

季铵化合物及其药物用途

技术领域

本公开属于医药领域，涉及季铵化合物及其药物用途。

5

背景技术

神经肌肉阻滞剂(Neuromuscular-blocking drugs, NMBD)在麻醉学领域扮演着重要角色，可根据作用机理和效果分为非去极化性和去极化性两类。非去极化性药物（例如维库溴铵）通过竞争性地结合神经-肌肉接头的胆碱受体，阻断乙酰胆碱的作用，导致肌肉麻痹。而去极化性药物（如琥珀卡因）则干扰神经末梢细胞膜的电位，阻止肌肉正常收缩。

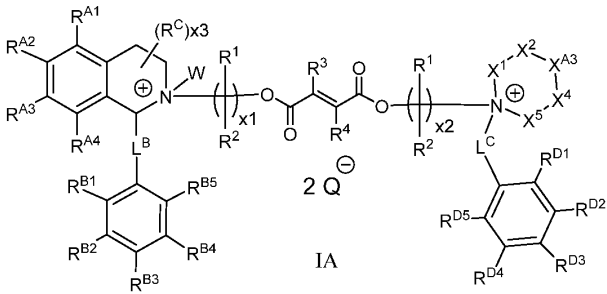
10

WO2014005122 公开了一系列非去极化的超短效、短效、中效的神经肌肉阻滞剂，其中由所述药剂诱导的神经肌肉阻滞(NMB)是可逆的，例如可通过施用半胱氨酸或相关化合物进行逆转。

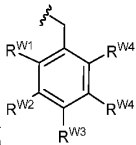
15

发明内容

本公开（The disclosure）提供了式 IA 所示的化合物或其可药用盐，



其中：



20

W 选自-C(R^aR^bR^c)或

Q[⊖] 各自独立地选自药学上可接受的阴离子；

R³、R⁴ 各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

L^B、L^C 各自独立地选自-C(R^aR^bR^c)或亚烷基，所述的亚烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、硝基、羧基、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氧代基、硫代基或磺酰基所取代，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

25

当 L^B 为 $-C(R^aR^bR^c)-$ 时, 则不存在具有 $R^{B1} \sim R^{B5}$ 取代基的苯基;

当 L^C 为 $-C(R^aR^bR^c)-$ 时, 则不存在具有 $R^{D1} \sim R^{D5}$ 取代基的苯基;

X^{A3} 选自化学键、 $-O-$ 、 $-C(R^dR^e)-$ 、 $-N(R^f)-$ 、 $-S(O)_2-$;

X^1 、 X^5 各自独立地为 $-C(R^gR^h)-$;

5 X^2 、 X^4 各自独立地为 $-C(R^iR^j)-$;

R^f 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基所取代, 所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代;

R^1 、 R^2 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^C 、 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 、 R^{W1} 、 R^{W2} 、 R^{W3} 、 R^{W4} 、 R^{W5} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 各自独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷氧基、甲磺酰基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环, 所述的烷基、烷氧基、碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代,

或者, R^1 和 R^2 、 R^d 和 R^e 、 R^g 和 R^h 或 R^i 和 R^j 中的一组或多组与相连的原子一起形成氧代基、硫代基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环, 所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基所取代, 所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代,

或者, R^g 和 R^i 与相连的原子一起形成 3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环, 所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基所取代, 所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代,

或者, 任意两个相邻的 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 一起形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、 $-CH_2-O-CH_2-$,

25 或者, 任意两个相邻的 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 一起形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、 $-CH_2-O-CH_2-$,

或者, 任意两个相邻的 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 一起形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、 $-CH_2-O-CH_2-$,

或者, 任意两个相邻的 R^{W1} 、 R^{W2} 、 R^{W3} 、 R^{W4} 、 R^{W5} 一起形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、 $-CH_2-O-CH_2-$;

30 当 X^{A3} 选自化学键、 $-C(R^dR^e)-$ 时,

(i) R^d 、 R^e 不能同时为氢, 或者,

(ii) R^d 和 R^e 、 R^g 和 R^h 或 R^i 和 R^j 中的一组或多组与相连的原子一起形成氧代基、硫代基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环, 所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基所取代, 所述的烷基、烷氧基任选地被一

个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，或者，

- (iii) R^g 和 R^i 与相连的原子一起形成 3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；
当 X^{A3} 为 -O- 时，

- (i) R^g 和 R^h 或 R^i 和 R^j 中的一组或多组与相连的原子一起形成氧代基、硫代基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，或者，

- (ii) R^g 和 R^i 与相连的原子一起形成 3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

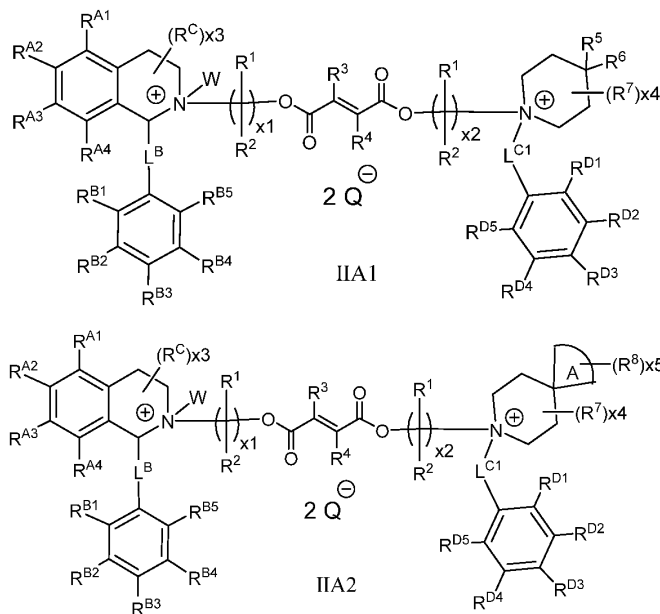
x_1 选自 1、2、3、4、5、6；

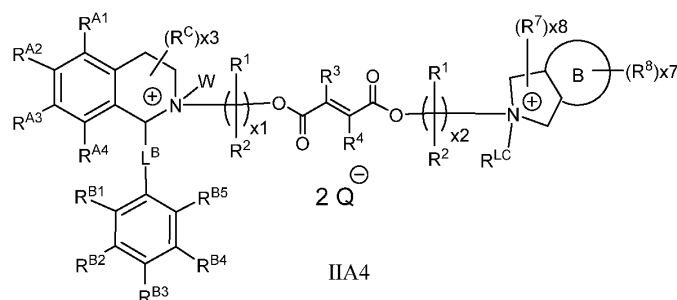
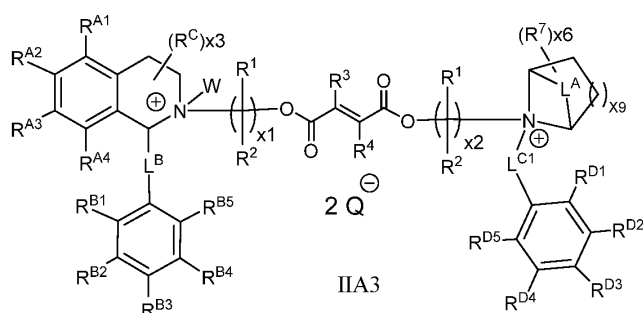
x_2 选自 1、2、3、4、5、6；

x_3 选自 0、1、2、3、4、5。

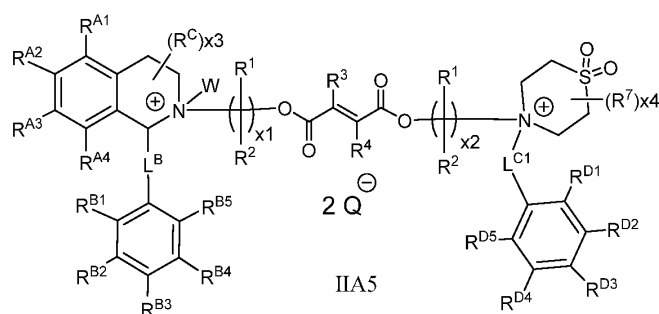
- 在一些实施方案中，其中 X^{A3} 选自化学键、 $-C(R^dR^e)-$ 或 $-S(O)_2-$ ， R^d 、 R^e 如前述中所定义。

在一些实施方案中，其中式 IA 所示的化合物选自式 IIA1、式 IIA2、式 IIA3、式 IIA4 或式 IIA5 所示的化合物或其可药用盐，





或



环 A、环 B 各自独立地选自 3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环
5 或 5 至 10 元杂芳环；

L^A 选自亚烷基或杂亚烷基，所述的亚烷基或杂亚烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、硝基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氧代基、硫代基或磺酰基所取代，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

10 L^{C1} 为亚烷基，所述的亚烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、硝基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氧代基、硫代基或磺酰基所取代，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

15 R^{LC} 为 C_{1-6} 烷基，所述的烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 各自独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷氧基、甲磺酰基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的烷基、烷氧基、

碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，且 R^5 、 R^6 不能同时为氢，

或者， R^5 和 R^6 与相连的原子一起形成氧代基、硫代基；

x_4 各自独立地选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8；

5 x_5 选自 0、1、2、3、4；

x_6 各自独立地选自 0、1、2、3、4、5、6；

x_7 选自 0、1、2、3、4；

x_8 选自 0、1、2、3、4；

x_9 选自 0、1、2、3；

10 W 、 $Q^\ominus$ 、 L^B 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^C 、 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 、 x_1 、 x_2 、 x_3 如前述中所定义。

在一些实施方案中，其中环 A 为 3 至 10 元杂环。在一些实施方案中，其中环 A 选自噁丁环、吡丁啉环、噻丁环、四氢吡咯环、四氢呋喃环、四氢噻吩环、哌啶环、四氢吡喃环、四氢噻喃环。在一些实施方案中，其中环 A 为噁丁环。。

15 在一些实施方案中，其中环 B 选自 6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环。在一些实施方案中，其中环 B 选自苯环、吡啶环、吡喃环、噻喃环。在一些实施方案中，其中环 B 选自苯环、吡啶环。

在一些实施方案中，其中 L^A 选自 $-(CR^kR^l)_a-O-(CR^kR^l)_b-$ 、 $-(CR^kR^l)_a-S-(CR^kR^l)_b-$ 、 $-(CR^kR^l)_a-N(R^f)-(CR^kR^l)_b-$ 、 $-(CR^kR^l)_c-$ ，优选 $-(CR^kR^l)_a-O-(CR^kR^l)_b-$ 、 $-(CR^kR^l)_c-$ ，

20 R^k 、 R^l 各自独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷氧基、甲磺酰基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的烷基、烷氧基、碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，

25 或者， R^k 和 R^l 与相连的原子一起形成氧代基、硫代基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

30 a 各自独立地选自 0、1、2、3、4、5；

b 各自独立地选自 0、1、2、3、4、5；

c 各自独立地选自 1、2、3、4、5、6；

R^f 如前述中所定义。

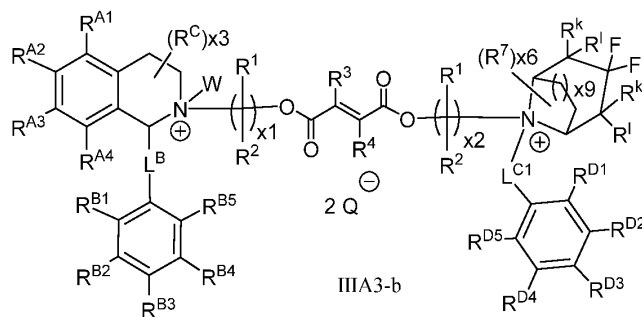
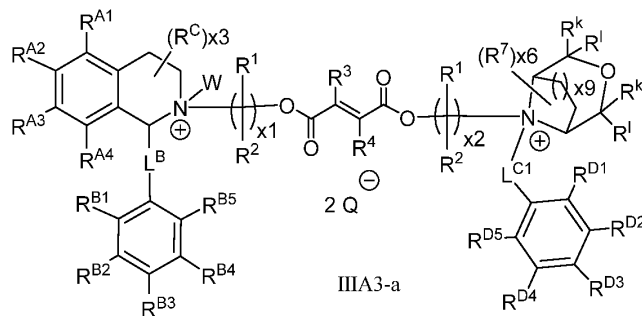
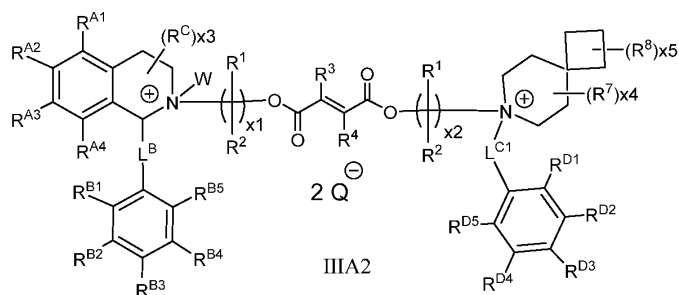
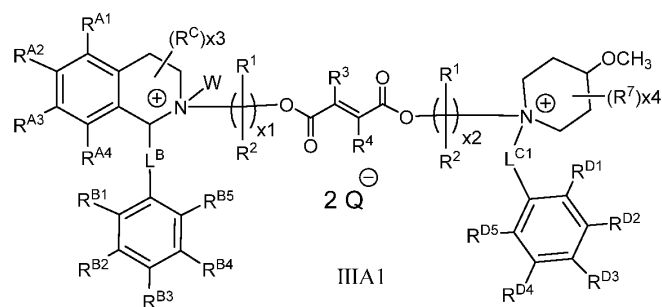
在一些实施方案中，其中 a 为 1。

35 在一些实施方案中，其中 b 为 1。

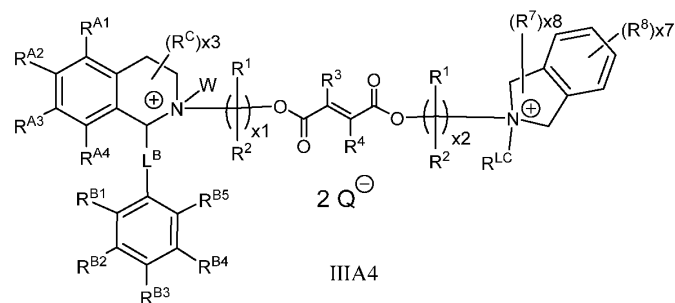
在一些实施方案中，其中 L^A 为 $-(CR^kR^l)-O-(CR^kR^l)-$ 。

在一些实施方案中，其中 R^5 、 R^6 不能同时为氢，各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中，其中 R^5 、 R^6 不能同时为氢，各自独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、甲氧基、乙氧基、丙氧基。在一些实施方案中，其中 R^5 、 R^6 不能同时为氢，各自独立地选自氢、氟、甲氧基。

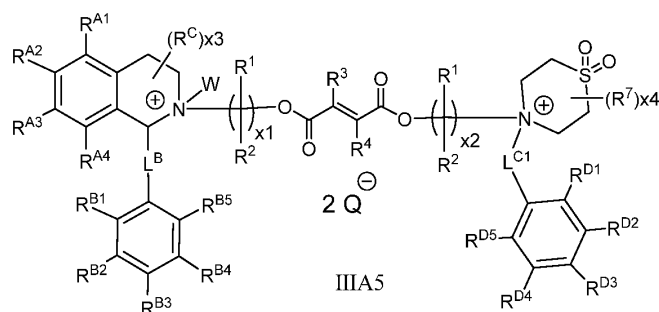
在一些实施方案中，其中式 IA 所示的化合物选自式 IIIA1、式 IIIA2、式 IIIA3、式 IIIA4 或式 IIIA5 所示的化合物或其可药用盐，



10



或



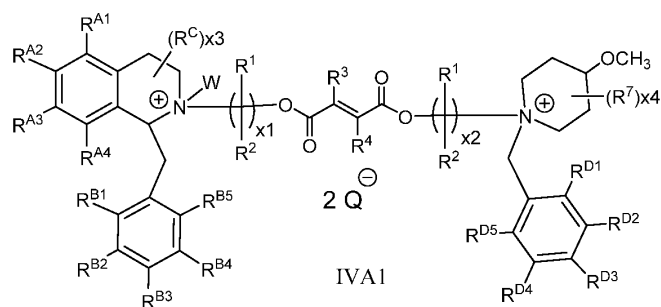
W、 $Q^{\ominus}$ 、 L^B 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^C 、 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 、 $x1$ 、 $x2$ 、 $x3$ 、 L^{C1} 、 R^{LC} 、 R^7 、 R^8 、 $x4$ 、 $x5$ 、

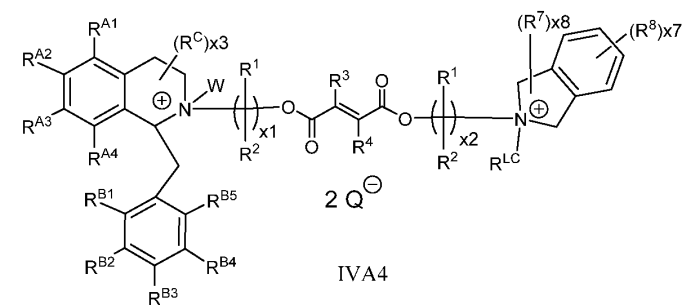
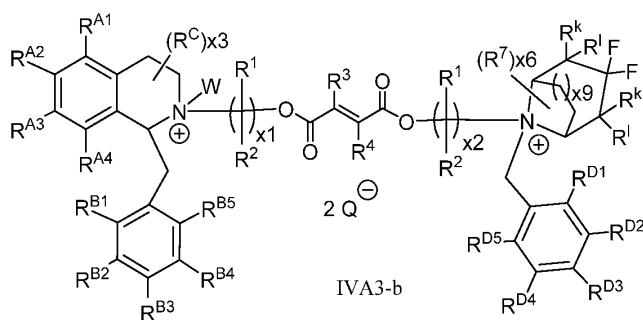
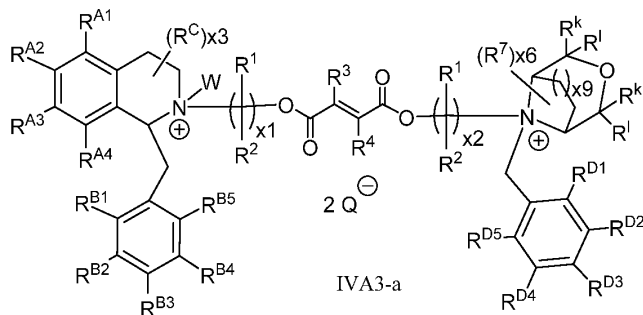
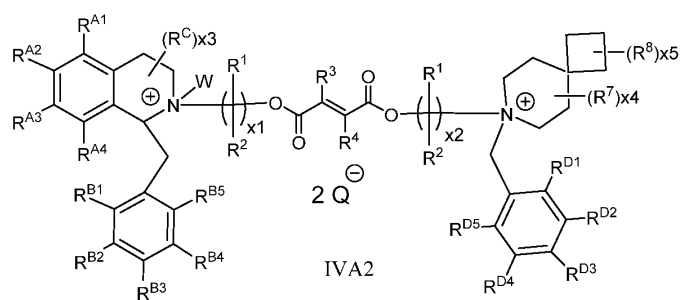
5 $x6$ 、 $x7$ 、 $x8$ 、 $x9$ 、 R^k 、 R^l 如前述所定义。

在一些实施方案中，其中 L^B 各自独立地选自化学键或 C_{1-6} 亚烷基，优选化学键、亚甲基、亚乙基、亚丙基，优选亚甲基。

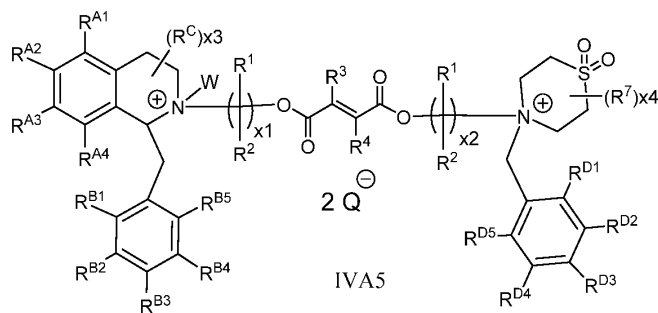
在一些实施方案中，其中 L^{C1} 各自独立地选自化学键或 C_{1-6} 亚烷基，优选化学键、亚甲基、亚乙基、亚丙基，优选亚甲基。

10 在一些实施方案中，其中式IA所示的化合物选自式IVA1、式IVA2、式IVA3、式IVA4或式IVA5所示的化合物或其可药用盐，





或



W、 $Q^{\ominus}$ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^C 、 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 、 x_1 、 x_2 、 x_3 、 R^{LC} 、 R^7 、 R^8 、 x_4 、 x_5 、 x_6 、 x_7 、 x_8 、 x_9 、 R^k 、 R^l 如前述中所定义。

在一些实施方案中，其中 R^{A1} 、 R^{A4} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B5} 均为氢。

5 在一些实施方案中，其中 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷氧基。

在一些实施方案中，其中 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 各自独立地选自氢、甲氧基、乙氧基、丙氧基。在一些实施方案中，其中 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 各自独立地选自氢、甲氧基。

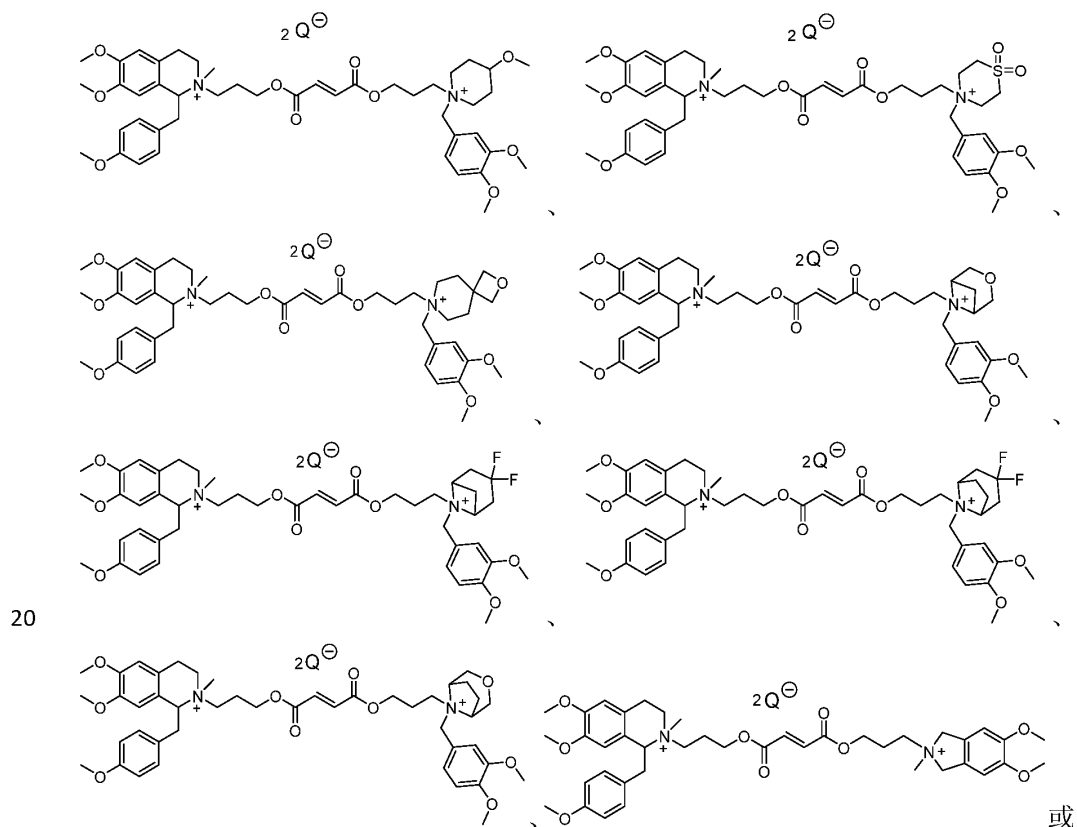
在一些实施方案中，其中 W 为甲基。

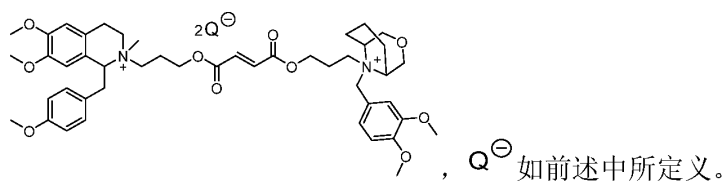
10 在一些实施方案中，其中 R^{D1} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 均为氢。

在一些实施方案中，其中 R^{D2} 、 R^{D3} 各自独立地选自氢、卤素、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、甲磺酰基。在一些实施方案中，其中 R^{D2} 、 R^{D3} 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、 $-C(O)-$ 甲基、 $-C(O)-$ 乙基、甲氧基、乙氧基、甲磺酰基。在一些实施方案中，其中 R^{D2} 、 R^{D3} 各自独立地选自氢、氟、溴、 $-C(O)-$ 乙基、甲氧基、甲磺酰基。

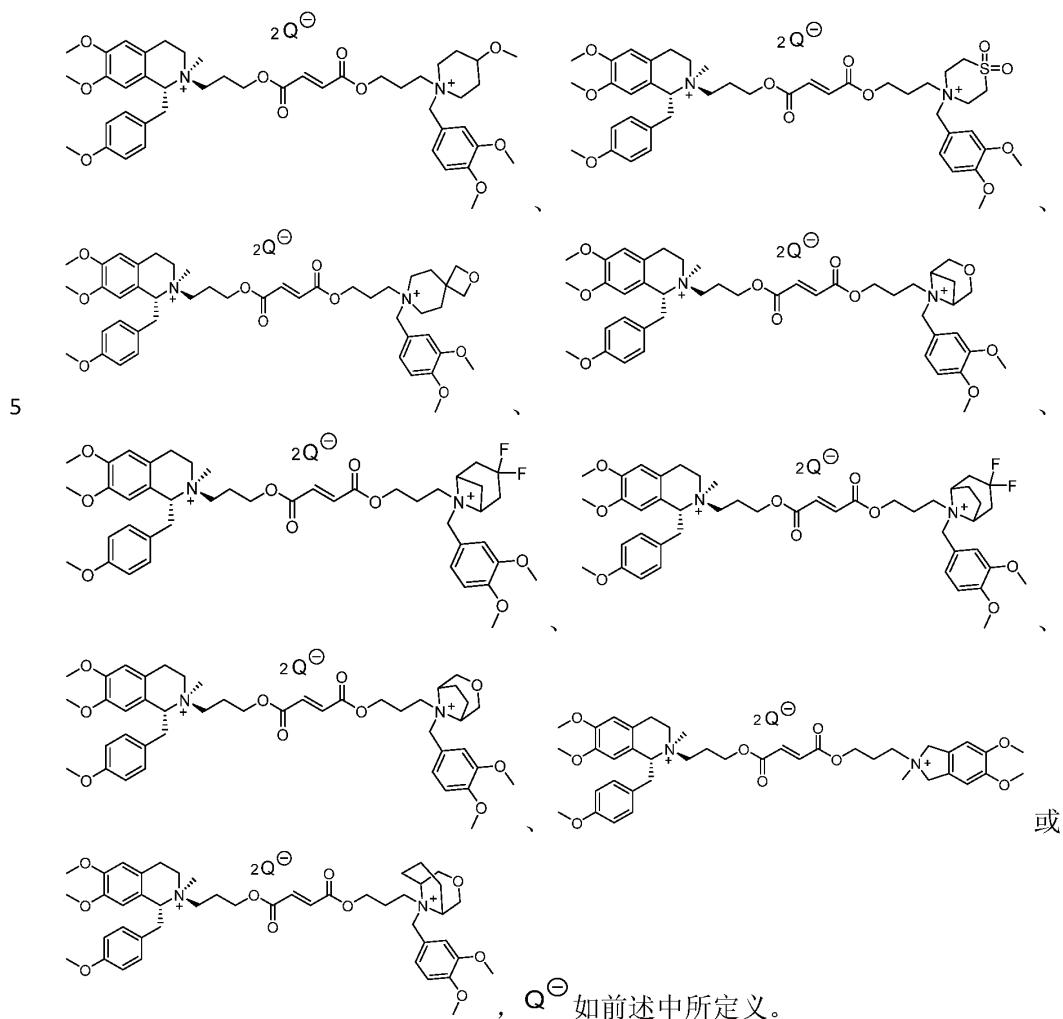
15

在一些实施方案中，其中式 IA 所述的化合物或其可药用盐，其选自以下化合物或其可药用盐，





在一些实施方案中, 其中式 IA 所述的化合物或其可药用盐, 其选自以下化合物或其可药用盐,



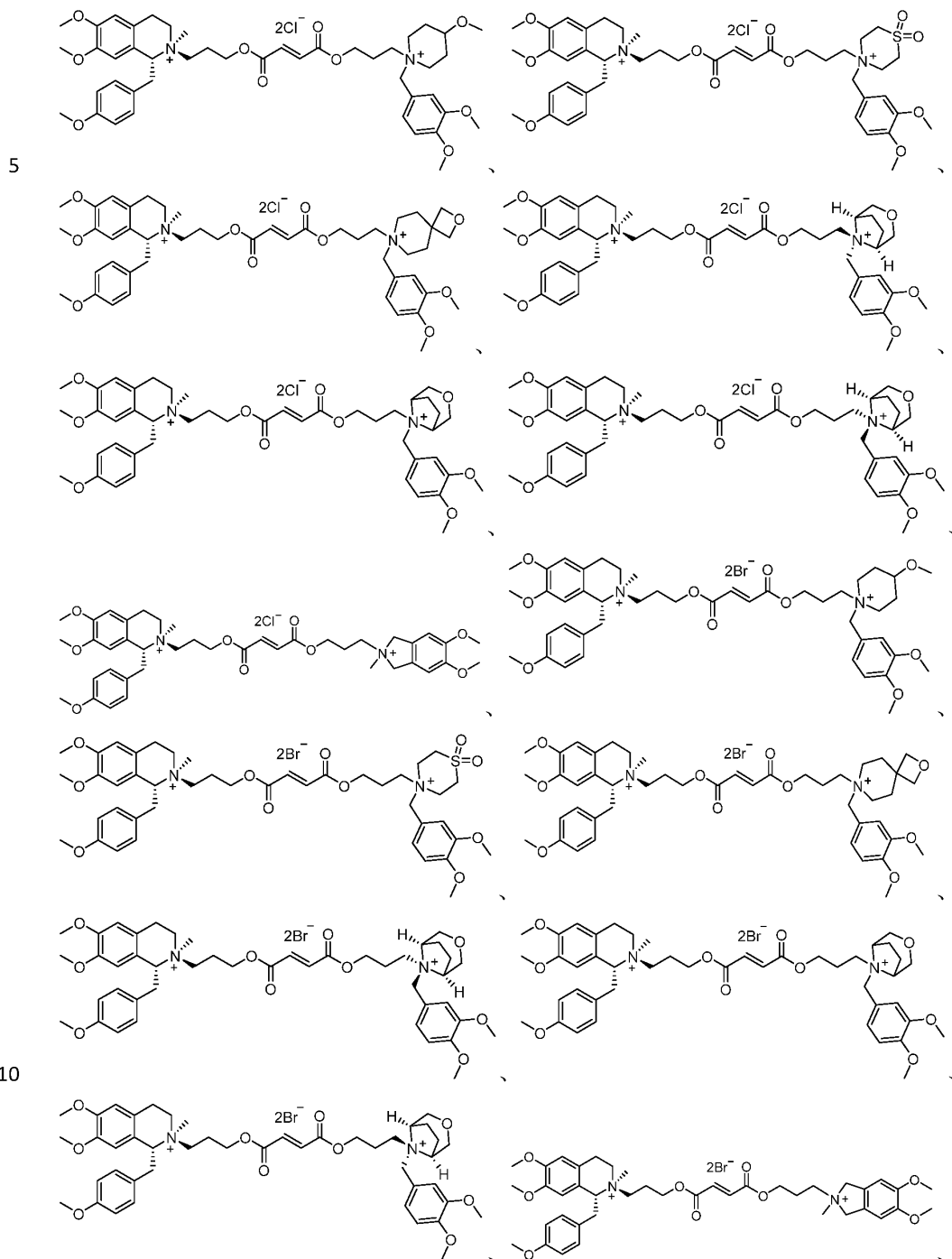
在一些实施方案中, 其中 $Q^{\ominus}$ 各自独立地选自卤素离子、醋酸根、甲酸根、苯甲酸根、苯磺酸根、樟脑磺酸根、柠檬酸根、乙二磺酸根、富马酸根、葡庚糖酸根、葡糖酸根、葡萄糖醛酸根、羟乙磺酸根、乳酸根、乳糖醛酸根、十二烷基硫酸根、苹果酸根、马来酸根、甲磺酸根、萘甲酸根、萘磺酸根、硝酸根、硬脂酸根、油酸根、草酸根、双羟萘酸根、磷酸根、磷酸氢根、磷酸二氢根、聚半乳糖醛酸根、琥珀酸根、硫酸根、磺基水杨酸根、酒石酸根、甲苯磺酸根、三氟乙酸根。在一些实

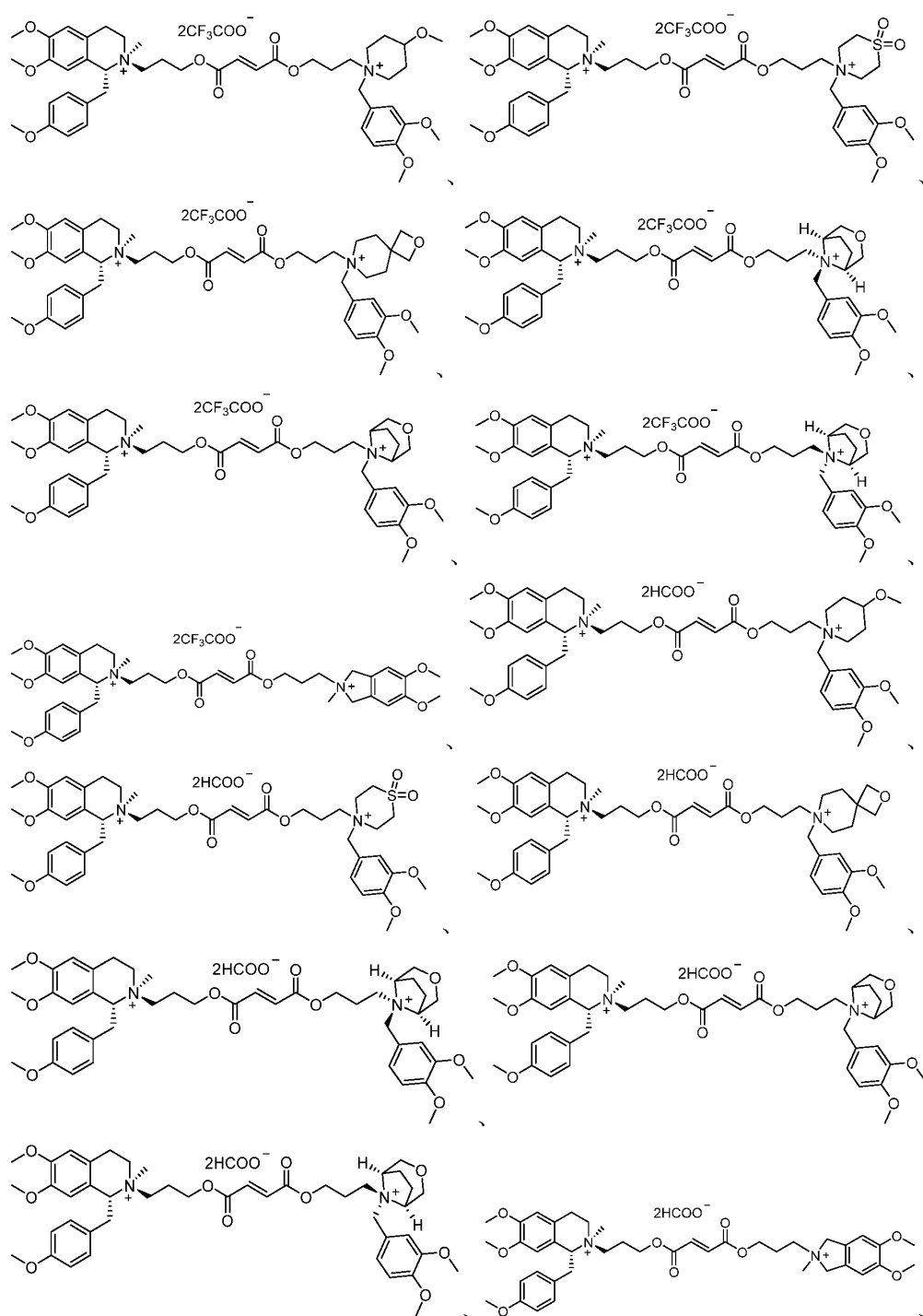
10

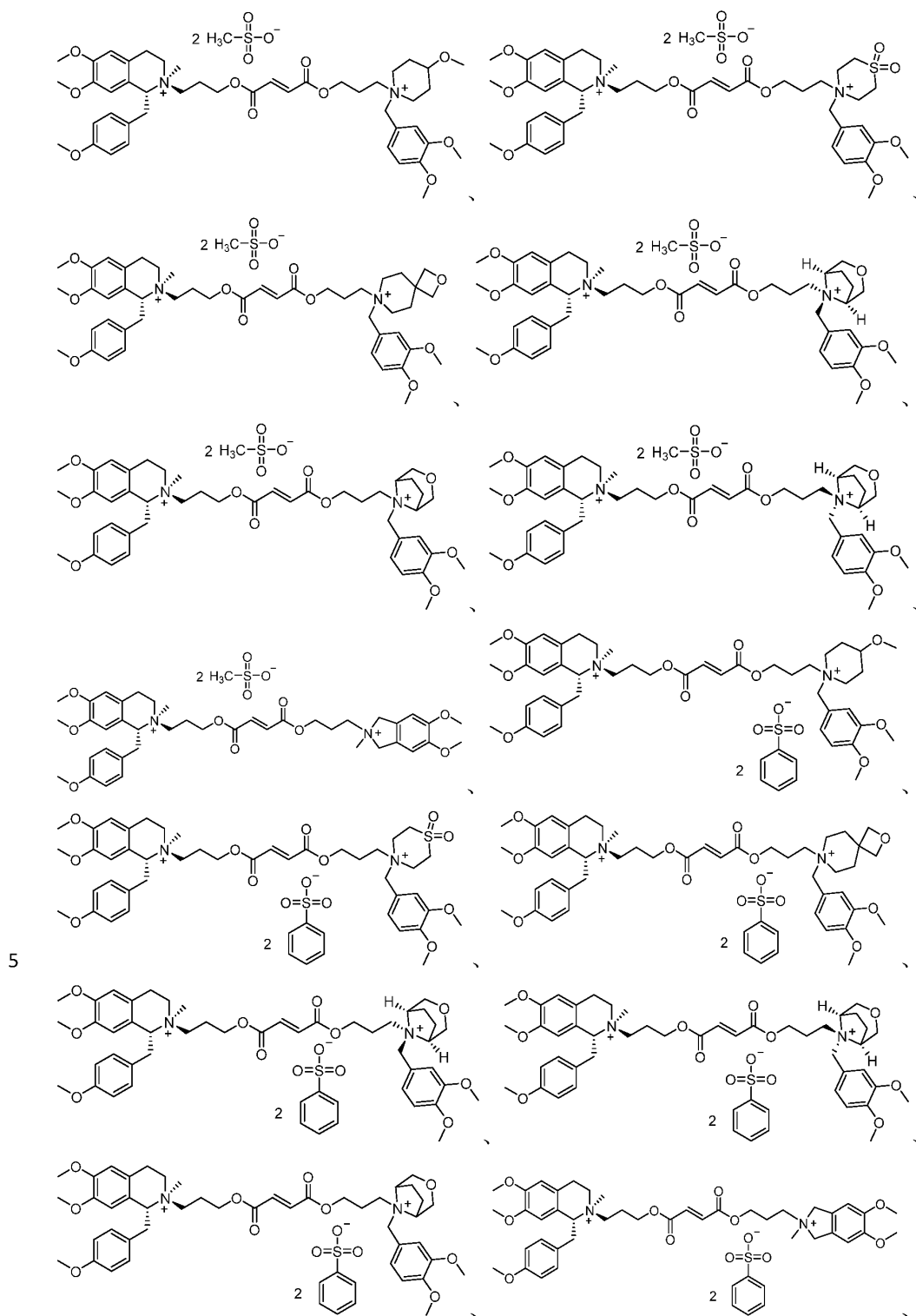
15 施方案中, 其中 $Q^{\ominus}$ 各自独立地选自氯离子、溴离子、氟离子、碘离子、三氟乙酸

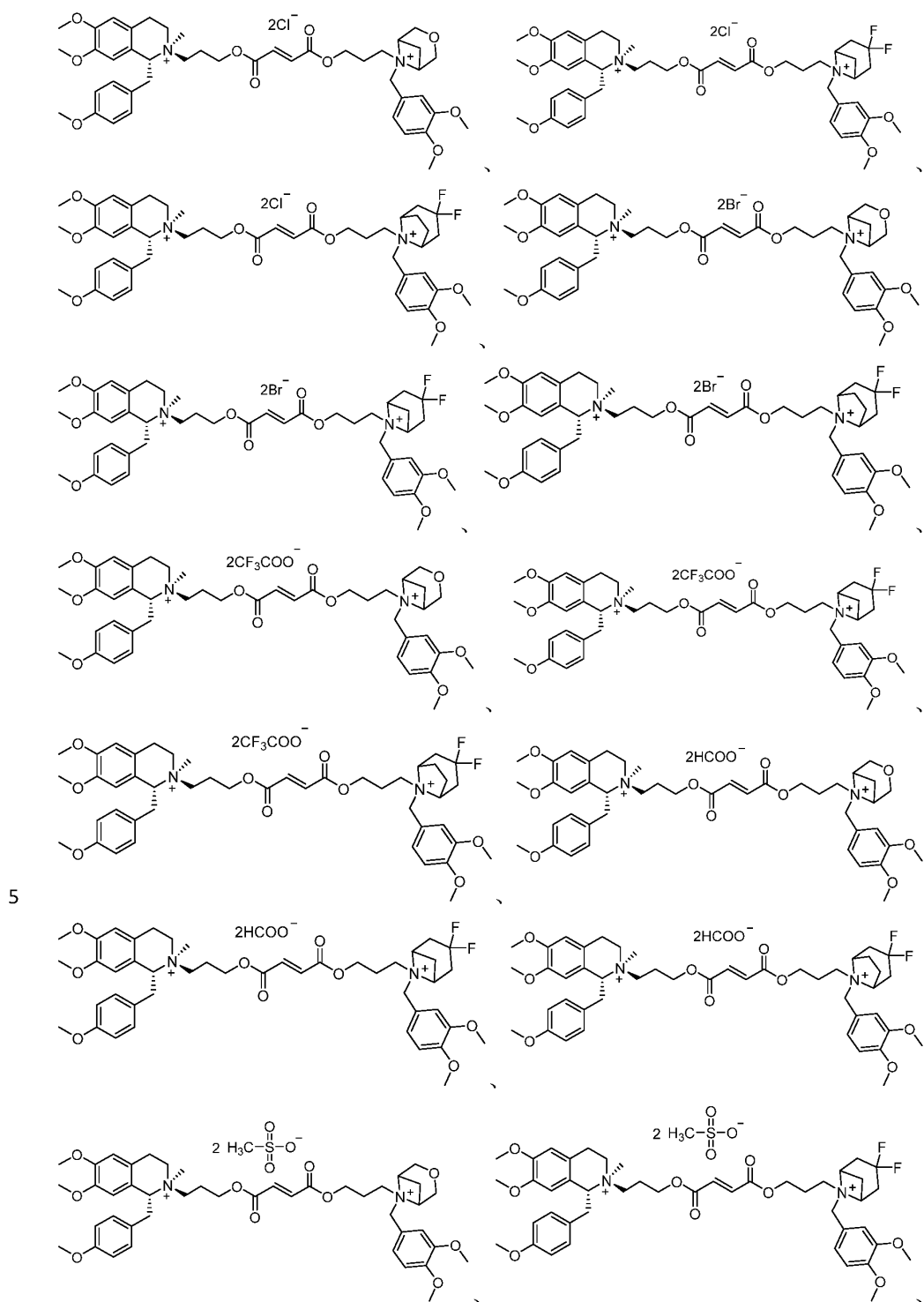
根、甲酸根、甲磺酸根、苯磺酸根。在一些实施方案中，其中 $Q^{\ominus}$ 各自独立地选自氯离子、溴离子、三氟乙酸根、甲酸根、甲磺酸根、苯磺酸根。

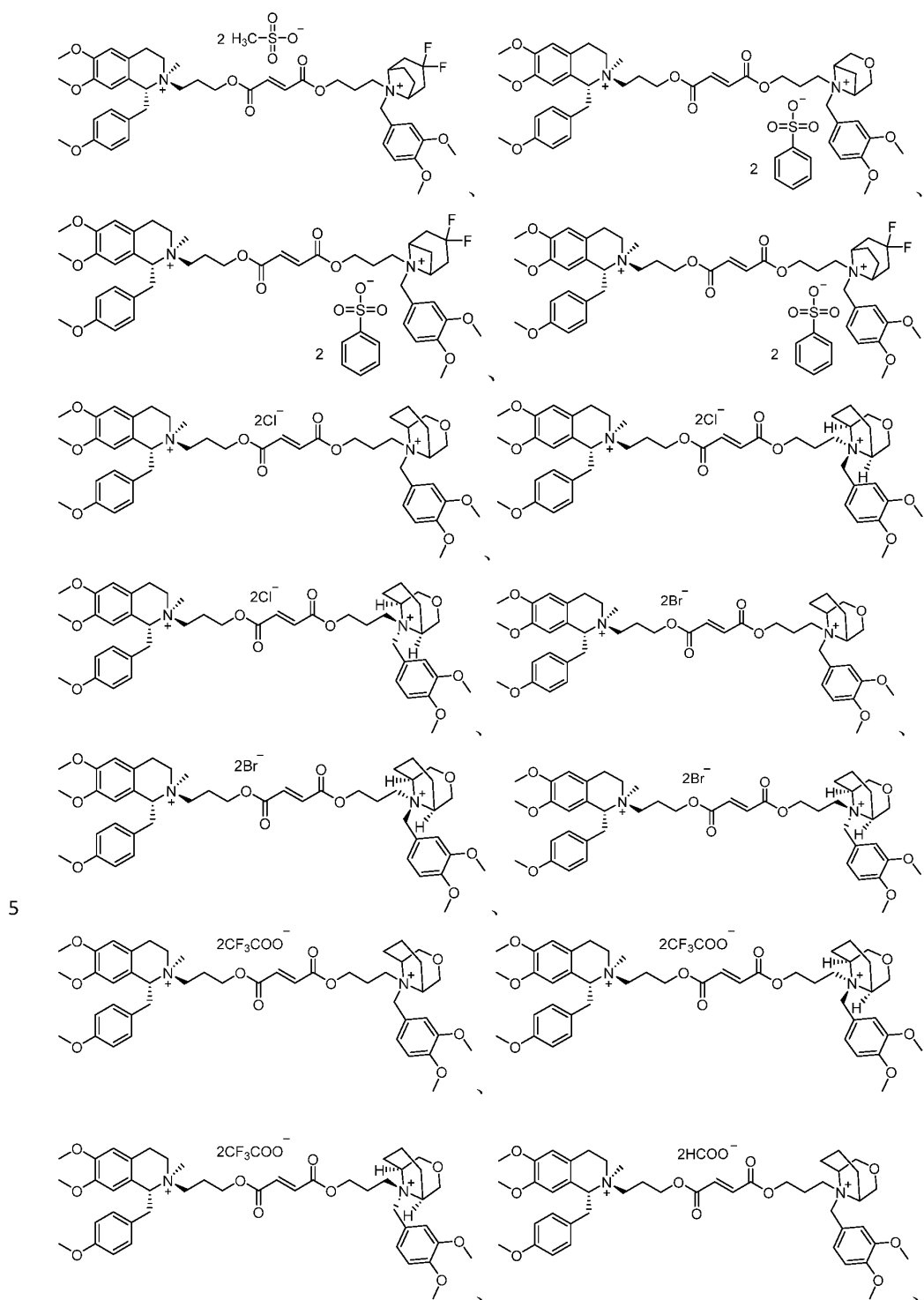
在一些实施方案中，其中式 IA 所述的化合物或其可药用盐，其选自以下化合物或其可药用盐，

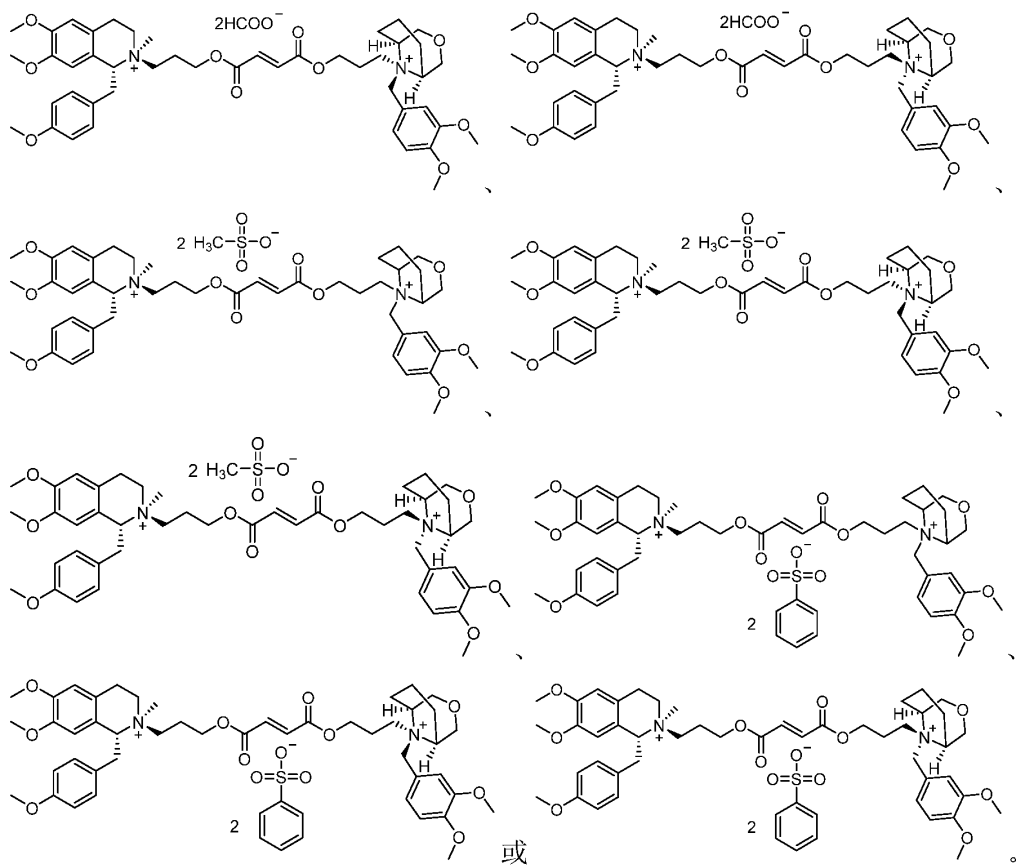






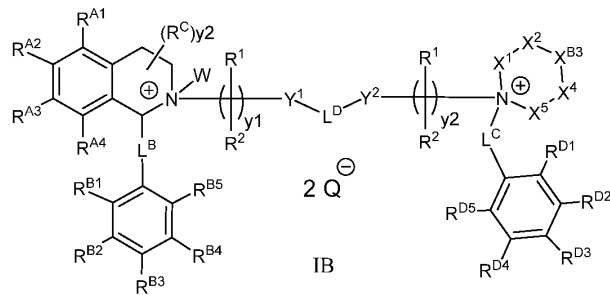






5 。

另一方面，本公开还提供了式 IB 所示的化合物或其可药用盐，



其中：

X^{B3} 选自化学键、-O-、-C(R^mRⁿ)-、-N(R^f)-；

10 Y¹、Y² 不存在或各自独立地选自-O-、-N(R^f)-、-S-；

当 Y¹、Y² 均为-O-时，L^D 为 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{---}\text{L}^{\text{D1}}\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{---}$ ；

当 Y¹、Y² 均不存在时，L^D 为 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{---}\text{O---}\text{L}^{\text{D2}}\text{---}\text{O---}\text{C}(=\text{O})\text{---}$ ；

L^{D1}、L^{D2} 各自独立地选自亚烷基或杂亚烷基，所述的亚烷基或杂亚烷基任选地

被一个或多个卤素、羟基、巯基、硝基、羧基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氧代基、硫代基或磺酰基所取代，所述的C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

R^m、Rⁿ各自独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C(O)-C₁₋₆烷基、-C(O)-C₁₋₆烷氧基、甲磺酰基、3至10元碳环、3至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环，所述的烷基、烷氧基、碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，

或者，R^m和Rⁿ与相连的原子一起形成氧代基、硫代基、3至10元碳环、3至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

y₁选自1、2、3、4、5、6；

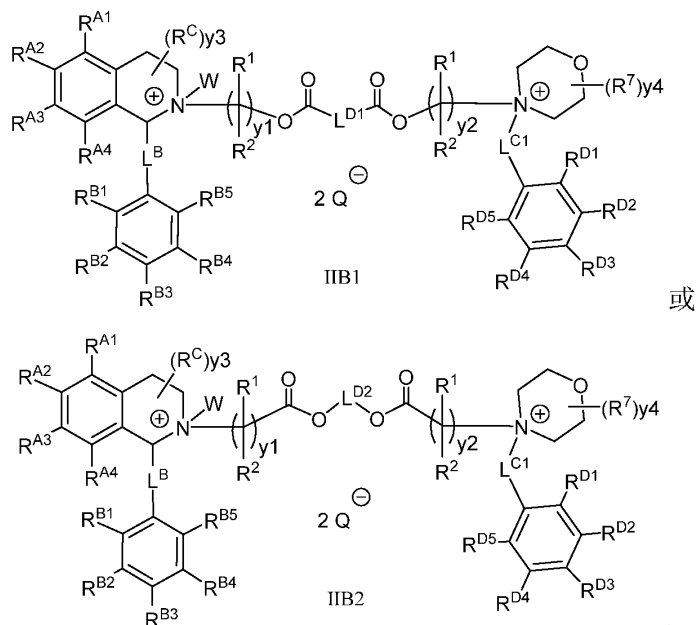
y₂选自1、2、3、4、5、6；

y₃选自0、1、2、3、4、5；

W、Q[⊖]、L^B、L^C、R¹、R²、R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^C、R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、R^{D5}、X¹、X²、X⁴、X⁵、R^f如前述中所定义。

在一些实施方案中，其中X^{B3}为-O-。

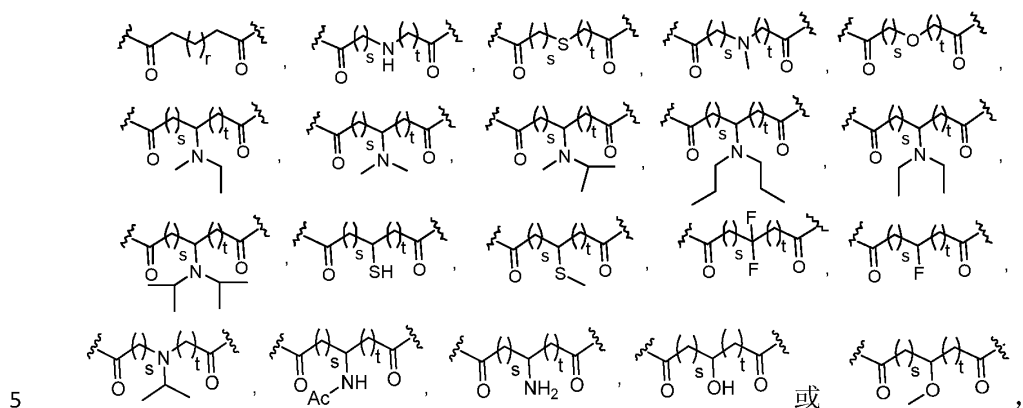
在一些实施方案中，其中式IB所示的化合物选自式IIB1或式IIB2所示的化合物或其可药用盐，



y₄各自独立地选自0、1、2、3、4、5、6、7、8；

$W, Q^{\ominus}, L^B, R^1, R^2, R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A4}, R^{B1}, R^{B2}, R^{B3}, R^{B4}, R^{B5}, R^C, R^{D1}, R^{D2}, R^{D3}, R^{D4}, R^{D5}, L^{C1}, R^7, L^{D1}, L^{D2}, y_1, y_2, y_3$ 如前述中所定义。

在一些实施方案中，其中  选自：



r 各自独立地选自 0、1、2、3、4;

s 各自独立地选自 0、1、2、3、4;

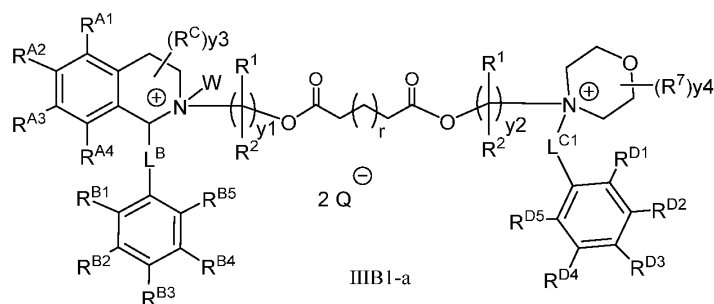
t 各自独立地选自 0、1、2、3、4。

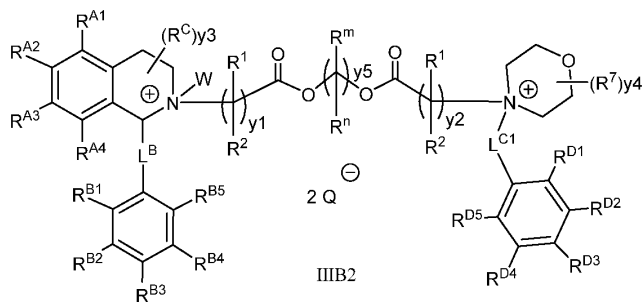
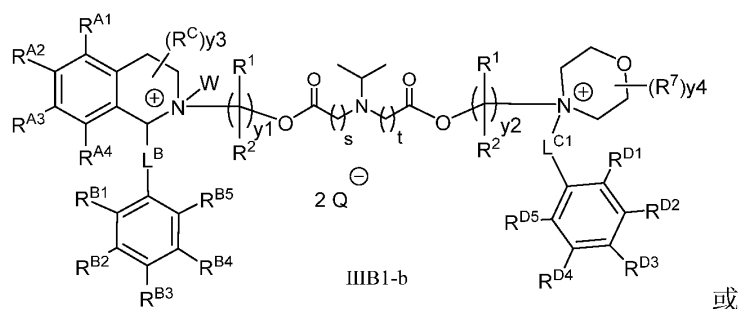
10 在一些实施方案中, 其中 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{---L}^{\text{D1}}\text{---C}(=\text{O})\text{---}$ 选自 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{---}(\text{CH}_2)_r\text{---C}(=\text{O})\text{---}$ 、 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{---}(\text{CH}_2)_s\text{---O---}(\text{CH}_2)_t\text{---C}(=\text{O})\text{---}$ 、 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{---}(\text{CH}_2)_s\text{---N}(\text{H})\text{---}(\text{CH}_2)_t\text{---C}(=\text{O})\text{---}$ 、 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{---}(\text{CH}_2)_s\text{---N}(\text{CH}_3)_2\text{---}(\text{CH}_2)_t\text{---C}(=\text{O})\text{---}$ 、 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{---}(\text{CH}_2)_s\text{---N}(\text{CH}_3)\text{---}(\text{CH}_2)_t\text{---C}(=\text{O})\text{---}$ 、 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{---}(\text{CH}_2)_s\text{---C}(\text{F})_2\text{---}(\text{CH}_2)_t\text{---C}(=\text{O})\text{---}$, r 、 s 、 t 如前述定义。

在一些实施方案中，其中  选自 、、， r 、 s 、 t 如前述定义。

15 在一些实施方案中，其中 L^{D2} 为 $-(CR^mR^n)_d$ ， d 选自 1、2、3、4、5、6， R^m 、 R^n 如前述所定义。

在一些实施方案中，其中式 IB 所示的化合物选自式IIIb1-a、式IIIb1-b 或式IIIb2 所示的化合物或其可药用盐，



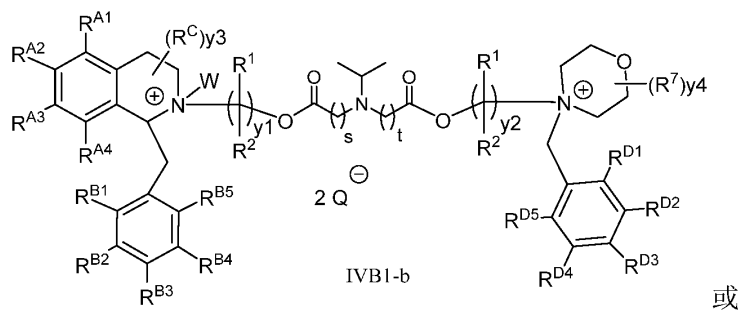
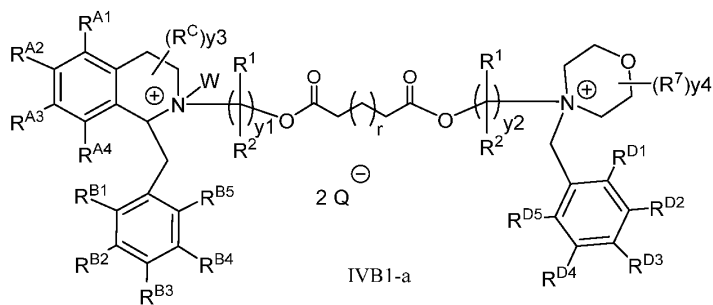


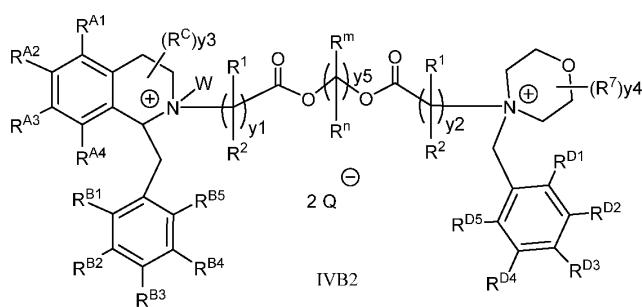
y4 各自独立地选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8；

y5 选自 1、2、3、4、5、6；

- 5 W、 $Q^{\ominus}$ 、 L^B 、 R^1 、 R^2 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^C 、 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 、 L^{C1} 、 R^7 、 R^m 、 R^n 、y1、y2、y3、r、s、t 如前述中所定义。

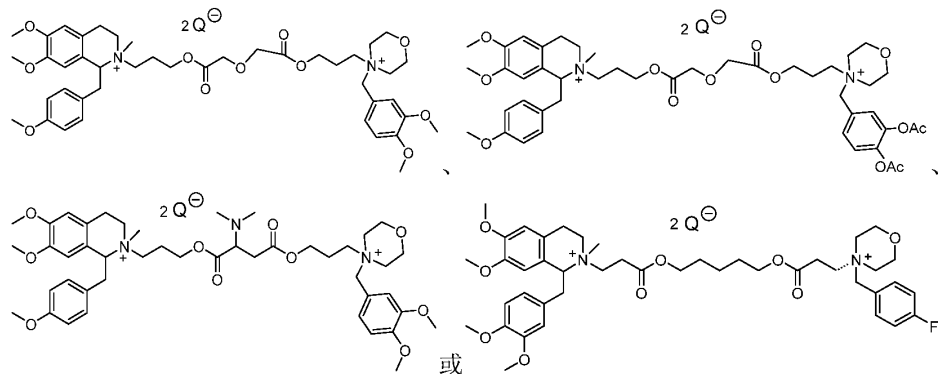
在一些实施方案中，其中式 IB 所示的化合物选自式 IV B1-a、式 IV B1-b 或式 IV B2 所示的化合物或其可药用盐，





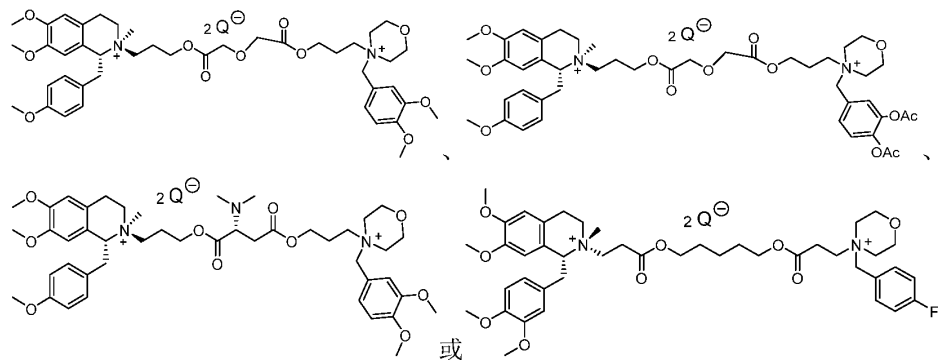
W、 $Q^{\ominus}$ 、 R^1 、 R^2 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^C 、 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 、 R^7 、 R^m 、 R^n 、 y_1 、 y_2 、 y_3 、 r 、 s 、 t 、 y_4 、 y_5 如前述中所定义。

- 5 在一些实施方案中，其中式 IB 所述的化合物或其可药用盐，其选自以下化合物或其可药用盐，



$Q^{\ominus}$ 如前述中所定义。

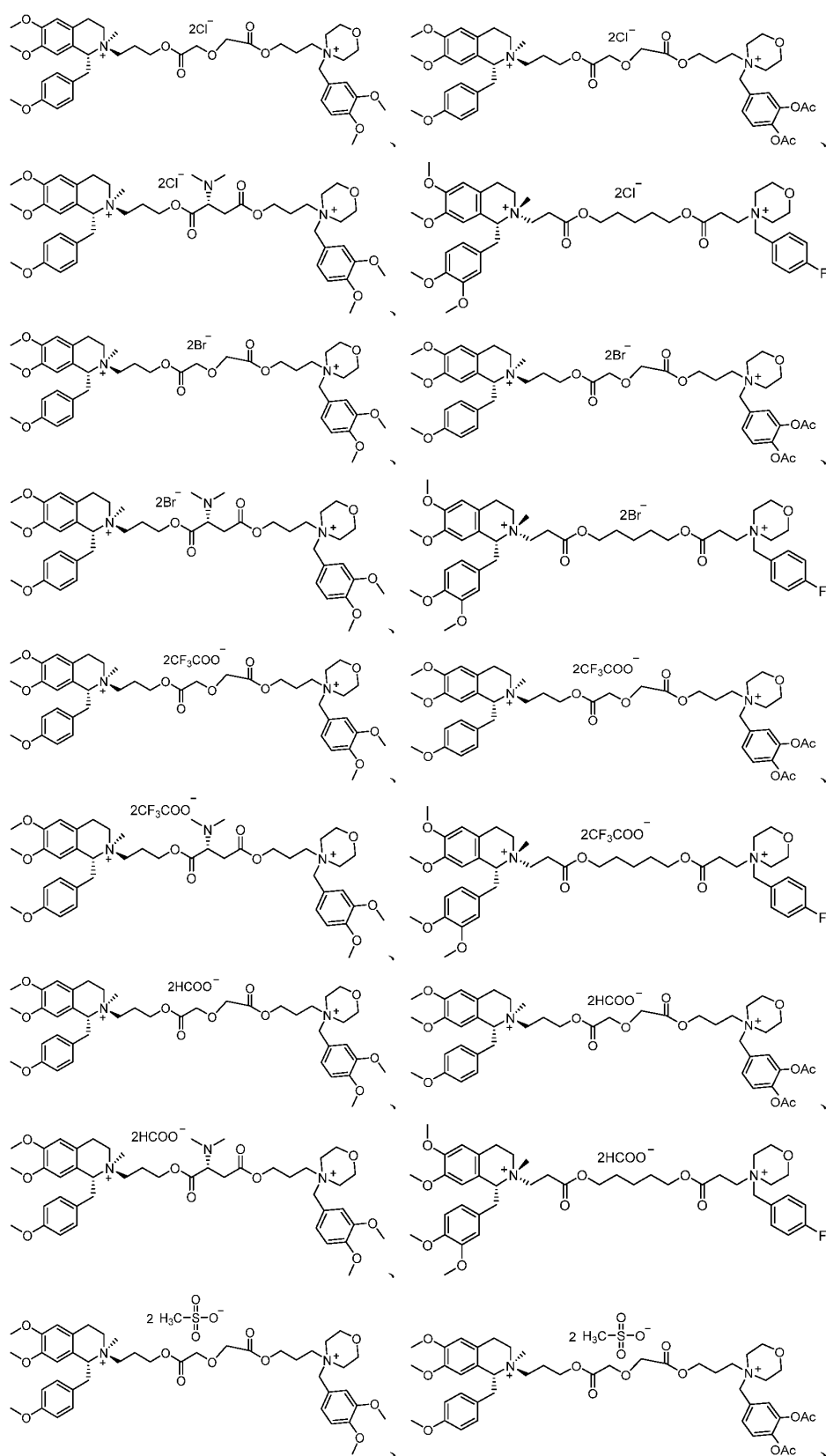
- 10 在一些实施方案中，其中式 IB 所述的化合物或其可药用盐，其选自以下化合物或其可药用盐，

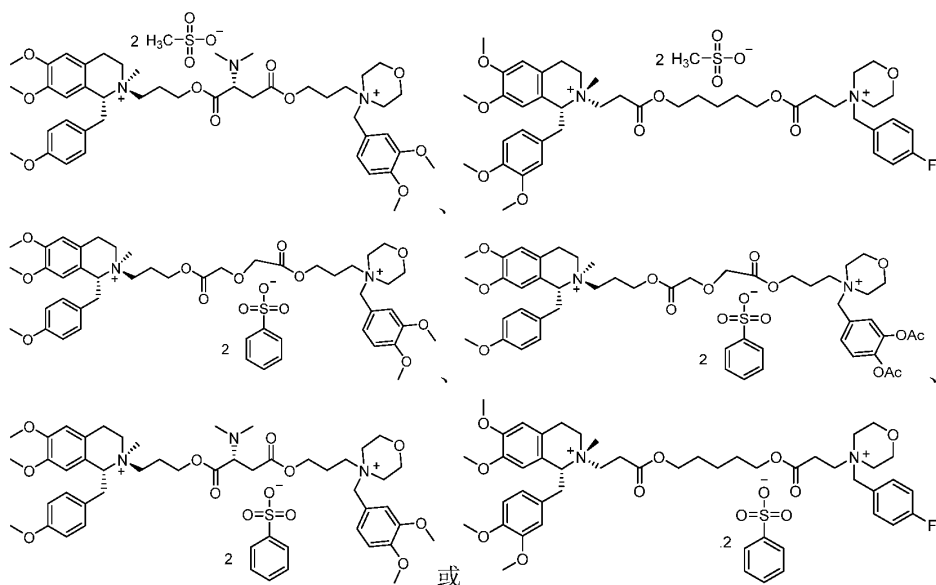


$Q^{\ominus}$ 如权利要求 1 中所定义。

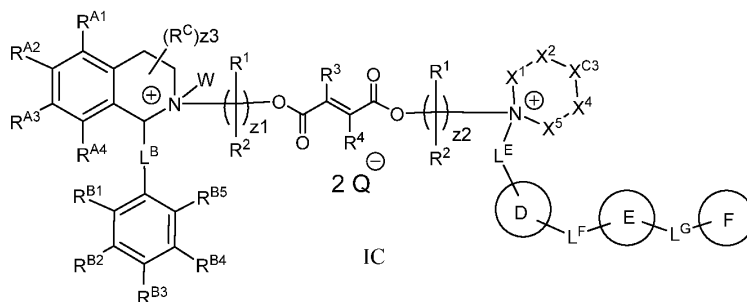
- 15 在一些实施方案中，其中式 IB 所述的化合物或其可药用盐，其选自以下化合物或其可药用盐，

5





另一方面，本公开了还提供了式 IC 所示的化合物或其可药用盐，



5

其中,

X^{C3} 选自化学键、-O-、-C(R^pR^q)-、-N(R^f)-;

L^E, L^F 各自独立地选自 $-(CR^pR^q)_i-$ 、 $-(CR^pR^q)_e-O-(CR^pR^q)_f-$ 、 $-(CR^pR^q)_e-S-(CR^pR^q)_f-$ 、 $-(CR^pR^q)_e-N(R^f)-(CR^pR^q)_f-$ 、 $-(CR^pR^q)_e-C(O)-N(R^f)-(CR^pR^q)_f-$;

10 R^p 、 R^q 各自独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷氧基、甲磺酰基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的烷基、烷氧基、碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，

15 或者, R^p 和 R^q 与相连的原子一起形成氧代基、硫代基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环, 所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基所取代, 所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代;

20 环 D 选自 6 至 10 元亚芳基或 5 至 10 元杂亚芳基, 所述的亚芳基、杂亚芳基

任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

当 L^G、环 F 均不存在时，

- 5 环 E 选自 3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

当 L^G、环 F 均存在时，

- 10 环 E 选自 3 至 10 元亚环烷基、3 至 10 元亚杂环基、6 至 10 元亚芳基或 5 至 10 元杂亚芳基，所述的亚烷基、亚杂环基、亚芳基或杂亚芳基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，

- 15 L^G 选自 -(CR^PR^Q)_i-、-(CR^PR^Q)_e-O-(CR^PR^Q)_f-、-(CR^PR^Q)_e-S-(CR^PR^Q)_f-、-(CR^PR^Q)_e-N(R^f)-(CR^PR^Q)_f-、-(CR^PR^Q)_e-C(O)-N(R^f)-(CR^PR^Q)_f-，

- 环 F 选自 3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

z₁ 选自 1、2、3、4、5、6；

z₂ 选自 1、2、3、4、5、6；

z₃ 选自 0、1、2、3、4、5；

e 各自独立地选自 0、1、2、3、4、5、6；

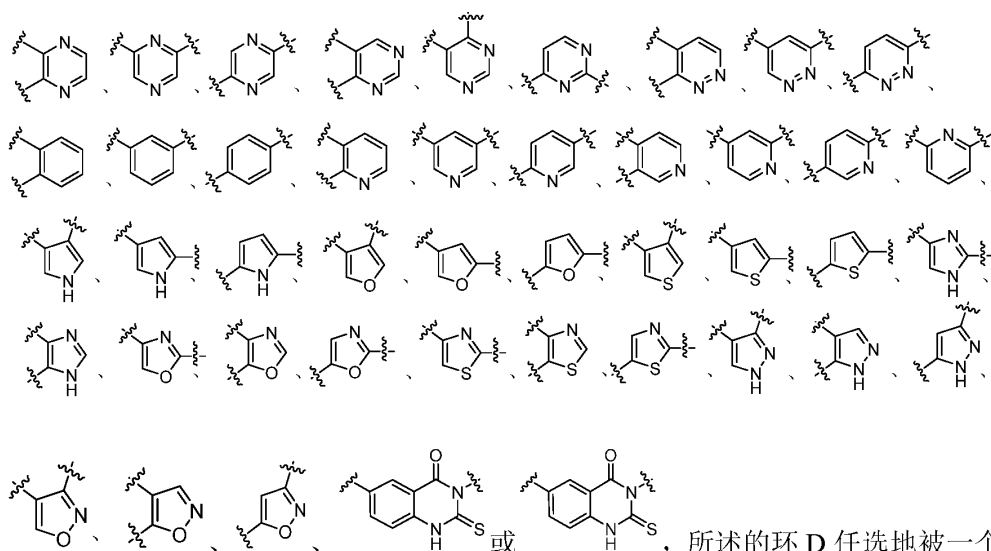
- 25 f 各自独立地选自 0、1、2、3、4、5、6；

i 各自独立地选自 0、1、2、3、4、5、6；

W、Q[⊖]、L^B、R¹、R²、R³、R⁴、R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^C、R^f、X¹、X²、X⁴、X⁵ 如前述中所定义。

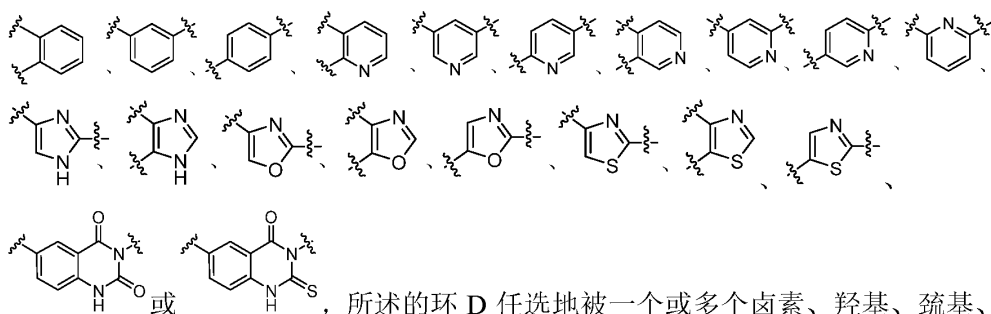
在一些实施方案中，其中 X^{C3} 为 -O-。

- 30 在一些实施方案中，其中环 D 选自



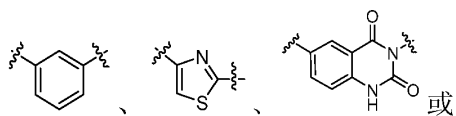
或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷
5 氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、
氨基、氰基所取代。

在一些实施方案中，其中环 D 选自



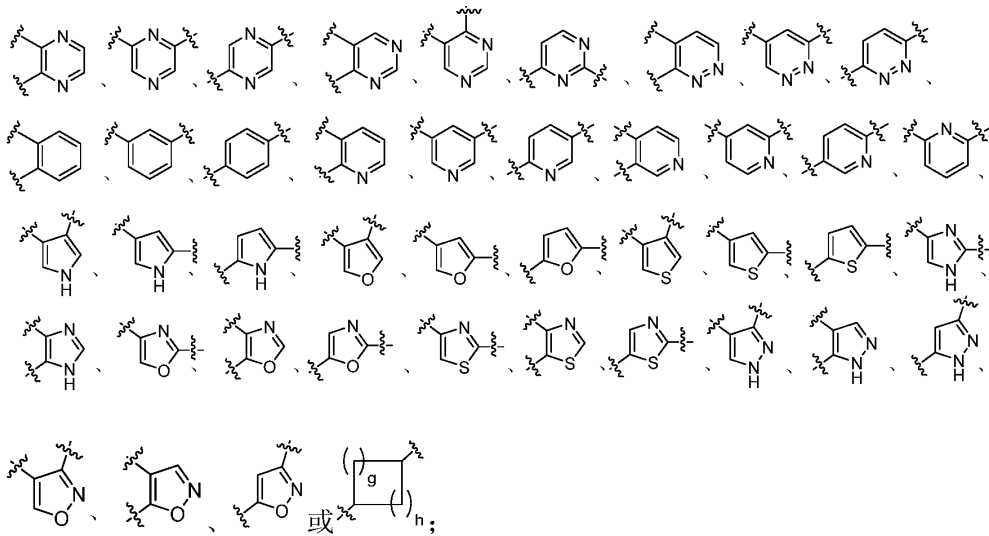
10  或  , 所述的环 D 任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基所取代, 所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

在一些实施方案中，其中环 D 选自




 , 所述的环 D 任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基所取代, 所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

在一些实施方案中, 其中当 L^G 、环 F 均存在时, 环 E 选自

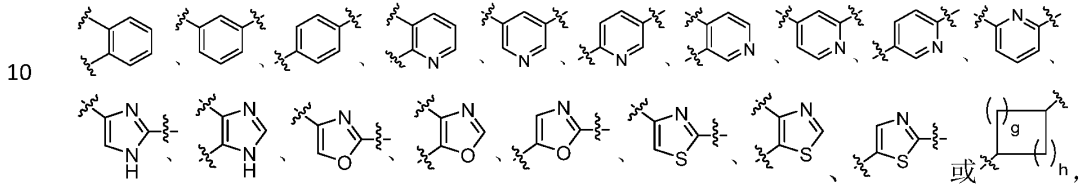


g 选自 0、1、2、3；

5 h 选自 1、2、3、4、5；

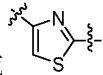
所述的环 E 任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

在一些实施方案中，其中当 L^G、环 F 均存在时，环 E 选自



所述的环 E 任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，g、h 如前述中定义。



或  所述的环 E 任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，g、h 如前述中定义。

20 在一些实施方案中，其中当 L^G、环 F 均存在时，环 F 选自苯环、吡啶环、噻吩环、嘧啶环、哒嗪环、呋喃环、吡咯环、噻吩环、咪唑环、吡唑环、噁唑环、异噁唑环、噻唑环、苯并呋喃环、异苯并呋喃环、异吲哚环、吲哚环、苯并噻吩环、苯并咪唑环、吲唑、苯并噁唑、苯并异噁唑、嘌呤、苯并噻唑环、喹啉环、异喹啉

环,所述的环 F 任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基所取代,所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。在一些实施方案中,其中当 L^G、环 F 均存在时,环 F 选自苯环、吡啶环、咪唑环、吡唑环、噁唑环、异噁唑环、噻唑环、噻啉环、异噻啉环,所述的环 F 任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基所取代,所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

在一些实施方案中,其中当 L^G、环 F 均存在时,环 F 选自苯环、吡啶环、噻啉环、异噻啉环,所述的环 F 任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基所取代,所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

在一些实施方案中,其中当 L^G、环 F 均存在时,L^G 选自-(CR^PR^Q)_e-O-(CR^PR^Q)_f、-(CR^PR^Q)_e-S-(CR^PR^Q)_f、-(CR^PR^Q)_e-N(R^f)-(CR^PR^Q)_f、-(CR^PR^Q)_e-C(O)-N(R^f)-(CR^PR^Q)_f、R^f、R^P、R^Q、e、f 如前述中所定义。

在一些实施方案中,其中当 L^G、环 F 均存在时,L^G 选自-(CR^PR^Q)_e-N(R^f)-(CR^PR^Q)_f、-(CR^PR^Q)_e-C(O)-N(R^f)-(CR^PR^Q)_f、R^f、R^P、R^Q、e、f 如前述中所定义。

在一些实施方案中,其中当 L^G、环 F 均存在时,L^G 为-(CR^PR^Q)_e-N(R^f)-(CR^PR^Q)_f、R^f、R^P、R^Q、e、f 如前述中所定义。

在一些实施方案中,其中当 L^G、环 F 均不存在时,环 E 选自苯环、吡啶环、噻啉环、噻啉环、咪唑环、吡唑环、噁唑环、异噁唑环、噻唑环、苯并咪唑环、异苯并咪唑环、异吡啶环、吡啶环、苯并噻啉环、苯并咪唑环、咪唑环、苯并噁唑环、苯并异噁唑环、噻啉环、苯并噻啉环、噻啉环,所述的环 E 任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基所取代,所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

在一些实施方案中,其中当 L^G、环 F 均不存在时,环 E 选自苯环、吡啶环、咪唑环、吡唑环、噁唑环、异噁唑环、噻唑环、噻啉环,所述的环 E 任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基所取代,所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

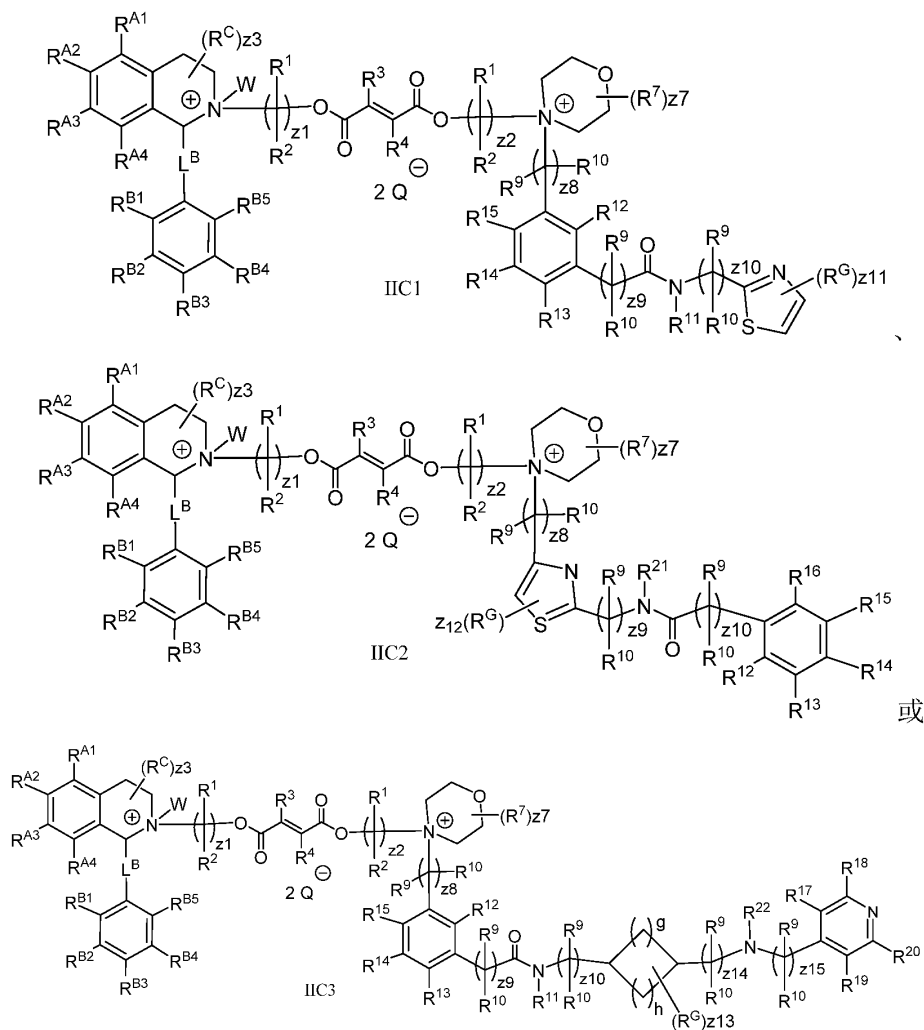
在一些实施方案中,其中当 L^G、环 F 均不存在时,环 E 选自苯环、噻啉环、噻啉环,所述的环 E 任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基所取代,所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

在一些实施方案中,其中 L^E 为-(CR^PR^Q)_i、R^f、R^P、R^Q、i 如前述中所定义。

在一些实施方案中,其中 L^F 选自-(CR^PR^Q)_e-O-(CR^PR^Q)_f、-(CR^PR^Q)_e-S-(CR^PR^Q)_f、

$-(\text{CR}^p\text{R}^q)_e\text{-N}(\text{R}^f)\text{-(CR}^p\text{R}^q)_f\text{-}$, $-(\text{CR}^p\text{R}^q)_e\text{-C(O)-N}(\text{R}^f)\text{-(CR}^p\text{R}^q)_f\text{-}$, 优选 $-(\text{CR}^p\text{R}^q)_e\text{-N}(\text{R}^f)\text{-(CR}^p\text{R}^q)_f\text{-}$, $(\text{CR}^p\text{R}^q)_f\text{-}$, $-(\text{CR}^p\text{R}^q)_e\text{-C(O)-N}(\text{R}^f)\text{-(CR}^p\text{R}^q)_f\text{-}$, 最优选 $-(\text{CR}^p\text{R}^q)_e\text{-C(O)-N}(\text{R}^f)\text{-(CR}^p\text{R}^q)_f\text{-}$, R^f 、 R^p 、 R^q 、 e 、 f 如前述中所定义。

5 在一些实施方案中, 其中式 IC 所示的化合物选自式 IIC1、式 IIC2 或式 IIC3 所示的化合物或其可药用盐,



其中,

10 R^{11} 、 R^{21} 、 R^{22} 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基, 所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代;

15 R^G 各自独立地选自卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{C(O)-C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C(O)-C}_{1-6}$ 烷氧基、甲磺酰基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环, 所述的烷基、烷氧基、碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代,

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷氧基、甲磺酰基、3至10元碳环、3至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环，所述的烷基、烷氧基、碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，

或者， R^9 和 R^{10} 与相连的原子一起形成氧代基、硫代基、3至10元碳环、3至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，

或者， R^{12} 和 R^{11} 、 R^{13} 和 R^{11} 、 R^{14} 和 R^{11} 、 R^{15} 和 R^{11} 、 R^{16} 和 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{21} 、 R^{13} 和 R^{21} 、 R^{14} 和 R^{21} 、 R^{15} 和 R^{21} 或 R^{16} 和 R^{21} 与相连的原子一起形成碳环、杂环、芳环或杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个氧代基、硫代基、卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，

或者， R^{17} 和 R^{18} 或 R^{19} 和 R^{20} 与相连的原子一起形成碳环、杂环、芳环或杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个氧代基、硫代基、卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

z_7 各自独立地选自0、1、2、3、4、5、6、7、8；

z_8 各自独立地选自0、1、2、3、4、5、6；

z_9 各自独立地选自0、1、2、3、4、5、6；

z_{10} 各自独立地选自0、1、2、3、4、5、6；

z_{11} 选自0、1、2；

z_{12} 选自0、1；

z_{13} 选自0、1、2、3、4、5、6；

z_{14} 各自独立地选自0、1、2、3、4、5、6；

z_{15} 各自独立地选自0、1、2、3、4、5、6；

W 、 $Q^\ominus$ 、 L^B 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^C 、 R^7 、 z_1 、 z_2 、 z_3 、 g 、 h 如前述中所定义。

在一些实施方案中，其中 R^{13} 和 R^{11} 与相连的原子一起形成3至6元杂环，

所述的杂环任选地被一个或多个氧代基、硫代基、卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

在一些实施方案中，其中 R^{12} 和 R^{21} 与相连的原子一起形成3至6元杂环，

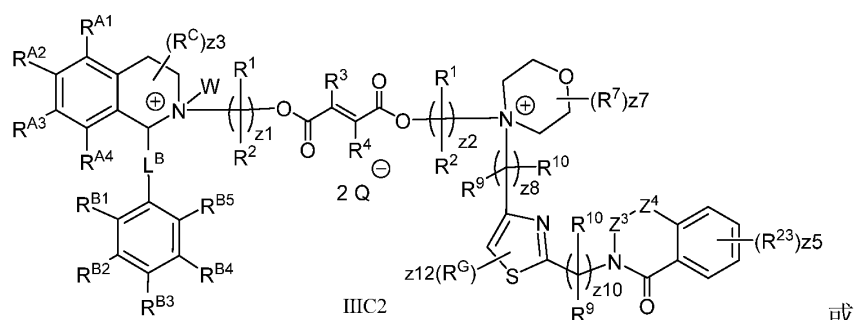
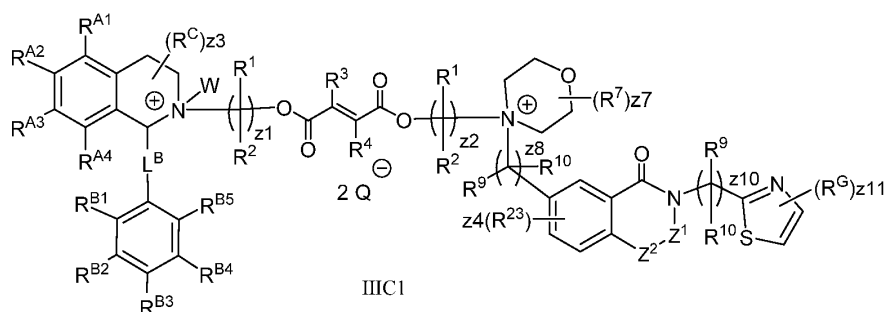
所述的杂环任选地被一个或多个氧代基、硫代基、卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

5 在一些实施方案中，其中 R¹⁷ 和 R¹⁸ 与相连的原子一起形成 6 元芳环或 5 至 6 元杂芳环，所述的芳环、杂芳环任选地被一个或多个氧代基、硫代基、卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

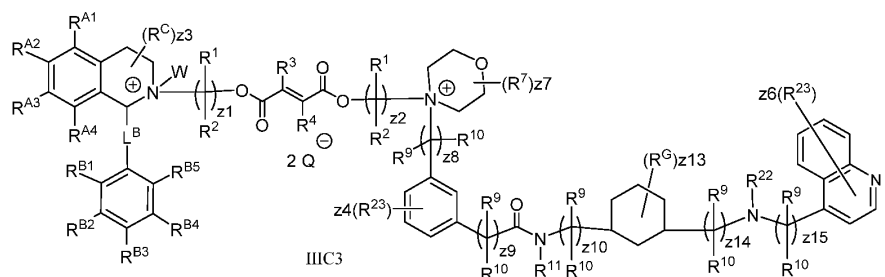
在一些实施方案中，其中 g 为 3。

在一些实施方案中，其中 h 为 3。

10 在一些实施方案中，其中式 IC 所示的化合物选自式III C1、式III C2 或式III C3 所示的化合物或其可药用盐，



或



15 Z¹、Z³ 各自独立地为 -C(R^pR^q)-;

Z²、Z⁴ 各自独立地选自 -O-、-C(R^pR^q)-、-N(R^f)-;

R²³ 各自独立地选自卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C(O)-C₁₋₆烷基、-C(O)-C₁₋₆烷氧基、甲磺酰基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元

杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环，所述的烷基、烷氧基、碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

z4选自0、1、2、3；

z5选自0、1、2、3、4；

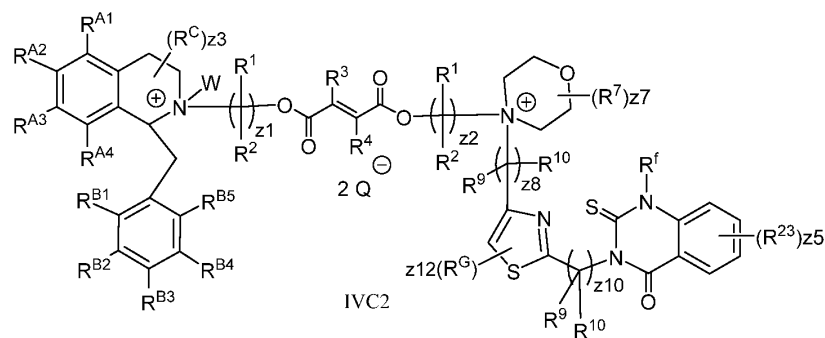
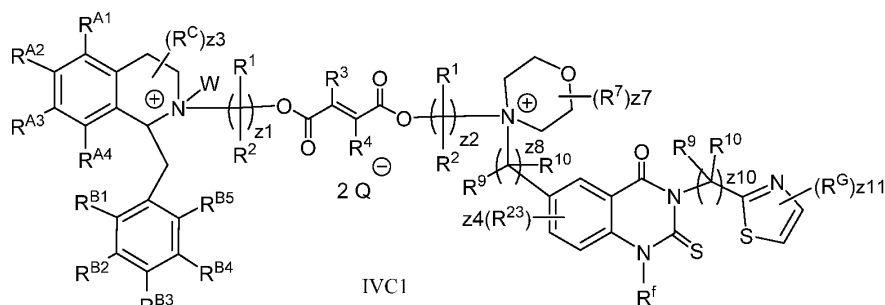
5 z6选自0、1、2、3、4、5、6；

W、 $Q^{\ominus}$ 、 L^B 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^C 、 R^f 、 R^7 、 R^p 、 R^q 、z1、z2、z3、g、h、 R^G 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{22} 、z7、z8、z9、z10、z11、z12如前述中所定义。

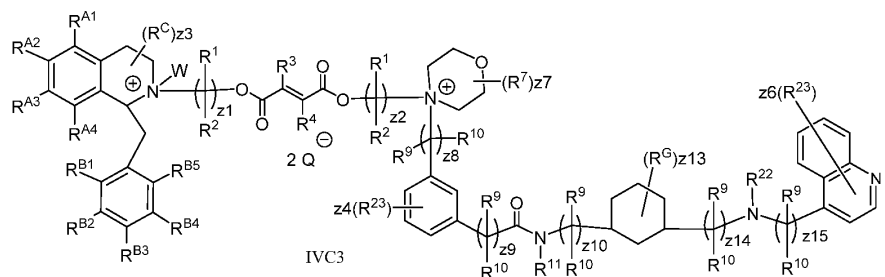
在一些实施方案中，其中 Z^2 、 Z^4 各自独立地为-N(R^f)-， R^f 如前述中所定义。

10 在一些实施方案中，其中 Z^1 、 Z^3 各自独立地选自-C(O)-或-C(S)-。在一些实施方案中，其中 Z^1 、 Z^3 各自独立地为-C(S)-。

在一些实施方案中，其中式IC所示的化合物选自式IVC1、式IVC2或式IVC3所示的化合物或其可药用盐，



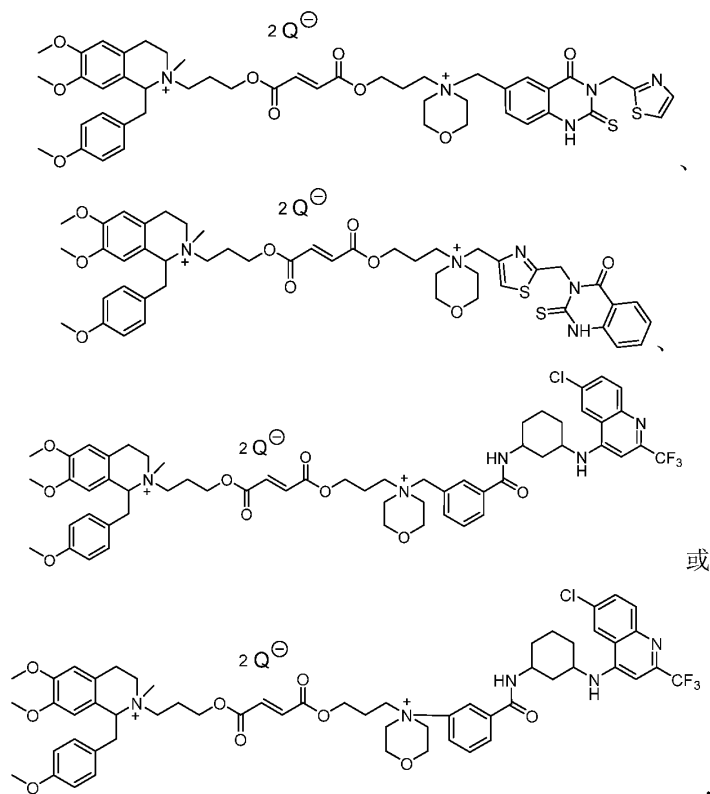
15



W、 $Q^{\ominus}$ 、 L^B 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、

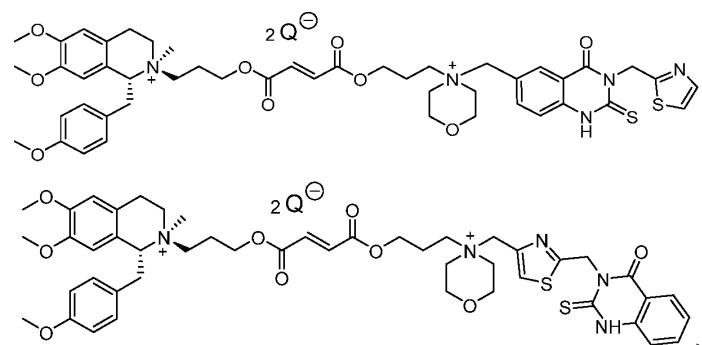
R^{B5} 、 R^C 、 R^f 、 R^7 、 R^p 、 R^q 、 $z1$ 、 $z2$ 、 $z3$ 、 g 、 h 、 R^G 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{22} 、 $z7$ 、 $z8$ 、 $z9$ 、 $z10$ 、 $z11$ 、 $z12$ 、 R^{23} 、 $z4$ 、 $z5$ 、 $z6$ 如前述中所定义。

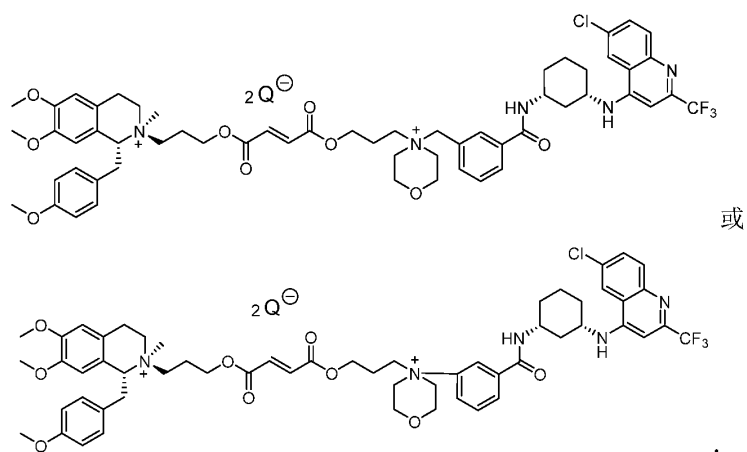
5 在一些实施方案中，其中式 IC 所述的化合物或其可药用盐，其选自以下化合物或其可药用盐，



10 $Q^\ominus$ 如前述中所定义。

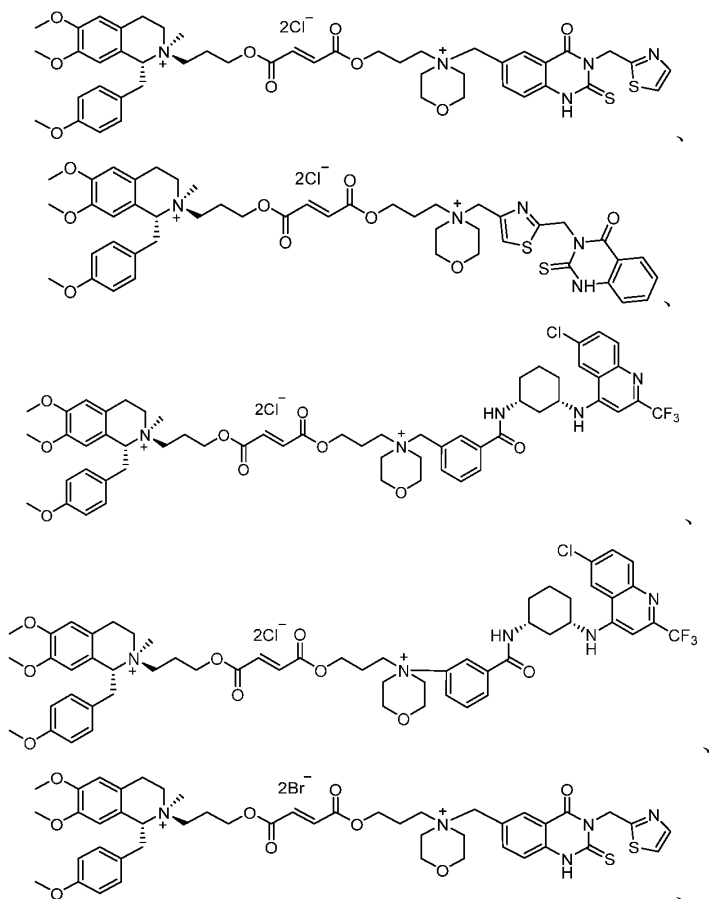
在一些实施方案中，其中式 IC 所述的化合物或其可药用盐，其选自以下化合物或其可药用盐，

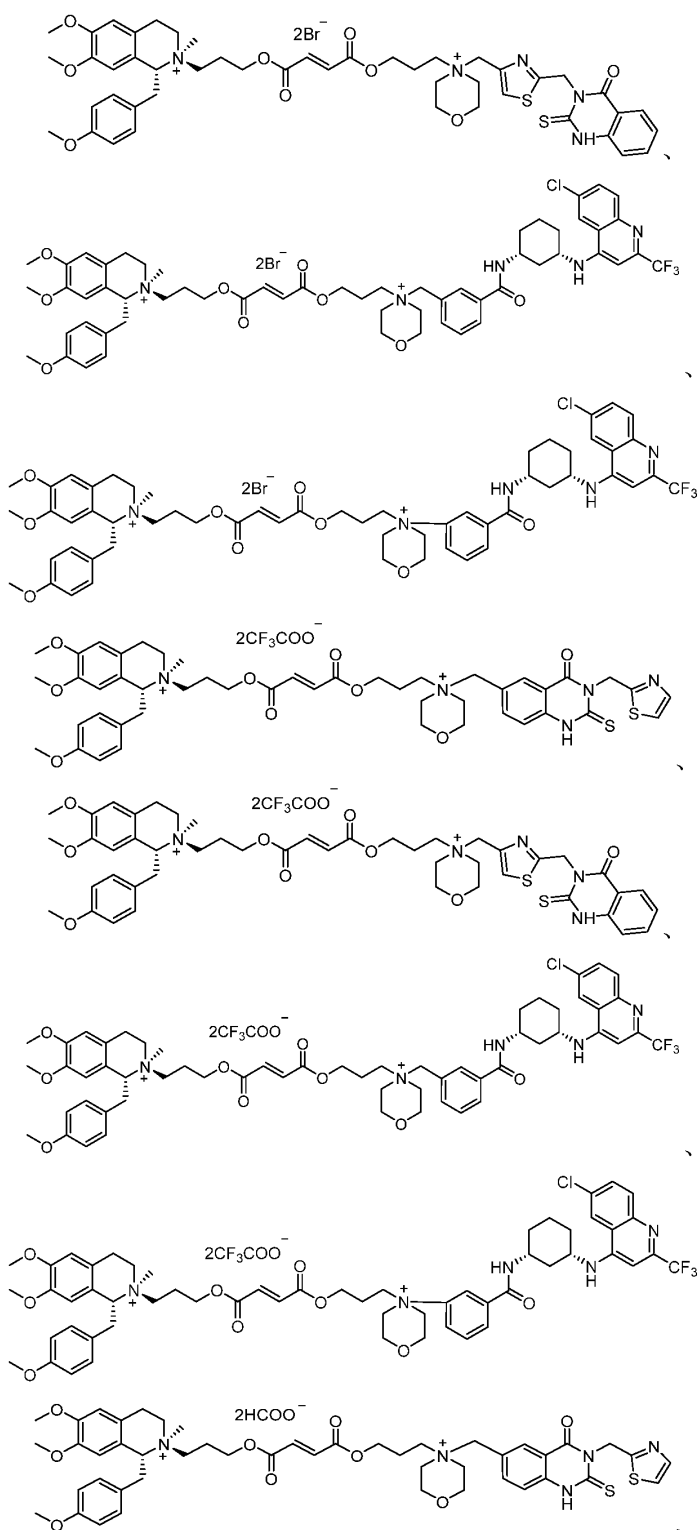


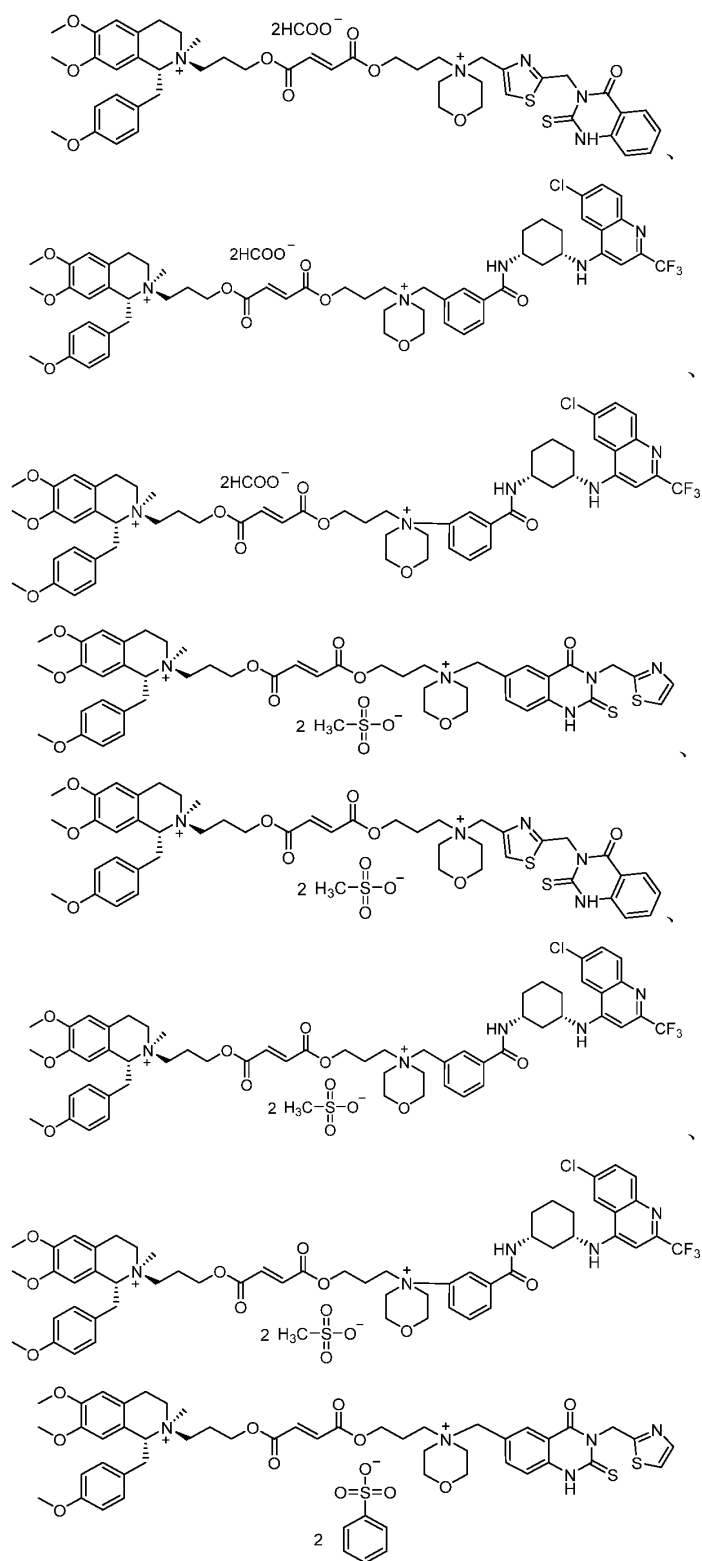


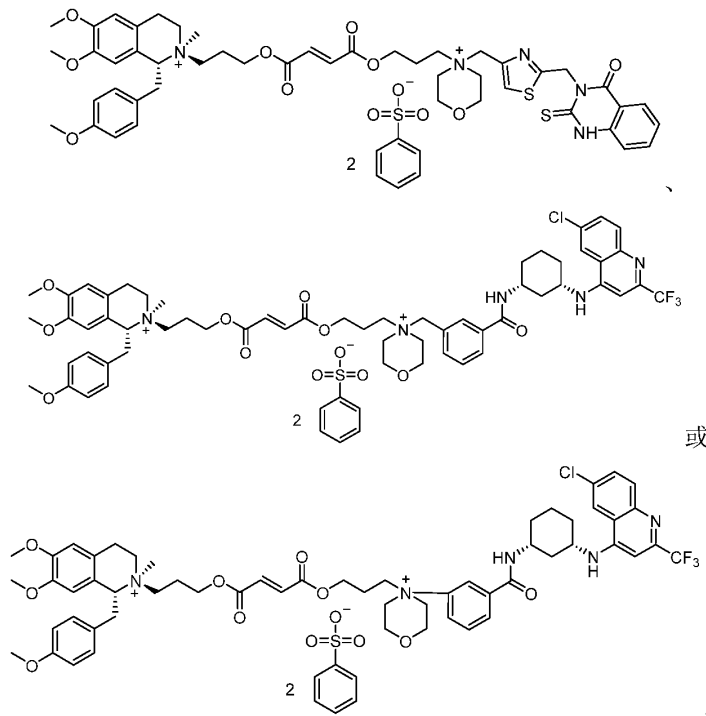
Q^- 如权利要求 1 中所定义。

在一些实施方案中，其中式 IC 所述的化合物或其可药用盐，其选自以下化合物或其可药用盐，

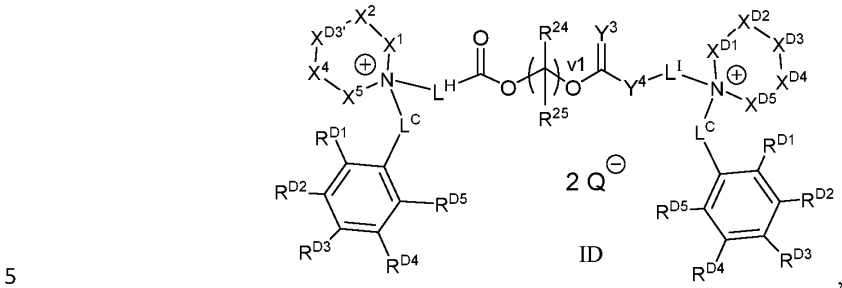








另一方面，本公开还提供了式 ID 所示的化合物或其可药用盐，



其中，

Y^3 选自 -O-、-N(R^f)-、-S-；

Y^4 选自 -O-、-N(R^f)-、-S-、-C(R^rR^s)-；

X^{D1} 、 X^{D5} 各自独立地为 -C(R^gR^h)-；

X^{D3} 、 $X^{D3'}$ 各自独立地选自化学键、-O-、-C(R^dR^e)-、-N(R^f)-；

X^{D2} 、 X^{D4} 各自独立地选自化学键、-C(RⁱR^j)-；

L^H 、 L^I 各自独立地选自亚烷基或杂亚烷基，所述的亚烷基或杂亚烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、硝基、羧基、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氧代基、硫代基或磺酰基所取代，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

R^f、R^s、R²⁴、R²⁵ 各自独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-C(O)-C₁₋₆ 烷基、-C(O)-C₁₋₆ 烷氧基、甲磺酰基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的烷基、烷氧基、

碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，

或者， R^f 和 R^g 或 R^{24} 和 R^{25} 与相连的原子一起形成氧代基、硫代基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

当 X^{D3} 选自化学键、 $-C(R^dR^e)-$ 时，

(i) R^d 、 R^e 不能同时为氢，或者，

(ii) R^d 和 R^e 、 R^g 和 R^h 或 R^i 和 R^j 中的一组或多组与相连的原子一起形成氧代基、硫代基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，或者，

(iii) R^g 和 R^i 与相连的原子一起形成 3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

当 X^{D3} 为 $-O-$ 时，

(i) R^g 和 R^h 或 R^i 和 R^j 中的一组或多组与相连的原子一起形成氧代基、硫代基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，或者，

(ii) R^g 和 R^i 与相连的原子一起形成 3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

$v1$ 选自 1、2、3、4、5；

$Q^\ominus$ 、 L^C 、 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 如前述中所定义。

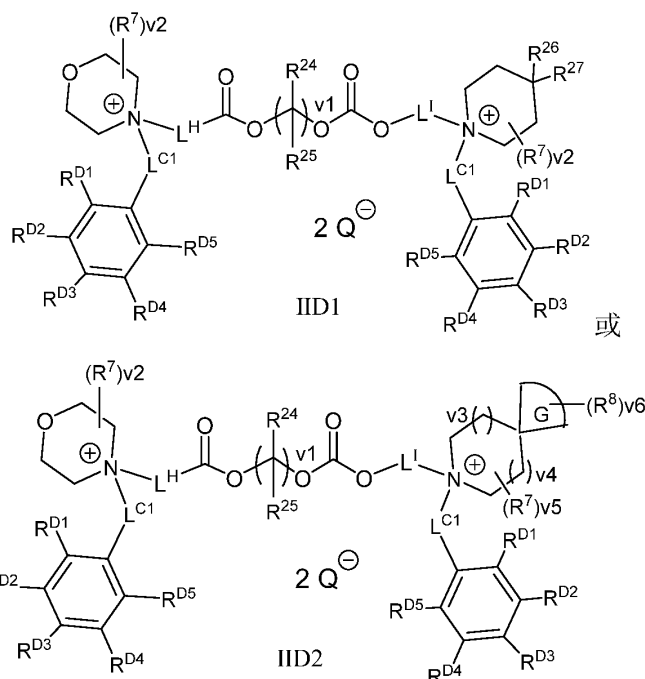
在一些实施方案中，其中 X^{D3} 选自化学键、 $-C(R^dR^e)-$ ， R^d 、 R^e 如前述中所定义。

在一些实施方案中，其中 $X^{D3'}$ 为 $-O-$ 。

在一些实施方案中，其中 Y^3 为 O 。

在一些实施方案中，其中 Y^4 为 $-O-$ 。

在一些实施方案中,其中式 ID 所示的化合物选自式 IID1 或式 IID2 所示的化合物或其可药用盐,



- 5 环 G 选自 3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环;

- R^{26} 、 R^{27} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷氧基、甲磺酰基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环,所述的烷基、烷氧基、碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代,且 R^{26} 、 R^{27} 不能同时为氢,

或者, R^{26} 和 R^{27} 与相连的原子一起形成氧代基、硫代基;

v_2 各自独立地选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8;

v_3 各自独立地选自 0、1;

- 15 v_4 各自独立地选自 0、1;

v_5 选自 0、1、2、3、4;

v_6 选自 0、1、2、3、4;

$Q^{\ominus}$ 、 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 、 L^{C1} 、 R^7 、 R^8 、 L^H 、 L^I 、 R^{24} 、 R^{25} 、 v_1 如前述所定义。

- 20 在一些实施方案中,其中当 v_3 、 v_4 均为 1 时,环 G 为 3 至 10 元碳环。在一些实施方案中,其中当 v_3 、 v_4 均为 1 时,环 G 选自环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷。在一些实施方案中,其中当 v_3 、 v_4 均为 1 时,环 G 为环丙烷。

在一些实施方案中,其中当 v_3 、 v_4 均为 0 时,环 G 为 3 至 10 元杂环。在一

些实施方案中，其中当 v_3 、 v_4 均为 0 时，环 G 选自噁丁环、吡丁啉环、噻丁环、四氢吡咯环、四氢呋喃环、四氢噻吩环、哌啶环、四氢吡喃环、四氢噻喃环。在一些实施方案中，其中当 v_3 、 v_4 均为 0 时，环 G 为噁丁环。

在一些实施方案中，其中 R^{26} 、 R^{27} 不能同时为氢，各自独立地选自氢、卤素、
5 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中，其中 R^{26} 、 R^{27} 不能同时为氢，各自独立地选自氢、氟、氯、溴、碘、甲氧基、乙氧基、丙氧基。在一些实施方案中，其中 R^{26} 、 R^{27} 不能同时为氢，各自独立地选自氢、氟、甲氧基。

在一些实施方案中，其中 L^H 选自 $-(CR^sR^t)_j-$ 、 $-(CR^sR^t)_m-O-(CR^sR^t)_n-$ 、 $-(CR^sR^t)_m-S-(CR^sR^t)_n-$ 、 $-(CR^sR^t)_m-N(R^f)-(CR^sR^t)_n-$ 、 $-(CR^sR^t)_m-C(O)-N(R^f)-(CR^sR^t)_n-$ ，优选
10 $-(CR^sR^t)_j-$ 、 $-(CR^sR^t)_j-$ 、 $-(CR^sR^t)_m-O-(CR^sR^t)_n-$ 、 $-(CR^sR^t)_m-S-(CR^sR^t)_n-$ 、 $-(CR^sR^t)_m-N(R^f)-(CR^sR^t)_n-$ ，最优选 $-(CR^sR^t)_j-$ ；

j 选自 1、2、3、4、5、6；

m 各自独立地选自 0、1、2、3、4、5、6；

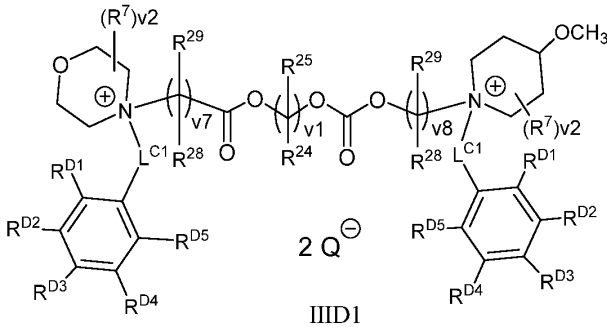
n 各自独立地选自 0、1、2、3、4、5、6；

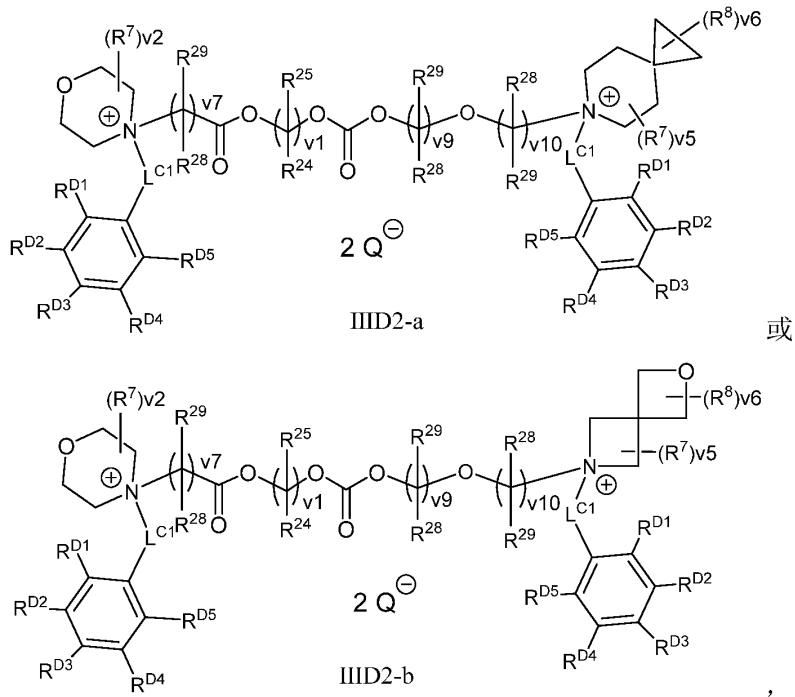
15 R^f 、 R^s 、 R^t 如前述中所定义。

在一些实施方案中，其中 L^I 选自 $-(CR^sR^t)_j-$ 、 $-(CR^sR^t)_m-O-(CR^sR^t)_n-$ 、 $-(CR^sR^t)_m-S-(CR^sR^t)_n-$ 、 $-(CR^sR^t)_m-N(R^f)-(CR^sR^t)_n-$ 、 $-(CR^sR^t)_m-C(O)-N(R^f)-(CR^sR^t)_n-$ ，优选
20 $-(CR^sR^t)_j-$ 、 $-(CR^sR^t)_m-O-(CR^sR^t)_n-$ 、 $-(CR^sR^t)_m-S-(CR^sR^t)_n-$ 、 $-(CR^sR^t)_m-N(R^f)-(CR^sR^t)_n-$ ，最优选 $-(CR^sR^t)_j-$ 或 $-(CR^sR^t)_m-O-(CR^sR^t)_n-$ ，

R^f 、 R^s 、 R^t 、 j 、 m 、 n 如前述中所定义。

在一些实施方案中，其中式 ID 所示的化合物选自式 IIID1、式 IIID2-a 或式 IIID2-b 所示的化合物或其可药用盐，





其中，

R^{28} 、 R^{29} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷氧基、甲磺酰基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的烷基、烷氧基、碳环、杂环、芳环、杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，且 R^{26} 、 R^{27} 不能同时为氢，

或者， R^{28} 和 R^{29} 与相连的原子一起形成氧代基、硫代基；

v_7 各自独立地选自 1、2、3、4、5、6；

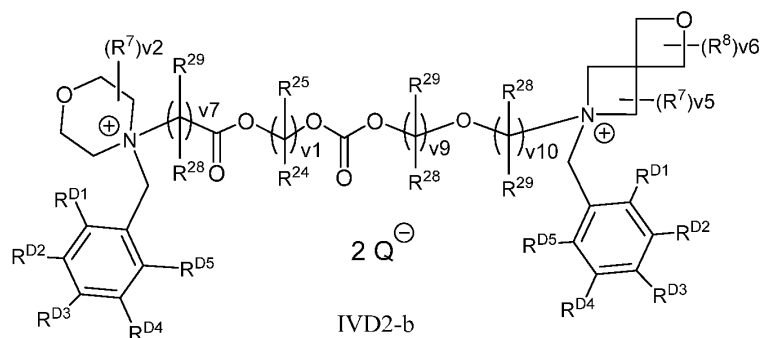
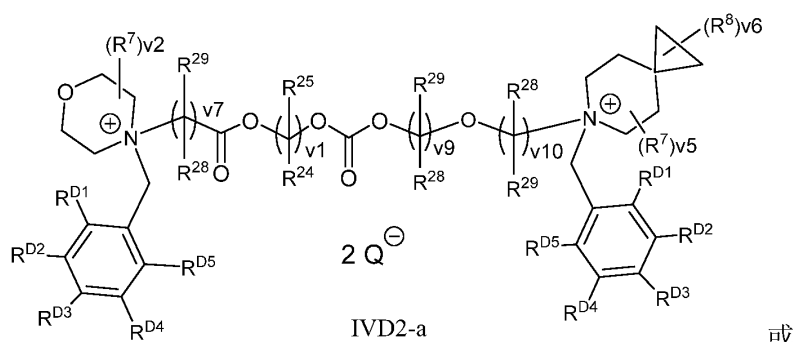
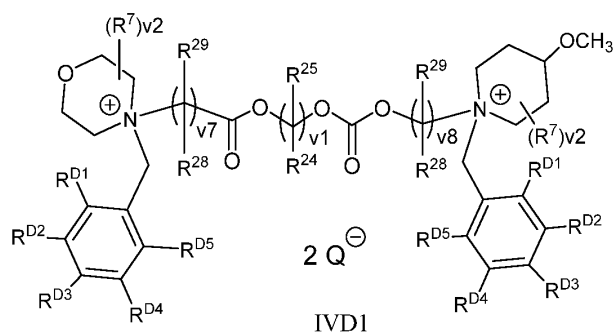
v_8 选自 1、2、3、4、5、6；

v_9 选自 1、2、3、4、5、6；

v_{10} 选自 1、2、3、4、5、6；

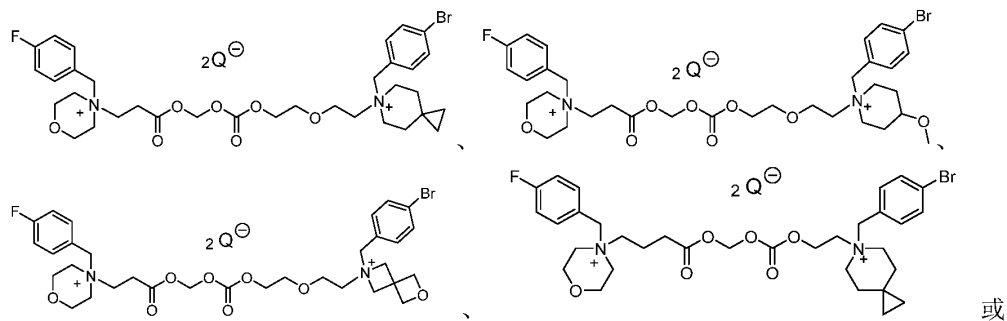
Q^- 、 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 、 L^{C1} 、 R^7 、 R^8 、 R^{24} 、 R^{25} 、 v_1 、 v_2 、 v_3 、 v_4 、 v_5 、 v_6 如前述所定义。

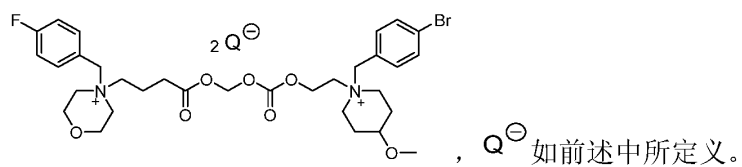
在一些实施方案中，其中式 ID 所示的化合物选自式 IVD1、式 IVD2-a 或式 IVD2-b 所示的化合物或其可药用盐，



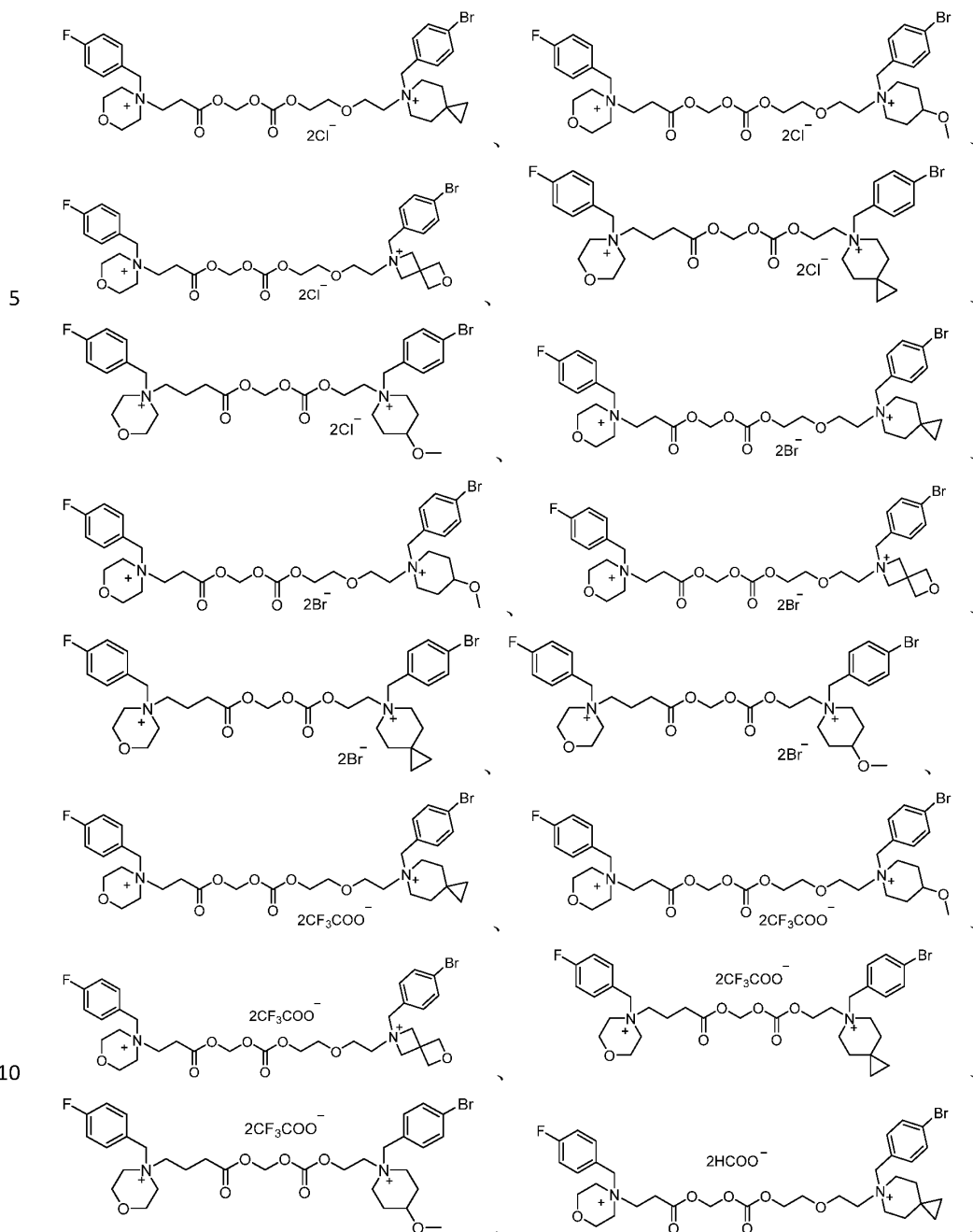
Q^- 、 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 、 R^7 、 R^8 、 R^{24} 、 R^{25} 、 $v1$ 、 $v2$ 、 $v3$ 、 $v4$ 、 $v5$ 、
5 $v6$ 、 R^{28} 、 R^{29} 、 $v7$ 、 $v8$ 、 $v9$ 、 $v10$ 如前述所定义。

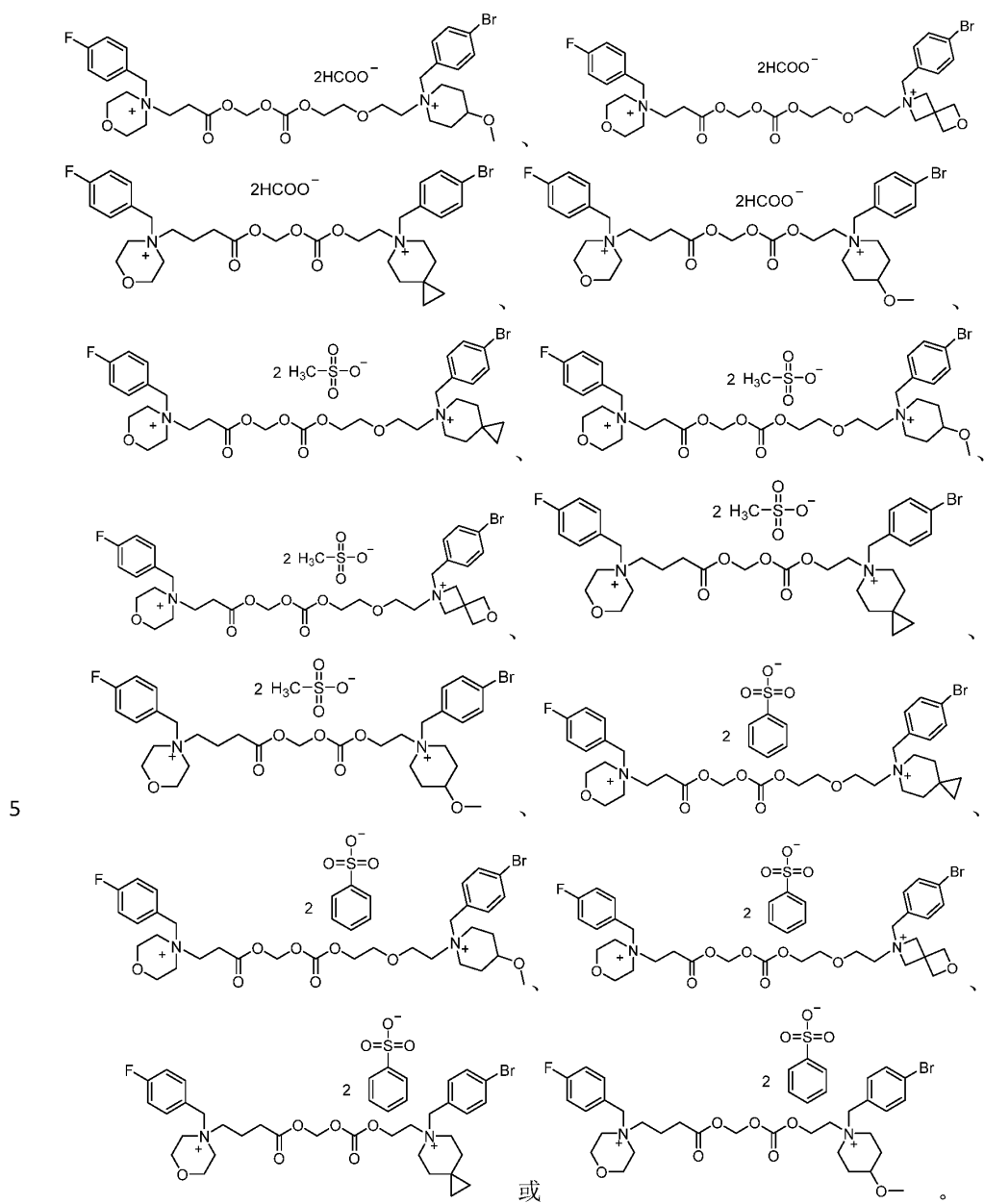
在一些实施方案中，其中式 ID 所述的化合物或其可药用盐，其选自以下化合物或其可药用盐，



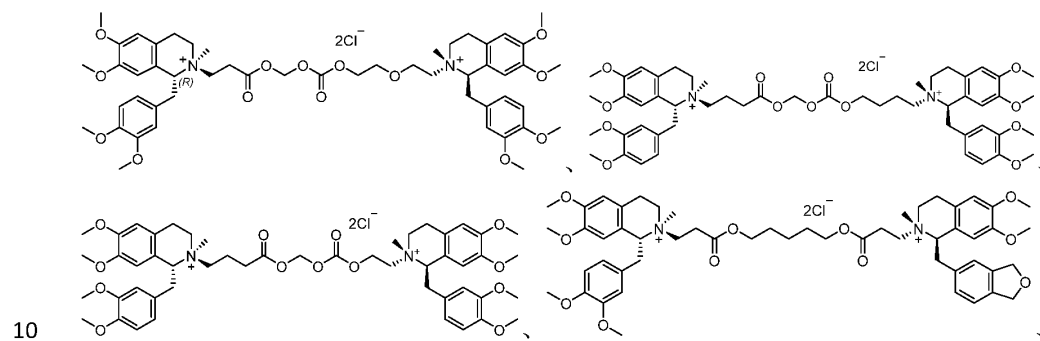


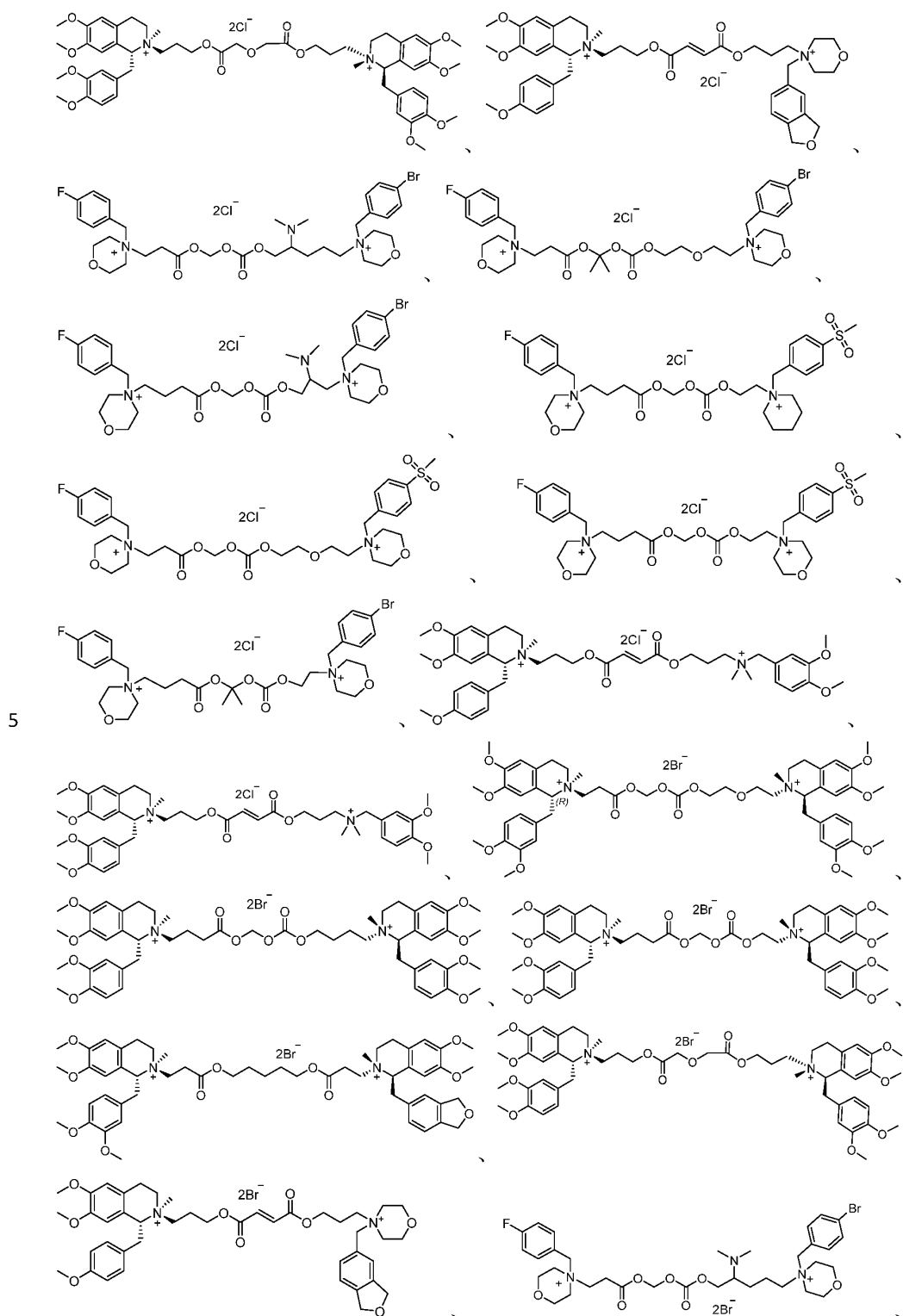
在一些实施方案中，其中式 ID 所述的化合物或其可药用盐，其选自以下化合物或其可药用盐，

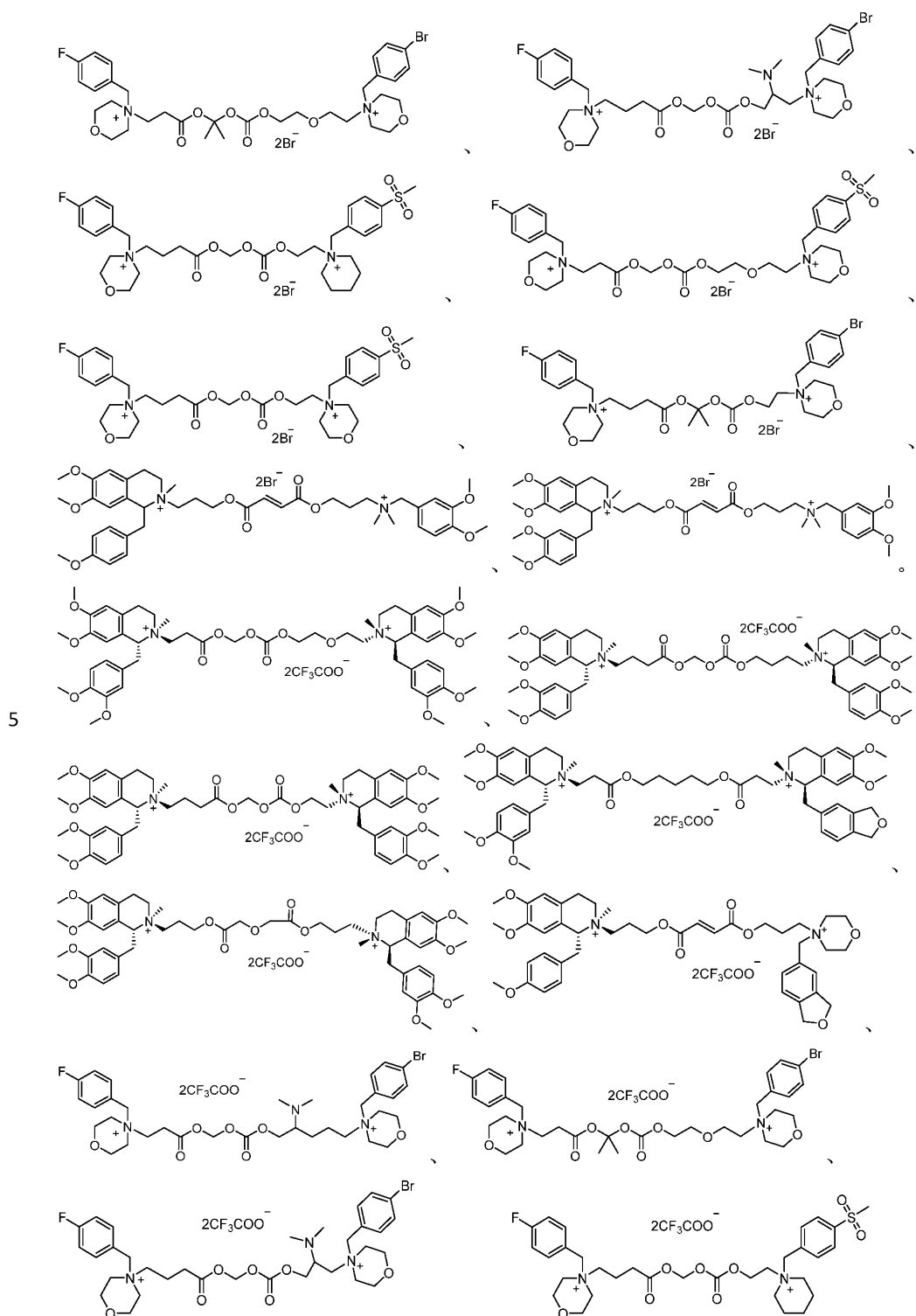


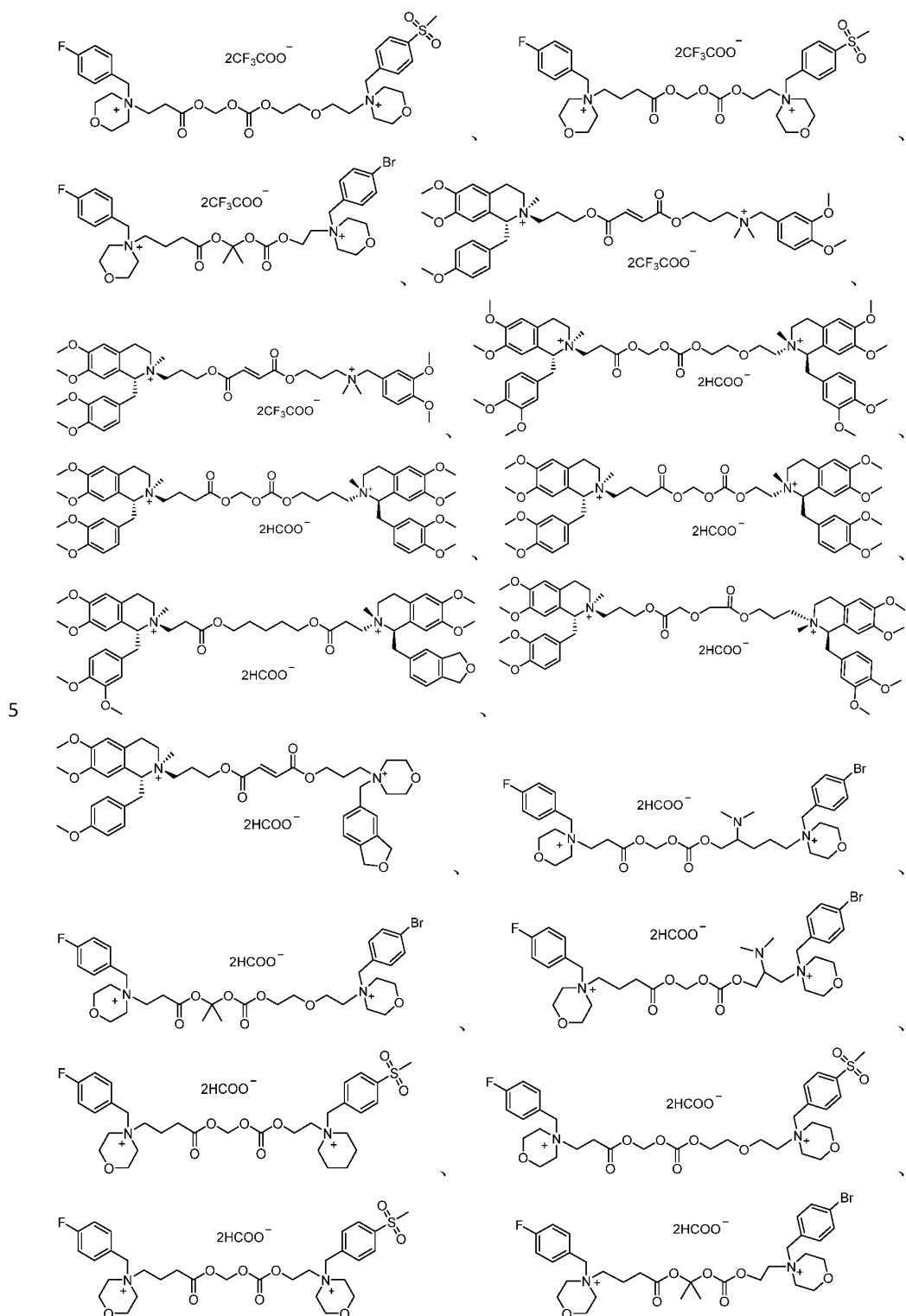


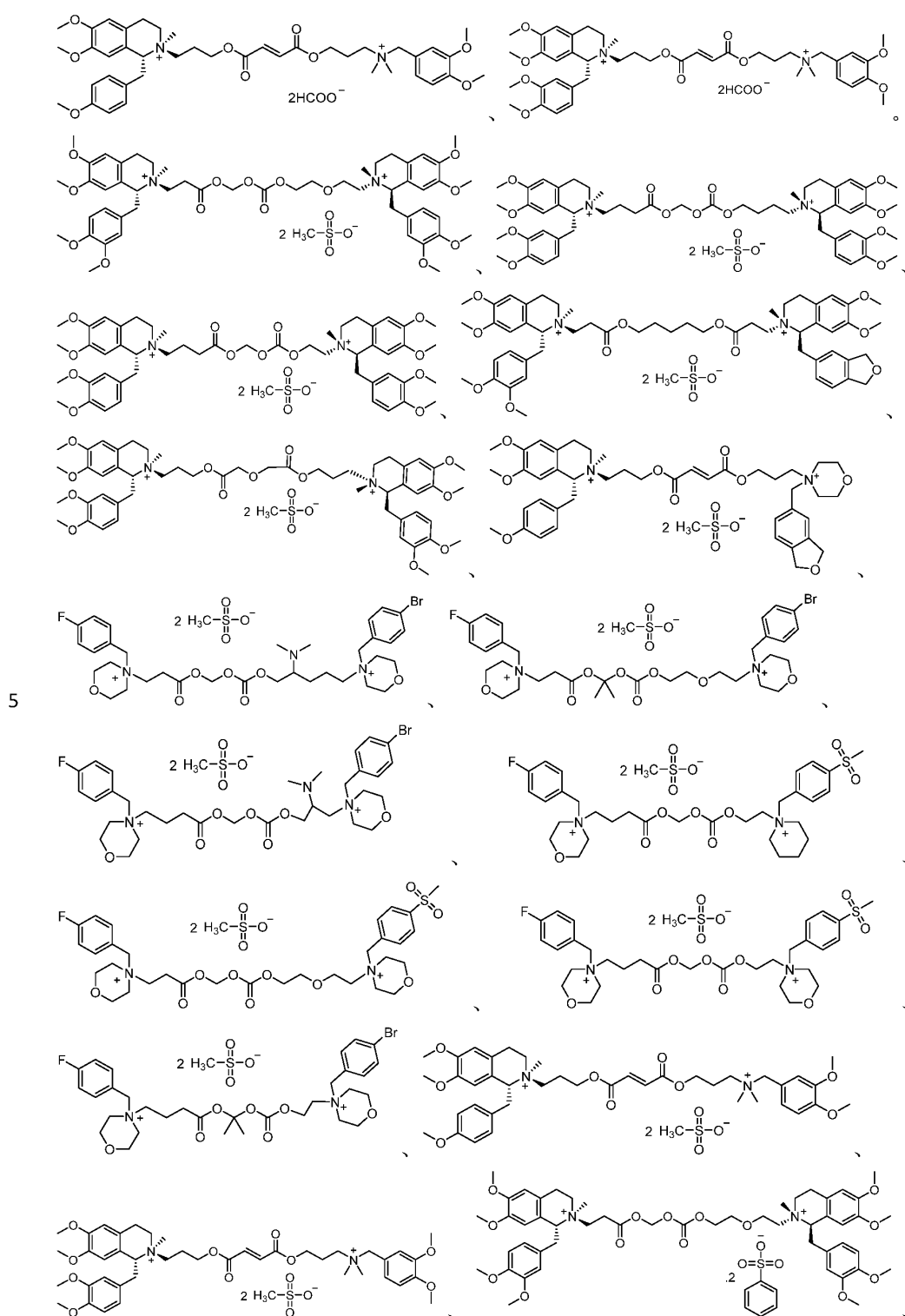
另一方面，本公开还公开了一种化合物或其可药用盐，其选自

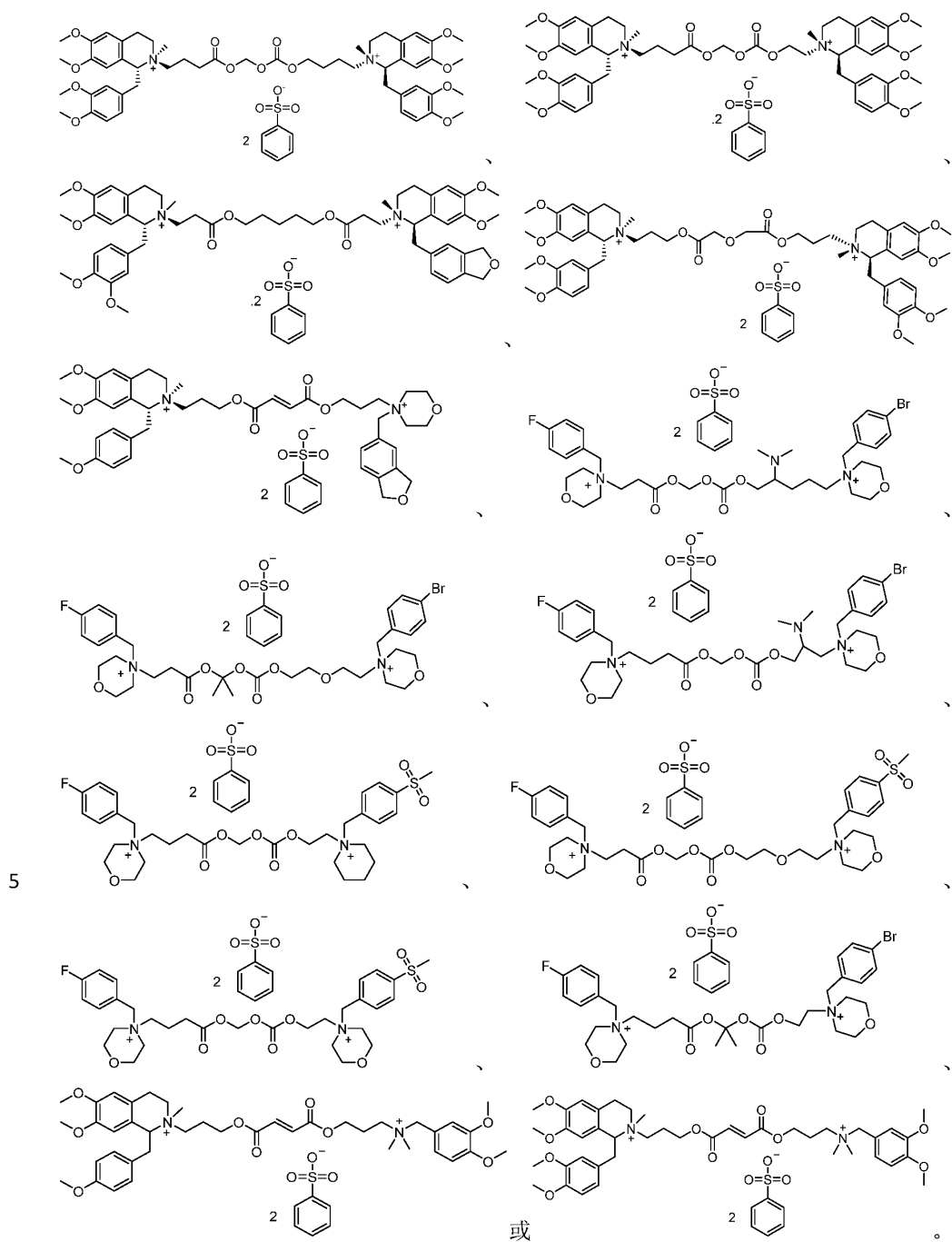




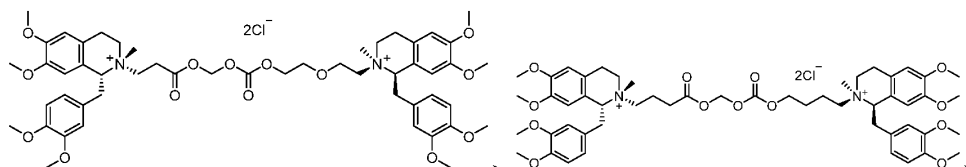


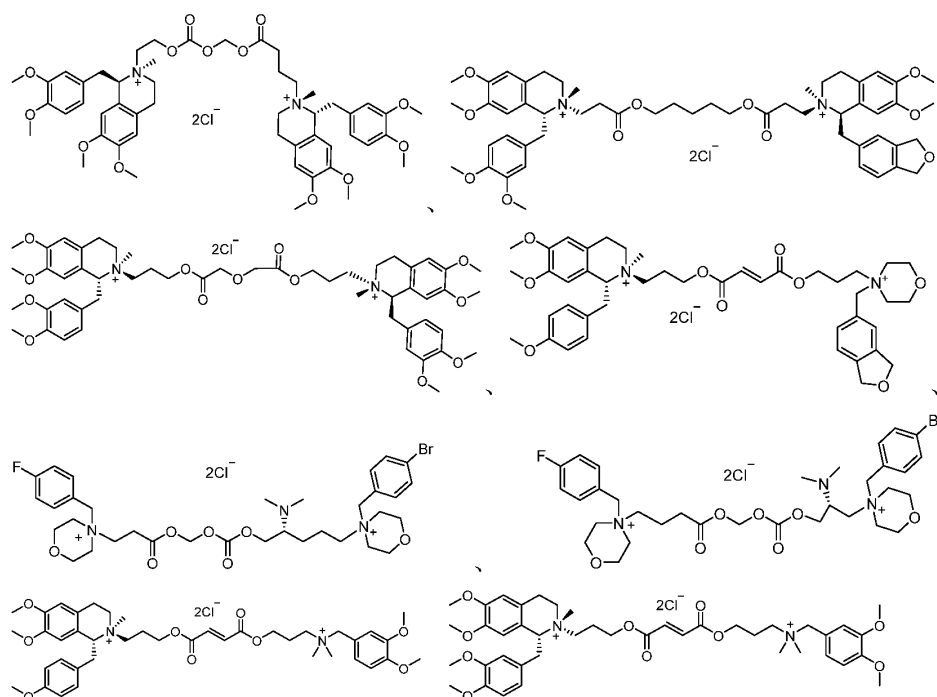




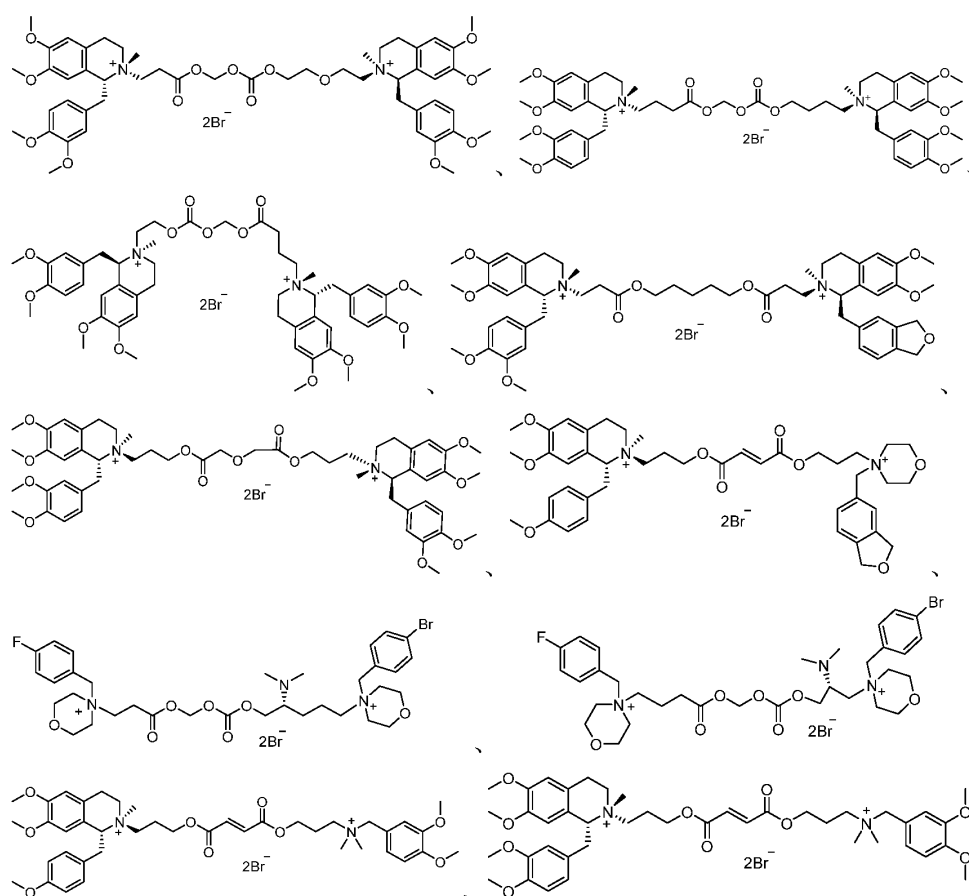


在一些实施方案中，其中所述的化合物或其可药用盐，其选自

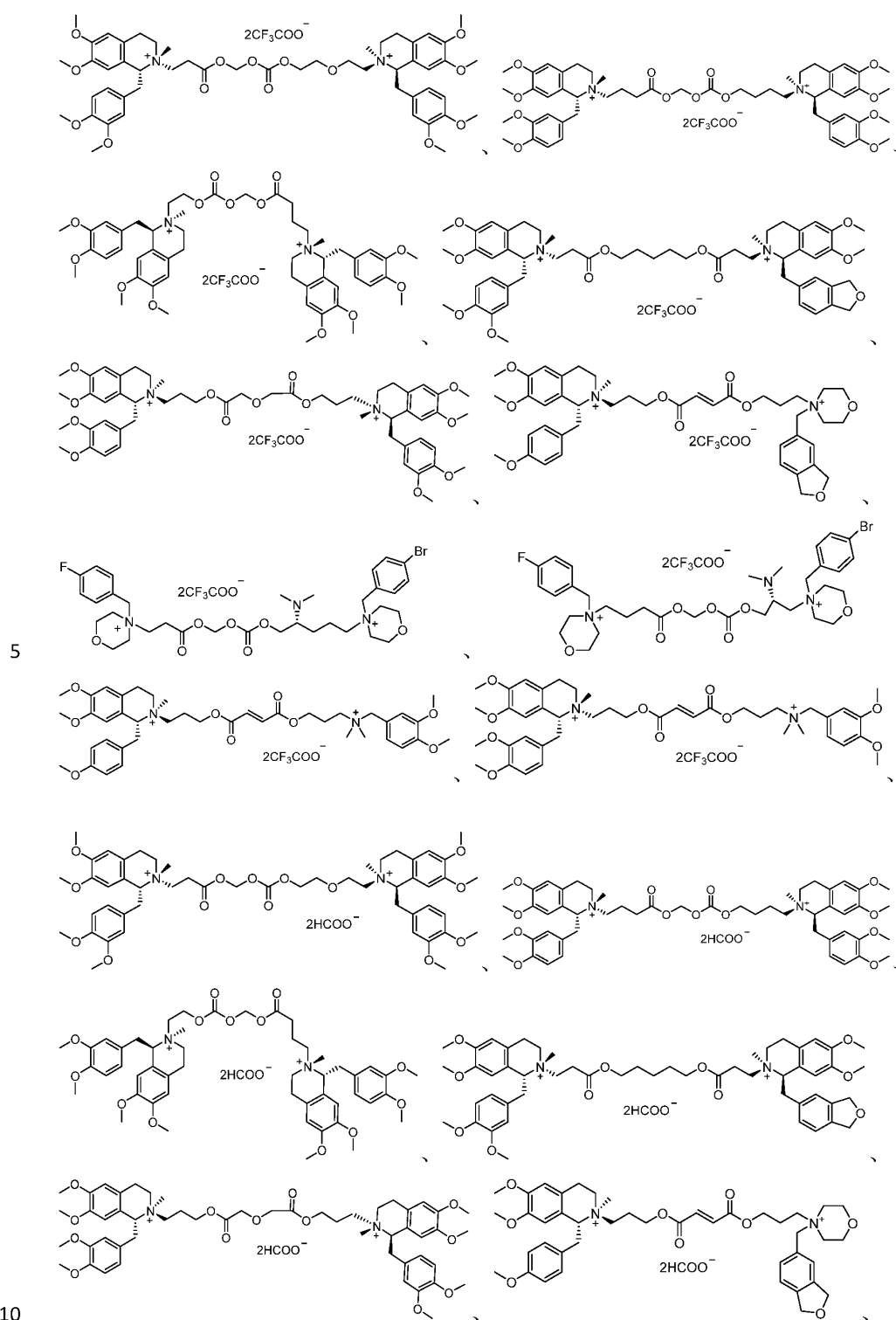


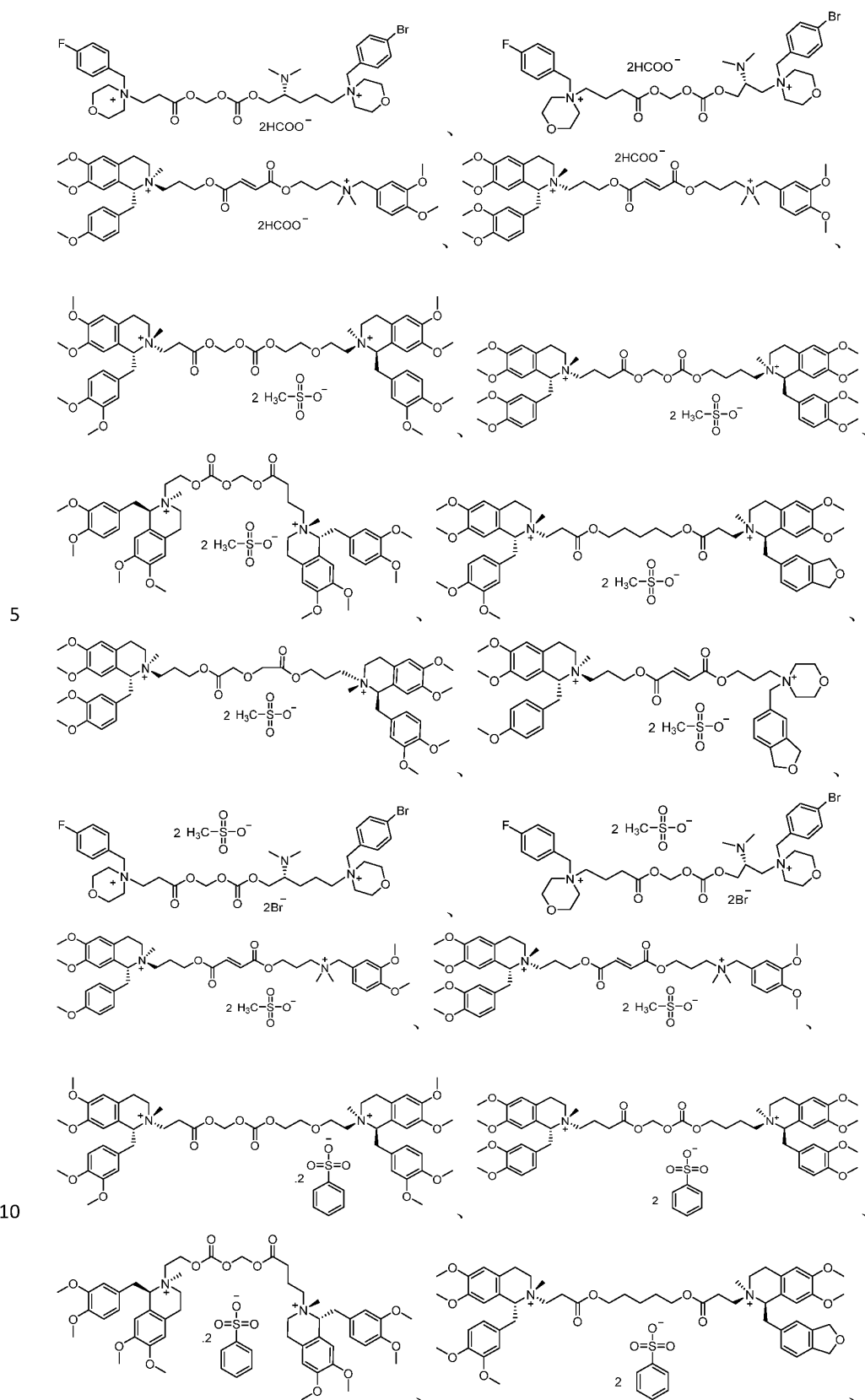


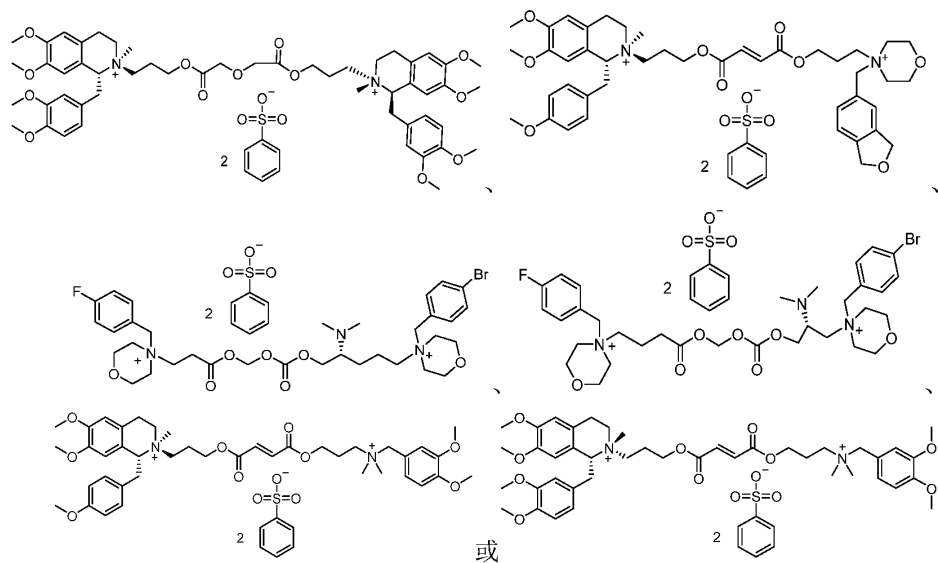
5



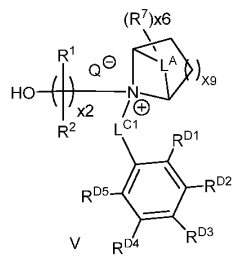
10







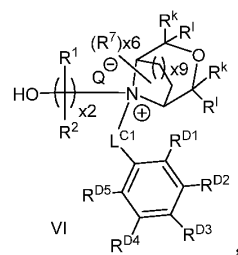
本公开还提供了一种式V所述的化合物或其可药用盐,



5

其中, $Q^{\ominus}$ 、 R^1 、 R^2 、 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 、 R^7 、 L^A 、 L^{C1} 、 x_2 、 x_6 、 x_9 如前述中所定义。

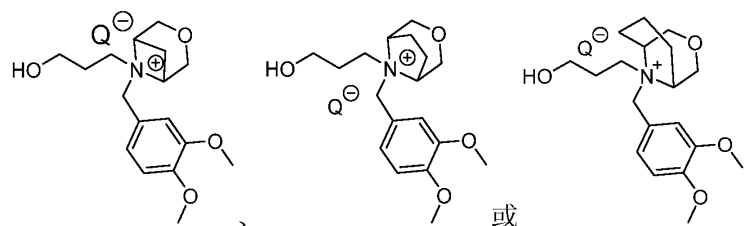
在一些实施方案中，式V所述的化合物或其可药用盐选自式VI所示的化合物或其可药用盐，



10

其中, $Q^{\ominus}$ 、 R^1 、 R^2 、 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 、 R^7 、 L^{C1} 、 x_2 、 x_6 、 x_9 、 R^k 、 R^1 如前述中所定义。

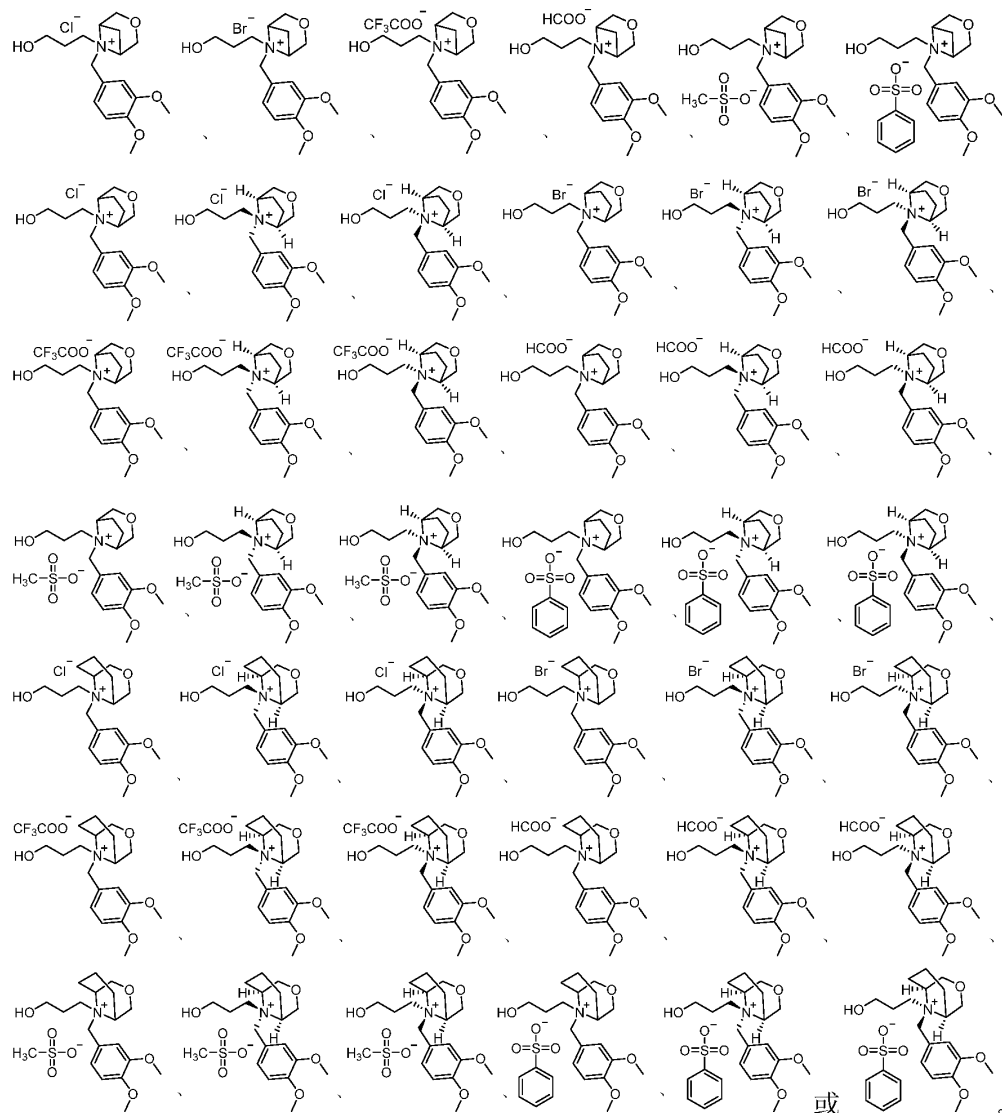
在一些实施方案中，式V或式VI所述的化合物或其可药用盐，其选自以下化合物或其可药用盐，



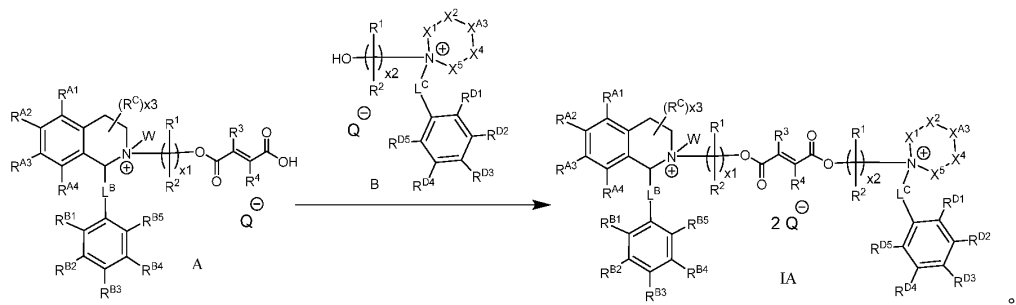
其中, Q^- 如前述中所定义。

在一些实施方案中, 式 V 或式 VI 所述的化合物或其可药用盐, 其选自以下化合物或其可药用盐,

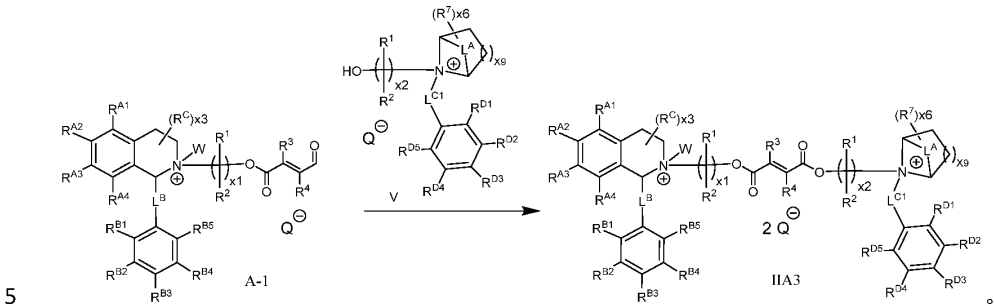
5



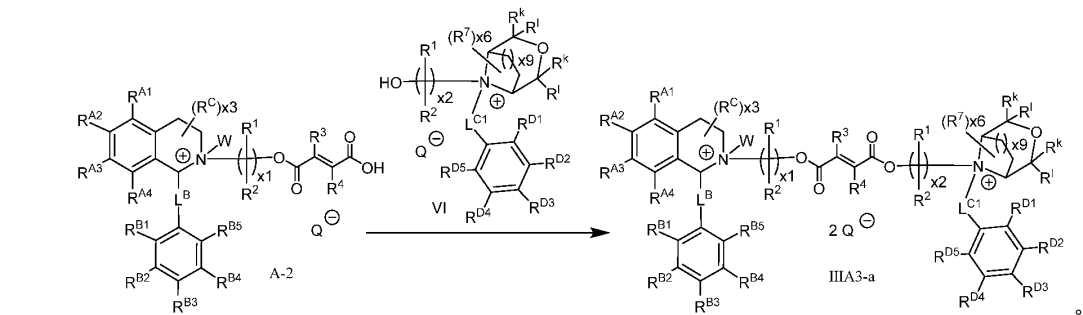
10 另一方面, 本公开还提供了一种式 I A 所示的化合物或其可药用盐的制备方法, 包括式 A 所示化合物与式 B 所示化合物在缩合剂和催化剂条件下反应的步骤,



另一方面，本公开还提供了一种式IIA3所示的化合物或其可药用盐的制备方法，包括式A-1所示化合物与式V所示化合物在缩合剂和催化剂条件下反应的步骤，



另一方面，本公开还提供了一种式IIIA3-a所示的化合物或其可药用盐的制备方法，包括式A-2所示化合物与式VI所示化合物在缩合剂和催化剂条件下反应的步骤，



在一些实施方案中，所述的缩合剂包含但不限于 HATU。

在一些实施方案中，所述的催化剂包含但不限于 DMAP。

本公开还提供前述化合物或其可药用盐的同位素取代物。在一些实施方案中，所述同位素取代物为氘代物。

15 本公开还提供了一种式V或式VI所述的化合物或其可药用盐在制备神经肌肉阻滞剂中的用途。

在一些实施方案中，所述的药物组合物的单位剂量为 0.001mg-1000mg。

在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01-99.99%

的前述化合物或其可药用盐或其同位素取代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.1-99.9% 的前述化合物或其可药用盐或其同位素取代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5% 的前述化合物或其可药用盐或其同位素取代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 1%-99% 的前述化合物或其可药用盐或其同位素取代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 2%-98% 的前述化合物或其可药用盐或其同位素取代物。

在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01%-99.99% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.1%-99.9% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 1%-99% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 2%-98% 的药学上可接受的赋形剂。

本公开还提供了前述化合物或其可药用盐或前述药物组合物在制备用于神经肌肉阻滞的药物中的用途。

在某些实施方式中，所述神经肌肉阻滞的药物诱发的神经肌肉传导阻滞可以被神经肌肉阻滞剂拮抗剂所逆转。所述的神经肌肉阻滞剂拮抗剂例如 L-半胱氨酸、D-半胱氨酸或其混合物；N-乙酰半胱氨酸；谷胱甘肽；同型半胱氨酸；蛋氨酸；S-腺苷甲硫氨酸；或青霉胺；或上述化合物的组合。

本公开进一步提供一种用于治疗目的的诱导哺乳动物神经肌肉阻滞的方法，其包括向哺乳动物施用有效量的本公开所述的化合物或其可药用盐或含有其的药物组合物，所述哺乳动物可以为人或非人哺乳动物，所述哺乳动物可以进行全身麻醉，所述治疗目的可包括外科手术。

在某些实施方式中，所述方法还可包括逆转哺乳动物神经肌肉传导阻滞的步骤，包括向哺乳动物施用神经肌肉阻滞剂拮抗剂。所述的神经肌肉阻滞剂拮抗剂例如 L-半胱氨酸、D-半胱氨酸或其混合物；N-乙酰半胱氨酸；谷胱甘肽；同型半胱氨酸；蛋氨酸；S-腺苷甲硫氨酸；或青霉胺；或上述化合物的组合。

本公开进一步提供一种试剂盒，其包含本公开所述的化合物或其可药用盐或含有其的药物组合物。在某些实施方式中，所述试剂盒还可包含神经肌肉阻滞剂拮抗剂。

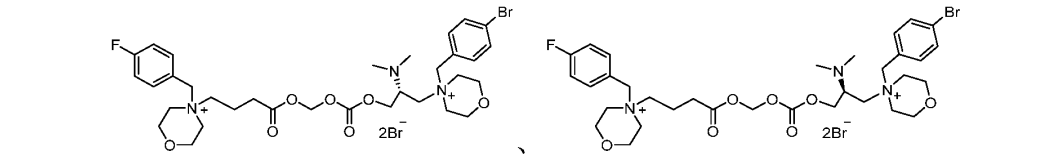
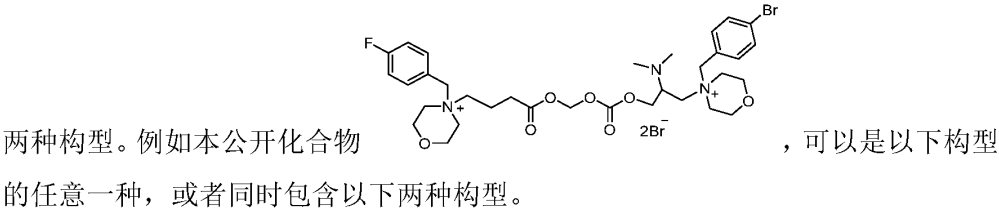
本公开中所述化合物可药用盐可选自无机盐或有机盐。所述的无机盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐或硫酸盐；所述的有机盐选自乙酸盐、三氟乙酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、枸橼酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐或乳酸盐。

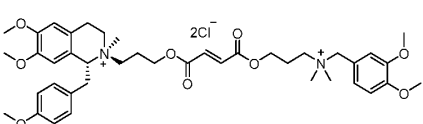
本公开化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异

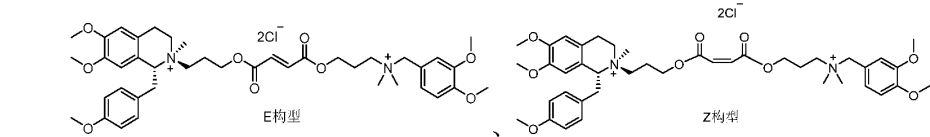
5 构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围之内。本公开的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本公开某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

15 本公开所述化合物的化学结构中，键“/”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“/”可以为“.....”或“—”，或者同时包含“.....”和“—”

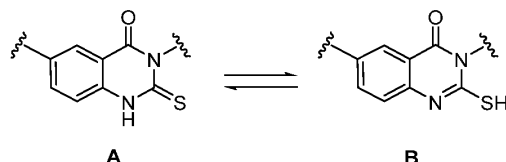


20 本公开所述化合物的化学结构中，键“=”并未指定构型，即可以为 Z 构型或 E 构型，或者同时包含两种构型。例如本公开化合物 ，以下构型的任意一种，或者同时包含以下两种构型。



虽然为简便起见将全部上述结构式画成某些异构体形式，但是本公开可以包括所有的异构体，如互变异构体、几何异构体、非对映异构体、外消旋体和对映异构体。

术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变，例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变，如本公开的化合物包含如下所示的 A、B 之间的互变异构变化：



所有的互变异构形式在本公开的范围。化合物的命名不排除任何互变异构体。

本公开还包括一些与本文中记载的那些相同的，但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本公开化合物。可结合到本公开化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

除另有说明，当一个位置被特别地指定为氘(D)时，该位置应理解为具有大于氘的天然丰度(其为 0.015%)至少 1000 倍的丰度的氘(即，至少 10% 的氘掺入)。示例中化合物的具有大于氘的天然丰度可以是至少 1000 倍的丰度的氘、至少 2000 倍的丰度的氘、至少 3000 倍的丰度的氘、至少 4000 倍的丰度的氘、至少 5000 倍的丰度的氘、至少 6000 倍的丰度的氘或更高丰度的氘。本公开还包括各种氘化形式的式(I)化合物。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的式(I)化合物。在制备氘代形式的式(I)化合物时可使用市售的氘代起始物质，或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成，氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

“任选地”或“任选”是指意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如“任选的被卤素或者氰基取代的 C_{1-6} 烷基”是指卤素或者氰基可以但不必须存在，该说明包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

相较于对照化合物，本公开化合物在体内药效方面、安全窗口方面均具有显著优势。

术语解释：

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上可药用盐

或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“可药用赋形剂”包括但不限于任何已经被美国食品和药物管理局批准对于人类或家畜动物使用可接受的任何助剂、载体、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增香剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

本公开中所述“有效量”或“治疗有效量”包含足以改善或预防医学病症的症状或病症的量。有效量还意指足以允许或促进诊断的量。用于特定患者或兽医学受试者的有效量可依据以下因素而变化：如待治疗的病症、患者的总体健康情况、给药的方法途径和剂量以及副作用严重性。有效量可以是避免显著副作用或毒性作用的最大剂量或给药方案。

术语“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括 1 至 6 个碳原子的直链和支链基团。所述的烷基包含但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，优选一个或多个以下基团，包括但不限于卤素、羟基、氧代、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元杂环烷基、6 至 10 芳基或 5 至 10 杂芳基，所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选被一个或多个卤素、羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基所取代。

术语“环烷基”或“碳环”，指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 10 个碳原子。单环环烷基实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

环烷基或碳环可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，优选一个或多个以下基团，包括但不限于卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

术语“杂环烷基”、“杂环基”或“杂环”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 6 至 10 个环原子。单环杂环烷基的实例包括但不限于哌嗪环、哌啶环、环氮乙烷环、环氧乙烷环、环硫乙烷环、噁丁环、吡丁啶环、噻丁环、四氢吡咯环、四氢呋喃环、四氢噻吩环、哌啶环、四氢吡喃环、四氢噻喃环等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的杂环烷基。

杂环烷基、杂环基或杂环可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，包括但不限于卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、

氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

术语“芳基”或“芳环”是指在各个环中至多 7 个原子的任何稳定的、单环或双环碳环，其中至少一个环为芳族的。此类芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、四氢萘基、茚满基、联苯基或联萘基。如无特殊说明，芳基或芳环可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，包括但不限于卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

术语“杂芳基”或“杂芳环”表示在各个环中至多 7 个原子的稳定的单环或双环，其中至少一个环为芳族且至少一个环含有选自 O、N 和 S 的 1 至 4 个杂原子。在本定义范围内的杂芳环包括但不限于吡啶环、噻吩环、嘧啶环、哒嗪环、呋喃环、吡咯环、噻吩环、咪唑环、吡唑环、噁唑环、异噁唑环、噻唑环、苯并呋喃环、异苯并呋喃环、异吡啶环、吡啶环、苯并噻吩环、苯并咪唑环、吡唑环、苯并噁唑环、苯并异噁唑环、嘌呤环、苯并噻唑环、喹啉环、异喹啉环、喹啉环，喹啉酮环、硫代喹啉酮环。如无特殊说明，杂芳基或杂芳环可以是取代的或未取代的。

杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，包括但不限于卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的实例包括但不限于：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，包括但不限于：卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基所取代，所述的烷基、烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

术语“羟基”指-OH。

术语“氨基”指-NH₂。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO₂。

术语“氧代基”或“氧代”指“=O”。

术语“硫代基”或“硫代”指“=S”。

术语“羰基”指 C=O。

术语“羧基”指-C(O)OH。

术语“卤代”是指被一个或多个选自氟、氯、溴、碘的原子取代。

术语“一价基团”是指一个化合物从“形式上”消除一个单价的原子或基团。

术语“亚基”则是指化合物从“形式上”消除两个单价或一个双价形成的原子或原子团。

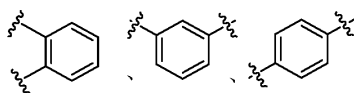
5 术语“亚烷基”表示烷烃分子中去除 2 个氢原子后余下的部分，包括 1 至 20 个碳原子的直链和支链亚基团。含有 1 至 6 个碳原子的亚烷基，示例包括但不限于：亚甲基（-CH₂-）、亚乙基（如-CH₂CH₂-或-CH(CH₃)-）。如无特殊说明，亚烷基可以是取代的或未取代的。

术语“杂亚烷基”指亚烷基中的一个或多个-CH₂-被选自 N、O 和 S 的杂原子所替代，其中所述的亚烷基如上所定义。如无特殊说明，杂亚烷基可以是取代的或未取代的。

术语“亚环烷基”是指具有 2 个通过从母体环烷基的同一个或两个不同碳原子上除去两个氢原子衍生出的一价基团中心。所述的亚环烷基示例包括但不限于亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基和亚环己基。其中，环烷基的定义如上所述。

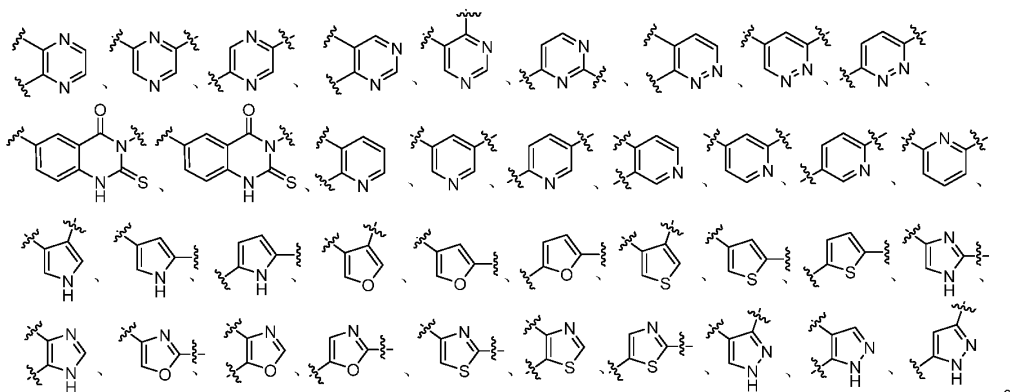
15 术语“亚杂环基”是指具有两个一价基团中心的杂环基,所述一价基团中心是通过从母体杂环的同一个或两个不同碳原子上除去两个氢原子、通过从母体杂环的两个氮原子上除去两个氢原子、或通过从母体杂环的氮原子上除去氢原子和从碳原子上除去氢原子衍生出的。所述的亚杂环基示例包括但并不限于,哌啶-1,4-二基,哌嗪-1,4-二基,四氢呋喃-2,4-二基,四氢呋喃-3,4-二基,氮杂环丁烷-1,3-二基,吡咯烷-1,3-二基。其中,杂环基的定义如上所述。

术语“亚芳基”是指具有 2 个通过从母体芳基的同一个或两个不同碳原子上除去两个氢原子衍生出的一价基团中心。所述的亚芳基示例包括但不限于



。其中，芳基的定义如上所述。

术语“亚杂芳基”是指杂芳基体系具有两个连接点与分子其余部分相连。所述的
25 亚杂芳的示例包括但不限于，



其中，杂芳基的定义如上所述。

术语“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。

5

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本公开中，但这些实施例并非限制本公开中的范围。

本公开中实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6)，氘代氯仿($CDCl_3$)，氘代甲醇(Methanol- d_4)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

15 HPLC 的测定使用 Agilent1100 高压液相色谱仪，GAS15B DAD 紫外检测器，Water Vbridge C18 150*4.6mm 5um 色谱柱。

MS 的测定用 Agilent6120 三重四级杆质谱仪，G1315D DAD 检测器，Waters Xbridge C18 4.6*50mm,5um 色谱柱，以正/负离子模式扫描，质量扫描范围为 80~1200。

20 薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用硅胶板采用规格是 $0.2\text{mm} \pm 0.03\text{mm}$ ，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 $0.4\text{mm}-0.5\text{mm}$ 。

快速柱纯化系统使用 Combiflash Rf150 (TELEDYNE ISCO)或者 Isolara one (Biotage)。

25 正向柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目或 300~400 目硅胶为载体，或者使用常州三泰预填预填超纯正相硅胶柱 ($40-63\mu\text{m}$, 60g, 24g, 40g, 120g 或其它规格)。

本公开中的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自上海泰坦科技，ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical
30 Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc), 毕得医药等公司。

实施例中无特殊说明，反应能够均在氮气氛下进行。

氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

氢气是由上海全浦科学仪器公司 QPH-1L 型氢气发生仪制得。

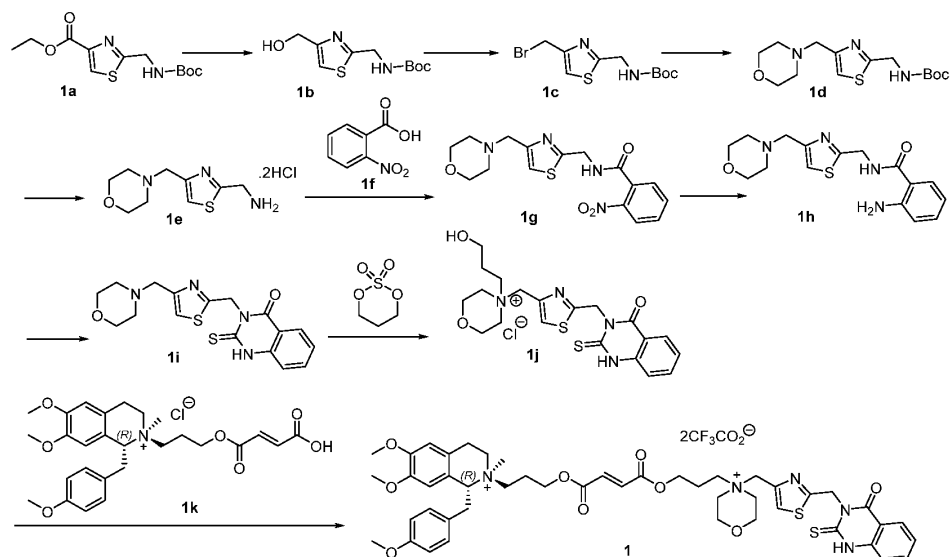
35 氮气氛或氢气氛通常抽真空，充入氮气或氢气，反复操作 3 次。

实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。

实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，为 20℃~30℃。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例 1 化合物 1 的制备



步骤 1)

于 100 mL 的三口瓶中加入化合物 1a (1.8 g, 6.2 mmol, 购自乐研)、甲醇 (604 mg, 18.86 mmol) 和 THF (50 ml)。开启搅拌，氮气置换三次，随后一次性加入硼氢化锂 (410 mg, 18.86 mmol)。升温搅拌反应至反应完全，然后冷却至室温。将反应液滴加到 150 mL 水中淬灭，乙酸乙酯萃取 (60 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到 1.430 g 化合物 1b (收率：93%)。

MS(ESI): m/z 245.1[M+H]⁺。

步骤 2)

于 50 mL 三口瓶中加入化合物 1b (1.3 g, 5.32 mmol)、乙腈 (26 ml) 和 2,6-二甲基吡啶 (228 mg, 2.13 mmol)。氮气置换三次，随后冷却至 5℃ 左右。加入四溴化碳 (3.0 g, 9.05 mmol)，室温继续搅拌反应至反应完全，减压浓缩，加入 60 mL 水，乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，经柱层析 (EA/PE=1: 3) 得到 1.410 g 化合物 1c (收率：86%)。

MS(ESI): m/z 307.1[M+H]⁺。

步骤 3)

于 50 mL 三口瓶中加入化合物 1c (1.4 g, 4.56 mmol)、乙腈 (28 mL)、吗啉

(476 mg, 5.47 mmol) 和碳酸钾 (945 mg, 6.84 mmol)。氮气置换三次, 室温搅拌反应至反应完全。减压浓缩, 加入 30 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 合并有机相, 干燥, 过滤, 浓缩得到 1.390 g 化合物 1d (收率: 97%)。

MS(ESI): m/z 314.1 $[M+H]^+$ 。

5 步骤 4)

于 50 mL 的三口瓶中加入化合物 1d (1.39 g, 4.44 mmol) 和 4 N HCl/二氧六环 (15 mL), 室温搅拌反应至反应完全, 减压浓缩得到 1.26 g 化合物 1e (收率: 99%)。

MS(ESI): m/z 214.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 5)

10 于 100 mL 三口瓶中加入化合物 1e (1.26 g, 4.04 mmol)、DMF (12 mL)、化合物 1f (1.0 g, 6.06 mmol, 购自 Adamas) 和 DIPEA (2.840 g, 22.01 mmol)。氮气置换三次, 冷却至 5℃ 左右, 随后加入 HATU (2.510 g, 6.6 mmol), 室温搅拌反应至反应完全。将反应液滴入到 60 mL 饱和碳酸氢钠中, 乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 过柱纯化 (DCM/MeOH=5/1), 得到 1.060 g 化合物 1g (收率: 66%)。

MS(ESI): m/z 363.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 6)

20 氢气条件下, 于 100 mL 单口瓶中加入化合物 1g (1.060 g, 2.92 mmol)、甲醇 (30 mL) 和钯炭 (202 mg, 10% Pd/C)。氢气球置换三次, 然后在氢气氛围中室温搅拌反应至反应完全。过滤, 浓缩得到 0.961 g 化合物 1h (收率: 98%)。

MS(ESI): m/z 333.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 7)

25 于 50 mL 单口瓶中加入化合物 1h (0.9 g, 2.71 mmol)、乙醇 (18 mL)、氢氧化钾 (0.152 g, 2.71 mmol) 和二硫化碳 (0.206 g, 2.71 mmol), 加热反应至反应完全。室温下将反应液加入到饱和碳酸氢钠和乙酸乙酯 (20 mL/30 mL) 中, 过滤得到 0.657 g 粗品 (收率: 64%)。

MS(ESI): m/z 375.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 8)

30 于 100 mL 三口瓶中加入化合物 1i (0.430 g, 1.15 mmol)、乙腈 (43 mL) 和磺酸内酯 (0.475 g, 3.44 mmol)。氮气置换三次, 加热下搅拌反应至反应完全。过滤, 滤饼溶于甲醇 (10 mL), 加入浓硫酸, 油浴加热下搅拌反应至反应完全。冷却至室温, 氯离子交换树脂交换, 过柱纯化 (甲醇洗脱) 得到 0.356 g 化合物 1j (收率: 71%)。

MS(ESI): m/z 433.1 $[M-Cl]^+$ 。

35 步骤 9)

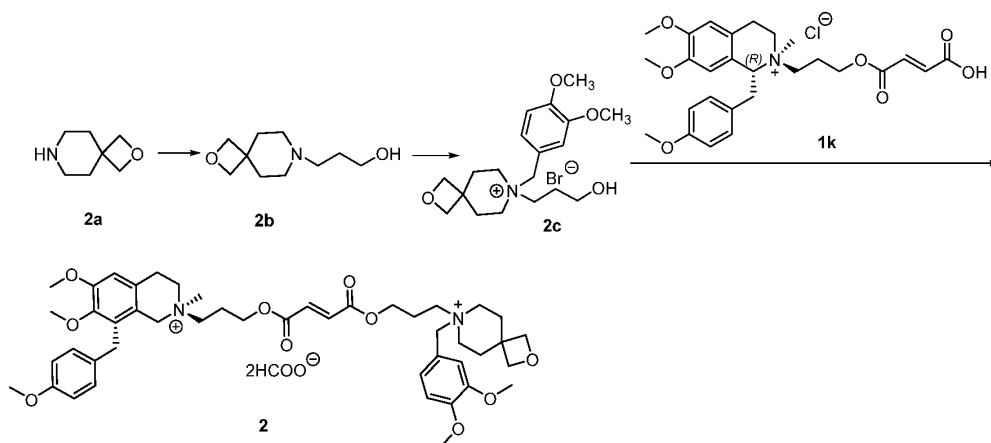
于 50 mL 三口瓶中加入化合物 1k (0.055 g, 0.115 mmol, 采用专利

WO2014005122A2 公开方法制备而得)、二氯甲烷(2 mL)和 DMF。氮气置换三次,冷却至 5℃,随后滴加草酰氯的二氯甲烷溶液(117 mg 的草酰氯溶于 1 mL 的二氯甲烷中),滴毕继续搅拌至反应完全。减压浓缩,溶于 1 mL 的二氯甲烷中,然后滴加到冰水浴冷却的化合物 1j (0.050 g, 0.115 mmol) 乙腈 (5 mL) 溶液中,室温搅拌反应至反应完全,浓缩,经 HPLC 制备得到 0.021 g 化合物 1 (收率: 20%)。

MS(ESI): m/z 449.7 $[(M-2CF_3COO^-)/2]^+$

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07-8.05 (m, 1H), 7.97-7.96 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 6.83-6.76 (m, 4H), 6.65-6.64 (m, 2H), 6.01 (s, 2H), 5.65 (s, 1H), 5.35-5.33 (m, 1H), 4.91-4.89 (m, 2H), 4.68-4.66 (m, 1H), 4.21-4.14 (m, 4H), 4.10-3.86 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.70-3.40 (m, 8H), 3.39 (s, 4H), 2.40-2.10 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 4H), 1.40-1.20 (m, 4H)。

实施例 2 化合物 2 的制备



步骤 1)

于 50 mL 的反应瓶中,称取化合物 2a (300 mg, 1.74 mmol, 购自乐研),加入乙腈 (6 mL) 中、碳酸钾 (721 mg, 5.22 mmol)、3-溴丙醇 (605 mg, 4.36 mmol)。氮气保护,油浴加热至反应完全。过滤,浓缩,经柱层析 (MeOH/DCM=0~8%) 得到 290 mg 化合物 2b (收率: 90%)。

MS (ESI): m/z 186.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 2)

于 100 mL 的反应瓶中,加入化合物 2b (290 mg, 1.57 mmol)、乙腈 (30 mL)、碳酸钾 (648 mg, 4.70 mmol)、3,4-二甲氧基苄基溴 (434 mg, 1.88 mmol, 购自艾康),氮气保护,油浴加热至反应完全,过滤,浓缩,经柱层析 (MeOH/DCM=0~8%) 得到 360 mg 化合物 2c (收率: 68%)。

1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.08-7.03 (m, 3H), 4.88-4.87 (t, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.79-3.78 (d, 6H), 3.53-3.49 (m, 2H), 3.44-3.42 (m, 1H), 3.24-

3.20 (m, 6H), 2.24-2.20 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.98-1.95 (m, 1H)。

MS (ESI): m/z 336.1 $[M-Br]^+$ 。

步骤 3)

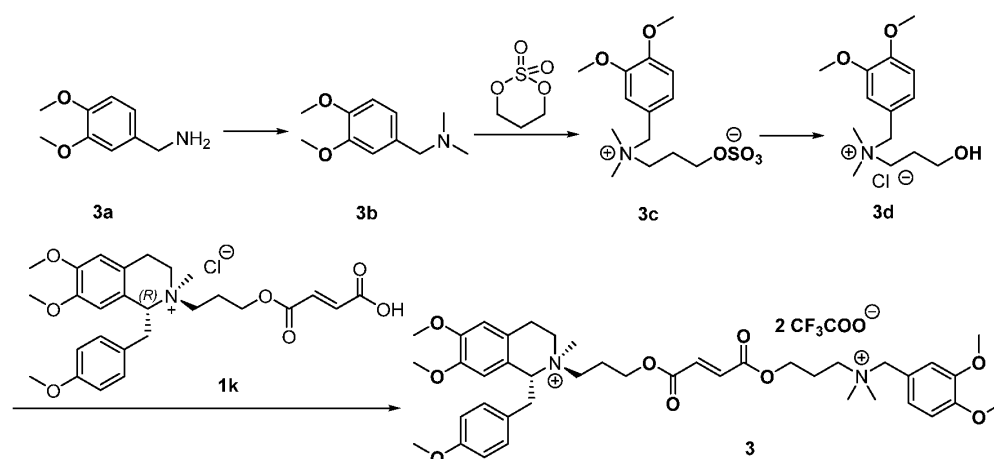
于 50 mL 的反应瓶中, 将化合物 2c (200 mg, 0.60 mmol) 溶于超干 N,N-二甲
5 基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入化合物 1k (288 mg, 0.60 mmol)、二异丙基乙基胺 (307
mg, 2.38 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (73 mg, 0.60 mmol)、HATU (339 mg, 0.8925 mmol)。
氮气保护并置换三次, 室温搅拌反应至反应完全, 反应液经 HPLC (甲酸铵缓冲
体系) 纯化得到 36 mg 化合物 2 (收率: 7.5%)。

MS (ESI): m/z 402.3 $[(M-2HCOO^-)/2]^+$ 。

10 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 2H), 7.05-6.98 (m, 5H), 6.87-6.85 (d, 2H),
6.82 (s, 1H), 6.66-6.65 (d, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.64-4.62 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.40 (s, 2H),
4.33 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.78-3.76 (d, 6H), 3.72-3.70
(d, 6H), 3.62-3.59 (d, 2H), 3.34 (s, 4H), 3.30 (s, 4H), 3.20 (s, 5H), 3.11 (s, 2H), 2.91-2.85
(t, 1H), 2.22 (s, 8H)。

15

实施例 3 化合物 3 的制备



步骤 1)

于 250mL 的反应瓶中, 称取化合物 3a (2.2 g, 13.16 mmol, 购自毕得医药), 加
20 入甲醇 (40mL) 和甲醛水溶液 (2.37 g, 78.95 mmol, 37% w/w), 分批加入三乙酰
氧基硼氢化钠 (13.94 g, 65.79 mmol), 室温搅拌反应至反应完全, 浓缩, 加入饱和
碳酸氢钠溶液调节至 pH 大于 7, 二氯甲烷萃取 (50mL $\times$ 3), 有机相合并, 干燥,
抽滤, 浓缩, 经柱层析 (DCM/MeOH=7/1), 得到 2.25g 化合物 3b (收率: 87.58%)。

MS (ESI): m/z 196.2 $[M+H]^+$ 。

25 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.88 (d, 1H), 6.80 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H),
3.36 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)。

步骤 2)

于 100mL 的反应瓶中, 称取化合物 3b (1.2 g, 6.15 mmol), 加入乙腈 (12mL), 加入硫酸丙烯酯 (1.70 g, 12.29 mmol, 购自毕得医药), 加热反应至反应完全, 室温加甲基叔丁基醚 (50mL) 打浆, 过滤、干燥得到 1.8g 化合物 3c (收率: 88%)。

MS (ESI): m/z 334.2 $[M+H]^+$ 。

5 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.12-7.05 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.38-3.31 (m, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.13-2.07 (m, 2H)。

步骤 3)

于 50mL 的反应瓶中, 称取化合物 3c (1.01 g, 3.00 mmol)、浓硫酸 (23.52 mg, 239.95 μ mol), 加入甲醇 (10mL), 加热反应至反应完全。反应液冷却至室温, 将
10 反应液和氯离子交换树脂交换, 浓缩冻干, 得到 0.78g 化合物 3d (收率: 102.24%)。

MS (ESI): m/z 254.2 $[M-Cl^-]^+$ 。

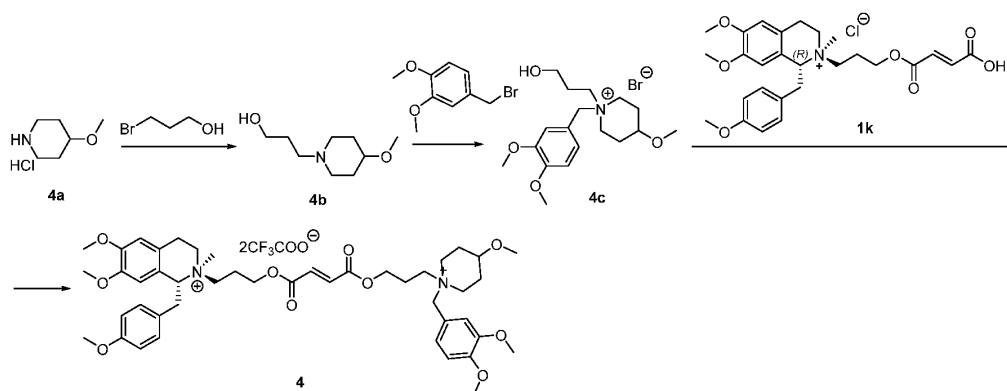
步骤 4)

于 50mL 的反应瓶中, 称取化合物 1k (450 mg, 0.93 mmol)、化合物 3d (283 mg, 1.12 mmol)、HATU (530 mg, 1.4 mmol)、4-甲基吡啶 (172 mg, 1.4 mmol), 加入 N,N-
15 二甲基甲酰胺 (10 mL), 室温搅拌反应至反应完全, 反应液经 HPLC (三氟乙酸缓冲体系) 制备纯化, 冻干, 得到 205mg 化合物 3 (收率: 30.6%)。

MS (ESI): m/z 360.4 $[(M-2CF_3COO^-)/2]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.32 - 6.98 (m, 6H), 6.87 - 6.82 (m, 3H), 6.66 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.27 - 4.24 (m, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.93 - 3.88 (m, 1H), 3.78 (d, $J=2.4$ Hz, 6H), 3.72 (d, $J=2.8$ Hz, 6H), 3.67 - 3.65 (m, 2H), 3.51 - 3.34 (m, 6H), 3.2 (s, 3H), 3.11 - 3.07 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.91 - 2.85 (m, 1H), 2.85 - 2.06 (m, 4H)。

实施例 4 化合物 4 的制备



步骤 1):

于 100 mL 的反应瓶中, 称取化合物 4a (2.00 g, 13.19 mmol, 购自乐研)、碳

酸钾 (5.47 g, 39.57 mmol)、碘化钾 (218 mg, 1.31 mmol), 加入丙酮 (40 ml), 滴加 3-溴丙醇 (1.65 g, 11.87 mmol), 油浴加热至反应完全。抽滤, 滤液浓缩, 经柱层析 (MeOH/DCM=1:10) 得到 2.17g 化合物 4b (收率: 94 %)。

MS (ESI): m/z 174.3 $[M+H]^+$ 。

5 步骤 2):

于 100 mL 的反应瓶中, 称取化合物 4b (1.00 g, 5.77 mmol), 溶于无水乙腈 (40 mL) 中, 加入 3,4-二甲氧基苄基溴 (1.33 g, 5.77 mmol)。油浴加热至反应完全。滤液浓缩, 经柱层析 (MeOH/DCM=1:10) 得到 1.29 g 化合物 4c (收率: 55 %)。

MS (ESI): m/z 324.1 $[M-Br]^+$ 。

10 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.20-7.15 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.91-3.87 (m, 6H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.57-3.45 (m, 3H), 3.45-3.38 (m, 4H), 3.38-3.35 (m, 3H), 2.39-2.26 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 3H), 2.05-1.92 (m, 2H)。

步骤 3):

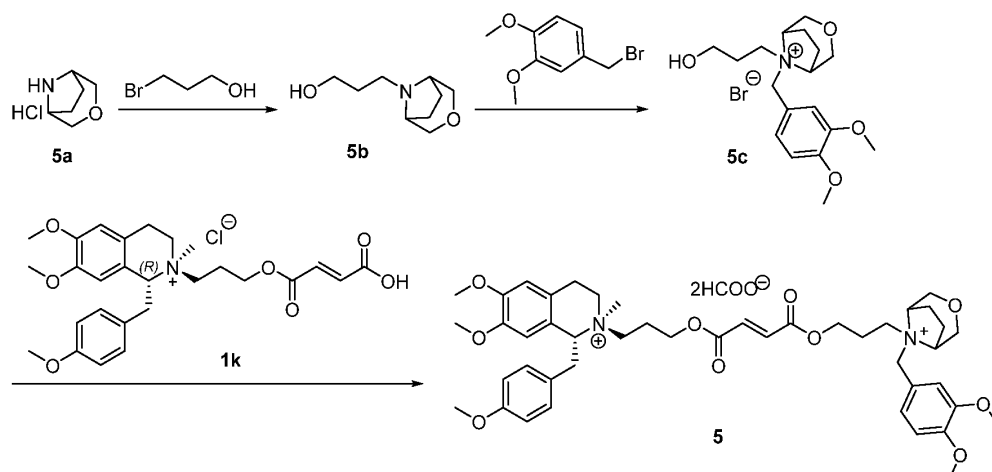
15 于 50 mL 的反应瓶中, 称取化合物 1k (500 mg, 961.50 μ mol)、化合物 4c (584 mg, 1.44 μ mol)、HATU (549 mg, 1.44 mmol) 溶于无水 DMF (10 mL) 中, 加入 4-甲基吡啶 (177 mg, 1.45 mmol), 室温搅拌反应至反应完全, 反应液经过 HPLC 制备 (三氟乙酸缓冲体系) 得到 513 mg 化合物 4 (收率: 52 %)。

MS (ESI): m/z 395.4 $[(M-2CF_3COO^-)/2]^+$ 。

20 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.14-6.95 (m, 5H), 6.90-6.83 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.72-6.60 (m, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.54-4.48 (m, 2H), 4.30-4.23 (m, 2H), 4.18-4.12 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 6H), 3.74-3.69 (m, 6H), 3.68-3.55 (m, 3H), 3.52-3.27 (m, 11H), 3.27-3.21 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 4H), 2.14-1.77 (m, 4H)。

25

实施例 5 化合物 5 的制备



步骤 1)

于 50mL 的反应瓶中, 称取化合物 5a (1.00 g, 6.68 mmol, 购自乐研)、碳酸钾 (2.77 g, 20.05 mmol)、碘化钾 (111 mg, 668.66 μmol), 加入丙酮 (10 ml)、3-溴丙醇 (0.929 g, 6.68 mmol), 加热搅拌至反应完全。抽滤, 滤液浓缩, 经柱层析 (MeOH/DCM=0~8%) 得到 1.02 g 化合物 5b (收率: 89%)。

MS (ESI): m/z 172.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2)

于 50mL 的反应瓶中, 称取化合物 5b (1.00 g, 5.84 mmol), 加入乙腈 (10 mL)、3,4-二甲氧基苄基溴 (1.48 g, 6.42 mmol)。加热搅拌至反应完全。反应液浓缩, 经柱层析 (MeOH/DCM=0~8%) 得到 1.26 g 化合物 5c (收率: 53%)。

MS (ESI): m/z 322.3 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.17-6.98 (m, 3H), 5.09-4.64 (m, 2H), 4.44-4.20 (m, 3H), 4.02-3.55 (m, 13H), 3.10-2.52 (m, 2H), 2.38-1.80 (m, 5H)。

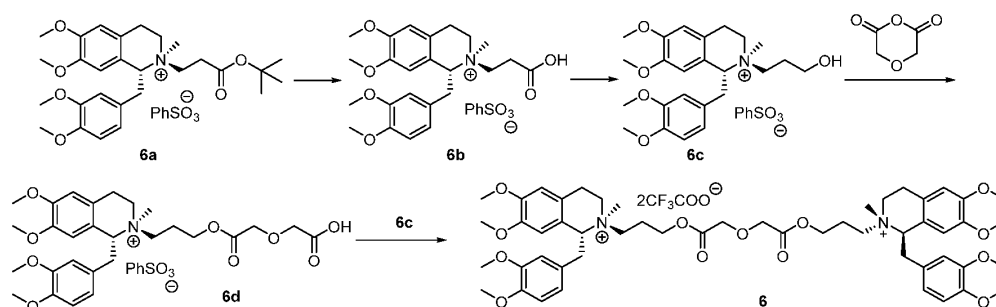
步骤 3)

于 50mL 的反应瓶中, 称取化合物 1k (450 mg, 928.66 μmol)、化合物 5c (449 mg, 1.12 μmol)、HATU (530 mg, 1.39 mmol)、DMAP (171 mg, 1.40 mmol)、无水 DMF (10 mL), 室温搅拌至反应完全。反应液用 HPLC 制备 (甲酸铵缓冲体系) 得到 280 mg 化合物 5 (收率: 34%)。

MS (ESI): m/z 394.4 $[(\text{M}-2\text{HCOO}^-)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.46 (s, 2H), 7.11-6.89 (m, 5H), 6.88-6.79 (m, 3H), 6.69-6.53 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.70-4.41 (m, 3H), 4.36-4.23 (m, 3H), 4.19-4.11 (m, 2H), 4.07-3.89 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.73-3.68 (m, 7H), 3.64-3.55 (m, 4H), 3.35-3.30 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.13-3.01 (m, 3H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.38-2.25 (m, 4H), 2.24-1.94 (m, 4H)。

实施例 6 化合物 6 的制备



步骤 1)

于 50mL 的反应瓶中，称取化合物 6a (600 mg, 931.98 μmol ，采用专利
5 WO2008/132746 A1 公开方法制备而得)，加入二氯甲烷 (10 ml)、三氟乙酸 (10 ml)，室温搅拌反应至反应完全，浓缩，得到 0.53g 化合物 6b (收率：96%)。

MS (ESI): m/z 430.3 $[\text{M}-\text{PhSO}_3^-]^+$ 。

步骤 2)

于 50mL 的反应瓶中，称取化合物 6b (0.53 g, 901.85 μmol)，加入四氢呋喃
10 (5 mL)、硼烷-四氢呋喃溶液 (1.0 M, 10 ml)，室温搅拌反应至反应完全，浓缩，经柱层析 (ACN/ H_2O =1:10) 得到 503mg 化合物 6c (收率：97%)。

MS (ESI): m/z 416.3 $[\text{M}-\text{PhSO}_3^-]^+$ 。

步骤 3)

于 50mL 的反应瓶中，称取化合物 6c (250 mg, 901.85 μmol)，加入乙腈 (8
15 mL) 中、1,4-二氧杂六环-2,6-二酮 (253 mg, 2.18 mmol，购自韶远科技)、三乙胺 (221 mg, 2.18 mmol)，室温搅拌反应至反应完全，浓缩，经柱层析 (ACN/ H_2O =1:10) 得到 228mg 化合物 6d (收率：75%)。

MS (ESI): m/z 532.2 $[\text{M}-\text{PhSO}_3^-]^+$ 。

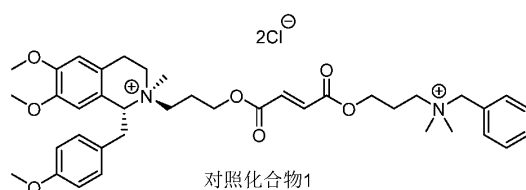
步骤 4)

于 50mL 的反应瓶中，称取化合物 6d (200 mg, 289.95 μmol)、化合物 6c (217
20 mg, 378.25 μmol)、HATU (166 mg, 436.57 μmol)、N-甲基吡啶 (54 mg, 442.00 μmol)，加入 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL)，室温搅拌反应至反应完全。反应液经过 HPLC (三氟乙酸缓冲体系) 制备纯化，得到 96mg 化合物 6 (收率：28%)。

MS (ESI): m/z 465.3 $[(\text{M}-2\text{CF}_3\text{COO}^-)/2]^+$ 。

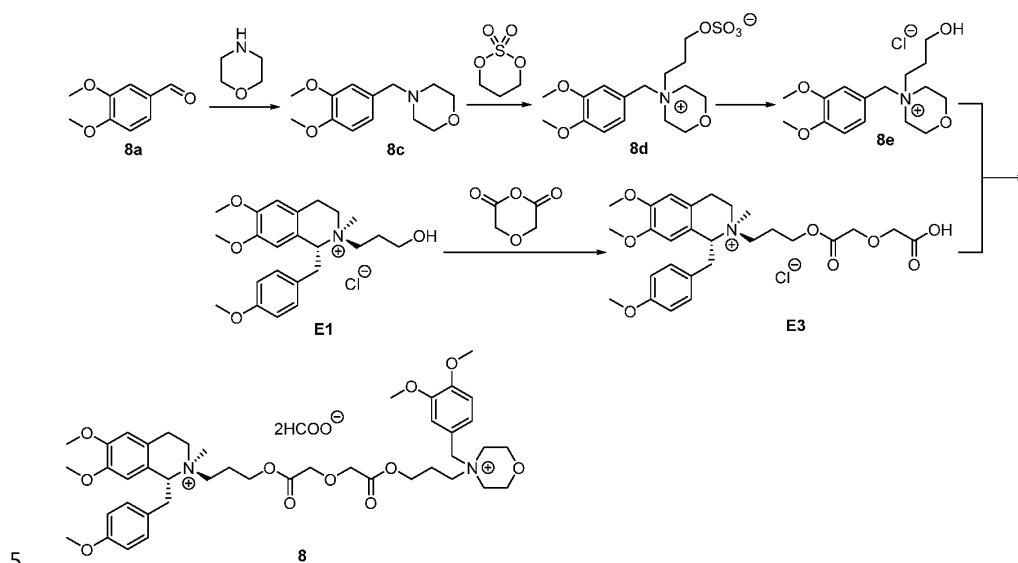
25 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.87-6.82 (m, 4H), 6.69-6.62 (m, 2H), 6.55-6.51 (m, 2H), 5.68-5.63 (m, 2H), 4.67-4.58 (m, 2H), 4.13-3.94 (m, 8H), 3.91-3.81 (m, 2H), 3.74-3.69 (m, 12H), 3.66-3.61 (m, 12H), 3.34-3.28 (m, 8H), 3.26-3.22 (m, 6H), 3.14-3.03 (m, 4H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.21-2.07 (m, 4H)。

30 实施例 7 对照化合物 1 的制备



参考专利 WO2021115413 公开方法制备而得。

实施例 8 化合物 8 的制备



步骤 1)

于 25mL 的反应瓶中，称取化合物 E1 (2.4 g, 6.21 mmol, 采用专利 WO2021115413A1 公开方法制备而得)、二甘醇酐 (1.08 g, 9.31 mmol)，加入乙腈 (25mL)，冰水浴下滴加三乙胺 (942.51 mg, 9.31 mmol)，冰水浴下搅拌至反应完全，浓缩，加入二氯甲烷 (20mL) 稀释，去离子水萃取 (3×10mL)，水相合并，用 1N 的 HCl 调节 pH 至 3，加入固体氯化钠至该酸性水溶液饱和后，用二氯甲烷/乙腈 (5/1v/v, 5×20mL) 萃取，有机相合并，干燥，抽滤，浓缩，经柱层析 (DCM/MeOH=3/1) 得到 1.75 g 化合物 E3 (收率 56.08%)。

MS (ESI): m/z 502.2 $[M-Cl]^{+}$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.00-6.99 (d, 2H), 6.87-6.84 (m, 3H), 5.57 (s, 1H), 5.34 (d, 1H), 4.64 (dd, 1H), 4.07-4.04 (m, 5H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 5H), 3.32 (s, 3H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.87 (t, 1H), 2.20-2.12 (m, 2H)。

步骤 2)

20 于 250mL 的反应瓶中,称取化合物 8a (5 g, 30.09 mmol, 购自乐研)、吗啉 (5.24

g, 60.18 mmol)、二氯乙烷 (75 mL)、三乙氧基硼氢化钠 (19.13 g, 90.27 mmol), 室温下搅拌至反应完全。加入 200 毫升水, 二氯甲烷萃取 (50mL x 3), 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 经柱层析 (PE/EtOAc=1/3-0/1) 得到 5.2 g 化合物 8c (收率: 72.8%)。

5 MS (ESI): m/z 238.2 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (d, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (t, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.49 (s, 4H)。

步骤 3)

于 100mL 的反应瓶中, 称取化合物 8c (2.5 g, 10.54 mmol) 和硫酸丙烯酯 (4.37 g, 31.61 mmol) 溶于乙腈 (13 mL) 中, 油浴加热反应至反应完全。室温加入甲基叔丁基醚 (50mL) 打浆, 得到 2.15 g 化合物 8d (收率: 54.4%)。

MS m/z (ESI): 376.2 $[M+H]^+$ 。

10 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.15-7.04 (m, 3H), 4.57 (s, 2H), 3.98-3.93 (m, 4H), 3.86 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.40-3.36 (m, 4H), 2.18-2.10 (m, 2H)。

步骤 4)

于 100mL 的反应瓶中, 称取化合物 8d (2.0 g, 5.33 mmol)、浓硫酸 (41.80 mg, 426.17 μ mol), 加入甲醇 (20 mL), 加热至反应完全。冷却至室温, 氯离子交换树脂交换, 浓缩冻干, 得到 1.85 g 化合物 8e (收率: 117%)。

20 MS (ESI): m/z 296.2 $[M-Cl]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.15-7.14 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.97-3.92 (m, 4H), 3.80 (s, 6H), 3.56-3.53 (m, 3H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 3H), 2.01-1.96 (m, 2H)。

步骤 5)

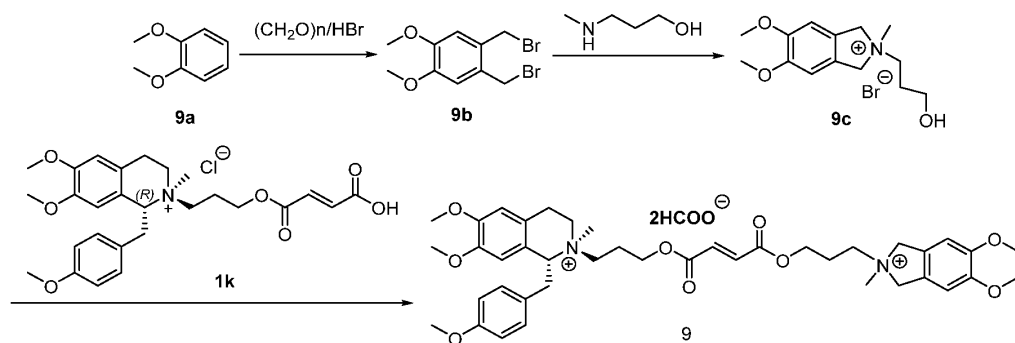
25 于 25mL 的反应瓶中, 称取化合物 E3 (0.402 g, 799.88 μ mol)、化合物 8e (355.60 mg, 1.20 mmol)、4-甲基吡啶 (146.58 mg, 1.20 mmol)、HATU (456.21 mg, 1.20 mmol), 加入于 N,N-二甲基甲酰胺 (4mL), 室温搅拌至反应完全。反应液 HPLC (甲酸铵缓冲体系) 制备纯化, 冻干得到 0.14g 化合物 8 (收率: 22%)。

MS (ESI): m/z 390.4 $[(M-2HCOO^-)/2]^+$ 。

30 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.33 (s, 2H), 7.08-7.06 (m, 3H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.62-4.57 (m, 3H), 4.19-4.15 (m, 4H), 4.09-4.03 (m, 4H), 3.98-3.92 (m, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.71 (s, 6H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.41-3.38 (m, 4H), 3.36-3.33 (m, 2H), 3.32-3.28 (m, 5H), 3.21 (s, 3H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 4H)。

35

实施例 9 化合物 9 的制备



步骤 1)

于 100mL 的反应瓶中，称取化合物 9a (5.0 g, 36.19 mmol, 购自毕得医药)、
5 多聚甲醛 (6.3 g, 72.38 mmol, 购自泰坦科技, CAS: 30525-89-4)，加入冰醋酸 (20 mL)，冰浴下加入氢溴酸醋酸溶液 (33% 溶液, 15 mL)，室温反应至反应完全，过滤，干燥得到 5.1g 化合物 9b (收率：43%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3-d_6) δ 6.84 (s, 2H), 4.64 (s, 4H), 3.90 (s, 6H)。

步骤 2)

10 于 100mL 的反应瓶中，称取化合物 9b (1.5 g, 4.63 mmol)、3-(甲胺基)-1-丙醇 (412 mg, 4.63 mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (598.0 mg, 4.63 mmol)，加入二氧六环 (25 mL)，油浴加热至反应完全，过滤，干燥，得到 1.0 g 化合物 9c (收率：86%)。

MS (ESI): m/z 252.2 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.05 (s, 2H), 4.85 - 4.80 (m, 3H), 4.71 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.67 - 3.63 (m, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.89 - 1.85 (m, 2H)。

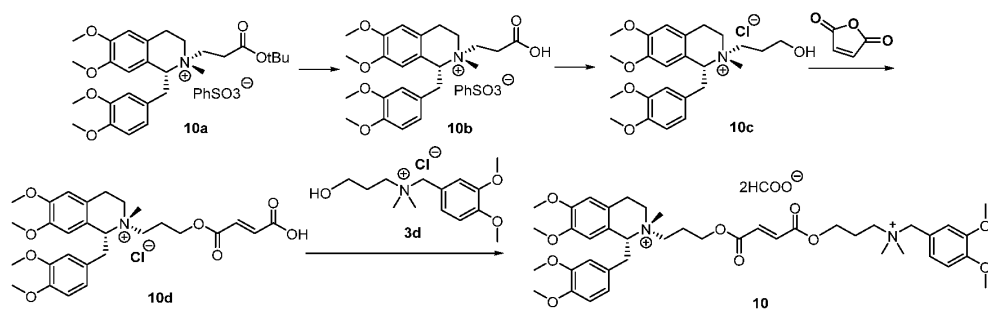
步骤 3)

于 50mL 的反应瓶中，称取化合物 1k (192 mg, 0.40 mmol)、化合物 9c (121 mg, 0.48 mmol)、HATU (228 mg, 0.60 μmol)、N,N-二异丙基乙胺 (78 mg, 0.60 mmol)，
20 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL)，室温下搅拌反应至反应完全。反应液 HPLC (甲酸铵缓冲体系) 制备纯化，冻干，得到 100 mg 化合物 9 (收率：34.8%)。

MS (ESI): m/z 359.4 $[(\text{M}-2\text{HCOO}^-)/2]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.50 (brs, 2H), 7.05 - 6.82 (m, 7H), 6.67 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.83 - 4.60 (m, 5H), 4.25 - 4.14 (m, 5H), 3.77 (s, 15H), 3.62 - 3.50 (m, 2H),
25 3.33 - 3.31 (m, 3H), 3.30 (s, 6H), 3.22 - 3.11 (m, 2H), 2.96 - 2.91 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 4H)。

实施例 10 化合物 10 的制备



步骤 1)

于 100 mL 的反应瓶中, 称取化合物 10a (1.5 g, 2.33 mmol, 采用专利 WO2008/132746 A1 公开方法制备而得) 溶解于二氯甲烷 (15 mL) 中, 加入三氟乙酸 (5 mL), 室温搅拌反应至反应完全, 浓缩, 得到化合物 10b 粗品, 直接下一步。

MS (ESI): m/z 430.2 $[M-PhSO_3^-]^+$ 。

步骤 2)

于 100 mL 的反应瓶中, 加入化合物 10b (1.0 g, 2.32 mmol) 和 四氢呋喃 (2 mL), 在 0°C 条件下加入硼烷四氢呋喃的络合物 (35 mL), 室温搅拌至反应完全, 加入甲醇并且搅拌淬灭, 浓缩, 经柱层析 (DCM:MeOH=30:1-6:1) 纯化后浓缩, 氯离子交换树脂进行交换得到 700 mg 化合物 10c (产率: 89%)。

MS (ESI): m/z 416.2 $[M-Cl^-]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.87-6.84 (m, 2H), 6.59-6.53 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.84-4.80 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.60-3.43 (m, 8H), 3.25 (s, 3H), 3.12-3.05 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.90-2.86 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 2H)。

步骤 3)

于 100 mL 的反应瓶中, 将化合物 10c (1.6 g, 3.54 mmol)、顺丁烯二酸酐 (0.52 g, 5.31 mmol) 溶解于 1,2-二氯乙烷 (15 mL) 和乙腈 (16 mL) 中, 然后加入三乙胺 (0.39 g, 3.89 mmol), 低温搅拌反应至反应完全, 浓缩, 经柱层析 (DCM:MeOH=30:1-6:1) 得到 800 mg 化合物 10d (收率: 42%)。

MS (ESI): m/z 514.1 $[M-Cl^-]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.87-6.84 (m, 2H), 6.59-6.39 (m, 4H), 5.76 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.84-4.81 (m, 1H), 4.34-4.28 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.60-3.43 (m, 7H), 3.25 (s, 3H), 3.14-3.05 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.36-2.33 (m, 2H)。

步骤 4)

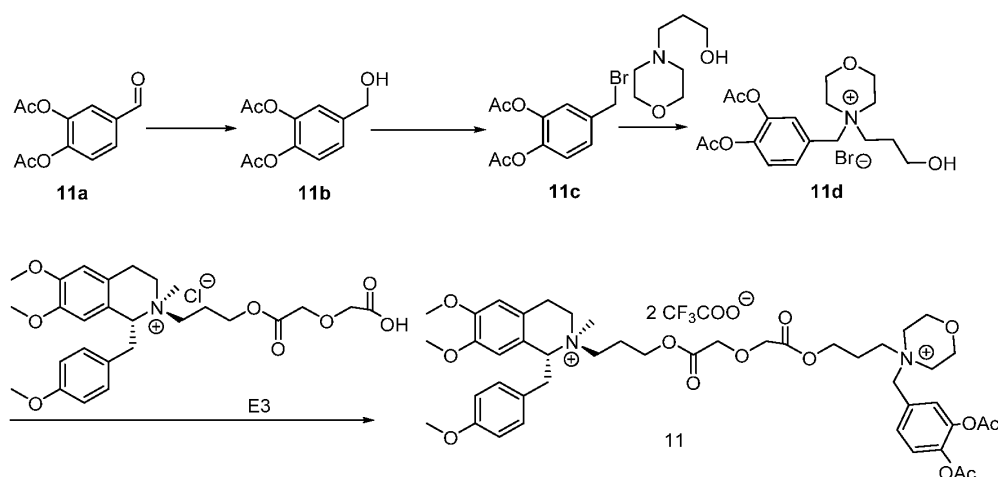
于 50 mL 的反应瓶中, 将化合物 10d (0.2 g, 0.39 mmol) 用二氯甲烷 (2 mL) 溶解, 冰水浴下将草酰氯 (0.26 g, 2.02 mmol) 滴加到溶液中, 搅拌反应至反应完全, 浓缩, 用二氯甲烷 (2 mL) 溶解, 滴加到化合物 3d (0.12 g, 0.43 mmol) 的乙腈 (2 mL)

溶液中，室温搅拌至反应完全，浓缩，反应液经 HPLC（甲酸铵缓冲体系）纯化 50 mg 化合物 10（收率：18 %）。

MS (ESI): m/z 375.3 $[(M-2HCOO^-)/2]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (s, 2H), 7.13-7.05 (m, 3H), 6.89-6.84 (m, 4H), 6.56-6.53 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.38-4.35 (m, 2H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.53-3.52 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.15-3.05 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.94 (s, 6H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.39-2.36 (m, 2H), 2.23-2.19 (m, 2H), 2.08 (s, 3H)。

10 实施例 11 化合物 11 的制备



步骤 1)

于 100 mL 的反应瓶中，称取化合物 11a (1.1 g, 4.95 mmol, 购自安耐吉) 溶于四氢呋喃(10 mL) 中，冰浴下加入硼烷二甲硫醚溶液(14.9 ml, 1.66 M/L)，冰浴下反应至反应完全，加入甲醇 (20 ml) 搅拌淬灭，浓缩，经柱层析(EA/PE=4/6)得到 1.1 g 化合物 11b (收率：99.1%)。

MS (ESI): m/z 225.2 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3-d$) δ 7.28 - 7.20 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 2.48 (brs, 1H), 2.23 (s, 6H)。

20 步骤 2)

于 100mL 的反应瓶中，称取化合物 11b (1.1 g, 4.91 mmol) 并溶于二氯甲烷 (10 mL) 中，冰浴下加入三苯基磷(1.67 g, 6.38 mmol)、四溴化碳 (2.12 g, 6.38 mmol)，室温搅拌反应至反应完全。加入二氯甲烷 (50 ml) 和水(60 ml)，分离有机相干燥，过滤，浓缩，经柱层析(EA/PE=3/7)得到 680 mg 化合物 11c (收率：48.3%)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3-d$) δ 7.29 - 7.24 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.29 (s, 6H)。

步骤 3)

于 100mL 的反应瓶中, 称取化合物 11c (700 mg, 2.44 mmol)、3-(4-吗啉)-1-丙醇 (354 mg, 2.44 mmol, 购自韶远科技), 加入乙腈 (15 mL), 加热至反应完全, 过滤, 干燥得到 620 mg 化合物 11d (收率: 72%)。

MS (ESI): m/z 352.2 $[M-Br]^+$ 。

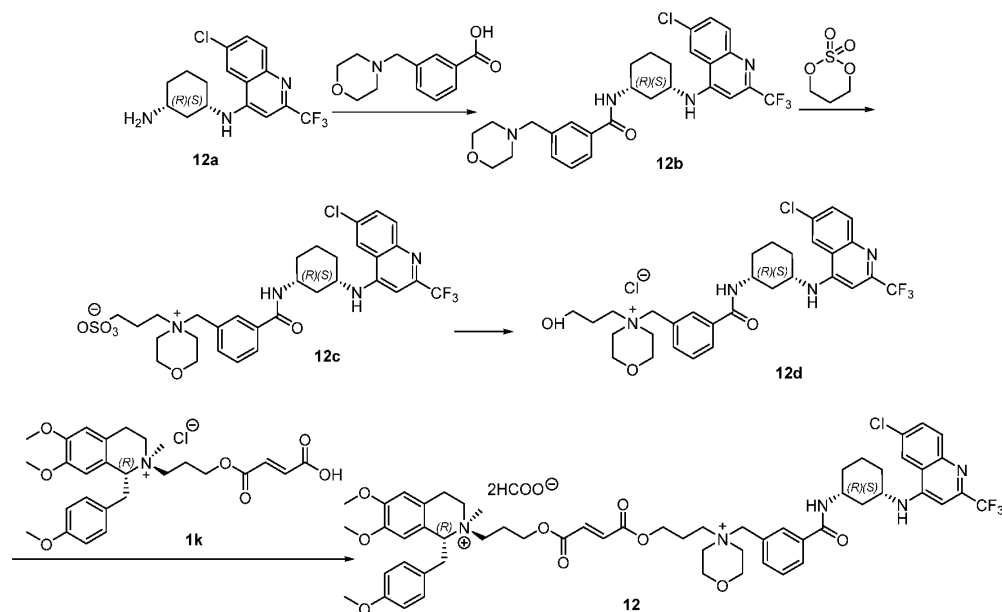
5 步骤 4)

于 50mL 的反应瓶中, 称取化合物 E3 (156 mg, 0.31 mmol), 加入二氯甲烷 (5 mL), 冰浴下加入草酰氯 (119 mg, 0.94 mmol), 冰浴下搅拌反应至反应完全, 低温浓缩, 加入二氯甲烷 (5 mL), 反应液备用。另取 50mL 三颈瓶, 称取化合物 11d (110 mg, 0.31 mmol), 加入乙腈 (5 mL), 滴入反应液, 搅拌反应至反应完全, 低温浓缩, HPLC (三氟乙酸缓冲体系) 制备得到 60 mg 化合物 11 (收率: 22.97%)。

MS (ESI): m/z 418.4 $[(M-2CF_3COO^-)/2]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.50-7.44 (m, 3H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 3H), 5.56 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.62-4.60 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 4H), 4.09 (s, 2H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.98-3.89 (m, 5H), 3.72 (s, 6H), 3.68-3.61 (m, 3H), 3.43-3.31 (m, 9H), 3.22 (s, 3H), 3.10-3.06 (m, 3H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.21-2.14 (m, 4H)。

实施例 12 化合物 12



步骤 1)

20 于 50mL 反应瓶中, 称取化合物 3-吗啉-4-基甲基苯甲酸 (350 mg, 1.51 mmol, 采用专利 WO2018/169777A1 公开方法制备而得), 加入 HATU (600 mg, 1.51 mmol)、二异丙基乙胺 (780 mg, 5.80 mmol), 用 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 溶解, 加入化合物 12a (400 mg, 1.16 mmol, 采用专利 WO2022/67094A1 公开方法制备而得), 室

温搅拌至反应完全。加入乙酸乙酯 (100 mL)、饱和氯化钠洗涤 2 次, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经柱层析(PE/EA=1/1)得到 0.59g 化合物 12b (收率: 80%)。

MS (ESI): m/z 547.20 $[M+H]^+$ 。

步骤 2)

- 5 于 50mL 反应瓶中, 称取化合物 12b (580.0 mg, 1.06 mmol), 加入乙腈 (3mL) 溶解, 加入硫酸丙烯酯 (293.0 mg, 2.12 mmol), 加热至反应完全, 浓缩, 经柱层析(DCM/MeOH=10/1-1/1)得到 0.18g 化合物 12c (收率: 30%)。

MS (ESI): m/z 685.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 3)

- 10 于 50mL 反应瓶中, 称取化合物 12c (180.0 mg, 0.27 mmol), 加入甲醇 (3 mL) 溶解, 然后加入 H_2SO_4 (0.1 mL), 加热至反应完全。反应液经过氯离子交换树脂交换, 浓缩, 得到 0.1g 化合物 12d (收率: 60%)。

MS (ESI): m/z 605.2 $[M-Cl]^+$ 。

- 15 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (d, 1H), 8.11-8.04 (m, 4H), 7.82-7.66 (m, 3H), 7.45-7.30 (m, 2H), 4.28-3.96 (m, 7H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.78-3.52 (m, 7H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 6H), 1.86-1.71 (m, 3H)。

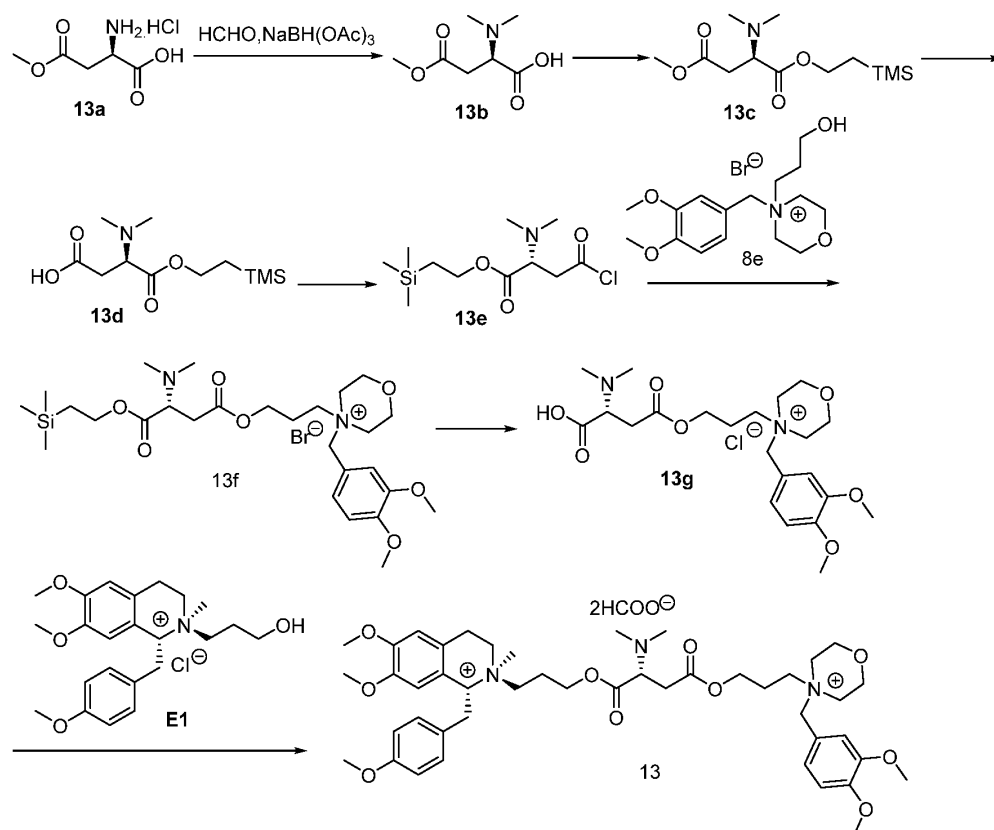
步骤 4)

- 20 于 50mL 反应瓶中, 称取化合物 1k (264 mg, 0.55 mmol), 用 N,N -二甲基甲酰胺 (4.4 mL) 溶解, 然后分别加入 HATU (209 mg, 0.55 mmol)、二异丙基乙胺 (147 mg, 1.08 mmol)、化合物 12d (220 mg, 0.36 mmol), 室温搅拌反应至反应完全。反应液经过 HPLC (三氟乙酸缓冲体系) 纯化, 得到 32mg 化合物 12 (收率: 7%)。

MS (ESI): m/z 535.5 $[(M-2HCOO^-)/2]^+$ 。

- 25 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.08-8.03 (m, 2H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.75-7.54 (m, 4H), 6.99-6.62 (m, 8H), 5.54 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.15-3.80 (m, 14H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.10-2.84 (m, 5H), 2.40-1.29 (m, 15H)。

实施例 13 化合物 13 的制备



步骤 1)

于 100 mL 的反应瓶中, 称取化合物 13a (5.51g, 30 mmol, 购自乐研), 加入
 甲醇 (300 mL), 冰水浴下加入甲醛水溶液 (5.85 g, 195 mmol, 37%)、醋酸硼氢化钠
 5 (31.8 g, 150 mmol), 氮气保护下室温搅拌至反应完全, 浓缩, 经柱层析
 (MeOH/DCM=1:5) 得到 4g 化合物 13b (收率: 76%)

MS (ESI): m/z 176.2 $[M+H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.55(s, 3H), 3.38-3.35(m, 1H), 2.65-2.60(m, 1H),
 2.51-2.42(m, 1H), 2.28(s, 6H)。

10 步骤 2)

于 100 mL 的反应瓶中, 称取化合物 13b (4.0g, 22.83 mmol) 溶于二氯甲烷 (5
 mL), 冰水浴下加入三甲基硅乙醇 (4.05 g, 34.25 mmol)、HATU (10.42 g, 27.40
 mmol)、4-甲基吡啶 (2.79 g, 22.83 mmol)、二异丙基乙胺 (8.85 g, 68.50 mmol,
 11.93 mL), 室温搅拌至反应完全。向反应瓶中加水 100mL, 用二氯甲烷萃取 (50mL
 15 $\times$ 4), 合并有机相, 干燥、过滤、浓缩, 经柱层析 (PE/EA=1:1) 得到 3.2 g 化合
 物 13c (收率: 50.9%)。

MS (ESI): m/z 276.4 $[M+H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.14-4.09 (m, 2H), 3.55(s, 3H), 3.53-3.51 (m, 1H),
 2.74-2.67 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 0.95-0.91 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)。

步骤 3)

于 50 mL 反应瓶中，称取化合物 13c (3.2 g, 11.62 mmol) 溶于甲醇 (50 mL) 和水 (10 mL) 中，冰水浴，加入氢氧化锂 (278.85 mg, 11.62 mmol)，室温搅拌至反应完全，浓缩，经柱层析 (MeOH/DCM=1:10) 得到 2.1g 化合物 13d (收率：69.1%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 4.16-4.11(m, 2H), 3.54-3.50 (m, 1H), 2.67-2.61(m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.23(s, 6H), 0.99-0.95 (m, 2H), 0.03 (s, 9H)。

步骤 4)

于 25 mL 的反应瓶中，称取化合物 13d (784 mg, 3.00 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中，冰水浴下滴加入草酰氯 (1.52 g, 12.00 mmol) 和 DMF 催化，氩气保护下室温搅拌至反应完全，浓缩，得到化合物 13e，直接用于下一步反应。

步骤 5)

于 25 mL 的反应瓶中，称取化合物 8e (592.76 mg, 2 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL)，冰水浴下搅拌，滴加化合物 13e (820 mg) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液，氩气保护下室温搅拌至反应完全。经柱层析 (MeOH/DCM=1:3) 得到 650mg 化合物 13f (收率：60.2%)。

MS (ESI): m/z 539.2[M-Br] $^+$ 。

步骤 6)

于 25 mL 的反应瓶中，称取化合物 13f (600 mg, 1.11 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中，冰水浴下加入四丁基氟化铵 (581.29 mg, 2.22 mmol, 1.0M)，室温搅拌至反应完全，氯离子交换树脂交换，浓缩，经柱层析 (ACN/H₂O=1:3) 得到 350 mg 化合物 13g (收率：71%)。

MS (ESI): m/z 439.2[M-Cl] $^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.15-7.11(m, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.48-4.45(m, 1H), 4.22-4.19(m, 2H), 3.99-3.95 (m, 4H), 3.81(s, 6H), 3.80(s, 2H), 3.47-3.42 (m, 4H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 3.23-2.20 (m, 1H)。

步骤 7)

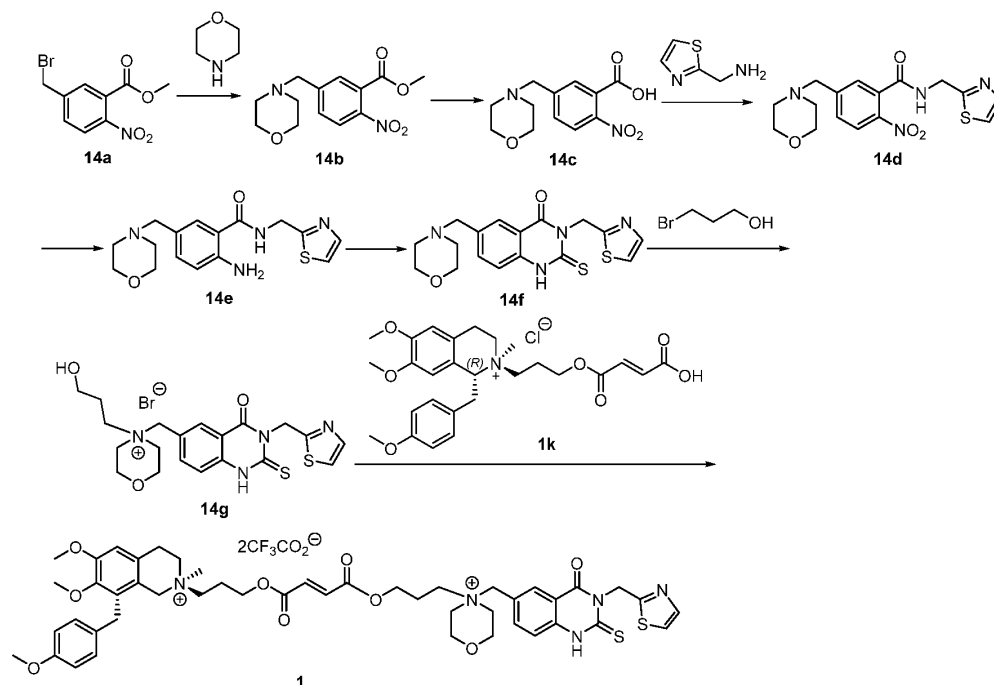
于 10 mL 的反应瓶中，称取化合物 13g (300 mg, 0.68 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中，冰水浴下加入化合物 E1 (316.57 mg, 0.82 mmol)、HATU (389.29 mg, 1.02 mmol)、4-甲基吡啶 (83.39 mg, 0.68 mmol)、二异丙基乙胺 (352.86 mg, 2.73 mmol)，氮气保护下室温搅拌至反应完全。反应液 HPLC (甲酸铵缓冲体系) 制备纯化，得到 30mg 化合物 13 (收率 5.4%)。

MS (ESI): m/z 404.2[(M-2HCOO $^-$)/2] $^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33(s, 2H), 7.09-7.06(m, 3H), 6.99-6.97(m, 2H), 6.87-6.82(m, 3H), 5.57(s, 1H), 4.60(s, 3H), 4.09-3.68 (m, 29H), 3.46-3.34(m, 4H), 3.26-3.21 (m, 9H), 3.21 (s, 3H), 3.17-2.98 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H),

2.20-2.11(m, 4H), 2.07-1.99 (m, 4H)。

实施例 14 化合物 14 的制备



5 步骤 1)

于 250 mL 的反应瓶中, 称取化合物 14a (10.0 g, 36.50 mmol, 购自江苏艾康), 溶于无水乙腈 (100 mL) 中, 加入吗啉 (3.81 g, 43.76 mmol)、碳酸钾 (12.59 mg, 91.24 mmol), 氮气保护, 加热反应至反应完全。过滤, 浓缩, 经柱层析 (MeOH/DCM=1:10) 得到 7.97 g 化合物 14b (收率: 78 %)。

10 MS (ESI): m/z 281.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 2)

于 250 mL 的反应瓶中, 称取化合物 14b (7.97 g, 28.46 mmol), 溶于四氢呋喃 (40 mL) 中, 加入氢氧化锂 (1.022 g, 42.69 mmol) 和水 (40 mL), 室温反应至反应完全。调节 pH 至 5~6, 浓缩, 经柱层析 (MeOH/DCM=1:10) 得到 5.26 g 化合物 14c (收率: 69 %)。

15 MS (ESI): m/z 267.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 3)

于 250 mL 的反应瓶中, 称取化合物 14c (1.72 g, 6.47 mmol), 溶于超干 N,N-二甲基甲酰胺 (40 mL) 中, 加入 2-噻唑甲胺 (0.74 g, 6.47 mmol, 购自毕得)、二异丙基乙基胺 (2.50 g, 19.40 mmol) 和 HATU (2.95 g, 7.76 mmol)。氮气保护并置换三次, 室温反应至反应完全, 加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯萃取 (200 mL $\times$ 3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析 (MeOH/DCM=1:10) 得到 1.40g

化合物 14d (收率: 60%)。

MS (ESI): m/z 363.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 4)

于 100 mL 的反应瓶中, 称取化合物 14d (1.27 g, 3.51 mmol), 溶于乙醇 (20 mL) 和水 (5 mL) 中, 加入氯化铵 (1.92 g, 35.08 mmol) 和铁粉 (1.566 g, 28.065 mmol)。室温反应至反应完全, 过滤, 浓缩, 经柱层析 (MeOH/DCM=1:10) 得到 1.10 g 化合物 14e (收率: 94%)。

MS (ESI): m/z 333.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10-9.07 (t, 1H), 7.73-7.72 (d, 1H), 7.62-7.61 (d, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.16-7.14 (d, 1H), 6.71-6.69 (d, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.70-4.68 (d, 2H), 4.12-4.11 (m, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.14 (s, 4H)。

步骤 5)

于 100 mL 的反应瓶中, 称取化合物 14e (1.10 g, 3.31 mmol), 溶于乙醇 (20 mL) 中, 加入二硫化碳 (12.60 g, 165.46 mmol)、氢氧化钾 (0.41 g, 7.28 mmol)。加热反应至反应完全。浓缩, 经柱层析 (MeOH/DCM=1:10) 得到 0.88g 化合物 14f (收率: 70%)。

MS (ESI): m/z 375.3 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.15 (s, 1H), 7.89-7.88 (d, 1H), 7.74-7.72 (dd, 1H), 7.69-7.68 (d, 1H), 7.62-7.63 (d, 1H), 7.41-7.39 (d, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.60-3.56 (t, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.35 (s, 4H)。

步骤 6)

于 100 mL 的反应瓶中, 称取化合物 14f (0.35 g, 0.94 mmol), 溶于乙腈 (20 mL) 中, 加入 3-溴丙醇 (0.16 g, 1.122 mmol) 和碳酸钾 (0.39 g, 2.81 mmol)。加热反应至反应完全。浓缩, 经柱层析 (MeOH/DCM=1:10) 得到 0.38g 化合物 14g (收率: 94%)。

MS (ESI): m/z 433.3 $[M-\text{Br}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02-8.01 (d, 1H), 7.79-7.76 (dd, 1H), 7.73-7.72 (d, 1H), 7.70-7.69 (d, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.64-4.60 (t, 1H), 3.59-3.57 (s, 7H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.33-3.29 (t, 2H), 2.38 (s, 4H), 2.27-2.24 (t, 2H)。

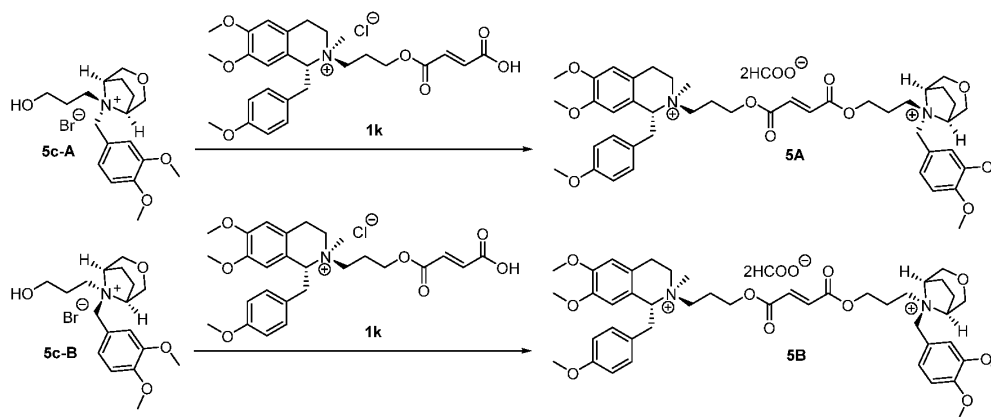
步骤 7)

于 50 mL 的反应瓶中, 称取化合物 14g (200 mg, 0.46 mmol), 溶于超干 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入化合物 1k (268 mg, 0.55 mmol)、二异丙基乙基胺 (239 mg, 1.85 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (56 mg, 0.46 mmol) 和 HATU (263 mg, 0.69 mmol)。氮气保护并置换三次, 室温搅拌反应至反应完全, 反应液 HPLC (三氟乙酸缓冲体系) 制备冻干, 得到 96 mg 化合物 1 (收率: 23%)。

MS (ESI): m/z 450.3 $[(M-2\text{CF}_3\text{COO})/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.06 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.89-7.87 (dd, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.65-7.63 (d, 1H), 6.99-6.97 (d, 2H), 6.86-6.84 (d, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.64-6.63 (d, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.63-4.59 (dd, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.28-4.25 (t, 2H), 4.19-4.17 (m, 2H), 3.95-3.87 (m, 4H), 3.72 (s, 4H), 3.70 (s, 4H), 3.65 (m, 1H), 3.61-3.57 (dd, 4H), 3.35 (s, 5H), 3.21 (s, 4H), 3.11-3.09 (d, 2H), 2.89-2.84 (t, 1H), 2.19-2.18 (m, 2H), 2.11-2.08 (t, 2H)。

实施例 15 化合物 5A、5B、5C、5D 的制备



步骤 1: 化合物 5c 手性拆分

手性柱: ChiralCel OX, 250×30mm I.D., 10 μm ; 流动相: A 为 CO_2 , B 为乙醇; 梯度: B 50%; 流速: 120 mL/min; 压力: 100 bar; 柱温: 38 $^\circ\text{C}$; 波长: 220nm。其中, 化合物 5c-A 的保留时间为 3.095 min, 化合物 5c-B 的保留时间为 4.487 min。

5c-A: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.10-6.4 (m, 3H), 5.10-4.96 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.75-4.60 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.84-3.67 (m, 8H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.30-2.14 (m, 4H), 1.96-1.84 (m, 2H)。

5c-B: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.14-7.11 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 5.08 (brs, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.27 (d, 2H), 3.92 (brs, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.63-3.56 (m, 6H), 2.59-2.57 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H)。

步骤 2A: 化合物 5A 的制备

于 50mL 的反应瓶中, 称取化合物 1k (450 mg, 928.66 μmol)、化合物 5c-A (449 mg, 1.12 μmol)、HATU (530 mg, 1.39 mmol)、DMAP (171 mg, 1.40 mmol)、无水 DMF (10 mL), 室温搅拌至反应完全。反应液用 HPLC 制备 (甲酸铵缓冲体系) 得到 280 mg 化合物 5A (收率: 34%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.33 (s, 2H), 7.05-6.90 (m, 5H), 6.89-6.80 (m, 3H), 6.54 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.73-4.59 (m, 3H), 4.23-4.11 (m, 4H), 4.10-4.01 (m, 2H), 4.00-3.83 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 3.67-3.56 (m, 3H), 3.42-3.32 (m,

5H), 3.22-3.18 (m, 3H), 3.14-3.00 (m, 4H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.37-2.08 (m, 8H)。

MS (ESI): m/z 394.4 [(M-2HCOO⁻)/2]⁺。

保留时间: 11.923 min。

步骤 2B: 化合物 5B 的制备

- 5 于 50mL 的反应瓶中, 称取化合物 1k (450 mg, 928.66 μ mol)、化合物 5c-B (449 mg, 1.12 μ mol), HATU (530 mg, 1.39 mmol)、DMAP (171 mg, 1.40 mmol)、无水 DMF (10 mL), 室温搅拌至反应完全。反应液用 HPLC 制备 (甲酸铵缓冲体系) 得到 280 mg 化合物 5B (收率: 34 %)。

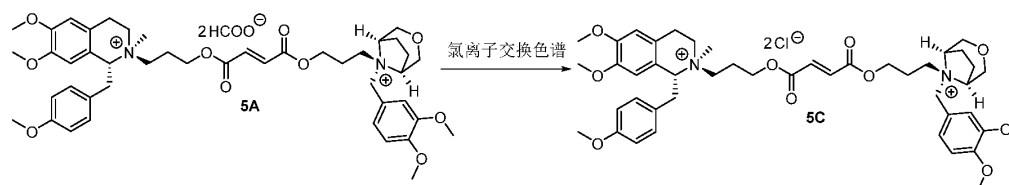
MS (ESI): m/z 394.4 [(M-2HCOO⁻)/2]⁺。

- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33(s, 2H), δ 7.10-6.96 (m, 5H), 6.88-6.80 (m, 3H), 6.70-6.58 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.36-4.21 (m, 4H), 4.18-4.11 (m, 2H), 4.01-3.86 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.63-3.54 (m, 5H), 3.48-3.35 (m, 6H), 3.23-3.17 (m, 3H), 3.13-3.04 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.37-2.24 (m, 4H), 2.24-2.16 (m, 2H)。

- 15 保留时间: 12.137 min。

步骤 2C: 化合物 5C 的制备

取 100 mg 化合物 5A, 用 2g Dowex®1×8 氯化物形式进行离子交换, 洗脱液是甲醇, 共交换 5 次。浓缩得到 72 mg 化合物 5C (收率 72%)。



- 20

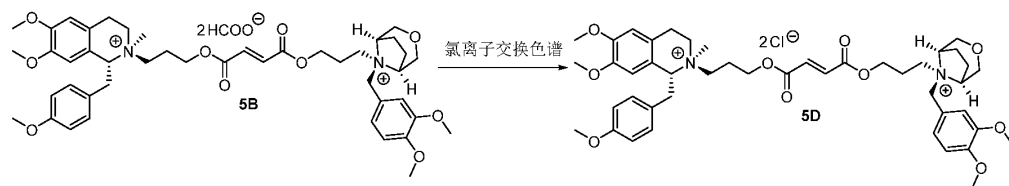
MS (ESI): m/z 394.4 [(M-2Cl⁻)/2]⁺。

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.03-6.90 (m, 5H), 6.89-6.80 (m, 3H), 6.55 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.70-4.57 (m, 3H), 4.23-4.11 (m, 4H), 4.07-4.01 (m, 2H), 4.00-3.83 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.70-3.56 (m, 3H), 3.42-3.32 (m, 5H), 3.22-3.18 (m, 3H), 3.14-3.00 (m, 4H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.31-2.06 (m, 8H)。

- 25

步骤 2D: 化合物 5D 的制备

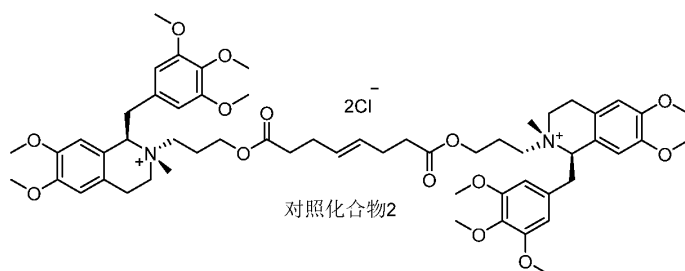
取 200 mg 化合物 5B, 用 5g Dowex®1×8 氯化物形式进行离子交换, 洗脱液是甲醇, 共交换 5 次。浓缩得到 160 mg 化合物 5D (收率 80%)。



MS (ESI): m/z 394.4 $[(M-2Cl^-)/2]^+$ 。

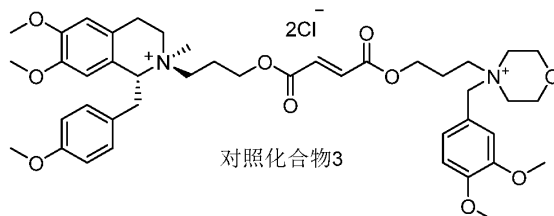
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.10-7.08 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 4H), 6.88-6.83 (m, 3H), 6.68 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.33-4.30 (m, 3H), 4.27 (s, 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 4.00 (brs, 2H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.63-3.55 (m, 5H), 3.38-3.44 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.88 (t, 1H), 2.63-2.54 (m, 2H), 2.36-2.21 (m, 6H)。

10 实施例 16 对照化合物 2 的制备



参考 US4761418A 公开方法制备而得。

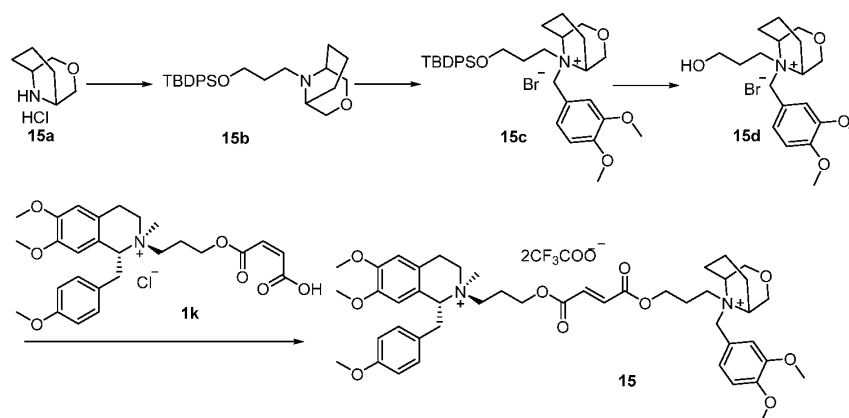
实施例 17 对照化合物 3 的制备



15

参考文献 (*Anesthesiology* November 2018, Vol. 129, 970-988.) 公开方法制备而得。

实施例 18 化合物 15 的制备



步骤 1) 化合物 15b 的制备

称取化合物 15a (950 mg, 5.81 mmol, 购买于江苏艾康) 溶于丙酮 (19 mL), 室温搅拌下加入碳酸钾 (1.60 g, 11.61 mmol)、碘化钠 (87 mg, 580.41 μ mol)、(3-bromopropoxy)(tert-butyl)diphenylsilane (2.19 g, 5.81 mmol, 采用公知的方法 “Angewandte Chemie - International Edition, 2015, vol. 54, # 51, p. 15497 – 15500” 而得), 加完后 65°C 搅拌 18 小时。反应液过滤旋干, 柱层析纯化 (0-25% EA in PE) 得到化合物 15b (2.29 g, 产率: 93 %)。

MS (ESI): $m/z = 424.4 [M+1]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.69-7.64 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 6H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 4H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.46-2.32 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.04 (s, 9H)。

步骤 2) 化合物 15c 的制备

称取化合物 15b (1.00 g, 2.36 mmol), 溶于无水乙腈 (10 mL) 中, 加入 3,4-二甲氧基苄溴 (818 mg, 3.54 mmol)。加完后 80°C 搅拌 2 小时。反应液旋干, 柱层析纯化 (0-4% MeOH in DCM) 得到化合物 15c (1.08 g, 产率: 79 %)。

MS (ESI): $m/z = 574.5 [M-\text{Br}]^+$ 。

步骤 3) 化合物 15d 的制备

称取化合物 15c (1.06 g, 1.62 mmol), 溶于甲醇 (10 mL) 中, 加入 4.0 M HCl/Dioxane 溶液 (10 mL), 加完后室温搅拌 3 小时。反应液旋干, 柱层析纯化 (0-15% MeOH in DCM) 得到化合物 15d (561 mg, 产率: 83 %)。

MS (ESI): $m/z = 336.3 [M-\text{Br}]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.19-7.09 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.94-3.98 (m, 6H), 3.91-3.84 (m, 6H), 3.75-3.46 (m, 6H), 2.95-1.74 (m, 8H)。

步骤 4: 化合物 15 的制备

称取化合物 1k (100 mg, 192.30 μ mol) 和化合物 15d (96 mg, 230.57 μ mol) 溶于无水 DMF (2 mL) 中, 冰浴搅拌下加入 HATU (110 mg, 289.29 μ mol) 和 DMAP

(35 mg, 286.48 μmol), 加完后室温搅拌 2 小时。反应液反相三氟乙酸体系制备得到化合物 15 (76 mg, 产率: 45%)。

MS (ESI): $m/z = 401.2 [(M-2CF_3COO^-)/2]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.08-7.02 (m, 1H), 7.01-6.94 (m, 4H), 6.90-6.81 (m, 3H), 6.63-6.55 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.09-4.75 (m, 3H), 4.65-4.39 (m, 2H), 4.33-3.87 (m, 8H), 3.77-3.76 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.73-3.72 (m, 3H), 3.71-3.70 (m, 3H), 3.69-3.45 (m, 8H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.92-2.71 (m, 2H), 2.39-2.17 (m, 6H), 2.10-1.93 (m, 2H)。

10 生物学评价

测试例一 药效学试验

1、受试化合物

样品: 化合物 4、化合物 5、对照化合物 1、对照化合物 2, 均采用生理盐水配置。

15 2、实验动物

SD 大鼠 (来源: 北京华阜康生物科技股份有限公司), 雄性, 实验前体重为 200-350g, 每天 12h 光照, SPF 级饲养。

3、实验步骤

1) 将大鼠进行称重, 将氨基甲酸乙酯配制成 25% 的乌拉坦, 按照 1 mL/100 g 进行腹腔注射麻醉, 待动物失去意识、反射消失后将大鼠俯卧位固定于泡沫板上, 对右后肢区域脱毛处理。分离气管和颈外静脉, 分别气管插管和静脉插管, 准备人工呼吸机。

2) 在髌关节后, 大腿中部股骨外缘切开皮肤, 使用玻璃分针, 钝性分离肌肉, 暴露坐骨神经。从踝关节处剪开小腿皮肤, 剪断踝关节前部韧带, 分离腓肠肌, 在踝部的腓肠肌肌腱处扎线, 于结扎线远端切断肌腱。

3) 使用生物机能实验系统收集并记录信号。将腓肠肌结扎线与张力换能器连接, 刺激器与坐骨神经相连接。项目设定为刺激强度对骨骼肌收缩的影响, 参数设定为方波, 细电压, 串刺激, 延时 0.05 ms, 波宽 0.2 ms, 波间隔 10 ms, 频率 8 Hz, 强度 0.350 V, 强度增量 0, 串长 4, 主周期 12 s, 记录肌张力曲线。

4) 信号稳定后, 经颈静脉注射不同剂量的受试化合物, 记录给药后肌张力的抑制。测量期间以生理盐水始终保持肌肉神经处于湿润状态, 每五分钟润湿一次。

实验指标:

ED₉₅ (95%神经肌肉阻滞的药物剂量) 计算方法如下:

以 X 为对数剂量, Y 为肌张力抑制百分率单位, 用非直线回归方法建立药物剂量反应回归方程, 计算 ED₉₅。

4、结果

本公开化合物对大鼠的肌松作用 ED₉₅ 如下表 1。

表 1

化合物	ED ₉₅ (mg/kg)
对照化合物 1	0.93
对照化合物 2	0.45
化合物 4	0.73
化合物 5	0.35

相比对照化合物，本公开所述的化合物 5 体现出优异的神经肌肉阻滞效力，且
5 优于对照化合物 1 和对照化合物 2。

测试例二 组胺释放检测

1、受试化合物

样品：化合物 4、化合物 5、对照化合物 1、对照化合物 2、对照化合物 3，均
10 采用生理盐水配置。

2、实验动物

SD 大鼠（来源：北京华阜康生物科技股份有限公司），雄性，实验前体重为
200-350g，每天 12h 光照，SPF 级饲养。

3、实验步骤

15 1) 将大鼠进行称重，将氨基甲酸乙酯配制成 25% 的乌拉坦，按照 1 mL/100 g
进行腹腔注射麻醉，待动物失去意识、反射消失后将大鼠俯卧位固定于泡沫板上，
对右后肢区域脱毛处理。一侧颈静脉插管用于注射药物，另一侧颈静脉插管用于取
血。

2) 稳定 15 min 后，取静脉血 0.5 mL 至于含肝素钠生理盐水的 EP 管中（1：
20 9），混匀，冷却，4℃ 离心（1000 rpm、10 min），取上层血浆 0.2 mL，干冰冻存。
稳定 15 min，按 20 mg/kg 剂量静脉注射测试药物，给药 1 min 后立即取静脉血 0.5
mL，混匀，冷却，4℃ 离心（1000 rpm、10 min），取上层血浆 0.2 mL，干冰冻存。

3) 上述血浆经处理后，经 LC-MS/MS 检测给药前后大鼠血浆内组胺含量。公
式：组胺升高倍数 = 给药后大鼠血浆内组胺含量/ 给药前大鼠血浆内组胺含量。

25 4、结果

本公开化合物以 20 mg/kg 对大鼠静脉给药，给药前后大鼠血浆内组胺释放量
的变化情况如下表 2 所示（*代表 P<0.05；**代表 P<0.01）。

表 2

化合物	组胺升高倍数
对照化合物 1	3.6 倍*

对照化合物 2	7.6 倍**
对照化合物 3	2.2 倍*
化合物 4	4.4 倍*
化合物 5	约 1 倍

临床肌松药使用常见的不良反应为组胺释放。肌松药注射后的组胺释放，可诱发支气管痉挛、心率增快、血压下降，危害患者健康。本测试下，对照化合物给药后均有显著（ $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ）组胺释放，而本公开所述的化合物 5 给药后未见组胺显著升高。本公开所述的化合物 5 安全性显著优于对照化合物。

5

测试例三 药效学试验

1、受试化合物

样品：化合物 5A、化合物 5B、对照化合物 3，均采用生理盐水配置。

2、实验动物

10 SD 大鼠（来源：北京华阜康生物科技股份有限公司），雄性，实验前体重为 200-350g，每天 12h 光照，SPF 级饲养。

3、实验步骤

1) 将大鼠进行称重，将氨基甲酸乙酯配制成 25 %的乌拉坦，按照 1 mL/100 g 进行腹腔注射麻醉，待动物失去意识、反射消失后将大鼠俯卧位固定于泡沫板上，
15 对右后肢区域脱毛处理。分离气管和颈外静脉，分别气管插管和静脉插管，准备人工呼吸机。

2) 在髋关节后，大腿中部股骨外缘切开皮肤，使用玻璃分针，钝性分离肌肉，暴露坐骨神经。从踝关节处剪开小腿皮肤，剪断踝关节前部韧带，分离腓肠肌，在踝部的腓肠肌肌腱处扎线，于结扎线远端切断肌腱。

20 3) 使用生物机能实验系统收集并记录信号。将腓肠肌结扎线与张力换能器连接，刺激器与坐骨神经相连接。项目设定为刺激强度对骨骼肌收缩的影响，参数设定为方波，细电压，串刺激，延时 0.05 ms，波宽 0.2 ms，波间隔 10 ms，频率 8 Hz，强度 0.350 V，强度增量 0，串长 4，主周期 12 s，记录肌张力曲线。

4) 信号稳定后，经颈静脉注射不同剂量不同的受试化合物，记录给药后肌张力的抑制。测量期间以生理盐水始终保持肌肉神经处于湿润状态，每五分钟润湿一次。
25

实验指标：

ED₉₅（95%神经肌肉组织的药物剂量）、及对应的起效时间、持续时间药效指标，计算方法如下：

30 ED₉₅ 计算方法：以 X 为对数剂量，Y 为肌颤搐抑制百分率的概率单位，用直线回归方法建立药物剂量反应回归方程，计算 ED₉₅。

4、结果

本公开化合物对大鼠的肌松作用 ED₉₅ 如下表 3。

表 3

化合物	ED ₉₅ (mg/kg)
化合物 5A	0.69
化合物 5B	0.3
对照化合物 3	0.56

相比对照化合物，本公开所述的化合物 5B 体现出优异的神神经肌肉阻滞效力。

5

测试例四 药效学试验

1、受试化合物

样品：化合物 5B、化合物 15、对照化合物 3，均采用生理盐水配置。

2、实验动物

10 SD 大鼠（来源：北京华阜康生物科技股份有限公司），雄性，实验前体重为 200-350g，每天 12h 光照，SPF 级饲养。

3、实验步骤

1) 将大鼠进行称重，将氨基甲酸乙酯配制成 25 % 的乌拉坦，按照 1 mL/100 g 进行腹腔注射麻醉，待动物失去意识、反射消失后将大鼠俯卧位固定于泡沫板上，
15 对右后肢区域脱毛处理。分离气管和颈外静脉，分别气管插管和静脉插管，准备人工呼吸机。

2) 在髌关节后，大腿中部股骨外缘切开皮肤，使用玻璃分针，钝性分离肌肉，暴露坐骨神经。从踝关节处剪开小腿皮肤，剪断踝关节前部韧带，分离腓肠肌，在踝部的腓肠肌肌腱处扎线，于结扎线远端切断肌腱。

20 3) 使用生物机能实验系统收集并记录信号。将腓肠肌结扎线与张力换能器连接，刺激器与坐骨神经相连接。项目设定为刺激强度对骨骼肌收缩的影响，参数设定为方波，细电压，串刺激，延时 0.05 ms，波宽 0.2 ms，波间隔 10 ms，频率 8 Hz，强度 0.350 V，强度增量 0，串长 4，主周期 12 s，记录肌张力曲线。

25 4) 信号稳定后，经颈静脉注射 0.3 mg/kg 不同的受试化合物，记录给药后肌张力的抑制。测量期间以生理盐水始终保持肌肉神经处于湿润状态，每五分钟润湿一次。

实验指标：

肌张力抑制%=（基线肌张力-给药后肌张力）/基线肌张力*100%。

4、结果

30 本公开化合物 0.3 mg/kg 对大鼠肌张力抑制率情况如下表 4。

表 4

化合物	肌张力抑制%
化合物 5B	97.04%
化合物 15	79.05%
对照化合物 3	45.77%

相比对照化合物，本公开化合物 5B、化合物 15 在相同剂量下，体现出优异
的神经肌肉阻滞效力，且优于对照化合物 3。

5 测试例五 组胺释放检测

1、受试化合物

样品：化合物 5B、化合物 15、对照化合物 3，均采用生理盐水配置。

2、实验动物

SD 大鼠（来源：北京华阜康生物科技股份有限公司），雄性，实验前体重为
10 200-350g，每天 12h 光照，SPF 级饲养。

3、实验步骤

1) 将大鼠进行称重，将氨基甲酸乙酯配制成 25 %的乌拉坦，按照 1 mL/100 g
进行腹腔注射麻醉，待动物失去意识、反射消失后将大鼠俯卧位固定于泡沫板上，
对右后肢区域脱毛处理。一侧颈静脉插管用于注射药物，另一侧颈静脉插管用于取
15 血。

2) 稳定 15 min 后，取静脉血 0.5 mL 至于含肝素钠生理盐水的 EP 管中（1：
9），混匀，冷却，4℃离心（1000 rpm、10 min），取上层血浆 0.2 mL，干冰冻存。
稳定 15 min，按 20 mg/kg 剂量静脉注射测试药物，给药 1 min 后立即取静脉血 0.5
mL，混匀，冷却，4℃离心（1000 rpm、10 min），取上层血浆 0.2 mL，干冰冻存。

20 3) 上述血浆经处理后，经 LC-MS/MS 检测给药前后大鼠血浆内组胺含量。公
式：组胺升高倍数 = 给药后大鼠血浆内组胺含量/ 给药前大鼠血浆内组胺含量。

4、结果

本公开化合物以 20 mg/kg 对大鼠静脉给药，给药前后大鼠血浆内组胺释放量
的变化情况如下表 5 所示（*代表 P<0.05）。

25 表 5

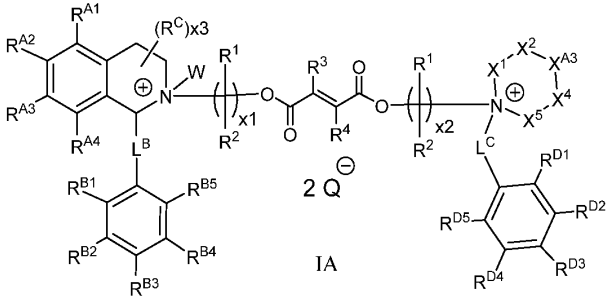
化合物	组胺升高倍数
化合物 5B	约 1.6 倍
化合物 15	约 1.5 倍
对照化合物 3	约 3.0 倍*

临床肌松药使用常见的不良反应为组胺释放。肌松药注射后的组胺释放，可诱
发支气管痉挛、心率增快、血压下降，危害患者健康。本测试下，对照化合物给药
后均有显著（P<0.05）组胺释放，而本公开所述的化合物 5B、化合物 15 给药后未

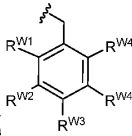
见组胺显著升高。本公开所述的化合物 5B、化合物 15 安全性显著优于对照化合物。

权利要求书

1. 一种式 IA 所示的化合物或其可药用盐，



5 其中：



W 选自 $-C(R^aR^bR^c)$ 或

$Q^{\ominus}$ 各自独立地选自药学上可接受的阴离子；

R^3 、 R^4 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

10 L^B 、 L^C 各自独立地选自 $-C(R^aR^bR^c)$ 或亚烷基，所述的亚烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、硝基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氧代基、硫代基或磺酰基所取代，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

当 L^B 为 $-C(R^aR^bR^c)$ 时，则不存在具有 $R^{B1} \sim R^{B5}$ 取代基的苯基；

15 当 L^C 为 $-C(R^aR^bR^c)$ 时，则不存在具有 $R^{D1} \sim R^{D5}$ 取代基的苯基；

X^{A3} 选自化学键、 $-O-$ 、 $-C(R^dR^e)-$ 、 $-N(R^f)-$ 、 $-S(O)_2-$ ；

X^1 、 X^5 各自独立地为 $-C(R^gR^h)-$ ；

X^2 、 X^4 各自独立地为 $-C(R^iR^j)-$ ；

20 R^f 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

R^1 、 R^2 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^C 、 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 、 R^{W1} 、 R^{W2} 、 R^{W3} 、 R^{W4} 、 R^{W5} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 各自独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷氧基、甲磺酰基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、
25 6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环、5 至 10 元杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，

或者, R^1 和 R^2 、 R^d 和 R^e 、 R^g 和 R^h 或 R^i 和 R^j 中的一组或多组与相连的原子一起形成氧代基、硫代基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环, 所述的 3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环、5 至 10 元杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基所取代, 所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代,

或者, R^g 和 R^i 与相连的原子一起形成 3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环, 所述的 3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环、5 至 10 元杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基所取代, 所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代,

或者, 任意两个相邻的 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 一起形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、 $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$,

或者, 任意两个相邻的 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 一起形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、 $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$,

或者, 任意两个相邻的 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 一起形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、 $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$,

或者, 任意两个相邻的 R^{W1} 、 R^{W2} 、 R^{W3} 、 R^{W4} 、 R^{W5} 一起形成亚甲二氧基、亚乙二氧基、 $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$;

当 X^{A3} 选自化学键、 $-\text{C}(\text{R}^d\text{R}^e)-$ 时,

(i) R^d 、 R^e 不能同时为氢, 或者,

(ii) R^d 和 R^e 、 R^g 和 R^h 或 R^i 和 R^j 中的一组或多组与相连的原子一起形成氧代基、硫代基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环, 所述的 3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环、5 至 10 元杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基所取代, 所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代, 或者,

(iii) R^g 和 R^i 与相连的原子一起形成 3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环, 所述的 3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环、5 至 10 元杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基所取代, 所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代;

当 X^{A3} 为 $-\text{O}-$ 时,

(i) R^g 和 R^h 或 R^i 和 R^j 中的一组或多组与相连的原子一起形成氧代基、硫代基、3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环, 所述的 3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环、5 至 10 元杂芳环任选地被一个

或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基所取代，所述的C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，或者，

(ii) R^g和Rⁱ与相连的原子一起形成3至10元碳环、3至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环，所述的3至10元碳环、3至10元杂环、6至10元芳环、5至10元杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基所取代，所述的C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

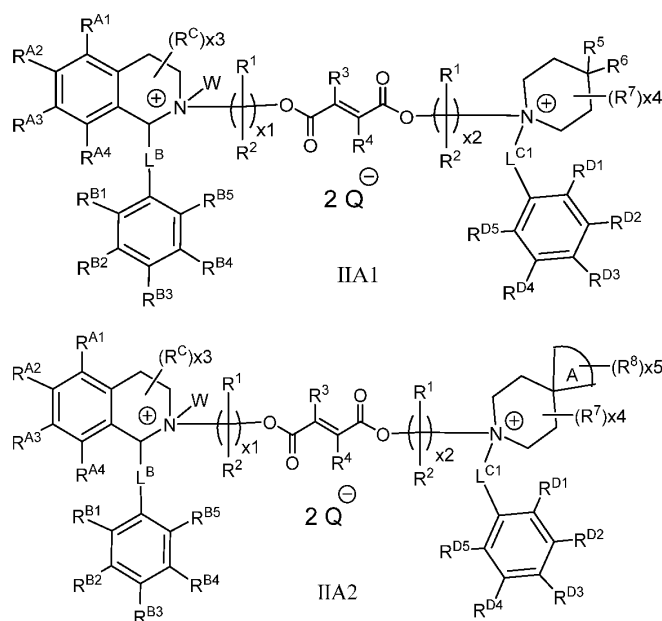
x₁选自1、2、3、4、5、6；

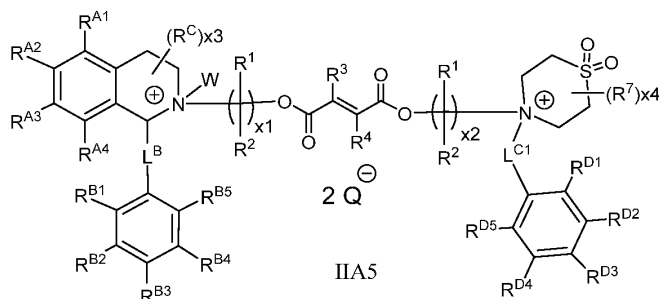
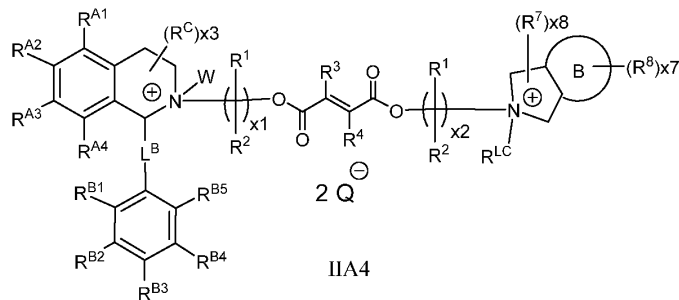
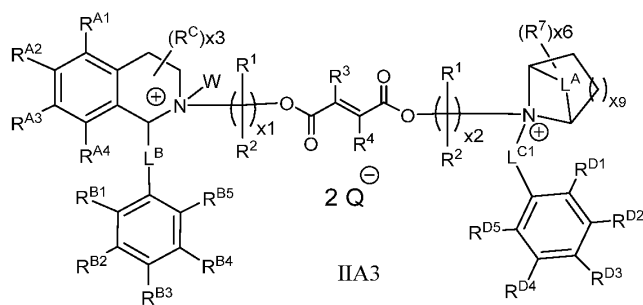
x₂选自1、2、3、4、5、6；

x₃选自0、1、2、3、4、5。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐，其中X^{A3}选自化学键、-C(R^dR^e)-或-S(O)₂-, R^d、R^e如权利要求1中所定义。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物或其可药用盐，其中式IA所示的化合物选自式IIA1、式IIA2、式IIA3、式IIA4或式IIA5所示的化合物或其可药用盐，





环 A、环 B 各自独立地选自 3 至 10 元碳环、3 至 10 元杂环、6 至 10 元芳环或 5 至 10 元杂芳环；

L^A 选自亚烷基或杂亚烷基，所述的亚烷基或杂亚烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、硝基、羧基、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氧代基、硫代基或磺酰基所取代，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

10 L^{C1} 为亚烷基, 所述的亚烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、硝基、羧基、氨基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氧代基、硫代基或磺酰基所取代, 所述的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代;

15 R^{LC}为C₁₋₆烷基,所述的C₁₋₆烷基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代;

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸各自独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C(O)-C₁₋₆烷基、-C(O)-C₁₋₆烷氧基、甲磺酰基、3至10元碳环、3至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环，所述的C₁₋₆烷基、C₁₋₆

烷氧基、3至10元碳环、3至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，且R⁵、R⁶不能同时为氢，

或者，R⁵和R⁶与相连的原子一起形成氧代基、硫代基；

5 x4各自独立地选自0、1、2、3、4、5、6、7、8；

x5选自0、1、2、3、4；

x6各自独立地选自0、1、2、3、4、5、6；

x7选自0、1、2、3、4；

x8选自0、1、2、3、4；

10 x9选自0、1、2、3；

W、Q[⊖]、L^B、R¹、R²、R³、R⁴、R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^C、R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、R^{D5}、x1、x2、x3如权利要求1中所定义。

4.根据权利要求3所述的化合物或其可药用盐，其中环A为3至10元杂环，
15 优选噁丁环、吡丁啉环、噻丁环、四氢吡咯环、四氢呋喃环、四氢噻吩环、哌啶环、四氢吡喃环、四氢噻喃环，最优选噁丁环。

5.根据权利要求3所述的化合物或其可药用盐，其中环B为6至10元芳环或
20 5至10元杂芳环，优选苯环、吡啶环、吡喃环、噻喃环，最优选苯环、吡啶环。

6.根据权利要求3所述的化合物或其可药用盐，其中L^A选自-(CR^kR^l)_a-O-(CR^kR^l)_b-、-(CR^kR^l)_a-S-(CR^kR^l)_b-、-(CR^kR^l)_a-N(R^f)-(CR^kR^l)_b-、-(CR^kR^l)_c-，优选-(CR^kR^l)_a-O-(CR^kR^l)_b-、-(CR^kR^l)_c-，

R^k、R^l各自独立地选自氢、卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、
25 C₁₋₆烷氧基、-C(O)-C₁₋₆烷基、-C(O)-C₁₋₆烷氧基、甲磺酰基、3至10元碳环、3至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环，所述的C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3至10元碳环、3至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代，

或者，R^k和R^l与相连的原子一起形成氧代基、硫代基、3至10元碳环、3至
30 10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环，所述的3至10元碳环、3至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基所取代，所述的C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基任选地被一个或多个卤素、羟基、巯基、羧基、氨基、氰基所取代；

a各自独立地选自0、1、2、3、4、5；

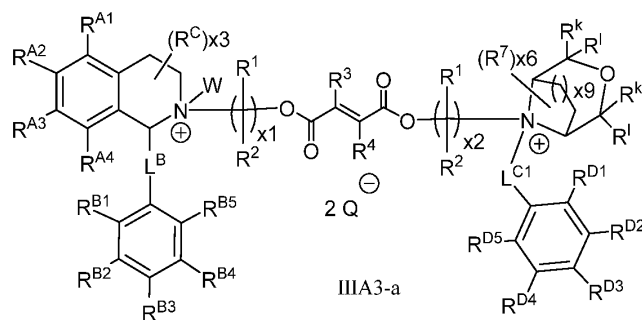
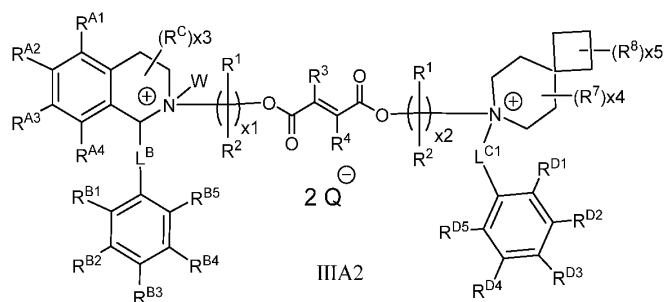
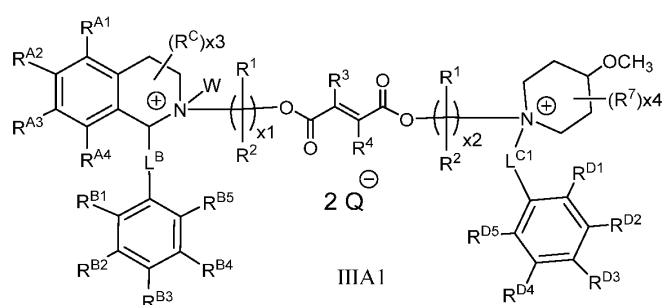
35 b各自独立地选自0、1、2、3、4、5；

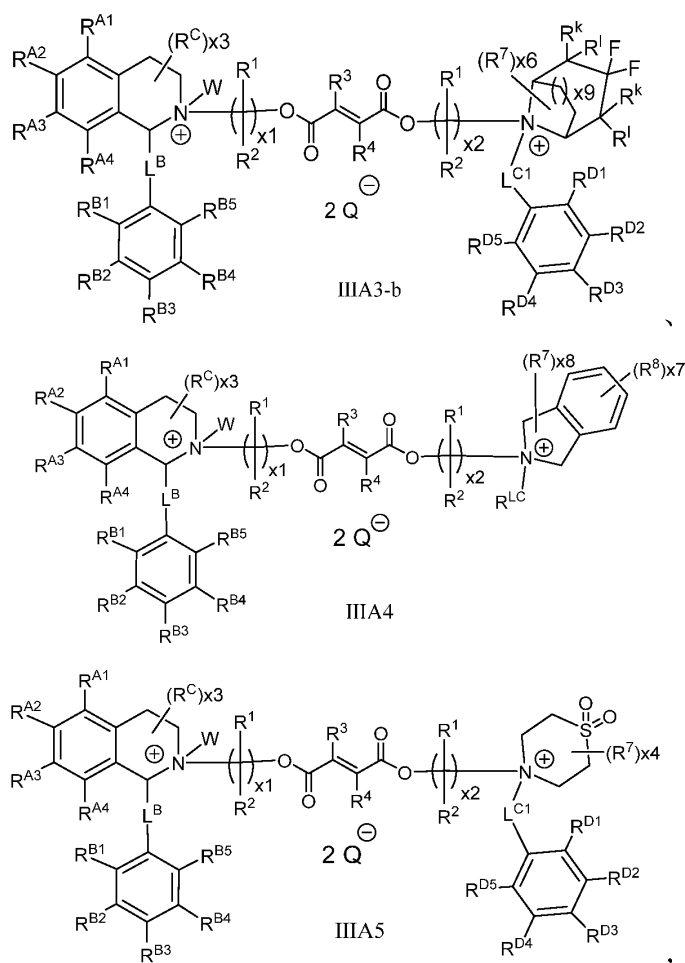
c各自独立地选自1、2、3、4、5、6；

R^f 如权利要求 1 中所定义。

7. 根据权利要求 3 所述的化合物或其可药用盐，其中 R^5 、 R^6 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷氧基，优选氢、氟、氯、溴、碘、甲氧基、乙氧基、丙氧基，最
5 优选氢、氟、甲氧基，
并且 R^5 、 R^6 不能同时为氢。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中式 IA 所示
10 的化合物选自式 IIIA1、式 IIIA2、式 IIIA3 或式 IIIA4、式 IIIA5 所示的化合物或其可药用盐，





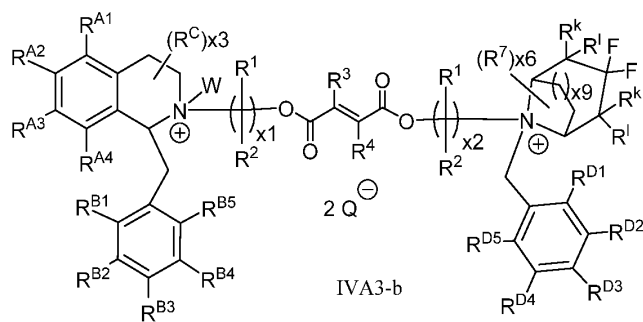
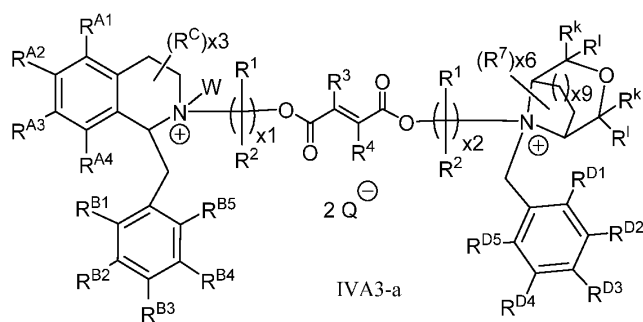
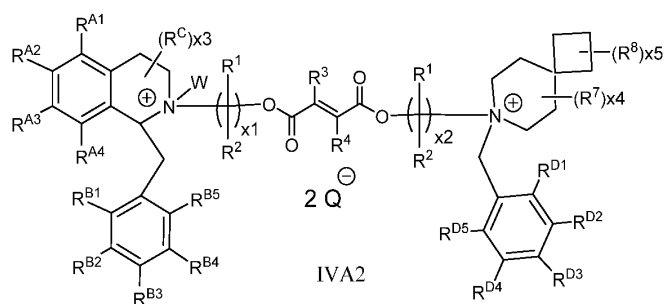
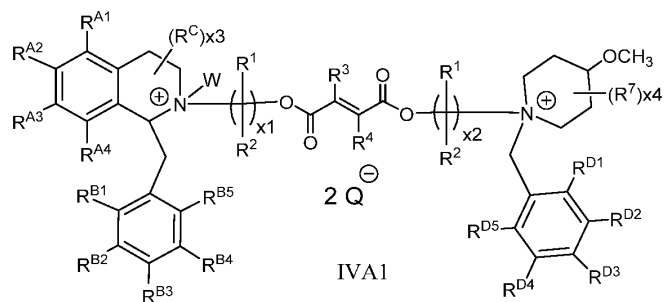
W、 $Q^{\ominus}$ 、 L^B 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、
 5 R^{B5} 、 R^C 、 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 、 x_1 、 x_2 、 x_3 如权利要求 1 中所定义， L^{C1} 、 R^{Lc} 、 R^7 、 R^8 、 x_4 、 x_5 、 x_6 、 x_7 、 x_8 、 x_9 如权利要求 3 中所定义， R^k 、 R^l 如权利要求 6 中所定义。

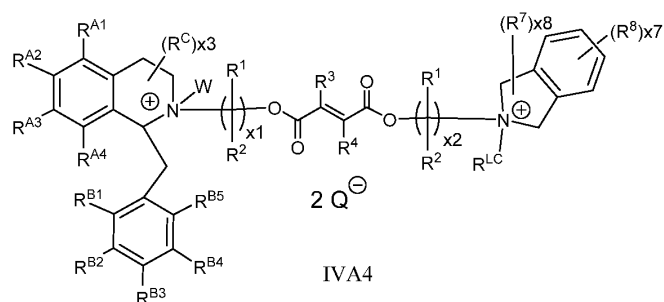
9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中 L^B 各自独立地选自化学键或 C_{1-6} 亚烷基，优选化学键、亚甲基、亚乙基、亚丙基，优选亚甲基。
 10

10. 根据权利要求 3 至 8 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中 L^{C1} 各自独立地选自化学键或 C_{1-6} 亚烷基，优选化学键、亚甲基、亚乙基、亚丙基，优选亚甲基。
 15

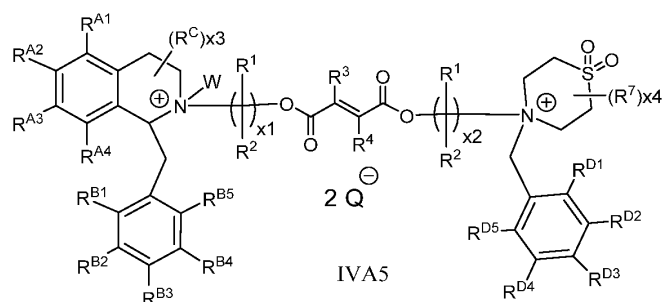
11. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中式 IA 所示的化合物选自式 IVA1、式 IVA2、式 IVA3-a、式 IVA3-b、式 IVA4 或式 IVA5 所示的

化合物或其可药用盐，





或



- W、 $Q^{\ominus}$ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^C 、 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 、 x_1 、 x_2 、 x_3 如权利要求 1 中所定义， R^{LC} 、 R^7 、 R^8 、 x_4 、 x_5 、 x_6 、 x_7 、 x_8 、 x_9 如权利要求 3 中所定义， R^k 、 R^l 如权利要求 6 中所定义。

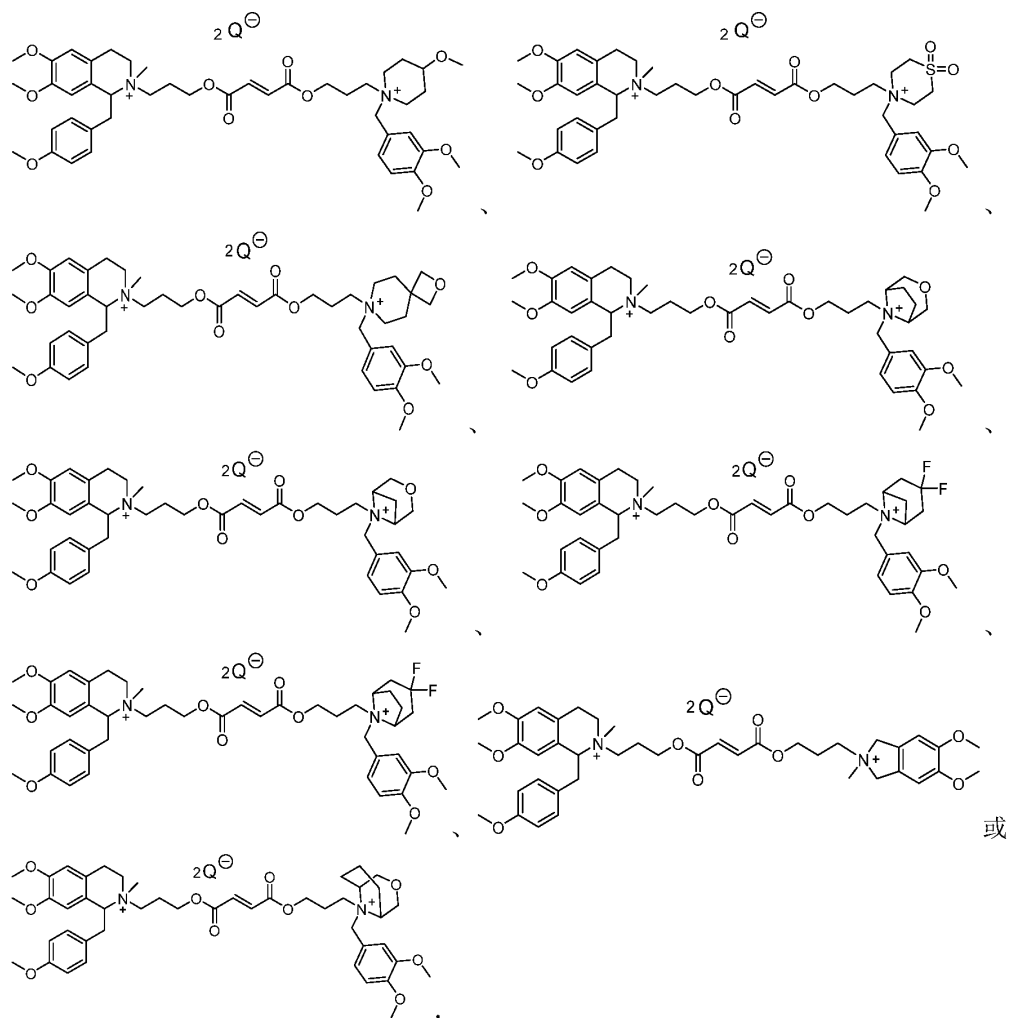
12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中 R^{A1} 、 R^{A4} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B5} 、 R^{D1} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 均为氢。

13. 根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{B3} 、 R^{B4} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷氧基，优选氢、甲氧基、乙氧基、丙氧基，最优选氢、甲氧基。

14. 根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中 W 为甲基。

15. 根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的化合物或其可药用盐，其中 R^{D2} 、 R^{D3} 各自独立地选自氢、卤素、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、甲磺酰基，优选氢、氟、氯、溴、碘、 $-C(O)-$ 甲基、 $-C(O)-$ 乙基、甲氧基、乙氧基、甲磺酰基，最优选氢、氟、溴、 $-C(O)-$ 乙基、甲氧基、甲磺酰基。

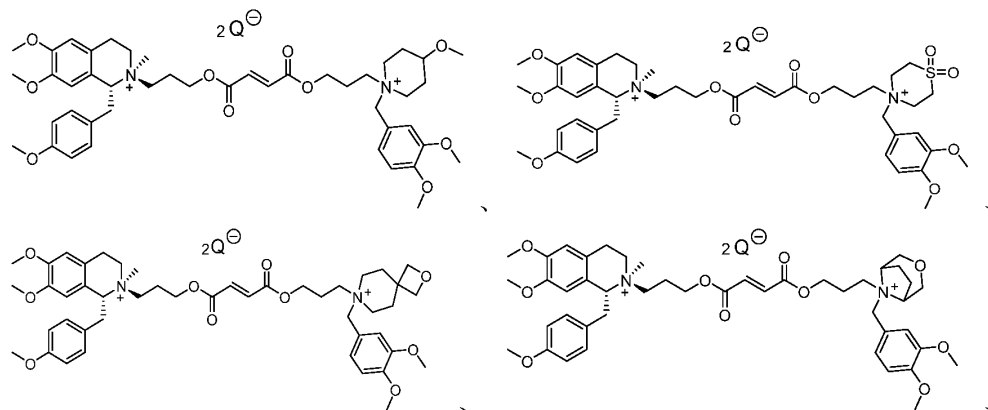
16. 式 IA 所述的化合物或其可药用盐，其选自以下化合物或其可药用盐，



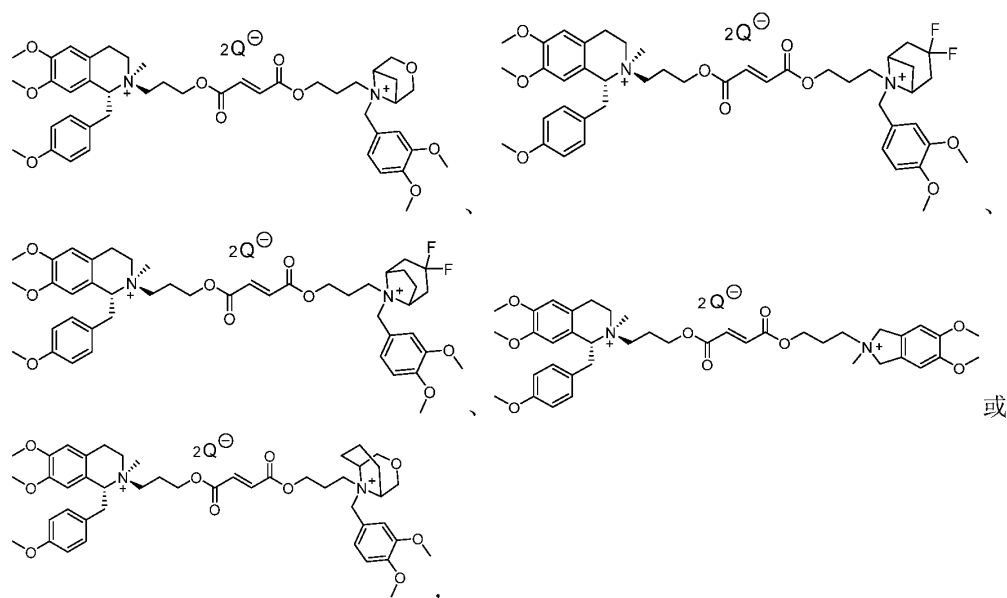
5

$Q^{\ominus}$ 如权利要求 1 中所定义。

17. 式 IA 所述的化合物或其可药用盐，其选自以下化合物或其可药用盐，



10



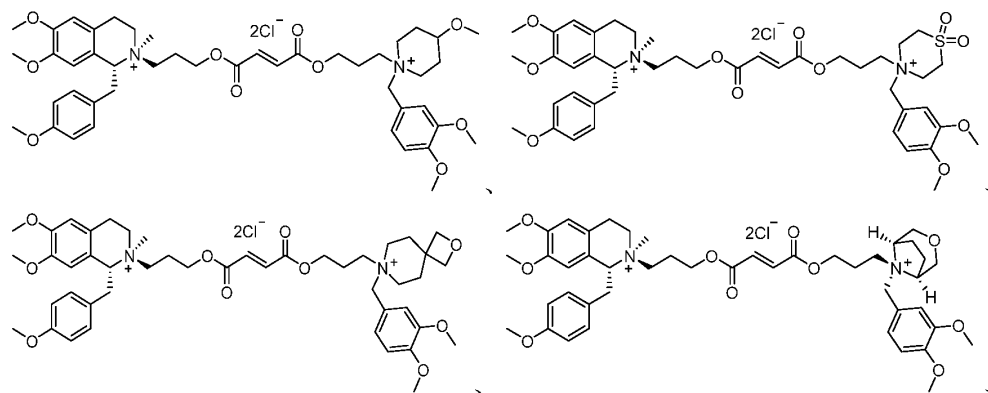
$Q^{\ominus}$ 如权利要求 1 中所定义。

5

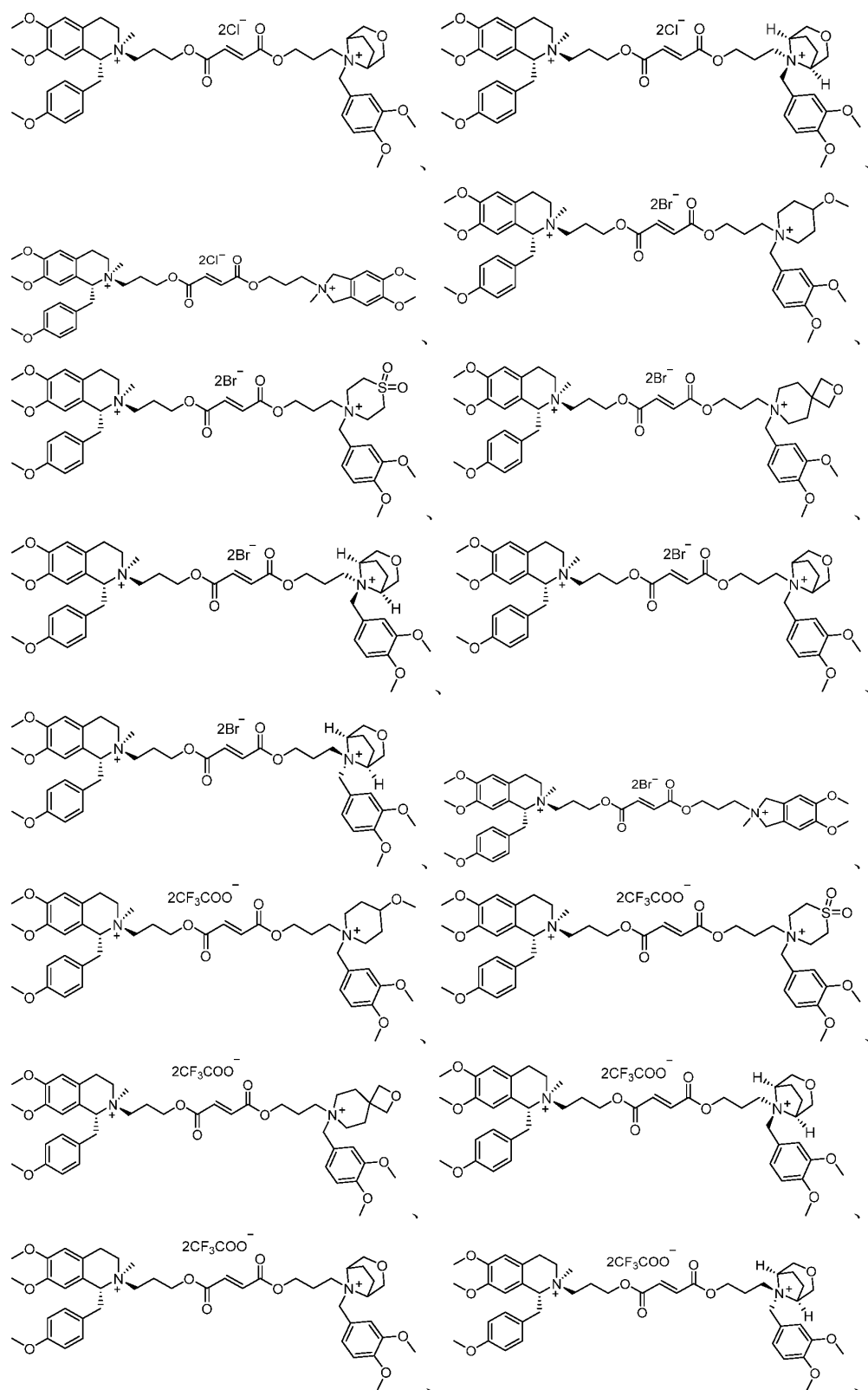
18. 根据权利要求 1 至 17 中任一项所述的化合物或其可药用盐, 其中 $Q^{\ominus}$ 各自独立地选自卤素离子、醋酸根、甲酸根、苯甲酸根、苯磺酸根、樟脑磺酸根、柠檬酸根、乙二磺酸根、富马酸根、葡庚糖酸根、葡糖酸根、葡萄糖醛酸根、羟乙磺酸根、乳酸根、乳糖醛酸根、十二烷基硫酸根、苹果酸根、马来酸根、甲磺酸根、萘甲酸根、萘磺酸根、硝酸根、硬脂酸根、油酸根、草酸根、双羟萘酸根、磷酸根、磷酸氢根、磷酸二氢根、聚半乳糖醛酸根、琥珀酸根、硫酸根、磺基水杨酸根、酒石酸根、甲苯磺酸根、三氟乙酸根, 优选氯离子、溴离子、氟离子、碘离子、三氟乙酸根、甲酸根、甲磺酸根、苯磺酸根, 最优选氯离子、溴离子、三氟乙酸根、甲酸根、甲磺酸根、苯磺酸根。

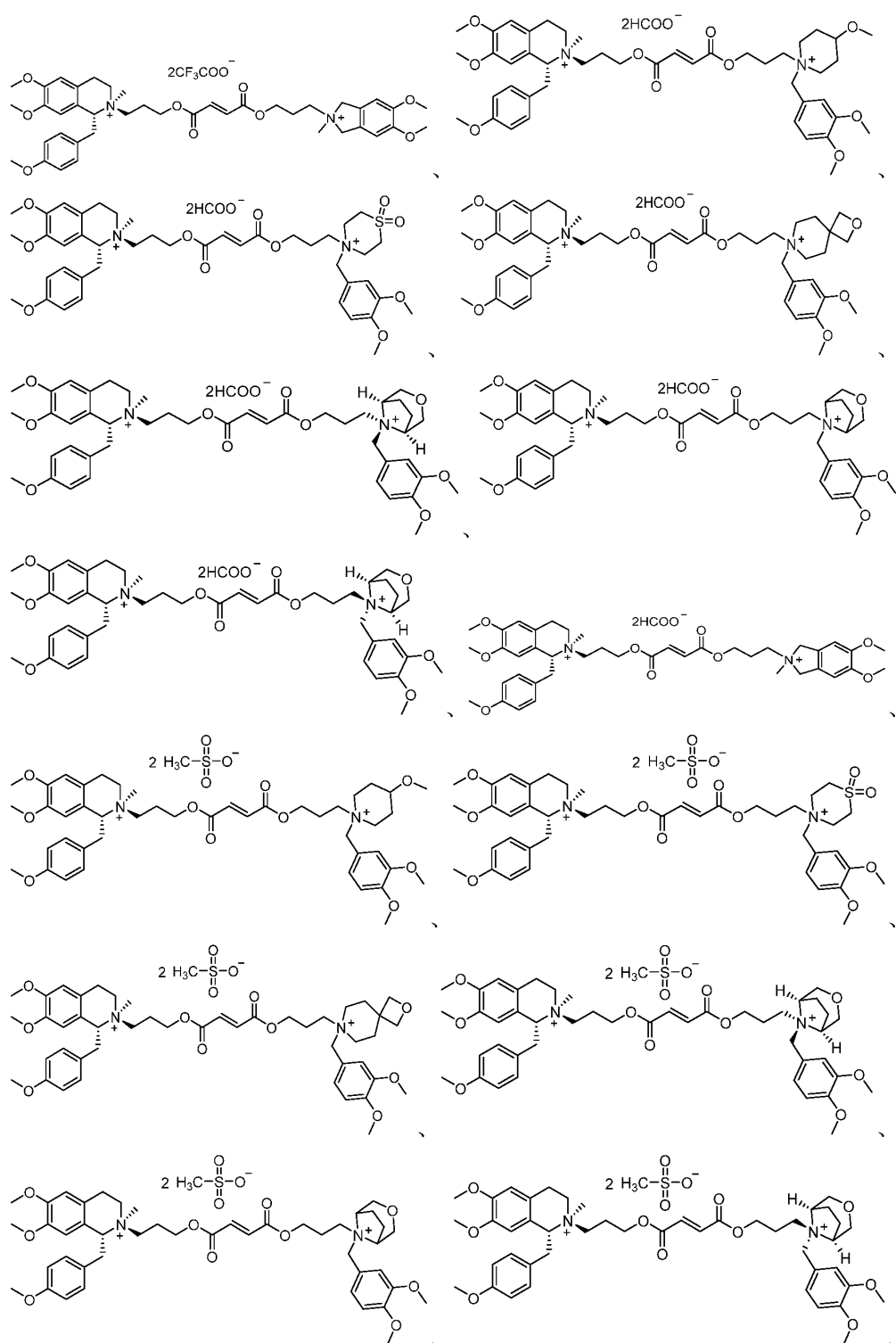
15

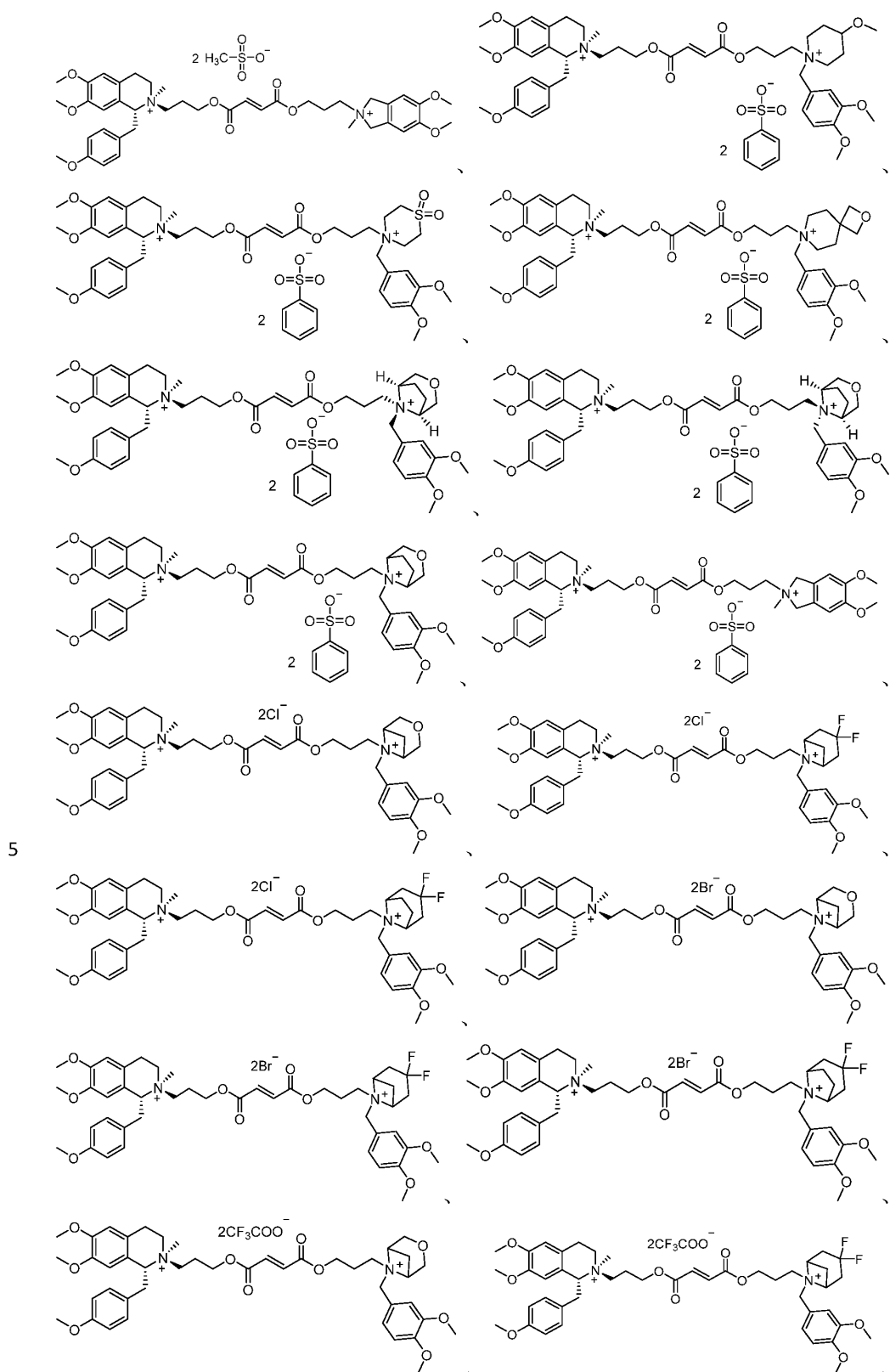
19. 式 IA 所述的化合物或其可药用盐, 其选自以下化合物或其可药用盐,

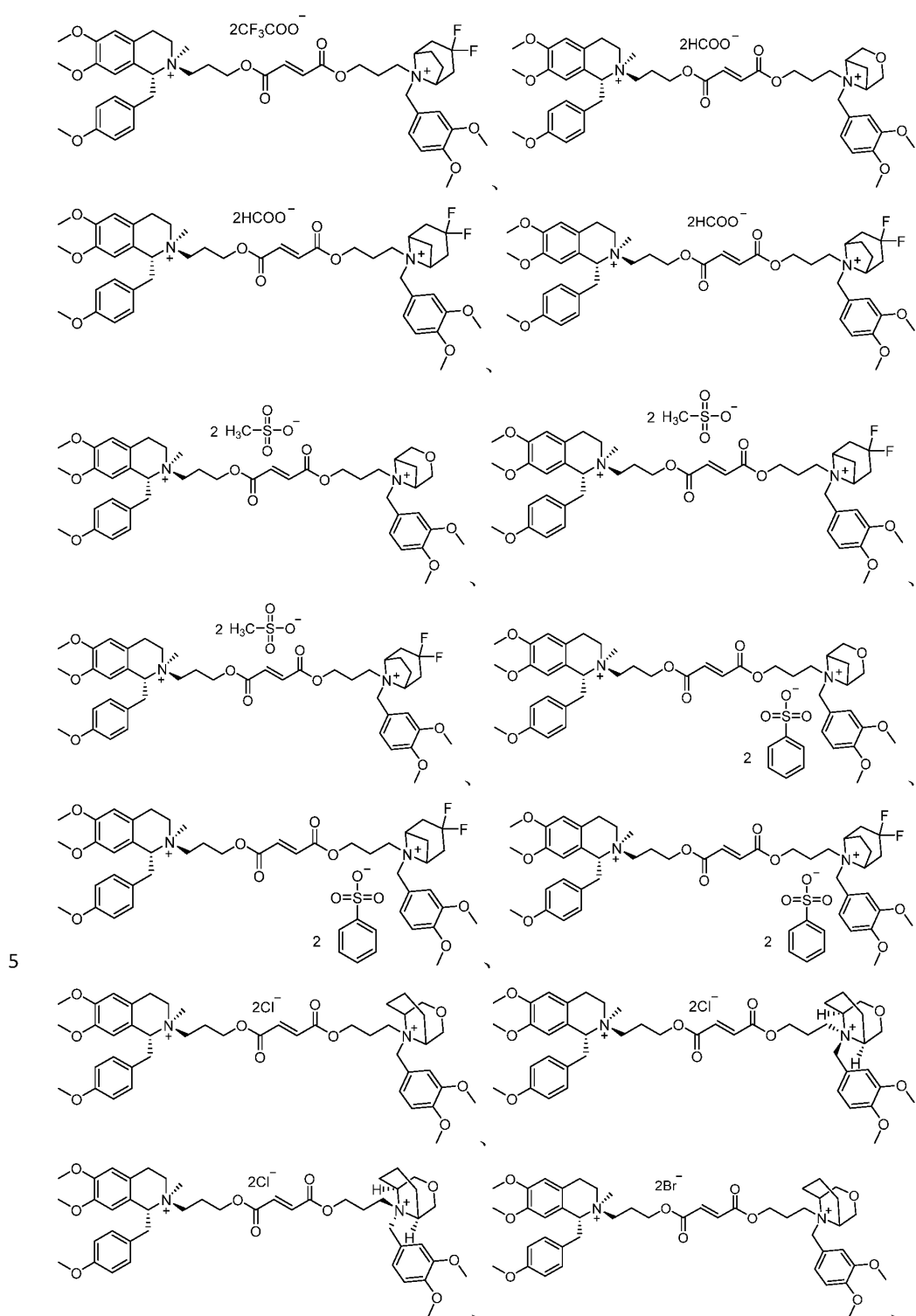


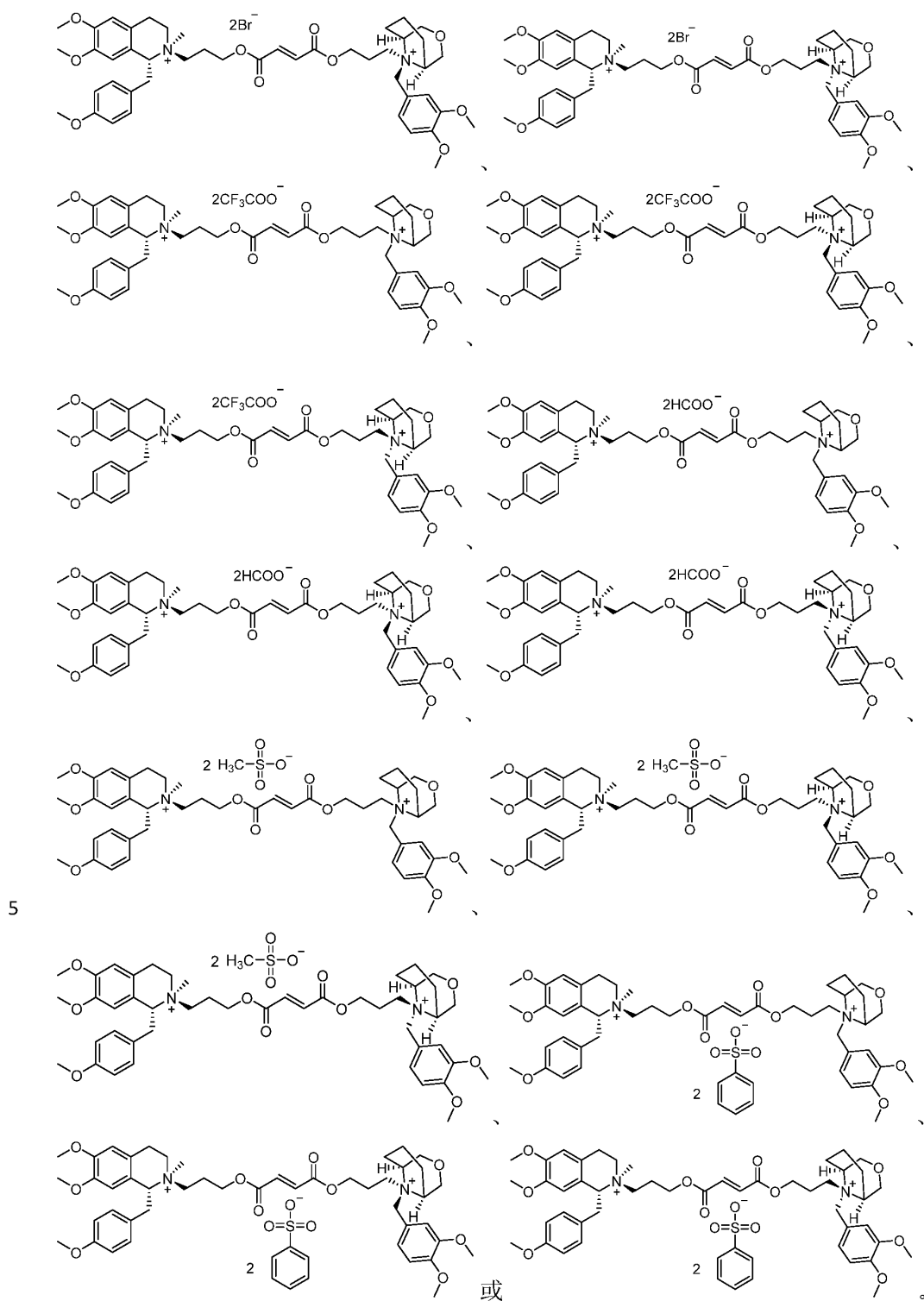
5











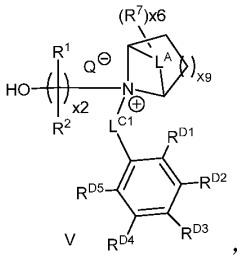
20.根据权利要求 1 至 19 中任一项所述的化合物或其可药用盐的同位素取代物, 优选的, 所述同位素取代物为氘代物。

21.一种药物组合物，包括至少一种治疗有效量的如权利要求 1 至 19 中任一项所述的化合物或其可药用盐，或如权利要求 20 所述的同位素取代物以及药学上可接受的赋形剂。

5

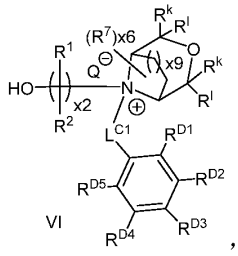
22.权利要求 1 至 19 中任一项所述的化合物或其可药用盐，或如权利要求 20 所述的同位素取代物，或权利要求 21 所述的药物组合物在制备用于神经肌肉阻滞的药物中的用途。

10 23.式 V 所述的化合物或其可药用盐，



其中， $Q^{\ominus}$ 、 R^1 、 R^2 、 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 如权利要求 1 中所定义， R^7 、 L^A 、 L^{C1} 、 x_2 、 x_6 、 x_9 如权利要求 3 中所定义。

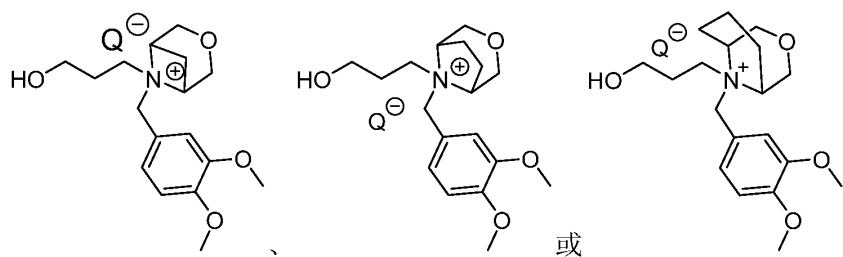
15 24.根据权利要求 23 所述的化合物或其可药用盐，其中式 V 所示的化合物选自式 VI 所示的化合物或其可药用盐，



其中， $Q^{\ominus}$ 、 R^1 、 R^2 、 R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 、 R^{D5} 如权利要求 1 中所定义， R^7 、 L^{C1} 、 x_2 、 x_6 、 x_9 如权利要求 3 中所定义， R^k 、 R^l 如权利要求 6 中所定义。

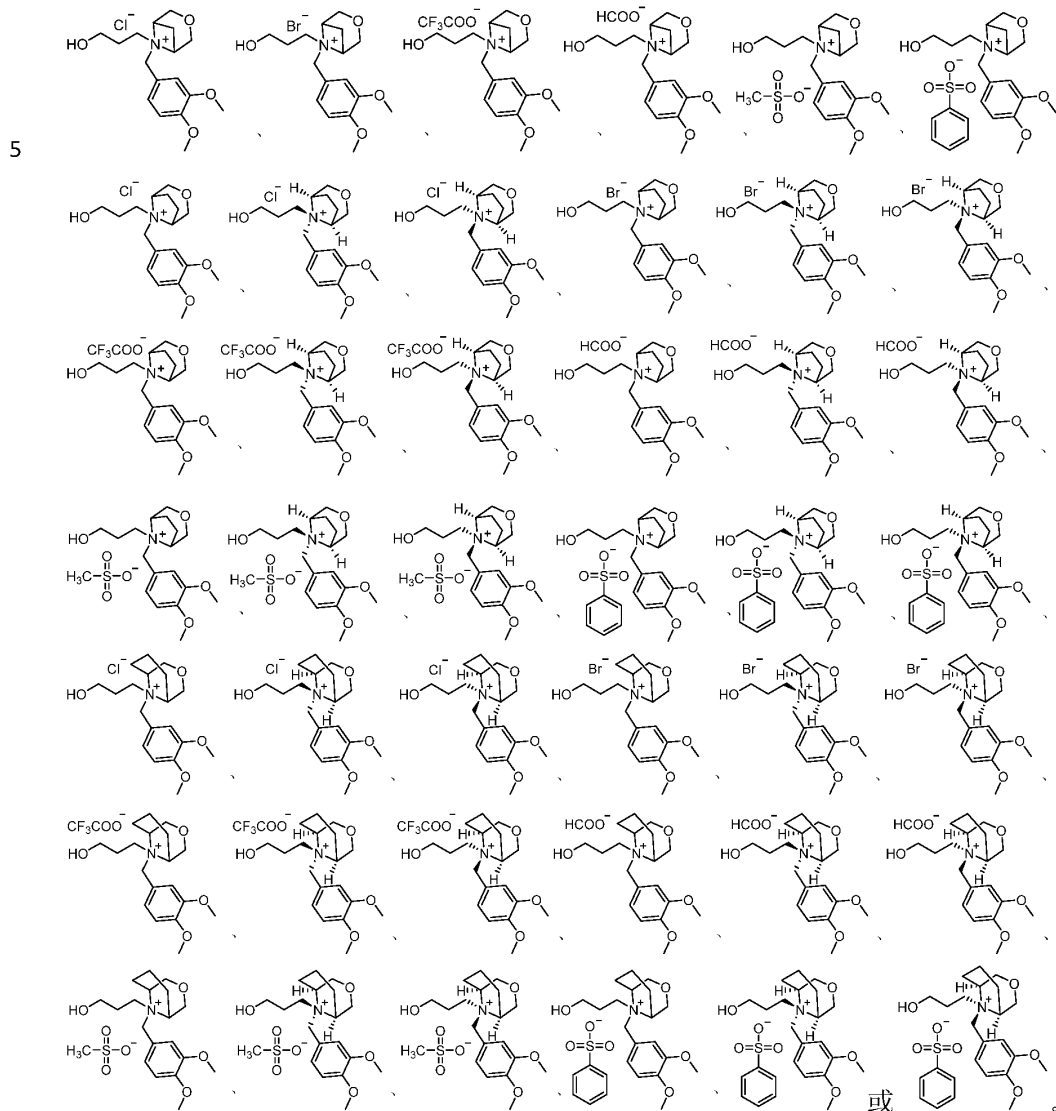
20

25.式 V 所述的化合物或其可药用盐，其选自以下化合物或其可药用盐，



其中, Q^- 如权利要求 1 中所定义。

26. 式 V 所述的化合物或其可药用盐, 其选自以下化合物或其可药用盐,



10

27. 权利要求 23 至 26 中任一项化合物或其可药用盐在制备神经肌肉阻滞剂中

的用途。