

说明书

发明名称: 5-HT_{2A}受体反向激动剂及其制备方法和应用

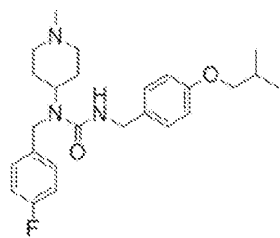
技术领域

[0001] 本发明涉及一类作为5-羟色胺2A(5-HT_{2A})受体反向激动剂的化合物及其制备方法, 及其在与5-HT_{2A}受体相关疾病领域的应用。

背景技术

[0002] 帕金森症(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经系统变性疾病, 平均发病年龄为60岁左右(Degirmenci, Yildiz. Cumhuriyet Medical Journal(2017), 39(3), 509-517.)。据2018年美国国立卫生研究院(NIH)数据显示, 全球范围内大约有400万~600万帕金森症患者, 其中, 多达50%的帕金森症患者患病期间会产生幻觉或妄想的严重症状, 严重影响患者的生活质量, 并且具有较高的发病率和死亡率。

[0003] 长期以来, 临床上主要采用抗精神病药物治疗帕金森症患者的幻觉和妄想。第一代抗精神病药物主要是抑制多巴胺D₂受体, 有着严重的锥体外束副作用。第二代抗精神病药物除抑制D₂受体外, 还更多抑制特定的5-HT受体特别是5-HT_{2A}受体, 具有更好的安全性, 即锥体外束副作用比第一代抗精神病药物更小。但是, 由于第二代抗精神病药物仍然具有D₂受体的抑制活性, 因此仍然有锥体外束副作用, 同时该类药物出现不同程度的体重增加的副作用。2016年, 美国FDA批准匹莫范色林(Pimavanserin)上市, 用于治疗帕金森病伴发的幻觉和妄想症状, 成为首个获批该适应症的药物。



匹莫范色林

[0004] 匹莫范色林是一种5-HT_{2A}受体反向激动剂, 可消除第一代和第二代抗精神病药物多巴胺受体抑制相关的锥体外束和体重增加副作用, 具有更好的安全

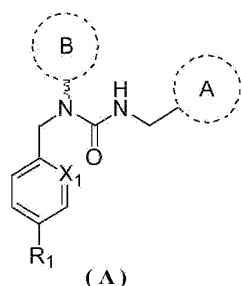
性。5-HT_{2A}是5-HT受体家族中的一种主要兴奋性受体亚型，属于配体门控通道和G蛋白耦联受体。5-HT_{2A}受体功能与神经元兴奋、行为效果、学习记忆和焦虑等密切相关，是抗精神病药物及精神分裂症治疗的重要作用靶点(Price,D.L.,et al.Behavioural Pharmacology(2012),23(4),426-433.)。

[0005] 5-HT_{2A}受体具有固有活性，在没有激动剂的存在下仍能产生效应。匹莫范色林作为5-HT_{2A}受体反向激动剂，与5-HT_{2A}受体结合后能够抑制受体的固有活性，使受体不发挥作用，产生与激动剂作用相反的效应，即使在没有激动剂存在时仍能表现出活性。而通常的5-HT_{2A}受体拮抗剂与受体结合后不能引起生物学效应，仅能通过抑制激动剂来表现其活性(WO2004064738A2)。因此，即使具有5-HT_{2A}受体拮抗活性的化合物，但不一定具有5-HT_{2A}受体反向激动活性。

[0006] 5-HT_{2A}受体反向激动剂作为药物在医药行业具有良好的应用前景，但目前仅匹莫范色林 获批上市。因此，尚需开发更多的5-HT_{2A}受体反向激动剂，以达到更好的治疗效果，满足临床患者的需求。

[0007] 发明内容

[0008] 在一个方面中，本发明提供了式(A)所示化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物：



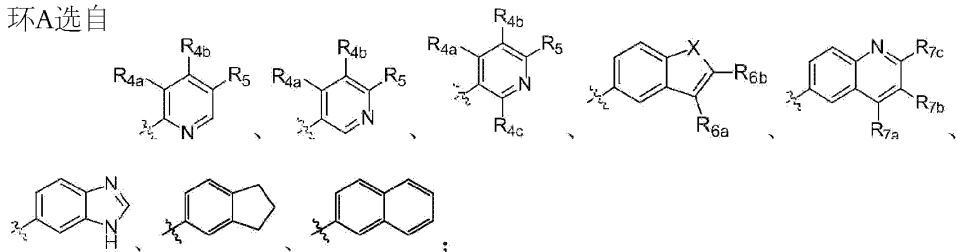
[0009] 其中，R₁选自卤素；

[0010] 环B选自

[0011] R₂独立地选自氢原子、C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基；

[0012] 每个 R_3 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基，或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基；

[0013] 环A选自



[0014] X选自 NR_{6c} 、O或S；

[0015] X_1 选自N或CH；

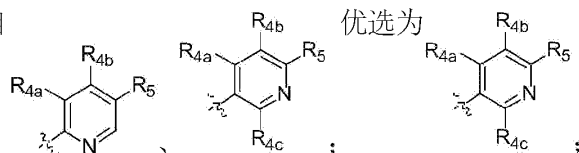
[0016] R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{7c} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基；

[0017] R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基；

[0018] n选自0、1、2、3。

[0019] 在式(A)化合物的一些实施方案中：

[0020] 环A选自



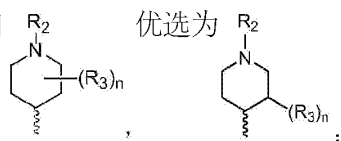
优选为

其他变量如本发明所定

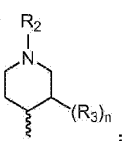
义。

[0021] 在式(A)化合物的一些实施方案中：

[0022] 环B选自



优选为



[0023] R_3 选自卤素，或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基； R_3 优选为F，或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成环丙基；

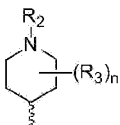
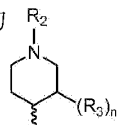
[0024] n为1或2；其他变量如本发明所定义。

[0025] 在式(A)化合物的一些实施方案中：

[0026] R_5' 选自 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基；优选地， R_5' 选自 2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基；其他变量如本发明所定义。

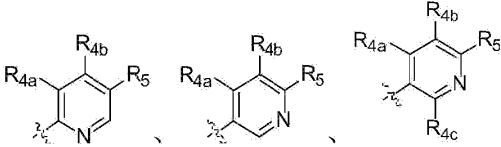
[0027] 在式(A)化合物的一些实施方案中：

[0028] R_1 选自卤素；

[0029] 环B选自  , 优选为  ;

[0030] R_2 独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基；

[0031] 每个 R_3 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基，或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基；

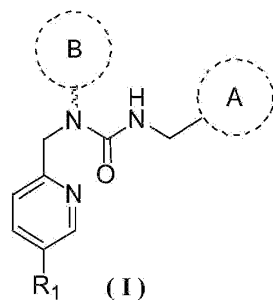
[0032] 环A选自  ;

[0033] R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基；

[0034] R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基；

[0035] n 选自 1、2、3；其他变量如本发明所定义。

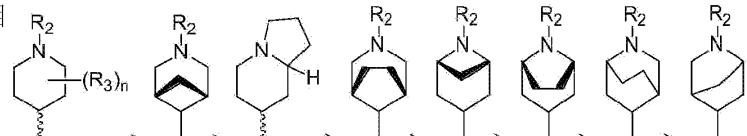
[0036] 在本发明的另一个方面中，本发明提供了式(I)所示化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物：



[0037] 其中，

[0038] R_1 选自卤素；

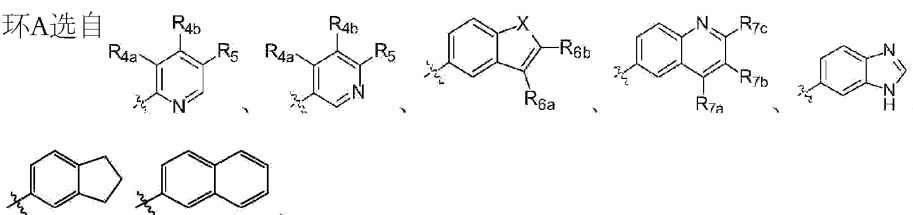
[0039] 环B选自



[0040] R_2 独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；

[0041] 每个 R_3 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基，或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基；

[0042] 环A选自



[0043] X选自 NR_{6c} 、O或S；

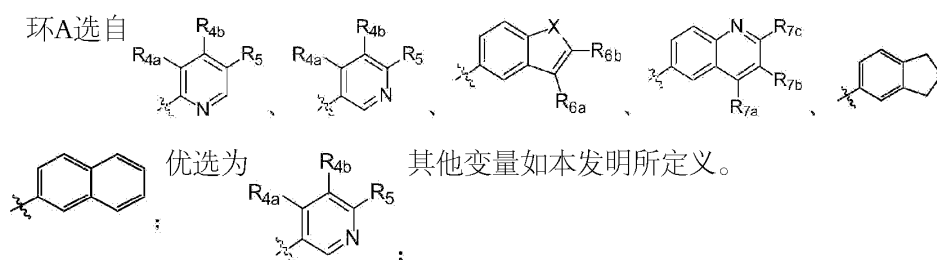
[0044] R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{7c} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基；

[0045] R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基；

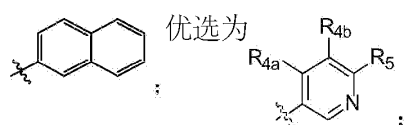
[0046] n选自0、1、2、3。

[0047] 在式(I)化合物的一些实施方案中：

[0048] 环A选自



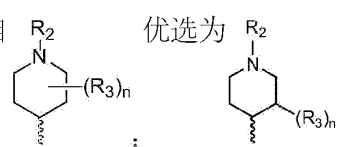
优选为



其他变量如本发明所定义。

[0049] 在式(I)化合物的一些实施方案中：

[0050] 环B选自



[0051] R_3 选自卤素, 或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基; R_3 优选为F, 或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成环丙基;

[0052] n 为1或2; 其他变量如本发明所定义。

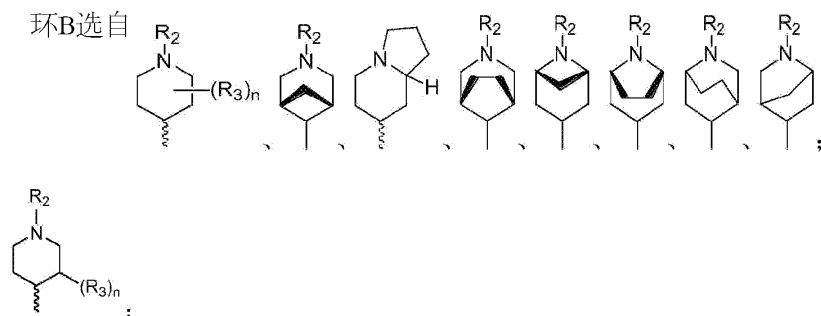
[0053] 在式(I)化合物的一些实施方案中:

[0054] R_5 选自 $-OR_5'$, R_5' 选自 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基; 优选地, R_5' 选自2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基; 其他变量如本发明所定义。

[0055] 在式(I)化合物的一些实施方案中:

[0056] R_1 选自F;

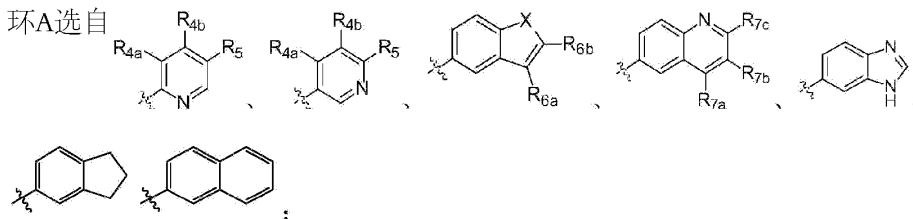
[0057] 环B选自



[0058] R_2 选自氢原子、甲基、 CD_3 、乙基、正丙基、异丙基、环丙基;

[0059] 每个 R_3 各自独立地氢原子、F、甲基, 或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成环丙基;

[0060] 环A选自



[0061] X 选自 NR_{6c} 、O或S;

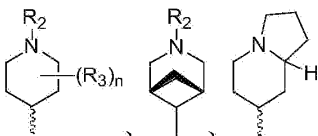
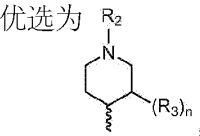
[0062] R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{7c} 各自独立地选自氢原子、F、Cl、Br、甲基、三氟甲基;

[0063] R_5 选自 $-OR_5'$, R_5' 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基; 优选地, R_5' 选自2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基;

[0064] n 选自0、1、2、3。

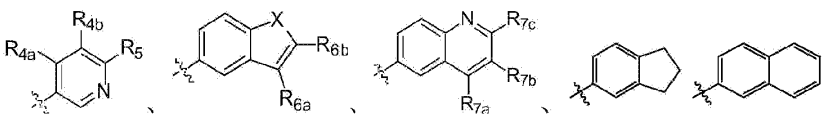
[0065] 在式(I)化合物的一些实施方案中:

[0066] R_1 选自F;

[0067] 环B选自 ; 优选为 ;

[0068] R_2 选自氢原子、甲基、 CD_3 、乙基、正丙基、异丙基、环丙基;

[0069] R_3 选自氢原子、F、甲基, 或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成环丙基;

[0070] 环A选自 ;

[0071] X 选自 NR_{6c} 、O或S;

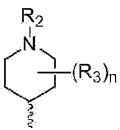
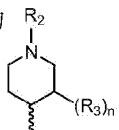
[0072] R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{7c} 各自独立地选自氢原子、F、Cl、Br、甲基、三氟甲基;

[0073] R_5 选自 $-OR_5'$, R_5' 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基, 优选地, R_5' 选自2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基;

[0074] n 选自0、1、2。

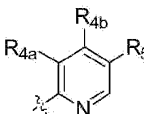
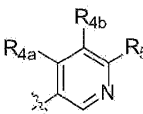
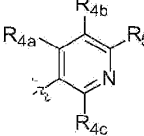
[0075] 在式(I)化合物的一些实施方案中:

[0076] R_1 选自卤素;

[0077] 环B选自 , 优选为 ;

[0078] R_2 独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基;

[0079] 每个 R_3 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基, 或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基;

[0080] 环A选自 , , ;

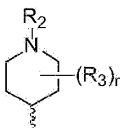
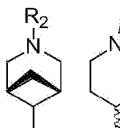
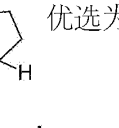
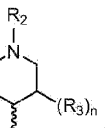
[0081] R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基;

[0082] R_5 选自 $-OR_5'$, R_5' 选自 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基;

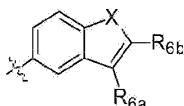
[0083] n 选自 1、2、3; 其他变量如本发明所定义。

[0084] 在式(I)化合物的一些实施方案中:

[0085] R_1 选自 F;

[0086] 环B选自 , , ; 优选为 ;

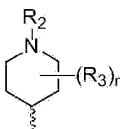
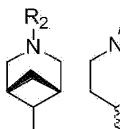
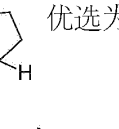
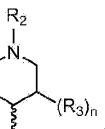
[0087] R_2 选自氢原子、甲基;

[0088] 环A选自 , X 选自 NR_{6c} 、O 或 S;

[0089] R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 各自独立地选自氢原子、F、Cl、Br、甲基、三氟甲基。

[0090] 在式(I)化合物的一些实施方案中:

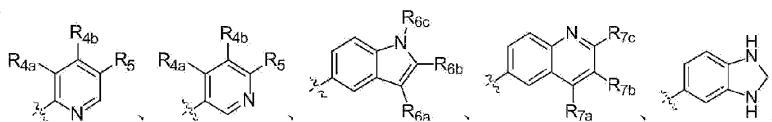
[0091] R_1 选自 F;

[0092] 环B选自 , , ; 优选为 ;

[0093] R_2 选自氢原子、甲基；

[0094] R_3 选自氢原子、F、甲基，或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成环丙基；

[0095] 环A选自



[0096] R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{7c} 各自独立地选自氢原子、F、Cl、Br、甲基、三氟甲基；

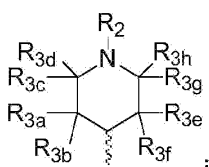
[0097] R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基；优选地， R_5' 选自2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基；

[0098] n 选自0、1、2。

[0099] 在式(I)化合物的一些实施方案中：

[0100] R_1 选自卤素；

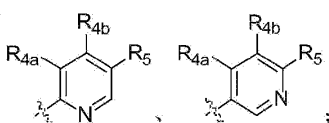
[0101] 环B选自



[0102] R_2 独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；

[0103] R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、 R_{3e} 、 R_{3f} 、 R_{3g} 、 R_{3h} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基；

[0104] 环A选自



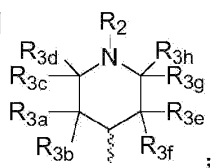
[0105] R_{4a} 、 R_{4b} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基；

[0106] R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基；优选地， R_5' 选自 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基。

[0107] 在式(I)化合物的一些实施方案中：

[0108] R_1 选自F;

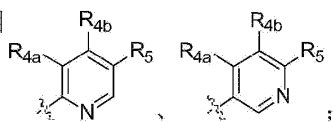
[0109] 环B选自



[0110] R_2 独立地选自氢原子、甲基、 CD_3 、乙基、正丙基、异丙基、环丙基; 优选为甲基;

[0111] R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、 R_{3e} 、 R_{3f} 、 R_{3g} 、 R_{3h} 各自独立地选自氢原子、F、甲基, 或者 R_{3a} 与 R_{3b} 、 R_{3c} 与 R_{3d} 、 R_{3e} 与 R_{3f} 、或 R_{3g} 与 R_{3h} 与所连接碳原子形成环丙基;

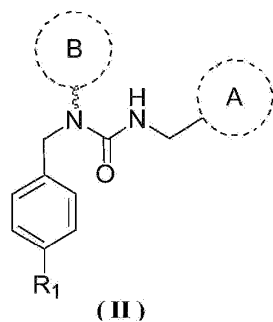
[0112] 环A选自



[0113] R_{4a} 和 R_{4b} 各自独立地选自氢原子、F、Cl、Br;

[0114] R_5 选自 $-OR_5'$, R_5' 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基; 优选地, R_5' 选自2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基。

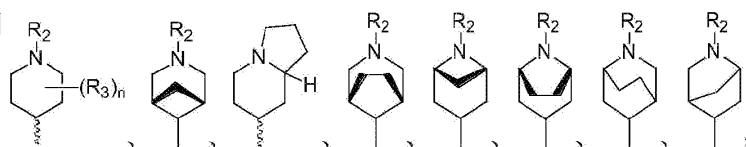
[0115] 在本发明的另一个方面中, 本发明提供了式(II)所示化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物:



[0116] 其中,

[0117] R_1 选自卤素;

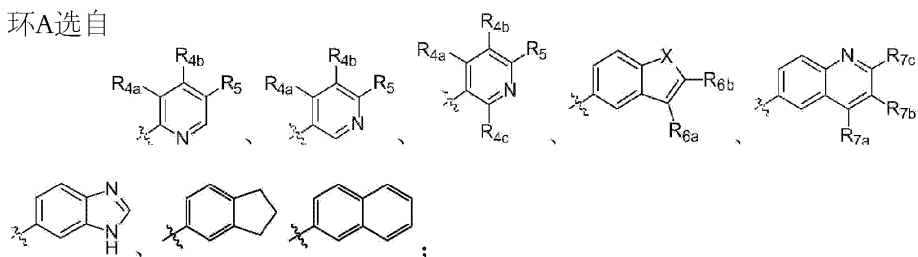
[0118] 环B选自



[0119] R_2 独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基；

[0120] 每个 R_3 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基，或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基；

[0121] 环A选自



[0122] X选自 NR_{6c} 、O或S；

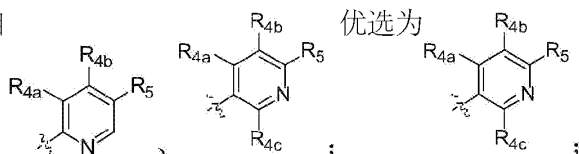
[0123] R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{7c} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基；

[0124] R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基；

[0125] n选自0、1、2、3。

[0126] 在式(II)化合物的一些实施方案中：

[0127] 环A选自

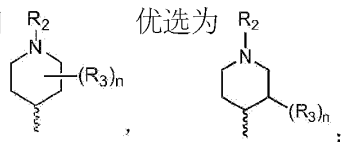


优选为 其他变量如本发明所定

义。

[0128] 在式(II)化合物的一些实施方案中：

[0129] 环B选自



[0130] R_3 选自卤素, 或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基; R_3 优选为F, 或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成环丙基;

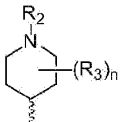
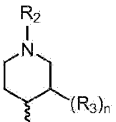
[0131] n 为1或2; 其他变量如本发明所定义。

[0132] 在式(II)化合物的一些实施方案中:

[0133] R_5' 选自 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基, 优选地, R_5' 选自2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基; 其他变量如本发明所定义。

[0134] 在式(II)化合物的一些实施方案中:

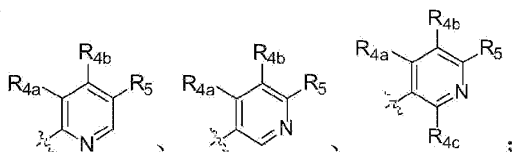
[0135] R_1 选自卤素;

[0136] 环B选自  , 优选为  ;

[0137] R_2 独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基;

[0138] 每个 R_3 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基, 或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基;

[0139] 环A选自



[0140] R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基;

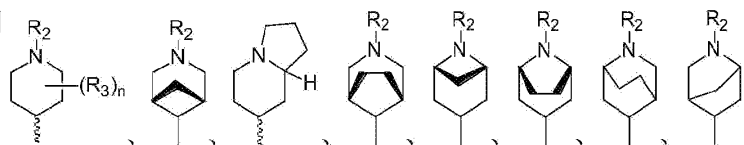
[0141] R_5 选自 $-OR_5'$, R_5' 选自 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基;

[0142] n 选自1、2、3; 其他变量如本发明所定义。

[0143] 在式(II)化合物的一些实施方案中:

[0144] R_1 选自F;

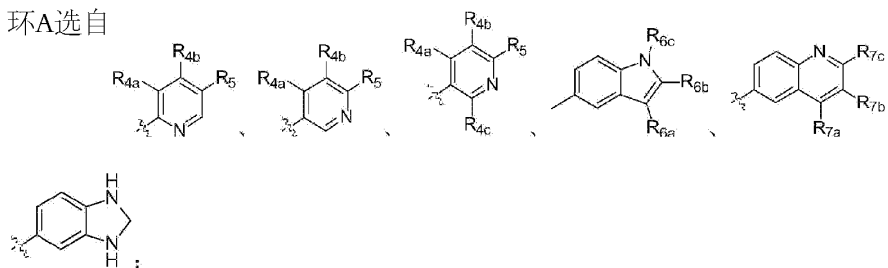
[0145] 环B选自



[0146] R_2 选自氢原子、甲基、 CD_3 、乙基、正丙基、异丙基、环丙基；

[0147] 每个 R_3 选自氢原子、F、甲基，或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成环丙基；

[0148] 环A选自



[0149] R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{7c} 各自独立地选自氢原子、F、Cl、Br、甲基、三氟甲基；

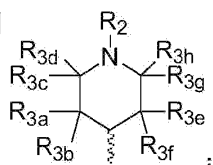
[0150] R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基，优选地， R_5' 选自2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基；

[0151] n 选自0、1、2、3。

[0152] 在式(II)化合物的一些实施方案中：

[0153] R_1 选自卤素；

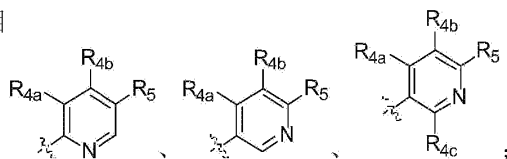
[0154] 环B选自



[0155] R_2 独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；

[0156] R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、 R_{3e} 、 R_{3f} 、 R_{3g} 、 R_{3h} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基，或者 R_{3a} 与 R_{3b} 、 R_{3c} 与 R_{3d} 、 R_{3e} 与 R_{3f} 、或 R_{3g} 与 R_{3h} 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基；

[0157] 环A选自



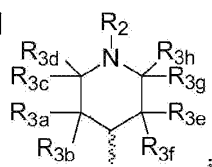
[0158] R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基；

[0159] R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基。

[0160] 在式(II)化合物的一些实施方案中：

[0161] R_1 选自F；

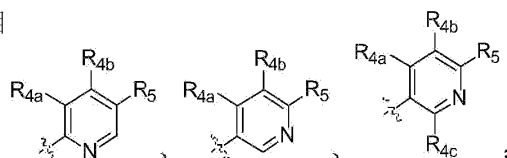
[0162] 环B选自



[0163] R_2 独立地选自氢原子、甲基、 CD_3 、乙基、正丙基、异丙基、环丙基；

[0164] R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、 R_{3e} 、 R_{3f} 、 R_{3g} 、 R_{3h} 各自独立地选自氢原子、F、甲基，或者 R_{3a} 与 R_{3b} 、 R_{3c} 与 R_{3d} 、 R_{3e} 与 R_{3f} 、或 R_{3g} 与 R_{3h} 与所连接碳原子形成环丙基；

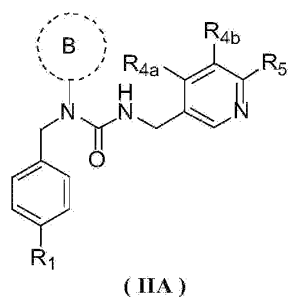
[0165] 环A选自



[0166] R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 各自独立地选自氢原子、F、Cl、Br；

[0167] R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基，优选地， R_5' 选自2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基。

[0168] 在一个方面中，本发明提供了式(IIA)所示化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物：



[0169] 其中,

[0170] R_1 选自卤素;

[0171] 环B选自

[0172] R_2 独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基;

[0173] 每个 R_3 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基;

[0174] R_{4a} 、 R_{4b} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基;

[0175] R_5 选自 $-OR_5'$, R_5' 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基, 优选地, R_5' 选自 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基;

[0176] n 选自0、1、2、3。

[0177] 在式(IIA)化合物的一些实施方案中:

[0178] 环B选自

, 优选为

[0179] R_3 选自卤素, 或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基; R_3 优选为F, 或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成环丙基;

[0180] n 为1或2; 其他变量如本发明所定义。

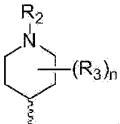
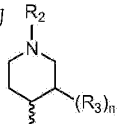
[0181] 在式(IIA)化合物的一些实施方案中:

[0182] R_5' 选自 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基; 优选地, R_5' 选自2,2,2-三氟乙基、

环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基；其他变量如本发明所定义。

[0183] 在式(IIA)化合物的一些实施方案中：

[0184] R_1 选自卤素；

[0185] 环B选自  , 优选为  ;

[0186] R_2 独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基；

[0187] 每个 R_3 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基，或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基；

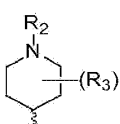
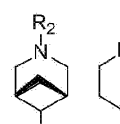
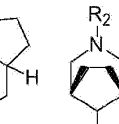
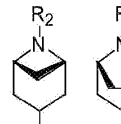
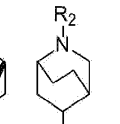
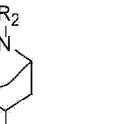
[0188] R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基；

[0189] R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基；

[0190] n 选自1、2、3；其他变量如本发明所定义。

[0191] 在式(IIA)化合物的一些实施方案中：

[0192] R_1 选自F；

[0193] 环B选自  ,  ,  ,  ,  ,  ;

[0194] R_2 选自氢原子、甲基、 CD_3 、乙基、正丙基、异丙基、环丙基；

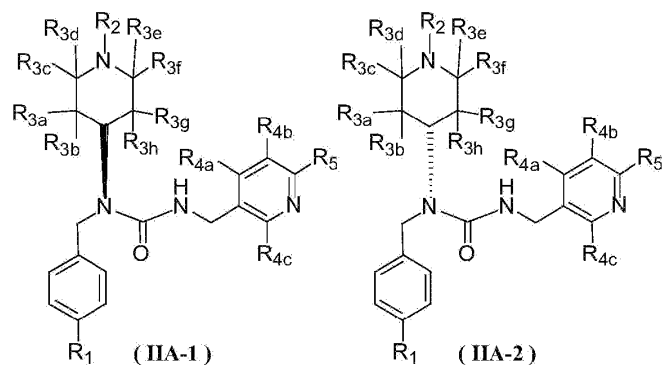
[0195] 每个 R_3 各自独立地选自氢原子、F、甲基；

[0196] R_{4a} 、 R_{4b} 各自独立地选自氢原子、F、Cl、Br、甲基、三氟甲基；

[0197] R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、2,2,2-三氟乙基、3,3-二氟环丁基，优选地， R_5' 选自2,2,2-三氟乙基、3,3-二氟环丁基；

[0198] n 选自0、1、2、3。

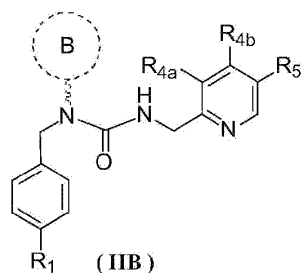
[0199] 在一个方面中，本发明提供了式(IIA-1)或(IIA-2)所示化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物：



- [0200] 其中,
- [0201] R₁选自卤素;
- [0202] R₂独立地选自氢原子、C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基;
- [0203] R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_{3e}、R_{3f}、R_{3g}、R_{3h}各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₃烷基,或者R_{3a}与R_{3b}、R_{3c}与R_{3d}、R_{3e}与R_{3f}、或R_{3g}与R_{3h}与所连接碳原子形成C₃₋₆环烷基;
- [0204] R_{4a}、R_{4b}、R_{4c}各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基;
- [0205] R₅选自-OR_{5'}, R_{5'}选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆卤代环烷基。
- [0206] 在式(IIA-1)或(IIA-2)化合物的一些实施方案中:
- [0207] R_{5'}选自C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆卤代环烷基;优选地, R_{5'}选自2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基;其他变量如本发明所定义。
- [0208] 在式(IIA-1)或(IIA-2)化合物的一些实施方案中:
- [0209] R₁选自F;
- [0210] R₂选自氢原子、甲基、CD₃、乙基、正丙基、异丙基、环丙基;
- [0211] R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、R_{3e}、R_{3f}、R_{3g}、R_{3h}各自独立地选自氢原子、F、甲基,或者R_{3a}与R_{3b}、R_{3c}与R_{3d}、R_{3e}与R_{3f}、或R_{3g}与R_{3h}与所连接碳原子形成环丙基;
- [0212] R_{4a}、R_{4b}、R_{4c}各自独立地选自氢原子、F、Cl、Br、甲基、三氟甲基;

[0213] R_5 选自 $-OR_5'$, R_5' 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基。

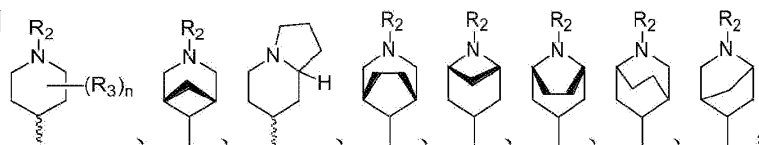
[0214] 在一个方面中,本发明提供了式(IIB)所示化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物:



[0215] 其中,

[0216] R_1 选自卤素;

[0217] 环B选自



[0218] R_2 独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基;

[0219] 每个 R_3 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基;

[0220] R_{4a} 、 R_{4b} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基;

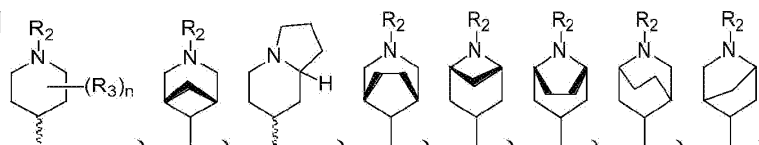
[0221] R_5 选自 $-OR_5'$, R_5' 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基;

[0222] n 选自0、1、2、3。

[0223] 在式(IIB)化合物的一些实施方案中:

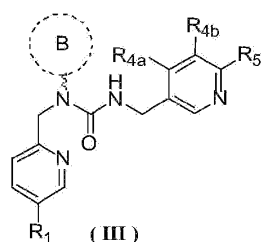
[0224] R_1 选自F;

[0225] 环B选自



[0226] R_2 选自氢原子、甲基、 CD_3 、乙基、正丙基、异丙基、环丙基;

- [0227] 每个 R_3 各自独立地选氢原子、F、甲基；
- [0228] R_{4a} 、 R_{4b} 各自独立地选自氢原子、F、Cl、Br、甲基、三氟甲基；
- [0229] R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、2,2,2-三氟乙基、3,3-二氟环丁基；
- [0230] n 选自0、1、2、3。
- [0231] 在另一个方面中，本发明提供了式(III)所示化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物：



- [0232] 其中，
- [0233] R_1 选自卤素；
- [0234] 环B选自
-
- [0235] R_2 独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；
- [0236] 每个 R_3 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基，或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基；
- [0237] R_{4a} 和 R_{4b} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基；
- [0238] R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基；
- [0239] n 选自0、1、2、3。
- [0240] 在式(III)化合物的一些实施方案中：
- [0241] 环B选自
-
- 优选为
-

[0242] R_3 选自卤素, 或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基; R_3 优选为F, 或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成环丙基;

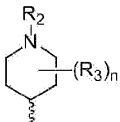
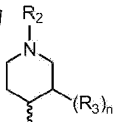
[0243] n 为1或2; 其他变量如本发明所定义。

[0244] 在式(III)化合物的一些实施方案中:

[0245] R_5' 选自 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基; 优选地, R_5' 选自2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基; 其他变量如本发明所定义。

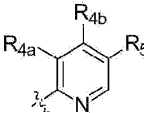
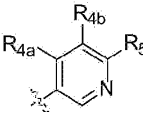
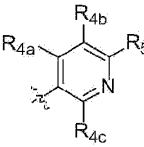
[0246] 在式(III)化合物的一些实施方案中:

[0247] R_1 选自卤素;

[0248] 环B选自  , 优选为  ;

[0249] R_2 独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基;

[0250] 每个 R_3 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基, 或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基;

[0251] 环A选自  ,  ,  ;

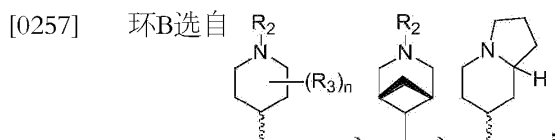
[0252] R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基;

[0253] R_5 选自 $-OR_5'$, R_5' 选自 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基;

[0254] n 选自1、2、3; 其他变量如本发明所定义。

[0255] 在式(III)所示化合物的一些实施方案中:

[0256] R_1 选自卤素;



[0258] R_2 独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基；

[0259] 每个 R_3 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基，或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基；

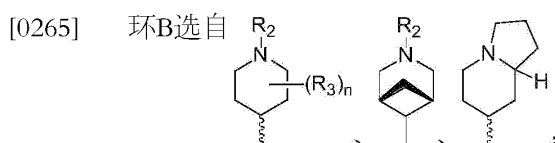
[0260] R_{4a} 和 R_{4b} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基；

[0261] R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基；

[0262] n 选自0、1、2。

[0263] 在式(III)所示化合物的一些实施方案中：

[0264] R_1 选自F；



[0266] R_2 独立地选自氢原子、甲基；

[0267] 每个 R_3 各自独立地选自氢原子、F、Cl、Br、甲基，或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成环丙基；

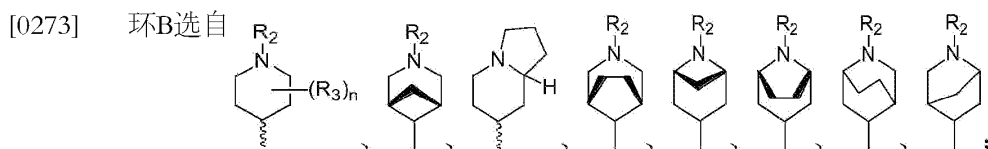
[0268] R_{4a} 和 R_{4b} 各自独立地选自氢原子、氢原子、F、Cl、Br；

[0269] R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基；

[0270] n 选自0、1、2。

[0271] 在式(III)所示化合物的一些实施方案中：

[0272] R_1 选自卤素；

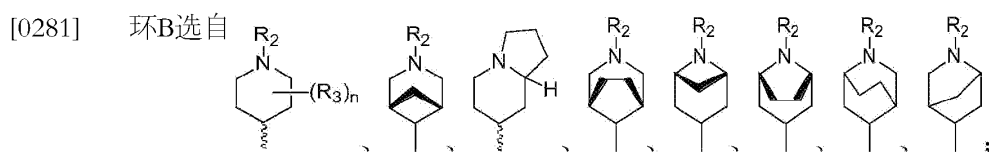


- [0274] R_2 独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；
- [0275] 每个 R_3 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基；
- [0276] R_{4a} 、 R_{4b} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基；
- [0277] R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基；

[0278] n 选自0、1、2、3。

[0279] 在式(III)化合物的一些实施方案中：

[0280] R_1 选自F；



[0282] R_2 选自氢原子、甲基、 CD_3 、乙基、正丙基、异丙基、环丙基；

[0283] 每个 R_3 各自独立地选自氢原子、F、甲基；

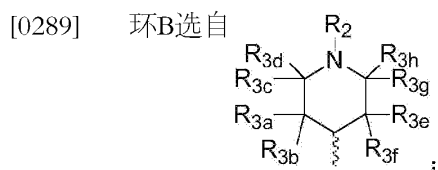
[0284] R_{4a} 、 R_{4b} 各自独立地选自氢原子、F、Cl、Br、甲基、三氟甲基；

[0285] R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、2,2,2-三氟乙基、3,3-二氟环丁基；

[0286] n 选自0、1、2、3。

[0287] 在式(III)所示化合物的一些实施方案中：

[0288] R_1 选自卤素；



[0290] R_2 独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；

[0291] R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、 R_{3e} 、 R_{3f} 、 R_{3g} 、 R_{3h} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基，或者 R_{3a} 与 R_{3b} 、 R_{3c} 与 R_{3d} 、 R_{3e} 与 R_{3f} 、或 R_{3g} 与 R_{3h} 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基；

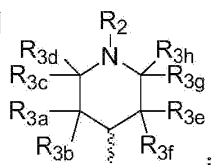
[0292] R_{4a} 和 R_{4b} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基；

[0293] R_5 选自 $-OR_5'$, R_5' 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基。

[0294] 在式(III)所示化合物的一些实施方案中:

[0295] R_1 选自F;

[0296] 环B选自



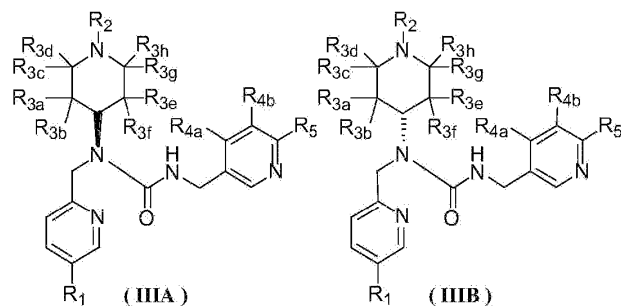
[0297] R_2 独立地选自氢原子、甲基;

[0298] R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、 R_{3e} 、 R_{3f} 、 R_{3g} 、 R_{3h} 各自独立地选自氢原子、F、甲基,或者 R_{3a} 与 R_{3b} 、 R_{3c} 与 R_{3d} 、 R_{3e} 与 R_{3f} 、或 R_{3g} 与 R_{3h} 与所连接碳原子形成环丙基;

[0299] R_{4a} 和 R_{4b} 各自独立地选自氢原子、氢原子、F、Cl、Br;

[0300] R_5 选自 $-OR_5'$, R_5' 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基。

[0301] 在另一个方面中,本发明提供了式(IIIA)或(IIIB)所示化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物:

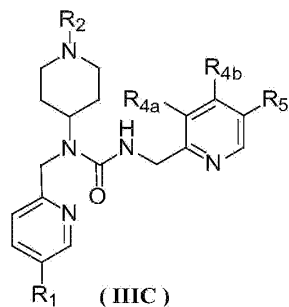


[0302] 其中,

[0303] R_1 选自卤素;

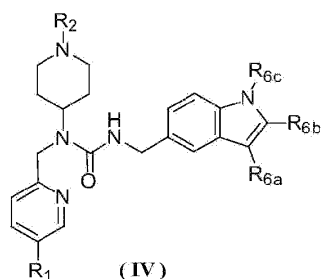
[0304] R_2 选自氢原子、 C_{1-3} 烷基;

- [0305] R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、 R_{3e} 、 R_{3f} 、 R_{3g} 、 R_{3h} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基，或者 R_{3a} 与 R_{3b} 、 R_{3c} 与 R_{3d} 、 R_{3e} 与 R_{3f} 、或 R_{3g} 与 R_{3h} 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基；
- [0306] R_{4a} 和 R_{4b} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基；
- [0307] R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基。
- [0308] 在式(IIIA)或(IIIB)所示化合物的一些实施方案中：
- [0309] R_1 选自F；
- [0310] R_2 选自氢原子、甲基；
- [0311] R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、 R_{3e} 、 R_{3f} 、 R_{3g} 、 R_{3h} 各自独立地选自氢原子、F、甲基，或者 R_{3a} 与 R_{3b} 、 R_{3c} 与 R_{3d} 、 R_{3e} 与 R_{3f} 、或 R_{3g} 与 R_{3h} 与所连接碳原子形成环丙基；
- [0312] R_{4a} 和 R_{4b} 各自独立地选自氢原子、F、Cl、Br；
- [0313] R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基。
- [0314] 在另一个方面中，本发明提供了式(IIIC)所示化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物：



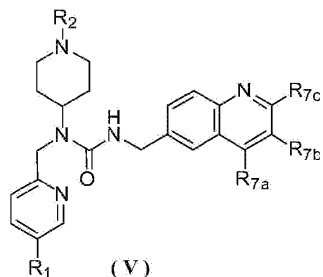
- [0315] 其中，
- [0316] R_1 选自卤素；
- [0317] R_2 选自氢原子、 C_{1-3} 烷基；
- [0318] R_{4a} 和 R_{4b} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基；

- [0319] R_5 选自 $-OR_5'$, R_5' 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基。
- [0320] 在式(II)所示化合物的一些实施方案中:
- [0321] R_1 选自F;
- [0322] R_2 选自氢原子、甲基;
- [0323] R_{4a} 和 R_{4b} 各自独立地选自氢原子、氢原子、F、Cl、Br;
- [0324] R_5 选自 $-OR_5'$, R_5' 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基。
- [0325] 在另一个方面中,本发明提供了式(IV)所示化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物:



- [0326] 其中,
- [0327] R_1 选自卤素;
- [0328] R_2 选自氢原子、 C_{1-3} 烷基;
- [0329] R_{6a} 、 R_{6b} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 卤代烷基;
- [0330] R_{6c} 选自氢原子、 C_{1-3} 烷基。
- [0331] 在式(IV)所示化合物的一些实施方案中:
- [0332] R_1 选自F;
- [0333] R_2 选自氢原子、甲基;
- [0334] R_{6a} 、 R_{6b} 各自独立地选自氢原子、F、三氟甲基;
- [0335] R_{6c} 选自氢原子、甲基。

[0336] 在另一个方面中, 本发明提供了式(V)所示化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物:



[0337] 其中,

[0338] R_1 选自卤素;

[0339] R_2 选自氢原子、 C_{1-3} 烷基;

[0340] R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{7c} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 卤代烷基。

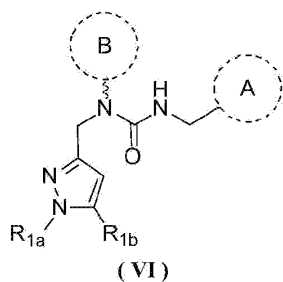
[0341] 在式(V)所示化合物的一些实施方案中:

[0342] R_1 选自F;

[0343] R_2 选自氢原子、甲基;

[0344] R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{7c} 各自独立地选自氢原子、F、三氟甲基。

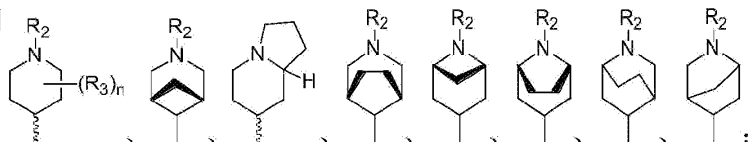
[0345] 在本发明的另一个方面中, 本发明提供了式(VI)所示化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物:



[0346] 其中,

[0347] R_{1a} 、 R_{1b} 各自独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基;

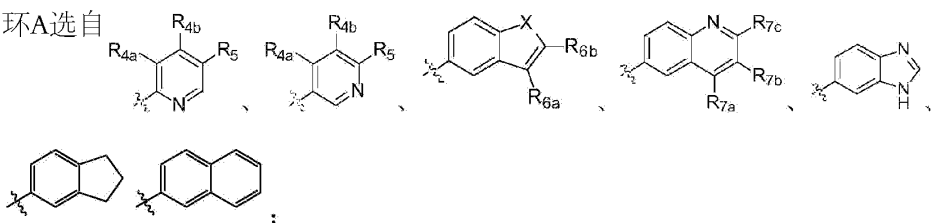
[0348] 环B选自



[0349] R_2 独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基；

[0350] 每个 R_3 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基，或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基；

[0351] 环A选自



[0352] X选自 NR_{6c} 、O或S

[0353] R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{7c} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基；

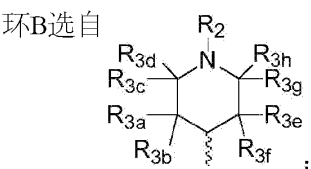
[0354] R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基；

[0355] n选自0、1、2、3。

[0356] 在式(VI)化合物的一些实施方案中：

[0357] R_{1a} 、 R_{1b} 各自独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基；

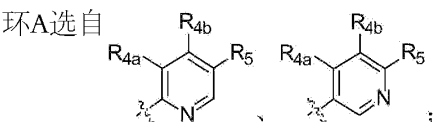
[0358] 环B选自



[0359] R_2 独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；

[0360] R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、 R_{3e} 、 R_{3f} 、 R_{3g} 、 R_{3h} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基；

[0361] 环A选自



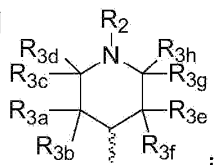
[0362] R_{4a} 、 R_{4b} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基；

[0363] R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基。

[0364] 在式(VI)化合物的一些实施方案中：

[0365] R_{1a} 、 R_{1b} 各自独立地选自氢原子、甲基；

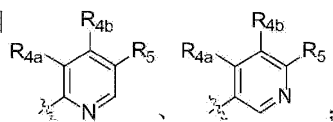
[0366] 环B选自



[0367] R_2 独立地选自氢原子、甲基、 CD_3 、乙基、正丙基、异丙基、环丙基；

[0368] R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、 R_{3e} 、 R_{3f} 、 R_{3g} 、 R_{3h} 各自独立地选自氢原子、F、甲基，或者 R_{3a} 与 R_{3b} 、 R_{3c} 与 R_{3d} 、 R_{3e} 与 R_{3f} 、或 R_{3g} 与 R_{3h} 与所连接碳原子形成环丙基；

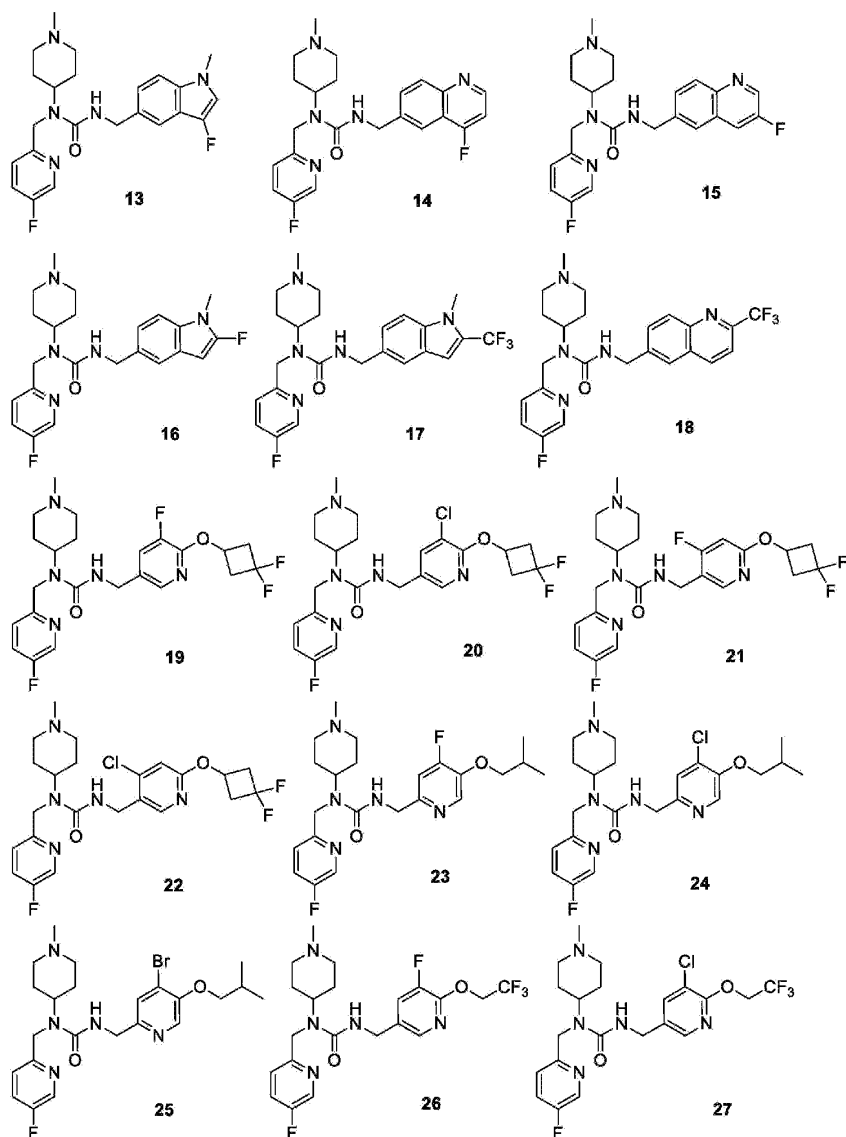
[0369] 环A选自

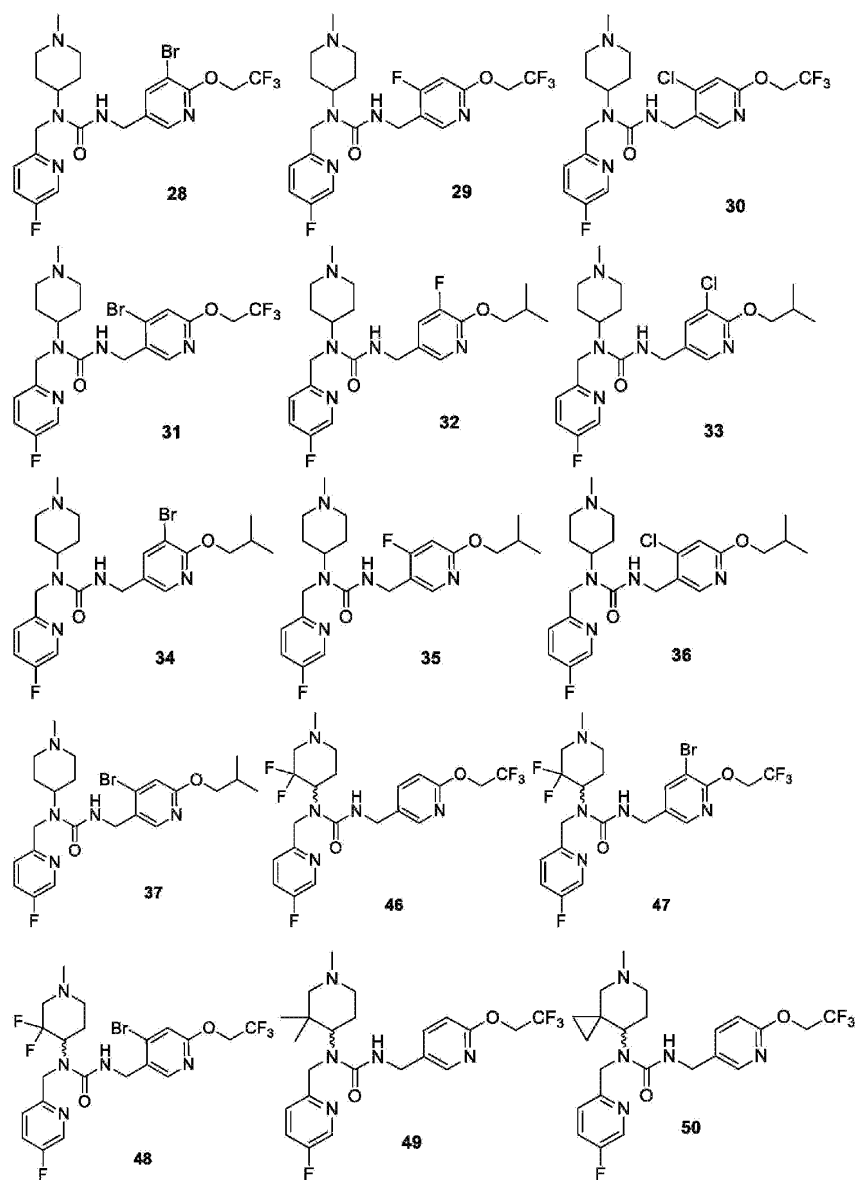


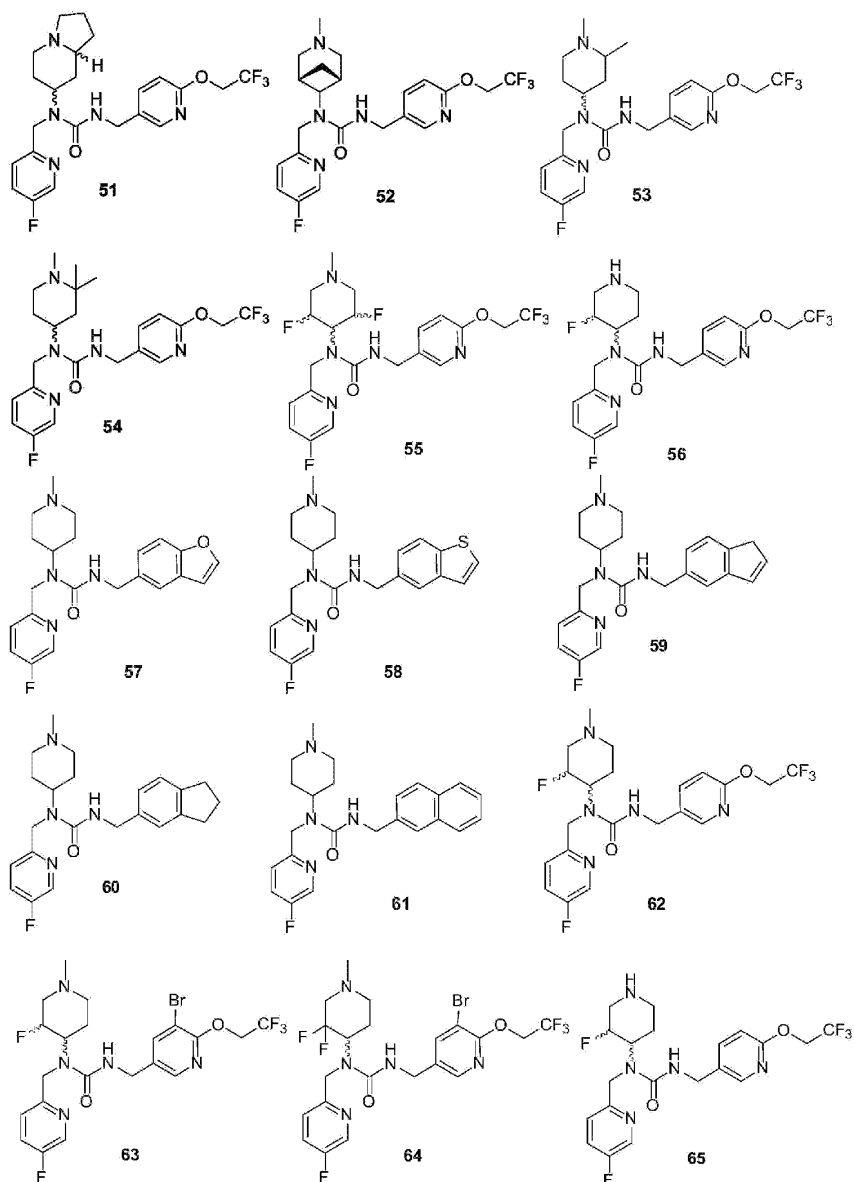
[0370] R_{4a} 和 R_{4b} 各自独立地选自氢原子、F、Cl、Br；

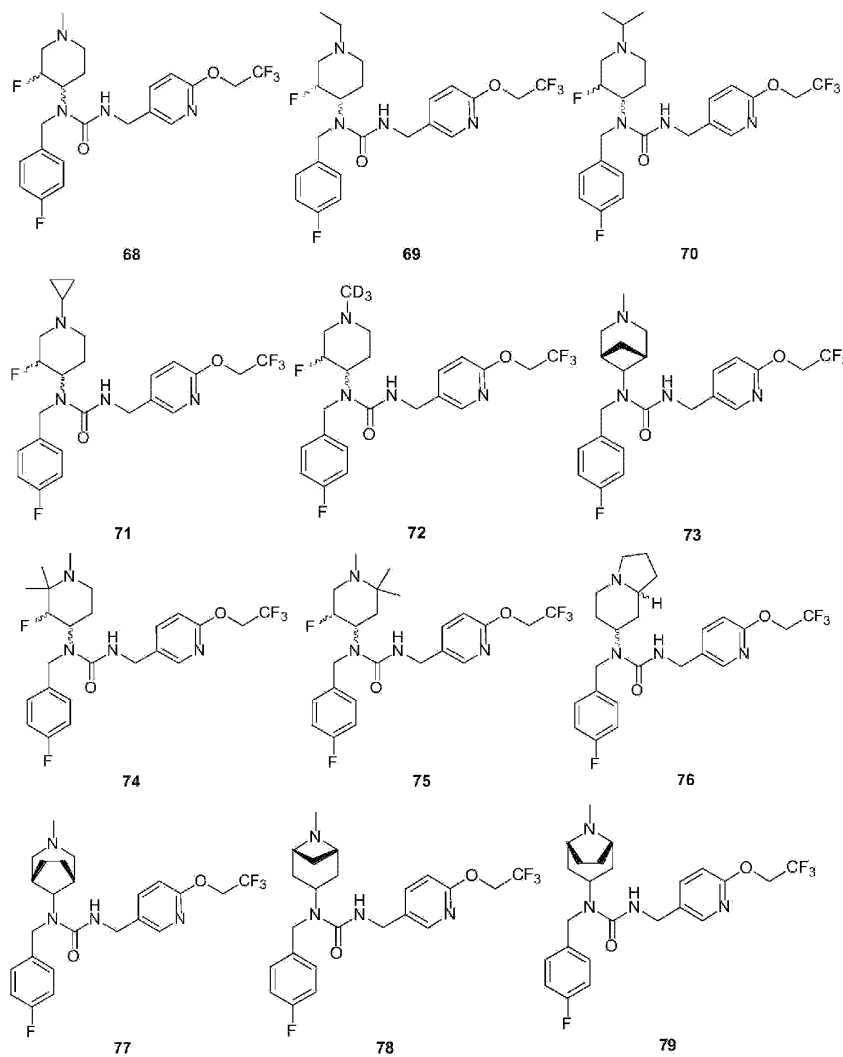
[0371] R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基。

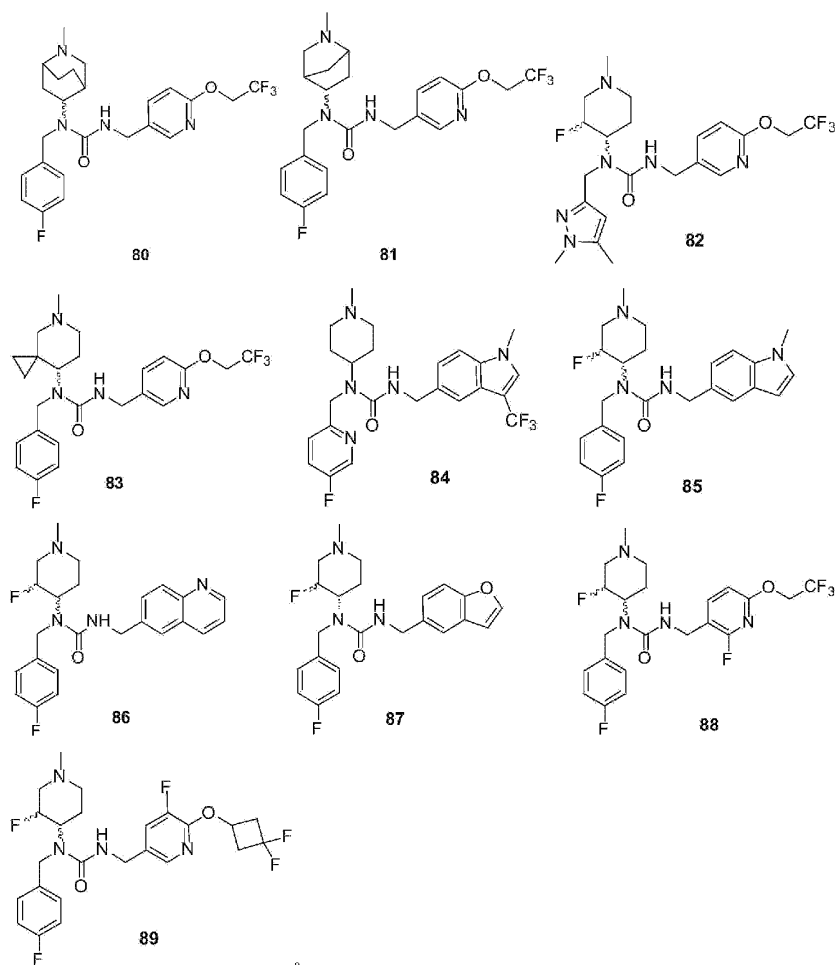
[0372] 在另一个方面中，本发明提供了如下所示化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物：



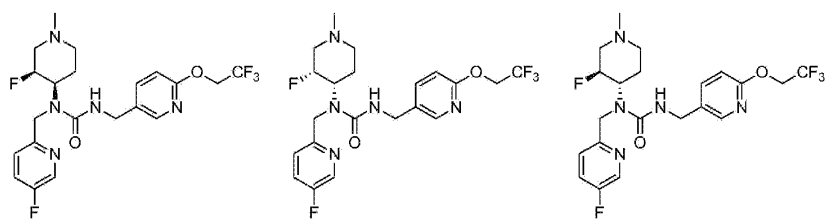


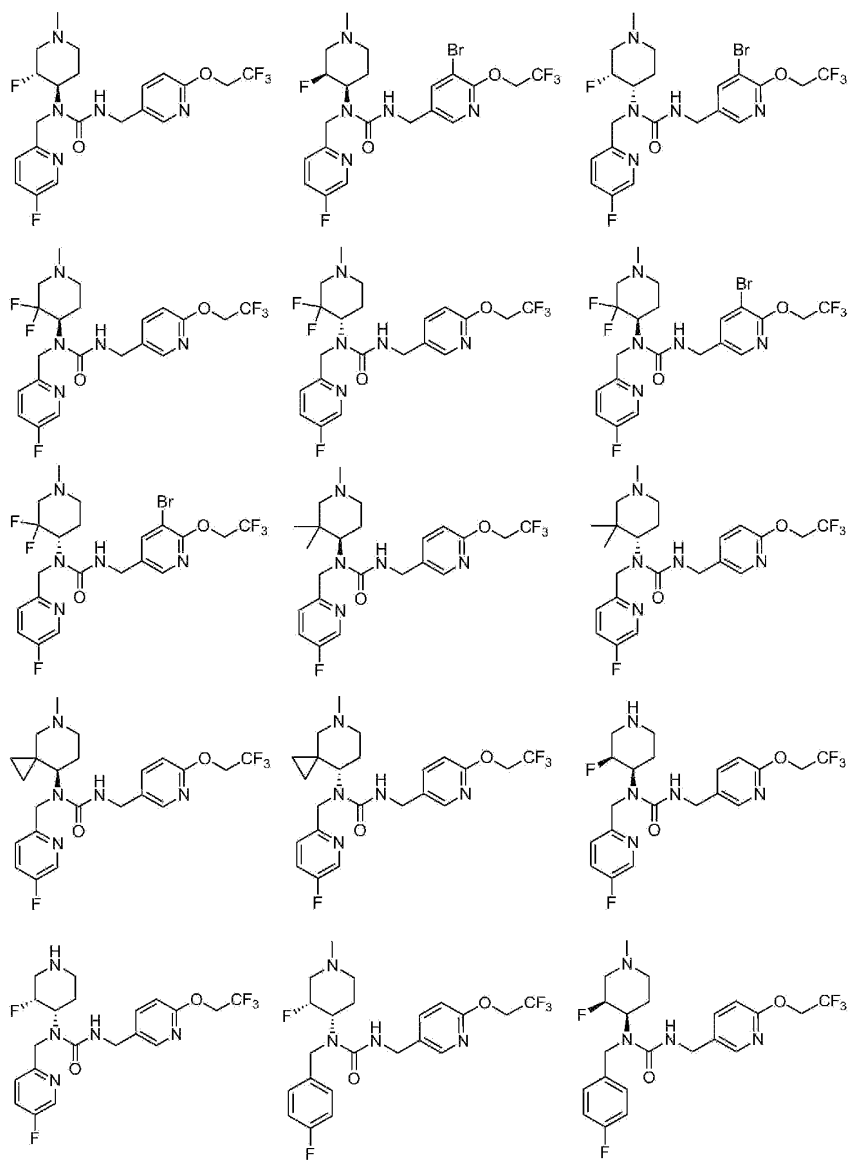


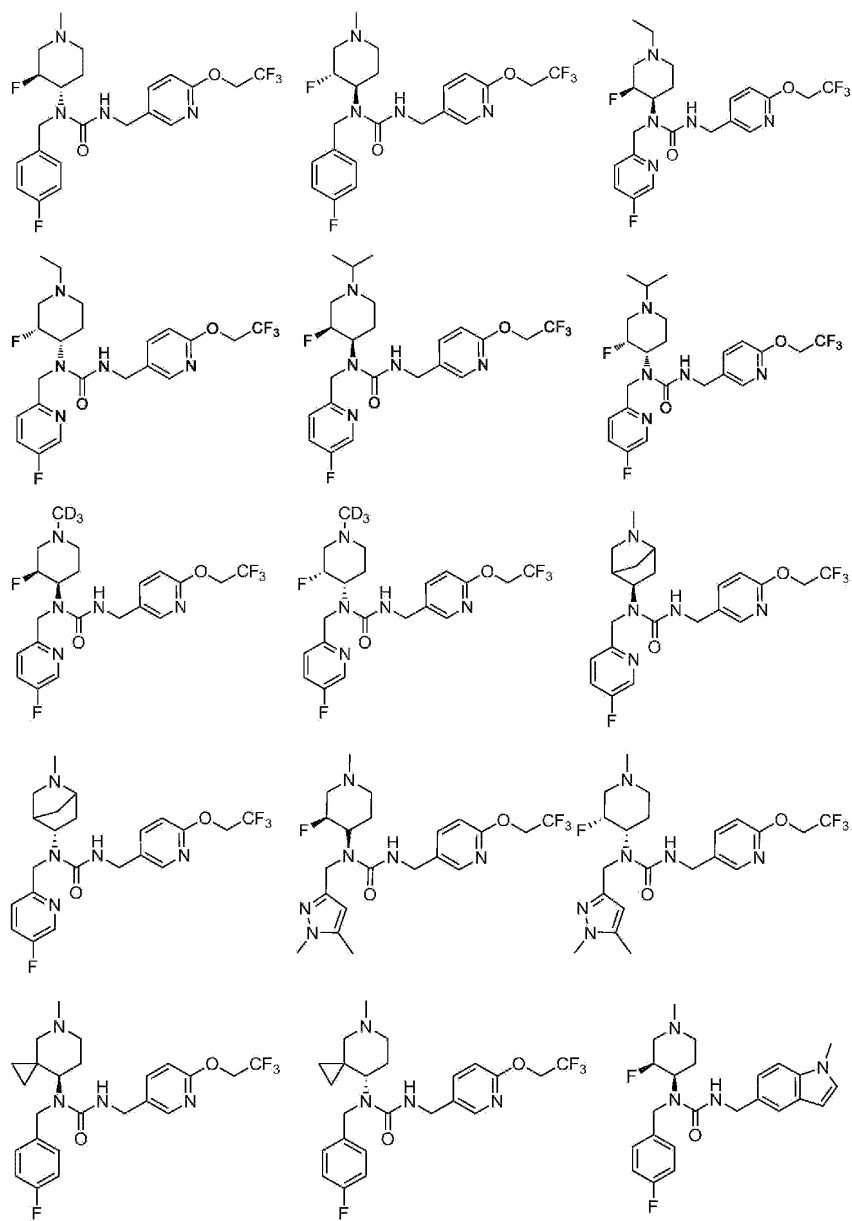


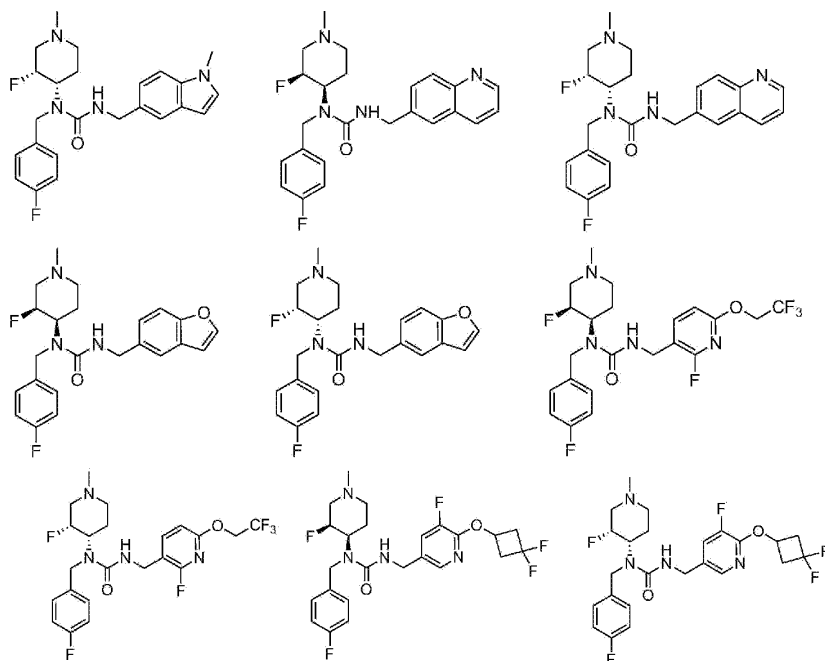


[0373] 在另一个方面中, 本发明提供了下述化合物、其药学上可接受的盐或氘代物, 其选自:









[0374] 在一个方面中, 本发明提供了一种药物组合物, 包括治疗有效量的上述任一所述化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐, 或上述任一所述化合物的结晶形式以及药学上可接受的载体。所述载体, 包括本领域中常规的辅料成分, 例如填充剂、粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、调味剂、抗氧化剂或润湿剂等。

[0375] 所述药物组合物可以制备成药学上可接受的各种剂型, 如片剂、胶囊剂、口服液剂、混悬液、颗粒剂、粉剂、微粒剂、丸剂、微型片剂、速溶膜剂、鼻喷雾剂、透皮贴剂、注射剂或各种缓控释制剂等。所述药物组合物可以经口服、经粘膜、经直肠或肠胃外(包括血管内、静脉内、腹膜内、皮下、肌肉内和胸骨内)给药。给药剂量可根据患者的年龄、性别和疾病类型进行适当调整。

[0376] 对于口服给药, 所述药物组合物可呈例如片剂、胶囊、液体胶囊、悬浮液或液体形式。所述药物组合物优选以含有特定量活性成分的剂量单位形式制得。例如, 所述药物组合物可以包含约0.1至1000mg, 优选约0.25至250mg, 且更优选约0.5至100mg范围内的量的活性成分的片剂或胶囊提供。用于人类或其它哺乳动物的适合日剂量可根据患者的病况及其它因素而广泛变化, 但可使用常规方法确定。

- [0377] 在一个方面中，本发明提供了上述任一所述化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体用于治疗5-HT_{2A}受体相关疾病的药物中的应用。所述疾病或症状包括：精神分裂症、精神病、分裂情感性障碍、躁狂症、精神病性抑郁症、情感障碍、痴呆、焦虑症、睡眠障碍、食欲障碍、双相性精神障碍、高血压继发的精神病、偏头痛、高血压、血栓形成、血管痉挛、局部缺血、运动性抽搐、抑郁、重度抑郁症、焦虑、睡眠紊乱和食欲紊乱、帕金森病引起的非运动症状(包括妄想、幻觉、抑郁、焦虑、认知障碍或睡眠障碍)、痴呆相关的精神疾病、精神分裂的阴性症状、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、阿耳茨海默病、脊髓小脑萎缩症、图雷特氏综合征、弗里德赖希共济失调、马查多-约瑟夫病、路易体痴呆、运动障碍、肌张力障碍、肌阵挛、震颤、进行性核上性麻痹和额颞叶痴呆；或其它对本领域技术人员而言显而易见的其他疾病状态和状况。
- [0378] 定义和说明
- [0379] 除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。
- [0380] 这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。
- [0381] 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。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐、有机酸盐，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。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。

- [0382] 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，盐的制备方法为：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。
- [0383] 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。
- [0384] 本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。
- [0385] 可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及D和L异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。
- [0386] 术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体，包括但不限于：粘合剂、填充剂、润滑剂、崩解剂、润湿剂、分散剂、增溶剂、助悬剂等。
- [0387] 针对药物或药理学活性剂而言，术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型，组合中一种活性物质的“有效量”是指与该组合中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一

般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

[0388] 本发明意欲包括存在于本发明化合物中的原子的所有同位素。同位素包括原子数相同但质量数不同的那些原子。作为一般实例且非限制性地，氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括 ^{13}C 和 ^{14}C 。本发明的同位素标记化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本文所述的方法，使用适当同位素标记试剂代替另外使用的非标记试剂来制备。

[0389] 术语“氘代类似物”指的是化合物的一个或多个氢原子被氘原子替代所产生的类似物。术语“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。例如，“任选地被一个或多个氘原子取代”是指所述基团可以是未被氘原子取代的情况、或者被一个或多个氘原子取代的情况，即包括了基团未被氘代、部分氘代和/或全部氘代的情况。

[0390] 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，可以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 $=\text{O}$)时，意味着两个氢原子被取代。酮取代不会发生在芳香基上。

[0391] 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。

[0392] 除非另有规定，术语“烷基”用于表示直链或支链的饱和烃基，可以是单取代(如 $-\text{CH}_2\text{F}$)或多取代的(如 $-\text{CF}_3$)，可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。例如如 C_1-C_{10} 表示1至10个碳， C_{1-10} 选自 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 和 C_{10} ；烷基的例子包括甲基(Me)，乙基(Et)，丙基(如，n-丙基和异丙基)，丁基(如，n-丁基，异丁基，s-丁基，t-丁基)，戊基(如，n-戊基，异戊基，新戊基，1-乙基丙基)，己基(如，n-己基，异己基，1，1-二甲基丁

基、2, 2-二甲基丁基、3, 3-二甲基丁基和2-乙基丁基), 庚基, 辛基, 壬基, 癸基等。

[0393] 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。术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代直链或支链的卤代烷氧基。例如, 术语“C₁₋₁₀卤代烷基意在包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2, 2-二氟乙基、2, 2, 2-三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、3-氟丙基、3, 3-二氟丙基、2, 2'-二氟异丙基、3, 3, 3-三氟丙基、4-氟丁基、4, 4-二氟丁基、4, 4, 4-三氟丁基、2-氟-2-甲基丙基、5, 5, 5-三氟戊基、6, 6, 6-三氟己基。

[0394] 除非另有规定, 环烷基包括任何稳定的环状或多环烃基, 任何碳原子都是饱和的, 可以是单取代或多取代的, 可以是一价、二价或者多价。这些环烷基的实例包括, 但不限于, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷、[4.4.0]二环癸烷等。所述的环烷基可以任选进一步被卤素、或C₁-C₃烷基所取代。

[0395] 除非另有规定, “环烷基烷基”是指C₃₋₆环烷基-C₁₋₃烷基-, 环烷基烷基可以是取代的或未取代的, 其非限制性实施例包括, 环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环丙基乙基、环丁基乙基、环戊基乙基、环丙基丙基、环丁基丙基、环戊基丙基等。所述的环烷基烷基可以任选进一步被卤素、或C₁-C₃烷基所取代。

[0396] 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。

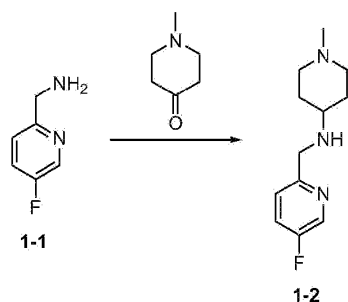
附图说明

[0397] 图1: SD大鼠单次灌胃给药后1.0~1.5h甩头次数(其中, #P<0.05, 与Control组比较; *P<0.05, **P<0.01, 与Model组比较)。

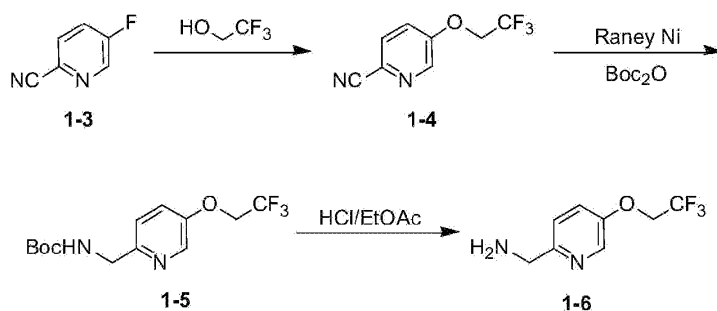
具体实施方式

[0398] 下面结合具体实施例和试验例, 进一步阐述本发明, 但不以任何形式限制本发明的范围。

[0399] 实施例1



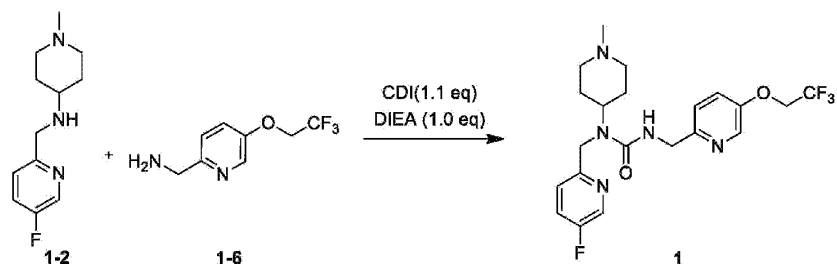
[0400] 氮气保护，冰水浴下，将2-(氨甲基)-5-氟吡啶(504mg, 4.0mmol)溶于10ml 甲醇中，加入N-甲基-4哌啶酮(452mg, 4.0mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(933mg, 4.4mmol)，升至室温反应15h。加入碳酸氢钠水溶液调pH值至碱性，浓缩有机相，然后用二氯甲烷萃取(10ml*3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得化合物1-2(538mg)。



[0401] 将16mL二甲基亚砜、化合物1-3(4.00g,1.00eq),化合物三氟乙醇(9.83g,3.00eq),碳酸铯(16.01g,1.50eq)依次加入到100mL三口瓶，升温到105℃，保温反应12小时。向反应液中加入200mL水，用乙酸乙酯萃取两次，每次200mL。合并有机相，用200mL饱和食盐水洗涤有机相，有机相干燥，浓缩干，得到粗品。粗品经柱层析纯化得到化合物1-4(橙色油状，5.6g)。

[0402] 将160mL四氢呋喃、化合物1-4(4.0g,1.00eq)，二碳酸二叔丁酯(4.32g,1.0eq)，雷尼镍(1.7g,1.0eq)依次加入到500mL氢化瓶中，70℃，50Psi条件下反应12小时。过滤，旋干得到粗品，粗品经制备色谱纯化得到化合物1-5(白色固体，2.37g)。

[0403] 将乙酸乙酯(5mL)、化合物1-5(1.00g,1.00eq)、HCl/EtOAc(5mL)依次加入到100mL单口瓶中，25℃保温搅拌17小时。反应液直接旋干，得到粗品化合物1-6(淡粉色固体,903mg)。

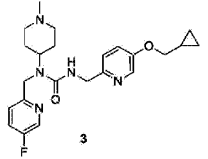
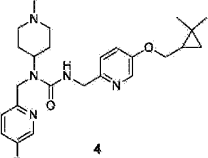
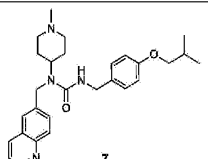
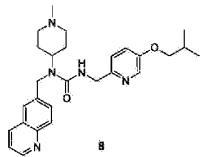
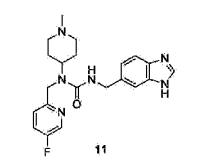
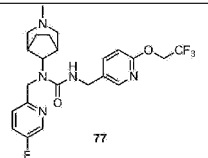
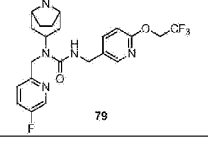


[0404] 将2mL四氢呋喃、化合物1-6(200mg,1.00eq)、二异丙基乙胺(DIEA)(125mg,1.00eq)依次加入到10mL单口瓶中,氮气氛围下搅拌15分钟后用冰水浴降至0℃,将羰基二咪唑(CDI)(173mg,1.10eq)加入到反应液中,0℃反应1小时,将化合物1-2(216mg,1.0eq)溶于1mL四氢呋喃加入反应液中,25℃保温搅拌12个小时。反应液浓缩干,得到粗品。粗品经薄层色谱和制备色谱纯化得到化合物1(黄色油状物,160mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.35(d,J=2.5Hz,1H),8.24(d,J=2.8Hz,1H),7.41-7.32(m,2H),7.24-7.20(m,1H),7.00(br d,J=2.1Hz,1H),4.50(d,J=5.4Hz,2H),4.47(s,2H),4.39(q,J=8.0Hz,2H),4.27(br s,1H),2.94(br d,J=11.6Hz,2H),2.32(s,3H),2.20-2.08(m,2H),1.82(br dd,J=3.4,12.1Hz,2H),1.73-1.61(m,2H)。MS m/z(ESI):456.2[M+1]。

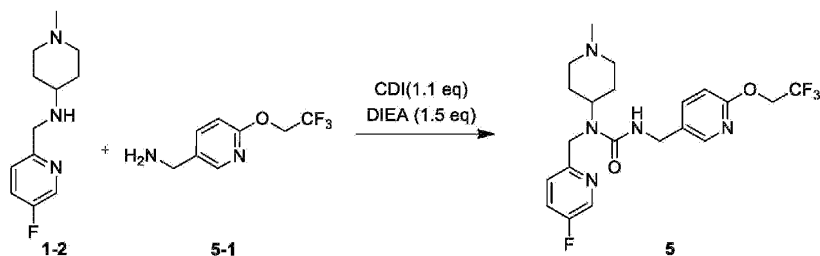
[0405] 实施例2

[0406] 采用同实施例1类似的合成方法得到化合物2-4、7-8、11、77、79。下表列出了化合物2-4、7-8、11、77、79的表征数据:

化合物编号/结构	¹ H NMR	MS
 2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 6.87 (br s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.47 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.28 (tt, J = 4.1, 12.0 Hz, 1H), 3.77 (tt, J = 3.1, 5.9 Hz, 1H), 2.94 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (br t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 0.85 - 0.75 (m, 4H)。	MS m/z(ESI): 414.2[M+1]。

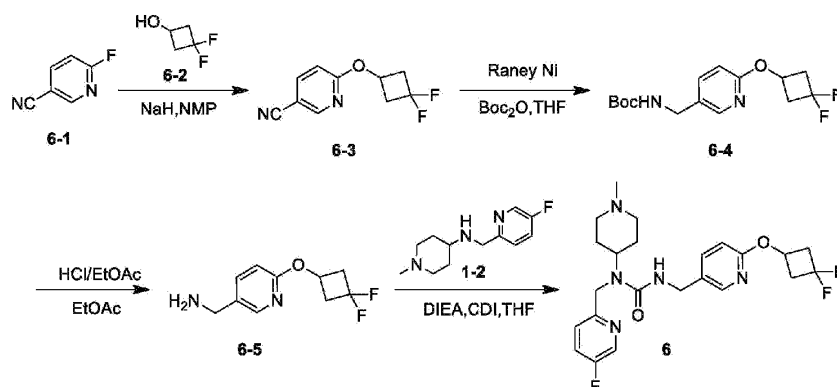
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.49 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.69 (dt, <i>J</i> = 2.9, 8.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.28 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.87 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.75 (br d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.93 (br t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 1.62 - 1.43 (m, 4H), 1.27 - 1.16 (m, 1H), 0.60 - 0.55 (m, 2H), 0.35 - 0.30 (m, 2H).	MS m/z(ESI): 428.2 [M+1] ⁺ .
	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.34 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.23 - 7.09 (m, 3H), 4.50 - 4.45 (m, 4H), 4.36 (ddd, <i>J</i> = 3.9, 8.4, 12.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, <i>J</i> = 6.4, 10.2 Hz, 1H), 3.84 (dd, <i>J</i> = 8.6, 10.1 Hz, 1H), 3.12 (br d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (br t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 1.97 (dq, <i>J</i> = 3.0, 12.3 Hz, 2H), 1.72 (br d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H), 1.12 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 6H), 1.06 (ddd, <i>J</i> = 2.4, 5.7, 8.3 Hz, 1H), 0.61 (dd, <i>J</i> = 4.6, 8.7 Hz, 1H), 0.26 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H).	MS m/z(ESI): 456.3 [M+1] ⁺ .
	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.89 (br s, 1H), 8.12 - 7.96 (m, 2H), 7.65 - 7.51 (m, 2H), 7.40 (br s, 1H), 6.95 (br d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 6.67 (br d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 4.59 - 4.46 (m, 3H), 4.65 (br s, 1H), 4.28 (br s, 2H), 3.62 (br d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 2.99 (br d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3H), 2.35 (br s, 3H), 2.25 (br s, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.88 (br d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 1.81 (br s, 2H), 1.00 (br d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 6H).	MS m/z(ESI): 461.3 [M+1] ⁺ .
	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.89 (dd, <i>J</i> = 1.6, 4.3 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 1.9, 8.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 4.3, 8.3 Hz, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.58 (br s, 1H), 4.40 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 3.65 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.26 (br d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.53 (br s, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 3H), 1.86 (br d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H).	MS m/z(ESI): 462.3 [M+1] ⁺ .
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.52 - 12.18 (m, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 4.4, 8.7 Hz, 1H), 7.16 (br t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.08 (br d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.37 (br d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.95 (br t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 2.72 (br d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 3H), 2.14 (s, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.90 (br t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 1.55 (dq, <i>J</i> = 3.3, 11.9 Hz, 2H), 1.49 - 1.42 (m, 2H), 1.37 - 1.21 (m, 1H).	MS m/z(ESI): 397.2 [M+1] ⁺ .
	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 (d, <i>J</i> = 2.88 Hz, 1 H), 8.06 (d, <i>J</i> = 2.13 Hz, 1 H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.50, 2.38 Hz, 1 H), 7.38 (td, <i>J</i> = 8.25, 2.88 Hz, 1 H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 8.57, 4.31 Hz, 2 H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.38 Hz, 1 H), 4.70 - 4.80 (m, 3 H), 4.54 (s, 2 H), 4.39 (d, <i>J</i> = 5.63 Hz, 2 H), 3.42 (t, <i>J</i> = 4.13 Hz, 1 H), 2.69 (br s, 2 H), 2.34 (br d, <i>J</i> = 6.38 Hz, 2 H), 2.03 (br d, <i>J</i> = 10.88 Hz, 2 H), 1.66 - 1.82 (m, 6 H).	MS(ESI) m/z : 482.2 [M+1] ⁺ .
	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.27 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.12 - 8.01 (m, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 1.9, 6.5 Hz, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 4.75 (q, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.35 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.29 - 4.16 (m, 1H), 3.47 (br s, 2H), 2.47 (br s, 1H), 2.43 (br s, 3H), 2.39 (br s, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.95 - 1.78 (m, 4H).	MS(ESI) m/z : 482.2 [M+1] ⁺ .

[0407] 实施例3



[0408] 将3mL四氢呋喃、化合物5-1(300mg,1.00eq)、二异丙基乙胺(282.10mg,1.50eq)加入到100mL单口瓶里,降温到0℃,在氮气保护下搅拌15分钟,向反应液里加入羰基二咪唑(259.55mg,1.10eq),0℃反应1小时。向反应液里加入溶解好的化合物1-2(324.92mg,1.00eq)与2mL四氢呋喃,25℃反应12小时。过滤,旋干,得到粗品。粗品经制备色谱纯化得到化合物5(黄色固体,440mg)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.47(d,J=2.9Hz,1H),8.04(d,J=1.9Hz,1H),7.69-7.62(m,2H),7.29(dd,J=4.4,8.8Hz,1H),7.15(t,J=5.6Hz,1H),6.93(d,J=8.5Hz,1H),4.96(q,J=9.1Hz,2H),4.46(s,2H),4.21(d,J=5.5Hz,2H),3.97(br t,J=11.4Hz,1H),2.88(br d,J=10.6Hz,2H),2.26(s,3H),2.16(br t,J=9.9Hz,2H),1.65-1.54(m,2H),1.53-1.47(m,2H)。MS m/z(ESI):456.2[M+1]。

[0409] 实施例4



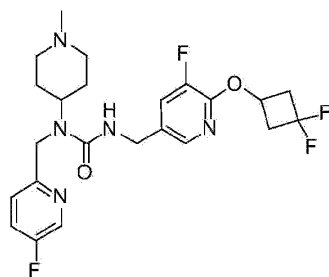
[0410] 将25mL甲基吡咯烷酮、化合物6-2(2.55g,1.20eq)加入到100mL三口瓶里,降温到0℃,向反应液里分批次加入氢化钠(1.18g,1.50eq),在0℃搅拌0.5小时,将化合物6-1(2.40g,1.00eq)溶解到20mL甲基吡咯烷酮中向反应液里滴加,25℃搅拌12个小时。向反应液加入100mL水,用乙酸乙酯萃取三次,每次200mL,有机相干燥,过滤,旋干,得到粗品,粗品经柱层析纯化得到化合物6-3(白色固体,1.20g)。

[0411] 将12mL四氢呋喃、化合物6-3(1.20g,1.00eq)、二碳酸二叔丁酯(1.25g,1.00eq)、雷尼镍(1.20g,2.45eq)加入到250mL氢化瓶里,70℃、50Psi反应24小时。过滤,旋干,得到粗品,粗品经柱层析纯化得到化合物6-4(白色固体,720mg)。

[0412] 将2mL乙酸乙酯、化合物6-4(720mg,1.00eq)加入到100mL单口瓶,向反应液里缓慢滴加盐酸乙酸乙酯(8mL,4M),25℃反应12小时。旋干,加10mL二氯甲烷溶解,用饱和碳酸氢钠水溶液调pH至8,用二氯甲烷萃取三次,每次10mL,有机相干燥,过滤,旋干,得到化合物6-5(440mg)。

[0413] 将4mL四氢呋喃、化合物6-5(390mg,1.00eq)、二异丙基乙胺(352.96mg,1.50eq)加入到100mL单口瓶里,降温到0℃,在氮气保护下搅拌15分钟,向反应液里加入羰基二咪唑(324.73mg,1.10eq),0℃反应1小时。向反应液里加入溶解好的化合物1-2(406.53mg,1.00eq)与2mL四氢呋喃,25℃反应12小时。过滤,旋干,得到粗品。粗品经制备色谱纯化得到化合物6(黄色胶状物,460mg)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.46(d,J=2.9Hz,1H),8.00(d,J=2.1Hz,1H),7.69-7.59(m,2H),7.30(dd,J=4.5,8.8Hz,1H),7.11(t,J=5.6Hz,1H),6.81(d,J=8.5Hz,1H),5.13-5.02(m,1H),4.46(s,2H),4.19(d,J=5.5Hz,2H),3.99-3.89(m,1H),3.20-3.07(m,2H),2.81(br d,J=11.3Hz,2H),2.74-2.61(m,2H),2.19(s,3H),2.04(br t,J=10.9Hz,2H),1.57(dq,J=3.4,12.0Hz,2H),1.50-1.43(m,2H)。MS m/z(ESI):464.2[M+1]。

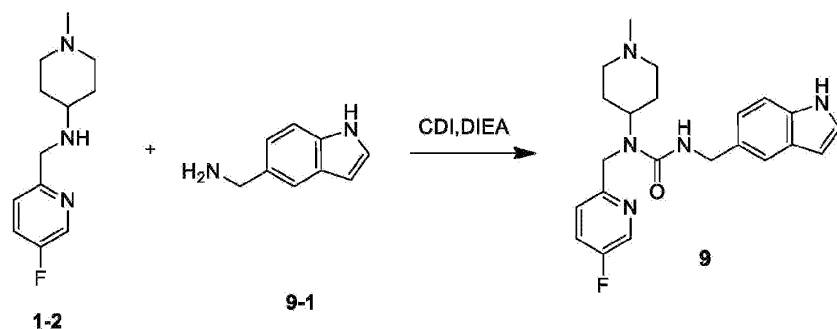
[0414] 实施例5



19

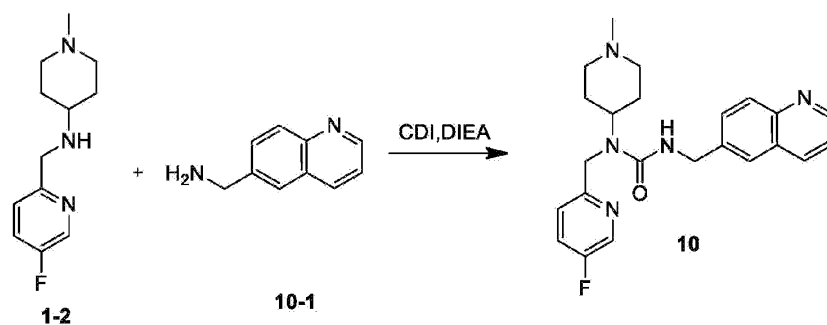
[0415] 采用同实施例4类似的合成方法得到化合物19。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.30(d,J=2.4Hz,1H),7.82(d,J=2.0Hz,1H),7.41-7.33(m,4H),5.17-5.14(m,1H),4.38(s,2H),4.35-4.34(m,2H),4.32-4.28(m,1H),3.14-3.12(m,2H),2.99-2.96(m,2H),2.79-2.75(m,2H),2.52(br s,1H),2.35(s,3H),2.18-2.15(m,2H),1.91-1.87(m,2H),1.68-1.65(m,2H)。MS(ESI)m/z:482.2[M+1]。

[0416] 实施例6



[0417] 将5mL N,N-二甲基甲酰胺、化合物9-1(300mg,1.00eq)、二异丙基乙胺(265mg,1.00eq)依次加入到10mL单口瓶中,氮气氛围下搅拌15分钟后用冰水浴降至0℃,将羰基二咪唑(366mg,1.10eq)加入到反应液中,0℃反应1小时,将化合物1-2(504mg,1.0eq)溶于2mL DMF加入反应液中,25℃保温搅拌12个小时。向反应液中加入50mL水,用乙酸乙酯萃取三次,每次50mL。合并有机相,干燥,浓缩干,得到粗品。粗品经柱层析纯化得到化合物9(黄色油状物,310mg)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.38(br s,1H),8.23(d,J=2.6Hz,1H),7.52(s,1H),7.35–7.29(m,3H),7.21(t,J=2.8Hz,1H),7.11(dd,J=1.5,8.4Hz,1H),6.66(br s,1H),6.50(ddd,J=0.8,2.0,3.0Hz,1H),4.51(d,J=5.1Hz,2H),4.39(s,2H),4.34(br t,J=4.1Hz,1H),2.95(br d,J=11.5Hz,2H),2.32(s,3H),2.14(br t,J=11.1Hz,2H),1.89–1.76(m,2H),1.73–1.66(m,2H)。MS m/z(ESI):396.2[M+1]。

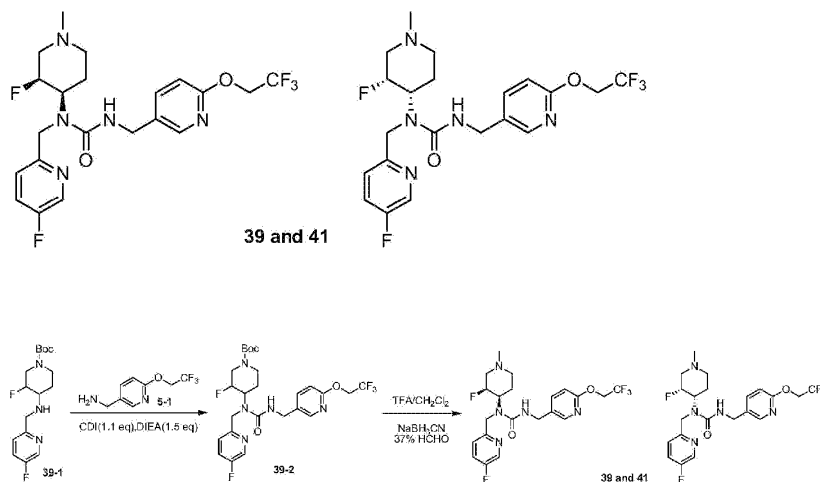
[0418] 实施例7



[0419] 将5mL N,N-二甲基甲酰胺、化合物10-1(300mg,1.00eq)、二异丙基乙胺(245mg,1.00eq)依次加入到10mL单口瓶中,氮气氛围下搅拌15分钟后用冰水浴降至0℃,将羰基二咪唑(338mg,1.10eq)加入反应液中,0℃反应1小时,将化

合物1-2溶于2mL DMF,N,N-二甲基甲酰胺中加入反应液中, 25℃保温搅拌12个小时。向反应液中加入40mL水, 用乙酸乙酯萃取两次, 每次50mL。合并有机相, 干燥, 浓缩干, 得到粗品。粗品经柱层析纯化得到化合物10(黄色油状物, 200mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.89(dd,J=1.6,4.3Hz,1H),8.26(d,J=2.0Hz,1H),8.13-8.03(m,2H),7.72-7.63(m,2H),7.45-7.35(m,3H),4.62(d,J=5.5Hz,2H),4.44(s,2H),4.39-4.26(m,1H),2.99(br d,J=11.5Hz,2H),2.36(s,3H),2.19(br t,J=11.1Hz,2H),1.98-1.82(m,2H),1.71(br dd,J=1.9,11.8Hz,2H)。MS m/z(ESI):408.2[M+1]。

[0420] 实施例8



[0421] 将5mL四氢呋喃、化合物5-1(400mg,1.00eq)、二异丙基乙胺(376mg,1.50eq)加入到100mL单口瓶里, 降温到0℃, 在氮气保护下搅拌15分钟, 向反应液里加入羰基二咪唑(346mg,1.10eq), 0℃反应1小时。向反应液里加入溶解好的化合物39-1(635mg,1.00eq)与4mL四氢呋喃, 25℃反应12小时。过滤, 得到滤液。滤液经制备色谱纯化得到化合物39-2(黄色油状, 400mg,收率: 33.5%)。

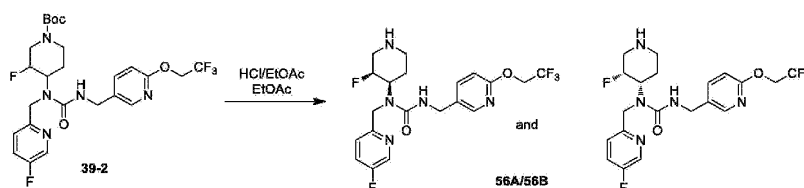
[0422] 将20mL二氯甲烷、化合物39-2(350mg,1.00eq)、三氟乙酸(6mL,129eq)加入到100mL单口瓶里, 在25℃搅拌20分钟, 旋干得到黄色油状物。将20mL四氢呋喃、黄色油状物、氰基硼氢化钠(78mg,2.00eq)、37% 甲醛水溶液(76mg,1.50eq)加入到100mL单口瓶里, 在25℃搅拌20分钟, 旋干, 加入10mL甲醇, 在75℃搅拌80分钟, 旋干, 得到粗品, 粗品经手性拆分(色谱柱:DAICEL CHIRALPAK

AD(250mm*30mm,10 μ m); 流动相:[A:CO₂,B:(0.1% NH₃H₂O EtOH)]; B %:20%-20%)得到化合物39(保留时间:1.778min,黄色黏胶,120mg,收率:39.9%)和化合物41(保留时间:1.876min,黄色黏胶,130mg,收率:43.3%)。

[0423] 化合物39: ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.47(d,J=2.9Hz,1H),8.02(d,J=2.0Hz,1H),7.69-7.62(m,2H),7.34(dd,J=4.5,8.8Hz,1H),7.20(t,J=5.6Hz,1H),6.92(d,J=8.5Hz,1H),4.96(q,J=9.1Hz,2H),4.71-4.45(m,3H),4.29-4.14(m,2H),4.13-3.99(m,1H),3.13-3.04(m,1H),2.66(br d,J=10.6Hz,1H),2.18(s,3H),1.99-1.87(m,2H),1.62-1.52(m,2H)。MS m/z(ESI):474.3[M+1]。

[0424] 化合物41: ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.47(d,J=2.9Hz,1H),8.03(d,J=2.0Hz,1H),7.70-7.62(m,2H),7.35(dd,J=4.5,8.8Hz,1H),7.20(t,J=5.6Hz,1H),6.93(d,J=8.4Hz,1H),4.97(q,J=9.1Hz,2H),4.62-4.45(m,3H),4.28-4.14(m,2H),4.12-4.01(m,1H),3.13-3.06(m,1H),2.66(br d,J=11.0Hz,1H),2.18(s,3H),1.98-1.87(m,2H),1.64-1.51(m,2H)。MS m/z(ESI):474.3[M+1]。

[0425] 实施例9



[0426] 将化合物39-2(360mg,1eq)加入到3.3ml的乙酸乙酯中,加入HCl/EtOAc(4M,2.41mL,15eq)在室温条件下反应12小时。将反应液浓缩旋干得到粗产物,加入碳酸氢钠水溶液将pH值调至7后浓缩旋干。将粗品通过手性拆分(色谱柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10 μ m); 流动相:[A:CO₂,B:(0.1% NH₃H₂O EtOH)]; B %:20%-20%),浓缩冻干得到化合物56A(保留时间:1.744min,黄色油状物,95.0mg,收率:30.0%)和化合物56B(保留时间:2.519min,黄色油状物,90mg,收率:29.4%)。

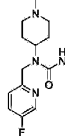
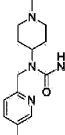
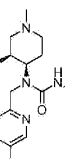
[0427] 化合物56A: ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.76-1.83(m,2H),2.58-2.68(m,2H),3.03(br d,J=12.26Hz,1H),3.36-3.48(m,1H),4.27(td,J=10.66,5.19Hz,1H),4.35(br d,J=5.38Hz,2H),4.45-4.50(m,2H),4.59-4.67(m,1H),4.71-4.78(m,2H),6.54-6.69(m,1H)

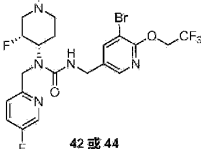
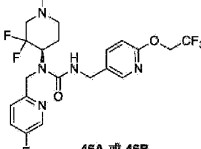
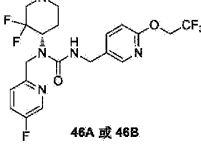
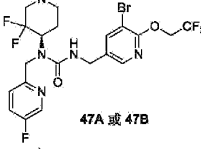
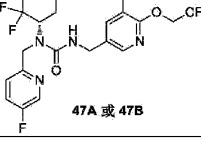
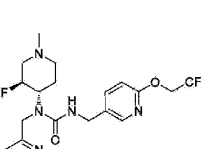
, 6.81 (d, J=8.50 Hz, 1H), 7.35–7.43 (m, 2H), 7.57 (dd, J=8.44, 2.31 Hz, 1H), 7.97–8.06 (m, 1H), 8.30 (d, J=2.38 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z: 460.2 [M+1]。

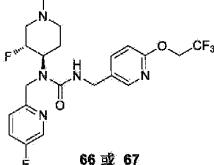
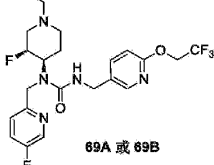
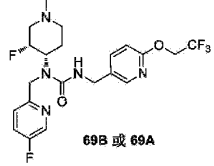
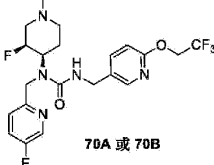
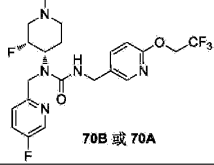
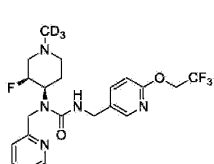
[0428] 化合物56B: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.67 (br s, 2H), 2.52 (br d, J=3.50 Hz, 2H), 2.86–2.98 (m, 1H), 3.30 (br s, 1H), 4.14 (br s, 1H), 4.23 (br s, 2H), 4.37 (br s, 2H), 4.53 (br s, 1H), 4.63 (br d, J=6.13 Hz, 2H), 6.41–6.61 (m, 1H), 6.69 (br d, J=5.88 Hz, 1H), 7.27 (br s, 2H), 7.37–7.52 (m, 1H), 7.91 (br s, 1H), 8.18 (br s, 1H)。MS (ESI) m/z: 460.2 [M+1]。

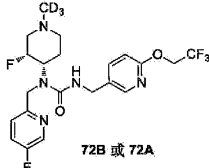
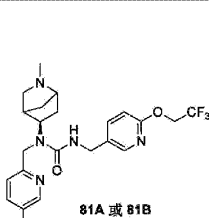
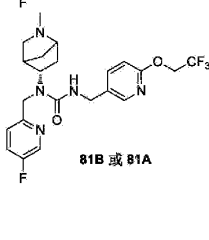
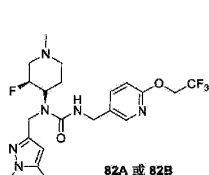
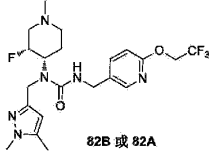
[0429] 实施例10

[0430] 采用同实施例8类似的合成方法和/或拆分方法得到化合物27–28、42、44、66/67、69A/69B、70A/70B, 采用拆分条件(色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm * 50 mm, 10 μm); 流动相: [A: CO_2 , B: (0.1 % $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH)]; B % : 25 % – 25 %) 得到化合物46A/46B、47A/47B、72A/72B、81A/81B、82A/82B、83A/83B, 下表列出相关化合物的表征数据:

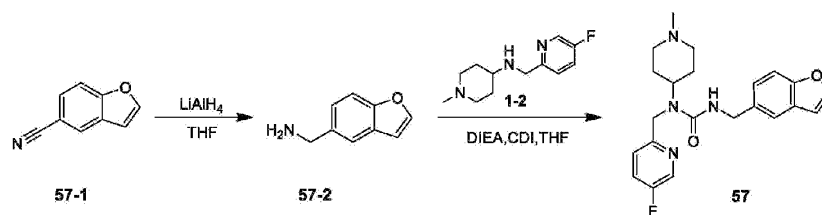
化合物编号/结构	^1H NMR	MS	SFC保留时间
 27	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 4.4, 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.63 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.23 (tt, J = 3.9, 12.1 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.93 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.12 (dt, J = 2.0, 11.8 Hz, 2H), 1.81 (dq, J = 3.7, 12.2 Hz, 2H), 1.69 – 1.55 (m, 2H)。	MS (ESI) m/z : 490.2 [M+1]。	/
 28	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.33 (m, 3H), 4.63 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.25 (tt, J = 4.0, 12.1 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.97 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.20 – 2.15 (m, 2H), 1.86 (dq, J = 3.7, 12.3 Hz, 2H), 1.65 (br d, J = 9.9 Hz, 2H)。	MS (ESI) m/z : 534.1 [M+1]。	/
 42 或 44	化合物42: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.73 – 1.83 (m, 2 H), 2.01 – 2.19 (m, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.81 (br d, J=11.01 Hz, 1 H), 3.14 – 3.28 (m, 1 H), 4.34 (br t, J=5.44 Hz, 3 H), 4.45 (d, J=1.88 Hz, 2 H), 4.52 – 4.73 (m, 1 H), 4.78 (q, J=8.51 Hz, 2 H), 6.88 (br s, 1 H), 7.31 – 7.47 (m, 2 H), 7.78 (d, J=1.75 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=1.63 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=2.63 Hz, 1 H)。	MS (ESI) m/z : 552.1 [M+1]。	1.465 min
	化合物44: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.72 – 1.84 (m, 2 H), 2.02 – 2.17 (m, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.81 (br d, J=11.01 Hz, 1 H), 3.16 – 3.24 (m, 1 H), 4.34 (t, J=5.44 Hz, 2 H),	MS (ESI) m/z : 552.1 [M+1]。	2.730 min

 42 或 44	4.45 (d, J=2.25 Hz, 2 H), 4.52 - 4.72 (m, 1 H), 4.78 (q, J=8.50 Hz, 2 H), 6.88 (br s, 1 H), 7.31 - 7.51 (m, 1 H), 7.32 - 7.46 (m, 1 H), 7.78 (d, J=2.00 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=1.88 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=2.75 Hz, 1 H)。		
 46A 或 46B	化合物46A: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, J=2.88 Hz, 1 H) 7.98 - 8.07 (m, 1 H) 7.60 (dd, J=8.50, 2.38 Hz, 1 H) 7.46 - 7.52 (m, 1 H) 7.33 - 7.41 (m, 1 H) 6.76 - 6.83 (m, 1 H) 5.29 - 5.41 (m, 1 H) 4.71 (q, J=8.59 Hz, 2 H) 4.31 (dd, J=5.50, 1.88 Hz, 2 H) 4.07 - 4.23 (m, 2 H) 3.84 - 3.99 (m, 2 H) 2.87 - 3.01 (m, 2 H) 2.75 - 2.85 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 1.83 - 1.96 (m, 2 H)。	MS (ESI) m/z: 492.2[M+1]⁺。	1.212 min
 46A 或 46B	化合物46B: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 - 8.43 (m, 1 H) 7.97 - 8.12 (m, 1 H) 7.59 - 7.70 (m, 1 H) 7.47 - 7.56 (m, 1 H) 7.35 - 7.44 (m, 1 H) 6.78 - 6.88 (m, 1 H) 5.05 (br d, J=4.63 Hz, 1 H) 4.74 (q, J=8.55 Hz, 2 H) 4.34 (br d, J=5.25 Hz, 2 H) 4.13 (br d, J=12.26 Hz, 2 H) 3.86 - 4.02 (m, 2 H) 2.89 - 3.06 (m, 2 H) 2.77 - 2.87 (m, 1 H) 2.45 (br s, 3 H) 1.91 (br d, J=2.50 Hz, 2 H)。	MS (ESI) m/z: 492.2[M+1]⁺。	1.385 min
 47A 或 47B	化合物47A: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.72 - 1.80 (m, 2 H), 2.09 - 2.34 (m, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.91 - 3.15 (m, 2 H), 4.24 - 4.44 (m, 2 H), 4.47 - 4.61 (m, 2 H), 4.75 - 4.82 (m, 2 H), 4.83 - 4.89 (m, 1 H), 7.37 - 7.51 (m, 3 H), 7.72 - 7.80 (m, 1 H), 7.94 - 8.00 (m, 1 H), 8.26 - 8.34 (m, 1 H)。	MS (ESI) m/z : 556.07[M+1]⁺。	0.855 min
 47A 或 47B	化合物47B: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.71 - 1.81 (m, 2 H), 2.07 - 2.33 (m, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.91 - 3.17 (m, 2 H), 4.22 - 4.44 (m, 2 H), 4.48 - 4.62 (m, 2 H), 4.75 - 4.83 (m, 2 H), 4.83 - 4.89 (m, 1 H), 4.83 - 4.90 (m, 1 H), 7.35 - 7.51 (m, 1 H), 7.70 - 7.79 (m, 1 H), 7.92 - 8.02 (m, 1 H), 8.25 - 8.36 (m, 1 H)。	MS (ESI) m/z : 556.07[M+1]⁺。	0.974 min
 66 或 67	化合物66: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.50 (br dd, J=12.01, 2.38 Hz, 1 H) 2.10 - 2.22 (m, 2 H) 2.29 (s, 4 H) 2.93 - 2.98 (m, 1 H) 3.11 (td, J=10.69, 2.25 Hz, 1 H) 4.29 - 4.39 (m, 3 H) 4.53 (d, J=2.75 Hz, 2 H) 4.72 (q, J=8.63 Hz, 2 H) 4.86 (br s, 1 H) 6.79 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.32 - 7.39 (m, 2 H) 7.58 (dd, J=8.50, 2.38 Hz, 1 H) 7.67 (br t, J=5.32 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=2.13 Hz, 1 H) 8.23 (d, J=2.63 Hz, 1 H)。	MS (ESI) m/z : 474.2 [M+1]⁺。	1.746 min
	化合物 67: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (br d, J=10.13 Hz, 1 H) 2.01 - 2.19 (m, 2 H) 2.22 - 2.31 (m, 4 H) 2.92 (br d, J=10.38 Hz, 1 H) 3.07 (br t, J=11.76 Hz, 1 H) 4.25 - 4.39 (m, 3 H) 4.48 (br d, J=1.88 Hz, 2 H) 4.67 (q, J=8.42 Hz, 2 H) 4.82 (br s, 1 H) 6.74 (d,	MS (ESI) m/z : 474.2 [M+1]⁺。	1.844 min

 66 或 67	$J=8.50$ Hz, 1 H) 7.27 - 7.36 (m, 2 H) 7.53 (dd, $J=8.44, 1.81$ Hz, 1 H) 7.63 (br t, $J=5.00$ Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.18 (br d, $J=2.13$ Hz, 1 H)。		
 69A 或 69B	化合物 69A: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J=2.13$ Hz, 1 H), 7.58 (dd, $J=8.50, 2.38$ Hz, 1 H), 7.37 - 7.41 (m, 2 H), 6.81 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H), 6.68 - 6.78 (m, 1 H), 4.75 (q, $J=8.55$ Hz, 3 H), 4.46 (s, 2 H), 4.36 (d, $J=5.38$ Hz, 3 H), 3.28 - 3.36 (m, 1 H), 2.93 (br d, $J=10.38$ Hz, 1 H), 2.46 - 2.58 (m, 2 H), 2.05 - 2.17 (m, 3 H), 1.81 (br s, 3 H), 1.10 (t, $J=7.13$ Hz, 3 H)。	MS(ESI) m/z : 488.2 $[\text{M}+1]^+$。	1.204 min
 69B 或 69A	化合物 69B: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J=2.13$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H), 7.58 (dd, $J=8.50, 2.38$ Hz, 1 H), 7.37 - 7.41 (m, 2 H), 6.81 (d, $J=8.38$ Hz, 1 H), 6.74 (br d, $J=3.25$ Hz, 1 H), 4.75 (q, $J=8.63$ Hz, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 4.33 - 4.40 (m, 3 H), 3.28 - 3.36 (m, 1 H), 2.92 (br d, $J=10.76$ Hz, 1 H), 2.45 - 2.57 (m, 2 H), 2.05 - 2.16 (m, 2 H), 1.80 (br s, 3 H), 1.10 (t, $J=7.19$ Hz, 3 H)。	MS(ESI) m/z : 488.2 $[\text{M}+1]^+$。	2.174 min
 70A 或 70B	化合物 70A: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1 H), 8.03 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H), 7.58 (dd, $J=8.50, 2.38$ Hz, 1 H), 7.40 (br d, $J=6.25$ Hz, 2 H), 6.81 (d, $J=8.38$ Hz, 1 H), 6.49 - 6.76 (m, 1 H), 4.75 (q, $J=8.63$ Hz, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 4.36 (d, $J=5.50$ Hz, 3 H), 3.24 (br s, 1 H), 2.83 (br s, 2 H), 2.29 (br s, 2 H), 1.80 (br s, 2 H), 1.05 (br s, 7 H)。	MS(ESI) m/z : 502.2 $[\text{M}+1]^+$。	0.571 min
 70B 或 70A	化合物 70B: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1 H), 8.03 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H), 7.58 (dd, $J=8.50, 2.38$ Hz, 1 H), 7.40 (br d, $J=6.50$ Hz, 2 H), 6.81 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H), 6.45 - 6.74 (m, 1 H), 4.75 (q, $J=8.63$ Hz, 2 H), 4.47 (s, 3 H), 4.31 - 4.38 (m, 3 H), 3.24 (br d, $J=4.00$ Hz, 1 H), 2.83 (br d, $J=3.50$ Hz, 2 H), 2.31 (br d, $J=14.01$ Hz, 2 H), 1.80 (br s, 2 H), 1.05 (br s, 7 H)。	MS(ESI) m/z : 502.2 $[\text{M}+1]^+$。	1.084 min
 72A 或 72B	化合物 72A: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J=1.88$ Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H), 7.32 - 7.42 (m, 2 H), 6.80 (d, $J=8.51$ Hz, 1 H), 6.75 (br s, 1 H), 4.74 (q, $J=8.59$ Hz, 2 H), 4.48 - 4.69 (m, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 4.28 - 4.39 (m, 3 H), 3.16 - 3.24 (m, 1 H), 2.80 (br d, $J=11.26$ Hz, 1 H), 2.06 - 2.15 (m, 2 H), 1.73 - 1.82 (m, 2 H)。	MS(ESI) m/z : 477.2 $[\text{M}+1]^+$。	1.365 min
	化合物 72B: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (br d, $J=1.63$ Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.57 (dd, $J=8.38, 1.63$ Hz, 1 H), 7.32 - 7.42 (m, 2 H), 6.80 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H), 6.74 (br s, 1 H), 4.74 (q, $J=8.71$ Hz, 2 H), 4.50 - 4.69	MS(ESI) m/z : 477.2 $[\text{M}+1]^+$。	1.724 min

 72B 或 72A	(m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.25 - 4.38 (m, 3H), 3.15 - 3.24 (m, 1H), 2.80 (br d, J=11.13 Hz, 1H), 2.02 - 2.18 (m, 2H), 1.77 (br s, 2H)。		
 81A 或 81B	化合物 81A: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.37 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.75 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 3.06 (br s, 1H), 2.95 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.68 (br s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.03 (br s, 1H), 1.77 (br s, 1H), 1.73 (br d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.36 (br d, J = 10.3 Hz, 1H)。	MS(ESI) m/z : 468.2 [M+]$^+$。	2.210 min
 81B 或 81A	化合物 81B: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.59 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.56 (br t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.75 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 4.52 (br d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.28 (m, 2H), 4.24 - 4.11 (m, 1H), 3.61 - 3.43 (m, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 3.40 - 3.28 (m, 1H), 3.04 (br d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.55 (br s, 3H), 2.17 (br d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 2H), 1.63 (br d, J = 9.3 Hz, 1H)。	MS(ESI) m/z : 468.2 [M+]$^+$。	2.579 min
 82A 或 82B	化合物 82A: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.78 - 1.86 (m, 2H), 2.11 - 2.17 (m, 1H), 2.21 (s, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.85 (br d, J=10.88 Hz, 1H), 3.21 - 3.28 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 4.34 (dd, J=5.13, 1.50 Hz, 2H), 4.44 - 4.65 (m, 2H), 4.75 (d, J=8.63 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 6.44 (br s, 1H), 6.77 (d, J=8.50 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.50, 2.38 Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.00 Hz, 1H)。	MS(ESI) m/z : 473.2 [M+]$^+$。	1.197 min
 82B 或 82A	化合物 82B: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.82 (br d, J=4.38 Hz, 2H), 2.10 - 2.16 (m, 1H), 2.21 (s, 4H), 2.79 - 2.89 (m, 1H), 3.19 - 3.30 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 4.34 (dd, J=5.19, 1.56 Hz, 2H), 4.40 - 4.68 (m, 2H), 4.75 (d, J=8.63 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 6.37 - 6.51 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.50 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.44, 2.31 Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.00 Hz, 1H)。	MS(ESI) m/z : 473.2 [M+]$^+$。	1.706 min

[0431] 实施例11



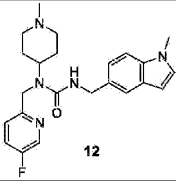
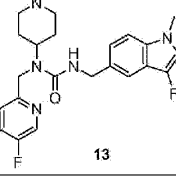
[0432] 将20mL四氢呋喃、化合物57-1(1.80g,1.00eq)加入到100mL三口瓶里，降温到0℃，向反应液里分批次加入四氢铝锂(954mg,2.00eq)，25℃搅拌12小时。向反应液依次加入1mL水，1mL 15%氢氧化钠水溶液和3mL水，用乙酸乙酯萃取三次，

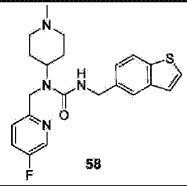
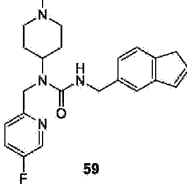
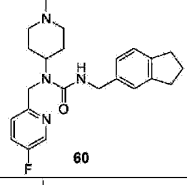
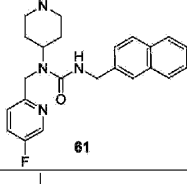
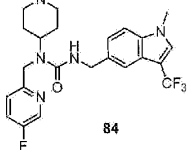
有机相干燥，过滤，旋干，得到粗品。粗品经制备色谱纯化得到化合物57-2(620mg,收率：32.8%)。

[0433] 将6mL四氢呋喃、化合物57-2(570mg,1.00eq)、二异丙基乙胺(750mg,1.50eq)加入到100mL单口瓶里，降温到0℃，在氮气保护下搅拌15分钟，向反应液里加入羰基二咪唑(690mg,1.10eq),0℃反应1小时。向反应液里加入化合物1-2(864mg,1.00eq),25℃反应12小时。过滤，得到粗品。粗品经制备色谱纯化得到化合物57(类白色固体，950mg,收率：60.9%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.47(d,J=2.8Hz,1H),7.95(d,J=2.1Hz,1H),7.65(dt,J=2.9,8.8Hz,1H),7.52-7.45(m,2H),7.34(dd,J=4.5,8.6Hz,1H),7.23-7.14(m,2H),6.92(d,J=1.4Hz,1H),4.49(s,2H),4.36(br d,J=5.5Hz,2H),3.96(br t,J=11.5Hz,1H),2.71(br d,J=11.1Hz,2H),2.09(s,3H),1.94-1.83(m,2H),1.61-1.50(m,2H),1.49-1.41(m,2H)。MS(ESI)m/z:397.2[M+1]。

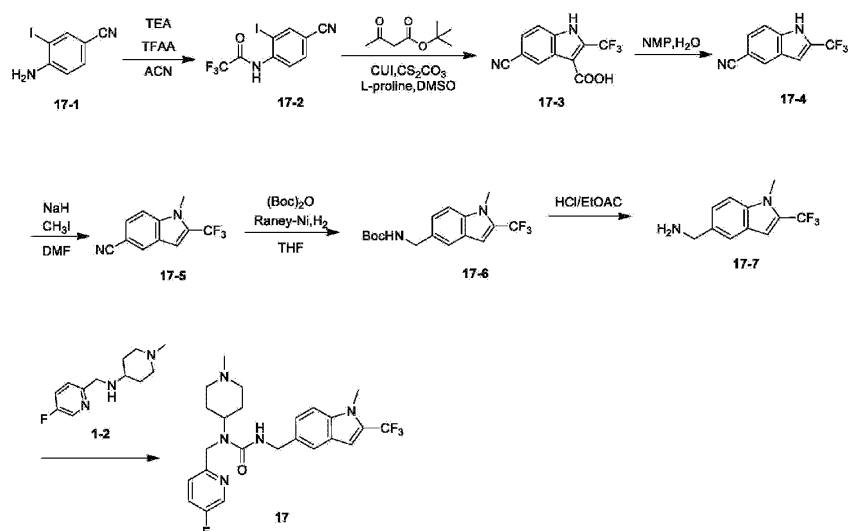
[0434] 实施例12

[0435] 采用同实施例11类似的合成方法得到化合物12-13、58-61、84。下表列出了化合物12-13、58-61、84的表征数据：

化合物编号/结构	¹ H NMR	MS
 12	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.22 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (dt, J = 2.9, 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.46 - 6.42 (m, 1H), 5.95 - 5.30 (m, 2H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.51 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.36 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.79 (dt, J = 2.1, 12.4 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.55 - 2.41 (m, 2H), 1.76 (br d, J = 11.1 Hz, 2H)。	MS (ESI) m/z : 410.2 [M+1]。
 13	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 2.9, 8.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 4H), 7.11 (br d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.34 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.96 (br t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.73 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.91 (br t, J = 10.9 Hz, 2H), 1.62 - 1.41 (m, 4H)。	MS(ESI) m/z : 428.2 [M+1]。

 58	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.48 (br d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.91 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.41 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.35 (br dd, J = 4.4, 8.6 Hz, 1H), 7.28 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (br t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.40 (br d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.97 (br t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.71 (br d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.88 (br t, J = 10.9 Hz, 2H), 1.63 - 1.42 (m, 4H).	MS (ESI) <i>m/z</i> : 413.2 [M+1] ⁺ .
 59	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.80 (br d, J=12.88 Hz, 2 H), 2.38 (q, J=11.84 Hz, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.86 (br d, J=10.76 Hz, 3 H), 3.38 (s, 2 H), 3.54 (br d, J=10.88 Hz, 2 H), 4.45 (br d, J=15.01 Hz, 4 H), 4.55 - 4.65 (m, 1 H), 6.56 (br dd, J=13.70, 5.44 Hz, 1 H), 6.86 (br t, J=5.00 Hz, 1 H), 7.11 - 7.23 (m, 1 H), 7.33 - 7.49 (m, 4 H), 7.71 - 7.94 (m, 1 H), 8.24 (d, J=1.75 Hz, 1 H).	MS (ESI) <i>m/z</i> : 395.2 [M+1] ⁺ .
 60	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.61 - 6.54 (m, 1H), 4.41 - 4.36 (m, 4H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 4H), 1.79 - 1.65 (m, 4H).	MS (ESI) <i>m/z</i> : 397.2 [M+1] ⁺ .
 61	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 3H), 6.91 (br s, 1H), 4.59 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 2.90 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (dt, J = 2.8, 11.6 Hz, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 4H).	MS (ESI) <i>m/z</i> : 407.2 [M+1] ⁺ .
 84	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.25 (br d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.09 - 6.90 (m, 1H), 4.54 (br d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.48 - 4.32 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.01 (br d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.37 (br s, 3H), 2.22 (br t, J = 10.8 Hz, 3H), 2.11 - 1.83 (m, 4H), 0.99 - 0.75 (m, 1H).	MS(ESI) <i>m/z</i> : 478.2 [M+1] ⁺ .

[0436] 实施例13

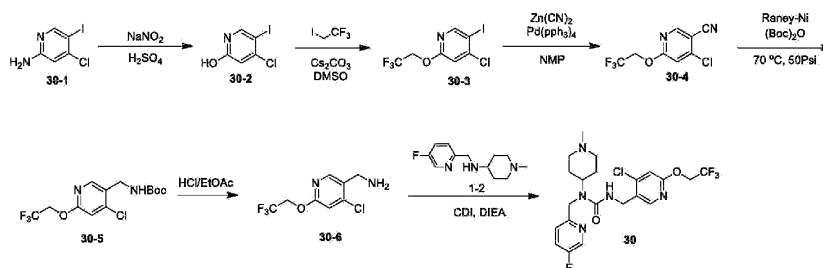


- [0437] 将30mL乙腈、化合物17-1(10.0g,1.00eq),三乙胺(4.15g,1.00eq),依次加入到100mL三口瓶, N₂气保护。分批次加入三氟乙酸酐(9.47g,1.10eq), 反应温度控制在35℃-40℃。40℃下保温反应半小时。用30mL水稀释, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥得到化合物17-2(黄色油状, 11.8g,收率: 85.3%)。
- [0438] 将碳酸铯(23.96g,2.50eq), 碘化亚铜(840mg,0.15eq), L-脯氨酸(2.27g,1.0eq)依次加入到100mL三口瓶中, 将20mL N,N-二甲基甲酰胺加入到反应瓶中, 25℃反应15分钟。将化合物17-2(10g,1.00eq)溶解到10mL N,N-二甲基甲酰胺中, 缓慢滴加到反应液中, 25℃反应15分钟。将乙酰乙酸叔丁酯(9.3g,2.00eq)加入到反应液中, 90℃下保温反应12小时。反应完成后, 容器中的内容物被冷却到18-23℃。加入水(40mL)超过15秒, 将反应温度维持在35℃以下。然后加入乙酸异丙酯(40mL)、甲苯(80mL)和水(40ml)。排去水层, 用饱和氯化铵溶液(50ml)洗涤。然后通过真空蒸馏将有机层降至最低。加入二氯甲烷(30ml), 内温调整到18℃-23℃。加入三氟乙酸(10mL), 持续15分钟。溶液搅拌过夜。固体经过滤后用二氯甲烷洗涤两次, 每次20ml。得到化合物17-3(黄色固体, 3.52g,收率: 47.7%)。
- [0439] 将5mL 1-甲基-2-吡咯烷酮、0.5mL水、化合物17-3(1.0g,1.00eq)、依次加入到50mL单口瓶。130℃下保温反应12小时。冷却至室温后加入30mL水, 搅拌40min。然后过滤。滤饼用水洗过, 产品在真空下干燥。粗品经柱层析纯化得到化合物17-4(白色固体, 760mg,收率: 46.1%)。
- [0440] 将15mL N,N-二甲基甲酰胺、化合物17-4(750mg,1.00eq), 钠氢(356.85mg, 60%purity,2.50eq)依次加入到50mL三口瓶, 室温反应30分钟。将碘甲烷(1.01g,2.00eq)在0℃下分批加入反应液中, 室温下反应2小时。向反应液中加入150mL冰水, 用乙酸乙酯萃取三次, 每次100mL。合并有机相, 有机相干燥, 浓缩干, 得到化合物17-5(白色固体, 790mg,收率: 92%)。
- [0441] 将50mL四氢呋喃、化合物17-5(790mg,1.00eq),二碳酸二叔丁酯(769mg,1.00eq), 雷尼镍(1.00g,3.31eq)依次加入到200mL氢化瓶中, 70℃, 50Psi,H₂反应16小时。过滤, 旋干得到化合物17-6(白色固体, 1.62g,粗品)。

[0442] 将5mL乙酸乙酯、化合物17-6(1.62g,1.00eq)、HCl/EtOAc(4M,20.0mL,16.21eq)依次加入到50mL单口瓶。室温反应2小时。旋干。粗品经制备色谱纯化得到化合物17-7(黄色油状, 297mg,收率: 25.4%)。

[0443] 将4mL四氢呋喃、化合物1-2(78.33mg,1.00eq), 二异丙基乙胺(141.5mg,1.10eq)依次加入到50mL三口瓶, 室温反应15min。将羰基二咪唑(195.39mg,1.10eq)在0℃下加入反应液中, 0℃下反应一小时, 检测到反应中间体后向反应液中加入化合物17-7(244mg,1.00eq), 室温反应12小时。向反应液中加入20mL水, 用二氯甲烷萃取两次, 每次20mL。合并有机相, 用20mL饱和食盐水洗涤有机相, 有机相干燥, 浓缩干, 得到粗品。粗品制备色谱纯化得到化合物17(白色固体, 145mg,收率: 27.2%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.22(d,J=2.5Hz,1H),7.59(s,1H),7.44-7.37(m,3H),7.33(s,2H),6.89(s,1H),4.52(d,J=5.3Hz,2H),4.49-4.43(m,1H),4.41(s,2H),3.84(s,3H),3.28(br d,J=11.6Hz,2H),2.58(s,3H),2.56-2.48(m,2H),2.17(dq,J=3.2,12.6Hz,2H),1.75(br d,J=11.6Hz,2H)。MS(ESI)m/z:478.2[M+1]。

[0444] 实施例14



[0445] 在零度下将化合物30-1(10.0g,1.00eq)缓慢滴入100mL硫酸(184g,35.8eq,75% purity)中, 搅拌10分钟, 在零度下缓慢滴加溶于81mL水的亚硝酸钠, 温度控制始终保持5~10℃, 冰水浴下保温搅拌3个小时。冰水浴下, 向反应液中加入50mL氨水, 将反应液过滤, 滤饼用100mL水洗后浓缩干, 得到化合物30-2(黄色固体, 9.0g, 收率: 89.6%)。

[0446] 将40mL二甲基亚砜、化合物30-2(4.0g,1.00eq)、三氟碘乙烷(4.93g,1.50eq)、碳酸铯(10.2g,2.00eq)依次加入250mL三口瓶中, 100℃搅拌1小时。向反应液中加水350mL, 用乙酸乙酯萃取三次, 每次100mL, 合并有机相, 用饱和食盐水萃取两

次，每次100mL，有机相干燥，浓缩干，得到粗品。粗品经柱层析纯化得到化合物25-3(黄色固体，1.3g，收率：24.6%)。

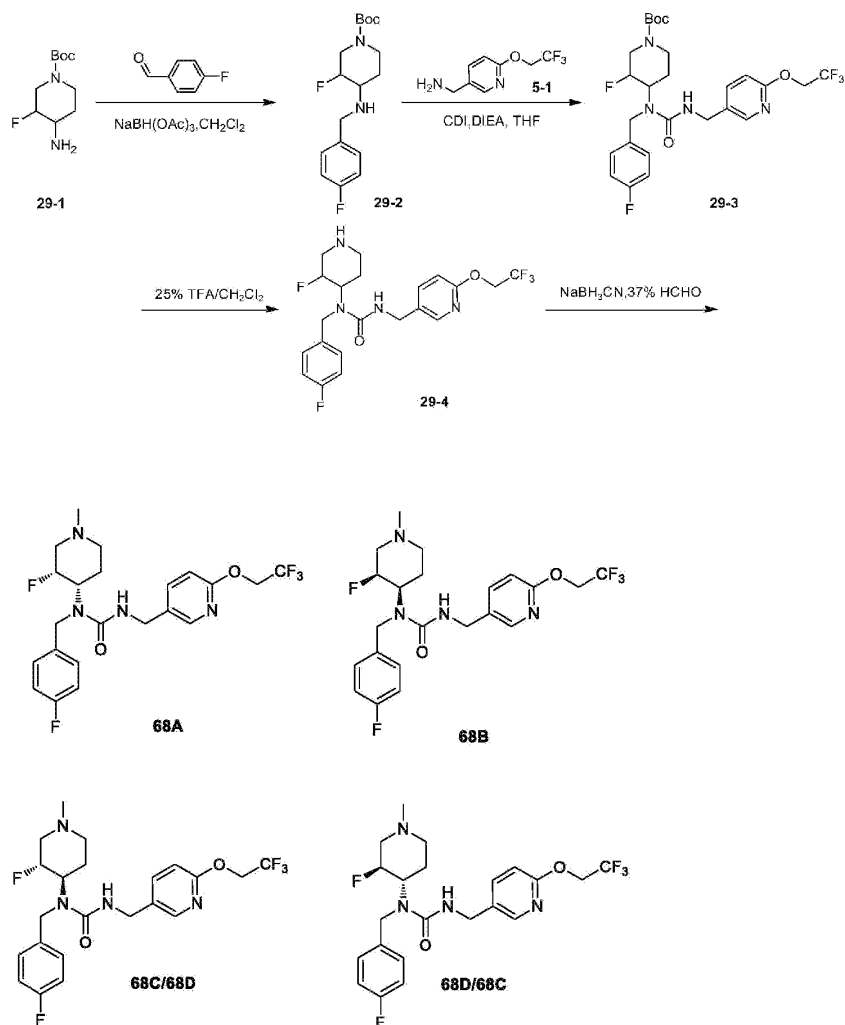
[0447] 将12mL N-甲基吡咯烷酮、化合物30-3(1.20g,1.00eq)、氰化锌(229mg,0.55eq)依次加入100mL三口瓶中，氮气氛围下加入四三苯基磷钨，130℃保温搅拌12小时。向反应液中加水100mL，用乙酸乙酯萃取三次，每次100mL，合并有机相，用饱和食盐水萃取两次，每次50mL，有机相干燥，浓缩干，得到粗品。粗品经柱层析纯化得到化合物30-4(白色固体，400mg，收率：47.5%)。

[0448] 将5mL四氢呋喃、化合物30-4(300mg,1.00eq)、二碳酸二叔丁酯(276mg,1.00eq)、雷尼镍(300mg,2.76eq)在氩气氛围下依次加入到100mL钢化瓶中，氢气催化下，50Psi、70℃保温搅拌12个小时。反应液过滤，滤液浓缩干，得到粗品。粗品经柱层析纯化；得到化合物30-5(黄色油状物，60mg，收率：27.7%)。

[0449] 将0.5mL乙酸乙酯、化合物30-5(100mg,1.00eq)、HCl/EtOAc(1mL)依次加入到10mL单口瓶中，25℃保温搅拌6个小时。反应液浓缩干，得到粗品化合物30-6(黄色固体，20mg)，直接用于下一步反应。

[0450] 将1mL四氢呋喃、化合物30-6(20mg,1.00eq)、二异丙基乙胺(10.7mg,1.00eq)依次加入到10mL单口瓶中，氮气氛围下搅拌15分钟后用冰水浴降至0℃，将羰基二咪唑(14.8mg,1.10eq)加入反应液中，0℃反应1小时，将化合物1-2(20mg,1.00eq)溶于0.5mL四氢呋喃中加入反应液,25℃保温搅拌12个小时。向反应液中加入10mL水，用乙酸乙酯萃取两次，每次5mL。合并有机相，用饱和食盐水萃取两次，每次5mL，有机相干燥，浓缩干，得到粗品。粗品经制备分离纯化得到化合物30(白色固体，10mg，收率：24.3%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.35(s,1H),7.72(br s,1H),7.47(s,1H),7.44-7.41(m,2H),6.72(s,1H),4.57(q,J=8.6Hz,2H),4.39(s,2H),4.27(br s,1H),4.23(d,J=5.9Hz,2H),3.10(br d,J=11.6Hz,2H),2.44(s,3H),2.32(br t,J=11.4Hz,2H),2.14-2.13(m,1H),2.07(br d,J=11.4Hz,1H),1.67(br d,J=11.9Hz,2H)。MS(ESI)m/z:490.2[M+1]。

[0451] 实施例15



[0452] 将二氯甲烷(30mL)、化合物29-1(2.80g, 1.00eq)和对氟苯甲醛(4.92g, 1.00eq)在室温下依次加入到100mL三口瓶中, 搅拌均匀。再将三乙酰氧基硼氢化钠(9.56g, 2.00eq)加入反应液中, 室温搅拌反应16小时。向反应液中加入30mL饱和碳酸氢钠溶液继续搅拌10分钟, 静置分层, 分离出有机相, 水相用二氯甲烷萃取三次, 每次15mL。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩干, 得到粗品。粗品先经柱层析纯化, 再经制备分离纯化得到化合物29-2(无色油状, 1.20g)。

[0453] 将四氢呋喃(15mL)、化合物5-1(1.04g, 1.00eq, HCl)依次加入到100mL三口瓶中, 氮气条件下滴加二异丙基乙胺(1.11g, 2.00eq), 在20℃条件下搅拌15分钟。

再降温至0℃，向反应液中分批加入羰基二咪唑(765mg, 1.10eq)，检测反应发现化合物5-1已反应完。将化合物29-2(1.40g, 1.00eq)溶解在四氢呋喃(5mL)中，缓慢滴加到反应液中，25℃保温搅拌12小时。向反应液中加入100mL水，用乙酸乙酯萃取三次，每次50mL。合并有机相，用80mL饱和食盐水洗涤有机相，有机相干燥，浓缩干，得到粗品。粗品经柱层析纯化得到化合物29-3(无色油状，966mg，收率：38.8%)。

[0454] 将无水二氯甲烷(27mL)、化合物29-3(966mg, 1.00eq)，三氟乙酸(15.4g, 78.0eq)依次加入到50mL单口瓶中，25℃保温搅拌20分钟。反应液旋干得到粗品化合物29-4(淡黄色油状物，850mg，收率：91.4%)。

[0455] 将四氢呋喃(8mL)、化合物29-4(800mg, 1.00eq)、氰基硼氢化钠(219mg, 2.00eq)、甲醛(212mg, 37%, 1.50eq)依次加入到50mL单口瓶。25℃保温搅拌12小时。向反应液中加入50mL水，用乙酸乙酯萃取三次，每次30mL。合并有机相，用40mL饱和食盐水洗涤有机相，有机相干燥，浓缩干，得到粗品。粗品先经柱层析纯化，再经SFC拆分(色谱柱:DAICEL CHIRALCEL OX(250mm*50mm,10μm)；流动相:[A:CO₂,B:(0.1%NH₃H₂O EtOH)]；B%:25%-25%)得到化合物68A(保留时间：1.457min，白色固体，159mg，收率：23.1%)、化合物68B(保留时间：1.707min，白色固体，163mg，收率：24.4%)、化合物68C(保留时间：1.935min，白色固体，142mg，收率：21.2%)和化合物68D(保留时间：2.356min，白色固体，133mg，收率：19.8%)。

[0456] 化合物68A：¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.87(d,J=1.9Hz,1H),7.35(dd,J=2.3,8.5Hz,1H),7.17-7.08(m,2H),7.00(br t,J=8.5Hz,2H),6.75(d,J=8.5Hz,1H),5.17-4.99(m,1H),4.94(br t,J=5.1Hz,1H),4.71(d,J=8.6Hz,2H),4.56-4.43(m,2H),4.30-4.17(m,2H),3.81-3.57(m,2H),3.22-2.91(m,2H),2.80(s,3H),2.60-2.45(m,1H),1.79(br d,J=11.8Hz,1H)。MS(ESI)m/z:473.2[M+1]。

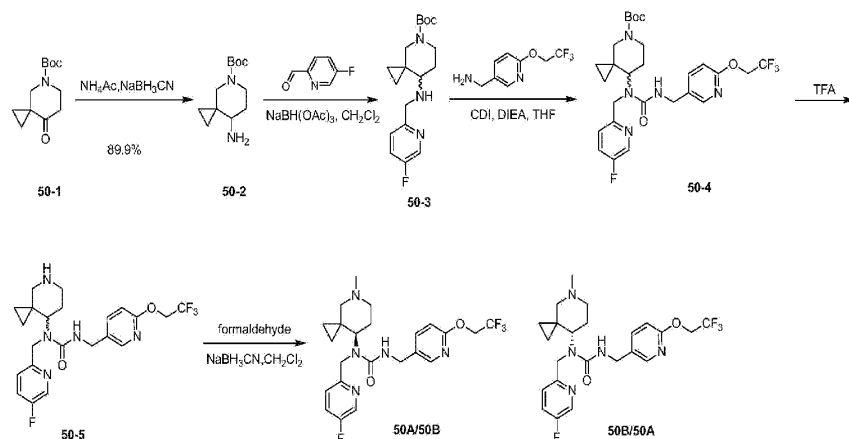
[0457] 化合物68B：¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.88(d,J=2.0Hz,1H),7.37(dd,J=2.3,8.4Hz,1H),7.15(dd,J=5.3,8.4Hz,2H),7.06-6.98(m,2H),6.76(d,J=8.5Hz,1H),5.16-4.97(m,1H),4.85(br t,J=5.1Hz,1H),4.76-4.70(m,2H),4.52(br d,J=13.3Hz,2H),4.32-4.19(m,2H),3.64(br t,J=11.8Hz,1H),3.52(br d,J=

10.8Hz,1H),3.08–2.80(m,2H),2.74(s,3H),2.59–2.44(m,1H),1.78(br d,J=11.5Hz,1H)。MS(ESI)m/z:473.2[M+1]。

[0458] 化合物68C: ^1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.91(d,J=1.9Hz,1H),7.44(dd,J=2.3,8.5Hz,1H),7.27–7.19(m,2H),7.02(br t,J=8.5Hz,2H),6.77(d,J=8.5Hz,1H),4.76–4.70(m,3H),4.58–4.38(m,3H),4.30–4.27(m,2H),3.24–3.21(m,1H),2.85–2.82(m,1H),2.34(s,3H),2.21–2.12(m,2H),1.82–1.80(m,2H)。MS(ESI)m/z:473.2[M+1]。

[0459] 化合物68D: ^1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.91(d,J=2.0Hz,1H),7.43(dd,J=2.3,8.4Hz,1H),7.27–7.20(m,2H),7.06–6.98(m,2H),6.77(d,J=8.5Hz,1H),4.76–4.70(m,3H),4.58–4.38(m,3H),4.30–4.27(m,2H),3.24–3.21(m,1H),2.85–2.82(m,1H),2.34(s,3H),2.21–2.12(m,2H),1.82–1.80(m,2H)。MS(ESI)m/z:473.2[M+1]。

[0460] 实施例16



[0461] 将30mL甲醇、化合物50-1(2.00g,1.00eq),醋酸铵(1.37g,2.00eq)依次加入到250mL三口瓶,温度20℃搅拌1小时,氰基硼氢化钠(1.12g,2.00eq)加入到反应后,继续温度60℃搅拌12小时至反应完成。反应液浓缩干,得到粗品。粗品经柱层析纯化得到化合物50-2(黄色液体,1.80g,收率:89.9%)。

[0462] 将20mL二氯甲烷、化合物50-2(1.80g,1.00eq)、对氟吡啶甲醛(999mg,1.00eq)依次加入到100mL三口瓶中,氮气保护,在30℃搅拌6小时后。加入三醋酸硼氢化钠(3.37g,2.00eq),在30℃继续搅拌13小时,温度降至室温,加入水(10mL)淬灭,用二氯甲烷萃取两次,每次10mL。合并有机相,用10mL饱和食盐水洗涤有机相两

次，有机相干燥，浓缩干，得到粗品。粗品经高效液相分离得到化合物50-3(黄色液体，1.30g)。

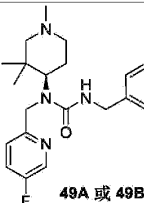
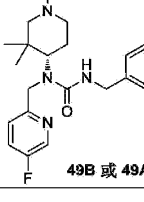
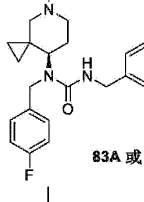
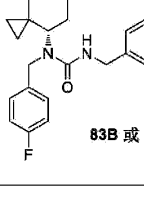
- [0463] 将15mL四氢呋喃、1-三氟乙氧基-4-吡啶甲胺(800mg,1.00eq)、N,N-二异丙基乙胺(1.00g,2.00eq)依次加入到100mL圆底烧瓶，在20℃，氮气条件下反应15分钟。反应降至0℃，加入羰基二咪唑(754mg,1.20eq)，之后继续搅拌0.5小时，将10mL四氢呋喃、化合物50-3(1.30g,1.00eq)的溶液加入，反应加热到80℃搅拌24小时至反应结束，向反应液中加入20mL水，用乙酸乙酯萃取二次，每次30mL。合并有机相，用60mL饱和食盐水洗涤有机相，有机相干燥，浓缩干，得到粗品。粗品经高效液相分离纯化得到化合物50-4(黄色液体，900mg,收率：40.9%)。
- [0464] 将8mL二氯甲烷、化合物50-4(900mg,1.00eq)、三氟乙酸(6.14g,33.9eq)依次加入到100mL三口瓶，氮气保护，10℃反应1小时。反应液浓缩干，得到化合物50-5(黄色液体，910mg,三氟乙酸盐粗品)，直接用于下步。
- [0465] 将20mL二氯甲烷、化合物50-5(950mg,1.00eq,三氟乙酸盐)、甲醛溶液(200mg,1.51eq)，氰基硼氢化钠(205mg,2.00eq)依次加入到100mL三口瓶，25℃搅拌13小时。反应降至0℃，加入碳酸氢钠水溶液(20mL)淬灭，用二氯甲烷萃取两次，每次30mL。合并有机相，有机相干燥，浓缩干，得到粗品。粗品经高效液相和手性制备(色谱柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*50mm,10 μm)；流动相:[A:CO₂,B:(0.1% NH₃H₂O IPA)]；B%:25%-25%)得到化合物50A(保留时间：1.259min，黄色液体，90.0mg,收率：11.2%)和50B(保留时间：1.460min，黄色液体，120mg,收率：14.8%)。
- [0466] 化合物50A：¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.29(d,J=2.8Hz,1H),8.03(d,J=2.0Hz,1H),7.60(dd,J₁=2.4Hz J₂=8.4Hz,1H),7.38-7.37(m,1H),7.25-7.23(m,1H),6.82(d,J=8.8Hz,1H),6.53(br,1H),4.79-4.72(m,2H),4.44-4.26(m,5H),2.99-2.92(m,1H),2.55-2.54(m,1H)2.27(s,3H),2.20-2.17(m,1H),2.07-2.03(m,2H),1.73-1.70(m,1H),0.57-0.45(m,3H),0.26-0.24(m,1H)。MS(ESI)m/z:482.2[M+1]。
- [0467] 化合物50B：¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.29(d,J=2.8Hz,1H),8.03(d,J=2.0Hz,1H),7.60(dd,J₁=2.4Hz J₂=8.4Hz,1H),7.38-7.37(m,1H),7.26-7.23(m,1H),6.82(d,J

=8.8Hz,1H),6.54(br,1H),4.79–4.72(m,2H),4.48–4.19(m,5H),3.00–2.92(m,1H),2.58–2.54(m,1H)2.28(s,3H),2.20–2.18(m,1H),2.11–2.04(m,2H),1.73–1.70(m,1H),0.52–0.47(m,3H),0.27–0.25(m,1H)。MS(ESI)m/z:482.2[M+1]。

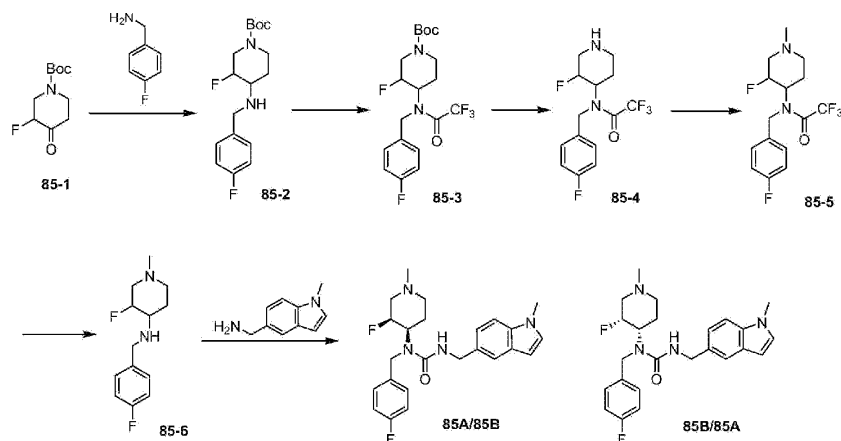
[0468] 实施例17

[0469] 采用同实施例16类似的合成方法及拆分方法得到化合物49A/49B、83A/83B。

下表列出了化合物49A/49B、83A/83B的表征数据：

化合物编号/结构	¹ H NMR	MS	SFC保留时间
 49A 或 49B	化合物49A: ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.39 (m, 2H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (br, 1H), 4.69 - 4.63 (m, 2H), 4.29 - 4.17 (m, 5H), 2.87 - 2.85 (m, 1H), 2.35 - 2.32 (m, 1H) 2.15 (s, 3H), 1.99 - 1.97 (m, 2H), 1.87 - 1.85 (m, 1H), 1.45 - 1.43 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.87 (s, 2H)。	MS(ESI) m/z : 484.2[M+1]。	1.114 min
 49B 或 49A	化合物49B: ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.39 (m, 2H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.17 (br, 1H), 4.69 - 4.63 (m, 2H), 4.39 - 4.17 (m, 5H), 2.88 - 2.87 (m, 1H), 2.37 - 2.34 (m, 1H) 2.01 (s, 3H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.88 - 1.85 (m, 1H), 1.46 - 1.43 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.84 (s, 2H)。	MS(ESI) m/z : 484.2[M+1]。	1.468 min
 83A 或 83B	化合物83A: ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 2.1, 8.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 7.01 (br t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.01 (br d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.74 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 4.56 - 4.46 (m, 1H), 4.36 (br s, 1H), 4.33 - 4.17 (m, 3H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.43 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.66 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 1.94 (br dd, J = 2.5, 14.1 Hz, 1H), 0.89 - 0.84 (m, 2H), 0.71 (br d, J = 6.3 Hz, 1H), 0.50 - 0.45 (m, 1H)。	MS(ESI) m/z : 481.3 [M+1]。	1.272 min
 83B 或 83A	化合物83B: ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 5.2, 8.6 Hz, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.74 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 4.62 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.55 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.39 (br d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.28 (dd, J = 5.8, 13.0 Hz, 2H), 3.00 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.64 (br d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.28 - 2.23 (m, 1H), 2.12 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 0.57 - 0.48 (m, 3H), 0.32 - 0.26 (m, 1H)。	MS(ESI) m/z : 481.3 [M+1]。	1.470 min

[0470] 实施例18



[0471] 将二氯甲烷(110mL)、化合物85-1(22.0g, 1.00eq)、化合物对氟苯乙胺(14.0g, 1.10eq)依次加入到250mL三口瓶中,在20℃条件下搅拌6个小时。反应完全后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(32.3g, 1.50eq),在20℃条件下继续搅拌12个小时。反应完全后,向反应液中加入80mL水,用二氯甲烷萃取两次,每次80mL。合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后浓缩干,得到粗品85-2(黄色油状物, 33.5g, 粗品)。

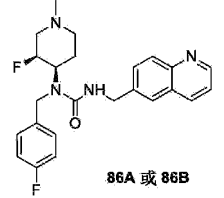
[0472] 将二氯甲烷(670mL)、化合物85-2(33.5g, 1.00eq)、三乙胺(28.6mL, 2.00eq)、三氟乙酸酐(17.1mL, 1.20eq)、4-二甲氨基吡啶(6.27g, 0.50eq)依次加入到1L三口瓶中,在20℃条件下搅拌1个小时。反应完全后,用水洗两次,每次400mL。合并有机相,干燥,浓缩干,得到粗品。粗品经柱层析纯化得到化合物85-3(黄色油状物, 37.5g, 收率: 69.2%)。

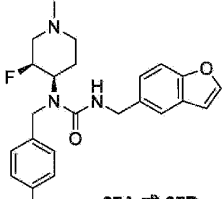
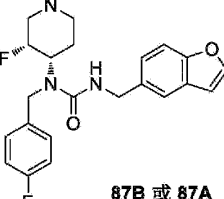
[0473] 将二氯甲烷(187mL)、化合物85-3(37.5g, 1.00eq)、三氟乙酸(33.0mL, 5.00eq)依次加入到500mL三口瓶中,在20℃条件下搅拌12个小时。反应完全后,反应液直接浓缩干,得到粗品化合物85-4(黄色油状物, 28.6g, 收率: 100%)。

[0474] 将四氢呋喃(286mL)、化合物85-4(28.6g, 1.00eq)、甲醛水溶液(33.1mL, 37% 纯度, 5.00eq)依次加入到500mL三口瓶中,分批次加入氰基硼氢化钠(11.2g, 2.00eq)在20℃条件下搅拌1.5个小时。反应完全后,用饱和碳酸钠水溶液调节pH值到8,用二氯甲烷萃取两次,每次100mL。合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后浓缩干,得到粗品85-5(黄色油状物, 34.5g, 收率: 87.7%)。

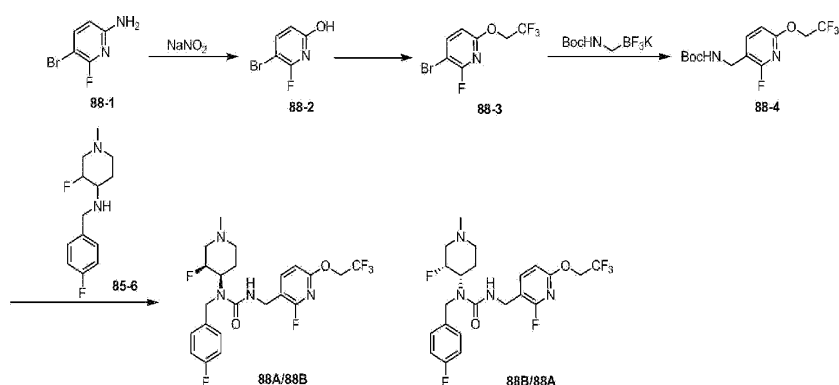
- [0475] 将水(217mL)、化合物85-5(32.5g, 1.00eq)、浓盐酸(325mL, 12.0M, 40.4eq)依次加入到1L三口瓶中,在100℃条件下搅拌12个小时。反应完全后,用氢氧化钠156g调节pH值8~9,用二氯甲烷萃取两次,每次400mL。合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后浓缩干,得到粗品。粗品经手性分离得到化合物85-6(黄色油状物, 2.19g, 粗品)。
- [0476] 将(1-甲基-1H-吡啶-5-基)甲胺(333mg,1.00eq)加入到5ml四氢呋喃中,加入二异丙基乙基胺(672mg,906 μ L,2.50eq)。将反应液降温至0℃,加入羰基二咪唑(371mg,1.10eq),继续搅拌一个小时候。加入溶于3ml四氢呋喃的化合物85-6(500mg,1.00eq),将反应液升温至70℃,反应12小时。反应完全后,加入水,用二氯甲烷萃取。合并有机相,干燥,浓缩干,得到粗品。粗品经制备分离纯化得到化合物85(白色固体, 760mg,收率: 85.6%)。再经SFC分离(色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OX(250mm*50mm,10 μ m); 流动相: [A:CO₂,B:(0.1% NH₃H₂O EtOH)]; B%:25%-25%)得到化合物85A(保留时间: 2.018min, 白色固体, 266mg, 收率: 41.7%)和化合物85B(保留时间: 2.461min, 白色固体, 235mg, 收率: 36.3%)。
- [0477] 化合物85A: ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.24(s,1H),7.22-7.15(m,3H),7.04(d,J=3.0Hz,1H),6.98(t,J=8.6Hz,2H),6.95-6.91(m,1H),6.39(d,J=2.9Hz,1H),5.04-4.86(m,1H),4.68-4.61(m,2H),4.57(s,1H),4.49(s,1H),4.45-4.41(m,2H),3.77(s,3H),3.19(br t,J=11.9Hz,1H),3.03-2.95(m,1H),2.40(br d,J=13.3Hz,1H),2.34(s,3H),2.24-2.16(m,2H),1.66-1.61(m,1H).MS(ESI)m/z:427.2[M+1]。
- [0478] 化合物85B: ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.24(s,1H),7.21-7.15(m,3H),7.05-7.03(m,1H),7.01-6.96(m,2H),6.94-6.91(m,1H),6.39(d,J=2.9Hz,1H),5.04-4.86(m,1H),4.68-4.61(m,2H),4.59-4.56(m,1H),4.52-4.48(m,1H),4.45-4.41(m,2H),3.77(s,3H),3.24-3.14(m,1H),3.02-2.95(m,1H),2.43-2.37(m,1H),2.35(s,3H),2.26-2.19(m,2H),1.67-1.62(m,1H).MS(ESI)m/z:427.2[M+1]。
- [0479] 实施例19

[0480] 采用同实施例18类似的合成方法及拆分方法得到化合物86A、化合物86B；化合物87A/化合物87B。下表列出了化合物86A、86B；87A、87B的表征数据：

化合物编号/结构	¹ H NMR	MS	SFC保留时间
 86A 或 86B	化合物86A: ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.88 (br d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.02 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.91 - 4.82 (m, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 3H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 2.99 (br d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 2.39 (br d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (br d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 2.25 - 2.18 (m, 2H), 1.69 - 1.61 (m, 1H).	MS(ESI) <i>m/z</i> : 425.2 [<i>M</i> +1] ⁺	1.709 min
 86B 或 86A	化合物86B: ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.90 - 8.86 (m, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 3H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 5.00 (br s, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 2H), 4.65 - 4.62 (m, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 3H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 3.01 - 2.95 (m, 1H), 2.37 (br d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (br d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 2.23 - 2.18 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 1H).	MS(ESI) <i>m/z</i> : 425.2 [<i>M</i> +1] ⁺	2.030 min
	化合物87A: ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.61 (d, <i>J</i> = 2.00 Hz, 1 H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.50 Hz, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 3 H), 6.96-7.06 (m, 4 H), 6.67 - 6.71 (m, 1 H), 4.86 - 4.99 (m, 1 H),	MS(ESI) <i>m/z</i> : 414.2 [<i>M</i> +1] ⁺	2.034 min

 87A 或 87B	4.68 (br t, <i>J</i> = 5.13 Hz, 1 H), 4.46 - 4.65 (m, 2 H), 4.35 - 4.44 (m, 2 H), 3.49 (s, 1 H), 3.11 - 3.22 (m, 1 H), 2.90 - 3.00 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.12 - 2.24 (m, 2 H), 1.21 - 1.33 (m, 1 H).		
 87B 或 87A	化合物87B: ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.60 (br s, 1 H), 7.37 (br d, <i>J</i> = 7.50 Hz, 1 H), 7.20 (br s, 3 H), 6.96-7.06 (m, 4 H), 6.68 (br s, 1 H), 4.99 (br s, 1 H), 4.80 - 4.91 (m, 1 H), 4.33 - 4.74 (m, 5 H), 3.06 - 3.24 (m, 1 H), 2.94 (br s, 1 H), 2.31 (br s, 3 H), 2.11 - 2.24 (m, 2 H), 1.21 - 1.33 (m, 1 H).	MS(ESI) <i>m/z</i> : 414.2 [<i>M</i> +1] ⁺	2.340 min

[0481] 实施例20



[0482] 在0℃下向500mL圆底烧瓶中的盐酸(6M, 120mL, 17.2eq)中加入化合物88-1(8g, 41.88mmol, 1eq)。然后加入亚硝酸钠(2.89g, 41.88mmol, 1eq)的水(10mL)溶液, 并在38℃下搅拌反应8小时。过滤反应混合物, 减压浓缩滤饼, 得到残渣。残渣经柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0~3/1)纯化, 得到化合物88-2(3.5g, 18.23mmol, 收率43.5%)为白色固体。

[0483] 向化合物88-2(2.8g, 14.58mmol, 1eq)和碳酸铯(9.50g, 29.17mmol, 2eq)的二甲苯胺(28mL)混合液中加入三氟甲磺酸三氟乙酯(10.16g, 43.75mmol, 3eq)。将混合物在50℃下搅拌1小时。过滤反应混合物, 并用乙酸乙酯(100mL*3)清洗。用饱和氯化钠水溶液(100mL*2)清洗有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到残渣。残渣经柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0~5/1)纯化, 得到化合物88-3(3g, 10.95mmol, 收率75.1%)为无色油状。

[0484] 将化合物88-3(700mg, 2.55mmol, 1eq), N-氨基甲基三氟硼酸钾(726.75mg, 3.07mmol, 1.2eq), 磷酸钾(1.63g, 7.66mmol, 3eq), 甲磺酸[正丁基二(1-金刚烷基)膦](2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(93.02mg, 0.128mmol, 0.05eq)溶于二氧六环(10mL)和水(2mL)中, 用氮气置换3次, 然后在80℃、氮气环境下搅拌反应1小时。将混合物倒入水中(100mL)。用乙酸乙酯(100mL*3)提取水相。用饱和食盐水(100mL*2)清洗合并的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空下浓缩滤液。通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1)对残留物进行纯化, 得到化合物88-4(0.7g, 2.16mmol, 收率84.5%), 为淡黄色固体。

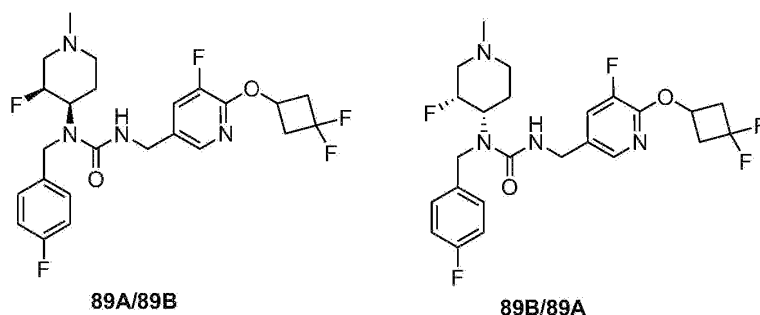
[0485] 向化合物88-4(300mg, 0.925mmol, 1eq)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入2-氯吡啶(315.14mg, 2.78mmol, 3eq)和三氟乙酸酐(391.53mg, 1.39mmol, 1.5eq)。然后

在20℃下搅拌混合物1小时，然后在20℃下加入3-氟-N-[(4-氟苯基)甲基]-1-甲基-哌啶-4-胺(489.07mg, 2.04mmol, 2.2eq)。将所得混合物在20℃下再搅拌1小时。将混合物倒入水中(20mL)。用乙酸乙酯(20mL*3)提取水相。用饱和食盐水(20mL*2)清洗有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，并在真空下浓缩滤液。残留物经柱层析(二氯甲烷/甲醇=1/0~10/1)纯化后再经SFC拆分(色谱柱：DAICEL CHIRALCEL OX(250mm*30mm, 10 μ m)；流动相：[A:CO₂,B:(0.1%NH₃H₂O MeOH)]；B%：15%-15%)得到化合物88A(保留时间：1.025min, 123mg, 收率26.3%)为白色固体，和化合物88B(保留时间：1.231min, 116mg, 收率25.1%)为白色固体。

[0486] 化合物88A: ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.76-7.64(m,1H),7.25-7.15(m,2H), 7.15-7.05(m,2H),6.99(t,J=5.6Hz,1H),6.87(d,J=8.0Hz,1H),4.92(q,J=9.2Hz,2H),4.82-4.59(m,2H),4.41(d,J=17.6Hz,1H),4.29-4.08(m,3H),2.97(t,J=12.0Hz,1H),2.83-2.70(m,1H),2.24-2.04(m,4H),2.02-1.86(m,2H),1.41-1.22(m,1H).MS(ESI)m/z:491.3[M+1]。

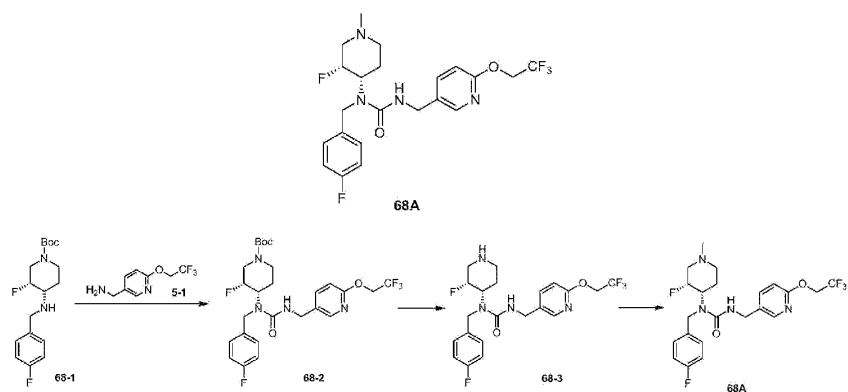
[0487] 化合物88B: ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.70(t,J=8.8Hz,1H),7.25-7.15(m,2H),7.14-7.04(m,2H),7.03-6.93(m,1H),6.87(d,J=8.0Hz,1H),4.92(q,J=8.8Hz,2H),4.82-4.58(m,2H),4.41(d,J=18.0Hz,1H),4.30-4.05(m,3H),2.97(t,J=11.6Hz,1H),2.82-2.70(m,1H),2.24-2.04(m,4H),2.02-1.85(m,2H),1.41-1.20(m,1H).MS(ESI)m/z:491.3[M+1]。

[0488] 实施例21



[0489] 采用同实施例20相似的合成方法和拆分方法得到化合物89A(保留时间：0.994min, 白色固体)和化合物89B(保留时间：1.055min, 白色固体)。

- [0490] 化合物89A: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.03(d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.56(s, 1H), 7.14–7.07(m, 3H), 6.96(br t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.92–4.74(m, 1H), 4.66–4.56(m, 2H), 4.54–4.34(m, 3H), 4.13(br s, 3H), 4.08–4.02(m, 1H), 3.08(br dd, $J=7.9, 12.8\text{Hz}$, 1H), 2.76–2.66(m, 2H), 2.29–2.23(m, 4H), 2.20–2.09(m, 2H), 1.41–1.22(m, 1H). MS(ESI) m/z : 499.2[M+1].
- [0491] 化合物89B: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.11(d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.67–7.61(m, 1H), 7.23–7.11(m, 2H), 7.09–6.95(m, 3H), 5.01–4.81(m, 1H), 4.70(s, 1H), 4.66–4.42(m, 3H), 4.33–4.21(m, 3H), 3.39(t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 3.26–3.05(m, 3H), 3.02(br dd, $J=1.9, 3.9\text{Hz}$, 1H), 2.89–2.71(m, 2H), 2.20–2.09(m, 4H), 1.41–1.22(m, 1H). MS(ESI) m/z : 499.2[M+1].
- [0492] 实施例22



- [0493] 将四氢呋喃(15mL)、化合物5-1(1.04g, 1.00eq, HCl)依次加入到100mL三口瓶中, 氮气条件下滴加二异丙基乙基胺(1.11g, 2.00eq), 在20℃条件下搅拌15分钟。再降温至0℃, 向反应液中分批加入N,N'-羰基二咪唑(765mg, 1.10eq), 检测反应发现化合物5-1已反应完。将化合物68-1(1.40g, 1.00eq)溶解在四氢呋喃(5mL)中, 缓慢滴加到反应液中, 25℃保温搅拌12小时。向反应液中加入100mL水, 用乙酸乙酯萃取三次, 每次50mL。合并有机相, 用80mL饱和食盐水洗涤有机相, 有机相干燥, 浓缩干, 得到粗品。粗品经柱层析纯化得到化合物68-2(无色油状, 966mg, 收率: 38.8%)。

- [0494] 将无水二氯甲烷(27mL)、化合物68-2(966mg, 1.00eq), 三氟乙酸(15.4g, 78.0 eq)依次加入到50mL单口瓶中, 25℃保温搅拌20分钟。反应液旋干得到粗品化合物68-3(淡黄色油状物, 850mg, 收率: 91.4%)。
- [0495] 将四氢呋喃(8mL)、化合物68-3(800mg, 1.00eq)、氰基硼氢化钠(219mg, 2.00eq)、甲醛(212mg, 37%, 1.50eq)依次加入到50mL单口瓶。25℃保温搅拌12小时。向反应液中加入50mL水, 用乙酸乙酯萃取三次, 每次30mL。合并有机相, 用40mL饱和食盐水洗涤有机相, 有机相干燥, 浓缩干, 通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1)对残留物进行纯化, 得到化合物68A(白色固体, 643mg, 收率: 78.1%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.87(d, J=1.9Hz, 1H), 7.35(dd, J=2.3, 8.5Hz, 1H), 7.17-7.08(m, 2H), 7.00(br t, J=8.5Hz, 2H), 6.75(d, J=8.5Hz, 1H), 5.17-4.99(m, 1H), 4.94(br t, J=5.1Hz, 1H), 4.71(d, J=8.6Hz, 2H), 4.56-4.43(m, 2H), 4.30-4.17(m, 2H), 3.81-3.57(m, 2H), 3.22-2.91(m, 2H), 2.80(s, 3H), 2.60-2.45(m, 1H), 1.79(br d, J=11.8Hz, 1H)。MS(ESI)m/z: 473.2[M+1]。
- [0496] 试验例1.5-HT_{2A}受体反向激活活性测试
- [0497] 1.1实验材料:
- [0498] 细胞系: 贴壁细胞NIH3T3-5-HT_{2A} R
- [0499] 细胞培养基: DMEM+10%FBS(购自GBICO)
- [0500] 细胞培养板: 白壁透底96孔板(购自Perkin Elmer)
- [0501] 检测试剂盒: Bright-Glo™ Luciferase(购自Promega)
- [0502] 检测仪器: BioTek多功能酶标仪
- [0503] 1.2试验药物
- [0504] 匹莫范色林: 购自MCE公司
- [0505] 其他化合物: 按照前述实施例制备得到
- [0506] 1.3实验方法:
- [0507] 将对数生长期的NIH₃T3-5HT_{2A} R细胞, 以每孔1000个细胞的密度接种于白壁透底96孔板中, 37℃, 5%CO₂培养箱培养过夜, 第二天, 将待测化合物加入细胞中, 待测化合物最高浓度为10uM, 用PBS以3.16倍浓度梯度稀释9个浓度, 每个浓度设双复孔。以PBS为阴性对照组, 以相同浓度的匹莫范色林为阳性对照

组。加入药物后，继续37℃，5% CO₂培养箱培养120h，第六天，将与细胞液等体积的Bright-Glo™ Luciferase试剂加入细胞中，室温避光孵育20min，每5min震板仪震动一次，酶标仪检测发光强度，计算细胞抑制率，用GraphPad Prism 7.0处理数据，得出细胞抑制率曲线并计算IC₅₀，试验结果见表1。

[0508] 细胞抑制率(%)=[100-(Lum待测药-Lum培养液)/(Lum细胞对照-Lum培养液)×100]%

[0509] 试验例2.hERG抑制活性

[0510] 1.试验材料和仪器

[0511] 1.1阳性对照化合物

[0512] 名称：Cisapride(西沙比利)

[0513] 1.2溶媒

[0514] 名称：DMSO(二甲亚砜)

[0515] 1.3细胞

[0516] 种属&品系：CHO-hERG细胞系(稳定表达hERG通道的中国仓鼠卵巢细胞)

[0517] 培养基：90%F12，10%胎牛血清，100 μg/mL G418，100 μg/mL Hygromycin B

[0518] 培养条件：5% CO₂，37℃培养箱

[0519] 冻存条件：液氮

[0520] 1.4实验仪器

[0521] 膜片钳放大器(Axoclamp 200B,Multiclamp 700B,Axon,美国)

[0522] 数模转换器(DigiData 1440A,DigiData 1550B,Axon,美国)

[0523] 倒置显微镜(IX51,IX71,Olympus,日本)

[0524] 快速给药系统(RSC-200,Bio-Logic,法国)

[0525] 微操作器(MX7600R,Syskiyou,美国)

[0526] 电极拉制仪(P-97,Sutter,美国)

[0527] 玻璃电极(BF150-86-10,Sutter,美国)

[0528] 防震台与屏蔽网(63-534,TMC,美国)

[0529] 数据采集与分析软件(pClamp 10,Axon,美国)

- [0530] 二氧化碳培养箱(HERAcell 150i,Thermo,美国)
- [0531] 生物安全柜(MODEL 1384,Thermo,美国)
- [0532] 纯水仪(Milli Q,Millipore,美国)
- [0533] 2.实验方法
- [0534] 2.1细胞培养和处理
- [0535] 稳定表达hERG的CHO细胞培养于直径35mm的细胞培养皿中,置于37℃,5%CO₂的培养箱培养,每48小时按1:5比例进行传代。试验当天,吸走细胞培养液,用细胞外液淋洗一遍后加入0.25% Trypsin-EDTA(Invitrogen)溶液,室温下消化3-5分钟。吸走消化液,细胞外液重悬细胞并转移到用于电生理记录的实验皿中备用。
- [0536] 2.2化合物准备
- [0537] 测试当天,将化合物用DMSO稀释成中间浓度。取10 μL中间浓度化合物转移至4990 μL细胞外液中,500倍稀释得到需要测试的最终浓度。
- [0538] 阳性对照化合物Cisapride准备:取150 μM的Cisapride DMSO母液10 μL,转移至4990 μL细胞外液中,500倍稀释得到需要测试的最终浓度300nM。
- [0539] 2.3电生理记录过程
- [0540] 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2-5MΩ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10kHz,滤波频率为2kHz。在得到全细胞记录后,细胞钳制在-80mV,诱发hERG钾电流(I_{hERG})的步阶电压从-80mV给予一个2s的去极化电压到+20mV,再复极化到-50mV,持续1s后回到-80mV。每10s给予此电压刺激,确定hERG钾电流稳定后(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)。
- [0541] 2.4数据处理和分析
- [0542] 采用pClamp 10和GraphPad Prism 5.0软件进行数据分析。

[0543] 不同化合物浓度对hERG钾电流(-50mV时诱发的hERG尾电流峰值)的抑制程度计算公式为:

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

[0544] 其中, Inhibition%代表化合物对hERG钾电流的抑制百分率, I和I_o分别表示在加药后和加药前hERG钾电流的幅度。

[0545] 化合物IC₅₀使用GraphPad Prism 5软件通过以下方程拟合计算得出, 试验结果见表1: $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$

[0546] 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。

[0547] 3.试验结果

[0548] 表1本发明化合物体外试验结果

化合物编号	5-HT _{2A} 反向激动活性 IC ₅₀ (nM)	hERG 抑制活性 IC ₅₀ (μM)	化合物编号	5-HT _{2A} 反向激动活性 IC ₅₀ (nM)	hERG 抑制活性 IC ₅₀ (μM)
匹莫范色林	344	1.14	59	86.1	1.48
1	152	4.93	60	64.4	-
2	72.8	-	61	79.2	-
3	149.3	-	66	22.74	2.99
4	>1000	-	67	>1000	-
5	13.1	-	68A	76.4	5.19
6	25.4	-	68B	> 1000	-
7	>1000	1.32	68C	> 1000	-
8	>1000	-	68D	> 1000	-
9	28.2	3.12	69A	> 1000	-
10	29.6	3.86	69B	155.9	-
11	672.3	-	70A	> 1000	-
12	163.0	2.22	70B	280.1	-
13	184	-	72A	415.6	-
19	33.15	-	72B	43.7	-
27	-	>30	77	> 1000	-
28	-	>30	79	770.6	-
30	-	22.02	81A	> 1000	-
39	> 1000	22.43	81B	> 1000	-
41	128.3	10.12	82A	> 1000	-
42	-	6.19	82B	663.9	-
44	-	4.35	83A	10.4	-
46A	> 1000	-	83B	211	-
46B	-	-	84	> 1000	-
47A	-	10.49	85A	>1000	-
47B	-	10.63	85B	88.7	-
49A	105.5	-	86A	>1000	-
49B	> 1000	-	86B	36.8	-
50A	2.6	2.2	87A	664.7	-
50B	380.8	-	87B	13.7	-
56A	> 1000	15.46	88A	142.0	-
56B	324.9	12.57	88B	>1000	-
57	51.9	1.44	89A	140.3	-
58	41	-	89B	>1000	-

- [0549] 结果显示：本发明的多个化合物的5-HT_{2A}反向激动活性均优于匹莫范色林，且心脏毒性 更低。
- [0550] 试验例3.体外肝微粒体稳定性评价
- [0551] 1.溶液配置
- [0552] 1)供试品工作液配置：将供试品用甲醇稀释至100 μ M；
- [0553] 2)肝微粒体工作液配置：将肝微粒体用100mM磷酸盐缓冲液稀释至0.56mg/ml；
- [0554] 3)还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)工作液配置：称取适量NADPH用磷酸盐缓冲液稀释至20mM，再加入等体积的60mM的MgCl₂溶液；

- [0555] 4)终止液配置：用乙腈将甲苯磺丁脲稀释至20ng/mL，作为含内标的终止液。
- [0556] 2.孵育过程
- [0557] 1)准备孵育抗吸附EP管，标记种属、供试品、对照品(睾酮、右美沙芬)、时间点(0、5、10、20、30、60min、Blank60、NCF60)等；
- [0558] 2)各管中加入2μL的供试品或对照品工作液和178μL肝微粒体工作液，Blank管中加入2μL乙腈代替供试品，放入37℃水浴锅中预孵育约10min，每样本平行3份；
- [0559] 3)预孵育结束后，除0min及NCF60外，每管中加入20μLNADPH工作液启动反应，NCF60管中加入20μL磷酸盐缓冲液(含30mM的MgCl₂)，孵育体系中供试品或对照品终浓度为1μM、肝微粒体终浓度为0.5mg/mL，NADPH终浓度为1mM，MgCl₂终浓度为3mM；
- [0560] 4)0min样品先加入600μL终止液后再加NADPH工作液，各样品孵育相应时间后加入600μL终止液终止反应；
- [0561] 5)各样品终止反应后涡旋30s，然后13500rpm离心10min，取100μL上清液于EP管中加入100μL Milli-Q水涡旋混匀后，进行LC-MS/MS分析。
- [0562] 6)相同条件下用睾酮和右美沙芬作为阳性对照品，以检测体系的稳定性和可靠性。
- [0563] 3.数据分析
- [0564] 测试60min后供试品的剩余百分比，试验结果见表2。
- [0565] 表2本发明化合物在人和大鼠肝微粒体中的试验数据

化合物	种属	60min 剩余量%	化合物	种属	60min 剩余量%
匹莫范色林	犬	68.5	化合物 30	大鼠	71.34
	人	70.7		人	45.97
化合物 1	犬	88.7	化合物 39	大鼠	25.13
	人	85.7		人	48.30
化合物 2	犬	76.7	化合物 46A	犬	40.77
	人	79.7		人	1.21
化合物 3	犬	100.0	化合物 46B	犬	1.05
	人	94.1		人	5.34
化合物 5	犬	99.8	化合物 50A	大鼠	58.8
	人	99.9		人	89.7
化合物 6	犬	98.8	化合物 66	犬	85.1
	人	90.8		人	73.7

化合物 9	犬	45.3	化合物 67	犬	81.4
	人	93.1		人	66.2
化合物 10	犬	58.6	化合物 68A	犬	81.75
	人	71.9		人	42.89
化合物 12	大鼠	69.21	化合物 68B	犬	69.33
	人	77.06		人	30.07
化合物 19	犬	78.39	化合物 68C	犬	23.5
	人	72.49		人	20.2
化合物 27	大鼠	63.98	化合物 68D	犬	19.2
	人	50.93		人	11.9
化合物 28	大鼠	54.78			
	人	38.94			

- [0566] 结果显示：本发明的多个化合物在体外犬和人肝微粒体稳定性优于匹莫范色林，具有更好的成药特性。
- [0567] 试验例4.体内药效学评价
- [0568] 1.实验方案
- [0569] 根据系列化合物体内药代动力学数据，SD大鼠单次灌胃给药后1.0～1.5h药物达到C_{max}，在该时间点，采用SD大鼠腹腔注射4-碘-2,5-二甲氧基-A-甲基-苯乙胺盐酸盐(即DOI，为5-HT_{2A}受体激动剂)，给药剂量2.5mg/kg，诱导SD大鼠的甩头行为，造模。
- [0570] 将化合物68A的低、中、高剂量组对应设置为0.22、0.66、2.0mg/kg。酒石酸匹莫范色林(Pim-T)设为0.7mg/kg。化合物68A和Pim-T的给药途径均为经口灌胃给药。
- [0571] 2.实验分组及给药
- [0572] 化合物溶解至DMSO:20% solutol(5%：95%)中，SD大鼠(200g-250g)根据体重随机分为6组：溶剂对照(Control)组，模型(Model)组，Pim-T 0.7mg/kg组，化合物68A 0.22、0.66、2.0mg/kg组，每组7只动物。动物分组及给药信息详见表3。
- [0573] 表3：动物分组与给药

组号	组别	药物种类	给药剂量 (mg/kg)	药物浓度 (mg/mL)	给药 途径	给药体积 (mL/200g)	动物 数量
1	Control	DMSO:20% solutol (5%: 95%)	--	--	灌胃	1	7
2	Model	DMSO:20% solutol (5%: 95%)	--	--	灌胃	1	7
3	Pim-T	Pim-T	0.70	0.140	灌胃	1	7
4	68A-0.22	68A	0.22	0.044	灌胃	1	7
5	68A-0.66	68A	0.66	0.133	灌胃	1	7
6	68A-2.0	68A	2.00	0.400	灌胃	1	7

注：Pim-T(匹莫范色林酒石酸盐)和化合物68A剂量均以游离碱计。

[0574] 3.实验操作

[0575] 试验前一天17时将大鼠禁食。试验当天，动物在测试实验室中至少适应1h。

各组大鼠按表3剂量单次灌胃给药。给药后1h，除Control组以外，其他组别均腹腔注射2.5mg/kg DOI，Control组给予等体积生理盐水，注射后立即观察大鼠行为。观察人随机双盲，排除人为因素的干扰。观察记录大鼠在给药后1.0~1.5h内大鼠甩头次数。

[0576] 试验数据以均值±标准误(Mean±SEM)表示，采用SPSS statistics 20.0软件单因素方差分析ANOVA比较在每个时间点各组间的差异，所有检验均为双侧检验，P<0.05表示具有统计学显著性意义。

[0577] 4.数据分析

[0578] 与Control组相比，模型组大鼠甩头次数显著增加(P<0.05)。与模型组相比，Pim-T 0.7mg/kg组的大鼠甩头次数显著减少(P<0.05)，化合物68A 0.22、0.66、2.0mg/kg组的大鼠甩头次数极显著减少(P<0.01)。等摩尔剂量下，化合物68A 0.66mg/kg组大鼠甩头次数低于Pim-T 0.7mg/kg组。具体结果见表4和附图1。

[0579] 表4：SD大鼠单次灌胃给药后1.0~1.5h甩头次数

组号	组别	甩头次数
1	Control	0
2	Model	29.9 ± 5.3 [#]
3	Pim-T	14.6 ± 3.6 *
4	68A-0.22	11.9 ± 5.1 **
5	68A-0.66	3.7 ± 1.6 **
6	68A-2.0	0.9 ± 0.6 **

注：[#]P<0.05，与Control组比较；*P<0.05，**P<0.01，与Model组比较。

[0580] 结果显示：SD大鼠单次灌胃给药后1.0~1.5h，化合物68A在0.22~2.0mg/kg剂量范围内可显著抑制大鼠甩头次数，起效剂量为0.22mg/kg。等摩尔剂量下，化合物68A药效作用优于Pim-T。

[0581] 试验例5.体内组织分布评价

[0582] 1.实验方案

[0583] SD大鼠(200g-250g)单次灌胃给药化合物68A，给药剂量11mg/kg，在给药后0.25h、1h、6h，取血浆及脑、心、肝、肺组织，每时间点3只动物。

[0584] 2.实验操作

[0585] 实验前一天18时左右将大鼠禁食，期间自由饮水。试验当天，大鼠称重，并按体重随机分为3组，一个时间点一组动物。化合物溶解至DMSO:20% solutol(5%:95%)中，大鼠单次灌胃给药化合物68A，给药剂量11mg/kg，给药体积为5mL/kg，药液浓度为2.2mg/mL。在各采集时间点，动物乙醚麻醉，心脏取血约1mL，置于肝素化EP管中，10000rpm离心10min，分离血浆，然后心脏灌注除血后取脑、心、肝、肺组织，滤纸吸干血渍后分别称重，称量纸包好后置于-80℃储存待测。

[0586] 3.样品测定及数据分析

[0587] 血浆样品及各组织匀浆液(1:4重量体积比进行各组织水匀浆)，经前处理后进性LC-MS/MS分析，测定血浆及各组织中待测物的浓度，实验数据以均值±标准差(Mean±SD)表示，具体结果见表5。

[0588] 表5：SD大鼠单次灌胃给药化合物68A后血浆及各组织浓度

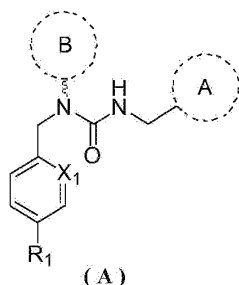
血浆/组织	hour	Mean ± SD	CV (%)	与血浆比值
血浆	0.25	338 ± 70.5	20.9	/
	1	247 ± 90.4	36.6	/
	6	274 ± 62.6	22.8	/
脑	0.25	3216 ± 1428	44.4	9.51
	1	2376 ± 872	36.7	9.63
	6	2871 ± 624	21.7	10.5
心	0.25	1544 ± 382	24.7	4.57
	1	963 ± 387	40.2	3.90
	6	1137 ± 270	23.8	4.16
肝	0.25	11787 ± 1664	14.1	34.9
	1	4260 ± 1255	29.5	17.3
	6	5243 ± 1477	28.2	19.2
肺	0.25	9440 ± 3776	40.0	27.9
	1	8067 ± 849	10.5	32.7
	6	8200 ± 1601	19.5	30.0

[0589] 结果显示：SD大鼠单次灌胃给药后0.25h、1h、6h，化合物68A在组织中的浓度均高于血浆，表明化合物68A具有很好的渗透性；特别是在脑组织的分布均较高，脑血比可达9.51 ~ 10.5，且在0.25 ~ 6h间脑内浓度平稳。

权利要求书

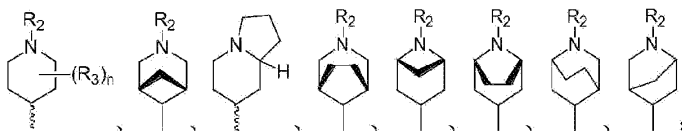
[权利要求 1]

式(A)所示化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物:



其中, R_1 选自卤素;

环B选自

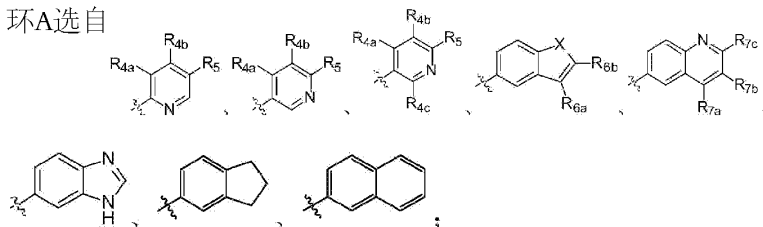


R_2 独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基;

每个 R_3 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基, 或者连接在同一碳原子上的两个

R_3 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基;

环A选自



X选自 NR_{6c} 、O或S;

X_1 选自N或CH;

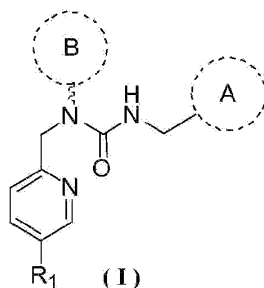
R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{7c} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基;

R_5 选自 $-OR_5'$, R_5' 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基;

n选自0、1、2、3。

[权利要求 2]

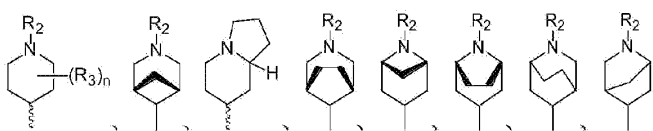
根据权利要求1所述化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物，其为式(I)所示化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物：



其中，

R_1 选自卤素；

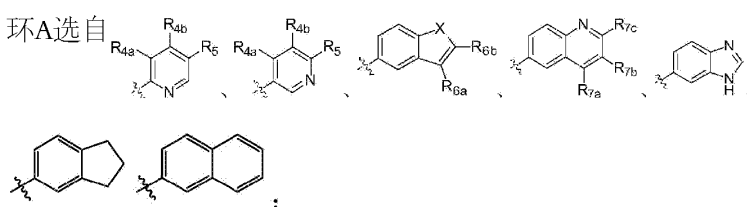
环B选自



R_2 独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；

每个 R_3 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基，或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基；

环A选自



X选自 NR_{6c} 、O或S；

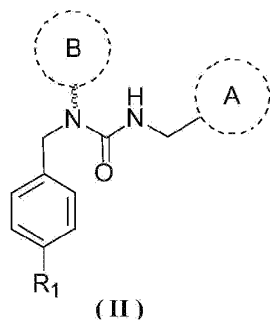
R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{7c} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基；

R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基；

n选自0、1、2、3。

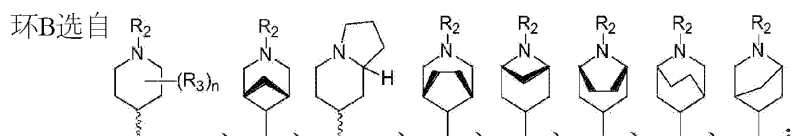
[权利要求 3]

根据权利要求1所述化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物，其为式(II)所示化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物：



其中，

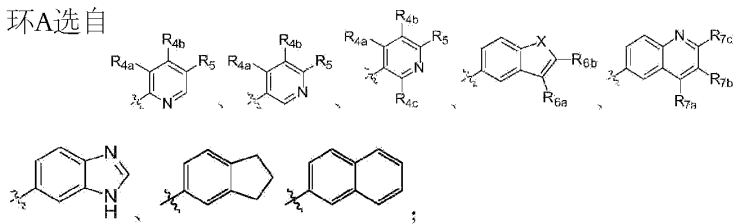
R₁选自卤素；



R₂独立地选自氢原子、C₁₋₃烷基；

每个R₃各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₃烷基，或者连接在同一碳原子上的两个R₃与所连接碳原子形成C₃₋₆环烷基；

环A选自



X选自NR_{6c}、O或S；

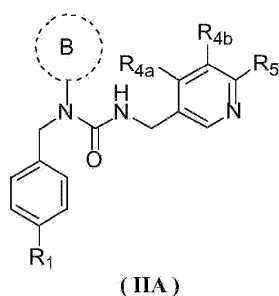
R_{4a}、R_{4b}、R_{4c}、R_{6a}、R_{6b}、R_{6c}、R_{7a}、R_{7b}、R_{7c}各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基；

R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基；

n 选自0、1、2、3。

[权利要求 4]

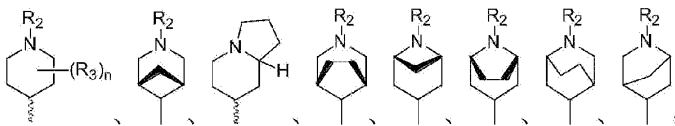
根据权利要求1所述化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物，其为式(IIA)所示化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物：



其中，

R_1 选自卤素；

环B选自



R_2 独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；

每个 R_3 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基；

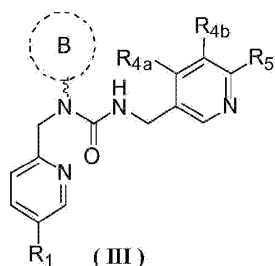
R_{4a} 、 R_{4b} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基；

R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基；

n 选自0、1、2、3。

[权利要求 5]

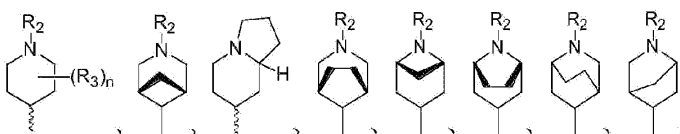
根据权利要求1所述化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物，其为式(III)所示化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物：



其中,

R_1 选自卤素;

环B选自



R_2 独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基;

每个 R_3 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基, 或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基;

R_{4a} 和 R_{4b} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基;

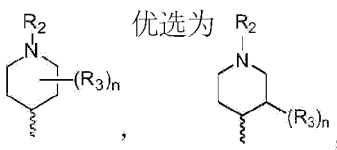
R_5 选自 $-OR_5'$, R_5' 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基;

n 选自0、1、2、3。

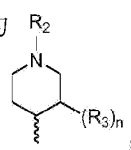
[权利要求 6]

根据权利要求1-5任一所述化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物, 其中,

环B选自



优选为



R_3 选自卤素, 或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基; R_3 优选为F, 或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成环丙基;

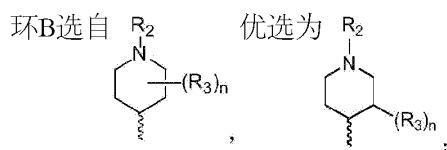
n 为1或2。

[权利要求 7]

根据权利要求1-6任一所述化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物，其中， R_5' 选自 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基；优选为2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环丙基甲基、2,2-二甲基环丙基甲基。

[权利要求 8]

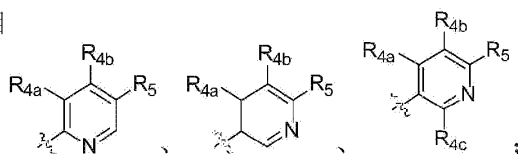
根据权利要求1-5任一所述化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物，其中， R_1 选自卤素；



R_2 独立地选自氢原子、 C_{1-3} 烷基；

每个 R_3 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基，或者连接在同一碳原子上的两个 R_3 与所连接碳原子形成 C_{3-6} 环烷基；

环A选自



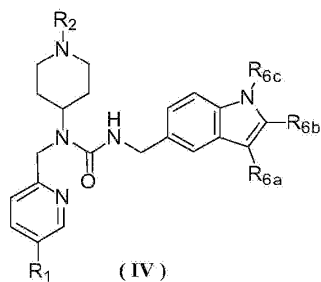
R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基；

R_5 选自 $-OR_5'$ ， R_5' 选自 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基、任选被 C_{1-3} 烷基取代的 C_{3-6} 环烷基 C_{1-3} 烷基；

n 选自1、2、3。

[权利要求 9]

根据权利要求1所述化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物，其为式(IV)所示化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物：



其中,

R_1 选自卤素;

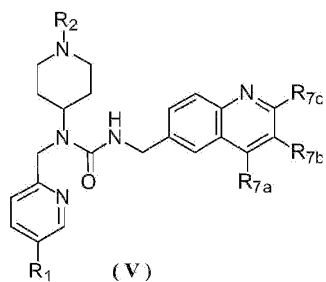
R_2 选自氢原子、 C_{1-3} 烷基;

R_{6a} 、 R_{6b} 、各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 卤代烷基;

R_{6c} 选自氢原子、 C_{1-3} 烷基。

[权利要求 10]

根据权利要求1所述化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物,其为式(V)所示化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物:



其中,

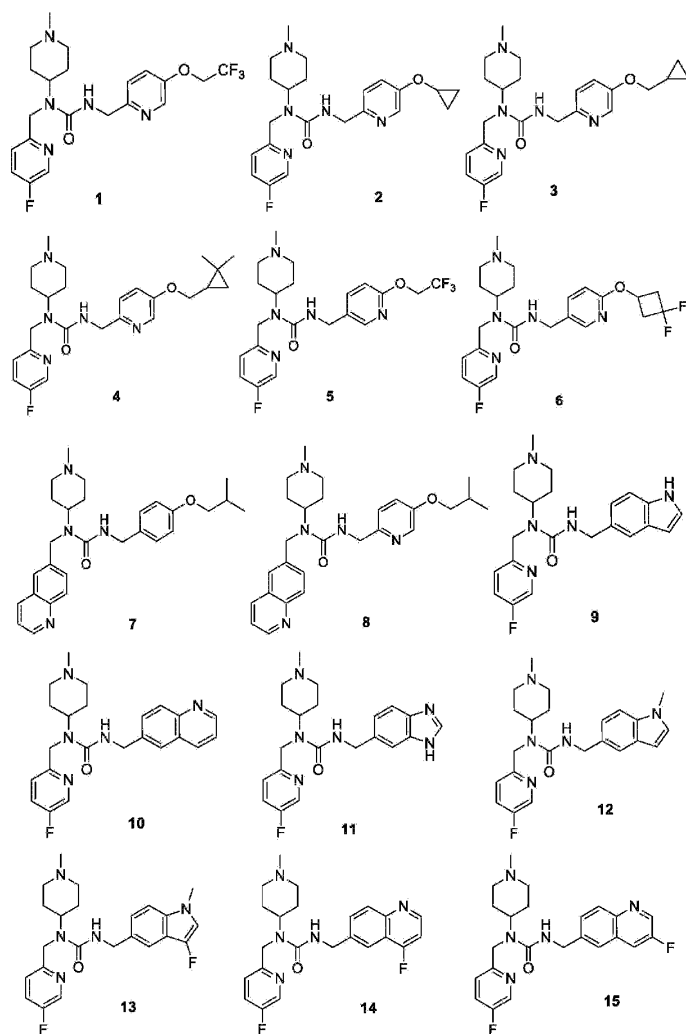
R_1 选自卤素;

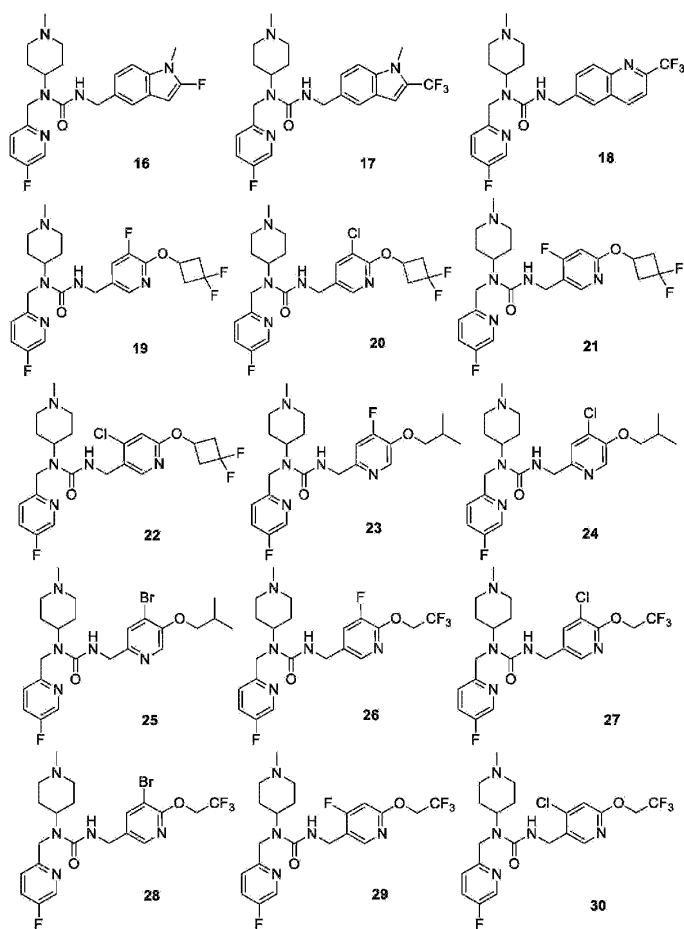
R_2 选自氢原子、 C_{1-3} 烷基;

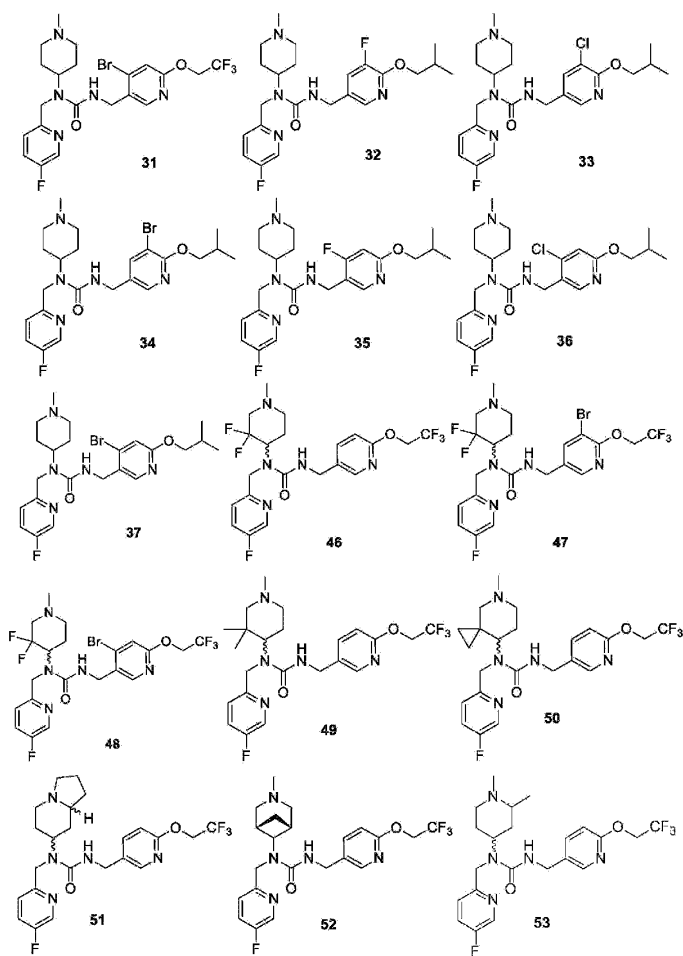
R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{7c} 各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-3} 卤代烷基。

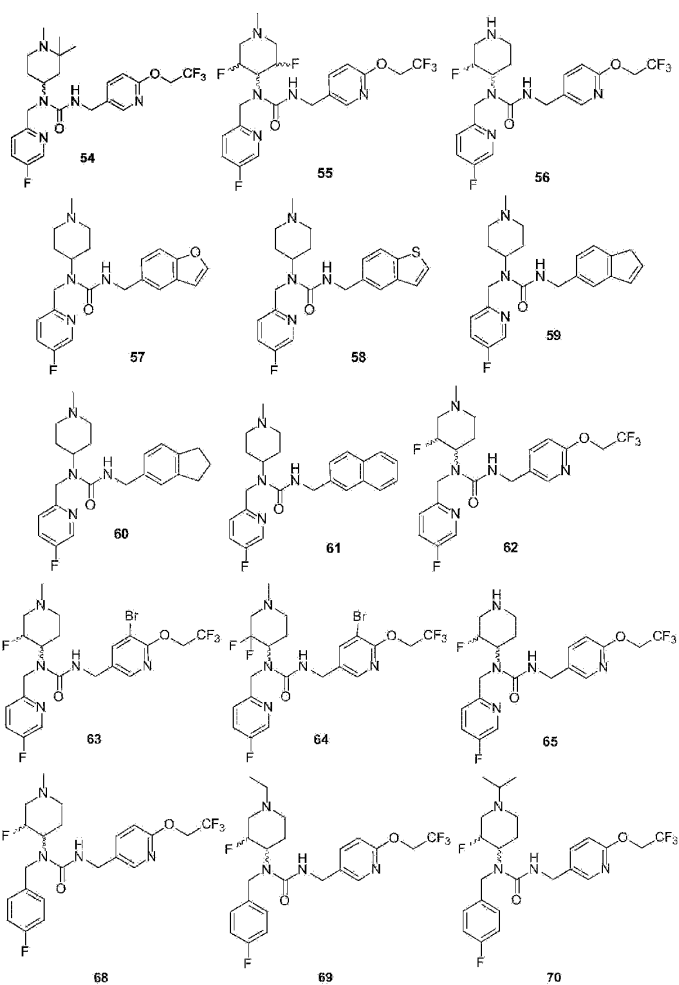
[权利要求 11]

根据权利要求1所述化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物,其选自下述化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物:

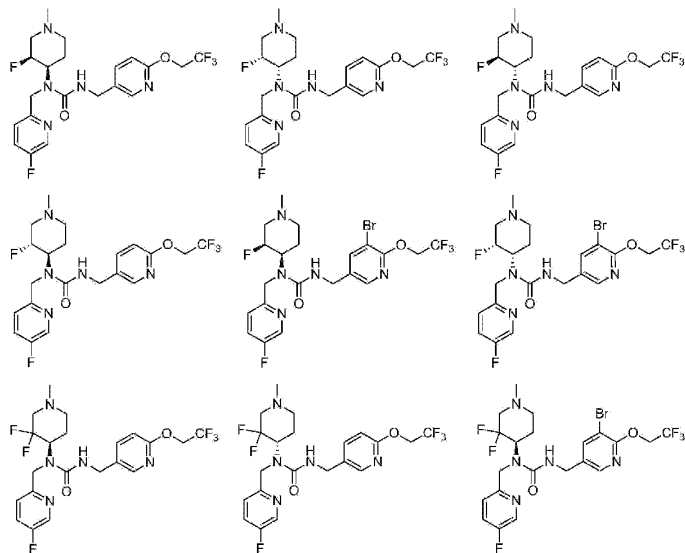


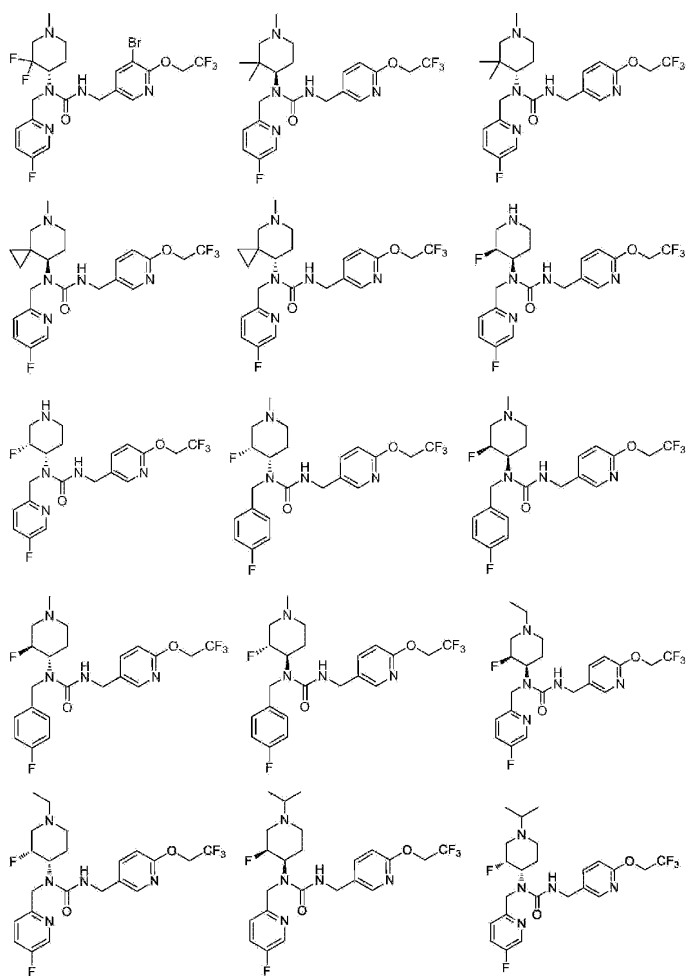


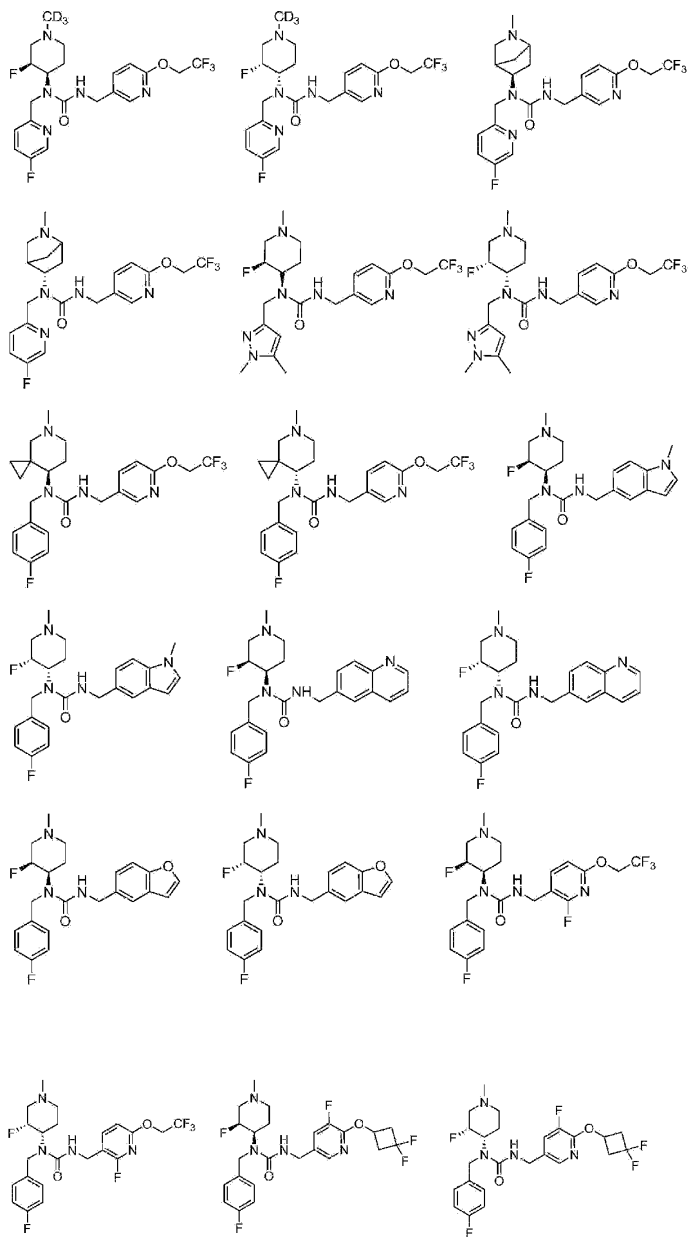




根据权利要求1所述的化合物、其药学上可接受的盐或氘代物，其选自下述化合物、其药学上可接受的盐或氘代物：







[权利要求 13]

一种药物组合物，包括权利要求1-12任一所述化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物和药学上可接受的载体。

[权利要求 14]

权利要求1-12任一所述化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物或权利要求13所述药物组合物在制备治疗5-HT_{2A}受体相关疾病的药物中的应用。

[权利要求 15]

根据权利要求14所述的应用，其中所述5-HT_{2A}受体相关疾病包括：精神分裂症、精神病、分裂情感性障碍、躁狂症、精神病性抑郁症、情感障碍、痴呆、焦虑症、睡眠障碍、食欲障碍、双相性精神障碍、高血压继发的精神病、偏头痛、高血压、血栓形成、血管痉挛、局部缺血、运动性抽搐、抑郁、重度抑郁症、焦虑、睡眠紊乱和食欲紊乱、帕金森病引起的非运动症状(包括妄想、幻觉、抑郁、焦虑、认知障碍或睡眠障碍)、痴呆相关的精神疾病、精神分裂的阴性症状、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、阿耳茨海默病、脊髓小脑萎缩症、图雷特氏综合征、弗里德赖希共济失调、马查多-约瑟夫病、路易体痴呆、运动障碍、肌张力障碍、肌阵挛、震颤或进行性核上性麻痹和额颞叶痴呆。