

一种四氢噻吩衍生物及其在医药上的应用

技术领域

5 本发明涉及一种通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或其晶，及其中间体和制备方法，以及在制备治疗或缓解疼痛的药物中的应用。

背景技术

疼痛起源于周围神经系统的伤害感受器。它可以将感受到的热的、机械的或化学的刺激转化为神经冲动(动作电位)并经由传入神经纤维传递到其位于背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)的胞体部分,最终传递到高级神经中枢,引起痛觉。神经元中动作电位的产生和传导又依赖于细胞膜上的电压门控钠离子通道(voltage-gated sodium channels, VGSCS)。当细胞膜去极化时,钠离子通道激活,通道打开,引起钠离子内流,使细胞膜进一步去极化,导致动作电位的产生。

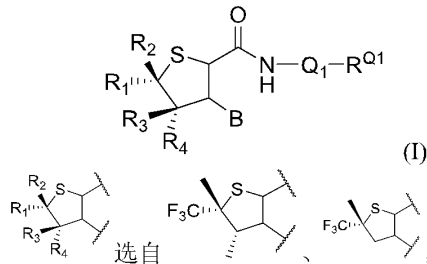
VGSCS 由一个成孔的  $\alpha$ -亚基(约 260 kDa)以及相关的较小尺寸(30-40 kDa)的  $\beta$  -亚基组成。相关的  $\alpha$  亚基家族由 10 个成员组成，其中 9 个 (Nav1.1-1.9) 是电压门控的。Nav1.8 由基因 SCN10A 编码，并优先在外周感觉神经元中表达。已被证明可以塑造这些神经元中的动作电位。15 目前已在背根神经节(DRG)神经元中发现了 Nav1.8 转录物和蛋白质。Nav1.8 在非神经元组织(例如心脏和骨骼肌)或中枢神经系统(包括脑和脊髓)中未检测到。

Nav1.8 在疼痛信号传导中的关键作用已得到多条证据的支持。根据一系列动物实验以及人类基因证据，选择性抑制 Nav1.8 具有成为新型镇痛疗法的潜力。目前该靶点已经有药物进入临床20 研究。

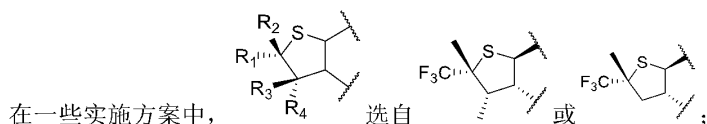
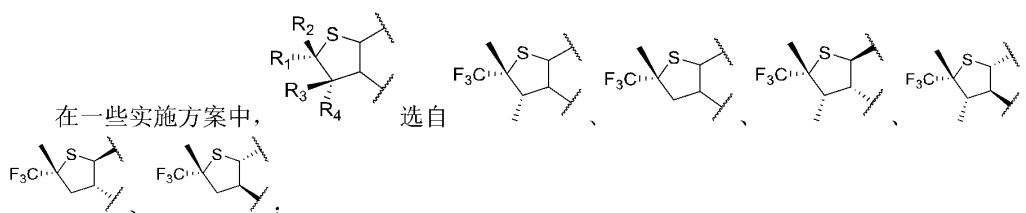
发明内容

本发明的目的就是提供一类对 Nav1.8 具有抑制活性的四氢噻吩衍生物，这一类化合物选择性地抑制 Nav1.8 可以有效地减少副作用，具有良好的镇痛活性、口服生物利用度，对 hNav1.8 具有良好的抑制活性和选择性，在动物体内(如小鼠、大鼠、犬、猴)体内具有优异的口服吸收性25 能，对 CYP 酶抑制弱，同时具有良好的渗透性。

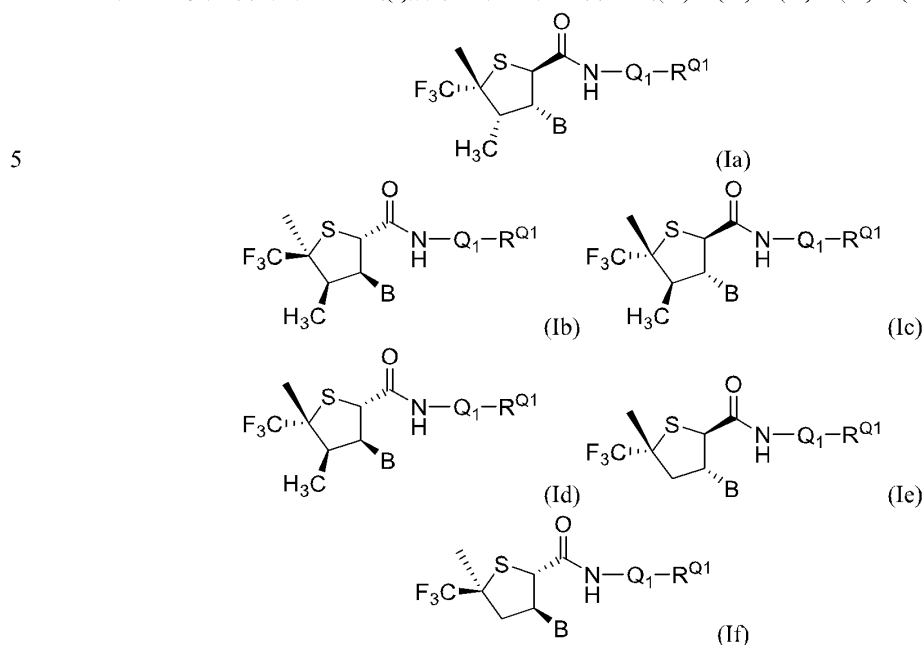
本发明提供一种通式(I)所示的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或其晶，



在一些实施方案中，选自，B 与邻位的酰胺基团处于反式；

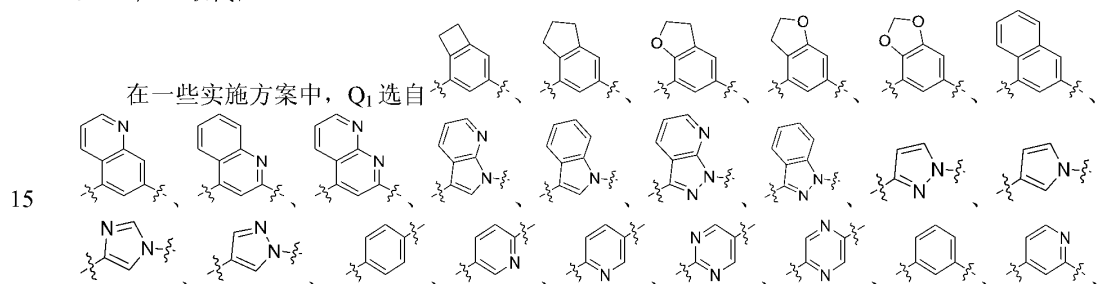


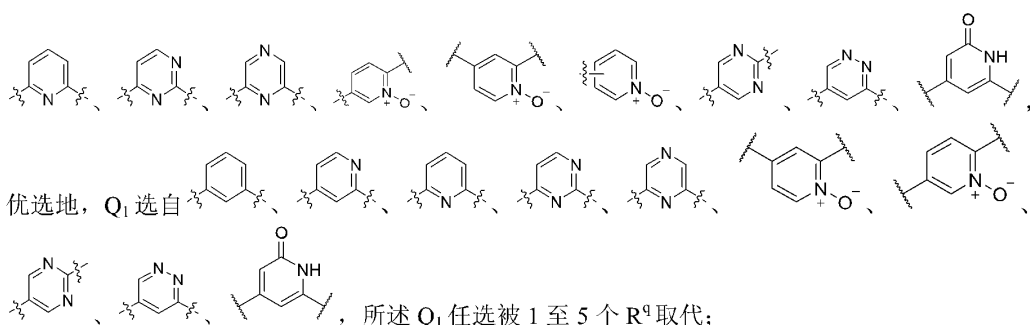
在一些实施方案中，通式(I)所示的化合物选自通式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)



10 在一些实施方案中， $Q_1$  选自  $C_{6-10}$  芳基、5 至 10 元杂芳基、 $C_{5-10}$  碳环基、5 至 10 元杂环基或 ，所述芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选被 1 至 5 个  $R^q$  取代；

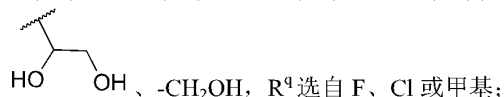
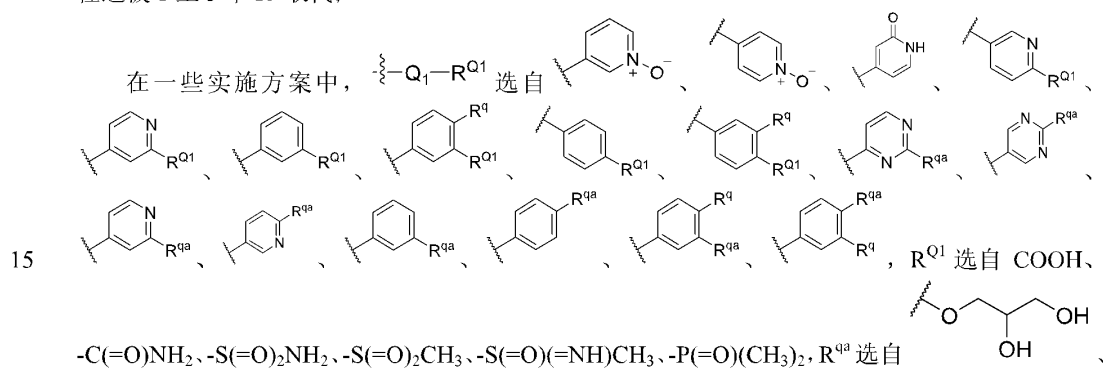
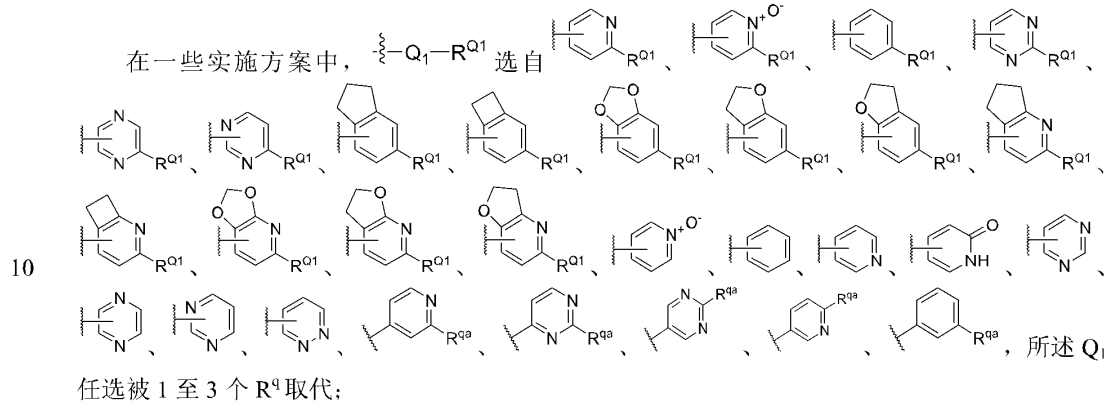
在一些实施方案中， $Q_1$  选自苯基、苯并  $C_{4-6}$  碳环基、苯并 4 至 6 杂环基、5 至 6 元杂芳基、8 至 10 元并环杂芳基或 ，优选地， $Q_1$  选自苯基、吡啶基或 ，所述  $Q_1$  任选被 1 至 4 个  $R^q$  取代；



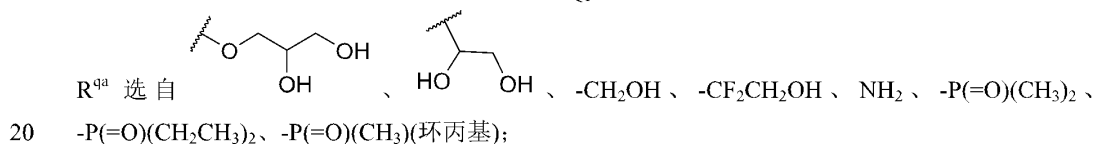


在一些实施方案中,  $R^{Q1}$  选自 H、COOH、 $NR^{q1}R^{q2}$ 、 $-C(=O)NR^{q1}R^{q2}$ 、 $-S(=O)_2NR^{q1}R^{q2}$ 、OH、  
 5  $=O$ 、 $-OR^{q1}$ 、 $-C(=O)R^{q1}$ 、 $-S(=O)_2R^{q1}$ 、 $-S(=O)(=NR^{q1})R^{q2}$  或  $-P(=O)R^{q1}R^{q2}$ ;

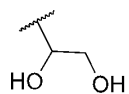
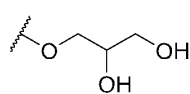
在一些实施方案中,  $R^{Q1}$  选自 H、COOH、 $NH_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、OH、 $=O$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、  
 $-S(=O)_2$ -环丙基、 $-S(=O)(=NH)CH_3$ 、 $-P(=O)(CH_3)_2$ 、 $-P(=O)(CH_2CH_3)_2$ 、 $-P(=O)(CH_3)$ (环丙基);



在一些实施方案中,  $R^{Q1}$  选自 H 时, 所述  $Q_1$  被 1 至 5 个  $R^q$  取代, 且至少有 1 个  $R^q$  选自  $R^{qa}$ ,

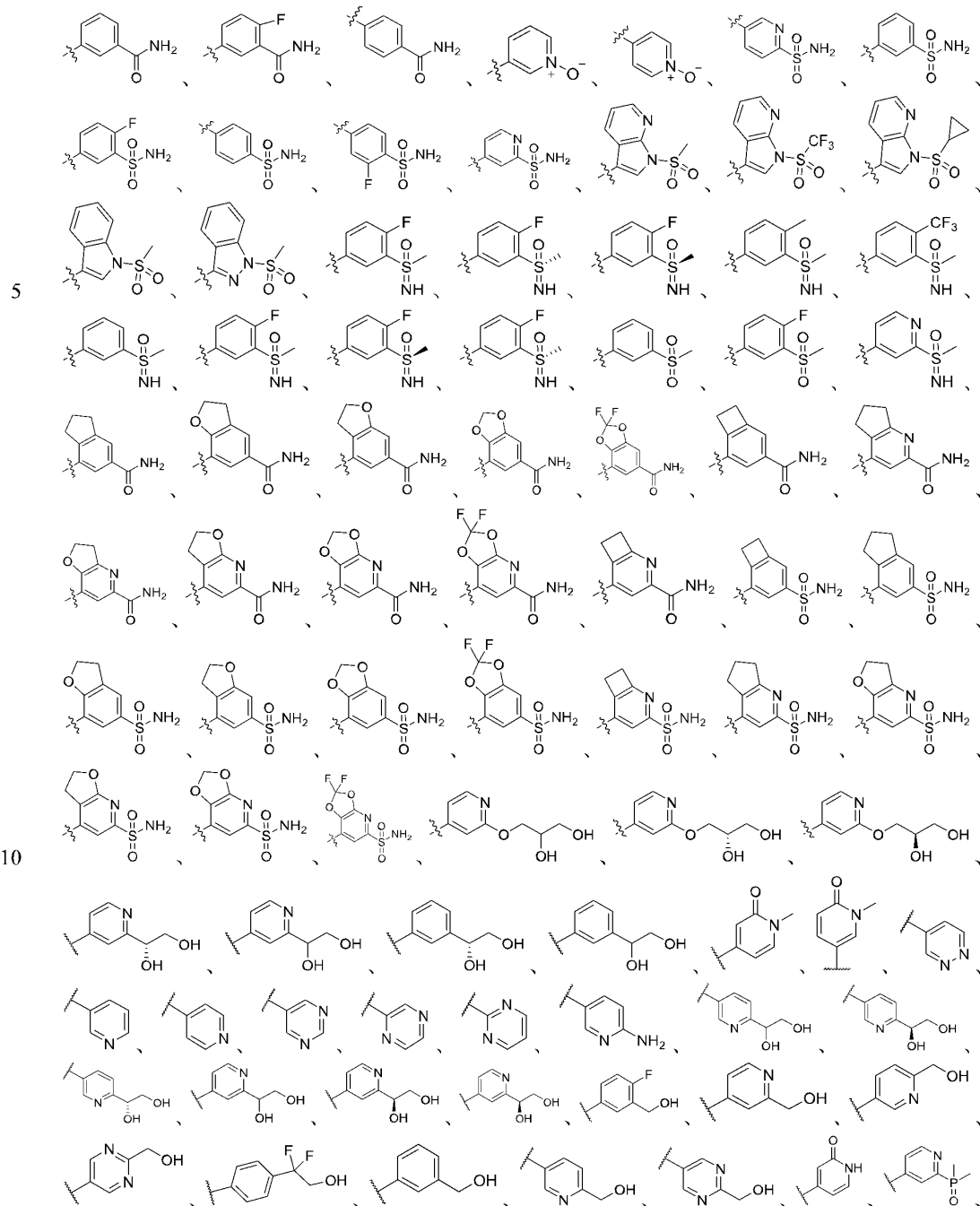


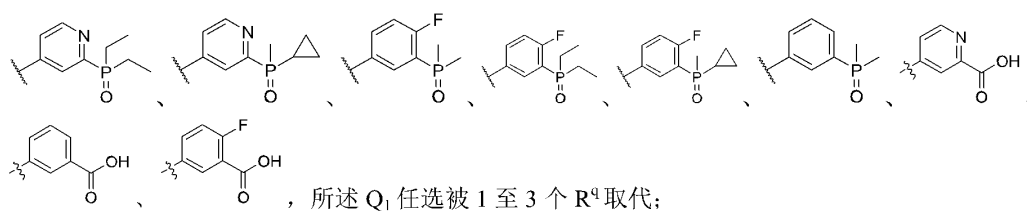
在一些实施方案中,  $R^{qa}$  选自



、 $-CH_2OH$ ;

在一些实施方案中,  $-Q_1-R^{Q1}$  选自





在一些实施方案中， $R^{q1}$ 、 $R^{q2}$  各自独立的选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  碳环基、4 至 7 元杂环基，所述的烷基、碳环基或杂环基任选被 1 至 4 个  $R^k$  取代；

5 作为选择， $R^{q1}$ 、 $R^{q2}$  直接连接形成 4 至 7 元杂环基，所述杂环任选被 1 至 4 个  $R^k$  取代；

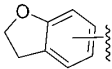
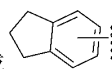
在一些实施方案中， $R^{q1}$ 、 $R^{q2}$  各自独立的选自 H、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  碳环基、4 至 7 元杂环基，所述的烷基、碳环基或杂环基任选被 1 至 4 个  $R^k$  取代；

作为选择， $R^{q1}$ 、 $R^{q2}$  直接连接形成 4 至 7 元杂环基，所述杂环任选被 1 至 4 个  $R^k$  取代；

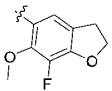
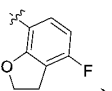
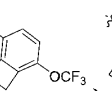
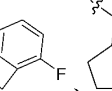
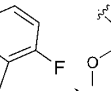
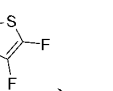
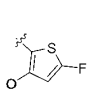
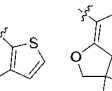
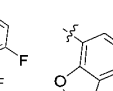
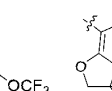
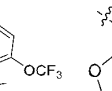
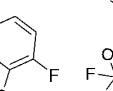
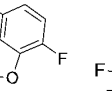
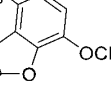
10 在一些实施方案中， $R^{q1}$ 、 $R^{q2}$  各自独立的选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基或环戊基，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基或环戊基任选被 1 至 4 个  $R^k$  取代；

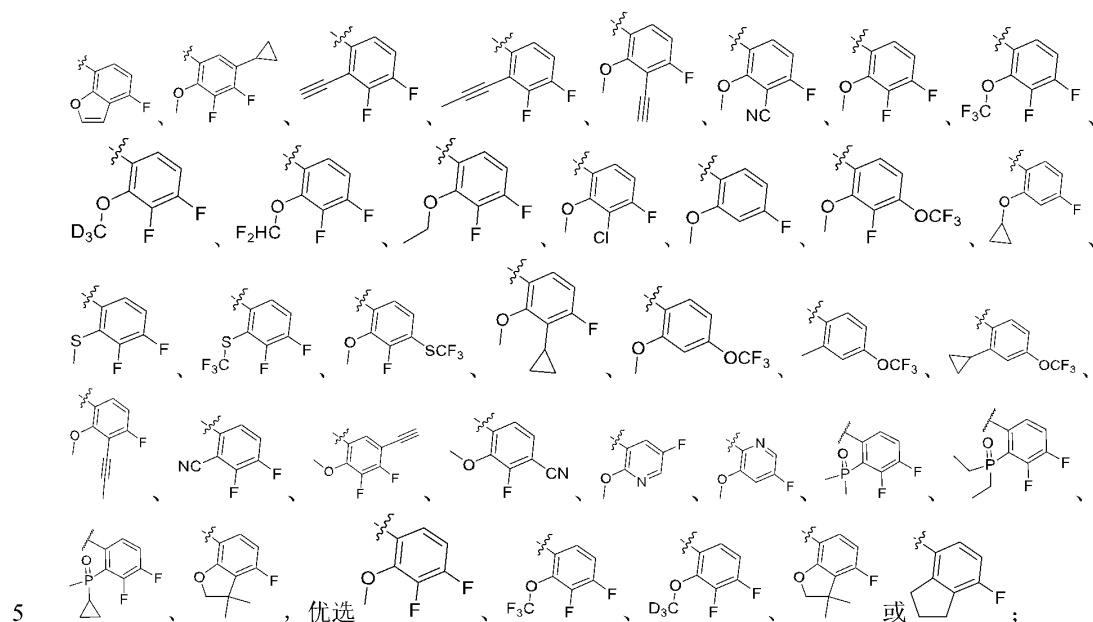
在一些实施方案中，B 选自  $C_{6-10}$  芳基、5 至 10 元杂芳基、 $C_{5-10}$  碳环基、5 至 10 元杂环基，所述芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选被 1 至 4 个  $R^B$  取代；

15 在一些实施方案中，B 选自苯基、苯并  $C_{4-6}$  碳环基、苯并 4 至 6 杂环基、5 至 6 元杂芳基、8 至 10 元并环杂芳基，所述 B 任选被 1 至 4 个  $R^B$  取代；

在一些实施方案中，B 选自苯基、 或 ，所述 B 任选被 1 至 4 个  $R^B$  取代；

20 在一些实施方案中，B 选自 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、 或苯基，所述 B 任选被 1 至 4 个  $R^B$  取代；

在一些实施方案中，B 选自 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、 或苯基，所述 B 任选被 1 至 4 个  $R^B$  取代；



在一些实施方案中， $R^1$ 、 $R^2$ 各自独立的选自H、卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-SC_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 碳环基、3至7元杂环基，所述烷基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选被1至4个 $R^k$ 取代，条件是 $R^1$ 、 $R^2$ 不同时为H；

10 在一些实施方案中， $R^1$ 、 $R^2$ 各自独立的选自H、卤素、CN、OH、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 碳环基、3至7元杂环基，所述烷基、烯基、炔基、碳环或杂环基任选被1至4个 $R^k$ 取代，条件是 $R^1$ 、 $R^2$ 不同时为H；

在一些实施方案中， $R^1$ 、 $R^2$ 各自独立的选自H、F、Cl、Br、氰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、环丙基、环丁基、乙烯基、乙炔基，所述的甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、环丙基、环丁基、乙烯基、乙炔基任选被1至4个 $R^k$ 取代，条件是 $R^1$ 、 $R^2$ 不同时为H；

15 在一些实施方案中， $R^1$ 、 $R^2$ 各自独立的选自H、甲基、乙基、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ ，条件是 $R^1$ 、 $R^2$ 不同时为H；

20 在一些实施方案中， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^q$ 、 $R^B$ 各自独立的选自H、氘、卤素、CN、OH、 $NH_2$ 、 $NHC_{1-6}$ 烷基、 $N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-SC_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 碳环基、 $-OC_{3-7}$ 碳环基、3至7元杂环基或 $-P(=O)R^{q1}R^{q2}$ ，所述烷基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选被1至4个 $R^k$ 取代；

在一些实施方案中， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^q$ 、 $R^B$ 各自独立的选自H、氘、卤素、CN、OH、 $NH_2$ 、 $NHC_{1-4}$ 烷基、 $N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 碳环基、 $-OC_{3-7}$ 碳环基、3至7元杂环基或 $-P(=O)R^{q1}R^{q2}$ ，所述烷基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选被1至4个 $R^k$ 取代；

25 在一些实施方案中， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^q$ 、 $R^B$ 各自独立的选自H、氘、F、Cl、Br、氰基、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、甲硫基、环丙基、环丙基氧基、环丁基、乙烯基、乙炔基、 $-P(=O)(CH_3)_2$ 、 $-P(=O)(CH_2CH_3)_2$ 、 $-P(=O)(CH_3)(环丙基)$ ，所述的甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、甲硫基、环丙基、环丁基、乙烯基、乙炔基任选被1至4个 $R^k$

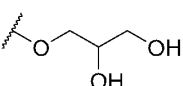
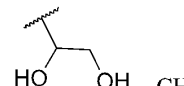
取代;

在一些实施方案中,  $R^3$ 、 $R^4$  各自独立的选自 H、甲基、乙基、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ ;

- 在一些实施方案中,  $R^A$ 、 $R^B$  各自独立的选自 H、F、Cl、Br、氰基、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCD_3$ 、甲基、 $-S$ -甲基、 $-S-CF_3$ 、乙基、异丙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、  
5 异丙基氧基、丙基氧基、环丙基、 $-O$ -环丙基、 $-P(=O)(CH_3)_2$ 、 $-P(=O)(CH_2CH_3)_2$ 、 $-P(=O)(CH_3)$ (环丙基), 所述的甲基、乙基、异丙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、丙基氧基、环丙基任选被 1 至 4 个  $R^k$  取代;

- 在一些实施方案中,  $R^B$  各自独立的选自 F、Cl、Br、氰基、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCD_3$ 、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、丙基氧基、环丙基、 $-O$ -  
10 环丙基;

在一些实施方案中,  $R^A$  各自独立的选自 H、F、Cl、Br、氰基、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCD_3$ 、甲基、 $-S$ -甲基、 $-S-CF_3$ 、乙基、异丙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、

异丙基氧基、丙基氧基、环丙基、 $-O$ -环丙基、、、 $-CH_2OH$ 、 $-CF_2CH_2OH$ ;

在一些实施方案中,  $R^A$  各自独立的选自 F、Cl、Br、氰基、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ ;

- 15 在一些实施方案中, 任一个  $R^A$  选自  $R^{Aa}$ ;

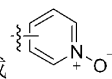
在一些实施方案中,  $R^k$  选自氘、 $=O$ 、卤素、CN、OH、 $NH_2$ 、 $NHC_{1-6}$  烷基、 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $-OC_{1-6}$  烷基、 $-SC_{1-6}$  烷基、 $-O-C_{3-6}$  碳环基、 $-O$ -3 至 7 元杂环基、 $-NH-C_{3-6}$  碳环基、 $-NH$ -3 至 7 元杂环基、 $-C_{1-4}$  亚烷基- $C_{3-6}$  碳环基、 $-C_{1-4}$  亚烷基-3 至 7 元杂环基、 $C_{3-6}$  碳环基、3 至 7 元杂环基, 所述的烷基、亚烷基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选被 1 至 4  
20 个选自氘、卤素、 $=O$ 、CN、OH、 $NH_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基的取代基所取代;

在一些实施方案中,  $R^k$  选自氘、 $=O$ 、卤素、CN、OH、 $NH_2$ 、 $NHC_{1-4}$  烷基、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、 $-OC_{1-4}$  烷基、 $-SC_{1-4}$  烷基、 $-O-C_{3-6}$  碳环基、 $-O$ -3 至 7 元杂环基, 所述的烷基、亚烷基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选被 1 至 4 个选自氘、卤素、CN、OH、 $NH_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基的取代基所取代;

- 25 在一些实施方案中,  $R^k$  选自氘、 $=O$ 、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $NH_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 $NH(CH_2CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、 $-O$ -环丙基、 $-NH$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丁基、 $-CH_2$ -环戊基、 $-CH_2$ -环己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基, 所述的甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基任选被 1 至 4 个选自氘、卤素、CN、OH、 $NH_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基的取代基  
30 所取代;

在一些实施方案中,  $R^k$  选自氘、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $-CH_2OH$ 、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、 $-O$ -环丙基、 $-NH$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丁基、 $-CH_2$ -环戊基、 $-CH_2$ -环己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

- 作为本发明的第一种实施方案, 前述通式(I)所示化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化  
35 物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶,

$Q_1$  选自  $C_{6-10}$  芳基、5 至 10 元杂芳基、 $C_{5-10}$  碳环基、5 至 10 元杂环基或 , 所述芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选被 1 至 5 个  $R^q$  取代;

$R^{Q1}$  选自 H、COOH、 $NR^{q1}R^{q2}$ 、 $-C(=O)NR^{q1}R^{q2}$ 、 $-S(=O)_2NR^{q1}R^{q2}$ 、OH、=O、 $-OR^{q1}$ 、 $-C(=O)R^{q1}$ 、 $-S(=O)_2R^{q1}$ 、 $-S(=O)(=NR^{q1})R^{q2}$  或  $-P(=O)R^{q1}R^{q2}$ ;

- 5  $R^{q1}$ 、 $R^{q2}$  各自独立的选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  碳环基、4 至 7 元杂环基, 所述的烷基、碳环基或杂环基任选被 1 至 4 个  $R^k$  取代;

作为选择,  $R^{q1}$ 、 $R^{q2}$  直接连接形成 4 至 7 元杂环基, 所述杂环基任选被 1 至 4 个  $R^k$  取代;

B 选自  $C_{6-10}$  芳基、5 至 10 元杂芳基、 $C_{5-10}$  碳环基、5 至 10 元杂环基, 所述芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选被 1 至 4 个  $R^B$  取代;

- 10  $R^1$ 、 $R^2$  各自独立的选自 H、卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $-OC_{1-6}$  烷基、 $-SC_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  碳环基、3 至 7 元杂环基, 所述烷基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选被 1 至 4 个  $R^k$  取代, 条件是  $R^1$ 、 $R^2$  不同时为 H;

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^q$ 、 $R^B$  各自独立的选自 H、氘、卤素、CN、OH、 $NH_2$ 、 $NHC_{1-6}$  烷基、 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $-OC_{1-6}$  烷基、 $-SC_{1-6}$  烷基、 $C_{3-7}$  碳环基、 $-OC_{3-7}$  碳环基、3 至 7 元杂环基或  $-P(=O)R^{q1}R^{q2}$ , 所述烷基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选被 1 至 4 个  $R^k$  取代;

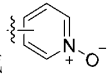
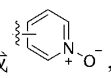
- 15  $R^k$  选自氘、=O、卤素、CN、OH、 $NH_2$ 、 $NHC_{1-6}$  烷基、 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $-OC_{1-6}$  烷基、 $-SC_{1-6}$  烷基、 $-O-C_{3-6}$  碳环基、 $-O-3$  至 7 元杂环基、 $-NH-C_{3-6}$  碳环基、 $-NH-3$  至 7 元杂环基、 $-C_{1-4}$  亚烷基- $C_{3-6}$  碳环基、 $-C_{1-4}$  亚烷基-3 至 7 元杂环基、 $C_{3-6}$  碳环基、3 至 7 元杂环基, 所述的烷基、亚烷基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选被 1 至 4 个选自氘、卤素、=O、CN、OH、 $NH_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基的取代基所取代。

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

$R^{q1}$ 、 $R^{q2}$  各自独立的选自 H、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  碳环基、4 至 7 元杂环基, 所述的烷基、碳环基或杂环基任选被 1 至 4 个  $R^k$  取代;

- 25 作为选择,  $R^{q1}$ 、 $R^{q2}$  直接连接形成 4 至 7 元杂环基, 所述杂环基任选被 1 至 4 个  $R^k$  取代;

$Q_1$  选自苯基、苯并  $C_{4-6}$  碳环基、苯并 4 至 6 杂环基、5 至 6 元杂芳基、8 至 10 元并环杂芳基

或 , 优选地,  $Q_1$  选自苯基、吡啶基或 , 所述  $Q_1$  任选被 1 至 4 个  $R^q$  取代;

B 选自苯基、苯并  $C_{4-6}$  碳环基、苯并 4 至 6 杂环基、5 至 6 元杂芳基、8 至 10 元并环杂芳基, 所述 B 任选被 1 至 4 个  $R^B$  取代;

- 30  $R^1$ 、 $R^2$  各自独立的选自 H、卤素、CN、OH、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、 $-OC_{1-4}$  烷基、 $-SC_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  碳环基、3 至 7 元杂环基, 所述烷基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选被 1 至 4 个  $R^k$  取代, 条件是  $R^1$ 、 $R^2$  不同时为 H;

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^q$ 、 $R^B$  各自独立的选自 H、氘、卤素、CN、OH、 $NH_2$ 、 $NHC_{1-4}$  烷基、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、 $-OC_{1-4}$  烷基、 $-SC_{1-4}$  烷基、 $C_{3-7}$  碳环基、 $-OC_{3-7}$  碳环基、3 至 7 元杂环基或  $-P(=O)R^{q1}R^{q2}$ , 所述烷基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选被 1 至 4 个  $R^k$  取代;

- 35  $R^k$  选自氘、=O、卤素、CN、OH、 $NH_2$ 、 $NHC_{1-4}$  烷基、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基、

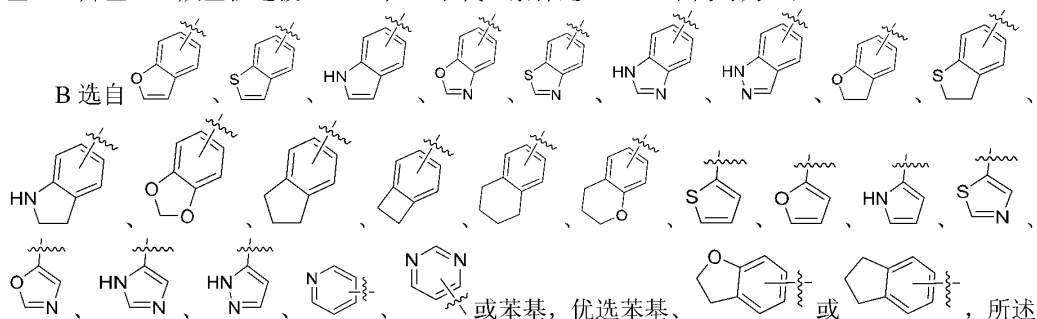
C<sub>2-4</sub> 炔基、-OC<sub>1-4</sub> 烷基、-SC<sub>1-4</sub> 烷基、-O-C<sub>3-6</sub> 碳环基、-O-3 至 7 元杂环基, 所述的烷基、亚烷基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选被 1 至 4 个选自氘、卤素、CN、OH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代;

其余基团定义与本发明第一种实施方案相同。

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

R<sup>q1</sup>、R<sup>q2</sup> 各自独立的选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基或环戊基, 所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基或环戊基任选被 1 至 4 个 R<sup>k</sup> 取代;

- 10 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、氰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、环丙基、环丁基、乙烯基、乙炔基, 所述的甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、环丙基、环丁基、乙烯基、乙炔基任选被 1 至 4 个 R<sup>k</sup> 取代, 条件是 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 不同时为 H;

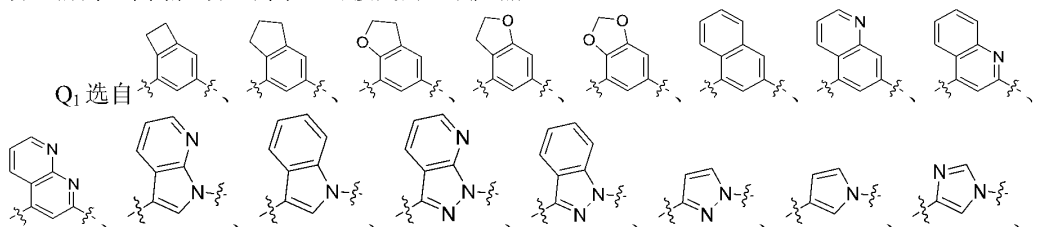


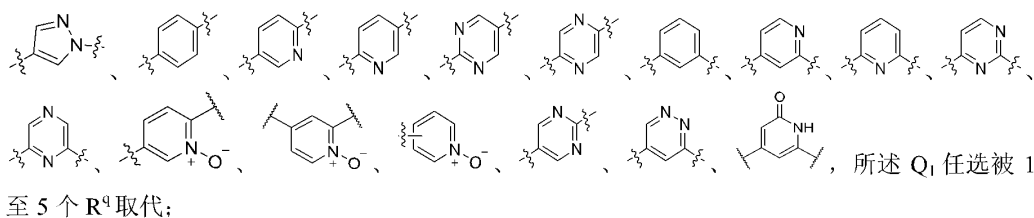
- 15 B 任选被 1 至 4 个 R<sup>B</sup> 取代;

- R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>q</sup>、R<sup>B</sup> 各自独立的选自 H、氘、F、Cl、Br、氰基、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、甲硫基、环丙基、环丙基氧基、环丁基、乙烯基、乙炔基、-P(=O)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-P(=O)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-P(=O)(CH<sub>3</sub>)(环丙基), 所述的甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、甲硫基、环丙基、环丁基、乙烯基、乙炔基任选被 1 至 4 个 R<sup>k</sup> 取代; R<sup>k</sup> 选自氘、=O、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH<sub>2</sub>、NH(CH<sub>3</sub>)、NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、-O-环丙基、-NH-环丙基、-CH<sub>2</sub>-环丙基、-CH<sub>2</sub>-环丁基、-CH<sub>2</sub>-环戊基、-CH<sub>2</sub>-环己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基, 所述的甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基任选被 1 至 4 个选自氘、卤素、CN、OH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代;

- 25 其余基团定义与本发明第一种或者第二种实施方案相同。

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





$R^3$ 、 $R^4$  各自独立的选自 H、甲基、乙基、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ ;

5  $R^1$ 、 $R^2$  各自独立的选自 H、甲基、乙基、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ , 条件是  $R^1$ 、 $R^2$  不同时为 H;

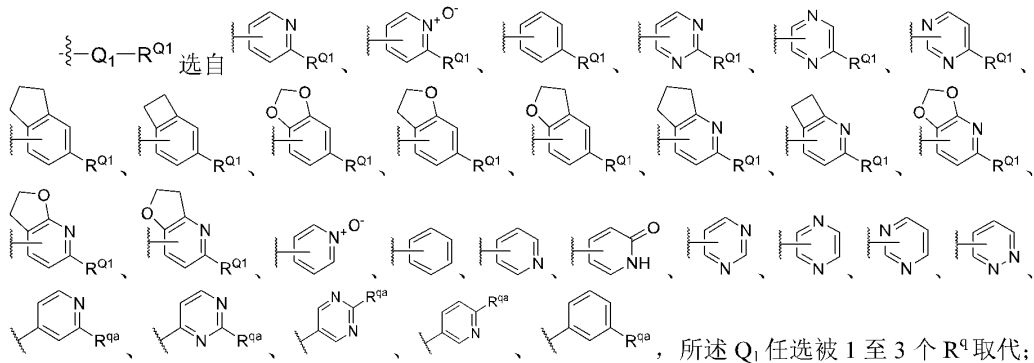
$R^a$ 、 $R^b$  各自独立的选自 H、F、Cl、Br、氰基、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCD_3$ 、甲基、 $-S$ -甲基、 $-S-CF_3$ 、乙基、异丙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、环丙基、 $-O$ -环丙基、 $-P(=O)(CH_3)_2$ 、 $-P(=O)(CH_2CH_3)_2$ 、 $-P(=O)(CH_3)$ (环丙基), 所述的甲基、乙基、异丙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、环丙基任选被 1 至 4 个  $R^k$  取代;

10  $R^k$  选自氘、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $-CH_2OH$ 、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、 $-O$ -环丙基、 $-NH$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丁基、 $-CH_2$ -环戊基、 $-CH_2$ -环己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基;

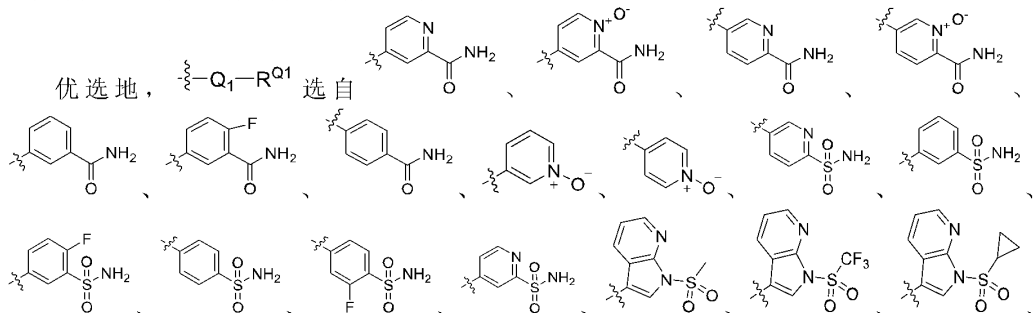
其余基团定义与本发明第一种、第二种或第三种实施方案相同。

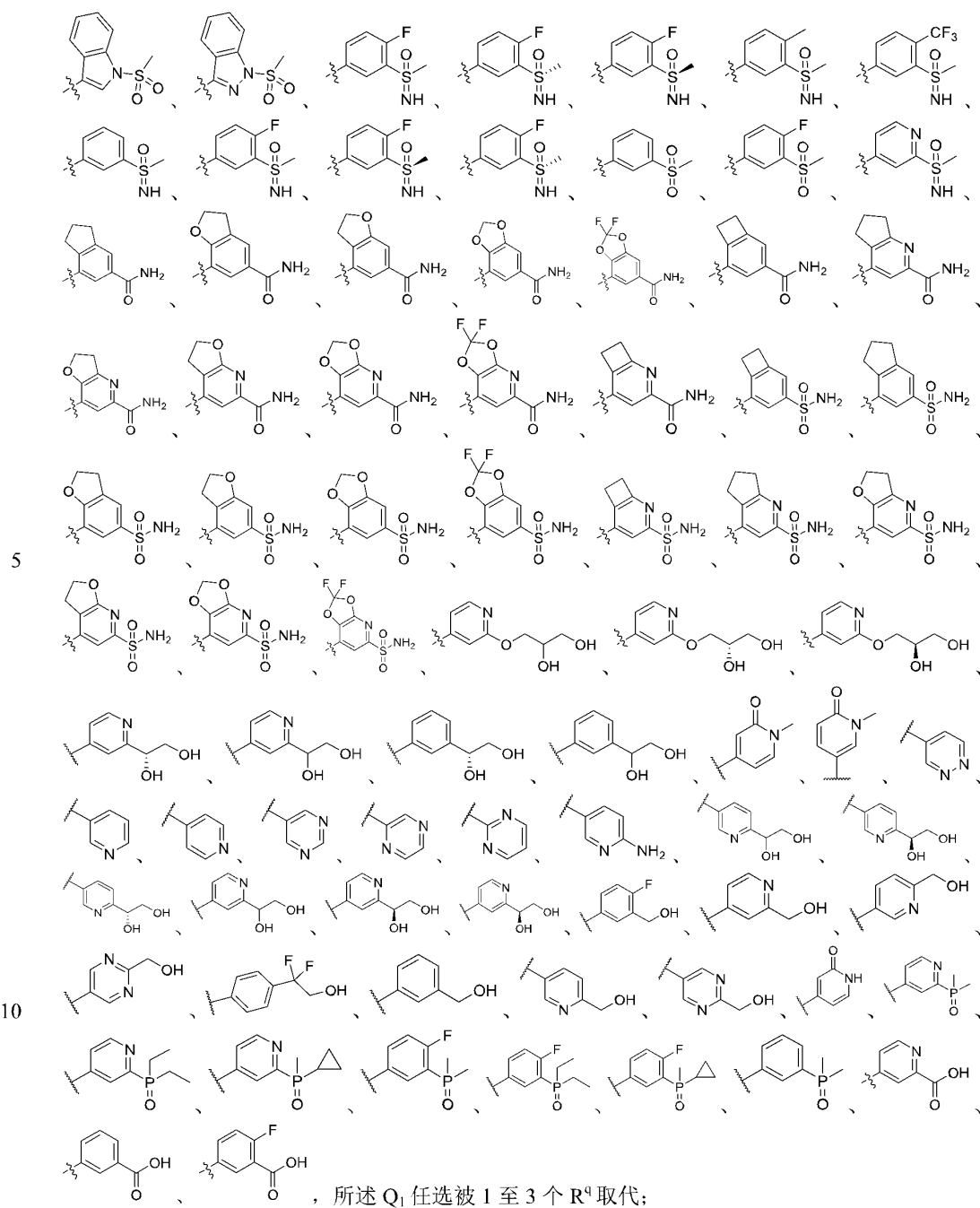
作为本发明的第五种实施方案, 上述通式(I)所示化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化

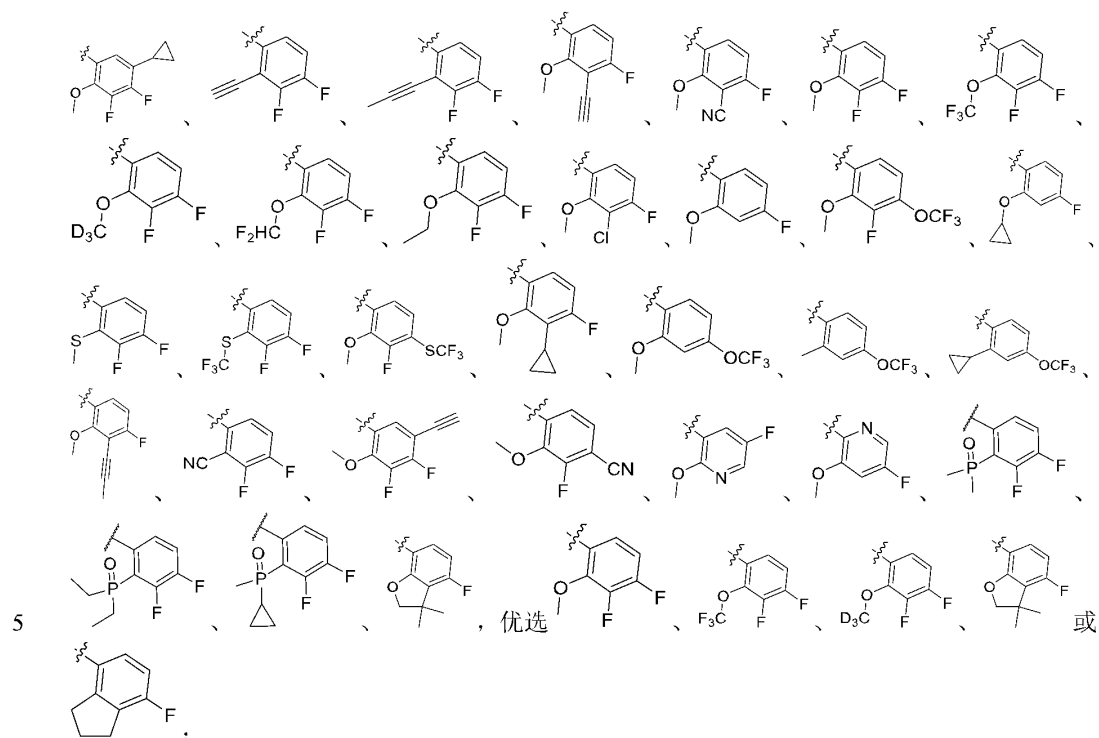
15 物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶,



20  $R^{qa}$  选自  $-CH_2OH$ 、 $-CF_2CH_2OH$ 、 $NH_2$ 、 $-P(=O)(CH_3)_2$ 、 $-P(=O)(CH_2CH_3)_2$ 、 $-P(=O)(CH_3)$ (环丙基);



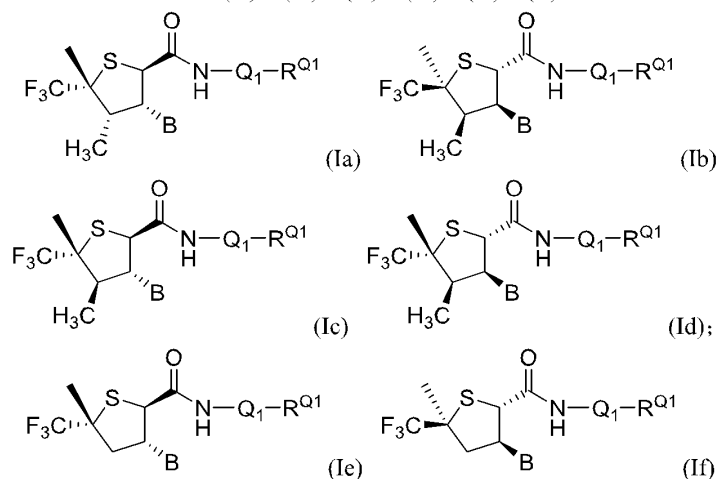




其余基团定义与本发明第一种、第二种、第三种或第四种实施方案相同。

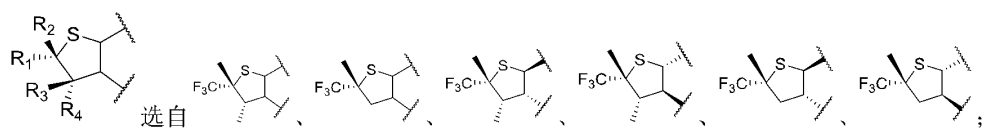
作为本发明的第六种实施方案,上述通式(I)所示化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶,

10 通式(I)所示的化合物选自通式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)



其余基团定义与本发明第一种、第二种、第三种、第四种或第五种实施方案相同。

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



其余基团定义与本发明第一种、第二种、第三种、第四种或第五种实施方案相同。

本发明涉及如下所示的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中该化合物选自表 E 如下所示结构之一。

5

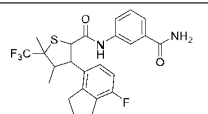
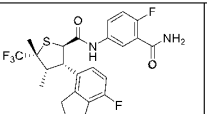
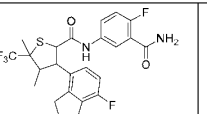
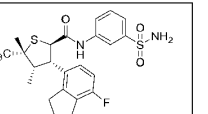
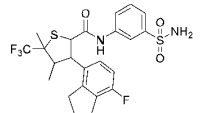
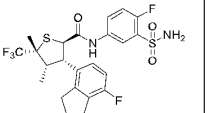
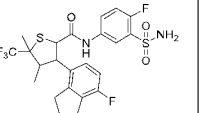
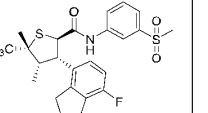
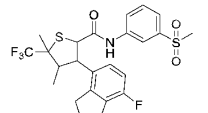
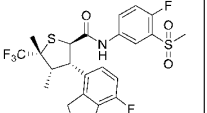
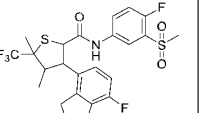
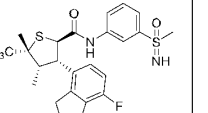
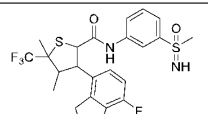
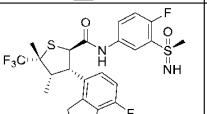
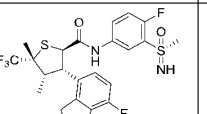
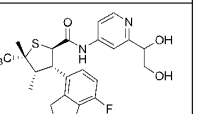
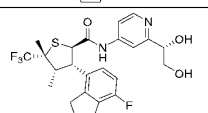
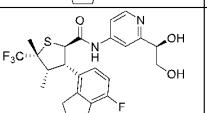
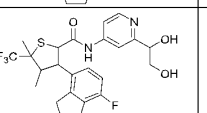
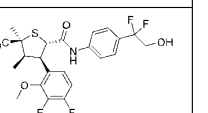
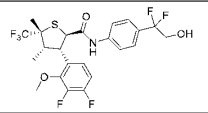
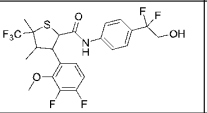
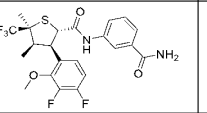
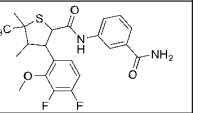
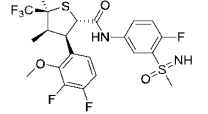
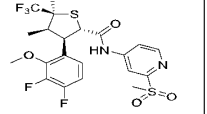
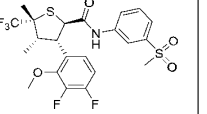
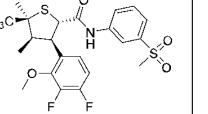
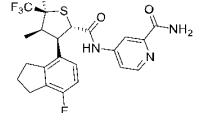
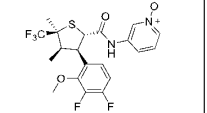
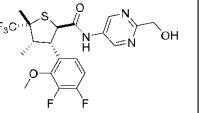
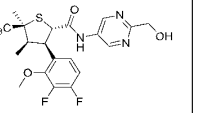
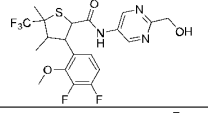
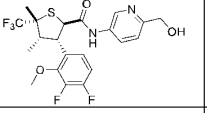
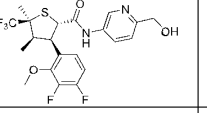
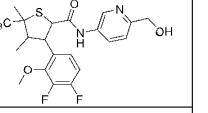
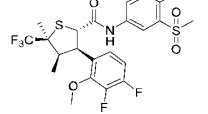
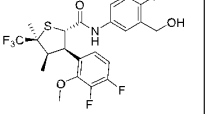
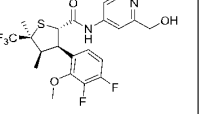
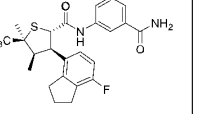
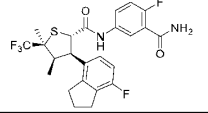
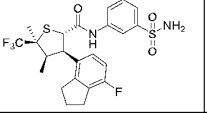
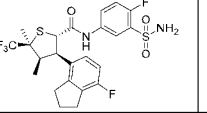
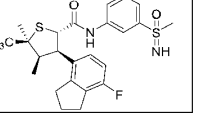
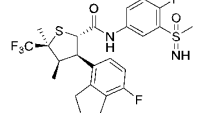
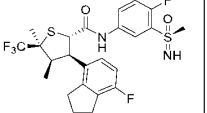
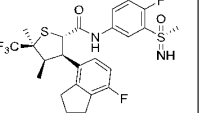
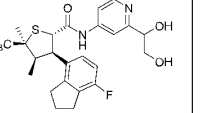
表 E

|    |  |  |  |  |
|----|--|--|--|--|
| 1  |  |  |  |  |
| 2  |  |  |  |  |
| 3  |  |  |  |  |
| 4  |  |  |  |  |
| 5  |  |  |  |  |
| 6  |  |  |  |  |
| 7  |  |  |  |  |
| 8  |  |  |  |  |
| 9  |  |  |  |  |
| 10 |  |  |  |  |

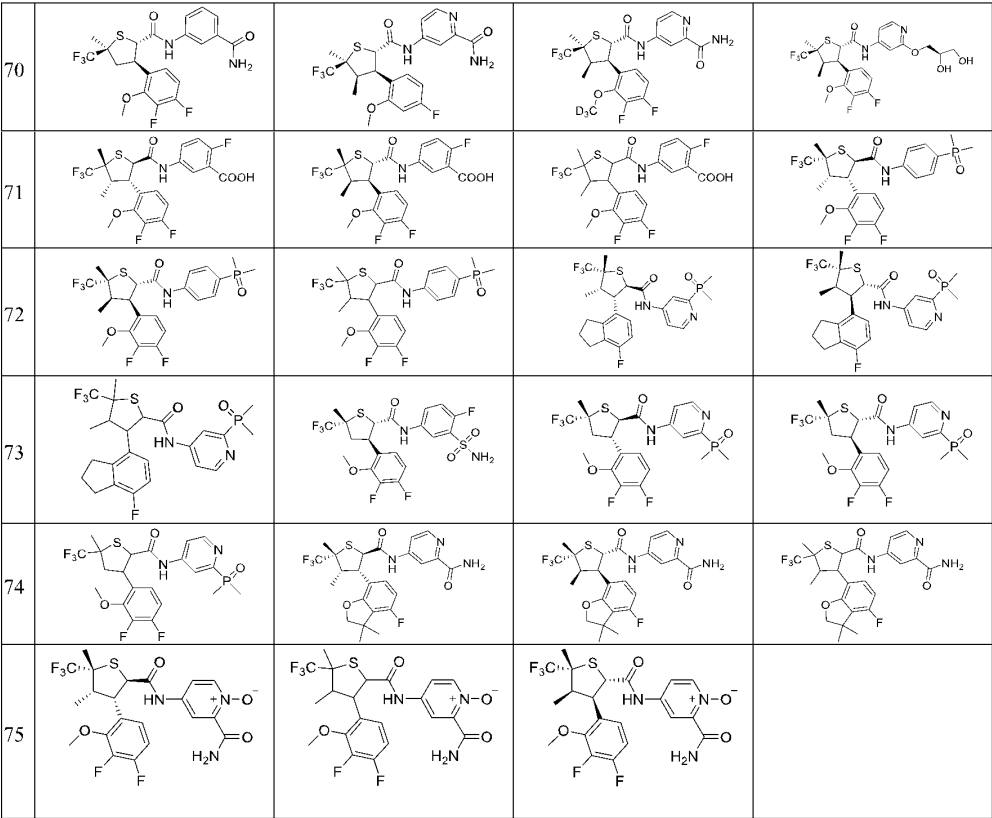
|    |  |  |  |  |
|----|--|--|--|--|
| 11 |  |  |  |  |
| 12 |  |  |  |  |
| 13 |  |  |  |  |
| 14 |  |  |  |  |
| 15 |  |  |  |  |
| 16 |  |  |  |  |
| 17 |  |  |  |  |
| 18 |  |  |  |  |
| 19 |  |  |  |  |
| 20 |  |  |  |  |
| 21 |  |  |  |  |
| 22 |  |  |  |  |

|    |  |  |  |  |
|----|--|--|--|--|
| 23 |  |  |  |  |
| 24 |  |  |  |  |
| 25 |  |  |  |  |
| 26 |  |  |  |  |
| 27 |  |  |  |  |
| 28 |  |  |  |  |
| 29 |  |  |  |  |
| 30 |  |  |  |  |
| 31 |  |  |  |  |
| 32 |  |  |  |  |
| 33 |  |  |  |  |
| 34 |  |  |  |  |

|    |  |  |  |  |
|----|--|--|--|--|
| 35 |  |  |  |  |
| 36 |  |  |  |  |
| 37 |  |  |  |  |
| 38 |  |  |  |  |
| 39 |  |  |  |  |
| 40 |  |  |  |  |
| 41 |  |  |  |  |
| 42 |  |  |  |  |
| 43 |  |  |  |  |
| 44 |  |  |  |  |
| 45 |  |  |  |  |

|    |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 46 |    |    |    |    |
| 47 |    |    |    |    |
| 48 |    |    |    |    |
| 49 |    |    |    |    |
| 50 |    |    |    |    |
| 51 |   |   |   |   |
| 52 |  |  |  |  |
| 53 |  |  |  |  |
| 54 |  |  |  |  |
| 55 |  |  |  |  |
| 56 |  |  |  |  |
| 57 |  |  |  |  |

|    |  |  |  |  |
|----|--|--|--|--|
| 58 |  |  |  |  |
| 59 |  |  |  |  |
| 60 |  |  |  |  |
| 61 |  |  |  |  |
| 62 |  |  |  |  |
| 63 |  |  |  |  |
| 64 |  |  |  |  |
| 65 |  |  |  |  |
| 66 |  |  |  |  |
| 67 |  |  |  |  |
| 68 |  |  |  |  |
| 69 |  |  |  |  |



本发明涉及一种药物组合物，包括任意上述化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，以及药学上可接受的载体。

5 本发明涉及一种药物组合物，包括治疗有效量的本发明上述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，以及药学上可接受的载体。

在一些实施方案中，本发明的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”。

本申请中所述“有效量”或“治疗有效量”是指给予足够量的本申请公开的化合物，其将在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症(例如治疗或/和减轻疼痛)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量。治疗有效量的实例包括但不限于 1-1500mg、1-1200mg、1-1000mg、1-900mg、1-800mg、1-700mg、1-600mg、2-600mg、3-600mg、4-600mg、5-600mg、6-600mg、10-600mg、20-600mg、25-600mg、30-600mg、40-600mg、50-600mg、60-600mg、70-600mg、75-600mg、80-600mg、90-600mg、100-600mg、200-600mg、1-500mg、2-500mg、3-500mg、4-500mg、5-500mg、6-500mg、10-500mg、20-500mg、25-500mg、30-500mg、40-500mg、50-500mg、60-500mg、70-500mg、75-500mg、80-500mg、90-500mg、100-500mg、125-500mg、150-500mg、200-500mg、250-500mg、300-500mg、400-500mg、5-400mg、10-400mg、20-400mg、25-400mg、30-400mg、40-400mg、50-400mg、60-400mg、70-400mg、

75-400mg、80-400mg、90-400mg、100-400mg、125-400mg、150-400mg、200-400mg、250-400mg、300-400mg、1-300mg、2-300mg、5-300mg、10-300mg、20-300mg、25-300mg、30-300mg、40-300mg、50-300mg、60-300mg、70-300mg、75-300mg、80-300mg、90-300mg、100-300mg、125-300mg、150-300mg、200-300mg、250-300mg、1-200mg、2-200mg、5-200mg、10-200mg、20-200mg、25-200mg、30-200mg、40-200mg、50-200mg、60-200mg、70-200mg、75-200mg、80-200mg、90-200mg、100-200mg、125-200mg、150-200mg、80-1000mg、80-800mg。

在一些实施方案中，该药物组合物包括但不限于 1-1000mg、20-800mg、40-800mg、40-400mg、25-200mg、1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、300mg、320mg、400mg、480mg、500mg、600mg、640mg、840mg 的本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶。

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

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

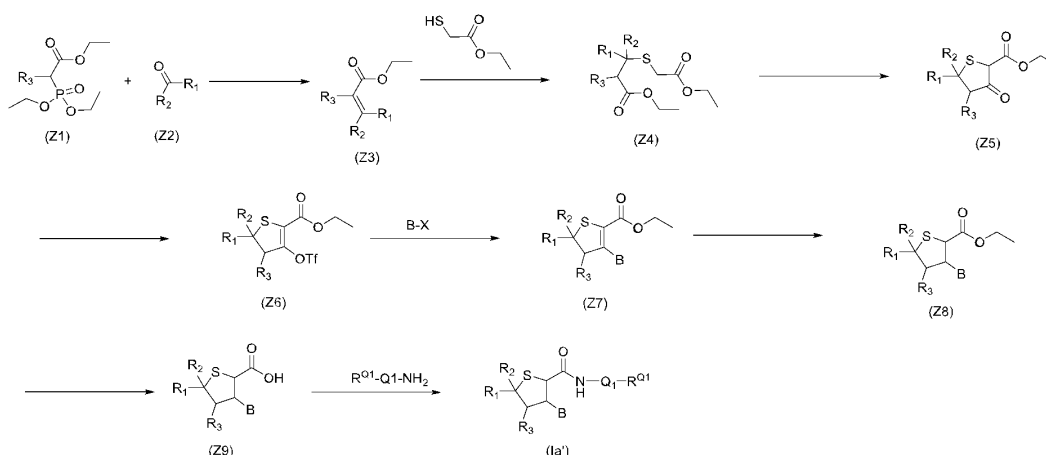
本发明涉及一种试剂盒，该试剂盒可以包括单剂量或多剂量形式的组合物，该试剂盒包含本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，本发明化合物的或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶的量与上述药物组合物中其量相同。

本发明涉及任意上述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶在用于制备治疗或/和减轻疼痛药物中的应用。

本发明涉及上述的药物组合物在用于制备治疗或/和减轻疼痛药物中的应用。

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

合成方法一：



- 通式(Z1)与通式(Z2)通过 Wittig 反应得到对应通式(Z3), 通式(Z3)通过与巯基乙酸乙酯加成反应得到对应通式(Z4), 通式(Z4)分子内酯缩合得到对应通式(Z5), 通式(Z5)上保护基得到对应通式 (Z6), 通式(Z6)和片段(B-X)偶联得到对应通式(Z7), 通式(Z7)还原得到对应通式(Z8), 通式(Z8)和氨基片段(R<sup>Q1</sup>-Q1-NH<sub>2</sub>)缩合得到对应通式(Ia')。

X 为卤素、硼酸或硼酯。

除非有不同的陈述, 在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

- 本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮、F、Cl、Br、I 均包括它们的同位素情况, 及本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫或氮任选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 <sup>12</sup>C、<sup>13</sup>C 和 <sup>14</sup>C, 氢的同位素包括氕(H)、氘(D, 又叫重氢)、氚(T, 又叫超重氢), 氧的同位素包括 <sup>16</sup>O、<sup>17</sup>O 和 <sup>18</sup>O, 硫的同位素包括 <sup>32</sup>S、<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>S 和 <sup>36</sup>S, 氮的同位素包括 <sup>14</sup>N 和 <sup>15</sup>N, 氟的同位素包括 <sup>17</sup>F 和 <sup>19</sup>F, 氯的同位素包括 <sup>35</sup>Cl 和 <sup>37</sup>Cl, 溴的同位素包括 <sup>79</sup>Br 和 <sup>81</sup>Br。

- “卤素”是指 F、Cl、Br 或 I。

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

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

- “亚烷基”是指取代的或者未取代的直链和支链的二价饱和烃基, 包括-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-(v 为 1 至 10 的整数), 亚烷基实施例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基和亚丁基等。

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

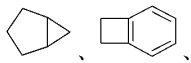
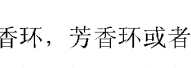
“杂环烷基”是指取代的或者未取代的饱和的含有杂原子的环烷基，包括但不限于 3 至 10 个原子、3 至 8 个原子，包含 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，杂环烷基的环中选择性取代的 N、S 可被氧化成各种氧化态。杂环烷基可以连接在杂原子或者碳原子上，杂环烷基可以连接在芳香环上或者非芳香环上，杂环烷基可以连接有桥环或者螺环，非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢-2H-吡喃基、二氧戊环基、二氧六环基、吡咯烷基、哌啶基、咪唑烷基、噁唑烷基、噁嗪烷基、吗啉基、六氢嘧啶基、哌嗪基。杂环烷基可以是一价、二价、三价或四价。

“烯基”是指取代的或者未取代的直链和支链的不饱和烃基，其具有至少 1 个，通常有 1、2 或 3 个碳碳双键，主链包括但不限于 2 至 10 个、2 至 6 个或 2 至 4 个碳原子，烯基实施例包括但不限于乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、1-辛烯基、3-辛烯基、1-壬烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、4-癸烯基、1,3-丁二烯、1,3-戊二烯、1,4-戊二烯和 1,4-己二烯等；本文中出现的烯基，其定义与本定义一致。烯基可以是一价、二价、三价或四价。

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

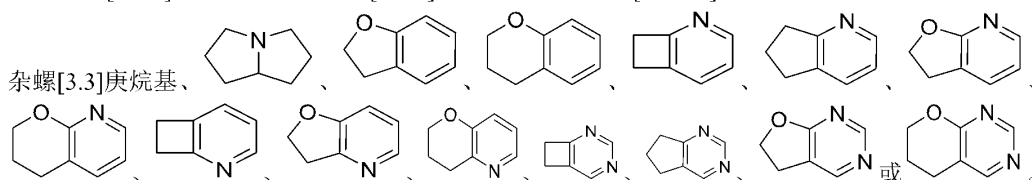
“烷氧基”是指取代的或者未取代的-O-烷基。非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基。

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

或 、、。  
“碳环基”或“碳环”可以是一价、二价、三价或四价。

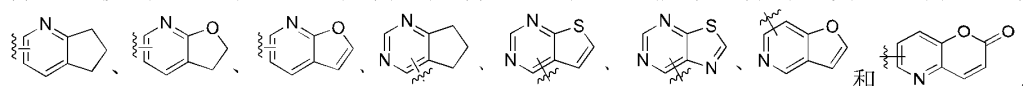
“杂环基”或“杂环”是指取代的或未取代的饱和或不饱和的芳香环或者非芳香环，芳香环或者非芳香环可以是 3 至 8 元的单环、4 至 12 元双环或者 10 至 15 元三环体系，且包含 1 个或多个(包括但不限于 2、3、4 或 5 个)个选自 N、O 或 S 的杂原子，杂环基的环中选择性取代的 N、S 可被氧化成各种氧化态。杂环基可以连接在杂原子或者碳原子上，杂环基可以连接在芳香环上或者非芳香环上，杂环基可以连接有桥环或者螺环，非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、氮杂环庚基、吡啶基、

- 呋喃基、噻吩基、吡喃基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二噻基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二噻戊环基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基、苯并二氢呋喃基、吡咯基、吡啶基、噻唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并吡咯基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并吡啶基、苯并嘧啶基、苯并吡嗪基、哌嗪基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基、氧



“杂环基”或“杂环”可以是一价、二价、三价或四价。

- 10 “杂芳基”或“杂芳环”是指取代或未取代的芳香族烃基，且含有 1 至 5 个选杂原子或含有杂原子的基团(包括但不限于 N、O 或 S(=O)<sub>n</sub>, n 为 0、1、2)，杂芳香环中环原子个数包括但不限于 5 至 15、5 至 10 或 5 至 6 个。杂芳基的非限制性实施例包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡喃基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、苯并吡啶、苯并咪唑、苯并吡啶、吡咯并吡啶等。所述杂芳基环可以稠合于饱和或不饱和的碳环或杂环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，非限制性实施例包含



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

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

- “1 至 X 个选自.....取代基所取代”是指被 1、2、3....X 个选自.....取代基所取代，X 选自 1 至 10 之间的任意整数。如“1 至 4 个  $R^k$  取代”是指被 1、2、3 或 4 个  $R^k$  取代。如“1 至 5 个选自.....取代基所取代”是指被 1、2、3、4 或 5 个选自.....取代基所取代。如“杂桥环任选被 1 至 4 个选自 D 或 F 的取代基所取代”是指杂桥环任选被 1、2、3 或 4 个选自 D 或 F 的取代基所取代。

X-Y 元的环(X 为整数，且  $3 \leq X < Y$ ，Y 选自 4 至 12 之间的任意整数)包括了 X、X+1、X+2、X+3、X+4...Y 元的环。环包括了杂环、碳环、芳环、芳基、杂芳基、环烷基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环。如“4-7 元杂单环”是指 4 元、5 元、6 元或 7 元的杂单环，“5-10 元杂并环”

是指 5 元、6 元、7 元、8 元、9 元或 10 元的杂并环。

“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。

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

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

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

“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。

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

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

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

## 具体实施方式

以下实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但不限于此。

- 20 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 ( $\delta$ ) 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))；

- 25 HPLC 的测定使用 Agilent 1260DAD 高压液相色谱仪 (Zorbax SB-C18 100  $\times$  4.6 mm, 3.5  $\mu$ M)；

prep-HPLC 制备(条件一)：仪器：Waters AutoP；制备柱：Sunfire C18 (19mm $\times$ 250mm)。配制方法：样品用甲醇溶解，0.45 $\mu$  m 滤头过滤，制成样品液。流动相体系：乙腈/水 (0.1%三氟乙酸)；梯度洗脱，乙腈含量从 35%到 80%，流速：15 mL/分钟，洗脱时间：20 分钟。

- 30 prep-HPLC 制备条件(条件二)：仪器：Waters 2767 制备液相；制备柱：SunFire C18 (19 mm  $\times$  250 mm)。样品用 DMF 溶解，0.45 $\mu$  m 滤头过滤，制成样品液。流动相体系：乙腈/水 (0.1%三氟乙酸)；梯度洗脱，乙腈含量从 10%到 70%；流速 17 mL/分钟；洗脱时间 20 分钟。

- prep-HPLC(中性制备)：仪器：采用 Waters AutoP，制备柱：XSelect C18 (19mm $\times$ 250mm)。配制方法：粗品用甲醇溶解，0.45 $\mu$  m 滤头过滤，制成样品液。流动相体系：乙腈/水 (5mM 乙酸铵)；梯度洗脱，乙腈含量 30%-80%，流速：15 mL/分钟，洗脱时间：20 分钟。

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；

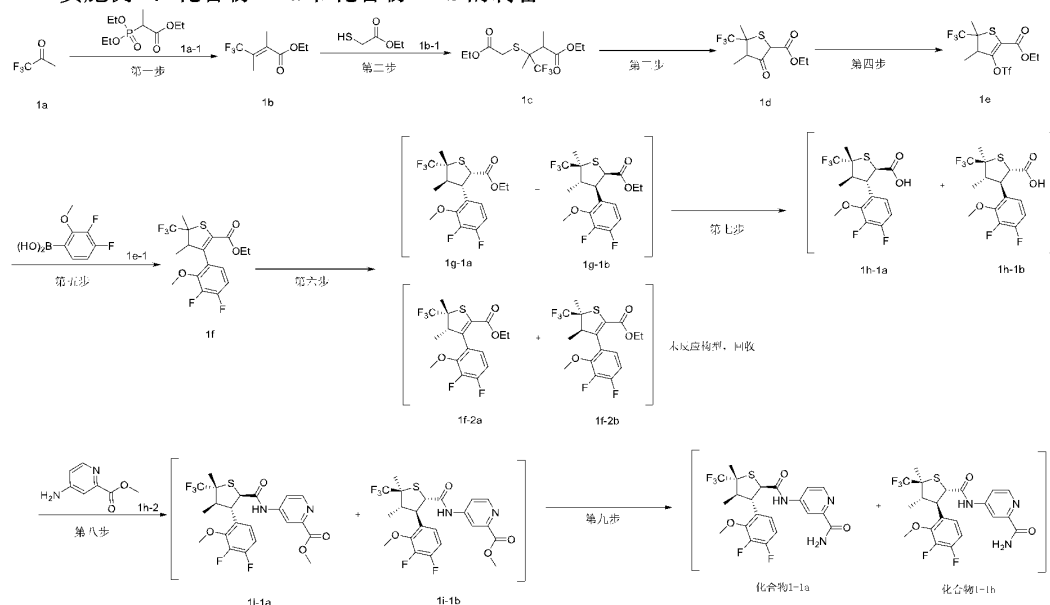
柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体。

为了完成本发明的目的，根据本领域技术人员已知的有机合成技术，从市售的化学品和/或化学文献中描述的化合物开始，制备本文所述反应中使用的化合物“商业上可用的化学品”是从标准的商业来源获得的，包括上海阿拉丁生化科技股份有限公司，上海麦克林生化科技有限公司，Sigma-Aldrich，阿法埃莎(中国)化学有限公司，梯希爱(上海)化成工业发展有限公司，安耐吉化学，上海泰坦科技股份有限公司，科龙化工，百灵威科技有限公司等。

TCFH：四甲基氯代脲六氟磷酸酯；THF：四氢呋喃；DMF：N,N-二甲基甲酰胺；DIPEA：N,N-二异丙基乙胺；HATU：CAS 148893-10-1；T3P(50%wt in EtOAc)：CAS 68957-94-8

保留时间：如果实施例中无特殊说明，代表分析方法对应的保留时间。

### 实施例 1：化合物 1-1a 和化合物 1-1b 的制备



#### 15 第一步：化合物 1b 的制备

冰浴下，将 1a-1 (30.96 g, 129.95 mmol)溶于四氢呋喃(130 mL)中，分批次加入氢氧化钠 (5.20 g, 130 mmol)，氮气氛围和冰浴下反应 30 分钟，将 1a (11.20 g, 100 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中，滴加至反应体系中，氮气氛围下，自然升温至室温反应 18h。冰浴下，向反应体系缓慢滴加 1N 盐酸至 pH=7~8，乙醚萃取(150 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩(常温浓缩)得粗品，粗品经硅胶柱层析纯化得 1b (14.1g, 产率 71.88%，E/Z 构型混合物)。

#### 第二步：化合物 1c 的制备

冰浴下，将 1b-1 (8.63 g, 71.88 mmol) 加至圆底烧瓶中，将吡啶(1.22 g, 14.38 mmol) 滴加至体系中，滴加 1b (6.0 g, 71.88 mmol)，氮气保护下 50℃反应 24h。冰浴下，加入 0.1N 盐酸(100 mL) 淬灭反应，乙醚(100 mL×3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩(25℃浓缩)得 1c 粗

品, 粗品经硅胶柱层析纯化得 1c (6.3 g, 产率 27.96%)。

LC-MS  $m/z = 317.1 [M+H]^+$

第三步: 化合物 1d 的制备

冰浴下, 将 1c (6.3 g, 19.92 mmol) 溶于乙醚(120 mL)中, 氮气保护下, 向体系缓慢滴加叔丁醇钾 (2.91 g, 25.90 mmol), 冰浴反应 2h。冰浴下, 向反应体系加入冰乙酸(1.56 mL)和水(100 mL)淬灭反应, 乙醚萃取(100 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得 1d。

第四步: 化合物 1e 的制备

将 1d (4.05 g, 15 mmol)溶于二氯甲烷(40 mL)中, -78℃预冷 15 分钟, 氮气氛围下滴加 N,N-二异丙基乙胺 (2.32 g, 17.99 mmol), 将三氟甲磺酸酐(4.23 g, 15 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中缓慢滴加至体系中, 加毕, -78℃下继续反应 2h。冰浴下, 向反应体系缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL)淬灭反应, 二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得 1e (5.2 g, 产率 86.16%)。

第五步: 化合物 1f 的制备

将 1e(5.2 g, 12.92 mmol)溶于甲苯(50 mL)中, 依次加入 1e-1(2.67 g, 14.21 mmol)和 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.75 g, 0.65 mmol), 将磷酸钾(8.23 g, 38.71 mmol)配成 2M 的水溶液加入体系中, 氮气氛围下 100℃反应 6h。冷却反应至室温, 过滤反应体系并用乙酸乙酯(10 mL×2)洗涤滤饼, 滤液分层并收集有机相, 水相用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得 1f (5.1 g, 产率 99.59%)。

LC-MS  $m/z = 397.1 [M+H]^+$

第六步: 化合物 1g-1a 和 1g-1b 的制备

将 1f (3.7 g, 9.33 mmol) 溶于甲醇(50 mL)中, 加入钯碳 (1.99 g, 18.56 mmol), 加毕, 氢气氛围下增压到 2Mpa 室温反应 24h。过滤反应并浓缩滤液得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得 1g-1a 和 1g-1b 的混合物 (1.02 g, 产率 27.44%), 并回收未反应构型原料 1f-2a 和 1f-2b 的混合物 (0.148 g, 产率 4.00%)。

1g-1a 和 1g-1b 的混合物:

LC-MS  $m/z = 399.4 [M+H]^+$

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 4H), 3.94 - 3.80 (m, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.49 - 3.37 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.02 (t, 3H), 0.96 (d, 3H).

1f-2a 和 1f-2b 的混合物:

LC-MS  $m/z = 397.1 [M+H]^+$

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.90 - 6.81 (m, 1H), 6.77 - 6.71 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 2H), 3.92 (d, 3H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.13 (t, 3H), 1.09 - 1.04 (m, 3H).

第七步: 化合物 1h-1a 和 1h-1b 的制备

氮气氛围和冰浴下, 将 1g-1a 和 1g-1b 的混合物(1.02 g, 2.56 mmol)溶于四氢呋喃(25 mL)中, 预冷 15 分钟, 将叔丁醇钾 (0.95 g, 8.46 mmol)缓慢滴加至体系中(内温<13℃), 加毕, 冰浴下继续反应 2h。冰浴下, 向体系缓慢滴加 1N 盐酸(内温<13℃)至 pH=1, 再加入水(10 mL), 乙酸乙酯(25 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得 1h-1a 和 1h-1b 的混合物。

LC-MS  $m/z = 369.0 [M-H]^-$

第八步：化合物 1i-1a 和 1i-1b 的制备

将 1h-1a 和 1h-1b 的混合物 (0.90 g, 2.44 mmol) 溶于 DMF(20 mL)中，依次加入 1h-2 (0.56 g, 3.68 mmol)，TCFH (1.37 g, 4.88 mmol) 和 N-甲基咪唑(0.40 g, 4.88 mmol)，加毕，氮气氛围室温反应 18h。向反应体系加水(20 mL)淬灭反应，乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(90 mL)洗涤，收集有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品，粗品经硅胶柱层析纯化得 1i-1a 和 1i-1b 的混合物 (0.526 g, 产率 42.65%)。

LC-MS m/z = 505.2 [M+H]<sup>+</sup>

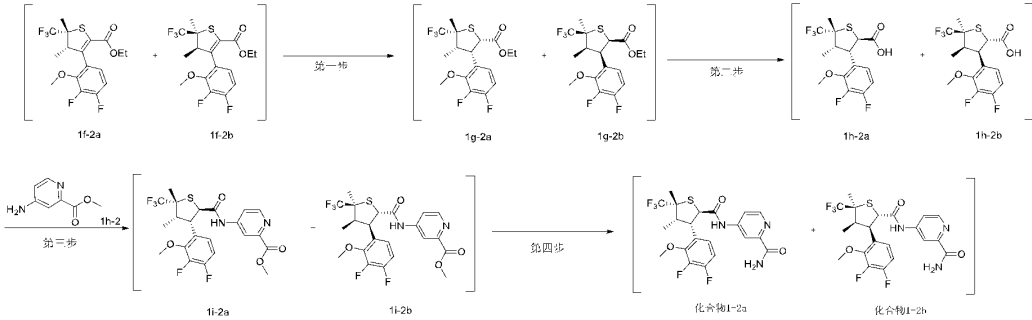
第九步：化合物 1-1a 和化合物 1-1b 的制备

将 1i-1a 和 1i-1b 的混合物 (0.52 g, 1.04 mmol) 溶于 7M 氨甲醇溶液(5 mL)中，室温反应 18h。浓缩反应体系得粗品，粗品经硅胶柱层析得化合物 1-1a 和化合物 1-1b 的混合物 (0.38 g, 产率 74.50%)。

LC-MS m/z = 490.2 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.74 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 4.47 (d, 1H), 4.00 - 3.82 (m, 4H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.83 (d, 3H)。

实施例 2：化合物 1-2a 和化合物 1-2b 的制备



第一步：化合物 1g-2a 和 1g-2b 的制备

将 1f-2a 和 1f-2b 的混合物(0.148 g, 0.38 mmol) 溶于甲醇(10 mL)中，加入钯碳 (0.15 g, 1.41 mmol)，加毕，氢气氛围下增压到 2.5Mpa 90℃反应 24h。过滤反应并浓缩滤液得粗品，粗品经硅胶柱层析纯化得 1g-2a 和 1g-2b 的混合物 (0.052 g, 产率 34.35%)。

第二步：化合物 1h-2a 和 1h-2b 的制备

氮气氛围和冰浴下，将 1g-2a 和 1g-2b 的混合物(0.052 g, 0.13 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中，预冷 15 分钟，将叔丁醇钾(0.048 g, 0.43 mmol)缓慢滴加至体系中(内温<13℃)，加毕，冰浴下反应 2h。冰浴下，向体系缓慢滴加 1N 盐酸(内温<13℃)至 pH=1，加入水(5 mL)，乙酸乙酯(10 mL×3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得 1h-2a 和 1h-2b 的混合物。

LC-MS m/z = 369.0 [M-H]<sup>-</sup>

第三步：化合物 1i-2a 和 1i-2b 的制备

将 1h-2a 和 1h-2b 的混合物 (0.048 g, 0.13 mmol) 溶于 DMF(3 mL)中，依次加入 1h-2 (0.03 g, 0.20 mmol)，TCFH (0.073 g, 0.26 mmol)和 N-甲基咪唑 (0.022 g, 0.26 mmol)，氮气氛围室温反应

18h。向反应体系加水(10 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得 1i-2a 和 1i-2b 的混合物 (0.01 g, 产率 15.25%)。

LC-MS  $m/z = 505.2 [M+H]^+$

#### 5 第四步: 化合物 1-2a 和化合物 1-2b 的制备

将 1i-2a 和 1i-2b 的混合物 (0.01 g, 0.02 mmol)溶于 7M 氨甲醇溶液(3 mL)中, 室温反应 8h。浓缩反应体系得粗品, 粗品经硅胶柱层析得化合物 1-2a 和化合物 1-2b 的混合物 (0.006 g, 产率 61.91%)。

LC-MS  $m/z = 490.2 [M+H]^+$ ;

10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.92 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.22 – 7.06 (m, 2H), 4.86 (d, 1H), 4.54 – 4.46 (m, 1H), 4.01 (d, 3H), 2.66 – 2.58 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 0.83 – 0.75 (m, 3H).

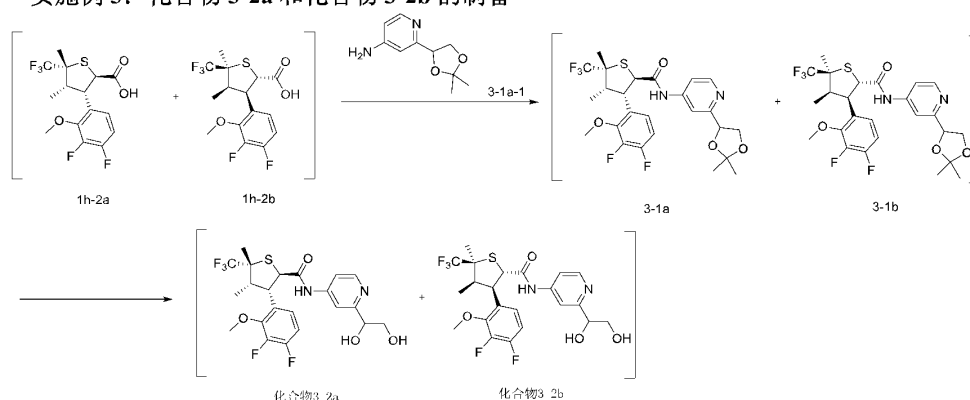
SFC 制备条件:

15 仪器: 采用 Waters 150 Prep-SFC C, 制备柱: Chiralcel OX Column。配制方法: 粗品用乙腈溶解, 配制成 10 mg/ml 样品液。流动相体系: 二氧化碳/甲醇, 甲醇含量 30%; 洗脱时间: 8min。

504 mg 化合物 1-2a 和 1-2b 的混合物经过 SFC 制备, 冻干后得到化合物 1-2P1(193.8 mg, 保留时间: 1.137min )和化合物 1-2P2(218 mg, 保留时间: 1.526min )。手性测试方法: (仪器: SHIMADZU LC-30 AD sf, 手性柱: Chiralcel OX Column。配制方法: 粗品用乙腈溶解, 配制成样品液。流动相体系: 二氧化碳/0.05%DEA 的甲醇溶液。洗脱梯度: 5%-40%; 流速: 3.0 mL/min, 20 洗脱时间: 3min)。

化合物 1-2P1 的结构为式 1-2a 和 1-2b 之一; 且与化合物 1-2P2 互为对映异构体, 即当化合物 1-2P1 结构为式 1-2a 的结构时, 化合物 1-2P2 结构为式 1-2b 的结构; 当化合物 1-2P1 结构为式 1-2b 的结构时, 化合物 1-2P2 结构为式 1-2a 的结构。化合物 1-2P1 和化合物 1-2P2 核磁和质谱无差别, 并与化合物 1-2a 和化合物 1-2b 的混合物一致。

#### 25 实施例 3: 化合物 3-2a 和化合物 3-2b 的制备



#### 第一步: 化合物 3-1a 和 3-1b 的制备

将 1h-2a 和 1h-2b 的混合物 (0.052 g, 0.14 mmol)溶于乙酸乙酯(3 mL)中, 依次加入三乙胺 (0.042 g, 0.42 mmol)和 T3P (50%wt in EtOAc 0.36 g, 含 1-丙基磷酸酐 0.18 g, 0.56 mmol), 滴加

3-1a-1(0.041 g, 0.21 mmol)的乙酸乙酯(1 mL)溶液, 氮气氛围下室温反应 18h。向反应体系加入碳酸氢钠水溶液(10 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得 3-1a 和 3-1b 的混合物 (0.03 g, 产率 39.21%)。

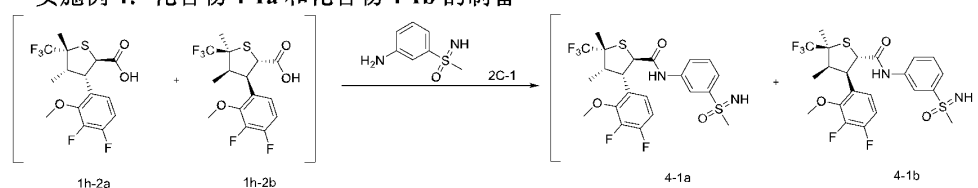
LCMS  $m/z = 547.1 [M+H]^+$

#### 5 第二步: 化合物 3-2a 和化合物 3-2b 的制备

将 3-1a 和 3-1b 的混合物 (0.03 g, 0.027 mmol) 溶于二氯甲烷(3 mL)中, 滴加三氟乙酸 (0.6 mL), 室温下反应 2h。浓缩反应体系得粗品, 粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)得 3-2a 和化合物 3-2b 的混合物三氟乙酸盐(0.016 g, 产率 58.5%)。

LCMS  $m/z = 507.4 [M+H]^+$ ;

#### 10 实施例 4: 化合物 4-1a 和化合物 4-1b 的制备



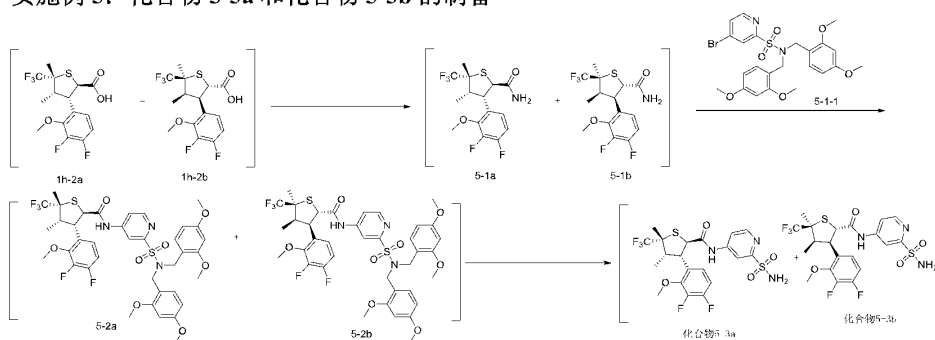
#### 第一步: 化合物 4-1a 和 4-1b 的制备

将 1h-2a 和 1h-2b 的混合物 (0.052 g, 0.14 mmol)溶于乙酸乙酯(3 mL)中, 依次加入三乙胺 (0.042 g, 0.42 mmol)和 T3P (50%wt in EtOAc 0.36 g, 含 1-丙基磷酸酐 0.18 g, 0.56 mmol), 加入 2C-1(0.048 g, 0.28 mmol), 氮气氛围室温反应 18h。向反应体系加入碳酸氢钠水溶液(10 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)纯化得 4-1a 和 4-1b 的混合物三氟乙酸盐(0.006 g, 产率 8.2%)。

LCMS  $m/z = 523.5 [M+H]^+$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.78 (d, 1H), 8.31 - 8.25 (m, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.01 (d, 3H), 3.27 (d, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 0.83 - 0.74 (m, 3H).

#### 实施例 5: 化合物 5-3a 和化合物 5-3b 的制备



#### 第一步: 化合物 5-1a 和 5-1b 的制备

将 1h-2a 和 1h-2b 的混合物 (0.022 g, 0.06 mmol)的混合物溶于乙酸乙酯(3 mL)中, 依次加入三乙胺 (0.036 g, 0.36 mmol)和 T3P (50%wt in EtOAc 0.152 g, 含 1-丙基磷酸酐 0.076 g, 0.24 mmol), 加入氨水(0.008 g, 0.12 mmol), 氮气氛围下室温反应 18h。向反应体系加入碳酸氢钠水溶

液(10 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得 5-1a 和 5-1b 的混合物。

LCMS  $m/z = 370.1 [M+H]^+$

第二步: 化合物 5-2a 和 5-2b 的制备

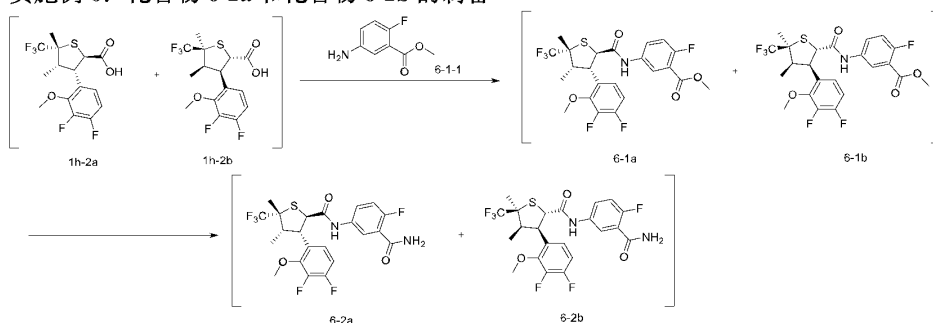
- 5 氮气氛围和冰浴下, 将 5-1a 和 5-1b 的混合物(0.06 mmol)溶于 1,4-二氧六环(3 mL)中, 依次加入 5-1-1(0.048 g, 0.09 mmol), Xantphos Pd G2(CAS: 1375325-77-1)(0.006 g, 0.006 mmol) 和碳酸铯(0.057g, 0.18 mmol), 氮气氛围 100℃反应 16h。冷却反应至室温, 反应体系加水(15 mL)淬灭, 乙酸乙酯(15 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得 5-2a 和 5-2b 的混合产物 (0.026 g, 产率 52.47%)。

- 10 第三步: 化合物 5-3a 和 5-3b 的制备

将 5-2a 和 5-2b 的混合物(0.026 g, 0.016 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)中, 滴加三氟乙酸(0.6 mL), 室温反应 2h。冰浴下, 向反应体系缓慢滴加饱和碳酸氢钠溶液(15 mL), 二氯甲烷(15 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得 5-3a 和 5-3b 的混合物(0.012 g, 产率 71.36%)。

- 15 LCMS  $m/z = 526.0 [M+H]^+$ ;

#### 实施例 6: 化合物 6-2a 和化合物 6-2b 的制备



第一步: 化合物 6-1a 和 6-1b 的制备

- 20 将 1h-2a 和 1h-2b 的混合物(0.049 g, 0.13 mmol)溶于乙酸乙酯(3 mL)中, 依次加入三乙胺(0.079 g, 0.78 mmol) 和 T3P(50%wt in EtOAc 0.33 g, 含 1-丙基磷酸酐 0.165 g, 0.52 mmol), 加入 6-1-1 (0.033 g, 0.20 mmol), 氮气氛围下室温反应 18h。向反应体系加入碳酸氢钠水溶液(10 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得 6-1a 和 6-1b 的混合物(0.056 g, 产率 82.61%)。

LCMS  $m/z = 522.2 [M+H]^+$

- 25 第二步: 化合物 6-2a 和 6-2b 的制备

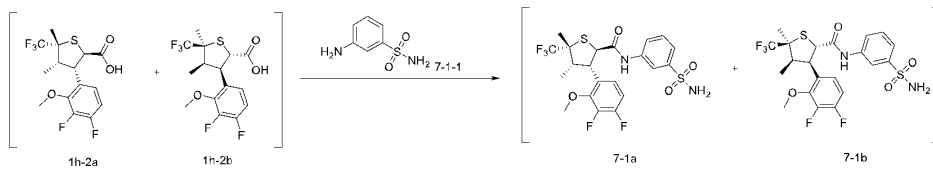
将 6-1a 和 6-1b 的混合物(0.056 g, 0.054 mmol)溶于 7M 氨甲醇溶液(5 mL)中, 室温下反应 18h。浓缩反应体系得粗品, 粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)得 6-2a 和 6-2b 的混合物(0.036 g, 产率 65.82%)。

LCMS  $m/z = 507.2 [M+H]^+$ ;

- 30  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.52 (s, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 3H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 4.00 (d, 3H), 2.66 - 2.55 (m, 1H),

1.85 (s, 3H), 0.84 - 0.72 (m, 3H).

#### 实施例 7: 化合物 7-1a 和化合物 7-1b 的制备

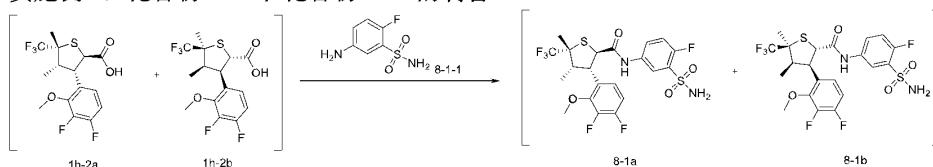


#### 化合物 7-1a 和 7-1b 的制备

- 5 将 1h-2a 和 1h-2b 的混合物(0.050 g, 0.14 mmol)溶于乙酸乙酯(3 mL)中,依次加入三乙胺(0.042 g, 0.42 mmol)和 T3P(50%wt in EtOAc 0.35 g, 含 1-丙基磷酸酐 0.175 g, 0.55 mmol), 加入 7-1-1 (0.033 g, 0.20 mmol), 氮气氛围下室温反应 18h。向反应体系加入碳酸氢钠水溶液(10 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)和冻干得 7-1a 和 7-1b 的混合物(0.020 g, 产率 27.24%)。

10 LCMS  $m/z = 525.2 [M+H]^+$

#### 实施例 8: 化合物 8-1a 和化合物 8-1b 的制备



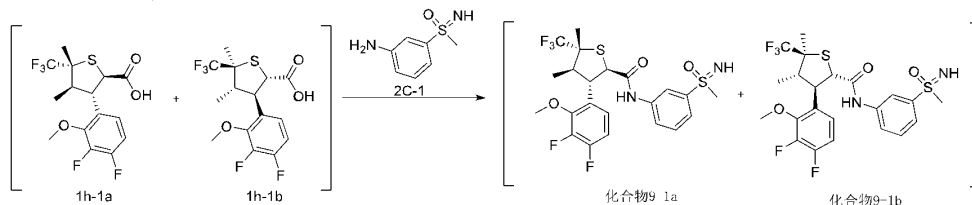
#### 化合物 8-1a 和 8-1b 的制备

- 15 将 1h-2a 和 1h-2b 的混合物(0.050 g, 0.14 mmol)溶于乙酸乙酯(3 mL)中,依次加入三乙胺(0.042 g, 0.42 mmol)和 T3P(50%wt in EtOAc 0.35 g, 含 1-丙基磷酸酐 0.175 g, 0.55 mmol), 加入 8-1-1 (0.040 g, 0.21 mmol, 参考文献: WO 2020/028724), 氮气氛围室温反应 18h。向反应体系加入碳酸氢钠水溶液(10 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)和冻干得 8-1a 和 8-1b 的混合物(0.007 g, 产率 9.22%)。

LCMS  $m/z = 543.2 [M+H]^+$

- 20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.57 (d, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.04 (d, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 0.91 - 0.85 (m, 3H).

#### 实施例 9: 化合物 9-1a 和化合物 9-1b 的制备

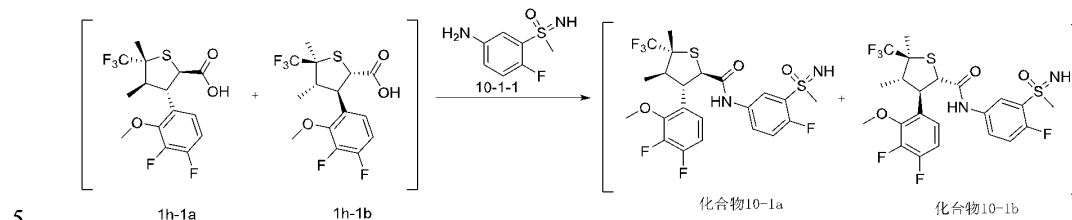


- 25 将 1h-1a 和 1h-1b 的混合物(50 mg, 0.14 mmol)溶于 DMF(3 mL)中,依次加入 2C-1 (36 mg, 0.21 mmol), TCFH (79 mg, 0.28 mmol) 和 N-甲基咪唑(34 mg, 0.41 mmol), 氮气氛围室温反应 18h。向反应体系加水(5 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(5 mL)洗涤,

收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)纯化得化合物 9-1a 和化合物 9-1b 的混合物(15 mg, 产率 20.95%)。

LCMS  $m/z = 523.5 [M+H]^+$

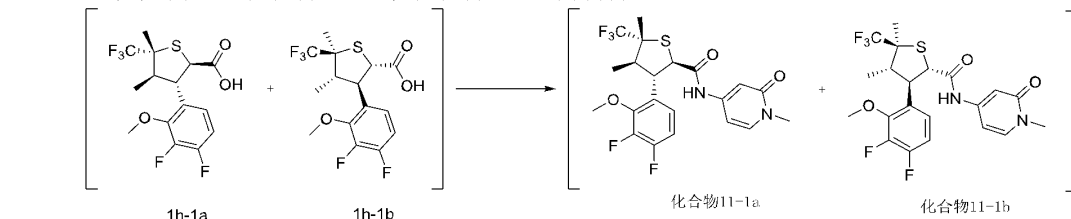
#### 实施例 10: 化合物 10-1a 和化合物 10-1b 的制备



将 1h-1a 和 1h-1b 的混合物(50 mg, 0.14 mmol)溶于 DMF(3 mL)中, 依次加入 10-1-1 (40 mg, 0.21 mmol), TCFH (79 mg, 0.28 mmol) 和 N-甲基咪唑(34 mg, 0.42 mmol), 氮气氛围室温反应 18h。向反应体系加水(5 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(5 mL)洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)纯化得化合物 10-1a 和化合物 10-1b 的混合物 (9.73 mg, 产率 12.86%)。

LCMS  $m/z = 541.5 [M+H]^+$

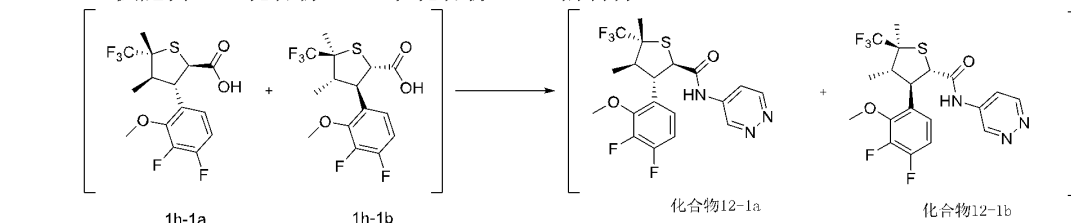
#### 实施例 11: 化合物 11-1a 和化合物 11-1b 的制备



将 1h-1a 和 1h-1b 的混合物 (100 mg, 0.27 mmol) 溶于 EA(3 mL)中, 依次加入 4-氨基-1-甲基吡啶-乙酮 (40 mg, 0.32 mmol), T3P (50%wt in EtOAc 680 mg, 含 1-丙基磷酸酐 340 mg, 1.08 mmol) 和 Et<sub>3</sub>N(82 mg, 0.81 mmol), 氮气氛围下室温反应 18h。加水(5 mL), 乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(5 mL)洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)纯化得化合物 11-1a 和化合物 11-1b 的混合物 (30 mg, 产率 23.32%)。

20 LCMS  $m/z = 477.1 [M+H]^+$

#### 实施例 12: 化合物 12-1a 和化合物 12-1b 的制备

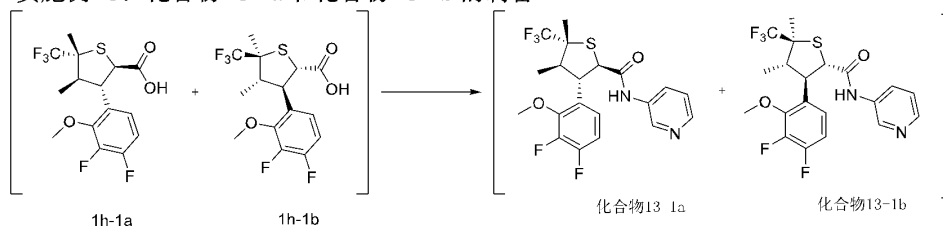


将 1h-1a 和 1h-1b 的混合物 (100 mg, 0.27 mmol) 溶于 EA(3 mL)中, 依次加入 4-氨基吡嗪(31

mg, 0.33 mmol), T3P (50%wt in EtOAc 680 mg, 含 1-丙基磷酸酐 340 mg, 1.08 mmol) 和 Et<sub>3</sub>N(82 mg, 0.81 mmol), 氮气氛围室温反应 18h。向反应体系加水(5 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(5 mL)洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)纯化得化合物 12-1a 和化合物 12-1b 的混合物 (93.92 mg, 产率 77.75%)。

LCMS m/z = 448.2 [M+H]<sup>+</sup>

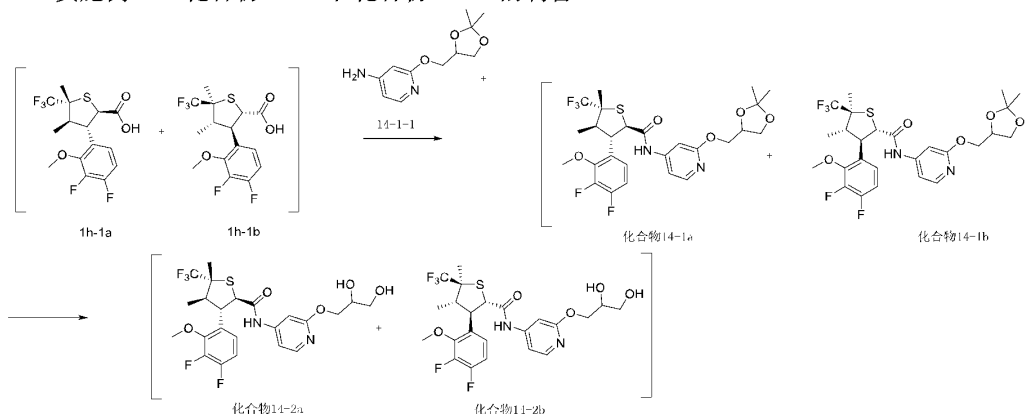
### 实施例 13: 化合物 13-1a 和化合物 13-1b 的制备



将 1h-1a 和 1h-1b 的混合物 (100 mg, 0.27 mmol) 溶于 EA(3 mL)中, 依次加入 3-氨基吡啶(30 mg, 0.32 mmol), T3P (50%wt in EtOAc 680 mg, 含 1-丙基磷酸酐 340 mg, 1.08 mmol) 和 Et<sub>3</sub>N(82 mg, 0.81 mmol), 氮气氛围下室温反应 18h。向反应体系加水(5 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(5 mL)洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)纯化得化合物 13-1a 和化合物 13-1b 的混合物 (110 mg, 产率 91.26%)。

LCMS m/z = 447.1 [M+H]<sup>+</sup>

### 实施例 14: 化合物 14-2a 和化合物 14-2b 的制备



#### 第一步: 化合物 14-1a 和化合物 14-1b 的制备

将 1h-1a 和 1h-1b 的混合物 (100 mg, 0.27 mmol) 溶于 DMF(3 mL)中, 依次加入 14-1-1 (制备方法参考 WO2022121517A1) (91 mg, 0.41 mmol), TCFH (150 mg, 0.53 mmol) 和 N-甲基咪唑(67 mg, 0.82mmol), 氮气氛围下室温反应 18h。向反应体系加水(5 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得化合物 14-1a 和化合物 14-1b 的混合物 (90 mg, 产率 57.81 %)。

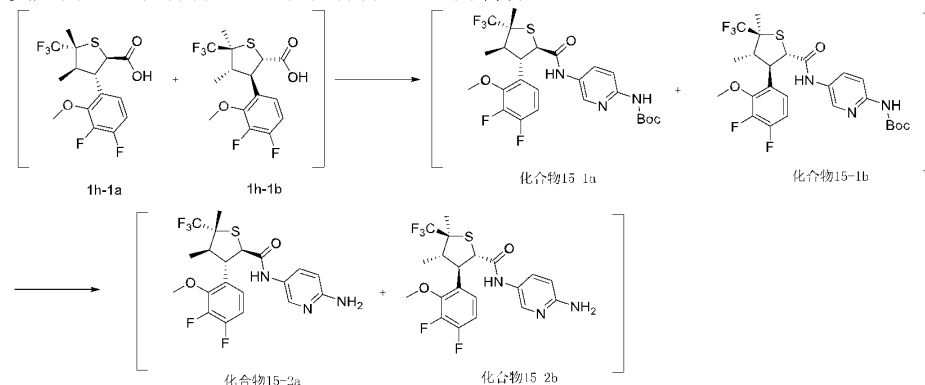
LCMS  $m/z = 577.2 [M+H]^+$

第二步：化合物 14-2a 和化合物 14-2b 的制备

向化合物 14-1a 和化合物 14-1b 的混合物 (40 mg, 0.07 mmol) 中加入盐酸二氧六环溶液(4 M, 2 mL), 加毕, 氮气氛围下室温反应 18h。浓缩得粗品, 粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)纯化得化  
5 合物 14-2a 和化合物 14-2b 的混合物 (19.32 mg, 产率 52.19 %)。

LCMS  $m/z = 537.2 [M+H]^+$

#### 实施例 15: 化合物 15-2a 和化合物 15-2b 的制备



第一步：化合物 15-1a 和化合物 15-1b 的制备

10 将 1h-1a 和 1h-1b 的混合物 (100 mg, 0.27 mmol) 溶于 EA(3 mL)中, 依次加入 5-氨基吡啶-2-氨基甲酸叔丁酯(68 mg, 0.32 mmol), T3P (50%wt in EtOAc 680 mg, 含 1-丙基磷酸酐 340 mg, 1.08 mmol) 和 Et<sub>3</sub>N(82 mg, 0.81 mmol), 加毕, 氮气氛围室温反应 18h。向反应体系加水(5 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(5 mL)洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)纯化得化合物 15-1a 和化合物 15-1b 的  
15 混合物 (140 mg, 产率 92.34%)。

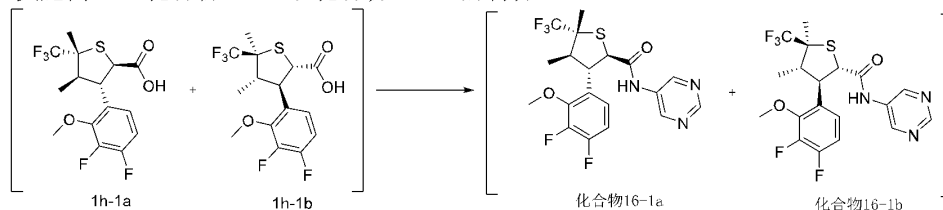
LCMS  $m/z = 562.2 [M+H]^+$

第二步：化合物 15-2a 和化合物 15-2b 的制备

向化合物 15-1a 和化合物 15-1b 的混合物 (100 mg, 0.18 mmol) 中加入盐酸二氧六环溶液(4 M, 2 mL), 加毕, 氮气氛围下室温反应 18h。浓缩得粗品, 粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)纯化得化  
20 合物 15-2a 和化合物 15-2b 的混合物 (81.11 mg, 产率 97.65 %)。

LCMS  $m/z = 462.2 [M+H]^+$

#### 实施例 16: 化合物 16-1a 和化合物 16-1b 的制备

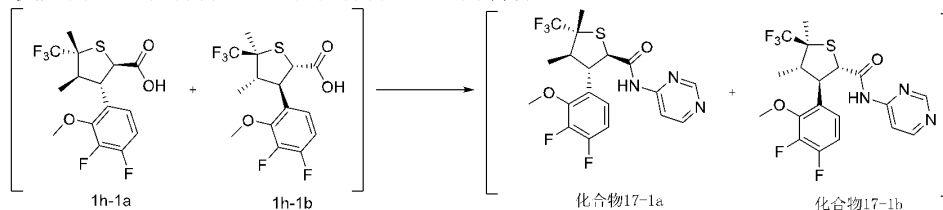


25 将 1h-1a 和 1h-1b 的混合物 (100 mg, 0.27 mmol)溶于 EA(3 mL)中, 依次加入 5-氨基嘧啶(31 mg, 0.32 mmol), T3P (50%wt in EtOAc 680 mg, 含 1-丙基磷酸酐 340 mg, 1.08 mmol) 和 Et<sub>3</sub>N(82 mg,

0.81 mmol)，氮气氛围下室温反应 18h。向反应体系加水(5 mL)淬灭反应，乙酸乙酯(5 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(5 mL)洗涤，收集有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品，粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)纯化得化合物 16-1a 和化合物 16-1b 的混合物 (28.78 mg, 产率 23.82%)。

5 LCMS  $m/z = 448.4 [M+H]^+$

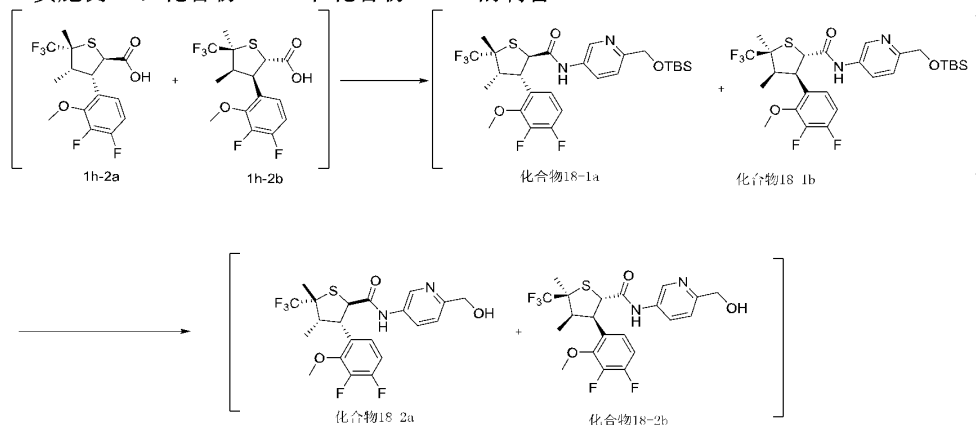
#### 实施例 17: 化合物 17-1a 和化合物 17-1b 的制备



合成方法参照实施例 16，以 5-氨基嘧啶为原料，得到化合物 17-1a 和化合物 17-1b 的混合物 (63.24 mg, 产率 52.34%)。

10 LCMS  $m/z = 448.4 [M+H]^+$

#### 实施例 18: 化合物 18-2a 和化合物 18-2b 的制备



第一步: 化合物 18-1a 和化合物 18-1b 的制备

合成方法参照实施例 16，得到化合物 18-1a 和化合物 18-1b 混合物 (40 mg, 产率 48.37%)。

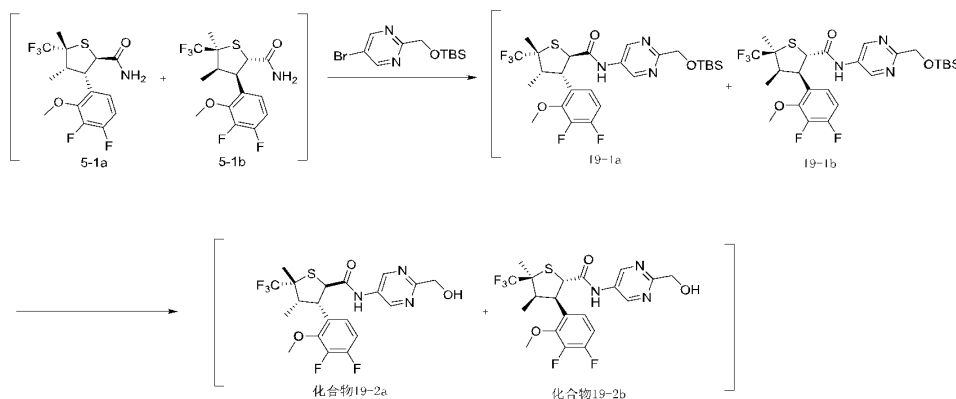
15 LCMS  $m/z = 591.9 [M+H]^+$

第二步: 化合物 18-2a 和化合物 18-2b 的制备

向化合物 18-1a 和化合物 18-1b 的混合物 (40 mg, 0.068 mmol) 中加入甲醇(1 mL)和盐酸 (0.3 mL)，加毕，氮气氛围下室温反应 18h。浓缩得粗品，粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)纯化得化合物 18-2a 和化合物 18-2b 的混合物 (16 mg, 产率 49.38%)。

20 LCMS  $m/z = 477.1 [M+H]^+$

#### 实施例 19: 化合物 19-2a 和化合物 19-2b 的制备



第一步：化合物 19-1a 和化合物 19-1b 的制备

合成方法参照实施例 5，得到化合物 19-1a 和化合物 19-1b 混合物 (34 mg, 产率 52.24%)。

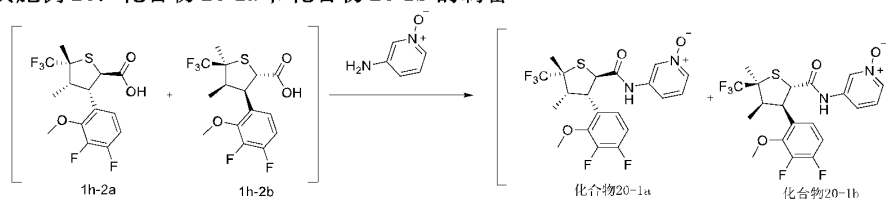
LCMS  $m/z = 592.2 [M+H]^+$

5 第二步：化合物 19-2a 和化合物 19-2b 的制备

向化合物 19-1a 和化合物 19-1b 的混合物 (34 mg, 0.057 mmol) 中加入甲醇 (1 mL) 和盐酸 (0.3 mL)，加毕，氮气氛围下室温反应 18h。浓缩得粗品，粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)纯化得化合物 19-2a 和化合物 19-2b 的混合物 (20 mg, 产率 73.49 %)。

LCMS  $m/z = 478.50 [M+H]^+$

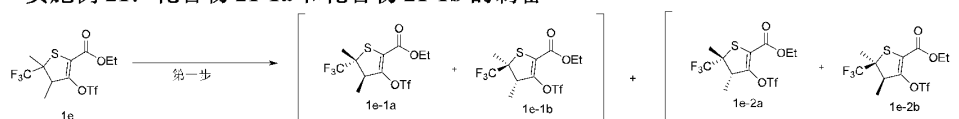
10 实施例 20：化合物 20-1a 和化合物 20-1b 的制备



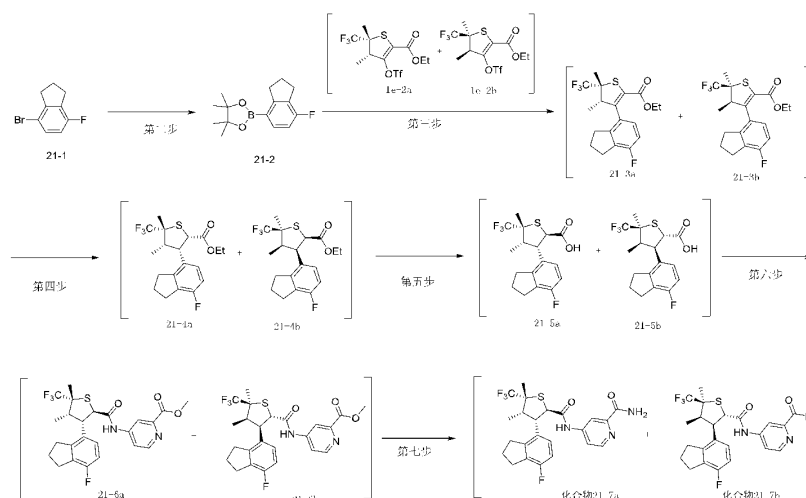
合成方法参照实施例 16，得到化合物 20-1a 和化合物 20-1b 的混合物 (3 mg, 产率 4.63%)。

LCMS  $m/z = 463.1 [M+H]^+$

实施例 21：化合物 21-1a 和化合物 21-1b 的制备



15



第一步：化合物 1e-2a 和 1e-2b 的制备

将 1e (51.0 g, 126.86 mmol) 经柱层析纯化得到 1e-2a 和 1e-2b 的混合物 (17.6 g, 产率 34%)。

第二步：化合物 21-2 的制备

- 5 将 21-1 (350 mg, 1.63 mmol) (制备方法参考 WO 2021093820 A1)、(Bpin)<sub>2</sub> (496 mg, 1.96 mmol)、乙酸钾 (480 mg, 4.89 mmol) 和 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•DCM (119 mg, 0.16 mmol) 加入 1, 4-二氧六环 (10 mL), 氮气氛围下, 100 °C 反应 5h。反应液直接用于下一步。

第三步：化合物 21-3a 和 21-3b 的制备

- 10 向上一反应液中加入 1e-2a 和 1e-2b (655 mg, 1.63 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (94 mg, 0.08 mmol)、磷酸钾 (1.04 g, 4.90 mmol) 和水 (0.5 mL) 中, 氮气氛围下, 在 100 °C 反应 16h。将反应液冷却至室温后减压浓缩, 经硅胶柱分离纯化得到 21-3a 和 21-3b 的混合物 (420 mg, 产率 66.34%)。

LCMS m/z = 389.2 [M+H]<sup>+</sup>

第四步：21-4a 和 21-4b 的制备

- 15 将 21-3a 和 21-3b 的混合物 (220 mg, 0.57 mmol) 溶于甲醇 (8 mL) 中, 加入氧化铂 (52 mg), 氮气氛围下, 室温反应 18h。经硅藻土过滤, 浓缩滤液后经硅胶柱分离纯化得 21-4a 和 21-4b 的混合物 (88 mg, 产率 39.54%)。

第五步：21-5a 和 21-5b 的制备

- 20 将 21-4a 和 21-4b 的混合物 (50 mg, 0.13 mmol) 溶于无水乙醇 (3 mL) 中, 加入碳酸铯 (64 mg, 0.2 mmol), 50 °C 反应 3h。将反应液冷却至室温, 加入到 1M 盐酸 (5 mL) 中淬灭, 用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥后过滤, 浓缩滤液后经硅胶柱分离纯化得 21-5a 和 21-5b 的混合物 (40 mg, 产率 84.91%)。

LCMS m/z = 361.1 [M-H]<sup>-</sup>

第六步：21-6a 和 21-6b 的制备

- 25 将 21-5a 和 21-5b 的混合物 (40 mg, 0.11 mmol) 溶于乙酸乙酯 (3 mL) 中, 依次加入三乙胺 (33 mg, 0.33 mmol)、T3P (50% wt in EtOAc 280 mg, 含 1-丙基磷酸酐 140 mg, 0.44 mmol) 和 4-氨基吡啶-2-甲酸甲酯 (40 mg, 0.11 mmol), 氮气氛围室温反应 18h。加入碳酸氢钠水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品硅胶柱分离纯

化得 21-6a 和 21-6b 的混合物(8 mg, 产率 14.65%)。

LCMS  $m/z = 497.6 [M+H]^+$

第七步：化合物 21-7a 和化合物 21-7b 的制备

将 21-6a 和 21-6b 的混合物(8 mg, 0.039mmol)溶于 7M 氨甲醇溶液(1 mL)中, 室温反应 18h。

- 5 浓缩反应体系得粗品, 粗品经硅胶柱层析得化合物 21-7a 和化合物 21-7b 的混合物 (1 mg, 产率 13.01%)。

LCMS  $m/z = 482.2 [M+H]^+$

以化合物 21-7a 和化合物 21-7b 的混合物 110 mg 为原料, 手性拆分得到化合物 **21-7P1**(38.3 mg, 保留时间: 1.576 min)和化合物 **21-7P2**(38 mg, 保留时间: 1.723 min)。

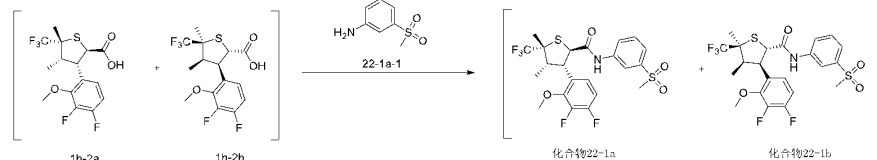
- 10 化合物 21-7P1 为上面 21-7a 和 21-7b 之一; 且与化合物 21-7P2 互为对映异构体, 即, 当化合物 21-7P1 结构为式 21-7a 的结构时, 化合物 21-7P2 结构为式 21-7b 的结构; 当化合物 21-7P1 结构为式 21-7b 的结构时, 化合物 21-7P2 结构为式 21-7a 的结构。

SFC 制备条件:

- 仪器: 采用 Waters 150 Prep-SFC C, 制备柱: Chiral IC column。配制方法: 粗品用乙腈溶解,  
15 配制成 10 mg/ml 样品液。流动相体系: 二氧化碳/0.1%NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O 甲醇溶液, 甲醇含量 15%; 洗脱时间: 15min。

手性测试方法: (仪器: SHIMADZU LC-30 AD sf, 制备柱: Chiral IC column。配制方法: 粗品用乙腈溶解, 配制成样品液。流动相体系: 二氧化碳/0.05%DEA 的甲醇溶液。洗脱梯度: 5%-40%; 流速: 3.0 mL/min, 洗脱时间: 3min)。

## 20 实施例 22: 化合物 22-1a 和化合物 22-1b 的制备

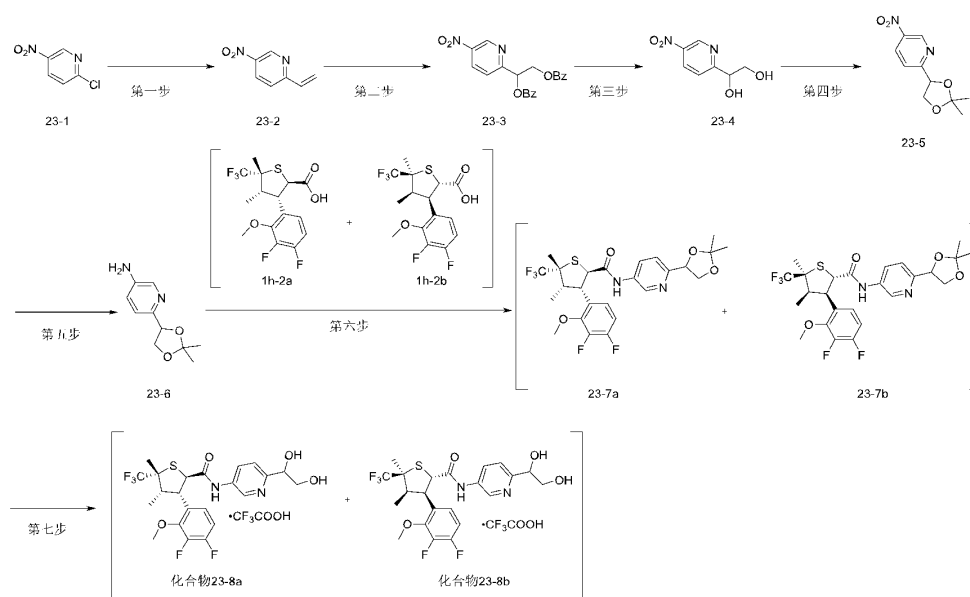


- 将 1h-2a 和 1h-2b 的混合物(50 mg, 0.135 mmol)溶于乙酸乙酯(3 mL)中, 依次加入三乙胺(42 mg, 0.42 mmol)和 T3P(50%wt in EtOAc 350 mg, 含 1-丙基磷酸酐 175 mg, 0.55 mmol), 加入 22-1a-1 (34 mg, 0.20 mmol), 氮气氛围下室温反应 18h。向反应体系加入碳酸氢钠水溶液(10 mL)淬灭反应,  
25 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱分离纯化得 22-1a 和 22-1b 的混合物(42 mg, 产率 59%)。

LCMS  $m/z = 524.0 [M+H]^+$ ;

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.04 – 6.95 (m, 1H), 6.89 – 6.80 (m, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.56 – 4.45 (m, 1H), 4.05 (t, 3H), 3.10 (s, 3H),  
30 2.72 – 2.56 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 0.94 – 0.80 (m, 3H)。

实施例 23: 化合物 23-8a 和 23-8b 的制备



#### 第一步：化合物 23-2 的制备

将 23-1 (7.9 g, 50.0 mmol)、乙烯基硼酸频哪醇酯 (8.47 g, 55.0 mmol)、碳酸钾(13.8 g, 100.0 mmol) 和  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (0.51g, 0.75 mmol)加入 1, 4-二氧六环(120 mL)和水(30 mL)的混合溶剂中, 氮气氛围下, 100 °C 反应 4h。将反应液冷却至室温后加入乙酸乙酯(200 mL), 用饱和食盐水(50 mL $\times$ 3)洗, 合并有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后经柱层析纯化得到 23-2 (4.6 g, 产率 61 %)。

LCMS  $m/z = 151.0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 第二步：化合物 23-3 的制备

将 23-2 (4.6 g, 30.66 mmol)、苯甲酸银(21.0 g, 91.98 mmol), 碘(12.4 g, 49.05 mmol)加入甲苯 (150 mL)中, 氮气氛围下回流 20h。将反应液冷却至室温, 经硅藻土过滤, 将滤液减压浓缩后, 经柱层析纯化得到 23-3 (5.88 g, 产率 49 %)。

LCMS  $m/z = 393.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 第三步：化合物 23-4 的制备

将 23-3(5.88 g, 15.0 mmol)和一水合氢氧化锂(2.52 g, 60.0 mmol)加入到四氢呋喃(80 mL)和水 (20 mL)的混合溶剂中, 置于室温反应 3h。将反应液加入到乙酸乙酯(300 mL)中萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后过滤, 将滤液浓缩后, 经硅胶柱分离纯化得到 23-4(117 mg, 产率 4%)

LCMS  $m/z = 185.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 第四步：化合物 23-5 的制备

将 23-4(117 mg, 0.635 mmol)、2,2-二甲氧基丙烷(198 mg, 1.9 mmol)和一水合对甲苯磺酸(18 mg, 0.095 mmol)加入四氢呋喃(5 mL)中, 室温反应 4h。反应液减压浓缩后经硅胶柱分离纯化得到 23-5 (110 mg, 产率 76%)。

#### 第五步：化合物 23-6 的制备

将 23-5(110 mg, 0.486 mmol)、钯碳(10%)(22 mg)加入到乙酸乙酯(3 mL)和乙醇(3 mL)中, 氢气氛围室温反应 16h。将反应液经硅藻土过滤, 将滤液减压浓缩后经硅胶柱分离纯化得到 23-6(89

mg, 产率 94%)。

LCMS  $m/z = 195.1 [M+H]^+$

第六步：23-7a 和 23-7b 的制备

将 1h-2a 和 1h-2b 的混合物(50 mg, 0.135 mmol)溶于乙酸乙酯 (3 mL)中, 依次加入三乙胺(42 mg, 0.42 mmol)、T3P(50%wt in EtOAc 350 mg, 含 1-丙基磷酸酐 175 mg, 0.55 mmol)和 23-6 (40 mg, 0.20 mmol), 氮气氛围室温反应 18h。加入碳酸氢钠水溶液(10 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品硅胶柱分离纯化得 23-7a 和 23-7b 的混合物(68 mg, 产率 92%)。

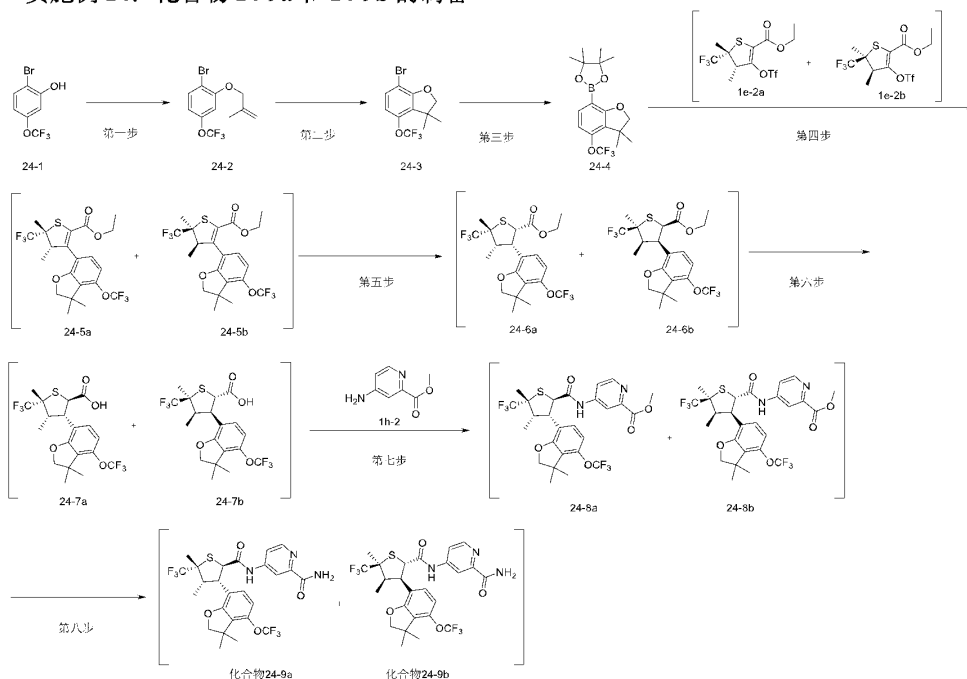
LCMS  $m/z = 547.1 [M+H]^+$

10 第七步：化合物 23-8a 和化合物 23-8b 的制备

将 23-7a 和 23-7b 的混合物(68 mg, 0.124 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 加入三氟乙酸(1 mL), 室温反应 1h。将反应液减压浓缩后经过 Prep-HPLC 制备(条件一)得化合物 23-8a 和 23-8b 的混合物的三氟乙酸盐(40 mg, 产率 52%)。

LCMS  $m/z = 507.1 [M+H]^+$  ;

15 实施例 24：化合物 24-9a 和 24-9b 的制备



第一步：化合物 24-2 的制备

将 24-1 (4.0 g, 15.6 mmol)、3-溴-2-甲基丙烯(2.53 g, 18.74 mmol)、碳酸钾(4.3 g, 31.2 mmol)加入乙腈(60 mL)中, 氮气氛围下 60 °C 反应 12h。将反应液冷却至室温, 经硅藻土过滤, 将滤液减压浓缩后, 经柱层析纯化得到 24-2 (4.8 g, 产率 99 %)。

第二步：化合物 24-3 的制备

将 24-2(4.8 g, 15.4 mmol)加入到二氯甲烷(150 mL)中, 置于冰浴中, 加入三氯化铝(107 mg, 0.8

mmol), 继续在冰浴中反应 1h。将反应液加入到冰的碳酸氢钠水溶液中淬灭, 用乙酸乙酯(200 mL)中萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后过滤, 将滤液浓缩后, 经硅胶柱分离纯化得到 24-3(4.0 g, 产率 83%)。

第三步: 化合物 24-4 的制备

- 5 将 24-3(2.02 g, 6.51 mmol)、(Bpin)<sub>2</sub>(CAS:73183-34-3)(2.15 g, 8.46 mmol)、乙酸钾(1.28 g, 13.0 mmol) 和 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•DCM (265 mg, 0.32 mmol)加入 1, 4-二氧六环(40 mL), 氮气氛围下, 100 °C 反应 5h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩后经硅胶柱分离纯化得到 24-4(660 mg, 产率 30%)。

第四步: 化合物 24-5a 和 24-5b 的制备

- 10 将 24-4(286 mg, 0.8 mmol)、1e-2a 和 1e-2b (300 mg, 0.746 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(43 mg, 0.04 mmol)、磷酸钾(474 mg, 2.4 mmol)加入到甲苯(9 mL)和水(3 mL)中, 氮气氛围下, 在 100 °C 反应 16h。将反应液冷却至室温后减压浓缩, 经硅胶柱分离纯化得到 24-5a 和 24-5b 的混合物(300 mg, 产率 77%)。

第五步: 24-6a 和 24-6b 的制备

- 15 将 24-5a 和 24-5b 的混合物(300 mg, 0.62 mmol)溶于甲醇(30 mL)中, 加入钯碳(10%)(100 mg), 氢气氛围下, 2.5 MPa 压力, 90 °C 反应 70h。将反应液冷却至室温, 经硅藻土过滤, 浓缩滤液后经硅胶柱分离纯化得 24-6a 和 24-6b 的混合物(180 mg, 产率 60%)。

第六步: 24-7a 和 24-7b 的制备

- 20 将 24-6a 和 24-6b 的混合物(130 mg, 0.267 mmol)溶于无水乙醇(5 mL)中, 加入碳酸铯(160 mg, 0.4 mmol), 50 °C 反应 3h。将反应液冷却至室温, 加入到 1M 盐酸(5 mL)中淬灭, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥后过滤, 浓缩滤液后经硅胶柱分离纯化得 24-7a 和 24-7b 的混合物(120 mg, 产率 98%)。

LCMS m/z =457.0 [M-H]<sup>-</sup>

第七步: 24-8a 和 24-8b 的制备

- 25 将 24-7a 和 24-7b 的混合物(46 mg, 0.1 mmol)溶于乙酸乙酯(2 mL)中, 依次加入三乙胺(42 mg, 0.42 mmol)、T3P(50%wt in EtOAc 350 mg, 含 1-丙基磷酸酐 175 mg, 0.55 mmol)和 1h-2 (40 mg, 0.20 mmol), 氮气氛围下室温反应 18h。向反应体系加入碳酸氢钠水溶液(10 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品硅胶柱分离纯化得 24-8a 和 24-8b 的混合物(23 mg, 产率 39%)。

LCMS m/z =593.1 [M+H]<sup>+</sup>

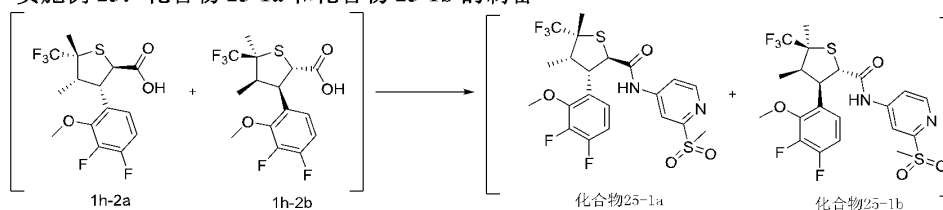
- 30 第八步: 化合物 24-9a 和化合物 24-9b 的制备

将 24-8a 和 24-8b 的混合物(23 mg, 0.039mmol) 溶于 7M 氨甲醇溶液(3 mL)中, 室温反应 18h。浓缩反应体系得粗品, 粗品经硅胶柱层析得化合物 24-9a 和化合物 24-9b 的混合物 (14 mg, 产率 62%)。

LCMS m/z =578.1 [M+H]<sup>+</sup>

- 35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.82(s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.39 – 8.27 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.88 (d, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.43 – 4.29 (m, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.83 – 2.70 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.00 – 0.90 (m, 3H).

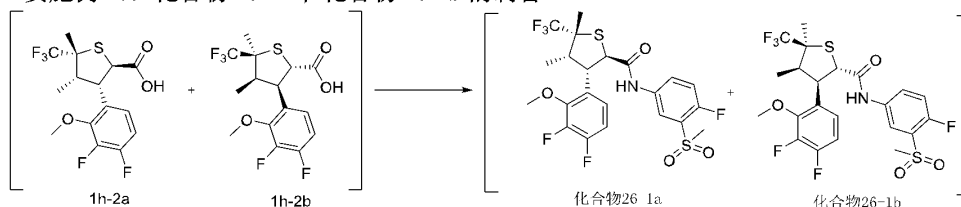
### 实施例 25: 化合物 25-1a 和化合物 25-1b 的制备



将 1h-1a 和 1h-1b 的混合物 (50 mg, 0.14 mmol) 溶于 EA(1.5 mL)中, 依次加入 2-(甲磺酰基)吡啶-4-胺(45 mg, 0.26 mmol), T3P (50%wt in EtOAc 340 mg, 含 1-丙基磷酸酐 170 mg, 0.54 mmol) 和 Et<sub>3</sub>N(82 mg, 0.81 mmol), 氮气氛围下室温反应 18h。向反应体系加水(5 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(5 mL)洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)纯化得化合物 25-1a 和化合物 25-1b 的混合物 (7.23 mg, 产率 18.62%)。

LCMS  $m/z = 525.60 [M+H]^+$

### 10 实施例 26: 化合物 26-1a 和化合物 26-1b 的制备

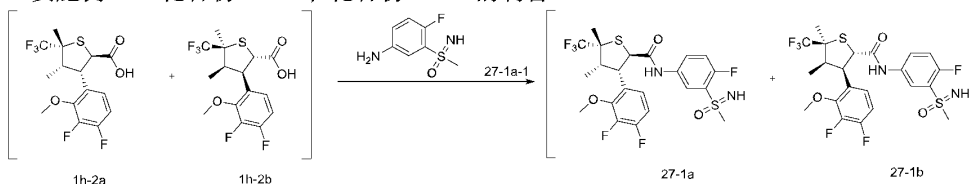


将 1h-1a 和 1h-1b 的混合物(50 mg, 0.13 mmol) 溶于乙酸乙酯(1.5 mL)中, 依次加入 4-氟-3-(甲磺酰基)苯胺(51 mg, 0.26 mmol), T3P (50%wt in EtOAc 340 mg, 含 1-丙基磷酸酐 170 mg, 0.54 mmol)和 Et<sub>3</sub>N(82 mg, 0.81 mmol), 氮气氛围室温反应 18h。向反应体系加水(5 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(5 mL)洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)纯化得化合物 26-1a 和化合物 26-1b 的混合物 (37.21 mg, 产率 33.95%)。

LCMS  $m/z = 542.60 [M+H]^+$

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.84 (s, 1H), 8.42 - 8.30 (m, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 6.87 - 6.76 (m, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.61 - 4.52 (m, 1H), 4.05 (d, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 0.95 - 0.85 (m, 3H).

### 20 实施例 27: 化合物 27-1a 和化合物 27-1b 的制备



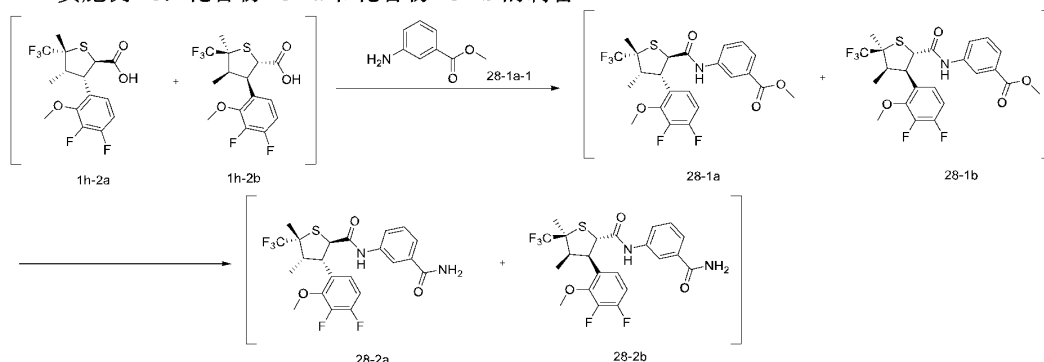
将 1h-2a 和 1h-2b 的混合物 (0.052 g, 0.14 mmol)的混合物溶于乙酸乙酯(3 mL)中, 依次加入 三乙胺 (0.085 g, 0.84 mmol)和 T3P (50%wt in EtOAc 0.36 g, 含 1-丙基磷酸酐 0.18 g, 0.56 mmol), 将 27-1a-1(0.040 g, 0.21 mmol) 加入体系中, 氮气氛围室温反应 18h。向反应体系加入碳酸氢钠水

溶液(10 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)纯化得 27-1a 和 27-1b 的混合物三氟乙酸盐。

LCMS  $m/z = 541.1 [M+H]^+$

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.72 (s, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.00 (d, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 0.83 - 0.74 (m, 3H).

#### 实施例 28: 化合物 28-2a 和化合物 28-2b 的制备



#### 10 第一步: 化合物 28-1a 和 28-1b 的制备

将 1h-2a 和 1h-2b 的混合物(0.052 g, 0.14 mmol)溶于乙酸乙酯(3 mL)中, 依次加入三乙胺(0.085 g, 0.84 mmol) 和 T3P(50%wt in EtOAc 0.36 g, 含 1-丙基磷酸酐 0.18 g, 0.56 mmol), 加入 28-1a-1 (0.032 g, 0.21 mmol), 氮气氛围室温反应 18h。向反应体系加入碳酸氢钠水溶液(10 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析  
15 纯化得 28-1a 和 28-1b 的混合物(0.06 g, 产率 85.12%)。

LCMS  $m/z = 504.1 [M+H]^+$

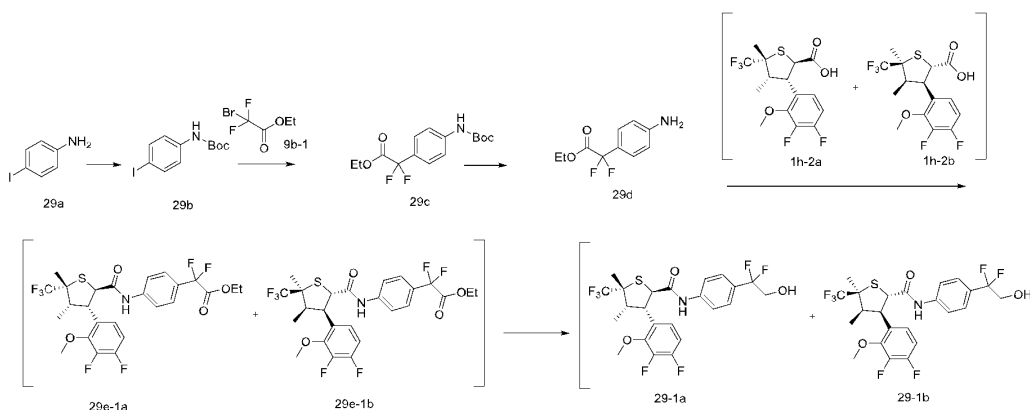
#### 第二步: 化合物 28-2a 和 28-2b 的制备

将 28-1a 和 28-1b 的混合物(0.06 g, 0.12 mmol)溶于 7M 氨甲醇溶液(5 mL)中, 封管中升温至 40℃ 反应 18h。浓缩反应体系得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得 28-2a 和 28-2b 的混合物(0.02 g, 产  
20 率 34.12%)。

LCMS  $m/z = 489.3 [M+H]^+$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.46 (s, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.23 - 7.06 (m, 2H), 4.87 (d, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.00 (d, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 0.82 - 0.75 (m, 3H).

#### 25 实施例 29: 化合物 29-1a 和化合物 29-1b 的制备



#### 第一步：化合物 29b 的制备

将 29a (3.28 g, 15.0 mmol)溶于甲醇(50 mL)中,依次加入三乙胺 (1.52 g, 14.99 mmol)和  
5 (Boc)<sub>2</sub>O (6.48 g, 29.98 mmol), 50℃反应 18h。浓缩反应体系得粗品,粗品经硅胶柱层析纯化得 29b (4.47 g,产率 93.38%)。

LCMS  $m/z = 264.0 [M-55]^+$

#### 第二步：化合物 29c 的制备

将 29b (4.46 g, 13.96 mmol)溶于 DMSO(50 mL)中,依次加入 29b-1 (7.08 g, 34.90 mmol)和铜粉  
10 (2.22 g, 34.90 mmol),氮气氛围 80℃反应 18h。冷却反应至室温,过滤反应体系并用乙酸乙酯(10 mL × 3)洗涤滤饼,滤液加水(500 mL)淬灭,乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(200 mL)洗涤,收集有机相,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩得粗品,粗品经硅胶柱层析纯化得 29c (3.3 g, 产率 74.97%)。

#### 第三步：化合物 29d 的制备

将 29c (0.50 g, 1.6 mmol)溶于乙酸乙酯(10 mL)中,加入对甲苯磺酸 (0.69 g, 4.0 mmol),氮气  
15 氛围 45℃反应 18h。浓缩反应体系得粗品,粗品溶于水(10 mL)中,冰浴下缓慢滴加饱和碳酸钠溶液至 pH=9~10,二氯甲烷:甲醇=10:1(15 mL × 4)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩得 29d (0.32 g, 产率 92.94%)。

LCMS  $m/z = 216.1 [M+1]^+$

#### 第四步：化合物 29e-1a 和 29e-1b 的制备

将 1h-2a 和 1h-2b 的混合物(0.052 g, 0.14 mmol)的混合物溶于乙酸乙酯(3 mL)中,依次加入三  
20 乙胺(0.085 g, 0.84 mmol)和 T3P(50%wt in EtOAc 0.36 g, 含 1-丙基磷酸酐 0.18 g, 0.56 mmol),加入 29d (0.045 g, 0.21 mmol),氮气氛围室温反应 18h。向反应体系加入碳酸氢钠水溶液(10 mL)淬灭反应,乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩得粗品,粗品经硅胶柱层析纯化得 29e-1a 和 29e-1b 的混合物(0.048 g, 产率 60.41%)。

#### 第五步：化合物 29-1a 和 29-1b 的制备

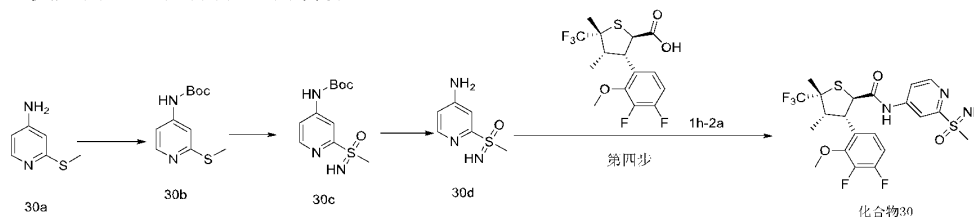
将 29e-1a 和 29e-1b 的混合物(0.048 g, 0.084 mmol)溶于甲醇(3 mL)中,冰浴预冷 10 分钟,加  
入硼氢化钠 (0.0032 g, 0.084 mmol),冰浴反应 2h。冰浴下,向反应体系加水(10 mL)淬灭反应,乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取,合并有机相,无水硫酸干燥,过滤浓缩得粗品,粗品经硅胶柱层析纯

化得 29-1a 和 29-1b 的混合物(0.02 g, 产率 45.31%)。

LCMS  $m/z = 524.1 [M+H]^+$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.52 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 5.52 (t, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 3.99 (d, 3H), 3.84 - 3.73 (m, 2H),  
5 2.65 - 2.57 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 0.82 - 0.74 (m, 3H).

### 实施例 30: 化合物 30 的制备



#### 第一步: 化合物 30b 的制备

冰浴下, 将 30a (0.88 g, 6.28 mmol) 溶于四氢呋喃(15 mL)中, 滴加 LiHMDS (2.53 g, 13.82  
10 mmol), 将二碳酸二叔丁酯(1.51 g, 6.91 mmol) 溶于四氢呋喃(5 mL)缓慢滴加至体系中, 氮气氛围下自然升温至室温反应 18h。冰浴下, 向反应体系加入饱和氯化铵水溶液(30 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得 30b (1.4 g, 产率 92.76%)。

#### 第二步: 化合物 30c 的制备

15 将 30b (1.41 g, 5.87 mmol) 溶于甲醇(10 mL)中, 依次加入氨基甲酸铵 (1.83 g, 23.48 mmol)和醋酸碘苯 (5.67 g, 17.61 mmol), 室温反应 18h。减压浓缩除去反应液, 粗品经硅胶柱层析纯化得 30c (1.14 g, 产率 71.57%)。

#### 第三步: 化合物 30d 的制备

20 将 30c (0.054 g, 0.2 mmol) 溶于二氯甲烷(2.5 mL)中, 加入三氟乙酸(0.5 mL), 室温反应 2h。减压浓缩除去溶剂得粗品 30d。

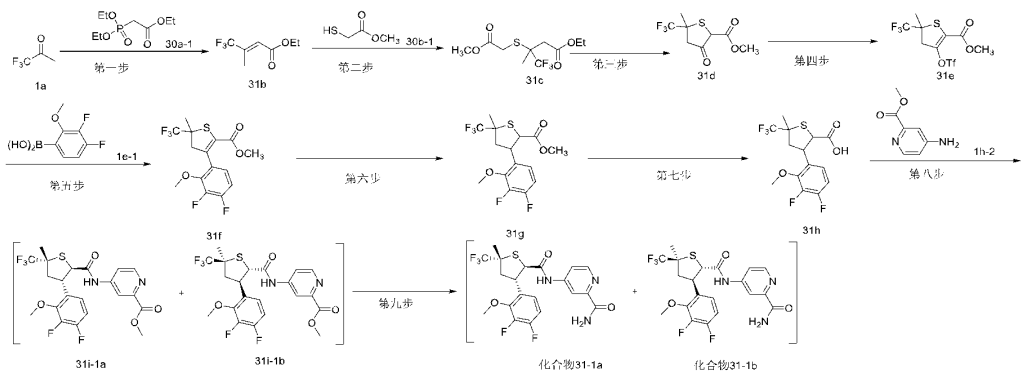
LCMS  $m/z = 172.1 [M+1]^+$

#### 第四步: 化合物 30 的制备

25 将 1h-2a (0.037 g, 0.1 mmol)溶于乙酸乙酯(3 mL)中, 依次加入三乙胺 (0.061 g, 0.60 mmol)和 T3P (50%wt in EtOAc 0.25 g, 含 1-丙基磷酸酐 0.125 g, 0.40 mmol), 加入 30d (0.026 g, 0.15 mmol), 氮气氛围室温反应 18h。向反应体系加入碳酸氢钠水溶液(10 mL), 乙酸乙酯(15 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)纯化后冻干得化合物 30 (0.003g, 产率 5.73%)。

LCMS  $m/z = 524.1 [M+H]^+$ ;

### 实施例 31: 化合物 31-1a 和化合物 31-1b 的制备



第一步：化合物 31b 的制备

冰浴下，将 31a-1 (29.14 g, 130 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)中，分批次加入氢化钠 (5.2 g, 130 mmol)，氮气氛围和冰浴下反应 30 分钟，滴加 1a (11.20 g, 100 mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液，氮气氛围下，自然升温至室温反应 18h。冰浴下，向反应体系缓慢滴加 1N 盐酸至 pH=7~8，乙醚萃取(100 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩(常温浓缩)得粗品，粗品经硅胶柱层析纯化得 31b (9.5 g, 产率 52.16%)。

第二步：化合物 31c 的制备

冰浴下，将 31b (4.8 g, 26.37 mmol)加至圆底烧瓶中，将哌啶 (0.45 g, 5.27 mmol)滴加至体系中，滴加 31b-1 (2.80 g, 26.37 mmol)，氮气保护下 30℃反应 48h。冰浴下，向反应体系中加入 0.1N 盐酸(50 mL)淬灭反应，乙醚(50 mL×3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩(25℃)得目标产物粗品，粗品经硅胶柱层析纯化得 31c (2.57 g, 产率 33.81%)。

LCMS m/z = 289.1 [M+H]<sup>+</sup>

第三步：化合物 31d 的制备

氮气氛围下，将 31c (2.57 g, 8.91 mmol)溶于乙醚(30 mL)中，冰浴下预冷 10min，缓慢滴加 1M 叔丁醇钾的四氢呋喃溶液(1.43 mL)，冰浴下继续反应 2h。冰浴下，向体系缓慢滴加冰乙酸(0.7 mL)和水(30 mL)淬灭反应，乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合并有机相，用饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)洗涤，收集有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品 31d。

第四步：化合物 31e 的制备

将 31d (1.97 g, 8.13 mmol)溶于干燥二氯甲烷(20 mL)中，-78℃预冷 15 分钟，氮气氛围下滴加 N,N-二异丙基乙胺 (1.26 g, 9.76 mmol)，滴加三氟甲磺酸酐 (2.29 g, 8.13 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液，-78℃反应 2h。冰浴下，向反应体系缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液(30 mL)淬灭反应，二氯甲烷(30 mL×3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品，粗品经硅胶柱层析纯化得 31e (0.680 g, 产率 22.35%)。

第五步：化合物 31f 的制备

将 31e (0.68 g, 1.82 mmol)溶于甲苯(15 mL)中，依次加入 1e-1(0.38 g, 2.00 mmol)和四(三苯基膦)钯 (0.11 g, 0.091 mmol)，将磷酸钾 (1.16 g, 5.46 mmol)配成 2M 的水溶液加入体系中，加毕，氮气氛围下 100℃反应 3h。冷却反应至室温，过滤反应体系并用乙酸乙酯(10 mL×2)洗涤滤饼，滤液分层并收集有机相，水相用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品，粗品经硅胶柱层析纯化得 31f (0.66 g, 产率 98.46%)。

## 第六步：化合物 31g 的制备

将 31f (0.55 g, 1.49 mmol)溶于乙醇(15 mL)中，加入二氧化铂 (0.12 g, 0.51 mmol)，氢气氛围下，25℃反应 18h。过滤反应体系并用乙酸乙酯(5 mL×2)洗涤滤饼，收集并浓缩滤液得粗品，粗品经硅胶柱层析纯化得 31g (0.53 g, 产率 96.05%)。

## 5 第七步：化合物 31h 的制备

将 31g (0.53 g, 1.43 mmol)溶于乙醇(15 mL)中，加入碳酸铯 (0.70 g, 2.15 mmol)，50℃反应 2h。浓缩反应体系得粗品，粗品溶于水(15 mL)，1N 盐酸调 pH=1~2，乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品 31h。

LCMS  $m/z = 355.3$  [M-H]<sup>-</sup>

## 10 第八步：化合物 31i-1a 和 31i-1b 的制备

将 31h (0.51 g, 1.43 mmol)溶于乙酸乙酯(15 mL)中，依次加入三乙胺 (0.87 g, 8.59 mmol)和 T3P (50%wt in EtOAc 3.64g, 含 1-丙基磷酸酐 1.82g, 5.72 mmol)，加入 1h-2 (0.33 g, 2.15 mmol)，氮气氛围室温反应 18h。向反应体系加入碳酸氢钠水溶液(15 mL)，乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品，粗品经硅胶柱层析纯化得 31i-1a 和 31i-1b 的混合物 (0.34 g, 产率 48.43%)。

15 LCMS  $m/z = 491.1$  [M+H]<sup>+</sup>

## 第九步：化合物 31-1a 和化合物 31-1b 的制备

将 31i-1a 和 31i-1b 的混合物(0.34 g, 0.70 mmol)溶于 7M 氨甲醇溶液(10 mL)中，室温反应 18h。浓缩反应体系得粗品，粗品经 prep-HPLC(中性制备)和冻干化合物 31-1a 和化合物 31-1b 的混合物 (0.21 g, 产率 63.10%)。

LCMS  $m/z = 476.1$  [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.84 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.36 - 8.29 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.08 - 7.96 (m, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 6.89 - 6.78 (m, 1H), 6.07 - 5.95 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 1H), 4.06 (d, 3H), 2.60 (t, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 1.79 (s, 3H).

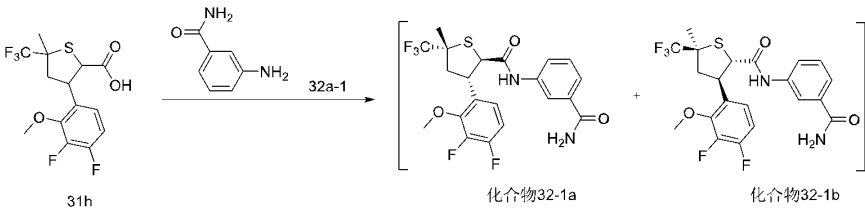
25 化合物 31-1a 和 31-1b 的混合物(0.21 g)经过 SFC 制备，冻干后得到化合物 31-1P1 (86.0 mg, 保留时间: 5.345 min)和化合物 31-1P2 (90.0 mg, 保留时间: 7.364 min)。手性测试方法: (仪器: 岛津 LC-20AT, 手性柱: 大赛璐 AD-H。配制方法: 粗品用乙腈溶解，配制成样品液。流动相体系: 正己烷/乙醇，乙醇含量 20%; 流速: 1.0 mL/min, 洗脱时间: 30 min)。

## SFC 制备条件:

30 仪器: 采用 SFC Prep 150 AP, 制备柱: 大赛璐 IC-H(19mm×250mm)。配制方法: 粗品用甲醇溶解，用 0.45μm 滤头过滤，制成样品液。流动相体系: 二氧化碳/甲醇: 异丙醇(1:1)，甲醇: 异丙醇(1:1)含量 18%; 流速: 35 mL/min。

化合物 31-1P1 的结构为上面式 31-1a 和 31-1b 之一: 且与化合物 31-1P2 互为对映异构体，即，当化合物 31-1P1 结构为式 31-1a 的结构时，化合物 31-1P2 结构为式 31-1b 的结构; 当化合物 31-1P1 结构为式 31-1b 的结构时，化合物 31-1P2 结构为式 31-1a 的结构。

## 实施例 32: 化合物 32-1a 和化合物 32-1b 的制备



将 31h (0.18 g, 0.5 mmol)的混合物溶于乙酸乙酯(15 mL)中，依次加入三乙胺 (0.30 g, 3 mmol)和 T3P (50%wt in EtOAc 1.28 g, 含 1-丙基磷酸酐 0.64 g, 2 mmol)，加入 32a-1 (0.10 g, 0.75 mmol)，氮气氛围下室温反应 18h。向反应体系加入碳酸氢钠水溶液(15 mL)淬灭反应，乙酸乙酯(20 mLx3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品，粗品经硅胶柱层析纯化得化合物 32-1a 和化合物 32-1b 的混合物 120mg。

LCMS  $m/z = 475.1 [M+H]^+$

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.46 (s, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 1H), 6.36 - 5.53 (m, 2H), 4.52 (d, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 1H), 4.00 (d, 3H), 2.59 (t, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 1.81 (s, 3H).

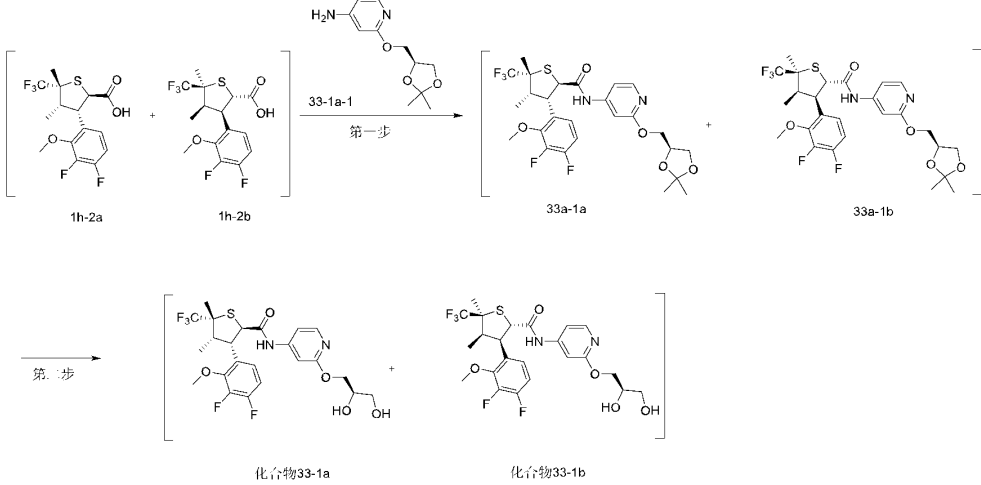
化合物 32-1a 和 32-1b 的混合物 120.0 mg 经过 SFC 制备,冻干后得到化合物 32-1P1 (48.0 mg, 保留时间: 5.732 min)和化合物 32-1P2 (50.0 mg, 保留时间: 5.168 min)。手性测试方法: (仪器: 岛津 LC-20AT, 手性柱: 大赛璐 AD-H。配制方法: 粗品用乙腈溶解, 配制成样品液。流动相体系: 正己烷/乙醇, 乙醇含量 20%; 流速: 1.0 mL/min, 洗脱时间: 30 min)。

SFC 制备条件:

仪器: 采用 SFC Prep 150 AP, 制备柱: 大赛璐 IC-H(19mm×250mm)。配制方法: 粗品用甲醇溶解, 用 0.45 $\mu$ m 滤头过滤, 制成样品液。流动相体系: 二氧化碳/甲醇: 异丙醇(9:1), 甲醇: 异丙醇(9:1)含量 20%; 流速: 40 mL/min。

化合物 32-1P1 的结构为上面式 32-1a 和 32-1b 之一; 且与化合物 32-1P2 互为对映异构体, 即, 当化合物 32-1P1 结构为式 32-1a 的结构时, 化合物 32-1P2 结构为式 32-1b 的结构; 当化合物 32-1P1 结构为式 32-1b 的结构时, 化合物 32-1P2 结构为式 32-1a 的结构。

### 实施例 33: 化合物 33-1a 和化合物 33-1b 的制备



第一步：化合物 33-1a 和化合物 33-1b 的制备

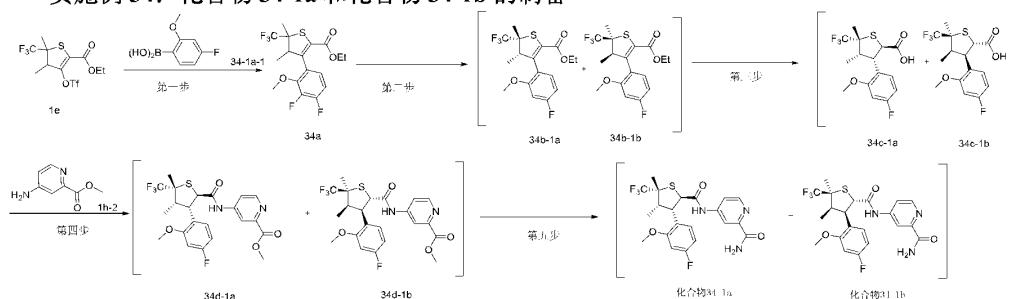
将 1h-2a 和 1h-2b 的混合物(0.05 g, 0.13 mmol)溶于草酰氯(1 mL)中,冰浴下滴加 DMF(0.002 g, 0.028mmol), 室温反应 2h。浓缩后将粗品加入 33-1a-1(制备方法参考 WO2022121517A1) (0.044 g, 0.20 mmol)和三乙胺(0.039 g, 0.39 mmol)的二氯甲烷(1 mL)溶液中, 室温下反应过夜。浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得 33a-1a 和 33a-1b 的混合物 (0.036 g, 产率 48.03%)。

第二步：化合物 33-1a 和化合物 33-1b 的制备

向 33a-1a 和 33a-1b 的混合物 (0.036 g, 0.062 mmol)中加入盐酸二氧六环溶液(4 M, 1 mL), 氮气氛围下室温反应 18h。浓缩得粗品, 粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)纯化得化合物 33-1a 和化合物 33-1b 的混合物 (0.01 g, 产率 30.06 %)。

LCMS  $m/z = 537.5 [M+H]^+$

**实施例 34：化合物 34-1a 和化合物 34-1b 的制备**



第一步：化合物 34a 的制备

将 1e(0.5 g, 1.29 mmol)溶于甲苯(5 mL)中, 依次加入 34-1a-1(0.24 g, 1.42 mmol)和  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.075 g, 0.065 mmol), 将磷酸钾(0.82 g, 3.87 mmol)配成 2M 的水溶液加入体系中, 氮气氛围下  $100^\circ\text{C}$  反应 6h。冷却反应至室温, 过滤反应体系并用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 2)洗涤滤饼, 滤液分层并收集有机相, 水相用乙酸乙酯(30 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得 34a(0.45 g, 产率 91.72%)。

第二步：化合物 34b-1a 和 34b-1b 的制备

将 34a(0.45 g, 1.24 mmol) 溶于甲醇(5 mL)中, 加入钯碳 (0.3 g, 0.29 mmol), 氢气氛围下增压到 2.5Mpa  $90^\circ\text{C}$  反应 72h。过滤反应并浓缩滤液得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得 34b-1a 和 34b-1b 的混合物 (0.26 g, 产率 57.55%)。

第三步：化合物 34c-1a 和 34c-1b 的制备

将 34b-1a 和 34b-1b 的混合物(0.25 g, 0.69 mmol)溶于乙醇(3 mL)中, 加入碳酸铯(0.34 g, 1.03 mmol),  $50^\circ\text{C}$  下反应 4h。冰浴下, 向体系缓慢滴加 1N 盐酸至 pH=1, 加入水(5 mL), 乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得 34c-1a 和 34c-1b 的混合物粗品。

第四步：化合物 34d-1a 和 34d-1b 的制备

将 34c-1a 和 34c-1b 的混合物(0.1 g, 0.28mmol)溶于二氯甲烷(1 mL)中, 冰浴下缓慢滴加草酰氯(0.36 g, 2.80 mmol), 滴加 DMF(0.002 g, 0.028mmol), 室温反应 2h。浓缩后将粗品加入 1h-2(0.062 g, 0.41 mmol)和三乙胺(0.082 g, 0.81 mmol)的二氯甲烷(1 mL)溶液中, 室温反应过夜。浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得 34d-1a 和 34d-1b 的混合物 (0.078 g, 产率 59.38%)。

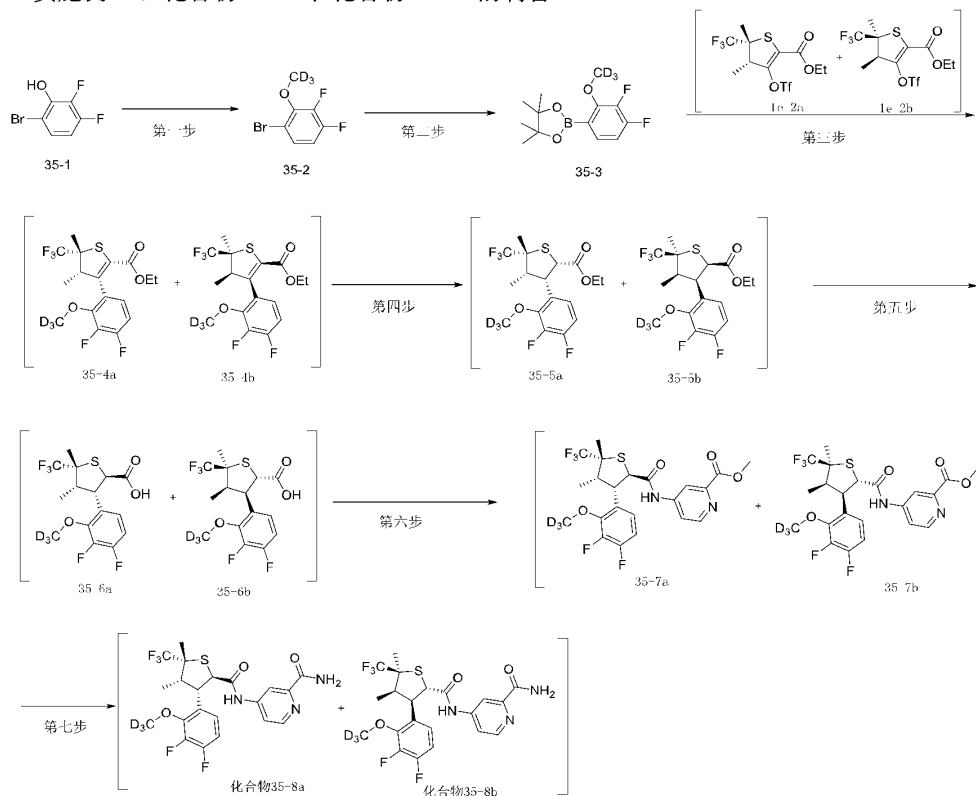
### 第五步：化合物 34-1a 和化合物 34-1b 的制备

将 34d-1a 和 34d-1b 的混合物 (0.078 g, 0.16 mmol) 溶于 7M 氨甲醇溶液 (5 mL) 中, 室温反应 18h。浓缩反应体系得粗品, 粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)和冻干得化合物 34-1a 和化合物 34-1b 的混合物 (0.034 g, 产率 45.07%)。

5 LCMS  $m/z = 472.1 [M+H]^+$

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.60 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 6.62 (ddd, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.55 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.76 (q, 1H), 1.93 (s, 3H), 0.86 (dd,  $J = 6.9, 2.3$  Hz, 3H)。

### 实施例 35：化合物 35-8a 和化合物 35-8b 的制备



10

### 第一步：化合物 35-2 的制备

将 35-1 (2 g, 9.57 mmol) 溶于 DMF (40 mL) 中, 冰浴下加入 NaH (574 mg, 14.36 mmol), 继续反应 30 分钟。加入氙代碘甲烷 (2.77 g, 19.14 mmol), 氮气氛围下, 室温反应 5h。加入水 (100 mL) 并用乙酸乙酯 (100 mL  $\times$  3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥后过滤, 浓缩滤液后经硅胶柱分离纯化得 35-2 (1.1 g, 产率 50.85%)

15

### 第二步：化合物 35-3 的制备

将 35-1 (400 mg, 1.77 mmol)、(Bpin)<sub>2</sub> (539.4 mg, 2.12 mmol)、乙酸钾 (521.1 mg, 5.31 mmol) 和 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (114.6 mg, 0.18 mmol) 加入 1,4-二氧六环 (10 mL), 氮气氛围 100 °C 反应 5h。得到 35-3 反应液。

第三步：化合物 35-4a 和 35-4b 的制备

向上一部 35-3 反应液中加入 1e-2a 和 1e-2b (713 mg, 1.77 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (102.3 mg, 0.09 mmol)、磷酸钾(1.13 g, 5.33 mmol)和水(1 mL), 氮气氛围 100℃ 反应 16h。将反应液冷却至室温后减压浓缩, 经硅胶柱分离纯化得到 35-4a 和 35-4b 的混合物(500 mg, 产率 70.73%)。

5 LCMS m/z =400.1 [M+H]<sup>+</sup>

第四步：化合物 35-5a 和 35-5b 的制备

将 35-4a 和 35-4b 的混合物(300 mg, 0.75 mmol)溶于甲醇(8 mL)中, 加入氧化铂 (52 mg), 氢气氛围下, 室温反应 18h。经硅藻土过滤, 浓缩滤液后经硅胶柱分离纯化得 35-5a 和 35-5b 的混合物(80 mg, 产率 26.57%)。

10 第五步：化合物 35-6a 和 35-6b 的制备

将 35-5a 和 35-5b 的混合物(80 mg, 0.20 mmol)溶于无水乙醇(3 mL)中, 加入碳酸铯(98 mg, 0.3 mmol), 50 °C 反应 3h。将反应液冷却至室温, 加入到 1M 盐酸(5 mL)中淬灭, 用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥后过滤, 浓缩滤液后经硅胶柱分离纯化得 35-6a 和 35-6b 的混合物(69 mg, 产率 92.41%)。

15 LCMS m/z =372.3 [M-H]<sup>-</sup>

第六步：化合物 35-7a 和 35-7b 的制备

将 35-6a 和 35-6b 的混合物 (50 mg, 0.13 mmol)溶于草酰氯的二氯甲烷溶液(2M, 2 mL)中, 冰浴下滴加 DMF(0.002 g, 0.028mmol), 室温反应 2h。浓缩后将粗品加入 4-氨基吡啶-2-甲酸甲酯 (30 mg, 0.20 mmol)和三乙胺(39 mg, 0.39 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中, 室温下反应过夜。浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得 35-7a 和 35-7b 的混合物 (15 mg, 产率 22.74%)。

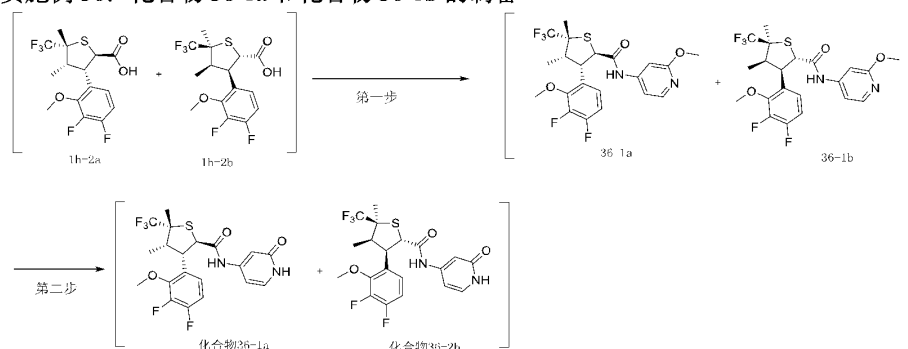
20 LCMS m/z =508.3 [M+H]<sup>+</sup>

第七步：化合物 35-8a 和 35-8b 的制备

将 35-7a 和 35-7b 的混合物(15 mg, 0.03mmol)溶于 7M 氨甲醇溶液(1 mL)中, 室温反应 18h。浓缩反应体系得粗品, 粗品经硅胶柱层析得化合物 35-8a 和化合物 35-8b 的混合物 (5.64 mg, 产率 38.17%)。

25 LCMS m/z =493.4 [M+H]<sup>+</sup>

### 实施例 36: 化合物 36-1a 和化合物 36-1b 的制备



第一步：化合物 36-1a 和 36-1b 的制备

30 将 1h-2a 和 1h-2b 的混合物 (50 mg, 0.14 mmol)溶于草酰氯的二氯甲烷溶液(2M, 2 mL)中, 冰

浴下滴加 DMF(0.002 g, 0.028mmol), 室温反应 2h。浓缩后将粗品加入 4-氨基-2-甲氧基吡啶 (26 mg, 0.21 mmol)和三乙胺(42 mg, 0.42 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中, 室温反应过夜。浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得 36-1a 和 36-1b 的混合物 (55 mg, 产率 82.45%)。

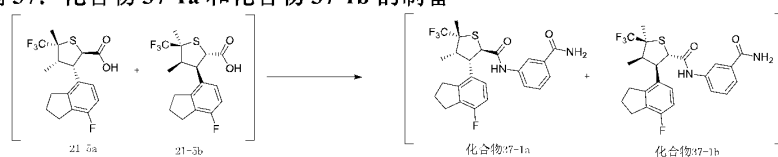
LCMS  $m/z = 477.1 [M+H]^+$

## 5 第二步: 化合物 36-2a 和 36-2b 的制备

将 36-1a 和 36-1b 的混合物(45 mg, 0.10mmol) 溶于 THF(1 mL)和 HCl(1 mL)中, 60℃ 反应 18h。浓缩反应体系得粗品, 粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)得化合物 36-2a 和化合物 36-2b 的混合物 (4 mg, 产率 8.65 %)。

LCMS  $m/z = 463.1 [M+H]^+$

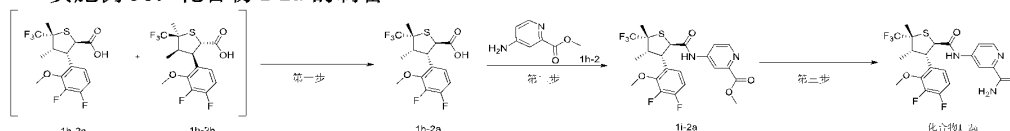
## 10 实施例 37: 化合物 37-1a 和化合物 37-1b 的制备



将 21-5a 和 21-5b 的混合物(70 mg, 0.19 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL)中, 依次加入三乙胺(120 mg, 1.14 mmol) 和 T3P(50%wt in EtOAc 480 mg, 含 1-丙基磷酸酐 240 mg, 0.76 mmol), 加入 3-氨基苯甲酰胺 (26 mg, 0.19 mmol), 氮气氛围室温反应 18h。加入碳酸氢钠水溶液(10 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经 prep-HPLC 制备(条件一)得化合物 37-1a 和化合物 37-1b 的混合物(43 mg, 产率 47.1%)。

LCMS  $m/z = 481.2 [M+H]^+$

## 实施例 38: 化合物 1-2a 的制备



## 20 第一步: 化合物 1h-2a 的制备

化合物 1h-2a 和 1h-2b 的混合物 3.0 g 经过 SFC 制备, 冻干后得到化合物 1h-2a (1.28 g, 手性 HPLC 保留时间: 0.760min)和化合物 1h-2b (1.11 g, 手性 HPLC 保留时间: 0.966min)。手性 HPLC 测试方法: (仪器: SHIMADZU LC-30 AD, 手性柱: Chiralcel IG column。配制方法: 粗品用乙腈溶解, 配制成样品液。流动相体系: 二氧化碳/0.05% DEA 的乙醇溶液。洗脱梯度: 5%-40%; 洗脱时间: 3min)。

SFC 制备条件: 仪器: 采用 Waters 150 Prep-SFC A, 制备柱: Chiralcel IG column。配制方法: 粗品用乙腈溶解, 制成浓度为 2 mg/mL 的样品液。流动相体系: 二氧化碳/乙醇, 乙醇含量 10%; 流速: 100 mL/min, 洗脱时间: 2 min。

化合物 1h-2a:

30  $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  6.91–6.78(m, 2H), 4.53 (d, 1H), 4.46–4.34(m, 1H), 4.02(d, 3H), 2.68–2.54 (m, 1H), 1.85(s, 3H), 0.88–0.75(m, 3H).

## 第二步: 化合物 1i-2a 的制备

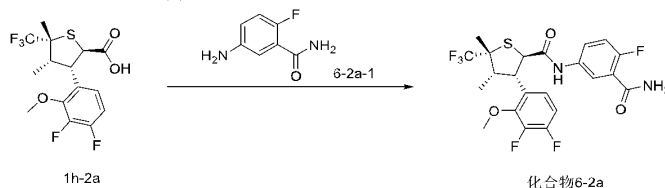
将 1h-2a (1.0 g, 2.7 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中, 依次加入三乙胺 (1.64 g, 16.20 mmol) 和 T3P (50%wt in EtOAc 6.88 g, 含 1-丙基磷酸酐 3.44 g, 10.79 mmol), 室温搅拌 15 分钟, 加入 1h-2 (0.62 g, 4.07 mmol), 氮气氛围下室温反应 18h。加入饱和碳酸氢钠水溶液(40 mL), 乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得化合物 1i-2a (0.919 g, 产率 67.47%)

第三步: 化合物 1-2a 的制备

参照实施例 2 第四步得化合物 1-2a (0.87 g);

化合物 1-2a 的绝对构型通过 Micro-ED 验证。

#### 实施例 39: 化合物 6-2a 的制备

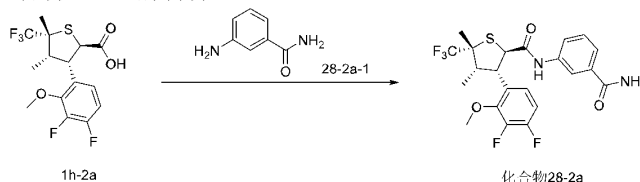


将 1h-2a (0.037 g, 0.1 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL)中, 依次加入三乙胺 (0.061 g, 0.60 mmol)、T3P (50%wt in EtOAc 0.26 g, 含 1-丙基磷酸酐 0.13 g, 0.40 mmol)、6-2a-1 (0.023 g, 0.15 mmol), 氮气氛围室温反应 18h。加入碳酸氢钠水溶液(10 mL), 乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得化合物 6-2a (0.036 g, 产率 71.08%)。

<sup>1</sup>HNMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): δ9.69 (s,1H),8.45-8.37 (m,1H),8.10-8.04 (m,1H),7.15-7.06 (m,1H), 6.98 -6.88 (m,2H) , 6.87-6.78 (m,1H), 6.47(s,1H),4.84(d,1H), 4.63-4.54 (m,1H),4.08(d,3H),2.73-2.63(m,1H),1.93(s,3H),0.93-0.83(m,3H).

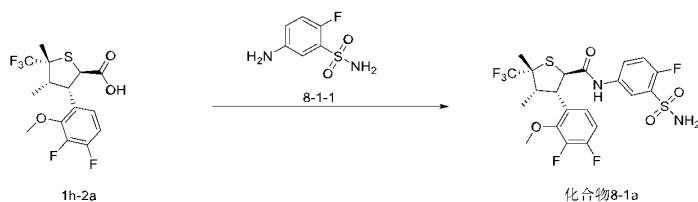
LCMS m/z = 507.2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 实施例 40: 化合物 28-2a 的制备



将 1h-2a (0.037 g, 0.1 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 依次加入三乙胺 (0.061 g, 0.60 mmol)和 T3P (50%wt in EtOAc 0.26 g, 含 1-丙基磷酸酐 0.13 g, 0.40 mmol), 加入 28-2a-1 (0.055 g, 0.41 mmol), 氮气氛围下室温反应 18h。加入碳酸氢钠水溶液(10 mL), 乙酸乙酯(15 mL × 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得化合物 28-2a (0.106 g, 产率 80.37%)。

#### 实施例 41: 化合物 8-1a 的制备



将 1h-2a (100 mg, 0.27 mmol)按照实施例 8 的合成方法, 硅胶柱分离纯化得到化合物 8-1a (95 mg, 产率 62.9%)。

LCMS  $m/z = 543.2 [M+H]^+$

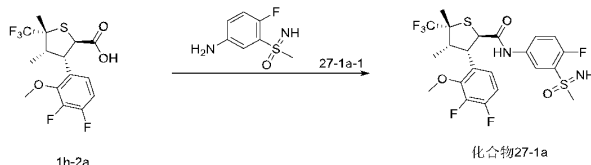
- 5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.54 (s, 1H), 8.14 – 8.05 (m, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.04 – 6.95 (m, 1H), 6.89 – 6.79 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.67 (d, 1H), 4.59 – 4.47 (m, 1H), 4.04 (d, 3H), 2.69 – 2.55 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 0.93 – 0.85 (m, 3H).

#### 实施例 42: 化合物 26-1a 的制备



- 10 将 1h-2a (100 mg, 0.27 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 依次加入三乙胺(164 mg, 1.62 mmol)、T3P(50%wt in EtOAc 686 mg, 含 1-丙基磷酸酐 343mg, 1.08 mmol)、4-氟-3-(甲基磺酰基)苯胺 (76 mg, 0.405 mmol), 氮气氛围下室温反应 18h。向反应体系加入碳酸氢钠水溶液(10 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 残余物经硅胶柱分离纯化得到化合物 26-1a (132 mg, 产率 90%)。

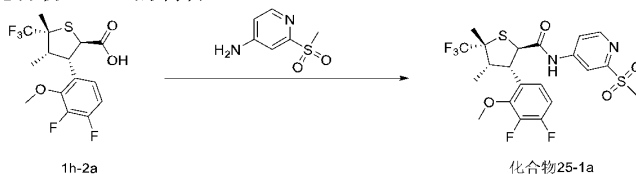
- 15 **实施例 43: 化合物 27-1a 的制备**



以 1h-2a 为底物, 参考实施例 27 的合成条件, 合成得到 27-1a。

LCMS  $m/z = 541.1 [M+H]^+$

#### 实施例 44: 化合物 25-1a 的制备

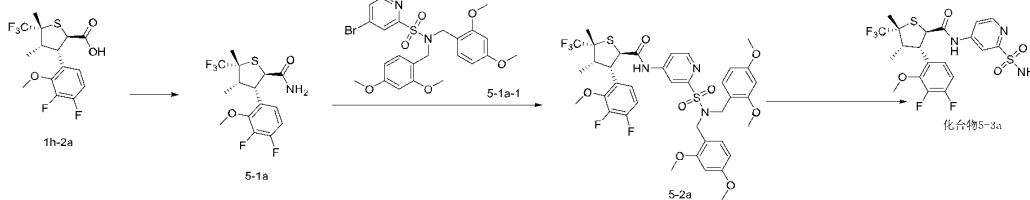


- 20

将 1h-2a (0.10 g, 0.27 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 依次加入三乙胺 (0.16 g, 1.62 mmol)和 T3P (50%wt in EtOAc 0.69 g, 含 1-丙基磷酸酐 0.345 g, 1.08 mmol), 加入 2-(甲磺酰基)吡啶-4-胺 (0.070 g, 0.41 mmol), 氮气氛围室温反应 18h。向反应体系加入碳酸氢钠水溶液(10 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(15 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析

纯化得 25-1a (0.05 g, 产率 35.31%)。

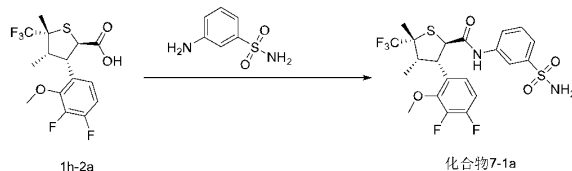
#### 实施例 45: 化合物 5-3a 的制备



5 以 1h-2a 为底物, 参照实施例 5 的合成方法, 合成得到 5-3a。

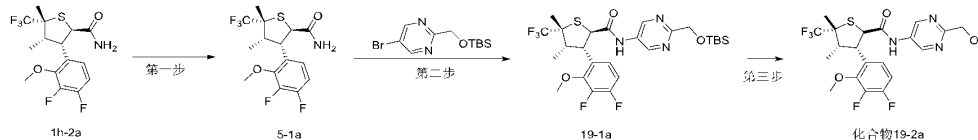
LCMS  $m/z = 526.0 [M+H]^+$

#### 实施例 46: 化合物 7-1a 的制备



以 1h-2a 为底物, 参照实施例 7 的合成方法, 合成得化合物 7-1a。

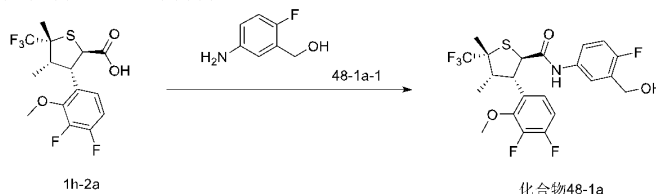
#### 10 实施例 47: 化合物 19-2a 的制备



以 1h-2a 为底物, 参考实施例 19 的合成方法, 合成得到化合物 19-2a。

LCMS  $m/z = 478.50 [M+H]^+$

#### 实施例 48: 化合物 48-1a 的制备



15

将 1h-2a (0.037 g, 0.1 mmol) 溶于四氢呋喃(3 mL)中, 依次加入三乙胺 (0.061 g, 0.60 mmol) 和 T3P (50%wt in EtOAc 0.25 g, 含 1-丙基磷酸酐 0.125 g, 0.40 mmol), 加入 48-1a-1 (0.021 g, 0.15 mmol), 氮气氛围下室温反应 18h。加入碳酸氢钠水溶液(10 mL), 乙酸乙酯(10 mLx3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得 48-1a (0.02 g, 产率 40.53%)。

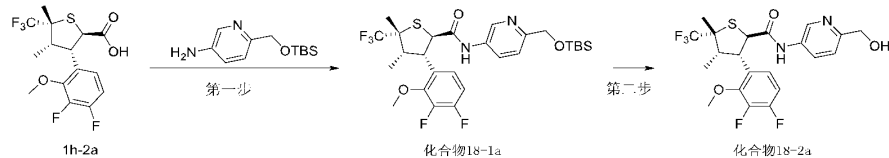
20

LCMS  $m/z = 494.2 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.38 (s, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 7.11 – 7.01 (m, 1H), 5.26 (t, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.52 – 4.44 (m, 3H), 3.99 (d, 3H), 2.65 –

2.56 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 0.82 - 0.74 (m, 3H).

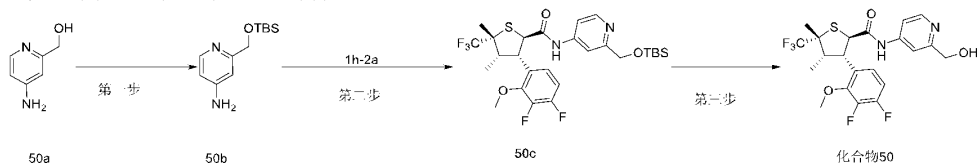
#### 实施例 49: 化合物 18-2a 的制备



以 1h-2a 为底物, 参考实施例 18 的合成方法, 合成得到化合物 18-2a。

5 LCMS  $m/z = 477.1 [M+H]^+$

#### 实施例 50: 化合物 50 的制备



第一步: 化合物 50b 的制备

10 将 50a(524 mg, 4.26 mmol), 咪唑(0.44 g, 6.39 mmol)加入 DMF (10 mL)中, 加入 TBSCl (0.77 g, 5.11 mmol), 室温反应 3h。将反应液直接减压浓缩, 残余物经硅胶柱分离纯化得到 50b (451 mg, 产率 44.4 %)。

LCMS  $m/z = 239.3 [M+H]^+$

第二步: 化合物 50c 的制备

15 将 1h-2a (50 mg, 0.14 mmol), 50b(67 mg, 0.28 mmol), T3P (50%wt in EtOAc 362 mg, 含 1-丙基磷酸酐 181 mg, 0.57 mmol), TEA (85 mg, 0.84 mmol)加入到乙酸乙酯 (5mL)中, 室温反应 16h。将反应液加入到碳酸氢钠水溶液中淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后过滤, 浓缩滤液, 残余物经硅胶柱分离纯化得到 50c(24 mg, 产率 29.02%)。

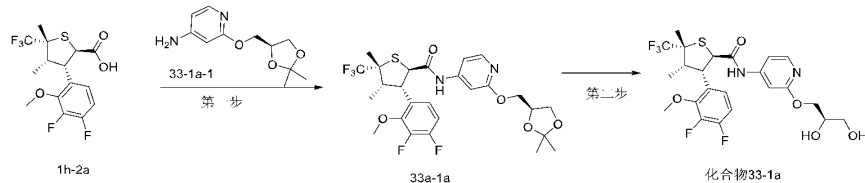
LCMS  $m/z = 591.5 [M+H]^+$

第三步: 化合物 50 的制备

20 将 50c(24 mg, 0.041mmol)加入甲醇 (5mL)中, 缓慢加入浓盐酸 (1mL), 室温反应 3h。将反应液减压浓缩, 加入乙酸乙酯(50mL), 再加入饱和碳酸氢钠水溶液萃取, 分离有机相, 用无水硫酸钠干燥后过滤, 浓缩滤液, 残余物经硅胶柱分离纯化得到化合物 50 (8 mg, 产率 38.90%)。

LCMS  $m/z = 477.2 [M+H]^+$

#### 实施例 51: 化合物 33-1a 的制备



25

第一步: 33a-1a 的制备

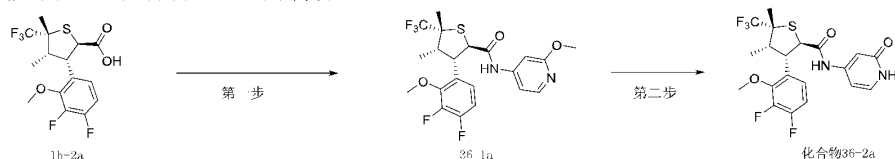
将 1h-2a (100 mg, 0.27 mmol)溶于草酰氯的二氯甲烷溶液(2M, 2 mL), 冰浴下滴加 DMF(0.002

g, 0.028mmol), 室温反应 2h。浓缩后将粗品加入 33-1a-1(制备方法参考 WO2022121517A1) (61 mg, 0.27 mmol)和三乙胺(82 mg, 0.81 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中, 室温反应过夜。浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得 33a-1a (100 mg, 产率 64.24 %)。

#### 第二步: 化合物 33-1a 的制备

- 5 向化合物 33a-1a (100 mg, 0.17 mmol) 中加入盐酸二氧六环溶液(4 M, 1 mL), 氮气氛围室温反应 18h。浓缩得粗品, 粗品经 prep-HPLC 制备(条件二)纯化得化合物 33-1a (70 mg, 产率 76.75 %)。

#### 实施例 52: 化合物 36-2a 的制备



以 1h-2a 为底物, 参考实施例 36 的合成方法, 合成得化合物 36-2a。

- 10 LCMS  $m/z = 463.1 [M+H]^+$

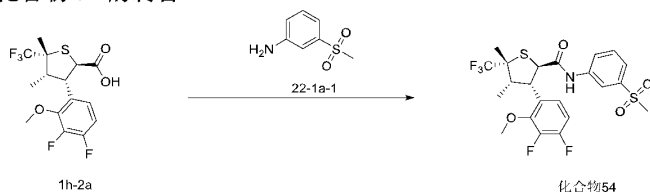
#### 实施例 53: 化合物 20-1a 的制备



- 15 将 1h-2a (100 mg, 0.27 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 依次加入三乙胺(164 mg, 1.62 mmol)和 T3P(50%wt in EtOAc 686 mg, 含 1-丙基磷酸酐 343 mg, 1.08 mmol), 加入 3-氨基吡啶氧化物 (60 mg, 0.53 mmol), 氮气氛围下室温反应 18h。将反应液加入到碳酸氢钠水溶液中淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 浓缩滤液。经硅胶柱分离纯化得到化合物 20-1a (25 mg, 产率 19.84%)

LCMS  $m/z = 463.1 [M+H]^+$

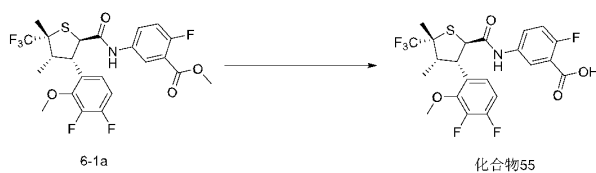
#### 实施例 54: 化合物 54 的制备



- 20 将 1h-2a (100 mg, 0.27mmol)和 54-1(69 mg, 0.40 mmol)按照实施例 22 的合成方法合成得到化合物 54 (90 mg, 产率 63.4%)。

LCMS  $m/z = 524.1 [M+H]^+$ ;

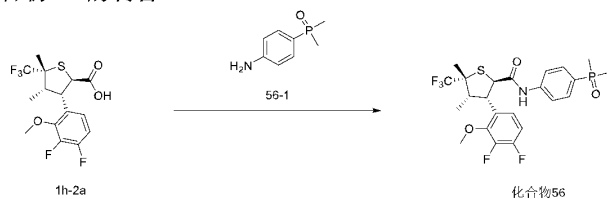
#### 实施例 55: 化合物 55 的制备



将 6-1a( 40 mg,0.077mmol) 加入到氢氧化锂 ( 5 mg,0.19mmol)的 1ml 水溶液中,加入 1ml 甲醇, 40℃ 反应 16h。反应液减压浓缩得粗品, 经 prep-HPLC 制备(条件二)得化合物 55 (10mg, 产率 25.56%)。

5 LCMS  $m/z = 508.1 [M+H]^+$

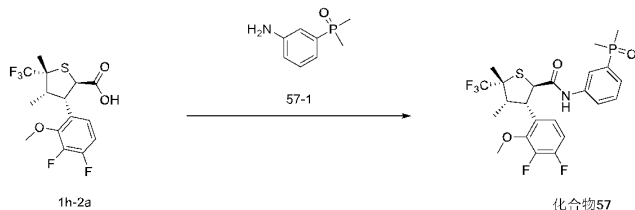
#### 实施例 56: 化合物 56 的制备



将 1h-2a (100 mg, 0.27 mmol) 和 56-1(68 mg, 0.405 mmol)按照实施例 22 的合成方法, 经硅胶柱分离纯化得到化合物 56 (137 mg, 产率 94.4%)。

10 LCMS  $m/z = 522.5 [M+H]^+$ ;

#### 实施例 57: 化合物 57 的制备

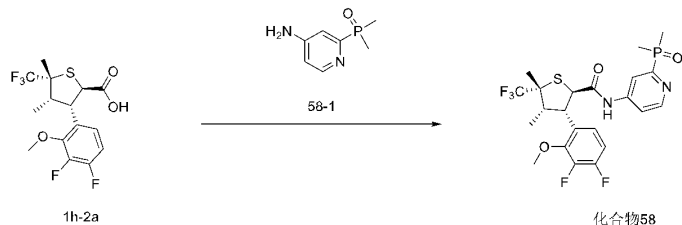


#### 化合物 57 的制备

将 1h-2a (74 mg, 0.2 mmol) 和 57-1(50.7 mg, 0.3 mmol)按照实施例 22 的合成方法, 经硅胶柱分离纯化得到化合物 57 (87 mg, 产率 81.7%)。

LCMS  $m/z = 522.5 [M+H]^+$ ;

#### 实施例 58: 化合物 58 的制备



#### 化合物 58 的制备

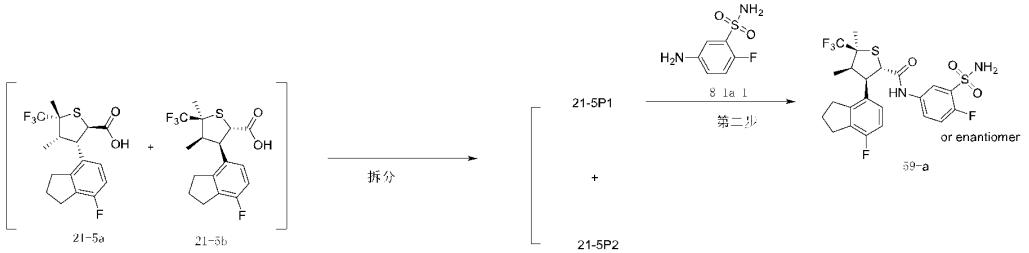
20 将 1h-2a (100 mg, 0.27 mmol) 和 58-1(69 mg, 0.41 mmol)按照实施例 22 的合成方法, 经 Prep-HPLC 制备(条件二)得到化合物 58 的三氟乙酸盐(36 mg, 产率 25.5%)。

LCMS  $m/z = 523.1 [M+H]^+$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  11.37 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.61 – 8.52 (m, 1H), 8.16 – 8.07 (m, 1H), 6.91– 6.75 (m, 2H), 4.81 (d, 1H), 4.65 – 4.57 (m, 1H), 4.09 (d, 3H), 2.78 – 2.65 (m, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 6H), 1.93 (s, 3H), 0.94 – 0.82 (m, 3H).

- 5 将 1h-2a (254 mg, 0.69 mmol) 和 58-1(180 mg, 1.03 mmol), 三乙胺(420 mg, 4.14 mmol), T3P(50%wt in EtOAc 1.73 g, 含 1-丙基磷酸酐 0.87 g, 2.76 mmol)加入到四氢呋喃(10 mL)中, 至于室温反应 16 小时。向反应体系加入碳酸氢钠水溶液(20 mL), 乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相后用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱分离纯化得到化合物 58 (220 mg, 产率 60.4%)。

10 实施例 59: 化合物 59-a 的制备



第一步: 化合物 21-5P1 和 21-5P2 的制备

将化合物 21-5a 和化合物 21-5b 的混合物 1.3g 通过 SFC 制备拆分得到化合物 21-5P1(552 mg, 手性 HPLC 保留时间: 0.736 min)和化合物 21-5P2 (504 mg, 手性 HPLC 保留时间: 1.033 min)。

- 15 化合物 21-5P1 为上面 21-5a 和 21-5b 之一; 且与化合物 21-5P2 互为对映异构体, 即, 当化合物 21-5P1 结构为式 21-5a 的结构时, 化合物 21-5P2 结构为式 21-5b 的结构; 当化合物 21-5P1 结构为式 21-5b 的结构时, 化合物 21-5P2 结构为式 21-5a 的结构。

SFC 制备条件:

- 20 仪器: 采用 Waters 150 Prep-SFC C, 制备柱: Chiral IC column。配制方法: 粗品用乙腈溶解, 配制成 10 mg/ml 样品液。流动相体系: 二氧化碳/0.1% $NH_3 \cdot H_2O$  甲醇溶液, 甲醇含量 15%; 洗脱时间: 8min。

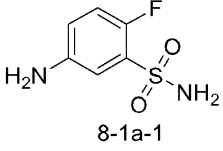
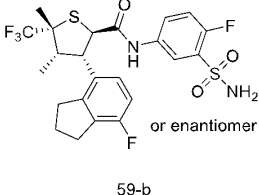
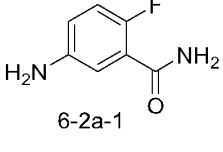
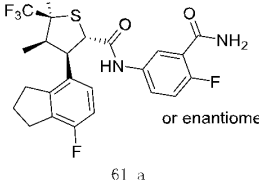
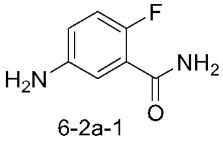
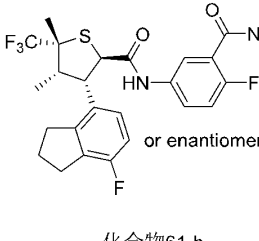
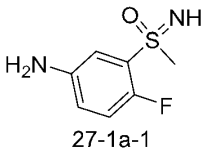
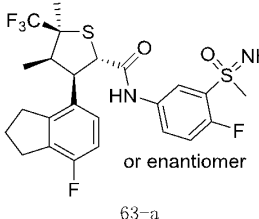
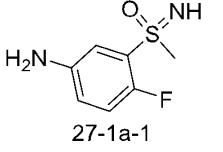
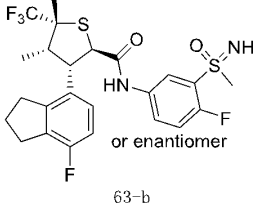
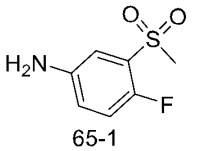
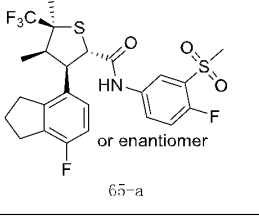
手性测试方法: (仪器: SHIMADZU LC-30 AD sf, 制备柱: Chiral IC column。配制方法: 粗品用乙腈溶解, 配制成样品液。流动相体系: 二氧化碳/0.05%DEA 的甲醇溶液。洗脱梯度: 5%-40%; 流速: 3.0 mL/min, 洗脱时间: 3min)。

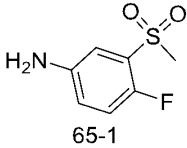
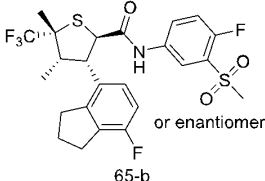
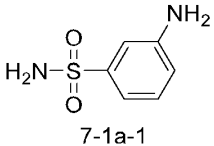
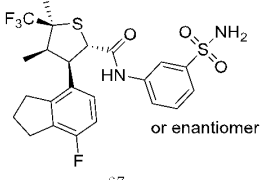
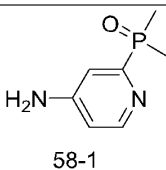
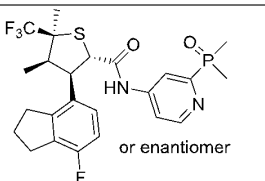
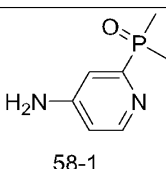
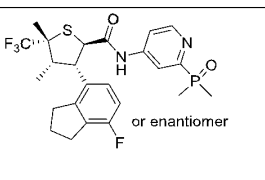
25 第二步: 化合物 59-a 的制备

将 21-5P1 (50 mg, 0.14mmol)溶于草酰氯的二氯甲烷溶液 (2M, 2 mL) 中, 冰浴下滴加 DMF(0.002 g, 0.028mmol), 室温反应 2h。浓缩后将粗品加入 8-1a-1 (40 mg, 0.21 mmol)和三乙胺 (42.5 mg, 0.42 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中, 室温下反应过夜。浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得 59-a (50 mg, 产率 66.8%)。化合物 59-a 手性朝向与 21-5P1 相同。

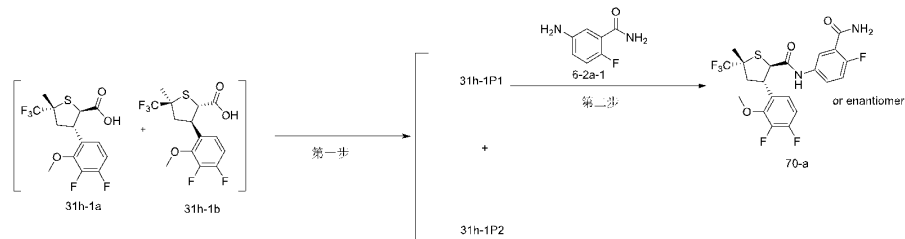
30 LCMS  $m/z = 535.0 [M+H]^+$

参照 59-a 的制备方法(酰胺化反应不发生构型变化), 制备如下如下表格记载的目标化合物(与底物构型保持一致)。

| 底物                                                                                                       | 目标化合物                                                                                         | 目标化合物 LCMS 或 NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 21-5P2<br><br>8-1a-1    | <br>59-b     | LCMS m/z = 535.0 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 21-5P1<br><br>6-2a-1    | <br>61 a     | LCMS m/z = 499.5 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 21-5P2<br><br>6-2a-1    | <br>化合物61-b | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.30 (s, 1H), 8.41 – 8.25 (m, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.14 – 6.99 (m, 2H), 6.93 – 6.72 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.38 (dd, 1H), 3.11 (dt, 1H), 2.96 (t, 2H), 2.87 (dt, 1H), 2.54 (p, 1H), 2.15 (p, 2H), 2.00 (s, 3H), 0.93 (d, 3H).<br>LCMS m/z = 499.5 [M+H] <sup>+</sup> |
| 21-5P1<br><br>27-1a-1 | <br>63-a   | LCMS m/z = 533.0 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 21-5P2<br><br>27-1a-1 | <br>63-b   | LCMS m/z = 533.0 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 21-5P1<br><br>65-1    | <br>65-a   | LCMS m/z = 534.0 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|        |                                                                                             |                                                                                                             |                                        |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 21-5P2 | <br>65-1   | <br>65-b<br>or enantiomer  | LCMS m/z = 534.0<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 21-5P1 | <br>7-1a-1 | <br>67-a<br>or enantiomer  | LCMS m/z = 517.1 [M+H] <sup>+</sup>    |
| 21-5P1 | <br>58-1   | <br>68-a<br>or enantiomer  | LCMS m/z = 515.3 [M+H] <sup>+</sup>    |
| 21-5P2 | <br>58-1  | <br>68-b<br>or enantiomer | LCMS m/z = 515.0 [M+H] <sup>+</sup>    |

实施例 70：化合物 70-a 的制备



第一步：化合物 31h-1P1 和 31h-1P2

以化合物 31h-1a 和 31h-1b 的混合物 1 gg 通过 SFC 制备拆分得到化合物 31h-1P1 (412 mg, 5 保留时间：1.589 min)和化合物 31h-1P2 (430 mg, 保留时间：1.778 min)。

化合物 31h-1P1 为上面 31h-1a 和 31h-1b 之一；且与化合物 31h-1P2 互为对映异构体，即，当化合物 31h-1P1 结构为式 31h-1a 的结构时，化合物 31h-1P2 结构为式 31h-1b 的结构；当化合物 31h-1P1 结构为式 31h-1b 的结构时，化合物 31h-1P2 结构为式 31h-1a 的结构。

SFC 制备条件：

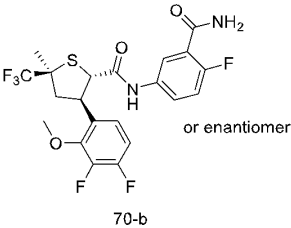
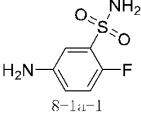
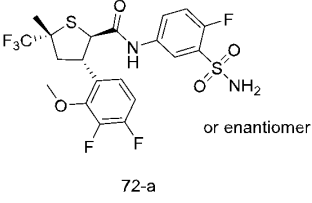
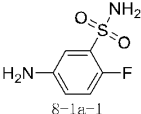
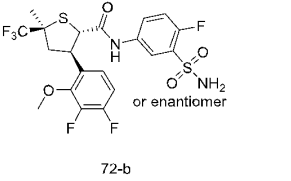
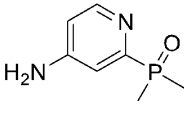
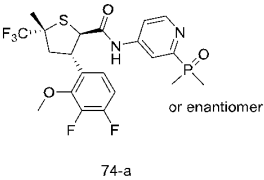
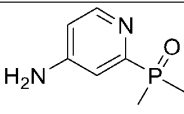
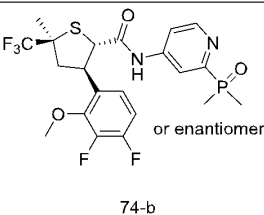
10 仪器：采用 SFC Prep 150 AP，制备柱：大赛璐 AD-H(19mm×250mm)。配制方法：样品用甲醇溶解，用 0.45μm 滤头过滤，制成样品液。流动相体系：二氧化碳/乙醇，乙醇含量 8%；流量 40ml/min

第二步：化合物 70-a 的制备

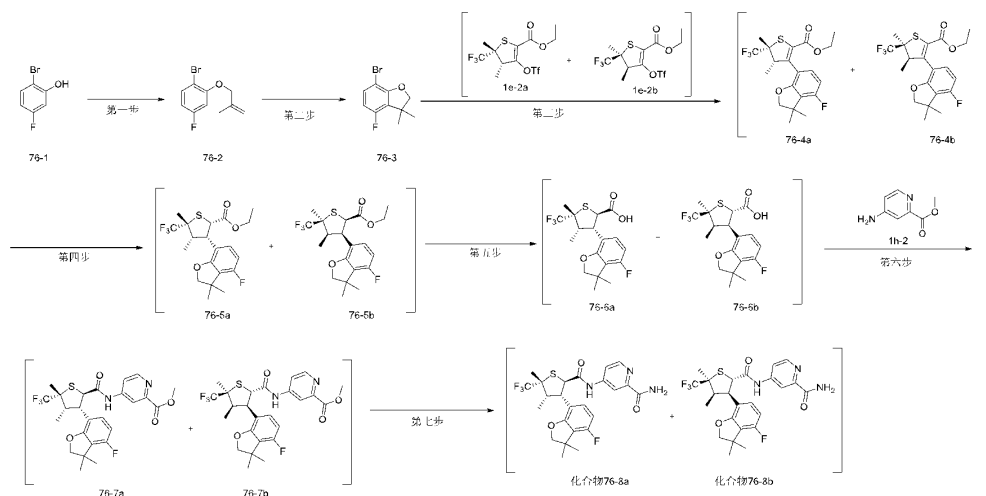
将 31h-1P1 (50 mg, 0.14 mmol)溶于乙酸乙酯(3 mL)中，依次加入三乙胺(85 mg, 0.84mmol)、T3P(50%wt in EtOAc 360 mg, 含 1-丙基磷酸酐 180 mg, 0.56 mmol)、6-2a-1 (43 mg, 0.28mmol)，氮气氛围室温反应 18h。加入碳酸氢钠水溶液(10 mL)，乙酸乙酯(10 mL×3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品，粗品硅胶柱分离纯化得 70-a (6.28 mg, 产率 9.11%)。

5 LCMS m/z =493.2 [M+H]<sup>+</sup>

参照 70-a 的制备方法(酰胺化反应不发生构型变化)，制备如下如下表格记载的目标化合物(与底物构型保持一致)。

| 底物                                                                                                       | 目标化合物                                                                                                        | LCMS                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 31h-1P2<br><br>6-2a-1   | <br>70-b<br>or enantiomer   | LCMS m/z =493.1 [M+H] <sup>+</sup>  |
| 31h-1P1<br><br>8-1a-1   | <br>72-a<br>or enantiomer  | LCMS m/z =528.9 [M+H] <sup>+</sup>  |
| 31h-1P2<br><br>8-1a-1 | <br>72-b<br>or enantiomer | LCMS m/z = 528.9 [M+H] <sup>+</sup> |
| 31h-1P1<br><br>74-a   | <br>74-a<br>or enantiomer | LCMS m/z =509.2 [M+H] <sup>+</sup>  |
| 31h-1P2<br><br>74-b   | <br>74-b<br>or enantiomer | LCMS m/z = 509.3 [M+H] <sup>+</sup> |

实施例 76：化合物 76-8a 和 76-8b 的制备



#### 第一步：化合物 76-2 的制备

将 76-1 (3.8 g, 20.0 mmol)、3-溴-2-甲基丙烯(3.24 g, 24.0 mmol)、碳酸钾(5.53 g, 40.09 mmol)加入乙腈(80 mL)中，氮气氛围下 60 °C 反应 12h。将反应液冷却至室温，经硅藻土过滤，将滤液减压浓缩后，经柱层析纯化得到 76-2 (4.5 g, 产率 91.8 %)。

#### 第二步：化合物 76-3 的制备

将 76-2(4.5 g, 18.36 mmol)加入二氯甲烷(180 mL)中，冰浴中下加入三氯化铝(120 mg, 0.9 mmol)，冰浴反应 2h。将反应液加入到碳酸氢钠水溶液中淬灭，分离有机相，有机相用无水硫酸钠干燥后过滤，将滤液浓缩后，经硅胶柱分离纯化得到 76-3(3.07 g, 产率 68.2%)。

#### 第三步：化合物 76-4a 和 24-4b 的制备

将 76-3(290 mg, 1.2 mmol)、(Bpin)<sub>2</sub>(370 mg, 1.44 mmol)、乙酸钾(240 mg, 2.4 mmol)和 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•DCM(49 mg, 0.06 mmol)加入 1,4-二氧六环(8 mL)，氮气氛围下，100 °C 反应 6h。将反应液冷却至室温，经硅藻土过滤得到滤液，将滤液中添加水(3 mL)，1e-2a 和 1e-2b 的混合物(480 mg, 1.2 mmol)，磷酸钾(760 mg, 3.58 mmol)，Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(57.8 mg, 0.05 mmol)，氮气氛围下，100 °C 反应 4h。将反应液冷却至室温后经硅藻土过滤，将滤液减压浓缩，经硅胶柱分离纯化得到 76-4a 和 76-4b 的混合物(280 mg, 产率 55.7%)。

#### 第四步：76-5a 和 76-5b 的制备

将 76-4a 和 76-4b 的混合物(240 mg, 0.57 mmol)溶于甲醇(15 mL)中，加入二氯化铂(50 mg, 0.19 mmol)，氢气氛围下，室温反应 20h。将反应液经硅藻土过滤，浓缩滤液后经硅胶柱分离纯化得 76-5a 和 76-5b 的混合物(133 mg, 产率 55.5%)。

#### 第五步：76-6a 和 76-6b 的制备

将 76-5a 和 76-5b 的混合物(143 mg, 0.34 mmol)溶于无水乙醇(5 mL)中，加入碳酸铯(170 mg, 0.51 mmol)，50 °C 反应 5h。将反应液冷却至室温后减压浓缩，加入到 1M 盐酸(5 mL)淬灭，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥后过滤，浓缩滤液后经硅胶柱分离纯化得 76-6a 和 76-6b 的混合物(124 mg, 产率 92.9%)。

LCMS m/z =391-3 [M-H]<sup>-</sup>

#### 第六步：76-7a 和 76-7b 的制备

将 76-6a 和 76-6b 的混合物(124 mg, 0.32 mmol)溶于乙酸乙酯(6 mL)中, 依次加入三乙胺(200 mg, 1.95 mmol)、T3P (50%wt in EtOAc 788 mg, 含 1-丙基磷酸酐 394 mg, 1.29 mmol) 和 1h-2 (73 mg, 0.48 mmol), 氮气氛围下室温反应 20h。向反应体系加入碳酸氢钠水溶液(20 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品硅胶柱分离纯化得 76-7a 和 76-7b 的混合物(50 mg, 产率 29.7%)。

LCMS  $m/z = 527.2 [M+H]^+$

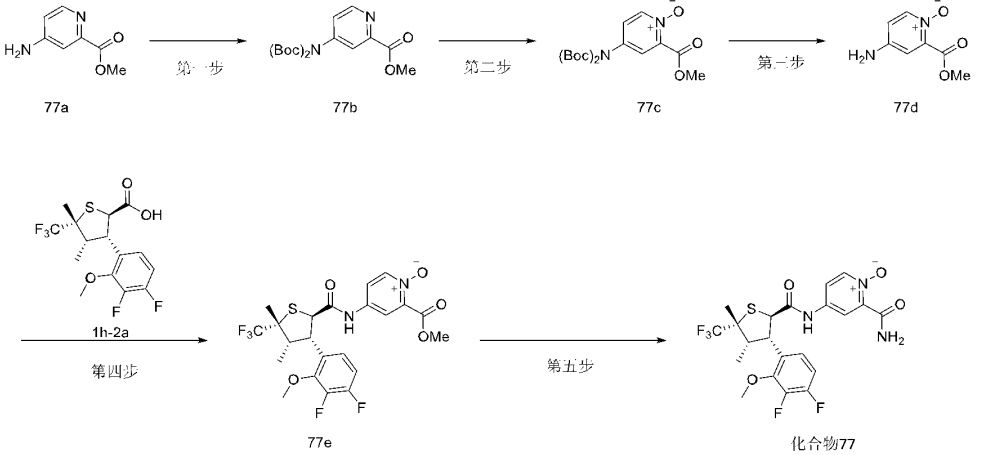
第七步: 化合物 76-8a 和化合物 76-8b 混合物的制备

将 76-7a 和 76-7b 的混合物(50 mg, 0.095mmol) 溶于 7M 氨甲醇溶液(3 mL)中, 室温反应 4h。浓缩反应体系得粗品, 粗品经硅胶柱层析得化合物 76-8a 和化合物 76-8b 的混合物 (18 mg, 产率 36.8%)。

LCMS  $m/z = 512.2 [M+H]^+$

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.91(s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.40 – 8.30 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.07 – 6.92 (m, 1H), 6.51 (t, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.44 – 4.29 (m, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.79 – 2.68 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.00 – 0.92 (m, 3H).

### 实施例 77: 化合物 77 的制备



第一步: 化合物 77b 的制备

将 77a (3.04 g, 20.0 mmol)、(Boc)2O(4.8 g, 22 mmol)、4-二甲氨基吡啶(244 mg, 2.0 mmol)加入二氯甲烷(70 mL)中, 置于室温反应 16 小时。将反应液减压浓缩后, 经柱层析纯化得到 77b (2.38 g, 产率 33.8%)。

LCMS  $m/z = 353.4 [M+H]^+$

第二步: 化合物 77c 的制备

将 77b(352 mg, 1.0 mmol)加入到二氯甲烷(10 mL)中, 置于冰浴中, 加入间氯过氧苯甲酸(516 mg, 3.0 mmol), 继续在室温反应 12 小时。将反应液减压浓缩后, 经硅胶柱分离纯化得到 77c(211 mg, 产率 57.3%)

LCMS  $m/z = 369.2 [M+H]^+$

第三步: 化合物 77d 的制备

将 77c(134 mg, 0.364 mmol)加入到二氯甲烷(2 mL), 再向体系中加入氯化氢-1, 4-二氧六环溶液(4M, 4mL), 置于室温反应 2 小时, 将反应液减压浓缩后, 再加入二氯甲烷(2 mL), 再向体系中加入氯化氢-1, 4-二氧六环溶液(4M, 4mL)反应 2 小时。将反应液冷减压浓缩, 得到 77d(71 mg)。

LCMS  $m/z = 169.1 [M+H]^+$

5 第四步: 化合物 77e 的制备

将 77d(71 mg) 溶于四氢呋喃 (8 mL) 中, 然后依次加入三乙胺(121.4 mg, 1.2 mmol) 和 T3P(50%wt in EtOAc 509 mg, 含 1-丙基磷酸酐 254.5 mg, 0.8 mmol), 最后将底物 1h-2a (74 mg, 0.2 mmol) 加入体系中, 加毕, 氮气氛围下室温反应 20 小时。向反应体系加入碳酸氢钠水溶液(20 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品硅胶柱分离纯化得 77e(81 mg, 产率 77.8%)。

LCMS  $m/z = 521.1 [M+H]^+$

第五步: 化合物 77 的制备

将底物 77e(81 mg, 0.155 mmol) 溶于 7M 氨甲醇溶液(10 mL)中, 室温下反应 2 小时。浓缩反应体系得粗品, 粗品经硅胶柱层析得化合物 77 (42 mg, 产率 53.6%)。

15 LCMS  $m/z = 506.1 [M+H]^+$

生物测试例一

Nav1.8 手动膜片钳测试

(1) 细胞培养

稳定表达人 Nav1.8 的 CHO 细胞系在含有 10%胎牛血清和 10  $\mu$  g/mL Blasticidin、200  $\mu$  g/mL Hygromycin B 以及 100  $\mu$  g/mL Zeocin 的 Ham's F-12 培养基中培养。细胞培养温度为 37  $^{\circ}$ C, 二氧化碳浓度为 5%。除去旧培养基并用 PBS 润洗 1 次, 然后加入 1 mL 0.25%-Trypsin-EDTA 溶液, 37  $^{\circ}$ C 孵育 1.5 min 左右。当细胞从皿底脱离, 加入 37  $^{\circ}$ C 预热的完全培养基。将细胞悬液用吸管轻轻吹打使聚集的细胞分离。将细胞悬液转移至无菌的离心管中, 1000 rpm 离心 5 min 收集细胞。将细胞接种于 6 cm 细胞培养皿, 每个细胞培养皿接种细胞量为  $2.5 \times 10^5$  cells(最终体积为 5 mL), 进行扩增或维持培养。为维持细胞的电生理活性, 细胞密度不能超过 80%。膜片钳检测前, 细胞用 0.25%-Trypsin-EDTA 分离, 将  $6.5 \times 10^3$  细胞铺到盖玻片上, 在 24 孔板中培养(最终体积为 500  $\mu$ L), 18 个小时后进行检测。

(2) 化合物配制

将化合物溶于二甲亚砜(DMSO)并配成浓度为 30 mM 的 DMSO 储备液。用细胞外液(140 mM NaCl、3.5 mM KCl、1 mM  $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 、2 mM  $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ 、10 mM D-Glucose、10 mM HEPES 与 1.25 mM  $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ , NaOH 调节 pH 至 7.4)稀释储备液至测试浓度, 所有测试样品 DMSO 最终浓度为 0.1%。

(3) 电生理试验

首先用微电极拉制仪将毛细玻璃管制成记录电极, 再将充灌细胞内液(50 mM CsCl、10 mM NaCl、10 mM HEPES、60 mM CsF 与 20 mM EGTA, CsOH 调节 pH 至 7.2)的电极装入微电极夹持器, 在倒置显微镜下操控微电极操纵器使电极浸入细胞外液并记录电极电阻( $R_{pip}$ )。然后将电极缓慢接触到细胞表面, 给予负压抽吸形成  $G\Omega$  封接。此时执行快电容补偿, 继续给予负压吸破

细胞膜，形成全细胞记录模式。最后进行慢电容补偿并记录串联电阻(Rs)等实验参数。不给予漏电补偿。当全细胞记录的 Nav1.8 电流稳定后开始给药，每个药物浓度作用约 5 min(或者电流至稳定)。将铺有细胞的盖玻片置于倒置显微镜下的记录浴槽中，空白对照外液以及待测化合物工作液利用重力灌流的方法流经记录浴槽从而作用于细胞，利用蠕动泵进行液体交换。细胞在不含化合物的外液中检测到的电流作为对照组。所有电生理试验在室温下进行。通过计算化合物处理细胞前后产生的峰值电流相对百分比来确定化合物对 Nav1.8 的抑制率。

全细胞膜片钳记录 Nav1.8 钠电流的电压刺激方案如下：当形成全细胞封接后细胞电压钳制于-120 mV。首先将电压从-110 mV 以 10 mV 阶跃至-30 mV，维持 5 s 后给予 0 mV 去极化脉冲以获得半失活电压(Vhalf)。然后以 Vhalf 为刺激电压，维持 5 s，接着将电压恢复至-120 mV，维持 20 ms，再给予去极化脉冲(TP2)至 0 mV 持续 50 ms，用于检测半失活状态的钠电流。最后恢复至钳制电压-120 mV，每隔 20 ms 重复采集数据，观察药物对钠电流峰值的作用。试验数据由 EPC 10 放大器(HEKA)进行采集并储存于 PatchMaster(HEKA)软件中。

表 1 测试化合物对 hNav1.8 抑制活性 IC<sub>50</sub>

| 测试化合物                        | IC <sub>50</sub> (nM) |
|------------------------------|-----------------------|
| 化合物 1-1a 和化合物 1-1b 的混合物      | <10                   |
| 化合物 1-2a 和化合物 1-2b 的混合物      | <0.1                  |
| 化合物 1-2P1                    | <0.1                  |
| 化合物 1-2P2                    | <10                   |
| 化合物 3-2a 和化合物 3-2b 的混合物三氟乙酸盐 | <1                    |
| 化合物 4-1a 和化合物 4-1b 的混合物三氟乙酸盐 | <10                   |
| 化合物 5-3a 和 5-3b 的混合物         | <1                    |
| 化合物 6-2a 和 6-2b 的混合物         | <0.1                  |
| 化合物 7-1a 和化合物 7-1b 的混合物      | <10                   |
| 化合物 8-1a 和 8-1b 的混合物         | <0.1                  |
| 化合物 11-1a 和化合物 11-1b 的混合物    | <10                   |
| 化合物 18-2a 和 18-2b 的混合物       | <1                    |
| 化合物 19-2a 和 19-2b 的混合物       | <1                    |
| 化合物 20-1a 和 20-1b 的混合物       | <0.1                  |
| 化合物 21-7a 和 21-7b 的混合物       | <1                    |
| 化合物 21-7P1                   | <0.1                  |
| 化合物 22-1a 和 22-1b 的混合物       | <0.1                  |
| 化合物 23-8a 和 23-8b 的混合物三氟乙酸盐  | <10                   |
| 化合物 24-9a 和 24-9b 的混合物       | <10                   |
| 化合物 25-1a 和 25-1b 的混合物       | <0.1                  |
| 化合物 26-1a 和 26-1b 的混合物       | <1                    |
| 化合物 27-1a 和 27-1b 的混合物三氟乙酸盐  | <0.1                  |
| 化合物 28-2a 和 28-2b 的混合物       | <0.1                  |

|                        |      |
|------------------------|------|
| 化合物 31-1P1             | <0.1 |
| 化合物 32-1P1             | <1   |
| 化合物 32-1P2             | <1   |
| 化合物 33-1a 和 33-1b 的混合物 | <1   |
| 化合物 34-1a 和 34-1b 的混合物 | <1   |
| 化合物 35-8a 和 35-8b 的混合物 | <0.1 |
| 化合物 36-2a 和 36-2b 的混合物 | <0.1 |
| 化合物 37-1a 和 37-1b 的混合物 | <1   |
| 化合物 1-2a               | <0.1 |
| 化合物 5-3a               | <0.1 |
| 化合物 6-2a               | <0.1 |
| 化合物 7-1a               | <0.1 |
| 化合物 8-1a               | <0.1 |
| 化合物 18-2a              | <1   |
| 化合物 19-2a              | <1   |
| 化合物 20-1a              | <1   |
| 化合物 22-1a              | <0.1 |
| 化合物 25-1a              | <0.1 |
| 化合物 26-1a              | <0.1 |
| 化合物 27-1a              | <0.1 |
| 化合物 28-2a              | <0.1 |
| 化合物 36-2a              | <0.1 |
| 化合物 48-1a              | <1   |
| 化合物 50                 | <1   |
| 化合物 54                 | <0.1 |
| 化合物 55                 | <1   |
| 化合物 57                 | <1   |
| 化合物 58 的三氟乙酸盐          | <1   |
| 化合物 59-b               | <0.1 |
| 化合物 61-b               | <0.1 |
| 化合物 63-b               | <0.1 |
| 化合物 65-b               | <0.1 |
| 化合物 68-b               | <1   |
| 化合物 70-a               | <0.1 |
| 化合物 72-a               | <0.1 |
| 化合物 74-a               | <1   |
| 化合物 76-8a 和 76-8b 的混合物 | <1   |

结论: 本发明化合物, 例如实施例化合物具有良好的 Nav1.8 抑制活性, 具体的如化合物 31-1P1 对 hNav1.8 的 IC50=0.0412nM。

生物测试例二：大鼠药代动力学测试

试验动物：雄性 SD 大鼠，220 g 左右，6~8 周龄，6 只/化合物。

5        试验设计：试验当天，24 只 SD 大鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。

表 2. 给药信息

| 数量 | 给药信息  |                 |                 |                 |      |          |
|----|-------|-----------------|-----------------|-----------------|------|----------|
| 雄性 | 测试化合物 | 给药剂量<br>(mg/kg) | 给药浓度<br>(mg/mL) | 给药体积<br>(mL/kg) | 采集样本 | 给药<br>方式 |
| 3  |       | 2.5             | 0.5             | 5               | 血浆   | 静脉       |
| 3  |       | 10              | 1               | 10              | 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  
10    基纤维素）

于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.10 mL，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，4℃ 离心 10min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为：0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。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。

结论：本发明化合物例如实施例化合物具有良好的大鼠口服性能。

15        生物测试例三：小鼠药代动力学测试

试验动物：C57 小鼠，22~25 g，6 只/化合物。

试验设计：试验当天，C57 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 3. 给药信息

| 数量 | 给药信息  |                 |                 |                 |      |          |
|----|-------|-----------------|-----------------|-----------------|------|----------|
| 雄性 | 测试化合物 | 给药剂量<br>(mg/kg) | 给药浓度<br>(mg/mL) | 给药体积<br>(mL/kg) | 采集样本 | 给药<br>方式 |
| 9  |       | 2.5             | 0.5             | 5               | 血浆   | 静脉       |
| 9  |       | 30              | 3               | 10              | 血浆   | 灌胃       |

20        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）

于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.06 mL，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，  
4℃ 离心 10min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为：0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 7, 24, 48  
25    h。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。

表 3-1 受试化合物的小鼠药代动力学结果

|            |            |                               |
|------------|------------|-------------------------------|
| 受试化合物      | 给药方式       | AUC <sub>0-t</sub> (hr×ng/mL) |
| 化合物 31-1P1 | PO 30mg/kg | 61590±9483                    |
| 化合物 58     | PO 30mg/kg | 65149±9204                    |

结论：本发明化合物例如实施例化合物具有良好的小鼠口服性能。

生物测试例四：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

5 后 4h 给食。按照表 4 给药。

表 4. 给药信息

| 数量 | 给药信息  |                 |                 |                 |      |          |
|----|-------|-----------------|-----------------|-----------------|------|----------|
| 雄性 | 测试化合物 | 给药剂量<br>(mg/kg) | 给药浓度<br>(mg/mL) | 给药体积<br>(mL/kg) | 采集样本 | 给药<br>方式 |
| 3  |       | 1               | 1               | 1               | 血浆   | 静脉       |
| 3  |       | 5               | 1               | 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：甲基纤维素溶液；）

10 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。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, 48, 72 h。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。

结论：本发明化合物例如实施例化合物具有良好的犬口服性能。

生物测试例五：猴药代动力学测试

15 试验动物：雄性食蟹猴，3~5 kg，3~6 年龄，6 只/化合物。购于苏州西山生物技术有限公司。

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

表 5. 给药信息

| 数量 | 给药信息  |                 |                 |                 |      |          |
|----|-------|-----------------|-----------------|-----------------|------|----------|
| 雄性 | 测试化合物 | 给药剂量<br>(mg/kg) | 给药浓度<br>(mg/mL) | 给药体积<br>(mL/kg) | 采集样本 | 给药<br>方式 |
| 3  |       | 1               | 0.5             | 2               | 血浆   | 静脉       |
| 3  |       | 5               | 1               | 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 (含 0.5% Tween

20 80)；

\*剂量以游离碱计。

于给药前及给药后通过四肢静脉取血 1.0 mL，置于 EDTAK2 离心管中。5000 rpm，4℃ 离心 10 min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为:0, 5 min, 15 min, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24

h. 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。

结论：本发明化合物例如实施例化合物具有良好的猴口服性能。

**生物测试例六：CYP450 酶抑制测试**

本项研究的目的是应用体外测试体系评价受试物对人肝微粒体细胞色素 P450 (CYP) 的 5 种同工酶 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4) 活性的影响。CYP450 同工酶的特异性探针底物分别与人肝微粒体以及不同浓度的受试物共同孵育，加入还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 启动反应，在反应结束后，通过处理样品并采用液相色谱-串联质谱联用 (LC-MS/MS) 法定量检测特异性底物产生的代谢产物，测定 CYP 酶活性的变化，计算 IC<sub>50</sub> 值，评价受试物对各 CYP 酶亚型的抑制潜能。

10 结论：本发明化合物例如实施例化合物具有弱 CYP 抑制，例如化合物 58 对 CYP 的 5 种同工酶 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4) 的 IC<sub>50</sub> 大于 30μM。

**生物测试例七：Caco2 渗透性测试**

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

20 结论：本发明化合物例如实施例化合物具有良好的渗透性。

**生物测试例八：脊神经结扎 (SNL) 诱导的小鼠神经痛模型**

购自浙江维通利华实验动物技术有限公司的雄性 C57BL/6J 小鼠适应性饲养一周后进行模型建立，具体建立方法如下：

- 25 (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) 在小鼠髌骨附近剪毛备皮，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；
- 30 (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)

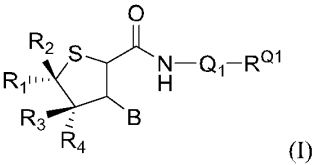
35 测试动物的给药前基线值 (Ascending 测试法)，每只动物测两次取平均值，每次间隔至少 5 分钟，将动物按基线值分组 (每组 10 只动物)。分组后灌胃给予待测化合物 (3 与 30 mg/kg) 或溶媒 (0.5% 甲基纤维素)，于药后不同时间点测试小鼠机械痛阈值 (MPT)。用 GraphPad 8.3.0 绘

制时间-MPT 曲线，并进行统计学分析。

结论：根据时间-MPT 曲线下面积分析，本发明化合物例如实施例化合物具有显著的镇痛药效，比如化合物 6-2a 在 3 mg/kg 或 30 mg/kg 的给药剂量下均具有显著的镇痛药效。

# 权利要求书

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



5 Q<sub>1</sub>选自C<sub>6-10</sub>芳基、5至10元杂芳基、C<sub>5-10</sub>碳环基、5至10元杂环基或, 所述芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选被1至5个R<sup>q</sup>取代；

R<sup>Q1</sup>选自H、COOH、NR<sup>q1</sup>R<sup>q2</sup>、-C(=O)NR<sup>q1</sup>R<sup>q2</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>q1</sup>R<sup>q2</sup>、OH、=O、-OR<sup>q1</sup>、-C(=O)R<sup>q1</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>q1</sup>、-S(=O)(=NR<sup>q1</sup>)R<sup>q2</sup>或-P(=O)R<sup>q1</sup>R<sup>q2</sup>；

R<sup>q1</sup>、R<sup>q2</sup>各自独立的选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>碳环基、4至7元杂环基，所述的烷基、碳环基或杂环基任选被1至4个R<sup>k</sup>取代；

作为选择，R<sup>q1</sup>、R<sup>q2</sup>直接连接形成4至7元杂环基，所述杂环基任选被1至4个R<sup>k</sup>取代；

B选自C<sub>6-10</sub>芳基、5至10元杂芳基、C<sub>5-10</sub>碳环基、5至10元杂环基，所述芳基、杂芳基、碳环基或杂环基任选被1至4个R<sup>B</sup>取代；

15 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>各自独立的选自H、卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-SC<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>碳环基、3至7元杂环基，所述烷基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选被1至4个R<sup>k</sup>取代，条件是R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>不同时为H；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>q</sup>、R<sup>B</sup>各自独立的选自H、氘、卤素、CN、OH、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>1-6</sub>烷基、N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-SC<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>碳环基、-OC<sub>3-7</sub>碳环基、3至7元杂环基或-P(=O)R<sup>q1</sup>R<sup>q2</sup>，所述烷基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选被1至4个R<sup>k</sup>取代；

20 R<sup>k</sup>选自氘、=O、卤素、CN、OH、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>1-6</sub>烷基、N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-SC<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>3-6</sub>碳环基、-O-3至7元杂环基、-NH-C<sub>3-6</sub>碳环基、-NH-3至7元杂环基、-C<sub>1-4</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>碳环基、-C<sub>1-4</sub>亚烷基-3至7元杂环基、C<sub>3-6</sub>碳环基、3至7元杂环基，所述的烷基、亚烷基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选被1至4个选自氘、卤素、=O、CN、OH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基的取代基所取代。

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

R<sup>q1</sup>、R<sup>q2</sup>各自独立的选自H、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>碳环基、4至7元杂环基，所述的烷基基、碳环基或杂环基任选被1至4个R<sup>k</sup>取代；

作为选择，R<sup>q1</sup>、R<sup>q2</sup>直接连接形成4至7元杂环基，所述杂环基任选被1至4个R<sup>k</sup>取代；

30 Q<sub>1</sub>选自苯基、苯并C<sub>4-6</sub>碳环基、苯并4至6杂环基、5至6元杂芳基、8至10元并环杂芳基

或, 所述Q<sub>1</sub>任选被1至4个R<sup>q</sup>取代；

B 选自苯基、苯并 C<sub>4-6</sub> 碳环基、苯并 4 至 6 杂环基、5 至 6 元杂芳基、8 至 10 元并环杂芳基，所述 B 任选被 1 至 4 个 R<sup>B</sup> 取代；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 各自独立的选自 H、卤素、CN、OH、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基、C<sub>2-4</sub> 炔基、-OC<sub>1-4</sub> 烷基、-SC<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 碳环基、3 至 7 元杂环基，所述烷基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选被 1 至 4 个 R<sup>k</sup> 取代，条件是 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 不同时为 H；

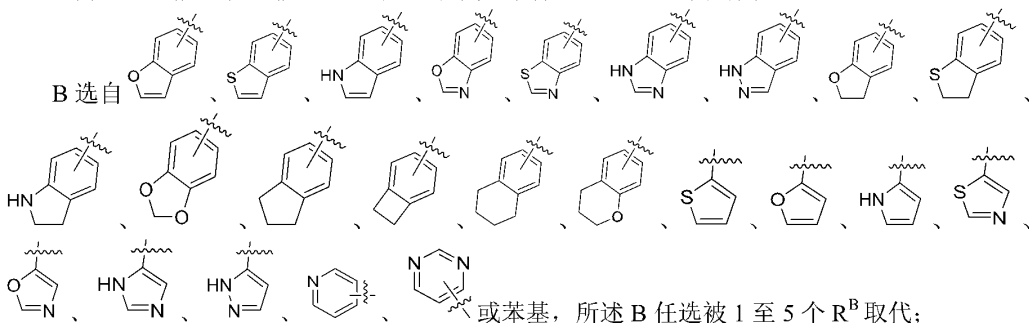
R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>q</sup>、R<sup>B</sup> 各自独立的选自 H、氘、卤素、CN、OH、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>1-4</sub> 烷基、N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基、C<sub>2-4</sub> 炔基、-OC<sub>1-4</sub> 烷基、-SC<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 碳环基、-OC<sub>3-7</sub> 碳环基、3 至 7 元杂环基或 -P(=O)R<sup>q1</sup>R<sup>q2</sup>，所述烷基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选被 1 至 4 个 R<sup>k</sup> 取代；

R<sup>k</sup> 选自氘、=O、卤素、CN、OH、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>1-4</sub> 烷基、N(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基、C<sub>2-4</sub> 炔基、-OC<sub>1-4</sub> 烷基、-SC<sub>1-4</sub> 烷基、-O-C<sub>3-6</sub> 碳环基、-O-3 至 7 元杂环基，所述的烷基、亚烷基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选被 1 至 4 个选自氘、卤素、CN、OH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代。

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

R<sup>q1</sup>、R<sup>q2</sup> 各自独立的选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基或环戊基，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基或环戊基任选被 1 至 4 个 R<sup>k</sup> 取代；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、氰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、环丙基、环丁基、乙烯基、乙炔基，所述的甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、环丙基、环丁基、乙烯基、乙炔基任选被 1 至 4 个 R<sup>k</sup> 取代，条件是 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 不同时为 H；

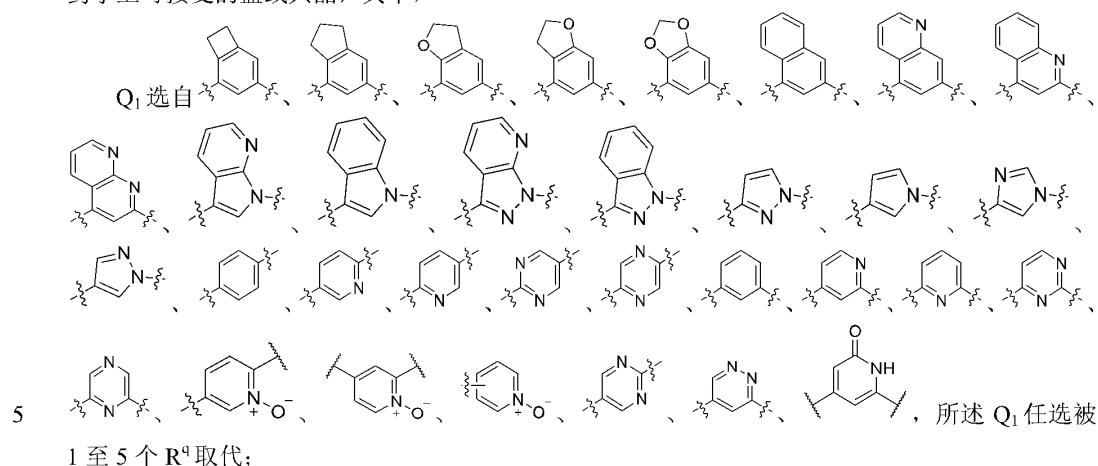
B 选自  或苯基，所述 B 任选被 1 至 5 个 R<sup>B</sup> 取代；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>q</sup>、R<sup>B</sup> 各自独立的选自 H、氘、F、Cl、Br、I、氰基、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、甲硫基、环丙基、环丙基氧基、环丁基、乙烯基、乙炔基、-P(=O)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-P(=O)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-P(=O)(CH<sub>3</sub>)(环丙基)，所述的甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、甲硫基、环丙基、环丁基、乙烯基、乙炔基任选被 1 至 4 个 R<sup>k</sup> 取代；

R<sup>k</sup> 选自氘、=O、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH<sub>2</sub>、NH(CH<sub>3</sub>)、NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、-O-环丙基、-NH-环丙基、-CH<sub>2</sub>-环丙基、-CH<sub>2</sub>-环丁基、-CH<sub>2</sub>-环戊基、-CH<sub>2</sub>-环己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基，所述的甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基任选被 1 至 4 个选自氘、卤素、CN、OH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基的取代基所取代。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、

药上可接受的盐或共晶, 其中,



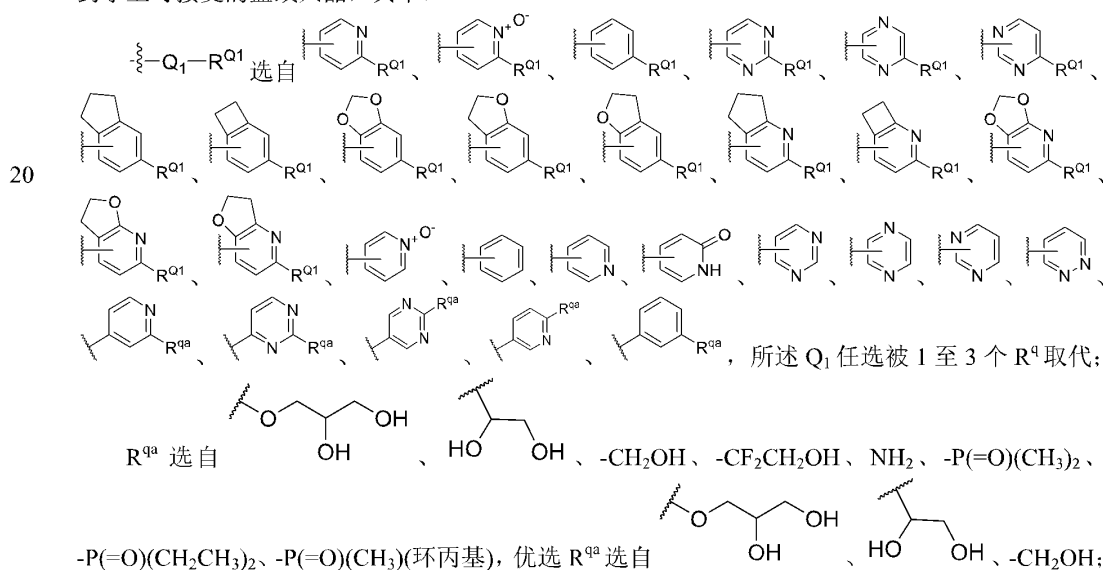
R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 各自独立的选自 H、甲基、乙基、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>;

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 各自独立的选自 H、甲基、乙基、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>, 条件是 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 不同时为 H;

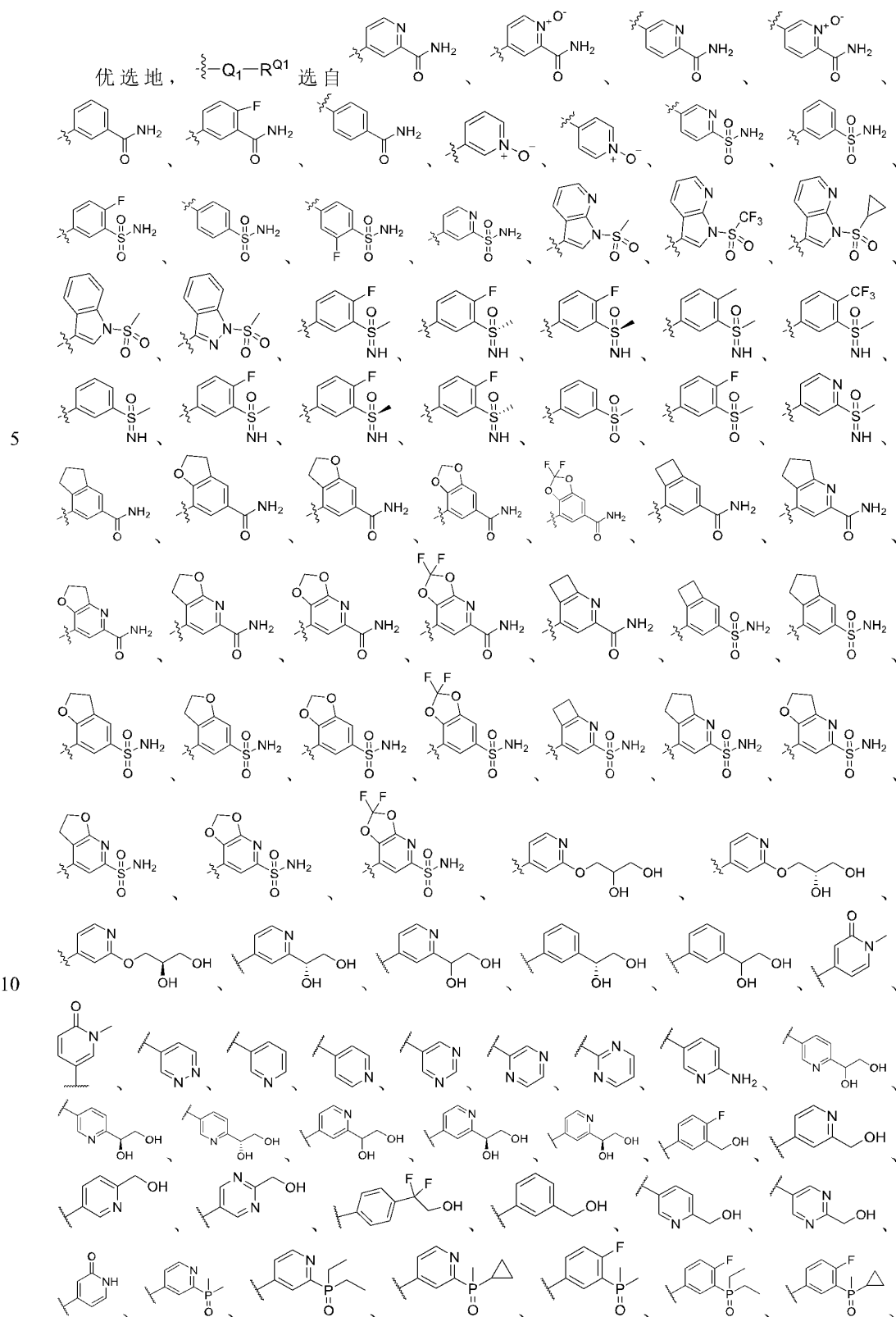
R<sup>a</sup>、R<sup>B</sup> 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、氰基、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、  
10 -OCD<sub>3</sub>、甲基、-S-甲基、-S-CF<sub>3</sub>、乙基、异丙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、丙基氧基、环丙基、-O-环丙基、-P(=O)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-P(=O)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-P(=O)(CH<sub>3</sub>)(环丙基), 所述的甲基、乙基、异丙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、丙基氧基、环丙基任选被 1 至 4 个 R<sup>k</sup> 取代;

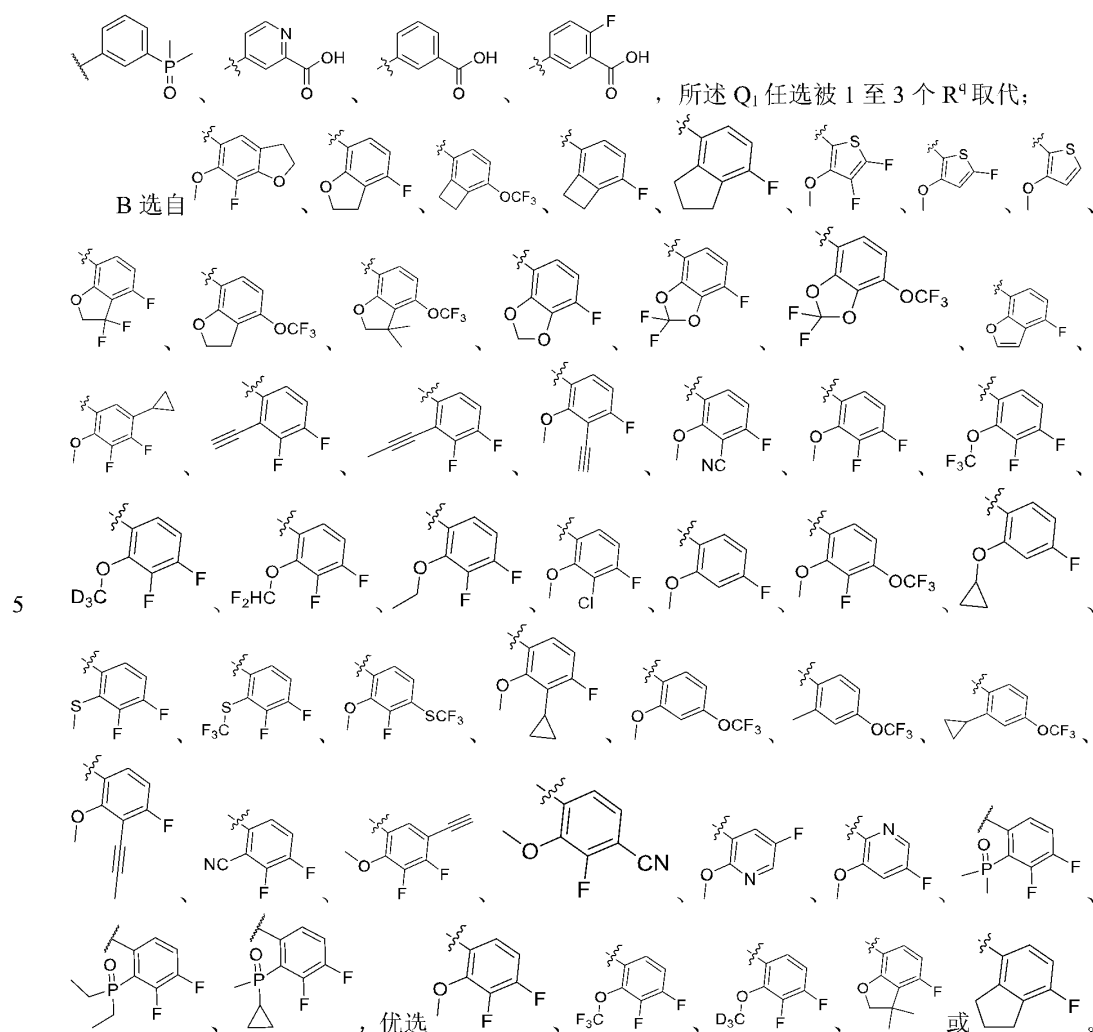
R<sup>k</sup> 选自氘、F、Cl、Br、I、CN、OH、-CH<sub>2</sub>OH、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、乙  
15 氧基、甲硫基、-O-环丙基、-NH-环丙基、-CH<sub>2</sub>-环丙基、-CH<sub>2</sub>-环丁基、-CH<sub>2</sub>-环戊基、-CH<sub>2</sub>-环己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

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



优选地,  $\sim Q_1-R^{Q_1}$  选自





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

7. 一种药物组合物, 包括权利要求 1-6 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 以及药学上可接受的载体, 优选地, 药物组合物中包含 1-1500mg 权利要求 1-6 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶。

8. 根据权利要求 1-6 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶在用于制备治疗或/和减轻疼痛药物中的应用。

9. 一种用于治疗或缓解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 1-6 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 治疗有效量优选 1-1500mg, 所述的疾病优选疼痛。