

一种抑制并降解 IRAK4 的化合物及其药物组合物和药学上的应用

技术领域

5 本发明涉及一种通式(I)的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，及其中间体和制备方法，以及在 IRAK4 相关疾病如肿瘤或自身免疫系统疾病中的用途。

背景技术

10 激酶催化蛋白质、脂类、糖、核苷和其他细胞代谢产物的磷酸化，在真核细胞生理学的各个方面发挥着关键作用。尤其是蛋白激酶和脂类激酶参与控制激活的信号事件，细胞对细胞外介质或刺激如生长因子、细胞因子或趋化因子的反应而生长、分化和存活。一般来说，蛋白质激酶分为两类，一类优先磷酸化酪氨酸残基，另一类优先磷酸化丝氨酸和/或苏氨酸残基。

白细胞介素 1 受体激酶 4 (IRAK4)是一种丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶，属于类酪氨酸激酶 (TLK) 家族成员，是白介素-1、18、33 受体和 Toll 样受体参与的先天性免疫应答中的关键节点。细胞外信号分子与白介素受体或 Toll 样受体结合后，募集形成 MyD88:IRAK4:IRAK1/2 多蛋白复合体，导致 IRAK1/2 磷酸化，介导一系列下游信号传导，从而激活 p38、JNK 和 NF-κB 信号通路，最终导致前炎症细胞因子的表达。临床病理学研究表明，具有 IRAK4 突变的个体对慢性肺病、炎症性肠病有保护作用。IRAK4 缺陷本身无致死性，个体能够存活至成年，且随年龄增长受感染风险降低。因此，IRAK4 成为了一类重要治疗靶点，吸引了广泛的研发兴趣。

20 PROTAC (proteolysis targeting chimera) 分子是一类能够同时结合靶向蛋白和 E3 泛素连接酶的双功能化合物，此类化合物能够被细胞的蛋白酶体识别，引起靶向蛋白的降解，能够有效地降低靶向蛋白在细胞中的含量。通过在 PROTAC 分子引入能结合不同靶向蛋白的配体，使 PROTAC 技术应用于各种疾病的治疗成为可能，该技术近年来同时得到了广泛的关注。

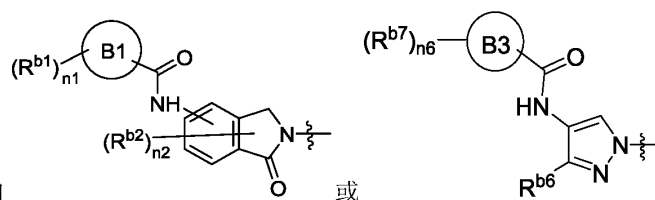
25 因此，有必要开发新型的 IRAK4 抑制剂和 E3 泛素连接酶的 PROTAC 药物，用于治疗与 IRAK4 相关的疾病。

发明内容

本发明的目的在于提供一种结构新颖的、药效好、生物利用度高、更安全、能抑制或降解 IRAK4 的化合物，用于治疗与 IRAK4 相关疾病如自身免疫性疾病，炎症疾病或癌症。

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

B-L-K (I);

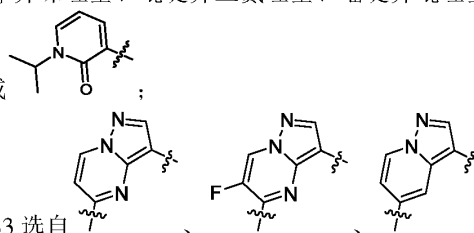


在某些实施方案中，B 选自

在某些实施方案中，B1、B3 各自独立的选自 C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基或 4-10 元杂环基，所述的杂芳基或杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

- 在某些实施方案中，B1、B3 各自独立的选自吡啶基、噁唑基、二噁唑基、噁二唑基、三唑基、咪唑基、四唑基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噻二唑基、吡啶基、苯基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩并吡嗪基、苯并咪唑基、吡啶并三氮唑基、嘧啶并吡啶基、咪唑并哒嗪基、

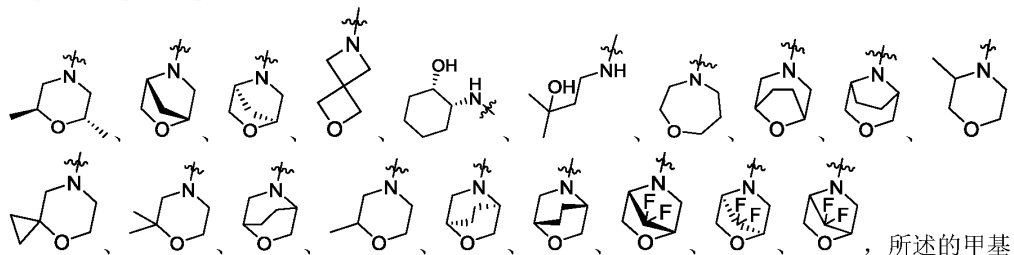
吡啶并吡啶基、吡咯并哒嗪基或



在某些实施方案中，B1、B3 选自

- 在某些实施方案中，R^{b1}、R^{b7} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、=O、OH、NH₂、CN、CF₃、C(=O)OH、CHF₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、-(CH₂)_n-R^{b21}、-OR^{b21}、-N(R^{b21})₂、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基或 4-10 元杂环基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、-N(R^{b21})₂、CN、CF₃、C(=O)OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基或 R^{b7a} 的取代基所取代，所述的杂芳基或杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

- 在某些实施方案中，R^{b1}、R^{b7} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、=O、OH、NH₂、CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、苯基、吡咯基、吡啶基、吗啉基、

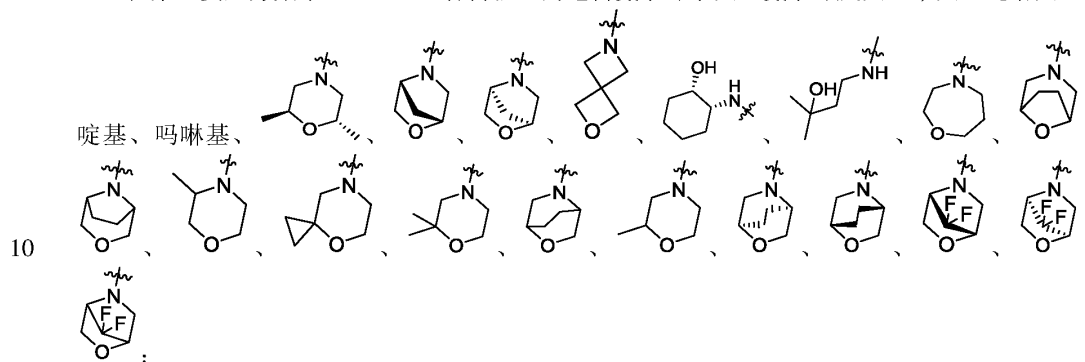


- 所述的甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、苯基、吡咯基、吡啶基、吗啉基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、CF₃、NH₂、NHC₁₋₄ 烷基、N(C₁₋₄ 烷基)₂、NHCH₂C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 R^{b7a} 的取代基所取代；

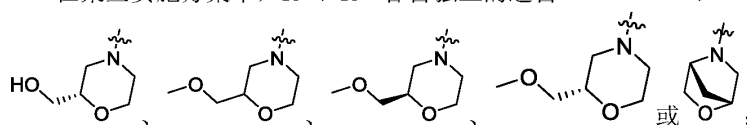
- 在某些实施方案中，R^{b1}、R^{b7} 各自独立的选自选自氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基，所述 R^{b1}、R^{b7} 任选被 1 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、OH、=O、CN、CF₃、NH₂、NHC₁₋₄ 烷基、N(C₁₋₄ 烷基)₂、NHCH₂C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 R^{b7a} 的取代基所取代，所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

在某些实施方案中, R^{b1} 、 R^{b7} 各自独立的选自氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基, 所述 R^{b1} 、 R^{b7} 任选被 1 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、OH、=O、CN、CF₃、NH₂、NHC₁₋₄ 烷基、N(C₁₋₄ 烷基)₂、NHCH₂C₃₋₆ 环烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、氧基取代的 C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-CH₂-O-C₁₋₄ 烷基、-CH₂-C₃₋₆ 环烷基、-O-C₃₋₆ 环烷基、-NH-C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷基、-CH₂-4 至 7 元杂环烷基、-O-4 至 7 元杂环烷基、-NH-4 至 7 元杂环烷基、4 至 7 元杂环烷基的取代基所取代, 所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

在某些实施方案中, R^{b1} 、 R^{b7} 各自独立的选自氮杂环丁基、氮杂环戊基、苯基、吡咯基、吡



在某些实施方案中, R^{b1} 、 R^{b7} 各自独立的选自 R^{b7a} -、、、



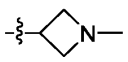
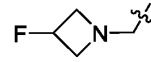
在某些实施方案中, R^{b1} 、 R^{b7} 任选被 1 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、OH、=O、CN 或 R^{b7a} 的取代基所取代;

在某些实施方案中, R^{b7a} 选自 C₁₋₄ 烷基、-C₃₋₆ 环烷基、4-10 元杂环基、-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-4-10 元杂环基、-O-C₃₋₆ 环烷基、-O-4-10 元杂环基、-NH-C₃₋₆ 环烷基、-NH-4-10 元杂环基、-N(C₁₋₄ 烷基)-C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)-4-10 元杂环基, 所述 R^{b7a} 任选被 1 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、-N(R^{b21})₂、CN、CF₃、C(=O)OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、4-10 元杂环基的取代基所取代, 所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

在某些实施方案中, R^{b7a} 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、哌啶基、吗啉基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、-CH₂-环丙基、-CH₂-环丁基、-CH₂-环戊基、-CH₂-环己基、-CH₂-氮杂环丁基、-CH₂-氮杂环戊基、-CH₂-氮杂环己基、-CH₂-哌啶基、-CH₂-吗啉基、-CH₂-氧杂环丁基、-CH₂-氧杂环戊基、-CH₂-氧杂环己基、-O-环丙基、-O-环丁基、-O-环戊基、-O-环己基、-O-氮杂环丁基、-O-氮杂环戊基、-O-氮杂环己基、-O-哌啶基、-O-吗啉基、-O-氧杂环丁基、-O-氧杂环戊基、-O-氧杂环己基、-NH-环丙基、-NH-环丁基、-NH-环戊基、-NH-环己基、-NH-氮杂环丁基、-NH-氮杂环戊基、-NH-氮杂环己基、-NH-哌啶基、-NH-吗啉基、-NH-氧杂环丁基、-NH-氧杂环戊基、-NH-氧杂环己基, 所述 R^{b7a} 任选被 1 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、OH、=O、CN、CF₃、

C(=O)OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、4-10 元杂环基的取代基所取代，所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

在某些实施方案中，R^{b7a} 选自 CF₃、CHF₂、CH₂F、CH₂CN、CH₂OH、CH₂OCH₃、甲基、乙基、-CH₂-环丙基、-CH₂-氮杂环丁基、-CH₂-氧杂环丁基、-O-环丙基、-O-氮杂环丁基、-O-氧杂

- 5 环丁基、-NH-环丙基、-NH-氮杂环丁基、-NH-氧杂环丁基、、；

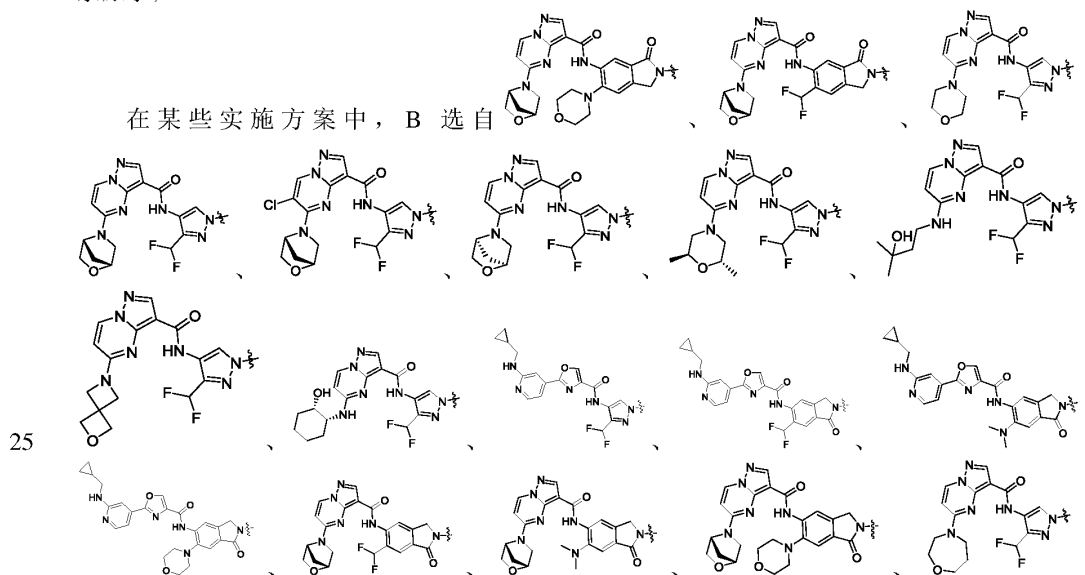
在某些实施方案中，R^{b2}、R^{b6} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、=O、OH、-C(=O)N(R^{b21})₂、-N(R^{b21})₂、CN、CF₃、C(=O)OH、CHF₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、-(CH₂)_n-R^{b21}、-OR^{b21}、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基或 4-10 元杂环基，所述的烷基、烷氧基、环

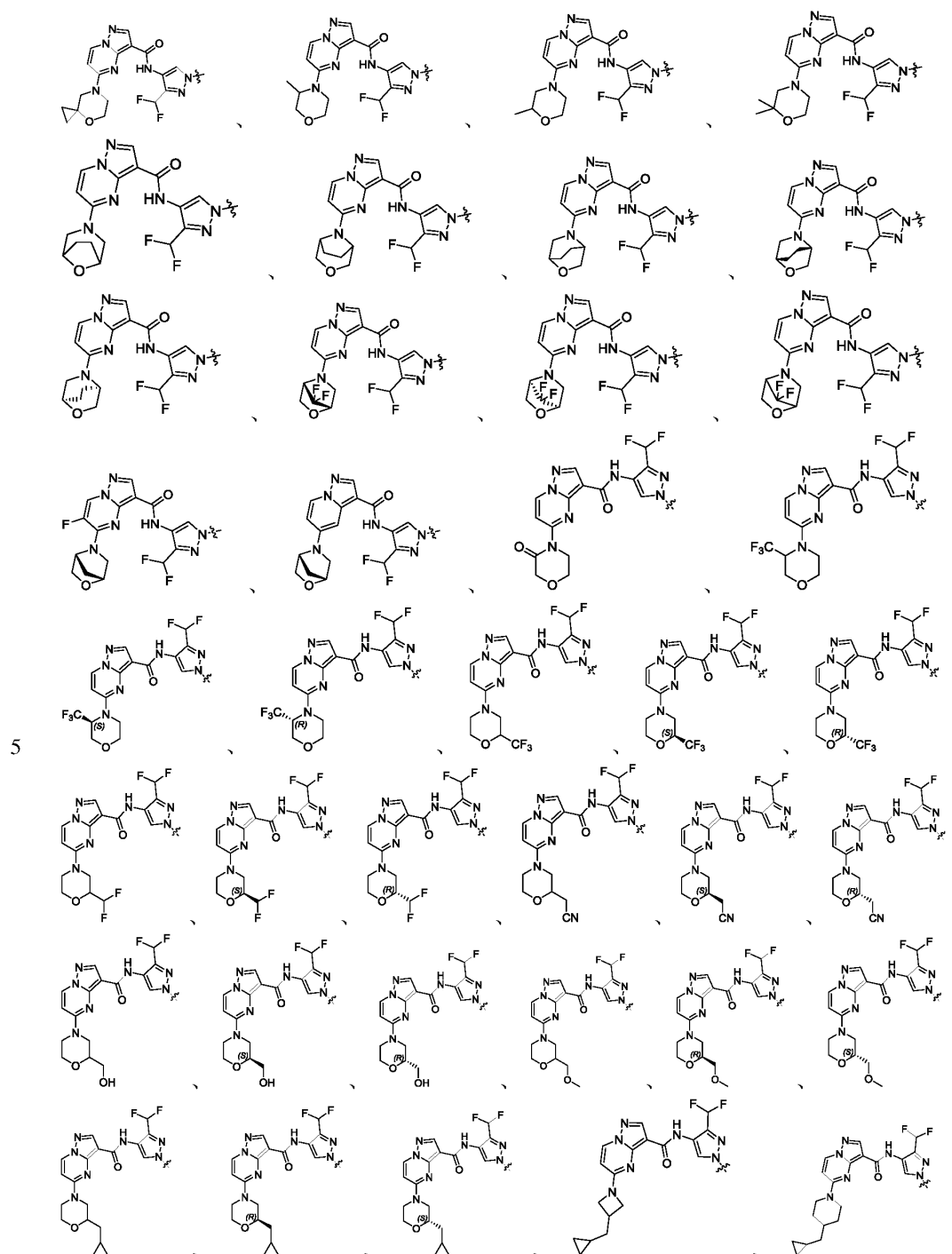
- 10 烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、CF₃、C(=O)OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、5-10 元杂芳基或 4-10 元杂环基的取代基所取代，所述的杂芳基或杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

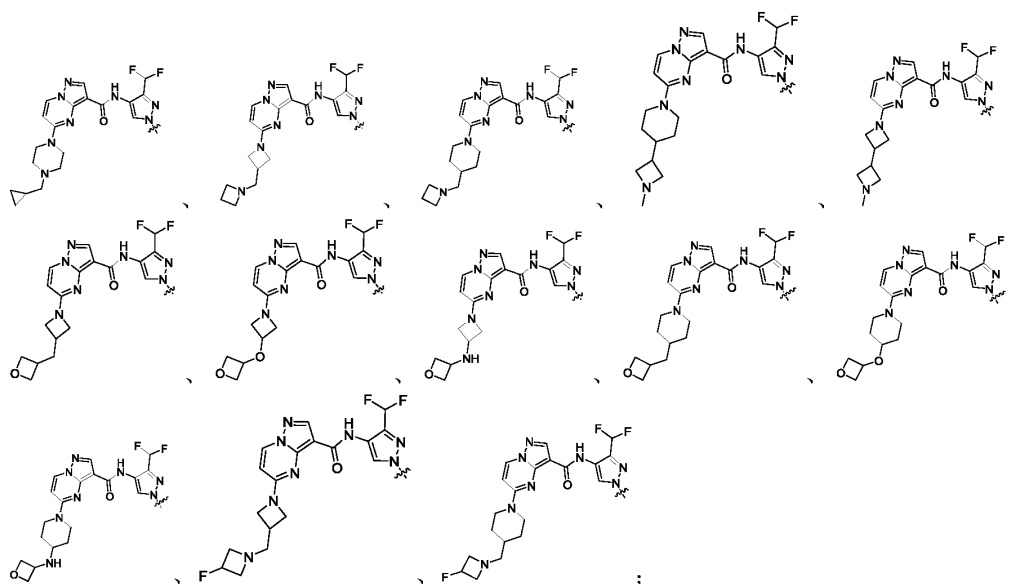
在某些实施方案中，R^{b2}、R^{b6} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、=O、CF₃、CHF₂、OH、NH₂、NH(甲基)、NH(乙基)、NH(丙基)、NH(异丙基)、N(甲基)₂、N(乙基)₂、CN、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙基氧基、吗啉基、哌嗪基、吡咯烷基、哌啶基或噁唑烷基，所述的甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙基氧基、吗啉基、哌嗪基、吡咯烷基、哌啶基或噁唑烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、CF₃、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代；

- 20 在某些实施方案中，R^{b21} 各自独立的选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基或 4-10 元杂环基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、CF₃、C(=O)OH、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述的杂芳基或杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

在某些实施方案中，B 选自







在某些实施方案中，L 选自 -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-；

- 5 在某些实施方案中，L 选自键、-Cy1-、-Cy1-Ak2-、-Cy1-Ak2-Ak3-、-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Cy2-、-Cy1-Ak2-Cy2-、-Cy1-Cy2-Ak3-、-Cy1-Cy2-Ak3-Cy4-、-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-、-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Ak2-Cy2-Cy3-Ak4-、-Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak2-Ak3-Cy3-Ak4-、-Cy1-Ak2-Ak3-Cy3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Cy3-、-Cy1-Ak2-Cy2-Cy3-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak4-、-Cy1-Ak2-Cy2-Cy3-Ak4-、-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-、-Cy1-Ak2-Cy2-Cy3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-、-Cy1-Cy2-Ak3-Cy3-Cy4-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak4-Cy4-、-Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-、-Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-、-Ak1-Ak2-Cy2-Ak3-、-Ak1-Ak2-Cy2-、-Ak1-Ak2-Cy2-Cy3-Ak4-、-Ak1-Ak2-Ak3-Cy3-Ak4-、-Ak1-Cy1-Ak2-、-Ak1-Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-、-Ak1-Cy1-Cy2-Ak3-、-Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-、-Ak1-Cy1-、-Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-、-Ak1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-、-Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak5-、-Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-、-Ak1-Cy1-Cy2-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-；
- 10
- 15

在某些实施方案中，Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 和 Ak5 各自独立的选自 $-(CH_2)_q-$ 、O、 $-(CH_2)_qNR^L-$ 、 $NR^LC=O$ 、 $C=ONR^L$ 、 $C=O$ 、 $-R^LC=CR^L-$ 、 $C\equiv C$ 或者键；

- 20 在某些实施方案中，Ak1、Ak2、Ak3、Ak4、Ak5 各自独立地选自 O、 $C\equiv C$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_2$ 、 $CH_2N(CH_3)$ 、 $CH_2CH_2N(CH_3)$ 、 $N(CH_3)$ 、NH、 $C(=O)$ 、 $C(=O)N(CH_3)$ 、 $N(CH_3)C(=O)$ 、 $C(=O)NH$ 或 $NHC(=O)$ ；

在某些实施方案中， R^L 选自 H 或 C_{1-6} 烷基；

在某些实施方案中， R^L 选自 H、甲基或乙基；

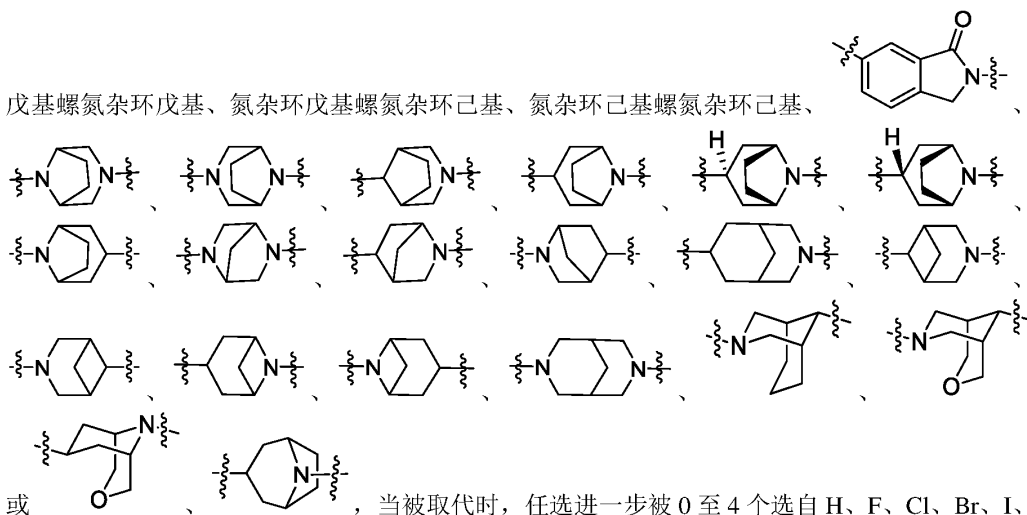
- 25 在某些实施方案中，Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 各自独立的选自键、4-7 元杂单环、4-10 元杂并环、5-12 元杂螺环、7-10 元杂桥环、3-7 元单环烷基、4-10 元并环烷基、5-12 元螺环烷基、7-10 元桥环烷基、5-10 元杂芳基或 6-10 元芳基，所述芳基、杂芳基、环烷基、杂单环、杂并环、杂

螺环或杂桥环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、C(=O)OH、CN、NH₂、=O、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述的杂芳基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

在某些实施方案中，Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 各自独立的选自键、4-7 元含氮杂单环、4-10 元含氮杂并环、5-12 元含氮杂螺环、7-10 元含氮杂桥环、3-7 元单环烷基、4-10 元并环烷基、5-12 元螺环烷基、7-10 元桥环烷基、5-10 元杂芳基或 6-10 元芳基，所述杂单环、杂并环、杂桥环、杂螺环、环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、C(=O)OH、CN、NH₂、=O、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述的杂单环、杂并环、杂桥环、杂螺环或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

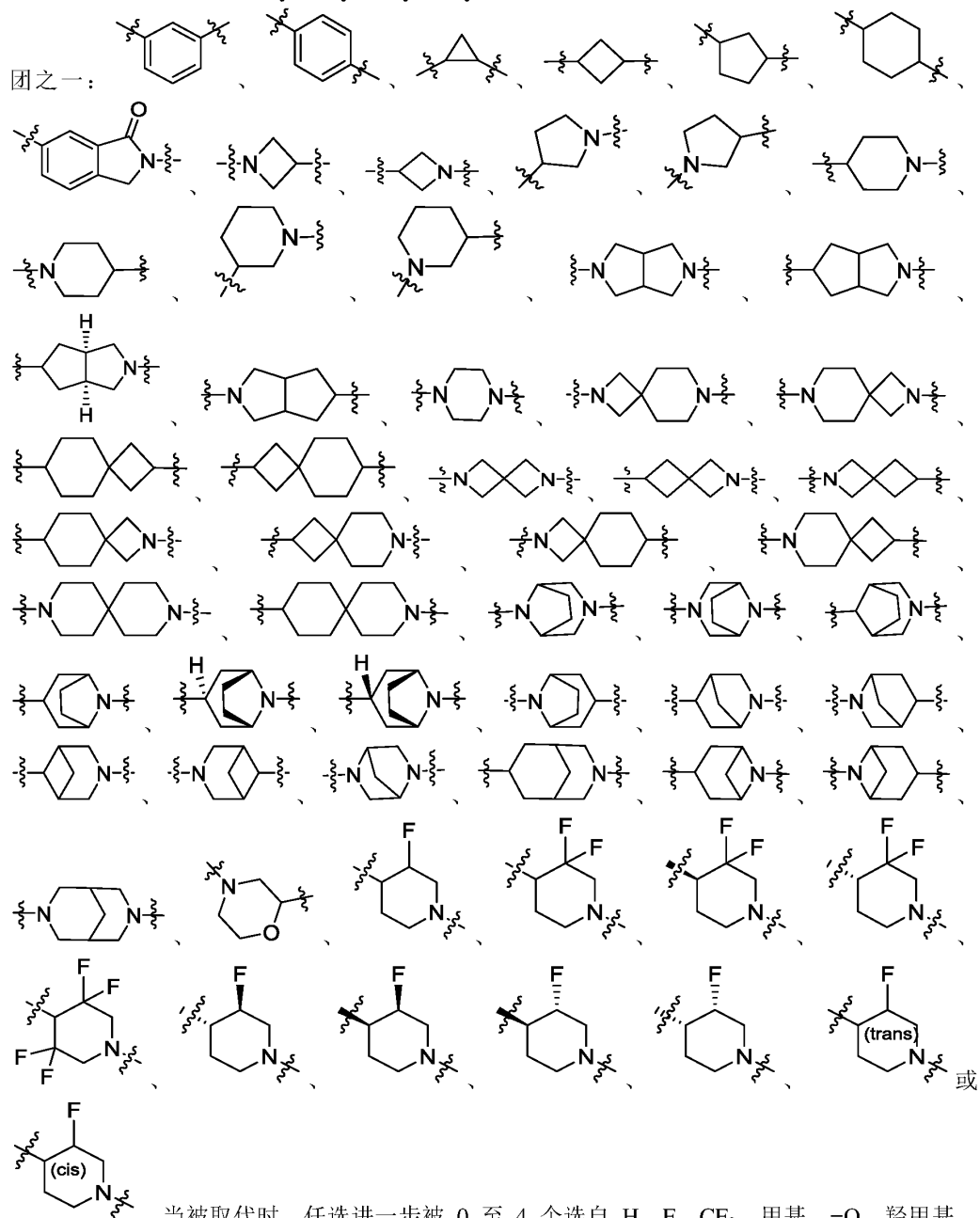
在某些实施方案中，Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 各自独立的选自键或取代的或者未取代的如下基团之一：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、苯基、环丙基并环丙基、环丙基并环丁基、环丙基并环戊基、环丙基并环己基、环丁基并环丁基、环丁基并环戊基、环丁基并环己基、环戊基并环戊基、环戊基并环己基、环己基并环己基、环丙基螺环丙基、环丙基螺环丁基、环丙基螺环戊基、环丙基螺环己基、环丁基螺环丁基、环丁基螺环戊基、环丁基螺环己基、环戊基螺环戊基、环戊基螺环己基、环己基螺环己基、环丙基并氮杂环丁基、环丙基并氮杂环戊基、环丙基并氮杂环己基、环丁基并氮杂环丁基、环丁基并氮杂环戊基、环丁基并氮杂环己基、环戊基并氮杂环丁基、环戊基并氮杂环戊基、环戊基并氮杂环己基、环己基并氮杂环丁基、环己基并氮杂环戊基、环己基并氮杂环己基、氮杂环丁基并氮杂环丁基、氮杂环丁基并氮杂环戊基、氮杂环丁基并氮杂环己基、氮杂环戊基并氮杂环戊基、氮杂环戊基并氮杂环己基、氮杂环己基并氮杂环己基、环丁基螺氮杂环丁基、环丁基螺氮杂环戊基、环丁基螺氮杂环己基、环戊基螺氮杂环丁基、环戊基螺氮杂环戊基、环戊基螺氮杂环己基、环己基螺氮杂环丁基、环己基螺氮杂环戊基、环己基螺氮杂环己基、氮杂环丁基螺氮杂环丁基、氮杂环丁基螺氮杂环戊基、氮杂环丁基螺氮杂环己基、氮杂环

25 戊基螺氮杂环戊基、氮杂环戊基螺氮杂环己基、氮杂环己基螺氮杂环己基、

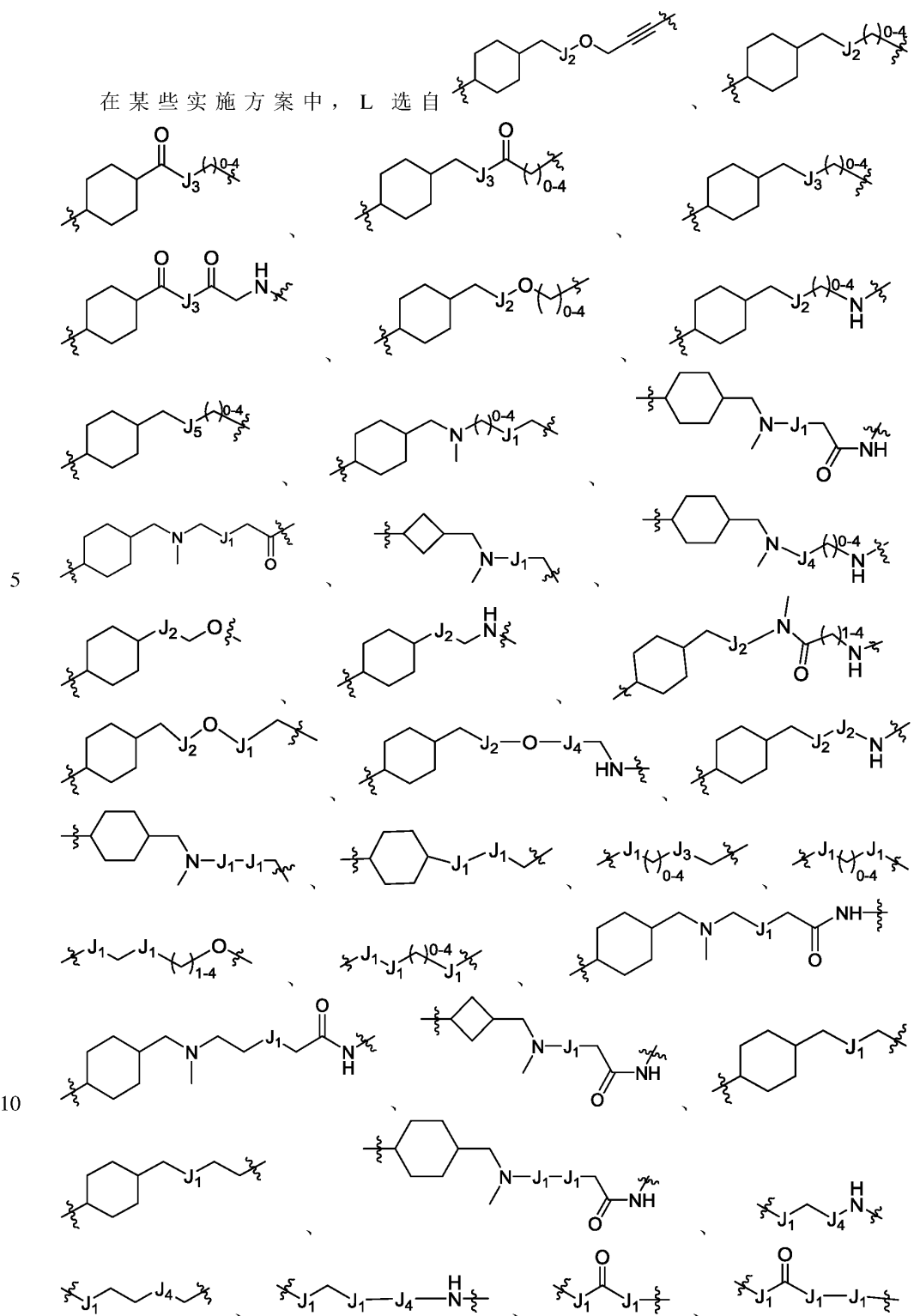


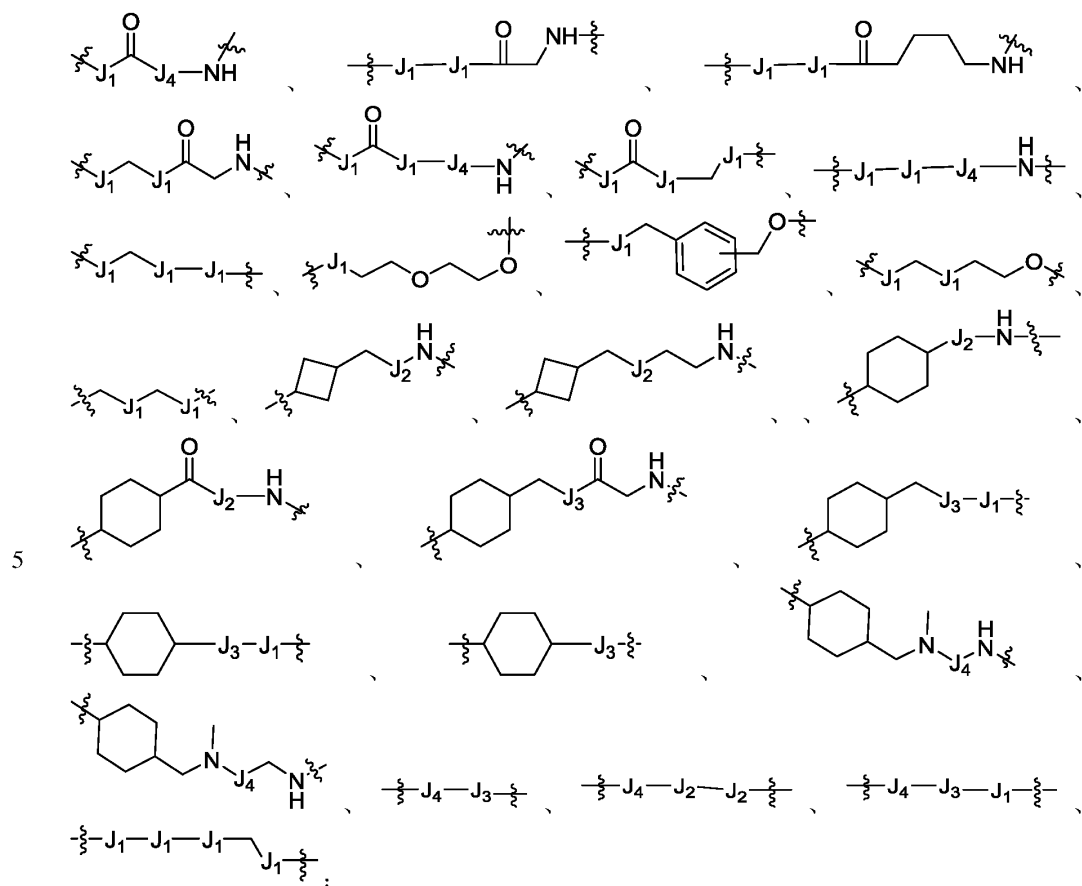
OH、NH₂、C(=O)OH、CN、=O、C₁₋₄烷基、卤素取代的C₁₋₄烷基、羟基取代的C₁₋₄烷基、或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；

在某些实施方案中，Cy1、Cy2、Cy3、Cy4各自独立的选自键或取代的或者未取代的如下基

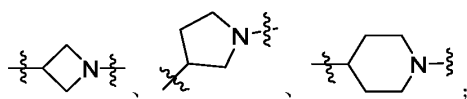


在某些实施方案中，L 选自

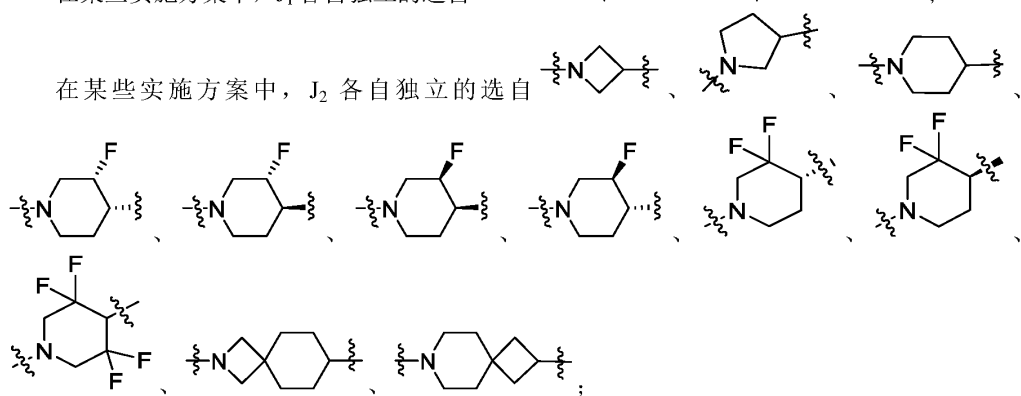




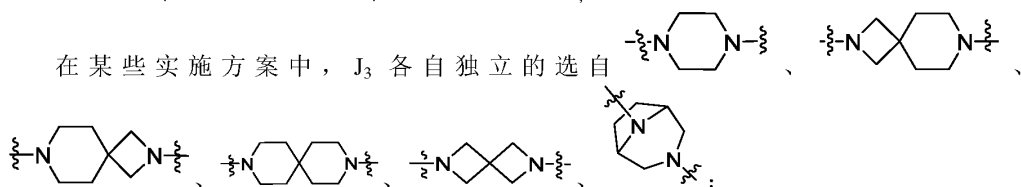
在某些实施方案中, J_1 各自独立的选自

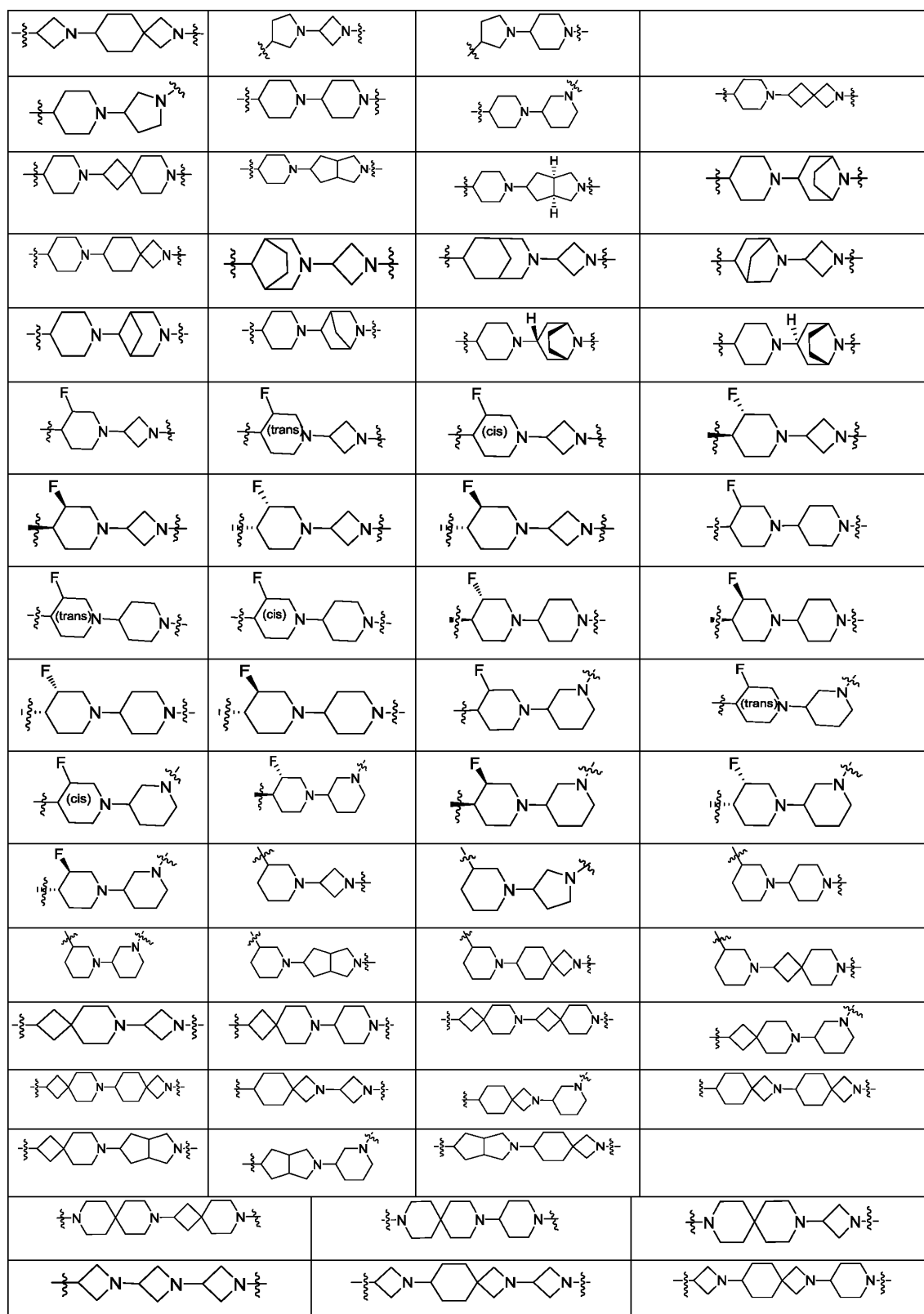


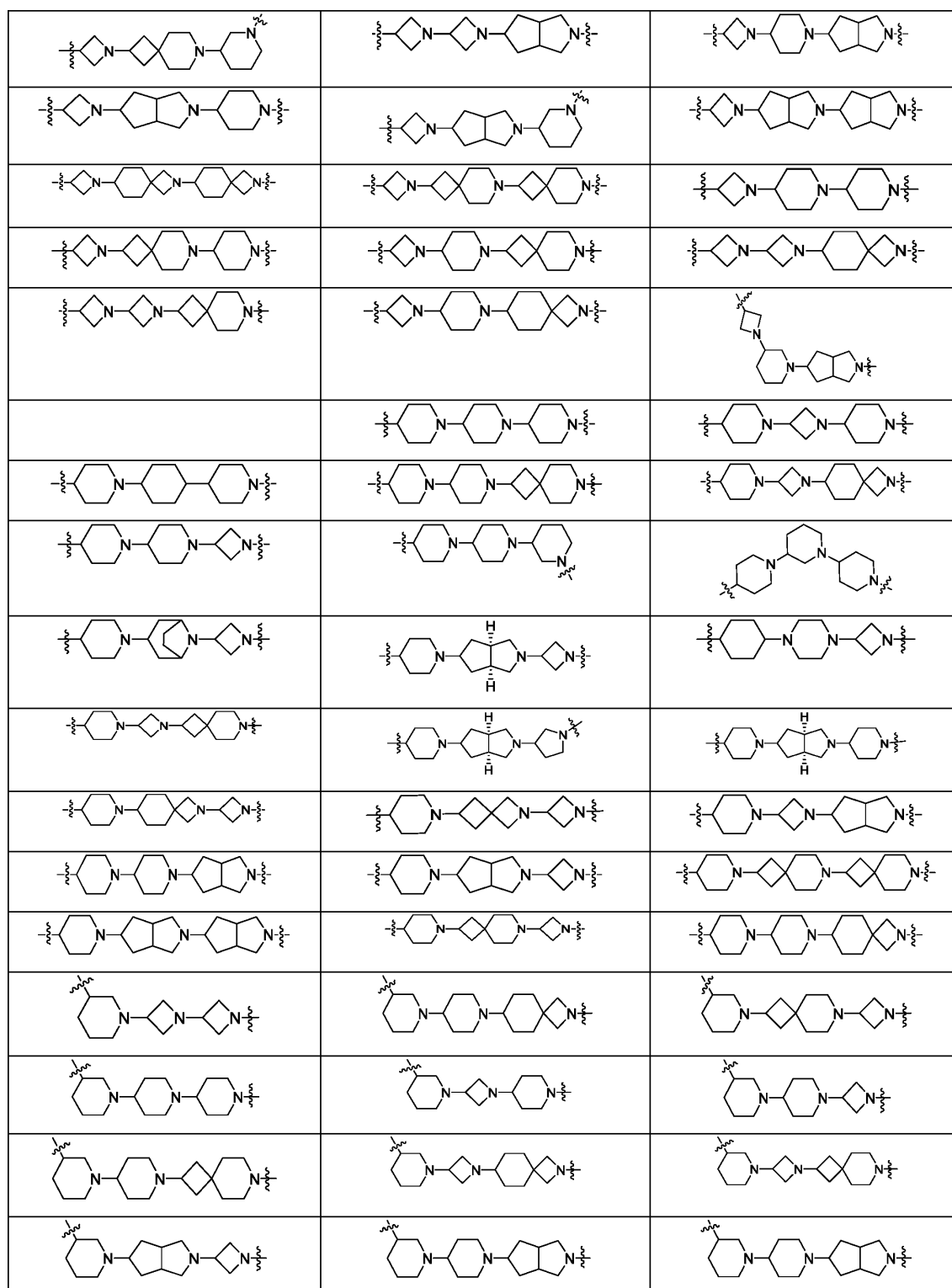
10 在某些实施方案中, J_2 各自独立的选自

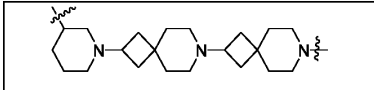
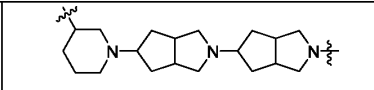
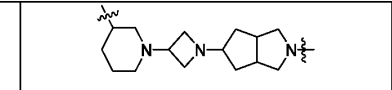
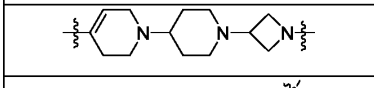
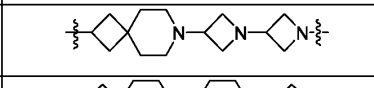
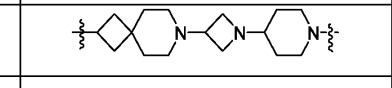
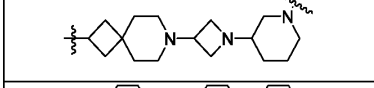
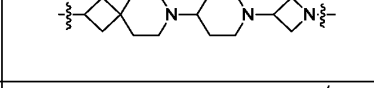
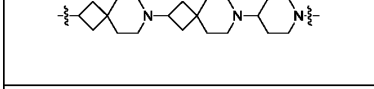
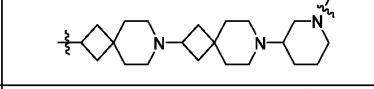
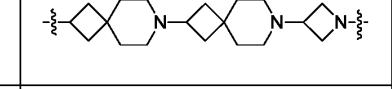
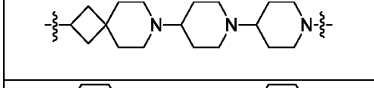
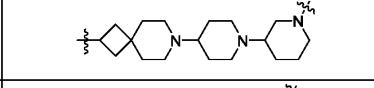
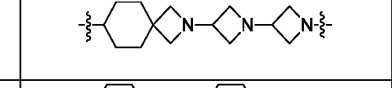
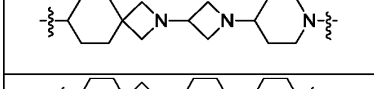
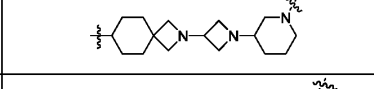
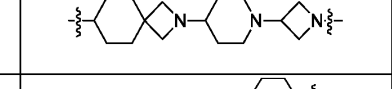
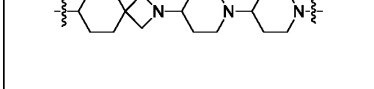
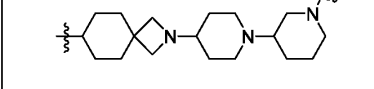
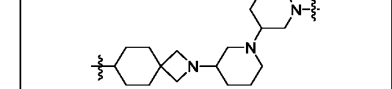
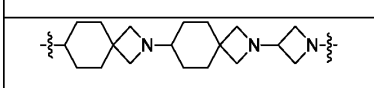
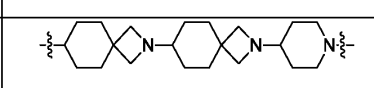
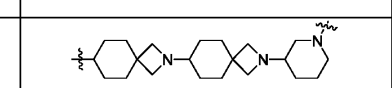
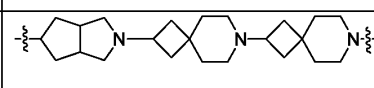
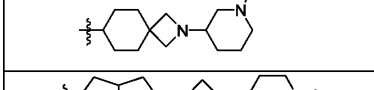
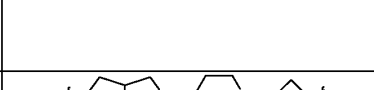
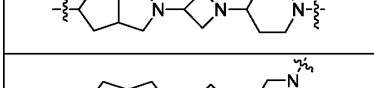
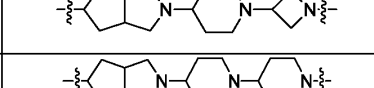
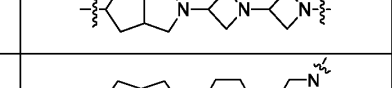
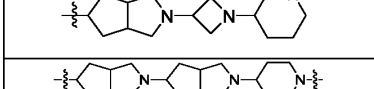
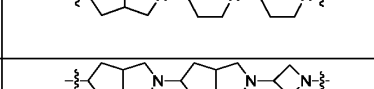
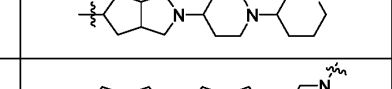
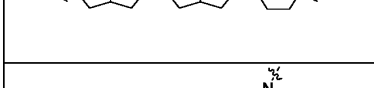
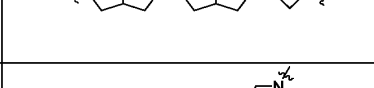
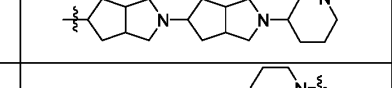
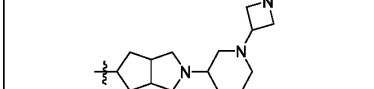
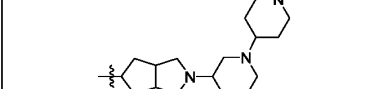
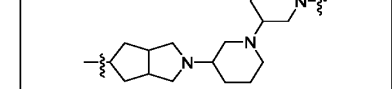
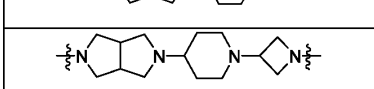
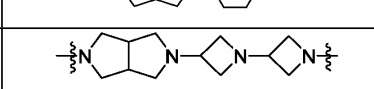
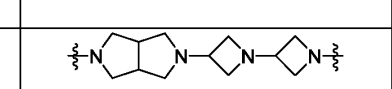
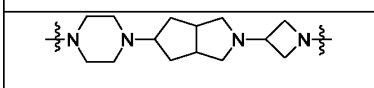
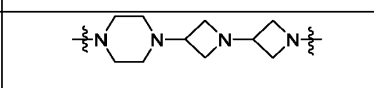
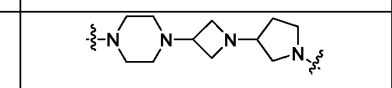
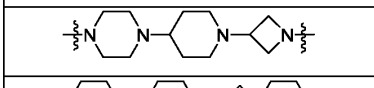
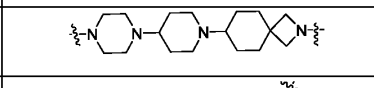
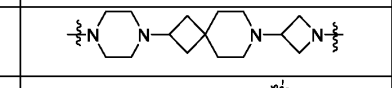
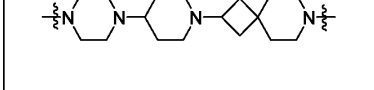
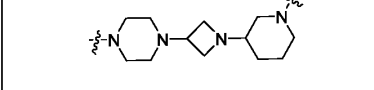
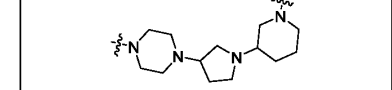


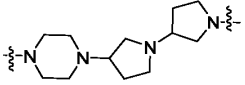
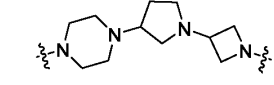
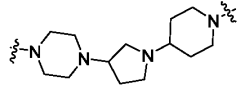
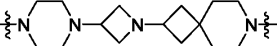
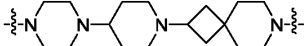
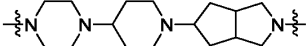
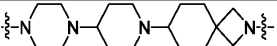
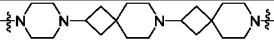
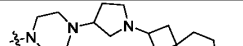
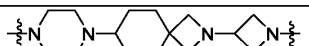
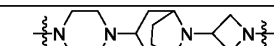
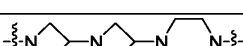
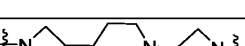
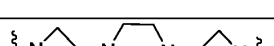
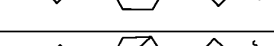
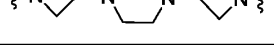
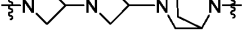
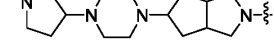
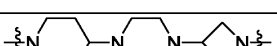
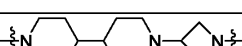
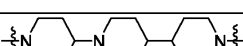
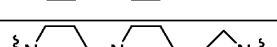
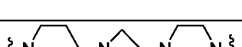
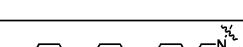
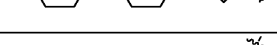
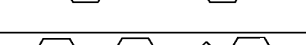
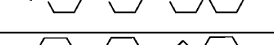
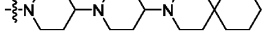
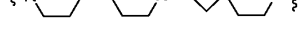
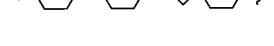
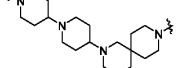
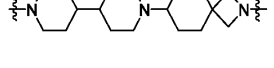
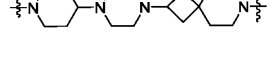
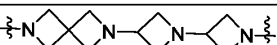
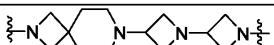
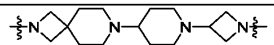
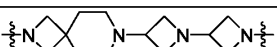
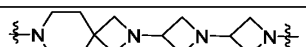
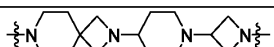
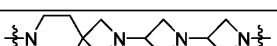
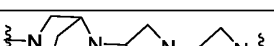
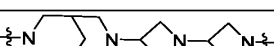
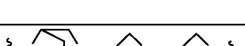
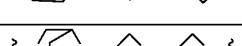
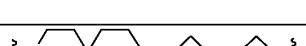
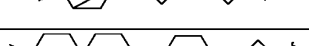
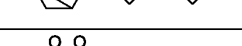
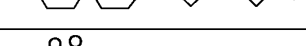
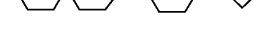
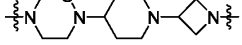
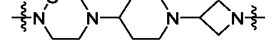
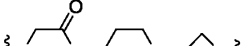
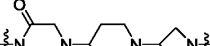
在某些实施方案中, J_3 各自独立的选自

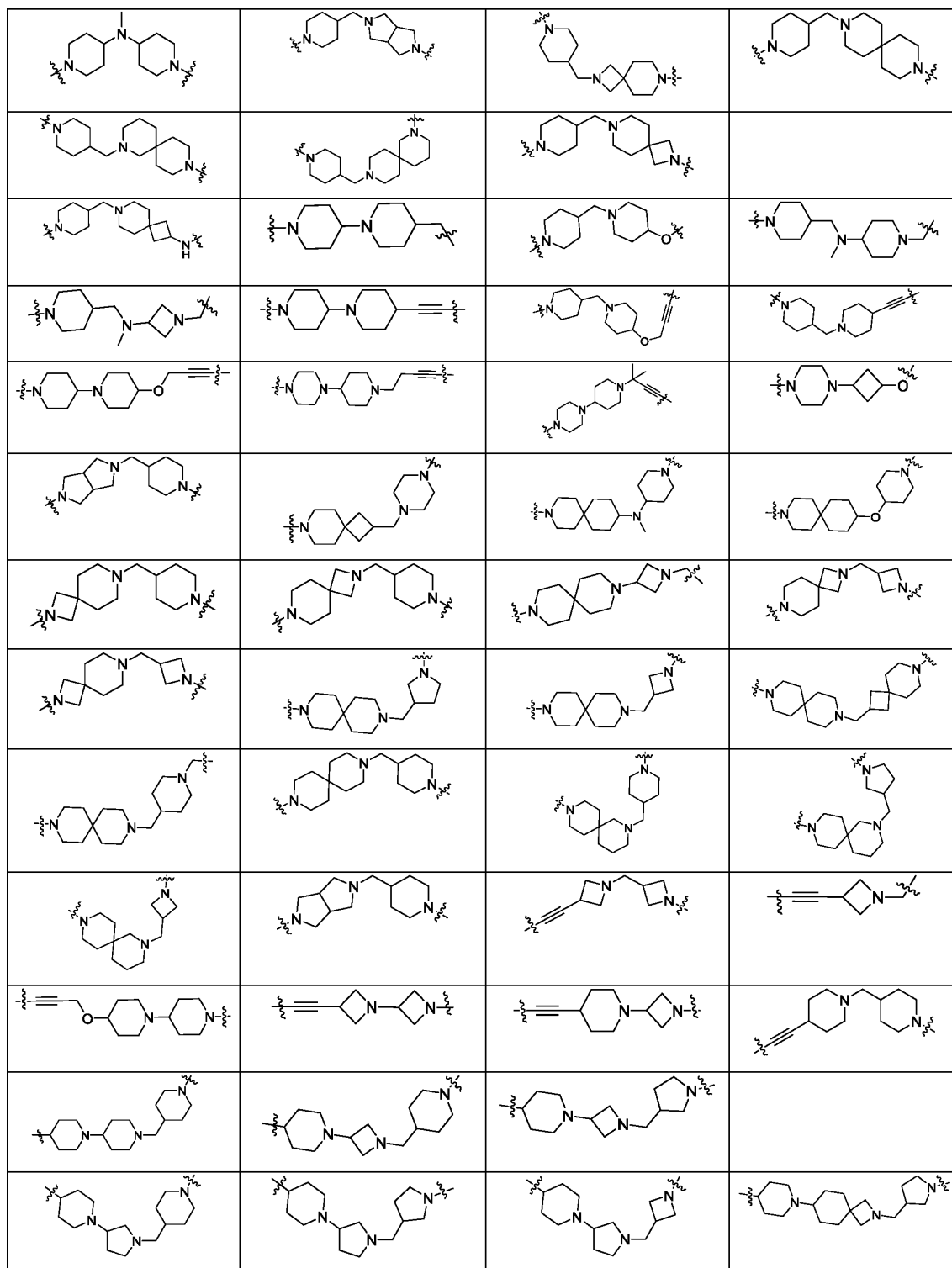


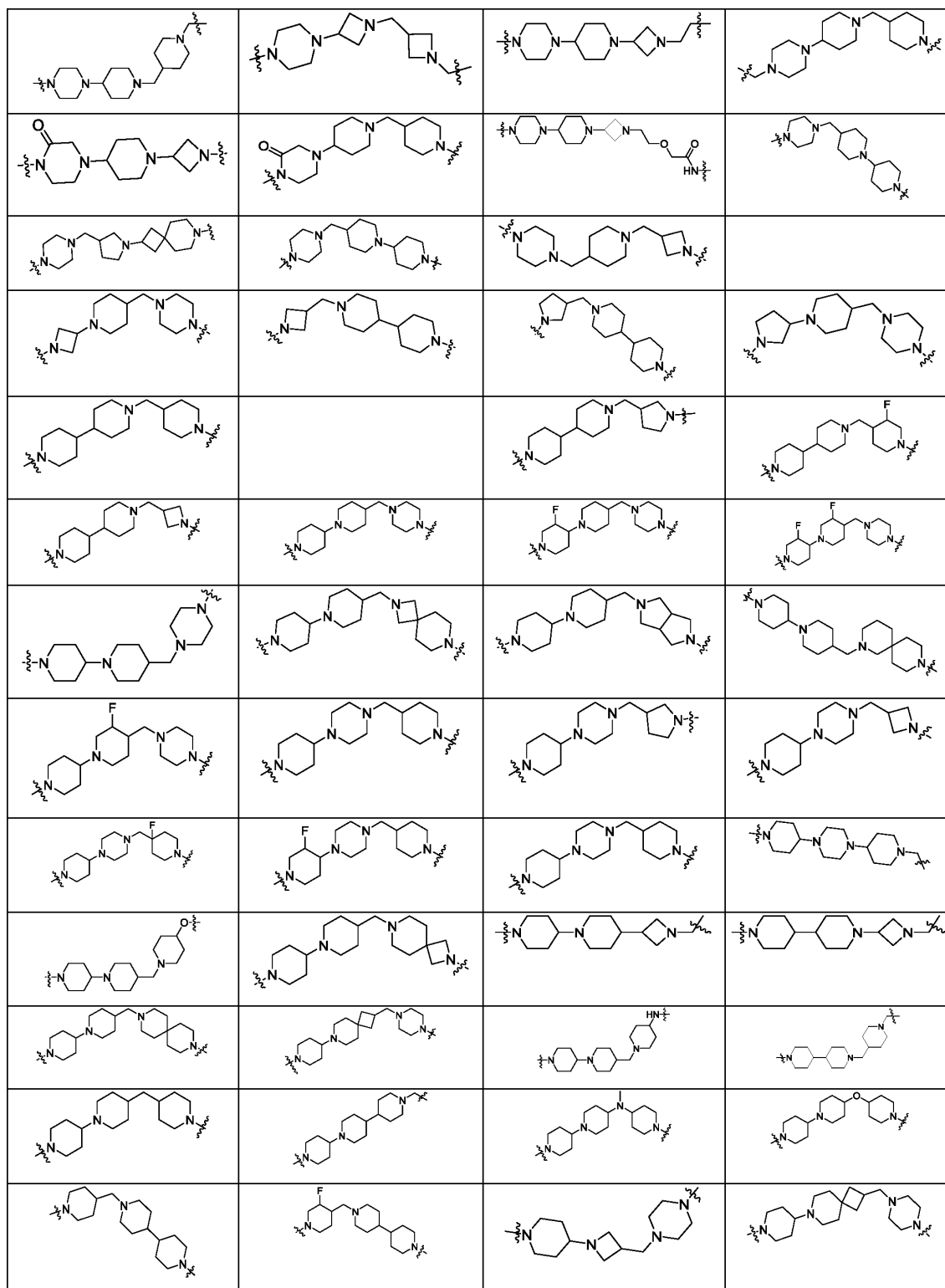


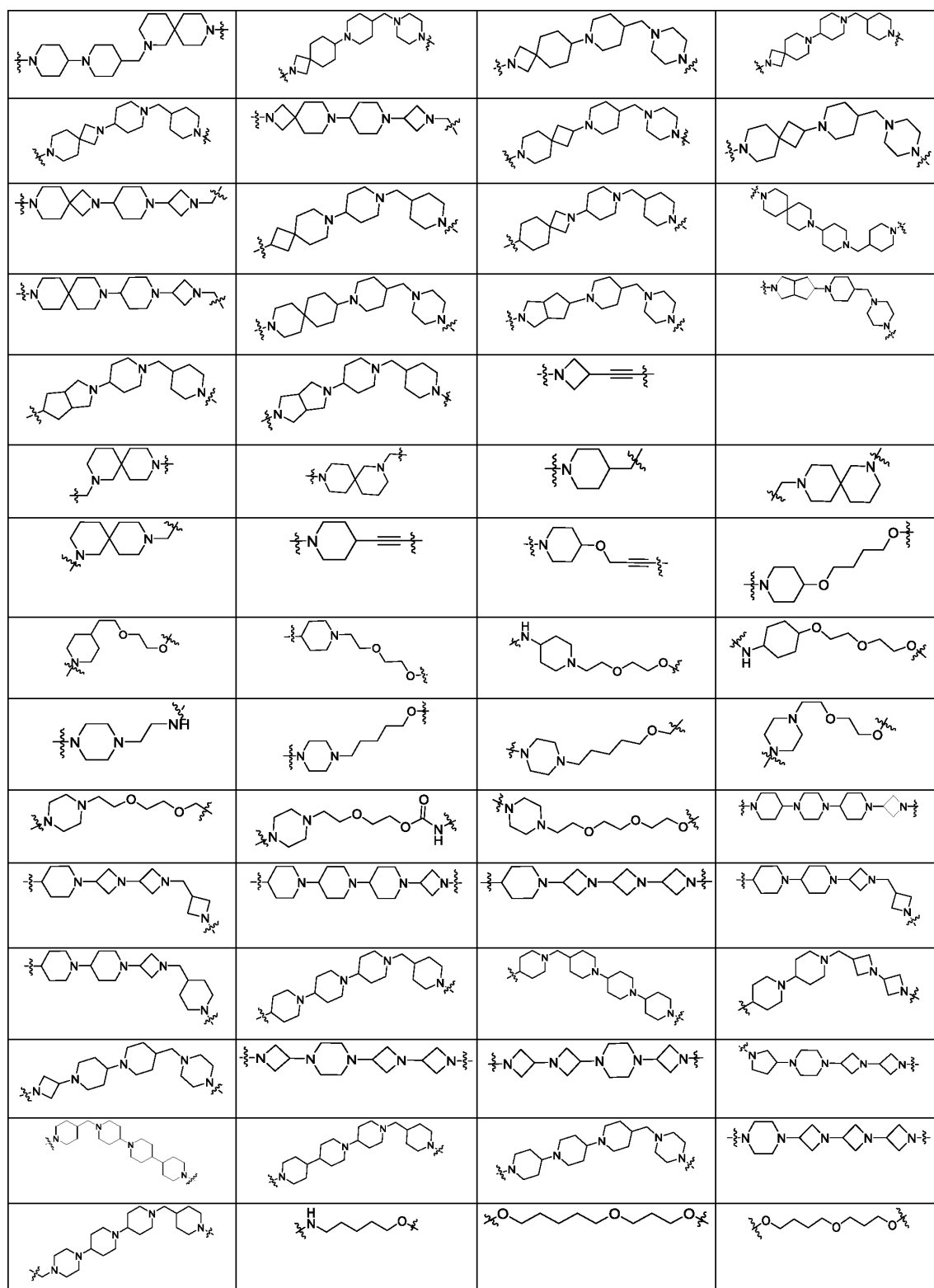


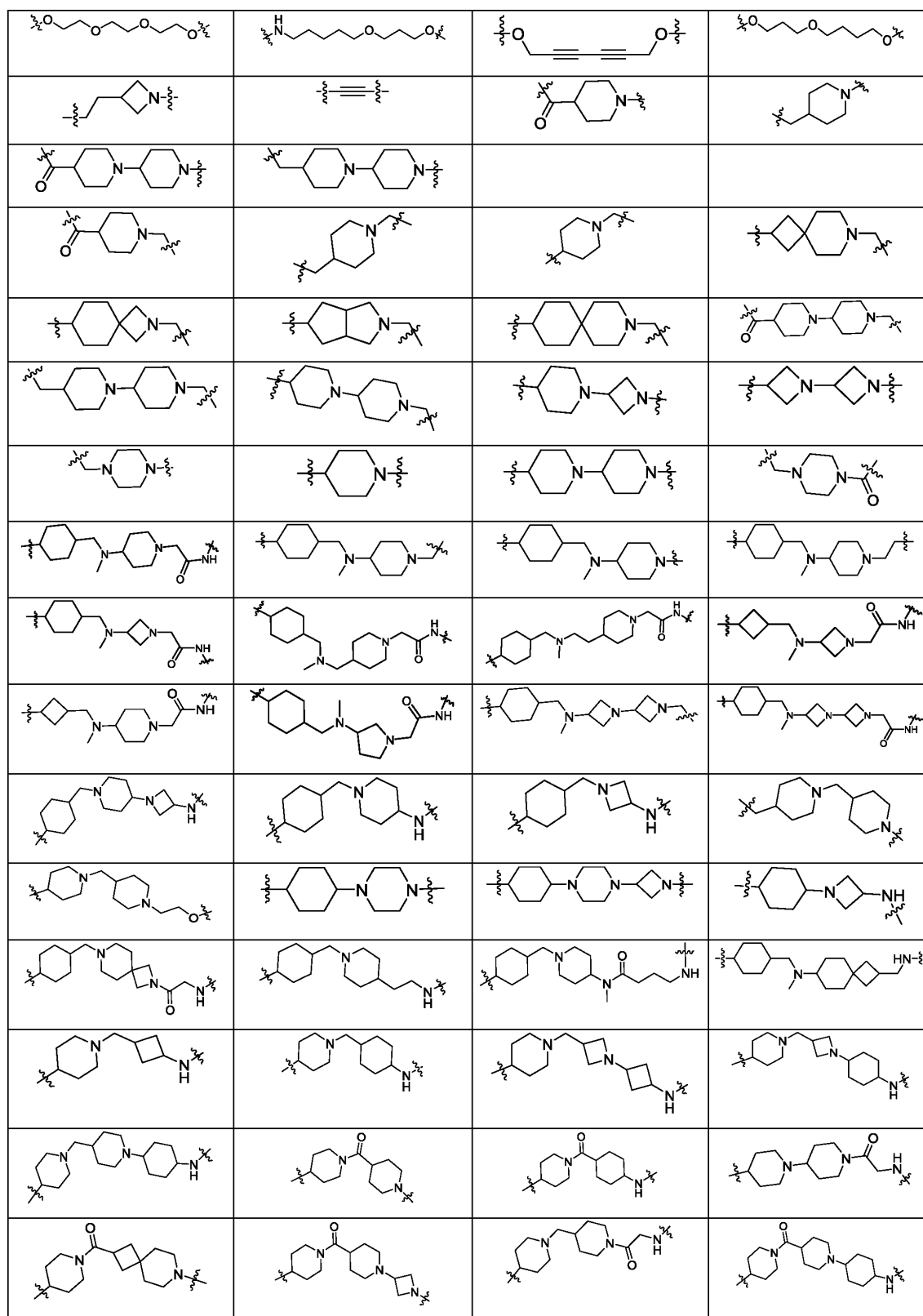
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

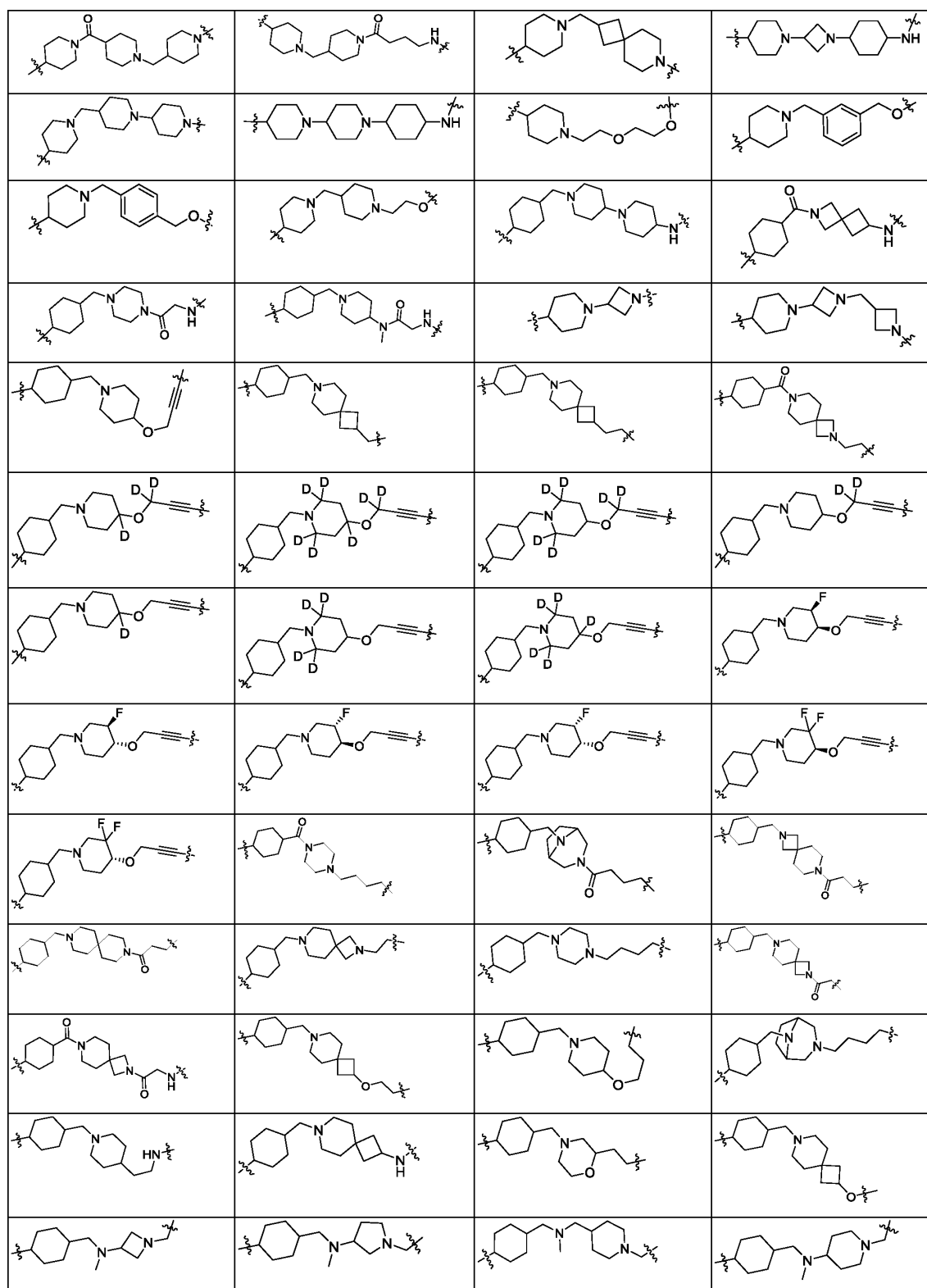
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

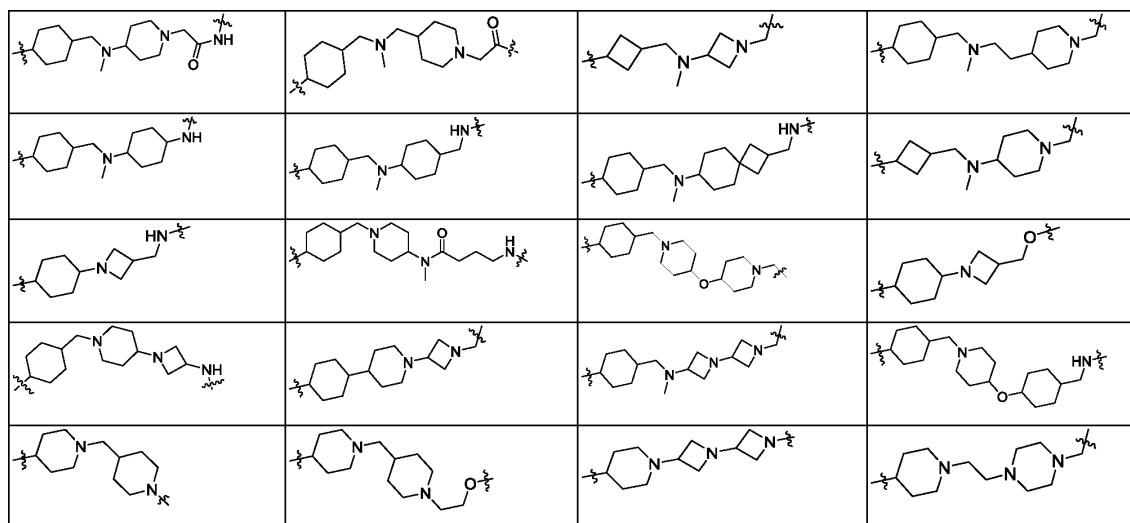




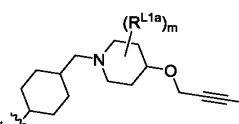






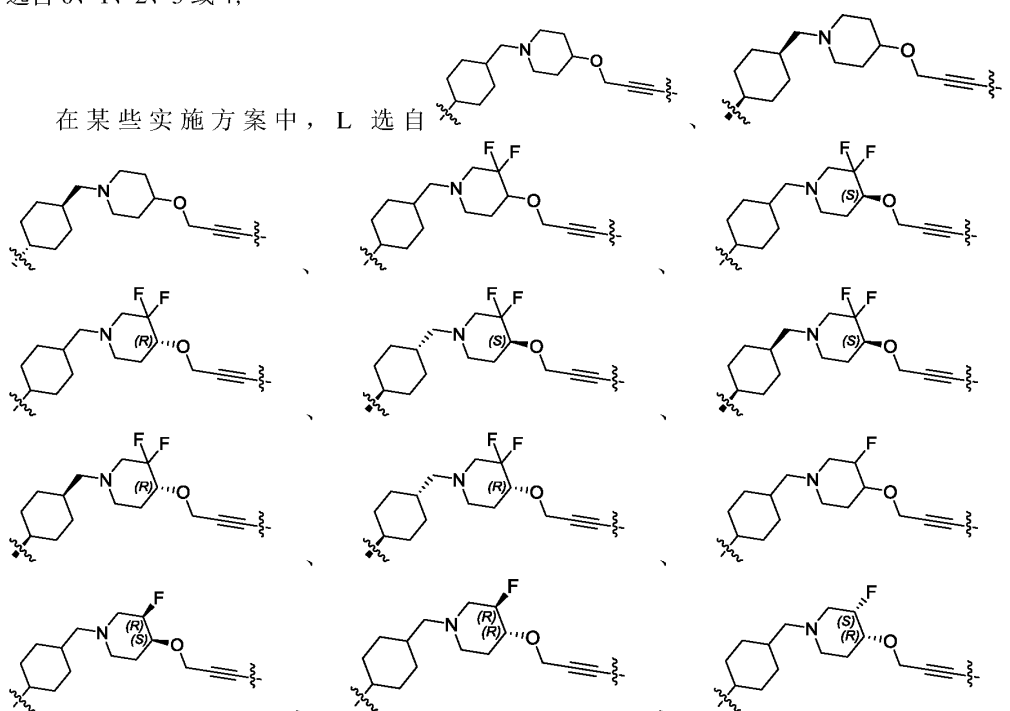


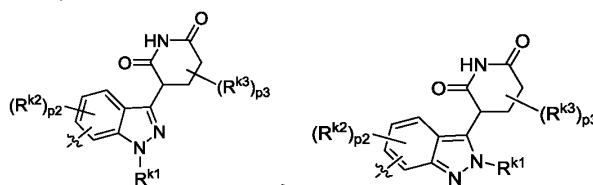
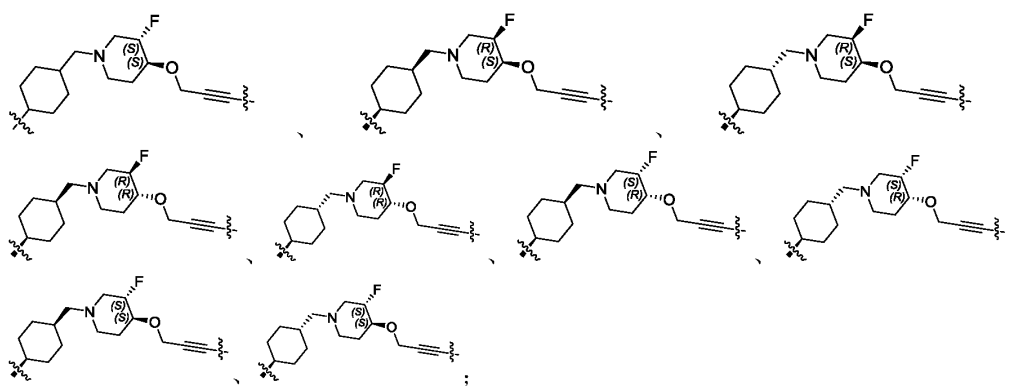
;

在某些实施方案中，L 选自 ，R^{L1a} 各自独立的选自卤素、CN、OH、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基，优选 F、Cl、Br、CN、OH、甲基、乙基、羟甲基、甲氧基或乙氧基，m 选自 0、1、2、3 或 4；

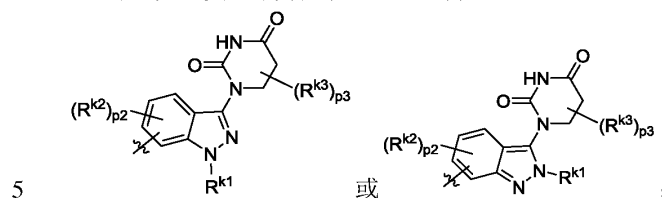
5

在某些实施方案中，L 选自





在某些实施方案中，K 选自



在某些实施方案中， R^{k1} 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基，所述烷基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代；

- 10 在某些实施方案中， R^{k1} 各自独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基，所述甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 CF_3 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代；

R^{k1} 各自独立地选自 H、甲基、乙基、异丙基、环丙基、氧杂环丁基、氧杂环己基、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_3$ 、 $-CH(CH_3)$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2$ -乙烯基、 $-CH_2$ -乙炔基、 $-CH_2CH_2$ -甲氧基、 $-CD_3$ ；

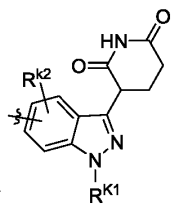
- 20 在某些实施方案中， R^{k2} 、 R^{k3} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $=O$ 、 NH_2 、 CF_3 、CN、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 的取代基所取代；

或者两个 R^{k3} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 3-6 元碳环或 3-7 元杂环，所述碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $=O$ 、 NH_2 、CN、 $C(=O)OH$ 、

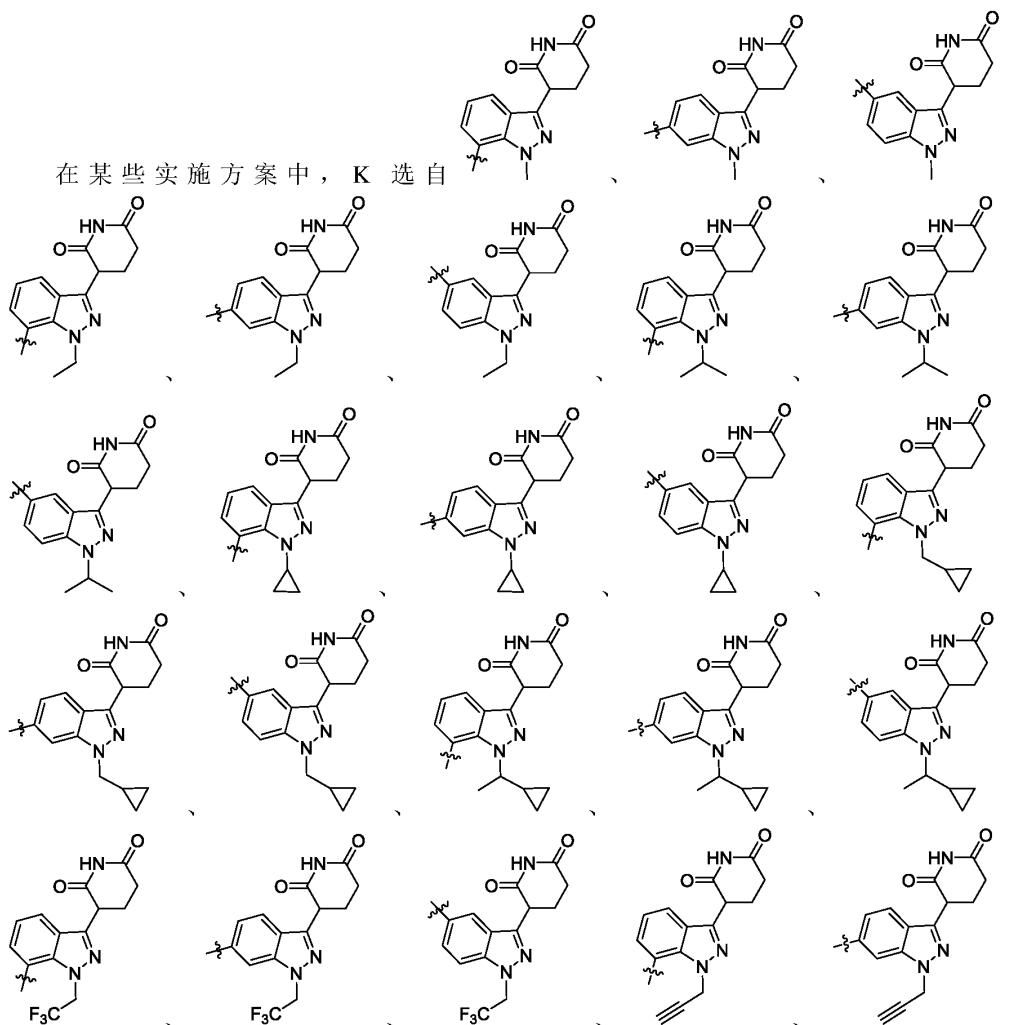
$C(=O)NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代，所述杂环含有1至4个选自O、S、N的杂原子；

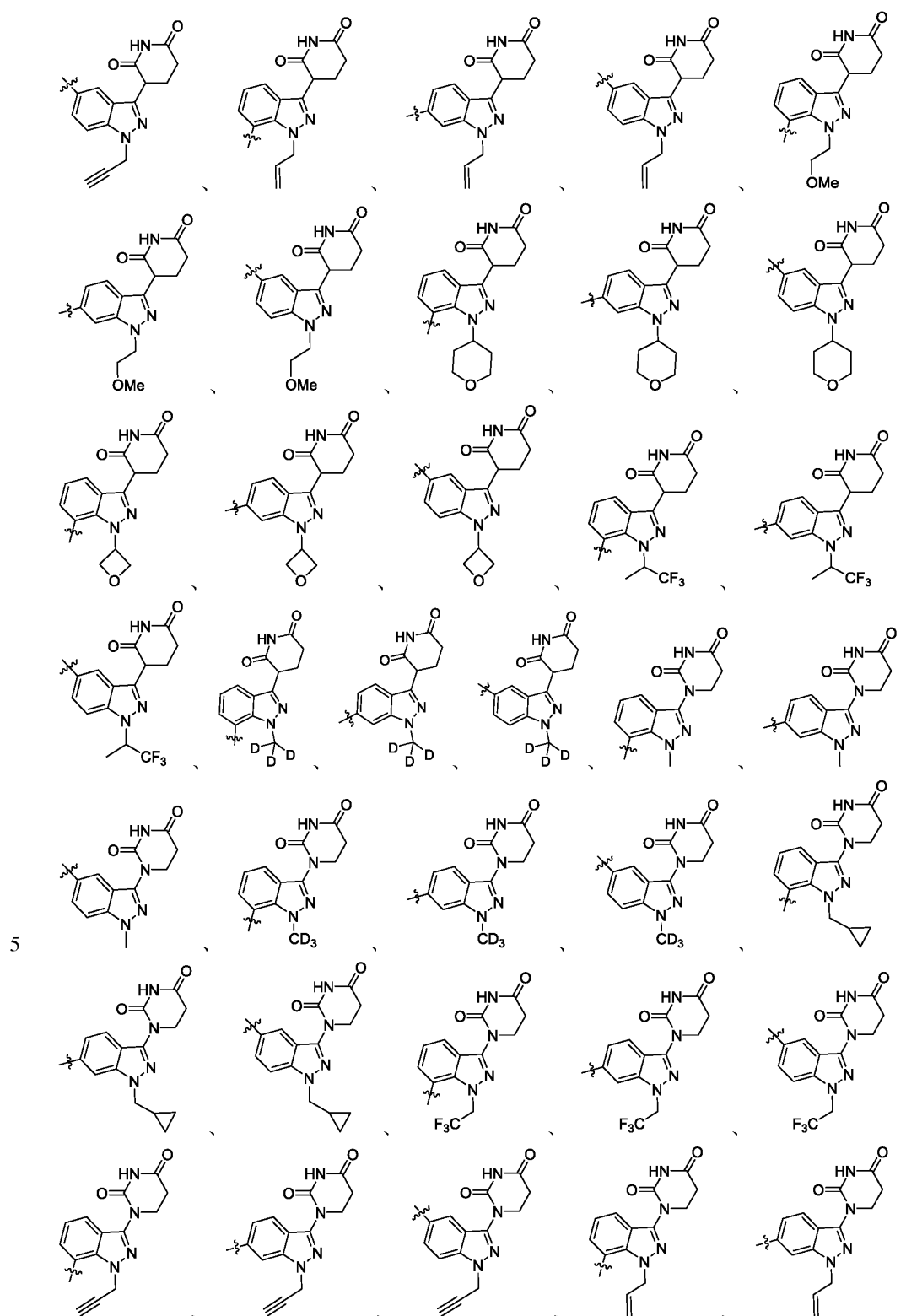
- 在某些实施方案中， R^{k2} 、 R^{k3} 各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、=O、 NH_2 、 CF_3 、CN、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)NH_2$ 、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，所述甲基、乙基、甲氧基或乙氧基
- 5 任选进一步被0至4个选自H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 的取代基所取代；

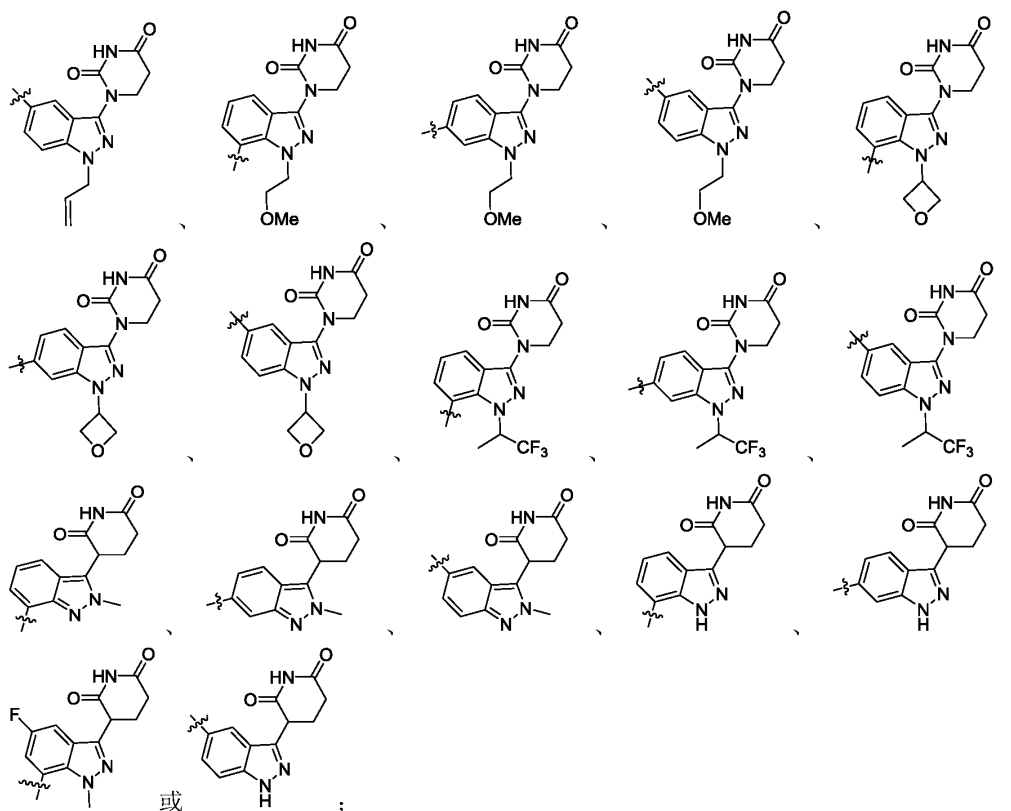
在某些实施方案中， R^{k2} 、 R^{k3} 各自独立地选自H或F；



在某些实施方案中，K选自







- 5 在某些实施方案中，通式(I)所示的化合物中的 0~50 个 H 任选被 0~50 个 D 替换；
 在某些实施方案中，通式(I)所示的化合物中的 0~30 个 H 任选被 0~30 个 D 替换；
 在某些实施方案中，通式(I)所示的化合物中的 0~20 个 H 任选被 0~20 个 D 替换；
 在某些实施方案中，L 中的 0~20 个 H 任选被 0~20 个 D 替换；
 在某些实施方案中，通式(I)所示的化合物中的 0~10 个 H 任选被 0~10 个 D 替换；
- 10 在某些实施方案中，-L-K 中的 0~10 个 H 任选被 0~10 个 D 替换；
 在某些实施方案中，L 中的 0~10 个 H 任选被 0~10 个 D 替换；
 在某些实施方案中，K 中的 0~10 个 H 任选被 0~10 个 D 替换；
 在某些实施方案中，L 中的 0~20 个 H 任选被 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、
 12、13、14、15、16、17、18、19、20 个 D 替换；
- 15 在某些实施方案中，L 中的 0~10 个 H 任选被 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 个 D 替换；
 在某些实施方案中，K 中的 0~10 个 H 任选被 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 个 D 替换；
 在某些实施方案中，-L-K 中的 0~10 个 H 任选被 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 个 D 替换；
- 20 在某些实施方案中，n 选自 0、1、2、3 或 4；
 在某些实施方案中，q 选自 0、1、2、3 或 4；

在某些实施方案中, n_1 、 n_2 、 n_6 各自独立的选自 0、1、2 或 3;

在某些实施方案中, p_2 、 p_3 各自独立地选自 0、1、2、3 或 4;

在某些实施方案中, p_2 或 p_3 各自独立的选自 0、1 或 2。

作为本发明的第一种实施方案, 前述通式(I)所示的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶

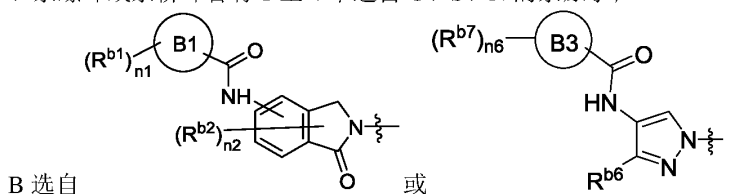
5 剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其中,

L 选自 -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-;

Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 和 Ak5 各自独立的选自 $-(CH_2)_q-$ 、O、 $-(CH_2)_qNR^L-$ 、 $NR^LC=O$ 、 $C=ONR^L$ 、 $C=O$ 、 $-R^LC=CR^L-$ 、 $C\equiv C$ 或者键;

R^L 选自 H 或 C_{1-6} 烷基;

10 Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 各自独立的选自键、4-7 元杂单环、4-10 元杂并环、5-12 元杂螺环、7-10 元杂桥环、3-7 元单环烷基、4-10 元并环烷基、5-12 元螺环烷基、7-10 元桥环烷基、5-10 元杂芳基或 6-10 元芳基, 所述芳基、杂芳基、环烷基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $C(=O)OH$ 、CN、 NH_2 、 $=O$ 、 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代, 所述的杂芳基、杂单环、杂
15 并环、杂螺环或杂桥环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;



B1、B3 各自独立的选自 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基或 4-10 元杂环基, 所述的杂芳基或杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

R^{b1} 、 R^{b7} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、 $=O$ 、OH、 NH_2 、CN、 CF_3 、 $C(=O)OH$ 、 CHF_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-(CH_2)_n-R^{b21}$ 、 $-OR^{b21}$ 、 $-N(R^{b21})_2$ 、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基或 4-10 元杂环基, 所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $=O$ 、 $-N(R^{b21})_2$ 、CN、 CF_3 、 $C(=O)OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基或 R^{b7a} 的取代基所取代, 所述的杂芳基或杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

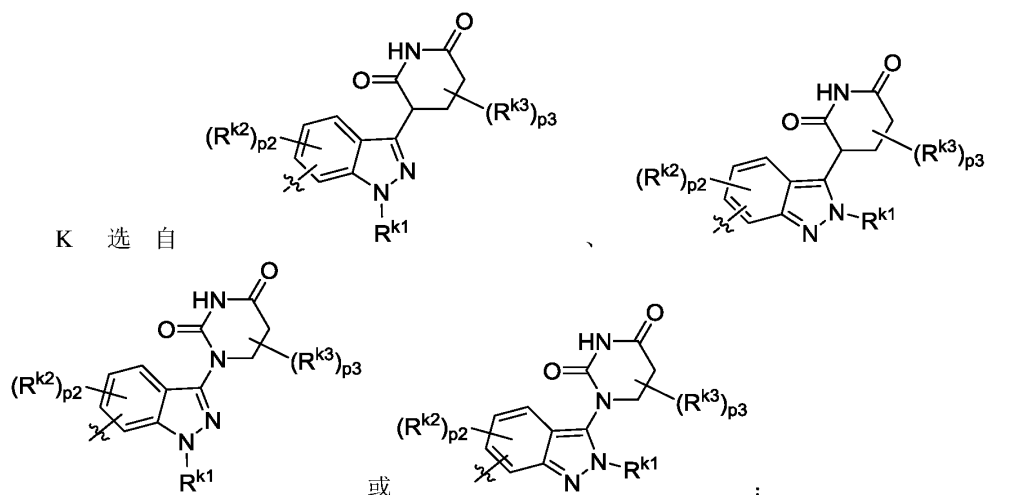
25 R^{b7a} 选自 C_{1-4} 烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、4-10 元杂环基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- C_{3-6} 环烷基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-4-10 元杂环基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $-O-4-10$ 元杂环基、 $-NH-C_{3-6}$ 环烷基、 $-NH-4-10$ 元杂环基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)- C_{3-6} 环烷基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)-4-10 元杂环基, 所述 R^{b7a} 任选被 1 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $=O$ 、 $-N(R^{b21})_2$ 、CN、 CF_3 、 $C(=O)OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、4-10 元杂环基的取代基所取代, 所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

30 R^{b2} 、 R^{b6} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、 $=O$ 、OH、 $-C(=O)N(R^{b21})_2$ 、 $-N(R^{b21})_2$ 、CN、 CF_3 、 $C(=O)OH$ 、 CHF_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-(CH_2)_n-R^{b21}$ 、 $-OR^{b21}$ 、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基或 4-10 元杂环基, 所述的烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $=O$ 、 NH_2 、CN、 CF_3 、 $C(=O)OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4}

烷氧基、C₃₋₆环烷基、5-10元杂芳基或4-10元杂环基的取代基所取代，所述的杂芳基或杂环基含有1至4个选自O、S、N的杂原子；

- R^{b21}各自独立的选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基或4-10元杂环基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选进一步被0至4个选自H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、CF₃、C(=O)OH、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₄烷氧基的取代基所取代，所述的杂芳基或杂环基含有1至4个选自O、S、N的杂原子；

n选自0、1、2、3或4；



- 10 R^{k1}各自独立地选自H、C₁₋₄烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基，所述烷基、环烷基、杂环烷基任选进一步被0至4个选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CF₃、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基的取代基所取代；；

- R^{k2}、R^{k3}各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CF₃、CN、C(=O)OH、C(=O)NH₂、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基，所述烷基或烷氧基任选进一步被0至4个选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂的取代基所取代；

- 20 或者两个R^{k3}和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成3-6元碳环或3-7元杂环，所述碳环或杂环任选进一步被0至4个选自H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、C(=O)OH、C(=O)NH₂、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代，所述杂环含有1至4个选自O、S、N的杂原子；

- q选自0、1、2、3或4；

n₁、n₂、n₆各自独立的选自0、1、2或3；

p₂、p₃各自独立地选自0、1、2、3或4；

任选地，通式(I)所示的化合物中的0~50个H被0~50个D替换。

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

Cy₁、Cy₂、Cy₃和Cy₄各自独立的选自键、4-7元含氮杂单环、4-10元含氮杂并环、5-12元含氮杂螺环、7-10元含氮杂桥环、3-7元单环烷基、4-10元并环烷基、5-12元螺环烷基、7-10元桥环烷基、5-10元杂芳基或6-10元芳基，所述杂单环、杂并环、杂桥环、杂螺环、环烷基、芳

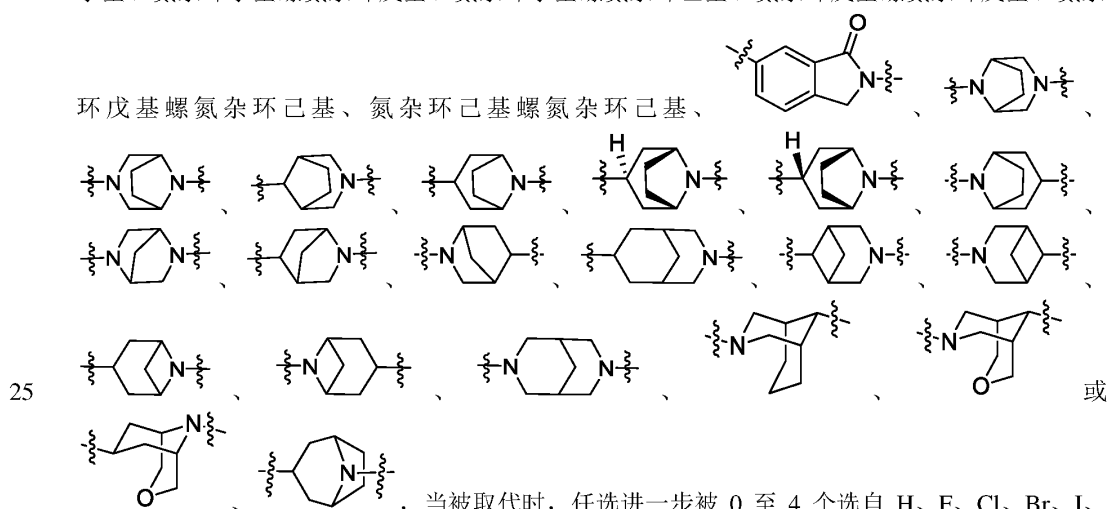
基或杂芳基任选进一步被0至4个选自H、F、Cl、Br、I、OH、C(=O)OH、CN、NH₂、=O、C₁₋₄烷基、卤素取代的C₁₋₄烷基、羟基取代的C₁₋₄烷基、或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代，所述的杂单环、杂并环、杂桥环、杂螺环或杂芳基含有1至4个选自O、S、N的杂原子；

其余定义与本发明第一种实施方案相同。

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

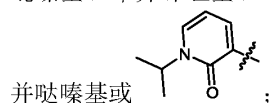
R^L选自H、甲基或乙基；

- Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 各自独立的选自键或取代的或者未取代的如下基团之一：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、苯基、环丙基并环丙基、环丙基并环丁基、环丙基并环戊基、环丙基并环己基、环丁基并环丁基、环丁基并环戊基、环丁基并环己基、环戊基并环戊基、环戊基并环己基、环己基并环己基、环丙基螺环丙基、环丙基螺环丁基、环丙基螺环戊基、环丙基螺环己基、环丁基螺环丁基、环丁基螺环戊基、环丁基螺环己基、环戊基螺环戊基、环戊基螺环己基、环己基螺环己基、环丙基并氮杂环丁基、环丙基并氮杂环戊基、环丙基并氮杂环己基、环丁基并氮杂环丁基、环丁基并氮杂环戊基、环丁基并氮杂环己基、环戊基并氮杂环丁基、环戊基并氮杂环戊基、环戊基并氮杂环己基、环己基并氮杂环丁基、环己基并氮杂环戊基、环己基并氮杂环己基、氮杂环丁基并氮杂环丁基、氮杂环丁基并氮杂环戊基、氮杂环丁基并氮杂环己基、氮杂环戊基并氮杂环戊基、氮杂环戊基并氮杂环己基、氮杂环己基并氮杂环己基、环丁基螺氮杂环丁基、环丁基螺氮杂环戊基、环丁基螺氮杂环己基、环戊基螺氮杂环丁基、环戊基螺氮杂环戊基、环戊基螺氮杂环己基、环己基螺氮杂环丁基、环己基螺氮杂环戊基、环己基螺氮杂环己基、氮杂环丁基螺氮杂环丁基、氮杂环丁基螺氮杂环戊基、氮杂环丁基螺氮杂环己基、氮杂环戊基螺氮杂环戊基、氮杂
- 10 15 20



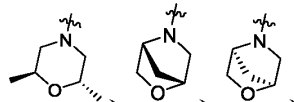
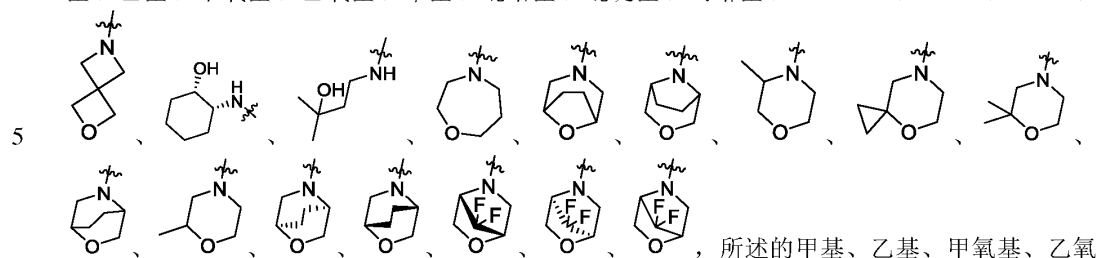
- B1、B3 各自独立的选自吡唑基、噁唑基、二噁唑基、噁二唑基、三唑基、咪唑基、四唑基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噻二唑基、吡啶基、苯基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩并
- 30

吡嗪基、苯并咪唑基、吡啶并三氮唑基、嘧啶并吡唑基、咪唑并吡嗪基、吡啶并吡唑基、吡咯



R^{b1} 、 R^{b7} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、=O、OH、NH₂、CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、甲

基、乙基、甲氧基、乙氧基、苯基、吡咯基、吡啶基、吗啉基、

基、苯基、吡咯基、吡啶基、吗啉基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、CF₃、NH₂、NHC₁₋₄烷基、N(C₁₋₄烷基)₂、NHCH₂C₃₋₆环烷基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基或 R^{b7a} 的取代基所取代；

- 10 或者 R^{b1} 、 R^{b7} 各自独立的选自氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基，所述 R^{b1} 、 R^{b7} 任选被 1 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、OH、=O、CN、CF₃、NH₂、NHC₁₋₄烷基、N(C₁₋₄烷基)₂、NHCH₂C₃₋₆环烷基、卤素取代的 C₁₋₄烷基、氰基取代的 C₁₋₄烷基、-C₁₋₄亚烷基-OH、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-CH₂-O-C₁₋₄烷基、-CH₂-C₃₋₆环烷基、-O-C₃₋₆环烷基、-NH-C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷基、-CH₂-4 至 7 元杂环烷基、-O-4 至 7 元杂环烷基、-NH-4 至 7 元杂环烷基、4 至 7 元杂环烷基的取代基所取代，所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

- 15 R^{b2} 、 R^{b6} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、=O、CF₃、CHF₂、OH、NH₂、NH(甲基)、NH(乙基)、NH(丙基)、NH(异丙基)、N(甲基)₂、N(乙基)₂、CN、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙基氧基、吗啉基、哌嗪基、吡咯烷基、哌啶基或噁唑烷基，所述的甲基、乙
- 20 基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙基氧基、吗啉基、哌嗪基、吡咯烷基、哌啶基或噁唑烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、CF₃、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基的取代基所取代；

- 25 R^{k1} 各自独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基，所述甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、CF₃、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、C₃₋₆环烷基的取代基所取代；

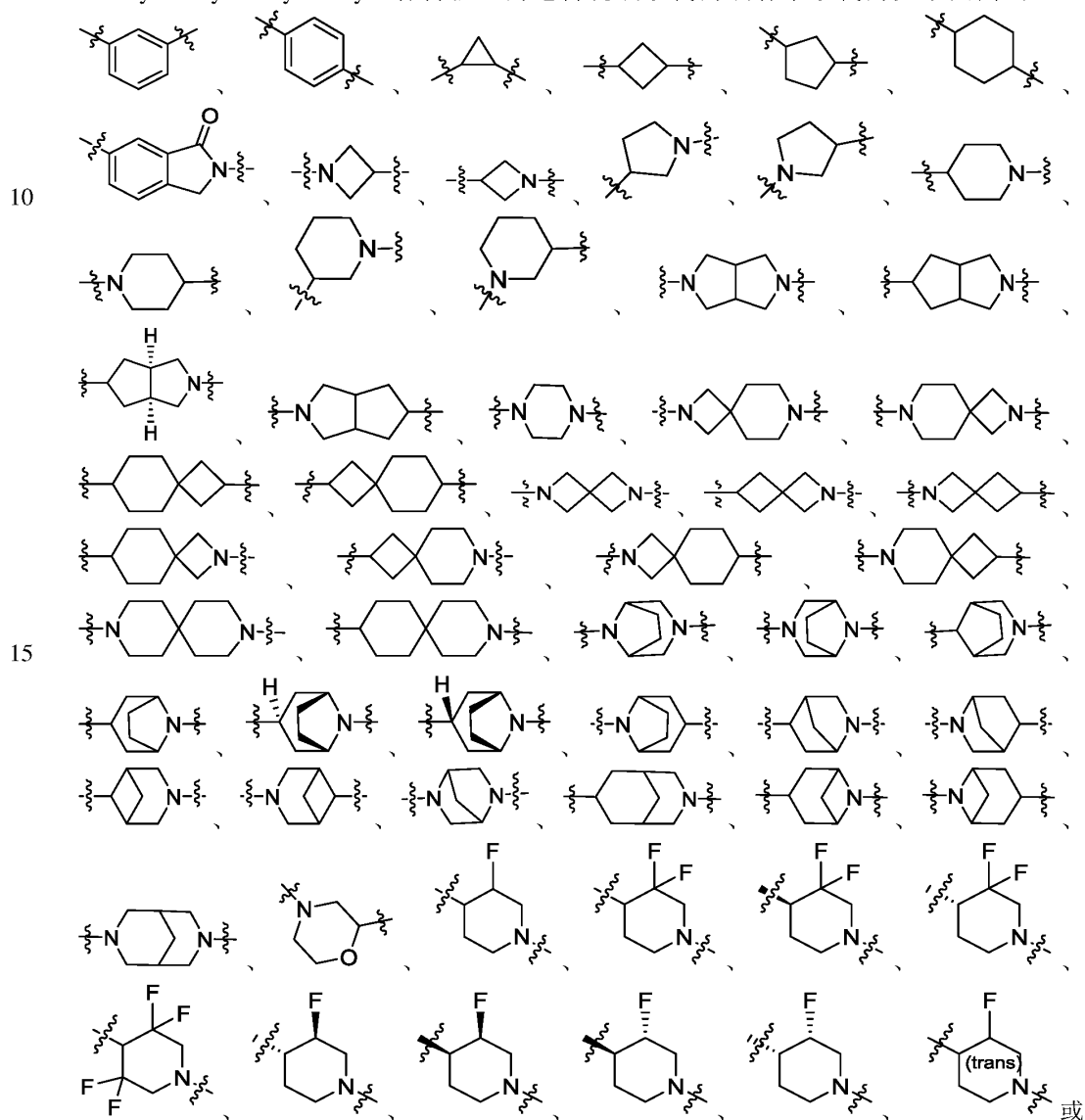
R^{k2} 、 R^{k3} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、 NH_2 、 CF_3 、CN、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)NH_2$ 、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基, 所述甲基、乙基、甲氧基或乙氧基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 的取代基所取代;

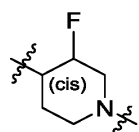
p2 或 p3 各自独立的选自 0、1 或 2;

5 其余定义与本发明第一种或第二种实施方案相同。

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

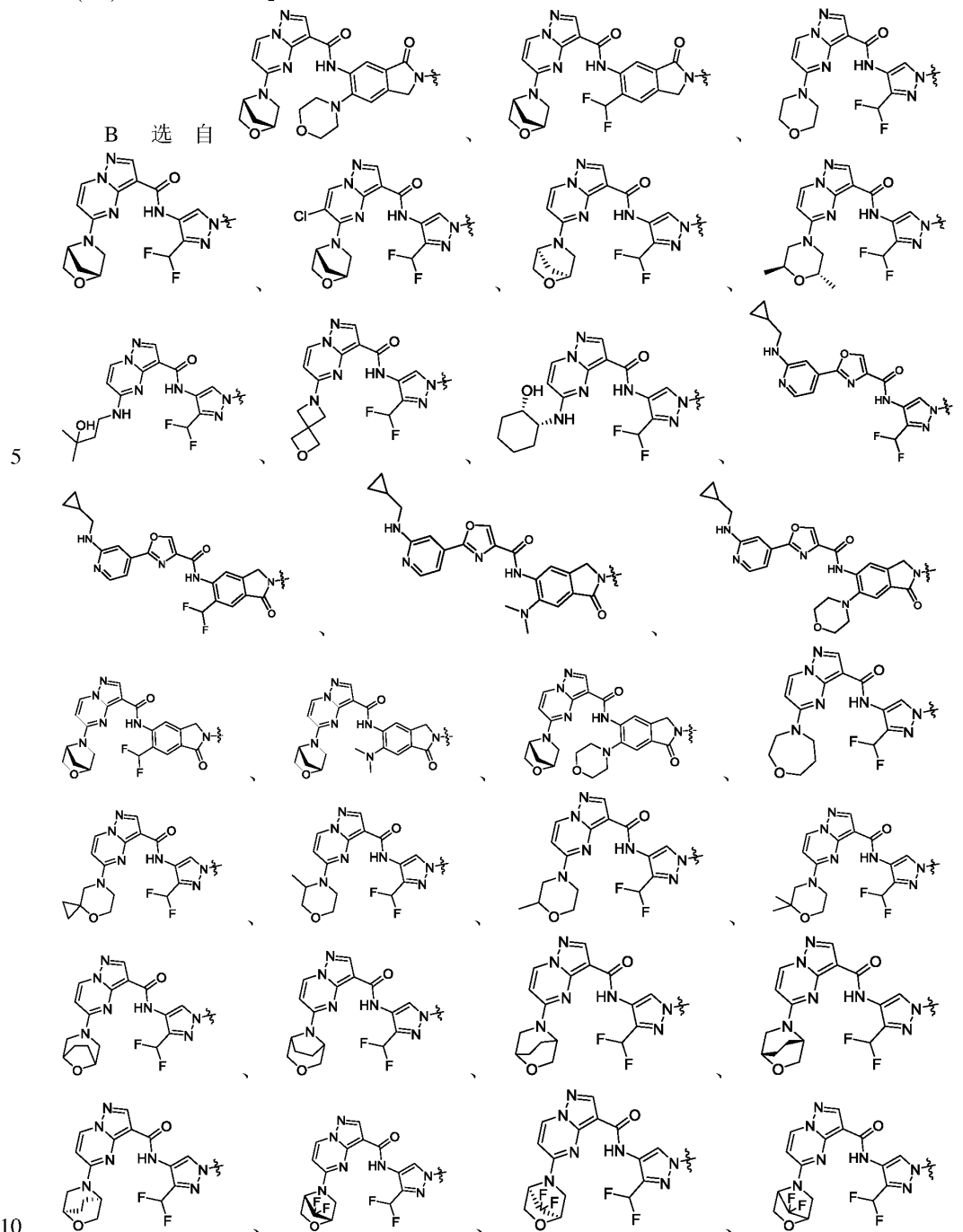
Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 各自独立的选自键或取代的或者未取代的如下基团之一:

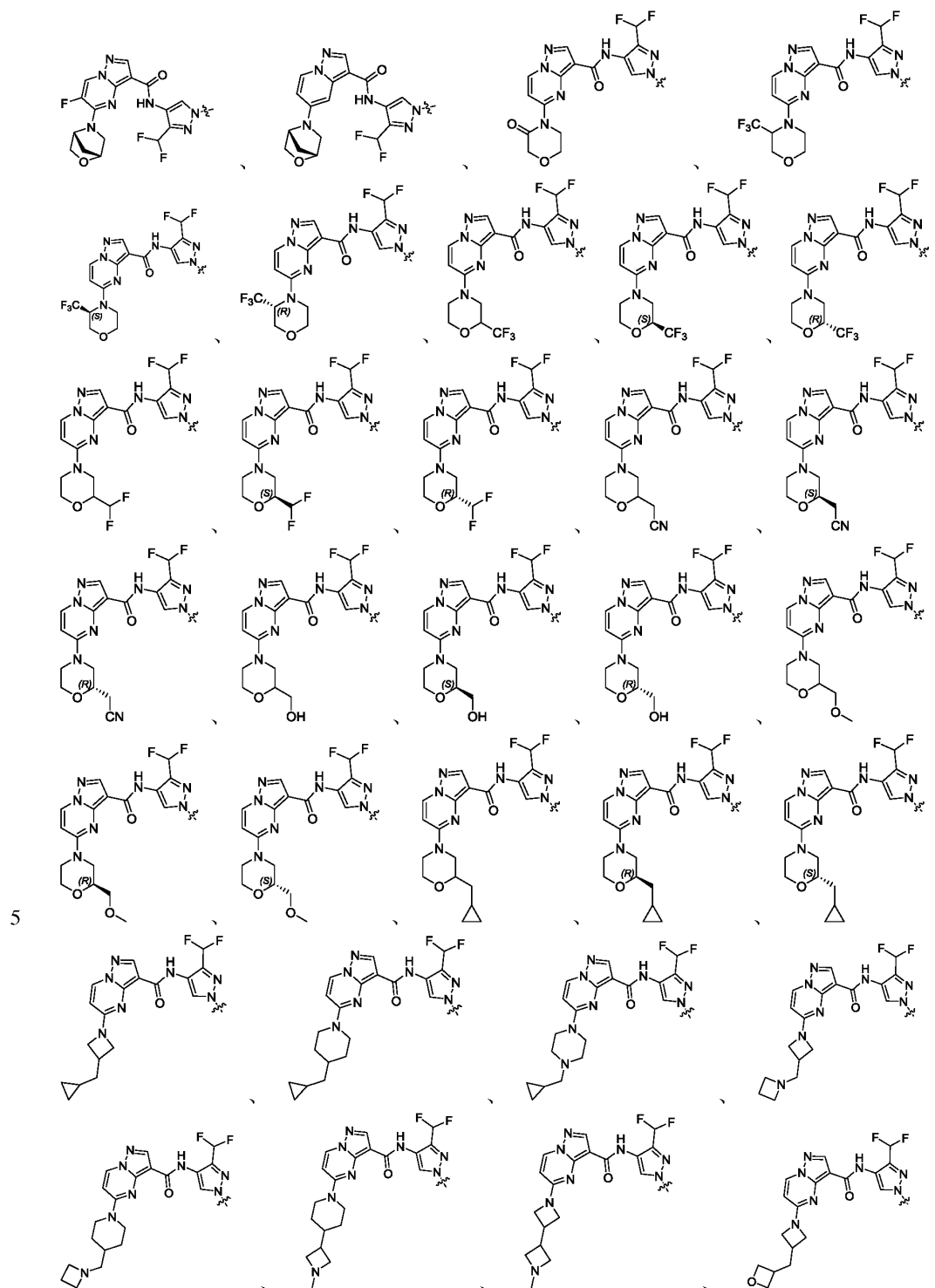


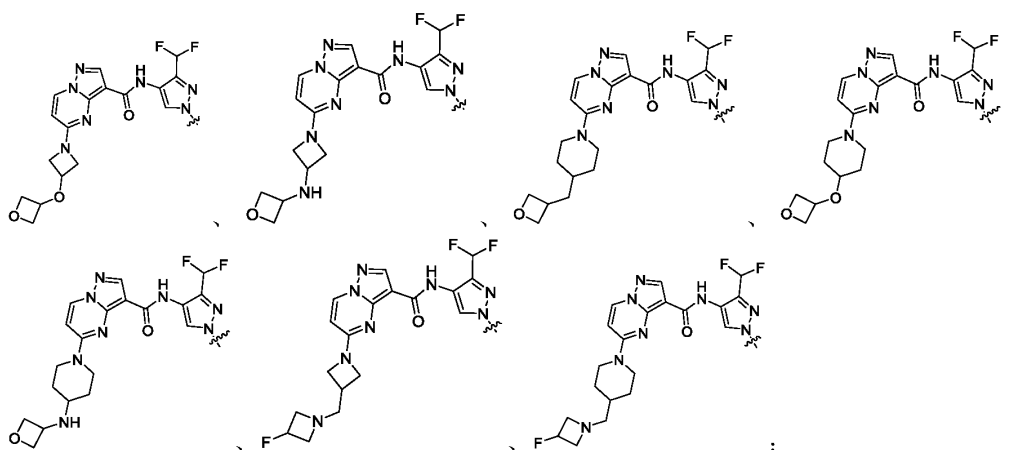


, 当被取代时, 任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、CF₃、甲基、=O、羟甲基、C(=O)OH、CN 或 NH₂ 的取代基所取代;

B 选自







其余定义与本发明第一种、第二种或第三种实施方案相同。

作为本发明的第五种实施方案，前述通式(I)所示的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶

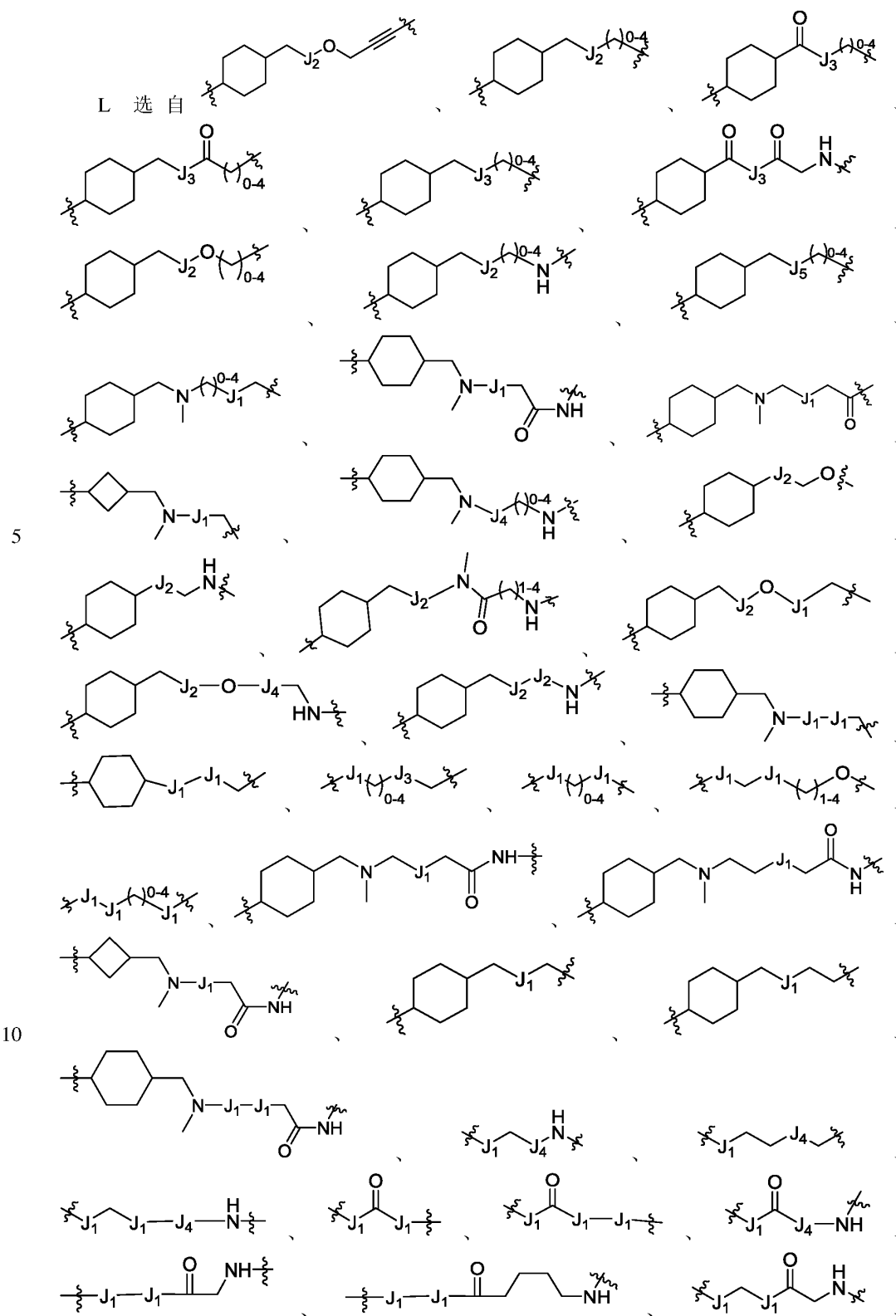
5 剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

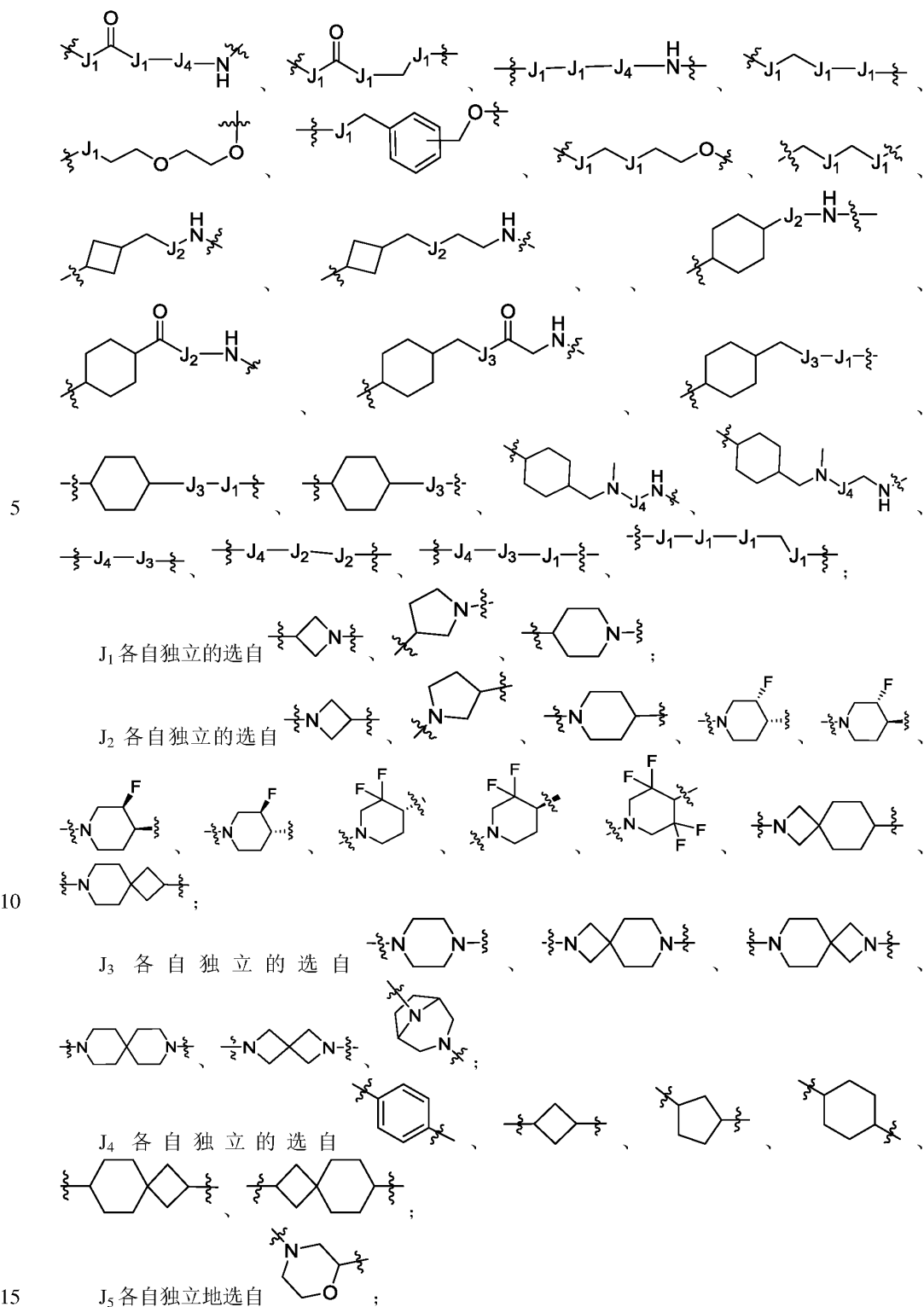
L 选自键、-Cy1-、-Cy1-Ak2-、-Cy1-Ak2-Ak3-、-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Cy2-、
-Cy1-Ak2-Cy2-、-Cy1-Cy2-Ak3-、-Cy1-Cy2-Ak3-Cy4-、-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-、
-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Ak2-Cy2-Cy3-Ak4-、-Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-、
-Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak2-Ak3-Cy3-Ak4-、
10 -Cy1-Ak2-Ak3-Cy3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Cy3-、
-Cy1-Ak2-Cy2-Cy3-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak4-、-Cy1-Ak2-Cy2-Cy3-Ak4-、-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-、
-Cy1-Ak2-Cy2-Cy3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-、
-Cy1-Cy2-Ak3-Cy3-Cy4-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak4-Cy4-、-Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-、
-Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-、-Ak1-Ak2-Cy2-Ak3-、-Ak1-Ak2-Cy2-、-Ak1-Ak2-Cy2-Cy3-Ak4-、
15 -Ak1-Ak2-Ak3-Cy3-Ak4-、-Ak1-Cy1-Ak2-、-Ak1-Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-、-Ak1-Cy1-Cy2-Ak3-、
-Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-、-Ak1-Cy1-、-Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-、-Ak1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-、
-Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak5-、-Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
-Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-、-Ak1-Cy1-Cy2-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-；

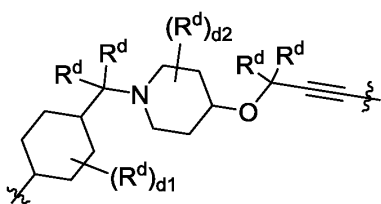
Ak1、Ak2、Ak3、Ak4、Ak5 各自独立地选自 O、C≡C、CH₂、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂、
20 CH₂CH₂CH₂CH₂、CH₂N(CH₃)、CH₂CH₂N(CH₃)、N(CH₃)、NH、C(=O)、C(=O)N(CH₃)、
N(CH₃)C(=O)、C(=O)NH 或 NHC(=O)；

其余定义与本发明第一种、第二种、第三种或第四种实施方案相同。

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







或者, L 选自 ;

R^d 选自 H 或 D, 且至少一个 R^d 选自 D;

$d1$ 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10;

$d2$ 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8 或 9;

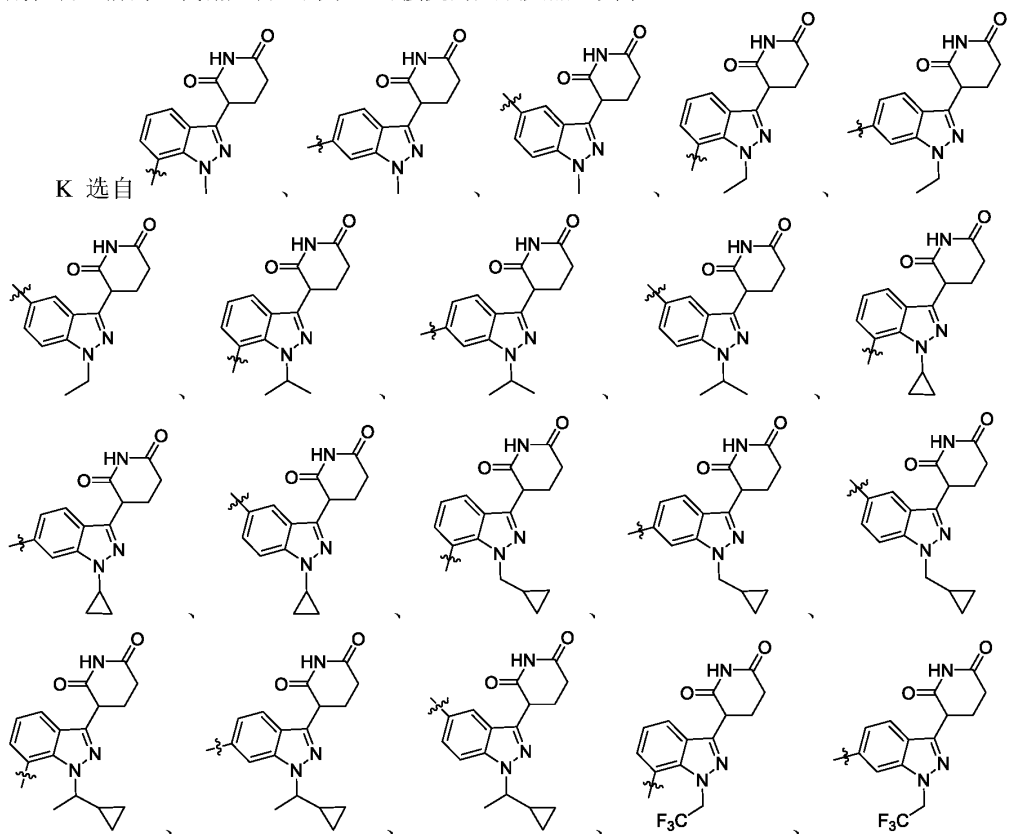
- 5 其余定义与本发明第一种、第二种、第三种、第四种或第五种实施方案相同。

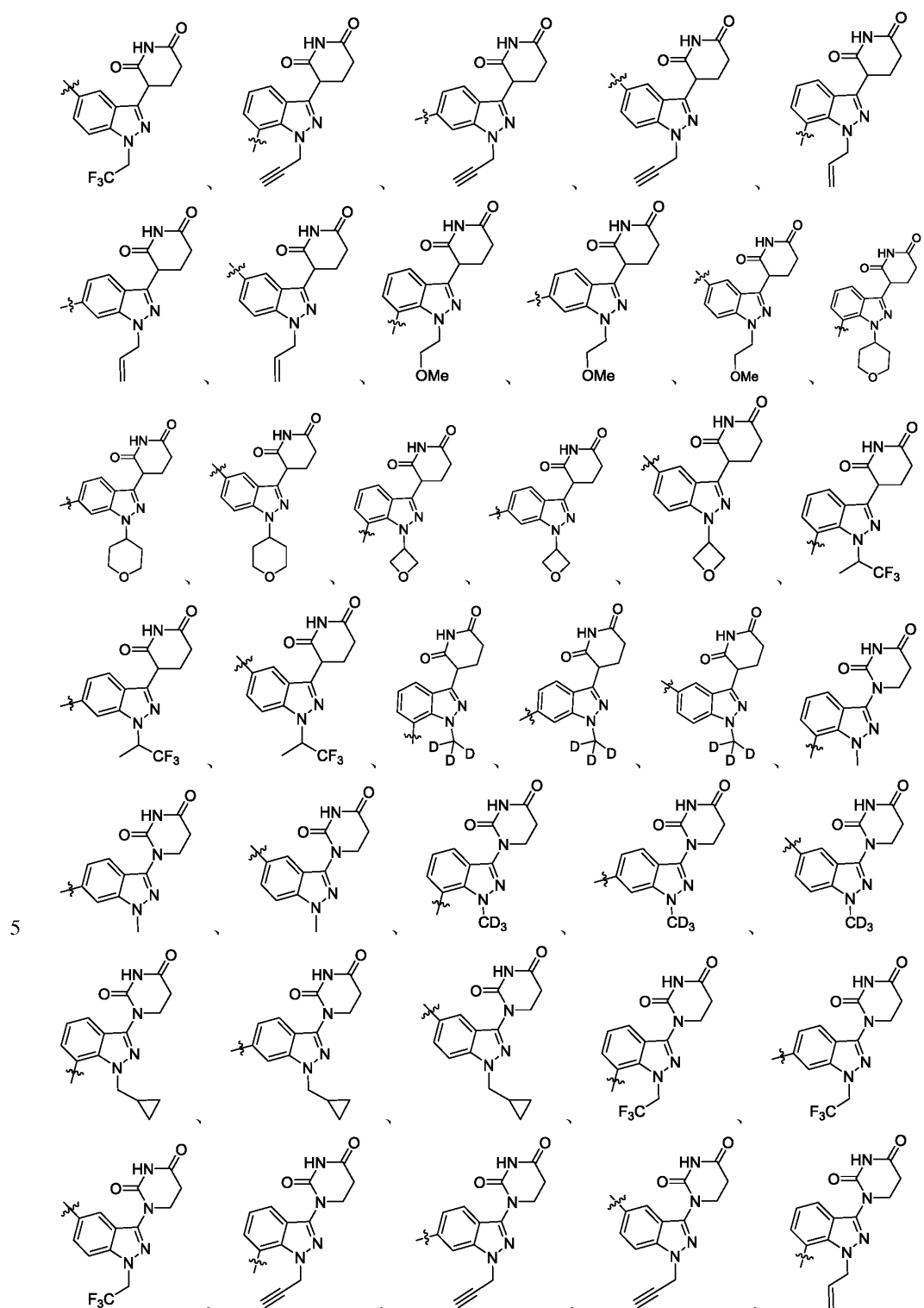
作为本发明的第七种实施方案, 前述通式(I)所示的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其中,

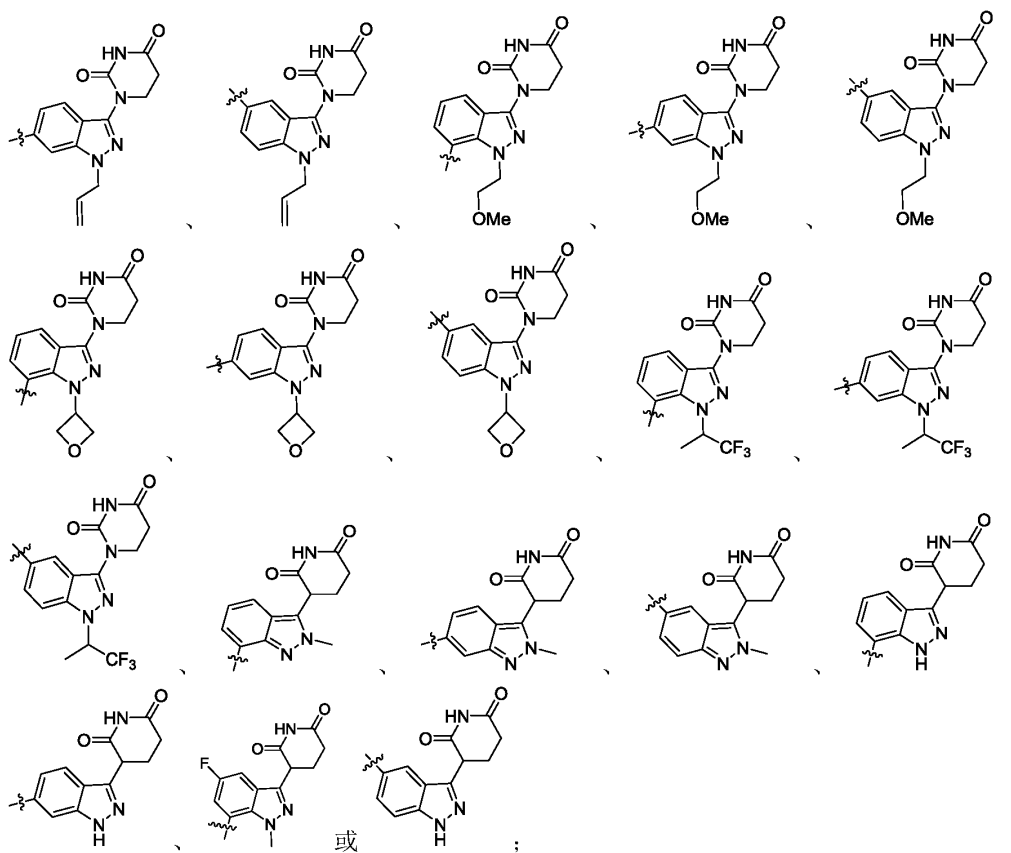
L 选自表 L-1 所示的基团, 其中基团左侧与 B 连接;

其余定义与本发明第一种、第二种、第三种、第四种、第五种或第六种实施方案相同。

- 10 作为本发明的第八种实施方案, 前述通式(I)所示的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其中,



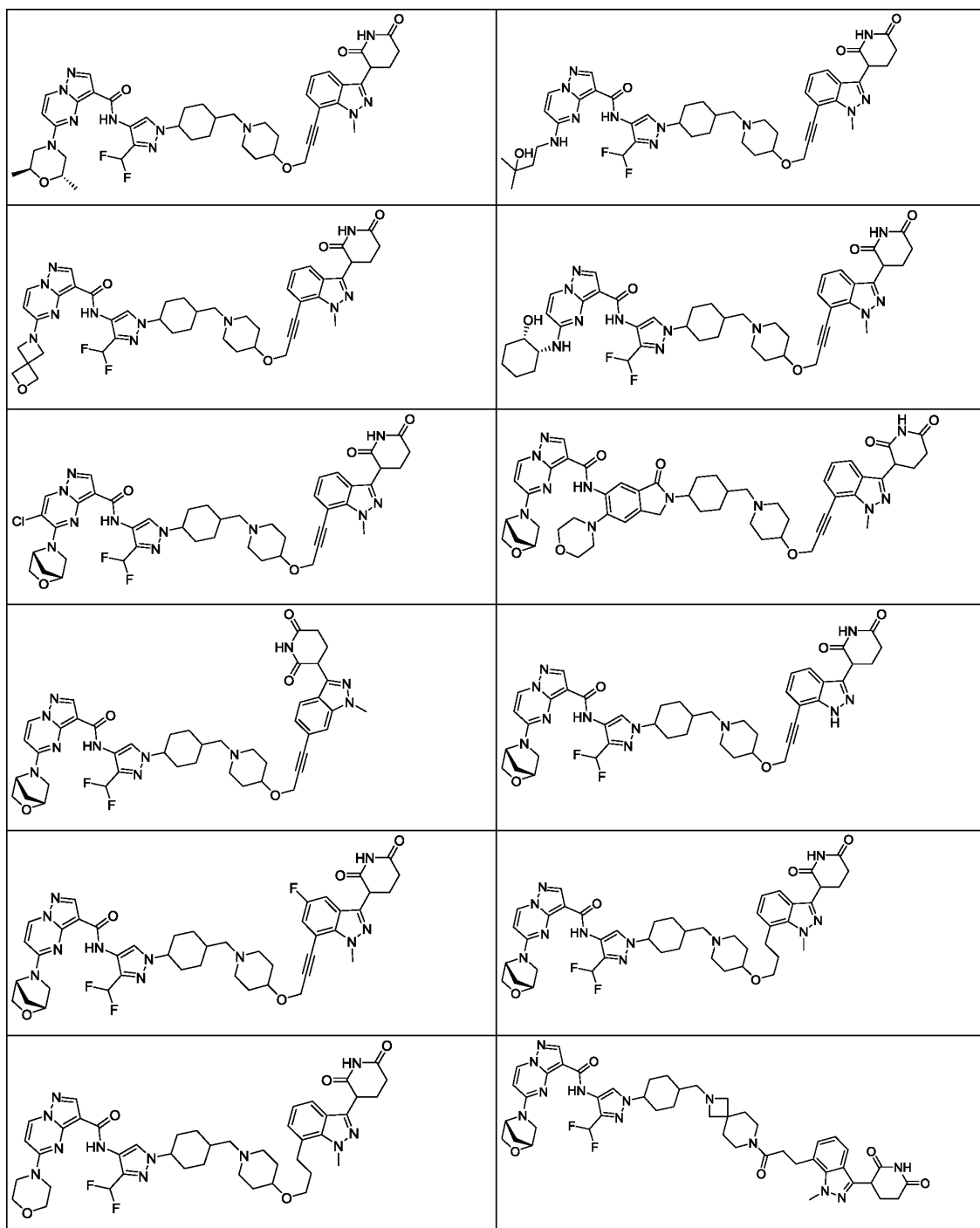


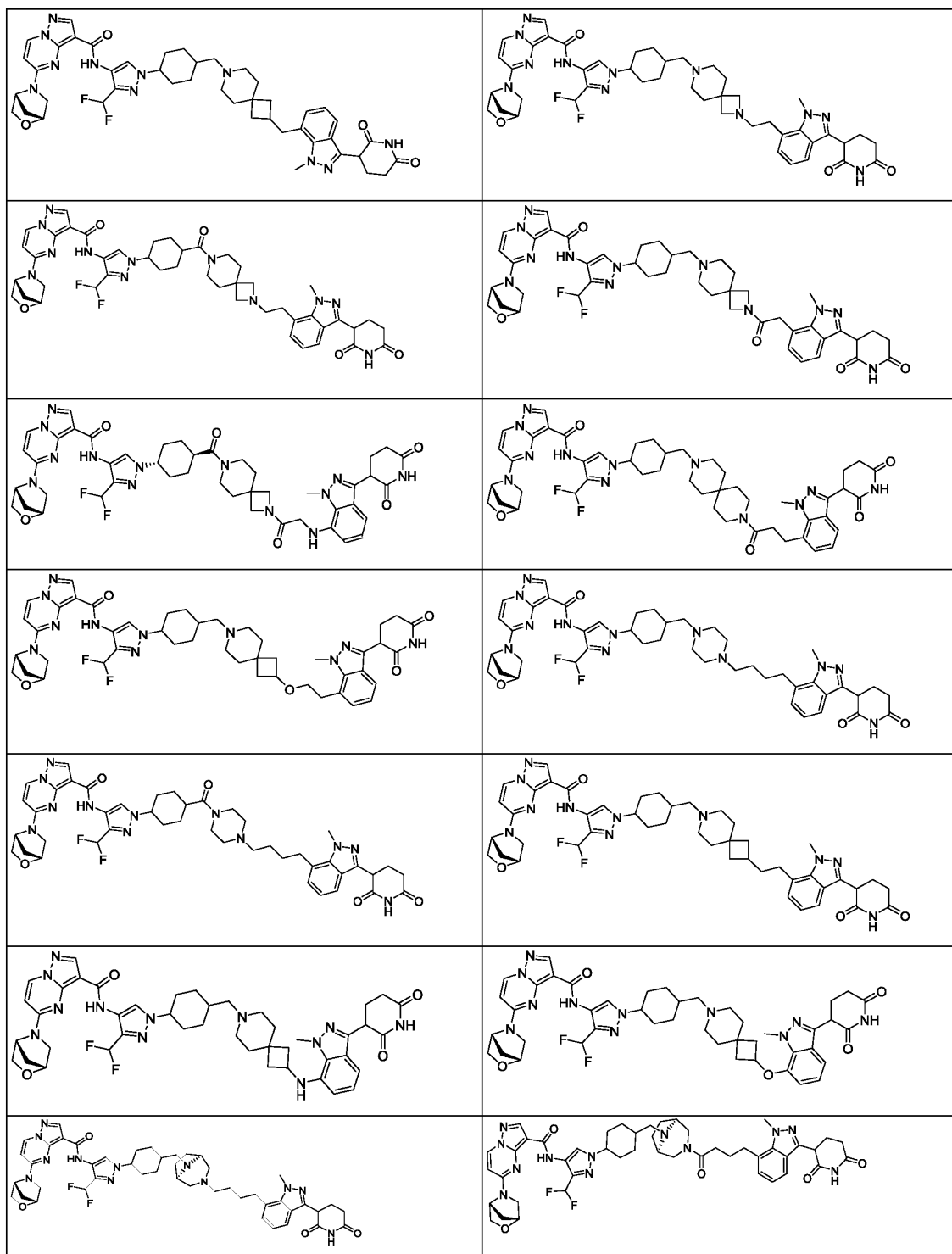


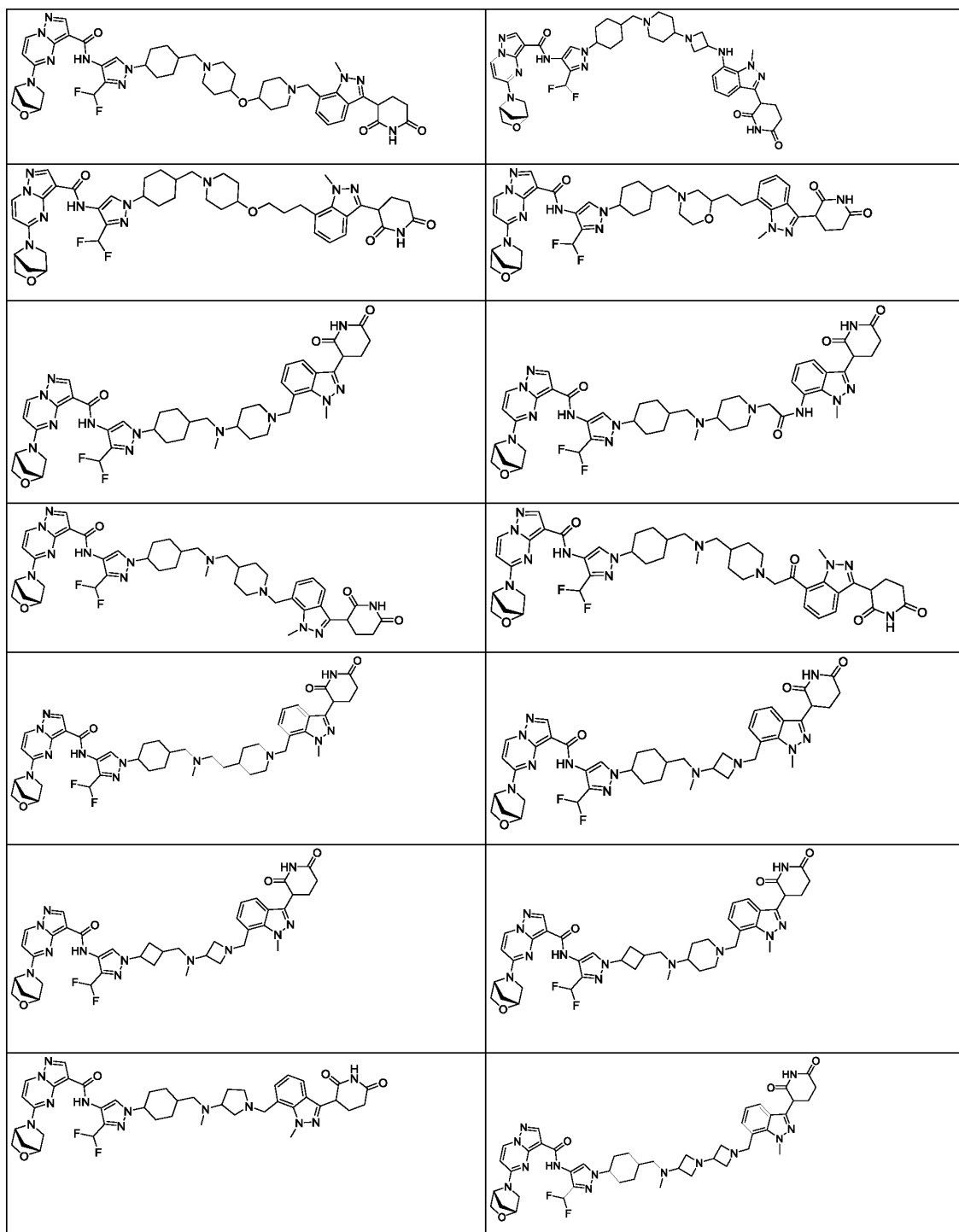
- 5 其余定义与本发明第一种、第二种、第三种、第四种、第五种、第六种或第七种实施方案相同。

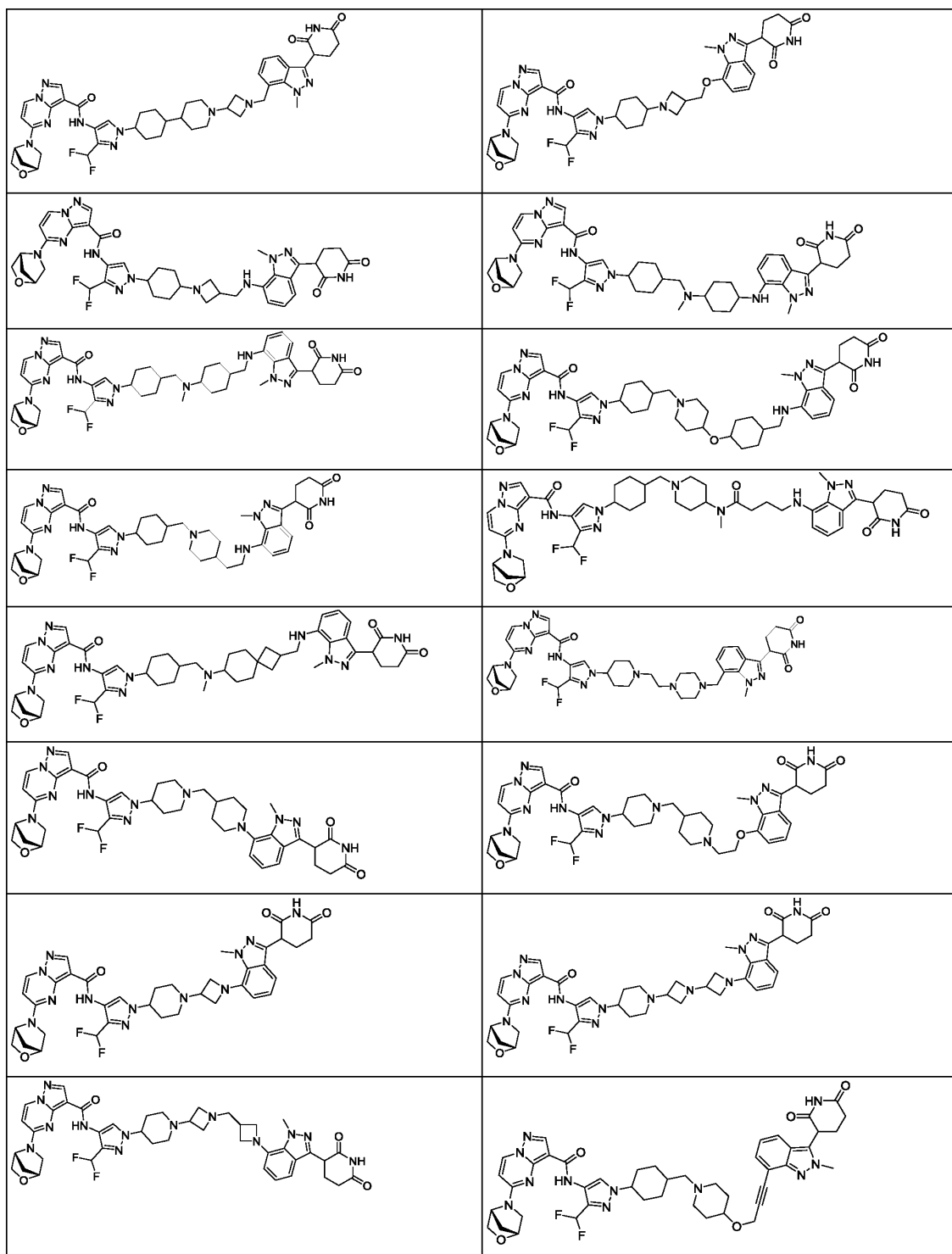
本发明涉及一种下述化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中该化合物选自如下表 P-1 结构之一：

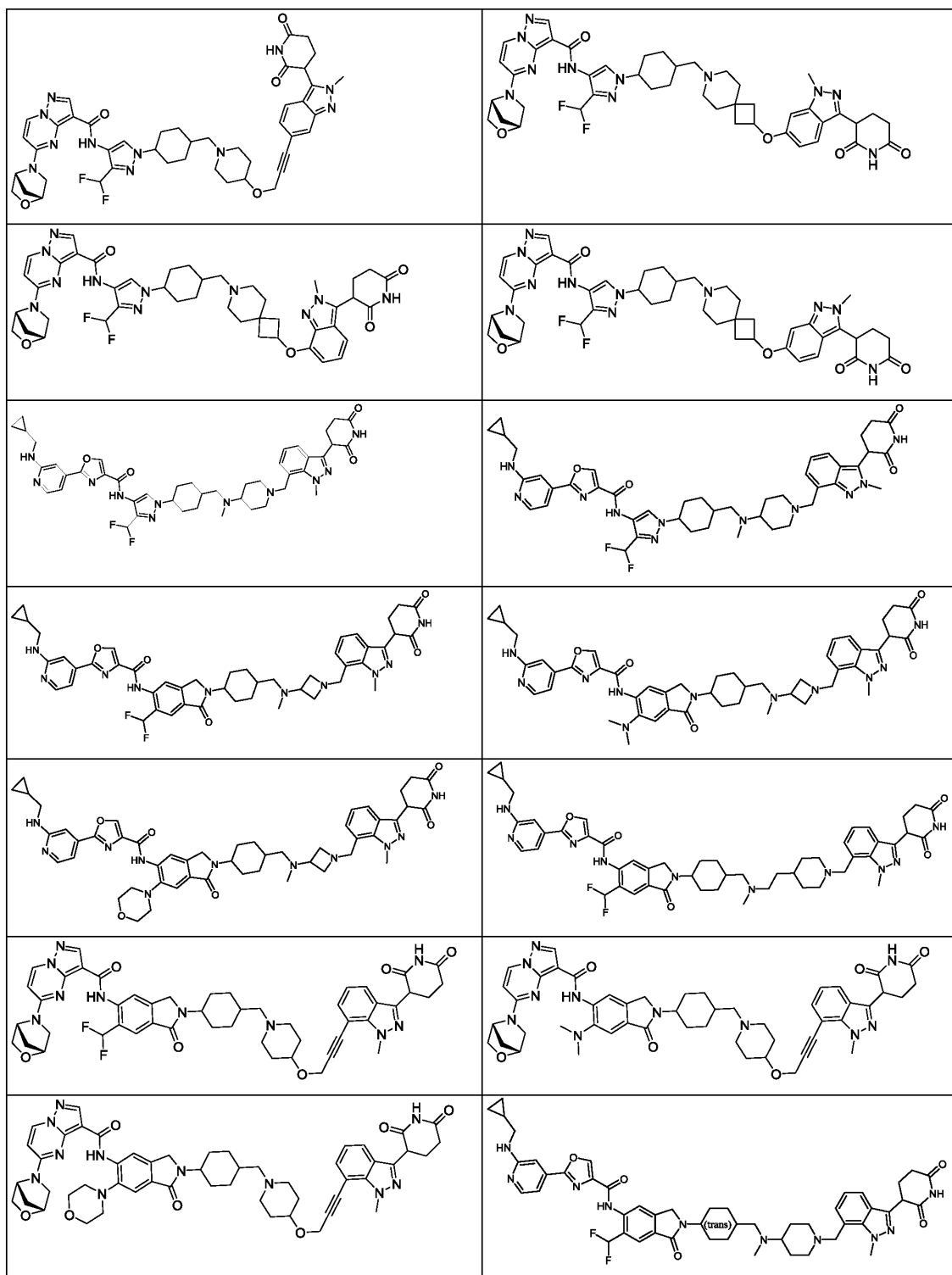
表 P-1 化合物结构表

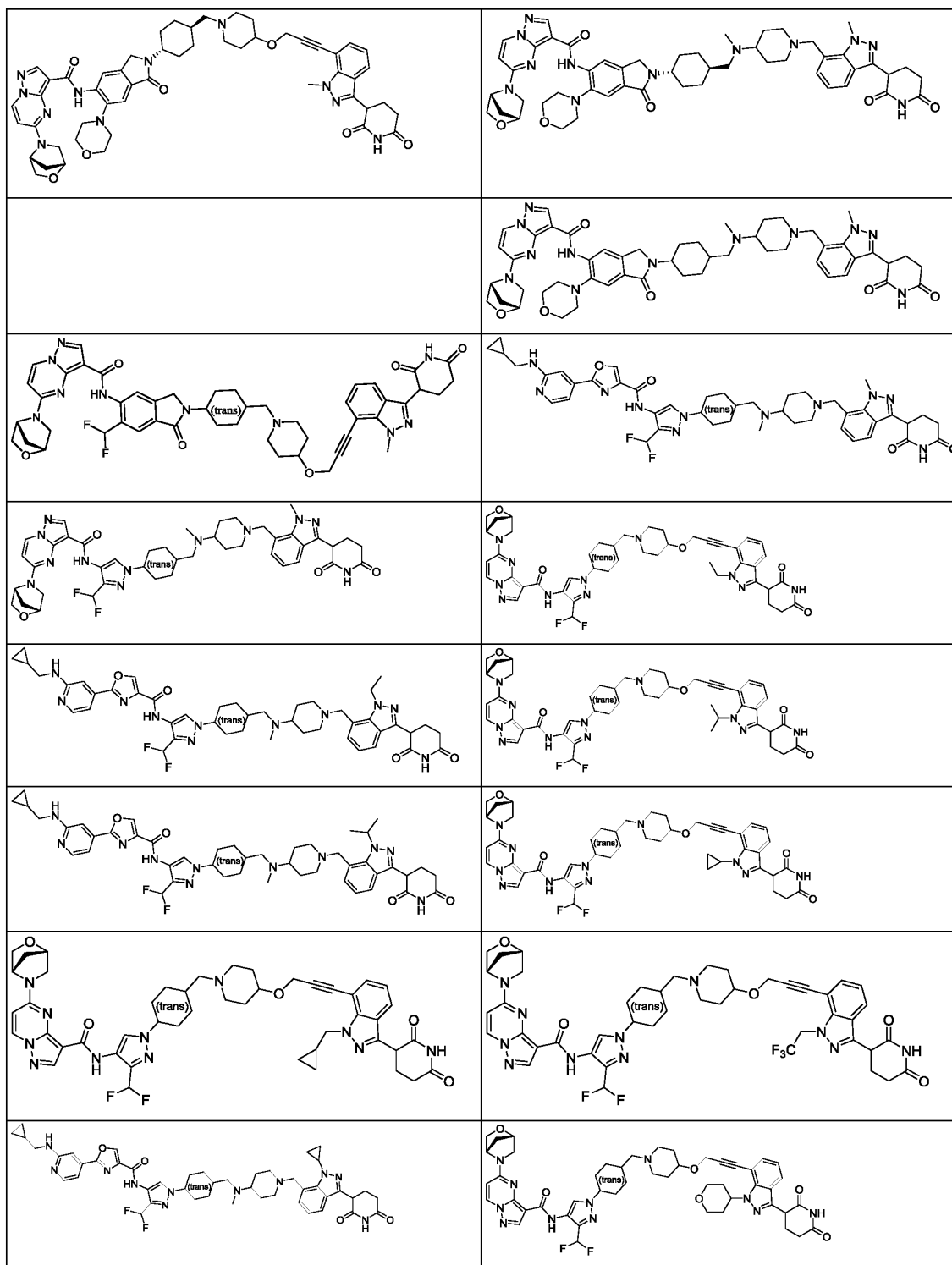


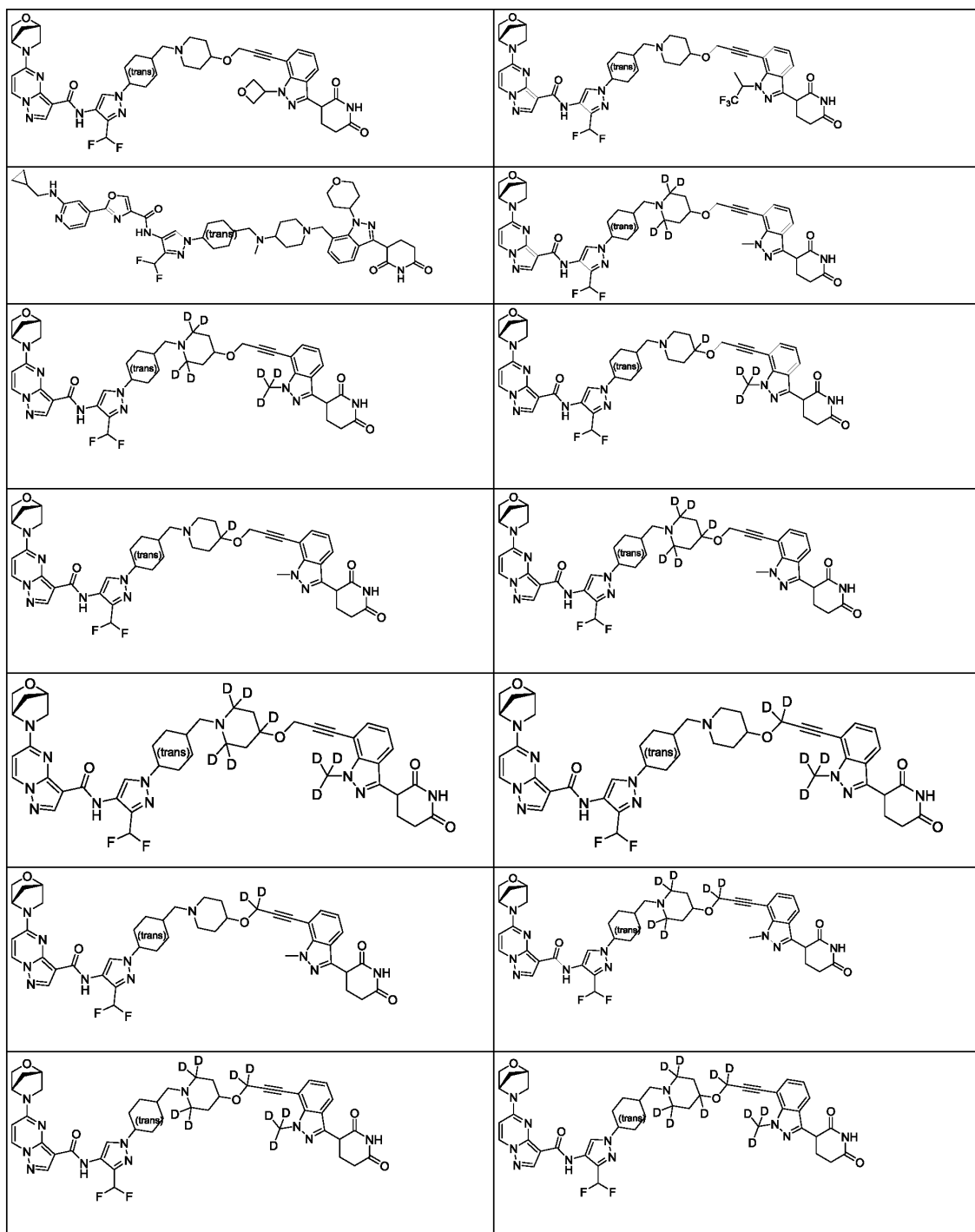


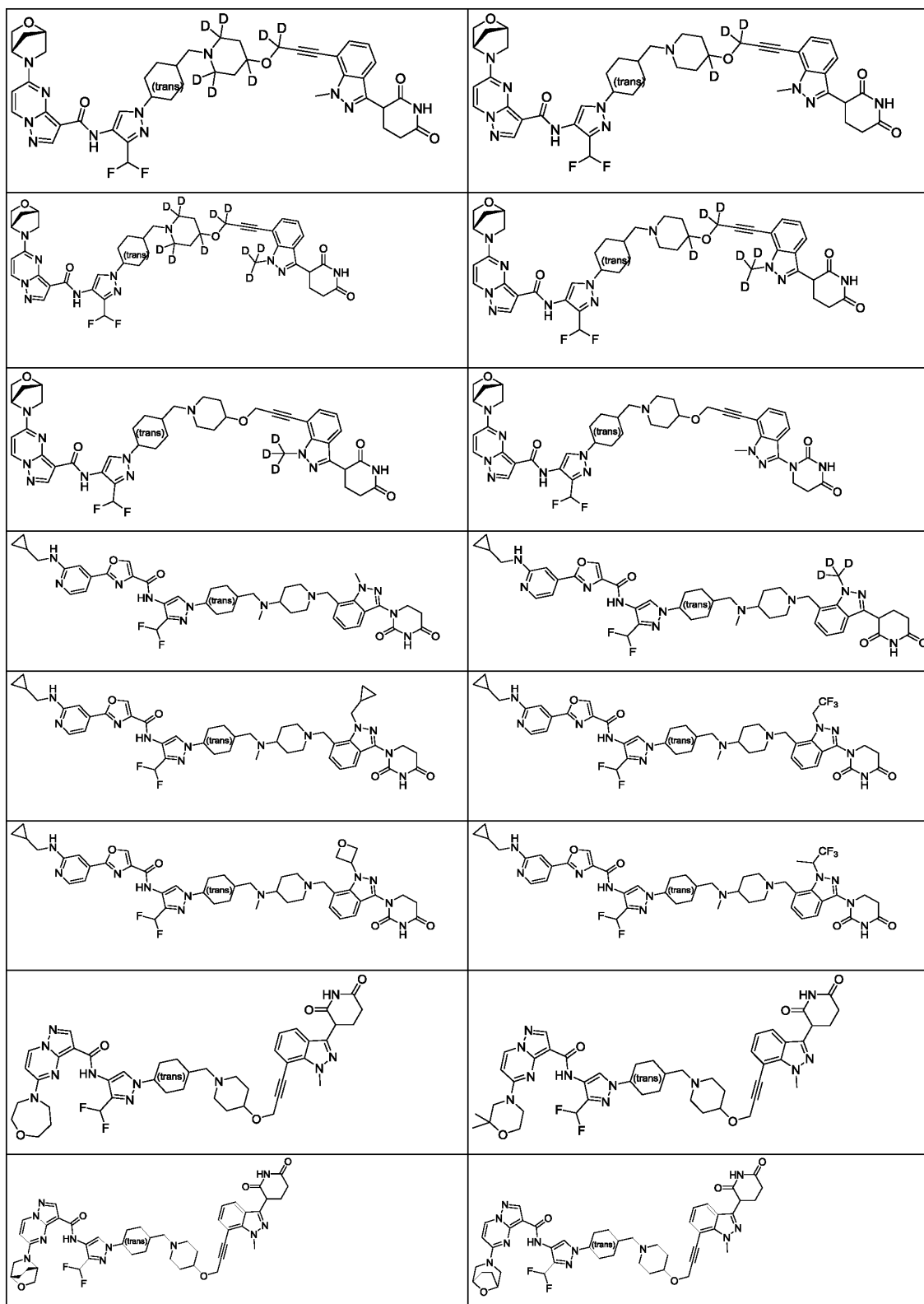


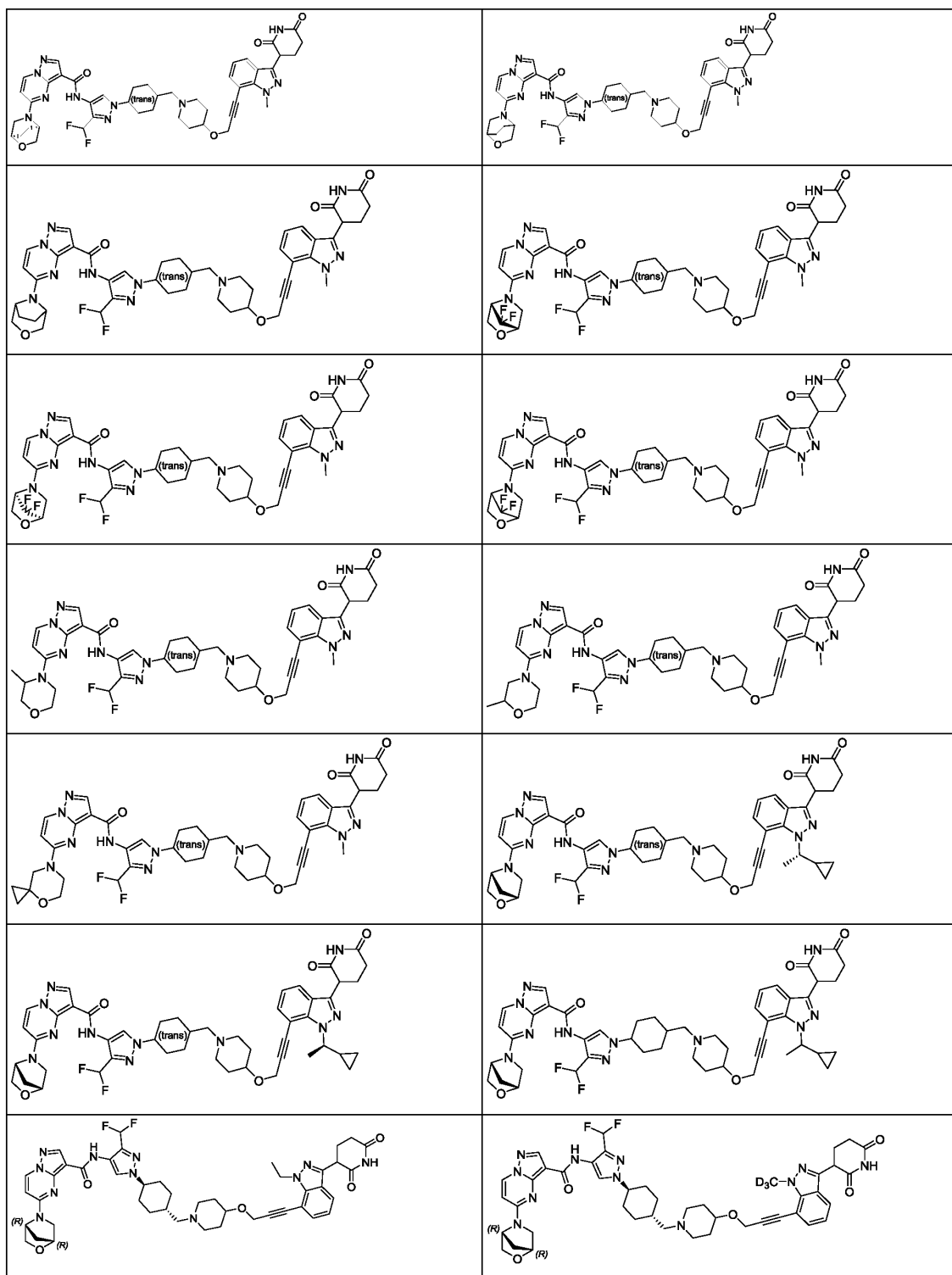


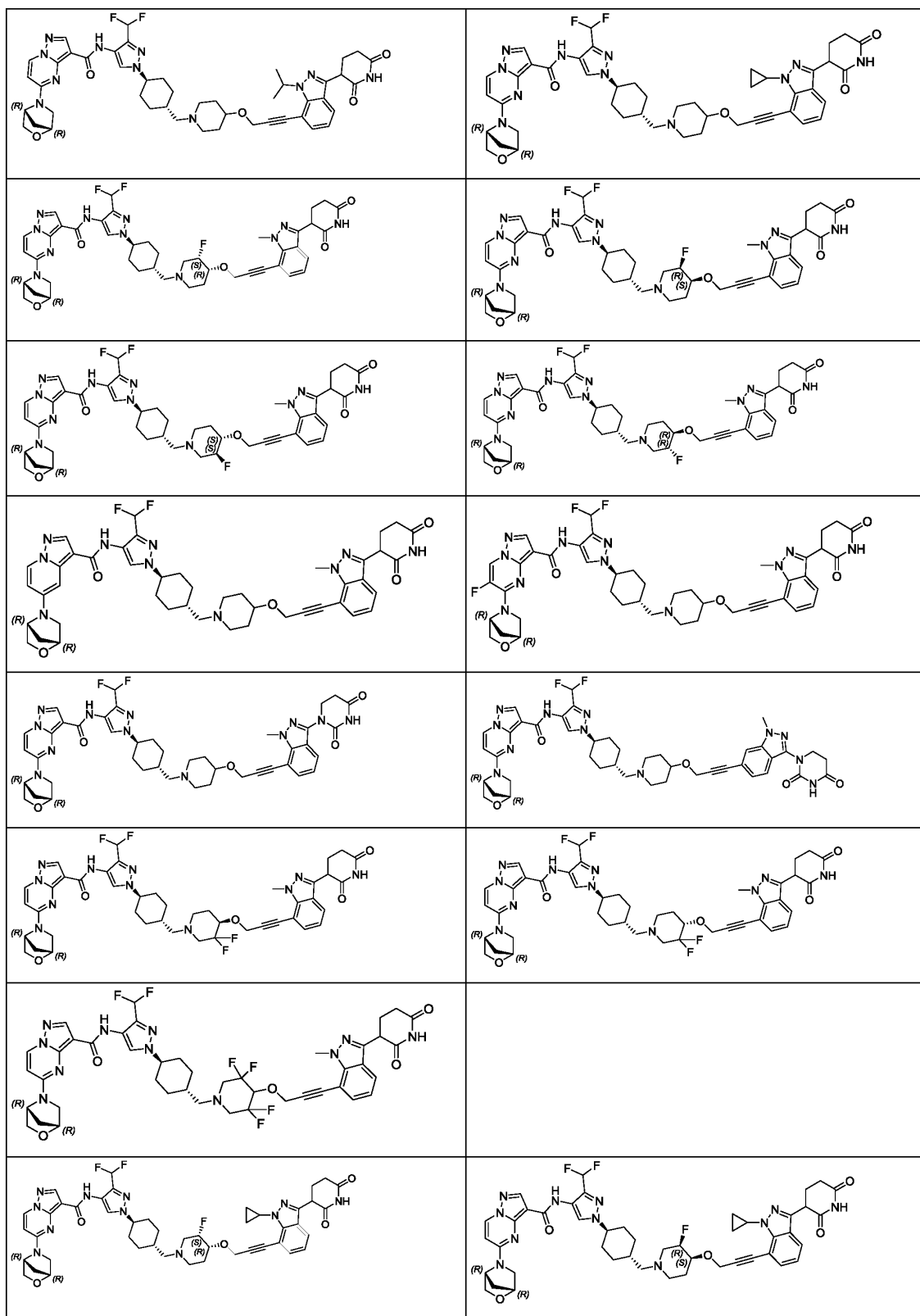


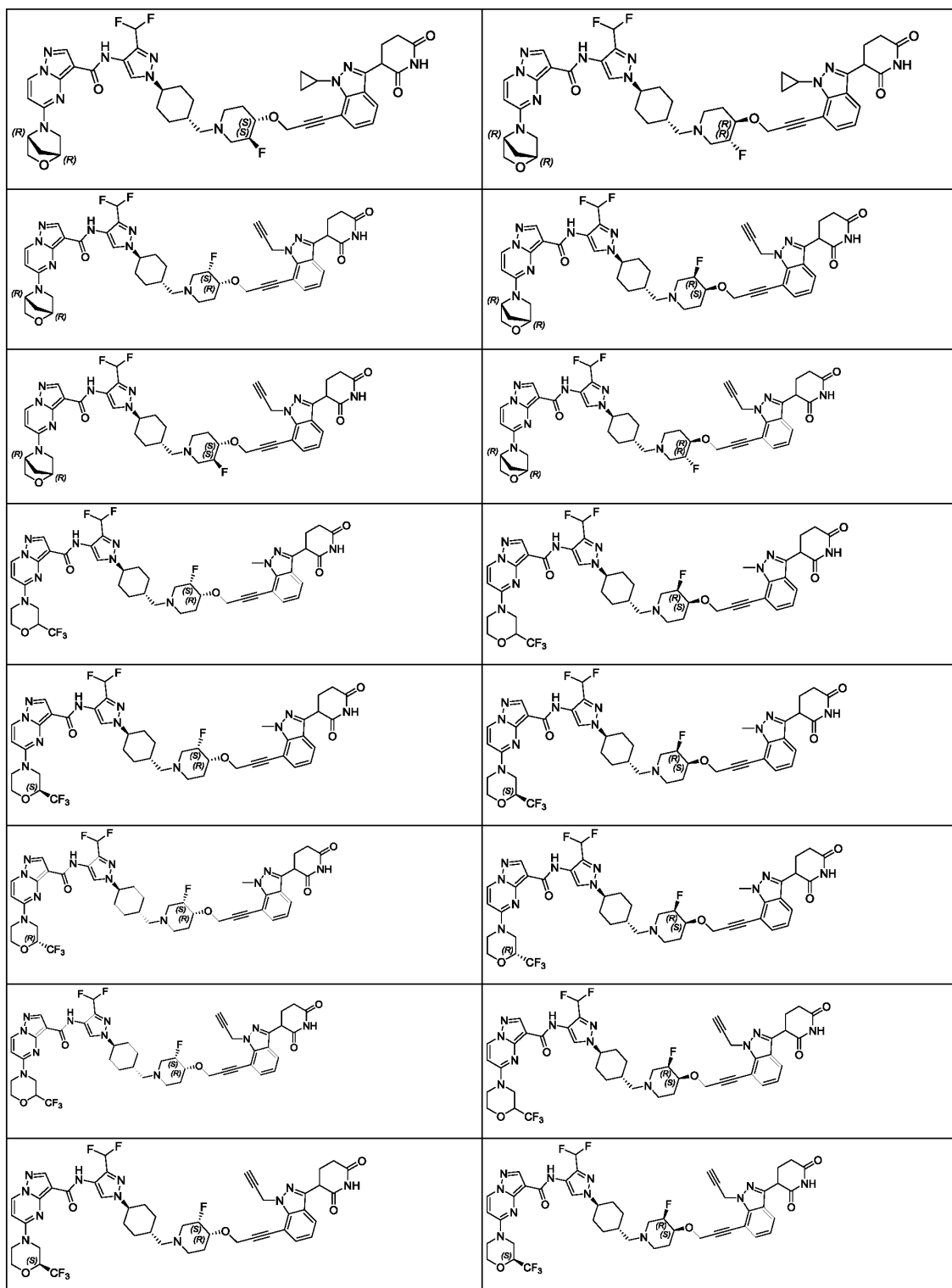


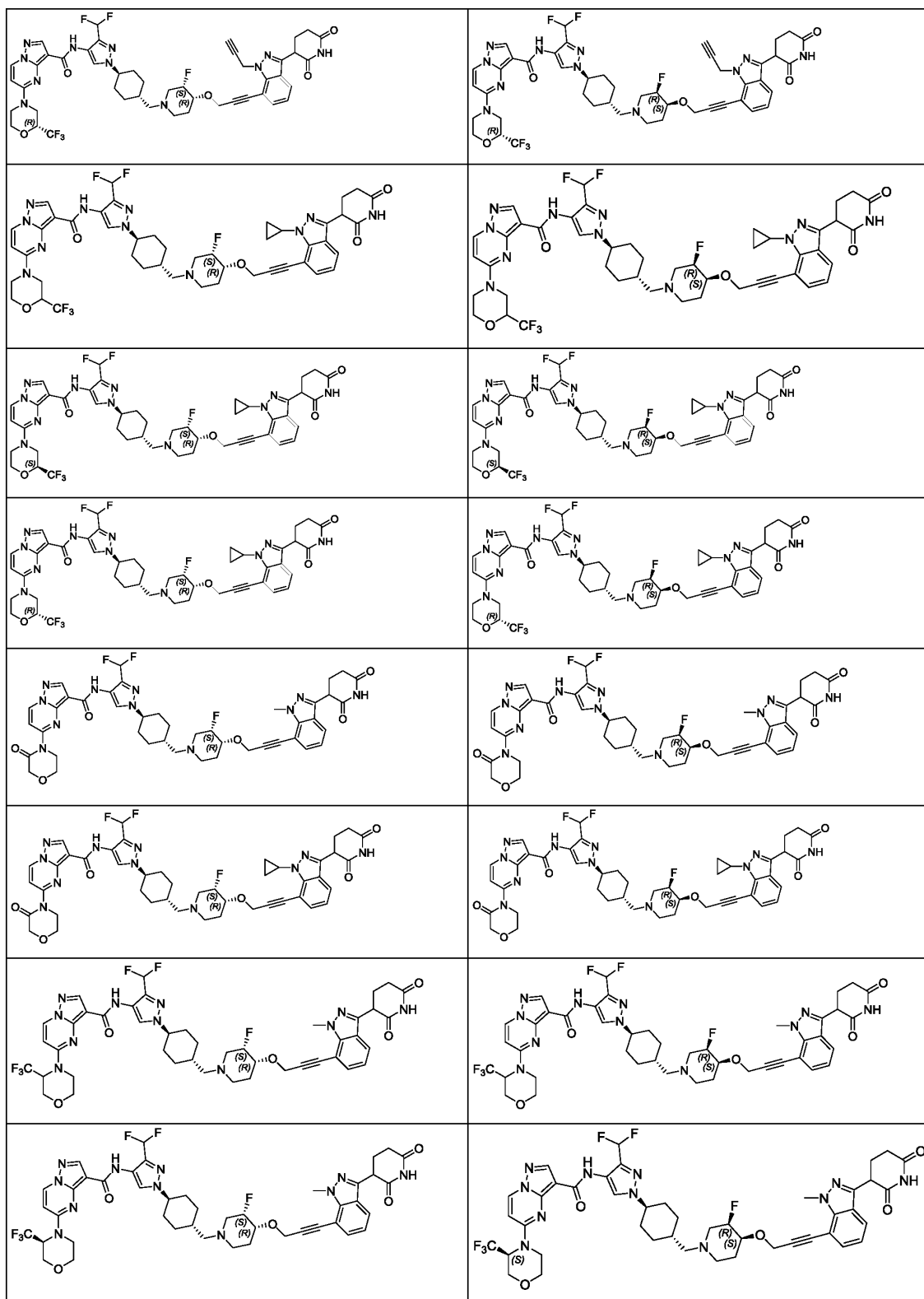


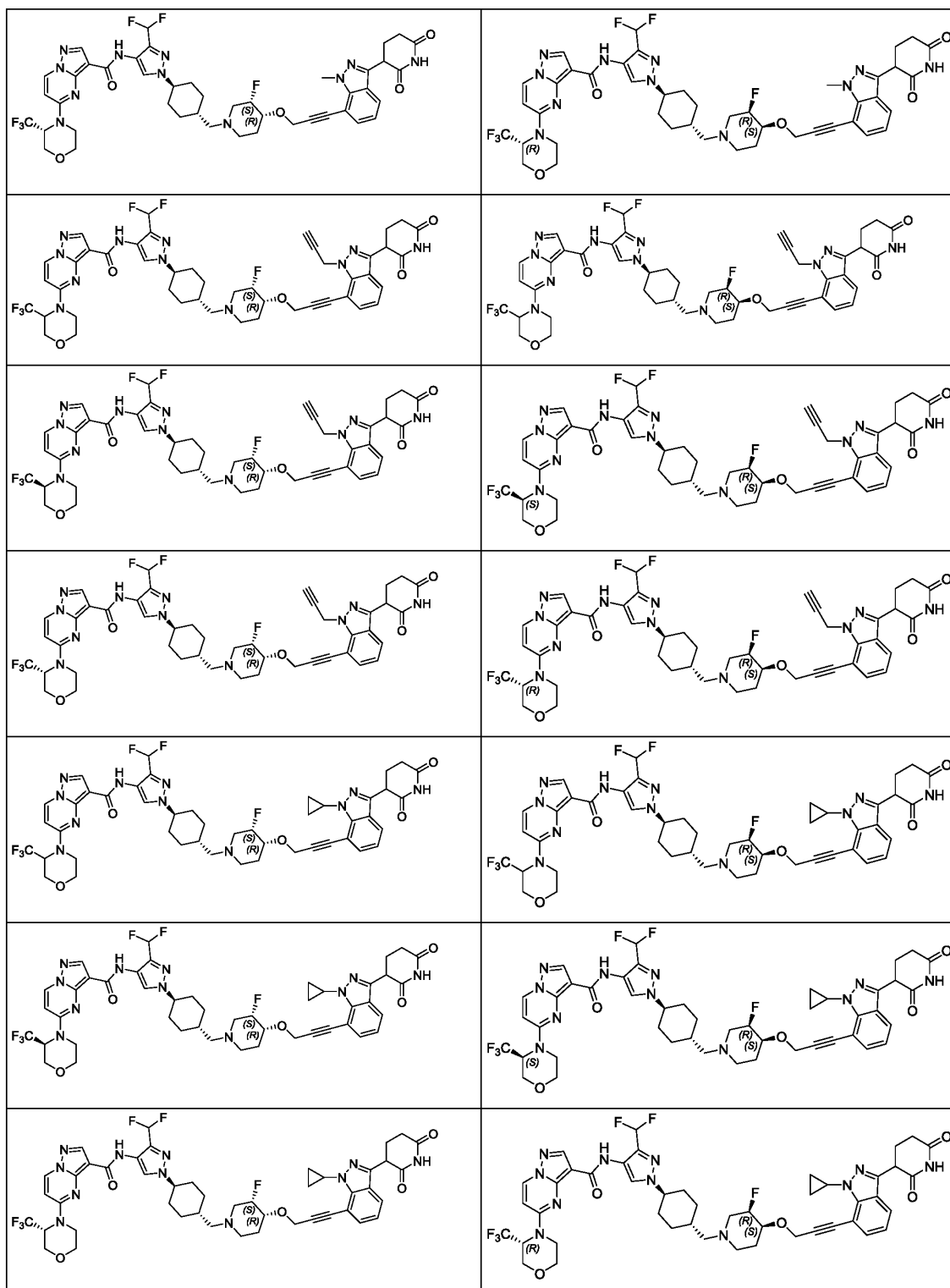


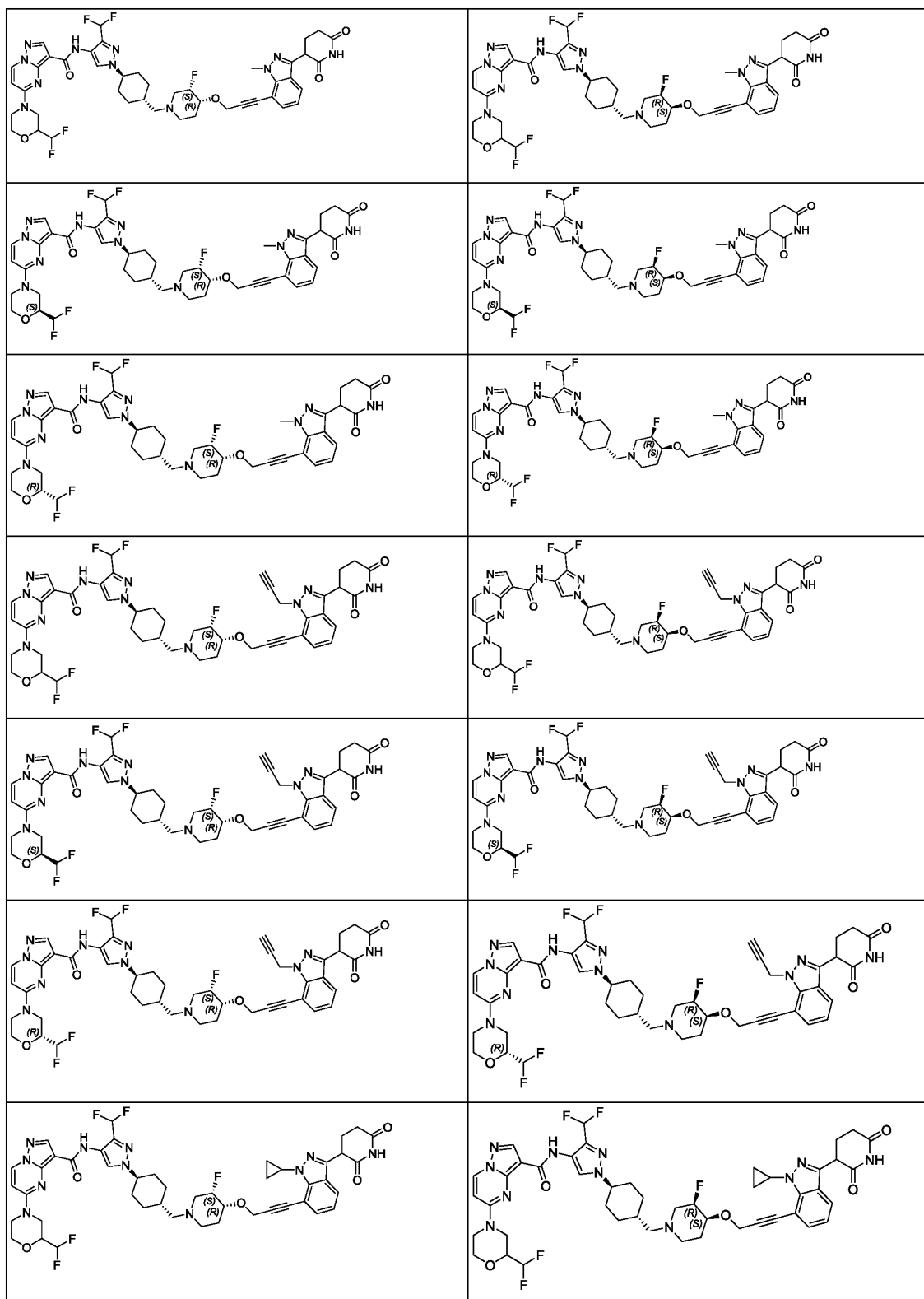


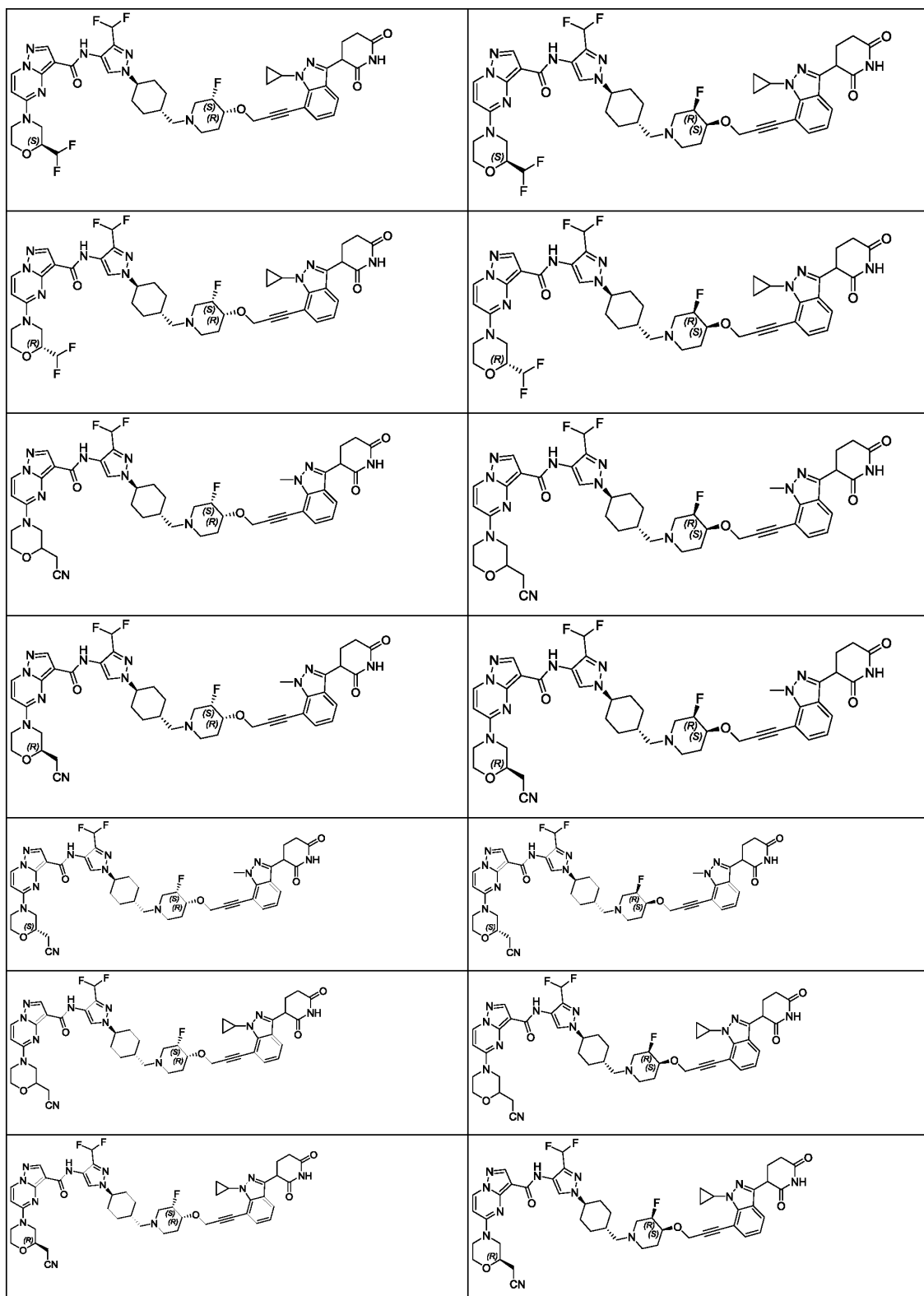


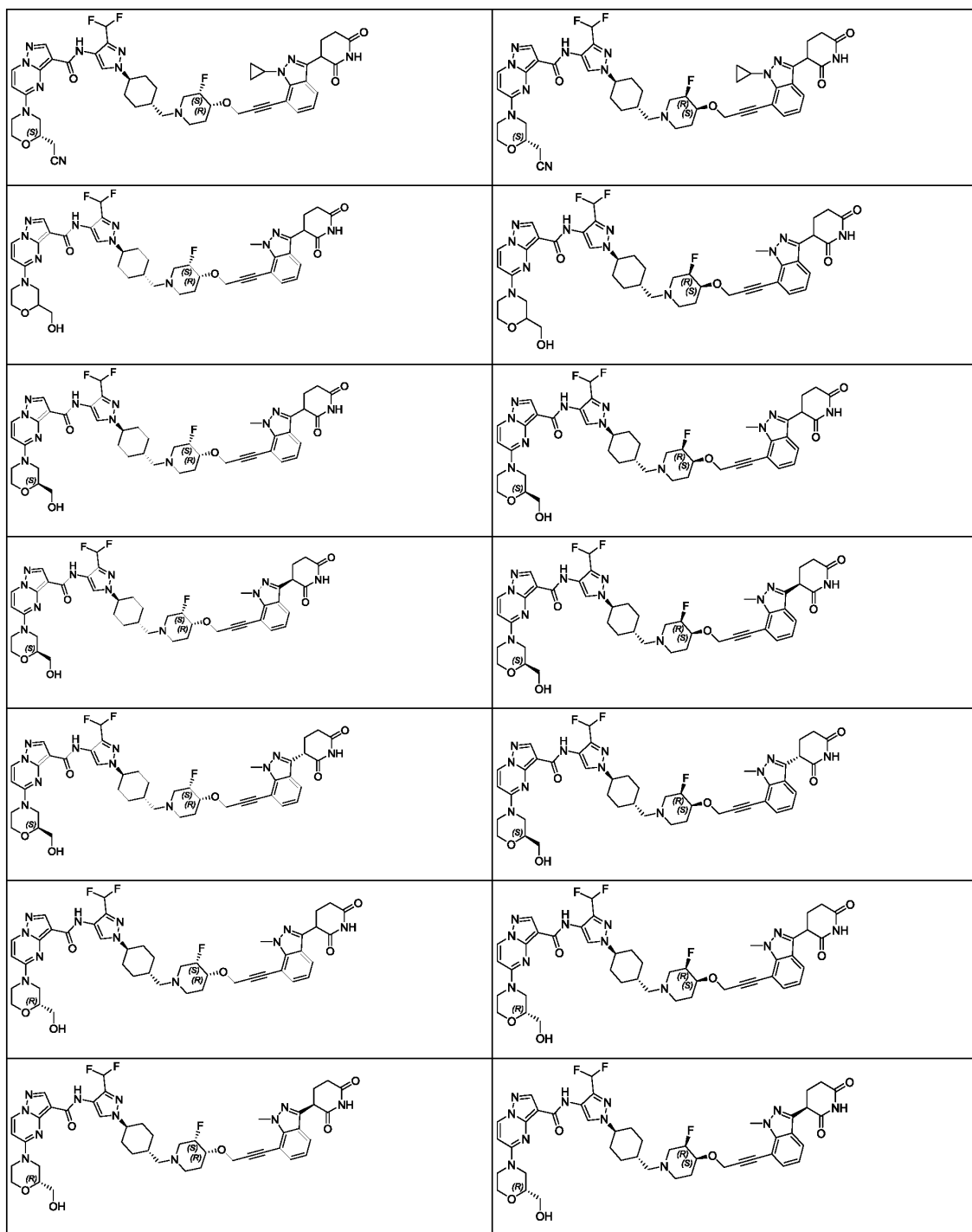


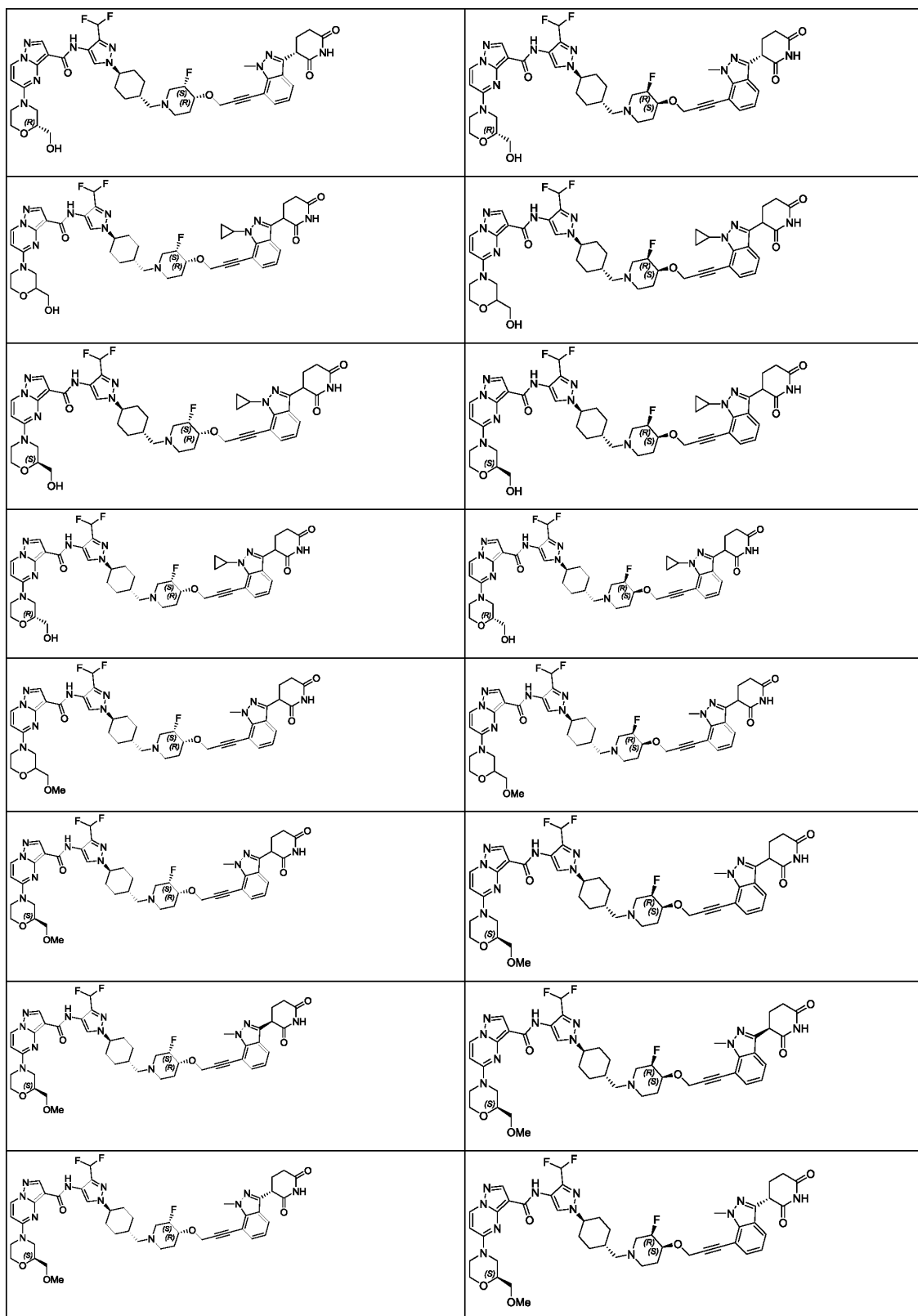


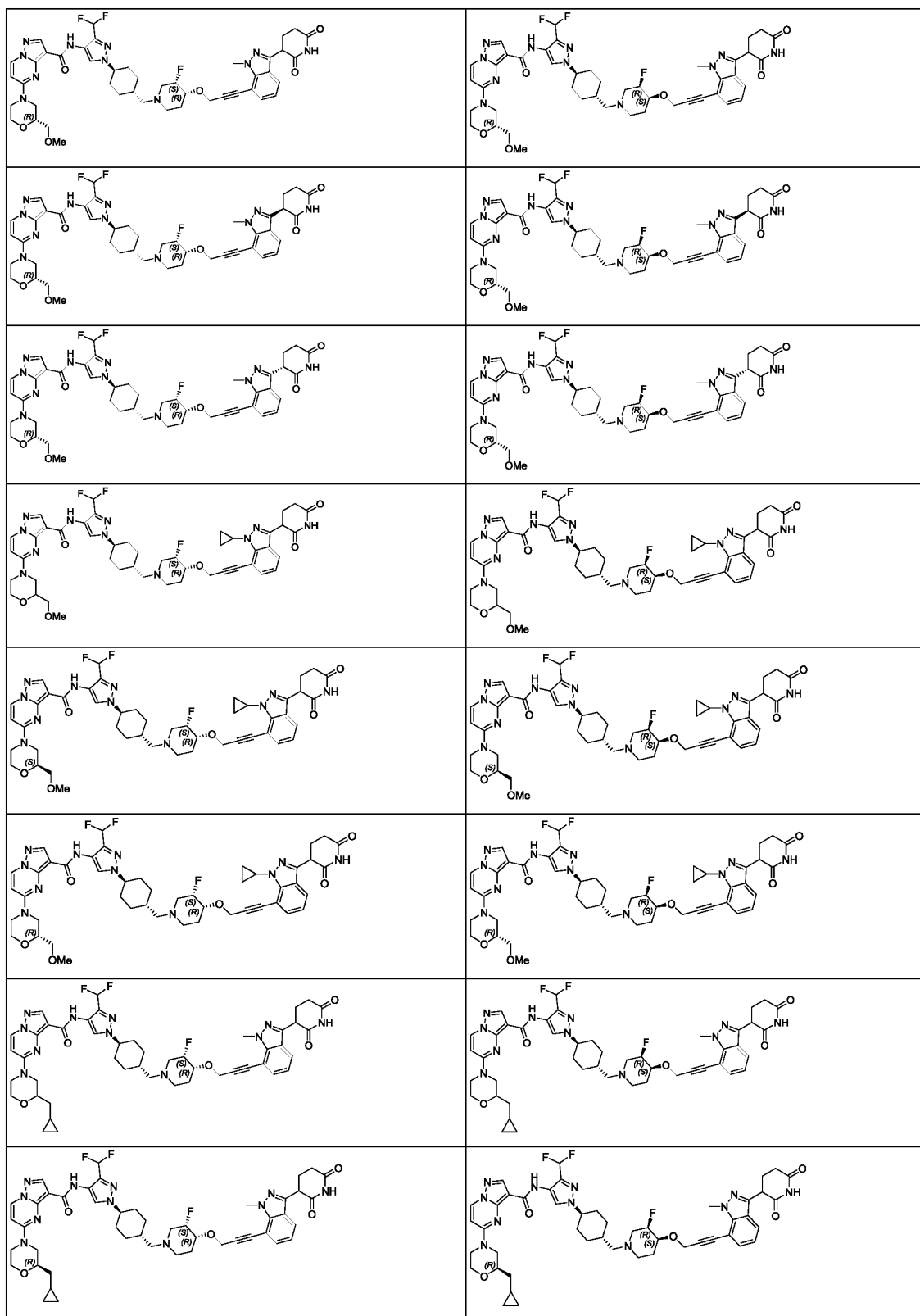


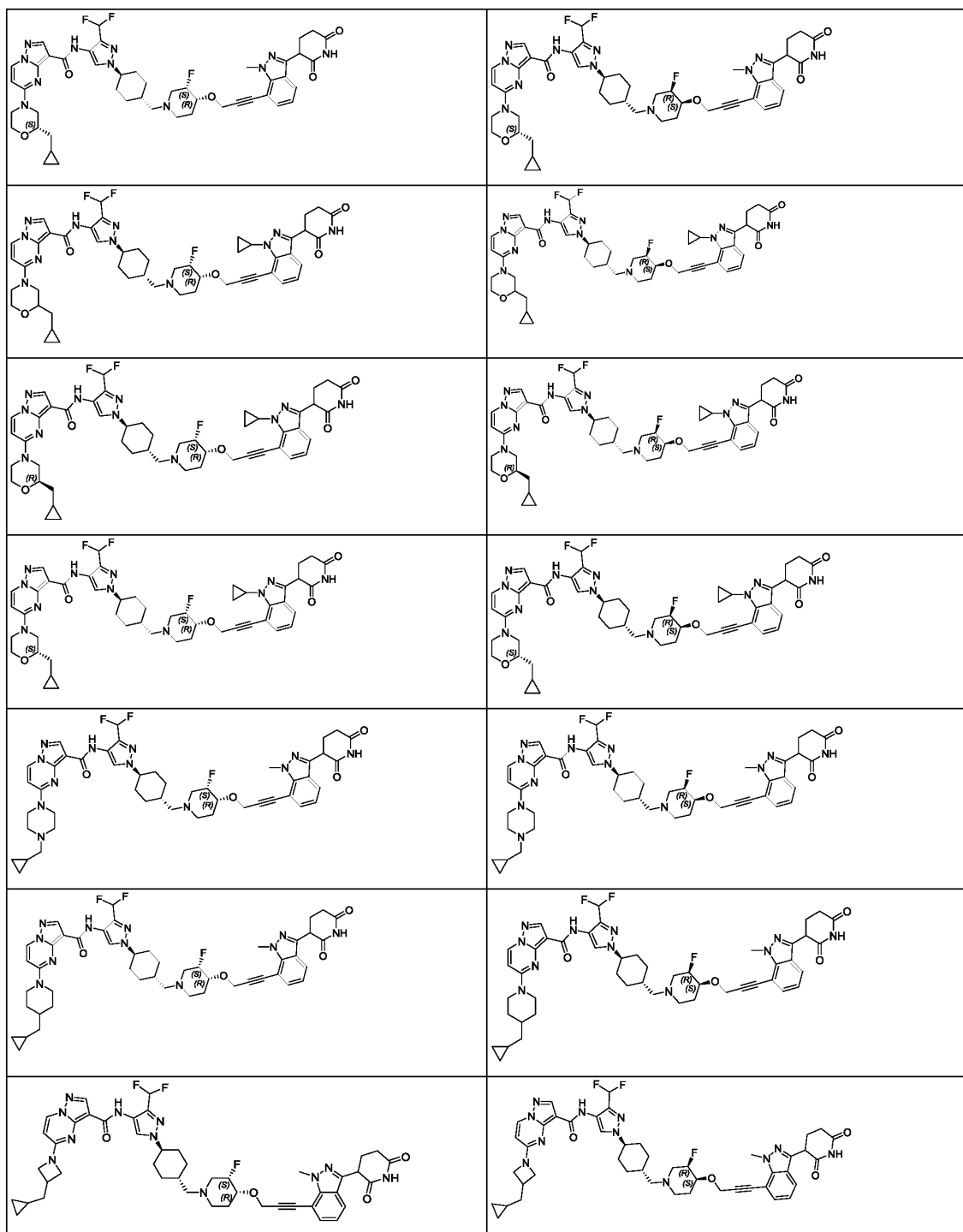


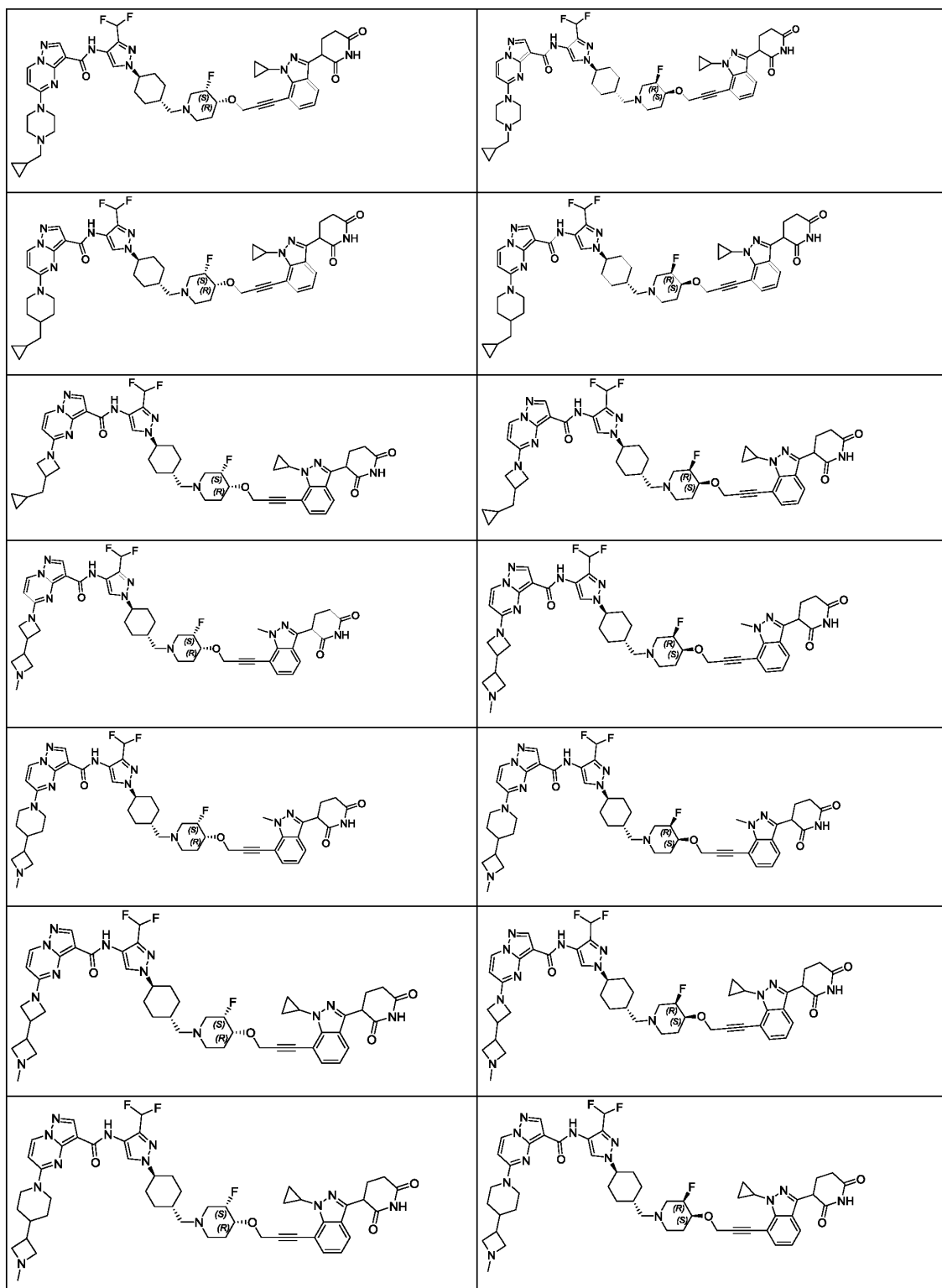


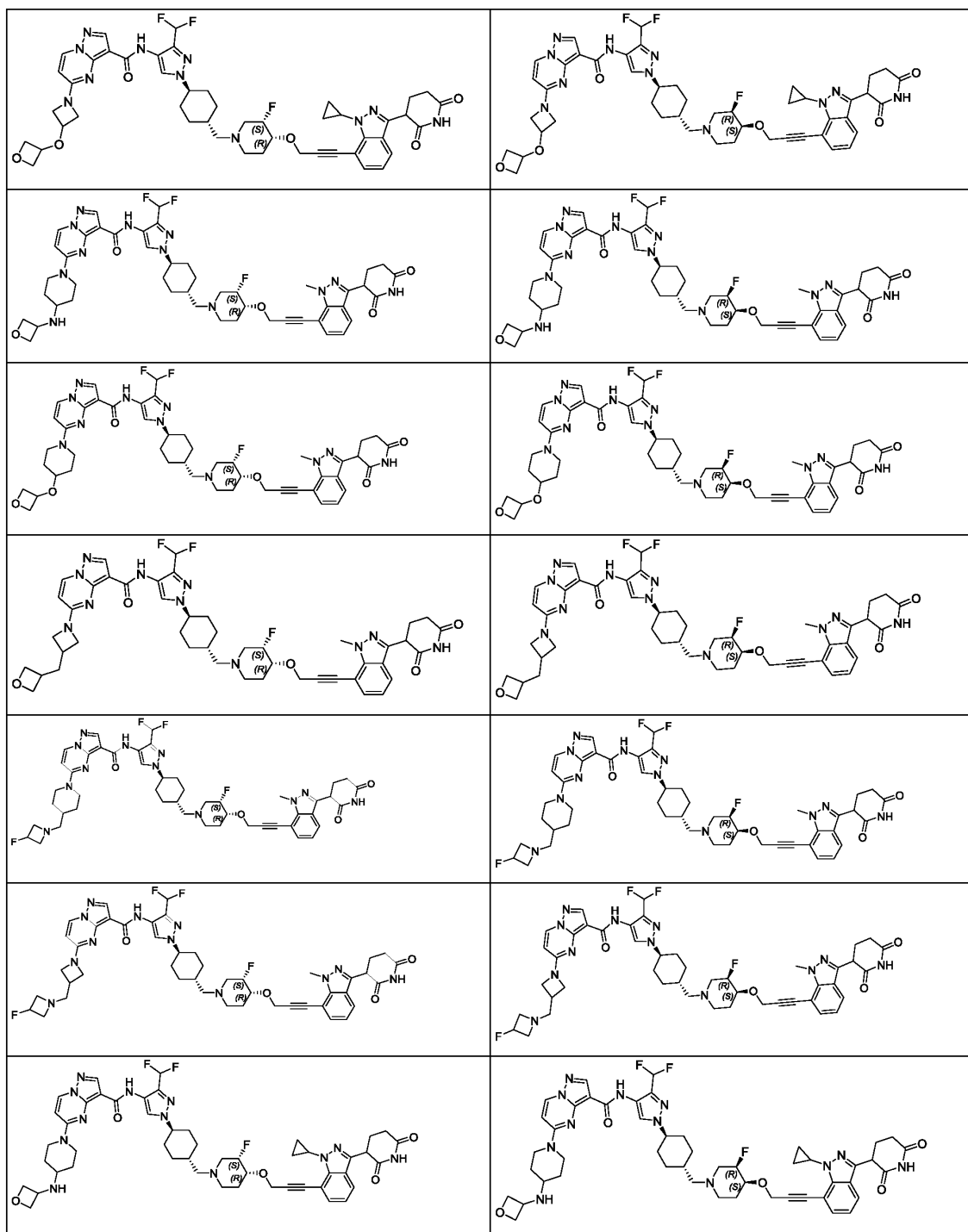












本申请中所述“有效量”或“治疗有效量”是指给予足够量的本申请公开的化合物，其将在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症(例如自身免疫性疾病、炎症疾病或癌症)的一种或多种症状。在一些实施方案中，结果是减少和/或缓和疾病的体征、症状或原因，或生物系统的任何其它希望改变。例如，针对治疗用途的“有效量”是提供临床上显著的疾病症状降低所需的包含

- 5 本申请公开的化合物的组合物的量。治疗有效量的实例包括但不限于 1-1500mg、1-1000mg、1-900mg、1-800mg、1-700mg、1-600mg、2-600mg、3-600mg、4-600mg、5-600mg、6-600mg、10-600mg、20-600mg、25-600mg、30-600mg、40-600mg、50-600mg、60-600mg、70-600mg、75-600mg、80-600mg、90-600mg、100-600mg、200-600mg、1-500mg、2-500mg、3-500mg、4-500mg、5-500mg、6-500mg、10-500mg、20-500mg、25-500mg、30-500mg、40-500mg、10 50-500mg、60-500mg、70-500mg、75-500mg、80-500mg、90-500mg、100-500mg、125-500mg、150-500mg、200-500mg、250-500mg、300-500mg、400-500mg、5-400mg、10-400mg、20-400mg、25-400mg、30-400mg、40-400mg、50-400mg、60-400mg、70-400mg、75-400mg、80-400mg、90-400mg、100-400mg、125-400mg、150-400mg、200-400mg、250-400mg、300-400mg、1-300mg、2-300mg、5-300mg、10-300mg、20-300mg、25-300mg、15 30-300mg、40-300mg、50-300mg、60-300mg、70-300mg、75-300mg、80-300mg、90-300mg、100-300mg、125-300mg、150-300mg、200-300mg、250-300mg、1-200mg、2-200mg、5-200mg、10-200mg、20-200mg、25-200mg、30-200mg、40-200mg、50-200mg、60-200mg、70-200mg、75-200mg、80-200mg、90-200mg、100-200mg、125-200mg、150-200mg、80-1500mg、80-1000mg、80-800mg；
- 20 在一些实施方案中，该药物组合物包括但不限于 1-1500mg、1-1000mg、20-800mg、40-800mg、40-400mg、25-200mg、1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、300mg、320mg、400mg、480mg、500mg、600mg、25 640mg、840mg、1000mg 的本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶。

一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，治疗有效量优选 1-1500mg，所述的疾病优选自身免疫性疾病、炎症疾病或癌症。

- 30 一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法所述方法包括，将药物本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶以 1-1500mg/天的日剂量给予受试者，所述日剂量可以为单剂量或分剂量，在一些实施方案中，日剂量包括但不限于 10-1500mg/天、10-1000mg/天、10-800mg/天、25-800mg/天、50-800mg/天、100-800mg/天、200-800mg/天、25-400mg/天、50-400mg/天、100-400mg/天、200-400mg/天，在一些实施方案 35 中，日剂量包括但不限于 10mg/天、20mg/天、25mg/天、50mg/天、80mg/天、100mg/天、125mg/天、150mg/天、160mg/天、200mg/天、300mg/天、320mg/天、400mg/天、480mg/天、600mg/天、640mg/天、800mg/天、1000mg/天、1500mg/天。

本发明涉及一种试剂盒，该试剂盒可以包括单剂量或多剂量形式的组合物，该试剂盒包含本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，本发明化合物的或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶的量与上述药物组合物中其量相同。

- 5 本发明中本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶的量在每种情况下以游离碱的形式换算。

除非有相反的陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

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

“CN”是指氰基。

- 15 “卤素”是指 F、Cl、Br 或 I。

“卤素取代的”是指 F、Cl、Br 或 I 取代，包括但不限于 1 至 10 个选自 F、Cl、Br 或 I 的取代基所取代，1 至 6 个选自 F、Cl、Br 或 I 的取代基所取代，为 1 至 4 个选自 F、Cl、Br 或 I 的取代基所取代。“卤素取代的”简称为“卤代”。

- 20 “烷基”是指取代的或者未取代的直链或支链饱和脂肪族烃基，包括但不限于 1 至 20 个碳原子的烷基、1 至 8 个碳原子的烷基、1 至 6 个碳原子的烷基、1 至 4 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基及其各种支链异构体；本文中出现的烷基，其定义与本定义一致。烷基可以是一价、二价、三价或四价。

- 25 “亚烷基”是指取代的或者未取代的直链和支链的二价饱和烃基，包括 $-(\text{CH}_2)_v-$ (v 为 1 至 10 的整数)，亚烷基实施例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基和亚丁基等。

“环烷基”是指取代的或者未取代的饱和的碳环烃基，通常有 3 至 10 个碳原子，非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基等。本文中出现的环烷基，其定义如上所述。环烷基可以是一价、二价、三价或四价。

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

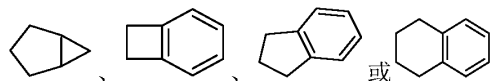
“烯基”是指取代的或者未取代的直链和支链的不饱和烃基，其具有至少 1 个，通常有 1、2 或 3 个碳碳双键，主链包括但不限于 2 至 10 个、2 至 6 个或 2 至 4 个碳原子，烯基实施例包括但不限于乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、

2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、1-辛烯基、3-辛烯基、1-壬烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、4-癸烯基、1,3-丁二烯、1,3-戊二烯、1,4-戊二烯和 1,4-己二烯等；本文中出现的烯基，其定义与本定义一致。烯基可以是一价、二价、三价或四价。

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

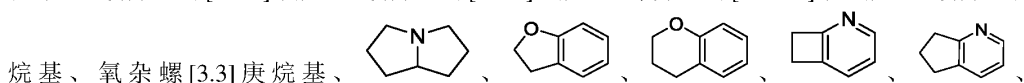
“烷氧基”是指取代的或者未取代的-O-烷基。非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基。

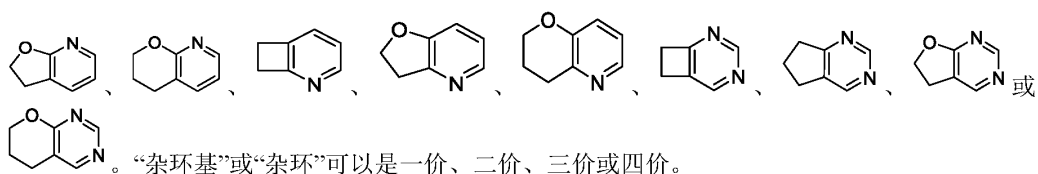
“碳环基”或“碳环”是指取代的或未取代的饱和或不饱和的芳香环或者非芳香环，芳香环或者非芳香环可以是 3 至 8 元的单环、4 至 12 元双环或者 10 至 15 元三环体系，碳环基可以连接在芳香环上或者非芳香环上，芳香环或者非芳香环任选为单环、桥环或者螺环。非限制性实施例包括环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、1-环戊基-1-烯基、1-环戊基-2-烯基、1-环戊基-3-烯基、环己基、1-环己基-2-烯基、1-环己基-3-烯基、环己烯基、苯环、萘环、



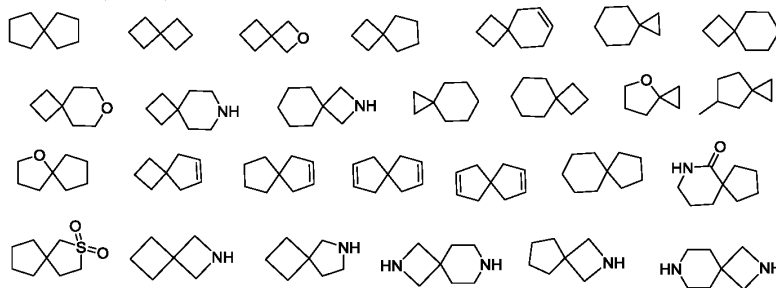
“碳环基”或“碳环”可以是一价、二价、三价或四价。

“杂环基”或“杂环”是指取代的或未取代的饱和或不饱和的芳香环或者非芳香环，芳香环或者非芳香环可以是 3 至 8 元的单环、4 至 12 元双环或者 10 至 15 元三环体系，且包含 1 个或多个(包括但不限于 2、3、4 或 5 个)个选自 N、O 或 S 的杂原子，杂环基的环中选择性取代的 N、S 可被氧化成各种氧化态。杂环基可以连接在杂原子或者碳原子上，杂环基可以连接在芳香环上或者非芳香环上，杂环基可以连接有桥环或者螺环，非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、氮杂环庚基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、N-烷基吡咯基、噻啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二噻基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二噻戊环基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基、苯并二氢呋喃基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、吡嗪基、吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并吡咯基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并吡啶基、苯并噻啶基、苯并吡嗪基、吡嗪基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚



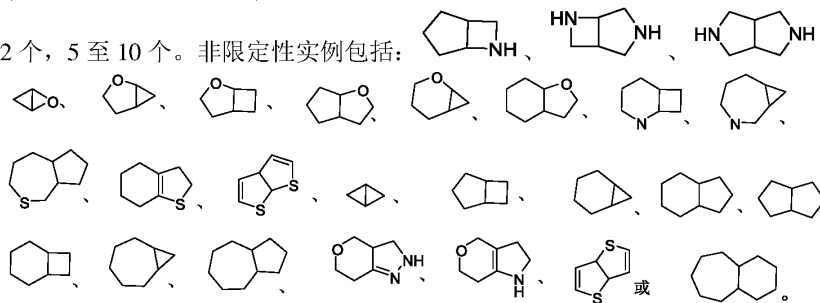


- “螺环”或“螺环基”是指取代的或未取代的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环基团，螺环体系中环原子的个数包括但不限于含有 5 至 20 个、6 至 14 个、6 至 12 个、6 至 10 个，其中一个或多个环可以含有 0 个或多个(包括但不限于 1、2、3 或 4)双键，且任选可以含有 0 至 5 个选自 N、O 或 S(=O)_n (n 为 0、1 或 2)的杂原子。非限制性实施例包括：



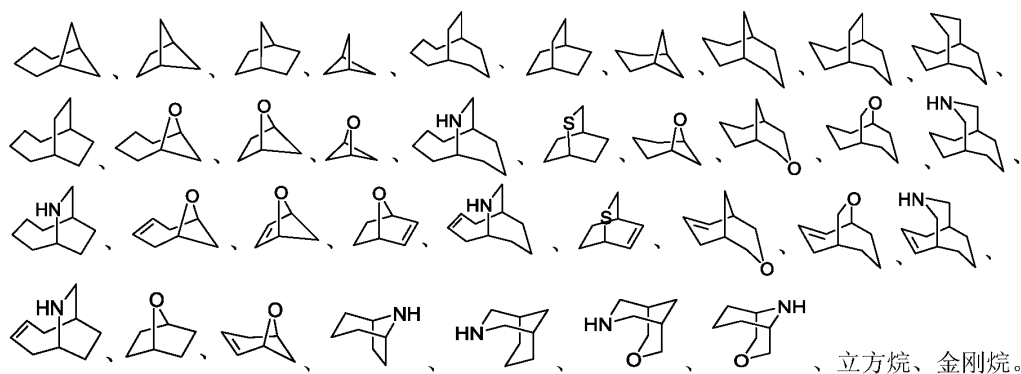
“螺环”或“螺环基”可以是一价、二价、三价或四价。

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



- “并环基”可以是一价、二价、三价或四价。

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



“桥环”或“桥环基”可以是一价、二价、三价或四价。

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

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

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

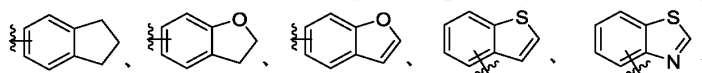
“杂单环”、“单环杂环基”或“杂单环基”是指单环体系的“杂环基”或“杂环”，本文中出现的杂环基、“单环杂环基”或“杂单环基”，其定义与杂环一致。

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

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

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

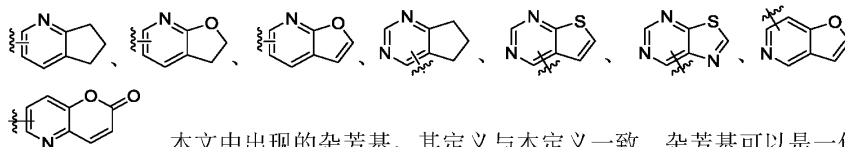
“芳基”或“芳环”是指取代的或者未取代的具有单环或稠合环的芳香族烃基，芳香环中环原子个数包括但不限于 6 至 18、6 至 12 或 6 至 10 个碳原子。芳基环可以稠合于饱和或不饱和的碳环或杂环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，非限制性实施例包含苯环、萘环、



“芳基”或“芳环”可以是一价、二价、三价或四价。当为二价、三价或四价时，连接位点位于芳基环上。

“杂芳基”或“杂芳环”是指取代或未取代的芳香族烃基，且含有 1 至 5 个选杂原子或含有杂原子的基团(包括但不限于 N、O 或 S(=O)_n, n 为 0、1、2)，杂芳香环中环原子个数包括但不限于 5 至 15、5 至 10 或 5 至 6 个。杂芳基的非限制性实施例包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡喃基、N-烷基吡咯基、噻啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、苯并吡啶、苯并咪唑、苯并吡啶、吡咯并吡啶等。所述杂芳基环可以稠合于饱和或不饱和的碳环或杂环上，其中与母

体结构连接在一起的环为杂芳基环，非限制性实施例包含



和

。本文中出现的杂芳基，其定义与本定义一致。杂芳基可以是一价、二价、三价或四价。当为二价、三价或四价时，连接位点位于杂芳基环上。

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

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

- 15 “0至X个取代基所取代”是指被0、1、2、3...X个取代基所取代，X选自1至10之间的任意整数。如“0至4个取代基所取代”是指被0、1、2、3或4个取代基所取代。如“0至5个取代基所取代”是指被0、1、2、3、4或5个取代基所取代。如“杂桥环任选进一步被0至4个选自H或F的取代基所取代”是指杂桥环任选进一步被0、1、2、3或4个选自H或F的取代基所取代。

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

- 25 “任选”或“任选地”是指随后所描述的事件或环境可以但不必须发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。如：“任选被F取代的烷基”指烷基可以但不必须被F取代，说明包括烷基被F取代的情形和烷基不被F取代的情形。

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

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

“制剂规格”是指每一支、片或其他每一个单位制剂中含有主药的重量。

- 35 “载体”是指不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性的材料。

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

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

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

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

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

“IC₅₀”是对指定的生物过程(或该过程中的某个组分比如酶、受体、细胞等)抑制一半时所需的药物或者抑制剂的浓度。

15 具体实施方式

以下结合实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但不限于此。

本文所述反应中使用的化合物是根据本领域技术人员已知的有机合成技术制备的，起始于市售化学品和(或)化学文献中所述的化合物。“市售化学品”是从正规商业来源获得的，供应商包括：泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、南京药石、药明康德和百灵威科技等公司。

化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 或 (和) 质谱 (MS) 来确定的。NMR 位移 (δ) 以 10⁻⁶ (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 (Bruker Avance III 400 和 Bruker Avance 300) 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO-d₆)，氘代氯仿(CDCl₃)，氘代甲醇(CD₃OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)；

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

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

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

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体。

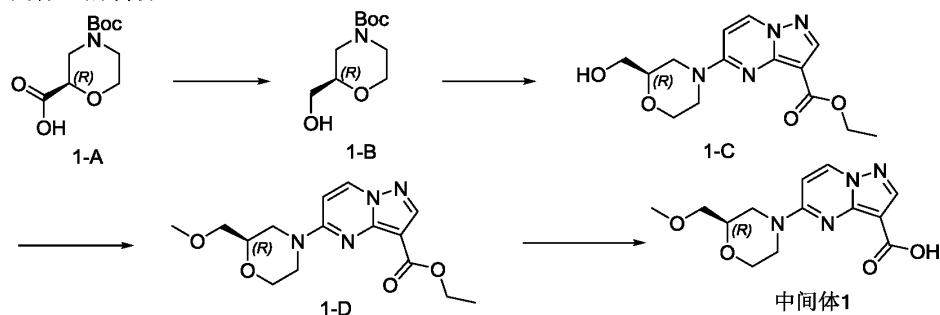
试剂和溶剂缩写词：

Dess-Martin 氧化剂：(1,1,1-三乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮(CAS 号:87413-09-0)；

TBSOTf：叔丁基二甲硅基三氟甲磺酸酯；rac-BINAP：1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(CAS 号：

98327-87-8); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: 三(二亚苄基丙酮)二钯(CAS 号: 51364-51-3); DMA: N,N-二甲基乙酰胺; DMF: N,N-二甲基甲酰胺; DCM: 二氯甲烷; MeOH: 甲醇; NMI: N-甲基咪唑; TCFH: N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐。

中间体 1 的制备



5

第一步: 1-B 的制备

将 1-A (7.5 g, 32.4 mmol) 溶于 THF (120 mL) 中, 冷却至 0°C, 氮气氛围下缓慢加入 1 mol/L 硼烷四氢呋喃溶液 (60 mL, 60 mmol), 室温反应 16 h。将反应体系冷却至 0°C, 加入 30 mL 甲醇和醋酸 (v/v) = 9:1 的混合溶液, 减压浓缩, 加入 130 mL 水和 150 mL 乙酸乙酯, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (100 mL×2), 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤 (190 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 23:77), 得 1-B (5.5 g, 收率: 78%)。

10

LCMS $m/z = 218.1 [M+1]^+$ 。

第二步: 1-C 的制备

将 1-B (5.5 g, 25.3 mmol) 加入到 250 mL 单口瓶中, 加入二氯甲烷 (80 mL), 加入三氟乙酸 (20 mL), 室温反应 4 h。将反应体系减压浓缩, 向残留物中加入乙腈 (100 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺 (9.8 g, 75.8 mmol) 和 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (5.3 g, 23.49 mmol), 60°C 反应 12 h。将反应体系冷却至室温, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 41:59), 得 1-C (4.6 g, 收率: 59%)。

15

LCMS $m/z = 307.1 [M+1]^+$ 。

第三步: 1-D 的制备

将 1-C (2.4 g, 7.8 mmol) 加入到 100 mL 单口瓶中, 加入干燥 DMF (30 mL), 加入碳酸钾 (3.2 g, 23.15 mmol), 冷却至 0°C, 加入碘甲烷 (2.2 g, 15.5 mmol), 室温反应 16 h。向反应体系中加入水 (300 mL), 用乙酸乙酯萃取 (60 mL×3), 有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤 (80 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 22:78), 得 1-D (1.3 g, 收率: 52%)。

20

LCMS $m/z = 321.1 [M+1]^+$ 。

第四步: 中间体 1 的制备

将 1-D (1.2 g, 3.75 mmol) 加入到 100 mL 单口瓶中, 加入甲醇 (15 mL)、水 (5 mL)、氢氧化钠 (760 mg, 19 mmol), 50°C 反应 16 h。将反应体系冷却至室温, 用 1 mol/L 盐酸水溶液调 pH 至

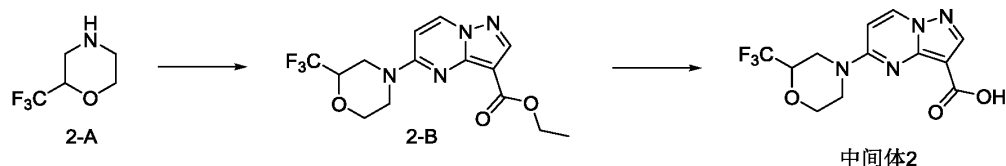
30

5, 用二氯甲烷和甲醇 (v/v) = 10:1 的混合溶剂萃取 (60 mL×3), 有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤 (80 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品中间体 1 (1.0 g)。

LCMS $m/z = 293.1 [M+1]^+$ 。

中间体 2 的制备

5



第一步: 2-B 的制备

将 2-A 的盐酸盐 (1.8 g, 9.4 mmol) 加入到 100 mL 单口瓶中, 加入乙腈 (30 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺 (3.6 g, 27.9 mmol) 和 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (2.1 g, 9.31 mmol), 60°C 反应 12 h。将反应体系冷却至室温, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 68:32), 得 2-B (2.3 g, 收率: 71%)。

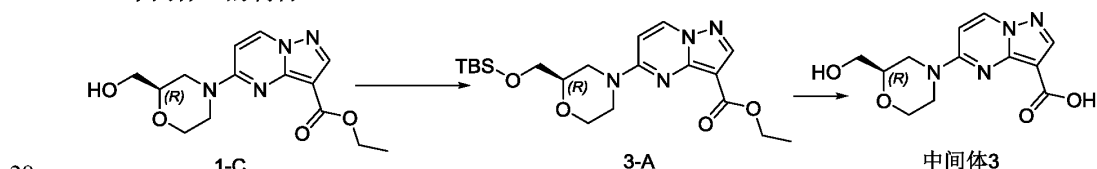
LCMS $m/z = 345.1 [M+1]^+$ 。

第二步: 中间体 2 的制备

将 2-B (2.3 g, 6.68 mmol) 加入到 250 mL 单口瓶中, 加入甲醇 (30 mL)、水 (10 mL) 和氢氧化钠 (1.3 g, 32.5 mmol), 50°C 反应 16 h。将反应体系冷却至室温, 用 1 mol/L 盐酸水溶液调 pH 至 5, 用二氯甲烷和甲醇 (v/v) = 10:1 的混合溶剂萃取 (80 mL×3), 有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤 (80 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品中间体 2 (1.8 g)。

LCMS $m/z = 317.1 [M+1]^+$ 。

中间体 3 的制备



20

第一步: 3-A 的制备

将 1-C (2.3 g, 7.51 mmol) 溶于 20 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺 (2.28 g, 22.53 mmol), 冷却至 0°C, 加入 TBSCl (1.70 g, 11.28 mmol), 室温反应 16 h。将反应体系减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 65:35), 得 3-A (1.4 g, 收率: 44%)。

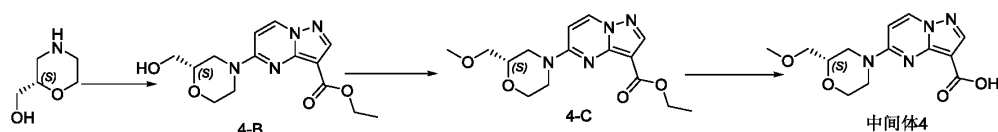
25

第二步: 中间体 3 的制备

将 3-A (1.4 g, 3.33 mmol) 溶于四氢呋喃/水 (v/v) = 4:1 的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (699 mg, 16.66 mmol), 室温反应 16 h。将反应体系用 0.5 mol/L 盐酸水溶液调 pH 至 5, 用二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1 的混合溶剂萃取 (50 mL×3), 有机相用饱和食盐水洗涤 (30 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗品中间体 3 (0.57 g)。

30

中间体 4 的制备



第一步：4-B 的制备

将 4-A (10 g, 85.4 mmol)、5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯 (10.49 g, 46.49 mmol) 和 DIPEA (36.04 g, 278.8 mmol) 溶于 100 mL 乙腈中, 60°C 反应 12 h。将反应体系冷却至室温, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 2:3), 得 4-B (10 g, 收率: 70%)。

LCMS $m/z = 307.1 [M+1]^+$ 。

第二步：4-C 的制备

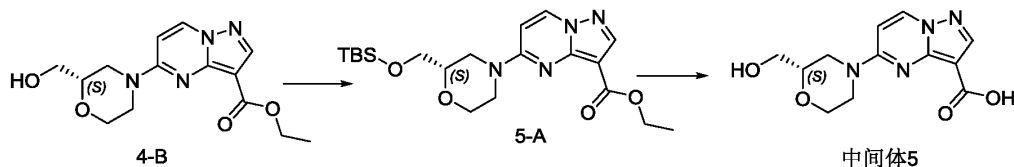
将 4-B (6 g, 19.59 mmol) 溶于 DMF (60 mL) 中, 0°C 下加入 0.95 g 60% NaH, 室温搅拌 1 h 后, 0°C 下加入碘甲烷 (4.2 g, 29.59 mmol), 室温反应 16 h。向反应体系中加入水 (50 mL), 用二氯甲烷萃取 (100 mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 1:4), 得 4-C (2 g, 收率: 32%)。

LCMS $m/z = 321.1 [M+1]^+$ 。

第三步：中间体 4 的制备

将 4-C (2 g, 6.25 mmol) 和氢氧化锂 (0.47 g, 19.62 mmol) 加入到 100 mL 单口瓶中, 加入甲醇 (10 mL) 和水 (5 mL), 60°C 反应 4 h。将反应体系冷却至室温, 加入到 50 mL 水中, 用 6 mol/L 盐酸水溶液调 pH 至 2, 用乙酸乙酯萃取 (60 mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品中间体 4 (2 g)。

中间体 5 的制备



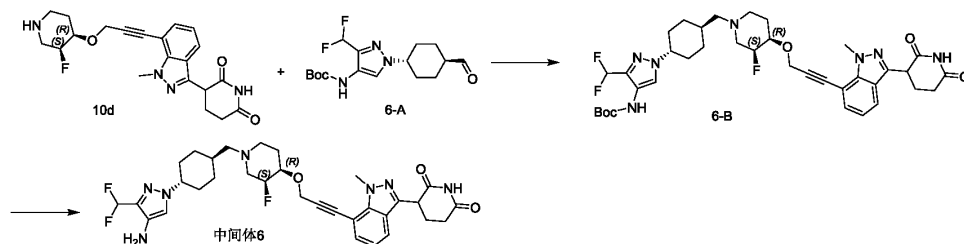
第一步：5-A 的制备

将 4-B (4 g, 13.06 mmol) 和三乙胺 (5.29 g, 52.28 mmol) 溶于 50 mL 二氯甲烷中, 加入 TBSCl (3.94 g, 26.14 mmol), 室温反应 16 h。向反应体系加入 50 mL 水, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 65:35), 得 5-A (2 g, 收率: 36%)。

第二步：中间体 5 的制备

将 5-A (1.8 g, 4.28 mmol) 和氢氧化锂 (0.32 g, 13.36 mmol) 加入到 100 mL 单口瓶中, 加入 20 mL 甲醇和 10 mL 水, 60°C 反应 4 h。将反应体系冷却至室温, 加入 50 mL 水, 用 1 mol/L 盐酸水溶液调 pH 至 2, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品中间体 5 (2 g)。

中间体 6 (trans) 的盐酸盐的制备



第一步：6-B 的制备

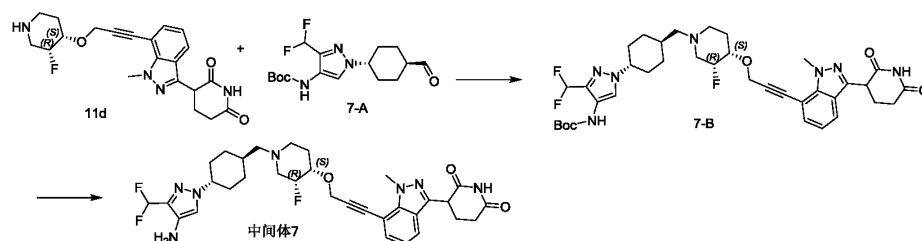
将粗品 10d 的三氟乙酸盐 (5.57 g) 溶于 40 mL DMA 中, 加入碳酸氢钠 (1.49 g, 17.74 mmol), 室温搅拌 15 min 后, 加入 6-A (3.66 g, 10.66 mmol) (合成方法见 WO2021158634)、1.2 mL 醋酸和 4 Å 分子筛 (5 g), 室温搅拌 2 h 后, 加入三乙氧基硼氢化钠 (3.77 g, 17.79 mmol), 室温反应 16 h。向反应体系中加入 150 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 100 mL 二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷/乙酸乙酯 (v/v) = 1:1), 得到 6-B (3.1 g, 收率: 40%)。

第二步：中间体 6 的盐酸盐的合成

将 6-B (600 mg, 0.83 mmol) 溶于 10 mL 1,4-二氧六环中, 加入 10 mL 4 mol/L 盐酸 1,4-二氧六环溶液, 室温反应 2 h。将反应体系减压浓缩, 得粗品中间体 6 的盐酸盐 (0.65 g)。

LCMS $m/z = 626.3 [M+1]^+$ 。

中间体 7 (trans) 的制备



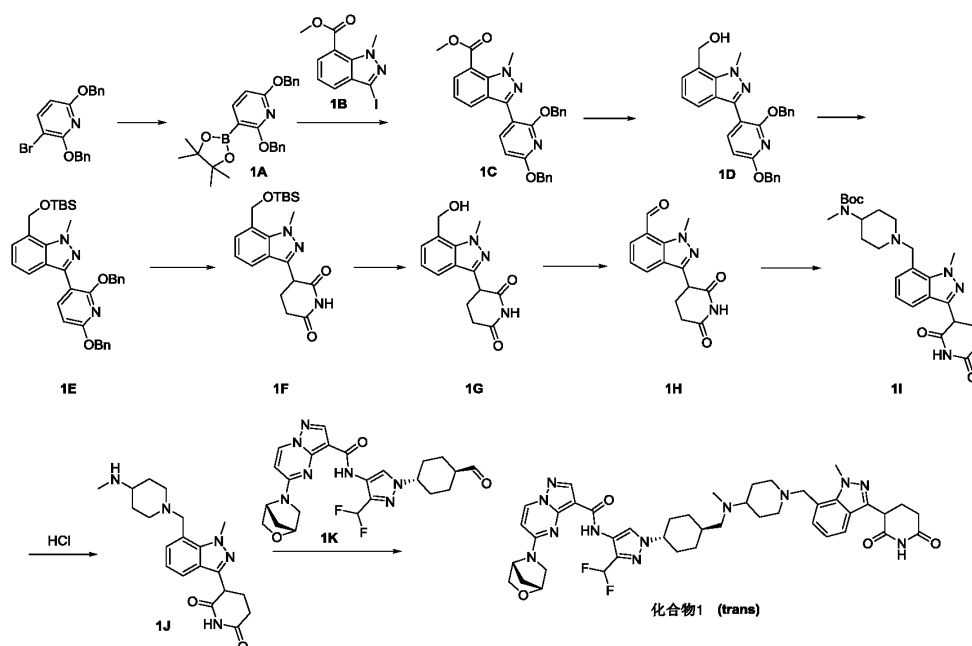
第一步：7-B 的制备

将粗品 11d 的三氟乙酸盐 (5.0 g) 溶于 60 mL DMA 中, 加入碳酸氢钠 (1.68 g, 20.0 mmol), 室温搅拌 15 min 后, 加入 7-A (3.29 g, 9.58 mmol) (合成方法见 WO2021158634)、1 mL 醋酸和 4 Å 分子筛 (5 g), 室温搅拌 2 h 后, 加入三乙氧基硼氢化钠 (3.38 g, 15.95 mmol), 室温反应 16 h。向反应体系中加入 150 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 100 mL 二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷/乙酸乙酯 (v/v) = 1:1), 得到 7-B (1.0 g, 收率: 14%)。

第二步：中间体 7 的制备

将 7-B (1.1 g, 1.52 mmol) 加入到 30 mL 乙腈中, 加入对甲苯磺酸一水合物 (0.86 g, 4.52 mmol), 室温反应 3 h。将反应液减压浓缩, 加入 100 mL 乙酸乙酯, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 9, 分离出有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品中间体 7 (0.9 g)。

实施例 1：制备化合物 1 (trans)



第一步：1A 的制备

将 2,6-双(苄氧基)-3-溴吡啶 (5.0 g, 13.50 mmol)、联硼酸频那醇酯(5.14 g, 20.24 mmol)和醋酸钾(2.65 g, 27.0 mmol)加入到干燥 1,4-二氧六环(20mL)中, 加入 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (1.10 g, 1.35 mmol), 氮气保护 100℃反应过夜。冷却至室温, 反应液用硅藻土抽滤, 乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/20)得 **1A** (4 g, 收率: 71%)。

LCMS $m/z = 418.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步：1C 的制备

10 氮气保护下将 **1B**(1.5 g, 4.75 mmol)(参照专利 CN113512025 合成所得)、**1A** (2.97 g, 7.12 mmol)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (CAS: 95464-05-4) (0.78 g, 0.96 mmol), 碳酸铯(3.10 g, 9.5 mmol)加入到 1,4-二氧六环(45mL)和水(10mL)中, 105℃反应 3 h, 反应结束后冷却至室温, 加入水(50mL), 乙酸乙酯萃取(30mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/5)得 **1C** (1.06 g, 收率: 46.5%)。

15 LCMS $m/z = 480.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三步：1D 的制备

将 **1C**(700 mg, 1.46 mmol)溶于无水 THF (20mL)中, 加入四氢铝锂 (166 mg, 4.37 mmol), 室温反应 1h。反应结束加入水(2mL)淬灭反应, 硅藻土抽滤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/1), 得到 **1D**(580 mg, 收率: 88%)

20 LCMS $m/z = 452.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第四步：1E 的制备

将 **1D** (600 mg, 1.33 mmol) 溶于 THF(30mL) 中, 加入三乙胺 (673 mg, 6.65 mmol), 室温搅拌 10min, 加入 TBSOTf (879 mg, 3.33 mmol), 室温反应 1h。反应结束后浓缩, 硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/5)得 **1E** (630 mg, 收率: 84%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 3H), 7.27 – 7.21 (m, 4H), 6.96 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.43 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。

第五步: **1F** 的制备

将 **1E** (630 mg, 1.11 mmol) 溶于乙醇(30mL) 中, 加入钨碳(10%)(1 g), 氢气置换三次, 室温反应过夜, 硅藻土抽滤, 浓缩, 硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/石油醚(V/V)=1/1)得 **1F** (197 mg, 收率: 46%)。

LCMS m/z = 388.2 [M+H]⁺。

第六步: **1G** 的制备

将 **1F** (197 mg, 0.51 mmol) 溶于 THF(5mL) 中, 加入四丁基氟化铵的 THF 溶液(2.55 mL, 1 mol/L), 室温反应 1h, 反应结束加入水(20mL), 乙酸乙酯(20mL×3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得 **1G**。

LCMS m/z = 274.1 [M+H]⁺。

第七步: **1H** 的制备

将上一步得到的 **1G** 溶于二氯甲烷(5 mL) 中, 加入戴斯-马丁氧化剂(432 mg, 1.02 mmol), 室温反应 1h。硅藻土抽滤, 浓缩, 硅胶柱色谱纯化(甲醇/二氯甲烷(V/V)=1/20)得 **1H** (100 mg, 两步收率: 72%)。

LCMS m/z = 272.1 [M+H]⁺。

第八步: **1I** 的制备

将 **1H** (50 mg, 0.18 mmol), 甲基(哌啶-4-基)氨基羧酸叔丁酯(77 mg, 0.36 mmol) 和冰醋酸(11 mg, 0.18 mmol) 溶于无水二氯乙烷(5mL) 中, 加入 4Å 分子筛(1g), 室温反应 2h, 加入三乙氧基硼氢化钠(76 mg, 0.36 mmol), 室温反应过夜, 反应结束后, 硅藻土抽滤, 浓缩, 硅胶制备板纯化(甲醇/二氯甲烷(V/V)=1/20)得 **1I** (54 mg, 收率: 64%)。

LCMS m/z = 470.3 [M+H]⁺。

第九步: **1J** 的制备

将 **1I** (52 mg, 0.11 mmol) 溶于氯化氢-二氧六环(5mL, 4 mol/L) 中, 室温反应 1h, 反应结束后浓缩, 残余物加入 5mL 二氧六环复溶, 加入三乙胺(0.5 mL) 浓缩得 **1J** 粗品。

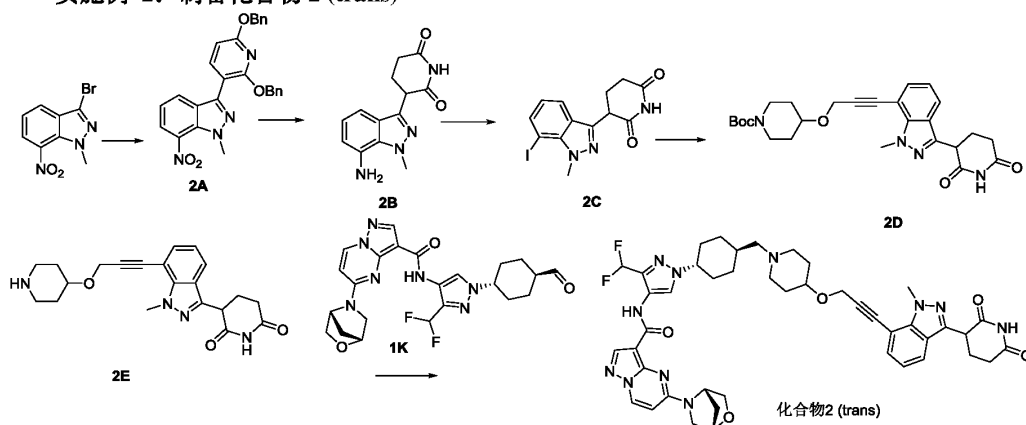
第十步: 化合物 **1** 的制备

将 **1K** (54 mg, 0.11 mmol) (参照专利 WO2020113233 合成所得), **1J** 粗品和冰醋酸(7 mg, 0.11 mmol) 溶于无水 DMA(5mL) 中, 加入 4Å 分子筛 (1 g), 室温反应 2h, 加入三乙氧基硼氢化钠(35 mg, 0.17 mmol), 室温反应过夜。过滤, 滤液用制备 HPLC(仪器: waters 2767 制备液相色谱; 色谱柱: XBridge@Prep C18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1% 三氟乙酸)) 纯化, 冷冻干燥。将所得固体加入二氯甲烷(10mL) 复溶, 加入水(5mL) 和饱和碳酸氢钠溶液(1mL), 分离有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得化合物 **1** (20 mg, 收率: 22%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.87 (s, 1H), 9.49(d, 1H), 8.78(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.25(d, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 1H), 7.25 – 6.94 (m, 3H), 6.89 – 6.40 (m, 1H), 5.30 – 5.02 (m, 1H), 4.83 – 4.71 (m, 1H), 4.41 – 4.33 (m, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.20 – 4.04 (m, 2H), 3.86 – 3.66 (m, 4H), 3.67 – 3.40 (m, 3H), 3.17(d, 2H), 2.94 – 2.83 (m, 2H), 2.70 – 2.61 (m, 2H), 2.37 – 2.28 (m, 2H), 2.21 – 2.16 (m, 3H), 2.07 – 1.81 (m, 8H), 1.75 – 1.56 (m, 4H), 1.41 – 1.32 (m, 2H), 1.08 – 0.91 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 839.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 2：制备化合物 2 (trans)



第一步：2A 的制备

10 氮气保护下，向 50mL 单口瓶瓶中依次加入 3-溴-1-甲基-7-硝基-1H-吡唑 (3 g, 11.72 mmol)、1A(7.3 g, 17.5 mmol)、二氧六环(80 mL)、水(20mL)、Pd(dppf)Cl₂.DCM (1.4 g, 1.71 mmol)和碳酸铯(11.5 g, 35.3 mmol)，氮气置换三次 100℃反应 12h。反应结束后，冷却至室温，将反应液倒入水中，乙酸乙酯萃取三次。合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，硅胶柱层析纯化，得 2A(3.3 g, 收率 60%)。

15 LCMS $m/z = 467.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步：2B 的制备

将 2A(1.6 g, 3.43 mmol)、10%钯碳(0.9 g)、10%氢氧化钯/碳(1.2 g)，溶于 20 mL 四氢呋喃和 20mL 甲醇中，氢气置换三次，30℃ 过夜反应。冷却至室温，用硅藻土过滤，滤饼用甲醇洗涤三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压旋干，得到 2B(650 mg, 收率 73%)。

20 LCMS $m/z = 259.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三步：2C 的制备

将 2B(250 mg, 0.97 mmol)、KI(242 mg, 1.46 mmol)、碘(371 mg, 1.46 mmol)溶于乙腈 (5 mL)中，冷却至 0℃。再缓慢加入亚硝酸异戊酯(171 mg, 1.46 mmol)，氮气保护下 30℃ 反应 8h。加入 10 mL 饱和氯化铵溶液，用二氯甲烷萃取，有机层减压浓缩，残留物用硅胶柱层析纯化得到 2C(130 mg, 收率：36%)。

25 LCMS $m/z = 370.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第四步：2D 的制备

将 2C(130 mg, 0.35 mmol)、4-(丙-2-炔-1-基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(101 mg, 0.42 mmol)、CuI(13 mg, 0.07 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(25 mg, 0.036 mmol)、三乙胺(1 mL)溶于 DMF (4 mL)中，氮

气置换三次, 60°C 反应 6h。冷却至室温, 加入 5 mL 水溶液稀释, 用二氯甲烷萃取, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化得到 **2D**(91 mg, 收率: 54%)。

LCMS $m/z = 381.2 [M-Boc+H]^+$ 。

第五步: **2E** 的制备

- 5 将 **2D** (91 mg, 0.19 mmol) 溶于甲醇(1 mL)中, 加入 4*N* 盐酸的二氧六环溶液(3 mL), 室温反应 1h, 减压浓缩, 加入 5mL 二氯甲烷和 1 mL 甲醇复溶, 加入 2 mL 三乙胺, 减压浓缩后得 **2E** 的粗品。

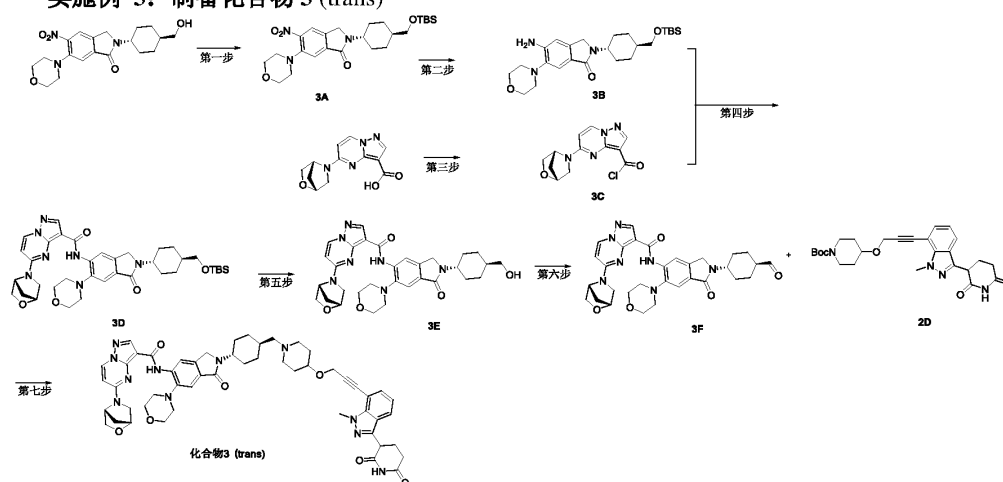
第六步: 化合物 **2** 的制备

- 依次将上一步 **2E** 的粗品、**1K** (102 mg, 0.21 mmol)、醋酸(12.6 mg, 0.21mmol)溶于 DMA (5 mL)
10 中, 加入 4Å 分子筛(2 g)。室温搅拌 30 分钟后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (57 mg, 0.27 mmol), 室温过夜反应。加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷萃取, 有机层减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化(流动相: DCM/MeOH(V/V)=100/1-20/1)得到化合物 **2**(30 mg, 两步收率: 19%)。

LCMS $m/z = 850.4 [M+H]^+$ 。

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ10.90 (s, 1H), 9.56 – 9.42 (m, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.42 – 8.35 (m, 1H), 8.28 – 8.22 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.27 – 6.94 (m, 2H), 6.89 – 6.42 (m, 1H), 5.31 – 5.03 (m, 1H), 4.82 – 4.70 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.41 (dd, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.23 – 4.11 (m, 1H), 3.87 – 3.40 (m, 5H), 2.80 – 2.56 (m, 4H), 2.43 – 2.31 (m, 1H), 2.27 – 1.82 (m, 13H), 1.80 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.41 (m, 3H), 1.14 – 0.96 (m, 2H)。

实施例 3: 制备化合物 **3** (trans)



第一步: **3A** 的制备

- 20 将 2-(4-(羟甲基)环己基)-6-吗啉基-5-亚硝基吲哚-1-酮(500 mg, 1.33 mmol) (合成步骤参考专利 WO2020264499)、三乙胺(540 mg, 5.34 mmol)溶于无水四氢呋喃 (10 mL)中, 冷却至 0°C, 缓慢滴加 TBSOTf(700 mg, 2.65 mmol), 氮气保护室温后反应 2h。将反应液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化得到 **3A**(521 mg, 收率: 80%)。

LCMS $m/z = 490.2 [M+H]^+$ 。

第二步: **3B** 的制备

将 **3A** (521 mg, 1.06 mmol) 溶于乙醇 (10mL) 和水 (2mL) 中, 升温至 80℃, 加入氯化铵 (280 mg, 5.23 mmol) 和铁粉 (300 mg, 5.37 mmol) 的混合物, 80℃ 搅拌 1 h, 冷却至室温, 过滤, 滤饼用 50mL 二氯甲烷洗涤, 滤液加入 10mL 饱和食盐水, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 **3B** (440mg) 粗品。

5 LCMS $m/z = 460.3 [M+H]^+$ 。

第三步: **3C** 的制备

将 5-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸 (1.0 g, 3.84 mmol) 溶于二氯亚砜 (30mL) 中, 70℃ 搅拌 2h。冷却至室温, 减压浓缩得到 **3C** (1.1g) 粗品。

第四步: **3D** 的制备

10 氮气氛围下, 将 **3B** (440 mg, 0.96 mmol) 和吡啶 (150 mg, 1.9 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10 mL) 中, 冷却至 0℃。将 **3C** 粗品 (500 mg) 用无水二氯甲烷 (4 mL) 溶解, 缓慢滴加到体系中, 室温反应 2h。将反应液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化得到 **3D** (600 mg, 收率: 89%)。

LCMS $m/z = 702.3 [M+H]^+$ 。

第五步: **3E** 的制备

15 将 **3D** (600 mg, 0.85 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 冷却至 0℃, 缓慢加入 TBAF (1M, 1.71 mL), 室温反应 4h。将反应液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化得到 **3E** (372 mg, 收率: 74%)。

LCMS $m/z = 588.2 [M+H]^+$ 。

第六步: **3F** 的制备

20 将 **3E** (370 mg, 0.63 mmol)、Dess-Martin periodinane (530 mg, 1.25 mmol) 加入四氢呋喃 (10 mL) 中, 室温搅拌 1h。将反应液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析纯化得到 **3F** (350 mg, 收率: 95%)。

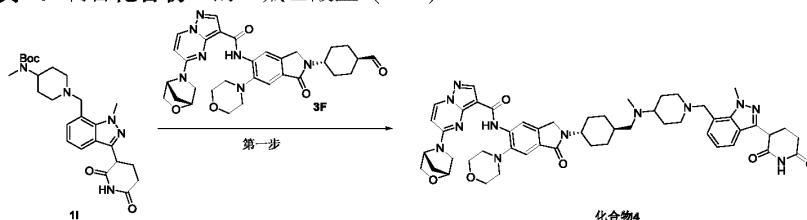
LCMS $m/z = 586.3 [M+H]^+$ 。

第七步: 化合物 **3** 的制备

25 将 **2D** (100 mg, 0.21 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL) 中, 加入三氟乙酸 (4 mL), 室温反应 1 h, 减压浓缩, 加入 10 mL 二氯甲烷复溶, 加入 3mL 三乙胺调节至碱性, 减压浓缩得到化合物残留物溶于 DMA (6mL) 中, 加入 **3F** (120 mg, 0.20 mmol)、4Å 分子筛 (2 g)。室温搅拌 30min, 加入三乙氧基硼氢化钠 (58 mg, 0.27 mmol), 室温过夜反应。加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷萃取, 有机层减压浓缩, 残留物用薄层色谱硅胶板纯化 (流动相: DCM/MeOH (V/V) = 20/1) 得到化合物 **3** (93 mg, 收率: 49%)。

LCMS $m/z = 950.4 [M+H]^+$ 。

30 **实施例 4: 制备化合物 4 的三氟乙酸盐 (trans)**

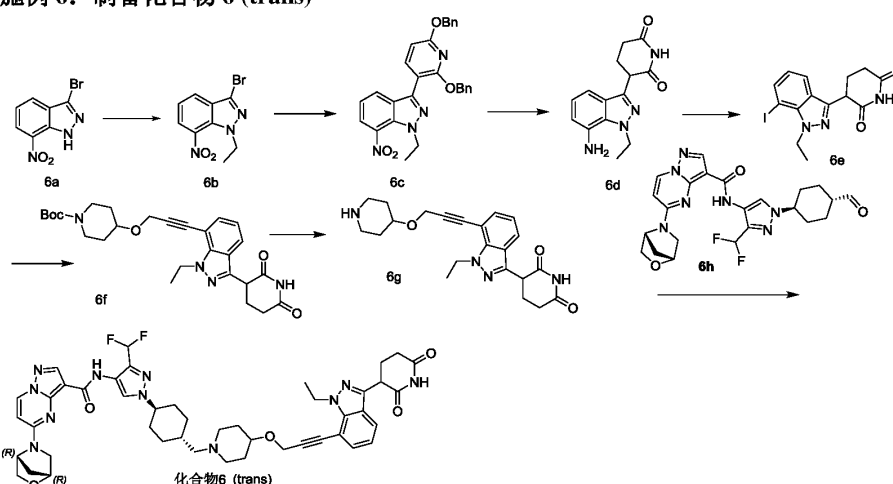


将 **11** (131 mg, 0.28 mmol) 溶于氯化氢-二氧六环 (5mL, 4 mol/L) 中, 室温反应 1h。反应结束后浓缩, 残余物加入 5mL 二氧六环复溶, 加入三乙胺 (0.5mL), 真空浓缩。向此浓缩物中加入 **3F**、

- 冰醋酸(17 mg, 0.28 mmol)、无水 DMA(5mL)、分子筛(2g)。室温反应 2h 后, 加入三乙氧基硼氢化钠(119 mg, 0.56 mmol), 室温反应过夜。过滤, 加入饱和碳酸氢钠溶液(30mL)淬灭反应, 乙酸乙酯萃取(3×30mL), 饱和食盐水洗涤(2×20mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶制备板纯化(DCM: MeOH=10:1), 粗品继续用制备 HPLC(仪器: waters 2767 制备液相色谱; 色谱柱: XBridge@PrepC18(30mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 0.1%三氟乙酸))纯化, 冷冻干燥, 得**化合物 4**的三氟乙酸盐 (17 mg)。

LCMS $m/z = 470.4 [(M+2H)/2]^+$ 。

实施例 6: 制备**化合物 6 (trans)**



- 10 第一步: **6b** 的制备

将 **6a** (6 g, 24.79 mmol) 溶于 30 mL 丙酮中, 在 0℃下加入氢氧化钾 (2.09 g, 37.25 mmol), 0℃搅拌 15 min, 逐滴加入碘乙烷 (3.87 g, 24.81 mmol), 20℃反应 16 h。将反应体系减压浓缩, 加入 50 mL 乙酸乙酯和 100 mL 水, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:20), 得到 **6b** (1.40 g, 收率: 21%)。

- 15 LCMS $m/z = 270.0 [M+1]^+$ 。

第二步: **6c** 的制备

- 20 氮气保护下向 50 mL 单口瓶中依次加入 **6b** (1.3 g, 4.81 mmol)、**1A** (3.01 g, 7.21 mmol)、1,4-二氧六环 (60 mL)、水 (20 mL)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.39 g, 0.48 mmol) 和碳酸铯 (4.70 g, 14.43 mmol), 置换氮气三次, 100℃反应 12 h。将反应液冷却至室温, 倒入 30 mL 水中, 用 200 mL 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:5), 得 **6c** (1.5 g, 收率: 65%)。

LCMS $m/z = 481.1 [M+1]^+$ 。

第三步: **6d** 的制备

- 25 将 **6c** (1.5 g, 3.12 mmol)、10%钯碳 (0.8 g) 和 10%氢氧化钯/碳 (1.0 g) 溶于 30 mL 四氢呋喃和 30 mL 甲醇中, 氢气置换三次, 氢气球氛围下 30℃反应 16 h。将反应液冷却至室温, 垫硅藻土过滤, 滤饼用 50 mL 甲醇洗涤三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品 **6d** (800 mg)。

LCMS $m/z = 273.2 [M+1]^+$ 。

第四步：6e 的制备

- 将上述粗品 6d (400 mg)、KI (0.37 g, 2.23 mmol)、CuI (0.406 g, 2.13 mmol)、碘单质 (560 mg, 2.21 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中，冷却至 0℃，缓慢加入亚硝酸异戊酯 (260 mg, 2.21 mmol)，氮气保护 30℃ 反应 6 h。向反应液中加入 10 mL 饱和氯化铵溶液，用 50 mL 二氯甲烷萃取，分液，将有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 2:1-1:1)，得 6e (200 mg，从 6c 算两步收率：33%)。

LCMS $m/z = 384.1 [M+1]^+$ 。

第五步：6f 的制备

- 将 6e (100 mg, 0.26 mmol)、4-(丙-2-炔-1-基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (合成方法见 WO2021247899) (75 mg, 0.313 mmol)、CuI (10 mg, 0.0525 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (26 mg, 0.037 mmol) 和三乙胺 (0.13 g, 1.28 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中，置换氮气三次，60℃ 反应 6 h。将反应液冷却至室温，加入 5 mL 水，用 50 mL 二氯甲烷萃取，分液，将有机相减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 2:1-1:1)，得 6f (90 mg，收率：70%)。

- 第六步：6g 的三氟乙酸盐

将 6f (90 mg, 0.18 mmol) 溶于 5 mL 二氯甲烷中，加入 2 mL 三氟乙酸，室温反应 2 h。将反应液减压浓缩，得粗品 6g 的三氟乙酸盐 (0.1 g)。

LCMS $m/z = 395.2 [M+1]^+$ 。

第七步：化合物 6 的制备

- 将上述粗品 6g 的三氟乙酸盐 (100 mg) 溶于 5 mL DMA 中，加入碳酸氢钠 (30 mg, 0.36 mmol)，室温搅拌 15 min 后，加入 6h (100 mg, 0.21 mmol)、0.04 mL 乙酸和 4 Å 分子筛 (2 g)，室温搅拌 30 min 后，加入三乙氧基硼氢化钠 (76 mg, 0.36 mmol)，室温反应 16 h。加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷，分液，将有机相减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:1-20:1)，所得粗品再进行手性制备，冻干得到化合物 6 (78.5 mg，收率：43%)。

手性制备方法：

仪器及制备柱：采用 Waters 150 SFC 制备液相色谱，制备柱型号 Chiralpak Column；

流动相体系：sCO₂ (超临界 CO₂)/异丙醇和乙腈混合溶剂，等梯度洗脱：sCO₂/异丙醇和乙腈混合溶剂 = 2:3；流速：100 mL/min。

- 目标化合物的手性分析方法：

仪器：SHIMADZU LC-30AD sf；色谱柱：Chiralpak AD-3；规格：50×4.6 mm I.D., 3 μm；流动相 A：sCO₂ (超临界 CO₂)；流动相 B：异丙醇和乙腈混合溶剂 (含 0.05% 二乙胺)；柱温：35℃；流速：3 mL/min；波长：220 nm；洗脱程序：等梯度洗脱：流动相 A:B = 2:3；目标化合物保留时间：0.875 min。

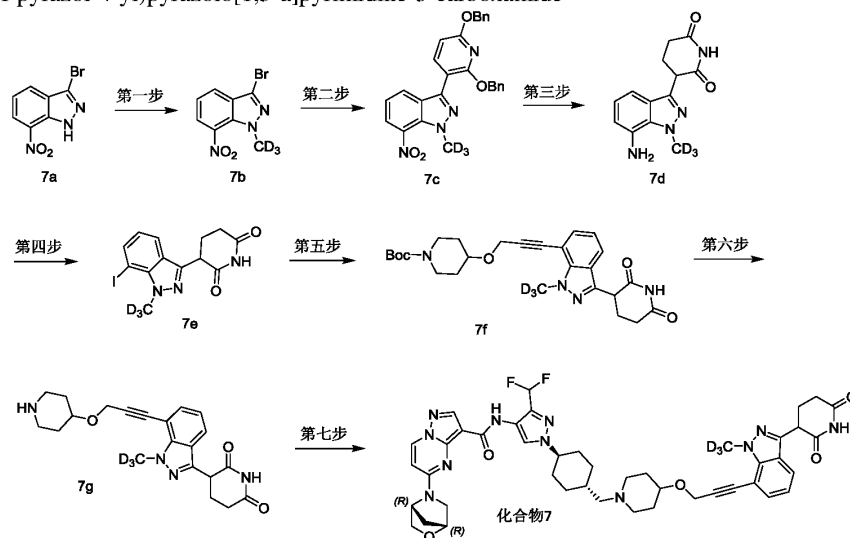
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.55 – 9.45 (m, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.42 – 8.34 (m, 1H), 8.29 – 8.21 (m, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 1H), 7.30 – 6.93 (m, 2H), 6.92 – 6.40 (m, 1H), 5.35 – 5.00 (m, 1H), 4.84 – 4.66 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 4.46 – 4.37 (m, 1H), 4.25 – 4.08 (m, 1H),

3.90 – 3.38 (m, 5H), 2.80 – 2.56 (m, 4H), 2.45 – 2.30 (m, 1H), 2.25 – 1.83 (m, 13H), 1.83 – 1.65 (m, 2H), 1.64 – 1.44 (m, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.13 – 0.94 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 864.3 [M+1]^+$ 。

实施例 7：制备化合物 7 (Trans)

- 5 Trans-5-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-N-(3-(difluoromethyl)-1-(4-(((3-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-(methyl-d3)-1H-indazol-7-yl)prop-2-yn-1-yl)oxy)piperidin-1-yl)methyl)cyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carboxamide



化合物 7 以氘代碘甲烷为起始原料，参考实施例 6 的合成方法，得到化合物 7。

- 10 第一步：7b 的制备

将 7a (6.00 g, 24.79 mmol) 溶于 30 mL 丙酮中，在 0℃ 下加入氢氧化钾 (2.09 g, 37.25 mmol)，0℃ 搅拌 15 min，逐滴加入氘代碘甲烷 (3.60 g, 24.83 mmol)，20℃ 反应 16 h。将反应体系减压浓缩，加入 50 mL 乙酸乙酯和 100 mL 水，分液，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:20)，得到 7b (4.90 g，收率：76%)。

- 15 第二步：7c 的制备

氮气保护下向 50 mL 单口瓶中依次加入 7b (1.5 g, 5.79 mmol)、1A (3.62 g, 8.67 mmol)、1,4-二氧六环 (60 mL)、水 (20 mL)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.47 g, 0.578 mmol) 和碳酸铯 (5.66 g, 17.37 mmol)，置换氮气三次，100℃ 反应 12 h。将反应液冷却至室温，将反应液倒入 30 mL 水中，用 200 mL 乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1:10)，得 7c (1.6 g，收率：59%)。

- 20 第三步：7d 的制备

LCMS $m/z = 470.2 [M+1]^+$ 。

第三步：7d 的制备

将 7c (1.6 g, 3.41 mmol)、10% 钯碳 (0.8 g) 和 10% 氢氧化钯/碳 (1.0 g) 溶于 30 mL 四氢呋喃和 30 mL 甲醇中，置换氢气三次，氢气氛围下 30℃ 反应 16 h。将反应液冷却至室温，加入 50 mL 二氯甲烷搅拌 5 min，垫硅藻土过滤，滤饼用 50 mL 甲醇洗涤三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得粗品 7d (850 mg)。

- 25

LCMS $m/z = 262.1 [M+1]^+$ 。

第四步：7e 的制备

将上述粗品 7d (380 mg)、KI (0.37 g, 2.23 mmol)、CuI (0.406 g, 2.13 mmol)、碘单质 (560 mg, 2.21 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中，冷却至 0℃，缓慢加入亚硝酸异戊酯 (260 mg, 2.21 mmol)，氮气保护 30℃ 反应 6 h。向反应液中加入 10 mL 饱和氯化铵溶液，用 50 mL 二氯甲烷萃取，分液，
5 将有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 2:1-1:1)，得 7e (220 mg，从 7c 算两步收率：39%)。

第五步：7f 的制备

将 7e (100 mg, 0.27 mmol)、4-(丙-2-炔-1-基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (78 mg, 0.326 mmol)、
10 CuI (10 mg, 0.0525 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (20 mg, 0.0285 mmol) 和三乙胺 (0.14 g, 1.38 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中，置换氮气三次，60℃ 反应 6 h。将反应液冷却至室温，加入 5 mL 水，用 50 mL 二氯甲烷萃取，分液，将有机相减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 2:1-1:1)，得 7f (110 mg，收率：84%)。

第六步：7g 的三氟乙酸盐的制备

15 将 7f (110 mg, 0.23 mmol) 溶于 5 mL 二氯甲烷中，加入 2 mL 三氟乙酸，室温反应 2 h。将反应液减压浓缩，得粗品 7g 的三氟乙酸盐 (0.12 g)。

第七步：化合物 7 的制备

将上述粗品 7g 的三氟乙酸盐 (120 mg) 溶于 5 mL DMA 中，加入碳酸氢钠 (37 mg, 0.44 mmol)，室温搅拌 15 min 后，加入 6h (130 mg, 0.273 mmol)、0.04 mL 乙酸和 4Å 分子筛 (2 g)，室温搅拌 30 min 后，加入三乙酰氧基硼氢化钠 (97 mg, 0.458 mmol)，室温反应 16 h。向反应液中加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷，分液，将有机相减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:1-20:1)，所得粗品进行手性制备，冻干得到化合物 7 (57.1 mg，收率：25%)。

手性制备方法：

25 仪器及制备柱：采用 Waters 150 SFC 制备液相色谱，制备柱型号 Chiralpak Column；

流动相体系：sCO₂ (超临界 CO₂)/异丙醇和乙腈混合溶剂，等梯度洗脱：sCO₂/异丙醇和乙腈混合溶剂 = 2:3；流速：100 mL/min。

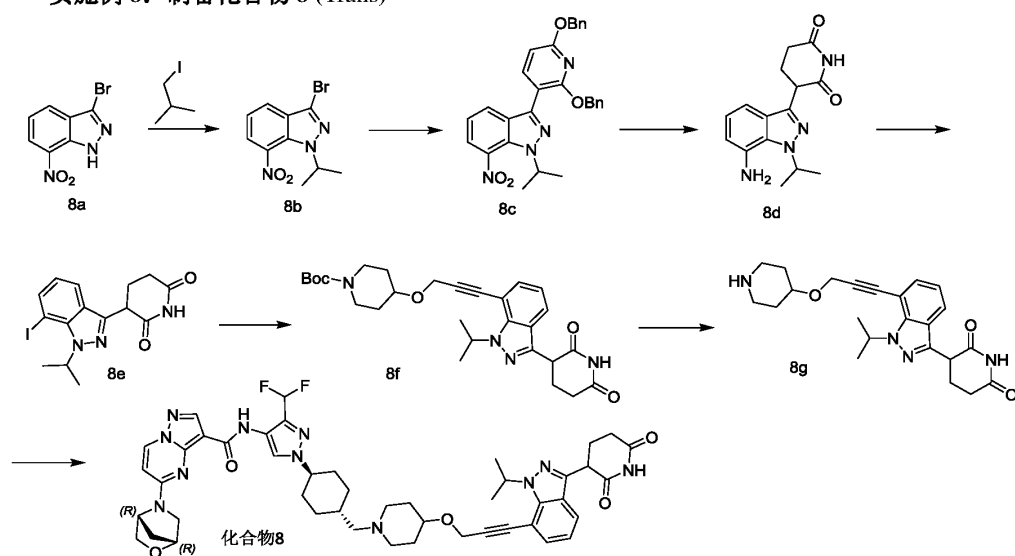
化合物 7 的手性分析方法：

30 仪器：SHIMADZU LC-30AD sf；色谱柱：Chiralpak AD-3；规格：50×4.6 mm I.D., 3 μm；流动相 A：sCO₂ (超临界 CO₂)；流动相 B：异丙醇和乙腈混合溶剂 (含 0.05% 二乙胺)；柱温：35℃；流速：3 mL/min；波长：220 nm；洗脱程序：等梯度洗脱：流动相 A:B = 2:3；化合物 7 保留时间：0.989 min。

35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.56 – 9.42 (m, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.42 – 8.35 (m, 1H), 8.29 – 8.22 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.29 – 6.93 (m, 2H), 6.90 – 6.40 (m, 1H), 5.33 – 5.02 (m, 1H), 4.84 – 4.70 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.41 (dd, 1H), 4.24 – 4.10 (m, 1H), 3.97 – 3.40 (m, 5H), 2.80 – 2.56 (m, 4H), 2.43 – 2.31 (m, 1H), 2.27 – 1.82 (m, 13H), 1.80 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.41 (m, 3H), 1.14 – 0.96 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 853.4 [M+1]^+$ 。

实施例 8：制备化合物 8 (Trans)



化合物 8 以 8a+碘代异丙烷为起始原料，参考实施例 6 的合成方法，得到**化合物 8**。

化合物 8 粗品精制方法：粗品先进行手性制备再进行常规制备，冻干得到化合物 8 的手性异

- 5 构体 1 (6.3 mg, 收率：4%) 和手性异构体 2 (9.6 mg, 收率：6%)。

手性制备方法：

仪器及制备柱：采用 Waters 150 SFC 制备液相色谱，制备柱型号 Chiralpak Column；

流动相体系：sCO₂ (超临界 CO₂)/异丙醇和乙腈混合溶剂，等梯度洗脱：sCO₂/异丙醇和乙腈混合溶剂 = 65:35；流速：140 mL/min。

- 10 目标化合物的分析方法：

仪器：SHIMADZU LC-30AD sf；色谱柱：Chiralpak AD-3；规格：50×4.6 mm I.D., 3 μm；流动相 A：sCO₂ (超临界 CO₂)；流动相 B：异丙醇和乙腈混合溶剂 (含 0.05% 二乙胺)；柱温：35℃；流速：3 mL/min；波长：220 nm；洗脱程序：等梯度洗脱；流动相 A:B = 3:2；化合物 8 手性异构体 1 的保留时间：2.086 min。化合物 8 手性异构体 2 的保留时间：2.687 min。

- 15 常规制备方法：

仪器及制备柱：采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相色谱，制备柱型号是 C18 packing material)。制备方法：粗品用乙腈和水溶解，制备成样品液。流动相体系：乙腈/水 (含 0.225% 甲酸)。梯度洗脱方法：乙腈由 30% 梯度洗脱至 60% (洗脱时间 15 min)。

化合物 8 手性异构体 1 的核磁：

- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.88 (s, 1H), 9.56 – 9.42 (m, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.42 – 8.35 (m, 1H), 8.28 – 8.22 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.27 – 6.94 (m, 2H), 6.89 – 6.42 (m, 1H), 5.80 – 5.63 (m, 1H), 5.33 – 5.01 (m, 1H), 4.83 – 4.70 (m, 1H), 4.66 – 4.48 (m, 2H), 4.42 (dd, 1H), 4.30 – 4.10 (m, 1H), 3.96 – 3.40 (m, 5H), 2.80 – 2.56 (m, 3H), 2.45 – 1.65 (m, 17H), 1.65 – 1.41 (m, 9H), 1.15 – 0.95 (m, 2H)。

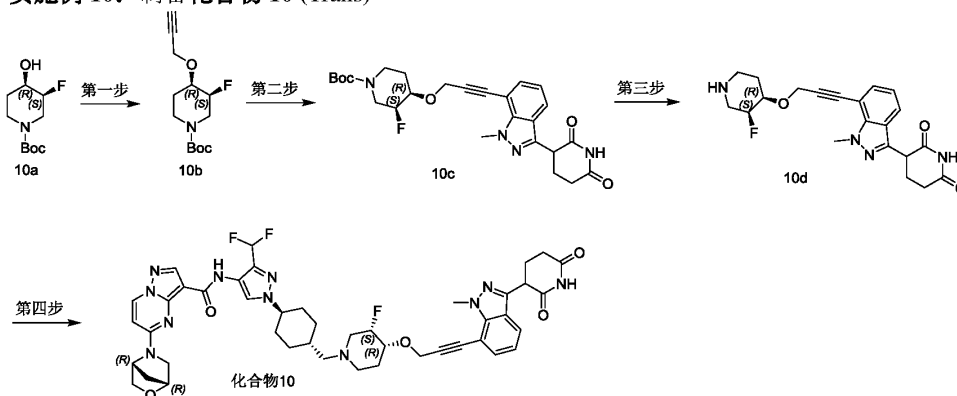
- 25 化合物 8 的手性异构体 1 的 LCMS *m/z* = 878.4 [M+1]⁺。

化合物 8 手性异构体 2 的核磁：

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.88 (s, 1H), 9.56 – 9.42 (m, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.42 – 8.35 (m, 1H), 8.28 – 8.22 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.28 – 6.94 (m, 2H), 6.89 – 6.40 (m, 1H), 5.80 – 5.63 (m, 1H), 5.33 – 5.01 (m, 1H), 4.83 – 4.70 (m, 1H), 4.66 – 4.48 (m, 2H), 4.42 (dd, 1H), 4.30 – 4.10 (m, 1H), 3.96 – 3.40 (m, 5H), 2.80 – 2.56 (m, 3H), 2.45 – 1.65 (m, 17H), 1.65 – 1.41 (m, 9H), 1.15 – 0.95 (m, 2H)。

化合物 8 的手性异构体 2 的 LCMS $m/z = 878.4$ $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 10: 制备化合物 10 (Trans)



化合物 10 以 (3S,4R)-3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (10a) 为起始原料, 参考实施例 12 的合成方法, 得到化合物 10 (20.5 mg, 收率: 11%)。

手性制备方法:

仪器及制备柱: 采用 Waters 150 SFC 制备液相色谱, 制备柱型号 Chiralpak OD Column;

流动相体系: $s\text{CO}_2$ (超临界 CO_2)/异丙醇和乙腈混合溶剂 (含 0.1% 氨水), 等梯度洗脱: $s\text{CO}_2$ /异丙醇和乙腈混合溶剂 (含 0.1% 氨水) = 3:7; 流速: 100 mL/min。

目标化合物的分析方法:

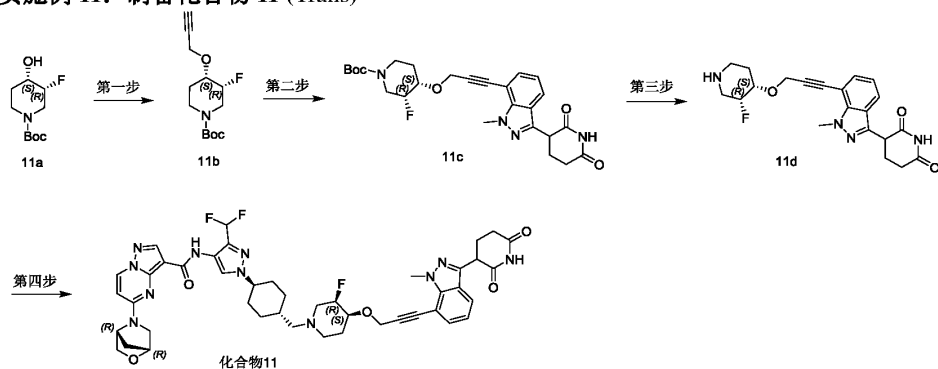
仪器: SHIMADZU LC-30AD sf; 色谱柱: Chiralpak OD-3; 规格: 50×4.6 mm I.D., $3 \mu\text{m}$; 流动相 A: $s\text{CO}_2$ (超临界 CO_2); 流动相 B: 异丙醇和乙腈混合溶剂 (含 0.05% 二乙胺); 柱温: 35°C ; 流速: 3 mL/min; 波长: 220 nm; 洗脱程序: 等梯度洗脱: 流动相 A:B = 2:3; 目标化合物保留时间: 2.329 min。

常规制备方法:

仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相色谱, 制备柱型号是 Phenomenex C18。制备方法: 粗品用乙腈和水溶解, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 10 mmol/L 碳酸氢铵)。梯度洗脱方法: 乙腈由 50% 梯度洗脱至 80% (洗脱时间 10 min)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (s, 1H), 9.56 – 9.42 (m, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.42 – 8.35 (m, 1H), 8.28 – 8.22 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.27 – 6.94 (m, 2H), 6.89 – 6.42 (m, 1H), 5.33 – 5.01 (m, 1H), 4.95 – 4.70 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.46 – 4.36 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.24 – 4.10 (m, 1H), 3.88 – 3.40 (m, 5H), 2.95 – 2.55 (m, 4H), 2.45 – 1.65 (m, 16H), 1.65 – 1.45 (m, 1H), 1.11 – 0.95 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 868.3$ $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 11: 制备化合物 11 (Trans)

以 11a 和 3-溴丙-1-炔为起始原料, 参考实施例 12 的合成方法, 得到化合物 11 (25.7 mg)。

手性制备方法:

- 5 仪器及制备柱: 采用 Waters 150 SFC 制备液相色谱, 制备柱型号 Chiralpak Column;
流动相体系: sCO₂ (超临界 CO₂)/异丙醇和乙腈混合溶剂 (含 0.1% 氨水), 等梯度洗脱: sCO₂ /异丙醇和乙腈混合溶剂 (含 0.1% 氨水) = 3:7; 流速: 100 mL/min。

目标化合物的分析方法:

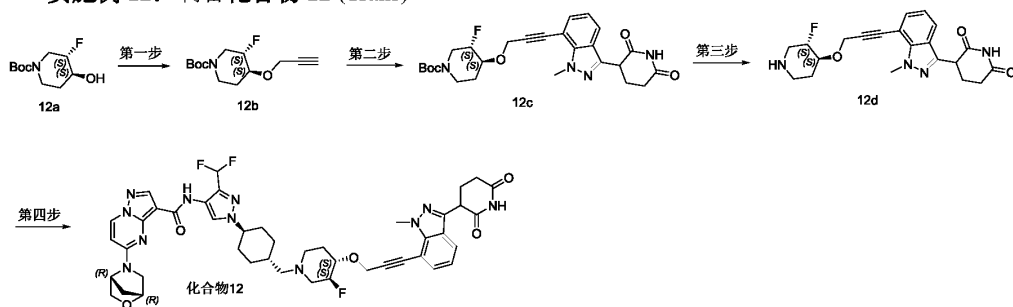
- 10 仪器: SHIMADZU LC-30AD sf; 色谱柱: Chiralpak OD-3; 规格: 50×4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相 A: sCO₂ (超临界 CO₂); 流动相 B: 异丙醇和乙腈混合溶剂 (含 0.05% 二乙胺); 柱温: 35℃; 流速: 3 mL/min; 波长: 220 nm; 洗脱程序: 等梯度洗脱: 流动相 A:B = 2:3; 目标化合物保留时间: 2.263 min。

常规制备方法:

- 15 仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相色谱, 制备柱型号是 Phenomenex C18。
制备方法: 粗品用乙腈和水溶解, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 10 mmol/L 碳酸氢铵)。梯度洗脱方法: 乙腈由 40% 梯度洗脱至 70% (洗脱时间 10 min)。

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.56 – 9.42 (m, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.42 – 8.35 (m, 1H), 8.28 – 8.22 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.27 – 6.94 (m, 2H), 6.89 – 6.42 (m, 1H), 5.33 – 5.01 (m, 1H), 4.95 – 4.70 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.46 – 4.36 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.24 – 4.10 (m, 1H),
20 3.88 – 3.40 (m, 5H), 2.95 – 2.55 (m, 4H), 2.45 – 1.65 (m, 16H), 1.65 – 1.45 (m, 1H), 1.11 – 0.95 (m, 2H)。

LCMS *m/z* = 868.3 [M+1]⁺。

实施例 12: 制备化合物 12 (Trans)

第一步：12b 的制备

将 12a (1.3 g, 5.93 mmol) 加入到 50 mL 四氢呋喃中，冷却至 0℃，加入 0.22 g 氢化钠，保持在 0℃ 搅拌 30 min 后，加入 3-溴丙-1-炔 (0.77 g, 6.48 mmol)，室温反应 12 h。向反应体系加入 100 mL 饱和氯化铵溶液，用 100 mL 乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4:1)，得 12b (1.1 g, 收率：72%)。

第二步：12c 的制备

将 12b (0.07 g, 0.27 mmol) 和 3-(7-碘-1-甲基-1H-吡唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 (2C) (0.1 g, 0.27 mmol) 加入到 5 mL DMF 中，加入 1 mL 三乙胺、CuI (0.02 g, 0.1 mmol) 和 PdCl₂(PPh₃)₂ (0.035 g, 0.05 mmol)，氮气置换三次，氮气保护 60℃ 反应 4 h。将反应液冷却至室温，加入 30 mL 乙酸乙酯，有机相用 50 mL 纯化水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 2:1-1:1)，得 12c (0.09 g, 收率：67%)。

第三步：12d 的三氟乙酸盐的制备

将 12c (0.09 g, 0.18 mmol) 加入到 3 mL 二氯甲烷中，加入 1 mL 三氟乙酸，室温反应 2 h。将反应液减压浓缩，得到粗品 12d 的三氟乙酸盐 (0.1 g)。

LCMS m/z = 399.1 [M+1]⁺。

第四步：化合物 12 的制备

向上述粗品 12d 的三氟乙酸盐 (0.1 g) 中加入 2 mL 三乙胺，加入 5 mL DMA 溶解，加入 6h (0.087 g, 0.18 mmol)，室温搅拌 3 h 后，加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.042 g, 0.2 mmol)，室温反应 16 h。将反应液过滤，将滤液减压浓缩，所得粗品先进行手性制备后再进行常规制备，冻干得到化合物 12 (22 mg, 收率：14%)。

手性制备方法：

仪器及制备柱：采用 Waters 150 SFC 制备液相色谱，制备柱型号 Chiralpak Column；

流动相体系：sCO₂ (超临界 CO₂)/异丙醇和乙腈混合溶剂，等梯度洗脱：sCO₂/异丙醇和乙腈混合溶剂 = 2:3；流速：100 mL/min。

目标化合物的分析方法：

仪器：SHIMADZU LC-30AD sf；色谱柱：Chiralpak AD-3；规格：50×4.6 mm I.D., 3 μm；流动相 A：sCO₂ (超临界 CO₂)；流动相 B：异丙醇和乙腈混合溶剂 (含 0.05% 二乙胺)；柱温：35℃；流速：3 mL/min；波长：220 nm；洗脱程序：等梯度洗脱：流动相 A:B = 2:3；目标化合物保留时间：1.16 min。

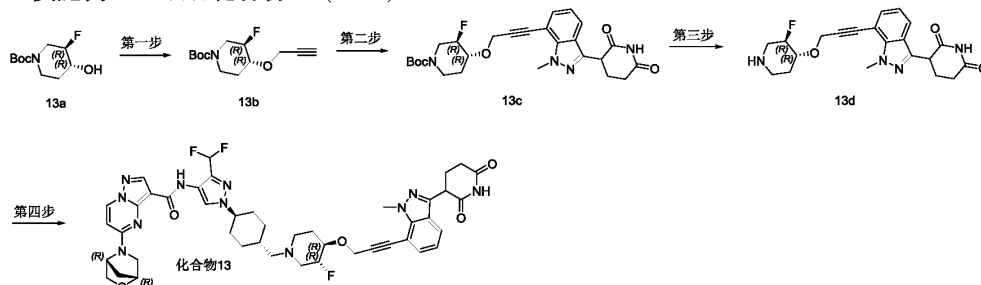
常规制备方法：

仪器及制备柱：采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相色谱，制备柱型号是 Phenomenex C18。制备方法：粗品用乙腈和水溶解，制备成样品液。流动相体系：乙腈/水 (含 0.05% 碳酸氢铵)。梯度洗脱方法：乙腈由 45% 梯度洗脱至 75% (洗脱时间 15 min)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.56 – 9.42 (m, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.42 – 8.35 (m, 1H), 8.28 – 8.22 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.27 – 6.94 (m, 2H), 6.89 – 6.42 (m, 1H), 5.33 – 5.01 (m, 1H), 4.85 – 4.70 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.59 – 4.35 (m, 2H), 4.29 (s, 3H), 4.24 – 4.08 (m, 1H), 3.88 – 3.40 (m, 5H), 3.10 – 2.95 (m, 1H), 2.78 – 2.55 (m, 3H), 2.45 – 1.37 (m, 17H), 1.11 – 0.95 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 434.8 [M/2+1]^+$ 。

实施例 13: 制备化合物 13 (Trans)



以 13a+3-溴丙-1-炔为起始原料, 参考实施例 12 的合成方法, 得到化合物 13(10.6 mg)。

5 手性制备方法:

仪器及制备柱: 采用 Waters 150 SFC 制备液相色谱, 制备柱型号 Chiralpak AD Column;

流动相体系: $s\text{CO}_2$ (超临界 CO_2)/异丙醇和乙腈混合溶剂 (含 0.1% 氨水), 等梯度洗脱: $s\text{CO}_2$ /异丙醇和乙腈混合溶剂 (含 0.1% 氨水) = 2:3; 流速: 100 mL/min。

目标化合物的分析方法:

- 10 仪器: SHIMADZU LC-30AD sf; 色谱柱: Chiralpak AD-3; 规格: 50×4.6 mm I.D., 3 μm ; 流动相 A: $s\text{CO}_2$ (超临界 CO_2); 流动相 B: 异丙醇和乙腈混合溶剂 (含 0.05% 二乙胺); 柱温: 35℃; 流速: 3 mL/min; 波长: 220 nm; 洗脱程序: 等梯度洗脱: 流动相 A:B = 1:1; 目标化合物保留时间: 2.345 min。

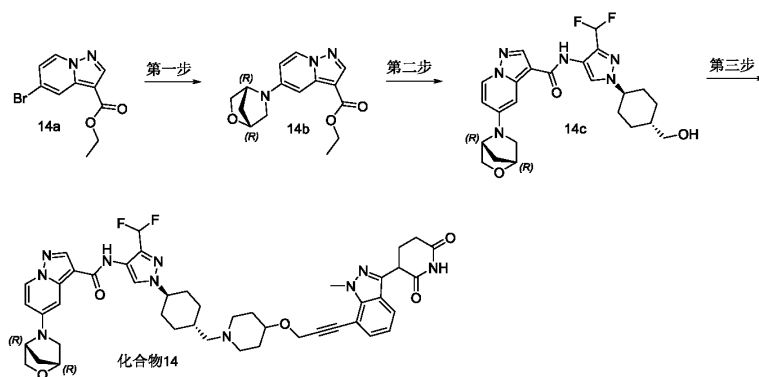
常规制备方法:

- 15 仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相色谱, 制备柱型号是 Phenomenex C18。制备方法: 粗品用乙腈和水溶解, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 10 mmol/L 碳酸氢铵)。梯度洗脱方法: 乙腈由 40% 梯度洗脱至 70% (洗脱时间 15 min)。

- 20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (s, 1H), 9.56 – 9.42 (m, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.42 – 8.35 (m, 1H), 8.28 – 8.22 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.27 – 6.94 (m, 2H), 6.89 – 6.42 (m, 1H), 5.33 – 5.01 (m, 1H), 4.85 – 4.70 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.59 – 4.35 (m, 2H), 4.29 (s, 3H), 4.24 – 4.08 (m, 1H), 3.88 – 3.40 (m, 5H), 3.10 – 2.95 (m, 1H), 2.78 – 2.55 (m, 3H), 2.45 – 1.37 (m, 17H), 1.11 – 0.95 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 868.3 [M+1]^+$ 。

实施例 14: 制备化合物 14 的三氟乙酸盐(Trans)



第一步：14b 的制备

将 14a (1.1 g, 4.09 mmol)、(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷 (0.49 g, 4.94 mmol)、*rac*-BINAP (0.25 g, 0.40 mmol)、碳酸铯 (4.0 g, 12.3 mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.75 g, 0.82 mmol) 溶于 30 mL 二氧六环中，置换氮气三次，100°C 反应 20 h。将反应液冷却到室温，缓慢加入 50 mL 水，用乙酸乙酯萃取 (50 mL)，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0:1-7:3)，得到 14b (0.40 g, 收率: 34%)。

LCMS $m/z = 288.1$ $[\text{M}+1]^+$ 。

第二步：14c 的制备

将 14b (400 mg, 1.39 mmol) 和一水合氢氧化锂 (290 mg, 6.91 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 和水 (20 mL) 中，70°C 反应 20 h。将反应液冷却至室温，减压浓缩，加入 20 mL 水，用 1 mol/L 盐酸水溶液调 pH 至 5，用 50 mL 二氯甲烷萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到粗品 (200 mg)。将上述粗品 (170 mg)、反式-(4-(4-氨基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)环己基)甲醇 (合成方法见 WO2021247897) (160 mg, 0.65 mmol) 和 N-甲基咪唑 (190 mg, 2.31 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中，再加入 TCFH (270 mg, 0.96 mmol)，室温反应 20 h。将反应液减压浓缩，粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0:1-1:9)，得到 14c (150 mg, 收率: 47%)。

LCMS $m/z = 487.2$ $[\text{M}+1]^+$ 。

第三步：化合物 14 的三氟乙酸盐的制备

将 14c (200 mg, 0.41 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中，加入 Dess-Martin 氧化剂 (340 mg, 0.80 mmol)，室温反应 2 h。将反应液减压浓缩，粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0:1-1:9)，得到中间体 14A (100 mg)。将上述粗品 2E (46 mg) 溶于 DMA (3 mL) 中，加入中间体 14A (60 mg) 和 0.1 mL 乙酸，室温搅拌 30 min 后，加入三乙氧基硼氢化钠 (31 mg, 0.146 mmol)，室温反应 16 h。向反应液中缓慢加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液，用 20 mL 乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，有机相用 30 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0:1-1:9)，所得粗品再进行常规制备，冻干得到化合物 14 的三氟乙酸盐 (9 mg)。

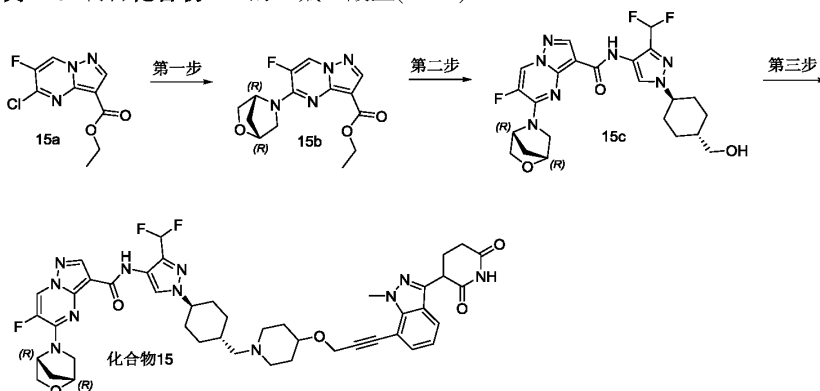
常规制备方法：

仪器及制备柱：采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相色谱，制备柱型号是 Phenomenex C18。
制备方法：粗品用乙腈和水溶解，制备成样品液。流动相体系：乙腈/水 (含 0.1% 三氟乙酸)。梯度洗脱方法：乙腈由 25% 梯度洗脱至 40% (洗脱时间 16 min)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.58 – 8.42 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.33 – 6.93 (m, 3H), 6.78 – 6.66 (m, 1H), 4.82 – 4.66 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.42 (dd, 1H), 4.35 – 4.27 (m, 3H), 4.27 – 4.15 (m, 1H), 4.05 – 3.76 (m, 2H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 3.65 – 3.33 (m, 3H), 3.18 – 2.93 (m, 5H), 2.77 – 2.57 (m, 2H), 2.45 – 1.60 (m, 15H), 1.30 – 1.09 (m, 2H)。

5 LCMS m/z = 849.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 15: 制备化合物 15 的三氟乙酸盐(Trans)



以 15a+(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷为起始原料, 参考实施例 14 的合成方法, 得到化合物 15 的三氟乙酸盐(10 mg)。

10 精制方法: 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0:1-1:9), 所得粗品再进行常规制备, 再用三氟乙酸调制备液至酸性, 冻干得到化合物 15 的三氟乙酸盐 (10 mg)。

常规制备方法:

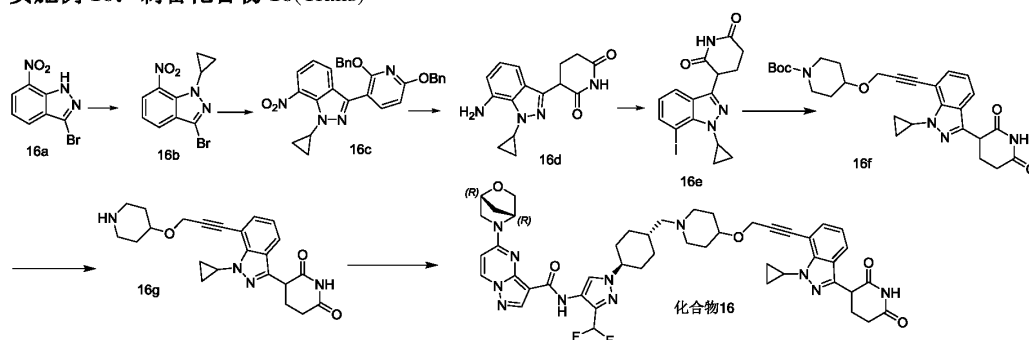
仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相色谱, 制备柱型号是 Phenomenex C18。

制备方法: 粗品用乙腈和水溶解, 制备成样品液。流动相体系: 乙腈/水 (含 10 mmol/L 碳酸氢铵)。

15 梯度洗脱方法: 乙腈由 30%梯度洗脱至 60% (洗脱时间 10 min)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (s, 1H), 9.35 – 9.17 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.30 – 6.93 (m, 2H), 5.33 – 5.12 (m, 1H), 4.77 – 4.70 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.47 – 4.37 (m, 1H), 4.35 – 4.15 (m, 4H), 4.07 – 3.65 (m, 5H), 3.63 – 3.32 (m, 2H), 3.15 – 2.92 (m, 4H), 2.78 – 2.55 (m, 2H), 2.46 – 1.65 (m, 15H), 1.28 – 1.10 (m, 2H)。LCMS m/z = 868.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

20 实施例 16: 制备化合物 16(Trans)



第一步: 16b 的制备

将 16a (4.0 g, 16.53 mmol)、环丙基硼酸 (4.28 g, 49.83 mmol)、碳酸钠 (5.28 g, 49.82 mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (3.00 g, 16.52 mmol) 和 2,2'-联吡啶 (2.60 g, 16.65 mmol) 溶于 60 mL DCE 中, 置换氮气三次, 氮气保护下 80°C 反应 6 h。将反应体系冷却至室温, 过滤, 将滤液减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 5:1), 得 16b (1.7 g, 收率: 36%)。

5 第二步: 16c 的制备

在氮气保护下, 向 100 mL 单口瓶中依次加入 16b (1.5 g, 5.32 mmol)、1A (3.33 g, 7.98 mmol)、二氧六环 (60 mL)、水 (20 mL)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (CAS: 95464-05-4) (0.43 g, 0.53 mmol) 和碳酸铯 (5.20 g, 15.96 mmol), 置换氮气三次, 氮气保护下 100°C 反应 12 h。将反应体系冷却至室温, 倒入 50 mL 水中, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL $\times$ 3), 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v)=5:1), 得 16c (1.8 g, 收率: 69%)。

LCMS $m/z = 493.1$ $[\text{M}+1]^+$ 。

第三步: 16d 的制备

将 16c (1.7 g, 3.45 mmol) 和 10% Pd/C (0.8 g) 溶于 30 mL 四氢呋喃和 30 mL 甲醇中, 置换氮气三次, 30°C 反应 16 h。将反应体系垫硅藻土过滤, 滤饼用甲醇洗涤 (30 mL $\times$ 3), 将滤液用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品 16d (850 mg)。

LCMS $m/z = 285.1$ $[\text{M}+1]^+$ 。

第四步: 16e 的制备

将上述粗品 16d (400 mg)、KI (0.35 g, 2.11 mmol)、CuI (0.40 g, 2.10 mmol)、 I_2 (0.54 g, 2.13 mmol) 溶于 10 mL 乙腈中, 冷却至 0°C, 缓慢加入亚硝酸异戊酯 (250 mg, 2.13 mmol), 氮气保护下 30°C 反应 6 h。向反应体系中加入 10 mL 饱和氯化铵水溶液, 用 50 mL 二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 2:1-1:1), 得 16e (220 mg, 从化合物 16c 算两步收率: 34%)。

LCMS $m/z = 396.0$ $[\text{M}+1]^+$ 。

第五步: 16f 的制备

25 将 16e (150 mg, 0.38 mmol)、4-(丙-2-炔-1-基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.11 g, 0.46 mmol)、CuI (14 mg, 0.074 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (27 mg, 0.0385 mmol) 和 TEA (0.19 g, 1.88 mmol) 溶于 5 mL DMF 中, 置换氮气三次, 60°C 反应 6 h。将反应体系冷却至室温, 加入 5 mL 水, 用 30 mL 二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 2:1-1:1), 得 16f (130 mg, 收率: 68%)。

30 第六步: 16g 的三氟乙酸盐的制备

将 16f (120 mg, 0.24 mmol) 溶于 5 mL 二氯甲烷中, 加入 2 mL 三氟乙酸, 室温反应 2 h。将反应体系减压浓缩, 得粗品 16g 的三氟乙酸盐 (0.13 g)。

LCMS $m/z = 407.2$ $[\text{M}+1]^+$ 。

第七步: 化合物 16 的制备

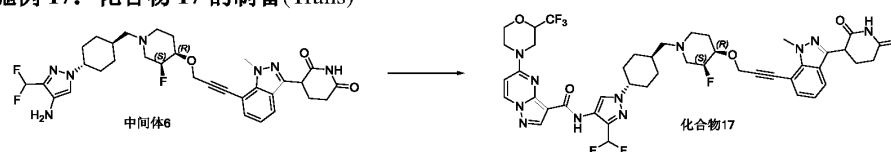
35 将粗品 16g 的三氟乙酸盐 (130 mg) 溶于 5 mL DMA 中, 加入碳酸氢钠 (40 mg, 0.48 mmol), 室温搅拌 15 min 后, 加入 6h (140 mg, 0.29 mmol)、0.04 mL 醋酸和 4 Å 分子筛 (2 g), 室温搅拌 30 min 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (102 mg, 0.48 mmol), 室温反应 16 h。向反应液中加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷, 分液, 将有机相减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯

(二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:1-20:1), 所得粗品进行 HPLC 纯化, 得到化合物 16 (50.4 mg, 收率: 20%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.89 (s, 1H), 9.55 – 9.45 (m, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.27 – 6.92 (m, 2H), 6.90 – 6.40 (m, 1H), 5.33 – 5.02 (m, 1H), 4.83 – 4.70 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.43 – 4.32 (m, 1H), 4.23 – 4.01 (m, 2H), 3.88 – 3.40 (m, 5H), 2.78 – 2.55 (m, 4H), 2.44 – 1.40 (m, 19H), 1.30 – 0.94 (m, 6H)。

LCMS m/z = 876.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 17: 化合物 17 的制备(Trans)



将上述粗品中间体 6 的盐酸盐 (130 mg) 溶于 5 mL 乙腈中, 加入上述粗品中间体 2 (61 mg) 和 TCFH (67 mg, 0.24 mmol), 加入 NMI (0.11 g, 1.34 mmol), 室温反应 16 h。将反应体系减压浓缩, 向残留物中加入 10 mL 水, 过滤, 将滤饼用 5 mL 水洗涤, 用 10 mL DCM 溶解, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 12:1), 所得粗品进行手性制备, 分别得到化合物 17 的手性异构体 1 (37.5 mg, 从化合物 2-B 算两步收率: 18%) 和手性异构体 2 (18.4 mg, 从化合物 2-B 算两步收率: 9%)。

手性制备方法:

仪器及制备柱: 采用 Shimadzu LC-A HPLC 制备液相色谱, 制备柱型号 Chiralpak IE, 250×30 mm, 10 μm ; 流动相体系: 乙腈/甲醇, 等梯度洗脱: 乙腈/甲醇 = 1:1; 流速: 80 mL/min。

目标化合物的分析方法:

仪器: Shimadzu LC-20AB with PDA detector 色谱柱: Chiralpak IE-3; 规格: 150×4.6 mm I.D., 3 μm ; 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 甲醇; 柱温: 35°C; 流速: 1 mL/min; 波长: 220 nm;

洗脱程序: 等梯度洗脱: 流动相 A:B = 3:7;

手性异构体 1 的保留时间: 3.368 min。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.89 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.38 – 8.29 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.26 – 6.90 (m, 3H), 4.94 – 4.72 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.58 – 4.48 (m, 1H), 4.48 – 4.34 (m, 3H), 4.29 (s, 3H), 4.24 – 4.04 (m, 2H), 3.85 – 3.71 (m, 2H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 2.95 – 2.76 (m, 1H), 2.76 – 2.55 (m, 3H), 2.46 – 2.26 (m, 2H), 2.24 – 2.10 (m, 4H), 2.10 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.65 (m, 6H), 1.65 – 1.49 (m, 1H), 1.13 – 0.94 (m, 2H)。

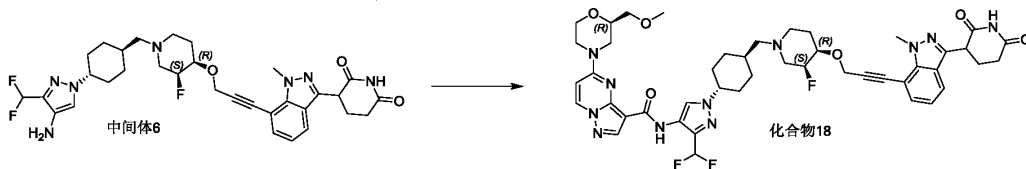
LCMS m/z = 924.4 $[\text{M}+1]^+$ 。

手性异构体 2 的保留时间: 4.029 min。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.89 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.38 – 8.29 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.26 – 6.90 (m, 3H), 4.94 – 4.72 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.58 – 4.48 (m, 1H), 4.48 – 4.34 (m, 3H), 4.29 (s, 3H), 4.24 – 4.04 (m, 2H), 3.85 – 3.71 (m, 2H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 2.95 – 2.76 (m, 1H), 2.76 – 2.55 (m, 3H), 2.46 – 2.26 (m, 2H), 2.24 – 2.10 (m, 4H), 2.10 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.65 (m, 6H), 1.65 – 1.49 (m, 1H), 1.13 – 0.94 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 924.4 [M+1]^+$ 。

实施例 18: 化合物 18 的制备(Trans)



将上述粗品中间体 6 的盐酸盐 (130 mg) 溶于 5 mL 乙腈中, 加入上述粗品中间体 1 (56 mg) 和 TCFH (67 mg, 0.24 mmol), 加入 NMI (0.11 g, 1.34 mmol), 室温反应 16 h。将反应体系减压浓缩, 向残留物中加入 10 mL 水, 过滤, 将滤饼用 5 mL 水洗涤, 用 10 mL DCM 溶解, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 12:1), 所得粗品进行手性制备, 分别得到化合物 18 的手性异构体 1 (17.8 mg, 从化合物 1-D 算两步收率: 9%) 和手性异构体 2 (16.2 mg, 从化合物 1-D 算两步收率: 9%)。

10 手性制备方法:

仪器及制备柱: 采用 Shimadzu LC-A HPLC 制备液相色谱, 制备柱型号 Chiralpak IE, 250×30 mm, 10 μ m; 流动相体系: 乙腈/甲醇, 等梯度洗脱: 乙腈/甲醇 = 1:1; 流速: 80 mL/min。

目标化合物的分析方法: 仪器: Shimadzu LC-20AB with PDA detector; 色谱柱: Chiralpak IE-3; 规格: 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 甲醇; 柱温: 35°C; 流速: 1 mL/min;

15 波长: 220 nm; 洗脱程序: 等梯度洗脱: 流动相 A:B = 3:7;

手性异构体 1 的保留时间: 6.469 min。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.28 – 6.96 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.94 – 4.71 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.46 – 4.24 (m, 6H), 4.24 – 4.10 (m, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 3.87 – 3.53 (m, 3H), 3.50 – 3.42 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.21 – 3.07 (m, 1H), 3.06 – 2.93 (m, 1H), 2.93 – 2.76 (m, 1H), 2.76 – 2.55 (m, 3H), 2.45 – 2.25 (m, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 4H), 2.10 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.65 (m, 6H), 1.65 – 1.49 (m, 1H), 1.12 – 0.95 (m, 2H)。

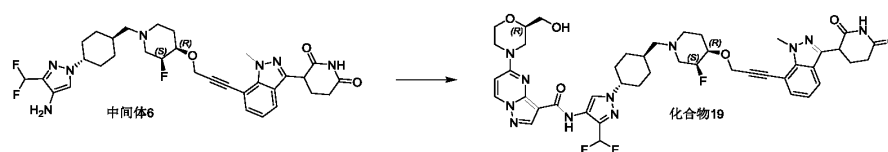
LCMS $m/z = 900.5 [M+1]^+$ 。

手性异构体 2 的保留时间: 7.967 min。

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.28 – 6.96 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.94 – 4.71 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.46 – 4.24 (m, 6H), 4.24 – 4.10 (m, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 3.87 – 3.53 (m, 3H), 3.50 – 3.42 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.21 – 3.07 (m, 1H), 3.06 – 2.93 (m, 1H), 2.93 – 2.76 (m, 1H), 2.76 – 2.55 (m, 3H), 2.45 – 2.25 (m, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 4H), 2.10 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.65 (m, 6H), 1.65 – 1.49 (m, 1H), 1.12 – 0.95 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 900.4 [M+1]^+$ 。

实施例 19: 化合物 19 的制备(Trans)



将上述粗品中间物 6 的盐酸盐 (130 mg) 溶于 5 mL 乙腈中, 加入上述粗品中间物 3 (53 mg) 和 TCFH (67 mg, 0.24 mmol), 加入 NMI (0.11 g, 1.34 mmol), 室温反应 16 h。将反应体系减压浓缩, 向残留物中加入 10 mL 水, 过滤, 将滤饼用 5 mL 水洗涤, 用 10 mL DCM 溶解, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 12:1), 所得粗品进行手性制备, 分别得到化合物 19 的手性异构体 1 (18.2 mg, 从化合物 3-A 算两步收率: 7%) 和手性异构体 2 (12.5 mg, 从化合物 3-A 算两步收率: 5%)。

手性制备方法:

仪器及制备柱: 采用 Shimadzu LC-A HPLC 制备液相色谱, 制备柱型号 Chiralpak IE, 250×30 mm, 10 μ m; 流动相体系: 乙腈/甲醇, 等梯度洗脱: 乙腈/甲醇 = 1:1; 流速: 80 mL/min。

目标化合物的分析方法:

仪器: Shimadzu LC-20AB with PDA detector 色谱柱: Chiralpak IE-3; 规格: 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 甲醇; 柱温: 35°C; 流速: 1 mL/min; 波长: 220 nm; 洗脱程序: 等梯度洗脱: 流动相 A:B = 3:7;

手性异构体 1 的保留时间: 5.313 min。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.27 – 6.94 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.93 – 4.72 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.52 – 4.10 (m, 7H), 4.03 – 3.92 (m, 1H), 3.87 – 3.70 (m, 1H), 3.67 – 3.46 (m, 4H), 3.20 – 3.06 (m, 1H), 3.05 – 2.93 (m, 1H), 2.93 – 2.76 (m, 1H), 2.75 – 2.56 (m, 3H), 2.44 – 2.30 (m, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 4H), 2.09 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.66 (m, 6H), 1.65 – 1.50 (m, 1H), 1.12 – 0.95 (m, 2H)。

LCMS m/z = 886.4 $[\text{M}+1]^+$ 。

手性异构体 2 的保留时间: 6.457 min。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.27 – 6.94 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.93 – 4.72 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.52 – 4.10 (m, 7H), 4.03 – 3.92 (m, 1H), 3.87 – 3.70 (m, 1H), 3.67 – 3.46 (m, 4H), 3.20 – 3.06 (m, 1H), 3.05 – 2.93 (m, 1H), 2.93 – 2.76 (m, 1H), 2.75 – 2.56 (m, 3H), 2.44 – 2.30 (m, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 4H), 2.09 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.66 (m, 6H), 1.65 – 1.50 (m, 1H), 1.12 – 0.95 (m, 2H)。

LCMS m/z = 886.4 $[\text{M}+1]^+$ 。

将所得手性异构体 2 进行酸性制备, 得手性异构体 2 的三氟乙酸盐。

酸性制备方法:

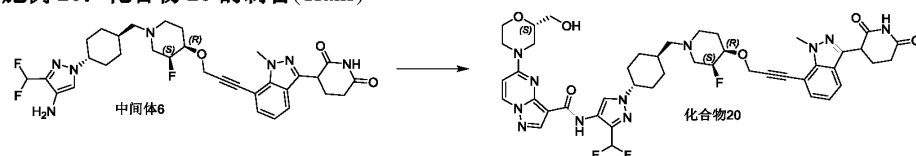
仪器及制备柱: 采用 Shimadzu LC-20AP 制备液相, 制备柱型号 Welch Xtimate C18; 流动相体系: 水 (含 0.1% 的三氟乙酸) / 乙腈, 梯度洗脱: 水 (含 0.1% 的三氟乙酸) / 乙腈 = 18:82-48:52; 流速: 25 mL/min。

手性异构体 2 的三氟乙酸盐的核磁数据:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.91 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s,

1H), 7.81 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.27 – 7.07 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.90 – 4.56 (m, 3H), 4.53 – 3.82 (m, 10H), 3.65 – 3.46 (m, 4H), 3.20 – 3.08 (m, 2H), 3.07 – 2.90 (m, 2H), 2.76 – 2.56 (m, 2H), 2.45 – 1.68 (m, 14H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.34 – 1.10 (m, 2H)。

实施例 20: 化合物 20 的制备(Trans)



5

将上述粗品中间体 6 的盐酸盐 (130 mg) 溶于 5 mL 乙腈中, 加入上述粗品中间体 5 (53 mg) 和 TCFH (67 mg, 0.24 mmol), 加入 NMI (0.11 g, 1.34 mmol), 室温反应 16 h。将反应体系减压浓缩, 向残留物中加入 10 mL 水, 过滤, 将滤饼用 5 mL 水洗涤, 用 10 mL DCM 溶解, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 12:1), 所得粗品进行手性制备, 分别得到化合物 20 的手性异构体 1 (10.3 mg, 从化合物 5-A 算两步收率: 4%) 和手性异构体 2 (9.8 mg, 从化合物 5-A 算两步收率: 4%)。

10

手性制备方法:

仪器及制备柱: 采用 Shimadzu LC-A HPLC 制备液相色谱, 制备柱型号 Chiralpak IE, 250×30 mm, 10 μm; 流动相体系: 乙腈/甲醇, 等梯度洗脱: 乙腈/甲醇 = 1:1; 流速: 80 mL/min。

15

目标化合物的分析方法:

仪器: Shimadzu LC-20AB with PDA detector 色谱柱: Chiralpak IE-3; 规格: 150×4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 甲醇; 柱温: 35℃; 流速: 1 mL/min; 波长: 220 nm; 洗脱程序: 等梯度洗脱: 流动相 A:B = 3:7;

手性异构体 1 的保留时间: 5.229 min。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.89 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.27 – 6.94 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 4.93 – 4.72 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.52 – 4.10 (m, 7H), 4.03 – 3.92 (m, 1H), 3.87 – 3.70 (m, 1H), 3.67 – 3.46 (m, 4H), 3.20 – 3.06 (m, 1H), 3.05 – 2.93 (m, 1H), 2.93 – 2.76 (m, 1H), 2.75 – 2.56 (m, 3H), 2.44 – 2.30 (m, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 4H), 2.09 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.66 (m, 6H), 1.65 – 1.50 (m, 1H), 1.12 – 0.94 (m, 2H)。

25

LCMS *m/z* = 886.4 [M+1]⁺。

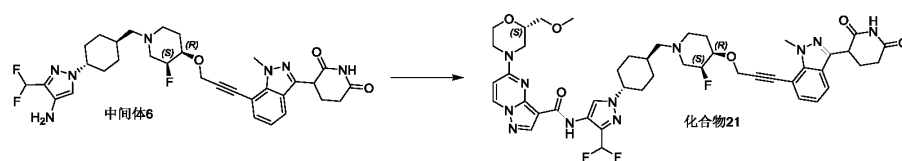
手性异构体 2 的保留时间: 6.378 min。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.89 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.27 – 6.94 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.93 – 4.72 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.52 – 4.10 (m, 7H), 4.03 – 3.92 (m, 1H), 3.87 – 3.70 (m, 1H), 3.67 – 3.46 (m, 4H), 3.20 – 3.06 (m, 1H), 3.05 – 2.93 (m, 1H), 2.93 – 2.76 (m, 1H), 2.75 – 2.56 (m, 3H), 2.44 – 2.30 (m, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 4H), 2.09 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.66 (m, 6H), 1.65 – 1.50 (m, 1H), 1.12 – 0.94 (m, 2H)。

30

LCMS *m/z* = 886.4 [M+1]⁺。

实施例 21: 化合物 21 的制备(Trans)



将上述粗品中间体 6 的盐酸盐 (130 mg) 溶于 5 mL 乙腈中, 加入上述粗品中间体 4 (56 mg) 和 TCFH (67 mg, 0.24 mmol), 加入 NMI (0.11 g, 1.34 mmol), 室温反应 16 h。将反应体系减压浓缩, 向残留物中加入 10 mL 水, 过滤, 将滤饼用 5 mL 水洗涤, 用 10 mL DCM 溶解, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 12:1), 所得粗品进行手性制备, 分别得到化合物 21 的手性异构体 1 (18.3 mg, 从化合物 4-C 算两步收率: 5%) 和手性异构体 2 (20.3 mg, 从化合物 4-C 算两步收率: 6%)。

手性制备方法:

仪器及制备柱: 采用 Shimadzu LC-A HPLC 制备液相色谱, 制备柱型号 Chiralpak IE, 250×30 mm, 10 μ m; 流动相体系: 乙腈/甲醇, 等梯度洗脱: 乙腈/甲醇 = 1:1; 流速: 80 mL/min。

目标化合物的分析方法:

仪器: Shimadzu LC-20AB with PDA detector 色谱柱: Chiralpak IE-3; 规格: 150×4.6 mm I.D., 3 μ m; 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 甲醇; 柱温: 35°C; 流速: 1 mL/min; 波长: 220 nm; 洗脱程序: 等梯度洗脱: 流动相 A:B = 3:7;

手性异构体 1 的保留时间: 6.563 min。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.28 – 6.96 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.94 – 4.71 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.46 – 4.24 (m, 6H), 4.24 – 4.10 (m, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 3.87 – 3.53 (m, 3H), 3.50 – 3.42 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.21 – 3.07 (m, 1H), 3.06 – 2.93 (m, 1H), 2.93 – 2.76 (m, 1H), 2.76 – 2.55 (m, 3H), 2.45 – 2.25 (m, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 4H), 2.10 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.65 (m, 6H), 1.65 – 1.49 (m, 1H), 1.12 – 0.95 (m, 2H)。

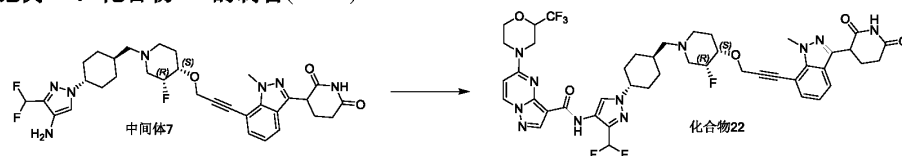
LCMS m/z = 900.4 $[\text{M}+1]^+$ 。

手性异构体 2 的保留时间: 8.07 min。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.28 – 6.96 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.94 – 4.71 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.46 – 4.24 (m, 6H), 4.24 – 4.10 (m, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 3.87 – 3.53 (m, 3H), 3.50 – 3.42 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.21 – 3.07 (m, 1H), 3.06 – 2.93 (m, 1H), 2.93 – 2.76 (m, 1H), 2.76 – 2.55 (m, 3H), 2.45 – 2.25 (m, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 4H), 2.10 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.65 (m, 6H), 1.65 – 1.49 (m, 1H), 1.12 – 0.95 (m, 2H)。

LCMS m/z = 900.4 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 22: 化合物 22 的制备(Trans)



将上述粗品中间体 7 (0.12 g) 加入到 5 mL 乙腈中, 加入上述粗品中间体 2 (0.08 g) 和 TCFH (0.084 g, 0.3 mmol), 0℃下加入 NMI (0.08 g, 0.97 mmol), 室温反应 16 h。将反应体系减压浓缩, 将残留物进行手性制备, 分别得到化合物 22 的手性异构体 1 (21.6 mg, 收率: 8%) 和手性异构体 2 (22.7 mg, 收率: 8%)。

5 手性制备方法:

仪器及制备柱: 采用 Shimadzu LC-A HPLC 制备液相色谱, 制备柱型号 Chiralpak IE, 250×30 mm, 10 μm; 流动相体系: 乙腈/甲醇, 等梯度洗脱: 乙腈/甲醇 = 1:1; 流速: 80 mL/min。

目标化合物的分析方法:

10 仪器: Shimadzu LC-20AB with PDA detector; 色谱柱: Chiralpak IE-3; 规格: 150×4.6 mm I.D., 3 μm; 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 甲醇; 柱温: 35℃; 流速: 1 mL/min; 波长: 220 nm;

洗脱程序: 等梯度洗脱: 流动相 A:B = 3:7;

手性异构体 1 的保留时间: 3.449 min。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.38 – 8.29 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.26 – 6.90 (m, 3H), 4.94 – 4.72 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.58 – 4.48 (m, 1H), 4.48 – 4.34 (m, 3H), 4.29 (s, 3H), 4.24 – 4.04 (m, 2H), 3.85 – 3.71 (m, 2H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 2.95 – 2.76 (m, 1H), 2.76 – 2.55 (m, 3H), 2.46 – 2.26 (m, 2H), 2.24 – 2.10 (m, 4H), 2.10 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.65 (m, 6H), 1.65 – 1.49 (m, 1H), 1.13 – 0.94 (m, 2H)。

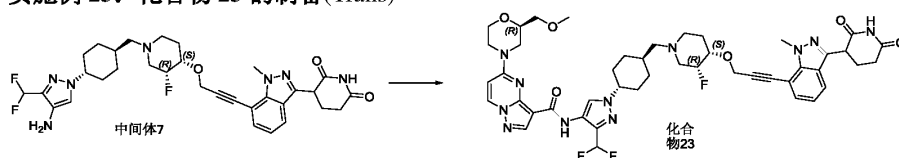
LCMS *m/z* = 924.4 [M+1]⁺。

手性异构体 2 的保留时间: 4.165 min。

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.38 – 8.29 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.26 – 6.90 (m, 3H), 4.94 – 4.72 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.58 – 4.48 (m, 1H), 4.48 – 4.34 (m, 3H), 4.29 (s, 3H), 4.24 – 4.04 (m, 2H), 3.85 – 3.71 (m, 2H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 2.95 – 2.76 (m, 1H), 2.76 – 2.55 (m, 3H), 2.46 – 2.26 (m, 2H), 2.24 – 2.10 (m, 4H), 2.10 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.65 (m, 6H), 1.65 – 1.49 (m, 1H), 1.13 – 0.94 (m, 2H)。

25 LCMS *m/z* = 924.4 [M+1]⁺。

实施例 23: 化合物 23 的制备(Trans)



30 将上述粗品中间体 7 (0.12 g) 加入到 5 mL 乙腈中, 加入上述粗品中间体 1 (0.073 g) 和 TCFH (0.084 g, 0.3 mmol), 0℃下加入 NMI (0.08 g, 0.97 mmol), 室温反应 16 h。将反应体系减压浓缩, 将残留物进行手性制备, 分别得到化合物 23 的手性异构体 1 (20.5 mg, 从化合物 1-D 算两步收率: 8%) 和手性异构体 2 (17.8 mg, 从化合物 1-D 算两步收率: 7%)。

手性制备方法:

仪器及制备柱: 采用 Shimadzu LC-A HPLC 制备液相色谱, 制备柱型号 Chiralpak IE, 250×30 mm, 10 μm; 流动相体系: 乙腈/甲醇, 等梯度洗脱: 乙腈/甲醇 = 1:1; 流速: 80 mL/min。

35 目标化合物的分析方法:

仪器: Shimadzu LC-20AB with PDA detector; 色谱柱: Chiralpak IE-3; 规格: 150×4.6 mm I.D., 3 μm ; 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 甲醇; 柱温: 35°C; 流速: 1 mL/min; 波长: 220 nm; 洗脱程序: 等梯度洗脱: 流动相 A:B = 3:7;

手性异构体 1 的保留时间: 6.645 min。

5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.28 – 6.96 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 4.94 – 4.71 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.46 – 4.24 (m, 6H), 4.24 – 4.10 (m, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 3.87 – 3.53 (m, 3H), 3.50 – 3.42 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.21 – 3.07 (m, 1H), 3.06 – 2.93 (m, 1H), 2.93 – 2.76 (m, 1H), 2.76 – 2.55 (m, 3H), 2.45 – 2.25 (m, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 4H), 2.10 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.65 (m, 6H), 1.65 – 1.49 (m, 1H), 1.12 – 0.95 (m, 2H)。

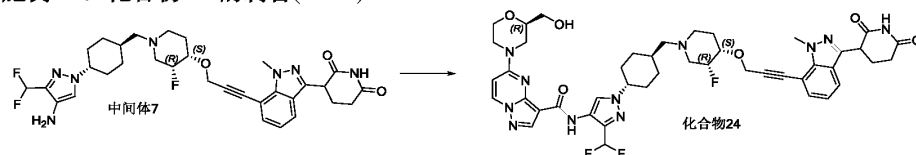
LCMS m/z = 900.5 $[\text{M}+1]^+$ 。

手性异构体 2 的保留时间: 8.228 min。

15 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.28 – 6.96 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.94 – 4.71 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.46 – 4.24 (m, 6H), 4.24 – 4.10 (m, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 3.87 – 3.53 (m, 3H), 3.50 – 3.42 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.21 – 3.07 (m, 1H), 3.06 – 2.93 (m, 1H), 2.93 – 2.76 (m, 1H), 2.76 – 2.55 (m, 3H), 2.45 – 2.25 (m, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 4H), 2.10 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.65 (m, 6H), 1.65 – 1.49 (m, 1H), 1.12 – 0.95 (m, 2H)。

LCMS m/z = 900.4 $[\text{M}+1]^+$ 。

20 实施例 24: 化合物 24 的制备(Trans)



将上述粗品中间体 7 (0.12 g) 加入到 5 mL 乙腈中, 加入上述粗品中间体 3 (0.07 g) 和 TCFH (0.084 g, 0.3 mmol), 0°C 下加入 NMI (0.08 g, 0.97 mmol), 室温反应 16 h。将反应体系减压浓缩, 将残留物进行手性制备, 分别得到化合物 24 的手性异构体 1 (30.5 mg, 从化合物 3-A 算两步收率:

25 8%) 和手性异构体 2 (28 mg, 从化合物 3-A 算两步收率: 8%)。

手性制备方法:

仪器及制备柱: 采用 Shimadzu LC-A HPLC 制备液相色谱, 制备柱型号 Chiralpak IE, 250×30 mm, 10 μm ; 流动相体系: 乙腈/甲醇, 等梯度洗脱: 乙腈/甲醇 = 1:1; 流速: 80 mL/min。

目标化合物的分析方法:

30 仪器: Shimadzu LC-20AB with PDA detector; 色谱柱: Chiralpak IE-3; 规格: 150×4.6 mm I.D., 3 μm ; 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 甲醇; 柱温: 35°C; 流速: 1 mL/min; 波长: 220 nm; 洗脱程序: 等梯度洗脱: 流动相 A:B = 3:7;

手性异构体 1 的保留时间: 5.434 min。

35 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.89 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.27 – 6.94 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 4.93 – 4.72 (m, 2H), 4.61 (s, 2H),

4.52 – 4.10 (m, 7H), 4.03 – 3.92 (m, 1H), 3.87 – 3.70 (m, 1H), 3.67 – 3.46 (m, 4H), 3.20 – 3.06 (m, 1H), 3.05 – 2.93 (m, 1H), 2.93 – 2.76 (m, 1H), 2.75 – 2.56 (m, 3H), 2.44 – 2.30 (m, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 4H), 2.09 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.66 (m, 6H), 1.65 – 1.50 (m, 1H), 1.12 – 0.95 (m, 2H)。

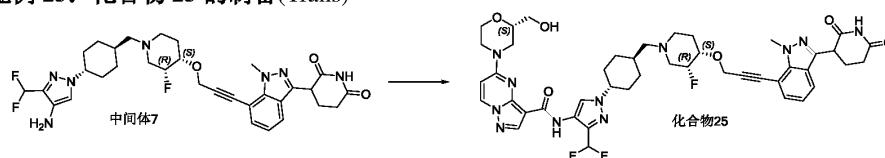
LCMS $m/z = 886.4 [M+1]^+$ 。

5 手性异构体 2 的保留时间：6.706 min。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.89 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.27 – 6.94 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.93 – 4.72 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.52 – 4.10 (m, 7H), 4.03 – 3.92 (m, 1H), 3.87 – 3.70 (m, 1H), 3.67 – 3.46 (m, 4H), 3.20 – 3.06 (m, 1H), 3.05 – 2.93 (m, 1H), 2.93 – 2.76 (m, 1H), 2.75 – 2.56 (m, 3H), 2.44 – 2.30 (m, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 4H), 2.09 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.66 (m, 6H), 1.65 – 1.50 (m, 1H), 1.12 – 0.95 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 886.4 [M+1]^+$ 。

实施例 25：化合物 25 的制备(Trans)



将上述粗品中间体 7 (0.12 g) 加入到 5 mL 乙腈中，加入上述粗品中间体 5 (0.07 g) 和 TCFH (0.084 g, 0.3 mmol)，0℃下加入 NMI (0.08 g, 0.97 mmol)，室温反应 16 h。将反应体系减压浓缩，将残留物进行手性制备，分别得到化合物 25 的手性异构体 1 (25 mg，从化合物 5-A 算两步收率：19%) 和手性异构体 2 (26.4 mg，从化合物 5-A 算两步收率：20%)。

手性制备方法：

仪器及制备柱：采用 Shimadzu LC-A HPLC 制备液相色谱，制备柱型号 Chiralpak IE, 250×30 mm, 10 μm ；流动相体系：乙腈/甲醇，等梯度洗脱：乙腈/甲醇 = 1:1；流速：80 mL/min。

目标化合物的分析方法：

仪器：Shimadzu LC-20AB with PDA detector；色谱柱：Chiralpak IE-3；规格：150×4.6 mm I.D., 3 μm ；流动相 A：乙腈；流动相 B：甲醇；柱温：35℃；流速：1 mL/min；波长：220 nm；洗脱程序：等梯度洗脱：流动相 A:B = 3:7；

25 手性异构体 1 的保留时间：5.364 min。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.89 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.27 – 6.94 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.93 – 4.72 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.52 – 4.10 (m, 7H), 4.03 – 3.92 (m, 1H), 3.87 – 3.70 (m, 1H), 3.67 – 3.46 (m, 4H), 3.20 – 3.06 (m, 1H), 3.05 – 2.93 (m, 1H), 2.93 – 2.76 (m, 1H), 2.75 – 2.56 (m, 3H), 2.44 – 2.30 (m, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 4H), 2.09 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.66 (m, 6H), 1.65 – 1.50 (m, 1H), 1.12 – 0.94 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 886.4 [M+1]^+$ 。

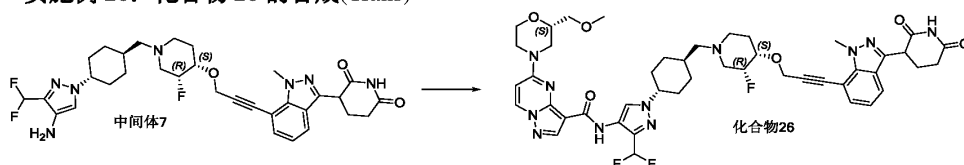
手性异构体 2 的保留时间：6.619 min。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.89 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.27 – 6.94 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.93 – 4.72 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.52 – 4.10 (m, 7H), 4.03 – 3.92 (m, 1H), 3.87 – 3.70 (m, 1H), 3.67 – 3.46 (m, 4H), 3.20 – 3.06 (m, 1H),

3.05 – 2.93 (m, 1H), 2.93 – 2.76 (m, 1H), 2.75 – 2.56 (m, 3H), 2.44 – 2.30 (m, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 4H), 2.09 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.66 (m, 6H), 1.65 – 1.50 (m, 1H), 1.12 – 0.94 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 886.4 [M+1]^+$ 。

实施例 26: 化合物 26 的合成(Trans)



5

将上述粗品中间体 7 (0.12 g) 加入到 5 mL 乙腈中, 加入上述粗品中间体 4 (0.073 g) 和 TCFH (0.084 g, 0.3 mmol), 0°C 下加入 NMI (0.08 g, 0.97 mmol), 室温反应 16 h。将反应体系减压浓缩, 将残留物进行手性制备, 分别得到化合物 26 的手性异构体 1 (25.2 mg, 从化合物 4-C 算两步收率: 12%) 和手性异构体 2 (18.9 mg, 从化合物 4-C 算两步收率: 9%)。

10

手性制备方法:

仪器及制备柱: 采用 Shimadzu LC-A HPLC 制备液相色谱, 制备柱型号 Chiralpak IE, 250×30 mm, 10 μm ; 流动相体系: 乙腈/甲醇, 等梯度洗脱: 乙腈/甲醇 = 1:1; 流速: 80 mL/min。

目标化合物的分析方法:

15 仪器: Shimadzu LC-20AB with PDA detector; 色谱柱: Chiralpak IE-3; 规格: 150×4.6 mm I.D., 3 μm ; 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 甲醇; 柱温: 35°C; 流速: 1 mL/min; 波长: 220 nm; 洗脱程序: 等梯度洗脱: 流动相 A:B = 3:7;

手性异构体 1 的保留时间: 6.733 min。

20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.28 – 6.96 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 4.94 – 4.71 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.46 – 4.24 (m, 6H), 4.24 – 4.10 (m, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 3.87 – 3.53 (m, 3H), 3.50 – 3.42 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.21 – 3.07 (m, 1H), 3.06 – 2.93 (m, 1H), 2.93 – 2.76 (m, 1H), 2.76 – 2.55 (m, 3H), 2.45 – 2.25 (m, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 4H), 2.10 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.65 (m, 6H), 1.65 – 1.49 (m, 1H), 1.12 – 0.95 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 900.4 [M+1]^+$ 。

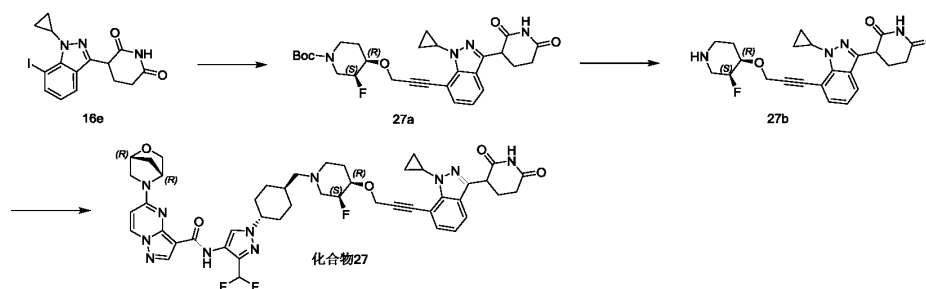
25

手性异构体 2 的保留时间: 8.385 min。

30 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.89 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.28 – 6.96 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.94 – 4.71 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.46 – 4.24 (m, 6H), 4.24 – 4.10 (m, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 3.87 – 3.53 (m, 3H), 3.50 – 3.42 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.21 – 3.07 (m, 1H), 3.06 – 2.93 (m, 1H), 2.93 – 2.76 (m, 1H), 2.76 – 2.55 (m, 3H), 2.45 – 2.25 (m, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 4H), 2.10 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.65 (m, 6H), 1.65 – 1.49 (m, 1H), 1.12 – 0.95 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 900.5 [M+1]^+$ 。

实施例 27: 化合物 27 的制备(Trans)



第一步：27a 的制备

将 16e (600 mg, 1.52 mmol)、10b (470 mg, 1.83 mmol)、CuI (58 mg, 0.30 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (110 mg, 0.157 mmol) 和 TEA (0.77 g, 7.61 mmol) 溶于 20 mL DMF 中，置换氮气三次，60℃ 反应 5 h。将反应体系冷却至室温，加入 80 mL 水，用 100 mL 乙酸乙酯萃取，有机相用 50 mL 水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷/乙酸乙酯 (v/v) = 1:1)，得 27a (550 mg, 收率：69%)。

第二步：27b 的三氟乙酸盐的制备

将 27a (500 mg, 0.95 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷中，加入 4 mL 三氟乙酸，室温反应 2 h。将反应体系减压浓缩，得粗品 27b 的三氟乙酸盐 (0.65 g)。

LCMS $m/z = 425.2 [M+1]^+$ 。

第三步：化合物 27 的合成

将上述粗品 27b 的三氟乙酸盐 (650 mg) 溶于 20 mL DMA 中，加入碳酸氢钠 (160 mg, 1.90 mmol)，室温搅拌 15 min 后，加入 6h (560 mg, 1.16 mmol)、0.15 mL 醋酸和 4 Å 分子筛 (2 g)，室温搅拌 2 h 后，加入三乙酰氧基硼氢化钠 (410 mg, 1.93 mmol)，室温反应 16 h。向反应体系中加入 40 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 20 mL 二氯甲烷，分液，将有机相减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:1-20:1)，所得粗品进行手性制备，分别得到化合物 27 的手性异构体 1 (270 mg, 收率：26%) 和手性异构体 2 (200 mg, 收率：19%)。

手性制备方法：

仪器及制备柱：采用 Shimadzu LC-A HPLC 制备液相色谱，制备柱型号 Chiralpak IE, 250×30 mm, 10 μm；流动相体系：乙腈/甲醇，等梯度洗脱：乙腈/甲醇 = 1:1；流速：80 mL/min。

目标化合物的分析方法：

仪器：Shimadzu LC-20AB with PDA detector；色谱柱：Chiralpak IE-3；规格：150×4.6 mm I.D., 3 μm；流动相 A：乙腈；流动相 B：甲醇；柱温：35℃；流速：1 mL/min；波长：220 nm；

洗脱程序：等梯度洗脱：流动相 A:B = 3:7；

手性异构体 1 的保留时间：5.139 min。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.88 (s, 1H), 9.49 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.28 – 6.93 (m, 2H), 6.90 – 6.40 (m, 1H), 5.35 – 5.02 (m, 1H), 4.95 – 4.70 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.43 – 4.32 (m, 1H), 4.24 – 4.02 (m, 2H), 3.88 – 3.40 (m, 5H), 2.95 – 2.54 (m, 4H), 2.45 – 1.45 (m, 17H), 1.27 – 0.94 (m, 6H)。

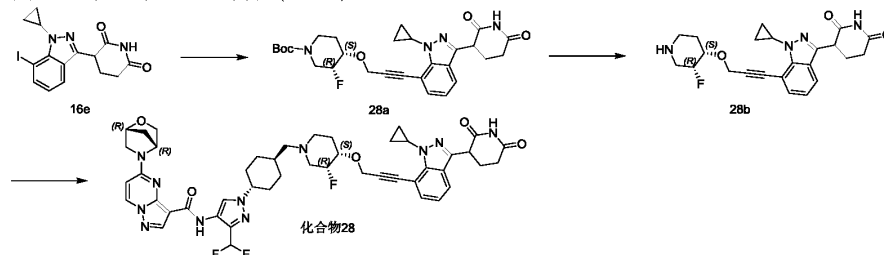
LCMS $m/z = 894.5 [M+1]^+$ 。

手性异构体 2 的保留时间：5.982 min。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.88 (s, 1H), 9.49 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.28 – 6.93 (m, 2H), 6.90 – 6.40 (m, 1H), 5.35 – 5.02 (m, 1H), 4.95 – 4.70 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.43 – 4.32 (m, 1H), 4.24 – 4.02 (m, 2H), 3.88 – 3.40 (m, 5H), 2.95 – 2.54 (m, 4H), 2.45 – 1.45 (m, 17H), 1.27 – 0.94 (m, 6H)。

5 LCMS $m/z = 894.5$ $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 28: 化合物 28 的制备(Trans)



以 (3R,4S)-3-氟-4-(丙-2-炔-1-基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯+16e 为起始原料, 参考实施例 27 的合成方法, 得到化合物 28。

10 精制方法: 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 100:1-20:1), 所得粗品进行手性制备, 分别得到化合物 28 的手性异构体 1 (290 mg, 收率: 24%) 和手性异构体 2 (250 mg, 收率: 21%)。

手性制备方法:

15 仪器及制备柱: 采用 Shimadzu LC-A HPLC 制备液相色谱, 制备柱型号 Chiralpak IE, 250×30 mm, 10 μm ; 流动相体系: 乙腈/甲醇, 等梯度洗脱: 乙腈/甲醇 = 1:1; 流速: 80 mL/min。

目标化合物的分析方法:

20 仪器: Shimadzu LC-20AB with PDA detector; 色谱柱: Chiralpak IE-3; 规格: 150×4.6 mm I.D., 3 μm ; 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 甲醇; 柱温: 35°C; 流速: 1 mL/min; 波长: 220 nm;

洗脱程序: 等梯度洗脱: 流动相 A:B = 3:7;

25 手性异构体 1 的保留时间: 5.277 min。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.88 (s, 1H), 9.49 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.28 – 6.93 (m, 2H), 6.90 – 6.40 (m, 1H), 5.35 – 5.02 (m, 1H), 4.95 – 4.70 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.43 – 4.32 (m, 1H), 4.24 – 4.02 (m, 2H), 3.88 – 3.40 (m, 5H), 2.95 – 2.54 (m, 4H), 2.45 – 1.45 (m, 17H), 1.27 – 0.94 (m, 6H)。

25 LCMS $m/z = 447.9$ $[\text{M}/2 + 1]^+$ 。

手性异构体 2 的保留时间: 6.017 min。

30 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.89 (s, 1H), 9.50 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.28 – 6.93 (m, 2H), 6.90 – 6.40 (m, 1H), 5.35 – 5.02 (m, 1H), 4.95 – 4.70 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.43 – 4.32 (m, 1H), 4.24 – 4.02 (m, 2H), 3.88 – 3.40 (m, 5H), 2.95 – 2.54 (m, 4H), 2.45 – 1.45 (m, 17H), 1.27 – 0.94 (m, 6H)。

LCMS $m/z = 894.5$ $[\text{M}+1]^+$ 。

生物测试例

测试例 1: hPBMC 细胞中 IRAK4 降解活性研究 (24 小时)

hPBMC 细胞是人外周血单个核细胞。取健康志愿者的外周静脉血，应用 Ficoll 密度梯度离心法(Ficoll-Paque™ PLUS 1.077，GE, Cat. 17-1140-02)，分离出 hPBMC。培养条件：RPMI-1640 + 10% FBS + 1% 双抗，培养于 37 °C，5% CO₂ 孵箱中。细胞以 1×10⁶ 个/孔铺板于 24 孔板。铺板后，加入不同浓度化合物，于 37 °C，5% CO₂ 孵箱中培养 24 小时。培养结束后，收集细胞，加入 RIPA 裂解液(beyotime, Cat. P0013B)于冰上裂解 20 分钟后，12000 rpm，4 °C 离心 10 分钟，收集上清蛋白样品，用 BCA 试剂盒(Beyotime, Cat. P0009)进行蛋白定量后，将蛋白稀释为 1 mg/mL。使用全自动蛋白质印迹定量分析仪(ProteinSimple)检测 IRAK4(CST, Cat. 4363S)和内参 cofilin(CST, Cat. 5175S)的表达。使用 compass 软件计算 IRAK4 相对于内参的表达量。使用式(1)计算不同剂量下相对于溶媒对照组 IRAK4 蛋白的剩余量 IRAK4%，使用式(2)计算不同剂量下相对于溶媒对照组 IRAK4 蛋白的降解量，其中 IRAK4_{给药}为不同剂量给药组 IRAK4 表达量，IRAK4_{溶媒}为溶媒对照组 IRAK4 表达量。用 Graphpad Prism 8 软件拟合 IRAK4 降解量-药物浓度曲线计算 DC₅₀。

IRAK4%= IRAK4_{给药}/ IRAK4_{溶媒}×100% 式 1

IRAK4 降解量% = 100% - IRAK4% 式 2

表 1 测试化合物在 100nM 下对 hPBMC 细胞中 IRAK4 蛋白的降解活性

化合物编号	IRAK4 蛋白剩余量 IRAK4%
化合物 1	B
化合物 2	A
化合物 6	A
化合物 7	A
化合物 8 的手性异构体 1	B
化合物 10	A
化合物 11	A
化合物 12	B
化合物 13	B
化合物 15 的三氟乙酸盐	B
化合物 16	A

注：表 1 中 A≤10%，10%<B≤50%，50%<C

表 2 测试化合物在 hPBMC 细胞中对 IRAK4 蛋白降解的 DC₅₀

化合物编号	DC ₅₀ (nM)
化合物 19 的手性异构体 1	<20
化合物 19 的手性异构体 2	<20
化合物 20 的手性异构体 1	<20
化合物 20 的手性异构体 2	<20
化合物 23 的手性异构体 2	<20
化合物 24 的手性异构体 1	<20
化合物 25 的手性异构体 1	<20

化合物 25 的手性异构体 2	<20
-----------------	-----

结论：本发明的化合物在 24 h 时对 hPBMC 细胞中 IRAK4 蛋白具有一定的降解作用。

测试例 2：小鼠药代动力学测试

试验动物：雄性 ICR 小鼠，~25 g，6 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

试验设计：试验当天，6 只 ICR 小鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。

表 2.1 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	受试物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药方式
G1	3	本发明化合物 或对照化合物	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G2	3	本发明化合物 或对照化合物	10	1	10	血浆	灌胃

静脉给药溶媒：5%DMA+5%Solutol+90%Saline;

灌胃给药溶媒：5%DMSO+30%PEG400+65%(20%SBE-CD);

(DMSO：二甲基亚砜；DMA：二甲基乙酰胺；Solutol：聚乙二醇-15-羟基硬脂酸酯；

PEG400：聚乙二醇 400； SBE-β-CD：磺丁基-β-环糊精；Saline：生理盐水；)

于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.15 mL，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，4 °C 离心 10min，收集血浆。静脉和灌胃采血时间点为 0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 7, 24 h。分析检测前，所有样品存于-60°C。用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

表 2.2 本发明化合物在小鼠血浆中药代动力学参数

受试化合物	给药方式*	AUC _{0-t} (ng/mL·h)
化合物 10	i.g. (10 mg/kg)	17480±5264
化合物 11	i.g. (10 mg/kg)	8748±4649
化合物 19 的手性异构体 1	i.g. (10 mg/kg)	13407±4034
化合物 19 的手性异构体 2 的三氟乙酸盐	i.g. (10 mg/kg)	8304±2852
化合物 20 的手性异构体 2	i.g. (10 mg/kg)	3938±1106
对照化合物 1	i.g. (10 mg/kg)	2322±146

*注：i.g.（灌胃）给予化合物；

结论：本发明化合物在小鼠体内具有良好的口服吸收。

测试例 3. hERG 钾离子通道作用测试

实验平台：电生理手动膜片钳系统

细胞系：稳定表达 hERG 钾离子通道的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系

实验方法：稳定表达 hERG 钾通道的 CHO (Chinese Hamster Ovary) 细胞，在室温下用全细胞膜片钳技术记录 hERG 钾通道电流。玻璃微电极由玻璃电极毛胚 (BF150-86-10, Sutter) 经拉

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

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

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

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

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

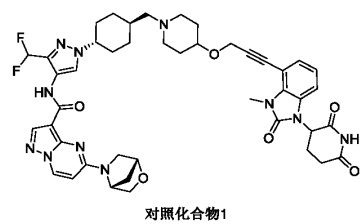
$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$$

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

表 3. 受试物对 hERG 钾通道电流抑制作用的 IC₅₀ 值

化合物	IC ₅₀ (μM)
化合物 10	>30
化合物 11	>30
化合物 19 的手性异构体 1	>20
化合物 19 的手性异构体 2 的三氟乙酸盐	>40
化合物 12	>30
化合物 2	B
化合物 20 的手性异构体 1	>40
化合物 20 的手性异构体 2	>40
化合物 23 的手性异构体 2	>40
化合物 24 的手性异构体 1	>40
化合物 25 的手性异构体 1	>40
化合物 25 的手性异构体 2	>40
对照化合物 1	0.6421

注：表 3 中 1<B≤30
结论：本发明化合物对 hERG 钾通道没有明显的抑制作用。
对照化合物 1 的结构如下，其合成参照专利 WO2020113233A1。



测试例 4：大鼠药代动力学测试

试验动物：雄性 SD 大鼠，200 g 左右，6-8 周龄，6 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

- 5
- 试验设计：试验当天，6 只 SD 大鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。

表 4.1 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	受试物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药 方式
G1	3	本发明化合物 或对照化合物	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G2	3	本发明化合物 或对照化合物	10	1	10	血浆	灌胃

静脉给药溶媒：5%DMA+5%Solutol+90%Saline;

灌胃给药溶媒：5%DMSO+30%PEG400+65%(20%SBE-CD);

- 10
- (DMSO：二甲基亚砜；DMA：二甲基乙酰胺；Solutol：聚乙二醇-15-羟基硬脂酸酯；PEG400：聚乙二醇 400；SBE-β-CD：磺丁基-β-环糊精；Saline：生理盐水；)

于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.15 mL，置于 EDTAK2 离心管中，6000rpm，4 °C 离心 5 min，收集血浆。静脉和灌胃采血时间点为 0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。分析检测前，所有样品存于-60°C。用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

- 15
- 结论：本发明化合物在大鼠体内具有良好的口服吸收。

测试例 5：比格犬药代动力学测试

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

试验方法：试验当天，6 只比格犬按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 14~18 h，给药后 4 h 给食。

表 5.1 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	受试物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药 方式
G1	3	本发明化合物 或对照化合物	1	1	1	血浆	静脉

G2	3	本发明化合物 或对照化合物	5	1	5	血浆	灌胃
----	---	------------------	---	---	---	----	----

- 静脉给药溶媒：10%DMA+5%Solutol+85%Saline；
- 灌胃给药溶媒：5%DMSO+30%PEG400+65%(20%SBE-CD)；
- 于给药前及给药后通过颈静脉或四肢静脉取血 1 mL，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，4 °C 离心 10min，收集血浆。静脉和灌胃采血时间点为 0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h。
- 5 分析检测前，所有样品存于-60°C。用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。
- 结论：本发明化合物在犬体内具有良好的口服吸收。
- 测试例 6：猴药代动力学测试**
- 试验动物：**雄性食蟹猴，3-5 kg 左右，3-6 年龄，6 只/化合物。购于苏州西山生物技术有限公司。
- 10 **试验方法：**试验当天，6 只猴按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 14~18 h，给药后 4 h 给食。

表 6.1 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	受试物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药 方式
G1	3	本发明化合物 或对照化合物	1	1	1	血浆	静脉
G2	3	本发明化合物 或对照化合物	5	1	5	血浆	灌胃

- 静脉给药溶媒：10%DMA+5%Solutol+85%Saline；
- 灌胃给药溶媒：5%DMSO+30%PEG400+65%(20%SBE-CD)；
- 15 于给药前及给药后通过四肢静脉取血 1 mL，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，4 °C 离心 10min，收集血浆。静脉和灌胃采血时间点为 0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h。分析检测前，所有样品存于-60°C。用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。
- 结论：本发明化合物在猴体内具有良好的口服吸收。
- 测试例 7：肝微粒体稳定性测试**
- 20 本实验采用人、猴、犬、大鼠和小鼠五种属肝微粒体作为体外模型来评价受试物的代谢稳定性。
- 在 37°C 条件下，1 μM 的受试物与微粒体蛋白、辅酶 NADPH 共同孵育，反应至一定时间(5, 10, 20, 30, 60 min) 加入冰冷含内标的乙腈终止反应，采用 LC-MS/MS 方法检测样品中受试物浓度，以孵育体系中药物剩余率的 ln 值和孵育时间求得 $T_{1/2}$ ，并进一步计算肝微粒体固有清除率
- 25 $CL_{int(mic)}$ 和肝固有清除率 $CL_{int(Liver)}$ 。
- 结论：本发明化合物具有良好的肝微粒体稳定性。
- 测试例 8：CYP450 酶抑制测试**

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

结论：本发明化合物对 CYP450 酶亚型无明显抑制作用。

测试例 9：Caco2 渗透性测试

试验使用单层 Caco-2 细胞，在 96 孔 Transwell 板中采用三平行孵育。将含有本发明化合物 10 (2 μM) 或对照化合物地高辛 (10 μM)、纳多洛尔 (2 μM) 和美托洛尔 (2 μM) 的转运缓冲溶液 (HBSS, 10 mM HEPES, pH 7.4±0.05) 加入顶端侧或基底侧的给药端孔中。对应接收端孔中加入含 DMSO 的转运缓冲溶液。在 37±1℃ 条件下孵育 2 小时后，取出细胞板并从顶端和基底 15 各取出适量样品至新的 96 孔板中。随后加入含内标的乙腈沉淀蛋白。使用 LC MS/MS 分析样品并测定本发明化合物和对照化合物的浓度。浓度数据用于计算从单层细胞顶端侧向基底侧、以及基底侧向顶端转运的表观渗透系数，从而计算外排率。用荧光黄的渗漏评价孵育 2 小时后单层 细胞的完整性。

结论：本发明化合物具有良好的 CaCO₂ 渗透性。

测试例 10：hPBMC 细胞中 Ikaros 降解活性研究 (24 小时)

hPBMC 细胞是人外周血单个核细胞。取健康志愿者的外周静脉血，应用 Ficoll 密度梯度离 20 心法 (Ficoll-Paque™ PLUS 1.077, GE, Cat. 17-1140-02)，分离出 hPBMC。培养条件：RPMI-1640 + 10% FBS + 1% 双抗，培养于 37 °C，5% CO₂ 孵箱中。细胞以 1×10⁶ 个/孔铺板于 24 孔板。铺板后，加入不同浓度化合物，于 37 °C，5% CO₂ 孵箱中培养 24 小时。培养结束后，收集细胞，加入 RIPA 裂解液 (beyotime, Cat. P0013B) 于冰上裂解 20 分钟后，12000 rpm，4 °C 离 25 心 10 分钟，收集上清蛋白样品，用 BCA 试剂盒 (Beyotime, Cat. P0009) 进行蛋白定量后，将蛋白稀释为 1 mg/mL。使用全自动蛋白质印迹定量分析仪 (ProteinSimple) 检测 Ikaros (CST, Cat. #14859S) 和内参 β-actin (CST, Cat. #4970S) 的表达。使用 compass 软件计算 Ikaros 相对于内参的表达式量。使用式 (3) 计算不同剂量下相对于溶媒对照组 Ikaros 蛋白的剩余量，用式 (4) 计算 不同剂量下相对于溶媒对照组 Ikaros 蛋白的降解量，得出药物对 Ikaros 蛋白的最大降解率 (D_{max})。

30 Ikaros 剩余量% = Ikaros_{化合物} / Ikaros_{溶媒} × 100% 式 (3)

Ikaros 降解量% = 100% - 式 (3) 式 (4)

结论：本发明的化合物对 hPBMC 细胞中 Ikaros 蛋白无明显的降解作用。

测试例 11：hPBMC 细胞中 Aiolos 降解活性研究 (24 小时)

hPBMC 细胞是人外周血单个核细胞。取健康志愿者的外周静脉血，应用 Ficoll 密度梯度离 35 心法 (Ficoll-Paque™ PLUS 1.077, GE, Cat. 17-1140-02)，分离出 hPBMC。培养条件：RPMI-1640 + 10% FBS + 1% 双抗，培养于 37 °C，5% CO₂ 孵箱中。细胞以 1×10⁶ 个/孔铺板于 24 孔板。铺板后，加入不同浓度化合物，于 37 °C，5% CO₂ 孵箱中培养 24 小时。培养结束后，收集细胞，加入 RIPA 裂解液 (beyotime, Cat. P0013B) 于冰上裂解 20 分钟后，12000 rpm，4 °C 离

心 10 分钟，收集上清蛋白样品，用 BCA 试剂盒（Beyotime, Cat. P0009）进行蛋白定量后，将蛋白稀释为 1 mg/mL。使用全自动蛋白质印迹定量分析仪（Proteinsimple）检测 Aiolos（CST, Cat. #15103）和内参 β -actin（CST, Cat. 5175S）的表达。使用 compass 软件计算 Aiolos 相对于内参的表达量。使用式（5）计算不同剂量下相对于溶媒对照组 Aiolos 蛋白的剩余量，用式（6）计算不同剂量下相对于溶媒对照组 Aiolos 蛋白的降解量，得出药物对 Aiolos 蛋白的最大降解率（Dmax）。

Aiolos 剩余量% = $\frac{\text{Aiolos}_{\text{化合物}}}{\text{Aiolos}_{\text{溶媒}}} \times 100\%$ 式（5）

Aiolos 降解量% = $100\% - \text{式（5）}$ 式（6）

结论：本发明的化合物对 hPBMC 细胞中 Aiolos 蛋白无明显的降解作用。

10 **测试例 12：hPBMC 细胞中 IRAK4 降解活性研究（4 小时）**

hPBMC 细胞是人外周血单个核细胞。取健康志愿者的外周静脉血，应用 Ficoll 密度梯度离心法（Ficoll-Paque™ PLUS 1.077, GE, Cat. 17-1140-02），分离出 hPBMC。培养条件：RPMI-1640 + 10% FBS + 1% 双抗，培养于 37 °C，5% CO₂ 孵箱中。细胞以 1×10^6 个/孔铺板于 24 孔板。铺板后，加入不同浓度化合物，于 37 °C，5% CO₂ 孵箱中培养 4 小时。培养结束后，收集细胞，加入 RIPA 裂解液（beyotime, Cat. P0013B）于冰上裂解 20 分钟后，12000 rpm，4 °C 离心 10 分钟，收集上清蛋白样品，用 BCA 试剂盒（Beyotime, Cat. P0009）进行蛋白定量后，将蛋白稀释为 1 mg/mL。使用全自动蛋白质印迹定量分析仪（Proteinsimple）检测 IRAK4（CST, Cat. 4363S）和内参 cofilin（CST, Cat. 5175S）的表达。使用 compass 软件计算 IRAK4 相对于内参的表达量。使用式（7）计算不同剂量下相对于溶媒对照组 IRAK4 蛋白的剩余量，用式（8）计算不同剂量下相对于溶媒对照组 IRAK4 蛋白的降解量，其中 $\text{IRAK4}_{\text{化合物}}$ 为不同剂量给药组 IRAK4 表达量， $\text{IRAK4}_{\text{溶媒}}$ 为溶媒对照组 IRAK4 表达量。用 Graphpad Prism 8 软件拟合 IRAK4 降解量-药物浓度曲线计算 DC₅₀。

IRAK4 剩余量% = $\frac{\text{IRAK4}_{\text{化合物}}}{\text{IRAK4}_{\text{溶媒}}} \times 100\%$ 式（7）

IRAK4 降解量% = $100\% - \text{式（7）}$ 式（8）

25 结论：本发明的化合物在 4 h 时对 hPBMC 细胞中 IRAK4 蛋白具有一定的降解作用。

权利要求书

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

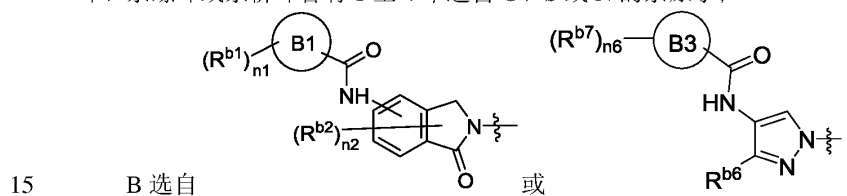
B-L-K (I);

5 L 选自 -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-;

Ak1、Ak2、Ak3、Ak4 和 Ak5 各自独立的选自 $-(CH_2)_q-$ 、O、 $-(CH_2)_qNR^L-$ 、 $NR^LC=O$ 、 $C=ONR^L$ 、 $C=O$ 、 $-R^LC=CR^L-$ 、 $C\equiv C$ 或者键;

R^L 选自 H 或 C_{1-6} 烷基;

10 Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 各自独立的选自键、4-7 元杂单环、4-10 元杂并环、5-12 元杂螺环、7-10 元杂桥环、3-7 元单环烷基、4-10 元并环烷基、5-12 元螺环烷基、7-10 元桥环烷基、5-10 元杂芳基或 6-10 元芳基，所述芳基、杂芳基、环烷基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $C(=O)OH$ 、CN、 NH_2 、 $=O$ 、 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代，所述的杂芳基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;



B1、B3 各自独立的选自 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基或 4-10 元杂环基，所述的杂芳基或杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

20 R^{b1} 、 R^{b7} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、 $=O$ 、OH、 NH_2 、CN、 CF_3 、 $C(=O)OH$ 、 CHF_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-(CH_2)_n-R^{b21}$ 、 $-OR^{b21}$ 、 $-N(R^{b21})_2$ 、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基或 4-10 元杂环基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $=O$ 、 $-N(R^{b21})_2$ 、CN、 CF_3 、 $C(=O)OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环基或 R^{b7a} 的取代基所取代，所述的杂芳基或杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

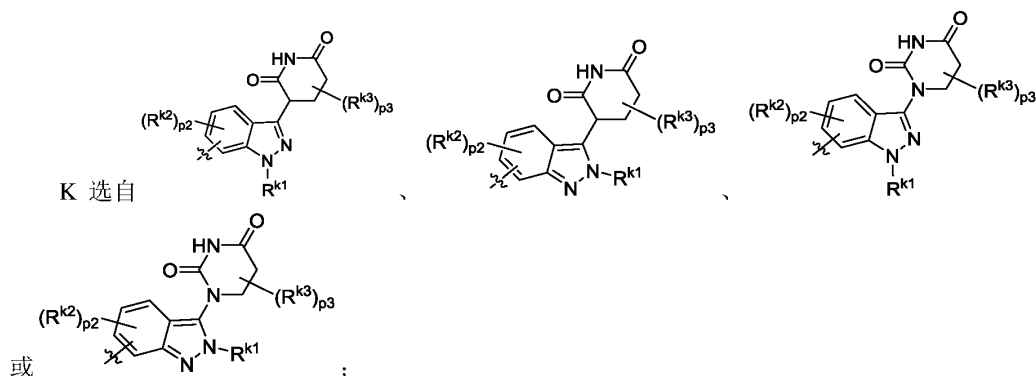
25 R^{b7a} 选自 C_{1-4} 烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、4-10 元杂环基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- C_{3-6} 环烷基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-4-10 元杂环基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、 $-O-4-10$ 元杂环基、 $-NH-C_{3-6}$ 环烷基、 $-NH-4-10$ 元杂环基、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)- C_{3-6} 环烷基或 $-N(C_{1-4}$ 烷基)-4-10 元杂环基，所述 R^{b7a} 任选被 1 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $=O$ 、 $-N(R^{b21})_2$ 、CN、 CF_3 、 $C(=O)OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 4-10 元杂环基的取代基所取代，所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

30 R^{b2} 、 R^{b6} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、 $=O$ 、OH、 $-C(=O)N(R^{b21})_2$ 、 $-N(R^{b21})_2$ 、CN、 CF_3 、 $C(=O)OH$ 、 CHF_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-(CH_2)_n-R^{b21}$ 、 $-OR^{b21}$ 、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基或 4-10 元杂环基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 $=O$ 、 NH_2 、CN、 CF_3 、 $C(=O)OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4}

烷氧基、C₃₋₆环烷基、5-10元杂芳基或4-10元杂环基的取代基所取代，所述的杂芳基或杂环基含有1至4个选自O、S或N的杂原子；

- R^{b21}各自独立的选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基或4-10元杂环基，所述的烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选进一步被0至4个选自H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、CF₃、C(=O)OH、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代，所述的杂芳基或杂环基含有1至4个选自O、S或N的杂原子；

n选自0、1、2、3或4；



- 10 R^{k1}各自独立地选自H、C₁₋₄烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环烷基，所述烷基、环烷基或杂环烷基任选进一步被0至4个选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CF₃、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基或C₃₋₆环烷基的取代基所取代；

- R^{k2}、R^{k3}各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CF₃、CN、C(=O)OH、C(=O)NH₂、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基，所述烷基或烷氧基任选进一步被0至4个选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂的取代基所取代；

或者两个R^{k3}和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成3-6元碳环或3-7元杂环，所述碳环或杂环任选进一步被0至4个选自H、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、C(=O)OH、C(=O)NH₂、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代，所述杂环含有1至4个选自O、S或N的杂原子；

- 20 q选自0、1、2、3或4；

n₁、n₂、n₆各自独立的选自0、1、2或3；

p₂、p₃各自独立地选自0、1、2、3或4；

任选地，通式(I)所示的化合物中的0~50个H被0~50个D替换。

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

Cy₁、Cy₂、Cy₃和Cy₄各自独立的选自键、4-7元含氮杂单环、4-10元含氮杂并环、5-12元含氮杂螺环、7-10元含氮杂桥环、3-7元单环烷基、4-10元并环烷基、5-12元螺环烷基、7-10元桥环烷基、5-10元杂芳基或6-10元芳基，所述杂单环、杂并环、杂桥环、杂螺环、环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被0至4个选自H、F、Cl、Br、I、OH、C(=O)OH、CN、NH₂、=O、C₁₋₄

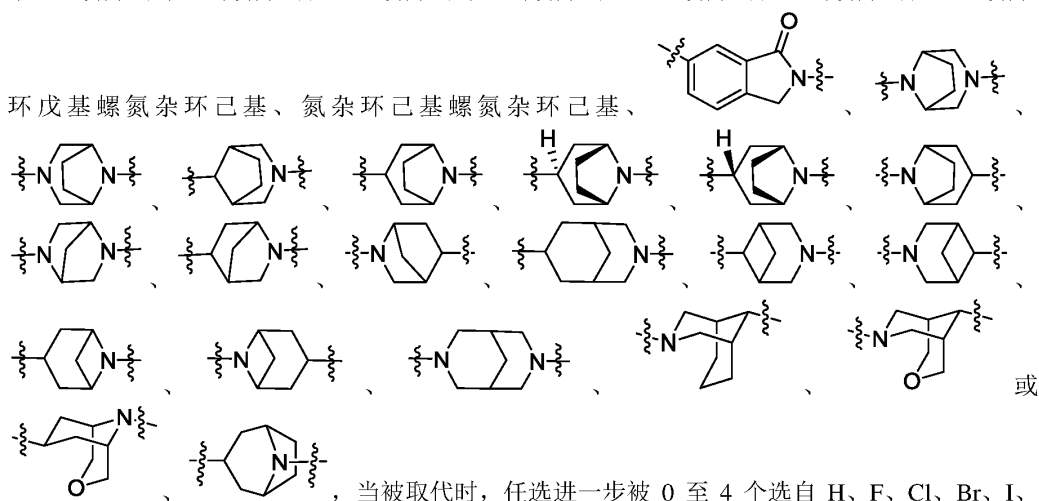
烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代, 所述的杂单环、杂并环、杂桥环、杂螺环或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

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

5 R^1 选自 H、甲基或乙基;

Cy1、Cy2、Cy3 和 Cy4 各自独立的选自键或取代的或者未取代的如下基团之一: 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、苯基、环丙基并环丙基、环丙基并环丁基、环丙基并环戊基、环丙基并环己基、环丁基并环丁基、环丁基并环戊基、环丁基并环己基、环戊基并环戊基、环戊基并环己基、环己基并环己基、环丙基螺环丙基、环丙基螺环丁基、环丙基螺环戊基、环丙基螺环己基、环丁基螺环丁基、环丁基螺环戊基、环丁基螺环己基、环戊基螺环戊基、环戊基螺环己基、环己基螺环己基、环丙基并氮杂环丁基、环丙基并氮杂环戊基、环丙基并氮杂环己基、环丁基并氮杂环丁基、环丁基并氮杂环戊基、环丁基并氮杂环己基、环戊基并氮杂环丁基、环戊基并氮杂环戊基、环戊基并氮杂环己基、环己基并氮杂环丁基、环己基并氮杂环戊基、环己基并氮杂环己基、氮杂环丁基并氮杂环丁基、氮杂环丁基并氮杂环戊基、氮杂环丁基并氮杂环己基、氮杂环戊基并氮杂环戊基、氮杂环戊基并氮杂环己基、氮杂环己基并氮杂环己基、环丁基螺氮杂环丁基、环丁基螺氮杂环戊基、环丁基螺氮杂环己基、环戊基螺氮杂环丁基、环戊基螺氮杂环戊基、环戊基螺氮杂环己基、环己基螺氮杂环丁基、环己基螺氮杂环戊基、环己基螺氮杂环己基、氮杂环丁基螺氮杂环丁基、氮杂环丁基螺氮杂环戊基、氮杂环丁基螺氮杂环己基、氮杂环戊基螺氮杂环戊基、氮杂

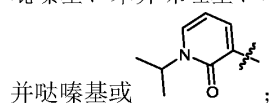
20 环戊基螺氮杂环己基、氮杂环己基螺氮杂环己基、



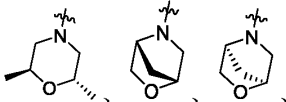
25 OH、 NH_2 、 $C(=O)OH$ 、CN、 $=O$ 、 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代;

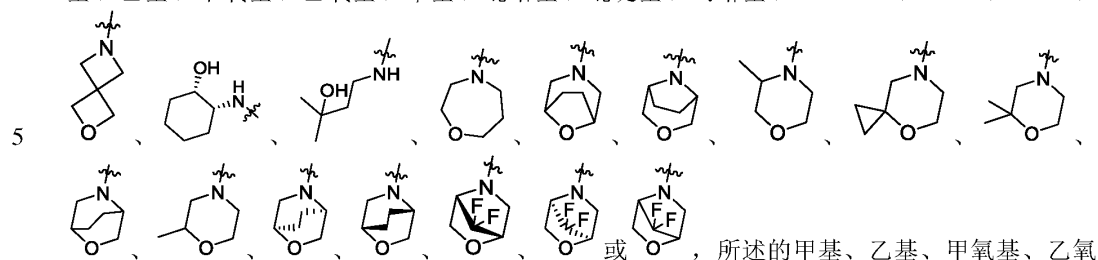
B1、B3 各自独立的选自吡唑基、噁唑基、二噁唑基、噁二唑基、三唑基、咪唑基、四唑基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噻二唑基、吡啶基、苯基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩并

吡嗪基、苯并咪唑基、吡啶并三氮唑基、嘧啶并吡唑基、咪唑并吡嗪基、吡啶并吡唑基、吡咯



R^{b1} 、 R^{b7} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、=O、OH、NH₂、CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、甲

基、乙基、甲氧基、乙氧基、苯基、吡咯基、吡啶基、吗啉基、



基、乙基、甲氧基、乙氧基、苯基、吡咯基、吡啶基或吗啉基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、CF₃、NH₂、NHC₁₋₄ 烷基、N(C₁₋₄ 烷基)₂、NHCH₂C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 R^{b7a} 的取代基所取代；

- 10 或者 R^{b1} 、 R^{b7} 各自独立的选自氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或 2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基，所述 R^{b1} 、 R^{b7} 任选被 1 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、OH、=O、CN、CF₃、NH₂、NHC₁₋₄ 烷基、N(C₁₋₄ 烷基)₂、NHCH₂C₃₋₆ 环烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-CH₂-O-C₁₋₄ 烷基、-CH₂-C₃₋₆ 环烷基、-O-C₃₋₆ 环烷基、-NH-C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷基、-CH₂-4 至 7 元杂环烷基、-O-4 至 7 元杂环烷基、-NH-4 至 7 元杂环烷基 4 至 7 元杂环烷基的取代基所取代，所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

- 15 R^{b2} 、 R^{b6} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、=O、CF₃、CHF₂、OH、NH₂、NH(甲基)、NH(乙基)、NH(丙基)、NH(异丙基)、N(甲基)₂、N(乙基)₂、CN、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙基氧基、吗啉基、哌嗪基、吡咯烷基、哌啶基或噁唑烷基，所述的甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙基氧基、吗啉基、哌嗪基、吡咯烷基、哌啶基或噁唑烷基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、CF₃、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代；

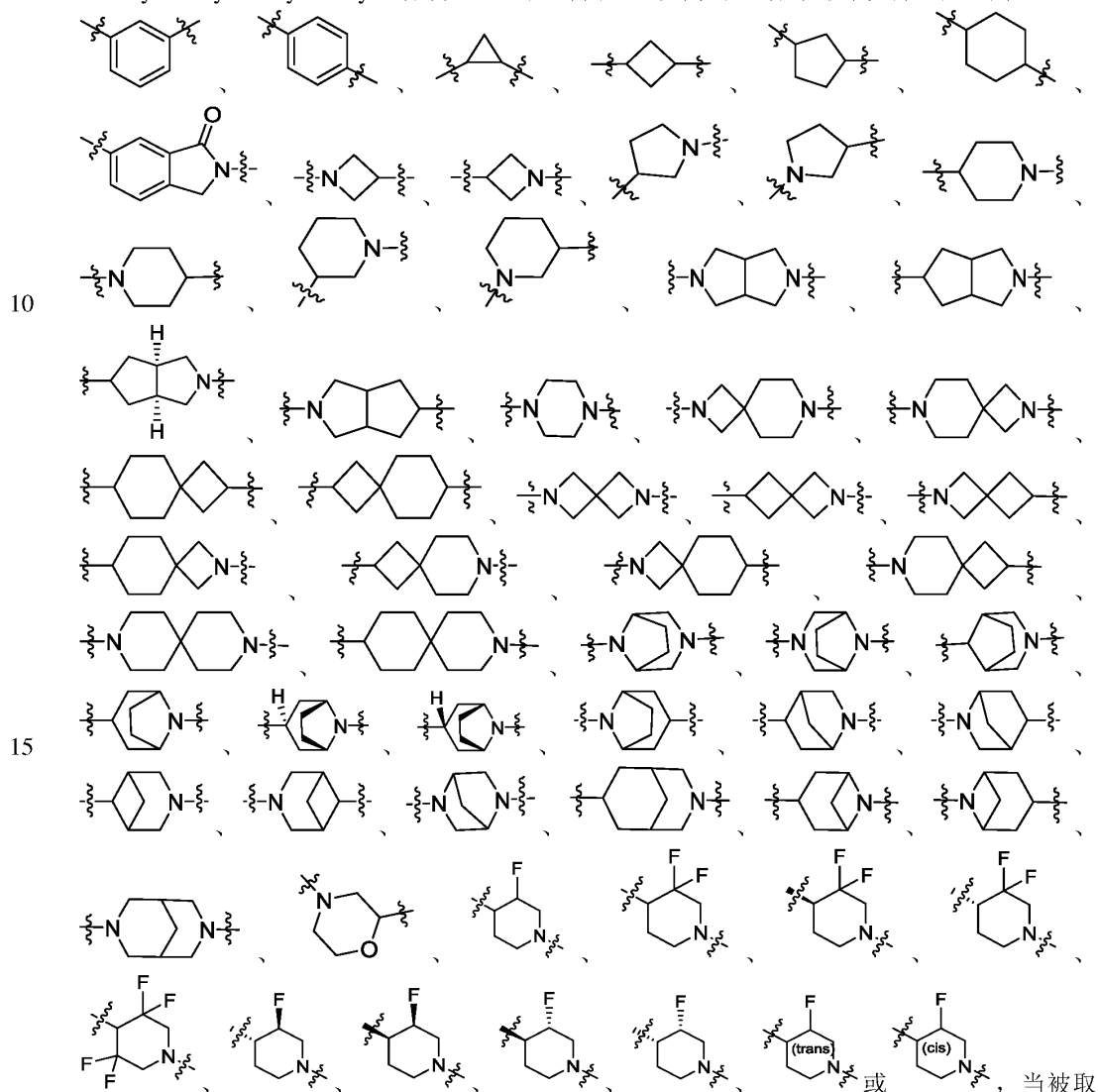
- 20 R^{k1} 各自独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、氧杂环丁基、氧杂环戊基或氧杂环己基，所述甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、哌啶基、氧杂环丁基、氧杂环戊基或氧杂环己基任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、CF₃、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基或 C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代；

R^{k2} 、 R^{k3} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、=O、 NH_2 、 CF_3 、CN、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)NH_2$ 、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进一步被 0 至 4 个选自 H、F、Cl、Br、I、OH 或 NH_2 的取代基所取代；

p2 或 p3 各自独立的选自 0、1 或 2。

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

Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 各自独立的选自键或取代的或者未取代的如下基团之一：

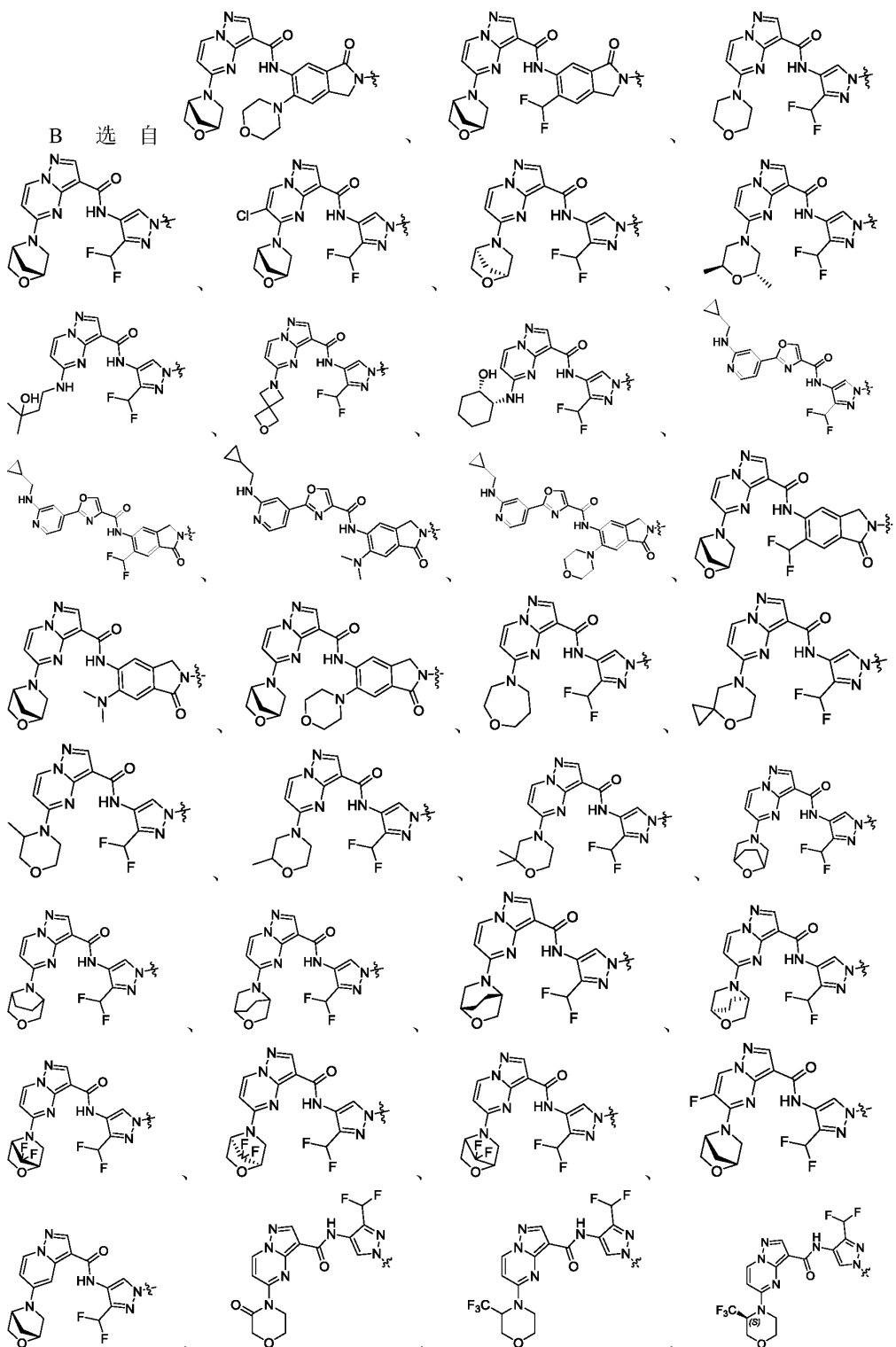


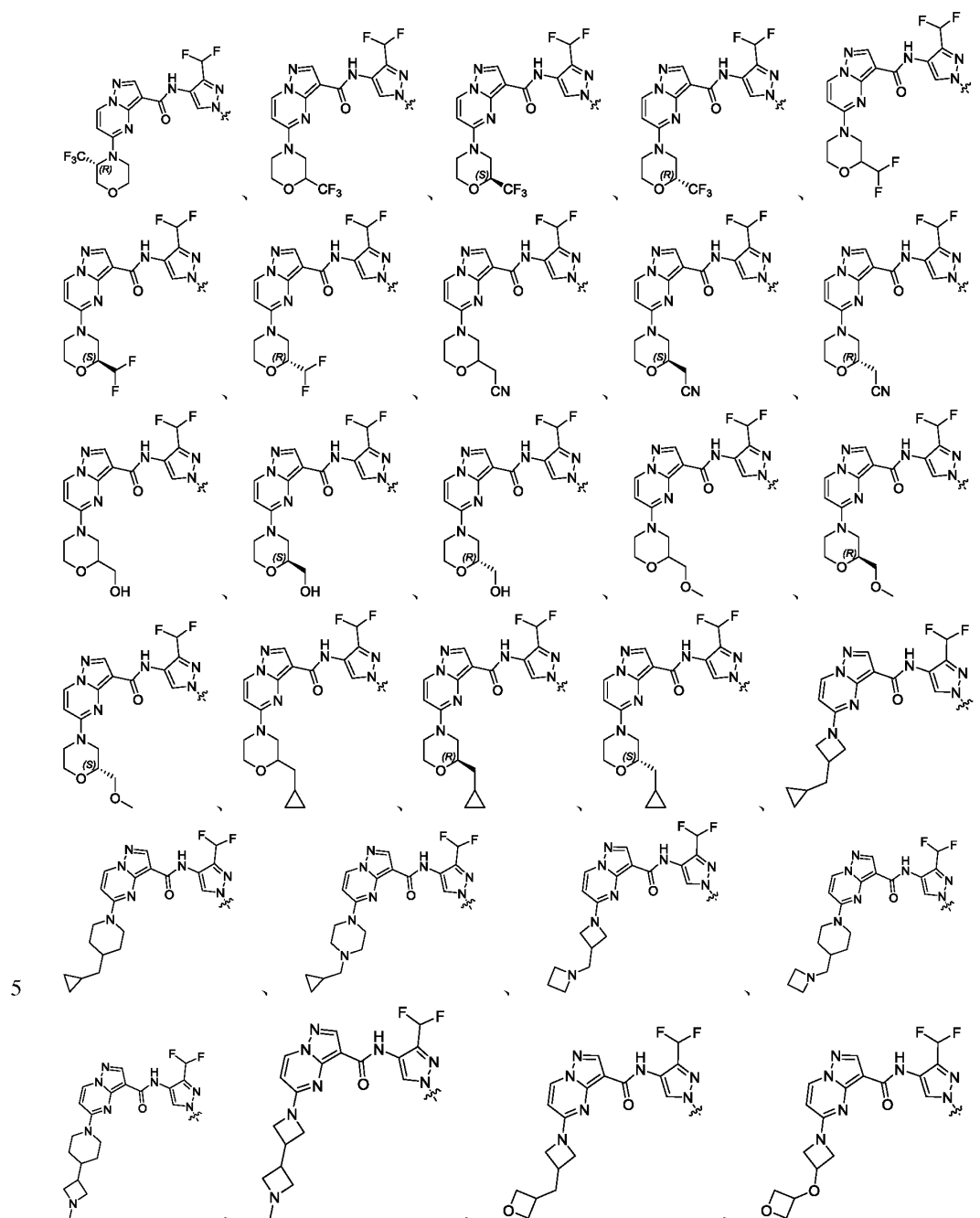
代时, 任选进一步被 0 至 4 个选自 H、F、CF₃、甲基、=O、羟甲基、C(=O)OH、CN 或 NH₂ 的取代基所取代;

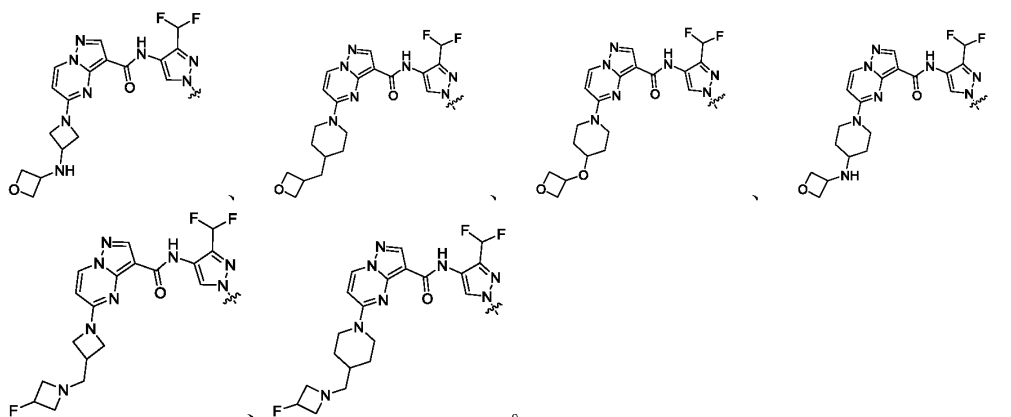
20

B 选自

5





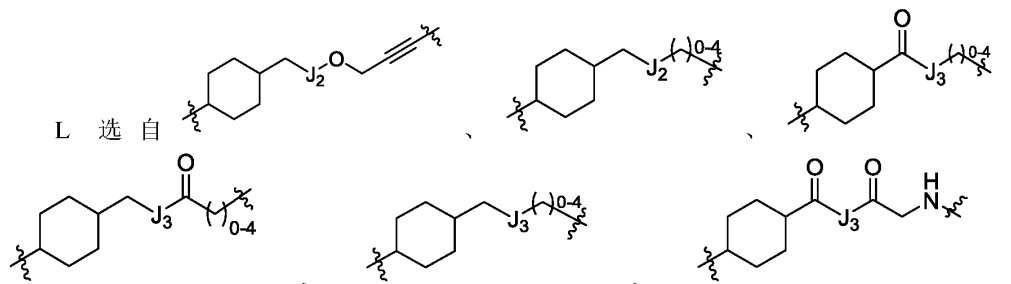


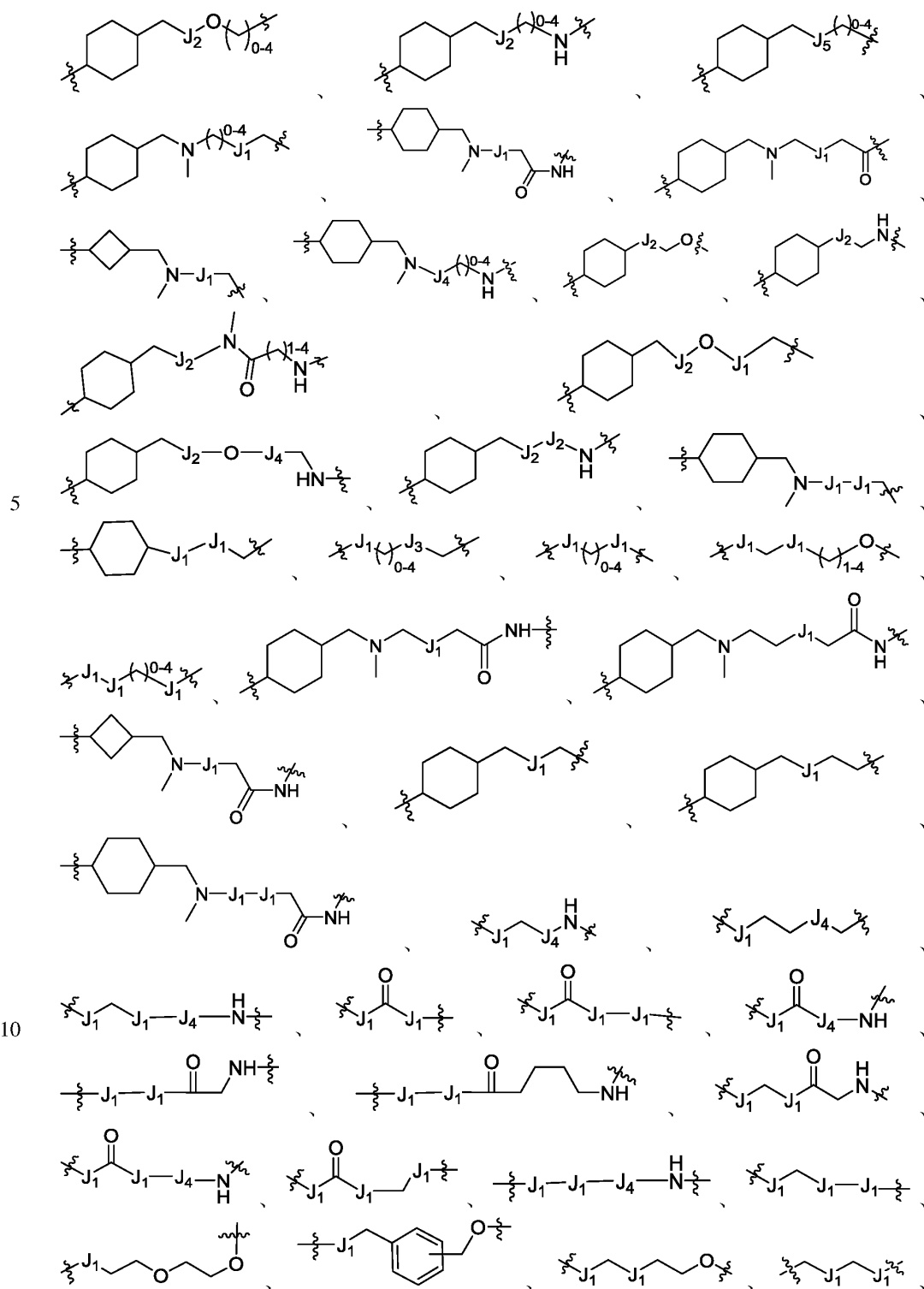
5. 根据权利要求 4 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

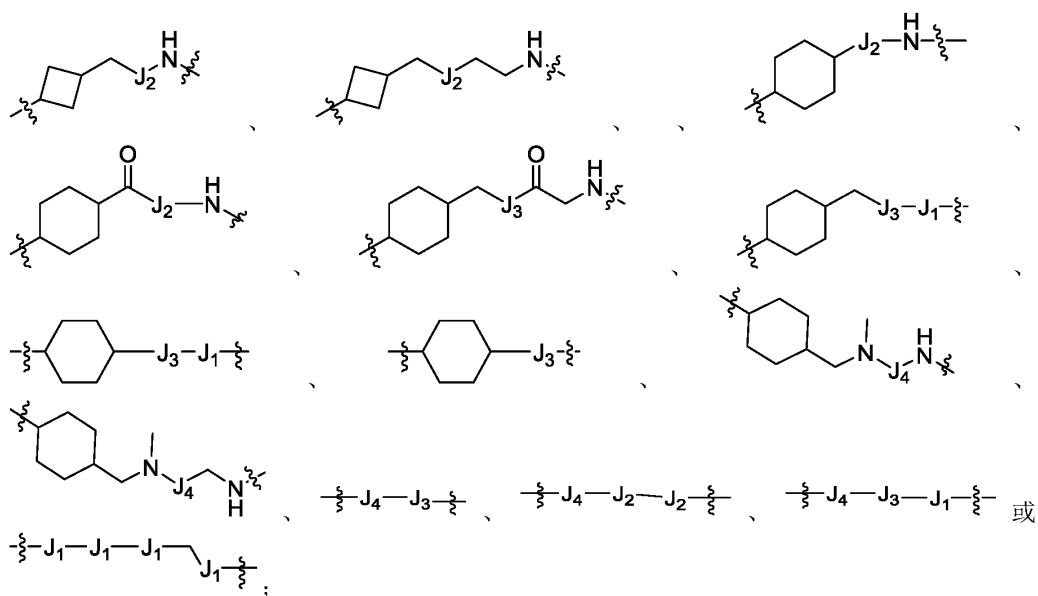
- 5 L 选自键、-Cy1-、-Cy1-Ak2-、-Cy1-Ak2-Ak3-、-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Cy2-、-Cy1-Ak2-Cy2-、-Cy1-Cy2-Ak3-、-Cy1-Cy2-Ak3-Cy4-、-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-、-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Ak2-Cy2-Cy3-Ak4-、-Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak2-Ak3-Cy3-Ak4-、-Cy1-Ak2-Ak3-Cy3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Cy3-、-Cy1-Ak2-Cy2-Cy3-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak4-、-Cy1-Ak2-Cy2-Cy3-Ak4-、-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-、-Cy1-Ak2-Cy2-Cy3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-、-Cy1-Cy2-Ak3-Cy3-Cy4-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak4-Cy4-、-Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-、-Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-、-Ak1-Ak2-Cy2-Ak3-、-Ak1-Ak2-Cy2-、-Ak1-Ak2-Cy2-Cy3-Ak4-、-Ak1-Ak2-Ak3-Cy3-Ak4-、-Ak1-Cy1-Ak2-、-Ak1-Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-、-Ak1-Cy1-Cy2-Ak3-、-Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-、-Ak1-Cy1-、-Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-、-Ak1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-、-Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak5-、-Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-、-Ak1-Cy1-Cy2-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-或-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-；

Ak1、Ak2、Ak3、Ak4、Ak5 各自独立地选自 O、C≡C、CH₂、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂CH₂、CH₂N(CH₃)、CH₂CH₂N(CH₃)、N(CH₃)、NH、C(=O)、C(=O)N(CH₃)、N(CH₃)C(=O)、C(=O)NH 或 NHC(=O)。

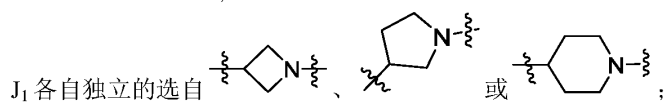
6. 根据权利要求 4 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，



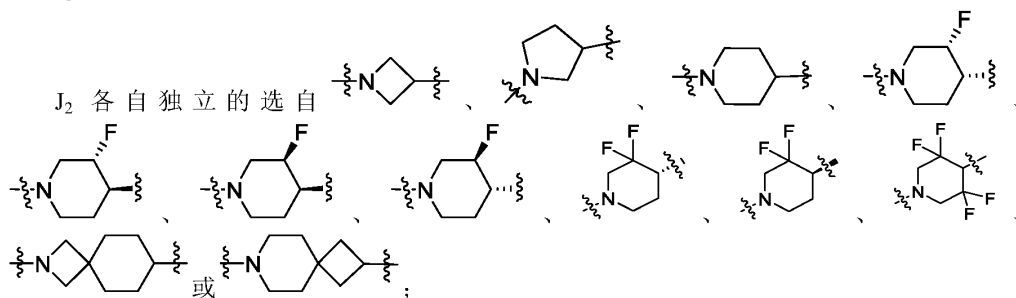




5

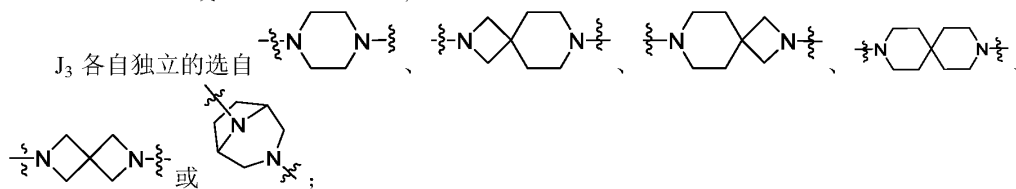


J₂ 各自独立的选自

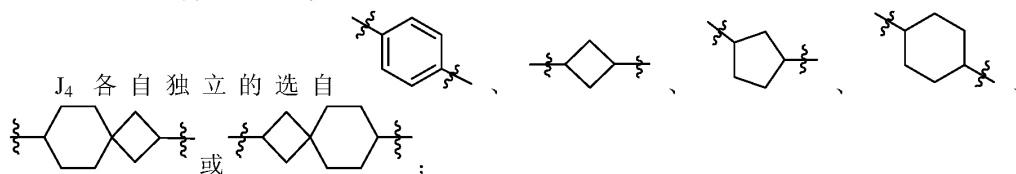


10

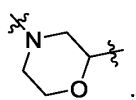
J_3 各自独立的选自

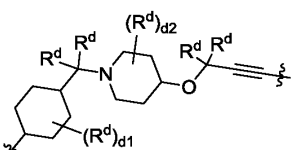


J₄ 各自独立的选自



J_5 各自独立地选自





或者, L 选自 ;

R^d 选自 H 或 D, 且至少一个 R^d 选自 D;

$d1$ 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10;

$d2$ 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8 或 9。

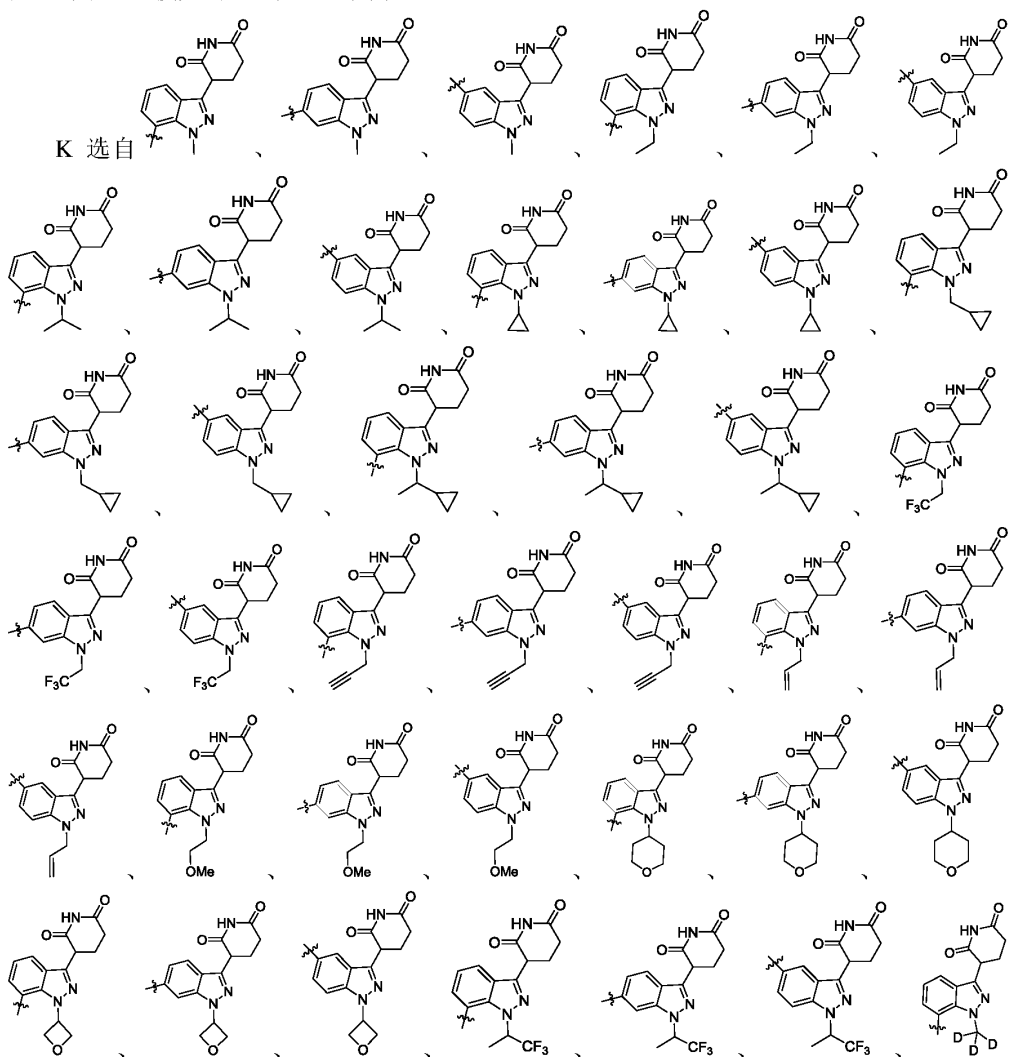
- 5 7. 根据权利要求 4 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其中,

L 选自表 L-1 所示的基团, 其中基团左侧与 B 连接。

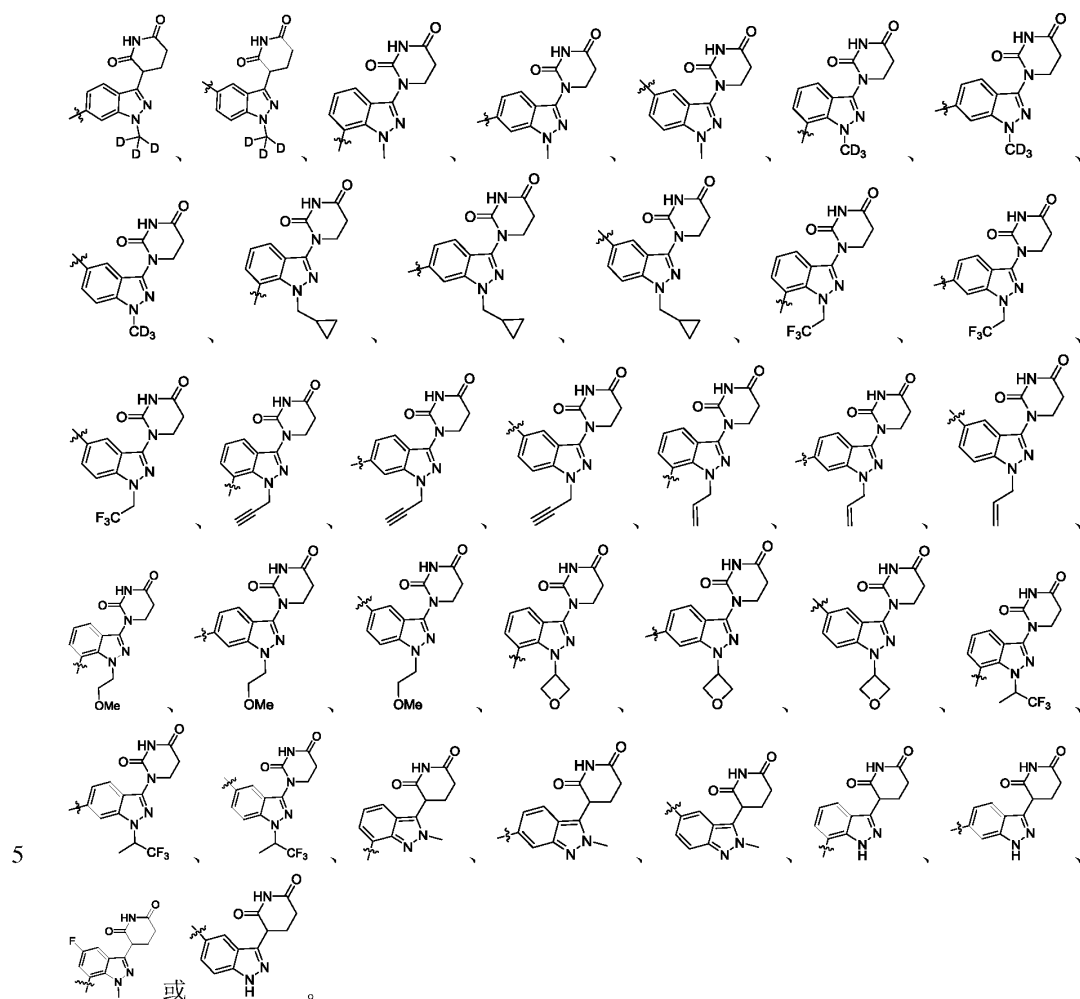
8. 根据权利要求 5-7 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其中,

10

K 选自



15



9. 根据权利要求 1 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中该化合物选自表 P-1 结构之一。

10 10. 一种药物组合物, 包括权利要求 1-9 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 以及药学上可接受的载体, 优选地, 所述的药物组合物中含有 1~1500mg 权利要求 1-9 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶。

11. 权利要求 1-9 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶或者权利要求 10 所述的药物组合物在用于制备治疗与 IRAK4 15 活性或表达量相关疾病的药物中的应用。

12. 权利要求 1-9 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶或者权利要求 10 所述的药物组合物在用于制备治疗与抑制或降解 IRAK4 相关疾病的药物中的应用。

13. 根据权利要求 12 所述的应用，所述的疾病选自自身免疫性疾病、炎症疾病或癌症。

14. 一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的权利要求 1-9 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶或者权利要求 10 所述的药物组合物，治疗有效量优选 1-1500mg，所述的疾病优选自身免疫性疾病、炎症疾病或癌症。
- 5