Digital Access Service
(DAS)

WIPO
WORLD
INTELLECTUAL PROPERTY
ORGANIZATION

CERTIFICATE OF AVAILABILITY OF A CERTIFIED PATENT DOCUMENT IN A DIGITAL LIBRARY

The International Bureau certifies that a copy of the patent application indicated below has been available to the WIPO Digital Access Service since the date of availability indicated, and that the patent application has been available to the indicated Office(s) as of the date specified following the relevant Office code:

Document details: Country/Office: CN

Filing date: 14 Sep 2023 (14.09.2023)

Application number: 202311189557X

Date of availability of document: 19 Sep 2023 (19.09.2023)

The following offices* can retrieve this document by using the access code:

AR, AT, AU, BE, BR, CA, CH, CL, DE, DK, EA, EE, EM, EP, ES, FI, FR, GB, GE, IB, IL, IN, IR, IT, JP, LT, LV, MA, MC, MX, NL, NO, NZ, PE, SE, TR, US

Date of issue of this certificate: 14 Oct 2024 (14.10.2024)

*The list of offices is as on the date of issue of this certificate. Please visit DAS website for the latest list of offices.

34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
www.wipo.int

国家知识产权局

NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION, PRC

证　明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请文件副本。

申　　请　　号：202311189557.X

申　请　类　型：发明专利

发明 创造 名称：一种GLP-1R激动剂及其用途

申　　请　　日：2023年09月14日

申　　请　　人：歌礼生物科技（杭州）有限公司

发明人或设计人：梁斌、杨百灵、吴劲梓

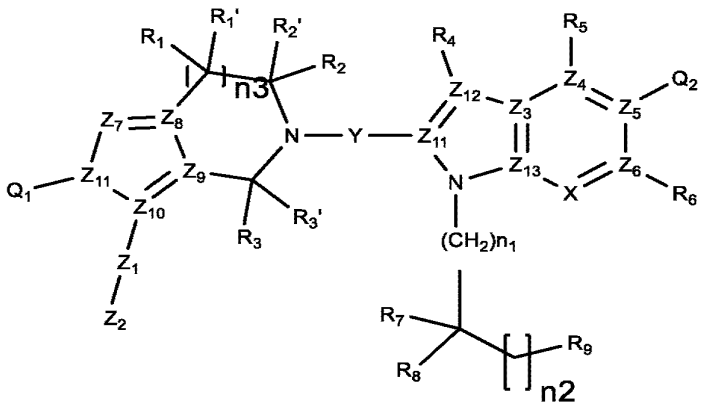
局长

申长雨

2023 年 09 月 20 日

权 利 要 求

1. 一种具有式（I）结构的GLP-1R激动剂或调节剂的化合物及其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代化合物：



式I

其中

X选自N或-CR^a；R^{a}选自氢原子，卤素和C$_{1-6}$烷基；

Y选自-C(=O)-；

Z$_3$，Z$_4$，Z$_5$，Z$_6$，Z$_7$，Z$_8$，Z$_9$，Z$_{10}$，Z$_{11}$，Z$_{12}$，Z$_{13}$选自N或C；

Q$_1$是C$_{6-10}$芳基或5至10元杂芳基，其中C$_{6-10}$芳基或5至10元杂芳基任选被一至五个独立地选自卤素，C$_{1-6}$烷基，C$_{1-6}$卤代烷基和C$_{1-6}$烷氧基的取代基取代；

Q$_2$是3至12元杂环基，桥环，螺环或5至10元杂芳基，其中3至12元杂环基和5至10元杂芳基任选被1至3个独立地选自卤素原子，C$_{1-6}$烷基，C$_{1-6}$卤代烷基，C$_{1-6}$烷氧基和-NR^{Qa}R^{Qb}的取代基取代，并且两个C$_{1-6}$烷基与它们所连接的碳原子一起形成C$_{3-8}$碳环；并且R^{Qa}和R^{Qb}独立地选自氢，C$_{1-6}$烷基，C$_{1-6}$卤代烷基和（C$_{1-6}$烷基）羰基；

R$_1$，R$_2$，R$_3$，R$_1$’，R$_2$’和R$_3$’各自独立地选自氢，卤素，C$_{1-6}$烷基，C$_{1-6}$烷氧基，C$_{1-6}$卤代烷氧基，环烷基或杂环烷基、）；

其中C$_{1-6}$烷基或环烷基或杂环烷基任选被一个或多个独立地选自卤素原子、C$_{1-6}$烷氧基和羟基的取代基取代；

其中R$_2$和R$_3$与它们所连接的碳原子一起形成4元至8元的杂环烷基；

其中R$_1$和R$_1$’可与它们所连接的碳原子一起形成C$_3$-C$_8$环烷基，R$_2$和R$_2$’可与它们所连接的碳原子一起形成C$_3$-C$_8$环烷基，R$_3$和R$_3$’可与它们所连接的碳原子一起

形成C_3-C_8环烷基；

R_4，R_5和R_6各自独立地选自氢，卤素和C_{1-6}烷基；

R_7和R_8独立地选自氢或C_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基任选被一个或多个独立地选自卤素和C_{3-15}环烷基的取代基取代；

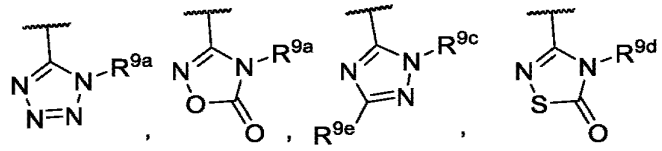
或者R_7和R_8与它们所连接的碳原子一起形成C_{3-15}碳环；其中R_7和R_8一起形成的C_{3-15}碳环任选被一至三个C_{1-6}烷基取代，其中C_{1-6}烷基任选被一个或多个独立选自卤素，羟基，$-NR^{7a}R^{7b}$，C_{1-6}烷氧基和3至12元杂环基的取代基取代，并且R^{7a}和R^{7b}独立地选自氢、C_{1-6}烷基和（C_{1-6}烷基）羰基；任意两个C_{1-6}烷基可与它们所连接的碳原子一起形成C_{3-15}碳环；

n_1是0,1,2,或3；

n2是0,1,2,3,4或5；

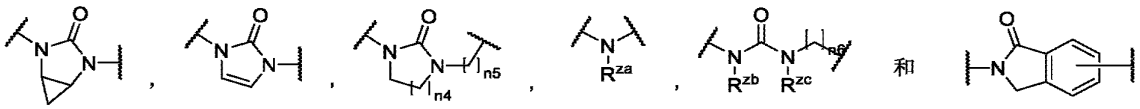
n3是0，或1；

R_9选自以下基团：


，-CO_2R^{9f} 和-C(=O)-$NR^{9g}R^{9h}$；

并且 R^{9a}，R^{9b}，R^{9c}，R^{9d}和 R^{9g}各自独立地选自氢，C_{1-6}烷基和（C_{1-6}烷基）羰基，其中 C_{1-6}烷基任选被一个或多个独立地选自卤素和 C_{1-6}烷氧基的取代基取代；R^{9e}是氢或者任选被一个或多个卤素原子取代的 C_{1-6}烷基；R^{9f}是氢或 C_{1-6}烷基；R^{9h}是氢、C_{1-6}烷基、（C_{1-6}烷基）羰基、氰基或-S(=O)$_{n3}$-R^{9i}；n3 是 0,1 或 2；R^{9i}是 C_{1-6}烷基；

Z_1选自以下基团：


其中 R^{za}选自氢、C_{1-6}烷基和（C_{1-6}烷基）羰基，R^{zb}和 R^{zc}独立氢或 C_{1-6}烷基；n4 为 1，2 或 3；n5 和 n6 独立地是 0 至 10 的整数；

Z_2选自 C_{1-6}烷基、C_{3-15}环烷基、3 至 12 元杂环基、C_{6-10}芳基和 5 至 10 元杂芳基，其中 C_{3-15}环烷基、3 至 12 元杂环基独立地任选被一至五个 G 取代；G 选自以下基团：

a. 氧代；

b. 卤素；

c. 氰基；

d. -$NR^{zd}R^{ze}$；其中 R^{zd} 和 R^{ze} 独立地选自氢、C_{1-6} 烷基和（C_{1-6} 烷基）羰基；其中 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个独立选自羟基、卤素和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代；

e. -C(=O)-$NR^{zf}R^{zg}$；其中 R^{zf} 和 R^{zg} 独立地选自氢、C_{1-6} 烷基和（C_{1-6} 烷基）羰基；其中 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个独立选自羟基、卤素和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代；

f. -$S(=O)_{n7}$-R^{zh}；其中 n7 为 0,1 或 2；R^{zh} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

g. C_{1-6} 烷基；其中 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个独立地选自卤素、羟基、-$NR^{zi}R^{zj}$、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基和 3 至 12 元杂环基的取代基取代；其中 R^{zi} 和 R^{zj} 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基，并且其中 3 至 12 元杂环基任选被一个或多个氰基，C_{1-6} 烷基和 3 至 12 元杂环基的取代基取代；

h. C_{1-6} 烷氧基；其中 C_{1-6} 烷氧基任选被一个或多个羟基、卤素和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代；

i. 3 至 12 元杂环基；其中 3 至 12 元杂环基任选被一个或多个独立地选自 C_{1-6} 烷基和（C_{1-6} 烷基）羰基的取代基取代；

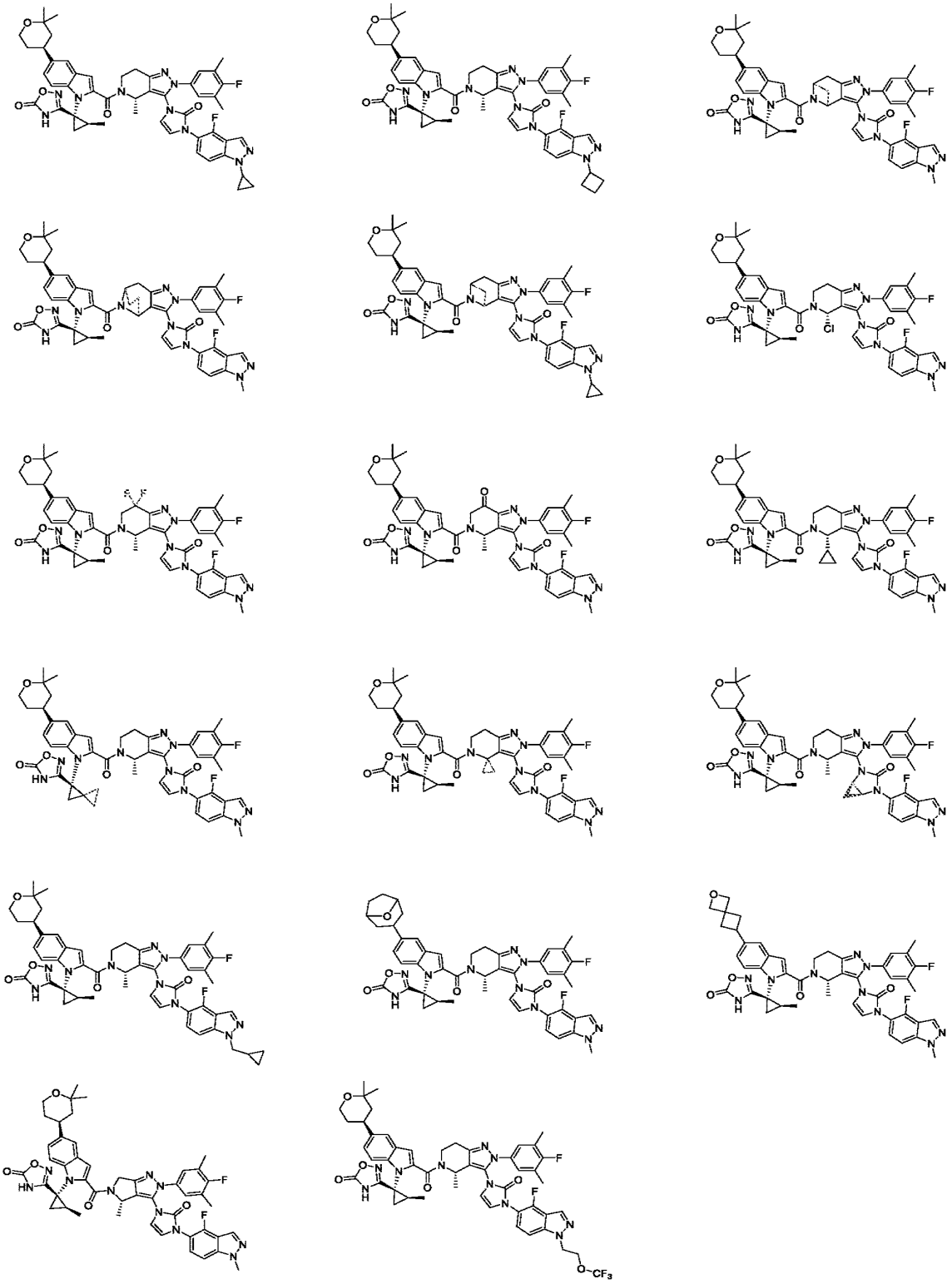
j. C_{6-10} 芳基；其中 C_{6-10} 芳基任选被一个或多个（C_{1-6} 烷基）羰基取代，和

k. 5 至 10 元杂芳基；其中 5 至 10 元杂芳基任选被一个或多个独立地选自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、-$NR^{zk}R^{zl}$ 和 3 至 12 元杂环基的取代基取代；其中 R^{zk} 和 R^{zl} 独立地选自氢、C_{1-6} 烷基和（C_{1-6} 烷基）羰基，并且其中 3 至 12 元杂环基任选被一个或多个独立地选自 C_{1-6} 烷基和（C_{1-6} 烷基）羰基的取代基取代；

l. -C_3-C_{15} 环烷基或-C_1-C_6 烷基-C_3-C_{15} 环烷基；其中环烷基或烷基任选被一个或多个独立地选自卤素，氧代，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基和（C_{1-6} 烷基）羰基的取代基取代，其中烷基或烷氧基可选择性被卤素取代。

2. 如权利要求 1 所述，式（I）化合物选自

权 利 要 求



及其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代化合物。

3. 一种治疗GLP-1介导的疾病或症状的方法：包括以下步骤：向受试者施用有效量的如权利要求1或2所述的式（I）化合物，及其立体异构体、药学上可

接受的盐或氘代化合物。

4. 如权利要求3所述的方法，所述GLP-1介导的疾病或症状包括：T1 D、T2DM、糖尿病前期、特发性T1 D、LADA、EOD、YOAD、MODY、营养不良相关糖尿病、妊娠期糖尿病、高血糖、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、糖耐量受损、糖尿病神经病变、糖尿病肾病、肾病、糖尿病视网膜病变、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、睡眠呼吸暂停、肥胖症、进食障碍、使用其他药物导致的体重增加、过度嗜糖、血脂异常、高胰岛素血症、NAFLD、NASH、纤维化、肝硬化、肝细胞癌、心血管疾病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、外周血管疾病、高血压，内皮功能障碍、血管顺应性受损、充血性心力衰竭、心肌梗死、卒中、出血性卒中、缺血性卒中、创伤性脑损伤、肺动脉高压、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、餐后脂血、代谢性酸中毒、酮症、关节炎、骨质疏松、帕金森病、左心室肥大，外周动脉疾病、黄斑变性、白内障、肾小球硬化、慢性肾衰竭、代谢综合征、X综合征、经前综合征、心绞痛、血栓形成、动脉粥样硬化、短暂性脑缺血发作、血管再狭窄、糖代谢受损、空腹血糖受损、高尿酸血症、痛风、勃起功能障碍，皮肤及结缔组织疾病、银屑病、足部溃疡、溃疡性结肠炎、高载脂蛋白B脂蛋白血症、阿尔茨海默病、精神分裂症、认知受损、炎症性肠病、短肠综合征、克罗恩病、结肠炎、肠易激综合征、多囊卵巢综合征和物质成瘾。

说 明 书

一种 GLP-1R 激动剂及其用途

技术领域

本申请涉及与胰高血糖素样肽-1 受体（GLP-1R）结合并作为其激动剂或调节剂的化合物，以及此类化合物用于治疗和/或预防 GLP-1R 介导的疾病和状况。

背景技术

胰高血糖素样肽-1(GLP-1)是一种肽类激素，由肠道中的肠内分泌细胞对膳食作出反应而分泌。GLP-1 被认为在餐后血糖的调节中发挥作用，通过直接增加膳食诱导的胰腺 β 细胞分泌胰岛素，以及通过延迟食物通过肠道的运输来促进饱腹感。GLP-1 通过 GLP-1 受体(GLP-1R)介导细胞内信号传导，GLP-1 受体属于存在于细胞膜上的 G 蛋白偶联受体家族，并且可以在活化时导致第二信使环腺苷单磷酸(cAMP)的积累。非酒精性脂肪性肝炎(NASH)可与代谢综合征的特征相关，包括肥胖症、2 型糖尿病、胰岛素抗性和心血管疾病。

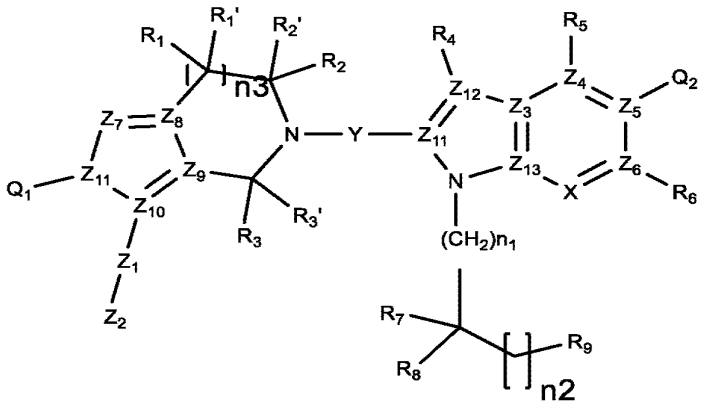
GLP-1R 激动剂目前正在被广泛的研究用于与糖尿病、肥胖症和 NASH 的相关疾病。GLP-1R 激动剂包括肽，如艾塞那肽、利拉鲁肽和杜拉鲁肽，它们已被批准用于治疗 2 型糖尿病。此类肽类药物主要通过皮下注射给药。口服 GLP-1 激动剂也在研究中，用于治疗 2 型糖尿病。一些 GLP-1R 激动剂，如利拉鲁肽、杜拉鲁肽和艾塞那肽，对二肽基肽酶 4 的快速降解具有抵抗力，导致其半衰期比内源性 GLP-1 更长。

在治疗GLP-1R介导的疾病和病症方面，仍然需要具有理想的治疗特性、代谢特性和/或易于服用的化合物，例如GLP-1R的激动剂。

发明内容

概述

一方面，本申请包含涉及一种式 I 化合物及其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代化合物：



式I

其中

X选自N或-CR^a；R^{a}选自氢原子，卤素和C$_{1-6}$烷基；

Y选自-C(=O)-；

Z$_3$，Z$_4$，Z$_5$，Z$_6$，Z$_7$，Z$_8$，Z$_9$，Z$_{10}$，Z$_{11}$，Z$_{12}$，Z$_{13}$选自N或C；

Q$_1$是C$_{6-10}$芳基或5至10元杂芳基，其中C$_{6-10}$芳基或5至10元杂芳基任选被一至五个独立地选自卤素，C$_{1-6}$烷基，C$_{1-6}$卤代烷基和C$_{1-6}$烷氧基的取代基取代；

Q$_2$是3至12元杂环基，桥环，螺环或5至10元杂芳基，其中3至12元杂环基和5至10元杂芳基任选被1至3个独立地选自卤素原子，C$_{1-6}$烷基，C$_{1-6}$卤代烷基，C$_{1-6}$烷氧基和-NR^{Qa}R^{Qb}的取代基取代，并且两个C$_{1-6}$烷基与它们所连接的碳原子一起形成C$_{3-8}$碳环；并且R^{Qa}和R^{Qb}独立地选自氢，C$_{1-6}$烷基，C$_{1-6}$卤代烷基和（C$_{1-6}$烷基）羰基；

R$_1$，R$_2$，R$_3$，R$_1$’，R$_2$’和R$_3$’各自独立地选自氢，卤素，C$_{1-6}$烷基，C$_{1-6}$烷氧基，C$_{1-6}$卤代烷氧基，环烷基或杂环烷基、）；

其中C$_{1-6}$烷基或环烷基或杂环烷基任选被一个或多个独立地选自卤素原子、C$_{1-6}$烷氧基和羟基的取代基取代；

其中R$_2$和R$_3$与它们所连接的碳原子一起形成4元至8元的杂环烷基；

其中R$_1$和R$_1$’可与它们所连接的碳原子一起形成C$_3$-C$_8$环烷基，R$_2$和R$_2$’可与它们所连接的碳原子一起形成C$_3$-C$_8$环烷基，R$_3$和R$_3$’可与它们所连接的碳原子一起形成C$_3$-C$_8$环烷基；

R$_4$，R$_5$和R$_6$各自独立地选自氢，卤素和C$_{1-6}$烷基；

R_7和R_8独立地选自氢或C_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基任选被一个或多个独立地选自卤素和C_{3-15}环烷基的取代基取代；

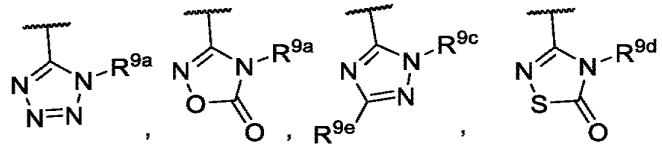
或者R_7和R_8与它们所连接的碳原子一起形成C_{3-15}碳环；其中R_7和R_8一起形成的C_{3-15}碳环任选被一至三个C_{1-6}烷基取代，其中C_{1-6}烷基任选被一个或多个独立选自卤素，羟基，$-NR^{7a}R^{7b}$，C_{1-6}烷氧基和3至12元杂环基的取代基取代，并且R^{7a}和R^{7b}独立地选自氢、C_{1-6}烷基和（C_{1-6}烷基）羰基；任意两个C_{1-6}烷基可与它们所连接的碳原子一起形成C_{3-15}碳环；

n_1是0,1,2,或3；

n2是0,1,2,3,4或5；

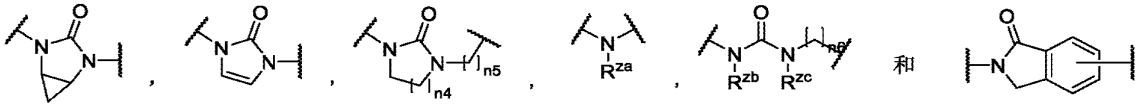
n3是0，或1；

R_9选自以下基团：


，-CO_2R^{9f}和-C(=O)-$NR^{9g}R^{9h}$；

并且R^{9a}，R^{9b}，R^{9c}，R^{9d}和R^{9g}各自独立地选自氢，C_{1-6}烷基和（C_{1-6}烷基）羰基，其中C_{1-6}烷基任选被一个或多个独立地选自卤素和C_{1-6}烷氧基的取代基取代；R^{9e}是氢或者任选被一个或多个卤素原子取代的C_{1-6}烷基；R^{9f}是氢或C_{1-6}烷基；R^{9h}是氢、C_{1-6}烷基、（C_{1-6}烷基）羰基、氰基或$-S(=O)_{n3}-R^{9i}$；n3是0,1或2；R^{9i}是C_{1-6}烷基；

Z_1选自以下基团：


和

其中R^{za}选自氢、C_{1-6}烷基和（C_{1-6}烷基）羰基，R^{zb}和R^{zc}独立氢或C_{1-6}烷基；n4为1，2或3；n5和n6独立地是0至10的整数；

Z_2选自C_{1-6}烷基、C_{3-15}环烷基、3至12元杂环基、C_{6-10}芳基和5至10元杂芳基，其中C_{3-15}环烷基、3至12元杂环基独立地任选被一至五个G取代；G选自以下基团：

a. 氧代；

b. 卤素；

c. 氰基；

d. -$NR^{zd}R^{ze}$；其中 R^{zd} 和 R^{ze} 独立地选自氢、C_{1-6} 烷基和（C_{1-6} 烷基）羰基；其中 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个独立选自羟基、卤素和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代；

e. -$C(=O)$-$NR^{zf}R^{zg}$；其中 R^{zf} 和 R^{zg} 独立地选自氢、C_{1-6} 烷基和（C_{1-6} 烷基）羰基；其中 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个独立选自羟基、卤素和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代；

f. -$S(=O)_{n7}$-R^{zh}；其中 n7 为 0,1 或 2；R^{zh} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

g. C_{1-6} 烷基；其中 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个独立地选自卤素、羟基、-$NR^{zi}R^{zj}$、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基和 3 至 12 元杂环基的取代基取代；其中 R^{zi} 和 R^{zj} 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基，并且其中 3 至 12 元杂环基任选被一个或多个氰基，C_{1-6} 烷基和 3 至 12 元杂环基的取代基取代；

h. C_{1-6} 烷氧基；其中 C_{1-6} 烷氧基任选被一个或多个羟基、卤素和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代；

i. 3 至 12 元杂环基；其中 3 至 12 元杂环基任选被一个或多个独立地选自 C_{1-6} 烷基和（C_{1-6} 烷基）羰基的取代基取代；

j. C_{6-10} 芳基；其中 C_{6-10} 芳基任选被一个或多个（C_{1-6} 烷基）羰基取代，和

k. 5 至 10 元杂芳基；其中 5 至 10 元杂芳基任选被一个或多个独立地选自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、-$NR^{zk}R^{zl}$ 和 3 至 12 元杂环基的取代基取代；其中 R^{zk} 和 R^{zl} 独立地选自氢、C_{1-6} 烷基和（C_{1-6} 烷基）羰基，并且其中 3 至 12 元杂环基任选被一个或多个独立地选自 C_{1-6} 烷基和（C_{1-6} 烷基）羰基的取代基取代；

l. -C_3-C_{15} 环烷基或-C_1-C_6 烷基-C_3-C_{15} 环烷基；其中环烷基或烷基任选被一个或多个独立地选自卤素，氧代，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基和（C_{1-6} 烷基）羰基的取代基取代，其中烷基或烷氧基可选择性被卤素取代。

另一方面，本申请涉及一种组合物，包含式（I）化合物，及其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代化合物，以及药学上可接收的赋形剂。

另一方面，本申请涉及一种治疗GLP-1介导的疾病或症状的方法；包括以下步骤：向受试者施用有效量的式（I）化合物，及其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代化合物，或者向受试者施用有效量的包含式（I）化合物的组合物。

另一方面，本申请涉及一种在治疗GLP-1介导的疾病或症状药物中的用途；

包括：向受试者施用有效量的式（I）化合物，及其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代化合物，或者向受试者施用有效量的包含式（I）化合物的组合物。

I、详述

在以下的说明中，包括某些具体的细节以对各个公开的实施方案提供全面的理解。然而，相关领域的技术人员会认识到，不采用一个或多个这些具体的细节，而采用其它方法、部件、材料等的情况下可实现实施方案。

除非本公开中另外要求，在整个说明书和其后的权利要求书中，词语“包括”和“包含”应解释为开放式的、含括式的意义，即“包括但不限于”。

在本公开和所附权利要求书中使用时，除非上下文另有明确规定，否则不带数量指示的单数指称物包括复数指称物。

在整个本说明书中提到的“一实施方案”或“实施方案”或“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”意指在至少一实施方案中包括与该实施方案所述的相关的具体参考要素、结构或特征。因此，在整个说明书中不同位置出现的短语“在一实施方案中”或“在实施方案中”或“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”不必全部指同一实施方案。此外，具体要素、结构或特征可以任何适当的方式在一个或多个实施方案中结合。

应当理解，在本公开的说明书和所附的权利要求书中用到的单数形式的冠词“一”(对应于英文“a”、“an”和“the”)包括复数的对象，除非文中另外明确地规定。因此，例如提到的包含“药学可接受的辅料”的缓释片包括一种药学可接受的辅料，或两种或多种药学可接受的辅料。

II、定义

除非另有定义，本文使用的所有技术和科学术语与本领域普通技术人员通常理解的含义相同。在化学基团的前端或末端的破折号是为了方便表示与母体的连接点；化学基团可以用或不用一个或多个破折号来描述，而不会失去其普通含义。前缀如 "C_{u-v} "或 "C_u-C_v "表示以下基团有 u 到 v 个碳原子，其中 u 和 v 是整数。例如，"C_{1-6}烷基 "或 "C_1-C_6烷基 "表示该烷基具有 1 至 6 个碳原子。

"烷基 "是一价或二价线性或支链饱和烃基。例如，一个烷基可以有 1 至 10 个碳原子（即 C_{1-10} 烷基）或 1 至 8 个碳原子（即 C_{1-8} 烷基）或 1 至 6 个碳原子（即 C_{1-6} 烷基）或 1 至 4 个碳原子（即 C_{1-4} 烷基）。烷基的例子包括但不限于：甲基（Me，$-CH_3$）、乙基（Et，$-CH_2CH_3$）、1-丙基（n-Pr，n-propyl，$-CH_2CH_3$）、2-丙基（i-Pr，i-Propyl，$-CH(CH_3)_2$）、1-丁基（n-Bu，n-butyl，$-CH_2CH_2CH_3$）、2-甲基-1-丙基（i-Bu，i-butyl，$-CH_2CH(CH_3)_2$），2-丁基（s-Bu，s-butyl，$-CH(CH_3)CH_2CH_3$），2-甲基-2-丙基（t-Bu，t-butyl，$-C(CH_3)_3$）；1-戊基（正戊基，$-CH_2CH_2CH_2CH_3$），2-戊基（$-CH(CH_3)CH_2CH_3$），3-戊基（$-CH(CH_2CH_3)_2$），2-甲基-2 丁基（$-C(CH_3)_2CH_2CH_3$）。3-甲基-2-丁基（$-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$），3-甲基-1-丁基（$-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$），2-甲基-1-丁基（$-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$）；1-己基（$-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$），2-己基（$-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$），3-己基（$-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$），2-甲基-2-戊基（$-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$）；3-甲基-2-戊基（$-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$），4-甲基-2-戊基（$-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$），3-甲基-3-戊基（$-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$）；2-甲基-3-戊基（$-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$），2,3-二甲基-2-丁基（$-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$），3,3-二甲基-2-丁基（$-CH(CH_3)C(CH_3)_3$，和辛基（$-(CH_2)_7CH_3$），烷基可以是未被取代的或被取代的。，，

"烷氧基 "是指基团-O-烷基，其中烷基如上定义。例如，C_{1-4} 烷氧基是指具有 1 至 4 个碳原子的-O-烷基基团。烷氧基可以是未取代的或取代的。

"烷氧基烷基 "是连接到上述定义的烷基的烷氧基，从而使该烷基是二价的。例如，C_{2-6} 烷氧基烷基包括$-CH_2-OMe$、$-CH_2-O-iPr$、$-CH_2-CH_2-OMe$、$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_3$、以及$-CH_2-CH_2-O-tBu$。烷氧基烷基可以是未被取代的或被取代的。

“卤素”指氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)和碘(-I)。

"卤代烷基 "是本文定义的烷基，其中该烷基的一个或多个氢原子独立地被一个卤素取代，该卤素可以是相同的或不同的，从而该烷基是二价。烷基和卤素可以是上文所述的任何一种。在一些实施方案中，卤代烷基确定了烷基部分的碳原子数，例如，C_{1-4} 卤代烷基包括 CF_3、CH_2F、CHF_2、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CF_3$、$CCl_2CH_2CH_3$ 和 $C(CH_3)_2(CF_2H)$。卤代烃基可以是未取代的或取代的。

"卤代烷氧基 "是本文定义的烷氧基，其中烷氧基中的一个或多个氢原子独立地被卤素取代，卤素可以是相同或不同的，从而使该烷基是二价的。烷氧基和卤素可以是上文所述的任何一种。在一些实施方案中，卤代烷氧基定义了烷基部分的碳原子数，例如，C1-4 卤代烷氧基包括 OCF_3、OCH_2F、OCH_2CF_3、$OCH_2CH_2CF_3$、$OCCl_2CH_2CH_3$ 和 $OC(CH_3)_2(CF_2H)$。卤代烷氧基可以是未取代的或取代的。

"环烷基 "是一个一价或二价的单一全碳环或多个缩合全碳环系统，其中每个实例中的环是一个非芳香族饱和或不饱和环。例如，在一些实施方案中，环烷基具有 3 至 12 个碳原子、3 至 10 个碳原子、3 至 8 个碳原子、3 至 6 个碳原子、3 至 5 个碳原子，或 3 至 4 个碳原子。示例性的单环环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环烯基、环庚基、环庚烯基和环辛基。环烷基还包括具有约 7 至 12 个碳原子的多个缩合环系统（例如，包括 2 个环的环系统）。在化合价要求允许的情况下，多个缩合环系统的环可以通过熔合键、螺线键或桥接键相互连接。示例性的多环环烷基包括八氢戊烯、双环[2. 2. 1]庚烷、双环[2. 2. 2]辛烷、双环[2. 2]辛-2 烯和螺[2. 5]辛烷。环烷基基团可以是未取代的或取代的。

“烷基环烷基”是指本文定义的烷基，其中该烷基的一个或多个氢原子独立地被环烷基取代，该环烷基可以是相同或不同的。烷基和环烷基可以是上述的任何一种。在一些实施方案中，烷基和环烷基部分的碳原子数可以分别指定，例如，C1-6 烷基-C3-12 环烷基。烷基环烷基基团可以是未取代的或取代的。

此处使用的 "芳基 "是指一价或二价单全碳芳香环或多缩合全碳环系统，其中该环是芳香的。例如，在一些实施方案中，一个芳基有 6 至 20 个碳原子，6 至 14 个碳原子，6 至 12 个碳原子，或 6 至 10 个碳原子。芳基包括一个苯基。芳基还包括具有约 9 至 20 个碳原子的多个缩合环系统（例如，由 2、3 或 4 个环组成的环系统），其中多个环是芳香族的。在化合价要求允许的情况下，多个缩合环系统的环可以通过熔合键相互连接。还可以理解的是，当提到某个原子范围的成员芳基（如 6-10 个成员的芳基）时，该原子范围是指该芳基的总环原子。例如，6 个成员的芳基包括苯基，10 个成员的芳基则包括萘基。芳基的非限制性例子包括，但不限于，苯基、萘基、蒽基等。芳基可以是未被取代的或被取代的。

"烷基芳基 "是指本文定义的烷基，其中该烷基的一个或多个氢原子独立地被一个 芳基取代，该芳基可以是相同或不同。烷基和芳基可以是上文所述的任何

一种，这样的烷基是二价的。在一些实施方案中，一个烷基芳基有 7 至 24 个碳原子，7 至 16 个碳原子，7 至 13 个碳原子，或 7 至 11 个碳原子。由碳原子数定义的烷基芳基是指构成烷基和芳基中存在的碳原子总数。例如，C_7 烷基芳基是指苄基，而 C_{11} 烷基芳基包括 1-甲基萘和正戊基苯基。在一些实施方案中，烷基和芳基部分的碳原子数可以分别指定，例如，C_{1-6} 烷基-C_{6-10} 芳基。烷基芳基的非限制性例子包括但不限于苄基、2，2-二甲基苯基、正戊基苯基、1-甲基萘基、2-乙基萘基等。烷基芳基可以是未被取代的或被取代的。

本文所用的 "杂环 "或 "杂环 "或 "杂环基 "是指单一饱和或部分不饱和的非芳香族环或非芳香族多环系统，该环中至少有一个杂原子（即至少有一个选自氧、氮和硫的环状（即环形）杂原子）。除非另有规定，杂环基团具有 3 至约 20 个环状原子，例如 3 至 12 个环状原子，例如 4 至 12 个环状原子，4 至 10 个环状原子，或 3 至 8 个环状原子，或 3 至 6 个环状原子，或 4 至 6 个环状原子，或 4 至 5 个环状原子。因此，该术语包括具有约 1 至 6 个环状碳原子和约 1 至 3 个环状杂原子的单一饱和或部分不饱和环（例如 3、4、5、6 或 7-元环），这些环中的杂原子选自氧、氮和硫组成的组。在化合价要求允许的情况下，多个缩合环（如双环杂环）系统的环可以通过熔合键、螺线键和桥接键相互连接。杂环包括但不限于氮杂环丁烷、氮杂吡啶、咪唑烷、吗啉、环氧乙烷、氧杂环、硫杂环、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷，吡咯烷酮，四氢呋喃，四氢噻吩，二氢吡啶，四氢吡啶，奎宁环，2-氧-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基，6-氧杂-1-氮杂螺[3. 3]庚烷-1-基，2-硫杂-6-氮杂螺[3. 3]庚烷-6-基，2,6-二氮杂螺[3. 3]庚烷-2-基，2-氮杂双环[3. 1. 0]己烷-2-基，3-氮杂双环[3. 1. 0]己基，2-氮杂双环[2. 1. 1]己基，2-氮杂双环[2. 2. 1]庚-2-基，4-氮杂螺[2. 4]庚基，5-氮杂螺[2. 4]庚基，以及类似物。杂环基可以是未被取代的或被取代的，。

"烷基杂环基 "是指本文定义的烷基，其中该烷基的一个或多个氢原子独立地被杂环基取代，该杂环基可以是相同的或不同的。烷基和杂环基可以是上述的任何一种，这样的烷基是二价的。在一些实施方案中，烷基和杂环基部分的原子数可以分别指定，例如，C_{1-6} 烷基-3 至 12 个成员的杂环基具有 1 至 3 个杂原子，每个杂原子独立为 N、O 或 S。 烷基杂环基可以是未取代的或取代的。

说 明 书

"5-10 元杂芳基 "是指在环中具有至少一个碳以外的原子的单一芳环，其中该原子选自氧、氮和硫组成的组；"5-10 元杂芳基 "还包括具有至少一个这样的芳环的多个缩合环系统，该多个缩合环系统将在下文进一步描述。因此，"5-10 个成员的杂芳基 "包括约 1-6 个碳原子的单芳环和约 1-4 个选自氧、氮和硫组的杂原子。硫和氮原子也可以以氧化的形式存在，只要该环是芳香族的。示例性的 5-10 元杂芳基环系统包括但不限于吡啶基、嘧啶基、噁唑基或呋喃基。"5-10 元杂芳基 "还包括多个缩合环系统（例如由 2、3 或 4 个环组成的环系统），其中如上定义的 5-10 元杂芳基与一个或多个选自 5-10 元杂芳基（形成例如 1，8-萘啶基）和芳基（形成例如苯并咪唑基或吲唑基）的环缩合，形成多个缩合环系统。因此，5-10 元杂芳基（单个芳环或多个缩合环系统）可以有大约 1-20 个碳原子，在 5-10 元杂芳基环内有大约 1-6 个杂原子。例如，四唑基在环内有 1 个碳原子和 4 个氮杂原子。在化合价要求允许的情况下，多个缩合环系统的环可以通过熔合键相互连接。应该理解的是，多个缩合环系统的各个环可以按任何顺序相互连接。应该理解的是，5-10 元杂芳基或 5-10 元杂芳基多重缩合环系统的连接点可以是 5-10 元杂芳基或 5-10 元杂芳基多重缩合环系统的任何合适的原子，包括碳原子和杂原子（例如，氮）。还应理解的是，当提及某个原子范围的成员杂芳基（例如，5 至 10 个成员的杂芳基）时，该原子范围是针对杂芳基的总环原子，包括碳原子和杂原子。还应理解的是，多个缩合环系统的环可以包括融合到具有饱和或部分不饱和键的杂环（例如 3、4、5、6 或 7 元环）的芳基环，该环具有约 1 至 6 个环状碳原子和约 1 至 3 个选自环中氧、氮和硫的环状杂原子。例如，5-10 元杂芳基包括噻唑基，5-10 元杂芳基包括喹啉基。示例性 5-10 元杂芳基包括但不限于吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、噻吩基、吲哚基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噁二唑基、噻二唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻唑基、苯并恶唑基、吲唑基、喹恶唑基、喹唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、硫代苯基、吡咯并[2，3-b]吡啶基、喹唑啉基-4（3H）-酮、三唑基和四唑基。5-10 元杂芳基可以是未被取代的或被取代的，。

"烷基-杂芳基 "是指本文定义的烷基，其中该烷基的一个或多个氢原子独立地被杂芳基取代，该杂芳基可以是相同的或不同的，从而使该烷基是二价。烷基和杂芳基可以是上述的任何一种。在一些实施方案中，烷基和杂芳基部分的原子

数被分别指定，例如，C_{1-6}烷基-5至10个成员的杂芳基，具有1至4个杂原子，每个杂原子独立为N、O或S。 烷基杂芳基可以是未取代的或取代的。

本文中的"氧代"是指=O。

此处使用的"取代的"是指其中基团的一个或多个氢原子独立地被一个或多个取代基（例如，1、2、3或4个或更多）取代，如所示。

"本公开的化合物"包括本文公开的化合物，例如本公开的化合物包括式（I-A-1）的化合物，包括实施例的化合物。在一些实施方案中，"本公开的化合物"包括式(I-A-1)的化合物。

"药学上可接受的赋形剂"包括但不限于任何佐剂、载体、赋形剂、滑润剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂，其已被美国食品和药物管理局批准为可用于人类或家畜。

本文所用的"治疗有效量"或"有效量"是指能有效地引起所需生物或医学反应的量，包括当施用于治疗疾病的受试者时，足以影响该疾病的治疗的化合物的量。有效量将根据化合物、疾病及其严重程度以及待治疗对象的年龄、体重等因素而变化。有效量可以包括一定范围的量。正如本领域所理解的，有效量可以是一个或多个剂量，即可能需要一个剂量或多个剂量来实现所需的治疗终点。有效量可在施用一种或多种治疗剂的情况下考虑，如果与一种或多种其他药剂一起使用，可能或已经达到了理想的或有益的结果，则可认为单一药剂是以有效量给予的。由于化合物的联合作用（例如，相加或协同作用），任何共同施用的化合物的适当剂量可以选择性地降低。

本文所用的"共同给药"是指在给药一种或多种额外治疗剂的单位剂量之前或之后给药本公开的化合物的单位剂量，例如，在给药一种或多种额外治疗剂的几秒钟、几分钟或几小时内给药本公开的化合物。例如，在一些实施方案中，首先施用本公开的化合物的单位剂量，然后在几秒钟或几分钟内施用一种或多种附加治疗剂的单位剂量。或者，在其他实施方案中，先施用一个或多个额外治疗剂的单位剂量，然后在数秒或数分钟内施用本公开的化合物的单位剂量。在一些实施方案中，首先施用本公开的化合物的单位剂量，然后在数小时后（例如1-12小时），施用一种或多种额外治疗剂的单位剂量。在其他实施方案中，先施用一

个或多个额外治疗剂的单位剂量，然后在数小时后（例如 1-12 小时），施用本公开的化合物的单位剂量。本文公开的化合物与一种或多种附加治疗剂的共同给药一般是指同时或相继给药本文公开的化合物和一种或多种附加治疗剂，从而使每种药剂的治疗有效量存在于受试者的体内。

还提供了本文所述化合物的药学上可接受的盐、水合物、溶解物、同分异构体形式、多晶型和前药。

"药学上可接受的 "或 "生理上可接受的 "是指化合物、盐类、组合物、剂型和其他材料，它们在制备适合于兽医或人类药物使用的药物组合物中是有用的。

本文所述的化合物可作为药学上可接受的盐或在适当时作为游离碱制备和/或配制。药学上可接受的盐是化合物的游离碱形式的无毒盐，它具有游离碱所需的药理活性。这些盐可以从无机或有机酸或碱中提取。例如，含有碱性氮的化合物可通过使该化合物与无机或有机酸接触来制备成药学上可接受的盐。药学上可接受的盐的非限制性例子包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、单氢磷酸盐、双氢磷酸盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、醋酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙醇盐、草酸盐、丙二酸盐、亚铁酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐，丁炔-1，4-二酸盐，己炔-1，6-二酸盐，苯甲酸盐，氯苯甲酸盐，甲基苯甲酸盐，二硝基苯甲酸盐，羟基苯甲酸盐，甲氧基苯甲酸盐，邻苯二甲酸盐，磺酸盐，甲磺酸盐，丙磺酸盐、苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、γ-羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐和扁桃酸盐。 其他合适的药学上可接受的盐的清单可在《雷明顿：药学科学与实践，第 21 版，利平科特.威廉姆斯和威尔金斯，费城，宾夕法尼亚州，2006》中找到，，，，，，，。

本文公开的化合物的 "药学上可接受的盐 "的例子还包括来自适当的碱的盐，如碱金属（例如钠、钾）、碱土金属（例如镁）、铵和 N（C_1-C_4 烷基）$^{4+}$。还包括碱加成盐，如钠盐或钾盐。

还提供了本文所述的化合物或药学上可接受的盐、异构体或其混合物，其中连接到碳原子的 1 至 n 个氢原子可被氘原子或 D 取代，其中 n 是分子中氢原子的数量。如本领域所知，氘原子是氢原子的一种非放射性同位素。这样的化合物

可增加对代谢的抵抗力，因此可用于增加本文所述化合物或药学上可接受的盐、异构体或其混合物在给哺乳动物服用时的半衰期。参见“福斯特，“药物代谢研究中的氘同位素效应”趋势药理学，科学 5(12):524-527 (1984)”，，，。此类化合物是通过本领域众所周知的方法合成的，例如采用其中一个或多个氢原子被氘取代的起始材料。

可纳入所公开的化合物的同位素的例子还包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素，如 ^{2}H，^{3}H，^{11}C，^{13}C，^{14}C，^{13}N，^{15}N，^{15}O，^{17}O，^{18}O，^{31}P，^{32}P，^{35}S，^{18}F，^{36}Cl，^{123}I 和 ^{125}I。用正电子发射同位素，如 ^{11}C、^{18}F、^{15}O 和 ^{13}N 取代，可用于正电子发射拓扑图（PET）研究，以检查底物受体的占用情况。同位素标记的式(I-A-1)化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术制备，或通过类似于下述实施例中所述的工艺，用适当的同位素标记的试剂代替先前使用的非标记试剂。

本文公开的实施方案的化合物或其药学上可接受的盐可能含有一个或多个不对称中心，因此可能产生对映体、非对映体和其他立体异构体形式，这些形式在绝对立体化学方面可定义为(R)-或(S)-，或者，对于氨基酸来说，可定义为(D)-或(L)-。本声明的意思是包括所有这些可能的异构体，以及它们的外消旋体和光学纯形式。光学活性的(+)和(-)、(R)和(S)、或(D)和(L)-异构体可以用手性合成物或手性试剂制备，或用常规技术，例如色谱法和分馏结晶法进行解析。制备/分离单个对映体的常规技术包括从合适的光学纯前体进行手性合成，或使用例如手性高压液相色谱法（HPLC）解析外消旋物（或盐或衍生物的外消旋物）。当本文所述的化合物含有烯烃双键或其他几何不对称中心时，除非另有规定，否则这些化合物打算包括 E 和 Z 几何异构体。同样，所有的同分异构体形式也被包括在内。当化合物以其手性形式表示时，应理解为该实施方案包括但不限于特定的非对映体或对映体富集形式。如果没有指定但存在手性，则可以理解为该实施方案是针对特定的非对映体或对映体富集形式；或这种化合物的外消旋或标量混合物。如本文所用，"标量混合物 "是指立体异构体以非 1:1 的比例的混合物。

此处使用的 "立体异构体 "是指由相同的原子结合但具有不同的三维结构的化合物，它们不能互换。本公开内容考虑了各种立体异构体及其混合物，并包括"对映体"，它指的是其分子是彼此不可叠加的镜像的两种立体异构体。

本文所用的“互变异构体”是指质子从一个分子的一个原子转移到同一分子的另一个原子。在一些实施方案中，本公开包括所述化合物的互变异构体。

本文所用的“溶剂化物”是指溶剂和化合物相互作用的结果。还提供了本文所述化合物的盐的溶剂化物。还提供了本文所述化合物的水合物。

本文所用的“水合物”是指与一种或多种水分子化学结合的本发明化合物。

“预防”或“防止”是指任何治疗导致疾病或病症的临床症状不发展的疾病或病症。在一些实施方案中，化合物可以给药于具有疾病或病症风险或家族史的受试者(包括人)。

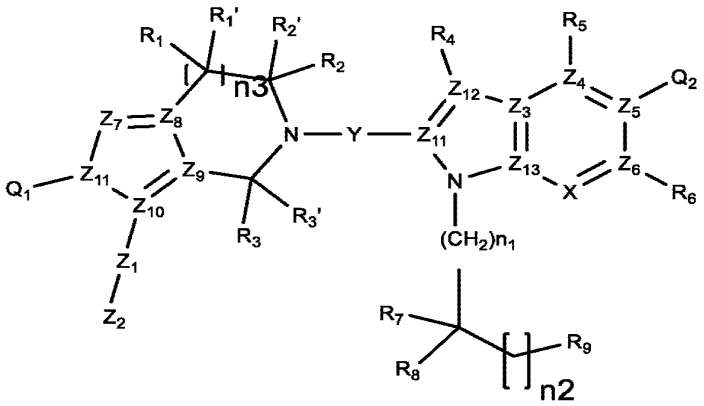
本文所用的“前体药物”是指一种药物的衍生物，其在施用到人体后根据某种化学或酶促途径转化为母体药物。在一些实施方案中，前药是药物的生物活性衍生物，其在施用到人体后根据一些化学或酶促途径转化为生物活性母体药物。

这里使用的“治疗”或“治疗”或“治疗”是指获得有益或期望结果的方法。出于本公开的目的，有益或期望的结果包括但不限于减轻症状和/或减轻症状的程度和/或防止与疾病或状况相关的症状恶化。在一个实施例中，“治疗”或“治疗”包括以下一个或多个:a)抑制疾病或病症(例如，减少由疾病或病症引起的一种或多种症状，和/或减少疾病或病症的程度)；b)减缓或阻止与疾病或病症相关的一种或多种症状的发展(例如，稳定疾病或病症，延缓疾病或病症的恶化或进展)；和c)缓解疾病或病症，例如，导致临床症状消退、改善疾病状态、延缓疾病进展、提高生活质量和/或延长生存期。本文所用的“有风险的个体”是指有发展为需要治疗的疾病的风险的个体。“处于危险中”的个体可能患有或可能不患有可检测的疾病或病症，并且可能在本文所述的治疗方法之前表现出或可能没有表现出可检测的疾病。“有风险”表示个体具有一个或多个所谓的风险因素，这些因素是与疾病或状况的发展相关的可测量参数，并且在本领域中是已知的与没有这些风险因素的个体相比，具有一个或多个这些风险因素的个体患疾病或病症的概率更高。

III、化合物

本申请的一个方面涉及到一些结合 GLP-1R 并作为 GLP-1R 激动剂或调节剂的化合物。

在一些实施方案中，本公开的化合物是式(I)的化合物:



式I

或其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代化合物；

其中

X选自N或-CR^a；R^{a}选自氢原子，卤素和C$_{1-6}$烷基；

Y选自-C(=O)-；

Z$_3$，Z$_4$，Z$_5$，Z$_6$，Z$_7$，Z$_8$，Z$_9$，Z$_{10}$，Z$_{11}$，Z$_{12}$，Z$_{13}$选自N或C；

Q$_1$是C$_{6-10}$芳基或5至10元杂芳基，其中C$_{6-10}$芳基或5至10元杂芳基任选被一至五个独立地选自卤素，C$_{1-6}$烷基，C$_{1-6}$卤代烷基和C$_{1-6}$烷氧基的取代基取代；

Q$_2$是3至12元杂环基，桥环，螺环或5至10元杂芳基，其中3至12元杂环基和5至10元杂芳基任选被1至3个独立地选自卤素原子，C$_{1-6}$烷基，C$_{1-6}$卤代烷基，C$_{1-6}$烷氧基和-NR^{Qa}R^{Qb}的取代基取代，并且两个C$_{1-6}$烷基与它们所连接的碳原子一起形成C$_{3-8}$碳环；并且R^{Qa}和R^{Qb}独立地选自氢，C$_{1-6}$烷基，C$_{1-6}$卤代烷基和（C$_{1-6}$烷基）羰基；

R$_1$，R$_2$，R$_3$，R$_1$’，R$_2$’和R$_3$’各自独立地选自氢，卤素，C$_{1-6}$烷基，C$_{1-6}$烷氧基，C$_{1-6}$卤代烷氧基，环烷基或杂环烷基、）；

其中C$_{1-6}$烷基或环烷基或杂环烷基任选被一个或多个独立地选自卤素原子、C$_{1-6}$烷氧基和羟基的取代基取代；

其中R$_2$和R$_3$与它们所连接的碳原子一起形成4元至8元的杂环烷基；

其中R$_1$和R$_1$’可与它们所连接的碳原子一起形成C$_3$-C$_8$环烷基，R$_2$和R$_2$’可与它们所连接的碳原子一起形成C$_3$-C$_8$环烷基，R$_3$和R$_3$’可与它们所连接的碳原子一起形成C$_3$-C$_8$环烷基；

R_4，R_5和R_6各自独立地选自氢，卤素和C_{1-6}烷基；

R_7和R_8独立地选自氢或C_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基任选被一个或多个独立地选自卤素和C_{3-15}环烷基的取代基取代；

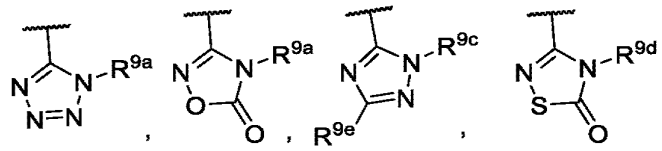
或者R_7和R_8与它们所连接的碳原子一起形成C_{3-15}碳环；其中R_7和R_8一起形成的C_{3-15}碳环任选被一至三个C_{1-6}烷基取代，其中C_{1-6}烷基任选被一个或多个独立选自卤素，羟基，$-NR^{7a}R^{7b}$，C_{1-6}烷氧基和3至12元杂环基的取代基取代，并且R^{7a}和R^{7b}独立地选自氢、C_{1-6}烷基和（C_{1-6}烷基）羰基；任意两个C_{1-6}烷基可与它们所连接的碳原子一起形成C_{3-15}碳环；

n_1是0,1,2,或3；

n2是0,1,2,3,4或5；

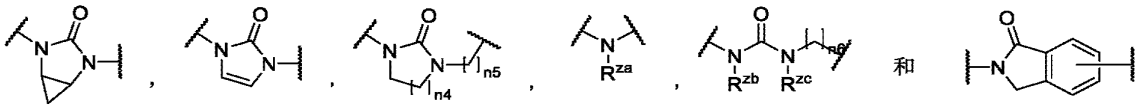
n3是0，或1；

R_9选自以下基团：


，-CO_2R^{9f} 和-C(=O)-$NR^{9g}R^{9h}$；

并且 R^{9a}，R^{9b}，R^{9c}，R^{9d}和 R^{9g}各自独立地选自氢，C_{1-6}烷基和（C_{1-6}烷基）羰基，其中 C_{1-6}烷基任选被一个或多个独立地选自卤素和 C_{1-6}烷氧基的取代基取代；R^{9e}是氢或者任选被一个或多个卤素原子取代的 C_{1-6}烷基；R^{9f}是氢或 C_{1-6}烷基；R^{9h}是氢、C_{1-6}烷基、（C_{1-6}烷基）羰基、氰基或-S(=O)$_{n3}$-R^{9i}；n3 是 0,1 或 2；R^{9i}是 C_{1-6}烷基；

Z_1选自以下基团：



其中 R^{za}选自氢、C_{1-6}烷基和（C_{1-6}烷基）羰基，R^{zb}和 R^{zc}独立氢或 C_{1-6}烷基；n4 为 1，2 或 3；n5 和 n6 独立地是 0 至 10 的整数；

Z_2选自 C_{1-6}烷基、C_{3-15}环烷基、3 至 12 元杂环基、C_{6-10}芳基和 5 至 10 元杂芳基，其中 C_{3-15}环烷基、3 至 12 元杂环基独立地任选被一至五个 G 取代；G 选自以下基团：

a. 氧代；

b. 卤素；

c. 氰基；

d. -$NR^{zd}R^{ze}$；其中 R^{zd} 和 R^{ze} 独立地选自氢、C_{1-6} 烷基和（C_{1-6} 烷基）羰基；其中 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个独立选自羟基、卤素和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代；

e. -C(=O)-$NR^{zf}R^{zg}$；其中 R^{zf} 和 R^{zg} 独立地选自氢、C_{1-6} 烷基和（C_{1-6} 烷基）羰基；其中 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个独立选自羟基、卤素和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代；

f. -$S(=O)_{n7}$-R^{zh}；其中 n7 为 0,1 或 2；R^{zh} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

g. C_{1-6} 烷基；其中 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个独立地选自卤素、羟基、-$NR^{zi}R^{zj}$、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基和 3 至 12 元杂环基的取代基取代；其中 R^{zi} 和 R^{zj} 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基，并且其中 3 至 12 元杂环基任选被一个或多个氰基，C_{1-6} 烷基和 3 至 12 元杂环基的取代基取代；

h. C_{1-6} 烷氧基；其中 C_{1-6} 烷氧基任选被一个或多个羟基、卤素和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代；

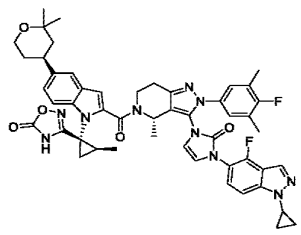
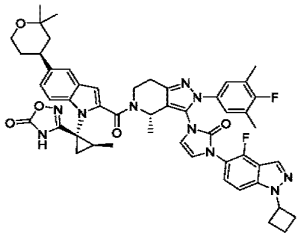
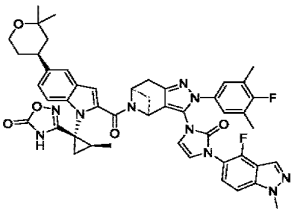
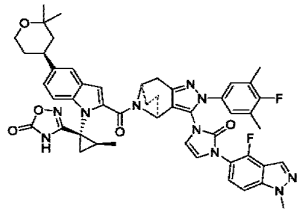
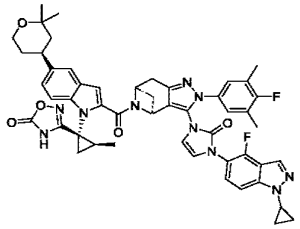
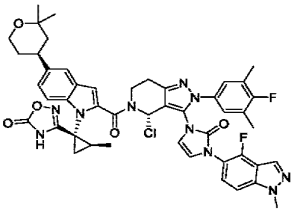
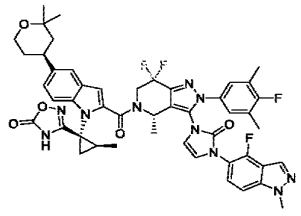
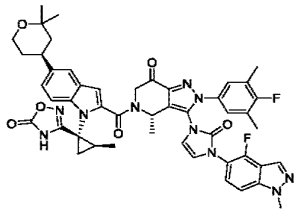
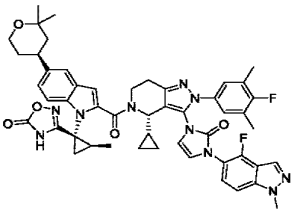
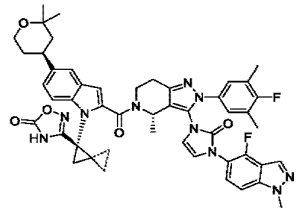
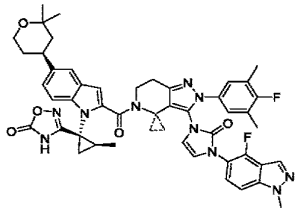
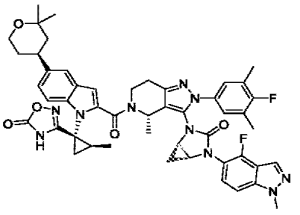
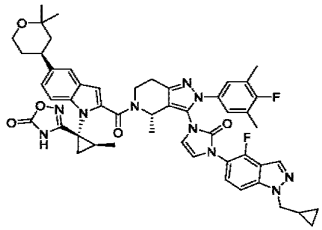
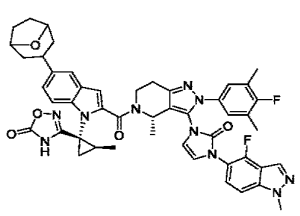
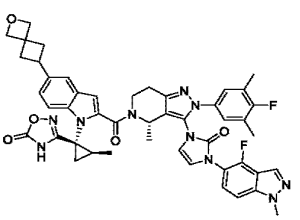
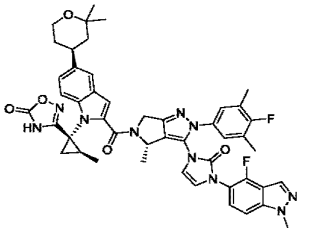
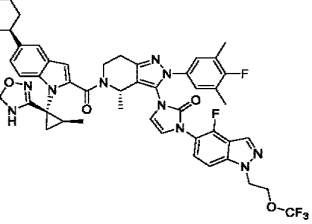
i. 3 至 12 元杂环基；其中 3 至 12 元杂环基任选被一个或多个独立地选自 C_{1-6} 烷基和（C_{1-6} 烷基）羰基的取代基取代；

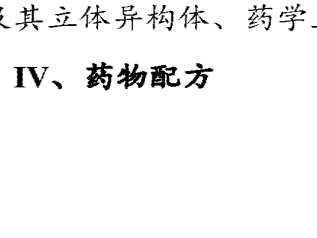
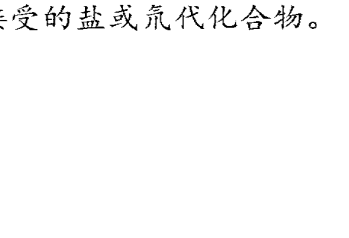
j. C_{6-10} 芳基；其中 C_{6-10} 芳基任选被一个或多个（C_{1-6} 烷基）羰基取代，和

k. 5 至 10 元杂芳基；其中 5 至 10 元杂芳基任选被一个或多个独立地选自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、-$NR^{zk}R^{zl}$ 和 3 至 12 元杂环基的取代基取代；其中 R^{zk} 和 R^{zl} 独立地选自氢、C_{1-6} 烷基和（C_{1-6} 烷基）羰基，并且其中 3 至 12 元杂环基任选被一个或多个独立地选自 C_{1-6} 烷基和（C_{1-6} 烷基）羰基的取代基取代；

l. -C_3-C_{15} 环烷基或-C_1-C_6 烷基-C_3-C_{15} 环烷基；其中环烷基或烷基任选被一个或多个独立地选自卤素，氧代，C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基和（C_{1-6} 烷基）羰基的取代基取代，其中烷基或烷氧基可选择性被卤素取代。

在一些实施例中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐具有下结构式:

，及其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代化合物。

IV、药物配方

在一些实施方案中，本公开提供了一种药物组合物，其包含本公开的化合物(例如式(I-A-1)化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的赋形剂。

在本公开的一些实施方案中，药物组合物包含式(I-A-1)化合物或其药学上可接受的盐，以及一种或多种另外的治疗剂，如下文更全面阐述的。

包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可以用一种或多种药学上可接受的赋形剂来制备，所述赋形剂可以根据常规实践来选择。片剂可以包含赋形剂，包括助流剂、填充剂、粘合剂等。水性组合物可以以无菌形式制备，并且当打算通过口服以外的方式递送时，通常可以是等渗的。在一些实施方案中，组合物可以包含赋形剂，例如在 Rowe 等人《Handbook of Pharmaceutical Excipients，6th edition，American Pharmacists Association，2009》中阐述的那些。赋形剂可以包括抗坏血酸和其他抗氧化剂、螯合剂如乙二胺四乙酸、碳水化合物如糊精、羟烷基纤维素、羟烷基甲基纤维素、硬脂酸等。在一些实施方案中，组合物以固体剂型提供，包括固体口服剂型。

该组合物包括适用于各种给药途径的那些，包括口服给药。该组合物可以单位剂量形式存在，并且可以通过药学领域公知的任何方法制备。这些方法包括将活性成分(例如，本公开的化合物或其药用盐)与一种或多种药学上可接受的赋形剂结合的步骤。该组合物可以通过将活性成分与液体赋形剂或细碎的固体赋形剂或两者均匀而紧密地结合，然后，如果需要，将产品成型来制备。技术和配方通常可以在《Remington: The Science and Practice of Pharmacy， 21st Edition，Lippincott Wiliams and Wilkins， Philadelphia， Pa.， 2006.》中找到。

适用于口服给药的本文所述组合物可以以离散单位(单位剂型)存在，包括但不限于胶囊、小袋或片剂，每种都含有预定量的活性成分。在一个实施方案中，本公开的药物组合物是片剂。

本文公开的药物组合物包含一种或多种本文公开的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的赋形剂和任选的其它治疗剂。含有活性成分的药物组合物可以是适合预期给药方法的任何形式。当用于口服使用时，例如，可以制备片剂、锭剂、锭剂、水或油悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳剂、硬胶囊或软胶囊、糖浆或酏剂。用于口服使用的组合物可以根据本领域已知的用于制造药物组合物的任何方法来制备，并且这种组合物可以包含一种或多种赋形剂，包括甜

味剂、调味剂、着色剂和防腐剂，以便提供可口的制剂。含有活性成分与无毒的药学上可接受的赋形剂的片剂是可接受的，所述赋形剂适用于片剂的生产。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂，如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠、聚维酮、磷酸钙或磷酸钠；制粒和崩解剂，如玉米淀粉或海藻酸；粘合剂，例如纤维素、微晶纤维素、淀粉、明胶或阿拉伯胶；和润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是无包衣的，或者可以通过已知技术包衣，包括微胶囊化，以延迟在胃肠道中的崩解和吸附，从而提供更长时间的持续作用。例如，可以单独或与蜡一起使用延时材料，如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

可以与非活性成分结合以产生剂型的活性成分的量可以根据预期的治疗受试者和给药方式而变化。例如，在一些实施方案中，用于人类口服给药的剂型可以包含约 1 至 1000 mg 的活性物质，该活性物质用适当且方便量的药学上可接受的赋形剂配制。在一些实施方案中，药学上可接受的赋形剂占总组合物的约 5%至约 95%(重量:重量)。

在一些实施方案中，在一个变体中，包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐的组合物不包含影响活性成分代谢速率的试剂。因此，应当理解，在一个方面，包含本发明化合物的组合物不包含会影响(例如，减缓、阻碍或延迟)本发明化合物或与本发明化合物分开、顺序或同时给药的任何其它活性成分的代谢的试剂。还应当理解，在一个方面，本文详述的任何方法、试剂盒、制品等不包含会影响(例如，减缓、阻碍或延迟)本公开的化合物或与本公开的化合物分开、顺序或同时施用的任何其它活性成分的代谢的试剂。

在一些实施方案中，上述药物组合物用于人类或动物。

本公开还包括本公开的化合物，其作为药学上可接受的组合物的单一活性成分给药，该组合物可以通过本领域已知的常规方法制备，例如通过将活性成分结合到药学上可接受的、治疗上惰性的有机和/或无机载体或赋形剂上，或者通过与其混合。

在一个方面，本文提供了本公开的化合物作为第二种或其它活性成分的用途，所述第二种或其它活性成分与已知药物中的其它活性成分具有协同作用，或者本公开的化合物与这些药物一起给药。

本公开的化合物也可以前药的形式或在体内释放活性成分的其它合适的修饰形式使用。

V. 给药途径

本公开的化合物（在此也被称为活性成分），可以通过适合于待治疗的条件的任何途径给药。合适的途径包括口服、直肠、鼻腔、局部（包括口腔和舌下）、透皮、阴道和肠外（包括皮下、肌肉注射、静脉注射、皮内、瘤内、鞘内和硬膜外）等。可以理解的是，优选的途径可能随着例如接受者的状况而变化。本文所公开的某些化合物的优点是它们是口服生物可利用的，可以口服给药。

本公开的化合物可以按照有效的给药方案在所需的时间段或持续时间内给予个体，例如至少约 1 个月、至少约 2 个月、至少约 3 个月、至少约 6 个月、或至少约 12 个月或更长。在一个实施方案中，该化合物在个体生命的持续时间内以每日或间歇的方式给药。

本公开的化合物的剂量或给药频率可以基于给药医生的判断在治疗的过程中进行调节。

该化合物可以有效量给予个体(例如人)。在一些实施方案中，该化合物每天给药一次。

该化合物可以通过任何有用的途径和手段给药，例如通过口服或肠外（例如静脉）给药。该化合物的治疗有效量可包括从每天约 0.00001 毫克/千克体重到每天约 10 毫克/千克体重，例如从每天约 0.0001 毫克/千克体重到每天约 10 毫克/千克体重，或如从每天约 0.001 毫克/千克体重到每天约 1 毫克/千克体重，或如从约 0. 01 毫克/公斤体重每天到约 1 毫克/公斤体重每天，或如从约 0.05 毫克/公斤体重每天到约 0.5 毫克/公斤体重每天，或如从约 0.3 毫克到约 30 毫克每天，或如从约 30 毫克到约 300 毫克每天。

本公开的化合物可与一种或多种额外的治疗剂以本公开的化合物的任何剂量量（例如，从 1 毫克到 1000 毫克的化合物）组合。治疗有效量可包括从每剂约 1 毫克到每剂约 1000 毫克，例如从每剂约 50 毫克到每剂约 500 毫克，或如从每剂约 100 毫克到每剂约 400 毫克,或如从每剂约 150 毫克到每剂约 350 毫克，或如从每剂约 200 毫克到每剂约 300 毫克。本公开的化合物的其他治疗有效量为每剂约 100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、

425、450、475、或约 500 毫克。本公开的化合物的其他治疗有效量为每剂约 100 毫克，或每剂约 125、150、175、200、225、250、275、300、350、400、450 或约 500 毫克。单一剂量可以每小时、每天或每周给药。例如，单剂量可以每 1 小时、2、3、4、6、8、12、16 或 24 小时给药一次。单一剂量也可以每 1 天、2、3、4、5、6 或 7 天给药一次。单一剂量也可以每 1 周、2、3 或 4 周给药一次。在一些实施方案中，单次剂量可以每周给药一次。单一剂量也可以每月给药一次。

包含本公开的化合物，或其对映体，或其药学上可接受的盐，或包含上述任何一种的药物组合物的试剂盒也包括在本公开中。在一个实施方案中，一个试剂盒进一步包括使用说明。在一个方面，试剂盒包括本公开的化合物，或其药学上可接受的盐、同分异构体、立体异构体的混合物、原药或其氘代类似物，以及在治疗本文所述的适应症，如疾病或病症中使用该化合物的标签和/或说明。在一个实施方案中，提供了包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种（例如一种、两种、三种、四种、一种或两种，或一至三种，或一至四种）附加治疗剂的试剂盒。

本文还提供了包括本公开的化合物或其药学上可接受的盐、同分异构体、立体异构体的混合物、原药或氘代类似物在合适的容器中的制造物品。该容器可以是小瓶、罐子、安瓿、预装注射器和静脉注射袋。

实施例 1：

合成

本发明的化合物可以用本文公开的方法及其常规修改来制备，鉴于本文公开的方法和本领域众所周知的方法，这些修改是显而易见的。除了本文的教导之外，还可以使用常规的和众所周知的合成方法。

式(I-A-1)的典型化合物或其药学上可接受的盐的合成，例如具有式(I-A-1)中一个或多个描述的结构的化合物，或本文公开的其他公式或化合物，可按以下例子所述完成。

一般合成方法

根据本公开的化合物的典型实施方案可使用下文描述的一般反应方案和/或实例进行合成。鉴于本文的描述，显然可以通过用具有类似结构的其他材料替代起始材料来改变一般方案，从而产生相应不同的产品。后面的合成描述提供了许

多例子，说明起始材料如何变化以提供相应的产品。起始材料通常从商业来源获得，或使用已公布的合成化合物的方法合成，这些化合物是本公开的实施方案，检查要合成的化合物的结构将提供每个取代基的身份，鉴于这里的例子，最终产品的身份通常会通过简单的检查过程使必要的起始材料的身份变得明显。本文反应方案中使用的基团标签（如 R_1，R_2）仅用于说明目的，除非另有说明，否则在名称或功能上不一定与其他地方用于描述式（I-A-1）化合物或其方面或片段的标签一致。

合成反应参数

本公开的化合物可以使用例如以下的一般方法和程序，从容易获得的起始材料制备。可以理解的是，凡是给出典型或优选的工艺条件（即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等）；除非另有说明，否则也可以使用其他工艺条件。最佳的反应条件可能随特定的反应物或溶剂的使用而变化，但这种条件可以由本领域的技术人员通过常规优化程序来确定。

此外，对于本领域的技术人员来说，传统的保护基可能是必要的，以防止某些官能团进行不希望的反应。用于各种官能团的保护基团以及保护和脱保护特定官能团的合适条件，在本领域是众所周知的。例如，在 T.W.Greene 和 G.M.Wuts(1999)《有机合成中的保护基团》，第三版，Wiley，纽约，以及其中引用的文献中描述了许多保护基团。

此外，本公开的化合物可以包含一个或多个手性中心。因此，如果需要，可以将此类化合物制备或分离为纯立体异构体，即作为单独的对映体或非对映体或作为立体异构体富集的混合物来制备或分离。除非另有说明，所有这些立体异构体（和富集的混合物）都包括在本声明的范围内。纯粹的立体异构体（或富集的混合物）可以用例如本领域中众所周知的光学活性起始材料或立体选择性试剂来制备。另外，这种化合物的外消旋混合物可以用例如手性柱色谱法、手性分解剂等进行分离。

以下反应的起始材料一般是已知的化合物，或者可以通过已知程序或其明显的修改来制备。例如，许多起始材料可从商业供应商处获得，如 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)。其他的可以通过标准参考文献中描述的程序或其明显的修改来制备，如 Fieser 的《有机合成试剂》:第 1-15 卷（John Wiley,

and Sons， 1991）；Rodd 的《碳化合物化学》:第 1-5 卷， 和补编版本（Elsevier 科学出版社，1989 年）；《有机反应》第 1-40 卷（John Wiley， and Sons， 1991 年），March 的《高级有机化学》（John Wiley， and Sons， 5th Edition， 2001 年），以及 Larock 的《综合有机转化》（VCH 出版公司， 1989).

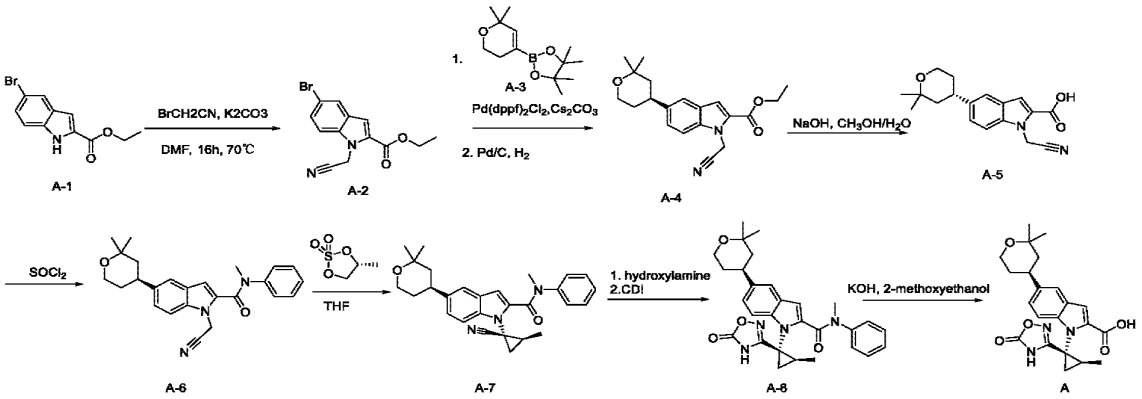
术语 "溶剂"、"惰性有机溶剂 "或 "惰性溶剂 "是指在与之相关的反应条件下的惰性溶剂（例如包括苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃（"THF"）、N，N-二甲基甲酰胺（"DMF"）、氯仿、二氯甲烷（或二氯甲烷）、二乙醚、甲醇、吡啶等）。除非有相反的规定，本公开的反应中使用的溶剂是惰性有机溶剂，反应是在惰性气体，最好是氮气下进行的。

术语 "q.s."是指加入足以实现所述功能的数量，例如，使溶液达到所需体积（即 100%）。

本文提供的化合物可根据下文提供的一般方案进行合成。在下面的方案中，应该理解其中所示的每个化合物都可以在任何步骤中按要求存在保护基。标准的保护基团在本领域技术人员的范围内。

中间体制备:

中间体A、B和C的制备



将**A-1**（5g，18.65mmol）,碳酸钾（5.16g， 37.3mmol）和碘化钠（0.28g，1.86mmol）溶于DMF（30ml），将溴乙腈（3.36g，28.0mmol）滴加入反应液中，加热至70°C反应16小时。 冷却至室温，加水（60ml）析出固体，过滤得棕色固体4g，收率：49.0%。

将**A-2**（2.0g，6.51mmol），**A-3**（1.71g，7.16mmol），碳酸铯（3.18g，9.77mmol）

和Pd(dppf)2Cl2（0.5g，0.6mmol）溶于二氧六环（20ml），于N_2下加热至100℃反应4小时。冷却反应液，加入水（30ml）和乙酸乙酯（30ml）萃取有机相。有机相浓缩至干，再经柱层析纯化制得白色固体1.2g。所得固体溶于甲醇中，加入Pd/C(0.12g，30%wt.)，于氢气下室温反应过夜。过滤，取滤液，浓缩至干，所得固体经手性制备液相（取保留时间小的）制备得**A-4**，0.6g，收率：27.3%。

将**A-4**（0.6g,1.76mmol）溶于甲醇/水（4ml/2ml）中，加入氢氧化钠（0.28g，7.05mmol）室温反应4小时。用稀盐酸调pH至5.0，加入乙酸乙酯（5ml）萃取有机相，减压浓缩至干得固体**A-5**，0.53g， 收率：96.3%。

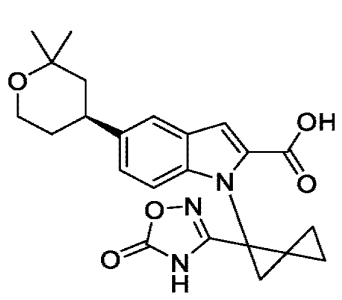
将**A-5**（300mg，1.1mmol）溶于二氯甲烷（10ml），加入二氯亚砜（520mg，4.4mmol）和1滴DMF，室温反应6小时。将反应液浓缩至干得酰氯油状物，并加入5ml二氯甲烷溶清，待用。将*N*-甲基苯胺（180mg，1.65mmol）和三乙胺（222mg，2.2mmol）溶于二氯甲烷（10ml），冰浴下，滴加酰氯溶液，室温下继续反应1小时。加入水（10ml）萃取出有机相，经减压浓缩至干得**A-6**， 350mg， 87.9%。

将**A-6**（100mg，0.25mmol），(4*R*)-4-甲基-1,3,2-二恶噻戊环 2,2-二氧化物（103.6g，0.75mmol）溶于THF（5ml）。冷却至-20℃，滴加双三甲基硅基胺基锂（1ml， 1M in THF），滴毕，室温反应24小时。缓慢滴加水（5ml）淬灭反应，加入乙酸乙酯10ml，萃取有机相，经减压浓缩至干得油状物，再经柱层析纯化制得**A-7**，40mg，收率：36.4%。

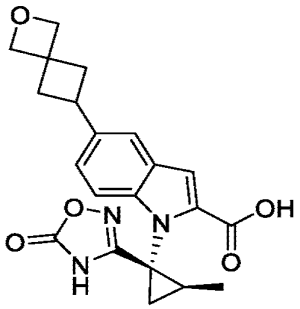
将**A-7**（10mg，0.023mmol）溶于DMSO(2ml)，加入羟胺水溶液（0.6ml，50%），室温反应16小时。加入水（10ml）和乙酸乙酯（10ml）萃取，有机相干燥，浓缩至干得油状物。将油状物溶于DMSO（3ml），加入CDI（10mg，0.062mmol）和DBU（10mg，0.066mmol）室温反应6小时。加入水（10ml）和乙酸乙酯（10ml）萃取，有机相干燥，浓缩至干得**A-8**，10mg，收率：88.2%。

将**A-8**（220mg，0.44mmol）溶于乙二醇甲醚（3ml）中，加入氢氧化钾（494mg，8.8mmol），加热至130℃反应5小时。冷却至室温，用盐酸（6N）调pH至5.0，加入乙酸乙酯（10ml）萃取，有机相经无水硫酸钠干燥，减压浓缩制得中间体A，180mg，收率：99.0%。

经相同的方法制备**B**和**C**：

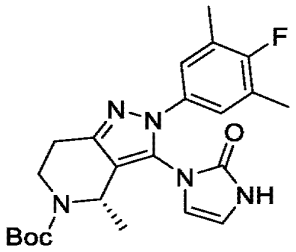


B

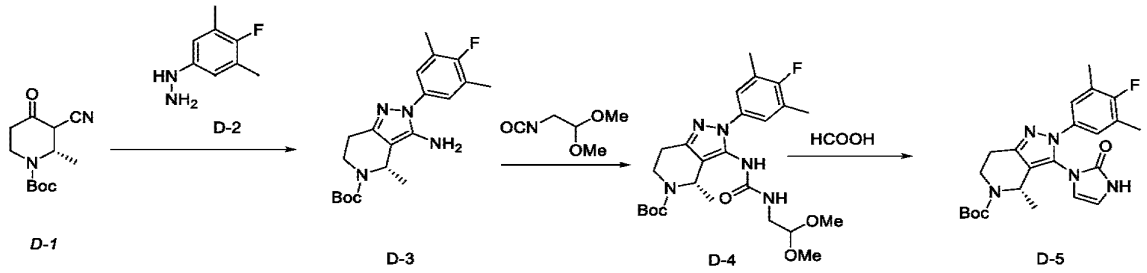


C

中间体D的制备



D



D-1　　D-2　　D-3　　D-4　　D-5

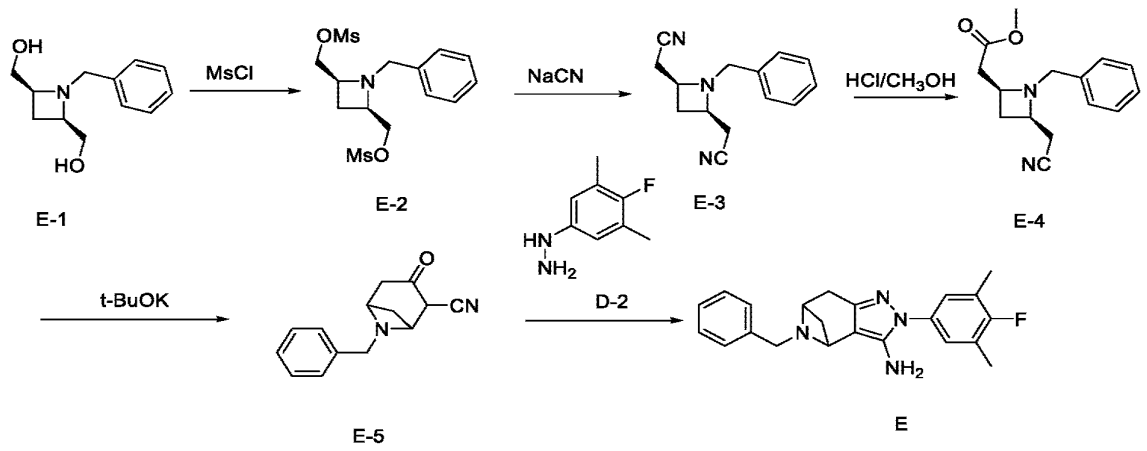
将**D-1**（2.0g， 8.4mmol），**D-2**（1.29g，8.4mmol）和吡啶盐酸盐（0.97g，8.4mmol）溶于甲苯（10ml），加热至回流反应1小时。将反应液冷却后，加入水（10ml）和乙酸乙酯（10ml），萃取出有机相，经减压浓缩得目标化合物**D-3**，2.4g，收率：76.4%。

将**D-3**（2.0g，5.34mmol）溶于DCM（20ml）中，室温下滴加2-异氰酸基-1,1-二甲氧基乙烷（0.84g，6.41mmol）的二氯甲烷（5ml）溶液，室温搅拌2小时。加入水（20ml），萃取，分出有机相，减压至干，得油状物，直接下一步反应。

冰浴下，将**D-4**的油状物溶于二氯甲烷（20ml），再加入至甲酸（10ml），室温搅拌过夜。加入水20ml，萃取分出有机相，减压至干得粗品，再经乙酸乙酯和正庚烷打浆制得**D-5**，1.2g。

中间体E和F的制备：

说 明 书



将**E-1** (5.0g，24.12mmol),三乙胺（7.31g，72.36mmol）溶于二氯己烷(25ml)，冰浴下滴加MsCl（6.08g，53.07mmol）,滴毕，室温搅拌30分钟。加入水（20ml），萃取分出有机相，经无水硫酸钠干燥，减压浓缩后制得**E-2**，7.5g，收率85.6%。

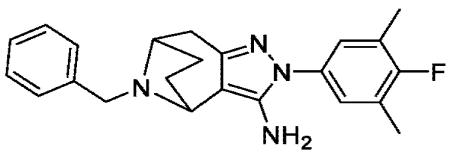
将**E-2**（3.0g， 8.25mmol）溶于EMF（30ml），缓慢加入NaCN（850mg，17.3mmol），60℃反应1小时。冷却后，加入次氯酸钠饱和溶液（30ml）搅拌1小时。加入乙酸乙酯（30ml），萃取有机相，浓缩至干得**E-3**，1.54g，收率：82.8%。

将**E-3**（1.2g，5.33mmol）溶于氯化氢甲醇溶液（1M，7ml）室温搅拌过夜，加水搅拌2小时。加入乙酸乙酯（20ml），萃取分出有机相，经减压蒸干，制得油状物，再经柱层析纯化制得**E-4**，0.6g，收率：43.6%。

将**E-4**（0.5g，1.9mmol）溶于THF（5ml），加入叔丁醇钾（1.09g，9.7mmol）室温反应过夜。用稀盐酸调pH至中性，加入乙酸乙酯萃取，减压蒸干后，再经柱层析制得**E-5**，0.34g，收率：68%。

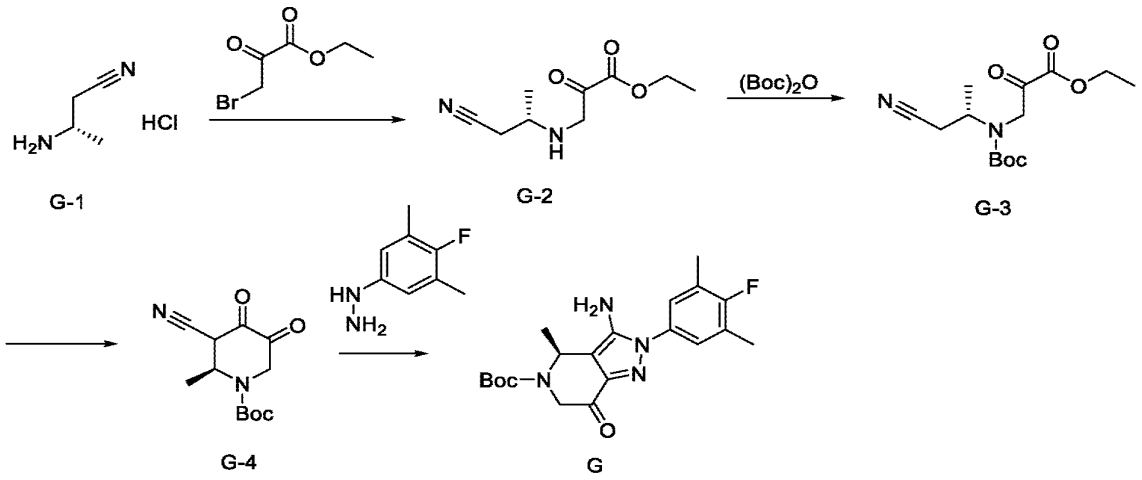
将**E-5**（0.2g，0.88mmol），**D-2**（126mg， 0.88mmol）和吡啶盐酸盐（0.1g，0.88mmol）溶于甲苯（4ml），加热至回流反应1小时。将反应液冷却后，加入水（10ml）和乙酸乙酯（10ml），萃取出有机相，经减压浓缩得目标化合物**E**，260mg，收率：81.2%。

中间体**F**经相同方法制备：



中间体G的制备：

说 明 书



G-1　　G-2　　G-3　　G-4　　G

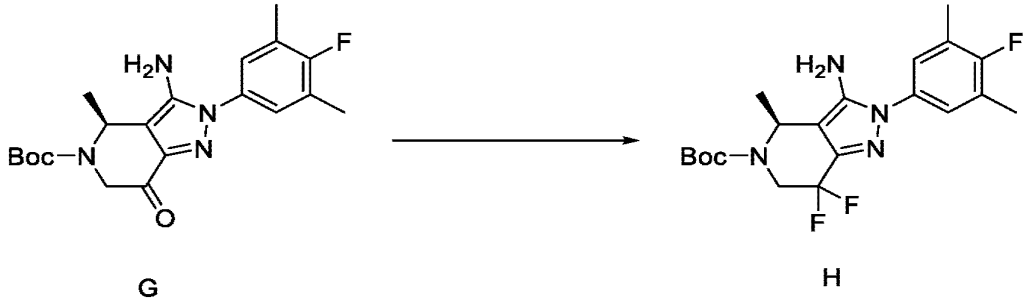
将**G-1**(5.0g,41.5mmol),3-溴丙酮酸乙酯(8.90g,45.61mmol)和碳酸铯(20.3g,62.2mmol)溶于DMF（100ml），加热至65℃，反应4小时。冷却至室温，加入200ml水，析出固体，过滤得**G-2**，4.80g，收率：58.4%。

将**G-2**（4.0g，20.2mmol），(Boc)2O(6.6g,30.3mmol)和三乙胺（6.13g，60.5mmol）溶于THF（40ml），室温搅拌过夜。加入水（50ml）和乙酸乙酯（50ml），萃取分出有机相，再减压浓缩得**G-3**，5.6g，93.2%。

将**G-3**（5.6g，18.8mmol）溶于THF（50ml），加入叔丁醇钾（10.5g，94mmol）室温反应过夜。用稀盐酸调pH至中性，加入乙酸乙酯萃取，减压蒸干后，再经柱层析制得**G-4**，3.6g，收率：76%。

将**G-4**（2.0g，7.93mmol），**D-2**（1.22g， 7.93mmol）和吡啶盐酸盐（0.9g，7.93mmol）溶于甲苯（40ml），加热至回流反应1小时。将反应液冷却后，加入水（40ml）和乙酸乙酯（40ml），萃取出有机相，经减压浓缩得目标化合物**G**，1.2g，收率：39%。

中间体H的制备：

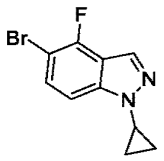


G　　H

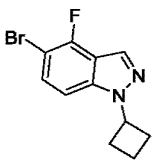
将化合物**G**(200mg,0.52mmo)溶于DCM(2ml),冰浴下,加入DAST(165mg， 1.0mmol)，0℃搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠溶液（4ml）和DCM（4ml），萃取，分出有机相，减压至

干后再经柱层析纯化，制得化合物H，0.12g，收率：56.8%。

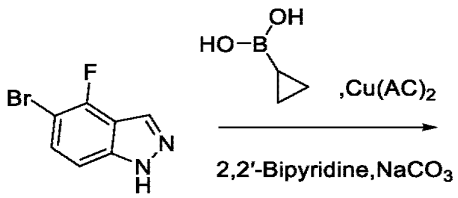
中间体I和J的制备：



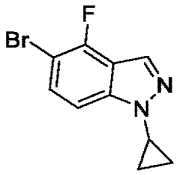
I



J



I-1

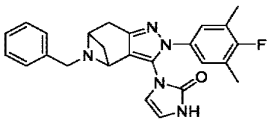


I

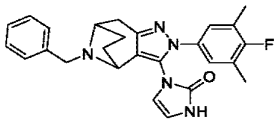
将化合物**I-1**（5.0g，23.3mmol），环丙基硼酸（3.99g，46.5mmol），醋酸铜（3.48g，23.2mmol），2 ,2'-联吡啶(3.9g,23.3mmol)和碳酸钠（4.9g，46.5mmol）,加入至二氯乙烷（50ml）中，氧气球下，室温反应过夜。将反应液过滤，去滤液加水和二氯甲烷萃取，分出有机相，有机相减压至干，再经柱层析纯化制得**I**，3.6g，收率：61%。

经相同方法可制得中间体**J**。

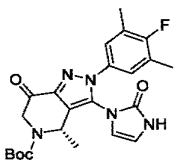
中间体K、L、M和N的制备



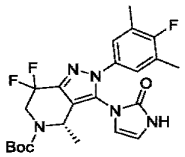
K



L



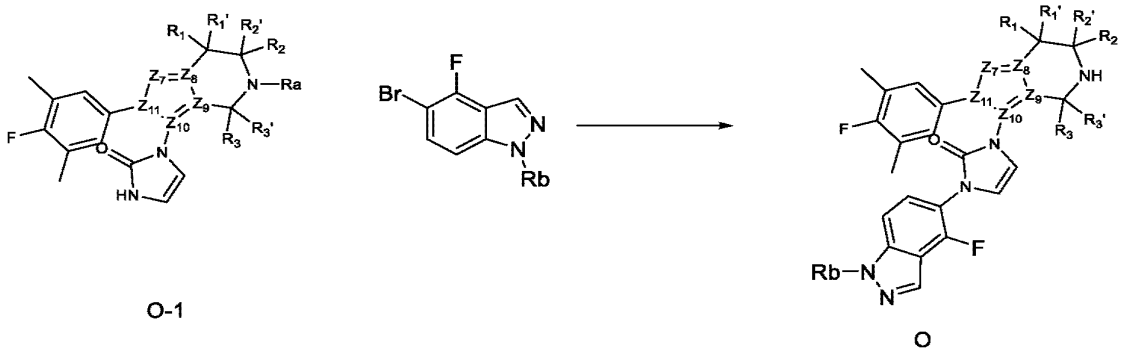
M



N

根据中间体D的制备方法，即可制得K，L，M和N。

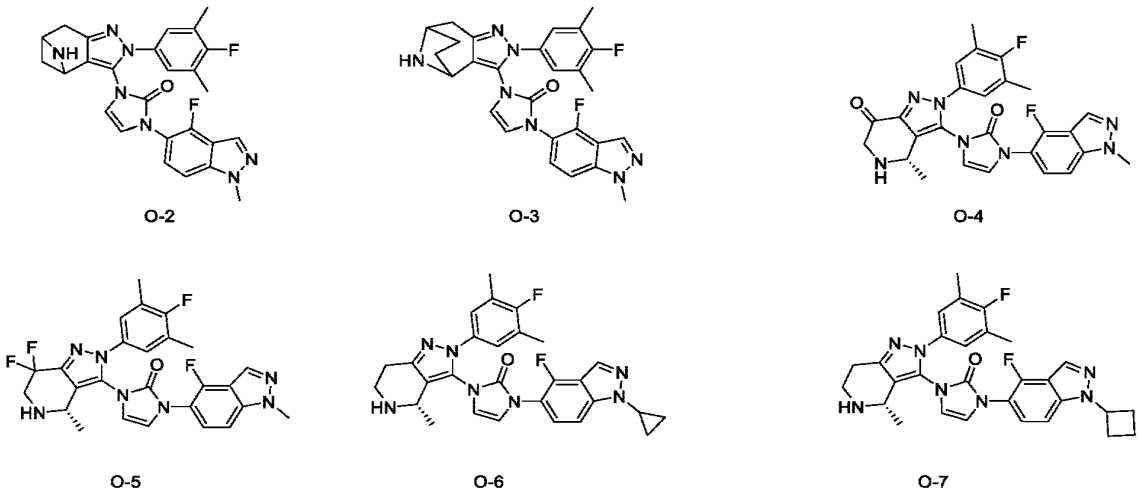
中间体O的制备



O-1　　O

将**O-1**（1eq.）和(1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺（0.5eq.）,CuI(0.5eq.)，溴代物（1.5eq.)，碳酸钾（3eq.）加入至NMP中，在氧气球下，室温反应过夜。过滤，滤液加水和乙酸乙酯，萃取分出有机相，经减压，纯化后，再经脱保护反应（脱苄或脱Boc反应）制得目标化合物。

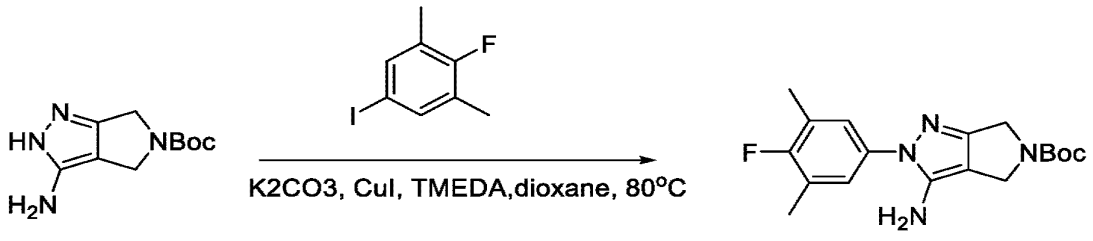
经该方法可制得如下化合物：



O-2　　O-3　　O-4

O-5　　O-6　　O-7

中间体P的制备：

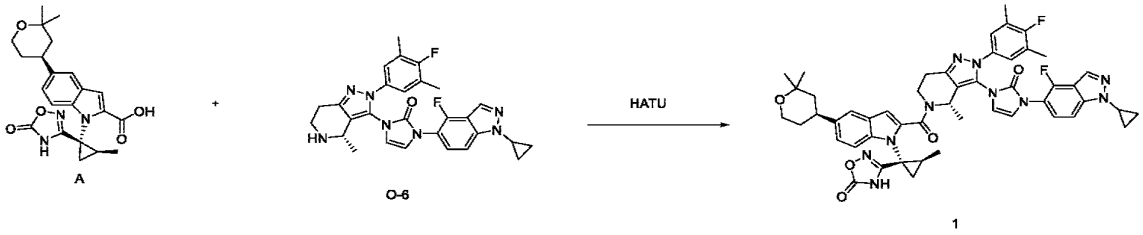


P-1　　P

将P-1（1.0g，4.46mmol)，2-氟-5-碘-1.3-二甲苯(1.12g，4.46mmol),CuI（0.8g，4.46mmol)，TMEDA(0.52g，4.46mmol)和碳酸钾（0.92g，6.69mmol）溶于二氧六环，于80℃反应4小时。

冷却后，过滤，去滤液，加入乙酸乙酯（20ml）和水（20ml），萃取分出有机相，经减压浓缩后，再经柱层析纯化制得P，0.6g，收率：38.8%。

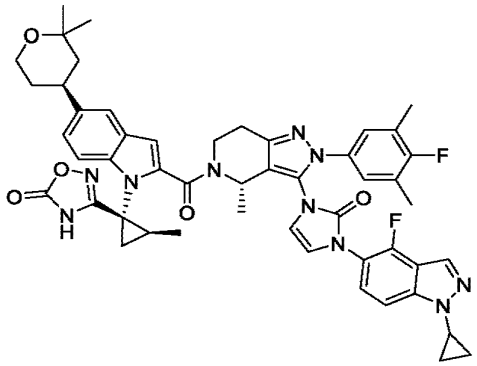
化合物1的制备

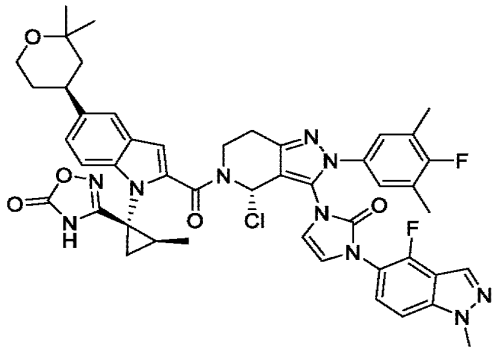
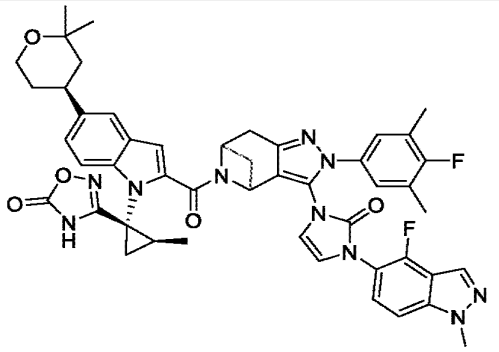


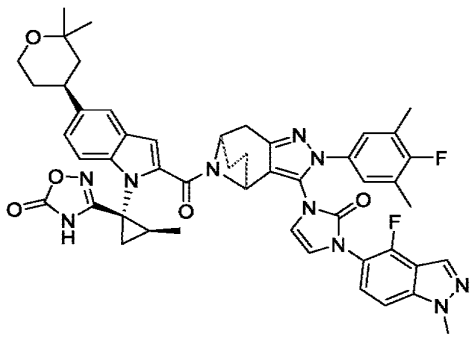
A　　O-6　　1

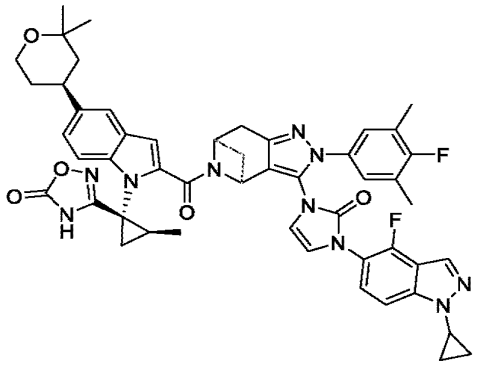
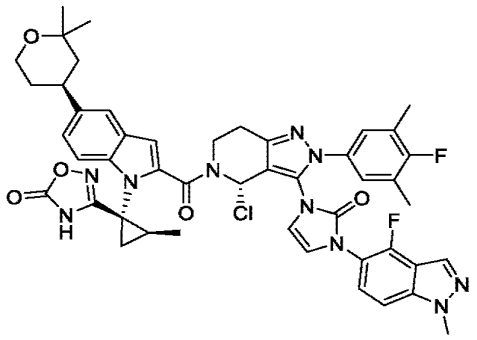
将中间体**A**（180mg，0.44mmol），**O-6**（280mg，0.57mmol），HATU（250.95mg，0.66mmol）和DIPEA（170mg，1.32mmol）溶于DMF（5ml），室温搅拌3小时。加入水5ml，用二氯甲烷萃取3次，合并有机相。减压浓缩，再经制备液相纯化（乙腈：0.1%甲酸水溶液），制得目标化合物**1**，200mg，收率：51%。

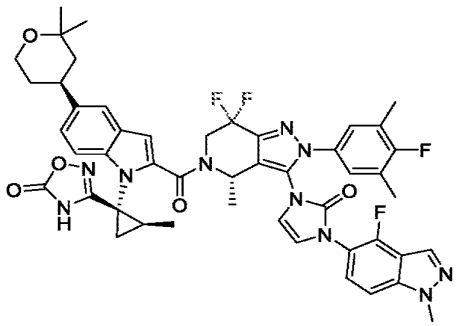
根据本文描述的制备方法，使用适当的起始材料和中间体以及必要时适当的保护基化学方法制备以下化合物，结构经MS和^1HNMR确证。

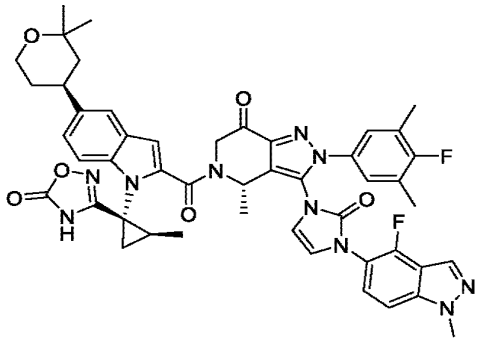
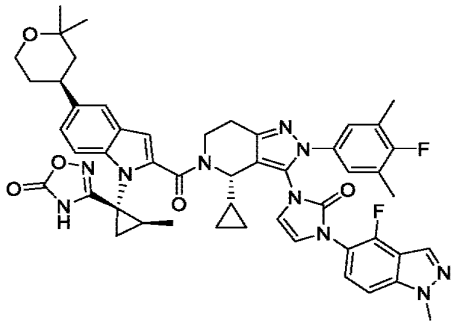
序号	结构	MS	^1HNMR
1		909.39	^{1}H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.79 (s, 1H), 8.37 – 8.29 (m, 2H), 8.21 – 8.14 (m, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 4H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 1H), 5.24 – 5.14 (m, 1H), 4.57 – 4.49 (m, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 3.86 – 3.61 (m, 3H), 3.08 – 2.90 (m, 3H), 2.49 – 2.32 (m, 3H), 2.26 – 2.23 (m, 6H), 2.08 – 1.91 (m, 2H), 1.86 – 1.69 (m, 2H), 1.61 – 1.57 (m, 3H), 1.39 – 1.31 (m, 2H), 1.29 – 1.22 (m, 5H), 1.19 (s,

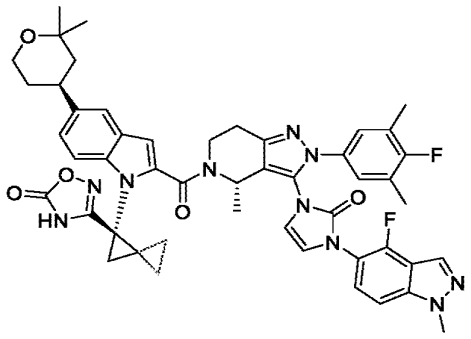
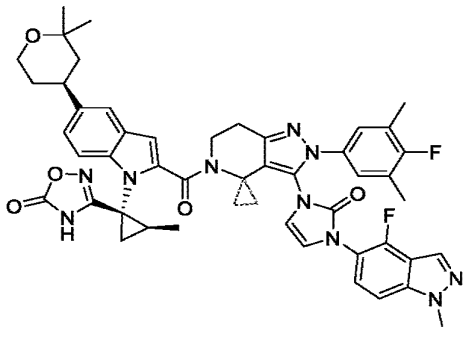
			3H), 1.01 – 0.98 (m, 3H).
2		923.41	^{1}H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.79 (s, 1H), 8.38 – 8.28 (m, 2H), 8.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 4H), 7.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 5.23 – 5.13 (m, 1H), 4.53 – 4.47 (m, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 3.76 – 3.62 (m, 2H), 3.08 – 2.90 (m, 3H), 2.48 – 2.31 (m, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.14 – 1.98 (m, 5H), 1.97 – 1.92 (m, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 3H), 1.75 – 1.69 (m, 1H), 1.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
3		881.36	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.36 – 8.27 (m, 2H), 8.14 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 1H), 7.67 – 7.63 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 5.68 – 5.50 (m, 1H), 4.74 – 4.60 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.78 – 3.57 (m, 2H), 3.09

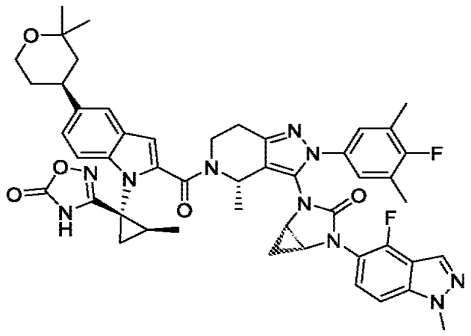
			– 2.94 (m, 3H), 2.67 – 2.60 (m, 1H), 2.52 – 2.39 (m, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.21 – 2.14 (m, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.98 – 1.92 (m, 1H), 1.86 – 1.79 (m, 1H), 1.75 – 1.68 (m, 1H), 1.26 – 1.15 (m, 6H), 0.99 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
4		895.38	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.36 – 8.28 (m, 2H), 8.14 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 – 7.04 (m, 1H), 5.07 – 5.00 (m, 1H), 4.55 – 4.46 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.71 – 3.61 (m, 2H), 3.05 – 2.85 (m, 3H), 2.49 – 2.42 (m, 1H), 2.37 – 2.29 (m, 2H), 2.26 – 2.16 (m, 7H), 2.08 – 1.89 (m, 5H), 1.89 – 1.81 (m, 1H), 1.77 – 1.71 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

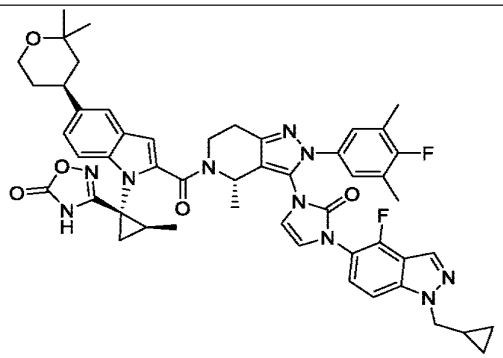
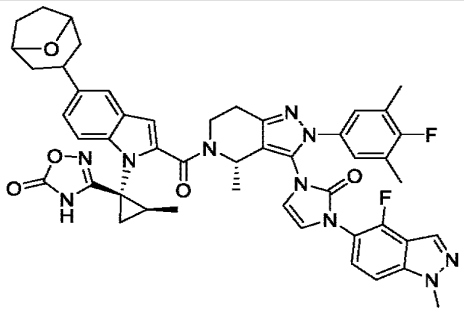
5		907.38	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.39 – 8.29 (m, 3H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 3H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 – 7.05 (m, 1H), 5.63 – 5.57 (m, 1H), 4.70 – 4.63 (m, 1H), 4.56 – 4.50 (m, 1H), 3.74 – 3.59 (m, 2H), 3.10 – 3.03 (m, 1H), 3.02 – 2.94 (m, 2H), 2.67 – 2.60 (m, 1H), 2.49 – 2.39 (m, 2H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 2.27 – 2.17 (m, 7H), 2.08 – 2.01 (m, 1H), 1.97 – 1.92 (m, 1H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 1.75 – 1.68 (m, 1H), 1.39 – 1.29 (m, 2H), 1.29 – 1.20 (m, 5H), 1.18 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
6		903.32	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.38 – 8.28 (m, 2H), 8.14 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 – 7.04 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.33 – 4.25 (m, 1H), 4.09 – 4.03 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 3.66 – 3.58 (m, 1H),

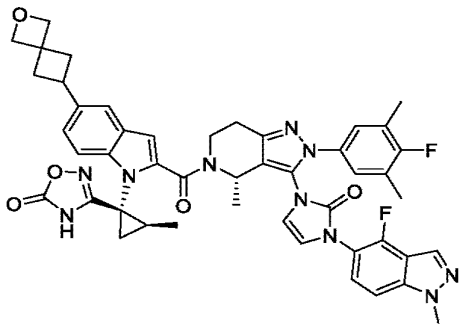
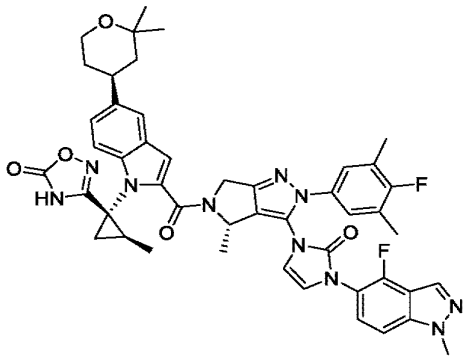
			3.07 – 2.94 (m, 3H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 2.38 – 2.28 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.07 – 2.00 (m, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.75 – 1.68 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
7		919.36	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.39 – 8.28 (m, 2H), 8.14 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 3H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 – 7.05 (m, 1H), 5.27 – 5.19 (m, 1H), 4.89 – 4.76 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.74 – 3.58 (m, 2H), 3.03 – 2.94 (m, 1H), 2.50 – 2.38 (m, 1H), 2.38 – 2.28 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.76 – 1.68 (m, 1H), 1.60 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.25 – 1.15 (m, 6H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

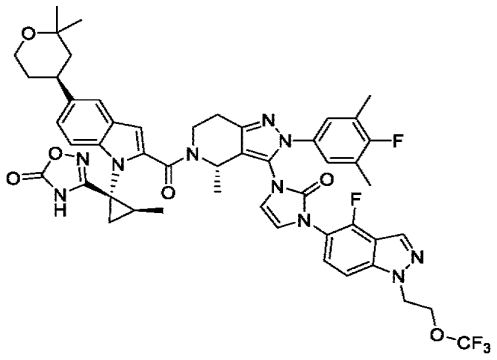
8		897.36	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.36 – 8.29 (m, 2H), 8.17 – 8.11 (m, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 3H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 5.11 – 4.96 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.74 – 3.58 (m, 2H), 3.02 – 2.95 (m, 1H), 2.49 – 2.28 (m, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.98 – 1.91 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.75 – 1.68 (m, 1H), 1.60 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 1.27 – 1.15 (m, 6H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
9		895.38	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.36 – 8.29 (m, 2H), 8.14 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 3H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 1H), 4.89 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 – 3.79 (m, 1H), 3.75 – 3.58 (m, 2H), 3.05 – 2.88 (m, 3H), 2.51 – 2.44 (m, 1H), 2.37 – 2.29 (m, 2H), 2.24 (s, 6H),

			2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.98 – 1.89 (m, 2H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.75 – 1.69 (m, 1H), 1.25 – 1.15 (m, 6H), 0.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.68 – 0.57 (m, 2H), 0.49 – 0.39 (m, 2H).
10		895.38	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.36 – 8.29 (m, 2H), 8.14 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.67 – 7.64 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.10 – 7.04 (m, 1H), 5.22 – 5.14 (m, 1H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 4H), 3.74 – 3.58 (m, 2H), 3.04 – 2.90 (m, 3H), 2.35 (s, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.07 – 1.91 (m, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 1.75 – 1.68 (m, 1H), 1.65 – 1.47 (m, 7H), 1.25 – 1.16 (m, 6H).
11		895.38	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.34 – 8.23 (m, 2H), 8.14 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 1H), 7.67 – 7.63 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 1H), 3.96 – 3.83 (m, 5H),

			3.74 – 3.59 (m, 2H), 3.01 – 2.95 (m, 1H), 2.91 – 2.84 (m, 2H), 2.51 – 2.44 (m, 1H), 2.37 – 2.19 (m, 12H), 2.07 – 2.00 (m, 1H), 1.97 – 1.92 (m, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.75 – 1.69 (m, 1H), 1.26 – 1.16 (m, 6H), 0.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
12		898.00	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 5.22 – 5.11 (m, 1H), 4.34 – 4.29 (m, 2H), 4.10 – 4.03 (m, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 4H), 3.74 – 3.59 (m, 2H), 3.04 – 2.89 (m, 3H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 2.38 – 2.29 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.07 – 1.91 (m, 3H), 1.86 – 1.68 (m, 3H), 1.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

13		923.41	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.37 – 8.29 (m, 2H), 8.25 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 4H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 5.22 – 5.13 (m, 1H), 4.13 – 3.84 (m, 4H), 3.73 – 3.59 (m, 2H), 3.03 – 2.89 (m, 3H), 2.49 – 2.20 (m, 9H), 2.08 – 1.91 (m, 2H), 1.87 – 1.68 (m, 2H), 1.63 – 1.45 (m, 4H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.61 – 0.38 (m, 4H).
14		881.36	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.37 – 8.28 (m, 2H), 8.14 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 5.22 – 5.14 (m, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 3H), 3.95 – 3.85 (m, 4H), 3.07 – 2.89 (m, 3H), 2.42 – 2.21 (m, 9H), 1.99 – 1.73 (m, 8H), 1.60 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 5.8 Hz, 3H).

15		867.35	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.36 – 8.28 (m, 2H), 8.14 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 3H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 5.24 – 5.12 (m, 1H), 4.11 – 4.02 (m, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 4H), 3.81 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.04 – 2.80 (m, 3H), 2.52 – 2.43 (m, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.15 – 2.00 (m, 4H), 1.60 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
16		869.36	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.37 – 8.28 (m, 2H), 8.14 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.66 – 7.64 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 3H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 5.02 – 4.95 (m, 1H), 4.61 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.71 – 3.62 (m, 2H), 3.03 – 2.94 (m, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 2.38 – 2.21 (m, 8H), 2.06 – 1.81 (m, 3H), 1.77 – 1.70 (m,

			1H), 1.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.27 – 1.15 (m, 6H), 0.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
17		981.38	^{1}H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.79 (s, 1H), 8.37 – 8.29 (m, 2H), 8.21 – 8.14 (m, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 4H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 1H), 5.24 – 5.14 (m, 1H), 4.59 – 4.49 (m, 3H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 3.86 – 3.61 (m, 5H), 3.08 – 2.90 (m, 3H), 2.49 – 2.32 (m, 3H), 2.26 – 2.23 (m, 6H), 2.08 – 1.91 (m, 2H), 1.86 – 1.69 (m, 2H), 1.61 – 1.57 (m, 3H), 1.39 – 1.31 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.01 – 0.98 (m, 3H).