

Nav1.8 抑制剂及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及钠通道抑制剂合成技术领域，尤其是涉及一类 Nav1.8 抑制剂、其制备方法和其在制备预防和/或治疗与 Nav1.8 通道活性异常表达相关的疾病的药物中的用途。

背景技术

电压门控钠离子通道 (voltage-gated sodium channels, 以下称 VGSC 或 Nav) 介导钠离子选择性的跨膜流动，并在可兴奋细胞如神经元等中介导动作电位的起始、传导、传递中发挥关键作用 (Catterall 等, Pharmacol Rev. 2005, 57(4): 397-409.)，Nav 家族包括 9 种亚型，即 Nav1.1~Nav1.9，通过作用于 Nav 来调节人体多种重要的生理和病理过程 (Black 等, Neuron. 2013, 80(2): 280-91; Catterall 等, Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2014, 54: 317-38; Bennett 等, Physiol Rev. 2019, 99(2):1079-1151.)。Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3 和 Nav1.6 在中枢和外周神经系统中均有表达，Nav1.4 主要在骨骼肌中表达，Nav1.5 主要在心肌细胞中表达，而 Nav1.7、Nav1.8 和 Nav1.9 主要在外周神经系统中表达。这九种亚型的功能行为相似，但在电压依赖性和动力学行为的特定方面有所不同。

作为 Nav 的一种亚型，Nav1.8 主要表达在背根神经节 (DRG) 中传递痛觉信号的神经元中，Nav1.8 通道具有较高的激活和失活电压，使其成为动作电位上升支的主要成分 (其它 Nav 通道亚型已处于无功能的失活态) (Goodwin 等, Nat Rev Neurosci. 2021, 22(5): 263-274.)。

目前已经证实，Nav 家族里的 Nav1.8 与许多疾病发生密切相关：

1) Nav1.8 参与疼痛发生：Nav1.8 通道慢失活、快复活的特点，使其参与疼痛等膜电位去极化和神经元高频放电的生理和病理过程 (Alsalamoun 等, Nat Rev Neurol. 2020, 16(12): 689-705.)。人类遗传学研究表明，Nav1.8 基因突变导致小纤维神经痛和红斑性致痛症 (Faber 等, Proc Natl Acad Sci U S A. 2012, 109(47): 19444-9; Kaluza 等, Pflugers Arch. 2018, 470(12): 1787-1801.)。在啮齿类动物中，基因敲除或敲减 Nav1.8 通道基因可缓解多种炎性痛和神经痛；而给予 Nav1.8 抑制剂如 A-803467 可有效缓解疼痛反应 (Jarvis 等, Proc Natl Acad Sci U S A. 2007, 104(20): 8520-5.)。在糖尿病神经痛小鼠模型中，丙酮醛可直接增强 Nav1.8 通道功能，基因敲除或敲减 Nav1.8 通道可有效缓解丙酮醛增加的神经痛 (Bierhaus 等, Nat Med. 2012, 18(6): 926-33.)。在 STZ 诱导的糖尿病神经痛大鼠模型中，腹腔或足底给予 Nav1.8 抑制剂 A-803467 可剂量依赖的缓解动物的疼痛行为反应 (Mert 等, J Am Assoc Lab Anim Sci. 2012, 51(5): 579-85.)。

2) Nav1.8 参与多发性硬化发生：多发性硬化症 (Multiple sclerosis, MS) 是一种原发于中枢神经系统的炎症性脱髓鞘疾病，其确切的发病机制尚有待阐明。正常人的小脑浦肯野纤维不表达 Nav1.8 通道，多发性硬化症患者的小脑 Nav1.8 表达上调，且通道的表达量随病程的发展呈现依赖性增加，Nav1.8 编码基因的单核苷酸多态性 (SNP) 也和 MS 发病程度相关 (Craner 等, J Neuropathol Exp Neurol. 2003, 62(9):968-75; Roostaei 等, Neurology. 2016, 86(5):410-7.)。小脑浦肯野纤维敲入 Nav1.8 (过表达) 的基因鼠 (L7-1.8TG) 表现多发性

硬化行为，给予 Nav1.8 选择性抑制剂 PF-01247324 可以缓解 L7-1.8TG 转基因鼠的 MS 行为 (Shields 等, *Ann Neurol.* 2012, 71(2): 186-94; Shields 等, *PLoS One.* 2015, 10(3): e0119067.)。

3) Nav1.8 参与骨关节炎炎症发生：骨关节炎是退行性骨关节病，软骨磨损和疼痛是其主要特征。磷酸化的 cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB) 直接结合 Nav1.8 编码基因的启动子，促进 Nav1.8 蛋白的转录，上调 Nav1.8 通道表达水平 (Zhu 等, *Elife.* 2020, 9: e57656.)。

4) Nav1.8 参与心血管疾病发生：在心血管系统中，Nav1.8 通道已被证明在心脏神经如浦肯野纤维中表达，也有部分研究认为 Nav1.8 在心肌细胞中也有表达 (Verkerk 等, *Circ Res.* 2012, 111(3): 333-43.)。人类遗传学研究发现 Nav1.8 基因突变与 Brugada 综合征有关 (Hu 等, *J Am Coll Cardiol.* 2014, 64(1): 66-79.)。抑制 Nav1.8 通道可改善心脏重构，Nav1.8 通道被认为是心律失常、房颤、心衰等心血管疾病潜在的治疗靶点 (Dybko 等, *Cardiovasc Res.* 2018, 114(13): 1728-1737.)。

5) Nav1.8 参与病理性咳嗽发生：Nav1.8 通道在咳嗽相关的迷走神经丛中表达，病理性咳嗽过程中 Nav1.8 磷酸化水平和表达量升高，显示参与咳嗽反射 (Muroi 等, *Lung.* 2014, 192(1): 15-20.)。

6) Nav1.8 参与瘙痒行为发生：在哺乳动物的痒感受中，淋巴细胞、肥大细胞等释放的组胺等致痒因子可激活 Nav1.8 通道，敲除小鼠 Nav1.8 可有效缓解组胺和内皮素诱导的瘙痒行为 (Riol-Blanco 等, 2014, 510(7503): 157-61.)。

7) 此外，人类 Nav1.8 先天性突变被报道可引发癫痫、惊厥等疾病 (Kambouris 等, *Ann Clin Transl Neurol.* 2016, 4(1): 26-35.)。

如上所述，鉴于 Nav1.8 在疼痛（小纤维神经痛、红斑性致痛症、糖尿病神经痛等）治疗及其他相关疾病（多发性硬化症、骨关节炎、心律失常、房颤、心衰瘙痒、癫痫、惊厥、病理性咳嗽等）治疗方面的高度关联性，因此，Nav1.8 通道的抑制剂被认为可用于治疗、预防或控制与 Nav1.8 通道参与或功能紊乱相关的疾病。

目前进入临床研究特异性靶向 Nav1.8 的抑制剂包括 VX-548（临床三期）、HRS-4800（临床二期）、VX-150（临床一期）和 JMKX-000623（临床一期），但是目前没有产品上市。因此，开发新的 Nav1.8 抑制剂对治疗 Nav1.8 表达失调相关的疾病有着非常重要的科学价值和临床意义。

发明内容

本发明的目的之一在于提供一种式 I 化合物，或其互变异构体、立体异构体，其氘代物或药理学上可接受的盐，具有 Nav1.8 选择性抑制活性。

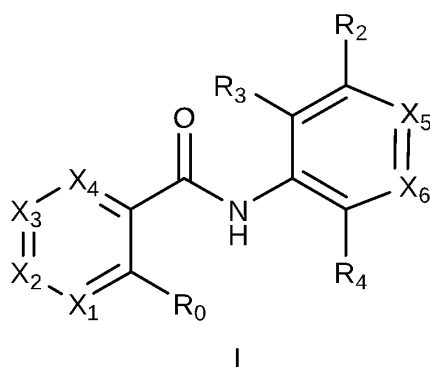
本发明的目的之二在于提供一种式 I 化合物的制备方法。

本发明的目的之三在于提供一种包含式 I 化合物，或其互变异构体、立体异构体，其氘代物或药理学上可接受的盐的药物组合物。

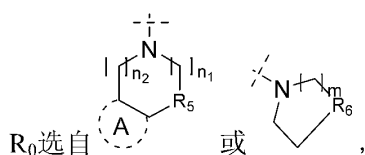
本发明的目的之四在于提供一种式 I 化合物，或其互变异构体、立体异构体，其氘代物或药理学上可接受的盐或上述药物组合物在制备 Nav1.8 抑制剂中的用途。

本发明的目的之五在于提供一种式 I 化合物，或其互变异构体、立体异构体，其氘代物或药理学上可接受的盐或上述药物组合物在制备预防和/或治疗与 Nav1.8 通道活性异常表达相关的疾病的药物中的用途。

本发明一方面提供了一种式 I 化合物，或其互变异构体、立体异构体，其氘代物或药



其中:

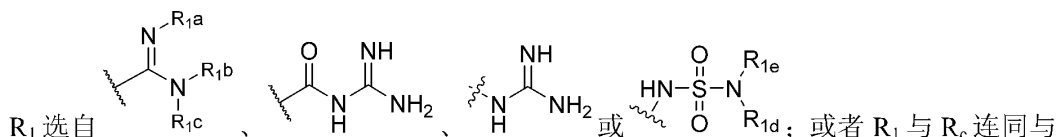


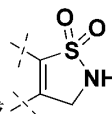
- 5 环A选自取代或未取代的C6-C10芳基、取代或未取代的5-10元杂芳基, 其中所述取代是指被选自下组的1、2、3或4个取代基取代: 卤素、C1-C6烷基、卤代C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤代C1-C6烷氧基、C2-C6烯基、卤代C2-C6烯基、C2-C6烯氧基、卤代C2-C6烯氧基、C2-C6炔基、卤代C2-C6炔基、C2-C6炔氧基、卤代C2-C6炔氧基、C3-C6环烷基、C3-C6环烷氧基;
- 10 n_1 选自 0、1、2、3 或 4; n_2 选自 0 或 1; m 选自 0、1、2、3 或 4;
 R_5 选自 O、S、C=O、 $CR_{5a}R_{5b}$ 或 NR_{5c} , 其中所述 R_{5a} 和 R_{5b} 各自独立地选自氢、卤素; 所述 R_{5c} 选自氢、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C3-C6 环烷基, 其中所述取代是指被选自下组的 1、2 或 3 个取代基取代: 卤素、C1-C4 烷基、卤素取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤素取代的 C1-C4 烷氧基;
- 15 R_6 选自 O、S、C=O、 $CR_{6a}R_{6b}$ 或 NR_{6c} , 其中所述 R_{6a} 和 R_{6b} 各自独立地选自氢、卤素; 或者 $CR_{6a}R_{6b}$ 一起形成取代或未取代的 C3-C6 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基 (作为氮杂螺环的一个环, 以 R_{6a} 、 R_{6b} 共同连接的 C 原子作为螺原子)、[取代或未取代的 C3-C6 环烷基]并[取代或未取代的苯基]、[取代或未取代的 C3-C6 环烷基]并[取代或未取代的 5-6 元杂芳基]、[取代或未取代的 3-8 元杂环基]并[取代或未取代的苯基]、[取代或未取代的 3-8 元杂环基]并[取代或未取代的 5-6 元杂芳基]、取代或未取代的环戊烯基并[取代或未取代的 5-6 元杂芳基]; 所述 R_{6c} 选自氢、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C3-C6 环烷基, 其中所述取代是指被选自下组的 1、2 或 3 个取代基取代: 卤素、C1-C4 烷基、卤素取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤素取代的 C1-C4 烷氧基,
- 20 X_1 选自 N 或 CR_a , X_2 选自 N 或 CR_b , X_3 选自 N 或 CR_c , X_4 选自 N 或 CR_d , 且 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中至多存在两个 N;
 R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 每次出现时独立地选自氢、卤素、氰基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、卤代 C2-C6 烯基、C2-C6 烯氧基、

卤代 C2-C6 烯氧基、C2-C6 炔基、卤代 C2-C6 炔基、C2-C6 炔氧基、卤代 C2-C6 炔氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环烷氧基；特别地， R_a 为氢； R_b 选自 $-\text{CF}_3$ 、甲基、环丙基、异丙基或 $-\text{Cl}$ ； R_c 选自 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、氰基或乙炔基； R_d 选自氢、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ ；

X_5 和 X_6 之一为 CR_1 ，另一个选自 N 或 CR_e ；

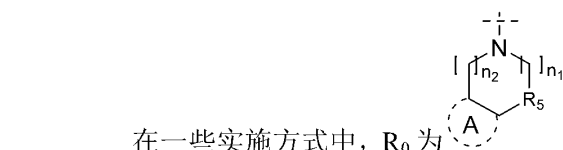
- 5 R_e 每次出现时选自氢、卤素、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、卤代 C2-C6 烯基、C2-C6 烯氧基、卤代 C2-C6 烯氧基、C2-C6 炔基、卤代 C2-C6 炔基、C2-C6 炔氧基、卤代 C2-C6 炔氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环烷氧基；优选选自 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、Br、氢、甲氧基、甲基；

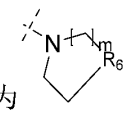


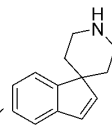
- 10 其连接的碳一起形成 ；

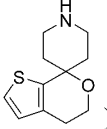
其中 R_{1a} 选自氢、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、C1-C6 烷氧基； R_{1b} 、 R_{1c} 、 R_{1e} 和 R_{1d} 各自独立地选自氢、C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基；

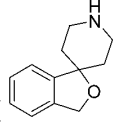
- R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自氢、卤素、取代或未取代的 C1-C3 烷基、取代或未取代的 C1-C3 烷氧基、取代或未取代的 C3-C6 环烷基，其中所述取代是指被选自下组的 1、2 或 3 个取代基取代：C1-C4 烷基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{NH}_2$ 。



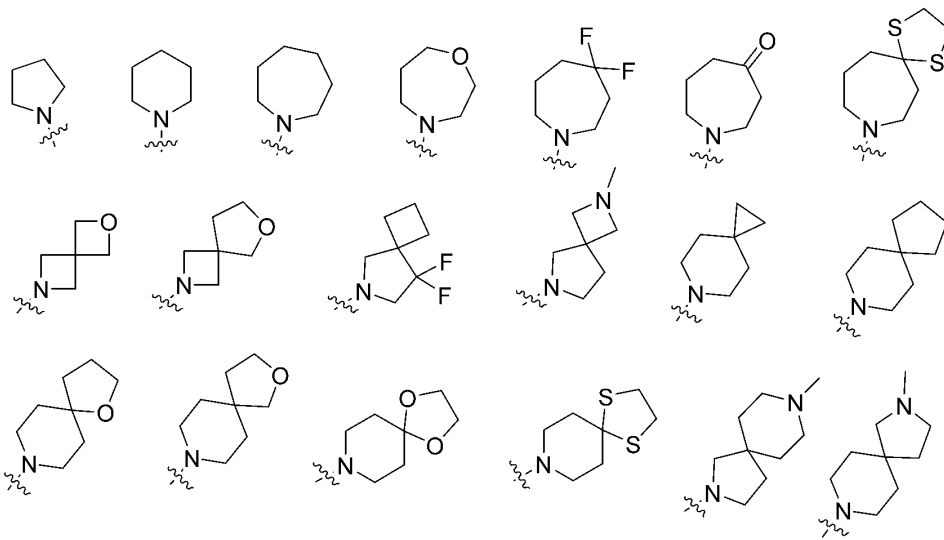
在一些实施方式中， R_0 为 ，选自取代或未取代的四氢吡咯、取代或未取代的哌啶、取代或未取代的吗啉、取代或未取代的硫代吗啉、取代或未取代的哌嗪、取代或未取代的氮杂环庚烷、取代或未取代的 1,4-氧杂氮杂环庚烷、取代或未取代的氮杂螺[2.5]辛烷、

取代或未取代的螺[茚-1,4'-哌啶]基 ()、取代或未取代的 4,5-二氢螺[哌啶-4, 7'-

噻吩并[2, 3-c]吡喃]基 ()、取代或未取代的 3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]基

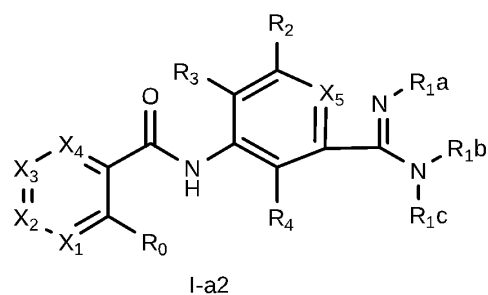
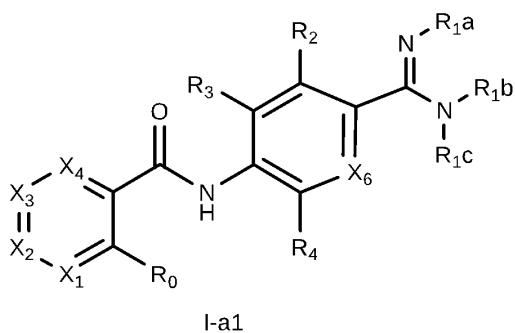
()，其中所述取代的取代基选自卤素（氟、氯、溴）、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、苯基或卤代 C1-C4 烷基（三氟甲基）。

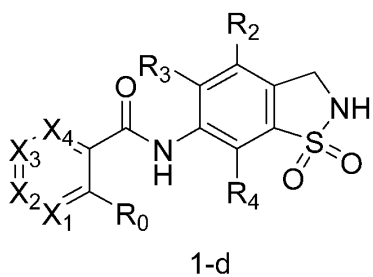
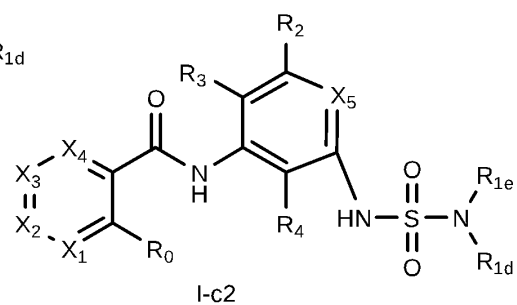
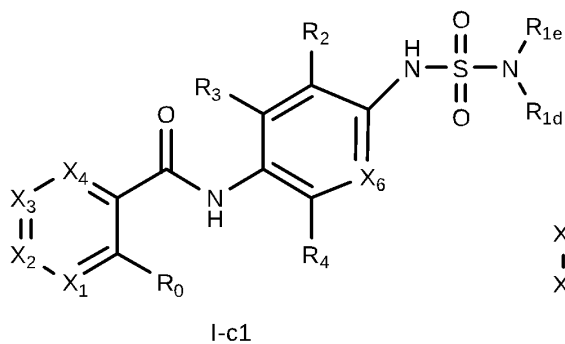
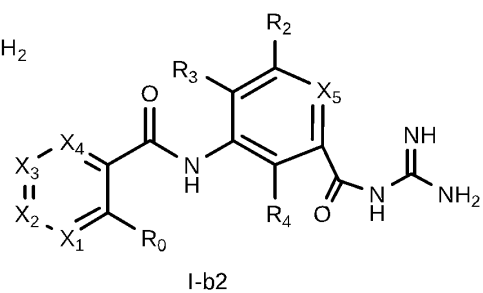
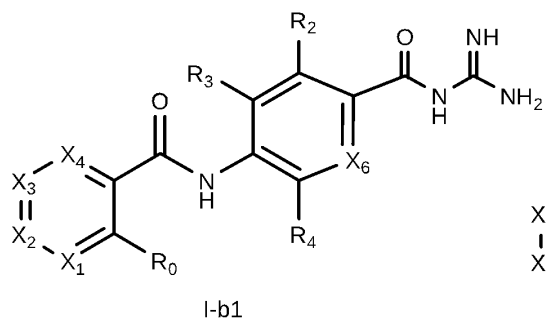
优选选自以下基团：



5

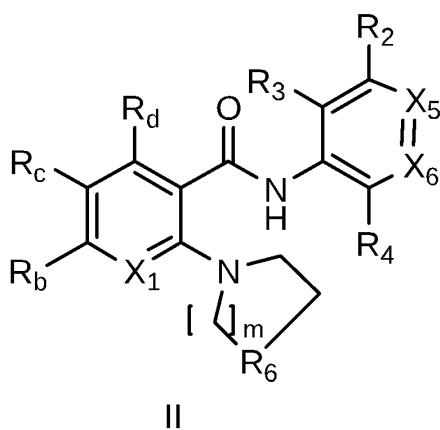
在一些实施方式中，式 I 化合物选自如下式 I-a1、式 I-a2、式 I-b1、式 I-b2、式 I-c1、式 I-c2、式 I-d 化合物：



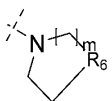


其中, X_5 和 X_6 为 N 或者 CR_e , X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 R_0 、 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{1c} 、 R_{1d} 、 R_{1e} 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_e 的定义与前述相同。

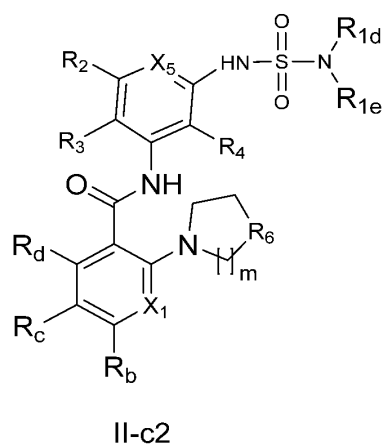
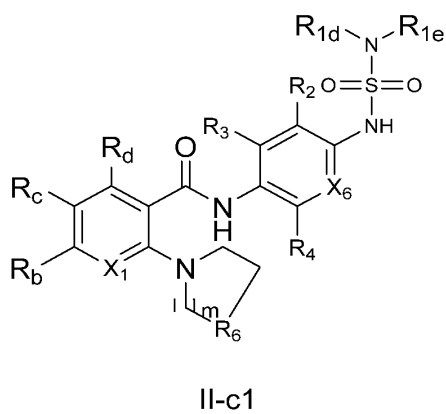
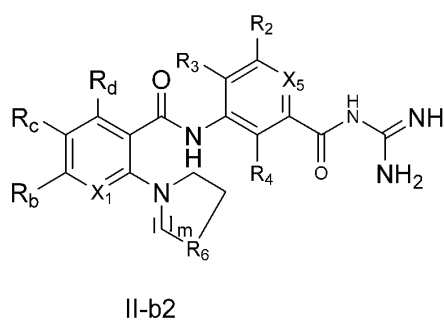
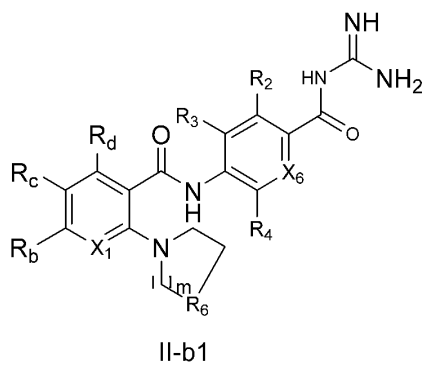
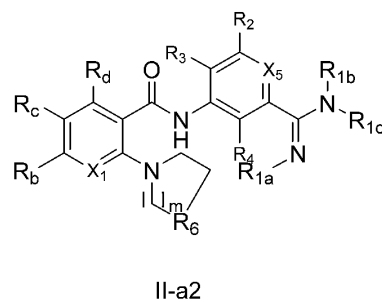
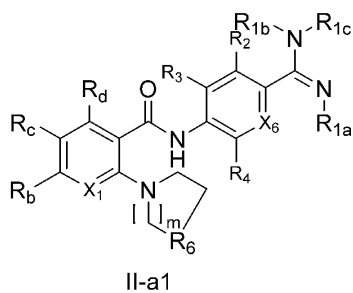
在一些实施方式中, 式 I 化合物选自如下式 II 化合物:

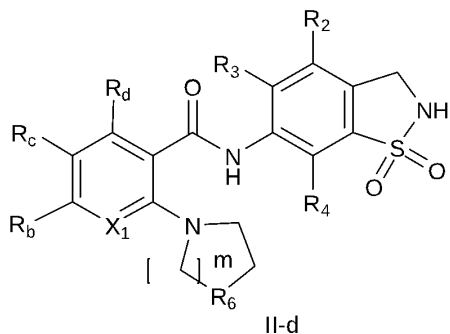


其中, X_1 为 C 或 N; m 、 R_6 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_5 、 X_6 的定义与前述相同。

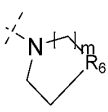
式 II 中  的选择与前述相同。

在一些实施方式中, 式 II 化合物选自如下式 II-a1、式 II-a2、式 II-b1、式 II-b2、式 II-c1、式 II-c2、式 II-d 化合物:

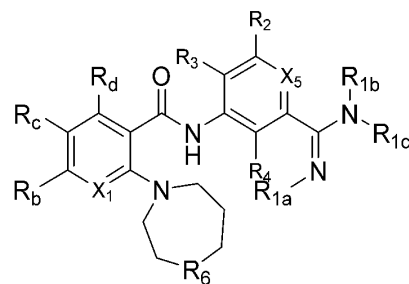
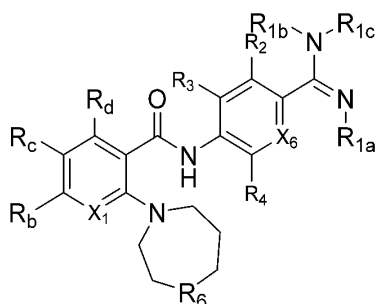




其中, X_1 、 m 、 R_6 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_5 、 X_6 、 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{1c} 、 R_{1d} 、 R_{1e} 的定义与前述相同。

式 II-a~式 II-d 中  的选择与前述相同。

5 在一些实施方式中, 式 II-a1 和式 II-a2 化合物选自如下式 II-a1-1 或式 II-a2-1 化合物:



其中,

R_{1a} 选自氢、-CN、-OH 或 C1~C6 烷氧基, 优选为-OH;

R_{1b} 和 R_{1c} 各自独立地选自氢、C1~C6 烷基, 优选为氢;

10 R_6 为-CH₂、-C=O 或-CF₂;

R_b 、 R_c 和 R_d 各自独立地选自氢、卤素、氰基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、卤代 C2-C6 烯基、C2-C6 烯氧基、卤代 C2-C6 烯氧基、C2-C6 炔基、卤代 C2-C6 炔基、C2-C6 炔氧基、卤代 C2-C6 炔氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环烷氧基; 优选地, R_b 、 R_c 和 R_d 各自独立地选自氢、氯、氟、C1-C4 烷基、C2-C4 炔基、C3-C6 环烷基、三氟甲基;

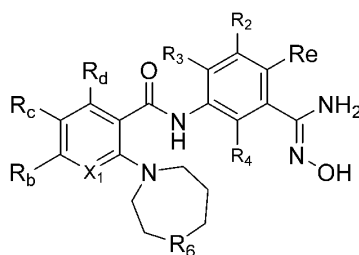
X_1 为 N 或者 CH;

X_5 和 X_6 为 N 或者 CR_e, R_e 每次出现时选自氢、卤素、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、卤代 C2-C6 烯基、C2-C6 烯氧基、卤代 C2-C6 烯氧基、C2-C6 炔基、卤代 C2-C6 炔基、C2-C6 炔氧基、卤代 C2-C6 炔氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环烷氧基; 优选地, R_e 每次出现时选自氢、氟、氯、Br、甲氧基或甲基;

R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自氢、卤素、取代或未取代的 C1-C3 烷基、取代或未取代

的 C1-C3 烷氧基、取代或未取代的 C3-C6 环烷基，其中所述取代是指被选自下组的 1、2 或 3 个取代基取代：甲基、-F、-CN、-NO₂ 或 -NH₂。

在一些优选的实施方式中，式 II-a2-1 化合物选自如下式 II-a2-1-A 化合物：



II-a2-1-A

- 5 R_e 选自氢、F、Cl、Br、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基，优选为氢、F、Cl 或 Br，更优选为氢或 F，特别是 F；

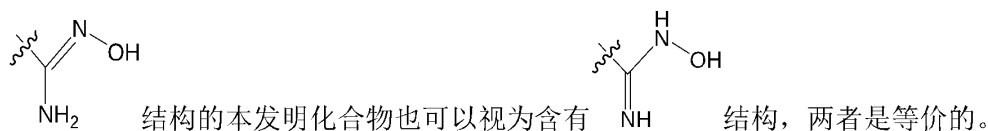
R₆ 为 -CH₂、-C=O 或 -CF₂；

- 10 R_b、R_c 和 R_d 各自独立地选自氢、卤素、氰基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、卤代 C2-C6 烯基、C2-C6 烯氧基、卤代 C2-C6 烯氧基、C2-C6 炔基、卤代 C2-C6 炔基、C2-C6 炔氧基、卤代 C2-C6 炔氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环烷氧基；优选地，R_b、R_c 和 R_d 各自独立地选自氢、氯、氟、C1-C4 烷基、C2-C4 炔基、C3-C6 环烷基、三氟甲基；

X₁ 为 N 或者 CH；

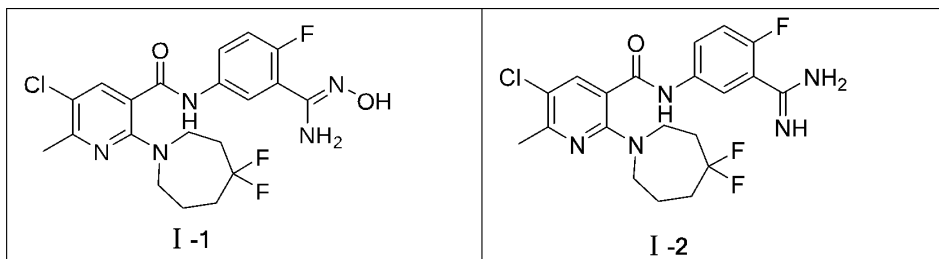
R₂、R₃ 和 R₄ 的定义与前述相同。

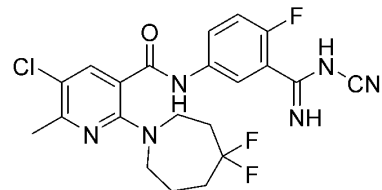
- 15 本领域普通技术人员将理解， 与 为互变异构体，因此含有



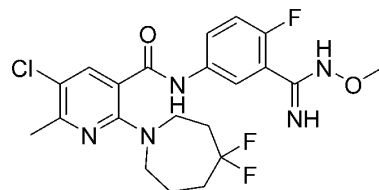
同理， 与 等价； 与 等价，等等。

本发明的典型化合物包括但不限于：

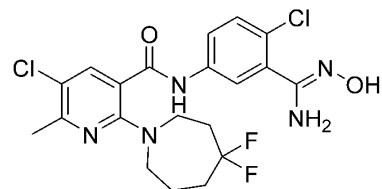




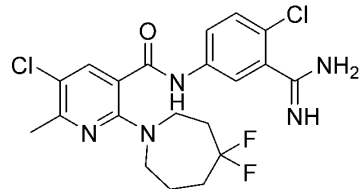
I -3



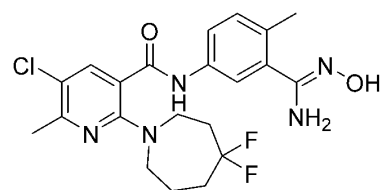
I -4



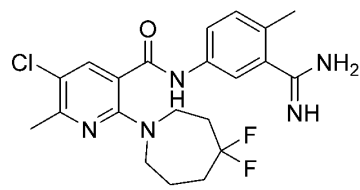
I -5



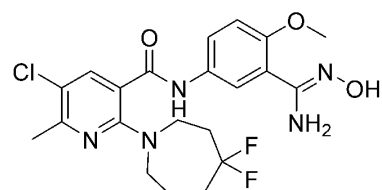
I -6



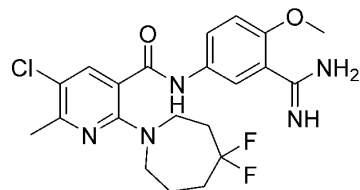
I -7



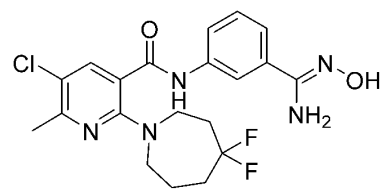
I -8



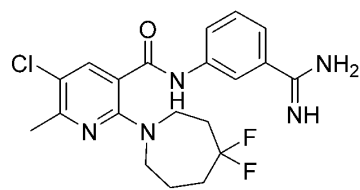
I -9



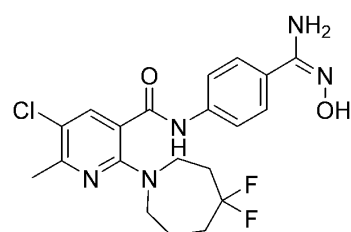
I -10



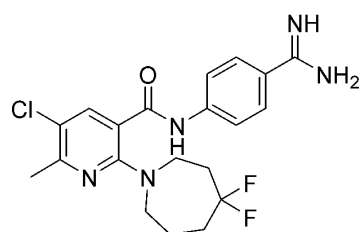
I -11



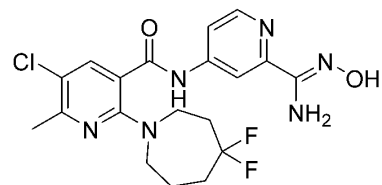
I -12



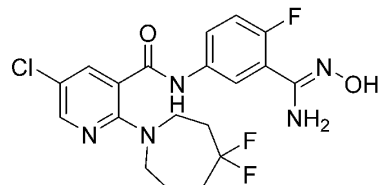
I -13



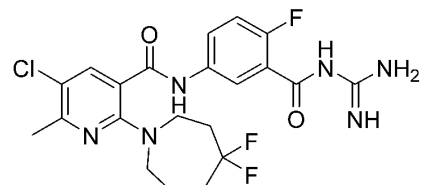
I -14



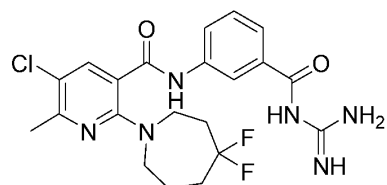
I -15



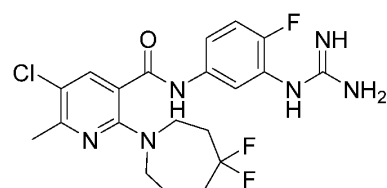
I -16



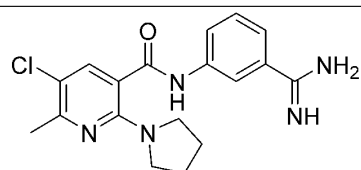
I -17



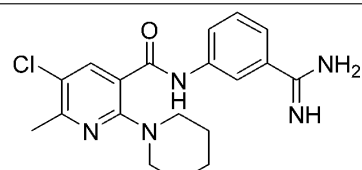
I -18



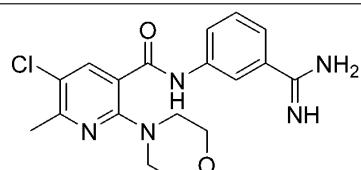
I -19



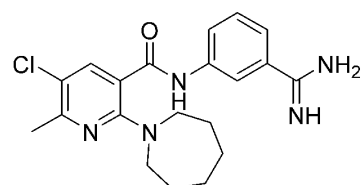
I -20



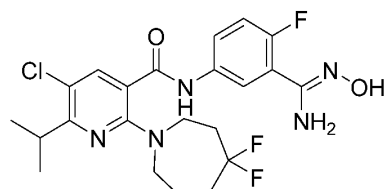
I -21



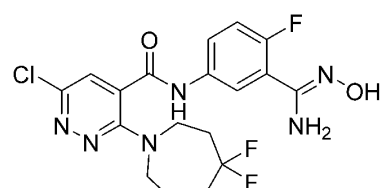
I -22



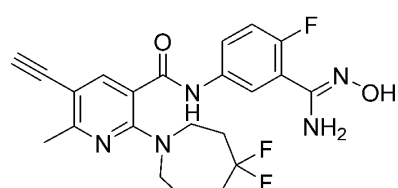
I -23



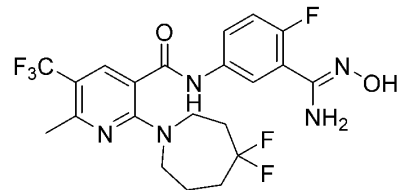
I -24



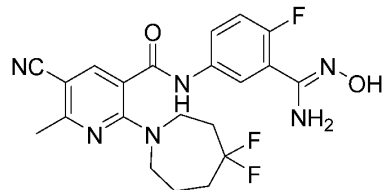
I -25



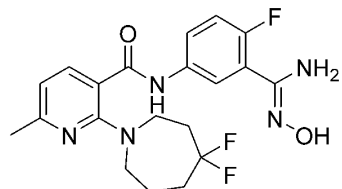
I -26



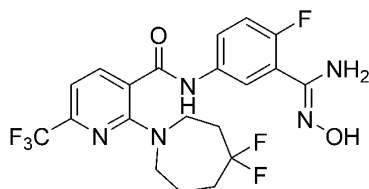
I -27



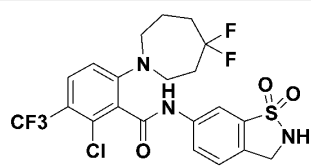
I -28



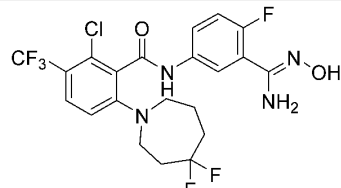
I -29



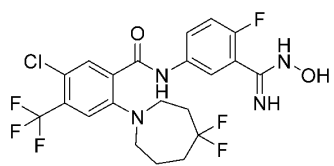
I -30



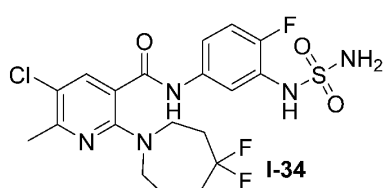
I-31



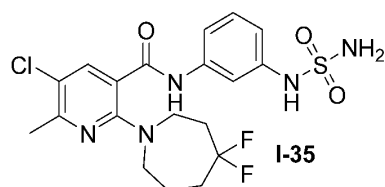
I-32



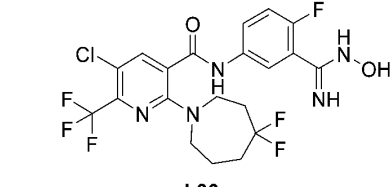
I-33



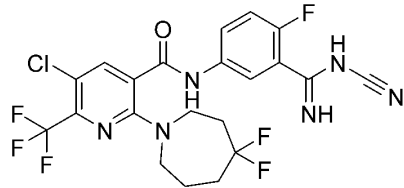
I-34



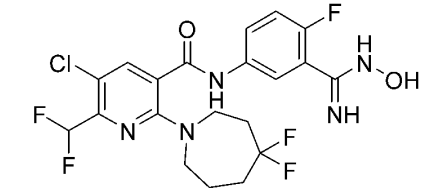
I-35



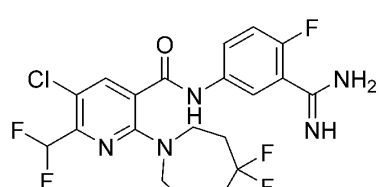
I-36



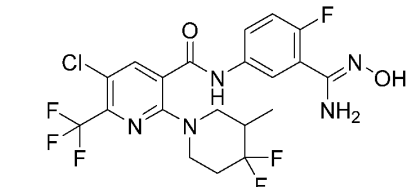
I-37



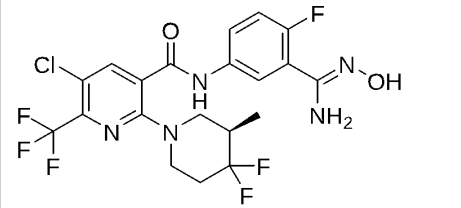
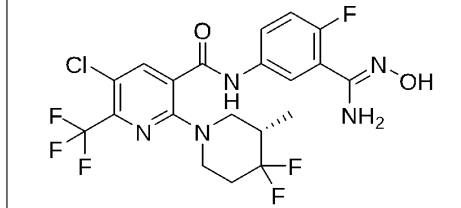
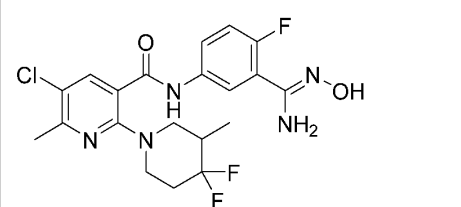
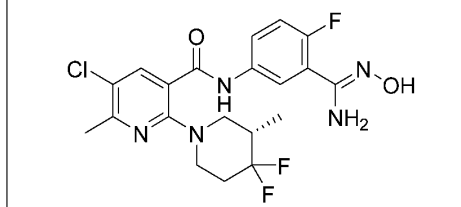
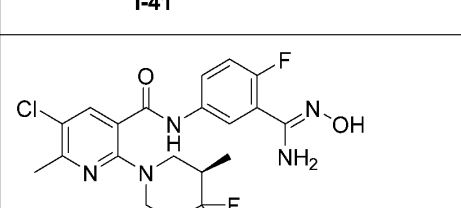
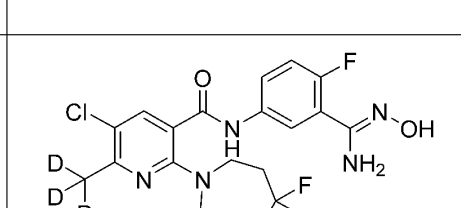
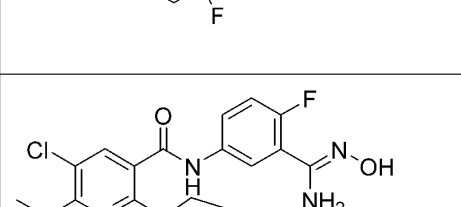
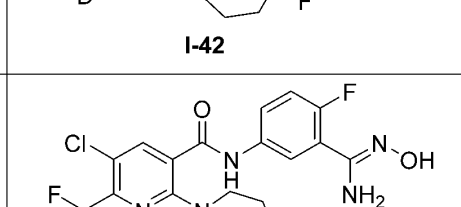
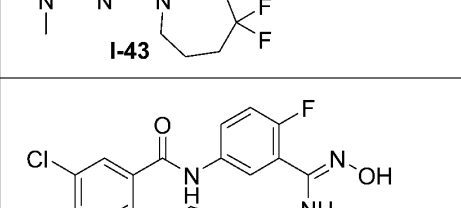
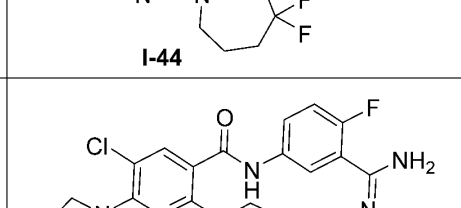
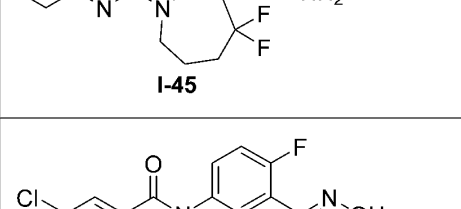
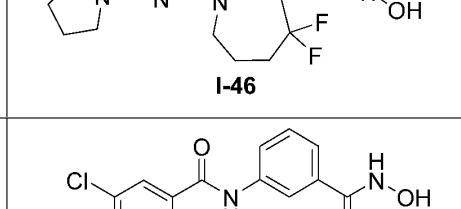
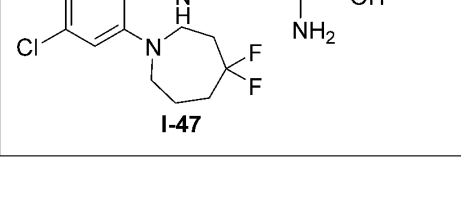
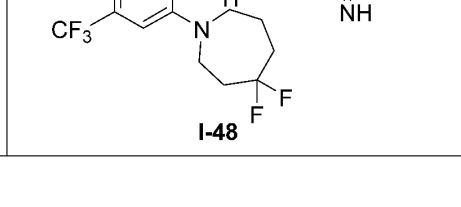
I-38

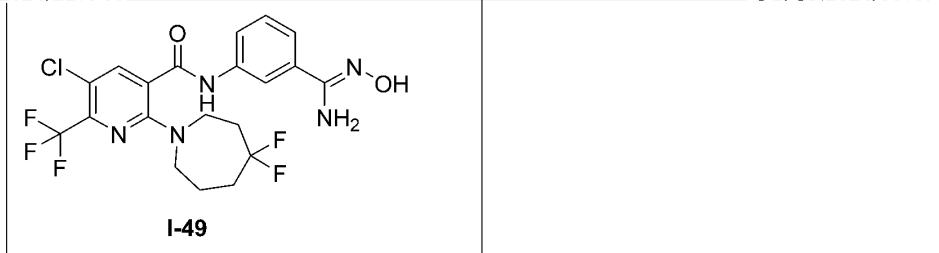


I-39



I-40



本发明中的术语定义如下：

“卤素”可以为氟、氯、溴或碘。

“C1-C6 烷基”是指具有 1-6 个碳原子的链状烷基；其具体实例可以包括甲基、乙基、丙基、正丙基、异丙基、丁基、正丁基、异丁基、叔丁基、1-甲基-丁基、1-乙基-丁基、戊基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、己基、正己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、4-甲基-2-戊基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基以及类似基团，但不限于此。C1-C4 烷基的含义以此类推。

所述“卤代 C1-C6 烷基”是指如上所定义的 C1-C6 烷基的一个或多个氢被卤素取代。

“C2-C6 烯基”是指具有 2-6 个碳原子的烯基；其具体实例可以包括乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、戊烯基、异戊烯基、己烯基等。

所述“卤代 C2-C6 烯基”是指如上所定义的 C2-C6 烯基的一个或多个氢被卤素取代。

“C2-C6 炔基”是指具有 2-6 个碳原子的炔基；其具体实例可以包括乙炔基、丙炔基、异丙炔基、丁炔基、异丁炔基、戊炔基、异戊炔基、己炔基等。

所述“卤代 C2-C6 炔基”是指如上所定义的 C2-C6 炔基的一个或多个氢被卤素取代。

“C1-C6 烷氧基”是指 RO-基团，其中 R 为如上所述的 C1-C6 烷基。烷氧基的具体实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基等。C1-C4 烷氧基烷基的含义以此类推。

所述“卤代 C1-C6 烷氧基”是指如上所述的烷氧基的至少一个氢被卤素取代得到的基团；其具体实例包括三氟甲氧基等。

所述“C2-C6 烯氧基”是指 RO-基团，其中 R 为如上所述的 C2~C6 烯基；烯氧基的具体实例包括乙烯氧基、丙烯氧基。

所述“卤代 C2-C6 烯氧基”是指如上所述的烯氧基的至少一个氢被卤素取代。

所述“C2-C6 炔氧基”是指 RO-基团，其中 R 为如上所述的 C2~C6 炔基；炔氧基的具体实例包括乙炔氧基、丙炔氧基。

所述“卤代 C2-C6 炔氧基”是指如上所述的炔氧基的至少一个氢被卤素取代。

所述“C3-C6 环烷基”是指包含 3-6 个环碳原子的完全饱和的 1 价环状烃类化合物基团，其具体实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基。C4-C8 环烷基的含义以此类推。

所述“C3-C6 环烷氧基”是指 RO-基团，其中 R 为如上所述的 C3-C6 环烷基。

所述“3-8 元杂环基”是指环上含有有 1 至 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 3-8 元非芳香性环状基团，其具体实例包括氧杂环丁烷、四氢咪唑、四氢呋喃。5-6 元杂环的含义以此类推。

所述“C6-C10 芳基”是指具有 6 至 10 个碳原子的单环或多环芳基；其具体实例包括苯基。

所述“5-10 元杂芳基”是指环上含有 1 至 4 个选自氮、氧、硫、S(=O)、S(=O)₂ 中的杂原

子的环原子数为 5-10 的芳族基团，其具体实例包括吡啶、哒嗪、嘧啶、吡咯等。5-6 元杂芳基的含义以此类推。

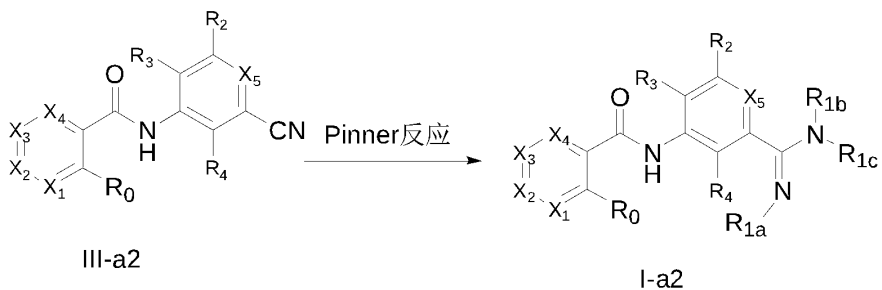
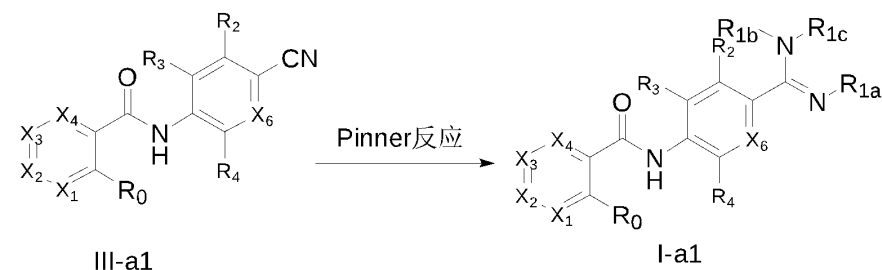
“氘代物”是指化合物结构中的一个或多个氢 (^1H) 被氘 ($^2\text{H/D}$) 取代所形成的结构，其中所述“氘”的含量可以为 20%~100%，优选 90%~100%。

5 “药学上可接受的盐”是指保留了特定化合物的游离酸或碱的生物学效力而没有生物学不良作用的盐，例如酸(包括有机酸和无机酸)加成盐或碱(包括有机碱和无机碱)加成盐。本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成，一般情况下，其制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，由游离酸或碱形式的母体化合物与化学计量适当的碱或酸反应来制备。

10 本申请所涉及的化合物及其可药用的盐、酯、前药可具有异构体，例如立体异构体、互变异构体以及它们的混合物等，但不限于此。这些异构体也包含在本发明的权利要求所限定的范围中。

本发明另一方面提供了上述式 I 化合物的制备方法，该方法通过以下反应路线实现。

路线一：



15

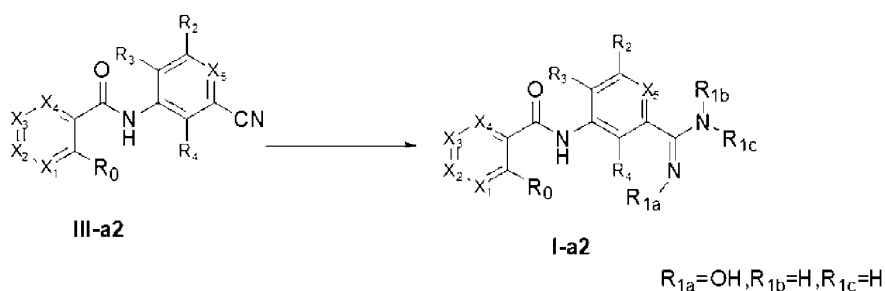
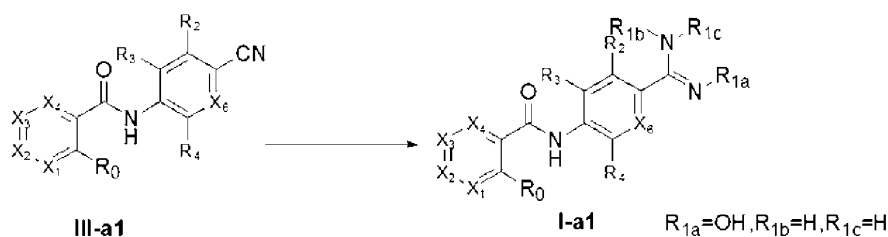
III-a1 或 III-a2 发生 Pinner 反应生成 Pinner 盐，随后与 NR_{1a} 和 $\text{NR}_{1b}\text{R}_{1c}$ 反应制备 I-a1 或 I-a2；

其中，各取代基定义与上文中的定义相同。

具体地，该路线适应如实施例 1~36 的制备，特别地在实施例 3 中先加单氰胺，反应完全后，在加入氨/甲醇体系得到 I-3。

20

路线二：

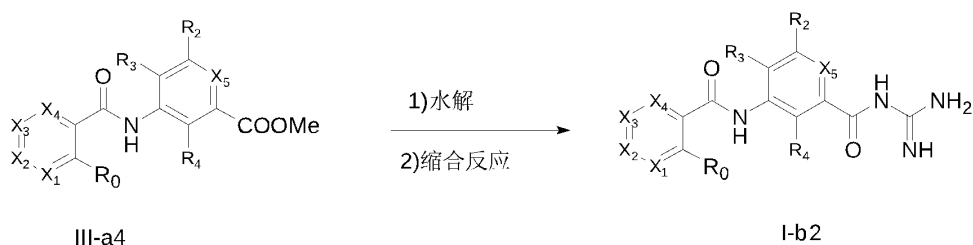
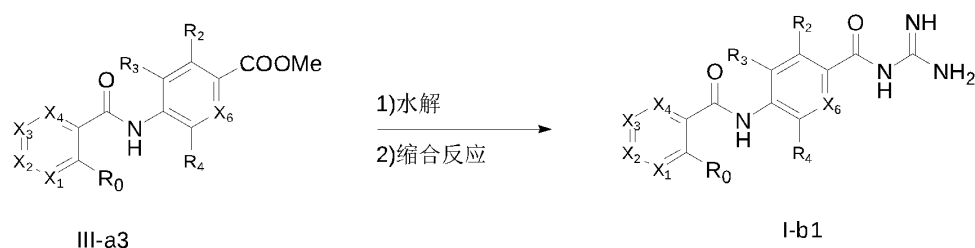


III-a1 或 **III-a2** 与羟胺或羟胺的盐反应(例如在无水溶剂和碱存在下)获得 **I-a1** 或 **I-a2**;

其中, R_{1a} 为 OH, R_{1b} 为 H, R_{1c} 为 H, 其余各取代基定义与上文中的定义相同。

其中, 所述无水有机溶剂包括但不限于无水甲醇、无水乙醇、无水丙醇、无水丁醇、
5 无水四氢呋喃、无水乙酸乙酯等一种或者多种混合; 所述碱为有机碱, 包括但不限于无水三乙胺、无水N,N-二甲基乙胺、无水1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯、三乙烯二胺、甲醇钠、乙醇钾、叔丁醇钾等; 所述羟胺的盐包括但不限于盐酸羟胺、硫酸羟胺、磷酸羟胺等。

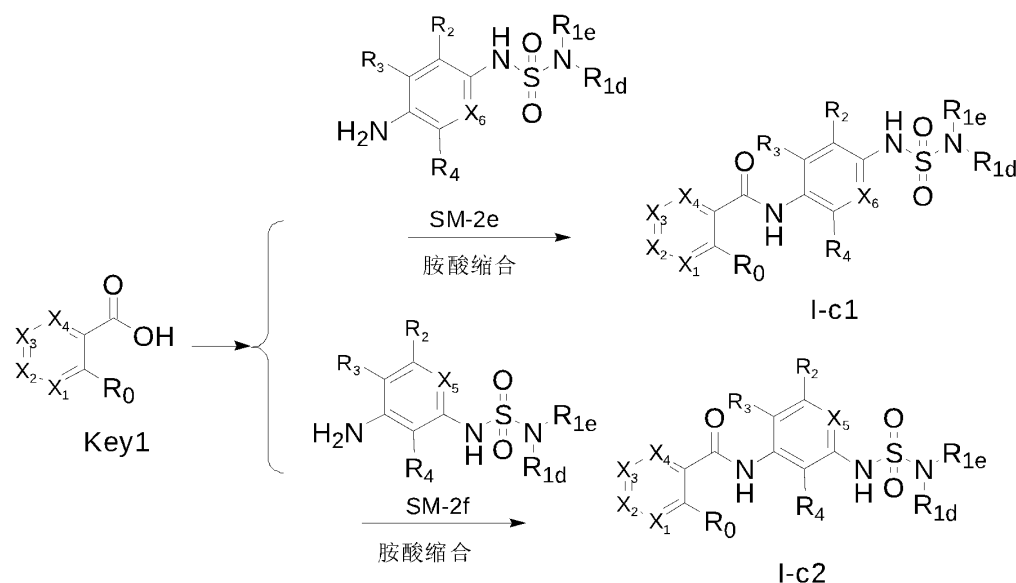
路线三:



III-a3 或 **III-a4** 通过水解得到酸, 随后将酸制备成酰氯(例如, 在二氯亚砷、草酰氯或三氯化磷的作用下), 再与胍发生缩合反应制备 **I-b1** 或 **I-b2**;

其中, 各取代基定义与上文中的定义相同。

路线四:

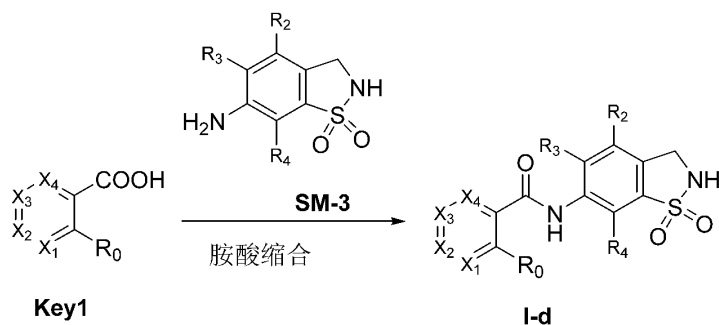


Key1 和 **SM-2e** 或 **SM-2f** 通过胺酸缩合反应制备 **I-c1** 或 **I-c2**;

其中, 各取代基定义与上文中的定义相同。

5

路线五:



Key1 和 **SM-3** 通过胺酸缩合反应制备 **I-d**;

其中, 各取代基定义与上文中的定义相同。

其中所述胺酸缩合反应为如下方案一至二之一。

10

方案一:

Key1 和反应物 (**SM-2e** 或 **SM-2f**、**SM-3**) 在缩合剂、碱的存在下, 在溶剂中在 0~100℃ 的温度下进行胺酸缩合反应得到产物 (**I-c1** 或 **I-c2**、**I-d**)。其中, 所述缩合剂诸如 HATU 或 HBTU 等, 所述碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、碳酸钾、碳酸铯等, 所述溶剂诸如乙腈、四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜等。

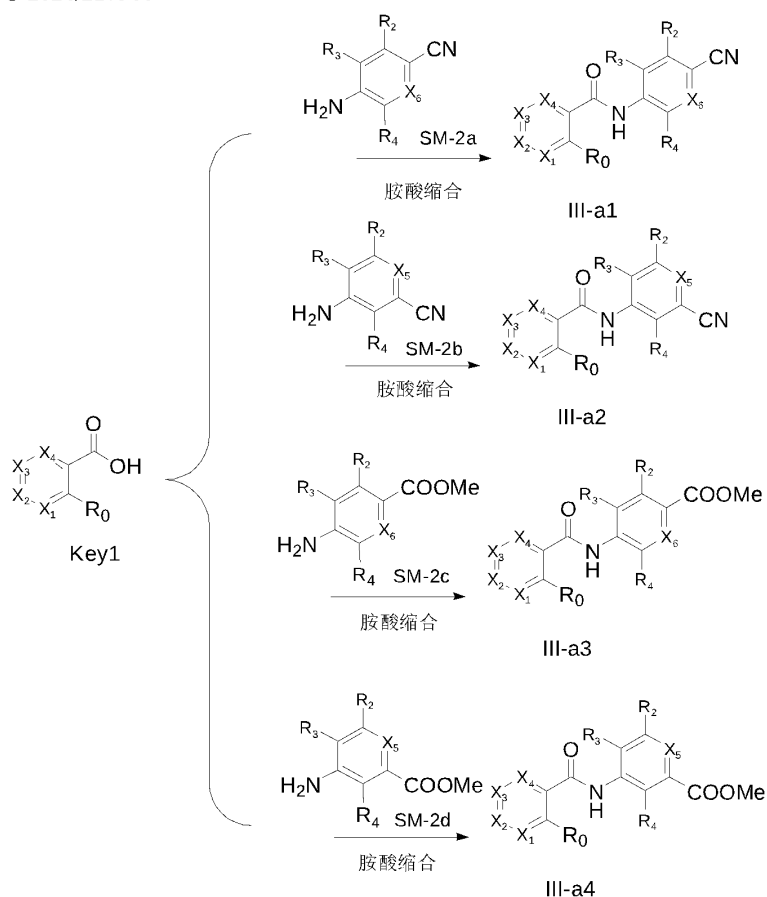
15

方案二:

Key1 在二氯亚砷、草酰氯或三氯化磷的作用下, 制备成酰氯, 随后和反应物 (**SM-2e** 或 **SM-2f**、**SM-3**) 在碱的存在下, 在溶剂中反应得到产物 (**I-c1** 或 **I-c2**、**I-d**)。其中, 所述碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、碳酸钾、碳酸铯等, 所述溶剂诸如二氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜等。

20

在一些实施方式中, III-a1、III-a2、III-a3 和 III-a4 的制备路线如下:

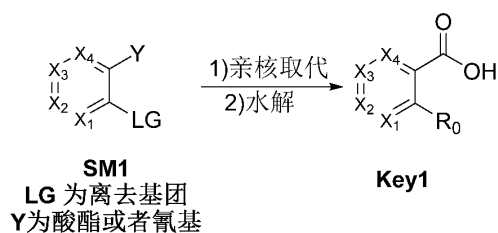


Key1 与 **SM-2a**、**SM-2b**、**SM-2c**、**SM-2d** 通过胺酸缩合反应制备 **III-a1**、**III-a2**、**III-a3**、**III-a4**,

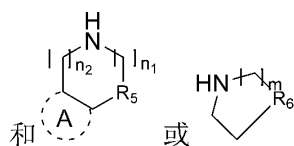
其中, 各取代基定义与上文中的定义相同。

所述胺酸缩合反应如上文方案所述。

在一些实施方式中, 中间体 **Key1** 的制备方案如下:



具体地: **SM1**(其中 **LG** 为亲核反应离去基团, 诸如卤素或 $S(O)_2Me$, **Y** 为酯基或氰基)



和 或 , 或它们的盐在碱诸如碳酸钾或碳酸铯的存在下, 在适当溶剂诸如乙腈、四氢呋喃或 N,N -二甲基甲酰胺、二甲基亚砜等中加热进行亲核取代反应, 随后水解得到 **Key1**, 所述反应通常在 $50^\circ C$ 至 $140^\circ C$ 范围内的温度下进行,

其中，其他取代基定义与上文中的定义相同。

本发明再一方面提供了一种药物组合物，其包括选自式I化合物，其互变异构体、立体异构体，其氘代物和药学上可接受的盐中的一种或多种，以及任选的药学上可接受的辅料。

5 本发明的药物组合物可以根据施用方式和剂型的性质而选择包含至少一种选自以下药学上可接受的载体：稀释剂、佐剂、赋形剂、防腐剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、矫味剂、香味剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂、分散剂、温敏材料、黏附剂、稳定剂、助悬剂等。

本发明再一方面提供了式I化合物，或其互变异构体、立体异构体，其氘代物或药学上可接受的盐或上述药物组合物在制备Nav1.8抑制剂中的用途。

10 本发明又一方面提供了一种抑制个体的Nav1.8通道活性的方法，包括向个体给予选自式I化合物，或其互变异构体、立体异构体，其氘代物或药学上可接受的盐中的一种或多种或上述药物组合物。

本发明再一方面提供了式I化合物，或其互变异构体、立体异构体，其氘代物或药学上可接受的盐或上述药物组合物在制备预防和/或治疗与Nav1.8通道活性异常表达相关的疾病的药物中的应用。

15 本发明又一方面提供了一种预防和/或治疗与 Nav1.8 通道活性异常表达相关的疾病的方法，所述方法包括向有此需要的对象给予选自式 I 化合物，或其互变异构体、立体异构体，其氘代物或药学上可接受的盐中的一种或多种，或者上述药物组合物。

所述与 Nav1.8 通道活性异常表达相关的疾病包括疼痛疾病等；其中所述疼痛疾病包括但不限于伤害性疼痛、炎性疼痛（包括但不限于类风湿性关节炎疼痛或外阴痛）、神经性疼痛（包括但不限于疱疹后神经疼，特发性小纤维神经疼）、肌肉骨骼疼（包括但不限于骨关节炎疼、背痛、冷痛、烧伤疼痛或牙痛）、术后疼痛（包括但不限于拇囊炎切除术后疼痛、腹壁成形术疼痛等）和内脏疼痛、功能性疼痛、肌肉或骨骼损伤相关疼痛、盆腔痛、20 腹腔痛、胸腔痛、腰骶神经痛、术前疼痛、术间疼痛、术后疼痛、肠痛（包括但不限于炎性肠病疼痛、克罗恩病疼痛或间质性膀胱炎）、急性或慢性疼痛、偏头痛、三叉神经痛、胰腺炎、肾绞痛、癌疼痛、化学或药物疗法导致的疼痛、糖尿病神经痛、带状疱疹后神经痛、背部疼痛、幻肢痛、坐骨神经痛、小纤维神经痛、红斑性肢痛症等。Nav1.8 通道活性异常表达相关的疾病还包括瘙痒症、急性或慢性瘙痒、哮喘、多发性硬化症、心律失常、房颤、心衰、Brugada 综合症、肾结石、癫痫、惊厥、夏-马-图三氏综合症、失禁等。

30 本发明具有以下有益效果：

本发明的化合物具有很好的 Nav1.8 选择性抑制活性，有很好药代性质，具有较好的成药性，作为 Nav1.8 抑制剂可用于预防和/或治疗与 Nav1.8 通道活性异常表达相关的疾病，具有重要的临床应用价值。

35 在上文中已经详细地描述了本发明，但是上述实施方式本质上仅是例示性，且并不欲限制本发明。此外，本文并不受前述现有技术或发明内容或以下实施例中所描述的任何理论的限制。

具体实施方式

下面结合实施例对本发明作进一步的说明，需要说明的是，提供以下实施例仅出于说明目的并不构成对本发明要求保护范围的限制。

试剂和耗材:

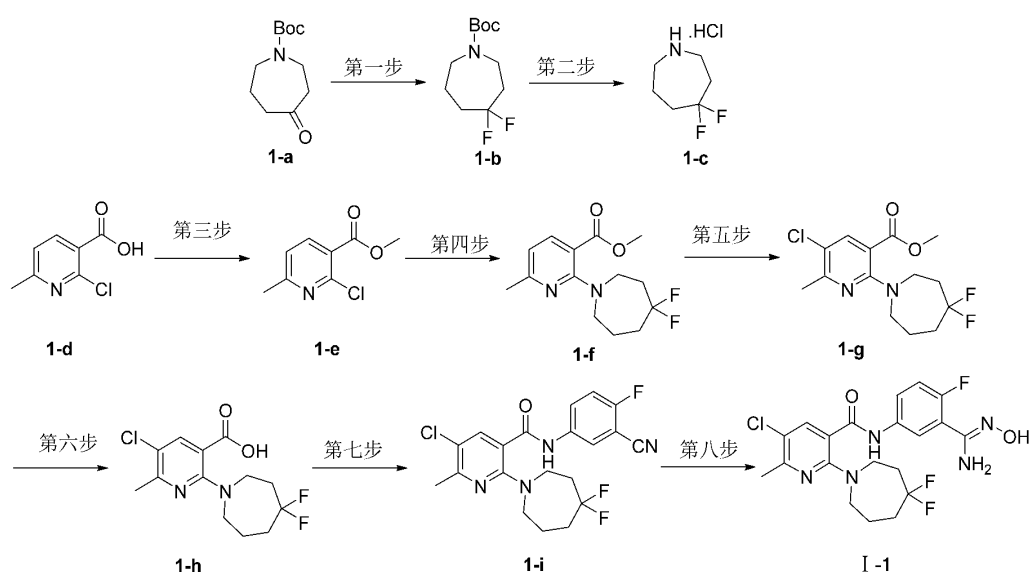
没有特别说明,所有试剂均为市售,纯化用柱层析硅胶为青岛海洋化工厂生产的200-300目柱层析硅胶,纯化用层析硅胶板(型号HSGF-254,厚度0.15-0.2 mm)为烟台化工实验厂生产。

5 分析仪器:

氢谱(^1H -NMR)由Bruker Avance III 600型、Bruker Avance III 500型、Bruker AM-400型和GEMINI-300型核磁共振仪记录,化学位移以 δ (ppm)表示,质子耦合标记为单峰(s),双重峰(d),三重峰(t),四重峰(q),多重峰(m),宽峰(br);

10 质谱由Finnigan/MAT-95 质谱仪或者Agilent1200-6110型单四极杆液相色谱质谱联用仪记录。

实施例 1: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-1**)的制备



15 第一步: 将 4-氧代氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(**1-a**) (10.8 g, 50.6 mmol)溶于二氯甲烷(60 mL)中,置于 0°C 下,惰性气体保护,向反应液中逐滴加入二氯甲烷(20 mL)稀释过的二乙胺基三氟化硫(14.7 mL, 111.4 mmol),滴加后于室温下反应 48h。待 **1-a** 反应完全后,将反应液倒入冰水中,加入饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8-9。用二氯甲烷萃取三次,合并有机层,用饱和氯化钠溶液洗一次,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗品用 PE:EA=100:1~10:1(v/v)过硅胶(200-300 目)层析柱得 4,4-二氟氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(**1-b**)9.043 g,红棕色液态产物,收率为 75.9%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 3.48~3.30(m, 4H), 2.16~1.97 (m, 4H), 1.83~1.74 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

25 第二步: 向 4,4-二氟氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(**1-b**) (9.043 g, 38.4 mmol)加入盐酸-二氧六环溶液(4N, 60 mL),在室温下反应直到原料反应完全。直接旋干反应液得到 4,4-二氟氮杂环庚烷盐酸盐(**1-c**) 7.183 g,白色固体,收率为 93.7%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.88(s, 2H), 3.39~3.29(m, 4H), 2.61~2.47(m, 2H), 2.36~2.21(m, 2H), 2.08~1.98(m, 2H); MS(ESI) m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ =136.2。

第三步: 将 2-氯-6-甲基烟酸(**1-d**) (3 g, 17.5 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中,加入催化量

的N,N-二甲基甲酰胺,置于0℃下。在氮气气体保护下,缓慢滴加草酰氯(2.2 mL, 26.2 mmol),滴加完毕室温继续反应直到原料反应完全。再加入甲醇(7.1 mL, 175.0 mmol)反应1h。待反应完全后,浓缩反应体系在加入饱和碳酸氢钠溶液调节pH至8-9,用二氯甲烷萃取三次,合并有机层,用饱和氯化钠溶液洗一次,经无水硫酸钠干燥后,真空浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗品用PE:EA=20:1(v/v)过硅胶(200-300目)层析柱得2-氯-6-甲基烟酸甲酯(**1-e**) 2.472 g,无色液态产物,收率为71.4%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.09(d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.20~7.14 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.59 (s, 3H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 186.0。

第四步:将2-氯-6-甲基烟酸甲酯(**1-e**) (3.7 g, 19.9 mmol)、4,4-二氟氮杂环庚烷盐酸盐(**1-c**) (4.1 g, 23.9 mmol)和碳酸钾(8.253 g, 59.8 mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(100 mL)中,于90℃下过夜反应。待化合物反应完全后,加入1N HCl调节pH至5-6左右,用乙酸乙酯萃取三次,合并有机层,用饱和氯化钠溶液洗一次,经无水硫酸钠干燥后,真空浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗品用PE:EA=30:1 (v/v)过硅胶(200-300目)层析柱得2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸甲酯(**1-f**) 4.52 g,无色液态产物,收率为84.3%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.81(d, *J* = 7.8Hz, 1H), 6.52(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.76~3.69(m, 2H), 3.30(t, *J* = 5.6Hz, 2H), 2.44~2.34(m, 5H), 2.07~1.91(m, 4H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 285.2。

第五步:将2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸甲酯(**1-f**) (200 mg, 0.703 mmol), N-氯代丁二酰亚胺(187.9 mg, 1.41 mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(4 mL)中,于室温下反应。待化合物反应完全后,加入水(20 mL),用乙酸乙酯萃取三次,合并有机层,用饱和氯化钠溶液洗一次,经无水硫酸钠干燥后,真空浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗品用PE:EA=20:1(v/v)过硅胶(200-300目)层析柱得5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸甲酯(**1-g**) 127 mg,淡黄色液态产物,收率为56.6%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.84(s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74~3.67(m, 2H), 3.26(t, *J* = 5.6Hz, 2H), 2.48(s, 3H), 2.44~2.29(m, 2H), 1.98~1.91(m, 4H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 319.9。

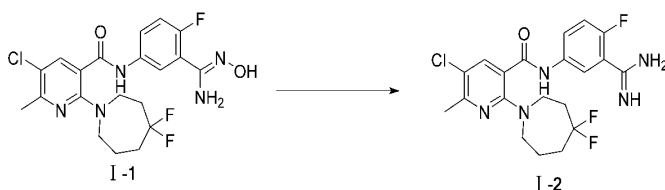
第六步:将氢氧化钠固体(4.34 g, 108.6 mmol)溶于水(15 mL)中,随后将氢氧化钠溶液滴入到5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸甲酯(**1-g**) (3.462 g, 10.86 mmol)的甲醇(15 mL)溶液中,于回流下反应。待化合物反应完全后,浓缩除去多余甲醇,加入2N HCl调节pH至5-6,析出固体,过滤得5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸(**1-h**) 3.25 g,淡黄色固体,收率98.2%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.33(s, 1H), 3.50~3.43(m, 2H), 3.33(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.62(s, 3H), 2.52~2.37(m, 2H), 2.30~2.17(m, 2H), 2.07~2.00 (m, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 305.9。

第七步:将5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸(**1-h**) (600 mg, 2.0 mmol)溶于二氯亚砷(10 mL)中,于80℃下回流直到原料完全转化成酰氯,蒸去多余二氯亚砷得到残余物。残余物溶于二氯甲烷(6 mL)中,加入5-氨基-2-氟苯腈(268 mg, 2.0 mmol)和三乙胺(547 μL, 3.9 mmol),室温下反应。待化合物反应完全后,蒸干二氯甲烷后,加入水(40 mL),用乙酸乙酯萃取三次,合并有机层,用饱和氯化钠溶液洗一次,经无水硫酸钠干燥后,真空浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗品用PE:EA=10~1:1 (v/v)过硅胶(200-300目)层析柱得5-氯-N-(3-氟基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**1-i**) 730 mg,黄色固体,收率为87.7%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 10.24 (s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.13~8.10(m, 1H), 7.79~7.72(m, 1H), 7.23(t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.61~3.54(m, 2H), 3.37(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.57(s, 3H), 2.47~2.36(m,

2H), 2.25~2.12(m, 2H), 1.98~1.89(m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 424.1$ 。

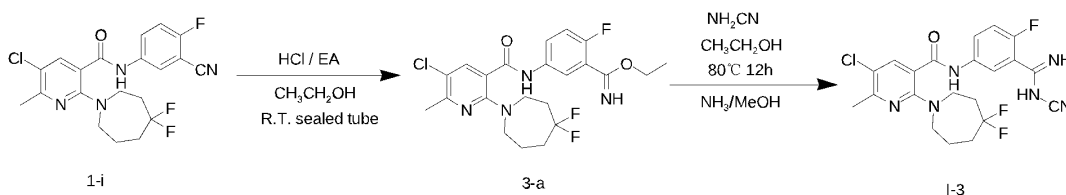
第八步：将 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**I-i**) (200 mg, 0.47 mmol) 和盐酸羟胺(66 mg, 0.95 mmol) 溶于无水乙醇(5 mL)，加入三乙胺(197 μ L, 1.42 mmol) 于 80℃ 下反应过夜。待化合物反应完全后，浓缩得到粗品，粗品用 DCM:MeOH=40:1 (v/v) 过硅胶(200-300 目) 层析柱得 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-1**) 138 mg, 白色固体，收率为 63.9%。¹H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.47(s, 1H), 9.61(s, 1H), 7.80(dd, $J = 6.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.70~7.64(m, 2H), 7.19(t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.77(s, 2H), 3.60~3.55(m, 2H), 3.38(t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.41(s, 3H), 2.32~2.22(m, 2H), 1.97~1.88(m, 2H), 1.82~1.78(m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 457.2$ 。

实施例 2: N-(3-脒基-4-氟苯基)-5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**I-2**) 的制备



将实施例 1 中得到的 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-1**) (310 mg, 0.68 mmol) 溶于乙酸(3 mL)中，加入乙酸酐(70 μ L, 1.35 mmol)，在室温下反应半小时，加入三乙基硅烷(1085 μ L, 6.8 mmol)和二氯化钼(120 mg, 0.68 mmol)于 70℃ 下反应，待化合物反应完全后，加入 2N 氢氧化钠溶液，调 pH 为碱性，加入水(20mL)，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机层，用饱和氯化钠溶液洗一次，经无水硫酸钠干燥后，真空浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗品用 DCM : MeOH=40~10:1(v/v) 过硅胶(200-300 目) 层析柱得 N-(3-脒基-4-氟苯基)-5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**I-2**) 30 mg, 白色固体，收率为 10.1%。¹H NMR (800 MHz, Methanol- d_4) δ : 8.18(dd, $J = 6.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.87~7.83(m, 1H), 7.71(s, 1H), 7.39(t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.72~3.68(m, 2H), 3.46(t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.49(s, 3H), 2.36~2.30(m, 2H), 2.05~1.94(m, 2H), 1.94~1.89(m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 440.2$ 。

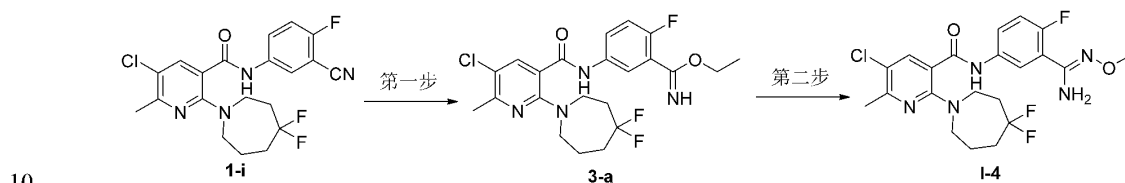
实施例 3: 5-氯-N-(3-(N'-氰基脒基)-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**I-3**)的制备



将实施例 1 中得到的 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**I-i**) (150 mg, 0.36 mmol)，无水乙醇(42 μ L, 0.71 mmol)和干燥 HCl/乙酸乙酯(5 mL)加入封管中，室温下反应得到 Pinner 盐中间体(**3-a**)。反应完全后将反应体系蒸干，加入无水乙醇(3 mL)、单氰胺(180 mg, 4.26 mmol)和三乙胺(99 μ L, 0.71 mmol)于 80℃ 下回流反应直到中间体完全转化，随后向反应体系中加入氨-甲醇溶液(3 mL)继续反应直到反应完全。反应完

全后真空浓缩除去有机溶剂。加入水(30 mL), 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 用饱和氯化钠溶液洗一次, 经无水硫酸钠干燥后, 真空浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗品用 PE:EA=4~2:1(v/v)过硅胶(200-300 目)层析柱得 5-氯-N-(3-(N'-氰基脒基)-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**I-3**) 32 mg, 白色固体, 收率为 19.4%。¹H NMR (600MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.65(s, 1H), 9.10~8.76(m, 2H), 8.08~7.64(m, 3H), 7.39(s, 1H), 3.62~3.59(m, 2H), 3.40(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.37~2.26(m, 2H), 2.02~1.94(m, 2H), 1.87~1.81(m, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 466.1。

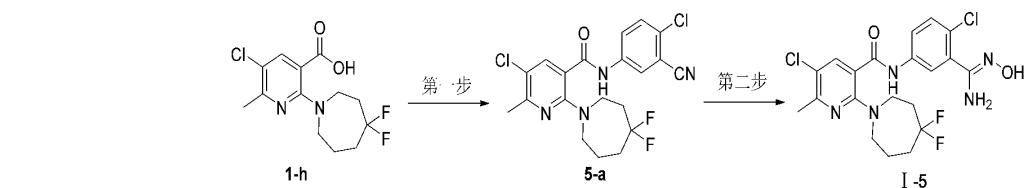
实施例 4: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-甲氧基脒基)苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-4**)的制备



第一步: 将实施例 1 中得到的 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**1-i**) (150 mg, 0.36 mmol)、无水乙醇(42 μ L, 0.71 mmol)和干燥 HCl/乙酸乙酯(5 mL)加入封管中, 室温下反应得到 Pinner 盐中间体(**3-a**)。

第二步: 反应完全后将反应体系蒸干, 加入无水乙醇(3 mL)、甲氧基胺盐酸盐(296 mg, 3.55 mmol)和三乙胺(49 μ L, 3.55 mmol)于 80°C 下回流反应。反应完全后真空浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗品用 PE:EA=10~4:1(v/v)过硅胶(200-300 目)层析柱得 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-甲氧基脒基)苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-4**) 43 mg, 白色固体, 收率为 25.7%。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 9.62(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.87~7.82(m, 1H), 7.76(dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.08(dd, *J* = 10.8, 9.0 Hz, 1H), 5.09(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.57~3.52(m, 2H), 3.35(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.50(s, 3H), 2.40~2.31(m, 2H), 2.12~2.04(m, 2H), 1.91~1.86(m, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 470.8。

实施例 5: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氯-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-5**)的制备

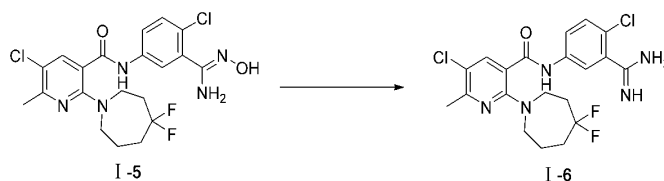


第一步: 参照实施例 1 第七步的方法用 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸(**1-h**) (200 mg, 0.66 mmol)和 5-氨基-2-氯苯腈(100 mg, 0.66 mmol)得到 5-氯-N-(3-氰基-4-氯苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**5-a**) 115 mg, 黄色固体, 收率为 39.9%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 10.25(s, 1H), 8.16(d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 7.75~7.69(m, 1H), 7.50(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.63~3.48 (m, 2H), 3.46~3.31(m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.49~2.36(m, 2H), 2.26~2.13(m, 2H), 1.97~1.89(m, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 440.0。

第二步: 参照实施例 1 第八步的方法, 用 5-氯-N-(3-氰基-4-氯苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环

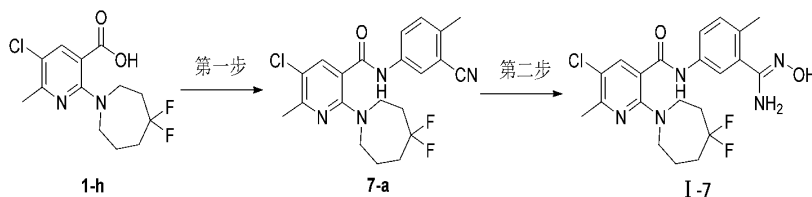
庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**5-a**)为原料得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氯-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-5**) 80 mg, 白色固体, 收率为 67.6%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.59(s, 1H), 9.49(s, 1H), 7.76(d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.75~7.72(m, 2H), 7.44(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.85(s, 2H), 3.62~3.59(m, 2H), 3.42~3.39(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.35~2.26(m, 2H), 2.01~1.92(m, 2H), 1.86~1.81(m, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 472.9。

实施例 6: N-(3-脒基-4-氯苯基)-5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**I-6**)的制备



参照实施例 2 的方法, 用 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氯-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-5**) (430 mg, 0.91 mmol)为原料得到 N-(3-脒基-4-氯苯基)-5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**I-6**) 40 mg, 白色固体, 收率为 9.6%。¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ: 8.15(d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.78(dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.61(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.72~3.66(m, 2H), 3.45(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.49(s, 3H), 2.38~2.29(m, 2H), 2.04~1.95(m, 2H), 1.93~1.88(m, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 457.2。

实施例 7: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(3-(N'-羟基脒基)-4-甲基苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-7**)的制备



第一步: 参照实施例 1 第七步的方法, 用 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸(**1-h**) (300 mg, 0.98 mmol)和 5-氨基-2-甲基苯腈(130 mg, 0.98 mmol)得到 5-氯-N-(3-氰基-4-甲基苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**7-a**) 300 mg, 白色固体, 收率为 72.7%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.90(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.03(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.64(dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.31(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.61~3.54(m, 2H), 3.41~3.34(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.53(s, 3H), 2.46~2.34(m, 2H), 2.23~2.11(m, 2H), 1.97~1.88(m, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 420.0。

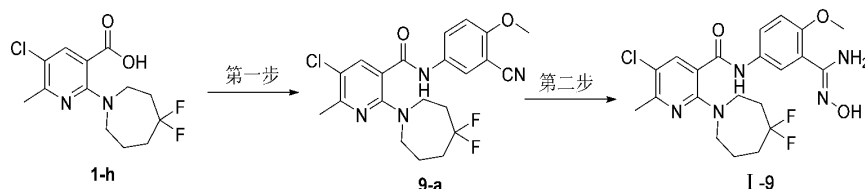
第二步: 参照实施例 1 第八步的方法用 5-氯-N-(3-氰基-4-甲基苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**7-a**) (300 mg, 0.72 mmol)为原料得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(3-(N'-羟基脒基)-4-甲基苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-7**) 100 mg, 白色固体, 收率为 30.9%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.38(s, 1H), 9.31(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.60(d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 7.17(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.71(s, 2H), 3.63~3.59(m, 2H), 3.43(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.44(s, 3H), 2.30~2.29(m, 5H), 2.02~1.93(m, 2H), 1.86~1.79(m, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 453.2。

实施例 8: N-(3-脒基-4-甲基苯基)-5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**I-8**)的制备

参照实施例 2 的方法, 用 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(3-(N'-羟基脒基)-4-甲基

苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-7**) (325 mg, 0.72 mmol)为原料得到 *N*-(3-脒基-4-甲基苯基)-5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**I-8**) 22 mg, 白色固体, 收率为 7.05%。¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ : 7.99(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.40(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.72~3.66(m, 2H), 3.46(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.49(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.38~2.28(m, 2H), 2.05~1.94(m, 2H), 1.93~1.87(m, 2H); MS(ESI) *m/z* [*M*+H]⁺ = 436.9。

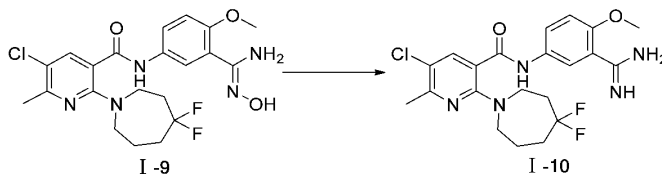
实施例 9: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-*N*-(3-(*N'*-羟基脒基)-4-甲氧基苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-9**)的制备



第一步: 参照实施例 1 第七步的方法, 用 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸(**1-h**) (300 mg, 0.98 mmol)和 5-氨基-2-甲氧基苯腈(146 mg, 0.98 mmol)得到 5-氯-*N*-(3-氰基-4-甲氧基苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**9-a**) 309 mg, 黄色固体, 收率为 70.1%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.84(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.92(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.76(dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.99(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.61~3.54(m, 2H), 3.38(t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.55(s, 3H), 2.47~2.32(m, 2H), 2.23~2.09(m, 2H), 1.97~1.88(m, 2H); MS(ESI) *m/z* [*M*+H]⁺ = 435.9。

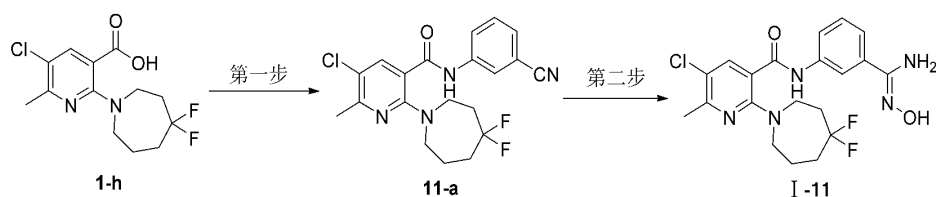
第二步: 参照实施例 1 第八步的方法, 用 5-氯-*N*-(3-氰基-4-甲氧基苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**9-a**) (200 mg, 0.46 mmol)为原料得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-*N*-(3-(*N'*-羟基脒基)-4-甲氧基苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-9**) 50 mg, 白色固体, 收率为 23.3%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.31(s, 1H), 9.41(s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 2.7, 1.0 Hz, 1H), 7.67(d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 7.05(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.61(s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.63~3.58(m, 2H), 3.42(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.44(s, 3H), 2.34~2.25 (m, 2H), 2.02~1.92 (m, 2H), 1.87~1.80(m, 2H); MS(ESI) *m/z* [*M*+H]⁺ = 468.8。

实施例 10: *N*-(3-脒基-4-甲氧基苯基)-5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**I-10**)的制备



参照实施例 2 的方法, 用 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-*N*-(3-(*N'*-羟基脒基)-4-甲氧基苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-9**) (240 mg, 0.53 mmol)为原料得到 *N*-(3-脒基-4-甲氧基苯基)-5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**I-10**) 14 mg, 白色固体, 收率为 5.8%。¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ : 8.01(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.77(dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.25(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.72~3.66(m, 2H), 3.48(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.49(s, 3H), 2.38~2.27(m, 2H), 2.05~1.95(m, 2H), 1.94~1.87(m, 2H); MS(ESI) *m/z* [*M*+H]⁺ = 453.2。

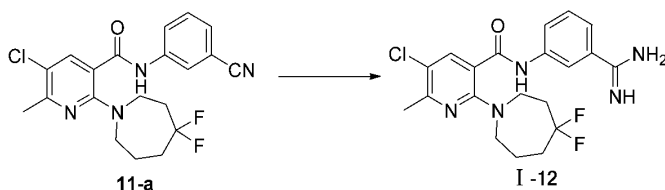
实施例 11: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-*N*-(3-(*N'*-羟基脒基)苯基)-6-甲基烟酰胺



第一步：参照实施例 1 第七步的方法，用 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸(**1-h**) (100 mg, 0.33 mmol)和间氨基苯甲腈(39 mg, 0.33 mmol)得到 5-氯-N-(3-氰基苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**11-a**) 51 mg，白色固体，收率为 38.3%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.05(s, 1H), 8.12(s, 2H), 7.75(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52~7.40(m, 2H), 3.61~3.54(m, 2H), 3.38(t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.56(s, 3H), 2.47~2.33(m, 2H), 2.25~2.10(m, 2H), 1.96~1.89 (m, 2H); MS(ESI) *m/z* [*M*+H]⁺ = 406.0。

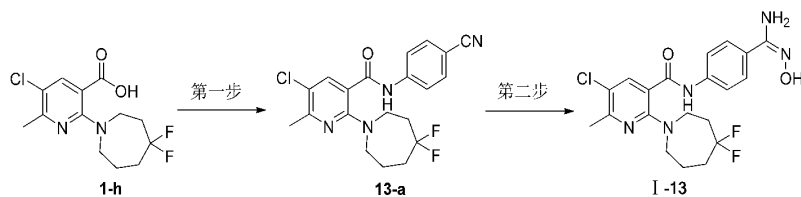
第二步：参照实施例 1 第八步的方法，用 5-氯-N-(3-氰基苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**11-a**) (100 mg, 0.25 mmol)为原料得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(3-(N'-羟基肟基)苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-11**) 50 mg，白色固体，收率为 46.3%。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.46(s, 1H), 9.65(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39~7.32(m, 2H), 5.77(s, 2H), 3.63~3.60(m, 2H), 3.43(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.44(s, 3H), 2.34~2.27(m, 2H), 2.01~1.93(m, 2H), 1.86~1.82(m, 2H); MS(ESI) *m/z* [*M*+H]⁺ = 439.0。

实施例 12: N-(3-脒基苯基)-5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**I-12**)的制备



将实施例 11 制备的 5-氯-N-(3-氰基苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**11-a**) (100 mg, 0.247 mmol)、无水甲醇(3 mL)和干燥 HCl/乙酸甲酯(10N, 4 mL)加入封管中于室温下过夜反应得到 Pinner 盐。反应完全后将反应体系蒸干，随后加入无水甲醇(2 mL)、氨-甲醇溶液(3 mL)和氯化铵(26 mg, 0.49 mmol)于回流下反应。待反应完成后浓缩反应液，加入水(20 mL)，用 2N 氢氧化钠溶液调 pH 到至 8-9，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机层，有机层用饱和氯化钠溶液洗一次，经无水硫酸钠干燥后，真空浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗品用 DCM : MeOH = 20~10:1(v/v)过硅胶(200-300 目)层析柱得 N-(3-脒基苯基)-5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**I-12**) 49 mg，白色固体，收率为 47.1%。¹H NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ: 8.29 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.73~3.68 (m, 2H), 3.47 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.39~2.29 (m, 2H), 2.03~1.95 (m, 2H), 1.93~1.90 (m, 2H); MS(ESI) *m/z* [*M*+H]⁺ = 423.0。

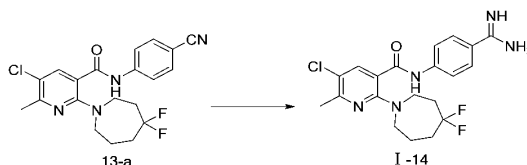
实施例 13: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-(N'-羟基脒基)苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-13**)的制备



第一步：参照实施例 1 第七步的方法，用实施例 1 中得到的 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸(**1-h**) (200 mg, 0.66 mmol) 和 4-氨基苯腈(78 mg, 0.66 mmol)得到 5-氯-N-(4-氰基苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**13-a**) 90 mg, 黄色固体, 收率为 33.8%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.26 (s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.81~7.74(m, 2H), 7.70~7.63(m, 2H), 3.61~3.54(m, 2H), 3.40~3.33 (m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.49~2.34(m, 2H), 2.26~2.11(m, 2H), 1.97~1.87(m, 2H); MS(ESI) m/z [M+H]⁺ = 406.0。

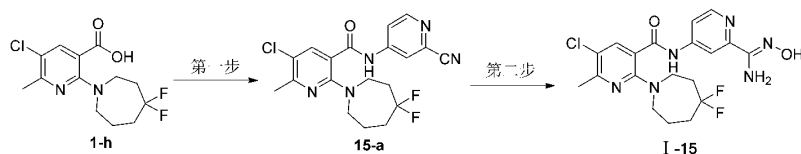
第二步：参照实施例 1 第八步的方法，用 5-氯-N-(4-氰基苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**13-a**) (140 mg, 0.35 mmol) 为原料得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-(N'-羟基脒基)苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-13**) 28 mg, 白色固体, 收率为 18.5%。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.54(s, 1H), 9.59(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.64(d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.82(s, 2H), 3.62~3.59(m, 2H), 3.42(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.44(s, 3H), 2.34~2.26(m, 2H), 2.01~1.94(m, 2H), 1.85~1.81(m, 2H); MS(ESI) m/z [M+H]⁺ = 439.2。

实施例 14: N-(4-脒基苯基)-5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**I-14**)的制备



参照实施例 12 的方法，用实施例 13 中得到的 5-氯-N-(4-氰基苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**13-a**) (150 mg, 0.37 mmol) 为原料得到 N-(4-脒基苯基)-5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**I-14**) 75 mg, 白色固体, 收率为 48.0%。¹H NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ: 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 3.71~3.67 (m, 2H), 3.44 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.37~2.29 (m, 2H), 2.02~1.95 (m, 2H), 1.92~1.88 (m, 2H); MS(ESI) m/z [M+H]⁺ = 422.9。

实施例 15: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(2-(N'-羟基脒基)吡啶-4-基)-6-甲基烟酰胺(**I-15**)的制备

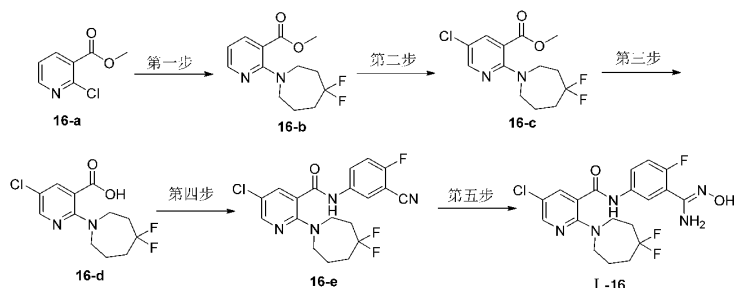


第一步：参照实施例 1 第七步的方法，用 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸(**1-h**) (250 mg, 0.82 mmol) 和 4-氨基-2-氰基吡啶(98 mg, 0.82 mmol)得到 5-氯-N-(2-2-氰基吡啶)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**15-a**) 100 mg, 黄色固体, 收率为 30.0%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.72 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.22~8.15 (m, 2H), 7.66

(dd, $J = 5.6, 2.2$ Hz, 1H), 3.60~3.53 (m, 2H), 3.38~3.31 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.51~2.36 (m, 2H), 2.28~2.16 (m, 2H), 1.99~1.90 (m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 407.1$ 。

第二步：参照实施例 1 第八步的方法，用 5-氯-N-(2-2-氟基吡啶)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**15-a**) (100 mg, 0.25 mmol)为原料得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(2-(N'-羟基脒基)吡啶-4-基)-6-甲基烟酰胺(**I-15**) 93 mg，白色固体，收率为 86.1%。¹H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.81 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.62~3.59 (m, 2H), 3.38~3.36 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.33~2.27(m, 2H), 1.99~1.92 (m, 2H), 1.87~1.80 (m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 440.2$ 。

实施例 16: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)烟酰胺(**I-16**) 的制备



第一步：参照实施例 1 第四步的方法，用 2-氯烟酸甲酯(**16-a**) (1 g, 5.8 mmol)和 4,4-二氟氮杂环庚烷盐酸盐(**1-c**) (1.2 g, 7.0 mmol)得到 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)烟酸甲酯(**16-b**) 879 mg，无色液态产物，收率为 55.8%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.23(dd, $J = 4.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.89(dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.66(dd, $J = 7.6, 4.6$ Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.76~3.69(m, 2H), 3.30(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.45~2.31(m, 2H), 2.03~1.89(m, 4H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 271.0$ 。

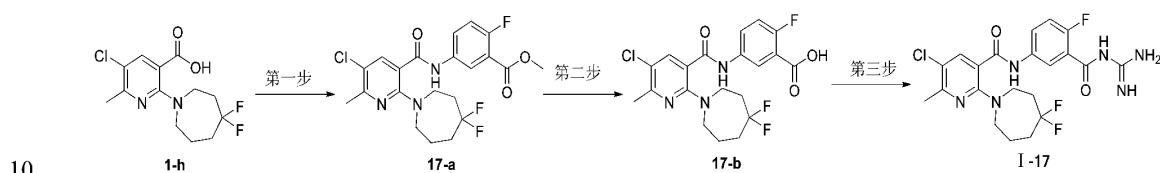
第二步：参照实施例 1 第五步的方法，用 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)烟酸甲酯(**16-b**) (658 mg, 2.4 mmol)为原料得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)烟酸甲酯(**16-c**) 523 mg，无色液态产物，收率为 70.5%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.16(d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.86(d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.72~3.65(m, 2H), 3.25(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.42~2.27(m, 2H), 2.01~1.90(m, 4H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 305.9$ 。

第三步：参照实施例 1 第六步的方法用 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)烟酸甲酯(**16-c**) (460 mg, 1.5 mmol)为原料得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)烟酸(**16-d**) 385 mg，白色固体，收率 87.7%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.41(d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.34(d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.53~3.49(m, 2H), 3.31(t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.50~2.35(m, 2H), 2.26~2.11(m, 2H), 2.07~1.98(m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 291.8$ 。

第四步：参照实施例 1 第七步的方法，用 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)烟酸(**16-d**) (300 mg, 1.0 mmol)和 5-氨基-2-氟苯腈(140 mg, 1.0 mmol)为原料得到 5-氯-N-(3-氟基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)烟酰胺(**16-e**) 352 mg，白色固体，收率为 83.4%。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.85(s, 1H), 8.26(d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.18(dd, $J = 5.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.99~7.90(m, 1H), 7.87(d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.56(t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.64~3.57(m, 2H), 3.39(t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.35~2.25(m, 2H), 2.03~1.90(m, 2H), 1.90~1.79(m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 409.9$ 。

第五步：参照实施例 1 第八步的方法，用-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)烟酰胺(**16-e**) (200 mg, 0.49 mmol)为原料得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)烟酰胺(**I-16**) 138 mg, 白色固体, 收率为 63.9%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.59(s, 1H), 9.65(s, 1H), 8.24(d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.84(dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.81(d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.74~7.68(m, 1H), 7.23(t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.83~5.78(m, 2H), 3.64~3.60(m, 2H), 3.43(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.34~2.23(m, 2H), 2.01~1.92(m, 2H), 1.87~1.83(m, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 442.9。

实施例 17: N-(3-(脒基氨甲酰基)-4-氟苯基)-5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**I-17**)的制备

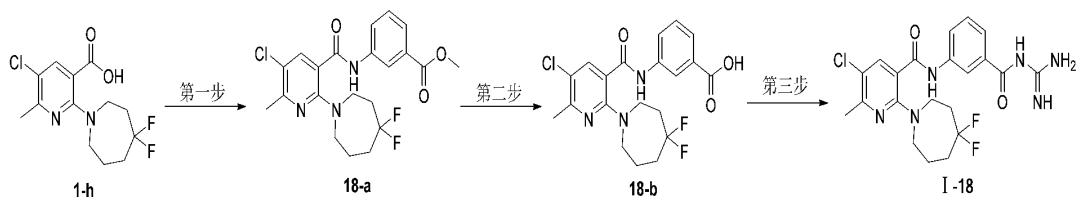


第一步：参照实施例 1 第七步的方法，用 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**1-h**) (500 mg, 1.64 mmol)和 5-氨基-2-氟苯甲酸甲酯(280 mg, 1.64 mmol)为原料得到 5-(5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺基)-2-氟苯甲酸酯(**17-a**) 547 mg, 黄色固体, 收率为 73.1%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.86(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.04(dd, *J* = 6.2, 2.8 Hz, 1H), 7.99~7.93(m, 1H), 7.17(t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.61~3.54(m, 2H), 3.42~3.35(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.48~2.33(m, 2H), 2.24~2.10(m, 2H), 1.98~1.87(m, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 457.0。

第二步：参照实施例 1 第六步的方法，用 5-(5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺基)-2-氟苯甲酸酯(**17-a**) (400 mg, 0.88 mol)为原料得到 5-(5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺基)-2-氟苯甲酸(**17-b**) 380 mg, 白色固体, 收率 98%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.61(s, 1H), 8.23(dd, *J* = 6.6, 2.8 Hz, 1H), 7.92~7.86(m, 1H), 7.76(s, 1H), 7.33~7.26(m, 1H), 3.63~3.57(m, 2H), 3.40(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.44(s, 3H), 2.35~2.25(m, 2H), 2.03~1.90(m, 2H), 1.88~1.77(m, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 443.0。

第三步：向 5-(5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺基)-2-氟苯甲酸(**17-b**) (200 mg, 0.45 mmol)中加入二氯亚砷(5 mL), 于回流下直到酸完全转化为酰氯, 随后浓缩除去二氯亚砷得酰氯粗品。将酰氯粗品溶于无水四氢呋喃(5 mL)中。随后于 0℃下逐滴加用氢氧化钠溶液(2N, 1.36 mL, 2.7 mmol)溶解的盐酸胍(216 mg, 2.26 mmol)溶液, 滴加完毕, 于室温下反应 30min。蒸干四氢呋喃, 加入水(30 mL), 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 用饱和氯化钠溶液洗一次, 经无水硫酸钠干燥后, 真空浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗品用 PE:EA=4~1:1(v/v)过硅胶(200-300 目)层析柱, 氯仿打浆得 N-(3-(脒基氨甲酰基)-4-氟苯基)-5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**I-17**) 30 mg, 白色固体, 收率为 13.7%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.46(s, 1H), 7.98(dd, *J* = 6.6, 2.8 Hz, 1H), 7.73~7.65(m, 2H), 7.12(dd, *J* = 10.2, 8.8 Hz, 1H), 6.78(s, 2H), 3.64~3.58(m, 2H), 3.42(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.44(s, 3H), 2.34~2.27(m, 2H), 2.01~1.92(m, 2H), 1.87~1.82(m, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 483.9。

实施例 18: N-(3-(脒基氨甲酰基)苯基)-5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**I-18**)的制备

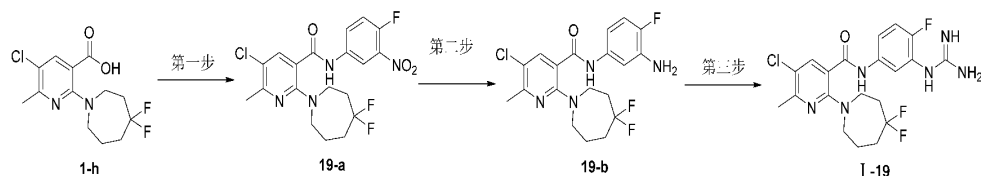


第一步：参照实施例 1 第七步的方法，用 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸(**1-h**) (500 mg, 1.64 mmol)和 3-氨基苯甲酸甲酯 (248 mg, 1.64 mmol) 为原料得到 3-(5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺基)苯甲酸甲酯(**18-a**) 423 mg, 黄色固体, 收率为 58.9%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.75(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.98(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86~7.80(m, 1H), 7.46(t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 3.62~3.56(m, 2H), 3.41(t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.55(s, 3H), 2.47~2.35(m, 2H), 2.21~2.08(m, 2H), 1.96~1.87(m, 2H); MS(ESI) m/z [M+H]⁺ = 438.9。

第二步：参照实施例 1 第六步的方法，用 3-(5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺基)苯甲酸甲酯(**18-a**) (300 mg, 0.69 mol)为原料得到 3-(5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺基)苯甲酸(**18-b**) 270 mg, 白色固体, 收率 93.1%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.60(s, 1H), 8.34(t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94~7.88(m, 1H), 7.77(s, 1H), 7.71~7.64(m, 1H), 7.47(t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.65~3.58(m, 2H), 3.42(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.45(s, 3H), 2.37~2.25(m, 2H), 2.03~1.90(m, 2H), 1.88~1.80(m, 2H); MS(ESI) m/z [M+H]⁺ = 425.0。

第三步：参照实施例 17 第三步的方法，用 3-(5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺基)苯甲酸(**18-b**) (250 mg, 0.59 mmol)为原料得到 N-(3-(脞基氨甲酰基)苯基)-5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**I-18**) 28 mg, 白色固体, 收率为 10.2%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.16(s, 1H), 10.74(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.67(s, 2H), 8.39(t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.97(dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.55(t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.64~3.59(m, 2H), 3.41(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.44(s, 3H), 2.35~2.26(m, 2H), 2.01~1.91(m, 2H), 1.86~1.81(m, 2H); MS(ESI) m/z [M+H]⁺ = 466.0。

实施例 19: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-胍基苯基)-6-甲基烟酰胺(I-19)的制备



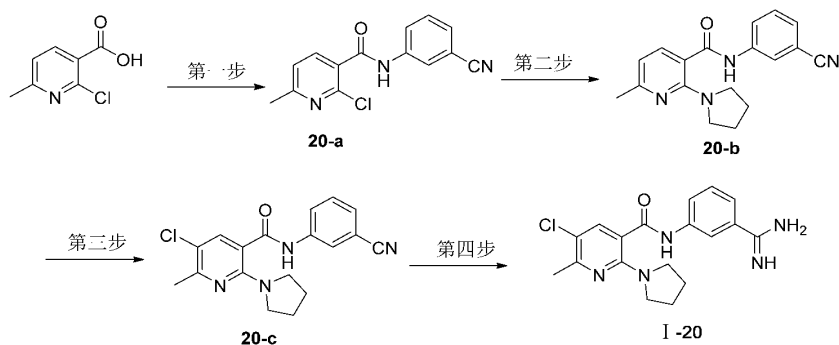
第一步：参照实施例 1 第七步的方法，用 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸(**1-h**) (400 mg, 1.31 mmol)和 4-氟-3-硝基苯胺(205 mg, 1.31 mmol)为原料得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-硝基苯基)-6-甲基烟酰胺(**19-a**) 290 mg, 黄色固体, 收率为 49.9%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 10.30(s, 1H), 8.45(dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.92~7.84(m, 1H), 7.33~7.28(m, 1H), 3.59~3.55(m, 2H), 3.38~3.35(m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.49~2.34(m, 2H), 2.26~2.12(m, 2H), 1.97~1.89(m, 2H); MS(ESI) m/z [M+H]⁺ = 444.1。

第二步：将 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-硝基苯基)-6-甲基烟酰胺(**19-a**) (260 mg, 0.59 mmol)溶于无水乙醇(4 mL)中, 随后加入锌粉(92 mg, 2.94 mmol)和乙酸(2 mL)

于 80℃下反应直到原料反应完全。反应完全后蒸去乙醇, 加入饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 8~9, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 有机层用饱和氯化钠溶液洗一次, 经无水硫酸钠干燥后, 真空浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗品用 PE:EA=10~4:1(v/v)过硅胶(200-300 目)层析柱得 N-(3-氨基-4-氟苯基)-5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**19-b**) 227 mg, 黄色固体, 收率为 93.8%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.46(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.38(dd, *J* = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 6.99~6.90(m, 1H), 6.73~6.64(m, 1H), 3.82(s, 2H), 3.61~3.53(m, 2H), 3.38(t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.54(s, 3H), 2.47~2.31(m, 2H), 2.21~2.07 (m, 2H), 1.96~1.87 (m, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 414.2。

第三步: 将 N-(3-氨基-4-氟苯基)-5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**19-b**) (100 mg, 0.24 mmol)溶于无水乙醇(4 mL)中, 加入 50%的单氰胺水溶液(0.2 mL, 9.7 mmol)和 4N HCl(0.2 mL, 12.1 mmol)于 80℃下封管反应。反应完全后, 浓缩反应液, 加入氢氧化钠溶液调 pH 至 8-9, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 有机层用饱和氯化钠溶液洗一次, 经无水硫酸钠干燥后, 真空浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗品用 DCM:MeOH=40:1~10:1(v/v)过硅胶(200-300 目)层析柱得 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-胍基苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-19**) 72 mg, 白色固体, 收率为 65.3%。¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ: 7.92~7.85(m, 1H), 7.69(s, 1H), 7.62~7.56(m, 1H), 7.29(t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.72~3.66(m, 2H), 3.46(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.48(s, 3H), 2.37~2.28(m, 2H), 2.05~1.94(m, 2H), 1.94 ~1.87(m, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 456.2。

实施例 20: N-(3-胍基苯基)-5-氯-6-甲基-2-(吡咯烷-1-基)烟酰胺(**I-20**)的制备



20

第一步: 参照实施例 1 第七步的方法, 用 2-氯-6-甲基烟酸(200 mg, 1.16 mmol)和间氨基苯甲腈(138 mg, 1.16 mmol)为原料得到 2-氯-N-(3-氰基苯基)-6-甲基烟酰胺(**20-a**) 214 mg, 淡黄色固体, 收率为 67.5%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.56 (s, 1H), 8.15~8.08 (m, 2H), 7.84~7.80 (m, 1H), 7.52~7.45 (m, 2H), 7.28~7.27 (m, 1H), 2.61 (s, 3H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 273.0。

25

第二步: 参照实施例 1 第四步的方法, 用 2-氯-N-(3-氰基苯基)-6-甲基烟酰胺(**20-a**) (500 mg, 1.84 mmol)和四氢吡咯(307 μL, 3.68 mmol)为原料得到 N-(3-氰基苯基)-6-甲基-2-(吡咯烷-1-基)烟酰胺(**20-b**) 400 mg, 白色固体, 收率为 70.9%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.62(s, 1H), 8.19(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.97~7.90(m, 1H), 7.60~7.50(m, 3H), 6.54(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.38~3.35(m, 4H), 2.35(s, 3H), 1.86 ~1.79(m, 4H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 307.0。

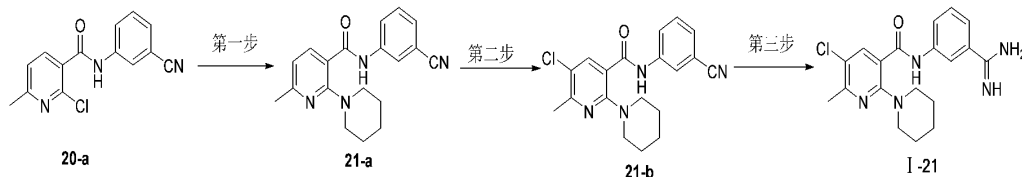
30

第三步: 参照实施例 1 第五步的方法, 用 N-(3-氰基苯基)-6-甲基-2-(吡咯烷-1-基)烟酰胺(**20-b**) (75 mg, 0.24 mmol)为原料得到 5-氯-N-(3-氰基苯基)-6-甲基-2-(吡咯烷-1-基)烟酰胺

(**20-c**) 66 mg, 白色固体, 收率为 83.4%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.19(s, 1H), 8.06~8.01(m, 1H), 7.85~7.77(m, 2H), 7.50~7.38(m, 2H), 3.43~3.39(m, 4H), 2.49(s, 3H), 1.95~1.90(m, 4H); MS(ESI) m/z [M+H]⁺ = 342.0。

第四步: 参照实施例 12 的方法, 用 5-氯-N-(3-氰基苯基)-6-甲基-2-(吡咯烷-1-基)烟酰胺(**20-c**)为原料得到 N-(3-脒基苯基)-5-氯-6-甲基-2-(吡咯烷-1-基)烟酰胺(**I-20**) 15 mg, 白色固体, 收率为 28.6%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.84(s, 1H), 9.35(s, 3H), 8.17(s, 1H), 8.01~7.96(m, 1H), 7.67(s, 1H), 7.59(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52~7.47(m, 1H), 3.38~3.35(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.86~1.83(m, 4H); MS(ESI) m/z [M+H]⁺ = 359.0。

实施例 21: N-(3-脒基苯基)-5-氯-6-甲基-2-(哌啶-1-基)烟酰胺(**I-21**)的制备



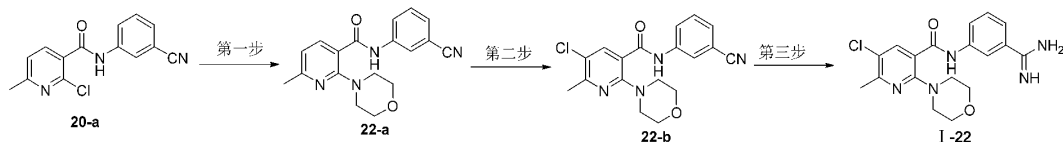
10

第一步: 参照实施例 1 第四步的方法, 用 2-氯-N-(3-氰基苯基)-6-甲基烟酰胺(**20-a**) (100 mg, 0.37 mmol)和哌啶(72 μL, 0.74 mmol)为原料得到 N-(3-氰基苯基)-6-甲基-2-(哌啶-1-基)烟酰胺(**21-a**) 95 mg, 白色固体, 收率为 80.51%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 12.34(s, 1H), 8.38(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.21~8.19(m, 1H), 7.91~7.86(m, 1H), 7.47(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.43~7.36(m, 1H), 7.07(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.18~3.14(m, 4H), 2.54(s, 3H), 1.85~1.75(m, 4H), 1.72~1.65(m, 2H); MS(ESI) m/z [M+H]⁺ = 321.0。

第二步: 参照实施例 1 第五步的方法, 用 N-(3-氰基苯基)-6-甲基-2-(哌啶-1-基)烟酰胺(**21-a**) (500 mg, 1.56 mmol)和 1,3-二氯-5,5-二甲基海因(277 mg, 1.4 mmol)为原料得到 5-氯-N-(3-氰基苯基)-6-甲基-2-(哌啶-1-基)烟酰胺(**21-b**) 319 mg, 黄色固体, 收率为 57.6%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.79(s, 1H), 8.20~8.19(m, 1H), 7.94~7.90(m, 1H), 7.79(s, 1H), 7.59~7.55(m, 2H), 3.70~3.53(m, 4H), 2.46(s, 3H), 1.54~1.49(m, 6H); MS(ESI) m/z [M+H]⁺ = 356.0。

第三步: 参照实施例 12 的方法, 用 5-氯-N-(3-氰基苯基)-6-甲基-2-(哌啶-1-基)烟酰胺(**21-b**) (300 mg, 0.85 mmol)为原料得到 N-(3-脒基苯基)-5-氯-6-甲基-2-(哌啶-1-基)烟酰胺(**I-21**) 80 mg, 白色固体, 收率为 25.5%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.87(s, 1H), 9.40(s, 3H), 8.25~8.22(m, 1H), 7.94(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.60(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54~7.49(m, 1H), 3.31~3.27(m, 4H), 2.46(s, 3H), 1.54~1.52(m, 6H); MS(ESI) m/z [M+H]⁺ = 373.0。

实施例 22: N-(3-脒基苯基)-5-氯-6-甲基-2-吗啉-烟酰胺(**I-22**)的制备



30

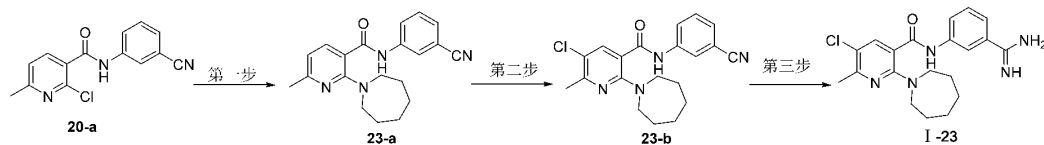
第一步: 参照实施例 1 第四步的方法, 用 2-氯-N-(3-氰基苯基)-6-甲基烟酰胺(**20-a**) (100 mg, 0.37 mmol)、吗啉(65 μL, 0.74 mmol)为原料得到 N-(3-氰基苯基)-6-甲基-2-吗啉-烟酰胺(**22-a**) 61 mg, 黄色固体, 收率为 51.3%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.59(s, 1H), 8.34(d, *J*

= 7.9 Hz, 1H), 8.25~8.24(m, 1H), 7.86~7.82(m, 1H), 7.48(t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.44~7.38(m, 1H), 7.09(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.95~3.88(m, 4H), 3.29~3.22(m, 4H), 2.55(s, 3H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 323.0$ 。

第二步: 参照实施例 1 第五步的方法, 用 N-(3-氰基苯基)-6-甲基-2-吗啉-烟酰胺(**22-a**) (600 mg, 1.86 mmol)和 1,3-二氯-5,5-二甲基海因(330 mg, 1.68 mmol)为原料得到 5-氯-N-(3-氰基苯基)-6-甲基-2-吗啉-烟酰胺(**22-b**) 477 mg, 黄色固体, 收率为 71.8%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.53(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.23~8.18(m, 1H), 7.86~7.82(m, 1H), 7.49(t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.45~7.42(m, 1H), 3.93~3.89(m, 4H), 3.25~3.21(m, 4H), 2.62(s, 3H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 358.0$ 。

第三步: 参照实施例 12 的方法, 用 5-氯-N-(3-氰基苯基)-6-甲基-2-吗啉-烟酰胺(**22-b**) (400 mg, 1.12 mmol)为原料得到 N-(3-脒基苯基)-5-氯-6-甲基-2-吗啉-烟酰胺(**1-22**) 120 mg, 白色固体, 收率为 28.6%。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.90 (s, 1H), 9.41(s, 3H), 8.22(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.97(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.60 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55~7.50(m, 1H), 3.66~3.61(m, 4H), 3.34~3.28(m, 4H), 2.48(s, 3H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 375.0$ 。

实施例 23: 2-(氮杂环庚烷-1-基)-N-(3-脒基苯基)-5-氯-6-甲基烟酰胺(**1-23**)的制备

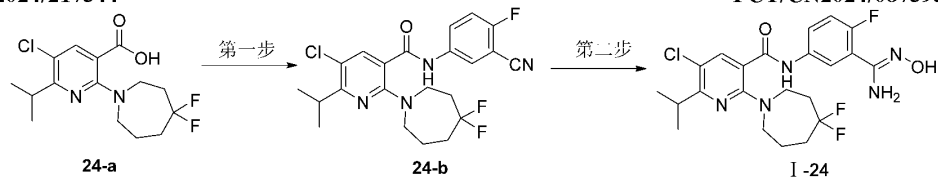


第一步: 参照实施例 1 第四步的方法, 用 2-氯-N-(3-氰基苯基)-6-甲基烟酰胺(**20-a**) (100 mg, 0.37 mmol)和氮杂环庚烷(85 μL , 0.74 mmol)为原料得到 2-(氮杂环庚烷-1-基)-N-(3-氰基苯基)-6-甲基烟酰胺(**23-a**) 67 mg, 黄色固体, 收率为 54.5%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.27 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43~7.37 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.43~3.36 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.89~1.82 (m, 4H), 1.74~1.70 (m, 4H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 335.1$ 。

第二步: 参照实施例 1 第五步的方法, 用 2-(氮杂环庚烷-1-基)-N-(3-氰基苯基)-6-甲基烟酰胺(**23-a**) (450 mg, 1.35 mmol)和 1,3-二氯-5,5-二甲基海因(265 mg, 1.35 mmol)为原料得到 2-(氮杂环庚烷-1-基)-5-氯-N-(3-氰基苯基)-6-甲基烟酰胺(**23-b**) 240 mg, 黄色固体, 收率为 48.4%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.98(s, 1H), 8.22~8.17(m, 1H), 8.09~8.06(m, 1H), 7.84~7.81(m, 1H), 7.47(t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44~7.40(m, 1H), 3.42~3.35(m, 4H), 2.56(s, 3H), 1.86~1.84(m, 4H), 1.73~1.68(m, 4H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 370.0$ 。

第三步: 参照实施例 12 的方法, 用 2-(氮杂环庚烷-1-基)-5-氯-N-(3-氰基苯基)-6-甲基烟酰胺(**23-b**) (200 mg, 0.54 mmol)为原料得到 2-(氮杂环庚烷-1-基)-N-(3-脒基苯基)-5-氯-6-甲基烟酰胺(**1-23**) 20 mg, 白色固体, 收率为 9.6%。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.85(s, 1H), 9.37(s, 3H), 8.16~8.15(m, 1H), 7.98(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58(t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51~7.48(m, 1H), 3.51~3.46(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.75~1.70(m, 4H), 1.46~1.43(m, 4H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 387.0$ 。

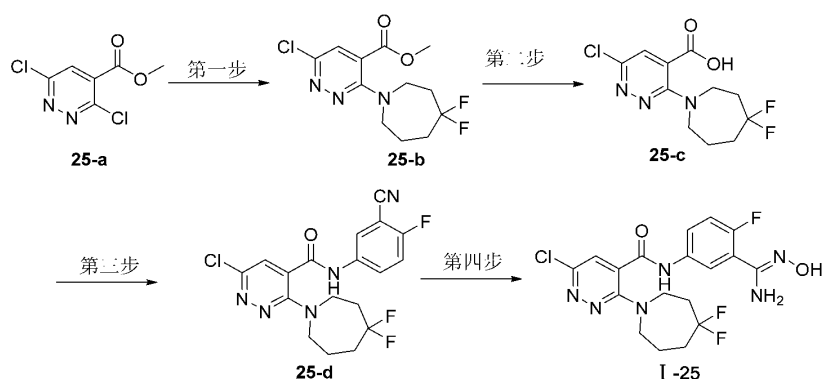
实施例 24: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-异丙基烟酰胺(**1-24**)的制备



第一步：参照实施例 1 第七步的方法，用 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-异丙基烟酸(**24-a**) (133 mg, 0.40 mmol)和 5-氨基-2-氟苯腈(54 mg, 0.40 mmol)为原料得到 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-异丙基烟酰胺(**24-b**) 75 mg，白色固体，收率为 41.7%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.80(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.09~8.06(m, 1H), 7.78~7.73(m, 1H), 7.22(t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.63~3.59(m, 2H), 3.54~3.47(m, 1H), 3.39(t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.48~2.34(m, 2H), 2.23~2.09(m, 2H), 1.99~1.88(m, 2H), 1.26(s, 3H), 1.25(s, 3H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 452.2。

第二步：参照实施例 1 第八步的方法，用 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-异丙基烟酰胺(**24-b**) (70 mg, 0.16 mmol)为原料得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-异丙基烟酰胺(**I-24**) 54 mg，白色固体，收率为 72%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.52(s, 1H), 9.64(s, 1H), 7.86~7.83(m, 1H), 7.72~7.68(m, 2H), 7.22(t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.79(s, 2H), 3.66~3.62(m, 2H), 3.43(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.39~3.35(m, 1H), 2.35~2.27(m, 2H), 2.00~1.93(m, 2H), 1.88~1.83(m, 2H), 1.21(s, 3H), 1.19(s, 3H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 485.2。

实施例 25: 6-氯-3-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)哒嗪-4-甲酰胺(**I-25**)的制备



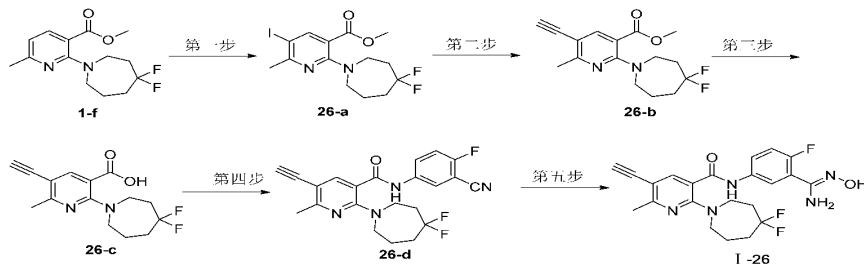
第一步：参照实施例 1 第四步的方法，用 3,6-二氯哒嗪-4-羧酸甲酯(**25-a**) (900 mg, 4.35 mmol)和 4,4-二氟氮杂环庚烷盐酸盐(**1-c**) (896 mg, 5.22 mmol)为原料得到 6-氯-3-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)哒嗪-4-羧酸甲酯(**25-b**) 560 mg，无色液态产物，收率为 42.1%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.49(s, 1H), 3.93(s, 3H), 3.85~3.78(m, 2H), 3.35~3.30(m, 2H), 2.48~2.33(m, 2H), 2.06~1.98(m, 4H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 306.9。

第二步：参照实施例 1 第六步的方法，用 6-氯-3-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)哒嗪-4-羧酸甲酯(**25-b**) (560 mg, 1.83 mmol)为原料得到 6-氯-3-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)哒嗪-4-羧酸(**25-c**) 515 mg，白色固体，收率 96.4%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.72 (s, 1H), 3.81~3.68 (m, 2H), 3.39 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.42~2.30 (m, 2H), 2.12~1.99 (m, 2H), 1.95~1.88 (m, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 293.0。

第三步：参照实施例 1 第七步的方法，用 6-氯-3-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)吡嗪-4-羧酸(**25-c**) (200 mg, 0.686 mmol)和 5-氨基-2-氟苯腈(93 mg, 0.686 mmol)为原料得到 6-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)吡嗪-4-甲酰胺(**25-d**) 177 mg, 黄色固体, 收率为 63.0%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.10 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 7.95~7.90 (m, 1H), 7.83~7.81 (m, 1H), 7.59 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.76~3.69 (m, 2H), 3.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.41~2.26 (m, 2H), 2.11~1.98 (m, 2H), 1.92~1.86 (m, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 410.9。

第四步：参照实施例 1 第八步的方法，用 6-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)吡嗪-4-甲酰胺(**25-d**) (170 mg, 0.41 mmol)为原料得到 6-氯-3-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)吡嗪-4-甲酰胺(**I-25**) 25 mg, 白色固体, 收率为 13.6%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.83(s, 1H), 9.67(s, 1H), 7.82(dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.71~7.65(m, 1H), 7.26(t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.81(s, 2H), 3.76~3.71(m, 2H), 3.52(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.39~2.28(m, 2H), 2.07~1.98(m, 2H), 1.91~1.86(m, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 444.1。

实施例 26: 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-乙炔基-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-26**)的制备



第一步：将 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸甲酯(**1-f**) (840 mg, 2.95 mmol)溶于乙酸(5 mL)中，随后加入 *N*-碘代丁二酰亚胺(665 mg, 2.95 mmol)于室温下反应。待化合物反应完全后，将反应液倒入冰水中，加入适量硫代硫酸钠溶液，饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 7-8，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机层，有机层用饱和氯化钠溶液洗一次，经无水硫酸钠干燥后，真空浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗品用 PE:EA=30:1(v/v)过硅胶(200-300 目)层析柱得 5-碘-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸甲酯(**26-a**) 1.2 g, 棕色液态产物, 收率为 99%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.16(s, 1H), 3.85(s, 3H), 3.74~3.66(m, 2H), 3.25(t, *J* = 5.8Hz, 2H), 2.58(s, 3H), 2.42~2.27(m, 2H), 1.99~1.90(m, 4H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 411.1。

第二步：氩气保护下，将 5-碘-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸甲酯(**26-a**) (300 mg, 0.73 mmol)、碘化亚铜(70 mg, 0.37 mmol)、双三苯基膦二氯化钯(51.3 mg, 0.07 mmol)和三甲基乙炔基硅(620 μL, 4.4 mmol)加入到三乙胺(4 mL)中于 90°C 下反应。化合物反应完全后，蒸去三乙胺，加入碳酸钾(202 mg, 1.46 mmol)和甲醇(3 mL)于室温下反应脱去硅保护基。待化合物反应完全后，过滤反应液，保留滤液，加入水，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机层，有机层用饱和氯化钠溶液洗一次，经无水硫酸钠干燥后，真空浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗品用 PE:EA=50:1(v/v)过硅胶(200-300 目)层析柱得 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-乙炔基-6-甲基烟酸甲酯(**26-b**) 143 mg, 棕色液态产物, 收率为 63.4%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.97(s, 1H), 3.85(s, 3H), 3.78~3.71(m, 2H), 3.30~3.26(m, 2H), 3.24(s, 1H),

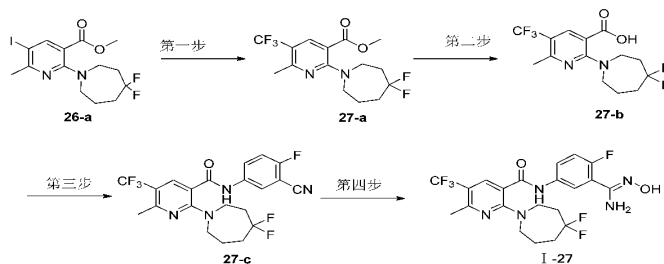
2.53(s, 3H), 2.41~2.30(m, 2H), 1.99~1.90(m, 4H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 309.2$ 。

第三步：参照实施例 1 第六步的方法，用 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-乙炔基-6-甲基烟酸甲酯(**26-b**) (110 mg, 0.36 mmol)为原料得到 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-乙炔基-6-甲基烟酸(**26-c**) 100 mg，白色固体，收率 95.2%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.28(s, 1H), 3.67~3.60(m, 2H), 3.35~3.32(m, 2H), 3.32(s, 1H), 2.60(s, 3H), 2.48~2.31(m, 2H), 2.14~2.0(m, 2H), 2.05~1.95 (m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 295.2$ 。

第四步：参照实施例 1 第七步的方法，用 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-乙炔基-6-甲基烟酸(**26-c**) (100 mg, 0.34 mmol)和 5-氨基-2-氟苯腈(46 mg, 0.34 mmol)为原料得到 N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-乙炔基-6-甲基烟酰胺(**26-d**) 20 mg，白色固体，收率为 14.3%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.87(s, 1H), 8.07~8.03(m, 1H), 8.00(s, 1H), 7.78~7.73(m, 1H), 7.22(t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.71~3.64(m, 2H), 3.41(t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.32(s, 1H), 2.59(s, 3H), 2.44~2.34(m, 2H), 2.10~1.99(m, 2H), 1.97~1.83(m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 413.2$ 。

第五步：参照实施例 1 第八步的方法，用 N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-乙炔基-6-甲基烟酰胺(**26-d**) (20 mg, 0.05 mmol)为原料得到 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-5-乙炔基-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-26**) 10 mg，白色固体，收率为 46.3%。¹H-NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.51(s, 1H), 9.66(s, 1H), 7.85(dd, $J = 6.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.74~7.69(m, 2H), 7.22(t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.82(s, 2H), 4.31(s, 1H), 3.68~3.62(m, 2H), 3.44(t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.48(s, 3H), 2.36~2.26(m, 2H), 2.00~1.92(m, 2H), 1.87~1.83(m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 446.2$ 。

实施例 27: 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-甲基-5-(三氟甲基)烟酰胺(**I-27**)的制备



第一步：氩气保护下，将实施例 26 得到的 5-碘-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸甲酯(**26-a**) (400 mg, 0.98 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(8 mL)中，随后加入碘化亚铜(371 mg, 1.95 mmol)和氟磺酰基二氟乙酸甲酯(1.5 mL, 11.7 mmol)于 100℃下反应。待化合物反应完全后，过滤保留滤液，加入水(40 mL)，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机层，有机层用饱和氯化钠溶液洗一次，经无水硫酸钠干燥后，真空浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗品用 PE:EA=30:1~15:1(v/v)过硅胶(200-300 目)层析柱得 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)烟酸甲酯(**27-a**) 330 mg，无色液态产物，收率为 96.1%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.10(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.80~3.77(m, 2H), 3.32~3.28(m, 2H), 2.54(s, 3H), 2.41~2.30(m, 2H), 2.00~1.93(m, 4H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 353.1$ 。

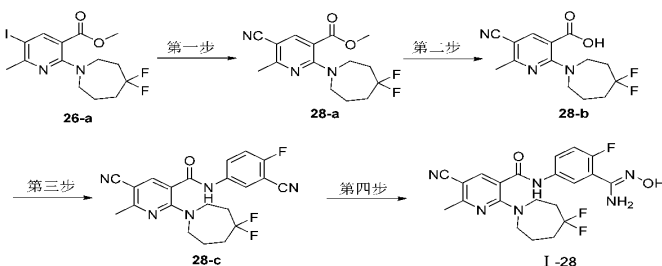
第二步：参照实施例 1 第六步的方法，用 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基-5-(三氟

甲基)烟酸甲酯(**27-a**) (330 mg, 0.94 mmol)为原料得到 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)烟酸(**27-b**) 296 mg, 白色固体, 收率 93.7%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.30(s, 1H), 3.83~3.77(m, 2H), 3.40~3.35(m, 2H), 2.58(s, 3H), 2.44~2.32(m, 2H), 2.03~1.96(m, 4H); MS(ESI) m/z [M+H]⁺ = 339.2。

5 第三步: 参照实施例 1 第七步的方法, 用 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)烟酸(**27-b**) (296 mg, 0.88 mmol)和 5-氨基-2-氟苯腈 (119 mg, 0.875 mmol) 为原料得到 N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)烟酰胺(**27-c**) 250 mg, 白色固体, 收率为 62.6%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.81(s, 1H), 8.18(dd, *J* = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 7.99~7.90(m, 2H), 7.55(t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.74~3.66(m, 2H), 3.45 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H),
10 2.50(s, 3H), 2.38~2.28(m, 2H), 2.02~1.93(m, 2H), 1.90~1.85(m, 2H); MS(ESI) m/z [M+H]⁺ = 456.9。

第四步: 参照实施例 1 第八步的方法, 用 N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基-5-(三氟甲基)烟酰胺(**27-c**) (100 mg, 0.22 mmol)为原料得到 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-甲基-5-(三氟甲基)烟酰胺(**I-27**) 20 mg, 白色固体,
15 收率为 18.7%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.57(s, 1H), 9.64(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.86~7.81(m, 1H), 7.74~7.69(m, 1H), 7.22(t, *J* = 9.6Hz, 1H), 5.80(s, 2H), 3.72~3.69(m, 2H), 3.48(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.50(s, 3H), 2.37~2.29(m, 2H), 2.02~1.94(m, 2H), 1.90~1.85(m, 2H); MS(ESI) m/z [M+H]⁺ = 489.8。

20 实施例 28: 5-氰基-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-28**)的制备



第一步: 氩气保护下, 将实施例 26 得到的 5-碘-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸甲酯(**26-a**) (500 mg, 1.22 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(10 mL)中, 随后加入碳酸钠(258 mg, 2.44 mmol)和亚铁氰化钾三水合物(984 mg, 3.66 mmol)于 100℃下反应。化合物反应完全后, 加入水(40mL), 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 有机层用饱和氯化钠溶液洗一次, 经无水硫酸钠干燥后, 真空浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗品用 PE:EA=20:1(v/v)过硅胶 (200-300 目)层析柱得 5-氰基-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸甲酯(**28-a**) 300 mg, 无色液态产物, 收率为 79.6%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.08(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.80~3.76(m, 2H), 3.31(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.59(s, 3H), 2.41~2.26(m, 2H), 2.01~1.91(m, 4H);
25 MS(ESI) m/z [M+H]⁺ = 310.2。

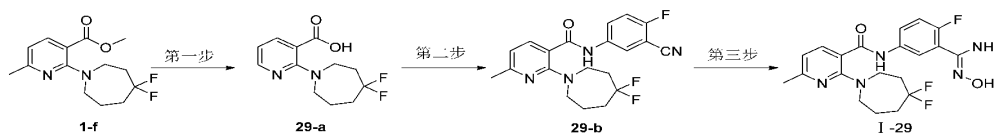
30 第二步: 参照实施例 1 第六步的方法, 用 5-氰基-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸甲酯(**28-a**) (390 mg, 1.26 mmol)为原料得到 5-氰基-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸(**28-b**) 360 mg, 白色固体, 收率 96.7%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.27(s, 1H),

3.86~3.79(m, 2H), 3.39(t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.62(s, 3H), 2.43~2.29(m, 2H), 2.04~1.94(m, 4H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 296.1$ 。

第三步：参照实施例 1 第七步的方法，用 5-氰基-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸(**28-b**) (390 mg, 1.32 mmol)和 5-氨基-2-氟苯腈(180 mg, 1.32 mmol)为原料得到 5-氰基-3-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**28-c**) 380 mg, 白色固体, 收率为 69.6%。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.81(s, 1H), 8.18(dd, $J = 5.8, 2.8$ Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.98~7.89(m, 1H), 7.56(t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.75~3.68(m, 2H), 3.47(t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.54(s, 3H), 2.38~2.27(m, 2H), 2.03~1.95(m, 2H), 1.93~1.85(m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 413.9$ 。

第四步：参照实施例 1 第八步的方法，用 5-氰基-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**28-c**) (100 mg, 0.24 mmol)为原料得到 5-氰基-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-28**) 47 mg, 白色固体, 收率为 43.5%。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.56(s, 1H), 9.65(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.83(dd, $J = 6.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.73~7.65(m, 1H), 7.26~7.20(m, 1H), 5.82(s, 2H), 3.75~3.68(m, 2H), 3.48(t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.53(s, 3H), 2.34~2.30(m, 2H), 2.02~1.94 (m, 2H), 1.90~1.83(m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 447.2$ 。

实施例 29: 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-甲基烟酰胺 (I-29**)的制备**

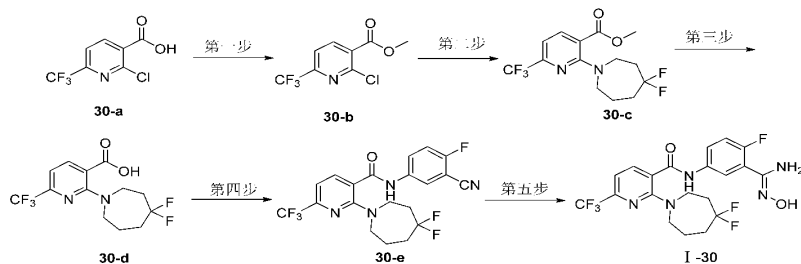


第一步：参照实施例 1 第六步的方法，用 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸甲酯(**1-f**) (400 mg, 1.41 mmol)为原料得到 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸(**29-a**) 309 mg, 白色固体, 收率 81.3%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.35(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.12(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.46~3.39(m, 2H), 3.31 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.56(s, 3H), 2.51~2.40(m, 2H), 2.35~2.20(m, 2H), 2.06~1.99(m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 270.9$ 。

第二步：参照实施例 1 第七步的方法，用 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸(**29-a**) (400 mg, 1.48 mmol)和 5-氨基-2-氟苯腈(202 mg, 1.48 mmol)为原料得到 N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**29-b**) 160 mg, 白色固体, 收率为 27.8%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 10.40(s, 1H), 8.17~8.10(m, 2H), 7.78~7.69(m, 1H), 7.21(t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.93(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.61~3.54(m, 2H), 3.37(t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.50(s, 3H), 2.47~2.35(m, 2H), 2.26~2.12(m, 2H), 1.95~1.89(m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 388.9$ 。

第三步：参照实施例 1 第八步的方法，用 N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**29-b**) (70 mg, 0.18 mmol)为原料得到 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-29**) 27 mg, 白色固体, 收率为 35.5%。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 9.85(s, 1H), 8.02(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88~7.79(m, 2H), 7.12 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.45(s, 2H), 3.62~3.59(m, 2H), 3.41 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.48(s, 3H), 2.43~2.35(m, 2H), 2.21~2.07(m, 2H), 1.97~1.84(m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 421.9$ 。

实施例 30: 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-(三氟甲基)烟酰胺(I-30)的制备



第一步: 氮气保护下, 将 2-氯-6-(三氟甲基)烟酸(**30-a**) (1 g, 4.4 mmol)溶于(10 mL)二氯甲烷中, 在 0℃ 下加入催化量的 N,N-二甲基甲酰胺, 随后逐滴加入草酰氯(750 μ L, 8.9 mmol), 室温下反应直到全部转化为酰氯, 随后加入甲醇(1.8 mL, 44.3 mmol), 继续反应使之完全转化为酯。待化合物反应完全后, 浓缩, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8-9, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 有机层用饱和氯化钠溶液洗一次, 经无水硫酸钠干燥后, 真空浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗品用 PE:EA=10:1(v/v)过硅胶(200-300 目)层析柱得 2-氯-6-(三氟甲基)烟酸甲酯(**30-b**) 831 mg, 无色液态产物, 收率为 78.2%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.33(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70(d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.00(s, 3H); MS(ESI) m/z [M+H]⁺ = 240.9。

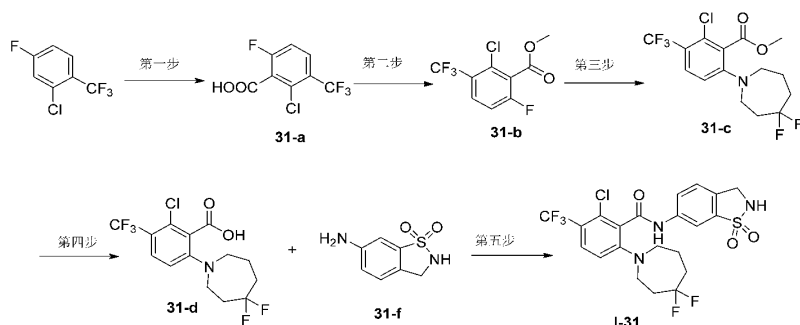
第二步: 参照实施例 1 第四步的方法, 用 2-氯-6-(三氟甲基)烟酸甲酯(**30-b**) (825 mg, 3.4 mmol)和 4,4-二氟氮杂环庚烷盐酸盐(**1-c**) (768 mg, 4.5 mmol)为原料得到 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)烟酸甲酯(**30-c**) 1.007 g, 无色液态产物, 收率为 86.4%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.00(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99(d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 3.78~3.71(m, 2H), 3.34~3.26(m, 2H), 2.44~2.30(m, 2H), 2.05~1.90(m, 4H); MS(ESI) m/z [M+H]⁺ = 338.9。

第三步: 参照实施例 1 第六步的方法, 用 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)烟酸甲酯(**30-c**) (1 g, 3.0 mmol)为原料得到 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)烟酸(**30-d**) 867 mg, 白色固体, 收率 90.4%。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.26(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10(d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.78~3.73(m, 2H), 3.40~3.37(m, 2H), 2.45~2.35(m, 2H), 2.08~1.96(m, 4H); MS(ESI) m/z [M+H]⁺ = 324.9。

第四步: 参照实施例 1 第七步的方法, 用 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)烟酸(**30-d**) (1 g, 3.1 mmol)和 5-氨基-2-氟苯腈(420 mg, 3.1 mmol)为原料得到 N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)烟酰胺(**30-e**) 80 mg, 白色固体, 收率为 5.9%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.93(s, 1H), 8.20(dd, J = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 8.00~7.90(m, 2H), 7.56 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20(d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.68~3.61(m, 2H), 3.46(t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.38~2.23(m, 2H), 2.04~1.92(m, 2H), 1.89~1.83(m, 2H); MS(ESI) m/z [M+H]⁺ = 442.8。

第五步: 参照实施例 1 第八步的方法, 用 N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)烟酰胺(**30-e**) (60 mg, 0.14 mmol)为原料得到 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-(三氟甲基)烟酰胺(**I-30**) 20 mg, 白色固体, 收率为 31.0%。¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ : 7.90(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84~7.75(m, 2H), 7.18 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 7.11(d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.78~3.72(m, 2H), 3.54(t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.38~2.29(m, 2H), 2.04~1.91(m, 4H); MS(ESI) m/z [M+H]⁺ = 476.1。

实施例 31:2-氯-6-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(1,1-二氧化-2,3-二氢苯并异噻唑-6-基)-3-三氟甲基苯甲酰胺(I-31)的制备



第一步: 将 2,2,6,6-四甲基哌啶(19g, 135.9 mmol)溶解在无水四氢呋喃(200mL)中, 在冰浴以及氮气保护的条件下缓慢滴加 *n*-BuLi(2.4M, 57mL), 滴加完毕后, 冰浴条件下反应 1h, 并将反应液移至-78℃条件下, 缓慢滴加 2-氯-4-氟三氟甲苯(18 g, 91 mmol), 滴加完毕反应 3h 后, 加入过量的干冰进行反应 2h。自然升温到室温, 加入饱和氯化铵进行淬灭, 用稀盐酸调节 pH 为 2 左右, 用 EA 和水进行萃取, 有机层用饱和氯化钠洗, 并用无水硫酸钠干燥, 旋干得粗品, 粗品用二氯甲烷:甲醇=40~20:1(v/v) 过硅胶(200-300 目)层析柱得到 2-氯-6-氟-3-三氟甲基苯甲酸(31-a) 10 g, 收率 47%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.60 (s, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H); MS(ESI) *m/z* [*M*+H]⁺ = 240.9。

第二步: 将 2-氯-6-氟-3-三氟甲基苯甲酸(31-a) (8.7 g, 36 mmol)溶解在无水二氯甲烷中, 加入催化量的 DMF, 将反应液在氮气保护的条件下至于冰浴中, 缓慢滴加草酰氯(2M, 22mL), 滴加完毕后将反应液移至室温直到完全成为酰氯。将反应液旋干, 加入甲醇(50mL)以及无水三乙胺(11g, 108 mmol), 在室温条件下反应直到完全转化完全, 旋干反应液得粗品, 粗品用 PE/EA=20~10:1 (v/v)过硅胶(200-300 目)层析柱得 2-氯-6-氟-3-三氟甲基苯甲酸甲酯(31-b) 6.5 g, 收率 70%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (dd, *J* = 8.8, 5.6Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.4Hz, 1H), 4.00 (s, 3H); MS(ESI) *m/z* [*M*+H]⁺ = 257.2

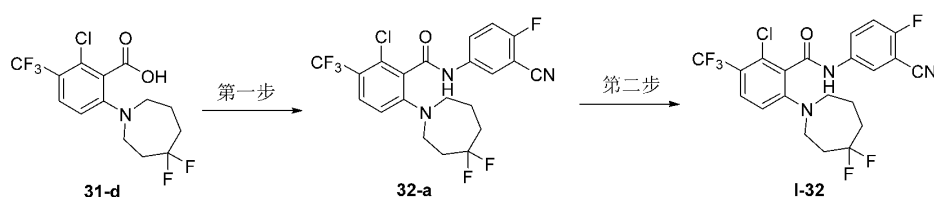
第三步: 将 2-氯-6-氟-3-三氟甲基苯甲酸甲酯(31-b) (0.5g, 1.94mmol)和 4,4-二氟氮杂环庚烷盐酸盐(1-c) (0.49g, 2.91mmol)溶解在二甲基亚砜中, 加入 DIPEA (0.7g, 5.8mmol), 将反应液加热到 90℃反应过夜, 用 EA 和水进行萃取, 有机层用饱和氯化钠洗, 并用无水硫酸钠干燥, 旋干得粗品, 粗品用 PE:EA=10:1(v/v)过柱层析得到 2-氯-6-(4,4-二氟氮杂卓-1-基)-3-三氟甲基苯甲酸甲酯(31-c) 0.2 g, 收率为 28%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.88(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 3.36(ddd, *J* = 15.1, 8.9, 4.2 Hz, 4H), 2.29 ~2.09(m, 4H), 1.91(ddd, *J* = 12.0, 6.1, 2.5 Hz, 2H); MS(ESI) *m/z* [*M*+H]⁺ = 372.0。

第四步: 参照实施例 1 第六步的方法, 用 2-氯-6-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-三氟甲基苯甲酸甲酯(31-c) (690 mg, 1.8 mmol)为原料得到 2-氯-6-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-三氟甲基苯甲酸(31-d) 200 mg, 收率 30%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.05(s, 1H), 7.65(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.53~3.40(m, 4H), 2.23(dd, *J* = 15.2, 5.0 Hz, 2H), 2.16~2.06(m, 2H), 1.86(dd, *J* = 11.8, 6.0 Hz, 2H); MS(ESI) *m/z* [*M*+H]⁺ = 355.9。

第五步: 将 2-氯-6-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-三氟甲基苯甲酸(31-d) (100 mg, 0.28 mmol)溶解在无水 DCM(5mL)中, 将反应液置于冰浴条件下, 滴加催化量的 DMF, 在氮气

保护条件下加入草酰氯(2M, 0.2mL)于室温下反应。待原料转化完全后。蒸去多余草酰氯得到酰氯,将酰氯溶于二氯甲烷后于 0℃下加入 6-氨基-2,3-二氢苯并异噻唑 1,1-二氧化物(**31-f**) (77 mg, 0.42 mmol), 并置于冰浴条件下滴加无水吡啶(3mL), 待反应完全, 加入乙酸乙酯和水进行分离萃取的有机层, 有机层用饱和氯化钠洗, 无水硫酸钠干燥, 旋干得粗品, 粗品用 DCM/MeOH=20~10:1(v/v) 过硅胶(200-300 目)层析柱得到 2-氯-6-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(1,1-二氧化-2,3-二氢苯并异噻唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(**I-31**) 54 mg, 收率 37%。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆)δ: 11.16(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.79(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.57(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.15(d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.38(d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.45(m, 4H), 2.18(m, 2H), 2.02(m, 2H), 1.79 (m, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 524.0。

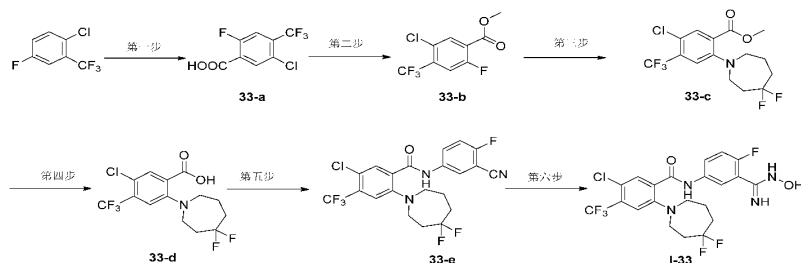
实施例 32: 2-氯-6-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(**I-32**)的制备



第一步: 参照实施例 1 第七步的方法, 用 2-氯-6-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-三氟甲基苯甲酸(**31-d**) (188 mg, 0.53 mmol)和 5-氨基-2-氟苯腈(83 mg, 0.61 mmol)为原料得到 2-氯-6-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-三氟甲基苯甲酰胺(**32-a**) 63 mg, 收率 25%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.02 (dd, *J* = 5.2, 2.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 5.8, 3.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 8.2Hz, 1H), 3.43 (t, *J* = 5.4Hz, 4H), 2.30~2.00 (m, 4H), 1.89 (d, *J* = 5.4Hz, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 476.1。

第二步: 参照实施例 1 第八步的方法, 2-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-6-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺为原料得到 2-氯-6-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(**I-32**) 34mg, 收率为 51%。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.82(s, 1H), 9.67(s, 1H), 7.85(dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.69(dd, *J* = 11.8, 6.6 Hz, 2H), 7.29~7.18 (m, 1H), 7.12(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.85(s, 2H), 3.46(dd, *J* = 15.0, 8.4 Hz, 4H), 2.18(s, 2H), 2.03(s, 2H), 1.80(d, *J* = 5.8 Hz, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 509.1。

实施例 33: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(**I-33**)的制备



第一步: 参照实施例 31 第一步的方法, 用 2-氯-5-氟三氟甲苯(15 g, 75 mmol)为原料得到 5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸 (**33-a**) 10g, 收率为 55%。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ:

14.35 (s, 1H), 7.88 (dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H); MS(ESI) m/z $[M-H]^- = 240.8$ 。

第二步：参照实施例 31 第二步的方法，用 5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸(**33-a**)为原料得到 5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(**33-b**) 1.7g, 收率为 32%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 257.3$ 。

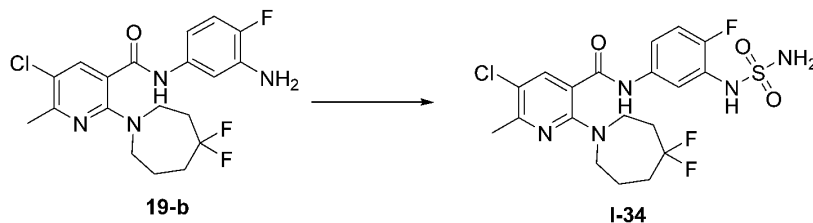
5 第三步：将 5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(**33-b**) (1.7g, 6.9mmol)和 4,4-二氟氮杂环庚烷盐酸盐(**1-c**) (1.7g, 10.3mmol)溶解在二甲基亚砜中，加入 DIPEA (2.6g, 20.7mmol)后将反应体系加热到 90℃ 反应直到主原料反应完全，用 EA 和水进行萃取，有机层用饱和氯化钠洗，并用无水硫酸钠干燥，用 PE:EA=20~10:1(v/v)过硅胶(200~300 目)层析柱得 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(**33-c**) 0.5g, 收率为 21%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)
10 δ 7.70 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.43~3.38 (m, 2H), 3.36~3.32 (m, 2H), 2.37~2.25 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.95 (dt, $J = 11.8, 6.0$ Hz, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 372.1$ 。

第四步：参照实施例 1 第六步的方法，用 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(**33-c**) (0.5 g, 1.4 mmol)为原料得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酸 (**33-d**) 0.5g, 收率为 99%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.78(s, 1H), 7.71(s, 1H),
15 7.35(s, 1H), 3.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.35~3.33(m, 2H), 2.38~2.21(m, 2H), 2.12(m, 2H), 1.88~1.79(m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 355.8$ 。

第五步：参照实施例 1 第七步的方法，用 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酸 (**33-d**) (0.2 g, 0.54 mmol)和 5-氨基-2-氟苯腈(74 mg, 0.54 mmol)为原料得到 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(**33-e**) 124 mg, 收率为 48%。
20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.84 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.23~8.10 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.38~3.29 (m, 2H), 3.24 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 2.48 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.40~2.24 (m, 2H), 1.97 (s, 2H). MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 476.2$ 。

第六步：参照实施例 1 第八步的方法，用 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(**33-e**) (124 mg, 0.26 mmol)为原料得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(**I-33**) 46 mg, 收率为 35%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.66 (s, 1H), 9.6(s, 1H), 7.87(dd, $J = 6.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.81~7.69(m, 1H), 7.66(s, 1H), 7.33(s, 1H), 7.26(t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.87(s, 2H), 3.39(d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 2.24(s, 2H), 2.12~2.01(m, 2H), 1.81 (s, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 509.2$ 。

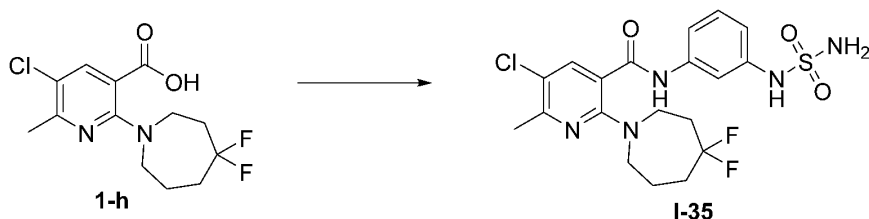
30 实施例 34: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(氨磺酰氨基)苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-34**)的制备



将实施例 19 第二步制备的 N-(3-氨基-4-氟苯基)-5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酰胺(**19-b**) (139 mg, 0.34 mmol)溶于无水四氢呋喃(20 mL)中，随后加入三乙胺(0.18 mL, 1.35 mmol)冷却到 0℃ 左右，再加入氯磺酰胺(77.8 mg, 0.67 mmol)于回流下反应直到原

料完全消失。加入 1N 盐酸进行洗涤, 用乙酸乙酯萃取得到乙酸乙酯相, 有机层用饱和氯化钠溶液洗一次, 经无水硫酸钠干燥后, 真空浓缩除去有机溶剂的粗品。粗品用二氯甲烷: 甲醇 =40~4:1 (v/v) 过硅胶(200-300 目)层析柱得 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(氨基磺酰氨基)苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-34**) 45 mg, 收率为 27%。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.47(s, 1H), 9.09(s, 1H), 7.76(dd, *J*=7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.48~7.52(q, 1H), 7.19 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.05(s, 2H), 3.60(sq, 2H), 3.41(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.44(s, 3H), 2.27~2.35(sq, 2H), 1.95~2.00(sq, 2H), 1.84(sq, 2H); MS(ESI) *m/z* [*M*+H]⁺=492.1, 493.9(3:1)。

实施例 35: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基-N-(3-(氨基磺酰氨基)苯基)烟酰胺(**I-35**)的制备

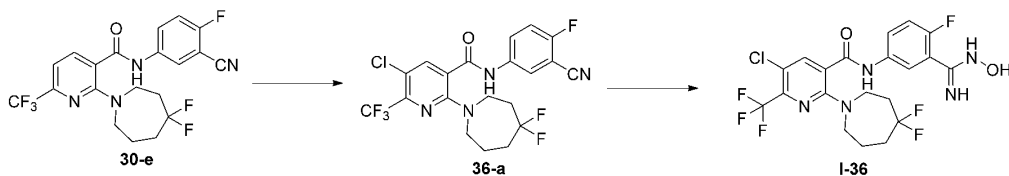


10

将实施例 1 第六步制备的 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基烟酸(**1-h**) (150 mg, 0.5 mmol)溶于无水甲苯中(10mL), 加入二氯亚砷(2.0mL)中于回流下反应直到完全转化为酰氯, 浓缩除去二氯亚砷和甲苯得酰氯粗品, 随后将酰氯粗品溶无水二氯甲烷(10mL)冷却到 0°C, 缓慢加入 N-(3-氨基苯基)氨基磺酰胺(93.0 mg, 0.5 mmol)和吡啶(2 mL)于室温下反应直到反应完全。加入 1N 盐酸进行洗涤, 用二氯甲烷取得到二氯甲烷相, 有机层用饱和氯化钠溶液洗一次, 经无水硫酸钠干燥后, 真空浓缩除去有机溶剂的粗品。粗品用二氯甲烷: 甲醇 =40~10:1 (v/v)过硅胶(200-300 目)层析柱得 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-甲基-N-(3-(氨基磺酰氨基)苯基)烟酰胺(**I-35**) 30 mg 固体, 收率为 12.8%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ:10.39(s, 1H),9.51(s, 1H),7.66(s, 1H),7.46(s, 1H),7.29(d, *J*=7.6 Hz, 1H),7.20(t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.03(s, 2H), 6.95(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.59(s, 2H), 3.40(t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.42(s, 3H), 2.31(brs, 2H),1.96(brs, 2H),1.81(brs, 2H); MS(ESI) *m/z* [*M*+H]⁺=473.7, 475.7(3:1)。

20

实施例 36: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-(三氟甲基)烟酰胺(**I-36**)的制备



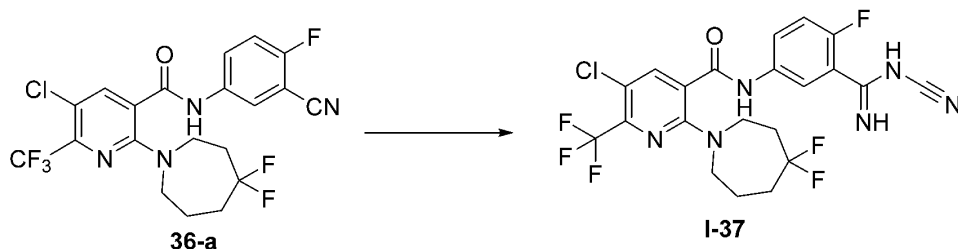
25

第一步: 参照实施例 1 第五步的方法, 用 N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)烟酰胺(**30-e**) (152 mg, 0.32 mmol)为原料得到 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)烟酰胺(**30-a**) 120 mg, 收率为 74%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.98(s, 1H), 8.18(dd, *J*=5.8, 2.6Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.98~7.92(m, 1H), 7.58(t, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.65(s, 2H), 3.45(t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.31(s, 2H), 2.00(s, 2H), 1.87 (d, *J*=5.4 Hz, 2H); MS(ESI) *m/z* [*M*+H]⁺=477.2 。

30

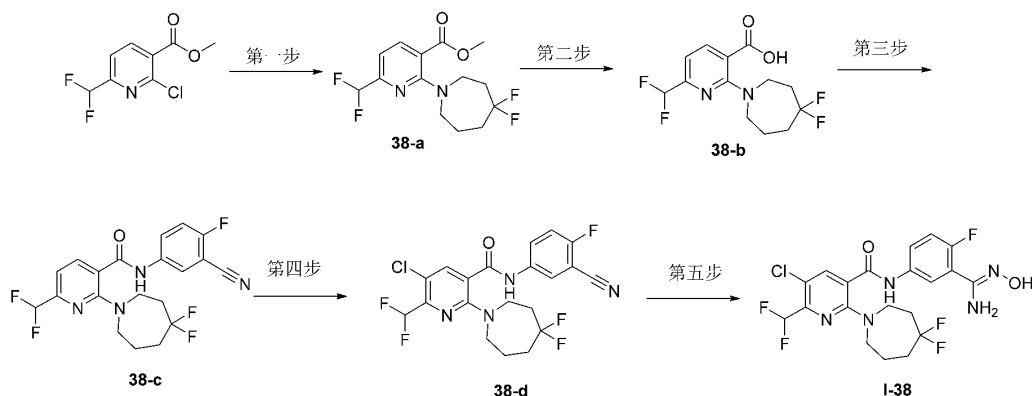
第二步：参照实施例 1 第八步的方法，用 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)烟酰胺(**30-a**) (120 mg, 0.25 mmol)为原料得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-(三氟甲基)烟酰胺(**I-36**) 54 mg, 收率为 42%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.72(s, 1H), 9.68(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.84(dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.75~7.67(m, 1H), 7.30~7.20(m, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.47(t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.31(s, 2H), 2.00(d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.87 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H); MS(ESI) *m/z* [*M*+*H*]⁺ = 510.2。

实施例 37: 5-氯-N-(3-(N'-氰基脒基)-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-三氟甲基烟酰胺(**I-37**)的制备



参照实施例 3 的方法，以实施例 36 中第一步得到的 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)烟酰胺(**36-a**) (135 mg, 0.28 mmol)为原料得到 5-氯-N-(3-(N'-氰基脒基)-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-三氟甲基烟酰胺(**I-37**) 15 mg, 收率为 10.2%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.86(brs, 1H), 9.04(brs, 1H), 8.85(brs, 1H), 8.11(s, 1H), 7.83~7.96(brs, 2H), 7.42(s, 1H), 3.65(brs, 2H), 3.46(brs, 2H), 2.28~2.34(t, 2H), 1.96~2.04(m, 2H), 1.86~1.90(m, 2H); MS(ESI) *m/z* [*M*+*H*]⁺ = 519.1, 521.1(3:1)。

实施例 38: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(二氟甲基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)烟酰胺(**I-38**)的制备



第一步：参照实施例 1 第四步的方法，以 2-氯-6-二氟甲基烟酸甲酯(368 mg, 16.6 mmol)和 **1-c**(428.0 mg, 24.9 mmol)为原料得到 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-二氟甲基烟酸甲酯(**38-a**) 320 mg, 收率为 60%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.01(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.79(t, 1H, CHF₂), 3.83(s, 3H), 3.62(sq, 2H), 3.28(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.27~2.37(tq, 2H), 1.87~2.01(dq, 4H); MS(ESI) *m/z* [*M*+*H*]⁺ = 321.1。

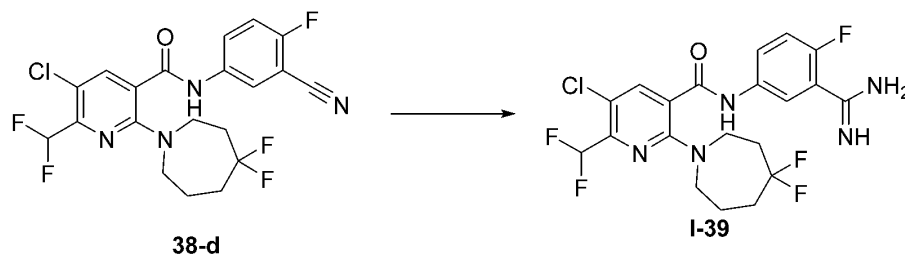
第二步: 参照实施例 1 第六步的方法, 以 2-(4,4-二氟环庚烷-1-基)-6-二氟甲基烟酸甲酯 (**38-a**) (320 mg, 1.0 mmol) 为原料得到 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(二氟甲基)烟酸 (**38-b**) 276 mg, 收率为 90%, 直接下一步。MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 307.1$ 。

第三步: 参照实施例 1 第七步的方法, 以 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(二氟甲基)烟酸 (**38-b**) (120 mg, 0.39 mmol) 为原料得到 N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟环庚烷-1-基)-6-二氟甲基烟酰胺 (**38-c**) 160 mg, 收率为 96.3%。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.86(s, 1H), 8.19~8.21(q, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.91~7.97(q, 1H), 7.90(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.56(t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.03(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.89(t, 1H, CHF₂), 3.64(sq, 2H), 4.33(t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.33(t, 2H), 1.92~2.03(m, 2H), 1.85(m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 425.1$ 。

第四步: 参照实施例 1 第五步的方法, 以 N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-二氟甲基烟酰胺 (**38-c**) (100 mg, 0.24 mmol) 为原料得到 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-二氟甲基烟酰胺 (**38-d**) 100 mg, 收率为 92.5%。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.92(s, 1H), 8.17~8.19(q, 1H), 8.03(s, 1H), 7.93~7.97(m, 1H), 7.58(t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.06(t, 1H, CHF₂), 3.64~3.66(sq, 2H), 3.44(t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.28~2.37(t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.98~2.02(q, 2H), 1.85~1.88(q, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 459.1, 461.0(3:1)$ 。

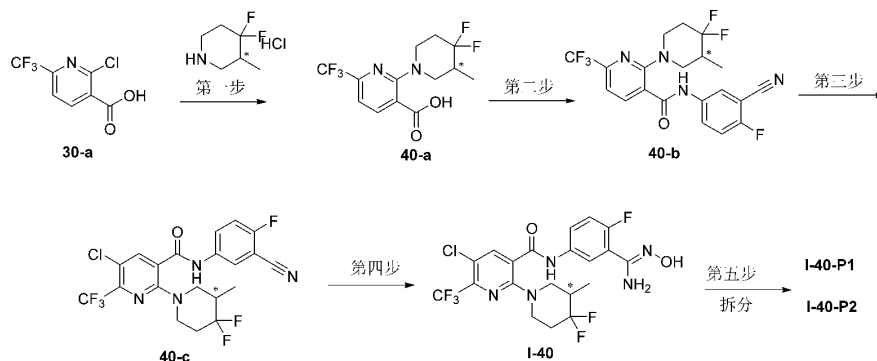
第五步: 将 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟环庚烷-1-基)-6-二氟甲基烟酰胺 (**38-d**) (70.0 mg, 0.15 mmol) 和 40% 羟胺水溶液 (10eq) 加入到二甲基亚砜中于室温下反应过夜, 待化合物反应完全后, 反应体系加入水, 用乙酸乙酯萃取, 浓缩得到粗品, 粗品用 DCM:MeOH=40:1(v/v) 过硅胶 (200-300 目) 层析柱得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-二氟甲基-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)烟酰胺 (**I-38**) 70 mg, 收率为 93.3%。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.65(s, 1H), 9.65(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.82~7.85(q, 1H), 7.68~7.72(m, 1H), 7.24(t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.05(t, 1H, CHF₂), 5.81(s, 2H), 3.65(sq, 2H), 3.46(t, 2H), 2.30~2.33(m, 2H), 1.98~2.03(m, 2H), 1.84~1.87(m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 492.1, 494.1(3:1)$ 。

实施例 39: N-(3-脒基-4-氟苯基)-5-氯-2-(4,4-二氟环庚烷-1-基)-6-二氟甲基烟酰胺 (**I-39**) 的制备



参照实施例 12 的方法, 以 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟环庚烷-1-基)-6-二氟甲基烟酰胺 (**38-d**) (560 mg, 1.22 mmol) 为原料得到 N-(3-脒基-4-氟苯基)-5-氯-2-(4,4-二氟环庚烷-1-基)-6-二氟甲基烟酰胺 (**I-39**) 260.0 mg, 收率为 44.7%。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.94(s, 1H), 9.38(brs, 3H), 8.01~8.03(sq, 1H), 7.92(s, 1H), 7.88~7.92(sq, 1H), 7.52(t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.07(t, 1H, CHF₂), 3.66(q, 2H), 3.46(t, 2H), 2.33(t, 2H), 2.02(m, 2H), 1.87(m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 475.8, 477.8(3:1)$ 。

实施例 40: 5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-(三氟甲基)烟酰胺(**I-40**)以及手性异构体(**I-40-P1**)和(**I-40-P2**)的制备和分离



第一步: 将 2-氯-6-三氟甲基烟酸(**30-a**) (450.0 mg, 2.0 mmol)、消旋化合物 4,4-二氟-3-甲基哌啶盐酸盐(446.0 mg, 2.6 mmol)和碳酸钾(830.0 mg, 6.0 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(20.0 mL)中, 与 90°C 下反应直到主原料反应消失, 冷却至室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取、干燥、浓缩得到粗品 2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)烟酸(**40-a**) 600.0 mg, 直接下一步。MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 325.1$ 。

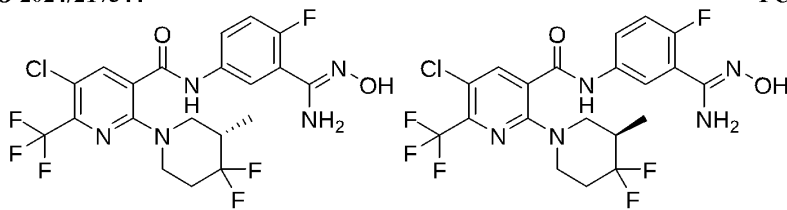
第二步: 参照实施例 1 第七步的方法, 以 2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)烟酸(**40-a**) (500.0 mg, 0.93 mmol)为原料得到 N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-6-甲基烟酰胺(**40-b**) 220.0 mg, 收率为 21.9%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.74(brs, 1H), 9.67(brs, 1H), 8.14(s, 1H), 7.85~7.87(sm, 1H), 7.68~7.72(sm, 1H), 7.27(t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.83(brs, 2H), 3.90(d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.75(d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.22(t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.02(t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.12~2.18(m, 2H), 1.98~2.01(m, 1H), 0.88(sd, 3H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 443.2$ 。

第三步: 参照实施例 1 第五步的方法, 以 N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-6-甲基烟酰胺(**40-b**) (200.0 mg, 4.5 mmol)为原料得到 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)烟酰胺(**40-c**) 120.0 mg, 收率为 55.7%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.02(s, 1H), 8.20(m, 1H), 8.19(s, 1H), 7.93~7.97(m, 1H), 7.59(t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.82~3.87(d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.75(d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.22(td, $J = 13.6, 3.6$ Hz, 1H), 3.03(dd, $J = 13.6, 3.6$ Hz, 1H), 2.11~2.18(m, 2H), 1.85~2.02(m, 2H), 0.90(s, 1.5H), 0.89(s, 1.5H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 477.2, 479.1(3:1)$ 。

第四步: 参照实施例 38 第五步的方法, 以 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-6-(三氟甲基)烟酰胺(**40-c**) (100.0 mg, 0.21 mmol)为原料得到 5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-(三氟甲基)烟酰胺(**I-40**) 100.0 mg, 收率为 92%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.74(brs, 1H), 9.67(brs, 1H), 8.14(s, 1H), 7.85~7.87(sm, 1H), 7.68~7.72(sm, 1H), 7.27(t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.83(brs, 2H), 3.90(d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.75(d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.22(t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.02(t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.12~2.18(m, 2H), 1.98~2.01(m, 1H), 0.88(sd, 3H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 510.2, 512.1(3:1)$ 。

第五步: 5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-(三氟甲基)烟酰胺(**I-40**)的手性分离

I-40 存在如下的手性异构体:



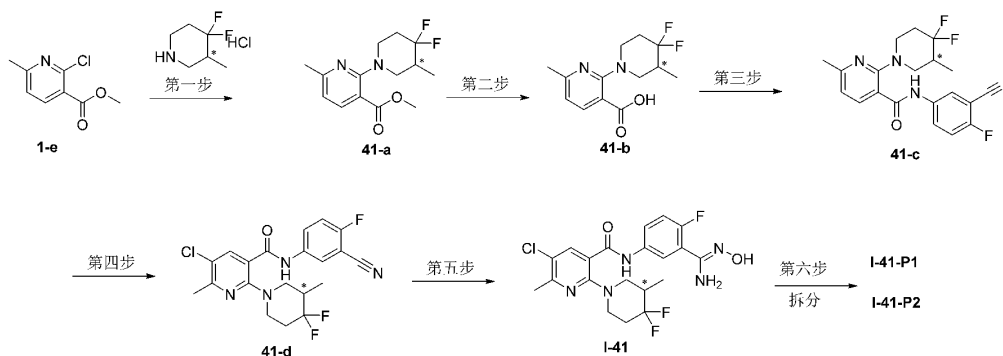
制备条件: [仪器: Berger SFC Multigram II (Mettler-Toledo International Inc.); 色谱柱: Superchiral R-OJ(Chiralway Biotech Co.,Ltd.), 2.1 cm I.D. * 25 cm Length, 5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂/EtOH/DEA = 85/15/0.05 (v/v/v); 检测波长: 214 nm; 流速: 30 ml/min]。

5 分析条件: [仪器: Berger analytical SFC (Mettler-Toledo International Inc.); 色谱柱: Superchiral R-OJ (Chiralway Biotech Co.,Ltd.), 0.46 cm I.D. * 15 cm Length, 5 μ m; 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂/EtOH/DEA = 85/15/0.05 (v/v/v); 检测波长: 214 nm; 流速: 3.0 ml/min]。

比旋光度测试条件: [仪器: SGW-1(Shanghai INESA Physico-Optical Instrument Co.,Ltd.); 温度: 20 $^{\circ}$ C; 波长: 589.4 nm; 溶剂: 甲醇]。

10 化合物 **I-40** 经上述手性制备分离柱得到 **I-40-P1** (出峰 peak 1.755min, ee 值 98%) 和 **I-40-P2** (出峰 peak 2.042min, ee 值 98%)。

实施例 41: 5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-(甲基)烟酰胺(**I-41**)以及手性异构体(**I-41-P1**)和(**I-41-P2**)的制备和分离



15 第一步: 参照实施例 1 第四步的方法, 以 **1-e** (441.0 mg, 2.0 mmol) 和消旋化合物 4,4-二氟-3-甲基哌啶盐酸盐(375.7 mg, 2.2 mmol)为原料得到 2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-6-甲基烟酸甲酯(**41-a**) 300.0 mg, 收率为 35%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.89(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.62~3.72(m, 2H), 3.08(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.87(t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.37(s, 3H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 285.2。

20 第二步: 参照实施例 1 第六步的方法, 以 2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-6-甲基烟酸甲酯(**41-a**) (280.0 mg, 1.0 mmol) 为原料得到 2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-6-甲基烟酸(**41-b**) 250.0 mg, 收率为 92.5%。MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 271.2。

第三步: 参照实施例 1 第七步的方法, 以 2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-6-甲基烟酸甲酯(**41-b**) (250.0 mg, 0.93 mmol) 和 5-氨基-2-氟苯腈(150 mg, 1.1 mmol) 为原料得到 N-(3-氨基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-6-甲基烟酰胺(**41-c**) 150.0 mg, 收率为 20.8%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.70(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.74(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56(t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.86(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.65~3.74(m, 2H), 3.10(t, *J* = 10.4 Hz, 1H),

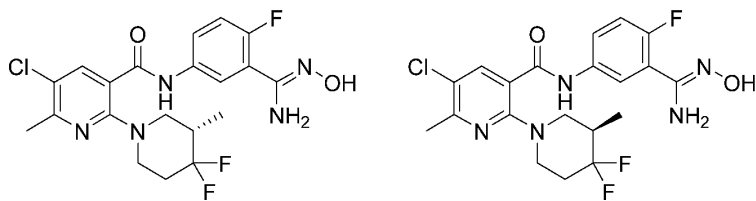
2.87(t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.41(s, 3H), 2.09~2.18(m, 2H), 1.88~2.01(m, 2H), 0.91(s, 1.5H), 0.90(s, 1.5H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 389.2$ 。

第四步：以 N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-6-甲基烟酰胺(**41-c**) (140.0 mg, 3.6 mmol)和 N-氯代丁二酰亚胺(62.3 mg, 4.7 mmol)为原料在乙腈中反应得到 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-6-甲基烟酰胺(**41-d**) 150.0 mg, 收率为 98.4%。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.78(brs, 1H), 8.21(sq, $J = 6.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.96(sm, $J = 6.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.57(t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.65~4.75(m, 2H), 3.09~3.16(td, $J = 11.6, 2.4$ Hz, 1H), 2.89(t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.47(s, 3H), 2.05~2.15(m, 2H), 1.95~2.02(m, 1H), 1.84~1.91(m, 1H), 0.91(s, 1.5H), 0.89(s, 1.5H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 423.2, 425.2(3:1)$ 。

第五步：参照实施例 38 第五步的方法，以 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-6-甲基烟酰胺(**41-d**) (125.0 mg, 0.3 mmol)为原料得到 5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-甲基烟酰胺(**I-41**) 120.0 mg, 收率为 86%。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.54(brs, 1H), 9.66(s, 1H), 7.88(dd, $J = 6.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.69~7.73(m, 1H), 7.25(t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.82(brs, 2H), 3.77(d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.68(dd, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.12(t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.89(dd, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.48(s, 3H), 2.07~2.20(m, 2H), 1.94~2.03(m, 1H), 0.90(sd, 3H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 456.2, 438.2(3:1)$ 。

第六步：5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-(甲基)烟酰胺(**I-41**)的手性分离

I-41 存在如下的手性异构体：



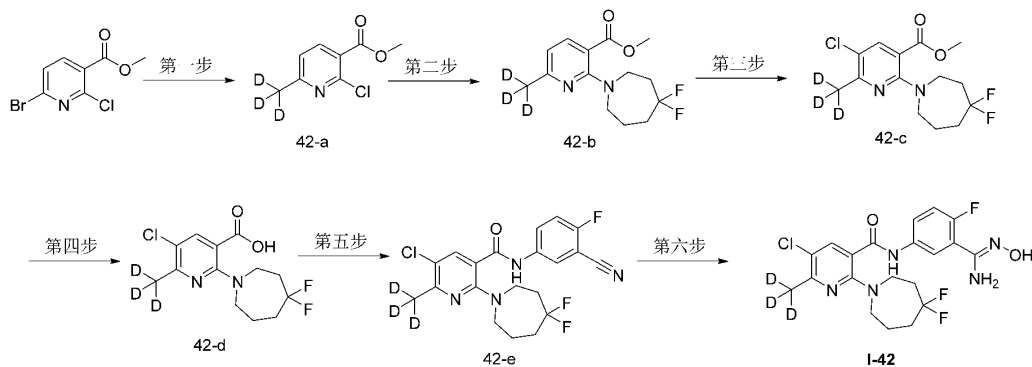
制备条件：[仪器：Berger SFC Multigram II (Mettler-Toledo International Inc.); 色谱柱：Superchiral R-OJ(Chiralway Biotech Co.,ltd.), 2.1 cm I.D. * 25 cm Length, 5 μ m; 柱温：40 $^{\circ}$ C; 流动相：CO₂/EtOH/DEA = 80/20/0.05 (v/v/v); 检测波长：214 nm; 流速：30 ml/min]。

分析条件：[仪器：Berger analytical SFC (Mettler-Toledo International Inc.; 色谱柱：Superchiral R-OJ (Chiralway Biotech Co.,ltd.), 0.46 cm I.D. * 15 cm Length, 5 μ m; 柱温：40 $^{\circ}$ C; 流动相：CO₂/EtOH/DEA = 80/20/0.05 (v/v/v); 检测波长：214 nm; 流速：3.0 ml/min]。

比旋光度测试条件：[仪器：SGW-1 (Shanghai INESA Physico-Optical Instrument Co.,Ltd.; 温度：20 $^{\circ}$ C; 波长：589.4 nm; 溶剂：甲醇]。

化合物 **I-41** 经上述手性制备分离柱得到 **I-41-P1** (出峰 peak 1.650min, ee 值 98%)和 **I-41-P2** (出峰 peak 1.911min, ee 值 98%)。

实施例 42：5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-氯代甲基烟酰胺(**I-42**)的制备



第一步：在 N_2 气氛下，于 0°C 左右在搅拌下将氘代甲基碘化镁(CD_3MgI)溶液(5.2 mL, 1.0mol/L)缓慢滴加到 6-溴-2-氯烟酸甲酯(1.0 g, 5.0 mmol)和 1,3-双(二苯基膦丙烷)二氯化镍(Ni(dppp)Cl_2) (100 mg, 0.16 mmol)的无水 THF(30mL)溶液，滴加完毕，自然升温到室温，反应过夜。将饱和食盐水缓慢加入反应混合物中，用乙酸乙酯进行萃取得到有机相，用无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗品。粗品用石油醚：二氯甲烷(1:1, v/v)过硅胶(200-300 目)层析柱得 6-氘代甲基-2-氯烟酸甲酯(**42-a**) 330.0 mg, 收率 43.8%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.15(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.42(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.86(s, 3H); MS(ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 189.1, 191.1(3:1)$ 。

第二步：参照实施例 1 第四步的方法，以 6-氘代甲基-2-氯烟酸甲酯(**42-a**) (250 mg, 1.35 mmol)为原料得到 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(氘代甲基)烟酸甲酯(**42-b**) 200.0mg, 收率 43.5%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.76(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.61(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.58~3.61(sq, 2H), 3.26(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.28~2.38(tq, 2H), 1.92~2.01(m, 2H), 1.84~1.90(m, 2H); MS(ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 288.1$ 。

第三步：参照实施例 1 第五步的方法，以 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(氘代甲基)烟酸甲酯(**42-b**) (450.0 mg, 1.57 mmol)为原料得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(氘代甲基)烟酸甲酯(**42-c**) 300 mg, 收率 59.6%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.83(s, 1H), 3.80(s, 3H), 3.58(brs, 2H), 3.23(brs, 2H), 2.31(brs, 2H), 1.98(brs, 2H), 1.87(brs, 2H); MS(ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 322.2, 324.2(3:1)$ 。

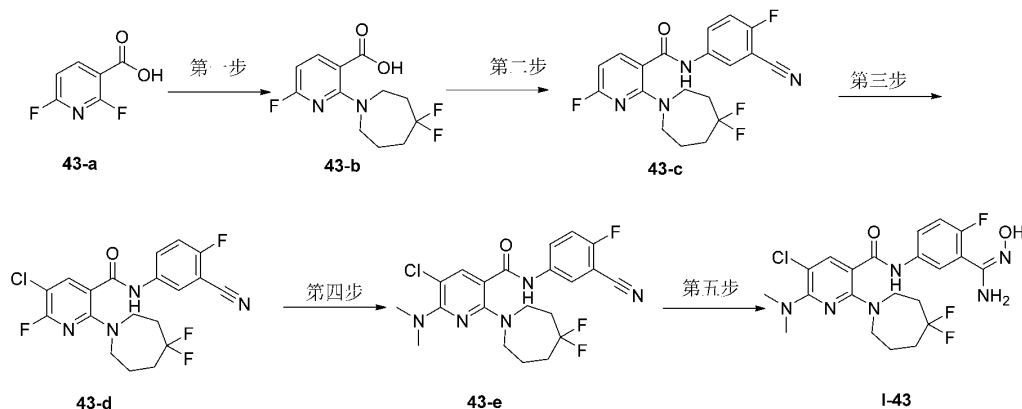
第四步：参照实施例 1 第六步的方法，以 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(氘代甲基)烟酸甲酯(**42-c**) (280.0 mg, 0.87 mmol)为原料得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(氘代甲基)烟酸(**42-d**) 268.0 mg, 收率 100%，直接下一步。

第五步：参照实施例 1 第七步的方法，以 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(氘代甲基)烟酸(**42-d**) (268.0 mg, 0.87 mmol)和 5-氨基-2-氟苯腈 (142.0 mg, 1.04 mmol)为原料得到 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(氘代甲基)烟酰胺(**42-e**) 191.0 mg, 收率 51.5%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.76(brs, 1H), 8.17(dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.84(td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.54(t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.61(sq, 2H), 3.38(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.24~2.36(tm, 2H), 1.91~2.01(m, 2H); MS(ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 426.2$ 。

第六步：参照实施例 38 第五步的方法，以 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(氘代甲基)烟酰胺(**42-e**) (145 mg, 0.34 mmol)为原料得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-(氘代甲基)烟酰胺(**I-42**) 120.0 mg, 收率

76.9%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.50(brs, 1H), 9.64(brs, 1H), 7.84(dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.70(dd, 1H), 7.22(t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.80(brs, 2H), 3.61(sq, 2H), 3.41(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.26~2.35(tm, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 459.2。

5 实施例 43: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(二甲基氨基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)烟酰胺(I-43)的制备



第一步: 将 2,6-二氟烟酸(43-a) (1.0 g, 6.29 mmol)和 4,4-二氟氮杂环庚烷盐酸盐(1-c) (1.29 g, 7.5 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺中, 加入碳酸钾(2.61 g, 18.9 mmol), 将反应液加热到 100℃反应过夜。反应完毕后, 加 10 mL 水稀释, 加入 6N HCl 调节 pH 至 2-3, 析出固体, 过滤得 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷)-6-氟烟酸(43-b) 1.2 g, 收率为 70%。¹H NMR (400MHz,DMSO-*d*₆) δ: 12.86(s, 1H), 8.08~7.99(m, 1H), 6.37(m, 1H), 3.56(m, 2H), 3.33~3.28(m, 2H), 2.29(m, 2H), 1.98(m, 2H), 1.88(m, 2H); MS(ESI) *m/z* [M-H]⁻ = 273.1。

第二步: 将 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷)-6-氟烟酸(43-b) (500 mg, 1.82 mmol)溶解在二氯甲烷(20 mL)中, 加入催化量的 DMF, 将反应液置于冰浴条件下, 缓慢滴加 2M 草酰氯的二氯甲烷溶液(1.82 mL, 3.64 mmol), 室温反应 2h 后, 减压浓缩后, 在冰浴下加入 5-氨基-2-氟-苯腈 (298 mg, 2.18 mmol), 然后缓慢滴入无水吡啶(6 mL)室温反应 1h。反应完毕后, 冰水淬灭反应, 用乙酸乙酯进行萃取。有机层用饱和亚硫酸氢钠和饱和氯化钠溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱色谱分离, 得 N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷)-6-氟烟酰胺(43-c) 370 mg, 白色固体, 产率为 52%。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.75(s, 1H), 8.21~8.16(m, 1H), 7.92(q, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.58~7.51(m, 1H), 6.47~6.42(m, 1H), 3.58(d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.40(t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.30(s, 2H), 1.95(d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 1.85(d, *J* = 6.4 Hz, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 393.1。

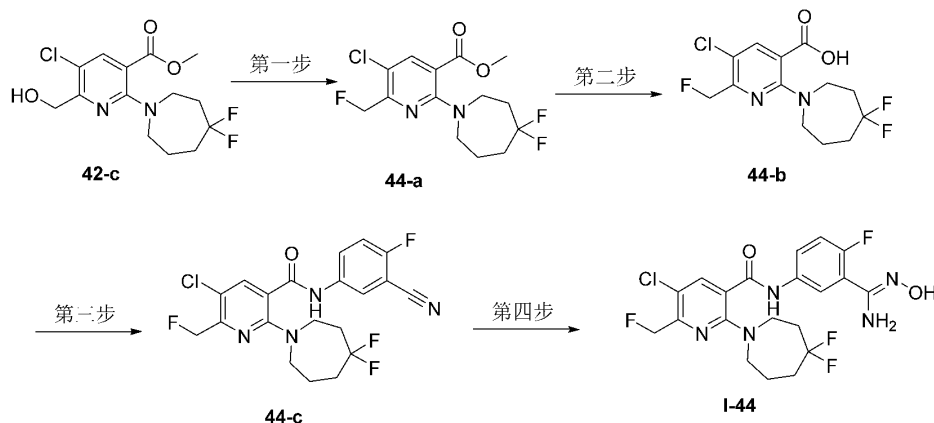
第三步: 将 N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷)-6-氟烟酰胺(43-c) (150 mg, 0.52 mmol)和 N-氯代丁二酰亚胺(17.2 mg, 0.52 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(3 mL)中, 100℃下反应 1h。待化合物反应完全后, 加入水(10mL), 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 用饱和氯化钠溶液洗一次, 经无水硫酸钠干燥后, 真空浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗品用 PE:EA=20:1(v/v)过硅胶(200-300 目)层析柱得 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷)-6-氟烟酰胺(43-d) 120 mg, 淡黄色固体, 产率为 74%。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.82(s, 1H), 8.17(dd, *J* = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 8.11(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.97~7.89(m, 1H), 7.56(t, *J*

= 9.2 Hz, 1H), 3.57(s, 2H), 3.39(t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.31(s, 2H), 1.96(d, $J = 17.5$ Hz, 2H), 1.86(d, $J = 7.1$ Hz, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 427.1$ 。

第四步：将 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷)-6-氟烟酰胺 (**43-d**) (27 mg, 0.063 mmol), K_2CO_3 (44 mg, 0.315 mmol)和二甲胺盐酸盐 (16 mg, 0.19mmol)加入到微波管中, 在 100℃下微波反应 1h。TLC 监测反应完全以后, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取。有机层分别用水和饱和食盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品。粗品用 PE:EA=10:1(v/v)柱色谱分离, 得 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷)-6-(二甲氨基)烟酰胺(**43-e**) 9mg, 白色固体, 产率为 31%。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 10.53(s, 1H), 8.19~8.14(m, 1H), 7.92(m, 1H), 7.67(s, 1H), 7.52(t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.59(m, 2H), 3.37(m, 2H), 3.00(s, 6H), 2.3 (s, 2H), 2.01~1.92 (m, 2H), 1.83(m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 452.1$ 。

第五步：参照实施例 38 第五步的实验方案用 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷)-6-(二甲氨基)烟酰胺(**43-e**) (9 mg, 0.02 mmol)和羟胺的水溶液(50% wt, 15 μ L, 0.2 mmol)得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-(二甲氨基)烟酰胺 3 mg, 白色固体, 产率为 31%。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.62(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.73(dd, $J = 6.3, 2.8$ Hz, 1H), 7.12(dd, $J = 11.0, 9.0$ Hz, 1H), 5.30(s, 1H), 5.16(s, 2H), 3.58~3.51(m, 2H), 3.39(t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.13(s, 6H), 2.44~2.33(m, 2H), 2.22~2.11(m, 2H), 1.94~1.89(m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 485.2$ 。

实施例 44: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-(氟甲基)烟酰胺(**I-44**)的制备



20

第一步：将 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-羟甲基烟酸甲酯(**42-c**) (268.0 mg, 0.8 mmol)溶于二氯甲烷(10.0 mL)中, 降温到 0℃下, 缓慢滴加二乙胺基三氟化硫(DAST) (155.0 mg, 0.96 mmol),随后自然升温到室温反应, 待 **42-c** 反应完全后, 将反应液倒入冰水中, 用二氯甲烷萃取三次, 合并有机层, 用饱和氯化钠溶液洗涤一次, 经无水硫酸钠干燥, 真空浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗品用 PE:EA=10:1~ 4:1(v/v)过硅胶(200-300 目)层析柱得 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(氟甲基)烟酸甲酯(**44-a**) 200.0 mg, 收率为 74.0%。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.96(s, 1H), 5.49(s, 1H), 5.37(s, 1H), 3.82(s, 3H), 3.62(sm, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.24(t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.72~2.36(td, 2H), 1.95~1.99(m, 2H), 1.84~1.92(m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 337.2, 339.2$ (3:1)。

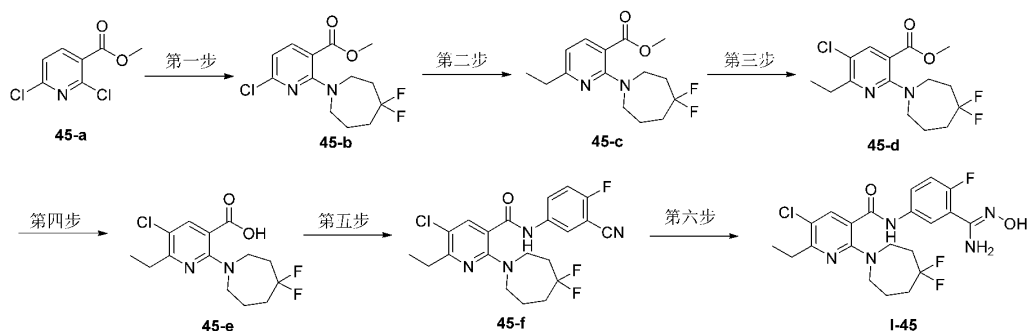
25

第二步：参照实施例 1 第六步的方法，以 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(氟甲基)烟酸甲酯(**44-a**) (200.0 mg, 0.6 mmol)为原料得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-氟甲基烟酸(**44-b**) 192mg, 收率为 100%, 直接下一步。

第三步：参照实施例 1 第七步的方法，以 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-氟甲基烟酸(**44-b**) (192 mg, 0.6 mmol)为原料得到 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(氟甲基)烟酰胺(**44-c**) 140.0mg, 收率 53.4%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.87(s, 1H), 8.17~8.19(sq, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.93~7.95(m, 1H), 7.92(s, 1H), 7.56(t, *J* = 9.2Hz, 1H), 5.50(s, 1H), 5.38(s, 1H), 3.62~3.64(sm, 2H), 3.417(d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.26~2.37(tq, 2H), 1.94~2.03(m, 2H), 1.81~1.88(m, 2H); MS(ESI) *m/z* [*M*+*H*]⁺ = 441.2, 443.2 (3:1)。

第四步：参照实施例 38 第五步的方法，以 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(氟甲基)烟酰胺(**44-c**) (100.0 mg, 0.23 mmol)为原料得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(*N'*-羟基脒基)苯基)-6-(氟甲基)烟酰胺(**I-44**) 66.0 mg, 收率为 61.4%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.62(brs, 1H), 9.68(brs, 1H), 7.87(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.24(s, 1H), 5.86(brs, 2H), 5.50(s, 1H), 5.38(s, 1H), 3.64(s, 2H), 3.44(s, 2H), 2.30(s, 2H), 1.97(s, 2H), 1.85(s, 2H), MS(ESI) *m/z* [*M*+*H*]⁺ = 474.2。

实施例 45: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-乙基-N-(4-氟-3-(*N'*-羟基脒基)苯基)烟酰胺(**I-45**)的制备



第一步：将 2,6-二氯烟酸(**45-a**) (1.0 g, 4.85 mmol)和 4,4-二氟氮杂环庚烷盐酸盐(**1-c**) (1.0 g, 5.82 mmol)溶解在 *N,N*-二甲基甲酰胺中 (20 mL)，加入碳酸钾(2.0 g, 14.56 mmol)后于室温下反应过夜。反应完毕后，加 10 mL 水稀释，加入 6N HCl 调节 pH 至 2-3，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机层，用饱和氯化钠溶液洗一次，经无水硫酸钠干燥后，真空浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗品用 PE:EA=20~10:1(v/v)过硅胶(200-300 目)层析柱得 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷)-6-氯烟酸(**45-b**) 440.0 mg, 收率为 29.7%。MS(ESI) *m/z* [*M*+*H*]⁺ = 305.2, 307.2(3:1)。

第二步：在 *N*₂ 气氛下，室温搅拌下将乙基溴化镁溶液 (1.6 mL, 2.0mol/L)缓慢滴加到 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷)-6-氯烟酸(**45-b**) (500.0mg, 1.6 mmol)和 1,3-双(二苯基膦丙烷)二氯化镍(Ni(dppp)Cl₂) (28.4 mg, 0.05 mmol)的无水 THF(30mL)溶液中，滴加完毕，自然升温到室温反应过夜，原料未反应完全。将饱和食盐水缓慢加入反应混合物中，用乙酸乙酯进行萃取得到有机相，用无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗品。粗品用石油醚：乙酸乙酯(20~10:1,v/v)过硅胶(200-300 目)层析柱得 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-乙基烟酸甲酯(**45-c**) 140.0 mg, 转化率 60%，折算收率 47.8%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.81(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.51(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.74(st, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.29(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.67(q, *J* = 7.6 Hz,

2H), 2.40(tt, $J=9.2, 4.4$ Hz, 2H), 1.98~2.01(q, 2H), 1.93~1.96(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 1.25(t, $J=7.6$ Hz, 3H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 299.2$ 。

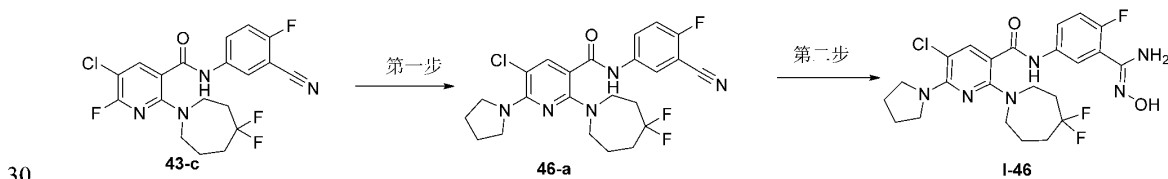
第三步: 将 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-乙基烟酸甲酯(**45-c**) (140 mg, 0.47 mmol)和 N-氯代丁二酰亚胺(81.4 mg, 0.61 mmol)溶于乙腈(3 mL)中, 于回流状态下反应。待化合物
5 反应完全后, 加入水(10mL), 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 用饱和氯化钠溶液洗一次, 经无水硫酸钠干燥后, 真空浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗品用 PE:EA=30:1(v/v)过硅胶(200-300 目)层析柱得 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-乙基烟酸甲酯(**45-d**) 80.0mg 油状物, 收率 51.2%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ : 7.84 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72~3.74 (q, 2H), 3.26(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.82 (q, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.33~2.40 (tq, 2H), 1.95~1.98 (q, 2H), 1.92~1.94
10 (q, 2H), 1.25(t, $J=7.8$ Hz, 3H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 333.2, 335.2(3:1)$ 。

第四步: 参照实施例 1 第六步的方法, 以 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-乙基烟酸甲酯(**45-d**) (57.0 mg, 0.17 mmol)为原料得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-乙基烟酸(**45-e**) 54 mg, 收率 100%, 直接下一步。MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 319.2, 321.2(3:1)$ 。

第五步: 参照实施例 1 第七步的方法, 以 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-乙基烟酸(**45-e**) (54.0 mg, 0.17 mmol)和 5-氨基-2-氟苯腈 (28.0 mg, 0.20 mmol)为原料得到 5-氯-
15 -N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-乙基烟酰胺(**45-f**) 42.0 mg, 收率 56%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.76 (s, 1H), 8.18 (dd, $J=5.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.92~7.96 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.62~3.64 (brs, 2H), 3.40 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.78 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.27~2.37 (tq, 2H), 1.93~2.01 (q, 2H), 1.85~1.91(q, 2H), 1.22(t, $J=7.6$ Hz, 3H) ;
20 MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 426.2, 428.2(3:1)$ 。

第六步: 参照实施例 38 第五步的方法, 以 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-乙基烟酰胺(**45-f**) (40 mg, 0.09 mmol)为原料得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-乙基烟酰胺(**I-45**) 9.0 mg, 收率 21%。¹H NMR (400
25 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.50 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.83 (dd, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.70 (qt, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J=9.2, 8.8$ Hz, 1H), 5.80 (brs, 2H), 3.62~3.64 (sm, 2H), 3.42 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.77 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.27~2.36 (m, 2H), 1.95~2.01 (m, 2H), 1.82~1.87 (m, 2H), 1.22(t, $J=7.6$ Hz, 3H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 470.2, 472.2(3:1)$ 。

实施例 46: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-(吡咯烷基)烟酰胺(**I-46**)的制备

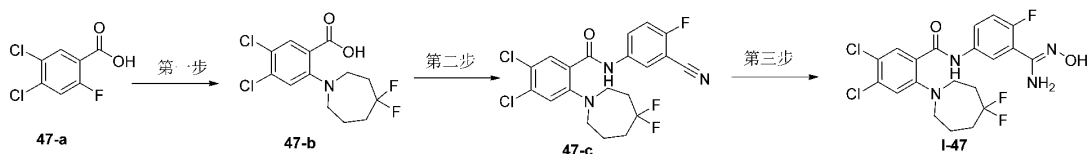


第一步: 将 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-氟烟酰胺(**43-c**) (100mg, 0.14mmol), K₂CO₃(32mg, 0.14mmol)和四氢吡咯(20 μ L, 0.14mmol)加入到封管中, 在 50 $^{\circ}$ C下反应。TLC 监测反应完全以后, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取。有机层分别用水和饱和食盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品。粗品用 PE:EA=10:1(v/v)过硅胶(200-300
35 目)层析柱分离得 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷)-6-(吡咯烷基)烟酰胺(**46-a**) 77mg, 黄色固体, 产率为 55%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.45 (s, 1H), 8.17 (brs,

1H), 7.93 (brs, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.64 (t, 4H), 3.56 (brs, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.87 (t, 4H), 1.82 (s, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 478.2$ 。

第二步: 参照实施例 38 第五步的方法, 以 5-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(吡咯烷基)烟酰胺(**46-a**) (77mg, 0.16 mmol)和羟胺的水溶液(50% wt, 99 μ L, 1.6mmol)得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-(吡咯烷基)烟酰胺(**I-46**)27mg, 白色固体, 产率为 33%。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.22 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.87~7.78 (m, 1H), 7.73~7.66 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.19 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.64 (t, 4H), 3.61~3.57(m,2H), 3.37(m, 2H), 2.33(m, 2H), 1.94(m, 2H), 1.88(t, 4H), 1.84(m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 511.2$ 。

10 实施例 47: 4,5-二氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)苯甲酰胺 (**I-47**)的制备

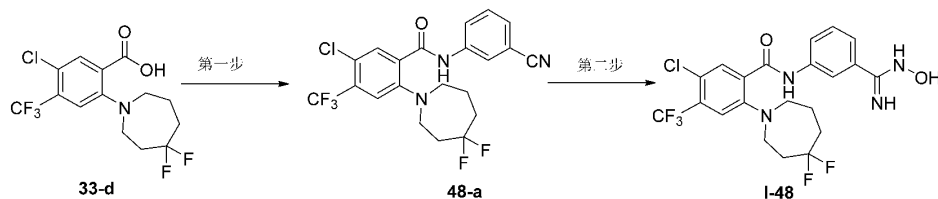


第一步: 将 4,5-二氯-2-氟苯甲酸(**47-a**) (300mg, 1.44mmol)和 4,4-二氟氮杂环庚烷盐酸盐 (**1-c**) (271mg, 1.58mmol)溶解在二甲亚砜中, 随后加入碳酸钾(793mg, 5.76mmol)。将反应体系加热到 140 $^{\circ}$ C 反应搅拌过夜。待反应完毕后, 加 10 mL 水稀释, 加入 6N HCl 调节 pH 至 2-3 左右, 乙酸乙酯萃取。有机层分别用水和饱和食盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品。粗品用 PE:EA:AcOH=100:10:1(v/v/v)过硅胶(200-300 目)层析柱分离得氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷)-4-氟苯甲酸(**47-b**) 154mg, 收率为 37%; MS(ESI) m/z $[M-H]^- = 322.0$ 。

第二步: 参照实施例 1 第七步的方法, 用 4,5-二氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)苯甲酸 (**47-b**) (154mg, 0.48mmol)和 5-氨基-2-氟苯腈(72 mg, 0.57 mmol)得到 4,5-二氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)苯甲酰胺(**47-c**) 45 mg, 白色固体, 产率为 21%。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.83 (s, 1H), 8.19 (dd, $J = 5.8, 2.7$ Hz, 1H), 8.00~7.94 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60~7.53 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.13~1.98 (m, 2H), 1.78 (m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 442.1$ 。

第三步: 参照实施例 38 第五步的方法, 以 4,5-二氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)苯甲酰胺(**47-c**) (45mg, 0.11mmol)和羟胺的水溶液(50 wt%, 90 μ L, 2.2 mmol)得到 4,5-二氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(4-氟-3-(N'-羟基脒基)苯基)苯甲酰胺(**I-47**) 10mg, 白色固体, 产率为 21%。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.58 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 6.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.6, 4.2$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.30~7.16 (m, 2H), 5.81 (s, 2H), 3.36(m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.13~2.00 (m, 2H), 1.78 (m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+ = 475.1$ 。

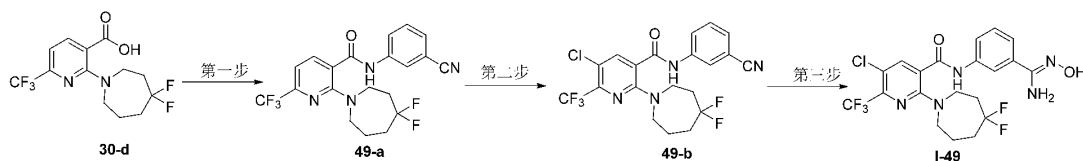
实施例 48: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(3-(N'-羟基脒基)苯基)-4-三氟甲基苯甲酰胺 (**I-48**)的制备



第一步：参照实施例 1 第七步的方法，以 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-4-三氟苯甲酸(**33-d**) (50mg, 0.14 mmol)和 3-氨基苯腈(20 mg, 0.17 mmol)得到 5-氯-N-(3-氰基苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-4-三氟苯甲酰胺(**48-a**) 30mg, 白色固体, 产率为 47%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.89 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 3.43~3.35 (m, 4H), 2.24 (m, 2H), 2.14~1.97 (m, 2H), 1.81 (m, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 458.1。

第二步：参照实施例 38 第五步的方法,以 5-氯-N-(3-氰基苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-4-三氟苯甲酰胺(**48-a**) (30mg, 0.07mmol)和羟胺的水溶液(50% wt, 80 μ L, 1.4mmol)得到 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(3-(N'-羟基脒基)苯基)-4-三氟甲基苯甲酰胺(**I-48**)10mg, 白色固体, 产率为 31%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.60 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.67(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.41~7.31(m, 3H), 5.76(s, 2H), 3.43~3.27(m, 4H), 2.23(m, 2H), 2.05(m, 2H), 1.80(m, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 491.1。

实施例 49: 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基) -N-(3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-(三氟甲基)苯甲酰胺 (**I-49**)的制备



第一步：将 2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)烟酸(**30-d**) (90mg, 0.28mmol)溶解在二氯甲烷(3mL)中,加入催化量的 DMF,将反应液置于冰浴条件下,缓慢滴加草酰氯溶液(32 μ L, 0.42mmol),室温反应 2h 后,减压浓缩后,在冰浴下加入 3-氨基苯腈 (36mg, 0.33mmol),然后缓慢滴入无水吡啶 (2mL)室温反应 1h。反应完毕后,冰水淬灭反应,用乙酸乙酯进行萃取。有机层用饱和亚硫酸氢钠和饱和氯化钠洗涤并用无水硫酸钠干燥,减压浓缩后柱色谱分离,得 N-(3-氰基苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)烟酰胺 (**49-a**) 70mg, 白色固体, 产率为 59%。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.89(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.98(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.95~7.88(m, 1H), 7.60(d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.24~7.19(m, 1H), 3.66(t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.48(t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.33(m, 2H), 1.96(m, 2H), 1.87(m, 2H); MS(ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 425.1。

第二步：将 N-(3-氰基苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)烟酰胺(**49-a**) (70mg, 0.16 mmol),N-氯代丁二酰亚胺(22mg, 0.16mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(1mL)中与 100 $^{\circ}$ C下反应。待化合物反应完全后,加入水(10mL),用乙酸乙酯萃取三次,合并有机层,用饱和氯化钠溶液洗一次,经无水硫酸钠干燥后,真空浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗品用 PE:EA=20:1(v/v)过硅胶(200-300 目)层析柱得 5-氯-N-(3-氰基苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)烟酰胺(**49-b**), 67mg, 白色固体, 产率为 89%。¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ : 10.94(s, 1H), 8.14(s, 2H), 7.95~7.87(m, 1H), 7.60(d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.64(m, 2H), 3.46(t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.32(m, 3H), 1.97(m, 2H), 1.86(m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+$ = 459.1.

第三步: 参照实施例 38 第五步的方法, 以 5-氯-N-(3-氰基苯基)-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-6-(三氟甲基)烟酰胺(**49-b**) (667mg, 0.15mmol) 为原料得 5-氯-2-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-N-(3-(N'-羟基脒基)苯基)-6-(三氟甲基)苯甲酰胺(**I-49**) 15mg, 白色固体, 产率为 21%。 δ : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.65(s, 1H), 9.65(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.67(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.447.33(m, 2H), 5.77(s, 2H), 3.65 m, 2H), 3.49(m, 2H), 2.31(m, 2H), 1.99(m, 2H), 1.86(m, 2H); MS(ESI) m/z $[M+H]^+$ = 492.1。

测试例 1: 生物部分测试

10 本发明化合物对钠离子通道 1.8 (Nav1.8) 的阻滞活性

检测方法: 全细胞手动膜片钳技术检测化合物对 Nav1.8 通道电流的影响

1. 检测化合物的配制和分析

对照: 含 0.5% DMSO 的电生理细胞外液

15 测试化合物: 称量一定质量的化合物用二甲基亚砜 (DMSO) 溶解, 配制 20 mM 的 DMSO 母液。测试当天, 将 20mM 的化合物母液用细胞外液梯度稀释至需要检测的最终浓度, 保证测试药物溶液中的 DMSO 含量不超过 0.5%, 此浓度的 DMSO 对检测的 Nav1.8 通道电流没有影响。例如配制 100 nM 和 1 μM 化合物溶液, 其梯度稀释方法如下: 先吸取 5 μL DMSO 母液加入到 10 mL 的细胞外液中, 溶解均匀, 得到 10 μM 的化合物溶液; 再吸取 1 mL 的 10 μM 的化合物, 加入到 9 mL 的细胞外液中, 溶解均匀, 得到 1 μM 的化合物溶液; 20 再吸取 1 mL 的 1 μM 的化合物, 加入到 9 mL 的细胞外液中, 溶解均匀, 得到 100 nM 的化合物溶液。本实验的所有阳性对照使用 VX-150, VX-150 半数抑制浓度为 33.45 ± 0.86 nM, 与原文献报道结果一致。本实验使用的阴性对照为含有 0.5% DMSO 的细胞外液, 给药 10 分钟后通道的电流变化值 $\leq 5\%$ 。

2. 细胞培养

25 (1) Nav1.8 细胞株: 稳定表达人源 Nav1.8 钠通道的 HEK293 (Flp-In T-Rex-293) 细胞, 编码基因信息如下: NM_001293306.2。
(2) 培养和传代条件与方法: 细胞株培养在 37°C、5% CO_2 的恒温培养箱中。Nav1.8 稳转株用含 10% 无四环素的胎牛血清 (HyClone 公司) 和 100 $\mu\text{g/mL}$ Hygromycin B 的 DMEM (Gibco 公司) 高糖的完全培养基培养。实验前一天细胞生长到 90% 左右密度时消化传代, 首先吸去培养基, 用 37°C 预热的磷酸缓冲液 (PBS) 洗 30 涤细胞, 弃掉 PBS 缓冲液后, 加入胰酶消化后转移至离心管中, 800 rpm 离心 3 分钟, 弃去上清, 加入含 1 $\mu\text{g/mL}$ Doxycycline 的完全培养基重悬, 传代至 6 孔板中, 诱导培养 20 小时后, 分离传代至用多聚赖氨酸包被的盖玻片中继续培养 1-2 小时后, 用于电生理记录实验。

3. 电生理实验

- 35 (1) 在室温 (23 ~ 25°C) 下用全细胞电压钳技术记录 Nav1.8 钠通道电流。
(2) 全细胞电压钳记录实验采用 Axon patch 700B 膜片钳放大器 (Molecular Devices 公司), 数模转换器为 Digidata 1440A (Molecular Devices 公司), 玻璃微电极由玻璃电极毛胚 (World Precision Instruments 公司) 经拉制仪 (P97, Sutter 公司)

拉制而成，灌注电极内液后的尖端电阻为 1.5-2.5 MΩ 左右，将玻璃微电极插入放大器探头即可连接至膜片钳放大器。钳制电压和数据记录由 pClamp 10 软件（Molecular Devices 公司）通过电脑控制和记录，采样频率为 20 kHz，滤波频率为 2 kHz。

- 5
- (3) 电生理实验用细胞外液和细胞内液：
细胞外液配方 (mM): 140 NaCl, 3 KCl, 1 CaCl₂, 1 MgCl₂, 10 HEPES 和 20 Glucose, 用 NaOH 调节 pH 至 7.3。
细胞内液配方 (mM): 140 CsF, 10 NaCl, 10 HEPES, 1.1 EGTA 和 20 Glucose, 用 CsOH 调节 pH 至 7.3。
- 10
- (4) 电生理刺激方案：得到全细胞记录后，在-60 mV 下钳制电压下等待 4-5 分钟至电极内液与细胞内液平衡，然后开始电生理记录。电流刺激和化合物活性检测方案：细胞钳制在-60 mV，给予时长 20 ms，+10 mV 的去极化电压刺激，再复极化到-60 mV，刺激频率为 0.5 Hz。确定 Nav1.8 钠通道电流稳定后（约 1 分钟）开始给药过程，至细胞电流不再变化为止（化合物抑制达到稳态）。化合物每个浓度至少测试 3 个细胞($n \geq 3$)。所有检测化合物后给予单浓度 100 nM VX-150 作阳性对照。
- 15

4. 数据分析

- 数据采集分析处理采用 pClamp10（Molecular Devices 公司） GraphPad Prism 5（GraphPad Software 公司）和 Excel（Microsoft 公司）软件，所有数据均以平均值 ± 标准误差（Mean ± SEM）表示。化合物对电流的影响用以下公式计算：
- 20
- $$\text{抑制率}(\%) = [1 - \text{加药后电流的大小}(I_{\text{Drug}}) / \text{加药前电流的大小}(I_{\text{Control}})] \times 100。$$

剂量效应曲线利用 Hill 方程拟合： $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(X - \text{LogIC}_{50})})$ ，其中，Bottom 和 Top 分别表示抑制的最小数值和最大数值，X 表示化合物浓度的对数值，Y 表示 IC₅₀ 表示 $I_{\text{Drug}}/I_{\text{Control}}$ 数值，IC₅₀ 表示产生半数抑制效应的药物剂量。

25

结果如表 1、表 2、表 3 和表 4。

表 1: 本发明化合物对 Nav1.8 的通道活性 IC₅₀ 值(nM)

化合物	IC50(nM)
I-12	0.26±0.06 nM
VX-150	33.45±0.86 nM
VX548	0.34±0.04 nM

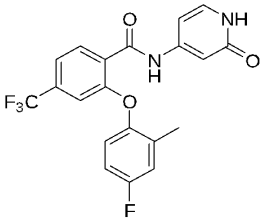
表 2: 本发明化合物在 1 nM 的浓度下对 Nav1.8 通道的百分阻滞活性

化合物	1 nM 百分抑制率(%)	化合物	1 nM 百分抑制率(%)
I-1	71%	I-32	50%
I-2	79%	I-33	86%
I-5	82%	I-36	50%
I-6	65%	I-38	33%
I-8	51%	I-39	51%

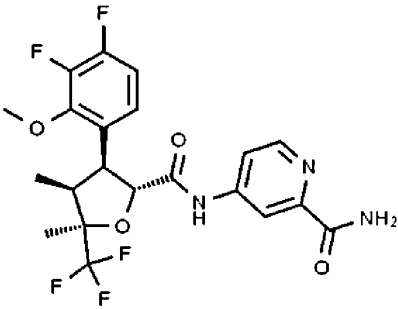
WO 2024/217344			PCT/CN2024/087393		
I-24	大鼠, mg/kg	1260	2.0	12.8	1.38
I-33	大鼠, mg/kg	2270	2.67	7.44	1.16
I-36	大鼠, mg/kg	4440	3.28	3.91	0.823
VX-150	大鼠, mg/kg	2510	1.08	13.9	1.09
VX-548	大鼠, mg/kg	804	0.67	20.7	0.92

表 6：代表性化合物灌胃药动学信息

化合物	种属/剂量 (mg/kg)	Tmax (h)	AUC0-t (ng*hr/mL)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (h)	F%
I-1	大鼠,10mg/kg	0.5	546	433	1.49	8.7%
I-3	大鼠, 5mg/kg	6.0	1770	381	2.08	62.4%
I-24	大鼠, 5mg/kg	2.0	1950	244	2.73	30.95%
I-33	大鼠,5mg/kg	6.0	8640	623	5.12	38.9%
I-36	大鼠, 5mg/kg	4.3	4410	386	3.15	38.9%
VX-150	大鼠,10mg/kg	2.0	3810	723	2.88	30.4%
VX-548	大鼠, 5 mg/kg	0.5	518	157	2.68	14%



备注：VX-150 表示 WO2014120808 中结构为 的化合物，VX548

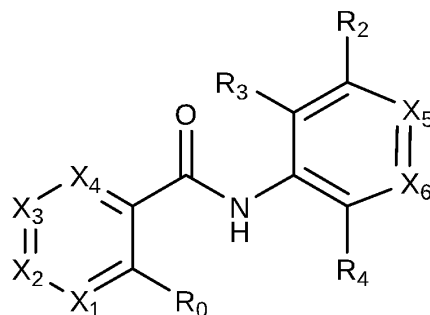


5 为靶向 Nav1.8 临床三期药物，结构为 ，CAS 号 2649467-58-1。

10 以上各实施例仅用以举例说明本发明的技术方案，而非对其限制。尽管参照前述各实施例对本发明进行了详细的说明，本领域的普通技术人员应当理解：在没有脱离本发明权利要求所限定的精神和实质的范围内，可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改，或者对其中部分或者全部技术特征进行等同替换；而这些修改或者替换仍然在本发明权利要求所限定的范围内。

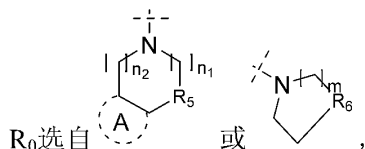
权利要求

1、一种式 I 化合物，或其互变异构体、立体异构体，其氘代物或药学上可接受的盐，



I

其中：



环A选自取代或未取代的C6-C10芳基、取代或未取代的5-10元杂芳基，其中所述取代是指被选自下组的1、2、3或4个取代基取代：卤素、C1-C6烷基、卤代C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤代C1-C6烷氧基、C2-C6烯基、卤代C2-C6烯基、C2-C6烯氧基、卤代C2-C6烯氧基、C2-C6炔基、卤代C2-C6炔基、C2-C6炔氧基、卤代C2-C6炔氧基、C3-C6环烷基、C3-C6环烷氧基；

n_1 选自 0、1、2、3 或 4； n_2 选自 0 或 1； m 选自 0、1、2、3 或 4；

R_5 选自 O、S、C=O、 $CR_{5a}R_{5b}$ 或 NR_{5c} ，其中所述 R_{5a} 和 R_{5b} 各自独立地选自氢、卤素；所述 R_{5c} 选自氢、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C3-C6 环烷基，其中所述取代是指被选自下组的 1、2 或 3 个取代基取代：卤素、C1-C4 烷基、卤素取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤素取代的 C1-C4 烷氧基；

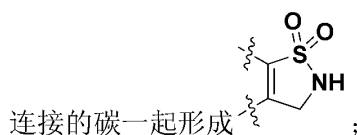
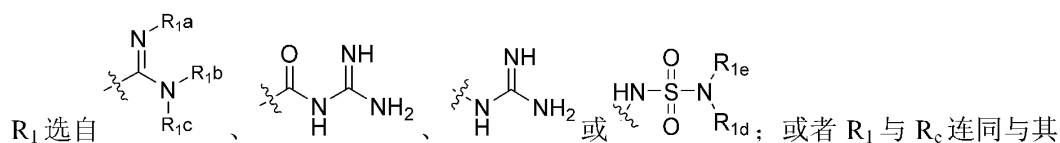
R_6 选自 O、S、C=O、 $CR_{6a}R_{6b}$ 或 NR_{6c} ，其中所述 R_{6a} 和 R_{6b} 各自独立地选自氢、卤素；或者 $CR_{6a}R_{6b}$ 一起形成取代或未取代的 C3-C6 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、[取代或未取代的 C3-C6 环烷基]并[取代或未取代的苯基]、[取代或未取代的 C3-C6 环烷基]并[取代或未取代的 5-6 元杂芳基]、[取代或未取代的 3-8 元杂环基]并[取代或未取代的苯基]、[取代或未取代的 3-8 元杂环基]并[取代或未取代的 5-6 元杂芳基]、[取代或未取代的环戊烯基]并[取代或未取代的苯基]、或[取代或未取代的环戊烯基]并[取代或未取代的 5-6 元杂芳基]；所述 R_{6c} 选自氢、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C3-C6 环烷基，其中所述取代是指被选自下组的 1、2 或 3 个取代基取代：卤素、C1-C4 烷基、卤素取代的 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤素取代的 C1-C4 烷氧基；

X_1 选自 N 或 CR_a ， X_2 选自 N 或 CR_b ， X_3 选自 N 或 CR_c ， X_4 选自 N 或 CR_d ，且 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中至多存在两个 N；

- R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 每次出现时独立地选自氢、卤素、氰基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、卤代 C2-C6 烯基、C2-C6 烯氧基、卤代 C2-C6 烯氧基、C2-C6 炔基、卤代 C2-C6 炔基、C2-C6 炔氧基、卤代 C2-C6 炔氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环烷氧基；特别地， R_a 为氢； R_b 选自 -CF₃、甲基、环丙基、异丙基或 -Cl； R_c 选自 -Cl、-CF₃、氰基或乙炔基； R_d 选自氢、-Cl、-F；

X_5 和 X_6 之一为 CR_1 ，另一个选自 N 或 CR_c ；

- R_c 每次出现时选自氢、卤素、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、卤代 C2-C6 烯基、C2-C6 烯氧基、卤代 C2-C6 烯氧基、C2-C6 炔基、卤代 C2-C6 炔基、C2-C6 炔氧基、卤代 C2-C6 炔氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环烷氧基；
10 优选选自 -Cl、-F、Br、氢、甲氧基、甲基；



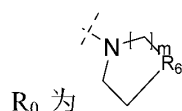
其中 R_{1a} 选自氢、-CN、-OH、C1-C6 烷氧基； R_{1b} 、 R_{1c} 、 R_{1e} 和 R_{1d} 各自独立地选自氢、C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基；

- 15 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自氢、卤素、取代或未取代的 C1-C3 烷基、取代或未取代的 C1-C3 烷氧基、取代或未取代的 C3-C6 环烷基，其中所述取代是指被选自下组的 1、2 或 3 个取代基取代：C1-C4 烷基、卤素、-CN、-NO₂ 或 -NH₂。

2、根据权利要求 1 所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体，其氘代物或药学上可接受的盐，其中，

- 20 R_0 为
-
- ，选自取代或未取代的咪唑啉基、取代或未取代的异咪唑啉基、取代或未取代的 1,2,3,4-四氢喹啉基、取代或未取代的四氢异喹啉基、取代或未取代的 4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶基、取代或未取代的 4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶基，其中所述取代的取代基选自卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、苯基或卤代 C1-C4 烷基。

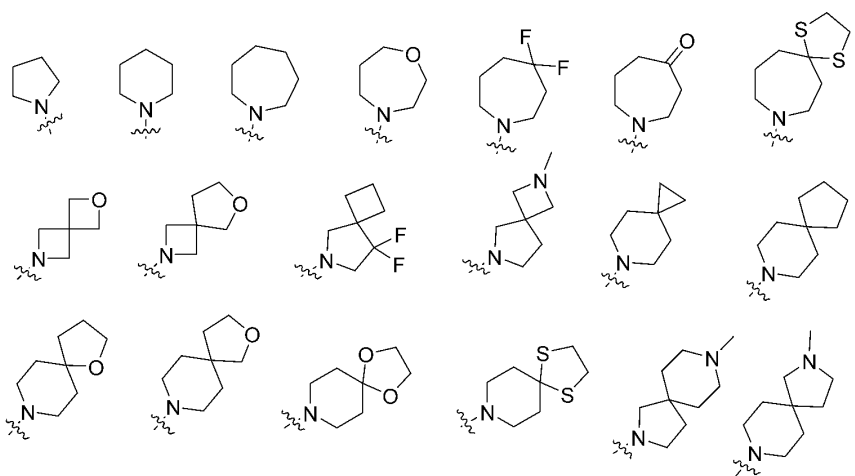
- 3、根据权利要求 1 所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体，其氘代物或药学上可接受的盐，其中，



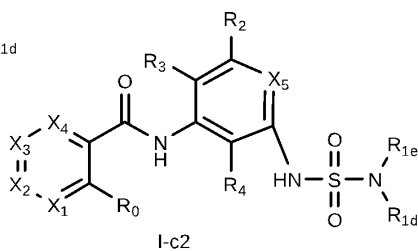
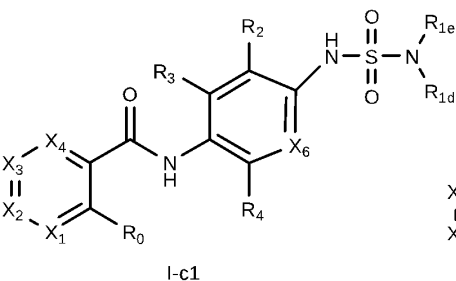
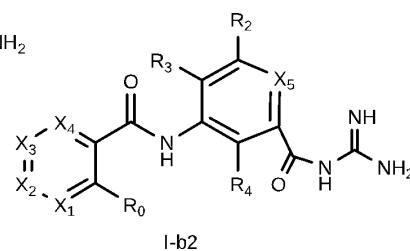
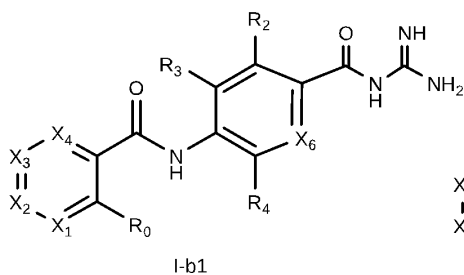
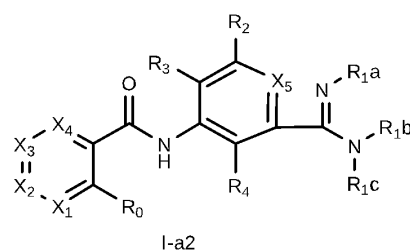
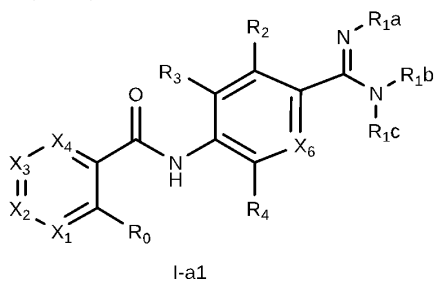
，选自取代或未取代的四氢吡咯、取代或未取代的哌啶、取代或未取代的吗啉、取代或未取代的硫代吗啉、取代或未取代的哌嗪、取代或未取代的氮杂环庚烷、取代或未取代的 1,4-氧杂氮杂环庚烷、取代或未取代的氮杂螺[2.5]辛烷、取代或未取代的螺[茛-1,4'-哌啶]基、取代或未取代的 4,5-二氢螺[哌啶-4, 7'-噻吩并[2, 3-c]吡喃]基、取代或未取

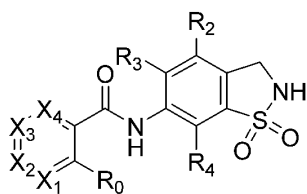
代的 3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-哌啶]基, 其中所述取代的取代基选自卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、苯基或卤代 C1-C4 烷基;

优选选自以下基团:



- 5 4、根据权利要求 1 所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体, 其氘代物或药学上可接受的盐, 其中, 式 I 化合物选自如下式 I-a1、式 I-a2、式 I-b1、式 I-b2、式 I-c1、式 I-c2、式 I-d 化合物:

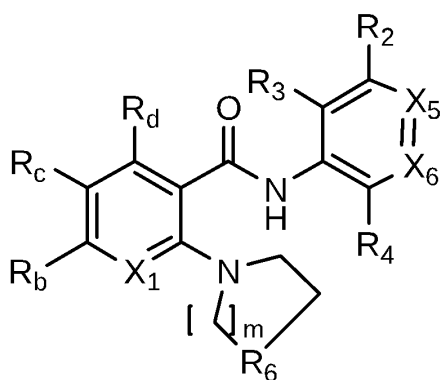




1-d

其中, X_5 和 X_6 为 N 或者 CR_e , X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 R_0 、 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{1c} 、 R_{1d} 、 R_{1e} 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_e 的定义同相应权利要求。

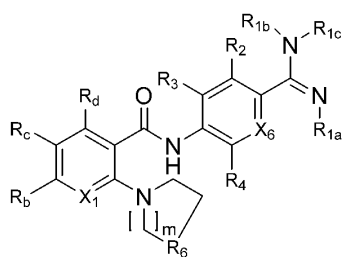
5 根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体, 其氘代物或药学上可接受的盐, 其中, 式 I 化合物选自如下式 II 化合物:



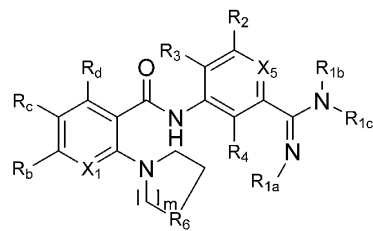
II

其中, X_1 为 C 或 N; m 、 R_6 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_5 、 X_6 的定义同相应权利要求;

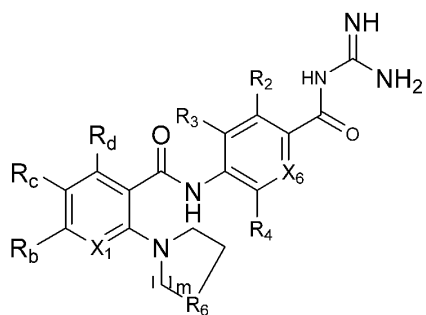
10 优选地, 式 II 化合物选自如下式 II-a1、式 II-a2、式 II-b1、式 II-b2、式 II-c1、式 II-c2、式 II-d 化合物:



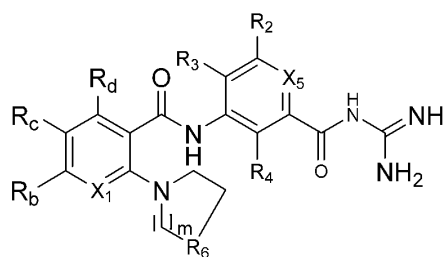
II-a1



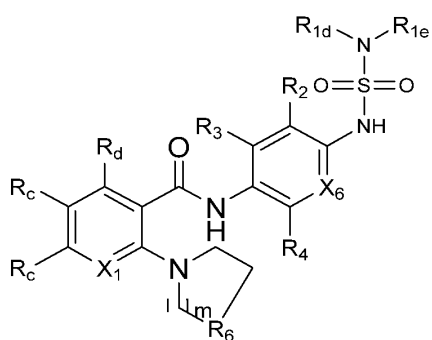
II-a2



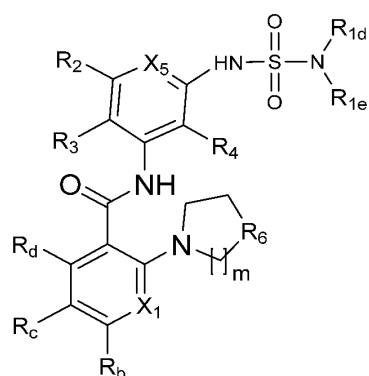
II-b1



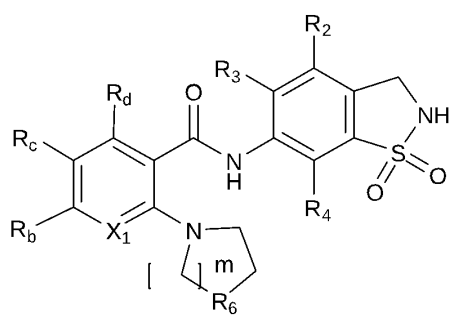
II-b2



II-c1



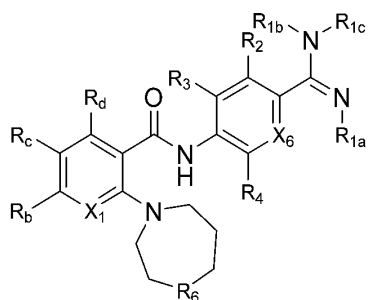
II-c2



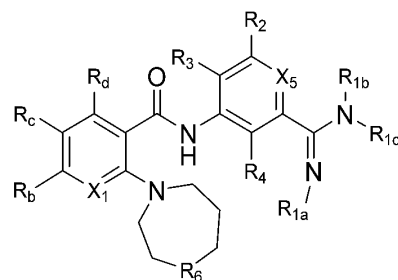
II-d

其中, X_1 、 m 、 R_6 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_5 、 X_6 、 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_{1c} 、 R_{1d} 、 R_{1e} 的定义同相应权利要求;

优选地, 式 II-a1 和式 II-a2 化合物选自如下式 II-a1-1 或式 II-a2-1 化合物:



II-a1-1



II-a2-1

其中,

R_{1a} 选自氢、-CN、-OH 或 C1~C6 烷氧基, 优选为-OH;

R_{1b} 和 R_{1c} 各自独立地选自氢、C1~C6 烷基, 优选为氢;

5 R_6 为-CH₂、-C=O 或-CF₂;

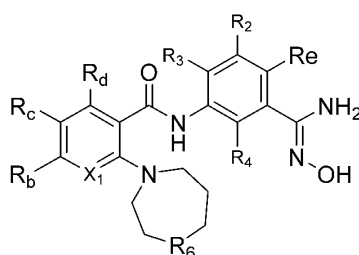
R_b 、 R_c 和 R_d 各自独立地选自氢、卤素、氰基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、卤代 C2-C6 烯基、C2-C6 烯氧基、卤代 C2-C6 烯氧基、C2-C6 炔基、卤代 C2-C6 炔基、C2-C6 炔氧基、卤代 C2-C6 炔氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环烷氧基; 优选地, R_b 、 R_c 和 R_d 各自独立地选自氢、氯、氟、C1-C4 烷基、C2-C4 炔基、C3-C6 环烷基、三氟甲基;

X_1 为 N 或者 CH;

X_5 和 X_6 为 N 或者 CR_e, R_e 每次出现时选自氢、卤素、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、卤代 C2-C6 烯基、C2-C6 烯氧基、卤代 C2-C6 烯氧基、C2-C6 炔基、卤代 C2-C6 炔基、C2-C6 炔氧基、卤代 C2-C6 炔氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环烷氧基; 优选地, R_e 每次出现时选自氢、氟、氯、Br、甲氧基或甲基;

R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自氢、卤素、取代或未取代的 C1-C3 烷基、取代或未取代的 C1-C3 烷氧基、取代或未取代的 C3-C6 环烷基, 其中所述取代是指被选自下组的 1、2 或 3 个取代基取代: 甲基、-F、-CN、-NO₂ 或-NH₂;

优选地, 式 II-a2-1 化合物选自如下式 II-a2-1-A 化合物:



II-a2-1-A

20

R_e 选自氢、F、Cl、Br、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基, 优选为氢、F、Cl 或 Br, 更优选为氢或 F, 特别是 F;

R_6 为-CH₂、-C=O 或-CF₂;

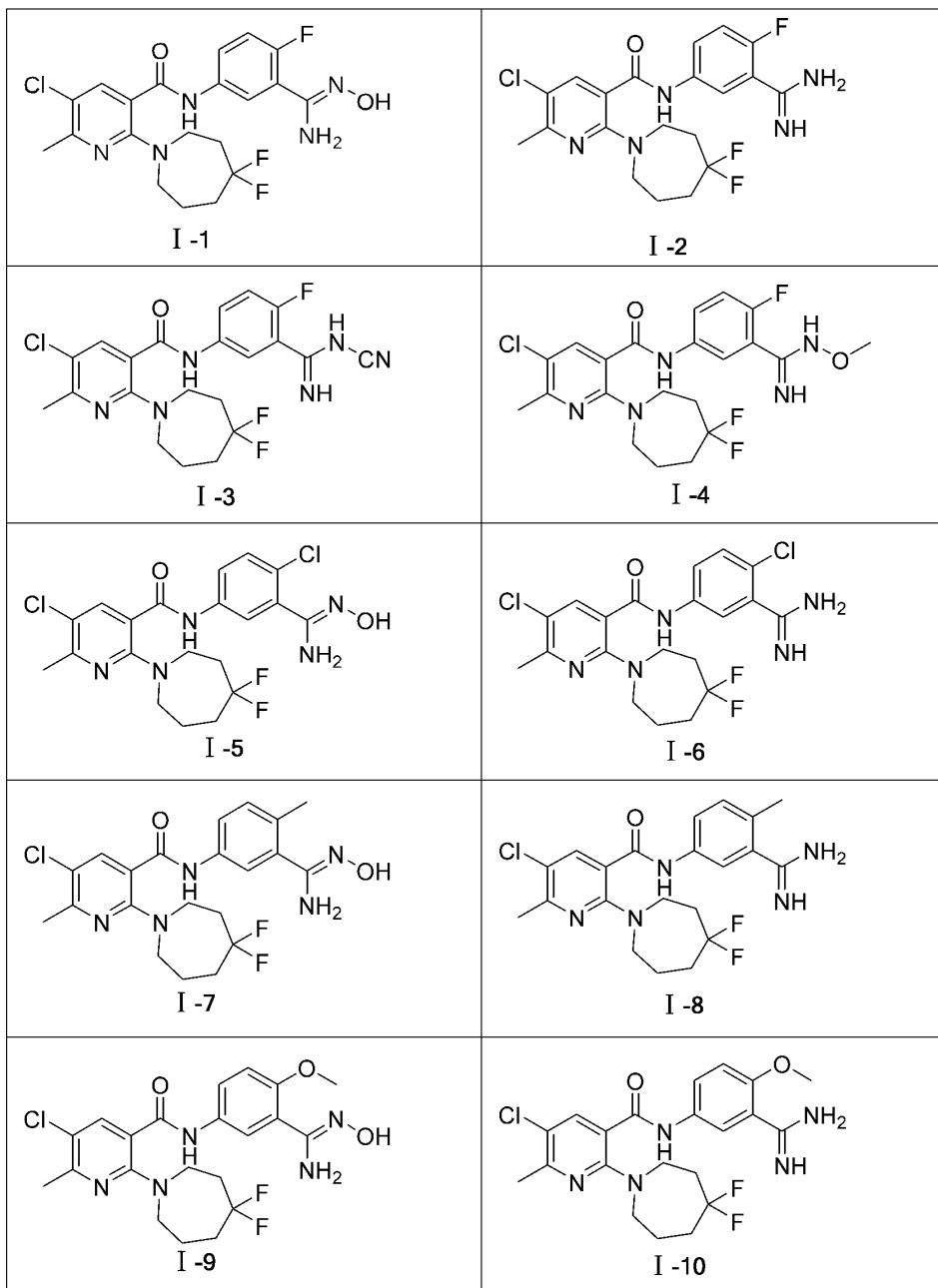
R_b 、 R_c 和 R_d 各自独立地选自氢、卤素、氰基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6

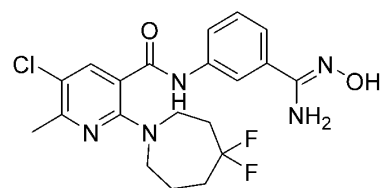
烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、卤代 C2-C6 烯基、C2-C6 烯氧基、卤代 C2-C6 烯氧基、C2-C6 炔基、卤代 C2-C6 炔基、C2-C6 炔氧基、卤代 C2-C6 炔氧基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环烷氧基；优选地，R_b、R_c 和 R_d 各自独立地选自氢、氯、氟、C1-C4 烷基、C2-C4 炔基、C3-C6 环烷基、三氟甲基；

5 X₁ 为 N 或者 CH；

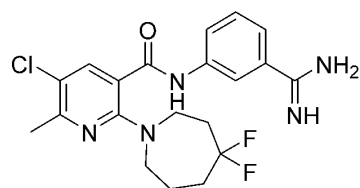
R₂、R₃ 和 R₄ 的定义同相应权利要求。

6、根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体，其氘代物或药学上可接受的盐，其中，式 I 化合物选自下列化合物：

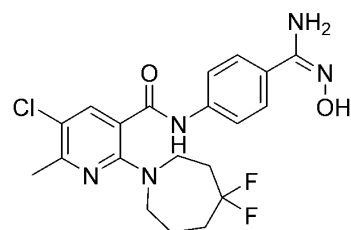




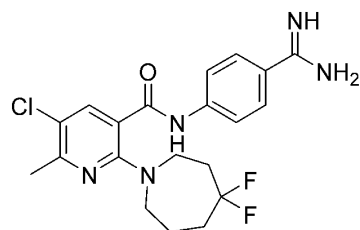
I -11



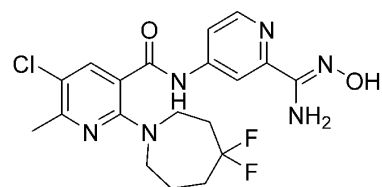
I -12



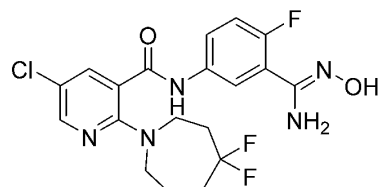
I -13



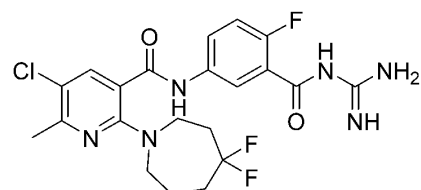
I -14



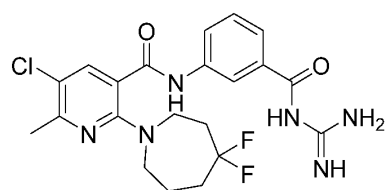
I -15



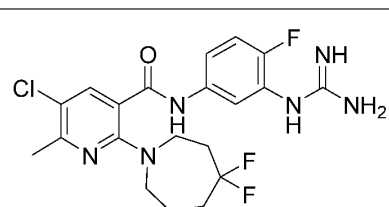
I -16



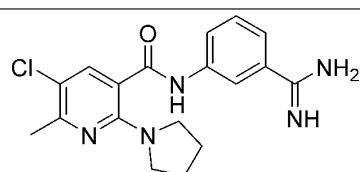
I -17



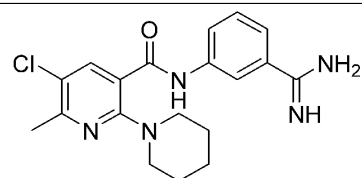
I -18



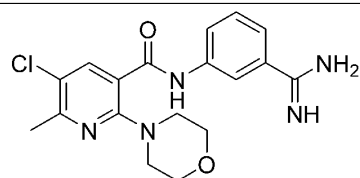
I -19



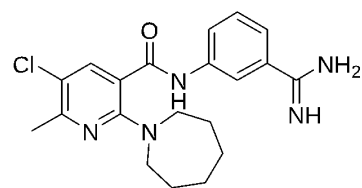
I -20



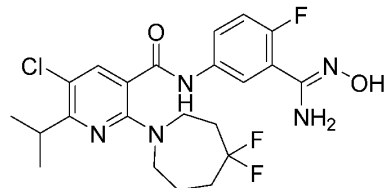
I -21



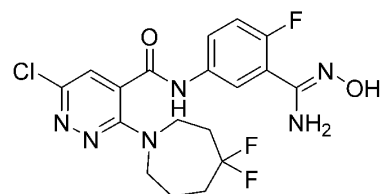
I -22



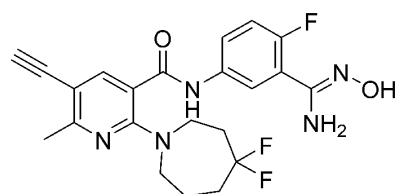
I -23



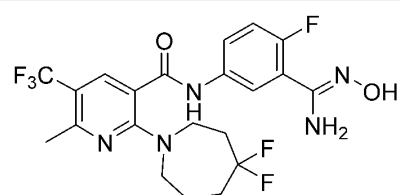
I -24



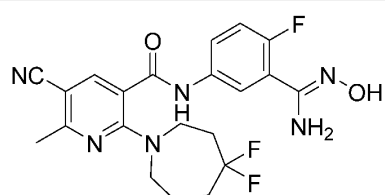
I -25



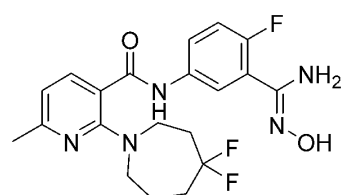
I -26



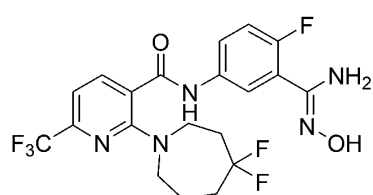
I -27



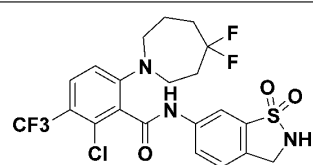
I -28



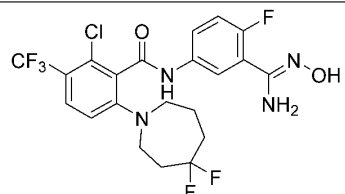
I -29



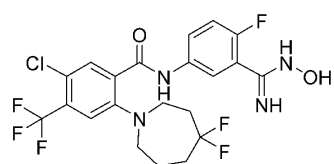
I -30



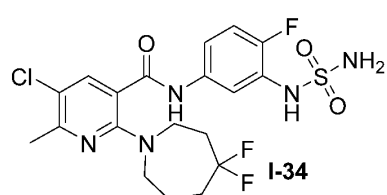
I-31



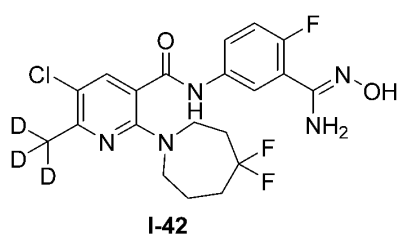
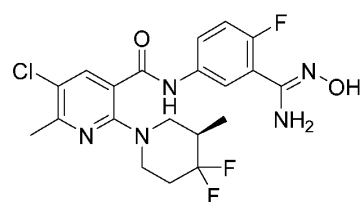
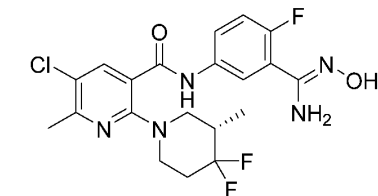
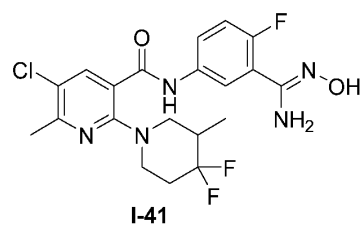
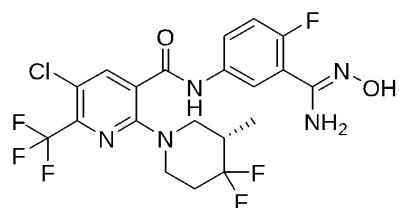
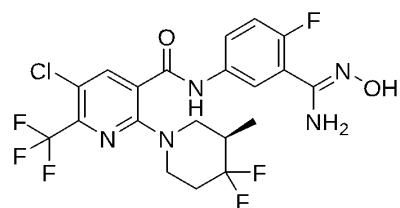
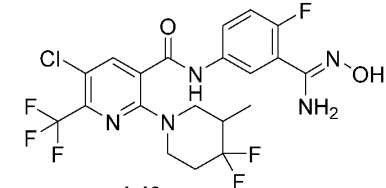
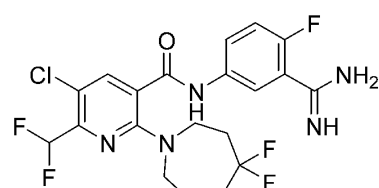
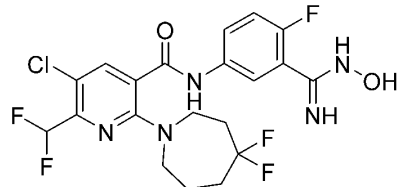
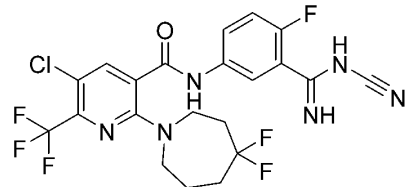
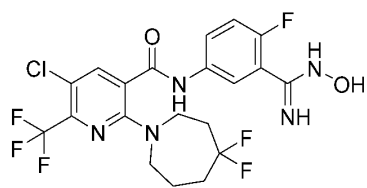
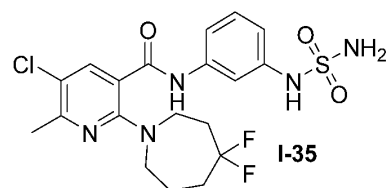
I-32

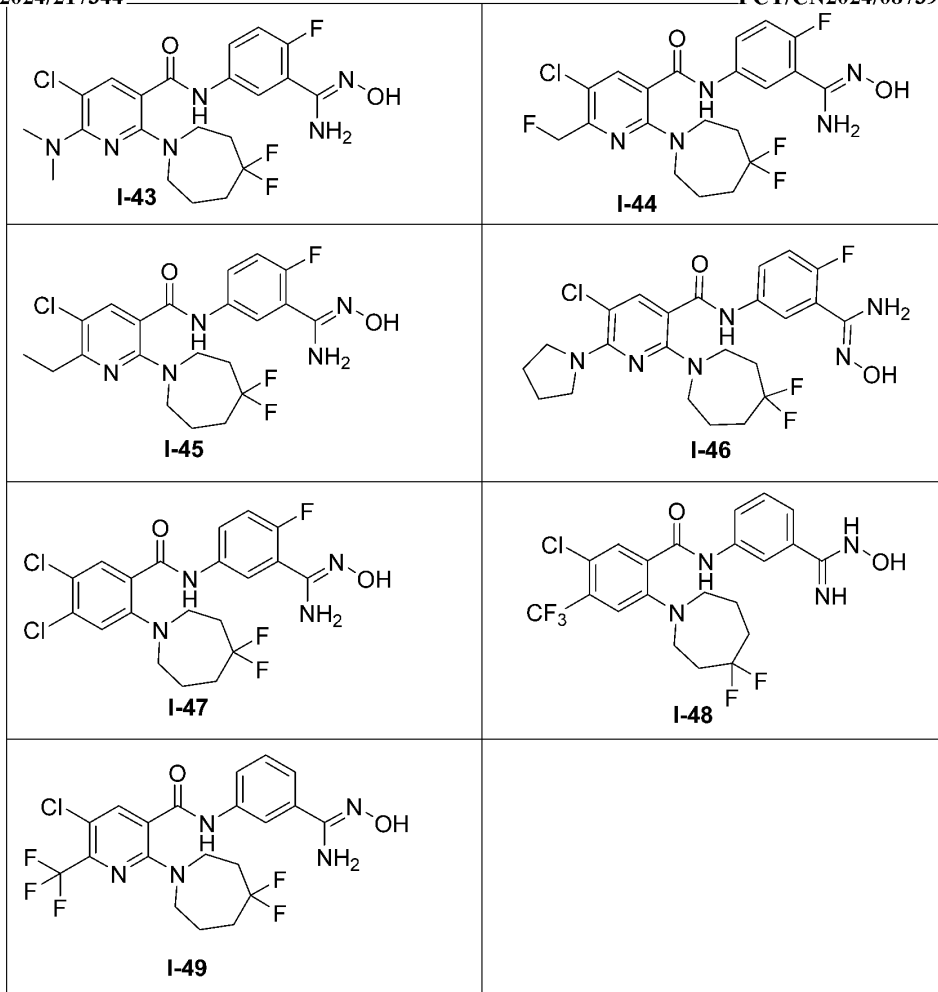


I-33



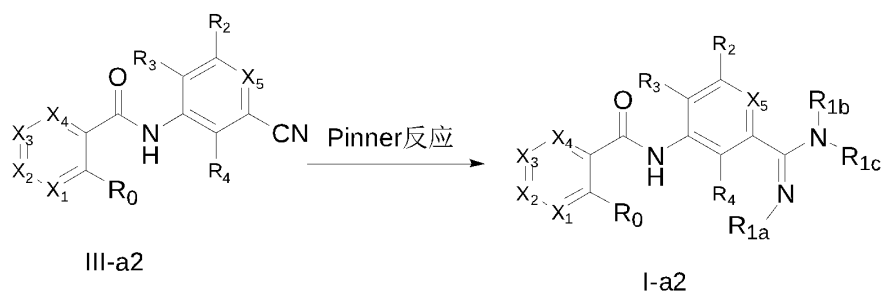
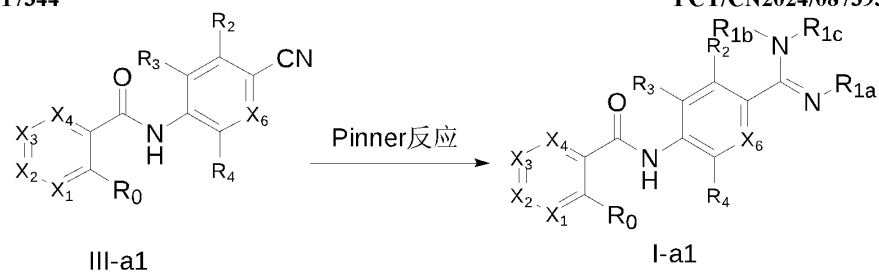
I-34





。

7、一种权利要求 1-6 任一项所述的化合物的制备方法,该方法通过以下反应路线实现:
路线一:

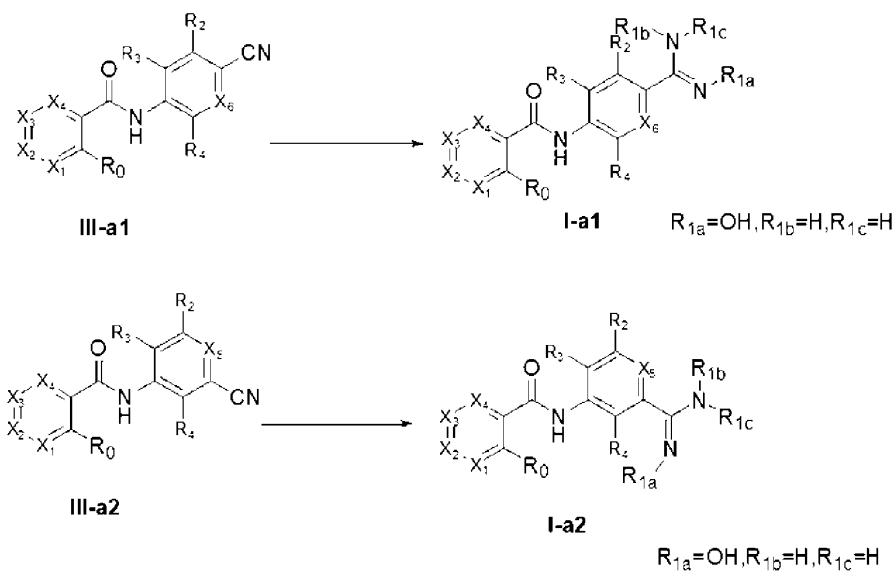


III-a1 或 III-a2 发生 Pinner 反应生成 Pinner 盐，随后与 $\text{NR}_{1b}\text{R}_{1c}$ 和 NR_{1a} 反应制备 I-a1 或 I-a2；

其中，各取代基定义同相应权利要求；

5

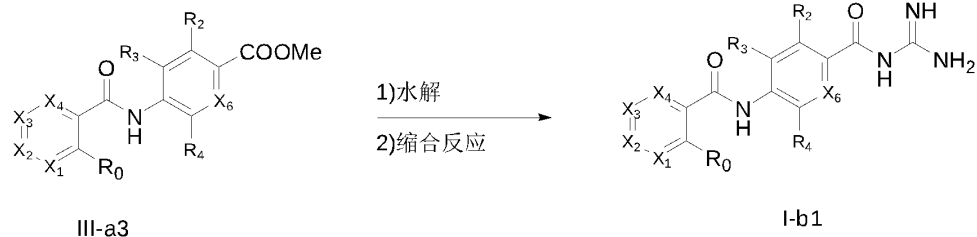
路线二：



III-a1 或 III-a2 与羟胺或羟胺的盐反应获得 I-a1 或 I-a2；

其中， R_{1a} 为 OH， R_{1b} 为 H， R_{1c} 为 H，其余各取代基定义同相应权利要求；

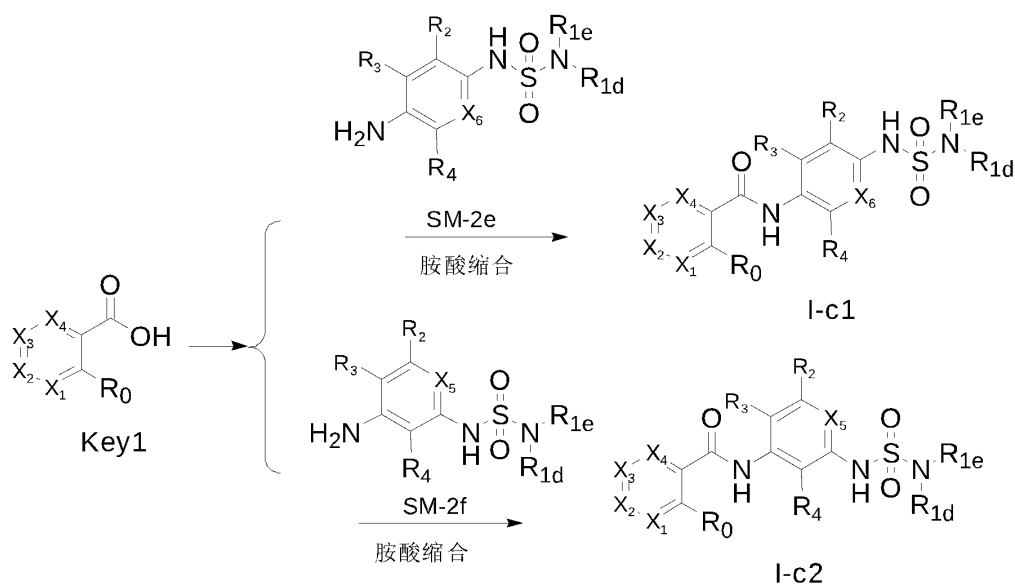
路线三：



III-a3 或 III-a4 通过水解得到酸，随后将酸制备成酰氯，再与胍发生缩合反应制备 I-b1 或 I-b2;

其中，各取代基定义同相应权利要求;

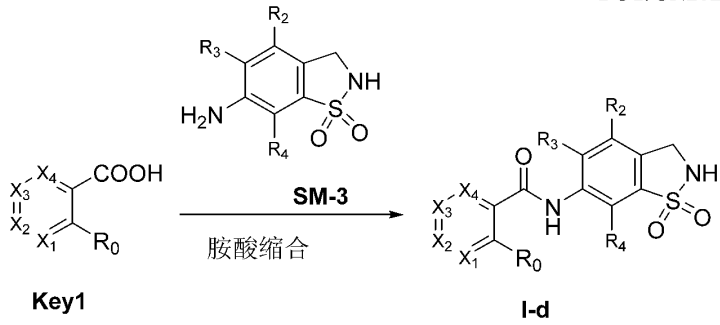
5 路线四:



Key1 和 SM-2e 或 SM-2f 通过胺酸缩合反应制备 I-c1 或 I-c2;

其中，各取代基定义同相应权利要求;

路线五:



Key1 和 SM-3 通过胺酸缩合反应制备 I-d;
其中, 各取代基定义同相应权利要求。

8、一种药物组合物, 其包括选自权利要求 1-6 任一项所述的化合物, 其互变异构体、
5 立体异构体, 其氘代物和药学上可接受的盐中的一种或多种, 以及任选的药学上可接受的
辅料。

9、权利要求 1-6 任一项所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体, 其氘代物或药
学上可接受的盐或权利要求 8 所述的药物组合物在制备 Nav1.8 抑制剂中的用途。

10、权利要求 1-6 任一项所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体, 其氘代物或
10 药学上可接受的盐或权利要求 8 所述的药物组合物在制备预防 and/或治疗与 Nav1.8 通道活性
异常表达相关的疾病的药物中的用途;

优选地, 与 Nav1.8 通道活性异常表达相关的疾病包括疼痛疾病、瘙痒症、急性或慢性
瘙痒、哮喘、多发性硬化症、心律失常、房颤、心衰、Brugada 综合症、肾结石、癫痫、惊
厥、夏-马-图三氏综合症、失禁。

15

20

25

30