AAK1 抑制剂及其用途

技术领域

本发明属于药物领域，尤其涉及一种蛋白质精氨酸甲基转移酶抑制剂的衍生物，其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、共晶或氘代物，及其在制备治疗 AAK1 介导的相关疾病的药物中的用途。

背景技术

连接蛋白相关激酶 1(AAK1)为丝氨酸/苏氨酸激酶的 Ark1/Prk1 家族的成员。AAK1mRNA 以被称为短形式和长形式的两种剪切形式存在。长形式占主导且在脑和心脏中高度表达(Henderson and Conner,Mol.Biol.Cell.2007,18,2698-2706)。AAK1 富集在突触体制备物(synaptosomal preparation)中且在培养的细胞中与细胞内吞结构共定位。AAK1 调节网格蛋白(clatherin)包覆的细胞内吞作用，其为突触小泡循环利用和受体介导的细胞内吞中重要的过程。AAK1 与 AP2 复合物结合，该复合物为使受体运载物(cargo)与网格蛋白包覆物连接的异源四聚体。网格蛋白与 AAK1 的结合刺激 AAK1 激酶活性(Conner et.al.,Traffic 2003,4,885-890；Jackson et.al.,J.Cell.Biol.2003,163,231-236)。AAK1 磷酸化 AP-2 的 mu-2 亚基，其促进 mu-2 与运载物受体上含酪氨酸的分选模序(sorting motif)结合(Ricotta et .al .,J .Cell Bio .2002 ,156 ,791-795；Conner and Schmid ,J .Cell Bio .2002,156,921-929)。Mu2 磷酸化对于受体摄入不是必需的，但磷酸化提高了内化的效率(Motely et.al.,Mol.Biol.Cell.2006, 17,5298-5308)。

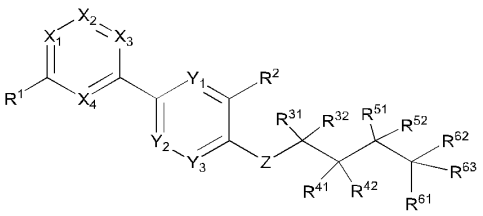
AAK1 已被鉴定为 PC12 细胞中神经调节蛋白-1/ErbB4 信号传导的抑制剂。经由 RNA 干扰介导的基因沉默或用激酶抑制剂K252a(其抑制 AAK1 激酶活性)处理使 AAK1 表达丧失导致神经调节蛋白-1 诱导的神经突过度增生(outgrowth)的增强。这些处理导致 ErbB4 表达增加和 ErbB4 在质膜中或在质膜附近累积增加(Kuai et.al.,Chemistry and Biology 2011,18,891-906)。NRG1 和 ErbB4 为推定的(putative)精神分裂症敏感基因(susceptibilitygene)(Buonanno,Brain Res.Bull.2010,83,122-131)。两种基因中的 SNP 与多种精神分裂症内表型有关(Greenwood et.al.,Am.J.Psychiatry 2011,168,930-946)。神经调节蛋白 1 和 ErbB4KO 小鼠模型已显示精神分裂症相关的形态变化和行为表型(Jaaro-Peled et.al.,Schizophrenia Bulletin 2010,36,301- 313 ; Wen et.al., Proc.Natl. Acad.Sci.USA.2010,107,1211-1216)。此外，AAK1 基因的内含子中单核苷酸多态性(polymorphism)与帕金森病的发作年龄有关 (Latourelle et.al.,BMC Med.Genet.2009,10,98) 。

这些结果表明抑制 AAK1 活性可用于治疗精神分裂症 (schizophrenia)、精神分裂症中的认知缺陷(cognitive deficit)、帕金森病(Parkinson’s disease)、神经病理性疼痛(neuropathic pain)、双相型精神障碍(bipolar disorder)和阿尔茨海默病(Alzheimer’s disease)。

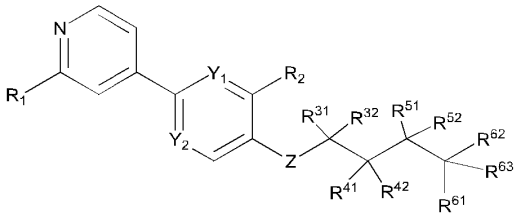
发明内容

本发明提供的化合物及其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，对 AAK1 具有抑制作用，能抑制细胞增殖，具有良好的药代动力学特征，高的生物利用度，安全性好，选择性高，毒副作用小，具有口服给药、吸收快、清除率高等优点。同时，我们还意外地发现本发明化合物具有良好的脑穿透性。

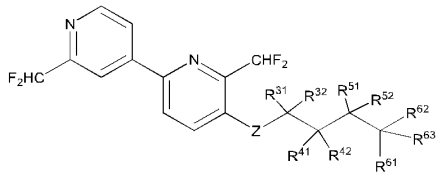
本发明涉及一种式(I)、（Ia）、(Ib)或（II）所示的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，



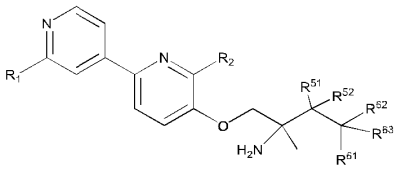
(I)



(Ia)



(II)



(Ib)

其中，

X_1、X_2、X_3、X_4 各自独立选自 N 或 CR^x；在某些实施方案中，X_1 选自 N，X_2、X_3、X_4 各自独立选自 N 或 CR^x；在某些实施方案中，X_1 选自 N，X_2、X_3、X_4 各自独立选自 CR^x；

Y_1、Y_2、Y_3 各自独立选自 N 或 CR^y；在某些实施方案中，Y_1 选自 N，Y_2、Y_3 各自独立选自 N 或 CR^y；在某些实施方案中，Y_1 选自 N，Y_2、Y_3 各自独立选自 CR^y；

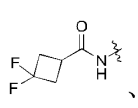
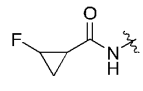
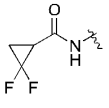
Z 选自 NR^z 或 O；在某些实施方案中，Z 选自 O；在某些实施方案中，Z 选自 NR^z；

R^z 选自 H、氘、卤素、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基或氘代 C_{1-6} 烷基；在某些实施方案中，R^z 选自 H、氘、卤素、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基或氘代 C_{1-4} 烷基；在某些实施方案中，R^z 选自 H、氘、F、Cl、C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基或氘代 C_{1-2} 烷基；在某些实施方案中，R^z 选自 H、氘、F、Cl、甲基、乙基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$、$-CHFCH_2F$、$-CHFCHF_2$、$-CHFCF_3$、$-CF_2CH_2F$、$-CF_2CHF_2$、$-CF_2CF_3$、$-CH_2D$、$-CHD_2$、$-CD_3$、

$-CH_2CH_2D$、$-CH_2CHD_2$、$-CH_2CD_3$、$-CHDCH_2D$、$-CHDCHD_2$、$-CHDCD_3$、$-CD_2CH_2D$、$-CD_2CHD_2$、$-CD_2CD_3$；

R^x、R^y各自独立选自H、氘、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、磺酰基、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、氘代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、氘代C_{1-6}烷氧基或羟基C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{4-6}杂环烷基；在某些实施方案中，R^x、R^y各自独立选自H、氘、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、磺酰基、C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基、氘代C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、卤代C_{1-4}烷氧基、氘代C_{1-4}烷氧基或羟基C_{1-4}烷基、3元环烷基、4元环烷基、5元环烷基、6元环烷基、4元杂环烷基、5元杂环烷基、6元杂环烷基；在某些实施方案中，R^x、R^y各自独立选自H、氘、F、Cl、氨基、硝基、氰基、羟基、磺酰基、C_{1-2}烷基、卤代C_{1-2}烷基、氘代C_{1-2}烷基、C_{1-2}烷氧基、卤代C_{1-2}烷氧基、氘代C_{1-2}烷氧基或羟基C_{1-2}烷基、3元环烷基、4元环烷基、5元环烷基、6元环烷基、4元杂环烷基、5元杂环烷基、6元杂环烷基，未特殊说明时，杂环烷基含有1-3个选自N、S、O的杂原子，其中烷基、环烷基和杂环烷基任选进一步被1-3个R^A取代；

R^1、R^2各自独立选自H、氘、卤素、氨基、-COOH、氰基、磺酰基、氨酰基、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、氘代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、氘代C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、含有1-3个选自N、S、O杂原子的4-6元杂环烷基、$-NHC(O)C_{1-6}$烷基、$-NHC(O)C_{3-6}$环烷基、$-NHC(O)C_{4-6}$杂环烷基、$-NHC(O)NHC_{1-6}$烷基或者$-NHC(O)OC_{1-6}$烷基，其中烷基、环烷基和杂环烷基任选进一步被1-3个R^A取代基取代；在某些实施方案中，R^1、R^2各自独立选自H、氘、F、Cl、氨基、-COOH、氰基、磺酰基、氨酰基、C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基、氘代C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、卤代C_{1-4}烷氧基、氘代C_{1-4}烷氧基、羟基C_{1-4}烷基、3元环烷基、4元环烷基、5元环烷基、6元环烷基、4元杂环烷基、5元杂环烷基、6元杂环烷基、$-NHC(O)C_{1-4}$烷基、$-NHC(O)C_{3-6}$环烷基、$-NHC(O)C_{4-6}$杂环烷基、$-NHC(O)NHC_{1-4}$烷基或者$-NHC(O)OC_{1-4}$烷基；在某些实施方案中，R^1、R^2各自独立选自H、氘、F、Cl、氨基、-COOH、氰基、磺酰基、氨酰基、C_{1-2}烷基、卤代C_{1-2}烷基、氘代C_{1-2}烷基、C_{1-2}烷氧基、卤代C_{1-2}烷氧基、氘代C_{1-2}烷氧基、羟基C_{1-2}烷基、3元环烷基、4元环烷基、5元环烷基、6元环烷基、4元杂环烷基、5元杂环烷基、6元杂环烷基、$-NHC(O)C_{1-2}$烷基、$-NHC(O)C_{3-4}$环烷基、$-NHC(O)C_{4-5}$杂环烷基、$-NHC(O)NHC_{1-2}$烷基或者$-NHC(O)OC_{1-2}$烷基；在某些实施方案中，R^1、R^2各自独立选自H、氘、氰基、卤代C_{1-2}烷基、卤代C_{1-2}烷氧基、$-NHC(O)C_{1-2}$烷基、$-NHC(O)OC_{1-2}$烷基、$-NHC(O)C_{3-4}$环烷基；在某些实施方案中，R^1、R^2各自独立选自氰基、卤代C_{1-2}烷基、$-NHC(O)C_{1-2}$烷基、$-NHC(O)OC_{1-2}$烷基、$-NHC(O)C_{3-4}$环烷基；在某些实施方案中，R^1、R^2各自独立选自氰基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$、$-CHFCH_2F$、$-CHFCHF_2$、$-CHFCF_3$、$-CF_2CH_2F$、$-CF_2CHF_2$、$-CF_2CF_3$、

-NHC(O)CH_3、-NHC(O)OCH_3、、、；在某些实施方案中，R^1、R^2 各自独立选自 H、氘、卤素、氨基、-COOH、氰基、磺酰基、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基、C_{4-6} 杂环烷基、-NHC(O)C_{1-6} 烷基或者-NHC(O)OC_{1-6} 烷基；在某些实施方案中，R^1、R^2 各自独立选自 H、氘、F、Cl、氨基、-COOH、氰基、磺酰基、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氘代 C_{1-4} 烷氧基、羟基 C_{1-4} 烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、-NHC(O)C_{1-4} 烷基或者-NHC(O)OC_{1-4} 烷基；在某些实施方案中，R^1、R^2 各自独立选自 H、氘、F、Cl、氨基、-COOH、氰基、磺酰基、C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、氘代 C_{1-2} 烷基、C_{1-2} 烷氧基、卤代 C_{1-2} 烷氧基、氘代 C_{1-2} 烷氧基、羟基 C_{1-2} 烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、-NHC(O)C_{1-2} 烷基或者-NHC(O)OC_{1-2} 烷基；在某些实施方案中，R^1、R^2 各自独立选自 H、氘、卤代 C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷氧基；在某些实施方案中，R^1、R^2 各自独立选自卤代 C_{1-2} 烷基；在某些实施方案中，R^1、R^2 各自独立选自-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-$CHFCH_2F$、-$CHFCHF_2$、-$CHFCF_3$、-CF_2CH_2F、-CF_2CHF_2、-CF_2CF_3；未特殊说明时，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子，其中烷基、环烷基和杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代；在某些实施方案中，R^1 选自磺酰基、氨酰基、卤代 C_{1-3} 烷基、-NHC(O)C_{1-4} 烷基、-NHC(O)C_{3-6} 环烷基、-NHC(O)C_{4-6} 杂环烷基、-NHC(O)NHC_{1-4} 烷基或者-NHC(O)OC_{1-4} 烷基，其中烷基、环烷基和杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；R^2 选自氰基、C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基；

R^{31}、R^{32} 各自独立选自 H、氘、卤素、氰基、羟基、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基或者羟基 C_{1-6} 烷基；或者 R^{31}、R^{32} 与所连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或者 4-6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；在某些实施方案中，R^{31}、R^{32} 各自独立选自 H、氘、F、Cl、氰基、羟基、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氘代 C_{1-4} 烷氧基或者羟基 C_{1-4} 烷基，或者 R^{31}、R^{32} 与所连接的碳原子一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基或者 6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个 R^A 取代基取代；在某些实施方案中，R^{31}、R^{32} 各自独立选自 H、氘、F、Cl、羟基、C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、氘代 C_{1-2} 烷基、C_{1-2} 烷氧基、卤代 C_{1-2} 烷氧基、氘代 C_{1-2} 烷氧基或者羟基 C_{1-2} 烷基，或者 R^{31}、R^{32} 与所连接的碳原

子一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、4 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个 R^A 取代基取代，未特殊说明时，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子；

R^{41}、R^{42} 各自独立选自 H、氘、氨基、C_{1-6} 烷基、卤素、氰基、羟基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、-C_{1-6} 烷基-C_{3-6} 环烷基、C_{3-6} 环烷基、C_{4-6} 杂环烷基、氘代 C_{1-6} 烷氧基或者羟基 C_{1-6} 烷基；在某些实施方案中，R^{41}、R^{42} 各自独立选自 H、氘、氨基、C_{1-4} 烷基、卤素、氰基、羟基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、-C_{1-4} 烷基-3 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-4 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-5 元环烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、氘代 C_{1-4} 烷氧基或者羟基 C_{1-4} 烷基；

在某些实施方案中，R^{41} 选自 H、氘、氨基、C_{1-4} 烷基、卤素、氰基、羟基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、-C_{1-4} 烷基-3 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-4 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-5 元环烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、氘代 C_{1-4} 烷氧基或者羟基 C_{1-4} 烷基；在某些实施方案中，R^{41} 选自 H、氘、氨基、C_{1-4} 烷基、卤素、氰基、羟基、卤代 C_{1-2} 烷基、氘代 C_{1-2} 烷基、C_{1-2} 烷氧基、卤代 C_{1-2} 烷氧基、-C_{1-2} 烷基-3 元环烷基、-C_{1-2} 烷基-4 元环烷基、-C_{1-2} 烷基-5 元环烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、氘代 C_{1-2} 烷氧基或者羟基 C_{1-2} 烷基；

在某些实施方案中，R^{42} 选自 H、羟基、氨基、C_{1-2} 烷基、氘代 C_{1-2} 烷基、C_{1-2} 烷氧基；在某些实施方案中，R^{42} 选自氨基，未特殊说明时，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子；

或者 R^{41}、R^{42} 一起形成 C_{3-6} 环烷基或者含 1 个选自 O、S 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；在某些实施方案中，R^{41}、R^{42} 一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基，或者含 1 个选自 O、S 杂原子的 4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个 R^A 取代基取代；

R^{51}、R^{52} 各自独立选自 H、氘、氨基、卤素、C_{1-6} 烷基、氰基、羟基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、-C_{1-6} 烷基-C_{3-6} 环烷基、C_{3-6} 环烷基、C_{4-6} 杂环烷基、氘代 C_{1-6} 烷氧基或者羟基 C_{1-6} 烷基；或者 R^{51}、R^{52} 与连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或者 4-6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；在某些实施方案中，R^{51}、R^{52} 各自独立选自 H、氘、氨基、F、Cl、C_{1-4} 烷基、氰基、羟基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、-C_{1-4} 烷基-3 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-4 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-5 元环烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷

基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、氘代 C_{1-4} 烷氧基或者羟基 C_{1-4} 烷基；或者 R^{51}、R^{52} 与连接的碳原子一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个 R^A 取代基取代；在某些实施方案中，R^{51}、R^{52} 各自独立选自 H、氘、氨基、F、Cl、C_{1-4} 烷基、氰基、羟基、卤代 C_{1-2} 烷基、氘代 C_{1-2} 烷基、C_{1-2} 烷氧基、卤代 C_{1-2} 烷氧基、-C_{1-2} 烷基-3 元环烷基、-C_{1-2} 烷基-4 元环烷基、-C_{1-2} 烷基-5 元环烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、氘代 C_{1-2} 烷氧基或者羟基 C_{1-2} 烷基，或者 R^{51}、R^{52} 与连接的碳原子一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个 R^A 取代基取代；在某些实施方案中，R^{51}、R^{52} 各自独立选自 H、氘、氨基、F、Cl、C_{1-4} 烷基、氰基、羟基、卤代 C_{1-2} 烷基，或者 R^{51}、R^{52} 与连接的碳原子一起形成 3 元环烷基，未特殊说明时，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子；

R^{61}、R^{62}、R^{63} 各自独立选自 H、氘、卤素、氨基、氰基、羟基、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、-C_{1-6} 烷基-C_{3-6} 环烷基、C_{3-6} 环烷基、C_{4-6} 杂环烷基、氘代 C_{1-6} 烷氧基或者羟基 C_{1-6} 烷基；在某些实施方案中，R^{61}、R^{62}、R^{63} 各自独立选自 H、氘、F、Cl、氨基、氰基、羟基、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、-C_{1-4} 烷基-3 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-4 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-5 元环烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、氘代 C_{1-4} 烷氧基或者羟基 C_{1-4} 烷基；在某些实施方案中，R^{61}、R^{62}、R^{63} 各自独立选自 H、氘、F、Cl、氨基、氰基、羟基、C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、氘代 C_{1-2} 烷基、C_{1-2} 烷氧基、卤代 C_{1-2} 烷氧基、-C_{1-2} 烷基-3 元环烷基、-C_{1-2} 烷基-4 元环烷基、-C_{1-2} 烷基-5 元环烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、氘代 C_{1-2} 烷氧基或者羟基 C_{1-2} 烷基；在某些实施方案中，R^{61}、R^{62}、R^{63} 各自独立选自 H、氘、F、Cl、氨基、氰基、羟基、甲基、乙基、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-$CHFCH_2F$、-$CHFCHF_2$、-$CHFCF_3$、-CF_2CH_2F、-CF_2CHF_2、-CF_2CF_3、-CH_2D、-CHD_2、-CD_3、-CH_2CH_2D、-CH_2CHD_2、-CH_2CD_3、-$CHDCH_2D$、-$CHDCHD_2$、-$CHDCD_3$、-CD_2CH_2D、-CD_2CHD_2、-CD_2CD_3、甲氧基、乙氧基、-$OCHF_2$、-OCH_2F、-OCF_3、-OCH_2CH_2F、-OCH_2CHF_2、-OCH_2CF_3、-$OCHFCH_2F$、-$OCHFCHF_2$、-$OCHFCF_3$、-OCF_2CH_2F、-OCF_2CHF_2、-OCF_2CF_3、-甲基-3 元环烷基、-乙基-3 元环烷基、-甲基-4 元环烷基、-乙基-4 元环烷基、-甲基-5 元环烷基、-乙基-5 元环烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、-$OCHD_2$、-OCH_2D、-OCD_3、-OCH_2CH_2D、-OCH_2CHD_2、-OCH_2CD_3、-$OCHDCH_2D$、-$OCHDCHD_2$、-$OCHDCD_3$、

$-OCD_2CH_2D$、$-OCD_2CHD_2$、$-OCD_2CD_3$、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$，未特殊说明时，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子；

或者，R^{31} 和 R^{41}、R^{41} 和 R^{51} 与各自所链接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或者 4-6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；在某些实施方案中，R^{31} 和 R^{41}、R^{41} 和 R^{51} 与各自所链接的碳原子一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个 R^A 取代基取代，未特殊说明时，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子；

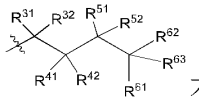
或者，R^{41} 和 R^{61}、R^z 和 R^{41} 与各自所链接的原子一起形成 C_{4-6} 环烷基或者 4-6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；在某些实施方案中，R^{41} 和 R^{61}、R^z 和 R^{41} 与各自所链接的原子一起形成 4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个 R^A 取代基取代，未特殊说明时，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子；

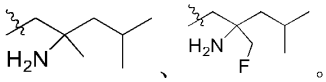
或者，R^{51} 和 R^{61}、或 R^{61} 和 R^{62} 与各自所链接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环烷基、或者双键，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；在某些实施方案中，R^{51} 和 R^{61}、或 R^{61} 和 R^{62} 与各自所链接的碳原子一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、或者双键，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个 R^A 取代基取代，未特殊说明时，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子；

或者，R^{61}、R^{62}、R^{63} 与所链接的碳原子一起形成 C_{5-10} 桥环、C_{5-11} 螺环，所述的桥环、螺环任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；在某些实施方案中，R^{61}、R^{62}、R^{63} 与所链接的碳原子一起形成 5 元桥环、6 元桥环、7 元桥环、8 元桥环、5 元螺环、6 元螺环、7 元螺环、8 元螺环、9 元螺环、10 元螺环、11 元螺环，所述的桥环、螺环任选进一步被 1、2、3 个 R^A 取代基取代；在某些实施方案中，R^{61}、R^{62}、R^{63} 与所链接的碳原子一起形成 5 元饱和碳环桥环、6 元饱和碳环桥环、7 元饱和碳环桥环、8 元饱和碳环桥环、3 元碳环螺 3 元碳环基、3 元碳环螺 4 元碳环基、3 元碳环螺 5 元碳环基、3 元碳环螺 6 元碳环基、4 元碳环螺 3 元碳环基、4 元碳环螺 4 元碳环基、4 元碳环螺 5 元碳环基、4 元碳环螺 6 元碳环基、5 元碳环螺 3 元碳环基、5 元碳环螺 4 元碳环基、5 元碳环螺 5 元碳环基、5 元碳环螺 6 元碳环基、6 元碳环螺 3 元碳环基、6 元碳环螺 4 元碳环基、6 元碳环螺 5 元碳环基、6 元碳环螺 6 元碳环基、3 元碳环螺 3 元杂环基、3 元碳环螺 4 元杂环基、3 元碳环螺 5 元杂环基、3 元碳环螺 6 元杂环基、4 元碳环螺 3 元杂环基、4 元碳环螺 4 元杂环基、4 元碳环螺 5 元杂环基、4 元碳环螺 6 元杂环基、5 元碳环螺 3 元杂环基、5 元碳环螺 4 元杂环基、5 元碳环螺 5

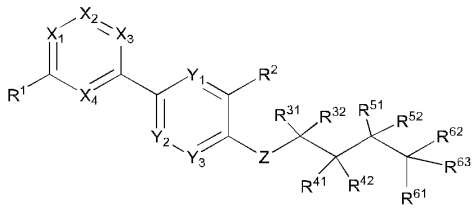
元杂环基、5 元碳环螺 6 元杂环基、6 元碳环螺 3 元杂环基、6 元碳环螺 4 元杂环基、6 元碳环螺 5 元杂环基、6 元碳环螺 6 元杂环基、3 元杂环螺 3 元碳环基、3 元杂环螺 4 元碳环基、3 元杂环螺 5 元碳环基、3 元杂环螺 6 元碳环基、4 元杂环螺 3 元碳环基、4 元杂环螺 4 元碳环基、4 元杂环螺 5 元碳环基、4 元杂环螺 6 元碳环基、5 元杂环螺 3 元碳环基、5 元杂环螺 4 元碳环基、5 元杂环螺 5 元碳环基、5 元杂环螺 6 元碳环基、6 元杂环螺 3 元碳环基、6 元杂环螺 4 元碳环基、6 元杂环螺 5 元碳环基、6 元杂环螺 6 元碳环基、3 元杂环螺 3 元杂环基、3 元杂环螺 4 元杂环基、3 元杂环螺 5 元杂环基、3 元杂环螺 6 元杂环基、4 元杂环螺 3 元杂环基、4 元杂环螺 4 元杂环基、4 元杂环螺 5 元杂环基、4 元杂环螺 6 元杂环基、5 元杂环螺 3 元杂环基、5 元杂环螺 4 元杂环基、5 元杂环螺 5 元杂环基、5 元杂环螺 6 元杂环基、6 元杂环螺 3 元杂环基、6 元杂环螺 4 元杂环基、6 元杂环螺 5 元杂环基、6 元杂环螺 6 元杂环基；所述的碳环基、杂环基任选进一步被 1、2、3 个 R^A 取代基取代，未特殊说明时，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子；

R^A 选自氘、卤素、氨基、氰基、羟基、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基、或者羟基 C_{1-6} 烷基；在某些实施方案中，R^A 选自氘、F、Cl、氨基、氰基、羟基、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氘代 C_{1-4} 烷氧基、或者羟基 C_{1-4} 烷基；在某些实施方案中，R^A 选自氘、F、Cl、氨基、氰基、羟基、C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、氘代 C_{1-2} 烷基、C_{1-2} 烷氧基、卤代 C_{1-2} 烷氧基、氘代 C_{1-2} 烷氧基、或者羟基 C_{1-2} 烷基，未特殊说明时，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子；

条件是，当 Z 选自 O 时， 不形成如下结构：



具体而言，本发明第一发明方案，涉及一种式(I)所示的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，



(I)

其中，

X_1、X_2、X_3、X_4 各自独立选自 N 或 CR^x；

Y_1、Y_2、Y_3各自独立选自 N 或 CR^y；

Z 选自 NR^z或 O；

R^z选自 H、氘、卤素、C_{1-6}烷基、卤代 C_{1-6}烷基或氘代 C_{1-6}烷基；

R^x、R^y各自独立选自 H、氘、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、磺酰基、C_{1-6}烷基、卤代 C_{1-6}烷基、氘代 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代 C_{1-6}烷氧基、氘代 C_{1-6}烷氧基或羟基 C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子的 4-6 元杂环烷基，其中烷基、环烷基和杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A取代；

R^1、R^2各自独立选自 H、氘、卤素、氨基、-COOH、氰基、磺酰基、氨酰基、C_{1-6}烷基、卤代 C_{1-6}烷基、氘代 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代 C_{1-6}烷氧基、氘代 C_{1-6}烷氧基、羟基 C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子的 4-6 元杂环烷基、-$NHC(O)C_{1-6}$烷基、-$NHC(O)C_{3-6}$环烷基、-$NHC(O)C_{4-6}$杂环烷基、-$NHC(O)NHC_{1-6}$烷基或者-$NHC(O)OC_{1-6}$烷基，其中烷基、环烷基和杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A取代；

R^{31}、R^{32}各自独立选自 H、氘、卤素、氰基、羟基、C_{1-6}烷基、卤代 C_{1-6}烷基、氘代 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代 C_{1-6}烷氧基、氘代 C_{1-6}烷氧基或者羟基 C_{1-6}烷基；或者 R^{31}、R^{32}与所连接的碳原子一起形成 C_{3-6}环烷基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子的 4-6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A取代基取代；

R^{41}、R^{42}各自独立选自 H、氘、氨基、C_{1-6}烷基、卤素、氰基、羟基、卤代 C_{1-6}烷基、氘代 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代 C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}烷基-C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子的 4-6 元杂环烷基、氘代 C_{1-6}烷氧基或者羟基 C_{1-6}烷基；

或者 R^{41}、R^{42}一起形成 C_{3-6}环烷基或者含 1 个选自 O、S 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A取代基取代；

R^{51}、R^{52}各自独立选自 H、氘、氨基、卤素、C_{1-6}烷基、氰基、羟基、卤代 C_{1-6}烷基、氘代 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代 C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}烷基-C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子的 4-6 元杂环烷基、氘代 C_{1-6}烷氧基或者羟基 C_{1-6}烷基；或者 R^{51}、R^{52}与连接的碳原子一起形成 C_{3-6}环烷基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子的 4-6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A取代基取代；

R^{61}、R^{62}、R^{63}各自独立选自 H、氘、卤素、氨基、氰基、羟基、C_{1-6}烷基、卤代 C_{1-6}烷基、氘代 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代 C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}烷基-C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子的 4-6 元杂环烷基、氘代 C_{1-6}烷氧基或者羟基 C_{1-6}烷基；

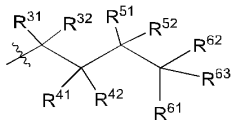
或者，R^{31}和 R^{41}、R^{41}和 R^{51}与各自所链接的碳原子一起形成 C_{3-6}环烷基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子的 4-6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A取代基取代；

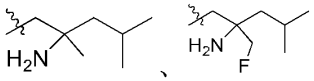
或者，R^{41}和R^{61}、R^{z}和R^{41}与各自所链接的原子一起形成C_{4-6}环烷基或者含有1-3个选自N、S、O的杂原子的4-6元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被1-3个R^{A}取代基取代；

或者，R^{51}和R^{61}、或R^{61}和R^{62}与各自所链接的碳原子一起形成C_{3-6}环烷基、含有1-3个选自N、S、O的杂原子的4-6元杂环烷基、或者双键，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被1-3个R^{A}取代基取代；

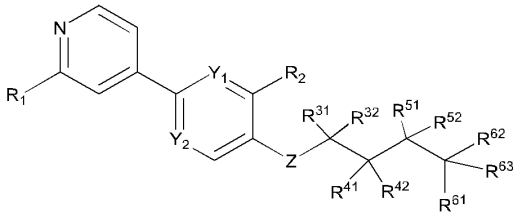
或者，R^{61}、R^{62}、R^{63}与所链接的碳原子一起形成C_{5-10}桥环、C_{5-11}螺环，所述的桥环、螺环任选进一步被1-3个R^{A}取代基取代；

R^{A}选自氘、卤素、氨基、氰基、羟基、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、氘代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、氘代C_{1-6}烷氧基、或者羟基C_{1-6}烷基；

条件是，当Z选自O时，不形成如下结构：

。

本发明第二技术方案，涉及一种式(Ia)所示的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

(Ia)。

本发明的第三技术方案，本发明所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

R^{1}选自磺酰基、氨酰基、卤代C_{1-3}烷基、-NHC(O)C_{1-4}烷基、-NHC(O)C_{3-6}环烷基、-NHC(O)C_{4-6}杂环烷基、-NHC(O)NHC_{1-4}烷基或者-NHC(O)OC_{1-4}烷基，其中烷基、环烷基和杂环烷基任选进一步被1-3个R^{A}取代基取代；

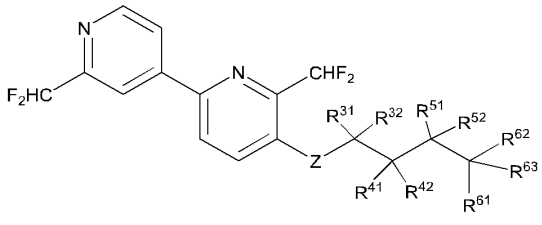
R^{2}选自氰基、C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷基、氘代C_{1-3}烷基；

R^{A}选自氘、F、Cl、氨基、氰基、羟基、C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷基、氘代C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代C_{1-3}烷氧基、氘代C_{1-3}烷氧基、或者羟基C_{1-3}烷基；

其他基团定义与前述技术方案定义一致。

本发明的第四技术方案，本发明所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、

前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，具有式(II)结构：



(II)

其他基团定义与前文所述的技术方案一致。

本发明第五技术方案，本发明所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中

Z 选自 NR^z 或 O；

R^z 选自 H、氘、C_{1-4} 烷基；

R^{31}、R^{32} 各自独立选自 H、氘、F、Cl、氰基、羟基、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氘代 C_{1-4} 烷氧基或者羟基 C_{1-4} 烷基；或者 R^{31}、R^{32} 与所连接的碳原子一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、4 元杂环烷基、或 5 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个选自 R^A 取代基取代，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子；

R^{41}、R^{42} 各自独立选自 H、氘、氨基、C_{1-4} 烷基、卤素、氰基、羟基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、-C_{1-4} 烷基-3 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-4 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-5 元环烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、氘代 C_{1-4} 烷氧基或者羟基 C_{1-4} 烷基；或者 R^{41}、R^{42} 一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、4 元杂环烷基、或 5 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个选自 R^A 取代基取代，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子；

R^{51}、R^{52} 各自独立选自 H、氘、氨基、卤素、C_{1-4} 烷基、氰基、羟基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、-C_{1-4} 烷基-3 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-4 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-5 元环烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、氘代 C_{1-4} 烷氧基或者羟基 C_{1-4} 烷基；或者 R^{51}、R^{52} 与连接的碳原子一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个选自 R^A 取代基取代，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子；

R^{61}、R^{62}、R^{63} 各自独立选自 H、氘、卤素、氨基、氰基、羟基、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、-C_{1-4} 烷基-3 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-4 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-5 元环烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、4 元杂环烷基、5

元杂环烷基、6 元杂环烷基、氘代 C_{1-4} 烷氧基或者羟基 C_{1-4} 烷基，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子；

或者，R^{31} 和 R^{41}、R^{41} 和 R^{51} 与各自所链接的碳原子一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个选自 R^A 取代基取代，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子；

或者，R^{41} 和 R^{61} 与各自所链接的碳原子一起形成 4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个选自 R^A 取代基取代，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子；

或者，R^z 和 R^{41} 与各自所链接的碳原子一起形成 4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基，所述的杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个选自 R^A 取代基取代，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子；

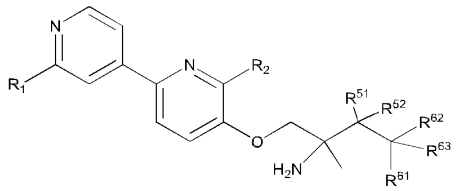
或者，R^{51} 和 R^{61}、或 R^{61} 和 R^{62} 与各自所链接的碳原子一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、或者双键，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个 R^A 取代基取代，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子；

或者，R^{61}、R^{62}、R^{63} 与所链接的碳原子一起形成 5 元双环桥环、6 元双环桥环、7 元双环桥环、8 元双环桥环、5 元螺环、6 元螺环、7 元螺环、8 元螺环、9 元螺环、10 元螺环，所述的桥环、螺环任选进一步被 1、2、3 个选自 R^A 取代基取代，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子；

R^A 选自氘、F、Cl、氨基、氰基、羟基、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氘代 C_{1-4} 烷氧基、或者羟基 C_{1-4} 烷基；

其他基团定义与前述技术方案定义一致。

本发明第六发明方案，本发明所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，具有式(Ib)结构:



(Ib)

R^1 选自卤代 C_{1-3} 烷基、-NHC(O)C_{1-4} 烷基、-NHC(O)C_{3-6} 环烷基、-NHC(O)C_{4-6} 杂环烷基、-NHC(O)NHC_{1-4} 烷基或者-NHC(O)OC_{1-4} 烷基，其中烷基、环烷基和杂环烷基任选进一步被 1-3 个选自氘、F、Cl、氨基、氰基、羟基的取代基取代；

R^2 选自氰基、卤代 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基；

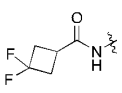
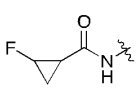
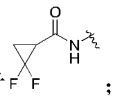
R^{51}、R^{52}各自独立选自 H、氘；

R^{61}独立选自 H、氘、卤素、氨基、氰基、羟基、C_{1-6}烷基、卤代 C_{1-6}烷基、氘代 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代 C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}烷基-C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元的杂环烷基、氘代 C_{1-6}烷氧基或者羟基 C_{1-6}烷基；

R^{62}、R^{63}各自独立选自卤素、氨基、氰基、羟基、C_{1-6}烷基、卤代 C_{1-6}烷基、氘代 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代 C_{1-6}烷氧基、-C_{1-6}烷基-C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元的杂环烷基、氘代 C_{1-6}烷氧基或者羟基 C_{1-6}烷基；

或者，R^{61}和 R^{62}与各自所链接的碳原子一起形成 C_{3-6}环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基、或者双键，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个选自氘、F、Cl、氨基、氰基、羟基的取代基取代。

本发明第七发明方案，本发明所述的(I)、（Ia）、(Ib)或（II）化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中

R^1选自卤代 C_{1-3}烷基、-NHC(O)C_{1-4}烷基、-NHC(O)C_{3-6}环烷基、或者-NHC(O)OC_{1-4}烷基，其中烷基、环烷基和杂环烷基任选进一步被 1-3 个选自氘、F、Cl、氨基、氰基、羟基的取代基取代；在某些实施方案中，R^1选自卤代 C_{1-3}烷基、或者-NHC(O)OC_{1-4}烷基；在某些实施方案中，R^1选自-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-$CHFCH_2F$、-$CHFCHF_2$、-$CHFCF_3$、-CF_2CH_2F、-CF_2CHF_2、-CF_2CF_3、-NHC(O)CH_3、-NHC(O)OCH_3、、或者；

R^2选自氰基、卤代 C_{1-3}烷基；在某些实施方案中，R^2选自氰基、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-$CHFCH_2F$、-$CHFCHF_2$、-$CHFCF_3$、-CF_2CH_2F、-CF_2CHF_2、-CF_2CF_3；在某些实施方案中，R^2选自氰基、-CHF_2；在某些实施方案中，R^2选自-CHF_2；

R^{51}、R^{52}各自独立选自 H、氘；

R^{61}独立选自 H、氘、卤素、氨基、氰基、羟基、C_{1-3}烷基、或者羟基 C_{1-3}烷基；在某些实施方案中，R^{61}独立选自 H、氘、F、Cl、氨基、氰基、羟基、甲基、乙基、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH；

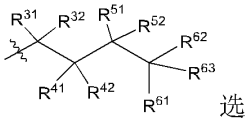
R^{62}、R^{63}各自独立选自卤素、氨基、氰基、羟基、C_{1-3}烷基、卤代 C_{1-3}烷基、氘代 C_{1-3}烷基、或者羟基 C_{1-3}烷基；在某些实施方案中，R^{62}、R^{63}各自独立选自 F、Cl、氨基、氰基、羟基、甲基、乙基、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-$CHFCH_2F$、-$CHFCHF_2$、-$CHFCF_3$、-CF_2CH_2F、-CF_2CHF_2、-CF_2CF_3、-CH_2D、-CHD_2、-CD_3、-CH_2CH_2D、-CH_2CHD_2、-CH_2CD_3、-$CHDCH_2D$、-$CHDCHD_2$、-$CHDCD_3$、-CD_2CH_2D、-CD_2CHD_2、-CD_2CD_3、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH；

或者，R^{61}和R^{62}与各自所链接的碳原子一起形成C_3、C_4、C_5、C_6环烷基或者双键，所述的环烷基任选进一步被1、2、3个选自氘、F、Cl、氨基、氰基、羟基的取代基取代。

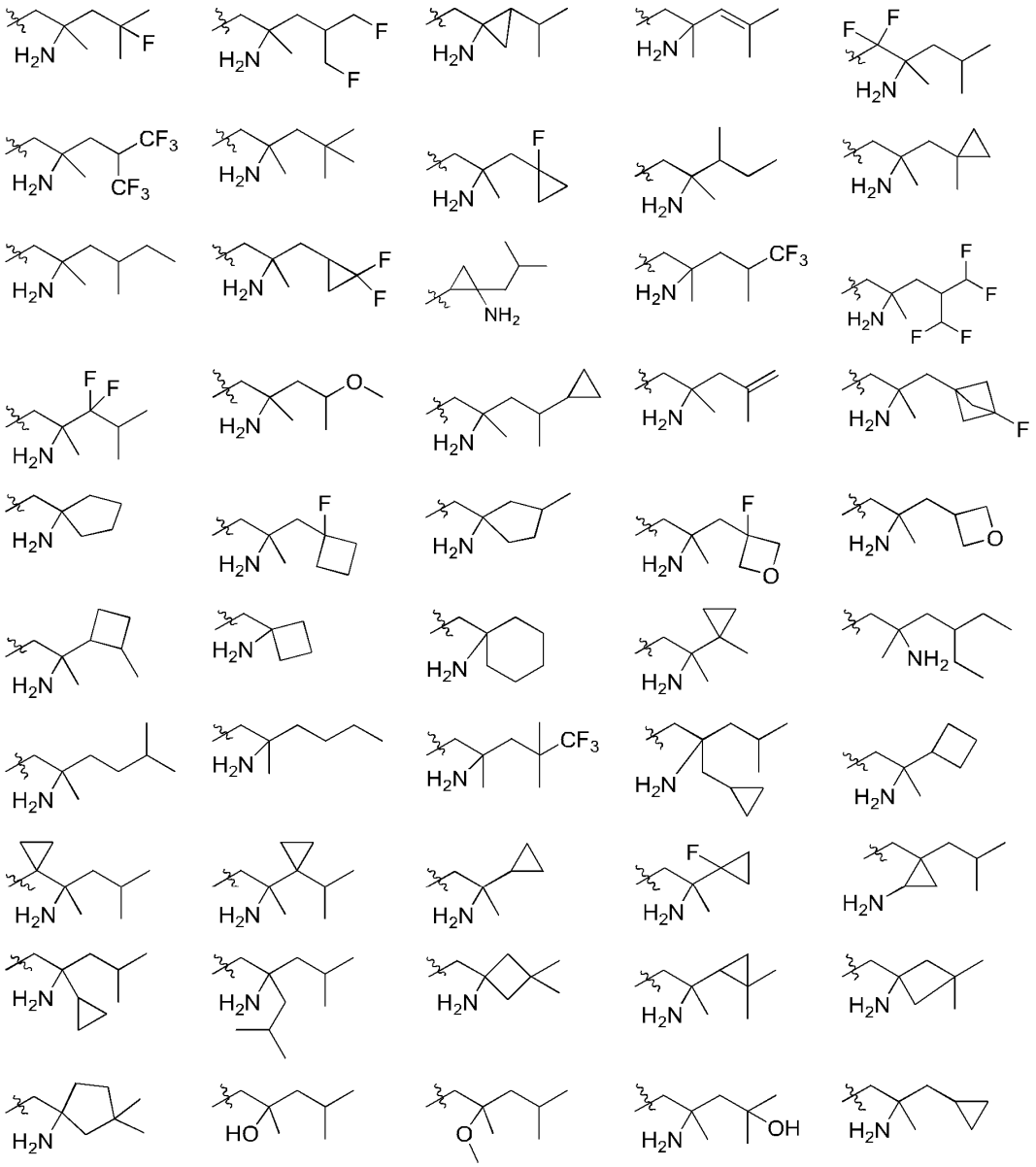
本发明第八技术方案，本发明所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中

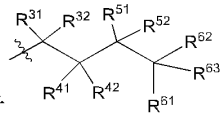
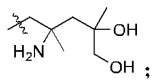
Z选自NR^z或O；

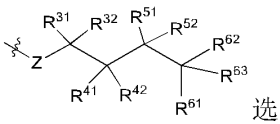
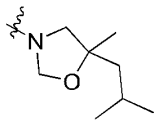
R^z选自H、氘、甲基、乙基、正丙基、异丙基；



选自如下基团：



或者  选自 ；

或者，  选自： 。

本发明所述的式(I)化合物，X_1、X_2、X_3、X_4各自独立选自 N 或 CR^x；在某些实施方案中，X_1选自 N，X_2、X_3、X_4各自独立选自 N 或 CR^x；在某些实施方案中，X_1选自 N，X_2、X_3、X_4各自独立选自 CR^x；在某些实施方案中，X_1选自 CR^x，X_2、X_3、X_4各自独立选自 N 或 CR^x；在某些实施方案中，X_2选自 N，X_1、X_3、X_4各自独立选自 N 或 CR^x；在某些实施方案中，X_3选自 N，X_1、X_2、X_4各自独立选自 N 或 CR^x。

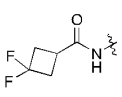
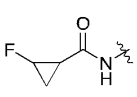
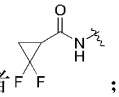
本发明所述的式(I)、(Ia)化合物，Y_1、Y_2、Y_3各自独立选自 N 或 CR^y；在某些实施方案中，Y_1选自 N，Y_2、Y_3各自独立选自 N 或 CR^y；在某些实施方案中，Y_1选自 N，Y_2、Y_3各自独立选自 CR^y；在某些实施方案中，Y_2选自 N，Y_1、Y_3各自独立选自 CR^y；在某些实施方案中，Y_3选自 N，Y_1、Y_2各自独立选自 CR^y。

本发明所述的式(I)、(Ia)、(II)化合物，Z 选自 NR^z或 O；在某些实施方案中，Z 选自 O；在某些实施方案中，Z 选自 NR^z。

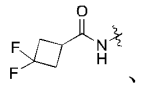
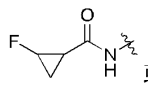
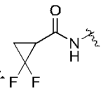
本发明所述的式(I)、(Ia)、(II)化合物，R^z选自 H、氘、卤素、C_{1-6}烷基、卤代 C_{1-6}烷基或氘代 C_{1-6}烷基；在某些实施方案中，R^z选自 H、氘、卤素、C_{1-4}烷基、卤代 C_{1-4}烷基或氘代 C_{1-4}烷基；在某些实施方案中，R^z选自 H、氘、F、Cl、C_{1-2}烷基、卤代 C_{1-2}烷基或氘代 C_{1-2}烷基；在某些实施方案中，R^z选自 H、氘、F、Cl、甲基、乙基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$、$-CHFCH_2F$、$-CHFCHF_2$、$-CHFCF_3$、$-CF_2CH_2F$、$-CF_2CHF_2$、$-CF_2CF_3$、$-CH_2D$、$-CHD_2$、$-CD_3$、$-CH_2CH_2D$、$-CH_2CHD_2$、$-CH_2CD_3$、$-CHDCH_2D$、$-CHDCHD_2$、$-CHDCD_3$、$-CD_2CH_2D$、$-CD_2CHD_2$、$-CD_2CD_3$。

本发明式(I)、(Ia)化合物，R^x、R^y各自独立选自 H、氘、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、磺酰基、C_{1-6}烷基、卤代 C_{1-6}烷基、氘代 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代 C_{1-6}烷氧基、氘代 C_{1-6}烷氧基或羟基 C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{4-6}杂环烷基；在某些实施方案中，R^x、R^y各自独立选自 H、氘、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、磺酰基、C_{1-4}烷基、卤代 C_{1-4}烷基、氘代 C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、卤代 C_{1-4}烷氧基、氘代 C_{1-4}烷氧基或羟基 C_{1-4}烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基；在某些实施方案中，R^x、R^y各自独立选自 H、氘、F、Cl、氨基、硝基、氰基、羟基、磺酰基、C_{1-2}烷基、卤代 C_{1-2}烷基、氘代 C_{1-2}烷基、C_{1-2}烷氧基、卤代 C_{1-2}烷氧基、氘代 C_{1-2}烷

氧基或羟基 C_{1-2} 烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子，其中烷基、环烷基和杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代。

本发明式(I)、（Ia）、(Ib)或（II）化合物，R^1、R^2 各自独立选自 H、氘、卤素、氨基、-COOH、氰基、磺酰基、氨酰基、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基、$-NHC(O)C_{1-6}$ 烷基、$-NHC(O)C_{3-6}$ 环烷基、$-NHC(O)C_{4-6}$ 杂环烷基、$-NHC(O)NHC_{1-6}$ 烷基或者$-NHC(O)OC_{1-6}$ 烷基，其中烷基、环烷基和杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；在某些实施方案中，R^1、R^2 各自独立选自 H、氘、F、Cl、氨基、-COOH、氰基、磺酰基、氨酰基、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氘代 C_{1-4} 烷氧基、羟基 C_{1-4} 烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、$-NHC(O)C_{1-4}$ 烷基、$-NHC(O)C_{3-6}$ 环烷基、$-NHC(O)C_{4-6}$ 杂环烷基、$-NHC(O)NHC_{1-4}$ 烷基或者$-NHC(O)OC_{1-4}$ 烷基；在某些实施方案中，R^1、R^2 各自独立选自 H、氘、F、Cl、氨基、-COOH、氰基、磺酰基、氨酰基、C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、氘代 C_{1-2} 烷基、C_{1-2} 烷氧基、卤代 C_{1-2} 烷氧基、氘代 C_{1-2} 烷氧基、羟基 C_{1-2} 烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、$-NHC(O)C_{1-2}$ 烷基、$-NHC(O)C_{3-4}$ 环烷基、$-NHC(O)C_{4-5}$ 杂环烷基、$-NHC(O)NHC_{1-2}$ 烷基或者$-NHC(O)OC_{1-2}$ 烷基；在某些实施方案中，R^1、R^2 各自独立选自 H、氘、氰基、卤代 C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷氧基、$-NHC(O)C_{1-2}$ 烷基、$-NHC(O)OC_{1-2}$ 烷基、$-NHC(O)C_{3-4}$ 环烷基；在某些实施方案中，R^1、R^2 各自独立选自氰基、卤代 C_{1-2} 烷基、$-NHC(O)C_{1-2}$ 烷基、$-NHC(O)OC_{1-2}$ 烷基、$-NHC(O)C_{3-4}$ 环烷基；在某些实施方案中，R^1、R^2 各自独立选自氰基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$、$-CHFCH_2F$、$-CHFCHF_2$、$-CHFCF_3$、$-CF_2CH_2F$、$-CF_2CHF_2$、$-CF_2CF_3$、$-NHC(O)CH_3$、$-NHC(O)OCH_3$、、或者；在某些实施方案中，R^1、R^2 各自独立选自 H、氘、卤素、氨基、-COOH、氰基、磺酰基、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基、C_{4-6} 杂环烷基、$-NHC(O)C_{1-6}$ 烷基或者$-NHC(O)OC_{1-6}$ 烷基；在某些实施方案中，R^1、R^2 各自独立选自 H、氘、F、Cl、氨基、-COOH、氰基、磺酰基、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氘代 C_{1-4} 烷氧基、羟基 C_{1-4} 烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、$-NHC(O)C_{1-4}$ 烷基或者$-NHC(O)OC_{1-4}$ 烷基；在某些实施方案中，R^1、R^2 各自独立选自 H、氘、F、Cl、氨基、-COOH、氰基、磺

酰基、C_{1-2}烷基、卤代C_{1-2}烷基、氘代C_{1-2}烷基、C_{1-2}烷氧基、卤代C_{1-2}烷氧基、氘代C_{1-2}烷氧基、羟基C_{1-2}烷基、3元环烷基、4元环烷基、5元环烷基、6元环烷基、4元杂环烷基、5元杂环烷基、6元杂环烷基、-NHC(O)C_{1-2}烷基或者-NHC(O)OC_{1-2}烷基；在某些实施方案中，R^1、R^2各自独立选自H、氘、卤代C_{1-2}烷基、卤代C_{1-2}烷氧基；在某些实施方案中，R^1、R^2各自独立选自卤代C_{1-2}烷基；在某些实施方案中，R^1、R^2各自独立选自-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-$CHFCH_2F$、-$CHFCHF_2$、-$CHFCF_3$、-CF_2CH_2F、-CF_2CHF_2、-CF_2CF_3，杂环烷基含有1-3个选自N、S、O的杂原子，其中烷基、环烷基和杂环烷基任选进一步被1-3个R^A取代。

本发明式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)化合物，R^1选自磺酰基、氨酰基、卤代C_{1-6}烷基、-NHC(O)C_{1-6}烷基、-NHC(O)C_{3-6}环烷基、-NHC(O)C_{4-6}杂环烷基、-NHC(O)NHC_{1-6}烷基或者-NHC(O)OC_{1-6}烷基，其中烷基、环烷基和杂环烷基任选进一步被1-3个R^A取代基取代；在某些实施方案中，R^1选自磺酰基、氨酰基、卤代C_{1-3}烷基、-NHC(O)C_{1-4}烷基、-NHC(O)C_{3-6}环烷基、-NHC(O)C_{4-6}杂环烷基、-NHC(O)NHC_{1-4}烷基或者-NHC(O)OC_{1-4}烷基，其中烷基、环烷基和杂环烷基任选进一步被1、2、3个R^A取代基取代；在某些实施方案中，R^1选自磺酰基、氨酰基、卤代C_{1-2}烷基、-NHC(O)C_{1-2}烷基、-NHC(O)C_{3-4}环烷基、-NHC(O)C_{4-5}杂环烷基、-NHC(O)NHC_{1-2}烷基或者-NHC(O)OC_{1-2}烷基；在某些实施方案中，R^1选自卤代C_{1-2}烷基、-NHC(O)C_{1-2}烷基、-NHC(O)OC_{1-2}烷基、-NHC(O)C_{3-4}环烷基；在某些实施方案中，R^1选自-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-$CHFCH_2F$、-$CHFCHF_2$、-$CHFCF_3$、-CF_2CH_2F、-CF_2CHF_2、-CF_2CF_3、-NHC(O)CH_3、-NHC(O)OCH_3、、或者。

本发明式(I)、（Ia）、(Ib)或（II）化合物，R^2选自氰基、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、氘代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、氘代C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、含有1-3个选自N、S、O杂原子的4-6元杂环烷基，其中烷基、环烷基和杂环烷基任选进一步被1-3个R^A取代基取代；在某些实施方案中，R^2选自氰基、C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基、氘代C_{1-4}烷基；在某些实施方案中，R^2选自氰基、C_{1-2}烷基、卤代C_{1-2}烷基、氘代C_{1-2}烷基；在某些实施方案中，R^2选自氰基、C_{1-2}烷基、卤代C_{1-2}烷基；在某些实施方案中，R^2选自氰基、-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-$CHFCH_2F$、-$CHFCHF_2$、-$CHFCF_3$、-CF_2CH_2F、-CF_2CHF_2、-CF_2CF_3。

本发明式(I)、(Ia)、(II)化合物，R^{31}、R^{32}各自独立选自H、氘、卤素、氰基、羟基、C_{1-6}

烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基或者羟基 C_{1-6} 烷基；或者 R^{31}、R^{32} 与所连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或者 4-6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；在某些实施方案中，R^{31}、R^{32} 各自独立选自 H、氘、F、Cl、氰基、羟基、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氘代 C_{1-4} 烷氧基或者羟基 C_{1-4} 烷基，或者 R^{31}、R^{32} 与所连接的碳原子一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基或者 6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个 R^A 取代基取代；在某些实施方案中，R^{31}、R^{32} 各自独立选自 H、氘、F、Cl、羟基、C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、氘代 C_{1-2} 烷基、C_{1-2} 烷氧基、卤代 C_{1-2} 烷氧基、氘代 C_{1-2} 烷氧基或者羟基 C_{1-2} 烷基，或者 R^{31}、R^{32} 与所连接的碳原子一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、4 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个 R^A 取代基取代，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子。

本发明式(I)、(Ia)、(II)化合物，R^{41}、R^{42} 各自独立选自 H、氘、氨基、C_{1-6} 烷基、卤素、氰基、羟基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、-C_{1-6} 烷基-C_{3-6} 环烷基、C_{3-6} 环烷基、C_{4-6} 杂环烷基、氘代 C_{1-6} 烷氧基或者羟基 C_{1-6} 烷基；在某些实施方案中，R^{41}、R^{42} 各自独立选自 H、氘、氨基、C_{1-4} 烷基、卤素、氰基、羟基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、-C_{1-4} 烷基-3 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-4 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-5 元环烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、氘代 C_{1-4} 烷氧基或者羟基 C_{1-4} 烷基；在某些实施方案中，R^{41} 选自 H、氘、氨基、C_{1-4} 烷基、卤素、氰基、羟基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、-C_{1-4} 烷基-3 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-4 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-5 元环烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、氘代 C_{1-4} 烷氧基或者羟基 C_{1-4} 烷基；在某些实施方案中，R^{41} 选自 H、氘、氨基、C_{1-4} 烷基、卤素、氰基、羟基、卤代 C_{1-2} 烷基、氘代 C_{1-2} 烷基、C_{1-2} 烷氧基、卤代 C_{1-2} 烷氧基、-C_{1-2} 烷基-3 元环烷基、-C_{1-2} 烷基-4 元环烷基、-C_{1-2} 烷基-5 元环烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、氘代 C_{1-2} 烷氧基或者羟基 C_{1-2} 烷基；在某些实施方案中，R^{42} 选自 H、羟基、氨基、C_{1-2} 烷基、氘代 C_{1-2} 烷基、C_{1-2} 烷氧基；在某些实施方案中，R^{42} 选自氨基，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子。

本发明式(I)、(Ia)、(II)化合物，R^{41}、R^{42} 一起形成 C_{3-6} 环烷基或者含 1 个选自 O、S 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；在某些实施方案中，R^{41}、R^{42} 一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基，

或者含 1 个选自 O、S 杂原子的 4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个 R^A 取代基取代。

本发明式(I)、（Ia）、(Ib)或（II）化合物，R^{51}、R^{52} 各自独立选自 H、氘、氨基、卤素、C_{1-6} 烷基、氰基、羟基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、-C_{1-6} 烷基-C_{3-6} 环烷基、C_{3-6} 环烷基、C_{4-6} 杂环烷基、氘代 C_{1-6} 烷氧基或者羟基 C_{1-6} 烷基；或者 R^{51}、R^{52} 与连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或者 4-6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；在某些实施方案中，R^{51}、R^{52} 各自独立选自 H、氘、氨基、F、Cl、C_{1-4} 烷基、氰基、羟基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、-C_{1-4} 烷基-3 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-4 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-5 元环烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、氘代 C_{1-4} 烷氧基或者羟基 C_{1-4} 烷基；或者 R^{51}、R^{52} 与连接的碳原子一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个 R^A 取代基取代；在某些实施方案中，R^{51}、R^{52} 各自独立选自 H、氘、氨基、F、Cl、C_{1-4} 烷基、氰基、羟基、卤代 C_{1-2} 烷基、氘代 C_{1-2} 烷基、C_{1-2} 烷氧基、卤代 C_{1-2} 烷氧基、-C_{1-2} 烷基-3 元环烷基、-C_{1-2} 烷基-4 元环烷基、-C_{1-2} 烷基-5 元环烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、氘代 C_{1-2} 烷氧基或者羟基 C_{1-2} 烷基，或者 R^{51}、R^{52} 与连接的碳原子一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个 R^A 取代基取代；在某些实施方案中，R^{51}、R^{52} 各自独立选自 H、氘、氨基、F、Cl、C_{1-4} 烷基、氰基、羟基、卤代 C_{1-2} 烷基，或者 R^{51}、R^{52} 与连接的碳原子一起形成 3 元环烷基。

本发明式(I)、（Ia）、(Ib)或（II）化合物，R^{61}、R^{62}、R^{63} 各自独立选自 H、氘、卤素、氨基、氰基、羟基、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、-C_{1-6} 烷基-C_{3-6} 环烷基、C_{3-6} 环烷基、C_{4-6} 杂环烷基、氘代 C_{1-6} 烷氧基或者羟基 C_{1-6} 烷基；在某些实施方案中，R^{61}、R^{62}、R^{63} 各自独立选自 H、氘、F、Cl、氨基、氰基、羟基、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、-C_{1-4} 烷基-3 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-4 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-5 元环烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、氘代 C_{1-4} 烷氧基或者羟基 C_{1-4} 烷基；在某些实施方案中，R^{61}、R^{62}、R^{63} 各自独立选自 H、氘、F、Cl、氨基、氰基、羟基、C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、氘代 C_{1-2} 烷基、C_{1-2} 烷氧基、卤代 C_{1-2} 烷氧基、-C_{1-2} 烷基-3 元环烷基、-C_{1-2} 烷基-4 元环烷基、-C_{1-2} 烷基-5 元环烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、氘代 C_{1-2} 烷氧基或者羟基 C_{1-2} 烷基；

在某些实施方案中，R^{61}、R^{62}、R^{63} 各自独立选自 H、氘、F、Cl、氨基、氰基、羟基、甲基、乙基、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$、$-CHFCH_2F$、$-CHFCHF_2$、$-CHFCF_3$、$-CF_2CH_2F$、$-CF_2CHF_2$、$-CF_2CF_3$、$-CH_2D$、$-CHD_2$、$-CD_3$、$-CH_2CH_2D$、$-CH_2CHD_2$、$-CH_2CD_3$、$-CHDCH_2D$、$-CHDCHD_2$、$-CHDCD_3$、$-CD_2CH_2D$、$-CD_2CHD_2$、$-CD_2CD_3$、甲氧基、乙氧基、$-OCHF_2$、$-OCH_2F$、$-OCF_3$、$-OCH_2CH_2F$、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2CF_3$、$-OCHFCH_2F$、$-OCHFCHF_2$、$-OCHFCF_3$、$-OCF_2CH_2F$、$-OCF_2CHF_2$、$-OCF_2CF_3$、-甲基-3 元环烷基、-乙基-3 元环烷基、-甲基-4 元环烷基、-乙基-4 元环烷基、-甲基-5 元环烷基、-乙基-5 元环烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、$-OCHD_2$、$-OCH_2D$、$-OCD_3$、$-OCH_2CH_2D$、$-OCH_2CHD_2$、$-OCH_2CD_3$、$-OCHDCH_2D$、$-OCHDCHD_2$、$-OCHDCD_3$、$-OCD_2CH_2D$、$-OCD_2CHD_2$、$-OCD_2CD_3$、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子。

本发明式(I)、(Ia)、(II)化合物，R^{31} 和 R^{41}、R^{41} 和 R^{51} 与各自所链接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或者 4-6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；在某些实施方案中，R^{31} 和 R^{41}、R^{41} 和 R^{51} 与各自所链接的碳原子一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个 R^A 取代基取代，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子。

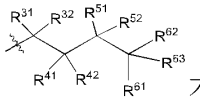
本发明式(I)、(Ia)、(II)化合物，R^{41} 和 R^{61}、R^z 和 R^{41} 与各自所链接的原子一起形成 C_{4-6} 环烷基或者 4-6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；在某些实施方案中，R^{41} 和 R^{61}、R^z 和 R^{41} 与各自所链接的原子一起形成 4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个 R^A 取代基取代，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子。

本发明式(I)、（Ia）、(Ib)或（II）化合物，R^{51} 和 R^{61}、或 R^{61} 和 R^{62} 与各自所链接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环烷基、或者双键，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；在某些实施方案中，R^{51} 和 R^{61}、或 R^{61} 和 R^{62} 与各自所链接的碳原子一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、4 元杂环烷基、5 元杂环烷基、6 元杂环烷基、或者双键，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个 R^A 取代基取代，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子。

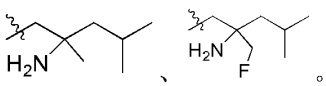
本发明式(I)、（Ia）、(Ib)或（II）化合物，R^{61}、R^{62}、R^{63} 与所链接的碳原子一起形成 C_{5-10} 桥环、C_{5-11} 螺环，所述的桥环、螺环任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；在某些实施方案中，R^{61}、R^{62}、R^{63} 与所链接的碳原子一起形成 5 元桥环、6 元桥环、7 元桥环、8 元桥环、5 元螺环、6 元螺环、7 元螺环、8 元螺环、9 元螺环、10 元螺环、11 元螺环，所述的

桥环、螺环任选进一步被 1、2、3 个 R^A 取代基取代；在某些实施方案中，R^{61}、R^{62}、R^{63} 与所链接的碳原子一起形成 5 元饱和碳环桥环、6 元饱和碳环桥环、7 元饱和碳环桥环、8 元饱和碳环桥环、3 元碳环螺 3 元碳环基、3 元碳环螺 4 元碳环基、3 元碳环螺 5 元碳环基、3 元碳环螺 6 元碳环基、4 元碳环螺 3 元碳环基、4 元碳环螺 4 元碳环基、4 元碳环螺 5 元碳环基、4 元碳环螺 6 元碳环基、5 元碳环螺 3 元碳环基、5 元碳环螺 4 元碳环基、5 元碳环螺 5 元碳环基、5 元碳环螺 6 元碳环基、6 元碳环螺 3 元碳环基、6 元碳环螺 4 元碳环基、6 元碳环螺 5 元碳环基、6 元碳环螺 6 元碳环基、3 元碳环螺 3 元杂环基、3 元碳环螺 4 元杂环基、3 元碳环螺 5 元杂环基、3 元碳环螺 6 元杂环基、4 元碳环螺 3 元杂环基、4 元碳环螺 4 元杂环基、4 元碳环螺 5 元杂环基、4 元碳环螺 6 元杂环基、5 元碳环螺 3 元杂环基、5 元碳环螺 4 元杂环基、5 元碳环螺 5 元杂环基、5 元碳环螺 6 元杂环基、6 元碳环螺 3 元杂环基、6 元碳环螺 4 元杂环基、6 元碳环螺 5 元杂环基、6 元碳环螺 6 元杂环基、3 元杂环螺 3 元碳环基、3 元杂环螺 4 元碳环基、3 元杂环螺 5 元碳环基、3 元杂环螺 6 元碳环基、4 元杂环螺 3 元碳环基、4 元杂环螺 4 元碳环基、4 元杂环螺 5 元碳环基、4 元杂环螺 6 元碳环基、5 元杂环螺 3 元碳环基、5 元杂环螺 4 元碳环基、5 元杂环螺 5 元碳环基、5 元杂环螺 6 元碳环基、6 元杂环螺 3 元碳环基、6 元杂环螺 4 元碳环基、6 元杂环螺 5 元碳环基、6 元杂环螺 6 元碳环基、3 元杂环螺 3 元杂环基、3 元杂环螺 4 元杂环基、3 元杂环螺 5 元杂环基、3 元杂环螺 6 元杂环基、4 元杂环螺 3 元杂环基、4 元杂环螺 4 元杂环基、4 元杂环螺 5 元杂环基、4 元杂环螺 6 元杂环基、5 元杂环螺 3 元杂环基、5 元杂环螺 4 元杂环基、5 元杂环螺 5 元杂环基、5 元杂环螺 6 元杂环基、6 元杂环螺 3 元杂环基、6 元杂环螺 4 元杂环基、6 元杂环螺 5 元杂环基、6 元杂环螺 6 元杂环基；所述的碳环基、杂环基任选进一步被 1、2、3 个 R^A 取代基取代，杂环烷基含有 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子。

本发明式(I)、（Ia）、(Ib)或（II）化合物，R^A 选自氘、卤素、氨基、氰基、羟基、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基、或者羟基 C_{1-6} 烷基；在某些实施方案中，R^A 选自氘、F、Cl、氨基、氰基、羟基、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氘代 C_{1-4} 烷氧基、或者羟基 C_{1-4} 烷基；在某些实施方案中，R^A 选自氘、F、Cl、氨基、氰基、羟基、C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、氘代 C_{1-2} 烷基、C_{1-2} 烷氧基、卤代 C_{1-2} 烷氧基、氘代 C_{1-2} 烷氧基、或者羟基 C_{1-2} 烷基。

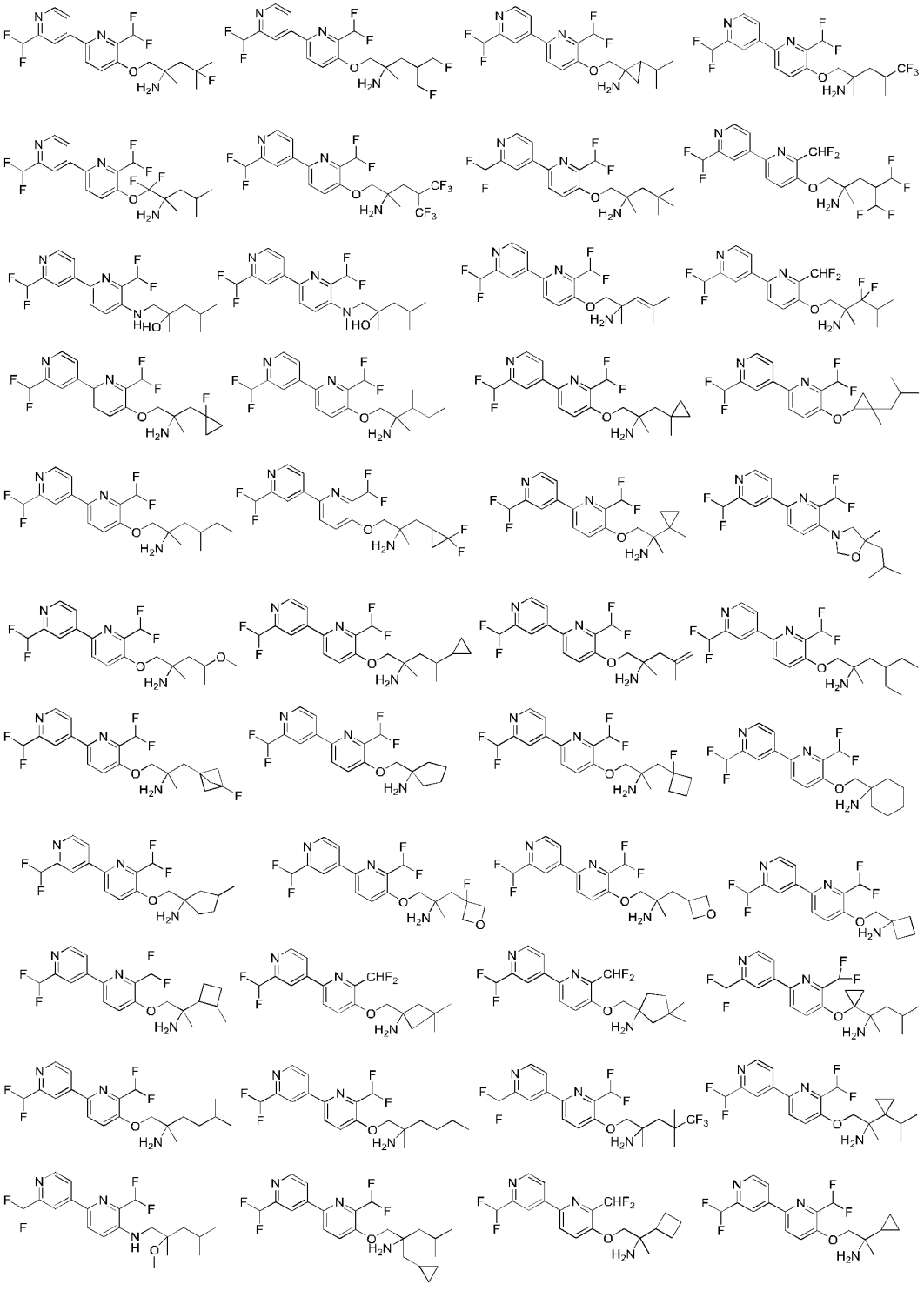
本发明式(I)、(Ia)、(II)化合物，当 Z 选自 O 时，

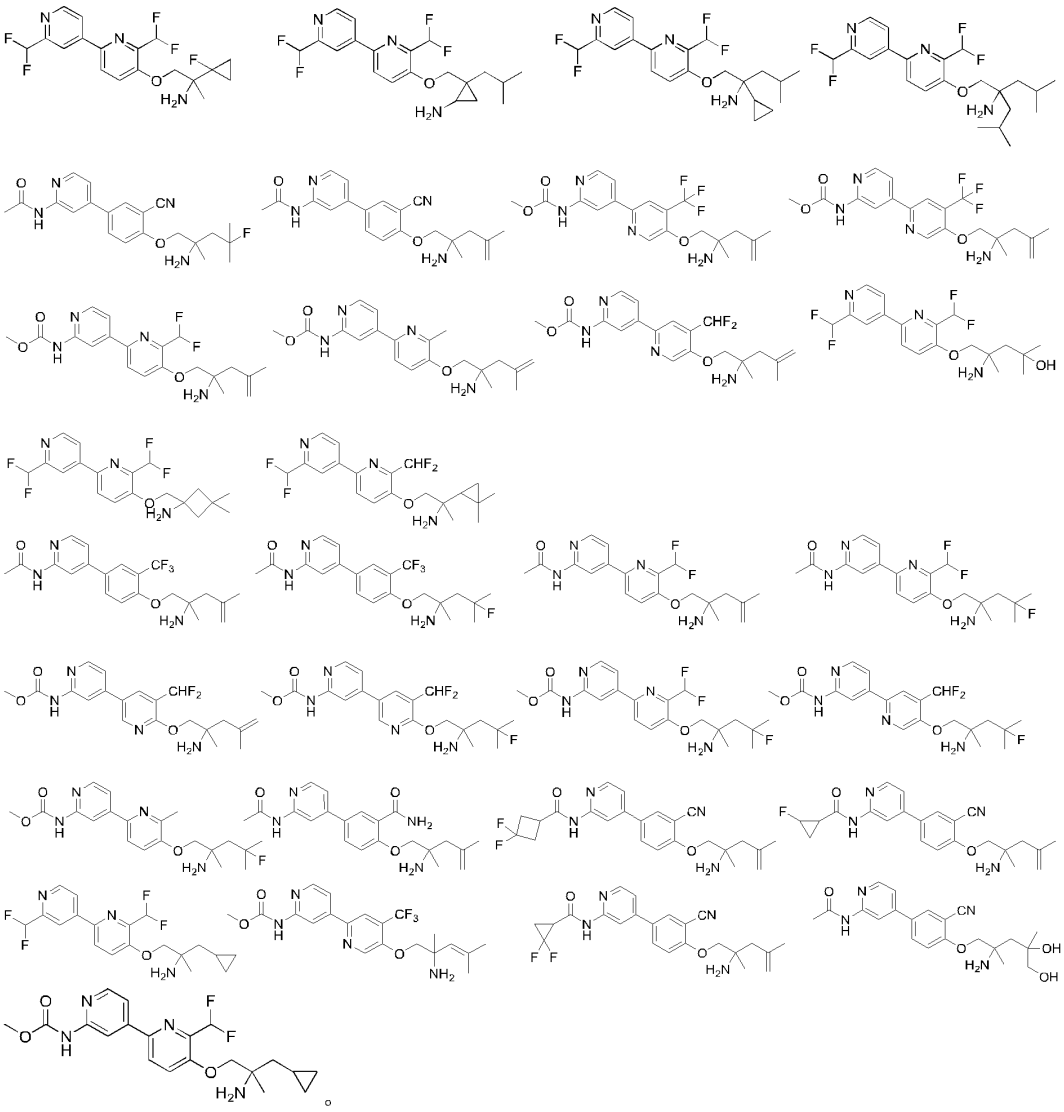
不形成如下结构：



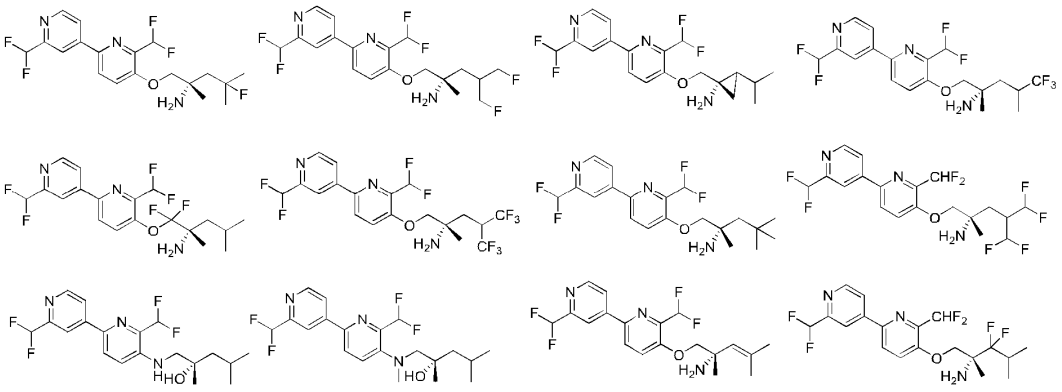
、 。

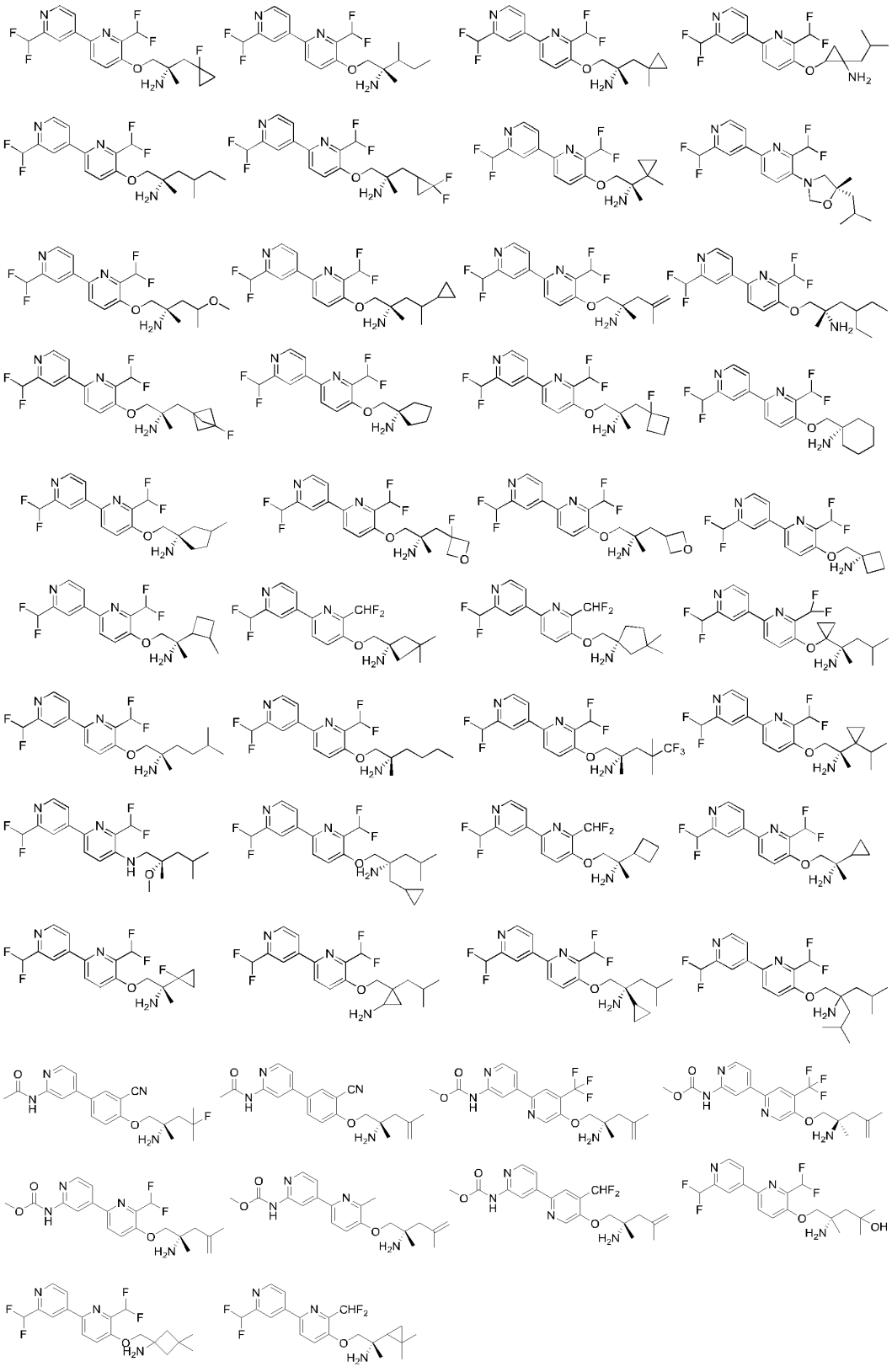
本发明所述的式(I)、（Ia）、(Ib)或（II）化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中所述化合物选自以下结构之一：

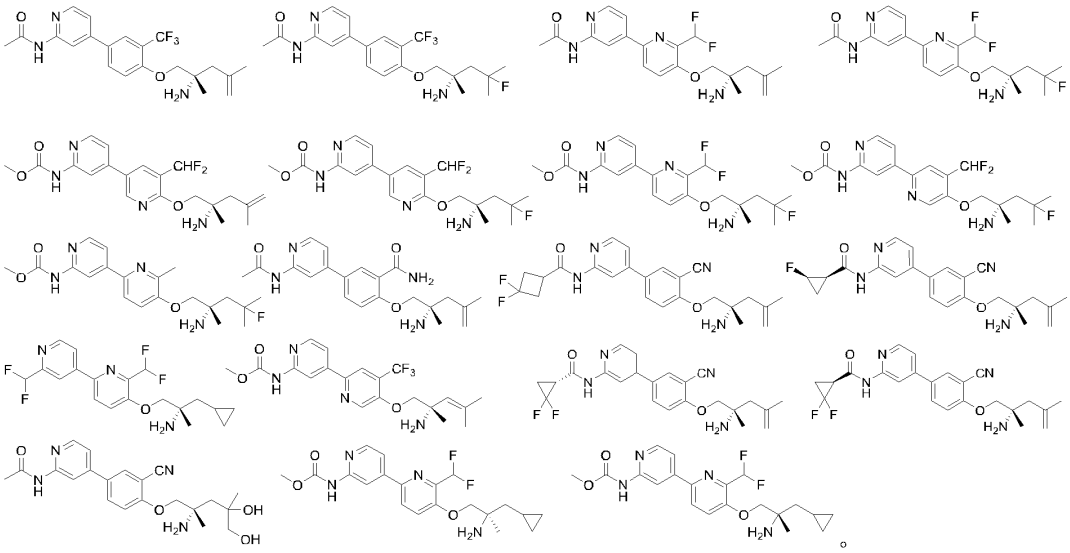




进一步选自：







本发明还提供一种药物组合物，含有前文所述的任一技术方案所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

进一步，所述的药物组合物或药物制剂包含 1-1500mg 的前述任一技术方案所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

本发明还涉及前文所述的任一技术方案所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，或者组合物，在制备治疗 AAK1 介导的疾病的药物中的应用；所述 AAK1 介导的疾病为神经性疼痛，比如糖尿病神经痛、疱疹后遗痛。

本发明还提供了一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的前述任意一项技术方案所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂，治疗有效量优选 1-1500mg；所述的疾病优选神经性疼痛；所述的疾病更优选糖尿病神经痛、疱疹后遗痛。

本发明还提供一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，其包括向所述哺乳动物给予治疗有效量的本发明所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶或药物组合物。一些实施方案中，本发明中所述哺乳动物包括人。

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

的组合物的量。治疗有效量的实例包括但不限于 1-1500mg、1-1400mg、1-1300mg、1-1200mg、1-1000mg、1-900mg、1-800mg、1-700mg、1-600mg、1-500mg、1-400mg、1-300mg、1-250mg、1-200mg、1-150mg、1-125mg、1-100mg、1-80mg、1-60mg、1-50mg、1-40mg、1-25mg、1-20mg、5-1500mg、5-1000mg、5-900mg、5-800mg、5-700mg、5-600mg、5-500mg、5-400mg、5-300mg、5-250mg、5-200mg、5-150mg、5-125mg、5-100mg、5-90mg、5-70mg、5-80mg、5-60mg、5-50mg、5-40mg、5-30mg、5-25mg、5-20mg、10-1500mg、10-1000mg、10-900mg、10-800mg、10-700mg、10-600mg、10-500mg、10-450mg、10-400mg、10-300mg、10-250mg、10-200mg、10-150mg、10-125mg、10-100mg、10-90mg、10-80mg、10-70mg、10-60mg、10-50mg、10-40mg、10-30mg、10-20mg；20-1500mg、20-1000mg、20-900mg、20-800mg、20-700mg、20-600mg、20-500mg、20-400mg、20-350mg、20-300mg、20-250mg、20-200mg、20-150mg、20-125mg、20-100mg、20-90mg、20-80mg、20-70mg、20-60mg、20-50mg、20-40mg、20-30mg；50-1500mg、50-1000mg、50-900mg、50-800mg、50-700mg、50-600mg、50-500mg、50-400mg、50-300mg、50-250mg、50-200mg、50-150mg、50-125mg、50-100mg；100-1500mg、100-1000mg、100-900mg、100-800mg、100-700mg、100-600mg、100-500mg、100-400mg、100-300mg、100-250mg、100-200mg。

本发明涉及一种药物组合物或药物制剂，所述的药物组合物或药物制剂包含治疗有效量的本发明所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶和载体和/或赋形剂。该药物组合物可以为单位制剂形式(单位制剂中主药的量也被称为“制剂规格”)。在一些实施方案中，该药物组合物包括但不限于 1-1500mg、5-1000mg、10-800mg、20-600mg、25-500mg、40-200mg、50-100mg、1mg、1.25mg、2.5mg、5mg、10mg、12.5mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg 的本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶。

一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的本发明化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂，治疗有效量优选 1-1500mg；所述的疾病优选神经性疼痛；所述的疾病更优选糖尿病神经痛、疱疹后遗痛。

一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法所述方法包括，将药物本发明化合物，其立体异

构体、氘代物、溶剂化物、或药学上可接受的盐或共晶，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂，以 1-1500mg/天的日剂量给予受试者，所述日剂量可以为单剂量或分剂量，在一些实施方案中，日剂量包括但不限于 10-1500mg/天、20-1500mg/天、25-1500mg/天、50-1500mg/天、75-1500mg/天、100-1500mg/天、200-1500mg/天、10-1000mg/天、20-1000mg/天、25-1000mg/天、50-1000mg/天、75-1000mg/天、100-1000mg/天、200-1000mg/天、25-800mg/天、50-800mg/天、100-800mg/天、200-800mg/天、25-400mg/天、50-400mg/天、100-400mg/天、200-400mg/天，在一些实施方案中，日剂量包括但不限于 1mg/天、5mg/天、10mg/天、20mg/天、25mg/天、50mg/天、75mg/天、100mg/天、125mg/天、150mg/天、200mg/天、400mg/天、600mg/天、800mg/天、1000mg/天、1200mg/天、1400mg/天、1500mg/天。

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

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

“制剂规格”是指每一支、片或其他每一个单位制剂中含有主药的重量。

合成路线

本领域技术人员可以结合 WO2017059085、WO2017059080、WO2015153720 文献以及已知的有机合成技术制备本发明的化合物，其起始原料为市售化学品和(或)化学文献中所述的化合物。“市售化学品”是从正规商业来源获得的，供应商包括：泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、南京药石、药明康德和百灵威科技等公司。

本领域的参考书和专著，详细介绍了可用于制备本文所述化合物的反应物的合成，或提供了描述该制备方法的文章以供参考。这些参考书和专著包括：“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., “Organic Functional Group Preparations,” 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992; Fuhrhop, J. and Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J.

"Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; and "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes.

通过美国化学会化学文摘社制备的已知化学物质的索引，可以选择性地识别特定和类似的反应物，这些索引可在大多数公共图书馆和大学图书馆以及在线获得。已知但在目录中不可商购的化学品可选地由定制化学合成工厂制备，其中许多标准化学供应工厂(例如，上面列出的那些)提供定制合成服务。 制备和选择本文所述化合物的药用盐的参考文献是 P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

术语

在本发明未特殊说明的情况下，本发明的术语具有以下含义：

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

C_{x-y} 基团的表达是指包含 x 至 y 个碳原子的基团，比如"C_{1-6} 烷基"指包含 1-6 个碳原子的烷基。

"卤素"是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)、碘(I)或者它们的同位素。

"卤代"或"卤素取代"是指氢原子被一个及以上选自 F、Cl、Br、I 或者它们的同位素取代，卤素取代基的数量的上限等于被取代基团可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，卤素取代基数量为 1 至该上限之间的任意整数，优选 1-5 个卤素取代、1-3 卤素取代、1-2 个卤素取代、1 个卤素取代；当卤素取代基数量大于 1 时，可以是相同或不同的卤素进行取代。

"卤代 C_{1-6} 烷基"是指包含 1-6 个碳原子的烷基中的一个或多个氢被一个或多个卤素原子

(如氟、氯、溴、碘)替代的烷基，卤素取代基的数量的上限等于烷基中可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，卤素取代基数量为 1 至该上限之间的任意整数，优选 1-5 个卤素取代、1-3 卤素取代、1-2 个卤素取代或 1 个卤素取代；当卤素取代基数量大于 1 时，可以是相同或不同的卤素进行取代；包括但不限于-CF_3、-CH_2Cl、-CH_2CF_3、-CCl_2、CF_3 等。

“氘”是指氢(H)的同位素氘。

“氘代”或“氘代物”是指烷基、环烷基、亚烷基、芳基、杂芳基、巯基、杂环烷基、烯基、炔基等基团上的氢原子被至少一个氘原子取代的情形，氘代的数量上限等于被取代基团可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，氘代数量为 1 至该上限之间的任意整数，优选 1-20 个氘原子取代、1-10 个氘原子取代、1-6 个氘原子取代、1-3 个氘原子取代、1-2 个氘原子取代或 1 个氘原子取代。

“烷基”是指直链或支链的饱和脂肪烃基，无特殊说明时，为 1 至 20 个碳原子的烷基，优选为 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选为 1 至 6 个碳原子的烷基，进一步优选为 1 至 4 个碳原子的烷基，进一步优选 1-2 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基等；所述的烷基可以进一步被任意取代基取代。

“羟烷基”是指被羟基取代的烷基，烷基定义如上。

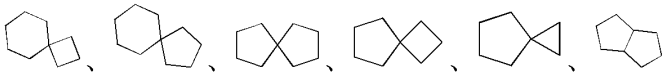
“烯基”是指包含至少一个碳碳双键(C＝C)的直链烃基或支链烃基的烃基，无特殊说明时，主，包含 2 至 18 个(如 2 至 8 个，进一步如 2 至 6 个，再进一步如 2 至 4 个)碳原子,包括但不限于乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、1-辛烯基、3-辛烯基、1-壬烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、4-癸烯基、1,3-丁二烯、1,3-戊二烯、1,4-戊二烯和 1,4-己二烯等；所述的烯基可以任选进一步被任意基团取代。

“炔基”是指含有至少一个碳碳三键(C≡C)直链烃基、支链烃基的烃基，主链包括 2 至 18 个(如 2 至 8 个，进一步如 2 至 6 个，再进一步如 2 至 4 个)碳原子。乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、1-甲基-2-丁炔基、2-己炔基、3-己炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基和 4-癸炔基等；所述的炔基可以任选进一步被任意取代基取代。

“烷氧基”或“烷基氧基”是指-O-烷基，未特殊限定时，为-O-C_{1-8} 烷基，优选为-O-C_{1-6} 烷基，更优选为-O-C_{1-4} 烷基，进一步优选为-O-C_{1-2} 烷基。非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙

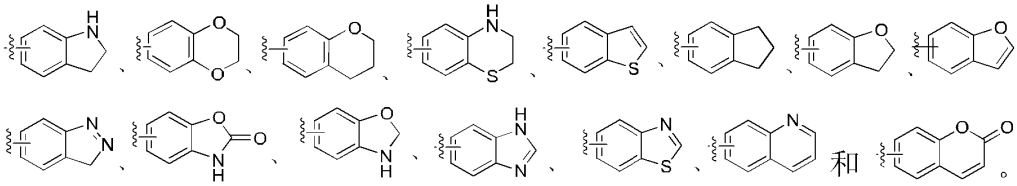
氧基和环丁氧基等；所述的烷氧基可以任选进一步被任意取代基取代。

“卤代烷氧基”是指-O-卤代烷基，未特殊限定时，为-O-卤代 C_{1-8} 烷基，优选为-O-卤代 C_{1-6} 烷基，更优选为-O-卤代 C_{1-4} 烷基，进一步优选为-O-卤代 C_{1-2} 烷基；卤素取代基的数量的上限等于被取代基团可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，卤素取代基数量为 1 至该上限之间的任意整数，优选 1-5 个卤素取代、1-3 卤素取代、1-2 个卤素取代、1 个卤素取代；当卤素取代基数量大于 1 时，可以是相同或不同的卤素进行取代；非限制性实施例包括一氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙基氧基等。

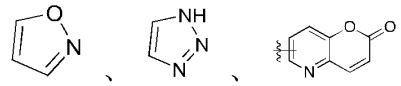
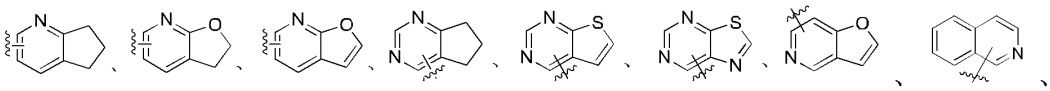
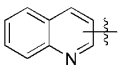
“环烷基”是指取代或未取代的、饱和或部分不饱和的非芳香性环的烃环，可以是单环、双环或多环，双环或多环可以是并环、螺环或桥环，无特殊说明时，通常有 3 至 20 个碳原子；当为单环环烷基时，优选 3-15 个碳原子，优选 3-10 个碳原子，再优选 3-8 个碳原子，更优选有 3-6 个碳原子，进一步优选有 3-4 个碳原子；当为双环或多环环烷基时，优选 4-12 个碳原子，优选 4-11 个碳原子，再优选 5-11 个碳原子，更优选有 6-11 个碳原子，进一步优选有 6-10 个碳原子；非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、丁烯基、环戊烯基、环己烯基、、等。

“杂环烷基”是指取代或未取代的、包含至少一个杂原子的饱和或部分不饱和的非芳香性环的环，无特殊说明时，杂环烷基为 3 至 20 元环，当为单环杂环烷基时，优选 3 至 15 元，优选 3-10 元，再优选 3-8 元，进一步优选 3-6 元；当为双环或多环环杂环烷基时，优选 4-12 元，优选 4-11 元，再优选 5-11 元，更优选有 6-11 元，进一步优选有 6-10 元；杂环烷基可以是单环、双环或多环，双环或多环可以是桥环、并环和螺环，其中的杂原子选自 N、S、O、P、Si 杂原子及其氧化态；杂环烷基为双环或多环时，至少其中的一个环中包含至少一个杂原子，可以是含杂原子的环与不含杂原子的环形成的二环或多环；当与其他基团连接时，可以是杂原子或碳原子处作为连接点；非限制性实施例包括氮杂环丁基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、四氢吡喃基、氧杂环丁基、吡喃基、氮杂环戊烯基、氮杂环己烯基、氧杂环戊烯基、氧杂环己烯基等。

“芳基”是指取代的或未取代的 5 至 15 元具有芳香性的碳环，包括单环芳香基和稠环芳香基。优选 5 至 10 元芳香环，进一步优选 5 至 8 元芳香环；芳基环可以稠合于非芳基的环(比如杂芳基、杂环烷基或环烷基环)上，其中芳基环为连接位点，非限制性实施例包含苯基、萘基、蒽基、菲基、

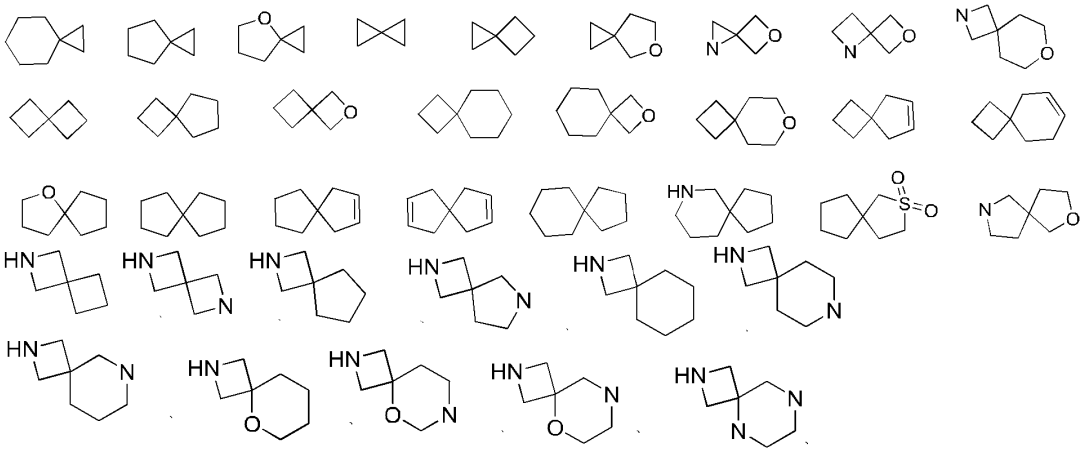

和

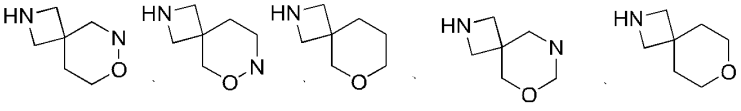
所述的芳基可以任选进一步被任意取代基所取代。

“杂芳环” 或“杂芳基”是指取代或未取代的、包含至少一个选自 N、S、O、P、Si 杂原子及其氧化态的杂原子或基团的、具有芳香性的环，可以是单环、双环或多环，可以是桥环、并环、螺环；当为双环或多环时，可以是杂芳基与非杂芳基环比如环烷基、杂环烷基、芳基稠和，也可以是杂芳基与杂芳基的稠和，其中杂芳基环为连接位点；非限制性实施例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吲哚基、嘌呤基、


等；所述的杂芳基可以任选进一步被任意取代基所取代。

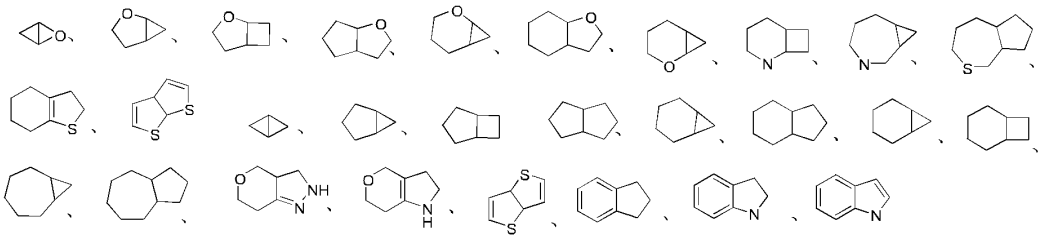
“羧基”是指-C(=O)-OH。

“螺环”是指取代的或未取代的环与环之间共用一个碳原子(称螺原子)的 5 至 20 元多环基团，其可以包含 0 至 5 个双键，且可以含有 0 至 5 个选自 N、O、S、P、Si 及其氧化态的杂原子或基团。优选为 6 至 14 元，进一步优选为 6 至 12 元，更有选 6 至 10 元的螺环；螺环可以是环烷基、杂环烷基之间形成的；优选三螺三(表示三元环螺三元环)、三螺四、三螺五、三螺六、四螺四、四螺五、四螺六、五螺五或者五螺六；螺环非限定性实例包括

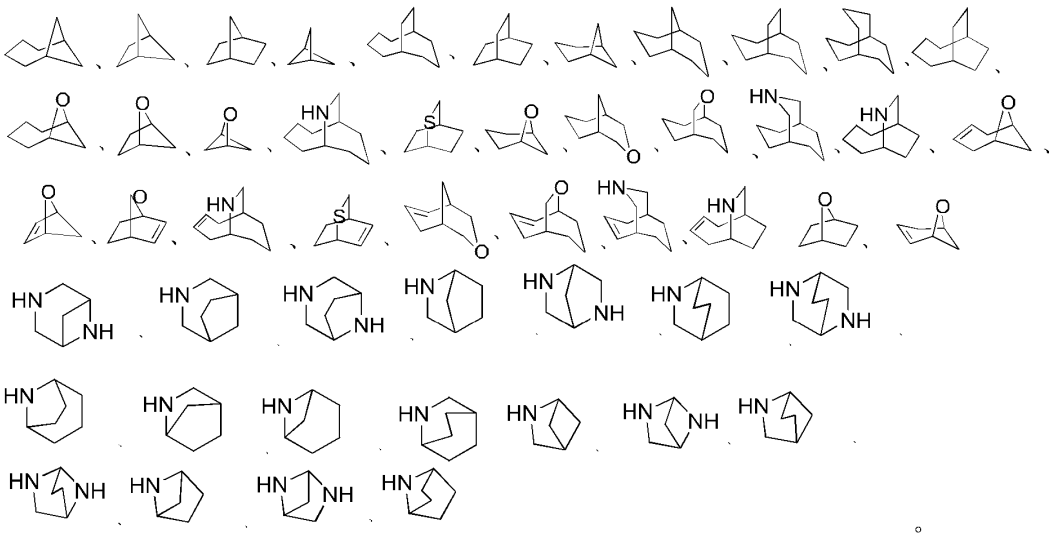



，所述的螺环可以任选进一步被任意取代基所取代。

“并环”是指环与环共享毗邻的两个原子的多环基团，其中一个或多个环可以含有 0 个或多个双键，且可以是取代的或未取代，并环体系中的各个环可以含 0 至 5 个选自 N、S、O、P、Si 的杂原子及其氧化态。优选为 5 至 20 元，进一步优选为 5 至 14 元，更优选 5 至 12 元，再进一步优选 5 至 10 元。优选三并四环(表示三元环与四元环形成的并环，根据 IUPC 命名规则有可能是三元环作为基本环也可能是四元环作为基本环的并环，以下同理)、三并五环、三并六环，四并四环、四并五环、四并六环、五并五环、五并六环、六并六环，非限定性实例包括嘌呤、喹啉、异喹啉、苯并吡喃、苯并呋喃、苯并噻吩、


；所述的并环可以任选进一步被任意取代基所取代。

“桥环”是指两个环之间共享两个不相邻的原子，可以含有 0 个或多个双键，且可以是取代的或未取代的，其中一个或多个环可以含 0 至 5 个选自 N、S、O、P、Si 杂原子及其氧化态；环原子包含 5 至 20 个原子，优选为 5 至 14 个原子，进一步优选 5 至 12 个，再进一步优选 5 至 10 个；非限定性实例包括金刚烷


。

本发明所述的杂原子为选自 N、O、S、Si、P 原子及其氧化态形式。

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

本文所描述的基团被取代基取代，未特殊说明是指在化学理论允许的位置取代，取代基个数符合化学键规则。

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

“药物组合物”表示一种或多种本文所述化合物或其立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐、共晶、氘代物，与其他组成成分的混合物，其中其他组分包含生理学/药学上可接受的载体和/赋形剂。

“载体”指的是：不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性，并能改变药物进入人体的方式和在体内的分布、控制药物的释放速度并将药物输送到靶向器官的体系，非限制性的实例包括微囊与微球、纳米粒、脂质体等。

“赋形剂”指的是：其本身并非治疗剂，用作稀释剂、辅料、粘合剂和/或媒介物，用于添加至药物组合物中以改善其处置或储存性质或允许或促进化合物或药物组合物形成用于给药的单位剂型。如本领域技术人员所已知的，药用赋形剂可提供各种功能且可描述为润湿剂、缓冲剂、助悬剂、润滑剂、乳化剂、崩解剂、吸收剂、防腐剂、表面活性剂、着色剂、矫味剂及甜味剂。药用赋形剂的实例包括但不限于：(1) 糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)淀粉，例如玉米淀粉及马铃薯淀粉；(3) 纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、微晶纤维素及交联羧甲基纤维素(例如交联羧甲基纤维素钠)；(4) 黄蓍胶粉；(5) 麦芽；(6) 明胶；(7) 滑石；(8) 赋形剂，例如可可脂及栓剂蜡；(9) 油，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油及大豆油；(10) 二醇，例如丙二醇；(11) 多元醇，例如甘油、山梨 醇、甘露醇及聚乙二醇；(12) 酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13) 琼脂；(14) 缓冲剂，例如氢氧化镁及氢氧化铝；(15) 海藻酸；(16) 无热原水；(17) 等渗盐水；(18) 林格溶液 (Ringer’s solution)；(19)乙醇；(20) pH 缓冲溶液；(21) 聚酯、聚碳酸酯和/或聚酐；及(22) 其他用于药物制剂中的无毒相容物质。

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

“溶剂化物”指本发明化合物或其盐与分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂形成的物质。当溶剂为水时，则为水合物。

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

附图说明

图 1 是 SNL 诱导的小鼠神经痛模型实验的时间-MPT 曲线。

具体实施方式

以下结合附图及实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但是不限于此。

以下将通过实施例对本发明的内容进行详细描述。实施例中未注明具体条件的，按照常规条件的实验方法进行。所举实施例是为了更好地对本发明的内容进行说明，但并不能理解为本发明的内容仅限于所举实例。本领域常规技术人员根据上述发明内容对实施方案进行非本质的改进和调整，仍属于本发明的保护范围。

测试方法

化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 或 (和) 质谱 (MS) 来确定的。NMR 位移 (δ) 以 10-6 (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 (Bruker Avance III 400 和 Bruker Avance 300) 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜 (DMSO-d_6)，氘代氯仿 ($CDCl_3$)，氘代甲醇 (CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)；

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

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

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

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体。

简写说明：

THF：四氢呋喃

CbzCl：氯甲酸苄酯

NaOH：氢氧化钠

KOAc：乙酸钾

DAST: 二乙胺基三氟化硫

Xphos: 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯

Xphos PdG2：：氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)

中间体 1：6-溴-2-(二氟甲基)-3-氟吡啶(中间体 1)

6-bromo-2-(difluoromethyl)-3-fluoropyridine



1A 中间体 1

第一步：6-溴-2-(二氟甲基)-3-氟吡啶(**中间体 1**)

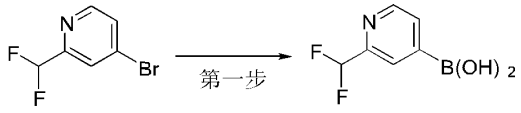
6-bromo-2-(difluoromethyl)-3-fluoropyridine

将原料 **1A**(10g，49mmol)溶于 200mL 二氯甲烷，冷却至-20℃，加入 DAST(11.7 mL，88mmol)，缓慢升至室温反应 5h，点板监测原料消失后用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取，旋干有机相后过硅胶柱(石油醚：乙酸乙酯=20:1)，得目标化合物**中间体 1**(9.8g，89%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 6.85 – 6.56 (m, 1H)。

中间体 2：(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)硼酸 (中间体 2)

(2-(difluoromethyl)pyridin-4-yl)boronic acid



2A 中间体 2

第一步：(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)硼酸 (**中间体 2**)

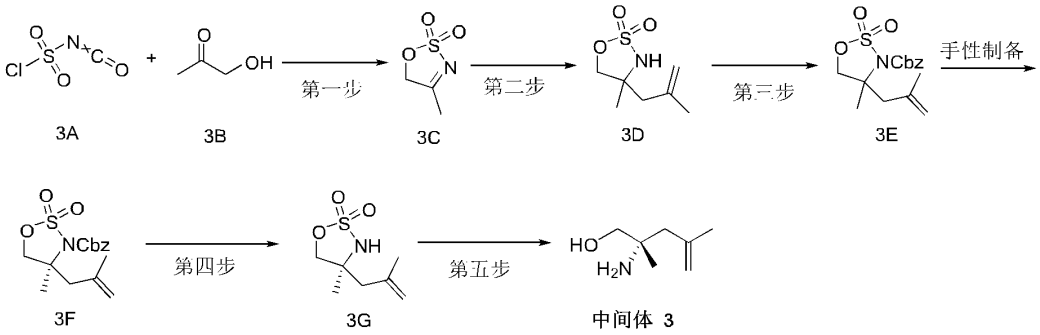
(2-(difluoromethyl)pyridin-4-yl)boronic acid

将 **2A**(5g, 24mmol)， Xphos PdG2(189mg, 0.24mmol,CAS:1310584-14-5)， Xphos (229mg, 0.48mmol,CAS 564483-18-7)，联硼酸频那醇酯(9.14g, 36mmol)和 KOAc (7.07g, 72mmol)加入烧瓶，置换氮气后加入 200mL 乙醇，加热至 80℃反应 5h，点板监测原料消失后加入水淬灭反应，旋干体系中的乙醇并用乙酸乙酯进行萃取。旋干有机相后得到**中间体 2** (5.1g)。

LC-MS (ESI): m/z = 174.1 $[M+H]^+$。

中间体 3：(S) -2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-醇

(S)-2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-ol



3A 3B 3C 3D 3E 3F 3G 中间体 3

第一步： 4-甲基-5H-1,2,3-恶硫唑 2,2-二氧化物(**3C**)

4-methyl-5H-1,2,3-oxathiazole 2,2-dioxide(**3C**)

氮气氛围下，将氯磺酰异氰酸酯 62mL 加入三口圆底烧瓶中，加入 200 mL 二氯甲烷并将体系冷却至 0℃。将 27mL 甲酸溶于 50mL 二氯甲烷缓慢加入体系并控温在 0℃，30 分钟后升至室温并搅拌过夜。将 36.3mL 羟基丙酮和 58mL 吡啶溶于 1000mL 二氯甲烷中，在 0℃下慢慢加入体系中，滴加完毕后将体系升至室温搅拌过夜。旋干体系中的有机溶剂，以二氯甲烷为洗脱剂过硅胶柱得标题化合物 **3C**(36g, 56%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.06 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。

第二步： 4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-恶硫唑烷 2,2-二氧化物(**3D**)

4-methyl-4-(2-methylallyl)-1,2,3-oxathiazolidine 2,2-dioxide(**3D**)

氮气氛围下，将 **3C**(36g, 267mmol)溶于 800mL 甲基叔丁基醚，将体系冷却至 0℃后滴加 2-甲基烯丙基氯化镁四氢呋喃溶液(0.55L, 0.5M)，点板检测原料消失后加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取，旋干，过硅胶柱得到标题化合物 **3D**(43g, 84%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.06 – 5.01 (m, 1H), 4.85 – 4.83 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 2.57 – 2.50 (m, 1H), 2.42 – 2.29 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。

第三步：苄基 4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-恶硫唑烷-3-羧酸酯-2,2-二氧化物(**3E**)

Benzyl 4-methyl-4-(2-methylallyl)-1,2,3-oxathiazolidine-3-carboxylate 2,2-dioxide (**3E**)

氮气下，将 **3D**(1.91g，10mmol)溶于 50mL 四氢呋喃中，加入叔丁醇钾的 1M 四氢呋喃溶液 15mL，再加入 CbzCl(2.1mL, 15mmol)，点板检测原料消失后加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应，旋干体系中的四氢呋喃后用乙酸乙酯萃取，旋干过硅胶柱(石油醚：乙酸乙酯=10:1)得到标题化合物 **3E**(2.6g，80%)。

LC-MS (ESI): m/z = 343.0 $[M+NH_4]^+$。

将 120g **3E** 进行手性制备得到目标化合物 **3F** 55g。

制备方法: 仪器: Waters SFC 150 Mgm，柱: DAICEL CHIRALPAK OJ (250mm×50mm, 10μm)；流动相: A for CO_2 and B for MeOH (BASE)；梯度: 10% B；流速: 130mL /min，背压：

100bar；柱温: 35℃；波长: 220 nm；循环时间: 4.5 min；样品制备: 样品浓度 157.5mg/ml，乙醇溶液；进样: 每次 0.8 ml。分离后，通过旋转蒸发仪浴温 40℃下干燥馏分得到化合物 **3F**(保留时间：0.680 分钟)。

第四步：(S)-4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-恶硫唑烷 2,2-二氧化物（**3G**）

(S)-4-methyl-4-(2-methylallyl)-1,2,3-oxathiazolidine 2,2-dioxide（**3G**）

将化合物 **3F**(5g，15.4mmol)溶于 500mL 甲醇，加入 50mg10%钯碳催化剂，置换氢气氛围。点板检测荧光消失后抽滤去除体系中的钯碳，将所得滤液旋干，得到标题化合物 **3G** 粗品，直接下一步。

第五步：(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-醇（**中间体 3**）

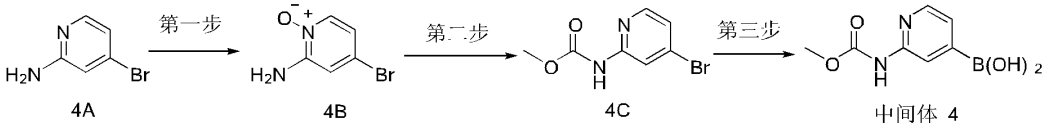
(S)-2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-ol（**中间体 3**）

将化合物 **3G** 溶于 150mL 四氢呋喃中，0℃下分批加入四氢铝锂（1.8g, 47.4mmol），升至室温搅拌过夜。加入 1.8mL 水，3.6mL 10%氢氧化钠水溶液和 5.4mL 水，搅拌 1h 后抽滤去除固体，将所得滤液旋干后得到**中间体 3** 的粗产物，直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): m/z = 130.1 $[M+H]^+$。

中间体 4：(2-((甲氧羰基)氨基)吡啶-4-基)硼酸（中间体 4）

(2-((methoxycarbonyl)amino)pyridin-4-yl)boronic acid



4A 4B 4C 中间体 4

第一步：2-氨基-4-溴吡啶 1-氧化物（**4B**）

2-amino-4-bromopyridine 1-oxide（**4B**）

将化合物 **4A**（10g, 57.8mmol）溶于 200mL 丙酮，室温下将间氯过氧苯甲酸(11g, 63.6mmol)溶于 200mL 丙酮后加入，搅拌 5min 生成大量固体，抽滤取固体并用丙酮洗涤，干燥后得到化合物 **4B** 粗产品（10.7g, 98%）。

LC-MS (ESI): m/z = 189.0 and 191.0 $[M+H]^+$。

第二步：(4-溴吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯（**4C**）

methyl (4-bromopyridin-2-yl)carbamate（**4C**）

将化合物 **4B** 粗品 10.7g 溶于原甲酸三甲酯 200mL 中，加入 1.25mL 三氟化硼乙醚，将体系加热至 105℃反应过夜，旋干体系中的有机相，经柱层析分离得到化合物 **4C**（9.1g, 69%）。

LC-MS (ESI): m/z = 231.0 and 233.0 $[M+H]^+$。

第三步：(2-((甲氧羰基)氨基)吡啶-4-基)硼酸（**中间体 4**）

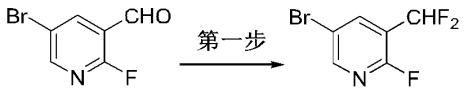
(2-((methoxycarbonyl)amino)pyridin-4-yl)boronic acid

将化合物 **4C**（3.5g, 15.1mmol），Xphos PdG2(600mg, 0.76mmol,CAS:1310584-14-5)，Xphos(700mg, 1.47mmol,CAS 564483-18-7)，乙酸钾（4.5g, 45.8mmol）和联硼酸频那醇酯（6g, 23.6mmol）加入圆底烧瓶溶于 250mL 乙醇，氮气置换，将体系升温至 80℃后反应过夜。旋干体系中的乙醇并用乙酸乙酯萃取得到标题化合物**中间体 4**（4g）。

LC-MS (ESI): m/z = 197.1 $[M+H]^+$。

中间体 5：5-溴-3-(二氟甲基)-2-氟吡啶

5-bromo-3-(difluoromethyl)-2-fluoropyridine



5A 中间体 5

第一步： 5-溴-3-(二氟甲基)-2-氟吡啶(**中间体 5**)

5-bromo-3-(difluoromethyl)-2-fluoropyridine

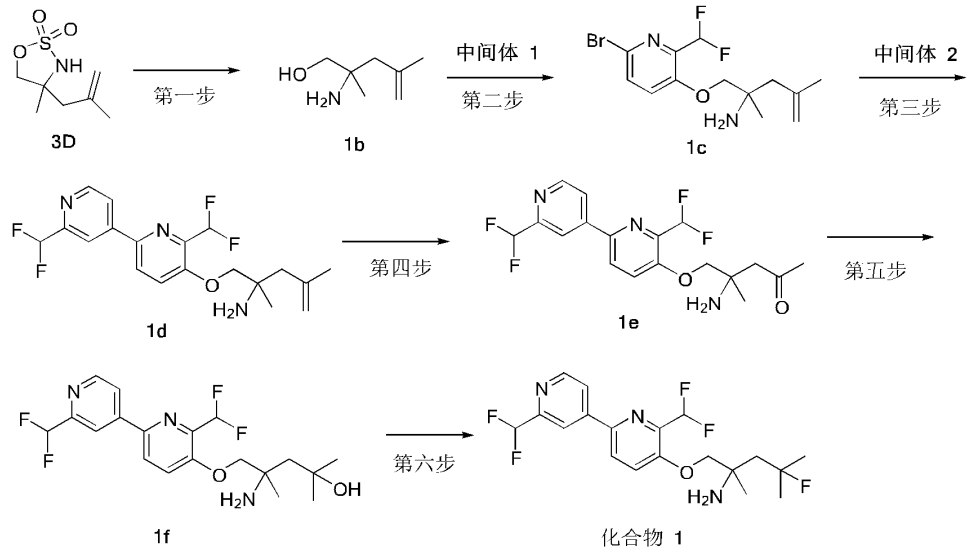
将原料 **5A** (5.00 g，24.51 mmol)溶于 100mL 二氯甲烷，冷却至-20℃，加入 DAST(6.5 mL，49.02 mmol)，缓慢升至室温反应 2h，点板检测原料消失后用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应，二氯甲烷萃取，旋干有机相后过硅胶柱(石油醚：乙酸乙酯=20:1)，得**中间体 5**(5.00 g，90.27%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (dd, 1H), 8.15 (dt, 1H), 6.95 – 6.67 (m, 1H)。

实施例 1

1-((2',5-双(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-4-氟-2,4-二甲基戊烷-2-胺(**化合物 1**)

1-((2',5-bis(difluoromethyl)-[3,4'-bipyridin]-6-yl)oxy)-4-fluoro-2,4-dimethylpentan-2-amine(compound **1**)



3D 1b 1c 1d 1e 1f 化合物 1

第一步： 2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-醇(**1b**)

2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-ol(**1b**)

将 **3D**(8g, 42mmol)溶于 500mL 四氢呋喃，将体系冷却至 0℃，缓慢加入四氢铝锂(3.99g，105mmol)，之后升至室温反应 6h，依次加入 4mL 水，8M NaOH 水溶液，12mL 水，搅拌 1h，抽滤去除固体将所得滤液旋干得到粗产品目标化合物 **1b** （9g），不经纯化直接下一步。

LC-MS (ESI): m/z = 130.2 $[M+H]^+$。

第二步：1-((6-溴-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-4-烯-2-胺(**1c**)

1-((6-bromo-2-(difluoromethyl)pyridin-3-yl)oxy)-2,4-dimethylpent-4-en-2-amine (**1c**)

将粗产品 **1b**(2g)加入叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 27mL，室温下搅拌 5min 后加入**中间体 1**(4g, 18mmol)，置换氮气后加热至 80℃反应过夜。旋干体系中的有机相，硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷：甲醇=10:1)得到目标化合物 **1c**(1.1g，35%)。

LC-MS (ESI): m/z = 335.1 和 337.1 $[M+H]^+$。

第三步： 1-((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-4-烯-2-胺(**1d**)

1-((2',6-bis(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-2,4-dimethylpent-4-en-2-amine (**1d**)

将**中间体 2**(1.1g，3.3mmol)，1c(880mg，5mmol)，磷酸钾(9.2g，43mmol)，Xphos PdG2(500mg, 0.63mmol,CAS:1310584-14-5)，Xphos(650mg, 1.36mmol,CAS 564483-18-7)加入封管中，加入 30mL 四氢呋喃，置换氮气后升温至 80℃反应 5h。点板检测原料消失后抽滤去除体系中的固体，甲醇洗涤。取滤液旋干，硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷：甲醇=10:1)，得标题化合物 **1d**(360 mg, 29%)。

LC-MS (ESI): m/z = 384.2 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 – 8.76 (m, 1H), 8.42 – 8.36 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 – 8.18 (m, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.42 – 6.88 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.22 (s, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)。

第四步：4-氨基-5-((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-4-甲基戊烷-2-酮(**1e**)

4-amino-5-((2',6-bis(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-4-methylpentan-2-one (**1e**)

将 **1d**(360mg，0.94mmol)溶于 20mL 二氯甲烷中，冷却至-60℃，通入臭氧，点板检测原料消失后加入 1g 三苯基膦，升至室温搅拌 15min。旋干有机相，硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷：甲醇=10:1)得到标题化合物 **1e** (300 mg, 83%)。

LC-MS (ESI): m/z = 386.2 $[M+H]^+$。

第五步：4-氨基-5-((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊烷-2-醇(**1f**)

4-amino-5-((2',6-bis(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-2,4-dimethylpentan-2-ol (**1f**)

氮气氛围下，将 **1e** (300 mg, 0.78mmol)溶于 20mL 四氢呋喃中并将体系冷却至 0℃。加入甲基溴化镁的 THF 溶液(1mL，3M)，缓慢升至室温后点板检测，原料消失后加入饱和氯

化铵水溶液淬灭反应，二氯甲烷萃取，旋干有机相后得到标题化合物 **1f** (240mg，0.6mmol)，直接下一步。

LC-MS (ESI): m/z = 402.2 $[M+H]^+$。

第六步：1-((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-4-氟-2,4-二甲基戊烷-2-胺(**化合物 1**)

1-((2',6-bis(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-4-fluoro-2,4-dimethylpentan-2-amine (compound **1**)

氮气氛围下，将 **1f**(240mg，0.6mmol)溶于 15mL 二氯甲烷，冷却至-78℃，加入 DAST(0.4mL，2.8mmol)，缓慢将体系升至室温，点板检测原料消失后加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应，二氯甲烷萃取，旋干有机相后将所得产品再经 HPLC 分离，冷冻干燥得标题化合物 **1**(110mg，42%)。

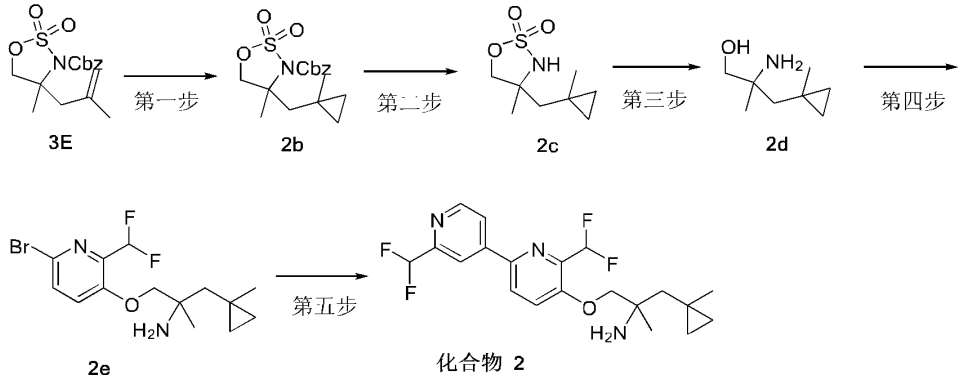
LC-MS (ESI): m/z = 404.2 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 – 8.76 (m, 1H), 8.42 – 8.36 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 – 8.18 (m, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.41 – 6.89 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.49 – 1.36 (m, 6H), 1.23 (s, 3H)。

实施例 2

1-((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-甲基-3-(1-甲基环丙基)丙烷-2-胺(**化合物 2**)

1-((2',6-bis(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-2-methyl-3-(1-methylcyclopropyl) propan-2-amine(compound **2**)



第一步：4-甲基-4-((1-甲基环丙基)甲基)-1,2,3-恶硫唑烷-3-羧酸苄酯 2,2-二氧化物(**2b**)

benzyl 4-methyl-4-((1-methylcyclopropyl)methyl)-1,2,3-oxathiazolidine-3-carboxylate 2,2-dioxide(**2b**)

将二乙基锌(12mL, 2M 的甲苯溶液)在氮气下加入三口瓶，加入 50mL 二氯甲烷，将体系冷却至 0℃，加入三氟乙酸(1.8mL，24mmol)，待气体释放完毕后加入二碘甲烷(2mL,

24mmol)，并在 0℃下搅拌 20min，加入 **3E** (2.6g，8mmol)后升至室温搅拌过夜。加入水淬灭反应后用二氯甲烷萃取，旋干有机相后得到标题化合物 **2b** (1.57g，58%)。

LC-MS (ESI): m/z = 357.1$[M+NH_4]^+$。

第二步： 4-甲基-4-((1-甲基环丙基)甲基)-1,2,3-恶硫唑烷 2,2-二氧化物(**2c**)

4-methyl-4-((1-methylcyclopropyl)methyl)-1,2,3-oxathiazolidine 2,2-dioxide(**2c**)

将 **2b** (1.57g，4.63mmol)溶于 50mL 甲醇，加入 400mg 10% Pd/C，氢气氛围下加热至 60℃反应过夜，原料消失后抽滤去除体系中的钯碳，取滤液旋干得到标题化合物 **2c** (929mg，97%)。

第三步： 2-氨基-2-甲基-3-(1-甲基环丙基)丙醇(**2d**)

2-amino-2-methyl-3-(1-methylcyclopropyl)propan-1-ol(**2d**)

将 2c (929mg，4.5mmol)溶于 50mL 四氢呋喃，0℃下加入四氢铝锂(600mg，15.8mmol)，升至室温搅拌过夜。依次加入 0.6mL 水，1.2mL10%氢氧化钠水溶液和 1.8mL 水，搅拌 30min 后抽滤去除固体，将所得滤液旋干得到含有目标化合物 **2d** 粗品近 1g，未经进一步纯化直接下一步。

LC-MS (ESI): m/z = 144.2$[M+H]^+$。

第四步：1-((6-溴-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2-甲基-3-(1-甲基环丙基)丙烷-2-胺(**2e**)

1-((6-bromo-2-(difluoromethyl)pyridin-3-yl)oxy)-2-methyl-3-(1-methylcyclopropyl)propan-2-amine(**2e**)

将含有 2d 的 1g 粗品与 1M 叔丁醇钾的 THF 溶液 15mL 室温下搅拌 5min，加入中间体 1 (1.13g，5mmol)，置换氮气后升至 80℃搅拌过夜。反应完毕后旋干体系，硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷：甲醇=10:1)得到标题化合物 **2e** (600 mg，2 步总收率 37%)。

LC-MS (ESI): m/z = 349.1 和 351.1$[M+H]^+$。

第五步：1-((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-甲基-3-(1-甲基环丙基)丙烷-2-胺(化合物 **2**)

1-((2',6-bis(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-2-methyl-3-(1-methylcyclopropyl) propan-2-amine(compound **2**)

将 **2e** (600mg，1.7mmol)，中间体 2 (500mg，2.84mmol)，磷酸钾(5.2g，24.3mmol)，Xphos PdG2(280mg, 0.35mmol, CAS:1310584-14-5)， Xphos(364mg, 0.76mmol, CAS 564483-18-7)加入封管中，加入 20mL 四氢呋喃，置换氮气后升温至 80℃反应 5h。点板检测原料消失后抽滤去除体系中的固体，甲醇洗涤。取滤液旋干，硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷：甲醇=10:1)，再经 HPLC 制备，冻干得标题化合物 **2**(117 mg, 17%)。

LC-MS (ESI): m/z = 398.2 $[M+H]^+$。

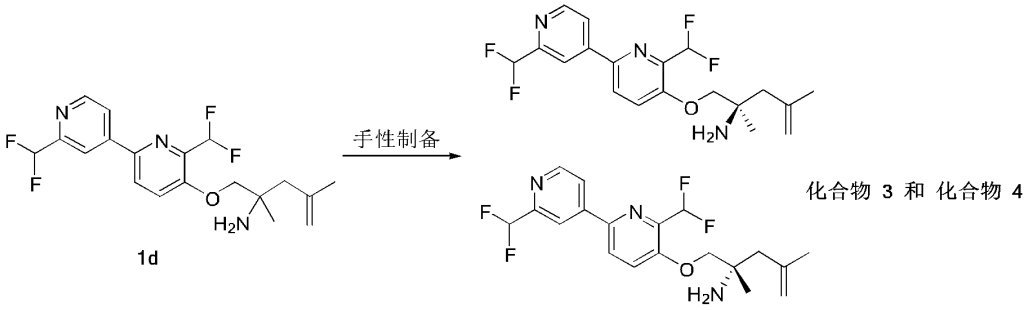
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 – 8.76 (m, 1H), 8.42 – 8.36 (m, 1H), 8.32 (s, 1H),

8.23 – 8.18 (m, 1H), 7.83 – 7.78 (m, 1H), 7.37 – 6.87 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 1.63 – 1.49 (m, 3H), 1.44 – 1.37 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.36 – 0.14 (m, 4H)。

实施例 3 和 4

(S)-1-((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-4-烯-2-胺和(R)-1-((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-4-烯-2-胺 (化合物 3 和化合物 4)

(S)-1-((2',6-bis(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-2,4-dimethylpent-4-en-2-amine and (R)-1-((2',6-bis(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-2,4-dimethylpent-4-en-2-amine



将 **1d**(80mg)经手性拆分得到化合物 **3**(33.7mg)和化合物 **4**(25.3mg)。

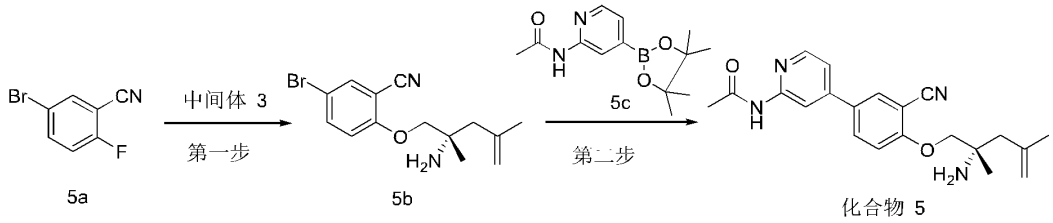
制备方法:

仪器: SHIMADZU LC-20AP，柱: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm×30mm, 10μm)；流动相: A 正己烷, B 乙醇(0.1%NH_3•H_2O)；梯度: 8% B 梯度洗脱；流速: 120mL /min，柱温: 25℃，波长: 254 nm，循环时间: 16min；样品制备: 样品浓度 1.5mg/ml，乙醇溶液；进样: 每次 2 ml。分离后，通过旋转蒸发仪浴温 40℃下干燥馏分得到 P1(保留时间：2.658 分钟，设定为化合物 3)和 P2(保留时间：4.205 分钟，设定为化合物 4)。

实施例 5

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物 **5**)

(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)-3-cyanophenyl)pyridin-2-yl)acetamide



第一步： (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)-5-溴苄腈（**5b**）

(S)-2-((2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)-5-bromobenzonitrile（**5b**）

将**中间体 3**（0.5g，3.87mmol）和原料 **5a**（1.17g，5.80mmol）溶于 10ml 无水四氢呋喃，再加入 1M 叔丁醇钾的四氢呋喃溶液（4.64ml，4.64mmol），加热到 70℃，反应 16h，TLC 点板检测原料消失后，浓缩后，柱层析纯化(二氯甲烷：甲醇=20:1)，得到目标化合物 **5b**（0.8g，67%）。

LC-MS (ESI): m/z = 311.1 $[M+H]^+$。

第二步：(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物 **5**)

(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)-3-cyanophenyl)pyridin-2-yl)acetamide

将原料 **5b**（0.7g，2.26mmol），**5c**（0.81g，4.52mmol，制备方法参考 WO2010038465），无水碳酸钾（0.94g，6.78mmol）溶于二氧六环（10ml）和水（2ml），氮气保护，再加入 X-PhosPd G 2（0.18g，0.23mmol），加热到 90℃，反应 6h，LC-MS 显示反应完全，浓缩硅胶柱纯化（二氯甲烷：甲醇=10：1），得到粗品化合物 **5**，再硅胶柱层析分离纯化（乙腈：水=40：60），得到化合物 **5**（130mg，15.63%）。

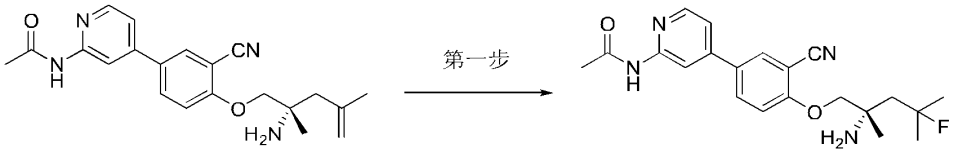
LC-MS (ESI): m/z = 365.3 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.39 – 8.31 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.86 (dd, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.23 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)。

实施例 6

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-氟-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺 (化合物 **6**)

(S)-N-(4-(4-((2-amino-4-fluoro-2,4-dimethylpentyl)oxy)-3-cyanophenyl)pyridin-2-yl)acetamide



化合物 5 化合物 6

第一步：(S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-氟-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物 **6**)

(S)-N-(4-(4-((2-amino-4-fluoro-2,4-dimethylpentyl)oxy)-3-cyanophenyl)pyridin-2-yl)acetamide

将九水合硝酸铁（0.44g，1.08mmol）溶于水（10ml），超声 5min，冷却至 0℃，再加入

选择性氟试剂(0.38g , Mol:1.08mmol)的 5ml 乙腈溶液，再加入化合物 **5**(100mg , 0.27mmol) 的 5ml 乙腈溶液，再分批加入硼氢化钠 (0.13g ，3.51mmol)，反应 2h，LC-MS 显示原料反应完全，过柱纯化（乙腈：水=40：60），得到化合物 **6**（90mg，87.60%）。

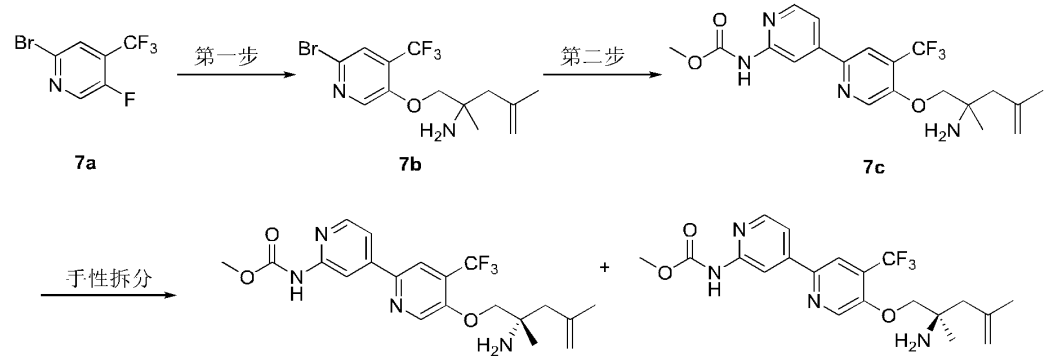
LC-MS (ESI): m/z = 385.0[M+H]$^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.39 – 8.31 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.04 – 3.94 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.91 (d, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.42 (d, 3H), 1.27 (s, 3H)。

实施例 7 和 8

甲基-(S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)-4-(三氟甲基)-(2,4'-联吡啶)-2'-基)氨基甲酸酯和甲基-(R)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)-4-(三氟甲基)-(2,4'-联吡啶)-2'-基)氨基甲酸酯（**化合物 7 和化合物 8**）

Methyl-(S)-(5-((2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)-4-(trifluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)carbamate and methyl-(R)-(5-((2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)-4-(trifluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)carbamate



7a 7b 7c

化合物 7、化合物 8

第一步：1-((6-溴-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧)-2,4-二甲基戊-4-烯-2-胺（**7b**）

1-((6-bromo-4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)oxy)-2,4-dimethylpent-4-en-2-amine（**7b**）

将化合物 **7a**（1g, 4.1 mmol），化合物 **1b**（1 g, 0.4mmol）和 15 mL 叔丁醇钾（1M in THF）加入封管，置换氮气后将体系升温至 80℃，反应 3h，旋干硅胶拌样，经过柱层析分离得到目标化合物 **7b**（1g, 69%）。

LC-MS (ESI): m/z = 353.1 和 355.1[M+H]$^+$。

第二步：甲基(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸酯（**7c**）

methyl -(5-((2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)-4-(trifluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-

2'-yl)carbamate（**7c**）

将**中间体 4**（1g, 2.8mmol），**7b**（1 g, 3.6mmol），Xphos PdG2(400mg, 0.5mmol, CAS:1310584-14-5)，Xphos(500mg, 1.05mmol, CAS 564483-18-7)，磷酸钾（9 g, 42.4mmol)加入封管，加入 20mL 四氢呋喃并置换氮气，将体系升至 80℃反应 3h，硅胶拌样，柱层析分离，再经 HPLC 制备冻干后得到化合物 **7c**（100 mg, 9%）。

LC-MS (ESI): m/z = 425.2 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38 – 8.34 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.75 – 7.71 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.20 (s, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。

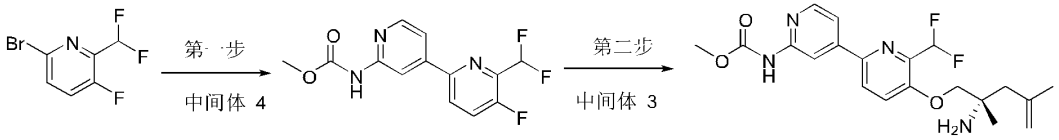
将 **7c**(90mg)经手性拆分得到化合物 **7**(29.7mg)和化合物 **8**(31.0mg)。

制备方法: 仪器: Waters 150 AP，柱: DAICEL CHIRALCEL AD (250mm×30mm, 10μm)；流动相:（A 相：CO_2，B 相：EtOH (0.1%NH_3•H_2O)）；梯度: 50% 流动相 B 等度洗脱；流速: 80mL /min，背压：100bar 柱温: 35℃；波长: 220 nm；循环时间: 9.2min；样品制备: 样品浓度 5mg/ml，乙腈溶液；进样: 每次 2 ml。分离后，通过旋转蒸发仪浴温 40℃下干燥馏分得到 P1(保留时间：0.846 分钟,设定为化合物 7)和 P2(保留时间：1.441 分钟, 设定为化合物 8)。

实施例 9

甲基(S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)-6-(二氟甲基)-(2,4'-联吡啶)-2'-基)氨基甲酸酯（**化合物 9**）

methyl (S)-(5-((2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)-6-(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)carbamate（compound 9）



中间体 1　　9a　　化合物 9

第一步：(6-(二氟甲基)-5-氟-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯（9a）

methyl (6-(difluoromethyl)-5-fluoro-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)carbamate（**9a**）

将**中间体 4**（500mg, 1.8mmol），**中间体 1**（500mg, 2.2mmol），Xphos PdG2(200mg, 0.25mmol, CAS:1310584-14-5)，Xphos(250mg, 0.52mmol, CAS 564483-18-7)，磷酸钾（4.5 g, 21.2 mmol)加入封管，加入 20mL 四氢呋喃并置换氮气，将体系升至 80℃反应 3h，硅胶拌样，柱层析分离得到化合物 **9a**（197 mg, 37%）。

LC-MS (ESI): m/z = 298.1 $[M+H]^+$。

第二步：甲基(S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)-6-(二氟甲基)-(2,4'-联吡啶)-2'-基)氨基甲酸酯（**化合物 9**）

methyl (S)-(5-((2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)-6-(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)carbamate（compound 9）

将化合物 **9a**（197mg, 0.66mmol），**中间体 3**（90mg, 0.7mmol）和 1mL 叔丁醇钾（1M in THF）加入封管，置换氮气后将体系升温至 80℃，反应 3h。反应液浓缩至干经制备分离纯化后得到目标**化合物 9**（30mg, 11%）。

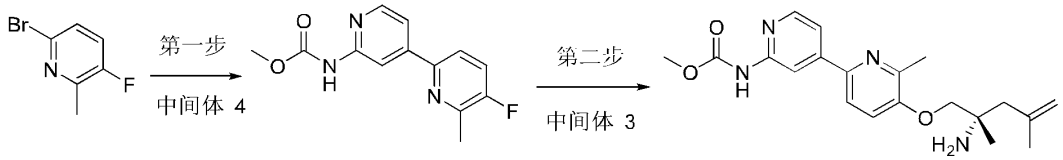
LC-MS (ESI): m/z = 407.1 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 – 8.33 (m, 1H), 8.18 – 8.13 (m, 1H), 7.79 – 7.75 (m, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.40 – 7.08 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.23 (s, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.14 (s, 3H)。

实施例 10

(S)-甲基-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)-6-甲基-(2,4'-联吡啶)-2'-基)-氨基甲酸酯（**化合物 10**）

methyl (S)-(5-((2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)-6-methyl-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)carbamate (compound 10)



10a **10b** 化合物 10

第一步：甲基-(5-氟-6-甲基-(2,4'-联吡啶)-2'-基)-氨基甲酸酯(**10b**)

methyl (5-fluoro-6-methyl-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)carbamate (**10b**)

将 **10a** (1.5 g，7.89 mmol)，**中间体 4** (2.3 g，11.84 mmol)，磷酸钾(21.8 g，102.57 mmol)，Xphos PdG2(1.24 g, 1.58 mmol, CAS:1310584-14-5)，Xphos(1.5 g, 3.16 mmol, CAS 564483-18-7)加入封管中，加入 60mL 四氢呋喃，置换氮气后升温至 80℃反应 5h。点板检测原料消失后抽滤去除体系中的固体，甲醇洗涤。取滤液旋干过硅胶柱(二氯甲烷：甲醇=10:1)，得标题化合物 **10b** (1.4 g, 68%)。

LC-MS (ESI): m/z = 262.0 $[M+H]^+$。

第二步：(S)-甲基-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)-6-甲基-(2,4'-联吡啶)-2'-基)-氨基甲酸酯（**化合物 10**）

methyl (S)-(5-((2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)-6-methyl-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)carbamate (compound 10)

将**中间体 3** (495 mg，3.83 mmol)加入 15 mL DMF 溶液，冰浴下加入 NaH (275 mg, 11.49 mmol)并搅拌 10min，然后加入化合物 **10b** (1 g，3.83 mmol)，置换氮气后 0℃反应 1h。加水淬灭反应后乙酸乙酯萃取，有机相旋干过柱(二氯甲烷：甲醇=10:1)得到**化合物 10**（110 mg）。

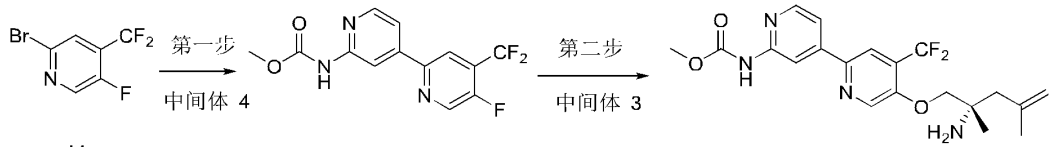
LC-MS (ESI): m/z = 371.2 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.23 (s, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.58 (s, 2H), 1.14 (s, 3H)。

实施例 11

(S)-甲基-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)-4-二氟甲基-(2,4'-联吡啶)-2'-基)-氨基甲酸酯（**化合物 11**）

methyl (S)-(5-((2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)-4-(difluoro-l3-methyl)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)carbamate (compound 11)



11a **11b** 化合物 11

第一步：甲基-(4-二氟甲基-5-氟-(2,4'-联吡啶)-2'-基)-氨基甲酸酯(**11b**)

methyl (4-(difluoro-l3-methyl)-5-fluoro-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)carbamate (**11b**)

将 **11a** (1.0 g，4.42 mmol)，**中间体 4** (1.3 g，6.64 mmol)，磷酸钾(12.2 g，57.52 mmol)，Xphos PdG2(0.7 g, 0.88 mmol, CAS:1310584-14-5)，Xphos(0.85 g, 1.77 mmol, CAS 564483-18-7)加入封管中，加入 30mL 四氢呋喃，置换氮气后升温至 80℃反应 5h。点板检测原料消失后抽滤去除体系中的固体，甲醇洗涤。取滤液旋干过硅胶柱(二氯甲烷：甲醇=10:1)，得标题化合物 **11b** (600 mg, 46%)。

LC-MS (ESI): m/z = 298.0 $[M+H]^+$。

第二步：(S)-甲基-(5-(2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)-4-(二氟甲基)-(2,4'-联吡啶)-2'-基)-氨基甲酸酯（**化合物 11**）

methyl (S)-(5-((2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)-4-(difluoro-l3-methyl)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)carbamate

将**中间体 3** (260 mg，2.02 mmol)加入叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 3mL，室温下搅拌 5min 后加入化合物 **11b** (600 mg，2.03 mmol)的四氢呋喃溶液 6 mL，置换氮气后加热至 80℃反应过夜。旋干体系中的有机相过柱(二氯甲烷：甲醇=10:1)得到化合物 11（20mg）。

LC-MS (ESI): m/z = 407.1 $[M+H]^+$。

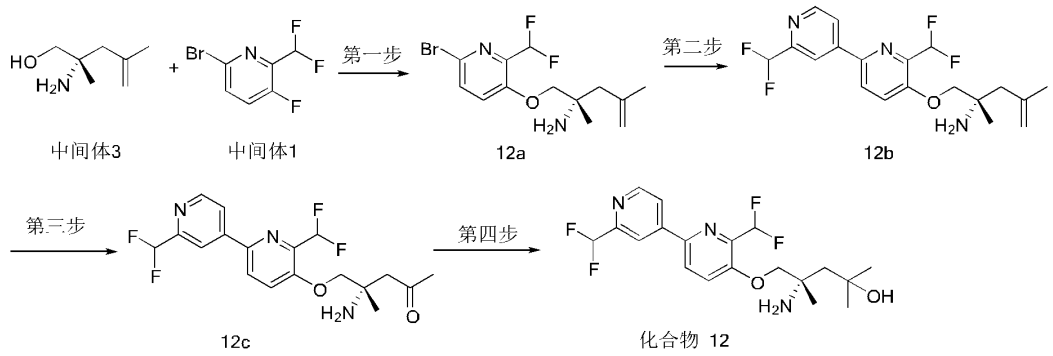
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.07

(s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.48 – 7.21 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.22 (s, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。

实施例 12

(S)-4-氨基-5-((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊烷-2-醇（**化合物 12**）

(S)-4-amino-5-((2',6-bis(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-2,4-dimethylpentan-2-ol



中间体3 中间体1 12a 12b

12c 化合物 12

第一步：(S) -1-((6-溴-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧)-2,4-二甲基戊-4-烯-2-胺（**12a**）

(S)-1-((6-bromo-2-(difluoromethyl)pyridin-3-yl)oxy)-2,4-dimethylpent-4-en-2-amine（**12a**）

将**中间体 3**（1g, 7.7mmol），**中间体 1**（1.6g, 7.1mmol）和 12mL 叔丁醇钾（1M in THF）加入封管，置换氮气后将体系升温至 80℃，反应 3h，将体系冷却至室温，硅胶拌样后柱层析分离（石油醚：乙酸乙酯=1:1 至乙酸乙酯）得到目标化合物 **12a**（500mg, 21%）。

LC-MS (ESI): m/z = 355.1 $[M+H]^+$。

第二步：(S) -1-((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-4-烯-2-胺（**12b**）

(S)-1-((2',6-bis(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-2,4-dimethylpent-4-en-2-amine（**12b**）

将化合物 **12a**（500mg, 1.5mmol），**中间体 2**（620mg, 3.6mmol），Xphos PdG2(200mg, 0.25mmol, CAS:1310584-14-5），Xphos(250mg, 0.52mmol, CAS 564483-18-7），磷酸钾（4.5 g, 21.2 mmol)加入封管，加入 20mL 四氢呋喃并置换氮气，将体系升至 80℃反应 3h，硅胶拌样，柱层析分离（石油醚：乙酸乙酯=1:1 至乙酸乙酯）得到化合物 **12b**（350 mg, 61%）。

LC-MS (ESI): m/z = 384.2 $[M+H]^+$。

第三步：(S) -4-氨基-5-((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-4-甲基戊烷-2-酮（**12c**）

(S)-4-amino-5-((2',6-bis(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-4-methylpentan-2-one（**12c**）

将化合物 **12b**（350mg, 0.91mmol）溶于 20mL 二氯甲烷，将体系冷却至-78℃，通入臭氧，点板检测原料消失后加入过量的三苯基膦，缓慢升至室温，硅胶拌样，柱层析分离（石油醚：乙酸乙酯=1:1 至乙酸乙酯）得到化合物 **12c**（310mg, 89%）。

LC-MS (ESI): m/z = 386.1 $[M+H]^+$。

第四步：(S) -4-氨基-5-((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊烷-2-醇（**化合物 12**）

(S)-4-amino-5-((2',6-bis(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-2,4-dimethylpentan-2-ol（化合物 12）

将化合物 12c（160mg, 0.42mmol）溶于 10mL 四氢呋喃，置换氮气。0℃下加入 1.4mL 甲基氯化镁溶于（3M in THF），缓慢升至室温后加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应，旋干体系中的有机相后用二氯甲烷萃取，旋干经制备冻干后得到化合物 12（30mg, 18%）

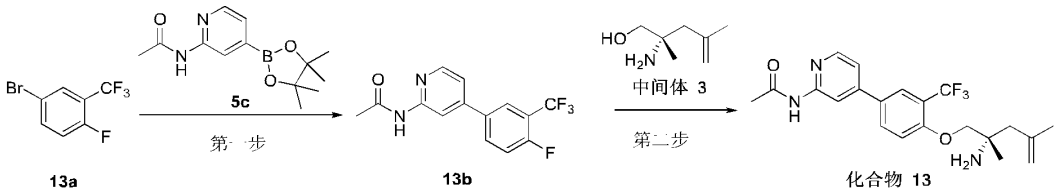
LC-MS (ESI): m/z = 402.2 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 – 8.78 (m, 1H), 8.42 – 8.37 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 – 8.19 (m, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 1H), 7.41 – 6.88 (m, 2H), 4.02 – 3.91 (m, 2H), 1.71 (d, 1H), 1.60 (d, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)。

实施例 13

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺（**化合物 13**）

(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)-3-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-2-yl)acetamide (compound 13)



第一步：N-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺 (**13b**)

tert-butyl N-(4-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-2-yl)acetamide (**13b**)

将 **13a** (1.5 g，6.17 mmol)，**5c** (1.93 g, 7.40 mmol)，$Pd_3(dba)_2$ (485.0 mg, 0.617 mmol)，X-Phos (588.6 mg, 1.23 mmol)，K_3PO_4 (13.0 g, 61.7 mmol)依次加入到单口瓶中，后加入 THF(40 mL)，氮气置换 3 次，置于 80℃下反应 4 小时。反应完毕，旋除 THF 后加入 100 毫升水，用 100 毫升乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，无水硫酸钠干燥后脱溶，柱层析分离(石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 2:1) 得到标题化合物 **13b**，白色固体 (1.45 g, 78.8%)。

LC-MS (ESI): m/z = 299.1 $[M+H]^+$。

第二步：(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺（**化合物 13**）

(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)-3-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-2-yl)acetamide (compound 13)

将**中间体 3** (300.0 mg，2.32 mmol)加入到封管中，加入 THF (20 mL)，最后依次加入 **13b** (831.6 mg，2.79 mmol)和叔丁醇钾(781.3 mg，6.97 mmol)，并用氮气吹 2 分钟，置于 80℃下反应 4 小时。反应完毕，旋除 THF 后加入 50 毫升水，用 50 毫升乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，无水硫酸钠干燥后脱溶，柱层析分离(二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 20:1) 得到标题化合物 **13** (300 mg, 31.7%)。

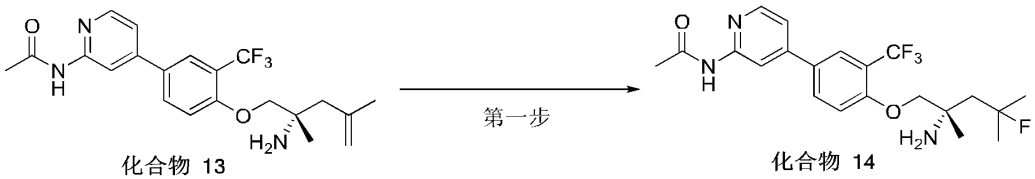
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.97–4.93 (m, 1H), 4.79–4.77 (m, 1H), 3.85 (q, 2H), 2.38–2.30 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.27 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): m/z = 408.2 $[M+H]^+$。

实施例 14

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-氟-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺（化合物 **14**）

(S)-N-(4-(4-((2-amino-4-fluoro-2,4-dimethylpentyl)oxy)-3-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-2-yl)acetamide (compound **14**)



化合物 13 化合物 14

第一步：(S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-氟-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺（化合物 **14**）

(S)-N-(4-(4-((2-amino-4-fluoro-2,4-dimethylpentyl)oxy)-3-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-2-yl)acetamide (compound **14**)

将九水合硝酸铁 (1.20 g, 2.95 mmol) 溶于水 (15 mL)，超声 5 min 后，加入乙腈(15 mL)并冷却至 0℃，氮气置换 3 次后，再加入选择性氟试剂 (1.04 g , 2.95 mmol)，再加入化合物 **13** (300 mg, 0.74 mmol)的 5 毫升乙腈溶液，再分批加入硼氢化钠 (365.0 mg，9.58 mmol)，反应 2h，LC-MS 显示原料反应完全，加入 2 毫升氨水淬灭，DCM 萃取两次，合并有机相，无水硫酸钠干燥脱溶后，经柱层析分离（二氯甲烷：甲醇 ＝20：1）得到化合物 **14**（200 mg，63.5%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.81 (dd,

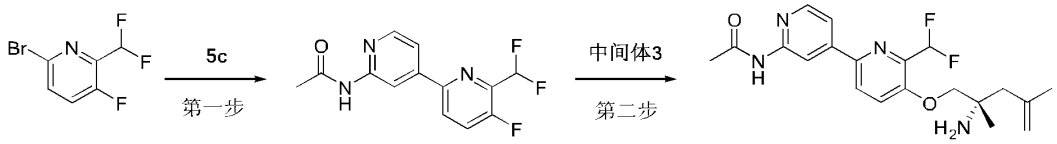
1H), 7.22 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.00–3.96 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.02 (dd, 2H), 1.51 (d, 3H), 1.45 (d, 3H), 1.38 (s, 3H)。

LC-MS (ESI): m/z = 428.2 $[M+H]^+$。

实施例 15

(S) -N-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)乙酰胺(**化合物 15**)

(S)-N-(5-((2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)-6-(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)acetamide(**compound 15**)



中间体1 15a 化合物 15

第一步：N-(6-(二氟甲基)-5-氟-[2,4'-联吡啶]-2'-基)乙酰胺(15a)

N-(6-(difluoromethyl)-5-fluoro-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)acetamide(15a)

将 **5c**（900mg），**中间体 1**（633mg, 2.8mmol），Xphos PdG2 (250mg, 0.32mmol)， Xphos (500mg, 1.05mmol)，磷酸钾（6.0 g, 28.3 mmol)加入封管，加入 30mL 四氢呋喃并置换氮气，将体系升至 80℃反应 3h，硅胶拌样，柱层析分离得到化合物 **15a**（428 mg, 54%）。

LC-MS (ESI): m/z = 282.2 $[M+H]^+$。

第二步：(S) -N-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)乙酰胺(化合物 **15**)

(S)-N-(5-((2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)-6-(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)acetamide(compound **15**)

将化合物 **15a**（200mg, 0.71mmol），**中间体 3**（100mg, 0.77mmol）和 2.5mL 叔丁醇钾（1M in THF）加入封管，置换氮气后将体系升温至 80℃，反应 3h。经制备分离纯化后得到化合物 **15**（89mg, 32%）。

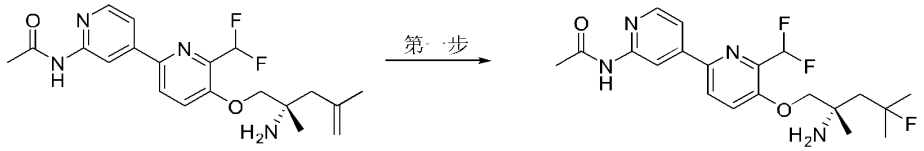
LC-MS (ESI): m/z = 391.1 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 – 8.37 (m, 1H), 8.16 – 8.10 (m, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 1H), 7.38 – 7.07(m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.23 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.14 (s, 3H)。

实施例 16

(S) -N-(5-((2-氨基-4-氟-2,4-二甲基苯基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)乙酰胺(化合物 **16**)

(S)-N-(5-((2-amino-4-fluoro-2,4-dimethylpentyl)oxy)-6-(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)acetamide(compound **16**)



化合物 15 化合物 16

第一步: (S) -N-(5-((2-氨基-4-氟-2,4-二甲基苯基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)乙酰胺(化合物 **16**)

(S)-N-(5-((2-amino-4-fluoro-2,4-dimethylpentyl)oxy)-6-(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)acetamide(compound **16**)

将九水合硝酸铁（133mg, 0.33mmol）溶于 3mL 水，置换氮气，之后冷却至 0℃。加入选择性氟试剂（117mg, 0.33mmol）和 3mL 乙腈，将化合物 **15** (35mg, 0.09mmol)溶于 3mL 乙腈加入体系，搅拌 5min 后分批加入硼氢化钠（40mg, 1.05mmol），保持 0℃反应 30min，加入 1mL 氨水淬灭反应，二氯甲烷甲醇（10:1）混合溶剂萃取，旋干后经 HPLC 制备得到化合物 **16**（10mg，28%）。

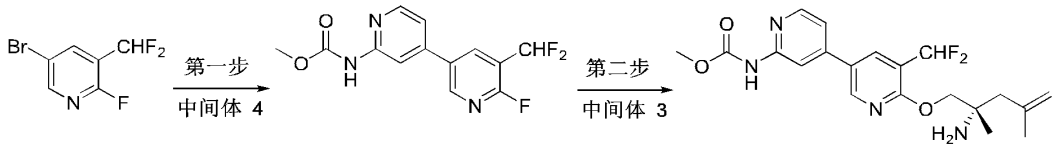
LC-MS (ESI): m/z = 411.3 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.43 – 8.35 (m, 1H), 8.18 – 8.10 (m, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 1H), 7.40 – 7.05 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.50 – 1.36 (m, 6H), 1.23 (s, 3H)。

实施例 17

(S)-甲基-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)-5-二氟甲基-(3,4'-联吡啶)-2'-基)-氨基甲酸酯（**化合物 17**）

(S)-methyl-(6-((2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)-5-(difluoromethyl)-[3,4'-bipyridin]-2'-yl)carbamate（**compound 17**）



中间体 5 17a 化合物 17

第一步：(5-(二氟甲基)-6-氟-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯（**17a**）

methyl (5-(difluoromethyl)-6-fluoro-[3,4'-bipyridin]-2'-yl)carbamate（**17a**）

将**中间体 5** (2.00 g，8.85 mmol)，**中间体 4**（2.08 g, 10.62 mmol)，Xphos PdG2 (1.40 g, 1.78 mmol, CAS:1310584-14-5)，Xphos(1.70 g, 3.56 mmol, CAS 564483-18-7)，磷酸钾（22.00 g,

103.77 mmol)加入封管，加入 100 mL 四氢呋喃并置换氮气，将体系升至 80℃反应 16 h，硅胶拌样，柱层析分离得到化合物 **17a**（2.30 g, 87.44%）。

LC-MS (ESI): m/z = 298.1 $[M+H]^+$。

第二步：甲基(S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)-5-(二氟甲基)-(3,4'-联吡啶)-2'-基)氨基甲酸酯（**化合物 17**）

methyl (S)-(6-((2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)-5-(difluoromethyl)-[3,4'-bipyridin]-2'-yl)carbamate（compound 17）

将化合物 **17a**（2.30 g, 7.74 mmol），**中间体 3**（840 mg, 6.50 mmol）和 20 mL 叔丁醇钾（1M in THF）加入封管，置换氮气后将体系升温至 80℃，反应 16h。硅胶拌样，柱层析分离得粗品，经制备分离纯化后得到目标**化合物 17**（190 mg, 7.31%）。

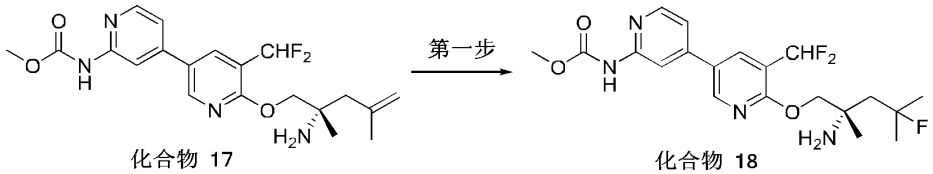
LC-MS (ESI): m/z = 407.1 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.41 – 7.14 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.22 (s, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.12 (s, 3H)。

实施例 18

(S)-甲基-(6-((2-氨基-4-氟-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-二氟甲基-(3,4'-联吡啶)-2'-基)-氨基甲酸酯（**化合物 18**）

(S)-methyl-(6-((2-amino-4-fluoro-2,4-dimethylpentyl)oxy)-5-(difluoromethyl)-[3,4'-bipyridin]-2'-yl)carbamate（**compound 18**）



化合物 17 化合物 18

将硝酸铁（680 mg，1.67 mmol）溶于水（5 mL），超声 5 min，冷却至 0℃，再加入选择性氟试剂(590 mg，1.67 mmol)的 5 mL 乙腈溶液，再加入**化合物 17**（170 mg , 0.42 mmol）的 5 mL 乙腈溶液，再分批加入硼氢化钠（210 mg，5.45 mmol），反应 1h，LC-MS 显示原料反应完全，加水稀释后用二氯甲烷萃取，合并有机相干燥浓缩后得粗品，经制备分离纯化后得到目标**化合物 18**（80 mg，44.85%）。

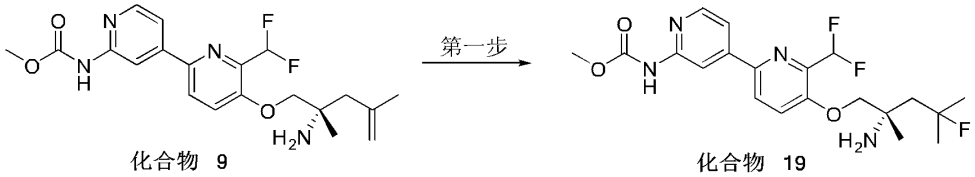
LC-MS (ESI): m/z = 427.2$[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.22 – 6.94 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.05 – 2.04 (m, 1H), 2.00 –1.99 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)。

实施例 19

甲基(S)-(5-((2-氨基-4-氟-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸酯(化合物 **19**)

methyl (S)-(5-((2-amino-4-fluoro-2,4-dimethylpentyl)oxy)-6-(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)carbamate(化合物 19)



化合物 9 化合物 19

第一步：甲基(S)-(5-((2-氨基-4-氟-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸酯(化合物 **19**)

methyl (S)-(5-((2-amino-4-fluoro-2,4-dimethylpentyl)oxy)-6-(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)carbamate(化合物 19)

将九水合硝酸铁（324mg,0.8mmol）溶于 7mL 水，置换氮气，之后冷却至 0℃。加入选择性氟试剂（284mg,0.8mmol）和 7mL 乙腈，将**化合物 9** (81mg, 0.2mmol)溶于 7mL 乙腈加入体系，搅拌 5min 后分批加入硼氢化钠（100mg, 2.6mmol），保持 0℃反应 30min，加入 2.5mL 氨水淬灭反应，二氯甲烷：甲醇（10:1）混合溶剂萃取，旋干后经 HPLC 制备得到化合物 **19**（9mg，11%）。

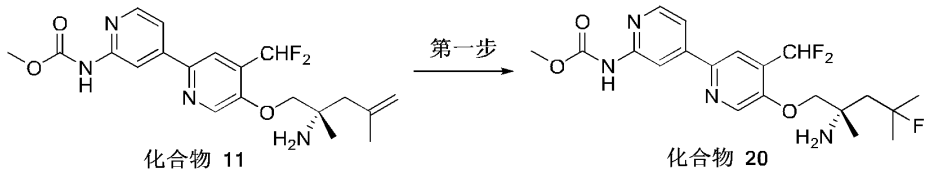
LC-MS (ESI): m/z = 427.2 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 – 8.33 (m, 1H), 8.19 – 8.13 (m, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.38 – 7.09 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.50 – 1.37 (m, 6H), 1.23 (s, 3H)。

实施例 20

(S)-甲基-(5-((2-氨基-4-氟-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-二氟甲基-(2,4'-联吡啶)-2'-基)-氨基甲酸酯（**化合物 20**）

methyl (S)-(5-((2-amino-4-fluoro-2,4-dimethylpentyl)oxy)-4-(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)carbamate（**compound 20**）



化合物 11 化合物 20

将九水合硝酸铁（180 mg，0.44 mmol)溶于水 (3 mL)，超声 5min，冷却至 0℃，再加入选择性氟试剂(157 mg，0.44 mmol)的 3 mL 乙腈溶液，再加入**化合物 11**（45 mg, 0.11 mmol）

的 3 mL 乙腈溶液，再分批加入硼氢化钠 (55 mg，1.44 mmol)，反应 1h，LC-MS 显示原料反应完全，加水稀释后用二氯甲烷萃取，合并有机相干燥浓缩后得粗品，经制备分离纯化后得到**化合物 20**（2.4 mg，5%）。

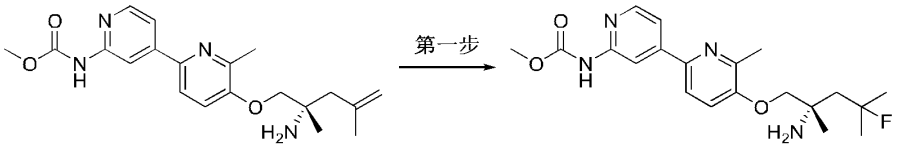
LC-MS (ESI): m/z = 427.2[M+H]$^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.31 – 7.04 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.07 (d, 1H), 2.02 (d, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)。

实施例 21

(S)-甲基-(5-((2-氨基-4-氟-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基-(2,4'-联吡啶)-2'-基)-氨基甲酸酯（**化合物 21**）

Methyl (S)-(5-((2-amino-4-fluoro-2,4-dimethylpentyl)oxy)-6-methyl-[2,4'-bipyridin]-2'-yl) carbamate（**compound 21**）



化合物 10 化合物 21

将九水合硝酸铁 (88 mg，0.22 mmol)溶于水 (2 mL)，超声 5min，冷却至 0℃，再加入选择性氟试剂(76 mg，0.22 mmol)的 2 mL 乙腈溶液，再加入**化合物 10**（20 mg , 0.05 mmol）的 2 mL 乙腈溶液，再分批加入硼氢化钠 (30 mg，0.79 mmol)，反应 1h，LC-MS 显示原料反应完全，加水稀释后用二氯甲烷萃取，合并有机相干燥浓缩后得粗品，经制备分离纯化后得到**化合物 21**（10 mg，47%）。

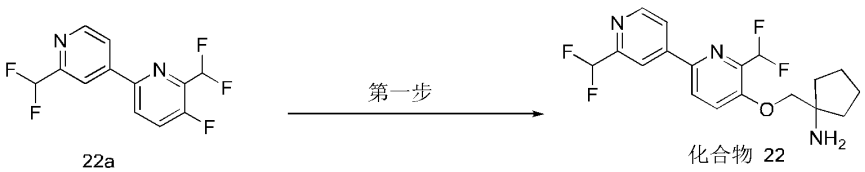
LC-MS (ESI): m/z = 391.3[M+H]$^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.50 (d, 3H), 1.45 (d, 3H), 1.40 (s, 3H)。

实施例 22

1-(((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)甲基)环戊基-1-胺（**化合物 22**）

1-(((2',6-bis(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)methyl)cyclopentan-1-amine(compound **22**)



22a 化合物 22

第一步：1-(((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)甲基)环戊基-1-胺（化合物 **22**）

1-(((2',6-bis(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)methyl)cyclopentan-1-amine(compound **22**)

将化合物 **22a**（50 mg，0.15 mmol,合成参考 WO2017059085），1-氨基-1-羟基甲基环戊烷（26 mg，0.22 mmol）和叔丁醇钾（50 mg，0.45 mmol）溶于 THF（5 mL）70 ℃反应 10 小时，LC-MS 显示反应完全，浓缩，柱层析分离(二氯甲烷：甲醇=20:1)，得到化合物 **22**（20 mg，36%）。

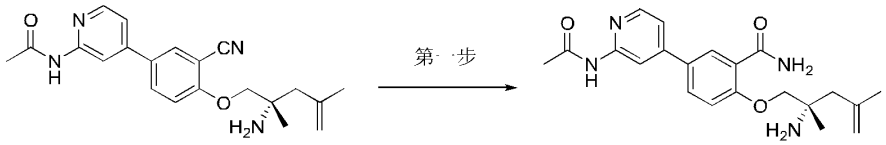
LC-MS (ESI): m/z = 370.3 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81-8.46 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.05 (t, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.08 – 1.55 (m, 8H)。

实施例 23

(S)-5-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)苯甲酰胺（化合物 **23**）

(S)-5-(2-acetamidopyridin-4-yl)-2-((2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)benzamide



化合物 5 化合物 23

第一步：(S)-5-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)苯甲酰胺（化合物 **23**）

(S)-5-(2-acetamidopyridin-4-yl)-2-((2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)benzamide

将化合物 **5**（100 mg，0.27 mmol），碳酸钾（110 mg，0.81 mmol），37 %双氧水（50 mg，0.54 mmol），二甲基亚砜（21 mg，0.27 mmol）溶于甲醇（5 mL）中，室温反应 3 小时，C-18 反相柱层析纯化（乙腈：水=40：60），得到化合物 **23**（50 mg，48 %）。

LC-MS (ESI): m/z = 383.5$[M+H]^+$。

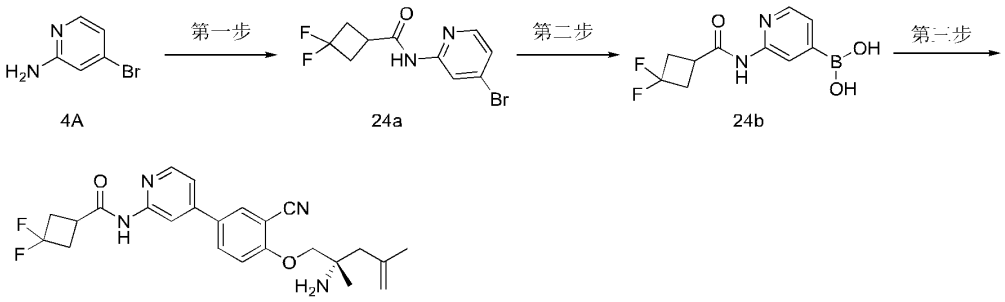
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33-8.10 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.38 -7.26 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.21 (d, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.14 (s, 3H)。

实施例 24

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)-3,3-二氟环丁基-1-甲酰胺（化合物 **24**）

(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)-3-cyanophenyl)pyridin-2-yl)-3,3-dif

luorocyclobutane-1-carboxamide(compound **24**)



化合物 24

第一步：N-(4-溴吡啶-2-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺（**24a**）

N-(4-bromopyridin-2-yl)-3,3-difluorocyclobutane-1-carboxamide（**24a**）

将 3,3-二氟环丁烷-1-羧酸（790 mg，5.78 mmol）溶于二氯甲烷（10 mL）中，将草酰氯（810 mg，6.36 mmol）用二氯甲烷（10 mL）稀释后，缓慢滴加到反应液中，反应 2 小时，浓缩后，用二氯甲烷（10 mL）稀释滴加到化合物 **4A**（1 g，5.78 mmol）和三乙胺（0.88 g，8.67 mmol）和二氯甲烷（10 mL）溶液，室温反应 2 小时，分别用饱和的碳酸氢钠水溶液和水洗，再用无水硫酸钠干燥，浓缩得到化合物 **24a**（1.2 g，74 %）。

LC-MS (ESI): m/z = 292.1[M+H]$^+$。

第二步：(2-(3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺基)吡啶-4-基)硼酸（**24b**）

(2-(3,3-difluorocyclobutane-1-carboxamido)pyridin-4-yl)boronic acid（**24b**）

将化合物 **24a**（2g，7.2 mmol)，联硼酸频那醇酯（2.2 g，8.6 mmol）和乙酸钾（14 g，14 mmol）溶于 1,4-二氧六环 (50 mL)，氮气保护，再加入 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯 (II) （0.5g，0.72 mmol)氮气保护，反应加热到 100 ℃反应 16 小时，LC-MS 显示反应完全，浓缩，再加入水，有固体析出，过滤，得水相，浓缩，得到粗品化合物 **24b**（3 g）。

LC-MS (ESI): m/z = 257.1[M+H]$^+$。

第三步：(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)-3,3-二氟环丁基-1-甲酰胺（**化合物 24**）

(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)-3-cyanophenyl)pyridin-2-yl)-3,3-difluorocyclobutane-1-carboxamide(compound **24**)

将化合物 **5b**（200 mg，0.64 mmol），化合物 24b（16 mg，0.64 mmol）和碳酸钾（88 mg，0.64 mmol）溶于水（2 mL）和 1,4-二氧六环（10 mL），氮气保护，再加入 Xphos PdG2（50 mg，0.064 mmol）氮气保护，加热到 80℃，反应 5 小时，浓缩，过柱纯化得到（DCM:MeOH=10：1）粗品，C-18 反相柱层析纯化（乙腈：水=30：70）得到**化合物 24**（110 mg，39 %）。

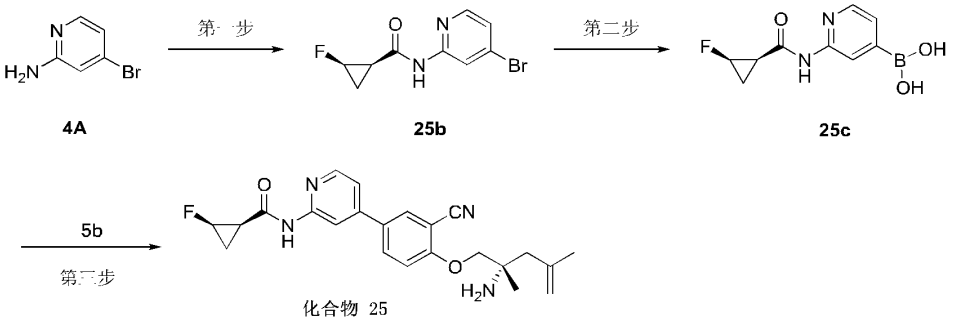
LC-MS (ESI): m/z = 441.5 [M+H]$^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 8.40 (d, 2H), 8.21-8.15 (m, 3H), 8.08 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.33 – 3.22 (m, 1H), 2.86 – 2.75 (m, 4H), 2.62 (d, 1H), 2.43 (d, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。

实施例 25

(1R,2R)-N-(4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-4-稀-1-基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)-2-氟环丙烷 -1-甲酰胺 (化合物 **25**)

(1R,2R)-N-(4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)-3-cyanophenyl)pyridin-2-yl)-2-fluorocyclopropane-1-carboxamide (compound **25**)



第一步：(1R,2R)-N-(4-溴吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺(**25b**)

(1R,2R)-N-(4-bromopyridin-2-yl)-2-fluorocyclopropane-1-carboxamide (**25b**)

将(1R,2R)-2-氟-环丙甲酸(3.00 g, 28.82 mmol)加入到二氯甲烷(40 mL)中，氮气置换后，加入 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL)。将草酰氯(4.02 g, 31.70 mmol）用二氯甲烷 (5 mL)稀释。室温下，将稀释后的草酰氯二氯甲烷溶液缓慢滴加至反应液中，滴加完毕后室温搅拌过夜。待反应完成后，将反应液浓缩至干，加入无水二氯甲烷(10 mL)，制备成待用反应液 **1**；将原料 **4A** 用二氯甲烷 (40 mL)溶解，并加入吡啶(3.42 g，43.23 mmol)，氮气保护下搅拌 15min，温控在 10-20℃缓慢滴加待用反应液 1，滴加完毕后搅拌 1 小时。反应完成后加入水(50 mL)，饱和碳酸氢钠 (50 mL)洗涤，并用二氯甲烷 (50 mL)萃取水相，合并有机层，以无水硫酸钠干燥，滤液旋干硅胶柱纯化(石油醚：乙酸乙酯(v/v)=99:1-2:1)，得标题化合物 **25b**(5.20 g, 69 %)。

LC-MS (ESI): m/z = 261.0 $[M+H]^+$。

第二步：(2-((1R,2R)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺基) 吡啶-4-基) 硼酸(**25c**)

(2-((1R,2R)-2-fluorocyclopropane-1-carboxamido)pyridin-4-yl)boronic acid (**25c**)

依次将 **25b**(1.00 g, 3.86 mmol)，KOAc(1.14 g, 11.58 mmol)，联硼酸频那醇酯(1.47 g, 5.79 mmol)加入到二氧六环(50 mL)和水(10 mL)混合溶液中，氮气置换后，加入[1,1′-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(0.14 g, 0.19 mmol)，再次氮气置换后，保温 80℃反应 3 小时，LC-MS 监控。待反应完成后冷却至室温，过滤，滤液浓缩至干，加入水(200 mL)超声 15min，过滤，

滤液浓缩至干，加入二氧六环(200 mL)超声 15min 后过滤，滤液浓缩至干，得标题化合物**25c**(0.75 g, 86.74%)。

LC-MS (ESI): m/z = 225.1 $[M+H]^+$。

第三步: (1R,2R)-N-(4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-4-稀-1-基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)-2-氟环丙烷-1-甲酰胺(**化合物 25**)

(1R,2R)-N-(4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)-3-cyanophenyl)pyridin-2-yl)-2-fluorocyclopropane-1-carboxamide (compound **25**)

依次将 **5b**(391 mg, 1.26 mmol)，**25c**(0.42 g, 1.89 mmol)，碳酸钾(0.35g, 2.52 mmol)加入到二氧六环(50 mL)和水(10 mL)混合溶液中，氮气置换后，加入氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II) (0.01 g, 0.13 mmol)，再次氮气置换后，保温 80℃反应 5 小时。反应完成后过滤，浓缩，残余物经反相柱(C18 spherical 20-35nm 100A 120g；水：乙腈(v/v)=99:5-2:1)分离纯化得化合物 **25** (160 mg, 31.06%)。

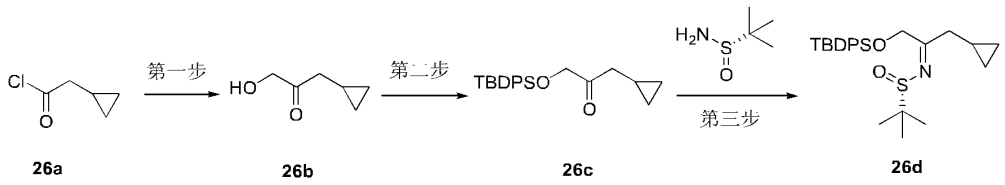
LC-MS (ESI): m/z = 409.3 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 8.40 – 8.35 (m, 2H), 8.13 – 8.00 (m, 2H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 5.05 – 5.00 (m, 1H), 4.86 – 4.71 (m, 3H), 3.89 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.82 – 1.60 (m, 5H), 1.15 (s, 4H)。

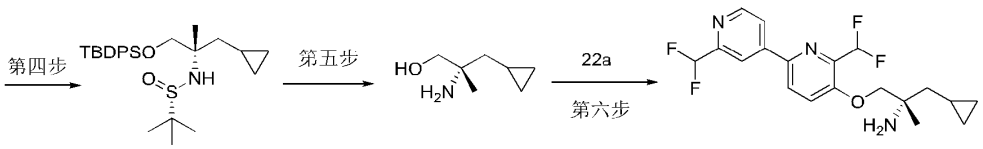
实施例 26

(S)-1-((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-3-环丙基-2-甲基丙-2-胺（**化合物 26**）

(S)-1-((2',6-bis(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-3-cyclopropyl-2-methylpropan-2-amine (compound **26**)



26a **26b** **26c** **26d**



26e **26f** 化合物 **26**

第一步：1-环丙基-3-羟基丙烷-2-酮 (**26b**)

1-cyclopropyl-3-hydroxypropan-2-one (**26b**)

将 **26a** (2.5 g，21.1 mmol)和三(三甲基硅氧基)乙烯 (13.6 g, 46.4 mmol)依次加入到封管

中，氮气吹 2 分钟，后置于 80℃下反应 12 小时，后冷却至室温，加入 2M 盐酸 30 毫升和 30 毫升 THF，置于 80 度下反应 2 小时，后用 EA 萃取两次，有机相分别用饱和碳酸氢钠和水各洗一次，无水硫酸钠干燥后浓缩,得到标题化合物 **26b**，淡黄色油状物 (1.0 g, 41 %)，直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): m/z = 115.1 $[M+H]^+$。

第二步：1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-环丙基丙-2-酮（**26c**）

1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-cyclopropylpropan-2-one (**26c**)

将 **26b** (1.5 g，13.1 mmol)用 DCM (30 mL)溶于单口瓶中，后加入 TEA (3.99 g，39.4 mmol)和 DMAP (0.16 g，1.31 mmol)，最后加入 TBDPSCl (4.33 g, 15.8 mmol)，室温下搅拌过夜，反应完毕后，水洗后用无水硫酸钠干燥，浓缩，过柱（PE:EA=30:1）得到化合物 **26c**，无色油状物（1.9 g, 41%）。

LC-MS (ESI): m/z = 353.2 $[M+H]^+$。

第三步：(S)-N-(1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-环丙基丙烷-2-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺（**26d**）

(S)-N-(1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-cyclopropylpropan-2-ylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (**26d**)

将 **26c** (1.9 g，5.39 mmol)用 THF (30 mL)溶于单口瓶中，后加入 S-叔丁基亚磺酰胺 (0.80 g，6.47 mmol)，最后加入 $Ti(OiPr)_4$ (4.6 g，16.17 mmol)，氮气置换 3 次，置于 80℃下反应 20 小时。反应完毕后，加入饱和食盐水淬灭，后用乙酸乙酯萃取 2 次，无水硫酸钠干燥后浓缩得到标题化合物 **26d**，黄油状物（1.0 g, 40 %），直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): m/z = 456.2 $[M+H]^+$。

第四步：N-((S)-1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-环丙基-2-甲基丙烷-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺（**26e**）

N-((S)-1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-cyclopropyl-2-methylpropan-2-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (**26e**)

将甲基溴化镁(1.31 g，11 mmol)溶于 DCM(20 mL)中，并置于 0℃下搅拌，后将 **26d** (1.0 g，2.19 mmol)的 DCM 溶液滴加至反应瓶中，并在该温度下反应 3 小时。反应完毕后加入大量水淬灭，后用 DCM 萃取两次，合并有机相，无水硫酸钠干燥后脱溶，最后柱层析分离（石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 10:1）得到化合物 **26e**，无色油状物（0.6 g, 58 %）。

LC-MS (ESI): m/z = 472.2 $[M+H]^+$。

第五步：(S)-2-氨基-3-环丙基-2-甲基丙-1-醇（**26f**）

(S)-2-amino-3-cyclopropyl-2-methylpropan-1-ol (**26f**)

将 **26e** (0.6 g，1.27 mmol)溶于二氧六环 (5 mL)中，再加入浓盐酸(5 mL)，后将反应置于 100℃下反应 5 小时。反应完毕后，用氨甲醇溶液将反应调至碱性，之后将溶剂全部旋除，最后经柱层析分离(二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 10:1)得到化合物 **26f**，无色油状物(80 mg, 48 %)。

LC-MS (ESI): m/z = 130.1 $[M+H]^+$。

第六步：(S)-1-((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-3-环丙基-2-甲基丙-2-胺（化合物 **26**）

(S)-1-((2',6-bis(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-3-cyclopropyl-2-methylpropan-2-amine (compound **26**)

将 **26f** (80.0 mg，0.62 mmol)加入到封管中，加入 THF (10 mL)，最后依次加入 **22a** (230.0 mg，0.83 mmol)和叔丁醇钾(208.3 mg，1.86 mmol)，并用氮气吹 2 分钟，置于 80℃下反应 4 小时。反应完毕，旋除 THF 后加入 50 毫升水，用 50 毫升乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，无水硫酸钠干燥后浓缩，柱层析分离(二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 20:1) 得到标题化合物 **26**（28mg，11%）。

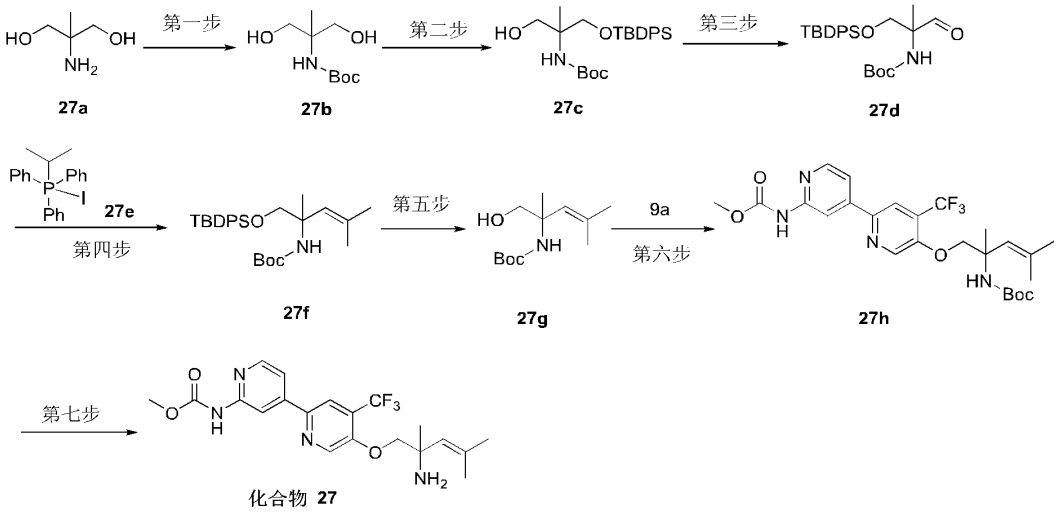
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.02–6.57 (m, 2H), 4.03 (q, 2H), 1.64–1.36 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 0.75–0.70 (m, 1H), 0.53–0.48 (m, 2H), 0.15–0.08 (m, 2H)。

LC-MS (ESI): m/z = 384.2 $[M+H]^+$。

实施例 27

甲基(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊-3-烯-1-基)氧基)-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸酯（化合物 **27**）

methyl (5-((2-amino-2,4-dimethylpent-3-en-1-yl)oxy)-4-(trifluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)carbamate



第一步：叔丁基(1,3-二羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基甲酸酯(**27b**）

tert-butyl (1,3-dihydroxy-2-methylpropan-2-yl)carbamate

将 **27a**(10g，95.11mmol)溶于 125mL（MeOH:THF=100:25）中，加入二叔丁基二碳酸酯（31.14g，142.67mmol），同时在冰浴中冷却至 0°C。通过搅拌添加碳酸氢钠（15.98 g，190.22 mmol）。搅拌后，转移至室温反应 12 小时，TLC 跟踪检测。反应完成后，用乙酸乙酯萃取，水洗涤，用无水硫酸钠干燥有机相，浓缩得粗品，硅胶柱层析(石油醚：乙酸乙酯=2:1)分离出 18 g 标题化合物 **27b**，产率为 92%。

LC-MS (ESI): m/z = 150.2 $[M+H-tBu]^+$。

第二步：叔丁基 N-(1-[(叔丁基二苯基硅基)氧基]-3-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基甲酸酯(**27c**）

tert-butyl N-(1-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-3-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)carbamate

将化合物 **27b**（18g，87.69 mmol），咪唑（5.98g，87.69 mmol）溶于 DMF(200 mL)，降温至 0℃，缓慢加入 TBDPSCl（20.46mL，78.92 mmol），室温搅拌过夜。加水，EA 萃取分液，有机相依次用水，饱和食盐水分液洗涤，有机相干燥浓缩，旋干得粗品，柱层析分离纯化(石油醚：乙酸乙酯=10:1)得到化合物 **27c**（20g, 51%）。

LC-MS (ESI): m/z = 444.3 $[M+H]^+$。

第三步：叔丁基（1-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-甲基-3-氧代丙烷-2-基）氨基甲酸酯(**27d**）

tert-butyl (1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methyl-3-oxopropan-2-yl)carbamate

将化合物 **27c**（20g，45 mmol）溶于丙酮(400 mL)，加入 IBX（19g，67.62 mmol），60℃搅拌过夜。冷却至室温，抽滤，EA 洗涤，滤液浓缩旋干，得到化合物 **27d**（18g, 90%）。

LC-MS (ESI): m/z = 344.1 $[M+H-Boc]^+$。

第四步：叔丁基（1-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,4-二甲基戊-3-烯-2-基）氨基甲酸酯(**27f**）

tert-butyl (1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2,4-dimethylpent-3-en-2-yl)carbamate

将化合物 **27e**（14.1g，32.61 mmol）溶于 THF(100 mL)，氮气保护，降温至 0℃，加入正丁基锂（1.6M，20.37 mL），0℃搅拌 5 分钟，降温至-78℃，加入化合物 **27d**（6g，13.59 mmol）的 30mL THF 溶液。-78℃反应 30 分钟，转移到冰水浴，继续反应 1 小时。饱和 NH_4Cl 淬灭反应，EA 萃取分液，有机相干燥浓缩，柱层析分离纯化(石油醚：乙酸乙酯=10:1)，得到化合物 **27f** 的粗产物 0.5g。

LC-MS (ESI): m/z = 468.2 $[M+H]^+$。

第五步：叔丁基(1-羟基-2,4-二甲基戊-3-烯-2-基)氨基甲酸酯(**27g**）

tert-butyl (1-hydroxy-2,4-dimethylpent-3-en-2-yl)carbamate

将化合物 **27f**(0.5g, 1.07mmol)溶于 THF(5 mL)中，加入 TBAF(1M, 2mL)，室温搅拌过夜，浓缩旋干，柱层析分离纯化(二氯甲烷：甲醇=10:1)，得到化合物 **27g**（170mg）。

LC-MS (ESI): m/z = 174.2 $[M+H-tBu]^+$。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.25 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.52(d, 1H), 1.78 (d, 3H), 1.73 (d, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.38 (s, 3H)。

第六步：叔丁基（1-((2'-((甲氧羰基)氨基)-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-3-烯-2-基）氨基甲酸酯(**27h**)

tert-butyl (1-((2'-((methoxycarbonyl)amino)-4-(trifluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-2,4-dimethylpent-3-en-2-yl)carbamate

将化合物 **9a**(84mg, 0.27mmol)与 1M 叔丁醇钾的 THF 溶液 0.4mL 室温下搅拌 5min，加入化合物 **27g** (61mg，0.26mmol)，置换氮气后升至 80℃搅拌过夜。反应完毕后浓缩，粗品柱层析分离纯化(二氯甲烷：甲醇=10:1)得到标化合物 **27h**(23 mg，17%)。

LC-MS (ESI): m/z = 525.2 $[M+H]^+$。

第七步：甲基(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊-3-烯-1-基)氧基)-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸酯(化合物 **27**)

methyl (5-((2-amino-2,4-dimethylpent-3-en-1-yl)oxy)-4-(trifluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)carbamate

将合物 **27h**(23mg, 0.04mmol)溶于二氯甲烷（2 mL），加入 TFA(0.3 mL)，室温搅拌 1 小时。浓缩旋干，HPLC 纯化，得到标题化合物 **27**（5mg，27%）。

LC-MS (ESI): m/z = 425.2 $[M+H]^+$。

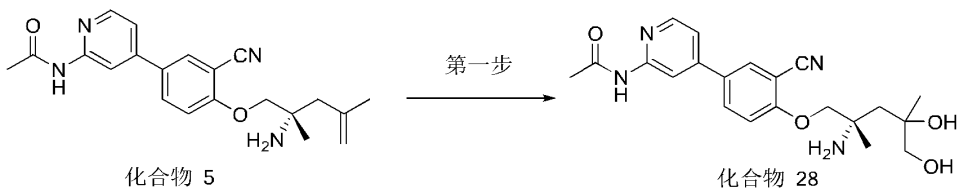
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.89 (d, 3H), 1.87 (d, 3H), 1.72 (s, 3H)。

^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -62.71。

实施例 28

N-(4-(4-(((2S)-2-氨基-4,5-二羟基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺（**化合物 28**）

N-(4-(4-(((2S)-2-amino-4,5-dihydroxy-2,4-dimethylpentyl)oxy)-3-cyanophenyl)pyridin-2-yl)acetamide (compound **28**)



化合物 5 化合物 28

第一步：N-(4-(4-(((2S)-2-氨基-4,5-二羟基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺化合物（**28**）

N-(4-(4-(((2S)-2-amino-4,5-dihydroxy-2,4-dimethylpentyl)oxy)-3-cyanophenyl)pyridin-2-yl)acetamide

将化合物 **5**（100 mg，0.27 mmol），二水合锇酸钾（10 mg，0.027 mmol），N-甲基吗啉氧化物（95 mg，0.81 mmol）溶于水（1 mL）和丙酮（3 mL）中，室温反应 3 小时，C-18 反相柱层析纯化（乙腈：水=40：60），得到化合物 **28**（50 mg，46 %）。

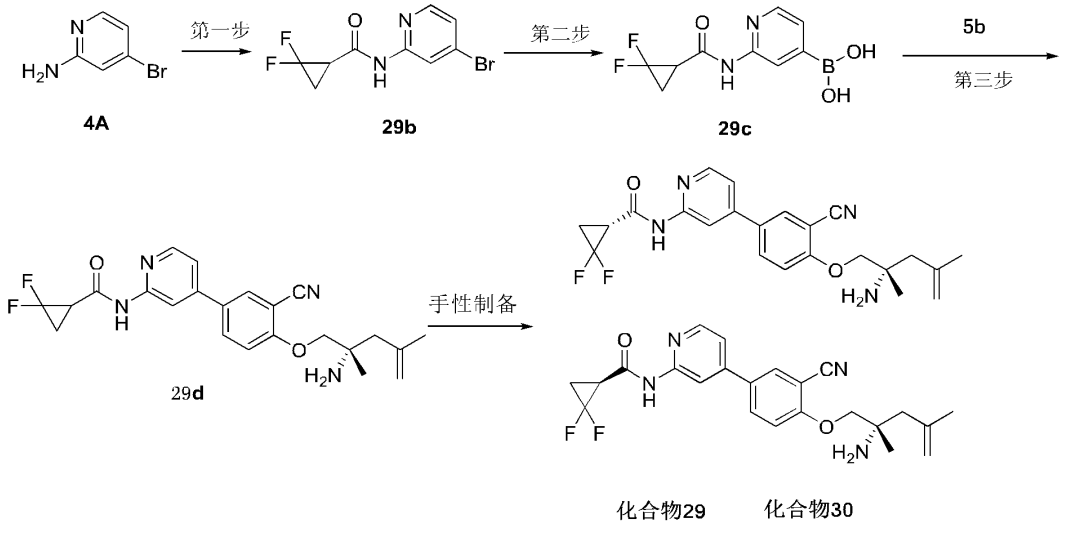
LC-MS (ESI): m/z = 399.5[M+H]$^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.37 – 8.32 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 4.87 – 4.83 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.23 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.54 (s, 2H), 1.14 (s, 3H)。

实施例 29 和 30

(1R)-N-(4-(4-{[(2S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基]氧基}-3-氰基)吡啶-2-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺 和(1S)-N-(4-(4-{[(2S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基]氧基}-3-氰基)吡啶-2-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺(**化合物 29 和化合物 30**)

(1R)-N-(4-(4-{[(2S)-2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl]oxy}-3-cyanophenyl)pyridin-2-yl)-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxamide and (1S)-N-(4-(4-{[(2S)-2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl]oxy}-3-cyanophenyl)pyridin-2-yl)-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxamide (compound 29 and compound 30)



第一步：N-(4-溴吡啶-2-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺(**29b**)

N-(4-bromopyridin-2-yl)-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxamide (**29b**)

依次将 **4A**(2.00 g, 11.56 mmol)，2,2-二氟-环丙甲酸(1.41 g, 11.56 mmol)，N-甲基咪唑

(1.90g，23.12 mmol)和 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(3.89 g, 13.87 mmol)加入到二氯甲烷 (50 mL)，氮气置换后，室温搅拌过夜。反应完成后加入水(50 mL)，饱和碳酸氢钠 (50 mL)洗涤，并用二氯甲烷 (50 mL)萃取水相，合并有机层，以无水硫酸钠干燥，滤液旋干硅胶柱纯化(石油醚：乙酸乙酯(v/v)=99:1-2:1)，得中间体 **29b**(5.20 g, 69 %)。

LC-MS (ESI): m/z = 277.0 $[M+H]^+$。

第二步：(2-(2,2-二氟环丙烷酰胺基)吡啶-4-基)硼酸 (**29c**)

(2-(2,2-difluorocyclopropaneamido)pyridin-4-yl)boronic acid (**29c**)

依次将 **29b**(800 mg, 2.89 mmol)，乙酸钾(850 mg, 8.67 mmol)，联硼酸频那醇酯(1.10 g, 4.33 mmol)加入到二氧六环(50 mL)和水(10 mL)混合溶液中，氮气置换后，加入[1,1′-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(0.11 g, 0.14 mmol)，再次氮气置换后，保温 80℃反应 3 小时，LC-MS 监控。待反应完成后冷却至室温，过滤，滤液浓缩至干，加入乙腈 (200 mL)超声 15min 后过滤，滤液浓缩至干，得中间体 **29c**(0.5 g, 71 %)。

LC-MS (ESI): m/z = 243.1 $[M+H]^+$。

第三步: N-(4-(4-((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-4-烯-1-基)氧基)-3-氰基)吡啶-2-基)-2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺 (**29d**)

N-(4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimethylpent-4-en-1-yl)oxy)-3-cyanophenyl)pyridin-2-yl)-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxamide (compound **29d**)

依次将 **5b**(500 mg, 1.61 mmol)，**29c**(0.97 g, 4.03 mmol)，碳酸钾(0.67g, 4.83 mmol)加入到二氧六环(100 mL)和水(20 mL)混合溶液中，氮气置换后，加入氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(0.01 g, 0.13 mmol)，再次氮气置换后，保温 80℃反应 5 小时。反应完成后过滤浓缩，残余物经反相柱(C18 spherical 20-35nm 100A 120g；水:乙腈(v/v)=99:5-2:1)分离纯化得化合物 **29d**(420 mg, 61.17%)。

LC-MS (ESI): m/z = 427.2 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.46 – 8.25 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.14 – 2.92 (m, 1H), 2.23 (s, 2H), 2.15 – 1.93 (m, 2H), 1.70 (m, 5H), 1.15 (s, 3H)。

手性制备

将 **29d**(420mg)经手性拆分得到两个异构体分别为：P_1(151 mg，保留时间：1.264 分钟，设定为化合物 29)和 P_2(150 mg，保留时间：2.080 分钟，设定为化合物 30)。

制备方法:

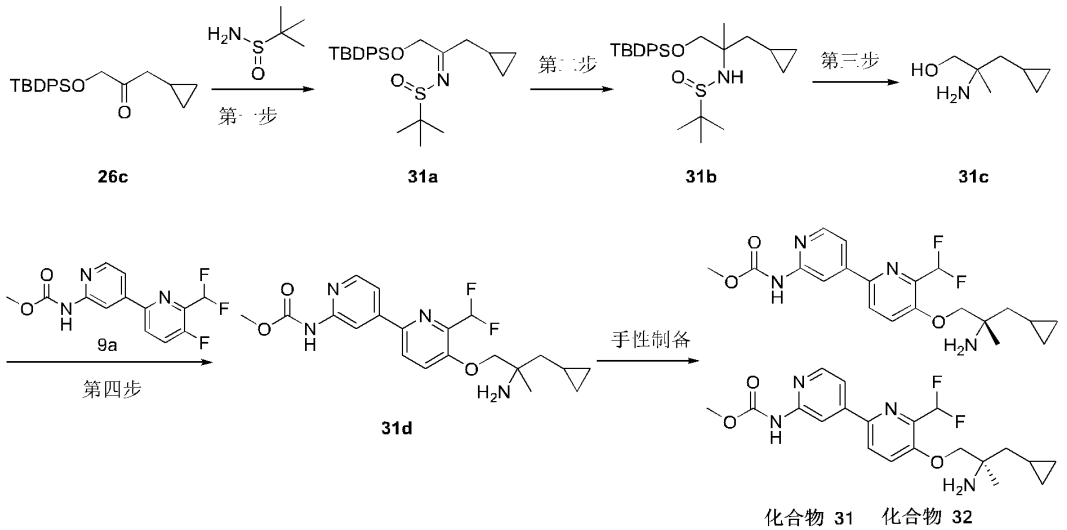
仪器: MG Ⅱ preparative SFC(SFC-14)；柱: ChiralPak IC, 250×30mm I.D., 10μm；流动相: A, CO_2 B,乙醇(0.1%NH_3•H_2O)；梯度: 35% B 梯度洗脱；流速: 80mL /min;柱温: 38℃；波长:

220 nm；循环时间: 5.5min；样品制备: 样品浓度 11.25mg/mL，二氯甲烷/甲醇溶液；进样: 每次 1 ml。分离后，通过旋转蒸发仪浴温 40℃下干燥馏分分别得到所需异构体。

实施例 31 和 32

(S)-(5-(2-氨基-3-环丙基-2-甲基丙氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯和 (R)-(5-(2-氨基-3-环丙基-2-甲基丙氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯（化合物 **31** 和化合物 **32**）

Methyl (S)-(5-(2-amino-3-cyclopropyl-2-methylpropoxy)-6-(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)carbamate and methyl (R)-(5-(2-amino-3-cyclopropyl-2-methylpropoxy)-6-(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)carbamate (compound **31** and compound **32**)



第一步：N-(1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-环丙基丙烷-2-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺（**31a**）

N-(1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-cyclopropylpropan-2-ylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (**31a**)

将 **26c** (1.9 g，5.39 mmol)用 THF (30 mL)溶于单口瓶中, 后加入叔丁基亚磺酰胺 (0.80 g，6.47 mmol)，最后加入 $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ (4.6 g，16.17 mmol)，氮气置换 3 次，置于 80℃下反应 20 小时。反应完毕后，加入饱和食盐水淬灭，后用乙酸乙酯萃取 2 次，无水硫酸钠干燥后浓缩得到标题化合物 **31a**，黄油状物（1.0 g, 40 %），直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): m/z = 456.2 $[M+H]^+$。

第二步：N-(-1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-环丙基-2-甲基丙烷-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺（**31b**）

N-(-1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-cyclopropyl-2-methylpropan-2-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (**31b**)

将甲基溴化镁(1.31 g，11 mmol)溶于 DCM(20 mL)中，并置于 0℃下搅拌，后将 **31a** (1.0 g，2.19 mmol)的 DCM 溶液滴加至反应瓶中，并在该温度下反应 3 小时。反应完毕后加入水淬灭，后用 DCM 萃取两次，合并有机相，无水硫酸钠干燥后脱溶，最后硅胶柱层析分离（石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 10:1）得到化合物 **31b**，无色油状物（0.6 g, 58 %）。

LC-MS (ESI): m/z = 472.2 $[M+H]^+$。

第三步：2-氨基-3-环丙基-2-甲基丙-1-醇（**31c**）

2-amino-3-cyclopropyl-2-methylpropan-1-ol (**31c**)

将 **31b** (0.6 g，1.27 mmol)溶于二氧六环 (5 mL)中，再加入浓盐酸(5 mL)，将反应置于 100℃下反应 5 小时。反应完毕后，用氨甲醇溶液将反应调至碱性，之后将溶剂全部旋除，最后经硅胶柱层析分离（DCM：甲醇 (v/v)= 10:1）得到化合物 **31c**，无色油状物（80 mg, 48.7%）。

LC-MS (ESI): m/z = 130.1 $[M+H]^+$。

第四步：(5-(2-氨基-3-环丙基-2-甲基丙氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯（**31d**）

methyl (5-(2-amino-3-cyclopropyl-2-methylpropoxy)-6-(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)carbamate (31d)

将 **31c** (80.0 mg，0.62 mmol)加入到封管中，加入 THF (10 mL)， 依次加入 **9a** (221.0 mg，0.74 mmol)和叔丁醇钾(208.3 mg，1.86 mmol)，并用氮气吹 2 分钟，置于 80℃下反应 4 小时。反应完毕，旋除 THF 后加入 50 毫升水，用 50 毫升乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，无水硫酸钠干燥后脱溶，柱层析分离(二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 20:1) 得到标题化合物 **31d**（140 mg, 55.7%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.84 (t, 1H), 3.95 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.60–1.47 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 0.77–0.70 (m, 1H), 0.53–0.48 (m, 2H), 0.15–0.08 (m, 2H)。

LC-MS (ESI): m/z = 407.2 $[M+H]^+$。

手性制备

将 **31d**（140 mg）经手性拆分得到两个异构体分别为：**P_1** (60 mg，保留时间：1.847 分钟，设定为化合物 **31**) 和 **P_2** (60 mg，保留时间：2.203 分钟, 设定为化合物 **32**)。

制备方法:

仪器：Waters 150 MGM；柱：Chiralpak Column；流动相：A, CO_2, B, IPA (0.1%NH_3•H_2O)；梯度: 40%B 梯度洗脱；流速: 80mL /min;柱温: 35℃；波长: 220 nm；循环时间: 7.6 min；样品制备: 样品浓度 6.0 mg/mL，乙腈溶液；进样: 每次 2.5 ml。分离后，在

浴温 30℃下通过旋转蒸发器干燥馏分，得到 $\mathbf{P_1}$ 和 $\mathbf{P_2}$。然后在-80℃下通过冻干机干燥溶剂得到 $\mathbf{P_1}$ 和 $\mathbf{P_2}$。

生物测试

1、体外 AAK1 酶活检测实验

将浓度为 10 mM 的化合物储备液(溶于 DMSO)用 DMSO 稀释至 0.2 mM 后，用 DMSO 以 5 倍稀释，获得 10 个浓度的化合物溶液，再用 1×激酶反应缓冲液(含 40 mM Tris、20 mM $MgCl_2$、0.1% BSA 与 0.5 mM DTT)将各浓度化合物稀释 50 倍备用。用 1×激酶反应缓冲液将 AAK1(Signalchem, Cat# A01-11G-10)稀释至终浓度的 2 倍(终浓度分别为 30 nM 与 28 nM)，将 AAK1 以 2 μL/孔加入 384 孔白板中，再加入 1 μL/孔的化合物，用封板膜封住板子于 1000 rpm 离心 30 秒，室温放置 10 分钟。配制 4 倍终浓度的 ATP(Promega, Cat# V914B)与底物 Micro2(GenScript, Cat# PE0890)的混合液(AAK1 对应的 ATP 终浓度分别为 15 μM 与 5 μM，Micro2 的终浓度为 0.1 mg/mL)，向反应板中加入 1 μL/孔的 ATP 与底物混合液，用封板膜封住板子于 1000 rpm 离心 30 秒，室温反应 60 分钟(AAK1)。转移 4 μL/孔 ADP-Glo(Promega, Cat# V9102)到 384 孔板中，于 1000 rpm 离心 1 分钟，25 ℃条件下孵育 40 分钟；转移 8 μL/孔 Detection 溶液到 384 孔板中，于 1000 rpm 离心 1 分钟，25 ℃条件下孵育 40 分钟；使用 Biotek 多功能酶标仪读取 RLU(Relative luminescence unit)信号值，并按下式计算百分抑制率：[1-(LUM $_{化合物}$-LUM $_{阳性对照}$) / (LUM $_{阴性对照}$-LUM $_{阳性对照}$)]×100。使用 Graphpad 7.0 软件中四参数非线性拟合方程计算 IC_{50} 值，具体结果见表 1。

表 1 AAK1 抑制活性

化合物编号	IC_{50}/nM
化合物 1	14.72
化合物 2	9.29
化合物 3	10.92
化合物 5	6.37
化合物 6	10.97
化合物 7	13.81
化合物 10	11.47
化合物 11	5.74
化合物 13	10.57
化合物 14	12.62
化合物 15	19.82

化合物 16	22.26
化合物 17	26.77
化合物 18	9.55
化合物 19	37.73
化合物 20	16.06
化合物 21	13.74
化合物 22	32.08
化合物 23	38.62
化合物 24	22.46
化合物 25	11.94
化合物 26	11.01
化合物 27	43.09
化合物 28	5.96
化合物 29	10.98
化合物 30	9.08
化合物 31	10.92

结论: 本发明化合物对于 AAK1 受体显示出很高的抑制活性。

2、比格犬药代动力学测试

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

试验方法：试验当天，12 只比格犬按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。按照表 2 给药。

表 2. 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	测试化合物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药方式
G1	3	LX-9211	1	1	1	血浆	静脉
G2	3		3	0.6	5	血浆	灌胃
G3	3	化合物 19	1	1	1	血浆	静脉
G4	3		3	0.6	5	血浆	灌胃

注：静脉给药溶媒: 5%DMA+5%Solutol+90%Saline；灌胃给药溶媒：0.5%MC

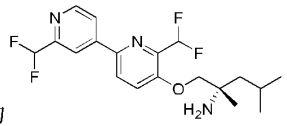
（DMA：二甲基乙酰胺；Solutol：聚乙二醇-15-羟基硬脂酸酯；Saline：生理盐水；MC：甲基纤维素）

于给药前及给药后通过颈静脉或四肢静脉取血 1 ml，置于 EDTAK2 离心管中。5000rpm，4 ℃离心 10min，收集血浆。LX9211 静脉组和灌胃组采血时间点均为: 0、5、15、30min、1、2、4、6、8、10、12、24h，化合物 19 静脉组和灌胃组采血时间点均为: 0、5、15、30min、1、2、4、6、8、10、12、24、48h。分析检测前，所有样品存于-80℃，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。试验结果见表 3。

表 3. 测试化合物在比格犬血浆中的药代动力学参数

测试化合物	给药方式	CL(mL/min/kg)	Vd_{ss}(L/kg)	AUC_{0-t} (hr×ng/mL)	F (%)
LX-9211	i.v. (1 mg/kg)	22.2±7.7	9.08±1.4	751±204	-
	i.g. (3 mg/kg)	-	-	500±183	22.2±8.1
化合物 19	i.v. (1 mg/kg)	39.8±10	23.6±3.8	398±94	-
	i.g. (3 mg/kg)			1353±83	113±6.9

-：不适用。

注:LX-9211 结构为 。

结论：结论：本发明化合物具有良好的药代动力学特征。

3、hERG 钾离子通道作用测试

实验平台：电生理手动膜片钳系统

细胞系：稳定表达 hERG 钾离子通道的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系

实验方法：稳定表达 hERG 钾通道的 CHO (Chinese Hamster Ovary) 细胞，在室温下用全细胞膜片钳技术记录 hERG 钾通道电流。玻璃微电极由玻璃电极毛胚 (BF150-86-10，Sutter) 经拉制仪拉制而成，灌注电极内液后的尖端电阻为 2-5 MΩ 左右，将玻璃微电极插入放大器探头即可连接至膜片钳放大器。钳制电压和数据记录由 pClamp 10 软件通过电脑控制和记录，采样频率为 10 kHz，滤波频率为 2kHz。在得到全细胞记录后，细胞钳制在-80 mV，诱发 hERG 钾电流(I_{hERG}) 的步阶电压从-80 mV 给予一个 2 s 的去极化电压到+20 mV，再复极化到-50 mV，持续 1 s 后回到-80 mV。每 10 s 给予此电压刺激，确定 hERG 钾电流稳定后(至少 1 分钟) 开始给药过程。化合物每个测试浓度至少给予 1 分钟，每个浓度至少测试 2 个细胞 (n≥2)。

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

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

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

化合物 IC_{50} 使用 GraphPad Prism 5 软件通过以下方程拟合计算得出：

Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^((LogIC50-X)×HillSlope))

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

实验结果：测试化合物对 hERG 钾通道电流抑制作用的 IC_{50} 值见表 4。

表 4 测试化合物对 hERG 钾通道电流抑制

测试化合物	测试的最高浓度抑制率	IC_{50}(μM)
LX-9211	102.2±4.08%@40 μM	1.82
化合物 3	86.6±1.77%@40 μM	8.75
化合物 19	68.9±1.80%@40 μM	24.1

4、脊神经结扎（SNL）诱导的小鼠神经痛模型

购自济南朋悦实验动物繁育有限公司的雄性 C57BL/6J 小鼠（8 周龄）适应性饲养一周后进行模型建立，具体建立方法如下：

1）手术器械与结扎线消毒；

2）用异氟烷将小鼠麻醉，俯卧位放置在手术台上；

3）在小鼠髋骨附近剪毛备皮，沿脊柱开一约 2 厘米的创口；

4）沿脊柱分离筋膜，钝性分离肌肉，暴露 L5 横突；

5）用镊子小心咬断 L5 横突，暴露 L5 脊神经；

6）玻璃分针小心分离 L5 神经，使用 5-0 结扎线结扎 L5 神经；

7）缝合肌肉和皮肤，碘伏消毒；

造模后次日剔除造模不成功的小鼠（模型成功标志：小鼠后爪蜷足）。造模后每日抚摸小鼠 3 至 5 分钟，确保动物对实验人员的熟悉度，随后将小鼠放置在金属测痛架上适应 40 至 60 分钟。第 3 天环境适应结束后，用 Von Frey 纤维丝（Aesthesio®；0.16、0.4、0.6、1.0、1.4 与 2.0 克）测试动物的给药前基线值（Ascending 测试法），每只动物测两次取平均值，每次间隔至少 5 分钟，将动物按基线值分组（每组 10 只动物）。分组后灌胃给予 LX-9211（1 与 10 mg/kg）、化合物 3（1 与 10 mg/kg）或溶媒（40% PEG-400 + 10%乙醇 + 15%吐温 80 + 35%生理盐水），于药后 1、3 与 6 小时测试小鼠机械痛阈值（MPT）。用 GraphPad 8.3.0 绘制时间-MPT 曲线，并进行统计学分析。

结果与结论：结果见图 1。在单次给药后 1、3 与 6 小时，10 mg/kg LX-9211 与化合物 3 均有效升高了 SNL 造模后小鼠的疼痛阈值。10 mg/kg LX-9211 在药后 1 小时镇痛药效达

峰值，此后药效强度逐渐下降，而 10 mg/kg 化合物 3 在药后 3 小时镇痛药效达峰值，且在 1 至 6 小时区间内药效强度趋于平稳，在药后 3 与 6 小时药效优于 LX-9211。以上数据表明，化合物 3 的镇痛药效活性优于 LX-9211。

5、小鼠脑血比测试

5.1 试验动物：雄性 ICR 小鼠，20~25 g，9 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

5.2 试验设计：试验当天，18 只 ICR 小鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。

表 5. 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	测试化合物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药方式
G1	9	LX9211	10	1	10	血浆	灌胃
G2	9	化合物 3	10	1	10	血浆	灌胃

注：灌胃给药溶媒：40% PEG-400+10%Ethanol+15% Tween 80+35%Saline;

（Saline: 生理盐水；Ethanol: 乙醇；Tween 80: 吐温 80）

灌胃给药后分别于 0.5, 4, 24h 取全血及脑组织，全血离心后，分离血浆；脑组织用冷生理盐水冲净表面残留血液，吸干后匀浆处理。分析检测前，所有样品存于-80°C，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

测试结果见表 6。

表 6. 化合物在小鼠血浆中的药代动力学参数

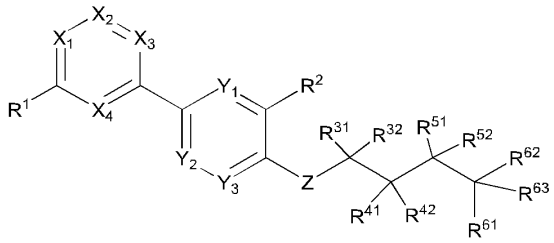
测试化合物	给药方式	血浆 AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	脑组织 AUC_{0-t} (hr*ng/g)	脑/血浆比值
LX9211	i.g. (10 mg/kg)	6643	110424	16.6
化合物 3	i.g. (10 mg/kg)	572	36853	64.5

-：不适用。

结论：本发明化合物特别是化合物 3 具有高的脑穿透性。

权利要求书

1. 一种式(I)所示的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，



(I)

其中，

X_1、X_2、X_3、X_4 各自独立选自 N 或 CR^x；

Y_1、Y_2、Y_3 各自独立选自 N 或 CR^y；

Z 选自 NR^z 或 O；

R^z 选自 H、氘、卤素、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基或氘代 C_{1-6} 烷基；

R^x、R^y 各自独立选自 H、氘、卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、磺酰基、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基或羟基 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，其中烷基、环烷基和杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；

R^1、R^2 各自独立选自 H、氘、卤素、氨基、-COOH、氰基、磺酰基、氨酰基、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基、-NHC(O)C_{1-6} 烷基、-NHC(O)C_{3-6} 环烷基、-NHC(O)C_{4-6} 杂环烷基、-NHC(O)NHC_{1-6} 烷基或者-NHC(O)OC_{1-6} 烷基，其中烷基、环烷基和杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；

R^{31}、R^{32} 各自独立选自 H、氘、卤素、氰基、羟基、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基或者羟基 C_{1-6} 烷基；或者 R^{31}、R^{32} 与所连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；

R^{41}、R^{42} 各自独立选自 H、氘、氨基、C_{1-6} 烷基、卤素、氰基、羟基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、-C_{1-6} 烷基-C_{3-6} 环烷基、C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基、氘代 C_{1-6} 烷氧基或者羟基 C_{1-6} 烷基；

或者 R^{41}、R^{42} 一起形成 C_{3-6} 环烷基或者含 1 个选自 O、S 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所

述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；

R^{51}、R^{52} 各自独立选自 H、氘、氨基、卤素、C_{1-6} 烷基、氰基、羟基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、-C_{1-6} 烷基-C_{3-6} 环烷基、C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基、氘代 C_{1-6} 烷氧基或者羟基 C_{1-6} 烷基；

或者 R^{51}、R^{52} 与连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；

R^{61}、R^{62}、R^{63} 各自独立选自 H、氘、卤素、氨基、氰基、羟基、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、-C_{1-6} 烷基-C_{3-6} 环烷基、C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元的杂环烷基、氘代 C_{1-6} 烷氧基或者羟基 C_{1-6} 烷基；

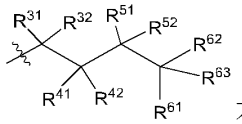
或者，R^{31} 和 R^{41}、R^{41} 和 R^{51} 与各自所链接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；

或者，R^{41} 和 R^{61}、R^z 和 R^{41} 与各自所链接的原子一起形成 C_{4-6} 环烷基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；

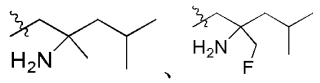
或者，R^{51} 和 R^{61}、或 R^{61} 和 R^{62} 与各自所链接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基、或者双键，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；

或者，R^{61}、R^{62}、R^{63} 与所链接的碳原子一起形成 C_{5-10} 桥环或 C_{5-11} 螺环，所述的桥环、螺环任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；

R^A 选自氘、卤素、氨基、氰基、羟基、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基、或者羟基 C_{1-6} 烷基；

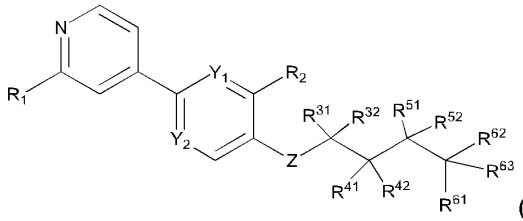
条件是，当 Z 选自 O 时，

不形成如下结构：



。

2、根据权利要求 1 所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，具有式(Ia)结构：



(Ia)。

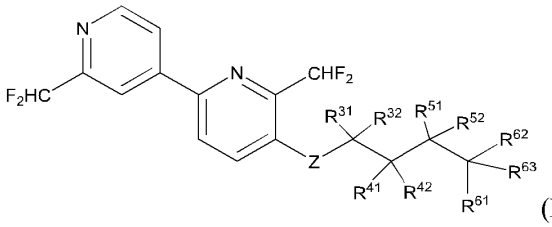
3、根据权利要求 1-2 所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中

R^1 选自磺酰基、氨酰基、卤代 C_{1-3} 烷基、-NHC(O)C_{1-4} 烷基、-NHC(O)C_{3-6} 环烷基、-NHC(O)C_{4-6} 杂环烷基、-NHC(O)NHC_{1-4} 烷基或者-NHC(O)OC_{1-4} 烷基，其中烷基、环烷基和杂环烷基任选进一步被 1-3 个 R^A 取代基取代；

R^2 选自氰基、C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基或氘代 C_{1-3} 烷基；

R^A 选自氘、F、Cl、氨基、氰基、羟基、C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、氘代 C_{1-3} 烷氧基、或者羟基 C_{1-3} 烷基。

4、根据权利要求 1 所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，具有式(II)结构：



(II)。

5、根据权利要求 1-4 任意一项所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中

Z 选自 NR^z 或 O；

R^z 选自 H、氘或 C_{1-4} 烷基；

R^{31}、R^{32} 各自独立选自 H、氘、F、Cl、氰基、羟基、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氘代 C_{1-4} 烷氧基或者羟基 C_{1-4} 烷基；或者 R^{31}、R^{32} 与所连接的碳原子一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4 元或 5 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个选自 R^A 取代基取代；

R^{41}、R^{42} 各自独立选自 H、氘、氨基、C_{1-4} 烷基、卤素、氰基、羟基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、-C_{1-4} 烷基-3 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-4 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-5 元环烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂

原子的 4 元、5 元、或 6 元杂环烷基、氘代 C_{1-4} 烷氧基或者羟基 C_{1-4} 烷基；或者 R^{41}、R^{42} 一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4 元或 5 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个选自 R^A 取代基取代；

R^{51}、R^{52} 各自独立选自 H、氘、氨基、卤素、C_{1-4} 烷基、氰基、羟基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、-C_{1-4} 烷基-3 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-4 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-5 元环烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4 元、5 元或 6 元杂环烷基、氘代 C_{1-4} 烷氧基或者羟基 C_{1-4} 烷基；或者 R^{51}、R^{52} 与连接的碳原子一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4 元杂、5 元或 6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个选自 R^A 取代基取代；

R^{61}、R^{62}、R^{63} 各自独立选自 H、氘、卤素、氨基、氰基、羟基、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、-C_{1-4} 烷基-3 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-4 元环烷基、-C_{1-4} 烷基-5 元环烷基、3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4 元、5 元或 6 元杂环烷基、氘代 C_{1-4} 烷氧基或者羟基 C_{1-4} 烷基；

或者，R^{31} 和 R^{41}、R^{41} 和 R^{51} 与各自所链接的碳原子一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4 元、5 元或 6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个选自 R^A 取代基取代；

或者，R^{41} 和 R^{61} 与各自所链接的碳原子一起形成 4 元环烷基、5 元环烷基、6 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4 元、5 元或 6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个选自 R^A 取代基取代；

或者，R^z 和 R^{41} 与各自所链接的碳原子一起形成含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4 元、5 元或 6 元杂环烷基，所述的杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个选自 R^A 取代基取代；

或者，R^{51} 和 R^{61}、或 R^{61} 和 R^{62} 与各自所链接的碳原子一起形成 3 元环烷基、4 元环烷基、5 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4 元、5 元或 6 元杂环烷基、或者双键，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1、2、3 个 R^A 取代基取代；

或者，R^{61}、R^{62}、R^{63} 与所链接的碳原子一起形成 5 元双环桥环、6 元双环桥环、7 元双环桥环、8 元双环桥环、5 元螺环、6 元螺环、7 元螺环、8 元螺环、9 元螺环或 10 元螺环，所述的桥环、螺环任选进一步被 1、2、3 个选自 R^A 取代基取代；

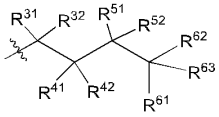
R^A 选自氘、F、Cl、氨基、氰基、羟基、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氘代 C_{1-4} 烷氧基、或者羟基 C_{1-4} 烷基。

6、根据权利要求 1-4 任意一项所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前

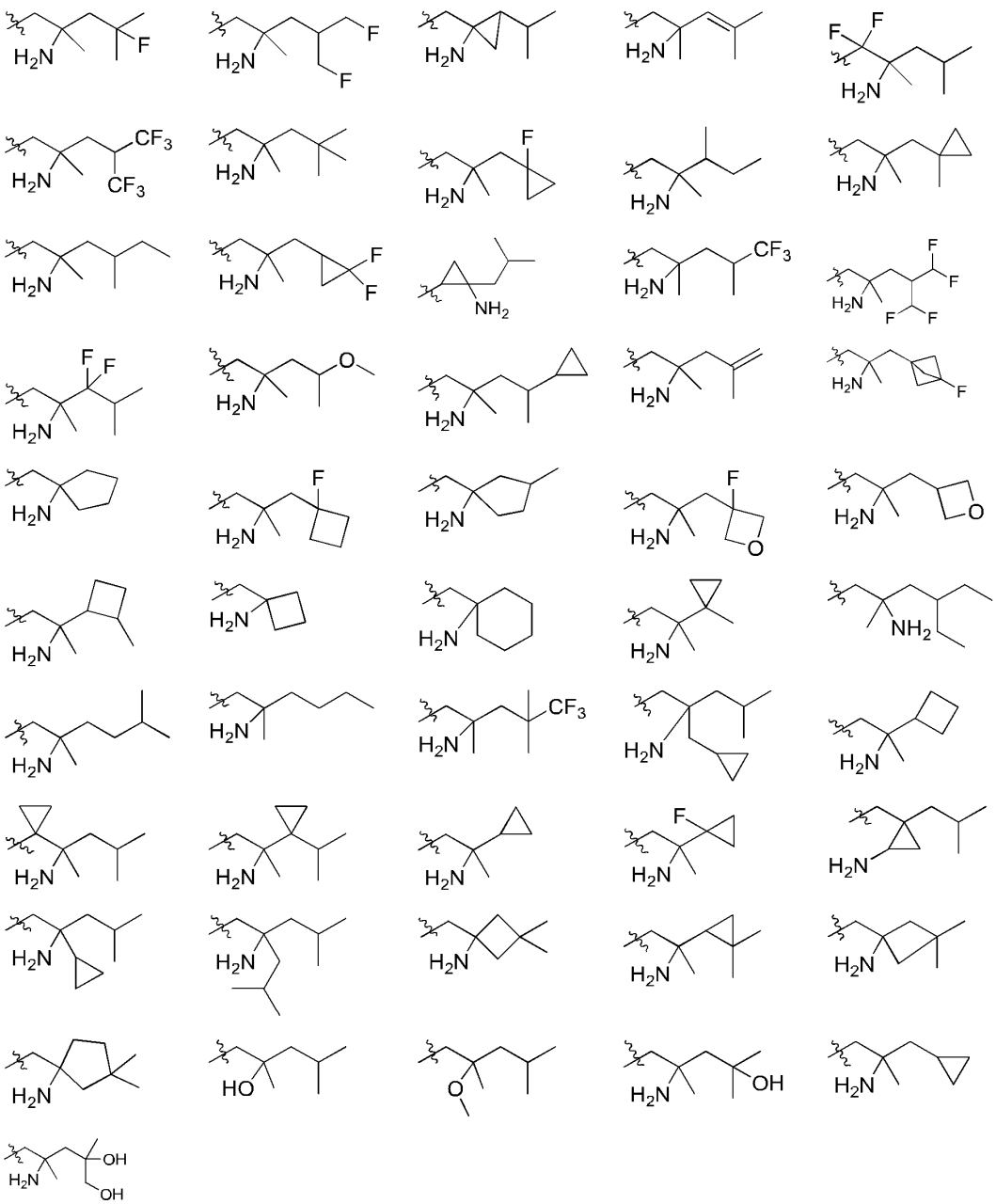
药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中

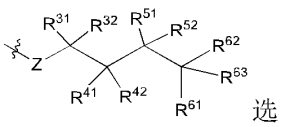
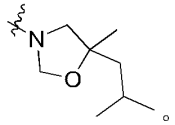
Z 选自 NR^z 或 O；

R^z 选自 H、氘、甲基、乙基、正丙基或异丙基；

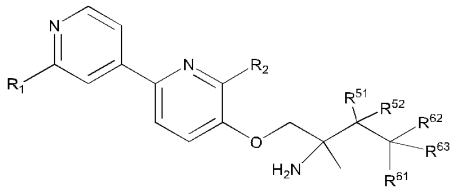


选自如下基团：



或者， 选自 。

7、根据权利要求 1 所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，具有式(Ib)结构:



(Ib)

R^1 选自卤代 C_{1-3} 烷基、-NHC(O)C_{1-4} 烷基、-NHC(O)C_{3-6} 环烷基、-NHC(O)C_{4-6} 杂环烷基、-NHC(O)NHC_{1-4} 烷基或者-NHC(O)OC_{1-4} 烷基，其中烷基、环烷基和杂环烷基任选进一步被 1-3 个选自氘、F、Cl、氨基、氰基或羟基的取代基取代；

R^2 选自氰基、卤代 C_{1-3} 烷基或氘代 C_{1-3} 烷基；

R^{51}、R^{52} 各自独立选自 H 或氘；

R^{61} 独立选自 H、氘、卤素、氨基、氰基、羟基、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、-C_{1-6} 烷基-C_{3-6} 环烷基、C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元的杂环烷基、氘代 C_{1-6} 烷氧基或者羟基 C_{1-6} 烷基；

R^{62}、R^{63} 各自独立选自卤素、氨基、氰基、羟基、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、-C_{1-6} 烷基-C_{3-6} 环烷基、C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元的杂环烷基、氘代 C_{1-6} 烷氧基或者羟基 C_{1-6} 烷基；

或者，R^{61} 和 R^{62} 与各自所链接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基、或者双键，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个选自氘、F、Cl、氨基、氰基或羟基的取代基取代。

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

R^1 选自卤代 C_{1-3} 烷基、-NHC(O)C_{1-4} 烷基、-NHC(O)C_{3-6} 环烷基、或者-NHC(O)OC_{1-4} 烷基，其中烷基、环烷基和杂环烷基任选进一步被 1-3 个选自氘、F、Cl、氨基、氰基或 e 羟基的取代基取代；

R^2 选自氰基或卤代 C_{1-3} 烷基；

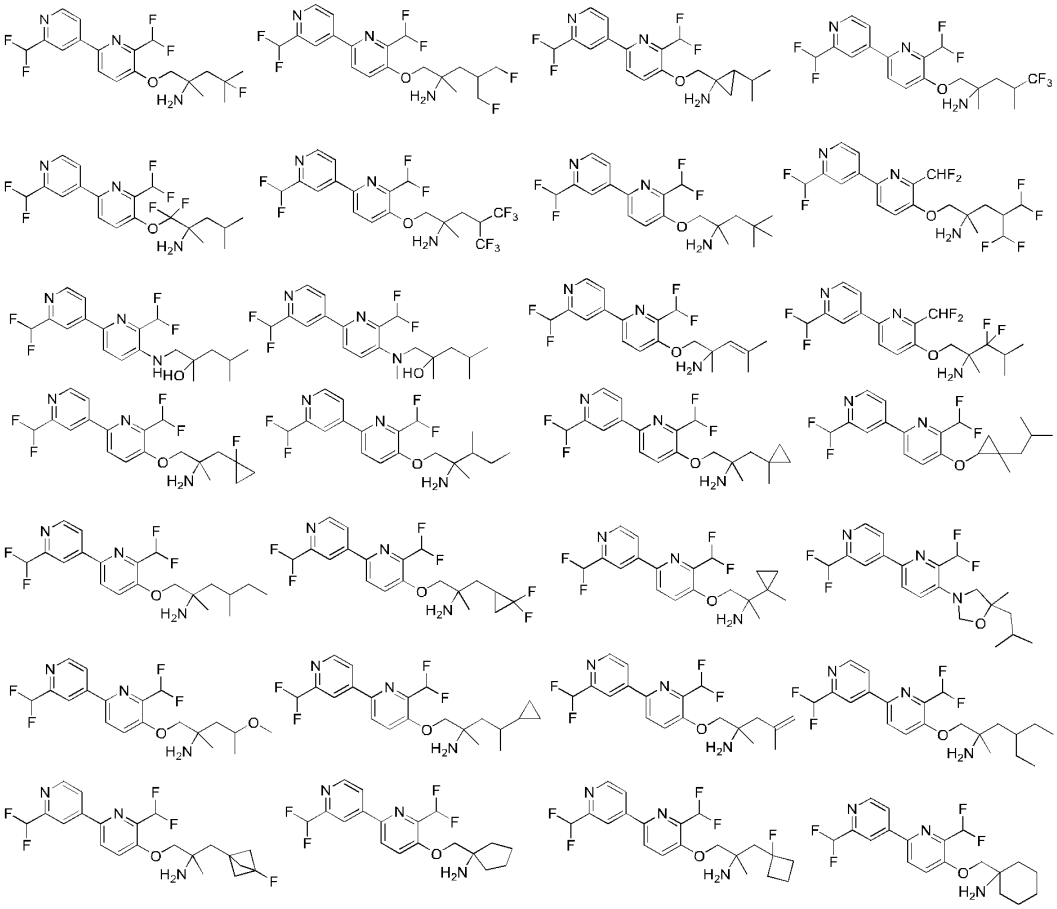
R^{51}、R^{52} 各自独立选自 H 或氘；

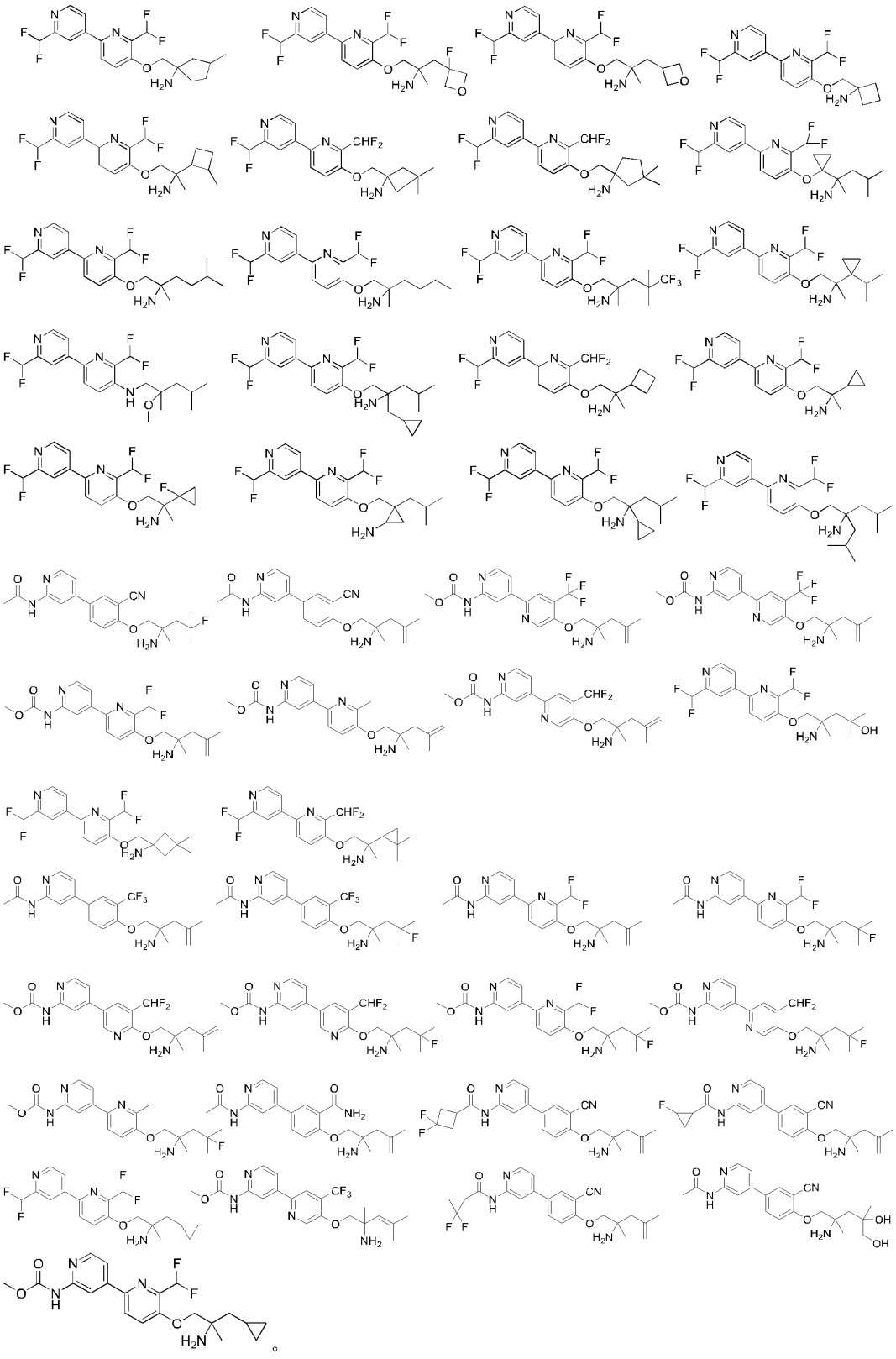
R^{61} 独立选自 H、氘、卤素、氨基、氰基、羟基、C_{1-3} 烷基、或者羟基 C_{1-3} 烷基；

R^{62}、R^{63} 各自独立选自卤素、氨基、氰基、羟基、C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基、或者羟基 C_{1-3} 烷基；

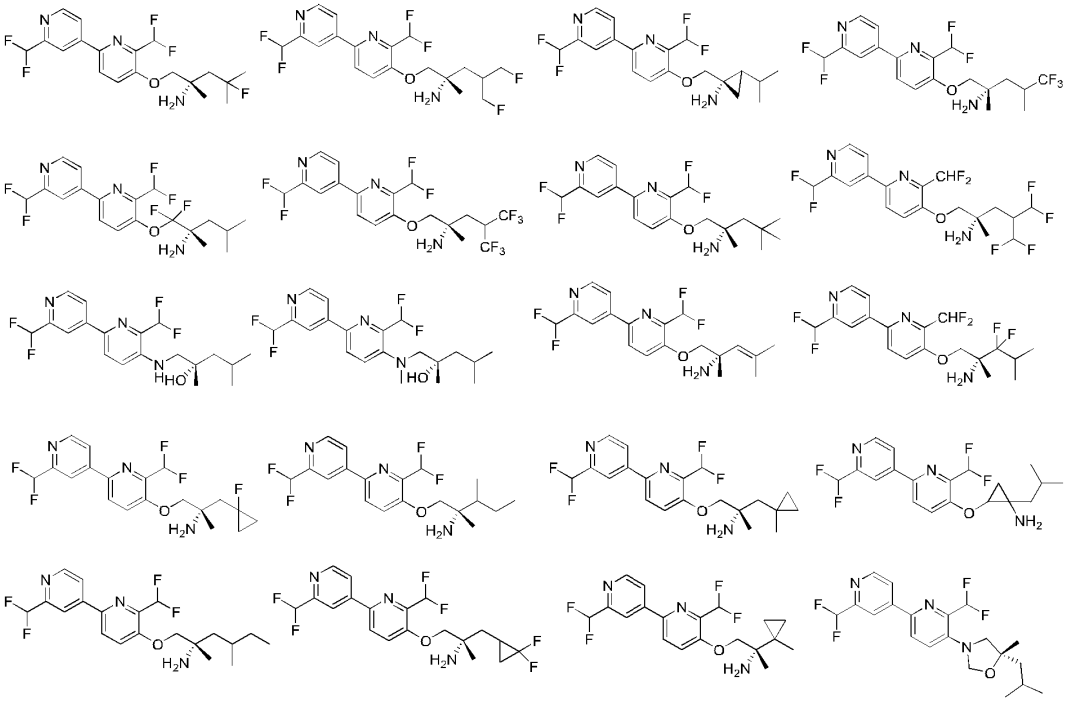
或者，R^{61} 和 R^{62} 与各自所链接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或者双键，所述的环烷基任选进一步被 1-3 个选自氘、F、Cl、氨基、氰基、羟基的取代基取代。

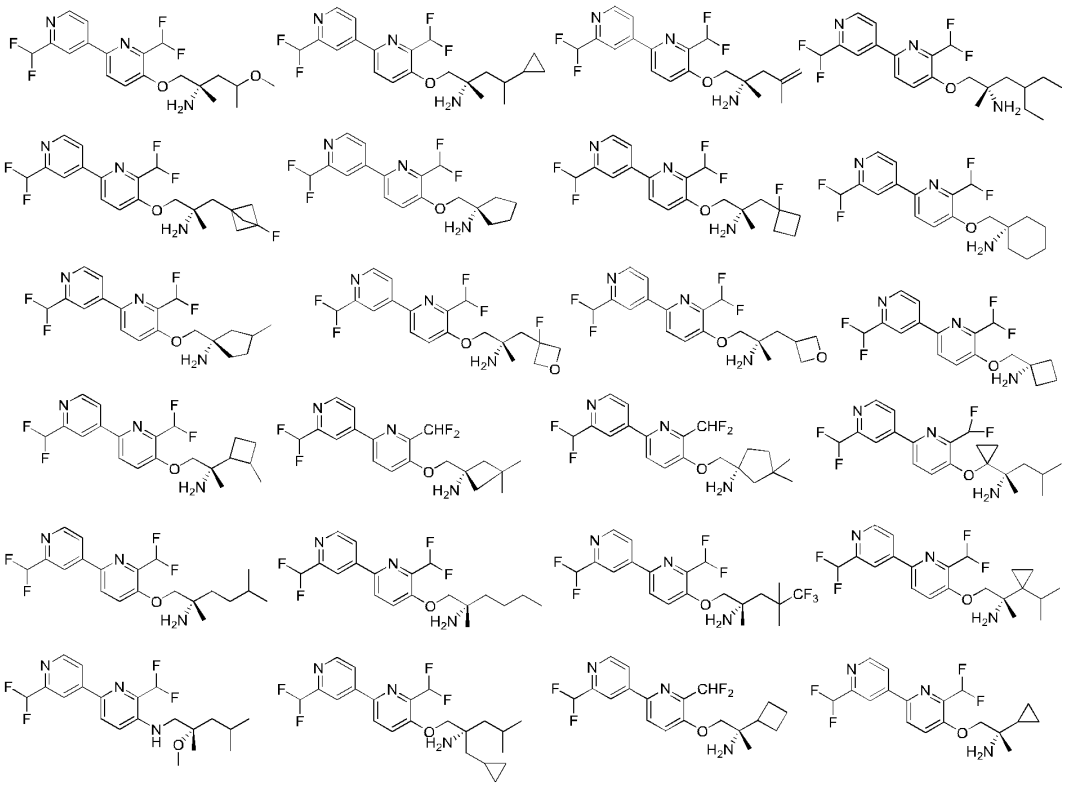
9、根据权利要求 1 所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中所述化合物选自以下结构：

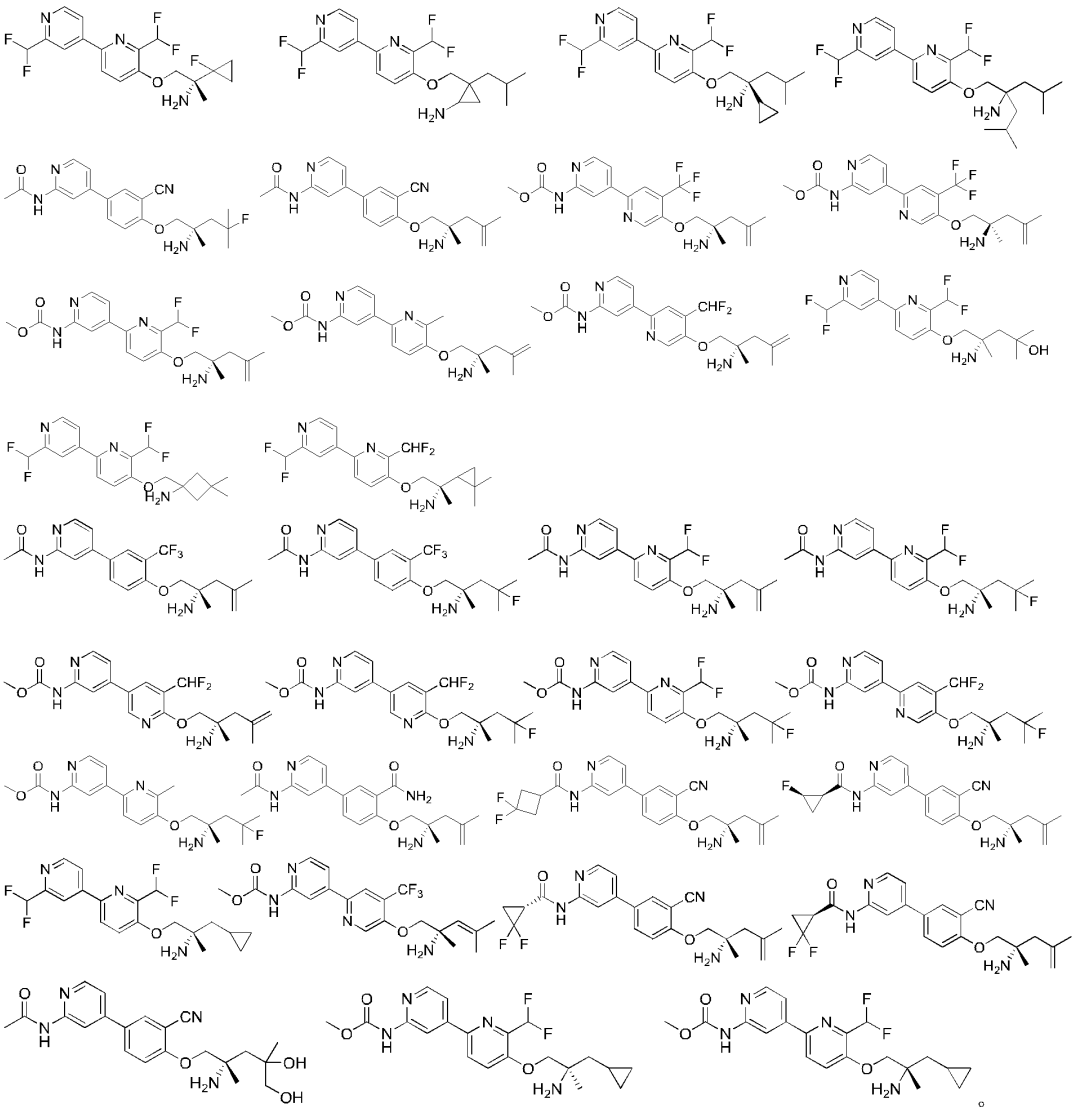




10、根据权利要求 1 所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中所述化合物选自以下结构：







11、一种药物组合物，含有权利要求 1-10 任意一项所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

12、根据权利要求 11 所述的药物组合物，包含选 1-1500mg 的权利要求 1-10 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶和载体和/或赋形剂。

13、权利要求 1-10 任意一项所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，或者权利要求 11-12 所述的组合物，在制备治疗 AAK1 介导的疾病的药物中的应用。

14、根据权利要求 13 所述的应用，所述 AAK1 介导的疾病为糖尿病神经痛、疱疹后遗痛。

15、一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的权利要求 1-10 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶、或权利要求 11 或 12 所述的组合物，治疗有效量优选 1-1500mg，所述的疾病优选糖尿病神经痛、疱疹后遗痛。