

作为食欲素受体拮抗剂的哌啶衍生物

技术领域

本发明涉及作为食欲素受体拮抗剂的哌啶衍生物及其组合物，并涉及其在制备治疗失眠、慢性阻塞性肺病、阻塞性睡眠呼吸暂停、嗜睡、焦虑、强迫、恐慌、尼古丁依赖或饮食混乱障碍的药物中的应用药物中的应用。

背景技术

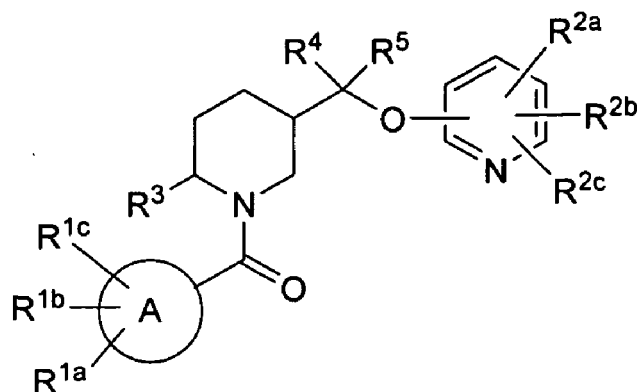
食欲素(食欲肽)包括下丘脑中所产生的两种神经肽:食欲素 A (OX-A) (33 个氨基酸的肽)和食欲素 B (OX-B) (28 个氨基酸的肽)(Sakurai T.等人, Cell,1998,92,573-585)。人们发现, 食欲素能够在大鼠中刺激食物消耗, 这说明, 在调节摄食行为的中心反馈机制中, 这些肽具有作为介质的生理学作用(Sakurai T.等人, Cell,1998,92,573-585)。食欲素能够调节睡眠和失眠的状态, 潜在地提出了治疗发作性睡眠或失眠症患者的新方法(Chemelli R.M.等人, Cell,1999,98,437-451)。食欲素还在觉醒、激励、学习和记忆中起一定作用(Harris, 等人, Trends Neurosci., 2006, 29 (10), 571-577)。在哺乳动物中, 已经克隆和表征了两种食欲素受体。它们属于 G 蛋白偶联受体的超科(Sakurai T.等人, Cell,1998,92,573-585):食欲素-1 受体(OX 或 OX1R)对 OX-A 具有选择性, 食欲素-2 受体(OX2 或 OX2R)能够与 OX-A 以及 OX-B 结合。人们认为, 假定食欲素所参与的生理作用是通过 OX1 受体和 OX 2 (作为食欲素受体的两个亚型)的其中一个或两个来表达的。

在温血动物脑中可以发现食欲素受体, 并且在例如下列病变中具有许多牵连: 忧郁症; 焦虑症; 成瘾; 强迫性的强制病症; 情感性神经症; 抑郁性神经症; 焦虑性神经症; 精神抑郁病症; 行为失常; 心情病症; 性功能紊乱; 性心理的功能紊乱; 性别病症; 精神分裂症; 躁狂性忧郁症; 精神错乱; 痴呆; 严重的智力迟钝和运动障碍, 例如亨丁顿舞蹈症和妥瑞症; 进食障碍, 例如厌食, 贪食症, 恶病体质和肥胖症; 上瘾性摄食行为; 狂吃狂泻的摄食行为; 心血管性疾病; 糖尿病; 食欲/味觉失调; 呕吐, 呕, 恶心; 哮喘; 癌症; 帕金森氏症; 库兴氏综合症/疾病; 嗜碱细胞腺瘤; 泌乳素瘤; 高催乳素血症; 脑下垂体肿瘤/腺瘤; 下丘脑疾病; 炎症性肠病; 胃机能障碍; 胃溃疡; 肥胖性生殖器退化; 腺垂体疾病; 脑下垂体疾病; 腺垂体机能减退; 腺垂体机能亢进; 下丘脑的性腺机能减退; 卡尔曼氏综合症(嗅觉缺失, 嗅觉减退); 功能性或心因性闭经; 垂体机能减退; 下丘脑的甲状腺机能减退; 下丘脑-肾上腺功能紊乱; 突发性的催乳素血症; 下丘脑病的生长激素缺乏; 突发性的生长缺乏; 侏儒症; 巨人症; 肢端肥大症; 受到干扰的生物和昼夜节律; 与疾病例如神经错乱、神经性疼痛和多动腿综合征相关的睡眠障碍; 心脏和肺疾病, 急性和充血性心力衰竭; 低血压; 高血压症; 尿储留; 骨质疏松症; 心绞痛; 急性心肌梗死; 缺血性或出血性中风; 蛛网膜出血; 溃疡; 变态反应; 良性前列腺肥大; 慢性肾衰竭; 肾病; 葡萄糖耐量削弱; 偏头痛; 痛觉过敏; 疼痛; 对疼痛敏感性增强或夸张, 例如痛觉过敏、灼痛和触摸痛; 急性疼痛; 灼伤性疼痛; 非典型性的面部疼痛; 神经性疼痛; 背痛; 复合区域疼痛综合症 I 和 II ; 关节炎疼痛; 运动创伤疼痛; 与感染例如 HIV 相关的疼痛, 化疗后疼痛; 中风后的疼痛; 手术后的疼

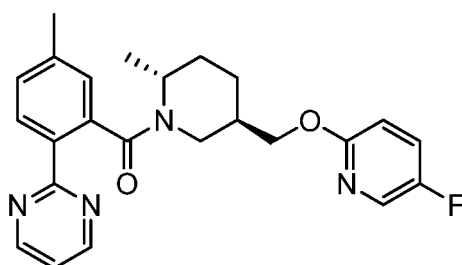
痛；神经痛；呕吐，恶心，呕；与内脏疼痛相关的病症，例如过敏性肠综合症和心绞痛；偏头痛；膀胱失禁，例如急迫性尿失禁；对麻醉剂或戒除麻醉剂的耐受性；睡眠障碍；睡眠呼吸暂停；嗜眠病；失眠；深眠状态；时差综合症；和神经变性的病症，包括疾病分类实体，例如抑制解除-痴呆-震颤性麻痹-肌萎缩综合征；癫痫；癫痫发作病症及其它与普通食欲素系统功能紊乱相关的疾病。

某些食欲素受体拮抗剂公开在下列专利中：W099/09024，WO 99/58533，WO 00/47576，WO 00/47577，WO 00/47580，WO 01/68609，W001/85693，WO 01/96302，WO 2002/044172，WO 2002/051232，WO 2002/051838，W02002/089800，WO 2002/090355，WO 2003/002559，WO 2003/002561，WO 2003/032991，W02003/037847，WO 2003/041711，WO 2003/051368，WO 2003/051872，WO 2003/051873，W02004/004733，WO 2004/026866，WO 2004/033418，WO 2004/041807，WO 2004/041816，W02004/052876，WO 2004/083218，WO 2004/085403，WO 2004/096780，WO 2005/060959，W02005/075458，W02005/118548，WO 2006/067224，WO 2006/110626，WO 2006/127550，W02007/019234，WO 2007/025069，WO 2007/061763，WO 2007/116374，WO 2007/122591，W02007/126934，WO 2007/126935，W02008/008517，WO 2008/008518，WO 2008/008551，W02008/020405，WO 2008/026149，W02008/038251。

另外，WO2008147518 (CN101679366 B) 在上述专利的基础上公开了式(B- I)所示结构以及 MK 6096：



(B- I)

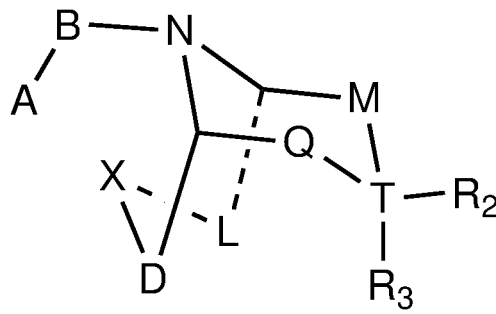


(MK6096)

其活性、溶解性、药代动力学、半衰期等方面的效果有待改善。

发明内容

本发明的目的在于提供式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐，



(I)

其中,

A 选自任选被取代的 3~12 元环烷基或杂环烷基或环烷杂基, 所述环烷基或杂环烷基或环烷杂基可以单环、联环、螺环、并环或稠环形式存在, 取代基选自 F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、OH、SH、NH₂、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₁₋₆ 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₃₋₈ 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基, 杂原子或杂原子团分别独立地选自 C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C(=O)NH、C(=O)O、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 NH、O、S、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C=NH、C=O、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂, 取代基、杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的;

B 选自 C(=O)、S(=O)或 S(=O)₂;

X 选自任选被取代的(CH₂)_{r1}(U)_{r2}(CH₂)_{r3}, 取代基选自 F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、OH、SH、NH₂、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₁₋₆ 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₃₋₈ 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基, 杂原子或杂原子团分别独立地选自 C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C(=O)NH、C(=O)O、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 NH、O、S、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C=NH、C=O、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂, 取代基、杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的;

r₁、r₃ 分别独立地选自 0、1 或 2, r₂ 选自 0 或 1, r₁、r₂ 和 r₃ 同时为 0 表示 X 为仅起连接作用的单键;

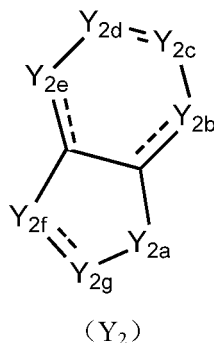
U 选自卤代或羟代或胺代或未被取代的 CH₂、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C(=O)NH、C(=O)O、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 NH、O、S、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C=NH、C=O、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂, 取代基的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的;

D、L 分别独立地选自任选被取代的 CH₂, 取代基选自 F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、OH、SH、NH₂、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₁₋₆ 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₃₋₈ 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基, 杂原子或杂原子团分别独立地选自 C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C(=O)NH、C(=O)O、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 NH、O、S、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C=NH、C=O、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂, 取代基、杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的;

T 选自 C 或者仅起连接作用的单键, 当 T 选自单键时 R₂、R₃ 不存在;

M 选自 C(Y)(R_{1a}), 此时 Q 选自 C(R_{1b})(R_{1c}), 或者, M 选自 C(R_{1b})(R_{1c}), 此时 Q 选自 C(Y)(R_{1a});

Y 选自 -(CH₂)_{r4}(G)_{r5}(CH₂)_{r6}-Y₁, Y₁ 选自 -O-E 或式 (Y₂) 所示结构,



G 选自卤代或羟代或胺代或未被取代的 CH₂、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 NH、O、S、S(=O)、S(=O)₂、C(=O) 或 C(=S)，取代基的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的；

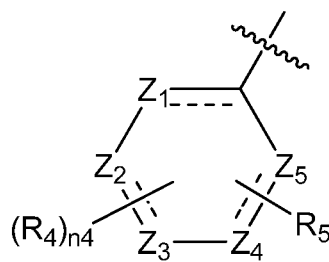
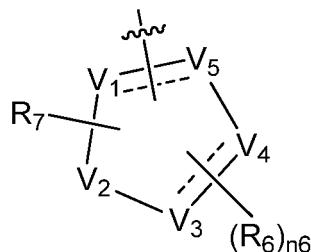
r₄、r₆ 分别独立地选自 0、1 或 2，r₅ 选自 0 或 1，r₄、r₅ 和 r₆ 同时为 0 表示相应结构为仅起连接作用的单键；

E 选自任选被取代的 5~6 元环烷基或杂环基，取代基选自 F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、OH、SH、NH₂、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₁₋₆ 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₃₋₈ 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基，杂原子或杂原子团分别独立地选自 C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C(=O)NH、C(=O)O、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 NH、O、S、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C=NH、C=O、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂，取代基、杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的；

Y_{2a}、Y_{2b}、Y_{2c}、Y_{2d}、Y_{2e}、Y_{2f}、Y_{2g} 选自任选被取代的 CH₂、CH、NH、或选自 N、O、S、S(=O)、S(=O)₂、C(=O) 或 C(=S)，且 Y_{2a}、Y_{2b}、Y_{2c}、Y_{2d}、Y_{2e}、Y_{2f}、Y_{2g} 至少一项为任选被取代的 CH、CH₂ 或 NH，取代基选自 F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、OH、SH、NH₂、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₁₋₆ 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₃₋₈ 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基，杂原子或杂原子团分别独立地选自 C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C(=O)NH、C(=O)O、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 NH、O、S、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C=NH、C=O、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂，取代基、杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的；
=====代表单键或双键；

R_{1a}、R_{1b}、R_{1c}、R₂、R₃ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、OH、SH、NH₂、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₁₋₆ 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₃₋₈ 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基，杂原子或杂原子团分别独立地选自 C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C(=O)NH、C(=O)O、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 NH、O、S、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C=NH、C=O、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂，取代基、杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的，或者任选地 R₂、R₃ 连接成环；和
该化合物或其药学上可接受的盐包含一个或多个手性中心。

优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中 A 选自式(A₁)或(A₂)所示结构单元：

(A₁)(A₂)

其中,

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、Z₅ 分别独立地选自卤代或羟代或胺代或未被取代的 CH 或 CH₂、或 C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C(=O)NH 或 NH、C=N、N、O、S、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)O、C(=O) 或 C(=S), 取代基的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的;

V₁、V₂、V₃、V₄、V₅ 分别独立地选自卤代或羟代或胺代或未被取代的 CH 或 CH₂、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C(=O)NH 或 NH、C=N、C、N、O、S、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)O、C(=O) 或 C(=S), 且 V₁₋₅ 至少一项为 C 或 N, 取代基的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的;

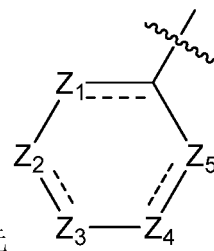
===== 代表单键或双键;

R₄、R₆ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、OH、SH、NH₂、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₁₋₆ 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₃₋₈ 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基, 杂原子或杂原子团分别独立地选自 C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C(=O)NH、C(=O)O、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 NH、O、S、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C=NH、C=O、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂, 取代基、杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的;

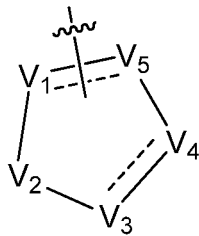
R₅、R₇ 分别独立地选自任选被取代的 5~6 元环烃基或杂环基, 取代基选自 F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、OH、SH、NH₂、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₁₋₆ 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₃₋₈ 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基, 杂原子或杂原子团分别独立地选自 C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C(=O)NH、C(=O)O、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 NH、O、S、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C=NH、C=O、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂, 取代基、杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的;

n₄ 选自 0、1、2、3、4; 和

n₆ 选自 0、1、2、3。

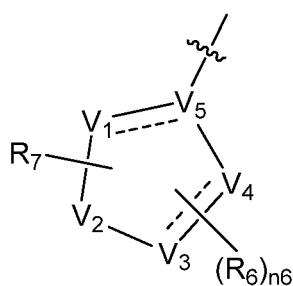


优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中结构单元 选自苯基或吡啶基，



选自呋喃基、噻吩基或噻唑基。

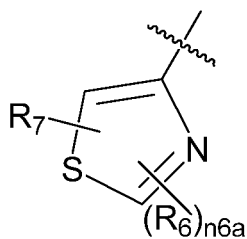
优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中式 (A₂) 选自式 (A₂₁) 所示结构：



(A₂₁)

式中，V₁、V₂、V₃、V₄、V₅、R₆、R₇、n₆ 如式(A₂)中所定义。

优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中 A 选自式 (A₂₂) 所示结构单元：

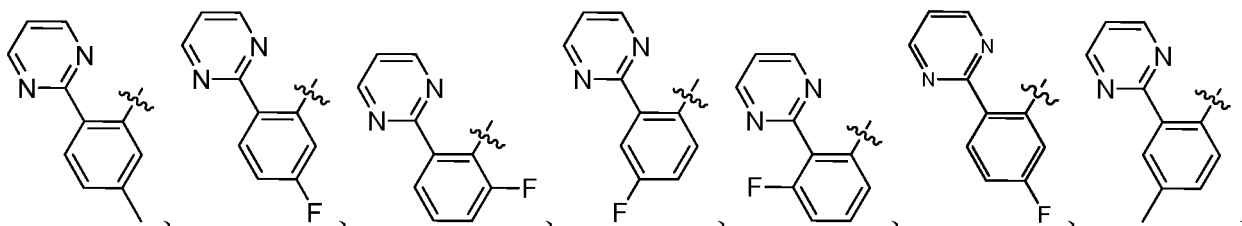


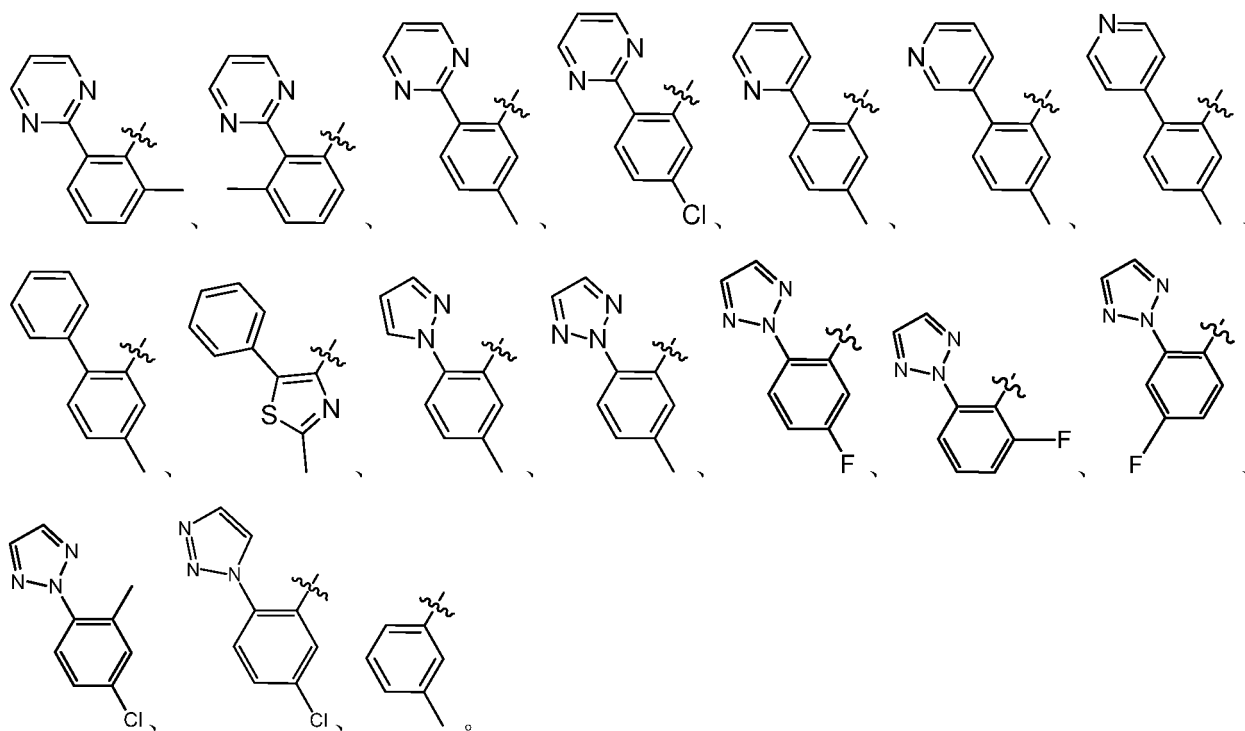
(A₂₂)

其中，R₆、R₇ 如式(A₂)中所定义；n_{6a} 选自 0、1 或 2。

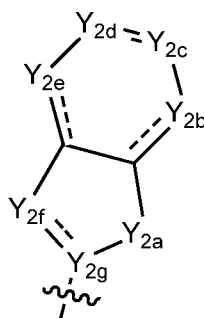
优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中所述 R₅、R₇ 中 5~6 元环烃基或杂环基分别独立地选自苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基或 1,2,5-三唑基。

优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中所述 A 选自：





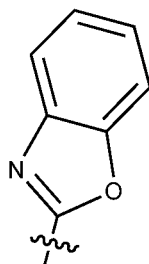
优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中式 (Y₂) 选自式 (Y₂₁) 所示结构：



(Y₂₁)

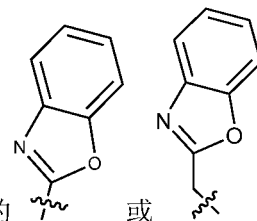
式中，Y_{2a}、Y_{2b}、Y_{2c}、Y_{2d}、Y_{2e}、Y_{2f}、Y_{2g} 如式(I)中所定义。

优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中式 (Y₂₁) 选自任选被取代的式 (Y₂₂) 所示结构：



(Y₂₂)

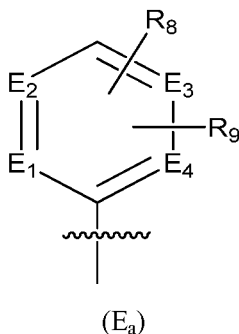
其中，取代基选自 F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、OH、SH、NH₂、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₁₋₆ 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₃₋₈ 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基，杂原子或杂原子团分别独立地选自 C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C(=O)NH、C(=O)O、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 NH、O、S、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C=NH、C=O、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂，取代基、杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的。



优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中 Y 选自任选被取代的

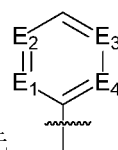
优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中 Y 选自 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{E}$ 或 $-\text{O}-\text{E}$ ，其中，E 如式(I)中所定义。

优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中 E 选自式(E_a)所示结构单元：



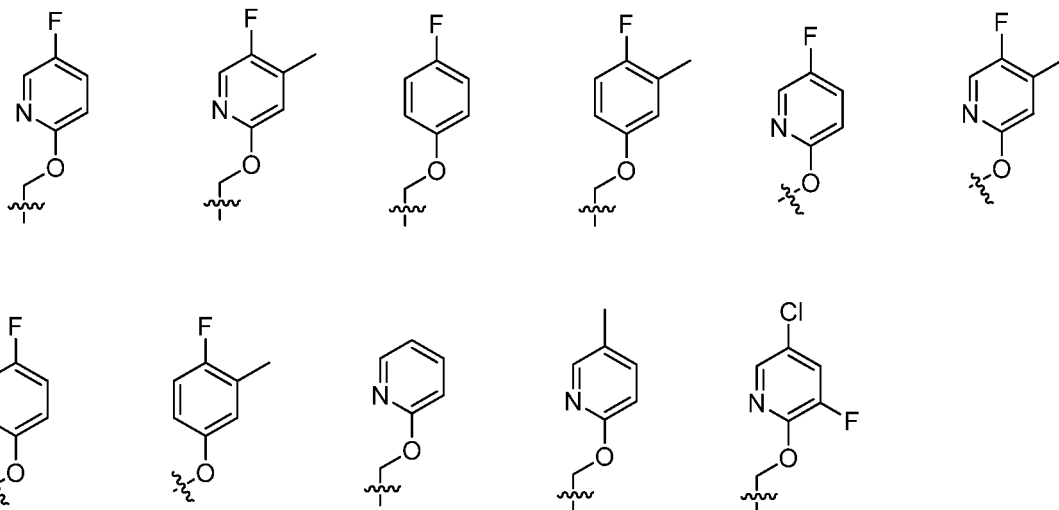
其中，

E₁、E₂、E₃、E₄ 分别独立地选自卤代或羟代或胺代或未被取代的 CH、N；和
R₈、R₉ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、OH、SH、NH₂、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₁₋₆ 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₃₋₈ 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基，杂原子或杂原子团分别独立地选自 C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C(=O)NH、C(=O)O、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 NH、O、S、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C=NH、C=O、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂，取代基、杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的。



优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中将结构单元 限定为苯基或者吡啶基，或将其替换为噻吩基或呋喃基。

优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中 Y 选自：



优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中 U、X、G 分别独立地选自 NH 或 N(C₁₋₆ 烷基)。

优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{1c} 分别独立地选自 H、甲基或氟。

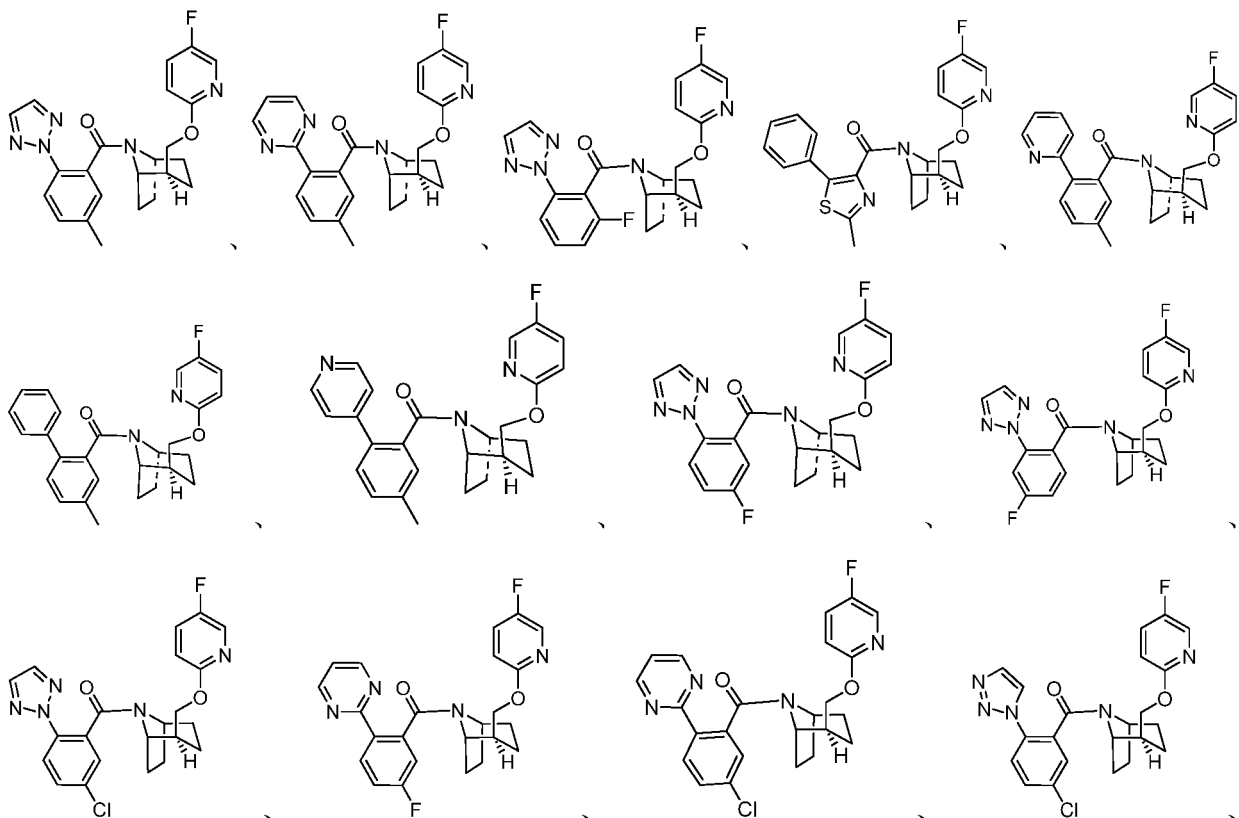
优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中 R₂、R₃ 分别独立地选自 H、甲基、氟或环丙基。

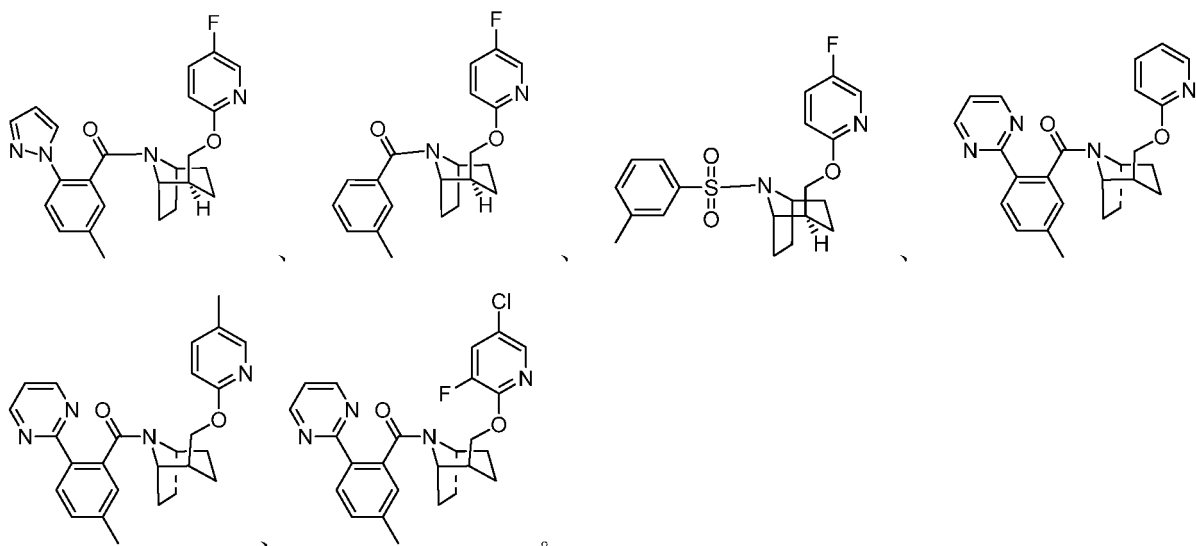
优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中 R₂、R₃ 连接成 3~8 元环烷基。

优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中 R₂、R₃ 连接成环丙基。

优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中 C₁₋₆ 烷基选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基，其中所述丙基、丁基、戊基、己基任选地环化或部分环化。

优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其具有如下结构：





本发明的另一目的在于提供一种药物组合物,包括治疗有效量的上述化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

本发明的另一目的在于上述化合物或其药学上可接受的盐或上述药物组合物在制备治疗失眠、慢性阻塞性肺病、阻塞性睡眠呼吸暂停、嗜睡、焦虑、强迫、恐慌、尼古丁依赖或饮食混乱障碍的药物中的应用。

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

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

本文所用的“药学上可接受的盐”属于本发明化合物的衍生物,其中,通过与酸成盐或与碱成盐的方式修饰所述母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于:碱基比如胺的无机酸或有机酸盐、酸根比如羧酸的碱金属或有机盐等等。药学上可接受的盐包括常规的无毒性的盐或母体化合物的季铵盐,例如无毒的无机酸或有机酸所形成的盐。常规的无毒性的盐包括但不限于那些衍生自无机酸和有机酸的盐,所述的无机酸或有机酸选自 2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氢根、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、富马酸、葡庚糖、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇

酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸盐、羟基、羟萘、羟乙磺酸、乳酸、乳糖、十二烷基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、多聚半乳糖醛、丙酸、水杨酸、硬脂酸、亚乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、单宁、酒石酸和对甲苯磺酸。

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

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

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

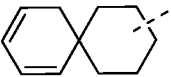
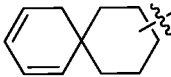
本发明的某些化合物可以具有不对称碳原子（光学中心）或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本发明的范围之内。

除非另有规定，术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为酮基（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。酮取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

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

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

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

如，结构单元  或  表示其可在环己基或者环基二烯上的任意一个位置发生取代。

除非另有规定，术语“烃基”或者其下位概念（比如烷基、烯基、炔基、苯基等等）本身或者作为另一取代基的一部分表示直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合，可以是完全饱和的、单元或多元不饱和的，可以是单取代、二取代或多取代的，可以包括二价或多价原子团，具有指定数量的碳原子（如 C₁-C₁₀ 表示 1 至 10 个碳）。所述烃基包括脂肪烃基和芳香烃基，所述脂肪烃基包括链状和环状，具体包括但不限于烷基、烯基、炔基，所述芳香烃基包括但不限于 6-12 元的芳香烃基，例如苯、萘等。在一些实施例中，术语“烷基”表示直链的或支链或环状的原子团或它们的组合，可以是完全饱和的、单元或

多元不饱和的，可以包括二价和多价原子团。饱和烃原子团的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、异丁基、环己基、(环己基)甲基、环丙基甲基，以及正戊基、正己基、正庚基、正辛基等原子团的同系物或异构体。不饱和烷基具有一个或多个双键或三键，其实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基，以及更高级的同系物和异构体。

除非另有规定，所述杂烷基、杂环基、烃杂基、环杂基、杂烷基杂基、杂环基杂基是指特定基团上含有杂原子或杂原子团，杂原子或杂原子团包括但不限于 N、NH、被取代或者被保护的 NH、O、S、S(=O)、S(=O)₂，所谓杂烷基、杂环基是通过碳原子与分子其余部分相连接，即杂原子可以位于该基团的任何内部位置（除该基团附着于分子其余部分的位置之外）；所谓烃杂基、环杂基是通过杂原子与分子其余部分相连接，即杂原子位于该基团附着于分子其余部分的位置上；所谓杂烷基杂基、杂环基杂基是通过杂原子与分子其余部分相连接，其中杂原子可以位于该基团的任何内部位置（包括该基团附着于分子其余部分的位置）。

除非另有规定，术语“杂烷基”或者其下位概念（比如杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基等等）本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合，有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一些实施例中，术语“杂烷基”或者其下位概念（比如杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基等等）本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的烃原子团或其组合物，有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一个典型实施例中，杂原子选自 B、O、N 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮杂原子任选地被季铵化。杂原子 B、O、N 和 S 可以位于杂烷基的任何内部位置（除该烷基附着于分子其余部分的位置之外）。实例包括但不限于 -CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-CH₂-CH=N-OCH₃ 和 -CH=CH-N(CH₃)-CH₃。至多两个杂原子可以是连续的，例如 -CH₂-NH-OCH₃。

除非另有规定，术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”（或硫代烷氧基）属于惯用表达，是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。

除非另有规定，术语“环烷基”、“杂环烷基”、“环烃杂基”或者其下位概念（比如芳基、杂芳基、芳杂基、环烷基、杂环烷基、环烷杂基、环烯基、杂环烯基、环烯杂基、环炔基、杂环炔基、环炔杂基等等）本身或与其他术语联合分别表示环化的“烷基”、“杂烷基”或“烃杂基”。环烷基的实例包括但不限于环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环基的非限制性实例包括 1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃吡啶-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基和 2-哌嗪基。

除非另有规定，术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。此外，术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语“卤代(C₁-C₄)烷基”意在包括但不仅限于三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基和 3-溴丙基等等。

除非另有规定，术语“芳基”表示多不饱和的芳族烃取代基，可以是单取代、二取代或多取代的，它可以是单环或多环（优选 1 至 3 个环），它们稠合在一起或共价连接。术语“杂芳基”是指含有一至四个杂原子的芳基（或环）。在一个示范性实例中，杂原子选自 B、N、O 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧

化,氮原子任选地被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接到分子的其余部分。芳基或杂芳基的非限制性实施例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-恶唑基、4-恶唑基、2-苯基-4-恶唑基、5-恶唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-咪唑基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。上述任意一个芳基和杂芳基环系的取代基选自下文所述的可接受的取代基。

除非另有规定,为简便起见,芳基在与其他术语联合使用时(例如芳氧基、芳硫基、芳烷基)包括如上定义的芳基和杂芳基环。因此,术语“芳烷基”意在包括芳基附着于烷基的那些原子团(例如苄基、苯乙基、吡啶基甲基等),包括其中碳原子(如亚甲基)已经被例如氧原子代替的那些烷基,例如苯氧基甲基、2-吡啶氧甲基3-(1-萘氧基)丙基等。

除非另有规定,“环”表示被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的杂环烷基、被取代或未被取代的芳基或被取代或未被取代的杂芳基。所谓的环包括稠环。环上原子的数目通常被定义为环的元数,例如,“5~7元环”是指环绕排列5~7个原子。除非另有规定,该环任选地包含1~3个杂原子。因此,“5~7元环”包括例如苯基吡啶和哌啶基;另一方面,术语“5~7元杂环烷基环”包括吡啶基和哌啶基,但不包括苯基。术语“环”还包括含有至少一个环的环系,其中的每一个“环”均独立地符合上述定义。

除非另有规定,本文所用术语“杂原子”包括碳(C)和氢(H)以外的原子,例如包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、硅(Si)、锗(Ge)、铝(Al)和硼(B)等。

除非另有规定,术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应(例如亲和取代反应)所取代的官能团或原子。例如,代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯;氯、溴、碘;磺酸酯基,如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等;酰氧基,如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

除非另有规定,术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于:甲酰基;酰基,例如链烷酰基(如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基);烷氧基羰基,如叔丁氧基羰基(Boc);芳基甲氧羰基,如苄氧羰基(Cbz)和9-苄基甲氧羰基(Fmoc);芳基甲基,如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1,2,2-(4'-甲氧基苯基)甲基;甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于:烷基,如甲基、乙基和叔丁基;酰基,例如链烷酰基(如乙酰基);芳基甲基,如苄基(Bn),对甲氧基苄基(PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基(二苯甲基,DPM);甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。

除非另有规定,卤代烷基的实例包括但不限于:三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基,和五氯乙基。“烷氧基”代表通过氧桥连接的具有特定数目碳原子的上述烷基。C₁₋₆烷氧基包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限于: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、正戊氧基和S-戊氧基。“环烷基”包括饱和环基,如环丙基、环丁基或环戊基。3-7

除非另有规定，术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

除非另有规定，杂环化合物的实例包括但不限于：吡啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并恶唑基、苯并恶唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异恶唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑基、呋喃基、**4aH**-呋喃基、呋喃基、苯并二氢吡喃基、色烯、喹啉基十氢喹啉基、**2H**, **6H**-1, 5,2-二噁嗪基、二氢呋喃并[2,3-*b*]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑基、咪唑基、**1H**-吲哚基、吲哚基、二氢吲哚基、中氮茛基、吲哚基、**3H**-吲哚基、isatino基、异苯并呋喃基、吡喃、异吲哚基、异二氢吲哚基、异吲哚基、吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异恶唑基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、萘啶基，八氢异喹啉基、恶二唑基、1,2,3-恶二唑基、1,2,4-恶二唑基、1,2,5-恶二唑基、1,3,4-恶二唑基、恶唑烷基、恶唑基、异恶唑基、羟吲哚基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪、吩噻嗪、苯并黄嘌呤基、酚恶嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、**4**-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡啶烷基、吡啶基、吡啶基、哒嗪基、吡啶并恶唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯基、**2H**-吡咯基、吡咯基、吡啶基、噻唑基、噻唑基、**4H**-噻唑基、噻唑基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四唑基、**6H**-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、异噻唑基噻吩基、噻吩基、噻吩并恶唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。还包括稠环和螺环化合物。除非另有规定，本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

除非另有规定，绝对构型的测定是通过单晶 X-Ray 衍射的常规方法测定，以化合物 1-16 的绝对构型的测定为例，所用仪器为 Bruker APEX-II CCD，温度为 296K，辐射波长为 1.54178，辐射类型为 Cu-K α ，测试结果如附图 1 所示。

除非另有规定，HPLC 的测定使用岛津 LC10AD 高压液相色谱仪(Xtimate C18 2.1*30mm 色谱柱)。

除非另有规定，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~0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

除非另有规定，柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

除非另有规定，本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, TCI, Alfa, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、北京偶合等公司。

除非另有规定，实施例中无特殊说明，反应能够均在氩气氛或氮气气氛下进行。氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

除非另有规定，氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

除非另有规定，加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

除非另有规定，微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型或 Biotage Initiator 60 微波反应器。

除非另有规定，实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。

除非另有规定，实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，为 20℃~30℃。

除非另有规定，实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂的体系有：A：二氯甲烷和甲醇体系，B：正己烷和乙酸乙酯体系，C：石油醚和乙酸乙酯体系，D：丙酮，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

除非另有规定，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A：二氯甲烷和甲醇体系，B：石油醚和乙酸乙酯体系，C：二氯甲烷和丙酮体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

除非另有规定，HPLC 分离使用的仪器为 Shimadzu LC-8A Prep.; 分离柱子型号为 Phenomenex Luna C18 250*50mm, 10μm; 流动性分别为：A: Water (0.2 % FA), B: CH₃CN; 根据样品极性确定流动相梯度：0~100%B; 分离时间为 25min; 流速为 90mL/min; 检测波长为：220/254nm。

下面会通过实施例具体描述本发明，这些实施例并不意味着对本发明的任何限制。

除非另有规定，本发明所使用的所有溶剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。

除非另有规定， 本发明采用下述缩略词：aq 代表水；HATU 代表 O-7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐；EDC 代表 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐；m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸；eq 代表当量、等量；CDI 代表羰基二咪唑；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；CBz 代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；BOC 代表叔丁基羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸；NaCNBH₃ 代表氰基硼氢化钠；r.t.代表室温；O/N 代表过夜；THF 代表四氢呋喃；Boc₂O 代表二-叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；SOCl₂ 代表氯化亚砷；CS₂ 代表二硫化碳；TsOH 代表对甲苯磺酸；NFSI 代表 N-氟-N-(苯磺酰基) 苯磺酰胺；NCS 代表 1-氯吡咯烷-2,5-二酮；n-Bu₄NF 代表氟化四丁基铵；iPrOH 代表 2-丙醇；mp 代表熔点。

除非另有规定， 化合物经手工或者 ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

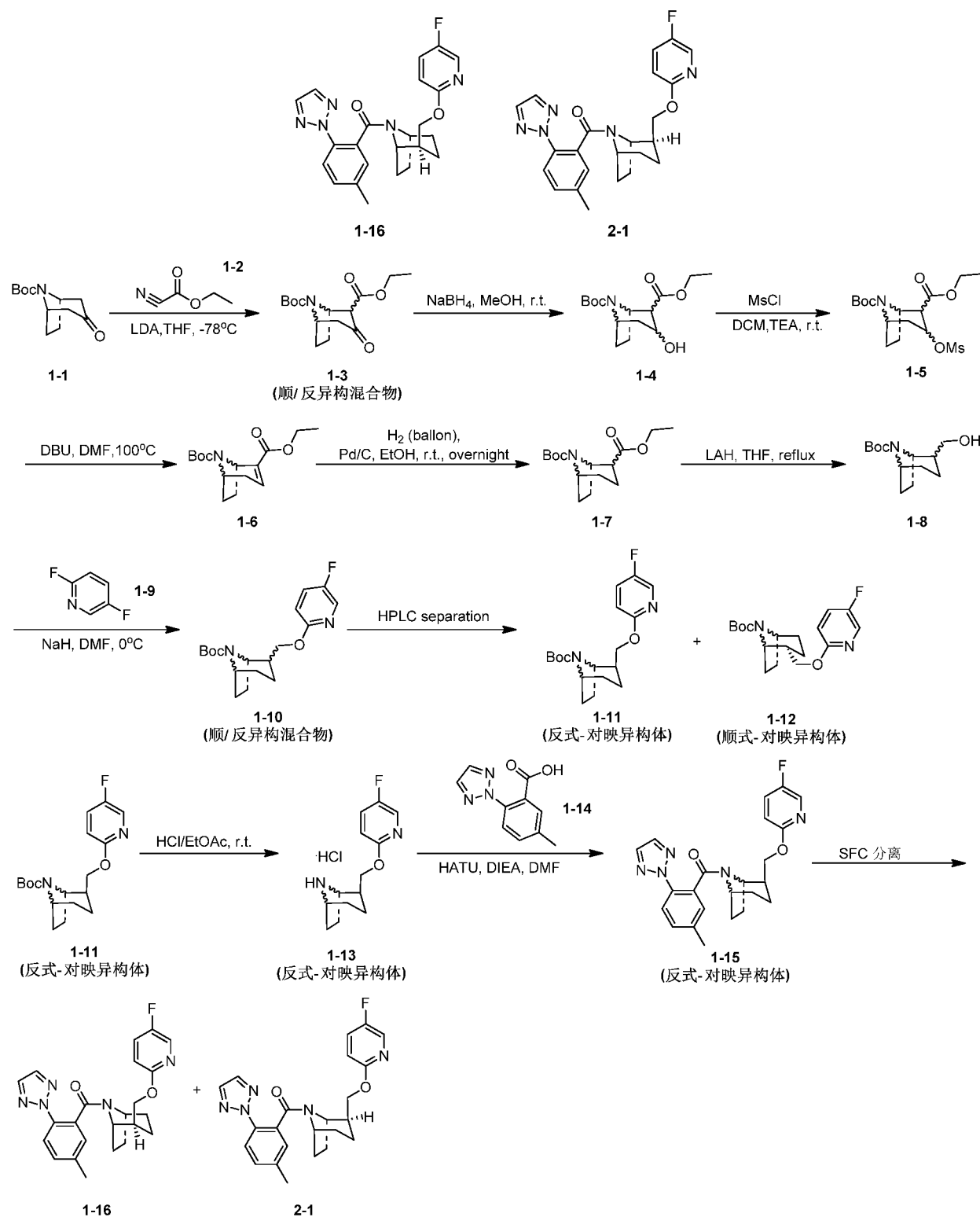
与现有技术相比，本发明化合物高效、低毒，在活性、半衰期、溶解度和药代动力学等方面均取得

了显著甚至预料不到的进步，更适合于制药。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

实施例 1, 2



波浪形键表示该键可能朝上或朝下，并不受其它基团影响（下同）。

第一步 (1-3 的合成)

将化合物 **1-1** (10.0 g, 44.4 mmol) 溶于 55 mL 四氢呋喃中, 在 -78 °C 下, 慢慢滴加 LDA (24.4 mL, 0.0488 mol), 在 -78 °C 下, 搅拌 1 小时。温度保持在 -78 °C, 将化合物 **1-2** 滴加入反应中, 加完之后, 温度慢慢升到室温, 室温下将反应搅拌过夜。将反应液倒入氯化胺水溶液 (50 mL) 中, 减压浓缩得粗品。向其中加入 50 mL 饱和氯化钠水溶液, 用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 合并有机相, 依次用水 (100 mL×2)、饱和氯化钠溶液 (100 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤、经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 50:1) 纯化得到产物 **1-3** 为黄色液体, 产率: 80%。(冷却放置后有固体析出)。

LC/MS: 198.0(M-Boc+H⁺)

第二步 (1-4 的合成)

将化合物 **1-3** (1.5 g, 5.05 mmol) 溶于 15 mL 甲醇, 加入 NaBH₄ (192 mg, 5.05 mmol)。反应液于室温下搅拌 12 小时。往反应液中加入 20 mL 水淬灭, 混合物浓缩后用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 依次用水 (100 mL×2)、饱和氯化钠溶液 (100 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得产物 **1-4**, 产物不经纯化直接进行下一步反应。

第三步 (1-5 的合成)

将粗品化合物 **1-4** (1.4 g) 溶于 40 mL 二氯甲烷中, 在 0 °C 下, 加入三乙胺 (1.01 g, 10 mmol) 和甲烷磺酰氯 (1.12 g, 9.86 mmol), 搅拌 30 分钟后, 升到室温, 室温搅拌 10 小时。将反应液倒入水中并用二氯甲烷 (100 mL×3) 萃取, 合并有机相, 依次用水 (100 mL×2)、饱和氯化钠溶液 (100 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得产物 **1-5**, 产物不经纯化直接进行下一步反应。

第四步 (1-6 的合成)

将粗品化合物 **1-5** (约 600 mg) 溶于 10 mL DMF 中, 加入 DBU (4 g, 16 mmol), 加热至 100 °C 搅拌 16 小时。将反应液冷却至室温, 加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (20 mL×2), 合并有机相, 依次用水 (20 mL×2)、饱和氯化钠溶液 (20 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 50:1) 纯化得到 280 mg 的产物 **1-6** (黄色液体, 冷却放置后有固体析出, 三步总产率: 30%)。LC/MS: 182.0(M-Boc+H⁺), 226.0(M-56+H⁺), 304.0(M+Na⁺)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.75 (s, 1H), 4.34~4.32 (m, 1H), 4.10~4.02 (m, 2H), 2.96~2.90 (m, 1H), 2.08~2.02 (m, 2H), 1.97~1.91 (m, 2H), 1.63~1.55 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.42~1.28 (m, 3H)。

第五步 (1-7 的合成)

将化合物 **1-6** (300 mg, 1.06 mmol) 溶于 20 mL 甲醇, 加入湿 Pd(OH)₂ (50 mg, 5%), 在氢气氛围中搅拌 16 小时。反应液经过滤, 滤液浓缩得产物 **1-7** (无色油状物), 产物无需纯化直接进行下一步反应。

第六步 (1-8 的合成)

将化合物 **1-7** (300 mg, 1.06 mmol) 溶于 30 mL 四氢呋喃中, 在 0 °C 下, 少量多次的加入 LAH (80 mg, 2 mmol), 加完后撤掉冰浴慢慢升到室温, 室温反应 4 小时。反应液依次加入 0.08 mL 水, 0.08 mL 的 15% 氢氧化钠的水溶液和 0.24 mL 水, 加入少量的硫酸镁, 搅拌 10 分钟后过滤, 滤液旋干得到产物 **1-8**, 产物不经纯化直接进行下一步反应。

LC/MS: 237.0(M-Boc+H⁺), 337.1(M+H⁺)

第七步 (1-10 的合成)

将化合物 **1-8** (280mg, 1.16 mmol) 溶于 14 mL 的 DMF 中, 在 0 °C 下, 少量多次的加入 NaH (139 mg, 3.48 mmol), 保持温度不变, 搅拌 30 分钟后, 慢慢滴加化合物 **1-9**, 加完后升到室温, 室温反应 10 小时, 反应液倒入 30 mL 水中, 并向其中加入 10 mL 饱和氯化钠水溶液, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 依次用水 (10 mL×2)、饱和氯化钠溶液(10 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤、浓缩得到粗品; 粗品经柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯= 50:1)得到产物 **1-10** (150 mg, 三步产率: 42%)。

第八步 (1-11 的合成)

将化合物 **1-10** (300 mg) 经制备 HPLC 分离得到外消旋体产物 **1-11** (120 mg, 80%), 同时可以得到外消旋体产物 **1-12** (100 mg, 67%)。

第九步 (1-13 的合成)

将化合物 **1-11** (120 mg) 溶于 4 mL 的乙酸乙酯, 冰浴条件下滴加氯化氢乙酸乙酯溶液 (4 mL, 4M), 搅拌 2 小时, 减压浓缩得到产物 **1-13** (盐酸盐形式), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

第十步 (1-15 的合成)

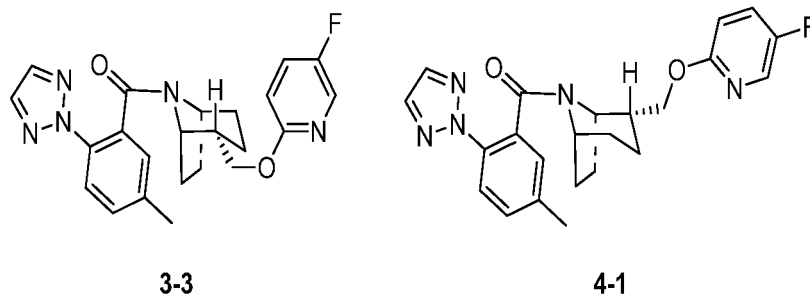
将化合物 **1-13** (120 mg, 0.32 mmol), 化合物 **1-14** (77 mg, 0.38 mmol), HATU (182 mg, 0.48 mmol) 和 DIEA (124mg, 0.96 mmol) 溶于 5 mL 的 DMF 中, 室温下搅拌 3 小时, 反应液倒入食盐水溶液中并用乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 合并有机相, 依次用水(10 mL×2)、饱和氯化钠溶液 (10 mL×2) 洗涤, 旋干得到产品 **1-15** (28 mg, 白色固体, 产率: 16%)。

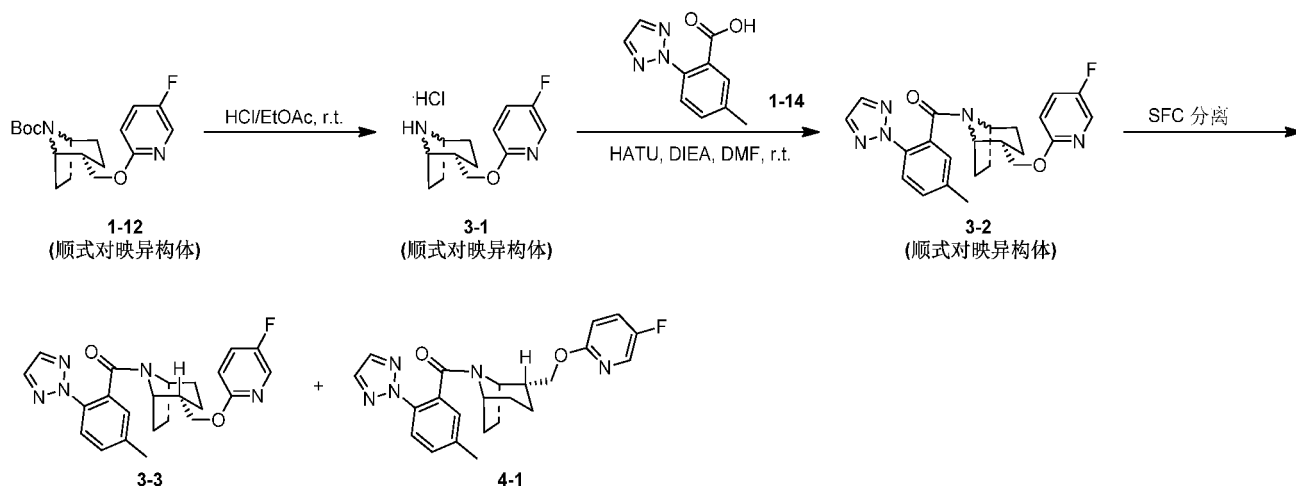
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.01 (s, 1H), 7.93~7.88 (m, 2H), 7.75~7.73(m, 1H), 7.52~7.45 (m, 2H), 7.41~7.36(m, 1H), 6.86 (s, br, 0.5H), 6.41~6.38 (m, 0.5H), 4.75~4.66(m, 1H), 4.48~4.33(m, 1H), 4.14~4.04(m, 1H), 3.77~3.72(m, 1H), 2.45~2.42(m, 1H), 2.30~2.25(m, 1H), 1.94(s, 3H), 1.87~1.83(m, 4H), 1.67~1.46(m, 3H).

第十一步 (1-16 及 2-1 的合成)

将化合物外消旋体产物 **1-15** (28 mg) 经由 SFC 分离 (分离方法为: 仪器型号: MG II preparative SFC; 分离柱: phenomenex Lux C2, 250×30mm I.D.; 流动相: A: CO₂, B: 乙醇 (0.1%氨水); 梯度: B 40%; 流速: 50mL/min; 背压: 100bar; 柱温: 38°C; 检测紫外波长: 220nm) 得到光学纯化合物 **1-16** (10 mg, 白色固体, 产率: 71%) 和光学纯化合物 **2-1** (10 mg, 白色固体, 产率: 71%)。1-16 的绝对结构经单晶 X-ray 确证。

实施例 3, 4





第一步 (3-1 的合成)

将化合物 **1-12** (100 mg) 溶于 4 mL 的乙酸乙酯, 冰浴条件下滴加氯化氢乙酸乙酯 (4 mL, 4M), 搅拌 2 小时, 减压浓缩得到产物 **3-1** (盐酸盐形式), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

第二步 (3-2 的合成)

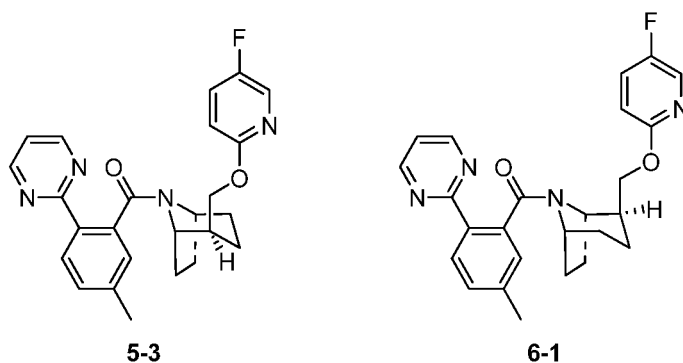
将化合物 **3-1** (100 mg, 0.26 mmol), 化合物 **1-14** (58 mg, 0.28 mmol), HATU (150 mg, 0.39 mmol) 和 DIEA (124 mg, 0.96 mmol) 溶于 5 mL 的 DMF 中, 室温下搅拌 3 小时, 反应液倒入食盐水溶液中并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 依次用水 (10 mL×2)、饱和氯化钠溶液洗 (10 mL×2) 洗涤、干燥、过滤、浓缩得到粗品。粗品经制备 HPLC 分离得到化合物 **3-2** (30 mg, 白色固体, 产率: 20%)。
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.14 (br. s., 1H), 8.00 - 7.61 (m, 4H), 7.49 (br. s., 0.5H), 7.33 (dd, J = 8.0, 17.8 Hz, 1H), 7.12 (br. s., 1H), 6.56 (br. s., 0.5H), 5.00 - 4.83 (m, 1H), 4.48 (br. s., 3H), 3.88 - 3.62 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 3H), 2.05 - 1.56 (m, 5H), 1.42-1.35 (m, 3H)

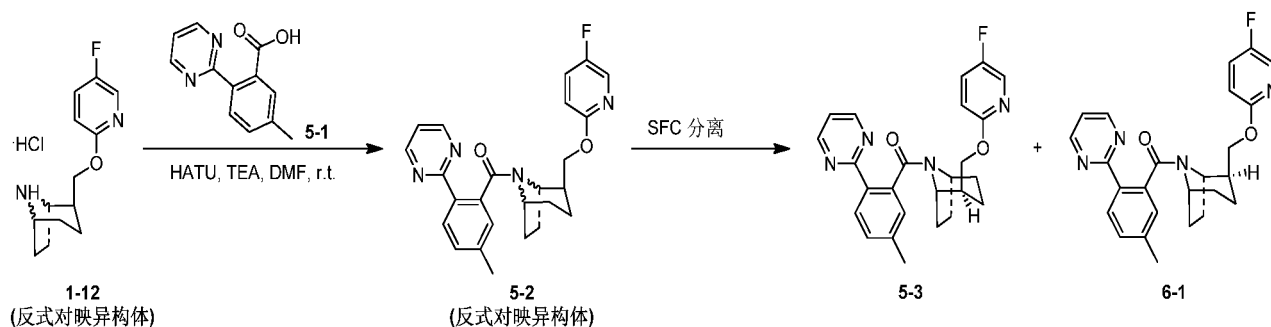
第三步 (3-3 及 4-1 的合成)

将化合物外消旋体产物 **3-2** (30 mg) 经由 SFC 分离 (分离方法为: 仪器型号: MG II preparative SFC; 分离柱: ChiralPak IC, 250×30mm I.D.; 流动相: A: CO₂, B: 乙醇 (0.1% 氨水); 梯度: B 50%; 流速: 45 mL/min; 背压: 100 bar; 柱温: 38°C; 检测波长: 220 nm) 得到光学纯化合物 **3-3** (12 mg, 白色固体, 产率: 80%) 和光学纯化合物 **4-1** (12 mg, 白色固体, 产率: 80%)。

(3-3 和 4-1 为一对对映异构体, 其相对结构为假设结构, 绝对结构未经确认)。

实施例 5, 6





第一步 (5-2 的合成)

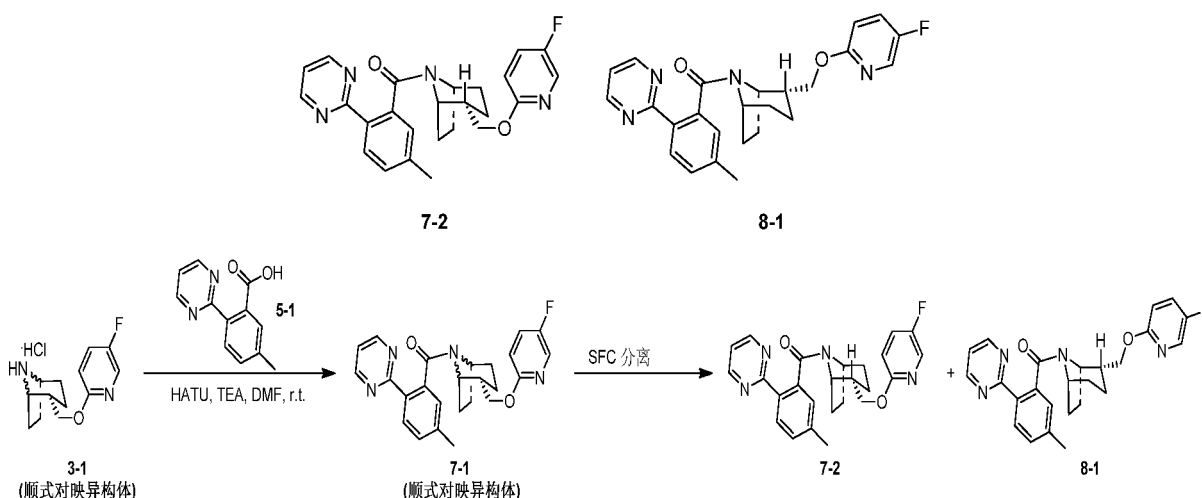
将化合物 **1-12** (120 mg, 0.32 mmol), 化合物 **5-1** (77 mg, 0.38 mmol), HATU (182 mg, 0.48 mmol) 和 DIEA (124 mg, 0.96 mmol) 溶于 5 mL 的 DMF 中, 室温下搅拌 3 小时, 反应液倒入食盐水溶液中并用乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 合并有机相, 依次用水(10 mL×2)、饱和氯化钠溶液(10 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 粗品经制备 HPLC 纯化得到产物 **5-2** (24 mg, 白色固体, 产率: 14%)。

^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 8.83 (br. s., 2H), 8.17-8.01(m, 2H), 7.49-7.33 (m, 3H), 6.86 (dd, J =3.5, 9.0 Hz, 1H), 6.41 (br. s., 1H), 4.63 (br. s., 1H), 4.43 (br. s., 1H), 4.11 (br. s., 1H), 3.79 (br. s., 1H), 2.52-2.48 (m, 2H), 2.35-2.11 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 3H), 1.90 - 1.67 (m, 3H), 1.63 - 1.43 (m, 1H), 1.29 - 1.20 (m, 2H)

第二步 (5-3 及 6-1 的合成)

将化合物外消旋体产物 **5-2** (24 mg) 经由 SFC 分离 (分离方法为: 仪器型号: MG II preparative SFC; 分离柱: ChiralPak IC, 250×30mmID.; 流动相: A: CO_2 , B: 乙醇 (0.1%氨水); 梯度: B 45%; 流速: 40mL/min; 背压: 100bar; 柱温: 38°C; 检测波长: 220nm) 得到光学纯化合物 **5-3** (8 mg, 白色固体) 和 **6-1** (8 mg, 白色固体), 两个化合物总产率: 67%。

实施例 7, 8



第一步 (7-1 的合成)

将化合物 **3-1** (100 mg, 0.26 mmol), 化合物 **3-1** (58 mg, 0.28 mmol), HATU (150 mg, 0.39 mmol) 和 DIEA (124 mg, 0.96 mmol) 溶于 5 mL 的 DMF 中, 室温下搅拌 3 小时, 反应液倒入食盐水溶液中并用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 依次用水(10 mL×2)、饱和氯化钠溶液洗 (10 mL×2) 洗涤、干

干燥、过滤、浓缩得到粗品。粗品经制备 HPLC 分离得到化合物 **7-1** (30 mg, 白色固体, 产率: 20%)。

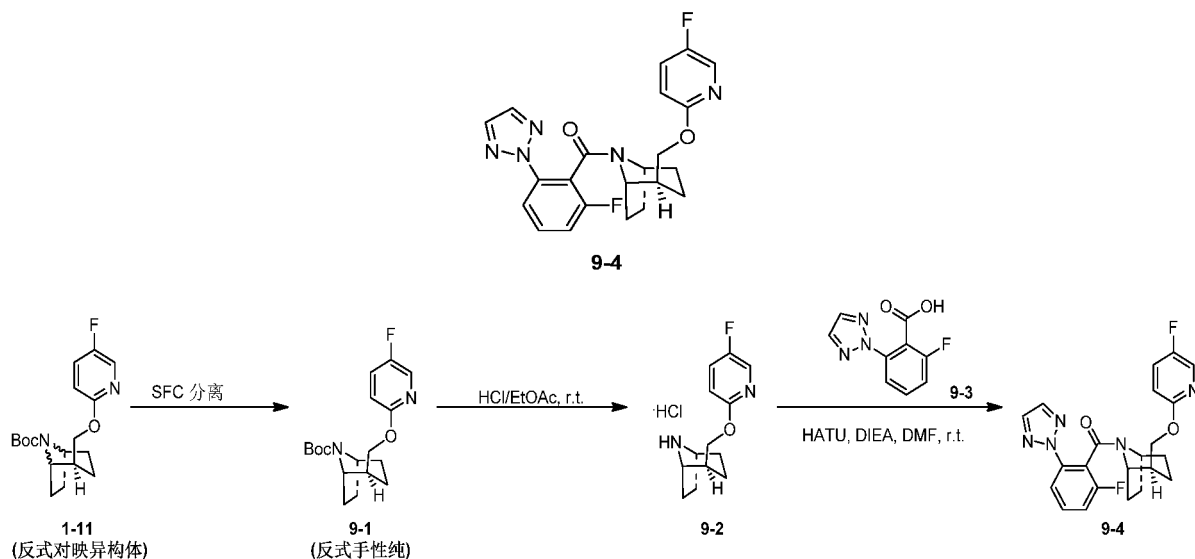
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.78 (dd, J =4.9, 9.7 Hz, 2H), 8.17 (d, J =8.2 Hz, 0.5H), 8.11 (d, J =7.9 Hz, 0.5H), 8.01 (d, J =3.1 Hz, 0.5H), 7.75 (br. s., 0.5H), 7.57 - 7.50 (m, 0.5H), 7.43 (d, J =8.2 Hz, 0.5H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.26 (s, 0.4H), 7.13 (s, 0.6H), 6.86 (dd, J =3.5, 9.0 Hz, 0.5H), 6.36 (dd, J =3.5, 9.0 Hz, 0.5H), 4.77 - 4.72 (m, 0.5H), 4.21 - 4.11 (m, 1.5H), 3.78 (br. s., 1H), 2.52 (br. s., 1H), 2.46 (s, 1.5H), 2.35 (s, 1.5H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.91 - 1.37 (m, 7H)

第三步 (7-2 及 8-1 的合成)

将化合物外消旋体产物 **7-1** (30 mg) 经由 SFC 分离 (分离方法为: 仪器型号: MG II preparative SFC; 分离柱: ChiralPak AS, 250×30mm I.D.; 流动相: A: CO₂, B: 乙醇 (0.1% 氨水); 梯度: B 15%; 流速: 60 mL/min; 背压: 100 bar; 柱温: 38°C; 检测波长: 220 nm) 得到光学纯化合物 **7-2** (12 mg, 白色固体, 产率: 80%) 和光学纯化合物 **8-1** (12 mg, 白色固体, 产率: 80%)。

(**7-2** 和 **8-1** 为一对对映异构体, 其相对应结构为假设结构, 绝对结构未经确认)

实施例 9



第一步 (9-1 的合成)

将化合物外消旋体产物 **1-11** (280 mg) 经由 SFC 分离 (分离方法为: 仪器型号: MG II preparative SFC (SFC-1); 分离柱: ChiralPak AD, 250×30mm I.D.; 流动相: A: CO₂, B: 乙醇 (0.1% 氨水); 梯度: B 25%; 流速: 60 mL/min; 背压: 100 bar; 柱温: 38°C; 检测波长: 220 nm) 得到光学纯化合物 **9-1** (100 mg, 白色固体, 产率: 71%)。

第二步 (9-2 的合成)

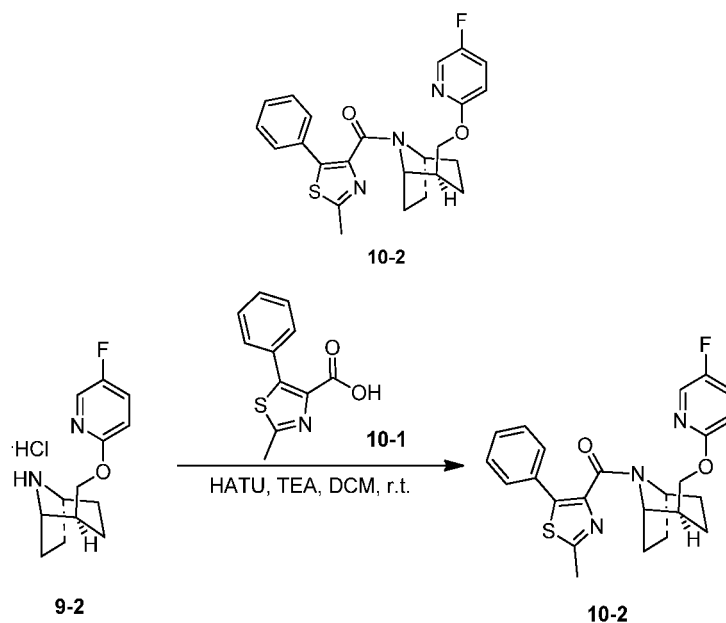
将化合物 **9-1** (120 mg) 溶于 4 mL 的乙酸乙酯, 冰浴条件下滴加氯化氢乙酸乙酯 (4 mL, 4M), 搅拌 2 小时, 减压浓缩得到产物 **9-2** (盐酸盐形式), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

第三步 (9-4 的合成)

将化合物 **9-2** (120 mg, 0.32 mmol), 化合物 **9-3** (77 mg, 0.38 mmol), HATU (182 mg, 0.48 mmol) 和 DIEA (124 mg, 0.96 mmol) 溶于 5 mL 的 DMF 中, 室温下搅拌 3 小时, 反应液倒入食盐水溶液中并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 依次用水 (10 mL×2)、饱和氯化钠溶液 (10 mL×2) 洗涤, 用无水硫

酸钠干燥、过滤、浓缩得到粗品，粗品经制备 HPLC 纯化得到产物 **9-4** (22 mg, 白色固体, 产率: 21%)。
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.20-7.98 (m, 3H), 7.85 - 7.72 (m, 1H), 7.71 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.17 (m, 1H), 7.03 - 6.75 (m, 1H), 4.87-4.66 (m, 1H), 4.54 - 4.36 (m, 1H), 4.31-4.05 (m, 1H), 3.86 - 3.55 (m, 1H), 2.14 (br. s., 1H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.88 (td, J =7.2, 19.8 Hz, 2H), 1.77 (dd, J =11.3, 18.1 Hz, 2H), 1.68 - 1.54 (m, 1H), 1.53 - 1.32 (m, 2H)

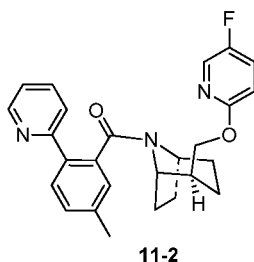
实施例 10

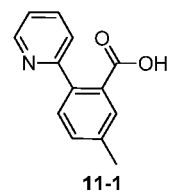


第一步 (10-2 的合成)

将化合物 **9-2** (120 mg, 0.32 mmol), 化合物 **10-1** (77 mg, 0.38 mmol), HATU (182 mg, 0.48 mmol) 和 DIEA (124mg, 0.96 mmol) 溶于 5 mL 的 DMF 中, 室温下搅拌 3 小时, 反应液倒入食盐水溶液中并用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 依次用水(10 mL×2)、饱和氯化钠溶液(10 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩得到粗品, 粗品经制备 HPLC 纯化得到产物 **10-2** (41 mg, 白色固体, 产率: 42%)。
¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.11 - 7.90 (m, 1H), 7.81 - 7.56 (m, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.35 (d, J =8.8 Hz, 1H), 6.77 (br. s., 1H), 6.42 (d, J =6.0 Hz, 1H), 4.97 (br. s., 0.3H), 4.82 (br. s., 0.7H), 4.40 (br. s., 0.5H), 4.14 (br. s., 1H), 4.06 (br. s., 0.6H), 4.00 (d, J =10.3 Hz, 0.5H), 3.74 (br. s., 0.4H), 2.76 (br. s., 1H), 2.12 (br. s., 0.5H), 2.06 - 1.86 (m, 2.5H), 1.85 - 1.67 (m, 2H), 1.62 (br. s., 1H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.45 (br. s., 1H), 1.12 (br. s., 1H), 0.67 (d, J =6.3 Hz, 1H)

实施例 11

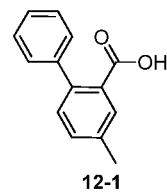
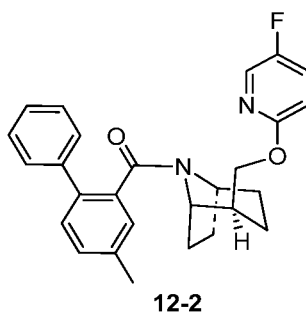




实施例 11 参考实施例 10 的合成路线, 其所用试剂 10-1 换为 11-1: **11-1**, 经制备 HPLC 纯化得到产物 **11-2** (24 mg, 白色固体, 产率: 25%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) = 8.55 (br. s., 1H), 8.42 (br. s., 0.5H), 8.03 - 7.85 (m, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 2H), 7.57 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1.5H), 7.23 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.84 - 6.63 (m, 1H), 4.50 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J=5.8, 10.8$ Hz, 1H), 3.89 (br. s., 2H), 2.40 (s, 3H), 2.20 - 1.93 (m, 4H), 1.84 (dt, $J=7.3, 13.4$ Hz, 1H), 1.72 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 1.52 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 1.48 - 1.35 (m, 1H)

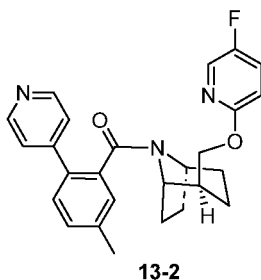
实施例 12

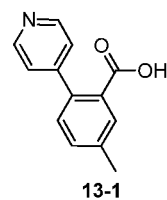


实施例 12 参考实施例 10 的合成路线, 其所用试剂 10-1 换为 12-1: **12-1**, 经由制备 HPLC 纯化得到产物 **12-2** (8 mg, 白色固体, 产率: 9%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) = 7.96 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 7.30 - 7.23 (m, 2.5H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J=3.5, 9.0$ Hz, 0.5H), 4.94 - 4.71 (m, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 1H), 3.96 - 3.79 (m, 1H), 3.61 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.40 (s, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 2.5H), 1.86 - 1.59 (m, 2.5H), 1.57 - 1.24 (m, 4H), 1.23 - 1.09 (m, 1H), 0.99 - 0.87 (m, 1H)

实施例 13

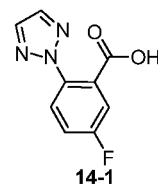
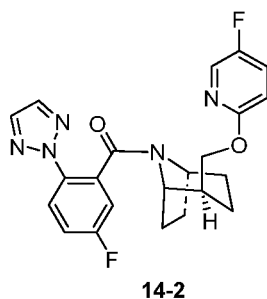




实施例 13 参考实施例 10 的合成路线, 其所用试剂 10-1 换为 13-1: **13-1**, 经由制备 HPLC 纯化得到产物 **13-2** (37 mg, 白色固体, 产率: 32%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) = 8.64 (br. s., 2H), 8.13 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.53 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1.5H), 7.40 - 7.29 (m, 0.5H), 7.24 (br. s., 1H), 7.17 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J=3.5, 9.0$ Hz, 0.5H), 6.27 (dd, $J=3.5, 9.0$ Hz, 0.5H), 4.95 - 4.74 (m, 1H), 4.12 - 3.87 (m, 2H), 3.64 - 3.44 (m, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.11 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 2.07 - 1.88 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.62 - 1.42 (m, 3H), 1.41 - 1.29 (m, 1H), 1.29 - 0.98 (m, 1H)

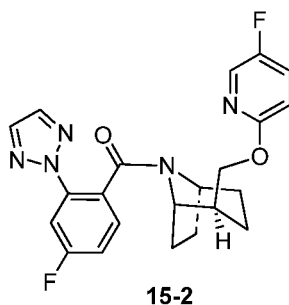
实施例 14



实施例 14 参考实施例 10 的合成路线, 其所用试剂 10-1 换为 14-1: **14-1**, 经由制备 HPLC 纯化得到产物 **14-2** (19 mg, 淡黄色固体, 产率: 20%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) = 8.04 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.63 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1.5H), 7.15 - 6.93 (m, 1.5H), 6.80-6.76 (m, 0.5H), 6.32-6.30 (m, 0.5 H), 4.99-4.90 (m, 1H), 4.49-4.35 (m, 1H), 4.19-4.03 (m, 1H) 3.87 - 3.68 (m, 1H), 2.01 -1.86 (m, 6H), 1.70 - 1.38 (m, 2.5H), 1.36 - 1.05 (m, 0.5H)

实施例 15

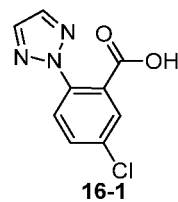
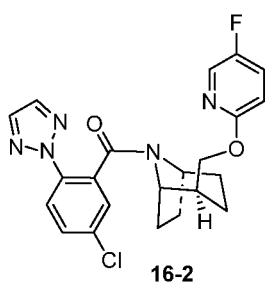




实施例 15 参考实施例 10 的合成路线, 其所用试剂 10-1 换为 15-1: **15-1**, 经由制备 HPLC 纯化得到产物 **15-2** (17 mg, 淡黄色固体, 产率: 18%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) = 8.01 (br. s., 1H), 7.94 - 7.70 (m, 2H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 2H), 6.77 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 6.59 - 6.24 (m, 1H), 4.99 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 4.52 - 4.32 (m, 1H), 4.25 - 4.04 (m, 1H), 3.92 - 3.44 (m, 1H), 2.53 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.76 (m, 4H), 1.68 (br. s., 1H), 1.61 - 1.38 (m, 2H), 1.37 - 0.62 (m, 1H)

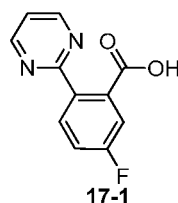
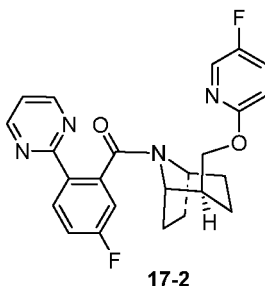
实施例 16



实施例 16 参考实施例 10 的合成路线, 其所用试剂 10-1 换为 **16-1**: **16-1**, 经由制备 HPLC 纯化得到产物 **16-2** (6.5 mg, 白色固体, 产率: 1.5%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) = 8.30 - 7.72 (m, 2H), 7.71 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.14 (m, 3H), 6.78 - 6.38 (m, 1H), 4.94 - 4.66 (m, 1H), 4.53 - 4.21 (m, 1H), 4.08 (br. s., 1H), 3.83 - 3.58 (m, 1H), 2.53 - 2.40 (m, 0.5H), 1.90-1.82 (m, 1.5H), 1.81 - 1.45 (m, 5.5H), 1.27 (br. s., 0.5H), 1.0- 0.91 (m, 1H)

实施例 17

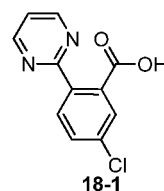
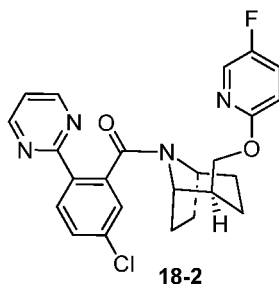


实施例 17 参考实施例 10 的合成路线, 其所用试剂 **10-1** 换为 **17-1**: **17-1**, 经由制备 HPLC

纯化得到产物 **17-2** (4.3 mg, 白色固体, 产率: 3.5%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) = 8.76 (d, $J=4.5$ Hz, 1.5H), 8.39 - 8.12 (m, 1H), 7.96 (br. s., 1H), 7.34 (t, $J=6.7$ Hz, 0.5H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.19 (br. s., 1H), 7.16 - 6.84 (m, 2H), 6.74 (d, $J=5.8$ Hz, 0.5H), 6.29 (br. s., 0.5H), 5.08 - 4.83 (m, 1H), 4.48 - 4.15 (m, 1.5H), 4.14 - 4.04 (m, 0.5H), 3.89 (br. s., 0.5H), 3.78 - 3.63 (m, 0.5H), 2.27 - 2.06 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 1.5H), 1.79 - 1.59 (m, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 1.5H), 1.25 (br. s., 1H)

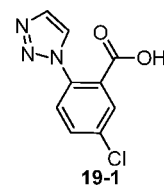
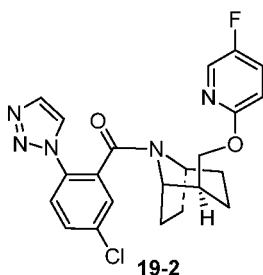
实施例 18



实施例 18 参考实施例 10 的合成路线, 其所用试剂 10-1 换为 **18-1**: **18-1**, 经由制备 HPLC 纯化得到产物 **18-2** (4.3 mg, 白色固体, 产率: 9.5%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) = 8.94 - 8.74 (m, 1H), 8.65 (br. s., 1H), 8.39 - 8.26 (m, 1.5H), 7.70 - 7.42 (m, 0.5H), 7.36 - 7.25 (m, 1H), 7.14 (br. s., 1H), 6.92 - 6.8 (m, 0.5H), 6.79 (d, $J=19.3$ Hz, 1H), 5.98 (br. s., 0.5H), 5.15 - 4.97 (m, 1H), 4.70 - 4.38 (m, 1H), 4.26 - 4.07 (m, 1.6H), 3.80 (br. s., 0.4H), 2.52 - 2.32 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.11 - 1.92 (m, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.62 - 1.35 (m, 3H)

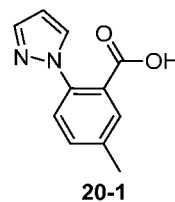
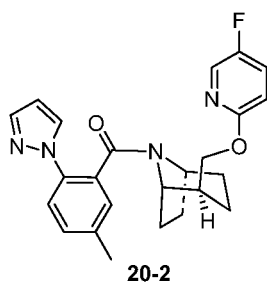
实施例 19



实施例 19 参考实施例 10 的合成路线, 其所用试剂 10-1 换为 **19-1**: **19-1**, 经由制备 HPLC 纯化得到产物 **19-2** (29 mg, 白色固体, 产率: 7%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) = 8.28 - 7.90 (m, 1H), 7.85 - 7.69 (m, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 1.5H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1.5H), 6.76 (dd, $J=3.3, 9.0$ Hz, 0.5H), 6.36 (dd, $J=3.4, 8.9$ Hz, 0.5H), 4.85 - 4.69 (m, 1H), 4.57 - 4.20 (m, 1H), 4.06 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 3.77 - 3.57 (m, 1H), 2.24 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 2.5H), 1.76 - 1.52 (m, 4H), 1.46 (d, $J=8.0$ Hz, 1.5H)

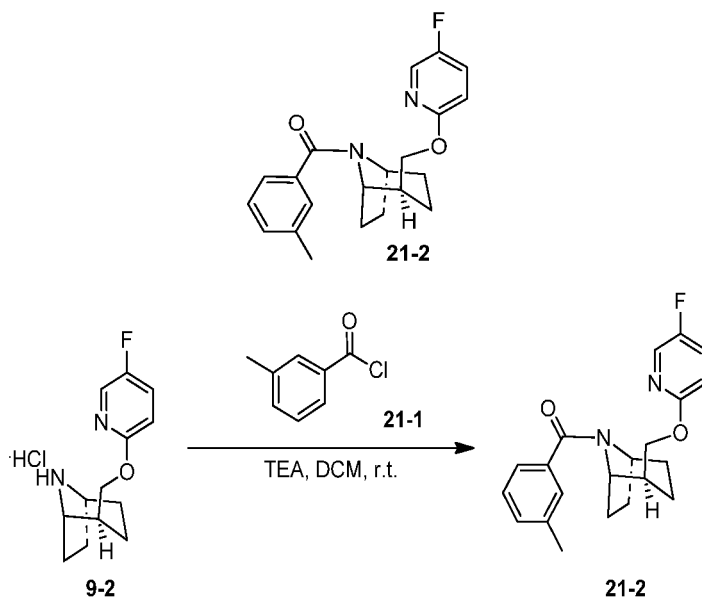
实施例 20



实施例 20 参考实施例 10 的合成路线, 其所用试剂 10-1 换为 **20-1**, 经由制备 HPLC 纯化得到产物 **20-2** (51 mg, 白色固体, 产率: 55%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) = 8.08 - 7.93 (m, 1H), 7.87 - 7.60 (m, 2H), 7.56 - 7.42 (m, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.79 (d, $J=5.3$ Hz, 0.4H), 6.42 - 6.27 (m, 1.6H), 4.97 - 4.73 (m, 1H), 4.50 - 3.91 (m, 2H), 3.77 (d, $J=6.0$ Hz, 0.6H), 3.58 (br. s., 0.4H), 2.43 (br. s., 1H), 2.26 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 3H), 1.85 - 1.65 (m, 3H), 1.59 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.51 - 1.37 (m, 2H)

实施例 21

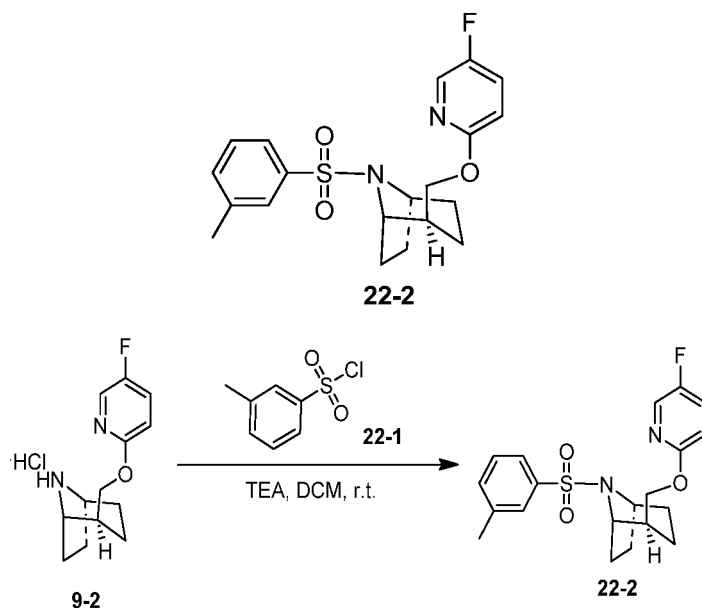
第一步 (**21-2** 的合成)

将化合物 **9-2** (50 mg, 0.18 mmol) 溶于 2 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺 (56 mg, 0.55 mmol) 和化合物 **21-1** (48 mg, 0.28 mmol)。室温下搅拌 2 小时后, 旋干去除溶剂得到粗品; 粗品经制备 HPLC 纯化得到产物 **21-2** (31 mg, 黄色固体, 产率: 9%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) = 7.96 (br. s., 1H), 7.50 - 7.18 (m, 3H), 7.16 - 6.94 (m, 2H), 6.78 - 6.19 (m, 1H), 5.14 - 4.80 (m, 1H), 4.69 - 4.23 (m, 1.5H), 4.20 - 3.86 (m, 1.5H), 2.39 (br. s., 1H), 2.28 - 2.09 (m,

3H), 2.09 - 1.92 (m, 3H), 1.85 (br. s., 1H), 1.75 (br. s., 1H), 1.64 (s, 1H), 1.52 (br. s., 1H), 1.44 - 1.08 (m, 1H)

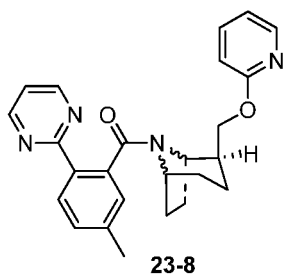
实施例 22

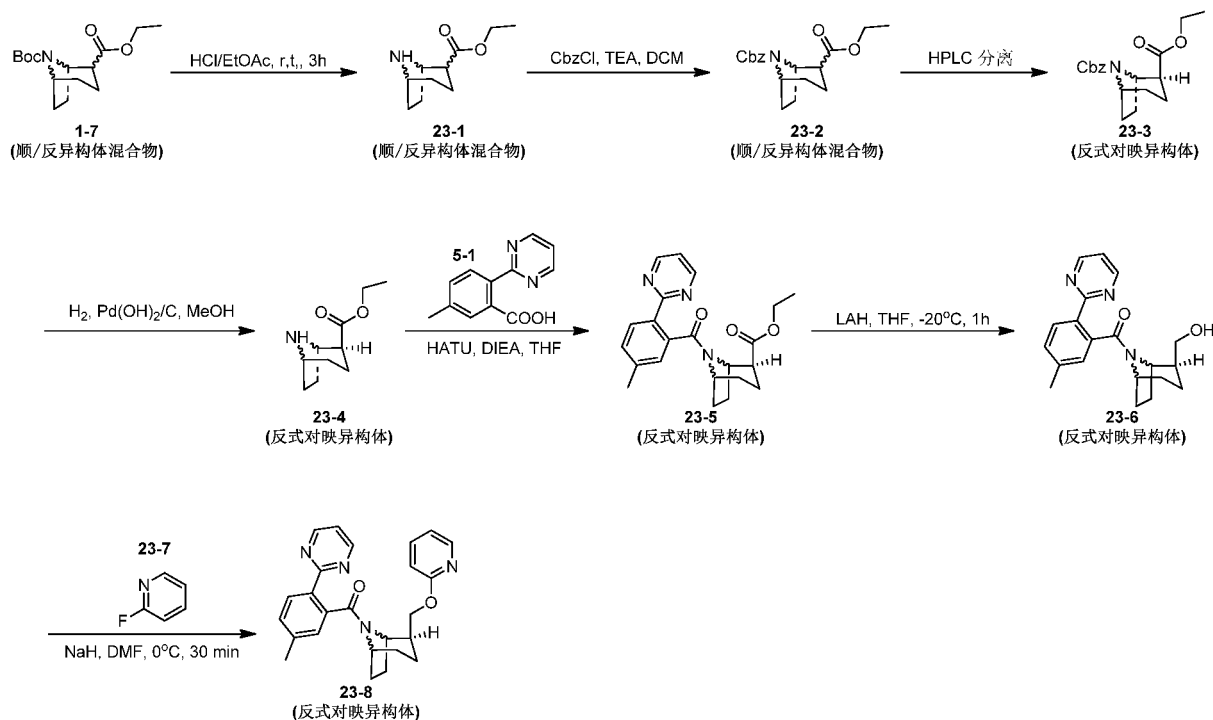


将化合物 **9-2** (50 mg, 0.18 mmol) 溶于 2 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺 (56 mg, 0.55 mmol) 和化合物 **22-1** (53 mg, 0.28 mmol)。室温下搅拌 2 小时后, 旋干去除溶剂得到粗品。粗品经制备 HPLC 纯化得到产物 **22-2** (60 mg, 白色固体, 产率: 87%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) = 7.96 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.78 - 7.54 (m, 2H), 7.34 - 7.19 (m, 3H), 6.63 (dd, $J=3.4, 8.9$ Hz, 1H), 4.48 - 4.24 (m, 3H), 4.21 - 4.07 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.03 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 1.97 - 1.69 (m, 4H), 1.68 - 1.60 (m, 2.6H), 1.54 - 1.45 (m, 1.5H)

实施例 23





第一步 (23-1 的合成)

将化合物 **1-7** (48 g) 溶于 50 mL 的乙酸乙酯, 冰浴条件下滴加氯化氢乙酸乙酯 (150 mL, 4M), 搅拌 2 小时, 减压浓缩得到产物 **23-1** (盐酸盐形式), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

第二步 (23-2 的合成)

将化合物 **23-1** (33 g, 150 mmol) 溶于 300 mL 二氯甲烷, 冰浴条件下依次加入 TEA (62.7 mL, 450 mmol) 和 CbzCl (21.3 mL, 150 mmol)。半小时后反应液升到室温, 搅拌过夜。将反应液倒入水中用二氯甲烷(300 mL×3)萃取, 合并有机相, 依次用水(100 mL×2)、饱和氯化钠溶液(100 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩得到粗品, 粗品经由柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯= 50:1)纯化得到产物 **23-2** (35 g, 黄色液体, 冷却放置后有固体析出, 产率: 74%)。

第三步 (23-3 的合成)

将化合物 **23-2** (35 g) 经制备 HPLC 分离得到产物 **23-3** (22 g, 62.8%)。

第四步 (23-4 的合成)

将化合物 **23-3** (5 g, 15.75 mmol) 溶于 100 mL 甲醇, 加入湿 Pd(OH)₂ (500 mg, 5%,), 在氢气氛围中搅拌 16 小时。反应液经过滤, 浓缩得产物 **23-4** (2.7 g, 94%) (无色油状物), 产物无需纯化直接进行下一步反应。

第五步 (23-5 的合成)

将化合物 **23-4** (8 g, 43.7 mmol), 化合物 **5-1** (11.2 g, 52.4 mmol), HATU (24.9 g, 65.6 mmol) 和 DIEA (16.9 g, 131.1 mmol) 溶于 200 mL 的 THF 中, 室温下搅拌 16 小时, 反应液倒入食盐水溶液中并用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 依次用水(50 mL×2)、饱和氯化钠溶液(50 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤、滤液减压浓缩得到粗品, 粗品经柱(石油醚: 乙酸乙酯= 1:2)纯化得到产物 **23-5** (13 g, 淡黄色固体, 产率: 78%)。

第六步 (23-6 的合成)

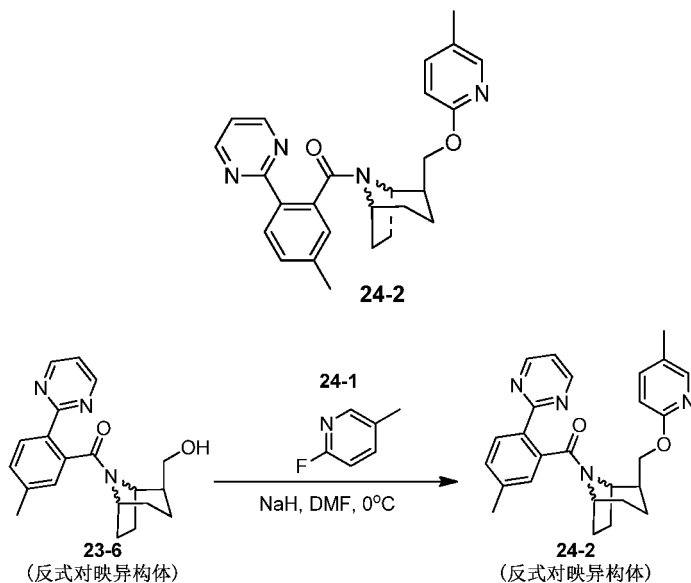
将化合物 **23-5** (950 mg, 2.5 mmol) 溶于 25mL THF 中, 冰乙醇浴条件下加入 LAH (100 mg, 2.5 mmol)。反应液于当前温度下搅拌 1 小时。加入 20 mL 无水 THF 稀释, 依次滴加 0.1 mL 水、0.1 mL 15% 的氢氧化钠溶液和 0.3 mL 水淬灭反应, 再加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得产物 **23-6** (800 mg, 淡黄固体, 产率: 96%), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

第七步 (23-8 的合成)

将化合物 **23-6** (80 mg, 0.237 mmol) 溶于 5 mL DMF 中, 冰浴条件下加入 NaH (38 mg, 60%, 0.984 mmol)。反应液于当前温度下搅拌 0.5 小时后加入化合物 **23-7** (46 mg, 0.474 mmol)。反应液室温下搅拌 16 小时, 倒入食盐水溶液中并用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 依次用水(10 mL×2)、饱和氯化钠溶液(10 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经制备 TLC 板纯化得到产物 **23-8** (23.24 mg, 白色固体, 产率: 23.7%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) = 8.75 (br. s., 2H), 8.22 - 8.06 (m, 2H), 7.58 - 7.46 (m, 1H), 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.23 - 7.05 (m, 2H), 6.88 - 6.76 (m, 1H), 6.34 (br. s., 1H), 5.01 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.65 - 4.37 (m, 1H), 4.16 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.94 - 3.75 (m, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.21 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 1.96 - 1.77 (m, 5H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 1.33 - 0.77 (m, 3H)

实施例 24



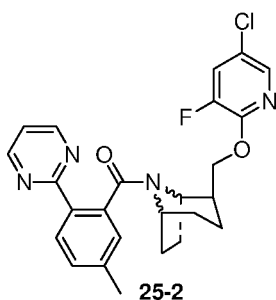
第一步 (24-2 的合成)

将化合物 **23-6** (80 mg, 0.237 mmol) 溶于 5 mL DMF 中, 冰浴条件下加入 NaH (38 mg, 60%, 0.984 mmol)。反应液于当前温度下搅拌 0.5 小时后加入化合物 **24-1** (53 mg, 0.474 mmol)。反应液室温下搅拌 16 小时, 倒入食盐水溶液中并用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 依次用水(10 mL×2)、饱和氯化钠溶液(10 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤、滤液减压浓缩得到粗品, 经制备 TLC 板纯化得到产物 **24-2** (17.6 mg, 白色固体, 产率: 19%)。

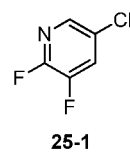
^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) = 8.75 (br. s., 2H), 8.20 - 8.07 (m, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 3H), 6.71 - 6.25 (m, 1H), 5.01 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.64 - 4.30 (m, 1H), 4.12 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.92 - 3.75 (m, 1H), 2.41 (s, 1.5H), 2.29 - 2.16 (m, 4H), 2.01 - 1.75 (m, 6H), 1.56 - 1.44 (m,

1.5H), 1.30 - 1.21 (m, 1.5H), 0.98 (d, $J=6.8$ Hz, 0.5H)

实施例 25



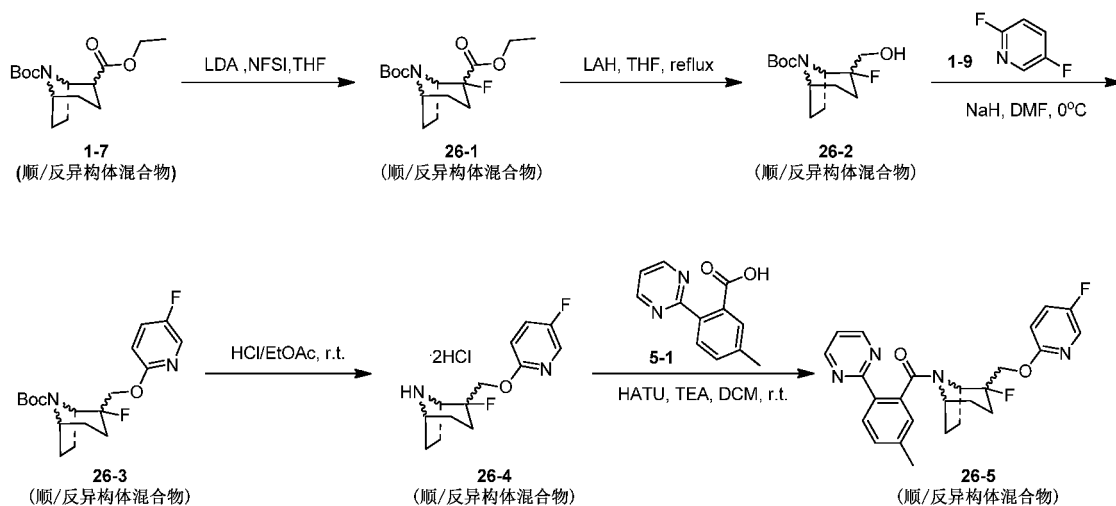
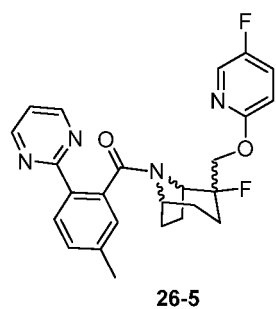
第一步 (25-2 的合成)



实施例 25 参考实施例 24 的合成路线, 其所用试剂 **24-1** 换为 **25-1**: **25-1**, 经由 TLC 板纯化得到产物 **25-2** (33.72 mg, 白色固体, 产率: 22%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) = 8.74 (br. s., 2H), 8.16 (dd, $J=7.7, 18.2$ Hz, 1H), 7.89 (br. s., 1H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 5.01 (br. s., 1H), 4.84 - 4.36 (m, 1H), 4.21 (br. s., 1H), 3.80 (d, $J=19.8$ Hz, 1H), 2.42 (br. s., 2H), 2.09 (br. s., 2H), 1.86-1.8 (m, 3H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.60 - 1.43 (m, 2H), 1.35 - 1.13 (m, 2H),

实施例 26



第一步 (26-1 的合成)

将化合物 **1-7** (4.0 g, 14.13 mmol) 溶于 30 mL 四氢呋喃中, 在 0 °C 下, 慢慢滴加 LDA (14.4 mL, 28.26 mmol), 在 0 °C 下, 搅拌 1 小时。温度保持在 0 °C, 将化合物 NFSI (5.3 g, 16.96 mmol) 加入反应中, 加完之后, 温度慢慢升到室温, 室温下将反应搅拌过夜。将反应液倒入氯化铵水溶液 (30 mL) 中, 减压浓缩, 得粗品加入 20 mL 饱和氯化钠水溶液, 用乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取, 合并有机相, 依次用水 (40 mL×2)、饱和氯化钠溶液 (40 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩得到粗品, 经由柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 60:1 ~ 20:1) 纯化得到产物 **26-1** (1.5 g, 黄色油状液体, 产率: 40%)

LC/MS: 245.9(M-56+H⁺), 323.9(M+Na⁺)

第二步 (26-2 的合成)

将化合物 **26-1** (1.8 g, 6.0 mmol) 溶于 30 mL 四氢呋喃中, 在 0 °C 下, 少量多次的加入 LAH (500 mg, 13.15 mmol), 加完后升到室温, 室温反应过夜。反应液中依次加入 0.5 mL 水, 0.5 mL 的 15% 氢氧化钠的水溶液和 1.5 mL 水, 加入少量的硫酸镁, 搅拌 10 分钟后, 过滤, 滤液旋干得到产物 **26-2**, 产物不经纯化直接进行下一步反应。

第三步 (26-3 的合成)

将化合物 **26-2** (1.5 g, 5.88 mmol) 溶于 20 mL 的 DMF 中, 在 0 °C 下, 少量多次的加入 NaH (800 mg, 20.0 mmol), 保持温度不变, 搅拌 30 分钟后, 滴加化合物 **1-9** (676 mg, 5.88 mmol), 加完后升到室温, 室温反应 10 小时, 反应液倒入 30 mL 水中, 并向其中加入 30 mL 饱和氯化钠水溶液, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相, 依次用水 (30 mL×2)、饱和氯化钠溶液 (30 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤、经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 50:1) 纯化得到产物 **26-3** (500 mg, 三步产率: 25%)。

LC/MS: 254.9(M-56+H⁺), 254.9(M-Boc+H⁺), 354.9(M+H⁺)

第四步 (26-4 的合成)

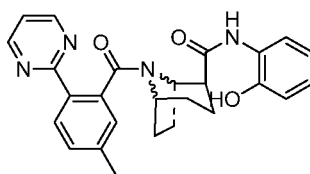
将化合物 **26-3** (150 mg) 溶于 4 mL 的乙酸乙酯, 冰浴条件下滴加氯化氢乙酸乙酯 (4 mL, 4M), 搅拌 2 小时, 减压浓缩得到产物 **26-4** (盐酸盐形式), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

第五步 (26-5 的合成)

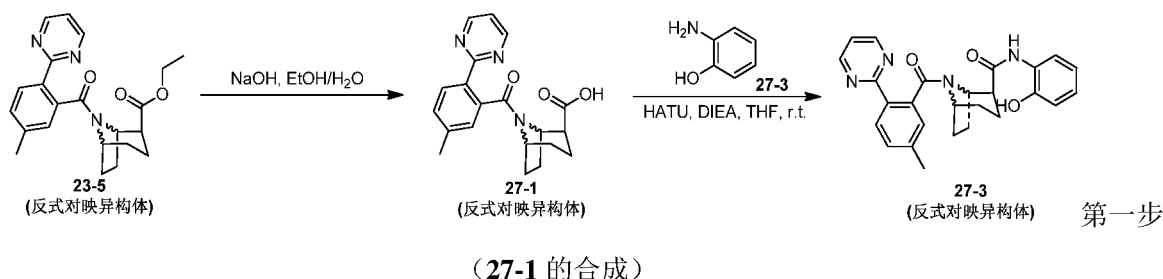
将化合物 **26-4** (120 mg, 0.37 mmol), 化合物 **5-1** (94 mg, 0.38 mmol), HATU (209 mg, 0.55 mmol) 和 DIEA (143 mg, 0.96 mmol) 溶于 5 mL 的 DMF 中, 室温下搅拌 3 小时, 反应液倒入食盐水溶液中并用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 依次用水 (10 mL×2)、饱和氯化钠溶液 (10 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩得到粗品, 经由制备 HPLC 纯化得到产物 **26-5** (14 mg, 产率: 7.8%)。

¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) = 8.91 - 8.78 (m, 2H), 8.21 - 8.00 (m, 2H), 7.59 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.17 (m, 2H), 6.92 (dd, J=3.8, 9.3 Hz, 1H), 5.17 - 5.01 (m, 1H), 4.81 - 4.58 (m, 2H), 4.34 (br. s., 1H), 2.64 - 2.36 (m, 3H), 2.29 - 2.09 (m, 2H), 2.01 - 1.67 (m, 6H)

实施例 27



27-3



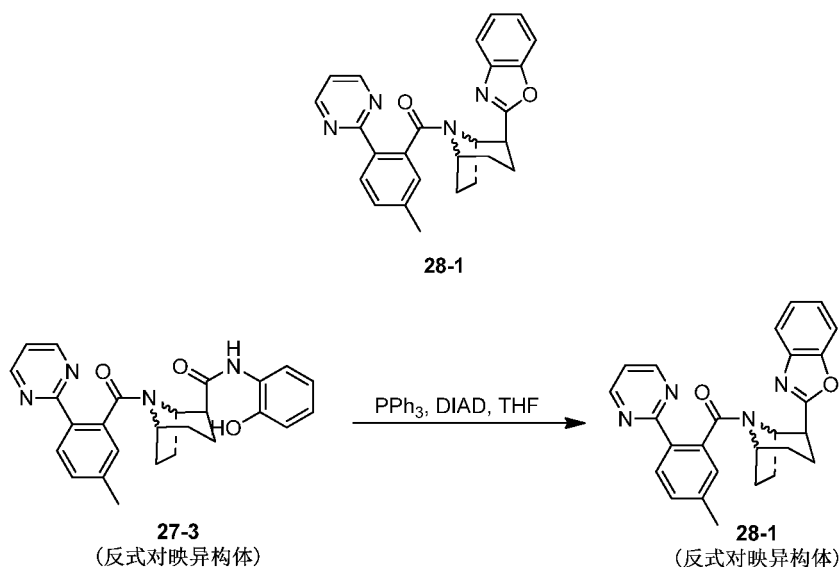
将化合物 **23-5** (190 mg) 溶于 10 mL 的 THF, 加入 10 mL 0.48% 的 LiOH 水溶液, 加热回流 3 小时, 滴加稀盐酸至弱酸性, 用乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩得到产物 **27-1** (160 mg, 94%), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

第二步 (27-3 的合成)

将化合物 **27-1** (105.4 mg, 0.3 mmol), 化合物 **23-2** (65.5 mg, 0.6 mmol), HATU (171 mg, 0.45 mmol) 和 DIEA (0.157 mL, 0.9 mmol) 溶于 5 mL 的 THF 中, 室温下搅拌 16 小时, 反应液倒入食盐水溶液中并用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 依次用水(5 mL×2)、饱和氯化钠溶液(5 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经由制备 TLC 板纯化得到产物 100 mg 的 **27-3** (100 mg, 淡黄色固体)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) = 10.63 (br. s., 0.5H), 9.23 (br. s., 1H), 8.76 (br. s., 0.5H), 8.38 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1.5H), 7.14 - 6.92 (m, 5H), 6.76 - 6.54 (m, 1.5H), 5.36 - 5.22 (m, 1H), 3.99 (br. s., 0.5H), 3.83 (br. s., 0.5H), 2.80 (s, 5H), 2.46 - 2.42 (m, 3H), 2.23 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 3H)

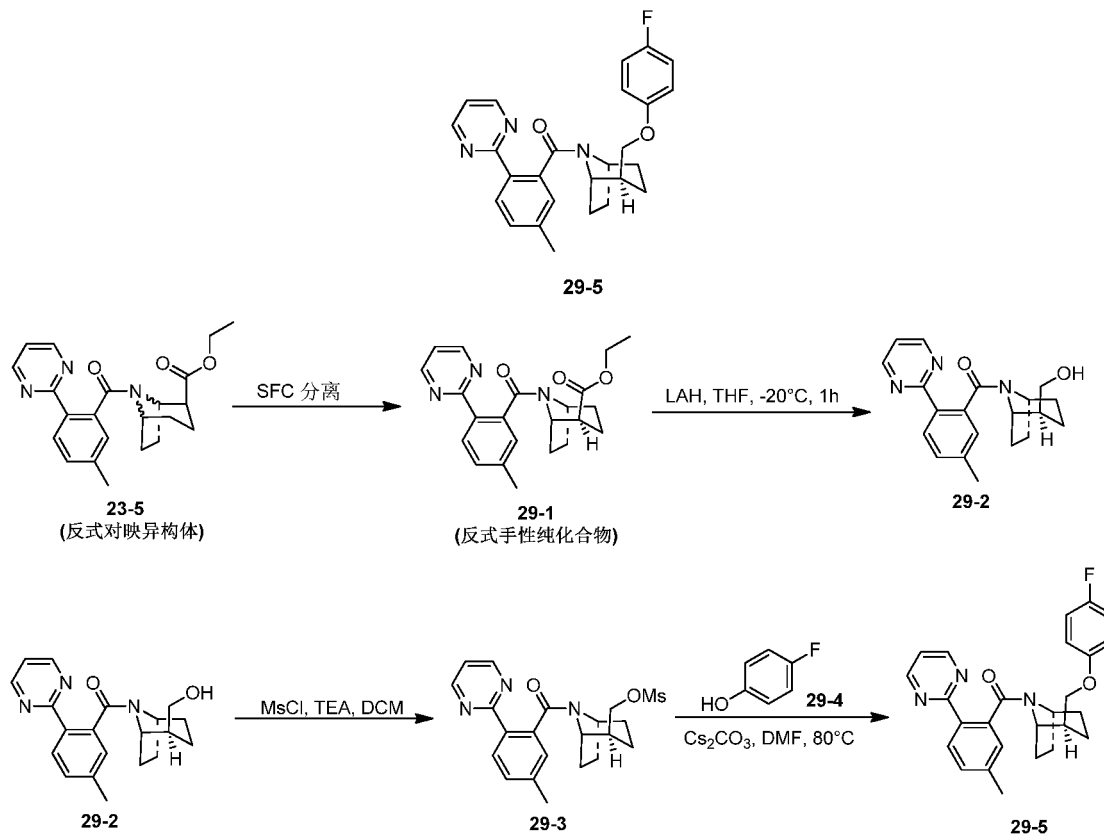
实施例 28



将化合物 **27-3** (88 mg, 0.2 mmol) 和三苯基膦 (52.4 mg, 0.2 mmol) 溶于 25mL THF 中, 氮气保护下用注射器加入 2 mL DIAD (40.4 mg, 0.2 mmol) 的 THF 溶液。反应液加热回流 3 小时, 倒入食盐水溶液中并用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 依次用水(10 mL×2)、饱和氯化钠溶液(10 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得到粗品, 粗品经由制备 TLC 板纯化得产物 **28-1** (11.7 mg, 白色固体, 产率: 13.37%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) = 10.51 (br. s., 0.4H), 10.03 (br. s., 0.1H), 9.15 (s, 1H), 8.74 (br. s., 1H), 8.39 (br. s., 1H), 8.26 - 8.10 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 1.5H), 7.05 (br. s., 1.5H), 6.92 (d, $J=8.5$ Hz, 1.5H), 6.74 (br. s., 1H), 5.24 (br. s., 1H), 4.99 - 4.81 (m, 2H), 4.01 (br. s., 0.6H), 3.78 (br. s., 0.4H), 2.78 (br. s., 1H), 2.43 (br. s., 4H), 2.25 (br. s., 1H), 2.11 - 1.93 (m, 3H), 1.81 (br. s., 1H)

实施例 29



第一步 (29-1 的合成)

将化合物 **23-5** (5 g) 经由 SFC 分离 (分离方法为: 仪器型号: MG II preparative SFC (SFC-1); 分离柱: ChiralPak OD, 250×30mmI.D.; 流动相: A: CO_2 , B: 乙醇 (0.1%氨水); 梯度: B 30%; 流速: 55mL/min; 背压: 100bar; 柱温: 38°C; 检测波长: 220nm) 得到手性纯化合物 **29-1** (2 g, 白色固体, 产率: 80%)。

第二步 (29-2 的合成)

将化合物 **29-1** (1.3 g, 3.426 mmol) 溶于 25mL THF 中, 冰乙醇浴条件下慢慢加入 LAH (100 mg, 2.5 mmol)。反应液于当前温度下搅拌 1 小时。加入 20 mL 无水 THF 稀释, 依次滴加 0.1 mL 水、0.1mL 15% 的氢氧化钠溶液和 0.3 mL 水淬灭反应, 再加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到产物 **29-2** (1.1 g, 淡黄色固体, 产率: 96%), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

第三步 (29-3 的合成)

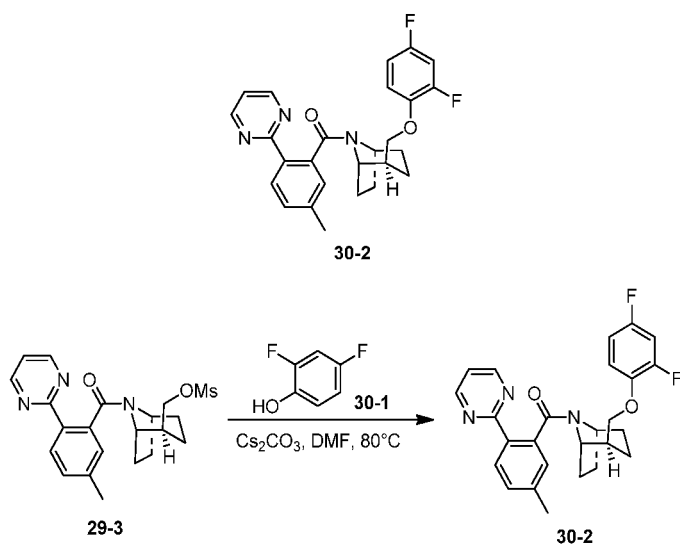
将化合物 **29-2** (200 mg, 0.6 mmol) 溶于 10mL DCM 中, 依次加入三乙胺 (152 mg, 1.5 mmol) 和 MsCl (103 mg, 0.9 mmol)。反应液室温下搅拌 2 小时, 倒入食盐水溶液中并用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 依次用水(10 mL×2)、饱和氯化钠溶液(10 mL×2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液减压浓缩得产物 **29-3** (244 mg, 产率: 98%), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

第四步 (29-5 的合成)

将化合物 **29-3** (98 mg, 0.237 mmol) 和化合物 **29-4** (53 mg, 0.474 mmol) 溶于 5 mL DMF 中, 室温下加入碳酸铯 (196 mg, 0.6 mmol)。反应液 80°C 下搅拌 16 小时, 倒入食盐水溶液中并用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 依次用水 (10 mL×2)、饱和氯化钠溶液 (10 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经由制备 HPLC 纯化得产物 **29-5** (5.45 mg, 白色固体, 产率: 5.3%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) = 8.76 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 8.70 (br. s., 1H), 8.16 (d, *J*=8.0 Hz, 0.5H), 8.10 (d, *J*=8.0 Hz, 0.5H), 7.31 (d, *J*=8.0 Hz, 0.5H), 7.17 (d, *J*=7.3 Hz, 1.5H), 7.10 (br. s., 1H), 6.98 - 6.88 (m, 3H), 6.57 (br. s., 1H), 5.00 (d, *J*=7.3 Hz, 0.6H), 4.92 (br. s., 0.4H), 4.26 (br. s., 0.6H), 4.04 (br. s., 0.4H), 3.84 (br. s., 1.5H), 3.66 (dd, *J*=6.0, 8.5 Hz, 0.5H), 2.41 (s, 2H), 2.17 (br. s., 0.5H), 1.98 - 1.73 (m, 7H), 1.52 (d, *J*=8.5 Hz, 1.5H), 1.25 (br. s., 1H)

实施例 30

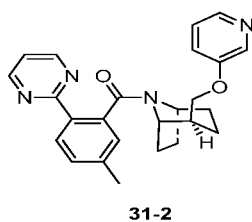


第一步 (30-2 的合成)

将化合物 **29-3** (98 mg, 0.237 mmol) 和化合物 **30-1** (63 mg, 0.474 mmol) 溶于 5 mL DMF 中, 室温下加入碳酸铯 (196 mg, 0.6 mmol)。反应液 80°C 下搅拌 16 小时, 倒入食盐水溶液中并用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 依次用水 (10 mL×2)、饱和氯化钠溶液 (10 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经由制备 HPLC 纯化得产物 **30-2** (19.63 mg, 白色固体, 产率: 18.4%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) = 8.75 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 8.70 (br. s., 1H), 8.17 (d, *J*=8.0 Hz, 0.6H), 8.12 (d, *J*=7.8 Hz, 0.4H), 7.31 (d, *J*=7.8 Hz, 0.5H), 7.21 (d, *J*=8.0 Hz, 0.5H), 7.18 - 7.05 (m, 2.5H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 6.79 (br. s., 1.5H), 5.01 (d, *J*=6.5 Hz, 0.5H), 4.92 (br. s., 0.5H), 4.32 (br. s., 0.6H), 4.12 (br. s., 0.4H), 4.03 - 3.68 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.21 (br. s., 1H), 2.02 (d, *J*=11.5 Hz, 2H), 1.94 - 1.78 (m, 4H), 1.61 - 1.48 (m, 2H), 1.25 (br. s., 1H)

实施例 31

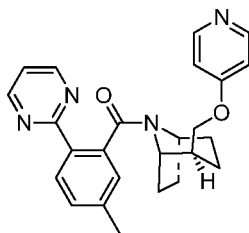




实施例 31 参考实施例 30 的合成路线, 其所用试剂 30-1 换为 31-1: **31-1**, 经制备 HPLC 纯化得到产物 **31-2** (5.79 mg, 白色固体, 产率: 5.9%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) = 8.84 - 8.61 (m, 2H), 8.47-8.26 (m, 1H), 8.18 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 0.5H), 8.02 (br. s., 0.5H), 7.37 (dd, *J*=1.5, 8.5 Hz, 0.5H), 7.33 - 7.27 (m, 1.5H), 7.22 - 7.04 (m, 3H), 5.02 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 4.40 (br. s., 0.5H), 4.17 - 4.06 (m, 0.5H), 3.92 (br. s., 1H), 3.80 (br. s., 0.5H), 3.74 (dd, *J*=5.5, 8.5 Hz, 0.5H), 2.41 (s, 1.5H), 2.26 - 2.21 (m, 0.5H), 1.99 - 1.73 (m, 6H), 1.67 (br. s., 1.5H), 1.51 (d, *J*=9.5 Hz, 1.5H), 0.98 -0.79 (m, 1H)

实施例 32



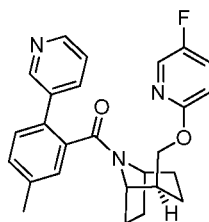
32-2



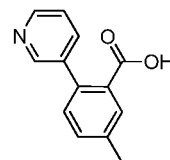
实施例 31 参考实施例 30 的合成路线, 其所用试剂 30-1 换为 32-1: **32-1**, 经制备 HPLC 纯化得到产物 **32-2** (7.32 mg, 白色固体, 产率: 7.46%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) = 8.75 (d, *J*=4.5 Hz, 2H), 8.26 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.87 (br. s., 2H), 7.36 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.20 (br. s., 2H), 6.60 (br. s., 2H), 4.75 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.29 (br. s., 1H), 3.90 (br. s., 2H), 2.45 (s, 3.5H), 2.07 (br. s., 3.5H), 1.77 (br. s., 1H), 1.63 (br. s., 2H), 1.52 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.34 (br. s., 1H)

实施例 33



33-2

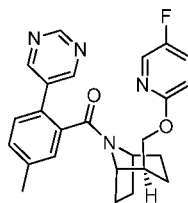


实施例 33 参考实施例 10 的合成路线, 其所用试剂 10-1 换为 33-1: **33-1**, 经由制备 HPLC 纯化得到产物 **33-2** (25 mg, 淡黄色固体, 产率: 29%)。

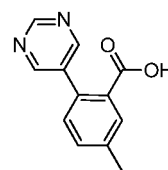
¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) = 8.87 - 8.68 (m, 1H), 8.68 - 8.48 (m, 1H), 8.30 - 7.89 (m, 2H), 7.58 - 7.40 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 7.18 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J*=3.0, 8.8 Hz, 0.4H),

6.30 (dd, $J=3.1, 8.9$ Hz, 0.6H), 4.95 - 4.71 (m, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 1H), 3.71 - 3.49 (m, 1H), 3.38 (br. s., 1H), 2.44 (s, 1H), 2.29 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.70 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.59 - 1.20 (m, 5H)

实施例 34



34-2

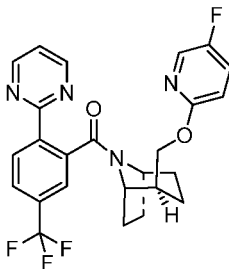


34-1

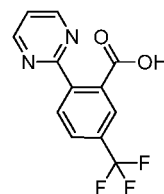
实施例 34 参考实施例 10 的合成路线, 其所用试剂 10-1 换为 34-1: 34-1, 经由制备 HPLC 纯化得到产物 **34-2** (30 mg, 淡黄色固体, 产率: 34.5%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) = 9.31 - 9.12 (m, 1H), 9.06 - 8.74 (m, 2H), 8.07 - 7.88 (m, 1H), 7.43 - 7.10 (m, 4H), 6.78 (dd, $J=3.4, 8.9$ Hz, 0.4H), 6.28 (dd, $J=3.4, 8.9$ Hz, 0.6H), 4.98 - 4.73 (m, 1H), 4.41 (br. s., 1H), 4.13 - 3.85 (m, 1H), 3.69 - 3.44 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.33 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 3H), 1.93 - 1.73 (m, 2H), 1.68 (br. s., 1H), 1.60 - 1.51 (m, 1H), 1.50 - 1.23 (m, 3H)

实施例 35



35-2

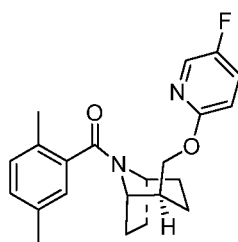
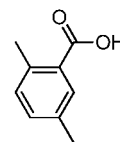


35-1

实施例 35 参考实施例 10 的合成路线, 其所用试剂 10-1 换为 35-1: 35-1, 经由制备 HPLC 纯化得到产物 **35-2** (4.47 mg, 白色固体, 产率: 4.6%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) = 8.80 (br. s., 2H), 8.52 - 8.25 (m, 1H), 7.86 - 7.63 (m, 2H), 7.31 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 6.75 (dd, $J=3.5, 9.0$ Hz, 0.5H), 6.26 (br. s., 0.5H), 5.02 (br. s., 1H), 4.65 - 4.38 (m, 1H), 4.28 - 3.98 (m, 1H), 3.78 (br. s., 1H), 2.27 - 2.10 (m, 1H), 2.06 - 1.79 (m, 3H), 1.59-1.56 (m, 4H), 1.25 (br. s., 1H)

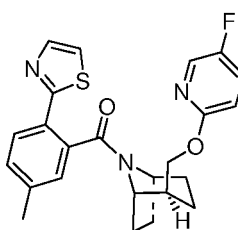
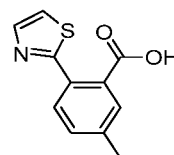
实施例 36

**36-2**

实施例 36 参考实施例 10 的合成路线, 其所用试剂 10-1 换为 36-1: **36-1**, 经由制备 HPLC 纯化得到产物 **36-2** (25.32 mg, 白色固体, 产率: 34.4%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) = 8.06 - 7.79 (m, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 6.95 - 6.77 (m, 2H), 6.29 (br. s., 1H), 5.09 - 4.93 (m, 1H), 4.54 (dd, $J=7.8, 10.5$ Hz, 0.5H), 4.34 (dd, $J=7.7, 10.4$ Hz, 0.5H), 4.22 - 4.14 (m, 0.5H), 4.06 (br. s., 1H), 3.73 (br. s., 0.5H), 2.44 - 2.19 (m, 3H), 2.19 - 2.05 (m, 3H), 2.04 - 1.87 (m, 3H), 1.87 - 1.60 (m, 3H), 1.60 - 0.90 (m, 3H)

实施例 37

**37-2**

实施例 37 参考实施例 10 的合成路线, 其所用试剂 10-1 换为 37-1: **37-1**, 经由制备 HPLC 纯化得到产物 **37-2** (29.63 mg, 米黄色固体, 产率: 33.9%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) = 8.30 - 7.93 (m, 1H), 7.92 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.54 (m, 1H), 7.46 - 6.95 (m, 4H), 6.79 (dd, $J=3.5, 9.0$ Hz, 0.5H), 6.33 (d, $J=6.3$ Hz, 0.5H), 5.11 - 4.76 (m, 1H), 4.69 - 4.24 (m, 1H), 4.16 - 3.97 (m, 1H), 3.89 - 3.55 (m, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.27 - 1.94 (m, 3H), 1.92 - 1.70 (m, 3H), 1.63 (br. s., 1H), 1.56 - 1.39 (m, 2H), 1.27 - 0.80 (m, 2H)

实验例1: OX1/2R体外测试

实验目的:

通过 FLIPR 检测细胞内钙信号变化, 以化合物的 IC₅₀ 值为指标, 来评价化合物对 OX1 和 OX2 GPCR 受体的抑制作用。

实验材料:

细胞系: HEK293-OX1和OX2稳转细胞株

HEK293-OX1 细胞培养基 (DMEM, Invitrogen#11960-044, 10%血清 Gibco#10099141, L-Glutamine 1×, Gibco#25030, 丙酮酸钠 1×, Gibco #11360, Geneticin 300µg/ml, Gibco #10131)

HEK293-OX2 细胞培养基 (DMEM, Invitrogen#11960-044, 10%血清 Gibco#10099141, L-Glutamine 1×, Gibco#25030, 丙酮酸钠 1×, Gibco #11360, Geneticin 300µg/ml, Gibco #10131, Blastisin 2µg/ml, Invitrogen # R21001)

胰酶(Invitrogen, #25200-072)

DPBS (Hyclone, #SH30028.01B)

Fluo-4 AM, Invitrogen# F14202

F-127, Invitrogen # P3000MP

Probenecid, Sigma # P8761

384 细胞板, Greiner # 781946

384 化合物板, Greiner # 781280

CO₂ 培养箱, Thermo#371

离心机, Eppendorf #5810R

Vi-cell 细胞计数仪, Beckman Coulter

POD 810 Plate Assembler 全自动微孔板预处理系统

Labcyte FLIPR, Molecular Device。

实验步骤和方法:

a)细胞接种 (HEK293-OX1 和 HEK293-OX2 细胞)

1) 37℃水浴预热培养基、胰酶、DPBS。吸掉细胞培养的培养基, 用 10mLD PBS 清洗;

2) 加入预热过的胰酶到培养瓶中, 旋转培养瓶使胰酶均匀覆盖培养瓶, 放到 37℃、5% CO₂ 培养箱中消化 1-2 分钟;

3) 每个 T150 用 10-15mL 培养基垂悬细胞, 800rpm 离心 5 分钟, 用 10mL 培养基重悬细胞, 吸取 1mL 细胞重悬液, 用 Vi-cell 计数;

4) 用培养基稀释 OX1 细胞到 5×10^5 /mL, OX2 细胞到 4×10^5 /mL, 用排枪将稀释好的细胞加入到 384 板 (Greiner. 781946) (50µL/孔, OX1 细胞 25000 cells/孔, OX2 细胞 20000 cells/孔)。将细胞板放置于 37℃、5% CO₂ 培养箱过夜。

b)化合物加样:

1)用 DMSO 将化合物稀释成 20mM, 3 倍稀释, 8 个梯度, 双复孔, 用 Echo 声波移液设备 (Echo liquid handler)加到化合物板中。然后再加 20µL 缓冲液, 保证 DMSO 终浓度为 0.1%;

c)FLIPR 实验:

1) 用真空泵洗掉 384 板中的细胞培养基, 加入 30µL Fluo4AM 荧光染料, 37℃、5% CO₂ 培养箱孵育 1 小时, 室温再平衡 10 分钟。

2) EC50 测试: 在冰上手动稀释 Orexin A, 3 倍稀释, 8 个梯度, 双复孔。再准备 DMSO 板, 使 DMSO 浓度为 0.5%。分别把细胞板、OrexinA 板, 以及 DMSO 板放入 FLIPR 中, 读取荧光值。

3) 通过 Orexin A 的 EC50 值, 计算出 EC70 值, 准备 $5 \times \text{EC70}$ 溶液, 用排枪加到 384 化合物板中, 放到冰上保存。

4) 在 FLIPR 中, 依次放入化合物板, $5 \times \text{EC70}$ 板, 细胞板, FLIPR 枪头, 运行程序, 读取荧光值。

d) 分析数据: 用 Prism5.0 来分析数据, 计算化合物的 IC50 值。

实验结果见表 1:

表1 FLIPR检测IC₅₀测试结果

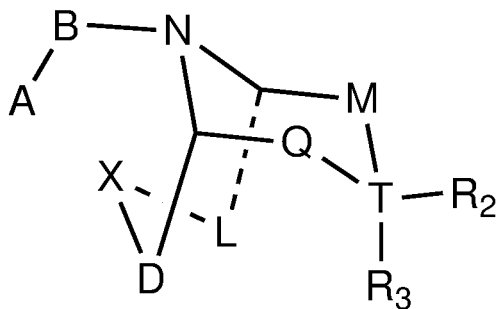
供试样品 (标题化合物)	hOX1R (nM)	hOX2R (nM)
MK6096	36	29
实施例 1 (1-16)	10	24
实施例 2 (2-1)	2296	2508
实施例 3 (3-3)	2072	1425
实施例 4 (4-1)	217	195
实施例 5 (5-3)	20	36
实施例 6 (6-1)	2552	4189
实施例 7 (7-3)	1270	291
实施例 8 (8-1)	4255	4609
实施例 9 (9-4)	24	15
实施例 10 (10-2)	29	73
实施例 11 (11-2)	321	363
实施例 12 (12-2)	219	206
实施例 13 (13-2)	47	663
实施例 14 (14-2)	16	20
实施例 15 (15-2)	37	55
实施例 16 (16-2)	56	440
实施例 17 (17-2)	43	47
实施例 18 (18-2)	127	904
实施例 19 (19-2)	41	372
实施例 20 (20-2)	7	26
实施例 21 (21-2)	567	741
实施例 22 (22-2)	2418	1371
实施例 23 (23-8)	45	97
实施例 24 (24-2)	56	87
实施例 25 (25-2)	113	124

实施例 26 (26-5)	48	37
实施例 27 (27-3)	3000	3000
实施例 28 (28-1)	34	23
实施例 29 (29-5)	68	121
实施例 30 (30-2)	489	262
实施例 31 (31-2)	305	221
实施例 32 (32-2)	7	6
实施例 33 (33-2)	10	24
实施例 34 (34-2)	2296	2508
实施例 35 (35-2)	2072	1425
实施例 36 (36-2)	217	195
实施例 37 (37-2)	20	36

结论：从表 1 可以看出，本发明的示例化合物对 OX1 和 OX2 GPCR 受体具有明显的抑制作用，其中部分示例化合物较阳性对照物具有更加优异的活性。并且研究发现对于部分示例化合物，立体构型的不同对 OX1 和 OX2 GPCR 受体的抑制作用影响较大。

权利要求

1. 式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,



(I)

其中,

A 选自任选被取代的 3~12 元环烷基或杂环烷基或环烷杂基, 所述环烷基或杂环烷基或环烷杂基可以单环、联环、螺环、并环或稠环形式存在, 取代基选自 F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、OH、SH、NH₂、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₁₋₆ 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₃₋₈ 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基, 杂原子或杂原子团分别独立地选自 C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C(=O)NH、C(=O)O、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 NH、O、S、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C=NH、C=O、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂, 取代基、杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的;

B 选自 C(=O)、S(=O)或 S(=O)₂;

X 选自任选被取代的(CH₂)_{r1}(U)_{r2}(CH₂)_{r3}, 取代基选自 F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、OH、SH、NH₂、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₁₋₆ 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₃₋₈ 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基, 杂原子或杂原子团分别独立地选自 C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C(=O)NH、C(=O)O、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 NH、O、S、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C=NH、C=O、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂, 取代基、杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的;

r₁、r₃ 分别独立地选自 0、1 或 2, r₂ 选自 0 或 1, r₁、r₂ 和 r₃ 同时为 0 表示 X 为仅起连接作用的单键;

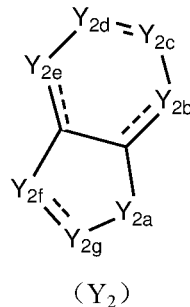
U 选自卤代或羟代或胺代或未被取代的 CH₂、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C(=O)NH、C(=O)O、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 NH、O、S、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C=NH、C=O、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂, 取代基的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的;

D、L 分别独立地选自任选被取代的 CH₂, 取代基选自 F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、OH、SH、NH₂、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₁₋₆ 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₃₋₈ 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基, 杂原子或杂原子团分别独立地选自 C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C(=O)NH、C(=O)O、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 NH、O、S、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C=NH、C=O、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂, 取代基、杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的;

T 选自 C 或者仅起连接作用的单键, 当 T 选自单键时 R_2 、 R_3 不存在;

M 选自 $C(Y)(R_{1a})$, 此时 Q 选自 $C(R_{1b})(R_{1c})$, 或者, M 选自 $C(R_{1b})(R_{1c})$, 此时 Q 选自 $C(Y)(R_{1a})$;

Y 选自 $-(CH_2)_{r4}(G)_{r5}(CH_2)_{r6}-Y_1$, Y_1 选自 $-O-E$ 或式 (Y_2) 所示结构,



G 选自卤代或羟代或胺代或未被取代的 CH_2 、 C_{1-6} 烷代或 C_{3-8} 环烷代或未被取代的 NH 、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 或 $C(=S)$, 取代基的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的;

r_4 、 r_6 分别独立地选自 0、1 或 2, r_5 选自 0 或 1, r_4 、 r_5 和 r_6 同时为 0 表示相应结构为仅起连接作用的单键;

E 选自任选被取代的 5~6 元环烷基或杂环基, 取代基选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 $=O$ 、 $=S$ 、 OH 、 SH 、 NH_2 、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C_{1-6} 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C_{3-8} 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基, 杂原子或杂原子团分别独立地选自 C_{1-6} 烷代或 C_{3-8} 环烷代或未被取代的 $C(=O)NH$ 、 $C(=O)O$ 、 C_{1-6} 烷代或 C_{3-8} 环烷代或未被取代的 NH 、 O 、 S 、 C_{1-6} 烷代或 C_{3-8} 环烷代或未被取代的 $C=NH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 和/或 $S(=O)_2$, 取代基、杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的;

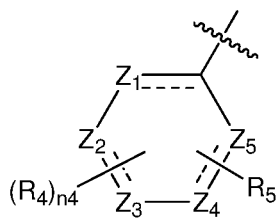
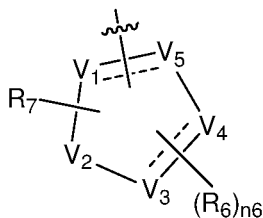
Y_{2a} 、 Y_{2b} 、 Y_{2c} 、 Y_{2d} 、 Y_{2e} 、 Y_{2f} 、 Y_{2g} 选自任选被取代的 CH_2 、 CH 、 NH 、或选自 N 、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 或 $C(=S)$, 且 Y_{2a} 、 Y_{2b} 、 Y_{2c} 、 Y_{2d} 、 Y_{2e} 、 Y_{2f} 、 Y_{2g} 至少一项为任选被取代的 CH 、 CH_2 或 NH , 取代基选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 $=O$ 、 $=S$ 、 OH 、 SH 、 NH_2 、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C_{1-6} 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C_{3-8} 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基, 杂原子或杂原子团分别独立地选自 C_{1-6} 烷代或 C_{3-8} 环烷代或未被取代的 $C(=O)NH$ 、 $C(=O)O$ 、 C_{1-6} 烷代或 C_{3-8} 环烷代或未被取代的 NH 、 O 、 S 、 C_{1-6} 烷代或 C_{3-8} 环烷代或未被取代的 $C=NH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 和/或 $S(=O)_2$, 取代基、杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的;

-----代表单键或双键;

R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{1c} 、 R_2 、 R_3 分别独立地选自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 $=O$ 、 $=S$ 、 OH 、 SH 、 NH_2 、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C_{1-6} 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C_{3-8} 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基, 杂原子或杂原子团分别独立地选自 C_{1-6} 烷代或 C_{3-8} 环烷代或未被取代的 $C(=O)NH$ 、 $C(=O)O$ 、 C_{1-6} 烷代或 C_{3-8} 环烷代或未被取代的 NH 、 O 、 S 、 C_{1-6} 烷代或 C_{3-8} 环烷代或未被取代的 $C=NH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 和/或 $S(=O)_2$, 取代基、杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的, 或者任选地 R_2 、 R_3 连接成环; 和

该化合物或其药学上可接受的盐包含一个或多个手性中心。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 A 选自式(A₁)或(A₂)所示结构单元:

(A₁)(A₂)

其中,

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、Z₅ 分别独立地选自卤代或羟代或胺代或未被取代的 CH 或 CH₂、或 C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C(=O)NH 或 NH、C=N、N、O、S、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)O、C(=O) 或 C(=S), 取代基的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的;

V₁、V₂、V₃、V₄、V₅ 分别独立地选自卤代或羟代或胺代或未被取代的 CH 或 CH₂、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C(=O)NH 或 NH、C=N、C、N、O、S、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)O、C(=O) 或 C(=S), 且 V₁₋₅ 至少一项为 C 或 N, 取代基的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的;

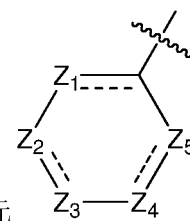
-----代表单键或双键;

R₄、R₆ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、OH、SH、NH₂、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₁₋₆ 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₃₋₈ 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基, 杂原子或杂原子团分别独立地选自 C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C(=O)NH、C(=O)O、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 NH、O、S、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C=NH、C=O、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂, 取代基、杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的;

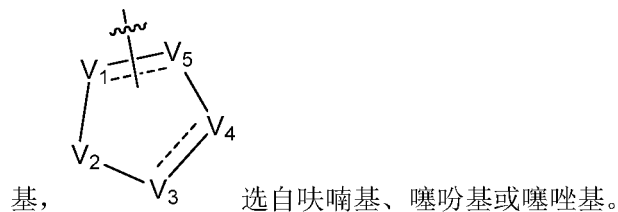
R₅、R₇ 分别独立地选自任选被取代的 5~6 元环烷基或杂环基, 取代基选自 F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、OH、SH、NH₂、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₁₋₆ 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₃₋₈ 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基, 杂原子或杂原子团分别独立地选自 C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C(=O)NH、C(=O)O、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 NH、O、S、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C=NH、C=O、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂, 取代基、杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的;

n₄ 选自 0、1、2、3、4; 和

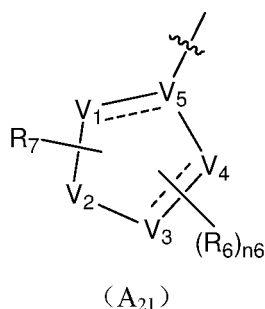
n₆ 选自 0、1、2、3。



3. 根据权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中结构单元 选自苯基或吡啶

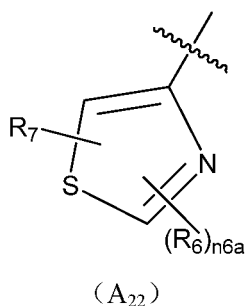


4. 根据权利要求 2 或 3 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中式 (A₂) 选自式 (A₂₁) 所示结构：



式中，V₁、V₂、V₃、V₄、V₅、R₆、R₇、n₆ 如权利要求 2 中所定义。

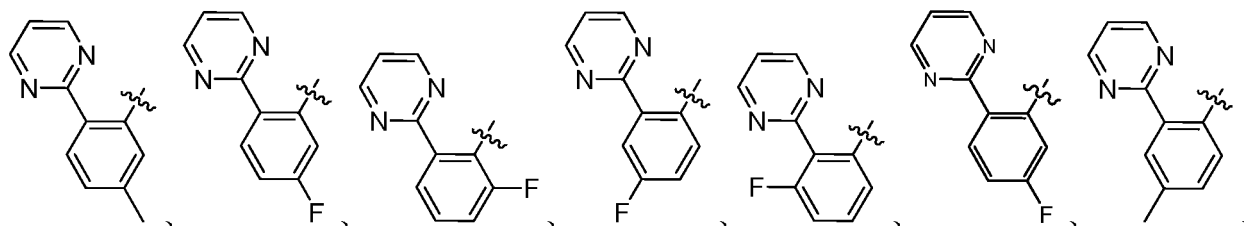
5. 根据权利要求 4 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 A 选自式 (A₂₂) 所示结构单元：

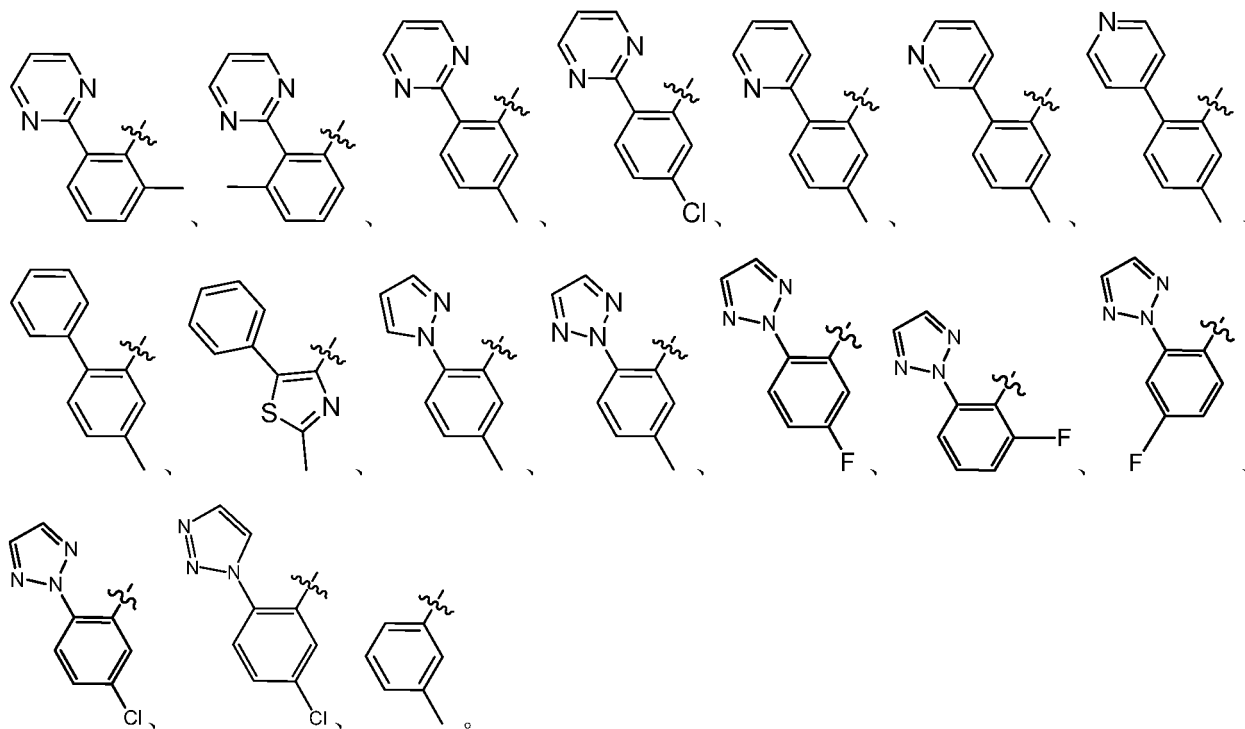


其中，R₆、R₇ 如权利要求 2 中所定义；n_{6a} 选自 0、1 或 2。

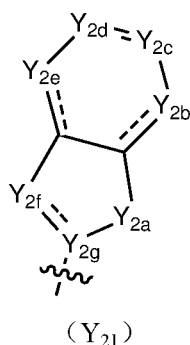
6. 根据权利要求 2、3、4 或 5 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述 R₅ 或 R₇ 中 5~6 元环烷基或杂环基分别独立地选自苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、嘧啶基、吡唑基、1,2,3-三唑基或 1,2,5-三唑基。

7. 根据权利要求 1、2、3、4 或 5 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述 A 选自：



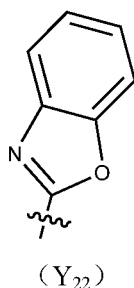


8. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中式 (Y₂) 选自式 (Y₂₁) 所示结构：

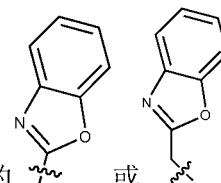


式中，Y_{2a}、Y_{2b}、Y_{2c}、Y_{2d}、Y_{2e}、Y_{2f}、Y_{2g} 如权利要求 1 中所定义。

9. 根据权利要求 8 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中式 (Y₂₁) 选自任选被取代的式 (Y₂₂) 所示结构：



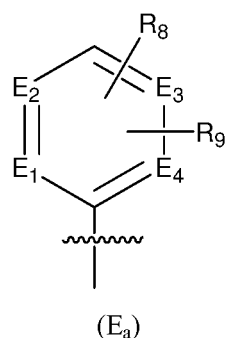
其中，取代基选自 F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、OH、SH、NH₂、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₁₋₆ 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₃₋₈ 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基，杂原子或杂原子团分别独立地选自 C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C(=O)NH、C(=O)O、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 NH、O、S、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C=NH、C=O、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂，取代基、杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的。



10. 根据权利要求 9 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Y 选自任选被取代的  或 。

11. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Y 选自 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{E}$ 或 $-\text{O}-\text{E}$, 其中, E 如权利要求 1 中所定义。

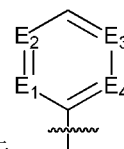
12. 根据权利要求 1 或 11 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 E 选自式(E_a)所示结构单元:

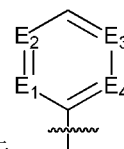


其中,

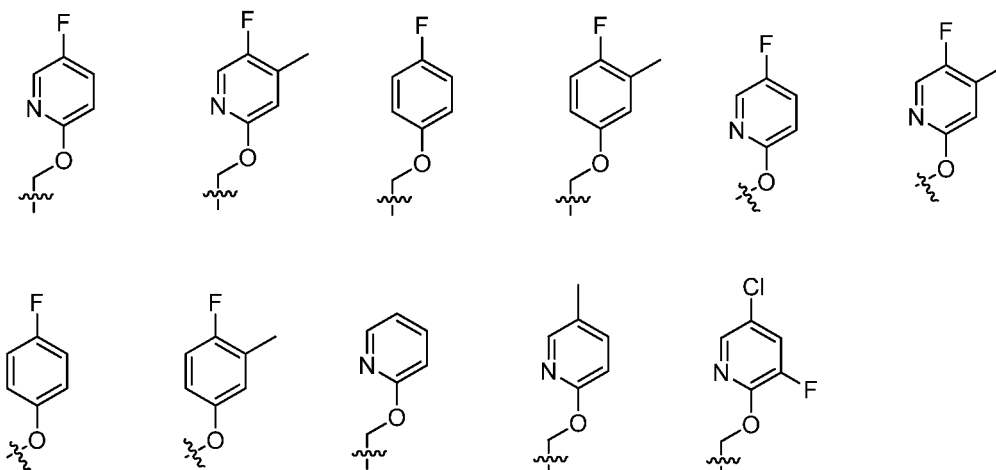
E₁、E₂、E₃、E₄ 分别独立地选自卤代或羟代或胺代或未被取代的 CH、N; 和

R₈、R₉ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、=O、=S、OH、SH、NH₂、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₁₋₆ 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、卤代或羟代或胺代或未被取代的 C₃₋₈ 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基, 杂原子或杂原子团分别独立地选自 C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C(=O)NH、C(=O)O、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 NH、O、S、C₁₋₆ 烷代或 C₃₋₈ 环烷代或未被取代的 C=NH、C=O、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂, 取代基、杂原子或杂原子团的数目在化学上可稳定实现的前提下是任意的。



13. 根据权利要求 12 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中将结构单元  限定为苯基或者吡啶基, 或将其替换为噻吩基或呋喃基。

14. 根据权利要求 12 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Y 选自:



15. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 U、X、G 分别独立地选自 NH 或 N-C₁₋₆ 烷基。

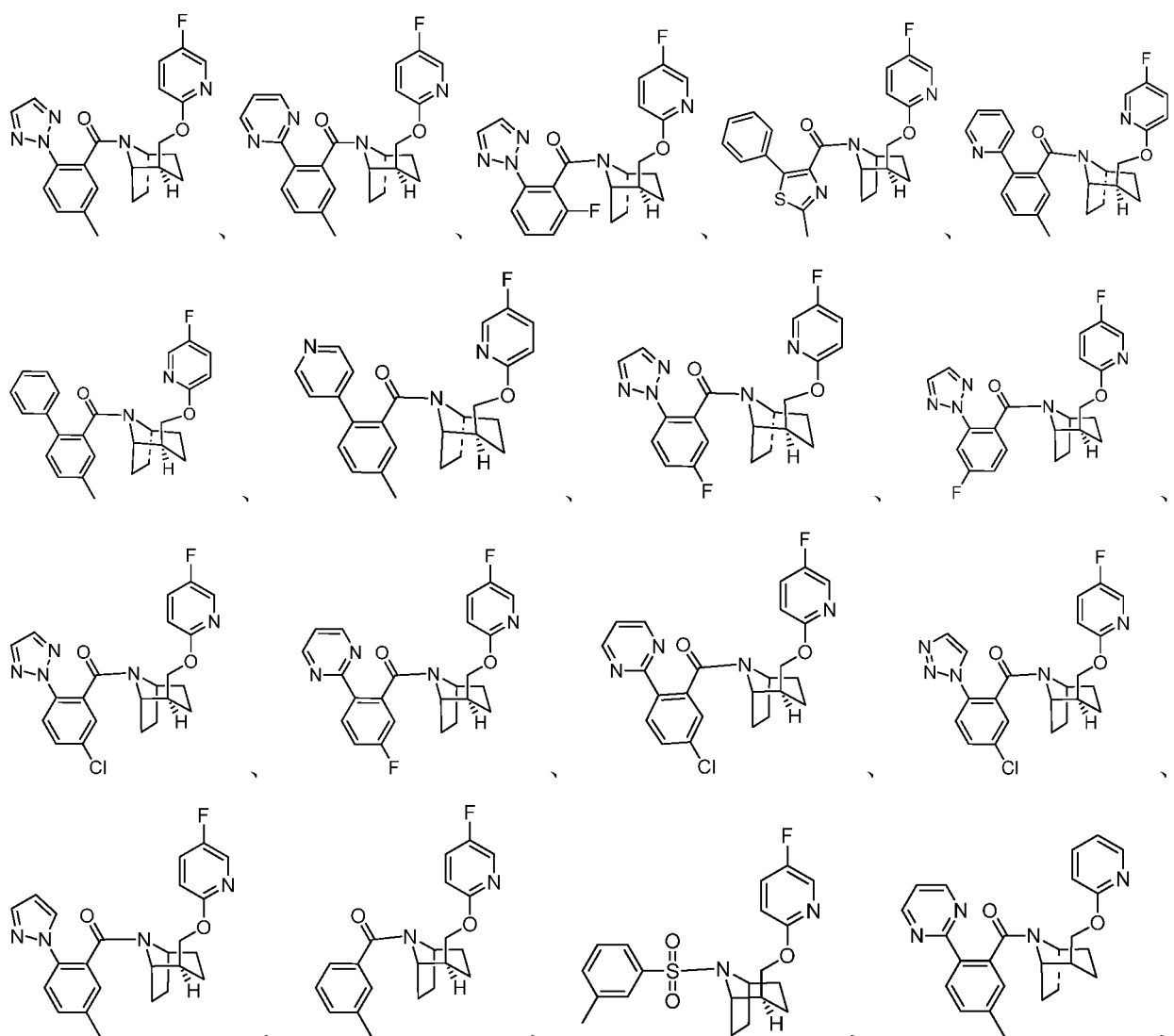
16. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_{1a}、R_{1b}、R_{1c} 分别独立地选自 H、甲基或氟。

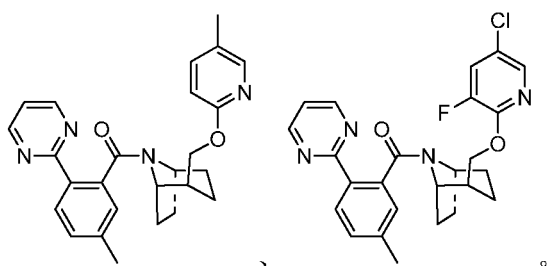
17. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R₂、R₃ 分别独立地选自 H、甲基、氟或环丙基。

18. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R₂、R₃ 连接成 3~8 元环烷基; 具体地, R₂、R₃ 连接成环丙基。

19. 根据权利要求 1~18 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 C₁₋₆ 烷基选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基, 其中所述丙基、丁基、戊基、己基任选地环化或部分环化。

20. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其具有如下结构:





21.一种药物组合物，包括治疗有效量的根据权利要求 1~20 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体。

22.根据权利要求 1~20 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求 21 所述的药物组合物在制备治疗失眠、慢性阻塞性肺病、阻塞性睡眠呼吸暂停、嗜睡、焦虑、强迫、恐慌、尼古丁依赖或饮食混乱障碍的药物中的应用。