内药代动力学性质

		化合物14		化合物15		化合物18	
给药途径		iv	ig	iv	ig	iv	ig
剂量(mg/kg)		0.5	3	0.5	3	0.5	3
AUC(0-24)	(h•ng/mL)	2056	4558	2505	6215	2933	5837
AUC(0-∞)	(h •ng/mL)	2166	4909	2569	6539	3004	6028
MRT(0-24)	h	6.78	10.1	5.00	9.28	5.48	8.36
t1/2	h	5.77	5.54	5.35	5.40	4.55	4.29
绝对生物利用度F		/	37.77%	/	42.42%	/	33.45%
		化合物2		化合物3		化合物5	
给药途径		iv	ig	iv	ig	iv	ig
剂量(mg/kg)		0.5	3	0.5	3	0.5	3
AUC(0-24)	(h•ng/mL)	1824	4789	2363	4799	2217	4644
AUC(0-∞)	(h •ng/mL)	1852	4875	2452	4960	2262	4777
MRT(0-24)	h	5.13	7.73	6.13	8.42	5.16	7.80
t1/2	h	4.10	3.53	5.73	4.15	4.60	4.27
绝对生物利用度F		/	43.86%	/	33.72%	/	35.20%

本公开部分化合物具有良好的小鼠体内药代动力学性质。

实施例 4：小鼠降糖药效评价

实验采用 GLP-1R 人源化 C57BL/6J 小鼠，体重 20-22g，适应性饲养 3 天后开展实验，实验过程中所有动物均禁食不禁水，直至实验结束，采血方式均为小鼠尾尖采血。

受试动物实验前一夜开始禁食不禁水，次日所有动物采血进行血糖检测，并按血糖和体重随机分为正常对照组、阳性药对照组和受试药组，每组 6 只。随后按组别进行灌胃给药，给药后 5h 进行腹腔内注射葡

葡萄糖溶液（2g/kg），并分别检测给糖后 0.25h、0.5h、1h、2h、3h 血糖浓度，实验全程记录血糖数值，计算血糖-时间曲线下面积 AUC0-180min Glu。

部分化合物的小鼠降糖药效如表4所示。

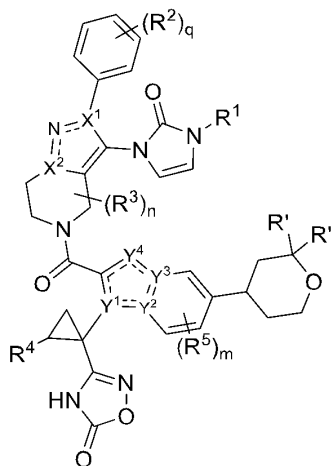
表4 小鼠降糖药效评价

编号	剂量 (mg/kg)	AUC0-180min Glu 下降率（%）
化合物 5	1	83
化合物 14	1	79
化合物 15	1	80
化合物 27-D	1	75

本公开部分化合物具有良好的小鼠体内降糖效果。

权 利 要 求 书

1. 式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



式 (I)

其中,

X^1 、 X^2 分别独立地选自 C 或 N;

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 或 Y^4 分别独立地选自 CH、C 或 N;

R^1 选自 C_{11-15} 环烷基、 C_{11-15} 芳基、11-15 元杂芳基、11-15 元杂环基, 所述 C_{11-15} 环烷基、 C_{11-15} 芳基、11-15 元杂芳基、11-15 元杂环基为三环, 所述 C_{11-15} 环烷基、 C_{11-15} 芳基、11-15 元杂芳基、11-15 元杂环基可任选独立地被一个或多个 R^a 取代;

或者, R^1 选自 C_{3-7} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-7 元杂环基, 所述 R^1 被一个 C_{2-4} 炔基取代, R^1 进一步可任选独立地被一个或多个 R^a 取代, 所述 C_{2-4} 炔基可任选地被一个或多个 R^b 取代;

每个 R^a 分别独立地选自氘、卤素、=O、氘代 C_{1-6} 烷基、-OH、-CN、 NH_2 、-COOH、 C_{1-6} 烷基 $NH-$ 、(C_{1-6} 烷基) $_2N-$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基, 所述氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基 $NH-$ 、(C_{1-6} 烷基) $_2N-$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基任选独立地被一个或多个 R^{c1} 取代; 所述 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基任选独立地被一个或多个 R^{d1} 取代;

每个 R^2 分别独立地选自卤素、-OH、-CN、 NH_2 、-COOH、 C_{1-6} 烷基 $NH-$ 、(C_{1-6} 烷基) $_2N-$ 、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基, 所述 C_{1-6} 烷基 $NH-$ 、(C_{1-6} 烷基) $_2N-$ 、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基任选独立地被一个或多个 R^{c2} 取代; 所述 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基任选独立地被一个或多个 R^{d2} 取代;

或者, 相邻两个碳原子上的 R^2 与其所连的碳原子一起形成 C_{4-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 4-6 元杂环基, 所述 C_{4-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 4-6 元杂环基任选独立地被一个或多个 R^{d3} 取代;

每个 R^3 分别独立地选自氘、卤素、-OH、-CN、 NH_2 、-COOH、 C_{1-6} 烷基 $NH-$ 、(C_{1-6} 烷基) $_2N-$ 、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基, 所述 C_{1-6} 烷基 $NH-$ 、(C_{1-6} 烷基) $_2N-$ 、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基任选独立地被一个或多个 R^{c3} 取代; 所述 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基任选独立地被一个或多个 R^{d4} 取代;

R^4 选自 H、氘、卤素、-CN、 NH_2 、-COOH、 C_{1-6} 烷基 $NH-$ 、(C_{1-6} 烷基) $_2N-$ 、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基, 所述 C_{1-6} 烷基 $NH-$ 、(C_{1-6} 烷基) $_2N-$ 、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基任选独立地被一个或多个 R^{c4} 取代;

每个 R^5 分别独立地选自卤素、-CN、-OH、-SH、-NH $_2$ 、 C_{1-6} 烷基 $NH-$ 、(C_{1-6} 烷基) $_2N-$ 、 C_{1-6} 烷基、氘

代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基、C₁₋₆ 烷硫基、-CONH₂、-CONHC₁₋₃ 烷基、-NHCOC₁₋₃ 烷基、-SO₂NH₂、-SO₂NHC₁₋₃ 烷基或-NHSO₂C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基 NH-、(C₁₋₆ 烷基)₂N-、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基、C₁₋₆ 烷硫基、-CONH₂、-CONHC₁₋₃ 烷基、-NHCOC₁₋₃ 烷基、-SO₂NH₂、-SO₂NHC₁₋₃ 烷基或-NHSO₂C₁₋₃ 烷基任选独立地被一个或多个 R^{c5} 取代;

R'和 R''分别独立地选自 H、卤素、-CN、-OH、-SH、-NH₂、C₁₋₆ 烷基 NH-、(C₁₋₆ 烷基)₂N-、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基、C₁₋₆ 烷硫基、-CONH₂、-CONHC₁₋₃ 烷基、-NHCOC₁₋₃ 烷基、-SO₂NH₂、-SO₂NHC₁₋₃ 烷基或-NHSO₂C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基 NH-、(C₁₋₆ 烷基)₂N-、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基、C₁₋₆ 烷硫基、-CONH₂、-CONHC₁₋₃ 烷基、-NHCOC₁₋₃ 烷基、-SO₂NH₂、-SO₂NHC₁₋₃ 烷基或-NHSO₂C₁₋₃ 烷基任选独立地被一个或多个 R^{c6} 取代;

或者, R'和 R''及其相连的碳原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基, 所述 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基任选独立地被一个或多个 R^{d5} 取代;

每个 “” 分别独立选自单键或双键;

每个 R^b 分别独立选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基任选独立地被一个或多个选自氘、卤素、OH、CN 或 NH₂ 的取代基取代;

每个 R^{c1}、R^{c2}、R^{c3}、R^{c4}、R^{c5} 和 R^{c6} 分别独立选自氘、卤素、-CN、-OH 或-NH₂;

每个 R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^{d4} 和 R^{d5} 分别独立选自氘、卤素、-CN、-OH、=O、-NH₂、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基任选独立地被一个或多个选自氘、卤素、OH、CN 或 NH₂ 的取代基取代;

q 选自 0、1、2、3 或 4;

n 选自 0、1、2、3 或 4;

m 选自 0、1、2、3 或 4。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐, 所述 R¹ 选自 C₁₁₋₁₅ 芳基或 11-15 元杂芳基, 所述 C₁₁₋₁₅ 芳基或 11-15 元杂芳基为三环, 所述 C₁₁₋₁₅ 芳基或 11-15 元杂芳基可任选独立地被一个或多个 R^a 取代;

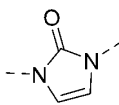
或者, R¹ 选自苯并 C₇₋₁₁ 稠二环烷基、苯并 7-11 元稠二杂环基、苯并 7-11 元稠二杂芳基、吡啶并 C₇₋₁₁ 稠二环烷基、吡啶并 7-11 元稠二杂环基、吡啶并 7-11 元稠二杂芳基、噻啶并 C₇₋₁₁ 稠二环烷基、噻啶并 7-11 元稠二杂环基、噻啶并 7-11 元稠二杂芳基、哒嗪并 C₇₋₁₁ 稠二环烷基、哒嗪并 7-11 元稠二杂环基、哒嗪并 7-11 元稠二杂芳基、吡嗪并 C₇₋₁₁ 稠二环烷基、吡嗪并 7-11 元稠二杂环基、吡嗪并 7-11 元稠二杂芳基、苯并 C₇₋₁₁ 螺二环烷基、苯并 C₇₋₁₁ 螺二杂环基、吡啶并 C₇₋₁₁ 螺二环烷基、吡啶并 C₇₋₁₁ 螺二杂环基、噻啶并 C₇₋₁₁ 螺二环烷基、噻啶并 C₇₋₁₁ 螺二杂环基、哒嗪并 C₇₋₁₁ 螺二环烷基、哒嗪并 C₇₋₁₁ 螺二杂环基、吡嗪并 C₇₋₁₁ 螺二环烷基或吡嗪并 C₇₋₁₁ 螺二杂环基, 所述 R¹ 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代;

或者, R¹ 选自苯并 C₇₋₉ 稠二环烷基、苯并 7-9 元稠二杂环基、苯并 7-9 元稠二杂芳基、吡啶并 C₇₋₉ 稠二环烷基、吡啶并 7-9 元稠二杂环基、吡啶并 7-9 元稠二杂芳基、噻啶并 C₇₋₉ 稠二环烷基、噻啶并 7-9 元稠二杂环基、噻啶并 7-9 元稠二杂芳基、哒嗪并 C₇₋₉ 稠二环烷基、哒嗪并 7-9 元稠二杂环基、哒嗪并 7-9 元稠二杂芳基、吡嗪并 C₇₋₉ 稠二环烷基、吡嗪并 7-9 元稠二杂环基、吡嗪并 7-9 元稠二杂芳基、苯并 C₇₋₉ 螺二环烷基、苯并 C₇₋₉ 螺二杂环基、吡啶并 C₇₋₉ 螺二环烷基、吡啶并 C₇₋₉ 螺二杂环基、噻啶并 C₇₋₉ 螺二环烷基、噻啶并 C₇₋₉ 螺二杂环基、哒嗪并 C₇₋₉ 螺二环烷基、哒嗪并 C₇₋₉ 螺二杂环基、吡嗪并 C₇₋₉ 螺二环烷基或吡嗪并 C₇₋₉ 螺二杂环基, 所述 R¹ 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代;

或者, R¹ 选自苯并 7-9 元稠二杂环基、苯并 7-9 元稠二杂芳基、苯并 C₇₋₉ 螺二环烷基、苯并 C₇₋₉ 螺二杂环基或吡啶并 C₇₋₉ 螺二环烷基, 所述 R¹ 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代;

或者, R¹ 选自苯并 7-9 元稠二杂环基、苯并 7-9 元稠二杂芳基、苯并 C₇₋₉ 螺二环烷基、苯并 C₇₋₉ 螺二杂

环基或吡啶并 C₇₋₉ 螺二环烷基, 所述 R¹ 中与结构单元

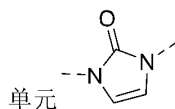


相连的环为苯环或吡啶环, 所述 R¹ 可任选

独立地被一个或多个 R^a 取代；

或者， R^1 选自苯并 7-9 元稠二杂环基、苯并 $C_{7,9}$ 螺二环烷基或苯并 $C_{7,9}$ 螺二杂环基，所述 R^1 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代；

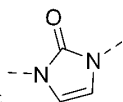
或者， R^1 选自苯并 7-9 元稠二杂环基、苯并 $C_{7,9}$ 螺二环烷基或苯并 $C_{7,9}$ 螺二杂环基，所述 R^1 中与结构



单元 相连的环为苯环，所述 R^1 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代；

或者， R^1 选自苯并 5 元杂芳基稠 5 元杂环基、苯并 5 元杂芳基稠 6 元杂环基、苯并 5 元杂环基稠 5 元杂芳基、苯并 5 元环烷基螺 3 元环烷基、苯并 5 元杂环基螺 3 元环烷基、苯并 5 元杂环基螺 4 元环烷基、苯并 5 元环烷基螺 4 元杂环基、吡啶并 5 元杂芳基稠 5 元环烷基或吡啶并 5 元环烷基螺 3 元环烷基，所述 R^1 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代；

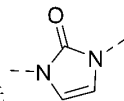
或者， R^1 选自苯并 5 元杂芳基稠 5 元杂环基、苯并 5 元杂芳基稠 6 元杂环基、苯并 5 元杂环基稠 5 元杂芳基、苯并 5 元环烷基螺 3 元环烷基、苯并 5 元杂环基螺 3 元环烷基、苯并 5 元杂环基螺 4 元环烷基、苯并 5 元环烷基螺 4 元杂环基、吡啶并 5 元杂芳基稠 5 元环烷基或吡啶并 5 元环烷基螺 3 元环烷基，所述



R^1 中与结构单元 相连的环为苯环或吡啶环，所述 R^1 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代；

或者， R^1 选自苯并 5 元杂芳基稠 5 元环烷基、苯并 5 元杂芳基稠 5 元杂环基、苯并 5 元杂芳基稠 6 元杂环基、苯并 5 元杂环基稠 5 元杂芳基、苯并 5 元环烷基螺 3 元环烷基、苯并 5 元杂环基螺 3 元环烷基、苯并 5 元杂环基螺 4 元环烷基、苯并 5 元环烷基螺 4 元杂环基或吡啶并 5 元环烷基螺 3 元环烷基，所述 R^1 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代；

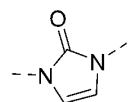
或者， R^1 选自苯并 5 元杂芳基稠 5 元环烷基、苯并 5 元杂芳基稠 5 元杂环基、苯并 5 元杂芳基稠 6 元杂环基、苯并 5 元杂环基稠 5 元杂芳基、苯并 5 元环烷基螺 3 元环烷基、苯并 5 元杂环基螺 3 元环烷基、苯并 5 元杂环基螺 4 元环烷基、苯并 5 元环烷基螺 4 元杂环基或吡啶并 5 元环烷基螺 3 元环烷基，所述 R^1



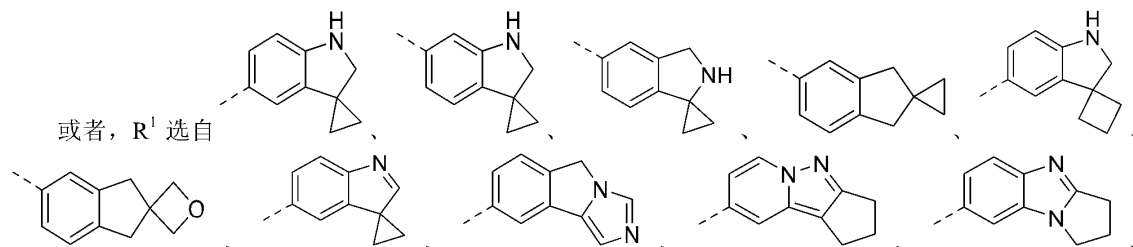
中与结构单元 相连的环为苯环或吡啶环，所述 R^1 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代；

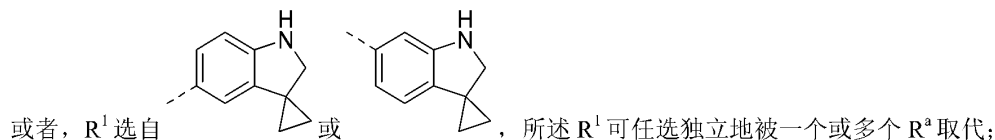
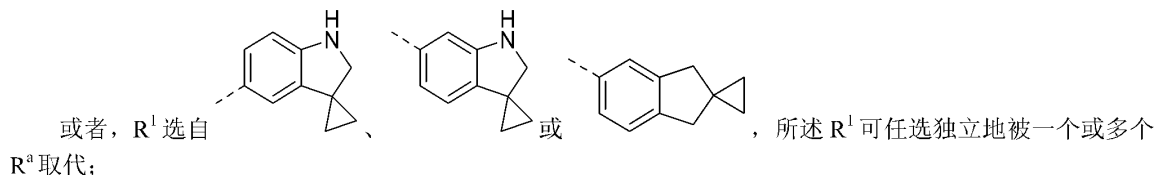
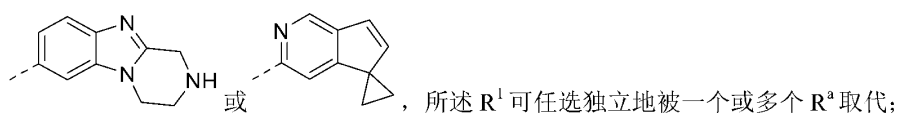
或者， R^1 选自苯并 5 元环烷基螺 3 元环烷基或苯并 5 元杂环基螺 3 元环烷基，所述 R^1 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代；

或者， R^1 选自苯并 5 元环烷基螺 3 元环烷基或苯并 5 元杂环基螺 3 元环烷基，所述 R^1 中与结构单元



相连的环为苯环，所述 R^1 可任选独立地被一个或多个 R^a 取代；





或者， R^1 选自苯基或 5-6 元杂芳基，所述 R^1 被一个 C_{2-4} 炔基取代， R^1 进一步可任选独立地被一个或多个 R^a 取代，所述 C_{2-4} 炔基可任选地被一个或多个 R^b 取代；

或者， R^1 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基，所述 R^1 被一个 C_{2-4} 炔基取代， R^1 进一步可任选地被一个或多个 R^a 取代，所述 C_{2-4} 炔基可任选地被一个或多个 R^b 取代；

或者， R^1 选自苯基或吡啶基，所述 R^1 被一个 C_{2-4} 炔基取代， R^1 进一步可任选地被一个或多个 R^a 取代，所述 C_{2-4} 炔基可任选地被一个或多个 R^b 取代；

或者， R^1 选自苯基或吡啶基，所述 R^1 被一个乙炔基或丙炔基取代， R^1 进一步可任选地被一个或多个 R^a 取代，所述乙炔基或丙炔基可任选地被一个或多个 R^b 取代；

或者， R^1 选自苯基或吡啶基，所述 R^1 被一个乙炔基或 1-丙炔基取代， R^1 进一步可任选地被一个或多个 R^a 取代，所述乙炔基或丙炔基可任选地被一个或多个 R^b 取代；

或者， R^1 选自苯基或吡啶基，所述 R^1 被一个乙炔基或丙炔基取代， R^1 进一步可任选地被 1、2 或 3 个选自 F 或甲基的取代基取代，所述乙炔基或丙炔基可任选地被 1、2 或 3 个甲氧基取代；

或者， R^1 选自苯基或吡啶基，所述 R^1 被一个 1-丙炔基取代， R^1 进一步可任选地被 1、2 或 3 个 F 取代，所述 1-丙炔基可任选地被 1 个甲氧基取代。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其立体异构体或其药学上可接受的盐，每个 R^a 分别独立地选自卤素、=O、氘代 C_{1-5} 烷基、-OH、-CN、 NH_2 、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基，所述氘代 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-5} 烷氧基或 C_{1-5} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基任选独立地被一个或多个 R^{cl} 取代；所述 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基任选独立地被一个或多个 R^{dl} 取代；每个 R^b 分别独立选自卤素、-CN、-OH、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，所述甲基、乙基、甲氧基或乙氧基任选独立地被一个或多个选自氘、卤素、OH、CN 或 NH_2 的取代基取代；

或者，每个 R^a 分别独立地选自卤素、=O、氘代 C_{1-3} 烷基、-OH、-CN、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基亚甲基、环丙基、环丁基、环戊基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-5 元杂环基，所述氘代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 烷氧基亚甲基任选独立地被一个或多个 R^{cl} 取代；所述环丙基、环丁基、环戊基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-5 元杂环基任选独立地被一个或多个 R^{dl} 取代；

或者，每个 R^a 分别独立地选自卤素、=O、氘代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，所述氘代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷基任选独立地被一个或多个 R^{cl} 取代；所述 C_{3-6} 环烷基任选独立地被一个或多个 R^{dl} 取代；

或者, 每个 R^a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、 $-CD_3$ 、 $-C_2D_5$ 、-OH、-CN、甲基、乙基、丙基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲氧基亚甲基、乙氧基亚甲基、环丙基、环丁基、环戊基或苯基, 所述甲基、乙基、丙基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲氧基亚甲基或乙氧基亚甲基任选独立地被一个或多个 R^{cl} 取代; 所述环丙基、环丁基、环戊基或苯基任选独立地被一个或多个 R^{dl} 取代;

或者, 每个 R^a 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、 $-CD_3$ 、 $-C_2D_5$ 、-OH、-CN、甲基、乙基、丙基、甲氧基亚甲基、乙氧基亚甲基、环丙基、环丁基或环戊基, 所述甲基、乙基、丙基、甲氧基亚甲基或乙氧基亚甲基任选独立地被一个或多个 R^{cl} 取代; 所述环丙基、环丁基或环戊基任选独立地被一个或多个 R^{dl} 取代;

或者, 每个 R^a 分别独立地选自 F、Cl、Br、=O、 $-CD_3$ 、 $-C_2D_5$ 、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基或环戊基, 所述甲基、乙基、丙基任选独立地被一个或多个 R^{cl} 取代; 所述环丙基、环丁基或环戊基任选独立地被一个或多个 R^{dl} 取代;

或者, 每个 R^a 分别独立地选自 F、甲基、=O、 $-CD_3$ 或环丙基;

或者, 每个 R^a 分别独立地选自甲基或=O;

或者, 每个 R^a 分别独立地选自 F 或甲基;

或者, 每个 R^b 分别独立选自 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选独立地被一个或多个选自氖、卤素、OH、CN 或 NH_2 的取代基取代;

或者, 每个 R^b 分别独立选自 F、Cl、Br、I 或甲氧基;

或者, 每个 R^b 分别独立选自甲氧基。

4. 如权利要求 1-3 任一项所述的化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐, 所述每个 R^2 分别独立地选自卤素、-OH、-CN、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基, 所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{1-5} 烷氧基任选独立地被一个或多个 R^{e2} 取代; 所述 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基任选独立地被一个或多个 R^{d2} 取代;

或者, 每个 R^2 分别独立地选自卤素、-OH、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-5 元杂环基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{1-3} 烷氧基任选独立地被一个或多个 R^{e2} 取代; 所述 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基任选独立地被一个或多个 R^{d2} 取代;

或者, 每个 R^2 分别独立地选自卤素、 C_{1-3} 烷基、或 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选独立地被一个或多个 R^{e2} 取代; 所述 C_{3-6} 环烷基任选独立地被一个或多个 R^{d2} 取代;

或者, 每个 R^2 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基或环戊基, 所述甲基、乙基或丙基任选独立地被一个或多个 R^{e2} 取代; 所述环丙基、环丁基或环戊基任选独立地被一个或多个 R^{d2} 取代;

或者, 每个 R^2 分别独立地选自 F、甲基或环丙基, 所述甲基任选独立地被一个或多个 R^{e2} 取代; 所述环丙基任选独立地被一个或多个 R^{d2} 取代;

或者, 每个 R^2 分别独立地选自 F、甲基或环丙基;

或者, 相邻两个碳原子上的 R^2 与其所连的碳原子一起形成 C_{5-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环基, 所述 C_{5-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环基任选独立地被一个或多个 R^{d3} 取代;

或者, 相邻两个碳原子上的 R^2 与其所连的碳原子一起形成 C_{5-6} 环烷基或 5-6 元杂环基, 所述 C_{5-6} 环烷基或 5-6 元杂环基任选独立地被一个或多个 R^{d3} 取代;

或者, 相邻两个碳原子上的 R^2 与其所连的碳原子一起形成 C_{5-6} 环烷基, 所述 C_{5-6} 环烷基任选独立地被一个或多个 R^{d3} 取代;

或者, 相邻两个碳原子上的 R^2 与其所连的碳原子一起形成环戊基、吡咯基、四氢呋喃基或四氢噻吩基, 所述环戊基、吡咯基、四氢呋喃基或四氢噻吩基任选独立地被一个或多个 R^{d3} 取代; 或者, 相邻两个碳原子上的 R^2 与其所连的碳原子一起形成环戊基, 所述环戊基任选独立地被一个或多个 R^{d3} 取代;

或者, 相邻两个碳原子上的 R^2 与其所连的碳原子一起形成环戊基。

5. 如权利要求 1-4 任一项所述的化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐, 所述 X^1 、 X^2 中的一个选自 C, 另一个选自 N; Y^1 、 Y^2 、 Y^3 分别独立地选自 C 或 N, Y^4 选自 CH;

或者, Y^1 、 Y^2 、 Y^3 至少有一个选自 N, Y^4 选自 CH;

或者, Y^1 选自 C、 Y^2 选自 N、 Y^3 选自 C, Y^4 选自 CH;

或者, Y^1 选自 C、 Y^2 选自 C、 Y^3 选自 N, Y^4 选自 CH;

或者, Y^1 选自 N、 Y^2 选自 C、 Y^3 选自 C, Y^4 选自 CH。

6. 如权利要求 1-5 任一项所述的化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐, 所述每个 R^3 分别独立地选自氘、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基任选独立地被一个或多个 R^{c3} 取代; 所述 C_{3-6} 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基或 3-6 元杂环基任选独立地被一个或多个 R^{d4} 取代; 所述 R^4 选自 H、氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选独立地被一个或多个 R^{c4} 取代; 所述 R^5 选自卤素、-CN、 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选独立地被一个或多个 R^{c5} 取代;

或者, 每个 R^3 分别独立地选自氘、卤素或 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选独立地被一个或多个 R^{c3} 取代;

或者, 每个 R^3 分别独立地选自 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选独立地被一个或多个 R^{c3} 取代;

或者, 每个 R^3 分别独立地选自氘、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基或环戊基, 所述甲基、乙基或丙基任选独立地被一个或多个 R^{c3} 取代; 所述环丙基、环丁基或环戊基任选独立地被一个或多个 R^{d4} 取代;

或者, 每个 R^3 分别独立地选自甲基、乙基或丙基, 所述甲基、乙基或丙基任选地被一个或多个 R^{c3} 取代;

或者, 所述 R^3 选自甲基;

或者, R^4 选自 H 或 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选独立地被一个或多个 R^{c4} 取代;

或者, R^4 选自 H 或甲基, 所述甲基任选地被一个或多个 R^{c4} 取代;

或者, R^4 选自 H 或甲基;

或者, R^4 选自 H;

或者, R^4 选自甲基;

或者, R^5 选自 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选独立地被一个或多个 R^{c5} 取代;

或者, R^5 选自甲基。

7. 如权利要求 1-6 任一项所述的化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐, 所述 R' 和 R'' 分别独立地选自 H、氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选独立地被一个或多个 R^{c6} 取代;

或者, R' 和 R'' 分别独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选独立地被一个或多个 R^{c6} 取代;

或者, R' 和 R'' 分别独立地选自 H 或甲基, 所述甲基任选地被一个或多个 R^{c6} 取代;

或者, R' 和 R'' 均选自甲基;

或者, R' 和 R'' 及其相连的碳原子一起形成 C_{3-4} 环烷基或 3-4 元杂环烷基, 所述 C_{3-4} 环烷基或 3-4 元杂环烷基任选独立地被一个或多个 R^{d5} 取代;

或者, R' 和 R'' 及其相连的碳原子一起形成环丙基, 所述环丙基任选独立地被一个或多个 R^{d5} 取代;

或者, R' 和 R'' 及其相连的碳原子一起形成环丙基。

8. 如权利要求 1-7 任一项所述的化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐, 所述 q 选自 0、1、2 或 3; 或者, q 选自 1、2 或 3; 或者, q 选自 2; 或者, q 选自 3;

任选地, 所述 m 选自 0、1、2 或 3; 或者, m 选自 0、1 或 2; 或者, m 选自 0; 或者, m 选自 1;

任选地, 所述 n 选自 0、1、2 或 3; 或者, n 选自 1、2 或 3; 或者, n 选自 1。

9. 如权利要求 1-8 任一项所述的化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐, 所述每个 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 、 R^{c5} 和 R^{c6} 分别独立选自卤素、-CN、-OH 或 $-NH_2$;

或者, 每个 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 、 R^{c5} 和 R^{c6} 分别独立选自 F、-CN、-OH 或 $-NH_2$;

或者, 每个 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 、 R^{c5} 和 R^{c6} 分别独立选自 F 或 OH;

或者, 每个 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 、 R^{c5} 和 R^{c6} 分别独立选自 F;

任选地, 所述每个 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^{d4} 和 R^{d5} 分别独立选自卤素、-CN、-OH、 $-NH_2$ 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选独立地被一个或多个选自卤素、OH、CN 或 NH_2 的取代基取代;

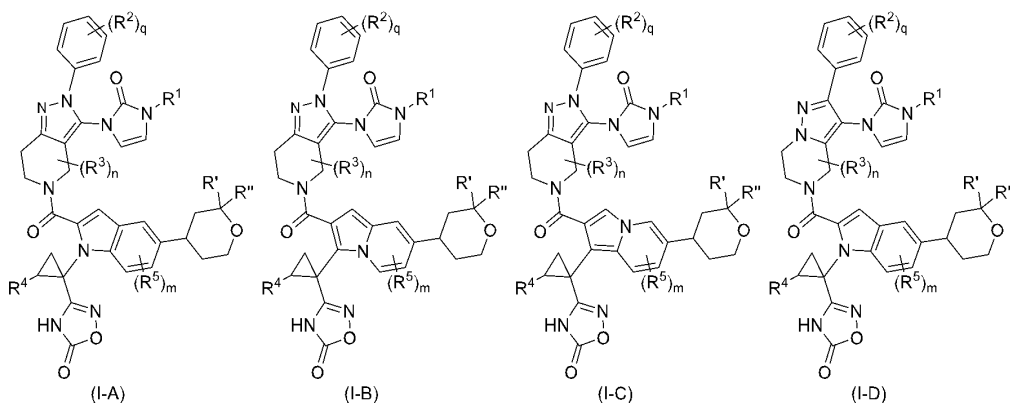
或者, 每个 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^{d4} 和 R^{d5} 分别独立选自 F、-CN、-OH、 $-NH_2$ 、甲基或甲氧基, 所述甲基或甲氧基任选独立地被一个或多个选自 F、OH、CN 或 NH_2 的取代基取代;

或者, 每个 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^{d4} 和 R^{d5} 分别独立选自 F、-CN、-OH、 $-NH_2$ 、甲基或甲氧基;

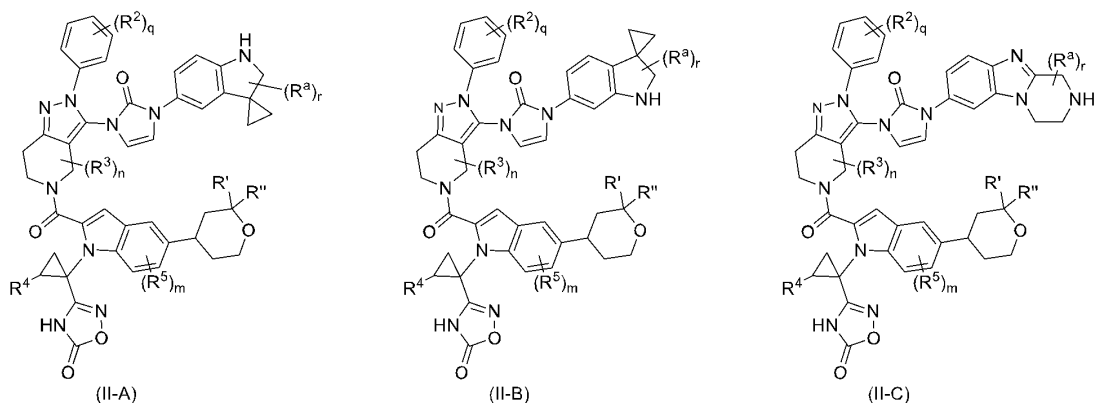
或者, 每个 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^{d4} 和 R^{d5} 分别独立选自 F 或甲基;

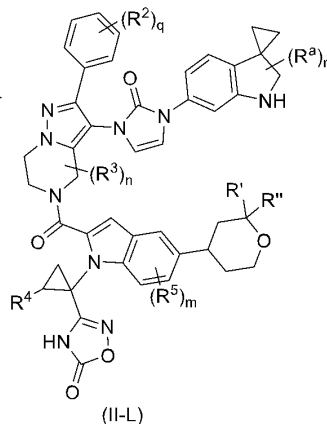
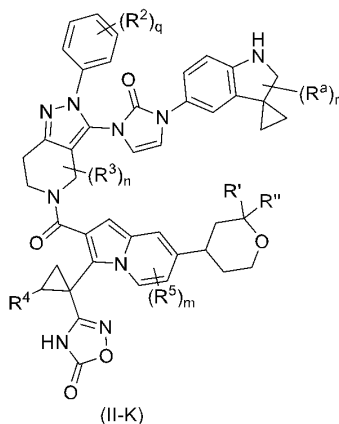
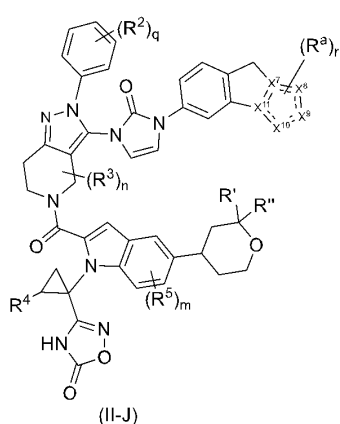
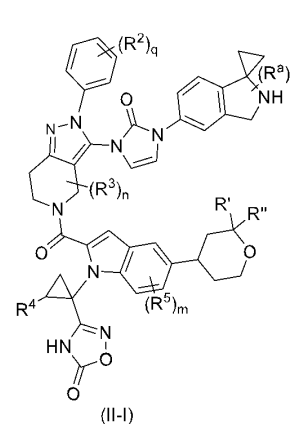
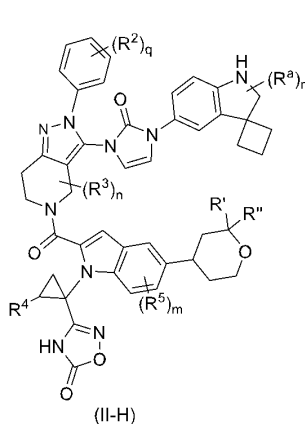
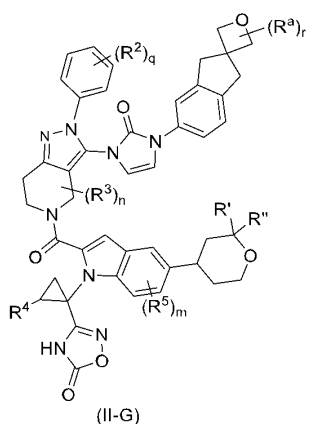
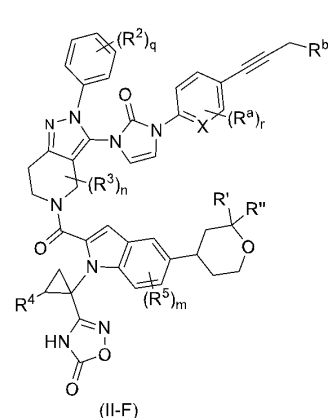
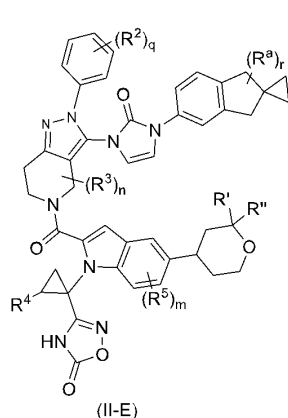
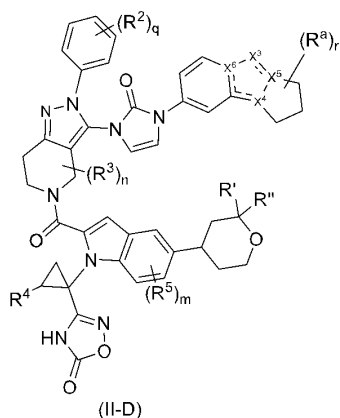
或者, 每个 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^{d4} 和 R^{d5} 分别独立选自 F。

10. 如权利要求 1-9 任一项所述的化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式 (I-A)、(I-B)、(I-C) 或 (I-D) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



11. 如权利要求 1-10 任一项所述的化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式 (II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(II-I)、(II-J) 化合物、(II-K) 或 (II-L) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,





其中, r 选自 0、1、2、3 或 4; X 选自 C 或 N; X^3 、 X^4 、 X^5 或 X^6 分别独立地选自 C 或 N; X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 或 X^{11} 分别独立地选自 C、CH 或 N;

或者, X 选自 C; 或者, X 选自 N;

或者, X^3 选自 N, X^4 、 X^5 或 X^6 分别独立地选自 C 或 N;

或者, X^3 、 X^6 选自 N, X^4 、 X^5 选自 C;

或者, X^3 、 X^4 选自 N, X^5 、 X^6 选自 C;

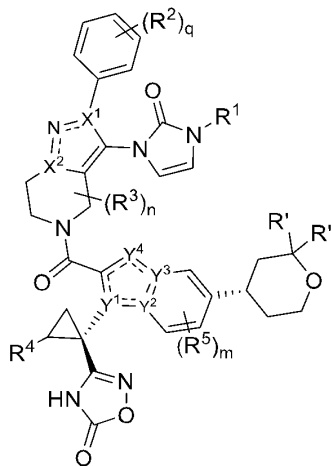
或者, X^7 和 X^{11} 中的一个选自 N, 另一个选自 C;

或者, X^7 和 X^9 选自 N, X^{11} 选自 C, X^8 和 X^{10} 选自 CH;

或者, r 选自 0、1 或 2;

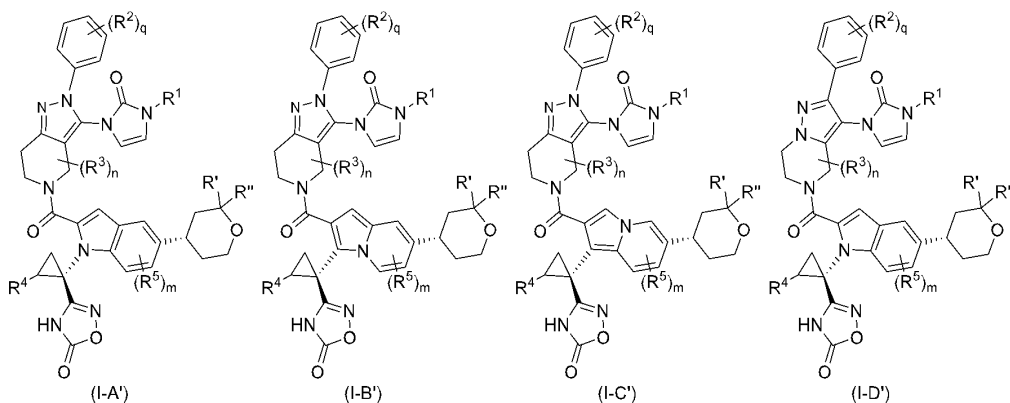
或者, r 选自 0 或 2。

12. 如权利要求 1-11 任一项所述的化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式 (I') 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:

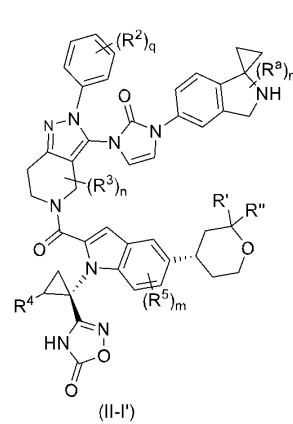
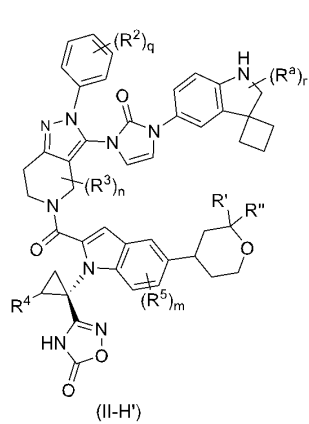
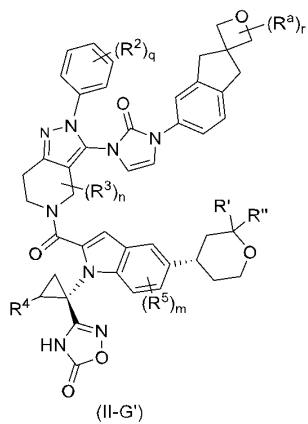
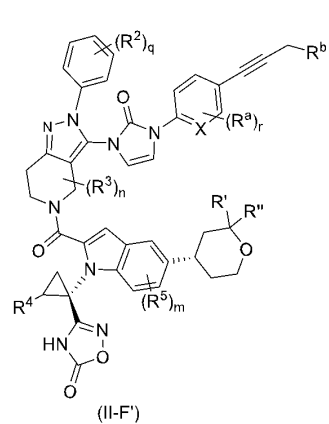
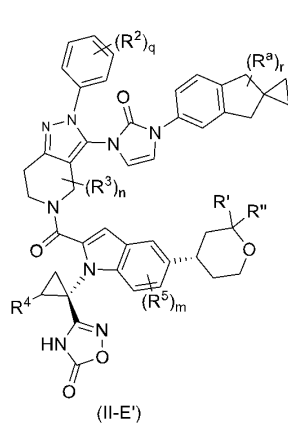
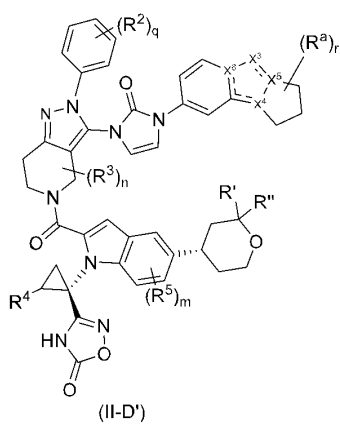
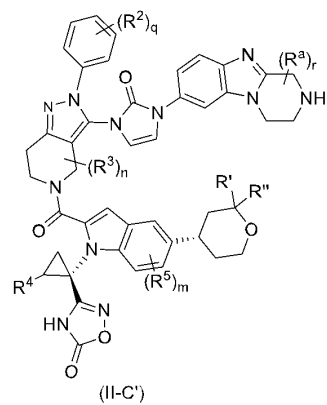
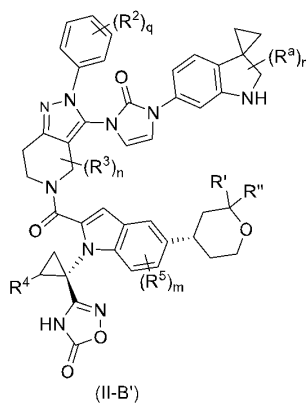
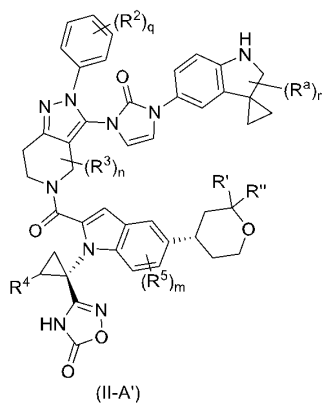


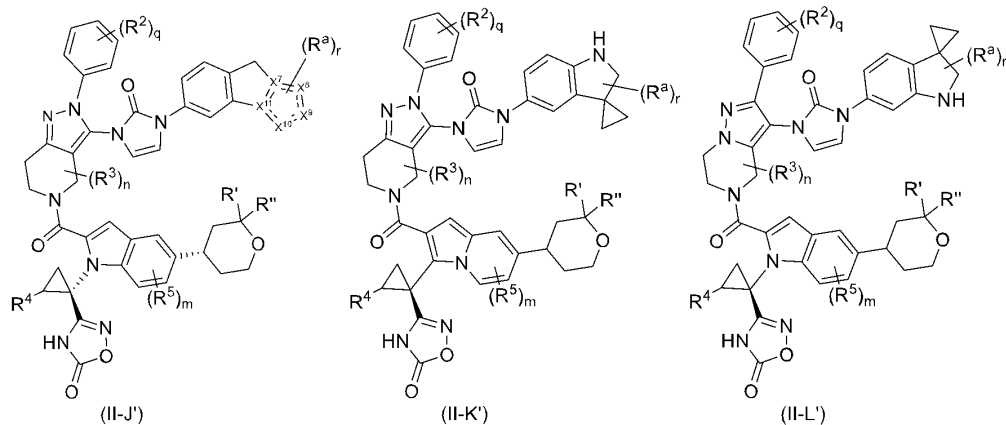
式 (I')

13. 如权利要求 1-12 任一项所述的化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式 (I-A')、(I-B')、(I-C') 或 (I-D') 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



14. 如权利要求 1-13 任一项所述的化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式 (II-A')、(II-B')、(II-C')、(II-D')、(II-E')、(II-F')、(II-G')、(II-H')、(II-I')、(II-J')、(II-K') 或 (II-L') 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,

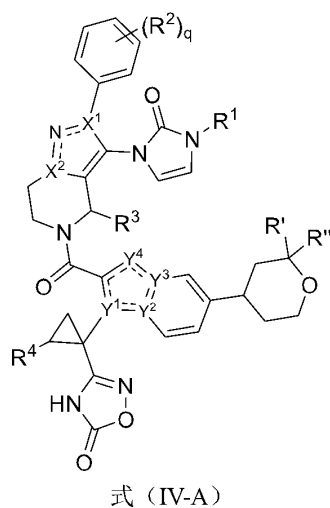


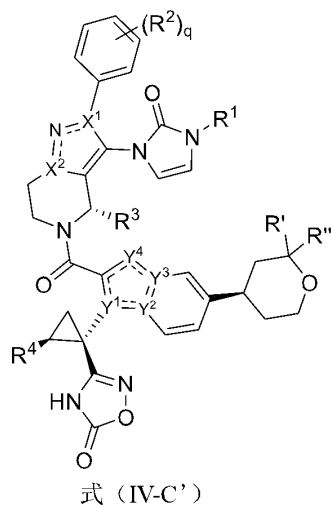
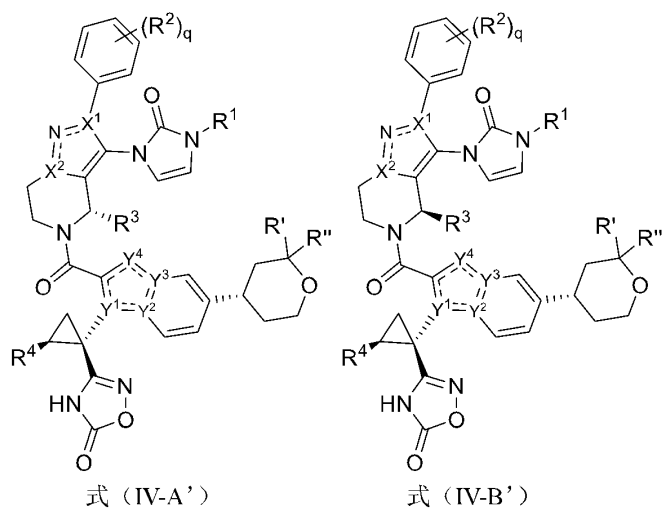


其中, r 选自 0、1、2、3 或 4; X 选自 C 或 N; X^3 、 X^4 、 X^5 或 X^6 分别独立地选自 C 或 N; X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 或 X^{11} 分别独立地选自 C、CH 或 N;

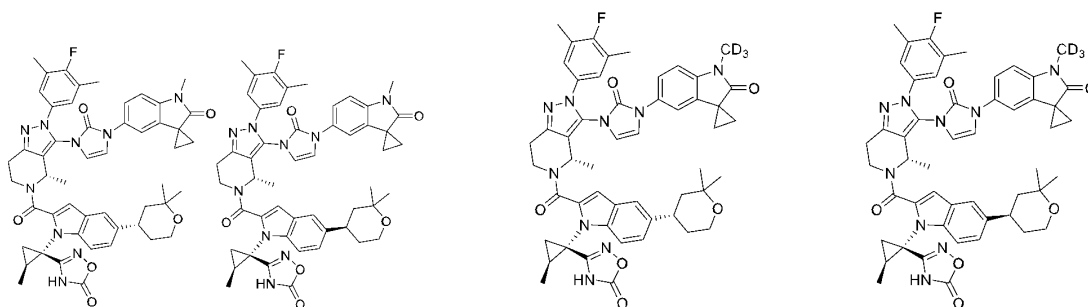
或者, X 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 或 X^{11} 的定义如权利要求 11 中式 (II-D)、(II-F)、(II-J) 化合物所述。

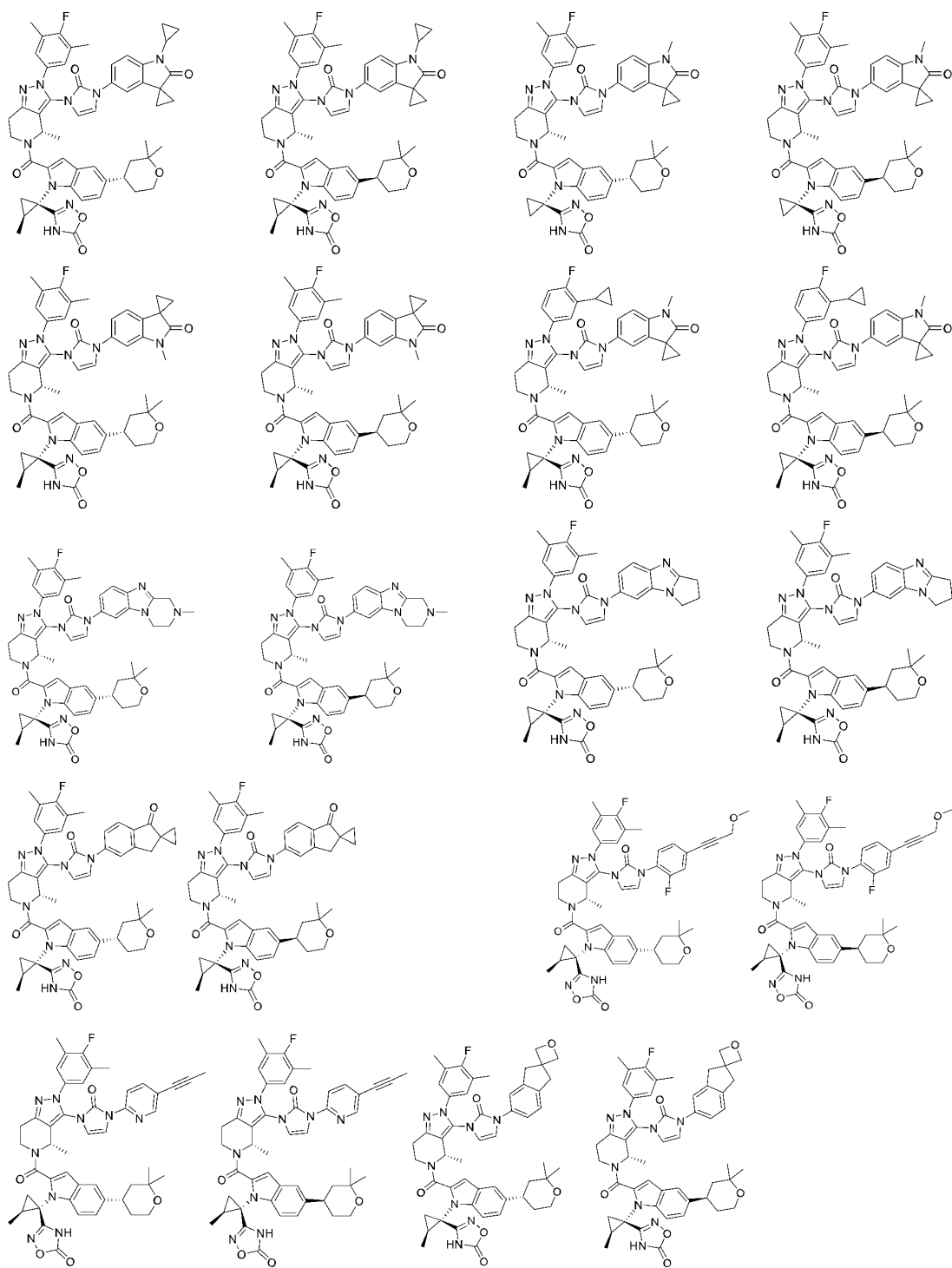
15. 如权利要求 1-14 任一项所述的化合物, 其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式 (IV-A) 化合物、式 (IV-A')、式 (IV-B') 或式 (IV-C') 化合物其立体异构体或其药学上可接受的盐,

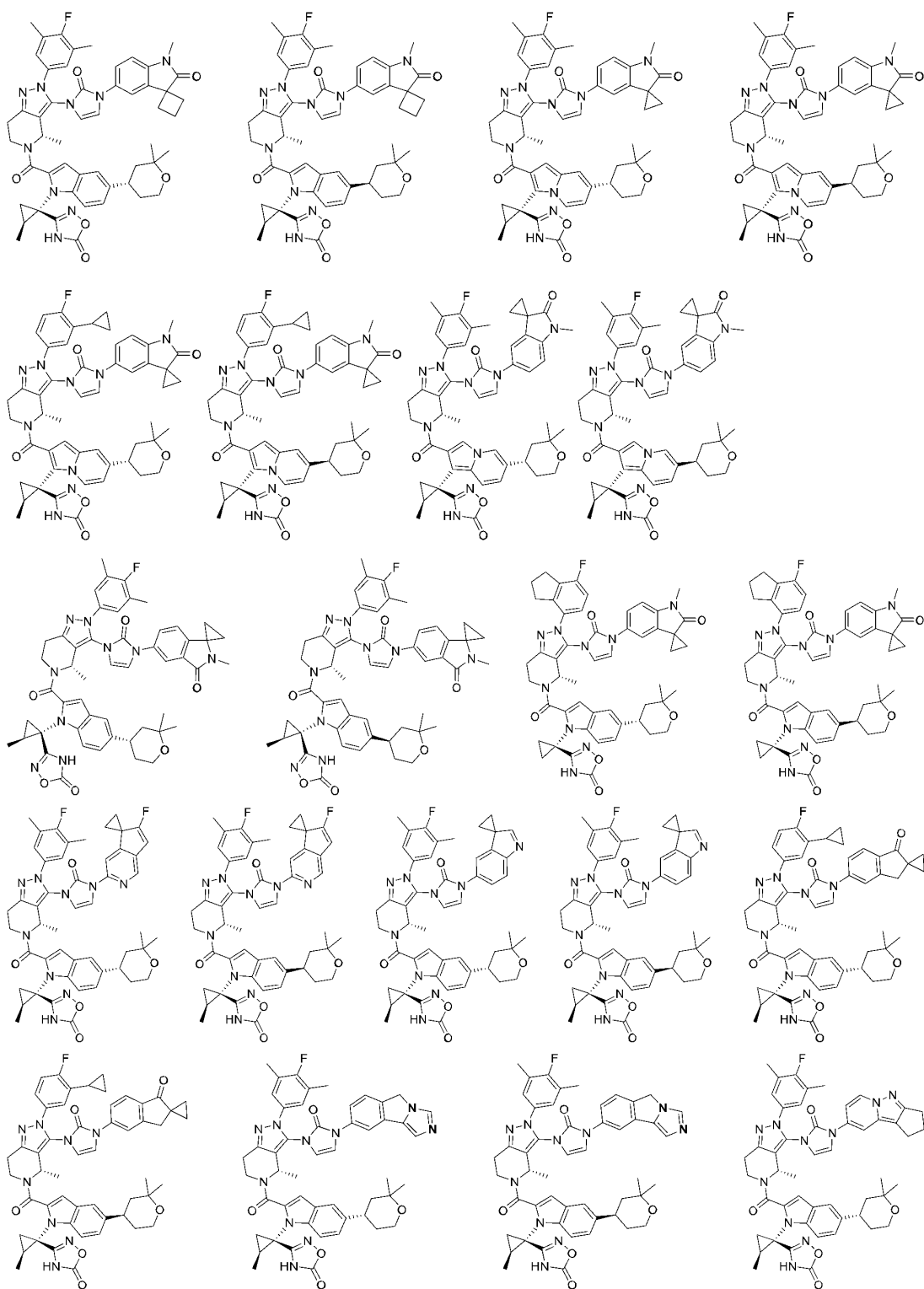


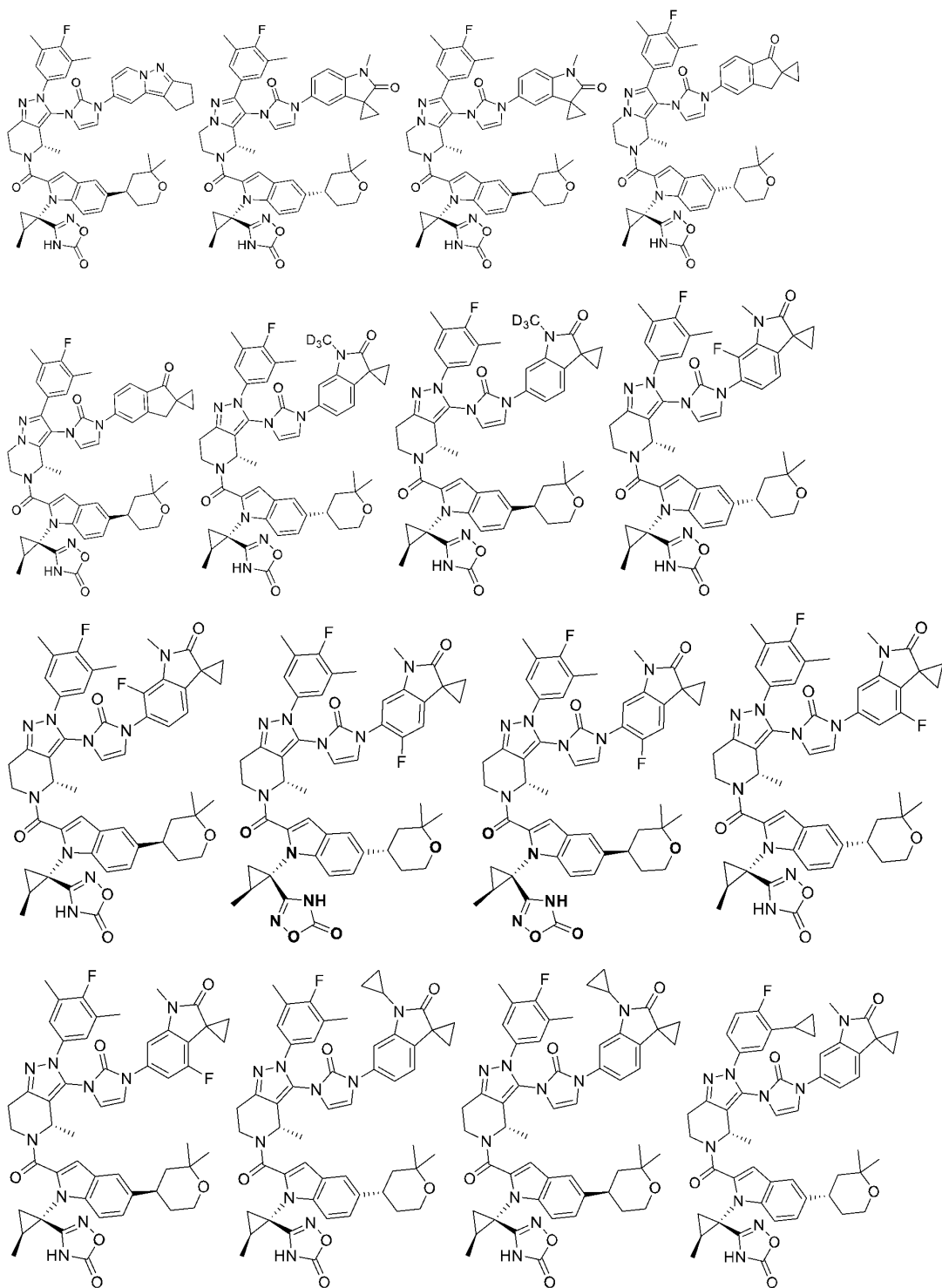


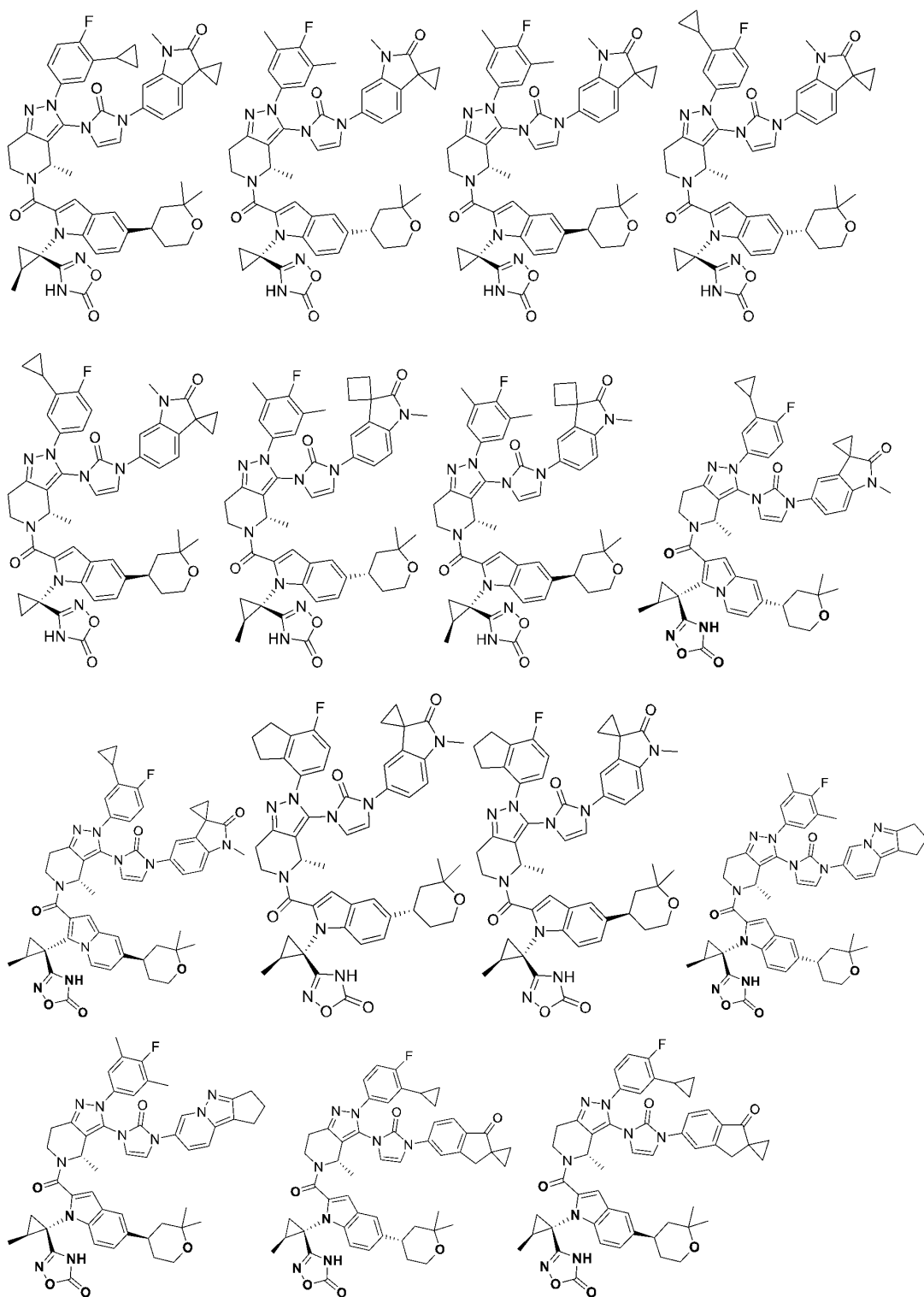
16. 以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：

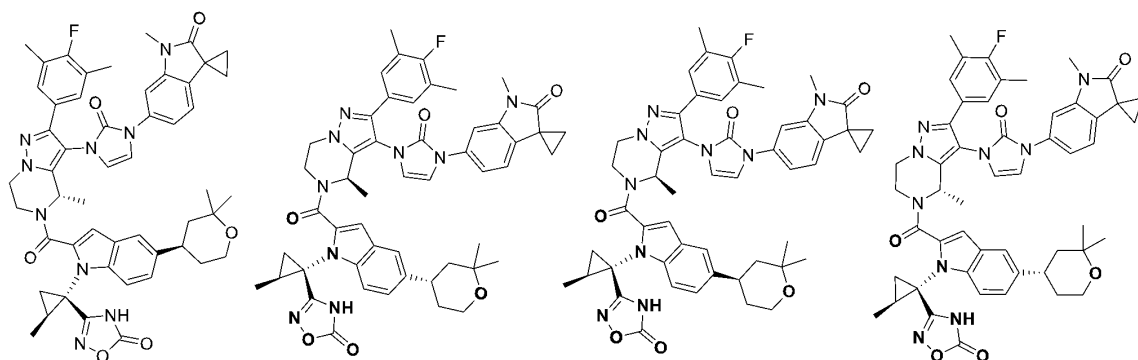












17. 一种药物组合物，所述药物组合物含有权利要求1-16任一项所述的化合物，其立体异构体或其药学上可接受的盐，所述药物组合物还包括药学上可接受的辅料。

18. 权利要求1-16任一项所述的化合物，其立体异构体或其药学上可接受的盐、或权利要求17所述的药物组合物在制备治疗与GLP-1相关疾病的药物中的用途。

19. 一种治疗或预防与 GLP-1 相关疾病的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物，优选人类，给予治疗有效量的如权利要求 1-16 任一项所述的上述化合物，其立体异构体或其药学上可接受的盐、或权利要求 17 所述药物组合物。

20. 权利要求 1-16 任一项所述的化合物，其立体异构体或其药学上可接受的盐、或权利要求 17 所述的药物组合物在治疗 GLP-1 相关疾病中的用途。