

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2024年2月29日 (29.02.2024)



(10) 国际公布号  
**WO 2024/041613 A1**

(51) 国际专利分类号:

C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/443 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
C07D 407/14 (2006.01)

闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。  
贺峰 (HE, Feng); 中国上海市闵行区文井路  
279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/114740

(22) 国际申请日: 2023 年 8 月 24 日 (24.08.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202211019508.7	2022年8月24日 (24.08.2022)	CN
202211211152.7	2022年9月30日 (30.09.2022)	CN
202211570844.0	2022年12月8日 (08.12.2022)	CN
202310117126.6	2023年2月15日 (15.02.2023)	CN
202310176022.2	2023年2月28日 (28.02.2023)	CN
202310272811.6	2023年3月20日 (20.03.2023)	CN
202310479094.4	2023年4月28日 (28.04.2023)	CN
202310550829.8	2023年5月16日 (16.05.2023)	CN
202310605968.6	2023年5月26日 (26.05.2023)	CN
202310675380.8	2023年6月8日 (08.06.2023)	CN
202310740371.2	2023年6月21日 (21.06.2023)	CN

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 10 层, Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

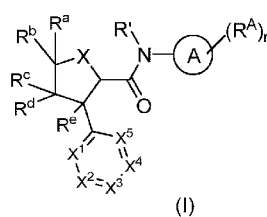
(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。上海恒瑞医药有限公司 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人: 李心 (LI, Xin); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。陈阳 (CHEN, Yang); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。沈峰 (SHEN, Feng); 中国上海市

本国际公布:  
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND, METHOD FOR PREPARING SAME, AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 杂环类化合物、其制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: The present disclosure relates to a heterocyclic compound, a method for preparing same, and pharmaceutical use thereof. Specifically, the present disclosure relates to a heterocyclic compound represented by general formula (I), a method for preparing same, a pharmaceutical composition comprising same, and use thereof as a therapeutic agent, particularly, use thereof as a Nav inhibitor and use thereof in preparing a medicament for treating and/or alleviating pain and a pain-related disease. Groups in general formula (I) are as defined in the description.

(57) 摘要: 本公开涉及杂环类化合物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言, 本公开涉及一种通式 (I) 所示的杂环类化合物、其制备方法及其含有该类化合物的药物组合物以及其作为治疗剂的用途, 特别是作为 Nav 抑制剂的用途和其在制备治疗和/或减轻疼痛和疼痛相关疾病的药物中的用途。其中通式 (I) 中各基团如说明书中所定义。

WO 2024/041613 A1

## 杂环类化合物、其制备方法及其在医药上的应用

### 技术领域

5 本公开属于医药领域，涉及一种杂环类化合物、其制备方法及其在医药上的应用。特别地，本公开涉及通式(I)所示的杂环类化合物、其制备方法及其含有该类化合物的药物组合物，以及其作为 Nav 抑制剂的用途和其在制备治疗和/或减轻疼痛和疼痛相关疾病的药物中的用途。

### 10 背景技术

疼痛是一种复杂的生理心理活动，是临床上最常见的症状之一。国际疼痛研究协会将疼痛定义为“一种令人不快的感觉和情绪上的感受，伴有实质上的或潜在的组织损伤，它是一种主观感受。”疼痛可以作为一种警戒信号，提醒机体注意潜在的危險，对机体正常的生命活动具有不可或缺的保护作用。同时，疼痛也是一种常见的临床症状，在引发疼痛的外界刺激消失后，强烈或持久的疼痛会造成生理功能的紊乱，严重影响生命体的生活质量。统计数据显示，全世界约五分之一的人患有中度至重度慢性疼痛。

疼痛起源于周围神经系统的伤害感受器。这是一种游离的神经末梢，广泛分布于全身的皮肤、肌肉、关节和内脏组织中，它可以将感受到的热的、机械的或化学的刺激转化为神经冲动(动作电位)并经由传入神经纤维传递到其位于背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)的胞体部分，最终传递到高级神经中枢，引起痛觉。而神经元中动作电位的产生和传导又依赖于细胞膜上的电压门控钠通道(voltage-gated sodium channels, Nav)。当细胞膜去极化时，钠离子通道激活，通道打开，引起钠离子内流，使细胞膜进一步去极化，导致动作电位的产生。因此，抑制异常的钠离子通道活动有助于疼痛的治疗、缓解。

Nav 是一类跨膜离子通道蛋白。这些蛋白由分子量 260kD 的  $\alpha$  亚基和分子量为 30-40kD 的  $\beta$  亚基组成。根据  $\alpha$  亚基的不同可以分为 9 种亚型, Nav1.1~Nav1.9。不同亚型表现出不同的组织分布和电生理、药理学特征。根据能否被纳摩尔河豚毒素(tetrodotoxin, TTX)有效抑制，钠离子通道被分为 TTX 敏感型(TTX-S)和 TTX 不敏感型(TTX-R)。其中，Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3 和 Nav1.7 为 TTX-S 型，编码基因位于人类染色体 2q23-24，它们在神经元中大量表达。Nav1.5、Nav1.8 和 Nav1.9 为 TTX-R 型，编码基因位于人类染色体 3p21-24。其中，Nav1.5 主要存在于心肌细胞中，Nav 1.8、Nav 1.9 存在于外周神经系统。Nav1.4 和 Nav1.6 都为 TTX-S 型，分别在骨骼肌和中枢神经系统中大量存在。局部麻醉药利多卡因通过抑制 Nav 来止痛。而非选择性的 Nav 抑制剂，例如拉莫三嗪，拉科酰胺，美西律已经成功地用于治疗慢性疼痛。

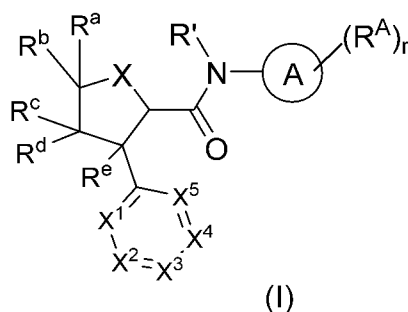
Nav1.8 为 TTX-R 型，编码基因为 SCN10A，主要存在于三叉神经节神经元和 DRG 神经元中，具有慢速失活、迅速恢复的电生理特征。在表达 Nav 1.8 的神经元内，动作电位的上升主要由 Nav1.8 电流构成。在研究神经性疼痛的一些模型中，神经损伤会使 Nav1.8 在轴突和神经元胞体中的表达水平上升。使用 Nav1.8 反义寡核苷酸在降低 Nav1.8 表达的同时可以明显地缓解疼痛。大鼠爪内注射角叉菜胶 (carrageenan) 后，DRG 神经元中 Nav1.8 的表达有所上升。Nav1.8 敲除小鼠不能表现出正常的内脏炎症痛。人类的 Nav1.8 基因产生功能增益突变后，会导致外周神经痛。根据一系列动物实验以及人类基因证据，选择性抑制 Nav1.8 具有成为新型镇痛疗法的潜力，可以用于炎性疼痛，神经疼痛，手术后疼痛，癌痛等多种疼痛类型的治疗。

临床中使用的 Nav 抑制剂由于缺乏亚型选择性，能够抑制表达在心脏和中枢神经系统中的钠离子通道，因此治疗窗口较窄，应用范围受到限制。Nav1.8 主要分布在外周神经系统，所以选择性地抑制 Nav1.8 可以有效地减少副作用。因此，有必要开发活性更高，选择性更好，药代动力学性质更佳，副作用更少的 Nav1.8 抑制剂。

已公开的 Nav1.8 抑制剂化合物的专利申请包括 WO2021113627A1、WO2022256622A1、WO2022256676A1、WO2022256679A1、WO2022256842A1 和 WO2022256702A1。

## 20 发明内容

本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐：



其中：

环 A 为苯基或 6 元杂芳基；

各个 R<sup>A</sup> 相同或不同，且各自独立地选自氘原子、卤素、羟基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、羟烷氧基、烷氧基烷基、烯基、炔基、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-亚烷基-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-O-亚烷基-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>v</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>v</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>v</sub>R<sup>6</sup>、-S(=NR<sup>5</sup>)(O)R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>、-P(O)R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>-亚烷基-Cy、-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C(O)-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-S(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-S(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>、-S(=NR<sup>5</sup>)(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-Si(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-Si(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>、-OR<sup>6</sup>、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、-C(O)-

环烷基、-C(O)-杂环基、-亚烷基-O-亚烷基-环烷基、-亚烷基-O-环烷基、-O-亚烷基-杂芳基和-O-亚烷基-杂环基，其中，所述的烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烯基、炔基、亚烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基和杂环基烷基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代；

5        Cy 为环烷基或杂环基，所述的环烷基和杂环基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、-NH 烷基、-N(烷基)<sub>2</sub>、乙酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

10        各个  $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、氘代烷基、烷氧基、氘代烷氧基、烯基、炔基、 $NR^{20}R^{21}$ 、 $C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{22}C(O)R^{23}$ 、 $C(O)R^{23}$ 、 $C(O)OR^{23}$ 、 $OC(O)R^{23}$ 、 $S(O)_vR^{23}$ 、 $S(O)_vOR^{23}$ 、 $OS(O)_vR^{23}$ 、 $S(O)_vNR^{20}R^{21}$ 、 $OR^{23}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中，所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代；

15        或  $R^3$ 、 $R^4$  与其相连的氮原子一起形成杂环基；所述杂环基任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代；

20        各个  $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、氘代烷基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、羟烷基、烯基、炔基、 $NR^{20}R^{21}$ 、 $C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{22}C(O)R^{23}$ 、 $C(O)R^{23}$ 、 $C(O)OR^{23}$ 、 $OC(O)R^{23}$ 、 $S(O)_vR^{23}$ 、 $S(O)_vOR^{23}$ 、 $OS(O)_vR^{23}$ 、 $S(O)_vNR^{20}R^{21}$ 、 $OR^{23}$ 、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基；所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自一个或多个  $R^{01}$  所取代；

25        各个  $R^{01}$  相同或不同，且各自独立地选自氘原子、卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、-NH 烷基、-N(烷基)<sub>2</sub>、乙酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $=CR^{7a}R^{8a}$ 、 $-NR^3R^4$ 、-亚烷基- $-NR^3R^4$ 、-O-亚烷基- $-NR^3R^4$ 、 $-C(=NR^5)R^6$ 、 $-S(O)_vNR^3R^4$ 、 $-NR^5S(O)_vR^6$ 、 $-S(O)_vR^6$ 、 $-S(=NR^5)(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-C(O)NR^5-OR^6$ 、 $-P(O)R^7R^8$ 、 $-C(O)NR^5-NR^3R^4$ 、 $-C(=NR^5)NR^5-OR^6$ 、 $-C(O)NR^5$ -亚烷基-Cy、 $-C(=NR^5)NR^3R^4$ 、 $-C(O)-C(O)-NR^3R^4$ 、 $-S(=NR^5)NR^3R^4$ 、 $-S(=NR^5)R^6$ 、 $-S(=NR^5)(O)NR^3R^4$ 、 $-Si(O)NR^3R^4$ 、 $-OR^6$ 、 $-Si(R^{6a})_3$ 、-O-亚烷基-杂芳基和-O-亚烷基-杂环基；所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、亚烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、-NH 烷基、-N(烷基)<sub>2</sub>、乙酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

35        各个  $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$  和  $R^{8a}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、羟基、氰基、氨基、-NH 烷基、-N(烷基)<sub>2</sub>、乙酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R'选自氢原子、烷基、卤代烷基、氘代烷基、烷氧基、氘代烷氧基、羟烷基、环烷基和杂环基；

X为O或S；

5 R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、烯基、炔基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基；所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基任选被1个或多个R<sup>02</sup>所取代；

条件是，R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>不同时为氢；

10 R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氘代烷基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基；所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基任选被1个或多个R<sup>02</sup>所取代；

15 或，R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>与其相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；或，R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>与其相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；其中，所述的环烷基或杂环基各自独立地任选被1个或多个R<sup>02</sup>所取代；

R<sup>e</sup>选自氢原子、氘原子、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氘代烷基、氘代烷氧基和羟烷基；

20 各个R<sup>02</sup>相同或不同，且各自独立地选自氘原子、卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、酰胺基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

各个R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>和R<sup>22</sup>相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、氘代烷基、烷氧基、氘代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；所述的烷  
25 基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和羟烷基中的一个或多个所取代；

各个R<sup>23</sup>相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、氘代烷基、烷氧基、氘代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；所述的烷  
30 基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和羟烷基中的一个或多个所取代；

X<sup>1</sup>为CR<sup>X1</sup>或N；

X<sup>2</sup>为CR<sup>X2</sup>或N；

35 X<sup>3</sup>为CR<sup>X3</sup>或N；

X<sup>4</sup>为CR<sup>X4</sup>或N；

$X^5$  为  $CR^{X5}$  或 N;

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  和  $X^5$  不同时为 N;

$R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$  和  $R^{X5}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、羟基、氰基、氨基、酰胺基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氘代烷基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、 $-O-(CH_2)_n$ -环烷基、 $-O-(CH_2)_s$ -杂环基、芳基和杂芳基; 其中, 所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{O3}$  所取代;

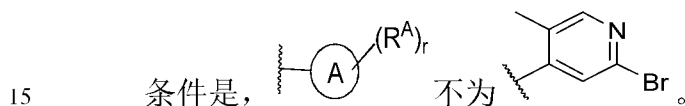
各个  $R^{O3}$  相同或不同, 且各自独立地选自氘原子、卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、酰胺基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

各个  $v$  相同或不同, 且各自独立地选自 0、1 和 2;

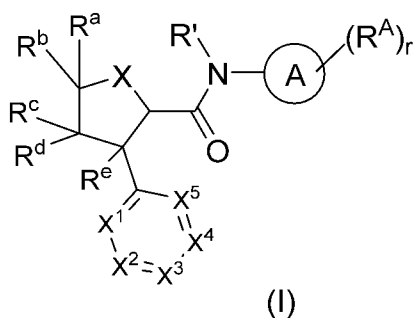
$n$  选自 0、1、2、3、4 和 5;

$s$  选自 0、1、2、3、4 和 5; 且,

$r$  选自 0、1、2、3、4 和 5;



本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐:



其中:

环 A 为苯基或 6 元杂芳基;

20 各个  $R^A$  相同或不同, 且各自独立地选自氘原子、卤素、羟基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、羟烷氧基、烷氧基烷基、烯基、炔基、 $-NR^3R^4$ 、-亚烷基- $NR^3R^4$ 、-O-亚烷基- $NR^3R^4$ 、 $-C(=NR^5)R^6$ 、 $-S(O)_vNR^3R^4$ 、 $-NR^5S(O)_vR^6$ 、 $-S(O)_vR^6$ 、 $-S(=NR^5)(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-C(O)NR^5-OR^6$ 、 $-P(O)R^7R^8$ 、 $-C(O)NR^5-NR^3R^4$ 、 $-C(=NR^5)NR^5-OR^6$ 、 $-C(O)NR^5$ -亚烷基-Cy、 $-C(=NR^5)NR^3R^4$ 、 $-C(O)-C(O)-NR^3R^4$ 、 $-S(=NR^5)NR^3R^4$ 、 $-S(=NR^5)R^6$ 、 $-S(=NR^5)(O)NR^3R^4$ 、 $-Si(O)NR^3R^4$ 、 $-Si(R^6)_3$ 、 $-OR^6$ 、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、 $-C(O)$ -环烷基、 $-C(O)$ -杂环基、-亚烷基-O-亚烷基-环烷基、-亚烷基-O-环烷基、-O-亚烷基-杂芳基和-O-亚烷基-杂环基, 其中, 所述的烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烯基、炔基、亚烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基和杂环基烷基各自

30 独立地任选被 1 个或多个  $R^{O1}$  所取代;

Cy 为环烷基或杂环基, 所述的环烷基和杂环基各自独立地任选选自氮原子、卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、-NH 烷基、-N(烷基)<sub>2</sub>、乙酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

5 各个 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、烯基、炔基、NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、C(O)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、NR<sup>22</sup>C(O)R<sup>23</sup>、C(O)R<sup>23</sup>、C(O)OR<sup>23</sup>、OC(O)R<sup>23</sup>、S(O)<sub>v</sub>R<sup>23</sup>、S(O)<sub>v</sub>OR<sup>23</sup>、OS(O)<sub>v</sub>R<sup>23</sup>、S(O)<sub>v</sub>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、OR<sup>23</sup>、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基; 其中, 所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个 R<sup>01</sup> 所取代;

10 或 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 与其相连的氮原子一起形成杂环基; 所述杂环基任选被 1 个或多个 R<sup>01</sup> 所取代;

各个 R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烯基、炔基、NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、C(O)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、NR<sup>22</sup>C(O)R<sup>23</sup>、C(O)R<sup>23</sup>、C(O)OR<sup>23</sup>、OC(O)R<sup>23</sup>、S(O)<sub>v</sub>R<sup>23</sup>、S(O)<sub>v</sub>OR<sup>23</sup>、OS(O)<sub>v</sub>R<sup>23</sup>、S(O)<sub>v</sub>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、OR<sup>23</sup>、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基; 所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基各自独立地任选选自一个或多个 R<sup>01</sup> 所取代;

各个 R<sup>01</sup> 相同或不同, 且各自独立地选自氮原子、卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、-NH 烷基、-N(烷基)<sub>2</sub>、乙酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=CR<sup>7a</sup>R<sup>8a</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-亚烷基-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-O-亚烷基-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>v</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>v</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>v</sub>R<sup>6</sup>、-S(=NR<sup>5</sup>)(O)R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>、-P(O)R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>-亚烷基-Cy、-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C(O)-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-S(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-S(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>、-S(=NR<sup>5</sup>)(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-Si(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-OR<sup>6</sup>、-Si(R<sup>6a</sup>)<sub>3</sub>、-O-亚烷基-杂芳基和-O-亚烷基-杂环基; 所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、亚烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个选自氮原子、卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、-NH 烷基、-N(烷基)<sub>2</sub>、乙酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的取代基所取代;

30 各个 R<sup>6a</sup>、R<sup>7a</sup> 和 R<sup>8a</sup> 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、氮原子、卤素、羟基、氰基、氨基、-NH 烷基、-N(烷基)<sub>2</sub>、乙酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R<sup>7</sup> 选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基和杂环基;

X 为 O 或 S;

35 R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、氮原子、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、

杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基；所述的环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基任选被 1 个或多个  $R^{02}$  所取代；

条件是， $R^a$  和  $R^b$  不同时为氢；

$R^c$  和  $R^d$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基；所述的环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基任选被 1 个或多个  $R^{02}$  所取代；

或， $R^a$ 、 $R^b$  与其相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；或， $R^c$ 、 $R^d$  与其相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；其中，所述的环烷基或杂环基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{02}$  所取代；

$R^e$  选自氢原子、氖原子、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和羟烷基；

各个  $R^{02}$  相同或不同，且各自独立地选自氖原子、卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、酰胺基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

各个  $R^{20}$ 、 $R^{21}$  和  $R^{22}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和羟烷基中的一个或多个所取代；

各个  $R^{23}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和羟烷基中的一个或多个所取代；

$X^1$  为  $CR^{X1}$  或 N；

$X^2$  为  $CR^{X2}$  或 N；

$X^3$  为  $CR^{X3}$  或 N；

$X^4$  为  $CR^{X4}$  或 N；

$X^5$  为  $CR^{X5}$  或 N；

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  和  $X^5$  不同时为 N；

$R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$  和  $R^{X5}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氖原子、卤素、羟基、氰基、氨基、酰胺基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、 $-O-(CH_2)_n$ -环烷基、 $-O-(CH_2)_s$ -杂环基、芳基和杂芳基；其中，所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{03}$  所取代；

各个  $R^{03}$  相同或不同，且各自独立地选自氖原子、卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、酰胺基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、

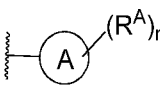
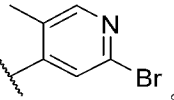
环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

各个  $v$  相同或不同，且各自独立地选自 0、1 和 2；

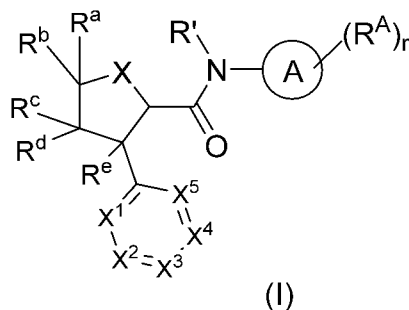
$n$  选自 0、1、2、3、4 和 5；

$s$  选自 0、1、2、3、4 和 5；且，

5  $r$  选自 0、1、2、3、4 和 5；

条件是， 不为 。

本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐：



其中：

10 环 A 为苯基或 6 元杂芳基；

各个  $R^A$  相同或不同，且各自独立地选自氖原子、卤素、羟基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、羟烷氧基、烯基、炔基、 $-NR^3R^4$ 、-亚烷基、 $-NR^3R^4$ 、 $-O$ -亚烷基、 $-NR^3R^4$ 、 $-C(=NR^5)R^6$ 、 $-S(O)_vNR^3R^4$ 、 $-NR^5S(O)_vR^6$ 、 $-S(O)_vR^6$ 、 $-S(=NR^5)(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-C(O)NR^5-OR^6$ 、 $-P(O)R^7R^8$ 、  
15  $-C(O)NR^5-NR^3R^4$ 、 $-C(=NR^5)NR^5-OR^6$ 、 $-C(O)NR^5$ -亚烷基-Cy、 $-C(=NR^5)NR^3R^4$ 、 $-C(O)-C(O)-NR^3R^4$ 、 $-S(=NR^5)NR^3R^4$ 、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-O$ -亚烷基-杂芳基和 $-O$ -亚烷基-杂环基，其中，所述的烯基、炔基、亚烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代；

20 Cy 为环烷基或 3 至 4 元杂环基，所述的环烷基或 3 至 4 元杂环基各自独立地任选被选自氖原子、卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、 $-NH$  烷基、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、乙酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

各个  $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烯基、炔基、 $NR^{20}R^{21}$ 、 $C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{22}C(O)R^{23}$ 、 $C(O)R^{23}$ 、 $C(O)OR^{23}$ 、 $OC(O)R^{23}$ 、 $S(O)_vR^{23}$ 、  
25  $S(O)_vOR^{23}$ 、 $OS(O)_vR^{23}$ 、 $S(O)_vNR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{22}S(O)_vR^{23}$ 、 $OR^{23}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中，所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代；

或  $R^3$ 、 $R^4$  与其相连的氮原子一起形成杂环基；所述杂环基任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代；

30 各个  $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤

代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烯基、炔基、 $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $\text{NR}^{22}\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{23}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $\text{S}(\text{O})_v\text{R}^{23}$ 、 $\text{S}(\text{O})_v\text{OR}^{23}$ 、 $\text{OS}(\text{O})_v\text{R}^{23}$ 、 $\text{S}(\text{O})_v\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $\text{NR}^{22}\text{S}(\text{O})_v\text{R}^{23}$ 、 $\text{OR}^{23}$ 、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基；所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、 $-\text{NH}$  烷基、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、乙酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

各个  $\text{R}^{01}$  相同或不同，且各自独立地选自氘原子、卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、 $-\text{NH}$  烷基、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、乙酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

$\text{R}^1$  选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基和杂环基；

$\text{X}$  为  $\text{O}$  或  $\text{S}$ ；

$\text{R}^a$  和  $\text{R}^b$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基；所述的环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基任选被 1 个或多个  $\text{R}^{02}$  所取代；

条件是， $\text{R}^a$  和  $\text{R}^b$  不同时为氢；

$\text{R}^c$  和  $\text{R}^d$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基；所述的环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基任选被 1 个或多个  $\text{R}^{02}$  所取代；

或， $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$  与其相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；或， $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$  与其相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；其中，所述的环烷基或杂环基各自独立地任选被 1 个或多个  $\text{R}^{02}$  所取代；

$\text{R}^e$  选自氢原子、氘原子、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和羟烷基；

各个  $\text{R}^{02}$  相同或不同，且各自独立地选自氘原子、卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、酰胺基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

各个  $\text{R}^{20}$ 、 $\text{R}^{21}$  和  $\text{R}^{22}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和羟烷基中的一个或多个所取代；

各个  $\text{R}^{23}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、

烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和羟烷基中的一个或多个所取代；

$X^1$  为  $CR^{X1}$  或 N；

$X^2$  为  $CR^{X2}$  或 N；

$X^3$  为  $CR^{X3}$  或 N；

5  $X^4$  为  $CR^{X4}$  或 N；

$X^5$  为  $CR^{X5}$  或 N；

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  和  $X^5$  不同时为 N；

$R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$  和  $R^{X5}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、  
10 卤素、羟基、氰基、氨基、酰胺基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷  
基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、 $-O-(CH_2)_n$ -环烷基、 $-O-(CH_2)_s$ -杂环基、  
芳基和杂芳基；其中，所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1  
个或多个  $R^{O3}$  所取代；

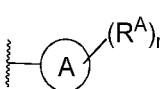
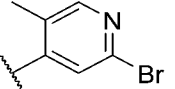
各个  $R^{O3}$  相同或不同，且各自独立地选自氘原子、卤素、羟基、氰基、氧代基、  
15 氨基、酰胺基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、  
环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

各个  $v$  相同或不同，且各自独立地选自 0、1 和 2；

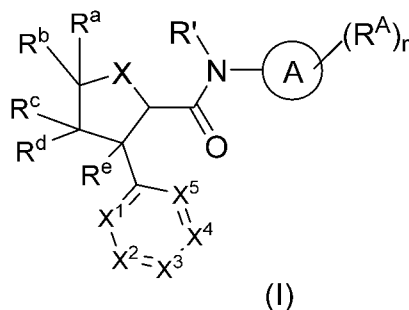
$n$  选自 0、1、2、3、4 和 5；

$s$  选自 0、1、2、3、4 和 5；且，

$r$  选自 0、1、2、3、4 和 5；

20 条件是， 不为 .

本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐：



其中：

25 环 A 为苯基或 6 元杂芳基；

各个  $R^A$  相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、氰基、烷基、烷氧基、  
卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、羟烷氧基、烯基、 $-NR^3R^4$ 、-亚烷基- $NR^3R^4$ 、-O-  
亚烷基- $NR^3R^4$ 、 $-C(=NR^5)R^6$ 、 $-S(O)_vNR^3R^4$ 、 $-NR^5S(O)_vR^6$ 、 $-S(O)_vR^6$ 、 $-S(=NR^5)(O)R^6$ 、  
- $NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-C(O)NR^5-OR^6$ 、 $-P(O)R^7R^8$ 、 $-C(O)NR^5-NR^3R^4$ 、  
30  $-C(=NR^5)NR^5-OR^6$ 、 $-C(O)NR^5$ -亚烷基-Cy、 $-C(=NR^5)NR^3R^4$ 、 $-C(O)-C(O)-NR^3R^4$ 、

环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-O-亚烷基-杂芳基和-O-亚烷基-杂环基，其中，所述的烯基、亚烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代；

5 Cy 为环烷基或 3 至 4 元杂环基，所述的环烷基或 3 至 4 元杂环基各自独立地任选被选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、-NH 烷基、-N(烷基)<sub>2</sub>、乙酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

$R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中，所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地  
10 任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代；

或  $R^3$ 、 $R^4$  与其相连的氮原子一起形成杂环基；所述杂环基任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代；

$R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和  
15 杂芳基；所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、-NH 烷基、-N(烷基)<sub>2</sub>、乙酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

$R^{01}$  各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、-NH 烷基、-N(烷基)<sub>2</sub>、  
20 乙酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

$R'$  选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基和杂环基；

X 为 O 或 S；

$R^a$  和  $R^b$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氰基、氨基、  
25 烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基；所述的环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基任选被 1 个或多个  $R^{02}$  所取代；

条件是， $R^a$  和  $R^b$  不同时为氢；

$R^c$  和  $R^d$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氰基、氨基、  
30 烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基；所述的环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基任选被 1 个或多个  $R^{02}$  所取代；

或， $R^a$ 、 $R^b$  与其相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；或， $R^c$ 、 $R^d$  与其相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；其中，所述的环烷基或杂环基各自独立地  
35 任选被 1 个或多个  $R^{02}$  所取代；

$R^e$  选自氢原子、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代

烷氧基和羟烷基；

$R^{02}$  各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、酰胺基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

5  $X^1$  为  $CR^{X1}$  或 N；

$X^2$  为  $CR^{X2}$  或 N；

$X^3$  为  $CR^{X3}$  或 N；

$X^4$  为  $CR^{X4}$  或 N；

$X^5$  为  $CR^{X5}$  或 N；

10  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  和  $X^5$  不同时为 N；

$R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$  和  $R^{X5}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氰基、氨基、酰胺基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、 $-O-(CH_2)_n$ -环烷基、 $-O-(CH_2)_s$ -杂环基、芳基和杂芳基；其中，所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{03}$  所取代；

15

$R^{03}$  各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、酰胺基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

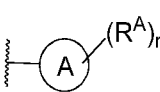
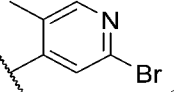
v 选自 0、1 和 2；

20

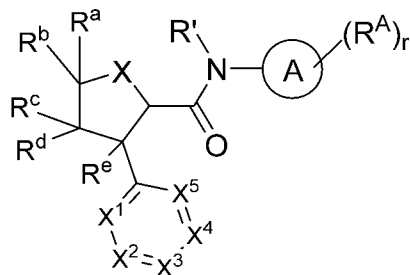
n 选自 0、1、2、3、4 和 5；

s 选自 0、1、2、3、4 和 5；且，

r 选自 0、1、2、3、4 和 5；

条件是， 不为 。

本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐：



25

(I)

其中：

环 A 为苯基或 6 元杂芳基；

30

各个  $R^A$  相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、羟烷氧基、烯基、 $-NR^3R^4$ 、-亚烷基- $-NR^3R^4$ 、 $-O-$

亚烷基-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>v</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>v</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>v</sub>R<sup>6</sup>、-S(=NR<sup>5</sup>)(O)R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>、-P(O)R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-O-亚烷基-杂芳基和-O-亚烷基-杂环基，其中，所述的烯基、亚烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个 R<sup>01</sup> 所取代；

5 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中，所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个 R<sup>01</sup> 所取代；

或 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 与其相连的氮原子一起形成杂环基；所述杂环基任选被 1 个或多个 R<sup>01</sup> 所取代；

10 R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R<sup>01</sup> 各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、-NH 烷基、-N(烷基)<sub>2</sub>、乙酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

15 R<sup>7</sup> 选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基和杂环基；

X 为 O 或 S；

R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基；所述的环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基任  
20 选被 1 个或多个 R<sup>02</sup> 所取代；

条件是，R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 不同时为氢；

R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基；所述的环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基任  
25 选被 1 个或多个 R<sup>02</sup> 所取代；

或，R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> 与其相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；或，R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup> 与其相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；其中，所述的环烷基或杂环基各自独立地  
任选被 1 个或多个 R<sup>02</sup> 所取代；

30 R<sup>e</sup> 选自氢原子、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和羟烷基；

R<sup>02</sup> 各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、酰胺基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

X<sup>1</sup> 为 CR<sup>X1</sup> 或 N；

35 X<sup>2</sup> 为 CR<sup>X2</sup> 或 N；

X<sup>3</sup> 为 CR<sup>X3</sup> 或 N；

$X^4$  为  $CR^{X4}$  或 N;

$X^5$  为  $CR^{X5}$  或 N;

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  和  $X^5$  不同时为 N;

$R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$  和  $R^{X5}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氰基、氨基、酰胺基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、 $-O-(CH_2)_n$ -环烷基、 $-O-(CH_2)_s$ -杂环基、芳基和杂芳基; 其中, 所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{O3}$  所取代;

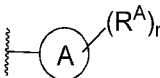
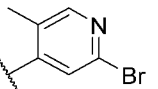
$R^{O3}$  各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、酰胺基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

v 选自 0、1 和 2;

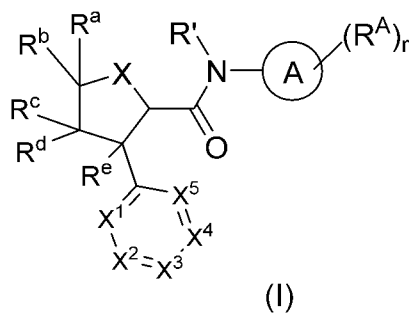
n 选自 0、1、2、3、4 和 5;

s 选自 0、1、2、3、4 和 5; 且,

r 选自 0、1、2、3、4 和 5;

条件是,  不为 .

本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐:



其中:

环 A 为苯基或 6 元杂芳基;

各个  $R^A$  相同或不同, 且各自独立地选自卤素、羟基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、羟烷氧基、烯基、 $-NR^3R^4$ 、 $-$ 亚烷基- $NR^3R^4$ 、 $-O-$ 亚烷基- $NR^3R^4$ 、 $-C(=NR^5)R^6$ 、 $-S(O)_vNR^3R^4$ 、 $-NR^5S(O)_vR^6$ 、 $-S(O)_vR^6$ 、 $-S(=NR^5)(O)R^6$ 、 $-P(O)R^7R^8$ 、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-O-$ 亚烷基-杂芳基和  $-O-$ 亚烷基-杂环基, 其中, 所述的烯基、亚烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{O1}$  所取代;

$R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基; 其中, 所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{O1}$  所取代;

或  $R^3$ 、 $R^4$  与其相连的氮原子一起形成杂环基；所述杂环基任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代；

$R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

5  $R^{01}$  各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、-NH 烷基、-N(烷基)<sub>2</sub>、乙酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基； $R^7$  选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基和杂环基；

X 为 O 或 S；

10  $R^a$  和  $R^b$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基；所述的环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基任选被 1 个或多个  $R^{02}$  所取代；

条件是， $R^a$  和  $R^b$  不同时为氢；

15  $R^c$  和  $R^d$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基；所述的环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基任选被 1 个或多个  $R^{02}$  所取代；

或， $R^a$ 、 $R^b$  与其相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；或， $R^c$ 、 $R^d$  与其相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；其中，所述的环烷基或杂环基各自独立地  
20 任选被 1 个或多个  $R^{02}$  所取代；

$R^e$  选自氢原子、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和羟烷基；

25  $R^{02}$  各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、酰胺基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

$X^1$  为  $CR^{X1}$  或 N；

$X^2$  为  $CR^{X2}$  或 N；

$X^3$  为  $CR^{X3}$  或 N；

30  $X^4$  为  $CR^{X4}$  或 N；

$X^5$  为  $CR^{X5}$  或 N；

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  和  $X^5$  不同时为 N；

35  $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$  和  $R^{X5}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氰基、氨基、酰胺基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-环烷基、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-杂环基、芳基和杂芳基；其中，所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1 个

或多个  $R^{03}$  所取代；

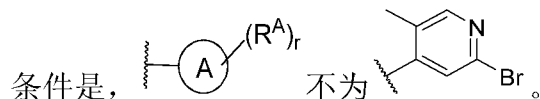
$R^{03}$  各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、酰胺基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

5 v 选自 0、1 和 2；

n 选自 0、1、2、3、4 和 5；

s 选自 0、1、2、3、4 和 5；且，

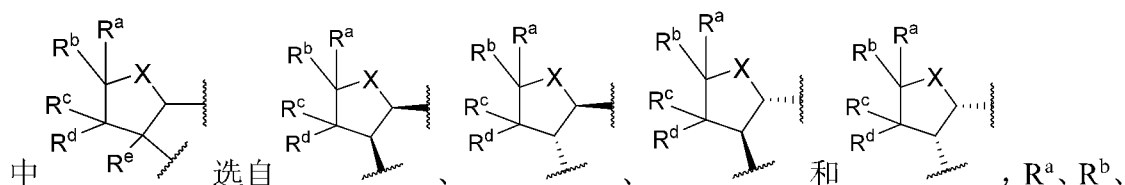
r 选自 0、1、2、3、4 和 5；

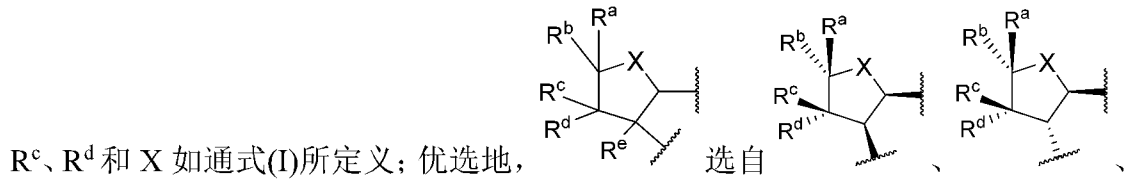


10 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $R^c$  选自氢原子、卤素、羟基、氰基和  $C_{1-6}$  烷基；优选地， $R^c$  为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $X^1$  为 N， $X^2$  为  $CR^{X2}$ ， $X^3$  为  $CR^{X3}$ ， $X^4$  为  $CR^{X4}$ ， $X^5$  为  $CR^{X5}$ ；或  $X^2$  为 N， $X^1$  为  $CR^{X1}$ ， $X^3$  为  $CR^{X3}$ ， $X^4$  为  $CR^{X4}$ ， $X^5$  为  $CR^{X5}$ ；或  $X^3$  为 N， $X^1$  为  $CR^{X1}$ ， $X^2$  为  $CR^{X2}$ ， $X^4$  为  $CR^{X4}$ ， $X^5$  为  $CR^{X5}$ ；或  $X^1$  为 N， $X^3$  为 N， $X^2$  为  $CR^{X2}$ ， $X^4$  为  $CR^{X4}$ ， $X^5$  为  $CR^{X5}$ ；或  $X^2$  为 N， $X^4$  为 N， $X^1$  为  $CR^{X1}$ ， $X^3$  为  $CR^{X3}$ ， $X^5$  为  $CR^{X5}$ ；或  $X^1$  为  $CR^{X1}$ ， $X^2$  为  $CR^{X2}$ ， $X^3$  为  $CR^{X3}$ ， $X^4$  为  $CR^{X4}$ ， $X^5$  为  $CR^{X5}$ ； $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$  和  $R^{X5}$  如通式(I)所定义；优选地， $X^1$  为  $CR^{X1}$ ， $X^2$  为  $CR^{X2}$ ， $X^3$  为  $CR^{X3}$ ， $X^4$  为  $CR^{X4}$ ， $X^5$  为  $CR^{X5}$ ； $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$  和  $R^{X5}$  如通式(I)所定义；更优选地， $X^1$  为  $CR^{X1}$ ， $X^2$  为  $CR^{X2}$ ， $X^3$  为  $CR^{X3}$ ， $X^4$  为 CH， $X^5$  为 CH； $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$  和  $R^{X3}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羟烷基、3 至 8 元环烷基、4 至 7 元杂环基、3 至 8 元环烷基氧基和 4 至 7 元杂环基氧基；所述 3 至 8 元环烷基、4 至 7 元杂环基、3 至 8 元环烷基氧基和 4 至 7 元杂环基氧基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{03}$  所取代； $R^{03}$  各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羟烷基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 14 元杂芳基；最优选地， $X^1$  为  $CR^{X1}$ ， $X^2$  为  $CR^{X2}$ ， $X^3$  为  $CR^{X3}$ ， $X^4$  为 CH， $X^5$  为 CH； $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$  和  $R^{X3}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基和卤代  $C_{1-6}$  烷氧基。

30 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其





和 ,  $X$  为  $O$  或  $S$ ,  $R^a$  和  $R^b$  不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基和 3 至 10 元环烷基,  $R^c$  和  $R^d$  不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$

5 烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基和 3 至 10 元环烷基; 进一步优选地,

为

,  $R^a$  和  $R^b$  不同, 且各自独立地选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $R^c$  和  $R^d$  不同, 且各自独立地选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  卤代烷基。

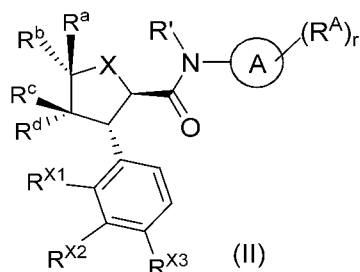
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其

中 为 ,  $R^a$  和  $R^b$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基和 3 至 10 元环烷基;  $R^c$  和  $R^d$  不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基和 3 至 10 元环烷基;

在一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中

为 ,  $R^a$  和  $R^b$  不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基和 3 至 10 元环烷基;  $R^c$  和  $R^d$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基和 3 至 10 元环烷基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(II)所示的化合物或其可药用的盐:



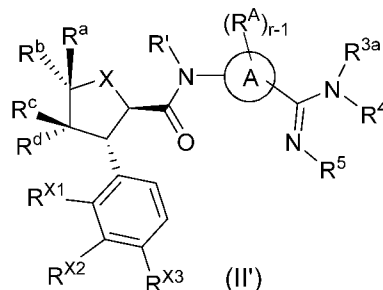
其中：

$R^a$  和  $R^b$  不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氰基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羟烷基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、3 至 10 元环烷基氧基和 3 至 10 元杂环基氧基；所述的 3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、3 至 10 元环烷基氧基和 3 至 10 元杂环基氧基任选被 1 个或多个  $R^{02}$  所取代；

$R^c$  和  $R^d$  不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氰基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羟烷基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、3 至 10 元环烷基氧基和 3 至 10 元杂环基氧基；所述的 3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、3 至 10 元环烷基氧基和 3 至 10 元杂环基氧基任选被 1 个或多个  $R^{02}$  所取代；

环 A、 $R^A$ 、 $R'$ 、X、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{02}$  和 r 如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(II')所示的化合物或其可药用的盐：

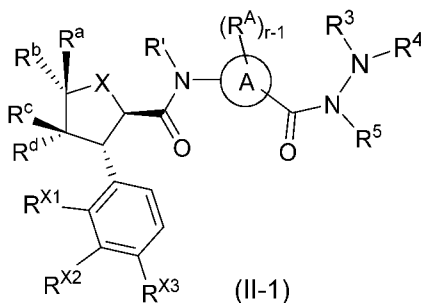


其中， $R^{3a}$  选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、 $OR^6$ 、环烷基和杂环基；所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基和杂环基中的一个或多个取代基所取代；

r-1 为 0、1、2、3 或 4；

环 A、 $R^A$ 、 $R'$ 、X、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  如通式(II)中所定义。

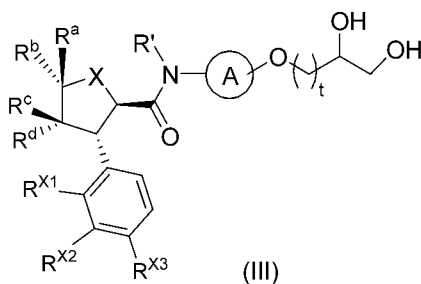
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐：



其中,  $r-1$  为 0、1、2、3 或 4;

环 A、 $R^A$ 、 $R^1$ 、X、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  如通式(II)中所定义。

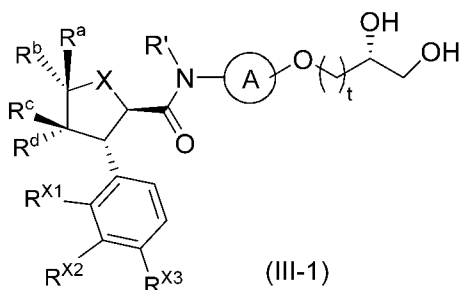
- 5 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(III)所示的化合物或其可药用的盐:



其中,  $t$  选自 0、1、2、3 和 4;

环 A、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、X、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$  和  $R^{X3}$  如通式(II)中所定义。

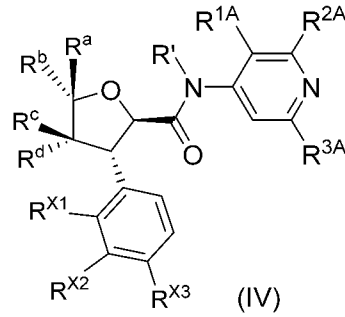
- 10 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、(II)或(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐:



其中,  $t$  选自 0、1、2、3 和 4;

环 A、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、X、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$  和  $R^{X3}$  如通式(II)中所定义。

- 15 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)或(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐:

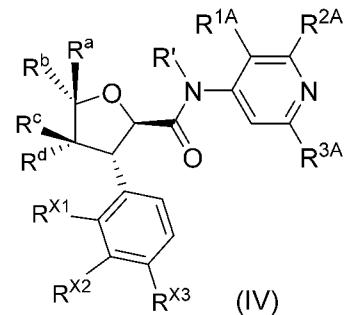


其中,  $R^{1A}$  与  $R^{2A}$  相同或不同, 且各自独立地为氢原子或  $R^A$ ;

$R^{3A}$  为  $R^A$ ;

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^1$  和  $R^A$  如通式(II)中所定义。

- 5 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)或(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐:

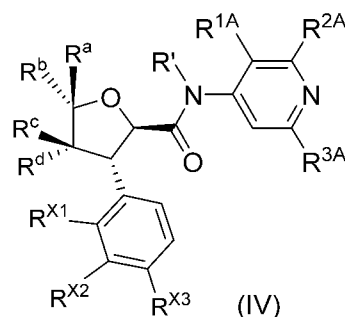


其中,  $R^{1A}$  与  $R^{2A}$  相同或不同, 且各自独立地为氢原子或  $R^A$ ;

- 10  $R^{3A}$  选自 F、Cl、羟基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、羟烷氧基、烯基、炔基、 $-NR^3R^4$ 、-亚烷基- $-NR^3R^4$ 、-O-亚烷基- $-NR^3R^4$ 、 $-C(=NR^5)R^6$ 、 $-S(O)_vNR^3R^4$ 、 $-NR^5S(O)_vR^6$ 、 $-S(O)_vR^6$ 、 $-S(=NR^5)(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-C(O)NR^5-OR^6$ 、 $-P(O)R^7R^8$ 、 $-C(O)NR^5-NR^3R^4$ 、 $-C(=NR^5)NR^5-OR^6$ 、 $-C(O)NR^5$ -亚烷基-Cy、 $-C(=NR^5)NR^3R^4$ 、 $-C(O)-C(O)-NR^3R^4$ 、 $-S(=NR^5)NR^3R^4$ 、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-O-亚烷基-杂芳基和-O-亚烷基-杂环基, 其中, 所述的烯基、炔基、亚烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代;
- 15

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^1$ 、 $R^A$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{01}$  和  $v$  如通式(II)中所定义。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)或(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐:

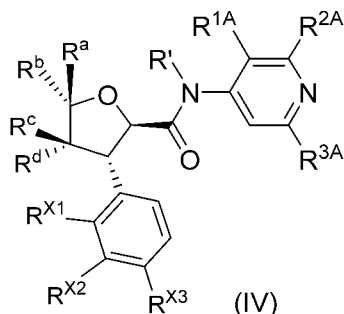


其中,  $R^{1A}$  与  $R^{2A}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、羟烷氧基、烯基、 $-NR^3R^4$ 、-亚烷基、 $-NR^3R^4$ 、 $-O$ -亚烷基、 $-NR^3R^4$ 、 $-C(=NR^5)R^6$ 、 $-S(O)_vNR^3R^4$ 、 $-NR^5S(O)_vR^6$ 、 $-S(O)_vR^6$ 、 $-S(=NR^5)(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-P(O)R^7R^8$ 、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-O$ -亚烷基-杂芳基和 $-O$ -亚烷基-杂环基, 其中, 所述的烯基、亚烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代;

$R^{3A}$  选自卤素、羟基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、羟烷氧基、烯基、 $-NR^3R^4$ 、-亚烷基、 $-NR^3R^4$ 、 $-O$ -亚烷基、 $-NR^3R^4$ 、 $-C(=NR^5)R^6$ 、 $-S(O)_vNR^3R^4$ 、 $-NR^5S(O)_vR^6$ 、 $-S(O)_vR^6$ 、 $-S(=NR^5)(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-C(O)NR^5-OR^6$ 、 $-P(O)R^7R^8$ 、 $-C(O)NR^5-NR^3R^4$ 、 $-C(=NR^5)NR^5-OR^6$ 、 $-C(O)NR^5$ -亚烷基-Cy、 $-C(=NR^5)NR^3R^4$ 、 $-C(O)-C(O)-NR^3R^4$ 、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-O$ -亚烷基-杂芳基和 $-O$ -亚烷基-杂环基, 其中, 所述的烯基、亚烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代;

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R'$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{01}$  和  $v$  如通式(I)中所定义; 优选地,  $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$  如通式(II)中所定义。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)或(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐:



其中,  $R^{1A}$  与  $R^{2A}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、羟烷氧基、烯基、 $-NR^3R^4$ 、-亚烷基、 $-NR^3R^4$ 、 $-O$ -亚烷基、 $-NR^3R^4$ 、 $-C(=NR^5)R^6$ 、 $-S(O)_vNR^3R^4$ 、 $-NR^5S(O)_vR^6$ 、 $-S(O)_vR^6$ 、 $-S(=NR^5)(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-P(O)R^7R^8$ 、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-O$ -亚烷基-杂芳基和 $-O$ -亚烷基-杂环基, 其中, 所述的烯基、亚烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代;

$R^{3A}$  选自卤素、羟基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、羟烷氧基、烯基、 $-NR^3R^4$ 、-亚烷基、 $-NR^3R^4$ 、 $-O$ -亚烷基、 $-NR^3R^4$ 、 $-C(=NR^5)R^6$ 、 $-S(O)_vNR^3R^4$ 、 $-NR^5S(O)_vR^6$ 、 $-S(O)_vR^6$ 、 $-S(=NR^5)(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-C(O)NR^5-OR^6$ 、 $-P(O)R^7R^8$ 、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-O$ -亚烷基-杂芳基和 $-O$ -亚烷基-杂环基, 其中, 所述的烯基、亚烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代;

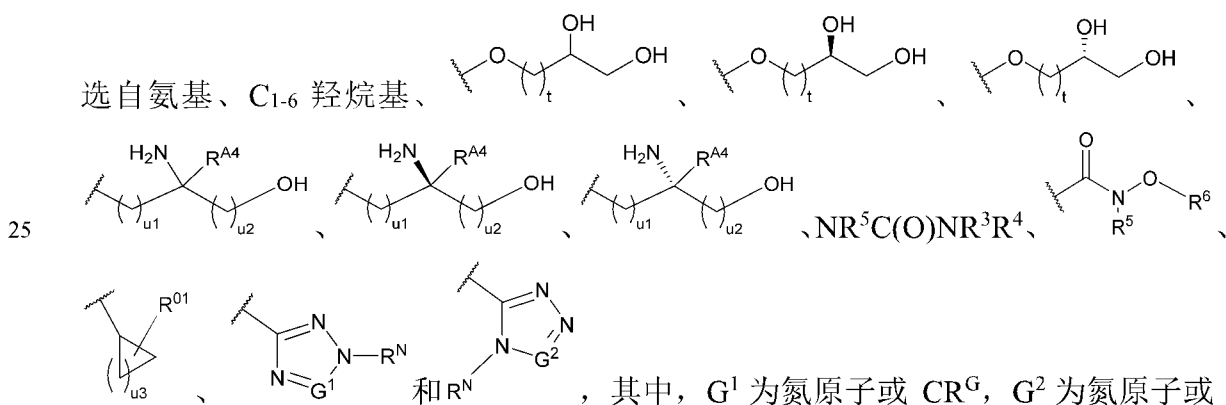
$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R'$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{01}$  和  $v$

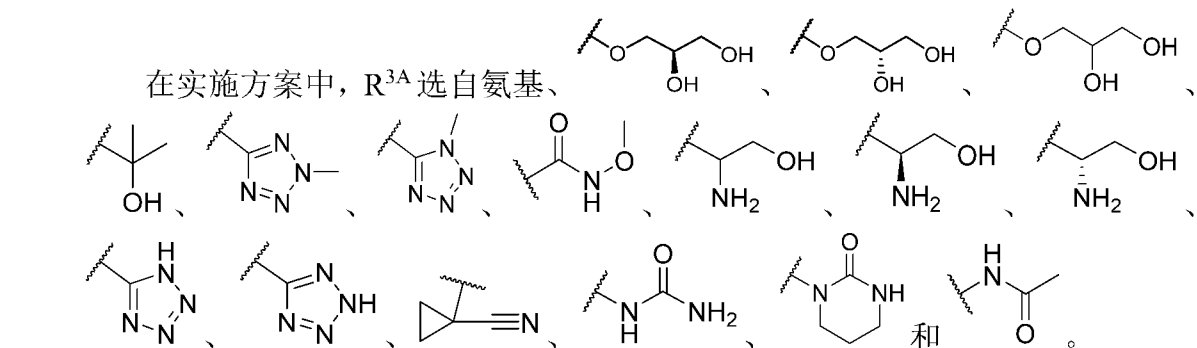
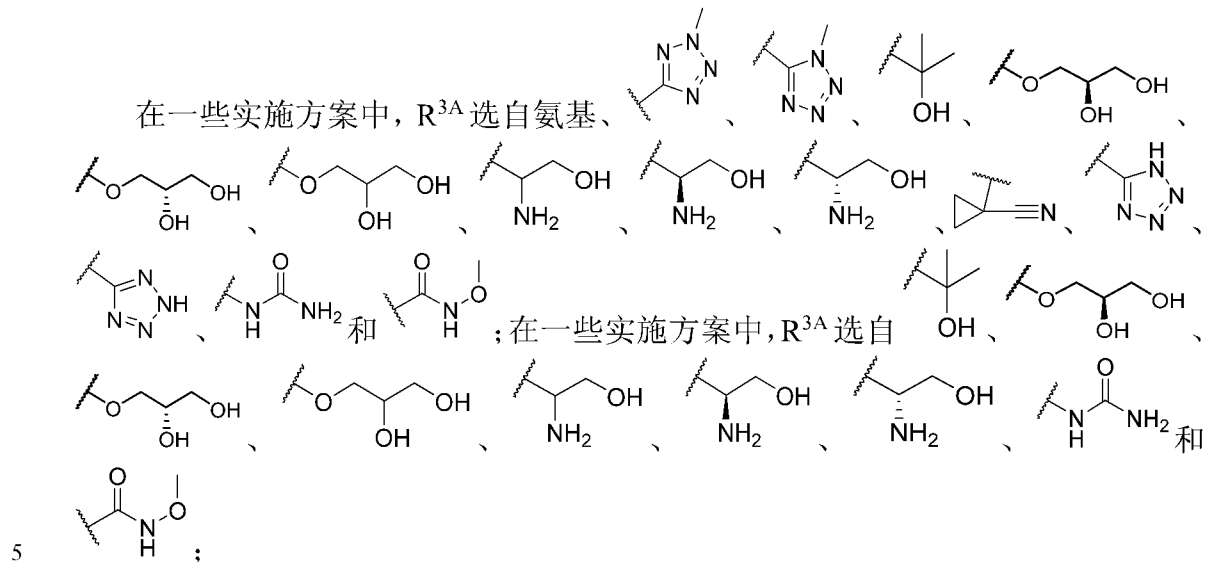
如通式(I)中所定义；优选地， $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 如通式(II)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $R^{3A}$  选自羟基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羟烷基、 $C_{1-6}$  羟烷氧基、 $-C_{1-6}$  亚烷基- $NH_2$ 、 $-O-C_{1-6}$  亚烷基- $NH_2$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-C(O)NR^5-OR^6$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、苯基、5 或 6 元杂芳基和  $-O-C_{1-6}$  亚烷基-5 或 6 元杂芳基，所述  $C_{1-6}$  亚烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、苯基和 5 或 6 元杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代； $R^{01}$  各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、 $-NH$   $C_{1-6}$  烷基、 $-N(C_{1-6}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羟烷基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 14 元杂芳基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  如通式(I)中所定义；

在一些实施方案中， $R^{3A}$  选自氨基、 $C_{1-6}$  羟烷基、 $C_{1-6}$  羟烷氧基、 $-C_{1-6}$  亚烷基- $NH_2$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-C(O)NR^5-OR^6$ 、3 至 8 元环烷基和 5 或 6 元杂芳基，所述  $C_{1-6}$  亚烷基、3 至 8 元环烷基和 5 或 6 元杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代， $R^{01}$  各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、 $-NH$   $C_{1-6}$  烷基、 $-N(C_{1-6}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羟烷基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 14 元杂芳基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  如通式(I)中所定义；

在一些实施方案中， $R^{3A}$  选自氨基、 $C_{1-6}$  羟烷基、 $C_{1-6}$  羟烷氧基、 $-C_{1-6}$  亚烷基- $NH_2$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-C(O)NR^5-OR^6$ 、3 至 6 元环烷基和 5 或 6 元杂芳基，所述  $C_{1-6}$  亚烷基、3 至 6 元环烷基和 5 或 6 元杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代， $R^{01}$  各自独立地选自羟基、氰基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  羟烷基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  相同或不同，且各自独立地为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基；在一些实施方案中， $R^{3A}$

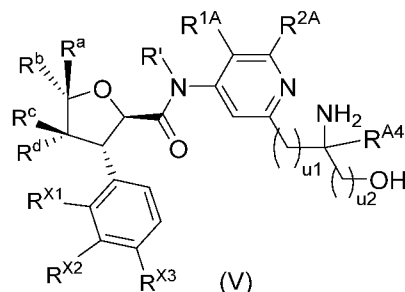




10 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $R^{3A}$  选自  $C_{1-6}$  羟烷基、 $C_{1-6}$  羟烷氧基、 $-NR^3R^4$ 、 $-C_{1-6}$  亚烷基- $NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-C(O)NR^5-OR^6$ 、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基和 5 或 6 元杂芳基, 所述  $C_{1-6}$  亚烷基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基和 5 或 6 元杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代,  $R^{01}$  各自独立地选自羟基、氰基、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  羟烷基,  $R^3$  和  $R^4$  相同或不同, 且各自独立地为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基;  $R^5$  和  $R^6$  相同或不同, 且各自独立地为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基;

20 在一些实施方案中,  $R^{3A}$  选自  $C_{1-6}$  羟烷基、 $C_{1-6}$  羟烷氧基、 $-C_{1-6}$  亚烷基- $NH_2$ 、 $-C(O)NR^5-OR^6$ 、3 至 6 元环烷基和 5 或 6 元杂芳基, 所述  $C_{1-6}$  亚烷基、3 至 6 元环烷基和 5 或 6 元杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代,  $R^{01}$  各自独立地选自羟基、氰基、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  羟烷基,  $R^5$  和  $R^6$  相同或不同, 且各自独立地为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基; 在一些实施方案中,  $R^{3A}$  为  $-C_{1-6}$  亚烷基- $NH_2$  或  $-C(O)NR^5-OR^6$ , 所述  $C_{1-6}$  亚烷基任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代,  $R^{01}$  各自独立地选自羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基,  $R^5$  和  $R^6$  相同或不同, 且各自独立地为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、(II)或(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(V)所示的化合物或其可药用的盐:



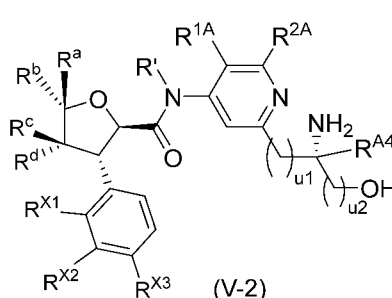
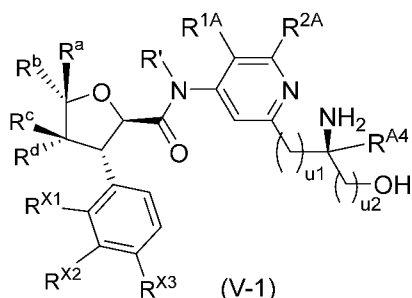
其中,

$R^{1A}$  与  $R^{2A}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氰基、烷基、  
 烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、羟烷氧基、烯基、- $NR^3R^4$ 、-亚烷基- $NR^3R^4$ 、  
 5 -O-亚烷基- $NR^3R^4$ 、- $C(=NR^5)R^6$ 、- $S(O)_vNR^3R^4$ 、- $NR^5S(O)_vR^6$ 、- $S(O)_vR^6$ 、- $S(=NR^5)(O)R^6$ 、  
 - $P(O)R^7R^8$ 、- $NR^5C(O)R^6$ 、- $NR^5C(O)NR^3R^4$ 、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-O-  
 亚烷基-杂芳基和-O-亚烷基-杂环基, 其中, 所述的烯基、亚烷基、环烷基、杂环  
 基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代;

$R^{A4}$  选自氢原子、羟基、烷基和羟烷基;  $u_1$  选自 0、1、2 和 3,  $u_2$  选自 0、1、  
 10 2 和 3;

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^7$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{01}$  和  $v$   
 如通式(I)中所定义; 优选地,  $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$  如通式(II)中所定义。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、(II)、(IV)或(V)所示的化合物或其  
 可药用的盐, 其为通式(V-1)或(V-2)所示的化合物或其可药用的盐:



15

其中,  $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^7$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{A4}$ 、 $u_1$  和  $u_2$  如通  
 式(V)中所定义。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(V)、(V-1)或(V-2)所示的化合物或其可  
 药用的盐, 其中,  $R^{A4}$  选自氢原子、 $C_{1-6}$ 烷基和  $C_{1-6}$ 羟烷基; 优选为氢原子。

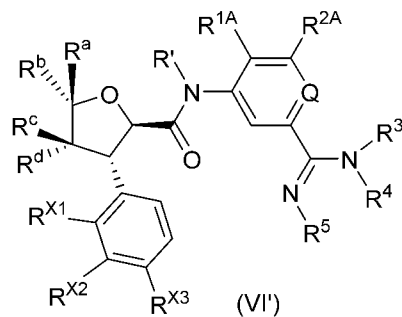
20

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(V)、(V-1)或(V-2)所示的化合物或其可  
 药用的盐, 其中,  $u_1$  选自 0、1 和 2, 且  $u_2$  选自 0、1 和 2; 优选地,  $u_1$  为 0 或 1,  
 且  $u_2$  为 0 或 1; 更优选地,  $u_1$  为 0, 且  $u_2$  为 1。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(V)、(V-1)或(V-2)所示的化合物或其可  
 药用的盐, 其中,  $R^{A4}$  为氢原子,  $u_1$  选自 0、1 和 2, 且  $u_2$  选自 0、1 和 2。

25

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、(II)所示的化合物或其可药用的盐,  
 其为通式(VI')所示的化合物或其可药用的盐:



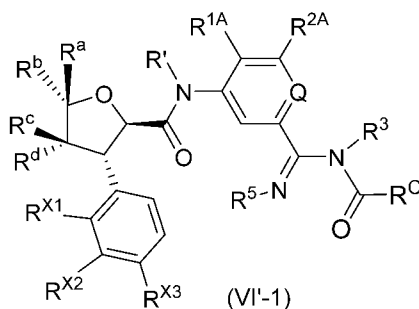
其中, Q 选自  $CR^{5A}$ 、N 和  $N^+-O^-$ ;

$R^{5A}$  为  $R^{1A}$ ;

$R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  如通式(IV)

5 中所定义。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、(II)、(VI')所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(VI'-1)所示的化合物或其可药用的盐:



其中,

10 Q 选自  $CR^{5A}$ 、N 和  $N^+-O^-$ ;

$R^{5A}$  为  $R^{1A}$ ;

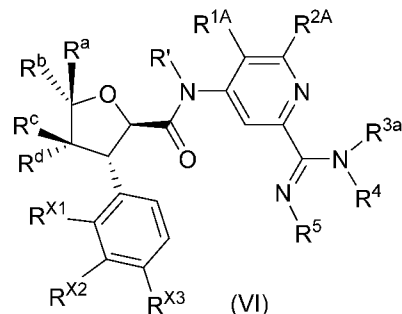
$R^C$  为  $R^{23}$  或  $OR^{23}$ ;

$R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^3$ 、 $R^5$  和  $R^{23}$  如通式(IV)

中所定义。

15 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(VI'-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $R^C$  选自  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-8}$  烷氧基和 3 至 10 元环烷基氧基; 在一些实施方案中,  $R^C$  为  $C_{1-8}$  烷氧基; 在一些实施方案中,  $R^C$  为异丙氧基或正己基氧基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、(II)、(II')、(IV)、(VI')所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐:



20

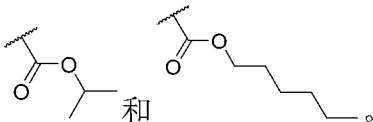
其中,  $R^{3a}$  选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、 $OR^6$ 、环烷基和杂环基; 所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基和杂环基中的一个或多个取代基所取代;

5  $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^7$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  如通式(IV)中所定义。

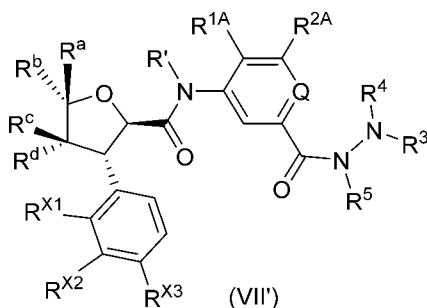
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(II')或(VI)所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $R^{3a}$  选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  羟烷基、 $OR^6$ 、3 至 6 元环烷基和 3 至 6 元环烷基  $C_{1-6}$  烷基,  $R^6$  选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、3 至 6 元环烷基和 3 至 6 元环烷基  $C_{1-6}$  烷基;

在一些实施方案中,  $R^{3a}$  选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基和 3 至 6 元环烷基; 在一些实施方案中,  $R^{3a}$  选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  烷氧基; 在一些实施方案中,  $R^{3a}$  选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基和 3 至 6 元环烷基; 在一些实施方案中,  $R^{3a}$  为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基;

15 在一些实施方案中,  $R^{3a}$  选自氢原子、甲基、乙基、甲氧基和环丙基; 在一些实施方案中,  $R^{3a}$  选自氢原子、甲基、乙基和环丙基; 在一些实施方案中,  $R^{3a}$  为氢原子; 在一些实施方案中,  $R^{3a}$  选自氢原子、甲基、乙基、羟基、甲氧基、氘代甲

氧基、环丙基、 和

20 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、(II)、(II-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(VII')所示的化合物或其可药用的盐:

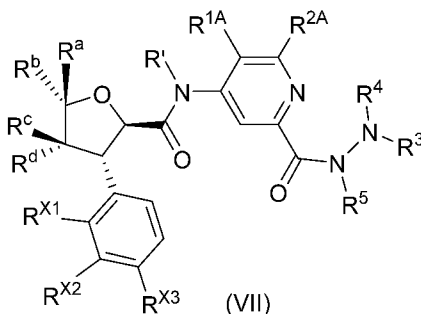


其中, Q 选自  $CR^{5A}$ 、N 和  $N^+-O^-$ ;

$R^{5A}$  为  $R^{1A}$ ;

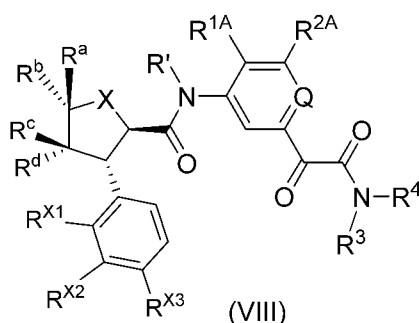
25  $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^7$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  如通式(IV)中所定义。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、(II)、(II-1)、(IV)或(VII')所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(VII)所示的化合物或其可药用的盐:



其中,  $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  如通式 (IV) 中所定义。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、(II)所示的化合物或其可药用的盐, 5 其为通式(VIII)所示的化合物或其可药用的盐:



其中,  $Q$  选自  $CR^{5A}$ 、 $N$  和  $N^+-O^-$ ;

$R^{5A}$  为  $R^{1A}$ ;

10  $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^1$ 、 $X$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^3$  和  $R^4$  如通式(IV)中所定义。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $Q$  为  $N$  或  $CR^{5A}$ ,  $R^{5A}$  为  $R^{1A}$ ,  $R^{1A}$  如通式(IV)中所定义; 在一些实施方案中,  $Q$  为  $N$ ; 在一些实施方案中,  $Q$  为  $CR^{5A}$ ,  $R^{5A}$  为  $R^{1A}$ ,  $R^{1A}$  如通式(IV)中所定义; 在一些实施方案中,  $Q$  为  $N$  或  $CF$ 。

15 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $R^{5A}$  选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羟烷基、3 至 6 元环烷基和 3 至 6 元杂环基; 在一些实施方案中,  $R^{5A}$  选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基和卤代  $C_{1-6}$  烷基; 在一些实施方案中,  $R^{5A}$  为卤素; 在一些实施方案中,  $R^{5A}$  为  $F$ 。

20 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $R^{1A}$  和  $R^{2A}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羟烷基和  $C_{1-6}$  羟烷氧基; 优选地,  $R^{1A}$  和  $R^{2A}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  羟烷基; 更优选地, 25  $R^{1A}$  和  $R^{2A}$  均为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R<sup>a</sup> 选自氢原子、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羟烷基、3 至 10 元环烷基和 3 至 10 元杂环基；在 5 一些实施方案中，R<sup>a</sup> 选自氢原子、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基和卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基；在一些实施方案中，R<sup>a</sup> 为 C<sub>1-6</sub> 烷基或卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基；在一些实施方案中，R<sup>a</sup> 为 CH<sub>3</sub> 或 CF<sub>3</sub>；

在一些实施方案中，R<sup>a</sup> 为 C<sub>1-6</sub> 烷基；在一些实施方案中，R<sup>a</sup> 选自 CH<sub>3</sub>、氘代甲基和 CF<sub>3</sub>；在一些实施方案中，R<sup>a</sup> 为 CH<sub>3</sub> 或氘代甲基；在一些实施方案中，R<sup>a</sup> 为 CH<sub>3</sub>。

10 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R<sup>b</sup> 选自氢原子、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羟烷基、3 至 10 元环烷基和 3 至 10 元杂环基；在 15 一些实施方案中，R<sup>b</sup> 选自氢原子、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基和卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基；在一些实施方案中，R<sup>b</sup> 为 C<sub>1-6</sub> 烷基或卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基；在一些实施方案中，R<sup>b</sup> 选自 CH<sub>3</sub>、氘代甲基和 CF<sub>3</sub>；在一些实施方案中，R<sup>b</sup> 为 CH<sub>3</sub> 或 CF<sub>3</sub>；在一些实施方案中，R<sup>b</sup> 为卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基；在一些实施方案中，R<sup>b</sup> 为 CF<sub>3</sub>。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物 20 或其可药用的盐，其中 R<sup>c</sup> 选自氢原子、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羟烷基、3 至 10 元环烷基和 3 至 10 元杂环基；优选地，R<sup>c</sup> 选自氢原子、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基和卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基；更优选地，R<sup>c</sup> 为氢原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基；最优选地，R<sup>c</sup> 为氢原子或 CH<sub>3</sub>；在一些实施方案中，R<sup>c</sup> 选自氢原子、CH<sub>3</sub>、氘代甲基和 CF<sub>3</sub>。

25 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R<sup>d</sup> 选自氢原子、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羟烷基、3 至 10 元环烷基和 3 至 10 元杂环基；优选地，R<sup>d</sup> 选自氢原子、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基和卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基；更优选地，R<sup>d</sup> 为氢原子或 30 C<sub>1-6</sub> 烷基；进一步优选地，R<sup>d</sup> 为氢原子或 CH<sub>3</sub>；在一些实施方案中，R<sup>d</sup> 选自氢原子、CH<sub>3</sub>、氘代甲基和 CF<sub>3</sub>；在一些实施方案中，R<sup>d</sup> 选自氢原子、CH<sub>3</sub> 和 CD<sub>3</sub>。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、C<sub>1-6</sub> 烷基和卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基；在 35 一些实施方案中，R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 相同或不同，且各自独立地为 C<sub>1-6</sub> 烷基或卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基；在一些实施方案中，R<sup>a</sup> 为 C<sub>1-6</sub> 烷基，且 R<sup>b</sup> 为卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基；在一些实施方案中，R<sup>a</sup> 为 CH<sub>3</sub>，且 R<sup>b</sup> 为 CF<sub>3</sub>；

在一些实施方案中， $R^a$  和  $R^b$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、 $CH_3$ 、氘代甲基和  $CF_3$ ；在一些实施方案中， $R^a$  和  $R^b$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、 $CH_3$  和  $CF_3$ ；

5 在一些实施方案中， $R^a$  和  $R^b$  相同或不同，且各自独立地为  $C_{1-6}$  烷基；在一些实施方案中， $R^a$  和  $R^b$  相同或不同，且各自独立地为卤代  $C_{1-6}$  烷基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $R^a$  和  $R^b$  不同，且各自独立地选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基和卤代  $C_{1-6}$  烷基；优选地， $R^a$  和  $R^b$  不同，且各自独立地为  $C_{1-6}$  烷基或卤代  $C_{1-6}$  烷基；  
10 进一步优选地， $R^a$  为  $C_{1-6}$  烷基，且  $R^b$  为卤代  $C_{1-6}$  烷基，最优选地， $R^a$  为  $CH_3$ ，且  $R^b$  为  $CF_3$ ；

在一些实施方案中， $R^a$  和  $R^b$  不同，且各自独立地选自氢原子、 $CH_3$ 、氘代甲基和  $CF_3$ ；在一些实施方案中， $R^a$  和  $R^b$  不同，且各自独立地选自氢原子、 $CH_3$  和  $CF_3$ ；

15 在一些实施方案中， $R^a$  和  $R^b$  不同，且各自独立地为  $C_{1-6}$  烷基；在一些实施方案中， $R^a$  和  $R^b$  不同，且各自独立地为卤代  $C_{1-6}$  烷基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $R^a$  为卤代  $C_{1-6}$  烷基， $R^b$  为氢原子；在一些实施方案中， $R^a$   
20 为卤代  $C_{1-6}$  烷基，且  $R^b$  为  $C_{1-6}$  烷基；在一些实施方案中， $R^a$  为  $CF_3$ ，且  $R^b$  为  $CH_3$ ；

在一些实施方案中， $R^a$  为氢原子， $R^b$  为卤代  $C_{1-6}$  烷基；在一些实施方案中， $R^a$  为氢原子， $R^b$  为  $C_{1-6}$  烷基；在一些实施方案中， $R^a$  为  $C_{1-6}$  烷基， $R^b$  为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $R^c$  和  $R^d$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基和 3 至 6 元环烷基；  
25 在一些实施方案中， $R^c$  和  $R^d$  相同或不同，且各自独立地为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基；在一些实施方案中， $R^c$  为氢原子，且  $R^d$  为  $C_{1-6}$  烷基；在一些实施方案中， $R^c$  为氢原子，且  $R^d$  为  $CH_3$ ；

在一些实施方案中， $R^c$  和  $R^d$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、 $CH_3$  和氘代甲基；在一些实施方案中， $R^c$  和  $R^d$  相同或不同，且各自独立地为氢原子或  
30  $CH_3$ ；在一些实施方案中， $R^c$  和  $R^d$  均为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $R^c$  和  $R^d$  不同，且各自独立地选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基和 3 至 6 元环烷基；  
35 在一些实施方案中， $R^c$  和  $R^d$  不同，且各自独立地为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基；在一些实施方案中， $R^c$  为氢原子，且  $R^d$  为  $C_{1-6}$  烷基；在一些实施方案中， $R^c$  为氢原子，且  $R^d$  为  $CH_3$ ；

在一些实施方案中，R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>不同，且各自独立地选自氢原子、CH<sub>3</sub>和氘代甲基；在一些实施方案中，R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>不同，且各自独立地为氢原子或CH<sub>3</sub>。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐，其中R<sup>c</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基，且R<sup>d</sup>为氢原子；在一些实施方案中，R<sup>c</sup>为CH<sub>3</sub>，且R<sup>d</sup>为氢原子；在一些实施方案中，R<sup>c</sup>为3至10元环烷基（优选为环丙基），R<sup>d</sup>为氢原子；在一些实施方案中，R<sup>c</sup>为氢原子，R<sup>d</sup>为3至10元环烷基（优选为环丙基）。

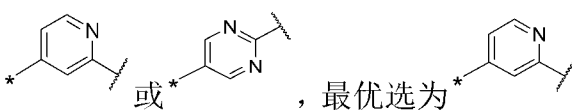
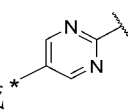
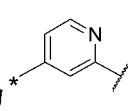
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐，其中R<sup>a</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基，和/或R<sup>b</sup>为卤代C<sub>1-6</sub>烷基，和/或R<sup>c</sup>为氢原子，和/或R<sup>d</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基；在一些实施方案中，R<sup>a</sup>为CH<sub>3</sub>，和/或R<sup>b</sup>为CF<sub>3</sub>，和/或R<sup>c</sup>为氢原子，和/或R<sup>d</sup>为CH<sub>3</sub>。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐，其中X为O。

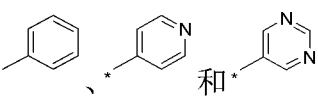
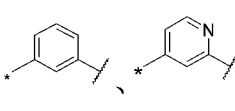
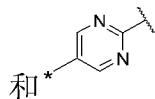
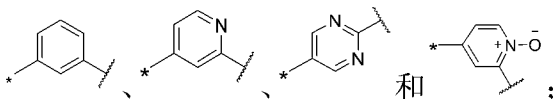
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐，其中R'为氢原子或C<sub>1-6</sub>烷基；优选地，R'为氢原子。

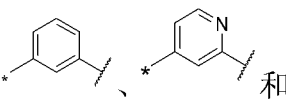
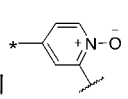
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐，其中X为O，和/或R'为氢原子。

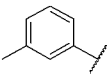
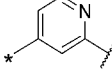
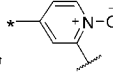
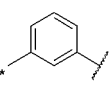
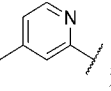
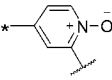
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)或(III-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中环A为6元杂芳基；优选地，环A选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基和三嗪基；进一步优选地，环A为吡啶基或嘧啶基；更

25 优选地，环A为  或 ，最优选为 ；其中\*端与-NR'连接，~端与R<sup>A</sup>连接；

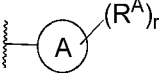
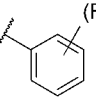
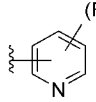
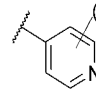
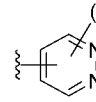
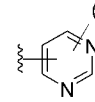
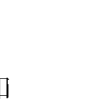
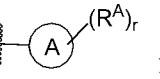
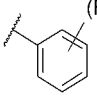
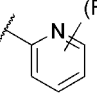
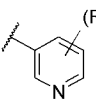
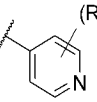
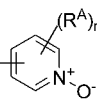
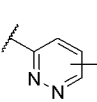
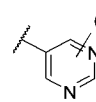
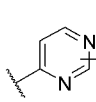
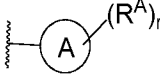


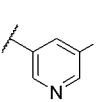
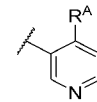
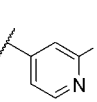
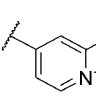
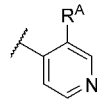
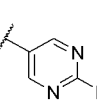
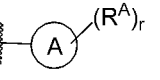


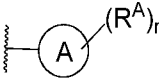

在一些实施方案中，环A选自苯基、吡啶基和嘧啶基；在一些实施方式中，

环A选自  和 ；在一些实施方式中，环A选自  和 ；

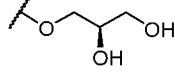
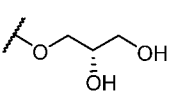
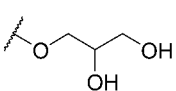

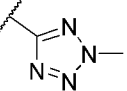
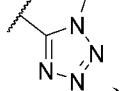
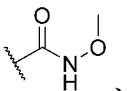
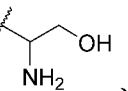
30 在一些实施方式中，环A选自  和 ；在一些实施方式中，

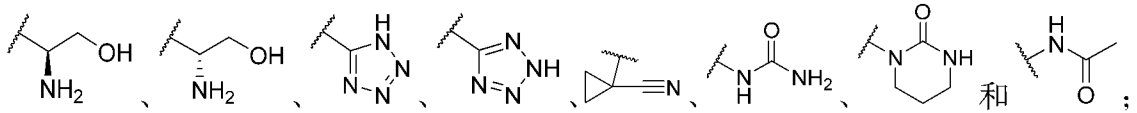
环 A 为  或 ，在一些实施方式中，环 A 为 ；其中\*端与-NR<sup>3</sup>连接，~端与 R<sup>A</sup> 连接；在一些实施方式中，环 A 选自 、 和 ；\*端与-NR<sup>3</sup>连接，~端与一个 R<sup>A</sup> 连接。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或(II)所示的化合物或其可药用的盐，

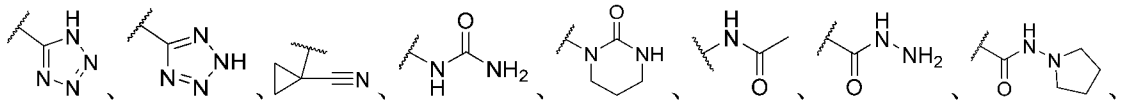
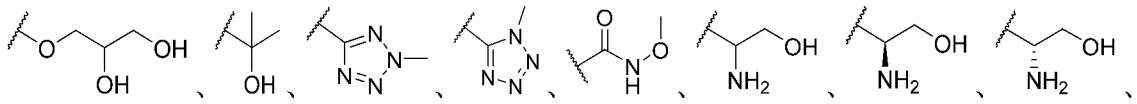
5  选自 、、、、 和 ，R<sup>A</sup> 和 r 如通式(I)所定义；优选地， 选自 、、、、、、 和 ，R<sup>A</sup> 和 r 如通式(I)所定义；进一步优选地， 选自 、、、、、、 和 ，R<sup>A</sup> 如通式(I)所定义；更优选地， 为  或 ，R<sup>A</sup> 如通式(I)所定义；最优选地， 为 ，R<sup>A</sup> 如通式(I)所定义。

15 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R<sup>A</sup> 选自 C<sub>1-6</sub> 羟烷基、C<sub>1-6</sub> 羟烷氧基、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基和 5 或 6 元杂芳基，所述 C<sub>1-6</sub> 亚烷基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基和 5 或 6 元杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个 R<sup>01</sup> 所取代，R<sup>01</sup> 各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、-NH C<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羟烷基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 14 元杂芳基，

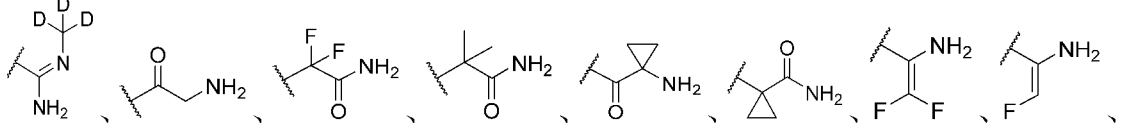
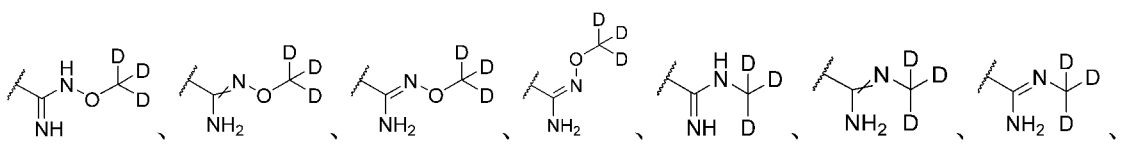
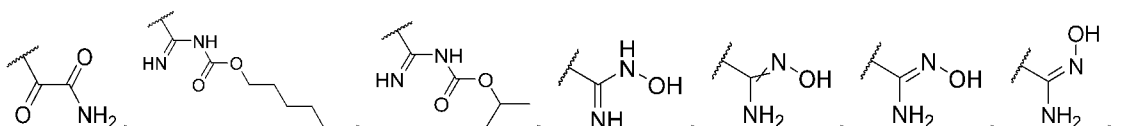
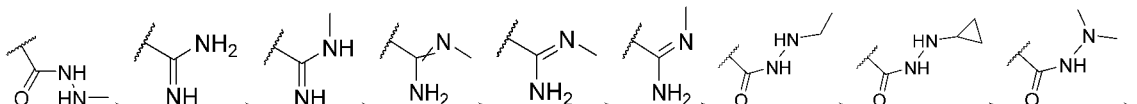
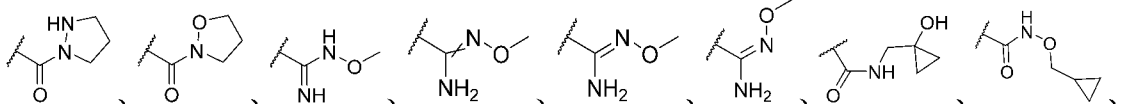
20 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，R<sup>A</sup> 选自氨基、、、、、、、、、



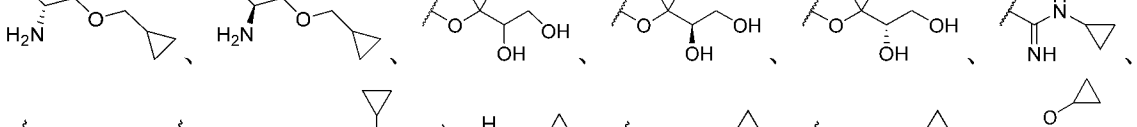
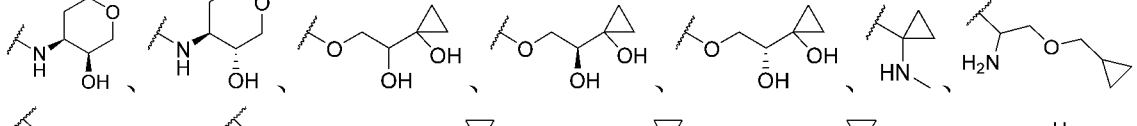
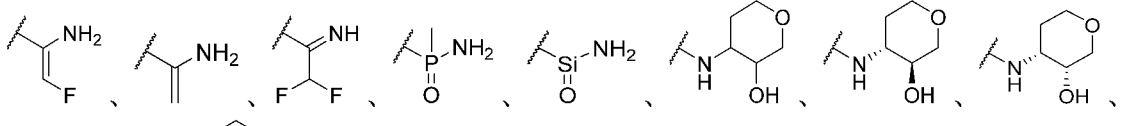
在一些实施方案中, R<sup>A</sup> 选自 F、Cl、氨基、氰基、



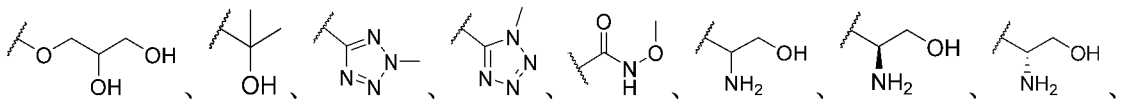
5



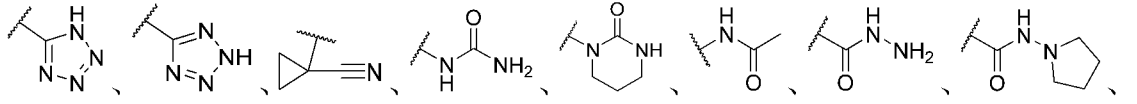
10

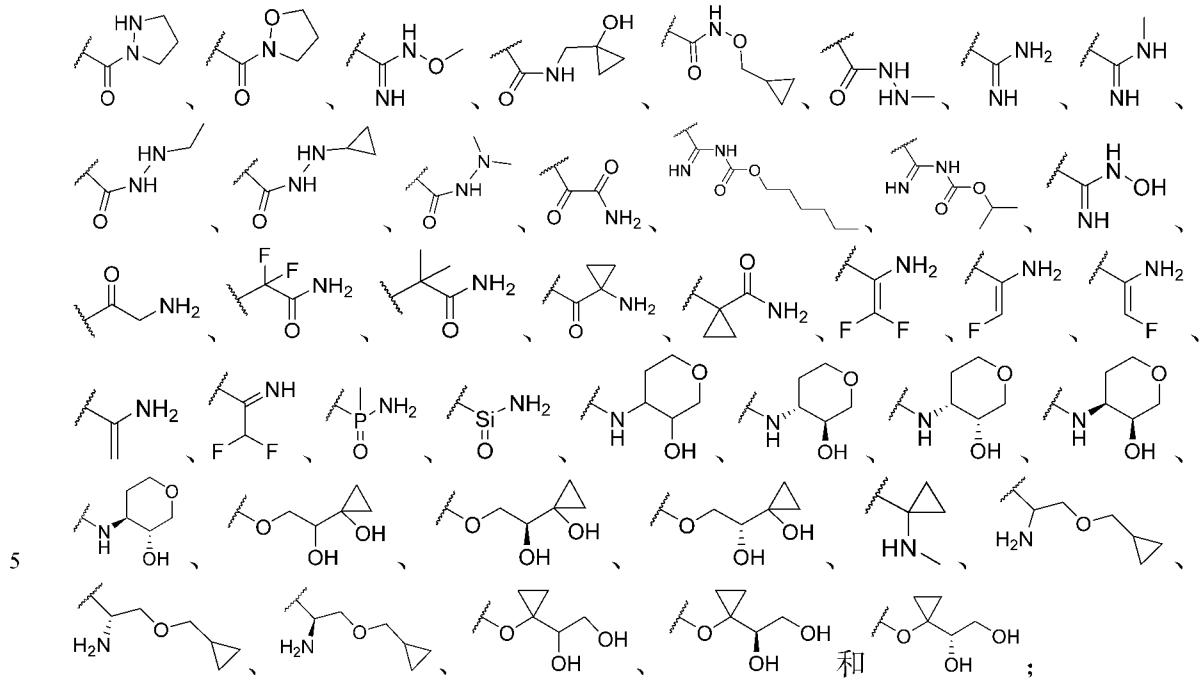


在一些实施方案中, R<sup>A</sup> 选自 F、Cl、氨基、氰基、

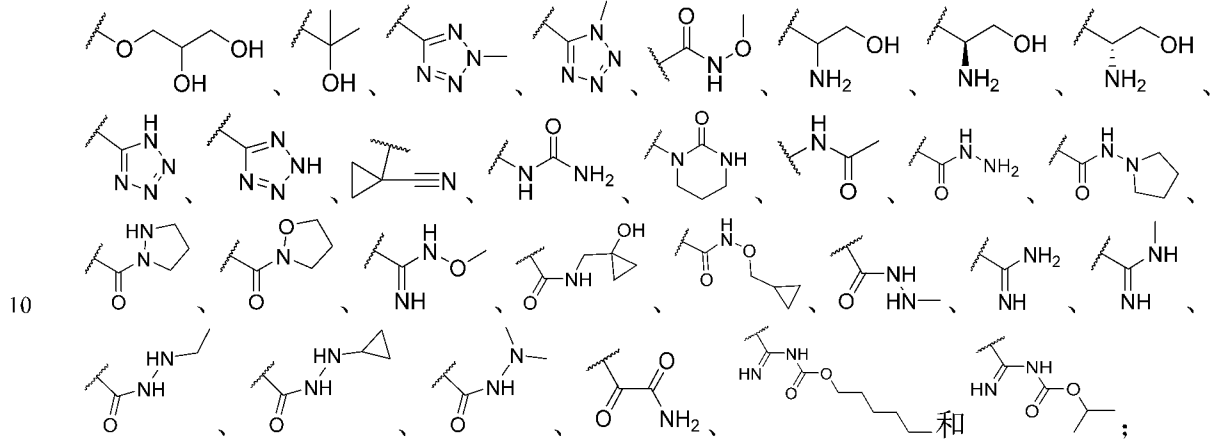


15

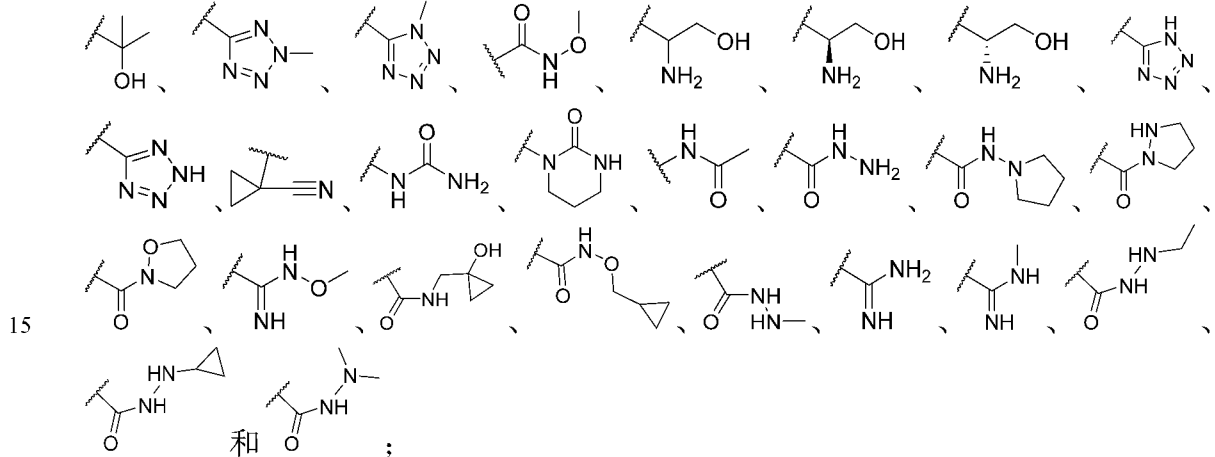




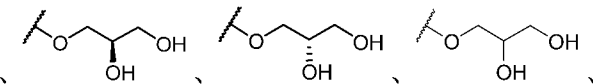
在一些实施方案中, R<sup>A</sup> 选自 F、Cl、氨基、



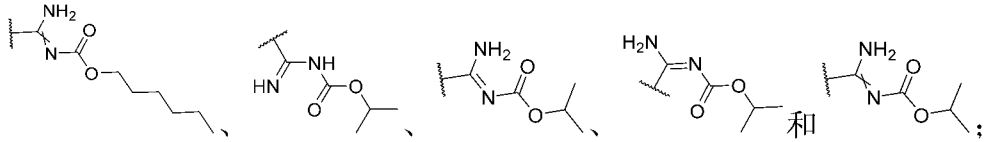
在一些实施方案中, R<sup>A</sup> 选自氨基、



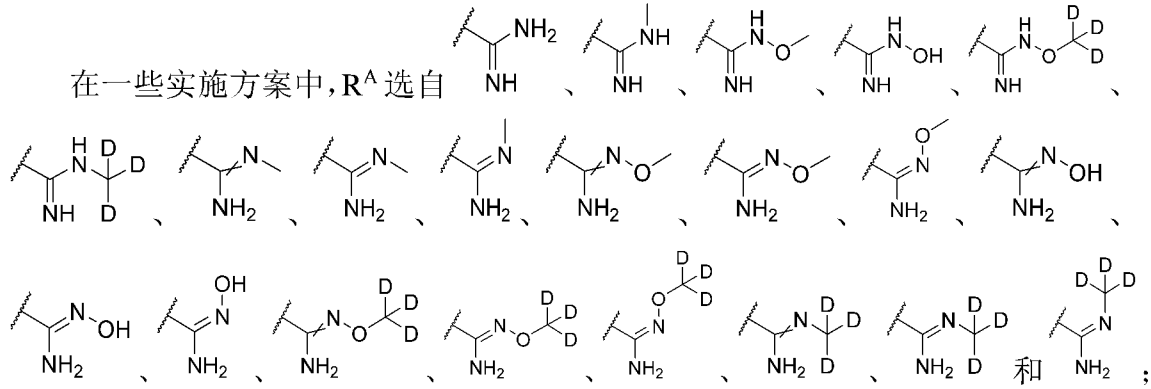
在一些实施方案中, R<sup>A</sup> 选自氨基、





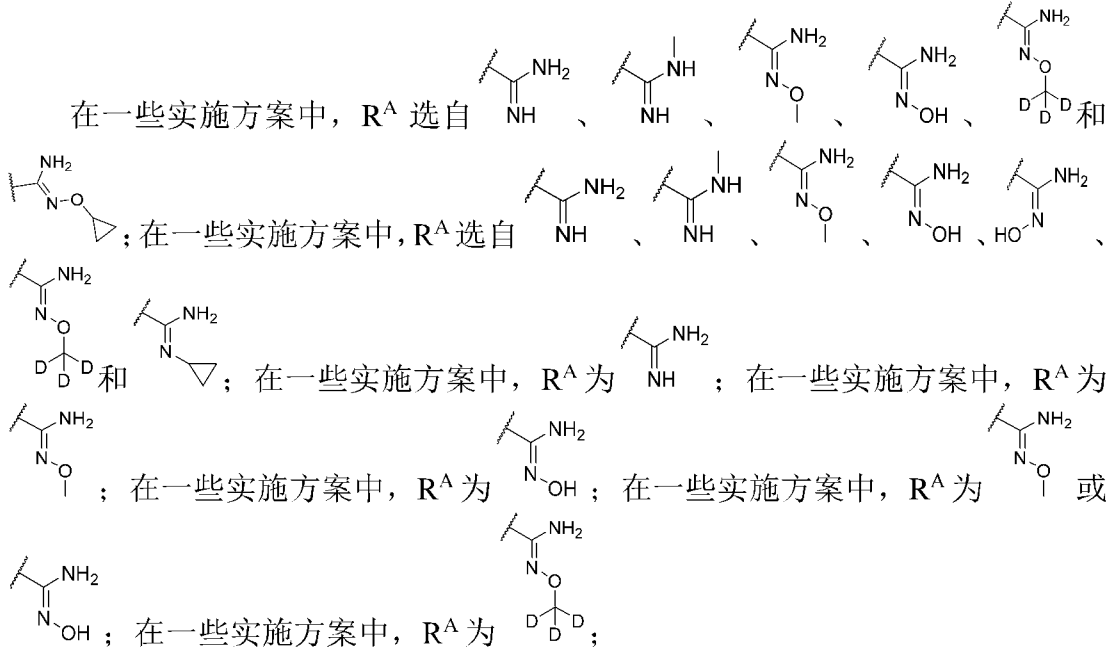


在一些实施方案中, R<sup>A</sup> 选自



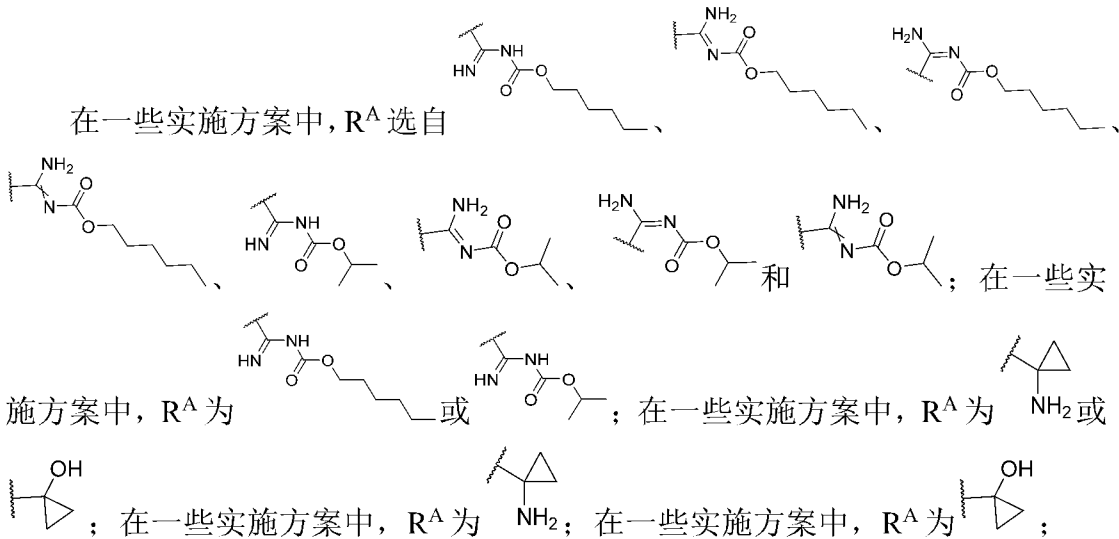
5

在一些实施方案中, R<sup>A</sup> 选自



10

在一些实施方案中, R<sup>A</sup> 选自



15

在一些实施方案中, R<sup>A</sup> 选自 -C(O)NR<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、  
-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>-亚烷基-Cy、-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> 和 -C(O)-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>,

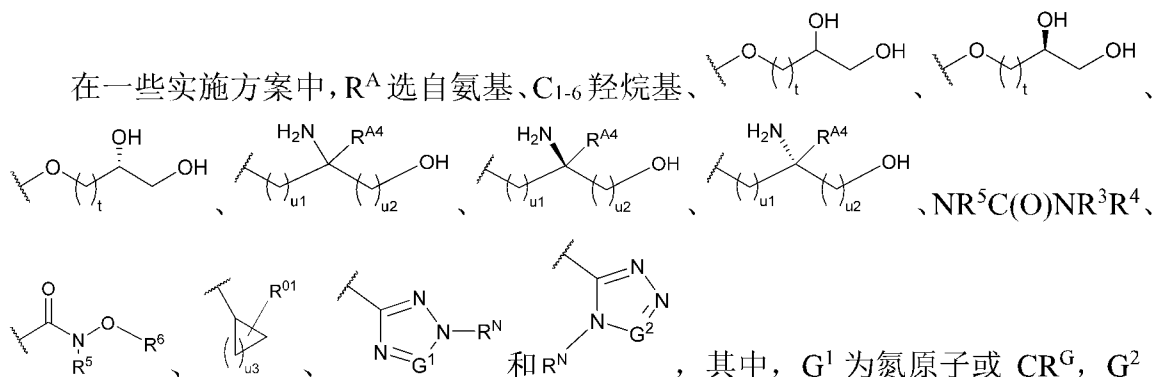
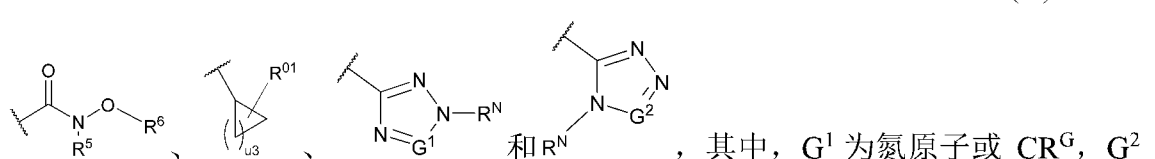
所述亚烷基任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代, Cy、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^{01}$  如通式(I)中所定义; 在一些实施方案中,  $R^A$  选自  $-C(O)NR^5-NR^3R^4$ 、 $-C(=NR^5)NR^5-OR^6$ 、 $-C(O)NR^5$ -亚烷基-Cy、 $-C(O)NR^5-O$ -亚烷基-环烷基、 $-C(=NR^5)NR^3R^4$  和  $-C(O)-C(O)-NR^3R^4$ , 所述亚烷基和环烷基任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代, Cy、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^{01}$  如通式(I)中所定义; 在一些实施方案中,  $R^A$  为  $-C(O)NR^5-NR^3R^4$  或  $-C(=NR^5)NR^3-OR^6$ ,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  如通式(I)中所定义; 在一些实施方案中,  $R^A$  为  $-C(O)NR^5-NR^3R^4$ ,  $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  如通式(I)中所定义; 在一些实施方案中,  $R^A$  为  $-C(=NR^5)NR^3-OR^6$ ,  $R^3$ 、 $R^5$  和  $R^6$  如通式(I)中所定义; 在一些实施方案中,  $R^A$  为  $-C(=NR^5)NR^3R^4$ ,  $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  如通式(I)中所定义; 在一些实施方案中,  $R^A$  为  $-C(=NR^5)NR^3R^4$ ,  $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基和 3 至 6 元环烷基;

在一些实施方案中,  $R^A$  为  $-C(O)-C(O)-NR^3R^4$ ,  $R^3$  和  $R^4$  如通式(I)中所定义; 在一些实施方案中,  $R^A$  为  $-C(O)-C(O)-NR^3R^4$ ,  $R^3$  和  $R^4$  相同或不同, 且各自独立地为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基;

在一些实施方案中,  $R^A$  为  $-C(O)NR^5-NR^3R^4$  或  $-C(=NR^5)NR^3-OR^6$ ,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  相同或不同, 且各自独立地为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基。

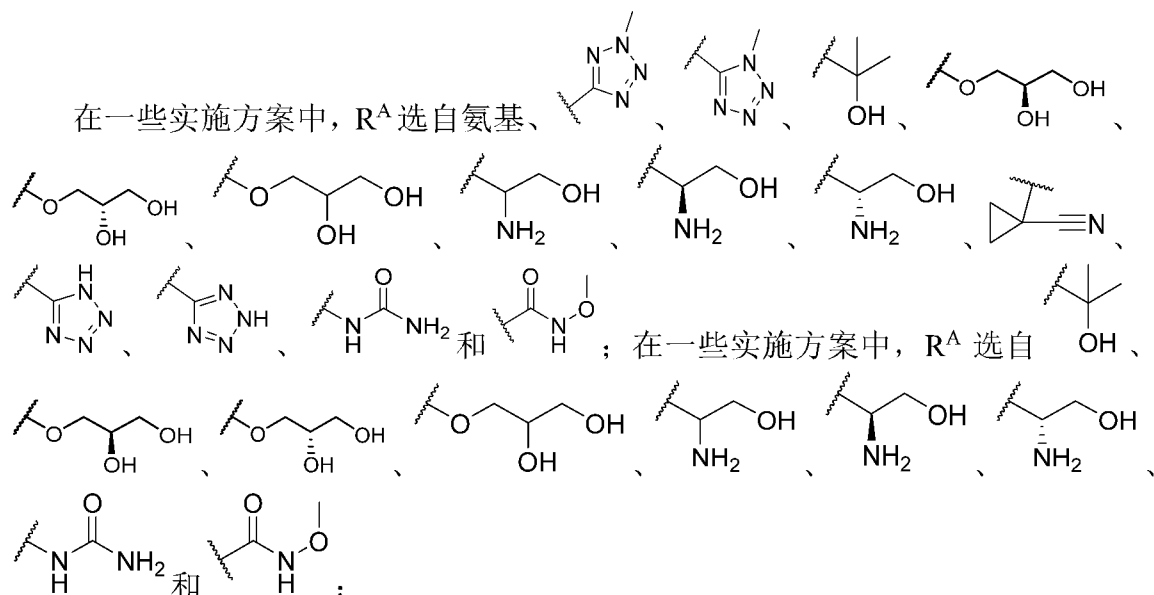
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、(II)、(II')或(II-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $R^A$  选自氨基、 $C_{1-6}$  羟烷基、 $C_{1-6}$  羟烷氧基、 $-C_{1-6}$  亚烷基- $NH_2$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-C(O)NR^5-OR^6$ 、3 至 8 元环烷基和 5 或 6 元杂芳基, 所述  $C_{1-6}$  亚烷基、3 至 8 元环烷基和 5 或 6 元杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代,  $R^{01}$  各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、 $-NH$   $C_{1-6}$  烷基、 $-N(C_{1-6}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羟烷基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 14 元杂芳基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  如通式(I)中所定义;

在一些实施方案中,  $R^A$  选自氨基、 $C_{1-6}$  羟烷基、 $C_{1-6}$  羟烷氧基、 $-C_{1-6}$  亚烷基- $NH_2$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-C(O)NR^5-OR^6$ 、3 至 6 元环烷基和 5 或 6 元杂芳基, 所述  $C_{1-6}$  亚烷基、3 至 6 元环烷基和 5 或 6 元杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代,  $R^{01}$  各自独立地选自羟基、氰基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  羟烷基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  相同或不同, 且各自独立地为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基;

在一些实施方案中,  $R^A$  选自氨基、 $C_{1-6}$  羟烷基、、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、、其中,  $G^1$  为氮原子或  $CR^G$ ,  $G^2$

为氮原子或 CR<sup>G</sup>, R<sup>A4</sup> 为氢原子、羟基、C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 羟烷基, R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基, R<sup>01</sup> 各自独立地选自羟基、氰基、氨基和 C<sub>1-6</sub> 羟烷基, 各个 R<sup>G</sup> 和 R<sup>N</sup> 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基, t 选自 0、1、2 和 3, u1 选自 0、1、2 和 3, u2 选自 0、1、2 和 3, u3 选自 1、2 和 3;

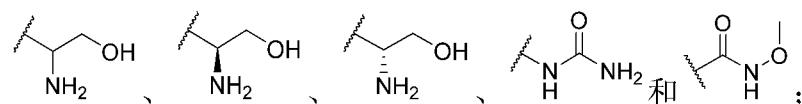
5



10

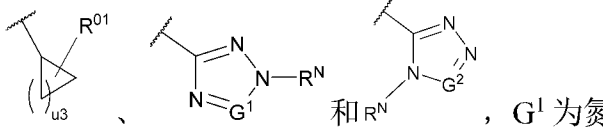
在一些实施方案中, R<sup>A</sup> 选自 C<sub>1-6</sub> 羟烷基、C<sub>1-6</sub> 羟烷氧基、-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-NH<sub>2</sub>、-C(O)NR<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>、3 至 6 元环烷基和 5 或 6 元杂芳基, 所述 C<sub>1-6</sub> 亚烷基、3 至 6 元环烷基和 5 或 6 元杂芳基任选被 1 个或多个 R<sup>01</sup> 所取代, R<sup>01</sup> 各自独立地选自羟基、氰基、C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 羟烷基, R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基; 在一些实施方案中, R<sup>A</sup> 为 -C<sub>1-6</sub> 亚烷基-NH<sub>2</sub> 或 -C(O)NR<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>, 所述 C<sub>1-6</sub> 亚烷基任选被 1 个或多个 R<sup>01</sup> 所取代, R<sup>01</sup> 各自独立地选自羟基和 C<sub>1-6</sub> 羟烷基, R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基; 在一些实施方案中, R<sup>A</sup> 选自

15



在一些实施方案中, R<sup>A</sup> 为 3 至 6 元环烷基或 5 或 6 元杂芳基, 所述 3 至 6 元环烷基和 5 或 6 元杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个 R<sup>01</sup> 所取代, R<sup>01</sup> 各自独立地选自羟基、氰基、氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 羟烷基; 在一些实施方案中, R<sup>A</sup> 为 3 至 6 元环烷基或 5 元杂芳基, 所述 3 至 6 元环烷基和 5 元杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个 R<sup>01</sup> 所取代, R<sup>01</sup> 各自独立地选自羟基、氰基、氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub>

20

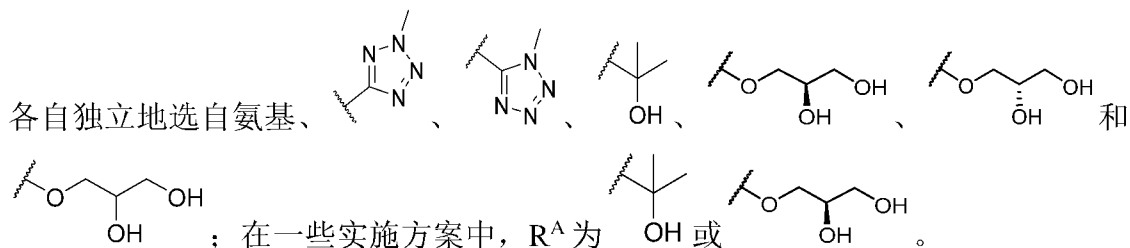
羟烷基; 在一些实施方案中, R<sup>A</sup> 选自 , G<sup>1</sup> 为氮原子或 CR<sup>G</sup>, G<sup>2</sup> 为氮原子或 CR<sup>G</sup>, R<sup>01</sup> 选自羟基、氰基、氨基和 C<sub>1-6</sub> 羟烷基, 各个 R<sup>G</sup> 和 R<sup>N</sup> 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基; u<sub>3</sub> 为 1 或 2;

25

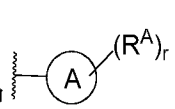
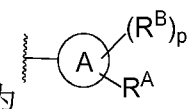
在一些实施方案中,各个  $R^A$  相同或不同,且各自独立地选自氟原子、氯原子、羟基、氰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羟烷基、 $C_{1-6}$  羟烷氧基、 $-NR^3R^4$ 、 $-C_{1-6}$  亚烷基- $NR^3R^4$ 、 $-O-C_{1-6}$  亚烷基- $NR^3R^4$ 、 $-C(=NR^5)R^6$ 、 $-S(O)_vNR^3R^4$ 、 $-NR^5S(O)_vR^6$ 、 $-S(=NR^5)(O)R^6$ 、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 14 元杂芳基、 $-O-C_{1-6}$  亚烷基-5 至 14 杂芳基和  $-O-C_{1-6}$  亚烷基-3 至 10 元杂环基,其中,所述的  $C_{1-6}$  亚烷基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 14 元杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代; $R^{01}$  各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、 $-NHC_{1-6}$  烷基、 $-N(C_{1-6}$  烷基) $_2$ 、乙酰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羟烷基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 14 元杂芳基; $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $v$  如通式(I)所定义;

在一些实施方案中,  $R^A$  相同或不同,且各自独立地选自羟基、氨基、 $-C_{1-6}$  亚烷基- $NH_2$ 、 $-O-C_{1-6}$  亚烷基- $NH_2$ 、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羟烷基、 $C_{1-6}$  羟烷氧基、3 至 8 元环烷基、4 至 7 元杂环基、苯基、5 或 6 元杂芳基和  $-O-C_{1-6}$  亚烷基-5 或 6 元杂芳基,其中,所述的  $C_{1-6}$  亚烷基、3 至 8 元环烷基、4 至 7 元杂环基、苯基和 5 或 6 元杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代; $R^{01}$  各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、 $-NHC_{1-6}$  烷基、 $-N(C_{1-6}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羟烷基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 14 元杂芳基;

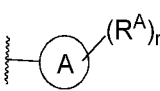
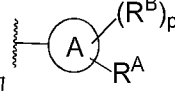
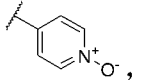
在一些实施方案中,  $R^A$  相同或不同,且各自独立地选自氨基、 $C_{1-6}$  羟烷基、 $C_{1-6}$  羟烷氧基、苯基和 5 或 6 元杂芳基,所述苯基和 5 或 6 元杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{01}$  所取代; $R^{01}$  各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、 $-NHC_{1-6}$  烷基、 $-N(C_{1-6}$  烷基) $_2$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羟烷基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 14 元杂芳基;在一些实施方案中,  $R^A$  相同或不同,且

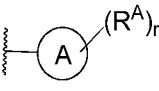
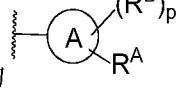


在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)或(II)所示的化合物或其可药用的盐,

其中  为  , 各个  $R^B$  相同或不同,且各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基和杂环基;所述的烷基、烷氧基、环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基和杂环基中的一个或多个

所取代；p 为 0、1、2、3 或 4；环 A 和 R<sup>A</sup> 如通式(I)中所定义；

优选地， 为 ，R<sup>B</sup> 选自卤素、羟基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基和卤代 C<sub>1-6</sub> 烷氧基；p 选自 0、1 和 2，环 A 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基和 ，R<sup>A</sup> 如通式(I)所定义；更优选地，

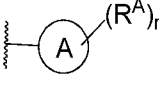
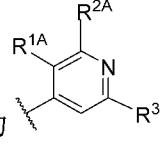
5  为 ，R<sup>B</sup> 选自卤素、羟基、C<sub>1-6</sub> 烷基和卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基；p 为 0 或 1，环 A 选自苯基、吡啶基和嘧啶基；R<sup>A</sup> 选自氨基、C<sub>1-6</sub> 羟烷基、C<sub>1-6</sub> 羟烷氧基、苯基和 5 或 6 元杂芳基，所述苯基和 5 或 6 元杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个 R<sup>01</sup> 所取代，R<sup>01</sup> 如通式(I)所定义。

10 在本公开一些实施方案中，各个 R<sup>B</sup> 相同或不同，且各自独立地为卤素；在一些实施方案中，R<sup>B</sup> 为 F。

在本公开一些实施方案中，各个 R<sup>B</sup> 相同或不同，且各自独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基；和/或 p 为 0 或 1；在一些实施方案中，各个 R<sup>B</sup> 相同或不同，且各自独立地为卤素，和/或 p 为 0 或 1。

15 在本公开一些实施方案中，p 为 0 或 1；在一些实施方式中，p 为 0；在一些实施方式中，p 为 1。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或(II)所示的化合物或其可药用的盐，

其中  为 ，R<sup>1A</sup>、R<sup>2A</sup> 和 R<sup>3A</sup> 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氟原子、氯原子、羟基、氰基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羟烷基、C<sub>1-6</sub> 羟烷氧基、-NR<sup>3R4</sup>、-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-NR<sup>3R4</sup>、-O-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-NR<sup>3R4</sup>、-C(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>v</sub>NR<sup>3R4</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>v</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>v</sub>R<sup>6</sup>、-S(=NR<sup>5</sup>)(O)R<sup>6</sup>、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 14 元杂芳基、-O-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-5 至 14 杂芳基和 -O-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-3 至 10 元杂环基，其中，所述的 C<sub>1-6</sub> 亚烷基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 14 元杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个 R<sup>01</sup> 所取代；R<sup>01</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 和 v 如通式(I)所定义。

25 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R<sup>A</sup> 选自卤素、羟基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基和卤代 C<sub>1-6</sub> 烷氧基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(II')或(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 r-1 为 0、1 或 2；在一些实施方案中 r-1 为 0；在一些实施方案中 r-1 为 1。

30 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或(II)所示的化合物或其可药用的盐，



5  
10

-NR<sup>3R4</sup>、-C(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>v</sub>NR<sup>3R4</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>v</sub>R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>v</sub>R<sup>6</sup>、-S(=NR<sup>5</sup>)(O)R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3R4</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>、-P(O)R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>-NR<sup>3R4</sup>、-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>-亚烷基-Cy、-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>3R4</sup>、-C(O)-C(O)-NR<sup>3R4</sup>、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-O-亚烷基-杂芳基和-O-亚烷基-杂环基, 其中, 所述的烯基、亚烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个 R<sup>01</sup> 所取代; R<sup>01</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 和 v 如通式(I)所定义;

15

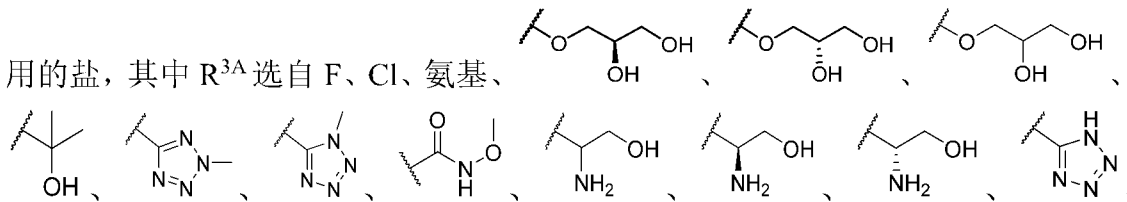
在一些实施方案中, R<sup>1A</sup> 和 R<sup>2A</sup> 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羟烷基和 C<sub>1-6</sub> 羟烷氧基; R<sup>3A</sup> 选自羟基、氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羟烷基、C<sub>1-6</sub> 羟烷氧基、-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-NH<sub>2</sub>、-O-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-NH<sub>2</sub>、苯基、5 或 6 元杂芳基和-O-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-5 或 6 元杂芳基, 所述 C<sub>1-6</sub> 亚烷基、苯基和 5 或 6 元杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个 R<sup>01</sup> 所取代; R<sup>01</sup> 各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、-NH C<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羟烷基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 14 元杂芳基;

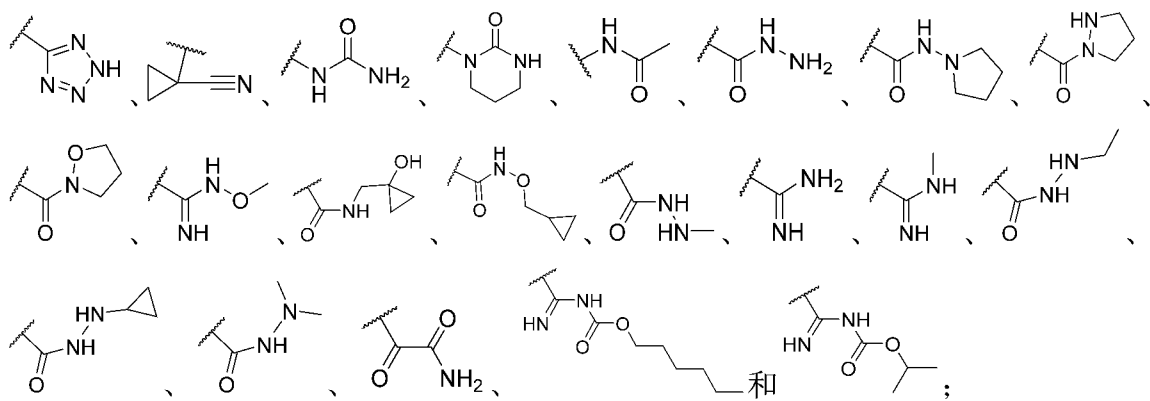
20  
25

优选地, R<sup>1A</sup> 和 R<sup>2A</sup> 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基和卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基; R<sup>3A</sup> 选自羟基、氨基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羟烷基、C<sub>1-6</sub> 羟烷氧基、-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-NH<sub>2</sub>、-O-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-NH<sub>2</sub>、苯基、5 或 6 元杂芳基和-O-C<sub>1-6</sub> 亚烷基-5 或 6 元杂芳基, 所述 C<sub>1-6</sub> 亚烷基、苯基和 5 或 6 元杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个 R<sup>01</sup> 所取代; R<sup>01</sup> 各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、-NH C<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羟烷基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 14 元杂芳基。

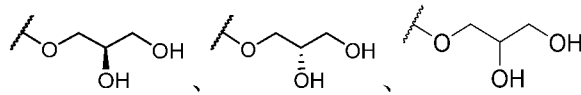
30

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、(II)或(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R<sup>3A</sup> 选自 F、Cl、氨基、

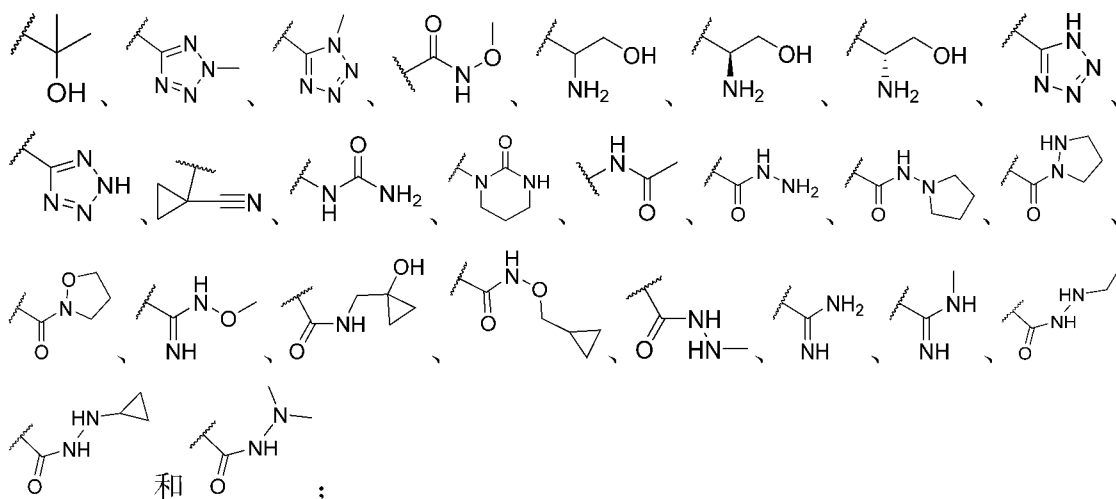




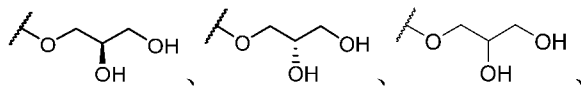
在一些实施方案中,  $R^{3A}$  选自氨基、



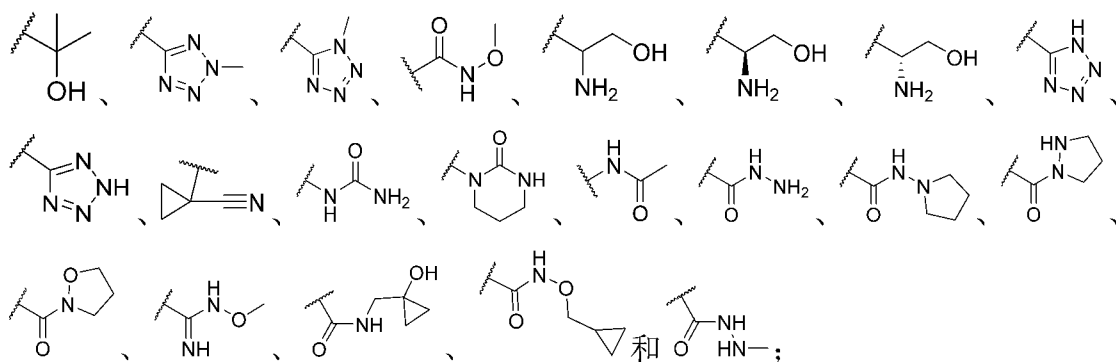
5



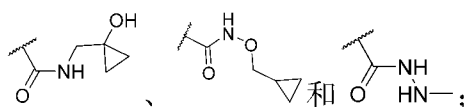
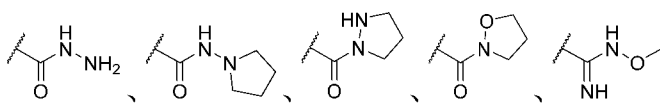
在一些实施方案中,  $R^{3A}$  选自氨基、



10

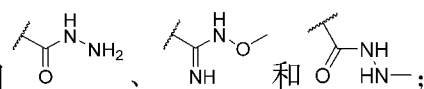


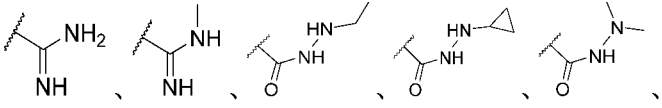
在一些实施方案中,  $R^{3A}$  选自

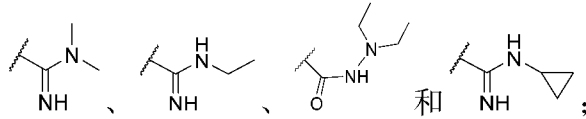
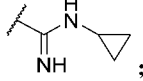


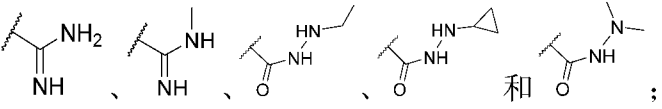
15

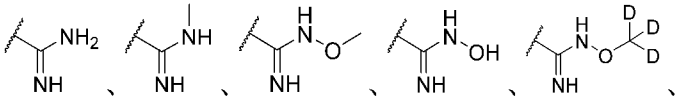
在一些实施方案中,  $R^{3A}$  选自

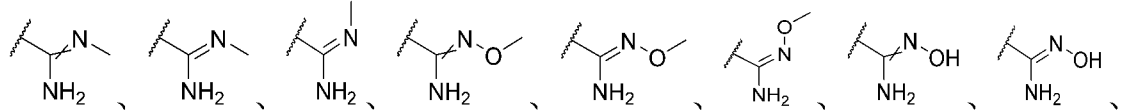


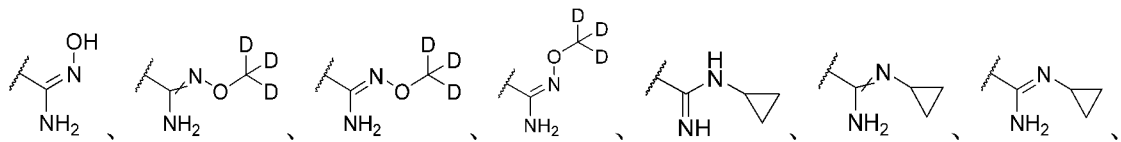
在一些实施方案中, R<sup>3A</sup> 选自  ;

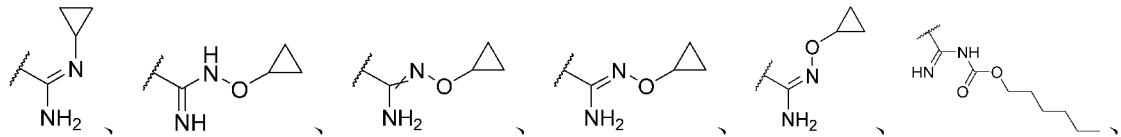
 和  ;

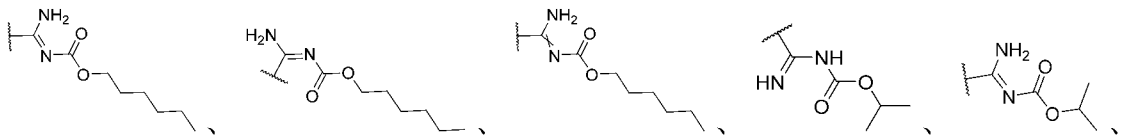
在一些实施方案中, R<sup>3A</sup> 选自  ;

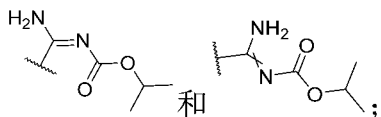
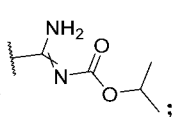
在一些实施方案中, R<sup>3A</sup> 选自  ;

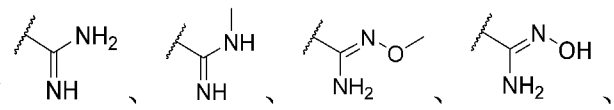
5  ;

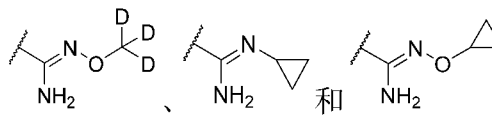
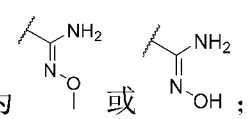
 ;

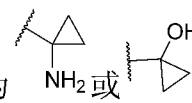
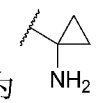
 ;

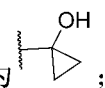
 ;

 和  ;

10 在一些实施方案中, R<sup>3A</sup> 选自  ;

 ; 在一些实施方案中, R<sup>3A</sup> 为  ;

在一些实施方案中, R<sup>3A</sup> 为  ; 在一些实施方案中, R<sup>3A</sup> 为  ; 在

一些实施方案中, R<sup>3A</sup> 为  ;

15 在一些实施方案中, R<sup>3A</sup> 选自 -C(O)NR<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、  
-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>-亚烷基-Cy、-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> 和 -C(O)-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>,  
所述亚烷基任选被 1 个或多个 R<sup>01</sup> 所取代, Cy、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 和 R<sup>01</sup> 如通式(I)  
中所定义; 在一些实施方案中, R<sup>3A</sup> 选自 -C(O)NR<sup>5</sup>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>、


-C(O)NR<sup>5</sup>-亚烷基-Cy、-C(O)NR<sup>5</sup>-O-亚烷基-环烷基、-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>和-C(O)-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>，所述亚烷基任选被1个或多个R<sup>01</sup>所取代，Cy、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>和R<sup>01</sup>如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，R<sup>3A</sup>为-C(O)NR<sup>5</sup>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>或-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>3</sup>-OR<sup>6</sup>，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，R<sup>3A</sup>为-C(O)NR<sup>5</sup>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，R<sup>3A</sup>为-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>3</sup>-OR<sup>6</sup>，R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>如通式(I)中所定义；

在一些实施方案中，R<sup>3A</sup>为-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，R<sup>3A</sup>为-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>相同或不同，且各自独立地选自氢原子、C<sub>1-6</sub>烷基和3至6元环烷基；

在一些实施方案中，R<sup>3A</sup>为-C(O)-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>，R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，R<sup>3A</sup>为-C(O)-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>，R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>相同或不同，且各自独立地为氢原子或C<sub>1-6</sub>烷基；

在一些实施方案中，R<sup>3A</sup>为-C(O)NR<sup>5</sup>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>或-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>3</sup>-OR<sup>6</sup>，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>相同或不同，且各自独立地为氢原子或C<sub>1-6</sub>烷基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)或(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其中Cy为3至6元环烷基，所述的3至6元环烷基任选被选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、羟基、氨基、氰基和3至6元环烷基中的一个或多个取代基所取代；在一些实施方案中，Cy为环丙基，其任选被选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、羟基、氰基和3至6元环烷基中的一个或多个取代基所取代；在一些实施

方案中，Cy为；在一些实施方案中，Cy选自环丙基、环丁基和环戊基，所述的环丙基、环丁基和环戊基任选被选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基和羟基中的一个或多个取代基所取代。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐，其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>相同或不同，且各自独立地选自氢原子、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>羟烷基；优选地，R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>相同或不同，且各自独立地为氢原子或C<sub>1-6</sub>烷基；进一步优选地，R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>均为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐，其中R<sup>3</sup>选自氢原子、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>羟烷基、3至6元环烷基和3至6元环烷基C<sub>1-6</sub>烷基；所述的C<sub>1-6</sub>烷基和3至6元环烷基各自独立地任选被选自卤素、羟基、氧代基、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基中的一个或多个所取代；

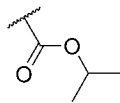
在一些实施方案中，R<sup>3</sup>选自氢原子、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>羟烷基、3至6元环烷基和3至6元环烷基C<sub>1-6</sub>烷基；在一些实施方案中，R<sup>3</sup>选自氢原子、

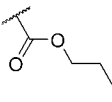
C<sub>1-6</sub>烷基和3至6元环烷基；在一些实施方案中，R<sup>3</sup>选自氢原子、甲基、乙基和环丙基；在一些实施方案中，R<sup>3</sup>为乙基或环丙基；

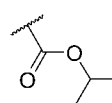
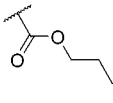
5 在一些实施方案中，R<sup>3</sup>为3至6元环烷基；在一些实施方案中，R<sup>3</sup>为氢原子或C<sub>1-6</sub>烷基；在一些实施方案中，R<sup>3</sup>选自氢原子、C<sub>1-6</sub>烷基、OR<sup>23</sup>、3至6元环烷基和C(O)OR<sup>23</sup>，R<sup>23</sup>如通式(I)中所定义；在一些实施方案中，R<sup>3</sup>选自氢原子、C<sub>1-6</sub>烷基、OR<sup>23</sup>、3至6元环烷基和C(O)OR<sup>23</sup>，R<sup>23</sup>为氢原子或C<sub>1-8</sub>烷基；

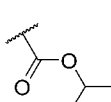
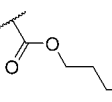
在一些实施方案中，R<sup>3</sup>选自氢原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、3至6元环烷基和C(O)OR<sup>23</sup>，R<sup>23</sup>如通式(I)中所定义；

10 在一些实施方案中，R<sup>3</sup>选自氢原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、3至6元环烷基和C(O)OR<sup>23</sup>，R<sup>23</sup>为氢原子或C<sub>1-8</sub>烷基；

在一些实施方案中，R<sup>3</sup>选自氢原子、甲基、乙基、羟基、甲氧基、环丙基、

和；在一些实施方案中，R<sup>3</sup>选自氢原子、甲基、乙基、甲氧基、环

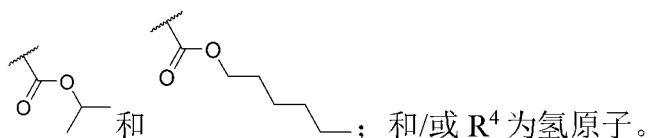
丙基、和；在一些实施方案中，R<sup>3</sup>选自氢原子、甲基、乙基、

羟基、甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、和；

15 在一些实施方案中，R<sup>3</sup>为氢原子；在一些实施方案中，R<sup>3</sup>为甲基；在一些实施方案中，R<sup>3</sup>为乙基；在一些实施方案中，R<sup>3</sup>为羟基；在一些实施方案中，R<sup>3</sup>为甲氧基；在一些实施方案中，R<sup>3</sup>为环丙基；在一些实施方案中，R<sup>3</sup>为C(O)OR<sup>23</sup>，R<sup>23</sup>为C<sub>1-8</sub>烷基。

20 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐，其中R<sup>4</sup>为氢原子或C<sub>1-6</sub>烷基，在一些实施方案中，R<sup>4</sup>为氢原子或甲基；在一些实施方案中，R<sup>4</sup>为氢原子；在一些实施方案中，R<sup>4</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基；在一些实施方案中，R<sup>4</sup>为甲基或乙基。

25 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐，其中R<sup>3</sup>选自氢原子、C<sub>1-6</sub>烷基、OR<sup>23</sup>和C(O)OR<sup>23</sup>，R<sup>23</sup>如通式(I)中所定义；和/或R<sup>4</sup>为氢原子；在一些实施方案中，R<sup>3</sup>选自氢原子、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、氘代C<sub>1-6</sub>烷氧基、-O-3至6元环烷基和C(O)OR<sup>23</sup>，R<sup>23</sup>为C<sub>1-8</sub>烷基；和/或R<sup>4</sup>为氢原子；在一些实施方案中，R<sup>3</sup>选自氢原子、甲基、乙基、羟基、甲氧基、环丙基、



在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐,其中  $R^{20}$  和  $R^{21}$  相同或不同,且各自独立地选自氢原子、 $C_{1-8}$  烷基、卤代  $C_{1-8}$  烷基和  $C_{1-8}$  羟烷基; 5 在一些实施方案中,  $R^{20}$  和  $R^{21}$  相同或不同,且各自独立地为氢原子或  $C_{1-8}$  烷基; 在一些实施方案中,  $R^{20}$  为氢原子,  $R^{21}$  为  $C_{1-8}$  烷基; 在一些实施方案中,  $R^{20}$  为氢原子,  $R^{21}$  为正己基。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐, 10 其中  $R^{23}$  选自氢原子、 $C_{1-8}$  烷基、氘代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-8}$  烷基和  $C_{1-8}$  羟烷基; 在一些实施方案中,  $R^{23}$  选自氢原子、 $C_{1-8}$  烷基、卤代  $C_{1-8}$  烷基和  $C_{1-8}$  羟烷基; 在一些实施方案中,  $R^{23}$  选自氢原子、 $C_{1-8}$  烷基和氘代  $C_{1-6}$  烷基; 在一些实施方案中,  $R^{23}$  选自氢原子、甲基、氘代甲基、环丙基、异丙基和正己基; 在一些实施方案中,  $R^{23}$  为  $C_{1-8}$  烷基; 在一些实施方案中,  $R^{23}$  为氢原子或甲基; 在一些实施方案中, 15  $R^{23}$  选自氢原子、甲基和氘代甲基; 在一些实施方案中,  $R^{23}$  为异丙基或正己基。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐,其中  $R^{22}$  为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基; 在一些实施方案中,  $R^{22}$  为氢原子。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐,其中  $R^5$  选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  羟烷基; 20 优选地,  $R^5$  为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基; 在一些实施方案中,  $R^5$  为氢原子;

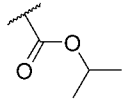
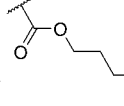
在一些实施方案中,  $R^5$  选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $OR^{23}$ 、3 至 6 元环烷基和  $C(O)OR^{23}$ ,  $R^{23}$  如通式(I)中所定义;

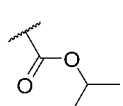
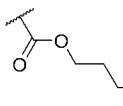
25 在一些实施方案中,  $R^5$  选自氢原子、氘原子、 $C_{1-6}$  烷基、氘代  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、氘代  $C_{1-6}$  烷氧基、3 至 6 元环烷基、-O-3 至 6 元环烷基和  $C(O)OR^{23}$ ,  $R^{23}$  为氢原子或  $C_{1-8}$  烷基; 在一些实施方案中,  $R^5$  选自氢原子、羟基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、氘代  $C_{1-6}$  烷氧基、-O-3 至 6 元环烷基和  $C(O)OR^{23}$ ,  $R^{23}$  为  $C_{1-8}$  烷基; 在一些实施方案中,  $R^5$  选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、氘代  $C_{1-6}$  烷氧基、-O-3 30 至 6 元环烷基和  $C(O)OR^{23}$ ,  $R^{23}$  为  $C_{1-8}$  烷基; 在一些实施方案中,  $R^5$  为羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基;

在一些实施方案中,  $R^5$  选自氢原子、氘原子、甲基、氘代甲基、羟基、甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、-O-环丙基、

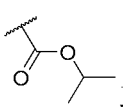
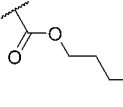
和

在一些实施方案

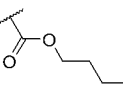
中, R<sup>5</sup>选自氢原子、甲基、羟基、甲氧基、OCD<sub>3</sub>、和; 在一些实施方案中, R<sup>5</sup>选自氢原子、甲基、羟基、甲氧基、氘代甲氧基、-O-环丙基、

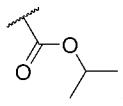
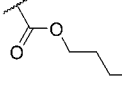
和; 在一些实施方案中, R<sup>5</sup>为羟基或甲氧基;

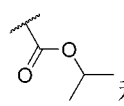
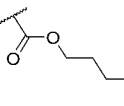
5 在一些实施方案中, R<sup>5</sup>为甲基; 在一些实施方案中, R<sup>5</sup>为氘代甲基; 在一些实施方案中, R<sup>5</sup>为羟基; 在一些实施方案中, R<sup>5</sup>为甲氧基; 在一些实施方案中, R<sup>5</sup>为氘代甲氧基; 在一些实施方案中, R<sup>5</sup>为 OCD<sub>3</sub>; 在一些实施方案中, R<sup>5</sup>为环

丙基或-O-环丙基; 在一些实施方案中, R<sup>5</sup>为或; 在一些实施方案中, R<sup>5</sup>选自氢原子、甲基、羟基、甲氧基、氘代甲氧基和-O-环丙基; 在一些实施方案中, R<sup>5</sup>选自氢原子、甲基、羟基和甲氧基。

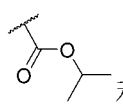
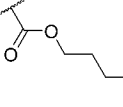
10 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(IV)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R<sup>3</sup>和 R<sup>4</sup>均为氢原子, R<sup>5</sup>选自氢原子、氘原子、甲基、氘代甲基、羟基、甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、

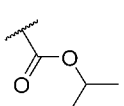
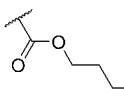
-O-环丙基、和; 或 R<sup>5</sup>为氢原子, R<sup>4</sup>为氢原子, R<sup>3</sup>选自氢原

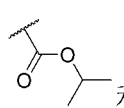
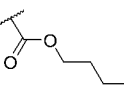
15 子、甲基、乙基、羟基、甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、和; 在一些实施方案中, R<sup>3</sup>和 R<sup>4</sup>均为氢原子, R<sup>5</sup>选自氢原子、氘原子、甲基、氘代甲

基、羟基、甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、-O-环丙基、和。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、(II)、(II')、(IV)、(VI)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R<sup>3a</sup>和 R<sup>4</sup>均为氢原子, R<sup>5</sup>选自氢原子、氘原子、甲基、

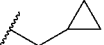
20 氘代甲基、羟基、甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、-O-环丙基、和; 或 R<sup>5</sup>为氢原子, R<sup>4</sup>为氢原子, R<sup>3a</sup>选自氢原子、甲基、乙基、羟基、甲氧基、氘

代甲氧基、环丙基、和; 在一些实施方案中, R<sup>3a</sup>和 R<sup>4</sup>均为氢原子, R<sup>5</sup>选自氢原子、氘原子、甲基、氘代甲基、羟基、甲氧基、氘代甲氧基、

环丙基、-O-环丙基、和。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R<sup>6</sup> 选自氢原子、C<sub>1-6</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 羟烷基; 优选地, R<sup>6</sup> 为氢原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基; 进一步优选地, R<sup>6</sup> 为 C<sub>1-6</sub> 烷基; 最优选地, R<sup>6</sup> 为 CH<sub>3</sub>;

在一些实施方案中, R<sup>6</sup> 选自氢原子、C<sub>1-6</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羟烷基、3 至 6 元环烷基和 3 至 6 元环烷基 C<sub>1-6</sub> 烷基; 在一些实施方案中, R<sup>6</sup> 选自 C<sub>1-6</sub> 烷基、3 至 6 元环烷基和 3 至 6 元环烷基 C<sub>1-6</sub> 烷基; 在一些实施方案中, R<sup>6</sup> 为 C<sub>1-6</sub> 烷基或 3 至 6 元环烷基 C<sub>1-6</sub> 烷基; 在一些实施方案中,

R<sup>6</sup> 为 CH<sub>3</sub> 或 ; 在一些实施方案中, R<sup>6</sup> 为氢原子;

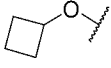
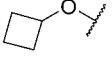
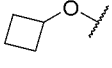
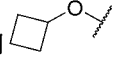
在一些实施方案中, R<sup>6</sup> 选自氢原子、C<sub>1-6</sub> 烷基、氘代 C<sub>1-6</sub> 烷基和 3 至 6 元环烷基; 在一些实施方案中, R<sup>6</sup> 选自氢原子、甲基、氘代甲基和环丙基; 在一些实施方案中, R<sup>6</sup> 选自氢原子、甲基和氘代甲基; 在一些实施方案中, R<sup>6</sup> 为氢原子或甲基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、C<sub>1-6</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 羟烷基; 优选地, R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 各自独立地为氢原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基; 进一步优选地, R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 各自独立地为 C<sub>1-6</sub> 烷基; 最优选地, R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 均为 CH<sub>3</sub>; 在一些实施方案中, R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 相同或不同, 且各自独立地为 C<sub>1-6</sub> 烷基或氨基; 在一些实施方案中, R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 相同或不同, 且各自独立地为甲基或氨基; 在一些实施方案中, R<sup>7</sup> 为甲基, R<sup>8</sup> 为氨基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R<sup>01</sup> 各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、-NH 烷基、-N(烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羟烷基、3 至 6 元环烷基和 3 至 6 元杂环基; 在一些实施方案中, R<sup>01</sup> 各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氧代基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基和 C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基; 在一些实施方案中, R<sup>01</sup> 各自独立地选自卤素、羟基、氧代基、C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基; 在一些实施方案中, R<sup>01</sup> 为氘原子。

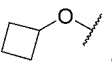
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 R<sup>X1</sup> 选自氢原子、卤素、羟基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、3 至 6 元环烷基、4 至 7 元杂环基、3 至 6 元环烷基氧基和 4 至 7 元杂环基氧基, 所述的 3 至 6 元环烷基、4 至 7 元杂环基、3 至 6 元环烷基氧基和 4 至 7 元杂环基氧基各自独立地任选被 1 个或多个 R<sup>03</sup> 所取代, R<sup>03</sup>

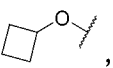
各自独立地选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和卤代C<sub>1-6</sub>烷基；优选地，R<sup>X1</sup>选自羟基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基；进一步优选地，R<sup>X1</sup>为C<sub>1-6</sub>烷氧基；最优选地，R<sup>X1</sup>为甲氧基；

5 在一些实施方案中，R<sup>X1</sup>选自羟基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和3至6元环烷基氧基；在一些实施方案中，R<sup>X1</sup>选自羟基、甲氧基和；在一些实施方案中，R<sup>X1</sup>为羟基；  
 在一些实施方案中，R<sup>X1</sup>为；在一些实施方案中，R<sup>X1</sup>选自羟基、甲氧基、  
 氘代甲氧基和；在一些实施方案中，R<sup>X1</sup>选自羟基、甲氧基、OCD<sub>3</sub>和；  
 在一些实施方案中，R<sup>X1</sup>为氘代甲氧基；在一些实施方案中，R<sup>X1</sup>为OCD<sub>3</sub>。

10 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐，其中R<sup>X2</sup>选自氢原子、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、3至6元环烷基和4至7元杂环基；优选地，R<sup>X2</sup>选自氢原子、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和卤代C<sub>1-6</sub>烷基；进一步优选地，R<sup>X2</sup>为卤素；最优选地，R<sup>X2</sup>为氟原子。

15 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐，其中R<sup>X3</sup>选自氢原子、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、3至6元环烷基和4至7元杂环基；优选地，R<sup>X3</sup>选自氢原子、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和卤代C<sub>1-6</sub>烷基；进一步优选地，R<sup>X3</sup>为卤素；最优选地，  
 20 R<sup>X3</sup>为氟原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐，其中R<sup>X1</sup>、R<sup>X2</sup>和R<sup>X3</sup>相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基、3至6元  
 25 环烷基氧基和3至6元杂环基氧基；在一些实施方案中，R<sup>X1</sup>、R<sup>X2</sup>和R<sup>X3</sup>相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和3至6元环烷基氧基；在一些实施方案中，R<sup>X1</sup>、R<sup>X2</sup>和R<sup>X3</sup>相同或不同，且各自独立地选自F、羟基、甲氧基和  
.

30 在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐，其中R<sup>X1</sup>选自羟基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和3至6元环烷基氧基，和/或R<sup>X2</sup>为卤素，和/或R<sup>X3</sup>为卤素；在一些实施方案中，R<sup>X1</sup>选自羟基、甲氧基和,  
 和/或R<sup>X2</sup>为F，和/或R<sup>X3</sup>为F。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $R^{X4}$  和  $R^{X5}$  各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基和卤代  $C_{1-6}$  烷氧基；优选地， $R^{X4}$  和  $R^{X5}$  均为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $R^{7a}$  和  $R^{8a}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基和卤素；在一些实施方案中， $R^{7a}$  和  $R^{8a}$  相同或不同，且各自独立地为氢原子或 F。

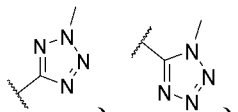

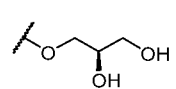
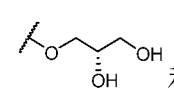
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐，其中 n 选自 0、1、2 和 3；优选地，n 为 0 或 1，进一步优选地，n 为 0。

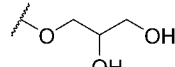
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐，其中 s 选自 0、1、2 和 3；优选地，s 为 0 或 1，进一步优选地，s 为 0。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)或(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中 r 选自 0、1 和 2；优选地，r 为 1；在一些实施方案中，r 为 2。

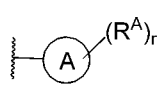
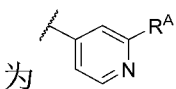
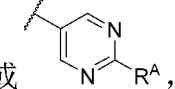
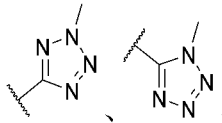

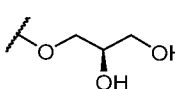
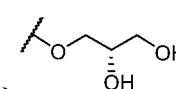
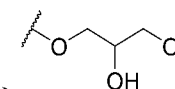



在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)所示的化合物或其可药用的盐，v 为 1 或 2；优选地，v 为 2。

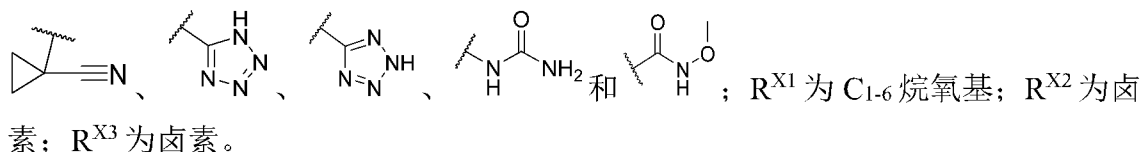
在本公开一些实施方案中，所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中， $R^a$  和  $R^b$  不同，且各自独立地为  $C_{1-6}$  烷基或卤代  $C_{1-6}$  烷基； $R^c$  和  $R^d$  不同，且各自独立地为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基；X 为 O； $R'$  为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基；环 A 为吡啶

基或嘧啶基； $R^A$  选自氨基、、、、 和

； $R^{X1}$  为  $C_{1-6}$  烷氧基； $R^{X2}$  为卤素； $R^{X3}$  为卤素；且 r 为 1。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中， $R^a$  为  $C_{1-6}$  烷基， $R^b$  为卤代  $C_{1-6}$  烷基， $R^c$  为氢原子，且  $R^d$  为  $C_{1-6}$  烷基， $R'$  为氢

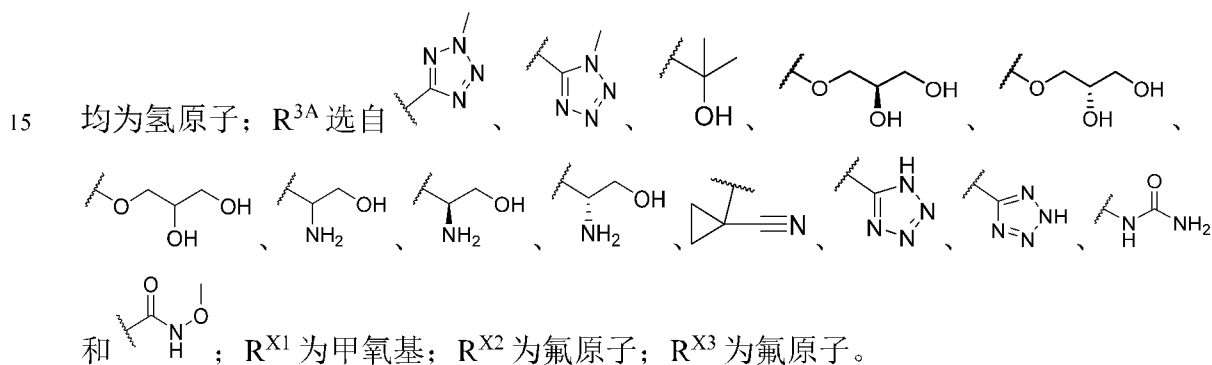
原子，X 为 O； 为  或 ， $R^A$  选自氨基、、、、、、、、、



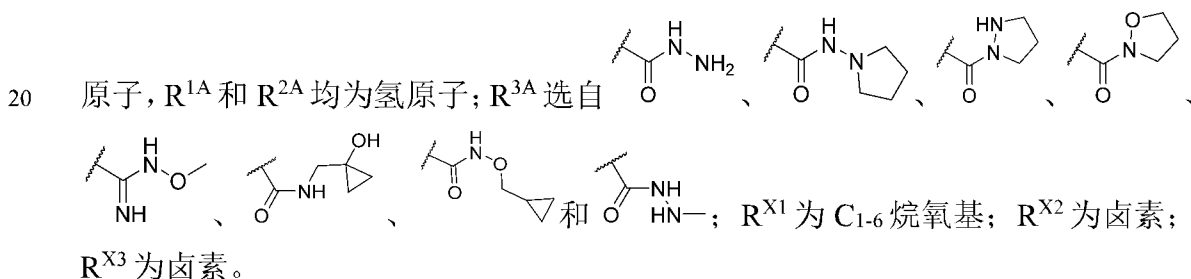
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(II')所示的化合物或其可药用的盐, 其中,  $R^a$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $R^b$  为卤代  $C_{1-6}$  烷基,  $R^c$  为氢原子, 且  $R^d$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $R'$  为氢原子, X 为 O; 环 A 为吡啶基或嘧啶基; r-1 为 0;  $R^5$  为氢原子;  $R^{3a}$  选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  烷氧基;  $R^4$  为氢原子或甲基;  $R^{X1}$  为  $C_{1-6}$  烷氧基;  $R^{X2}$  为卤素;  $R^{X3}$  为卤素。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,  $R^a$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $R^b$  为卤代  $C_{1-6}$  烷基,  $R^c$  为氢原子, 且  $R^d$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $R'$  为氢原子, X 为 O; 环 A 为吡啶基或嘧啶基; r-1 为 0;  $R^5$  为氢原子;  $R^3$  选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基和 3 至 6 元环烷基;  $R^4$  为氢原子或甲基;  $R^{X1}$  为  $C_{1-6}$  烷氧基;  $R^{X2}$  为卤素;  $R^{X3}$  为卤素。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,  $R^a$  为  $CH_3$ ,  $R^b$  为  $CF_3$ ,  $R^c$  为氢原子, 且  $R^d$  为  $CH_3$ ,  $R'$  为氢原子,  $R^{1A}$  和  $R^{2A}$



在本公开一些实施方案中, 所述的通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,  $R^a$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $R^b$  为卤代  $C_{1-6}$  烷基,  $R^c$  为氢原子, 且  $R^d$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $R'$  为氢

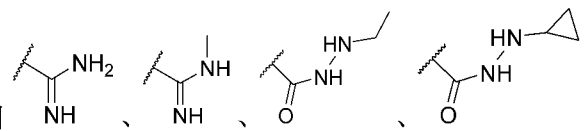
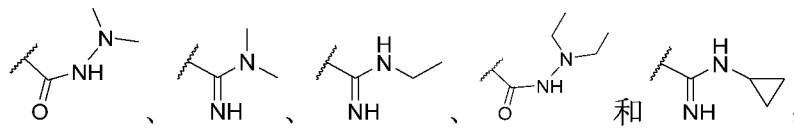
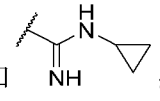


在本公开一些实施方案中, 所述的通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,  $R^a$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $R^b$  为卤代  $C_{1-6}$  烷基,  $R^c$  为氢原子, 且  $R^d$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $R'$  为氢原子,  $R^{1A}$  和  $R^{2A}$  均为氢原子;  $R^{3A}$  为  $-C(O)NR^5-NR^3R^4$  或  $-C(=NR^5)NR^3-OR^6$ ,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  相同或不同, 且各自独立地为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基;  $R^{X1}$  为  $C_{1-6}$  烷氧基;  $R^{X2}$  为卤素;  $R^{X3}$  为卤素。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其

中,  $R^a$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $R^b$  为卤代  $C_{1-6}$  烷基,  $R^c$  为氢原子, 且  $R^d$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $R'$  为氢原子,  $R^{1A}$  和  $R^{2A}$  均为氢原子;  $R^{3A}$  为  $-C(=NR^5)NR^3R^4$ ,  $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基和 3 至 6 元环烷基;  $R^{X1}$  为  $C_{1-6}$  烷氧基;  $R^{X2}$  为卤素;  $R^{X3}$  为卤素。

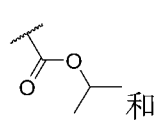
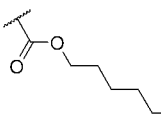
5 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,  $R^a$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $R^b$  为卤代  $C_{1-6}$  烷基,  $R^c$  为氢原子, 且  $R^d$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $R'$  为氢

原子,  $R^{1A}$  和  $R^{2A}$  均为氢原子;  $R^{3A}$  选自 、和 ;  $R^{X1}$  为  $C_{1-6}$  烷氧基;  $R^{X2}$  为卤素;  $R^{X3}$  为卤素。

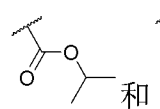
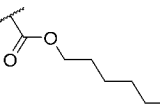
10 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,  $R^a$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $R^b$  为卤代  $C_{1-6}$  烷基,  $R^c$  为氢原子, 且  $R^d$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $R'$  为氢原子,  $R^{1A}$  和  $R^{2A}$  均为氢原子;  $R^5$  为氢原子;  $R^{3a}$  选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  烷氧基;  $R^4$  为氢原子或甲基;  $R^{X1}$  为  $C_{1-6}$  烷氧基;  $R^{X2}$  为卤素;  $R^{X3}$  为卤素。

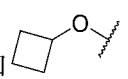
15 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(VII)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,  $R^a$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $R^b$  为卤代  $C_{1-6}$  烷基,  $R^c$  为氢原子, 且  $R^d$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $R'$  为氢原子,  $R^{1A}$  和  $R^{2A}$  均为氢原子;  $R^5$  为氢原子;  $R^3$  选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基和 3 至 6 元环烷基;  $R^4$  为氢原子或甲基;  $R^{X1}$  为  $C_{1-6}$  烷氧基;  $R^{X2}$  为卤素;  $R^{X3}$  为卤素。

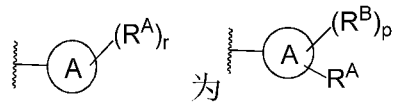
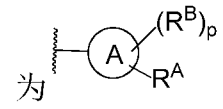
20 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(VI')所示的化合物或其可药用的盐, 其中,  $R^a$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $R^b$  为卤代  $C_{1-6}$  烷基,  $R^c$  为氢原子, 且  $R^d$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $R'$  为氢原子,  $R^{X1}$  为  $C_{1-6}$  烷氧基;  $R^{X2}$  为卤素;  $R^{X3}$  为卤素;  $R^{1A}$  和  $R^{2A}$  均为氢原子;  $Q$  选自  $CR^{5A}$ 、 $N$  和  $N^+-O^-$ ;  $R^{5A}$  为卤素;  $R^3$  选自氢原子、甲基、乙基、甲氧基、环

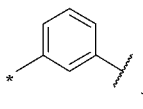
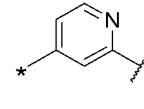
丙基、和 ;  $R^4$  为氢原子或甲基;  $R^5$  为氢原子。

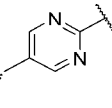
25 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(VIII)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,  $X$  为  $O$ ;  $R^a$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $R^b$  为卤代  $C_{1-6}$  烷基,  $R^c$  为氢原子, 且  $R^d$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $R'$  为氢原子,  $R^{X1}$  为  $C_{1-6}$  烷氧基;  $R^{X2}$  为卤素;  $R^{X3}$  为卤素;  $R^{1A}$  和  $R^{2A}$  均为氢原子;  $Q$  选自  $CR^{5A}$ 、 $N$  和  $N^+-O^-$ ;  $R^{5A}$  为卤素;  $R^3$  选自氢原子、甲基、乙基、甲

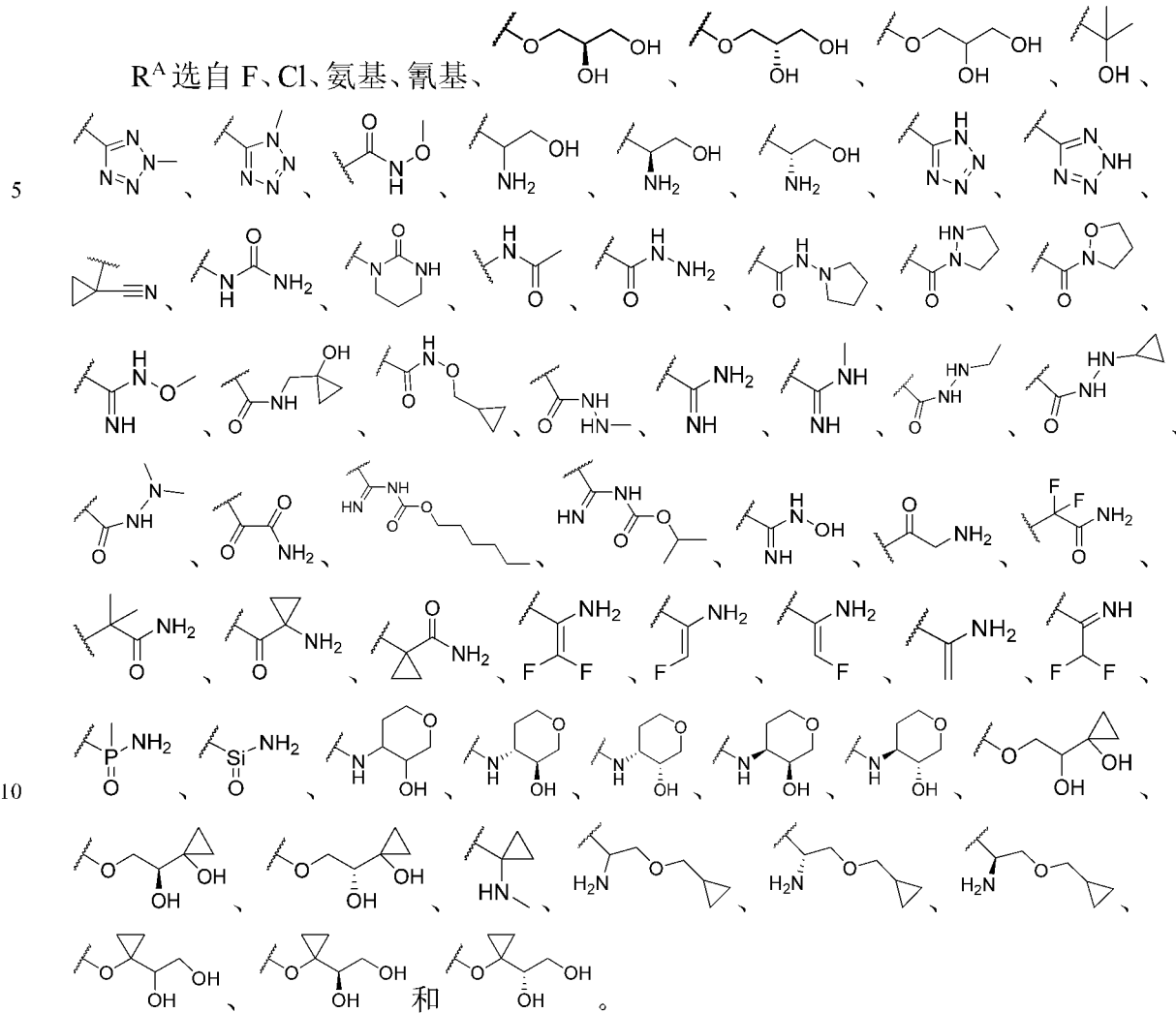
氧基、环丙基、和 ;  $R^4$  为氢原子或甲基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,  $R^a$  为  $CH_3$ ,  $R^b$  为  $CF_3$ ,  $R^c$  为氢原子,  $R^d$  为  $CH_3$ ;  $R^{X1}$  选自羟基、甲氧基和 ,


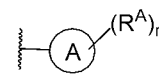
$R^{X2}$  为 F,  $R^{X3}$  为 F; X 为 O,  $R'$  为氢原子;  为  , 各个  $R^B$

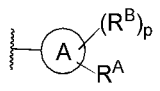
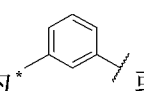
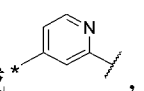
相同或不同, 且各自独立地为卤素, p 为 0 或 1; 环 A 选自  、 

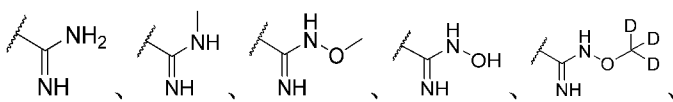
和  , 其中\*端与-NR'连接, ~~~端与  $R^A$  连接;

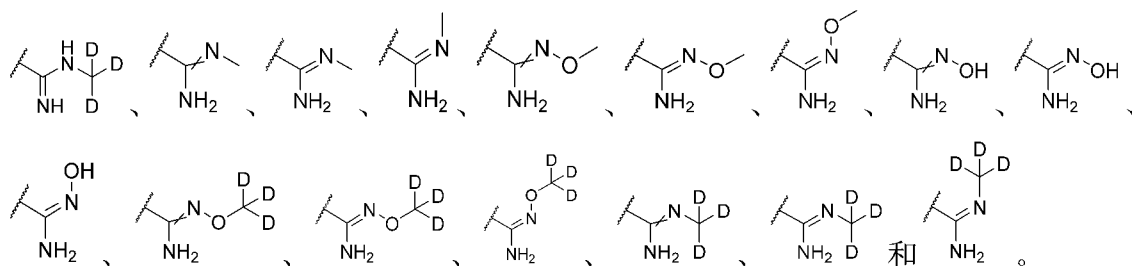


在本公开一些实施方案中, 所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,  $R^a$  为  $CH_3$ ,  $R^b$  为  $CF_3$ ,  $R^c$  为氢原子,  $R^d$  为  $CH_3$ ;  $R^{X1}$  选自羟基、甲氧基、氘

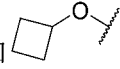
15 代甲氧基和  ,  $R^{X2}$  为 F,  $R^{X3}$  为 F; X 为 O,  $R'$  为氢原子;  为

 ,  $R^B$  为 F, p 为 0 或 1; 环 A 为  或  , 其中\*端与-NR'连接, ~~~端与  $R^A$  连接;  $R^A$  选自

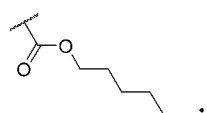




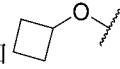
在本公开一些实施方案中，所述的通式(VI')所示的化合物或其可药用的盐，

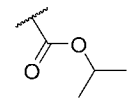
其中， $R^a$ 为 $CH_3$ ， $R^b$ 为 $CF_3$ ， $R^c$ 为氢原子， $R^d$ 为 $CH_3$ ； $R^{X1}$ 选自羟基、甲氧基和 ，  
 5  $R^{X2}$ 为F， $R^{X3}$ 为F； $R'$ 为氢原子； $R^{1A}$ 和 $R^{2A}$ 均为氢原子；Q选自 $CR^{5A}$ 、N和 $N^+-O^-$ ；

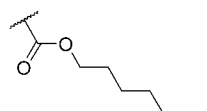
$R^{5A}$ 为卤素； $R^3$ 选自氢原子、甲基、乙基、羟基、甲氧基、环丙基、  和

； $R^4$ 为氢原子或甲基； $R^5$ 为氢原子。

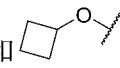
在本公开一些实施方案中，所述的通式(VI')所示的化合物或其可药用的盐，其中， $R^a$ 为 $CH_3$ ， $R^b$ 为 $CF_3$ ， $R^c$ 为氢原子， $R^d$ 为 $CH_3$ ； $R^{X1}$ 选自羟基、甲氧基、

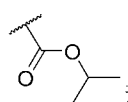
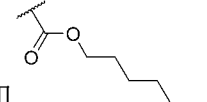
10 氘代甲氧基和 ， $R^{X2}$ 为F， $R^{X3}$ 为F； $R'$ 为氢原子； $R^{1A}$ 和 $R^{2A}$ 均为氢原子；Q为N或 $CR^{5A}$ ； $R^{5A}$ 为F； $R^3$ 为氢原子， $R^4$ 为氢原子； $R^5$ 选自氢原子、氘原子、

甲基、氘代甲基、羟基、甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、-O-环丙基、  和

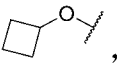
。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(VI')所示的化合物或其可药用的盐，

15 其中， $R^a$ 为 $CH_3$ ， $R^b$ 为 $CF_3$ ， $R^c$ 为氢原子， $R^d$ 为 $CH_3$ ； $R^{X1}$ 选自羟基、甲氧基和 ， $R^{X2}$ 为F， $R^{X3}$ 为F； $R'$ 为氢原子； $R^{1A}$ 和 $R^{2A}$ 均为氢原子；Q选自 $CR^{5A}$ 、N和 $N^+-O^-$ ； $R^{5A}$ 为F； $R^3$ 为氢原子， $R^4$ 为氢原子； $R^5$ 选自氢原子、甲基、羟基、甲氧基、氘

代甲氧基、-O-环丙基、  和 。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其

20 中， $R^a$ 为 $CH_3$ ， $R^b$ 为 $CF_3$ ， $R^c$ 为氢原子， $R^d$ 为 $CH_3$ ； $R^{X1}$ 选自羟基、甲氧基和 ，

$R^{X2}$ 为F， $R^{X3}$ 为F； $R'$ 为氢原子； $R^{1A}$ 和 $R^{2A}$ 均为氢原子； $R^{3A}$ 为 。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其

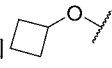


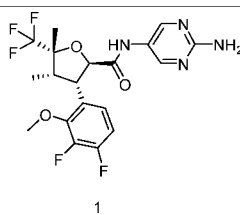
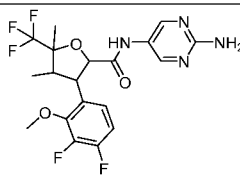
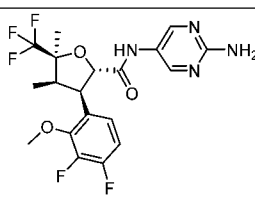
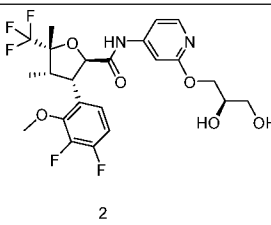
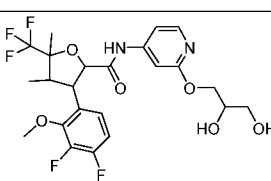
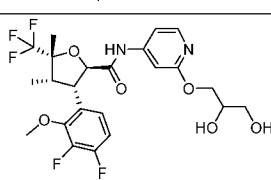
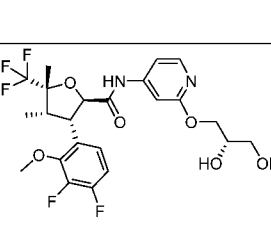
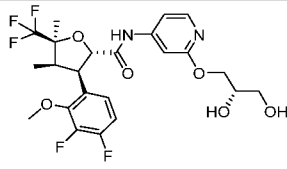
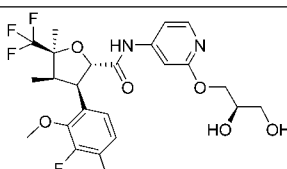
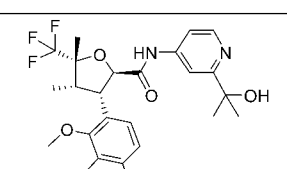
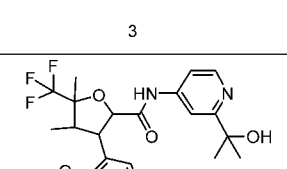
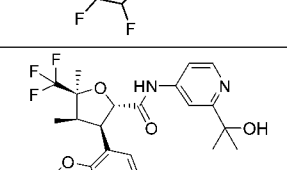
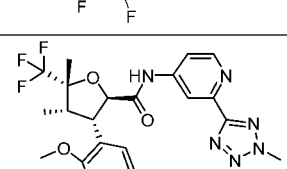
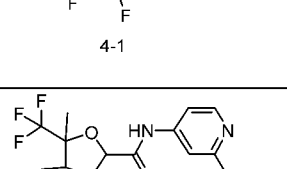
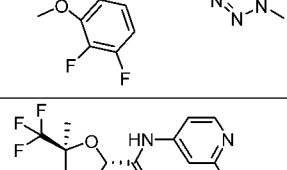
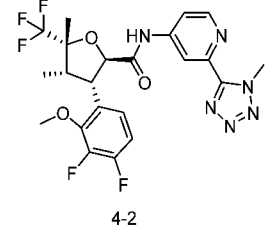
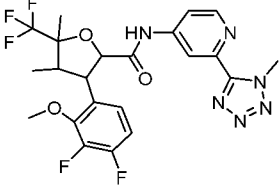
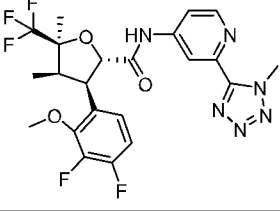
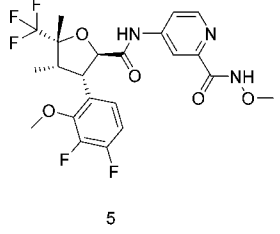
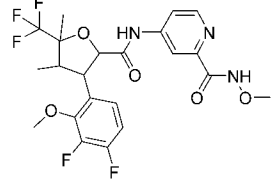
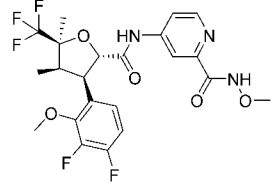
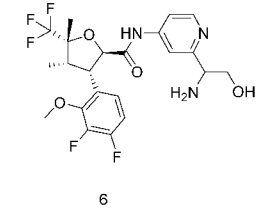
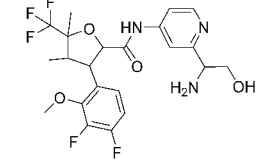
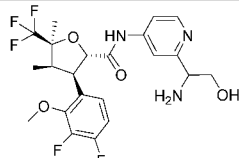
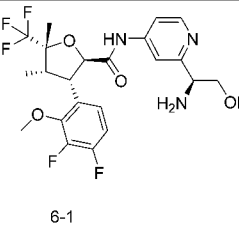
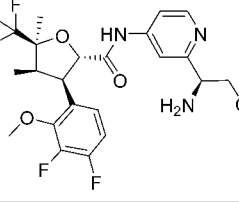
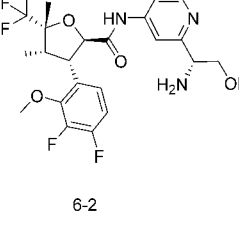
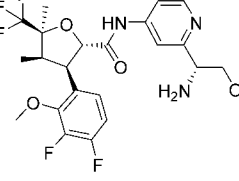
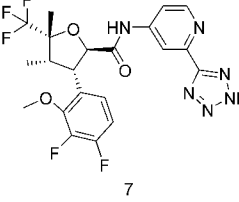
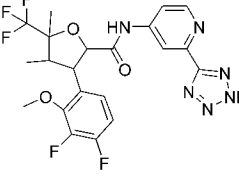
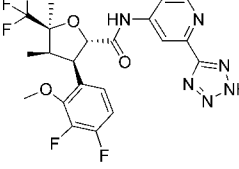
中,  $R^a$  为  $CH_3$ ,  $R^b$  为  $CF_3$ ,  $R^c$  为氢原子,  $R^d$  为  $CH_3$ ;  $R^{X1}$  选自羟基、甲氧基和 ,  $R^{X2}$  为 F,  $R^{X3}$  为 F;  $R'$  为氢原子;  $R^{1A}$  和  $R^{2A}$  均为氢原子;  $R^A$  为  或 .

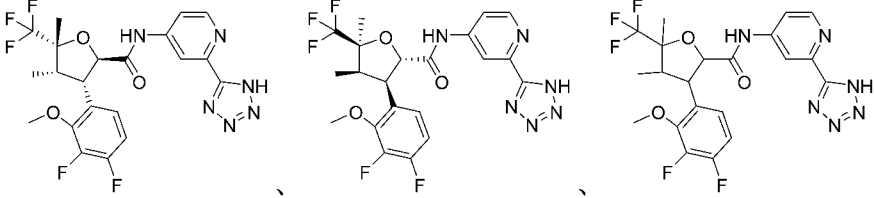
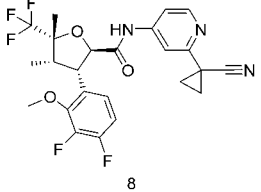
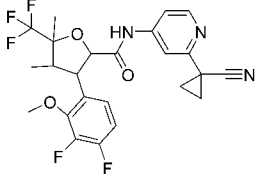
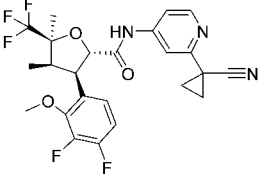
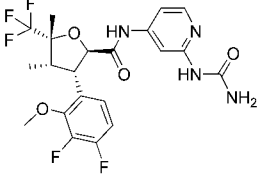
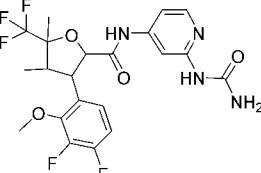
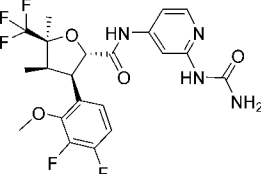
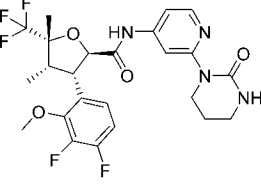
表 A 本公开的典型化合物包括但不限于:

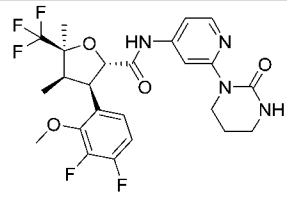
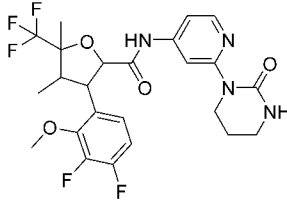
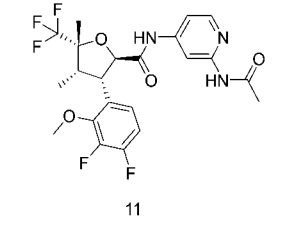
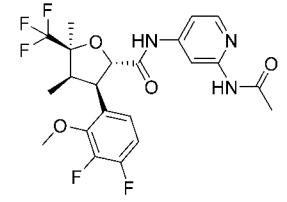
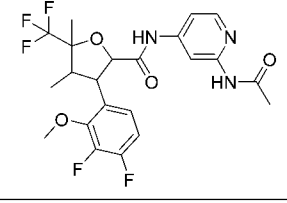
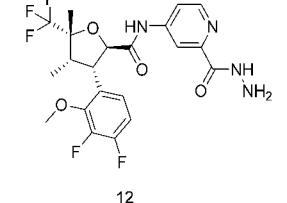
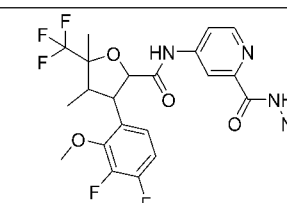
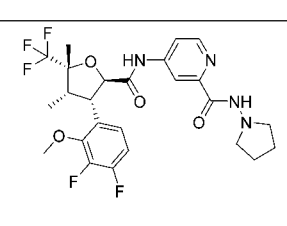
化合物编号	化合物结构	命名
1		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-氨基嘧啶-5-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>1</b>
		<i>N</i> -(2-氨基嘧啶-5-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-氨基嘧啶-5-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
2		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(( <i>R</i> )-2,3-二羟基丙氧基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>2</b>
		3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(2,3-二羟基丙氧基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(2,3-二羟基丙氧基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(( <i>S</i> )-2,3-二羟基丙氧基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺

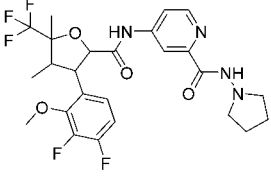
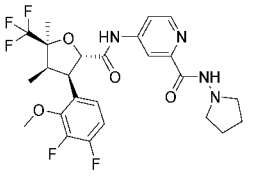
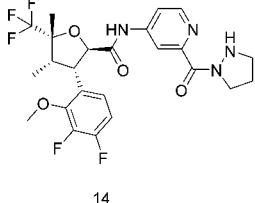
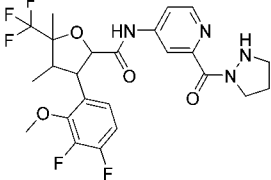
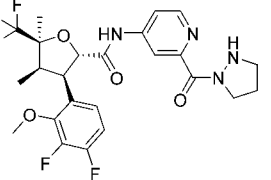
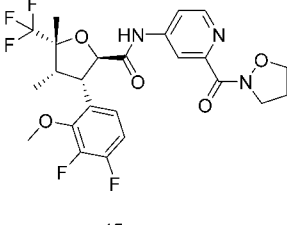
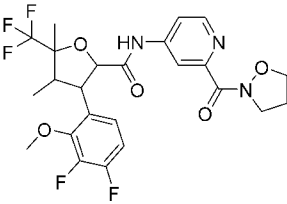
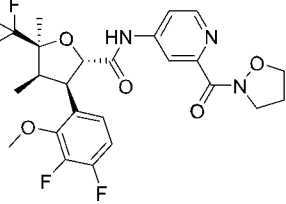
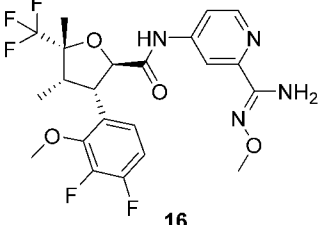
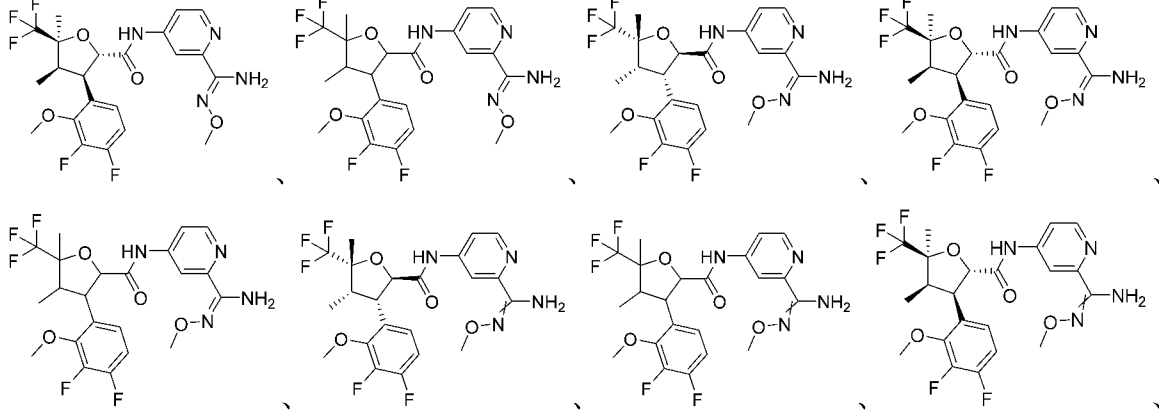
		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(( <i>S</i> )-2,3-二羟基丙氧基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(( <i>R</i> )-2,3-二羟基丙氧基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
<b>3</b>	 3	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(2-羟基丙-2-基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>3</b>
		3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(2-羟基丙-2-基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(2-羟基丙-2-基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
<b>4-1</b>	 4-1	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基- <i>N</i> -(2-(2-甲基-2 <i>H</i> -四唑-5-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>4-1</b>
		3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基- <i>N</i> -(2-(2-甲基-2 <i>H</i> -四唑-5-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基- <i>N</i> -(2-(2-甲基-2 <i>H</i> -四唑-5-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺

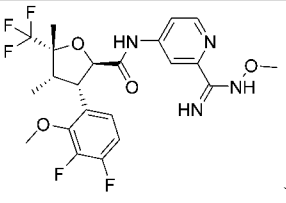
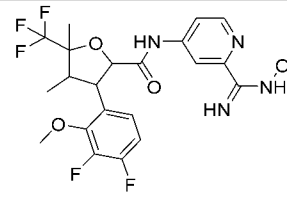
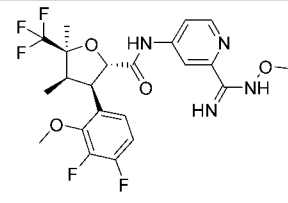
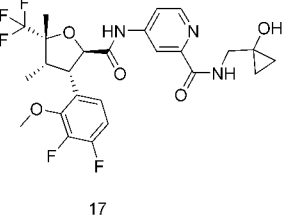
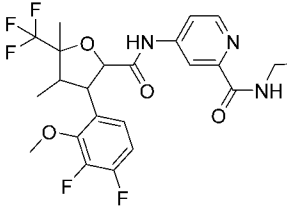
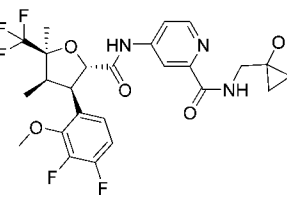
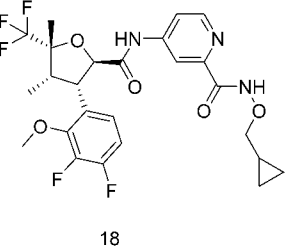
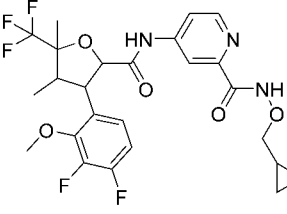
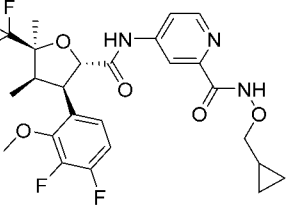
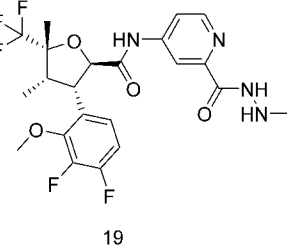
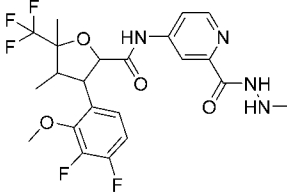
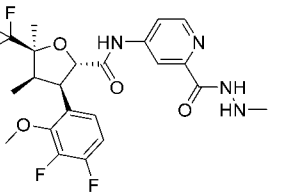
4-2	 <p style="text-align: center;">4-2</p>	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基- <i>N</i> -(2-(1-甲基-1 <i>H</i> -四唑-5-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢咪喃-2-甲酰胺 <b>4-2</b>
		3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基- <i>N</i> -(2-(1-甲基-1 <i>H</i> -四唑-5-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢咪喃-2-甲酰胺
		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基- <i>N</i> -(2-(1-甲基-1 <i>H</i> -四唑-5-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢咪喃-2-甲酰胺
5	 <p style="text-align: center;">5</p>	4-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢咪喃-2-甲酰胺)- <i>N</i> -甲氧基吡啶甲酰胺 <b>5</b>
		4-(3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢咪喃-2-甲酰胺)- <i>N</i> -甲氧基吡啶甲酰胺
		4-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢咪喃-2-甲酰胺)- <i>N</i> -甲氧基吡啶甲酰胺
6	 <p style="text-align: center;">6</p>	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-(1-氨基-2-羟乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢咪喃-2-甲酰胺 <b>6</b>
		<i>N</i> -(2-(1-氨基-2-羟乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢咪喃-2-甲酰胺

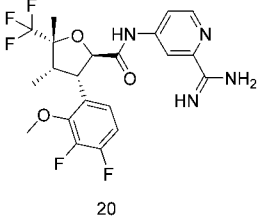
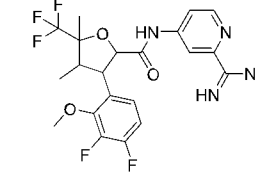
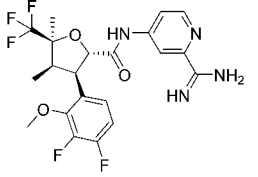
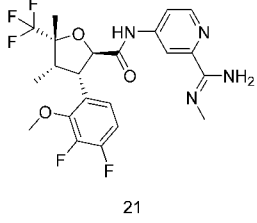
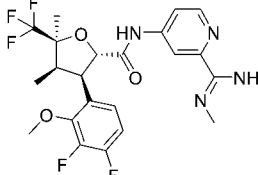
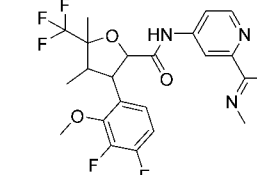
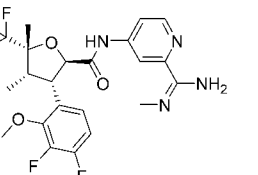
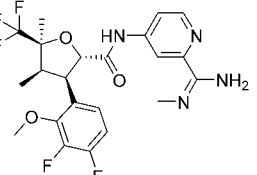
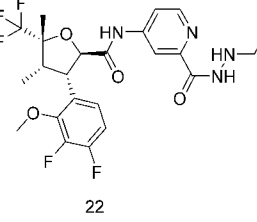
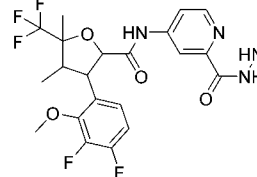
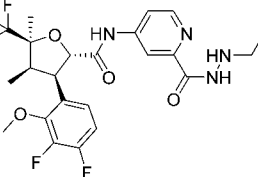
		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-(1-氨基-2-羟乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
6-1		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-(( <i>S</i> )-1-氨基-2-羟乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>6-1</b>
		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-(( <i>S</i> )-1-氨基-2-羟乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
6-2		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-(( <i>R</i> )-1-氨基-2-羟乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>6-2</b>
		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-(( <i>R</i> )-1-氨基-2-羟乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
7		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-(2 <i>H</i> -四唑-5-基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>7</b>
		<i>N</i> -(2-(2 <i>H</i> -四唑-5-基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-(2 <i>H</i> -四唑-5-基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺

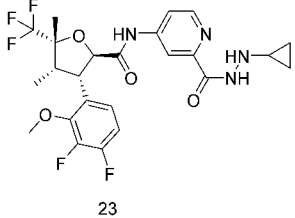
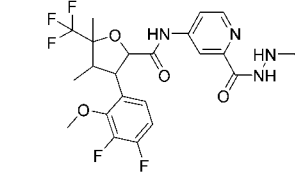
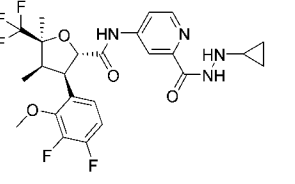
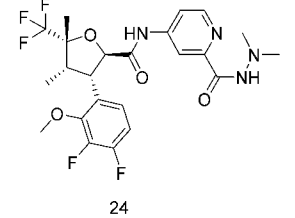
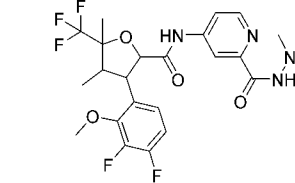
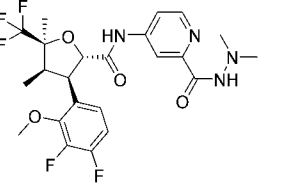
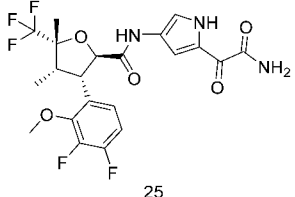
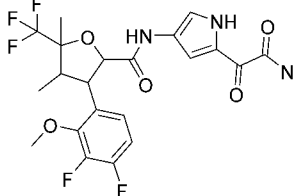
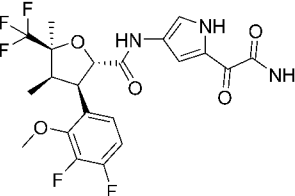
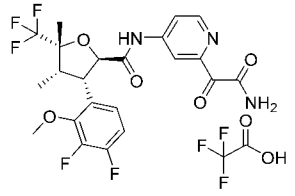
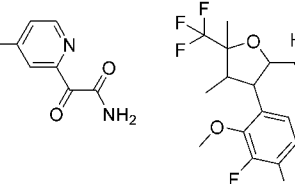
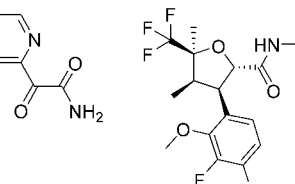
		
8		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-(1-氰基环丙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>8</b>
		<i>N</i> -(2-(1-氰基环丙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-(1-氰基环丙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
9		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)- <i>N</i> -(2-脲基吡啶-4-基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>9</b>
		3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)- <i>N</i> -(2-脲基吡啶-4-基)四氢呋喃-2-甲酰胺
		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)- <i>N</i> -(2-脲基吡啶-4-基)四氢呋喃-2-甲酰胺
10		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基- <i>N</i> -(2-(2-氧代四氢嘧啶-1(2 <i>H</i> )-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>10</b>

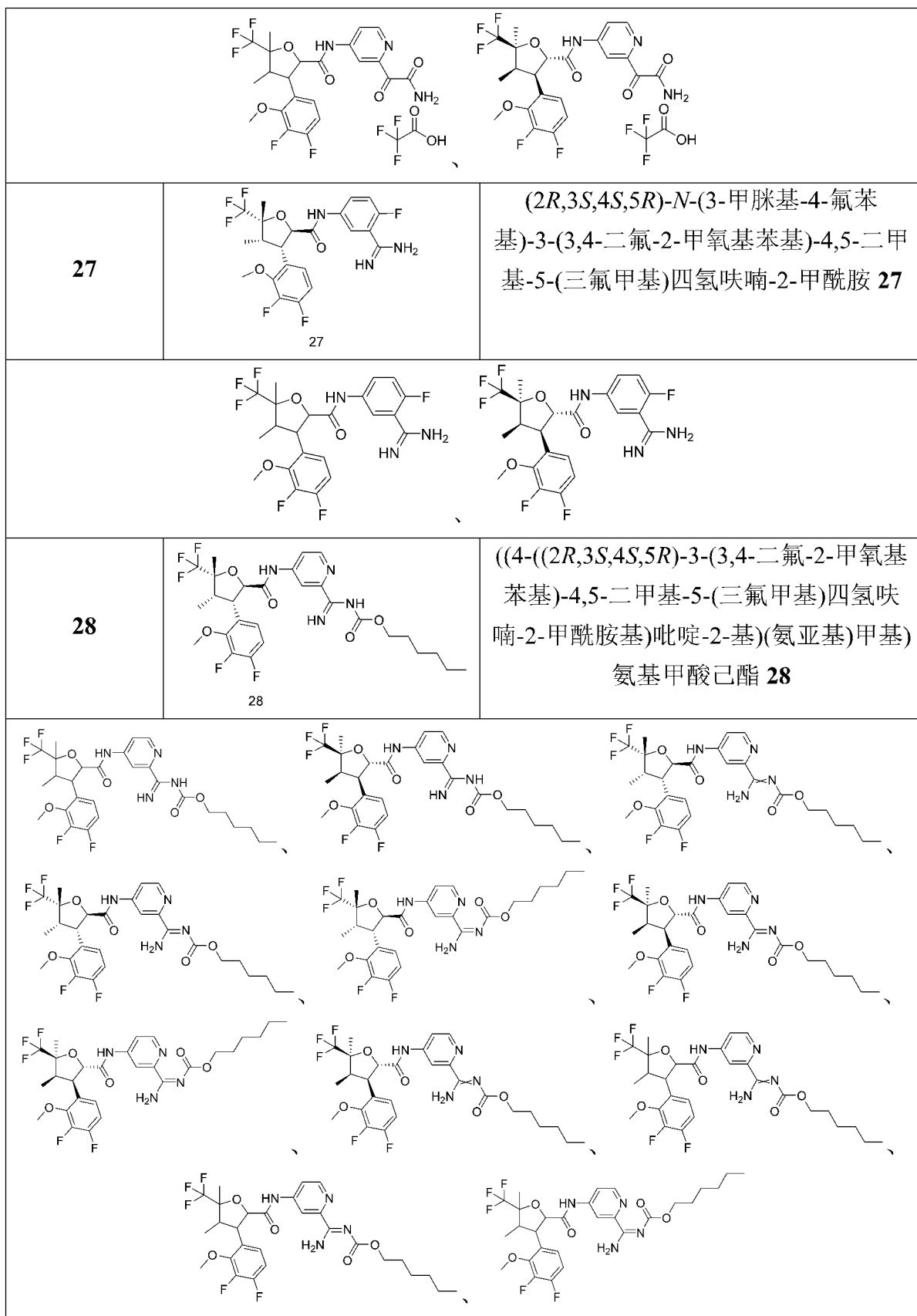
		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基- <i>N</i> -(2-(2-氧代四氢嘧啶-1(2 <i>H</i> )-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
		3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基- <i>N</i> -(2-(2-氧代四氢嘧啶-1(2 <i>H</i> )-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
<b>11</b>		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>11</b>
		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
		<i>N</i> -(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
<b>12</b>		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(肼基羰基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>12</b>
		
<b>13</b>		4-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺)- <i>N</i> -(吡咯烷-1-基)吡啶甲酰胺 <b>13</b>

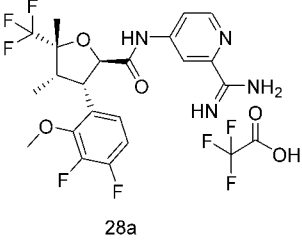
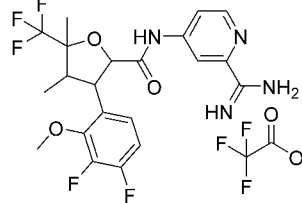
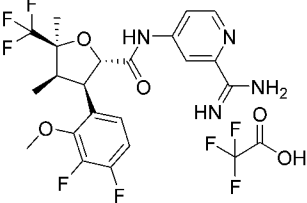
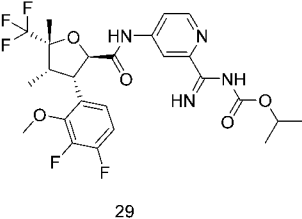
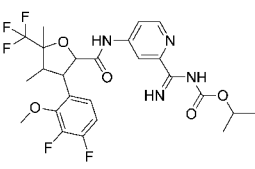
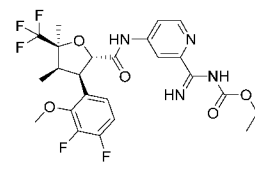
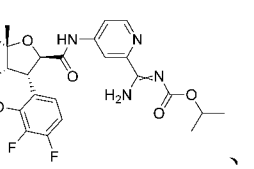
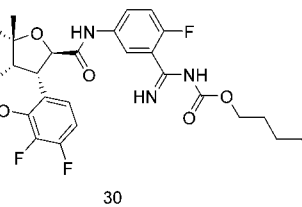
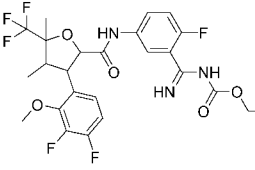
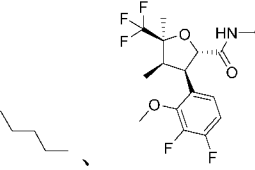
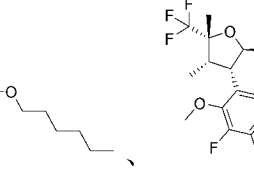
		
<p><b>14</b></p>	 <p>14</p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-<i>N</i>-(2-(吡啶烷-1-羰基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>14</b></p>
		
<p><b>15</b></p>	 <p>15</p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-<i>N</i>-(2-(异噁唑烷-2-羰基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>15</b></p>
		
<p><b>16</b></p>	 <p>16</p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-<i>N</i>-(2-((<i>Z</i>)-(N'-甲氧基甲脒基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>16</b></p>
		

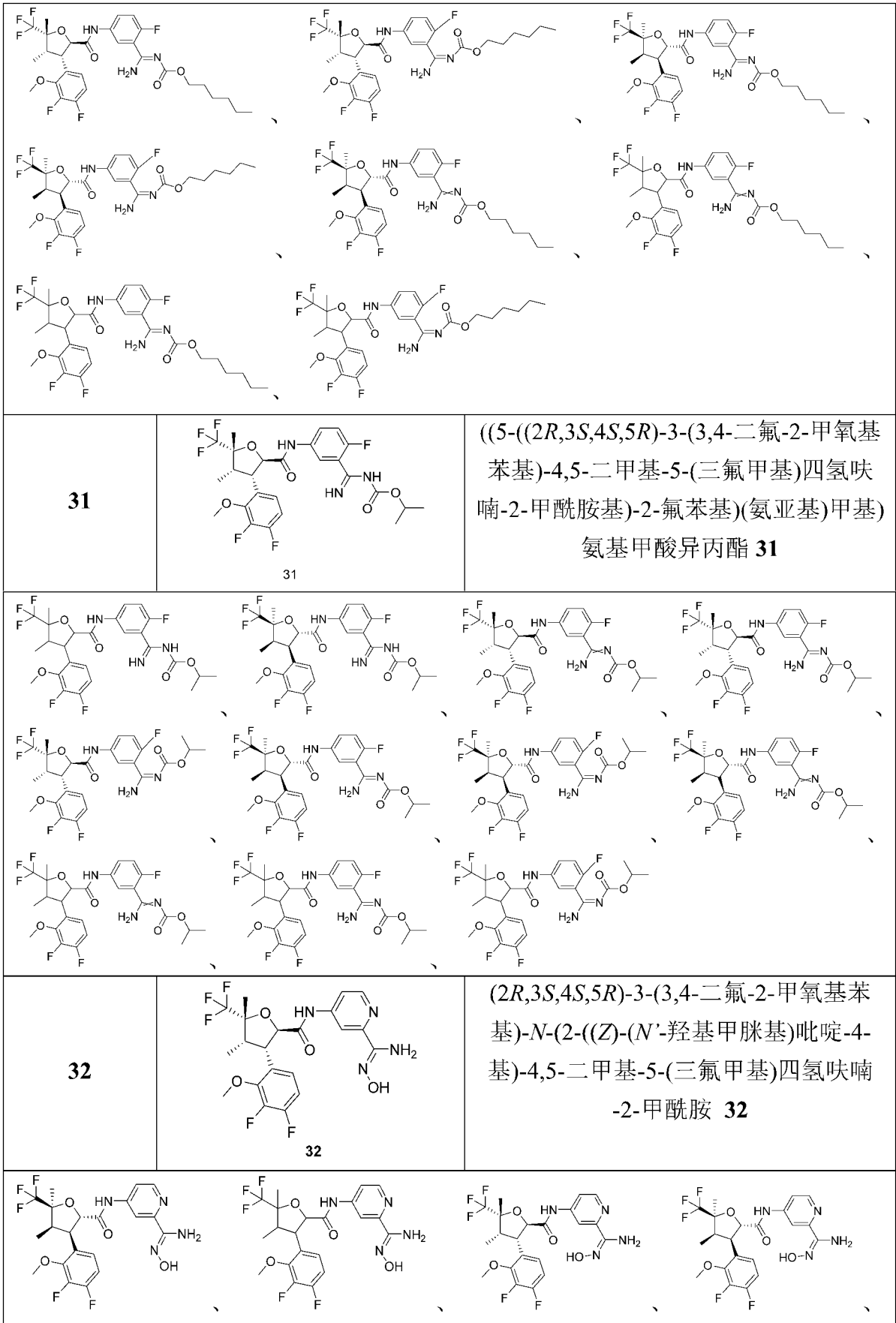
		
<p><b>17</b></p>	 <p>17</p>	<p>4-(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺-<i>N</i>-((1-羟基环丙基)甲基)吡啶甲酰胺 <b>17</b></p>
		
<p><b>18</b></p>	 <p>18</p>	<p><i>N</i>-(环丙基甲氧基)-4-((2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺)吡啶甲酰胺 <b>18</b></p>
		
<p><b>19</b></p>	 <p>19</p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-<i>N</i>-(2-(2-甲基胍-1-羰基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>19</b></p>
		

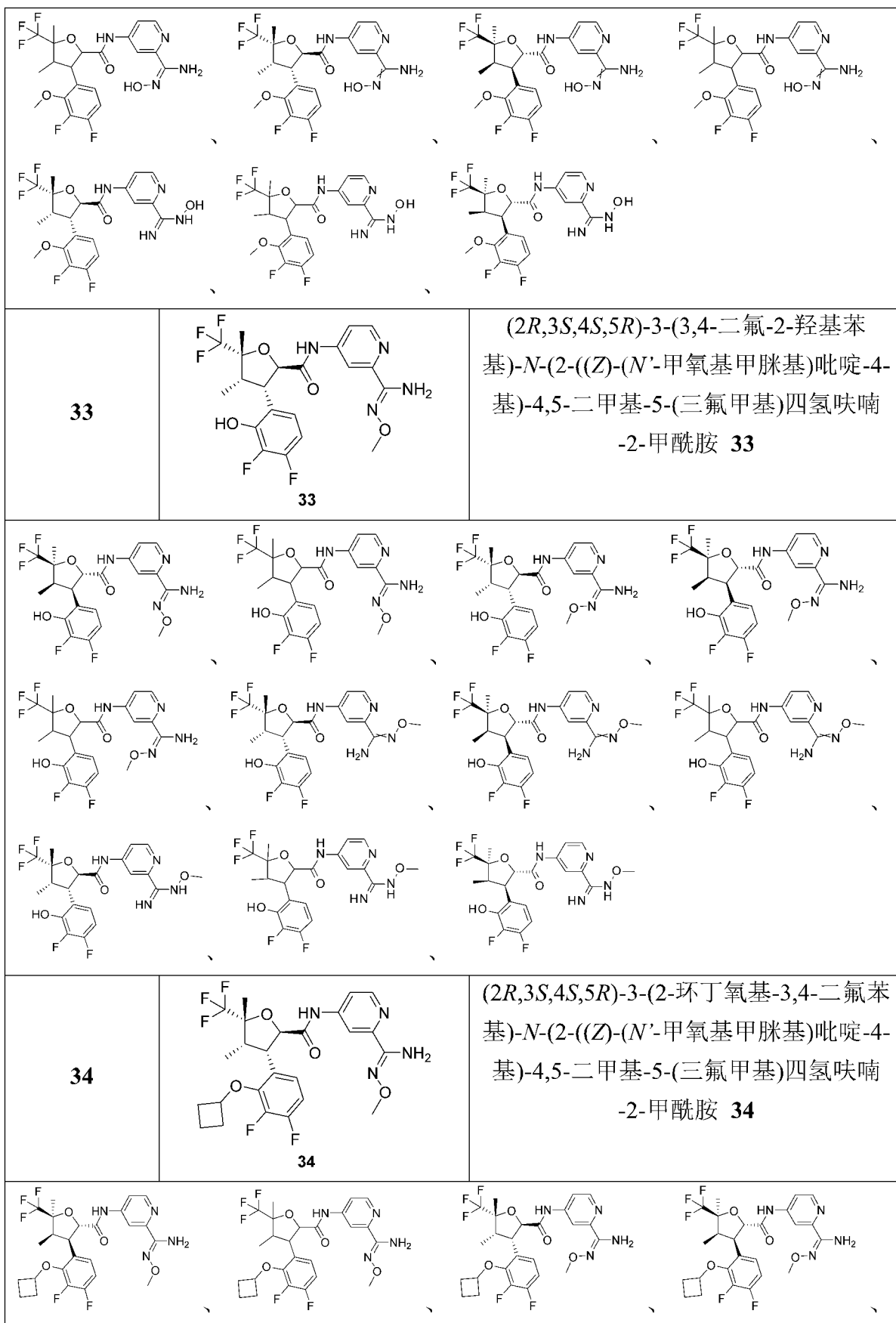
<p>20</p>	 <p>20</p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-甲脒基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>20</b></p>	
			
<p>21</p>	 <p>21</p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-<i>N</i>-(2-((<i>Z</i>)-<i>N</i>'-甲基甲脒基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>21</b></p>	
			
<p>22</p>	 <p>22</p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-<i>N</i>-(2-(2-乙基胍-1-羰基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>22</b></p>	
			

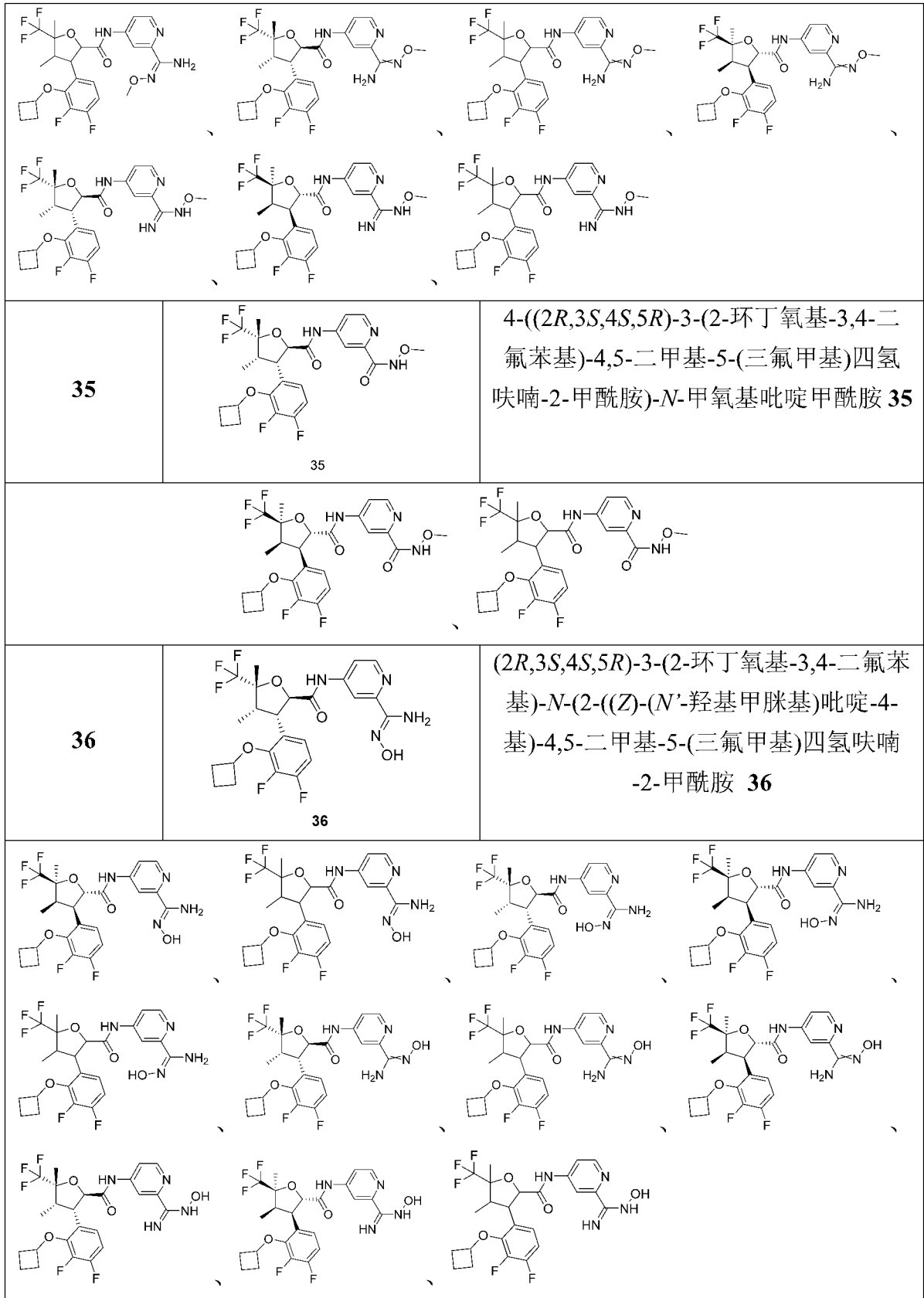
23	 <p style="text-align: center;">23</p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-(2-环丙基胍-1-羰基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>23</b></p>
		
24	 <p style="text-align: center;">24</p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-<i>N</i>-(2-(2,2-二甲基胍-1-羰基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>24</b></p>
		
25	 <p style="text-align: center;">25</p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(5-(2-氨基-2-氧代乙酰基)-1<i>H</i>-吡咯-3-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>25</b></p>
		
26	 <p style="text-align: center;">26</p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-(2-氨基-2-氧代乙酰基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 三氟乙酸盐 <b>26</b></p>
		

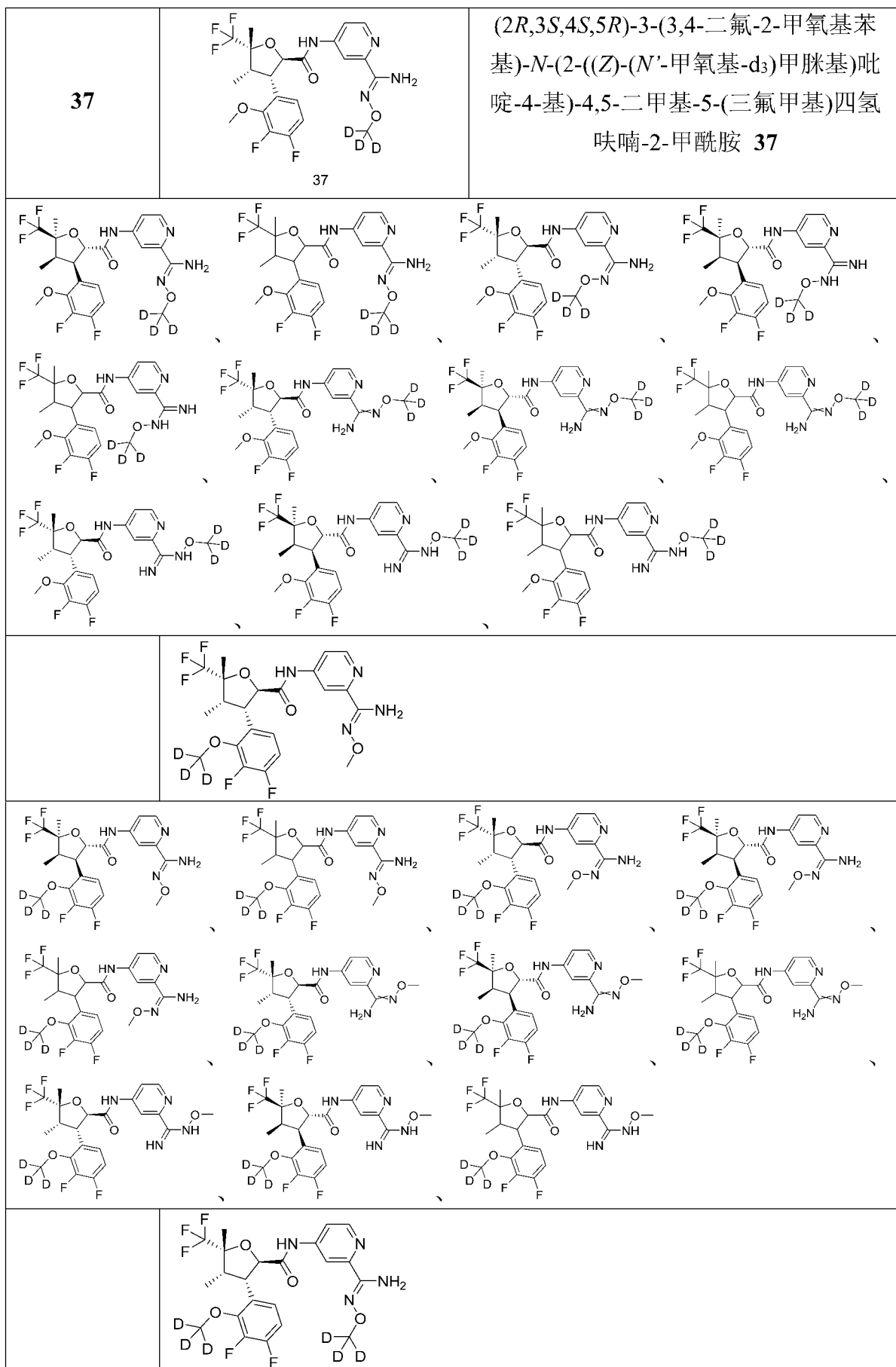


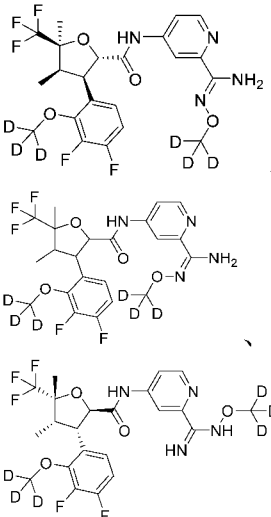
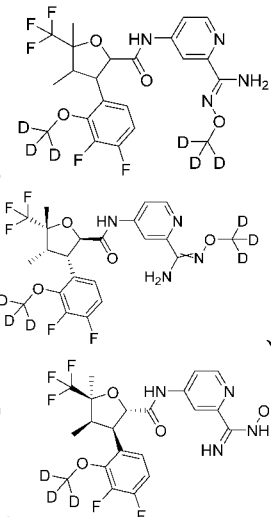
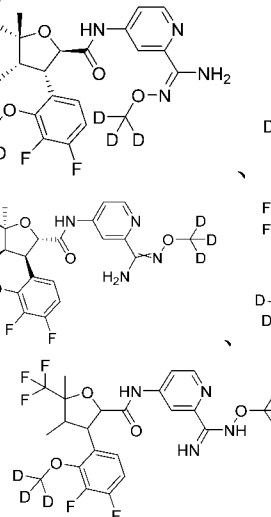
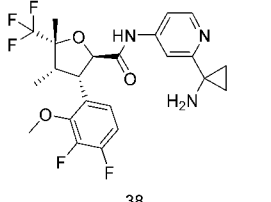

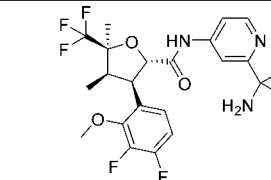
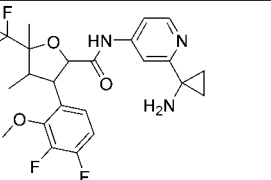
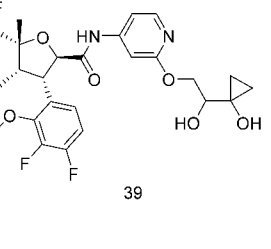
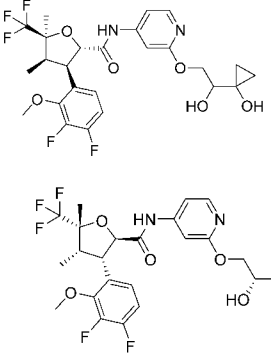
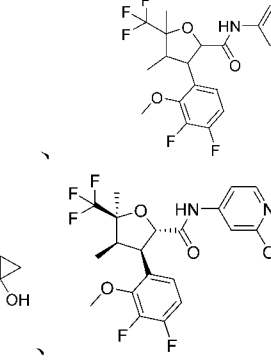
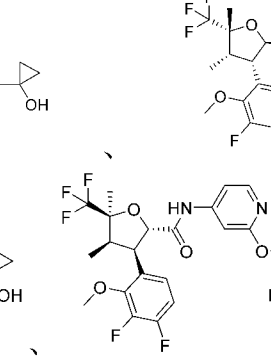
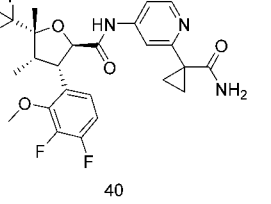
<p><b>28a</b></p>	 <p>28a</p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-甲脒基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 2,2,2-三氟乙酸盐 <b>28a</b></p>
		
<p><b>29</b></p>	 <p>29</p>	<p>((4-((2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶-2-基)(氨基)甲基)氨基甲酸异丙酯 <b>29</b></p>
		
<p><b>30</b></p>	 <p>30</p>	<p>((5-((2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)-2-氟苯基)(氨基)甲基)氨基甲酸己酯 <b>30</b></p>
		

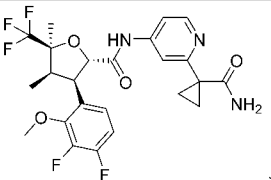
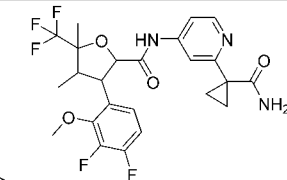
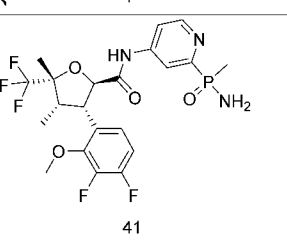
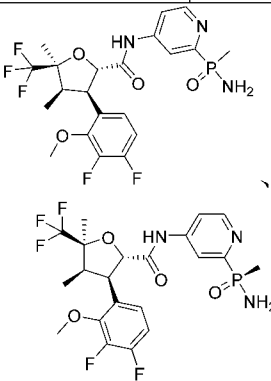
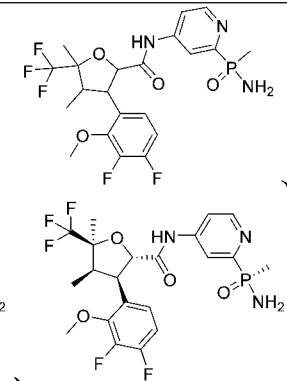
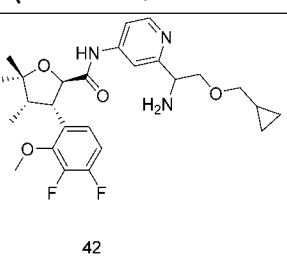
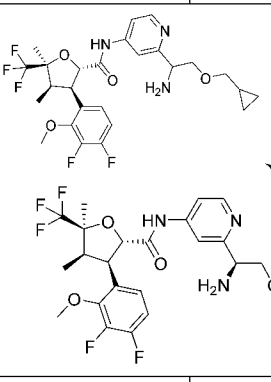
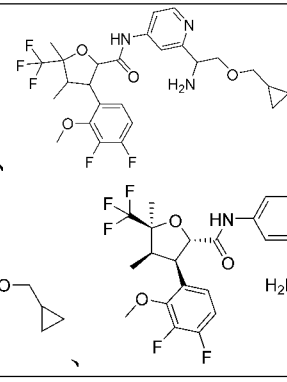
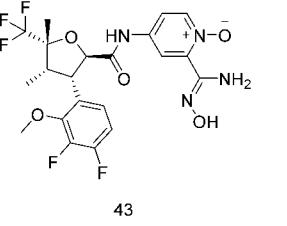




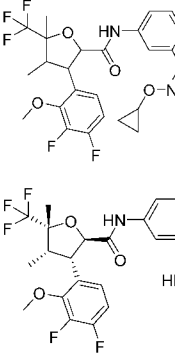
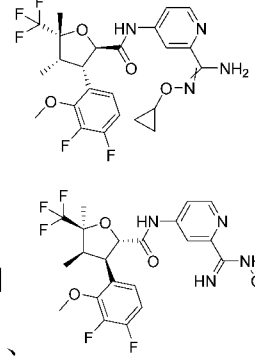
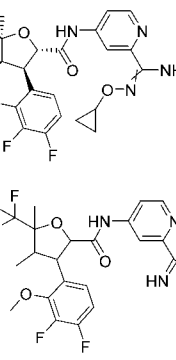
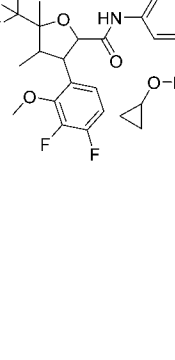
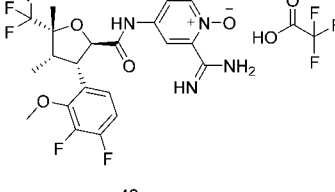
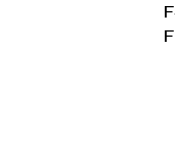
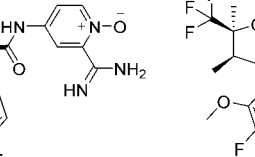
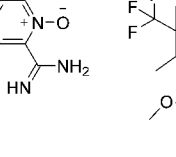
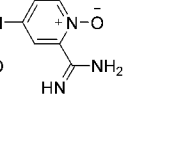
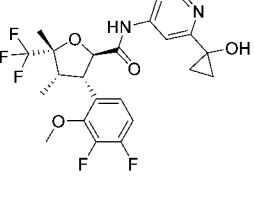

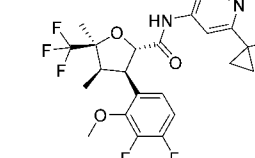
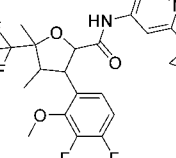


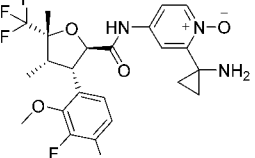

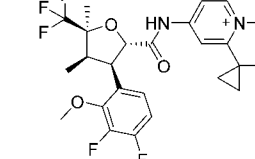
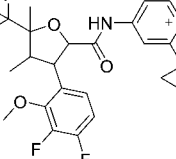





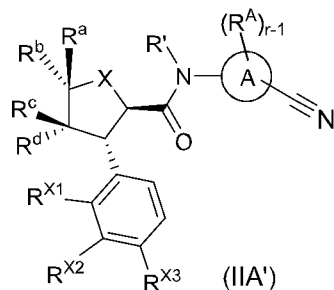
		
<p><b>38</b></p>	 <p>38</p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-(1-氨基环丙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺</p> <p><b>38</b></p>
		
<p><b>39</b></p>	 <p>39</p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-<i>N</i>-(2-(2-羟基-2-(1-羟基环丙基)乙氧基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>39</b> (非对映异构体混合物)</p>
		
<p><b>40</b></p>	 <p>40</p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-(1-甲酰胺基环丙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>40</b></p>

		
<p><b>41</b></p>	 <p>41</p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-(氨基(甲基)膦氧爪基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>41</b> (非对映异构体混合物)</p>
		
<p><b>42</b></p>	 <p>42</p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-(1-氨基-2-(环丙基甲氧基)乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>42</b> (非对映异构体混合物)</p>
		
<p><b>43</b></p>	 <p>43</p>	<p>4-((2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)-2-((<i>Z</i>)-<i>N</i>-羟基甲脒基)吡啶 1-氧化物 <b>43</b></p>

<p><b>44</b></p>	<p>44</p>	<p>4-((2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)-2-((<i>Z</i>)-<i>N</i>-甲氧基甲脒基)吡啶 1-氧化物 <b>44</b></p>	
<p><b>45</b></p>	<p>45</p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-((<i>Z</i>)-<i>N</i>-环丙氧基甲脒基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>45</b></p>	

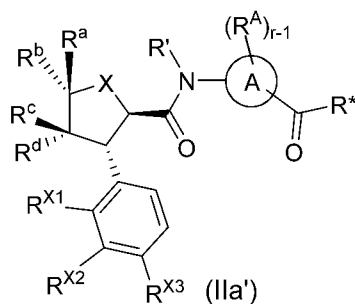
			
<p><b>46</b></p>	 <p>46</p>	<p>2-甲脞基-4-((2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶 1-氧化物 2,2,2-三氟乙酸盐 <b>46</b></p>	
			
<p><b>47</b></p>	 <p>47</p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-<i>N</i>-(2-(1-羟基环丙基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>47</b></p>	
			
		<p>2-(1-氨基环丙基)-4-((2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶 1-氧化物</p>	
			

本公开的另一方面涉及通式(IIA')所示的化合物或其盐，



其中，环 A、 $R^A$ 、 $R'$ 、X、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$  和  $r-1$  如通式(II')中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IIa')所示的化合物或其盐，

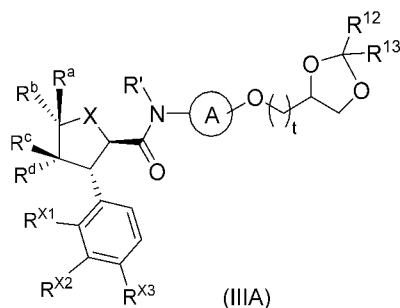


5

其中， $R^*$ 选自羟基、烷氧基和卤素；

环 A、 $R^A$ 、 $R'$ 、X、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$  和  $r-1$  如通式(II')中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IIIA)所示的化合物或其盐，



10

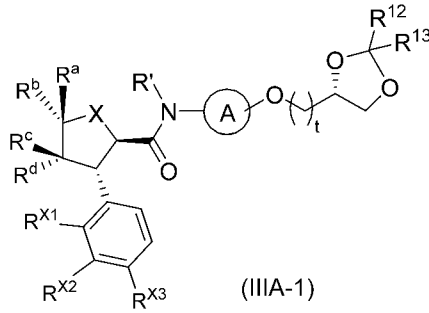
其中， $t$  选自 0、1、2、3 和 4；

$R^{12}$  和  $R^{13}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基和苯基；优选地， $R^{12}$  和  $R^{13}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基和 5 或 6 元环烷基；最优选地， $R^{12}$  和  $R^{13}$  均为  $CH_3$ ；

15

环 A、 $R'$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、X、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$  和  $R^{X3}$  如通式(III)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IIIA-1)所示的化合物或其盐，

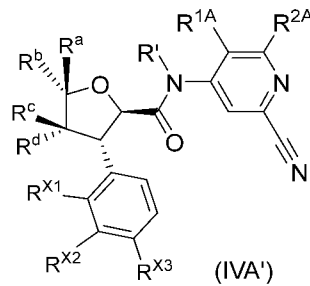


其中,  $t$  选自 0、1、2、3 和 4;

- $R^{12}$  和  $R^{13}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基和苯基; 优选地,  $R^{12}$  和  $R^{13}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基和 5 或 6 元环烷基; 最优选地,  $R^{12}$  和  $R^{13}$  均为  $CH_3$ ;

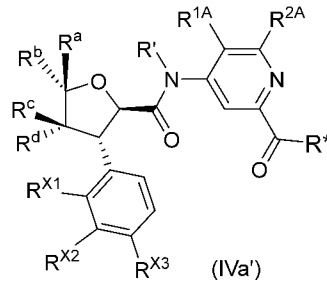
环 A、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、X、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$  和  $R^{X3}$  如通式(III-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IV A')所示的化合物或其盐,



其中,  $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$  和  $R^{X3}$  如通式(IV)中所定义。

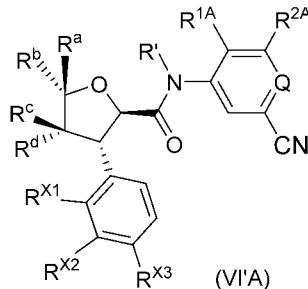
- 本公开的另一方面涉及通式(IV a')所示的化合物或其盐,



其中,  $R^*$  选自羟基、烷氧基和卤素;

$R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$  和  $R^{X3}$  如通式(IV)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(VI A')所示的化合物或其盐,

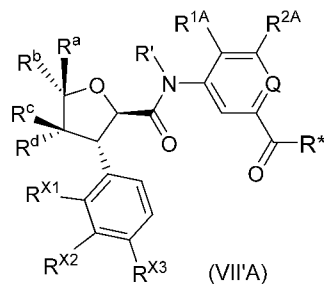


- 15

其中, Q、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$  和  $R^{X3}$  如通式(VI')中所

定义。

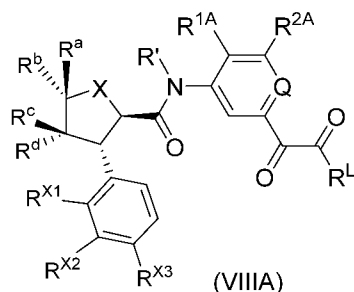
本公开的另一方面涉及通式(VII'A)所示的化合物或其盐，



其中，R\*选自羟基、烷氧基和卤素；

5 Q、R<sup>1A</sup>、R<sup>2A</sup>、R'、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>X1</sup>、R<sup>X2</sup>和R<sup>X3</sup>如通式(VII')中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(VIIIA)所示的化合物或其盐，

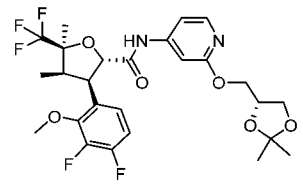
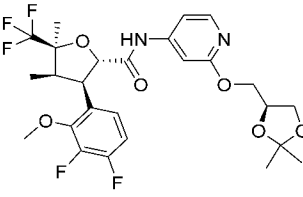
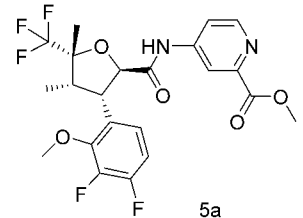
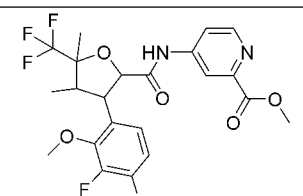
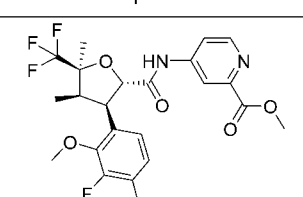
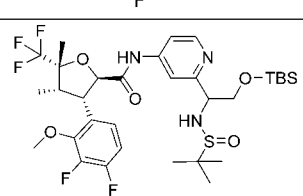
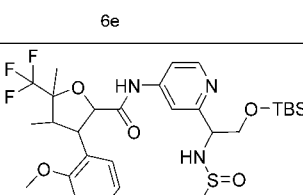
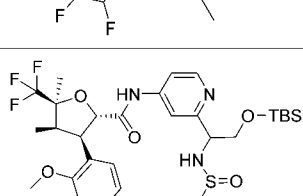


其中，R<sup>L</sup>选自卤素、羟基和烷氧基；

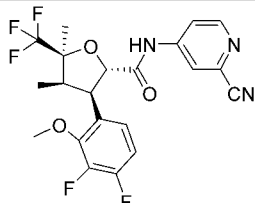
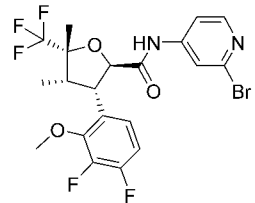
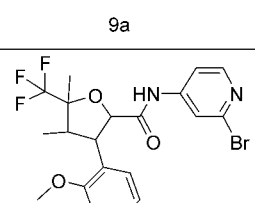
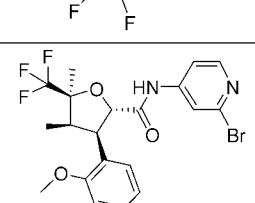
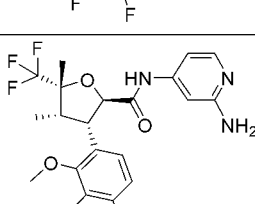
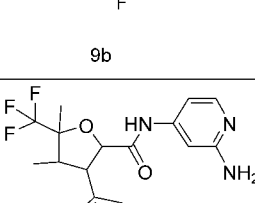
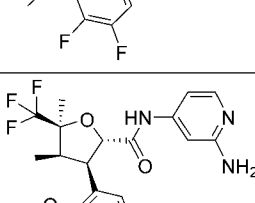
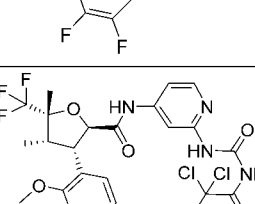
10 Q、R<sup>1A</sup>、R<sup>2A</sup>、R'、X、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>X1</sup>、R<sup>X2</sup>和R<sup>X3</sup>如通式(VIII)中所定义。

表 B 本公开的典型中间体化合物包括但不限于：

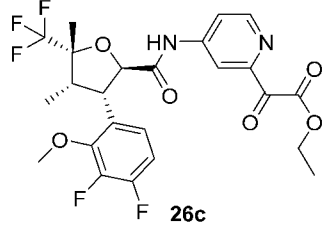
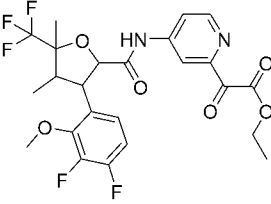
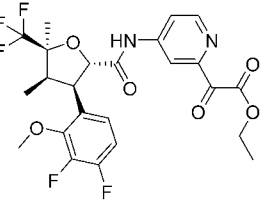
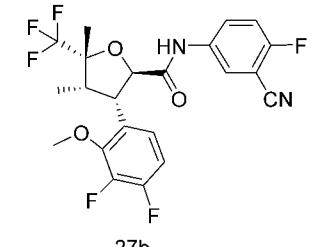
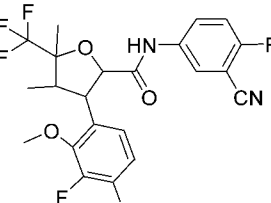
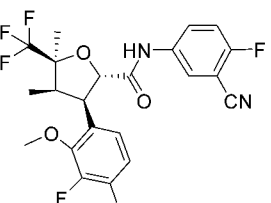
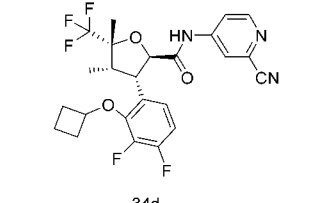
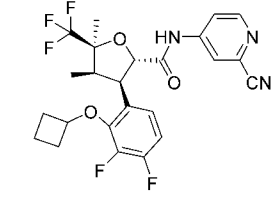
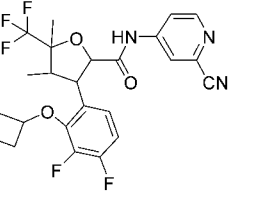
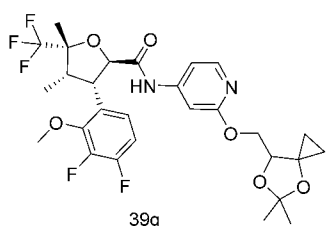
化合物编号	化合物结构	命名
2d		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(( <i>S</i> )-2,2-二甲基-1,3-二氧杂戊环烷-4-基)甲氧基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>2d</b>
		3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂戊环烷-4-基)甲氧基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(( <i>R</i> )-2,2-二甲基-1,3-二氧杂戊环烷-4-基)甲氧基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺

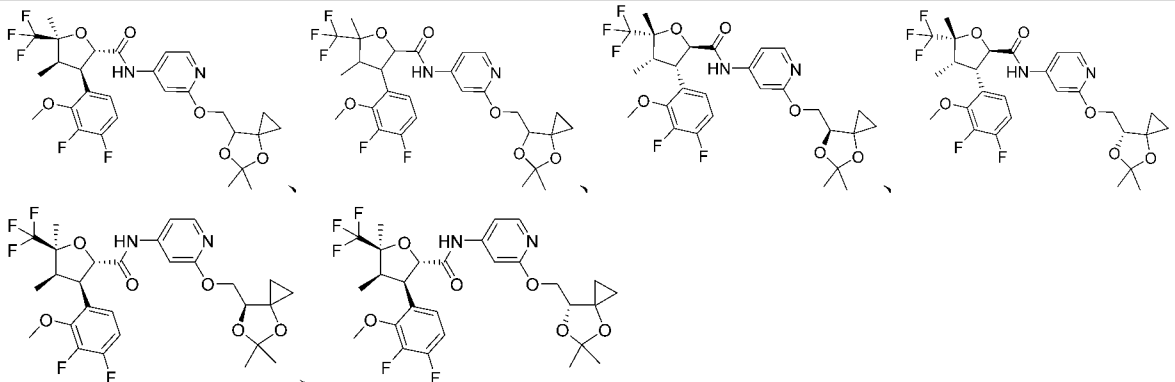
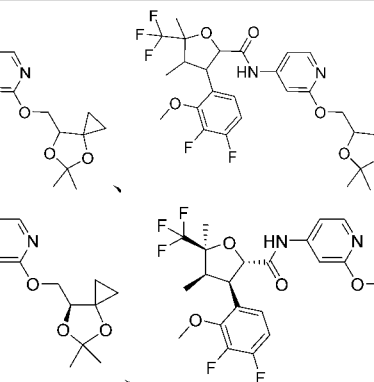
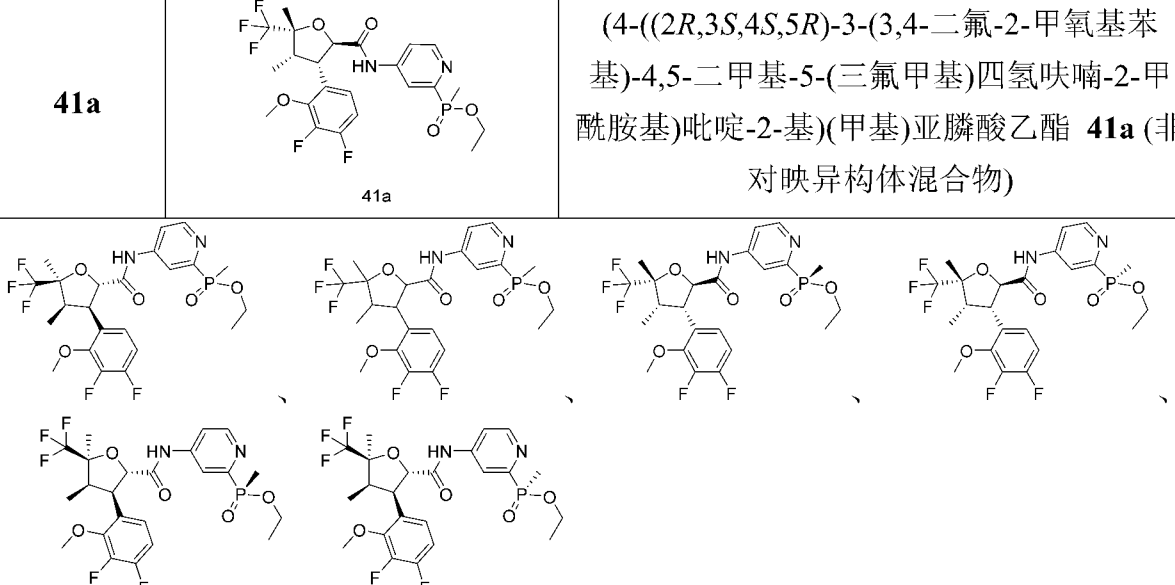
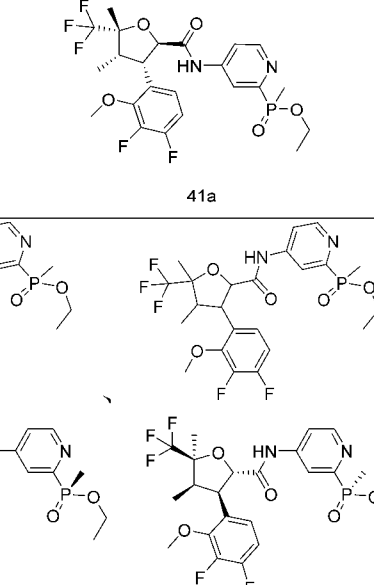
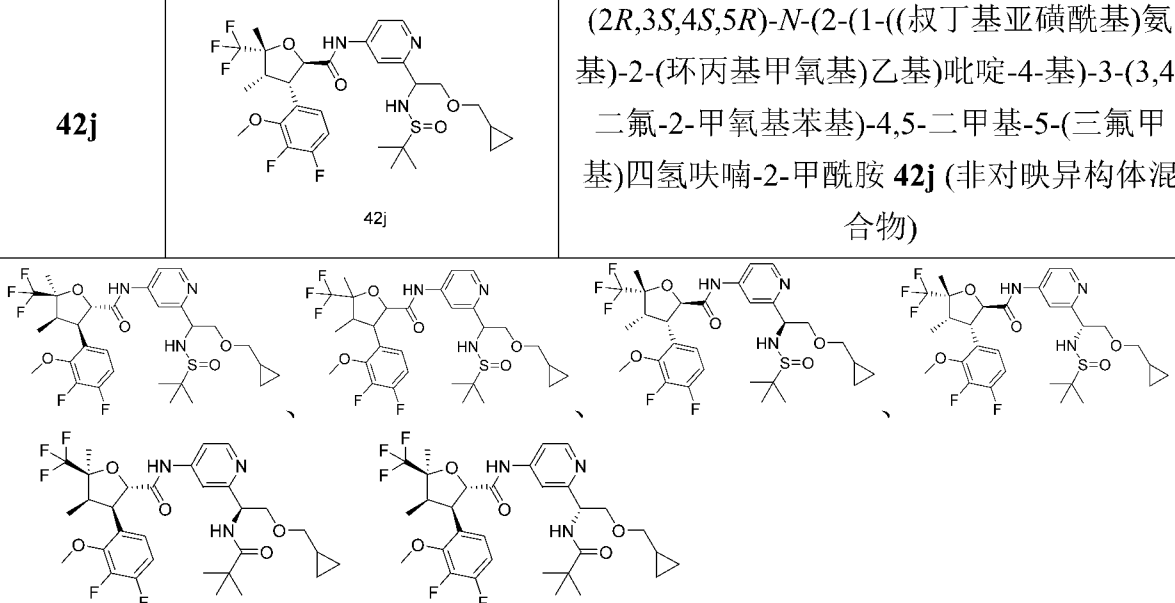
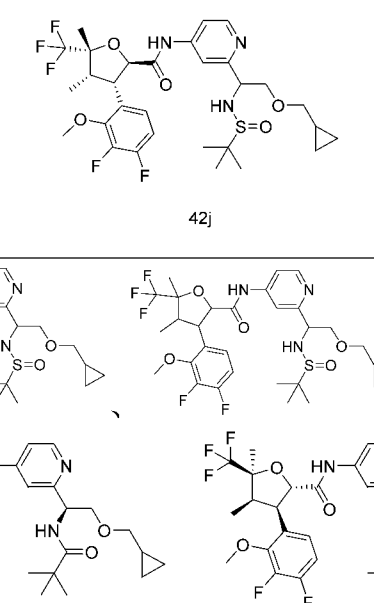
		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(( <i>R</i> )-2,2-二甲基-1,3-二氧杂戊环烷-4-基)甲氧基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(( <i>S</i> )-2,2-二甲基-1,3-二氧杂戊环烷-4-基)甲氧基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
5a		4-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺)吡啶甲酸甲酯 <b>5a</b>
		4-(3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺)吡啶甲酸甲酯
		4-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺)吡啶甲酸甲酯
6e		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>6e</b>
		<i>N</i> -(2-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺

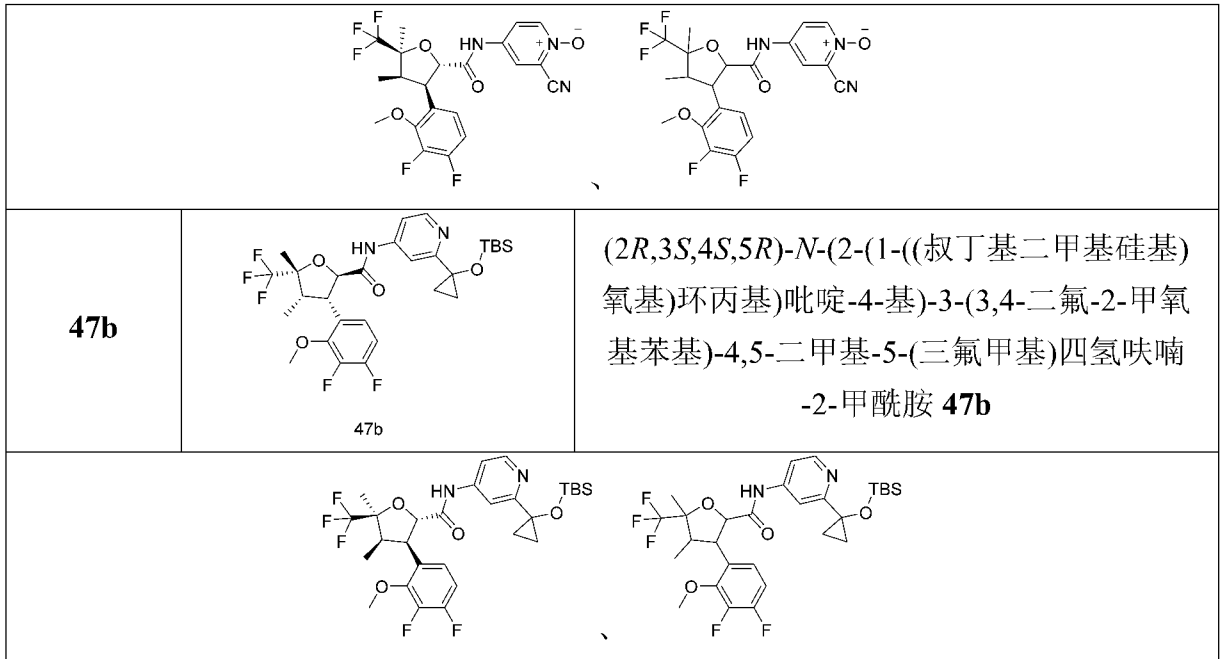
		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-((1 <i>S</i> )-2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-((1 <i>R</i> )-2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
<b>6f-1</b>		(( <i>S</i> )-1-(4-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶-2-基)-2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯 <b>6f-1</b>
<b>6f</b>		(1-(4-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶-2-基)-2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯 <b>6f</b>
<b>6f-2</b>		(( <i>R</i> )-1-(4-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶-2-基)-2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯 <b>6f-2</b>
<b>7b</b>		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-氰基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>7b</b>
		<i>N</i> -(2-氰基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺

		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-氰基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
<b>9a</b>	 9a	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-溴吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>9a</b>
		<i>N</i> -(2-溴吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-溴吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
<b>9b</b>	 9b	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>9b</b>
		<i>N</i> -(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
<b>9c</b>	 9c	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基- <i>N</i> -(2-(3-(2,2,2-三氯乙酰基)脲基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>9c</b>

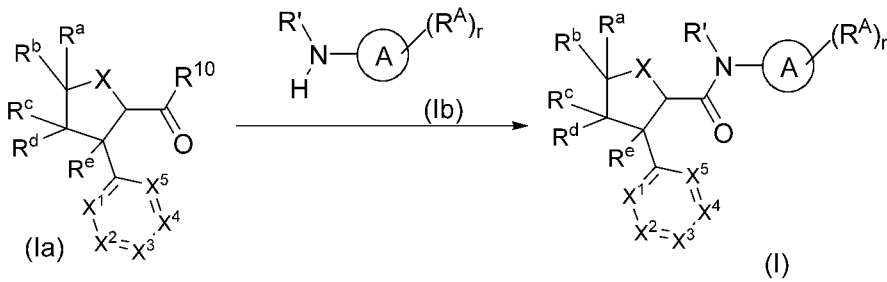
		3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基- <i>N</i> -(2-(3-(2,2,2-三氯乙酰基)脲基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基- <i>N</i> -(2-(3-(2,2,2-三氯乙酰基)脲基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺
<b>12b</b>		2-(4-(((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺)吡啶甲酰基)肼-1-羧酸叔丁酯 <b>12b</b>
<b>19a</b>		2-(4-(((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺)吡啶甲酰基)-1-甲基肼-1-羧酸叔丁酯 <b>19a</b>
<b>26b</b>		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-碘吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>26b</b>

<p><b>26c</b></p>	 <p><b>26c</b></p>	<p>2-(4-((2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶-2-基)-2-氧代乙酸乙酯 <b>26c</b></p>
		
<p><b>27b</b></p>	 <p><b>27b</b></p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>27b</b></p>
		
<p><b>34d</b></p>	 <p><b>34d</b></p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-氰基吡啶-4-基)-3-(2-环丁氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>34d</b></p>
		
<p><b>39g</b></p>	 <p><b>39g</b></p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-<i>N</i>-(2-((5,5-二甲基-4,6-二氧杂螺[2.4]庚-7-基)甲氧基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>39g</b> (非对映异构体混合物)</p>

	 <p style="text-align: center;">41a</p>	<p>(4-((2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶-2-基)(甲基)亚磷酸乙酯 <b>41a</b> (非对映异构体混合物)</p>
	 <p style="text-align: center;">42j</p>	<p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-(1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-(环丙基甲氧基)乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 <b>42j</b> (非对映异构体混合物)</p>
	 <p style="text-align: center;">43a</p>	<p>2-氰基-4-((2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶 1-氧化物 <b>43a</b></p>



本公开另一方面涉及一种制备上述通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：

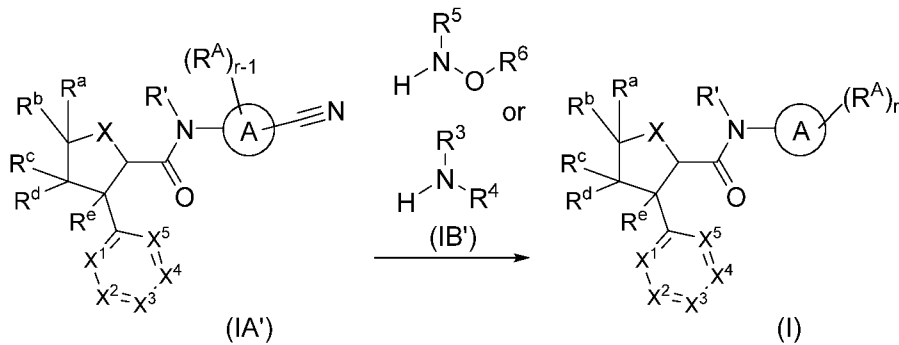


通式(Ia)所示的化合物或其盐与通式(Ib)所示的化合物或其盐进行缩合反应得到通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中，

$R^{10}$  为卤素（优选为氯原子）或 OH；

环 A、 $R^A$ 、 $R'$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、X、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$  和 r 如通式(I)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



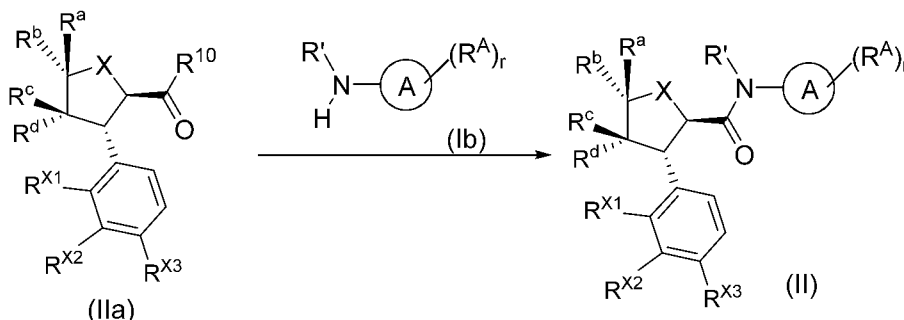
通式(IA')所示的化合物或其盐与通式(IB')所示的化合物或其盐（优选为盐酸盐）反应得到通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中，

通式(I)中至少一个  $R^A$  为  $-C(=NH)NR^5-OR^6$  或  $-C(=NH)NR^3R^4$ ;

$r$  为 1、2、3、4 或 5;  $r-1$  为 0、1、2、3 或 4;

余下的  $R^A$  如通式(I)中所定义; 环 A、 $R^7$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $X$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  如通式(I)中所定义。

- 5 本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:

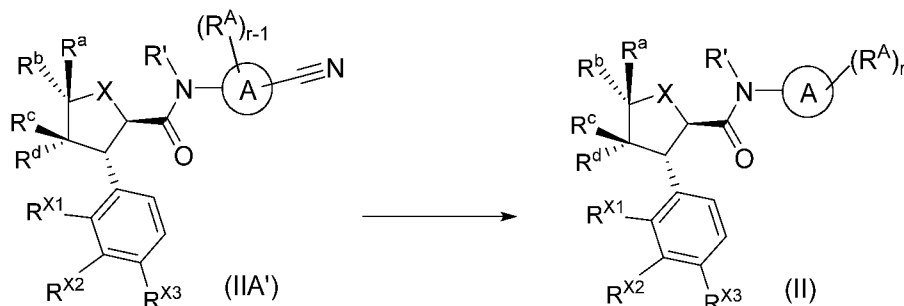


通式(IIa)所示的化合物或其盐与通式(Ib)所示的化合物或其盐进行缩合反应得到通式(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

- 10  $R^{10}$  为卤素 (优选为氯原子) 或 OH;

环 A、 $R^A$ 、 $R^7$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $X$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$  和  $r$  如通式(II)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



- 15 通式(IIA')所示的化合物或其盐与  $NH_2-R^5$  或其盐 (优选为盐酸盐) 反应得到通式(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

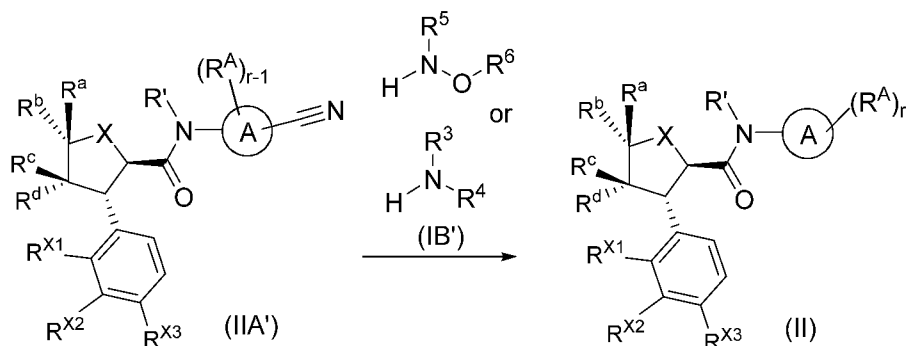
通式(II)中至少一个  $R^A$  为  $-C(=NR^5)NR^3R^4$ ;

$r$  为 1、2、3、4 或 5;  $r-1$  为 0、1、2、3 或 4;

$R^3$  和  $R^4$  均为氢原子; 余下的  $R^A$  如通式(II)中所定义;

- 20 环 A、 $R^7$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $X$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$  和  $R^5$  如通式(II)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



通式(IIA')所示的化合物或其盐与通式(II')所示的化合物或其盐（优选为盐酸盐）反应得到通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中，

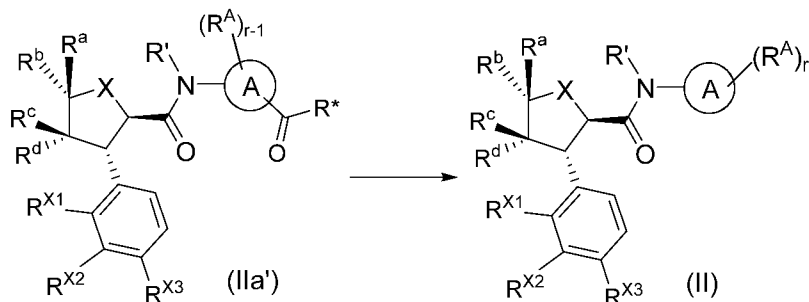
通式(II)中至少一个  $R^A$  为  $-C(=NH)NR^5-OR^6$  或  $-C(=NH)NR^3R^4$ ;

5  $r$  为 1、2、3、4 或 5;  $r-1$  为 0、1、2、3 或 4;

余下的  $R^A$  如通式(II)中所定义;

环 A、 $R'$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、X、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  如通式(II)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(IIa')所示的化合物或其盐与胺或其盐（优选为盐酸盐）发生酰胺化反应得到通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中，

上述的胺选自  $HNR^5-OR^6$ 、 $HNR^5-NR^3R^4$  和  $HNR^5$ -亚烷基-Cy;

15  $R^*$  选自羟基、烷氧基和卤素;

通式(II)中至少一个  $R^A$  选自  $-C(O)NR^5-OR^6$ 、 $-C(O)NR^5-NR^3R^4$  和  $-C(O)NR^5$ -亚烷基-Cy; 余下的  $R^A$  如通式(II)中所定义;

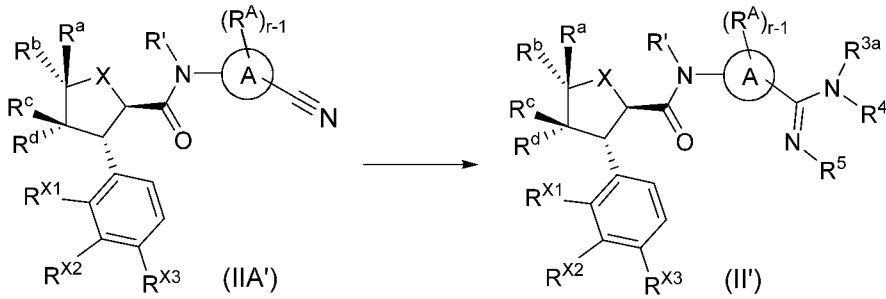
$r$  为 1、2、3、4 或 5;  $r-1$  为 0、1、2、3 或 4;

当氨基含保护基时，所述方法还包括脱去保护基的步骤; 氨基保护基优选为

20 Boc;

环 A、 $R'$ 、X、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和 Cy 如通式(II)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(II')所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：

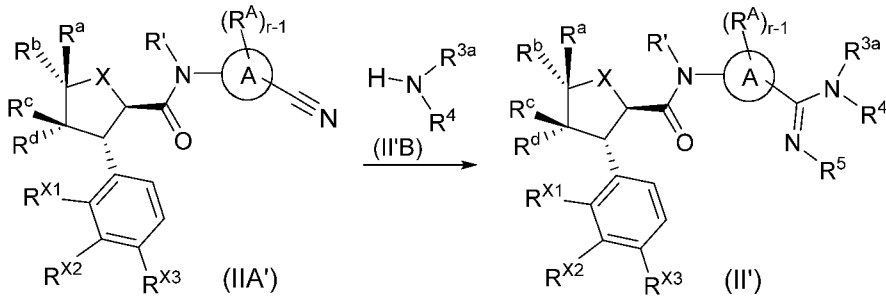


通式(IIA')所示的化合物或其盐与  $\text{NH}_2\text{-R}^5$  或其盐（优选为盐酸盐）反应得到通式(II')所示的化合物或其可药用的盐，其中，

$\text{R}^{3a}$  和  $\text{R}^4$  均为氢原子；

5 环 A、 $\text{R}^A$ 、 $\text{R}'$ 、X、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^{\text{X}1}$ 、 $\text{R}^{\text{X}2}$ 、 $\text{R}^{\text{X}3}$ 、 $\text{R}^5$  和  $r-1$  如通式(II')中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(II')所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：

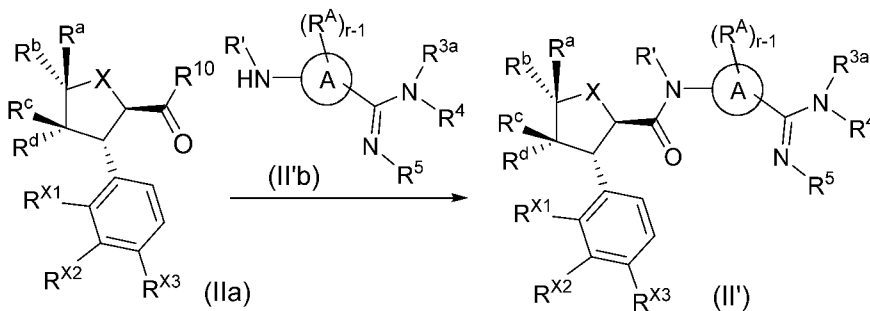


10 通式(IIA')所示的化合物或其盐与通式(II'B)所示的化合物或其盐（优选为盐酸盐）反应得到通式(II')所示的化合物或其可药用的盐，其中，

$\text{R}^5$  为氢原子；

环 A、 $\text{R}^A$ 、 $\text{R}'$ 、X、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^{\text{X}1}$ 、 $\text{R}^{\text{X}2}$ 、 $\text{R}^{\text{X}3}$ 、 $\text{R}^{3a}$ 、 $\text{R}^4$  和  $r-1$  如通式(II')中所定义。

15 本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(II')所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：

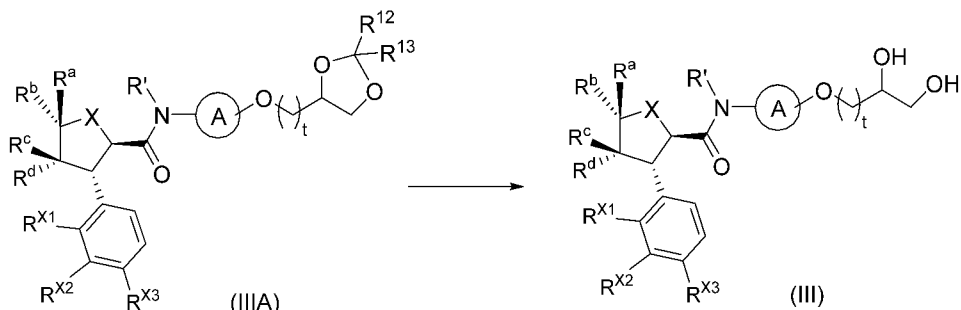


通式(IIa)所示的化合物或其盐与通式(II'b)所示的化合物或其盐（优选为盐酸盐）发生缩合反应得到通式(II')所示的化合物或其可药用的盐，其中，

20  $\text{R}^{10}$  为卤素（优选为氯原子）或 OH；

环 A、 $\text{R}^A$ 、 $\text{R}'$ 、X、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^{\text{X}1}$ 、 $\text{R}^{\text{X}2}$ 、 $\text{R}^{\text{X}3}$ 、 $\text{R}^{3a}$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  和  $r-1$  如



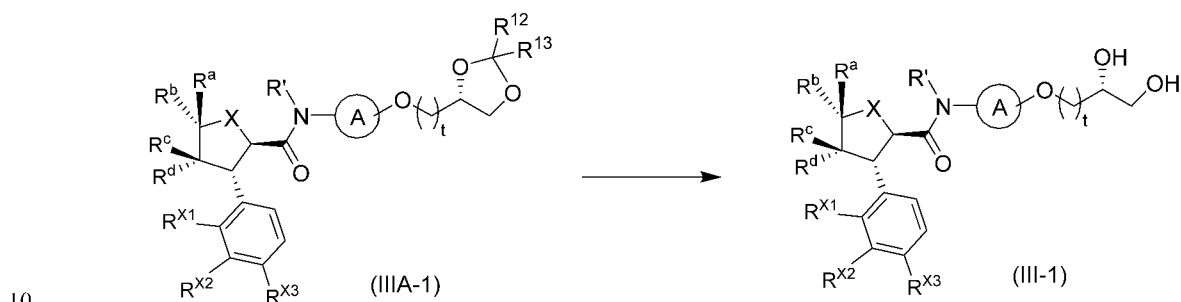


通式(IIIA)所示的化合物或其盐发生水解反应得到通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

- 5  $R^{12}$  和  $R^{13}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基和苯基; 优选地,  $R^{12}$  和  $R^{13}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基和 5 或 6 元环烷基; 最优选地,  $R^{12}$  和  $R^{13}$  均为  $CH_3$ ;

环 A、 $R'$ 、X、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$  和 t 如通式(III)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:

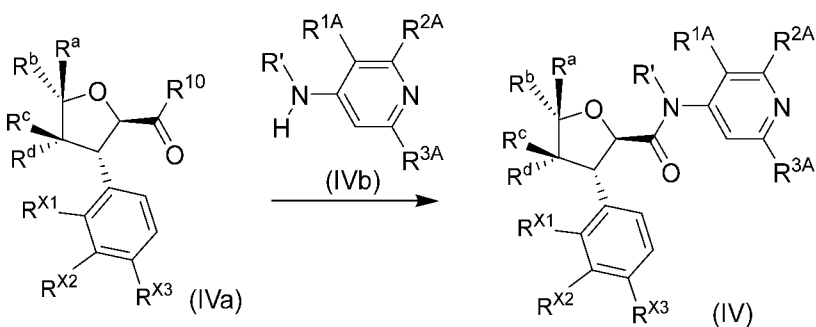


10 通式(IIIA-1)所示的化合物或其盐发生水解反应得到通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

- 15  $R^{12}$  和  $R^{13}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基和苯基; 优选地,  $R^{12}$  和  $R^{13}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基和 5 或 6 元环烷基; 最优选地,  $R^{12}$  和  $R^{13}$  均为  $CH_3$ ;

环 A、 $R'$ 、X、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$  和 t 如通式(III-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



- 20 通式(IVa)所示的化合物或其盐与通式(IVb)所示的化合物或其盐发生缩合反应

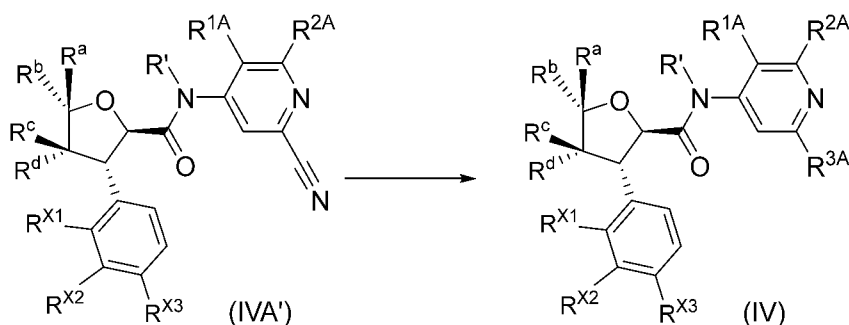
得到通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

$R^{10}$  为卤素 (优选为氯原子) 或 OH;

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^7$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$  和  $R^{3A}$  如通式(IV)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:

5



通式(IVA')所示的化合物或其盐与  $NH_2-R^5$  或其盐 (优选为盐酸盐) 反应得到通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

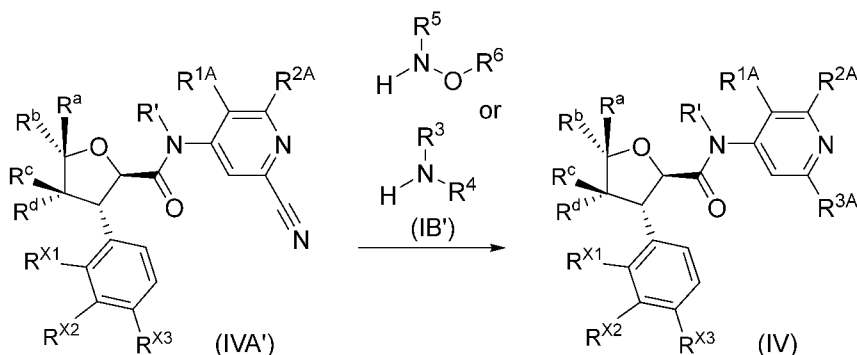
$R^{3A}$  为  $-C(=NR^5)NR^3R^4$ ;

10

$R^3$  和  $R^4$  均为氢原子;

$R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^7$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$  和  $R^5$  如通式(IV)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



15

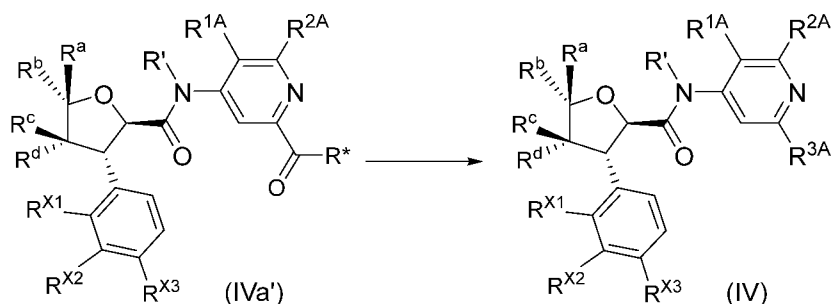
通式(IVA')所示的化合物或其盐与通式(IB')所示的化合物或其盐 (优选为盐酸盐) 反应得到通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

$R^{3A}$  为  $-C(=NH)NR^5-OR^6$  或  $-C(=NH)NR^3R^4$ ;

$R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^7$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  如通式(IV)中所定义。

20

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



通式(IVa')所示的化合物或其盐与胺或其盐（优选为盐酸盐）发生酰胺化反应得到通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其中，

上述的胺选自  $\text{HNR}^5\text{-OR}^6$ 、 $\text{HNR}^5\text{-NR}^3\text{R}^4$  和  $\text{HNR}^5\text{-亚烷基-Cy}$ ；

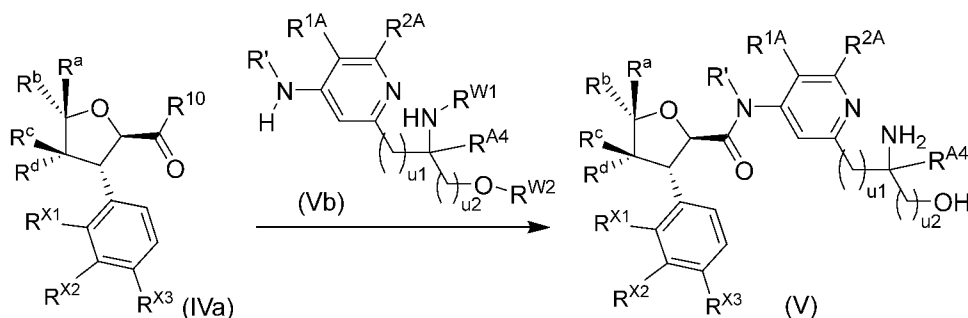
5  $\text{R}^*$ 选自羟基、烷氧基和卤素；

$\text{R}^{3A}$  选自  $\text{-C(O)NR}^5\text{-OR}^6$ 、 $\text{-C(O)NR}^5\text{-NR}^3\text{R}^4$  和  $\text{-C(O)NR}^5\text{-亚烷基-Cy}$ ；

当氨基含保护基时，所述方法还包括脱去保护基的步骤；氨基保护基优选为 Boc；

10  $\text{R}^{1A}$ 、 $\text{R}^{2A}$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^{\text{X}1}$ 、 $\text{R}^{\text{X}2}$ 、 $\text{R}^{\text{X}3}$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$  和 Cy 如通式(IV)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(V)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



15 通式(IVa)所示的化合物或其盐与通式(Vb)所示的化合物或其盐发生缩合反应得到通式(V)所示的化合物或其可药用的盐，其中，

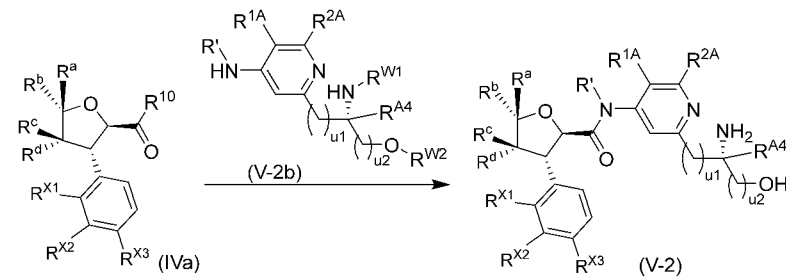
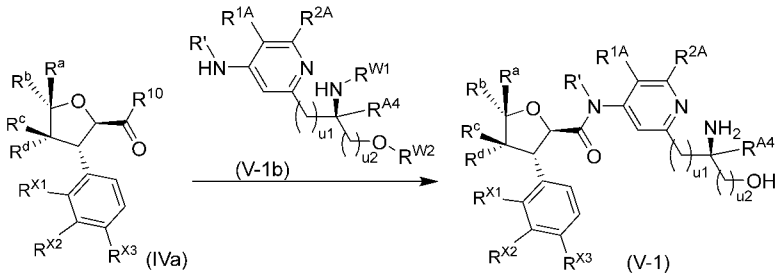
$\text{R}^{\text{W}1}$  为氢原子或氨基保护基（优选为叔丁基亚磺酰基）， $\text{R}^{\text{W}2}$  为氢原子或羟基保护基（优选为 TBS）；

当  $\text{R}^{\text{W}1}$  为氨基保护基和/或  $\text{R}^{\text{W}2}$  为羟基保护基时，所述制备方法还包括脱去保护基的步骤；

20  $\text{R}^{10}$  为卤素（优选为氯原子）或 OH；

$\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^{\text{X}1}$ 、 $\text{R}^{\text{X}2}$ 、 $\text{R}^{\text{X}3}$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^{1A}$ 、 $\text{R}^{2A}$ 、 $\text{R}^{\text{A}4}$ 、 $u_1$  和  $u_2$  如通式(V)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(V-1)或(V-2)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(IVa)所示的化合物或其盐与通式(V-1b)所示的化合物或其盐发生缩合反应得到通式(V-1)所示的化合物或其可药用的盐，或，

通式(IVa)所示的化合物或其盐与通式(V-2b)所示的化合物或其盐发生缩合反应得到通式(V-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中，

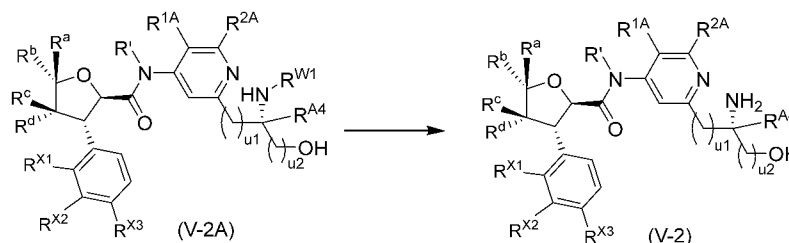
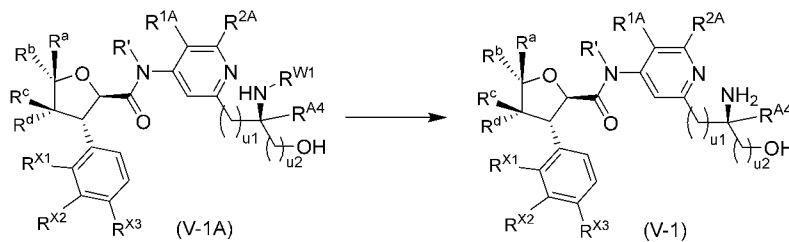
R<sup>W1</sup> 为氢原子或氨基保护基（优选为叔丁基亚磺酰基），R<sup>W2</sup> 为氢原子或羟基保护基（优选为 TBS）；

当 R<sup>W1</sup> 为氨基保护基和/或 R<sup>W2</sup> 为羟基保护基时，所述制备方法还包括脱去保护基的步骤；

R<sup>10</sup> 为卤素（优选为氯原子）或 OH；

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>X1</sup>、R<sup>X2</sup>、R<sup>X3</sup>、R<sup>1'</sup>、R<sup>1A</sup>、R<sup>2A</sup>、R<sup>A4</sup>、u1 和 u2 如通式(V-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(V-1)或(V-2)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(V-1A)所示的化合物或其盐发生脱保护反应得到通式(V-1)所示的化合物

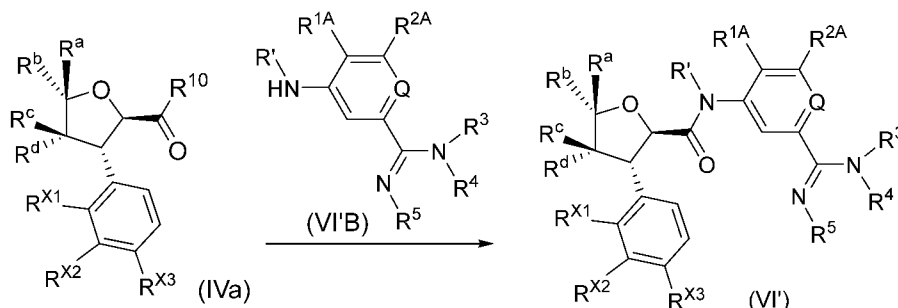
或其可药用的盐，

通式(V-2A)所示的化合物或其盐发生脱保护反应得到通式(V-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中，

$R^{W1}$  为氨基保护基，所述氨基保护基优选为 Boc；

- 5  $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R'$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{A4}$ 、 $u1$  和  $u2$  如通式(V-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(VI')所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：

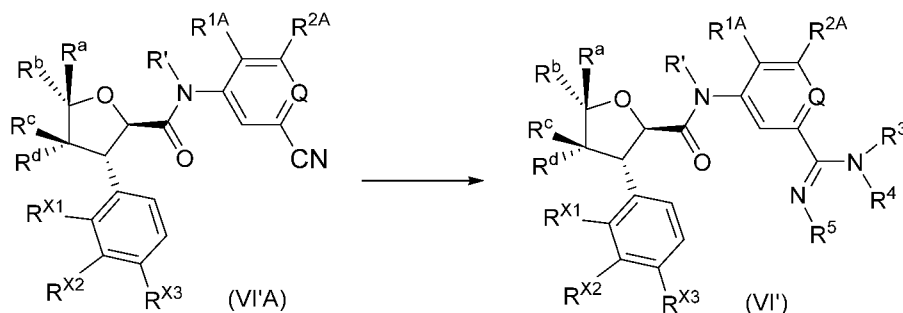


- 10 通式(IVa)所示的化合物或其盐与通式(VI'B)所示的化合物或其盐（优选为盐酸盐）发生缩合反应得到通式(VI')所示的化合物或其可药用的盐，其中，

$R^{10}$  为卤素（优选为氯原子）或 OH；

$R'$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $Q$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  如通式(VI')中所定义。

- 15 本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(VI')所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：

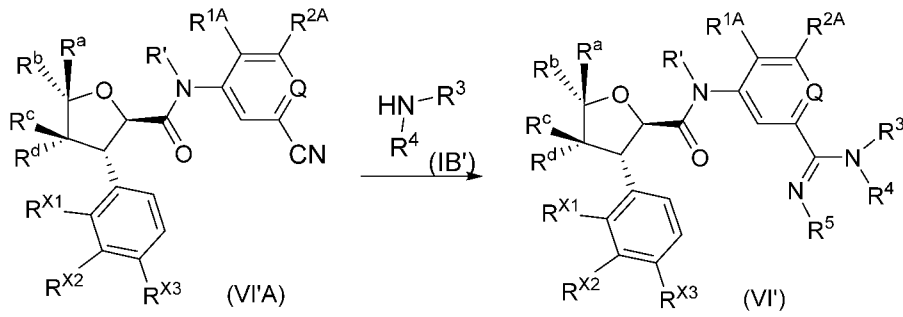


通式(VI'A)所示的化合物或其盐与  $NH_2-R^5$  或其盐（优选为盐酸盐）反应得到通式(VI')所示的化合物或其可药用的盐，其中，

- 20  $R^3$  和  $R^4$  均为氢原子；

$R'$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $Q$  和  $R^5$  如通式(VI')中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(VI')所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：

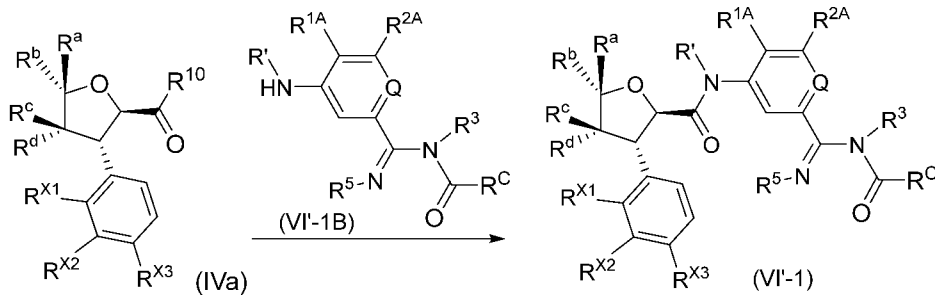


通式(VI'A)所示的化合物或其盐与通式(IB')所示的化合物或其盐(优选为盐酸盐)反应得到通式(VI')所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

R<sup>5</sup> 为氢原子;

- 5 R', R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>X1</sup>, R<sup>X2</sup>, R<sup>X3</sup>, R<sup>1A</sup>, R<sup>2A</sup>, Q, R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 如通式(VI')中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(VI'-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:

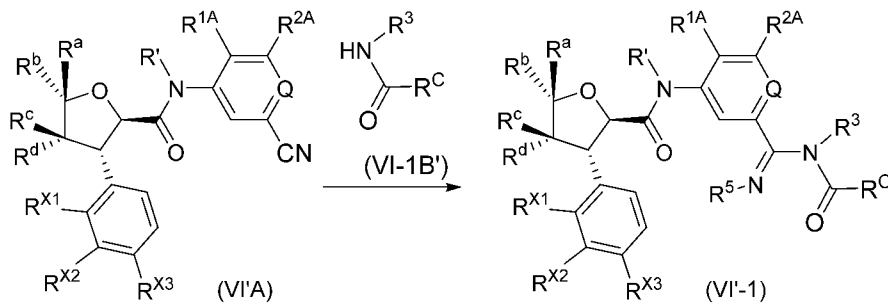


- 10 通式(IVa)所示的化合物或其盐与通式(VI'-1B)所示的化合物或其盐(优选为盐酸盐)发生缩合反应得到通式(VI'-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

R<sup>10</sup> 为卤素(优选为氯原子)或 OH;

R', R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>X1</sup>, R<sup>X2</sup>, R<sup>X3</sup>, R<sup>1A</sup>, R<sup>2A</sup>, Q, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 和 R<sup>C</sup> 如通式(VI'-1)中所定义。

- 15 本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(VI'-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



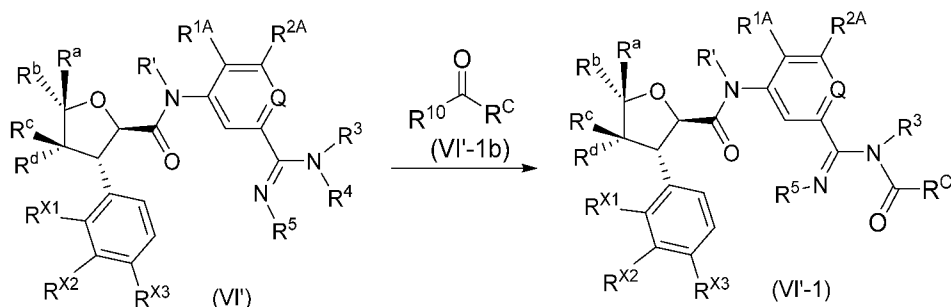
通式(VI'A)所示的化合物或其盐与通式(VI-1B')所示的化合物或其盐(优选为盐酸盐)反应得到通式(VI'-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

R<sup>5</sup> 为氢原子;

- 20 R', R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>X1</sup>, R<sup>X2</sup>, R<sup>X3</sup>, R<sup>1A</sup>, R<sup>2A</sup>, Q, R<sup>3</sup> 和 R<sup>C</sup> 如通式(VI'-1)

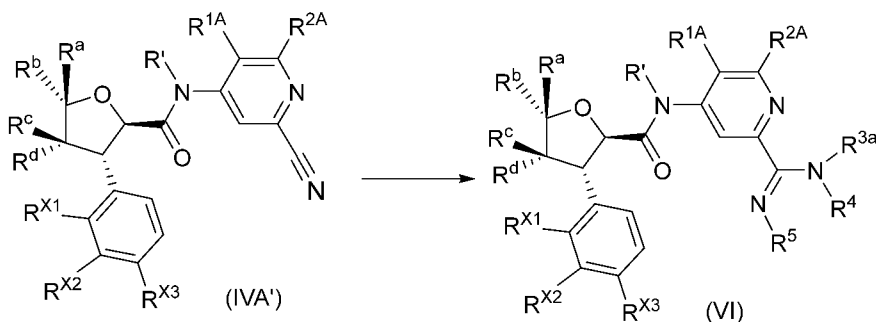
中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(VI'-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



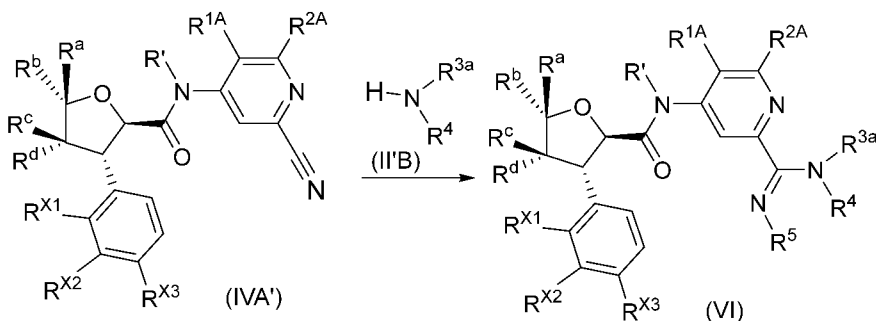
- 5 通式(VI')所示的化合物或其盐（优选为三氟乙酸盐）与通式(VI'-1b)所示的化合物或其盐发生酰胺化反应得到通式(VI'-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中，  
 $R^4$  为氢原子；  
 $R^{10}$  为卤素（优选为氯）或 OH；  
 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $Q$ 、 $R^3$ 、 $R^5$  和  $R^C$  如通式(VI'-1)  
 10 中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



- 15 通式(IVA')所示的化合物或其盐与  $NH_2-R^5$  或其盐（优选为盐酸盐）反应得到通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐，其中，  
 $R^{3a}$  和  $R^4$  均为氢原子；  
 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$  和  $R^5$  如通式(VI)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



20

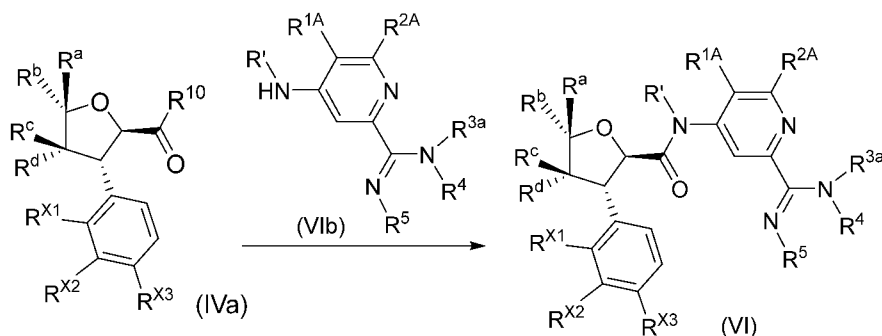
通式(IVa')所示的化合物或其盐与通式(II'B)所示的化合物或其盐(优选为盐酸盐)反应得到通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐,其中,

$R^5$  为氢原子;

$R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R'$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{3a}$  和  $R^4$  如通式(VI)中所定义。

5

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐的方法,该方法包括:



通式(IVa)所示的化合物或其盐与通式(VIb)所示的化合物或其盐(优选为盐酸盐)发生缩合反应得到通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐,其中,

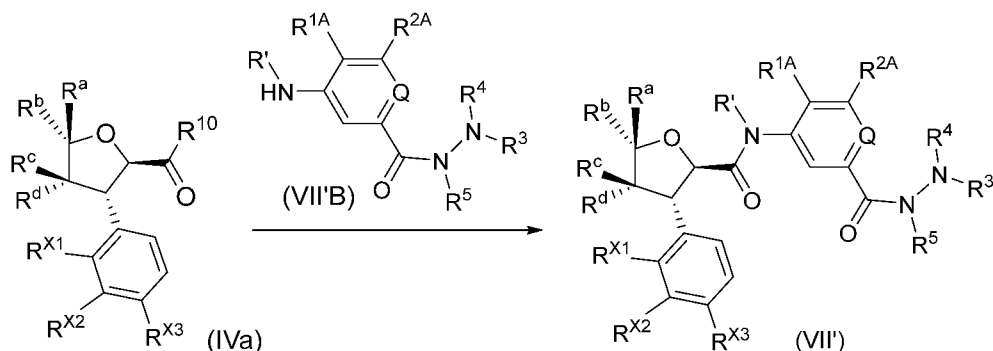
10

$R^{10}$  为卤素(优选为氯原子)或 OH;

$R'$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^4$  和  $R^5$  如通式(VI)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(VII')所示的化合物或其可药用的盐的方法,该方法包括:

15



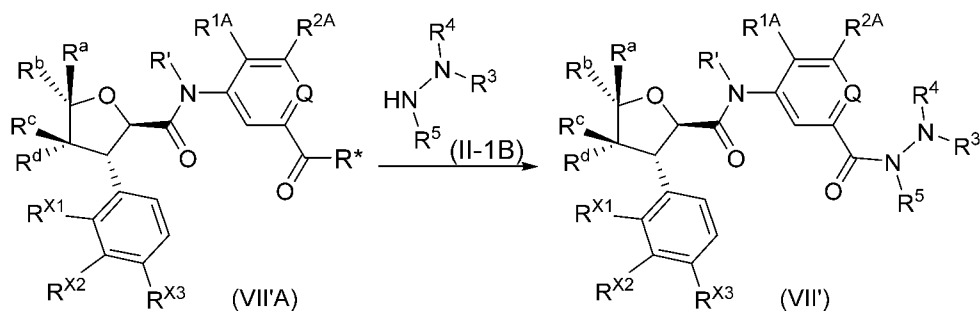
通式(IVa)所示的化合物或其盐与通式(VII'B)所示的化合物或其盐(优选为盐酸盐)发生缩合反应得到通式(VII')所示的化合物或其可药用的盐,其中,

$R^{10}$  为卤素(优选为氯原子)或 OH;

20

$R'$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $Q$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  如通式(VII')中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(VII')所示的化合物或其可药用的盐的方法,该方法包括:



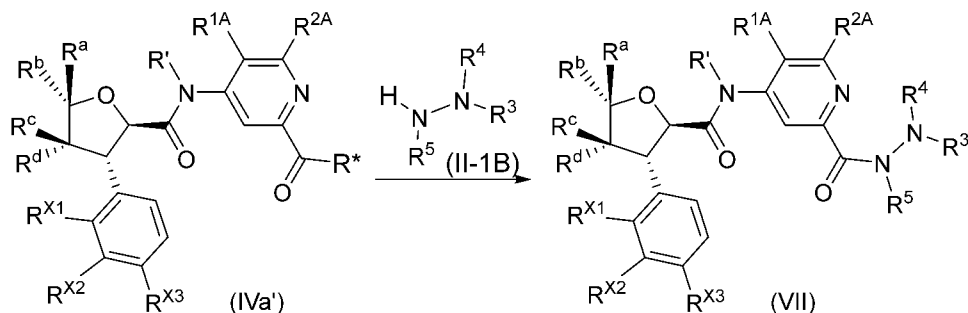
通式(VII')所示的化合物或其盐与通式(II-1B)所示的化合物或其盐(优选为盐酸盐)发生酰胺化反应得到通式(VII')所示的化合物或其可药用的盐,其中,

R\*选自羟基、烷氧基和卤素;

5 当氨基含保护基时,所述方法还包括脱去保护基的步骤;氨基保护基优选为Boc;

R', R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>X1</sup>, R<sup>X2</sup>, R<sup>X3</sup>, R<sup>1A</sup>, R<sup>2A</sup>, Q, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>如通式(VII')中所定义。

10 本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(VII)所示的化合物或其可药用的盐的方法,该方法包括:



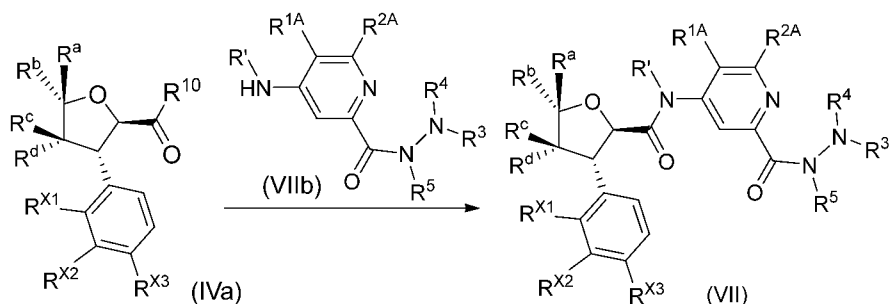
通式(IVa')所示的化合物或其盐与通式(II-1B)所示的化合物或其盐(优选为盐酸盐)发生酰胺化反应得到通式(VII)所示的化合物或其可药用的盐,

R\*选自羟基、烷氧基和卤素;

15 当氨基含保护基时,所述方法还包括脱去保护基的步骤;氨基保护基优选为Boc;

其中, R<sup>1A</sup>, R<sup>2A</sup>, R', R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>X1</sup>, R<sup>X2</sup>, R<sup>X3</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>如通式(VII)中所定义。

20 本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(VII)所示的化合物或其可药用的盐的方法,该方法包括:

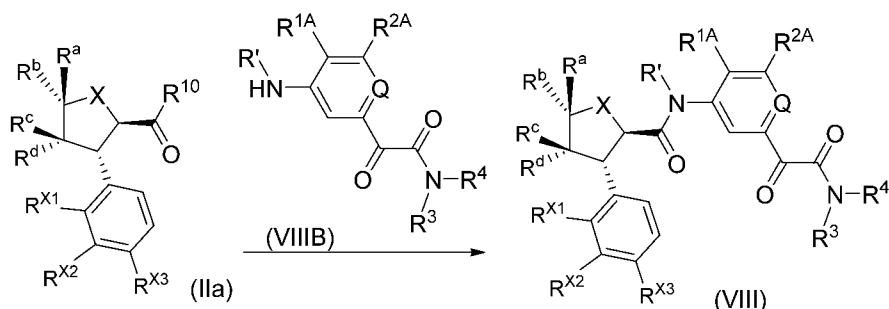


通式(IVa)所示的化合物或其盐与通式(VIIb)所示的化合物或其盐(优选为盐酸盐)发生缩合反应得到通式(VII)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

$R^{10}$ 为卤素(优选为氯原子)或OH;

5  $R^7$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 如通式(VII)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(VIII)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:

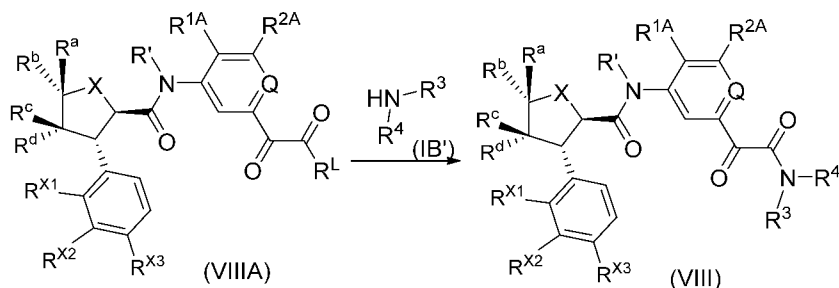


10 通式(IIa)所示的化合物或其盐与通式(VIIIb)所示的化合物或其盐(优选为盐酸盐)发生缩合反应得到通式(VIII)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

$R^{10}$ 为卤素(优选为氯原子)或OH;

$R^7$ 、 $X$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $Q$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 如通式(VIII)中所定义。

15 本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(VIII)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



通式(VIIIa)所示的化合物或其盐与通式(IB')所示的化合物或其盐(优选为盐酸盐)发生氨酯交换反应得到通式(VIII)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

20  $R^L$ 为烷氧基;

$R^7$ 、 $X$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $Q$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 如通式(VIII)

中所定义。

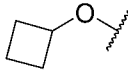
在本公开的一些实施方案中，所述通式(VIII)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，其中  $R^L$  为  $C_{1-6}$  烷氧基；优选为甲氧基或乙氧基。

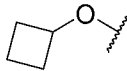
在本公开的一些实施方案中，所述通式(II)、(II-1)、(IV)或(VII)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，其中  $R^*$  选自羟基、 $C_{1-6}$  烷氧基和卤素；在一些实施方案中， $R^*$  选自羟基、甲氧基、乙氧基和氯；在一些实施方案中， $R^*$  为羟基。

在本公开的一些实施方案中，所述通式(II)、(II-1)、(IV)或(VII)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，其中  $R^4$  选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基和氨基保护基，当  $R^4$  为氨基保护基时，所述酰胺化反应之后还包括脱去氨基保护基的步骤。

本公开的另一方面涉及一种制备上述通式(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')或(VIII)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括： $R^{X1}$  为烷氧基或环烷氧基的通式(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')或(VIII)所示的化合物或其可药用的盐发生去烷基反应或去环烷基反应得到  $R^{X1}$  为-OH 的通式(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')或(VIII)所示的化合物或其可药用的盐。

本公开的制备上述通式(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')或(VIII)所示的化合物或其可药用的盐的方法，

其中， $R^{X1}$  选自甲氧基、氘代甲氧基和 ；在一些实施方案中， $R^{X1}$  为甲氧基或

。

本公开的另一方面涉及一种药物组合物，所述药物组合物含有本公开通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)或表 A 中所示的化合物或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本公开进一步涉及通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)或表 A 中所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物在制备抑制电压门控钠通道的药物中的用途；优选地，所述电压门控钠通道为 Nav1.8。

本公开进一步涉及通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)或表 A 中所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防由电压门控钠通道介导的疾病或病症的药物中的用途，优选地，所述电压门控钠通道为 Nav1.8。

本公开进一步涉及通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)或表 A 中所示的化合物或其可药

用的盐、或包括其的药物组合物在制备治疗和/或减轻疼痛和疼痛相关疾病、多发性硬化症、夏-马-图三氏综合症、失禁、病理咳嗽或心律失常的药物中的用途；优选地，所述疼痛选自慢性疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、术后疼痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、原发性疼痛、肠痛、特发性疼痛；所述术后疼痛优选选自拇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛和腹部整形术疼痛。

本公开进一步涉及一种抑制电压门控钠通道的方法，其包括给予所需患者通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物；优选地，所述电压门控钠通道为 Nav1.8。

本公开进一步涉及一种治疗和/或预防由电压门控钠通道介导的疾病或病症的方法，其包括给予所需患者通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物；优选地，所述电压门控钠通道为 Nav1.8。

本公开进一步涉及一种治疗和/或预防疼痛和疼痛相关疾病、多发性硬化症、夏-马-图三氏综合症、失禁、病理咳嗽或心律失常的方法，其包括给予所需患者通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物；优选地，所述疼痛选自慢性疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、术后疼痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、原发性疼痛、肠痛和特发性疼痛；所述术后疼痛优选选自拇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛和腹部整形术疼痛。

本公开进一步涉及一种通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作药物；优选地，其用作抑制电压门控钠通道活性的药物。

本公开进一步涉及一种通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用于抑制电压门控钠通道；优选地，所述电压门控钠通道为 Nav1.8。

本公开进一步涉及一种通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作电压门控钠通道抑制剂。

本公开进一步涉及一种通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作治疗和/或预防由电压门控钠通道介导的疾病或病症的药物。

本公开进一步涉及一种通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、

(V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用于治疗 and/或预防由电压门控钠通道介导的疾病或病症；优选地，所述电压门控钠通道为 Nav1.8。

本公开进一步涉及一种通式(I)、(II)、(II')、(II-1)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、  
5 (V-1)、(V-2)、(VI)、(VII)、(VI')、(VI'-1)、(VII')、(VIII)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐、或包括其的药物组合物，其用于治疗 and/或预防疼痛和疼痛相关疾病、多发性硬化症、夏-马-图三氏综合症、失禁、病理咳嗽或心律失常；优选地，所述疼痛选自慢性疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、原发性疼痛、肠痛和特发性疼痛；所述术后疼痛优选选自拇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛和腹部整形术疼痛。  
10

本公开所述的疾病或病症是通过抑制电压门控钠通道来治疗和/或预防的疾病或病症；优选地，所述电压门控钠通道为 Nav1.8。

优选地，本公开所述的由电压门控钠通道介导的疾病或病症为疼痛和疼痛相关疾病、多发性硬化症、夏-马-图三氏综合症、失禁或心律失常；优选地，所述疼痛选自慢性疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、原发性疼痛、肠痛和特发性疼痛。  
15

本公开中所述的神经性疼痛优选选自三叉神经痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经痛、痛性 HIV 相关性感觉神经痛、灼伤综合症、截肢术后疼痛、脊髓损伤后疼痛、幻痛、痛性神经瘤、创伤性神经瘤、莫顿(Morton)神经瘤、神经挤压损伤、  
20 脊管狭窄、腕管综合症、神经根痛、坐骨神经痛、神经撕脱伤、臂丛撕脱伤、复杂性区域疼痛综合征、药物疗法引起的神经痛、癌症化学疗法引起的神经痛、抗逆转录病毒疗法引起的神经痛、原发性小纤维神经病变、原发性感觉神经痛和三叉自主神经性头痛；优选地，所述神经性疼痛选自带状疱疹后神经痛、小纤维神经痛、糖尿病性神经痛或特发性小纤维神经痛。

本公开中所述的肌肉骨骼痛优选选自骨关节炎疼痛、背痛、冷痛、灼烧疼痛和牙痛。  
25

本公开中所述的肠痛优选选自发炎性肠病疼痛、克罗恩病疼痛或间质性膀胱炎疼痛。

本公开中所述的炎性疼痛优选选自类风湿性关节炎疼痛和外阴痛。

本公开中所述的特发性疼痛包括纤维肌痛。  
30

本公开中所述的急性疼痛包括急性术后疼痛。

本公开中所述术后疼痛包括关节置换疼痛、软组织手术疼痛、拇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛和腹部整形术疼痛；优选选自拇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛和腹部整形术疼痛。

本公开所述的疾病或病症选自急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、炎性疼痛、  
35 关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般神经痛、癫痫

症、癫痫症疾患、神经退行性疾病、精神病症、焦虑症、抑郁症、躁郁症、肌强直、心律失常、运动障碍、神经内分泌病症、共济失调、多发性硬化症、肠易激综合征、失禁、病理性咳嗽、内脏疼痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、神经根疼痛、坐骨神经痛、背痛、头痛、颈痛、严重疼痛、顽固性疼痛、伤害感受性疼痛、爆发性疼痛、手术后疼痛、癌症疼痛、中风、大脑缺血、创伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化症、应激诱导性心绞痛、运动诱导性心绞痛、心悸、高血压或异常胃肠运动。

本公开中所述疼痛和疼痛相关疾病选自股骨癌症疼痛、非恶性慢性骨痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、椎管狭窄、神经性腰痛、肌筋膜疼痛综合征、肌肉纤维疼痛、颞下颌关节疼痛、慢性内脏疼痛、腹痛、胰脏疼痛、IBS疼痛、慢性和急性头痛、偏头痛、紧张性头痛、丛集性头痛、慢性和急性神经性疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、HIV相关神经病、三叉神经痛、恰克-马利-杜斯神经病、遗传性感觉神经病、周围神经损伤、疼痛性神经瘤、异位近端和远端放电、神经根病变、化学疗法诱导性神经性疼痛、放射疗法诱导性神经性疼痛、乳房切除后疼痛、中枢性疼痛、脊髓损伤疼痛、中风后疼痛、丘脑疼痛、复杂性局部疼痛综合征、幻痛、幻肢痛、顽固性疼痛、急性疼痛、急性手术后疼痛、急性肌肉骨骼痛、关节疼痛、机械性下背痛、颈痛、肌腱炎、损伤性疼痛、运动疼痛、急性内脏疼痛、肾盂肾炎、阑尾炎、胆囊炎、肠梗阻、疝气、胸痛、心脏疼痛、骨盆疼痛、肾绞痛、急性分娩疼痛、产痛、剖腹产疼痛、急性炎性疼痛、烧伤性疼痛、创伤性疼痛、急性间歇性疼痛、子宫内膜异位、急性带状疱疹疼痛、镰状细胞贫血、急性胰腺炎、爆发性疼痛、口面部疼痛、鼻窦炎疼痛、牙齿疼痛、多发性硬化症(MS)疼痛、抑郁症中的疼痛、麻疯病疼痛、白塞氏病(Behcet's disease)疼痛、痛性肥胖症、静脉炎性疼痛、格林-巴利疼痛(Guillain-Barre pain)、腿痛和趾动症、哈格伦德综合征(Haglund syndrome)、红斑性肢痛、法布里病疼痛(Fabry's disease pain)、膀胱和泌尿生殖疾病、尿失禁、病理性咳嗽、高反应性膀胱、疼痛性膀胱综合征、间质性膀胱炎(IC)、前列腺炎、I型复杂性局部疼痛综合征(CRPS)、II型复杂性局部疼痛综合征(CRPS)、广泛性疼痛、阵发性剧痛、瘙痒症、耳鸣或绞痛诱导性疼痛。

本公开所述的疾病或病症选自急性疼痛、亚急性和慢性疼痛、伤害性疼痛、神经性疼痛、炎性疼痛、伤害性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、一般神经痛、癫痫、癫痫病症、神经退行性疾病、精神病症、焦虑、抑郁、躁郁症、肌强直、心律失常、运动障碍、神经退行性疾病、内分泌失调、共济失调、多发性硬化症和肠易激综合征的中枢神经性疼痛、失禁、病理性咳嗽、内脏痛、骨关节炎疼痛、带状疱疹后神经痛、糖尿病神经病变、神经根痛、坐骨神经痛、背痛、非特异性慢性背痛、头部疼痛、颈部疼痛、中度疼痛、重度疼痛、顽固性疼痛、伤害性疼痛、突破性疼痛、术后疼痛、癌症疼痛(包括慢

性癌症疼痛和突破性癌症疼痛)、中风(例如中风后中枢神经性疼痛)、颈椎扭伤相关疾病、脆性骨折、脊柱骨折、强直性脊柱炎、天疱疮、雷诺氏病、硬皮病、系统性红斑狼疮、大疱性表皮松解症、痛风、幼年特发性关节炎、风湿性多肌痛、坏疽性脓皮病、慢性广泛性疼痛、弥漫性特发性骨骼肥厚、椎间盘退变/突出疼痛、神经根病、小关节综合征、背部手术失败综合征、烧伤、腕管综合征、佩吉特病疼痛、椎管狭窄、椎间盘炎、横贯性脊髓炎、埃勒斯-当洛斯综合征、法布里病、肥大细胞增多症、神经纤维瘤病、眼部神经性疼痛、结节病、脊椎峡部裂、脊椎滑脱、化疗引起的口腔粘膜炎、夏科神经性骨关节病、颞下颌关节紊乱、关节置换术疼痛、非心源性胸痛、阴部痛、肾绞痛、胆道疾病、血管性腿部溃疡、帕金森病疼痛、阿尔茨海默病疼痛、脑缺血、创伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化症、应激诱发的心绞痛、运动诱发的心绞痛、心悸、高血压或胃肠动力异常。可将活性化合物制成适合于通过任何适当途径给药的形式，通过常规方法使用一种或多种药学上可接受的载体来配制本公开的组合物。因此，本公开的活性化合物可以配制成用于口服给药、注射（例如静脉内、肌肉内或皮下）给药，吸入或吹入给药的各种剂型。本公开的化合物也可以配制成例如片剂、硬或软胶囊、水性或油性混悬液、乳剂、注射液、可分散性粉末或颗粒、栓剂、锭剂或糖浆等剂型。

作为一般性指导，本公开的活性化合物优选是以单位剂量的方式，或者是以患者可以以单剂自我给药的方式。本公开化合物或组合物的单位剂量的表达方式可以是片剂、胶囊、扁囊剂、瓶装药水、药粉、颗粒剂、锭剂、栓剂、再生药粉或液体制剂。合适的单位剂量可以是 0.1~1000mg。

本公开的药物组合物除活性化合物外，可含有一种或多种辅料，所述辅料选自以下成分：填充剂(稀释剂)、粘合剂、润湿剂、崩解剂或赋形剂等。根据给药方法的不同，组合物可含有 0.1 至 99 重量%的活性化合物。

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

在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01-99.99% 的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.1-99.9% 的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5% 的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 1%-99% 的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 2%-98% 的前述化合物或其可药用的盐或其同位素取代物。

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

学上可接受的赋形剂。

本公开中所述化合物可药用盐可选自无机盐或有机盐。

片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂、造粒剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。

也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂或其中活性成分与水溶性载体或油溶媒混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

水混悬液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂、分散剂或湿润剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油，或矿物油配制而成。油悬浮液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂保存这些组合物。

本公开的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油，或矿物油或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂，乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧化剂。

本公开的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳可通过局部大量注射，将注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本公开化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 型静脉注射泵。

本公开的药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可使用任何调和固定油。此外，脂肪酸也可以制备注射剂。

可按用于直肠给药的栓剂形式给予本公开化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。

可通过加入水来制备水混悬的可分散粉末和颗粒给予本公开化合物。可通过将活性成分与分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂混合来制备这些药物组合物。

如本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但并非限于以下因素：所用具体化合物的活性、疾病的严重性、患者的年龄、患者的

体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、化合物的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

5

### 术语说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和的直链或带有支链的脂肪族烃基，其具有1至20个（例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个）碳原子（即C<sub>1-20</sub>烷基）。所述烷基优选具有1至12个碳原子的烷基（即C<sub>1-12</sub>烷基），更优选具有1至6个碳原子的烷基（即C<sub>1-6</sub>烷基）。非限制性的实例包括：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自D原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“亚烷基”指二价烷基，其中烷基如上所定义，其具有1至20个（例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个）碳原子（即C<sub>1-20</sub>亚烷基）。所述亚烷基优选具有1至12个碳原子的亚烷基（即C<sub>1-12</sub>亚烷基），更优选具有1至6个碳原子的亚烷基（即C<sub>1-6</sub>亚烷基）。非限制性的实例包括：-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-等。亚烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自D原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“烯基”指分子中含有至少一个碳碳双键的烷基，其中烷基的定义如上所述，其具有2至12个（例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个）碳原子（即C<sub>2-12</sub>烯基）。所述烯基优选具有2至6个碳原子的烯基（即C<sub>2-6</sub>烯基）。非

限制性的实例包括：乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“炔基”指分子中含有至少一个碳碳三键的烷基，其中烷基的定义如上所述，其具有 2 至 12 个（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个）碳原子（即 C<sub>2-12</sub> 炔基）。所述炔基优选具有 2 至 6 个碳原子的炔基（即 C<sub>2-6</sub> 炔基）。非限制性的实例包括：乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。炔基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。非限制性的实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基等。烷氧基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和的单环全碳环（即单环环烷基）或多环系统（即多环环烷基），其具有 3 至 20 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 3 至 20 元环烷基）。所述环烷基优选具有 3 至 12 个环原子的环烷基（即 3 至 12 元环烷基）和 3 至 10 个环原子的环烷基（即 3 至 10 元环烷基），更优选具有 3 至 8 个环原子的环烷基（即 3 至 8 元环烷基），最优选具有 3 至 6 个环原子的环烷基（即 3 至 6 元环烷基）。

所述的单环环烷基，非限制性的实例包括：环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基和环辛基等。

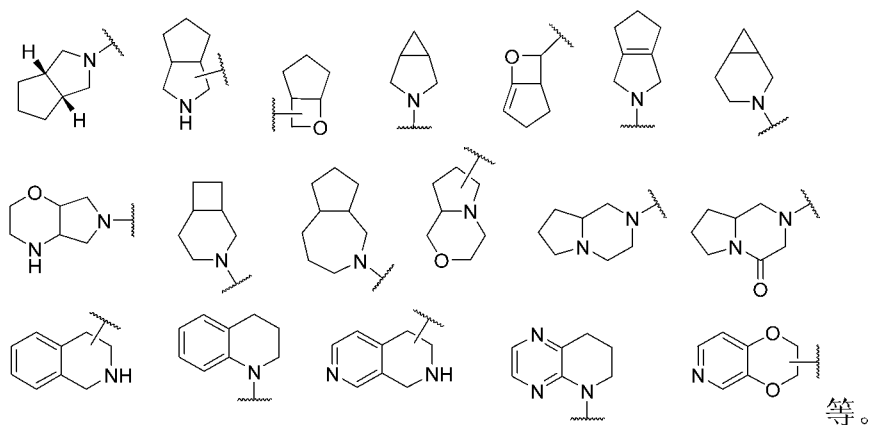
所述的多环环烷基包括：螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基。

术语“螺环烷基”指环之间共用一个碳原子（称螺原子）的多环系统，其环内可以含有一个或多个双键，或其环内可以含有一个或多个选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），条件是至少含有一个全碳环且连接点在该全碳环上，其具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元螺环烷基）。所述螺环烷基优选具有 6 至 14 个环原子的螺环烷基（即 6 至 14 元螺环烷基），更优选具有 7 至 10 个环原子的螺环烷基（即 7 至 10 元螺环烷基）。所述螺环烷基包括单螺环烷基和多螺环烷基（如双螺环烷基等），优选单螺环烷基或双螺环烷基，更优选 3

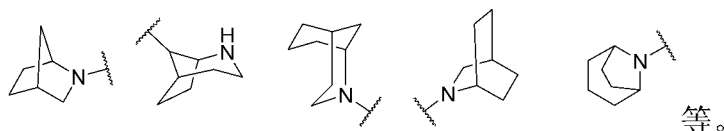




氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），其为单环杂环基与一个或多个单环杂环基稠合，或者单环杂环基与环烷基、芳基或杂芳基中的一个或多个稠合，其中连接点在单环杂环基上，且具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元稠杂环基）。所述稠杂环基优选具有 6 至 14 个环原子的稠杂环基（即 6 至 14 元稠杂环基），更优选具有 7 至 10 个环原子的稠杂环基（即 7 至 10 元稠杂环基）。所述稠杂环基包括双环和多环稠杂环基（如三环稠杂环基、四环稠杂环基等），优选双环稠杂环基或三环稠杂环基，更优选 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元双环稠杂环基。非限制性的实例包括：



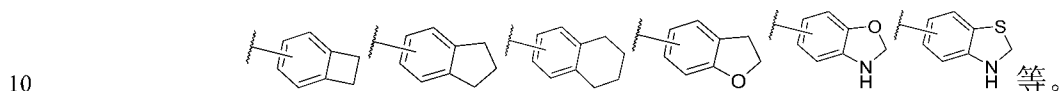
术语“桥杂环基”指环之间共用两个不直接连接的原子（氮、氧和硫）的多环杂环系统，其环内可以含有一个或多个双键，并且其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），其具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元桥杂环基）。所述桥杂环基优选具有 6 至 14 个环原子的桥杂环基（即 6 至 14 元桥杂环基），更优选具有 7 至 10 个环原子的桥杂环基（即 7 至 10 元桥杂环基）。根据组成环的数目可以分为双环桥杂环基和多环桥杂环基（如三环桥杂环基、四环桥杂环基等），优选双环桥杂环基或三环桥杂环基。非限制性的实例包括：



杂环基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环

烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

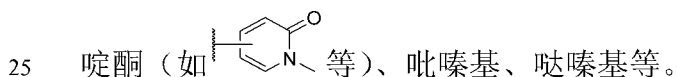
术语“芳基”指具有共轭的  $\pi$  电子体系的单环全碳芳环（即单环芳基）或多环芳环系统（即多环芳基），其具有 6 至 14 个（例如 6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个）环原子（即 6 至 14 元芳基）。所述芳基优选具有 6 至 10 个环原子的芳基（即 6 至 10 元芳基）。所述的单环芳基，例如苯基。所述的多环芳基，非限制性的实例包括：萘基、蒽基、菲基等。所述多环芳基还包括苯基与杂环基或环烷基中的一个或多个稠合，或萘基与杂环基或环烷基中的一个或多个稠合，其中连接点在苯基或萘基上，并且在这种情况下，环原子个数继续表示多环芳环系统中的环原子个数，非限制性的实例包括：



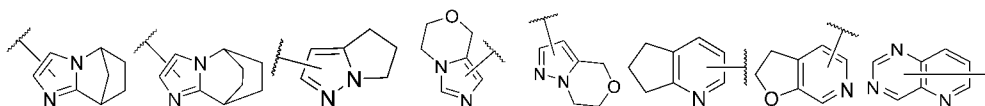
芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

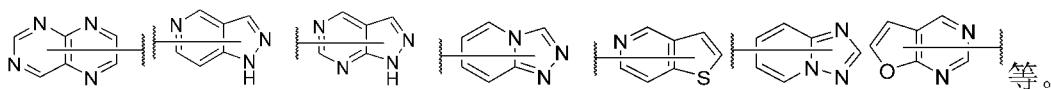
15 术语“杂芳基”指具有共轭的  $\pi$  电子体系的单环杂芳环（即单环杂芳基）或多环杂芳环系统（即多环杂芳基），其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括 -O-O-、-O-S-或-S-S-），其具有 5 至 14 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个）环原子（即 5 至 14 元杂芳基）。所述杂芳基优选具有 5 至 10 个环原子的杂芳基（即 5 至 10 元杂芳基），更优选具有 5 或 6 个环原子的杂芳基（即 5 或 6 元杂芳基）。

所述的单环杂芳基，非限制性的实例包括：呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋咱基、吡咯基、N-烷基吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、N-烷基吡



所述的多环杂芳基，非限制性的实例包括：吡啶基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹唑啉基、苯并噻唑基、咪唑基等。所述多环杂芳基还包括单环杂芳基与一个或多个芳基稠合，其中连接点在芳香环上，并且在这种情况下，环原子个数继续表示多环杂芳环系统中的环原子个数。所述多环杂芳基还包括单环杂芳基与环烷基或杂环基中的一个或多个稠合，其中连接点在单环杂芳环上，并且在这种情况下，环原子个数继续表示多环杂芳环系统中的环原子个数。非限制性的实例包括：





杂芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“氨基保护基”是指为了使分子其它部位进行反应时氨基保持不变，在氨基上引入的易于脱去的基团。非限制性的实例包括：(三甲基硅)乙氧基甲基、四氢吡喃基、叔丁氧羰基 (Boc)、苄氧羰基 (Cbz)、苄甲氧羰基 (Fmoc)、烯丙氧羰基 (Alloc)、三甲基硅乙氧羰基 (Teoc)、甲氧羰基、乙氧羰基、邻苯二甲酰基 (Phth)、对甲苯磺酰基 (Tos)、叔丁基亚磺酰基、三氟乙酰基 (Tfa)、三氯乙酰基、三苯甲基 (Trt)、2,4-二甲氧基苄基 (DMB)、对甲氧基苄基 (PMB)、乙酰基、苄基、烯丙基、对甲氧苄基等。

术语“羟基保护基”是指在羟基上引入的易于脱去的基团，用于阻断或保护羟基而在化合物的其它官能团上进行反应。非限制性的实例包括：三甲基硅基 (TMS)、三乙基硅基 (TES)、三异丙基硅基 (TIPS)、叔丁基二甲基硅基 (TBS)、叔丁基二甲基硅基 (TBDMS)、叔丁基二苯基硅基 (TBDPS)、甲基、叔丁基、烯丙基、苄基、甲氧基甲基 (MOM)、乙氧基乙基、2-四氢吡喃基 (THP)、甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、对硝基苯甲酰基等。

术语“环烷基烷基”指烷基被一个或多个环烷基取代，其中环烷基、烷基如上所定义。

术语“杂环基烷基”指烷基被一个或多个杂环基取代，其中杂环基、烷基如上所定义。

术语“烷氧基烷基”指烷基被一个或多个烷氧基取代，其中烷氧基、烷基如上所定义。

术语“环烷基氧基”指环烷基-O-，其中环烷基如上所定义。

术语“杂环基氧基”指杂环基-O-，其中杂环基如上所定义。

术语“芳基氧基”指芳基-O-，其中芳基如上所定义。

术语“杂芳基氧基”指杂芳基-O-，其中杂芳基如上所定义。

术语“烷硫基”指烷基-S-，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代，其中烷氧基如上所定义。

术语“氘代烷基”指烷基被一个或多个氘原子取代，其中烷基如上所定义。

术语“羟烷基”指烷基被一个或多个羟基取代，其中烷基如上所定义。

术语“羟烷氧基”指烷氧基被一个或多个羟基取代，其中烷氧基如上所定义。

术语“甲叉基”指 $=\text{CH}_2$ 。

术语“氘代甲基”指甲基一个或多个氘原子取代，如 $\text{CHD}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{D}$ 和 $\text{CD}_3$ ；优选 $\text{CD}_3$ 。

术语“氘代甲氧基”指-O-氘代甲基，氘代甲基如上所定义，如 $\text{OCD}_3$ 。

5 术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“羟基”指-OH。

术语“巯基”指-SH。

术语“氨基”指 $-\text{NH}_2$ 。

术语“氰基”指-CN。

10 术语“硝基”指 $-\text{NO}_2$ 。

术语“氧代”或“氧代基”指“=O”。

术语“羰基”指 $\text{C}=\text{O}$ 。

术语“乙酰基”指 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 。

术语“酰胺基”指 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。

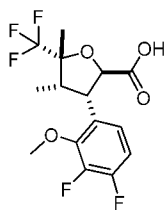
15 术语“羧基”指 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。

术语“羧酸酯基”指 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{环烷基})$ 、 $(\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 或 $(\text{环烷基})\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ，其中烷基和环烷基如上所定义。

本公开化合物可以存在特定的立体异构体形式。术语“立体异构体”是指结构相同但原子在空间中的排列不同的异构体。其包括顺式和反式（或 $Z$ 和 $E$ ）异构体、 $(-)$ -和 $(+)$ -异构体、 $\text{R}$ -和 $(S)$ -对映异构体、非对映异构体、 $(D)$ -和 $(L)$ -异构体、互变异构体、阻转异构体、构象异构体及其混合物（如外消旋体、非对映异构体的混合物）。本公开化合物中的取代基可以存在另外的不对称原子。所有这些立体异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围。可以通过手性合成、手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的 $(-)$ -和 $(+)$ -异构体、 $(R)$ -和 $(S)$ -对映异构体以及  
20  $(D)$ -和 $(L)$ -异构体。本公开某化合物的一种异构体，可以通过不对称合成或者手性助剂来制备，或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，得到纯的异构体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过色谱法完成。

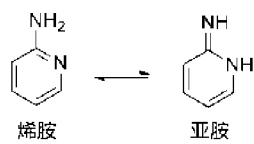
30 本公开所述化合物的化学结构中，键“ $\diagup$ ”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“ $\diagup$ ”可以为“ $\diagup$ ”或“ $\diagdown$ ”，或者同时包含“ $\diagup$ ”和“ $\diagdown$ ”两种构型。本公开所述化合物的化学结构中，键“ $\sim$ ”并未指定构型，即可以为 $Z$ 构型或 $E$ 构型，或者同时包含两种构型。对于所有的碳-碳双键，即使仅命名了一个构型， $Z$ 型和 $E$ 型均包括在内；键“ $\diagup$ ”并未指定构型，即可以为  
35  $Z$ 构型或 $E$ 构型，或者同时包含两种构型。

本公开所述化合物的化学结构中，连接至化合物的立体异构中心的键“ $\diagdown$ ”

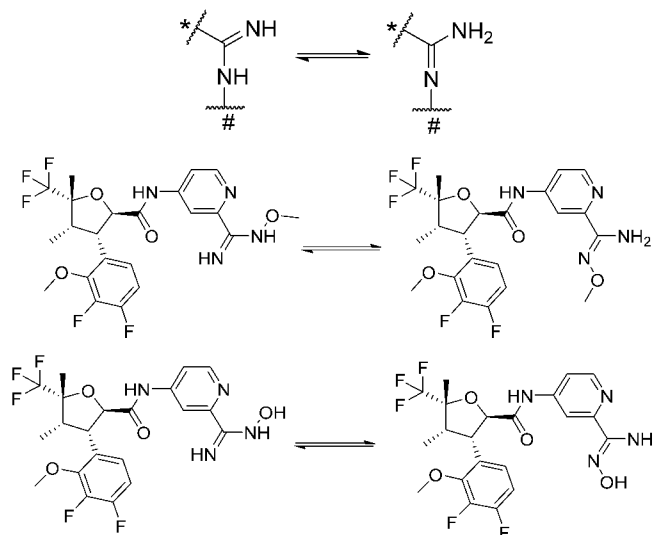


或“.....”，如 1a 中，表示立体异构中心的相对构型；其中，实施例 1 化合物 1a 为 1b-1 和 1b-2 的混合物。

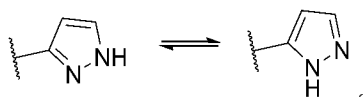
本公开的化合物可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含在本公开的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指平衡存在并且容易从一种异构形式转化为另一种异构形式的结构异构体。其包括所有可能的互变异构体，即以单一异构体的形式或以所述互变异构体的任意比例的混合物的形式存在。非限制性的实例包括：酮-烯醇、亚胺-烯胺、内酰胺-内酰亚胺等。烯胺-亚胺的平衡实例如下所示：



“脒” (amidines), 又称亚氨酰胺 (iminoamide), 酰胺分子中羰基氧原子被亚氨基取代的化合物, 脒的亚氨基和氨基可互相转化形成互变异构体, 脒的互变异构如下所示:



如当提及吡唑基时，应理解为包括如下两种结构中的任何一种或两种互变异构体的混合物：



所有的互变异构形式在本公开的范围内，且化合物的命名不排除任何互变异构体。

本公开的化合物包括其化合物的所有合适的同位素衍生物。术语“同位素衍生物”是指至少一个原子被具有相同原子序数但原子质量不同的原子替代的化合物。可引入到本公开化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘等的稳定和放射性的同位素，例如分别为<sup>2</sup>H（氘，D）、<sup>3</sup>H（氚，T）、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>32</sup>P、<sup>33</sup>P、<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>S、<sup>35</sup>S、<sup>36</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>Cl、<sup>82</sup>Br、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>129</sup>I 和 <sup>131</sup>I 等，优选氘。

相比于未氘代药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本公开的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本公开的范围之内。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换，其中氘的替换可以是部分或完全的，部分氘的替换是指至少一个氢被至少一个氘替换。

本公开的化合物，当其一个位置被特别地指定为“氘”或“D”时，该位置应理解为氘的丰度比氘的天然丰度（其为 0.015%）大至少 1000 倍（即至少 15%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 1000 倍（即至少 15%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 2000 倍（即至少 30%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 3000 倍（即至少 45%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 3340 倍（即至少 50.1%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 3500 倍（即至少 52.5%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 4000 倍（即至少 60%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 4500 倍（即至少 67.5%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 5000 倍（即至少 75%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 5500 倍（即至少 82.5%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 6000 倍（即至少 90%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 6333.3 倍（即至少 95%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 6466.7 倍（即至少 97%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 6600 倍（即至少 99%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 6633.3 倍（即至少 99.5%的氘掺入）。

“任选地”或“任选”是指随后所描述的事件或环境可以但不必然发生，其包括该事件或环境发生或不发生两种情形。例如“任选地（任选）被卤素或者氰基取代的烷基”包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代

的情形。

“取代”或“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选 1~6 个，更优选 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下（通过实验或理论）确定可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和键的碳原子（如烯）结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其可药用的盐与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“可药用的盐”是指本公开化合物的盐，可选自无机盐或有机盐。这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。可以在化合物的最终分离和纯化过程中，或通过使合适的基团与合适的碱或酸反应来单独制备。通常用于形成药学上可接受的盐的碱包括无机碱，例如氢氧化钠和氢氧化钾，以及有机碱，例如氨。通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸以及有机酸。

本文所用的术语“药学上可接受的”是指这些化合物、材料、组合物和/或剂型，在合理的医学判断范围内，适用于与患者组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症，具有合理的获益/风险比，并且对预期的用途是有效。

本文所使用的，单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括复数引用，反之亦然，除非上下文另外明确指出。

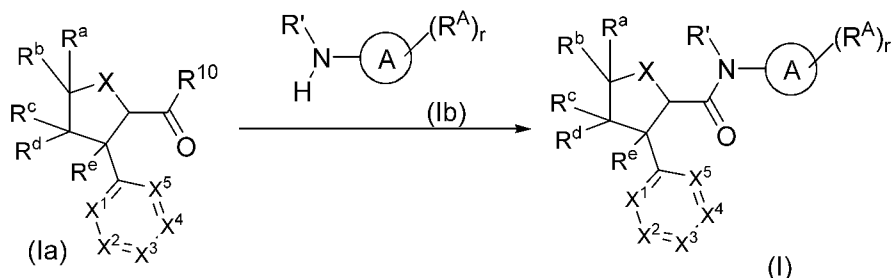
当将术语“约”应用于诸如 pH、浓度、温度等参数时，表明该参数可以变化  $\pm 10\%$ ，并且有时更优选地在  $\pm 5\%$  之内。如本领域技术人员将理解的，当参数不是关键时，通常仅出于说明目的给出数字，而不是限制。

### 本公开化合物的合成方法

为了完成本公开的目的，本公开采用如下技术方案：

#### 方案一

本公开提供通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括：



通式(Ia)所示的化合物或其盐与通式(Ib)所示的化合物或其盐在碱性条件下进行缩合反应得到通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，

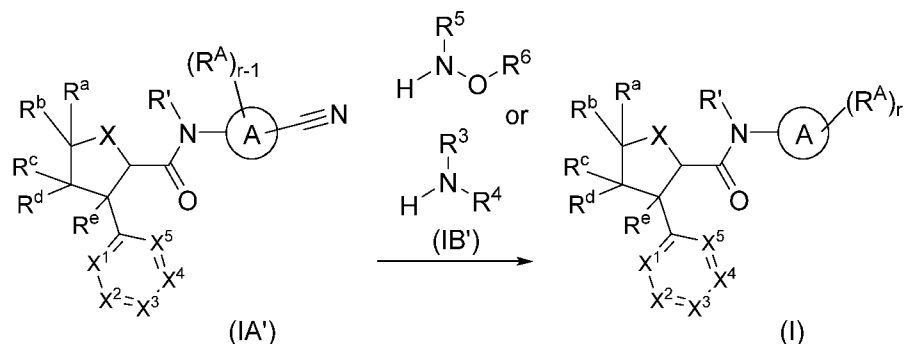
$R^{10}$  为卤素（优选氯原子）或 OH；

其中, 当  $R^{10}$  为 OH 时, 该反应在缩合剂的存在下发生;

环 A、 $R^A$ 、 $R'$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $X$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$  和  $r$  如通式(I)中所定义。

### 方案一-1

5 本公开提供通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 该方法包括:



通式(IA')所示的化合物或其盐与通式(IB')所示的化合物或其盐(优选为盐酸盐)在催化剂存在下发生 pinner 反应得到通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,

10 优选地, 通式(IA')所示的化合物或其盐与通式(IB')所示的化合物或其盐(优选为盐酸盐)在巯基乙酸和碱存在下反应得到通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

通式(I)中至少一个  $R^A$  为  $-C(=NH)NR^5-OR^6$  或  $-C(=NH)NR^3R^4$ ;

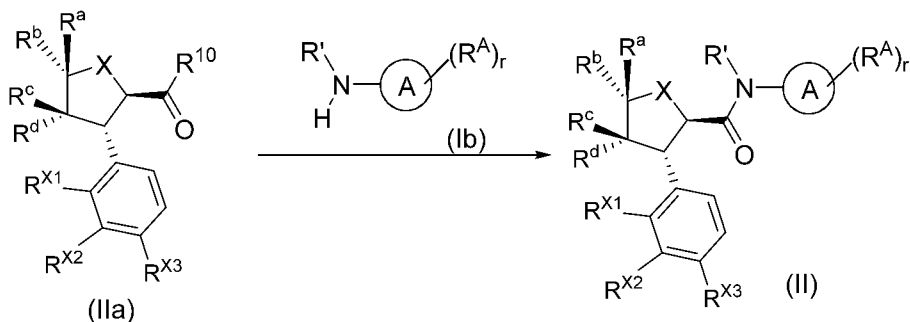
$r$  为 1、2、3、4 或 5;  $r-1$  为 0、1、2、3 或 4;

余下的  $R^A$  如通式(I)中所定义;

15 环 A、 $R'$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $X$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  如通式(I)中所定义。

### 方案二

本公开提供通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 该方法包括:



20 通式(IIa)所示的化合物或其盐与通式(Ib)所示的化合物或其盐在碱性条件下进行缩合反应得到通式(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

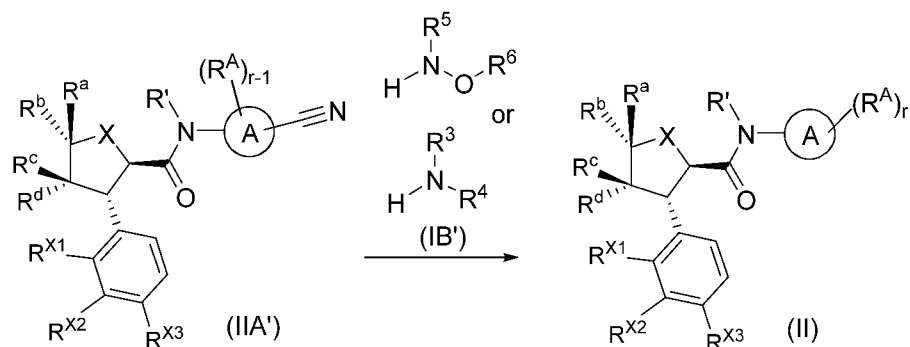
$R^{10}$  为卤素(优选氯原子)或 OH;

其中, 当  $R^{10}$  为 OH 时, 该反应在缩合剂或草酰氯的存在下发生, 优选在缩合剂的存在下发生;

25 环 A、 $R^A$ 、 $R'$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $X$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$  和  $r$  如通式(II)中所定义。

## 方案二-1

本公开提供通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括：



通式(IIA')所示的化合物或其盐与通式(II')所示的化合物或其盐（优选为盐酸盐）在催化剂存在下发生 pinner 反应得到通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，

优选地，通式(IIA')所示的化合物或其盐与通式(II')所示的化合物或其盐（优选为盐酸盐）在巯基乙酸和碱存在下反应得到通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中，

通式(II)中至少一个  $R^A$  为  $-C(=NH)NR^5-OR^6$  或  $-C(=NH)NR^3R^4$ ；

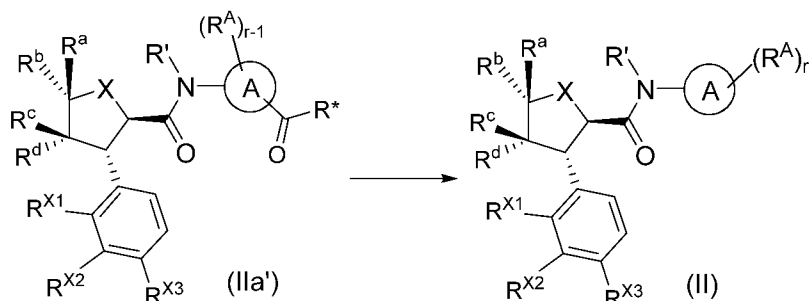
$r$  为 1、2、3、4 或 5； $r-1$  为 0、1、2、3 或 4；

余下的  $R^A$  如通式(II)中所定义；

环 A、 $R'$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、X、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  如通式(II)中所定义。

## 方案二-2

本公开提供通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括：



通式(IIa')所示的化合物或其盐与胺或其盐（优选为盐酸盐）发生酰胺化反应得到通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中，

上述的胺选自  $HNR^5-OR^6$ 、 $HNR^5-NR^3R^4$  和  $HNR^5$ -亚烷基-Cy；

$R^*$  选自羟基、烷氧基和卤素；

通式(II)中至少一个  $R^A$  选自  $-C(O)NR^5-OR^6$ 、 $-C(O)NR^5-NR^3R^4$  和  $-C(O)NR^5$ -亚烷基-Cy；

余下的  $R^A$  如通式(II)中所定义；

$r$  为 1、2、3、4 或 5； $r-1$  为 0、1、2、3 或 4；

当氨基含保护基时，所述方法还包括脱去保护基的步骤；氨基保护基优选为

Boc:

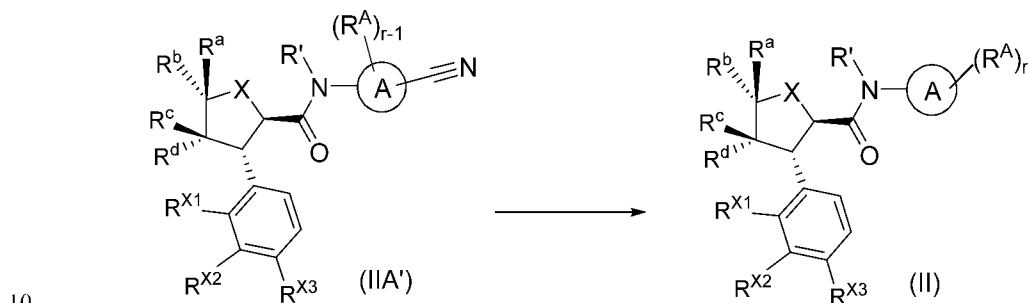
环 A、R'、X、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>X1</sup>、R<sup>X2</sup>、R<sup>X3</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 和 Cy 如通式(II)中所定义。

### 方案二-3

- 5 本公开提供通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括：  
R<sup>X1</sup> 为烷氧基或环烷氧基的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐在酸性条件下发生去烷基或去环烷基反应得到 R<sup>X1</sup> 为 -OH 的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐。

### 方案二-4

本公开提供通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括：



通式(IIA')所示的化合物或其盐与 NH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup> 或其盐（优选为盐酸盐）在催化剂存在下发生 pinner 反应得到通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，

通式(II)中至少一个 R<sup>A</sup> 为 -C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>；

r 为 1、2、3、4 或 5；r-1 为 0、1、2、3 或 4；

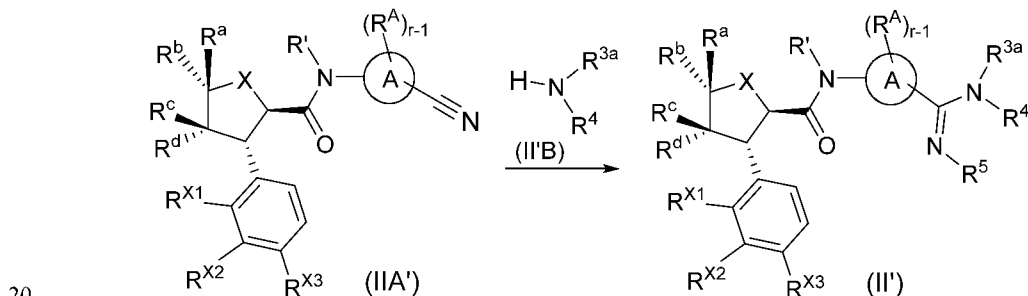
- 15 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 均为氢原子；

余下的 R<sup>A</sup> 如通式(II)中所定义；

环 A、R'、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、X、R<sup>X1</sup>、R<sup>X2</sup>、R<sup>X3</sup> 和 R<sup>5</sup> 如通式(II)中所定义。

### 方案二-A

本公开提供通式(II')所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括：



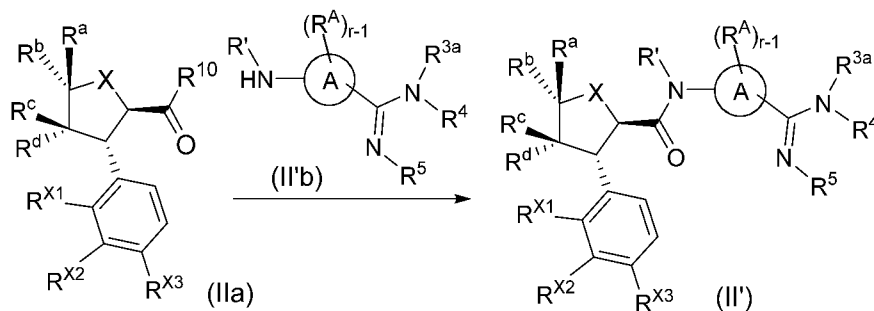
通式(IIA')所示的化合物或其盐与通式(II'B)所示的化合物或其盐（优选为盐酸盐）在催化剂存在下发生 pinner 反应得到通式(II')所示的化合物或其可药用的盐，其中，

R<sup>5</sup> 为氢原子；

- 25 环 A、R<sup>A</sup>、R'、X、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>X1</sup>、R<sup>X2</sup>、R<sup>X3</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4</sup> 和 r-1 如通式(II')中所定义。

## 方案二-A1

本公开提供通式(II')所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 该方法包括:



通式(IIa)所示的化合物或其盐与通式(II'b)所示的化合物或其盐 (优选为盐酸盐) 在碱性条件下发生缩合反应得到通式(II')所示的化合物或其可药用的盐, 其中,  $R^{10}$  为卤素 (优选为氯原子) 或 OH; 当  $R^{10}$  为 OH 时, 该反应在缩合剂或草酰氯的存在下发生, 优选在缩合剂的存在下发生;

环 A、 $R^A$ 、 $R^1$ 、X、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和 r-1 如通式(II')中所定义。

10

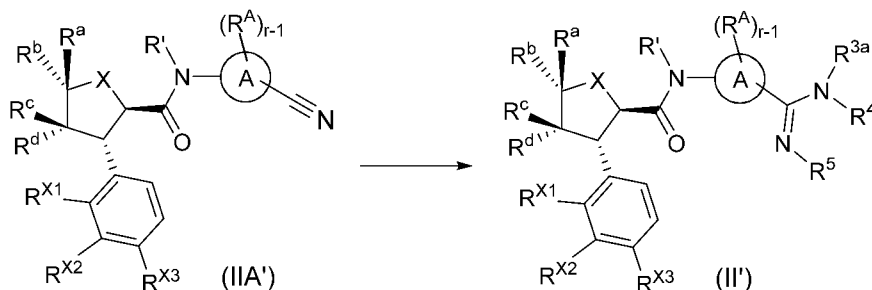
## 方案二-A2

本公开提供通式(II')所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 该方法包括:  $R^{X1}$  为烷氧基或环烷氧基的通式(II')所示的化合物或其可药用的盐在酸性条件下发生去烷基或去环烷基反应得到  $R^{X1}$  为 -OH 的通式(II')所示的化合物或其可药用的盐。

## 方案二-A3

15

本公开提供通式(II')所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 该方法包括:



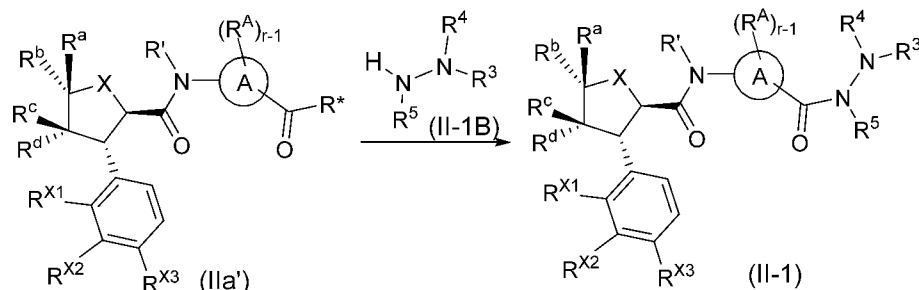
通式(IIA')所示的化合物或其盐与  $NH_2-R^5$  或其盐 (优选为盐酸盐) 在催化剂存在下发生 pinner 反应得到通式(II')所示的化合物或其可药用的盐, 其中,  $R^{3a}$  和  $R^4$  均为氢原子;

20

环 A、 $R^A$ 、 $R^1$ 、X、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^5$  和 r-1 如通式(II')中所定义。

## 方案二-B

本公开提供通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 该方法包括:



通式(IIa')所示的化合物或其盐与通式(II-1B)所示的化合物或其盐（优选为盐酸盐）在碱性条件下发生酰胺化反应得到通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中，

5  $R^*$ 选自羟基、烷氧基和卤素；

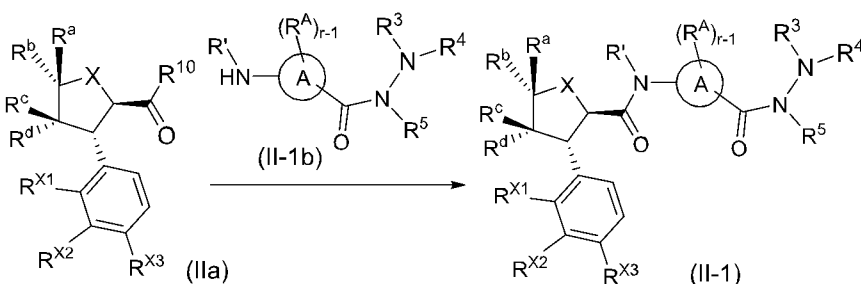
当氨基含保护基时，所述方法还包括脱去保护基的步骤；氨基保护基优选为Boc；

环A、 $R^A$ 、 $R^1$ 、X、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和r-1如通式(II-1)中所定义。

10

#### 方案二-B1

本公开提供通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括：



通式(IIa)所示的化合物或其盐与通式(II-1b)所示的化合物或其盐（优选为盐酸盐）在碱性条件下发生缩合反应得到通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中，

15

$R^{10}$ 为卤素（优选为氯原子）或OH；当 $R^{10}$ 为OH时，该反应在缩合剂或草酰氯的存在下发生，优选在缩合剂的存在下发生；

环A、 $R^A$ 、 $R^1$ 、X、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和r-1如通式(II-1)中所定义。

20

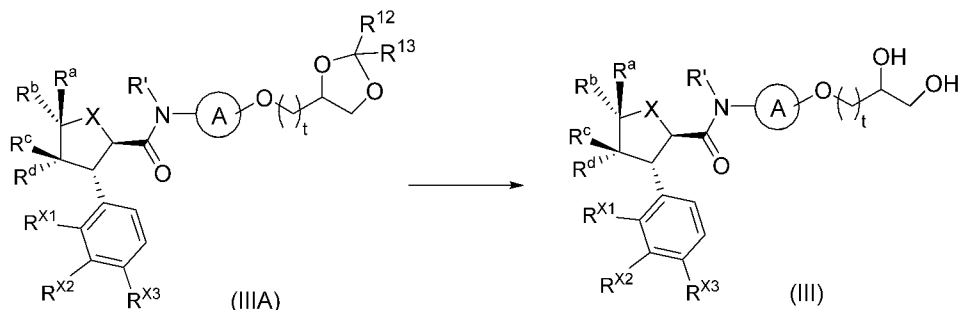
#### 方案二-B2

本公开提供通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括： $R^{X1}$ 为烷氧基或环烷氧基的通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐在酸性条件下发生去烷基或去环烷基反应得到 $R^{X1}$ 为-OH的通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐。

25

#### 方案三

本公开提供通式(III)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，该方法包括：



通式(IIIA)所示的化合物或其盐在酸性条件下水解得到通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

$R^{12}$  和  $R^{13}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基和苯基; 优选地,  $R^{12}$  和  $R^{13}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基和 5 或 6 元环烷基; 最优选地,  $R^{12}$  和  $R^{13}$  均为  $CH_3$ ;

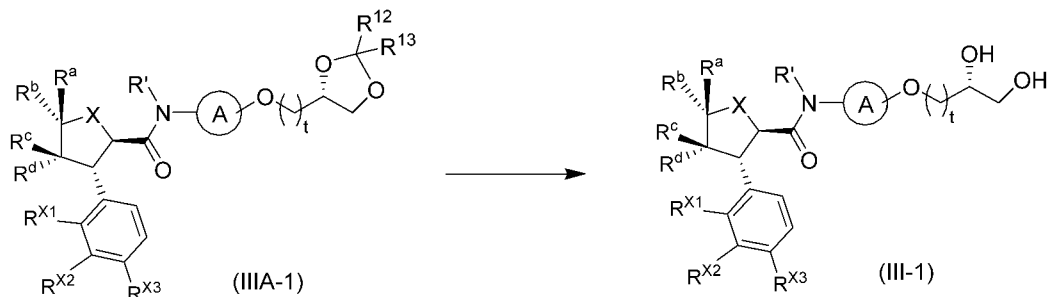
环 A、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、X、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$  和 t 如通式(III)中所定义。

#### 方案三-1

本公开提供通式(III)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 该方法包括:  
10  $R^{X1}$  为烷氧基或环烷氧基的通式(III)所示的化合物或其可药用的盐在酸性条件下发生去烷基或去环烷基反应得到  $R^{X1}$  为 -OH 的通式(III)所示的化合物或其可药用的盐。

#### 方案四

本公开提供通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 该方法包括:



15 通式(IIIA-1)所示的化合物或其盐在酸性条件下水解得到通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

$R^{12}$  和  $R^{13}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基和苯基; 优选地,  $R^{12}$  和  $R^{13}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基和 5 或 6 元环烷基; 最优选地,  $R^{12}$  和  $R^{13}$  均为  $CH_3$ ;

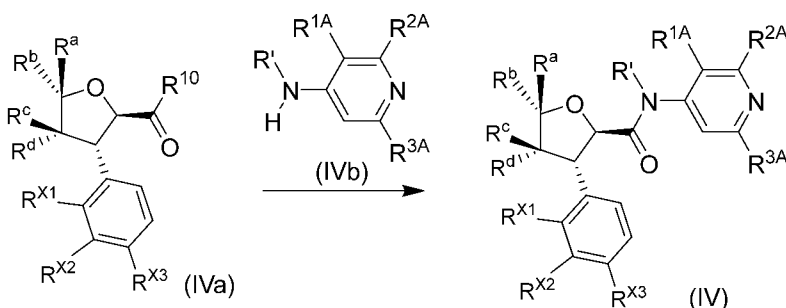
20 环 A、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、X、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$  和 t 如通式(III-1)中所定义。

#### 方案四-1

本公开提供通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 该方法包括:  
25  $R^{X1}$  为烷氧基或环烷氧基的通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐在酸性条件下发生去烷基或去环烷基反应得到  $R^{X1}$  为 -OH 的通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐。

#### 方案五

本公开的提供通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(IVa)所示的化合物或其盐与通式(IVb)所示的化合物或其盐在碱性条件下发生缩合反应得到通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其中，

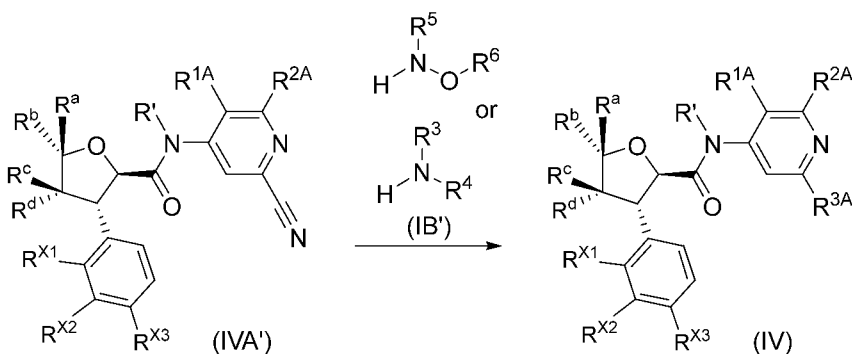
5  $R^{10}$  为卤素（优选为氯原子）或 OH；

其中，当  $R^{10}$  为 OH 时，该反应在缩合剂或草酰氯的存在下发生，优选在缩合剂的存在下发生；

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^1$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$  和  $R^{3A}$  如通式(IV)中所定义。

#### 方案五-1

10 本公开的提供通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(IVA')所示的化合物或其盐与通式(IB')所示的化合物或其盐（优选为盐酸盐）在催化剂存在下反应得到通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，

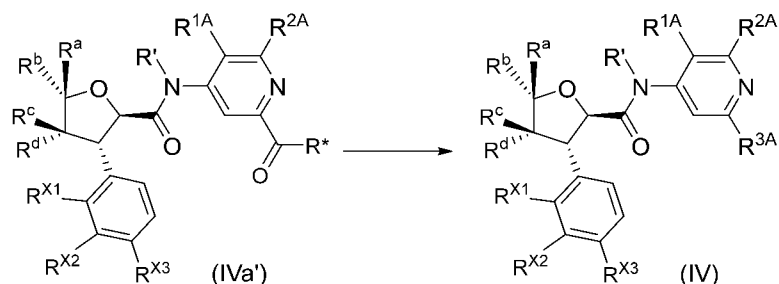
15 优选地，通式(IVA')所示的化合物或其盐与通式(IB')所示的化合物或其盐（优选为盐酸盐）在巯基乙酸和碱存在下反应得到通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其中，

$R^{3A}$  为  $-C(=NH)NR^5-OR^6$  或  $-C(=NH)NR^3R^4$ ；

$R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  如通式(IV)中所定义。

20 方案五-2

本公开的提供通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(IVa')所示的化合物或其盐与胺或其盐(优选为盐酸盐)在碱性条件下发生酰胺化反应得到通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐,其中,

上述的胺选自  $\text{HNR}^5\text{-OR}^6$ 、 $\text{HNR}^5\text{-NR}^3\text{R}^4$  和  $\text{HNR}^5\text{-亚烷基-Cy}$ ;

5  $\text{R}^*$ 选自羟基、烷氧基和卤素;

$\text{R}^{3A}$ 选自  $\text{-C(O)NR}^5\text{-OR}^6$ 、 $\text{-C(O)NR}^5\text{-NR}^3\text{R}^4$  和  $\text{-C(O)NR}^5\text{-亚烷基-Cy}$ ;

当氨基含保护基时,所述方法还包括脱去保护基的步骤;氨基保护基优选为 Boc;

10  $\text{R}^{1A}$ 、 $\text{R}^{2A}$ 、 $\text{R}'$ 、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^{X1}$ 、 $\text{R}^{X2}$ 、 $\text{R}^{X3}$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$  和 Cy 如通式(IV)中所定义。

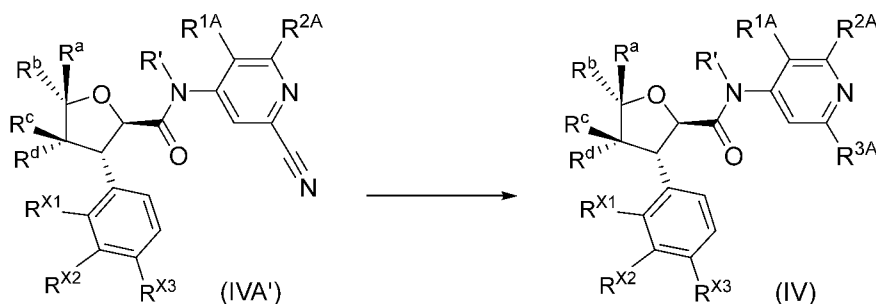
#### 方案五-3

本公开的提供通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐的方法,该方法包括: $\text{R}^{X1}$ 为烷氧基或环烷氧基的通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐在酸性条件下发生去烷基或去环烷基反应得到  $\text{R}^{X1}$  为  $\text{-OH}$  的通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐。

15

#### 方案五-4

本公开的提供通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐的方法,该方法包括:



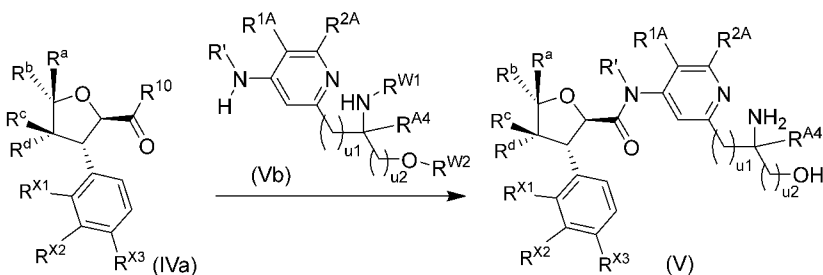
通式(IVA')所示的化合物或其盐与  $\text{NH}_2\text{-R}^5$  或其盐(优选为盐酸盐)在催化剂存在下反应得到通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐,

20  $\text{R}^{3A}$  为  $\text{-C(=NR}^5\text{)NR}^3\text{R}^4$ ;

$\text{R}^{1A}$ 、 $\text{R}^{2A}$ 、 $\text{R}'$ 、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^{X1}$ 、 $\text{R}^{X2}$ 、 $\text{R}^{X3}$  和  $\text{R}^5$  如通式(IV)中所定义。

#### 方案六

本公开提供通式(V)所示的化合物或其可药用的盐的方法,该方法包括:



通式(IVa)所示的化合物或其盐与通式(Vb)所示的化合物或其盐发生缩合反应得到通式(V)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

$R^{W1}$  为氢原子或氨基保护基 (优选为叔丁基亚磺酰基),  $R^{W2}$  为氢原子或羟基保护基 (优选为 TBS);

当  $R^{W1}$  为氨基保护基和/或  $R^{W2}$  为羟基保护基时, 所述制备方法还包括在缩合反应之后于酸性条件下脱去保护基的步骤;

$R^{10}$  为卤素 (优选为氯原子) 或 OH; 当  $R^{10}$  为 OH 时, 该反应在缩合剂或草酰氯的存在下发生, 优选在缩合剂的存在下发生;

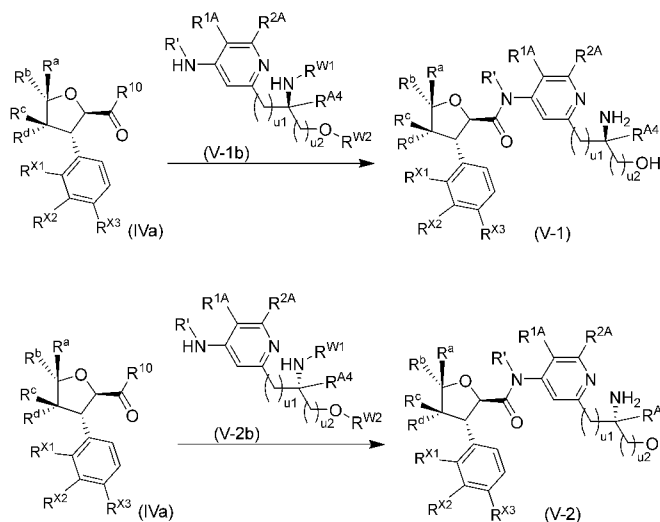
$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R'$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{A4}$ 、 $u1$  和  $u2$  如通式(V)中所定义。

#### 方案六-1

本公开提供通式(V)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:  $R^{X1}$  为烷氧基或环烷氧基的通式(V)所示的化合物或其可药用的盐在酸性条件下发生去烷基或去环烷基反应得到  $R^{X1}$  为 -OH 的通式(V)所示的化合物或其可药用的盐。

#### 方案七

本公开提供通式(V-1)或(V-2)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



通式(IVa)所示的化合物或其盐与通式(V-1b)所示的化合物或其盐在碱性条件下发生缩合反应得到通式(V-1)所示的化合物或其可药用的盐, 或,

通式(IVa)所示的化合物或其盐与通式(V-2b)所示的化合物或其盐在碱性条件

下发生缩合反应得到通式(V-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中，

$R^{W1}$  为氢原子或氨基保护基（优选为叔丁基亚磺酰基）， $R^{W2}$  为氢原子或羟基保护基（优选为 TBS）；

当  $R^{W1}$  为氨基保护基和/或  $R^{W2}$  为羟基保护基时，所述制备方法还包括在缩合反应之后于酸性条件下脱去保护基的步骤；

$R^{10}$  为卤素（优选为氯原子）或 OH；当  $R^{10}$  为 OH 时，该反应在缩合剂或草酰氯的存在下发生，优选在缩合剂的存在下发生；

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R'$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{A4}$ 、 $u1$  和  $u2$  如通式(V-1)中所定义。

10

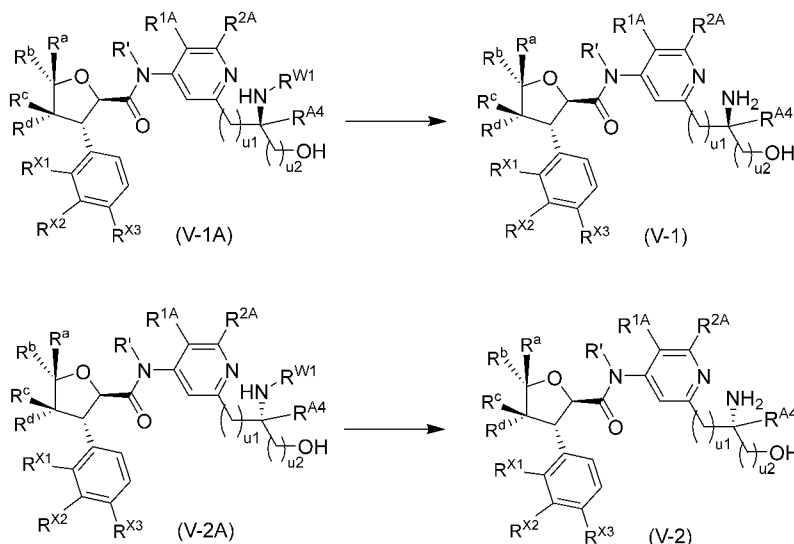
## 方案七-1

本公开提供通式(V-1)或(V-2)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括： $R^{X1}$  为烷氧基或环烷氧基的通式(V-1)或(V-2)所示的化合物或其可药用的盐在酸性条件下发生去烷基或去环烷基反应得到  $R^{X1}$  为 -OH 的通式(V-1)或(V-2)所示的化合物或其可药用的盐。

15

## 方案八

本公开提供通式(V-1)或(V-2)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(V-1A)所示的化合物或其盐在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(V-1)所示的化合物或其可药用的盐，

通式(V-2A)所示的化合物或其盐在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(V-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中，

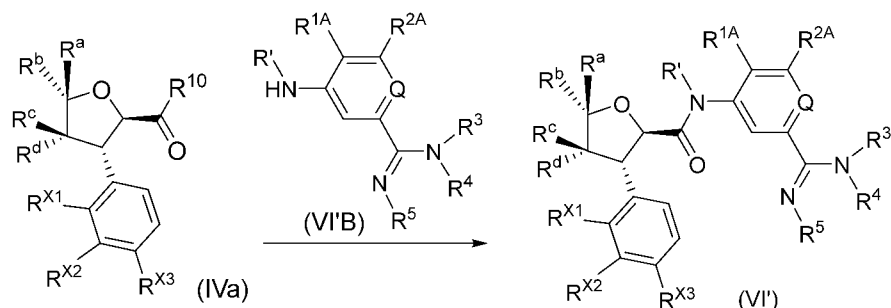
$R^{W1}$  为氨基保护基，所述氨基保护基优选为 Boc；

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R'$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{A4}$ 、 $u1$  和  $u2$  如通式(V-1)中所定义。

25

## 方案九-A1

本公开提供通式(VI')所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



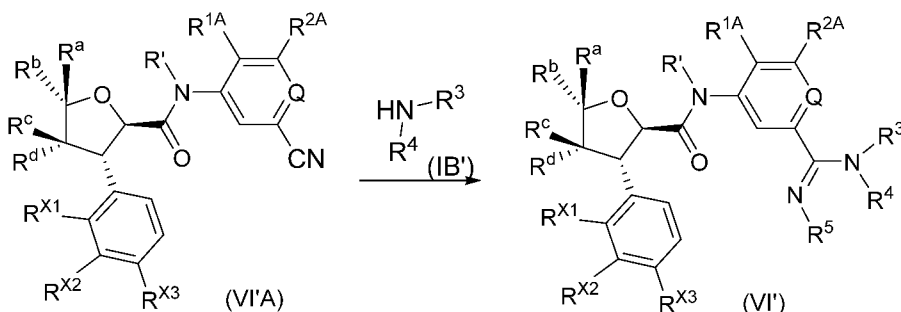
通式(IVa)所示的化合物或其盐与通式(VI'B)所示的化合物或其盐(优选为盐酸盐)在碱性条件下发生缩合反应得到通式(VI')所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

$R^{10}$ 为卤素(优选为氯原子)或OH; 当 $R^{10}$ 为OH时, 该反应在缩合剂或草酰氯的存在下发生, 优选在缩合剂的存在下发生;

$R^7$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $Q$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 如通式(VI')中所定义。

#### 方案九-A2

本公开提供通式(VI')所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



通式(VI'A)所示的化合物或其盐与通式(IB')所示的化合物或其盐(优选为盐酸盐)发生 pinner 反应得到通式(VI')所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

$R^5$ 为氢原子;

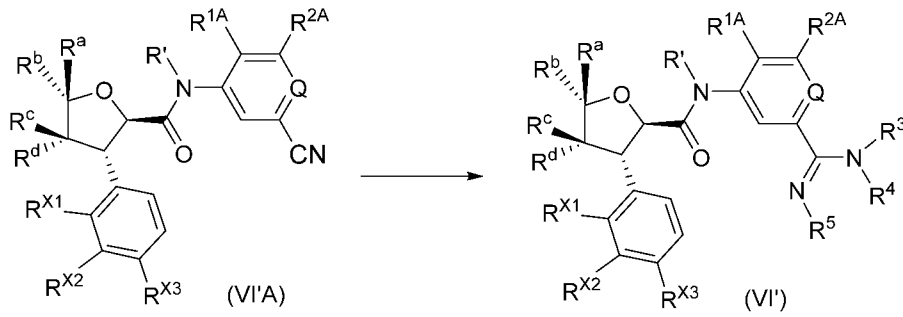
$R^7$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $Q$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 如通式(VI')中所定义。

#### 方案九-A3

本公开提供通式(VI')所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:  $R^{X1}$ 为烷氧基或环烷氧基的通式(VI')所示的化合物或其可药用的盐在酸性条件下发生去烷基或去环烷基反应得到 $R^{X1}$ 为-OH的通式(VI')所示的化合物或其可药用的盐。

#### 方案九-A4

本公开提供通式(VI')所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



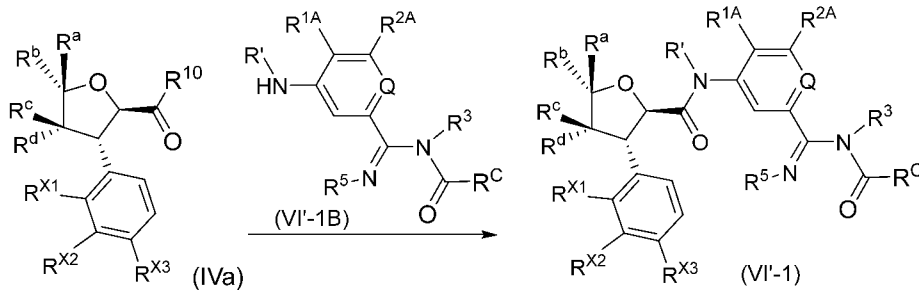
通式(VI'A)所示的化合物或其盐与  $\text{NH}_2\text{-R}^5$  或其盐 (优选为盐酸盐) 发生 pinner 反应得到通式(VI')所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

$\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  均为氢原子;

- 5  $\text{R}'$ 、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^{\text{X}1}$ 、 $\text{R}^{\text{X}2}$ 、 $\text{R}^{\text{X}3}$ 、 $\text{R}^{1\text{A}}$ 、 $\text{R}^{2\text{A}}$ 、 $\text{Q}$  和  $\text{R}^5$  如通式(VI')中所定义。

### 方案九-A-A1

本公开提供通式(VI'-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



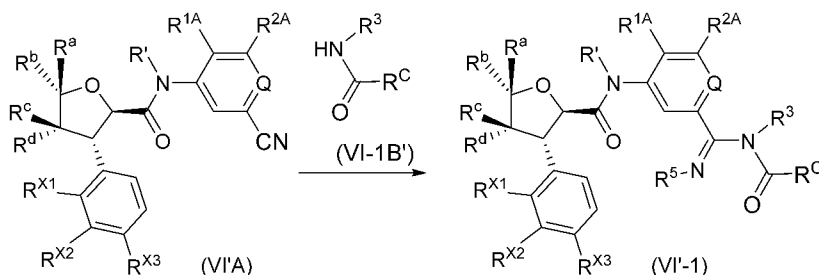
- 10 通式(IVa)所示的化合物或其盐与通式(VI'-1B)所示的化合物或其盐 (优选为盐酸盐) 在碱性条件下发生缩合反应得到通式(VI'-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

$\text{R}^{10}$  为卤素 (优选为氯原子) 或  $\text{OH}$ ; 当  $\text{R}^{10}$  为  $\text{OH}$  时, 该反应在缩合剂或草酰氯的存在下发生, 优选在缩合剂的存在下发生;

- 15  $\text{R}'$ 、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^{\text{X}1}$ 、 $\text{R}^{\text{X}2}$ 、 $\text{R}^{\text{X}3}$ 、 $\text{R}^{1\text{A}}$ 、 $\text{R}^{2\text{A}}$ 、 $\text{Q}$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^5$  和  $\text{R}^{\text{C}}$  如通式(VI'-1)中所定义。

### 方案九-A-A2

本公开提供通式(VI'-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



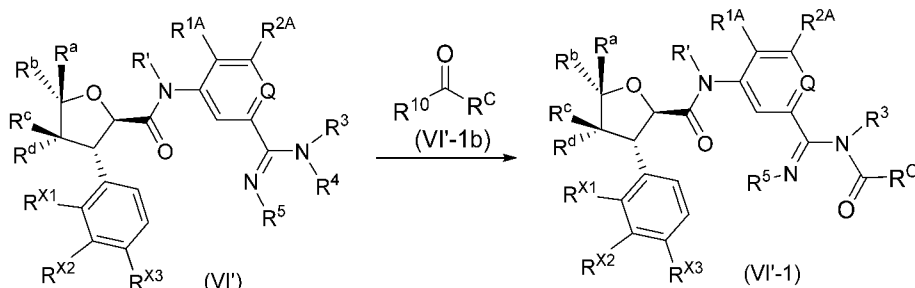
- 20 通式(VI'A)所示的化合物或其盐与通式(VI'-1B')所示的化合物或其盐 (优选为盐酸盐) 发生 pinner 反应得到通式(VI'-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

R<sup>5</sup> 为氢原子;

R<sup>7</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>X1</sup>、R<sup>X2</sup>、R<sup>X3</sup>、R<sup>1A</sup>、R<sup>2A</sup>、Q、R<sup>3</sup> 和 R<sup>C</sup> 如通式(VI'-1)中所定义。

方案九-A-A3

5 本公开提供通式(VI'-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



通式(VI')所示的化合物或其盐 (优选三氟乙酸盐) 与通式(VI'-1b)所示的化合物或其盐 (优选为盐酸盐) 在碱性条件下发生酰胺化反应得到通式(VI'-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

10 R<sup>4</sup> 为氢原子;

R<sup>10</sup> 为卤素 (优选为氯) 或 OH; 当 R<sup>10</sup> 为 OH 时, 该反应在缩合剂或草酰氯的存在下发生, 优选在缩合剂的存在下发生;

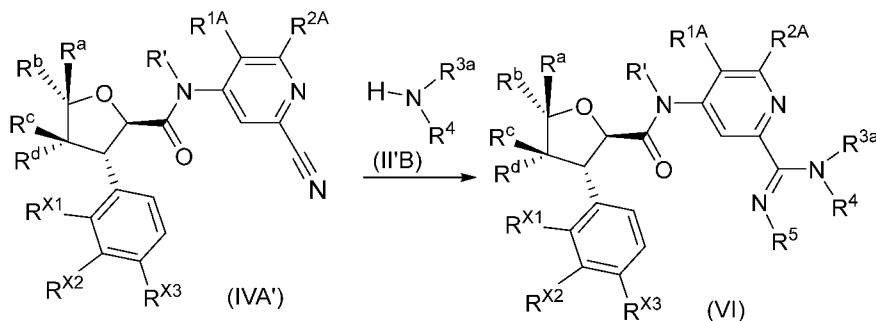
R<sup>7</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>X1</sup>、R<sup>X2</sup>、R<sup>X3</sup>、R<sup>1A</sup>、R<sup>2A</sup>、Q、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup> 和 R<sup>C</sup> 如通式(VI'-1)中所定义。

15 方案九-A-A4

本公开提供通式(VI'-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括: R<sup>X1</sup> 为烷氧基或环烷氧基的通式(VI'-1)所示的化合物或其可药用的盐在酸性条件下发生去烷基或去环烷基反应得到 R<sup>X1</sup> 为-OH 的通式(VI'-1)所示的化合物或其可药用的盐。

20 方案九

本公开提供通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



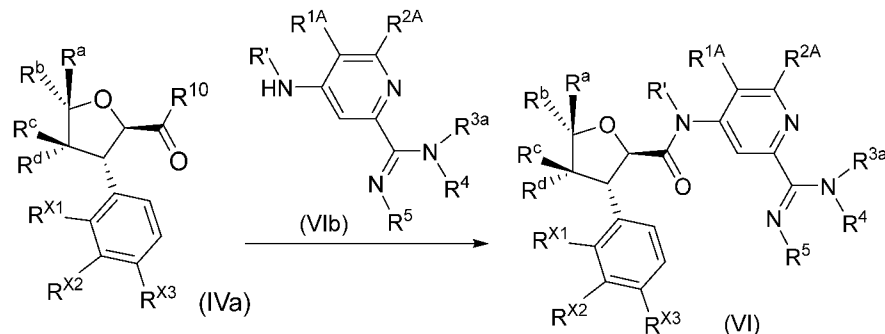
通式(IVA')所示的化合物或其盐与通式(II'B)所示的化合物或其盐 (优选为盐酸盐) 在催化剂存在下发生 pinner 反应得到通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐, 其中,

25 R<sup>5</sup> 为氢原子;

$R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R'$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{3a}$  和  $R^4$  如通式(VI)中所定义。

### 方案九-1

本公开提供通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(IVa)所示的化合物或其盐与通式(VIb)所示的化合物或其盐（优选为盐酸盐）在碱性条件下发生缩合反应得到通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐，其中， $R^{10}$  为卤素（优选为氯原子）或 OH；当  $R^{10}$  为 OH 时，该反应在缩合剂或草酰氯的存在下发生，优选在缩合剂的存在下发生；

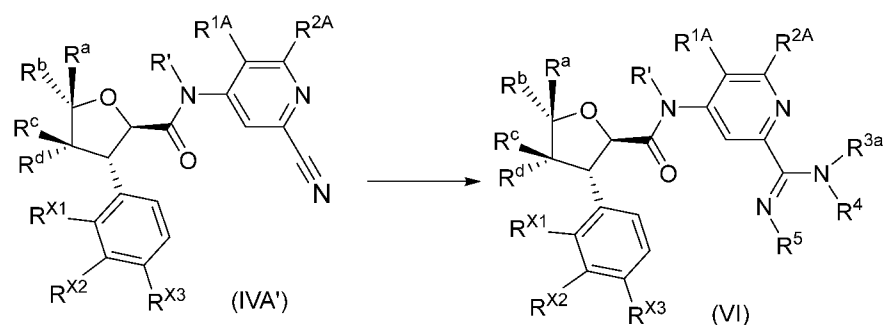
$R'$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^4$  和  $R^5$  如通式(VI)中所定义。

### 方案九-2

本公开提供通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括： $R^{X1}$  为烷氧基或环烷氧基的通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐在酸性条件下发生去烷基或去环烷基反应得到  $R^{X1}$  为 -OH 的通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐。

### 方案九-3

本公开提供通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：

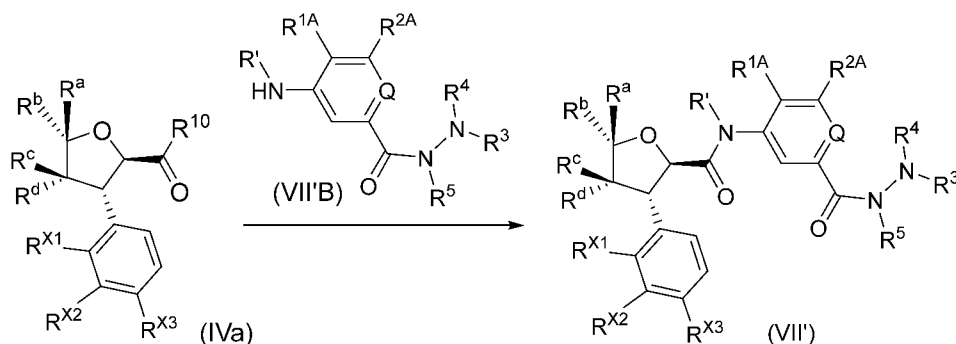


通式(IVA')所示的化合物或其盐与  $NH_2-R^5$  或其盐（优选为盐酸盐）在催化剂存在下发生 pinner 反应得到通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐，其中， $R^{3a}$  和  $R^4$  均为氢原子；

$R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R'$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$  和  $R^5$  如通式(VI)中所定义。

### 方案十-A1

本公开提供通式(VII')所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



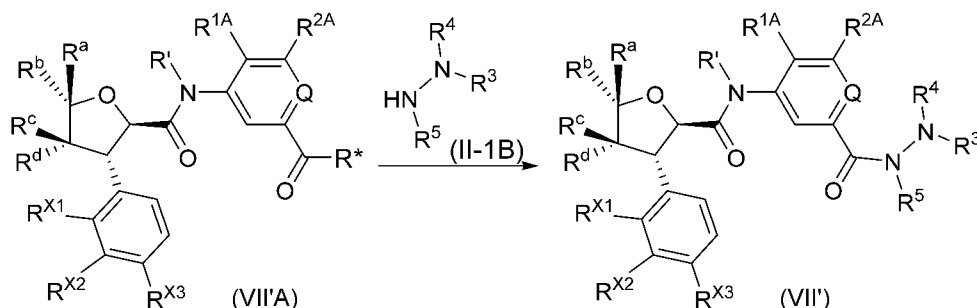
通式(IVa)所示的化合物或其盐与通式(VII'B)所示的化合物或其盐（优选为盐酸盐）在碱性条件下发生缩合反应得到通式(VII')所示的化合物或其可药用的盐，其中，

- 5  $R^{10}$  为卤素（优选为氯原子）或 OH；当  $R^{10}$  为 OH 时，该反应在缩合剂或草酰氯的存在下发生，优选在缩合剂的存在下发生；

$R^7$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  如通式(VII')中所定义。

#### 方案十-A2

- 10 本公开提供通式(VII')所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(VII')所示的化合物或其盐与通式(II-1B)所示的化合物或其盐（优选为盐酸盐）在碱性条件下发生缩合反应得到通式(VII')所示的化合物或其可药用的盐，其中，

- 15  $R^*$  选自羟基、烷氧基和卤素；

当氨基含保护基时，所述方法还包括脱去保护基的步骤；氨基保护基优选为 Boc；

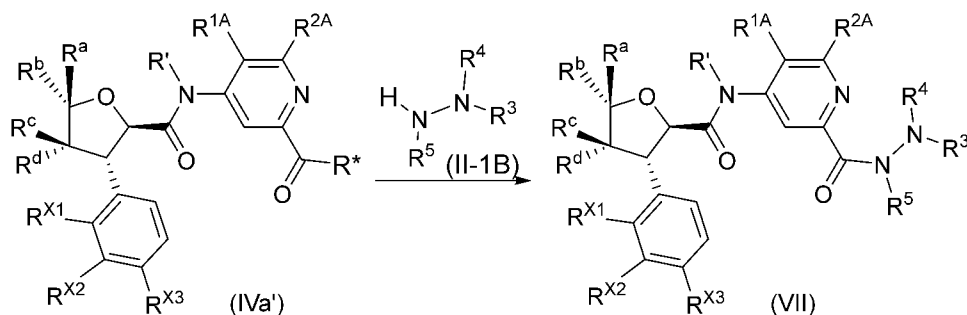
$R^7$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $Q$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  如通式(VII')中所定义。

- 20 方案十-A3

本公开提供通式(VII')所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括： $R^{X1}$  为烷氧基或环烷氧基的通式(VII')所示的化合物或其可药用的盐在酸性条件下发生去烷基或去环烷基反应得到  $R^{X1}$  为 -OH 的通式(VII')所示的化合物或其可药用的盐。

#### 方案十

- 25 本公开提供通式(VII)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



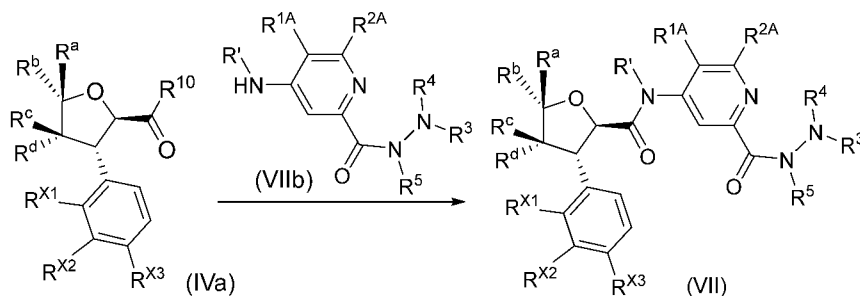
通式(IVa')所示的化合物或其盐与通式(II-1B)所示的化合物或其盐（优选为盐酸盐）在碱性条件下发生酰胺化反应得到通式(VII)所示的化合物或其可药用的盐，其中，R\*选自羟基、烷氧基和卤素；

5 当氨基含保护基时，所述方法还包括脱去保护基的步骤；氨基保护基优选为Boc；

R<sup>1A</sup>、R<sup>2A</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>X1</sup>、R<sup>X2</sup>、R<sup>X3</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>如通式(VII)中所定义。

#### 方案十-1

10 本公开提供通式(VII)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(IVa)所示的化合物或其盐与通式(VIIb)所示的化合物或其盐（优选为盐酸盐）在碱性条件下发生缩合反应得到通式(VII)所示的化合物或其可药用的盐，其中，

15 R<sup>10</sup>为卤素（优选为氯原子）或OH；当R<sup>10</sup>为OH时，该反应在缩合剂或草酰氯的存在下发生，优选在缩合剂的存在下发生；

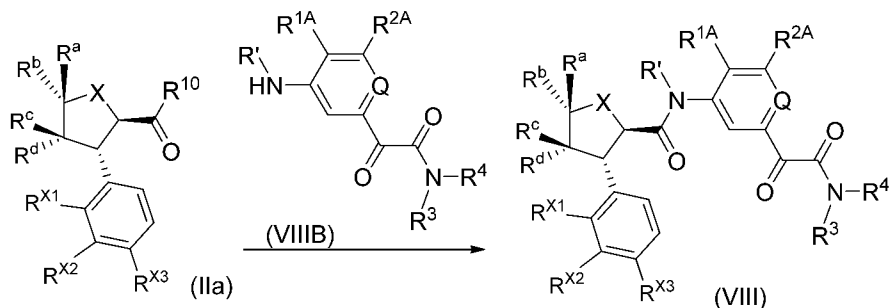
R<sup>1</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>X1</sup>、R<sup>X2</sup>、R<sup>X3</sup>、R<sup>1A</sup>、R<sup>2A</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>如通式(VII)中所定义。

#### 方案十-2

20 本公开提供通式(VII)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：R<sup>X1</sup>为烷氧基或环烷氧基的通式(VII)所示的化合物或其可药用的盐在酸性条件下发生去烷基或去环烷基反应得到R<sup>X1</sup>为-OH的通式(VII)所示的化合物或其可药用的盐。

#### 方案十一-1

本公开提供通式(VIII)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



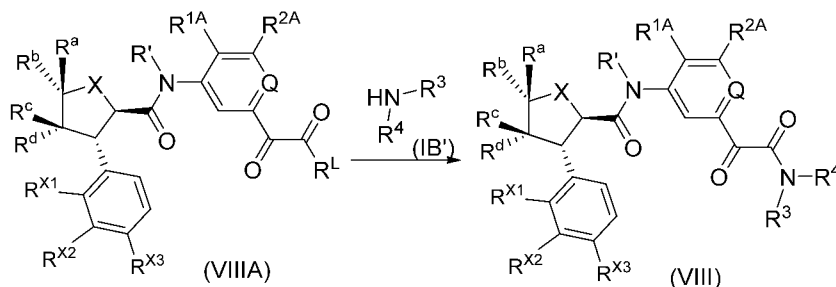
通式(IIa)所示的化合物或其盐与通式(VIIIB)所示的化合物或其盐(优选为盐酸盐)在碱性条件下发生缩合反应得到通式(VIII)所示的化合物或其可药用的盐,其中,

- 5  $R^{10}$  为卤素(优选为氯原子)或OH;当 $R^{10}$ 为OH时,该反应在缩合剂或草酰氯的存在下发生,优选在缩合剂的存在下发生;

$R'$ 、 $X$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $Q$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 如通式(VIII)中所定义。

#### 方案十一-2

- 10 本公开提供通式(VIII)所示的化合物或其可药用的盐的方法,该方法包括:



通式(VIIIa)所示的化合物或其盐与通式(IB')所示的化合物或其盐(优选为盐酸盐)发生氨酯交换反应得到通式(VIII)所示的化合物或其可药用的盐,其中,

$R^L$ 为烷氧基;

- 15  $R'$ 、 $X$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $Q$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 如通式(VIII)中所定义。

#### 方案十一-3

- 本公开提供通式(VIII)所示的化合物或其可药用的盐的方法,该方法包括: $R^{X1}$ 为烷氧基或环烷氧基的通式(VIII)所示的化合物或其可药用的盐在酸性条件下发生去烷基或去环烷基反应得到 $R^{X1}$ 为-OH的通式(VIII)所示的化合物或其可药用的盐。

上述的 pinner 反应依据为 pinner 脎合成法,具体机理为:原料氰基化合物在催化剂催化下与醇溶剂发生醇解反应生成亚氨酯,再与胺或氨发生胺解或氨解反应生成脎。

- 上述 pinner 反应所述的催化剂可以为酸催化剂或碱催化剂,酸催化剂为有机酸或无机酸,包括但不限于盐酸、氯化氢气体、巯基乙酸和 *N*-乙酰半胱氨酸等,优选巯基乙酸;碱催化剂为有机碱或无机碱,包括但不限于甲醇钠、乙醇钠、三

乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二异丙基乙二胺等，优选 N,N-二异丙基乙胺或甲醇钠，进一步优选甲醇钠。

上述氨解反应所用的氨为液氨、氨水或铵盐等，优选氯化铵；胺解反应所用的胺为有机胺。

5 上述醇溶剂包括但不限于甲醇、乙醇、异丙醇和正丁醇等。

以上合成方案中提供酸性条件的试剂包括有机酸和无机酸，所述的有机酸包括但不限于三氟乙酸、甲酸、乙酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、Me<sub>3</sub>SiCl 和 TMSOTf；所述的无机酸包括但不限于氯化氢、HCl·二氧六环溶液、盐酸二氧六环溶液、盐酸、硫酸、硝酸和磷酸；优选为 HCl·二氧六环溶液或盐酸二氧六环溶液；上述合  
10 成方案中的去烷基或去环烷基反应中提供酸性条件的试剂优选为路易斯酸，如 BBr<sub>3</sub>、AlCl<sub>3</sub> 等，优选为 BBr<sub>3</sub>。

以上合成方案中提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二异丙基乙二胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、四丁基氟化铵、四丁基氟化铵  
15 的四氢呋喃溶液或 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯，所述的无机碱类包括但不限于氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、醋酸钠、醋酸钾、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化锂、氟化铯和氢氧化钾；优选三乙胺或 N,N-二异丙基乙胺；当 R<sup>10</sup> 为卤素时，提供碱性条件的试剂优选为三乙胺，当 R<sup>10</sup> 为 OH 时，提供碱性条件的试剂优选为 N,N-二异丙基乙胺，该缩合反应优选在缩合剂存在下进行，缩合剂如下所定义；  
20 上述合成方案一-1、二-1 和五-1 中的碱优选为 N,N-二异丙基乙胺。

上述反应中所述的缩合剂包括但不限于 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、N,N'-二环己基碳化二亚胺、N,N'-二异丙基碳二酰亚胺、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯、1-羟基苯并三唑、1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯、O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N',N'-  
25 四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU)、2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯、苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐或六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷；优选为 HATU。

上述合成方案中的缩合反应，当 R<sup>10</sup> 为卤素时，该缩合反应任选在催化剂存在下进行，所述催化剂优选为 4-二甲氨基吡啶。

30 上述合成方案中的酰胺化反应，当 R\* 为羟基时，该反应任选在缩合剂存在下进行；所述缩合剂如上所定义。

上述步骤的反应优选在溶剂中进行，所用的溶剂包括但不限于：吡啶、乙二醇二甲醚、醋酸、甲醇、乙醇、乙腈、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、N,N-二甲基甲酰胺、  
35 N,N-二甲基乙酰胺、1,2-二溴乙烷及其混合物。

## 附图说明

图 1 实施例 16 化合物的 H-N HSQC 谱图;

图 2 实施例 16 化合物的 H-N HMBC 谱图;

图 3 实施例 16 化合物在大鼠切口疼痛模型中的镇痛药效;

5 图 4 实施例 16 化合物在大鼠切口疼痛模型中体重的影响;

图 5 实施例 32 化合物在大鼠切口疼痛模型中的镇痛药效;

图 6 实施例 32 化合物在大鼠切口疼痛模型中体重的影响。

## 具体实施方式

10 以下结合实施例用于进一步描述本公开, 但这些实施例并非限制着本公开的范围。

### 实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移( $\delta$ )以  $10^{-6}$  (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪或  
15 Bruker AVANCE NEO 500M, 测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-*d*<sub>6</sub>)、氘代氯仿(CDCl<sub>3</sub>)、氘代甲醇(CD<sub>3</sub>OD), 内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 Agilent 1200 /1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液质联用仪(生产商: Agilent, MS 型号: 6110/6120 Quadrupole MS)。

waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商: waters, MS 型号: waters ACQuity Qda  
20 Detector/waters SQ Detector)

THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (生产商: THERMO, MS 型号: THERMO Q Exactive)

高效液相色谱法(HPLC)分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高效液相色谱仪。

25 手性 HPLC 分析测定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色谱仪。

高效液相制备使用 Waters 2545-2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson GX-281 制备型色谱仪。

手性制备使用 Shimadzu LC-20AP 制备型色谱仪。

CombiFlash 快速制备仪使用 Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

30 薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, 薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

激酶平均抑制率及 IC<sub>50</sub> 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

35 本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学

科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例若无特殊说明,反应均能够在氩气氛或氮气气氛下进行。

氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

5 加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空,充入氢气,反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例若无特殊说明,溶液是指水溶液。

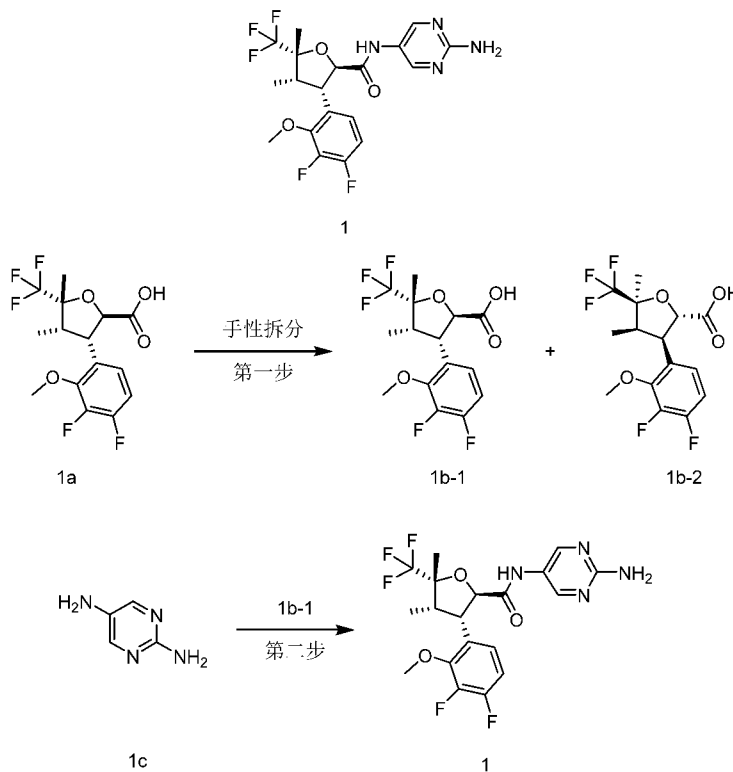
10 实施例若无特殊说明,反应的温度为室温,为 20°C~30°C。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC),反应所使用的展开剂,纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括:A:二氯甲烷/甲醇体系,B:正己烷/乙酸乙酯体系,C:石油醚/乙酸乙酯体系,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节,也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

15

### 实施例 1

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-氨基嘧啶-5-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **1**



20

### 第一步

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸 **1b-1**

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸 **1b-2**

*rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸 **1a** (12 g, 33.87 mmol, 采用专利申请“WO2021113627”中说明书第 231 页 Example 3 公开的方法制备而得)经手性柱拆分(Waters SFC 150, 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®IC, 40\*250 mm, 10 μm; 流动相 A: 超临界 CO<sub>2</sub>, 流动相 B: IPA), 梯度配比: A:B: 90:10, 流速: 120 mL/min)得到标题产物 **1b-1** (5.5 g, 产率: 45.8%) 和 **1b-2** (5.08 g, 产率: 42.3%)。

MS m/z (ESI):353.2 [M-1]。

单一构型化合物(较短保留时间) **1b-1** (5.5 g, 产率: 45.8%)

MS m/z (ESI):353.2 [M-1]。

手性 HPLC 分析: 保留时间 2.414 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®IC, 100\*3mm, 3μm; 流动相 A: 超临界 CO<sub>2</sub>, 流动相 B: IPA (0.1%DEA)), 梯度配比: 流动相 A: 60%-95%, 流速: 1.5 mL/min)。

单一构型化合物(较长保留时间) **1b-2** (5.08 g, 产率: 42.3%)。

MS m/z (ESI):353.2 [M-1]。

手性 HPLC 分析: 保留时间 2.724 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: DAICEL CHIRALPAK®IC, 100\*3mm, 3μm; 流动相 A: 超临界 CO<sub>2</sub>, 流动相 B: IPA (0.1%DEA)), 梯度配比: 流动相 A: 60%-95%, 流速: 1.5 mL/min)。

第二步

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-氨基嘧啶-5-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **1**

将化合物 **1b-1** (22 mg, 62 μmol), 2,5-二氨基嘧啶 **1c** (10.3 mg, 93 μmol, 上海毕得)溶解在 1 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 冰浴下加入 *N,N*-二异丙基乙胺(24 mg, 186 μmol)和 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)(28.3 mg, 74 μmol), 保持温度反应 2 小时, 反应液用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5μm; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 35%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **1** (8 mg, 产率: 28.8%)。

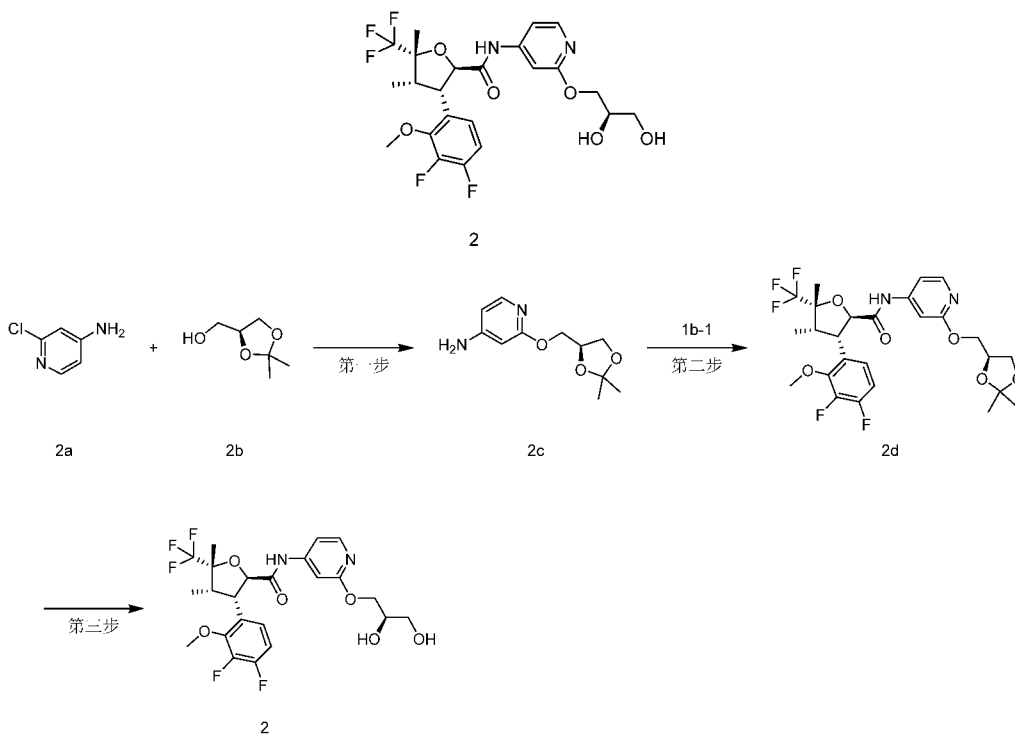
MS m/z (ESI):447.2 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.39 (s, 2H), 7.13 (ddd, 1H), 6.98 (td, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.26 (dd, 1H), 3.99 (d, 3H), 2.78 (p, 1H), 1.68-1.64 (m, 3H), 0.80 (dq, 3H)。

实施例 2

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(2-((*R*)-2,3-二羟基丙氧基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **2**

35



### 第一步

#### (S)-(+)-2-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂戊环烷-4-基)甲氧基)吡啶-4-胺 **2c**

5 将 (S)-(+)-2-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂戊环烷-4-基)甲氧基)吡啶-4-胺 **2b** (616 mg, 4.66 mmol, 上海韶远)溶于 10 mL 无水 *N,N*-二甲基甲酰胺中,冰浴下加入氢化钠(199 mg, 5 mmol, 60% purity),保持温度反应 1 小时后加入 2-氯-4-氨基吡啶 **2a** (200 mg, 1.55 mmol, 上海毕得),160℃搅拌反应 10 小时,反应液降至室温,加入水淬灭,用二氯甲烷萃取(30 mL×3),合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂后减压浓缩,残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5μm; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 35%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **2c** (140 mg, 产率: 40%)。MS *m/z* (ESI):225.2 [M+1]。

### 第二步

15 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(2-((*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂戊环烷-4-基)甲氧基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢咪喃-2-甲酰胺 **2d**

将化合物 **1b-1** (20 mg, 56.43 μmol)溶于二氯甲烷(0.8 mL),冰浴下加入草酰氯(14.3 mg, 112 μmol)和 1 滴 *N,N*-二甲基甲酰胺,恢复室温反应 1 小时,反应液减压浓缩,残余物溶于二氯甲烷(1 mL),加入化合物 **2c** (15.2 mg, 67.7 μmol),三乙胺(22.8 mg, 225.8 μmol)和 4-二甲氨基吡啶(1.4 mg, 11.2 μmol),搅拌反应 1 小时,反应液减压浓缩即得粗品标题化合物 **2d** (31 mg),产物不经纯化,直接用于下步反应。

MS *m/z* (ESI): 561.2 [M+1]。

### 第三步

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(2-((*R*)-2,3-二羟基丙氧基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **2**

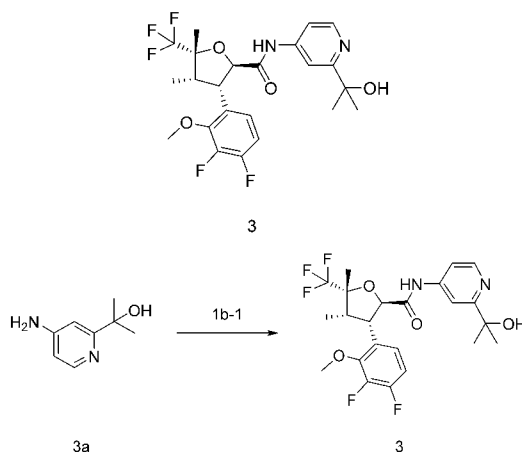
将粗品化合物 **2d** (30 mg, 53.5  $\mu$ mol)溶于二氯甲烷(1 mL), 加入 4M HCl 二氧六环溶液(0.5 mL), 搅拌反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu$ m; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **2** (2 mg, 产率: 7%)。

MS *m/z* (ESI): 521.2 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.00 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.00 (td, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.25 (dd, 1H), 4.05-3.84 (m, 5H), 3.64 (qd, 2H), 2.80 (t, 1H), 2.21 (t, 1H), 1.66 (s, 3H), 0.83 (dt, 3H)。

### 实施例 3

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(2-(2-羟基丙-2-基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **3**



将化合物 **1b-1** (20 mg, 56  $\mu$ mol), 2-(4-氨基吡啶-2-基)丙-2-醇 **3a** (12.9 mg, 84.6  $\mu$ mol, 上海韶远)溶于 1 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 冰浴下加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (22 mg, 169  $\mu$ mol)和 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU)(26 mg, 68  $\mu$ mol), 保持温度反应 2 小时, 反应液用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu$ m; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 35%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **3** (4 mg, 产率: 14.5%)。

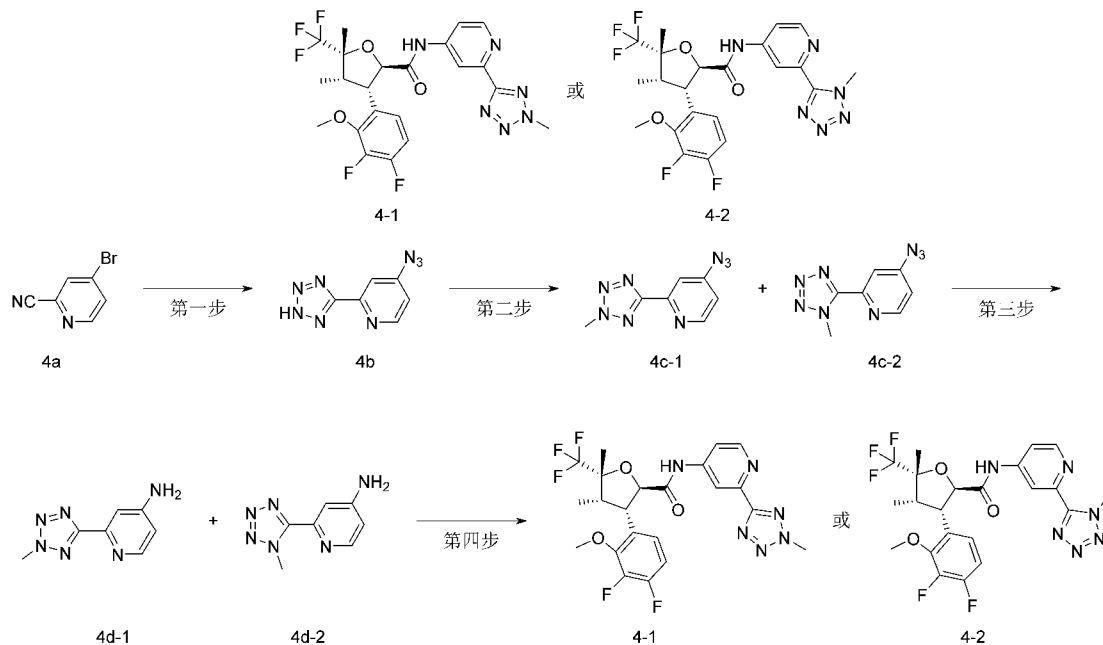
MS *m/z* (ESI):489.2 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.34 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.12 (ddd, 1H), 6.98 (td, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.00 (d, 3H), 2.79 (p, 1H), 1.66 (d, 3H), 1.51 (s, 6H), 0.81 (dt, 3H)。

### 实施例 4-1 或实施例 4-2

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-*N*-(2-(2-甲基-2*H*-四唑-5-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **4-1** 或

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-*N*-(2-(1-甲基-1*H*-四唑-5-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **4-2**



5

第一步

4-叠氮-2-(2*H*-四唑-5-基)吡啶 **4b**

将 4-溴吡啶-2-甲腈 **4a** (1 g, 5.46 mmol, 上海韶远), 叠氮化钠(535 mg, 8.22 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(25 mL)中, 加入氯化铵(1.0 g, 18.7 mmol), 120°C 搅拌反应 4 小时, 反应液冷却至室温, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后减压浓缩即得到粗品标题化合物 **4b** (1 g), 产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS *m/z* (ESI):189.2 [M+1]。

第二步

4-叠氮-2-(2-甲基-2*H*-四唑-5-基)吡啶 **4c-1** 和

15

4-叠氮-2-(1-甲基-1*H*-四唑-5-基)吡啶 **4c-2** 的混合物

将化合物 **4b** (1 g, 5.3149 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL), 加入氢氧化钾(900 mg, 16 mmol)和碘甲烷(1 g, 7 mmol), 搅拌反应 16 小时, 反应液过滤, 滤液中加入水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后减压浓缩即得到标题化合物 **4c-1** 和 **4c-2** 的粗品混合物(1 g), 产品不经纯化直接用于下一步反应。

20

MS *m/z* (ESI):203.2 [M+1]。

第三步

2-(2-甲基-2*H*-四唑-5-基)吡啶-4-胺 **4d-1**

2-(1-甲基-1*H*-四唑-5-基)吡啶-4-胺 **4d-2**

25

将化合物 **4c-1** 和 **4c-2** 的粗品混合物(400 mg, 1.97 mmol)溶于甲醇(20 mL), 加

入 10%钨碳催化剂(湿) (100 mg), 氢气氛围下, 搅拌反应 14 小时, 反应液过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu$ m; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 (40 mg, 30 mg, 产率: 11.4%, 8.6%)。

MS m/z (ESI):177.2 [M+1]。

单一构型化合物(较短保留时间) (30 mg, 产率: 8.6%)

HPLC 分析: 保留时间 0.54 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: ACQUITY UPLC®BEH, C18, 1.7  $\mu$ m, 2.1\*50 mm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵), 乙腈, 梯度配比: 乙腈 10%-95%)。

单一构型化合物(较长保留时间) (40 mg, 产率: 11.4%)

HPLC 分析: 保留时间 0.81 分钟, 纯度: 92% (色谱柱: ACQUITY UPLC®BEH, C18, 1.7  $\mu$ m, 2.1\*50 mm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵), 乙腈, 梯度配比: 乙腈 10%-95%)。

#### 第四步

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-*N*-(2-(2-甲基-2*H*-四唑-5-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **4-1**

或

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-*N*-(2-(1-甲基-1*H*-四唑-5-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **4-2**

将化合物 **1b-1** (20 mg, 56.43  $\mu$ mol)溶于二氯甲烷(2 mL), 冰浴下加入草酰氯(40 mg, 315  $\mu$ mol)和 1 滴 *N,N*-二甲基甲酰胺, 恢复室温反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物溶于二氯甲烷(3 mL), 加入三乙胺(40 mg, 395  $\mu$ mol), -10°C滴加化合物 **4d-1,4d-2** 中较长保留时间对应的化合物的(15.2 mg, 67.7  $\mu$ mol)二氯甲烷溶液(1 mL), 搅拌反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化 (Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu$ m; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **4-1** 或 **4-2**(4 mg, 产率: 13.8%)。

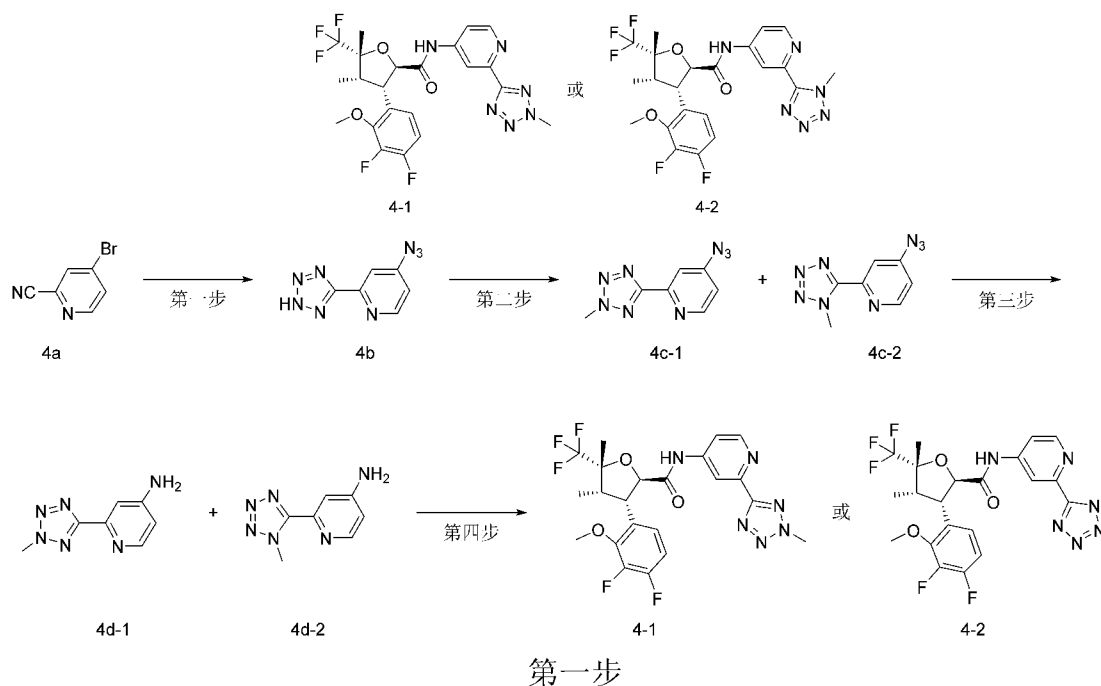
MS m/z (ESI): 513.2 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  10.87 (s, 1H), 8.69-8.67 (m, 1H), 8.58-8.56 (m, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 5.18-5.13 (m, 1H), 4.40 (s, 3H), 4.31-4.23 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.83-2.74 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.76-0.72 (m, 3H)。

#### 实施例 4-1 或实施例 4-2

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-*N*-(2-(2-甲基-2*H*-四唑-5-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **4-1** 或

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-*N*-(2-(1-甲基-1*H*-四唑-5-基)

吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **4-2**

5

4-叠氮-2-(2*H*-四唑-5-基)吡啶 **4b**

将 4-溴吡啶-2-甲脒 **4a** (1 g, 5.46 mmol, 上海韶远), 叠氮化钠(535 mg, 8.22 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(25 mL)中, 加入氯化铵(1.0 g, 18.7 mmol), 120°C 搅拌反应 4 小时, 反应液冷却至室温, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后减压浓缩即得到粗品标题化合物 **4b** (1 g), 产品不经纯化直接用于下一步反应。

10

MS *m/z* (ESI):189.2 [M+1]。

## 第二步

4-叠氮-2-(2-甲基-2*H*-四唑-5-基)吡啶 **4c-1** 和4-叠氮-2-(1-甲基-1*H*-四唑-5-基)吡啶 **4c-2** 的混合物

15

将化合物 **4b** (1 g, 5.3149 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL), 加入氢氧化钾(900 mg, 16 mmol)和碘甲烷(1 g, 7 mmol), 搅拌反应 16 小时, 反应液过滤, 滤液中加入水, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后减压浓缩即得到标题化合物 **4c-1** 和 **4c-2** 的粗品混合物(1 g), 产品不经纯化直接用于下一步反应。

20

MS *m/z* (ESI):203.2 [M+1]。

## 第三步

2-(2-甲基-2*H*-四唑-5-基)吡啶-4-胺 **4d-1**2-(1-甲基-1*H*-四唑-5-基)吡啶-4-胺 **4d-2**

25

将化合物 **4c-1** 和 **4c-2** 的粗品混合物(400 mg, 1.97 mmol)溶于甲醇(20 mL), 加入 10%钨碳催化剂(湿) (100 mg), 氢气氛围下, 搅拌反应 14 小时, 反应液过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC

Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu$ m; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物(40 mg, 30 mg, 产率: 11.4%, 8.6%)。

MS m/z (ESI):177.2 [M+1]。

5 单一构型化合物(较短保留时间) (30 mg, 产率: 8.6%)

HPLC 分析: 保留时间 0.54 分钟, 纯度: 99% (色谱柱: ACQUITY UPLC®BEH, C18, 1.7  $\mu$ m, 2.1\*50 mm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵), 乙腈, 梯度配比: 乙腈 10%-95%)。

单一构型化合物(较长保留时间) (40 mg, 产率: 11.4%)

10 HPLC 分析: 保留时间 0.81 分钟, 纯度: 92% (色谱柱: ACQUITY UPLC®BEH, C18, 1.7  $\mu$ m, 2.1\*50 mm; 流动相: 水(10 mM 碳酸氢铵), 乙腈, 梯度配比: 乙腈 10%-95%)。

#### 第四步

(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-N-(2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **4-1** 或

(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-N-(2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **4-2**

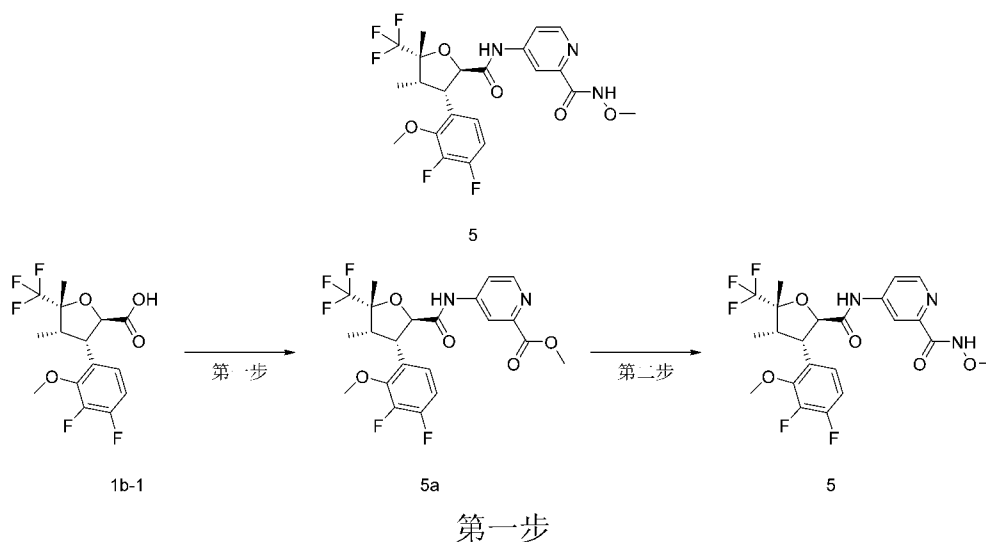
将化合物 **1b-1** (20 mg, 56.43  $\mu$ mol)溶于二氯甲烷(2 mL), 冰浴下加入草酰氯(40 mg, 315  $\mu$ mol)和 1 滴 N,N-二甲基甲酰胺, 恢复室温反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物溶于二氯甲烷(3 mL), 加入三乙胺(40 mg, 395  $\mu$ mol), -10°C滴加化合物 **4d-1,4d-2** 中较短保留时间对应的化合物的(15.2 mg, 67.7  $\mu$ mol)二氯甲烷溶液(1 mL), 搅拌反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化 (Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu$ m; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **4-1** 或 **4-2**(3 mg, 产率: 10.3%)。

MS m/z (ESI): 513.2 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  10.80 (s, 1H), 8.61-8.57 (m, 1H), 8.52-8.51 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 5.16-5.13 (m, 1H), 4.43 (s, 3H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.77-2.74 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.74-0.72 (m, 3H)。

30 实施例 5

4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺)-N-甲氧基吡啶甲酰胺 **5**



4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺)吡啶甲酸甲酯 **5a**

5

将化合物 **1b-1** (50 mg, 141.1  $\mu\text{mol}$ )溶于二氯甲烷(5 mL),冰浴下加入草酰氯(36 mg, 282  $\mu\text{mol}$ )和 1 滴 *N,N*-二甲基甲酰胺,自然恢复室温反应 1 小时,反应液减压浓缩,残余物溶于二氯甲烷(5 mL),加入三乙胺(72 mg, 711  $\mu\text{mol}$ ),4-二甲氨基吡啶(3.5 mg, 28.2  $\mu\text{mol}$ ),冰浴下加入 4-氨基吡啶-2-甲酸甲酯(30 mg, 197.6  $\mu\text{mol}$ ),搅拌反应 14 小时,反应液减压浓缩,残余物用硅胶柱色谱法以洗脱体系 B 纯化得到标题化合物 **5a** (30 mg, 产率: 43.5%)。

10

MS *m/z* (ESI): 489.2 [M+1]。

#### 第二步

4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺)-*N*-甲氧基吡啶甲酰胺 **5**

15

将化合物 **5a** (20 mg, 40.9  $\mu\text{mol}$ )溶于四氢呋喃(0.5 mL),加入甲氧基胺盐酸盐(6.84 mg, 81.9  $\mu\text{mol}$ , 上海泰坦),冰浴下滴加 1 M 双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液(0.2 mL),保持温度反应 1 小时,反应液中加入饱和氯化铵溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取(5 mL $\times$ 2),合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂后减压浓缩,残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30 $\times$ 150 mm, 5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 35%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **5** (3 mg, 产率: 14.5%)。

20

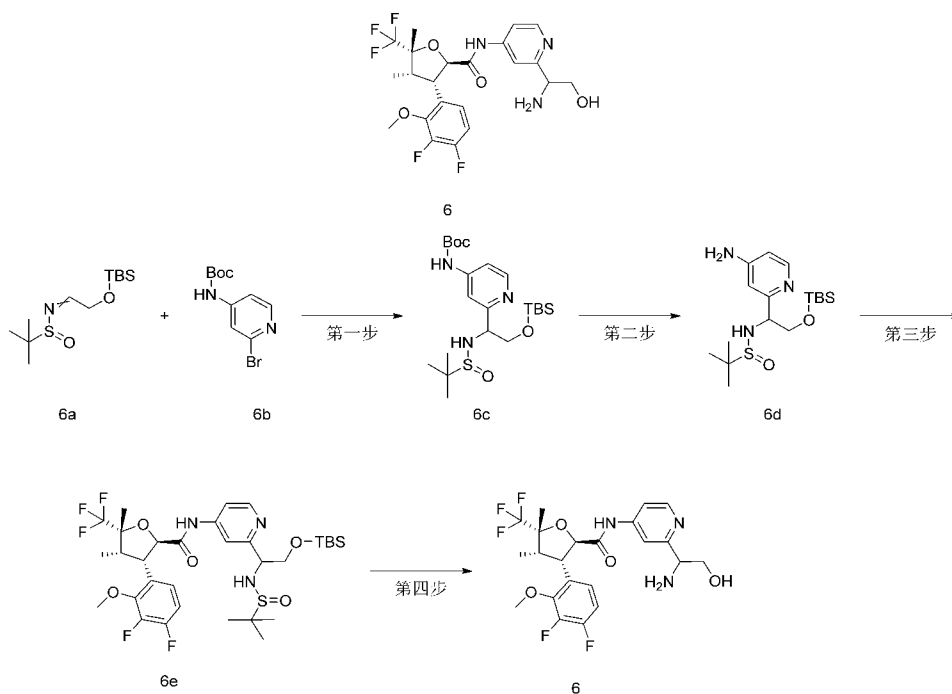
MS *m/z* (ESI): 504.2 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.48 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.00 (q, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.35 (dd, 1H), 4.02 (d, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.82 (p, 1H), 1.68 (s, 3H), 0.87-0.80 (m, 3H)。

25

#### 实施例 6

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-氨基-2-羟乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **6** (非对映异构体混合物)



## 第一步

(2-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **6c** (外消旋体)

5

将 0.8 mL 2.5M 正丁基锂的正己烷溶液加入四氢呋喃(10 mL)中, -78℃滴加(2-溴吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **6b** (250 mg, 915 μmol, 采用文献“Dalton Transactions, 2016, vol. 45, # 32, p. 128-7-12813”公开的方法制备而得)的四氢呋喃溶液(2 mL), 保持温度反应 1 小时, 加入 *N*-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **6a** (250 mg, 56.43 μmol, 采用专利申请“WO2008132502”中说明书第 89 页 Intermediate 25 公开的方法制备而得)的四氢呋喃溶液(2 mL), 保持温度搅拌反应 2 小时, -78℃加入饱和氯化钠溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱体系 B 纯化得到标题化合物 **6c** (170 mg, 外消旋体, 产率: 40%)。

10

15 MS m/z (ESI): 472.2 [M+1]。

## 第二步

*N*-(1-(4-氨基吡啶-2-基)-2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **6d** (外消旋体)

20

将化合物 **6c** (132 mg, 280 μmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 加入 1 mL 三氟醋酸, 搅拌反应 3 小时, 反应液减压浓缩, 残余物溶于二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后减压浓缩即得到粗品标题化合物 **6d** (104 mg, 外消旋体), 不经纯化, 直接用于下一步反应。

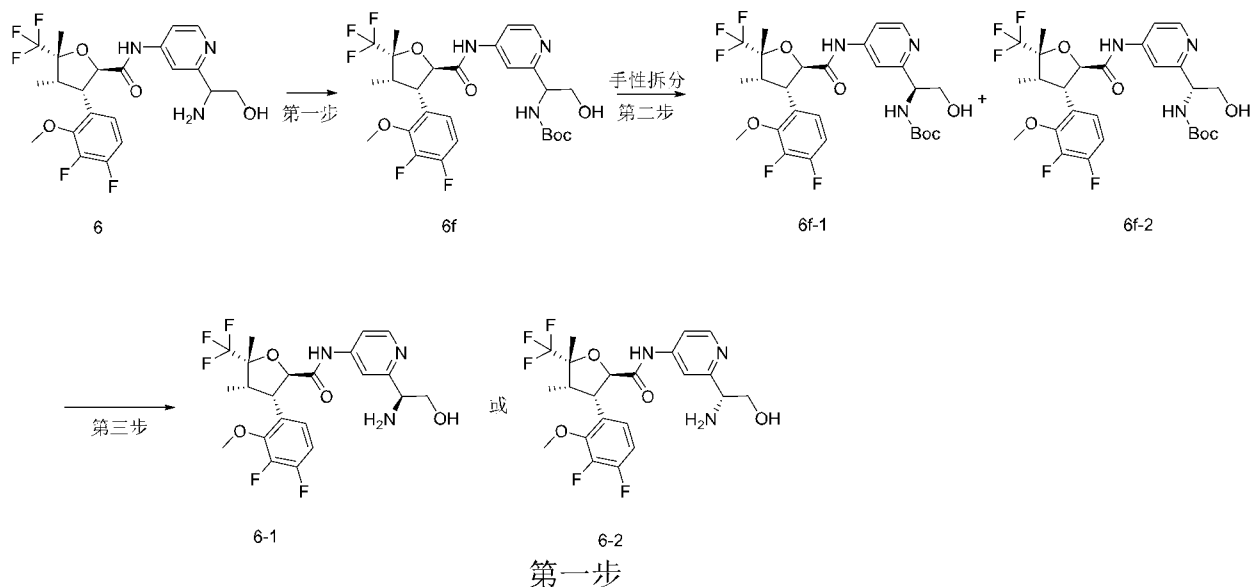
MS m/z (ESI):372.2 [M+1]。

## 第三步

25

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)乙基)





(1-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶-2-基)-2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯 **6f** (非对映异构体混合物)

- 5 将化合物 **6** (190 mg, 388.2  $\mu\text{mol}$ )溶于二氯甲烷(6 mL),加入二碳酸二叔丁酯(85 mg, 388.2  $\mu\text{mol}$ ),搅拌反应 14 小时,反应液减压浓缩得到粗品标题化合物 **6f** (230 mg, 非对映异构体混合物)。

MS  $m/z$  (ESI):590.2[M+1]。

#### 第二步

- 10 ((*S*)-(1-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶-2-基)-2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯 **6f-1**  
 ((*R*)-(1-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶-2-基)-2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯 **6f-2**

- 15 将化合物 **6f** (230 mg) 经手性柱拆分(Gilson 281, 色谱柱: CHIRALPAK IE, 20\*250 mm, 10  $\mu\text{m}$ ; 流动相 A: 正己烷, 流动相 B: 乙醇, 梯度配比: A:B: 90:10, 流速: 20 mL/min)纯化得到标题化合物(65 mg, 114 mg, 产率: 28.4%, 49.8%)。

非对映异构体混合物 **6f** 手性 HPLC 分析方法: Agilent 1260 DAD, 色谱柱: CHIRALPAK IE, 250\*4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ; 流动相: 正己烷和乙醇(含 0.1%二乙胺), 梯度配比: A:B: 90:10, 流速: 1.0 mL/min。

- 20 单一构型化合物(较短保留时间): 6.447 min, (65 mg, 产率: 28.4%)。

MS  $m/z$  (ESI):590.2 [M+1]。

单一构型化合物(较长保留时间): 8.484 min, (114 mg, 产率: 49.8%)。

MS  $m/z$  (ESI):590.2 [M+1]。

#### 第三步

- 25 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-((*S*)-1-氨基-2-羟乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **6-1** 或  
 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-((*R*)-1-氨基-2-羟乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-

二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **6-2**

将化合物 **6f-1**, **6f-2** 中较短保留时间对应的化合物(65 mg, 110  $\mu\text{mol}$ )溶于二氯甲烷(4 mL), 加入 4M 盐酸的 1,4-二氧六环溶液(2 mL), 反应 1 小时后, 减压浓缩, 残余物用高效液相色谱法(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5  $\mu\text{m}$ ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 35%-45%, 流速: 30 mL/min)纯化得到标题化合物 **6-1** 或 **6-2** (37.6 mg, 产率: 69.6%)。

MS  $m/z$  (ESI): 490.2 [M+1]。

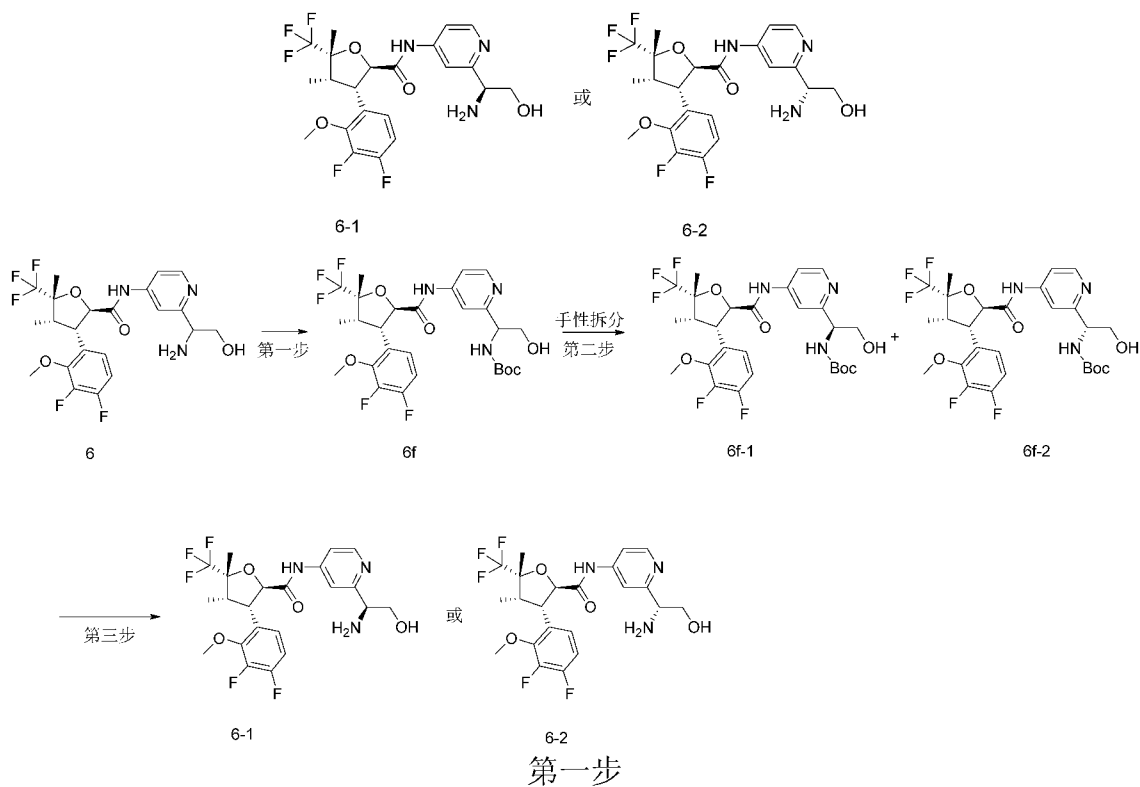
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.71-8.07 (m, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.11 (ddd, 1H), 6.97 (td, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.30 (dd, 1H), 3.98 (d, 3H), 3.89-3.52 (m, 2H), 2.78 (p, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.30 (d, 1H), 0.80 (dt, 3H)。

## 实施例 6-1 或实施例 6-2

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-((*S*)-1-氨基-2-羟乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **6-1**

或

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-((*R*)-1-氨基-2-羟乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **6-2**



(1-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶-2-基)-2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯 **6f** (非对映异构体混合物)

将化合物 **6** (190 mg, 388.2  $\mu\text{mol}$ )溶于二氯甲烷(6 mL), 加入二碳酸二叔丁酯(85 mg, 388.2  $\mu\text{mol}$ ), 搅拌反应 14 小时, 反应液减压浓缩得到粗品标题化合物 **6f** (230 mg, 非对映异构体混合物)。

MS m/z (ESI):590.2[M+1]。

### 第二步

((*S*)-(1-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢  
 咪喃-2-甲酰胺基)吡啶-2-基)-2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯 **6f-1**

5 ((*R*)-(1-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢  
 咪喃-2-甲酰胺基)吡啶-2-基)-2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯 **6f-2**

将化合物 **6f** (230 mg)经手性柱拆分(Gilson 281, 色谱柱: CHIRALPAK IE, 20\*250 mm, 10 μm; 流动相 A: 正己烷, 流动相 B: 乙醇, 梯度配比: A:B: 90:10, 流速: 20 mL/min)纯化得到标题化合物(65 mg, 114 mg, 产率: 28.4%, 49.8%)。

10 非对映异构体混合物 **6f** 手性 HPLC 分析方法: Agilent 1260 DAD, 色谱柱: CHIRALPAK IE, 250\*4.6 mm, 5 μm; 流动相: 正己烷和乙醇(含 0.1%二乙胺), 梯度配比: A:B: 90:10, 流速: 1.0 mL/min。

单一构型化合物(较短保留时间): 6.447 min, (65 mg, 产率: 28.4%)。

MS m/z (ESI):590.2[M+1]。

15 单一构型化合物(较长保留时间): 8.484 min, (114 mg, 产率: 49.8%)。

MS m/z (ESI):590.2[M+1]。

### 第三步

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-((*S*)-1-氨基-2-羟乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-  
 二甲基-5-(三氟甲基)四氢咪喃-2-甲酰胺 **6-1** 或

20 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-((*R*)-1-氨基-2-羟乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯  
 基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢咪喃-2-甲酰胺 **6-2**

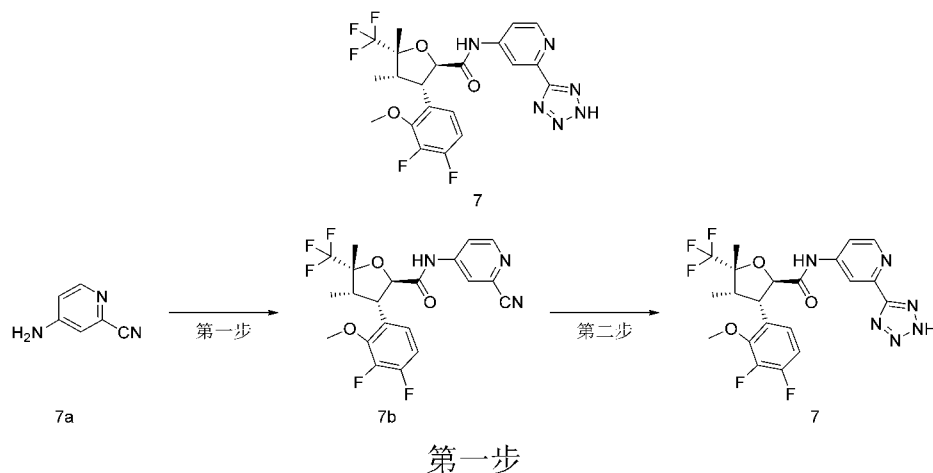
将化合物 **6f-1,6f-2** 中较长保留时间对应的化合物(114 mg, 193 μmol)溶于二氯  
 甲烷(4 mL), 加入 4M 盐酸的 1,4-二氧六环溶液(2 mL), 反应 1 小时后, 减压浓缩,  
 残余物用高效液相色谱法(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm,  
 25 5μm; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 35%-45%, 流  
 速: 30 mL/min)纯化得到标题化合物 **6-1** 或 **6-2** (33.3 mg, 产率: 61.7%)。

MS m/z (ESI): 490.2 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.37 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.11 (ddd, 1H), 6.97 (td, 1H),  
 5.06 (d, 1H), 4.30 (dd, 1H), 3.98 (d, 3H), 3.87-3.53 (m, 2H), 2.78 (p, 1H), 1.64 (s, 3H),  
 30 1.30 (d, 1H), 0.80 (dt, 3H)。

### 实施例 7

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(2*H*-四唑-5-基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲  
 基-5-(三氟甲基)四氢咪喃-2-甲酰胺 **7**



(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-氰基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **7b**

5

将化合物 **1b-1** (50 mg, 141  $\mu\text{mol}$ )溶于二氯甲烷(10 mL),冰浴下加入草酰氯(40 mg, 315  $\mu\text{mol}$ )和 1 滴 *N,N*-二甲基甲酰胺,恢复室温反应 1 小时,反应液减压浓缩,残余物溶于二氯甲烷(3 mL),加入 *N,N*-二异丙基乙胺(60 mg, 464  $\mu\text{mol}$ ),冰浴下滴加 4-氨基吡啶-2-甲腈 **7a** (30 mg, 251  $\mu\text{mol}$ , 上海瀚泓)的二氯甲烷溶液(1 mL),搅拌反应 2 小时,反应液减压浓缩,残余物用硅胶柱色谱法以洗脱体系 B 纯化得到标题化合物 **7b** (45 mg, 产率: 70%)。

10

MS  $m/z$  (ESI): 456.2 [M+1]。

第二步

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(2*H*-四唑-5-基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **7**

15

将化合物 **7b** (20 mg, 44  $\mu\text{mol}$ ),叠氮化钠(30 mg, 461  $\mu\text{mol}$ )溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中,加入氯化铵(10 mg, 187  $\mu\text{mol}$ ),110 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 4 小时,反应液冷却至室温,倒入水中,用乙酸乙酯萃取(5 mL $\times$ 3),合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂后减压浓缩,残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30 $\times$ 150 mm, 5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈,梯度配比: 乙腈 30%-45%,流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **7** (12 mg, 产率: 54%)。

20

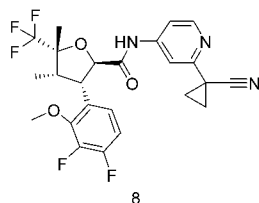
MS  $m/z$  (ESI):499.2 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.80 (s, 1H), 8.63-8.57 (m, 1H), 8.48-8.45 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.25-7.05 (m, 3H), 5.16-5.12 (m, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.80-2.68 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.76-0.72 (m, 3H)。

25

实施例 8

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-氰基环丙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **8**



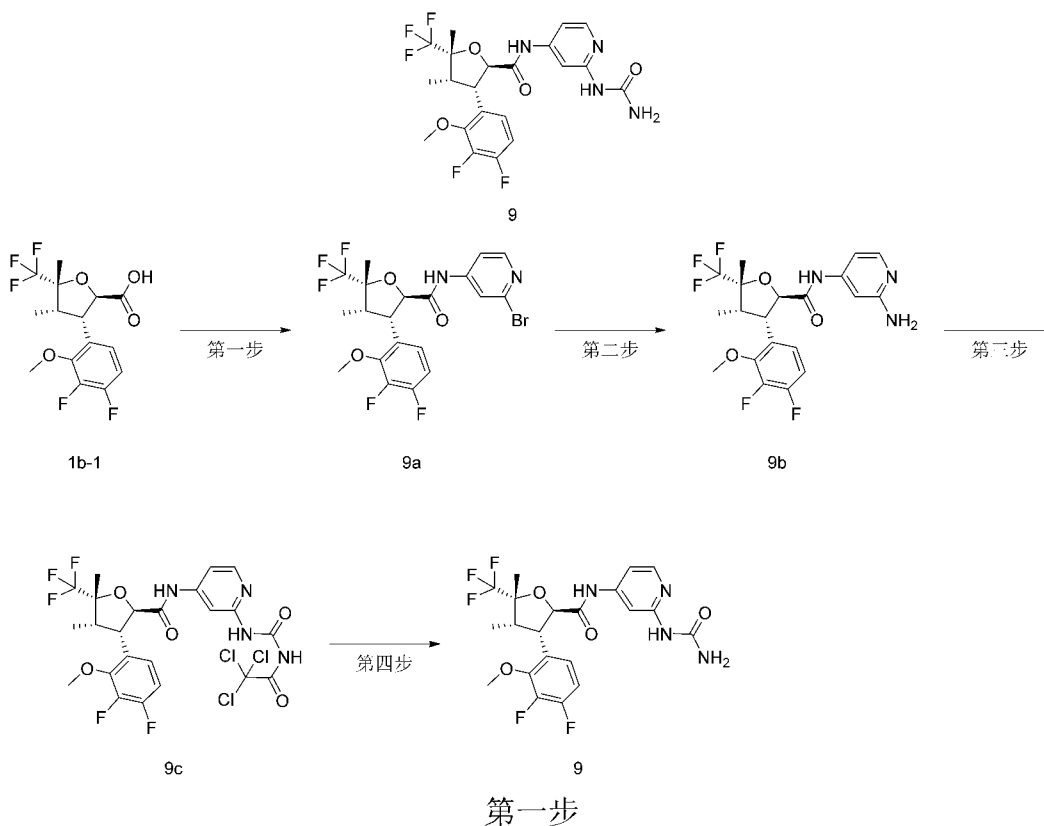
采用实施例 1 中的合成路线, 将第二步原料化合物 **1c** 替换为 1-(4-氨基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲腈盐酸盐(采用专利申请“CN111196804”中说明书第 107 页的实施例 98 公开的方法制备而得)得到标题化合物 **8** (5 mg, 产率: 4.6%)。

5 MS m/z (ESI): 496.2 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.33 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.13 (ddd, 1H), 7.00 (td, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.02 (d, 3H), 2.81 (t, 1H), 1.74 (dt, 4H), 1.68 (s, 3H), 0.83 (dq, 3H)。

### 实施例 9

10 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-*N*-(2-脲基吡啶-4-基)四氢咪喃-2-甲酰胺 **9**



15 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-溴吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢咪喃-2-甲酰胺 **9a**

将化合物 **1b-1** (100 mg, 282.2 μmol)溶于二氯甲烷(5 mL), 冰浴下加入草酰氯(72 mg, 564 μmol)和 1 滴 *N,N*-二甲基甲酰胺, 恢复室温反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物溶于二氯甲烷(5 mL), 加入三乙胺(143 mg, 1.4 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(100 mg, 282.2 μmol), 冰浴下滴加 2-溴-4-氨基吡啶(50 mg, 289 μmol)二氯甲

烷溶液(1 mL), 搅拌反应 14 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱体系 B 纯化得到标题化合物 **9a** (90 mg, 产率: 62.6%)。

MS m/z (ESI): 509.2 [M+1]。

### 第二步

5 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-氨基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **9b**

将化合物 **9a** (45 mg, 88.3  $\mu\text{mol}$ )和尿素(43.2 mg, 166.6  $\mu\text{mol}$ )溶于 1,4-二氧六环(5 mL), 加入三(二亚苄基丙酮)钨(10 mg, 11  $\mu\text{mol}$ , 上海泰坦), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(10 mg, 17  $\mu\text{mol}$ , 上海泰坦)和碳酸铯(60 mg, 184  $\mu\text{mol}$ ), 氮气置换, 105°C 搅拌反应 14 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **9b** (39 mg, 产率: 99%)。

10 MS m/z (ESI):446.2 [M+1]。

### 第三步

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-*N*-(2-(3-(2,2,2-三氯乙酰基)脲基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **9c**

15 将化合物 **9b** (39 mg, 87.5  $\mu\text{mol}$ )溶于四氢呋喃中, 冰浴下加入三氯乙酰基异氰酸酯(19.84 mg, 105.1  $\mu\text{mol}$ , TCI), 保持温度反应 20 分钟, 反应液减压浓缩即得到粗品标题化合物 **9c** (50 mg), 不经纯化, 直接用于下一步。

MS m/z (ESI):633.2 [M+1]。

20 第四步

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-*N*-(2-脲基吡啶-4-基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **9**

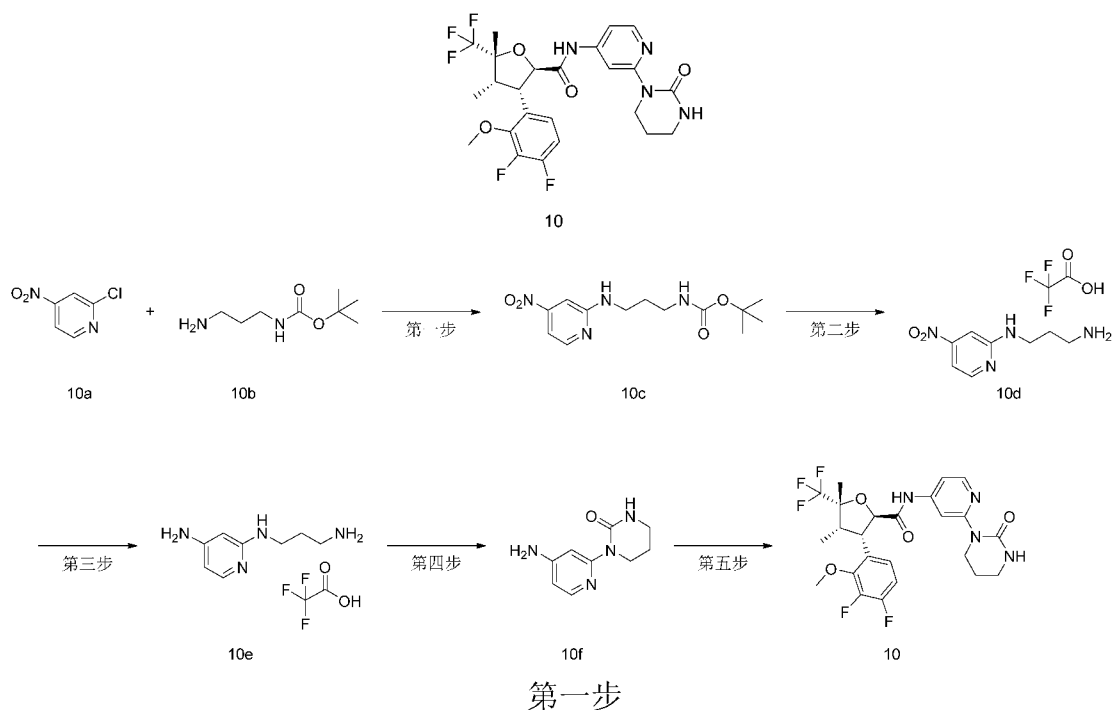
将化合物 **9c** (50 mg, 78.9  $\mu\text{mol}$ )溶于 7M 氨甲醇溶液(2 mL), 搅拌反应 10 分钟, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **9** (4 mg, 产率: 10.3%)。

25 MS m/z (ESI):489.2 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.10 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.12 (ddd, 1H), 6.99 (td, 1H), 5.07 (dd, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.01 (d, 3H), 2.80 (p, 1H), 1.67 (s, 3H), 0.83 (dq, 3H)。

30 实施例 10

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-*N*-(2-(2-氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **10**



(3-((4-硝基吡啶-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸叔丁酯 **10c**

- 5 将 2-氯-4-硝基吡啶 **10a** (1 g, 5.46 mmol, 上海韶远), (3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯 **10b** (1.73 g, 9.93 mmol, 上海毕得)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(25 mL)中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(2.58 g, 19.96 mmol), 110°C 搅拌反应 4 小时, 反应液冷却至室温, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱体系 B 纯化得到标题化合物 **10c** (300 mg, 产率: 10.1%)。

MS *m/z* (ESI):297.2 [M+1]。

第二步

*N*<sup>1</sup>-(4-硝基吡啶-2-基)丙烷-1,3-二胺 2,2,2-三氟乙酸盐 **10d**

- 15 将化合物 **10c** (300 mg, 1.01 mol)溶于二氯甲烷(3 mL), 加入 3 mL 三氟醋酸, 搅拌反应 3 小时, 反应液减压浓缩, 残余物溶于二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后减压浓缩即得到粗品标题化合物 **10d** (224 mg), 不经纯化, 直接用于下一步反应。

MS *m/z* (ESI):197.2 [M+1]。

第三步

*N*<sup>2</sup>-(3-氨基丙基)吡啶-2,4-二胺 2,2,2-三氟乙酸盐 **10e**

- 20 将粗品化合物 **10d** (224 mg, 722.04 μmol)溶于甲醇(5 mL), 加入 10%钯碳催化剂(湿) (70 mg), 氢气氛围下, 搅拌反应 14 小时, 反应液过滤, 滤液减压浓缩, 即得到粗品标题化合物 **10e** (189 mg), 不经纯化, 直接用于下一步反应。

MS *m/z* (ESI):167.2 [M+1]。

25

第四步

1-(4-氨基吡啶-2-基)四氢嘧啶-2(1*H*)-酮 **10f**

将粗品化合物 **10e** (189 mg, 674  $\mu\text{mol}$ )溶于 5 mL 四氢呋喃中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(441 mg, 3.4 mmol)和 *N,N*-羰基二咪唑(CDI) (185 mg, 1.14 mmol), 回流反应 14 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 5  
5 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 35%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **10f** (15 mg, 产率: 6.8%)。

MS  $m/z$  (ESI):192.2 [M+1]。

## 第五步

10 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-*N*-(2-(2-氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **10**

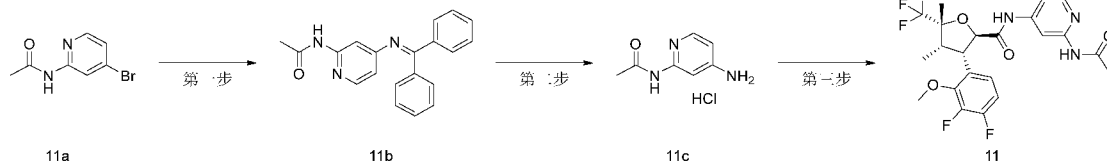
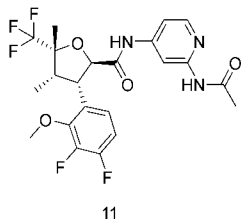
将化合物 **1b-1** (50 mg, 141.4  $\mu\text{mol}$ )溶于二氯甲烷(3 mL), 冰浴下加入草酰氯(17 mg, 134  $\mu\text{mol}$ )和 1 滴 *N,N*-二甲基甲酰胺, 恢复室温反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物溶于二氯甲烷(3 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(43 mg, 332.7  $\mu\text{mol}$ ), 4-二甲  
15 氨基吡啶(8 mg, 65  $\mu\text{mol}$ ), 化合物 **10f** (15 mg, 78  $\mu\text{mol}$ ), 搅拌反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **10** (3 mg, 产率: 8.6%)。

MS  $m/z$  (ESI): 529.2 [M+1]。

20  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.59 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.23 (dd, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.21-3.18 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 0.71 (d, 3H)。

## 实施例 11

25 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **11**



## 第一步

30 *N*-(4-((二苯基亚甲基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺 **11b**

将 *N*-(4-溴吡啶-2-基)乙酰胺 **11a** (500 mg, 2.32 mmol, 上海韶远), 二苯甲酮亚胺(510 mg, 2.81 mmol)溶于 1,4-二氧六环(20 mL), 加入三(二亚苄基丙酮)钼(220 mg, 240 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(250 mg, 432 mmol)和碳酸铯(2.1 g, 6.44 mmol), 氮气置换, 100°C 搅拌反应 2 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用硅胶

柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **11b** (430 mg, 产率: 58.6%)。MS *m/z* (ESI): 316.2 [M+1]。

### 第二步

#### *N*-(4-氨基吡啶-2-基)乙酰胺 **11c**

将化合物 **11b** (200 mg, 634.18 μmol)溶于浓盐酸(5 mL), 搅拌反应 30 分钟, 反应液减压浓缩, 残余物中加入乙酸乙酯(5 mL), 搅拌 30 分钟, 过滤, 滤饼干燥即得到粗品标题化合物 **11c** (100 mg), 不经纯化, 直接用于下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 152.2 [M+1]。

### 第三步

#### (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **11**

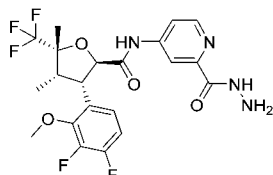
将化合物 **1b-1** (50 mg, 141 μmol), 粗品化合物 **11c** (50 mg, 266 μmol)溶于 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 冰浴下加入 *N,N*-二异丙基乙胺(55 mg, 425.5 μmol)和 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU) (80 mg, 210 μmol), 保持温度反应 2 小时, 反应液用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5μm; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 35%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **11** (4 mg, 产率: 5.8%)。

MS *m/z* (ESI):488.2 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):δ 10.70 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.19 (q, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.25 (dd, 1H), 3.96 (d, 3H), 2.77 (p, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 0.73 (d, 3H)。

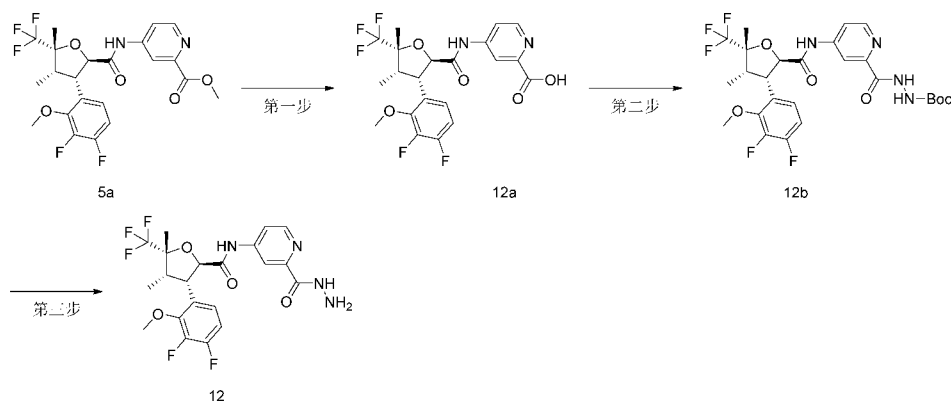
### 实施例 12

#### (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(2-(胍基羰基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **12**



12

30



### 第一步

4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺)吡啶甲酸 **12a**

5 将化合物 **5a** (700 mg, 1.43 mmol)溶于甲醇(5 mL)和水(5 mL), 加入一水合氢氧化锂(400 mg, 1.43 mmol), 搅拌反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 加入水稀释, 用 1M 盐酸调节 pH 至 3-4, 过滤, 滤饼水洗并干燥后即得到粗品标题化合物 **12a** (650 mg), 产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI):473.1 [M-1]。

10

### 第二步

2-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺)吡啶甲酰基)肼-1-羧酸叔丁酯 **12b**

15 将化合物 **12a** (50 mg, 105.4  $\mu$ mol), 肼基甲酸叔丁酯(16 mg, 93  $\mu$ mol, 上海毕得)溶解在 1 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 冰浴下加入 *N,N*-二异丙基乙胺(41 mg, 317.2  $\mu$ mol)和 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯(HATU)(61 mg, 160.4  $\mu$ mol), 保持温度反应 14 小时, 反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱体系 A 纯化得到标题化合物 **12b** (55 mg, 产率: 88%)。

MS m/z (ESI):589.2 [M+1]。

20

### 第三步

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(2-(肼基羰基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **12**

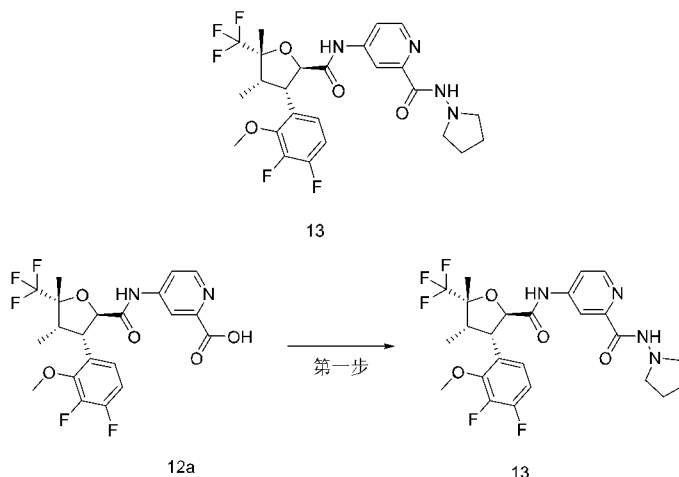
25 将化合物 **12b** (50 mg, 105.4  $\mu$ mol)溶于二氯甲烷(5 mL), 加入 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(3 mL), 搅拌反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物溶于甲醇中, 加入固体碳酸钾中和, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu$ m; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **12** (20 mg, 产率: 48.2%)。

MS m/z (ESI): 489.2 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.76 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.17 (brs, 2H), 5.11 (d, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.26 (t, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.78 (t, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.74 (s, 3H)。

### 实施例 13

- 5 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺)-*N*-(吡咯烷-1-基)吡啶甲酰胺 **13**



- 10 将化合物 **12a** (50 mg, 105.4  $\mu\text{mol}$ ), 1-氨基吡咯烷盐酸盐(25.9 mg, 210.9  $\mu\text{mol}$ , 上海毕得)溶于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中,冰浴下加入 *N,N*-二异丙基乙胺(68.1 mg, 527  $\mu\text{mol}$ )和 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯(HATU)(80.2 mg, 210.8  $\mu\text{mol}$ ),保持温度反应 2 小时,反应液减压浓缩,残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 35%-45%, 流
- 15 速: 30 mL/min)得到标题化合物 **13** (12 mg, 产率: 22%)。

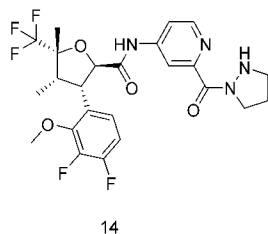
MS  $m/z$  (ESI):543.2.2 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.63 (d, 2H),8.40 (d, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.24-7.07 (m, 1H), 7.05-6.90 (m, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.01 (t, 4H), 2.76-2.73 (m, 1H), 1.96-1.94 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 0.79 (d, 3H)。

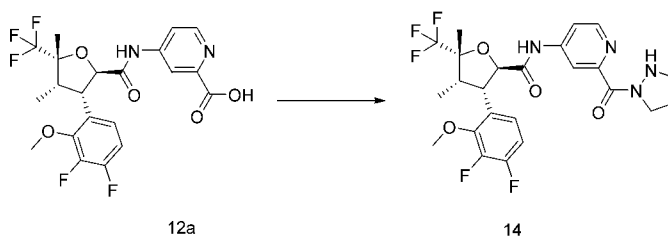
20

### 实施例 14

- (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-*N*-(2-(吡啶烷-1-羰基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **14**



14



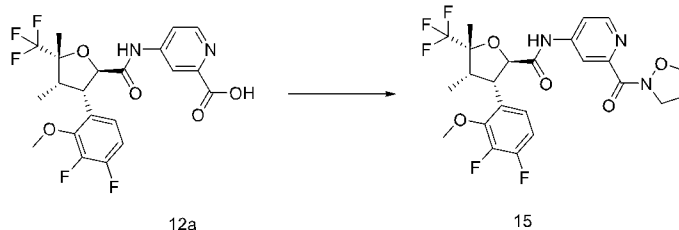
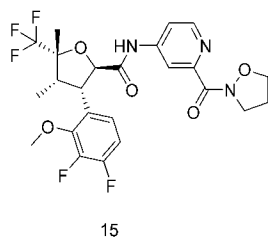
将化合物 **12a** (50 mg, 105.4  $\mu\text{mol}$ ), 吡啶烷二盐酸盐(30.5 mg, 210.9  $\mu\text{mol}$ , 上海韶远)溶于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中,冰浴下加入 *N,N*-二异丙基乙胺(68.1 mg, 527  $\mu\text{mol}$ )和 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU)(80.2 mg, 210.8  $\mu\text{mol}$ ), 保持温度反应 2 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 35%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **14**(10 mg, 产率: 18%)。

MS  $m/z$  (ESI):529.2 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.56-8.47 (m, 2H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.21-3.09 (m, 2H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.23-2.01 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 0.89-0.87 (m, 2H), 0.79 (d, 3H)。

#### 实施例 15

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(2-(异噁唑烷-2-羰基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **15**



将化合物 **12a** (50 mg, 105.4  $\mu\text{mol}$ ), 异噁唑烷盐酸盐(23.1 mg, 210.7  $\mu\text{mol}$ , 上海韶远)溶于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中,冰浴下加入 *N,N*-二异丙基乙胺(54.5 mg, 421.6  $\mu\text{mol}$ )和 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU)(80.2 mg, 210.8  $\mu\text{mol}$ ), 保持温度反应 2 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 35%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **15** (10 mg, 产率: 18%)。

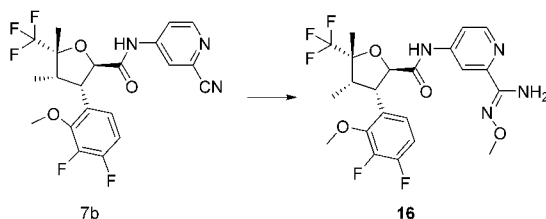
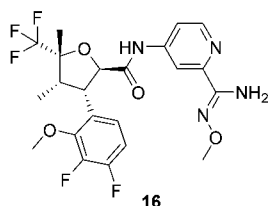
MS  $m/z$  (ESI):530.2 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.53 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.26-7.09 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.41-4.04 (m, 6H), 4.00 (s, 3H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 0.80-0.77 (m, 3H)。

5

### 实施例 16

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(2-((*Z*)-(N'-甲氧基甲脒基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺) **16**



10 将化合物 **7b** (100 mg, 219.6  $\mu\text{mol}$ )溶于 10 mL 异丙醇中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(85.1 mg, 658.8  $\mu\text{mol}$ )和巯基乙酸(40.5 mg, 439  $\mu\text{mol}$ , 上海毕得), 甲氧基胺盐酸盐(55 mg, 658.8  $\mu\text{mol}$ ), 80 $^\circ\text{C}$ 反应 14 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 35%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **16** (10 mg, 产率: 18%)。

15

MS  $m/z$  (ESI):503.2 [M+1]。

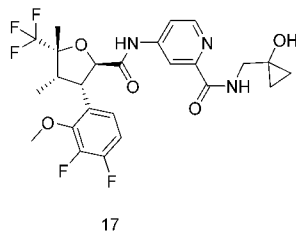
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$  10.69 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.18 (dt, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.25 (dd, 1H), 3.96 (d, 3H), 3.79 (d, 3H), 2.78 (t, 1H), 2.01 (q, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.73 (d, 3H);

20

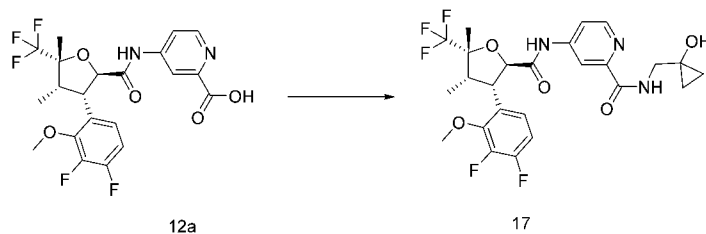
实施例 16 化合物的 H-N HSQC 谱图见图 1; H-N HMBC 谱图见图 2。

### 实施例 17

4-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺-*N*-((1-羟基环丙基)甲基)吡啶甲酰胺 **17**



17



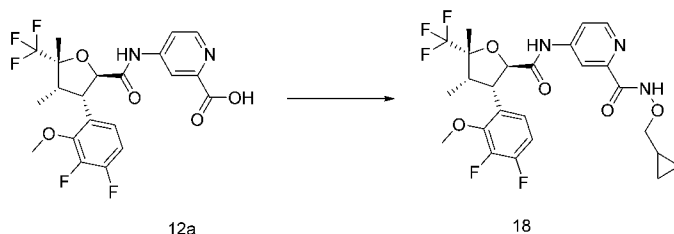
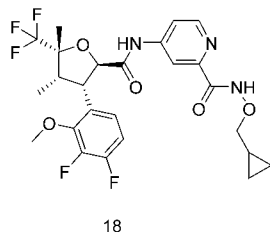
将化合物 **12a** (51.5 mg, 108.6  $\mu\text{mol}$ ), 1-(氨基甲基)环丙醇(19 mg, 217.3  $\mu\text{mol}$ , 上海韶远)溶于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 冰浴下加入 *N,N*-二异丙基乙胺(42 mg, 326  $\mu\text{mol}$ )和 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯(HATU) (80.6 mg, 217.2  $\mu\text{mol}$ ), 保持温度反应 2 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 35%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **17** (12 mg, 产率: 20.3%)。

MS  $m/z$  (ESI):544.2 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$  8.79 (s, 2H), 8.47 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.94-6.89 (m, 1H), 5.04(d, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 4.00 (s,3H), 3.62 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 1.70 (s,3H), 0.91-0.88 (m, 2H), 0.79 (d, 3H), 0.69-0.66 (m,2H)。

#### 实施例 18

*N*-(环丙基甲氧基)-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺)吡啶甲酰胺 **18**



将化合物 **12a** (50 mg, 105.4  $\mu\text{mol}$ ), *O*-环丙基甲基羟胺盐酸盐(26 mg, 210.7  $\mu\text{mol}$ , 上海韶远)溶于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 冰浴下加入 *N,N*-二异丙基乙胺(68.1 mg, 527  $\mu\text{mol}$ )和 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯(HATU)(80.2 mg, 210.8  $\mu\text{mol}$ ), 保持温度反应 2 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 35%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **18** (10 mg, 产率: 26%)。

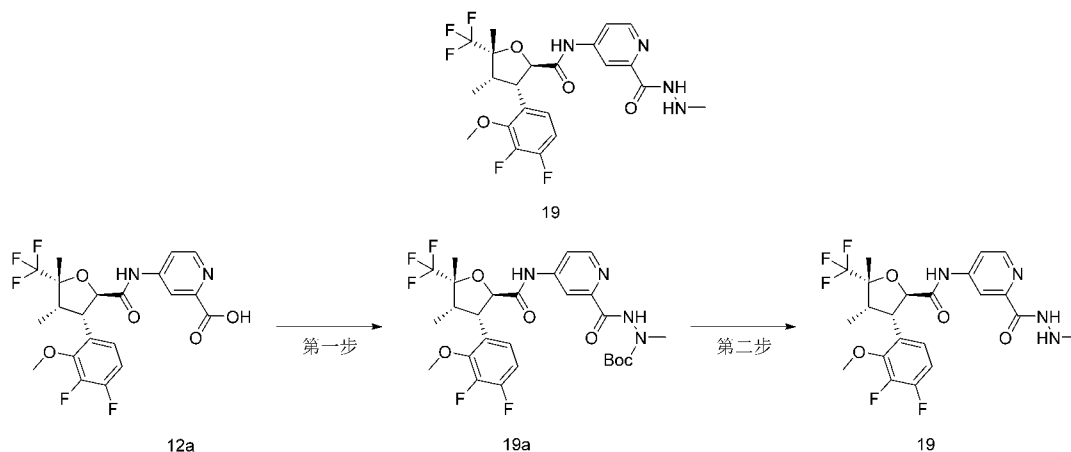
MS  $m/z$  (ESI):544.2 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (d, 2H), 2.75 (t, 1H), 1.69 (s, 3H), 0.89-0.86 (m, 1H), 0.80-0.78 (m, 3H), 0.65-0.61 (m, 2H), 0.36-0.33 (m, 2H)。

5

### 实施例 19

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-*N*-(2-(2-甲基胍-1-羰基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **19**



10

### 第一步

2-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺)吡啶甲酰基)-1-甲基胍-1-羧酸叔丁酯 **19a**

将化合物 **12a** (40 mg, 84.3  $\mu\text{mol}$ ), 1-叔丁氧基羰基-1-甲基胍 (15 mg, 102.6  $\mu\text{mol}$ , 上海韶远) 溶解在 4 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 冰浴下加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (33 mg, 255.3  $\mu\text{mol}$ ) 和 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU) (42 mg, 110.4  $\mu\text{mol}$ ), 保持温度反应 14 小时, 反应液中加入水, 用二氯甲烷萃取 (10 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后减压浓缩, 即得到粗品标题化合物 **19a** (50 mg)。

MS  $m/z$  (ESI): 603.2 [M+1]。

20

### 第二步

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-*N*-(2-(2-甲基胍-1-羰基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **19**

将化合物 **19a** (50 mg, 82.9  $\mu\text{mol}$ ) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 加入三氟乙酸 (3 mL), 搅拌反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物溶于二氯甲烷中, 用饱和碳酸氢钠溶液中和, 二氯甲烷萃取 (5 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱体系 A 纯化得到标题化合物 **19** (30 mg, 产率: 71.9%)。

MS  $m/z$  (ESI): 503.2 [M+1]。

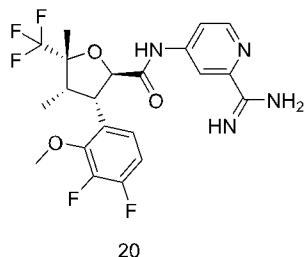
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.74 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 5.11 (d, 2H), 4.26 (t, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.80-2.75

30

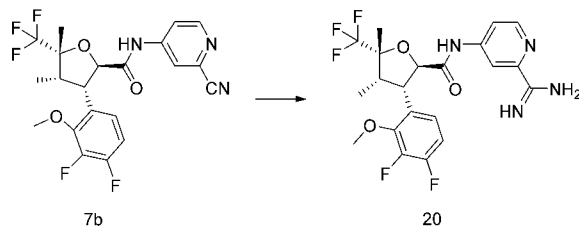
(m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 0.74 (d, 3H)。

### 实施例 20

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-甲脒基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **20**



5



将化合物 **7b** (85 mg, 186.6  $\mu\text{mol}$ )溶于 2 mL 甲醇中, 加入甲醇钠(10 mg, 185.1  $\mu\text{mol}$ )和氯化铵(20 mg, 373.9  $\mu\text{mol}$ ), 70°C 反应 6 小时, 反应液冷却至室温后过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 35%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **20** (9 mg, 产率: 10.2%)。MS  $m/z$  (ESI):473.2 [M+1]。

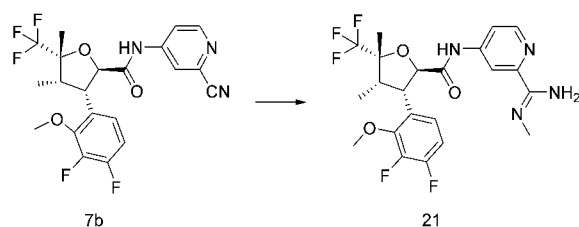
10

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.48 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.17 (dd, 2H), 5.12 (d, 1H), 4.26 (dd, 1H), 3.96 (d, 3H), 2.78 (p, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.76-0.71 (m, 3H)。

15

### 实施例 21

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-*N*-(2-((*Z*)-*N'*-甲基甲脒基)吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **21**



20

将化合物 **7b** (60 mg, 131.7  $\mu\text{mol}$ )溶于 5 mL 异丙醇中, 加入 *N,N*-二异丙基乙

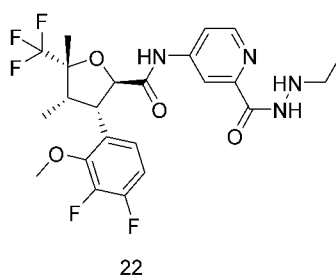
胺(51 mg, 395.2  $\mu\text{mol}$ )和巯基乙酸(24.3 mg, 263.6  $\mu\text{mol}$ , 上海毕得), 甲胺盐酸盐(26.7 mg, 395.3  $\mu\text{mol}$ ), 80 $^{\circ}\text{C}$ 反应 14 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 35%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **21** (20 mg, 产率: 31.2%)。

MS  $m/z$  (ESI):487.2 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.45 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.92 (q, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.14 (dd, 1H), 4.01 (d, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.77 (p, 1H), 1.74 (s, 3H), 0.85-0.77 (m, 3H)。

### 实施例 22

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(2-(2-乙基胍-1-羰基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **22**



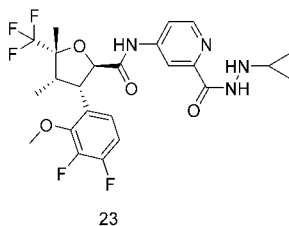
采用实施例 13 中的合成路线, 将原料化合物 1-氨基吡咯烷盐酸盐替换为化合物乙胍盐酸盐(上海毕得)得到标题化合物 **22**。

MS  $m/z$  (ESI):517.2 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.48 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 6.98-6.93(m, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.33 (t, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.94 (q, 2H), 2.80 (p, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.14 (t, 3H), 0.82 (d, 3H)。

### 实施例 23

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(2-环丙基胍-1-羰基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **23**



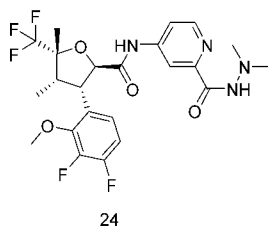
采用实施例 13 中的合成路线, 将原料化合物 1-氨基吡咯烷盐酸盐替换为化合物环丙基胍盐酸盐得到标题化合物 **23** (10 mg, 产率: 15.7%)。

MS  $m/z$  (ESI):529.2 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.50 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.14 (ddd, 1H), 7.00 (td, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.35 (dd, 1H), 4.02 (d, 3H), 2.82 (p, 1H), 2.69 (tt, 1H), 1.68 (d, 3H), 0.84 (dq, 3H), 0.64-0.57 (m, 2H), 0.57-0.49 (m, 2H)。

## 实施例 24

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(2-(2,2-二甲基胍-1-羰基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **24**

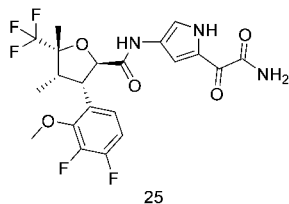


24

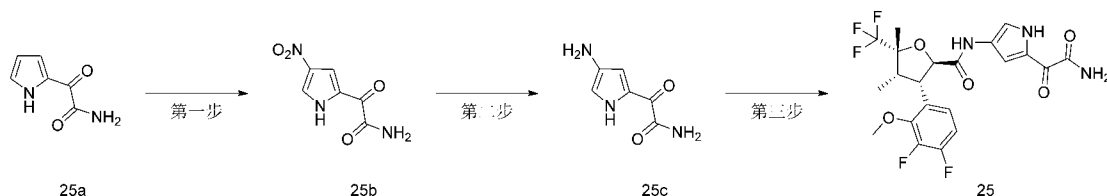
- 5 采用实施例 13 中的合成路线，将原料化合物 1-氨基吡咯烷盐酸盐替换为化合物 1,1-二甲基胍盐酸盐得到标题化合物 **24** (5 mg, 产率: 23%)。  
MS *m/z* (ESI): 517.2 [M+1]。  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.49 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.14 (ddd, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.01 (d, 3H), 2.86-2.75 (m, 1H),  
10 2.67 (s, 6H), 1.68 (s, 3H), 0.87-0.78 (m, 3H)。

## 实施例 25

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(5-(2-氨基-2-氧代乙酰基)-1*H*-吡咯-3-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **25**



25



15

25a

25b

25c

25

## 第一步

2-(4-硝基-1*H*-吡咯-2-基)-2-氧代乙酰胺 **25b**

- 5°C 下将浓硝酸(4 mL)加入醋酸酐(10 mL)中，升至 0°C，搅拌 30 分钟后降至 -50°C，加入 2-氧代-2-(1*H*-吡咯-2-基)乙酰胺 **25a** (1.5 g, 10.86 mmol, 采用文献  
20 “Organic and Biomolecular Chemistry, 2009, vol. 7, # 10, p. 2187 - 2194”公开的方法制备而得)的氯仿溶液(4 mL)，缓慢升至-30°C 搅拌反应 1 小时，反应液倒入水(100 mL)中，用饱和碳酸钠溶液调节 pH 至中性，氯仿萃取(30 mL×3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂后减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱体系 A 纯化得到标题化合物 **25b** (236 mg, 产率: 11.8%)。

25 MS *m/z* (ESI): 182.0 [M-1]。

## 第二步

2-(4-氨基-1*H*-吡咯-2-基)-2-氧代乙酰胺 **25c**

将化合物 **25b** (80 mg, 436.8  $\mu\text{mol}$ )溶于甲醇(10 mL), 加入 10%钨碳催化剂(湿)(10 mg), 氢气氛围下, 搅拌反应 3 小时, 反应液过滤, 滤液减压浓缩, 即得到粗品标题化合物 **25c** (69 mg), 不经纯化, 直接用于下一步反应。

MS  $m/z$  (ESI):154.2 [M+1]。

5

### 第三步

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(5-(2-氨基-2-氧代乙酰基)-1*H*-吡咯-3-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **25**

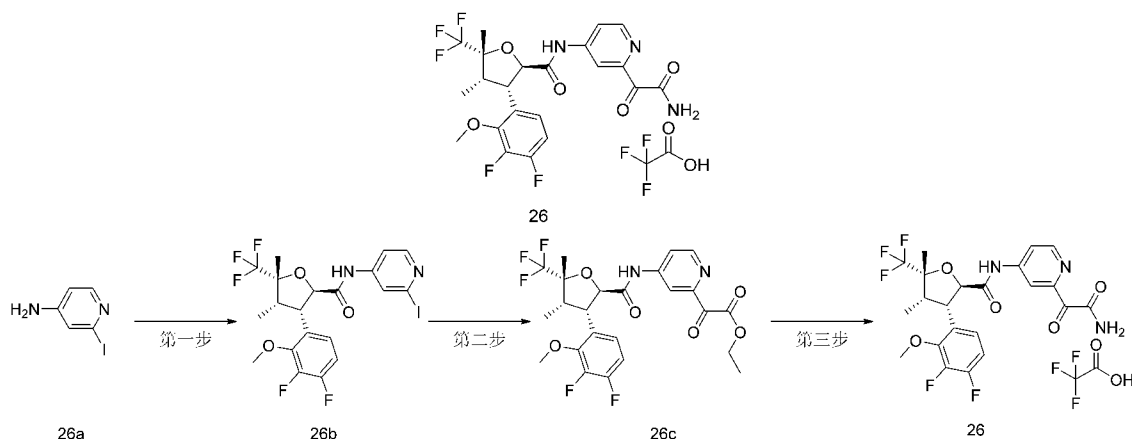
将化合物 **1b-1** (80 mg, 225.8  $\mu\text{mol}$ ), 粗品化合物 **25c** (69 mg, 450.6  $\mu\text{mol}$ )溶于 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 冰浴下加入 *N,N*-二异丙基乙胺(29 mg, 225  $\mu\text{mol}$ )和 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU) (85 mg, 225.8  $\mu\text{mol}$ ), 恢复室温搅拌反应 30 分钟, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 35%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **25** (2.5 mg, 产率: 2.2%)。

15 MS  $m/z$  (ESI):490.0 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.59 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.82-2.75 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.40-1.32 (d, 3H), 0.86-0.80 (m, 1H)。

### 实施例 26

20 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(2-氨基-2-氧代乙酰基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 三氟乙酸盐 **26**



### 第一步

25 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(2-碘吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **26b**

将化合物 **1b-1** (500 mg, 1.41 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 冰浴下加入草酰氯(628 mg, 4.94 mmol)和 5 滴 *N,N*-二甲基甲酰胺, 恢复室温反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物溶于二氯甲烷(10 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(913 mg, 7.06 mmol), 冰浴下加入 2-碘吡啶-4-胺 **26a** (342 mg, 1.55 mol, 药明康德)和 4-二甲氨基吡啶(174

30

mg, 1.41 mmol), 搅拌反应 2 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱体系 B 纯化得到标题化合物 **26b** (680 mg, 产率: 86.6%)。

MS m/z (ESI): 557.2 [M+1]。

### 第二步

5 2-(4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶-2-基)-2-氧代乙酸乙酯 **26c**

将化合物 **26b** (680 mg, 1.22 mmol) 溶于四氢呋喃(15 mL), 氮气氛围和冰浴下加入 1 M 异丙基溴化镁的四氢呋喃溶液(6.2 mL), 恢复室温反应 1 小时, 冰浴下加入草酸二乙酯(1.79 g, 12.2 mmol), 恢复室温继续反应 2 小时, 反应结束, 反应液  
10 中加入饱和氯化铵溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **26c** (340 mg, 产率: 52.4%)。

MS m/z (ESI): 531.2 [M+1]。

### 第三步

15 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(2-氨基-2-氧代乙酰基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 三氟乙酸盐 **26**

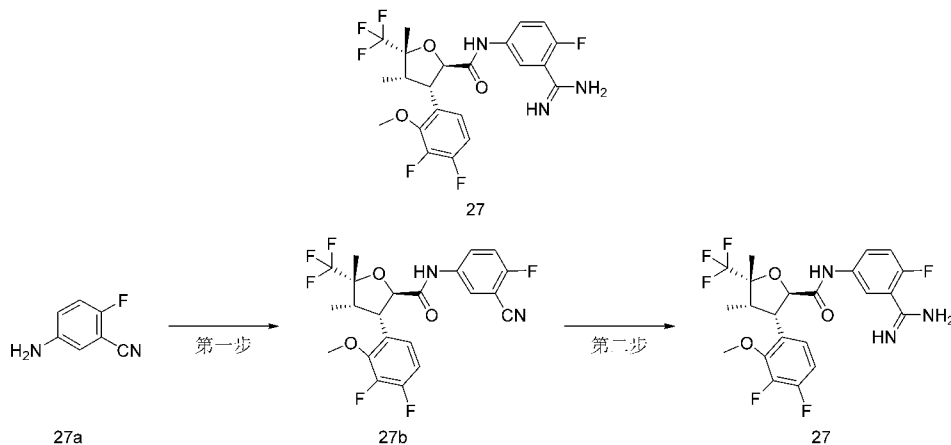
将化合物 **26c** (340 mg, 640.9 μmol) 溶于 7M 氨甲醇溶液(10 mL), 搅拌反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: Welch Xtimate Prep C18, 30\*250 mm, 5μm; 流动相: 水相(0.1%三氟乙酸)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-65%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **26** (108 mg, 产率:  
20 27.3%)。

MS m/z (ESI): 502.2 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.54 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.98 (q, 1H), 5.16 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.00 (d, 3H), 2.84-2.78 (m, 1H), 1.66 (s, 3H),  
25 0.83 (d, 3H)。

### 实施例 27

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-甲脒基-4-氟苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **27**



## 第一步

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **27b**

将化合物 **1b-1** (260 mg, 734  $\mu$ mol)溶于二氯甲烷(12 mL), 冰浴下加入草酰氯 (279.7 mg, 2.2 mmol)和 2 滴 *N,N*-二甲基甲酰胺, 恢复室温反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物溶于二氯甲烷(5 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(284 mg, 2.2 mmol), 冰浴下滴加 5-氨基-2-氟苯甲腈 **27a** (100 mg, 734.6  $\mu$ mol, 采用文献“*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2006, vol. 16, # 19, p. 5176 - 5182”公开的方法制备而得)和催化量的 4-二甲氨基吡啶, 搅拌反应 2 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱体系 B 纯化得到标题化合物 **27b** (165 mg, 产率: 47.5%)。MS *m/z* (ESI): 473.2 [M+1]。

## 第二步

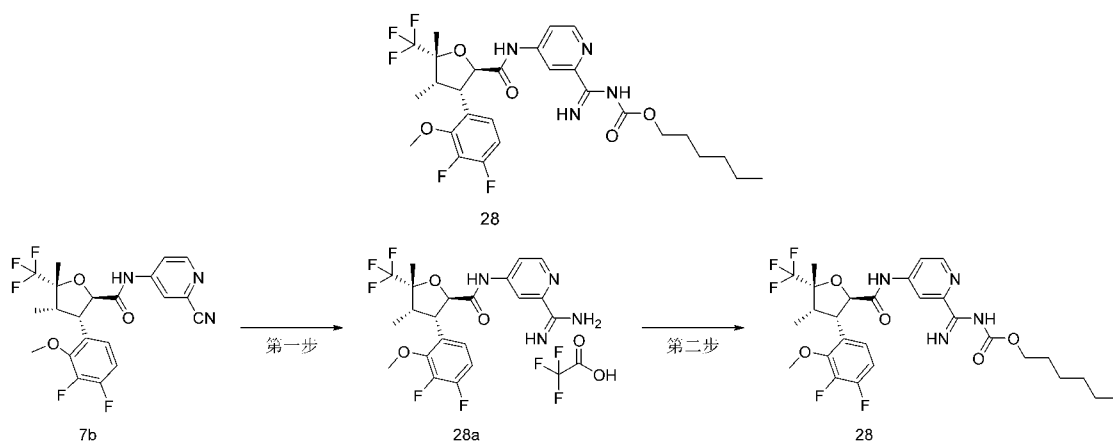
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-甲脒基-4-氟苯基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **27**

将化合物 **27b** (83 mg, 175.7  $\mu$ mol)溶于 2 mL 甲醇中, 加入甲醇钠(28.5 mg, 527  $\mu$ mol), 35°C 反应 1 小时后加入氯化铵(37.6 mg, 702.7  $\mu$ mol), 70°C 反应 2 小时, 反应液冷却至室温后过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化 (Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu$ m; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 35%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **27** (8 mg, 产率: 9%)。MS *m/z* (ESI):490.2 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  10.39 (s, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.69 (dt, 1H), 7.28-7.04 (m, 4H), 5.06 (d, 1H), 4.24 (dd, 1H), 3.95 (d, 3H), 2.76 (t, 1H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 0.78-0.62 (m, 3H)。

## 实施例 28

((4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶-2-基)(氨基基)甲基)氨基甲酸己酯 **28**



## 第一步

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-甲脞基吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 2,2,2-三氟乙酸盐 **28a**

将化合物 **7b** (2.8 g, 6.15 mmol)溶于甲醇(60 mL)中,加入甲醇钠(333 mg, 6.16 mmol), 35°C反应 5 小时后加入氯化铵(658 mg, 12.3 mmol), 70°C反应 1.5 小时, 反应液冷却至室温后过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化 (Waters-2545, 色谱柱: Welch Xtimate Prep C18, 30\*250 mm, 5 $\mu$ m; 流动相: 水相(0.1%三氟乙酸)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 35%-65%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **28a** (650mg, 产率: 18%)。

MS m/z (ESI):473.2 [M+1]。

### 第二步

((4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶-2-基)(氨基亚基)甲基)氨基甲酸己酯 **28**

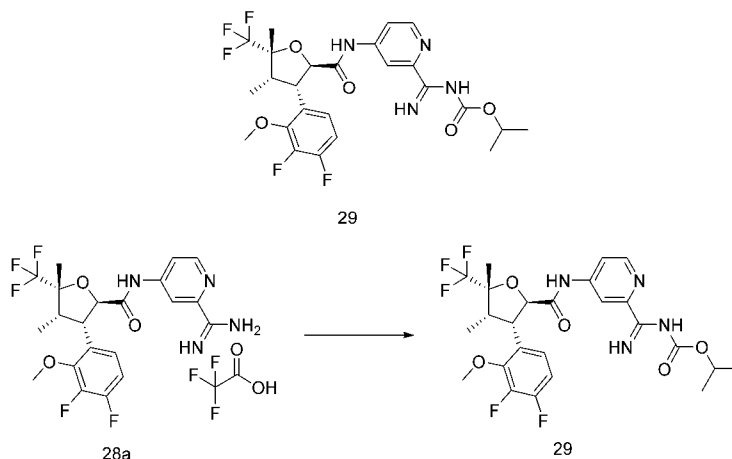
将化合物 **28a** (100 mg, 170.5  $\mu$ mol)溶于四氢呋喃(3 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(66.1 mg, 511.5  $\mu$ mol), 氯甲酸正己酯(33.6 mg, 204.62  $\mu$ mol, 上海泰坦), 搅拌反应 20 分钟后减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu$ m; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 35%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **28** (46 mg, 产率: 44.9%)。

MS m/z (ESI):601.1 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.55 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.00 (q, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.18 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.90-2.73 (m, 1H), 1.71 (d, 5H), 1.46-1.34 (m, 6H), 0.94 (q, 3H), 0.84 (d, 3H)。

### 实施例 29

((4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶-2-基)(氨基亚基)甲基)氨基甲酸异丙酯 **29**



将化合物 **28a** (57 mg, 97.19  $\mu$ mol)溶于四氢呋喃(3 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(37.6 mg, 291.5  $\mu$ mol), 氯甲酸异丙酯(14.3 mg, 116.6  $\mu$ mol, 上海泰坦), 搅拌

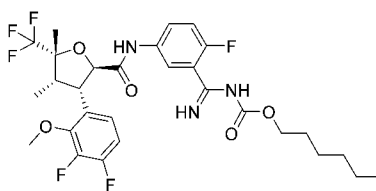
反应 20 分钟后减压浓缩,残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu$ m; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 35%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **29** (28 mg, 产率: 51.5%)。

5 MS m/z (ESI):559.2 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.55 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.15 (ddd, 1H), 7.00 (td, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.01 (q, 1H), 4.35 (dd, 1H), 4.02 (d, 3H), 2.82 (p, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.34 (d, 6H), 0.84 (dq, 3H)。

### 实施例 30

10 ((5-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)-2-氟苯基)(氨基亚基)甲基)氨基甲酸己酯 **30**



30

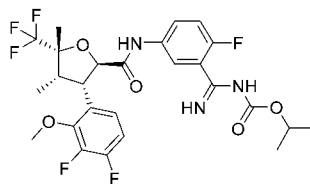
采用实施例 28 中的合成路线第二步, 将原料化合物 **28a** 替换为化合物 **27** 得到标题化合物 **30** (145 mg, 产率: 76.6%)。

15 MS m/z (ESI):617.2 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.85 (dd, 1H), 7.79 (dt, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.15 (ddd, 1H), 6.99 (q, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.31 (dd, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.01 (d, 3H), 2.80 (p, 1H), 1.69 (d, 5H), 1.49-1.32 (m, 6H), 1.05-0.91 (m, 3H), 0.83 (dt, 3H)。

### 实施例 31

20 ((5-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)-2-氟苯基)(氨基亚基)甲基)氨基甲酸异丙酯 **31**



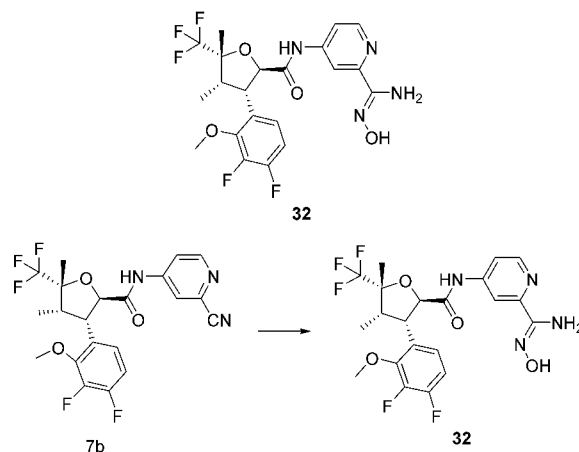
31

采用实施例 29 的合成路线, 将原料化合物 **28a** 替换为化合物 **27** 得到标题化合物 **31**。

25 MS m/z (ESI):576.2 [M+1]。

### 实施例 32

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(2-((*Z*)-(N'-羟基甲脒基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **32**



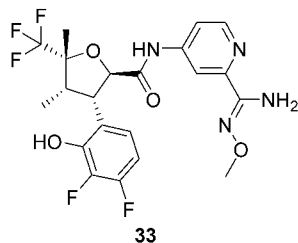
将化合物 **7b** (200 mg, 439.2  $\mu\text{mol}$ )溶于甲醇(4 mL),加入盐酸羟胺(61 mg, 877.8  $\mu\text{mol}$ )和 *N,N*-二异丙基乙胺(60 mg, 464.2  $\mu\text{mol}$ ), 搅拌反应 1.5 小时, 反应液减压  
5 浓缩, 残余物溶于二氯甲烷, 依次用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱体系 A 纯化得到标题化合物 **32** (160 mg, 产率: 74.6%)。

MS  $m/z$  (ESI):489.0 [M+1]。

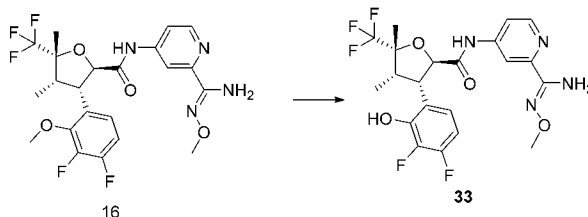
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.61 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H),  
10 7.09 (ddd, 1H), 6.92 (td, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.02 (d, 1H), 4.10 (dd, 1H), 4.01 (d, 3H), 2.76 (p, 1H), 1.68 (s, 3H), 0.80 (dq, 3H)。

### 实施例 33

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-*N*-(2-((*Z*)-(N'-甲氧基甲脒基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺) **33**



15



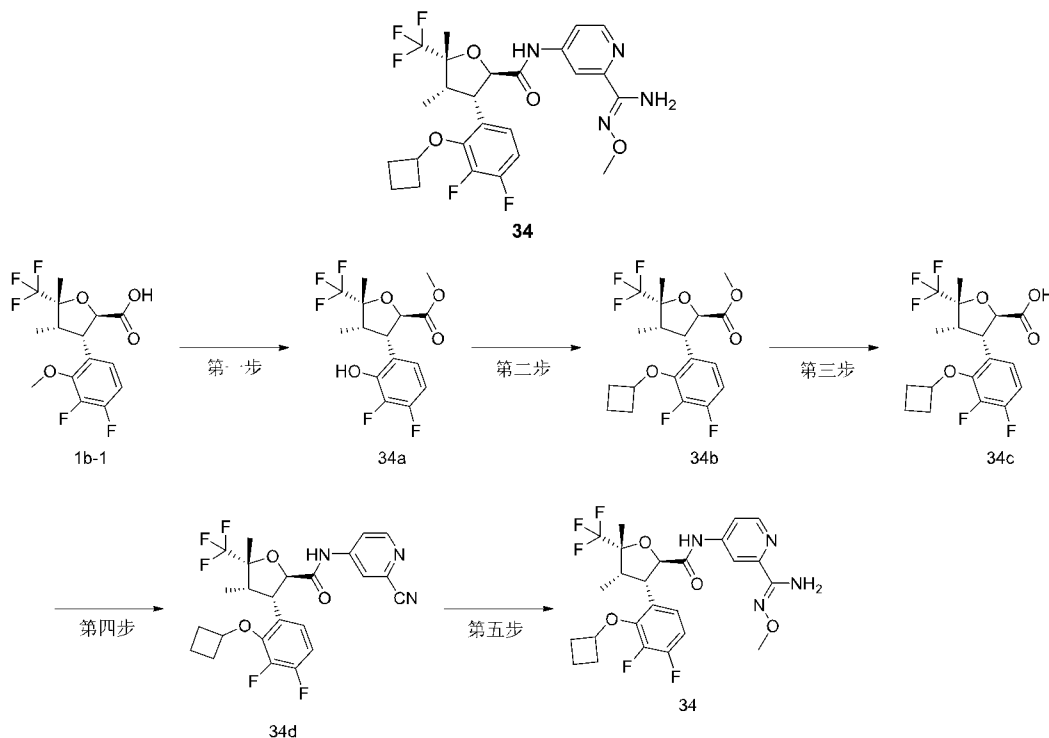
将化合物 **16** (1.5 g, 3 mmol)溶于二氯甲烷(15 mL),冰浴下加入三溴化硼(8.8 g, 6 mmol, 17%二氯甲烷溶液), 自然恢复室温反应 16 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150  
20 mm, 5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **33** (185 mg, 产率: 12.7%)。

MS  $m/z$  (ESI): 489.0 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.70 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.91-6.82 (m, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.08 (d, 1H), 4.25 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.84 (p, 1H), 1.60 (s, 3H), 0.75-0.68 (m, 3H)。

### 实施例 34

- 5 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-环丁氧基-3,4-二氟苯基)-*N*-(2-((*Z*)-(*N'*-甲氧基氨基甲酰)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺) 34



### 第一步

- 10 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羟基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯 34a

将化合物 **1b-1** (1.0 g, 2.8 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 0°C时加入 1 M 三溴化硼的二氯甲烷溶液(8.5 mL), 恢复室温搅拌反应 2 小时, 反应液中加入甲醇(10 mL)淬灭, 减压浓缩即得到粗品标题化合物 **34a** (1 g), 不经纯化, 直接用于下一步反应。

- 15 MS m/z (ESI): 353.0 [M-1]。

### 第二步

- (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-环丁氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-羧酸甲酯 34b

- 将粗品化合物 **34a** (600 mg, 1.7 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺(20 mL), 加入溴代环丁烷(2.28 g, 16.9 mmol, 上海韶远), 碳酸铯(2.76 g, 8.5 mmol), 碘化钾(282 mg, 1.7 mmol), 80°C反应 7 小时。反应液冷却至室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱体系 C 纯化得到标题化合物 **34b** (440 mg, 产率: 63.6%)

### 第三步

- (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-环丁氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-

羧酸 **34c**

将化合物 **34b** (440 mg, 1.1 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL), 冰浴下加入一水合氢氧化锂(175 mg, 4.2 mmol)的水溶液(4.2 mL), 恢复室温反应 2 小时, 反应液减压浓缩, 加入水稀释, 用 1M 盐酸调节 pH 至 3, 乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 除去干燥剂后滤液减压浓缩即得到粗品标题化合物 **34c** (420 mg), 产品不经纯化, 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI):393.3 [M-1]。

## 第四步

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-氰基吡啶-4-基)-3-(2-环丁氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **34d**

将粗品化合物 **34c** (420 mg, 1.1 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL), 冰浴下加入草酰氯(406 mg, 3.2 mmol)和 1 滴 *N,N*-二甲基甲酰胺, 保持温度反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物溶于二氯甲烷(5 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(413 mg, 3.2 mmol), 化合物 **7a** (254 mg, 2.1 mmol), 搅拌反应 16 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱体系 B 纯化得到标题化合物 **34d** (480 mg, 产率: 91%)。

MS m/z (ESI): 496.1 [M+1]。

## 第五步

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-环丁氧基-3,4-二氟苯基)-*N*-(2-((*Z*)-(N'-甲氧基氨基甲酰)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **34**

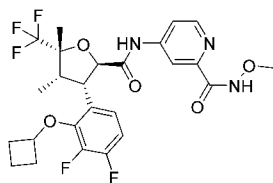
将化合物 **34d** (100 mg, 221.8 μmol)溶于 3 mL 异丙醇中, 加入巯基乙酸(38 mg, 412.5 μmol), 甲氧基胺盐酸盐(51 mg, 610.6 μmol), *N,N*-二异丙基乙胺(79 mg, 611.2 μmol), 80°C 反应 14 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化 (Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5μm; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 35%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **34** (70 mg, 产率: 63.9%)。

MS m/z (ESI):543.2 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.42 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.36 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.59-1.49 (m, 1H), 0.81 (d, 3H)。

## 实施例 35

4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-环丁氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺)-*N*-甲氧基吡啶甲酰胺 **35**



35

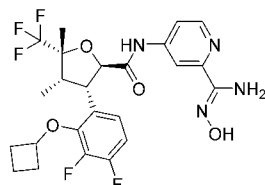
采用实施例 5 中的合成路线，将第一步原料化合物 **1b-1** 替换为化合物 **34c** 得到标题化合物 **35** (30 mg, 产率: 41.6%)。

MS m/z (ESI): 544.2[M+1]。

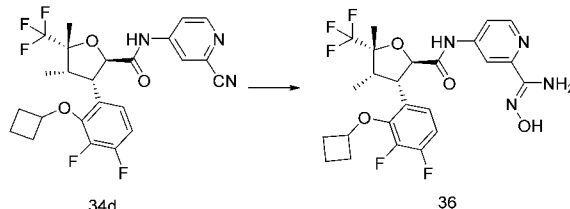
- 5 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.46 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.38 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.59-1.50 (m, 1H), 0.81 (d, 3H)。

### 实施例 36

- 10 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-环丁氧基-3,4-二氟苯基)-*N*-(2-((*Z*)-(N'-羟基甲脒基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺) **36**



36



34d

36

- 15 将化合物 **34d** (100 mg, 210.8 μmol)溶于甲醇(3 mL), 加入盐酸羟胺(29 mg, 417.3 μmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(27 mg, 208.9 μmol), 搅拌反应 1.5 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5μm; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-40%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **36** (80 mg, 产率: 75%)。

- 20 MS m/z (ESI):527.3[M-1]。

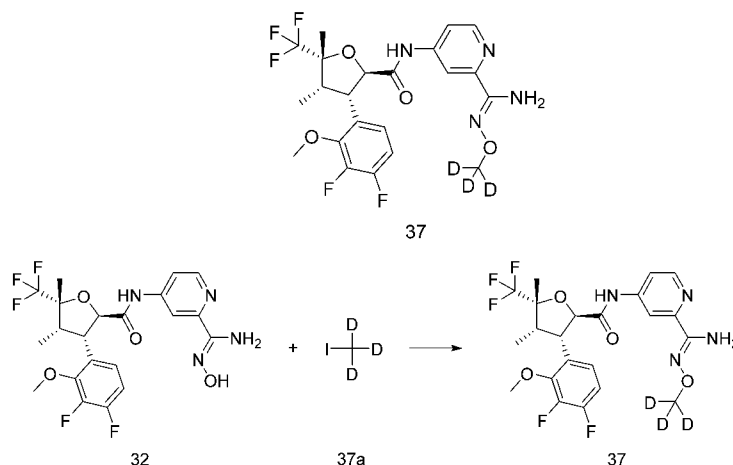
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.42 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.36 (dd, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.59-1.49 (m, 1H), 0.81 (d, 3H)。

25

### 实施例 37

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(2-((*Z*)-(N'-甲氧基-d<sub>3</sub>)甲脒基)吡啶-4-

## 基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 37



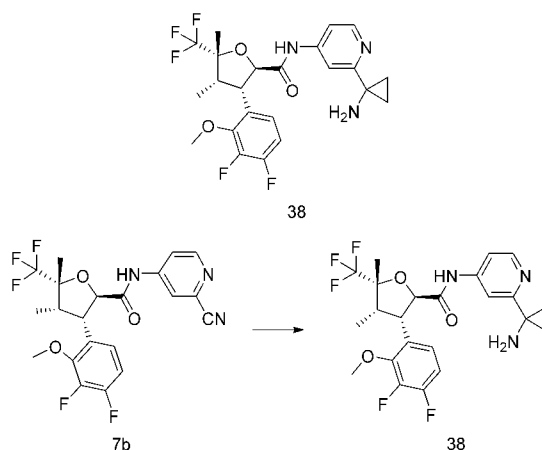
将化合物 **32** (102 mg, 208.8  $\mu\text{mol}$ )溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL), 加入一水合  
 5 氢氧化锂(8.8 mg, 208.8  $\mu\text{mol}$ )的水溶液(0.1 mL), 搅拌 1 小时后, 加入氘代碘甲烷  
**37a** (36.3 mg, 250.6  $\mu\text{mol}$ , 安耐吉)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)溶液, 搅拌 0.5 小时  
 后, 反应液过滤, 滤液用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC  
 Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈,  
 梯度配比: 乙腈 35%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **37** (15 mg, 产率:  
 10 14.2%)。

MS  $m/z$  (ESI):506.3[M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.68 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.71 (dd,  
 1H), 7.24-7.08 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 5.08 (d, 1H), 4.24 (dd, 1H), 3.95 (d, 3H), 2.77 (t,  
 1H), 1.60 (s, 3H), 0.80-0.64 (m, 3H)。

15

## 实施例 38

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-氨基环丙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲  
 基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **38**

20

将化合物 **7b** (80 mg, 175.7  $\mu\text{mol}$ )溶于四氢呋喃(10 mL), 加入钛酸四异丙酯  
 (100 mg, 351.8  $\mu\text{mol}$ , 上海韶远), 搅拌 10 分钟后滴加 1M 乙基溴化镁的四氢呋喃  
 溶液(0.75 mL), 搅拌反应 0.5 小时, 加入饱和氯化铵溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取(5



将化合物 **39b** (2.2 g, 5.9 mmol)溶于四氢呋喃(50 mL), 加入钛酸四异丙酯(1.68 g, 5.9 mmol), 冰浴下滴加 2M 乙基溴化镁的四氢呋喃溶液(8.9 mL), 自然恢复室温搅拌反应 3 小时, 反应液减压浓缩, 残余物溶于二氯甲烷 (50 mL), 倒入饱和氯化铵水溶液(50 mL)中, 搅拌 30 分钟后过滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤, 收集滤液, 分离有机相, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **39c** (550 mg, 产率: 26.1%)。

MS m/z (ESI):355.2[M-1]。

### 第三步

(±)-叔丁基((5,5-二甲基-4,6-二氧杂螺[2.4]庚-7-基)甲氧基)二苯基硅烷 **39d**

将化合物 **39c** (550 mg, 1.5 mmol), 2,2-二甲氧基丙烷(482 mg, 4.6 mmol, 上海泰坦), 对甲苯磺酸(26.6 mg, 154.2 μmol)溶于丙酮(10 mL), 搅拌反应 16 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **39d** (500 mg, 产率: 81.7%)。

### 第四步

(±)-(5,5-二甲基-4,6-二氧杂螺[2.4]庚-7-基)甲醇 **39e**

将化合物 **39d** (500 mg, 1.3 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL), 加入四丁基氟化铵(284 mg, 1.3 mmol), 搅拌反应 2 小时, 反应液减压浓缩即得到粗品标题化合物 **39e** (200 mg), 产品不经纯化直接用于下一步反应。

### 第五步

(±)-2-((5,5-二甲基-4,6-二氧杂螺[2.4]庚-7-基)甲氧基)吡啶-4-胺 **39f**

将粗品化合物 **39e** (115 mg, 727 μmol)溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(5 mL)中, 冰浴下加入氢化钠(40 mg, 1 mmol, 纯度 60%), 恢复室温搅拌反应 1 小时后滴加 2-氯-4-氨基吡啶(35 mg, 272 μmol, 上海韶远)的 *N*-甲基吡咯烷酮(5 ml)溶液, 升温至 160°C, 反应 3 小时, 反应液降至室温, 加入水稀释, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5μm; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-42%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **39f** (8 mg, 产率: 11.7%)。

MS m/z (ESI): 251.3 [M+1]。

### 第六步

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(2-((5,5-二甲基-4,6-二氧杂螺[2.4]庚-7-基)甲氧基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **39g** (非对映异构体混合物)

将化合物 **1b-1** (20 mg, 56.5 μmol)溶于二氯甲烷(1 mL), 冰浴下加入草酰氯(14.3 mg, 113 μmol)和 1 滴 *N,N*-二甲基甲酰胺, 恢复室温反应 1 小时, 反应液减压

浓缩，残余物溶于二氯甲烷(1 mL)，冰浴下加入 **39f** (14 mg, 56  $\mu\text{mol}$ )，4-二甲氨基吡啶(1.4 mg, 11  $\mu\text{mol}$ )，*N,N*-二异丙基乙胺(22 mg, 169.4  $\mu\text{mol}$ )，搅拌反应 2 小时，反应液减压浓缩即得到粗品标题化合物 **39g** (30 mg)，产品不经纯化直接用于下一步反应。

5 MS  $m/z$  (ESI): 587.5 [M+1]。

#### 第七步

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(2-(2-羟基-2-(1-羟基环丙基)乙氧基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **39** (非对映异构体混合物)

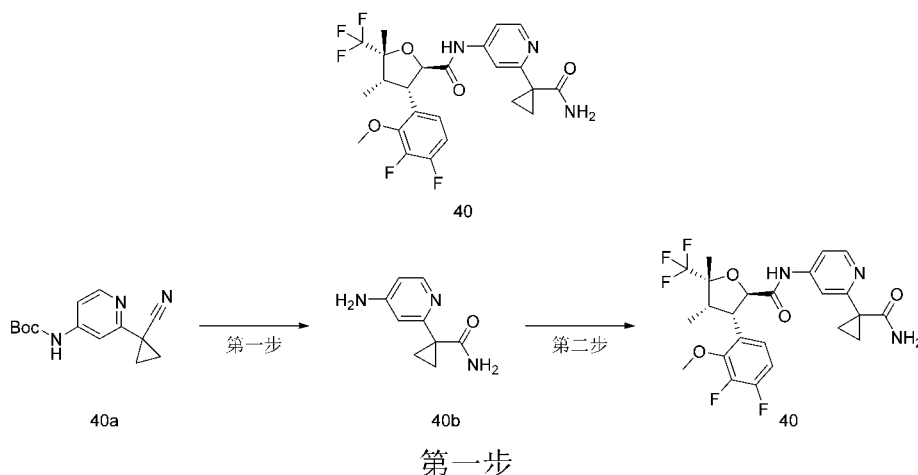
将粗品化合物 **39g** (30 mg, 51.1  $\mu\text{mol}$ )溶于二氯甲烷(1 mL)，冰浴下加入 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(0.5 mL)，搅拌反应 0.5 小时，反应液用饱和碳酸钠溶液调节 pH 至中性，减压浓缩，残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545，色谱柱：YMC Triart-Exrs C18，30\*150 mm，5 $\mu\text{m}$ ；流动相：水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈，梯度配比：乙腈 30%-40%，流速：30 mL/min)得到标题化合物 **39** (非对映异构体混合物，7 mg，产率：25%)。

15 MS  $m/z$  (ESI): 545.4 [M-1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.99 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.12 (ddd, 1H), 7.00 (td, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.56 (dd, 1H), 4.34 (ddd, 2H), 4.01 (d, 3H), 3.61 (dd, 1H), 2.86-2.74 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 0.87-0.78 (m, 3H), 0.68 (dt, 4H)。

#### 实施例 40

20 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-甲酰胺基环丙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **40**



25 1-(4-氨基吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酰胺 **40b**

将(2-(1-氰基环丙基)吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **40a** (50 mg, 192.8  $\mu\text{mol}$ )，采用专利申请“CN111196804A”中说明书第 107 页的实施例 98 公开的方法制备而得)溶于浓硫酸(0.25 mL)，搅拌反应 16 小时，反应液用 4N 氢氧化钠溶液调 pH 至中性，加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(0.5 mL)稀释，过滤，滤液用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545，色谱柱：YMC Triart-Exrs C18，30\*150 mm，5 $\mu\text{m}$ ；流动相：水相(10

mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-40%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **40b** (20 mg, 产率 58.5%)。

MS m/z (ESI): 178.0 [M+1]。

### 第二步

- 5 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-甲酰胺基环丙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **40**

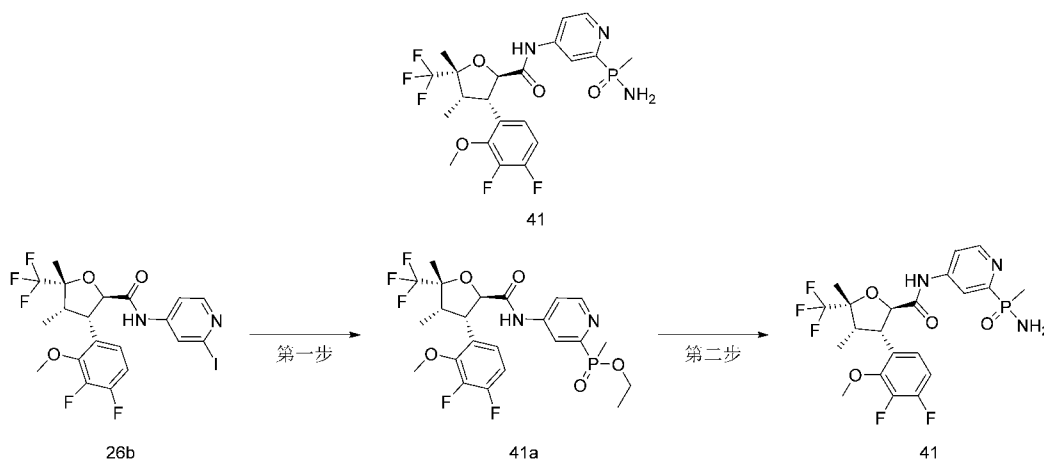
将化合物 **1b-1** (50 mg, 141.4  $\mu$ mol)溶于二氯甲烷(1 mL), 冰浴下加入草酰氯 (53.7 mg, 423.4  $\mu$ mol)和 1 滴 *N,N*-二甲基甲酰胺, 恢复室温反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物溶于二氯甲烷(3 mL), 冰浴下加入 *N,N*-二异丙基乙胺(91.2 mg, 705.6  $\mu$ mol), 4-二甲氨基吡啶(1.7 mg, 14  $\mu$ mol), 化合物 **40b** (30 mg, 169.3  $\mu$ mol), 搅拌反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 10 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu$ m; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **40** (4 mg, 产率: 5.5%)。

15 MS m/z (ESI): 512.4 [M-1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.39 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.00 (q, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.02 (d, 3H), 2.81 (p, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.56 (q, 2H), 1.24 (q, 2H), 0.86-0.80 (m, 3H)。

### 实施例 41

- 20 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(氨基(甲基)膦氧爪基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **41** (非对映异构体混合物)



### 第一步

- 25 (4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶-2-基)(甲基)亚磷酸乙酯 **41a**(非对映异构体混合物)

称取甲基亚磷酸二乙酯(31.8 mg, 233.7  $\mu$ mol, 上海麦克林), 0  $^{\circ}$ C加入水(4.2 mg, 233.7  $\mu$ mol), 搅拌反应 16 小时后加入化合物 **26b** (100 mg, 179.8  $\mu$ mol), *N,N*-二异丙基乙胺(69.7 mg, 539.3  $\mu$ mol), 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钨(II) (13.2 mg,

8  $\mu\text{mol}$ )和甲苯(1 mL), 氮气置换, 105 $^{\circ}\text{C}$ 反应 4 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **41a** (80 mg, 产率: 83%)。

MS  $m/z$  (ESI): 537.4[M+1]。

### 第二步

5 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(氨基(甲基)膦氧爪基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **41** (非对映异构体混合物)

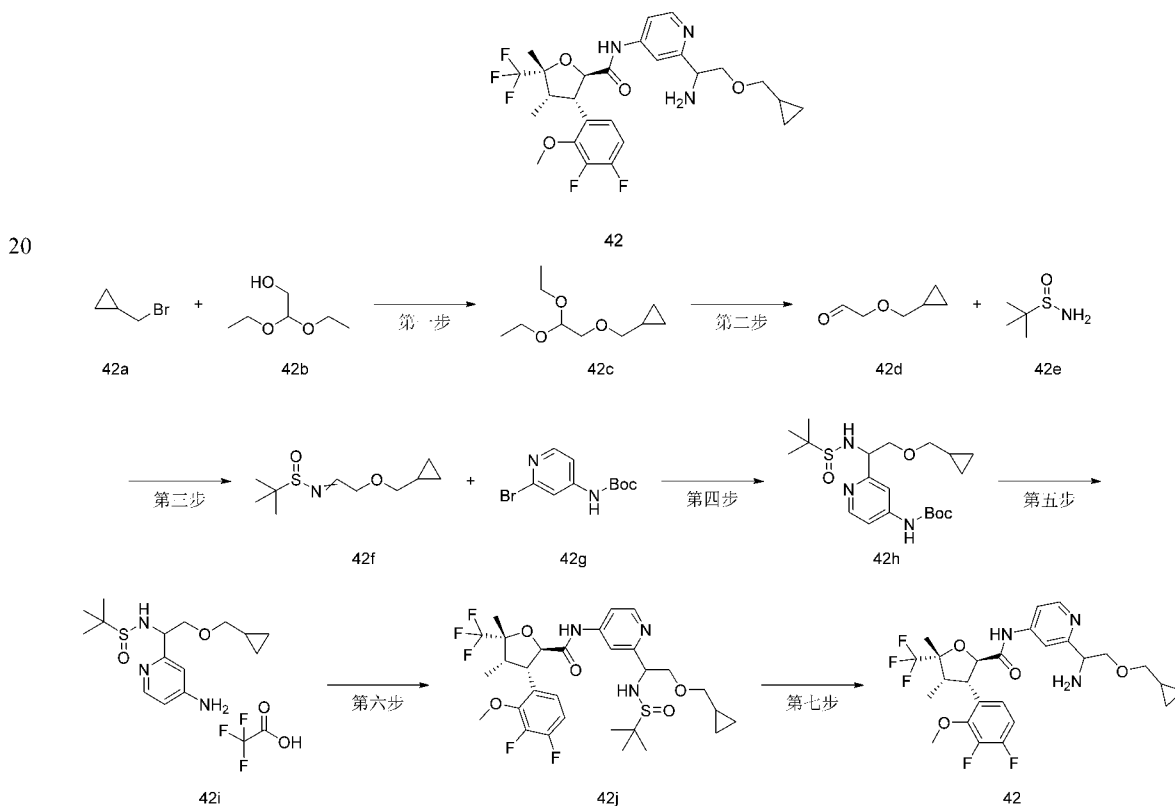
将化合物 **41a** (60 mg, 111.9  $\mu\text{mol}$ )溶于四氢呋喃(1 mL), 冰浴下加入 1M 双(三甲基硅基)氨基锂的四氢呋喃溶液(1 mL), 保持温度反应 0.5 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **41** (非对映异构体混合物, 2 mg, 产率: 3.5%)。

MS  $m/z$  (ESI): 508.4[M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.61 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.87 (dt, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.06-6.96 (m, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.01 (d, 3H), 2.88-2.75 (m, 1H), 1.72 (d, 3H), 1.68 (s, 3H), 0.84 (dt, 3H)。

### 实施例 42

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-氨基-2-(环丙基甲氧基)乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **42** (非对映异构体混合物)



### 第一步

((2,2-二乙氧基乙氧基)甲基)环丙烷 **42c**

将氢氧化钠(2.38 g, 59.5 mmol, 纯度 60%)混于四氢呋喃(40 mL), 冰浴下, 滴加 2,2-二乙氧基乙醇 **42b** (5 g, 37.2 mmol, 上海泰坦)的四氢呋喃(40 mL)溶液, 滴完后恢复室温反应 1 小时, 加入溴甲基环丙烷 **42a** (7.54 g, 55.9 mmol, 南京药石)的四氢呋喃(40 mL)溶液和碘化钠(56 mg, 372.6  $\mu$ mol), 80°C 反应 4 天, 反应液降至室温后过滤, 滤液减压浓缩后溶于二氯甲烷(100 mL), 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩即得到粗品标题化合物 **42c** (5.1 g), 产品不经纯化直接用于下一步反应。

### 第二步

#### 2-(环丙基甲氧基)乙醛 **42d**

将粗品化合物 **42c** (1 g, 5.3 mmol)溶于四氢呋喃(16 mL), 加入 2M 硫酸溶液(8mL), 搅拌反应 1 小时后加热至 60°C 反应 1 小时, 反应液降至室温后用碳酸氢钠调节 pH 至中性, 乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **42d** (570 mg, 产率: 94%)。

### 第三步

#### *N*-(2-(环丙基甲氧基)乙亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **42f**

将化合物 **42d** (0.57 g, 5 mmol)和 2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **42e** (605.2 mg, 5 mmol, 上海毕得)溶于二氯甲烷(10 mL), 加入无水硫酸铜(2 g, 12.5 mmol), 氮气置换, 搅拌反应 16 小时, 反应液过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **42f** (750 mg, 产率: 69%)。

MS  $m/z$  (ESI): 218.4[M+1]。

### 第四步

#### ( $\pm$ )-(2-(1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-(环丙基甲氧基)乙基)吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **42h**

(2-溴吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 **42g** (439.9 mg, 1.6, mmol, 上海乐研)溶于四氢呋喃(10 mL), -78°C 下缓慢滴加 2.5M 正丁基锂的正己烷溶液(1.4 mL), 保持温度反应 1 小时后加入化合物 **42f** (0.35 g, 1.6 mmol)的四氢呋喃溶液(2 mL), -78°C 下继续反应 3 小时, 反应液中加入饱和氯化铵溶液, 用乙酸乙酯萃取(15 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **42h** (450 mg, 产率: 67.9%)。

MS  $m/z$  (ESI): 412.4[M+1]。

### 第五步

#### ( $\pm$ )-*N*-(1-(4-氨基吡啶-2-基)-2-(环丙基甲氧基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 2,2,2-三氟乙酸盐 **42i**

将化合物 **42h** (75 mg, 182.2  $\mu$ mol)溶于二氯甲烷(1.3 mL), 冰浴下加入三氟醋酸(0.5 mL), 恢复室温反应 1.5 小时, 反应液减压浓缩即得到粗品标题化合物 **42i**

(77 mg), 产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 312.4[M+1]。

#### 第六步

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-(环丙基甲氧基)乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **42j** (非对映异构体混合物)

将化合物 **1b-1** (57.9 mg, 163.4  $\mu$ mol)溶于二氯甲烷(2 mL), 冰浴下加入草酰氯(51.9 mg, 408.6  $\mu$ mol)和 1 滴 *N,N*-二甲基甲酰胺, 恢复室温反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物溶于二氯甲烷(2 mL)备用。

将粗品化合物 **42i** (77 mg, 181  $\mu$ mol)溶于二氯甲烷(4 mL), 冰浴下加入 *N,N*-二异丙基乙胺(211.2 mg, 1.6 mmol), 4-二甲氨基吡啶(4 mg, 32.6  $\mu$ mol), 滴加上述备用溶液, 恢复室温搅拌反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu$ m; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **42j** (10 mg, 产率: 9.4%)。

MS m/z (ESI): 648.4[M+1]。

#### 第七步

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-氨基-2-(环丙基甲氧基)乙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **42** (非对映异构体混合物)

将化合物 **42j** (10 mg, 15.4  $\mu$ mol)溶于二氯甲烷(1.5 mL), 加入 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(0.2 mL), 搅拌反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu$ m; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-45%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **42** (非对映异构体混合物, 2 mg, 产率: 23.8%)。

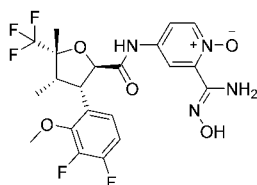
MS m/z (ESI): 544.2[M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.40 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.00 (q, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.14 (dd, 1H), 4.01 (d, 3H), 3.73 (dd, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.31 (d, 2H), 2.21 (t, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.01 (d, 1H), 0.88-0.80 (m, 3H), 0.52-0.43 (m, 2H), 0.17 (q, 2H)。

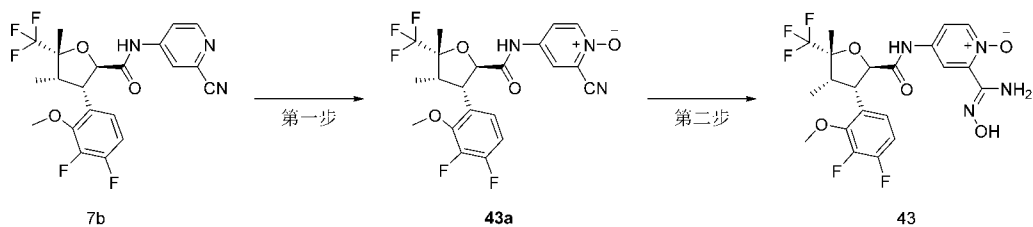
30

#### 实施例 43

4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)-2-((*Z*)-*N'*-羟基甲脒基)吡啶 1-氧化物 **43**



43



第一步

2-氰基-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶 1-氧化物 **43a**

- 5 将化合物 **7b** (300 mg, 658.8  $\mu\text{mol}$ )溶于氯仿(6 mL), 加入间氯过氧苯甲酸(268 mg, 1.3 mmol, 纯度 85%), 65 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 16 小时, 反应液降至室温, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **43a** (105 mg, 产率: 33.8%)。

MS  $m/z$  (ESI): 472.2[M+1]。

第二步

- 10 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)-2-((*Z*)-*N*-羟基甲脒基)吡啶 1-氧化物 **43**

将化合物 **43a** (100 mg, 212.1  $\mu\text{mol}$ )溶于甲醇(2 mL), 依次加入羟胺盐酸盐(30 mg, 431.7  $\mu\text{mol}$ )和 *N,N*-二异丙基乙胺(30 mg, 232.1  $\mu\text{mol}$ ), 45 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 1.5 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱:

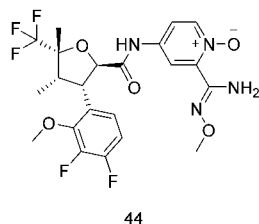
- 15 YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-40%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **43** (45 mg, 产率: 42%)。

MS  $m/z$  (ESI): 505.1[M+1]。

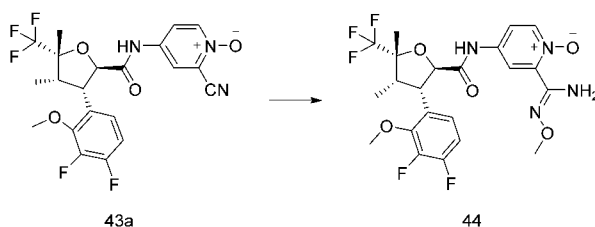
- 20  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.71 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 6.78 (s, 2H), 5.07 (d, 1H), 4.24 (dd, 1H), 3.95 (d, 3H), 2.76 (p, 1H), 1.60 (s, 3H), 0.73 (dd, 3H)。

实施例 44

4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)-2-((*Z*)-*N*-甲氧基甲脒基)吡啶 1-氧化物 **44**



25



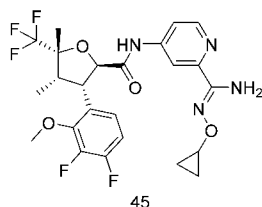
将化合物 **43a** (412 mg, 874  $\mu\text{mol}$ )溶于异丙醇(8 mL), 加入甲氧基胺盐酸盐(219 mg, 2.6 mmol), 巯基乙酸(161 mg, 1.7 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(339 mg, 2.6 mmol), 85 $^{\circ}\text{C}$  搅拌反应 2 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化 (Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-40%, 流速: 30 mL/min)得到标题

化合物 **44** (207 mg, 产率: 45.6%)。

MS  $m/z$  (ESI): 519.2[M+1]。  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.79 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.22-7.11 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 2H), 5.08 (d, 1H), 4.24 (dd, 1H), 3.96 (t, 3H), 3.78 (d, 3H), 2.77 (p, 1H), 1.60 (s, 3H), 0.72 (d, 3H)。

#### 实施例 45

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-((*Z*)-(N'-环丙氧基甲脒基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺



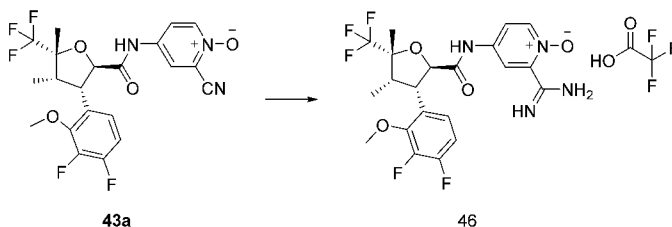
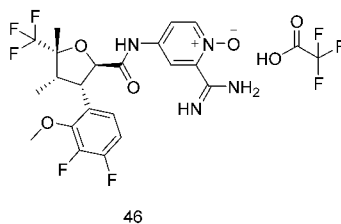
采用实施例 16 的合成路线, 将原料化合物甲氧基胺盐酸盐替换为 *O*-环丙基羟胺盐酸盐(采用文献“Organic and biomolecular chemistry, 2020, vol. 18, # 17, p. 3281-3287”公开的方法制备而得)得到标题化合物 **45** (3 mg, 产率: 5%)。

MS  $m/z$  (ESI):529.1 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.55 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.93 (q, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.02 (d, 1H), 4.15-3.96 (m, 5H), 2.77 (p, 1H), 1.72 (s, 3H), 0.90 (t, 1H), 0.84-0.79 (m, 4H), 0.71 (q, 2H)。

#### 实施例 46

2-甲脒基-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基)吡啶 1-氧化物 2,2,2-三氟乙酸盐 **46**



将化合物 **43a** (100 mg, 212.1  $\mu\text{mol}$ )溶于四氢呋喃(1 mL)中, 加入 1M 双三甲基硅基胺基锂(636.4  $\mu\text{L}$ ), 搅拌反应 30 分钟, 反应液减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu\text{m}$ ; 流动相: 水相(1%三氟醋酸)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-42%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **46** (2.8 mg, 产率: 1.4%)。

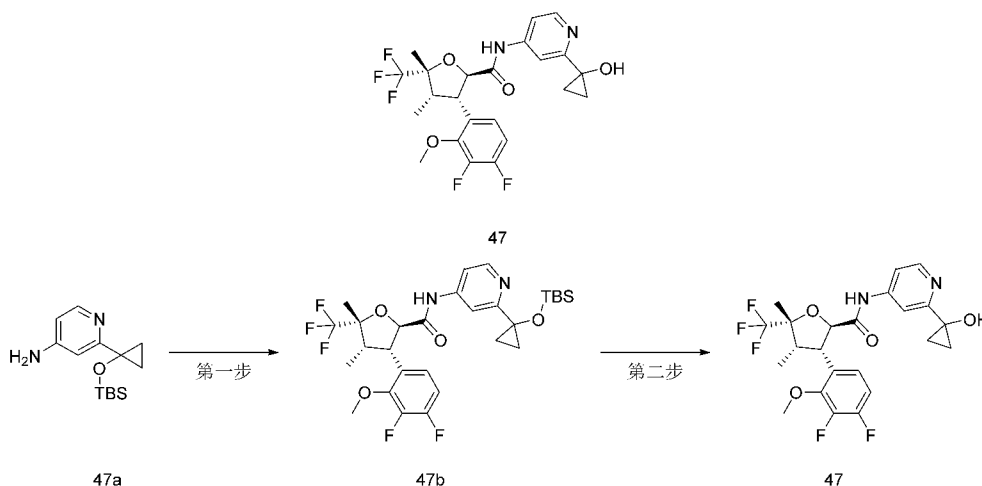
MS m/z (ESI): 489.4[M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.41 (dd, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.02 (d, 3H), 2.82 (t, 1H), 1.68 (s, 3H), 0.84 (d, 3H)。

10

### 实施例 47

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(2-(1-羟基环丙基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **47**



15

#### 第一步

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(2-(1-((叔丁基二甲基硅基)氧基)环丙基)吡啶-4-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **47b**

将化合物 **1b-1** (80 mg, 225.8  $\mu\text{mol}$ )溶于二氯甲烷(3 mL), 冰浴下加入草酰氯(60 mg, 472.7  $\mu\text{mol}$ )和 1 滴 *N,N*-二甲基甲酰胺, 恢复室温反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物溶于二氯甲烷(3 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(60 mg, 464.2  $\mu\text{mol}$ ), 4-二甲氨基吡啶(12 mg, 97.4  $\mu\text{mol}$ ), 2-(1-((叔丁基二甲基硅基)氧基)环丙基)吡啶-4-胺 **47a** (65 mg, 245.8  $\mu\text{mol}$ , 采用专利申请“WO2022053022”中说明书第 196 页的实施例 169 公开的方法制备而得), 搅拌反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱体系 B 纯化得到标题化合物 **47b** (25 mg, 产率: 18.4%)。

20

MS m/z (ESI):601.3 [M+1]。

#### 第二步

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(2-(1-羟基环丙基)吡啶-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺 **47**

将化合物 **47b** (30 mg, 49.9  $\mu\text{mol}$ )溶于四氢呋喃(2 mL), 加入 1M 四丁基氟化

胺的四氢呋喃溶液(2 mL), 搅拌反应 30 分钟, 反应液加入乙酸乙酯稀释, 水洗后分离有机相, 减压浓缩, 残余物用高效液相制备色谱法纯化(Waters-2545, 色谱柱: YMC Triart-Exrs C18, 30\*150 mm, 5 $\mu$ m; 流动相: 水相(10 mmol/L 碳酸氢铵)和乙腈, 梯度配比: 乙腈 30%-40%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **47** (5 mg, 产率: 20.5%)。

MS m/z (ESI):487.1 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.29-8.28 (m, 1H), 7.76-7.75 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.11-6.97 (m, 1H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.81-2.78 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.23-1.22 (m, 2H), 1.10-1.08 (m, 2H), 0.83-0.80 (m, 3H)。

## 生物学评价

### 测试例 1、本公开化合物对 Nav1.8 抑制活性的测定

实验的目的是为了调查化合物在离体实验中对 Nav1.8 离子通道的影响, Nav1.8 离子通道稳定地表达在 HEK293 细胞上。在 Nav1.8 电流稳定后, 比较化合物应用前后 Nav1.8 电流的大小, 可以得到化合物对 Nav1.8 离子通道的影响。

#### 1 实验材料及仪器

1) 膜片钳放大器: patch clamp PC-505B(WARNER instruments)/MultiClamp 700A (Axon instrument)

2) 数模转换器: Digidata 1440A(Axon CNS)/ Digidata 1550A(Axon instruments)

3) 微操控仪: MP-225 (SUTTER instrument)

4) 倒置显微镜: TL4 (Olympus)

5) 玻璃微电极拉制仪: PC-10 (NARISHIGE)

6) 微电极玻璃毛细管: B12024F (武汉微探科学仪器有限公司)

7) 二甲基亚砜 (DMSO)D2650(Sigma-Aldrich)

8) TTX AF3014 (Affix Scientific)

#### 2 实验步骤

##### 2.1 化合物配制

配制细胞内外液的化合物除用于酸碱滴定的 NaOH 和 KOH 外, 均从 Sigma (St. Louis, MO) 公司购买。细胞外液(mM)为: NaCl, 137; KCl, 4; CaCl<sub>2</sub>, 1.8; MgCl<sub>2</sub>, 1; HEPES, 10; 葡萄糖, 10; pH 7.4 (NaOH 滴定)。细胞内液(mM)为天冬氨酸, 140; MgCl<sub>2</sub>, 2; EGTA 11; HEPES, 10; pH 7.2 (CsOH 滴定)。所有测试化合物和对照化合物溶液均含 1  $\mu$ M TTX。

测试化合物的保存浓度为 9mM, 溶于二甲基亚砜 (DMSO)。测试当天再溶于细胞外液, 配制成要求浓度。

##### 2.2 手动膜片钳测试过程

1) 化合物配制成指定浓度的溶液后, 按浓度从低到高顺序将药液依次加入各个管道, 并对各个管道进行标记。

2) 将细胞转移到灌流槽中, 电极内施加正压, 将电极尖端接触到细胞, 抽气装置三通阀调成三通状态, 然后对电极施加负压, 使得电极与细胞形成高阻封接。

5 继续施加负压, 使得细胞膜破裂, 形成电流通路。

3) 待细胞破膜电流稳定后, 依次进行不同的浓度的灌注。若电流稳定至少一分钟即可换下一个浓度进行灌注。每个浓度灌注时间不超过五分钟。

4) 清洗灌流槽。按药液浓度从高到低进行冲洗, 每个浓度药液冲洗 20s。最后用细胞外液冲洗 1min。

### 10 2.3 测试电压方程 (resting) 及结果

将细胞钳制在 -80 mV, 然后用持续 10 毫秒方波去极化到 10mV, 以得到 Nav1.8 电流。这一程序每 5 秒重复一次。检测方波引发的最大电流, 待其稳定后, 灌注测试化合物, 当反应稳定后, 计算阻断的强度。

### 3. 数据分析

15 资料将存于计算机系统做分析。资料采集和分析将用 pCLAMP 10 (Molecular Devices, Union City, CA), 管理人员将审查分析结果。电流稳定指的是电流随时间变化在有限的范围内。电流稳定后的大小用来计算化合物在此溶度的作用。

本公开化合物对 Nav1.8 的抑制活性通过以上的试验进行测定, 测得的 IC<sub>50</sub> 值见表 1。

20 表 1、本公开化合物对 Nav1.8 通道活性抑制的 IC<sub>50</sub>

实施例编号	IC <sub>50</sub> (nM)
2	2.89
3	2.65
4-1 或 4-2(4d-1 和 4d-2 中较长保留时间的化合物合成所得)	5.3
5	0.71
6-1 或 6-2(6f-1 和 6f-2 中较短保留时间的化合物合成所得)	2.23
6-1 或 6-2(6f-1 和 6f-2 中较长保留时间的化合物合成所得)	0.85
6	1.87
9	3.24
11	1.54
14	2.12
15	1.78
16	0.33

18	1.89
19	1.01
20	0.24
21	1.35
22	0.68
23	2.85
24	2.12
26	1.09
27	<0.16
32	0.93
37	1.86
38	2.2
39	2.68
43	0.30
44	0.53

结论：本公开中的化合物对 Nav1.8 通道活性具有明显的抑制效果。

## 5 测试例 2：药代动力学评价

### 一、SD 大鼠试验

#### 1、摘要

以SD大鼠为受试动物，应用LC/MS/MS法测定了SD大鼠灌胃(i.g.)给予实施例化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本公开化合物在SD大鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

#### 2、试验方案

##### 2.1 试验药品

化合物 16、32 和 38。

##### 2.2 试验动物

15 化合物16和32：SD大鼠4只，雄性，由维通利华实验动物技术有限公司提供。禁食一夜后分别灌胃给药。

化合物38：SD大鼠2只，雄性，由浙江维通利华实验动物技术有限公司提供。禁食一夜后分别灌胃给药。

##### 2.3 药物配制

20 化合物16和32：分别称取一定量的受试化合物，加5%DMSO+5%吐温80+90%生理盐水，配制成0.2 mg/mL无色澄明溶液。

化合物38：分别称取一定量的受试化合物，加25%PEG400+75%（10%TPGS+1%HPMC K100LV），配制成5 mg/mL无色澄明溶液。

#### 2.4 给药

化合物16和32：给药剂量为2 mg/kg，给药体积为10.0 mL/kg。

5 化合物38：给药剂量为50 mg/kg，给药体积为10.0mL/kg。

#### 3、操作

于给药前及给药后0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、11.0、24.0小时，由眼眶采血0.2 mL，置EDTA-K2抗凝试管中，10000 rpm离心1分钟（4℃），1 小时内分离血浆，干冰保存待测。采血至离心过程在冰浴条件下操作。给药后2小时进食。

10 化合物 16 和 32：测定不同浓度的药物给药后 SD 大鼠血浆中的待测化合物含量：取给药后各时刻的 SD 大鼠血浆样品 25  $\mu$ L，加入 200  $\mu$ L 含内标（维拉帕米 100ng/ml）的乙腈涡旋混合，并在 3700rpm 下离心 10 分钟。取上清液 0.1 $\mu$ L 进行 LC/MS/MS 分析。

15 化合物 38：测定不同浓度的药物给药后 SD 大鼠血浆中的待测化合物含量：取给药后各时刻的 SD 大鼠血浆样品 25  $\mu$ L，加入 200  $\mu$ L 含内标（地塞米松 100ng/ml）的乙腈涡旋混合，并在 4000rpm 下离心 15 分钟。取上清液 1 $\mu$ L 进行 LC/MS/MS 分析。

#### 4、药代动力学参数结果

表 2、本公开化合物的药代动力学参数

化合物编号	给药剂量 (mg/kg)	血药浓度 C <sub>max</sub> (ng/mL)	曲线下面积 AUC <sub>0-t</sub> (h*ng/mL)	半衰期 T <sub>1/2</sub> (h)	清除率 CL/F (mL/min/kg)	生物利用度(%)
16	2.0	120	329	9.1	101	51.3
32	2.0	85.7	321	2.6	96.9	24.7
38	50	1445	18428	5.84	42	-

20 结论：本公开化合物在 SD 大鼠体内血药浓度高，暴露量高，具有明显的药代动力学优势。

#### 二、C57 小鼠试验

##### 1、摘要

25 以C57小鼠为受试动物，应用LC/MS/MS法测定了C57小鼠灌胃(i.g.)/静脉注射(i.v.)给予本公开化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本公开化合物在C57小鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

##### 2、试验方案

###### 2.1 试验药品

化合物 16 和化合物 32。

## 2.2 试验动物

C57小鼠36只，雌雄各半，平均分成4组，9只一组，每组每个时间点3只小鼠，由维通利华实验动物技术有限公司提供，生产许可证SCXK(浙)2019-0001，SCXK(京)2019-0006，分别灌胃及静脉注射给药。

## 2.3 药物配制

分别称取一定量的受试化合物，加5%DMSO+5%吐温80+90%生理盐水，配制成0.1 mg/mL无色澄明溶液（灌胃给药组）和0.1 mg/mL无色澄明溶液（静脉注射给药组）。

## 2.4 给药

灌胃给药组：给药剂量为2.0 mg/kg，给药体积为20 mL/kg。

静脉注射给药组：给药剂量为1.0 mg/kg，给药体积为10 mL/kg。

## 3. 操作

灌胃给药组：于给药前及给药后0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、11.0、24.0小时，由眼眶采血0.1 mL，置EDTA-K2抗凝试管中，10000 rpm离心1分钟(4℃)，1小时内分离血浆，-80℃保存待测。采血至离心过程在冰浴条件下操作。

静脉注射给药组：于给药前及给药后5分钟，0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、11.0、24小时采血，处理同灌胃给药组。

测定不同浓度的药物给药后 C57 小鼠血浆中的待测化合物含量：化合物 16：取给药后各时刻的 C57 小鼠血浆样品 20 μL，每个样品加入 200 μL 含 100ng/ml 的喜树碱（内标）的乙腈沉淀蛋白质，涡旋混合 5 分钟，并在 3700rpm 下离心 10 分钟。取 50μL 上清液，加入 100μL 水，涡旋 5 分钟，进样 1μL 进行 LC/MS/MS 分析。化合物 32：取给药后各时刻的 C57 小鼠血浆样品 20 μL，每个样品加入 200 μL 含维拉帕米（内标 20ng/mL）的乙腈沉淀蛋白质，涡旋混合 5 分钟，并在 3700rpm 下离心 10 分钟。取 90μL 上清液，加入 90μL 水，涡旋 5 分钟，进样 0.1μL 进行 LC/MS/MS 分析。

## 4、药代动力学参数结果

表 3、本公开化合物的药代动力学参数

化合物编号	给药方式/ 给药剂量 (mg/kg)	血药浓度 C <sub>max</sub> (ng/mL)	曲线下面积 AUC <sub>0-t</sub> (h*ng/mL)	半衰期 T <sub>1/2</sub> (h)	清除率 CL/F (mL/min/kg)	表观分布容积 V <sub>ss</sub> (mL/kg)	生物利用度 F(%)
16	i.g./2.0	266	1252	7.5	24.4	-	87.2
	i.v./1.0	377	718	8.1	21.1	9972	
32	i.g./2.0	260	1564	3.2	21.2	-	82.6
	i.v./1.0	616	947	3.3	16.1	3925	

结论：本公开化合物在 C57 小鼠体内血药浓度高，暴露量大，清除率低，生物利用度较高，具有药代动力学优势。三、CD-1 小鼠试验

## 1、摘要

以CD-1小鼠为受试动物，应用LC/MS/MS法测定了CD-1小鼠灌胃(i.g.)给予本公开化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本公开化合物在CD-1小鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

## 2、试验方案

### 2.1 试验药品

化合物 38。

### 2.2 试验动物

CD-1小鼠9只，雄性，每个时间点3只小鼠，由维通利华实验动物技术有限公司提供（许可证：SCXK(浙)2019-0001），分别灌胃给药。

### 2.3 药物配制

分别称取一定量的受试化合物，加25%PEG400+75%(10%TPGS+1%HPMC K100LV)，配制成10mg/mL微黄悬浮溶液。

### 2.4 给药

给药剂量为100 mg/kg，给药体积为 10mL/kg。

## 3. 操作

灌胃给药组：于给药前及给药后0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、11.0、24.0小时，由眼眶采血0.1 mL，置EDTA-K2抗凝试管中，10000 rpm离心1分钟(4℃)，1小时内分离血浆，-80℃保存待测。采血至离心过程在冰浴条件下操作。

测定不同浓度的药物给药后CD-1小鼠血浆中的待测化合物含量：取给药后各时刻的CD-1小鼠血浆样品20 μL，每个样品加入200 μL含内标（地塞米松100ng/ml）的乙腈沉淀蛋白质，涡旋混合5分钟，并在4000rpm下离心15分钟。取40μL上清液，加入120μL水，涡旋5分钟，进样0.5μL进行LC/MS/MS分析。

## 4、药代动力学参数结果

表 4、本公开化合物的药代动力学参数

化合物编号	血药浓度 C <sub>max</sub> (ng/mL)	曲线下面积 AUC <sub>0-t</sub> (h*ng/mL)	半衰期 T <sub>1/2</sub> (h)	清除率 CL/F (mL/min/kg)
38	6280	76714	5.8	20.3

结论：本公开化合物在CD-1小鼠体内血药浓度高，暴露量高，具有明显的药代动力学优势。

## 四、犬试验

### 1、摘要

以犬为受试动物，应用LC/MS/MS法测定了犬灌胃(i.g.)给予实施例化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本公开化合物在犬体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

## 2、试验方案

### 2.1 试验药品

实施例 43 化合物。

### 2.2 试验动物

5 犬4只，雌雄各半，由潍坊圣诺实验动物养殖有限公司（许可证：SCXK（京）2020-0009）和北京协尔鑫生物资源研究有限责任公司（许可证：SCXK（鲁）20230001）提供。禁食一夜后分别灌胃给药。

### 2.3 药物配制

10 分别称取一定量的实施例化合物，加5%DMSO+20%PG+20%PEG400+55%生理盐水，配制成0.4 mg/mL无色澄明溶液。

### 2.4 给药

给药剂量为2 mg/kg，给药体积为10.0 mL/kg。

## 3、操作

15 于给药前及给药后0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、11.0、24.0、48.0、72小时，由前肢静脉采血0.5 mL，置EDTA-K2抗凝试管中，10000 rpm离心1分钟（4℃），1小时内分离血浆，干冰保存待测。采血至离心过程在冰浴条件下操作。给药后2小时进食。

20 测定不同浓度的药物给药后犬血浆中的待测化合物含量：取给药后各时刻的犬血浆样品 50 μL，250 μL 含内标乙腈（拉贝洛尔 1ug/ml）涡旋混合，并在 3700rpm 下离心 10 分钟。取上清液 0.5μL 进行 LC/MS/MS 分析。

## 4、药代动力学参数结果

表 5、本公开化合物在犬体内的药代动力学参数

化合物编号	血药浓度 C <sub>max</sub> (ng /mL)	曲线下面积 AUC <sub>0-t</sub> (h*ng /mL)	半衰期 T <sub>1/2</sub> (h)	清除率 CL/F (mL/min/kg)
43	5675	250247	34.5	0.128

结论：本公开化合物在犬体内血药浓度高，暴露量高，半衰期长，清除率低，具有明显的药代动力学优势。

## 25 测试例 3 本公开化合物的溶解度

### 1、实验材料

30 试剂：二甲亚砜（色谱纯，Sigma-Aldrich，货号 472301-4X4L）、乙醇（色谱纯，CNW，货号 4.016362.4000）、乙腈（色谱纯，FISHER，货号 A998-4）、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O（分析纯，国药集团化学试剂有限公司，货号 20040717）、乙酸铵（色谱纯，ALADDIN，货号 17836-250G）、FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF 粉末（Biorelevant，货号 FFF02）、FaSSIF 缓冲浓缩液（Biorelevant，货号 FASBUF）、FeSSIF 缓冲浓缩液（Biorelevant，货号 FESBUF）和超纯水（ELGA CHORUS 实验室超纯水机自

制)。

仪器: Agilent 1200 DAD 液相色谱仪 (美国安捷伦公司)

## 2、材料配制

### 2.1 FassIF 溶液的配制

5 FaSSIF 溶液: 称取 2.0825g FaSSIF 介质溶液和 48.055g 超纯水于 50mL 烧杯中, 再向其中加入 0.112g FaSSIF/ FeSSIF/ FaSSGF 粉末, 搅拌溶解后静置平衡 2 小时后使用(溶液应在 48 小时内使用)。

### 2.2 FessIF 溶液的配制

10 FeSSIF 溶液: 称取 4.0705g FeSSIF 介质溶液和 45.97g 超纯水于 50mL 烧杯中, 再向其中加入 0.56g FaSSIF/ FeSSIF/ FaSSGF 粉末, 搅拌溶解即得(溶液应在 48 小时内使用)。

## 3、实验步骤

在 FassIF 溶液和 FessIF 溶液中的溶解测试。

15 3.1 精密称取适量待测化合物用 DMSO 作为溶剂, 配制 10 mM 储备液。精密量取 10  $\mu$ L 储备液 (浓度 10 mM, 溶解在 DMSO 中) 与 990  $\mu$ L 有机混合溶剂 (通常为 DMSO: 乙腈: 乙醇= 1:1:1) 于 2 mL 样品瓶中, 混匀, 得到澄清的 100  $\mu$ M 样品溶液, 用 0.22 $\mu$ m 的有机相微孔滤膜过滤, 取续滤液作为参比溶液。

20 3.2 溶解 1 mg 待测样品至 900  $\mu$ L FassIF 溶液(或 FessIF 溶液), 强力混合(不易分散的块状固体需超声分散), 平行配制溶液两份; 在 37°C 恒温振荡器中振摇 24 小时后, 在 12000 rpm 离心 30 min, 上清液作为样品溶液, 转移至液相色谱分析。

## 4、实验结果

溶解度( $\mu$ M)=样品的峰面积/参比的峰面积 $\times$ 参比溶液浓度( $\mu$ M) $\times$ 样品溶液稀释倍数。

取两次测量值的平均值作为最终在 FassIF 溶液和 FessIF 溶液中的溶解度。

25 表 6、本公开化合物的溶解度。

化合物编号	FassIF 溶液( $\mu$ M)	FessIF 溶液( $\mu$ M)
20	307.78	2406.73

结论: 本公开化合物在 FassIF 和 FessIF 溶液中均具有很好的溶解度。

## 测试例 4 药效试验

### 1、实验目的

评价本公开化合物在大鼠切口疼痛模型中抑制大鼠疼痛的镇痛药效。

### 2、实验药品

实施例 16 和实施例 32 化合物。

采用 25%PEG400+75%(10%TPGS+1%HPMC K100LV)溶液。

### 3、实验方法和实验材料

#### 3.1 实验动物和饲养条件

实验动物：SD大鼠，购自北京维通利华实验动物有限公司（许可证号码：SCXK（浙）2019-0001），购入时体重约180 g。

饲养条件：5只/笼饲养，12/12小时光/暗周期调节，温度 $23\pm 1^{\circ}\text{C}$ 恒温，湿度50至60%，自由进食进水。

### 5 3.2 动物分组

SD大鼠适应性饲养后，分组如下：

分组	数量（只）	给药剂量和方式
溶媒对照	9	25%PEG400+75%(10%TPGS+1%HPMC K100LV)溶液(i.g./one dose)
实施例 16	9	200 mpk (i.g./one dose)
实施例 16	9	100 mpk(i.g./one dose)
实施例 16	9	50 mpk(i.g./one dose)
溶媒对照	9	25%PEG400+75%(10%TPGS+1%HPMC K100LV)溶液(i.g./one dose)
实施例 32	9	200 mpk (i.g./one dose)
实施例 32	9	100 mpk(i.g./one dose)
实施例 32	9	30 mpk(i.g./one dose)

注：one dose为只给药1次；i.g.为灌胃给药。

### 3.3 实验方法：

取SD大鼠，体重170-190g，9只，用电子触觉测量仪测定机械疼痛阈值。然后进行切口疼痛手术，手术时用舒泰麻醉（舒泰-50，250 mg，溶解后用生理盐水稀释到50ml，200g体重注射2ml）后，用10号手术刀片在左后爪足底中部切开1cm长的切口，通过皮肤和筋膜，用3-0无菌丝手术缝合线缝合皮肤。受伤部位用青霉素消毒，动物放回原处过夜恢复。手术恢复过夜后，口服灌胃给药，大鼠给药后5 h（手术后24 h左右）后用电子触觉测量仪测定机械疼痛阈值。

### 15 3.4 数据统计

使用 Excel 统计软件记录数据：平均值以 avg 计算；SD 值以 STDEV 计算；SEM 值以 STDEV/SQRT（每组动物数）计算；采用 GraphPad Prism 软件作图，采用 one-way ANOVA 和 t-test 对数据进行统计学分析。

20 阈值升高百分比(%) =  $[(G_t - G_0) / G_0] \times 100(\%)$ ，其中  $G_t$  为给药组足底疼痛阈值， $G_0$  为溶媒组足底疼痛阈值。

## 4、结果

实施例 16 化合物在大鼠切口疼痛模型中的镇痛药效如图 3 和表 7 所示，体重影响见图 4；实施例 32 化合物在大鼠切口疼痛模型中的镇痛药效如图 5 和表 7 所示，体重影响见图 6。

25 表7、本公开化合物在大鼠切口疼痛模型中的镇痛药效

分组	给药方式	剂量 (mpk)	疼痛阈值 (gf)	阈值升高百分比(%)	p (vs 溶媒对照)	动物数/组
----	------	----------	-----------	------------	-------------	-------

溶媒对照	i.g./one dose	/	10.0±0.7	/	/	9
实施例 16	i.g./one dose	200	22.3±1.8	122	<0.001	9
实施例 16	i.g./one dose	100	14.9±1.5	49	<0.05	9
实施例 16	i.g./one dose	50	10.8±0.5	7		9
溶媒对照	i.g./one dose	/	10.4±0.9	/	/	9
实施例 32	i.g./one dose	200	22.4±2.5	114	<0.001	9
实施例 32	i.g./one dose	100	22.3±1.3	114	<0.001	9
实施例 32	i.g./one dose	30	12.0±0.9	15	-	9

注：one dose为只给药1次；i.g.为灌胃给药。

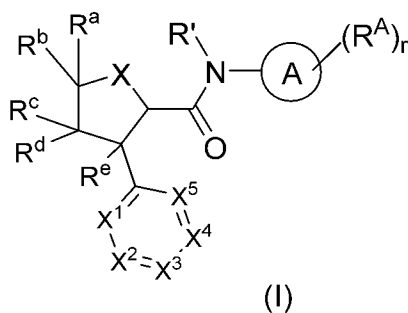
### 5、结论

正常大鼠（体重 170-190 g）触痛阈值为 26.2±1.6 gf，溶媒对照组为 10.0±0.7 gf。实施例 16 化合物在 200、100、50mg/kg 触痛阈值分别为 22.3、14.9、10.8 gf，触痛阈值比溶媒对照组分别明显升高 122%（ $p<0.001$ ）、49%（ $p<0.05$ ）、7%。200 mg/kg 的触痛阈值明显高于 100 mg/kg 触痛阈值（ $p<0.01$ ），100 mg/kg 的触痛阈值明显高于 50 mg/kg 触痛阈值（ $p<0.05$ ），镇痛作用具有明显的剂量依赖性，且给药对大鼠体重没有影响。

正常大鼠（体重 170-190 g）触痛阈值为 26.3±0.8 gf，溶媒对照组为 10.4±0.9 gf。实施例 32 化合物在 200、100、30 mg/kg 触痛阈值分别为 22.4、22.3、12.0 gf，触痛阈值比溶媒对照组分别明显升高 114%（ $p<0.001$ ）、114%（ $p<0.001$ ）、15%。200 mg/kg 的触痛阈值与 100 mg/kg 触痛阈值相当，镇痛药效达到饱和，100 mg/kg 的触痛阈值明显高于 30 mg/kg 触痛阈值（ $p<0.01$ ），镇痛作用具有明显的剂量依赖性，且给药对大鼠体重没有影响。

## 权利要求书

1. 一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐:



5

其中:

环 A 为苯基或 6 元杂芳基;

各个  $R^A$  相同或不同, 且各自独立地选自氘原子、卤素、羟基、氰基、烷基、  
 烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、羟烷氧基、烷氧基烷基、烯基、炔基、  
 10 -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-亚烷基-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-O-亚烷基-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>v</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>S(O)<sub>v</sub>R<sup>6</sup>、  
 -S(O)<sub>v</sub>R<sup>6</sup>、-S(=NR<sup>5</sup>)(O)R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>、-P(O)R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、  
 -C(O)NR<sup>5</sup>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>5</sup>-OR<sup>6</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>-亚烷基-Cy、-C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、  
 -C(O)-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-S(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-S(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>、-S(=NR<sup>5</sup>)(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-Si(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、  
 -Si(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>、-OR<sup>6</sup>、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环基烷基、-C(O)-  
 15 环烷基、-C(O)-杂环基、-亚烷基-O-亚烷基-环烷基、-亚烷基-O-环烷基、-O-亚烷基  
 -杂芳基和-O-亚烷基-杂环基, 其中, 所述的烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烯基、  
 炔基、亚烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基和杂环基烷基各自  
 独立地任选被 1 个或多个 R<sup>01</sup> 所取代;

Cy 为环烷基或杂环基, 所述的环烷基和杂环基各自独立地任选被选自氘原子、  
 20 卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、-NH 烷基、-N(烷基)<sub>2</sub>、乙酰基、烷基、烯基、  
 炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳  
 基中的一个或多个取代基所取代;

各个 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、氘代烷基、  
 烷氧基、氘代烷氧基、烯基、炔基、NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、C(O)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、NR<sup>22</sup>C(O)R<sup>23</sup>、C(O)R<sup>23</sup>、  
 25 C(O)OR<sup>23</sup>、OC(O)R<sup>23</sup>、S(O)<sub>v</sub>R<sup>23</sup>、S(O)<sub>v</sub>OR<sup>23</sup>、OS(O)<sub>v</sub>R<sup>23</sup>、S(O)<sub>v</sub>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、OR<sup>23</sup>、  
 环烷基、杂环基、芳基和杂芳基; 其中, 所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环  
 烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个 R<sup>01</sup> 所取代;

或 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 与其相连的氮原子一起形成杂环基; 所述杂环基任选被 1 个或多个  
 R<sup>01</sup> 所取代;

30 各个 R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤  
 代烷基、氘代烷基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、羟烷基、烯基、炔基、NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、

$C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{22}C(O)R^{23}$ 、 $C(O)R^{23}$ 、 $C(O)OR^{23}$ 、 $OC(O)R^{23}$ 、 $S(O)_vR^{23}$ 、 $S(O)_vOR^{23}$ 、 $OS(O)_vR^{23}$ 、 $S(O)_vNR^{20}R^{21}$ 、 $OR^{23}$ 、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基；所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自一个或多个  $R^{01}$  所取代；

5 各个  $R^{01}$  相同或不同，且各自独立地选自氘原子、卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、-NH 烷基、-N(烷基)<sub>2</sub>、乙酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $=CR^{7a}R^{8a}$ 、 $-NR^3R^4$ 、-亚烷基- $NR^3R^4$ 、-O-亚烷基- $NR^3R^4$ 、 $-C(=NR^5)R^6$ 、 $-S(O)_vNR^3R^4$ 、 $-NR^5S(O)_vR^6$ 、 $-S(O)_vR^6$ 、 $-S(=NR^5)(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-C(O)NR^5-OR^6$ 、 $-P(O)R^7R^8$ 、  
10  $-C(O)NR^5-NR^3R^4$ 、 $-C(=NR^5)NR^5-OR^6$ 、 $-C(O)NR^5$ -亚烷基-Cy、 $-C(=NR^5)NR^3R^4$ 、 $-C(O)-C(O)-NR^3R^4$ 、 $-S(=NR^5)NR^3R^4$ 、 $-S(=NR^5)R^6$ 、 $-S(=NR^5)(O)NR^3R^4$ 、 $-Si(O)NR^3R^4$ 、 $-OR^6$ 、 $-Si(R^{6a})_3$ 、-O-亚烷基-杂芳基和-O-亚烷基-杂环基；所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、亚烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、-NH 烷基、-N(烷基)<sub>2</sub>、乙酰基、烷基、  
15 烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

各个  $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$  和  $R^{8a}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、羟基、氰基、氨基、-NH 烷基、-N(烷基)<sub>2</sub>、乙酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

20  $R^7$  选自氢原子、烷基、卤代烷基、氘代烷基、烷氧基、氘代烷氧基、羟烷基、环烷基和杂环基；

X 为 O 或 S；

$R^a$  和  $R^b$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、氘代烷基、烯基、炔基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷基、卤代烷  
25 氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基；所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基任选被 1 个或多个  $R^{02}$  取代；

条件是， $R^a$  和  $R^b$  不同时为氢；

$R^c$  和  $R^d$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、羟基、氰基、  
30 氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氘代烷基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基；所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基氧基和杂环基氧基任选被 1 个或多个  $R^{02}$  所取代；

或， $R^a$ 、 $R^b$  与其相连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；或， $R^c$ 、 $R^d$  与其相  
35 连的碳原子一起形成环烷基或杂环基；其中，所述的环烷基或杂环基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{02}$  所取代；

$R^6$  选自氢原子、氘原子、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氘代烷基、氘代烷氧基和羟烷基；

各个  $R^{02}$  相同或不同，且各自独立地选自氘原子、卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、酰胺基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

各个  $R^{20}$ 、 $R^{21}$  和  $R^{22}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、氘代烷基、烷氧基、氘代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和羟烷基中的一个或多个所取代；

各个  $R^{23}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、氘代烷基、烷氧基、氘代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、羟基、氰基、氨基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和羟烷基中的一个或多个所取代；

$X^1$  为  $CR^{X1}$  或 N；

$X^2$  为  $CR^{X2}$  或 N；

$X^3$  为  $CR^{X3}$  或 N；

$X^4$  为  $CR^{X4}$  或 N；

$X^5$  为  $CR^{X5}$  或 N；

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  和  $X^5$  不同时为 N；

$R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X4}$  和  $R^{X5}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、羟基、氰基、氨基、酰胺基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氘代烷基、卤代烷氧基、氘代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、 $-O-(CH_2)_n-$  环烷基、 $-O-(CH_2)_s-$  杂环基、芳基和杂芳基；其中，所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被 1 个或多个  $R^{03}$  所取代；

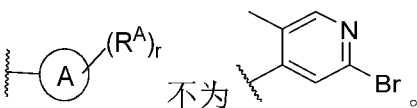
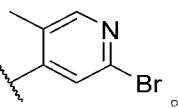
各个  $R^{03}$  相同或不同，且各自独立地选自氘原子、卤素、羟基、氰基、氧代基、氨基、酰胺基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

各个  $v$  相同或不同，且各自独立地选自 0、1 和 2；

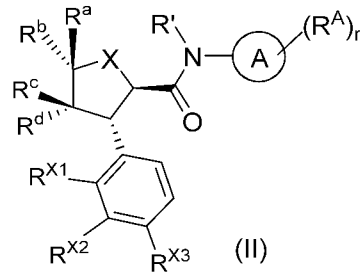
$n$  选自 0、1、2、3、4 和 5；

$s$  选自 0、1、2、3、4 和 5；且，

$r$  选自 0、1、2、3、4 和 5；

条件是， 不为 .

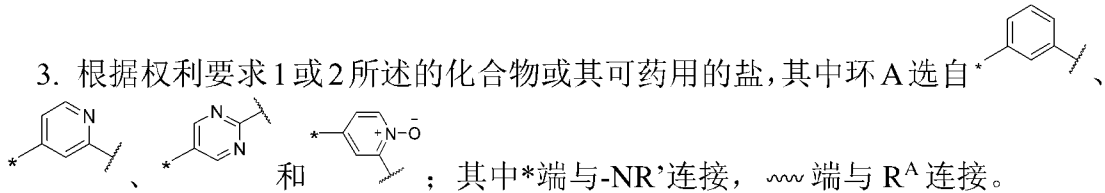
2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其可药用的盐：



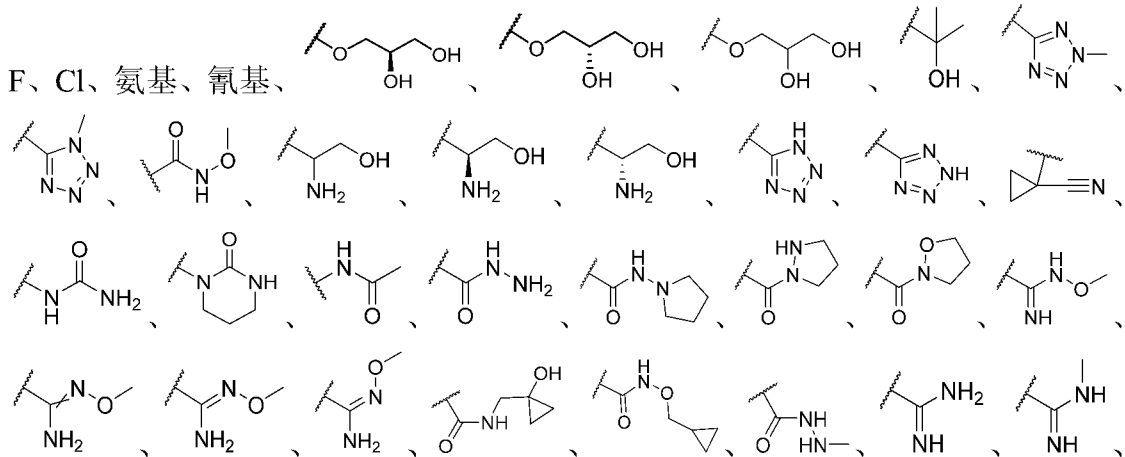
其中：

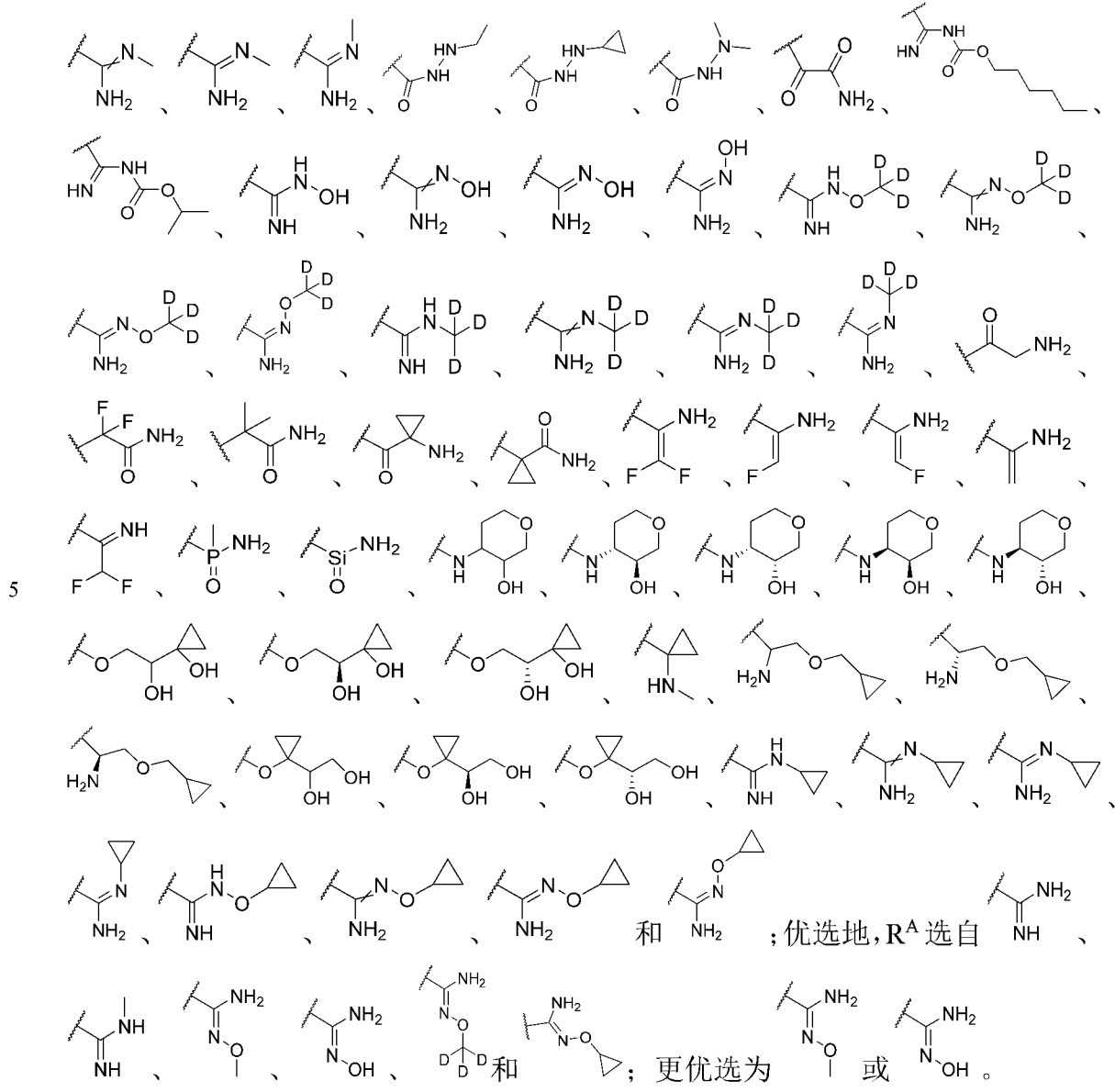
- 5  $R^a$  和  $R^b$  不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氰基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羟烷基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、3 至 10 元环烷基氧基和 3 至 10 元杂环基氧基；所述的 3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、3 至 10 元环烷基氧基和 3 至 10 元杂环基氧基任选被 1 个或多个  $R^{02}$  所取代；
- 10  $R^c$  和  $R^d$  不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氰基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羟烷基、3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、3 至 10 元环烷基氧基和 3 至 10 元杂环基氧基；所述的 3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、3 至 10 元环烷基氧基和 3 至 10 元杂环基氧基任选被 1 个或多个  $R^{02}$  所取代；
- 15 环 A、 $R^A$ 、 $R'$ 、X、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{02}$  和 r 如权利要求 1 中所定义。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其可药用的盐，其中环 A 选自

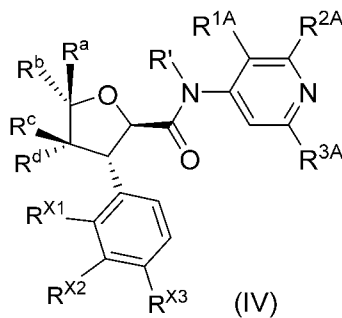


20 4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物或其可药用的盐，其中  $R^A$  选自





5. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其可药用的盐, 其为通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐:



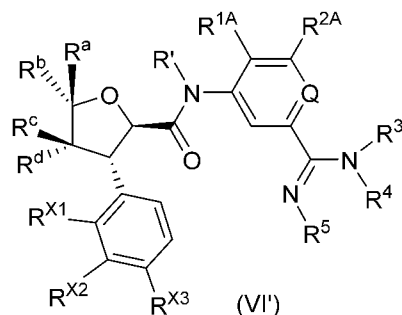
其中,  $\text{R}^{1A}$  与  $\text{R}^{2A}$  相同或不同, 且各自独立地为氢原子或  $\text{R}^A$ ;

$\text{R}^{3A}$  为  $\text{R}^A$ ;

$\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^{X1}$ 、 $\text{R}^{X2}$ 、 $\text{R}^{X3}$ 、 $\text{R}'$  和  $\text{R}^A$  如权利要求 2 中所定义。

15

6. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其可药用的盐，其为通式(VI')所示的化合物或其可药用的盐：



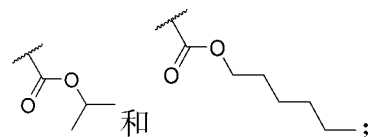
其中，Q 选自  $CR^{5A}$ 、N 和  $N^+-O^-$ ；

5  $R^{5A}$  为  $R^{1A}$ ；

$R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  如权利要求 5 中所定义。

7. 根据权利要求 1 至 3、5 和 6 中任一项所述的化合物或其可药用的盐，其中  
10  $R^3$  选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $OR^{23}$  和  $C(O)OR^{23}$ ， $R^{23}$  如通式(I)中所定义；和/或  $R^4$  为氢原子；优选地， $R^3$  选自氢原子、羟基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、氘代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $-O-3$  至 6 元环烷基和  $C(O)OR^{23}$ ， $R^{23}$  为  $C_{1-8}$  烷基；和/或  $R^4$  为氢原子；更优选地，

$R^3$  选自氢原子、甲基、乙基、羟基、甲氧基、环丙基、  
和/或  $R^4$  为氢原子；最优选地， $R^3$  和  $R^4$  均为氢原子。



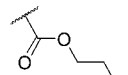
15

8. 根据权利要求 1 至 3、5、6 和 7 中任一项所述的化合物或其可药用的盐，其中  $R^5$  选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $OR^{23}$ 、3 至 6 元环烷基和  $C(O)OR^{23}$ ， $R^{23}$  如权利要求 1 中所定义；优选地， $R^5$  选自氢原子、羟基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、氘代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $-O-3$  至 6 元环烷基和  $C(O)OR^{23}$ ， $R^{23}$  为  $C_{1-8}$  烷基；更优选地， $R^5$  为羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基；最优选地， $R^5$  为羟基或甲氧基。

20

9. 根据权利要求 1 至 3 和 5 至 8 中任一项所述的化合物或其可药用的盐，其

中  $R^5$  选自氢原子、甲基、羟基、甲氧基、氘代甲氧基、 $-O-$ 环丙基、  
和



25

环丙基。优选地， $R^5$  选自氢原子、甲基、羟基、甲氧基、氘代甲氧基和 $-O-$ 环丙基。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的化合物或其可药用的盐，其中  $R^a$  为  $C_{1-6}$  烷基；优选地， $R^a$  为  $CH_3$ 。

11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物或其可药用的盐，其中  $R^b$  为  
5 卤代  $C_{1-6}$  烷基；优选地  $R^b$  为  $CF_3$ 。

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的化合物或其可药用的盐，其中  $R^c$  为  
氢原子，且  $R^d$  为  $C_{1-6}$  烷基；优选地， $R^c$  为氢原子，且  $R^d$  为  $CH_3$ 。

13. 根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的化合物或其可药用的盐，其中  $R'$  为  
10 氢原子。

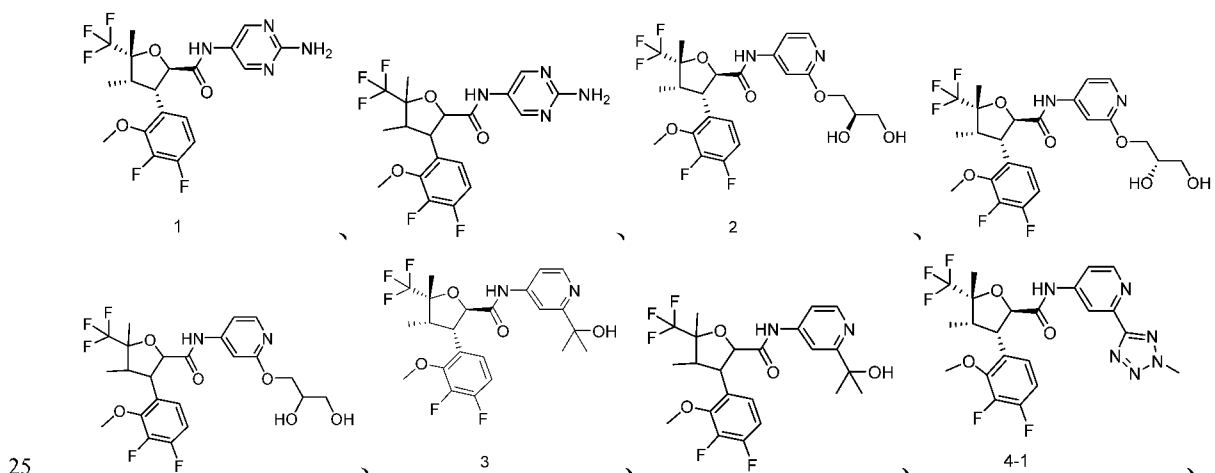
14. 根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的化合物或其可药用的盐，其中  $R^{X1}$   
选自羟基、 $C_{1-6}$  烷氧基和 3 至 6 元环烷基氧基；优选地， $R^{X1}$  选自羟基、甲氧基和

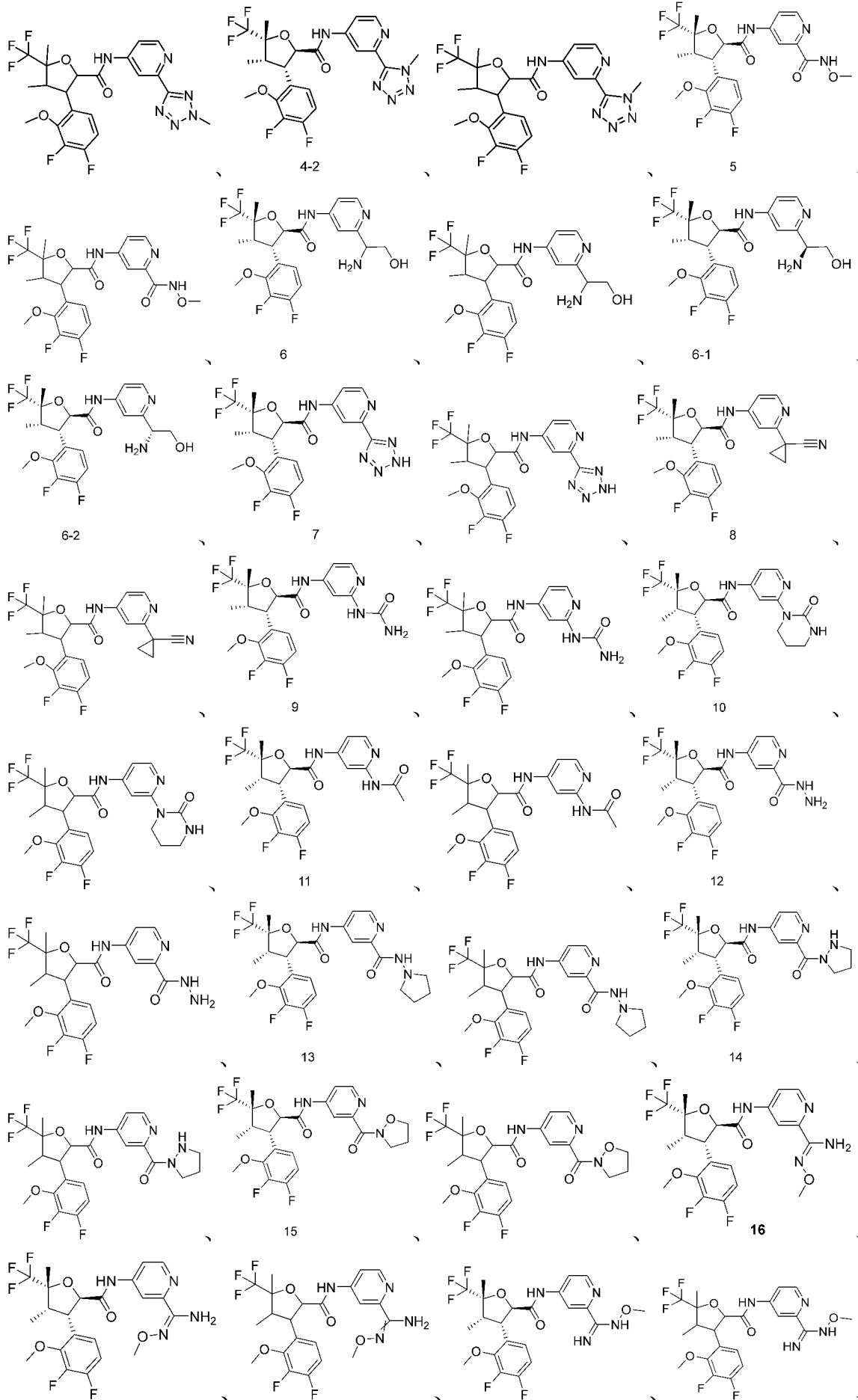
15 ；更优选地， $R^{X1}$  为甲氧基。

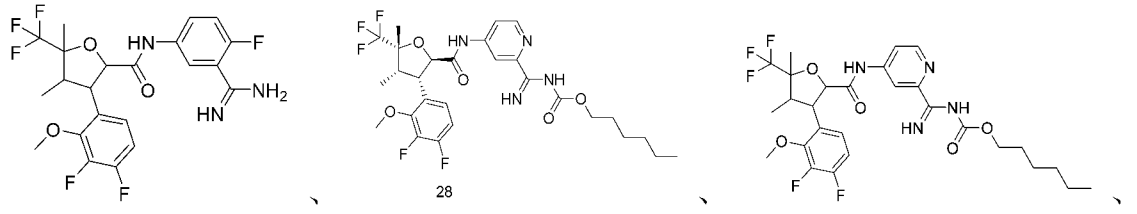
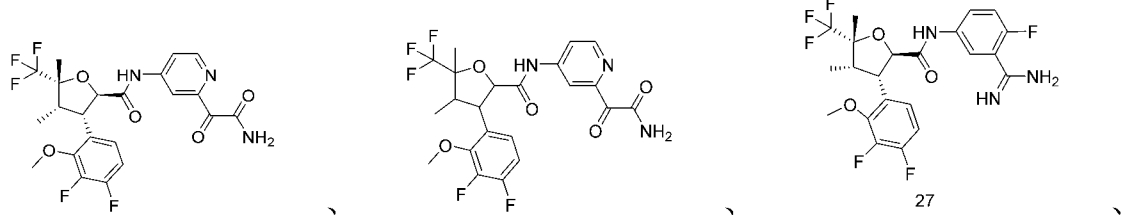
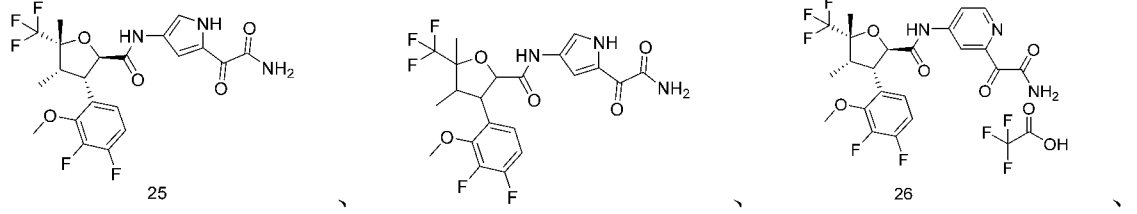
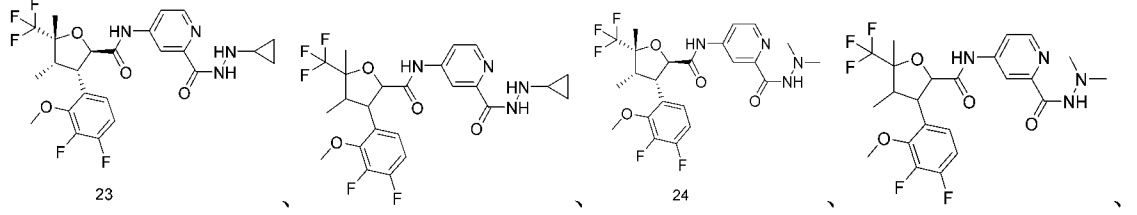
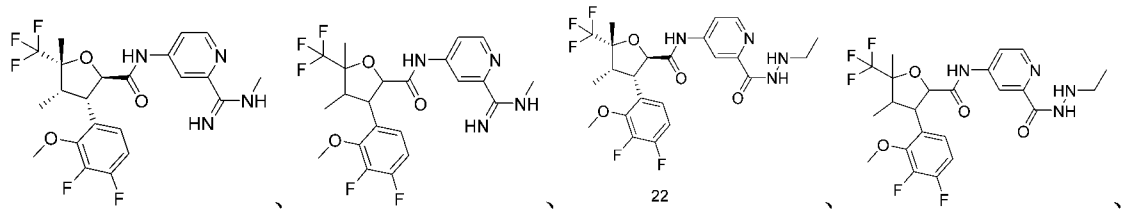
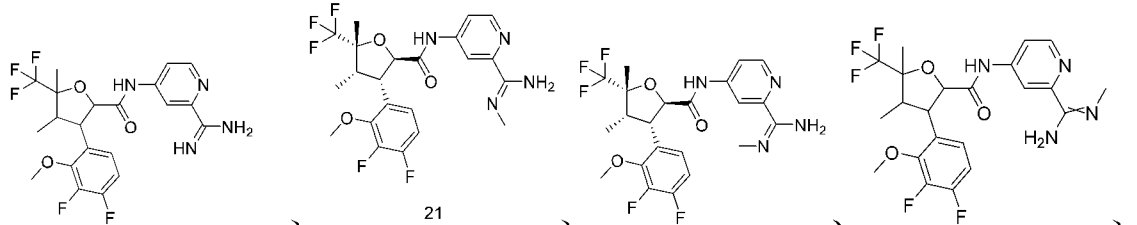
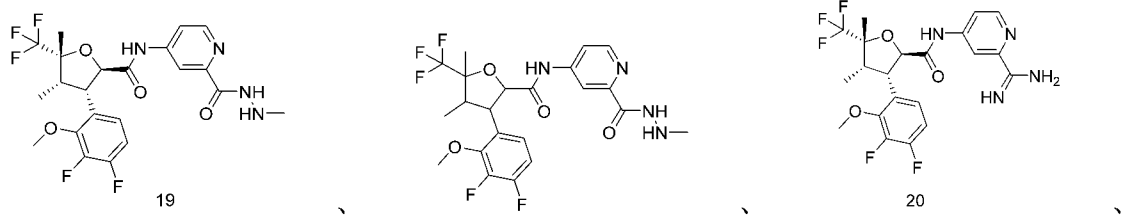
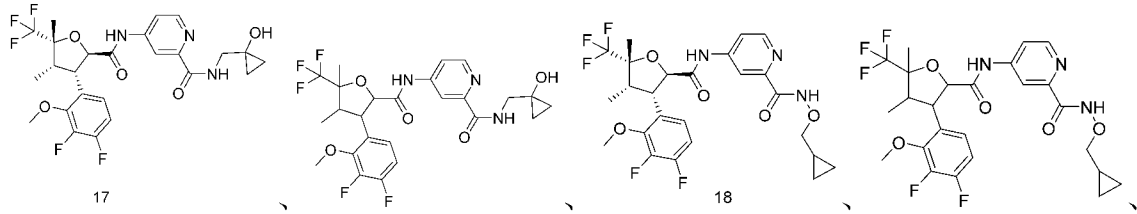
15. 根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的化合物或其可药用的盐，其中  $R^{X2}$   
为卤素；优选地， $R^{X2}$  为氟原子。

16. 根据权利要求 1 至 15 中任一项所述的化合物或其可药用的盐，其中  $R^{X3}$   
20 为卤素；优选地， $R^{X3}$  为氟原子。

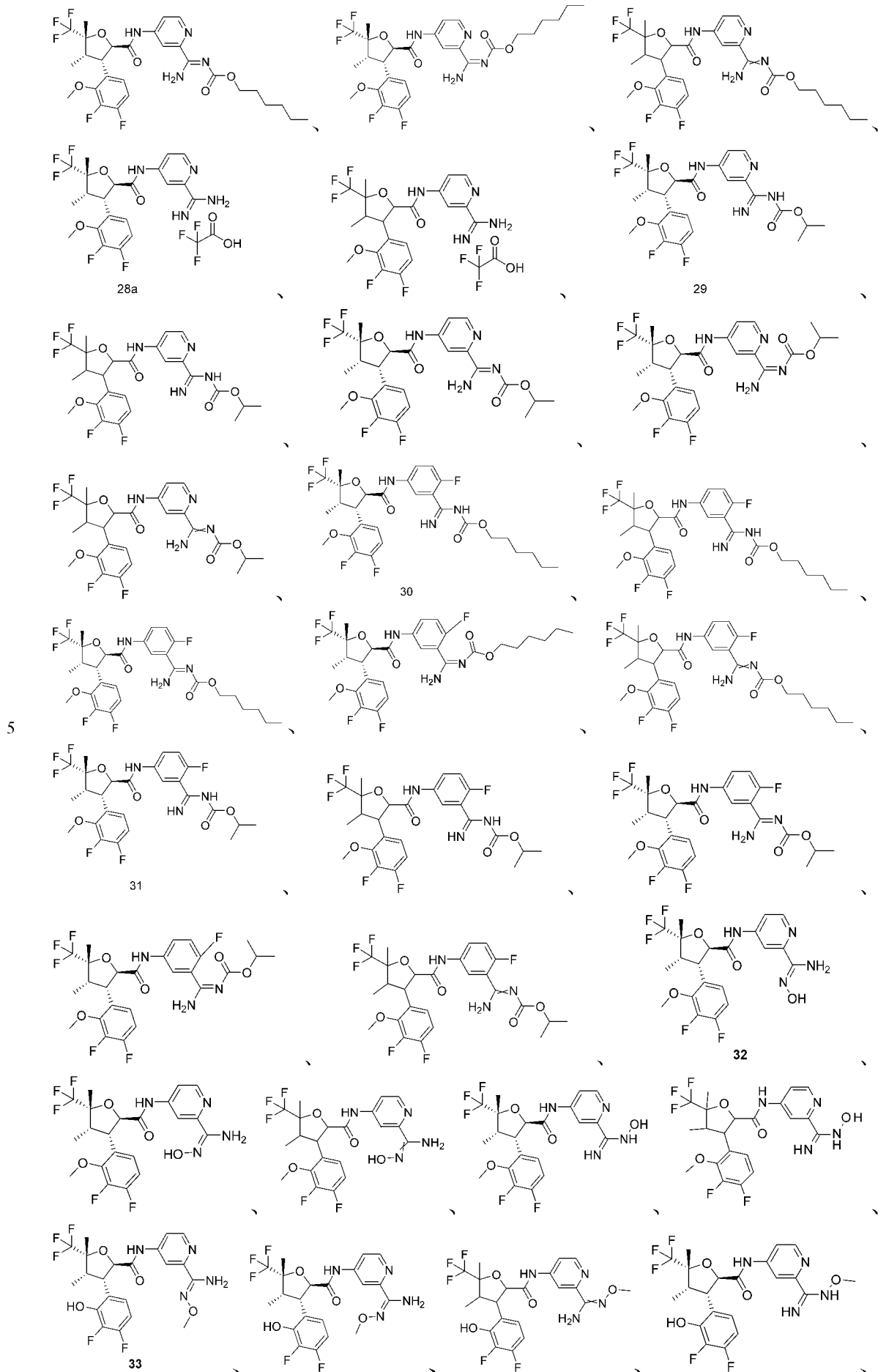
17. 化合物或其可药用的盐，其选自如下化合物：

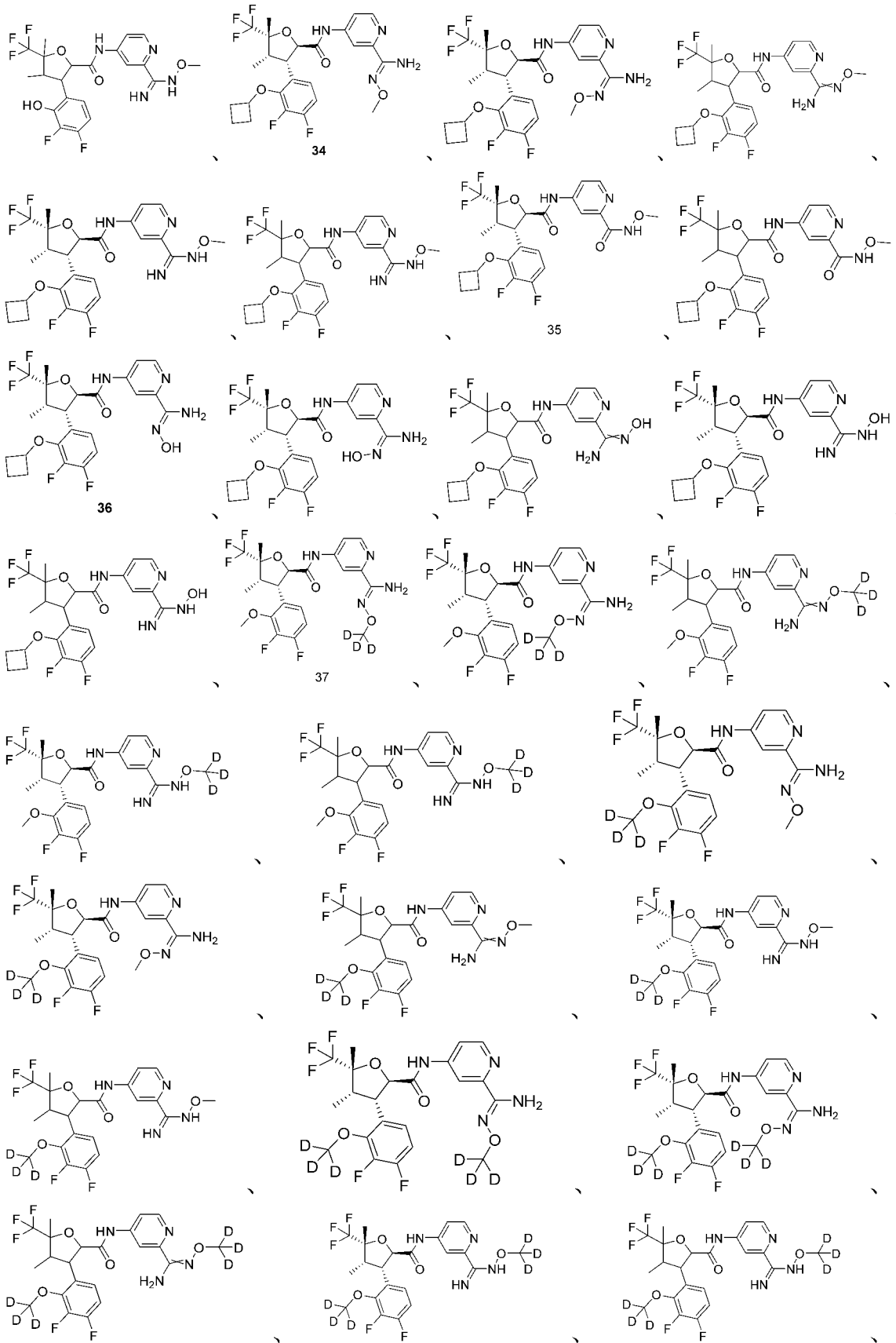


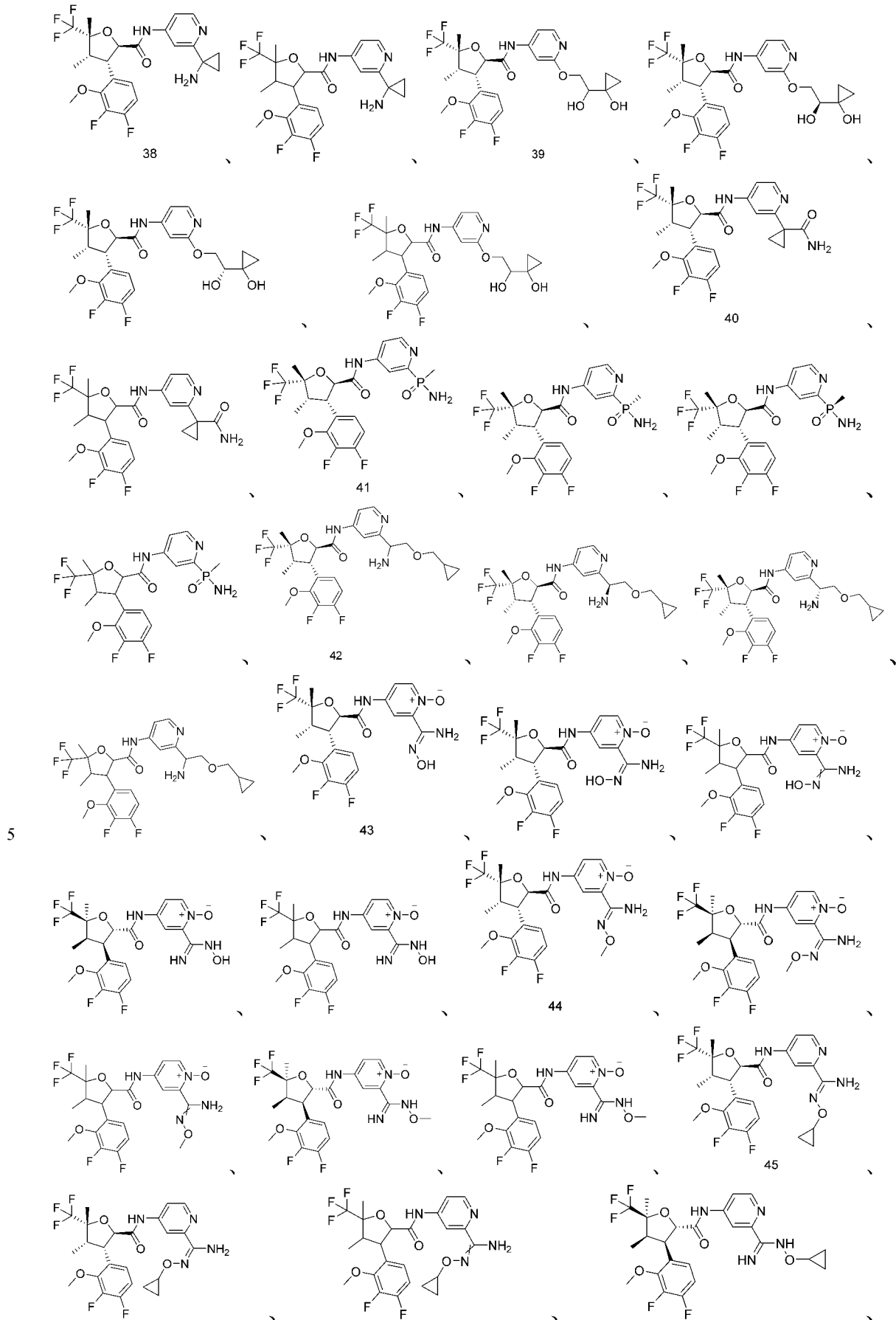


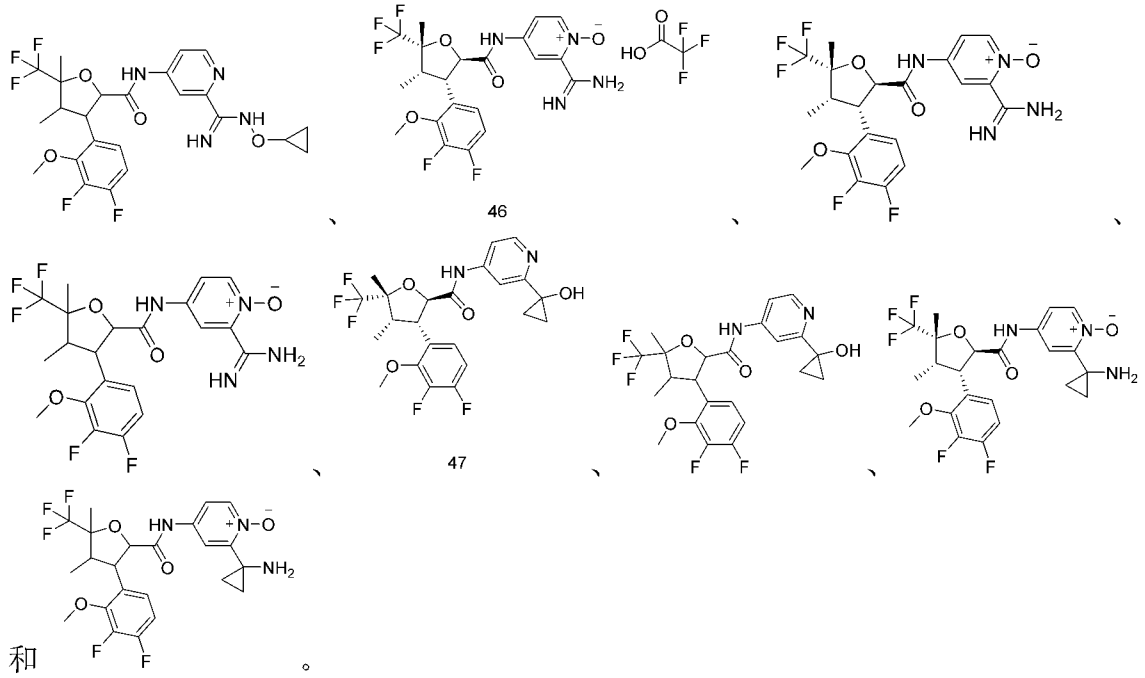


5

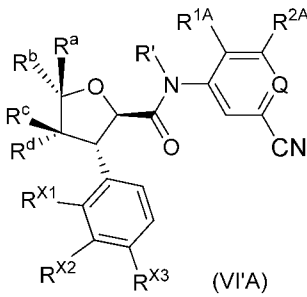








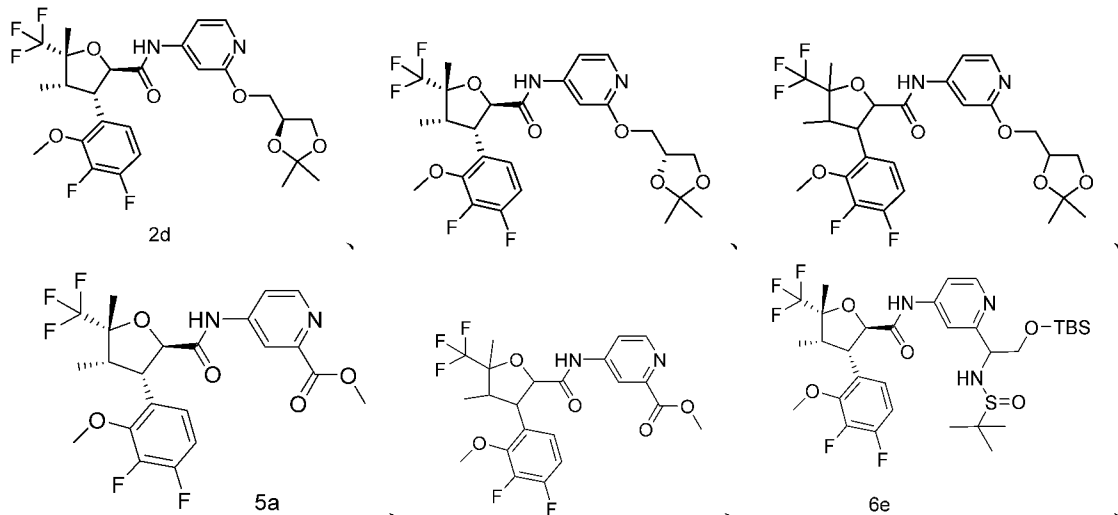
5 18. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(VI'A)所示的化合物或其盐：

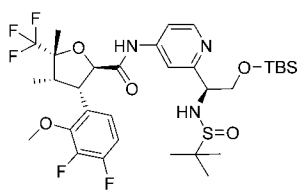


其中，Q、R<sup>1A</sup>、R<sup>2A</sup>、R'、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>X1</sup>、R<sup>X2</sup> 和 R<sup>X3</sup> 如权利要求 6 中所定义。

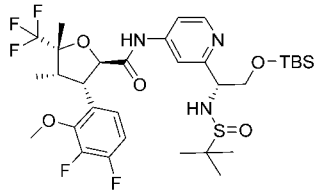
10

19. 化合物或其盐，其选自如下化合物：

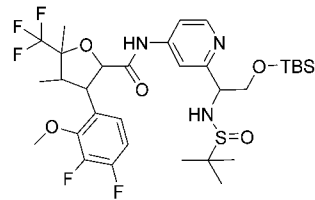




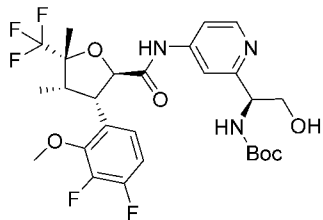
6f-1



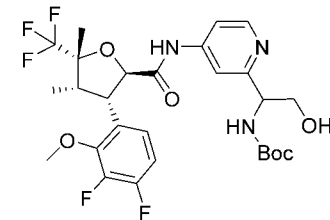
6f



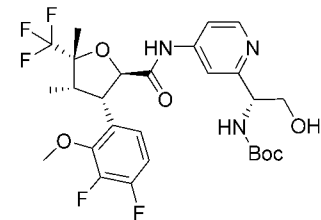
6f-2



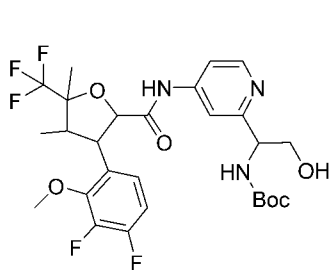
6f-1



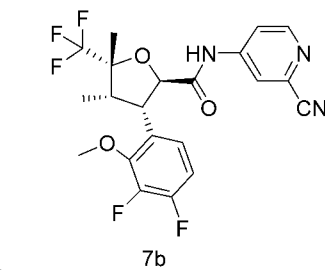
6f



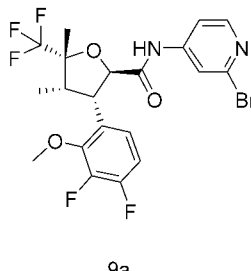
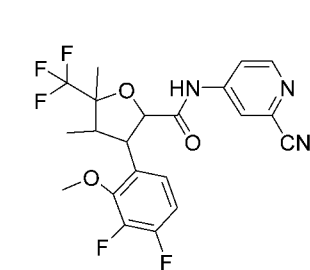
6f-2



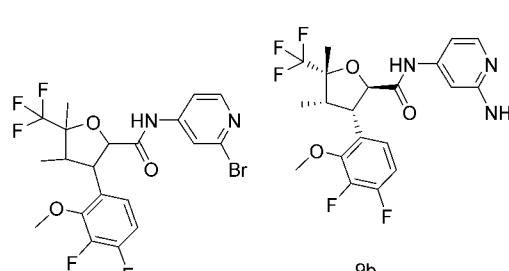
9a



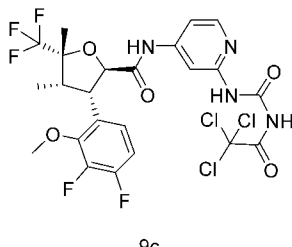
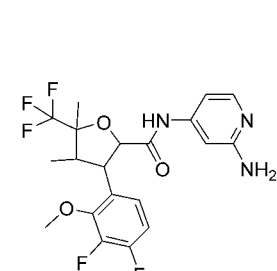
7b



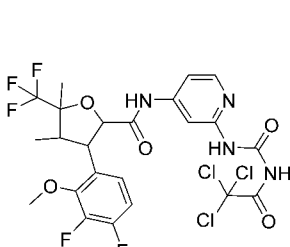
9a



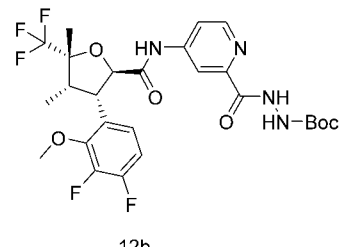
9b



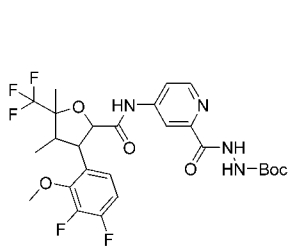
9c



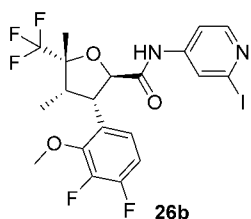
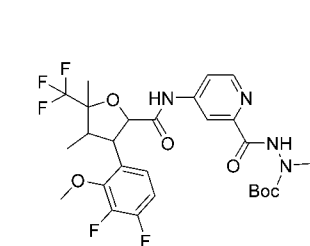
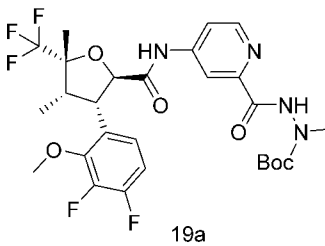
12b



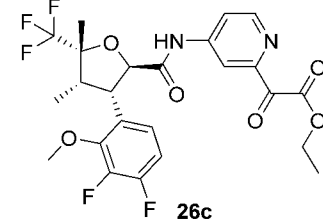
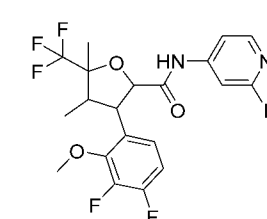
5



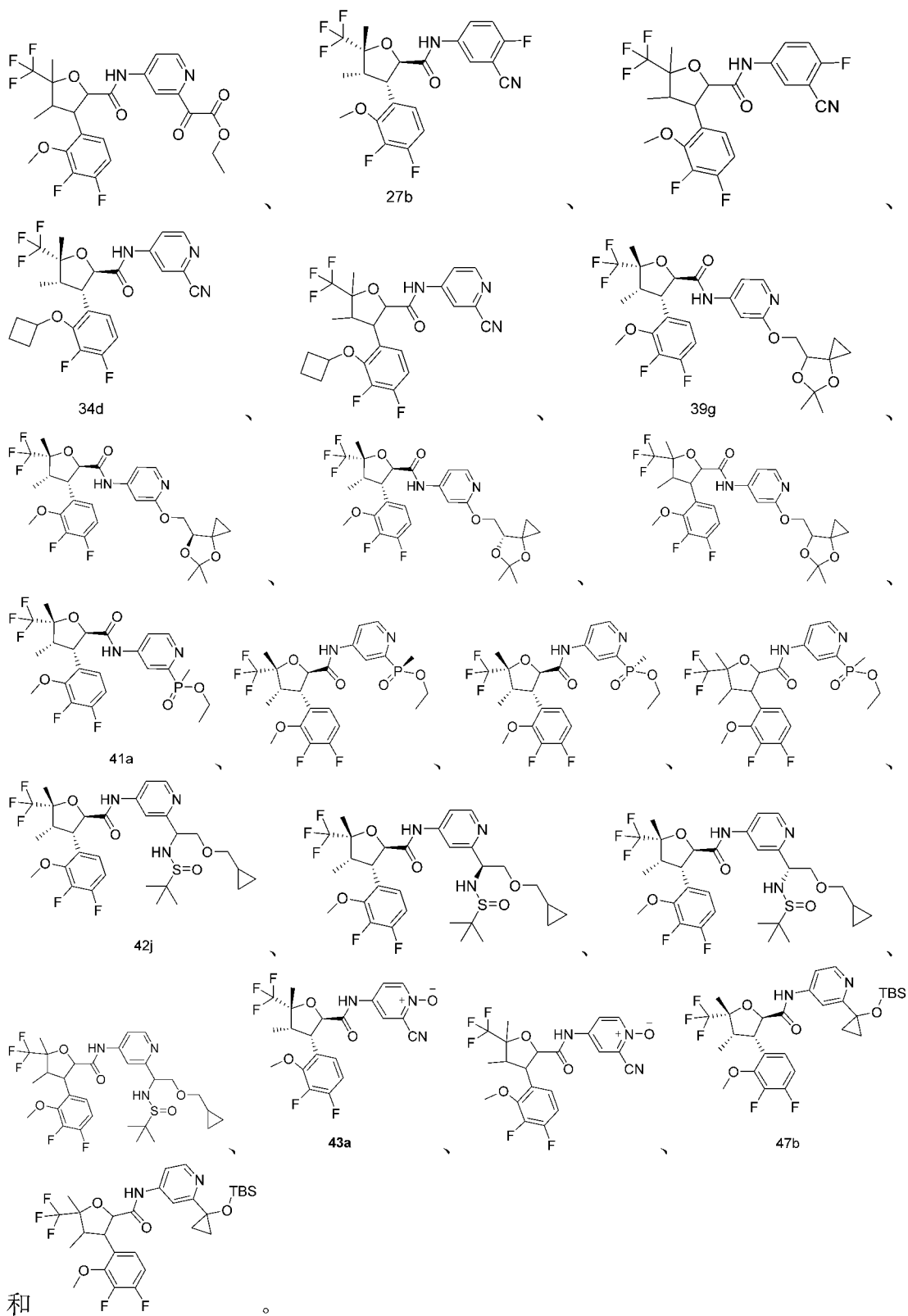
19a



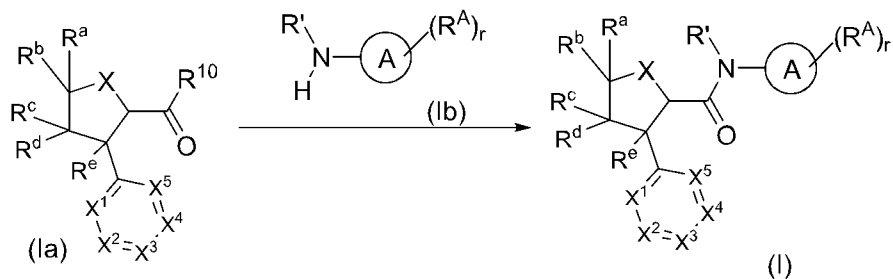
26b



26c



20. 一种制备通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：

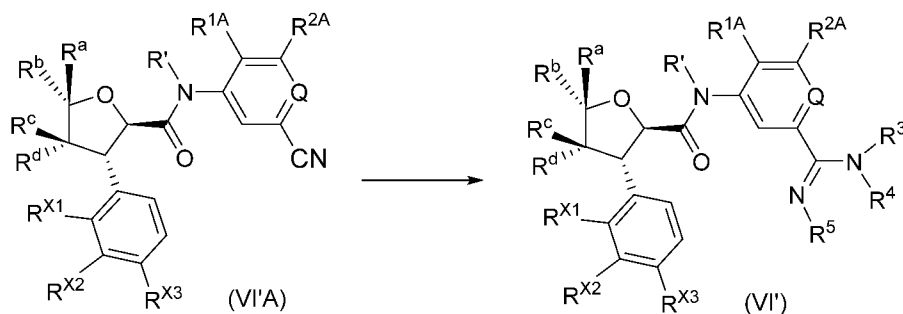


通式(Ia)所示的化合物或其盐与通式(Ib)所示的化合物或其盐进行缩合反应得到通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中，

$R^{10}$  为卤素（优选为氯原子）或 OH；

- 5 环 A、 $R^A$ 、 $R'$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、X、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$  和 r 如权利要求 1 中所定义。

21. 一种制备通式(VI')所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



- 10 通式(VI'A)所示的化合物或其盐与  $NH_2-R^5$  或其盐（优选为盐酸盐）反应得到通式(VI')所示的化合物或其可药用的盐，其中，

$R^3$  和  $R^4$  均为氢原子；

$R'$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{X1}$ 、 $R^{X2}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、Q 和  $R^5$  如权利要求 6 中所定义。

15

22. 一种药物组合物，所述药物组合物含有根据权利要求 1 至 17 中任一项所述的化合物或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

20

23. 根据权利要求 1 至 17 中任一项所述的化合物或其可药用的盐或根据权利要求 22 所述的药物组合物在制备抑制电压门控钠通道的药物中的用途；优选地，所述电压门控钠通道为 Nav1.8。

25

24. 根据权利要求 1 至 17 中任一项所述的化合物或其可药用的盐或根据权利要求 22 所述的药物组合物在制备治疗和/或减轻疼痛和疼痛相关疾病、多发性硬化症、夏-马-图三氏综合症、失禁、病理咳嗽或心律失常的药物中的用途；优选地，所述疼痛选自慢性疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、术后疼痛、神经性疼

痛、肌肉骨骼痛、原发性疼痛、肠痛和特发性疼痛；所述术后疼痛优选选自拇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛和腹部整形术疼痛。

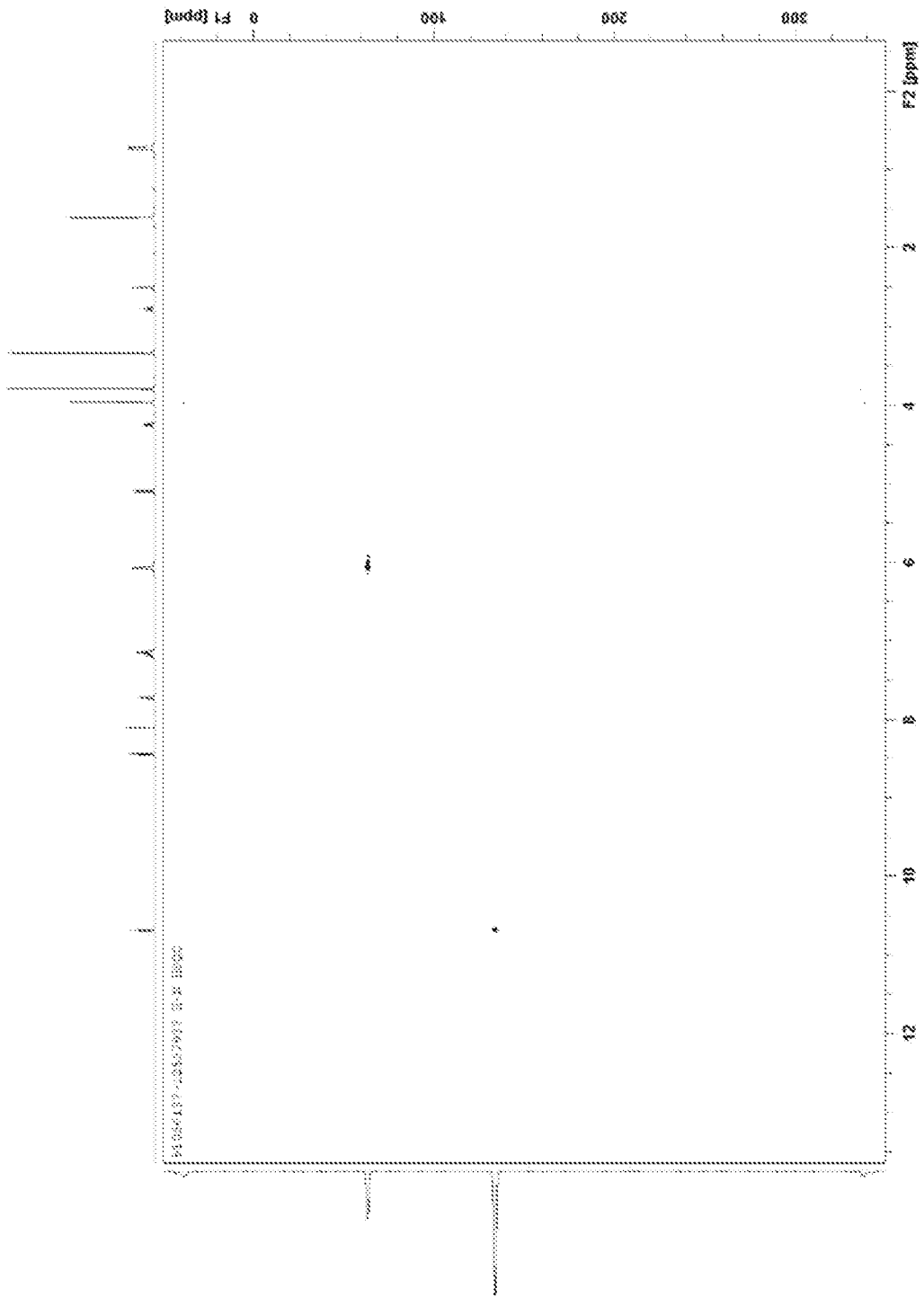


图 1

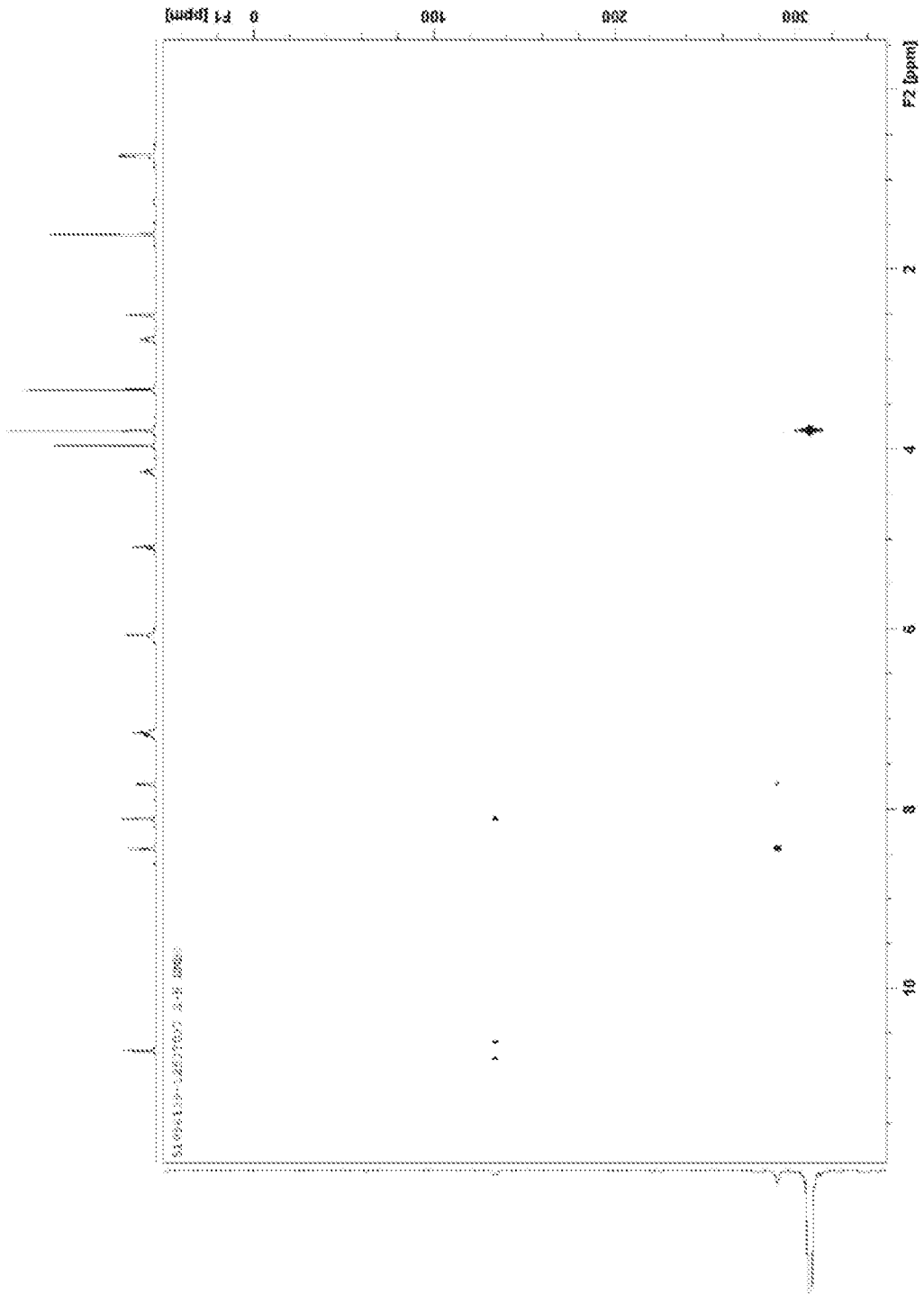


图 2

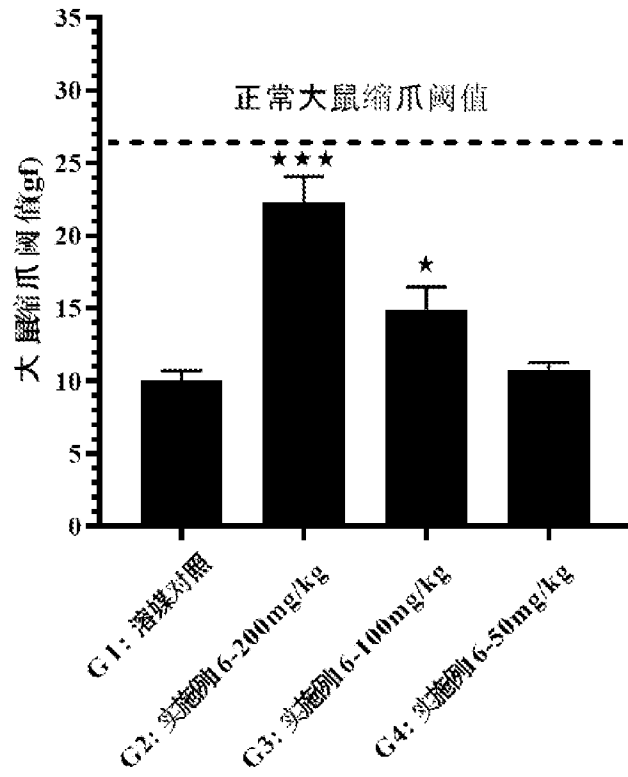


图 3

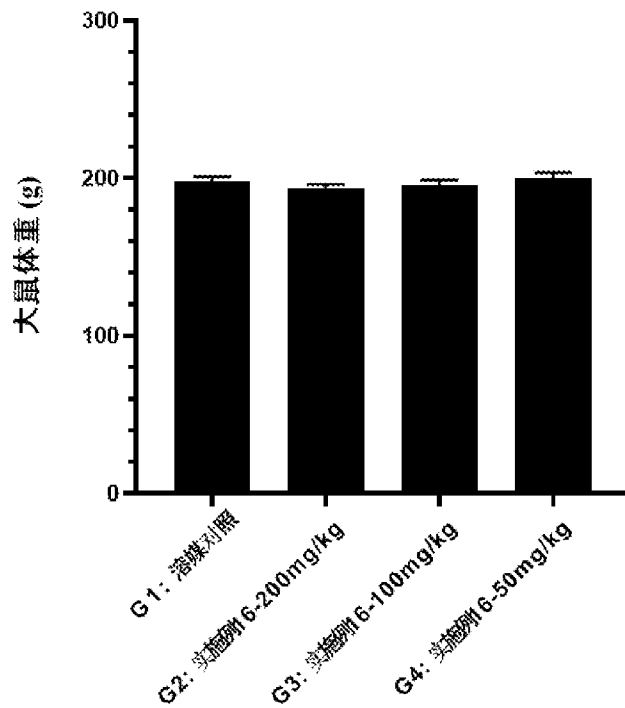


图 4

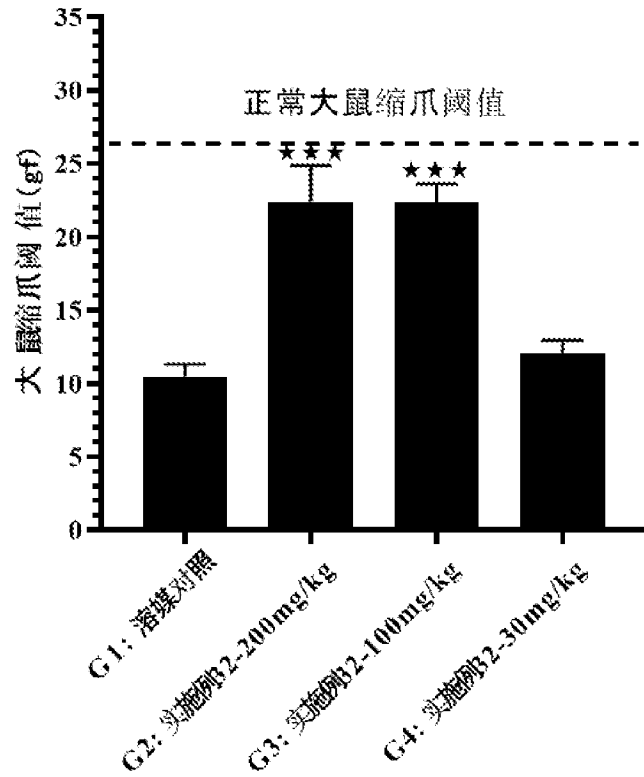


图 5

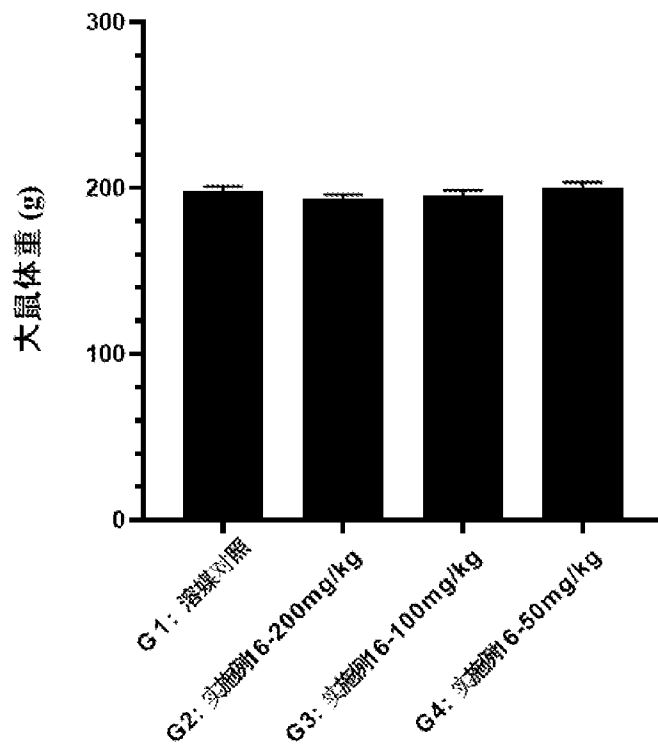


图 6

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2023/114740**

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 405/12(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 407/14(2006.01)i; A61K 31/443(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT, VEN, STN(Registry, Caplus), CNKI, 万方, WANFANG: 钠通道, 疼痛, sodium channel, Nav1.8, pain, structural formula search		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2022256702 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS, INC.) 08 December 2022 (2022-12-08) claims 1, 23, and 26, and description, paragraphs 176-177, tables A, and embodiment 1	1-24
PX	WO 2022256842 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS, INC.) 08 December 2022 (2022-12-08) claims 1, 21, and 24, and description, paragraphs 134-135, tables A, and embodiment 1	1-24
PX	WO 2022256679 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS, INC.) 08 December 2022 (2022-12-08) claims 1, 26, and 29, and description, paragraphs 182-183, tables A, and embodiment 1	1-24
PX	WO 2022256622 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS, INC.) 08 December 2022 (2022-12-08) claims 1, 23, and 26, and description, paragraphs 176-177, tables A, and embodiment 1	1-24
A	WO 2021113627 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS, INC.) 10 June 2021 (2021-06-10) entire document, in particular claim 1	1-24
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>06 December 2023</b>		Date of mailing of the international search report <b>07 December 2023</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088</b>		Authorized officer  Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2023/114740**

<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 111065383 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.) 24 April 2020 (2020-04-24) entire document	1-24
A	CN 113272293 A (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 17 August 2021 (2021-08-17) entire document	1-24

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2023/114740**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2022256702	A1	08 December 2022	None	
WO	2022256842	A1	08 December 2022	None	
WO	2022256679	A1	08 December 2022	None	
WO	2022256622	A1	08 December 2022	UY 39800 A AR 126073 A1 TW 202313593 A US 2023009251 A1	31 January 2023 06 September 2023 01 April 2023 12 January 2023
WO	2021113627	A1	10 June 2021	ECSP 22052564 A US 2023286961 A1 PE 20230300 A1 CL 2022001489 A1 CA 3164134 A1 AR 120680 A1 CR 20220316 A KR 20220124176 A JOP 20220130 A1 CO 2022008969 A2 DOP 2022000115 A IL 293592 A UY 38979 A US 2021198241 A1 MX 2022006865 A BR 112022010924 A2 EP 4069691 A1 TW 202128675 A JP 2023504546 A AU 2020397059 A1 CN 114945566 A	31 August 2022 14 September 2023 13 February 2023 03 March 2023 10 June 2021 09 March 2022 07 October 2022 13 September 2022 30 January 2023 09 September 2022 30 September 2022 01 August 2022 30 July 2021 01 July 2021 11 July 2022 06 September 2022 12 October 2022 01 August 2021 03 February 2023 21 July 2022 26 August 2022
CN	111065383	A	24 April 2020	KR 20200026987 A CO 2020000145 A2 UY 37806 A AU 2018300150 A1 CA 3069720 A1 DOP 2020000004 A JP 2020526561 A JP 7277431 B2 CL 2020000075 A1 PE 20201164 A1 CR 20200064 A SG 11202000230 VA WO 2019014352 A1 TN 2020000001 A1 JOP 20200001 A1 PH 12020500066 A1 BR 112020000553 A2 EP 3651752 A1 IL 271948 A MA 49566 A TW 201920081 A	11 March 2020 17 January 2020 31 January 2020 30 January 2020 17 January 2019 15 July 2020 31 August 2020 19 May 2023 31 July 2020 28 October 2020 03 August 2020 27 February 2020 17 January 2019 04 October 2021 30 October 2022 28 September 2020 21 July 2020 20 May 2020 27 February 2020 20 May 2020 01 June 2019

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2023/114740**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				US	2023286907	A1	14 September 2023
				ECSP	20003147	A	28 February 2020
				US	2019016671	A1	17 January 2019
				US	10647661	B2	12 May 2020
				US	2021094906	A1	01 April 2021
				US	11603351	B2	14 March 2023
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
CN	113272293	A	17 August 2021	AU	2022287562	A1	02 February 2023
				ZA	202102628	B	25 October 2023
				AR	116939	A1	30 June 2021
				JP	2022506146	A	17 January 2022
				JP	7288051	B2	06 June 2023
				JOP	20210097	A1	30 January 2023
				WO	2020092667	A1	07 May 2020
				WO	2020092667	A8	20 May 2021
				KR	20210086687	A	08 July 2021
				MX	2021005154	A	15 July 2021
				EA	202191177	A1	28 July 2021
				BR	112021008524	A2	03 August 2021
				BR	112021008524	A8	07 February 2023
				CR	20210209	A	20 May 2021
				MA	54076	A	09 February 2022
				PE	20211693	A1	01 September 2021
				US	2020140411	A1	07 May 2020
				US	11377438	B2	05 July 2022
				CA	3117927	A1	07 May 2020
				US	2021387966	A1	16 December 2021
				DOP	2021000082	A	22 July 2021
				CO	2021005553	A2	30 July 2021
				TW	202031643	A	01 September 2020
				TWI	784207	B	21 November 2022
				SG	11202104326	TA	28 May 2021
				AU	2019372057	A1	27 May 2021
				ECSP	21030066	A	31 May 2021
				MY	197128	A	26 May 2023
				NI	202100029	A	13 August 2021
				US	2022289710	A1	15 September 2022
				EP	3873893	A1	08 September 2021
				IL	282468	A	31 May 2021
				CL	2021001078	A1	29 October 2021
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 405/12(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 407/14(2006.01)i; A61K 31/443(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																										
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC: C07D A61K A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNXTX, VEN, STN(Registry, Caplus), CNKI, 万方: 钠通道, 疼痛, sodium channel, Nav1.8, pain, 结构性检索</p>																										
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2022256702 A1 (VERTEX PHARMA) 2022年12月8日 (2022 - 12 - 08) 权利要求1、23、26、说明书第176-177段、表A和实施例1</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2022256842 A1 (VERTEX PHARMA) 2022年12月8日 (2022 - 12 - 08) 权利要求1、21、24、说明书第134-135段、表A和实施例1</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2022256679 A1 (VERTEX PHARMA) 2022年12月8日 (2022 - 12 - 08) 权利要求1、26、29、说明书第182-183段、表A和实施例1</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2022256622 A1 (VERTEX PHARMA) 2022年12月8日 (2022 - 12 - 08) 权利要求1、23、26、说明书第176-177段、表A和实施例1</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2021113627 A1 (VERTEX PHARMA) 2021年6月10日 (2021 - 06 - 10) 全文, 特别是权利要求1</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 111065383 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2020年4月24日 (2020 - 04 - 24) 全文</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 113272293 A (默沙东公司) 2021年8月17日 (2021 - 08 - 17) 全文</td> <td>1-24</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型:          “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件          “D” 申请人在国际申请中引证的文件          “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利          “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)          “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件          “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件          “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件          “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性          “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性          “&amp;” 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	WO 2022256702 A1 (VERTEX PHARMA) 2022年12月8日 (2022 - 12 - 08) 权利要求1、23、26、说明书第176-177段、表A和实施例1	1-24	PX	WO 2022256842 A1 (VERTEX PHARMA) 2022年12月8日 (2022 - 12 - 08) 权利要求1、21、24、说明书第134-135段、表A和实施例1	1-24	PX	WO 2022256679 A1 (VERTEX PHARMA) 2022年12月8日 (2022 - 12 - 08) 权利要求1、26、29、说明书第182-183段、表A和实施例1	1-24	PX	WO 2022256622 A1 (VERTEX PHARMA) 2022年12月8日 (2022 - 12 - 08) 权利要求1、23、26、说明书第176-177段、表A和实施例1	1-24	A	WO 2021113627 A1 (VERTEX PHARMA) 2021年6月10日 (2021 - 06 - 10) 全文, 特别是权利要求1	1-24	A	CN 111065383 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2020年4月24日 (2020 - 04 - 24) 全文	1-24	A	CN 113272293 A (默沙东公司) 2021年8月17日 (2021 - 08 - 17) 全文	1-24
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																								
PX	WO 2022256702 A1 (VERTEX PHARMA) 2022年12月8日 (2022 - 12 - 08) 权利要求1、23、26、说明书第176-177段、表A和实施例1	1-24																								
PX	WO 2022256842 A1 (VERTEX PHARMA) 2022年12月8日 (2022 - 12 - 08) 权利要求1、21、24、说明书第134-135段、表A和实施例1	1-24																								
PX	WO 2022256679 A1 (VERTEX PHARMA) 2022年12月8日 (2022 - 12 - 08) 权利要求1、26、29、说明书第182-183段、表A和实施例1	1-24																								
PX	WO 2022256622 A1 (VERTEX PHARMA) 2022年12月8日 (2022 - 12 - 08) 权利要求1、23、26、说明书第176-177段、表A和实施例1	1-24																								
A	WO 2021113627 A1 (VERTEX PHARMA) 2021年6月10日 (2021 - 06 - 10) 全文, 特别是权利要求1	1-24																								
A	CN 111065383 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2020年4月24日 (2020 - 04 - 24) 全文	1-24																								
A	CN 113272293 A (默沙东公司) 2021年8月17日 (2021 - 08 - 17) 全文	1-24																								
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2023年12月6日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2023年12月7日</p>																									
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p>	<p>授权官员</p> <p>占跃晨</p> <p>电话号码 (+86) 010-62086307</p>																									

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/114740

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2022256702	A1	2022年12月8日	无			
WO	2022256842	A1	2022年12月8日	无			
WO	2022256679	A1	2022年12月8日	无			
WO	2022256622	A1	2022年12月8日	UY	39800	A	2023年1月31日
				AR	126073	A1	2023年9月6日
				TW	202313593	A	2023年4月1日
				US	2023009251	A1	2023年1月12日
WO	2021113627	A1	2021年6月10日	ECSP	22052564	A	2022年8月31日
				US	2023286961	A1	2023年9月14日
				PE	20230300	A1	2023年2月13日
				CL	2022001489	A1	2023年3月3日
				CA	3164134	A1	2021年6月10日
				AR	120680	A1	2022年3月9日
				CR	20220316	A	2022年10月7日
				KR	20220124176	A	2022年9月13日
				JOP	20220130	A1	2023年1月30日
				CO	2022008969	A2	2022年9月9日
				DOP	2022000115	A	2022年9月30日
				IL	293592	A	2022年8月1日
				UY	38979	A	2021年7月30日
				US	2021198241	A1	2021年7月1日
				MX	2022006865	A	2022年7月11日
				BR	112022010924	A2	2022年9月6日
				EP	4069691	A1	2022年10月12日
				TW	202128675	A	2021年8月1日
				JP	2023504546	A	2023年2月3日
				AU	2020397059	A1	2022年7月21日
				CN	114945566	A	2022年8月26日
CN	111065383	A	2020年4月24日	KR	20200026987	A	2020年3月11日
				CO	2020000145	A2	2020年1月17日
				UY	37806	A	2020年1月31日
				AU	2018300150	A1	2020年1月30日
				CA	3069720	A1	2019年1月17日
				DOP	2020000004	A	2020年7月15日
				JP	2020526561	A	2020年8月31日
				JP	7277431	B2	2023年5月19日
				CL	2020000075	A1	2020年7月31日
				PE	20201164	A1	2020年10月28日
				CR	20200064	A	2020年8月3日
				SG	11202000230	VA	2020年2月27日
				WO	2019014352	A1	2019年1月17日
				TN	2020000001	A1	2021年10月4日
				JOP	20200001	A1	2022年10月30日
				PH	12020500066	A1	2020年9月28日
				BR	112020000553	A2	2020年7月21日
				EP	3651752	A1	2020年5月20日
				IL	271948	A	2020年2月27日
				MA	49566	A	2020年5月20日
				TW	201920081	A	2019年6月1日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/114740

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				US	2023286907	A1	2023年9月14日
				ECSP	20003147	A	2020年2月28日
				US	2019016671	A1	2019年1月17日
				US	10647661	B2	2020年5月12日
				US	2021094906	A1	2021年4月1日
				US	11603351	B2	2023年3月14日
CN	113272293	A	2021年8月17日	AU	2022287562	A1	2023年2月2日
				ZA	202102628	B	2023年10月25日
				AR	116939	A1	2021年6月30日
				JP	2022506146	A	2022年1月17日
				JP	7288051	B2	2023年6月6日
				JOP	20210097	A1	2023年1月30日
				WO	2020092667	A1	2020年5月7日
				WO	2020092667	A8	2021年5月20日
				KR	20210086687	A	2021年7月8日
				MX	2021005154	A	2021年7月15日
				EA	202191177	A1	2021年7月28日
				BR	112021008524	A2	2021年8月3日
				BR	112021008524	A8	2023年2月7日
				CR	20210209	A	2021年5月20日
				MA	54076	A	2022年2月9日
				PE	20211693	A1	2021年9月1日
				US	2020140411	A1	2020年5月7日
				US	11377438	B2	2022年7月5日
				CA	3117927	A1	2020年5月7日
				US	2021387966	A1	2021年12月16日
				DOP	2021000082	A	2021年7月22日
				CO	2021005553	A2	2021年7月30日
				TW	202031643	A	2020年9月1日
				TWI	784207	B	2022年11月21日
				SG	11202104326	TA	2021年5月28日
				AU	2019372057	A1	2021年5月27日
				ECSP	21030066	A	2021年5月31日
				MY	197128	A	2023年5月26日
				NI	202100029	A	2021年8月13日
				US	2022289710	A1	2022年9月15日
				EP	3873893	A1	2021年9月8日
				IL	282468	A	2021年5月31日
				CL	2021001078	A1	2021年10月29日