

一类 5-HT_{2A} 受体激动剂及其制备方法和应用

技术领域

本发明涉及一类作为 5-羟色胺 2A(5-HT_{2A})受体激动剂的化合物及其制备方法，及其在与 5-HT_{2A} 受体相关疾病领域的研究。

背景技术

抑郁症是各种原因引起的以显著而持久的心境低落为主要临床特征的一类精神障碍，也是一种最常见的与自杀有关的精神疾病。世界卫生组织数据表明：2015 年全球抑郁症患者超过 3.2 亿人。中国抑郁症的时点发病率为 3.02%，目前已经有超过 4000 万抑郁患者。

5-羟色胺受体，也称血清素受体或 5-HT 受体，是一群于中枢神经系统中央处和末梢神经系统周边出现的 G 蛋白偶联受体及配体门控离子通道，它们同时调节兴奋性和抑制性神经传导物质的传递。

5-HT_{2A} 受体，属于 5-HT 受体家族，在整个中枢神经系统(CNS)中广泛表达，它在大多数血清素能终端丰富区域附近表达，包括新皮层(主要是前额叶、顶叶和躯体感觉皮层)和嗅结节。

已知 5-HT_{2A} 受体主要与 Gαq 信号转导通路偶联。在用激动剂刺激受体后，Gαq 和 β-γ 亚基解离以启动下游效应通路。Gαq 刺激磷脂酶 C(PLC)活性，随后促进甘油二酯(DAG)和肌醇三磷酸(IP3)的释放，进而刺激蛋白激酶 C(PKC)活性和 Ca²⁺释放。

除了经典的 G 蛋白信号传递途径，目前 GPCR 公认的信号传导途径还有 β-arrestin 依赖性的信号传导途径。在 GPCR 活化后，称为 G 蛋白偶联受体激酶(GRK)的蛋白激酶家族将 G 蛋白释放后的胞内结构域磷酸化。磷酸化的 GPCR 将募集 β-arrestin 蛋白，其介导 GPCR 信号传导的脱敏和 GPCR 的内吞，并因此用于“关闭”信号传导，导致 G 蛋白依赖性 GPCR 信号传导的负反馈。

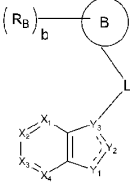
目前处于临床三期的赛洛西滨(psilocybin)，具有快速、可观、持久的抗抑郁效果。但是赛洛西滨具有强烈的致幻作用。

因此开发新的具有抗抑郁且无致幻作用的 5-HT_{2A} 受体激动剂迫切需要，特别是小分子 5-HT_{2A} 受体部分激动剂。

发明内容

本发明提供一种具有 5-HT_{2A} 受体激动活性的化合物，及含有该化合物的用于治疗中枢神经系统疾病的药物组合物，并进一步提供中枢神经系统疾病的治疗用途。

本发明的第一方面，提供了一种如下式(I)所示的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物：



(I)

其中，

==表示为单键或双键，有且只有一个为双键；

X₁ 选自 N、CR_{X1}；X₂ 选自 N、CR_{X2}；X₃ 选自 N、CR_{X3}；X₄ 选自 N、CR_{X4}；

且 X₁、X₂、X₃、X₄ 不同时为 N；

Y_1 选自 O、S、 NR_{Y11} 、 CR_{Y12}

Y_2 选自 N、 CR_{Y22} ;

Y_3 选自 N、C;

且 Y_3 为 N 时, Y_3 与 Y_2 之间为单键; Y_3 为 C 时, Y_3 与 Y_2 之间为双键;

R_{X1} 选自氢、氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团: C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 氧杂烷基、C₁₋₄ 硫杂烷基; 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代;

R_{X2} 选自氢、氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团: C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 氧杂烷基、C₁₋₄ 硫杂烷基; 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代;

R_{X3} 选自氢、氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团: C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 氧杂烷基、C₁₋₄ 硫杂烷基; 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代;

R_{X4} 选自氢、氘、卤素、或任选取代的 C₁₋₄ 烷基; 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代;

R_{Y11} 选自氢、氘、任选取代的 C₁₋₃ 烷基, 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代;

R_{Y12} 选自氢、氘、任选取代的 C₁₋₃ 烷基, 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代;

R_{Y22} 选自氢、氘、卤素、任选取代的 C₁₋₃ 烷基, 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代;

L 为 -Z-L'、-L'-Z、-L'-Z-L'-;

L' 选自任选取代的以下基团: -C₁₋₄ 亚烷基、-C₁₋₄ 氧杂亚烷基、-C₁₋₄ 硫杂亚烷基、-C₁₋₄ 氮杂亚烷基, 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 卤代烷氧基的取代基所取代;

Z 为任选被 a 个 R_A 取代的: 4-12 元杂环基、4-12 元杂环烯基; 其中每个 R_A 独立地选自氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 卤代烷氧基的取代基所取代;

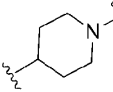
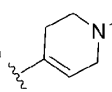
环 B 为 C₆₋₁₄ 芳基, 5-16 元杂环基、5-16 元杂芳基;

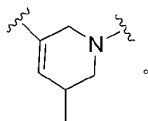
每个 R_B 独立地选自氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、氧代基、任选取代的以下基团: C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 氧杂烷基、C₁₋₄ 硫杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基, 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基的取代基所取代;

a 选自 0, 1, 2, 3;

b 选自 0, 1, 2, 3, 4;

除非另有说明, 上述杂环基、杂芳基中的杂原子独立地选自 O、N 或 S, 杂原子数量为 1 个、2 个、3 个或 4 个;

条件是, 其中 Z 不为  或 ; 当 Y_1 为 NH, X_4 为 N 时, L 不为



在本发明的一个优选实施方案中， X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 均不为N；

在本发明的一个优选实施方案中， X_1 为N， X_2 为 CR_{X2} ， X_3 为 CR_{X3} ， X_4 为 CR_{X4} ；

在本发明的一个优选实施方案中， X_2 为N， X_1 为 CR_{X1} ， X_3 为 CR_{X3} ， X_4 为 CR_{X4} ；

在本发明的一个优选实施方案中， X_3 为N， X_1 为 CR_{X1} ， X_2 为 CR_{X2} ， X_4 为 CR_{X4} ；

在本发明的一个优选实施方案中， X_4 为N， X_1 为 CR_{X1} ， X_2 为 CR_{X2} ， X_3 为 CR_{X3} ；

在本发明的一个优选实施方案中， X_2 、 X_4 为N， X_1 为 CR_{X1} ， X_3 为 CR_{X3} ；

在本发明的一个优选实施方案中， X_1 、 X_3 为N， X_2 为 CR_{X2} ， X_4 为 CR_{X4} ；

在本发明的一个优选实施方案中， Y_1 为 CR_{Y12} ， Y_2 为 CR_{Y22} ， Y_3 为N；

在本发明的一个优选实施方案中， Y_1 为 NR_{Y11} ， Y_2 选自N或 CR_{Y22} ， Y_3 为C；

在本发明的一个优选实施方案中， Y_1 为 NR_{Y11} ， Y_2 选自 CR_{Y22} ， Y_3 为C；

在本发明的一个优选实施方案中， Y_1 为O， Y_2 为N， Y_3 为C；

在本发明的一个优选实施方案中， R_{X1} 选自氢、氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团：C₁₋₄氧杂烷基、C₁₋₄硫杂烷基；其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂的取代基所取代；

在本发明的一个优选实施方案中， R_{X1} 选自氢、氘、-F、-Cl、-Br、-OH、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团：甲氧基、乙氧基、甲硫基；其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂的取代基所取代；

在本发明的一个优选实施方案中， R_{X1} 选自氢、-F、-OH、-OCH₃。

在本发明的一个优选实施方案中， R_{X2} 选自氢、氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团：C₁₋₄氧杂烷基、C₁₋₄硫杂烷基；其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂的取代基所取代；

在本发明的一个优选实施方案中， R_{X2} 选自氢、氘、-F、-Cl、-Br、-OH、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团：甲氧基、乙氧基、甲硫基；其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂的取代基所取代；

在本发明的一个优选实施方案中， R_{X2} 选自氢、-F、-OCH₃；

在本发明的一个优选实施方案中， R_{X2} 选自氢。

在本发明的一个优选实施方案中， R_{X3} 选自氢、氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团：C₁₋₄氧杂烷基、C₁₋₄硫杂烷基；其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂的取代基所取代；

在本发明的一个优选实施方案中， R_{X3} 选自氢、氘、-F、-Cl、-Br、-OH、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团：甲氧基、乙氧基、甲硫基；其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂的取代基所取代；

在本发明的一个优选实施方案中， R_{X3} 选自氢、-F、-OCH₃；

在本发明的一个优选实施方案中， R_{X3} 选自氢。

在本发明的一个优选实施方案中， R_{X4} 选自氢、氘、卤素、或任选取代的以下基团：甲基、乙基；其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂的取代基所取代；

在本发明的一个优选实施方案中, R_{X4} 选自氢、氘、-F、-Cl、-Br;

在本发明的一个优选实施方案中, R_{X4} 选自氢。

在本发明的一个优选实施方案中, R_{Y11} 选自氢、氘、任选取代的以下基团: 甲基、乙基, 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代;

在本发明的一个优选实施方案中, R_{Y11} 选自氢、甲基;

在本发明的一个优选实施方案中, R_{Y11} 选自氢。

在本发明的一个优选实施方案中, R_{Y22} 选自氢、氘、-F、-Cl、-Br、任选取代的以下基团: 甲基、乙基, 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代;

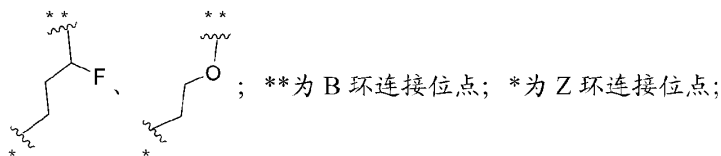
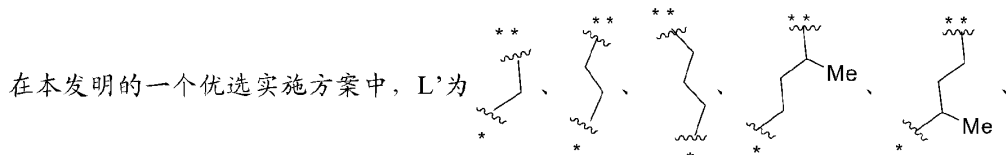
在本发明的一个优选实施方案中, R_{Y22} 选自氢、-Br、甲基;

在本发明的一个优选实施方案中, R_{Y22} 选自氢。

在本发明的一个优选实施方案中, L' 为任选取代的以下基团: -C₁₋₄ 亚烷基-, -C₁₋₄ 氧杂亚烷基-, 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基的取代基所取代;

在本发明的一个优选实施方案中, L' 为任选取代的以下基团: -C₁₋₃ 亚烷基-, -C₁₋₃ 氧杂亚烷基-, 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基的取代基所取代;

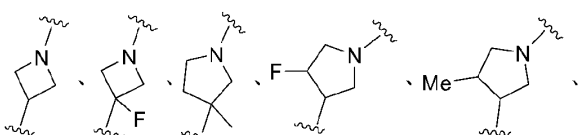
在本发明的一个优选实施方案中, L' 为任选取代的以下基团: -C₁₋₃ 亚烷基-, -C₁₋₃ 氧杂亚烷基-, 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、F、Cl、甲基、甲氧基、-CF₃ 的取代基所取代;

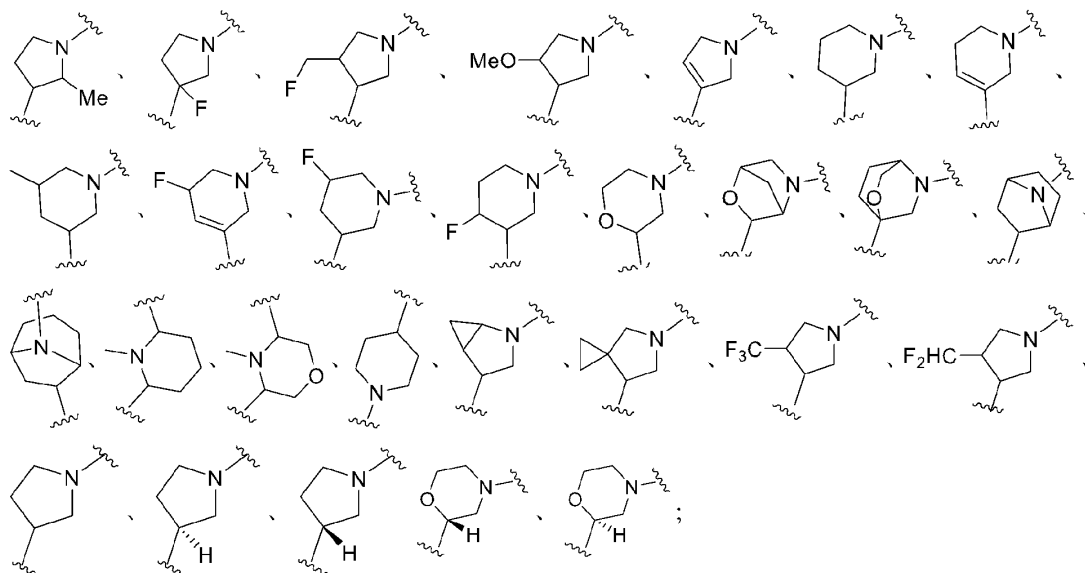


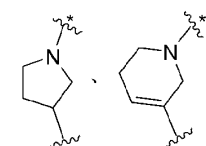
在本发明的一个优选实施方案中, Z 为任选被 a 个 R_A 取代的: 4-10 元杂环基、4-10 元杂环烯基; 其中 R_A 选自氘、卤素、-CN、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基;

在本发明的一个优选实施方案中, Z 为任选被 a 个 R_A 取代的: 4-10 元杂环基、4-10 元杂环烯基; 其中 R_A 选自氘、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基;

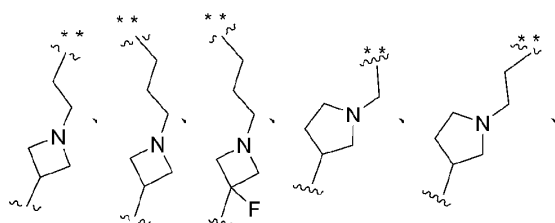
在本发明的一个优选实施方案中, Z 为任选被 a 个 R_A 取代的: 4-8 元杂环基、4-8 元杂环烯基; 其中 R_A 选自氘、F、Cl、甲基、乙基、甲氧基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃;

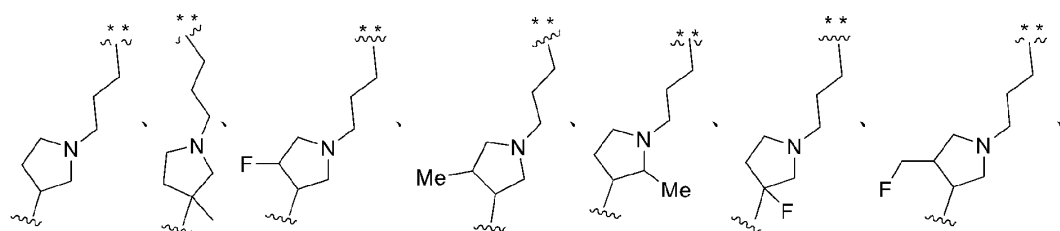
在本发明的一个优选实施方案中, Z为  ,

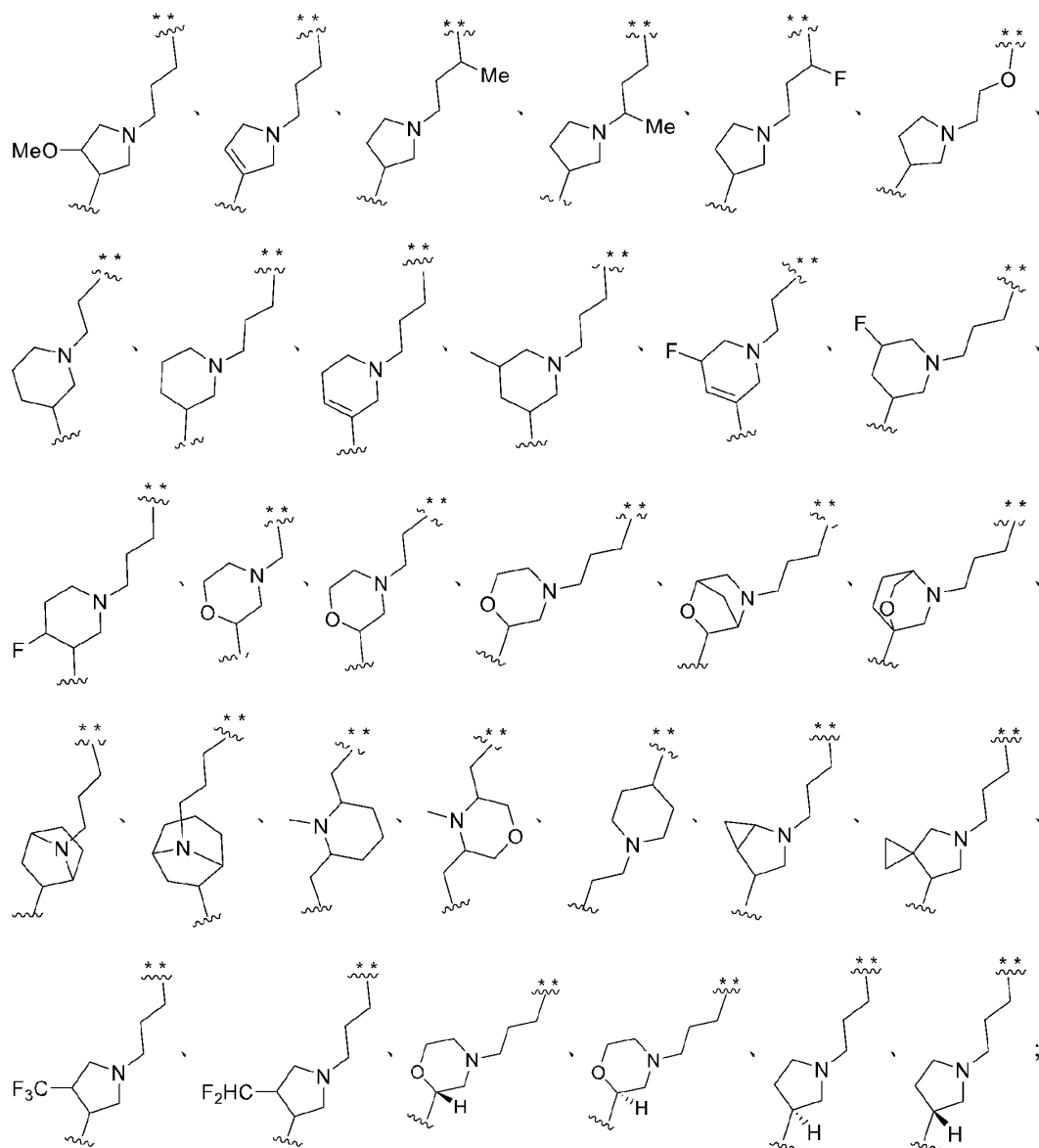


在本发明的一个优选实施方案中, Z为任选被 a 个 R_A 取代的:  ; *为与

L'端连接;

在本发明的一个优选实施方案中, L 为  ,





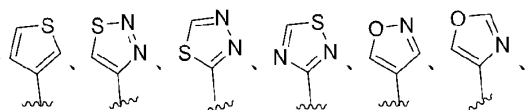
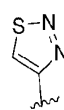
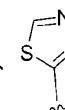
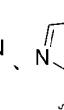
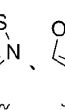
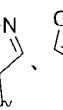
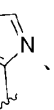
**为 B 环连接位点。

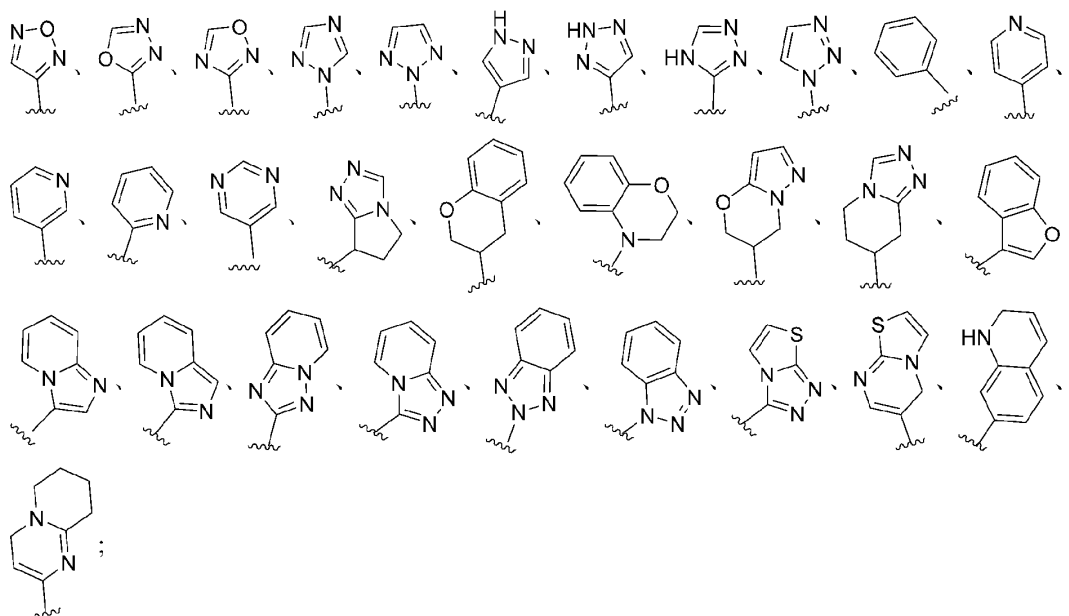
在本发明的一个优选实施方案中，环 B 为苯基、5-12 元杂环基、5-12 元杂芳基；

在本发明的一个优选实施方案中，环 B 为苯基、5-6 元单环杂芳基、8-12 元双环杂环基、8-12 元双环杂芳基；

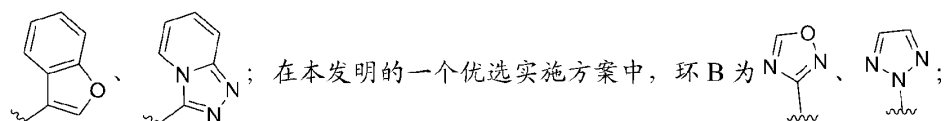
在本发明的一个优选实施方案中，环 B 为苯基、5-6 元单环杂芳基、8-10 元双环杂环基、8-10 元双环杂芳基；

在本发明的一个优选实施方案中，环 B 为苯基、5 元单环杂芳基；

在本发明的一个优选实施方案中，环 B 为 、、、、、、、



在本发明的一个优选实施方案中，环 B 为 ;



在本发明的一个优选实施方案中，每个 R_B 独立地选自氬、卤素、-OH、-CN、-NH₂、氧代基、任选取代的以下基团：C₁₋₄烷基、C₁₋₄氧杂烷基、C₁₋₄硫杂烷基、C₃₋₆环烷基，其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氬、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基的取代基所取代；

在本发明的一个优选实施方案中，每个 R_B 独立地选自氬、卤素、-CN、-NH₂、氧代基、任选取代的以下基团：C₁₋₃烷基、C₁₋₃氧杂烷基、C₃₋₆环烷基，其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氬、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基的取代基所取代；

在本发明的一个优选实施方案中，每个 R_B 独立地选自氬、F、Cl、Br、-CN、-NH₂、氧代基、任选取代的以下基团：甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基，其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氬、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基的取代基所取代；

在本发明的一个优选实施方案中，每个 R_B 独立地选自 F、CN、氧代基、甲基、环丙烷基、环丁烷基、甲氧基、三氟甲基、、、、。

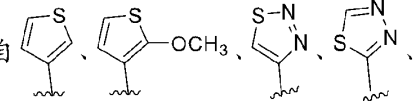
在本发明的一个优选实施方案中，b 选自 0、1、2、3；

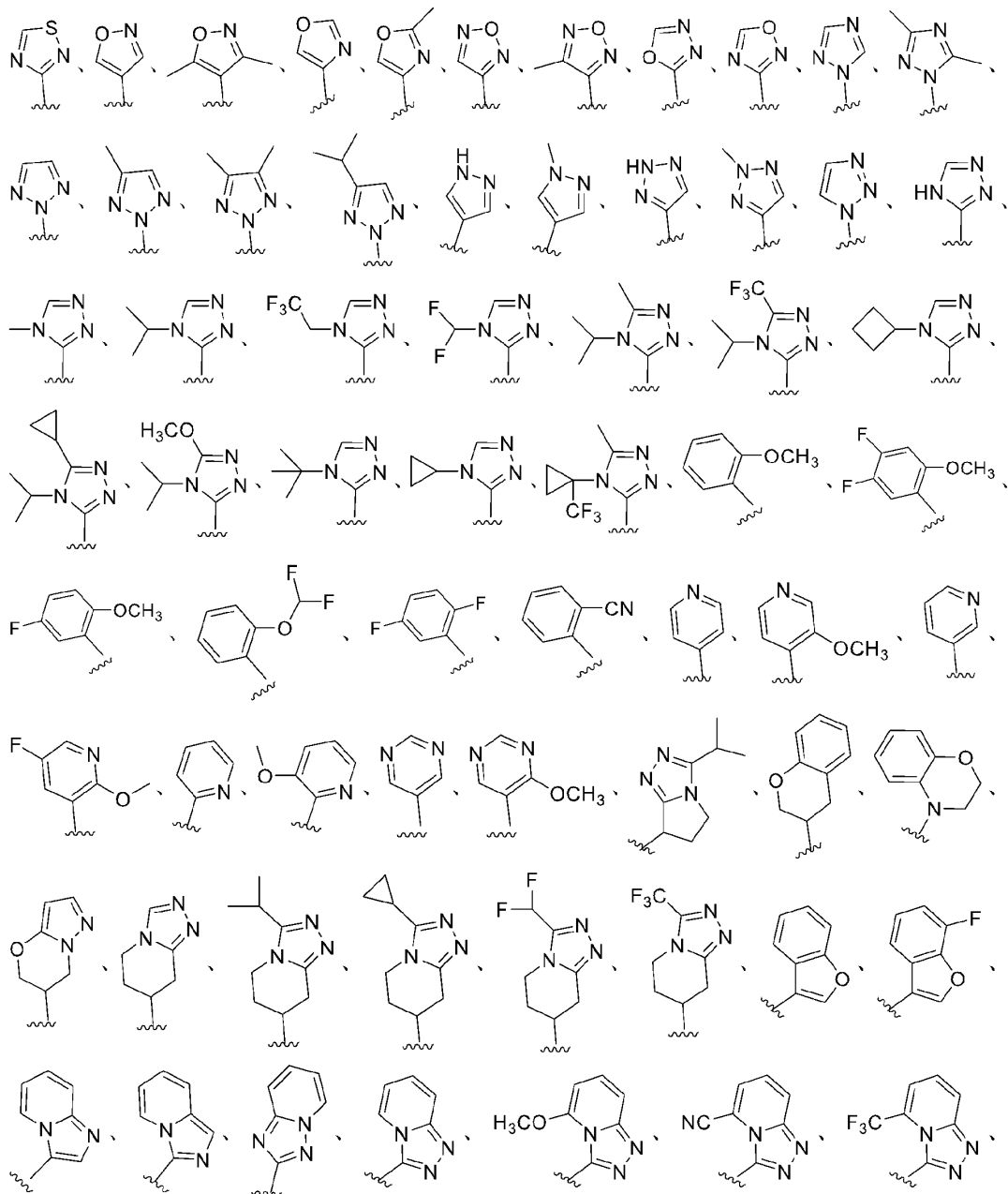
在本发明的一个优选实施方案中，b 选自 0、1、2；

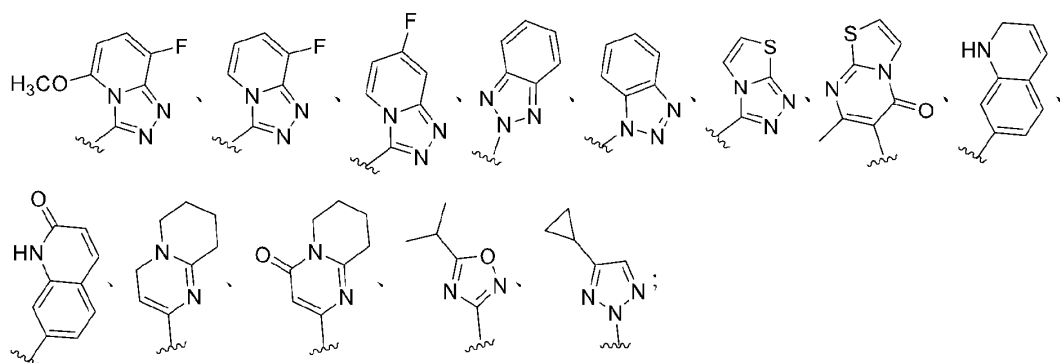
在本发明的一个优选实施方案中，a 选自 0、1、2；

在本发明的一个优选实施方案中，a 选自 0、1；

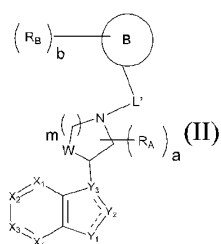
在本发明的一个优选实施方案中，a 选自 0；

在本发明的一个优选实施方案中， $(R_B)_b$ 选自  选自





本发明还提供了一种如下式(II)所示的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物：



其中， X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 L' 、环B、 R_B 、 R_A 、a、b如式(I)化合物所述；
W为-CH₂-、-O-、-S-、-N-；

每个 R_A 独立地选自氘、卤素、-OH、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代；

m选自0、1、2、3。

在本发明的一个优选实施方案中，W为-CH₂-、-O-、-S-；

在本发明的一个优选实施方案中，W为-CH₂-、-O-；

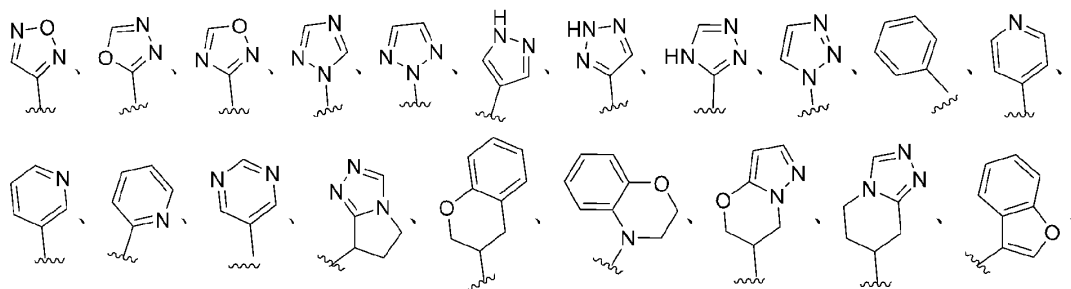
在本发明的一个优选实施方案中，W为-CH₂-。

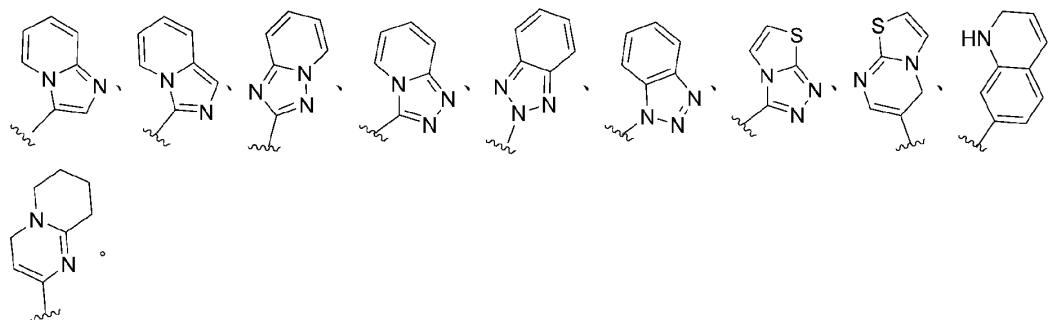
在本发明的一个优选实施方案中，每个 R_A 独立地选自氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氧杂烷基；

在本发明的一个优选实施方案中，每个 R_A 独立地选自氘、卤素、C₁₋₃ 烷基；

在本发明的一个优选实施方案中，每个 R_A 独立地选自F、甲基。

在本发明的一个优选实施方案中，环B为





在本发明的一个优选实施方案中, m 选自 0;

在本发明的一个优选实施方案中, m 选自 3;

在本发明的一个优选实施方案中, m 选自 2;

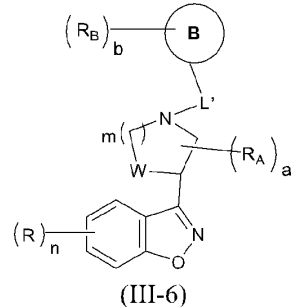
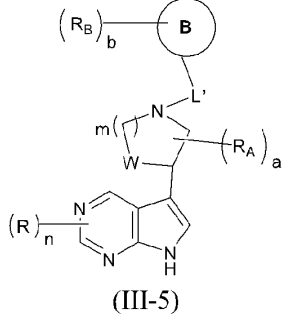
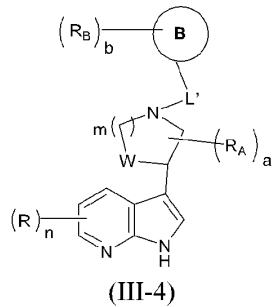
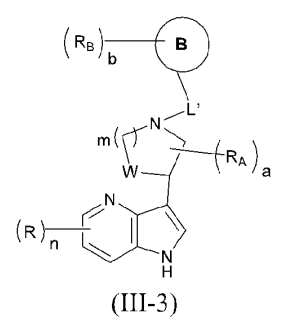
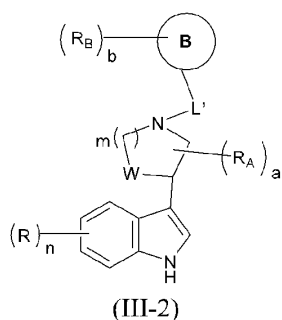
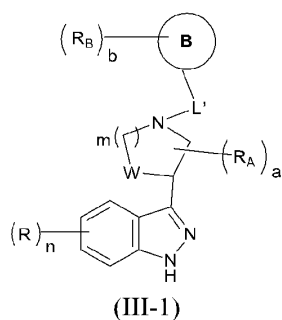
在本发明的一个优选实施方案中, m 选自 1.

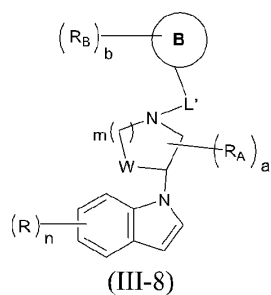
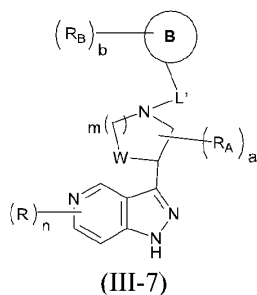
在本发明的一个优选实施方案中, a 选自 0, 1, 2;

在本发明的一个优选实施方案中, a 选自 0;

在本发明的一个优选实施方案中, a 选自 1.

本发明还提供了一种如下式(III-1)至(III-8)所示的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物:





其中, L' 、环 B、 R_B 、 b 、W、 R_A 、 a 、 m 如式(I)、(II)化合物所述;

R 选自氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团: C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 氧杂烷基、C₁₋₄ 硫杂烷基; 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代;

n 为 0、1、2、3。

在本发明的一个优选实施方案中, W 为 -CH₂-, m 为 1;

在本发明的一个优选实施方案中, R 选自氘、-OH、F、Cl、Br、甲基、甲氧基;

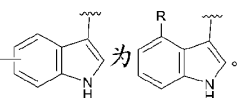
在本发明的一个优选实施方案中, R 选自 F;

在本发明的一个优选实施方案中, R 选自 -OH;

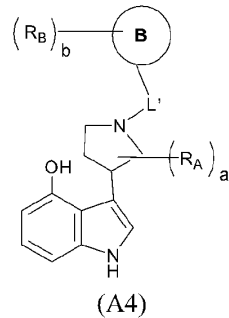
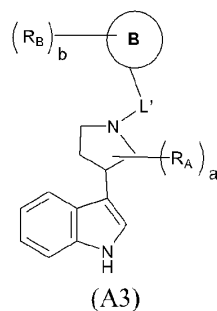
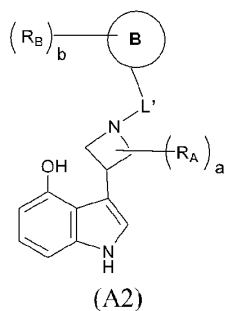
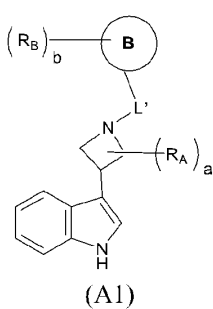
在本发明的一个优选实施方案中, n 为 0、1、2;

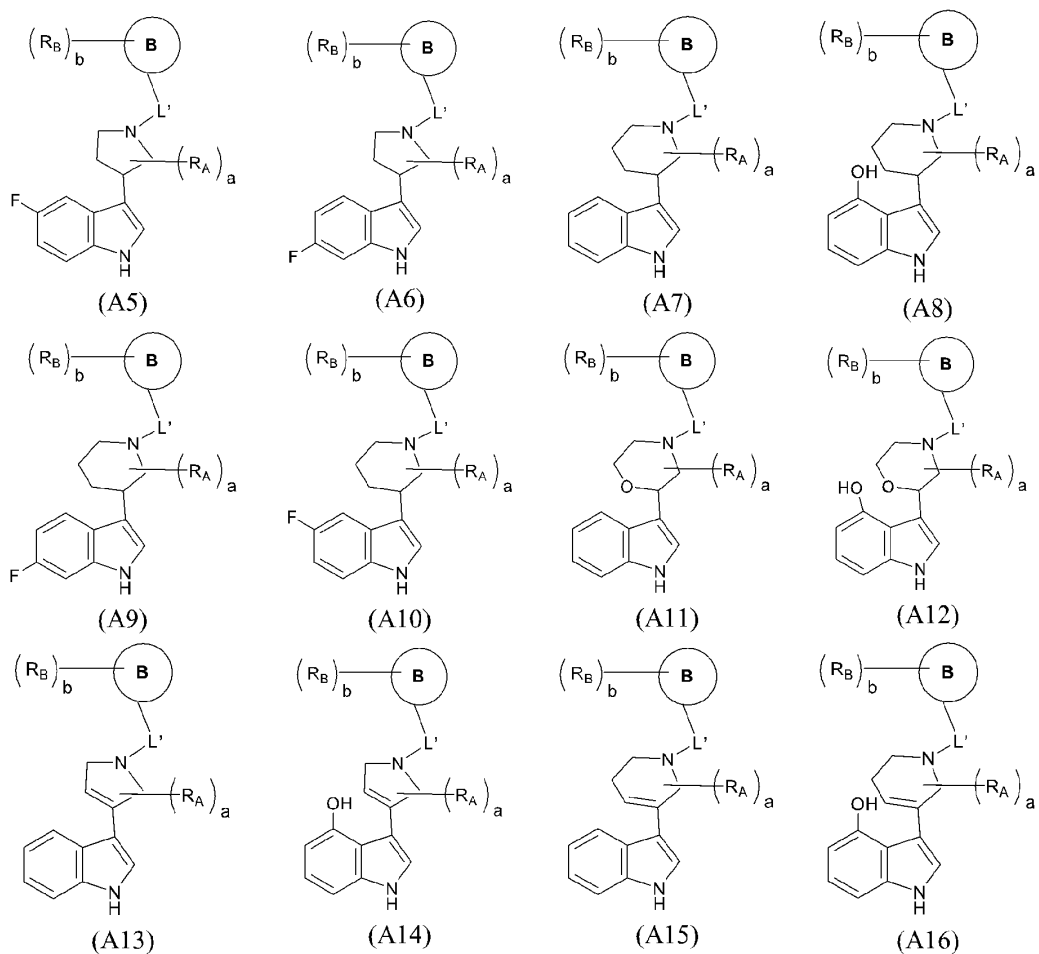
在本发明的一个优选实施方案中, n 为 0;

在本发明的一个优选实施方案中, n 为 1;

在本发明的一个优选实施方案中, 式(III-2)中 $(R)_n$ 为 .

本发明还提供了如下式(A1)至(A16)所示的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物:

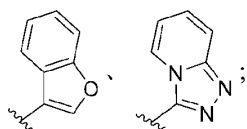




其中, L' 、环 B、 R_B 、 b 、 R_A 、 a 如式(I)、(II)、(III-1)至(III-8)化合物所述;

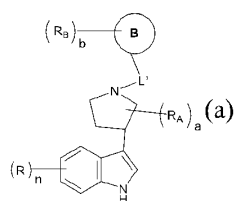
在本发明的一个优选实施方案中, 环 B 为苯基、5 元单环杂芳基;

在本发明的一个优选实施方案中, 环 B 为 ,



在本发明的一个优选实施方案中, L' 为 ; **为 B 环连接位点; *为 Z 环连接位点。

本发明还提供了一种如下式(a)所示的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物:



其中, R、L'、环 B、R_A、R_B、n、a、b 如式(I)、(II)、(III-2)化合物所述;

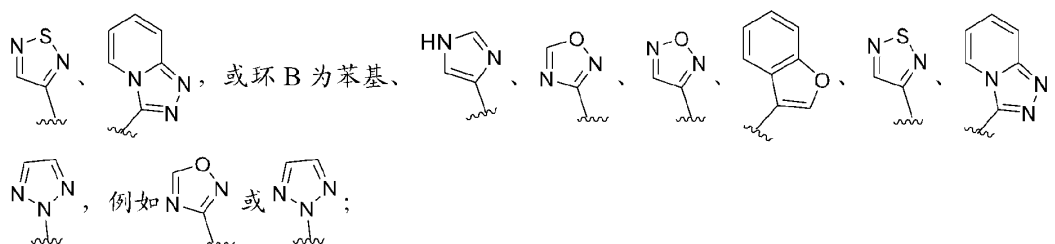
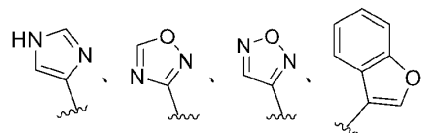
本发明的一个优选实施方案中, R 选自 -OH、甲氧基;

在本发明的一个优选实施方案中, L' 选自任选取代的以下基团: -C₃₋₄ 亚烷基-, 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 卤代烷氧基的取代基所取代;

在本发明的一个优选实施方案中, L' 选自任选取代的以下基团: -亚丙基-;

在本发明的一个优选实施方案中, 环 B 为 C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基;

在本发明的一个优选实施方案中, 环 B 为苯基、



在本发明的一个优选实施方案中, 每个 R_A 独立地选自氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基;

在本发明的一个优选实施方案中, 每个 R_A 独立地选自氘、F、Cl、-OH、CN、-NH₂、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基;

在本发明的一个优选实施方案中, 每个 R_B 独立地选自氘、任选取代的以下基团: C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 氧杂烷基、C₁₋₄ 硫杂烷基、C₃₋₆ 环烷基, 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、-OH、-NH₂、C₁₋₄ 烷基的取代基所取代;

在本发明的一个优选实施方案中, 每个 R_B 独立地选自甲基、甲氧基;

本发明的一个优选实施方案中, n 为 0;

在本发明的一个优选实施方案中, n 为 1;

在本发明的一个优选实施方案中, a 选自 0、1;

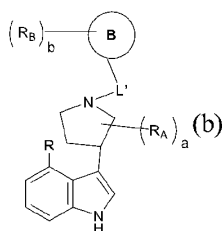
在本发明的一个优选实施方案中, a 选自 0;

本发明的一个优选实施方案中, b 选自 0、1、2;

在本发明的一个优选实施方案中, b 选自 0;

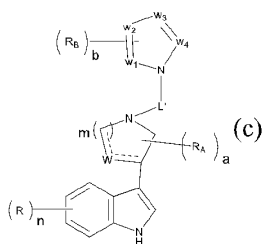
在本发明的一个优选实施方案中, b 选自 1。

本发明还提供了一种如下式(b)所示的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物:



其中, R、L'、环 B、 R_A 、 R_B 、a、b 如式(a)化合物所述。

本发明还提供了一种如下式(c)所示的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物:



其中, R、L'、 R_A 、 R_B 、m、n、a、b 如式(I)、(II)、(III-2)化合物所述;

W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 分别独立地选自 CH、N;

W 为 -CH、-CH₂-、-O-、-S-;

==表示单键或双键, 但不同时为双键; 当 == 为双键时, W 为 -CH-;

在本发明的一个优选实施方案中, R 选自氘、F、Cl、-OH、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团: C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氧杂烷基、C₁₋₃ 硫杂烷基; 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代;

在本发明的一个优选实施方案中, R 选自 F、-OH;

在本发明的一个优选实施方案中, L' 选自任选取代的以下基团: -亚丙基-, 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代;

在本发明的一个优选实施方案中, L' 选自: -亚丙基-;

在本发明的一个优选实施方案中, 每个 R_B 独立地选自氘、任选取代的以下基团: C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氧杂烷基、C₁₋₃ 硫杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基, 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基的取代基所取代;

在本发明的一个优选实施方案中, 每个 R_B 独立地选自甲基、异丙基、环丙基;

在本发明的一个优选实施方案中, w_1 、 w_2 、 w_3 、 w_4 选自 N;

在本发明的一个优选实施方案中, w_1 、 w_4 选自 N, w_2 、 w_3 选自 CH;

在本发明的一个优选实施方案中, w_1 、 w_3 选自 N, w_2 、 w_4 选自 CH;

在本发明的一个优选实施方案中, n 为 0、1、2;

在本发明的一个优选实施方案中, n 为 0;

在本发明的一个优选实施方案中, n 为 1;

在本发明的一个优选实施方案中, a 选自 0、1;

在本发明的一个优选实施方案中, a 选自 1;

在本发明的一个优选实施方案中, b 选自 0、1;

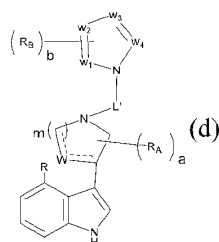
在本发明的一个优选实施方案中, b 选自 1;

在本发明的一个优选实施方案中, $\equiv$ 均为单键, W 为 $-\text{CH}_2-$;

在本发明的一个优选实施方案中, m 为 1;

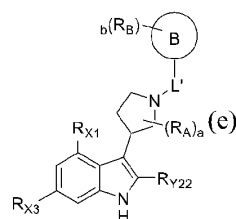
在本发明的一个优选实施方案中, m 为 2。

本发明还提供了一种如下式(d)所示的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物:



其中, R、 L' 、环 B、 R_A 、 R_B 、a、b 如式(c)化合物所述。

本发明还提供了一种如下式(e)所示的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物:



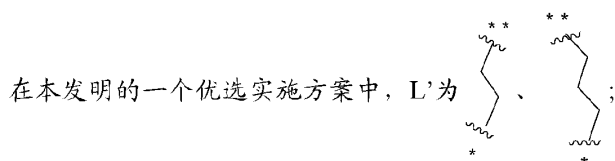
其中, R_{X1} 、 R_{X3} 、 R_{Y22} 、 L' 、环 B、 R_A 、 R_B 、a、b 如式(I)、(II)、(III-2)化合物所述;

在本发明的一个优选实施方案中, R_{X1} 选自氢、-F、-OH、 $-\text{OCH}_3$;

在本发明的一个优选实施方案中, R_{X1} 选自 -OH;

在本发明的一个优选实施方案中, R_{X3} 选自氢、-F、 $-\text{OCH}_3$;

在本发明的一个优选实施方案中, R_{Y22} 选自氢、-Br、甲基;



在本发明的一个优选实施方案中, 环 B 为 C_{6-10} 芳基、5 元含氮杂芳基或 9 元杂芳基;

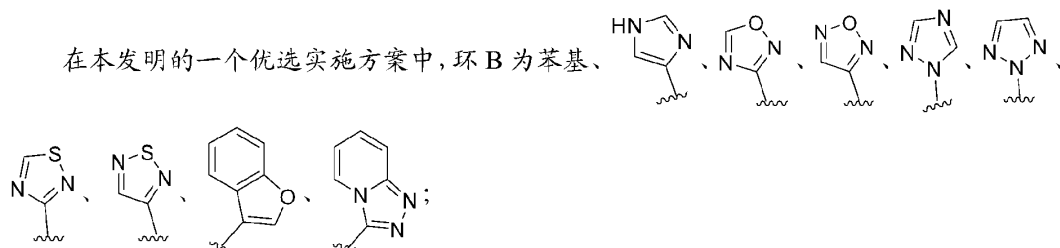
在本发明的一个优选实施方案中, 环 B 为苯基、5 元含氮杂芳基或 9 元杂芳基; 所述 5 元含氮杂芳基中至少含有 1 个 N 原子, 且任选地, 可以进一步含有 1 个 O 原子或 S 原子; 所述 9 元杂芳基中含有 1 个、2 个或 3 个杂原子, 所述杂原子选自 N、O 或 S;

在本发明的一个优选实施方案中, 环 B 为苯基、5 元含氮杂芳基或 9 元杂芳基; 所述 5 元含氮杂芳基中含有 1 个、2 个或 3 个 N 原子, 且任选地, 可以进一步含有 1 个 O 原子或 S 原子; 所述 9 元杂芳基中含有 1 个、2 个或 3 个杂原子, 所述杂原子选自 N、O 或 S;

在本发明的一个优选实施方案中, 环 B 为苯基、5 元含氮杂芳基或 9 元杂芳基; 所述 5 元含氮杂芳基中含有 1 个、2 个或 3 个 N 原子, 且任选地, 可以进一步含有 1 个 O 原子或 S

原子；所述 9 元杂芳基中含有 1 个、2 个或 3 个杂原子，所述杂原子选自 N、O 或 S；且环 B 与 L' 的连接位点为 C 原子或 N 原子；

在本发明的一个优选实施方案中，环 B 为苯基、



在本发明的一个优选实施方案中，每个 R_B 独立地选自甲基、甲氧基、环丙基；

在本发明的一个优选实施方案中，每个 R_A 独立地选自甲基；

在本发明的一个优选实施方案中，a 选自 0、1；

在本发明的一个优选实施方案中，a 选自 0；

在本发明的一个优选实施方案中，b 选自 0、1；

在本发明的一个优选实施方案中，b 选自 0；

在本发明的一个优选实施方案中，b 选自 1。

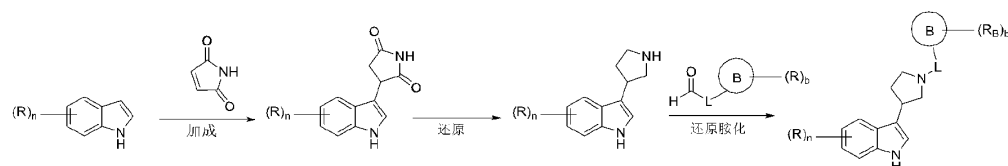
以上各优选方案间可进行任意组合。

本发明还提供了化合物 1-189、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物。下文提供了制备化合物 1-189 的实施例。化合物 1-189 的结构式列在所附的权利要求书中。

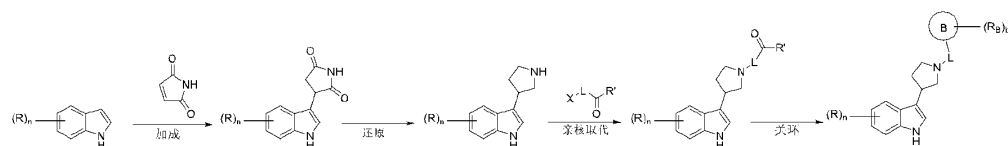
本发明的目的还包括提供制备上述所示的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物的方法。

包括但不限于以下方法：

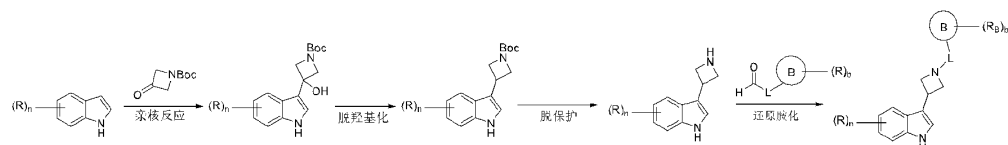
通用制备方式一：



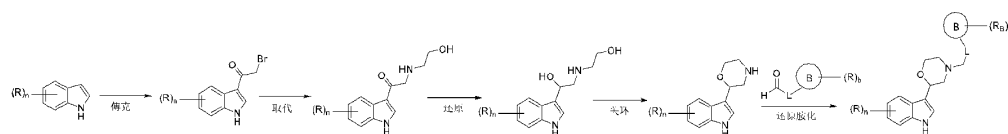
通用制备方式二：



通用制备方式三：



通用制备方式四：



其中,上述制备方法中,R₁为保护基;X为H或卤素;R、R_B、环B、L、n、b的定义如前所述。

本发明还提供一种药用组合物,其包含本发明所示式(I)、(II)、(III-1)至(III-8)、(A1)至(A16)、(a)至(e)所示的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物,任选地,进一步包括药学上可接受的载体。在本发明的药用组合物中,以所述的药用组合物的重量为基准,所述的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物可以占0.1-99.9、1-99、10-90、20-80、30-70、40-60、45-55、1-5、5-8、8-10、10-20、或20-30重量%,而所述的药学上可接受的载体可以相应地占99.9-0.1、99-1、90-10、80-20、70-30、60-40、55-45、99-95、95-92、92-90、90-80、或80-70重量%。

本发明的目的还包括提供本发明所示式(I)、(II)、(III-1)至(III-8)、(A1)至(A16)、(a)至(e)所示的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物,或上述药物组合物在制备5-HT_{2A}受体激动剂、特别是5-HT_{2A}受体部分激动剂的药物中的用途,优选地,所述药物为用于治疗中枢神经系统疾病的药物,优选的,所述药物为用于治疗抑郁症的药物。

本发明的目的还包括提供本发明所示式(I)、(II)、(III-1)至(III-8)、(A1)至(A16)、(a)至(e)所示的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物,或上述药物组合物在制备治疗中枢神经系统疾病的药物中的用途,所述中枢神经系统疾病优选抑郁症。

本发明的目的还包括提供本发明所示式(I)、(II)、(III-1)至(III-8)、(A1)至(A16)、(a)至(e)所示的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物、或上述的药物组合物,其用于治疗中枢神经系统疾病,优选治疗抑郁症。

本发明提供了治疗中枢神经系统疾病,优选抑郁症的方法,包括向有需要的对象(subject)施用治疗有效量的如本发明所示式(I)、(II)、(III-1)至(III-8)、(A1)至(A16)、(a)至(e)所示的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物、或上述药物组合物。

定义

除另有规定外,术语“烷基”是指一价饱和脂肪族烃基团,包含1-20个碳原子的直链或支链基团,优选包含1-10个碳原子(即C₁₋₁₀烷基),进一步优选包含1-8个碳原子(C₁₋₈烷基),更优选包含1-6个碳原子(即C₁₋₆烷基),更优选包含1-4个碳原子(即C₁₋₄烷基),更优选包含1-3个碳原子(即C₁₋₃烷基),例如“C₁₋₆烷基”指的是该基团为烷基,且碳链上的碳原子数量在1-6之间(具体地为1个、2个、3个、4个、5个或6个)。实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、新戊基、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、正庚基、正辛基等。

“烷基”被卤素取代是指“卤代烷基”,如C₁₋₆烷基被卤素取代是指C₁₋₆卤代烷基或卤代C₁₋₆烷基。

除另有规定外,术语“卤素”或“卤代”是指F、Cl、Br、I。术语“卤代烷基”是指如上所定义的烷基中一个、两个或多个氢原子或全部氢原子被卤素取代。卤代烷基的代表性例子包括C₁Cl₃、CF₃、CHCl₂、CH₂Cl、CH₂Br、CH₂I、CH₂CF₃、CF₂CF₃等。

除另有规定外,术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个双键的不饱和脂肪族烃基。烯基可以包含2-20个碳原子,优选包含2-10个碳原子(即C₂₋₁₀烯基),进一步优选包含2-8个碳原子(C₂₋₈烯基),更优选包含2-6个碳原子(即C₂₋₆烯基)、2-5个碳原子(即C₂₋₅烯基)、2-4个碳原子(即C₂₋₄烯基)、2-3个碳原子(即C₂₋₃烯基)、2个碳原子(即

C₂烯基),例如“C₂₋₆烯基”指的是该基团为烯基,且碳链上的碳原子数量在2-6之间(具体地为2个、3个、4个、5个或6个)。烯基的非限制性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基和1,3-丁二烯基等。

除另有规定外,术语“炔基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个叁键的不饱和脂肪族烃基。炔基可以包含2-20个碳原子,优选包含2-10个碳原子(即C₂₋₁₀炔基),进一步优选包含2-8个碳原子(C₂₋₈炔基),更优选包含2-6个碳原子(即C₂₋₆炔基)、2-5个碳原子(即C₂₋₅炔基)、2-4个碳原子(即C₂₋₄炔基)、2-3个碳原子(即C₂₋₃炔基)、2个碳原子(即C₂炔基),例如“C₂₋₆炔基”指的是该基团为炔基,且碳链上的碳原子数量在2-6之间(具体地为2个、3个、4个、5个或6个)。炔基的非限制性实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基和1-丁炔基等。

除另有规定外,术语“环烷基”是指具有特定碳原子数的单环饱和脂烃基,优选地包含3-12个碳原子(即C₃₋₁₂环烷基),更优选包含3-10个碳原子(C₃₋₁₀环烷基),进一步优选3-6个碳原子(C₃₋₆环烷基)、4-6个碳原子(C₄₋₆环烷基)、5-6个碳原子(C₅₋₆环烷基)。实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲基环丙基、2-乙基-环戊基、二甲基环丁基等。

除另有规定外,术语“氧杂烷基”指其中一个或多个碳(及其相关的氢)被氧取代的烷基残基,如“烷氧基”、“烷氧基烷基”。例子包括甲氧基,乙氧基,丙氧基,甲氧基丙基等。术语氧杂烷基是本领域所理解的意思[参见化学物质的命名和索引用于化学提取,由American Chemical Society出版,196,但不限于127(a)],即它是指其中氧通过单键与其相邻原子键合(形成醚键)的化合物;它不是指在羰基中发现的双键氧。

除另有规定外,术语“硫杂烷基”和“氮杂烷基”是指将上述“氧杂烷基”中的氧换为硫或N H。

除另有规定外,术语“杂环基”是指饱和或部分不饱和单环、双环或多环环状烃取代基,为非芳香结构,包含3-20个环原子,其中1个、2个、3个或更多个环原子选自N、O或S,其余环原子为C。优选包含3-12个环原子,进一步优选包含3-10个环原子,或3-8个环原子,或3-6个环原子,或4-6个环原子,或5-6个环原子。杂原子优选1-4个,更优选1-3个(即1个、2个或3个)。单环杂环基的实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吡喃基等。双环或多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

除另有规定外,术语“稠杂环基”或“稠合杂环基”是指其中体系中的每个环与另一个环共用相邻的一对原子(碳和碳原子或碳和氮原子)的5至20元多环杂环基团,包含一个或多个选自氮、氧或任选氧化的硫中的杂原子作为环成员,其余的环成员是碳。稠合杂环基团的一个或多个环可以含有一个或多个双键,其中一个环不具有完全共轭的 π 电子的芳香系统。优选地,稠合杂环基是6至14元的,优选7至12元的并且更优选7至10元的。根据成员环的数量,稠合杂环基分为双环、三环、四环、或多环稠合杂环基,优选地是指双环或三环稠合杂环基,并且更优选5元/5元、5元/6元、6元/5元、4元/6元、6元/4元或6元/6元双环稠合杂环基。稠合杂环的代表性例子包括但不限于以下基团:八氢环戊二烯并[c]吡咯(例如,八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基)、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、八氢异吲哚基、异吲哚基(例如,异吲哚-2-基或异吲哚-5-基)、八氢-苯并[b][1,4]二噁英、二氢吡啶并噻嗪基(例如,2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噻嗪基)或二氢苯并氧氮杂卓基(例如,5-氧代-3,4-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂卓基)、苯并氮杂卓基(例如,2,3,4,5-四氢-1-氧代-2-苯并氮杂卓-6-基)、苯并氧氮杂卓基(例如,5-氧代-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并氧氮杂卓-8-基)、二氢异喹啉基(例如,1-氧代-2-甲基-3,4-二氢异喹

啉-6-基)、四氢异喹啉基(例如, 2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)、二氢苯并噁嗪(例如, 3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)、苯并哌嗪基、7,8-二氢-5H-吡喃[4,3-b]吡啶基、5,8-二氢-6H-吡喃[3,4-b]吡啶基、7,8-二氢-5H-硫代吡喃[4,3-b]吡啶基、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基、5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶基、7,8-二氢-5H-吡喃[4,3-d]吡啶、3,4-二氢-1H-吡喃[4,3-c]吡啶、2H-1-苯并吡喃基或 4H-1-苯并吡喃基。

除另有规定外, 术语“杂环烯基”是指含有 1 至 5 个(优选 1、2、3 或 4)选自 N、O 和 S 的杂原子的环烯基, 其中氮和硫原子任选被氧化, 且氮原子任选被季铵化。杂环烯基可以是单环、双环或多环体系(包括并环、螺环、桥环等)。一般地, 杂环烯基通常包括 4-12 个环原子(即 4 至 12 元杂环烷基), 优选地, 包括 4-10 个(如 4、5、6、7、8)环原子(即 4 至 7 元杂环基, 或 4 至 6 元杂环基)并含有 1、2、3 或 4 个(优选 1 或 2 个)杂环原子。

除另有规定外, 术语“芳基”是指含有 6-16 个碳原子, 或 6-14 个碳原子, 或 6-12 个碳原子, 或 6-10 个碳原子的单环、双环和三环的芳香碳环体系, 优选 6-10 个碳原子, 术语“芳基”可以和术语“芳香环”交换使用。芳基基团的实例可以包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基或芘基等。

除另有规定外, 术语“杂芳基”是指含有 5-16 元结构, 或 5-14 元结构、5-12 元结构、5-10 元结构、5-8 元结构, 或 5-6 元结构的芳香单环、双环或者多环环状系统, 其中 1 个、2 个、3 个或更多个环原子为杂原子且其余原子为碳, 杂原子独立地选自 O、N 或 S, 杂原子数量优选为 1 个、2 个或 3 个。杂芳基的实例可以包括但不限于呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、硫代二唑基、三嗪基、酞嗪基、喹啉基、异喹啉基、喋啶基、嘌呤基、吲哚基、异吲哚基、吡唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并吡啶基、苯并嘧啶基、苯并吡嗪基、苯并咪唑基、苯并酞嗪基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基等。

除另有规定外, 术语“稠杂芳基”是指含有 5-14 个环原子(其中至少含有一个杂原子)由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子连接起来形成的不饱和的具有芳香性的稠环结构, 其中 1 个、2 个、3 个或更多个环原子为杂原子且其余原子为碳, 杂原子独立地选自 O、N 或 S, 杂原子数量优选为 1 个、2 个或 3 个。优选为 5-12 元稠杂芳基、7-12 元稠杂芳基、9-12 元稠杂芳基等, 更优选为 5 元/5 元稠杂芳基、5 元/6 元稠杂芳基、6 元/5 元稠杂芳基、6 元/6 元双环稠杂芳基。稠杂芳基的实例可以包括但不限于例如苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并三唑基、喹啉基、2-喹啉酮、4-喹啉酮、1-异喹啉酮、异喹啉基、吡啶基、菲啶基、苯并哒嗪基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、萘啶基、吩嗪、吩噻嗪等。

除另有规定外, 术语“药学上可接受的盐”或“可药用盐”是指在合理医学判断范围内适用于与哺乳动物特别是人的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应等并与合理的效益/风险比相称的盐, 比如胺、羧酸和其他类型化合物的医学上可接受的盐在所属领域中是被熟知的。可以在本发明化合物的最终分离和纯化期间原位制备所述盐, 或单独通过将游离碱或游离酸与合适的试剂反应制备所述盐。

本发明化合物还包括其同位素衍生物, 除另有规定外, 术语“同位素衍生物”是指本发明的化合物可以以同位素示踪的或富集形式存在, 含有一个或多个原子, 这些原子的原子量或

质量数不同于自然界中发现的最大的原子的原子量或质量数。同位素可以是放射性或非放射性的同位素。通常用作同位素标记的同位素是：氢同位素： ^2H 和 ^3H ；碳同位素： ^{13}C 和 ^{14}C ；氯同位素： ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ；氟同位素： ^{18}F ；碘同位素： ^{123}I 和 ^{125}I ；氮同位素： ^{13}N 和 ^{15}N ；氧同位素： ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O 和硫同位素 ^{35}S 。这些同位素标记化合物可以用来研究药用分子在组织中的分布情况。尤其是 ^3H 和 ^{13}C ，由于它们容易标记且方便检测，运用更为广泛。某些重同位素，比如重氢(^2H)，的取代能增强代谢的稳定性，延长半衰期从而达到减少剂量的目的而提供疗效优势的。同位素标记的化合物一般从已被标记的起始物开始，用已知的合成技术象合成非同位素标记的化合物一样来完成其合成。

本发明化合物还包括其溶剂合物或溶剂化物，除另有规定外，术语“溶剂合物”、“溶剂化物”是指本发明化合物与一个或多个溶剂分子(无论有机的还是无机的)的物理缔合。该物理缔合包括氢键。在某些情形中，例如当一个或多个溶剂分子纳入结晶固体的晶格中时，溶剂化物将能够被分离。溶剂化物中的溶剂分子可按规则排列和/或无序排列存在。溶剂合物可包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。“溶剂合物”涵盖溶液相和可分离的溶剂合物。示例性溶剂合物包括但不限于水合物、乙醇合物、甲醇合物和异丙醇合物。溶剂化方法是本领域公知的。

除另有规定外，术语“立体异构体”是指具有相同化学构造，但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体(旋转异构体)、几何异构体(顺/反)异构体、阻转异构体等。所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体，对映异构体，非对映异构体，例如，通过色谱法和/或分步结晶法。

除非其他方面表明，本发明所描述的结构式包括所有的同分异构形式(如对映异构，非对映异构，和几何异构(或构象异构))：例如含有不对称中心的R、S构型，双键的(Z)、(E)异构体，和(Z)、(E)的构象异构体。因此，本发明的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体，非对映异构体，或几何异构体(或构象异构体)的混合物都属于本发明的范围。

本发明化合物还包括其共晶，除另有规定外，术语“共晶”用于描述这样的情形：其中中性分子组分以明确的化学计量比存在于结晶化合物内。药用共晶的制备使得能够对活性药物成分的晶型做出改变，这又可以在不损害它的期望生物活性的情况下改变它的物理化学性质(参见 *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, J. Wouters 和 L. Quere 编, RSC Publishing, 2012)。

本发明化合物还包括其多晶型物，除另有规定外，术语“多晶型”是指化学药物分子的不同排列方式，一般表现为药物原料在固体状态下的存在形式。一种药物可以多种晶型物质状态存在，同一种药物的不同晶型，在体内的溶解和吸收可能不同，从而会对制剂的溶出和释放产生影响。

本发明化合物还包括其代谢物，除另有规定外，术语“代谢物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化，还原，水解，酰氯化，脱酰氯作用，酯化，脱脂作用，酶裂解等等方法得到。相应地，本发明包括化合物的代谢产物，包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

本发明化合物还包括其前药，除另有规定外，术语“前药”是指在体内转化为母体药物的

药物。前药通常是有用的，其可以改善一些确定的、不合需要的物理或生物学性质。物理性能通常是相关的溶解度(过高或不足的脂质或水溶性)或稳定性，而有问题的生物学特性包括代谢太快或生物利用率差，这本身可能与物理化学性质相关。例如，它们可以通过口服而被生物利用，而母体则不能。与母体药物相比，前药在药物组合物中的溶解度也有所提高。前药的一个例子，但不限于此，可以是任何本发明的化合物，其作为酯(“前药”)给药，以促进穿过细胞膜的传递，其中水溶性对迁移性有害，但一旦进入细胞内水溶性是有益的，其随后被代谢水解成羧酸，即活性实体。前药的另一个例子可以是与酸基团结合的短肽(聚氨基酸)，其中肽被代谢以显示活性部分。

除另有规定外，术语“任选取代”指所述基团的可取代位点的氢未被取代，或被一个或多个取代基所取代，所述取代基优先选自下组的取代基：卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、氨基、叠氮基、氧代基、羧基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基磺酰基、3-10元杂环烷基、C₆₋₁₄芳基或5-10元杂芳环基，其中，所述C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基磺酰基、3-10元杂环烷基、C₆₋₁₄芳基或5-10元杂芳环基可任选地被选自卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基中的一个或多个的取代基所取代，所述氧代基是指相同取代位的两个H被同一个O替代形成双键。“多个”指2、3、4、5、6、7、8个，优选2个、3个、4个。

除另有规定外，术语“药学上可接受的载体”是指在向给动物(具体而言，哺乳动物)递送生物活性剂的领域中一般公认的介质。根据完全在本领域普通技术人员的范围内的许多因素调配药学上可接受的载体。这些包括(但不限于)在调配的活性剂的类型和性质、待给药含有药剂的组合物的受试者、组合物的预期给药途径和所靶向的治疗适应症。药学上可接受的载体包括水性和非水性液体介质，以及各种固体和半固体剂型。此类载体可包括除了活性剂外的许多不同成分并添加剂，出于本领域普通技术人员熟知的各种原因(例如，活性剂、粘合剂等)的稳定)，此类额外成分包含于制剂中。适宜药学上可接受的载体的描述和涉及其选择的因素见于各种易得资源。

本发明以上技术特征间可以任意组合，组合得到的实施方案也均属于本发明的实施方案。

本发明的有益效果

本申请通过大量的研究，获得了结构新颖的5-HT_{2A}受体激动剂，特别是5-HT_{2A}受体部分激动剂。通过体内外试验表明，本申请化合物具有优异的抗抑郁效果。在此基础上能够实现无致幻的作用

附图说明

图1本发明化合物在小鼠甩头模型中的药效评价

图2本发明化合物在小鼠抑郁模型中的药效评价

具体实施方式

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件或者按照制造厂商所建议的条件。除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域专业人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法之中。文中所示的较佳实施方法与材料仅做示范之用。

本发明的化合物结构是通过核磁共振(NMR)或/和液质联用色谱(LC-MS)或/和液相色谱(HPLC)来确定的。NMR的测定使用的仪器是Bruker 400 MHz或/和Varian 400 MHz; LC-

MS 使用的仪器是 Agilent, 1260 Infinity II-6120/6125MSD; HPLC 使用的仪器是 Waters Acquity UPLC 2 或/和 Shimadzu LC2030 或/和 Agilent, 1260 Infinity II。手性化合物拆分, 仪器: SFC-150(Waters); 手性柱: DAICEL CHIRALCEL®OD; 柱体积: 20×250mm(10 μm 粒径填料)。

本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到, 或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

本发明提供了所述化合物的制备方法。所述化合物可通过下述步骤制备。

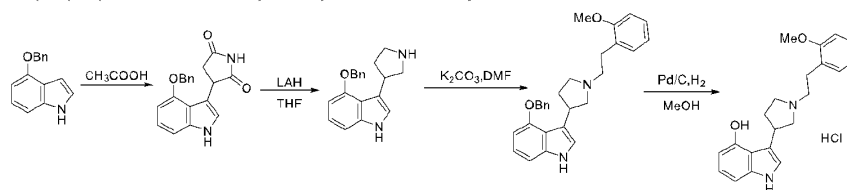
下列实施例中, 缩写含义如下:

Ac	乙酰基
ACN	乙腈
AcOH	乙酸
Bn	苄基
Boc	叔丁氧基羰基
Boc ₂ O	二碳酸二叔丁酯
BTC	三光气
CbzCl	氯甲酸苄酯
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DEG	二乙二醇
DIBAL-H	二异丁基氢化铝
DIEA	N,N-二异丙基乙胺
Dioxane	二氧杂环己烷
DMA	N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛
DMAP	4-二甲氨基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DPPF-PdCl ₂	[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯
EA	乙酸乙酯
Et	乙基
EtOH	乙醇
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐
LAH	四氢铝锂
Me	甲基
MeOH	甲醇
MsCl	甲基磺酰氯
Pd2(dba) ₂	三二亚苄基丙酮二钯
PE	石油醚
PMB	对甲氧基苄基
STAB	三乙酰氧基硼氢化钠
TEA	三乙胺

TES	三乙基硅烷
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TsCl	4-甲基苯-1-磺酰氯

实施例 1(化合物 1)

3-(1-(2-(2-甲氧基苯基)乙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-4-醇的制备:



第一步: 3-(4-(苄氧基)-1H-吲哚-3-基)吡咯烷-2,5-二酮的制备: 将吡咯烷-2,5-二酮(2eq), 4-苄氧基-1H-吲哚(4.5g, 1eq)加入到醋酸(100mL)中, 125°C搅拌 48 小时。反应液减压浓缩, 残留物通过柱层析分离纯化得到目标化合物(4.18g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=321.4$ 。

第二步: 4-(苄氧基)-3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备: 0°C下, 将 3-(4-(苄氧基)-1H-吲哚-3-基)吡咯烷-2,5-二酮(450mg, 1eq)分批次加入到四氢铝锂(5eq)的四氢呋喃(10mL)中, 75°C搅拌 5 小时。冷却至室温, 加水(1mL)淬灭, 加乙酸乙酯(10mL)稀释, 通过硅藻土过滤, 滤液真空浓缩, 残留物加乙酸乙酯稀释, 加盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物通过反相体系分离纯化得到目标化合物(190mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=293.2$ 。

第三步: 4-(苄氧基)-3-(1-(2-(2-甲氧基苯基)乙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备: 将 4-(苄氧基)-3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(200mg, 1eq), 1-(2-溴乙基)-2-甲氧基苯(1eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(4mL), 加入碳酸钾(1.5eq), 反应体系 80°C搅拌 16 小时。向反应液中加入水(15mL)稀释, 用乙酸乙酯(15mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(20mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经反相体系分离纯化得目标化合物(65mg)。

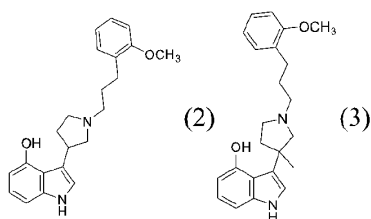
LCMS (ESI) $[M+H]^+=427.5$ 。

第四步: 3-(1-(2-(2-甲氧基苯基)乙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-4-醇的制备: 将 4-(苄氧基)-3-(1-(2-(2-甲氧基苯基)乙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(230mg, 1eq)溶于甲醇(5mL), 加入钯炭(2eq), 室温, 反应体系在氢气氛围下搅拌 1 小时。将反应液过滤, 滤液浓缩得粗产品, 粗产品经制备 HPLC(0.1%三氟乙酸的水溶液:乙腈)制备纯化得目标化合物, 将目标化合物冻干, 加入 0.5%盐酸水溶液反复冻干得目标化合物的盐酸盐(14.29mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=337.1$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.84(s, 1H), 10.41(s, 1H), 9.57(d, J=29.4 Hz, 1H), 7.30-7.22(m, 2H), 7.13(s, 1H), 7.04-6.99(m, 1H), 6.95-6.90(m, 1H), 6.88-6.79(m, 2H), 6.38(d, J=7.2 Hz, 1H), 4.12-3.86(m, 2H), 3.84-3.79(m, 3H), 3.76-3.66(m, 1H), 3.63-3.55(m, 1H), 3.39(s, 2H), 3.25-3.13(m, 1H), 2.99(s, 2H), 2.40-2.09(m, 2H)。

实施例 2-3(化合物 2 和 3)

参考实施例 1 的制备方法, 制备化合物 2 和 3:

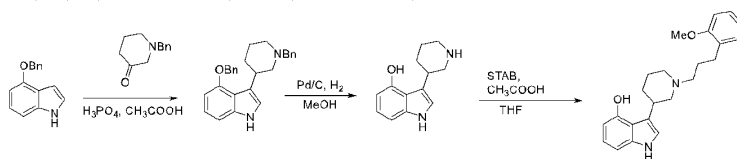


化合物 2: LCMS (ESI) $[M+H]^+=351.2$;

化合物 3: LCMS (ESI) $[M+H]^+=365.2$;

实施例 4(化合物 4)

3-(1-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-4-醇的制备:



第一步: 4-(苄氧基)-3-(1-苄基吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备: 将 1-苄基吡咯烷-3-酮(2g, 1eq)和 4-(苄氧基)-1H-吲哚(1eq)溶于醋酸(20mL), 加入 85%磷酸水溶液(10eq), 反应体系 90°C 搅拌 2 小时。加入乙酸乙酯(30mL)稀释, 用水洗涤有机相 3 次, 浓缩有机相得粗品, 粗品经反相体系(C18, 0.01%甲酸的水溶液:乙腈)得目标化合物(300mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=397.2$ 。

第二步: 3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-4-醇的制备: 氢气氛围下将钯炭(67mg, 1eq)加入到 4-(苄氧基)-3-(1-苄基吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(250mg, 1eq)的甲醇(5mL)溶液中, 反应体系室温搅拌 1 小时。将反应液经硅藻土过滤并用甲醇洗涤, 滤液浓缩得目标化合物(200mg, 粗品)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=217.2$ 。

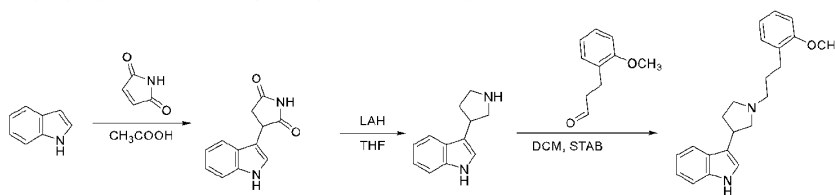
第三步: 3-(1-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-4-醇的制备

将 3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-4-醇(150mg, 粗品)和 3-(2-甲氧基苯基)丙醛(137mg)溶于四氢呋喃(5mL), 滴入醋酸 1 滴, 反应体系室温搅拌 30 分钟, 再加入三乙酰氧基硼氢化钠(294mg), 反应液室温继续搅拌 8 小时。向体系加入水(10mL), 二氯甲烷(15mL×3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品, 粗品经制备 HPLC(C18, 0.05%甲酸的水溶液:乙腈)纯化得目标化合物(21.97mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=365.3$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.15(dd, $J=13.3, 7.2$ Hz, 2H), 6.92(d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.85(t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.76(dd, $J=14.6, 7.5$ Hz, 2H), 6.30(d, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 3.38-3.27(m, 2H), 2.95(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 2.58-2.53(m, 2H), 2.41(s, 2H), 2.09-1.95(m, 3H), 1.76-1.69(m, 3H), 1.64(d, $J=12.5$ Hz, 1H), 1.48-1.38(m, 1H)。

实施例 5(化合物 5)

3-(1-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备:



第一步: 3-(1H-吡咯-3-基)吡咯烷-2,5-二酮的制备: 将吡咯(15g, 1eq)溶于乙酸(150mL)中, 加入 1H-吡咯-2,5-二酮(3eq), 反应液在 120°C下反应过夜。浓缩溶剂, 加入乙酸乙酯(100mL), 用饱和的碳酸氢钠调节 pH 至 8, 水相用乙酸乙酯(30mL×3)萃取, 合并有机相用饱和食盐水(20mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品经快速色谱法分离纯化, 得到目标化合物(19g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=215.3$ 。

第二步: 3-(吡咯烷-3-基)-1H-吡咯的制备: 将 3-(1H-吡咯-3-基)吡咯烷-2,5-二酮(10g, 1eq)溶于四氢呋喃(100mL)中, 在 0°C下加入四氢铝锂(5eq), 反应液在 80°C下加热搅拌 3 小时。反应液冷却至室温, 冰浴下缓慢加水淬灭, 加乙酸乙酯(100mL)稀释, 将混合物用硅藻土过滤, 滤液浓缩, 加乙酸乙酯(100mL)稀释, 用饱和食盐水洗(100mL×2), 用无水硫酸钠干燥, 浓缩干得到粗品, 粗品经反相快速色谱法分离纯化(C18, 0.05%甲酸的水溶液:乙腈), 得到目标化合物(5g)。

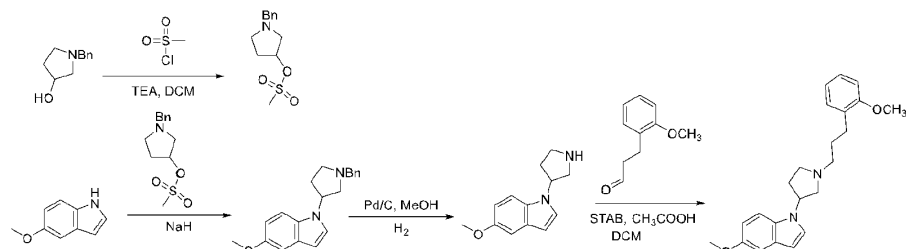
LCMS (ESI) $[M+H]^+=187.1$ 。

第三步: 3-(1-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡咯的制备: 将 3-(2-甲氧基苯基)丙醛(100mg, 1eq)溶于二氯甲烷(5mL)中, 加入 3-(吡咯烷-3-基)-1H-吡咯(1eq)和醋酸(0.2mL), 室温下搅拌 1 小时, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(2eq), 氮气置换, 室温继续搅拌 1 小时。加入氯化铵(5mL), 二氯甲烷萃取(5mL×3), 用饱和食盐水洗(20mL×2), 用无水硫酸钠干燥, 浓缩干得到粗品, 粗产品通过制备 HPLC 纯化(C18, 0.05%甲酸的水溶液:乙腈), 得到目标化合物(72.56mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=335.1$; ¹H NMR(400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.49(s, 1H), 7.60(d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.39(d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.26-7.21(m, 2H), 7.20-7.13(m, 2H), 7.06(t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.97(d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.91(t, *J*=7.4 Hz, 1H), 3.94-3.83(m, 5H), 3.60(s, 2H), 3.41(s, 1H), 3.28(dd, *J*=11.4, 4.3 Hz, 2H), 2.76(t, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.64-2.53(m, 1H), 2.36(ddd, *J*=13.1, 8.7, 4.7 Hz, 1H), 2.11-2.02(m, 2H)。

实施例 6(化合物 6)

5-甲氧基-1-(1-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡咯的制备:



第一步: 甲基磺酸 1-苄基吡咯烷-3-基酯的制备: 将 1-苄基吡咯烷-3-醇(4g, 1eq)溶于二氯甲烷(40mL)中, 加入三乙胺(4mL), 在冰浴下加入甲基磺酰氯(1.5eq), 然后升至室温反应 1.5 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH>10, 二氯甲烷(30mL×3)萃取水相, 有机相用饱和食盐水清洗, 然后用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到目标产物(4g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=256.4$ 。

第二步: 1-(1-苄基吡咯烷-3-基)-5-甲氧基-1H-吡咯的制备: 将 5-甲氧基-1H-吡咯(1g, 1eq)溶于四氢呋喃(10mL)中加入钠氢(3eq), 在室温下搅拌半小时后, 加入甲基磺酸 1-苄基吡咯烷-3-基酯(1.5eq)升至 50°C, 继续反应 16 小时。加入水(20mL)、乙酸乙酯(30mL×2)萃取, 有

机相用饱和食盐水(30mL×3)洗涤, 合并有机相用无水硫酸钠干燥旋干得到目标产物(1.8g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=307.5$ 。

第三步: 5-甲氧基-1-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备: 将 1-(1-苄基吡咯烷-3-基)-5-甲氧基-1H-吲哚(1.7g, 1eq)溶于甲醇(30mL)中加入钌碳(500mg), 在氢气氛围下, 常温下搅拌 24 小时。反应液通过硅藻土过滤, 滤液旋干得到粗产品, 粗产品通过快速色谱法分离纯化, 得到目标化合物(730mg)。

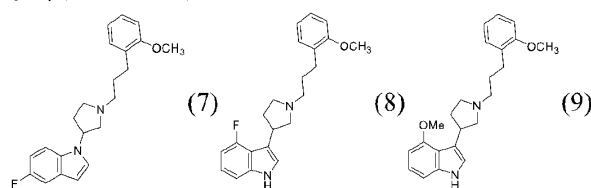
LCMS (ESI) $[M+H]^+=217.3$ 。

第四步: 5-甲氧基-1-(1-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备: 将 5-甲氧基-1-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(100mg, 1eq)和 3-(2-甲氧基苯基)丙醛(1.3eq)溶于二氯甲烷(5mL)中, 加入醋酸(0.1mL), 缓慢加入三乙氧基硼氢化钠(3eq), 在常温下搅拌。加水淬灭, 加入乙酸乙酯(10mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥得到粗产物通过制备 HPLC(C18, 0.05%甲酸的水溶液:乙腈)分离纯化, 得到目标化合物(17.76mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=365.3$; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.34(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.19(d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.13(dd, $J=7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.08(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.87(dt, $J=10.9, 7.3$ Hz, 3H), 6.44(d, $J=3.1$ Hz, 1H), 5.08(s, 1H), 3.84(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.12(s, 3H), 2.71(p d, $J=13.5, 7.3$ Hz, 4H), 2.54(s, 1H), 2.23(s, 1H), 1.93(d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

实施例 7-9(化合物 7、8 和 9)

参考实施例 5 的制备方法, 制备化合物 7-9:



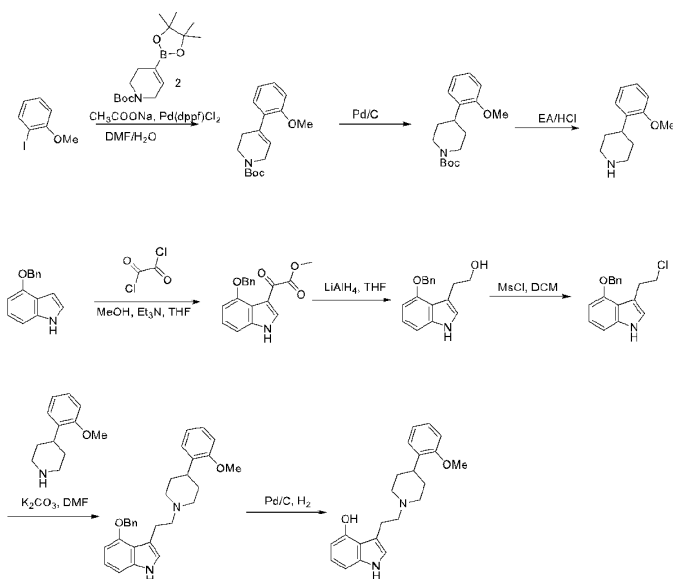
化合物 7: LCMS (ESI) $[M+H]^+=353.2$;

化合物 8: LCMS (ESI) $[M+H]^+=353.2$; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.79(s, 1H), 8.49(s, 1H), 7.25-7.15(m, 2H), 7.15-7.03(m, 3H), 6.94-6.82(m, 2H), 6.76(dd, $J=11.6, 7.7$ Hz, 1H), 4.03-3.93(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.66(s, 1H), 3.52-3.25(m, 3H), 3.11-3.04(m, 2H), 2.71(t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.47(dd, $J=13.4, 5.7$ Hz, 1H), 2.33-2.23(m, 1H), 2.17-2.05(m, 2H);

化合物 9: LCMS (ESI) $[M+H]^+=365.2$; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.72(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.21-7.04(m, 3H), 6.99-6.80(m, 4H), 6.48(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.00(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.41(s, 1H), 3.18(s, 1H), 2.94(s, 1H), 2.78(d, $J=9.2$ Hz, 3H), 2.68(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.37(td, $J=13.4, 8.0$ Hz, 1H), 2.07(dd, $J=19.7, 7.6$ Hz, 1H), 2.02-1.90(m, 2H)。

实施例 10(化合物 10)

3-(2-(4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基)乙基)-1H-吲哚-4-醇的制备:



第一步：4-(2-甲氧基苯基)-3,6-二氢吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备：将 1-碘-2-甲氧基苯(5g, 1eq)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(40mL)和水(3mL)的混合溶液中，依次加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1-羧酸叔丁酯(1.2eq)、醋酸钠(1.5eq)和(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)氯化钯(II)(0.05eq)，氮气氛围在 95℃下搅拌过夜。反应液加入水(100mL)，用乙酸乙酯萃取(50mL×3)，用饱和食盐水洗(100mL×2)，用无水硫酸钠干燥，浓缩干得到粗品，用快速色谱法分离纯化，得到目标产物(2.1g)。

LCMS (ESI) $[M-100+H]^+=190.2$ 。

第二步：4-(2-甲氧基苯基)吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备：将 4-(2-甲氧基苯基)-3,6-二氢吡啶-1-羧酸叔丁酯(1.9g, 1eq)溶于乙酸乙酯(6mL)中，加入钯碳(0.5eq)，氢气置换三次，在氢气氛围下室温搅拌 3 小时。将混合物用硅藻土过滤并用甲醇洗涤，浓缩滤液得目标化合物(1.2g, 粗品)。

LCMS (ESI) $[M-56+42]^+=277.1$ 。

第三步：4-(2-甲氧基苯基)吡啶的制备：将原料 4-(2-甲氧基苯基)吡啶-1-羧酸叔丁酯(1g, 粗品)溶于乙酸乙酯(6mL)中，加入盐酸乙酸乙酯(6mL, 3M)，反应液在室温反应 2 小时，有白色固体产生，LCMS 检测反应完成。过滤，滤饼干燥得到目标产物(600mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=192.1$ 。

第四步：2-(4-(苄氧基)-1H-吡啶-3-基)-2-氧乙酸甲酯的制备：将 4-(苄氧基)-1H-吡啶(5g, 1eq)溶于超干的四氢呋喃(50mL)中，在 0℃下缓慢滴加草酰氯(1.2eq)，反应液在 0℃下搅拌 4 小时，0℃下向反应液中缓慢滴加甲醇(6mL)，然后缓慢滴加三乙胺(4mL)，在 70℃下回流 2 小时。浓缩溶剂，加水(20mL)，乙酸乙酯(20mL×3)萃取，饱和食盐水(50mL×2)洗涤，有机相干燥浓缩得到粗品，用快速色谱法分离纯化得到目标化合物(3g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=310.1$ 。

第五步：2-(4-(苄氧基)-1H-吡啶-3-基)乙烷-1-醇的制备：将 2-(4-(苄氧基)-1H-吡啶-3-基)-2-氧乙酸甲酯(3g, 1eq)溶于超干的四氢呋喃(30mL)中，在 0℃下缓慢滴加四氢铝锂的四氢呋喃溶液(19.4mL, 1M)，反应液搅拌 1 小时后，在 70℃下加热搅拌过夜。在 0℃下缓慢滴加水淬灭，过滤，乙酸乙酯洗涤多次，滤液用饱和食盐水(20mL×2)洗涤，有机相浓缩得粗品，用

快速色谱法分离纯化, 得目标化合物(2g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=268.1$ 。

第六步: 4-(苄氧基)-3-(2-氯乙基)-1H-吲哚的制备: 将 2-(4-(苄氧基)-1H-吲哚-3-基)乙烷-1-醇(2.0g, 1eq)溶于二氯甲烷(30mL)中, 加入三乙胺(3eq), 在 0°C 下缓慢加入甲基磺酰氯(1.1eq), 反应液在 0°C 下搅拌 4 小时, TLC 检测反应完成。加水(10mL), 分液, 二氯甲烷(20mL×3)萃取, 饱和食盐水(50mL×2)洗涤, 有机相干燥浓缩得到粗品, 用快速色谱法分离纯化, 得到目标产物(300mg, 收率 14.0%)。

第七步: 4-(苄氧基)-3-(2-(4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基)乙基)-1H-吲哚的制备: 将 4-(苄氧基)-3-(2-氯乙基)-1H-吲哚(280mg, 1eq)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5mL)中, 加入碳酸钾(271mg, 2eq)和 4-(2-甲氧基苯基)哌啶(187mg, 1eq), 反应液在 80°C 下搅拌过夜。加水(10mL)稀释, 乙酸乙酯(15mL×3)萃取, 饱和食盐水(20mL×2)洗涤, 有机相干燥浓缩得到粗品, 用快速色谱法分离纯化, 得到目标产物(210mg)。

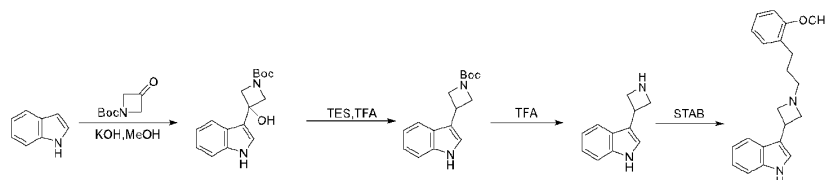
LCMS (ESI) $[M+H]^+=441.2$ 。

第八步: 3-(2-(4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基)乙基)-1H-吲哚-4-醇的制备: 将 4-(苄氧基)-3-(2-(4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基)乙基)-1H-吲哚(260mg, 1eq)溶于甲醇(5mL)中, 加入钯碳(1eq), 在氢气氛围下室温下搅拌 5 分钟。过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品经制备 HPLC(C18, 0.05% 甲酸的水溶液: 乙腈)分离纯化, 得到目标化合物(75.33mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=351.1$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.63(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.19(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 6.99-6.91(m, 3H), 6.84-6.74(m, 2H), 6.31(d, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.19-3.14(m, 2H), 3.04-2.89(m, 4H), 2.83-2.75(m, 2H), 2.43-2.35(m, 2H), 1.81-1.70(m, 4H)。

实施例 11(化合物 11)

3-(1-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚的制备:



第一步: 3-羟基-3-(1H-吲哚-3-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备: 将吲哚(0.5eq.)加入到 *N*-叔丁氧羰基-3-氮杂环丁酮(1g, 1.0eq.), 氢氧化钾(1.1eq.)的甲醇(20mL)中, 50°C 搅拌 12 小时, 加入水(30mL), 乙酸乙酯(20mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 用快速色谱法分离纯化, 得到目标化合物(550mg)。

LCMS (ESI) $[M+H-18]^+=271.1$ 。

第二步: 3-(1H-吲哚-3-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备: 0°C 下, 将三乙基硅烷(7.5eq.)加入到 3-羟基-3-(1H-吲哚-3-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(6g, 1.0eq.)的二氯甲烷(60mL)中, 加入三氟乙酸(3.3eq), 0°C 搅拌 10 分钟, 升至室温继续搅拌 20 分钟, 用饱和碳酸氢钠淬灭反应, 加入二氯甲烷(100mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 用快速色谱法分离纯化, 得到目标化合物(2.2g)。

LCMS (ESI) $[M+H-56+CH_3CN]^+=258.2$ 。

第三步: 3-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚的制备: 将三氟乙酸(5mL)加入到 3-(1H-吲哚-3-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1g, 1.0eq.)的二氯甲烷(20mL)中, 室温搅拌 0.5 小时, 加入二氯甲

烷(20mL), 真空浓缩, 用快速色谱法分离纯化, 得到目标化合物(900mg, 粗品)。

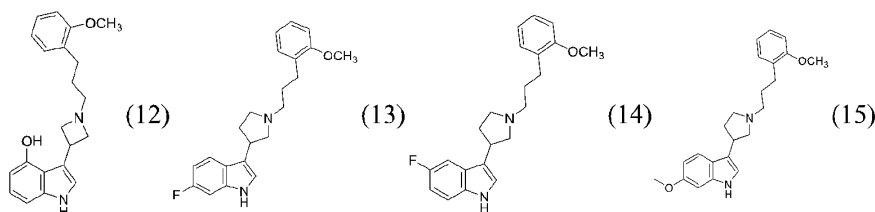
LCMS (ESI) $[M+H]^+=173.3$ 。

第四步: 3-(1-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡啶的制备: 将 3-(2-甲氧基苯基)丙醛(143mg, 1.0eq.), 3-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡啶(150mg, 粗品)加入到四氢呋喃(10mL)中, 室温搅拌 5 分钟, 将三乙酰氧基硼氢化钠(2.0eq.)加入体系中, 室温搅拌 2 小时。加入水(20mL), 乙酸乙酯(20mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 用制备 HPLC 分离纯化(C18, 0.1%甲酸的水溶液:乙腈), 得到目标化合物(22.99mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=321.2$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02(s, 1H), 7.57(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.36(dd, J=5.2, 2.8 Hz, 2H), 7.22-7.13(m, 2H), 7.11-7.06(m, 1H), 7.02-6.94(m, 2H), 6.88(td, J=7.4, 0.9 Hz, 1H), 4.11-4.05(m, 2H), 4.04-3.95(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.66(t, J=7.0 Hz, 2H), 2.86(t, J=7.4 Hz, 2H), 2.60(s, 2H), 1.72-1.62(m, 2H)。

实施例 12-15(化合物 12-15)

参考实施例 4、5 的制备方法, 制备化合物 12-15:



化合物 12: LCMS (ESI) $[M+H]^+=337.2$;

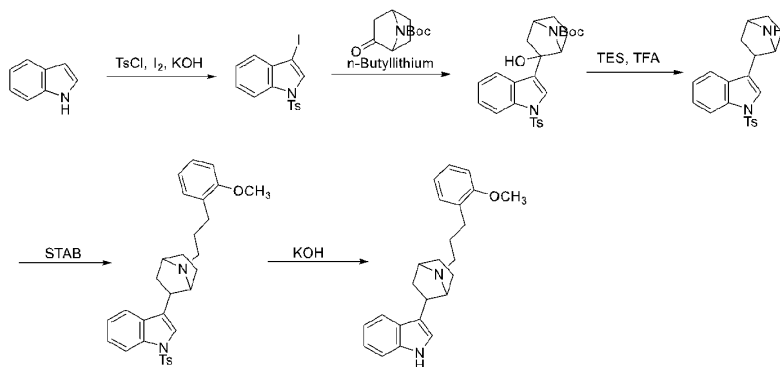
化合物 13: LCMS (ESI) $[M+H]^+=353.2$;

化合物 14: LCMS (ESI) $[M+H]^+=353.2$; 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77(s, 1H), 8.61(s, 1H), 7.29(dd, J=8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.24-7.15(m, 2H), 7.11(d, J=5.5 Hz, 2H), 6.98-6.82(m, 3H), 3.81(s, 3H), 3.76(d, J=8.3 Hz, 1H), 3.60(s, 1H), 3.35(d, J=27.4 Hz, 2H), 3.14(s, 1H), 3.00(dd, J=10.5, 5.8 Hz, 2H), 2.70(t, J=7.3 Hz, 2H), 2.45(dd, J=12.2, 5.3 Hz, 1H), 2.26-2.01(m, 3H)。

化合物 15: LCMS (ESI) $[M+H]^+=365.2$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62(s, 1H), 7.47(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.21-7.12(m, 2H), 7.03(d, J=1.9 Hz, 1H), 6.94(d, J=8.1 Hz, 1H), 6.90-6.82(m, 2H), 6.63(dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.54(s, 1H), 3.24(d, J=8.8 Hz, 1H), 3.00-2.94(m, 1H), 2.86(d, J=5.4 Hz, 1H), 2.71(dt, J=15.7, 7.5 Hz, 3H), 2.63-2.58(m, 2H), 2.31-2.22(m, 1H), 1.93(dd, J=12.4, 7.6 Hz, 1H), 1.82-1.73(m, 2H)。

实施例 16(化合物 16)

3-(7-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1H-吡啶制备:



第一步：3-碘-1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶的制备：将吡啶(5g, 1.0eq.)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(70mL)，加入氢氧化钾(2.5eq.)，在室温下将混合物搅拌 30 分钟。滴加碘(1.05eq.)的 N,N-二甲基甲酰胺(70mL)溶液，继续搅拌 1 小时，再加氢氧化钾(2.5eq.)，加入 4-甲苯-1-磺酰氯(2.1eq.)，反应体系室温搅拌 15 小时，将反应液倒入水中(500mL)，有固体析出，滤掉，用水洗涤滤饼、用少量异丙醇打浆，再用石油醚打浆，过滤干燥得到目标化合物(10g)。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.97-7.93(m, 1H), 7.80-7.75(m, 2H), 7.69(s, 1H), 7.39-7.34(m, 2H), 7.31(dd, $J=7.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.24(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.35(s, 3H)。

第二步：2-羟基-2-(1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯的制备：将 3-碘-1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶(50mg, 1.0eq.)溶于四氢呋喃(1mL)， -78°C 下滴加丁基锂(1.6M, 0.01mL, 1.2eq.)，滴加完毕维持此温度搅拌 1 小时，滴加 2-氧代-7-氮杂二环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(1.1eq.)的四氢呋喃溶液(1mL)，反应体系在 -78°C 下搅拌 1 小时。加水(5mL)，用乙酸乙酯(10mL $\times$ 3)萃取，合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品，粗品经 TLC 纯化得目标化合物(20mg)。

LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}-56-\text{H}_2\text{O}]^+=409.3$ 。

第三步：3-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶的制备：将 2-羟基-2-(1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(300mg, 1.0eq.)溶于超干二氯甲烷(3mL)，依次加入三氟乙酸(5.5eq.)，三乙基硅烷(2.5eq.)，反应体系室温搅拌 1 小时，后再补加三氟乙酸(5.5eq.)，三乙基硅烷(2.5eq.)，继续搅拌 2 小时，将反应液浓缩除去三氟乙酸得粗品，用快速色谱法分离纯化(C18, 0.1%FA/water, ACN)，得目标化合物(150mg)。

LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+=367.3$ 。

第四步：3-(7-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶的制备：将 3-(2-甲氧基苯基)丙醛(1.5eq.)和 3-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶(120mg, 1.0eq.)溶于二氯甲烷(5mL)，加入醋酸(0.3mL)，室温搅拌 30 分钟，再加入三乙氧基硼氢化钠(3.0eq.)，反应体系室温搅拌 2.5 小时，加入水(15mL)，用二氯甲烷(15mL $\times$ 3)萃取，合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品，用快速色谱法分离纯化(C18, 0.1%甲酸的水溶液:乙腈)，得目标化合物(140mg)。

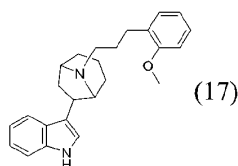
LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+=515.5$ 。

第五步：3-(7-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1H-吡啶制备：将 3-(7-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶(120mg, 1.0eq.)溶于甲醇(5mL)，加入氢氧化钾(10eq.)，反应在 70°C 下搅拌 40 小时，加入二氯甲烷稀释，加入水(15mL)，用二氯甲烷和甲醇(10:1, 15mL $\times$ 3)萃取，合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品，用制备 HPLC 分离纯化(C18, 0.1%三氟乙酸的水溶液:乙腈)，得到目标化合物(39mg)。

LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+=361.3$; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.80(s, 1H), 8.66(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.42(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.24-7.21(m, 1H), 7.19(d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.11(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 6.95(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.90(d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.85(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.01(s, 1H), 3.81(s, 3H), 3.13-3.08(m, 1H), 2.95-2.90(m, 1H), 2.70(dt, $J=13.5, 6.7$ Hz, 3H), 2.23-1.83(m, 9H)。

实施例 17(化合物 17)

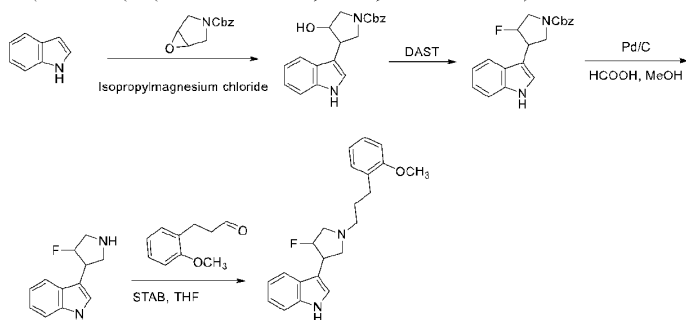
参考实施例 16 的制备方法，制备化合物 17:



LCMS (ESI) $[M+H]^+=375.2$.

实施例 18(化合物 18)

3-(4-氟-1-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备:



第一步: 3-羟基-4-(1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-羧酸苄基酯的制备: 将吲哚(1.8g, 1.0eq)溶于四氢呋喃(10mL), 0°C滴加 3M 异丙基氯化镁四氢呋喃溶液(1.0eq), 0°C搅拌 0.5 小时, 加入 3-N-苄氧羰基-6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(1.0eq), 室温搅拌 3.5 小时。将反应液滴入饱和碳酸氢钠溶液(50mL), 乙酸乙酯萃取(50mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品, 粗品经快速色谱法分离纯化, 得到目标化合物(1.2g)。

LCMS (ESI) $[M+Na]^+=359.2$ 。

第二步: 3-氟-4-(1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-羧酸苄基酯的制备: 将 3-羟基-4-(1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-羧酸苄基酯(1g, 1.0eq)溶于二氯甲烷(5mL), -78°C加入二乙胺基三氟化硫(DAST, 1.2eq), 室温搅拌 2 小时。反应液加水(200mL), 乙酸乙酯萃取(200mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品, 粗品经快速色谱法分离纯化, 得目标化合物(0.41g)。

LCMS (ESI) $[M+Na]^+=361.1$ 。

第三步: 3-(4-氟吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备:

将 3-氟-4-(1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-羧酸苄基酯(410mg, 1.0eq)溶于甲醇(5mL), 加入钯碳(0.1eq), 滴加两滴甲酸, 做氢气置换, 室温搅拌 16 小时, LCMS 显示反应完。反应液抽滤, 浓缩得粗品, 粗品经反相快速色谱法分离纯化(C18, 0.1%FA/H₂O, ACN), 得目标化合物(162mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=205.1$ 。

第四步: 3-(4-氟-1-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备:

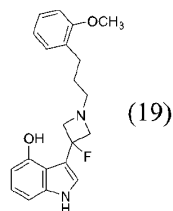
将 3-(4-氟吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(100mg, 1.0eq)和 3-(2-甲氧基苯基)丙醛(80mg, 1.0eq)溶于四氢呋喃(5mL), 加入冰醋酸(3mg, 0.1eq), 室温搅拌 1 小时, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(208mg, 2.0eq), 室温搅拌 3 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液(50mL), 乙酸乙酯萃取(50mL×3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤浓缩得粗品, 粗品经制备 HPLC 纯化(C18, 0.05%甲酸的水溶液:乙腈), 得目标化合物(49.70mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=353.2$; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 10.92(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.56(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.35(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.24(d, J=2.2 Hz, 1H), 7.21-7.13(m, 2H), 7.

12-7.06(m, 1H), 7.03-6.92(m, 2H), 6.86(td, J=7.4, 1.0 Hz, 1H), 5.15(d, J=55.8 Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.65(s, 1H), 3.32(s, 1H), 3.07(d, J=12.7 Hz, 1H), 2.75-2.56(m, 4H), 2.47-2.37(m, 2H), 1.73(p, J=7.3 Hz, 2H)。

实施例 19(化合物 19)

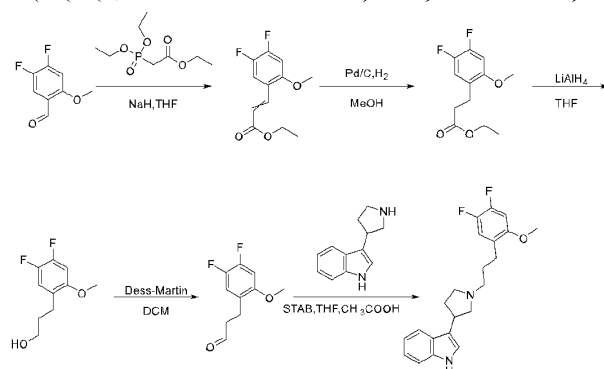
参考实施例 11 的制备方法, 制备化合物 19:



LCMS (ESI) $[M+H]^+=355.2$ 。

实施例 20(化合物 20)

3-(1-(3-(4,5-二氟-2-甲氧基苯基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备:



第一步: 3-(4,5-二氟-2-甲氧基苯基)丙-2-烯酸乙酯的制备: 将钠氢(1.3eq.)溶于四氢呋喃(30mL)中, 在 0°C 下滴加 2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(1.1eq.)的四氢呋喃溶液(70mL), 0°C 下搅拌半小时, 再滴加 4,5-二氟-2-甲氧基苯甲醛(4.7g, 1.0eq.)的四氢呋喃溶液(50mL), 在 60°C 下反应 12 小时, 加水淬相旋干, 用快速色谱法分离纯化(C18, 0.1%甲酸的水溶液:乙腈), 得到目标化合物(3.8g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=243.1$ 。

第二步: 3-(4,5-二氟-2-甲氧基苯基)丙酸乙酯的制备: 将 3-(4,5-二氟-2-甲氧基苯基)丙-2-烯酸乙酯(3.5g, 1.0eq.)溶于甲醇(35mL)中, 加入 10%钯碳(1g), 在氢气氛围下室温反应 1 小时, 过滤, 滤液旋干, 得到目标化合物(3.2g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=245.1$ 。

第三步: 3-(4,5-二氟-2-甲氧基苯基)丙-1-醇的制备: 将 3-(4,5-二氟-2-甲氧基苯基)丙酸乙酯(1.50g, 1.0eq.)溶于四氢呋喃(15mL)中, 冰浴下缓慢加入四氢铝锂(2.0eq.), 升至室温反应 1 小时, 加入水(1mL)淬灭, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=4:1), 得到目标化合物(800mg)。

LCMS (ESI) $[M+H+ACN]^+=244.2$ 。

第四步: 3-(4,5-二氟-2-甲氧基苯基)丙醛的制备: 将 3-(4,5-二氟-2-甲氧基苯基)丙-1-醇(400mg, 1.0eq.)溶于二氯甲烷(10mL)中, 在冰浴下缓慢加入戴斯-马丁氧化剂(2.0eq.), 升至室温反应 1 小时, TLC 检测反应完成。加饱和氯化铵水溶液淬灭, 过滤掉固体, 旋干二氯甲烷,

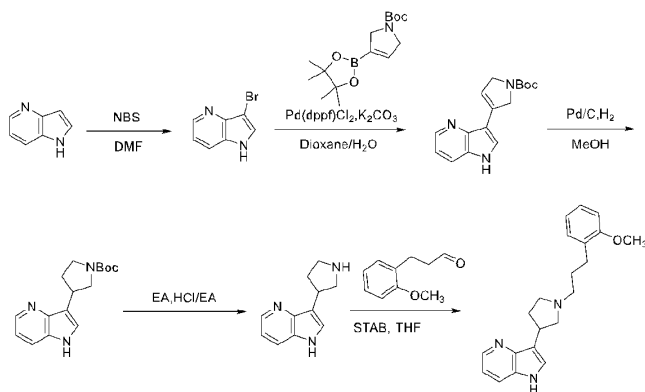
加入水、乙酸乙酯萃取三次,收集有机相,用饱和食盐水洗涤,有机相旋干,用快速色谱法分离纯化,得到目标化合物(250mg)。

第五步: 3-(1-(3-(4,5-二氟-2-甲氧基苯基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备: 将 3-(4,5-二氟-2-甲氧基苯基)丙醛(100mg, 1.0eq.)和 3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(1.0eq.)溶于四氢呋喃(5mL)中,加入醋酸(0.5mL)加入三乙酰氧基硼氢化钠(3.0eq.),在室温下搅拌 1 小时,加入水(10mL)、乙酸乙酯(5mL×3)萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,有机相旋干,用制备 HPLC 分离纯化(C18, 0.05%甲酸的水溶液:乙腈),得到目标化合物(9.78mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=371.2$; 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.57(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.40(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.20(s, 1H), 7.14(dd, $J=11.0, 3.9$ Hz, 2H), 6.94(dd, $J=10.5, 9.0$ Hz, 1H), 6.66(dd, $J=12.1, 6.7$ Hz, 1H), 3.97-3.87(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.72(s, 1H), 3.49(s, 1H), 3.31(s, 1H), 3.16(s, 1H), 3.04-2.96(m, 2H), 2.64(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.53(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.30(dd, $J=13.0, 9.1$ Hz, 1H), 2.16-2.05(m, 2H)。

实施例 21(化合物 21)

3-(1-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的制备:



第一步: 3-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的制备: $0^{\circ}C$ 下,将 N-溴代丁二酰亚胺(NBS, 1.51g, 1.0eq.)加入到 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(1.0eq)的 N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中,搅拌 0.5 小时,加水(20mL)析出大量固体,过滤,收集固体,得到目标化合物(989mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=199.1$ 。

第二步: 3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯的制备: 室温下,将(1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(II)(0.1eq.)加入 3-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(600mg, 1.0eq)和 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯(1.0eq.)和碳酸钾(3.0eq.)的 1,4-二氧六环(20mL)和水(2mL)中,氮气氛围下升温至 $90^{\circ}C$ 搅拌 6 小时,加入水(30mL),乙酸乙酯(30mL×3)萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤。无水硫酸钠干燥,真空浓缩,用快速色谱法分离纯化(Silica gel, PE:EA=1:1),得到目标化合物(400mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=286.2$ 。

第三步: 3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的制备: 将钯碳(100mg)加入到 3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯(400mg, 1.0eq.)的甲醇(10mL)中,氮气氛围下,室温搅拌 3 小时。过滤,滤液加水(30mL),乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并有机相并用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩,用快速色谱法分离纯化(Silica gel, PE:EA=3:1),得到目标化合物(145mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=288.2$ 。

第四步：3-(吡咯烷-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的制备：室温下，将 3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(140mg, 1.0eq.)加入盐酸乙酸乙酯(4M, 2mL)和乙酸乙酯(5mL)溶液中，搅拌 2 小时。过滤出固体，干燥，得到目标化合物(100mg, 粗品)。

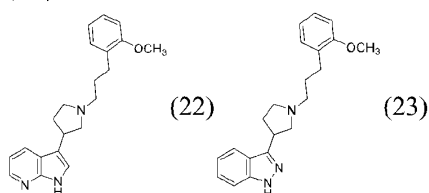
LCMS (ESI) $[M+H]^+=188.2$ 。

第五步：3-(1-(3-(2-甲氧苯基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的制备：室温下，将 3-(2-甲氧苯基)丙醛(88mg, 1.0eq.)加入 3-(吡咯烷-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(1.0eq.)的四氢呋喃(5mL)中，搅拌五分钟，加入醋酸(0.1mL)和三乙酰氧基硼氢化钠(2.0eq)，搅拌 2 小时，加饱和碳酸氢钠(15mL)，乙酸乙酯(10mL×3)萃取，合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩，用制备 HPLC 分离纯化(C18, 0.1%甲酸的水溶液:乙腈)，得到目标化合物(23.66mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=336.2$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11(s, 1H), 8.29(dd, $J=4.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.72(dd, $J=8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.50(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.17(ddd, $J=9.3, 8.3, 1.6$ Hz, 2H), 7.09(dd, $J=8.2, 4.6$ Hz, 1H), 6.95(d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.87(td, $J=7.4, 1.0$ Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 3.70(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.37-3.32(m, 1H), 3.09-3.02(m, 1H), 2.97-2.87(m, 2H), 2.76(dd, $J=13.9, 7.0$ Hz, 2H), 2.65-2.59(m, 2H), 2.35-2.28(m, 1H), 2.07(dd, $J=11.8, 7.3$ Hz, 1H), 1.84-1.75(m, 2H)。

实施例 22-23

参考实施例 21 的制备方法，制备化合物 22-23:

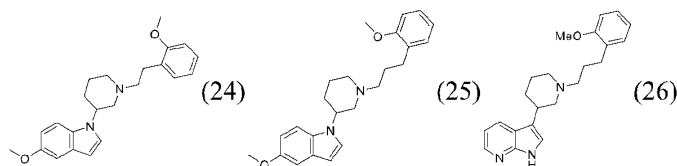


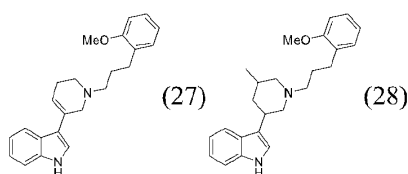
化合物 22: LCMS (ESI) $[M+H]^+=336.2$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.34(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.18(dd, $J=4.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.07-8.02(m, 1H), 7.29(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.16(dd, $J=9.4, 8.3, 1.6$ Hz, 2H), 7.01(dd, $J=7.9, 4.7$ Hz, 1H), 6.94(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.86(td, $J=7.4, 1.0$ Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 3.58-3.52(m, 1H), 3.11(t, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.87-2.76(m, 2H), 2.69-2.55(m, 5H), 2.34-2.22(m, 1H), 1.92(td, $J=15.5, 8.1$ Hz, 1H), 1.75(dq, $J=15.1, 7.5$ Hz, 2H)。

化合物 23: LCMS (ESI) $[M+H]^+=336.1$; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.65(s, 1H), 7.67(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.47(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.41-7.34(m, 1H), 7.23-7.07(m, 3H), 6.86(ddd, $J=11.6, 9.0, 4.6$ Hz, 2H), 4.15-4.01(m, 1H), 4.00-3.84(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.62(t, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.34(dd, $J=10.8, 8.3$ Hz, 1H), 3.03(dd, $J=8.7, 2.8$ Hz, 3H), 2.69(t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.60(dd, $J=13.0, 8.1$ Hz, 1H), 2.28(td, $J=6.3, 1.5$ Hz, 1H), 2.08(dd, $J=9.1, 7.5$ Hz, 2H)。

实施例 24-28

参考实施例 16、18、21 的制备方法，制备化合物 24-28:





化合物 24: LCMS (ESI) $[M+H]^+=365.2$;

化合物 25: LCMS (ESI) $[M+H]^+=379.2$;

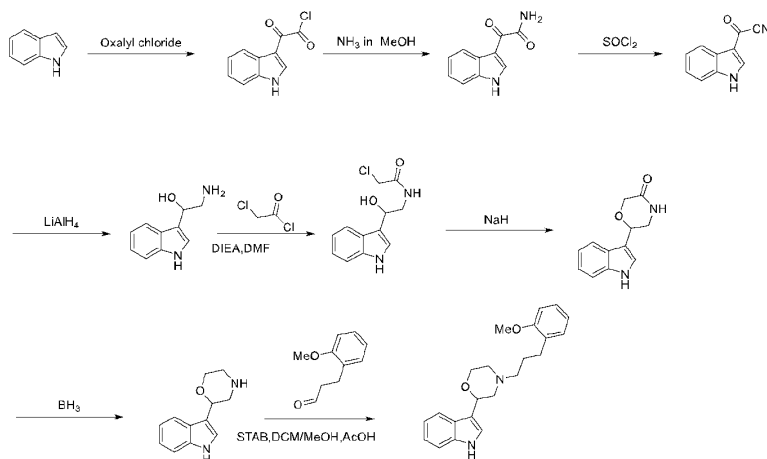
化合物 26: LCMS (ESI) $[M+H]^+=350.2$;

化合物 27: LCMS (ESI) $[M+H]^+=347.2$;

化合物 28: LCMS (ESI) $[M+H]^+=363.2$;

实施例 29(化合物 29)

2-(1H-吲哚-3-基)-4-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)吗啉的制备:



第一步: 2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧乙酰氯的制备: 将吲哚(15.0g, 1.0eq.)溶于四氢呋喃(300mL), 做氮气置换, 0°C滴加草酰氯(1.0eq.), 加完室温搅拌 0.5 小时, 有大量固体析出, 向反应液中滴加石油醚(300mL), 加完室温搅拌 10 分钟, 抽滤, 滤饼浓缩除去溶剂, 得到目标化合物(21.7mg)。

第二步: 2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧乙酰胺的制备: 将 2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧乙酰氯(11g, 1.0 eq.)溶于氨的甲醇溶液(19.82eq.), 室温搅拌 8 小时, 反应液浓缩, 加水(200mL), 用乙酸乙酯(200mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 母液浓缩得目标化合物(3.5g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=189.2$ 。

第三步: 1H-吲哚-3-羧基氯化物的制备: 将 2-(1H-吲哚-3-基)-2-氧乙酰胺(5.6g, 1.0eq.)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(50mL), 0°C加入氯化亚砷(15.83eq.), 室温搅拌 2 小时, 反应液加水(150mL), 用乙酸乙酯萃取(100mL×3), 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 母液浓缩得目标化合物(4.5g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=171.1$ 。

第四步: 2-氨基-1-(1H-吲哚-3-基)乙基-1-醇的制备: 将 1H-吲哚-3-羧基氯化物(1.5g, 1.0 eq.)溶于四氢呋喃(20mL), -10°C加入四氢铝锂(2.0eq.), -10°C下搅拌 4 小时, 反应液加水淬灭(20mL), 用乙酸乙酯萃取(50mL×3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤,

母液浓缩得粗品，用快速色谱法分离纯化得到目标化合物(0.8g)。

LCMS (ESI) $[M+H-H_2O]^+=159.2$ 。

第五步：2-氯-N-(2-羟基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基)乙酰胺的制备：将 2-氨基-1-(1H-吡啶-3-基)乙基-1-醇(500mg, 1.0eq.)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(20mL)，加入二异丙基乙胺(2.0eq.)，0°C 下滴加 2-氯乙酰氯(1.1eq.)，室温搅拌 2 小时，室温加入饱和碳酸氢钠溶液(20mL)，用二氯甲烷萃取(20mL×3)，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，母液浓缩得粗品，用快速色谱法分离纯化得到目标化合物(300mg)。

LCMS (ESI) $[M+H-H_2O]^+=235.1$ 。

第六步：6-(1H-吡啶-3-基)吗啉-3-酮的制备：将 2-氯-N-(2-羟基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基)乙酰胺(170mg, 1.0eq.)溶于四氢呋喃(5mL)，0°C 加入氢化钠(2.0eq.)，氮气氛围下室温搅拌 16 小时，反应液加水(1mL)淬灭，用快速色谱法分离纯化(C18, 0.05%FA/water, MeCN)，得到目标化合物(26mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=217.1$ 。

第七步：3-(吗啉-2-基)-1H-吡啶的制备：将原料 6-(1H-吡啶-3-基)吗啉-3-酮(500mg, 1eq.)溶于四氢呋喃(5mL)，加入硼烷-四氢呋喃络合物(1M, 4.62mL, 2eq.)，室温搅拌 3 小时，缓慢滴加甲醇至不再产生气泡，充分搅拌 30 分钟，将反应液浓缩得到目标化合物(400mg, 粗品)。

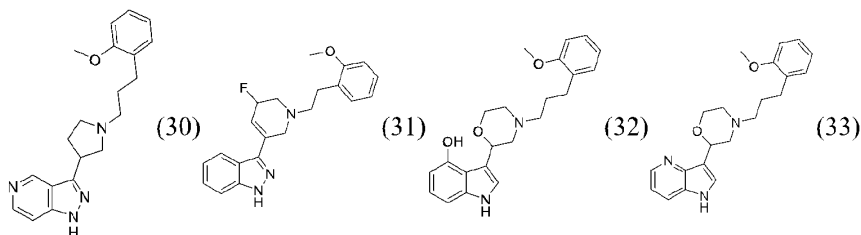
LCMS (ESI) $[M+H]^+=203.1$ 。

第八步：2-(1H-吡啶-3-基)-4-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)吗啉的制备：将原料 3-(2-甲氧基苯基)丙醛(389.7mg)和 3-(吗啉-2-基)-1H-吡啶(400mg, 粗品)溶于二氯甲烷(4mL)和甲醇(0.4mL)中，滴加乙酸(0.1mL)，再加入三乙氧基硼氢化钠(838.33mg)，室温搅拌 0.5 小时，加入水(20mL)，用二氯甲烷/甲醇(10:1, 15mL×3)萃取，合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品，用制备 HPLC 分离纯化(C18, 0.1%NH₃/water, ACN)，得到目标化合物(10.43mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=351.3$; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.08(s, 1H), 7.74(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.36(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.20(dd, J=4.0, 1.8 Hz, 2H), 7.18-7.13(m, 2H), 7.13-7.10(m, 1H), 6.86(ddd, J=12.6, 9.5, 4.6 Hz, 2H), 4.98(s, 1H), 4.04(d, J=10.0 Hz, 1H), 3.96(d, J=14.0 Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.10(s, 1H), 2.86(s, 1H), 2.71-2.64(m, 2H), 2.48(s, 2H), 1.85(s, 2H), 1.57(s, 2H)。

实施例 30-33

参考实施例 21、29 的制备方法，制备化合物 30-33:



化合物 30: LCMS (ESI) $[M+H]^+=337.4$;

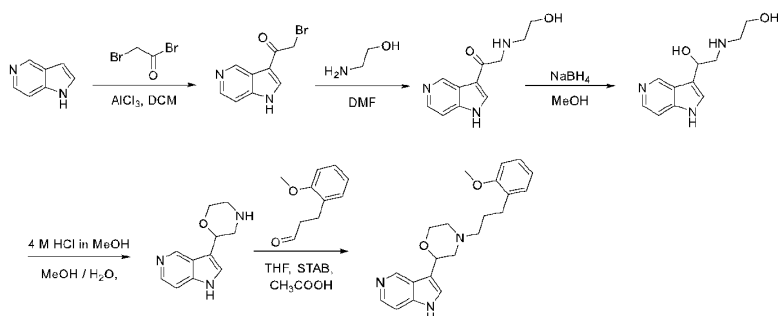
化合物 31: LCMS (ESI) $[M+H]^+=352.2$;

化合物 32: LCMS (ESI) $[M+H]^+=367.2$;

化合物 33: LCMS (ESI) $[M+H]^+=352.2$ 。

实施例 34(化合物 34)

4-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)-2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)吗啉的制备:



第一步：2-溴-1-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)乙烷-1-酮的制备：将 1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 (2g, 1eq)溶于二氯甲烷(20mL)溶液，缓慢加入三氯化铝(3.5eq)，40℃下搅拌 20 分钟，逐滴加入 2-溴乙酐(1eq)，保持温度搅拌 40 分钟，冷却至室温。将反应液加入到冰水(200mL)中，有白色固体析出，过滤，滤饼用水洗涤，收集固体，干燥，得到目标化合物(1g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=241.0$ 。

第二步：2-((2-羟乙基)氨基)-1-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)乙烷-1-酮的制备：将 2-溴-1-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)乙烷-1-酮(100mg, 1eq)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2mL)，将该反应液降至 0℃，加入乙醇胺(1eq)，保持温度搅拌反应 5 分钟，升至室温搅拌反应 1 小时，有固体析出，过滤，滤饼用乙腈洗涤(2*2mL)两遍，收集滤饼，旋干，得到目标化合物(80mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=220.1$ 。

第三步：2-((2-羟乙基)氨基)-1-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)乙烷-1-醇的制备：将 2-((2-羟乙基)氨基)-1-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)乙烷-1-酮(80mg, 1eq)溶于甲醇(5mL)，加入硼氢化钠(8eq)，室温搅拌反应 16 小时，将反应液降至室温反应液加 3N 盐酸溶液(3mL)淬灭，旋干反应溶剂，得到目标化合物(70mg, 粗品)，直接用于下一步反应。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=222.2$ 。

第四步：2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)吗啉的制备：将 2-((2-羟乙基)氨基)-1-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)乙烷-1-醇(70mg, 粗品)溶于甲醇(3mL)，加入 3M 盐酸甲醇溶液(3mL)，室温搅拌反应 1 小时，升至 80℃搅拌反应 3 小时，过滤掉盐，浓缩得到目标化合物(80mg, 粗品)，直接用于下一步反应。

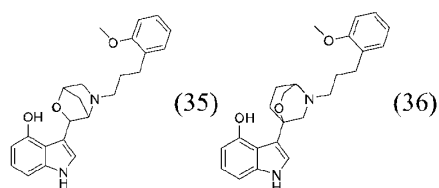
LCMS (ESI) $[M+H]^+=204.1$ 。

第五步：4-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)-2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)吗啉的制备：将 2-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)吗啉(80mg, 粗品)溶于四氢呋喃(6mL)，加入 3-(2-甲氧基苯基)丙醛(6.463mg)，再滴加 2 滴乙酸，常温搅拌反应 10 分钟，加入三乙酰氧基硼氢化钠(166.05mg)，继续搅拌反应 1 小时，加入水(5mL)，用乙酸乙酯(3*20mL)萃取，合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品通过制备 HPLC(0.1%氨水的水溶液:乙腈)纯化得到目标化合物(31mg, 收率 22.6%)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=352.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.91(s, 1H), 8.13(d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.46-7.32(m, 2H), 7.14(dd, $J=13.9, 7.3$ Hz, 2H), 6.91-6.81(m, 2H), 4.92(dd, $J=10.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.01(d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.88(td, $J=11.4, 2.1$ Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.06(d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.88(d, $J=11.7$ Hz, 1H), 2.66(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.44(dt, $J=22.0, 9.4$ Hz, 3H), 2.31(td, $J=11.5, 3.4$ Hz, 1H), 1.90-1.76(m, 2H)。

实施例 35-36

参考实施例 16、34 的制备方法，制备化合物 35-36:

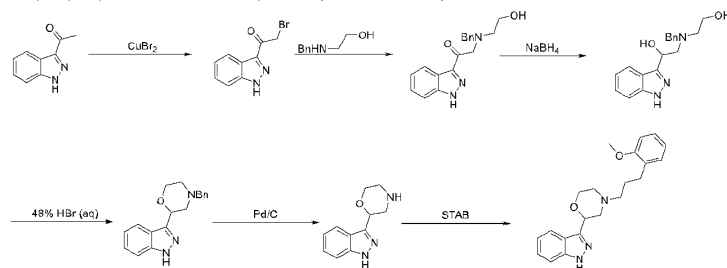


化合物 35: LCMS (ESI) $[M+H]^+=379.2$;

化合物 36: LCMS (ESI) $[M+H]^+=393.2$ 。

实施例 37(化合物 37)

3-(4-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)吗啉-2-基)-1H-吡唑的制备:



第一步: 2-溴-1-(1H-吡唑-3-基)乙烷-1-酮的制备: 将溴化铜(13.39g, 2eq)加入乙酸乙酯(540mL)中, 加热到 82°C, 再加入 1-(1H-吡唑-3-基)乙烷-1-酮(4.8g, 1eq), 反应体系 82°C 搅拌 4 小时, 反应液用 20% 硫代硫酸钠溶液(450mL×2)洗涤, 再用饱和食盐水(100mL×2)洗涤, 有机相用硫酸钠干燥过滤浓缩得粗品, 粗品用乙酸乙酯和石油醚(1:1)打浆纯化得目标化合物(5g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=239.0$ 。

第二步: 2-(苄基(2-羟乙基)氨基)-1-(1H-吡唑-3-基)乙烷-1-酮的制备: 将 2-(苄氨基)乙烷-1-醇(10eq)溶于乙腈(20mL), 冰浴下分批加入 2-溴-1-(1H-吡唑-3-基)乙烷-1-酮(2g, 1eq), 反应体系冰浴搅拌 20 分钟, 加入水(30mL), 用二氯甲烷(50mL×3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经快速色谱法分离纯化得目标化合物(1.8g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=310.0$ 。

第三步: 2-(苄基(2-羟乙基)氨基)-1-(1H-吡唑-3-基)乙烷-1-醇的制备: 将 2-(苄基(2-羟乙基)氨基)-1-(1H-吡唑-3-基)乙烷-1-酮(1.8g, 1eq)溶于甲醇(20mL), 冰浴下缓慢加入硼氢化钠(2eq), 加入完毕室温搅拌 30 分钟, 冰浴下加入水至不再产生气泡, 用二氯甲烷(30mL×3)萃取, 合并有机相用饱和食盐水(20mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得目标化合物(1.7g, 粗品), 直接用于下一步。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=312.2$ 。

第四步: 3-(4-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)吗啉-2-基)-1H-吡唑的制备: 将 2-(苄基(2-羟乙基)氨基)-1-(1H-吡唑-3-基)乙烷-1-醇(1.5g, 粗品)溶于 48% 氢溴酸水溶液(15mL), 反应体系 100°C 搅拌 3 小时, 加入二氯甲烷(15mL), 水(15mL), 用饱和碳酸钾调 pH 到 10, 用二氯甲烷(30mL×3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经快速色谱法分离纯化得目标化合物(800mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=294.1$ 。

第五步: 3-(吗啉-2-基)-1H-吡唑的制备: 将 3-(4-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)吗啉-2-基)-1H-吡唑(750mg, 1eq)溶于甲醇(8mL), 氢气氛围下加入 10% 钯炭(0.28eq), 8 滴醋酸, 反应体系室温搅拌 24 小时, LCMS 显示应结束, 将反应液浓缩得目标化合物(500mg, 粗品), 直接用于下一步。

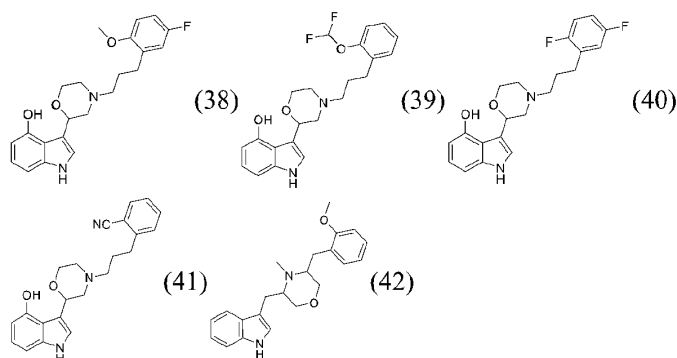
LCMS (ESI) $[M+H]^+=204.1$ 。

第六步: 3-(4-(3-(2-甲氧基苯基)丙基)吗啉-2-基)-1H-吡啶的制备: 将 3-(2-甲氧基苯基)丙醛(121.19mg)和 3-(吗啉-2-基)-1H-吡啶(150mg, 粗品)溶于二氯甲烷(2mL), 加入醋酸(0.1mL), 搅拌 10 分钟, 再加入三乙酰氧基硼氢化钠(311.35mg), 反应体系搅拌 1 小时, 加入水(10mL), 用二氯甲烷(15mL×3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经制备 H PLC 分离纯化(C18, 0.05%甲酸的水溶液:乙腈)得目标化合物(111.79mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=352.2$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.91(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.85(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.49(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.35-7.30(m, 1H), 7.19-7.12(m, 2H), 7.08(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.92(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.85(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.91(dd, $J=10.3, 2.3$ Hz, 1H), 3.95(d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.80-3.73(m, 4H), 3.02(d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.81(d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.59(td, $J=7.2, 3.4$ Hz, 2H), 2.47-2.34(m, 3H), 2.20(td, $J=11.3, 3.1$ Hz, 1H), 1.77-1.67(m, 2H)。

实施例 38-42

参考实施例 29、37 的制备方法, 制备化合物 38-42:



化合物 38: LCMS (ESI) $[M+H]^+=385.2$;

化合物 39: LCMS (ESI) $[M+H]^+=403.2$;

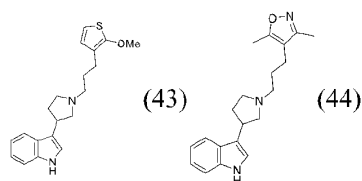
化合物 40: LCMS (ESI) $[M+H]^+=373.2$;

化合物 41: LCMS (ESI) $[M+H]^+=362.2$;

化合物 42: LCMS (ESI) $[M+H]^+=351.2$ 。

实施例 43-44

参考实施例 5 的制备方法, 制备化合物 43-44:



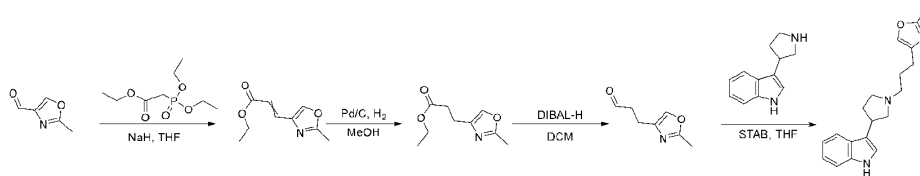
化合物 43: LCMS (ESI) $[M+H]^+=341.1$; 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98(s, 1H), 7.67(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.35(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.18(dd, $J=8.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.10(ddd, $J=8.0, 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.02(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.67(d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.55(d, $J=5.8$ Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.66(dd, $J=16.9, 8.2$ Hz, 1H), 3.18(t, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.93(dd, $J=14.7, 8.2$ Hz, 1H), 2.66-2.49(m, 6H), 2.42-2.33(m, 1H), 2.01(ddd, $J=12.6, 7.3, 2.7$ Hz, 1H), 1.85-1.79(m, 2H)。

化合物 44: LCMS (ESI) $[M+H]^+=324.2$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.92(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.61(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.35(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.24(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.11-7.05(m, 1H), 7.01-6.95(m, 1H), 3.69-3.64(m, 1H), 3.45(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.21-3.11(m, 2H), 2.97

(t, J=9.4 Hz, 1H), 2.92-2.82(m, 2H), 2.41-2.33(m, 3H), 2.30(s, 3H), 2.16(s, 3H), 2.09-2.01(m, 1H), 1.80-1.71(m, 2H)。

实施例 45(化合物 45)

3-(1-(3-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备:



第一步: 3-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)丙-2-烯酸乙酯的制备: 将钠氢(1.3eq)溶于四氢呋喃(20 mL)中, 在 0°C下滴加 2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(1.2eq)的四氢呋喃(30mL)溶液, 0°C下搅拌半小时, 再滴加 2-甲基噁唑-4-甲醛(950mg, 1eq)的四氢呋喃(10mL)溶液, 在室温下反应 2 小时, 加水淬灭, 加入乙酸乙酯萃取三次, 收集有机相用饱和食盐水洗, 有机相旋干得到粗产物, 粗品经快速色谱法分离纯化得目标化合物(980mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=182.1$ 。

第二步: 3-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)丙酸乙酯的制备: 将 3-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)丙-2-烯酸乙酯(800mg, 1eq)溶于甲醇(12mL)中, 加入钯碳(60mg, 10%), 在氢气氛围下室温下搅拌 3 小时, 监测反应完毕, 通过硅藻土过滤得到滤液, 滤液旋干得到目标化合物(600mg)。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.29(s, 1H), 4.13(t, J=7.1 Hz, 2H), 2.81(t, J=7.4 Hz, 2H), 2.63(t, J=7.3 Hz, 2H), 2.41(s, 3H), 1.24(t, J=7.1 Hz, 3H)。

第三步: 3-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)丙醛的制备: 将 3-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)丙酸乙酯(700 mg, 1eq)溶于二氯甲烷(15mL)中, 温度降至-78°C, 保温缓慢滴加二异丁基氢化铝甲苯溶液(1.5M, 3.8mL, 1.5eq), 在-78°C下继续反应 1 小时, TLC 板监测, 用 2,4-二硝基苯肼显色显示反应完全, 加入水(2mL)淬灭, 加入无水硫酸钠, 加入四氢呋喃溶液搅拌 5 分钟, 过滤得到滤液, 经快速色谱法分离纯化得目标化合物(300mg)。

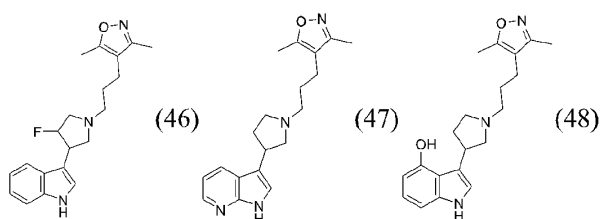
LCMS (ESI) $[M+H]^+=140.2$ 。

第四步: 3-(1-(3-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备: 将 3-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)丙醛(1.2eq.)和 3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(200mg, 1.0eq.)溶于四氢呋喃(5mL)中, 加入醋酸(0.5mL)和三乙酰氧基硼氢化钠(3.0eq.), 在室温下搅拌 1 小时, 加入水(10mL)、乙酸乙酯(5mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥得到粗产物通过制备 HP LC 分离纯化(C18, 0.05%甲酸的水溶液: 乙腈), 得到目标化合物(105.94mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=310.2$; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.54(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.56(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.45-7.33(m, 2H), 7.24-7.18(m, 1H), 7.13(dd, J=11.5, 4.4 Hz, 2H), 3.90(t, J=8.5 Hz, 1H), 3.82-3.67(m, 1H), 3.50(d, J=7.9 Hz, 1H), 3.36(s, 1H), 3.20(s, 1H), 3.14-3.06(m, 2H), 2.59(t, J=7.1 Hz, 2H), 2.55-2.46(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.29(d, J=9.2 Hz, 1H), 2.16(dd, J=9.8, 6.4 Hz, 2H)。

实施例 46-48

参考实施例 18、45 的制备方法, 制备化合物 46-48:



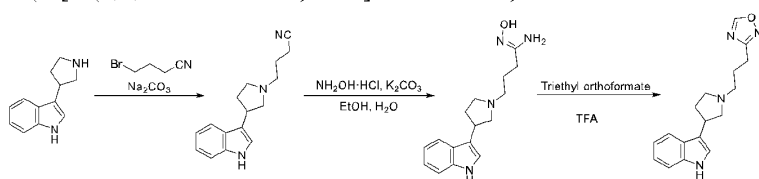
化合物 46: LCMS (ESI) $[M+H]^+=342.2$;

化合物 47: LCMS (ESI) $[M+H]^+=325.2$;

化合物 48: LCMS (ESI) $[M+H]^+=340.2$

实施例 49(化合物 49)

3-(1-[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)丙基]吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备:



第一步: 4-[3-(1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基]丁腈的制备:

室温下将 3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(4g, 1.0eq.)和碳酸钠(3.0eq.)溶加入乙腈(40mL)中, 再加入 4-溴丁腈(1.1eq.), 将反应液在 80°C 下反应 16 小时。加入水(30mL), 用乙酸乙酯(25mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, PE:EA=3:1-2:1)得到目标化合物(3g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=254.1$ 。

第二步: (Z)-N'-羟基-4-[3-(1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基]丁腈的制备: 室温下将 4-[3-(1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基]丁腈(2.2g, 1.0eq.)和盐酸羟胺(3.5eq.)溶于乙醇(28mL)和水(14mL)的混合溶剂中, 加入碳酸钾(3.0eq.), 80°C 下反应 12 小时。将反应液浓缩, 用二氯甲烷/甲醇(10:1, 15mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液浓缩得到粗品, 用快速色谱法分离纯化(C18, 0.1%氨水的水溶液:乙腈)得到目标化合物(2g)。

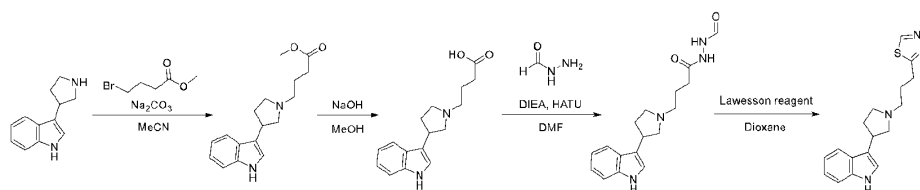
LCMS (ESI) $[M+H]^+=287.2$ 。

第三步: 3-(1-[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)丙基]吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备: 室温下将(Z)-N'-羟基-4-[3-(1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基]丁腈(120mg, 1.0eq.)溶于原甲酸三乙酯(2.25mL)中, 加入催化量三氟乙酸(0.3mL), 室温下搅拌 10 分钟, 然后升温至 60°C 反应 30 分钟, 将反应液浓缩, 加水(10mL), 用乙酸乙酯(15mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩粗品, 用制备 HPLC 分离纯化(C18, 0.1%甲酸的水溶液:乙腈), 得到目标化合物(14.94mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=297.1$; ^1H NMR(400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 9.19(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.59(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.37(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 7.12(dd, $J=8.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.06(dd, $J=7.9, 0.9$ Hz, 1H), 3.91(d, $J=4.9$ Hz, 2H), 3.63(s, 2H), 3.50-3.35(m, 3H), 2.95(t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.59(td, $J=13.1, 6.3$ Hz, 1H), 2.46-2.31(m, 1H), 2.31-2.13(m, 2H)。

实施例 50(化合物 50)

3-(1-(3-(1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备:



第一步：4-(3-(1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)丁酸甲酯的制备：将 3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚 (4.00g, 1.0eq.)和 4-溴丁酸甲酯(1.1eq.)溶于乙腈(40mL)中，加入碳酸钠(3.0eq.)，在 80°C下搅拌 16 小时，过滤，用乙酸乙酯冲洗滤饼，旋干滤液得到粗产物，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, DCM:MeOH=20:1)，得到目标化合物(3.8g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=287.2$ 。

第二步：4-(3-(1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)丁酸的制备：将 4-(3-(1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)丁酸甲酯(2.6g, 1eq.)溶于甲醇(26mL)中，加入氢氧化钠(42.96eq.)，在室温下搅拌 2 小时，加入稀盐酸调节 pH 至 7-8，旋干反应液，用快速色谱法分离纯化(C18, 0.1%甲酸的水溶液:乙腈)，得到目标化合物(1.5g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=273.1$ 。

第三步：N'-甲酰基-4-(3-(1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)丁酰胺的制备：将 4-(3-(1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)丁酸(1.5g, 1.0eq.)溶于 DMF(15mL)中，加入 HATU(1.5eq.)、N,N-二异丙基乙胺(3.0eq.)和甲酰肼(1.5eq.)，在室温下搅拌 20 分钟，反应液用快速色谱法分离纯化(C18, 0.1%甲酸的水溶液:乙腈)，得到目标化合物(550mg)。

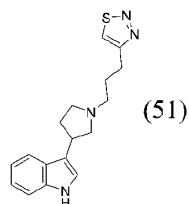
LCMS (ESI) $[M+H]^+=315.2$ 。

第四步：3-(1-(3-(1,3,4-噻二唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备：将 N'-甲酰基-4-(3-(1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)丁酰胺(450mg, 1.0eq.)溶于二氧六环(10mL)中，加入劳森试剂(1.2eq.)，在 100°C下搅拌 1 小时，旋干反应液，用快速色谱法分离纯化得到 300mg 粗产物，用制备 HPLC 分离纯化(C18, 0.05%氨水的水溶液:乙腈)，得到目标化合物(9.88mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=313.2$; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3 -d) δ 9.04(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.67(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.37(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.20(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.11(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 3.72(s, 1H), 3.30(t, $J=7.3$ Hz, 3H), 2.76(s, 5H), 2.41(s, 1H), 2.16(s, 3H)。

实施例 51(化合物 51)

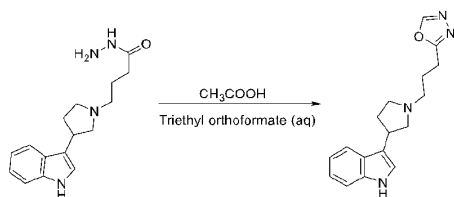
参考实施例 50 的制备方法，制备化合物 51:



LCMS (ESI) $[M+H]^+=313.1$ 。

实施例 52(化合物 52)

3-(1-(3-(1,3,4-噻二唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备:

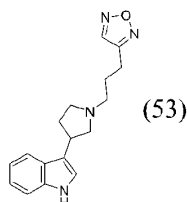


将 4-(3-(1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)丁酰肼(300mg, 1.0eq.)溶于醋酸(4mL)加入原甲酸三乙酯(8mL), 氮气置换, 110°C下搅拌反应 3 小时, 旋干溶剂, 用制备 HPLC 分离纯化(C18, 0.05%甲酸的水溶液:乙腈), 得到目标化合物(46.41mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=297.2$; 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.61(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.38(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.22(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.13(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.09(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 3.84(p, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.67-3.58(m, 1H), 3.37(dd, $J=18.1$, 7.6 Hz, 1H), 3.25-3.14(m, 1H), 3.13-2.96(m, 5H), 2.49(ddd, $J=15.8$, 10.4, 6.6 Hz, 1H), 2.37-2.12(m, 3H)。

实施例 53(化合物 53)

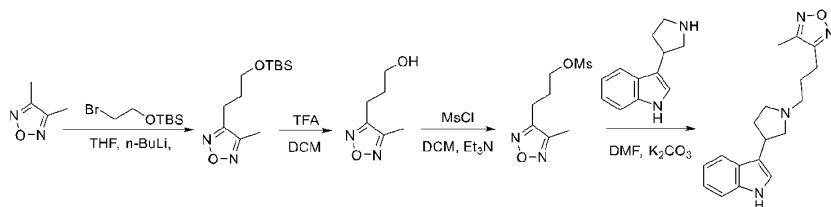
参考实施例 52 的制备方法, 制备化合物 53:



LCMS (ESI) $[M+H]^+=297.2$ 。

实施例 54(化合物 54)

3-(1-(3-(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备:



第一步: 3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧代)丙基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑的制备: 将 3,4-二甲基-1,2,5-噁二唑(2g, 1eq)溶于四氢呋喃(20mL)将反应液温度降至-70°C, 缓慢滴加正丁基锂(12.7mL, 1eq, 1.6M, 在 THF 中), 20 分钟滴加完毕, 保持该温度继续搅拌反应 40 分钟, 逐滴缓慢加入(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(1eq), 继续保持该温度搅拌反应 2 小时, 向反应液加入水(20mL), 用乙酸乙酯(3×80mL)萃取, 合并有机相并用饱和食盐水(80mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品用快速色谱法分离纯化得到目标化合物 3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧代)丙基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑(1.3g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=257.1$ 。

第二步: 3-(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)丙烷-1-醇的制备: 将 3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧代)丙基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑(200mg, 1eq)溶于二氯甲烷(2mL)加入三氟乙酸(2mL), 常温搅拌反应 1 小时, 旋干溶剂, 得到目标化合物(100mg, 粗品)。未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=143.1$ 。

第三步：甲磺酸 3-(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)丙基酯的制备：将 3-(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)丙烷-1-醇(100mg, 粗品)溶于二氯甲烷(5mL)加入三乙胺(213.54mg)将反应液降至 0°C, 缓慢滴加二氯甲烷(1mL)溶解的甲基磺酰氯(96.69mg), 室温搅拌反应 1 小时, 加入水(10mL), 用二氯甲烷(3×10mL)萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品。未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。

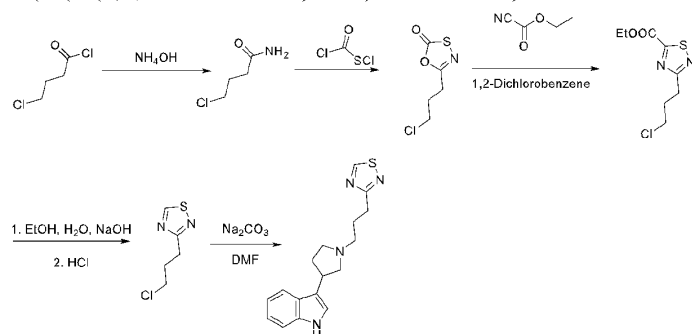
LCMS (ESI) $[M+H]^+=221.1$ 。

第四步：3-(1-(3-(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-咪唑的制备：将甲磺酸 3-(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)丙基酯(80mg, 粗品, 由上一步反应所得)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5mL), 加入 3-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑(81.18mg)和碳酸钾(150.6mg), 油浴 70°C 搅拌反应 16 小时, 加入水(5mL), 用乙酸乙酯(3×20mL)萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品用制备 HPLC 分离纯化(C18, 0.1% 甲酸的水溶液: 乙腈), 得目标化合物(22mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=311.3$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.79(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.59(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.33(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.16(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.06(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.96(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.57-3.51(m, 1H), 3.13(t, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.90-2.84(m, 1H), 2.81(dd, $J=13.5, 6.0$ Hz, 2H), 2.73(dd, $J=14.2, 8.7$ Hz, 1H), 2.68(dd, $J=7.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.61(dd, $J=17.2, 8.2$ Hz, 2H), 2.35(s, 3H), 2.31-2.19(m, 1H), 1.98-1.84(m, 3H)。

实施例 55(化合物 55)

3-(1-(3-(1,2,4-噻二唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-咪唑的制备：



第一步：4-氯丁酰胺的制备：将原料 4-氯丁酰氯(15g, 1eq)溶于四氢呋喃(150mL), 冰浴下滴加氨水(75mL), 滴加完毕室温搅拌 16 小时, 用乙酸乙酯(100mL×3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得目标化合物(5g, 粗品), 直接用于下一步。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=122.1$ 。

第二步：5-(3-氯丙基)-1,3,4-噁噻唑-2-酮的制备：将 4-氯丁酰胺(5g, 1eq)溶于 1,4-二氧六环(2mL), 冰浴下加入氯羰基亚磺酰氯(carbonochloridic hypochlorous thioanhydride)(1.1eq), 反应体系封管 100°C 反应 1 小时, TLC 显示反应结束, 加入水(50mL), 用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经快速色谱法分离纯化得目标化合物(3g)。

第三步：3-(3-氯丙基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酸乙酯的制备：将 5-(3-氯丙基)-1,3,4-噁噻唑-2-酮(3g, 1eq)溶于邻二氯苯(30mL), 加入氰基甲酸乙酯(5eq), 反应体系 140°C 搅拌 12 小时, 将反应液直接经快速色谱法分离纯化得目标化合物(2.5g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=235.1$ 。

第四步: 3-(3-氯丙基)-1,2,4-噻二唑的制备: 将 3-(3-氯丙基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酸乙酯(1g, 1eq)溶于水(10mL)和乙醇(2mL), 加入氢氧化钠(1.1eq), 反应体系 100°C 搅拌 2 小时, 将反应液置于冰浴, 加入浓盐酸(1.1eq), 反应体系再在 100°C 搅拌 3 小时, 加入水(20mL), 用乙酸乙酯(20mL×3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经反相体系分离纯化(C18, 0.1%三氟乙酸的水溶液:乙腈)得目标化合物(100mg)。

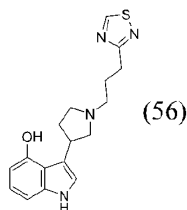
LCMS (ESI) $[M+H]^+=163.1$ 。

第五步: 3-(1-(3-(1,2,4-噻二唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备: 将 3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(91.61mg, 1eq)和 3-(3-氯丙基)-1,2,4-噻二唑(1eq)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2mL), 加入碳酸二钠(2eq), 反应体系 70°C 搅拌 12 小时, 加入水(10mL), 用乙酸乙酯(15mL×3)萃取, 合并有机相用饱和食盐水(10mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经用制备 HPLC 分离纯化(C18, 0.05%甲酸的水溶液:乙腈)得目标化合物(21.95mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=313.3$; ^1H NMR(400 MHz, Chloroform- d_3) δ 9.79(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.58(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.22(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.17-7.10(m, 2H), 3.89(dd, $J=17.0, 8.5$ Hz, 1H), 3.82-3.72(m, 1H), 3.58-3.47(m, 1H), 3.42-3.33(m, 1H), 3.22(d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.17(t, $J=7.0$ Hz, 4H), 2.52(dd, $J=12.8, 4.9$ Hz, 1H), 2.41(dd, $J=15.5, 7.5$ Hz, 2H), 2.28(dq, $J=17.1, 8.5$ Hz, 1H)。

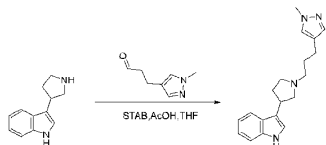
实施例 56(化合物 56)

参考实施例 55 的制备方法, 制备化合物 56: LCMS (ESI) $[M+H]^+=329.1$ 。



实施例 57(化合物 57)

3-(1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备:

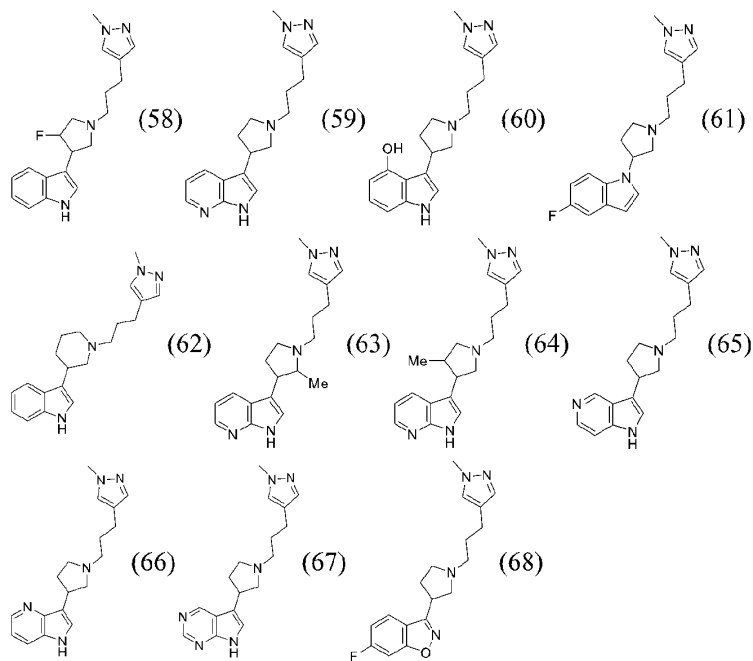


将 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙醛(80mg, 1.0eq.)和 3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(1.1eq.)溶于四氢呋喃(10mL)中搅拌, 再向反应液中滴加 2 滴乙酸, 30°C 下反应 0.5 小时。向反应液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(2eq.), 继续反应 1 小时。向反应中加入水(10mL), 用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(20mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用制备 HPLC 分离纯化(C18, 0.1%甲酸的水溶液:乙腈), 得到目标化合物(58.15mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=309.2$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.77(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.60(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.32(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 7.14(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.05(t, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.95(t, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 3.55(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 3.08(s, 1H), 2.82(d, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.67(s, 1H), 2.57(d, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.43(d, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.25(s, 1H), 1.92(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 1.70(dd, $J=14.9, 7.4$ Hz, 2H)。

实施例 58-68(化合物 58-68)

参考实施例 69 的制备方法，制备化合物 58-68:



化合物 58: LCMS (ESI) $[M+H]^+=327.2$;

化合物 59: LCMS (ESI) $[M+H]^+=310.2$;

化合物 60: LCMS (ESI) $[M+H]^+=325.2$;

化合物 61: LCMS (ESI) $[M+H]^+=327.2$;

化合物 62: LCMS (ESI) $[M+H]^+=323.2$;

化合物 63: LCMS (ESI) $[M+H]^+=324.2$;

化合物 64: LCMS (ESI) $[M+H]^+=324.2$;

化合物 65: LCMS (ESI) $[M+H]^+=310.2$;

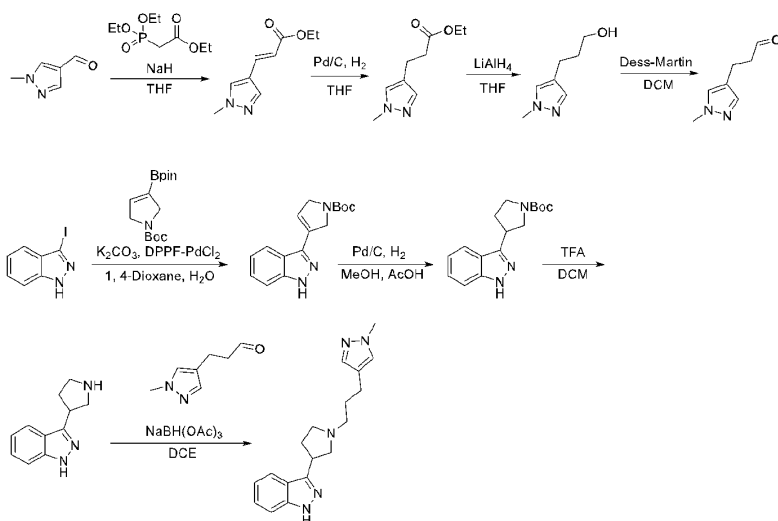
化合物 66: LCMS (ESI) $[M+H]^+=310.2$;

化合物 67: LCMS (ESI) $[M+H]^+=311.2$;

化合物 68: LCMS (ESI) $[M+H]^+=329.2$.

实施例 69(化合物 69)

3-(1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑的制备:



第一步: (E)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸乙酯的制备: 0°C下, 向 NaH(60%矿物油分散, 15.6g)的 THF(260mL)悬浊液中缓慢滴加 2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(1.5eq), 恢复至室温搅拌 30 分钟。随后, 于 0°C下向上述反应液中滴加 1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(13g, 1eq)的 THF(20mL)溶液, 然后转移至室温继续反应 5 小时。0°C下, 向反应液中缓慢滴加水(100mL), 并用乙酸乙酯(100mL×4)萃取, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后过滤旋干, 经快速色谱法分离纯化得目标化合物(14.3g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=181.1$ 。

第二步: 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙酸乙酯的制备: 室温下, 于(E)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸乙酯(14.3g, 1eq)的 THF(200mL)溶液中加入钯碳(10%, 3.0g, 0.2eq), 用双层氢气球氢气置换后反应 20 小时。反应液经硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯(100mL)洗涤, 旋干滤液得目标化合物(14g, 粗品), 直接用于下一步反应。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=183.1$ 。

第三步: 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙-1-醇的制备: 氮气保护, 冰浴下, 于 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙酸乙酯(14g, 1eq)的 THF(200mL)溶液中缓慢加入 $LiAlH_4$ (1.37eq), 缓慢升至室温反应过夜。冰浴下向上述反应液中依次缓慢滴加乙醇(20mL)和水(20mL)淬灭反应, 再加入乙酸乙酯(100mL)对其进行稀释, 随后加入无水硫酸镁(10g)干燥。室温搅拌 5 分钟后过滤, 滤饼用乙酸乙酯(100mL)洗涤, 滤液旋干得到目标化合物(10.1g, 粗品), 直接用于下一步反应。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=141.1$ 。

第四步: 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙醛的制备: 冰浴下, 于 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙-1-醇(10.1g, 粗品)的 DCM(200mL)溶液中缓慢加入 Dess-Martin 氧化剂(30.5g, 1eq), 缓慢升至室温反应过夜。随后, 加入石油醚(50mL), 并于-78°C下搅拌 30 分钟后过滤, 滤液旋干后硅胶纸层析分离得到目标化合物(7.5g)。

第五步: 3-(1H-吡唑-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯的制备: 室温下, 将 3-碘吡唑(400mg, 1.0eq), 3-(3,3,4,4-四甲基硼烷-1-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(1.2eq), 碳酸钾(3.0eq), $[1,1'$ -双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨(0.1eq)加入 1,4-二氧六环/水(10:1, 11mL)溶液中, 110°C氮气氛围下反应 3 小时过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化, 得到目标化合物(450mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=284.2$ 。

第六步: 3-(1H-吡唑-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备: 室温下, 向 3-(1H-吡唑-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯(450mg, 1eq), 钨/碳(0.2eq)的甲醇(30mL)溶液中滴加三滴乙酸, 氢气氛围下搅拌过夜。反应液经硅藻土过滤后旋干溶剂, 得到目标化合物(430mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=286.2$ 。

第七步: 3-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑的制备: 室温下, 向 3-(1H-吡唑-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(430mg, 1.0eq)的 DCM(6mL)溶液中滴加 TFA(0.5mL), 搅拌 1 小时后旋干。然后用 DCM(30mL)对其进行稀释。冰浴下向上述溶液中缓慢滴加饱和碳酸氢钠溶液(30mL), 分液后水相用乙酸乙酯(30mL×2)萃取, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干溶剂, 得到目标化合物(275mg)。

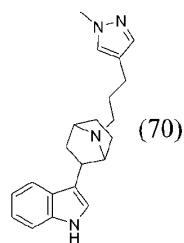
LCMS (ESI) $[M+H]^+=188.1$ 。

第八步: 3-(1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑的制备: 室温下, 向 3-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑(275mg, 1.0eq), 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙醛(1.2eq)的 1,2-二氯乙烷(5mL)溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.4eq), 室温反应 24 小时。然后向反应液中加入二氯甲烷(10mL), 冰浴下向其中滴加饱和碳酸氢钠溶液(15mL), 分液后水相经乙酸乙酯(10mL×2)萃取, 合并有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥后过滤浓缩, 用 prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.05%甲酸的水溶液:乙腈), 得到目标化合物(75.36mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=310.2$; ^1H NMR(400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.60(s, 1H), 7.83(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.45(t, $J=4.1$ Hz, 2H), 7.48-7.41(m, 1H), 7.22(s, 1H), 7.05(t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.7-3.68(m, 4H), 3.01(t, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.75-2.61(m, 3H), 2.55-2.51(m, 1H), 2.47-2.41(m, 3H), 2.34-2.22(m, 1H), 2.16-2.06(m, 1H), 1.73-1.64(m, 2H)。

实施例 70(化合物 70)

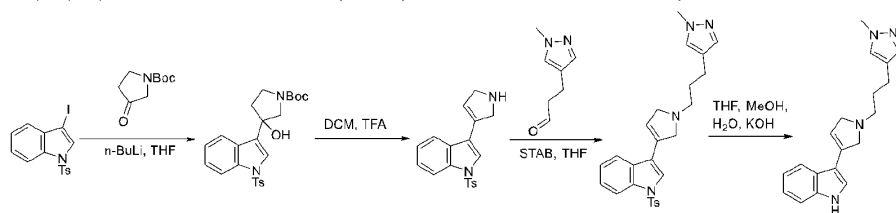
参考实施例 57 的制备方法, 制备化合物 70:



LCMS (ESI) $[M+H]^+=335.2$ 。

实施例 71(化合物 71)

3-(1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1H-吡唑的制备:



第一步: 3-羟基-3-(1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡唑-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备: 将 3-碘-1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡唑(15g, 1.0eq)溶于超干四氢呋喃(150mL)中, 在-68°C下缓慢滴加 1.6M 正丁基锂(1.2eq), 保温反应 1 小时, 缓慢加入 3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.1eq)继

续搅拌 1 小时。升至室温加入水(500mL), 乙酸乙酯(500mL×3)萃取, 旋干有机相得到粗产品。粗品经快速色谱法分离纯化(Silica gel, PE:EA=3:1)得到目标化合物(7g)。

LCMS (ESI) $[M-56-H_2O+H]^+=383.0$ 。

第二步: 3-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶的制备: 将 3-羟基-3-(1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1g, 1.0eq)溶于二氯甲烷(12mL)中, 加入三氟乙酸(2mL), 在室温下反应 1 小时, 旋干得到目标化合物(800mg, 粗产品)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=339.1$ 。

第三步: 3-(1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶的制备: 将 3-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶(700mg, 1eq)和 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙醛(1.5eq)溶于四氢呋喃(10mL)中, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(2eq)在室温下反应 1 小时。加入水(10mL)、乙酸乙酯(10mL×3)萃取, 有机相旋干得目标化合物(800mg, 粗产品)。

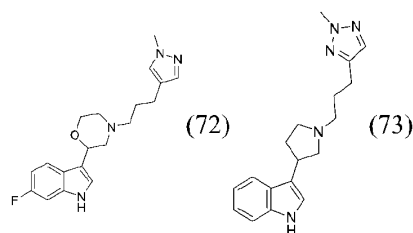
LCMS (ESI) $[M+H]^+=461.1$ 。

第四步: 3-(1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶的制备: 将 3-(1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶(500mg, 粗品)溶于四氢呋喃(5mL), 加入甲醇(1mL)、水(1mL)和氢氧化钾(304.34mg), 在 70°C 下搅拌 1 小时。旋干反应液, 加入水(10mL)、二氯甲烷(10mL×3)萃取三次, 合并有机相得到粗产物通过制备 TLC 板纯化得到 120mg 粗产品, 粗品经过 prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.1% 甲酸的水溶液: 乙腈), 得目标化合物(4.58mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=307.2$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.26(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.81(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.40(dd, J=5.1, 2.6 Hz, 2H), 7.26(s, 1H), 7.11(dt, J=14.9, 7.1 Hz, 2H), 6.10(s, 1H), 3.90(s, 2H), 3.77(s, 3H), 3.71(s, 2H), 2.81-2.72(m, 2H), 2.46(d, J=7.6 Hz, 2H), 1.88-1.66(m, 2H)。

实施例 72-73

参考实施例 29 的制备方法, 制备化合物 72-73:

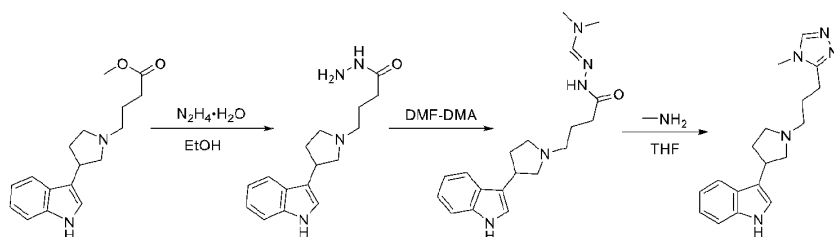


化合物 72: LCMS (ESI) $[M+H]^+=343.2$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.65-7.56(m, 1H), 7.45(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.23(s, 1H), 7.12(d, J=10.1 Hz, 1H), 6.84(t, J=9.2 Hz, 1H), 4.78(d, J=9.9 Hz, 1H), 3.91(d, J=11.5 Hz, 1H), 3.73(d, J=17.7 Hz, 4H), 3.01(d, J=11.3 Hz, 1H), 2.86(d, J=11.2 Hz, 1H), 2.43(dd, J=13.7, 7.4 Hz, 5H), 2.29(t, J=11.0 Hz, 1H), 1.83-1.58(m, 2H)。

化合物 73: LCMS (ESI) $[M+H]^+=310.2$ 。

实施例 74(化合物 74)

3-(1-(3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶的制备:



第一步：4-(3-(1H-吡咯-3-基)吡咯烷-1-基)丁酰肼的制备：将 4-(3-(1H-吡咯-3-基)吡咯烷-1-基)丁酸甲酯(3g, 1.0eq)溶于乙醇(30mL)，氮气保护下加入水合肼(5.24g, 10eq)，反应在 60°C 搅拌 12 小时，将反应液浓缩得到目标化合物(3g, 粗品)，直接用于下一步。

LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 287.1$ 。

第二步：(E)-N'-(4-(3-(1H-吡咯-3-基)吡咯烷-1-基)丁酰)-N,N-二甲基甲脒酰胺的制备：将 4-(3-(1H-吡咯-3-基)吡咯烷-1-基)丁酰肼(3g, 粗品)溶于甲醇(30mL)，加入 N,N-二甲基甲脒酰胺二甲基缩醛(3.12g)，氮气氛围下 80°C 搅拌 6 小时，再补加 N,N-二甲基甲脒酰胺二甲基缩醛(3.12g)，继续 80°C 搅拌 6 小时，将反应液浓缩得粗品，粗品经反相色谱法纯化得到目标化合物(1g)。

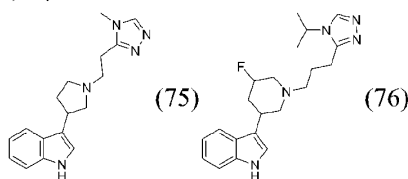
LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 342.2$ 。

第三步：3-(1-(3-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡咯的制备：将(E)-N'-(4-(3-(1H-吡咯-3-基)吡咯烷-1-基)丁酰)-N,N-二甲基甲脒酰胺(300mg, 1eq)溶于四氢呋喃(10mL)，氮气保护下加入 1M 甲胺四氢呋喃(20eq)，反应在 100°C 搅拌 12 小时，将反应液浓缩得粗品，加入水(10mL)，用乙酸乙酯(20mL×3)萃取，合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品，粗品经 prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.1%三氟乙酸的水溶液:乙腈)，再加入 1%盐酸转化为盐酸盐，得到目标化合物(47.22mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 310.2$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.44(s, 1H), 11.05(s, 1H), 9.35(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.35(dd, $J=17.4, 5.0$ Hz, 2H), 7.10(t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.01(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.80(s, 6H), 3.34(d, $J=6.6$ Hz, 3H), 3.11(t, $J=7.4$ Hz, 3H), 2.47-2.42(m, 1H), 2.25(dt, $J=14.5, 7.3$ Hz, 3H)。

实施例 75-76

参考实施例 74 的制备方法，制备化合物 75-76:



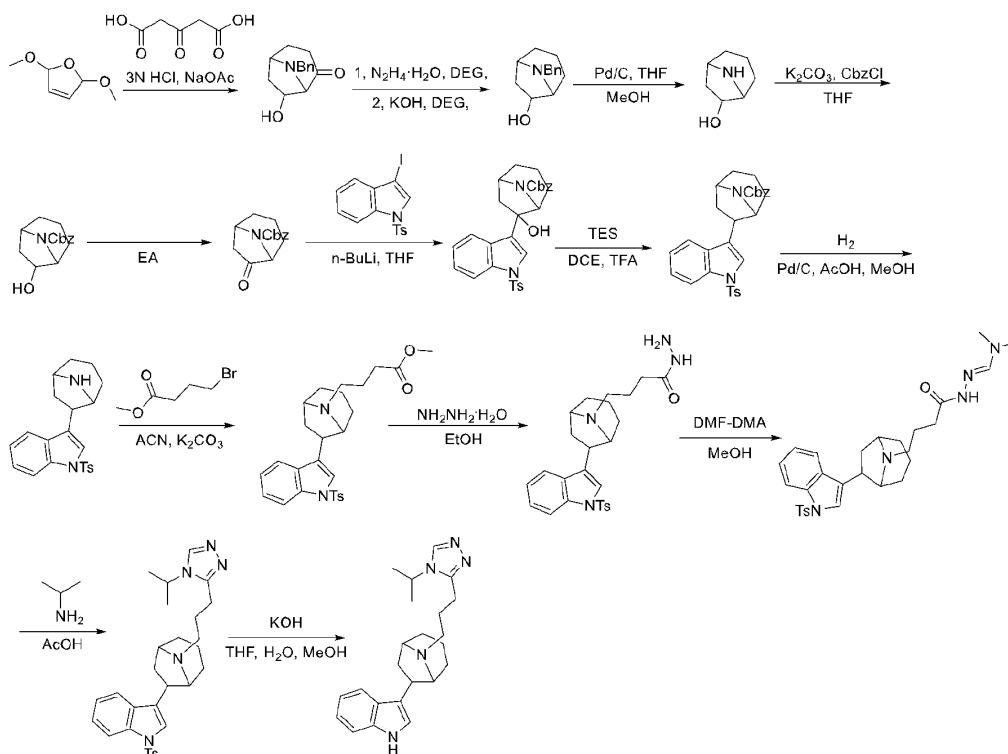
化合物 75: LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 296.1$; ^1H NMR(400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.36(s, 1H), 7.56(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.32(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.11-7.04(m, 2H), 6.98(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.66(d, $J=8.5$ Hz, 4H), 3.26(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.09-2.95(m, 5H), 2.82(dd, $J=14.9, 9.0$ Hz, 1H), 2.73(t, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.45-2.32(m, 1H), 2.15-2.01(m, 1H)。

化合物 76: LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 370.2$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.88(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.56(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.34(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.19(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.06(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.97(t, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.86-4.64(m, 1H), 4.37(dt, $J=13.3, 6.7$ Hz, 1H), 3.30(s, 2H), 3.25(s, 1H), 3.11-2.98(m, 2H), 2.73(t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.38(s, 1H), 2.06-1.94(m, 2H)。

1.89(dd, J=14.5, 7.2 Hz, 2H), 1.74-1.62(m, 1H), 1.39(dd, J=6.6, 3.4 Hz, 6H). 化合物 77: L
CMS (ESI) $[M+H]^+=324.2$.

实施例 78(化合物 78)

3-(8-(3-(4-(丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-6-基)-1H-吡啶的制
备:



第一步：8-苯甲基-7-羧基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-酮的制备：将 2,5-二甲氧基-2,5-二氢呋喃(50g, 1eq)和 3-氧代戊二酸溶于 3M 盐酸水溶液(722mL)，氮气保护下室温搅拌过夜，加入 6M 氢氧化钠(340mL)水溶液，调节 pH=7，将反应液加入到醋酸钠缓冲溶液(2000mL)，常温搅拌过夜，加入碳酸钾(1.18eq)和氯化钠(2.8eq)，继续搅拌反应 1 小时，加入二氯甲烷(4×300mL)萃取，合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品经快速色谱法分离纯化(Silica gel, PE:EA=3:1)分离纯化得到目标化合物(14g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=232.1$.

第二步：8-苄基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇的制备：将水合肼(10eq)加入到 8-苄甲基-7-羟基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-酮(15g, 1eq)的二乙二醇(250mL)中，120℃搅拌 2 小时，LCMS 监测反应，原料消失，分批次加入氢氧化钾(20eq)/二乙二醇，升温至 200℃搅拌 4 小时，冷却至室温。加入水(1L)，搅拌 1 小时，大量白色固体析出，过滤，滤饼用水洗涤，收集固体，干燥，得到目标化合物(27g, 粗品)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=218.1$.

第三步: 8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇的制备: 将钯碳(300mg)加入到 8-苄基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(3g, 粗品)的甲醇(30mL)和四氢呋喃(30mL)中, Pd/C 下, 室温搅拌 12 小时, 反应液通过硅藻土过滤, 四氢呋喃洗涤滤饼, 收集滤液, 真空浓缩, 得到目标化合物(1.2g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=128.3$ 。

第四步：6-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸苄酯的制备：0℃下，将氯甲酸苄酯(1.1eq)加入到 8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-醇(1.2g, 1eq)，碳酸钾(2eq)/四氢呋喃(10mL)中，室温搅拌 2 小时，加入水(10mL)，乙酸乙酯(10mL×3)萃取，收集有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，真空浓缩，残留物通过快速色谱法分离纯化得到目标化合物(1.47g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=262.1$ 。

第五步：6-氧代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸苄酯的制备：将 Dess-Martin 氧化剂(3eq)加入到 6-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸苄酯(1g, 1eq)的乙酸乙酯(20mL)中，80℃搅拌 16 小时，反应液冷却过滤，滤液真空浓缩，通过反相体系(C18, 0.1%甲酸的水溶液:乙腈)得到目标化合物(650mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=260.1$ 。

第六步：6-羟基-6-(1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸苄酯的制备：将 3-碘-1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶(1.5eq)溶于四氢呋喃(50mL)，做氮气置换，-78℃滴加 1.6M 正丁基锂的四氢呋喃溶液(1.5eq)，加完-78℃搅拌 0.5 小时，向反应液中加入 6-氧代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸苄酯(5g, 1eq)，加完-78℃搅拌 1 小时，反应液-78℃缓慢加饱和碳酸钠溶液(50mL)，用乙酸乙酯萃取(50mL×3)，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，抽滤，母液浓缩得粗品，粗品经快速色谱法分离纯化得到目标化合物(2.6g)。

LCMS (ESI) $[M+Na]^+=553.1$ 。

第七步：6-(1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸苄酯的制备：将 6-羟基-6-(1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸苄酯(2.8g, 1eq)溶于二氯乙烷(20mL)，加入三氟乙酸(10eq)和三乙基硅烷(10eq)，做氮气置换，闷罐内 100℃搅拌 3 小时，反应液加入饱和碳酸钠溶液(50mL)，用二氯甲烷萃取(50mL×3)，合并有机相，有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗一次，饱和食盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，抽滤，母液浓缩得到目标化合物(2.3g, 收率:84.7%)。

第八步：3-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-6-基)-1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶的制备：将 6-(1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸苄酯(2.2g, 1eq)溶于甲醇(20mL)，加入钯碳(0.1eq)和乙酸(1eq)，做氢气置换，室温搅拌 16 小时，反应液抽滤，母液浓缩得粗品，经纯化得到目标化合物(560mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=381.2$ 。

第九步：4-(6-(1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)丁酸甲酯的制备：将 3-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-6-基)-1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶(550mg, 1eq)溶于乙腈(10mL)，加入 4-溴丁酸甲酯(1.2eq)和碳酸钾(1.5eq)，80℃搅拌 16 小时，反应液加水(20mL)，用乙酸乙酯萃取(20mL×3)，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，抽滤，母液浓缩得粗品，粗品经快速色谱法分离纯化得到目标化合物(560mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=481.2$ 。

第十步：4-(6-(1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)丁酰肼的制备：将 4-(6-(1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)丁酸甲酯(100mg, 1eq)溶于乙醇(5mL)，加入水合肼(10eq)，60℃搅拌 16 小时，反应液浓缩得到目标化合物(90mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=481.2$ 。

第十一步: (E)-N,N-二甲基-N'-(4-(6-(1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-3-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)丁酰基)甲脒酰胺的制备: 将 4-(6-(1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)丁酰肼(400mg, 1eq)溶于甲醇(10mL), 加入 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(10eq), 80°C 反应 16 小时, 反应液浓缩得粗品, 粗品经纯化得到目标化合物(400mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=536.3$ 。

第十二步: 1-(4-甲基苯磺酰基)-3-(8-(3-(4-(丙-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-6-基)-1H-吡啶的制备:

将(E)-N,N-二甲基-N'-(4-(6-(1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-3-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)丁酰基)甲脒酰胺(240mg, 1eq)溶于乙酸(5mL), 加入丙-2-胺(10eq), 封管 110°C 反应 16 小时, 反应液浓缩得粗品, 经纯化得到目标化合物(170mg)。

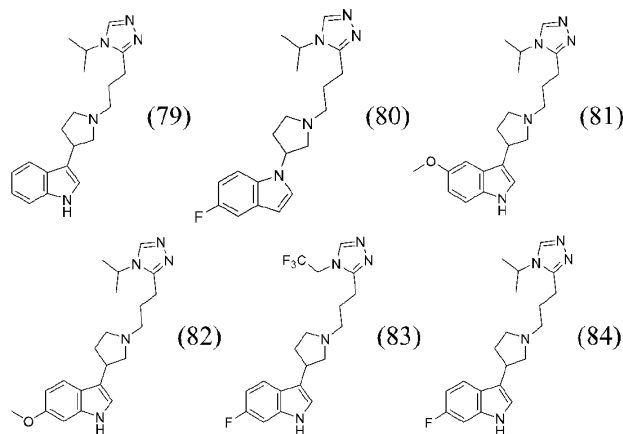
LCMS (ESI) $[M+H]^+=532.2$ 。

第十三步: 3-(8-(3-(4-(丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-6-基)-1H-吡啶的制备: 将 1-(4-甲基苯磺酰基)-3-(8-(3-(4-(丙-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-6-基)-1H-吡啶(90mg, 1eq)溶于四氢呋喃(5mL), 加入氢氧化钾(249.5eq), 加入甲醇(1mL)和水(1mL), 70°C 搅拌 6 小时, 反应液加水(20mL), 用乙酸乙酯萃取(20mL×3), 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 母液浓缩得粗品, 粗品经 prep-H PLC(C18, 0.05%氨水的水溶液:乙腈)纯化得到目标化合物(17.85mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=378.4$; ^1H NMR(400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.69(s, 1H), 8.48(s, 1H), 7.53(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.45-7.34(m, 2H), 7.14(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.04(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.54-4.41(m, 2H), 4.19(s, 2H), 3.49(s, 2H), 3.14-2.98(m, 2H), 2.83(dd, $J=20.3, 13.1$ Hz, 1H), 2.52(dd, $J=13.7, 6.8$ Hz, 1H), 2.41(s, 2H), 2.18(s, 1H), 1.91(d, $J=8.7$ Hz, 3H), 1.54(d, $J=6.7$ Hz, 6H), 1.45(s, 2H)。

实施例 79-84

参考实施例 4、5、74、78 的制备方法, 制备化合物 79-84:



化合物 79: LCMS (ESI) $[M+H]^+=338.2$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.61(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.33(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.17(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.06(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.96(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.40-4.29(m, 1H), 3.61-3.51(m, 1H), 3.14(t, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.87(dd, $J=16.3, 7.6$ Hz, 1H), 2.79(dd, $J=14.6, 7.3$ Hz, 3H), 2.74-2.59(m, 3H), 2.28(ddd, $J=21.5, 10.4, 6.6$ Hz, 1H), 2.00-1.87(m, 3H), 1.37(t, $J=6.4$ Hz, 6H)。

化合物 80: LCMS (ESI) $[M+H]^+=356.2$;

化合物 81: LCMS (ESI) $[M+H]^+=368.3$; 1H NMR(400 MHz, Chloroform- d_3) δ 8.15(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.24(s, 1H), 7.11(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.02(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.86(dd, $J=8.8$, 2.4 Hz, 1H), 4.39-4.22(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.74-3.59(m, 1H), 3.24(t, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.00(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.85(t, $J=7.5$ Hz, 4H), 2.76(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.44-2.34(m, 1H), 2.12(dd, $J=21.0$, 12.0, 6.6 Hz, 3H), 1.46(dd, $J=6.7$, 4.8 Hz, 6H)。

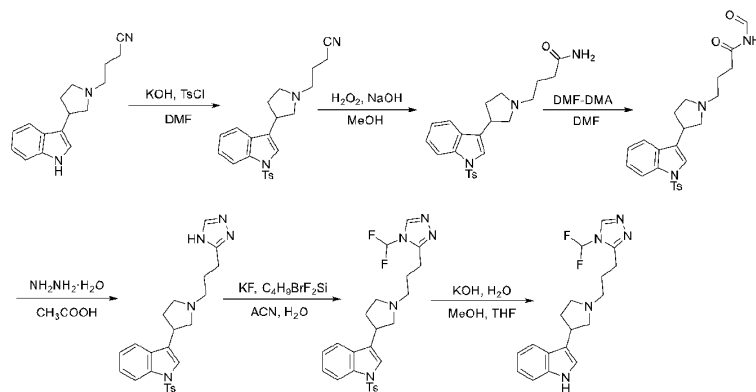
化合物 82: LCMS (ESI) $[M+H]^+=368.2$;

化合物 83: LCMS (ESI) $[M+H]^+=396.1$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.92(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.60(dd, $J=8.7$, 5.5 Hz, 1H), 7.18(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.11(dd, $J=10.2$, 2.3 Hz, 1H), 6.83(ddd, $J=9.8$, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.12(q, $J=9.2$ Hz, 2H), 3.61-3.51(m, 1H), 3.21(t, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.93(dt, $J=14.8$, 7.4 Hz, 1H), 2.88-2.68(m, 6H), 2.29(ddd, $J=21.5$, 10.4, 6.6 Hz, 1H), 2.03-1.88(m, 3H)。

化合物 84: LCMS (ESI) $[M+H]^+=356.1$; 1H NMR(400 MHz, Chloroform- d_3) δ 8.15(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.62-7.54(m, 1H), 7.07-6.99(m, 2H), 6.91-6.81(m, 1H), 4.40-4.26(m, 1H), 3.66(s, 1H), 3.18(s, 1H), 2.83(dd, $J=34.4$, 26.9 Hz, 7H), 2.39(s, 1H), 2.15(s, 2H), 2.04(dd, $J=17.0$, 7.1 Hz, 1H), 1.47(dd, $J=6.6$, 5.6 Hz, 6H)。

实施例 85(化合物 85)

3-(1-(3-(4-(二氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备:



第一步: 4-(3-(1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)丁腈的制备: 将 4-(3-(1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)丁腈(5g, 1eq)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(50mL), 加入氢氧化钾(4eq), 反应体系搅拌 30 分钟, 滴加 4-甲基苯-1-磺酰氯(2.5eq)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(25mL)溶液, 滴加完毕反应体系搅拌 12 小时, 加入水(150mL), 用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤两次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经快速色谱法分离纯化得目标化合物(5g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=408.2$ 。

第二步: 4-(3-(1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)丁酰胺的制备: 将 4-(3-(1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)丁腈(4.5g, 1eq)溶于甲醇(45mL), 依次加入 30% 过氧化氢(5eq), 1N 氢氧化钠(2eq), 此时溶液浑浊, 再加二甲亚砜(4.5mL), 反应体系室温搅拌 3 小时, 用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得目标化合物(4.1g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=426.3$ 。

第三步: *N*-甲酰基-4-(3-(1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)丁酰胺的制备:

将 4-(3-(1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基)吡咯烷-1-基)丁酰胺(3.6g, 1eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(36mL)和 N,N-二甲基甲酰胺(3.6mL)混合溶液中, 反应体系 80℃搅拌 12 小时, 将反应液浓缩得粗品, 粗品经纯化得目标化合物(3.2g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=454.1$ 。

第四步: 1-(4-甲基苯磺酰基)-3-(1-(3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡咯的制备: 将 N-甲酰基-4-(3-(1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基)吡咯烷-1-基)丁酰胺(3g, 1eq)溶于醋酸(30mL), 冰浴下加入水合肼(2eq), 反应体系 90℃搅拌 2 小时, 将反应液浓缩得粗品, 粗品经纯化得目标化合物(2.2g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=450.1$ 。

第五步: 3-(1-(3-(4-(二氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡咯的制备: 将 1-(4-甲基苯磺酰基)-3-(1-(3-(4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡咯(2g, 1eq)溶于乙腈(20mL)和饱和氟化钾水溶液(4mL), 加入(溴二氟甲基)三甲基硅烷(5eq), 反应体系室温搅拌 16 小时, 将反应液浓缩, 加入水(20mL), 用二氯甲烷(30mL×3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品用 prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.1%氨水的水溶液:乙腈)得目标化合物(200mg)。

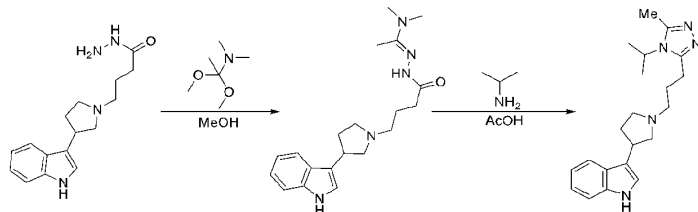
LCMS (ESI) $[M+H]^+=500.2$ 。

第六步: 3-(1-(3-(4-(二氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡咯的制备: 将 3-(1-(3-(4-(二氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1-(4-甲基苯磺酰基)-1H-吡咯(200mg, 1eq)溶于甲醇(0.1mL)、四氢呋喃(0.5mL)和水(0.1mL)的混合溶液中, 再加入氢氧化钾(50eq), 反应体系 70℃搅拌 3 小时, 加入水(10mL), 用乙酸乙酯(15mL×3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经 prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.05%氨水的水溶液:乙腈)得目标化合物(18.73mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=345.9$; ^1H NMR(400 MHz, Chloroform- d) δ 8.40(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.67(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.37-7.32(m, 1H), 7.19(dd, $J=8.9, 6.2$ Hz, 2H), 7.10(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 3.69(dd, $J=16.7, 8.3$ Hz, 1H), 3.21(t, $J=7.9$ Hz, 1H), 2.94(s, 1H), 2.87(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.74-2.59(m, 4H), 2.42-2.32(m, 1H), 2.04(dd, $J=14.2, 6.6$ Hz, 3H)。

实施例 86(化合物 86)

3-(1-(3-(5-甲基-4-(丙-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡咯的制备:



第一步: (E)-N'-(4-(3-(1H-吡咯-3-基)吡咯烷-1-基)丁酰基)-N,N-二甲基乙酰肼酰胺的制备: 将 4-(3-(1H-吡咯-3-基)吡咯烷-1-基)丁酰肼(600mg, 1.0eq)溶于甲醇(10mL), 加入 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基乙-1-胺(3.0eq), 80℃搅拌 3 小时, 反应液浓缩得粗品, 用快速色谱法分离纯化, 得到目标化合物(240mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=356.2$ 。

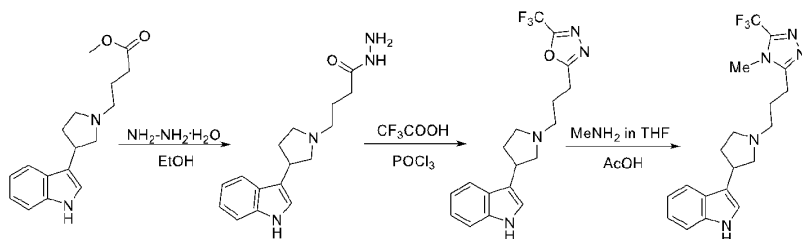
第二步: 3-(1-(3-(5-甲基-4-(丙-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡咯的制备: 将(E)-N'-(4-(3-(1H-吡咯-3-基)吡咯烷-1-基)丁酰基)-N,N-二甲基乙酰肼酰胺(220mg, 1.0eq)

溶于乙酸(5mL), 加入异丙胺(10eq), 130°C搅拌 48 小时, 反应液浓缩得粗品, 用 prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.05%甲酸的水溶液:乙腈), 得到目标化合物(19.57mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=352.2$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.79(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.61(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.33(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.17(s, 1H), 7.06(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.96(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.43(dd, $J=14.0, 7.0$ Hz, 1H), 3.57(s, 1H), 3.14(s, 1H), 2.86(s, 1H), 2.82-2.75(m, 3H), 2.73-2.62(m, 3H), 2.38(s, 3H), 2.28(s, 1H), 1.94(dt, $J=14.1, 7.2$ Hz, 3H), 1.39(d, $J=6.9$ Hz, 6H)。

实施例 87(化合物 87)

3-(1-(3-(4-甲基-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备:



第一步: 4-(3-(1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)丁酰肼的制备: 将 4-(3-(1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)丁酸甲酯(800mg, 1eq)溶于乙醇(5mL), 加入水合肼(1398.47mg, 10eq), 60°C搅拌 16 小时, 反应液浓缩得目标化合物(720mg, 粗品), 直接用于下一步。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=287.1$ 。

第二步: 2-(3-(3-(1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)丙基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑的制备: 将 4-(3-(1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)丁酰肼(1.5g, 粗品)溶于三氯氧磷(10mL), 加入三氟乙酸(0.9 g), 做氮气置换, 80°C搅拌 16 小时, 反应液浓缩除去三氯氧磷, 后降温至 0°C, 0°C下向反应液中缓慢滴入饱和碳酸钠溶液(50mL), 滴完室温搅拌 20 分钟, 反应液用乙酸乙酯萃取(50mL $\times$ 3), 分液, 合并有机相, 有机相用饱和碳酸钠溶液(25mL)洗一次, 饱和氯化钠溶液(25mL)洗一次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 母液浓缩得粗品, 粗品经 prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.1%甲酸的水溶液:乙腈)得目标化合物(150mg)。

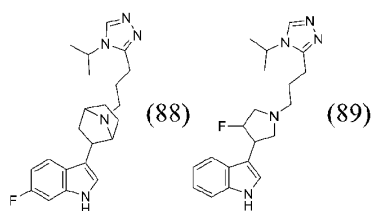
LCMS (ESI) $[M+H]^+=365.0$ 。

第三步: 3-(1-(3-(4-甲基-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备: 将 2-(3-(3-(1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)丙基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑(500mg, 1eq)溶于乙酸(10mL), 加入 2M 甲胺的四氢呋喃溶液(10eq), 封管内 130°C搅拌 48 小时, 反应液浓缩除去乙酸, 加入饱和碳酸钠溶液(20mL), 用乙酸乙酯萃取(20mL $\times$ 3), 合并有机相用饱和碳酸钠溶液(20mL)洗一次, 饱和食盐水(20mL)洗一次, 抽滤, 母液浓缩得粗品, 粗品首先经 prep-HPLC(C18, 0.1%甲酸的水溶液:乙腈)纯化后再经 prep-HPLC(C18, 0.05%氨水的水溶液:乙腈)纯化得目标化合物(53.63mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=378.2$; 1H NMR(400 MHz, MeOD- d_4) δ 7.56(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.32(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.10-7.04(m, 2H), 6.98(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 3.69-3.60(m, 1H), 3.27-3.20(m, 1H), 3.01-2.91(m, 3H), 2.77-2.62(m, 4H), 2.36(dt, $J=17.2, 7.9$ Hz, 1H), 2.12-2.00(m, 3H)。

实施例 88-89(化合物 88-89)

参考实施例 18、74 的制备方法, 制备化合物 88-89:

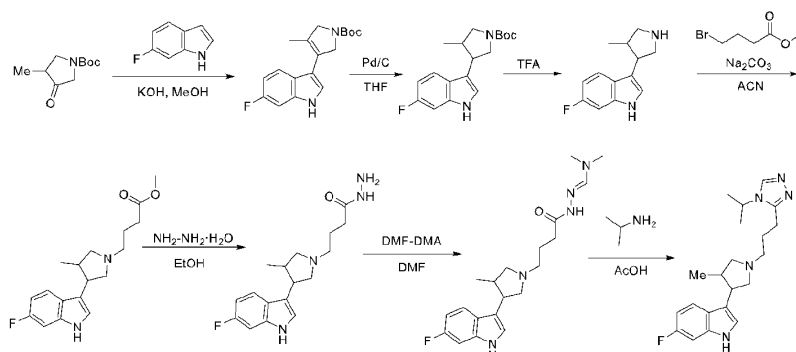


化合物 88: LCMS (ESI) $[M+H]^+=382.2$;

化合物 89: LCMS (ESI) $[M+H]^+=356.2$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.56(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.36(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.25(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.10(dd, $J=11.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.00(dd, $J=11.0, 3.9$ Hz, 1H), 5.31-5.09(m, 1H), 4.45-4.29(m, 1H), 3.73-3.54(m, 1H), 3.34(t, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.10(dd, $J=24.3, 11.7$ Hz, 1H), 2.84-2.66(m, 3H), 2.61-2.53(m, 2H), 2.46(t, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.00-1.86(m, 2H), 1.39(dd, $J=6.7, 3.5$ Hz, 6H).

实施例 90(化合物 90)

6-氟-3-(4-甲基-1-(3-(4-(丙-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备:



第一步: 3-(6-氟-1H-吲哚-3-基)-4-甲基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯的制备: 将 3-甲基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.7eq)和 6-氟-1H-吲哚(6g, 1eq)溶于甲醇(100mL)中, 加入氢氧化钾(10eq), 在 70°C 下反应 16 小时, 制备旋干甲醇、加入水(50mL)、乙酸乙酯(100mL $\times$ 3)萃取, 有机相旋干得到粗品, 粗品经快速色谱法分离纯化(Silica gel, PE:EA=5:1)得到目标化合物(3g, 粗产品)。

LCMS (ESI) $[M-56+\text{MeCN}+H]^+=302.2$ 。

第二步: 3-(6-氟-1H-吲哚-3-基)-4-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备: 将 3-(6-氟-1H-吲哚-3-基)-4-甲基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯(2g, 1eq)溶于四氢呋喃(20mL)中, 加入钯碳(500 mg, 10%)在氢气氛围下室温搅拌 1 小时, 制备通过硅藻土过滤, 旋干滤液得到目标化合物(2 g, 粗产品)。

LCMS (ESI) $[M-56+\text{MeCN}+H]^+=304.2$ 。

第三步: 6-氟-3-(4-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备: 将 3-(6-氟-1H-吲哚-3-基)-4-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2g, 粗品)溶于二氯甲烷(20mL)中, 加入三氟乙酸(5mL), 在室温下反应 1 小时, LCMS 检测反应完毕。旋干反应液通过反相分离纯化(C18, 0.1%甲酸的水溶液:乙腈), 得到目标化合物(1g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=219.1$ 。

第四步: 4-(3-(6-氟-1H-吲哚-3-基)-4-甲基吡咯烷-1-基)丁酸甲酯的制备: 将 6-氟-3-(4-甲

基吡咯烷-3-基)-1H-吡啶(800mg, 1eq)溶于乙腈(10mL)中, 加入 4-溴丁酸甲酯(0.8eq)和碳酸钠(4eq), 在 70°C下反应 16 小时, 制备过滤, 旋干滤液得到粗品, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, DCM:MeOH=20:1)得到目标化合物(400mg, 收率 34.3)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=319.3$ 。

第五步: 4-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-4-甲基吡咯烷-1-基)丁烷酰肼的制备: 将 4-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-4-甲基吡咯烷-1-基)丁酸甲酯(360mg, 1eq)溶于乙醇(4mL)中, 加入水合肼(10eq), 在 60°C下反应 4 小时, TLC 监测原料消失, LCMS 显示反应成功, 旋干得到目标化合物(360mg, 粗产品)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=319.2$ 。

第六步: (E)-N'-(4-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-4-甲基吡咯烷-1-基)丁酰基)-N,N-二甲基二甲酰肼的制备: 将 4-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-4-甲基吡咯烷-1-基)丁烷酰肼(360mg, 粗品)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中, 加入 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(22.26eq), 在 70°C下反应 16 小时, LCMS 显示反应完成, 旋干反应液, 粗产品通过反相体系(C18, 0.1%NH₃H₂O in water, MeOH)纯化得到目标化合物(250mg)。

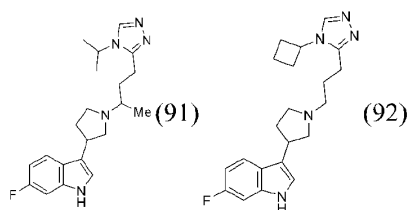
LCMS (ESI) $[M+H]^+=374.5$ 。

第七步: 6-氟-3-(4-甲基-1-(3-(4-(丙-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶的制备: 将(E)-N'-(4-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-4-甲基吡咯烷-1-基)丁酰基)-N,N-二甲基二甲酰肼(250mg, 1eq)溶于乙酸(6mL)中, 在冰浴下滴入异丙胺(10eq), 在 110°C下反应 16 小时, 制备旋干除去大部分乙酸, 加入饱和碳酸钾溶液调节 pH 值至 10, 加入乙酸乙酯(20mL×3)萃取水相, 旋干有机相得到粗产物通过 prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.05%NH₃H₂O in water, MeCN)得到目标化合物(33.13mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=370.6$; ¹H NMR(400 MHz, Chloroform-d) δ 8.16(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.50(dd, J=8.6, 5.3 Hz, 1H), 7.10-6.95(m, 2H), 6.87(td, J=9.4, 2.3 Hz, 1H), 4.36(dt, J=13.4, 6.8 Hz, 1H), 3.76(d, J=8.1 Hz, 1H), 3.23(s, 2H), 2.86(t, J=7.5 Hz, 2H), 2.70(dd, J=14.7, 7.1 Hz, 4H), 2.24(s, 1H), 2.13(s, 2H), 1.50(d, J=6.7 Hz, 6H), 0.62(d, J=7.1 Hz, 3H)。

实施例 91-92(化合物 91-92)

参考实施例 18、74 的制备方法, 制备化合物 91-92:

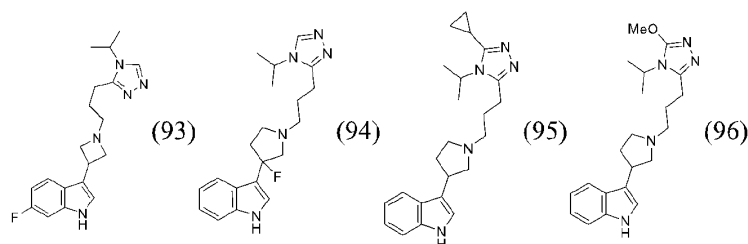


化合物 91: LCMS (ESI) $[M+H]^+=370.2$;

化合物 92: LCMS (ESI) $[M+H]^+=368.1$; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19(s, 2H), 7.59(dd, J=8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.03(dd, J=9.7, 2.2 Hz, 1H), 6.99(d, J=1.3 Hz, 1H), 6.86(m, 1H), 4.59-4.46(m, 1H), 3.65-3.54(m, 1H), 3.07(t, J=8.4 Hz, 1H), 2.82(dt, J=15.3, 8.1 Hz, 3H), 2.72-2.50(m, 6H), 2.38-2.29(m, 3H), 2.07-1.97(m, 3H), 1.89(m, 2H)。

实施例 93-96(化合物 93-96)

参考实施例 74、86 的制备方法, 制备化合物 93-96:



化合物 93: LCMS (ESI) $[M+H]^+=342.2$;

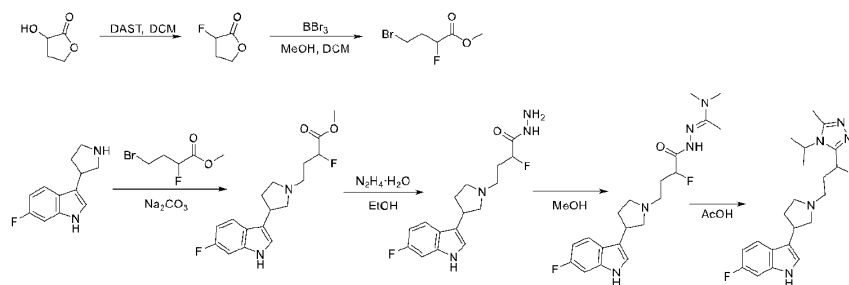
化合物 94: LCMS (ESI) $[M+H]^+=356.2$;

化合物 95: LCMS (ESI) $[M+H]^+=378.2$;

化合物 96: LCMS (ESI) $[M+H]^+=368.2$ 。

实施例 97(化合物 97)

6-氟-3-(1-(3-(6-氟-3-(5-甲基-4-(丙-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶的制备:



第一步: 3-氟二氢吡喃-2(3H)-酮的制备: 将 3-羟基二氢吡喃-2(3H)-酮(14g, 1eq)溶于二氯甲烷(140mL)中, 氮气保护, 温度降至 0°C, 缓慢滴入二乙胺基三氯化硫(1.5eq), 升至室温继续反应 16 小时, TLC 点板检测反应完成, 将反应液倒入饱和碳酸氢钠的水溶液(100mL)中, 用二氯甲烷(100mL×3)萃取, 有机相旋干得到粗产物, 通过快速色谱法分离纯化, 得到目标化合物(8g)。

第二步: 4-溴-2-氟丁酸甲酯的制备: 将 3-氟二氢吡喃-2(3H)-酮(8.4g, 1eq)溶于二氯甲烷(80mL)中, 冰浴下加入 1M 三溴硼烷(1.1eq), 升至室温搅拌 16 小时, 加入甲醇(10mL)继续反应 2 小时, 监测反应完毕, 加入水(80mL)萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液(100mL×2)洗, 收集有机相干燥, 旋干得到粗产物, 通过快速色谱法分离纯化, 得到目标化合物(5.5g)。

第三步: 2-氟-4-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)丁酸甲酯的制备: 将 6-氟-3-(吡咯烷-3-基)-1H-吡啶(3.5g, 1eq)溶于乙腈(40mL)中, 加入 4-溴-2-氟丁酸甲酯(1eq)和碳酸钠(3eq), 在 70°C 下搅拌 5 小时, 制备旋干乙腈, 加入水(150mL), 乙酸乙酯(100mL×3)萃取, 旋干有机相得到粗产物, 通过快速色谱法分离纯化(Silica gel, PE:EA=1:9)得到目标化合物(3.2g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=323.0$ 。

第四步: 2-氟-4-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)丁酰肼的制备:

将 2-氟-4-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)丁酸甲酯(3.2g, 1eq)溶于乙醇(30mL)中, 加水合肼(1.49g, 3eq), 在 50°C 下反应 1 小时, 制备旋干乙醇, 得到目标化合物(3.2g, 粗品)直接用于下一步。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=323.1$ 。

第五步: (E)-N'-(2-氟-4-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)丁酰基)-N,N-二甲基乙酰肼酰肼

胺的制备：将2-氟-4-(3-(6-氟-1H-吡咯-3-基)吡咯烷-1-基)丁酰肼(3.16g, 粗品)溶于甲醇(30mL)中，加入(1,1-二甲氧基乙基)二甲胺(6.53g)，在70℃下反应1小时，旋干反应液，粗产品通过纯化得到目标化合物(2g)。

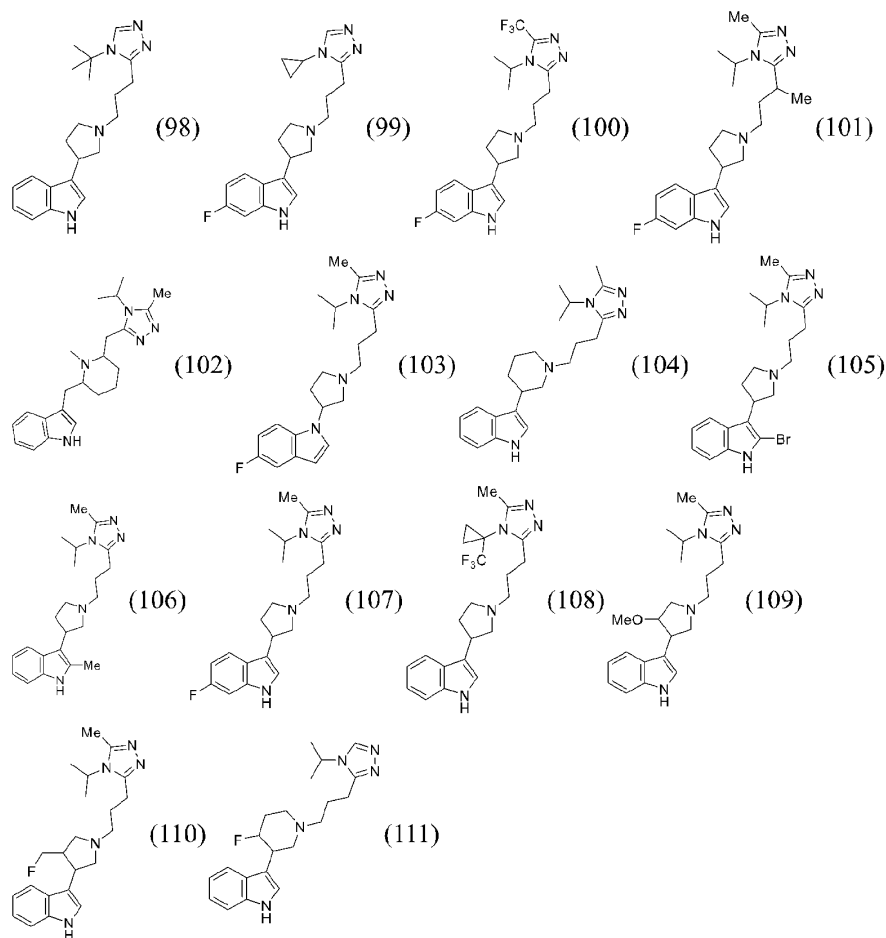
LCMS (ESI) $[M+H]^+=392.2$ 。

第六步：6-氟-3-(1-(3-氟-3-(5-甲基-4-(丙-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡咯的制备：向封管中加入(E)-N'-(2-氟-4-(3-(6-氟-1H-吡咯-3-基)吡咯烷-1-基)丁酰基)-N,N-二甲基乙酰肼(300mg, 1eq)和醋酸(5mL)，吹入氮气，冰浴下滴入2-氨基丙烷(20eq)，在110℃下反应48小时，加入饱和碳酸钾溶液调节pH值至10，乙酸乙酯(10mL×3)萃取，有机相旋干得到粗产物，粗品经prep-HPLC分离纯化(C18, 0.1%甲酸的水溶液:乙腈)，得到目标化合物(19.52mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=388.2$; ^1H NMR(400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.45(s, 1H), 7.57(dd, J=8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 7.07(dd, J=9.9, 2.2 Hz, 1H), 6.84(td, J=9.5, 2.3 Hz, 1H), 5.99(ddd, J=48.9, 8.7, 3.4 Hz, 1H), 4.77-4.66(m, 1H), 3.92(dd, J=13.3, 7.0 Hz, 2H), 3.63(dd, J=16.7, 8.6 Hz, 3H), 3.50(ddd, J=22.4, 14.1, 9.7 Hz, 2H), 2.86-2.66(m, 2H), 2.64-2.54(m, 4H), 2.43-2.25(m, 1H), 1.56(d, J=6.9 Hz, 6H)。

实施例 98-111(化合物 98-111)

参考实施例 18、74 的制备方法，制备化合物 98-111：



化合物 98: LCMS (ESI) $[M+H]^+=352.1$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.74(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.61(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.32(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.13(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.05(t, J=7.5 Hz, 1H), 6.94(t, J=7.4 Hz, 1H), 3.59-3.44(m, 1H), 2.95(dt, J=15.0, 8.1 Hz, 3H), 2.73(dd, J=15.2, 7.6 Hz, 1H), 2.63(dt, J=14.5, 7.5 Hz, 2H), 2.55(t, J=7.8 Hz, 2H), 2.29-2.16(m, 1H), 2.06-1.95(m, 2H), 1.93-1.83(m, 1H), 1.56(s, 9H)。

化合物 99: LCMS (ESI) $[M+H]^+=353.9$; 1H NMR(400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.38(s, 1H), 7.52(dd, J=8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 7.01(dd, J=10.0, 2.3 Hz, 1H), 6.81-6.74(m, 1H), 3.62(dd, J=16.8, 8.4 Hz, 1H), 3.34(dd, J=7.3, 4.0 Hz, 1H), 3.24-3.18(m, 1H), 3.01-2.93(m, 3H), 2.70(ddt, J=17.7, 14.3, 7.5 Hz, 4H), 2.42-2.31(m, 1H), 2.12-1.99(m, 3H), 1.15-1.08(m, 2H), 1.07-1.00(m, 2H)。

化合物 100: LCMS (ESI) $[M+H]^+=424.2$; 1H NMR(400 MHz, Chloroform- d) δ 8.00(s, 1H), 7.58(dd, J=8.6, 5.4 Hz, 1H), 7.03(dd, J=13.4, 3.8 Hz, 2H), 6.87(dd, J=12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.64(dt, J=14.0, 6.9 Hz, 1H), 3.65(s, 1H), 3.17(s, 1H), 2.98(t, J=7.4 Hz, 3H), 2.77(d, J=32.3 Hz, 4H), 2.37(s, 1H), 2.22(s, 2H), 2.06(d, J=7.7 Hz, 1H), 1.57-1.52(m, 6H)。

化合物 101: LCMS (ESI) $[M+H]^+=384.3$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.83(s, 1H), 7.58(ddd, J=11.1, 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.14-7.06(m, 2H), 6.84-6.77(m, 1H), 4.53-4.35(m, 1H), 3.47(dt, J=15.9, 7.9 Hz, 1H), 3.15-3.07(m, 1H), 2.90(td, J=8.2, 4.6 Hz, 1H), 2.75-2.52(m, 2H), 2.47-2.30(m, 6H), 2.21(dt, J=21.9, 7.4 Hz, 1H), 2.02-1.73(m, 3H), 1.43(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.31(dd, J=13.7, 7.0 Hz, 3H), 1.23(dd, J=6.8, 3.8 Hz, 3H)。

化合物 102: LCMS (ESI) $[M+H]^+=366.2$;

化合物 103: LCMS (ESI) $[M+H]^+=370.1$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15(s, 2H), 7.65(dd, J=9.0, 4.5 Hz, 1H), 7.57(d, J=3.2 Hz, 1H), 7.29(dd, J=9.9, 2.5 Hz, 1H), 6.95(td, J=9.2, 2.5 Hz, 1H), 6.43(d, J=3.1 Hz, 1H), 5.12(dd, J=9.6, 6.2 Hz, 1H), 4.40(dt, J=13.9, 7.0 Hz, 1H), 3.06(t, J=6.8 Hz, 1H), 2.89(dd, J=8.7, 4.6 Hz, 1H), 2.79-2.73(m, 3H), 2.68-2.52(m, 2H), 2.48-2.40(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.02-1.81(m, 3H), 1.38(dd, J=7.0, 2.4 Hz, 6H)。

化合物 104: LCMS (ESI) $[M+H]^+=384.1$;

化合物 105: LCMS (ESI) $[M+H]^+=430.2$;

化合物 106: LCMS (ESI) $[M+H]^+=366.2$;

化合物 107: LCMS (ESI) $[M+H]^+=370.3$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.61(dd, J=8.7, 5.5 Hz, 1H), 7.20(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.11(dd, J=10.2, 2.3 Hz, 1H), 6.83(ddd, J=9.8, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.41(d, J=7.0 Hz, 2H), 3.66-3.54(m, 1H), 3.28(d, J=8.3 Hz, 1H), 2.96(d, J=7.0 Hz, 2H), 2.79(dd, J=16.4, 9.2 Hz, 5H), 2.38(s, 3H), 2.35-2.26(m, 1H), 1.97(dd, J=14.4, 7.0 Hz, 3H), 1.39(d, J=7.0 Hz, 6H)。

化合物 108: LCMS (ESI) $[M+H]^+=418.2$;

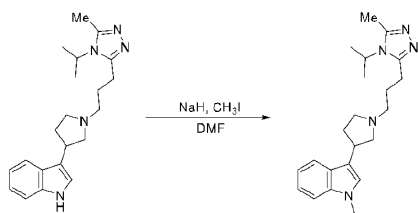
化合物 109: LCMS (ESI) $[M+H]^+=382.2$;

化合物 110: LCMS (ESI) $[M+H]^+=384.2$;

化合物 111: LCMS (ESI) $[M+H]^+=370.2$ 。

实施例 112(化合物 112)

1-甲基-3-(1-(3-(5-甲基-4-(丙-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-咪唑的制备:

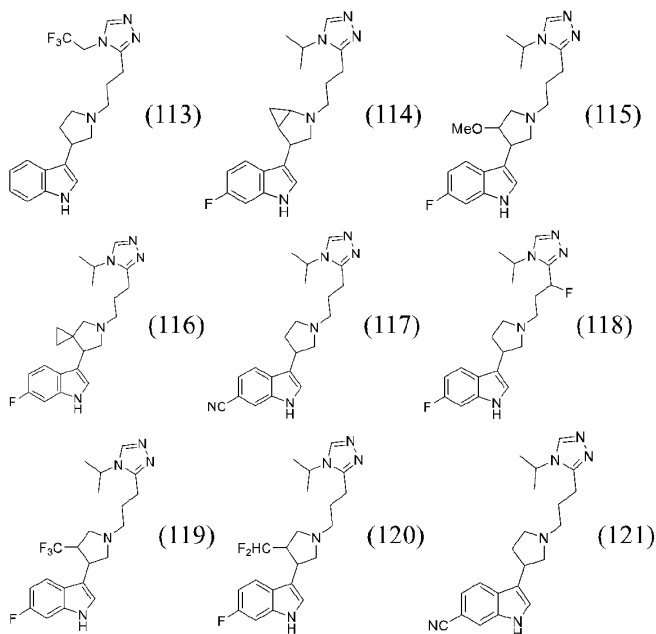


将 3-(1-(3-(5-甲基-4-(丙-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(50mg, 1eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中, 将该反应液降至 0°C, 加入氢化钠(2eq), 保持温度搅拌反应 5 分钟, 加入碘甲烷(1.1eq)升至室温搅拌反应 1 小时, 反应液加水(3mL), 用乙酸乙酯(5mL×3)萃取。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用 prep-HPLC 分离纯化(C₁₈, 0.05%氨水的水溶液:乙腈), 得到目标化合物(12.8mg)。

LCMS (ESI) [M+H]⁺=366.2; ¹HNMR(400 MHz, MeOD-d₄)δ 7.57(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.29(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.14(t, J=7.5 Hz, 1H), 7.06-6.95(m, 2H), 4.53(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.68-3.57(m, 1H), 3.18(t, J=8.5 Hz, 1H), 2.94(dd, J=15.3, 8.0 Hz, 1H), 2.90-2.82(m, 2H), 2.74-2.58(m, 4H), 2.49(s, 3H), 2.40-2.29(m, 1H), 2.08-1.92(m, 3H), 1.50(d, J=7.0 Hz, 6H)。

实施例 113-121(化合物 113-121)

参考实施例 74 的制备方法, 制备实施例 113-121:



化合物 113: LCMS (ESI) [M+H]⁺=378.1;

化合物 114: LCMS (ESI) [M+H]⁺=368.2;

化合物 115: LCMS (ESI) [M+H]⁺=386.2;

化合物 116: LCMS (ESI) [M+H]⁺=382.2;

化合物 117: LCMS (ESI) [M+H]⁺=363.2;

化合物 118: LCMS (ESI) [M+H]⁺=374.2;

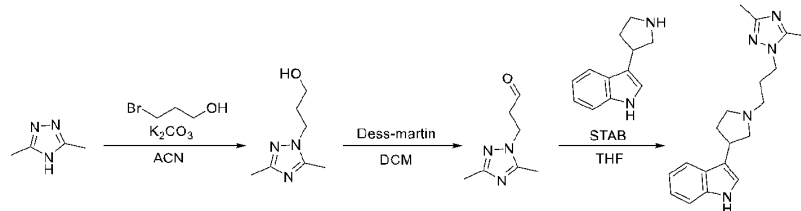
化合物 119: LCMS (ESI) [M+H]⁺=424.2;

化合物 120: LCMS (ESI) [M+H]⁺=406.2;

化合物 121: LCMS (ESI) $[M+H]^+=363.2$ 。

实施例 122(化合物 122)

3-(1-(3-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备:



第一步: 3-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙-1-醇的制备: 将碳酸钾(3.0eq)加入到 3,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑(5g, 1.0eq), 3-溴丙烷-1-醇(1.2eq)的乙腈(200mL)中, 50°C搅拌 16 小时。将反应液过滤, 滤液真空浓缩, 得到目标化合物(6g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=156.1$ 。

第二步: 3-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙醛的制备: 将戴斯马丁试剂(1.5eq)加入到 3-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙-1-醇(1.00g, 1.0eq)的二氯甲烷(20mL)中, 室温搅拌 3 小时。加入饱和碳酸氢钠淬灭, 乙酸乙酯(20mL×3)萃取, 水相真空浓缩, 残留物加入二氯甲烷(20mL)搅拌 10 分钟, 抽滤, 滤液真空浓缩, 得到目标化合物(200mg, 粗品)。

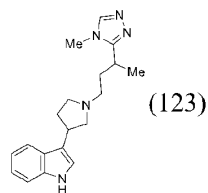
LCMS (ESI) $[M+H+18]^+=172.2$;

第三步: 3-(1-(3-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备: 将 3-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙醛(150mg, 粗品), 3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(182mg)加入到四氢呋喃(10mL)中, 搅拌 10 分钟, 将三乙氧基硼氢化钠(415mg)和乙酸(0.1mL)加入体系中, 室温搅拌 2 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液(10mL)淬灭, 二氯甲烷(10mL×3)萃取, 合并有机相, 干燥, 浓缩, 粗产品有通过 prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.1%氨水的水溶液:乙腈), 得到目标化合物(20.9mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=324.2$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.75(s, 1H), 7.58(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.32(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.13(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.05(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.95(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.04(t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.57-3.46(m, 1H), 2.96(t, $J=8.3$ Hz, 1H), 2.71(dd, $J=14.9$, 7.9 Hz, 1H), 2.57(dd, $J=14.2$, 8.6 Hz, 1H), 2.49-2.33(m, 3H), 2.32(s, 3H), 2.27-2.18(m, 1H), 2.15(s, 3H), 1.95-1.83(m, 3H)。

实施例 123

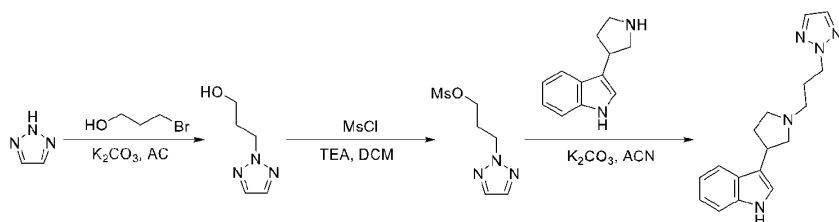
参考实施例 74 的制备方法, 制备化合物 123:



LCMS (ESI) $[M+H]^+=324.2$ 。

实施例 125(化合物 125)

3-(1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备:



第一步：3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-1-醇的制备：将 2H-1,2,3-三氮唑(500mg, 1eq)和 3-溴丙烷-1-醇(1eq)溶于丙酮(AC, 5mL)，加入碳酸钾(1eq)，50°C搅拌 6 小时，反应液抽滤，母液浓缩得粗品，粗品经快速色谱法分离纯化(Silica gel, DCM:MeOH=20:1)得到目标化合物(300 mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=128.2$ 。

第二步：甲磺酸 3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基酯的制备：将 3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-1-醇(300mg, 1eq)溶于二氯甲烷(5mL)，加入三乙胺(2.4eq)，0°C滴加甲磺酰氯(1.2eq)，加完 0°C搅拌 1 小时，反应液浓缩得粗品，粗品经快速色谱法分离纯化(Silica gel, DCM:MeOH=15:1)得到目标化合物(230mg)。

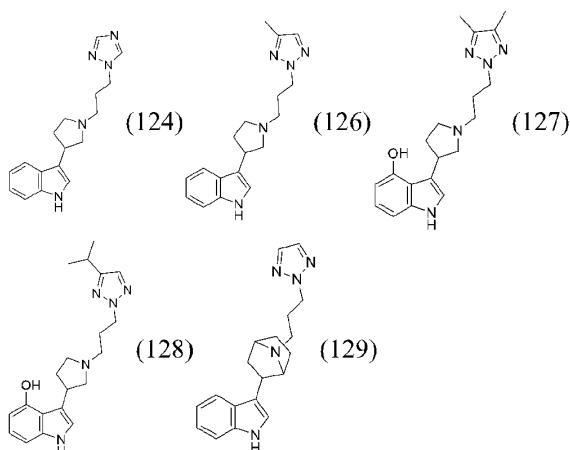
LCMS (ESI) $[M+H]^+=206.1$ 。

第三步：3-(1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备：将甲磺酸 3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基酯(100mg, 1eq)和 3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(1eq)溶于乙腈(5mL)，加入碳酸钾(1.5eq)，70°C搅拌 16 小时，反应液加水(10mL)，用乙酸乙酯萃取(10mL×2)，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，抽滤，母液浓缩得粗品，粗品经 Prep-HPLC(C18, 0.1%甲酸的水溶液:乙腈)纯化得到目标化合物(40.36mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=296.2$; ^1H NMR(400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.50(s, 1H), 7.70(s, 2H), 7.57(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.12(t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.04(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.59(t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.92-3.79(m, 2H), 3.60-3.52(m, 2H), 3.36(t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.30(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.27(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.54(td, $J=13.3, 6.6$ Hz, 1H), 2.45-2.37(m, 2H), 2.30(ddd, $J=17.4, 10.9, 6.5$ Hz, 1H)。

实施例 124 和 126-129(化合物 124 和 126-129)

参考实施例 122、125 的制备方法，制备化合物 124 和 126-129:



化合物 124: LCMS (ESI) $[M+H]^+=296.1$;

化合物 126: LCMS (ESI) $[M+H]^+=310.2$;

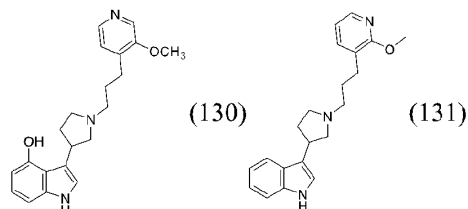
化合物 127: LCMS (ESI) $[M+H]^+=340.2$;

化合物 128: LCMS (ESI) $[M+H]^+=354.2$;

化合物 129: LCMS (ESI) $[M+H]^+=322.2$ 。

实施例 130-131(化合物 130-131)

参考实施例 1、5 的制备方法, 制备化合物 130-131:

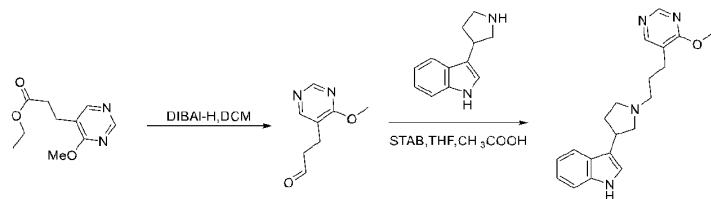


化合物 130: LCMS (ESI) $[M+H]^+=352.1$;

化合物 131: LCMS (ESI) $[M+H]^+=336.2$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.89(s, 1H), 8.02(dd, $J=4.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.61(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.56(dd, $J=7.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.35(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.22(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 6.98(s, 1H), 6.93(dd, $J=7.1, 5.0$ Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.67-3.63(m, 1H), 3.41(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.10(dd, $J=18.7, 10.9$ Hz, 2H), 2.94-2.82(m, 3H), 2.63-2.58(m, 2H), 2.39-2.29(m, 1H), 2.02(dd, $J=12.4, 8.2$ Hz, 1H), 1.92-1.82(m, 2H)。

实施例 132(化合物 132)

3-(1-(3-(4-甲氧基嘧啶-5-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备:



第一步: 3-(4-甲氧基嘧啶-5-基)丙醛的制备: 将 3-(4-甲氧基嘧啶-5-基)丙酸乙酯(700mg, 1.0eq)溶于二氯甲烷(10mL)中, 温度降至 -78°C , 缓慢滴加二异丁基氢化铝甲苯溶液(2.0eq)在 -78°C 下继续反应 1 小时, TLC 检测反应完毕, 加入水(2mL)淬灭, 加入二氯甲烷搅拌 5 分钟, 加入无水硫酸钠, 过滤, 滤液浓缩, 纯化得到目标化合物(250mg)。

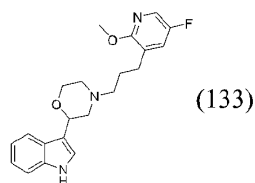
LCMS (ESI) $[M+H]^+=167.1$ 。

第二步: 3-(1-(3-(4-甲氧基嘧啶-5-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备: 将 3-(4-甲氧基嘧啶-5-基)丙醛(1.1eq)和 3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(150mg, 1.0eq)溶于四氢呋喃(10mL)中, 加入醋酸(0.5mL), 加入三乙酰氧基硼氢化钠(3.0eq), 在室温下反应 1 小时, 制备加入水淬灭, 加入乙酸乙酯(10mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 有机相浓缩, 用 prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.05%TFA/water, MeCN), 浓缩干后加入盐酸水溶液(4mL, 1%)得到目标化合物(36.02mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=337.3$; ^1H NMR(400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.16(s, 1H), 8.73(s, 1H), 7.60(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.37(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 7.12(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.05(d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.29(d, $J=3.3$ Hz, 3H), 4.15-4.00(m, 1H), 3.87(dd, $J=18.9, 7.9$ Hz, 2H), 3.72(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.52-3.33(m, 3H), 3.22(t, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.84(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.66-2.53(m, 1H), 2.47-2.28(m, 1H), 2.16(d, $J=3.8$ Hz, 2H)。

实施例 133(化合物 133)

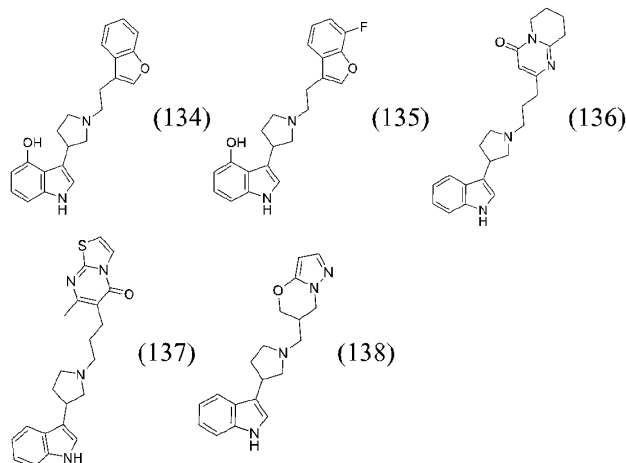
参考实施例 20、132 的制备方法，制备化合物 133:



LCMS (ESI) $[M+H]^+=370.3$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.97(d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.63-7.54(m, 2H), 7.35(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.29(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.07(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.98(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.75(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.93-3.83(m, 4H), 3.70(t, $J=10.3$ Hz, 1H), 2.98(d, $J=10.6$ Hz, 1H), 2.82(d, $J=10.7$ Hz, 1H), 2.61-2.55(m, 2H), 2.40(d, $J=23.6$ Hz, 3H), 2.23(s, 1H), 1.82-1.70(m, 2H).

实施例 134-138(化合物 134-138)

参考实施例 1、5、140、146、147 的制备方法，制备化合物 134-138:



化合物 134: LCMS (ESI) $[M+H]^+=347.1$;

化合物 135: LCMS (ESI) $[M+H]^+=365.1$;

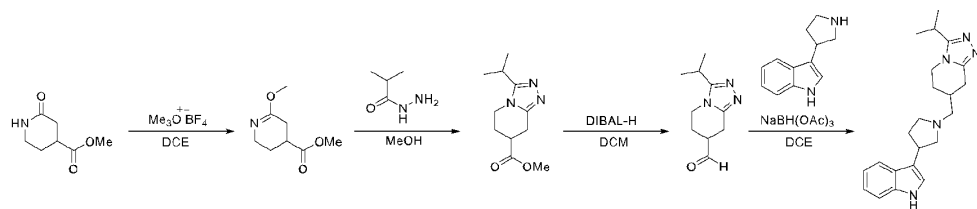
化合物 136: LCMS (ESI) $[M+H]^+=377.2$;

化合物 137: LCMS (ESI) $[M+H]^+=393.2$;

化合物 138: LCMS (ESI) $[M+H]^+=323.2$ 。

实施例 139(化合物 139)

7-((3-(1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-异丙基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶的制备:



第一步: 6-甲氧基-2,3,4,5-四氢吡啶-4-羧酸甲酯的制备: 室温下, 向 2-氧代吡啶-4-羧酸甲酯(2g, 1eq)的 DCE(90mL)溶液中加入三甲基氧鎢四氟硼酸(1.2eq), 随后升温至 60°C 反应 24 小时。于冰浴下向上述反应液中缓慢加入饱和碳酸钾溶液(40mL), 搅拌 10 分钟后分液, 有

机相经水(10mL×2)洗涤后用无水硫酸钠干燥,过滤旋干得目标化合物(2g,粗品)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=172.0$.

第二步: 3-异丙基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-甲酸甲酯的制备: 室温下, 向 6-甲氧基-2,3,4,5-四氢吡啶-4-羧酸甲酯(2g, 粗品)的甲醇(60mL)溶液中加入异丁酰肼(1.1g), 升温至 80℃反应 24 小时。然后, 旋干反应液得到目标化合物(2.6g, 粗品)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=224.2$.

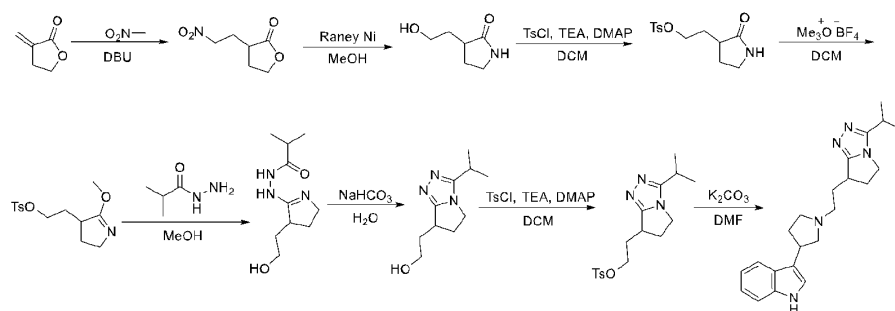
第三步: 3-异丙基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-甲醛的制备: -78°C, 于氮气氛围下向 3-异丙基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-甲酸甲酯(1.4g, 粗品)的二氯甲烷(10 mL)溶液中缓慢滴加二异丁基氢化铝(1M, 6.3mL), 自然恢复至室温反应过夜。然后, 于冰浴下向反应液中加水(5mL)淬灭反应, 再加入乙酸乙酯(20mL)对其进行稀释。随后, 用无水硫酸镁干燥后过滤, 滤饼用乙酸乙酯(30mL)洗涤, 旋干滤液得到目标化合物(1.1g, 粗品)。

第四步：7-((3-(1H-咪唑-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-异丙基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶的制备：室温下，向 3-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑(198mg, 1.0eq)的 1,2-二氯乙烷(5mL)溶液中依次加入 3-异丙基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-甲醛(410mg, 粗品)和三乙酰氧基硼氢化钠(1.4eq)。室温反应 24 小时后加入乙腈(10mL)对反应液进行稀释。随后，过滤，滤饼用乙腈(15mL)洗涤，滤液旋干，用 prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.05%甲酸的水溶液:乙腈)，得到目标化合物(32.49mg)。

LCMS (ESI) [M+H]⁺=364.2; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.08(s, 1H), 7.70(t, J=8.2 Hz, 1H), 7.36(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.19(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.11(t, J=7.5 Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 4.06-3.97(m, 1H), 3.81-3.70(m, 1H), 3.70-3.60(m, 1H), 3.29-3.21(m, 1H), 3.11-2.91(m, 2H), 2.83-2.62(m, 3H), 2.58-2.49(m, 2H), 2.41-2.26(m, 2H), 2.18-2.00(m, 2H), 1.78-1.65(m, 2H), 1.41(d, J=6.9 Hz, 3H), 1.36(dd, J=6.9, 2.1 Hz, 3H).

实施例 140(化合物 140)

3-(1-(2-(3-(丙-2-基)-5H,6H,7H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-7-基)乙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶的制备:



第一步: 3-(2-硝基乙基)-二氢呋喃-2(3H)-酮的制备: 将 3-亚甲基二氢呋喃-2(3H)-酮(25g, 1eq)溶于硝基甲烷(240mL), 再加入 DBU(1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯)(0.13eq), 反应体系室温搅拌 12 小时, TLC 显示反应结束, 将反应液浓缩得粗品, 粗品用二氯甲烷(240mL)稀释, 依次用 3M 盐酸(240mL×3)、水(240mL×3)、饱和碳酸氢钠水溶液(240mL×3)和食盐水(240mL×3)洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩滤液得粗品, 粗品经快速色谱法分离纯化, 得到目标化合物(18.5g)。

第二步: 3-(2-羟乙基)吡咯烷-2-酮的制备: 将 3-(2-硝基乙基)二氢呋喃-2(3H)-酮(17.5g, 1eq)溶于甲醇(350mL), 依次加入雷尼镍(2eq), 硫酸镁(1eq), 反应液氢气氛围 30℃搅拌 12 小

时, TLC 显示反应结束, 将反应液过滤浓缩得粗品, 粗品用二氯甲烷打浆, 过滤, 将滤液浓缩得目标化合物(14g)。

第三步: 4-甲基苯磺酸 2-(2-氧代吡咯烷-3-基)乙基酯的制备: 将 3-(2-羟乙基)吡咯烷-2-酮(5g, 1eq)溶于二氯甲烷(5mL), 依次加入 4-甲基苯-1-磺酰氯(1.1eq), N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.2eq), 三乙胺(1.2eq), 反应体系室温搅拌 16 小时, 将反应液浓缩得粗品, 粗品快速色谱法分离纯化, 得目标化合物(7.5g, 收率 68.4%)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=284.0$ 。

第四步: 4-甲基苯磺酸 2-(5-甲氧基-3,4-二氢-2H-吡咯-4-基)乙基酯的制备: 将 4-甲基苯磺酸 2-(2-氧代吡咯烷-3-基)乙基酯(1g, 1eq)溶于二氯甲烷(10mL), 加入三甲基氧鎓四氟硼酸(1.5eq), 反应体系室温搅拌 3 小时, 将反应液浓缩得粗品, 粗品经分离纯化, 得目标化合物(800mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=298.1$ 。

第五步: N'-(4-(2-羟乙基)-3,4-二氢-2H-吡咯-5-基)-2-甲基丙烷酰肼的制备: 将 4-甲基苯磺酸 2-(5-甲氧基-3,4-二氢-2H-吡咯-4-基)乙基酯(300mg, 1eq)溶于甲醇(3mL), 加入异丁酰肼(1.1eq), 反应体系 85°C 搅拌 12 小时, 将反应液浓缩得粗品经反相分离纯化(C18, 0.1% 氨的水溶液: 乙腈), 得目标化合物(150mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=214.0$ 。

第六步: 2-(3-(丙-2-基)-5H,6H,7H 吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-7-基)乙烷-1-醇的制备: 将 N'-(4-(2-羟乙基)-3,4-二氢-2H-吡咯-5-基)-2-甲基丙烷酰肼(150mg, 1eq)溶于水(2mL), 加入碳酸氢钠(10eq), 反应体系 100°C 搅拌 16 小时, 将反应液分离纯化, 得目标化合物(30mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=196.3$ 。

第七步: 4-甲基苯磺酸 2-(3-(丙-2-基)-5H,6H,7H 吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-7-基)乙基酯的制备: 将 2-(3-(丙-2-基)-5H,6H,7H 吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-7-基)乙烷-1-醇(30mg, 1eq)溶于二氯甲烷(1mL), 依次加入 4-甲基苯-1-磺酰氯(1.2eq), 三乙胺(1.5eq), N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.1eq), 反应室温搅拌 1 小时, 加入水(5mL), 用二氯甲烷(10mL×3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥过滤浓缩得粗品, 粗品经反相分离纯化(C18, 0.1% 三氟乙酸的水溶液: 乙腈)得目标化合物(30mg)。

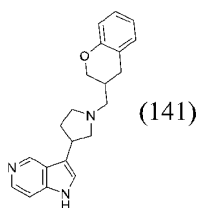
LCMS (ESI) $[M+H]^+=350.0$

第八步: 3-(1-(2-(3-(丙-2-基)-5H,6H,7H 吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-7-基)乙基)吡咯烷-3-基)-1H-咪唑的制备: 将 3-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑(13.32mg, 1eq)和 4-甲基苯磺酸 2-(3-(丙-2-基)-5H,6H,7H 吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-7-基)乙基酯(1eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中, 加入碳酸钾(2eq), 反应体系 70°C 搅拌 12 小时, 加入水(10mL), 用乙酸乙酯(10mL×3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品, 粗品经用 prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.05% 氨的水溶液: 乙腈)得目标化合物(4.8mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=364.3$; ^1H NMR(400 MHz, MeOD- d_4) δ 7.57(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.32(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.09-7.05(m, 2H), 6.98(t, J=7.5 Hz, 1H), 4.11(tdd, J=8.6, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 4.00(ddd, J=7.3, 6.5, 2.4 Hz, 1H), 3.70-3.63(m, 1H), 3.29-3.23(m, 2H), 3.15-3.08(m, 1H), 3.03-2.84(m, 3H), 2.77-2.63(m, 3H), 2.51-2.34(m, 2H), 2.14-2.04(m, 2H), 1.93-1.84(m, 1H), 1.33(dd, J=7.0, 3.4 Hz, 6H)。

实施例 141(化合物 141)

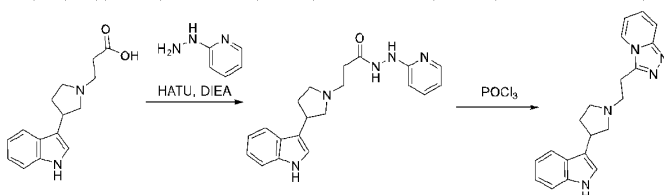
参考实施例 5 的制备方法, 制备化合物 141:



LCMS (ESI) $[M+H]^+=334.1$ 。

实施例 142(化合物 142)

3-(1-(2-((1,2,4)三唑并(4,3-a)吡啶-3-基)乙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶的制备:



第一步: 3-(3-(1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N'-(吡啶-2-基)丙酰胺的制备: 将 3-(3-(1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)丙酸(500mg, 1.0eq)和 2-胍基吡啶(1.2eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10mL), 加入 HATU(1.2eq), 室温下滴加二异丙基乙胺(2.0eq), 加完室温搅拌 4 小时, LCMS 显示原料反应完成, 用快速色谱法分离纯化(C18, 0.05%甲酸的水溶液:乙腈), 得到目标化合物(350 mg)。

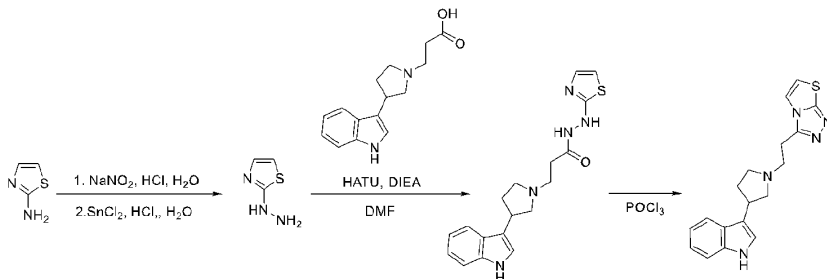
LCMS (ESI) $[M+H]^+=350.2$ 。

第二步: 3-(1-(2-((1,2,4)三唑并(4,3-a)吡啶-3-基)乙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶的制备: 将 3-(3-(1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N'-(吡啶-2-基)丙酰胺(200mg, 1.0eq)溶于三氯氧磷(10mL)中, 在 100°C下反应 16 小时, 制备旋干三氯氧磷, 加入二氯甲烷和甲醇溶清, 加入饱和碳酸钠调节 pH 值至中性, 过滤, 滤液旋干, 用 prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.1%甲酸的水溶液:乙腈), 得到目标化合物(4.46mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=332.1$; ^1H NMR(400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.48(s, 1H), 8.39(d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.75(d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.58(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.49(dd, $J=9.0, 6.8$ Hz, 1H), 7.35(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.19(s, 1H), 7.07(ddd, $J=21.6, 15.5, 7.6$ Hz, 3H), 3.86(dt, $J=18.0, 8.0$ Hz, 2H), 3.72(d, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.57(dd, $J=15.7, 8.3$ Hz, 4H), 3.35(s, 1H), 2.57(dd, $J=12.8, 5.5$ Hz, 1H), 2.39-2.24(m, 1H)。

实施例 143(化合物 143)

3-(2-(3-(1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)乙基)噻唑并[2,3-c][1,2,4]三唑的制备:



第一步: 2-胍基-1,3-噻唑的制备: 将 1,3-噻唑-2-胺(1g, 1.0eq)溶于浓盐酸中(36%, 10mL), 加水(10mL), -10°C下加入亚硝酸钠(1.0eq), -10°C搅拌 10 分钟, 加入二氯锡烷(2.0eq)的

盐酸(10mL)溶液, -10°C搅拌 0.5 小时, 反应液抽滤, 滤渣干燥得目标化合物(1.1g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=116.1$ 。

第二步: 3-(3-(1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N'-(1,3-噻唑-2-基)丙酰肼的制备: 将 2-胍基-1,3-噻唑(500mg, 1.0eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10mL), 加入 3-(3-(1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)丙酸(1.0eq)和 HATU(1.5eq), 室温下滴加二异丙基乙胺(3.0eq), 加完室温搅拌 4 小时, 反应液加水(50mL), 用乙酸乙酯萃取(50mL×3)合并有机相, 有机相有饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 母液浓缩得粗品, 用快速色谱法分离纯化, 得到目标化合物(344mg)。

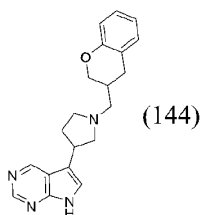
LCMS (ESI) $[M+H]^+=356.2$ 。

第三步: 3-(2-(3-(1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)乙基)噻唑并[2,3-c][1,2,4]三唑的制备: 将 3-(3-(1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N'-(1,3-噻唑-2-基)丙酰肼(320mg, 1.0eq)溶于三氯氧磷(13mL)中, 在 100°C下反应 16 小时, 制备旋干三氯氧磷, 加入二氯甲烷和甲醇溶清, 加入饱和碳酸钠调节 pH 值至中性, 过滤, 滤液旋干, 用 prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.1%甲酸的水溶液:乙腈), 得到目标化合物(27.32mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=338.1$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.75(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.98(d, J=4.4 Hz, 1H), 7.51(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.38(d, J=4.3 Hz, 1H), 7.31(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 7.04(t, J=7.4 Hz, 1H), 6.93(d, J=7.8 Hz, 1H), 3.53-3.48(m, 1H), 3.19(d, J=7.3 Hz, 2H), 3.10(d, J=8.2 Hz, 1H), 2.93(dd, J=13.2, 7.0 Hz, 2H), 2.81(d, J=8.7 Hz, 1H), 2.72(d, J=5.6 Hz, 1H), 2.63-2.58(m, 1H), 2.23(s, 1H), 1.89(d, J=7.7 Hz, 1H)。

实施例 144(化合物 144)

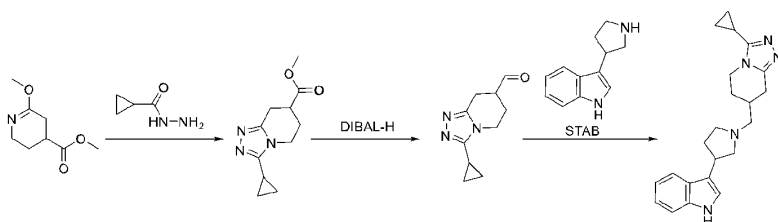
参考实施例 5 的制备方法, 制备实施例 144:



LCMS (ESI) $[M+H]^+=335.1$ 。

实施例 145(化合物 145)

3-(1-((3-环丙基-5H,6H,7H,8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶的制备:



第一步: 3-环丙基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-羧酸甲酯的制备: 将 6-甲氧基-2,3,4,5-四氢吡啶-4-羧酸甲酯(2.8g, 1eq)溶于甲醇(30mL), 加入环丙甲酰肼(1.2eq), 85°C搅拌反应 16 小时, 旋干溶剂, 用快速色谱法分离纯化, 得到目标化合物(2.5g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=222.0$ 。

第二步: 3-环丙基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-甲醛的制备: 将甲基 3-环丙基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-羧酸甲酯(200mg, 1.0eq)溶于二氯甲烷(8mL), -70°C

下缓慢逐滴加入二异丁基氢化铝(1M/Hexanes, 1.8mL, 2eq), 保持该温度继续反应 1 小时, 加入适量二氯甲烷稀释, 缓慢滴加水(0.4mL)淬灭, 常温搅拌 15 分钟, 加入适量的无水硫酸镁, 继续搅拌 15 分钟, 过滤, 滤液浓缩得到目标化合物(100mg)。

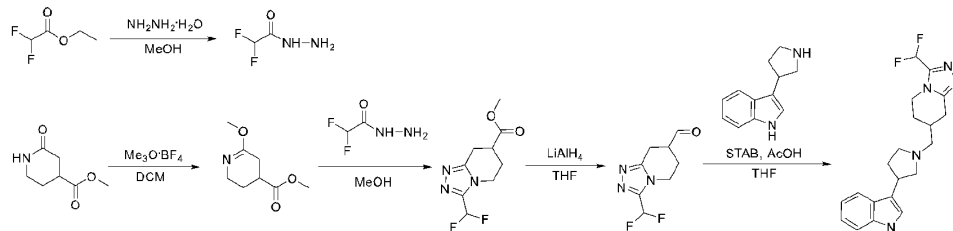
LCMS (ESI) $[M+H]^+=192.0$ 。

第三步: 3-(1-((3-环丙基-5H,6H,7H,8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备: 将 3-环丙基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-甲醛(100mg, 1.0eq)溶于四氢呋喃(8mL), 加入 3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(1.0eq), 再滴加 2 滴醋酸, 常温搅拌反应 20 分钟, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(2eq), 继续搅拌反应 1 小时, 加入水(20mL), 用乙酸乙酯(10mL×3)萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。用 prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.05%甲酸的水溶液:乙腈), 得到目标化合物(21.07mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=362.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.77(s, 1H), 7.62(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.33(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 7.06(t, J=7.5 Hz, 1H), 6.96(t, J=7.4 Hz, 1H), 4.16-4.06(m, 1H), 3.83(dt, J=11.7, 5.5 Hz, 1H), 3.55(dd, J=16.3, 8.2 Hz, 1H), 3.09(s, 1H), 3.04-2.94(m, 1H), 2.83(s, 1H), 2.73(s, 1H), 2.58(dd, J=16.9, 8.5 Hz, 3H), 2.40(dd, J=16.4, 10.3 Hz, 1H), 2.34-2.22(m, 1H), 2.16(d, J=12.5 Hz, 2H), 1.98-1.84(m, 2H), 1.70-1.58(m, 1H), 0.98-0.78(m, 4H)。

实施例 146(化合物 146)

7-((3-(1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(二氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶的制备:



第一步: 2,2-二氟乙酰肼的制备: 将 2,2-二氟乙酸乙酯(5g, 1.0eq)溶于甲醇(25mL), 加入水合肼(10.0eq), 80°C 搅拌 16 小时, 反应液浓缩得目标化合物(4.2g)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.19(t, J=53.5 Hz, 1H)。

第二步: 6-甲氧基-2,3,4,5-四氢吡啶-4-羧酸甲酯的制备: 将 2-氧代吡啶-4-羧酸甲酯(500mg, 1.0eq)溶于二氯甲烷(5mL), 加入三甲基氧鎢四氟硼酸盐(1.5eq), 室温搅拌 12 小时, 反应液加入饱和碳酸氢钠溶液(5mL), 用二氯甲烷萃取(10mL×3), 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩得目标化合物(370g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=172.1$ 。

第三步: 3-(二氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-甲酸甲酯的制备: 将 6-甲氧基-2,3,4,5-四氢吡啶-4-羧酸甲酯(2g, 1.0eq)和 2,2-二氟乙酰肼(1.1eq)溶于甲醇(20mL), 85°C 搅拌 24 小时, 反应液浓缩得粗品, 粗品经快速色谱法分离纯化, 得到目标化合物(700mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=232.0$ 。

第四步: 3-(二氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-甲醛的制备: 将 3-(二氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-甲酸甲酯(700mg, 1.0eq)溶于四氢呋喃(10mL), -40°C 下加入四氢铝锂(1.5eq)固体, 氮气保护下 -40°C 搅拌 2 小时, 反应液加水淬灭四氢铝锂, 抽

滤，母液浓缩得粗品，粗品经快速色谱法分离纯化(C18, 0.05%三氟乙酸的水溶液:乙腈)，得到目标化合物(100mg)。

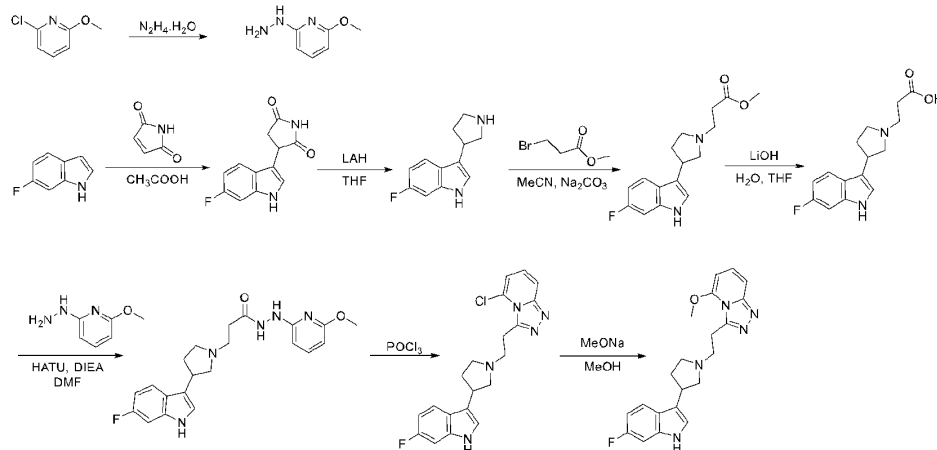
LCMS (ESI) $[M+H]^+=202.1$ 。

第五步: 7-((3-(1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(二氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶的制备: 将 3-(二氟甲基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-甲醛(80mg, 1.0eq)和 3-(吡咯烷-3-基)-1H-吡啶(1.5eq)溶于四氢呋喃(5mL)，加入乙酸(0.1eq)，室温搅拌 30 分钟，加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.5eq)，室温搅拌 2 小时，反应液加入饱和碳酸氢钠溶液(5mL)，用乙酸乙酯萃取(5mL×3)，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，母液浓缩得粗品，粗品经 prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.05%氨的水溶液:乙腈)，得到目标化合物(7.12mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=372.1$; 1H NMR(400 MHz, MeOD- d_4) δ 7.61(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.31(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.20-6.89(m, 4H), 4.37(d, $J=12.6$ Hz, 1H), 4.15-4.01(m, 1H), 3.71-3.60(m, 1H), 3.25(s, 1H), 3.17(t, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.93(td, $J=9.0$, 2.8 Hz, 1H), 2.75(ddd, $J=15.0$, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 2.70-2.53(m, 4H), 2.41-2.19(m, 3H), 2.14-1.99(m, 1H), 1.84-1.68(m, 1H)。

实施例 147(化合物 147)

6-氟-3-(1-(2-(5-甲氧基-(1,2,4)三唑并(4,3-a)吡啶-3-基)乙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶的制备:



第一步: 2-胍基-6-甲氧基吡啶的制备:

将 2-氯-6-甲氧基吡啶(10g, 1eq)加入到水合肼(35mL)，100°C反应 16 小时。冷却至室温，反应液真空浓缩，残留物加入水(100mL)，乙酸乙酯(80mL×3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，真空浓缩，残留物通过反相体系(C18, 0.05%氨的水溶液:乙腈)得到 2-胍基-6-甲氧基吡啶(1.8g)为棕色油。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=140.1$ 。

第二步: 3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯烷-2,5-二酮的制备: 将 6-氟-1H-吡啶(20g, 1eq)溶于醋酸(200mL)，加入 2,5-二氢-1H-吡咯-2,5-二酮(2.5eq)，反应体系 120°C搅拌 48 小时，将反应液浓缩，用少量乙酸乙酯和大量水稀释，用 15%氢氧化钠调 pH 到 10，用乙酸乙酯(500mL×3)萃取，合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品，粗品用石油醚:乙酸乙酯(3:1)打浆，过滤，干燥得目标化合物(18g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=233.2$ 。

第三步: 6-氟-3-(吡咯烷-3-基)-1H-吡啶的制备: 0°C下，将四氢铝锂(5eq) 分批次加入到

3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯烷-2,5-二酮(24g, 1eq)的四氢呋喃(300mL)中, 升温至 80°C 搅拌 3 小时, 反应液冷却至 0°C, 缓慢加入水(20mL), 15%氢氧化钠溶液(20mL), 水(60mL)滴加完成后, 加入无水硫酸钠干燥, 抽滤, 四氢呋喃(100mL)洗涤滤饼, 收集滤液, 真空浓缩, 得到目标化合物(18.3g, 粗品), 直接用于下一步反应。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=205.2$ 。

第四步: 3-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)丙酸甲酯的制备:

将 3-溴丙酸甲酯(6.54g, 1eq)加入到 6-氟-3-(吡咯烷-3-基)-1H-吡啶(8g, 粗品)和碳酸钠(3eq)的乙腈(100mL)中, 70°C 搅拌 16 小时, 反应液冷却至室温, 加入水(150mL), 乙酸乙酯(100mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 残留物通过分离纯化得到目标化合物(7.5g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=291.1$ 。

第五步: 3-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)丙酸的制备: 将氢氧化锂(1eq)加入到 3-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)丙酸甲酯(6g, 1eq)的四氢呋喃(40mL)和水(20mL)中, 室温搅拌 16 小时。加入乙酸调 pH=7, 反应液真空浓缩, 残留物通过反相体系分离纯化(C18, 0.1% 甲酸的水溶液: 乙腈)得到目标化合物(1.84g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=277.2$ 。

第六步: 3-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N'-(6-甲氧基吡啶-2-基)丙烷酰胺的制备: 将 HATU(1.5eq), DIEA(3eq)加入到 3-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)丙酸(1.6g, 1eq), 2-胍基-6-甲氧基吡啶(1.2eq)的 N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中, 室温搅拌 4 小时, 反应液加入水(20mL), 乙酸乙酯(20mL×3)萃取, 收集有机相, 饱和食盐水洗涤, 干燥, 真空浓缩, 残留物通过反相体系分离纯化(C18, 0.05% 氨的水溶液: 乙腈)得到目标化合物(1.28g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=398.2$ 。

第七步: 3-(1-(2-(5-氟-(1,2,4)三唑并(4,3-a)吡啶-3-基)乙基)吡咯烷-3-基)-6-氟-1H-吡啶的制备: 将 3-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N'-(6-甲氧基吡啶-2-基)丙烷酰胺(600mg, 1eq)加入到三氯氧磷(10mL)中, 100°C 搅拌 16 小时, 真空浓缩, 残留物通过分离纯化得到目标化合物(230mg)。

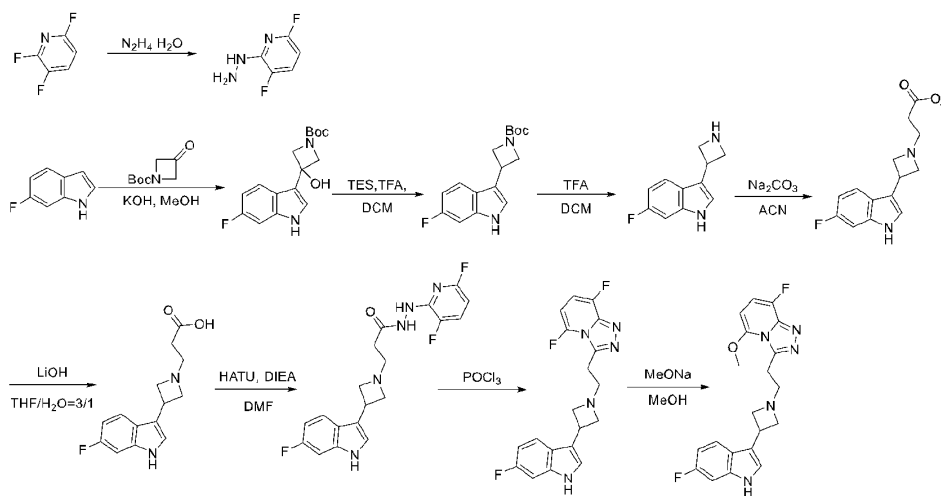
LCMS (ESI) $[M+H]^+=384.4$ 。

第八步: 6-氟-3-(1-(2-(5-甲氧基-(1,2,4)三唑并(4,3-a)吡啶-3-基)乙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶的制备: 冰浴下, 将甲醇钠(1.5eq)加入到 3-(1-(2-(5-氟-(1,2,4)三唑并(4,3-a)吡啶-3-基)乙基)吡咯烷-3-基)-6-氟-1H-吡啶(200mg, 1eq)的甲醇(5mL)中, 80°C 搅拌 1 小时。反应液加入水(10mL)淬灭, 乙酸乙酯(10mL×3)萃取, 合并有机相, 真空浓缩, 残留物通过 prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.05% 氨的水溶液: 乙腈)得到目标化合物(26.30mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=380.1$; ^1H NMR(400 MHz, Chloroform- d) δ 8.20(s, 1H), 7.56(dd, $J=8.6, 5.4$ Hz, 1H), 7.31(d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.15(dd, $J=9.1, 7.3$ Hz, 1H), 7.06-6.99(m, 2H), 6.85(td, $J=9.5, 2.2$ Hz, 1H), 5.91(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.03(s, 3H), 3.66(dt, $J=23.9, 7.8$ Hz, 3H), 3.26(t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.21-3.05(m, 2H), 3.01(d, $J=6.6$ Hz, 1H), 2.88-2.74(m, 2H), 2.45-2.35(m, 1H), 2.02(td, $J=14.3, 7.7$ Hz, 1H)。

实施例 148(化合物 148)

6-氟-3-(1-(2-(8-氟-5-甲氧基-(1,2,4)三唑并(4,3-a)吡啶-3-基)乙基)氮杂环丁-3-基)-1H-吡啶的制备:



第一步：3,6-二氟-2-肼基吡啶的制备：将水合肼(2.5eq)加入到 2,3,6-三氟吡啶(1g, 1eq)，三乙胺(3eq)的 N-甲基吡咯烷酮(10mL)中，100℃搅拌 1 小时。反应液冷却至室温，加入水(20 mL)，乙酸乙酯(20mL)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，真空浓缩，得到目标化合物(850mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=146.2$ 。

第二步：3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备：将氢氧化钾(1.1 eq)加入到 6-氟-1H-吡啶(15g, 1eq)的甲醇(300mL)中，搅拌溶清后，加入 3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(20.9g, 1.1eq)，50℃搅拌 12 小时，冷却至室温，加入乙酸乙酯(500mL)，用水(300mL×3)洗涤，饱和食盐水(500mL×3)洗涤，有机相加入无水硫酸钠干燥，过滤，滤液真空浓缩，残留物通过分离纯化，得到目标化合物(8.6g)。

LCMS (ESI) $[M+H-18-Boc]^+=189.1$ 。

第三步：3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备：0℃下，将三乙基硅烷(10eq)加入到 3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(11g, 1eq)的二氯甲烷(150mL)中，待反应液变浑浊后，加入三氟乙酸(3eq)，保持 0℃搅拌 3 小时，加入饱和碳酸氢钠溶液(300mL)，二氯甲烷(300mL×3)萃取，收集有机相，干燥，浓缩，残留物通过分离纯化，得到目标化合物(4g)。

LCMS (ESI) $[M-56+42]^+=276.2$ 。

第四步：3-(氮杂环丁-3-基)-6-氟-1H-吡啶的制备：将三氟乙酸(10mL)加入到 3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(4g, 1eq)的二氯甲烷(30mL)中室温搅拌 3 小时，反应液真空浓缩，得到目标化合物(4g, 粗品)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=191.2$ 。

第五步：3-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)氮杂环丁-1-基)丙酸甲酯的制备：将 3-溴丙酸甲酯(3.51 g, 1eq)加入到 3-(氮杂环丁-3-基)-6-氟-1H-吡啶(4g, 粗品)，碳酸钠(5eq)的乙腈(40mL)中，70℃搅拌 16 小时。冷却至室温，反应液过滤，收集滤液，真空浓缩，残留物通过分离纯化，得到目标化合物(4.17g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=277.1$ 。

第六步：3-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)氮杂环丁-1-基)丙酸的制备：将氢氧化锂(5eq)加入到 3-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)氮杂环丁-1-基)丙酸甲酯(4.17g, 1eq)的四氢呋喃(30mL)和水(10mL)中，

室温搅拌 16 小时, 加入乙酸调节 pH=7, 真空浓缩, 残留物通过反相体系分离纯化(C18, 0.1%甲酸的水溶液:乙腈), 得到目标化合物(3.2g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=263.2$ 。

第七步: *N'*-(3,6-二氟吡啶-2-基)-3-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)氮杂环丁-1-基)丙烷酰胺的制备: 将 HATU(1.5eq)加入到 3-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)氮杂环丁-1-基)丙酸(3g, 1eq)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(30mL)中, 加入 3,6-二氟-2-胍基吡啶(1.2eq)和 DIEA(3eq), 室温搅拌 4 小时, 反应液加入水(40mL), 乙酸乙酯(40mL×3)萃取, 收集有机相, 饱和食盐水洗涤, 干燥, 真空浓缩, 残留物通过分离纯化, 得到目标化合物(3.73g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=390.1$ 。

第八步: 3-(1-(2-(5,8-二氟-(1,2,4)三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)氮杂环丁-3-基)-6-氟-1H-吡啶的制备: 将 *N'*-(3,6-二氟吡啶-2-基)-3-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)氮杂环丁-1-基)丙烷酰胺(3.73g, 1eq)加入到三氯氧磷(30mL)中, 100°C 搅拌 16 小时, 液真空浓缩, 残留物通过反相体系分离纯化(C18, 0.05%氨的水溶液:乙腈), 得到目标化合物(2.5g)无色油状。

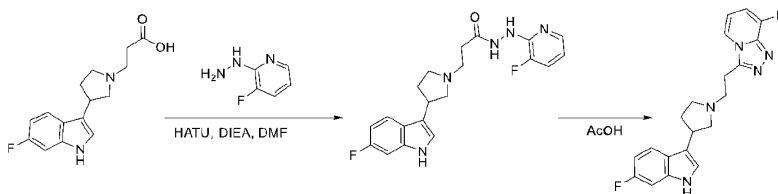
LCMS (ESI) $[M+H]^+=372.1$ 。

第九步: 6-氟-3-(1-(2-(8-氟-5-甲氧基-(1,2,4)三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)氮杂环丁-3-基)-1H-吡啶的制备: 将甲醇钠(1.5eq)加入到 3-(1-(2-(5,8-二氟-(1,2,4)三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)氮杂环丁-3-基)-6-氟-1H-吡啶(220mg, 1eq)的甲醇(10mL)中, 80°C 搅拌 1 小时, 反应液真空浓缩, 残留物通过 prep-HPLC(C18, 0.05%氨的水溶液:乙腈)纯化, 得到目标化合物(86.63mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=384.2$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.94(s, 1H), 7.57(dd, $J=8.6, 5.6$ Hz, 1H), 7.21(t, $J=9.4$ Hz, 2H), 7.10(dd, $J=10.2, 2.2$ Hz, 1H), 6.85-6.75(m, 1H), 6.15(dd, $J=8.2, 3.0$ Hz, 1H), 4.04(s, 3H), 3.73(t, $J=9.1$ Hz, 3H), 3.29(d, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.17(s, 2H), 2.92(d, $J=7.3$ Hz, 2H)。

实施例 149(化合物 149)

6-氟-3-(1-(2-(8-氟-(1,2,4)三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶的制备:



第一步: 3-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-*N'*-(3-氟吡啶-2-基)丙酰胺的制备: 将 3-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)丙酸(3.5g, 1eq)溶于 DMF(*N,N*-二甲基甲酰胺)(30mL), 加入 (3-氟吡啶-2-基)胍(1eq)和 HATU(1.2eq), 搅拌反应 5 分钟后, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(2eq)。常温搅拌反应 16 小时, 反应液加水(100mL), 用乙酸乙酯萃取(3×100mL)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 粗品用反相柱(C18, 0.1%氨的水溶液:乙腈)分离纯化, 得到目标产物(700mg)。

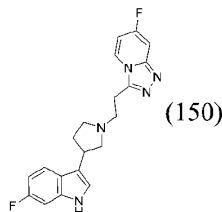
LCMS (ESI) $[M+H]^+=386.1$ 。

第二步: 6-氟-3-(1-(2-(8-氟-(1,2,4)三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶的制备: 将 3-(3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-*N'*-(3-氟吡啶-2-基)丙酰胺(300mg, 1eq)溶于乙酸(10mL)氮气置换三次, 油浴 110°C 搅拌反应 16 小时, 旋干溶剂, 加入水(20mL), 用饱和碳酸钠溶液调节 pH=10, 用乙酸乙酯(3×80mL)萃取, 旋干得粗品经 prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.05%氨的水溶液:乙腈), 得到目标化合物(60mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=368.1$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.81(s, 1H), 8.37(d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.47(dd, $J=8.5, 5.7$ Hz, 1H), 7.24(dd, $J=11.1, 7.4$ Hz, 1H), 7.13-7.02(m, 2H), 6.99-6.84(m, 1H), 6.74(td, $J=9.8, 2.3$ Hz, 1H), 3.55-3.40(m, 1H), 3.35(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.11-2.90(m, 3H), 2.76(t, $J=10.6$ Hz, 2H), 2.61(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.21(tt, $J=13.2, 6.6$ Hz, 1H), 1.90-1.77(m, 1H)。

实施例 150(化合物 150)

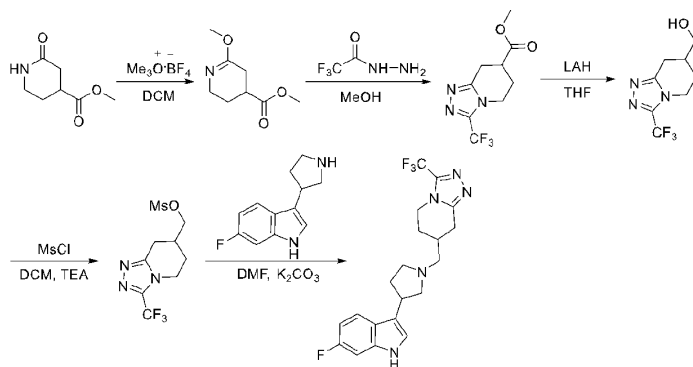
参考实施例 149 的制备方法, 制备化合物 150:



LCMS (ESI) $[M+H]^+=368.1$ 。

实施例 151(化合物 151)

6-氟-3-1-(((3-(三氟甲基)-5H,6H,7H,8H-(1,2,4)三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备:



第一步: 6-甲氧基-2,3,4,5-四氢吡啶-4-羧酸甲酯的制备: 将 2-氧代哌啶-4-羧酸甲酯(1.5g, 1eq)溶于二氯甲烷(20mL), 加入三甲基氧鎢四氟硼酸(1.5eq), 室温搅拌 12 小时, 反应液加入饱和碳酸氢钠溶液(20mL), 用二氯甲烷萃取(20mL $\times$ 3), 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 母液浓缩得目标化合物(1.46g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=172.1$ 。

第二步: 3-(三氟甲基)-5H,6H,7H,8H-(1,2,4)三唑并[4,3-a]吡啶-7-羧酸甲酯的制备: 将 6-甲氧基-2,3,4,5-四氢吡啶-4-羧酸甲酯(800mg, 1eq)溶于甲醇(10mL), 加入 2,2,2-三氟乙酰肼(1.1eq), 85°C 搅拌 24 小时, 反应液浓缩得粗品, 粗品经纯化得目标化合物(180mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=250.1$ 。

第三步: 3-(三氟甲基)-5H,6H,7H,8H-(1,2,4)三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备: 将 3-(三氟甲基)-5H,6H,7H,8H-(1,2,4)三唑并[4,3-a]吡啶-7-羧酸甲酯(300mg, 1eq)溶于四氢呋喃(5mL), 做氮气置换, 降温至 -60°C, 缓慢加入 1M 四氢铝锂的四氢呋喃溶液(2eq), 加完 -60°C 搅拌 2 小时, 有目标化合物生成, 反应液缓慢滴入 1mL 水, 待四氢铝锂淬灭完, 反应液升温至室温, 加水(20mL), 用乙酸乙酯萃取(20mL $\times$ 3), 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 母液浓缩得粗品, 粗品经纯化得目标化合物(260mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=222.0$;

第四步：甲磺酸(3-(三氟甲基)-5H,6H,7H,8H-(1,2,4)三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲酯的制备：将 3-(三氟甲基)-5H,6H,7H,8H-(1,2,4)三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲醇(270mg, 1eq)溶于二氯甲烷(5mL)，加入三乙胺(2.2eq)，降温至 0°C，缓慢滴加甲磺酰氯(1.1eq)，加完 0°C 搅拌 2 小时，反应液加入饱和碳酸氢钠溶液，室温搅拌 5 分钟，加入水(5mL)，用二氯甲烷(10mL×3)萃取，有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，抽滤，母液浓缩得目标化合物(280mg, 粗品)直接用于下一步。

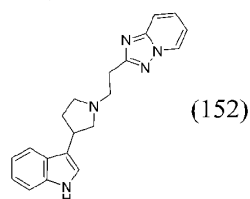
LCMS (ESI) $[M+H]^+=300.0$ 。

第五步：6-氟-3-(1-(((3-(三氟甲基)-5H,6H,7H,8H-(1,2,4)三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶)的制备：将甲磺酸(3-(三氟甲基)-5H,6H,7H,8H-(1,2,4)三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲酯(270mg, 1eq)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5mL)，加入 6-氟-3-(吡咯烷-3-基)-1H-吡啶(1eq)和碳酸钾(1.5eq)，70°C 搅拌 72 小时，加水(20mL)，用乙酸乙酯萃取(20mL×3)，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，抽滤，母液浓缩得粗品，粗品经 prep-HPLC(C18, 0.05% 甲酸的水溶液:乙腈)纯化得目标化合物(17.5mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=408.3$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.67-7.57(m, 1H), 7.16(s, 1H), 7.10(dd, $J=10.2, 2.1$ Hz, 1H), 6.82(t, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.22(d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.11-4.02(m, 1H), 3.54(dd, $J=16.1, 7.9$ Hz, 1H), 3.20-3.11(m, 1H), 3.10-3.02(m, 1H), 2.85-2.69(m, 2H), 2.58(dt, $J=16.6, 8.8$ Hz, 4H), 2.34-2.12(m, 3H), 1.90(dq, $J=14.7, 7.5$ Hz, 1H), 1.74(dd, $J=18.0, 6.2$ Hz, 1H)。

实施例 152(化合物 152)

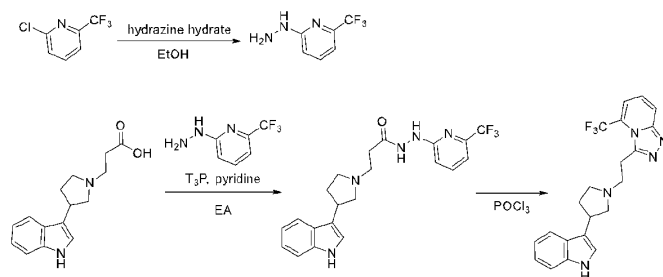
参考实施例 149 的制备方法，制备化合物 152:



LCMS (ESI) $[M+H]^+=332.2$ 。

实施例 153(化合物 153)

3-(1-(2-(5-(三氟甲基)-(1,2,4)三唑并(4,3-a)吡啶-3-基)乙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶)的制备:



第一步：2-胍基-6-(三氟甲基)吡啶的制备：将 2-氯-6-(三氟甲基)吡啶(5g, 1eq)溶于乙醇(50mL)中，加入水合肼(5eq)，在 80°C 下反应 16 小时，旋干乙醇，加入水(50mL)，乙酸乙酯(50mL×3)萃取，饱和食盐水洗有机相，无水硫酸钠干燥得到目标化合物(3.5g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=178.1$ 。

第二步：3-(3-(1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N'-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙酰肼的制备：将

3-(3-(1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)丙酸(1g, 1eq)和(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)肼(1.2eq)溶于乙酸乙酯(10mL)中,加入吡啶(5eq)和 50%的丙基磷酸三环酸酐(T₃P)/乙酸乙酯溶液(16.22eq),在 50°C 下反应 1 小时,制备加入水(30mL),乙酸乙酯(20mL×3)萃取,有机相用饱和食盐水洗无水硫酸钠干燥,旋干得到粗产物通过纯化得到目标化合物(800mg)。

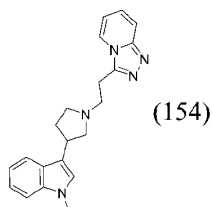
LCMS (ESI) [M+H]⁺=418.2。

第三步: 3-(1-(2-(5-(三氟甲基)-(1,2,4)三唑并(4,3-a)吡啶-3-基)乙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶的制备: 将 3-(3-(1H-吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)-N'-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙酰肼(300mg, 1eq)溶于三氯氧磷(5mL)中,氮气保护,在 100°C下反应 16 小时,制备分离纯化得到目标化合物(15.31mg)。

LCMS (ESI) [M+H]⁺=400.3; ¹H NMR(400 MHz, MeOD-d₄)δ 8.31(d, J=41.3 Hz, 2H), 8.10(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.73(d, J=6.9 Hz, 1H), 7.65-7.51(m, 2H), 7.37(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.18-7.10(m, 1H), 7.09-6.98(m, 1H), 4.02(dt, J=18.5, 7.5 Hz, 4H), 3.75(s, 2H), 3.63(dd, J=24.3, 17.7 Hz, 3H), 2.64(dd, J=12.7, 6.8 Hz, 1H), 2.42(dt, J=9.0, 6.5 Hz, 1H)。

实施例 154(化合物 154)

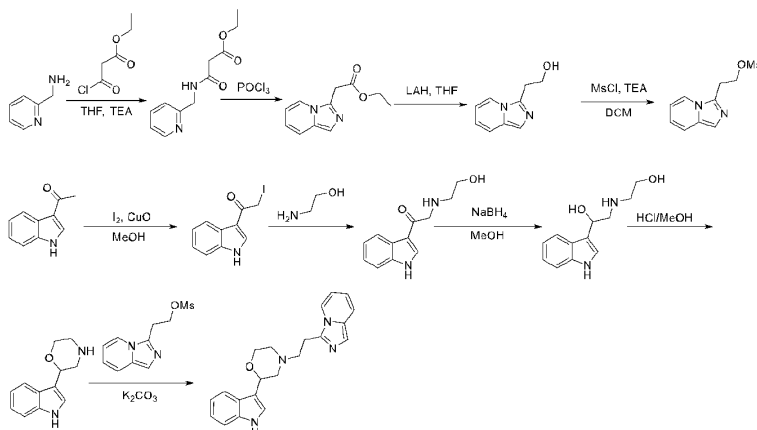
参考实施例 153 的制备方法,制备化合物 154:



LCMS (ESI) [M+H]⁺=346.2。

实施例 155(化合物 155)

3-(4-(2-(咪唑并(1,5-a)吡啶-3-基)乙基)吗啉-2-基)-1H-吡啶的制备:



第一步: 2-(((吡啶-2-基)甲基)氨基甲酰基)乙酸乙酯的制备: 将 1-(吡啶-2-基)甲胺(10g, 1 eq)溶于超干四氢呋喃(100mL)中,氮气保护冰浴下滴入 3-氯-3-氧代丙酸乙酯(1eq),然后滴入三乙胺(1.5eq)温度升至室温反应 2 小时,加入水(150mL)、乙酸乙酯(100mL×3)萃取,收集有机相,用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥。得到目标化合物(14g)。

LCMS (ESI) [M+H]⁺=223.2。

第二步: 2-(咪唑并(1,5-a)吡啶-3-基)乙酸乙酯的制备: 将 2-(((吡啶-2-基)甲基)氨基甲酰基)

乙酸乙酯(13g, 1eq)溶于三氯氧磷(100mL)中, 在氮气保护下 100°C下反应 16 小时, 旋干除去大部分三氯氧磷, 淬灭, 洗涤得到粗产品经分离纯化得到目标化合物(9g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=205.2$ 。

第三步: 2-咪唑并(1,5-a)吡啶-3-基乙醇的制备: 将 2-(咪唑并(1,5-a)吡啶-3-基)乙酸乙酯(2g, 1eq)溶于四氢呋喃(20mL)中, 在冰浴下分批加入四氢铝锂(2eq), 升至室温反应 2 小时, 加入水(1mL)淬灭, 加入 15%NaOH(1mL)、水(1mL)、加入无水硫酸钠搅拌 30 分钟, 过滤得到目标化合物(1.5g, 粗品)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=163.0$ 。

第四步: 甲磺酸 2-(咪唑并(1,5-a)吡啶-3-基)乙酯的制备:

将 2-咪唑并(1,5-a)吡啶-3-基乙醇(800mg, 粗品)溶于二氯甲烷(10mL)中, 加入三乙胺(149.735mg), 缓慢滴加甲磺酰氯(847.52mg), 在室温下反应 2 小时, 加入水(10mL)、二氯甲烷(10mL×3)萃取水相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥得到粗产品经分离纯化得到目标化合物(700mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=241.1$ 。

第五步: 1-(1H-吡啶-3-基)-2-碘乙烷-1-酮的制备: 将 1-(1H-吡啶-3-基)乙烷-1-酮(1g, 1eq)溶于甲醇(10mL)中, 加入氧化铜(1.1eq)和碘(1.1eq), 在 70°C下反应 3 小时, 反应冷却至室温, 向反应液中加入水(30mL), 搅拌 20 分钟, 过滤得到的滤饼全部溶于四氢呋喃(50mL)中, 过滤除去氧化铜, 旋干滤液得到目标化合物(1.7g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=286.0$ 。

第六步: 2-(2-羟乙基氨基)-1-(1H-吡啶-3-基)乙烷-1-酮的制备: 冰浴下向搅拌中的乙-1-醇-2-胺(80mL, 24.9eq)中分批加入 1-(1H-吡啶-3-基)-2-碘乙烷-1-酮(15g, 1eq), 在冰浴下反应 30 分钟, 加入水(100mL)有固体析出, 过滤得到粗产品, 用乙腈打浆得到目标化合物(3.2g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=219.1$ 。

第七步: 2-((2-羟乙基)氨基)-1-(1H-吡啶-3-基)乙烷-1-醇的制备: 将 2-(2-羟乙基氨基)-1-(1H-吡啶-3-基)乙烷-1-酮(1.3g, 1eq)溶于甲醇(10mL)中, 冰浴下缓慢加入硼氢化钠(5eq), 升至室温反应 16 小时, 冰浴下加入 4M 盐酸甲醇(15mL)淬灭, 直到 pH 值为中性, 过滤除去盐, 滤液直接用于下一步。

LCMS (ESI) $[M-18+H]^+=203.2$ 。

第八步: 3-(吗啉-2-基)-1H-吡啶的制备:

在冰浴下向 2-((2-羟乙基)氨基)-1-(1H-吡啶-3-基)乙烷-1-醇(上一步淬灭后的反应液)中滴入 4M 的盐酸甲醇溶液(10mL)直至 pH 值为 2, 室温下搅拌 30 分钟, 旋干, 过滤, 冲洗得到粗产物, 将粗产物溶于甲醇中, 滴入氨水直至 pH 值为 9, 过滤, 旋干得目标化合物(1.5g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=203.1$ 。

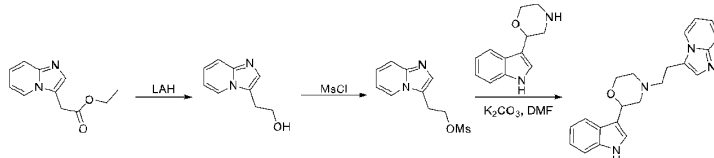
第九步: 3-(4-(2-(咪唑并(1,5-a)吡啶-3-基)乙基)吗啉-2-基)-1H-吡啶的制备: 将 3-(吗啉-2-基)-1H-吡啶(300mg, 1eq)和甲磺酸 2-(咪唑并(1,5-a)吡啶-3-基)乙酯(1eq)溶于乙腈(10mL)和 N, N-二甲基甲酰胺(5mL)中, 加入碳酸钾(3eq), 在 70°C下反应 24 小时, 旋干乙腈, 加入乙酸乙酯(10mL×3)和水(20mL)萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥得到粗产物通过 prep-HPLC 分离纯化得到目标化合物(21.03mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=347.1$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98(s, 1H), 8.19(d, J=7.0 Hz, 1H), 7.61(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.49(d, J=9.1 Hz, 1H), 7.34(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.30-7.24(m, 2H), 7.07(t, J=7.3 Hz, 1H), 6.98(t, J=7.2 Hz, 1H), 6.70(dd, J=9.0, 6.4 Hz, 1H), 6.61(t,

J=6.3 Hz, 1H), 4.72(d, J=8.1 Hz, 1H), 3.89(d, J=11.5 Hz, 1H), 3.68(dd, J=11.1, 9.1 Hz, 1H), 3.19(t, J=7.5 Hz, 2H), 3.04(d, J=11.1 Hz, 1H), 2.84(dt, J=14.4, 9.5 Hz, 3H), 2.40(d, J=10.7 Hz, 1H), 2.33-2.25(m, 1H)。

实施例 156(化合物 156)

3-(4-(2-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙基)吗啉-2-基)-1H-吲哚的制备:



第一步: 2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1-醇的制备: 将 2-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酸乙酯(1g, 1eq)溶于四氢呋喃(30mL), 将反应液降至-10°C分批缓慢加入四氢铝锂(2eq), 缓慢升至室温, 搅拌 3 小时, 反应液加水(0.4mL), 加入 15%氢氧化钠溶液(0.4mL), 再加入水(1.2mL), 常温搅拌 15 分钟, 加入适量的无水硫酸镁, 继续搅拌 15 分钟。过滤, 滤液旋干得目标化合物(790mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=163.1$ 。

第二步: 甲磺酸 2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酯的制备: 将 2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1-醇(600mg, 1eq)溶于二氯甲烷(15mL), 加入三乙胺(3eq), 将反应液降至 0°C, 缓慢滴加二氯甲烷(3mL)溶解的甲基磺酰氯(1.2eq), 室温搅拌反应 1 小时, 加入水(30mL), 用二氯甲烷(3×50mL)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 得到目标化合物(600mg, 粗品), 直接用于下一步反应。

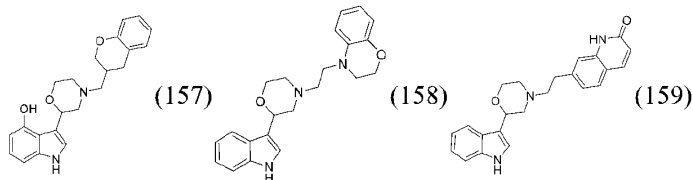
LCMS (ESI) $[M+H]^+=241.1$ 。

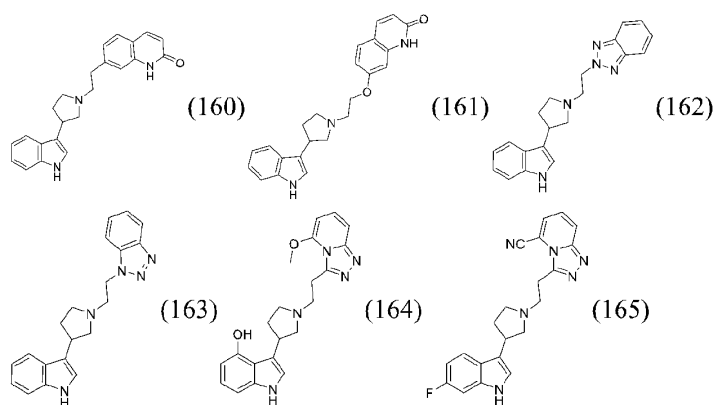
第三步: 3-(4-(2-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙基)吗啉-2-基)-1H-吲哚的制备: 将甲磺酸 2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酯(500mg, 粗品)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(20mL)加入 3-吗啉-2-基-1H-吲哚(420.86mg, 1eq)和碳酸钾(3eq), 油浴 70°C搅拌反应 16 小时, 加入水(100mL), 用乙酸乙酯(3×100mL)萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品用 prep-HPLC 分离纯化(C18, 10mmol 氨的水溶液:乙腈), 得目标化合物(95.41mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=347.2$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.31(t, J=8.1 Hz, 1H), 7.65(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.53(d, J=9.1 Hz, 1H), 7.44(d, J=3.8 Hz, 1H), 7.38-7.20(m, 3H), 7.09(t, J=7.5 Hz, 1H), 6.98(dt, J=12.4, 6.8 Hz, 2H), 4.90(d, J=10.3 Hz, 1H), 4.02(d, J=11.5 Hz, 1H), 3.95-3.76(m, 1H), 3.18(dd, J=16.6, 8.5 Hz, 3H), 2.99(d, J=9.7 Hz, 1H), 2.90-2.75(m, 2H), 2.65-2.52(m, 1H), 2.45(dd, J=11.3, 7.9 Hz, 1H)。

实施例 157-165

参考实施例 1、5、156 的制备方法, 制备化合物 157-165:





化合物 157: LCMS (ESI) $[M+H]^+=365.1$;

化合物 158: LCMS (ESI) $[M+H]^+=364.2$;

化合物 159: LCMS (ESI) $[M+H]^+=374.1$;

化合物 160: LCMS (ESI) $[M+H]^+=358.2$;

化合物 161: LCMS (ESI) $[M+H]^+=374.2$;

化合物 162: LCMS (ESI) $[M+H]^+=332.2$;

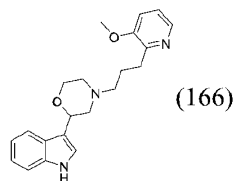
化合物 163: LCMS (ESI) $[M+H]^+=332.2$;

化合物 164: LCMS (ESI) $[M+H]^+=378.2$;

化合物 165: LCMS (ESI) $[M+H]^+=375.1$ 。

实施例 166(化合物 166)

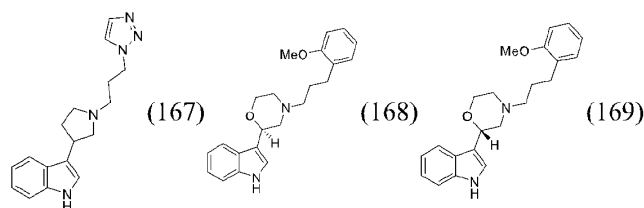
参考实施例 20、29、132 的制备方法, 制备化合物 166:



LCMS (ESI) $[M+H]^+=375.1$; ^1H NMR(400 MHz, MeOD-d_4) δ 7.98(dd, $J=4.8, 1.1$ Hz, 1 H), 7.64(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.35(t, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.23(dd, $J=8.9, 4.2$ Hz, 2H), 7.09(dd, $J=11.2, 4.0$ Hz, 1H), 7.01(t, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.87(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 3.97(dd, $J=11.5, 1.8$ Hz, 1 H), 3.89-3.80(m, 4H), 3.05(d, $J=11.6$ Hz, 1H), 2.86(t, $J=7.7$ Hz, 3H), 2.47(dt, $J=22.1, 9.2$ Hz, 3H), 2.29(td, $J=11.5, 3.4$ Hz, 1H), 1.97-1.86(m, 2H)。

实施例 167-169(化合物 167-169)

参考实施例 1、5 的制备方法, 制备化合物 167-169:



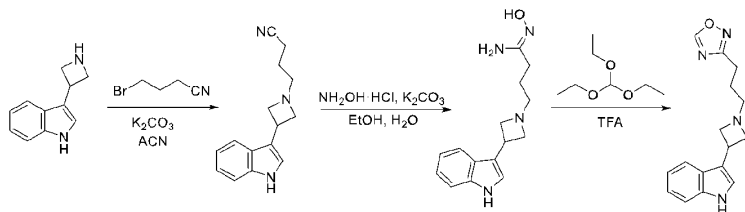
化合物 167: LCMS (ESI) $[M+H]^+=296.1$;

化合物 168: LCMS (ESI) $[M+H]^+=351.2$;

化合物 169: LCMS (ESI) $[M+H]^+=351.2$ 。

实施例 170(化合物 170)

3-(1-(3-(1,2,4-噁二唑-3-基)丙基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚的制备:



第一步: 4-(3-(1H-吲哚-3-基)氮杂环丁烷-1-基)丁腈的制备: 将 4-溴丁腈(0.9eq)加入到 3-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚(4.85g, 1eq), 碳酸钾(1eq)的乙腈(50mL)溶液中, 70°C 搅拌 16 小时。反应液加入水(100mL), 二氯甲烷(100mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(200mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物通过快速色谱法分离纯化(Silica gel, PE/EA=1/1)得到目标化合物(1g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=240.1$ 。

第二步: (Z)-N'-羟基-4-(3-(1H-吲哚-3-基)氮杂环丁烷-1-基)丁腈的制备: 将碳酸钾(3eq)加入到 4-(3-(1H-吲哚-3-基)氮杂环丁烷-1-基)丁腈(1g, 1eq), 盐酸羟胺(3.5eq)的乙醇(10mL)和水(5mL)中, 80°C 搅拌 16 小时。反应液真空浓缩, 残留物通过反相体系(C18, 0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ /water, MeCN)得到目标化合物(260mg)。

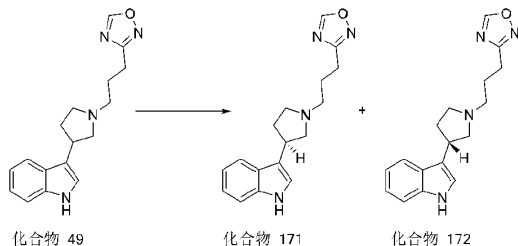
LCMS (ESI) $[M+H]^+=273.1$ 。

第三步: 3-(1-(3-(1,2,4-噁二唑-3-基)丙基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚的制备: 将(Z)-N'-羟基-4-(3-(1H-吲哚-3-基)氮杂环丁烷-1-基)丁腈(250mg, 1eq)加入到原甲酸三乙酯(5mL)中, 加催化量的三氟乙酸, 室温搅拌 10 分钟, 60°C 搅拌 0.5 小时。反应液真空浓缩, 残留物加入水(10mL), 二氯甲烷(10mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物通过 prep-HPLC(C18, 0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ /water, MeCN)纯化, 得到目标化合物(60.47 mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=283.1$. ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.87(s, 1H), 9.49(s, 1H), 7.60(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.33(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.21(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.09-7.03(m, 1H), 6.99-6.94(m, 1H), 3.79(dd, $J=14.9, 7.2$ Hz, 1H), 3.71(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.14(q, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.80(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.53(d, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.78-1.68(m, 2H)。

实施例 171(化合物 171)和实施例 172(化合物 172)

(R)-3-(1-[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)丙基]吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(化合物 171)和(S)-3-(1-[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)丙基]吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(化合物 172)的制备:

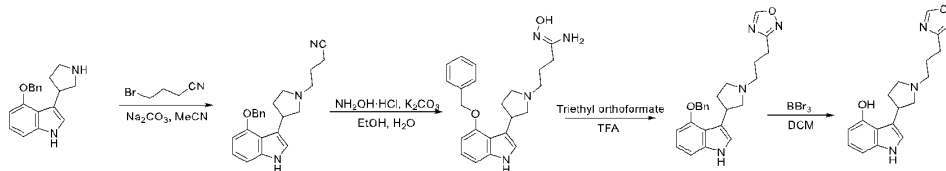


化合物 49(2.7g)经手性拆分得到化合物 171 和化合物 172。手性拆分条件: 温度: 室温; 流动相: CO_2/MeOH [0.1%氨的甲醇溶液(7M)=86/14]; 流速: 130mL/min; 检测波长: 214nm。得到目标化合物 P1(171 或 172)($t_{\text{major}}=3.108\text{min}$, ee>99%, 1.274g)和 P2(172 或 171)($t_{\text{major}}=3.75$

7min, ee>96%, 0.933g)。

实施例 173(化合物 173)

3-(1-(3-(1,2,4-噁二唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-4-醇的制备:



第一步: 4-(3-(4-(苄氧基)-1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)丁腈的制备: 将 4-(苄氧基)-3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(5g, 1eq)溶于乙腈(50mL)中, 加入 4-溴丁腈(0.9eq)和碳酸钠(3eq), 在 70°C 下反应 16 小时。过滤, 用乙酸乙酯冲洗滤饼, 滤液旋干用快速色谱法分离纯化(Silica gel, DCM:MeOH=30:1)得到目标化合物(5.5g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=360.2$ 。

第二步: (Z)-4-(3-(4-(苄氧基)-1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)-N'-羟基丁腈的制备: 将 4-(3-(4-(苄氧基)-1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)丁腈(5.4g, 1eq)溶于水(50mL)和乙醇(50mL)中, 加入盐酸羟胺(3eq)和碳酸钾(3eq), 在 80°C 下反应 16 小时。旋干乙醇, 加入水(50mL), 乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 有机相旋干得到粗产物通过反相体系分离纯化(C18, 0.1%FA/water, MeCN)得到目标化合物(3.2g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=393.2$ 。

第三步: 4-(苄氧基)-3-(1-(3-(1,2,4-噁二唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备: 将(Z)-4-(3-(4-(苄氧基)-1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)-N'-羟基丁腈(700mg, 1eq)溶于原甲酸三乙酯(6mL)中, 滴入三氟乙酸(0.5mL), 在室温下反应 30 分钟。加入饱和碳酸氢钠水溶液(3mL)淬灭, 乙酸乙酯(20mL×3)、水(30mL)萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥得到粗产物用快速色谱法分离纯化(Silica gel, DCM:MeOH=30:1)得到目标化合物(200mg)。

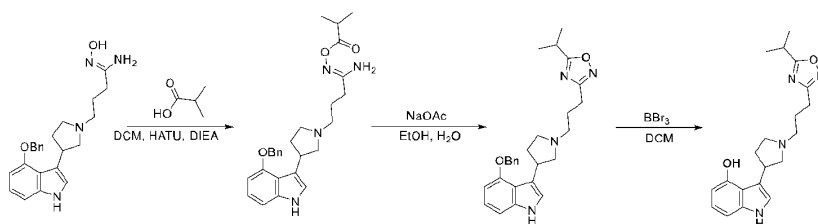
LCMS (ESI) $[M+H]^+=403.2$ 。

第四步: 3-(1-(3-(1,2,4-噁二唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-4-醇的制备: 将 4-(苄氧基)-3-(1-(3-(1,2,4-噁二唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(200mg, 1eq)溶于超干二氯甲烷(20 mL)中, 温度降至-70°C, 缓慢滴加 1M 三溴化硼的二氯甲烷溶液(2.5mL, 5eq), 在-70°C下反应 30 分钟, LCMS 检测有产物生成, 在-70°C下滴加饱和碳酸氢钠溶液(20mL)淬灭, 升至室温继续搅拌 15 分钟, 加入水(20mL)、二氯甲烷(20mL×3)萃取得到有机相旋干, 通过 Prep-HP LC 分离纯化(C18, 0.1%FA/water, MeCN)得到目标化合物(10.74mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=313.2$; ^1H NMR(400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.17(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.02(s, 1H), 6.97-6.81(m, 2H), 6.39(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.09-3.98(m, 1H), 3.81(d, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.53(dd, $J=20.6, 10.3$ Hz, 3H), 3.31-3.22(m, 2H), 2.93(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.52-2.37(m, 2H), 2.26-2.15(m, 2H)。

实施例 174(化合物 174)

3-(1-(3-(5-异丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-4-醇的制备:



第一步: (Z)-4-(3-(4-(苄氧基)-1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)-N'-(异丁酰氧基)丁脒的制备: 将 2-甲基丙酸(134.69mg, 1eq)溶于二氯甲烷(10mL)中, 加入 HATU(1eq)和 *N,N*-二异丙基乙胺(1.3eq), 在室温下搅拌 30 分钟, 加入 (Z)-4-(3-(4-(苄氧基)-1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)-N'-羟基丁脒(1eq)继续反应 2 小时。加入水(20mL)、二氯甲烷(10mL×3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥得到粗产物用快速色谱法分离纯化(Silica gel, DCM:MeOH=20:1)得到目标化合物(400mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=463.2$ 。

第二步: 4-(苄氧基)-3-(1-(3-(5-(丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备: 将 (Z)-4-(3-(4-(苄氧基)-1H-吲哚-3-基)吡咯烷-1-基)-N'-(异丁酰氧基)丁脒(350mg, 1eq)溶于乙醇(20mL)和水(10mL)中, 加入醋酸钠(5eq), 在 80°C 下反应 16 小时。旋干乙醇, 加入水(20mL)和乙酸乙酯(15mL×3)萃取得到粗产物用快速色谱法分离纯化(Silica gel, DCM:MeOH=15:1)得到目标化合物(250mg)。

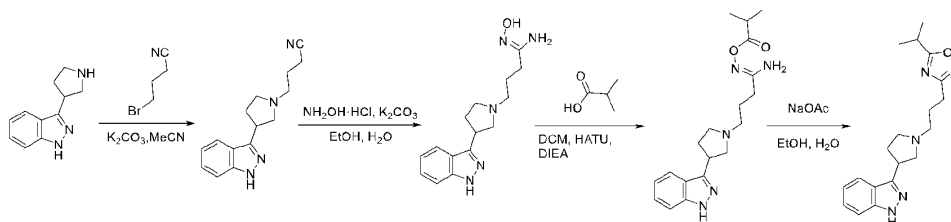
LCMS (ESI) $[M+H]^+=445.2$ 。

第三步: 3-(1-(3-(5-异丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-4-醇的制备: 将 4-(苄氧基)-3-(1-(3-(5-(丙-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(75mg, 1eq)溶于超干二氯甲烷(20mL)中, 温度降至 -70°C, 缓慢滴加 1M 三溴化硼的二氯甲烷溶液(5eq), 在 -70°C 下反应 30 分钟, LCMS 检测有产物生成, 在 -70°C 下滴加甲醇(1mL)淬灭, 继续搅拌 5 分钟, 升至室温, 加入饱和碳酸氢钠调节 pH 值至 9, 加入水(20mL)、二氯甲烷(20mL×3)萃取得到有机相旋干, 通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.1%FA/water, MeCN)得到目标化合物(8.36 mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=355.2$; ^1H NMR(400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.52(s, 1H), 7.03(s, 1H), 6.96-6.77(m, 2H), 6.39(d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.03(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.82(s, 1H), 3.68-3.44(m, 3H), 3.31(s, 2H), 3.27-3.16(m, 1H), 2.86(t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.59-2.38(m, 2H), 2.32-2.11(m, 2H), 1.37(d, $J=6.9$ Hz, 6H)。

实施例 175(化合物 175)

3-(3-(3-(1H-吲唑-3-基)吡咯烷-1-基)丙基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑的制备:



第一步: 4-(3-(1H-吲唑-3-基)吡咯烷-1-基)丁腈的制备: 将 3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲唑(1.6g, 1eq)溶于乙腈(20mL)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(10mL)中, 加入 4-溴丁腈(1eq)和碳酸钾(3eq), 在 80°C 下反应 5 小时。旋干乙腈, 加入水(30mL)、乙酸乙酯(40mL×3)萃取, 有机相用饱和食盐水

洗无水硫酸钠干燥, 得到目标化合物(2g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=255.2$ 。

第二步: (Z)-N'-羟基-4-(3-(1H-吡唑-3-基)吡咯烷-1-基)丁腈的制备: 将 4-(3-(1H-吡唑-3-基)吡咯烷-1-基)丁腈(2.2g, 1eq)溶于水(20mL)和乙醇(30mL)中, 加入盐酸羟胺(3eq)和碳酸钾(3eq), 在 70°C 下反应 16 小时。旋干乙醇, 加入乙酸乙酯(30mL×3)、水(30mL)萃取, 有机相旋干得到粗产物通过反相体系分离纯化(C18, 0.1%TFA/water, MeCN)得到目标化合物(2g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=288.2$ 。

第三步: (Z)-N'-(异丁酰氧基)-4-(3-(1H-吡唑-3-基)吡咯烷-1-基)丁腈的制备: 将 2-甲基丙酸(306.62mg, 1eq)溶于二氯甲烷(20mL)中, 加入 HATU(1eq)和 *N,N*-二异丙基乙胺(1.3eq), 在室温下搅拌 30 分钟, 加入(Z)-N'-羟基-4-(3-(1H-吡唑-3-基)吡咯烷-1-基)丁腈(1eq), 继续反应 2 小时。加入水(30mL)、二氯甲烷(20mL×3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥得到粗产物用快速色谱法分离纯化(Silica gel, DCM:MeOH=20:1)得到目标化合物(250mg)。

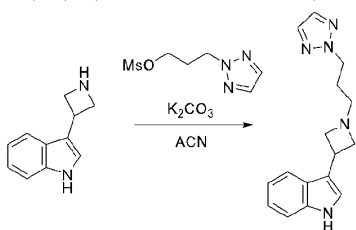
LCMS (ESI) $[M+H]^+=358.2$ 。

第四步: 3-(3-(3-(1H-吡唑-3-基)吡咯烷-1-基)丙基)-5-异丙基-1,2,4-噁二唑的制备: 将(Z)-N'-(异丁酰氧基)-4-(3-(1H-吡唑-3-基)吡咯烷-1-基)丁腈(150mg, 1eq)溶于乙醇(5mL)和水(5mL)中, 加入醋酸钠(3eq), 在 80°C 下反应 16 小时。旋干乙醇, 加入水(20mL)、乙酸乙酯(15mL×3)萃取得到粗产物通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.1%FA/water, MeCN)得到目标化合物(11.6mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=340.2$; ^1H NMR(400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.56(s, 1H), 7.79(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.49(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.38(t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.14(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.13-4.00(m, 1H), 3.74-3.63(m, 1H), 3.56-3.46(m, 1H), 3.43-3.34(m, 2H), 3.18(dd, $J=16.4, 9.2$ Hz, 3H), 2.85(t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.58(dd, $J=13.5, 6.9$ Hz, 1H), 2.35(dd, $J=13.4, 7.0$ Hz, 1H), 2.2-2.06(m, 2H), 1.37(d, $J=7.0$ Hz, 6H)。

实施例 176(化合物 176)

3-(1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑的制备:

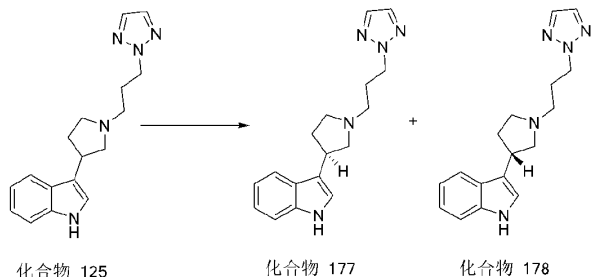


3-(1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑的制备: 将甲磺酸 3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基酯(596mg, 1eq)加入到 3-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑(1eq), 碳酸钾(6eq)的乙腈(10mL)中, 70°C 搅拌 16 小时。冷却至室温, 加入水(20mL), 二氯甲烷(20mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(30mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物通过 prep-HPLC(C18, 0.1% NH₃·H₂O/water/MeCN)分离纯化, 得到目标化合物(50.34mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=282.4$; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.86(s, 1H), 7.76(s, 2H), 7.60(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.33(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.19(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.06(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.96(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.47(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.77(dd, $J=14.9, 7.4$ Hz, 1H), 3.68(t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.09(t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.42(t, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.89(dd, $J=13.9, 7.0$ Hz, 2H)。

实施例 177(化合物 177)和实施例 178(化合物 178)

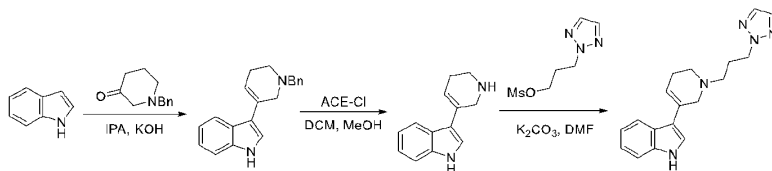
(R)-3-(1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(化合物 177)和(S)-3-(1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(化合物 178)的制备:



化合物 125(200mg), 经手性拆分得到目标化合物 177 和化合物 178。手性拆分条件: 温度: 室温; 流动相: CO₂/MeOH[0.1%DEA=75/25]; 流速: 120mL/min; 检测波长: 214nm, 得到目标化合物(P3(177 或 178))(t_{major}=1.905min, ee>97%, 15.8mg), P4(178 或 177)(t_{major}=2.437 min, ee>95%, 14.5mg)。

实施例 179(化合物 179)

3-(1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1H-吲哚的制备:



第一步: 3-(1-苄基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1H-吲哚的制备: 将 1H-吲哚(5g, 1eq)溶于异丙醇(50mL)中, 加入 1-苄基吡啶-3-酮(2eq)和氢氧化钾(10eq)在 80°C 下搅拌 16 小时。旋干异丙醇, 加入二氯甲烷溶解产物过滤, 滤液旋干得到粗产物通过快速色谱法分离纯化(Silicagel, 二氯甲烷:乙酸乙酯=5:1), 得到目标化合物(4.5g)。

LCMS (ESI) [M+H]⁺=289.3。

第二步: 3-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1H-吲哚的制备: 将 3-(1-苄基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1H-吲哚(450mg, 1eq)溶于二氯甲烷(10mL)中, 在氮气保护下加入 1-氯乙基羰基氯化物(ACE-Cl)(1.1eq), 在室温下反应 5 小时, LCMS 检测原料消失, 加入甲醇(10mL)在 70°C 下继续反应 5 小时。旋干溶剂通过反相体系纯化(C18, 0.1%TFA/water, MeCN)得到目标化合物(70mg)。

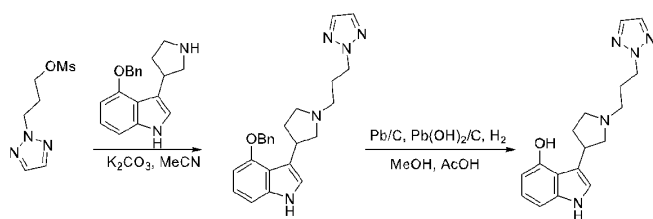
LCMS (ESI) [M+H]⁺=199.1。

第三步: 3-(1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1H-吲哚的制备: 将 3-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1H-吲哚(60mg, 1eq)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10mL)中, 加入甲磺酸 3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙酯(1eq)和碳酸钾(2eq), 在 60°C 下反应 16 小时。加入水(30mL)、乙酸乙酯(30mL×2)洗, 有机相用饱和食盐水洗三次, 无水硫酸钠干燥, 旋干通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10mmol/LNH₄HCO₃/water, MeCN)得到目标化合物(6.46mg)。

LCMS (ESI) [M+H]⁺=308.2; ¹H NMR(400 MHz, MeOD-*d*₄)δ 7.78(d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.70(s, 2H), 7.37(d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.12(t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.06(d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.26(d, *J*=3.8 Hz, 1H), 4.58(t, *J*=6.7 Hz, 2H), 3.67(d, *J*=1.7 Hz, 2H), 2.98(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.86(dd, *J*=9.2, 6.6 Hz, 2H), 2.52(d, *J*=3.7 Hz, 2H), 2.37(dd, *J*=15.2, 7.2 Hz, 2H)。

实施例 180(化合物 180)

3-(1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-4-醇的制备:



第一步：将 4-(苄氧基)-3-(1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备：将 4-(苄氧基)-3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(400mg, 1eq)和碳酸钾(3eq)加入乙腈(20mL)中，加入甲磺酸 3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙酯(1eq)，在 70℃下反应 16 小时。过滤，滤液旋干，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 二氯甲烷:甲醇=10:1, 体积比)得到化合物(400mg)。

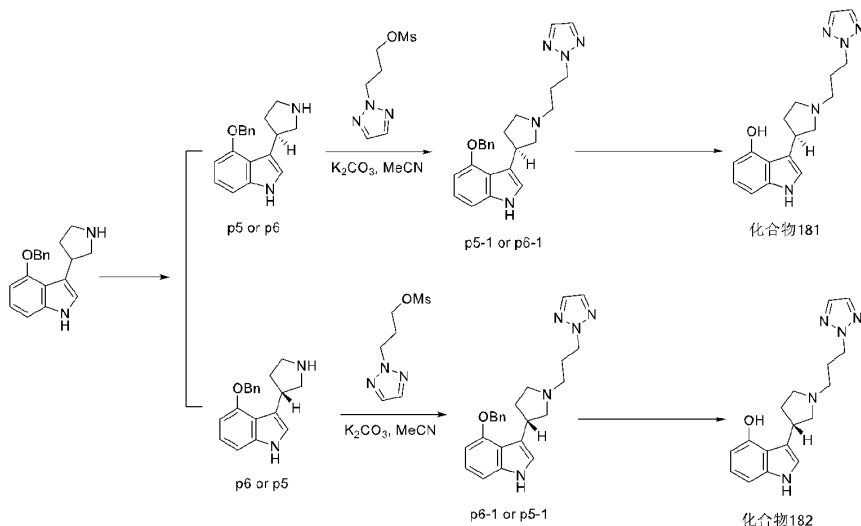
LCMS (ESI) $[M+H]^+=402.2$ 。

第二步：3-(1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-4-醇的制备：将 4-(苄氧基)-3-(1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(320mg, 1eq)溶于甲醇(10mL)，加入醋酸(1mL)、10%钯碳(50mg)和 20%氢氧化钯碳(50mg)，在氢气氛围下室温反应 1 小时。过滤，旋干得到粗产品通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.1%FA/water, MeCN)得到目标化合物(59.45mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=312.1$; ^1H NMR(400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.49(s, 1H), 7.70(s, 2H), 7.02(s, 1H), 6.87(dd, $J=18.8, 7.7$ Hz, 2H), 6.39(d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.59(t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.10-3.95(m, 1H), 3.84-3.72(m, 1H), 3.62-3.45(m, 3H), 3.29-3.21(m, 2H), 2.52-2.33(m, 4H)。

实施例 181(化合物 181)和实施例 182(化合物 182)

(R)-3-(1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-4-醇(化合物 181)和(S)-3-(1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-4-醇(化合物 182)的制备：



第一步：(R)-4-(苄氧基)-3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚和(S)-4-(苄氧基)-3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备：4-(苄氧基)-3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(7g)，经手性拆分，手性拆分条件：温度：室温；流动相：CO₂/IPA[0.1%氨的乙醇溶液(7M)=85/15]；流速：120mL/min；检测波长：214nm。得化合物 P5(t_{major} =1.770min, ee>99%, 3.32g)和 P6(t_{major} =2.276min, ee>99%, 3.26g)。

第二步：(R)-4-(苄氧基)-3-(1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚和(S)-4-(苄氧基)-3-(1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备：将第一步拆分所得

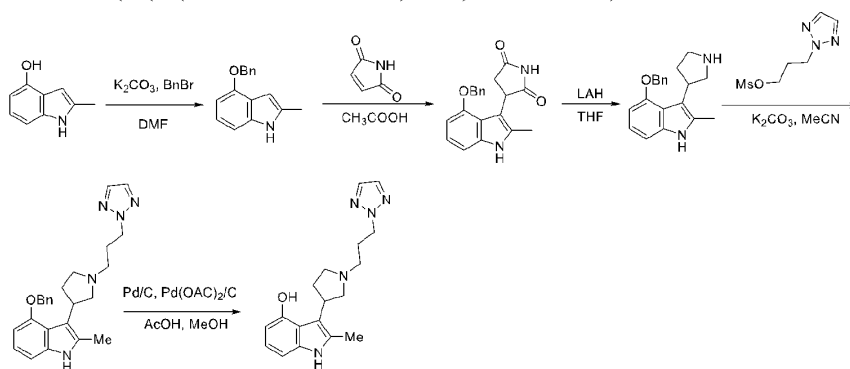
的化合物(P5: 400mg, 1eq)和碳酸钾(3eq)加入乙腈(20mL)中, 加入甲磺酸 3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙酯(1eq), 在 70°C下反应 16 小时。过滤, 滤液旋干用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 二氯甲烷:甲醇=10:1)得到化合物(P5-1: 450mg)。P5-1: LCMS (ESI) $[M+H]^+=402.2$ 。采用同样的制备方法, 将化合物 P6(400mg, 1eq)代替化合物 P5, 得到化合物(P6-1: 440mg)。P6-1: LCMS (ESI) $[M+H]^+=402.2$ 。

第三步: (R)-3-(1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-4-醇和(S)-3-(1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-4-醇的制备: 将第二步制备得到的化合物(P5-1: 400mg, 1eq)溶于甲醇(10mL), 加入醋酸(1mL)、10%钯碳(50mg)和 20%氢氧化钯碳(50mg), 在氢气氛围下室温反应 1 小时, LCMS 检测反应完毕, 过滤, 旋干得到粗产品通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.1%FA/water, MeCN)得到目标化合物(181 或 182:125mg)。(181 或 182): LCMS (ESI) $[M+H]^+=312.2$ 。

采用同样的制备方法, 将化合物 P6-1(400mg, 1eq)代替化合物 P5-1, 目标化合物(182 或 181:120mg)。(182 或 181): LCMS (ESI) $[M+H]^+=312.2$ 。

实施例 183(化合物 183)

2-甲基-3-(1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-4-醇的制备:



第一步: 4-(苄氧基)-2-甲基-1H-吲哚的制备: 将 2-甲基-1H-吲哚-4-醇(900mg, 1eq), 碳酸钾(2.5g, 3eq)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(15mL)中, 滴加溴化苄(1.5eq), 在室温下反应 16 小时。加入水(40mL)、乙酸乙酯(40mL×2)萃取, 有机相用饱和食盐水(30mL×3)洗, 无水硫酸钠干燥得到粗产物用快速色谱法分离纯化(Silica gel, DCM:MeOH=15:1)得到目标化合物(1.5g, 粗产品)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=238.1$ 。

第二步: 3-(4-(苄氧基)-2-甲基-1H-吲哚-3-基)吡咯烷-2,5-二酮的制备: 将 4-(苄氧基)-2-甲基-1H-吲哚(1.5g, 粗品)和 2,5-二氢-1H-吡咯-2,5-二酮(1.53g)溶于醋酸(20mL)中, 在 125°C下反应 16 小时。旋干醋酸, 加入水(30mL), 加入饱和碳酸钠调节 pH 值到 9, 加入乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 有机相旋干, 通过二氯甲烷打浆得到目标化合物(1g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=335.1$ 。

第三步: 4-(苄氧基)-2-甲基-3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备: 将 3-(4-(苄氧基)-2-甲基-1H-吲哚-3-基)吡咯烷-2,5-二酮(1g, 1eq)溶于四氢呋喃(20mL)中, 冰浴下缓慢加入四氢铝锂(5eq), 温度升至 75°C, 继续反应 16 小时。恢复至室温, 冰浴下滴加水(1mL)、15%NaOH 溶液(1mL)、水(3mL), 加入无水硫酸钠, 搅拌 20 分钟, 过滤。四氢呋喃冲洗滤饼, 滤液旋干得到粗产物, 通过反向体系分离(C18, 0.1%TFA/water, MeCN), 纯化得到目标化合物(600mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=307.1$ 。

第四步：4-(苄氧基)-2-甲基-3-(1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶的制备：将 4-(苄氧基)-2-甲基-3-(吡咯烷-3-基)-1H-吡啶(210mg, 1eq)溶于乙腈(10mL)中，加入甲磺酸 3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙酯(1eq)和碳酸钾(3eq)，在 70°C 下反应 16 小时。过滤，滤液旋干用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 二氯甲烷:甲醇=10:1)得到目标化合物(160mg)。

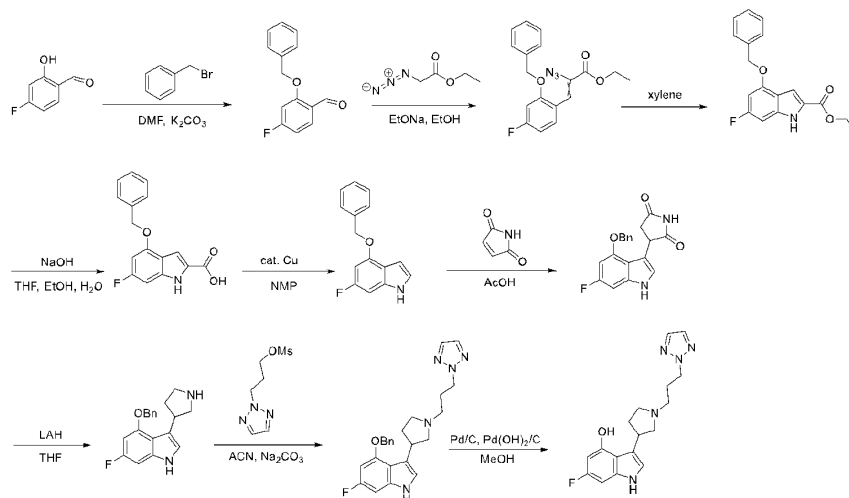
LCMS (ESI) $[M+H]^+=416.2$ 。

第五步：2-甲基-3-(1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-4-醇的制备：将 4-(苄氧基)-2-甲基-3-(1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶(150mg, 1eq)溶于甲醇(10mL)，加入醋酸(0.5mL)、10%钨碳(10mg)和 20%氢氧化钨碳(10mg)，在氢气氛围下室温反应 20 分钟。过滤，旋干，通过 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.1%FA/water, MeCN)得到目标化合物(32.44mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=326.1$; ^1H NMR(400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.53(s, 1H), 7.72(s, 2H), 6.85(t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.81-6.75(m, 1H), 6.39(dd, $J=7.5, 0.8$ Hz, 1H), 4.61(t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.83(dd, $J=11.4, 7.8$ Hz, 2H), 3.66-3.47(m, 3H), 3.30-3.21(m, 2H), 2.62-2.48(m, 1H), 2.46-2.38(m, 2H), 2.37-2.27(m, 4H)。

实施例 184(化合物 184)

6-氟-3-(1-[3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基]吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-4-醇的制备：



第一步：4-氟-2-苯基甲氧基苯甲醛的制备：将原料 4-氟-2-羟基苯甲醛(25g, 1eq)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(300mL)，加入溴化苄(1.1eq)和碳酸钾(1.5eq)，80°C 搅拌 6 小时，LCMS 显示原料反应完，有大量目标化合物生成，将反应液缓慢倒入冰水(2L)中，有灰色固体生成，搅拌 20 分钟，过滤，滤饼用水(2x100mL)洗涤两遍，收集滤饼固体，加入乙酸乙酯(800mL)溶解，合并有机相，有机相用饱和食盐水(3x200mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到目标化合物(平行两批次)(70g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=231.0$ 。

第二步：2-叠氮-3-(2-(苄氧基)-4-氟苯基)丙-2-烯酸乙酯的制备：将乙醇钠(295.57g, 5eq, 20wt% in ethanol)溶于乙醇(500mL)中，将反应液温度降至 -20°C 缓慢加入 2-叠氮乙酸乙酯(5eq)，保持该温度搅拌反应 20 分钟，缓慢滴加 4-氟-2-苯基甲氧基苯甲醛(40g, 1eq)，60 分钟滴加完毕，反应液在 -8°C 下反应 3 小时。TLC 监测反应，原料点消失，有极性变小的点产生，

将反应液缓慢加入到冰水中，过滤，滤饼固体用水(3x200mL)洗涤，收集固体(45g，粗品)，用二甲苯(1200mL)溶解并用饱和食盐水洗涤，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，直接投下一步无需进一步纯化。

第三步：4-(苄氧基)-6-氟-1H-吡啶-2-甲酸乙酯的制备：将 2-叠氮-3-(2-(苄氧基)-4-氟苯基)丙-2-烯酸乙酯(45g，粗品)溶于二甲苯(1000mL)中，反应液在 150°C 下反应 3 小时。降至室温，反应液浓缩，固体加入少量二甲苯，过滤。滤饼用二甲苯淋洗，干燥，得到目标化合物(20g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=314.1$ 。

第四步：4-(苄氧基)-6-氟-1H-吡啶-2-羧酸的制备：将 4-(苄氧基)-6-氟-1H-吡啶-2-甲酸乙酯(12g，1eq)溶于乙醇/四氢呋喃/水(30mL/30mL/30mL)加入氢氧化钠(5eq)，搅拌反应 10 小时，LCMS 监测反应完全，用 1N 盐酸溶液调节 pH=2，用乙酸乙酯萃取(100mL*3)，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，抽滤，母液浓缩得到目标化合物(9g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=286.1$ 。

第五步：4-(苄氧基)-6-氟-1H-吡啶的制备：将 4-(苄氧基)-6-氟-1H-吡啶-2-羧酸(9g，1eq)溶于 N-甲基吡咯烷酮(200mL)加入活性铜粉(4eq)，氮气置换三次，油浴 200°C 搅拌反应 10 小时，LCMS 显示有目标化合物生成，降至室温，反应液加冰水(300mL)，用乙酸乙酯萃取(200mL*3)，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，抽滤，母液浓缩得粗品，粗品用快速色谱法分离纯化(Silica gel, PE:EtOAc=10:1)，分离纯化得到目标化合物(7g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=242.1$ 。

第六步：3-(4-(苄氧基)-6-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯烷-2,5-二酮的制备：将 4-(苄氧基)-6-氟-1H-吡啶(6.7g，1eq)溶于醋酸(80mL)加入马来酰亚胺(4eq)，油浴搅拌反应 72 小时，LCMS 监测反应反应完成，降至室温，旋干溶剂，加入水(80mL)稀释，用饱和碳酸钠溶液(40mL)调节 pH=9，加入乙酸乙酯(100mL*3)萃取，旋干有机相得到粗产物，加入适量的无水乙醚(30mL)搅拌反应 30 分钟，过滤，滤饼用乙醚(3x5mL)洗涤，收集滤饼旋干得目标产物(5g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=339.1$ 。

第七步：4-(苄氧基)-6-氟-3-(吡咯烷-3-基)-1H-吡啶的制备：将 3-(4-(苄氧基)-6-氟-1H-吡啶-3-基)吡咯烷-2,5-二酮(4.5g，1eq)溶于四氢呋喃(15mL)，将反应液降至-10°C 分批缓慢加入四氢铝锂(5eq)，缓慢升至 70°C，搅拌 3 小时，LCMS 显示原料反应完，降至降至-10°C 缓慢加入冰水溶液(2.5mL)，加入 15% 氢氧化钠溶液(2.5mL)，再加入水(8mL)常温搅拌 15 分钟，加入适量的无水硫酸镁，继续搅拌 15 分钟。过滤，滤液旋干得粗产物，粗产物加入无水乙醚打浆(20mL)，室温搅拌 10 分钟，过滤，滤饼用乙醚(3x5mL)洗涤三遍，收集滤饼旋干得目标产物(2.5g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=311.1$ 。

第八步：4-(苄氧基)-6-氟-3-(1-[3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基]吡咯烷-3-基)-1H-吡啶

的制备：将 4-(苄氧基)-6-氟-3-(吡咯烷-3-基)-1H-吡啶(900mg，1eq)溶于乙腈(30mL)加入碳酸钠(3eq)和甲磺酸 3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基酯(1eq)，氮气置换三次，油浴 70°C 搅拌反应 3 小时，LCMS 显示有目标化合物生成，降至室温，反应液加水(30mL)，用乙酸乙酯萃取(3x80mL)，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，抽滤，母液浓缩得粗品，粗品用快速色谱法分离纯化(Silica gel, DCM:MeOH=10:1)得到目标化合物(400mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=420.2$ 。

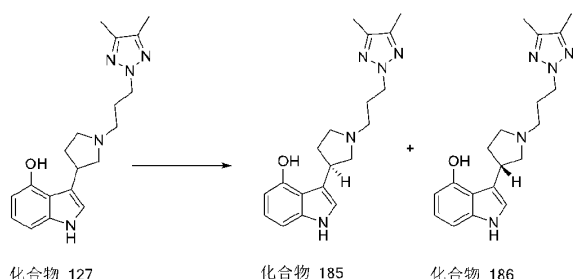
第九步：6-氟-3-(1-[3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基]吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-4-醇的制备：将原

料 4-(苄氧基)-6-氟-3-(1-[3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基]吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(120mg, 1eq)溶于甲醇(10mL), 反应液加入钯/碳(0.1eq, 10%纯度)和氢氧化钯/碳(0.1eq, 10%纯度), 室温搅拌 1 小时, LCMS 显示原料反应完, 过滤, 滤液旋干得粗产物, 浓缩。粗品用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 10mmol/L NH_4HCO_3 /water, MeCN), 得目标化合物(19.41mg)。

LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+=330.2$; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 13.58(s, 1H), 7.80(d, $J=26.1$ Hz, 1H), 7.59(s, 2H), 6.77(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.51(dd, $J=9.0, 2.2$ Hz, 1H), 6.31(dd, $J=11.7, 2.2$ Hz, 1H), 4.64-4.44(m, 2H), 3.59(dd, $J=15.0, 9.3$ Hz, 1H), 3.37(dd, $J=14.6, 6.8$ Hz, 1H), 3.17(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.62(dt, $J=19.2, 9.8$ Hz, 2H), 2.52(s, 1H), 2.43-2.26(m, 3H), 2.19(s, 1H), 2.15-2.04(m, 1H); ^{19}F NMR(377 MHz, CDCl_3) δ -119.97(s)。

实施例 185(化合物 185)和实施例 186(化合物 186)

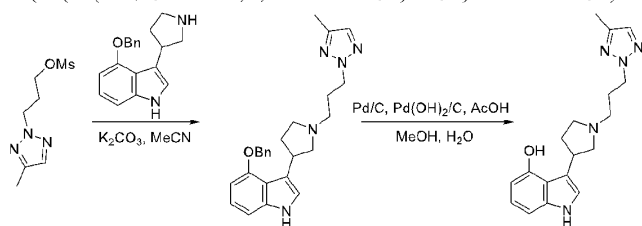
(R)-3-(1-(3-(4,5-二甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-4-醇(化合物 185)和(S)-3-(1-(3-(4,5-二甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-4-醇(化合物 186)的制备:



化合物 127(300mg)经手性拆分得到目标化合物 185 和化合物 186。手性拆分条件: 温度: 室温; 流动相: CO_2/IPA [0.1%氨的甲醇溶液(7M)]=80/20; 流速: 120mL/min; 检测波长: 214 nm。制备得 P7(185 或 186)($t_{\text{major}}=2.611$ min, ee>99%, 57mg)和 P8(186 或 185)($t_{\text{major}}=3.490$ min, ee>99%, 66.5mg)

实施例 187(化合物 187)

3-(1-(3-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-4-醇的制备:



第一步: 4-(苄氧基)-3-(1-(3-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚的制备: 将甲磺酸 3-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基酯(300mg, 1eq)加入到 4-(苄氧基)-3-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(1eq), 碳酸钾(3eq)的乙腈(10mL)中, 70°C 搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 过滤, 收集滤液, 滤液真空浓缩, 残留物通过反相体系(C18, 0.1%FA/water, MeCN)得到目标化合物(300mg)。

LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+=416.2$ 。

第二步: 3-(1-(3-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-4-醇的制备: 将钯碳(20mg)和氢氧化钯/碳(20mg)加入到 4-(苄氧基)-3-(1-(3-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(200mg, 1eq)的甲醇(5mL)和水(5mL)中, 氢气氛围下, 25°C 搅拌 0.5 小

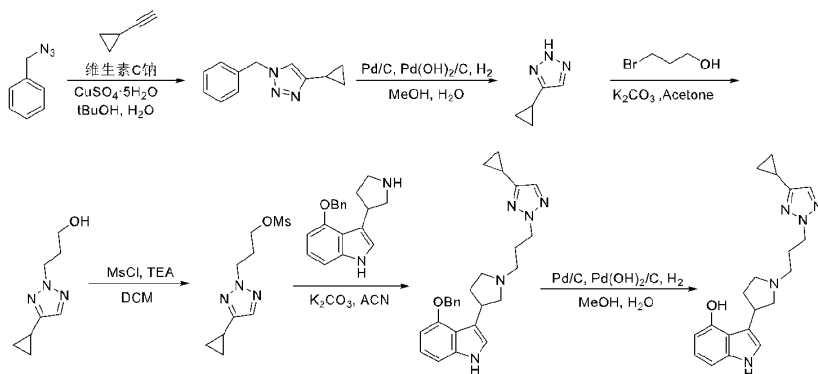
时。

LCMS 检测反应。反应液通过硅藻土过滤，滤液用饱和碳酸氢钠溶液调 pH=9，真空浓缩，残留物加入二氯甲烷(20mL)打浆，过滤，滤液浓缩，残留物通过 prep-HPLC(C18, 0.1%FA/water, MeCN)得到目标化合物(12.98mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=326.2$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.60(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.50(s, 1H), 6.95(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.81(t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.73(dd, $J=8.0, 0.9$ Hz, 1H), 6.25(dd, $J=7.5, 0.8$ Hz, 1H), 4.40(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.69(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.01(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.79(d, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.60-2.53(m, 2H), 2.45(s, 1H), 2.33-2.26(m, 1H), 2.22(s, 3H), 2.08(dt, $J=14.1, 7.2$ Hz, 2H), 1.85(dt, $J=15.7, 8.6$ Hz, 1H)。

实施例 188(化合物 188)

3-(1-(3-(4-环丙基-2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-4-醇的制备:



第一步: 1-苄基-4-环丙基-1H-1,2,3-三唑的制备: 将乙炔环丙烷(1.5eq)加入到(叠氮甲基)苯(6g, 1eq), 维生素 C 钠(0.1eq), 五水硫酸铜(0.01eq)的叔丁醇(50mL)和水(50mL)中, 室温搅拌 16 小时, LCMS 检测反应。加入水(50mL), 乙酸乙酯(100mL×3)萃取, 合并有机相。饱和食盐水(200mL)洗涤, 干燥, 浓缩, 残留物通过快速色谱法分离纯化(Silica gel, PE/EA=3/1)得到目标化合物(8.93g)。

LCMS (ESI) $[M+H+ACN]^+=241.2$ 。

第二步: 4-环丙基-2H-1,2,3-三唑的制备: 将钯碳(1g)和氢氧化钯/碳(1g)加入到 1-苄基-4-环丙基-1H-1,2,3-三唑(8g, 1eq)的甲醇(40mL)和水(40mL)中, 氢气氛围下, 60°C 搅拌 16 小时。LCMS 检测反应。反应液通过硅藻土过滤, 滤液用饱和碳酸氢钠溶液调 pH=9, 真空浓缩, 残留物加入二氯甲烷(50mL)打浆, 过滤, 滤液浓缩得到目标化合物(4.05g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=110.1$ 。

第三步: 3-(4-环丙基-2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-1-醇的制备: 将 3-溴丙醇(5.09g, 1eq)加入到 4-环丙基-2H-1,2,3-三唑(4g, 1eq), 碳酸钾(1.5eq)的丙酮(50mL)中, 50°C 搅拌 8 小时, LCMS 检测反应。反应液过滤, 滤液真空浓缩, 残留物通过快速色谱法分离纯化(Silica gel, DCM/MeOH=10/1)得到目标化合物(3.12g)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=168.1$ 。

第四步: 甲磺酸 3-(4-环丙基-2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基酯的制备: 0°C, 将甲磺酰氯(1.2eq)滴加入到 3-(4-环丙基-2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-1-醇(500mg, 1eq), 三乙胺(1.2eq)的二氯甲烷(10mL)中, 室温搅拌 10 分钟。LCMS 检测反应。反应液加入水(20mL), 二氯甲烷(20mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(30mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到目标化合物(634mg)。

粗品)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=246.5$ 。

第五步: 4-(苄氧基)-3-(1-(3-(4-环丙基-2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶的制备: 将甲磺酸 3-(4-环丙基-2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基酯(537mg, 1eq)加入到 4-(苄氧基)-3-(吡咯烷-3-基)-1H-吡啶(1eq), 碳酸钾(3eq)的乙腈(10mL)中, 70°C搅拌 16 小时, LCMS 检测反应。反应液加入水(20mL), 二氯甲烷(15mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(30mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物通过快速色谱法分离纯化(Silica gel, DCM/MeOH=10/1)得到目标化合物(588mg)。

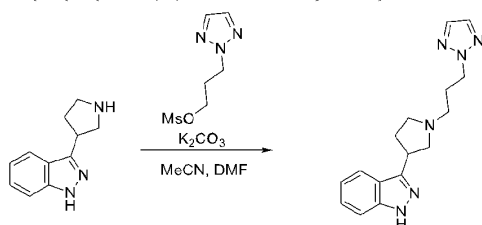
LCMS (ESI) $[M+H]^+=442.7$ 。

第六步: 3-(1-(3-(4-环丙基-2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-4-醇的制备: 将钯碳(50mg)和氢氧化钯碳(50mg)加入到 4-(苄氧基)-3-(1-(3-(4-环丙基-2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶(500mg, 1eq)的甲醇(5mL)和水(5mL)中, 加入乙酸(0.1mL), 氢气氛围下, 室温搅拌 1 小时。LCMS 检测反应, 反应液抽滤, 滤液加入饱和碳酸氢钠溶液调 pH=9, 加入二氯甲烷(15mL×2)萃取, 合并有机相, 真空浓缩, 残留物通过 prep-HPLC(C18, 0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}/\text{water}$, MeCN)得到目标化合物(101.69mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=352.3$; ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.49(s, 1H), 10.58(s, 1H), 7.48(s, 1H), 6.93(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.82(t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.73(dd, $J=8.0, 0.9$ Hz, 1H), 6.25(dd, $J=7.5, 0.9$ Hz, 1H), 4.41-4.33(m, 2H), 3.72-3.61(m, 1H), 2.97(dd, $J=8.5, 6.6$ Hz, 1H), 2.75(dd, $J=9.1, 3.9$ Hz, 1H), 2.68(t, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.51(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 2.47(s, 1H), 2.40-2.23(m, 2H), 2.12-2.00(m, 2H), 1.93(tt, $J=8.4, 5.0$ Hz, 1H), 1.88-1.75(m, 1H), 0.95-0.87(m, 2H), 0.72-0.67(m, 2H)。

实施例 189(化合物 189)

3-(1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基)吡咯烷-3-基)-1H-吡啶的制备:



将 3-(吡咯烷-3-基)-1H-吡啶(350mg, 1eq)和碳酸钾(3eq)溶于乙腈(15mL)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(3mL)中, 加入甲磺酸 3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基酯(1eq), 在 70°C下反应 16 小时。加入水(30mL)、乙酸乙酯(20mL×3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥旋干, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, DCM:MeOH=20:1)得到粗产品再用 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.1% FA/water, MeCN)得到目标化合物(92.44mg)。

LCMS (ESI) $[M+H]^+=297.1$; ^1H NMR(400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.47(s, 1H), 7.78(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.71(s, 2H), 7.50(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.45-7.33(m, 1H), 7.21-7.08(m, 1H), 4.61(t, $J=6.5$ Hz, 2H), 4.20-4.07(m, 1H), 3.79(dd, $J=11.2, 7.9$ Hz, 1H), 3.69(dd, $J=11.2, 7.4$ Hz, 1H), 3.49(dd, $J=14.7, 7.4$ Hz, 2H), 3.29-3.23(m, 2H), 2.61(dt, $J=14.9, 7.3$ Hz, 1H), 2.48-2.30(m, 3H)。

生物实例

实验例 1: 5-HT_{2A}受体同位素竞争亲和力测试

放射性标记配体(激动剂或拮抗剂)与受体蛋白孵育可以形成受体-配体复合物,加入待测化合物后,可以与同位素标记配体竞争与受体的结合,最终形成相对的稳态平衡。通过测定同位素标记配体与受体的解离间接评估待测化合物与受体的亲和力。

实验步骤

用 DMSO 配制 100x 连续梯度稀释的化合物, 1 mM 起始, 4 倍连续梯度稀释, 10 个浓度点。用移液枪转移 1μL 梯度浓度的化合物至 96 孔检测板(终浓度为 10 μM 起始, 4 倍连续梯度稀释, 10 个浓度点), 每孔中先加入 49μL 用实验缓冲液(50 mM Tris-HCl, pH 7.4)配制的 10² μg/mL 的 5-HT_{2A} 受体蛋白(终浓度 5 μg/孔)。然后加入 50μL 用实验缓冲液配制的 2 nM 同位素标记的[³H]-Ketanserin(2x 终浓度), 封膜后室温摇床孵育 1 小时。用 0.3%PEI 预处理的 Unifilter-96 GF/C 滤板过滤反应液, 并用 4℃预冷的实验缓冲液漂洗滤板后置于 50℃孵箱烘干滤板。加入闪烁液后, 用 MicroBeta2 仪器读值。公式计算百分抑制率: %抑制率=(Count_{高信号对照}-Count_{样品孔})/(Count_{高信号对照}-Count_{低信号对照})*100, 进行四参数拟合计算 IC₅₀ 值, 高信号对照: 无化合物组(相同体积 DMSO 代替), 低信号对照: 非同位素标记的 2X 终浓度的 Ketanserin 组。

表一: 5-HT_{2A} 受体同位素竞争亲和力测试结果 Ki 值

化合物	5-HT _{2A} 受体/Ki (nM)	化合物	5-HT _{2A} 受体/Ki (nM)
1	+++	79	+++
2	+++	80	+++
4	+++	83	+++
5	+++	84	+++
7	+++	86	+++
8	+++	90	+++
9	+++	91	+++
10	+++	92	+++
11	+++	99	+++
16	+++	100	+++
22	+++	103	+++
23	+++	122	+++
29	+++	125	+++
30	+++	132	+++
34	+++	134	+++
37	+++	135	+++
40	+++	139	+++
49	+++	141	+++
50	+++	142	+++
54	+++	143	+++
55	+++	145	+++
56	+++	147	+++
57	+++	148	+++
60	+++	149	+++
61	+++	173	+++
68	+++	174	+++

69	+++	175	+++
177	+++	178	+++
179	+++	180	+++
181	+++	182	+++
184	+++	185	+++
186	+++	187	+++
188	+++	189	+++

注: Ki: +++ $\leq$ 100nM, 100nM<+ $\leq$ 500 nM, +> 500 nM。

实验例 2: 5-HT_{2A} β -arrestin 招募实验

在人骨肉瘤细胞(U2OS)中共表达 ProLink™(PK)标记的 GPCR 受体和酶受体(EA)标记的 β -Arrestin。激活 GPCR-PK 诱导 β -arrestin-EA 招募, 迫使两个酶片段互补。所产生的功能性酶水解底物, 产生化学发光信号。这些细胞已使用对检测性能没有明显影响的专有化合物进行了修饰, 以防止其长期繁殖和扩增。

细胞制备: 将 AssayComplete Cell Plating Reagent 放在 37°C 水浴锅中预热 15 分钟。将 11.5mL 预热好的 AssayComplete Cell Plating Reagent 转至无菌的新 15mL 离心管内。从 -80°C 或者液氮中取出 5-HT_{2A} U2OS 细胞, 并在解冻前放置在干冰上。立即往细胞冻存管内加入 0.5mL 预热的 AssayComplete Cell Plating Reagent 来解冻细胞。将 0.6mL 解冻的细胞悬液转移至已经加入 23.5mL 预热 AssayComplete Cell Plating Reagent 离心管内, 轻轻混匀细胞, 并转移至一次性无菌加样槽中。384 孔板中, 每孔加入 20 μ L 细胞悬液。将 384 孔板放在培养箱中, 在 37°C, 5%CO₂ 条件下培养 48 小时。

β -Arrestin2 实验: 在一个稀释板中用 Cell Plating Reagent 0 进行化合物的稀释, 4 倍稀释, 10 个点。每个点对应的浓度应为最终浓度的 5 倍。向上述含有细胞悬液的 384 孔板里每孔加入 5 μ L 的 5 $\times$ 化合物, 将孔板放在 37°C 孵育 90 分钟。将 19 份 Cell Assay Buffer, 5 份 Substrate Reagent 1, 和 1 份 Substrate Reagent 2 加入 15mL 离心管, 混匀, 制备得到检测试剂; 孔板中每孔加入 12.5 μ L 的检测试剂; 将孔板放在黑暗环境中, 室温孵育 1 小时; 读数(Evision)。

第一天: 接种细胞至 10 cm 培养皿:

在 10 cm 培养皿中接种 HEK293 细胞, 4 $\times$ 10⁶ 个细胞/皿, 用含 10% 透析 FBS 和 1% PS 的 DMEM 培养基培养细胞。

第二天: 转染质粒:

在无血清的 Opti-MEM 培养基中加入 1:1 的质粒 A(5-HT_{2A})和质粒 B(β -arrestin-2);

继续加入 fuGENE HD reagent 到上述 Opti-MEM 培养基中, 室温放置 15 min;

将上述混合液加入到 HEK293 细胞的 10 cm 培养皿中, 轻轻混合;

培养皿在 37°C, 5%CO₂ 条件下孵育 24 h。

第三天: 化合物处理及收取细胞:

测试化合物以 DMSO 配制溶液, 并以试验缓冲液稀释成不同梯度浓度, 然后加入到 384 孔试验板中;

从 10 cm 培养皿中将转染 24 h 后的细胞收集, 以无血清的 DMEM 培养基清洗两次后重悬细胞, 调节细胞浓度成 5 $\times$ 10⁵ 个细胞/mL。

吸取 20 μ L 细胞悬液(含 1 $\times$ 10⁴ 个细胞), 接种至已加入化合物的 384 孔试验板中。将试验板以 1000 rpm 离心 5 秒。然后 37°C, 5%CO₂ 条件下孵育 24 h。

第四天：化学发光检测：

准备需要量的重组 Nano-Glo 活细胞试剂。将 Nano-Glo 活细胞底物与 Nano-Glo LCS 稀释缓冲液以 1:19 体积比混合(20×稀释)。将上述稀释后的检测试剂以 5μL/孔加入到 384 孔试验板中。

读取检测板化学发光信号并计算百分活性：

$\% \text{活力} = (\text{RLU 样品孔} - \text{RLU 低信号对照}) / (\text{RLU 高信号对照} - \text{RLU 低信号对照}) * 100$ ，拟合计算 EC₅₀ 值，低信号对照：无化合物 DMSO 组，高信号对照：1 μM 阳参 5-羟色胺组。

实验例 3：5-HT_{2A}R 钙流激活测试

1. 实验材料

1.1 培养基

DMEM 培养基 (Invitrogen, 货号#11965)

Dialyzed 胎牛血清(BI, 货号#040111A)

潮霉素(Invitrogen, 货号# 10687010)

1.2 试剂

Fluo-4 Direct 试剂盒,(Invitrogen, 货号 F10471)

1.3 仪器

384 孔细胞板(Greiner, 货号 781090)

384 孔化合物板(Greiner, 货号 781280)

FLIPR 仪器(Molecular Device)

EHCO 仪器(Labcyte)

细胞计数仪(Beckman, Vi-cell XR)

2. 化合物检测

2.1 细胞准备

1) 对于培养的细胞(稳定表达 human 5-HT_{2A} 受体的 HEK293 细胞)，先用预热的 DPBS 洗两遍，再加入适量胰酶 37°C 消化 1 分钟；再加入适量培养基终止消化，取出 1 毫升用 Vi-CELL™计数并测定活力。

2) 细胞于 1000 转，离心 5 分钟。

3) 轻轻弃去上清，不要碰到底部细胞块。

4) 用培养基将细胞稀释至 1×10⁶ 细胞/mL(20000 细胞/20μL)种于 384 孔多聚赖氨酸包被细胞板中，37°C，5%CO₂培养 16-20 小时。

2.2 试剂准备

1) 配制 250 mM Probenecid 溶液：按照试剂盒操作说明，在 77 mg probenecid 中加入 1mLFLIPR 缓冲盐溶液，现用现配。

2) Fluo-4 Direct™ (2×, 8 μM)加样缓冲液配制：按照试剂盒操作说明，提前将实验所需用量的 Fluo-4 Direct™取出融化，每管加入 10mLFLIPR 缓冲盐溶液和 0.2mL250 mM Probenecid 溶液，避光振荡涡旋>5 分钟，现用现配。

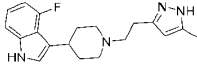
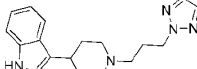
2.3 化合物检测方法

1) 参照和待测化合物板制备：用 Echo 梯度稀释为 10 个点，转移 750nL 至相应化合物板。

2) 加 30μL 实验用缓冲盐溶液至相应的化合物板，1000 转离心 1 分钟；

- 3) 将前一天准备好的细胞板从培养箱中取出,每孔加入 20μL 2×Fluo-4 Direct™缓冲液,总体积是 40μL。
- 4) 5%CO₂, 37°C 培养箱孵育 50 分钟, 室温放置 10 分钟。
- 5) 将化合物板、细胞板和枪头放入仪器;
- 6) 运行 FLIPR 仪器软件, 按照设定程序, 添加 10μL 既定浓度的检测化合物及参照化合物到细胞板中, 读取荧光信号。读数后, 通过软件中"Max-Min", "Read 1 to 90"方法导出数据。
- 7) 分析数据:
- 激动剂 Activation%=(RLU-DMSO)/(HC-DMSO)*100
- RLU: 相对光吸收值, 1 至 90 的读值;
- HC: 激动剂最高浓度点荧光信号平均值;
- DMSO: DMSO 组荧光信号平均值;
- 8) 使用 Prism5.0 拟合数据。
- 对于激动剂: 使用“log(agonist)vs. response -- Variable slope”拟合 EC₅₀;

表二: 5-HT_{2A}R 钙流激活测试

化合物	EC50(nM)	Max Dose(nM)	Emax(%)
2	16.85	100000	51.46
54	86.53	100000	46.71
56	8.598	100000	67.67
60	33.31	100000	29.94
49	33.98	100000	47.59
122	24.84	100000	38.59
125	23.06	100000	62.89
126	27.67	100000	49.73
127	3.937	100000	53.37
128	7.090	100000	63.11
134	43.34	100000	68.85
142	45.93	100000	41.87
171	63.52	100000	40.25
180	9.954	100000	59.34
182	21.11	100000	57.42
184	8.721	100000	52.44
187	4.175	100000	63.68
188	10.66	100000	48.47
 WO9727186A1	>100000	100000	0.90
 参考实施例 4 和 179, 将 1-苄基吡啶-3-酮换成 N-苄基吡啶酮	>100000	100000	25.47

通过化合物对 5-HT_{2A}R 钙流激活的测试, 结果表明本发明的化合物对钙流有适度的激活作用, 从而发挥抗抑郁药效。对照化合物无钙流活性, 表明无激活作用。

实验例 4：本发明化合物在小鼠甩头模型和抑郁模型中的药效评价

1. 实验条件与材料:

1.1 动物来源：小鼠(品系 C57BL/6，购自上海灵畅生物技术有限公司，8-9 周龄，20-24 克，雄性)

1.2 条件：温度(20-25℃)，相对湿度(40-70%)，光照周期(12 小时光照周期(7:00-19:00))，自由采食和饮水

1.3 标记：动物尾部标记法

2. 实验步骤:

实验一：化合物在甩头测试中的作用

a)适应：动物到后第二天开始抚摸适应，连续七天对动物进行安抚适应，减少动物应激反应。b)分组:实验测试前，将动物放在测试房间适应 1 小时；测试当天，根据动物体重进行随机分组。每组 12 只。C)实验给药：称量动物体重，按照组别接收化合物给药，给药体积均为 10mL/kg。d)测试：动物给药后，放入透明观察箱中，记录 60 分钟内小鼠的甩头行为。e) 验测试指标：给药后动物在 60 分钟内摇头总次数。

化合物	剂量(mpk)
Vehicle	10mL/kg
DOI	3
Psilocybin	2
化合物 49	30
化合物 180	30
化合物 182	30

实验结果：小鼠摇头试验(HTR)反应化合物的致幻作用。DOI 为阳性工具药，给药后小鼠出现明显摇头作用，具有致幻作用；Psilocybin 为参比药物，给药后小鼠也出现明显摇头作用，具有致幻作用；

化合物 49、化合物 180 和化合物 182，以高于 Psilocybin 的剂量给药后小鼠没有明显摇头作用，不具有致幻作用。结果见图 1。

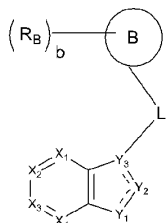
实验二：化合物在 Naïve 小鼠单次给药后 7 天的抗抑郁作用

a)适应：动物到后第二天开始抚摸适应，连续七天对动物进行安抚适应，减少动物应激反应。b)行为学测试：FST 测试：化合物及 Psilocybin 组（每组 15 只）给药后继续饲养 7 天。第 7 天时 Ketamine 组（每组 15 只）给药 30 分钟后，与化合物及 Psilocybin 组，一起放入强迫游泳观察箱中，记录 6 分钟，计算后 4 分钟小鼠的不动时间。c)实验测试指标：动物在强迫游泳中 2-6 分钟内不动时间。

实验结果表明：与溶剂对照组相比，化合物 180 在小鼠强迫游泳试验中可以显著缩短不动时间($p<0.05$)，结果参见图 2；而且，在两次试验中，与溶剂组比较，化合物 180 在小鼠强迫游泳试验中均可以显著短不动时间($p<0.05$)，效果稳定。

权 利 要 求 书

1. 一种如下式(I)所示的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物:



(I)

其中,

==表示为单键或双键, 有且只有一个为双键;

X₁选自N或NH、CR_{X1}; X₂选自N、CR_{X2}; X₃选自N、CR_{X3}; X₄选自N、CR_{X4};

且X₁、X₂、X₃、X₄不同时为N;

Y₁选自O、S、NR_{Y11}、CR_{Y12};

Y₂选自N、CR_{Y22};

Y₃选自N、C;

且Y₃为N时, Y₃与Y₂之间为单键; Y₃为C时, Y₃与Y₂之间为双键;

R_{X1}选自氢、氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团: C₁₋₄烷基、C₁₋₄氧杂烷基、C₁₋₄硫杂烷基; 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂的取代基所取代;

R_{X2}选自氢、氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团: C₁₋₄烷基、C₁₋₄氧杂烷基、C₁₋₄硫杂烷基; 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂的取代基所取代;

R_{X3}选自氢、氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团: C₁₋₄烷基、C₁₋₄氧杂烷基、C₁₋₄硫杂烷基; 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂的取代基所取代;

R_{X4}选自氢、氘、卤素、或任选取代的C₁₋₄烷基; 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂的取代基所取代;

R_{Y11}选自氢、氘、任选取代的C₁₋₃烷基, 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂的取代基所取代;

R_{Y12}选自氢、氘、任选取代的C₁₋₃烷基, 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂的取代基所取代;

R_{Y22}选自氢、氘、卤素、任选取代的C₁₋₃烷基, 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂的取代基所取代;

L为-Z-L'、-L'-Z、-L'-Z-L';

L'选自任选取代的以下基团: -C₁₋₄亚烷基、-C₁₋₄氧杂亚烷基、-C₁₋₄硫杂亚烷基、-C₁₋₄氮杂亚烷基、, 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃卤代烷氧基的取代基所取代;

Z为任选被a个R_A取代的: 4-12元杂环基、4-12元杂环烯基; 其中每个R_A独立地选自

氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、卤代C₁₋₃烷基、卤代C₁₋₃烷氧基的取代基所取代；

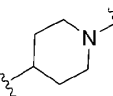
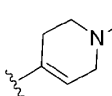
环B为C₆₋₁₄芳基，5-16元杂环基、5-16元杂芳基；

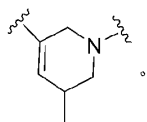
每个R_B独立地选自氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、氧代基、任选取代的以下基团：C₁₋₄烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₄氧杂烷基、C₁₋₄硫杂烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烯基，其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基的取代基所取代；

a选自0, 1, 2, 3；

b选自0, 1, 2, 3, 4；

除非另有说明，上述杂环基、杂芳基中的杂原子独立地选自O、N或S，杂原子数量为1个、2个、3个或4个；

条件是，其中Z不为或；当Y₁为NH，X₄为N时，L不为



2. 权利要求1所述的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物，其中：

X₁、X₂、X₃、X₄均不为N；或，

X₁为N，X₂为CR_{X2}，X₃为CR_{X3}，X₄为CR_{X4}；或，

X₂为N，X₁为CR_{X1}，X₃为CR_{X3}，X₄为CR_{X4}；或，

X₃为N，X₁为CR_{X1}，X₂为CR_{X2}，X₄为CR_{X4}；或，

X₄为N，X₁为CR_{X1}，X₂为CR_{X2}，X₃为CR_{X3}；或，

X₂、X₄为N，X₁为CR_{X1}，X₃为CR_{X3}；或，

X₁、X₃为N，X₂为CR_{X2}，X₄为CR_{X4}。

3. 权利要求1-2任意一项所述的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物，其中：

Y₁为CR_{Y12}，Y₂为CR_{Y22}，Y₃为N；或，

Y₁为NR_{Y11}，Y₂选自N或CR_{Y22}，Y₃为C；或，

Y₁为NR_{Y11}，Y₂选自CR_{Y22}，Y₃为C；或，

Y₁为O，Y₂为N，Y₃为C。

4. 权利要求1-3任意一项所述的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物，其中：

R_{X1}选自氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团：C₁₋₄氧杂烷基、C₁₋₄硫杂烷基；其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂的取代基所取代；

优选的，R_{X1}选自氘、卤素、-F、-Cl、-Br、-OH、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团：甲氧基、乙氧基、甲硫基；其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂的取代基所取代；

更优选的, R_{X1} 选自氢、-F、-OH、-OCH₃;

R_{X2} 选自氢、氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团: C₁₋₄ 氧杂烷基、C₁₋₄ 硫杂烷基; 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代;

优选的, R_{X2} 选自氢、氘、-F、-Cl、-Br、-OH、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团: 甲氧基、乙氧基、甲硫基; 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代;

更优选的, R_{X2} 选自氢、-F、-OCH₃; R_{X3} 选自氢、氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团: C₁₋₄ 氧杂烷基、C₁₋₄ 硫杂烷基; 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代;

进一步优选的, R_{X2} 选自氢、-F、-OCH₃;

更进一步优选的, R_{X2} 选自氢;

R_{X3} 选自氢、氘、-F、-Cl、-Br、-OH、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团: 甲氧基、乙氧基、甲硫基; 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代;

优选的, R_{X3} 选自氢、-F、-OCH₃;

更优选的, R_{X3} 选自氢;

R_{X4} 选自氢、氘、卤素、或任选取代的以下基团: 甲基、乙基; 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代;

优选的, R_{X4} 选自氢、氘、-F、-Cl、-Br;

更优选的, R_{X4} 选自氢。

5. 权利要求 1-4 任意一项所述的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物, 其中:

R_{Y11} 选自氢、氘、任选取代的以下基团: 甲基、乙基, 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代; 优选的, R_{Y11} 选自氢、甲基;

优选的, R_{Y11} 选自氢; R_{Y22} 选自氢、氘、-F、-Cl、-Br、任选取代的以下基团: 甲基、乙基, 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代;

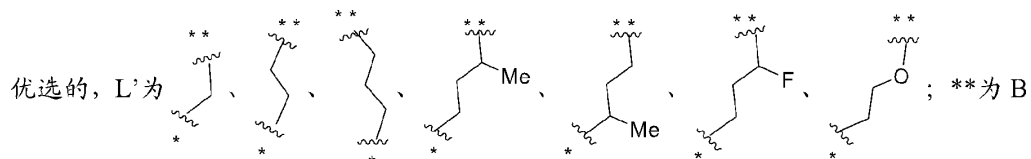
更优选的, R_{Y22} 选自氢、-Br、甲基;

进一步优选的, R_{Y22} 选自氢。

6. 权利要求 1-5 任意一项所述的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物,

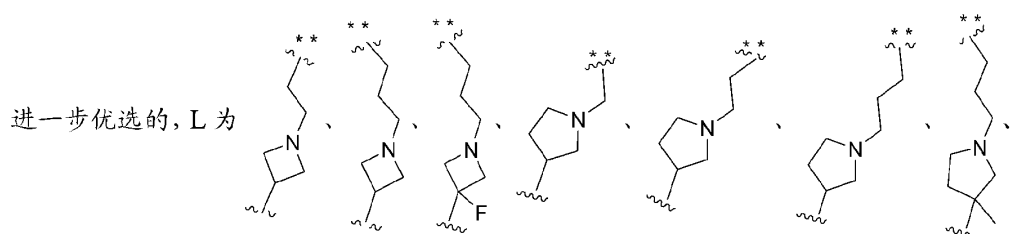
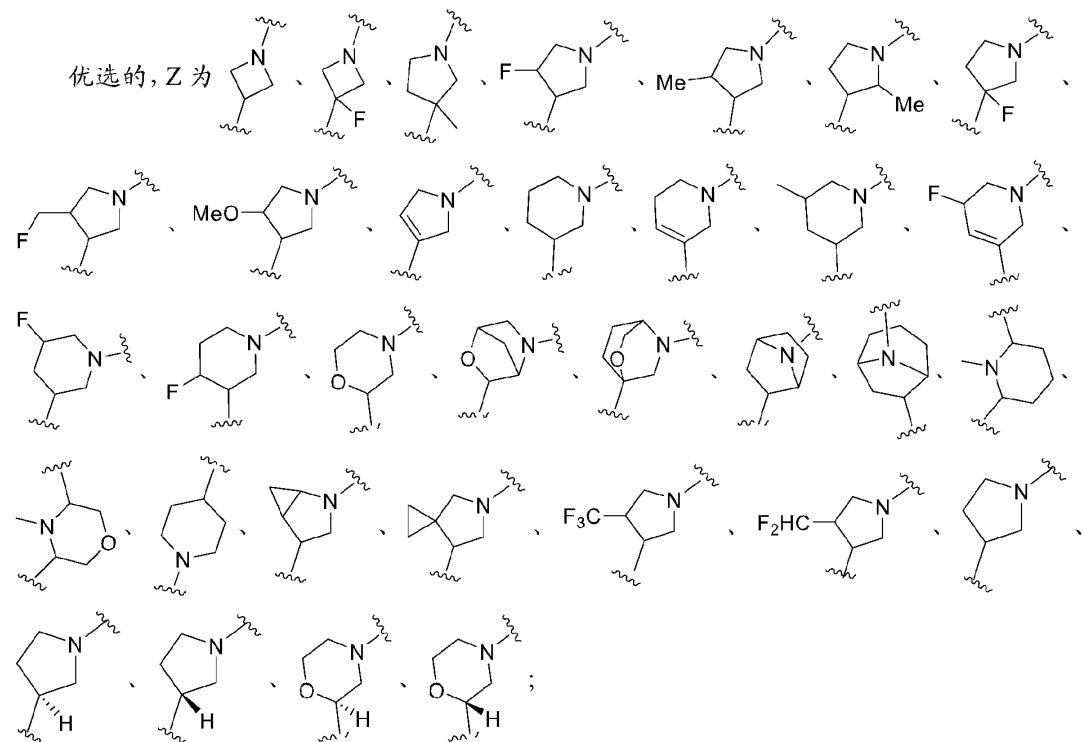
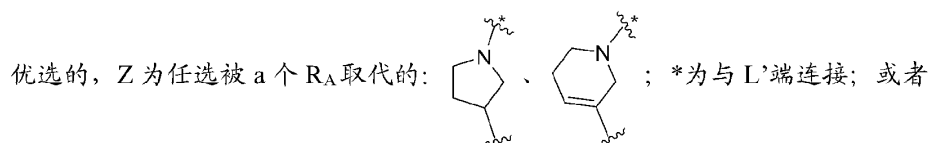
其中 L 为 -Z-L'-、-L'-Z-、-L'-Z-L'-;

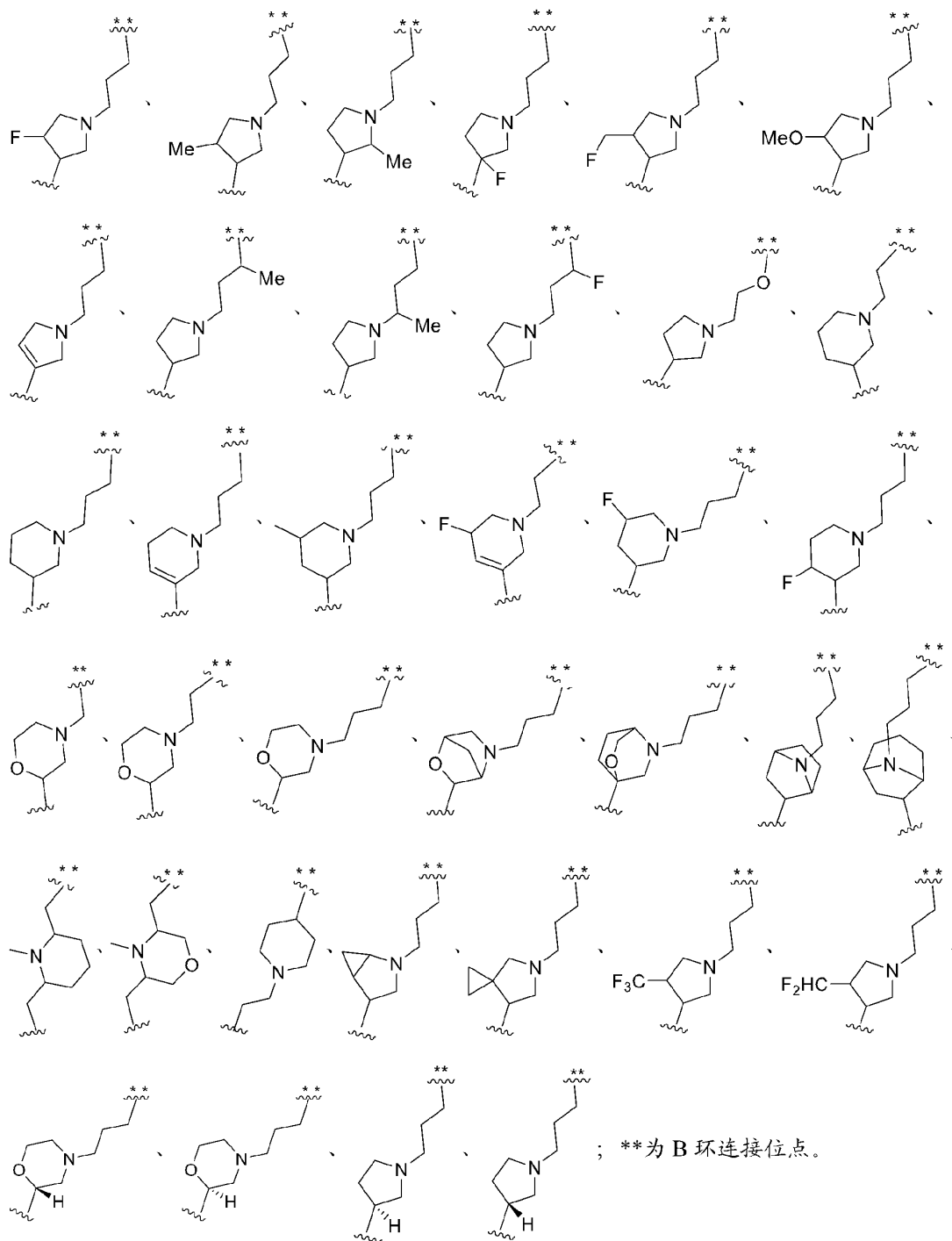
L' 为任选取代的以下基团: -C₁₋₄ 亚烷基-、-C₁₋₄ 亚氧杂烷基-; 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷基的取代基所取代;

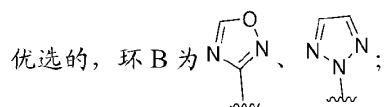
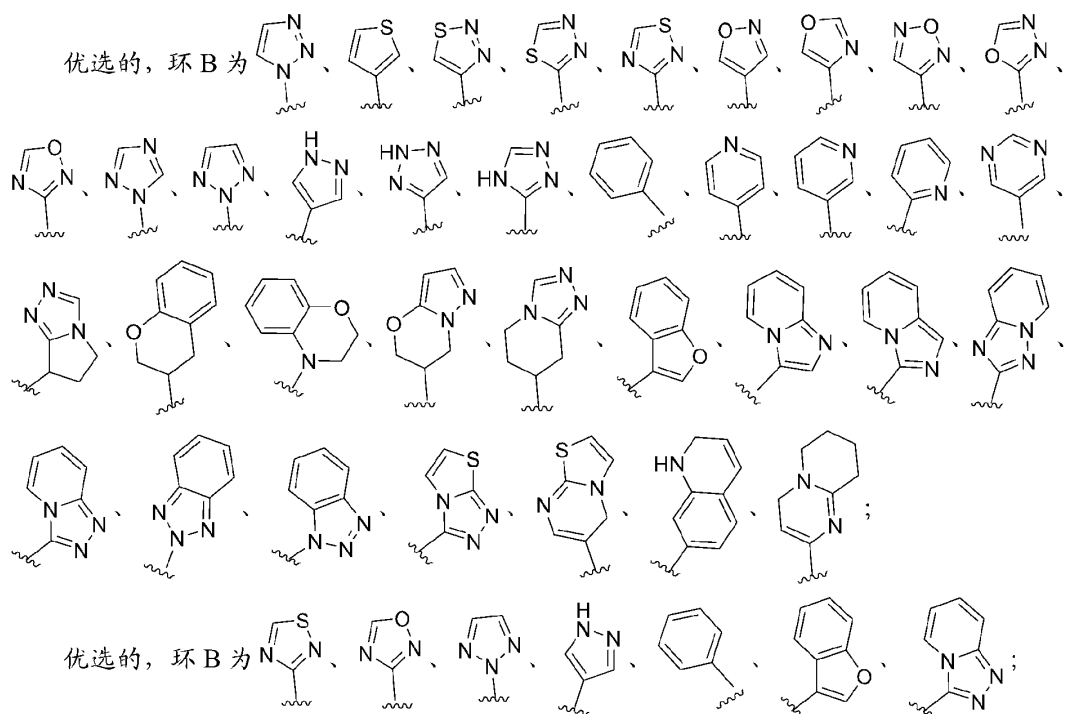


环连接位点; *为 Z 环连接位点;

Z 为任选被 a 个 R_A 取代的: 4-10 元杂环基、4-10 元杂环烯基; 其中 R_A 选自氘、卤素、-CN、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基;







其中, 每个 R_B 独立地选自氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、氧代基、任选取代的以下基团: C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 氧杂烷基、C₁₋₄ 硫杂烷基、C₃₋₆ 环烷基, 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基的取代基所取代;

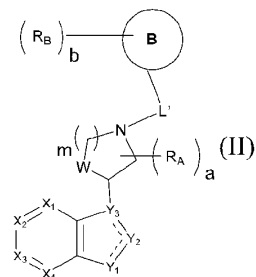
优选的, 每个 R_B 独立地选自 F、CN、氧代基、甲基、环丙烷基、环丁烷基、甲氧基、三氟甲基、

8. 权利要求 1-7 任意一项所述的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物, 其中:

b 选自 0、1、2、3; 优选的, b 选自 0、1、2; 和/或

a 选自 0、1、2; 优选的, a 选自 0、1; 更优选的, a 选自 0。

9. 权利要求 1-8 任意一项所述的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物, 其中所述化合物是一种如下式(II)所示的化合物:



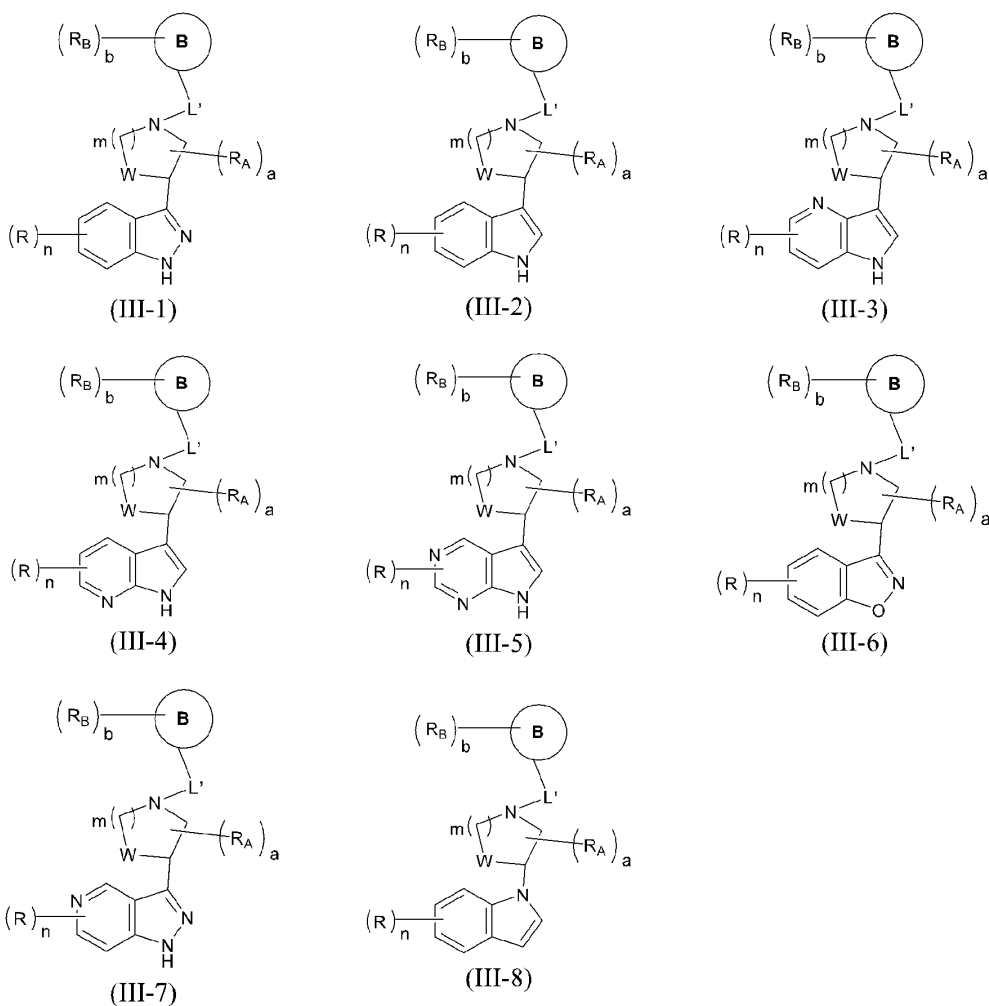
其中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 L' 、环B、 R_B 、 R_A 、 a 、 b 如权利要求1-8式(I)化合物所述;

W 为 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$;

每个 R_A 独立地选自氘、卤素、 $-OH$ 、氧代基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代;

m 选自 0、1、2、3。

10. 权利要求1-9 任意一项所述的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物, 其中所述化合物是一种如下式(III-1)至(III-8)所示的化合物:

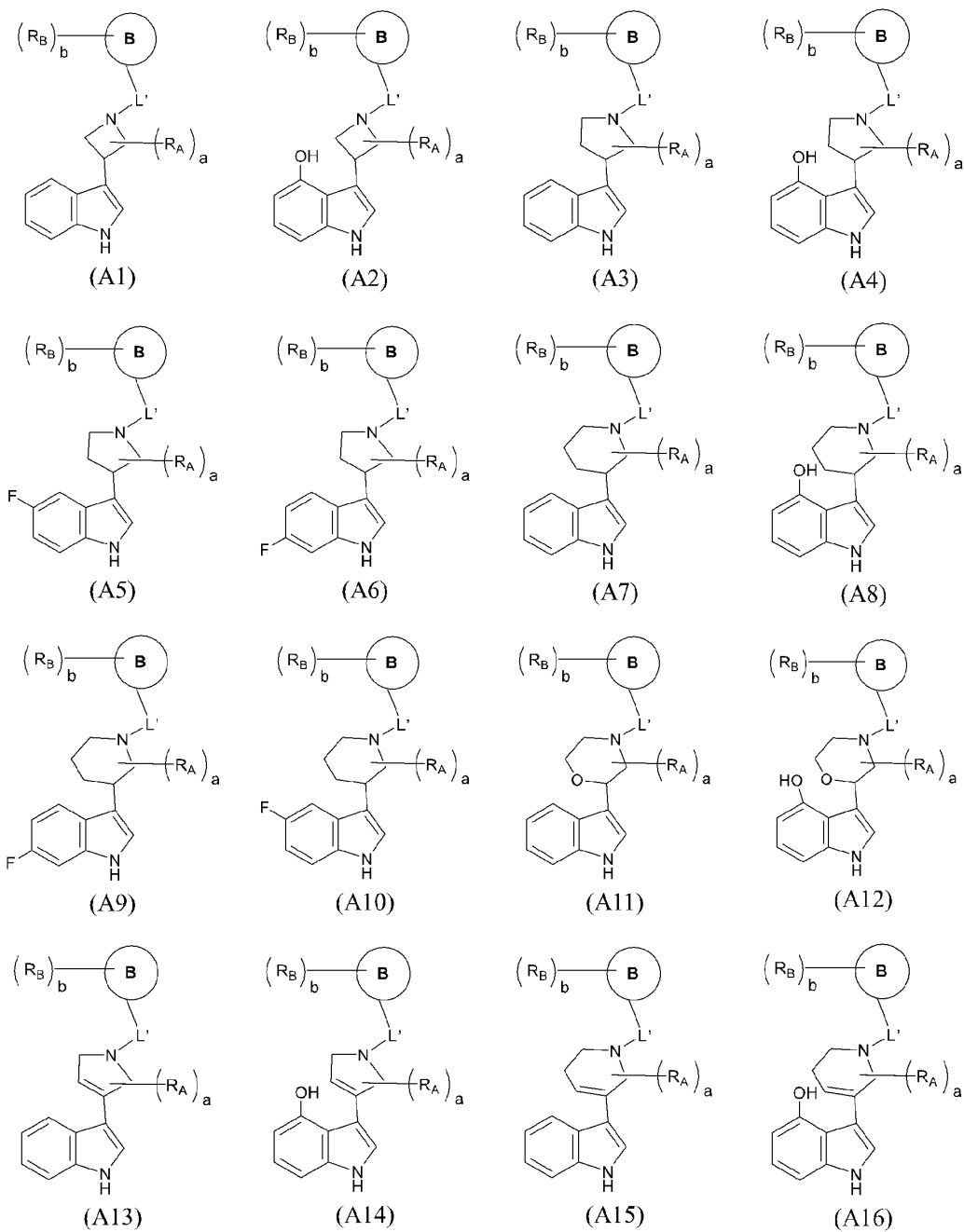


其中, L' 、环B、 R_B 、 b 、W、 R_A 、 a 、 m 如权利要求1-9 中式(I)、(II)化合物所述;

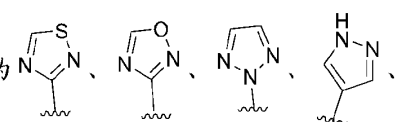
R 选自氘、卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、或任选取代的以下基团: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氧杂烷基、 C_{1-4} 硫杂烷基; 其中任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 的取代基所取代;

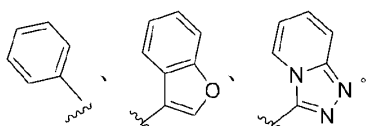
n 为 0、1、2、3。

11. 权利要求1-10 任意一项所述的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物, 其中所述化合物是一种如下式(A1)至(A16)所示的化合物:



其中, L' 、环 B、 R_B 、 b 、 R_A 、 a 如权利要求 1-10 中式(I)、(II)、(III-1)至(III-8)化合物所述;

优选的, 环 B 为苯基、5 元单环杂芳基; 或, 环 B 为 

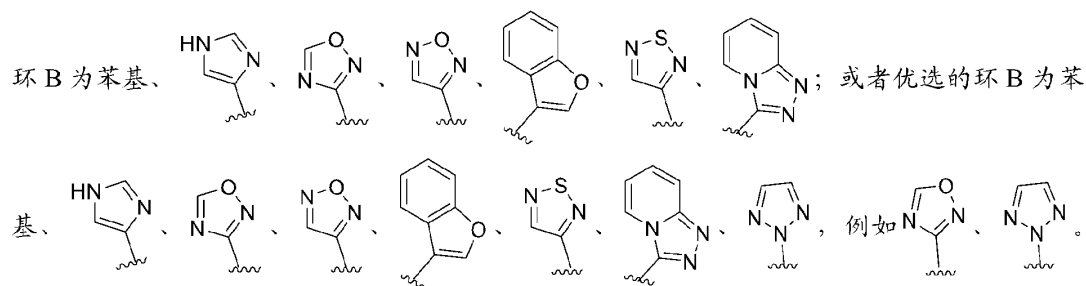


12. 权利要求 1-10 任意一项所述的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物，其中所述化合物是一种如下式(a)-(b)所示的化合物：



其中，R、L'、环 B、R_A、R_B、n、a、b 如权利要求 1-10 中式(I)、(II)、(III-2)化合物所述；

优选的，R 选自 -OH、甲氧基；优选的，L' 选自任选取代的以下基团：-亚丙基-；优选的



13. 权利要求 1-10 任意一项所述的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物，其中所述化合物是一种如下式(c)-(d)所示的化合物：



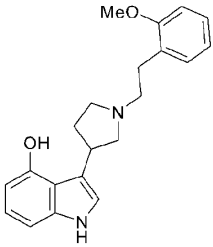
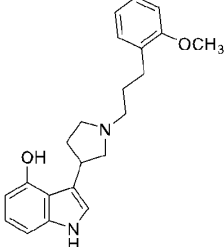
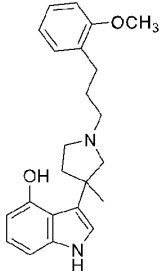
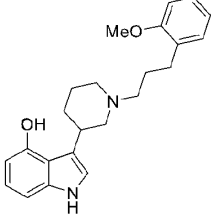
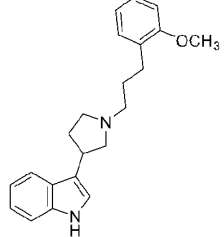
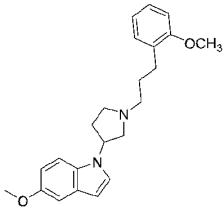
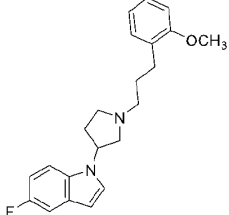
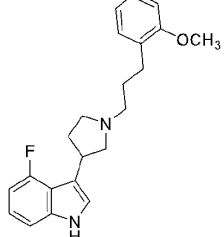
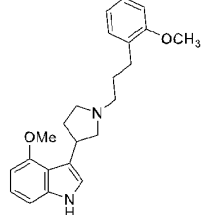
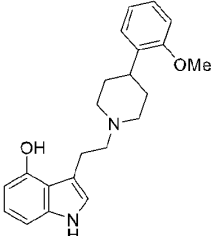
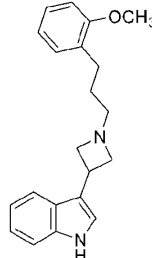
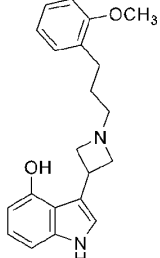
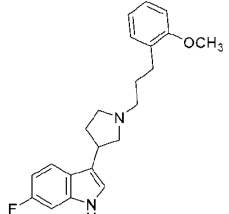
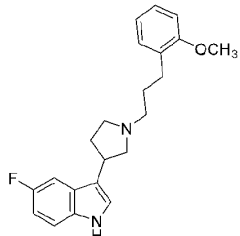
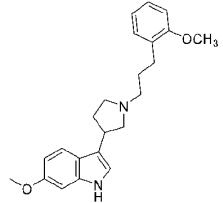
其中，R、L'、环 B、R_A、R_B、n、a、b 如权利要求 1-10 中式(I)、(II)、(III-2)化合物所述；

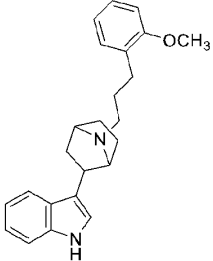
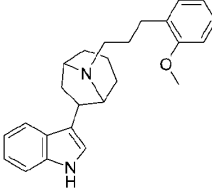
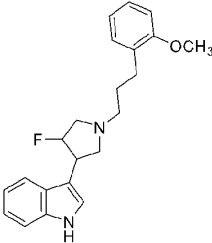
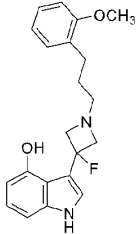
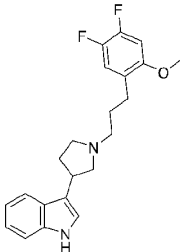
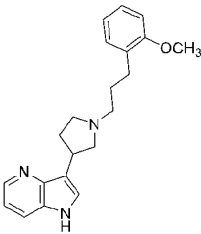
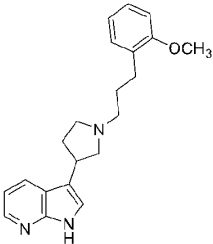
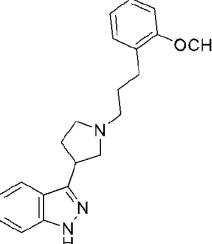
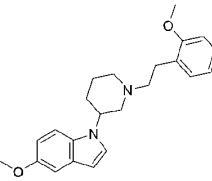
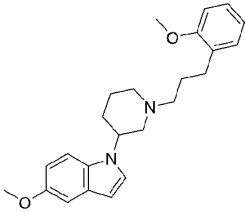
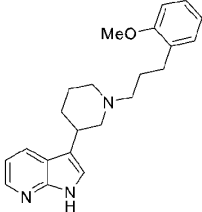
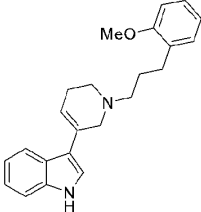
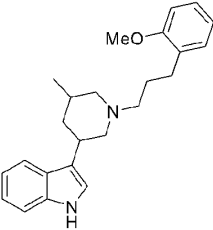
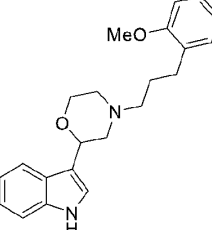
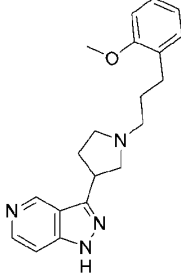
W₁、W₂、W₃、W₄ 分别独立地选自 CH、N；

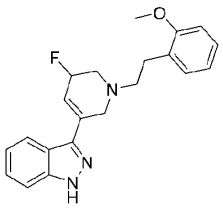
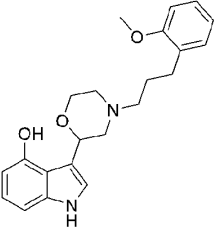
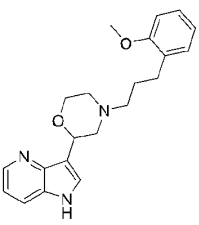
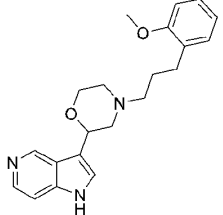
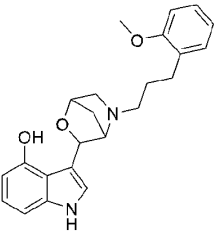
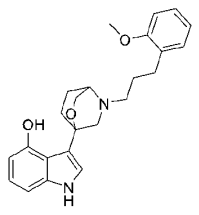
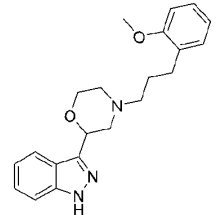
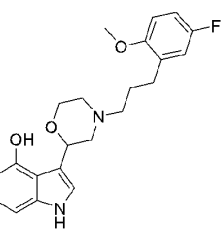
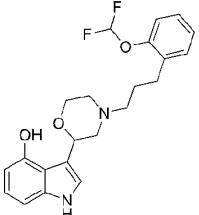
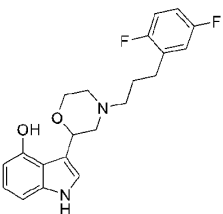
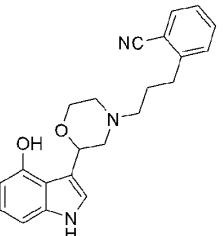
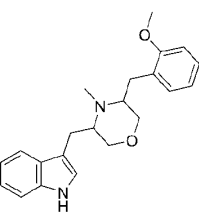
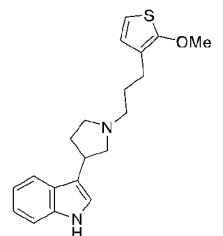
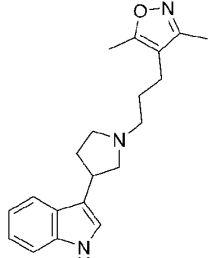
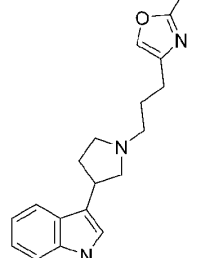
W 为 -CH、-CH₂-、-O-、-S-；

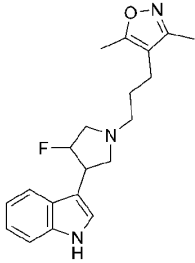
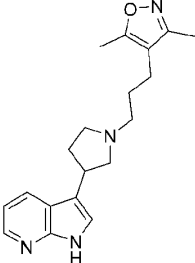
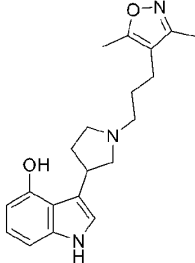
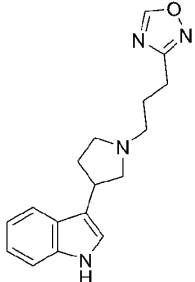
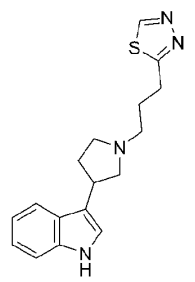
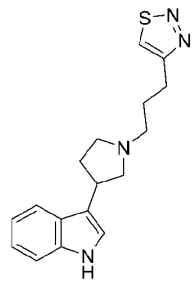
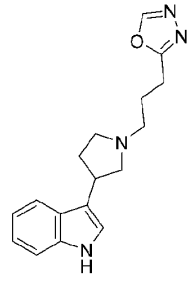
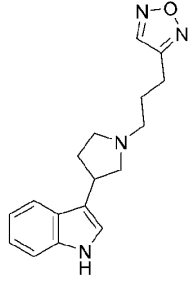
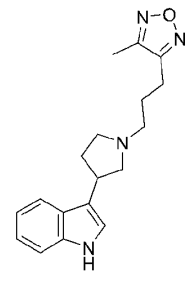
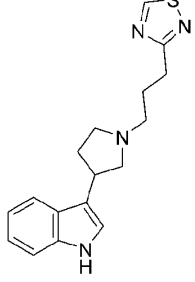
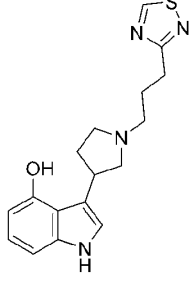
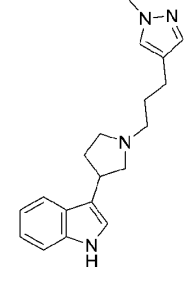
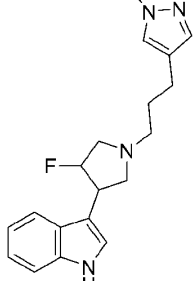
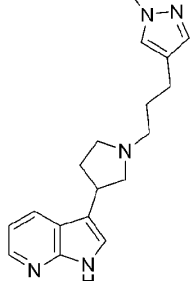
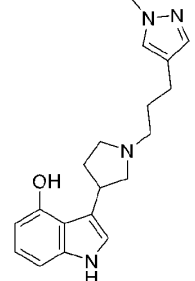
==表示单键或双键，但不同时为双键；当 == 为双键时，W 为 -CH-。

14. 一种化合物，所述化合物的立体异构体或其混合物，所述化合物的药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：

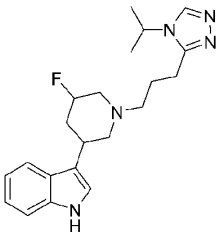
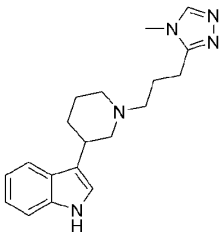
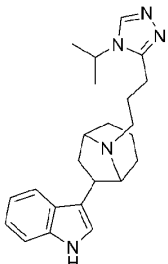
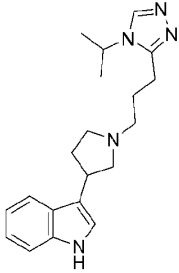
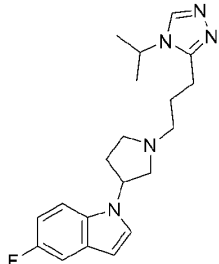
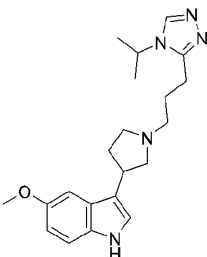
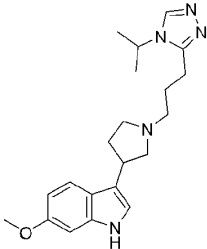
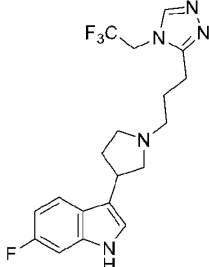
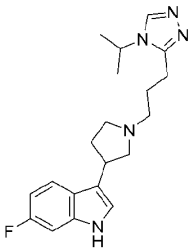
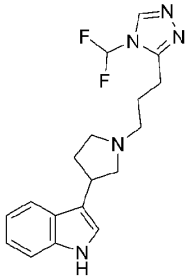
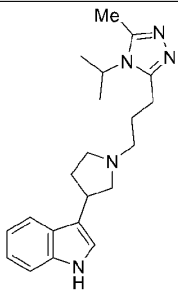
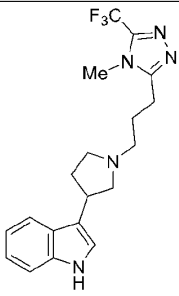
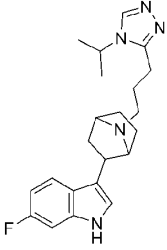
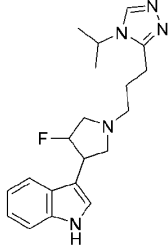
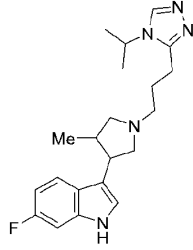
序号	结构	序号	结构	序号	结构
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	

序号	结构	序号	结构	序号	结构
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	

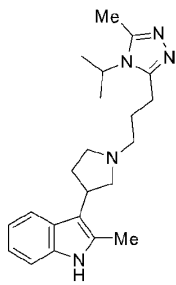
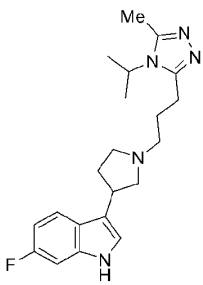
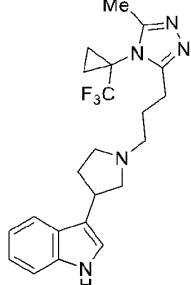
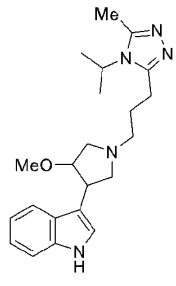
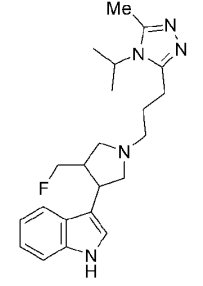
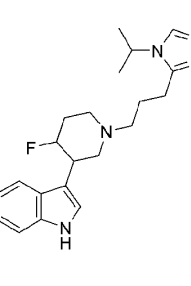
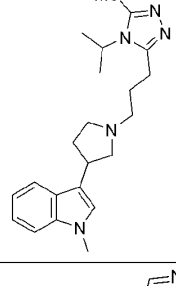
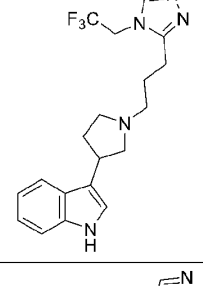
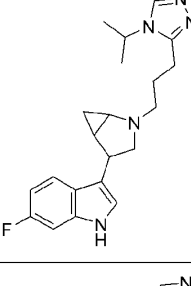
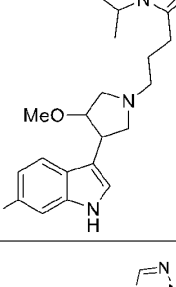
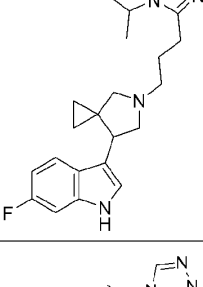
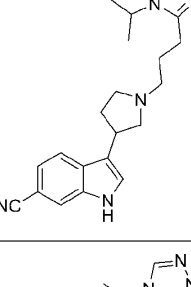
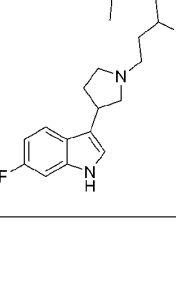
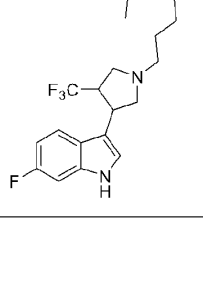
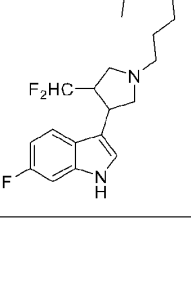
序号	结构	序号	结构	序号	结构
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	

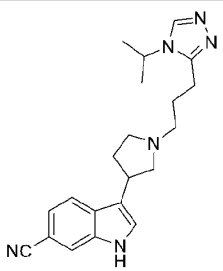
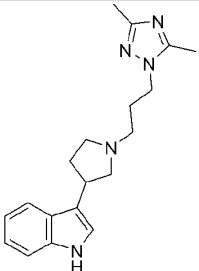
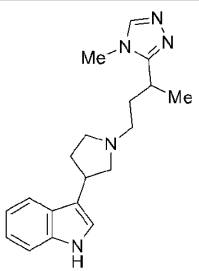
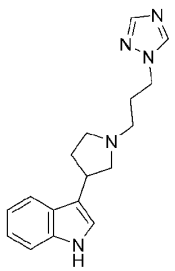
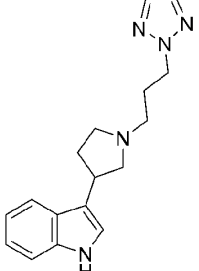
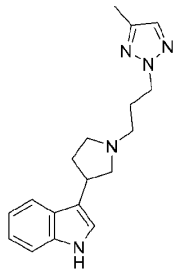
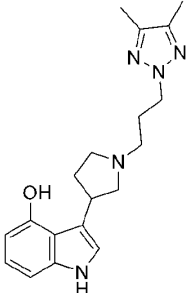
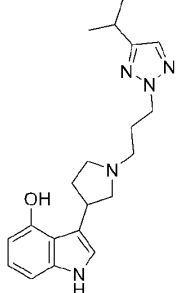
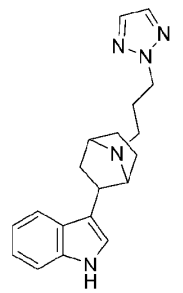
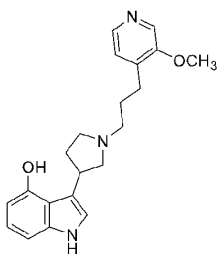
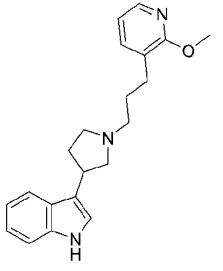
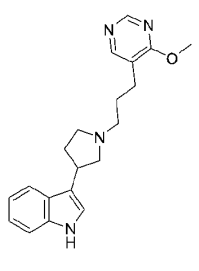
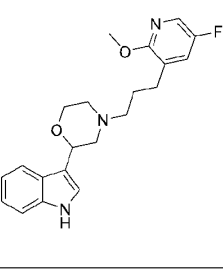
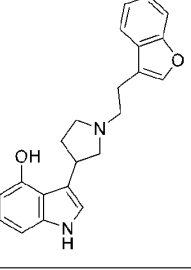
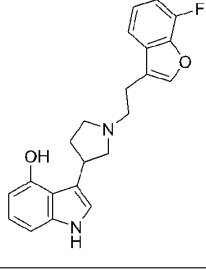
序号	结构	序号	结构	序号	结构
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	
58		59		60	

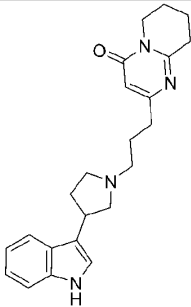
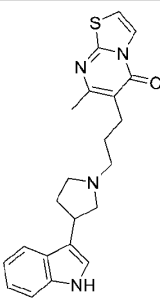
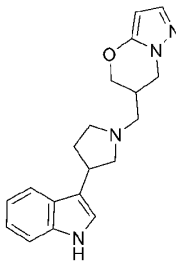
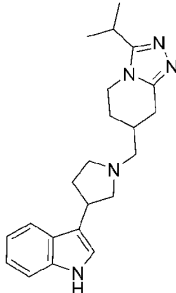
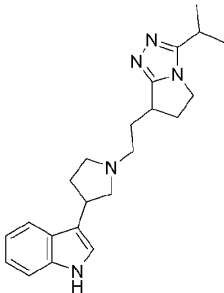
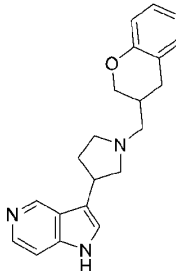
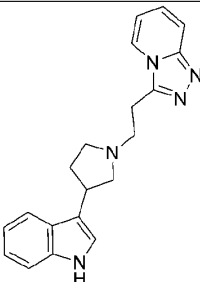
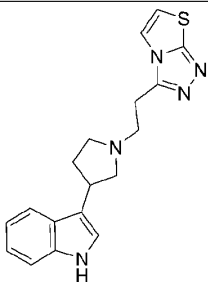
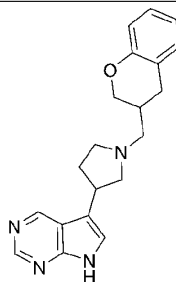
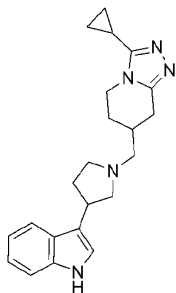
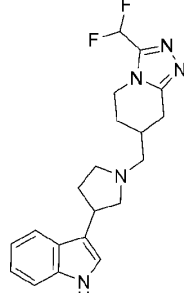
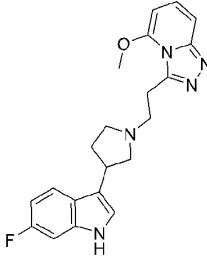
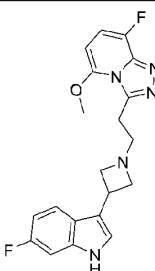
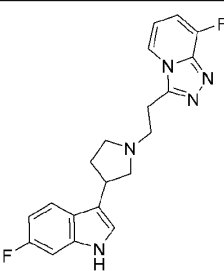
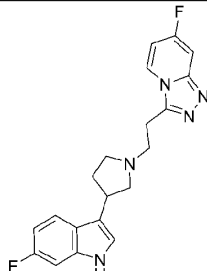
序号	结构	序号	结构	序号	结构
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	
73		74		75	

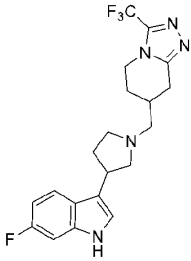
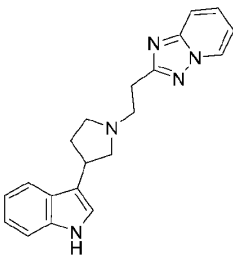
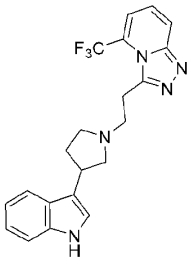
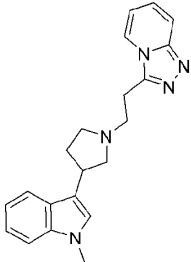
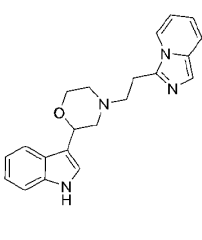
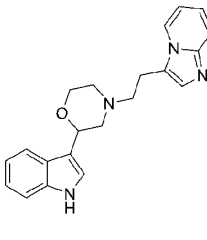
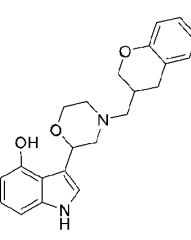
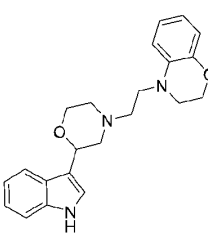
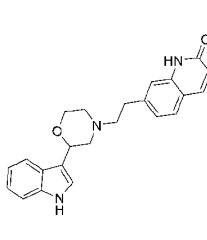
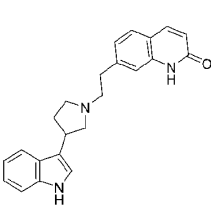
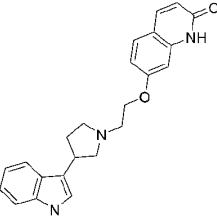
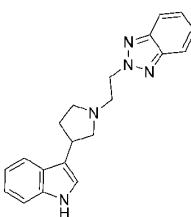
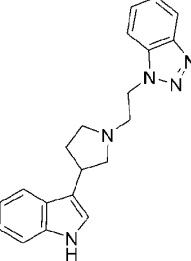
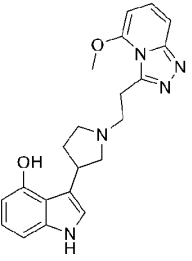
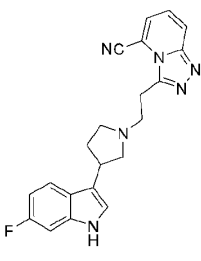
序号	结构	序号	结构	序号	结构
76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	
85		86		87	
88		89		90	

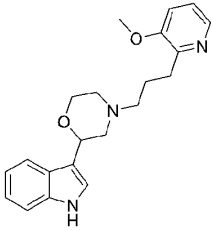
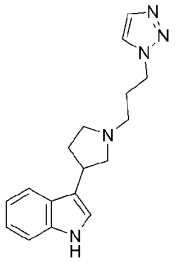
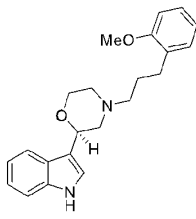
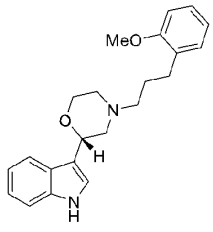
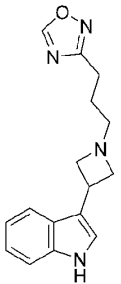
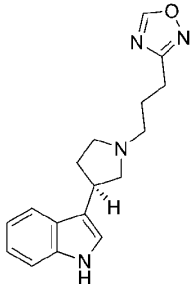
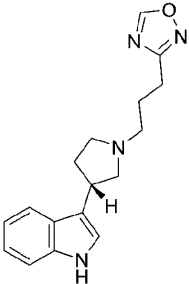
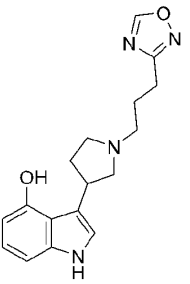
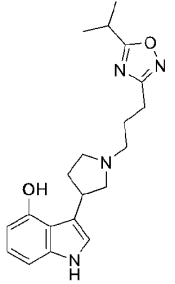
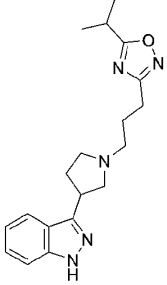
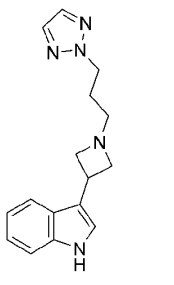
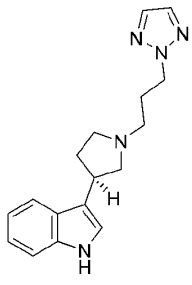
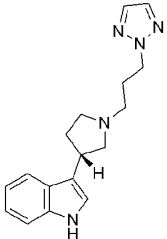
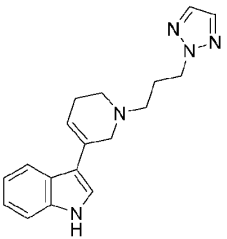
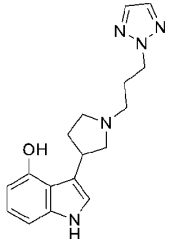
序号	结构	序号	结构	序号	结构
91		92		93	
94		95		96	
97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	

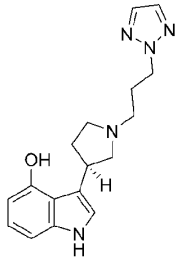
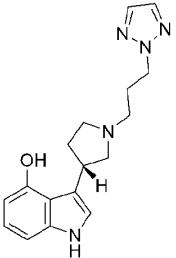
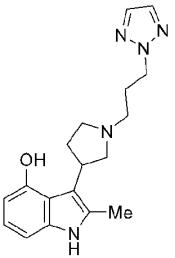
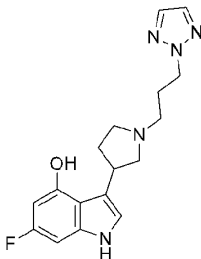
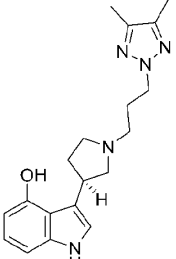
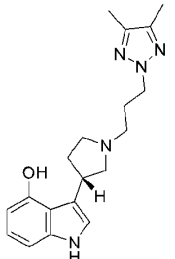
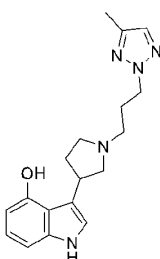
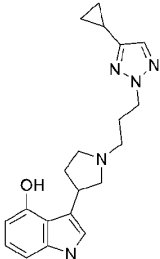
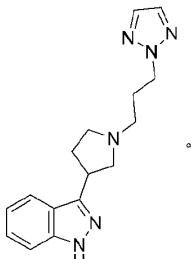
序号	结构	序号	结构	序号	结构
106		107		108	
109		110		111	
112		113		114	
115		116		117	
118		119		120	

序号	结构	序号	结构	序号	结构
121		122		123	
124		125		126	
127		128		129	
130		131		132	
133		134		135	

序号	结构	序号	结构	序号	结构
136		137		138	
139		140		141	
142		143		144	
145		146		147	
148		149		150	

序号	结构	序号	结构	序号	结构
151		152		153	
154		155		156	
157		158		159	
160		161		162	
163		164		165	

序号	结构	序号	结构	序号	结构
166		167		168	
169		170		171	
172		173		174	
175		176		177	
178		179		180	

序号	结构	序号	结构	序号	结构
181		182		183	
184		185		186	
187		188		189	

15. 一种药用组合物，其包含权利要求 1-14 中任一项所述化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物。

16. 权利要求 1-14 中任一项所述化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物或权利要求 15 的药用组合物在作为 5-HT_{2A} 受体激动剂制备用于治疗中枢神经系统疾病的药物中的用途，所述中枢神经系统疾病优选抑郁症。

17. 权利要求 1-14 中任一项所述的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物或权利要求 15 的药用组合物，用于作为 5-HT_{2A} 受体激动剂治疗中枢神经系统疾病，所述中枢神经系统疾病优选抑郁症。

18. 一种治疗中枢神经系统疾病的方法，所述方法包括给予需要其的受试者治疗有效量的权利要求 1-14 中任一项所述的化合物、或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其混合物或权利要求 15 的药用组合物，所述中枢神经系统疾病优选抑郁症。