

NMDA 受体拮抗剂及其用途

5 **技术领域**

本发明涉及 NMDA 受体拮抗剂及其用途。

背景技术

谷氨酸是调控哺乳动物大脑中兴奋性突触传递的神经递质，谷氨酸系统在突触可
10 塑性、学习、记忆等方面起重要作用。N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）受体是最重要
的一类离子型谷氨酸受体，同时也是一种配体门控离子通道。NMDA 受体（NMDAR）
是一个由多种亚基组成的四聚体，目前发现的大多数天然 NMDAR 由两个 GluN1 和
两个 GluN2（或 GluN3）构成。NMDAR 特性取决于 GluN2 或者 GluN3 的亚型。具
15 有不同 GluN2 亚型的 NMDAR 在离子的通透性、Mg²⁺阻滞作用敏感性、拮抗剂敏感
性、激动剂的亲合性和通道动力学性质等方面有较大差异。

NMDA 受体作为一种跨膜离子通道蛋白，其分子结构较为复杂，各种亚基在脑
区分布和药理学特征上具有特异性，并且在不同的发育时期呈现动态变化，参与诸多
生理活动，为复杂的神经活动提供分子基础，从而保证了神经网络的正常活动。
NMDAR 的整合、定位、回收、以及突触内外的分布等过程依赖于神经活动的调节，
20 被认为是突触可塑性的关键因素，其功能稳态被打破和众多脑疾病高度相关，比如抑
郁症、精神分裂症、癫痫等，NMDA 受体靶点可以用于上述疾病的治疗。

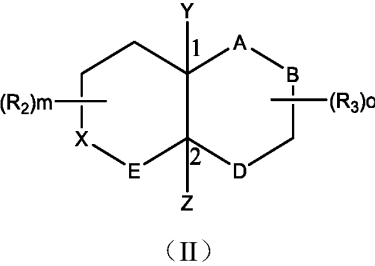
此外，由于 NMDA 在突触可塑性和兴奋性神经毒性上具有关键意义，因此其功
能异常也与导致认知障碍的多种神经退行性疾病高度相关，如阿尔兹海默症、帕金森
和亨廷顿舞蹈症等。人类自身免疫产生的 NMDA 受体抗体会干扰 NMDA 受体正常
25 的功能，导致精神分裂症状，产生抗 NMDA 受体脑炎，NMDAR 具有潜在靶标开发
此类疾病。因此，NMDA 受体靶点有望用于新型快速抗抑郁药物，用于精神分裂症、
抗癫痫、阿尔兹海默症、帕金森症、亨廷顿舞蹈症，和抗 NMDA 受体脑炎等疾病，
此外也可以用于麻醉、镇静和镇痛，瘙痒（人用或者兽用）。

发明内容

本发明的目的是提供一种 NMDA 受体拮抗剂及其用途。

本发明化合物是 NMDA 受体拮抗剂。因此，本发明化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物可用于调节 NMDA 受体的活性，从而可用于治疗和/或预防 NMDA 受体介导的疾病。本发明化合物具有 NMDAR 介导电流抑制活性。良好的体内药效，如抗抑郁，镇痛和止痒药效。并且具有优异的体内安全性（例如，无明显毒性反应剂量（NOAEL）更高），不具有致幻的副作用，不会诱发拟精神病样行为。同时，发明化合物还具有优异的药代性质（例如，良好的体内代谢稳定性，优异的口服吸收药物暴露量和良好的口服吸收生物利用度）。

本发明的第一方面，提供了下式 II 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物：



15 式中，

X 为-O-或-CH₂-;

E 为-O-或-CH₂-;

A 为-NR_a-或-CH₂-;

B 为-NR_a-或-CH₂-;

20 R_a 选自 H 和 C₁₋₆ 烷基;

D 为-O-或-CH₂-;

Y 选自取代或未取代的 6-14 元芳基、取代或未取代的 5-14 元杂芳基和取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基，Y 任选被 1、2、3、4 或 5 个 R₁ 取代，各个 R₁ 独立选自氘、氰基、C₁₋₃ 烷基、卤素、任选被 1、2、3、4 或 5 个卤素取代的 5-14 元杂芳基和任选被 1、2、3、4 或 5 个卤素取代的 6-14 元芳基，所述 5-14 元杂芳基包括 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

Z 选自 H、羟基、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基；

R₂ 选自氘、C₁₋₃ 烷基或卤素；

R₃ 选自氘、C₁₋₃ 烷基或卤素；

m 为 0、1、2 或 3；

5 o 为 0、1、2 或 3；

1 位上的手性碳原子为 S 构型或 R 构型；

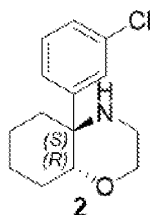
2 位上的手性碳原子为 S 构型或 R 构型；

条件是，所述式 II 化合物不是以下化合物及其盐：(4aR,8aS)-4α-(2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aR,8aR)-4α-(2-氯-3-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、
10 (4aS,8aR)-4α-(2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aR,8aS)-4α-(3-甲基-2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aR,8aR)-4α-(4-甲基-3-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、
(4aR,8aR)-4α-(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aS,8aS)-4α-(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aR,8aR)-4α-(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aS,8aS)-4α-(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2,3-二氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、6-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、6-乙基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-(三氟甲基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、8-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、5-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、7-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、3,3-二甲基-5a-苯基十氢苯并[b][1,4]奥氮平、4a-(3-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-(三氟甲氧基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-(三氟甲基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2,6-二甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-(叔丁基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2,3-二氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-异丙基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2,5-二甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氯-3-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3,4-二氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、6,6-二甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、

4 α -(2-氯-5-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4 α -(3-乙氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4 α -(2-氯-4-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4 α -(2-氯-6-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪。

本发明的第二方面，提供了一种化合物 2 的盐晶型，选自下述盐晶型 A、B、C、

5 D、E、F、L 和 M，



盐酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $14.44^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $17.16^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $20.59^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $23.38^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

磷酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $5.48^\circ \pm 0.20^\circ$ ，
10 $18.48^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $22.49^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $22.92^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

甲磺酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $8.05^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $14.37^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $16.18^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $18.49^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $22.65^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

甲磺酸盐晶型 D 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $12.13^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $14.80^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $20.54^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $23.37^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $26.09^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

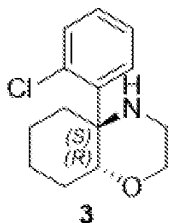
15 甲磺酸盐晶型 E 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $14.81^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $16.30^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $18.60^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $22.75^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

甲酸盐晶型 F 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $11.35^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $13.53^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $23.76^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

草酸盐晶型 L 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $9.44^\circ \pm 0.20^\circ$ ，
20 $11.11^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $15.61^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $19.42^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $26.30^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

帕莫酸盐晶型 M 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $5.44^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $6.49^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $10.75^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $21.01^\circ \pm 0.20^\circ$ 。

本发明的第三方面，提供了一种化合物 3 的盐晶型，选自下述盐晶型 G、H、I、J、K、N 和 O，



盐酸盐晶型 G 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $6.18^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $11.42^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $12.45^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $20.02^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $23.41^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

盐酸盐晶型 H 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $6.64^\circ \pm 0.20^\circ$ ，
5 $13.12^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $13.31^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $21.83^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $23.06^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

磷酸盐晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $5.94^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $12.29^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $13.34^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $17.99^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

甲磺酸盐晶型 J 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $14.75^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $15.81^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $21.89^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

10 甲酸盐晶型 K 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $11.92^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $15.15^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $24.04^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

草酸盐晶型 N 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $6.20^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $7.49^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $12.25^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $12.47^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $16.36^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $23.43^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

帕莫酸盐晶型 O 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $6.18^\circ \pm 0.20^\circ$ ，
15 $9.41^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $11.10^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $15.59^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $26.25^\circ \pm 0.20^\circ$ 。

本发明的第四方面，提供了一种药物组合物，所述药物组合物含有药学上可接受的载体和：

(i) 本发明第一方面所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，和
20 药学上可接受的载体；或

(ii) 本发明第二方面所述的化合物 2 的盐晶型；或

(iii) 本发明第三方面所述的化合物 3 的盐晶型。

本发明的第五方面，提供了本发明第一方面所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前
25 药或代谢产物，本发明第二方面所述的化合物 2 的盐晶型，本发明第三方面所述的化合物 3 的盐晶型，或本发明第四方面所述的药物组合物在制备治疗或预防 NMDA 受

体介导的疾病的药物中的应用，或在制备麻醉剂或镇痛剂中的应用。

- 在一个或多个实施方案中，所述 NMDA 受体介导的疾病选自：脑缺血、创伤性脑损伤、梗塞、中风、阿尔兹海默症、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、抑郁症、焦虑症、躁郁症、精神分裂症、自闭症、癫痫、抗 NMDA 受体脑炎、神经性疼痛、厌食症、睡眠障碍、瘙痒相关疾病，以及由 NMDA 受体活化引起的其他神经系统事件或神经变性。

在一个或多个实施方案中，所述 NMDA 受体介导的疾病为抑郁症、精神分裂症或癫痫。

- 在一个或多个实施方案中，所述睡眠障碍相关疾病为失眠症、睡眠呼吸暂停综合征、非典型性睡眠周期节律障碍或唐氏综合征。

在一个或多个实施方案中，所述 NMDA 受体介导的疾病为疼痛或瘙痒。

附图说明

- 图 1 是化合物 2 盐酸盐 A 晶型的 XRPD 图谱。
- 15 图 2 是化合物 2 盐酸盐 A 晶型的 DSC 和 TGA 叠图。
- 图 3 是化合物 2 磷酸盐 B 晶型的 XRPD 图谱。
- 图 4 是化合物 2 磷酸盐 B 晶型的 DSC 和 TGA 叠图。
- 图 5 是化合物 2 甲磺酸盐 C 晶型的 XRPD 图谱。
- 图 6 是化合物 2 甲磺酸盐 C 晶型的 DSC 和 TGA 叠图。
- 20 图 7 是化合物 2 甲磺酸盐 D 晶型的 XRPD 图谱。
- 图 8 是化合物 2 甲磺酸盐 D 晶型的 DSC 图谱。
- 图 9 是化合物 2 甲磺酸盐 D 晶型的 TGA 图谱。
- 图 10 是化合物 2 甲磺酸盐 E 晶型的 XRPD 图谱
- 图 11 是化合物 2 甲磺酸盐 E 晶型的 DSC 图谱。
- 25 图 12 是化合物 2 甲磺酸盐 E 晶型的 TGA 图谱。
- 图 13 是化合物 2 甲酸盐 F 晶型的 XRPD 图谱。
- 图 14 是化合物 2 甲酸盐 F 晶型的 DSC 和 TGA 叠图。
- 图 15 是化合物 2 草酸盐 L 晶型的 XRPD 图谱。
- 图 16 是化合物 2 帕莫酸盐 M 晶型的 XRPD 图谱。

- 图 17 是化合物 3 盐酸盐 G 晶型的 XRPD 图谱。
- 图 18 是化合物 3 盐酸盐 G 晶型的 DSC 和 TGA 叠图。
- 图 19 是化合物 3 盐酸盐 H 晶型的 XRPD 图谱。
- 图 20 是化合物 3 盐酸盐 H 晶型的 DSC 和 TGA 叠图。
- 5 图 21 是化合物 3 磷酸盐 I 晶型的 XRPD 图谱。
- 图 22 是化合物 3 磷酸盐 I 晶型的 DSC 和 TGA 叠图。
- 图 23 是化合物 3 甲磺酸盐 J 晶型的 XRPD 图谱。
- 图 24 是化合物 3 甲磺酸盐 J 晶型的 DSC 和 TGA 叠图。
- 图 25 是化合物 3 甲酸盐 K 晶型的 XRPD 图谱。
- 10 图 26 是化合物 3 甲酸盐 K 晶型的 DSC 和 TGA 叠图。
- 图 27 是化合物 3 草酸盐 N 晶型的 XRPD 图谱。
- 图 28 是化合物 3 帕莫酸盐 O 晶型的 XRPD 图谱。
- 图 29 是化合物 1 和化合物 2 盐酸盐 A 晶型强迫游泳实验抗抑郁结果。
- 图 30 是化合物 2 甲磺酸盐 C 晶型强迫游泳实验抗抑郁结果。
- 15 图 31 是化合物 3 盐酸盐 G 晶型和对比化合物强迫游泳实验抗抑郁结果。
- 图 32 是化合物 34 盐酸盐强迫游泳实验抗抑郁结果。
- 图 33 是化合物 2 盐酸盐 A 晶型旷场实验结果。
- 图 34 是化合物 2 甲磺酸盐 C 晶型旷场实验结果。
- 图 35 是化合物 3 盐酸盐 G 晶型旷场实验结果。
- 20 图 36 是化合物 34 盐酸盐旷场实验结果。
- 图 37 是化合物 2 甲磺酸盐 C 晶型前脉冲抑制实验结果。

具体实施方式

- 为使本领域技术人员可了解本发明的特点及效果，以下谨就说明书及权利要求书
- 25 中提及的术语及用语进行一般性的说明及定义。除非另有指明，否则文中使用的所有技术及科学上的字词，均为本领域技术人员对于本发明所了解的通常意义，当有冲突情形时，应以本说明书的定义为准。

本文描述和公开的理论或机制，无论是对或错，均不应以任何方式限制本发明的范围，即本发明内容可以在不为任何特定的理论或机制所限制的情况下实施。

本文中，“包含”、“包括”、“含有”以及类似的用语涵盖了“基本由.....组成”和“由.....组成”的意思，例如，当本文公开了“A 包含 B 和 C”时，“A 基本由 B 和 C 组成”和“A 由 B 和 C 组成”应当认为已被本文所公开。

5 在本文中，所有以数值范围或百分比范围形式界定的特征如数值、数量、含量与浓度仅是为了简洁及方便。据此，数值范围或百分比范围的描述应视为已涵盖且具体公开所有可能的次级范围及范围内的个别数值（包括整数与分数）。

本文中，若无特别说明，百分比是指质量百分比，比例是指质量比。

本文中，当描述实施方案或实施例时，应理解，其并非用来将本发明限定于这些实施方案或实施例。相反地，本发明所描述的方法及材料的所有的替代物、改良物及
10 均等物，均可涵盖于权利要求书所限定的范围内。

本文中，为使描述简洁，未对各个实施方案或实施例中的各个技术特征的所有可能的组合都进行描述。因此，只要这些技术特征的组合不存在矛盾，各个实施方案或实施例中的各个技术特征可以进行任意的组合，所有可能的组合都应当认为是本说明书记载的范围。

15 I. 术语

如本文所用，“烷基”是指具有指定碳原子数的直链或支链单价饱和烃基。在一些实施方式中，烷基是具有 1 至 6 个碳原子的那些烷基(“C1-C6 烷基”)，包括含有 6 个碳原子（C6 烷基）、5 个碳原子（C5 烷基）、4 个碳原子（C4 烷基）、3 个碳原子（C3 烷基）、2 个碳原子（C2 烷基）、1 个碳原子（C1 烷基），或在上述任意数量
20 碳原子组成的范围之间的烷基。烷基的例子包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。除非特别说明，否则烷基可以任选地被合适的取代基取代。

如本文所用，“烷氧基”是指烷基-O-，其中烷基如上文所定义。

如本文所用，“芳基”或者“Ar”是指具有单个环(例如，苯基)或者多个（例如，稠
25 合的）环(例如，萘基或者蒽基)的芳族碳环基团，其中多个环中的每一个可能是或者可能不是芳族的，多个环中至少一个是芳族的。对于具有多个环的芳基，可在芳环上或者在非芳环上连接于母体结构。在一些实施方式中，具有多个环的芳基在芳环上连接于母体结构。在一些实施方式中，芳基为 6-14 元芳基（即包含 6 至 14 个环碳原子的芳基），优选 6-10 元芳基。芳基的例子包括但不限于苯基、萘基、菲

基、蒽基、茚基、萘基、联苯、亚联苯基和萘基。除非特别说明，否则芳基可以任
选地被合适的取代基取代。

如本文所用，“杂芳基”指含有 5-14 个、优选 5-10 个环原子，并且具有至少一个
芳族环的基团。杂芳基所含环原子是碳原子和 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子（包括
5 杂原子的氧化形式）。本发明中，优选的杂芳基是含有 N 或 S 原子的杂芳基，更优
选是含有 S 原子的 5 元杂芳基。杂芳基的例子包括但不限于：三唑基、噻吩基、呋喃
基、吡喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吲哚基、
异吲哚基、吲哚基、苯并咪唑基和吡唑并嘧啶基等。除非特别说明，否则杂芳基可以
任选地被合适的取代基取代。

10 如本文所用，“氧代”是指=O。

如本文所用，“卤素”包括 F、Cl、Br 和 I。

如本文所用，“羟基”是指-OH。

本文所用术语“部分”、“结构部分”、“化学部分”、“基团”、“化学基团”是指分子
中的特定片段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入或附加到分子上的化学实体。

15 本文中用英文字母表示特定晶型的代号，英文字母在术语“晶型”之前和英文字
母在术语“晶型”之后表示相同的晶型，可交换使用。例如，“A 晶型”和“晶型 A”
表示代号为 A 的同一种晶型。本领域技术人员还应当理解，在下文所述的方法中，中
间体化合物官能团可能需要由适当的保护基保护。这样的官能团包括羟基、氨基、硫
基及羧酸。合适的羟基保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基（例如叔丁
20 基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基）、四氢吡喃基、苄基
等。合适的氨基、脒基及胍基的保护基包括叔丁氧羰基、苄氧羰基等。合适的巯基保
护基包括-C(O)-R”（其中 R”为烷基、芳基或芳烷基）、对甲氧基苄基、三苯甲基等。
合适的羧基保护基包括烷基酯类、芳基酯类或芳烷基酯类。

保护基可根据本领域技术人员已知的和如本文所述的标准技术来引入和除去。保
25 护基的使用详述于 Greene, T. W. 与 P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis,
(1999), 4th Ed., Wiley 中。保护基还可为聚合物树脂。

如本文所用，“受试者”可以是人、非人灵长类动物、哺乳动物、大鼠、小鼠、牛、
马、猪、绵羊、山羊、狗、猫等。受试者可疑似患有或患有神经变性病症，例如 NMDA
受体介导的疾病，包括脑缺血、创伤性脑损伤、梗塞、中风、阿尔兹海默症、帕金森

氏病、亨廷顿氏舞蹈病、抑郁症、焦虑症、躁郁症、精神分裂症、自闭症、癫痫、抗 NMDA 受体脑炎、神经性疼痛、精神病、厌食症、睡眠障碍（例如失眠症、睡眠呼吸暂停综合征、非典型性睡眠周期节律障碍或唐氏综合征）或瘙痒相关疾病。受试者还可能疑似患有或患有由 NMDA 受体活化引起的其他神经系统事件或神经变性。

- 5 “哺乳动物”包括：人；饲养动物，如实验室动物、家庭宠物（例如，猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、兔）和动物园饲养的动物（如虎、猴、熊等），和非饲养动物，如野生动物等。

- “药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂”包括但不限于已经由例如美国食品和药物管理局（FDA）批准可接受用于人类或饲养动物的任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、风味增强剂、表面活性剂、湿润剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等张剂、溶剂或乳化剂。
- 10

在本申请中，术语“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

- “药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、2,2-二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十一碳烯酸盐、乙醇酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、癸二酸盐、己二酸盐、戊二酸盐、丙二酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、肉桂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、焦谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、萘二磺酸盐、帕莫酸盐等。这些盐可通过本专业已知的方法制备。
- 15
- 20

- “药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐：伯胺类、仲胺类及叔胺类，被取代的胺类，包括天然的被取代胺类、环状胺类及碱性离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组
- 25

氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。优选的有机碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱及咖啡因。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

- 5 本发明化合物的前药的实例可包括含有羧酸的化合物的简单酯（例如依据本领域已知方法通过与 C1-4 醇缩合而获得的酯）；含有羟基的化合物的酯（例如依据本领域已知方法通过与 C1-4 羧酸、C3-6 二酸或其酸酐例如琥珀酸酐和富马酸酐缩合而获得的酯）；含有氨基的化合物的亚胺（例如依据本领域已知方法通过与 C1-4 醛或酮缩合而获得的亚胺）；含有氨基的化合物的氨基甲酸酯，例如 Leu 等人（J. Med. Chem., 10 42:3623-3628(1999)）和 Greenwald 等人（J. Med. Chem., 42:3657-3667(1999)）描述的那些酯；含有醇的化合物的醛缩醇或酮缩醇（例如依据本领域已知方法通过与氯甲基甲基醚或氯甲基乙基醚缩合而获得的那些缩醇）。

- 如本文所用，术语“溶剂化物”指包含本发明化合物的一个或多个分子与一个或多个溶剂分子的聚集体。所述溶剂可以是水，在所述情况下溶剂化物可以是水合物。或者，所述溶剂可以是有机溶剂。因此，本发明化合物可作为水合物存在，包括单水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等，以及作为相应溶剂化形式存在。本发明化合物可以是真溶剂化物，而在其他情况下，本发明化合物可仅仅保持不定水或水加上一些不定溶剂的混合物。
- 15 或者，所述溶剂可以是有机溶剂。因此，本发明化合物可作为水合物存在，包括单水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等，以及作为相应溶剂化形式存在。本发明化合物可以是真溶剂化物，而在其他情况下，本发明化合物可仅仅保持不定水或水加上一些不定溶剂的混合物。

- “药物组合物”指本发明化合物和所属领域中公认用于递送生物活性化合物至哺乳动物（例如，人）的介质的制剂。这种介质包括其所有药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。
- 20 乳动物（例如，人）的介质的制剂。这种介质包括其所有药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

- “有效量”是指治疗有效量或预防有效量。“治疗有效量”是指在必需剂量下和持续必需时间段，有效实现所需治疗结果（例如减少疼痛、缓解瘙痒）的量。化合物的治疗有效量可根据如下因素改变，如受试者的疾病状态、年龄、性别和重量，和所述化合物在所述受试者中引起所需反应的能力。给药方案可经过调节以提供最佳治疗反应。
- 25 化合物在所述受试者中引起所需反应的能力。给药方案可经过调节以提供最佳治疗反应。“预防有效量”是指在必需剂量下和持续必需时间段，有效实现所需预防结果的量。通常，预防剂量在疾病的早期阶段之前或在疾病的早期阶段用于受试者中，使得预防有效量可以小于治疗有效量。

如本文所用，“治疗”涵盖患有所关注的疾病或病状的哺乳动物（优选为人）中的

所关注的疾病或病状的治疗，并且包括：

(i) 预防所述疾病或病状在哺乳动物中发生，特别是当所述哺乳动物易患所述病状但尚未经诊断患有所述病状时；

(ii) 抑制所述疾病或病状，即，遏制其发展；

5 (iii) 减轻所述疾病或病状，即，使所述疾病或病状消退；或

(iv) 减轻由所述疾病或病状引起的症状，即，减轻疼痛而未解决潜在疾病或病状。

本文所用术语“服用”、“施用”、“给药”等是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。本领域周知的给药方法均可用于本发明。这些方法包括
10 但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃肠外注射（包括肺内、鼻内、鞘内、静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注）、局部给药和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术，例如在 Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; and Remington's, Pharmaceutical Sciences(current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa 中讨论的那些。
15 在优选的实施方案中，通过口服施用本发明的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物或其药物组合物。

本文中，“立体异构体”是指由相同原子组成，通过相同的连接方式键合，但具有不同三维结构的化合物。本发明将涵盖各种立体异构体及其混合物，例如几何异构体、
20 对映体、非对映体、外消旋混合物。

当本发明的化合物中含有双键时，除非另有说明，否则本发明的化合物旨在包含 E-和 Z-几何异构体。

“互变异构体”是指质子从分子的一个原子转移至相同分子的另一个原子而形成的异构体。本发明的化合物的所有互变异构形式也将包含在本发明的范围内。

25 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可能含有一个或多个手性碳原子，且因此可产生对映异构体、非对映异构体及其它立体异构形式。每个手性碳原子可以基于立体化学而被定义为(R)-或(S)-。本发明旨在包括所有可能的异构体，以及其外消旋体和光学纯形式。本发明的化合物的制备可以选择外消旋体、非对映异构体或对映异构体作为原料或中间体。光学活性的异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备，或者

使用常规技术进行拆分，例如采用结晶以及手性色谱等方法。

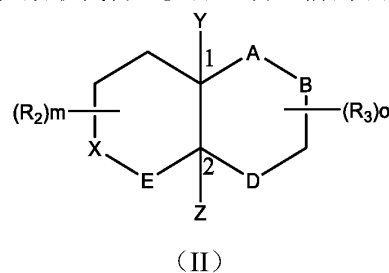
本领域技术人员应当理解，实线楔形键（）或虚线楔形键（）用于表示手性中心的绝对构型，粗实线键（）或粗虚线键（）表示手性中心的相对构型。

- 5 制备/分离个别异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体的手性合成，或者使用例如手性高效液相色谱法拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)，例如可参见 GeRald Gübitz and Martin G. Schmid(Eds.), *ChiRal SepaRations, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, Vol. 243, 2004; A.M. Stalcup, *ChiRal SepaRations, Annu. Rev. Anal. Chem.* 3: 341-63, 2010; Fumiss et al.(eds.), *VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY*.sup.TH ED., Longman Scientific and Technical
- 10 Ltd., Essex, 1991, 809-816; Heller, *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 128。

- 本发明还包括本发明的化合物或其药学上可接受的盐的所有适宜的同位素变体。本发明的化合物或其药学上可接受的盐的同位素变体被定义为其中至少一个原子被具有相同原子数、但原子质量与自然界经常发现的原子质量不同的原子所替换的那些。可以掺入到本发明的化合物及其药学上可接受的盐中的同位素包括但不限于 H、C、
- 15 N 和 O 的同位素，例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。本发明所述化合物或其药学上可接受的盐的同位素变体可以通过常规技术、采用适宜试剂的适当同位素变体来制备。

II. 化合物

- 20 本发明提供下式 II 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物：



式中，

- 25 X 为-O-或-CH₂-;
- E 为-O-或-CH₂-;

A 为-NR_a-或-CH₂-;

B 为-NR_a-或-CH₂-;

R_a 选自 H 和 C₁₋₆ 烷基;

D 为-O-或-CH₂-;

- 5 Y 选自取代或未取代的 6-14 元芳基、取代或未取代的 5-14 元杂芳基和取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基, Y 任选被 1、2、3、4 或 5 个 R₁ 取代, 各个 R₁ 独立选自氘、氰基、C₁₋₃ 烷基、卤素、任选被 1、2、3、4 或 5 个卤素取代的 5-14 元杂芳基和任选被 1、2、3、4 或 5 个卤素取代的 6-14 元芳基, 所述 5-14 元杂芳基包括 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

- 10 Z 选自 H、羟基、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基;

R₂ 选自氘、C₁₋₃ 烷基或卤素;

R₃ 选自氘、C₁₋₃ 烷基或卤素;

m 为 0、1、2 或 3;

o 为 0、1、2 或 3;

- 15 1 位上的手性碳原子为 S 构型或 R 构型;

2 位上的手性碳原子为 S 构型或 R 构型;

- 条件是, 所述式 II 化合物不是以下化合物及其盐: (4aR,8aS)-4α-(2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aR,8aR)-4α-(2-氯-3-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aS,8aR)-4α-(2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aR,8aS)-4α-(3-甲基-2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aR,8aR)-4α-(4-甲基-3-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aR,8aR)-4α-(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aS,8aS)-4α-(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aR,8aR)-4α-(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aS,8aS)-4α-(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2,3-二氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、6-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、6-乙基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-(三氟甲基)

- 苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、8-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、5-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、7-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、3,3-二甲基-5a-苯基十氢苯并[b][1,4]奥氮平、4a-(3-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-(三氟甲氧基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-(三氟甲基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2,6-二甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-(叔丁基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2,3-二氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-异丙基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2,5-二甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氯-3-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3,4-二氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、6,6-二甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氯-5-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-乙氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氯-4-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氯-6-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪。

在式 II 化合物的一些实施方案中，X 和 E 中的一个为-O-，另一个为-CH₂-；或 X 和 E 均为-CH₂-。

- 15 在式 II 化合物的一些实施方案中，A 和 B 中的一个为-NR_a-，另一个为-CH₂-。

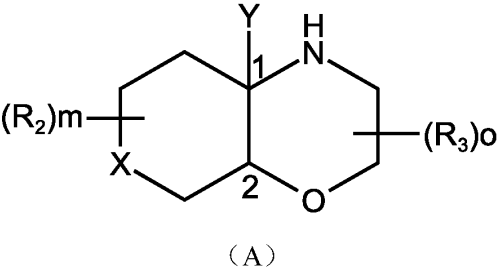
在式 II 化合物的一些实施方案中，Z 选自 H 和羟基。在一些实施方案中，Z 为 H。在一些实施方案中，Z 为羟基。

- 在式 II 化合物的一些实施方案中，Y 选自取代或未取代的 6-10 元芳基、取代或未取代的 5-7 元杂芳基和取代或未取代的 C₁₋₃ 烷基；优选地，Y 选自取代或未取代的苯基、取代或未取代的 5-6 元杂芳基和取代或未取代的甲基；优选地，Y 选自取代或未取代的 6-10 元芳基、取代或未取代的 5-7 元杂芳基和取代或未取代的 C₁₋₃ 烷基，所述 6-10 元芳基和 5-7 元杂芳基各自独立地被 1、2、3 或 4 个选自氘、氰基、C₁₋₃ 烷基和卤素的基团取代，所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1 或 2 个选自下组的基团取代：任选被 1、2、3 或 4 个卤素取代的 5-7 元杂芳基和任选被 1、2、3 或 4 个卤素取代的 6-10 元芳基。在一些实施方案中，Y 为任选被 1、2、3、4 或 5 个 R₁ 取代的苯基或噻吩基。

在式 II 化合物的一些实施方案中，各个 R₁ 独立选自氘、氰基、C₁₋₃ 烷基、卤素、任选被 1、2、3 或 4 个卤素取代的 5-7 元杂芳基和任选被 1、2、3 或 4 个卤素取代的 6-10 元芳基；优选地，各个 R₁ 独立选自氘、氰基、C₁₋₃ 烷基、卤素和任选被 1、2、3 或 4 个卤素取代的 6-10 元芳基；优选地，所述卤素选自 F 和 Cl。

在式 II 化合物的一些实施方案中，D 为-CH₂-；或 D 为-O-，条件是 X 和 E 均为-CH₂-。

在一些实施方案中，本发明提供下式 A 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物：



式中，

Y 为任选被 1、2、3、4 或 5 个 R₁ 取代基取代的 6-14 元芳基或 5-7 杂芳基，其中，各

10 R₁ 独立选自氘、氰基、C₁₋₃ 烷基和卤素；

R₂ 选自氘、C₁₋₃ 烷基或卤素；

R₃ 选自氘、C₁₋₃ 烷基或卤素；

m 为 0、1、2 或 3；

o 为 0、1、2 或 3；

15 X 为-O-或-CH₂-；

1 位上的手性碳原子为 S 构型或 R 构型；

2 位上的手性碳原子为 S 构型或 R 构型；

条件是，所述式 A 化合物不是以下化合物及其盐：(4aR,8aS)-4α-(2-噻吩基)八氢-2H-

苯并[b][1,4]噁嗪、(4aR,8aR)-4α-(2-氯-3-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aS,8aR)-

20 4α-(2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aR,8aS)-4α-(3-甲基-2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aR,8aR)-4α-(4-甲基-3-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aR,8aR)-4α-

(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aS,8aS)-4α-(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁

嗪、(4aR,8aR)-4α-(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aS,8aS)-4α-(2-氯苯基)八氢-

2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-甲氧基苯基)八氢-2H-

25 苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-氟苯基)八氢-2H-苯

并[b][1,4]噁嗪、4a-(2,3-二氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氟苯基)八氢-2H-苯

并[b][1,4]噁嗪、6-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、6-乙基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-(三氟甲基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、8-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、5-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、7-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、3,3-二甲基-5a-苯基十氢苯并[b][1,4]奥氮平、4a-(3-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-(三氟甲氧基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-(三氟甲基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2,6-二甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-(叔丁基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2,3-二氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-异丙基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2,5-二甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氯-3-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3,4-二氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、6,6-二甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氯-5-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-乙氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氯-4-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氯-6-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪。

在式 A 化合物的一些实施方案中，当 Y 为 1 个氯取代的苯基、X 为-CH₂-、且 m 和 o 都为 0 时，1 位上的手性碳原子和 2 位上的手性碳原子不同时为 S 构型或 R 构型（例如 1 位上的手性碳原子为 S 构型且 2 位上的手性碳原子为 R 构型；或者 1 位上的手性碳原子为 R 构型且 2 位上的手性碳原子为 S 构型）；当 Y 为未取代的 2-噻吩基、X 为-CH₂-、且 m 和 o 都为 0 时，1 位上的手性碳原子和 2 位上的手性碳原子同时为 S 构型或同时为 R 构型（例如 1 位和 2 位上的手性碳原子均为 S 构型；或者 1 位和 2 位上的碳原子均为 R 构型）。

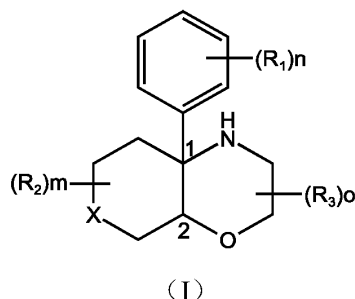
在式 A 化合物的一些实施方案中，Y 为任选被 1、2、3、4 或 5 个选自氘、氰基、C₁₋₃ 烷基和卤素的取代基取代的苯基或噻吩基。所述噻吩基可以是 2-噻吩基或 3-噻吩基。

在式 A 化合物的一些实施方案中，R₂ 选自氘或卤素。

在式 A 化合物的一些实施方案中，R₃ 选自氘或卤素。

在一些实施方案中，本发明提供下式 I 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构

体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物：



5 式中：

R_1 选自氘、 C_{1-3} 烷基或卤素；

R_2 选自氘、 C_{1-3} 烷基或卤素；

R_3 选自氘、 C_{1-3} 烷基或卤素；

n 为 0、1 或 2；

10 m 为 0、1、2 或 3；

o 为 0、1、2 或 3；

X 为 -O- 或 -CH₂-；

1 位上的手性碳原子为 S 构型或 R 构型；

2 位上的手性碳原子为 S 构型或 R 构型；

15 条件是，所述式 I 化合物不是如下化合物及其盐：(4aR,8aR)-4 α -(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aS,8aS)-4 α -(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aR,8aR)-4 α -(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪和(4aS,8aS)-4 α -(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪。

在式 I 化合物的一些实施方案中，当 n 为 1、 R_1 为氯、 X 为 -CH₂-、且 m 和 o 都为 0 时，1 位上的手性碳原子和 2 位上的手性碳原子不同时为 S 构型或 R 构型（例如

20 1 位上的手性碳原子为 S 构型且 2 位上的手性碳原子为 R 构型；或者 1 位上的手性碳原子为 R 构型且 2 位上的手性碳原子为 S 构型）。

在式 A 和 I 化合物的一些实施方案中， R_1 为卤素，更优选为 Cl。

在式 A 和 I 化合物的一些实施方案中， n 为 1；优选地， R_1 位于间位或邻位。

在式 A 和 I 化合物的一些实施方案中， m 为 0。

25 在式 A 和 I 化合物的一些实施方案中， R_2 为氘，优选 m 为 1 或 2。

在式 A 和 I 化合物的一些实施方案中， R_2 为甲基，优选 m 为 1 或 2。

在式 A 和 I 化合物的一些实施方案中, R_2 为 F; 优选地, 此时 m 为 1; 优选地, 此时 X 为 $-\text{CH}_2-$ 。

在式 A 和 I 化合物的一些实施方案中, o 为 0。

在式 A 和 I 的一些实施方案中, R_3 为氘, 优选 o 为 1 或 2。

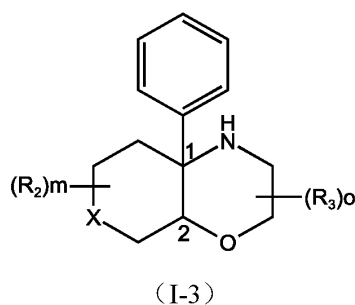
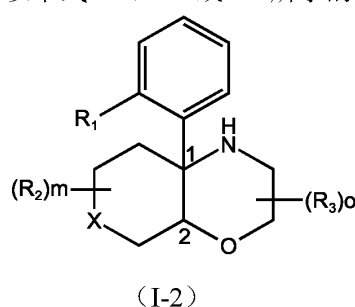
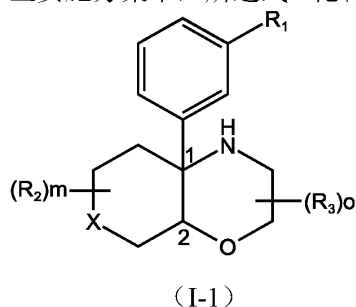
5 在式 A 和 I 的一些实施方案中, m 为 0, o 为 1 或 2, R_3 为氘。

在式 A 和 I 的一些实施方案中, X 为 O, 且 m 和 o 中至少一个不为 0, 且对应的 R_2 和 R_3 中至少一个为氘。

在式 A 化合物的一些实施方案中, Y 为未取代的噻吩基 (如 3-噻吩基), m 和 o 为 0, X 为 $-\text{CH}_2-$ 。

10 应理解, 当 X 为 $-\text{CH}_2-$, 且 m 为 1 或 2 时, X 也可以被 1 或 2 个 R_2 取代。

在一些实施方案中, 所述式 I 化合物具有以下式 I-1、I-2 或 I-3 所示的结构:



15

式中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 m 、 o 和 X 如前文任一实施方案所定义。

在式 I-1 和式 I-2 化合物的一些实施方案中, R_1 为 Cl。

在式 I-1、式 I-2 和 I-3 化合物的一些实施方案中, X 为 $-\text{CH}_2-$, 其中, 1 位的手性碳原子为 S 构型、2 位的手性碳原子为 R 构型; 或者 1 位的手性碳原子为 R 构型、2 位的手性碳原子为 S 构型。

20

在式 I-1 和式 I-2 化合物的一些实施方案中, X 为 $-\text{CH}_2-$; 优选地, R_1 为 Cl; 进一步优选地, 1 位的手性碳原子为 S 构型、2 位的手性碳原子为 R 构型; 或 1 位的手性

碳原子为 R 构型、2 位的手性碳原子为 S 构型。

在式 I-1、式 I-2 和 I-3 化合物的一些实施方案中，X 为 O，m 和 o 均为 0。优选地，此时 1 位手性碳原子和 2 位手性碳原子均为相同的构型，例如 1 位手性碳原子和 2 位手性碳原子均为 S 构型，或者 1 位手性碳原子和 2 位手性碳原子均为 R 构型。

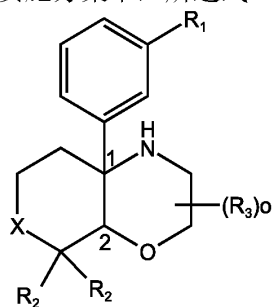
5 在式 I-1、式 I-2 和 I-3 化合物的一些实施方案中，X 为 O，m 为 1 或 2，R₂ 为氘。

在式 I-1、式 I-2 和 I-3 化合物的一些实施方案中，X 为 O，o 为 1 或 2，R₃ 为氘。

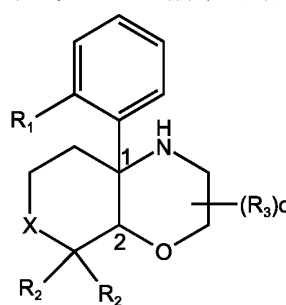
在式 I-1 和式 I-2 化合物的一些实施方案中，X 为 O 或 -CH₂-，R₁ 为 Cl，o 为 1 或 2，R₃ 为氘。

在式 I-3 化合物的一些实施方案中，X 为 -CH₂-；R₂ 为 F、m 为 1，或 R₂ 为氘、m 为 2；o 为 0。

10 在一些实施方案中，所述式 I 化合物具有以下式 I-4、I-5 所示的结构：



(I-4)



(I-5)

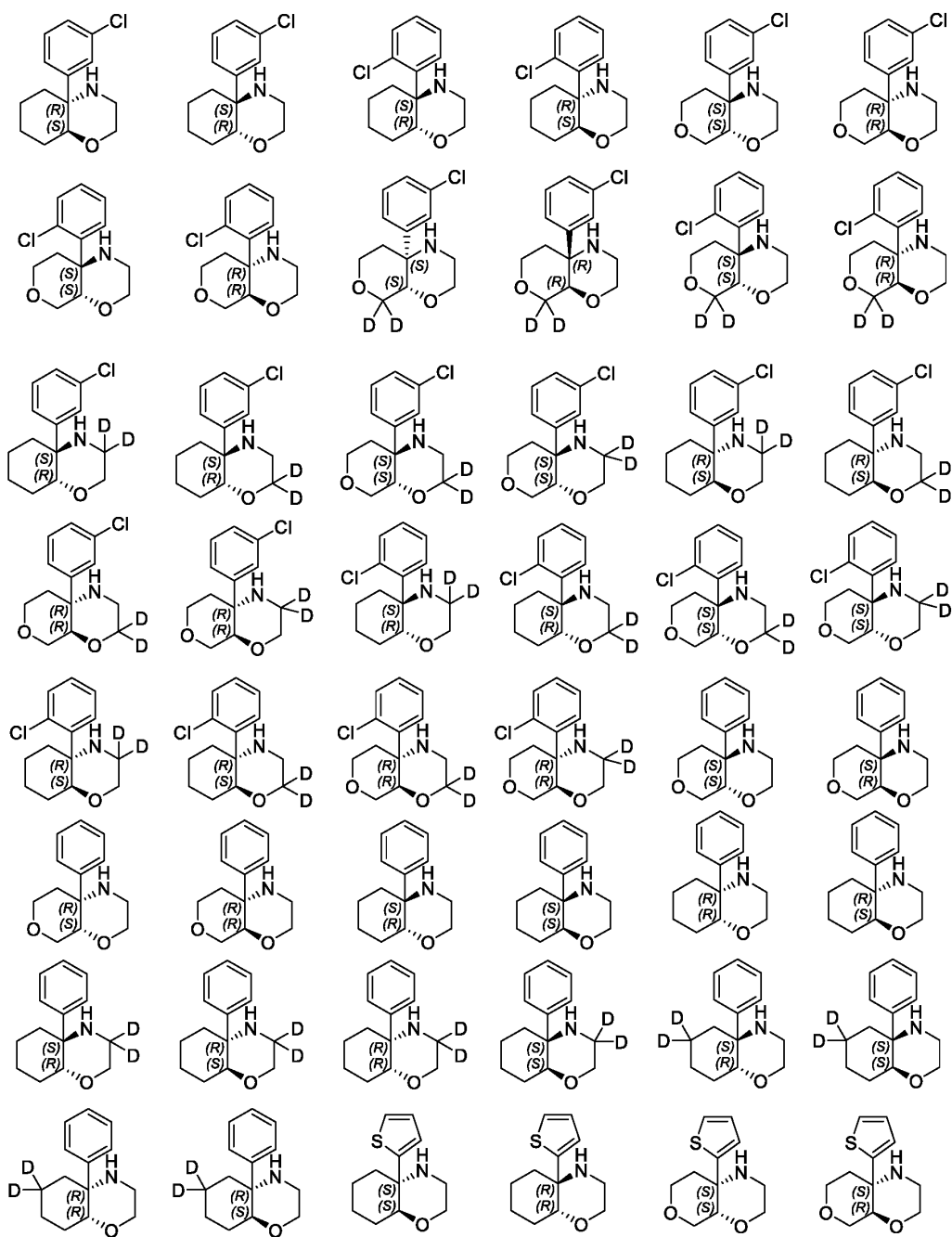
式中，R₁、R₂、R₃、m、o 和 X 如前文任一实施方案所定义。

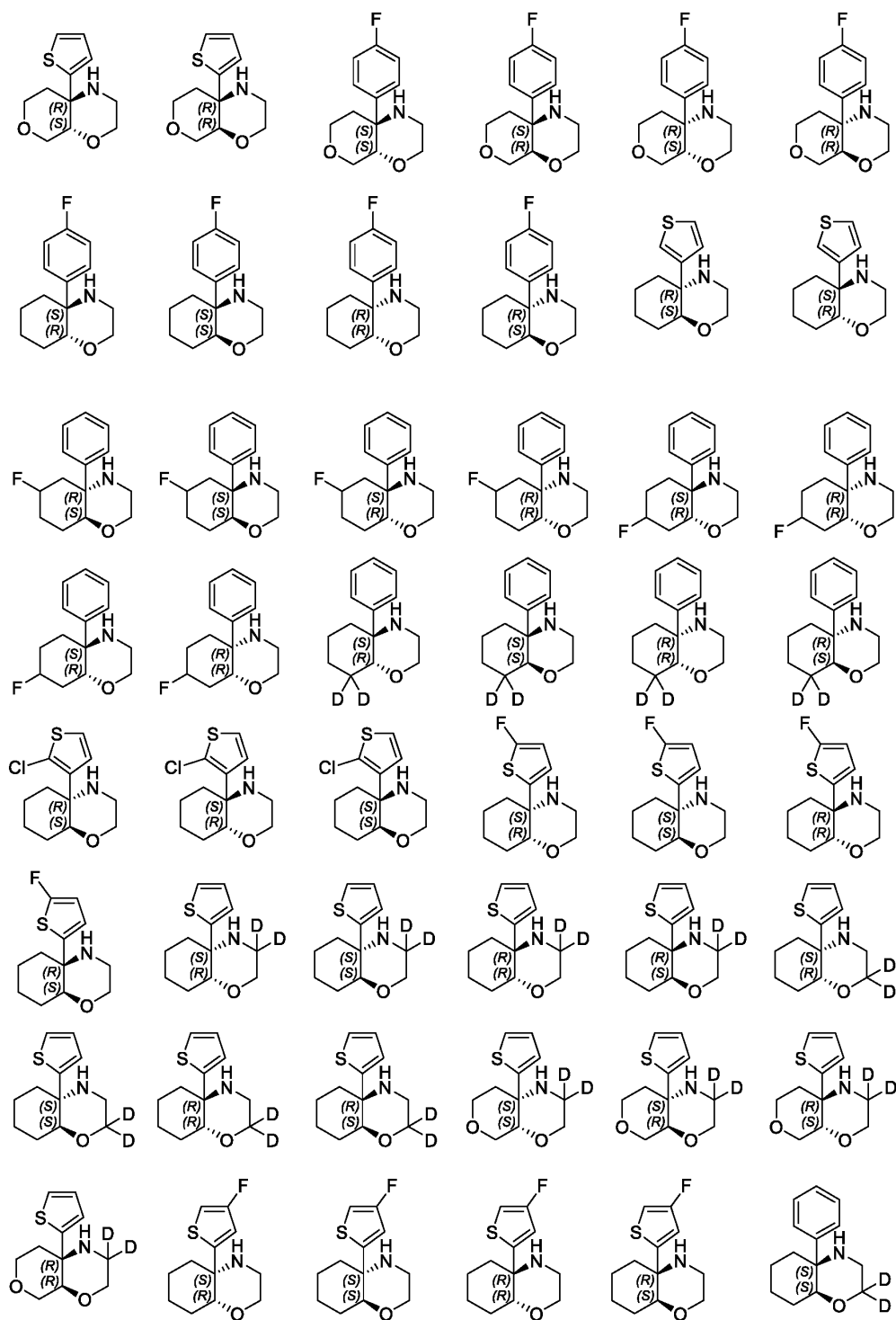
15 在式 I-4 和式 I-5 化合物的一些实施方案中，R₁ 为 Cl。

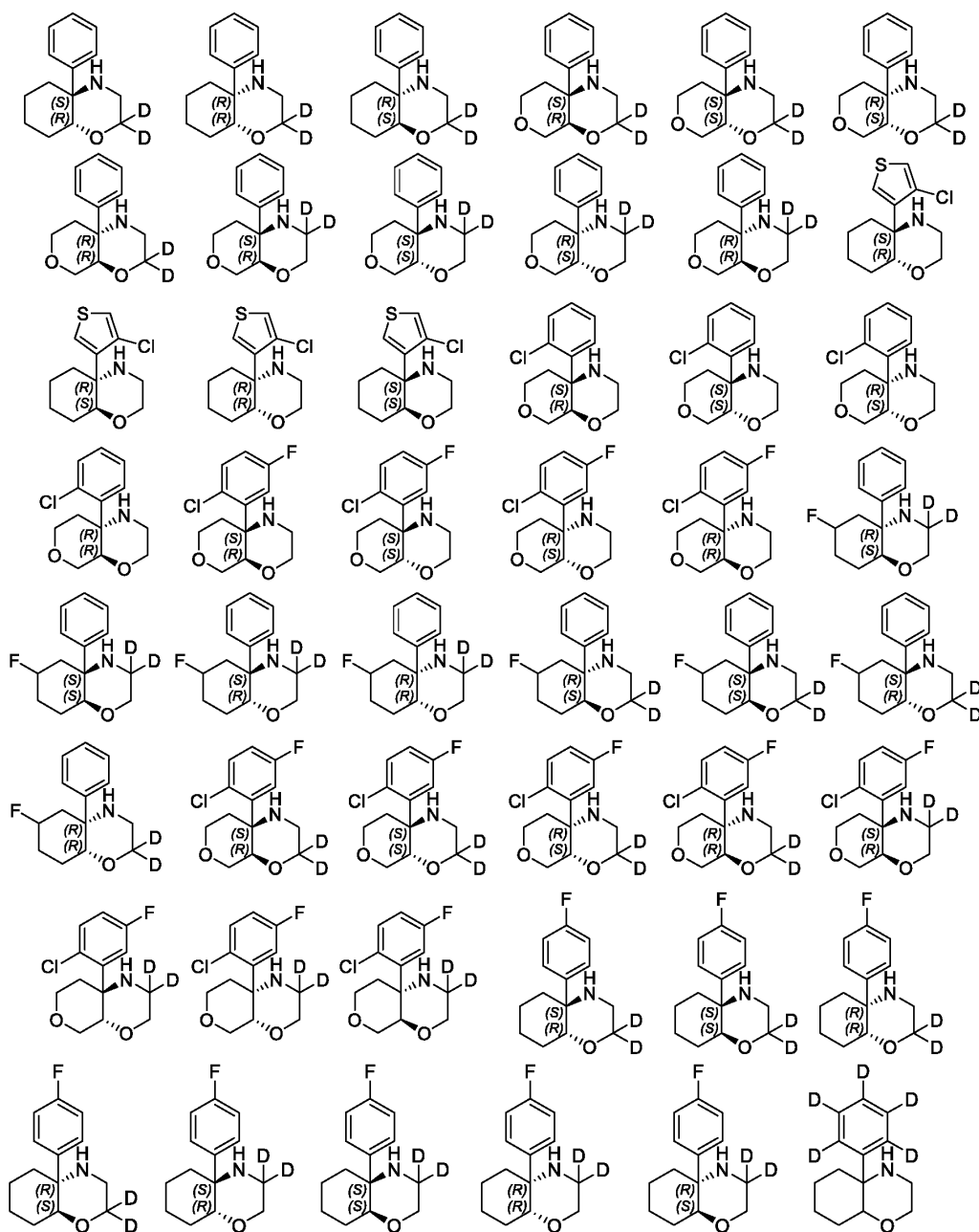
在式 I-4 和式 I-5 化合物的一些实施方案中，R₂ 为氘。

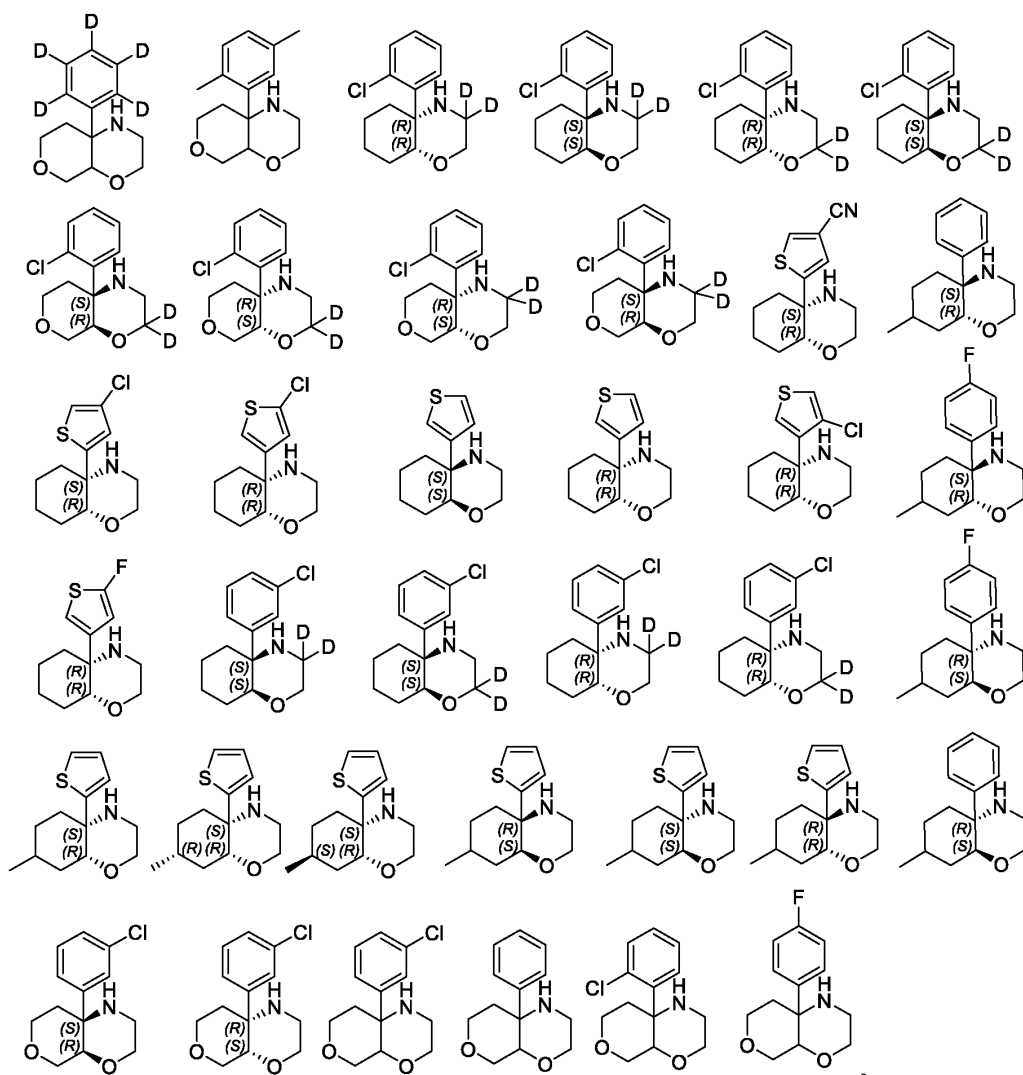
在式 I-4 和式 I-5 化合物的一些实施方案中，o 为 0。

在一些实施方案中，式 A 化合物选自下述化合物：









在一些实施方案中，本发明还提供式 A 和 I 化合物的药学上可接受的盐，包括但不限于甲酸盐、盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、草酸盐、帕莫酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、

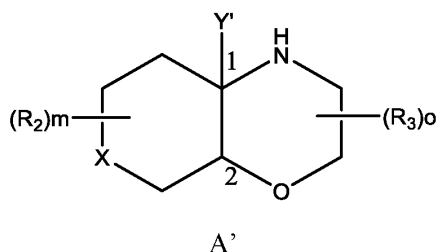
- 5 D-酒石酸盐、富马酸盐、马来酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐和苯磺酸盐中的一种或多种。

在一些实施方案中，所述式 A 化合物的药学上可接受的盐选自：

- 化合物 2 盐酸盐、化合物 2 磷酸盐、化合物 2 甲磺酸盐、化合物 2 甲酸盐、化合物 2 草酸盐、化合物 2 帕莫酸盐，化合物 3 盐酸盐、化合物 3 磷酸盐、化合物 3 甲磺酸盐、化合物 3 甲酸盐、化合物 3 草酸盐、化合物 3 帕莫酸盐、化合物 13 盐酸盐、
10 化合物 17 盐酸盐、化合物 33 盐酸盐、化合物 36 盐酸盐、化合物 34 盐酸盐、化合物

35 盐酸盐、化合物 39 盐酸盐、化合物 40 盐酸盐、化合物 45 盐酸盐、化合物 46 盐酸盐、化合物 74 盐酸盐、化合物 80 盐酸盐、化合物 96 盐酸盐、化合物 98 盐酸盐、化合物 144 盐酸盐、化合物 145 盐酸盐、化合物 158 盐酸盐、化合物 55 盐酸盐、化合物 56 盐酸盐、化合物 57 盐酸盐、化合物 58 盐酸盐、化合物 84 盐酸盐、化合物 92 5 盐酸盐、化合物 98 盐酸盐、化合物 139 盐酸盐、化合物 141 盐酸盐、化合物 155 盐酸盐、化合物 156 盐酸盐、化合物 157 盐酸盐、化合物 158 盐酸盐、化合物 159 盐酸盐、化合物 160 盐酸盐、化合物 161 盐酸盐、化合物 177 盐酸盐、化合物 178 盐酸盐、化合物 179 盐酸盐、化合物 180 盐酸盐、化合物 218 甲磺酸盐、化合物 219 甲磺酸盐、化合物 242 甲磺酸盐、化合物 243 甲磺酸盐、化合物 167a 甲磺酸盐、化合物 10 167b 甲磺酸盐、化合物 29 甲磺酸盐、化合物 32 甲磺酸盐、化合物 51 甲磺酸盐、化合物 54 甲磺酸盐、化合物 62 甲磺酸盐、化合物 68 甲磺酸盐、化合物 230 甲磺酸盐、化合物 231 甲磺酸盐、化合物 196 甲磺酸盐、化合物 199 甲磺酸盐、化合物 226 甲磺酸盐、化合物 14 甲磺酸盐、化合物 163 甲磺酸盐和化合物 164 甲磺酸盐。。

15 在一些实施方案中，本发明提供下式 A' 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物：



式中，

- 20 Y' 为任选被 6-14 元芳基取代的 C₁₋₆ 烷基，所述 6-14 元芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个卤素取代；
- R₂ 选自氘、C₁₋₃ 烷基或卤素；
- R₃ 选自氘、C₁₋₃ 烷基或卤素；
- m 为 0、1、2 或 3；
- 25 o 为 0、1、2 或 3；
- X 为 -O- 或 -CH₂-；
- 1 位上的手性碳原子为 S 构型或 R 构型；

2 位上的手性碳原子为 S 构型或 R 构型;

- 条件是, 所述式 A' 化合物不是以下化合物及其盐: (4aR,8aS)-4 α -(2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aR,8aR)-4 α -(2-氯-3-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aS,8aR)-4 α -(2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aR,8aS)-4 α -(3-甲基-2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aR,8aR)-4 α -(4-甲基-3-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aR,8aR)-4 α -(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aS,8aS)-4 α -(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aR,8aR)-4 α -(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aS,8aS)-4 α -(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2,3-二氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、6-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、6-乙基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-(三氟甲基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、8-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、5-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、7-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、3,3-二甲基-5a-苯基十氢苯并[b][1,4]奥氮平、4a-(3-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-(三氟甲氧基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-(三氟甲基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2,6-二甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-(叔丁基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2,3-二氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-异丙基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2,5-二甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氯-3-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3,4-二氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、6,6-二甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氯-5-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-乙氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氯-4-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氯-6-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪。

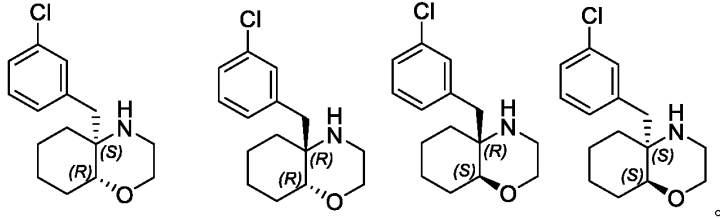
在式 A' 化合物的一些实施方案中, X 为-CH₂-。

在式 A' 化合物的一些实施方案中, m 为 0。

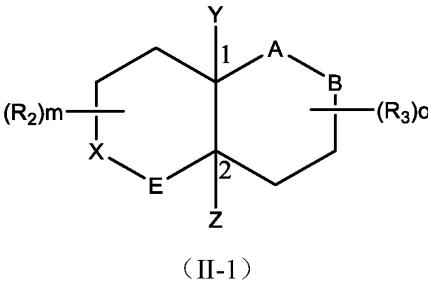
在式 A' 化合物的一些实施方案中, o 为 0。

在式 A' 化合物的一些实施方案中, Y' 为任选被 6-10 元芳基取代的 C₁₋₃ 烷基, 所述 6-10 元芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个卤素取代; 优选地, Y' 为被 6-10 元芳基取代的甲基, 所述 6-10 元芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个选自 Cl 和 F 的卤素取代; 优选地, Y' 为被苯基取代的甲基, 所述苯基任选被 1、2 或 3 个 Cl 取代。

5 在一些实施方案中, 式 A' 化合物选自下述化合物:



在一些实施方案中, 本发明提供下式 II-1 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物:



10

(II-1)

式中,

X 为-O-或-CH₂-;

E 为-O-或-CH₂-;

15

A 为-NR_a-或-CH₂-;

B 为-NR_a-或-CH₂-;

R_a 选自 H 和 C₁₋₆ 烷基;

Y 选自取代或未取代的 6-14 元芳基和取代或未取代的 5-14 元杂芳基, Y 任选被 1、2、3、4 或 5 个 R₁ 取代, 各个 R₁ 独立选自氘、氰基、C₁₋₃ 烷基和卤素, 所述 5-14 元杂芳基包括 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

20

Z 选自 H、羟基、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基;

R₂ 选自氘、C₁₋₃ 烷基或卤素;

R₃ 选自氘、C₁₋₃ 烷基或卤素;

m 为 0、1、2 或 3；

o 为 0、1、2 或 3；

1 位上的手性碳原子为 S 构型或 R 构型；

2 位上的手性碳原子为 S 构型或 R 构型。

- 5 在式 II-1 化合物的一些实施方案中，X 和 E 均为 $-\text{CH}_2-$ ；或者 X 和 E 中的一个为 $-\text{O}-$ ，另一个为 $-\text{CH}_2-$ 。

在式 II-1 化合物的一些实施方案中，A 和 B 中的一个为 $-\text{NR}_a-$ ，另一个为 $-\text{CH}_2-$ 。

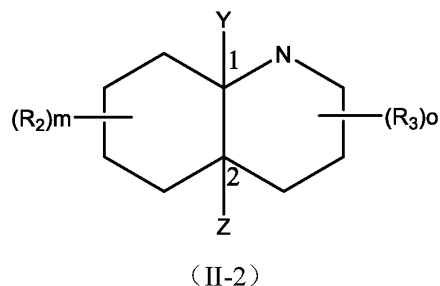
在式 II-1 化合物的一些实施方案中，Z 选自 H 和羟基。

- 在式 II-1 化合物的一些实施方案中，Y 选自取代或未取代的 6-10 元芳基和取代或未取代的 5-7 元杂芳基；优选地，Y 任选被 1、2、3、4 或 5 个卤素取代；优选地，所述卤素选自 Cl 和 F。

在式 II-1 化合物的一些实施方案中，m 为 0。

在式 II-1 化合物的一些实施方案中，o 为 0。

- 15 在一些实施方案中，本发明提供下式 II-2 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物：



式中，

- 20 Y 选自取代或未取代的 6-14 元芳基和取代或未取代的 5-14 元杂芳基，Y 任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_1 取代，各个 R_1 独立选自氘、氰基、 C_{1-3} 烷基和卤素，所述 5-14 元杂芳基包括 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子；

Z 选自羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基；

R_2 选自氘、 C_{1-3} 烷基或卤素；

- 25 R_3 选自氘、 C_{1-3} 烷基或卤素；

m 为 0、1、2 或 3；

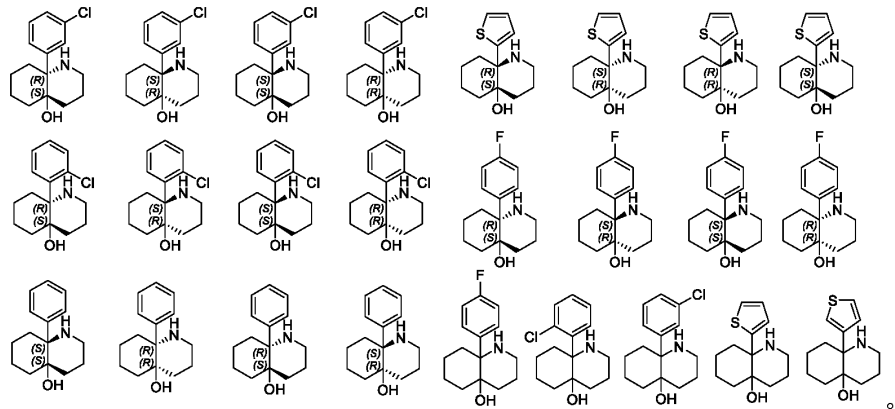
o 为 0、1、2 或 3；
1 位上的手性碳原子为 S 构型或 R 构型；
2 位上的手性碳原子为 S 构型或 R 构型。
在式 II-2 化合物的一些实施方案中，Z 为羟基。

5 在式 II-2 化合物的一些实施方案中，Y 选自取代或未取代的 6-10 元芳基和取代或未取代的 5-7 元杂芳基；优选地，Y 任选被 1、2、3、4 或 5 个卤素取代；优选地，所述卤素选自 Cl 和 F。

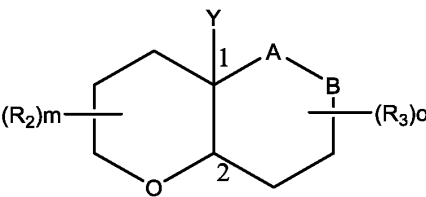
在式 II-2 化合物的一些实施方案中，m 为 0。

在式 II-2 化合物的一些实施方案中，o 为 0。

10 在一些实施方案中，式 II-2 化合物选自下述化合物：



在一些实施方案中，本发明提供下式 II-3 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物：



(II-3)

式中，

A 为-NR_a-或-CH₂-；

B 为-NR_a-或-CH₂-；

20 R_a 选自 H 和 C₁₋₆ 烷基；

Y 选自取代或未取代的 6-14 元芳基和取代或未取代的 5-14 元杂芳基, Y 任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_1 取代, 各个 R_1 独立选自氘、氰基、 C_{1-3} 烷基和卤素, 所述 5-14 元杂芳基包括 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

R_2 选自氘、 C_{1-3} 烷基或卤素;

5 R_3 选自氘、 C_{1-3} 烷基或卤素;

m 为 0、1、2 或 3;

o 为 0、1、2 或 3;

1 位上的手性碳原子为 S 构型或 R 构型;

2 位上的手性碳原子为 S 构型或 R 构型。

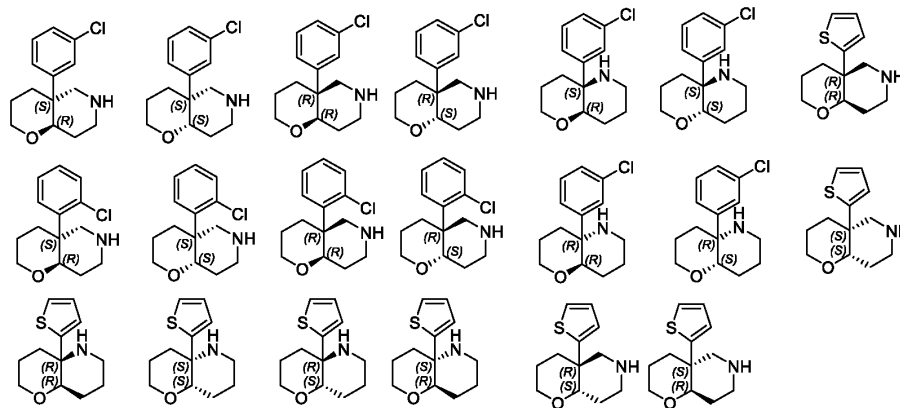
10 在式 II-3 化合物的一些实施方案中, A 和 B 中的一个为 $-NR_a-$, 另一个为 $-CH_2-$ 。

在式 II-3 化合物的一些实施方案中, Y 选自取代或未取代的 6-10 元芳基和取代或未取代的 5-7 元杂芳基; 优选地, Y 任选被 1、2、3、4 或 5 个卤素取代; 优选地, 所述卤素选自 Cl 和 F。

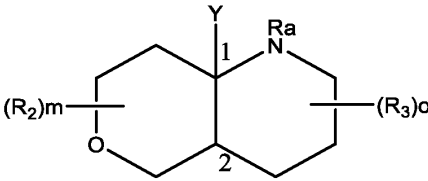
在式 II-3 化合物的一些实施方案中, m 为 0。

15 在式 II-3 化合物的一些实施方案中, o 为 0。

在一些实施方案中, 式 II-3 化合物选自下述化合物:



20 在一些实施方案中, 本发明提供下式 II-4 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物:



(II-4)

R_a选自H和C₁₋₆烷基；

Y选自取代或未取代的6-14元芳基和取代或未取代的5-14元杂芳基，Y任选被1、2、3、4或5个R₁取代，各个R₁独立选自氘、氰基、C₁₋₃烷基和卤素，所述5-14元杂芳基包括1、2、3或4个选自N、O和S的杂原子；

R₂选自氘、C₁₋₃烷基或卤素；

R₃选自氘、C₁₋₃烷基或卤素；

m为0、1、2或3；

10 o为0、1、2或3；

1位上的手性碳原子为S构型或R构型；

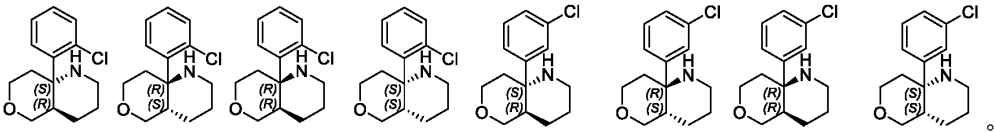
2位上的手性碳原子为S构型或R构型。

在式II-4化合物的一些实施方案中，Y选自取代或未取代的6-10元芳基和取代或未取代的5-7元杂芳基；优选地，Y任选被1、2、3、4或5个卤素取代；优选地，15 所述卤素选自Cl和F。

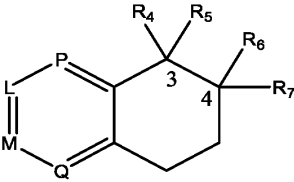
在式II-4化合物的一些实施方案中，m为0。

在式II-4化合物的一些实施方案中，o为0。

在一些实施方案中，式II-4化合物选自下述化合物：



20 在一些实施方案中，本发明还提供下式III化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物：



(III)

式中，

L、M、P 和 Q 各自独立选自 N 和 CH；

- 5 R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 各自独立选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-NR_bR_c、取代或未取代的 6-14 元芳基和取代或未取代的 5-14 元杂芳基，所述 6-14 元芳基和所述 5-14 元杂芳基任选被选自卤素、氖、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基的基团取代，所述 5-14 元杂芳基包括 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子；R₄ 还选自氧代，条件是 R₅ 不存在；R₆ 还选自氧代，条件是 R₇ 不存在；

R_b 和 R_c 各自独立选自 H 和 C₁₋₆ 烷基；

- 10 3 位或 4 位上的碳原子为手性碳原子，所述手性碳原子为 S 构型或 R 构型。

在式 III 化合物的一些实施方案中，R₄ 为氧代，R₅ 不存在，R₆ 和 R₇ 各自独立选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-NR_bR_c、取代或未取代的 6-14 元芳基和取代或未取代的 5-14 元杂芳基；或者

- 15 R₆ 为氧代，R₇ 不存在，R₄ 和 R₅ 各自独立选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-NR_bR_c、取代或未取代的 6-14 元芳基和取代或未取代的 5-14 元杂芳基。

在式 III 化合物的一些实施方案中，P 为 CH。

在式 III 化合物的一些实施方案中，Q 为 CH。

在式 III 化合物的一些实施方案中，L 和 M 中的一个为 CH，另一个为 N。

- 20 在式 III 化合物的一些实施方案中，M 为 N；L 为 CH；P 为 CH；Q 为 CH；R₄ 为氧代，R₇ 不存在，R₄ 和 R₅ 各自独立选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-NR_bR_c、取代或未取代的 6-14 元芳基和取代或未取代的 5-14 元杂芳基。

在式 III 化合物的一些实施方案中，M 为 N；L 为 CH；P 为 CH；Q 为 CH；R₄ 为氧代，R₅ 不存在，R₆ 和 R₇ 各自独立选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-NR_bR_c、取代或未取代的 6-14 元芳基和取代或未取代的 5-14 元杂芳基。

- 25 在式 III 化合物的一些实施方案中，M 为 CH；L 为 N；P 为 CH；Q 为 CH；R₄ 为氧代，R₅ 不存在，R₆ 和 R₇ 各自独立选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-NR_bR_c、取代或未取代的 6-14 元芳基和取代或未取代的 5-14 元杂芳基。

在式 III 化合物的一些实施方案中，M 为 CH；L 为 N；P 为 CH；Q 为 CH；R₆ 为氧代，R₇ 不存在，R₄ 和 R₅ 各自独立选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-NR_bR_c、取代或

未取代的 6-14 元芳基和取代或未取代的 5-14 元杂芳基。

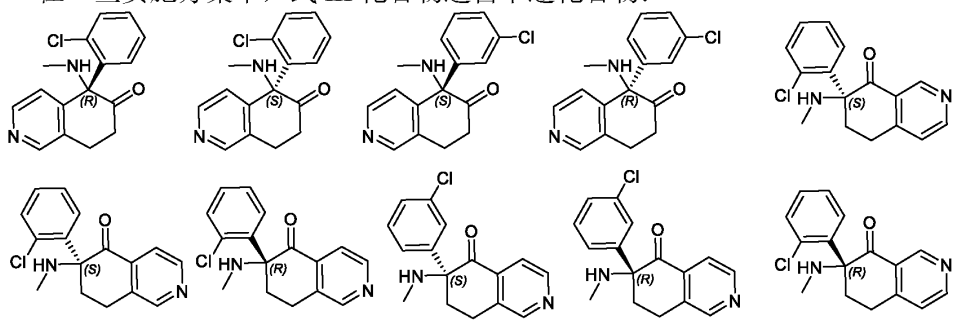
- 在式 III 化合物的一些实施方案中， R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立选自 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR_bR_c$ 、取代或未取代的 6-14 元芳基和取代或未取代的 5-14 元杂芳基； R_4 还选自氧代，条件是 R_5 不存在； R_6 还选自氧代，条件是 R_7 不存在。在一些实施方案中， R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立选自 $-NR_bR_c$ 和取代或未取代的 6-14 元芳基； R_4 还选自氧代，条件是 R_5 不存在； R_6 还选自氧代，条件是 R_7 不存在。在一些实施方案中， R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立选自 $-NR_bR_c$ 和任选被 1、2、3 或 4 个选自卤素、 C_{1-6} 烷基和氘的取代基取代的 6-10 元芳基； R_4 还选自氧代，条件是 R_5 不存在； R_6 还选自氧代，条件是 R_7 不存在。

- 10 在式 III 化合物的一些实施方案中， R_4 和 R_5 各自独立选自 $-NR_bR_c$ 和任选被 1、2、3 或 4 个选自卤素、 C_{1-6} 烷基和氘的取代基取代的 6-10 元芳基， R_6 为氧代， R_7 不存在；或者

R_6 和 R_7 各自独立选自 $-NR_bR_c$ 和任选被 1、2、3 或 4 个选自卤素、 C_{1-6} 烷基和氘的取代基取代的 6-10 元芳基， R_4 为氧代， R_5 不存在。

- 15 在式 III 化合物的一些实施方案中， R_b 和 R_c 各自独立选自 H 和 C_{1-3} 烷基；优选地， R_b 和 R_c 一个为 H，另一个为 C_{1-3} 烷基。

在一些实施方案中，式 III 化合物选自下述化合物：



20 III. 化合物的制备

本发明的化合物可以类似与本申请实施例 1~25 所述的反应流程制备得到。

IV. 化合物的盐型数据

本发明提供化合物 2 盐酸盐晶型 A，其 X-射线粉末衍射图谱在下列 20 角中的至

少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处、至少 7 处、至少 8 处、至少 9 处、至少 10 处、至少 11 处、至少 12 处或全部 13 处存在特征峰： $6.79^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $11.44^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $13.15^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $14.44^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.00^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $16.36^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $17.16^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $20.59^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $23.38^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $24.11^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $24.30^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $25.74^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $26.72^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

5 在一些实施方案中，所述晶型 A 至少在以下 2θ 角处存在特征峰： $14.44^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $17.16^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $20.59^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $23.38^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并任选在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处、至少 7 处、至少 8 处或全部 9 处存在特征峰： $6.79^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $11.44^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $13.15^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.00^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $16.36^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $24.11^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $24.30^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $25.74^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $26.72^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

10 在一些实施方案中，所述晶型 A 至少在以下 2θ 角处存在特征峰： $14.44^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $17.16^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $20.59^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $23.38^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处或全部 6 处存在特征峰： $11.44^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.00^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $16.36^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $24.11^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $24.30^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $26.72^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并任选在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处或全部 3 处存在特征峰： $6.79^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $13.15^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $25.74^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

上述化合物 2 盐酸盐晶型 A 的 XRPD 图谱如图 1 所示。

上述化合物 2 盐酸盐晶型 A 的 XRPD 图谱解析数据如表 1 所示。

表 1：化合物 2 盐酸盐 A 晶型的 XRPD 图谱解析数据

编号	$2\theta(^{\circ})$	强度	相对强度 (%)	编号	$2\theta(^{\circ})$	强度	相对强度 (%)
1	6.789	244.28	10.2	9	20.585	2111.91	96.7
2	11.439	210.58	8.8	10	23.377	2190.92	100.0
3	13.150	108.45	4.0	11	24.105	331.32	13.7
4	14.437	1901.9	87.0	12	24.296	329.56	13.7
5	14.998	463.05	20.1	13	25.741	278.11	11.5
6	16.359	299.67	12.6	14	26.718	388.70	16.7
7	17.155	809.24	36.2	15	29.539	187.07	7.3
8	17.548	222.59	9.0	16	34.696	482.40	21.0

上述化合物 2 盐酸盐 A 晶型的差示扫描量热曲线未检测到吸收峰。

20 上述化合物 2 盐酸盐 A 晶型的热重分析曲线中起始失重温度约 205.5°C 。

上述化合物 2 盐酸盐 A 晶型的 DSC 和 TGA 叠图如图 2 所示。

本发明提供化合物 2 磷酸盐 B 晶型，其 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处、至少 7 处、至少 8 处、至少 9 处、至少 10

处、至少 11 处或全部 12 处存在特征峰： $5.48^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $10.96^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $12.32^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $13.49^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $14.83^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.44^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $16.50^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $18.48^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $20.63^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $22.49^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $22.92^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $27.64^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

5 在一些实施方案中，所述晶型 B 至少在以下 2θ 角处存在特征峰： $5.48^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $18.48^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $22.49^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $22.92^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并任选在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处、至少 7 处或全部 8 处存在特征峰： $10.96^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $12.32^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $13.49^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $14.83^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.44^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $16.50^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $20.63^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $27.64^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

10 在一些实施方案中，所述晶型 B 至少在以下 2θ 角处存在特征峰： $5.48^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $18.48^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $22.49^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $22.92^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处或全部 5 处存在特征峰： $13.49^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.44^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $16.50^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $20.63^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $27.64^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并任选在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处或全部 3 处存在特征峰： $10.96^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $12.32^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $14.83^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

上述化合物 2 磷酸盐 B 晶型的 XRPD 图谱如图 3 所示。

15 上述化合物 2 磷酸盐 B 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表 2 所示。

表 2：化合物 2 磷酸盐 B 晶型的 XRPD 图谱解析数据

编号	$2\theta(^{\circ})$	强度	相对强度 (%)	编号	$2\theta(^{\circ})$	强度	相对强度 (%)
1	5.477	5033.32	100.0	9	20.627	698.80	13.0
2	10.960	140.76	2.3	10	21.168	326.80	5.5
3	12.318	162.93	2.6	11	22.489	900.29	16.9
4	13.490	309.58	5.5	12	22.923	1313.07	25.2
5	14.830	520.78	9.7	13	25.330	311.26	5.2
6	15.438	565.86	10.5	14	27.198	348.77	6.0
7	16.499	461.12	8.4	15	27.642	546.22	10.0
8	18.481	1415.12	27.4				

上述化合物 2 磷酸盐 B 晶型的差示扫描量热曲线在 $119.4 \pm 3.0^{\circ}\text{C}$ 有一个吸热峰的起始点，在 $181.1 \pm 3.0^{\circ}\text{C}$ 有另一个吸热峰的起始点。

上述化合物 2 磷酸盐 B 晶型的热重分析曲线在 $150.0 \pm 3.0^{\circ}\text{C}$ 失重达 2.87%。

20 上述化合物 2 磷酸盐 B 晶型的 DSC 和 TGA 叠图如图 4 所示。

本发明提供化合物 2 甲磺酸盐 C 晶型，其 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处、至少 7 处、至少 8 处、至少 9 处或全部

10 处存在特征峰： $8.05^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $9.71^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $12.00^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $13.91^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $14.37^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.03^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $16.18^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $18.49^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $22.65^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $24.42^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

5 在一些实施方案中，所述晶型 C 至少在以下 2θ 角处存在特征峰： $8.05^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $14.37^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $16.18^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $18.49^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $22.65^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并任选在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处或全部 5 处存在特征峰： $9.71^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $12.00^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $13.91^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.03^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $24.42^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

10 在一些实施方案中，所述晶型 C 至少在以下 2θ 角处存在特征峰： $8.05^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $14.37^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $16.18^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $18.49^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $22.65^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处或全部 3 处存在特征峰： $13.91^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.03^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $24.42^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并任选在以下 2θ 角中的任意 1 处或全部 2 处存在特征峰： $9.71^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $12.00^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

15 在一些实施方案中，所述晶型 C 至少在以下 2θ 角处存在特征峰： $8.05^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $14.37^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $16.18^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $18.49^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处或全部 4 处存在特征峰： $13.91^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.03^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $22.65^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $24.42^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并任选在以下 2θ 角中的任意 1 处或全部 2 处存在特征峰： $9.71^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $12.00^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

上述化合物 2 甲磺酸盐 C 晶型的 XRPD 图谱如图 5 所示。

上述化合物 2 甲磺酸盐 C 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表 3 所示。

表 3：化合物 2 甲磺酸盐 C 晶型的 XRPD 图谱解析数据

编号	$2\theta(^{\circ})$	强度	相对强度 (%)	编号	$2\theta(^{\circ})$	强度	相对强度 (%)
1	8.047	1593.31	29.7	9	18.491	3047.90	57.2
2	9.711	108.54	1.5	10	18.857	324.95	5.4
3	11.997	247.19	4.2	11	21.508	422.86	7.4
4	13.906	307.80	5.3	12	21.739	479.72	8.5
5	14.373	470.03	8.3	13	22.652	745.60	13.5
6	15.032	470.06	8.2	14	24.420	946.06	17.2
7	16.184	5299.34	100.0	15	28.470	280.69	4.7
8	16.517	400.36	6.7	16	32.770	569.56	10.3

20 上述化合物 2 甲磺酸盐 C 晶型的差示扫描量热曲线在 $186.9 \pm 3.0^{\circ}\text{C}$ 有一个吸热峰的起始点。

上述化合物 2 甲磺酸盐 C 晶型的热重分析曲线中起始失重温度约 259.9°C 。

上述化合物 2 甲磺酸盐 C 晶型的 DSC 和 TGA 叠图如图 6 所示。

本发明提供化合物**2**甲磺酸盐**D**晶型，其X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的至少3处、至少4处、至少5处、至少6处、至少7处、至少8处、至少9处、至少10处或全部11处存在特征峰： $6.28^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $11.33^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $12.13^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $12.53^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $14.80^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $17.14^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $18.08^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $20.54^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $21.46^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $22.70^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $23.37^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $23.93^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $24.66^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $26.09^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

在一些实施方案中，所述晶型**D**至少在以下 2θ 角处存在特征峰： $12.13^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $14.80^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $20.54^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $23.37^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $26.09^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并任选在以下 2θ 角中的至少1处、至少2处、至少3处、至少4处、至少5处、至少6处、至少7处、至少8处或全部9处存在特征峰： $6.28^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $11.33^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $12.53^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $17.14^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $18.08^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $21.46^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $22.70^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $23.93^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，和 $24.66^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

在一些实施方案中，所述晶型**D**至少在以下 2θ 角处存在特征峰： $12.13^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $14.80^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $20.54^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $23.37^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $26.09^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并在以下 2θ 角中的至少1处、至少2处、至少3处或全部4处存在特征峰： $17.14^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $18.08^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $22.70^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $24.66^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，任选在以下 2θ 角中的至少1处、至少2处、至少3处、至少4处或全部5处存在特征峰： $6.28^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $11.33^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $12.53^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $21.46^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $23.93^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

上述化合物**2**甲磺酸盐**D**晶型的XRPD图谱如图7所示。

上述化合物**2**甲磺酸盐**D**晶型的XRPD图谱解析数据如表4所示。

表 4：化合物**2**甲磺酸盐**D**晶型的XRPD图谱解析数据

编号	$2\theta(^{\circ})$	强度	相对强度 (%)	编号	$2\theta(^{\circ})$	强度	相对强度 (%)
1	6.284	658.40	7.8	14	23.369	2251.74	30.3
2	11.328	871.34	11.3	15	23.932	1525.94	19.9
3	12.133	1958.21	26.9	16	24.434	1197.59	15.2
4	12.528	927.38	12.0	17	24.664	1661.13	22.0
5	13.710	875.92	11.3	18	25.528	469.21	4.8
6	14.800	7049.92	100.0	19	26.092	2657.40	36.3
7	17.143	1527.61	20.5	20	26.499	965.82	12.0
8	18.076	1831.36	24.8	21	27.430	950.75	12.0
9	18.811	1100.11	14.3	22	29.137	592.92	7.1
10	20.541	4401.86	61.7	23	29.306	690.21	8.5
11	21.269	791.31	9.7	24	30.420	415.13	4.6

12	21.462	1383.06	18.2	25	31.911	736.95	9.2
13	22.695	1464.56	19.1	26	36.119	487.47	5.6

上述化合物 **2** 甲磺酸盐 D 晶型的差示扫描量热曲线在 $136.4 \pm 3.0^\circ\text{C}$ 有一个吸热峰的起始点, 在 $185.6 \pm 3.0^\circ\text{C}$ 有另一个吸热峰的起始点。

上述化合物 **2** 甲磺酸盐 D 晶型的热重分析曲线在 $155.0 \pm 3.0^\circ\text{C}$ 失重达 7.76%。

上述化合物 2 甲磺酸盐 D 晶型的 DSC 如图 8 所示, TGA 如图 9 所示。

5

本发明提供化合物**2**甲磺酸盐E晶型,其X-射线粉末衍射图谱在下列2 θ 角中的至少3处、至少4处、至少5处、至少6处、至少7处、至少8处、至少9处、至少10处、至少11处、至少12处、至少13处或全部14处存在特征峰: $6.24^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $8.16^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $12.13^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $12.47^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $14.48^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $14.81^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $16.30^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $17.15^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $18.60^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $20.53^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $21.45^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $21.62^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $22.75^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $26.08^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

15 在一些实施方案中,所述晶型 E 至少在以下 2θ 角处存在特征峰: $14.81^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $16.30^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $18.60^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $22.75^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, 并任选在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处、至少 7 处、至少 8 处、至少 9 处或全部 10 处存在特征峰: $6.24^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $8.16^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $12.13^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $12.47^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $14.48^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $17.15^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $20.53^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $21.45^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $21.62^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $26.08^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

在一些实施方案中，所述晶型 E 至少在以下 2θ 角处存在特征峰： $14.81^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $16.30^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $18.60^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $22.75^\circ \pm 0.20^\circ$ ，并在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处或全部 6 处存在特征峰： $12.13^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $14.48^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $17.15^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $20.53^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $21.45^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $21.62^\circ \pm 0.20^\circ$ ，任选地在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处或全部 4 处存在特征峰： $6.24^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $8.16^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $12.47^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $26.08^\circ \pm 0.20^\circ$ 。

上述化合物**2**甲磺酸盐E晶型的XRPD图谱如图10所示。

25 上述化合物 2 甲磺酸盐 E 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表 5 所示。

表 5: 化合物 2 甲磺酸盐 E 晶型的 XRPD 图谱解析数据

编号	2θ(°)	强度	相对强度 (%)	编号	2θ(°)	强度	相对强度 (%)
----	-------	----	-------------	----	-------	----	-------------

1	6.243	174.33	5.5	17	18.967	329.05	10.6
2	8.161	353.81	13.0	18	20.531	1182.93	47.5
3	9.804	178.13	5.4	19	21.452	604.85	22.2
4	11.333	173.48	5.3	20	21.617	784.44	30.1
5	12.130	529.10	20.6	21	21.846	450.07	15.6
6	12.469	296.14	10.4	22	22.749	1231.03	49.6
7	13.725	201.47	5.8	23	23.358	528.50	18.7
8	14.008	215.18	6.2	24	23.949	332.21	10.1
9	14.481	444.73	16.0	25	24.594	459.34	15.8
10	14.816	1848.02	77.0	26	26.084	504.66	18.1
11	15.126	444.90	15.9	27	27.498	272.79	8.3
12	16.305	979.357	39.2	28	28.582	269.31	8.4
13	16.625	433.86	15.4	29	29.581	307.94	9.9
14	17.151	541.46	20.1	30	31.925	207.50	5.9
15	18.053	389.98	13.4	31	35.991	188.55	4.9
16	18.597	2381.76	100.0				

上述化合物**2** 甲磺酸盐 E 晶型的差示扫描量热曲线在 $86.3 \pm 3.0^{\circ}\text{C}$ 有一个吸热峰的起始点，在 $187.7 \pm 3.0^{\circ}\text{C}$ 有另一个吸热峰的起始点。

上述化合物**2** 甲磺酸盐 E 晶型的热重分析曲线在 $105.0 \pm 3.0^{\circ}\text{C}$ 失重达 2.53%。

上述化合物**2** 甲磺酸盐 E 晶型的 DSC 如图 11 所示，TGA 如图 12 所示。

5

本发明提供化合物**2** 甲酸盐 F 晶型，其 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处、至少 7 处、至少 8 处、至少 9 处或全部 10 处存在特征峰： $5.85^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $11.35^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $11.79^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $12.99^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $13.53^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.89^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $17.34^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $22.37^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $22.87^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $23.76^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

10 在一些实施方案中，所述晶型 F 至少在以下 2θ 角处存在特征峰： $11.35^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $13.53^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $23.76^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并任选在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处或全部 7 处存在特征峰： $5.85^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $11.79^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $12.99^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.89^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $17.34^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $22.37^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $22.87^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

15 在一些实施方案中，所述晶型 F 至少在以下 2θ 角处存在特征峰： $11.35^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $13.53^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $23.76^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处或全部 5 处存在特征峰： $11.79^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $12.99^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.89^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $17.34^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $22.87^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并任选在以下 2θ 角中的任意一处或全部两处存在特征峰： $5.85^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $22.37^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

上述化合物**2** 甲酸盐 F 晶型的 XRPD 图谱如图 13 所示。

上述化合物 2 甲酸盐 F 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表 6 所示：

表 6：化合物 2 甲酸盐 F 晶型的 XRPD 图谱解析数据

编号	2θ(°)	强度	相对强度 (%)	编号	2θ(°)	强度	相对强度 (%)
1	5.848	246.72	9.6	12	19.080	199.56	7.5
2	10.148	86.06	2.7	13	19.599	151.22	5.4
3	11.349	599.77	25.5	14	20.958	182.84	6.8
4	11.785	518.36	21.7	15	21.483	169.18	6.0
5	12.283	221.61	8.3	16	22.336	283.33	10.7
6	12.988	236.52	9.0	17	22.870	497.91	20.2
7	13.531	688.64	29.3	18	23.129	225.39	7.9
8	14.185	208.90	7.9	19	23.762	2276.64	100.0
9	15.885	503.26	21.2	20	25.541	173.97	6.0
10	17.341	383.87	15.7	21	26.799	197.84	7.3
11	17.853	198.33	7.3				

上述化合物 2 甲酸盐 F 晶型的差示扫描量热曲线在 $116.8 \pm 3.0^{\circ}\text{C}$ 有一个吸热峰的开始点。

上述化合物 2 甲酸盐 F 晶型的热重分析曲线中起始失重温度约 107.0°C 。

上述化合物 2 甲酸盐 F 晶型的 DSC 和 TGA 叠图如图 14 所示。

本发明提供化合物 2 草酸盐 L 晶型，其 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处、至少 7 处、至少 8 处或全部 9 处存在特征峰： $9.43^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $11.11^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.61^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $18.98^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $19.42^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $23.17^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $26.30^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $29.92^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $31.69^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

在一些实施方案中，所述晶型 L 至少在以下 2θ 角处存在特征峰： $9.43^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.61^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $26.30^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并任选在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处或全部 6 处存在特征峰： $11.11^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $18.98^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $19.42^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $23.17^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $29.92^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $31.69^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

在一些实施方案中，所述晶型 L 至少在以下 2θ 角处存在特征峰： $9.43^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.61^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $26.30^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处或全部 4 处存在特征峰： $18.98^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $19.42^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $23.17^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $29.92^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并任选在以下 2θ 角中的任意一处或全部两处存在特征峰： $11.11^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $31.69^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

上述化合物 2 草酸盐 L 晶型的 XRPD 图谱如图 15 所示。

上述化合物 2 草酸盐 L 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表 7 所示：

表 7：化合物 2 草酸盐 L 晶型的 XRPD 图谱解析数据

编号	2 θ (°)	强度	编号	2 θ (°)	强度
1	7.439	190.58	11	26.305	909.74
2	9.437	763.31	12	27.361	329.98
3	11.116	462.50	13	29.404	224.83
4	15.612	948.91	14	29.924	543.04
5	18.980	646.09	15	31.696	959.19
6	19.420	718.63	16	32.465	192.48
7	20.757	473.67	17	33.297	219.08
8	23.176	556.60	18	33.922	241.78
9	23.516	427.95	19	37.418	168.42
10	25.067	441.01			

本发明提供化合物 2 帕莫酸盐 M 晶型，其 X-射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角中的至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处或全部 6 处存在特征峰：5.35° $\pm$ 0.20°，6.49° $\pm$ 0.20°，10.00° $\pm$ 0.20°，10.75° $\pm$ 0.20°，12.51° $\pm$ 0.20°和 21.01° $\pm$ 0.20°。

上述化合物 2 帕莫酸盐 M 晶型的 XRPD 图谱如图 16 所示。

上述化合物 2 帕莫酸盐 M 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表 8 所示：

表 8：化合物 2 帕莫酸盐 M 晶型的 XRPD 图谱解析数据

编号	2 θ (°)	强度	编号	2 θ (°)	强度
1	5.348	541.81	7	12.841	413.23
2	5.881	216.38	8	14.338	369.26
3	6.491	354.00	9	16.061	355.26
4	10.006	291.08	10	21.014	504.39
5	10.751	505.51	11	24.832	305.11
6	12.501	466.43	12	25.122	261.54

10 本发明提供化合物 3 盐酸盐 G 晶型，其 X-射线粉末衍射图谱在下列 2 θ 角中的至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处、至少 7 处、至少 8 处、至少 9 处、至少 10 处、至少 11 处、至少 12 处、至少 13 处、至少 14 处、至少 15 处或全部 16 处存在特征峰：6.18° $\pm$ 0.20°，8.52° $\pm$ 0.20°，10.42° $\pm$ 0.20°，10.96° $\pm$ 0.20°，11.42° $\pm$ 0.20°，12.45° $\pm$ 0.20°，13.57° $\pm$ 0.20°，14.15° $\pm$ 0.20°，17.14° $\pm$ 0.20°，19.42° $\pm$ 0.20°，20.02° $\pm$ 0.20°，20.46° $\pm$ 0.20°，23.41° $\pm$ 0.20°，24.50° $\pm$ 0.20°，24.88° $\pm$ 0.20°和 26.74° $\pm$ 0.20°。

在一些实施方案中，所述晶型 G 至少在以下 2 θ 角处存在特征峰：6.18° $\pm$ 0.20°，11.42° $\pm$ 0.20°，12.45° $\pm$ 0.20°，20.02° $\pm$ 0.20°和 23.41° $\pm$ 0.20°，并任选在以下 2 θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处、至少 7 处、至

少 8 处、至少 9 处、至少 10 处或全部 11 处存在特征峰： $8.52^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $10.42^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $10.96^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $13.57^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $14.15^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $17.14^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $19.42^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $20.46^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $24.50^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $24.88^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $26.74^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

5 在一些实施方案中，所述晶型 G 至少在以下 2θ 角处存在特征峰： $6.18^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $11.42^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $12.45^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $20.02^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $23.41^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处或全部 7 处存在特征峰： $10.42^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $13.57^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $14.15^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $17.14^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $19.42^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $24.50^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $24.88^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并任选在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处或全部 4 处存在特征峰： $8.52^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $10.96^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $20.46^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，和 $26.74^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

上述化合物 3 盐酸盐 G 晶型的 XRPD 图谱如图 17 所示。

上述化合物 3 盐酸盐 G 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表 9 所示：

表 9：化合物 3 盐酸盐 G 晶型的 XRPD 图谱解析数据

编号	$2\theta(^{\circ})$	强度	相对强度 (%)	编号	$2\theta(^{\circ})$	强度	相对强度 (%)
1	6.179	2781.06	49.7	14	20.015	1946.14	35.5
2	8.523	524.00	7.7	15	20.460	708.53	11.7
3	10.419	794.71	13.2	16	20.837	608.59	9.7
4	10.963	761.80	12.6	17	21.004	460.46	6.9
5	11.421	1702.09	30.7	18	23.032	565.88	9.0
6	12.451	5319.28	100.0	19	23.407	2631.29	48.5
7	13.572	1121.83	19.5	20	23.799	488.31	7.3
8	13.736	324.37	4.3	21	24.500	937.59	16.0
9	14.154	1352.36	24.1	22	24.884	1186.65	20.9
10	16.066	466.64	7.5	23	25.912	516.32	8.0
11	17.140	1055.16	18.8	24	26.737	780.72	13.1
12	18.753	342.24	5.1	25	27.716	587.63	9.3
13	19.415	776.46	13.3	26	32.178	592.31	9.5

15 上述化合物 3 盐酸盐 G 晶型的差示扫描量热曲线在 $121.3 \pm 3.0^{\circ}\text{C}$ 有一个吸热峰的起始点。

上述化合物 3 盐酸盐 G 晶型的热重分析曲线在 $135.0 \pm 3.0^{\circ}\text{C}$ 失重达 4.49%。

上述化合物 3 盐酸盐 G 晶型的 DSC 和 TGA 叠图如图 18 所示。

20 本发明提供化合物 3 盐酸盐 H 晶型，其 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处、至少 7 处、至少 8 处、至少 9 处、至少 10

处、至少 11 处、至少 12 处、至少 13 处、至少 14 处、至少 15 处或全部 16 处存在特征峰： $6.64^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $12.64^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $13.12^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $13.31^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $14.16^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $14.43^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $16.99^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $18.37^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $21.48^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $21.83^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $23.06^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $23.71^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $26.17^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $26.61^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $29.21^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $33.70^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

5 在一些实施方案中，所述晶型 H 至少在以下 2 θ 角处存在特征峰：6.64° $\pm$ 0.20°，13.12° $\pm$ 0.20°，13.31° $\pm$ 0.20°，21.83° $\pm$ 0.20°和 23.06° $\pm$ 0.20°，并任选在以下 2 θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处、至少 7 处、至少 8 处、至少 9 处、至少 10 处或全部 11 处存在特征峰：12.64° $\pm$ 0.20°，14.16° $\pm$ 0.20°，14.43° $\pm$ 0.20°，16.99° $\pm$ 0.20°，18.37° $\pm$ 0.20°，21.48° $\pm$ 0.20°，23.71° $\pm$ 0.20°，26.17° $\pm$ 0.20°，26.61° $\pm$ 0.20°，29.21° $\pm$ 0.20°和 33.70° $\pm$ 0.20°。

在一些实施方案中,所述晶型 H 至少在以下 2 θ 角处存在特征峰: $6.64^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $13.12^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $13.31^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $21.83^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $23.06^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, 并在以下 2 θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处或全部 7 处存在特征峰: $14.16^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $18.37^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $21.48^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $23.71^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$, $26.17^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$,

15 29.21° ± 0.20°和 33.70° ± 0.20°, 并任选在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处或全部 4 处存在特征峰: 12.64° ± 0.20°, 14.43° ± 0.20°, 16.99° ± 0.20°和 26.61° ± 0.20°。

上述化合物 **3** 盐酸盐 H 晶型的 XRPD 图谱如图 19 所示。

上述化合物 **3** 盐酸盐 H 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表 10 所示

表 10: 化合物 3 盐酸盐 H 晶型的 XRPD 图谱解析数据

编号	2 θ (°)	强度	相对强度 (%)	编号	2 θ (°)	强度	相对强度 (%)
1	6.637	2769.10	50.7	14	23.058	3195.29	60.3
2	12.642	672.53	11.1	15	23.522	644.04	10.2
3	13.121	4021.12	76.7	16	23.708	1145.87	20.1
4	13.312	5207.92	100.0	17	24.006	471.82	7.0
5	14.160	1539.47	27.9	18	26.170	1467.98	26.6
6	14.427	1017.74	17.7	19	26.608	776.65	13.0
7	15.385	506.62	8.0	20	28.608	465.72	6.7
8	16.992	904.53	16.0	21	29.207	1166.78	20.4
9	17.501	437.17	6.8	22	29.500	639.79	10.0
10	18.369	1392.92	25.7	23	31.680	409.83	5.9
11	21.479	1154.32	20.5	24	33.297	422.01	6.2
12	21.832	1833.70	33.7	25	33.703	961.39	16.8
13	22.727	453.25	6.4	26	35.666	525.62	8.2

上述化合物**3** 盐酸盐**H** 晶型的差示扫描量热曲线在 $73.6 \pm 3.0^{\circ}\text{C}$ 有一个吸热峰的起始点。

上述化合物**3** 盐酸盐**H** 晶型的热重分析曲线中起始失重温度约 142.8°C 。

上述化合物**3** 盐酸盐**H** 晶型的 DSC 和 TGA 叠图如图 20 所示。

- 5
- 本发明提供化合物**3** 磷酸盐**I** 晶型，其 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处、至少 7 处、至少 8 处、至少 9 处或全部 10 处存在特征峰： $5.94^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $12.29^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $13.34^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $14.94^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $17.99^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $19.20^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $21.54^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $23.80^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $24.12^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $24.54^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。
- 10
- 在一些实施方案中，所述晶型**I** 至少在以下 2θ 角处存在特征峰： $5.94^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $12.29^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $13.34^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $17.99^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并任选在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处或全部 6 处存在特征峰： $14.94^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $19.20^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $21.54^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $23.80^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $24.12^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $24.54^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。
- 在一些实施方案中，所述晶型**I** 至少在以下 2θ 角处存在特征峰： $5.94^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，
- 15
- $12.29^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $13.34^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $17.99^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处或全部 6 处存在特征峰： $14.94^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $19.20^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $21.54^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $23.80^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $24.12^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $24.54^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并任选在 2θ 角为 $7.21^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 处存在特征峰。

上述化合物**3** 磷酸盐**I** 晶型的 XRPD 图谱如图 21 所示。

- 20
- 上述化合物**3** 磷酸盐**I** 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表 11 所示。

表 11：化合物**3** 磷酸盐**I** 晶型的 XRPD 图谱解析数据

编号	$2\theta(^{\circ})$	强度	相对强度 (%)	编号	$2\theta(^{\circ})$	强度	相对强度 (%)
1	5.936	5732.69	100.0	10	21.544	1171.62	18.7
2	7.208	241.22	1.2	11	21.937	613.76	8.6
3	12.288	1304.77	21.5	12	23.190	440.46	5.4
4	13.341	1649.50	27.6	13	23.798	1104.11	17.3
5	14.941	826.38	12.9	14	24.124	867.36	13.0
6	16.929	499.69	7.0	15	24.535	947.57	14.5
7	17.994	2849.82	49.5	16	24.787	438.71	5.3
8	19.202	709.85	10.7	17	26.186	404.59	5.2
9	21.353	503.59	6.7				

上述化合物**3** 磷酸盐**I** 晶型的差示扫描量热曲线在 $73.3 \pm 3.0^{\circ}\text{C}$ 有一个吸热峰的

起始点, 在 $90.4 \pm 3.0^{\circ}\text{C}$ 有另一个吸热峰的起始点。

上述化合物 **3** 磷酸盐 I 晶型的热重分析曲线在 $115.0 \pm 3.0^\circ\text{C}$ 失重达 3.18%。

上述化合物 **3** 磷酸盐 I 晶型的 DSC 和 TGA 叠图如图 22 所示。

5 本发明提供化合物**3**甲磺酸盐**J**晶型，其X-射线粉末衍射图谱在下列2θ角中的至少3处、至少4处、至少5处、至少6处、至少7处、至少8处、至少9处、至少10处、至少11处、至少12处、至少13处或全部14处存在特征峰： $7.87^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $11.94^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $12.32^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $14.75^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.27^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.81^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $16.75^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $18.21^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $18.96^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $21.89^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $23.51^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $24.44^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $27.96^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $30.06^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

在一些实施方案中，所述晶型 J 至少在以下 2 θ 角处存在特征峰：14.75° $\pm$ 0.20°，15.81° $\pm$ 0.20°和 21.89° $\pm$ 0.20°，并任选在以下 2 θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处、至少 7 处、至少 8 处、至少 9 处、至少 10 处或全部 11 处存在特征峰：7.87° $\pm$ 0.20°，11.94° $\pm$ 0.20°，12.32° $\pm$ 0.20°，15.27° $\pm$ 0.20°，16.75° $\pm$ 0.20°，18.21° $\pm$ 0.20°，18.96° $\pm$ 0.20°，23.51° $\pm$ 0.20°，24.44° $\pm$ 0.20°，27.96° $\pm$ 0.20°和 30.06° $\pm$ 0.20°。

在一些实施方案中，所述晶型 J 至少在以下 2θ 角处存在特征峰： $14.75^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $15.81^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $21.89^\circ \pm 0.20^\circ$ ，并在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处或全部 5 处存在特征峰： $15.27^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $16.75^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $18.96^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $23.51^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $24.44^\circ \pm 0.20^\circ$ ，并任选在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处或全部 6 处存在特征峰： $7.87^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $11.94^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $12.32^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $18.21^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $27.96^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $30.06^\circ \pm 0.20^\circ$ 。

上述化合物 **3** 甲磺酸盐 J 晶型的 XRPD 图谱如图 23 所示。

上述化合物 3 甲磺酸盐 J 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表 12 所示

表 12: 化合物 3 甲磺酸盐 J 晶型的 XRPD 图谱解析数据

编号	2 θ (°)	强度	相对强度 (%)	编号	2 θ (°)	强度	相对强度 (%)
1	7.869	1419.71	12.7	13	21.888	4152.32	40.5
2	11.938	920.94	8.3	14	22.960	646.19	5.5
3	12.324	1869.34	17.7	15	23.507	1921.10	18.2
4	14.101	785.56	6.9	16	23.844	736.41	6.4
5	14.750	10153.6	100.0	17	24.645	744.18	6.5

6	15.271	2473.21	23.4	18	24.816	823.01	7.3
7	15.814	6512.18	63.6	19	24.436	1956.24	18.6
8	16.746	2370.89	22.5	20	27.956	1261.97	11.7
9	18.210	1343.45	12.5	21	29.762	897.24	8.1
10	18.956	2247.86	21.5	22	30.061	1618.34	15.3
11	19.693	746.52	6.7	23	35.512	640.74	5.6
12	21.620	739.16	6.5				

上述化合物**3** 甲磺酸盐**J** 晶型的差示扫描量热曲线在 $247.2 \pm 3.0^{\circ}\text{C}$ 有一个吸热峰的起始点。

上述化合物**3** 甲磺酸盐**J** 晶型的热重分析曲线中起始失重温度约 247.4°C 。

上述化合物**3** 甲磺酸盐**J** 晶型的 DSC 和 TGA 叠图如图 24 所示。

5

本发明提供化合物**3** 甲酸盐**K** 晶型，其 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处、至少 7 处、至少 8 处或全部 9 处存在特征峰： $10.76^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $11.92^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $13.91^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $14.38^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.15^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $18.41^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $24.04^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $24.90^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $30.61^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

10 在一些实施方案中，所述晶型**K** 至少在以下 2θ 角处存在特征峰： $11.92^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.15^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $24.04^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并任选在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处或全部 6 处存在特征峰： $10.76^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $13.91^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $14.38^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $18.41^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $24.90^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $30.61^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

15 在一些实施方案中，所述晶型**K** 至少在以下 2θ 角处存在特征峰： $11.92^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.15^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $24.04^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处或全部 4 处存在特征峰： $13.91^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $14.38^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $18.41^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $30.61^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并任选在以下 2θ 角中的任意 1 处或全部 2 处存在特征峰： $10.76^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $24.90^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

上述化合物**3** 甲酸盐**K** 晶型的 XRPD 图谱如图 25 所示。

20 上述化合物**3** 甲酸盐**K** 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表 13 所示：

表 13：化合物**3** 甲酸盐**K** 晶型的 XRPD 图谱解析数据

编号	$2\theta(^{\circ})$	强度	相对强度 (%)	编号	$2\theta(^{\circ})$	强度	相对强度 (%)
1	10.757	1270.74	1.4	6	18.410	1750.0	2.0
2	11.923	79911.1	100.0	7	24.043	43341.4	54.0
3	13.908	1737.99	1.9	8	24.901	2399.34	2.7
4	14.379	2756.11	3.2	9	30.610	2641.37	3.2

5	15.148	3208.22	3.8	10	36.405	1627.42	1.9
---	--------	---------	-----	----	--------	---------	-----

上述化合物**3** 甲酸盐**K** 晶型的差示扫描量热曲线在 $195.4 \pm 3.0^{\circ}\text{C}$ 有一个吸热峰的起始点。

上述化合物**3** 甲酸盐**K** 晶型的热重分析曲线中起始失重温度约 200.5°C 。

上述化合物**3** 甲酸盐**K** 晶型的 DSC 和 TGA 叠图如图 26 所示。

5

本发明提供化合物**3** 草酸盐**N** 晶型，其 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处、至少 7 处、至少 8 处、至少 9 处、至少 10 处、至少 11 处、至少 12 处或全部 13 处存在特征峰： $6.20^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $7.49^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $10.45^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $11.45^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $12.25^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $12.47^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $14.00^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.06^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $16.36^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $23.43^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $23.78^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $24.07^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $24.95^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

在一些实施方案中，所述晶型**N** 至少在以下 2θ 角处存在特征峰： $6.20^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $12.47^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $16.36^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并任选在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处、至少 7 处、至少 8 处或全部 9 处存在特征峰： $7.49^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $11.45^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $12.25^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $14.00^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.06^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $23.43^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $23.78^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $24.07^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $24.95^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

在一些实施方案中，所述晶型**N** 至少在以下 2θ 角处存在特征峰： $6.20^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $12.47^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $16.36^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处或全部 7 处存在特征峰： $7.49^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $11.45^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $12.25^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $14.00^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $15.06^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $23.43^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ， $23.78^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ ，并任选在以下 2θ 角中的任意 1 处或全部 2 处存在特征峰： $24.07^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 和 $24.95^{\circ} \pm 0.20^{\circ}$ 。

上述化合物**3** 草酸盐**N** 晶型的 XRPD 图谱如图 27 所示。

上述化合物**3** 草酸盐**L** 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表 14 所示：

表 14：化合物**3** 草酸盐**N** 晶型的 XRPD 图谱解析数据

编号	$2\theta(^{\circ})$	强度	编号	$2\theta(^{\circ})$	强度
1	6.205	1151.78	17	17.916	545.66
2	7.491	701.99	18	18.267	493.27
3	8.546	185.27	19	19.437	634.05
4	10.446	522.65	20	19.800	526.82
5	10.990	424.35	21	20.040	788.94
6	11.450	797.52	22	20.856	644.50
7	12.252	2003.68	23	21.468	515.77
8	12.470	3382.23	24	21.821	454.09

9	13.601	553.92	25	22.319	471.96
10	14.005	1106.99	26	23.427	1125.75
11	14.181	806.53	27	23.785	954.34
12	14.803	572.94	28	24.067	997.99
13	15.057	892.48	29	24.356	445.56
14	16.357	1542.77	30	24.522	541.07
15	16.645	386.99	31	24.952	996.94
16	17.162	597.49	32	26.758	418.79

本发明提供化合物**3** 帕莫酸盐 O 晶型，其 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处、至少 7 处、至少 8 处、至少 9 处、至少 10 处、至少 11 处、至少 12 处、至少 13 处或全部 14 处存在特征峰：6.18° ± 0.20°，
5 9.41° ± 0.20°，10.40° ± 0.20°，11.15° ± 0.20°，12.46° ± 0.20°，15.59° ± 0.20°，18.96° ± 0.20°，19.34° ± 0.20°，23.12° ± 0.20°，23.43° ± 0.20°，25.00° ± 0.20°，26.25° ± 0.20°，29.90° ± 0.20°和 31.65° ± 0.20°。

在一些实施方案中，所述晶型 O 至少在以下 2θ 角处存在特征峰：9.41° ± 0.20°，11.10° ± 0.20°，15.59° ± 0.20°和 26.25° ± 0.20°，并任选在以下 2θ 角中的至少 1 处、
10 至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处、至少 7 处、至少 8 处、至少 9 处或全部 10 处存在特征峰：6.18° ± 0.20°，10.40° ± 0.20°，12.46° ± 0.20°，18.96° ± 0.20°，19.34° ± 0.20°，23.12° ± 0.20°，23.43° ± 0.20°，25.00° ± 0.20°，29.90° ± 0.20°和 31.46° ± 0.20°。

在一些实施方案中，所述晶型 O 至少在以下 2θ 角处存在特征峰：9.41° ± 0.20°，
15 11.10° ± 0.20°，15.59° ± 0.20°和 26.25° ± 0.20°，并任选在以下 2θ 角中的至少 1 处、至少 2 处、至少 3 处、至少 4 处、至少 5 处、至少 6 处、至少 7 处或全部 8 处存在特征峰：10.40° ± 0.20°，12.46° ± 0.20°，18.96° ± 0.20°，19.34° ± 0.20°，23.12° ± 0.20°，23.43° ± 0.20°，29.90° ± 0.20°和 31.46° ± 0.20°，并任选在以下 2θ 角中的任意 1 处或全部 2 处存在特征峰：6.18° ± 0.20°和 25.00° ± 0.20°。

20 上述化合物**3** 帕莫酸盐 O 晶型的 XRPD 图谱如图 28 所示。

上述化合物**3** 帕莫酸盐 O 晶型的 XRPD 图谱解析数据如表 15 所示：

表 15：化合物**3** 帕莫酸盐 O 晶型的 XRPD 图谱解析数据

编号	2θ(°)	强度	编号	2θ(°)	强度
1	6.177	300.70	9	19.345	687.32

2	9.415	1710.90	10	23.122	710.25
3	10.399	522.64	11	23.434	594.19
4	11.105	939.08	12	25.002	507.82
5	12.465	619.39	13	26.254	1415.25
6	14.173	414.00	14	29.900	770.56
7	15.593	1686.18	15	31.649	681.19
8	18.958	565.17			

本发明粉末 X-衍射（X-ray powder diffractometer, XRPD）方法如表 A 所示：

表 A

型号	Bruker D8 Advance
编号	XRPD-02
技术指标	铜靶波长为 1.54Å 的 Kα radiation(40 kV, 40 mA)
采集软件	DIFFRAC.MEA.CENTER
校准物质	刚玉(Al ₂ O ₃)
分析软件	DIFFRAC.EVA V5.2
检测角度	3-40° 2θ
步长	0.02° 2θ
速度	0.1 s/step

本发明差热分析（Differential Scanning Calorimeter, DSC）和热重分析（Thermal

5 Gravimetric Analyzer, TGA）方法如表 B 所示：

表 B

仪器	型号	TGA Discovery 55	DSC 250
	编号	TGA-01	DSC-01
	样品盘	铂金盘	铝盘
参数	检测样品量	1 mg-10 mg	0.5 mg-5 mg
	保护气体	氮气	氮气
	气体流速	60 mL/min	200 mL/min
	常用检测方法	以 10.0°C/min 的升温速率， 加热样品到 300°C或失重 20%	以 10.0°C/min 的升温速 率，加热样品到 300°C或 失重 20%

V. 用途、治疗方法和药物组合物

本发明化合物是 NMDA 受体拮抗剂。因此，本发明化合物、其药学上可接受的
10 盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、
前药或代谢产物可用于调节 NMDA 受体的活性。

本发明也提供一种药物组合物，其含有药学上可接受的载体和治疗有效量的本发
明化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化

物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，以及药学上可接受的载体或赋形剂。

本发明的药物组合物可用于调节 NMDA 受体活性，从而可用于治疗和/或预防 NMDA 受体介导的疾病。本发明化合物的药学上可接受的盐如本文任一实施方案所述。本文中，调节 NMDA 受体活性可用于治疗和/或预防 NMDA 受体介导的疾病。因此，在

5 一些实施方案中，本发明提供本发明化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，或本发明的药物组合物在制备治疗或预防 NMDA 受体介导的疾病的药物中的应用。本发明化合物的药学上可接受的盐如本文任一实施方案所述。在另外一些实施方案中，本发明提供用于治疗或预防 NMDA 受体介导的疾病的本发明化合物、其药学上可接

10 受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物。

在一些实施方案中，本发明提供治疗或预防对象 NMDA 受体介导的疾病的方法，所述方法包括给予所述对象治疗有效量或预防有效量的本发明化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶

15 型物、前药或代谢产物，或含有治疗有效量或预防有效量的本发明化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物的药物组合物。可通过口服途径、十二指肠途径、胃肠外注射（包括肺内、鼻内、鞘内、静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注）、局部给药和经直肠给予药物。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施

20 用技术，例如在 Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; and Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa 中讨论的那些。在优选的实施方案中，通过口服施用本发明的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物或其药物组合物。

25 合适的药物组合物可以通过本领域中已知的方法和由熟练从业者确定的其施用模式和剂量来配制。关于肠胃外施用，可以将化合物溶解于无菌水或生理盐水或用于施用非水溶性化合物的药学上可接受的媒剂（如用于维生素 K 的那些）中。关于经肠施用，所述化合物可以片剂、胶囊形式施用或者溶解于液体形式中。片剂或胶囊可以是包覆肠溶包衣的，或者呈用于持续释放的制剂形式。已知多种合适制剂，包括封装

待释放的化合物的聚合物或蛋白质微粒、软膏、糊剂、凝胶、水凝胶或溶液，其可经表面或局部地用于化合物。可以使用持续释放贴剂或植入物以在一段延长时期内提供释放。用于肠胃外施用的制剂可以例如含有赋形剂聚亚烷基二醇(如聚乙二醇)、植物起源的油或氢化萘。生物可相容、生物可降解的丙交酯聚合物、丙交酯/乙交酯共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物可用于控制所述化合物的释放。用于调节化合物的其他潜在有用的肠胃外递送系统包括乙烯-乙酸乙烯酯共聚物粒子、渗透泵、可植入的输注系统和脂质体。用于吸入的制剂可以含有赋形剂，例如乳糖，或者可以是含有例如聚氧乙烯-9-月桂基醚、甘胆酸盐和脱氧胆酸盐的水溶液，或者可以是用于以滴鼻剂形式施用的油性溶液，或者呈凝胶形式。

- 5 应注意，剂量值可随精确的成像方案而变化。关于任何特定受试者，具体给药方案可以根据个体需要和施用或监督施用所述组合物的人的专业判断随时间加以调节。本文所述的剂量范围仅为示例性的，并且不限制医学从业者可以选择的剂量范围。所述组合物中的活性化合物的量可以根据如受试者的疾病状态、年龄、性别和重量等因素变化。给药方案可经过调节以提供最佳成像结果。例如，可施用单一大丸药，可随
- 10 时间施用数个分次剂量，或剂量可如成像结果所指示按比例降低或增加。以易于施用和实现剂量均匀性的单位剂量形式配制肠胃外组合物可以是有利的。

- 本文中，与 NMDA 受体活性相关的疾病包括但不限于：脑缺血、创伤性脑损伤、梗塞、中风、阿尔兹海默症、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、抑郁症、焦虑症、躁郁症、精神分裂症、自闭症、癫痫、抗 NMDA 受体脑炎、神经性疼痛，以及由 NMDA
- 20 受体活化引起的其他神经系统事件或神经变性。在一些实施方案中，所述神经性疼痛包括外周糖尿病性神经病、疱疹后神经痛、复杂局部疼痛综合征、外周神经病、化学治疗诱导的神经性疼痛、癌性神经性疼痛、神经性下背痛、HIV 神经性疼痛、三叉神经痛和中枢性中风后疼痛。尤其是，本文所述的 NMDA 受体活性相关的疾病或 NMDA 受体介导的疾病为抑郁症、精神分裂症或癫痫。本发明还发现调节 NMDAR 活性具有增加食欲的效果，NMDAR 靶点也有望用于治疗各种原因导致的厌食症。本发明还发现调节 NMDAR 活性还有望用于治疗睡眠障碍相关的疾病如失眠症，睡眠呼吸暂停综合征，非典型性睡眠周期节律障碍，唐氏综合征；还有望用于瘙痒等疾病的治疗。
- 25

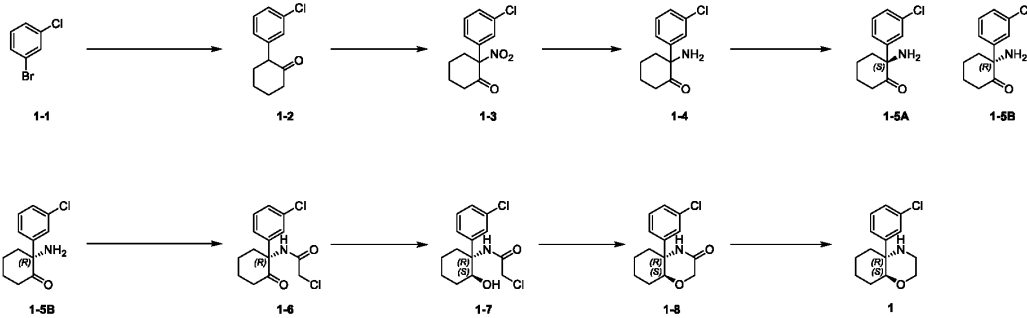
在一些实施方案中，本文提供的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物或

其药物组合物也可用于对象的麻醉和镇痛。因此，在一些实施方案中，本文提供一种麻醉剂或镇痛剂，其含有本文所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物作为起麻醉或镇痛作用的活性成分，以及适用于给予人体或动物体并且是安全的载体或赋形剂。在另外一些实施方案中，本文还提供本文所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物在制备麻醉剂或镇痛剂中的应用。在另外一些实施方案中，本文还提供一种麻醉或镇痛方法，所述方法包括给予需要的个体或对象有效量的本文所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物或其药物组合物。

本发明采用下述缩略词：Pd₂(dba)₃：三二亚苄基丙酮二钯，SFC：超临界流体色谱，prep-HPLC：高效液相色谱法制备分离，Pd(dppf)Cl₂：(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯，Xantphos：4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽，(DHQ)₂ PHAL：氢化奎宁 1,4-(2,3-二氮杂萘)二醚，(DHQD)₂PHAL：氢化奎尼定 1,4-(2,3-二氮杂萘)二醚，PCC：氯铬酸吡啶盐，NH₄Cl：氯化铵，THF：四氢呋喃，K₂CO₃：碳酸钾，TfOH：三氟甲磺酸，EA：乙酸乙酯，PE：石油醚，DCM：二氯甲烷，Na₂SO₄：硫酸钠。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

实施例 1：化合物 1 的制备



步骤一：化合物 1-2 的合成

在 25°C 将环己酮 (40.0 g, 418 mmol), 3-溴-1-氯苯 (40.0 g, 209 mmol, **1-1**) 和碳酸铯 (149.8 g, 459.6 mmol) 溶于二氧六环 (400 mL), 将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.9 g, 2.1 mmol) 和 Xantphos (2.4 g, 4.2 mmol) 加入到上述反应液中。置换氮气, 反应液升温到 100 °C, 反应 20 个小时。降温过滤, 滤液浓缩干得。通过硅胶柱色谱分离纯化, 得化合物 **1-2**。LCMS: 209.0 (M+H)⁺。

5 **2. LCMS: 209.0 (M+H)⁺。**

步骤二: 化合物 **1-3** 的合成

在 25°C 将化合物 **1-2** (20.0 g, 95.4 mmol), 醋酸铜 (9.6 g, 48 mmol) 和硝酸铈铵 (131.4 g, 239.6 mmol) 加入到 1,2-二氯乙烷 (400 mL) 中。置换氮气, 将反应液在 80 °C 下反应 16 小时。过滤, 浓缩滤液的, 通过硅胶柱色谱分离纯化, 得化合物 **1-3**。LCMS: 207.0 (M-NO₂)⁺。

10 **3. LCMS: 207.0 (M-NO₂)⁺。**

步骤三: 化合物 **1-4** 的合成

在 0 °C 下, 向醋酸 (100 mL) 中加入化合物 **1-3** (9.0 g, 35 mmol), 然后锌粉 (11.6 g, 177 mmol) 分批加入到上述混合液中。将反应液升温到 80 °C, 搅拌 16 小时。反应液浓缩得, 加入 H₂O (100 mL), 并用氢氧化钠水溶液 (2 M) 调节 pH 至 12。

15 用 EA (100 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩干得, 通过硅胶柱色谱分离纯化, 得化合物 **1-4**。LCMS: 224.2 (M+H)⁺。

步骤四: 化合物 **1-5A** 和化合物 **1-5B** 的合成

20 将化合物 **1-4** (4 g, 17.88 mmol) 通过 SFC 分离得化合物 **1-5B** (1.70 g, 保留时间 Rt=2.190 min)。LCMS: m/z =224.2 (M+H)⁺。和化合物 **1-5A** (1.75 g, 保留时间 Rt=4.340 min)。LCMS: m/z =224.2 (M+H)⁺。(SFC 条件: 柱子: ChiralPak IE, 250 × 40 mm I.D., 10 μm; 流动相: A CO₂ and B 50%乙醇 (0.1%氨水)+50%乙腈(0.1%NH₃·H₂O); 梯度: B 40%流速: 120 mL/min)。

步骤五: 化合物 **1-6** 的合成

25 在 0 °C 下, 将化合物 **1-5B** (1.0 g, 4.5 mmol) 和三乙胺 (0.90 g, 8.9 mmol) 溶于 DCM (20 mL), 氯乙酰氯 (0.50 g, 4.4 mmol) 缓慢滴加入上述溶液中。在 0 °C 反应 2 小时。加入水 (10 mL) 淬灭反应, 用 EA (50 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (10 mL x 1) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩干得, 通过硅胶柱色谱分离纯化, 得化合物 **1-6**。LCMS: 300.2 (M+H)⁺。

步骤六：化合物 **1-7** 的合成

零度下，将化合物 **1-6** (1.2 g, 4.0 mmol) 溶在甲醇 (25 mL) 中，分批缓慢加入硼氢化钠 (0.3 g, 8.0 mmol)，25°C 下反应 3 小时。将反应液浓缩得，通过硅胶柱色谱分离纯化，得化合物 **1-7**。LCMS: 304.2 (M+H)⁺。

5 步骤七：化合物 **1-8** 的合成

零度下，将化合物 **1-7** (400 mg, 1.32 mmol) 溶在 THF (15 mL) 中，缓慢分批加入钠氢 (106 mg, 2.65 mmol, 60%)。反应液室温反应 2 小时。反应液用饱和 NH₄Cl (10 mL) 淬灭，用 EA (50 mL x 2) 萃取。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，得，通过硅胶柱色谱分离纯化，得化合物 **1-8**。LCMS: 266.2 (M+H)⁺。

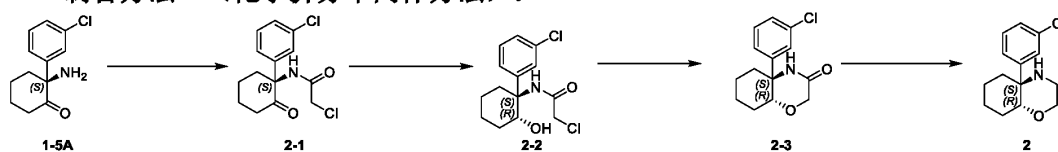
10 步骤八：化合物 **1** 的合成

零度下，将 **1-8** (300 mg, 1.13 mmol) 溶在 THF (10 mL) 中，缓慢滴加硼烷二甲基硫醚 (565 uL, 5.65 mmol)。反应液升温到 70 °C 反应 4 小时。零度用甲醇 (5 mL) 猝灭反应，室温搅拌 1 个小时。浓缩，通过 prep-HPLC 纯化，得化合物 **1**。

MS: 252.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 3.82 (dd, *J* = 10.8 Hz, 10.8 Hz 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 2.52-2.50 (m, 3H), 2.38-2.37 (m, 1H), 1.70-1.69 (m, 3H), 1.40-1.37 (m, 3H), 0.85-0.75 (m, 1H)。

实施例 2：化合物 **2** 的制备

20 制备方法一（化学拆分中间体方法）：

步骤一：化合物 **2-1** 的合成

零度下，化合物 **1-5A** (1.0 g, 4.47 mmol) 和三乙胺 (1.2 mL, 8.6 mmol) 溶于 DCM (20 mL)。氯乙酰氯 (0.5 g, 4.5 mmol) 缓慢滴加入上述溶液中。将反应液在 25 零度反应 3 小时。反应液用冰水 (10 mL) 稀释并用 DCM (30 mL) 萃取三次。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩得，通过硅胶柱色谱分离纯化，得化合物 **2-1**。LCMS: 322.2 (M+Na)⁺。

步骤二：化合物 **2-2** 的合成

零度下, 将化合物 **2-1** (1.1 g, 3.7 mmol) 溶于甲醇 (20 mL), 加入硼氢化钠 (0.37 g, 9.78 mmol)。25°C 下反应 16 小时。反应液用饱和 NH_4Cl (20 mL) 淬灭, EA (30 mL) 萃取三次, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得。通过硅胶柱色谱分离纯化, 得化合物 **2-2**。

5 步骤三: 化合物 **2-3** 的合成

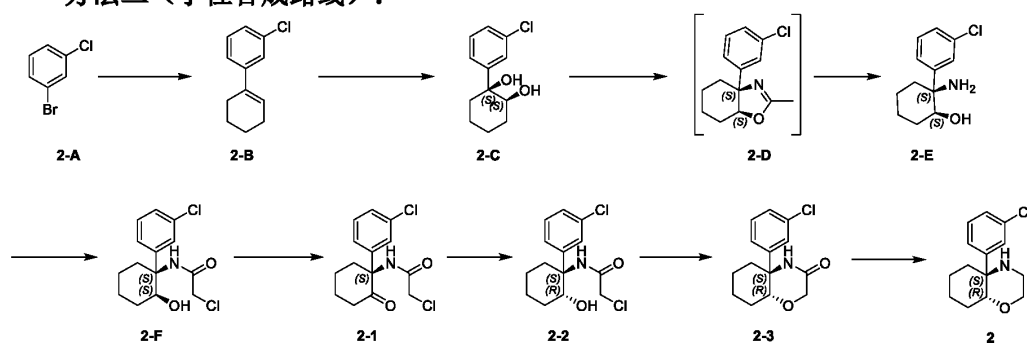
零度下, 将化合物 **2-2** (300 mg, 0.993 mmol) 溶于 THF (5 mL), 分批加入钠氢 (80 mg, 2.0 mmol, 60%)。反应液室温反应 3 小时。反应液用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭, EA (30 mL) 萃取两次。合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得。通过硅胶柱色谱分离纯化, 得化合物 **2-3**。LCMS: $m/z = 266.1 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

10 步骤四: 化合物 **2** 的合成

零度下, 将化合物 **2-3** (240 mg, 0.903 mmol) 溶于 THF (20 mL), 缓慢滴加硼烷二甲基硫醚 (1.0 mL, 10 M, 10 mmol)。反应液升温到 60°C 反应 16 小时。反应液用甲醇 (20 mL) 淬灭, 室温搅拌 1 个小时。浓缩得。通过 prep-HPLC 纯化, 得化合物 **2**。LCMS: $252.2 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.77 - 1.59 (m, 3H), 1.49 - 1.33 (m, 3H), 0.92 - 0.74 (m, 1H)。

20 方法二 (手性合成路线):



步骤一: 化合物 **2-B** 的合成

室温下, 将 **2-A** (50.0 g, 261 mmol)、环己烯-1-硼酸频哪醇酯 (32.9 g, 261 mmol) 和碳酸钠 (83.04 g, 783.5 mmol) 溶于二氧六环 (500 mL) 和水 (50 mL) 的混合溶剂。

加入 Pd(dppf)Cl₂ (3.8 g, 5.2 mmol), 置换氮气后升温至 90°C, 回流 16 个小时。浓缩反应液得。通过硅胶柱色谱分离纯化, 得化合物 **2-B**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 6.24 - 6.20 (m, 1H), 2.36 - 2.31 (m, 2H), 2.21 - 2.15 (m, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.62 - 1.56 (m, 2H).

步骤二: 化合物 **2-C** 的合成

室温下, 将 K₂CO₃ (86.0 g, 622.8 mmol)、铁氰化钾 (205.0 g, 622.8 mmol)、甲基磺酰胺 (23.7 g, 249.1 mmol)、钼酸钾二水合物 (3.8 g, 10.4 mmol) 和 (DHQ)₂ PHAL (32.3 g, 41.5 mmol) 溶于水 (400 mL)。将 **2-B** (40.0 g, 208 mmol) 溶解在叔丁醇 (250 mL) 中加入上述反应液。在室温下反应 16 小时。向反应液中加入 EA (500 mL), 用 15% 氢氧化钠水溶液 (200 mL x 3) 洗涤三次, 有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩滤液得。通过硅胶柱色谱分离纯化, 得化合物 **2-C**。LCMS: 209.4 (M-18)⁺。

步骤三: 化合物 **2-E** 的合成

-40°C 下, 向 **2-C** (37.5 g, 165 mmol) 的乙腈 (550 mL) 中滴加 TfOH (32.2 mL, 364 mmol)。滴毕, 撤除干冰浴, 反应液自然升至室温, 继续反应 1 小时。向反应液中加入水 (370 mL), 搅拌 10 分钟。减压浓缩去除乙腈。剩余水溶液升温至 100°C 回流 16 个小时。反应液用氢氧化钠水溶液调节 pH 至 10。加入 EA (800 mL) 萃取。有机相用水 (300 mL x 3) 和饱和食盐水 (300 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩滤液得。向中加入 PE:EA (300 mL, v/v=5/1), 搅拌 10 分钟。过滤, 收集滤饼, 减压干燥得化合物 **2-E**。LCMS: 226.4 (M+H)⁺。

步骤四: 化合物 **2-F** 的合成

将 **2-E** (54.0 g, 239 mmol) 和三乙胺 (83.0 mL, 597 mmol) 在 0°C 下加入甲基四氢呋喃 (1 L) 中。缓慢滴加氯乙酰氯 (22.8 mL, 286.5 mmol)。在 0°C 下反应 1 小时。反应液用水 (500 mL) 稀释并用 EA (300 mL) 萃取三次。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩得。通过硅胶柱色谱分离纯化, 得化合物 **2-F**。LCMS: 302.4 (M+H)⁺。

步骤五: 化合物 **2-1** 的合成

室温下, 将 **2-F** (40.0 g, 132 mmol) 溶于 DCM (700 mL), 加入 PCC (71.3 g, 331 mmol)。升温至 30°C 反应 16 小时。将反应液直接浓缩得。通过硅胶柱色谱分离

纯化，得化合物 **2-1**。LCMS: 300.0 (M+H)⁺。

步骤六：化合物 **2-2** 的合成

零度下，将化合物 **2-1** (1.1 g, 3.7 mmol) 溶于甲醇 (20 mL)，加入硼氢化钠 (0.37 g, 9.78 mmol)。25°C 下反应 16 小时。反应液用饱和 NH₄Cl (20 mL) 淬灭，EA (30 mL) 萃取三次，合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，浓缩得。通过硅胶柱色谱分离纯化，得化合物 **2-2**。

步骤七：化合物 **2-3** 的合成

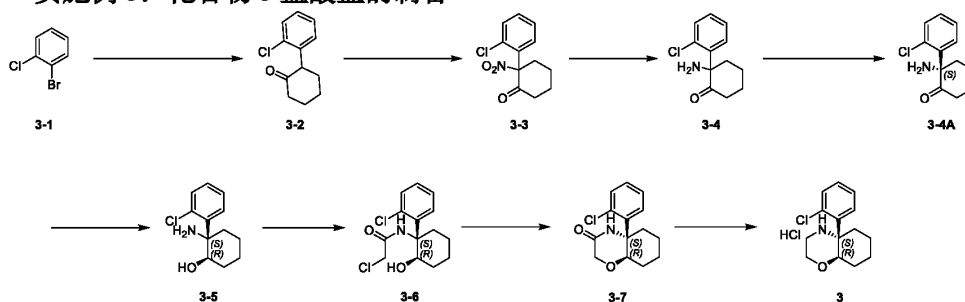
零度下，将化合物 **2-2** (300 mg, 0.993 mmol) 溶于 THF (5 mL)，分批加入氢化钠 (80 mg, 2.0 mmol, 60%)。反应液室温反应 3 小时。反应液用饱和 NH₄Cl 溶液淬灭，EA (30 mL) 萃取两次。合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，浓缩得。通过硅胶柱色谱分离纯化，得化合物 **2-3**。LCMS: *m/z* = 266.1 (M+H)⁺。

步骤八：化合物 **2** 的合成

零度下，将化合物 **2-3** (240 mg, 0.903 mmol) 溶于 THF (20 mL)，缓慢滴加硼烷二甲基硫醚 (1.0 mL, 10 M in DMS, 10 mmol)。反应液升温到 60°C 反应 16 小时。反应液用甲醇 (20 mL) 淬灭，室温搅拌 1 个小时。浓缩得到粗产物，粗产物通过 prep-HPLC 纯化，得化合物 **2**。LCMS: 252.2 (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.77 - 1.59 (m, 3H), 1.49 - 1.33 (m, 3H), 0.92 - 0.74 (m, 1H).

实施例 3：化合物 **3** 盐酸盐的制备



步骤一：化合物 **3-2** 的合成

在 25°C 将环己酮 (25.6 g, 261 mmol)，1-溴-2-氯苯 (25.0 g, 131 mmol, **3-1**) 和

碳酸铯 (93.6 g, 287 mmol) 溶于二氧六环 (250 mL), 加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.2 g, 1.3 mmol) 和 Xantphos (1.5 g, 2.6 mmol)。置换氮气, 升温到 100 °C, 反应 20 小时。降至室温, 过滤, 滤液浓缩得粗品。硅胶柱色谱分离纯化, 得化合物 **3-2**。LCMS: 209.0 (M+H)⁺。

步骤二: 化合物 **3-3** 的合成

- 5 在 25 °C 将化合物 **3-2** (24.0 g, 115 mmol), 醋酸铜 (11.5 g, 57.5 mmol) 和硝酸铈铵 (157.6 g, 287.5 mmol) 加入到 1,2-二氯乙烷 (350 mL) 中, 置换氮气, 于 80 °C 反应 16 小时。过滤, 浓缩的粗品, 硅胶柱色谱分离纯化, 得化合物 **3-3**。LCMS: 276.1 (M+Na)⁺。

步骤三: 化合物 **3-4** 的合成

- 10 在 0 °C 下, 向醋酸 (200 mL) 中加入化合物 **3-3** (16.0 g, 63.0 mmol), 然后分批加入锌粉 (20.6 g, 315.3 mmol)。反应液升温到 80 °C, 搅拌 16 小时。反应液浓缩得粗品, 加入 H₂O (200 mL), 氢氧化钠水溶液 (2 M) 调节 pH 至 12。EA (200 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤。滤液减压浓缩得粗品, 通过硅胶柱色谱分离纯化, 得化合物 **3-4**。LCMS: 224.2 (M+H)⁺。

- 15 步骤四: 化合物 **3-4A** 的合成

- 在 25 °C 将化合物 **3-4** (6.0 g, 26.8 mmol) 加入到无水乙醇 (25 mL) 中。在 65 °C 搅拌溶液至澄清。将 L-焦谷氨酸 (1.9 g, 14.7 mmol) 溶解在乙醇 (12 mL) 和 H₂O (3 mL) 的混合溶液中。将该混合溶液缓慢滴加到上述反应液中。升温至 75 °C 反应 1 小时。静置过夜, 有白色固体析出。过滤, 滤饼用乙醇 (10 mL) 洗涤两次。加入 H₂O (30 mL) 溶解滤饼, 用 2 M 氢氧化钠水溶液调节 pH 至 10。EA (100 mL) 萃取两次, 合并有机相。用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得化合物 **3-4A** 粗品。将化合物 **3-4A** 溶于无水乙醇, 重复上述过程, 得化合物 **3-4A**。LCMS: m/z = 224.2 (M+H)⁺。
- 20

步骤五: 化合物 **3-5** 的合成

- 在 0 °C 下, 将 **3-4A** (26.0 g, 116 mmol) 溶在甲醇 (500 mL) 中, 分批缓慢加入硼氢化钠 (13.2 g, 349 mmol), 于 25 °C 反应 2 小时。反应液浓缩得粗品, 通过硅胶柱色谱分离纯化, 得化合物 **3-5**。LCMS: 226.2 (M+H)⁺。
- 25

步骤六: 化合物 **3-6** 的合成

 在 0 °C 下, 将化合物 **3-5** (23.0 g, 102 mmol) 和三乙胺 (22.0 g, 217.1 mmol) 溶于 DCM (500 mL) 中, 氯乙酰氯 (14.7 g, 130.3 mmol) 缓慢滴加到上述溶液中。于

0℃反应 2 小时。加水（100 mL）淬灭，EA（200 mL）萃取两次，合并有机相，饱和食盐水（100 mL）洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤。滤液减压浓缩的粗品，通过硅胶柱色谱分离纯化，得化合物 **3-6**。LCMS: 302.2 (M+H)⁺。

步骤七：化合物 **3-7** 的合成

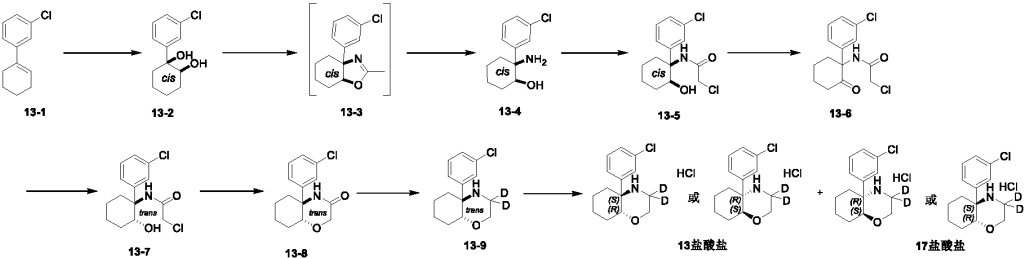
5 在 0℃下，将化合物 **3-6**（1.5 g，5.0 mmol）溶于 THF（30 mL），分批缓慢加入钠氢（0.5 g，12.4 mmol，60%）。室温反应 2 小时。饱和 NH₄Cl（20 mL）淬灭反应，EA（50 mL）萃取两次。合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩得粗品，通过硅胶柱色谱分离纯化，得化合物 **3-7**。LCMS: 266.2 (M+H)⁺。

步骤八：化合物 **3** 的合成

10 在 0℃下，将化合物 **3-7**（1.4 g，5.27 mmol）溶于 THF（50 mL），缓慢滴加硼烷二甲基硫醚（2.1 mL，21.07 mmol）。升温到 70℃反应 4 小时。降温至 0℃，用甲醇（10 mL）缓慢淬灭反应，室温搅拌 1 个小时。减压浓缩得粗品，通过 prep-HPLC 纯化，得化合物 **3** 盐酸盐。

LCMS: 252.0 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.28 - 8.26 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 4.25 - 4.21 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.72-2.69 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 3H), 1.71 - 1.55 (m, 2H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 0.80 - 0.69 (m, 1H)。

实施例 4：化合物 **13** 和 **17** 盐酸盐的制备



过滤，滤液减压浓缩得到粗品。通过硅胶柱色谱分离纯化，得化合物 **13-2**。LCMS: 209.0 (M-18)⁺。

步骤二：化合物 **13-4** 的合成

-40°C下，向 **13-2** (14.0 g, 61.8 mmol) 的乙腈 (250 mL) 溶液中滴加 TfOH (13.0 mL, 147 mmol)。滴毕，撤除干冰浴，反应液自然升至室温搅拌 1 小时。向反应液中加入水 (150 mL)，搅拌 30 分钟。减压浓缩去除乙腈。剩余水溶液升温至 100°C，回流 16 个小时。用 1N 氢氧化钠水溶液调节反应液 pH 至 10，向上述混合溶液加入 EA (300 mL) 萃取。有机相用水 (100 mL x 3) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤。滤液减压浓缩得，向中加入 PE:EA (200 mL, v/v=5/1)，搅拌 10 分钟。过滤，收集滤饼，减压干燥得得化合物 **13-4**。LCMS: 226.0 (M+H)⁺。

步骤三：化合物 **13-5** 的合成

将 **13-4** (8.50 g, 37.7 mmol) 和三乙胺 (13.0 mL, 93.5 mmol) 在 0°C 下溶于甲基四氢呋喃 (100 mL)。缓慢滴加氯乙酰氯 (3.60 mL, 45.2 mmol)。滴毕，在 0°C 继续搅拌 2 小时。用水 (200 mL) 稀释反应液并用 EA (100 mL x 3) 萃取三次。合并的有机相，用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩得到粗品。通过硅胶柱色谱分离纯化，得化合物 **13-5**。LCMS: 302.0 (M+H)⁺。

步骤四：化合物 **13-6** 的合成

室温下，将 **13-5** (8.5 g, 28 mmol) 溶于 DCM (100 mL)，加入 PCC (15 g, 69.6 mmol)。升温至 30°C 搅拌 12 小时。直接浓缩反应液得。通过硅胶柱色谱分离纯化，得化合物 **13-6**。LCMS: 300.0 (M+H)⁺。

步骤五：化合物 **13-7** 的合成

将 **13-6** (6.0 g, 20 mmol) 在 0°C 下溶于甲醇 (80 mL)，缓慢分批加入硼氢化钠 (1.5 g, 39.7 mmol)。在 0°C 反应 2 小时。直接浓缩反应液得。通过硅胶柱色谱分离纯化，得化合物 **13-7**。LCMS: 302.0 (M+H)⁺。

步骤六：化合物 **13-8** 的合成

将 **13-7** (4.7 g, 15.5 mmol) 在 0°C 下溶于异丙醇 (60 mL)，分批加入叔丁醇钾 (5.20 g, 46.3 mmol)。0°C 下反应 30 min 后撤除冰浴，自然升至室温反应 2 小时。直接浓缩反应液得。向中加水 (50 mL)，搅拌 10 min，过滤。收集滤饼，真空干燥得化合物 **13-7**。LCMS: 266.0 (M+H)⁺。

步骤七：化合物 **13-9** 的合成

0°C下,将 **13-8** (100.0 mg, 0.376 mmol) 溶于 THF (3 mL), 缓慢滴加三氟化硼乙醚 (252.0 uL, 0.941 mmol), 0°C反应 20 分钟。然后把 NaBD₄ (220.0 mg, 1.128 mmol) 分批加入到上述反应液中,反应升温到 65°C反应 2 小时。反应液冷却到室温, 5 用甲醇 (5 mL)淬灭反应。反应液浓缩得,通过硅胶柱色谱分离纯化,得化合物 **13-9**。LCMS: 254.4 (M+H)⁺。

步骤八：化合物 **13** 盐酸盐和 **17** 盐酸盐的合成

将化合物 **13-9** (40 mg, 0.138 mmol)通过 SFC 分离, 收集第一馏分(Rt=1.027 min) 旋干得无色油状化合物。向化合物中加入纯水(10 mL)和 1 M 稀盐酸 (200 uL)。收 10 集第一馏分 P1, (Rt=1.027 min), 冻干得化合物 **13** 盐酸盐。LCMS: 254.1 (M+H)⁺。

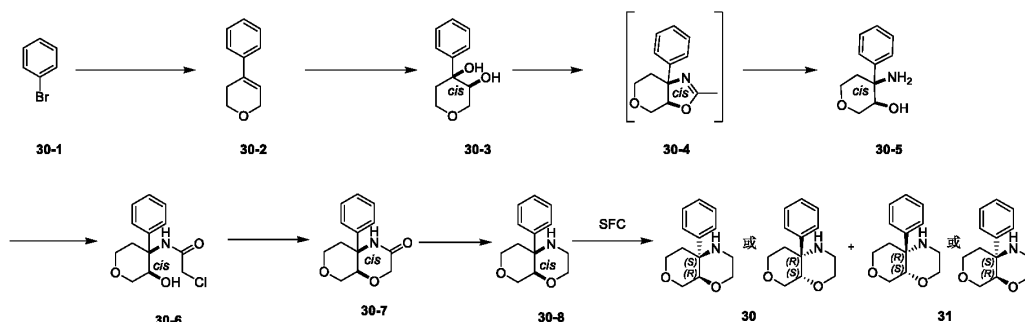
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.33 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 - 7.91 (m, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 4.12 - 3.97 (m, 3H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 1.98 (td, *J* = 13.2, 3.2 Hz, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.57 - 1.53 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 0.87 - 0.76 (m, 1H).

15 收集第二馏分 (Rt=1.235 min) 旋干得无色油状化合物。向化合物中加入纯水(10 mL)和 1 M 稀盐酸 (200 uL)。冻干得化合物 **17** 盐酸盐。LCMS: 254.1 (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 4.11 - 3.97 (m, 3H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 1.98 (td, *J* = 13.6, 3.2 Hz, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.68 - 1.64 (m, 1H), 1.59 - 1.51 (m, 1H), 1.47 - 1.34 (m, 1H), 0.87 - 0.76 (m, 1H).

20 (SFC 条件: 柱子: ChiralPAK-IG_100x3.0mm_3μm; 流动相: A for CO₂ and B for IPA (0.1%DEA); 梯度: 10% in 3 min 流速: 2.0 mL/min)。

实施例 5: 化合物 **30** 和 **31** 的制备



步骤一：化合物 **30-2** 的合成

25°C将 1,4-二氧六环 (50 mL)和 H₂O (10 mL)加入到溴苯 (5.0 g, 32 mmol, **30-1**), 2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷 (6.7 g, 32 mmol)和 Na₂CO₃ (6.75 g, 63.7 mmol)中, 置换氮气三次。加入 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1.30 g, 1.59 mmol), 置换 N₂ 三次, 升温到 100°C, 反应 16 小时。冷却到 25 °C。加入 H₂O (100 mL) 淬灭反应, EA 萃取三次 (100 mL x 3), 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩得粗品。通过硅胶柱色谱分离纯化, 得化合物 **30-2**。LCMS: 161.2 (M+H)⁺。

10 步骤二：化合物 **30-3** 的合成

25°C, 将叔丁醇 (50 mL)和 H₂O (25 mL)加到 **30-2** (4.00 g, 19.5 mmol), 二水合钕酸钾 (300 mg, 0.976 mmol)中, 然后将 N-甲基吗啉氧化物(4.60 g, 39.3 mmol) 缓慢加入到上述反应液中, N₂ 置换 3 次, 25°C反应 16 小时。用 EA(30 mL)稀释, 过滤, 滤液用 EA(50 mL x 3)萃取, 有机层用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 15 过滤, 浓缩得粗品。通过硅胶柱色谱分离纯化, 得化合物 **30-3**。

步骤三：化合物 **30-5** 的合成

30-3 (500 mg, 2.49 mmol) 溶于乙腈 (10 mL), N₂ 置换 3 次, 降温至 -40°C, 缓慢滴加 TfOH(0.55 mL, 6.2 mmol), 滴加完毕撤去冷浴, 于室温搅拌 2 小时。将加入 H₂O (20 mL), 搅拌 10 min。反应液浓缩除去乙腈, 剩余母液升温至 100°C, 回流 12 小时。20 反应液冷却至室温, 用 1N NaOH 溶液调节 pH 为 10,用 EA 萃取两次 (50 mL x 2)。有机层用饱和食盐水 (30 mL)洗涤,无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩得粗品。用 50 mL 混合溶剂 (PE/EA=5/1)打浆, 过滤, 减压浓缩得 **30-5**。LCMS: 194.2 (M+H)⁺。

步骤四：化合物 **30-6** 的合成

于氮气下, 将 **30-5** (250 mg, 0.996 mmol) 溶于 DCM(10 mL)中, 降温至 0°C, 缓

慢滴加三乙胺 (0.35 mL, 2.518 mmol), 搅拌 30 min。滴加氯乙酰氯 (0.10 mL, 1.3 mmol), 然后升至室温保持 2.5 小时。反应液减压浓缩得粗品, 通过硅胶柱色谱分离纯化, 得化合物 **30-6**。LCMS: 270.0 (M+H)⁺。

步骤五: 化合物 **30-7** 的合成

- 5 25°C, 将 **30-6** (250 mg, 0.927 mmol) 溶于异丙醇(10 mL), 加入叔丁醇钾 (310 mg, 2.76 mmol), N₂ 置换 3 次, 搅拌 5 小时。反应液直接浓缩得粗品。加水 (20 mL), 搅拌 10 min, 过滤。收集滤饼, 真空干燥得 **30-7**。LCMS: 234.2 (M+H)⁺。

步骤六: 化合物 **30-8** 的合成

- 10 0°C, 将 **30-7** (150 mg, 0.643 mmol)溶于 THF (10 mL), 缓慢滴加硼烷二甲硫醚 (0.35 mL, 3.500 mmol)。升温至 70 °C,反应 16 小时。降温至 0°C, 加入甲醇 (1 mL) 淬灭反应。室温搅拌 1 小时。分批缓慢加入硼氢化钠 (50 mg, 1.322 mmol)。升温至 50 °C 继续反应 16 小时。反应液浓缩, 得粗品, 通过硅胶柱色谱分离纯化, 得化合物 **30-8**。

步骤七: 化合物 **30** 和 **31** 的合成

- 15 将 **30-8** (100 mg, 0.456 mmol) 通过 SFC 分离。收集第二馏分 (*R_t* = 4.4 min) 旋干得无色油状化合物, 加纯水冻干得化合物 **30**。LCMS: 220.2 (M+H)⁺。

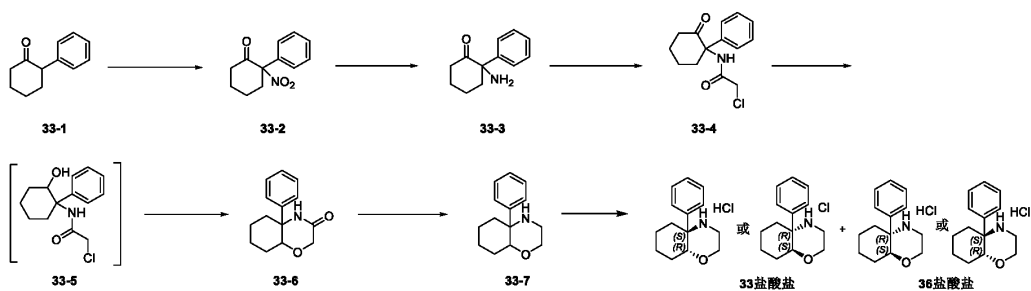
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 4.12 - 4.07 (m, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 3H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 2.78 - 2.59 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 1H)。

- 20 收集第一馏分 (*R_t* = 3 min) 旋干得无色油状化合物, 加纯水冻干得化合物 **31**。LCMS: 220.2 (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 3H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 2H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 2.78 - 2.59 (m, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 1H)。

- 25 (SFC 条件: 柱子: ChiralPak IH, 40mm I.D.×250mm, 10μm; 流动相: A for Supercritical CO₂ and B for 0.1% NH₃.H₂O MeOH; 梯度: 30% B; 流速: 120 mL/min)。

实施例 6: 化合物 33 和 36 盐酸盐的制备



步骤一：化合物 **33-2** 的合成

将 2-苯基环己酮（5 g, 28.70 mmol, **33-1**）溶于 1,2-二氯乙烷（100 mL）中，加入硝酸铯铵（47.2 g, 86.10 mmol）和醋酸铜（5.21 g, 28.70 mmol）。置换氮气后，升温至 85°C 回流 12 h。反应液降至室温后，硅藻土过滤，DCM 洗涤滤饼，滤液减压浓缩得粗品，通过硅胶柱色谱分离纯化，得化合物 **33-2**。LCMS: 173.0 (M-NO₂)⁺。

步骤二：化合物 **33-3** 的合成

将 **33-2**（2.89 g, 13.18 mmol）溶于甲醇和醋酸混合溶液中（30 mL : 20 mL），置换氮气后，缓慢加入锌粉（4.28 g, 65.91 mmol）。升温至 70°C 回流 12 h。反应液降至室温后，用 2 M NaOH 溶液调 pH 呈碱性。用 EA（100 mL）萃取两次，有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥，减压浓缩得粗品，通过硅胶柱色谱分离纯化，得化合物 **33-3**。LCMS: 190.0 (M+H)⁺。

步骤三：化合物 **33-4** 的合成

将 **33-3**（1.89 g, 10.01 mmol）溶于 DCM（40 mL），置换氮气后，加入三乙胺（1.22 g, 12.01 mmol）。降温至 0°C，滴加氯乙酰氯（1.24 g, 11.01 mmol），滴毕，升至室温搅拌 1 h。加入水和 EA（50 mL）萃取。有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥，减压浓缩得粗品，通过硅胶柱色谱分离纯化，得化合物 **33-4**。LCMS: 266.0 (M+H)⁺。

步骤四：化合物 **33-6** 的合成

将 **33-4**（2.04 g, 7.68 mmol）溶于甲醇（30 mL），降温至 0°C，分批加入硼氢化钠（291 mg, 7.68 mmol）。升至室温搅拌 1 h。减压旋干得化合物 **33-5**。将 **33-5** 溶于 THF（30 mL），降温至 0°C，加入 NaH（369 mg, 9.22 mmol, 60% 在矿物油中），升至室温搅拌 12 h。加入饱和 NH₄Cl 溶液淬灭，DCM（40 mL）萃取三次。有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥，减压浓缩得粗品，通过硅胶柱色谱分离纯化，得化合物 **33-6**。LCMS: 232.0 (M+H)⁺。

步骤五：化合物 **33-7** 的合成

将 **33-6** (1.0 g, 4.32 mmol) 溶于 THF (16 mL) 中, 抽换氮气后滴加硼烷二甲基硫醚 (10.8 mL, 21.62 mmol)。滴毕, 升至 70°C 回流 12 h。反应液降至室温后, 滴加甲醇淬灭。加入 1 N HCl (8 mL) 搅拌 1 h, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 呈碱性, EA (50 mL) 萃取两次。有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩得粗品, 通过硅胶柱色谱

5 分离纯化, 得化合物 **33-7**。LCMS: 218.0 (M+H)⁺。

步骤六: 化合物 **33** 和 **36** 的合成

将 **33-7** (100 mg, 0.46 mmol) 通过 SFC 分离, 收集第一馏分 (Rt = 3.785 min)。向化合物中加入纯水 (10 mL) 和 1 M 稀盐酸 (200 uL)。冻干得化合物 **33**, 为盐酸盐。LCMS: 218.2 (M+H)⁺。

10 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.48 - 7.32 (m, 3H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.80 - 1.63 (m, 2H), 1.59 - 1.43 (m, 2H), 1.03 - 0.90 (m, 1H)。

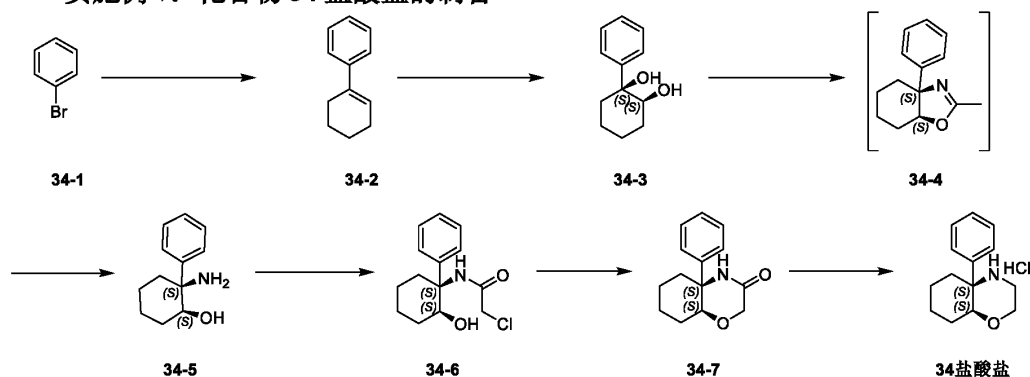
收集第二馏分 (Rt = 4.525 min)。向化合物中加入纯水 (10 mL) 和 1 M 稀盐酸 (200 uL)。冻干得化合物 **36**, 为盐酸盐。LCMS: 218.2 (M+H)⁺。

15 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.94 - 7.79 (m, 2H), 7.48 - 7.33 (m, 3H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.80 - 1.62 (m, 2H), 1.59 - 1.38 (m, 2H), 1.04 - 0.87 (m, 1H)。

(SFC 条件: 柱子: ChiralPak IG, 250 × 40mm I.D., 10μm; 流动相: A for Supercritical CO₂ and B for 0.1 NH₃·H₂O EtOH; 梯度: 10% B; 流速: 80 mL/min)。

20

实施例 7: 化合物 **34** 盐酸盐的制备



步骤一: 化合物 **34-2** 的合成

室温下, 将溴苯 (10.0 g, 63.7 mmol, **34-1**), 环己烯-1-硼酸频哪醇酯 (13.2 g, 63.7 mmol), 碳酸钠 (13.5 g, 127.0 mmol) 加入到二氧六环 (100 mL) 和水 (20 mL) 的混合溶剂中。将 Pd(dppf)Cl₂ (2.33 g, 3.18 mmol) 加入到上述反应液中。置换氮气三次, 反应液升温到 90°C, 反应 16 个小时。反应液浓缩得粗品。通过硅胶柱色谱分离纯化, 得化合物 **34-2**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.40 - 7.37 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.17 - 6.11 (m, 1H), 2.38 - 2.33 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 2H).

步骤二: 化合物 **34-3** 的合成

10 室温下, 将 **34-2** (3.0 g, 18 mmol) 溶于水 (25 mL) 和叔丁醇 (25 mL) 中, 分批加入 K₂CO₃ (7.86 g, 56.9 mmol), 铁氰化钾 (18.73 g, 56.88 mmol), 甲基磺酰胺 (1.98 g, 20.9 mmol), 钨酸钾二水合物 (0.35 g, 0.95 mmol) 和 (DHQ)₂PHAL (3.69 g, 4.74 mmol)。室温下反应 16 小时。向反应液中加入 15% 氢氧化钠水溶液 (50 mL), 加入 EA (50 mL x 3) 萃取三次, 合并有机层用盐水 (50 mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩得粗品。通过硅胶柱色谱分离纯化, 得化合物 **34-3**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 1.71 - 1.54 (m, 6H), 1.42 - 1.29 (m, 2H).

步骤三: 化合物 **34-5** 的合成

20 在 -40°C 向 **34-3** (3.00 g, 15.6 mmol) 的乙腈 (40 mL) 溶液中滴加 TfOH (3.42 mL, 39.0 mmol)。滴毕, 撤除干冰浴, 反应液自然升温至室温, 反应 1 个小时。向反应液中加入水 (40 mL), 搅拌 10 分钟。减压浓缩去除乙腈。剩余水相升温至 100°C, 回流 16 个小时。向反应液中加入 15% 的 NaOH (50 mL) 溶液, 加入 EA (50 mL x 3) 萃取三次, 合并有机层用盐水 (50 mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩得粗品。向中加入 PE:EA=10:1 (20 mL), 打浆过滤, 得化合物 **34-5**。LCMS: 192.4 (M+H)⁺。

步骤四: 化合物 **34-6** 的合成

将 **34-5** (2.5 g, 13 mmol) 溶在 THF (25 mL) 中, 在 0°C 下加入三乙胺 (3.6 mL, 26 mmol), 然后将氯乙酰氯 (1.14 mL, 14.4 mmol) 缓慢加入混合溶液中。0°C 反应 1 小时。反应液用水 (25 mL) 稀释并用 EA (25 mL x 3) 萃取三次。合并有机层用盐

水 (25 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩得粗品。通过硅胶柱色谱分离纯化, 得化合物 **34-6**。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.60 (s, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 1.79 - 1.56 (m, 4H), 1.47 - 1.24 (m, 5 3H).

步骤五: 化合物 **34-7** 的合成

在 0°C 将 **34-6** (2.00 g, 7.47 mmol) 溶于异丙醇 (20 mL) 中。将叔丁醇钾 (1.68 g, 14.9 mmol) 分批加入到上述反应液中。冰浴下反应 1 小时。反应液直接旋干得粗品。加入 H_2O (20 mL), 固体析出, 过滤并用 H_2O (20 mL) 和 PE (20 mL) 洗涤, 10 收集滤饼, 真空干燥得化合物 **34-7**。

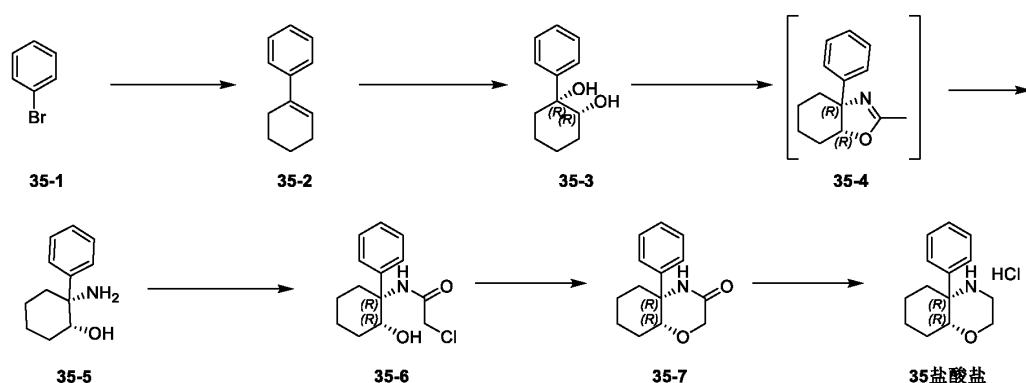
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.47 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 4.17 (dd, $J = 14.4, 4.3$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 68.8, 17.1$ Hz, 2H), 1.93 - 1.70 (m, 4H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.54 - 1.40 (m, 3H).

步骤六: 化合物 **34** 的合成

15 在 0°C 将 **34-7** (200 mg, 0.865 mmol) 溶于 THF (5 mL)。将硼烷二甲硫醚 (865 μL , 8.65 mmol) 缓慢滴加到上述反应液中。滴毕, 反应液升温至 70°C 回流 16 小时。将反应液降温至 0°C , 用甲醇 (5 mL) 淬灭。淬灭完搅拌 1 小时。降温至零度, 将硼氢化钠 (163 mg, 4.32 mmol) 分批缓慢加入到上述反应液中。反应液升温至 50°C 。继续反应 16 小时。反应液浓缩得粗品。通过硅胶柱色谱分离纯化, 向无色油状化合物 20 物中加入纯水 (10 mL) 和 1N 稀盐酸 (100 μL), 冻干得化合物 **34** 的盐酸盐。LCMS: 218.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.96 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.83 - 7.67 (m, 2H), 7.57 - 7.39 (m, 3H), 4.50 (s, 1H), 4.09 (dd, $J = 15.6, 3.3$ Hz, 1H), 3.87 (td, $J = 26.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 1H), 2.99 - 2.83 (m, 1H), 2.50 - 2.26 (m, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 25 1H), 1.57 - 1.40 (m, 2H), 1.36 - 1.25 (m, 1H), 1.19 - 1.01 (m, 1H).

实施例 8: 化合物 35 盐酸盐的制备



步骤一：化合物 **35-2** 的合成

室温下，将溴苯（10.0 g, 63.7 mmol, **35-1**）,环己烯-1-硼酸频哪醇酯（13.25 g, 63.69 mmol），碳酸钠（13.50 g, 127.4 mmol）加入到二氧六环（100 mL）和水（20 mL）的混合溶剂中。加入 Pd(dppf)Cl₂（2.33 g, 3.18 mmol），置换氮气三次，升温到 90℃ 回流 16 个小时。反应液过滤，滤液浓缩得粗品，通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **35-2**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.40 - 7.37 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.17 - 6.11 (m, 1H), 2.38 - 2.33 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 2H).

步骤二：化合物 **35-3** 的合成

室温下，向水（40 mL）中加入 K₂CO₃（10.5 g, 76.0 mmol），铁氰化钾（25.0 g, 75.9 mmol），甲基磺酰胺（2.60 g, 27.3 mmol），钨酸钾二水合物（470 mg, 1.26 mmol）和(DHQP)₂PHAL（4.0 g, 5.1 mmol）。将 **35-2**（4.0 g, 25 mmol）溶解在叔丁醇（25 mL）中，加入到上述反应液。室温下反应 16 小时。向反应液中加入 EA（200 mL），用 15%氢氧化钠水溶液（50 mL）洗涤三次，有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，滤液减压浓缩得粗品，通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **35-3**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 1.70 - 1.56 (m, 6H), 1.42 - 1.29 (m, 2H).

步骤三：化合物 **35-5** 的合成

在-40℃向 **35-3**（3.50 g, 18.2 mmol）的乙腈（70 mL）溶液中滴加 TfOH（3.50 mL, 39.6 mmol）。滴毕，撤除干冰浴，自然升温至室温，反应 1 个小时。向反应液

中加入水 (35 mL), 搅拌 10 分钟, 减压浓缩去除乙腈。剩余水相升温至 100°C, 继续反应 16 个小时。反应液用 1 N 氢氧化钠水溶液 pH 调节至 10。上述混合溶液用 EA (50 mL x 2) 萃取两次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品。向中加入 PE:EA=3:1 (30 mL), 搅拌 10 min, 过滤, 收集滤饼,

5 真空干燥得化合物 **35-5**。LCMS: 192.4 (M+H)⁺。

步骤四: 化合物 **35-6** 的合成

在 0°C 将 **35-5** (1.3 g, 6.8 mmol) 和三乙胺 (2.40 mL, 17.3 mmol) 加入甲基四氢呋喃 (25 mL) 中。将氯乙酰氯 (0.60 mL, 7.5 mmol) 缓慢滴加入上述溶液中。零度下反应 1 小时。反应液用水 (50 mL) 稀释并用 EA (25 mL x 2) 萃取两次。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩得粗品。通过硅胶柱色谱分离纯化, 得化合物 **35-6**。LCMS: 268.4 (M+H)⁺。

步骤五: 化合物 **35-7** 的合成

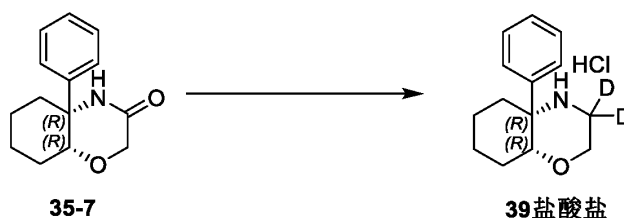
在 0°C 将 **35-6** (900 mg, 3.36 mmol) 溶于异丙醇 (20 mL) 中。将叔丁醇钾 (754 mg, 6.72 mmol) 分批加入到上述反应液中。冰浴下反应 10 分钟后撤除冰浴, 自然升温至室温反应 2 小时。反应液浓缩得粗品。向中加水 (20 mL), 搅拌 10 min, 过滤。收集滤饼, 真空干燥得化合物 **35-7**。LCMS: 232.4 (M+H)⁺。

步骤六: 化合物 **35** 的合成

在 0°C 将 **35-7** (150 mg, 0.649 mmol) 溶于 THF (10 mL)。将硼烷二甲硫醚 (325 μ L, 3.25 mmol) 缓慢滴加到上述反应液中。滴加完后, 反应液升温至 70°C 反应 16 小时。将反应液降温至 0°C, 用甲醇 (5 mL) 淬灭。淬灭完继续搅拌 1 小时。降温至零度, 将硼氢化钠 (50 mg, 1.3 mmol) 分批缓慢加入到上述反应液中。反应液升温至 50°C。继续反应 16 小时。反应液浓缩得粗品。通过硅胶柱色谱分离纯化。向无色油状化合物中加入纯水 (10 mL) 和 1N 稀盐酸 (400 μ L), 冻干, 得化合物 **35**, 为盐酸盐。LCMS: 218.4 (M+H)⁺。

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.71 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 4.52 - 4.48 (m, 1H), 4.12 - 4.07 (m, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.49 - 2.46 (m, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.56 - 1.43 (m, 2H), 1.35 - 1.28 (m, 1H), 1.19 - 1.07 (m, 1H).

实施例 9: 化合物 39 盐酸盐的制备



5 步骤一: 化合物 39 的合成

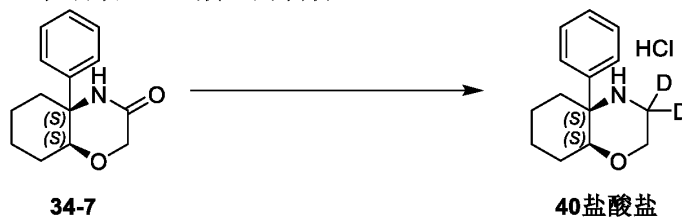
在 0°C 将 **35-7** (80 mg, 0.35 mmol) 溶于 THF (5 mL) 中。缓慢滴加三氟化硼乙醚 (232 uL, 0.865 mmol), 反应 1 个小时。分批缓慢加入硼氘化钠 (73.0 mg, 1.74 mmol)。反应液升温至 65°C 反应 2 小时。降温至 0°C, 甲醇 (5 mL) 淬灭, 浓缩得粗品, 通过 prep-HPLC 纯化。加入纯水 (10 mL) 和 1N 稀盐酸 (400 uL), 再次冻干得化
10 合物 **39**, 为盐酸盐。LCMS: 220.4 (M+H)⁺。

(Prep-HPLC 条件: 柱子: Xtimate C18, 21.2*250 mm, 5 um; 流动相: A (0.05% NH₃·H₂O), B (ACN); 梯度: 30%-60% B; 流速: 20 mL/min)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 7.89 - 7.65 (m, 2H), 7.63 - 7.38 (s, 3H), 4.50 (s, 1H), 4.10 - 3.83 (m, 2H), 2.47 - 2.25 (s, 2H), 1.78 - 1.05 (m, 6H).

15

实施例 10: 化合物 40 盐酸盐的制备



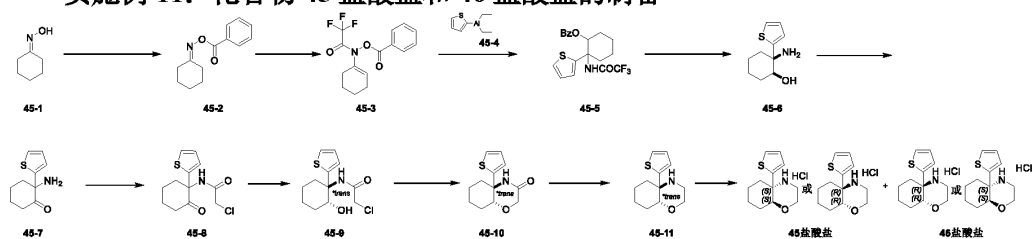
步骤一: 化合物 40 盐酸盐的合成

在 0°C 将 **34-7** (200 mg, 0.865 mmol) 溶于 THF (5 mL) 中。缓慢滴加三氟化硼乙醚 (534 uL, 4.33 mmol)。分批缓慢加入硼氘化钠 (181 mg, 4.32 mmol)。升温至 65°C 反应 2 小时。将反应液降温至 0°C, 用甲醇 (5 mL) 淬灭, 浓缩除去溶剂, 向残留物中加入水 (10 ml) 和 EA (10 mL x 3) 萃取。合并有机层用盐水 (10 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩得粗品。通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 40 游离
20

碱。向无色油状化合物中加入纯水 (10 mL) 和 1N 稀盐酸 (100 μ L), 冻干得化合物
40 盐酸盐。LCMS: 220.2 (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.38 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.58 - 7.44 (m, 3H), 4.57 - 4.46 (m, 1H), 4.10 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.28 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.83 - 1.61 (m, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 2H), 1.35 - 1.26 (m, 1H), 1.18 - 1.05 (m, 1H).

实施例 11: 化合物 45 盐酸盐和 46 盐酸盐的制备



10 步骤一：化合物 **45-2** 的合成

在 0℃将环己酮肟(**45-1**) (10.0 g, 88.4 mmol)溶于 DCM 和正己烷的混合溶液中 (1:15, 320 mL), 置换氮气, 缓慢滴加吡啶(7.1 mL, 88 mmol)。混合液在 0℃搅拌 30 min, 缓慢滴加苯甲酰氯 (10.3 mL, 88.4 mmol)。升至室温并搅拌 2 h。加入水 (100 mL x 3) 分液萃取, 有机层浓缩, 得化合物 **45-2**。

15 步骤二：化合物 45-3 的合成

在 0°C 将 **45-2** (19 g, crude) 溶于 DCM (120 mL) 中, 置换氮气, 缓慢滴加三氟乙酸酐 (65.0 mL, 468 mmol)。缓慢升至室温搅拌 12 小时。过滤, 滤液减压浓缩得粗品, 通过硅胶柱色谱分离纯化, 得化合物 **45-3**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.75 - 7.60 (m, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 2H), 6.43 - 6.12 (m, 1H), 2.48 - 2.13 (m, 4H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 2H).

步骤三：化合物 45-5 的合成

将 **45-3** (6.5 g, 20.7 mmol), 溶于 THF (60 ml), 随后在 0°C 下缓慢滴入 **45-4** 的溶液中, 升温至回流, 搅拌 3 小时。反应液减压浓缩得粗品, 通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **45-5**。

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 2H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 5.33 - 5.24 (m, 1H), 3.35

- 3.25 (m, 1H), 2.23 - 2.04 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.59 - 1.41 (m, 2H).

步骤四：化合物 **45-6** 的合成

将 **45-5** (4.0 g, 14.5 mmol) 溶于甲醇 (40 mL), 在 0°C, 缓慢滴加 10% 氢氧化钠水溶液 (26 mL, 72.4 mmol), 室温搅拌 12 小时。反应液减压浓缩得到粗品,

5 通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **45-6**。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 9.6, 3.8 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 3H), 1.72 - 1.49 (m, 3H), 1.44 - 1.32 (m, 1H).

步骤五：化合物 **45-7** 的合成

10 在室温将 **45-6** (600 mg, 3.0 mmol) 溶于丙酮 (15 mL) 中, 缓慢滴加琼斯试剂 (3 mL, 6.1 mmol), 反应 16h。加入水 (10 mL) 并用 15% 氢氧化钠调 pH 至 10。用 EA (20 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品, 通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **45-7**。LCMS: 196.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步骤六：化合物 **45-8** 的合成

15 在 0°C 将 **45-7** (100 mg, 0.51 mmol) 和三乙胺 (104 mg, 1.02 mmol) 溶入 DCM (5 mL) 中, 缓慢滴入氯乙酰氯 (64 mg, 0.56 mmol), 反应 2 小时。加水 (5 mL), DCM (10 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品, 硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **45-8**。LCMS: 294.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步骤七：化合物 **45-9** 的合成

20 在 0°C 将 **45-8** (130 mg, 0.48 mmol) 溶于甲醇 (4 mL), 分批缓慢加入硼氢化钠 (54 mg, 1.44 mmol), 升温至 25°C 并反应 1 小时。反应液浓缩得粗品。通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **45-9**。

25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21-7.20 (m, 2H), 6.93 (dd, J =4.0, 4.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.12 (dd, J =3.6, 8.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.47 (s, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 1H).

步骤八：化合物 **45-10** 的合成

在 0°C 将 **45-9** (130 mg, 0.48 mmol) 溶于 THF (5 mL), 缓慢分批加入氢化钠 (57 mg, 1.43 mmol, 60%)。升至室温反应 2 小时。加入饱和 NH_4Cl 水溶液 (5 mL), 用 EA (10 mL x 2) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤浓

缩得粗品。通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **45-10**。LCMS: 238.2 (M+H)⁺。

步骤九：化合物 **45-11** 的合成

在 0°C，将 **45-10** (100 mg, 0.42 mmol) 溶于 THF (5 mL)，缓慢滴加硼烷二甲基硫醚 (210 μ L, 2.10 mmol)。升温至 70°C 反应 16 小时。降温至 0°C，用甲醇 (5 mL) 淬灭反应，室温搅拌 1 小时。浓缩得粗品。通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **45-11**。LCMS: 224.2 (M+H)⁺。

步骤十：化合物 **45** 和 **46** 的合成

将 **45-11** (60 mg, 0.27 mmol) 通过 SFC 分离，收集第一馏分 (Rt=3.69 min)。减压浓缩后，加入纯水 (10 mL) 和 1 M 稀盐酸 (50 μ L)。冻干得化合物 **45**，为盐酸盐。

10 LCMS: 224.2 (M+H)⁺。

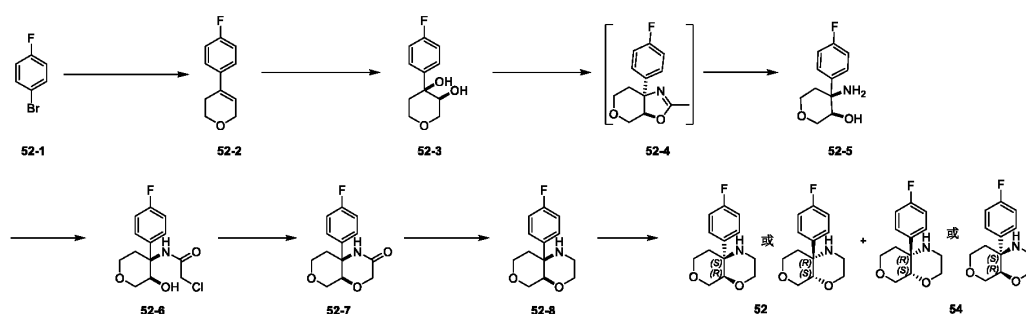
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.56 (s, 1H), 9.39 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=3.6, 5.2$ Hz, 1H), 4.10-3.95 (m, 3H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 3H), 1.41-1.31 (m, 1H), 1.17-1.07 (m, 1H)。

15 收集第二馏分 (Rt=5.74 min)。减压浓缩后，加入纯水 (10 mL) 和 1 M 稀盐酸 (50 μ L)。冻干得化合物 **46**，为盐酸盐。LCMS: 224.2 (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.62 (s, 1H), 9.41 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=3.6, 5.2$ Hz, 1H), 4.09-3.95 (m, 3H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.53-2.50 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.78-1.76 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 3H), 1.41-1.31 (m, 1H), 1.12-1.07 (m, 1H)。

20 (SFC 条件：柱子: ChiralPak IG, 250 $\times$ 40mm I.D., 10 μ m；流动相：A for CO₂ and B for 50%MeOH (0.1%NH₃·H₂O)+50%ACN(0.1%NH₃·H₂O)；梯度: 50% B；流速: 120 mL/min)。

25 **实施例 12：化合物 52 和 53 的制备**



步骤一：化合物 52-2 的合成

在室温将 **52-1** (5.00 g, 28.6 mmol), 3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯 (6.00 g, 28.6 mmol), 碳酸钠 (9.08 g, 85.7 mmol) 加入到二氧六环 (50 mL) 和水 (5 mL) 的混合溶剂中。加入 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.47 g, 0.57 mmol) 置换氮气三次, 反应液升温到 90°C, 反应 16 小时。浓缩反应液得到粗品, 通过快速硅胶柱分离纯化得化合物 **52-2**。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 6.13 - 6.11 (m, 1H), 4.28 (q, *J* = 2.8 Hz, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.52 - 2.46 (m, 2H).

步骤二：化合物 52-3 的合成

室温下, 将 **52-2** (3.00 g, 16.8 mmol) 溶于水 (30 mL) 和叔丁醇 (45 mL) 的混合溶剂中, 加入钨酸钾二水合物 (310 mg, 0.842 mmol) 和 *N*-甲基吗啉氧化物 (3.94 g, 33.7 mmol)。反应 16 小时。加入水 (50 mL), 用 EA (100 mL x 2) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品, 通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **52-3**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 4.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 3H), 3.42 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.58 - 1.53 (m, 1H).

步骤三：化合物 52-5 的合成

在 -40°C 向 **52-3** (2.0 g, 9.4 mmol) 的乙腈 (30 mL) 溶液中滴加 TfOH (2.08 mL, 23.6 mmol)。撤除干冰浴, 反应液自然升温至室温, 反应 1h。加入水 (20 mL), 搅拌 10 分钟。减压浓缩去除乙腈。剩余水相升温至 100°C, 继续反应 16 小时。用氢氧化钠水溶液 pH 调节至 10。EA (50 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得品。加入 PE/EA (20 mL, v/v = 5/1),

搅拌 10 分钟，过滤，收集滤饼，真空干燥得化合物 **52-5**。LCMS: 212.4 (M+H)⁺。

步骤四：化合物 **52-6** 的合成

在 0°C 将 **52-5** (800 mg, 3.79 mmol) 和三乙胺 (1.3 mL, 9.5 mmol) 加入甲基四氢呋喃 (20 mL) 中，滴加氯乙酰氯 (362 μ L, 4.55 mmol)。反应 1 个小时。反应液
5 减压浓缩得粗品，通过快速硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **52-6**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (s, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 4.10 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 3.96 - 3.91 (m, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.60 (td, J = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 11.6, 9.6 Hz, 1H), 2.83 (dt, J = 14.4, 2.4 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H).

10 步骤五：化合物 **52-7** 的合成

室温下，向 **52-6** (250 mg, 0.869 mmol) 的异丙醇 (10 mL) 溶液中加入叔丁醇钾 (292 mg, 2.61 mmol)。反应 2 小时。反应液直接浓缩得粗品，通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **52-7**。LCMS: 252.0 (M+H)⁺。

步骤六：化合物 **52-8** 的合成

15 在 0°C 向 **52-7** (150 mg, 0.597 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液中，缓慢滴加硼烷二甲硫醚 (300 μ L, 3.00 mmol)，滴加完后反应液升温至 70°C，反应 16h。降温至 0°C，滴加甲醇 (1 mL) 淬灭，搅拌 1 小时。在 0°C 分批缓慢加入硼氢化钠 (45 mg, 1.2 mmol)。升温至 50°C，继续反应 16 小时。浓缩反应液得粗品，通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **52-8**。LCMS: 238.4 (M+H)⁺。

20 步骤七：化合物 **52** 和 **53** 的合成

将 **52-8** (100 mg, 0.421 mmol) 通过 SFC 分离。收集第二馏分 (R_t = 9.2 min)。减压浓缩后，加纯水 (10 mL)，冻干得化合物 **52**。LCMS: 238.4 (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 4.10 - 4.07 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.79
25 - 2.70 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.17 - 1.96 (m, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 1H).

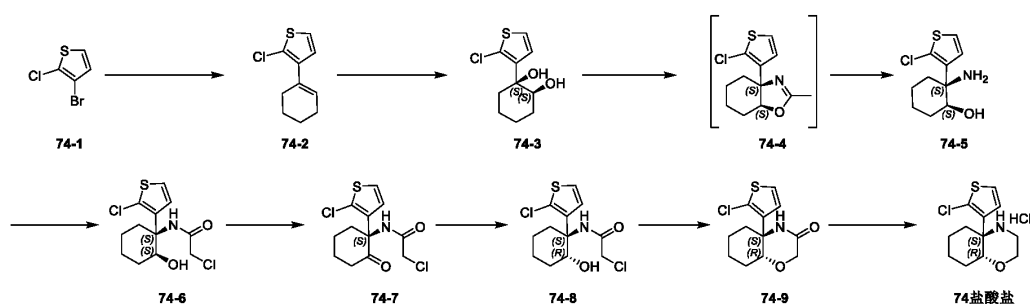
收集第一馏分 (R_t = 6.8 min)。减压浓缩后，加纯水 (10 mL)，冻干得化合物 **53**。LCMS: 238.4 (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 4.10 - 4.07 (m, 1H), 4.06 - 3.96 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.50 - 3.46 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.79

- 2.69 (m, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 1H).

(SFC 条件: 柱子: ChiralPak IG, 250 × 40mm I.D., 10μm; 流动相: A for CO₂ and B for 30%MeOH (0.1%NH₃·H₂O); 梯度: 30% B; 流速: 120 mL/min)。

5 实施例 13: 化合物 74 盐酸盐的制备



步骤一: 化合物 74-2 的合成

室温下, 将 74-1 (5.00 g, 25.3 mmol), 环己烯-1-硼酸频哪醇酯 (5.50 g, 26.4 mmol), 碳酸钠 (5.37 g, 50.6 mmol) 加至二氧六环 (50 mL) 和水 (10 mL) 的混合溶剂中。加入 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.41 g, 0.51 mmol), 置换氮气三次, 升温到 90°C, 搅拌 16 小时。降至室温浓缩反应液得粗品。通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 74-2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.01 - 5.98 (m, 1H), 2.32 - 2.26 (m, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 1.71 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.56 (m, 2H).

步骤二: 化合物 74-3 的合成

室温下, 向 H₂O (50 mL) 中加入钨酸钾二水合物 (0.42 g, 1.1 mmol)、甲磺酰胺 (2.37 g, 24.9 mmol)、铁氰化钾 (22.4 g, 67.9 mmol)、(DHQ)₂PHAL (3.5 g, 4.5 mmol) 和 K₂CO₃ (9.39 g, 67.9 mmol)。将 74-2 (4.50 g, 22.6 mmol) 溶于叔丁醇 (50 mL) 并加入上述反应液。反应 16 小时。加入 EA (200 mL) 并用 15% 氢氧化钠 (50 mL x 3) 洗涤, 有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩得粗品。通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 74-3。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.72

- 1.51 (m, 5H), 1.40 - 1.24 (m, 2H).

步骤三：化合物 **74-5** 的合成

在 -40°C 向 **74-3** (2.90 g, 12.5 mmol) 的乙腈 (30 mL) 溶液中滴加 TfOH (2.74 mL, 31.2 mmol)。撤除干冰浴，自然升温至室温，反应 1 小时。向反应液中加入水 (30 mL)，搅拌 10 分钟。减压浓缩去除乙腈。升温至 100°C，回流 16 小时。降温至室温，用 15% 氢氧化钠水溶液调节 pH 至 10。EA (100 mL) 萃取。有机相用水 (50 mL x 3) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤，滤液减压浓缩得粗品，加入 PE:EA (30 mL, v/v=5/1)，搅拌 10 分钟。过滤，收集滤饼，真空干燥得化合物 **74-5**。LCMS: 232.4 (M+H)⁺。

10 步骤四：化合物 **74-6** 的合成

在 0°C，将 **74-5** (2.40 g, 10.4 mmol) 和三乙胺 (2.90 mL, 20.9 mmol) 加至 THF (30 mL) 中。缓慢滴加氯乙酰氯 (1.00 mL, 12.6 mmol)。反应 1 小时。加入水 (30 mL)，EA (30 mL x 3) 萃取。合并有机相，饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩得粗品。通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **74-6**。

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.72 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.73 - 1.56 (m, 3H), 1.45 - 1.23 (m, 3H).

步骤五：化合物 **74-7** 的合成

在室温将 **74-6** (1.0 g, 3.2 mmol) 溶于 DCM (20 mL)，加入 PCC (1.8 g, 8.4 mmol)。升温至 40°C，反应 16 小时。浓缩反应液得粗品，通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **74-7**。LCMS: 306.0 (M+H)⁺。

步骤六：化合物 **74-8** 的合成

在 0°C 将 **74-7** (700 mg, 2.29 mmol) 溶于甲醇 (20 mL)，缓慢分批加入硼氢化钠 (173 mg, 4.57 mmol)。反应 1 小时。浓缩反应液得粗品，通过硅胶柱色谱分离纯化，得化合物 **74-8**。LCMS: 308.2 (M+H)⁺。

25 步骤七：化合物 **74-9** 的合成

在 0°C 向 **74-8** (600 mg, 1.95 mmol) 的异丙醇 (10 mL) 溶液中分批加入叔丁醇钾 (546 mg, 4.87 mmol)。反应 10 分钟，自然升温至室温反应 2 小时。浓缩反应液得粗品。加水 (10 mL)，搅拌 10 分钟，过滤。收集滤饼，真空干燥得化合物 **74-9**。

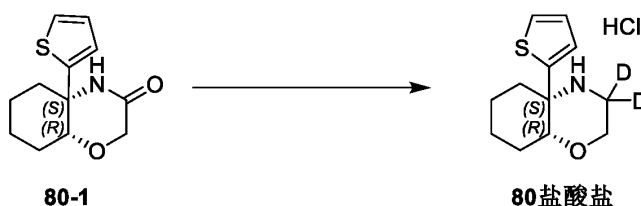
LCMS: 272.2 (M+H)⁺。

步骤八：化合物 **74** 盐酸盐的合成

在 0°C 向 **74-9** (150 mg, 0.552 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液中，缓慢滴加硼烷二甲硫醚 (276 μ L, 2.76 mmol)。升温至 70°C 回流 16 小时。降温至 0°C，加入甲醇 (2 mL) 淬灭。淬灭完搅拌 1 小时。0°C 下分批缓慢加入硼氢化钠 (21 mg, 0.55 mmol)。升温至 50°C。继续反应 16 小时。反应液浓缩得粗品，。通过 prep-HPLC 纯化得化合物 **74** 盐酸盐。LCMS: 258.4 (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.06 - 11.01 (m, 1H), 8.95 - 8.80 (m, 1H), 7.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.86 - 1.80 (m, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 3H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 1.03 - 0.91 (m, 1H)。

实施例 14：化合物 **80** 盐酸盐的制备

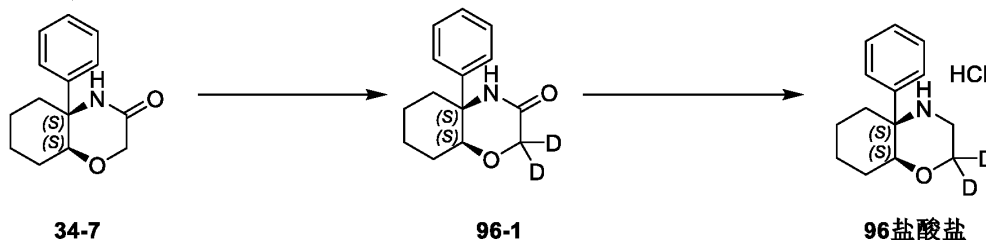


步骤一：化合物 **80** 盐酸盐的合成

在 0°C 将 (4aS, 8aR) -4a-(噻吩-2-基)六氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮 (100 mg, 0.421 mmol, **80-1**) (合成见 WO2022237849, 化合物 **35**) 溶于 THF (5 mL)。缓慢滴加三氟化硼乙醚 (0.2 mL, 1.62 mmol)，反应 1 个小时，缓慢加入硼氢化钠 (53 mg, 1.26 mmol)。升温至 65°C 继续反应 5 小时。降温至 0°C，加入甲醇 (3 mL) 淬灭。反应液直接浓缩得粗品，通过 prep-HPLC 纯化得化合物 **80** 盐酸盐。LCMS: 226.2 (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.68 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.67 (m, 1H), 7.27 - 7.07 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.43 (m, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 2H)。

实施例 15: 化合物 96 盐酸盐的制备



步骤一: 化合物 96-1 的合成

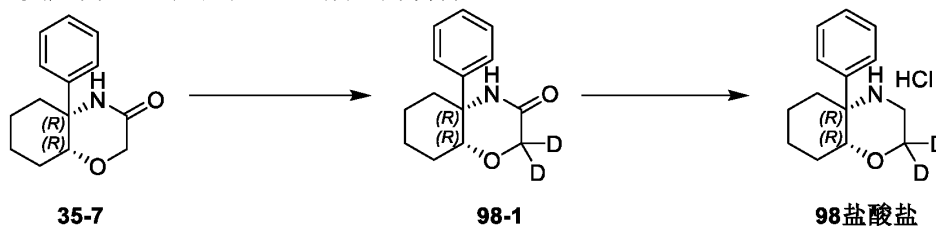
- 5 将 **34-7** (150 mg, 0.649 mmol) 溶于氘代甲醇 (2 mL), 加入 Cs_2CO_3 (1.05g, 3.24 mmol), 在 80°C 反应 2 小时。浓缩反应液, 向残留物中加入 DCM (10 mL) 溶解, 过滤, 滤饼用 DCM (10 mL) 洗涤, 滤液用无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得化合物 **96-1**。LCMS: 234.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步骤二: 化合物 96 盐酸盐的合成

- 10 在 0°C 将 **96-1** (150 mg, 0.643 mmol) 溶于 THF (5 mL), 缓慢滴加硼烷二甲硫醚 (0.321 mL, 3.21 mmol)。升温至 70°C 反应 16 小时。降温至 0°C, 加入 MeOH (5 mL) 淬灭, 随后加入 NaBH_4 (122 mg, 3.22 mmol), 升温至 50°C 反应 16 小时。反应液浓缩去除溶剂, 加入水 (5 mL), EA (5 mL x 3) 萃取, 合并有机层用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得粗品。通过硅胶柱色谱分离纯化, 浓缩后加入 1 N HCl (0.05 mL) 冻干得化合物 **96 盐酸盐**。LCMS: 220.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.31 (t, J = 14.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.15 - 2.94 (m, 1H), 2.76 - 2.64 (m, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.04 - 1.76 (m, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 2H), 1.48 - 1.40 (m, 1H), 1.32 - 1.18 (m, 2H).

20 实施例 16: 化合物 98 盐酸盐的制备



步骤一: 化合物 98-1 的合成

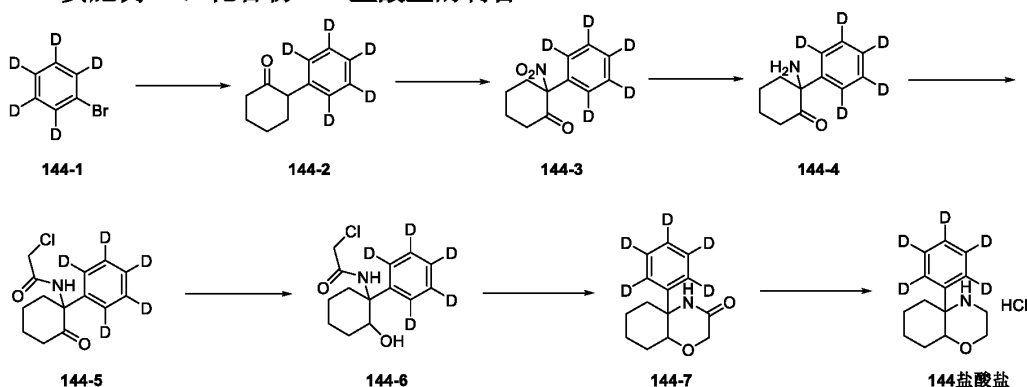
在室温将 **35-7** (200 mg, 0.865 mmol) 溶于氘代甲醇 (2 mL)。加入碳酸铯 (1.1 g, 3.5 mmol)。升温至 80°C 反应 1 小时。反应液直接旋干得粗品。加入 DCM (10 mL)，过滤，滤液减压浓缩得化合物 **98-1**。LCMS: 234.4 (M+H)⁺。

步骤二：化合物 **98** 的合成

- 5 在 0°C 将 **98-1** (180 mg, 0.772 mmol) 溶于 THF (10 mL)。缓慢滴加硼烷二甲硫醚 (380 μ L, 3.80 mmol)。升温至 70°C 反应 16 小时。降温至 0°C，加入甲醇 (5 mL) 淬灭。继续搅拌 1 小时。0°C 下将硼氢化钠 (59 mg, 1.6 mmol) 分批加入到上述反应液中。升温至 50°C，继续搅拌 16 小时。反应液浓缩得到粗品。通过 prep-HPLC 纯化得化合物 **98** 盐酸盐。LCMS: 220.4 (M+H)⁺。

- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.2 - 9.99 (m, 1H), 9.40 - 9.20 (m, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 4.52 - 4.48 (m, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.36 - 2.32 (m, 1H), 1.84 - 1.61 (m, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 2H), 1.35 - 1.28 (m, 1H), 1.19 - 1.06 (m, 1H)。

15 实施例 17：化合物 **144** 盐酸盐的制备



步骤一：化合物 **144-2** 的合成

- 20 氮气保护下，将 Pd₂(dba)₃ (283 mg, 0.31 mmol)、Xantphos (359 mg, 0.62 mmol) 和碳酸铯 (22.1 g, 67.87 mmol) 溶于二氧六环 (35 mL)，加入氘代溴苯 (5 g, 30.85 mmol, **144-1**) 和环己酮 (6.05 g, 61.70 mmol)。升温至 85°C 回流 20 小时。冷却至室温后用硅藻土过滤，EA 萃取 (20 mL x 2)，无水 Na₂SO₄ 干燥，浓缩得粗品。通过硅胶柱色谱分离纯化，得化合物 **144-2**。LCMS: 180.0 (M+H)⁺。

步骤二：化合物 **144-3** 的合成

氮气保护下，将硝酸铈铵（36.5 g, 66.60 mmol）、醋酸铜（4.03 g, 22.20 mmol）和 **144-2**（3.98 g, 22.20 mmol）溶于 1,2-二氯乙烷（60 ml）。升温至 80°C 回流 12 小时。冷却至室温，加入 DCM 稀释反应液，硅藻土过滤，DCM 洗涤滤饼，浓缩得粗品。通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **144-3**。LCMS: 178.0(M-NO₂)⁺。

5 步骤三：化合物 **144-4** 的合成

氮气保护下，将 **144-3**（1.64 g, 7.31 mmol）溶于甲醇（20 mL），加入冰醋酸（20 mL），缓慢加入锌粉（2.37 g）。升温至 80°C 并回流 12 小时。降温至室温，用 NaOH（2M）调 pH 为 10，用 EA 萃取（20 mL x 2），合并有机相，无水 Na₂SO₄ 干燥，浓缩得粗品。通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **144-4**。LCMS: 195.0 (M+H)⁺。

10 步骤四：化合物 **144-5** 的合成

氮气保护下，向 **144-4**（1.36 g, 7.0 mmol）的 DCM（30 mL）中加入三乙胺（850 mg, 8.4 mmol），降温至 0°C，滴加氯乙酰氯（790 mg, 7.0 mmol）。升温至室温继续搅拌 1 小时。EA 萃取，合并有机相，无水 Na₂SO₄ 干燥，浓缩得粗品。通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **144-5**。LCMS: 271.0 (M+H)⁺。

15 步骤五：化合物 **144-7** 的合成

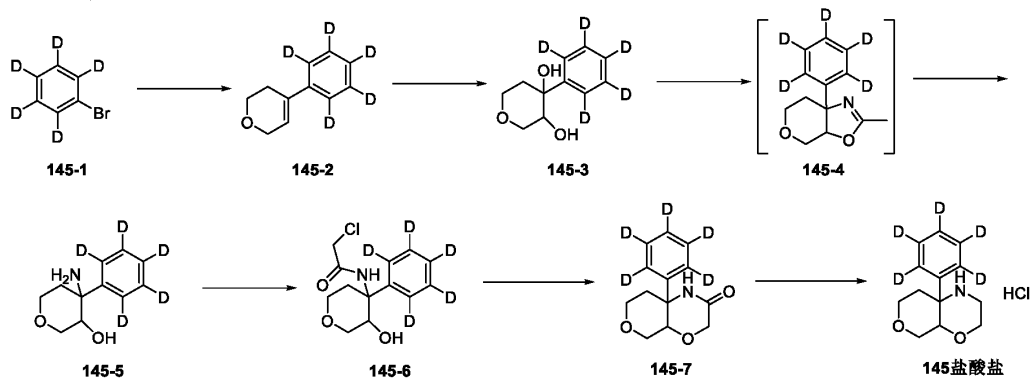
氮气保护下，将 **144-5**（1.22 g, 4.51 mmol）溶于甲醇（20 mL），降温至 0°C，加入硼氢化钠（171 mg, 4.51 mmol）。升温至室温继续搅拌 1 小时。减压浓缩溶剂得 **144-6**，加入 THF（20 mL）溶解。降温至 0°C，加入氢化钠（216 mg, 5.41 mmol）。升至室温继续搅拌 12 小时。加入 1 N HCl 淬灭反应，DCM 萃取，合并有机相，无水 Na₂SO₄ 干燥，浓缩得粗品。通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **144-7**。LCMS: 237.0 (M+H)⁺。

20 步骤六：化合物 **144** 盐酸盐的合成

氮气保护下，将 **144-7**（876 mg, 3.70 mmol）溶于 THF（10 mL），滴加 BH₃/Me₂S（9.2 mL, 18.53 mmol）。升温至 70°C 回流 12 小时。降至室温后，滴加 MeOH，加入 1 N HCl 搅拌 1 小时。用饱和 NaHCO₃ 溶液调 pH 为 8-9，EA 萃取。合并有机相，无水 Na₂SO₄ 干燥，浓缩得粗品，通过 prep-HPLC 纯化，旋去大部分水后加入 1 M HCl 冻干得化合物 **144** 盐酸盐。LCMS: 223.2 (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.4 (s, 1H), 9.7 (s, 1H), 4.4 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 4.2 (dd, J = 12.0, 4.6 Hz, 1H), 4.0 (dd, J = 12.5, 3.7 Hz, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.8 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.3 (td, J = 13.3, 3.1 Hz, 1H), 2.1 – 1.9 (m, 2H), 1.8 – 1.5 (m, 4H)。

实施例 18: 化合物 145 盐酸盐的制备



步骤一: 化合物 145-2 的合成

- 5 室温下, 将 **145-1** (3.50 g, 21.6 mmol), 3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯 (5.00 g, 23.8 mmol), K_2CO_3 (8.97 g, 64.92 mmol) 加入到二氧六环 (40 mL) 和水 (10 mL) 的混合溶剂中。加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.88 g, 1.08 mmol), 置换氮气三次, 升温至 $80^\circ C$, 反应 12 小时。浓缩反应液得粗品, 通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **145-2**。

步骤二: 化合物 145-3 的合成

- 10 室温下, 将 **145-2** (3.42 g, 20.72 mmol) 加入到水 (27 mL) 和叔丁醇 (18 mL) 的混合溶剂中。加入钨酸钾二水合物 (378 mg, 1.03 mmol)、 K_2CO_3 (8.59 g, 62.16 mmol) 和铁氰化钾 (20.46 g, 62.16 mmol)。反应 16 小时。加入水 (50 mL), 用 EA (100 mL x 2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品, 通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **145-3**。LCMS: 182.0 (M-18)⁺。

15 步骤三: 化合物 145-5 的合成

- 在 $-40^\circ C$ 向 **145-3** (3.36 g, 16.86 mmol) 的乙腈 (50 mL) 溶液中滴加 TfOH (2.98 mL, 33.72 mmol)。滴加完后, 撤除干冰浴, 自然升温至室温, 反应 1 个小时。向反应液中加入水 (50 mL), 搅拌 10 分钟。减压浓缩去除乙腈。剩余水相升温至 $100^\circ C$, 继续反应 16 小时。降至室温, 用氢氧化钠水溶液 pH 调节至 10。用 EA (50 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品。向中加入 PE/EA (20 mL, v/v=5/1), 搅拌 10 分钟, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥得化合物 **145-5**。LCMS: 199.0 (M+H)⁺。

步骤四: 化合物 145-6 的合成

氮气保护下, 将 **145-5** (1.80 g, 9.12 mmol) 溶于 DCM(36 mL), 加入三乙胺 (1.11 g, 10.94 mmol)。降温至 0°C, 滴加氯乙酰氯 (1.13 g, 10.03 mmol)。滴升温至室温, 搅拌 1 小时。EA 萃取, 无水 Na₂SO₄ 干燥有机相, 浓缩得粗品, 通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **145-6**。LCMS: 273.0 (M-H)⁻。

5 步骤五: 化合物 **145-7** 的合成

在 0°C 将 **145-6** (795 mg, 2.90 mmol) 溶于 THF (20 mL), 缓慢分批加入钠氢 (139 mg, 3.48 mmol, 60%)。室温反应 2 小时。用饱和 NH₄Cl 水溶液 (5 mL) 淬灭, 用 EA (10 mLx2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩得粗品, 通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **145-7**。LCMS: 239.0 (M+H)⁺。

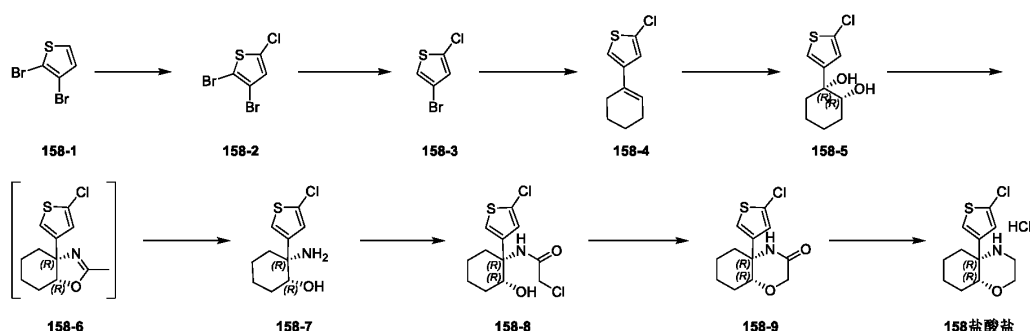
10 步骤六: 化合物 **145** 盐酸盐的合成

氮气保护下, 将 **145-7** (576 mg, 2.42 mmol) 溶于 THF (12 mL), 滴加 BH₃/Me₂S (6.1 mL, 12.10 mmol)。升温至 70°C 回流 12 小时。降至室温后, 滴加甲醇淬灭, 加入 1 N HCl 搅拌 1 小时, 用饱和 NaHCO₃ 溶液调 pH 为 8-9, EA 萃取, 合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩得粗品, 通过 prep-HPLC 纯化, 浓缩去掉大部分水后加入 1 M HCl 冻干得化合物 **145** 盐酸盐。LCMS: 225.0 (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 4.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 12.5, 3.8 Hz, 1H), 3.99 – 3.67 (m, 3H), 3.41 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.15 (td, J = 11.9, 1.8 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.80 (td, J = 12.9, 12.4, 4.4 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 12.7 Hz, 1H)。

20

实施例 19: 化合物 **158** 盐酸盐的制备



步骤一: 化合物 **158-2** 的合成

将 **158-1** (1.0 g, 4.1 mmol) 溶于醋酸 (10 mL), 加入 N-氯代丁二酰亚胺 (0.61 g, 4.5 mmol), 升温至 120°C 回流 2 小时。冷却至室温, 加入水 (10 mL), 用 EA (10 mL x 3) 萃取, 合并有机层用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩得粗品, 通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **158-2**。

5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.78 (s, 1H).

步骤二: 化合物 **158-3** 的合成

将 **158-2** (1.0 g, 3.6 mmol) 溶于醋酸 (10 mL), 缓慢加入锌粉 (2.37 g, 36.2 mmol), 升温至 100°C 搅拌 16 小时。降至室温, 加入水 (10 mL), 用 DCM (10 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和 Na₂CO₃ (10 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩得化合物 **158-3**。

10

步骤三: 化合物 **158-4** 的合成

将 **158-3** (600 mg, 1.82 mmol, 60% 纯度) 和 2-(环己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷 (417 mg, 2.00 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和 H₂O (2 mL) 混合溶液中。加入碳酸钠 (386 mg, 3.64 mmol), 置换氮气, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (66.7 mg, 0.091 mmol), 升温至 90°C 回流 16 小时。过滤反应液并浓缩得粗品, 通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **158-4**。

15

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.22 - 6.19 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 4H), 1.61 - 1.54 (m, 4H).

步骤四: 化合物 **158-5** 的合成

20 室温下, 将 **158-4** (500 mg, 1.25 mmol, 50% 纯度) 溶于水 (5 mL) 和叔丁醇 (5 mL) 混合溶液, 加入钨酸钾二水合物 (23 mg, 0.063 mmol)、甲基磺酰胺 (143 mg, 1.51 mmol)、铁氰化钾 (1.24 g, 3.77 mmol)、(DHQD)₂PHAL (245 mg, 0.315 mmol) 和 K₂CO₃ (522 mg, 3.77 mmol), 反应 16 小时。加入 15% 氢氧化钠水溶液 (10 mL), 用 EA (10 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩得粗品, 通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **158-5**。

25

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.28 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 1.65 - 1.54 (m, 6H), 1.37 - 1.26 (m, 2H).

步骤五: 化合物 **158-7** 的合成

在-40°C向 **158-5** (300 mg, 1.16 mmol) 的乙腈 (5 mL) 溶液中滴加 TfOH (0.28 mL, 3.2 mmol)。撤除干冰浴, 自然升温至室温, 继续反应 1 个小时。加入水 (5 mL), 搅拌 10 分钟。减压浓缩去除乙腈。剩余水相升温至 100°C, 回流 16 小时。用 1N 氢氧化钠水溶液调节 pH 至 10。EA (10 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩得粗品, 向中加入 PE:EA=10:1 (5 mL)。搅拌 10 min, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥得化合物 **158-7**。LCMS: 256.0 (M+H)⁺。

步骤六: 化合物 **158-8** 的合成

在 0°C 将 **158-7** (200 mg, 0.863 mmol) 和三乙胺 (0.24 mL, 1.7 mmol) 加入甲基四氢呋喃 (5 mL) 中, 缓慢滴加氯乙酰氯 (0.082 mL, 1.0 mmol)。反应 1 小时后, 加入水 (5 mL), 用 EA (5 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩得粗品, 通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **158-8**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.58 (s, 1H), 7.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 2H), 3.59 - 3.48 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 1.70 - 1.53 (m, 4H), 1.43 - 1.32 (m, 2H), 1.26 - 1.19 (m, 1H)。

步骤七: 化合物 **158-9** 的合成

在 0 °C 将 **158-8** (150 mg, 0.487 mmol) 溶于异丙醇 (5 mL), , 加入叔丁醇钾 (109 mg, 0.973 mmol)。反应 1 小时后, 浓缩除去大部分溶剂得粗品, 加水 (5 mL), 搅拌 10 分钟后过滤。收集滤饼, 真空干燥得化合物 **158-9**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 4.09 - 4.04 (m, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 1.93 - 1.73 (m, 3H), 1.69 - 1.52 (m, 2H), 1.46 - 1.37 (m, 3H)。

步骤八: 化合物 **158** 盐酸盐的合成

在 0°C 将 **158-9** (100 mg, 0.368 mmol) 溶于 THF (2 mL)。缓慢滴加硼烷二甲硫醚 (368 uL, 3.68 mmol)。升温至 70°C 回流 16 小时。降温至 0°C, 用甲醇 (2 mL) 淬灭。继续搅拌 1 小时后降温至 0°C, 分批缓慢加入硼氢化钠 (69 mg, 1.8 mmol)。升温至 50°C, 继续反应 16 小时。反应液浓缩得粗品, 通过硅胶柱色谱分离纯化得化合物 **158**。加入纯水 (10 mL) 和 1N 稀盐酸 (100 uL), 冻干得化合物 **158** 盐酸盐。LCMS: 258.0 (M+H)⁺。

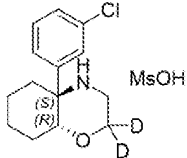
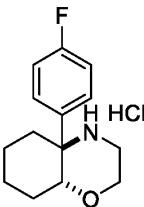
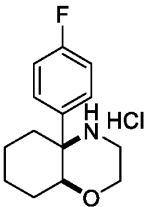
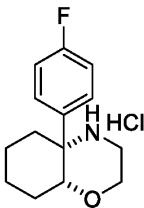
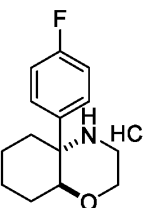
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.68 (s, 1H), 7.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 2.83 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.40 -

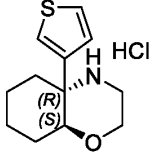
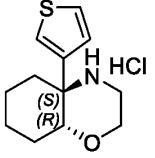
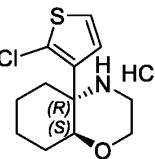
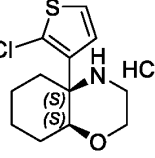
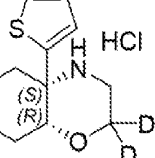
2.26 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 1.33 - 1.16 (m, 2H).

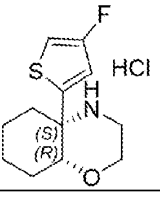
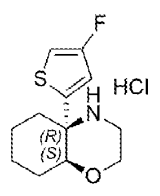
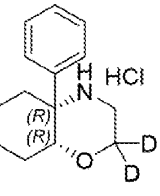
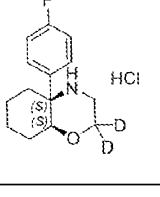
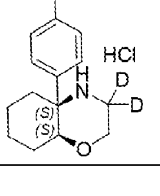
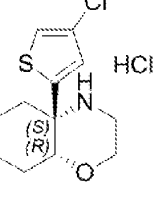
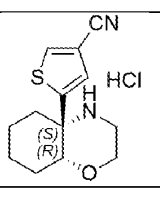
实施例 20: 如下化合物的制备参照上述类似物制备方法可得, 见表 16。

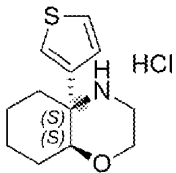
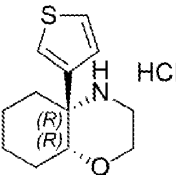
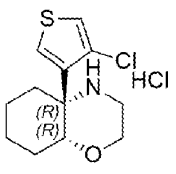
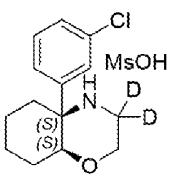
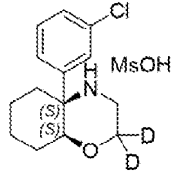
5

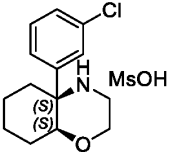
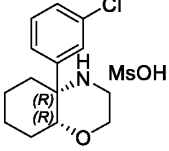
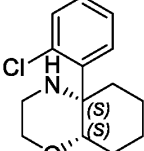
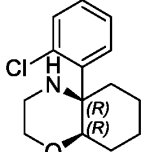
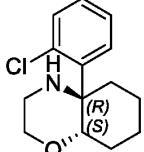
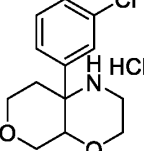
表 16: 化合物的制备表征数据

编号	结构	制备方法	LCMS (M+H) ⁺	HNMR
化合物 14 甲磺酸盐		按照化合物 96 的合成	254.4	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 7.89 - 7.74 (m, 2H), 7.50 - 7.38 (m, 2H), 4.07 - 3.61 (m, 2H), 2.78 - 2.54 (m, 2H), 2.45 - 2.25 (m, 3H), 1.85 - 1.59 (m, 4H), 1.51 - 1.37 (m, 2H), 0.87 - 0.74 (m, 1H).
化合物 55 盐酸盐		按照化合物 46 的合成。SFC 保留时间 RT: 9.108	236.2	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.15 - 7.82 (m, 2H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.21 - 3.88 (m, 3H), 3.06 - 2.90 (m, 1H), 2.80 - 2.63 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.59 - 1.51 (m, 1H), 1.48 - 1.35 (m, 1H), 0.89 - 0.77 (m, 1H).
化合物 56 盐酸盐		按照化合物 34 的合成	236.2	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 7.93 - 7.69 (m, 2H), 7.42 - 7.24 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.53 - 3.37 (m, 1H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.39 - 2.23 (m, 1H), 1.86 - 1.71 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.57 - 1.39 (m, 2H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 1.20 - 1.03 (m, 1H).
化合物 57 盐酸盐		按照化合物 35 的合成	236.4	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.90 - 9.75 (m, 1H), 9.35 - 9.20 (m, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 4.51 - 4.47 (m, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 1.81 - 1.61 (m, 2H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 1.17 - 1.04 (m, 1H).
化合物 58 盐酸盐		按照化合物 45 的合成。SFC 保留时间 RT: 6.280	236.2	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 10.30 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.05 - 7.89 (m, 2H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.20 - 3.86 (m, 3H), 3.07 - 2.92 (m, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.11 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.59 - 1.49 (m, 1H).

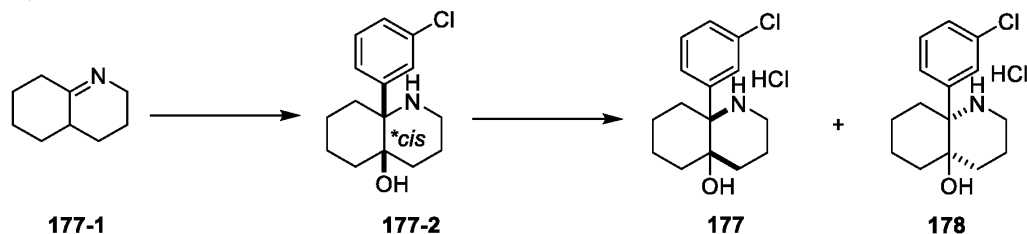
				1.48 - 1.32 (m, 1H), 0.89 - 0.75 (m, 1H).
化合物 59 盐酸盐		按照化合物 74 的合成	224.4	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 10.40 - 10.35 (m, 1H), 9.36 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 4.09 - 3.90 (m, 3H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.50 - 2.44 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.70 - 1.53 (m, 3H), 1.44 - 1.31 (m, 1H), 1.02 - 0.89 (m, 1H).
化合物 60 盐酸盐		按照化合物 74 的合成	224.4	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 9.46 - 9.15 (m, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 4.10 - 3.86 (m, 3H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 2.90 - 2.76 (m, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 1H), 1.87 - 1.48 (m, 5H), 1.45 - 1.26 (m, 1H), 1.02 - 0.80 (m, 1H).
化合物 73 盐酸盐		按照化合物 74 的合成	258.4	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 10.69 (br. s, 1H), 8.89 - 8.75 (m, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 2H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.32 - 3.18 (m, 1H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 1.97 - 1.81 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 3H), 1.49 - 1.37 (m, 1H), 1.05 - 0.90 (m, 1H).
化合物 75 盐酸盐		按照化合物 34 的合成	258.0	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.15 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 3.85 (td, <i>J</i> = 12.3, 2.9 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.94 (dd, <i>J</i> = 13.1, 2.6 Hz, 1H), 2.67 - 2.33 (m, 3H), 1.92 - 1.76 (m, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.55 - 1.44 (m, 2H), 1.40 - 1.28 (m, 1H), 1.17 (m, 1H).
化合物 84 盐酸盐		按照化合物 96 的合成	226.0	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.89 (br. s, 1H), 9.28 (br. s, 1H), 7.82 - 7.65 (m, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.24 - 7.10 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.51 - 3.39 (m, 1H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.84 - 1.45 (m, 4H), 1.37 - 1.25 (m, 2H).

化合物 92 盐酸 盐		按照化合物 35 的合成	242.2	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 7.46 - 7.33 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.83 - 1.65 (m, 2H), 1.64 - 1.44 (m, 2H), 1.41 - 1.27 (m, 2H).
化合物 95 盐酸 盐		按照化合物 34 的合成	242.0	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 10.14 (br. s, 1H), 9.57 (br. s, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.07 (dd, J = 15.6, 3.5 Hz, 1H), 3.85 (td, J = 26.8, 2.4 Hz, 1H), 3.40 (s, 1H), 2.97 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 2.14 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 2H), 1.63 - 1.43 (m, 2H), 1.37 - 1.28 (m, 2H).
化合物 98 盐酸 盐		按照化合物 96 的合成	220.4	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 10.2 - 9.99 (m, 1H), 9.40 - 9.20 (m, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 4.52 - 4.48 (m, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.36 - 2.32 (m, 1H), 1.84 - 1.61 (m, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 2H), 1.35 - 1.28 (m, 1H), 1.19 - 1.06 (m, 1H).
化合物 137 盐酸 盐		按照化合物 96 的合成	238.2	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.73 (br. s, 1H), 9.24 (br. s, 1H), 7.83 - 7.72 (m, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.50 - 2.45 (m, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 1.83 - 1.60 (m, 2H), 1.57 - 1.40 (m, 2H), 1.36 - 1.27 (m, 1H), 1.18 - 1.02 (m, 1H).
化合物 141 盐酸 盐		按照化合物 40 的合成	238.2	¹ H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.89 - 7.60 (m, 2H), 7.47 - 7.17 (, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.23 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.34 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.68 (dd, J = 35.7, 22.9 Hz, 3H), 1.43 (s, 1H), 1.32 (s, 1H).
化合物 157 盐酸 盐		按照化合物 35 的合成	258.0	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.07 (dd, J = 16.0, 3.6 Hz, 1H), 3.83 (td, J = 27.2, 2.5 Hz, 1H), 3.41 (s, 1H), 2.98 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.14 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.82 - 1.66 (m, 2H), 1.62 - 1.43 (m, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 2H).
化合物 155 盐酸 盐		按照化合物 35 的合成	249.4	¹ H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.84 - 3.80 (m, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 3.17 - 3.061 (m, 1H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.48 - 2.36(m,

				1H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.64 - 1.40 (m, 6H), 1.34 - 1.29 (m, 1H).
化合物 159 盐酸盐		按照化合物 34 的合成	224.2	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.70 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.89 - 3.75 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 2H), 1.57 - 1.43 (m, 2H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 1.20 - 1.10 (m, 1H).
化合物 160 盐酸盐		按照化合物 34 的合成	224.2	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.01 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 5.2, 2.8 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.07 (dd, <i>J</i> = 12.5, 3.9 Hz, 1H), 3.86 (t, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 3.39 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.92 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 2.44 (dt, <i>J</i> = 12.9, 6.5 Hz, 2H), 2.25 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 1.70 (dd, <i>J</i> = 34.3, 11.4 Hz, 3H), 1.51 (m, 4H), 1.35 - 1.08 (m, 4H).
化合物 161 盐酸盐		按照化合物 35 的合成	258.0	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.39 (d, <i>J</i> = 26. Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 15.6, 3.2 Hz, 1H), 3.80 (td, <i>J</i> = 27.2, 2.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.00 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 2.63 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 2.44 (dd, <i>J</i> = 13.2, 3.4 Hz, 1H), 1.84 - 1.48 (m, 4H), 1.40 - 1.17 (m, 3H).
化合物 163 甲磺酸盐		按照化合物 40 的合成	254.2	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 8.84 (br. s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.21 - 2.02 (m, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.56 - 1.41 (m, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 1.20 - 1.07 (m, 1H).
化合物 164 甲磺酸盐		按照化合物 96 的合成	254.2	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.35 - 9.18 (m, 1H), 9.05 - 8.91 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 4.60 - 4.46 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 1.84 - 1.63 (m, 2H), 1.55 - 1.40 (m, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 1H), 1.17 - 1.05 (m, 1H).

化合物 2- SS 甲 磺酸 盐		参照 WO202223784 9 中化合物 42	252.1	¹ H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.83 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 4.39 (s, 0H), 3.94 (s, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.51 (dd, <i>J</i> = 49.1, 11.3 Hz, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.78 – 1.58 (m, 1H), 1.51 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 1.41 – 1.20 (m, 2H).
化合物 2- RR 甲 磺酸 盐		参照 WO202223784 9 中化合物 41	252.1	¹ H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.81 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 4.38 (s, 0H), 3.92 (s, 2H), 2.50 (dd, <i>J</i> = 49.6, 12.2 Hz, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.79 – 1.58 (m, 1H), 1.50 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 1.42 – 1.17 (m, 2H).
对比 化合物 3- SS		参照 WO202223784 9 中化合物 44	252.1	¹ H NMR: (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 7.17 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.02 (dt, <i>J</i> = 11.2, 7.0 Hz, 1H), 3.47 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 2.77 – 2.50 (m, 4H), 1.89 – 1.61 (m, 4H), 1.49 – 1.18 (m, 3H).
对比 化合物 3- RR		参照 WO202223784 9 中化合物 43	252.1	¹ H NMR: (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 7.70 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 7.20 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.13 – 3.98 (m, 1H), 3.50 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.08 – 2.35 (m, 5H), 1.93 – 1.62 (m, 3H), 1.36 (m, 3H).
化合物 3- RS		按照化合物 1 的合成	252.1	¹ H NMR: (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.13 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (dtd, <i>J</i> = 23.2, 7.4, 1.7 Hz, 2H), 3.95 – 3.85 (m, 3H), 3.71 (dd, <i>J</i> = 13.0, 4.5 Hz, 1H), 3.15 (dd, <i>J</i> = 13.7, 3.0 Hz, 1H), 2.73 – 2.59 (m, 2H), 2.53 (dt, <i>J</i> = 12.1, 2.2 Hz, 1H), 2.11 (qd, <i>J</i> = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.54 – 1.19 (m, 3H), 0.95 – 0.80 (m, 1H).
化合物 250 消旋 体盐 酸盐		按照化合物 145 的合成	254.0	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 10.94 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.92 – 7.87 (m, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 4.29 (dd, <i>J</i> = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 4H), 3.88 (dd, <i>J</i> = 11.1, 4.7 Hz, 1H), 3.82 – 3.74 (m, 4H), 3.69 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 3.04 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 2.94 (td, <i>J</i> = 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.75 (t, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 2.60 – 2.55 (m, 1H), 2.44 (m, 1H).

实施例 21: 化合物 177 和 178 的制备



步骤一: 化合物 177-2 的合成

- 5 0°C 在氮气下将 (3-氯苯基) 溴化镁 (29.0 mL, 0.5 M, 14.5 mmol) 滴加到化合物 177-1 (1.0 g, 7.3 mmol) 的乙醚 (30 mL) 溶液中, 缓慢升温到 35°C, 保持 6 小时。加入饱和 NH₄Cl (50 mL) 水溶液, 乙醚萃取 (50 mL x 3), 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。通过 Pre-HPLC 纯化 (色谱柱: Xtimate C18, 21.2*250 mm, 5 μm; 流动相: (0.1 甲酸) 水: 乙腈; 乙腈: 5%-35%), 冻干得化合物 177-2 甲酸盐。用氢氧化钠水溶液 (2N) 调节至 pH = 8 ~ 9, 用乙醚 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得化合物 177-2。LCMS: 266.4 (M+H)⁺。
- 10

步骤二: 化合物 177 和 178 的合成

- 15 化合物 177-2 (100 mg, 0.376 mmol) 通过 SFC 分离, 冻干馏分 P1 (Rt = 6.48 min) 和馏分 P2 (Rt = 7.12 min)。分别加入 HCl (1N, 50 μL) 和纯水 (10 mL), 冻干得到化合物 177 和化合物 178。

(SFC 条件: 柱子: ChiralPak IGS, 250 × 40 mm I.D., 10 μm; 流动相: A 超临界 CO₂ and B for MeOH; 梯度: 25% B; 流速: 130 mL/min)。

- 20 化合物 177 (RT: 6.48)

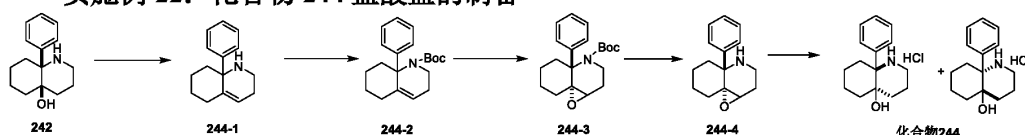
LCMS: 266.4 (M+H)⁺。¹H NMR: N230984-385-P1 (400 MHz, DMSO) δ 8.95 (br. s, 1H), 8.74 (br. s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 3.30 - 3.12 (m, 1H), 3.05 - 2.89 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.21 - 2.05 (m, 2H), 1.99 - 1.85 (m, 1H), 1.76 - 1.34 (m, 7H), 1.14 - 0.93 (m, 1H)。

- 25 化合物 178 (RT: 7.12)

LCMS: 266.2 (M+H)⁺. ¹H NMR: N230984-385-P1 (400 MHz, DMSO) δ 8.95 (br. s, 1H), 8.74 (br. s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 1H), 3.04 - 2.88 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.21 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.75 - 1.37 (m, 7H), 1.15 - 0.94 (s, 1H).

5

实施例 22: 化合物 244 盐酸盐的制备



步骤一: 化合物 244-1 的合成

在 0°C 下, 将化合物 **242** (530 mg, 2.29 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL), 缓慢滴加硫酸 (610 μ L, 11.4 mmol)。滴加完毕, 在室温反应 16 小时。降温至 0°C, 用 1N 氢氧化钠水溶液调节至 pH 到 10。二氯甲烷 (20 mL) 萃取两次, 合并有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤并浓缩得到粗产物, 粗产物通过快速硅胶柱色谱分离纯化得到化合物 **244-1**。LCMS: 214.6 (M+H)⁺。

步骤二: 化合物 244-2 的合成

-78°C 下, 向 **244-1** (430 mg, 2.02 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中滴加正丁基锂 (926 μ L, 4.03 mmol)。在 -78°C 搅拌 0.5 小时, 将二碳酸二叔丁酯 (1.21 mL, 3.02 mmol) 滴加到上述反应液中。滴加完毕后将反应液升至室温, 继续搅拌 16 小时。用饱和氯化铵水溶液 (30 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (30 mL) 萃取两次。合并有机相用无水硫酸钠干燥。过滤并浓缩得到粗产物。粗产物通过快速硅胶柱色谱分离纯化得到化合物 **244-2**。LCMS: 336.5 (M+Na)⁺。

步骤三: 化合物 244-3 的合成

在 0°C 下, 向 **244-2** (430 mg, 1.37 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中加入间氯过氧苯甲酸 (550 mg, 2.71 mmol)。加毕, 将反应液升至室温搅拌 4 小时。加入二氯甲烷 (50 mL) 稀释, 用饱和亚硫酸钠水溶液 (20 mL) 淬灭反应。有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤并浓缩得到粗产物。粗产物通过快速硅胶柱色谱分离纯化得到化合物 **244-3**。LCMS: 352.4 (M+Na)⁺。

步骤四: 化合物 244-4 的合成

室温下, 向 **244-3** (430 mg, 1.30 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中加入三氟

乙酸 (2.00 mL, 25.9 mmol)。滴加完毕后在室温下搅拌 2 小时。用 1N 氢氧化钠水溶液调节反应液 pH 至 10, 用二氯甲烷(30 mL)萃取两次。合并有机相用饱和食盐水 (20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤并浓缩得到化合物 **244-4**。LCMS: 230.4 (M+H)⁺。

步骤五: 化合物 **244** 和 **245** 消旋体盐酸盐的合成

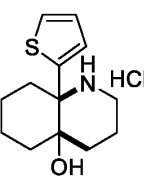
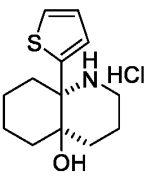
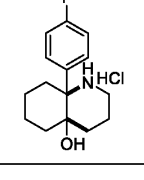
5 在 0°C 下, 向四氢铝锂 (66.2 mg, 1.74 mmol) 的四氢呋喃 (2 mL) 混合物中滴加 **244-4** (100 mg, 0.436 mmol) 的四氢呋喃 (2 mL) 溶液。滴加完毕后将反应液升温至 60°C 搅拌 16 小时。加入十水合硫酸钠淬灭反应, 过滤并浓缩得到粗产物。粗产物通过快速硅胶柱色谱分离纯化, 再通过 pre-HPLC 纯化, 浓缩去掉大部分水后加入 1 M HCl 冻干得到化合物 **244** 盐酸盐。LCMS: 232.4 (M+H)⁺。

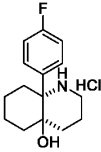
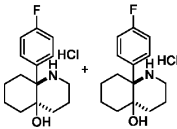
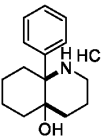
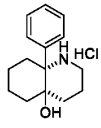
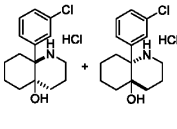
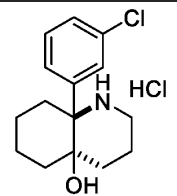
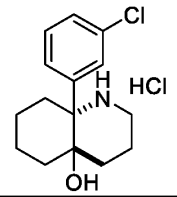
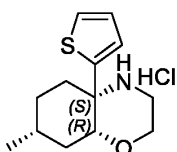
10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.02 - 8.73 (m, 1H), 8.60 - 8.40 (m, 1H), 7.88 - 7.77 (m, 2H), 7.51 - 7.35 (m, 3H), 5.52 (s, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.35 - 2.14 (m, 5H), 1.90 - 1.67 (m, 3H), 1.63 - 1.41 (m, 4H), 0.83 - 0.68 (m, 1H).

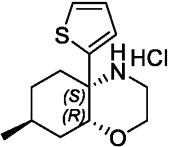
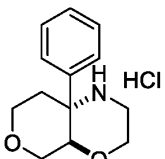
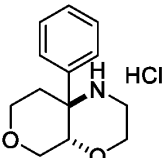
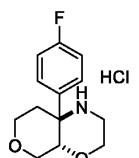
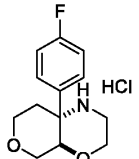
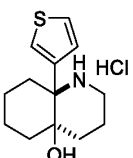
实施例 23: 如下化合物的制备参照上述类似物制备方法可得, 见表 17。

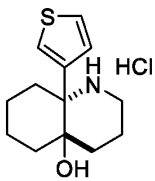
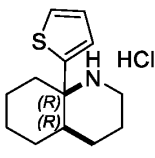
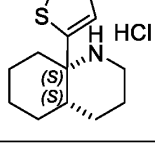
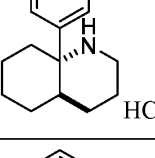
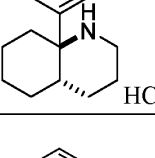
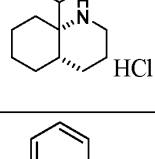
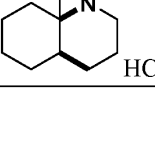
15

表 17: 化合物的制备表征数据

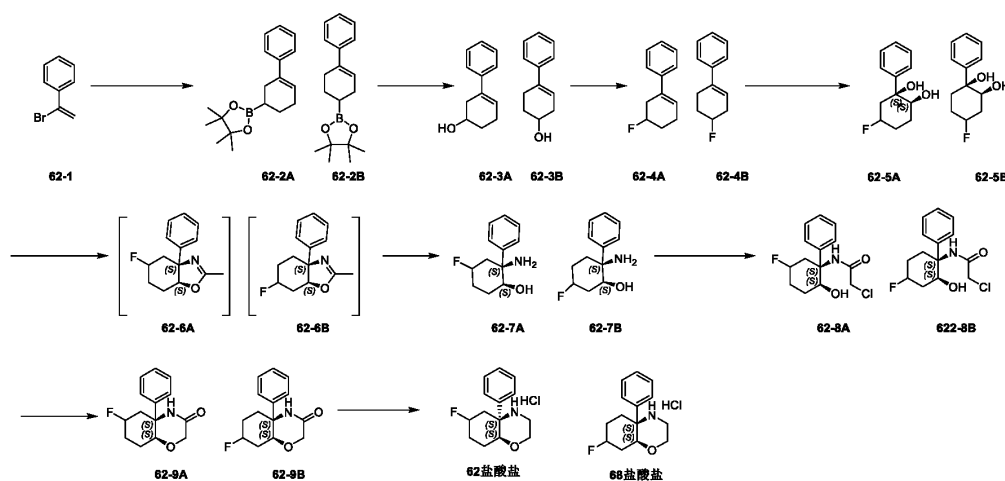
编号	结构	制备方法	LCMS (M+H) ⁺	HNMR
化合物 179 盐酸盐		按照化合物 177 的合成。 Rt=9.0 min	238.2	¹ HNMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.64 - 2.46 (m, 2H), 2.41 - 2.25 (m, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.65 - 1.49 (m, 5H).
化合物 180 盐酸盐		按照化合物 178 的合成。 Rt=11.5 min	238.2	¹ HNMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.62 - 2.46 (m, 2H), 2.42 - 2.25 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.64 - 1.47 (m, 5H).
化合物 218 盐酸盐		按照化合物 177 的合成。 Rt=7.5 min	250.4	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.07 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.34 - 8.20 (s, 2H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.45 (s, 1H), 3.30 - 2.77 (m, 2H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.27 - 1.37 (m, 10H), 1.20 - 0.88 (m, 1H).

化合物 219 盐酸盐		按照化合物 178 的合成。 Rt=9.2 min	250.4	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.05 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.30 - 8.19 (m, 2H), 7.24 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.45 (s, 1H), 3.30 - 2.80 (m, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.23 - 1.40 (m, 10H), 1.15 - 0.88 (m, 1H).
化合物 220 盐酸盐		按照化合物 244 的合成	250.4	¹ H NMR: δ 9.30 - 9.10 (m, 1H), 8.55 - 8.38 (m, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 5.54 (s, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.35 - 2.17 (m, 5H), 1.87 - 1.59 (m, 4H), 1.54 - 1.41 (m, 3H), 0.80 - 0.67 (m, 1H).
化合物 242 盐酸盐		按照化合物 177 的合成。 Rt=8.5 min	232.4	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.47 - 7.30 (m, 3H), 5.39 (s, 1H), 3.35 - 3.82 (m, 2H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.27 - 1.38 (m, 10H), 1.14 - 0.88 (m, 1H).
化合物 243 盐酸盐		按照化合物 178 的合成。 Rt=11.33 min	232.4	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.47 - 7.30 (m, 3H), 5.39 (s, 1H), 3.35 - 3.82 (m, 2H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.27 - 1.38 (m, 10H), 1.14 - 0.88 (m, 1H).
化合物 258 盐酸盐		按照化合物 244 的合成	266.4	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.04 - 8.84 (m, 1H), 8.71 - 8.50 (m, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 3H), 1.98 - 1.77 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 0.79 - 0.67 (m, 1H).
化合物 258a 盐酸盐		按照化合物 244 的合成。 SFC 拆分后 RT=3.729	266.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.29 - 8.99 (m, 1H), 8.69 - 8.36 (m, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 5.61 (s, 1H), 2.99 - 2.83 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 3H), 1.91 - 1.66 (m, 3H), 1.65 - 1.40 (m, 4H), 0.81 - 0.65 (m, 1H).
化合物 258b 盐酸盐		按照化合物 244 的合成 SFC 拆分后 RT=4.409	266.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.29 - 8.90 (m, 1H), 8.66 - 8.41 (m, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 2.97 - 2.83 (m, 1H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 3H), 1.89 - 1.66 (m, 3H), 1.64 - 1.40 (m, 4H), 0.81 - 0.67 (m, 1H).
化合物 167a 盐酸盐		按照化合物 35 的合成。	238.2	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.99 - 9.44 (m, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 1H), 1.77 - 1.49 (m, 4H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.4

				Hz, 3H).
化合物 167b 盐酸盐		按照化合物 35 的合成。	238.2	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.97 (br. s, 1H), 9.29 (br. s, 1H), 7.74 (dd, $J = 6.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.13 - 3.99 (m, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 3H), 1.32 - 1.21 (m, 2H), 1.06 - 0.93 (m, 1H), 0.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).
化合物 32 盐酸盐		按照化合物 17 盐酸盐 的合成。 Rt=5.43 min	220.2	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 10.76 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.56 - 7.41 (m, 3H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 4.12 - 4.09 (m, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.79 - 3.70 (m, 2H), 3.01 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.92 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H).
化合物 29 盐酸盐		按照化合物 13 盐酸盐 的合成。 Rt=6.43 min	220.2	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 10.74 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 4.27 (dd, $J = 11.2, 4.8$ Hz, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.87 (dd, $J = 11.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H).
化合物 51 盐酸盐		按照化合物 13 盐酸盐 的合成。 Rt=18.5 min	238.2	¹ H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 3.92 - 3.76 (m, 3H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 3.08 - 3.02 (m, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 1.21 - 1.18 (m, 2H).
化合物 54 盐酸盐		按照化合物 17 盐酸盐 的合成。 Rt=14.5 min	238.2	¹ H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 3.91 - 3.75 (m, 3H), 3.66 - 3.54 (m, 1H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 3.07 - 3.01 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 1.20 - 1.18 (m, 2H).
化合物 259 盐酸盐		按照化合物 177 的合成。 Rt = 12.83 min	238.2	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.27 - 8.87 (m, 1H), 8.56 - 8.35 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.27 - 3.07 (m, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.46 - 2.25 (m, 2H), 2.23 - 2.00 (m, 1H), 1.84 - 1.59 (m, 3H), 1.54 - 1.38 (m, 4H), 1.37 - 1.19 (m, 2H).

化合物 260 盐酸盐		按照化合物 177 的合成。 Rt = 9.83 min	238.4	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.22 - 8.96 (m, 1H), 8.54 - 8.24 (m, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 3.00 - 2.82 (m, 1H), 2.44 - 2.25 (m, 2H), 2.16 - 2.01 (m, 1H), 1.79 - 1.57 (m, 3H), 1.55 - 1.38 (m, 4H), 1.37 - 1.21 (m, 2H).
对比化合物 A		见文献 <i>J. Org. Chem.</i> 1962, 27, 11, 3882- 3885。Rt = 14.2 min	222.4	¹ H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.16 - 2.09 (m, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 4H), 1.64 - 1.56 (m, 3H), 1.51 - 1.41 (m, 2H).
对比化合物 B		见文献 <i>J. Org. Chem.</i> 1962, 27, 11, 3882- 3885。Rt = 16.2 min	222.4	¹ H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 2.04 - 2.01 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 4H), 1.64 - 1.57 (m, 3H), 1.49 - 1.39 (m, 2H).
PDH Q (SR 或 RS)		按照 <i>J. Med. Chem.</i> 1992, V35, 1634- 1638 Rt=4.028	216.3	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.57 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.60 - 7.37 (m, 3H), 3.01 - 2.98 (m, 1H), 2.35 - 2.14 (m, 3H), 2.13 - 1.85 (m, 4H), 1.74 - 1.55 (m, 5H), 1.41 - 1.37 (m, 1H), 0.87 - 0.80 (m, 1H).
PDH Q (RS 或 SR)		按照 <i>J. Med. Chem.</i> 1992, V35, 1634- 1638 RT=4.678	216.3	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.56 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 3H), 2.09 - 1.87 (m, 4H), 1.80 - 1.51 (m, 5H), 1.44 - 1.31 (m, 1H), 0.89 - 0.74 (m, 1H).
PDH Q (SS 或 RR)		按照 <i>J. Med. Chem.</i> 1992, V35, 1634- 1638 Rt=1.274	216.3	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (br. s, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 3.28 - 3.03 (m, 1H), 2.95 - 2.75 (m, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.35 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.4 (m, 9H), 1.38 - 1.05 (m, 2H).
PDH Q (RR 或 SS)		按照 <i>J. Med. Chem.</i> 1992, V35, 1634- 1638 Rt=0.524	216.3	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.00 (br. s, 1H), 8.00 - 7.73 (m, 2H), 7.71 - 7.35 (m, 3H), 3.16 - 2.92 (m, 1H), 2.85 - 2.53 (m, 2H), 2.35 - 0.91 (m, 13H).

实施例 24 化合物 62 盐酸盐和 68 盐酸盐的制备



步骤一：化合物 62-2A 和 62-2B 的合成

室温下，将 62-1 (20.0 g, 109 mmol)、乙烯基硼酸频哪醇酯 (92.5 mL, 546 mmol) 和磷酸钾 (69.6 g, 328 mmol) 加入到二氧六环 (200 mL) 和水 (4 mL) 的混合溶剂中。将醋酸钯 (1.23 g, 5.46 mmol) 和 Sphos (4.49 g, 10.9 mmol) 加入到上述反应液中。置换氮气后升温至 50°C，反应 2 个小时，将反应液升温至 120°C，继续反应 16 小时。过滤，滤液浓缩得到 62-2A 和 62-2B 的混合物粗品。

步骤二：化合物 62-3A 和 62-3B 的合成

零度下，将氢氧化钠溶液 (112 mL, 224 mmol) 加入到 62-2A 和 62-2B 混合物 (32.0 g) 的四氢呋喃 (500 mL) 溶液中，缓慢滴加 30% 双氧水 (95.7 g, 844 mmol)。滴加完毕，在 0°C 继续搅拌 2 小时。反应液用乙酸乙酯 (300 mL) 稀释、饱和硫代硫酸钠溶液淬灭。加入乙酸乙酯 (100 mL) 萃取。合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产物。粗产物通过硅胶色谱柱纯化得到浅黄色固体。将浅黄色固体用石油醚 (30 mL) 打浆。过滤，收集滤饼干燥得到 63-3B。滤液浓缩得到 62-2A 和 62-2B 1:1 混合物。

63-3B: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.02 - 5.98 (m, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 2.66 - 2.48 (m, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 1H).

步骤三：化合物 62-4A 和 62-4B 的合成

室温下，将 62-2A 和 62-2B 混合物 (2.0 g) 溶于二氯甲烷 (40 mL)。降温至 0°C，

将 BAST(4.20 mL, 22.8 mmol)缓慢滴加到上述反应液中。滴加完毕后在 0°C继续搅拌 2 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液调节反应液 pH 至 8, 乙酸乙酯 (50 mL)萃取。合并有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产物。粗产物通过柱层析分离纯化得到 **62-4A** 和 **62-4B** 混合物。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.15 - 6.10 (m, 1H), 5.98 - 5.93 (m, 1H), 5.14 - 4.88 (m, 1H), 2.87 - 2.59 (m, 2H), 2.53 - 2.25 (m, 2H), 2.15 - 1.92 (m, 2H).

步骤四: 化合物 **62-5A** 和 **62-5B** 的合成

- 10 室温下, 向水 (10 mL) 中加入碳酸钾 (1.65 g, 11.9 mmol)、铁氰化钾 (3.92 g, 11.9 mmol)、甲基磺酰胺 (415 mg, 4.36 mmol)、钨酸钾二水合物 (73 mg, 0.20 mmol) 和(DHQ)₂PHAL (619 mg, 0.795 mmol)。将 **62-4A** 和 **62-4B** 混合物(700 mg)溶解在叔丁醇 (6 mL) 中加入上述反应液, 在室温下搅拌 16 小时。加入乙酸乙酯(50 mL)稀释, 并用水(20 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产物。粗产物通过柱层析分离纯化得到 **62-5A** 和 **62-5B** 混合物 (730 mg)。

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 - 7.44 (m, 4H), 7.43 - 7.35 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 5.13 - 5.09 (m, 1H), 5.06 - 4.97 (m, 1H), 4.95 - 4.84 (m, 1H), 4.77 - 4.56 (m, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.11 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.69 - 2.68 (m, 1H), 2.67 - 2.66 (m, 1H), 2.41 - 2.21 (m, 3H), 2.12 - 1.79 (m, 8H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.55 - 1.54 (m, 1H).

- 20 步骤五: 化合物 **62-7A** 和 **62-7B** 的合成

- 25 在 -40°C向 **62-5A** 和 **62-5B** 混合物 (730 mg) 的乙腈 (20 mL) 溶液中滴加 TfOH (670 μL , 7.63 mmol)。撤除干冰浴, 自然升温至室温, 反应 1 小时。向反应液中加入水 (20 mL), 搅拌 10 分钟。减压浓缩去除乙腈。升温至 100°C, 回流 16 小时。降温至室温, 用 15%氢氧化钠水溶液调节 pH 至 10。EA (50 mL)萃取。有机相用水 (50 mL x 3) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩得粗产物。粗产物通过柱层析分离纯化得到 **62-7A** 和 **62-7B** 混合物。

LCMS: 210.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步骤六: 化合物 **62-8A** 和 **62-8B** 的合成

在 0°C, 将 **62-7A** 和 **62-7B** 混合物 (300 mg) 和三乙胺 (400 μL L, 2.88 mmol)

加至四氢呋喃（10 mL）中。缓慢滴加氯乙酰氯（100 μ L, 1.25 mmol），滴加完毕后在 0°C 继续搅拌 1 小时。加入水（10 mL）和 EA（30 mL x 3）萃取。合并有机相用饱和食盐水（30 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得粗产物。粗产物通过柱层析分离纯化得到 **62-8A** 和 **62-8B** 混合物。LCMS: 308.2 (M+Na)⁺。

5 步骤七：化合物 **62-9A** 和 **62-9B** 的合成

在 0°C 向 **62-8A** 和 **62-8B** 混合物（190 mg）的异丙醇（3 mL）溶液中分批加入叔丁醇钾（149 mg, 1.33 mmol）。反应液自然升温至室温搅拌 2 小时。浓缩反应液得粗品。加入水（10 mL）稀释并用乙酸乙酯（20 mL）萃取，合并有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩得到 **62-9A** 和 **62-9B** 混合物。LCMS: 250.2 (M+H)⁺。

10 步骤八：化合物 **62** 盐酸盐和 **68** 盐酸盐的合成

0°C 下，将 **62-9A** 和 **62-9B** 混合物（150 mg）溶于 THF（10 mL）中，缓慢滴加硼烷二甲硫醚（600 μ L, 6.00 mmol）。升温至 70°C 回流 16 小时。降温至 0°C，加入甲醇（5 mL）淬灭。0°C 下分批缓慢加入硼氢化钠（45 mg, 1.2 mmol）。升温至 50°C。继续搅拌 16 小时。反应液浓缩得到粗产物。粗产物通过 SFC 纯化。收集第一馏分

15 (R_t=12.0 min)。减压浓缩后，加纯水冻干得化合物 **62**。LCMS: 236.3 (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 3H), 4.71 - 4.57 (m, 2H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 3.83 (td, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 2H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 1H), 1.63 - 1.44 (m, 1H)。

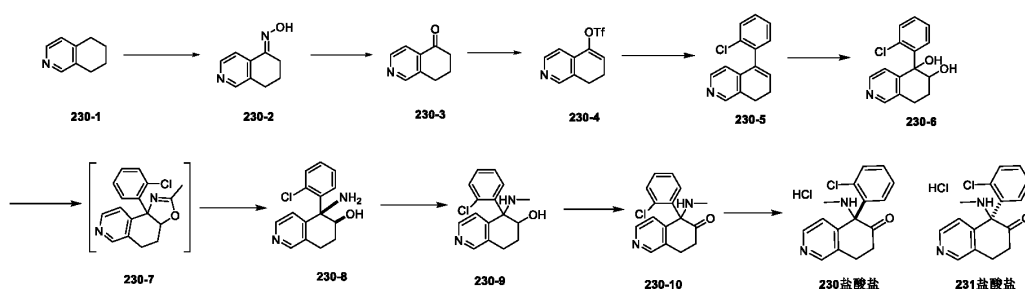
收集第二馏分(R_t=14.0 min)。减压浓缩后，加纯水冻干得化合物 **68**。LCMS: 236.3

20 (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 3H), 5.10 - 4.95 (m, 1H), 4.68 - 4.64 (m, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.85 - 2.70 (m, 1H), 2.11 - 1.88 (m, 3H), 1.77 - 1.69 (m, 1H)。

25 (SFC 条件：柱子: ChiralPak OD-H, 250 $\times$ 4.6 mm I.D., 5 μ m; 流动相: A for 正己烷 and B 乙醇; 梯度: 80% B; 流速: 1.0 mL/min)。

实施例 25 化合物 **230** 盐酸盐和 **231** 盐酸盐的制备



步骤一：化合物 **230-2** 的合成

室温下，将 **230-1** (11.5 g, 86.3 mmol) 溶于 THF (300 mL)，向反应液中加入叔丁醇钾 (19.4 g, 174 mmol)。室温搅拌 12 个小时。然后将叔丁基亚硝酸酯 (30.8 mL, 259 mmol) 加入到反应液中。室温继续反应 12 个小时。向反应液中加入水 (200 mL) 淬灭，乙酸乙酯 (200 mL x 2) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗产物。粗产物通过乙醇 (50 mL) 和水 (50 mL) 打浆得到 **230-2**。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.62 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.75 - 2.69 (m, 2H), 2.66 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.86 - 1.71 (m, 2H).

步骤二：化合物 **230-3** 的合成

将 **230-2** (8 g, 49.325 mmol) 溶在丙酮 (100 mL) 和 HCl (2M, 60 mL) 的混合溶液中，升温至 100°C 回流 12 小时。减压浓缩得到粗产物，用乙醇打浆，得到的固体溶解在饱和碳酸氢钠的溶液中 (100 mL)，用乙酸乙酯 (100 mL x 2) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗产物。粗产物通过柱层析纯化得到 **230-3**。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.96 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.74 - 2.58 (m, 2H), 2.26 - 2.08 (m, 2H).

步骤三：化合物 **230-4** 的合成

-78°C 下，向 **230-3** (4.00 g, 27.8 mmol) 的 THF (50 mL) 溶液中加入 LDA (19.5 mL, 39.0 mmol) 和 1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺 (12.9 g, 36.2 mmol)。加毕，缓慢升至 25°C 继续搅拌 2 小时。加入饱和氯化铵溶液 (200 mL) 淬灭，乙酸乙酯 (200 mL x 2) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗产物。粗产物通过柱层析纯化得到 **230-4**。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.20

(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.26 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.89 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 2H).

步骤四：化合物 **230-5** 的合成

室温下，向 **230-4** (4.30 g, 15.7 mmol) 和 (2-氯苯基) 硼酸 (3.70 g, 23.6 mmol) 的 1,4-二氧六环 (50 mL) 和水 (5 mL) 混合溶液中加入 Na_2CO_3 (5.01 g, 47.2 mmol) 和 **5** $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.35 g, 0.473 mmol)。升温至 95 °C 回流 18 小时。加入氯化钠溶液 (200 mL) 淬灭，乙酸乙酯 (200 mL x 2) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗产物。粗产物通过柱层析纯化的到 **230-5**。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 6.53 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.26 (t, $J = 4.4$ Hz, **10** 1H), 2.92 - 2.87 (m, 2H), 2.72 - 2.42 (m, 2H).

步骤五：化合物 **230-6** 的合成

室温下，将 **230-5** (200 mg, 0.827 mmol) 溶于叔丁醇 (3 mL) 和水 (3 mL) 的混合溶剂中，加入 NMO (387 mg, 1.65 mmol) 和钨酸钾二水合物 (25.7 mg, 0.083 mmol)。升温至 100 °C 回流 16 小时。加入 1N NaOH 溶液 (20 mL)，并用乙酸乙酯 (20 mL x 2) 萃 **15** 取。合并有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗产物。粗产物通过柱层析纯化得到 **230-6**。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.07 - 7.91 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 6.58 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.45 - 4.26 (m, 1H), 2.98 - 2.80 (m, 2H), 2.09 - 1.82 (m, 2H).

20 步骤六：化合物 **230-8** 的合成

-40 °C 下，将 **230-6** (70.0 mg, 0.254 mmol) 溶于乙腈 (10 mL)，加入 TfOH (95.2 mg, 0.635 mmol)，缓慢升温至 80 °C 回流 16 小时。待反应液降至室温后，加入水 (10 mL)，减压浓缩得到中间体 **230-7** 粗品。将粗产物溶于 HCl 水溶液 (1 M, 10 mL)，在 N_2 保护下，升温至 100 °C 回流 3 小时。待反应液降至室温后，加入氯化钠溶液 (30 mL) 和 **25** 乙酸乙酯 (20 mL x 2) 萃取，保留水相。水相用饱和碳酸钾溶液调节至 pH=10，乙酸乙酯 (20 mL x 2) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗产物。粗产物通过柱层析纯化得到 **230-8**。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 6.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 5.6$

Hz, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 1H), 2.97 - 2.83 (m, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 2H), 2.15 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 1H).

步骤七：化合物 **230-9** 的合成

室温下，向 **230-8** (50 mg, 0.182 mmol) 的 MeOH (5 mL) 溶液中依次加入多聚甲醛 (6.56 mg, 0.218 mmol), AcOH (0.010 mL, 0.182 mmol) 和 NaBH₃CN (114 mg, 1.82 mmol)。N₂ 保护下于 25°C 搅拌 16 小时。过滤反应液，通过 Prep-HPLC 纯化得到 **230-9**。LCMS: 289.1 (M+H)⁺。

步骤八：化合物 **230-10** 的合成

冰浴下，向 **230-9** (100 mg, 0.346 mmol) 的丙酮 (20 mL) 溶液中加入 Jones reagent (5 mL)。在 N₂ 保护下于 25°C 搅拌 16 小时。加入水 (20 mL) 淬灭反应，用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH = 8，并用乙酸乙酯 (20 mL x 2) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗产物。粗产物通过 Prep-HPLC 纯化得到 **230-10**。LCMS: 287.0 (M+H)⁺。

步骤九：化合物 **230** 盐酸盐和 **231** 盐酸盐的合成

230-10 (20.0 mg, 69.0 μmol) 通过 SFC 纯化。收集第一馏分 (R_t=9.87 min)。减压浓缩后，加入 1N HCl 和纯水冻干得化合物 **230** 盐酸盐。LCMS: 287.0 (M+H)⁺。

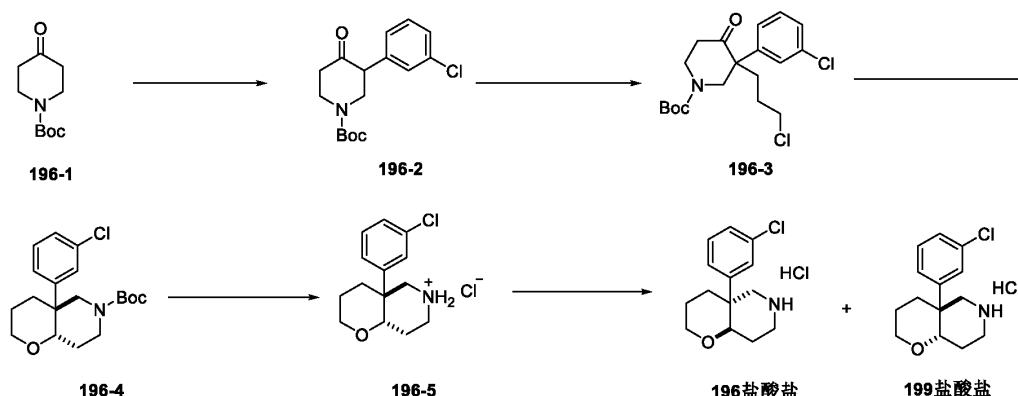
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.95 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 3H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 1H), 3.25 - 3.13 (m, 1H), 3.09 - 2.92 (m, 2H), 2.66 (s, 3H).

收集第二馏分 (R_t=13.26 min)。减压浓缩后，加入 1N HCl 和纯水冻干得化合物 **231** 盐酸盐。LCMS: 287.0 (M+H)⁺。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.94 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 3H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 3.10 - 2.92 (m, 2H), 2.65 (s, 3H).

(SFC 条件：柱子：ChiralPak IG, 250 × 50 mm I.D., 10 μm；流动相：A for CO₂ and B MeOH；梯度：35% B；流速：140 mL/min)。

实施例 26 化合物 **196** 盐酸盐和 **199** 盐酸盐的制备



步骤一：化合物 **196-2** 的合成

室温将 **196-1** (4.0 g, 20.0 mmol) 溶于 THF (40 mL)，依次加入间氯溴苯 (7.7 g, 40.0 mmol)、三叔丁基磷 (263 mg, 1.3 mmol)、醋酸钯 (224 mg, 1.0 mmol) 和叔丁醇钠 (2.9 g, 30.0 mmol)，升温至 65°C 回流 24 小时。反应液降至室温后加入饱和碳酸氢钠溶液 (40 mL)，EA (100 mL*2) 萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗产物。粗产物通过柱层析纯化得到 **196-2**。LCMS: 310.0 (M+H)⁺。

步骤二：化合物 **196-3** 的合成

将 **196-2** (1.0 g, 3.23 mmol) 溶于 THF (9 mL)，降温至 0°C，缓慢滴加 NaH (155 mg, 3.87 mmol) 的 THF (6 mL) 溶液。滴加完毕后升至室温搅拌 4 小时，滴加 1-氯-3-碘丙烷 (2.64 g, 12.92 mmol)，继续在室温下搅拌过夜。向反应液中加入水淬灭，EA (50 mL*2) 萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗产物。粗产物通过柱层析纯化得到 **196-3**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.5 – 7.0 (m, 4H), 4.9 (dd, *J* = 75.8, 14.3 Hz, 1H), 4.2 (dd, *J* = 81.6, 12.0 Hz, 1H), 3.4 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.1 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.7 – 1.4 (m, 11H).

步骤三：化合物 **196-4** 的合成

将 **196-3** (551 mg, 1.43 mmol) 溶于甲醇 (8 mL)，降温至 0°C，分批加入硼氢化钠 (60 mg, 1.57 mmol)。自然升至室温搅拌 1 小时。减压浓缩后，将剩余物溶于 THF (10 mL)。降温至 0°C，分批加入 NaH (69 mg, 1.72 mmol)，自然升至室温搅拌 12 小时。向反应液中滴加 1 N HCl 淬灭，DCM (30 mL*2) 萃取。合并有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗产物。粗产物通过柱层析纯化得到 **196-4**。LCMS: 252.0

(M-Boc+H)⁺。

步骤四：化合物 **196-5** 的合成

将 **196-4** (206 mg, 0.59 mmol) 溶于 DCM (5 mL)，加入氯化氢-二氧六环溶液 (4 M, 2 mL)，在室温下搅拌过夜。减压浓缩得到 **196-5**。LCMS: 252.0 (M+H)⁺。

5 步骤五：化合物 **196** 盐酸盐和 **199** 盐酸盐的合成

将 **196-5** (47 mg, 0.19 mmol) 通过 SFC 分离纯化。收集第一馏分(Rt=7.2 min)。减压浓缩后，加入 1N HCl 和纯水冻干得化合物 **199** 盐酸盐或 **196** 盐酸盐。

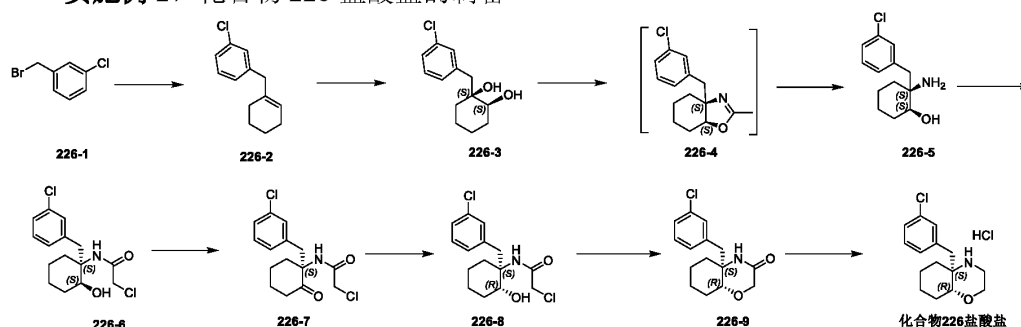
LCMS: 252.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.85 - 7.74 (m, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 10 1H), 3.70 - 3.65 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.21 - 3.16 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 2H), 1.47 - 1.27 (m, 2H)。

收集第二馏分(Rt=11.4 min)。减压浓缩后，加入 1N HCl 和纯水冻干得化合物 **196** 盐酸盐或 **199** 盐酸盐。LCMS: 252.2 (M+H)⁺。

15 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 - 7.73 (m, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.21 - 3.17 (m, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.77 - 1.61 (m, 2H), 1.46 - 1.28 (m, 2H)。

20 (SFC 条件：柱子: ChiralPak IE, 250 × 40 mm I.D., 10 μm；流动相：A for 正己烷 and B 乙醇；梯度: 30% B；流速: 80 mL/min)。

实施例 27 化合物 **226** 盐酸盐的制备



步骤一：化合物 **226-2** 的合成

室温向 1-(溴甲基)-3-氯苯 1-(溴甲基)-3-氯苯 (1.00 g, 4.86 mmol) 的 1,4-二氧六环 (15 mL) 和水 (3 mL) 的混合溶液中加入环己-1-烯-1-基硼酸(740 mg, 5.84 mmol), K_2CO_3 (2.02 g, 14.6 mmol)和 $Pd(dppf)Cl_2$ (110 mg, 0.146 mmol)。氮气保护下, 反应液在 100 °C 下搅拌 18 小时, 降温到室温。加入饱和氯化钠溶液 (30 mL), 乙酸乙酯 (50 mL x 2) 萃取两次。合并有机相并用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。通过柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 50: 1)纯化得化合物 **226-2**。

1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 - 7.13 (m, 3H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 5.56 - 5.43 (m, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.62 - 1.47 (m, 4H).

10 步骤二: 化合物 **226-3** 的合成

室温下, 向水 (14 mL) 中加入 K_2CO_3 (940 mg, 6.79 mmol), $K_3Fe(CN)_6$ (2.24 g, 6.79 mmol), $MeSO_2NH_2$ (240 mg, 2.49 mmol), $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (40.0 mg, 0.113 mmol)和 $(DHQD)_2PHAL$ (350 mg, 0.453 mmol)。然后加入化合物 **226-2** (500 mg, 2.26 mmol)的叔丁醇 (8.4 mL) 溶液。反应 16 小时。加入乙酸乙酯 (100 mL), 并用 15%氢氧化钠水溶液 (50 mL) 洗涤三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。通过柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 0 - 25%)纯化得化合物 **226-3**。

1H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 4.49 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.15 (dd, $J = 13.6, 6.4$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.59 - 1.46 (m, 3H), 1.43 - 1.17 (m, 3H), 1.15 - 0.95 (m, 2H).

20

步骤三: 化合物 **226-5** 的合成

零下 40°C, 向化合物 **226-3** (400 mg, 1.66 mmol) 的乙腈 (10 mL) 溶液中滴加三氟甲磺酸 (367 μ L, 4.15 mmol)。升至室温, 反应 1 小时。加入水 (10 mL), 搅拌 10 分钟。减压浓缩去除乙腈。升温至 100°C, 继续反应 16 个小时。降至室温, 用氢氧化钠水溶液 (1N) 调 pH 至 10。用乙酸乙酯 (10 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。向粗品中加入石油醚:乙酸乙酯=10:1 (10 mL)。搅拌 (10 min), 过滤, 收集滤饼, 真空干燥得化合物 **226-5**。LCMS: 240.0 (M+H) $^+$ 。

25

步骤四: 化合物 **226-6** 的合成

0°C向化合物 **226-5** (100 mg, 0.0830 mmol) 和三乙胺 (23 uL, 0.17 mmol) 的四氢呋喃 (2 mL) 中, 滴加氯乙酰氯 (7 uL, 0.09 mmol)。反应 1 小时。加入水 (5 mL), 用乙酸乙酯 (5 mL x 3) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。通过柱层析(乙酸乙酯:石油醚 = 0 -

5 24%)纯化得到化合物 **226-6**。

LCMS: 316.4 (M+H)⁺.

步骤五: 化合物 **226-7** 的合成

室温将化合物 **226-6** (110 mg, 0.348 mmol) 和 PCC (225 mg, 1.04 mmol) 加入二氯甲烷 (5 mL) 中。40°C反应 16 小时。反应液浓缩得到粗品。通过柱层析(乙酸乙酯:石油醚 = 0 - 18%)纯化得化合物 **226-7**。

LCMS: 314.0(M+H)⁺.

步骤六: 化合物 **226-8** 的合成

零度向化合物 **226-8** (80 mg, 0.25 mmol) 的甲醇 (2 mL) 中加入 (19 mg, 0.51 mmol)。室温反应 1 小时。浓缩得到粗品。通过柱层析(乙酸乙酯:石油醚 = 0 - 28%)纯化得化合物 **226-8** (50 mg, 0.16 mmol, 62%收率)。

LCMS: 316.2(M+H)⁺.

步骤七: 化合物 **226-9** 的合成

零度向化合物 **226-9** (50 mg, 0.16 mmol) 的异丙醇 (2 mL) 溶液中加入叔丁醇钾 (35 mg, 0.32 mmol), 反应 1 小时。反应液浓缩除去大部分溶剂得到粗品。向粗品中加水 (2 mL), 搅拌 10 min, 过滤。收集滤饼, 真空干燥得到化合物 **226-9**。

LCMS: 280.1(M+H)⁺.

步骤六: 化合物 **226** 的合成

零度向化合物 **226-9** (35 mg, 0.13 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 中, 滴加硼烷二甲硫醚 (63 uL, 0.63 mmol)。升温至 70°C反应 16 小时。降温至 0°C, 甲醇 (2 mL) 淬灭。分批缓慢加入硼氢化钠 (14 mg, 0.38 mmol), 升温至 50°C。反应 32 小时, 反应液浓缩得到粗品, 通过 prep-HPLC 制备分离冻干得到化合物 **226**。LCMS: 266.4 (M+H)⁺.

(Prep-HPLC 条件: 柱子: Xtimate C18, 21.2*250 mm, 5 μ m; 流动相: A
(0.1% HCl)+B (ACN); 梯度: 16% B; 流速: 20 mL/min)。

^1H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 9.59 (s, 1H), 7.97 - 7.75 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 3H),
7.31 - 7.27 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.91 - 3.75 (m, 2H), 3.71 - 3.64 (m, 1H), 3.30 -
5 3.21 (m, 2H), 3.06 - 3.01 (m, 1H), 1.83 - 1.40 (m, 8H).

实施例 28

化合物 2 盐酸盐 A 晶型的制备

称取化合物 2 (2.0 g, 7.94 mmol) 于 100 mL 玻璃瓶中, 加入 20 mL 异丙醇, 搅
10 拌溶解。加入 3.66 mL 盐酸异丙醇溶液 (0.8 mL 浓盐酸用异丙醇稀释 5 倍, 1.1 eq),
室温搅拌 24 小时后过滤。滤饼于 25°C 真空干燥 48 小时。得化合物 2 盐酸盐 A 晶型。
成盐比 1: 1。 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.41 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.98 - 7.93 (m,
2H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 4.14 - 4.01 (m, 3H), 3.01 (d, J=12, 1H), 2.79 - 2.73 (m, 1H), 2.57
- 2.51 (m, 1H), 2.01 - 1.77 (m, 4H), 1.67 - 1.55 (m, 2H), 0.89 - 0.79 (m, 1H).

15 化合物 2 磷酸盐 B 晶型的制备

称取化合物 2 (2.0 g, 7.94 mmol) 于 100 mL 玻璃瓶中, 加入 26 mL 丙酮, 搅拌
溶解。加入 2.93 mL 磷酸丙酮溶液 (0.8 mL 磷酸用丙酮稀释 5 倍, 1.1 eq), 室温搅
拌 24 小时后过滤。滤饼于 25°C 真空干燥 48 小时。得化合物 2 磷酸盐 B 晶型。成盐
比 1: 1。 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 0.94 -
20 3.90 (m, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 2H), 2.61 - 2.49 (m, 2H), 2.33 - 2.30 (m, 1H), 1.71 - 1.60 (m,
4H), 1.47 - 1.39 (m, 2H), 0.82 - 0.78 (m, 1H).

化合物 2 甲磺酸盐 C 晶型的制备

方法一、称取化合物 2 (3.0 g, 11.91 mmol) 置于 100 mL 玻璃瓶中, 加入 54 mL
甲基叔丁基醚/丙酮 (7:2) 混合溶液中, 搅拌溶解。加入 5.36 mL 甲磺酸甲基叔丁基
25 醚溶液 (1.2 mL 甲磺酸用甲基叔丁基醚稀释 5 倍), 室温搅拌 24 小时后过滤。滤饼
于 25°C 真空干燥 48 小时。得化合物 2 甲磺酸盐 C 晶型。成盐比 1: 1。 ^1H -NMR (400
MHz, DMSO) δ 9.49 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 2H), 7.60 - 7.57 (m, 2H), 4.17 -
4.13 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 2H), 3.09 - 3.06 (m, 1H), 2.79 - 2.52 (m, 2H), 2.36 (s, 3H),
1.90 - 1.56 (m, 6H), 0.90 - 0.83 (m, 1H).

方法二、取化合物 **2** 甲磺酸盐 D 晶型 200 mg，加入 EA (2 mL)，形成悬浮液，搅拌 24 小时。滤饼于 25°C 真空干燥 48 小时。得化合物 **2** 甲磺酸盐 C 晶型。

方法三、取化合物 **2** 甲磺酸盐 D 晶型 200 mg，加入乙醇 (2 mL)，形成悬浮液，搅拌 24 小时。滤饼于 25°C 真空干燥 48 小时。得化合物 **2** 甲磺酸盐 C 晶型。

5 化合物 **2** 甲磺酸盐 D 晶型的制备

方法一、称取化合物 **2** 甲磺酸盐 C 晶型 (50 mg, 0.20 mmol) 于 2 mL 玻璃瓶中，加入 0.1 mL 甲醇，搅拌溶解至澄清。在室温半封闭状态下蒸发溶剂，得化合物 **2** 甲磺酸盐 D 晶型。

方法二、取化合物 **2** 甲磺酸盐 C 晶型 200 mg，加入乙醇：水 (体积比：1：1)
10 (2 mL)，形成悬浮液，搅拌 24 小时。滤饼于 25°C 真空干燥 48 小时。得化合物 **2** 甲磺酸盐 D 晶型。

化合物 **2** 甲磺酸盐 E 晶型的制备

称取化合物 **2** 甲磺酸盐 C 晶型 (50 mg, 0.20 mmol) 于 2 mL 玻璃瓶中，加入 0.1 mL 乙醇/水 (3:1) 混合溶剂，搅拌至澄清。在室温半封闭状态下蒸发溶剂，得化合物
15 **2** 甲磺酸盐 E 晶型。

化合物 **2** 甲酸盐 F 晶型的制备

称取化合物 **2** (50 mg, 0.20 mmol) 置于 5 mL 玻璃瓶中，加入 0.1 mL 甲基叔丁基醚，搅拌溶解。加入甲酸 (1.1 eq)，室温搅拌 24 小时。加入 0.02 mL 正庚烷，40°C 搅拌 12 小时后过滤。滤饼于 25°C 真空干燥 24 小时。得化合物 **2** 甲酸盐 F 晶型。成
20 盐比 1：1。¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.18 (s, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 3.87 - 3.84 (m, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 2.53 - 2.43 (m, 3H), 1.75 - 1.66 (m, 3H), 1.44 - 1.41 (m, 3H), 0.87 - 0.80 (m, 1H).

化合物 **2** 草酸盐 L 晶型的制备

称取化合物 **2** (500 mg, 1.97 mmol) 于 10 mL 玻璃瓶中，加入 5 mL 甲基叔丁基醚和 2 mL 丙酮，搅拌溶解。加入草酸 (0.5 eq)，室温搅拌 24 小时。在室温半封闭状态下蒸发溶剂，得化合物 **2** 草酸盐 L 晶型。¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.85 (s, 2H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 4H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 3.80 - 3.68 (m, 4H), 2.71 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.39 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.82 - 1.60 (m, 7H), 1.51 - 1.40 (m, 3H), 0.89 - 0.75 (m, 2H).

化合物 2 帕莫酸盐 M 晶型的制备

称取化合物 2 (500 mg, 1.97mmol) 于 10 mL 玻璃瓶中, 加入 5 mL 甲基叔丁基醚和 2 mL 丙酮, 搅拌溶解。加入帕莫酸 (0.5 eq), 室温搅拌 24 小时。在室温半封闭状态下蒸发溶剂, 得化合物 2 帕莫酸盐 M 晶型。¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.30 (s, 2H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.98 - 7.88 (m, 3H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.09 (t, J = 14.8 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 1H), 4.03 - 3.86 (m, 3H), 3.09 - 3.01 (m, 4H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 4H), 1.71 - 1.53 (m, 3H), 1.49 - 1.36 (m, 1H), 1.11 (s, 8H), 0.90 - 0.76 (m, 1H).

化合物 3 盐酸盐 G 晶型的制备

称取化合物 3 (400 mg, 1.59 mmol) 于 10 mL 玻璃瓶中, 加入 2 mL 丙酮, 搅拌溶解。加入 1.49 mL 盐酸丙酮溶液 (1.49 mL 浓盐酸用丙酮稀释 10 倍), 室温搅拌 20 小时后过滤。滤饼于 25°C 真空干燥 16 小时。得化合物 3 盐酸盐 G 晶型。成盐比 1: 1.¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.07 (m, 1H), 8.30-8.27(m, 1), 8.06(br. s, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 4.23 - 4.03 (m, 3H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.71 - 2.69 (m, 1H), 2.71-2.69 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 3H), 1.73 - 1.46 (m, 3H), 0.81 - 0.71 (m, 1H).

化合物 3 盐酸盐 H 晶型的制备

称取化合物 3 (400 mg, 1.59 mmol) 于 10 mL 玻璃瓶中, 加入 1 mL EA, 搅拌溶解。加入 0.44 mL 氯化氢/EA 溶液 (4 M), 室温搅拌 6 小时后过滤。滤饼于 25°C 真空干燥 16 小时。得化合物 3 盐酸盐 H 晶型。

化合物 3 磷酸盐 I 晶型的制备

称取化合物 3 (400 mg, 1.59 mmol) 于 10 mL 玻璃瓶中, 加入 2 mL 丙酮, 搅拌溶解。加入 0.118 mL 磷酸水溶液 (85% w/w), 室温搅拌 6 小时后过滤。滤饼于 25°C 真空干燥 16 小时。得化合物 3 磷酸盐 I 晶型。成盐比为 1.0: 1.19。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13-8.11(m, 1), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 3.85 - 3.82 (m, 1H), 3.75-3.63 (m, 2H), 3.10 - 3.06(m, 2H), 2.55 - 2.50 (m, 2H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 2H), 1.46 - 1.35 (m, 3H), 0.77 - 0.72 (m, 1H).

化合物 3 甲磺酸盐 J 晶型的制备

称取化合物 3 (400 mg, 1.59 mmol) 于 10 mL 玻璃瓶中, 加入 1 mL DCM, 搅拌

溶解。加入 170.4 mg 甲磺酸，室温搅拌 6 小时后过滤。滤饼于 25°C 真空干燥 16 小时。得化合物 **3** 甲磺酸盐 J 晶型。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.00 (m, 1H), 8.29-8.27(m, 1), 8.08(br. s, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 4.11-4.07 (m, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.15-3.12 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 1.75 - 1.47 (m, 4H), 0.82 - 0.75 (m, 1H).

化合物 **3** 甲酸盐 K 晶型的制备

称取化合物 **3** (100 mg, 0.40 mmol) 于 10 mL 玻璃瓶中，加入 1 mL EA，搅拌溶解。加入 0.336 mL 甲酸 EA 溶液 (0.1 mL 甲酸用 EA 稀释 10 倍)，70°C 搅拌 5 小时后，加入 0.8 mL 正庚烷，60°C 搅拌 10 小时后过滤。滤饼于 25°C 真空干燥 24 小时。得化合物 **3** 甲酸盐 K 晶型。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59(s, 1), 8.23-8.20 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 4.13 - 3.91 (m, 2H), 3.70-3.54 (m, 2H), 3.39 - 3.34(m, 1H), 2.32 - 2.12 (m, 2H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.75-1.40 (m, 3H), 0.77 - 0.72 (m, 1H)。

化合物 **3** 草酸盐 N 晶型的制备

称取化合物 **3** (250 mg, 1.0 mmol) 于 10 mL 玻璃瓶中，加入 3.3 mL 甲基叔丁基醚和 1.2 mL 丙酮，搅拌溶解。加入草酸 (0.5 eq)，室温搅拌 24 小时后过滤。滤饼于 25°C 真空干燥 48 小时。得化合物 **3** 草酸盐 N 晶型。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 - 8.04 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 3.96 - 3.89 (m, 3H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.72 - 1.57 (m, 2H), 1.53 - 1.36 (m, 2H), 0.84 - 0.65 (m, 1H).

20 化合物 **3** 帕莫酸盐 O 晶型的制备

称取化合物 **3** (250 mg, 1.0 mmol) 于 10 mL 玻璃瓶中，加入 3.3 mL 甲基叔丁基醚和 1.2 mL 丙酮，搅拌溶解。加入帕莫酸 (0.5 eq)，室温搅拌 24 小时后过滤。滤饼于 25°C 真空干燥 48 小时。得化合物 **3** 帕莫酸盐 O 晶型。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 2H), 8.28 - 8.23 (m, 1H), 8.14(d, J = 8.8 HZ, 2H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.09 - 4.00 (m, 4H), 3.08 (s, 1H), 2.78 - 2.63 (m, 2H), 2.12 - 1.91 (m, 3H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.60 - 1.53 (m, 1H), 1.49 - 1.38 (m, 1H), 1.11 (s, 4H), 0.82 - 0.66 (m, 1H).

实施例 29 溶解度实验

测试不同化合物形式在不同 pH 媒介中的溶解度。称取化合物样品于玻璃瓶中，分别加入 1 mL 或 2 mL 的 pH=6.0 的磷酸缓冲溶液、纯水、pH=8.0 的磷酸缓冲溶液和/或 0.9%生理盐水，于 20℃磁力搅拌 24 小时，取样进行溶解度测试，并对 24 小时溶液进行纯度检测。

表 18：化合物 2 不同盐的晶型在不同 pH 中的溶解度实验结果

媒介	化合物 2 盐酸盐 A 晶型 (99.99%)		化合物 2 磷酸盐 B 晶型 (99.98%)		化合物 2 甲磺酸盐 C 晶型 (99.97%)	
	24 h 溶解度 (mg/mL)	纯度 (24h)	24 h 溶解度 (mg/mL)	纯度 (24h)	24 h 溶解度 (mg/mL)	纯度(24h)
pH=6.0 磷酸缓冲液	38.26	99.92%	13.30	99.95%	44.00	99.53%
pH=8.0 磷酸缓冲液	25.83	99.93%	18.70	99.98%	27.02	99.88%
pH=6.8 纯水	35.32	99.99%	26.96	99.70%	57.57	99.98%
0.9%生理盐水	17.79	99.98%	31.20	99.88%	58.49	99.98%

表 19：化合物 3 不同盐的晶型在不同 pH 中的溶解度实验结果

媒介	化合物 3 盐酸盐 G 晶型 (99.97%)		化合物 3 磷酸盐 I 晶型 (99.91%)		化合物 3 甲磺酸盐 J 晶型 (99.91%)	
	24h 溶解度 (mg/mL)	纯度 (24h)	24h 溶解度 (mg/mL)	纯度(24h)	24h 溶解度 (mg/mL)	纯度 (24h)
pH=6.0 磷酸缓冲液	≥10	99.89%	≥10	99.88%	≥10	99.88%
pH=8.0 磷酸缓冲液	2.5	99.56%	≥10	99.81%	≥10	99.81%
pH=6.8 纯水	≥10	99.95%	≥10	99.86%	≥10	99.86%

溶解度实验结果显示，化合物 2 的盐酸盐 A 晶型、磷酸盐 B 晶型、甲磺酸盐 C 晶型，和化合物 3 的盐酸盐 G 晶型，磷酸盐 I 晶型和甲磺酸盐 J 晶型在不同 pH 媒介中均展现出优异的溶解度，溶液稳定性良好。

实施例 30：固体稳定性实验

考察化合物 2 盐酸盐 A 晶型、磷酸盐 B 晶型、甲磺酸盐 C 晶型和化合物 3 盐酸盐 G 晶型、磷酸盐 I 晶型、甲磺酸盐 J 晶型，分别在 40℃/75%RH 加速条件、25℃/60%RH

常规条件和 60°C高温条件下包装放置，于不同时间点评估化合物纯度、晶型和外观。

表 20 化合物 2 盐酸盐 A 晶型的固体稳定性实验结果

实验条件	时间	晶型	纯度	外观
	0D	A 晶型	99.99%	干燥的白色固体粉末
60°C	5D	A 晶型	99.98%	白色固体粉末
	10D	A 晶型	99.99%	白色固体粉末
	30D	A 晶型	99.99%	白色固体粉末
25°C/60%RH	5D	A 晶型	99.99%	白色固体粉末
	10D	A 晶型	99.99%	白色固体粉末
	30D	A 晶型	99.99%	白色固体粉末
40°C/75%RH	5D	A 晶型	99.99%	白色固体粉末
	10D	A 晶型	99.99%	白色固体粉末
	30D	A 晶型	99.98%	白色固体粉末

5

表 21 化合物 2 磷酸盐 B 晶型的固体稳定性实验结果

实验条件	时间	晶型	纯度	外观
	0D	B 晶型	99.98%	干燥的白色固体粉末
60°C	5D	B 晶型	99.99%	白色固体粉末
	10D	B 晶型	99.99%	白色固体粉末
	30D	B 晶型	99.99%	白色固体粉末
25°C/60%RH	5D	B 晶型	99.97%	白色固体粉末
	10D	B 晶型	99.98%	白色固体粉末
	30D	B 晶型	99.98%	白色固体粉末
40°C/75%RH	5D	B 晶型	99.99%	白色固体粉末
	10D	B 晶型	99.98%	白色固体粉末
	30D	B 晶型	99.98%	白色固体粉末

表 22 化合物 2 甲磺酸盐 C 晶型的固体稳定性实验结果

实验条件	时间	晶型	纯度	外观
	0D	C 晶型	99.97%	干燥的白色固体粉末
60°C	5D	C 晶型	99.97%	白色固体粉末
	10D	C 晶型	99.95%	白色固体粉末
	30D	C 晶型	99.98%	白色固体粉末
25°C/60%RH	5D	C 晶型	99.99%	白色固体粉末
	10D	C 晶型	99.99%	白色固体粉末
	30D	C 晶型	99.99%	白色固体粉末
40°C/75%RH	5D	C 晶型	99.96%	白色固体粉末
	10D	C 晶型	99.99%	白色固体粉末

	30D	C 晶型	99.99%	白色固体粉末
--	-----	------	--------	--------

表 23 化合物 3 盐酸盐 G 晶型的固体稳定性实验结果

实验条件	时间	晶型	纯度	外观
	0D	G 晶型	99.97%	干燥的白色固体粉末
60°C	7D	G 晶型	99.99%	白色固体粉末
40°C/75%RH	7D	G 晶型	99.98%	白色固体粉末

表 24 化合物 3 磷酸盐 I 晶型的固体稳定性实验结果

实验条件	时间	晶型	纯度	外观
	0D	I 晶型	99.91%	干燥的白色固体粉末
60°C	7D	I 晶型	99.95%	白色固体粉末
40°C/75%RH	7D	新晶型	99.92%	白色固体粉末

5

表 25 化合物 3 甲磺酸盐 J 晶型的固体稳定性实验结果

实验条件	时间	晶型	纯度	外观
	0D	J 晶型	99.95%	干燥的白色固体粉末
60°C	7D	J 晶型	99.97%	白色固体粉末
	30D	J 晶型	99.98%	白色固体粉末
40°C/75%RH	7D	J 晶型	99.96%	白色固体粉末
	30D	J 晶型	99.95%	白色固体粉末

稳定性研究结果显示，本发明化合物 2 和 3 各种盐型晶型在高温，加速条件下稳定性优异，化合物纯度均未发生无明显变化；除了化合物 3 的磷酸盐 I 晶型发生转晶外，其它晶型均保持稳定。

10

生物学、化学性能评价

以下结合测试例进一步评价描述解释本发明的效果，但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

15

测试例一：NMDA 受体介导的电流在 HEK293 细胞上的检测

1. 人源 NMDA 受体 GluN1 和 GluN2A 亚单位在 HEK293 细胞中的表达

转染前一天，将 HEK293 细胞接种在放有 10 mm 玻璃片的 24 孔板中，并提前用多聚赖氨酸包被玻璃片以增加细胞的贴附能力。加入含 10% FBS 的 DMEM 培养基，37°C，5% CO₂ 培养箱培养。待 18-24 小时细胞融合至 60%-70% 时，用脂质体转染法

将含有人源 GluN1 和 GluN2A 的 TRE-GluN1-GluN2A 以及 tTA、pCAG-EGFP 的质粒 cDNA 转染至 HEK293 中 (TRE-GluN1-GluN2A: tTA: pCAG-EGFP 为 0.2 μ g : 0.2 μ g : 0.02 μ g)。转染前更换新的 DMEM 培养基, 并在培养基中加入 1 μ g/mL Dox (强力霉素, doxycycline) 诱导稳定表达, 加入 100 μ M D-APV 和 10 mM MgCl₂ 避免 NMDAR 过表达造成的细胞兴奋性毒性。转染约 24 小时后选取有绿色荧光的细胞进行电生理记录。

2. HEK293 细胞的全细胞膜片钳记录

将接种有 HEK293 细胞的玻璃片置于记录槽中, 以 4 mL/min 的速度灌流细胞外液 (NaCl 140 mM, KCl 2.8 mM, HEPES 10 mM, CaCl₂ 1 mM, 甘氨酸 0.1 mM, pH7.2)。

- 10 ALA-VC³ 八通道压力灌流系统的通道中分别充灌用于洗涤的细胞外液, 含有谷氨酸 (100 μ M) 的细胞外液, 以及含有谷氨酸和待测化合物的细胞外液, 滴速约 1 滴/秒, 10 μ L/滴。在荧光显微镜下选取绿色荧光强度适中、贴壁较好的 HEK293 细胞进行记录, 并将灌流系统的给药微玻管置于距待记录细胞约十个细胞处, 药物在空气的压力下 (0.02 MPa) 喷向细胞表面。玻璃电极使用微电极拉制仪拉制, 电阻为 4-6 M Ω , 并
- 15 充灌电极内液 (CsCl 125 mM, HEPES 10 mM, EGTA 11 mM)。利用微电极操纵仪将玻璃电极缓慢推向细胞, 将电极贴附在细胞膜后给予负压, 使电极尖端和细胞膜之间形成 1 G Ω 以上的高阻封接, 再给予负压吸破细胞膜形成全细胞记录模式。在形成全细胞记录模式后将细胞膜电位钳制在 -70 mV, 通过灌流系统依次向细胞膜表面喷射含 100 μ M 谷氨酸的细胞外液, 含 100 μ M 谷氨酸和待测化合物的细胞外液, 以及细胞
- 20 外液, 喷射时间依次为 10 s, 20 s, 10 s, 以记录 NMDA 受体介导的电流评估待测化合物对含 GluN2A 的 NMDAR 的抑制作用。实验过程由 pCLAMP 10.6 控制, 利用 Digidata 1440A 数模转换器完成刺激信号的产生、反馈信号的采集。

化合物测试在 10 μ M 浓度下给药后评价 NMDAR 所介导的电流抑制作用 (%), 或化合物在 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03 μ M 浓度下的抑制作用拟合 IC₅₀ 值。

- 25 本文化合物对 NMDAR 所介导的电流抑制百分率 (抑制率) = (1 - 给药后 NMDAR 所介导的电流 / 给药前 NMDAR 所介导的电流) * 100%。将化合物在 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03 μ M 浓度下的抑制率导入 Graphpad prism 软件, 进行 Nonlinear Regression 分析, 通过曲线拟合自动计算得到 IC₅₀。

本发明化合物的体外活性测试结果如表 26。

表 26：各化合物对 NMDAR 所介导的电流抑制结果

化合物	% (10 μM)	IC ₅₀ (μM)	化合物	% (10 μM)	IC ₅₀ (μM)
对比化合物 2-RR 盐酸盐	NA	2.966	化合物 74 盐酸盐	78%	NA
化合物 1	NA	1.413	化合物 80 盐酸盐	91%	NA
化合物 2	NA	0.654	化合物 84 盐酸盐	95%	NA
化合物 2 甲磺酸盐	NA	0.746	化合物 92 盐酸盐	74%	NA
化合物 3 盐酸盐	NA	0.849	化合物 95 盐酸盐	85%	NA
化合物 13 盐酸盐	77%	NA	化合物 96 盐酸盐	70%	NA
化合物 17 盐酸盐	70%	NA	化合物 98 盐酸盐	81%	NA
化合物 33 盐酸盐	NA	0.134	化合物 144 盐酸盐	69%	NA
化合物 36 盐酸盐	NA	0.302	化合物 159 盐酸盐	78%	NA
化合物 39 盐酸盐	86%	NA	化合物 160 盐酸盐	87%	NA
化合物 40 盐酸盐	74%	NA	化合物 161 盐酸盐	88%	NA
化合物 45 盐酸盐	NA	0.193	化合物 177 盐酸盐	96%	NA
化合物 46 盐酸盐	94%	NA	化合物 178 盐酸盐	88%	NA
化合物 54 盐酸盐	66%	NA	化合物 179 盐酸盐	73%	NA
化合物 55 盐酸盐	NA	0.247	化合物 180 盐酸盐	77%	NA
化合物 58 盐酸盐	NA	0.434	对比化合物 PDHQ(SR 或 RS)	NA	0.896
化合物 59 盐酸盐	96%	NA	对比化合物 PDHQ(RS 或 SR)	NA	2.11
化合物 60 盐酸盐	83%	NA	对比化合物 A	30%	NA
化合物 73 盐酸盐	93%	NA	对比化合物 B	32%	NA

NA:未测试

结果显示，本发明化合物具有优异的 NMDAR 介导的电流抑制效果。

5 **测试例二：小鼠行为学测试**

实验动物：10~12 周龄 C57BL/6J 雄性小鼠，购自斯贝福（苏州）生物技术有限公司。实验前到达测试中心并在饲养间适应 7 天以上。5 只/笼，饲养温度为 23-24℃，12/12 小时昼夜明暗交替。行为学测试前，动物提前 1 小时拿至行为学测试间，使其适应环境。

10 强迫游泳实验是评估啮齿类动物抑郁样行为的标准行为学试验。通过将实验动物置于一个局限的环境中，动物在该环境中拼命挣扎试图逃跑却又无法逃脱，从而提供了一个无可回避的压迫环境，一段时间后，动物即表现出典型的“不动状态”，反映了一种被称之为“行为绝望”的状态。一般认为这种行为绝望类似人类的抑郁症状。本试验目的是考察本发明化合物对 C57 小鼠体内抗抑郁行为的药效。

15 FST 实验中，每组动物数量 (N) 为 15，给药方式为腹腔注射 (i.p.) 或经口灌胃

(p.o.)，给药剂量 5，10 或 20 mg/kg（根据实验需要决定），给药体积 10 mL/kg。溶媒为 0.9%生理盐水溶液。

试验流程：1. 实验在安静的环境下进行，实验前动物需要称重并在实验房间适应至少 30 分钟。

5 2. 用 0.9%生理盐水溶解待测化合物，根据小鼠体重分别腹腔注射 (i.p.) 或经口灌胃 (p.o.) 给予对应体积的化合物作为实验组、0.9%生理盐水溶液作为对照组，使其剂量为目标给药剂量。给药过程为双盲给药。

 3. 给药 1 小时后，将小鼠放入直径为 15 cm，高 30 cm 的透明有机玻璃水缸中，缸内注有约 15 cm 高的水，水温为 23-25℃，总记录时间为 6 min。

10 4. 分析后 4 min 内小鼠的不动时间，并以此反映小鼠的无助绝望程度。

 5. 将给药组与对照组小鼠的不动时间进行对比，分析待测化合物的抗抑郁活性（1h 抑制率）。差异分析通过 unpaired t-test 检测统计学意义，P<0.05 视为具有显著性差异。*P<0.05， **P<0.01， ***P<0.001。

抑制率_{1h}（100%）=[不动时间_(对照组,1h)-不动时间_(给药组,1h)] / 不动时间_(对照组,1h) × 100%

15 结果：图 29~32，表 27 可以看出，化合物 2 盐酸盐 A 晶型在 i.p. 5 mg/kg 剂量下有明显的抗抑郁效果；化合物 2 甲磺酸盐 C 晶型在 i.p. 10mg/kg 和 20mg/kg 剂量下有明显的抗抑郁效果。化合物 3 盐酸盐 G 晶型在 i.p. 10mg/kg 具有明显的抗抑郁效果，且效果显著优于它的三个异构体化合物 3-SS 盐酸盐、3-RR 盐酸盐和 3-RS 盐酸盐。化合物 60 盐酸盐，73 盐酸盐，80 盐酸盐和 95 盐酸盐在 i.p. 10mg/kg 具有明显的抗
20 抑郁效果。化合物 34 盐酸盐，177 盐酸盐，178 盐酸盐，179 盐酸盐和 180 盐酸盐在 p.o. 10mg/kg 具有显著的抗抑郁效果。

表 27：本发明化合物腹腔/口服给药抗抑郁活性结果

化合物	给药方式	给药剂量	1h 抑制率	P 值
化合物 2 盐酸盐 A 晶型	i.p.	5 mg/kg	24.6%	0.0005
化合物 2 甲磺酸盐 C 晶型	i.p.	5 mg/kg	11.2%	0.20
	i.p.	10 mg/kg	23.3%	0.0067
	i.p.	20 mg/kg	24.9%	0.0063
化合物 3 盐酸盐 G 晶型	i.p.	10 mg/kg	24.0%	0.0092
对比化合物 3-SS 盐酸盐	i.p.	10 mg/kg	19.1%	0.033
对比化合物 3-RR 盐酸盐	i.p.	10 mg/kg	9.1%	0.33
化合物 3-RS 盐酸盐	i.p.	10 mg/kg	13.8%	0.15
化合物 34 盐酸盐	p.o.	20 mg/kg	42.8%	0.0005

化合物 60 盐酸盐	i.p.	10 mg/kg	36.5%	0.0002
化合物 73 盐酸盐	i.p.	10 mg/kg	38.6%	<0.0001
化合物 80 盐酸盐	i.p.	10 mg/kg	27.4%	0.012
化合物 95 盐酸盐	i.p.	10 mg/kg	58.2%	<0.0001
化合物 177 盐酸盐	p.o.	10 mg/kg	42.6%	0.0009
化合物 178 盐酸盐	p.o.	10 mg/kg	26.2%	0.028
化合物 179 盐酸盐	p.o.	10 mg/kg	53.6%	<0.0001
化合物 180 盐酸盐	p.o.	10 mg/kg	32.1%	0.019

i.p. ：腹腔注射；p.o.：口服；
结果显示，本发明化合物具有优异的体内抗抑郁药效。

测试例三：化合物镇痛效果评价

腹腔注射醋酸扭体实验是一种化学刺激诱发急性炎性痛的方法。即：通过将醋酸
5 注入实验动物腹腔来诱发疼痛，观察实验动物扭体反应来判断是否出现疼痛，主要用于评估镇痛药物的疗效。动物信息同测试例二。

醋酸扭体实验中，每组动物数量（N）为 10，给药方式为腹腔注射（i.p.）或经口灌胃（p.o.），溶媒为 0.9%生理盐水溶液。

试验流程：1. 实验在安静的环境下进行，实验前动物需要称重并在实验房间适
10 应至少 30 分钟。

2.待测化合物腹腔注射给药（腹腔左侧）或经口灌胃给药；给药过程为双盲给药。

3.给药 30 min 后，在腹腔另一侧（腹腔右侧，给药容量 10 ml/kg）给予 0.6%的乙酸（现配现用），然后将小鼠放在观察箱内录制 30 min；

4.统计小鼠在给予 0.6%乙酸后 30 min 内发生扭体的次数。将给药组与对照组小鼠的扭体次数进行对比，分析待测化合物的镇痛活性（镇痛率）。差异分析通过
15 unpaired t-test 检测统计学意义，P<0.05 视为具有显著性差异。*P<0.05， **P<0.01，***P<0.001，****P<0.0001。

镇痛率（100%）=[扭体次数(对照组)-扭体次数(给药组)] / 扭体次数(对照组) × 100%

20 结果显示，发明化合物通过腹腔或口服给药方式，在剂量 2 mg/kg~5 mg/kg 剂量下展示了明显的镇痛效果，镇痛率（%）为 50~74%，P<0.05。

本发明化合物具有优异的体内镇痛作用。

测试例四：化合物毒性测试

化合物无毒剂量的探索试验是评价化合物安全性的重要指标。安全性高将会带来更高的治疗窗口。动物信息同测试例二。

试验过程：

- 5
1. 实验在安静的环境下进行，实验前动物需要称重并在实验房间适应至少 30 分钟。
2. 用 0.9%生理盐水溶解待测化合物。根据小鼠体重分别腹腔注射（i.p.）对应体积的化合物，使其剂量为目标给药剂量。每组动物数为 2 或 3 只。
3. 将给药后的小鼠分别放入透明的观察箱中，录像并观察记录小鼠的行为变化，
- 10 观察期约一小时。（注意事项：观察期内，若小鼠趴着不动，用手去翻小鼠，检查小鼠的翻正反射（Righting Reflex，RR）是否消失，若消失，即为麻醉状态，记录小鼠麻醉的时间）。
4. 一小时观察结束后，将小鼠放回饲养笼，并用 75%酒精擦拭观察箱，以免上一轮动物残留的信息（如动物的大、小便等气味）影响下次测试结果。更换下一轮动
- 15 物，继续实验。

癫痫状态打分根据下表 24 所示的啮齿动物癫痫状态打分表进行打分。

表 C 啮齿类动物癫痫样行为量表评分

评分	行为表型
0	无异常行为
1	走路不稳/运动能力降低/不动
2	全身阵挛/颤抖/扭动
3	尾部僵直/摆尾
4	前肢挛缩
5	全身性痉挛/抽搐
6	惊跳或奔跑性痉挛发作
7	全身性强直-阵挛发作
8	死亡

试验结果汇总见表 28。

表 28：小鼠给药后安全性总结

化合物	给药剂量及观察期评分		STD10 (mg/kg) (评分 8)
	NOAEL 剂量 (mg/kg) (评价 0 分)	最低毒性剂量 (mg/kg) (评价 1 分)	
对比化合物 2-SS 甲磺酸盐	25	35	未测试
对比化合物 2-RR 甲磺酸盐	45	60	未测试

化合物 2 盐酸盐 A 晶型	44	未测试	263
化合物 2 甲磺酸盐 C 晶型	60	75	275
化合物 34 盐酸盐	20	40	250
对比化合物 PDHQ(SS 或 RR)	未测试	未测试	75
对比化合物 PDHQ(RR 或 SS)	未测试	未测试	100

*NOAEL:无明显毒性反应剂量；STD10: 10%的动物出现严重毒性反应剂量。

结论：本发明化合物具有优异的体内安全性。其中化合物 2 盐酸盐 A 晶型和甲磺酸盐 C 晶型对比化合物 2-SS 甲磺酸盐相比无明显毒性反应剂量（NOAEL）更高，化合物 2 甲磺酸盐 C 晶型的最低毒性剂量(评分 1)显著高于两个对比化合物 2-SS 和 2-RR。本发明化合物的 STD10 剂量均显著高于 PDHQ(SS 或 RR)和 PDHQ(RR 或 SS)。

测试例五：小鼠旷场实验

旷场实验是评价啮齿类动物自主运动行为、探究行为的标准行为学方法，广泛应用于抑郁症、焦虑症、帕金森病等神经、精神类疾病以及中枢药物筛选的研究中。

限于评估 NMDAR 拮抗剂致幻效应实验有限，因此旷场实验在本发明中除了用来评估化合物是否影响小鼠的自发活动能力外，也被用来间接评估化合物是否有致幻效应。再者，小鼠自发活动的增加也被认为是精神分裂症的阳性症状之一，所以旷场实验也可以来评估化合物是否有拟精神病样行为的副作用。

动物信息同测试例二。每组动物数量（N）为 10，给药方式腹腔注射或经口灌胃给药，给药剂量 5 或 10 mg/kg，给药体积 10 mL/kg。

试验流程：旷场实验箱为隔音箱，不透明有机玻璃制，内径 40*40*40 cm，分析软件购自 Noldus（Ethovision XT 11.5）。实验在安静的环境下进行，实验前动物称重并在实验房间适应至少 30 min。实验前设置好软件 EthoVision XT 11.5，将野生型小鼠放入箱内底面中心，记录 30 min 或 20min 活动情况作为基线（baseline）。30 min 结束后将小鼠取出，按体重分别给予对应剂量溶媒（对照组）或受试化合物。给药后即刻放入与 baseline 阶段相同的观察箱内，记录小鼠给药后 40 min 内的活动情况。每次实验后使用 75%酒精擦拭仪器，以免上一轮动物残留的信息（如动物的大、小便等气味）影响下次测试结果。更换下一轮动物，继续实验。实验结束后收集数据进行统计分析。差异分析通过 unpaired t-test 检测统计学意义，P<0.05 视为具有显著性差异。[#]P<0.05，*P<0.05，**P<0.01，***P<0.001，****P<0.0001。实验结束后，统计分析对照组和受试化合物组小鼠每 5 分钟时间段的活动距离（cm）。本发明化合物旷场实

验评价试验代表结果见图 33 至图 36。

结论：从旷场实验结果分析，与 saline 组相比，10 mg/kg 的 S-氯胺酮在给药后 5-20 min 内显著增加了小鼠的活动距离；而腹腔给予 10 mg/kg 化合物 2 盐酸盐 A 晶型和甲磺酸盐 C 晶型，化合物 3 盐酸盐 G 晶型、化合物 34 盐酸盐。经口灌胃 10 mg/kg 化合物 177 盐酸盐和化合物 178 盐酸盐，5 mg/kg 的化合物 179 盐酸盐小鼠的活动距离与溶媒组相比没有显著差异。

本发明化合物不具有致幻的副作用。

测试例六：前脉冲抑制实验

10 前脉冲抑制现象是评估感觉运动门控功能的重要参数，也是评估精神分裂症样行为的一个指标。这种现象是指在强刺激之前先出现一个弱刺激，会降低动物对强刺激惊反应程度。本发明利用 PPI 实验来评估化合物是否会诱发小鼠的拟精神病样行为。

动物信息同测试例二。每组动物数量(N)为 10，给药方式腹腔注射或经口灌胃，给药剂量 S-氯胺酮 20 mg/kg，其它化合物剂量为 45 mg/kg，给药体积 10 mL/kg。经口灌胃给药剂量为 10 mg/kg。

20 试验流程：实验在安静的环境下进行，实验前将小鼠称重并放在实验房间适应至少 30min。PPI 实验分为适应期，Block 1，Block 2，Block 3 四个阶段。实验开始，按体重分别给予小鼠对应剂量溶媒(对照)或受试化合物，然后先将小鼠置于震惊箱中，在不给予刺激的条件下让小鼠适应 5 min。然后 Block 1-3 阶段给予小鼠不同分贝大小的震惊刺激。Block 1 和 Block 3 设置为 10 个 trials，每个 trial 无前脉冲刺激，震惊刺激设置为 white noise 120 dB，每个 trial 之间时间间隔在 10-15s 随机变化。Block 2 设置为 56 个 trials，刺激类型包含三种：①8 个 trials 只有持续 120dB 的震惊刺激；②32 个 trials 先给予 67, 70, 73, 或 76 dB 前脉冲刺激，再给予 120dB 的震惊刺激，8 个 trials 只给予前脉冲刺激（四个前脉冲刺激各两个 trials）；③8 个 trials 不给予任何刺激，持续时间 200ms。前脉冲刺激持续时间为 20ms，固定间隔时间为 100ms。所有 Block 中震惊刺激持续时间都是 40ms，背景噪音设置为 62dB。每次实验后使用 75% 酒精擦拭仪器，以免上一轮动物残留的信息（如动物的大、小便等气味）影响下次测试结果。差异分析通过 unpaired t-test 检测统计学意义，P<0.05 视为具有显著性差异。

#P<0.05，*P<0.05，**P<0.01，***P<0.001。本发明化合物 PPI 测试的代表结果如图

37. 结果显示, i.p. 45 mg/kg 给药剂量下, 本发明化合物 2 甲磺酸盐 C 晶型不会影响 native C57 小鼠的 PPI, 优于 S-氯胺酮, 显著优于其两个对比分子异构体 2SS 和 2RR。化合物 2SS 甲磺酸盐有造成 67dB 和 70dB 前脉冲下 PPI 缺失的趋势; 化合物 2RR 甲磺酸盐会导致 76dB 前脉冲下 PPI 缺失。此外化合物 177 盐酸盐, 178 盐酸盐和 179 盐酸盐在 p.o. 10 mg/kg 剂量下, 也均不会影响小鼠的 PPI, 也不会诱发小鼠的拟精神病样行为。

试验结论: 本发明化合物不会诱发精神病样行为。

测试例七: 化合物抗瘙痒效果评价

10 本试验是通过雄性 C57BL/6 小鼠建立瘙痒模型来评价发明化合物抗瘙痒效果。

试验流程: 采用 6~8 周雄性小鼠, 购买后适应性饲养 7 天, 期间动物自由饮食。实验前 3 天, 剔除实验动物颈背部 2 cm×3 cm 毛发并进行人员抚摸适应, 以减缓试验动物对试验人员的应激反应。给予本发明化合物, 采用单次给药, 给药后的 30 分钟进行组胺诱导瘙痒模型建立。

15 组胺诱导瘙痒模型: 模型建立前, 先将动物放置于透明测试箱(30 cm×30 cm×15 cm)内, 进行 15 分钟的环境适应。使用注射器于小鼠背颈部皮内注射组胺溶液(100 μg 组胺溶于 50 μL 生理盐水)。

行为测试: 将小鼠放回测试箱中进行瘙痒行为观察 30 分钟, 记录其抓挠次数及时间; 一次抓挠定义为: 小鼠一次或多次抬起后爪抓挠背颈部注射部位后, 将后爪放入口中或放回地面记为一次。

20 数据分析: 记录小鼠抓挠时间及次数。试验结束后, 将动物安乐死处理。

试验结果显示本发明化合物 30 分钟内的总抓挠次数和抓挠时间相比模型组均显著下降。具有显著的抗瘙痒疗效。

测试例八: 小鼠体内药代动力学试验

25 本试验是考察发明化合物在 C57BL/6J 雄性小鼠中口服(经口灌胃)及静脉注射下的药代动力学特征。

选取 10-12 周龄的雄性 C57BL/6J 小鼠, 分别静脉注射(i.v.)和口服(p.o.)给予化合物溶液, 剂量见下表。静脉溶媒为 0.9%生理盐水注射液, 给药体积为 5 mL/kg,

给药前动物正常饮食饮水。口服溶媒为 0.9%生理盐水注射液，给药体积为 10 mL/kg，给药前禁食禁水约 16h。两组动物分别于给药后 0.0333、0.1667、0.3330、1、2、4、6、8、24h 从面部静脉采血约 70 μL 置于添加了 EDTA-K2 的抗凝管中，并放置于湿冰上，于 1h 内 4 度离心分离血浆（4500 g，15min）。采用以 LC-MS/MS 方法分析药物浓度，使用 PKSolver2.0 动力学软件，以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。

试验结果如表 29 所示。

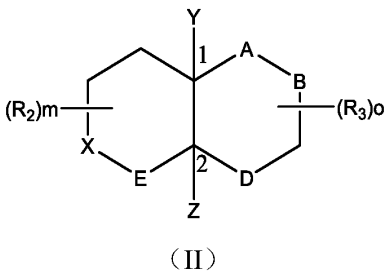
表 29：药代动力学数据

化合物	静脉给药			经口灌胃给药			
	剂量 (mg/kg)	Cl (mL/min/kg)	AUC0-last (h*ng/mL)	剂量 (mg/kg)	T _{1/2} (h)	AUC0-last (h*ng/mL)	生物利用度(F%)
化合物 34 盐酸盐	1	68	241	20	1.02	1951	40%
化合物 196 盐酸盐	1	93	176	50	1.21	5862	66%
化合物 250 盐酸盐	1	102	159	100	2.98	13911	87%
化合物 177 盐酸盐	1	109	149	10	3.38	449	30%
化合物 178 盐酸盐	1	117	141	10	3.43	773	55%
化合物 179 盐酸盐	1	55	291	5	6.16	821	56%
化合物 180 盐酸盐	1	46	348	10	1.85	1954	56%

试验结论：本发明化合物具有良好的体内代谢稳定性，优异的口服吸收药物暴露量和良好的口服吸收生物利用度。

权 利 要 求 书

1. 下式 II 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物：



式中，

X 为-O-或-CH₂-；

E 为-O-或-CH₂-；

10 A 为-NR_a-或-CH₂-；

B 为-NR_a-或-CH₂-；

R_a选自 H 和 C₁₋₆ 烷基；

D 为-O-或-CH₂-；

Y 选自取代或未取代的 6-14 元芳基、取代或未取代的 5-14 元杂芳基和取代或未
15 取代的 C₁₋₆ 烷基，Y 任选被 1、2、3、4 或 5 个 R₁ 取代，各个 R₁ 独立选自氘、氰基、
C₁₋₃ 烷基、卤素、任选被 1、2、3、4 或 5 个卤素取代的 5-14 元杂芳基和任选被 1、
2、3、4 或 5 个卤素取代的 6-14 元芳基，所述 5-14 元杂芳基包括 1、2、3 或 4 个选
自 N、O 和 S 的杂原子；

Z 选自 H、羟基、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基；

20 R₂ 选自氘、C₁₋₃ 烷基或卤素；

R₃ 选自氘、C₁₋₃ 烷基或卤素；

m 为 0、1、2 或 3；

o 为 0、1、2 或 3；

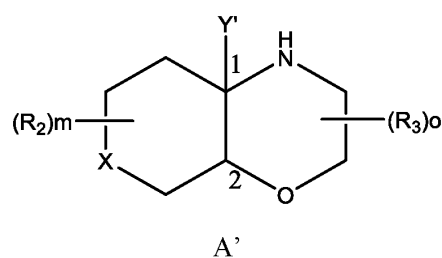
1 位上的手性碳原子为 S 构型或 R 构型；

25 2 位上的手性碳原子为 S 构型或 R 构型；

条件是，所述式 II 化合物不是以下化合物及其盐：(4aR,8aS)-4α-(2-噻吩基)八氢

-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aR,8aR)-4 α -(2-氯-3-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、
(4aS,8aR)-4 α -(2-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aR,8aS)-4 α -(3-甲基-2-噻吩基)八
氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aR,8aR)-4 α -(4-甲基-3-噻吩基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、
(4aR,8aR)-4 α -(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aS,8aS)-4 α -(3-氯苯基)八氢-2H-
5 苯并[b][1,4]噁嗪、(4aR,8aR)-4 α -(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、(4aS,8aS)-4 α -
(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-甲氧
基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-氟
苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2,3-二氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-
氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、6-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、6-乙基
10 -4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-
甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-
氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-
(三氟甲基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、8-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁
嗪、5-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、7-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]
15 噁嗪、4-甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、3,3-二甲基-5a-苯基十氢苯并[b]
[1,4]奥氮平、4a-(3-甲氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3-(三氟甲氧基)苯基)
八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-(三氟甲基)苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-
(2,6-二甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(4-(叔丁基)苯基)八氢-2H-苯并
[b][1,4]噁嗪、4a-(2,3-二氯苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-异丙基苯基)八氢-
20 2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2,5-二甲基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氯-3-氟
苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(3,4-二氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、6,6-二
甲基-4a-苯基八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氯-5-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁
嗪、4 α -(3-乙氧基苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、4 α -(2-氯-4-甲氧基苯基)八氢-2H-
苯并[b][1,4]噁嗪、4a-(2-氯-6-氟苯基)八氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪。

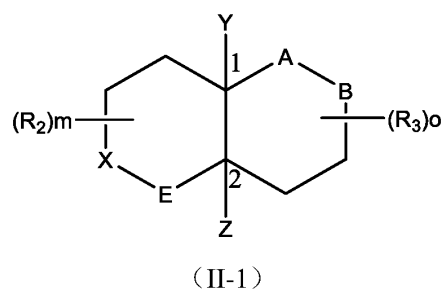
25 2. 如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异
构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征
在于，具有下式 A' 所示的结构：



式中，

Y'为任选被 6-14 元芳基取代的 C₁₋₆ 烷基，所述 6-14 元芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个卤素取代。

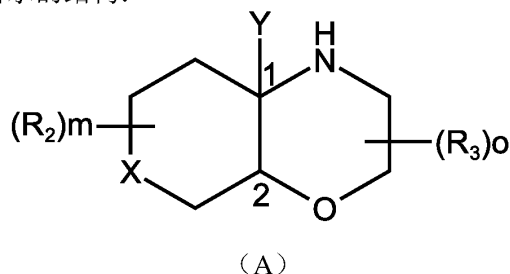
3. 如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，具有下式 II-1 所示的结构：



式中，

Y 选自取代或未取代的 6-14 元芳基和取代或未取代的 5-14 元杂芳基，Y 任选被 1、2、3、4 或 5 个 R₁ 取代，各个 R₁ 独立选自氘、氰基、C₁₋₃ 烷基和卤素，所述 5-14 元杂芳基包括 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子。

4. 如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，具有下式 A 所示的结构：

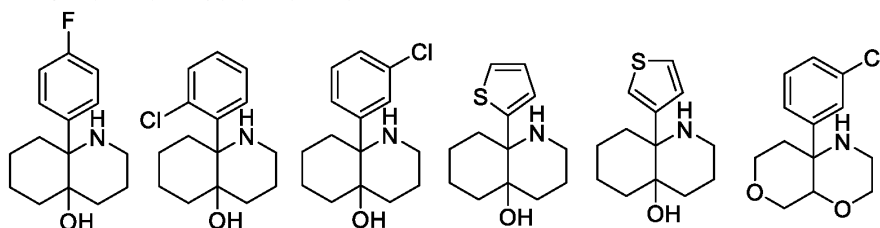


式中：

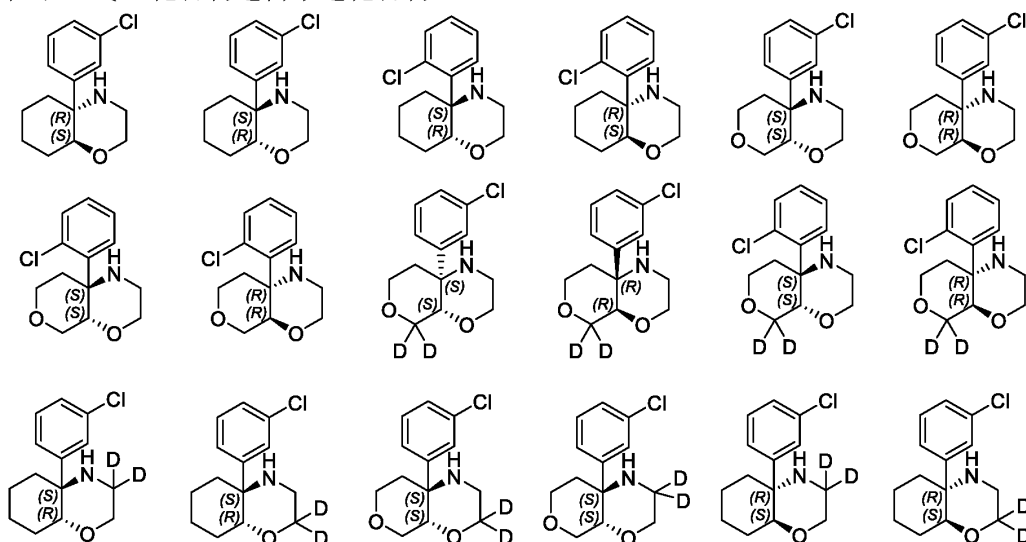
Y 为任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_1 取代基取代的 6-14 元芳基或 5-7 杂芳基，其中，各 R_1 独立选自氘、氰基、 C_{1-3} 烷基和卤素。

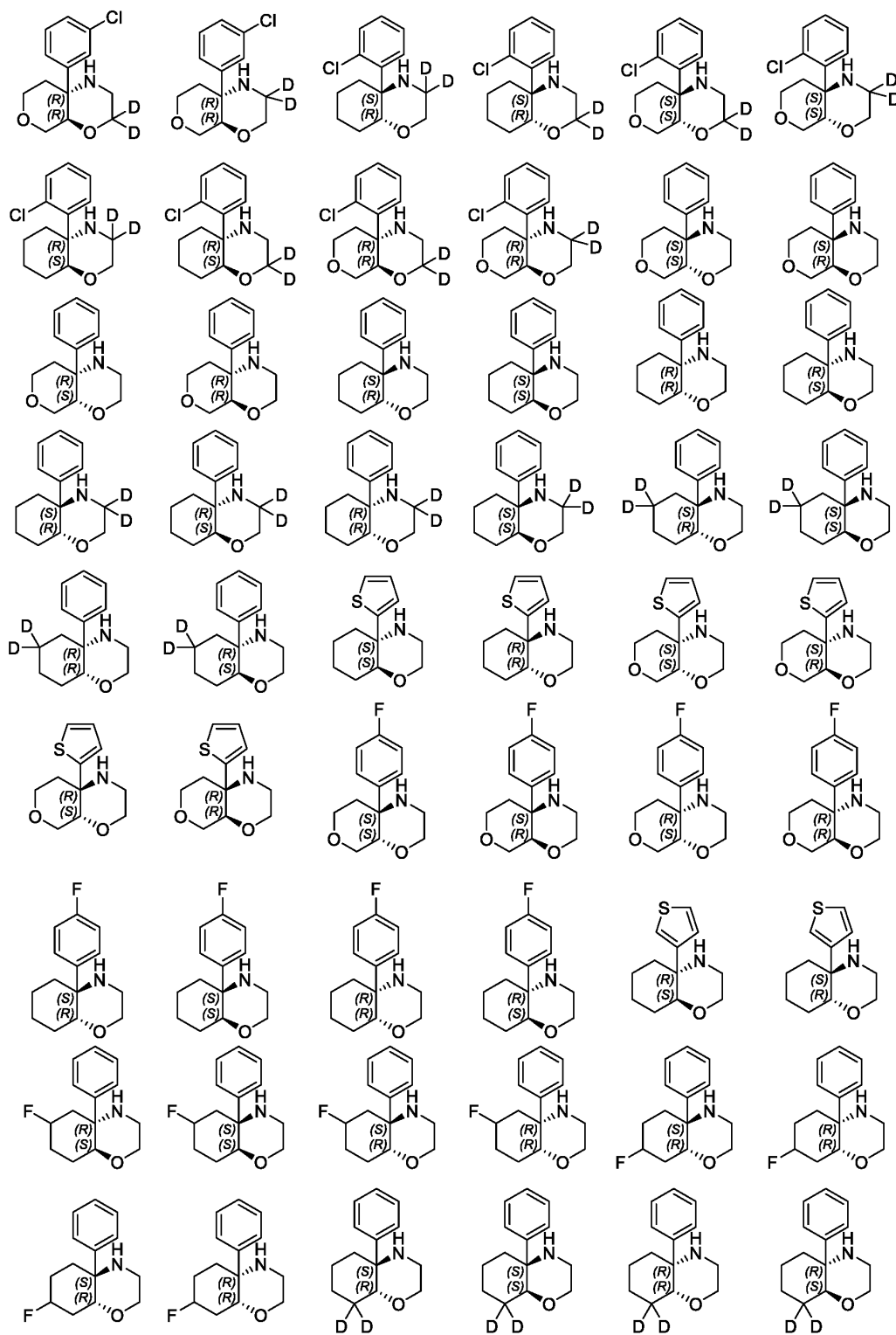
5 如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述药学上可接受的盐选自甲酸盐、盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、D-酒石酸盐、富马酸盐、马来酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐或苯磺酸盐、草酸盐、帕莫酸盐，优选选自甲酸盐、盐酸盐、磷酸盐或甲磺酸盐。

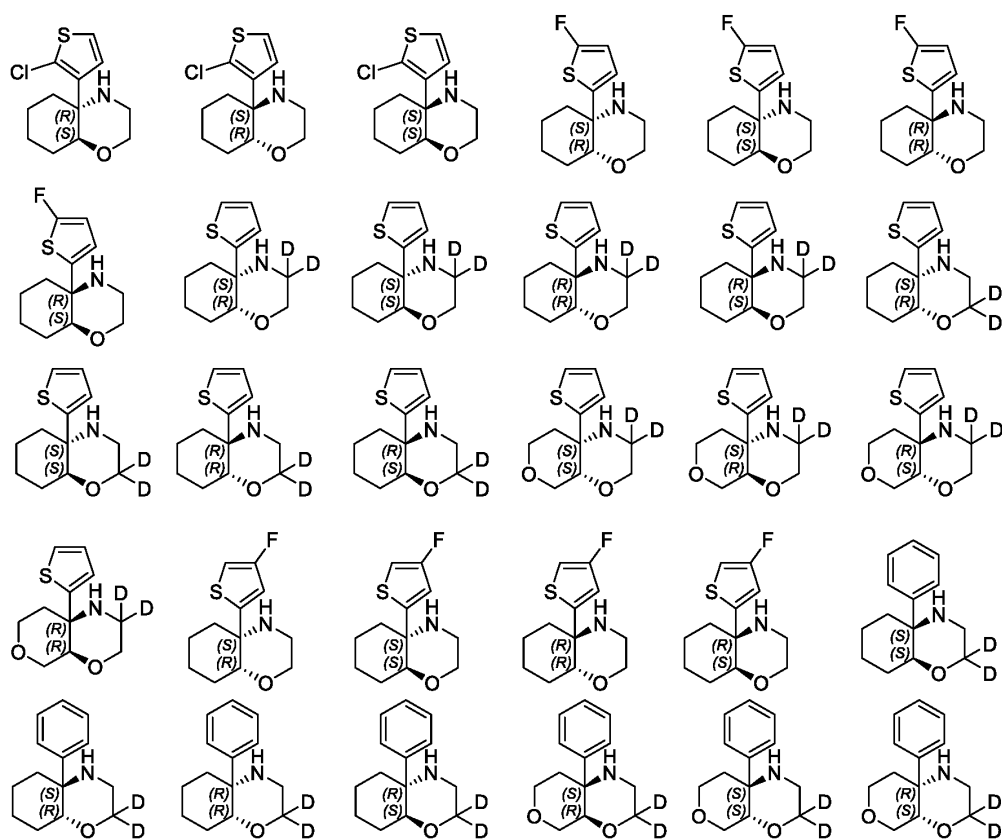
6 如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征
10 在于，式 II 化合物选自下述化合物：

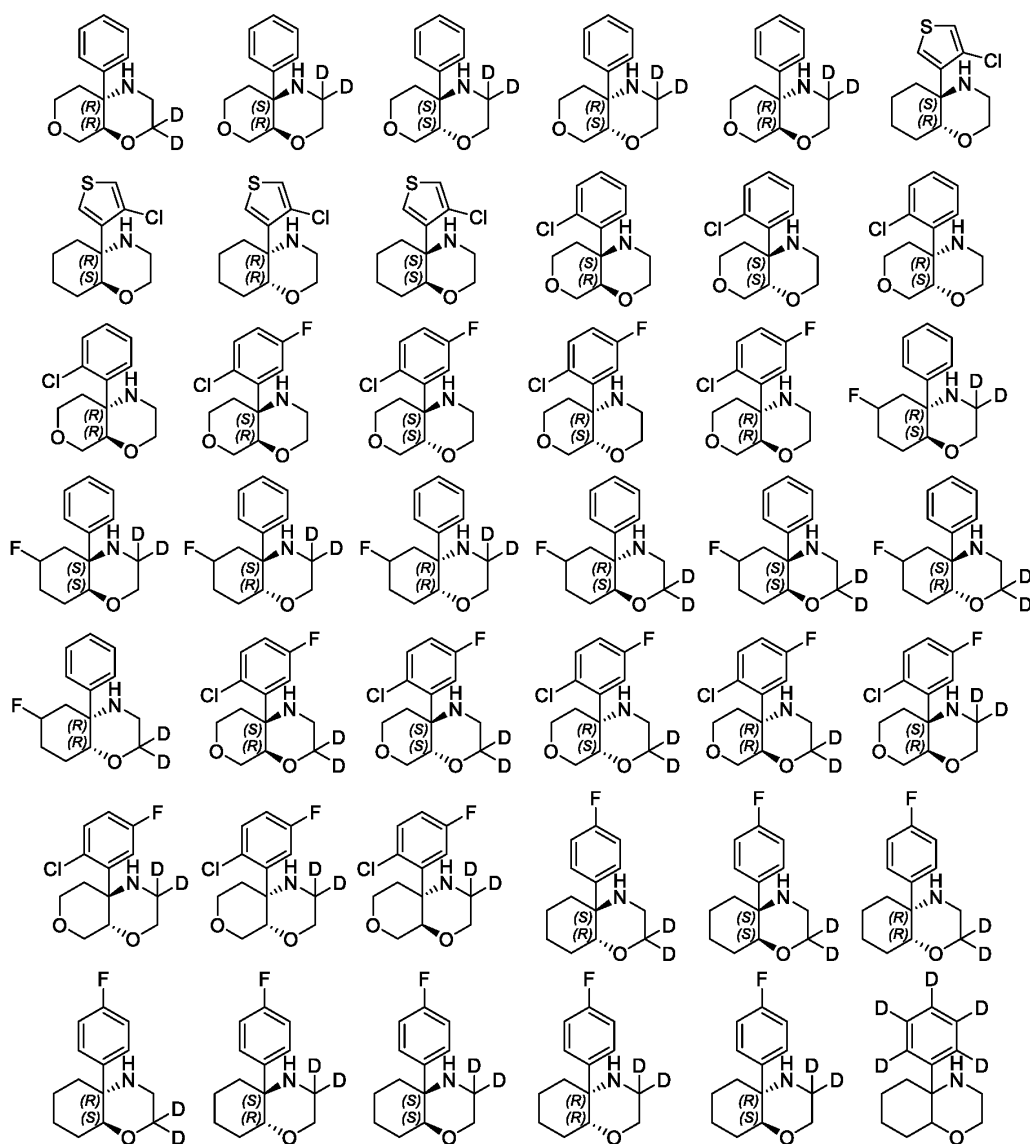


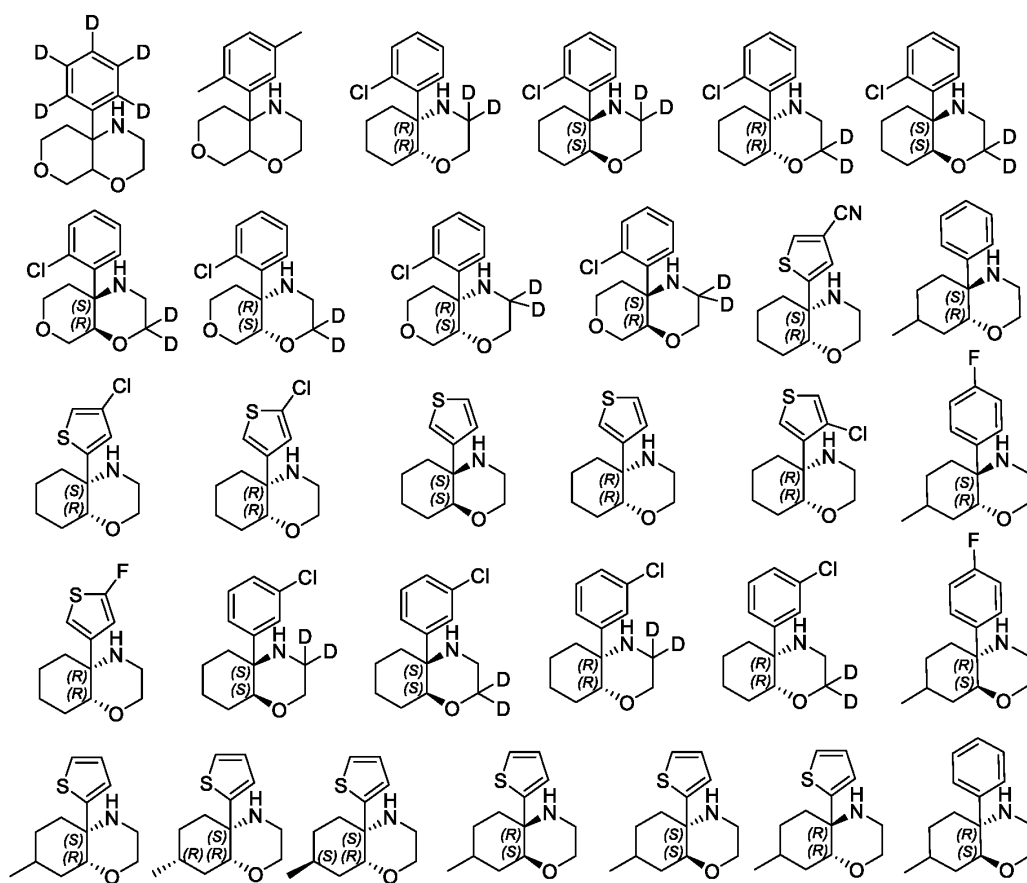
7 如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征
15 在于，式 II 化合物选自下述化合物：

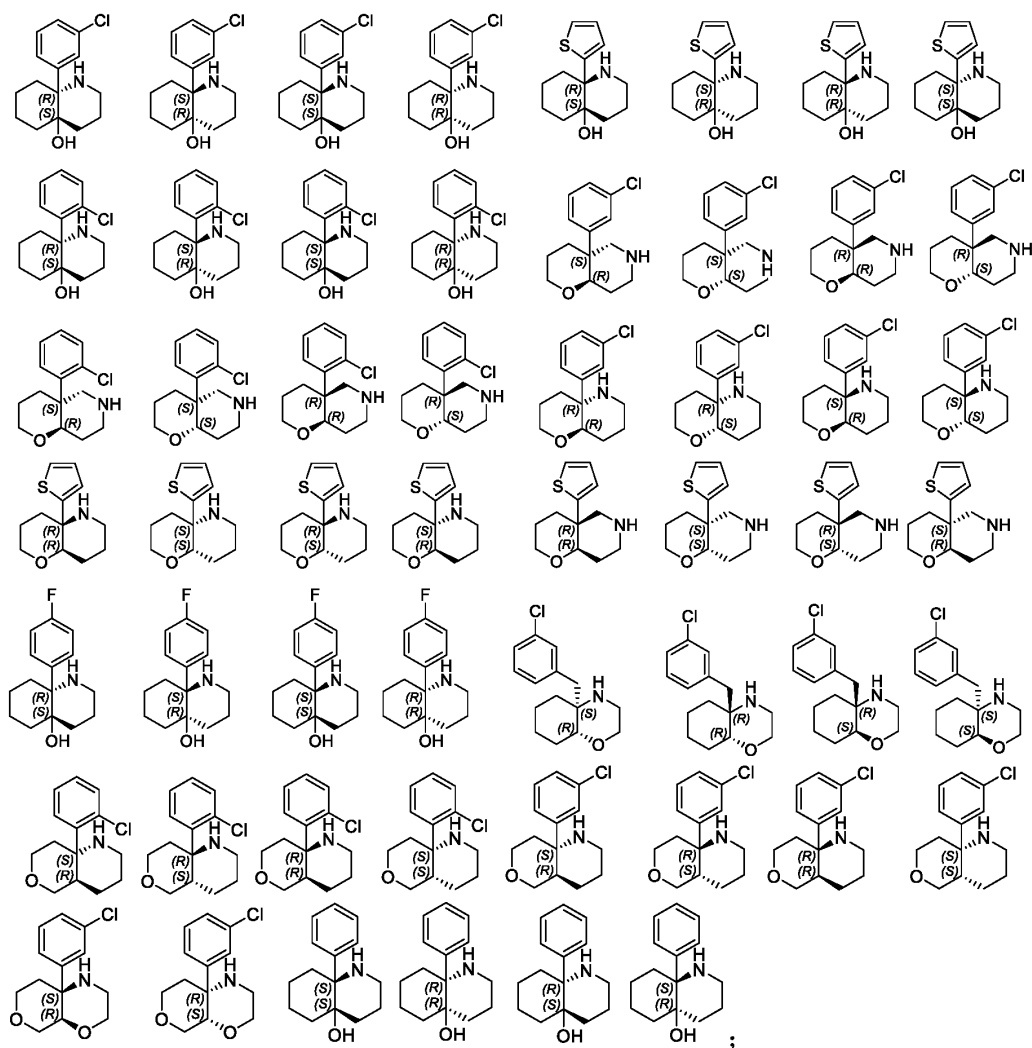








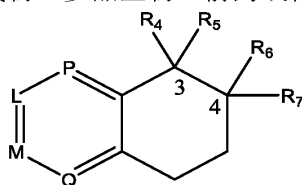




- 任选地，所述式 II 化合物的药学上可接受的盐选自化合物 2 盐酸盐、化合物 2
- 5 磷酸盐、化合物 2 甲磺酸盐、化合物 2 甲酸盐、化合物 2 草酸盐、化合物 2 帕莫酸盐、化合物 3 盐酸盐、化合物 3 磷酸盐、化合物 3 甲磺酸盐、化合物 3 甲酸盐、化合物 3 草酸盐、化合物 3 帕莫酸盐、化合物 13 盐酸盐、化合物 17 盐酸盐、化合物 33 盐酸盐、化合物 36 盐酸盐、化合物 34 盐酸盐、化合物 35 盐酸盐、化合物 39 盐酸盐、化合物 40 盐酸盐、化合物 45 盐酸盐、化合物 46 盐酸盐、化合物 74 盐酸
- 10 盐、化合物 80 盐酸盐、化合物 96 盐酸盐、化合物 98 盐酸盐、化合物 144 盐酸盐、化合物 145 盐酸盐、化合物 158 盐酸盐、化合物 55 盐酸盐、化合物 56 盐酸盐、化合物 57 盐酸盐、化合物 58 盐酸盐、化合物 84 盐酸盐、化合物 92 盐酸盐、化合物 98 盐酸盐、化合物 139 盐酸盐、化合物 141 盐酸盐、化合物 155 盐酸盐、化合物

156 盐酸盐、化合物 157 盐酸盐、化合物 158 盐酸盐、化合物 159 盐酸盐、化合物 160 盐酸盐、化合物 161 盐酸盐、化合物 177 盐酸盐、化合物 178 盐酸盐、化合物 179 盐酸盐、化合物 180 盐酸盐、化合物 218 甲磺酸盐、化合物 219 甲磺酸盐、化合物 242 甲磺酸盐、化合物 243 甲磺酸盐、化合物 167a 甲磺酸盐、化合物 167b 甲磺酸盐、化合物 29 甲磺酸盐、化合物 32 甲磺酸盐、化合物 51 甲磺酸盐、化合物 54 甲磺酸盐、化合物 62 甲磺酸盐、化合物 68 甲磺酸盐、化合物 230 甲磺酸盐、化合物 231 甲磺酸盐、化合物 196 甲磺酸盐、化合物 199 甲磺酸盐、化合物 226 甲磺酸盐、化合物 14 甲磺酸盐、化合物 163 甲磺酸盐和化合物 164 甲磺酸盐。

8. 下式 III 化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物：



(III)

式中，

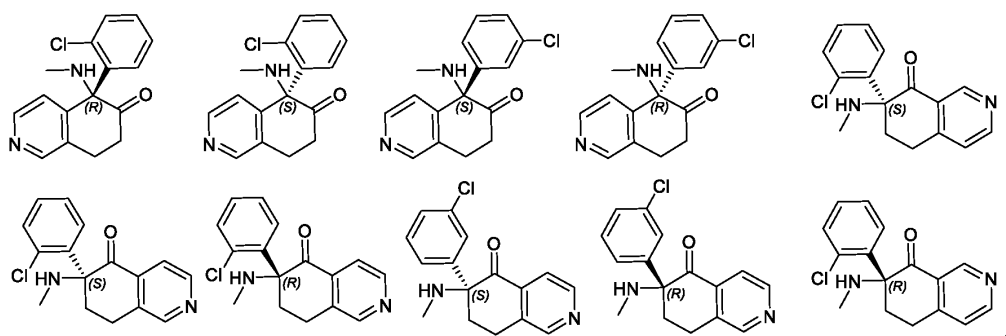
L、M、P 和 Q 各自独立选自 N 和 CH；

15 R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 各自独立选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-NR_bR_c、取代或未取代的 6-14 元芳基和取代或未取代的 5-14 元杂芳基，所述 6-14 元芳基和所述 5-14 元杂芳基任选被选自卤素、氘、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基的基团取代，所述 5-14 元杂芳基包括 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子；R₄ 还选自氧代，条件是 R₅ 不存在；R₆ 还选自氧代，条件是 R₇ 不存在；

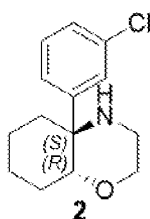
20 R_b 和 R_c 各自独立选自 H 和 C₁₋₆ 烷基；

3 位或 4 位上的碳原子为手性碳原子，所述手性碳原子为 S 构型或 R 构型。

9. 如权利要求 8 所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，式 III 化合物选自下述化合物：



10. 化合物 2 的盐晶型，选自下述盐晶型 A、B、C、D、E、F、L 和 M，其特征在于，



5 盐酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $14.44^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $17.16^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $20.59^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $23.38^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

磷酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $5.48^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $18.48^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $22.49^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $22.92^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

甲磺酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $8.05^\circ \pm 0.20^\circ$ ，
10 $14.37^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $16.18^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $18.49^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $22.65^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

甲磺酸盐晶型 D 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $12.13^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $14.80^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $20.54^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $23.37^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $26.09^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

甲磺酸盐晶型 E 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $14.81^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $16.30^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $18.60^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $22.75^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

15 甲酸盐晶型 F 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $11.35^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $13.53^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $23.76^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

草酸盐晶型 L 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $9.44^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $11.11^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $15.61^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $19.42^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $26.30^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

帕莫酸盐晶型 M 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $5.44^\circ \pm 0.20^\circ$ ，
20 $6.49^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $10.75^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $21.01^\circ \pm 0.20^\circ$ 。

11. 如权利要求 10 所述的盐晶型，其特征在于，

盐酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或多处还有特征峰：

$11.44^\circ \pm 0.20^\circ$, $15.00^\circ \pm 0.20^\circ$, $16.36^\circ \pm 0.20^\circ$, $24.11^\circ \pm 0.20^\circ$, $24.30^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $26.72^\circ \pm 0.20^\circ$ ；优选地，盐酸盐晶型 A 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或多处还有特征峰： $6.79^\circ \pm 0.20^\circ$, $13.15^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $25.74^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

5 磷酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或多处还有特征峰：

$13.49^\circ \pm 0.20^\circ$, $15.44^\circ \pm 0.20^\circ$, $16.50^\circ \pm 0.20^\circ$, $20.63^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $27.64^\circ \pm 0.20^\circ$ ；优选地，磷酸盐晶型 B 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或多处还有特征峰： $10.96^\circ \pm 0.20^\circ$, $12.32^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $14.83^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

10 甲磺酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或多处还有特征峰： $13.91^\circ \pm 0.20^\circ$, $15.03^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $24.42^\circ \pm 0.20^\circ$ ；优选地，甲磺酸盐晶型 C 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或两处还有特征峰： $9.71^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $12.00^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

15 甲磺酸盐晶型 D 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或多处还有特征峰： $17.14^\circ \pm 0.20^\circ$, $18.08^\circ \pm 0.20^\circ$, $22.70^\circ \pm 0.20^\circ$, $24.66^\circ \pm 0.20^\circ$ ；优选地，甲磺酸盐晶型 D 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或多处还有特征峰： $6.28^\circ \pm 0.20^\circ$, $11.33^\circ \pm 0.20^\circ$, $12.53^\circ \pm 0.20^\circ$, $21.46^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $23.93^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

20 甲磺酸盐晶型 E 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或多处还有特征峰： $12.13^\circ \pm 0.20^\circ$, $14.48^\circ \pm 0.20^\circ$, $17.15^\circ \pm 0.20^\circ$, $20.53^\circ \pm 0.20^\circ$, $21.45^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $21.62^\circ \pm 0.20^\circ$ ；优选地，甲磺酸盐晶型 E 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或多处还有特征峰： $6.24^\circ \pm 0.20^\circ$, $8.16^\circ \pm 0.20^\circ$, $12.47^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $26.08^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

甲酸盐晶型 F 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或多处还有特征峰： $11.79^\circ \pm 0.20^\circ$, $12.99^\circ \pm 0.20^\circ$, $15.89^\circ \pm 0.20^\circ$, $17.34^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $22.87^\circ \pm 0.20^\circ$ ；优选地，甲酸盐晶型 F 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或两处还有特征峰： $5.85^\circ \pm 0.20^\circ$, $22.37^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

25 草酸盐晶型 L 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或多处还有特征峰： $18.98^\circ \pm 0.20^\circ$, $23.17^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $29.92^\circ \pm 0.20^\circ$ ；优选地，草酸盐晶型 L 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角还有特征峰： $31.69^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

帕莫酸盐晶型 M 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或多处还有特征峰： $5.35^\circ \pm 0.20^\circ$, $10.00^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $12.51^\circ \pm 0.20^\circ$ 。

12. 如权利要求 10 所述的盐晶型，其特征在于，

盐酸盐晶型 A 具有基本上如图 1 所示的 X-射线粉末衍射 (XPRD) 图谱，和/或基本上如图 2 所示的差示扫描量热 (DSC)，和/或基本上如图 2 所示的热重分析 (TGA) 叠图；

5 磷酸盐晶型 B 具有基本上如图 3 所示的 X-射线粉末衍射 (XPRD) 图谱，和/或基本上如图 4 所示的差示扫描量热 (DSC)，和/或基本上如图 4 所示的热重分析 (TGA) 叠图；

甲磺酸盐晶型 C 具有基本上如图 5 所示的 X-射线粉末衍射 (XPRD) 图谱，和/或基本上如图 6 所示的差示扫描量热 (DSC)，和/或基本上如图 6 所示的热重分析 (TGA) 叠图；

甲磺酸盐晶型 D 具有基本上如图 7 所示的 X-射线粉末衍射 (XPRD) 图谱，和/或基本上如图 8 所示的差示扫描量热 (DSC) 图谱，和/或基本上如图 9 所示的热重分析 (TGA) 图谱；

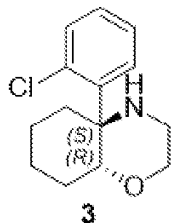
15 甲磺酸盐晶型 E 具有基本上如图 10 所示的 X-射线粉末衍射 (XPRD) 图谱，和/或基本上如图 11 所示的差示扫描量热 (DSC) 图谱，和/或基本上如图 12 所示的热重分析 (TGA) 图谱；

甲酸盐晶型 F 具有基本上如图 13 所示的 X-射线粉末衍射 (XPRD) 图谱，和/或基本上如图 14 所示的差示扫描量热 (DSC)，和/或基本上如图 14 所示的热重分析 (TGA) 叠图；

20 草酸盐晶型 L 具有基本上如图 15 所示的 X-射线粉末衍射 (XPRD) 图谱；

帕莫酸盐晶型 M 具有基本上如图 16 所示的 X-射线粉末衍射 (XPRD) 图谱。

13. 化合物 3 的盐晶型，选自下述盐晶型 G、H、I、J、K、N 和 O，其特征在于，



25 盐酸盐晶型 G 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $6.18^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $11.42^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $12.45^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $20.02^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $23.41^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

盐酸盐晶型 H 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $6.64^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $13.12^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $13.31^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $21.83^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $23.06^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

磷酸盐晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $5.94^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $12.29^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $13.34^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $17.99^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

5 甲磺酸盐晶型 J 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $14.75^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $15.81^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $21.89^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

甲酸盐晶型 K 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $11.92^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $15.15^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $24.04^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

草酸盐晶型 N 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $6.20^\circ \pm 0.20^\circ$ ，
10 $7.49^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $12.25^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $12.47^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $16.36^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $23.43^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

帕莫酸盐晶型 O 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角有特征峰： $6.18^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $9.41^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $11.10^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $15.59^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $26.25^\circ \pm 0.20^\circ$ 。

14. 如权利要求 13 所述的盐晶型，其特征在于，

盐酸盐晶型 G 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或多处还有特征峰：
15 $10.42^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $13.57^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $14.15^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $17.14^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $19.42^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $24.50^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $24.88^\circ \pm 0.20^\circ$ ；优选地，盐酸盐晶型 G 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或多处还有特征峰： $8.52^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $10.96^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $20.46^\circ \pm 0.20^\circ$ ，和 $26.74^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

盐酸盐晶型 H 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或多处还有特征峰：
20 $14.16^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $18.37^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $21.48^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $23.71^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $26.17^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $29.21^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $33.70^\circ \pm 0.20^\circ$ ；优选地，盐酸盐晶型 H 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或多处还有特征峰： $12.64^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $14.43^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $16.99^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $26.61^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

磷酸盐晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或多处还有特征峰：
25 $14.94^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $19.20^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $21.54^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $23.80^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $24.12^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $24.54^\circ \pm 0.20^\circ$ ；优选地，磷酸盐晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱还在 $7.21^\circ \pm 0.20^\circ$ 处存在特征峰；

甲磺酸盐晶型 J 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或多处还有特征峰： $15.27^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $16.75^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $18.96^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $23.51^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $24.44^\circ \pm 0.20^\circ$ ；优

选地，甲磺酸盐晶型 J 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或多处还有特征峰： $7.87^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $11.94^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $12.32^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $18.21^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $27.96^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $30.06^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

- 甲酸盐晶型 K 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或多处还有特征峰：
- 5 $13.91^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $14.38^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $18.41^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $30.61^\circ \pm 0.20^\circ$ ；优选地，甲酸盐晶型 K 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或两处还有特征峰： $10.76^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $24.90^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

- 草酸盐晶型 N 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或多处还有特征峰： $11.45^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $14.00^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $15.06^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $23.78^\circ \pm 0.20^\circ$ ；优选地，草酸盐
- 10 晶型 N 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或两处还有特征峰： $24.07^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $24.95^\circ \pm 0.20^\circ$ ；

- 帕莫酸盐晶型 O 的 X-射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角中的一处或多处还有特征峰： $10.40^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $12.46^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $18.96^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $19.34^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $23.12^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $23.43^\circ \pm 0.20^\circ$ ， $29.90^\circ \pm 0.20^\circ$ 和 $31.46^\circ \pm 0.20^\circ$ ；优选地，帕莫酸盐晶型 O 的 X-射
- 15 线粉末衍射图谱还在 $25.00^\circ \pm 0.20^\circ$ 处存在特征峰；

15. 如权利要求 13 所述的盐晶型，其特征在于，

盐酸盐晶型 G 具有基本上如图 17 所示的 X-射线粉末衍射 (XPRD) 图谱，和/或基本上如图 18 所示的差示扫描量热 (DSC)，和/或基本上如图 18 所示的热重分析 (TGA) 叠图；

- 20 盐酸盐晶型 H 具有基本上如图 19 所示的 X-射线粉末衍射 (XPRD) 图谱，和/或基本上如图 20 所示的差示扫描量热 (DSC)，和/或基本上如图 20 所示的热重分析 (TGA) 叠图；

- 磷酸盐晶型 I 具有基本上如图 21 所示的 X-射线粉末衍射 (XPRD) 图谱，和/或具有基本上如图 22 所示的差示扫描量热 (DSC)，和/或基本上如图 22 所示的热重
- 25 分析 (TGA) 叠图；

甲磺酸盐晶型 J 具有基本上如图 23 所示的 X-射线粉末衍射 (XPRD) 图谱，和/或基本上如图 24 所示的差示扫描量热 (DSC)，和/或基本上如图 24 所示的热重分析 (TGA) 叠图；

甲酸盐晶型 K 具有基本上如图 25 所示的 X-射线粉末衍射 (XPRD) 图谱，和/或

基本上如图 26 所示的差示扫描量热 (DSC), 和/或基本上如图 26 所示的热重分析 (TGA) 叠图;

草酸盐晶型 N 具有基本上如图 27 所示的 X-射线粉末衍射 (XPRD) 图谱;

帕莫酸盐晶型 O 具有基本上如图 28 所示的 X-射线粉末衍射 (XPRD) 图谱。

5 16. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物含有药学上可接受的载体和:

(i) 权利要求 1-9 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物, 和药学上可接受的载体; 或

(ii) 权利要求 10-12 中任一项所述的化合物 2 的盐晶型; 或

10 (iii) 权利要求 13-15 中任一项所述的化合物 3 的盐晶型。

17. 权利要求 1-9 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物, 权利要求 10-12 中任一项所述的化合物 2 的盐晶型, 权利要求 13-15 中任一项所述的化合物 3 的盐晶型, 或权利要求 16 所述的药物组合物在制备治疗或预防 NMDA 受体介导的疾病的药物中的应用, 或在制备麻醉剂或镇痛剂, 镇定剂中的应用 (人用或者兽用); 优选地, 所述 NMDA 受体介导的疾病选自: 脑缺血、创伤性脑损伤、梗塞、中风、阿尔兹海默症、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、抑郁症、焦虑症、躁郁症、精神分裂症、自闭症、癫痫、抗 NMDA 受体脑炎、神经性疼痛、厌食症、睡眠障碍或瘙痒相关疾病, 以及由 NMDA 受体活化引起的其他神经系统事件或神经变性; 优选地, 所述 NMDA 受体介导的疾病为抑郁症、精神分裂症或癫痫; 优选地, 所述睡眠障碍相关疾病为失眠症、睡眠呼吸暂停综合征、非典型性睡眠周期节律障碍或唐氏综合征。

15

20