

含哌嗪并环类衍生物、其药学上可接受的盐及其制备方法和应用

本申请要求申请日为 2022 年 1 月 13 日的中国专利申请 2022100392290 的优先权，申请日为 2022 年 6 月 7 日的中国专利申请 2022106405877 的优先权本，申请日为 2022 年 12 月 30 日的中国专利申请 2022117424814 的优先权本。申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明属于药物合成领域。具体涉及含哌嗪并环类衍生物、其药学上可接受的盐及其制备方法，以及其作为 PARP 抑制剂在制备治疗癌症的药物中的应用。

背景技术

在生命过程中，机体细胞中的DNA每天都会受到多种体内因素和体外环境的影响，导致DNA损伤。正常情况下，这些损伤可以通过细胞内的多种DNA修复途径来完成，从而维护正常细胞的增殖和凋亡。细胞内DNA损伤反应(DNA damage response, DDR)通路是复杂的蛋白网络系统，是维护基因组完整性的重要途径。肿瘤细胞一个重要的特征就是基因组不稳定性，主要表现为染色体数目和(或)结构的改变，以及微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)，因此，DDR已经成为肿瘤药物开发的一个重要途径。

在哺乳动物细胞内，PARP酶家族至少包括17个成员，其中PARP1、PARP2是参与细胞DNA损伤修复的主要成员。PARP是DDR通路的重要DNA断裂分子感受器，在DNA损伤后被激活，PARP可以感受DNA单链损伤缺口，并结合到DNA断裂部位，结合PARP酶后的催化活性增强500倍以上。PARP通过自身的糖基化来催化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)分解为烟酰胺和ADP核糖，再以ADP核糖为底物，使受体蛋白以及PARP1自身发生“PAR化”，形成PARP-ADP核糖支链[poly(ADP-ribose) polymer, pADPr]。这样一方面可以阻止损伤部位周围的DNA分子与损伤的DNA进行重组，同时吸引DNA修复蛋白、组蛋白H1和一系列转录因子结合在DNA损伤处；另一方面，可以降低PARP1与DNA的亲水性，使PARP1从DNA断裂处解离，然后DNA修复蛋白与DNA缺口结合，对损伤部位进行修复。而PARP1的“PAR化”

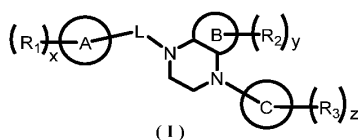
会被其他酶清除,使得PARP1恢复活性。

对BRCA突变的肿瘤细胞或是其他DNA损伤修复通路缺陷的肿瘤细胞,单独的PARP抑制或BRCA缺失都不致命,但两者合在一起就会导致细胞死亡。这种协同致死(synthetic lethality)效应给肿瘤药物开发带来新的方向,目前有多个PARP1/2的抑制剂获批上市用于肿瘤治疗并取得良好的临床效果。目前PARP1/2抑制剂比较主要的副作用之一是贫血,给病人增加了痛苦,引起病人中断治疗,也限制了与其他药物联用的可能。在细胞中85~95%的PARP活性是PARP1提供的。PARP2参与调节红细胞的分化,当PARP2功能受到抑制,红细胞寿命缩短,红细胞比容及血红蛋白水平下降。有研究证实,PARP2缺陷的小鼠出现慢性贫血。因此,开发选择性的PARP1抑制剂有利于在保持抗肿瘤作用同时降低贫血等的血液学副作用。

本发明发现一系列新型的PARP1抑制剂化合物,且具有PARP1选择性抑制,能够潜在应用于肿瘤治疗。

发明内容

本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,其中通式(I)所示的结构如下:



其中,

环A为3-18元杂环基或5-18元杂芳基,所述的3-18元杂环基和5-18元杂芳基,任选地可以进一步被取代;

环B为C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基,所述的C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,任选地可以进一步被取代;

环C为C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基,所述的C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,任选地可以进一步被取代;

R₁独立地为氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤

代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基、5-14 元杂芳基氧基、C₃₋₁₂ 环烷基-C₁₋₆ 烷基、3-12 元杂环基-C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₄ 芳基-C₁₋₆ 烷基或 5-14 元杂芳基-C₁₋₆ 烷基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

或者，任意两个 R₁ 以及它们所在的原子一起形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R₂ 独立地为氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基、5-14 元杂芳基氧基、C₃₋₁₂ 环烷基-C₁₋₆ 烷基、3-12 元杂环基-C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₄ 芳基-C₁₋₆ 烷基或 5-14 元杂芳基-C₁₋₆ 烷基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基

基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R₃ 独立地为氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基、5-14 元杂芳基氧基、-(CH₂)_{n1}R_a、-(CH₂)_{n1}OR_a、-(CH₂)_{n1}SR_a、-(CH₂)_{n1}NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}C(O)R_a、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}NR_bC(O)R_a、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_a、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}S(O)(=NR_b)R_a、-(CH₂)_{n1}N=S(O)R_aR_b 或 -(CH₂)_{n1}NR_bS(O)_{m1}R_a，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

或者，任意两个 R₃ 以及它们所在的原子一起链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R_a 和 R_b 各自独立地为氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基或 5-14 元杂芳基氧基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、

C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

L 为-(CR₄R₅)_{n2}-、-C(O)-、-C(O)NR₄-或-(CR₄R₅)₂O；

R₄ 和 R₅ 各自独立地为氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基或 5-14 元杂芳基氧基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R₄ 和 R₅ 以及它们所在的原子一起链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基或 3-12 元杂环基，所述的 C₃₋₁₂ 环烷基和 3-12 元杂环基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

x、y 和 z 各自独立地为 0~10 的整数；

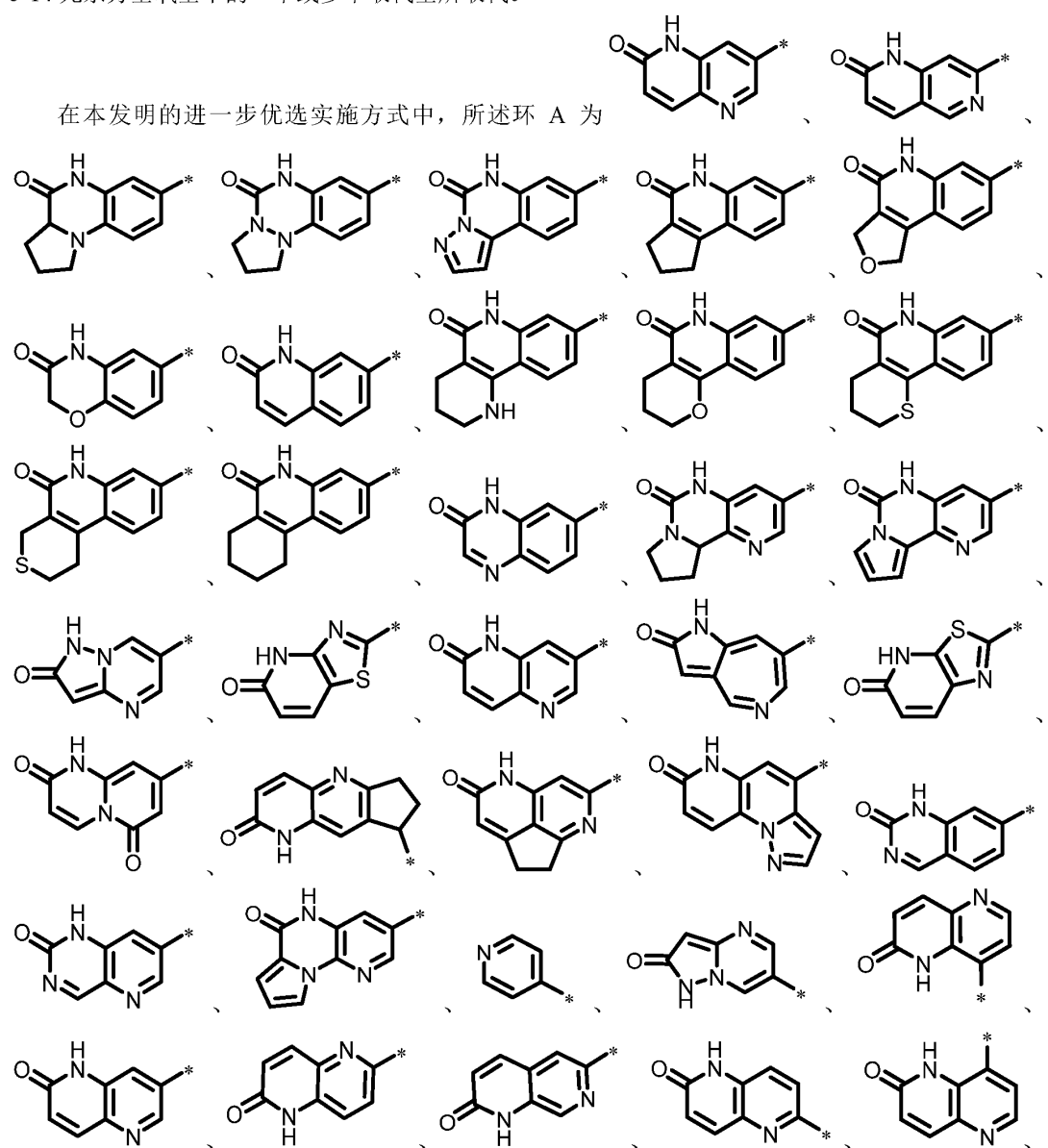
n1 为 0~10 的整数；

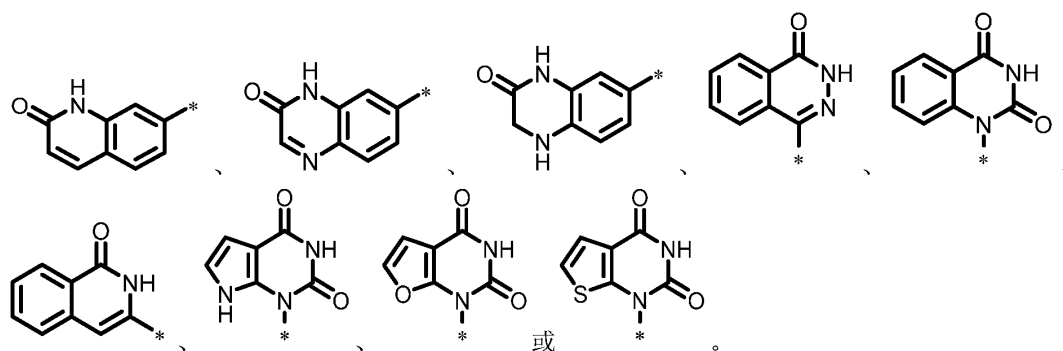
n2 为 0、1、2 或 3；且

m1 为 0、1 或 2。

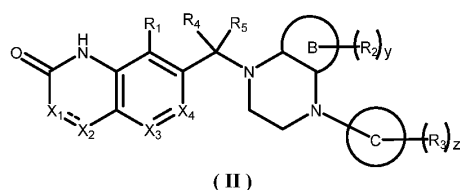
在本发明的一个优选实施方式中,所述环 A 为 5-6 元单环杂芳基、6-10 元双环稠环杂环基、8-10 元双环稠环杂芳基、8-14 元三环稠环杂环基或 10-14 元三环稠环杂芳基;

所述环 A 任选地,进一步可以被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代。





本发明还提供了一种优选方案，所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其具体结构如通式(II)所示：



其中：

X_1 为 O、S、N、 NR_6 、 CR_6 或 CR_6R_7 ；

X_2 为 O、S、N、 $C(O)$ 、 NR_8 、 CR_8 或 CR_8R_9 ；

X_3 为 N 或 CR_{10} ；

X_4 为 N 或 CR_{11} ；

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地为氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 C_{6-14} 芳基氧基、5-14 元杂芳基氧基或 $-(CH_2)_mR_c$ ，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 C_{6-14} 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 C_{6-14} 芳基

氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀ 和 R₁₁ 中任意两个、以及它们所在的原子一起链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R_c 为氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基或 5-14 元杂芳基氧基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；且

n₃ 为 0、1、2、3 或 4；

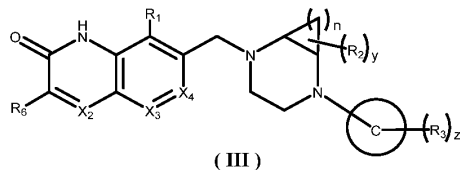
环 B、环 C、R₂、R₃、R₄、R₅、y 和 z 如通式(I)所定义。

在本发明的一个优选实施方式中，所述环 B 为 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基；

所述环 B 任选地，进一步可以被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代。

本发明还提供了一种优选方案，所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其具体结

构如通式(III)所示:



其中:

n 为 1、2、3、4、5 或 6;

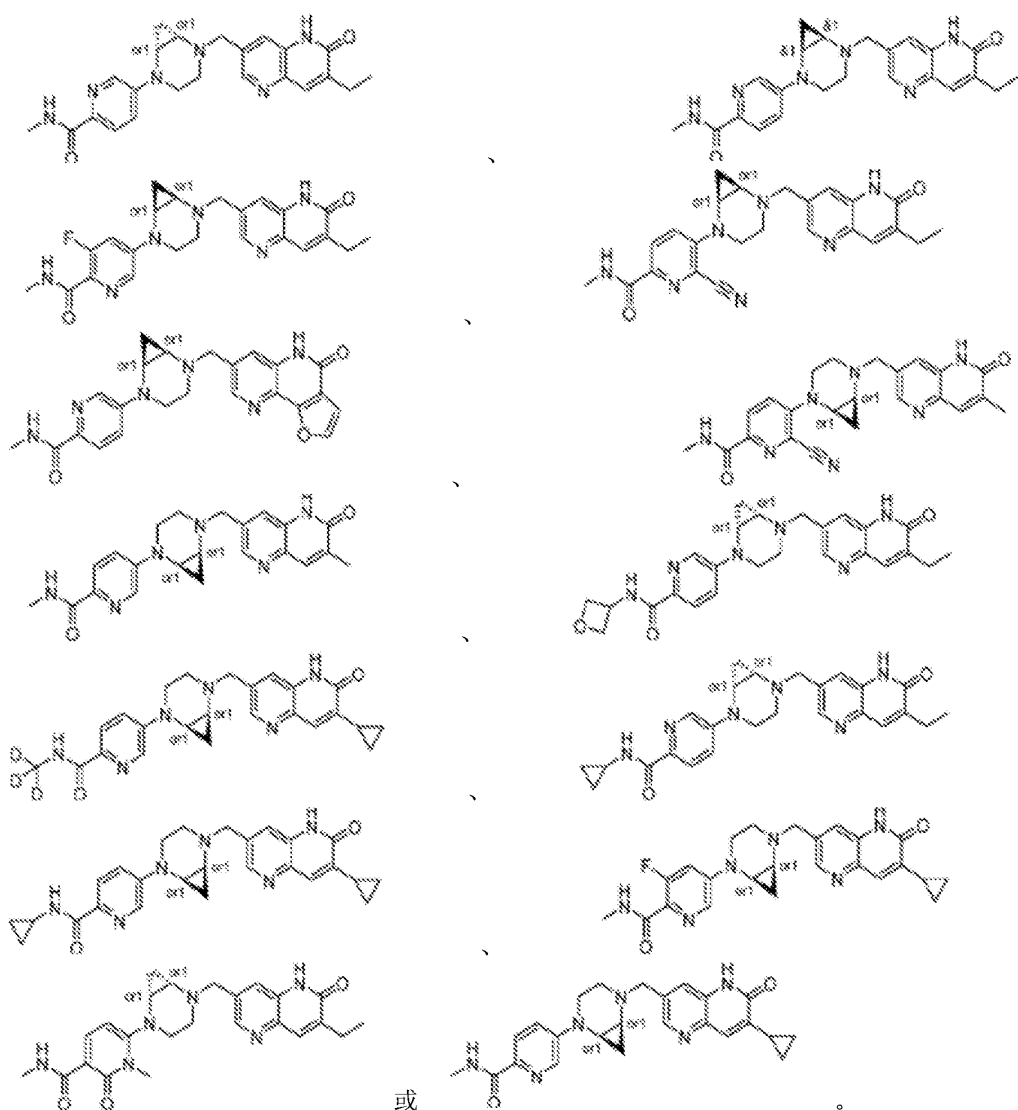
X₂ 为 N 或 CR₈;

R₆ 和 R₈ 各自独立地为氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基、5-14 元杂芳基氧基或-(CH₂)_nR₆, 所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基, 任选地, 进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代;

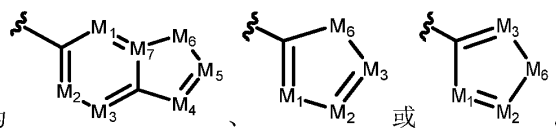
或者, R₆ 和 R₈ 以及它们所在的原子一起链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选地, 进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代;

X₂、X₃、X₄、环 C、R₁、R₂、R₃、y 和 z 如通式(I)所定义。

在本发明的进一步优选实施方式中, 所述通式(I)所示的化合物不为

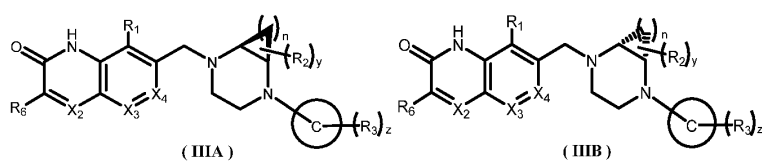


在本发明的进一步优选实施方式中,所述环 B 选自 C₄₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基,所述的 C₄₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基,任选地可以进一步被取代。



在本发明的进一步优选实施方式中,环 C 为

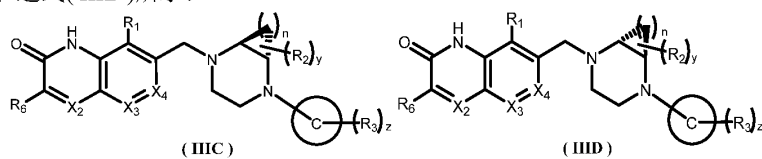
本发明还提供了一种优选方案,所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,其具体结构如通式(IIIA)和通式(IIIB)所示:



其中:

X_2 、 X_3 、 X_4 、环 C、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 n 、 y 和 z 如通式(I)所定义。

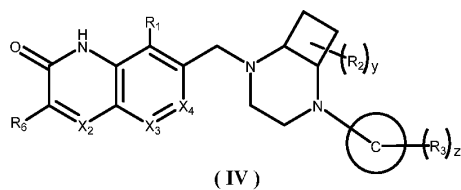
本发明还提供了一种优选方案, 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其具体结构如通式(IIIA)和通式(IIIB)所示:



其中:

X_2 、 X_3 、 X_4 、环 C、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 n 、 y 和 z 如通式(I)所定义。

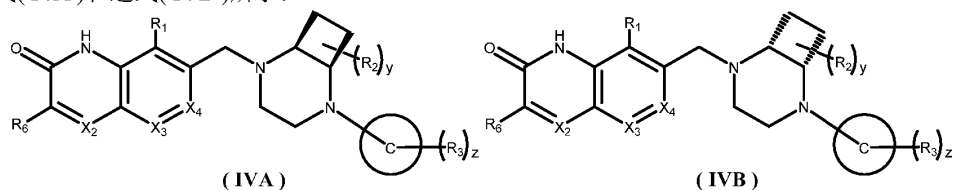
本发明还提供了一种优选方案, 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其具体结构如通式(IV)所示:



其中:

X_2 、 X_3 、 X_4 、环 C、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 y 和 z 如通式(I)所定义。

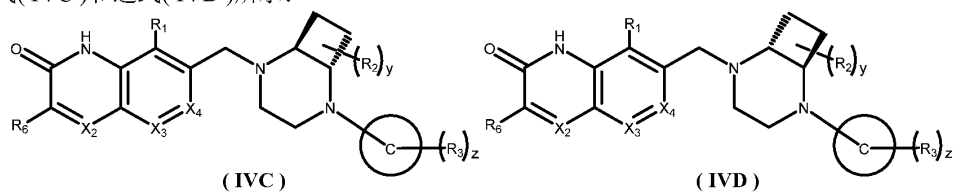
本发明还提供了一种优选方案, 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其具体结构如通式(IVA)和通式(IVB)所示:



其中:

X_2 、 X_3 、 X_4 、环 C、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 y 和 z 如通式(I)所定义。

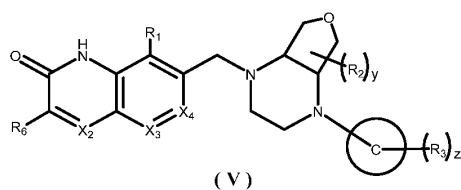
本发明还提供了一种优选方案，所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其具体结构如通式(IVC)和通式(IVD)所示：



其中：

X₂、X₃、X₄、环C、R₁、R₂、R₃、R₆、y和z如通式(I)所定义。

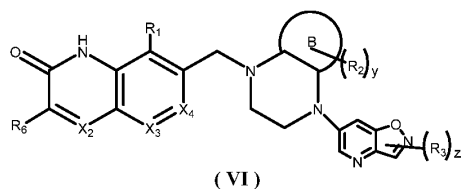
本发明还提供了一种优选方案，所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其具体结构如通式(V)所示：



其中：

X₂、X₃、X₄、环C、R₁、R₂、R₃、R₆、y和z如通式(I)所定义。

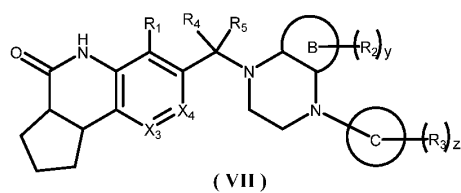
本发明还提供了一种优选方案，所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其具体结构如通式(VI)所示：



其中：

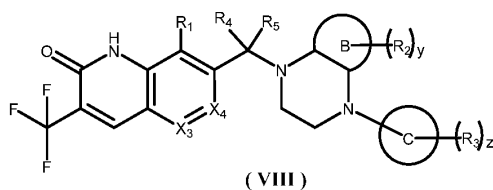
X₂、X₃、X₄、环B、R₁、R₂、R₃、R₆、y和z如通式(I)所定义。

本发明还提供了一种优选方案，所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其具体结构如通式(VII)所示：



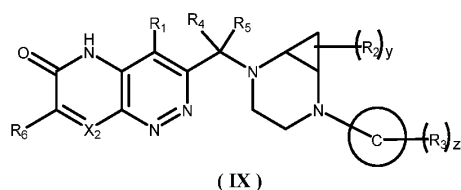
X₃、X₄、环 C、环 B、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、y 和 z 如通式(I)所定义。

本发明还提供了一种优选方案，所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其具体结构如通式(VIII)所示：

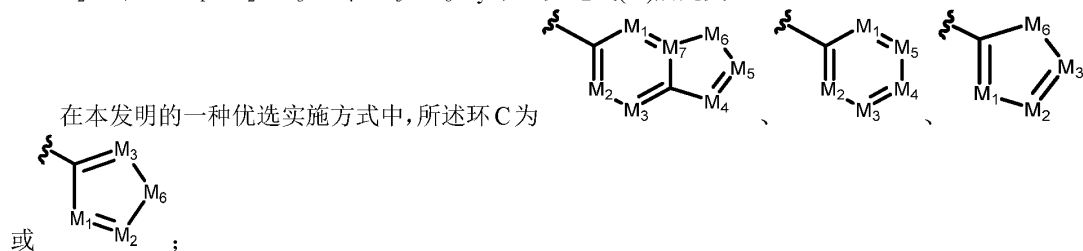


X₃、X₄、环 B、环 C、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、y 和 z 如通式(I)所定义。

本发明还提供了一种优选方案，所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其具体结构如通式(IX)所示：



X₂、环 C、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、y 和 z 如通式(I)所定义。



其中：

M₁、M₂、M₃、M₄ 和 M₅ 各自独立地为 N 或 CR₃；

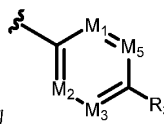
M₆ 各自独立地为 N、NR₃ 或 CR₃R₃；

M₇ 各自独立地为 N 或 C；

R₃ 如通式(I)所定义。

在本发明的进一步优选实施方式中,所述环 C 为苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三氮唑基、四氮唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、吡啶并吡唑基、吡啶并噁唑基、吡啶并异噁唑基、吡啶并噻唑基、吡啶并异噻唑基或吡啶并吡咯基。

在本发明的进一步优选实施方式中,所述环 C 为苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三氮唑基、四氮唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、吡啶并吡唑基、吡啶并噁唑基、吡啶并异噁唑基、吡啶并噻唑基、吡啶并异噻唑基或吡啶并吡咯基。

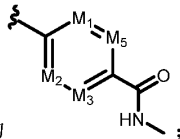


在本发明的进一步优选实施方式中,所述环 C 为
独立地为 N 或 CR₃;

M₆ 各自独立地为 N、NR₃ 或 CR₃R₃;

M₇ 各自独立地为 N 或 C;

R₃ 如通式(I)所定义。



在本发明的进一步优选实施方式中,所述环 C 为

其中:

M₁、M₂、M₃、M₄ 和 M₅ 各自独立地为 N 或 CR₃;

M₆ 各自独立地为 N、NR₃ 或 CR₃R₃;

M₇ 各自独立地为 N 或 C;

R₃ 如通式(I)所定义。

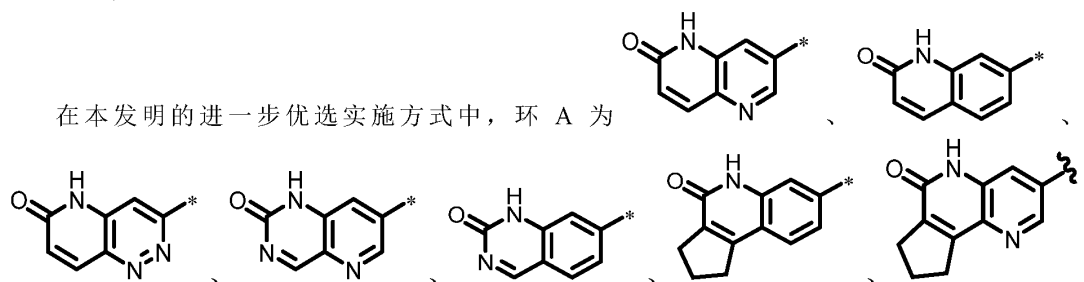
在本发明的一种优选实施方式中,所述 R₃ 独立地为氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、-OR_a、-SR_a、-NR_bR_a、-C(O)R_a、-C(O)NR_bR_a、-NR_bC(O)R_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_a、-S(O)₂NR_bR_a、-S(O)(=NR_b)R_a、-N=S(O)R_aR_b 或 -NR_bS(O)₂R_a, 所述

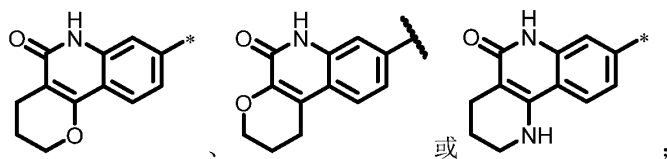
的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₃₋₈ 环烷基氧基、3-8 元杂环基氧基、C₆₋₁₀ 芳基氧基和 5-10 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

或者，任意两个 R₃ 以及它们所在的原子一起形成 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₃₋₈ 环烷基氧基、3-8 元杂环基氧基、C₆₋₁₀ 芳基氧基和 5-10 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R₄ 和 R₆ 各自独立地为氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₃₋₈ 环烷基氧基、3-8 元杂环基氧基、C₆₋₁₀ 芳基氧基和 5-10 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明的进一步优选实施方式中，环 A 为





环 B 为 C_{4-6} 环烷基或 5-6 元杂环基，所述的 5-6 元杂环基的杂原子为 N、O 或 S，杂原子个数为 1 个；

环 C 为吡啶基或吡啶并异噻唑基；

R_1 独立地为氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、被 1 个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

或者，任意两个 R_1 以及它们所在的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基，所述 3-6 元杂环基的杂原子为 N 或 O，杂原子个数为 1；

R_2 独立地为氢或氘；

R_3 独立地为氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、5-6 元杂芳基、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_bR_a$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_bR_a$ ，所述的 5-6 元杂芳基任选地被 C_{1-6} 烷基取代；所述的 5-6 元杂环基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个或 2；

R_a 和 R_b 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

L 为 $-(CR_4R_5)_{n2}-$ ；

R_4 和 R_5 各自独立地为氢或氘；

x、y 和 z 各自独立地为 0~3 的整数；

$n1$ 为 0~3 的整数；

$n2$ 为 1；且

$m1$ 为 0、1 或 2。

在本发明的进一步优选实施方式中，环 B 为 C_{4-6} 环烷基或 5-6 元杂环基，所述的 5-6 元杂环基的杂原子为 N、O 或 S，杂原子个数为 1 个。

在本发明的进一步优选实施方式中，环 C 为苯基、吡啶基或吡啶并异噻唑基。

在本发明的进一步优选实施方式中， R_1 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、被 1 个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

或者,任意两个 R_1 以及它们所在的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基,所述 3-6 元杂环基的杂原子为 N 或 O,杂原子个数为 1。

在本发明的进一步优选实施方式中, R_1 独立地为氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、被 1 个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

或者,任意两个 R_1 以及它们所在的原子一起形成 C_5 环烷基或 6 元杂环基,所述 6 元杂环基的杂原子为 O,杂原子个数为 1。

在本发明的进一步优选实施方式中, R_1 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、被 1 个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

或者,任意两个 R_1 以及它们所在的原子一起形成 C_5 环烷基或 6 元杂环基,所述 6 元杂环基的杂原子为 O,杂原子个数为 1。

在本发明的进一步优选实施方式中, R_1 独立地为 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

或者,任意两个 R_1 以及它们所在的原子一起形成 C_5 环烷基或 6 元杂环基,所述 6 元杂环基的杂原子为 O,杂原子个数为 1。

在本发明的进一步优选实施方式中, R_1 独立地为 C_{1-6} 烷基或三氟甲基;或者,任意两个 R_1 以及它们所在的原子一起形成 C_5 环烷基。

在本发明的进一步优选实施方式中, R_2 独立地为氢或氘。

在本发明的进一步优选实施方式中, R_3 独立地为氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、5-6 元杂芳基、 $-(CH_2)_n C(O)NR_b R_a$ 或 $-(CH_2)_n NR_b R_a$, 所述的 5-6 元杂芳基任选地被 C_{1-6} 烷基取代;所述的 5-6 元杂环基的杂原子为 N 和/或 O,杂原子个数为 1 个或 2。

在本发明的进一步优选实施方式中, R_3 独立地为氢、卤素或 $(CH_2)_n C(O)NR_b R_a$ 。

在本发明的进一步优选实施方式中, R_3 独立地为氢或 $(CH_2)_n C(O)NR_b R_a$ 。

在本发明的进一步优选实施方式中, R_a 和 R_b 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, R_a 和 R_b 各自独立地优选为氢或 C_{1-6} 烷基,例如氢或甲基。

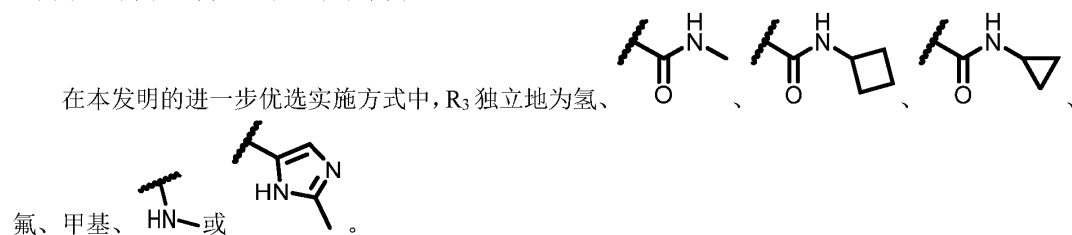
在本发明的进一步优选实施方式中, x 、 y 和 z 各自独立地为 0~3 的整数。

本发明的一个优选实施中,所述环 B 为环丙基、环丁基、环戊基或四氢呋喃基,且,当 X_2 为 CH,

X₃为N, X₄为CH时, 环B不为环丙基。

本发明的一个优选实施中, 所述n为1、2、3、4、5或6, 且, 当X₂为CH, X₃为N, X₄为CH时, n不为1。

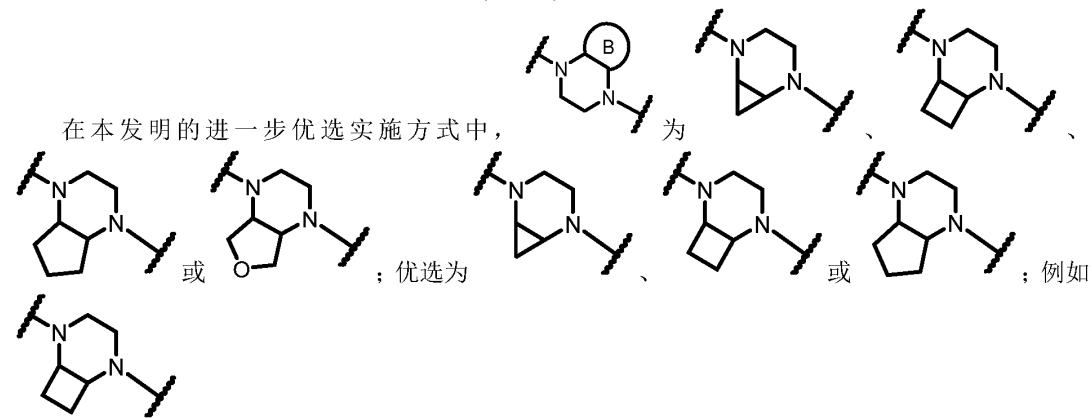
在本发明的进一步优选实施方式中, R₁独立地为乙基、甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、环丙基、氟或甲基; 或者, 任意两个R₁以及它们所在的原子一起形成环戊烷基或6元杂环基; 所述6元杂环基的杂原子为N或O, 杂原子个数为1。



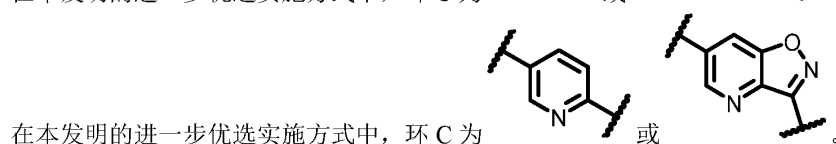
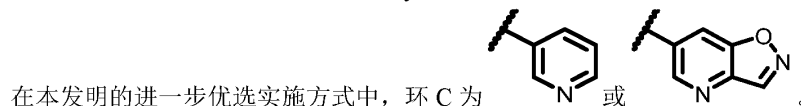
在本发明的进一步优选实施方式中, x为0~3的整数。

在本发明的进一步优选实施方式中, L-(CR₄R₅)_{n2}; n₂为2。

在本发明的进一步优选实施方式中, L-(CR₄R₅)_{n2}; n₂为1。

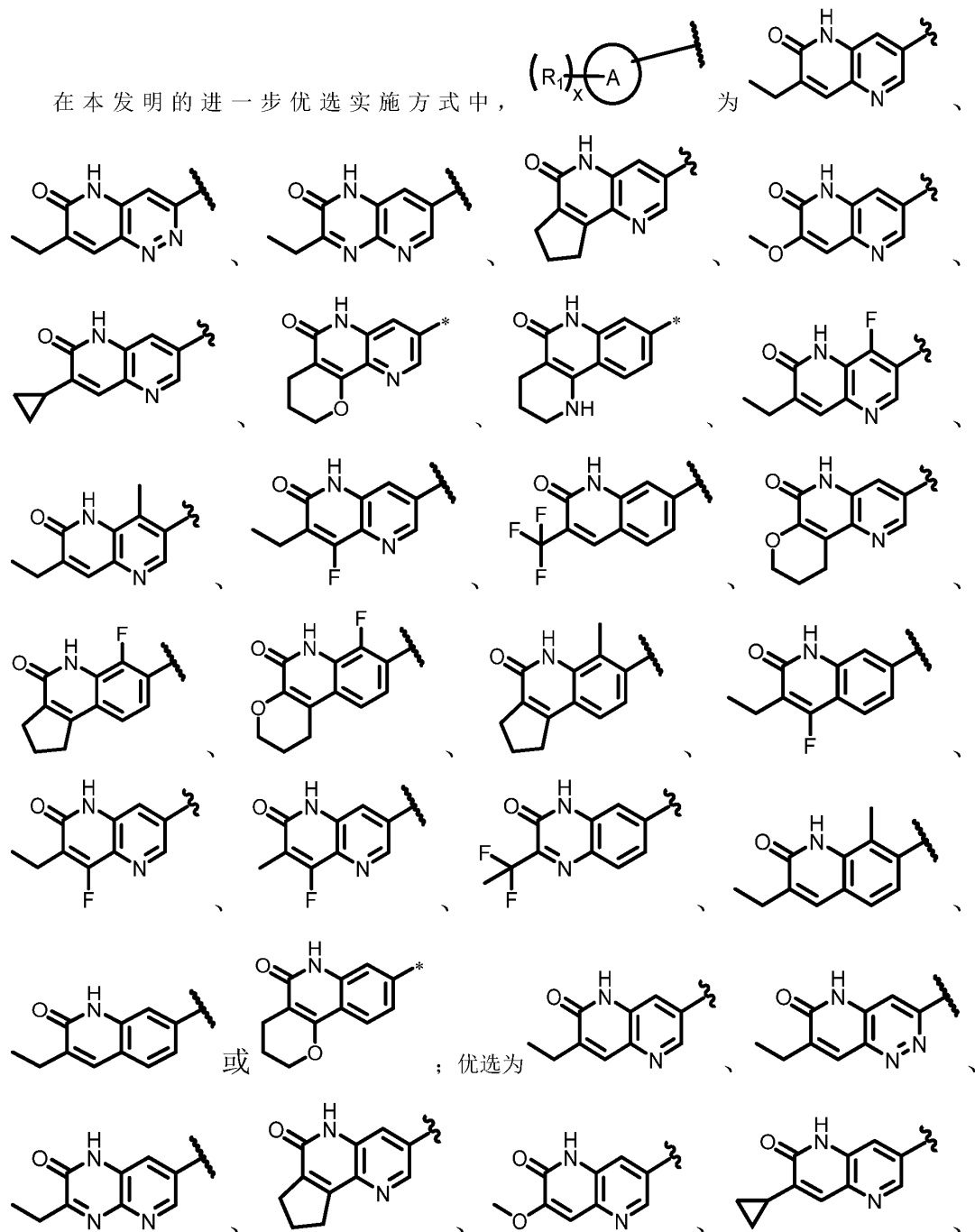


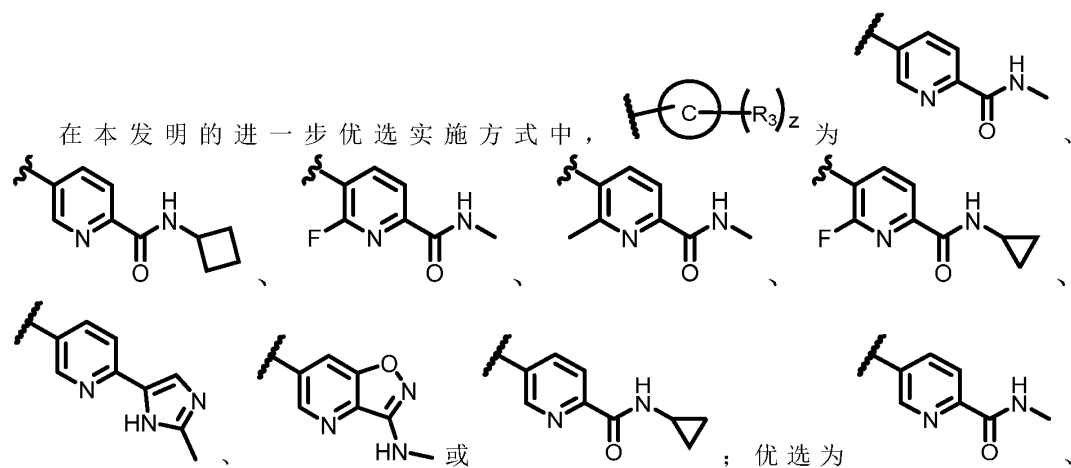
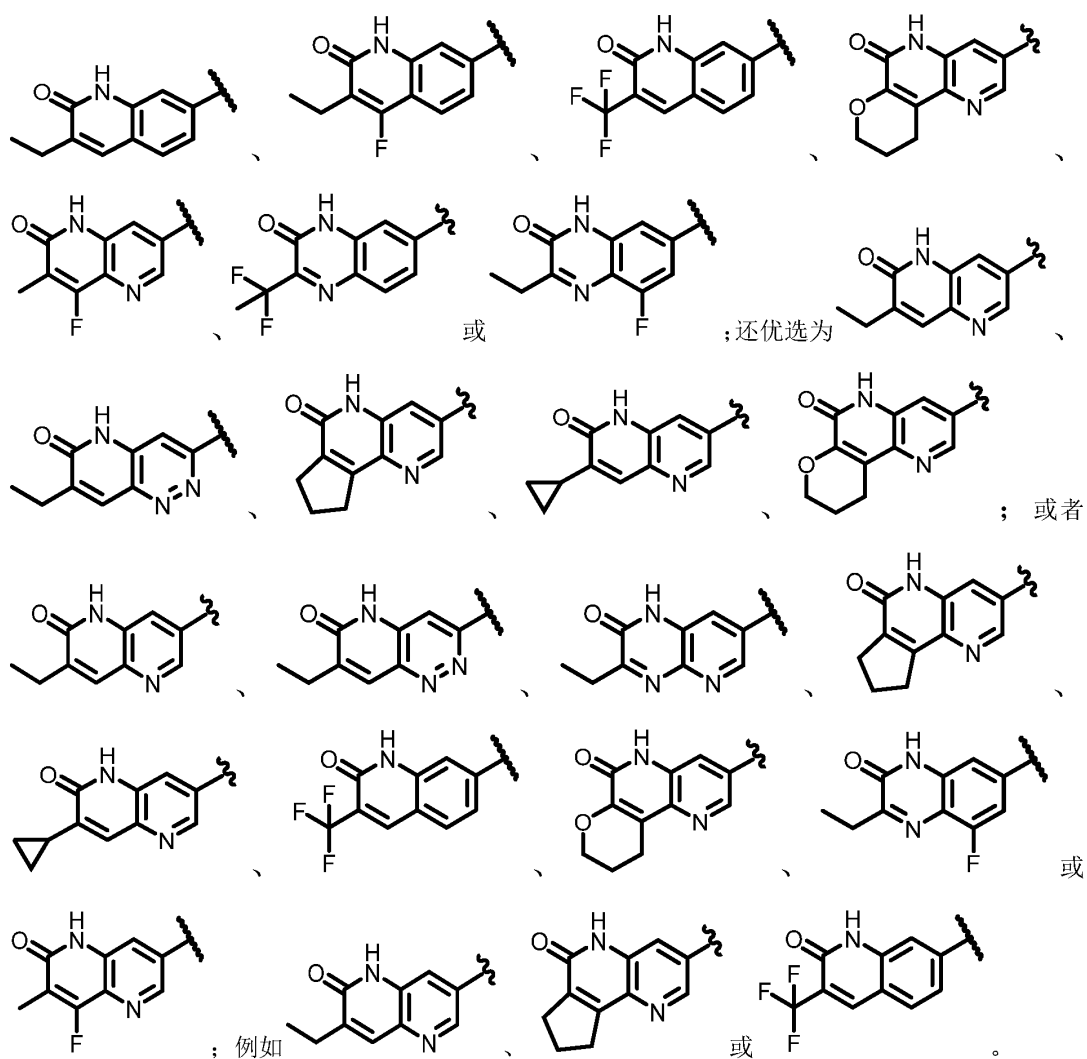
在本发明的进一步优选实施方式中, y为0。

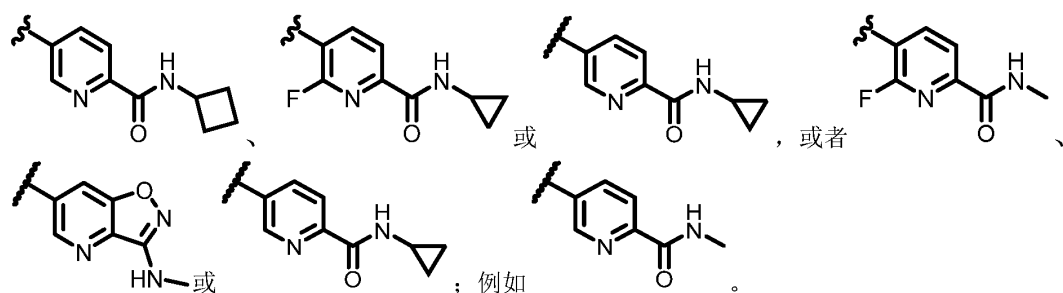


在本发明的进一步优选实施方式中，z 为 1 或 2。

在本发明的进一步优选实施方式中，n1 为 0。



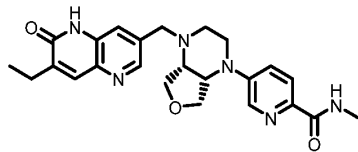
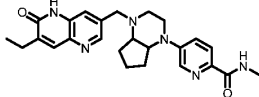
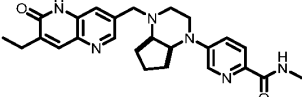
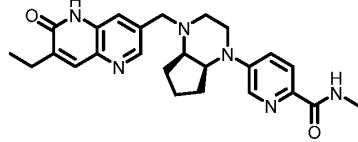
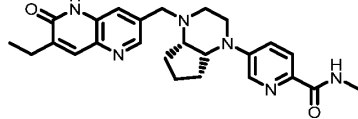
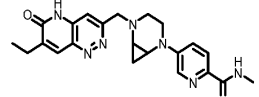
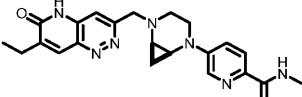
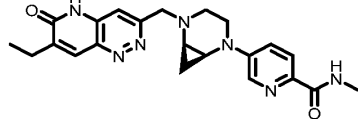
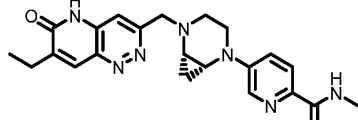
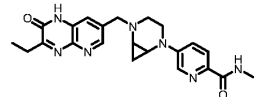
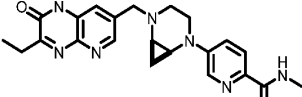
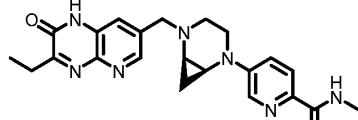
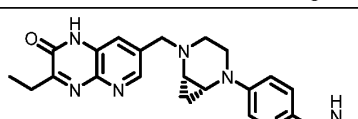
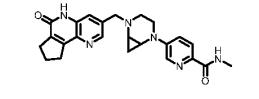
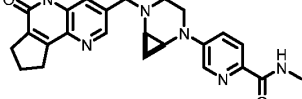
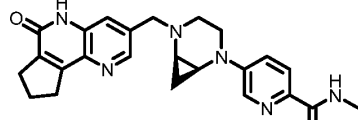
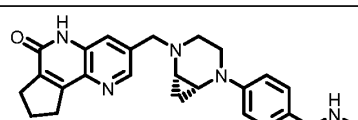


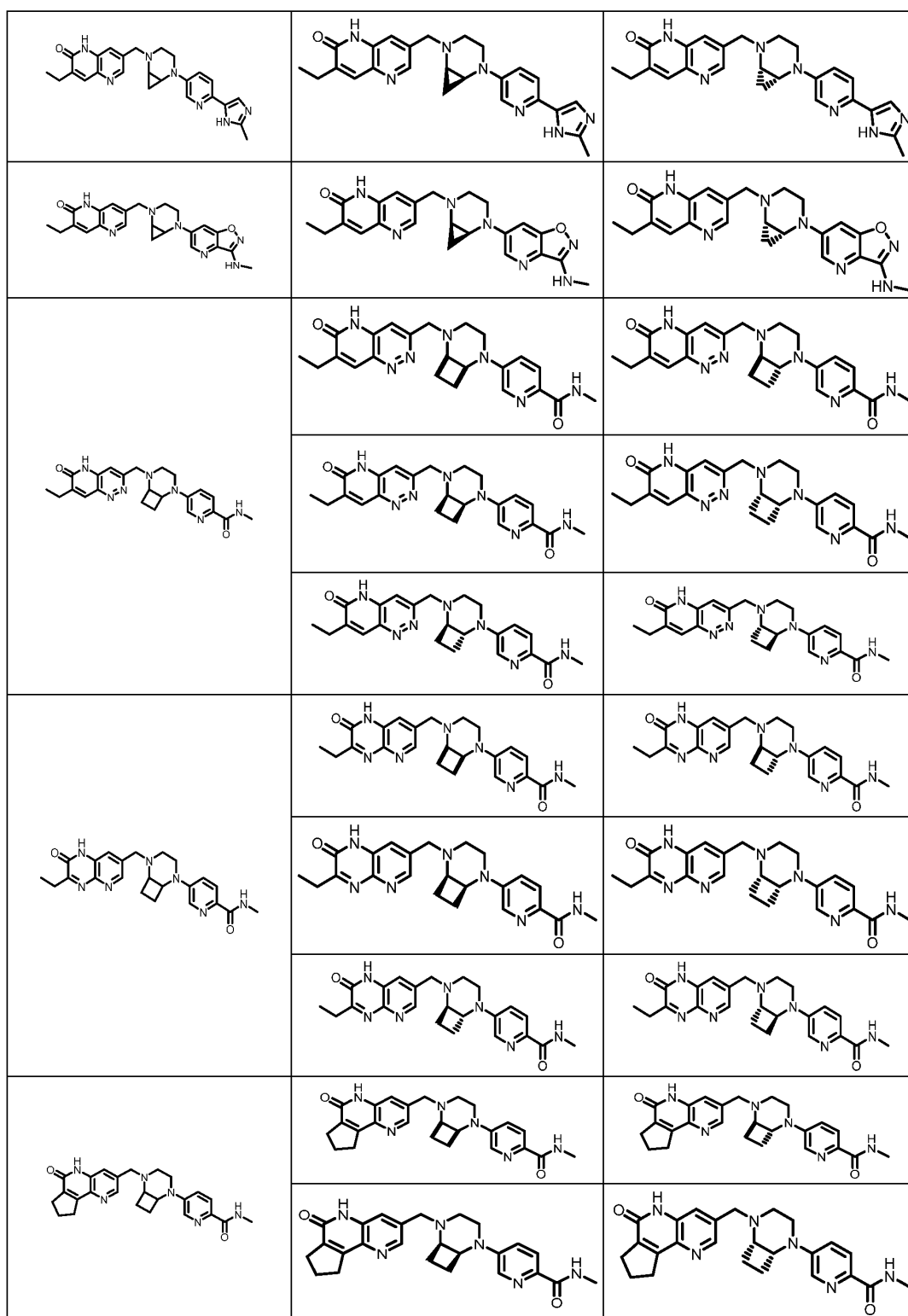


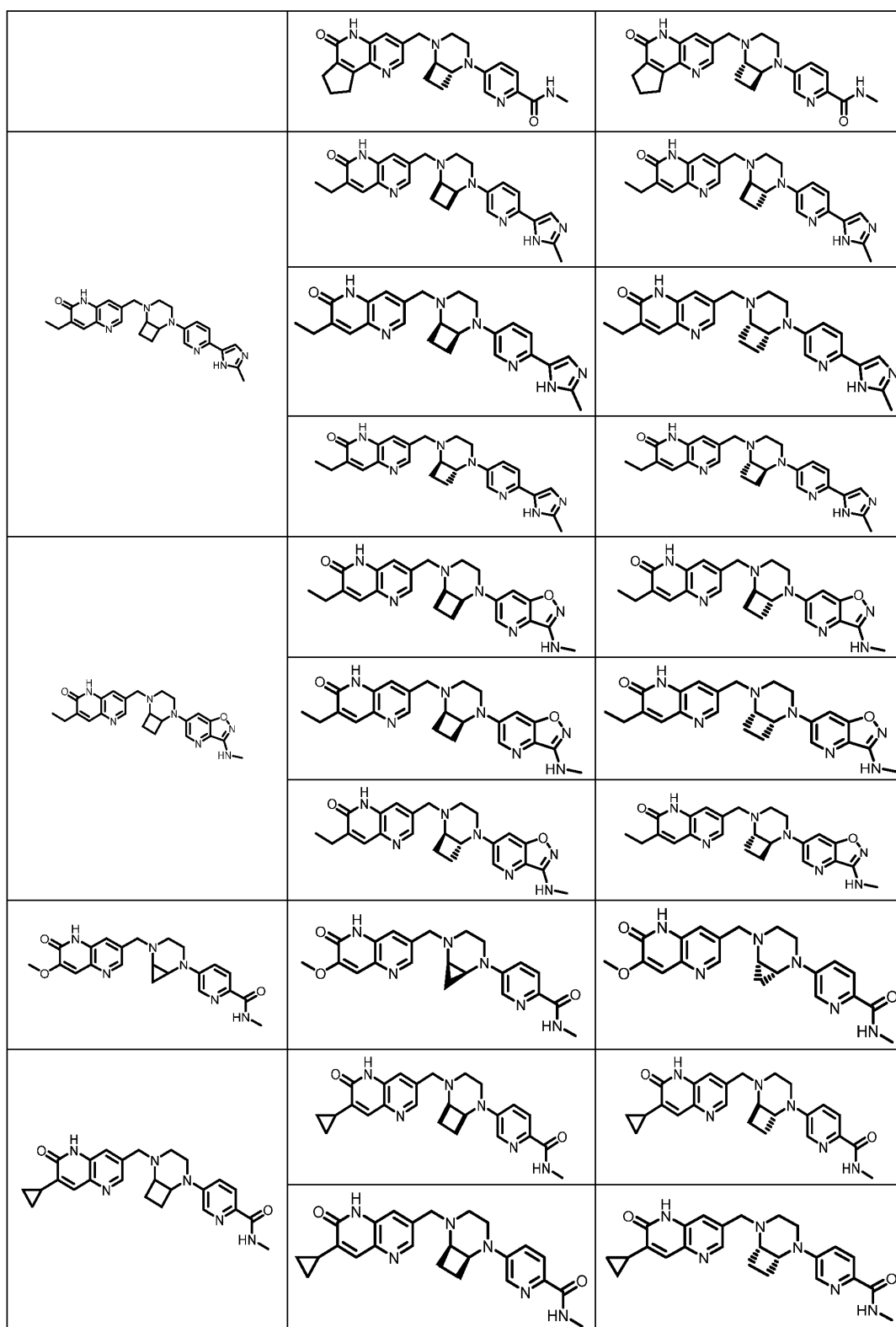
在一个优选实施方式中，本发明所述通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)、通式(V)、通式(VI)、通式(VII)、通式(VIII)或和通式(IX)为顺式构型或反式构型。

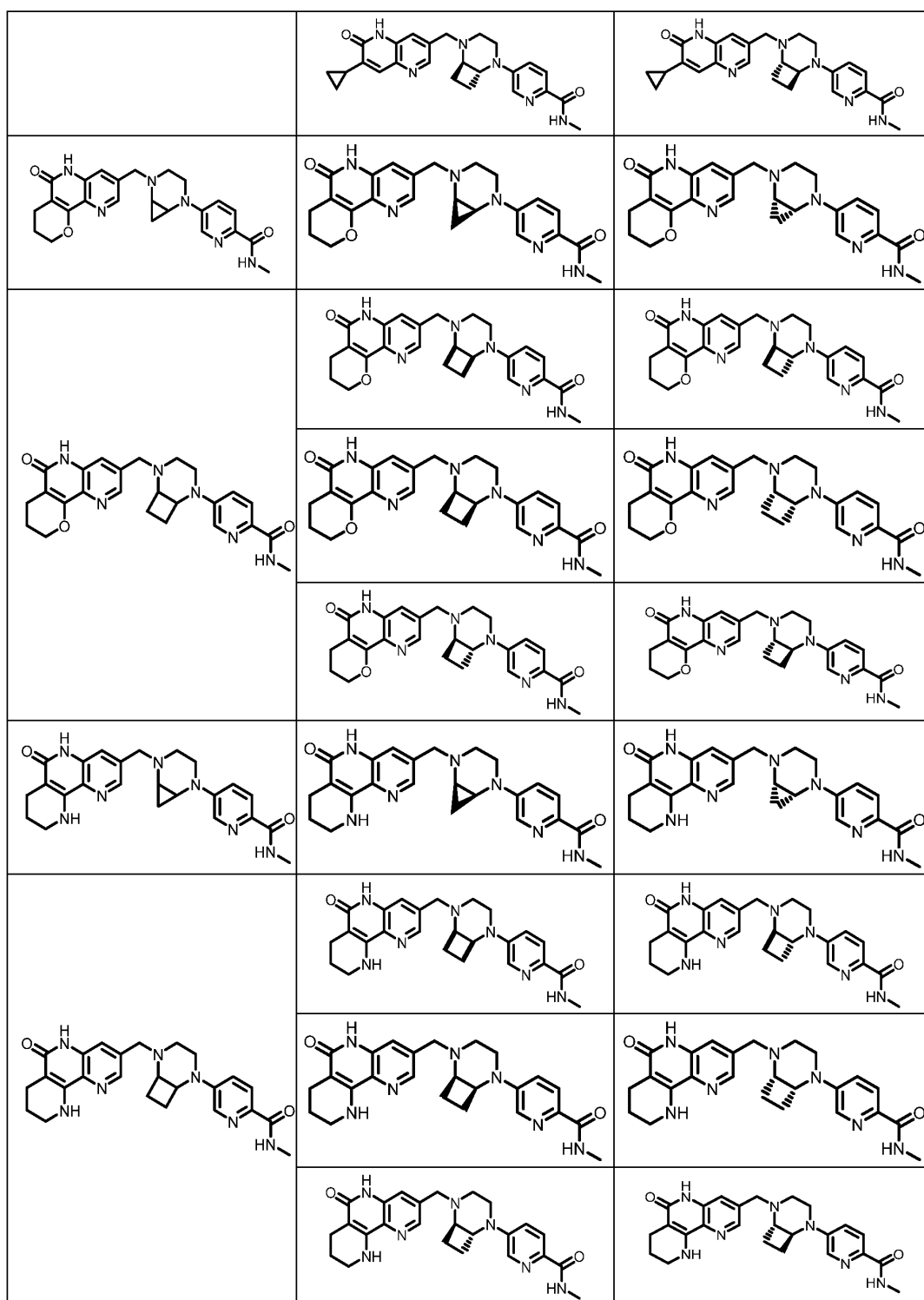
在进一步优选实施方式中，本发明所述通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)、通式(V)、通式(VI)、通式(VII)、通式(VIII)或和通式(IX)为顺式构型。

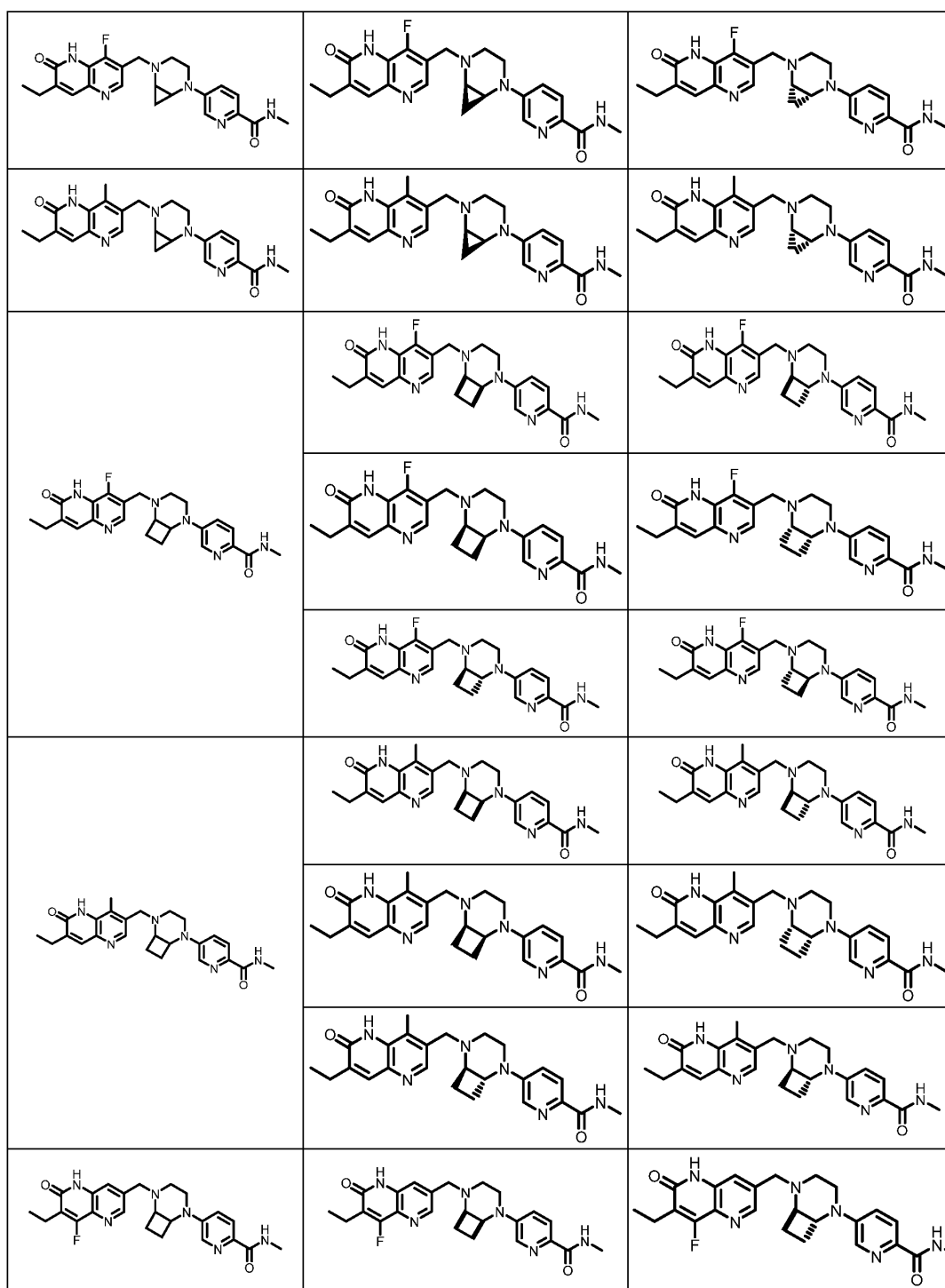
本发明还提供了一种优选方案，如上所示的各通式化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，具体选自如下化合物：

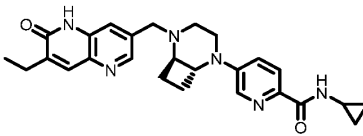
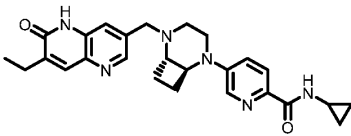
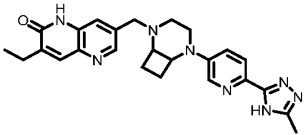
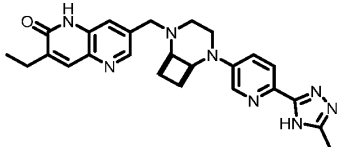
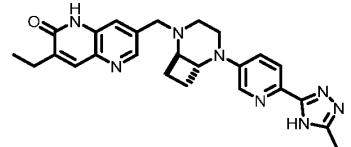
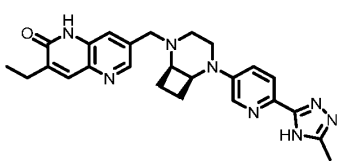
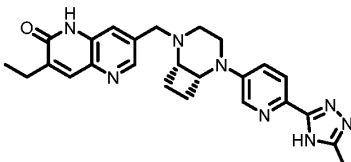
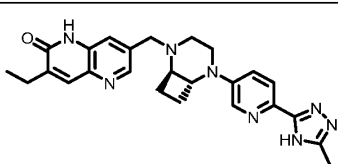
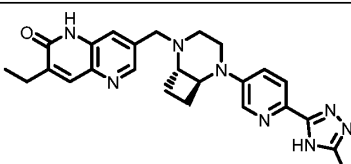
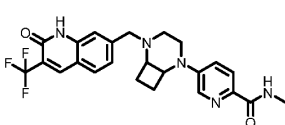
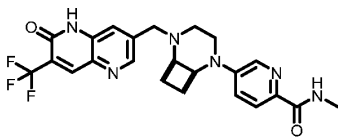
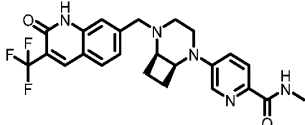
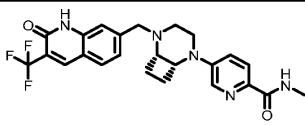
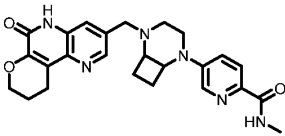
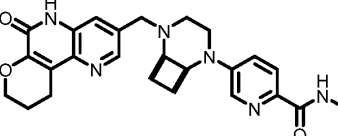
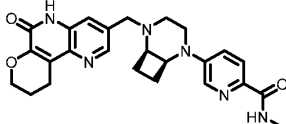
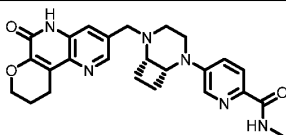
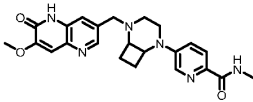
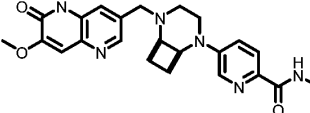
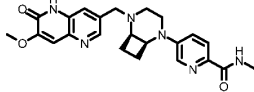
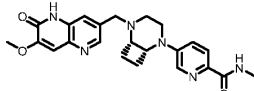
		
		
		
		
		
		
		
		
		

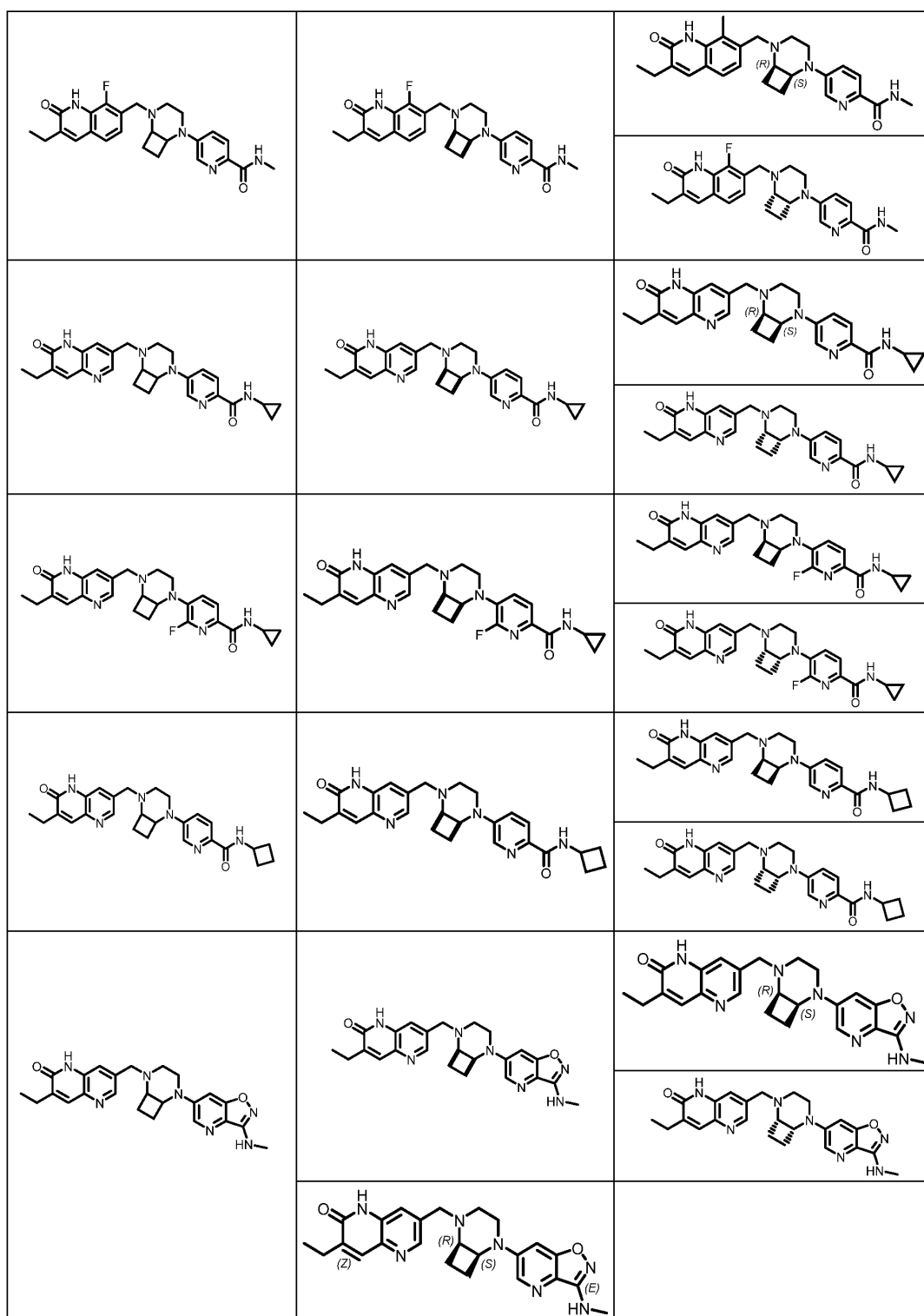




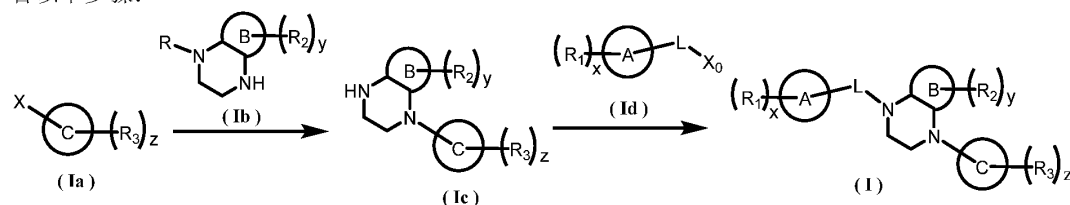






本发明还涉及一种制备通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐的方法, 包含以下步骤:



式(Ia)与式(Ib)通过一步或多步亲核取代反应、偶联反应或其他反应, 直接或者进一步经过脱保护反应得到通式(Ic)所示的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐;

式(Ic)与式(Id)通过一步或多步亲核取代反应、偶联反应或其他反应得到通式(I)所示的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐; 任选地, 通式(I)所示的化合物进一步通过手性拆分得到单一构型的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐;

其中:

X 选自卤素; 优选地, X 为氟、氯、溴或碘;

X₀ 选自卤素; 优选地, X₀ 为氟、氯、溴或碘;

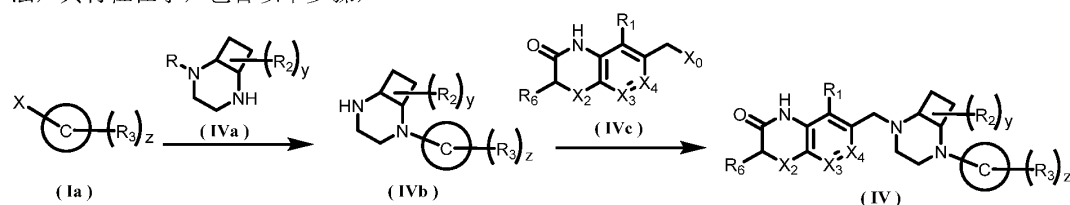
R 为氢或氨基保护基; 所述的氨基保护基包括但不限于叔丁氧羰基 (Boc), 苄氧羰基 (Cbz) 等;

当 R 为氢时, 式(Ia)与式(Ib)反应后直接得到通式(Ic)所示的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐;

当 R 为氨基保护基时, 式(Ia)与式(Ib)反应后需要进一步经过脱保护反应得到通式(Ic)所示的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐;

环 A、环 B、环 C、L、R₁、R₂、R₃、x、y 和 z 如通式(I)所述。

本发明还涉及一种制备通式(IV)所示的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐的方法, 其特征在于, 包含以下步骤,



式(Ia)与式(IVa)通过一步或多步亲核取代反应得到通式(IVb)所示的化合物、其前药、立体异构

体或其药学上可接受盐；

式(IVb)与式(IVc)通过亲核取代反应或得到通式(IV)所示的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐；任选地，通式(IV)所示的化合物进一步通过手性拆分得到单一构型的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐；

其中：

X选自卤素；优选地，X为氟、氯、溴或碘；

X₀选自卤素或羟基；优选地，X₀为氟、氯、溴或羟基；

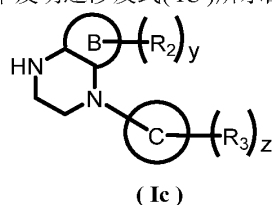
R为氢或氨基保护基；所述的氨基保护基包括但不限于叔丁氧羰基(Boc)、苄氧羰基(Cbz)等；

当R为氢时，式(Ia)与式(Ib)反应后直接得到通式(Ic)所示的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐；

当R为氨基保护基时，式(Ia)与式(Ib)反应后需要进一步经过脱保护反应得到通式(Ic)所示的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐；

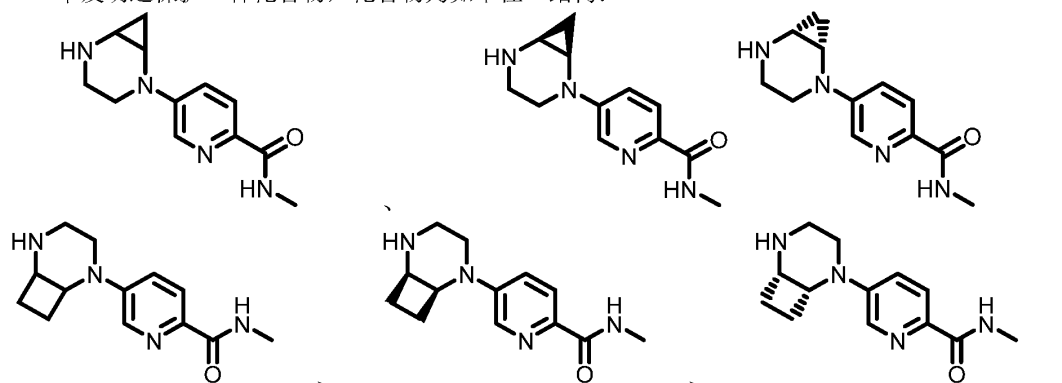
环C、X₂、X₃、X₄、R₁、R₂、R₃、R₆、y和z如通式(IV)所定义。

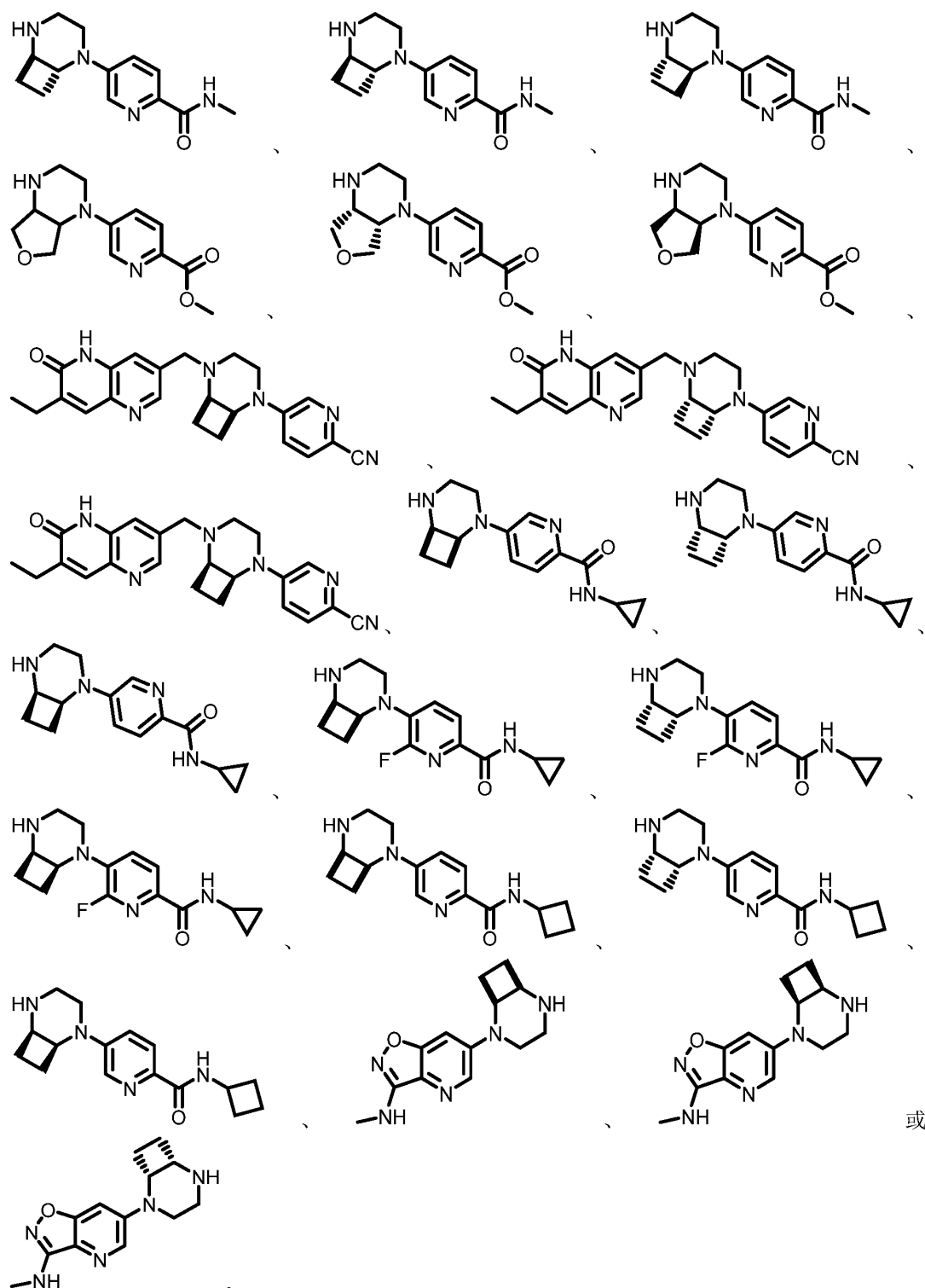
本发明还涉及式(IC)所示的化合物、其立体异构体或其盐：



环B、环C、R₂、R₃、y和z如本发明任一方案所述。

本发明还保护一种化合物，化合物为如下任一结构：





本发明还涉及一种药物组合物，其包含有治疗疾病效剂量的如上所述各通式化合物、其前药、立

体异构体或其药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，以，以及上述药物组合物在制备治疗由聚腺苷二磷酸核糖(ADP-核糖)聚合酶(PARP)介导的疾病药物中的用途。

本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，以，以及上述药物组合物在制备治疗 PARP1 抑制剂相关疾病的药物中的用途。

本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受的盐，以及上述药物组合物在制备治疗细胞异常生长的药物中的用途。

本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受的盐，以及上述药物组合物在制备治疗癌症、炎症、代谢性疾病、心血管疾病、免疫性疾病及精神类疾病等相关疾病的药物中的用途。

另一方面，本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，以及其药物组合物治疗由聚腺苷二磷酸核糖(ADP-核糖)聚合酶(PARP)介导的疾病的方法。

本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，以，以及上述药物组合物在制备治疗 PARP1 抑制剂相关疾病的药物中的用途。

另一方面，本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，以及其药物组合物治疗细胞异常生长的方法。

另一方面，本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，以及其药物组合物治疗癌症、炎症、代谢性疾病、心血管疾病、免疫性疾病及精神类疾病等相关疾病的用途。

另一方面，本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，以及其药物组合物治疗由聚腺苷二磷酸核糖(ADP-核糖)聚合酶(PARP)介导的疾病的用途。

另一方面，本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，以及其药物组合物治疗 PARP1 抑制剂相关疾病的用途。

另一方面，本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，以及其药物组合物治疗细胞异常生长的用途。

另一方面，本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，以及其药物组合物治疗癌症、炎症、代谢性疾病、心血管疾病、免疫性疾病及精神类疾病等相关疾病的用途。

发明的详细说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的技术术语有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪链烃中缺少一个氢的烃基，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选 1 至 6 个碳原子的烷基，最优选 1 至 3 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基，本发明优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基、氧代烷基、烷氧基取代的烷基和羟基取代的烷基。

术语“亚烷基”是指烷基的一个氢进一步被取代的基团，即饱和脂肪链烃中缺少两个氢的烃基，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 8 个碳原子的亚烷基，更优选 1 至 6 个碳原子的亚烷基，最优选 1 至 3 个碳原子的亚烷基。非限制性实例包括“亚甲基” $(-\text{CH}_2-)$ 、“亚乙基” $(-\text{CH}_2\text{CH}_2-)$ 、“亚正丙基” $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)$ 、“亚异丙基” $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-)$ 、“亚正丁基” $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)$ 等。

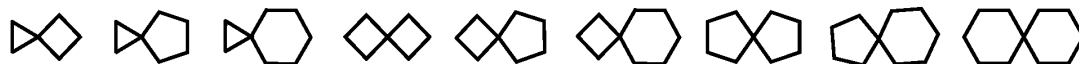
术语“烯基”指至少含有两个碳原子和至少包含一个碳-碳双键组成的不饱和脂肪族烃基团，其为包含 2 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 2 至 8 个碳原子的烯基，更优选 2 至 6 个碳原子的烯基，最优选 2 至 4 个碳原子的烯基。例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或 3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

术语“炔基”指至少含有两个碳原子和至少包含一个碳-碳三键组成的不饱和脂肪族炔基团，其为包含 2 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 2 至 8 个碳原子的炔基，更优选 2 至 6 个碳原子的炔基，最优选 2 至 4 个碳原子的炔基。例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-、2-或 3-丁炔基等。炔基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环非芳香环状烃取代基，环烷基环原子包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，更优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等，优选环丙基、环丁基、环己基、环戊基和环庚基；多环环烷基包括螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基等。

术语“螺环烷基”指含有 5 至 20 个碳原子，单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键，其整体不具有芳香性(即整体不能形成共轭的 π 电子系统)，但可以有一个环或多个环具有共轭的 π 电子系统。螺环烷基环原子优选为 6 至 14 个碳原子，更优选为 7 至 10 个碳原子。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优

选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：



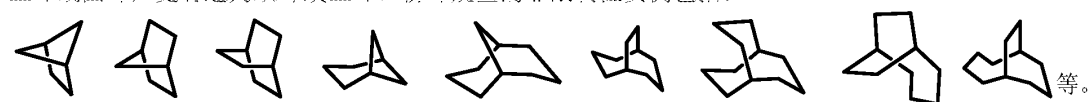
等；

术语“稠环烷基”指含有 5 至 20 个碳原子，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，其整体不具有芳香性（即整体不能形成共轭的 π 电子系统），但可以有一个环或多个环具有共轭的 π 电子系统。稠环烷基环原子优选为 6 至 14 个碳原子，更优选为 7 至 10 个碳原子。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



等。

术语“桥环烷基”指含有 5 至 20 个碳原子，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，其整体不具有芳香性（即整体不能形成共轭的 π 电子系统），但可以有一个环或多个环具有共轭的 π 电子系统。桥环烷基环原子优选为 6 至 14 个碳原子，更优选为 7 至 10 个碳原子。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：

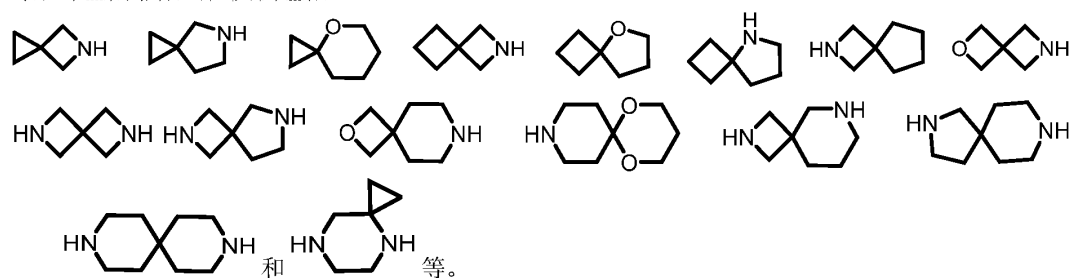


所述环烷基环可以耦合于环烷基或芳基环上，其中与母体结构连接在一起的环可以为环烷基或芳基环，非限制性实例包括卽满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环非芳香环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧、磷、硼或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 -O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分，其余环原子为碳。杂环基优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 8 个环原子；最优选包含 3 至 8 个环原子。单环杂环基的非限制性实例包括氧杂环丁烷、四氢吡喃基、氮杂环庚烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡啶基、二氢吡咯基、哌啶基、吡啶酮基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基等，优选氧杂环丁烷、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环庚烷基、哌啶基、吡啶酮基和哌嗪基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基等；其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其他基团通过单键相连接，或者通过环上的任意两个或者两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。

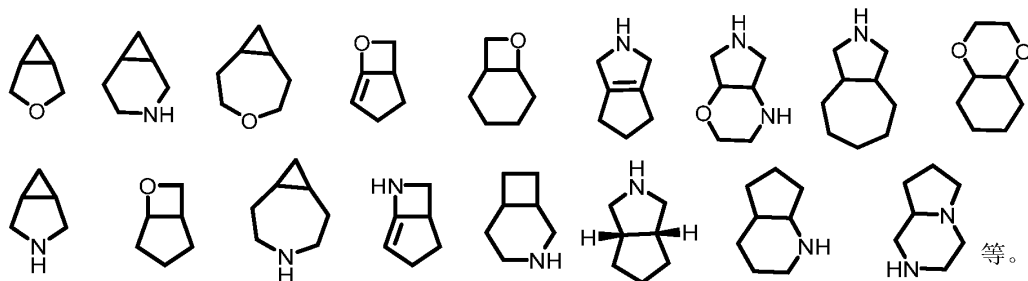
术语“螺杂环基”指含有 5 至 20 个环原子，单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子选自氮、氧、磷、硼或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键，其整体不具有芳香性(即整体不能形成共轭的 π 电子系统)，但可以有一个环或多个环具有共轭的 π 电子系统。螺杂环基环原子优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。

螺杂环基的非限制性实例包括：

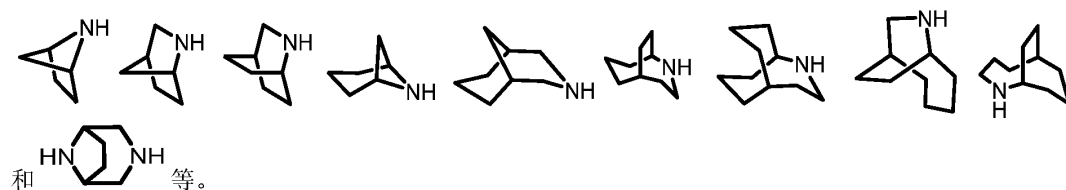


术语“稠杂环基”指含有 5 至 20 个环原子，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，其中一个或多个环原子选自氮、氧、磷、硼或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。其一个或多个环可以含有一个或多个双键，其整体不具有芳香性(即整体不能形成共轭的 π 电子系统)，但可以有一个环或多个环具有共轭的 π 电子系统。稠杂环基环原子优选

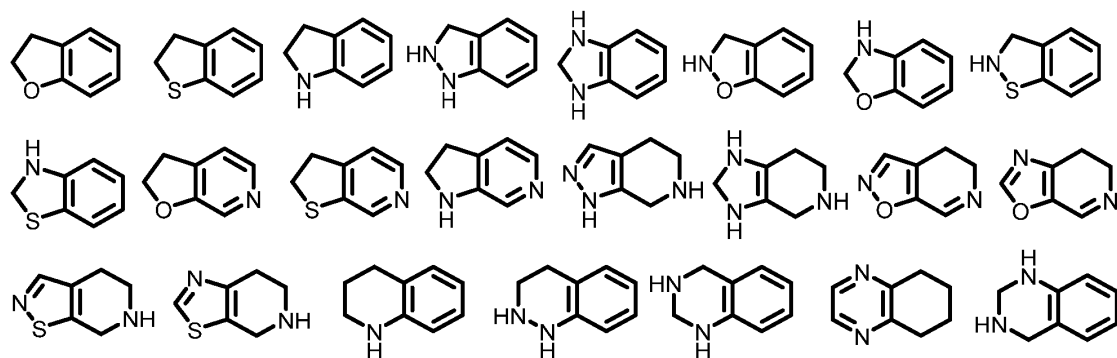
为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：

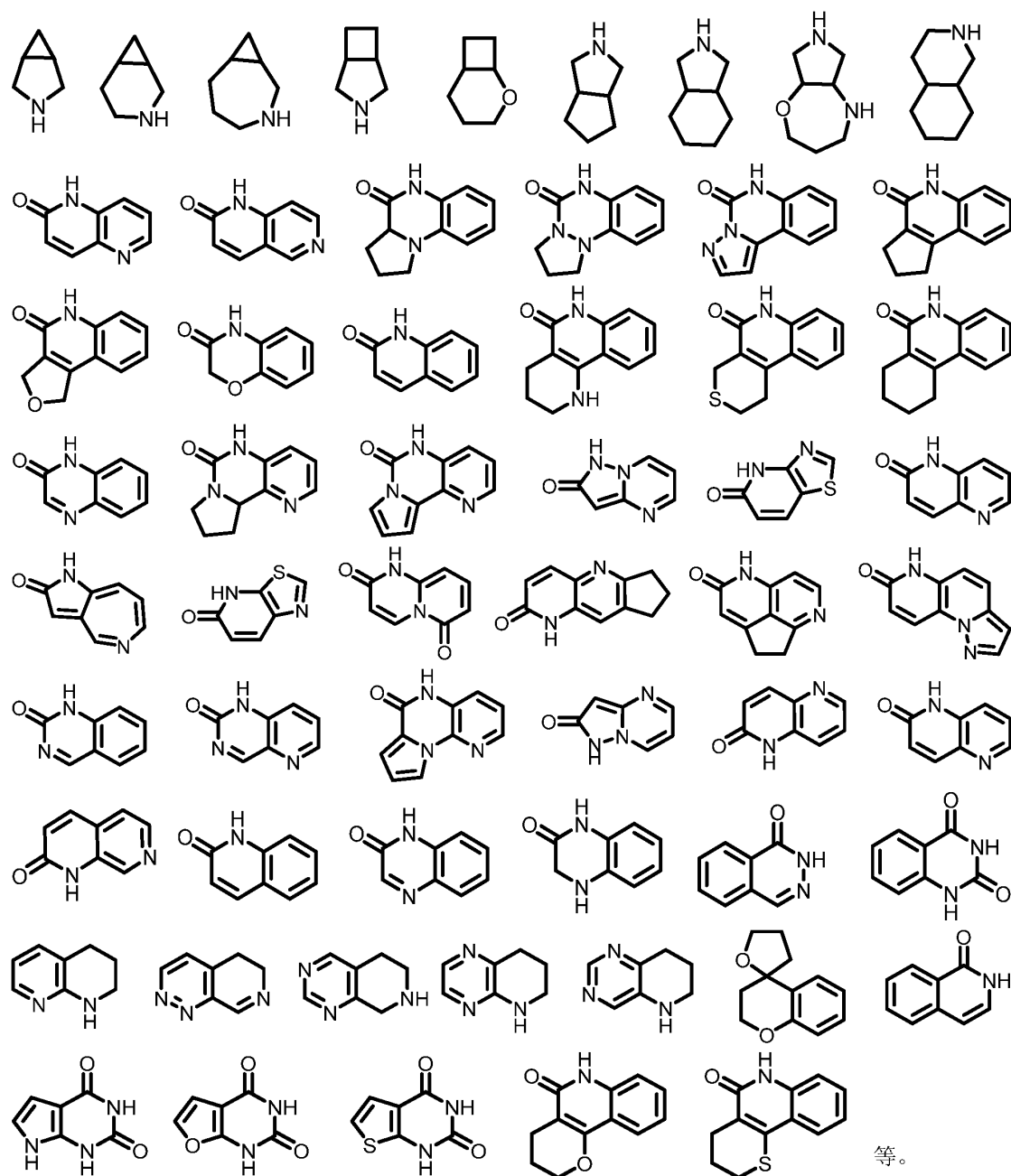


术语“桥杂环基”指含有 5 至 20 个环原子，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧、磷、硼或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键，其整体不具有芳香性 (即整体不能形成共轭的 π 电子系统)，但可以有一个环或多个环具有共轭的 π 电子系统。桥杂环基环原子优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：



所述杂环基环可以稠合于环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环上，其中与母体结构连接在一起的环可以为环烷基、杂环基、芳基环或杂芳基环，其非限制性实例包括：



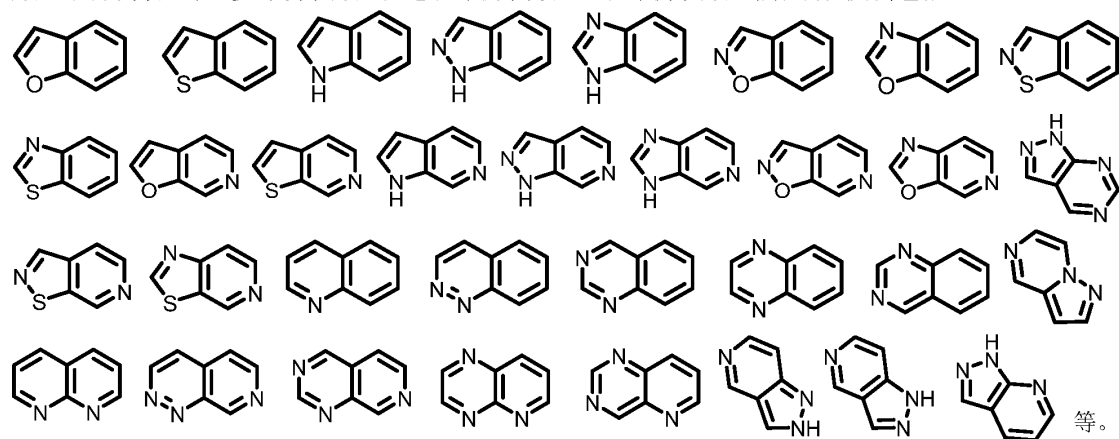


杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自氧代基(=O)、硫代基(=S)、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 20 元全碳单环或耦合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团,芳基环原子优选为 6 至 14 元,更优选为 6 至 10 元,例如苯基和萘基。更优选苯基。

芳基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 20 个环原子的杂芳族体系,其中杂原子选自氧、硫或氮等。杂芳基分为单环杂芳基和多环杂芳基;杂芳基环原子优选为 5 至 14 元,更优选为 5 至 10 元;单环杂芳基环原子优选为 5 元或 6 元,例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基、哒嗪基、噻二唑基等,优选吡啶基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基、噻二唑基和噻二唑基。多环杂芳基一般指所述杂芳基环耦合于芳基或杂芳基形成多环稠杂芳基,其中与母体结构连接在一起的环可以为芳基环或杂芳基环,多环稠杂芳基优选双环稠杂芳基,双环稠杂芳基非限制性实例包括:



杂芳基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“卤代烷基”指烷基中的氢被一个或多个卤素取代的基团,其中烷基的定义如上所述。卤代烷基的非限制性实例包括:一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、1,1-二氟乙基、1,2-二氟乙基等,卤代烷基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,

取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“羟烷基”指烷基中的氢被一个或多个羟基取代的基团，其中烷基如上所定义。羟烷基的非限制性实例包括：羟甲基、1-羟基乙基、2-羟基乙基、1,2-二羟基乙基、1-羟基丙基、1-羟基丁基等，羟烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基，烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“烷硫基”指-S-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷硫基的非限制性实例包括：甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基，烷硫基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“羟基”指-OH。

“卤素”指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

“氨基”指-NH₂。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO₂。

“羧基”指-C(O)OH。

“THF”指四氢呋喃。

“PE”指石油醚。

“EA”指乙酸乙酯。

“IPA”指异丙醇。

“MeOH”指甲醇。

“DMF”指 N,N-二甲基甲酰胺。

“TFA”指三氟乙酸。

“ACN”指乙腈。

“DMA”指 N,N-二甲基乙酰胺。

“Et₂O”指乙醚。

“DCM”指二氯甲烷。

“DCE”指 1,2 二氯乙烷。

“DIPEA”指 N,N-二异丙基乙胺。

“NBS”指 N-溴代丁二酰亚胺。

“NIS”指 N-碘代丁二酰亚胺。

“Cbz-Cl”指氯甲酸苄酯。

“Pd₂(dba)₃”指三(二亚苄基丙酮)二钯。

“Dppf”指 1,1'-双二苯基膦二茂铁。

“HATU”指 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯。

“KHMDS”指双三甲基二硅基胺基钾。

“LiHMDS”指双三甲基二硅基胺基锂。

“MeLi”指甲基锂。

“*n*-BuLi”指正丁基锂。

“NaBH(OAc)₃”指三乙酰氧基硼氢化钠。

“X 选自 A、B、或 C”、“X 选自 A、B 和 C”、“X 为 A、B 或 C”、“X 为 A、B 和 C”等不同用语均表达了相同的意义，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一种或几种。

本发明所述的氢均可被其同位素氘所取代,本发明涉及的实施例化合物中的任一氢也均可被氘取代。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如,“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不是必须存在,该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢,优选为 5 个,更优选为 1~3 个氢彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻,取代基仅处在它们的可能的化学位置,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

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

“可药用盐”是指本发明化合物的盐,这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性,且具有应有的生物活性。

具体实施方式

化学合成方法:

在此描述的化合物可以利用商业化可获得的或者由已知实验方法可制备的起始原料,通过有机合成领域技术人员掌握的多种方法进行合成。本发明的化合物可以采用下述方法,或合成有机化学领域中已知的合成方法,结合本领域技术人员所掌握的方法变化来合成。优选的合成方法包括但不限于以下描述。有关各个反应步骤的更详细说明,请参阅下面的“实施例”部分。

如无特殊说明,合成步骤中的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成,或可购买自西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich Co. Ltd)、毕得医药(Bide Pharmatech Ltd.)、韶远化学(Accela ChemBio Co. Ltd)等公司。

在无特殊说明的情况下,本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下,在干燥氮气或氩气氛下进行,

溶剂为干燥溶剂，反应温度单位为摄氏度。

分析方法和仪器设备：

用于实施例表征的 LCMS 数据是通过带有 DAD 检测器的 Agilent 1260-6120/6125 MSD 系统获得的。测试方法包括：

LCMS 方法 A：

柱子：HALO C18 4.6 × 30 mm, 2.7 μm

柱温：45°C

流动相：溶剂 A 为 0.025%三氟乙酸+99.975%水；溶剂 B 为 0.025%三氟乙酸+99.975%乙腈

流速：1.8 mL/min

梯度：在 0.8 分钟内，溶剂 B 由 5%至 95%线性递增，然后在 95%下保持 0.8 分钟，最后溶剂 B 在 5%下保持到 2.0 分钟

LCMS 方法 B：

柱子：HALO C18 4.6 × 30 mm, 2.7 μm

柱温：45°C

流动相：溶剂 A 为 0.1%甲酸+99.9%水；溶剂 B 为 0.1%甲酸+99.9%乙腈

流速：1.8 mL/min

梯度：在 0.8 分钟内，溶剂 B 由 5%至 95%线性递增，然后在 95%下保持 0.8 分钟，最后溶剂 B 在 5%下保持到 2.0 分钟

LCMS 方法 C：

柱子：Xbridge® C18 4.6 × 50 mm, 2.5 μm

柱温：40°C

流动相：溶剂 A 为 0.05%氨水+99.5%水；溶剂 B 为 100%乙腈

流速：1.8 mL/min

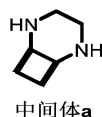
梯度：在 2.5 分钟内，溶剂 B 由 5%至 95%线性递增到 1 分钟，然后在 95%下保持到 2 分钟，最后溶剂 B 从 2.05 分钟开始保持 5%到 2.5 分钟

用于实施例表征的 NMR 数据是通过 Bruker 傅立叶变换光谱仪(^1H NMR: 400 MHz)获得的。数据以化学位移(多重性、氢原子数目)的形式给出。化学位移以内标四甲基硅烷($\delta_{\text{四甲基硅烷}}=0$ ppm)和/或参考溶剂峰来进行指定,所述参考溶剂峰在 ^1H NMR 光谱中对于氘代二甲基亚砜($\text{DMSO}-d_6$)为 2.49 ppm, 对于氘代甲醇(CD_3OD)为 3.30 ppm, 对于氘代乙腈(CD_3CN)为 1.94 ppm, 对于氘代氯仿(CDCl_3)为 7.24 ppm。

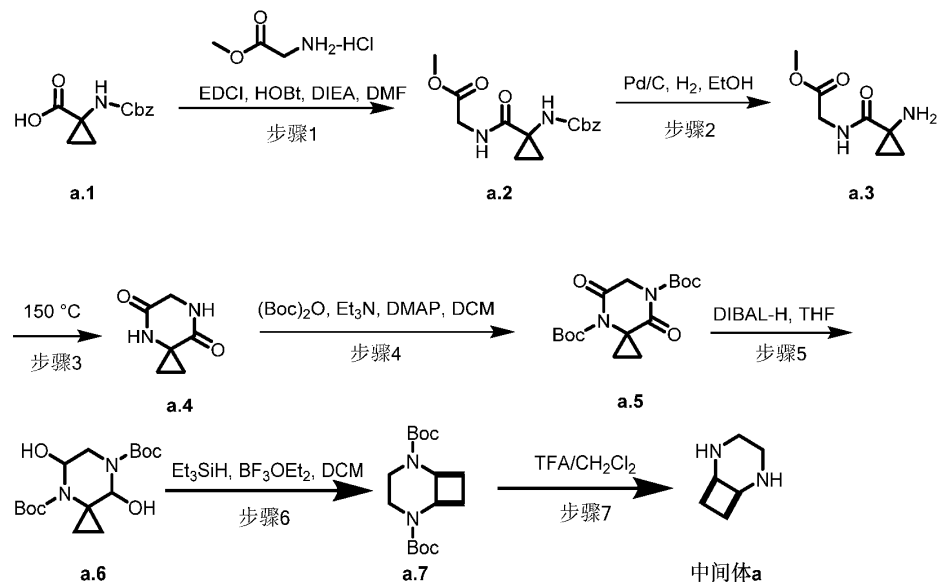
纯化方法:

实施例和中间体的纯化通过硅胶色谱法、反相硅胶色谱法和/或超临界流体色谱法(SFC)进行。硅胶色谱法一般是以硅胶或预装硅胶柱为载体、石油醚/乙酸乙酯或二氯甲烷/甲醇等体系为洗脱剂;反相硅胶色谱法一般是以 C18 硅胶柱为载体,使用 UV 检测器(214 nm 和 254 nm)和制备型 LCMS 进行检测,流动相包括乙腈/水(0.1%甲酸)、乙腈/水(0.1%三氟乙酸)和乙腈/水(0.1%氨水)等体系。超临界流体色谱法(SFC)一般是采用不同类型的柱子作为载体,以 CO_2 /含 0.2% NH_3 的甲醇(7M 氨甲醇溶液)等体系为流动相。

中间体 a: 顺-二氮杂双环[4.2.0]辛烷



合成步骤:



步骤 1: 2-((1-((3-((甲氧基(甲酰氧基))甲基)苯基)氨基)环丙基)甲酰氨基)乙酸甲酯(**a.2**)的合成

在氮气氛围下, 向甲基 1-(苄氧羰基)环丙烷羧酸(100 g, 0.425 mol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(500 mL)溶液中, 依次加入 *N*-(3-二甲氨基丙基)-*N*-乙基甲二酰亚胺盐酸(99 g, 0.64 mol)、1-羟基苯并三唑(86 g, 0.64 mol)和 *N,N*-二异丙基乙基胺(165 g, 1.28 mol)。然后将甘氨酸甲酯盐酸盐(80 g, 0.64 mol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(80 mL)溶液滴加入上述混合物中。滴加完毕后, 将混合物于室温下搅拌 24 小时。待反应完全后, 减压浓缩除去溶剂, 所得残留物用水 (2 L)稀释并用乙酸乙酯(1 L × 3) 萃取。将合并后的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体。将滤液减压浓缩, 得到标题化合物 **a.2** (120 g)的粗品, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 307.0$

步骤 2: 2-((1-氨基环丙基)甲酰氨基)乙酸甲酯(**a.3**)的合成

向化合物 **a.2** (120 g, 0.392 mol)的乙醇(1200 mL)溶液中加入 Pd/C (12 g)。将反应体系置换氢气三次后, 在氢气氛围下, 将反应混合物室温搅拌 5 小时。待反应完成后, 用硅藻土过滤反应混合物, 真空浓缩滤液得到标题化合物 **a.3** (65 g)的粗品, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI), m/z $[M+H]^+ = 173.1$

步骤 3: 4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-5,8-二酮(**a.4**)的合成

将化合物 **a.3** (65 g, 0.38 mol)在 150 °C 搅拌 30 分钟, 所得反应混合物用乙酸乙酯打浆得到标题化合物 **a.4** (28 g, 产率: 67%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 3.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 1.14 (q, $J = 4.3$ Hz, 2H), 0.91 (q, $J = 4.4$ Hz, 2H).

步骤 4: (7-(叔丁基-3-氧代)-5,8-二羰基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)甲酸叔丁酯(**a.5**)的合成

向化合物 **a.4** (30 g, 0.21 mol)的二氯甲烷(500 mL)溶液中, 依次加入二碳酸二叔丁酯(141 g, 0.647 mol), 三乙胺(65 g, 0.64 mol)和 4-二甲氨基吡啶(7.84 g, 0.0643 mol)。将反应混合物室温搅拌 12 小时。待反应完成后, 向反应混合物中加入水(300 mL)稀释, 并将所得混合物用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。合并后的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体, 并减压浓缩。所得残余物通过打浆纯化(EA/PE = 10/1, 200 mL)纯化, 得到标题化合物 **a.5** (52 g, 产率: 73%)。LC-MS (ESI), m/z $[2M + Na]^+ = 702.8$

步骤 5: (7-(叔丁基-3-氧代)-5,8-二羟基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)甲酸叔丁酯(**a.6**)的合成

氮气氛围下, 将化合物 **a.5** (44 g, 0.13 mol)的四氢呋喃(1000 mL)溶液冷却至 -78 °C, 并向反应体系

中缓慢滴加二异丁基氢化铝的四氢呋喃溶液(1.0 mol/L, 643 mL, 0.64 mol)。加入完成后, 将反应混合物在-78 °C继续搅拌 2 小时。待反应结束后, 向反应混合物中加入乙酸乙酯(2 L)并室温搅拌 1 小时。向反应体系中加入酒石酸钾钠溶液(2 L)进行淬灭, 并将淬灭后的混合物过滤, 滤液使用乙酸乙酯(500 mL × 3)萃取。将合并后的有机相用饱和盐水(500 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤除去固体并减压浓缩。所得残余物经过打浆纯化(乙酸乙酯, 100 mL), 得到标题化合物 **a.6** (20 g, 产率: 42%)。

LC-MS (ESI), m/z $[2M + Na]^+ = 711.2$

步骤 6: 顺-(5-(叔丁基-3-氧代)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)甲酸叔丁酯(**a.7**)的合成

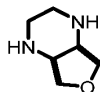
氮气氛围下, 将化合物 **a.6** (25 g, 0.073 mol)的二氯甲烷溶液(250 mL)冷却至-78 °C, 并向反应体系中缓慢加入三乙基硅烷(21 g, 0.18 mol)和三氟化硼乙醚溶液(217 mL, 0.217 mol)。将反应混合物在-78 °C继续搅拌 2 小时。待反应完成后, 向反应体系中加入水(200 mL), 并将所得混合物用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。将合并后有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体后减压浓缩。所得残留物经快速硅胶柱色谱(PE/EA = 100/1 - 5/1)纯化, 得到标题化合物 **a.7** (12 g, 产率: 55%)。LC-MS (ESI), m/z $[M-Boc]^+ = 213.0$

步骤 7: 顺-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷(中间体 **a**)

向化合物 **a.7** (24 g, 0.077 mol)二氯甲烷溶液(250 mL)中加入三氟乙酸(60 mL), 并将反应混合物在室温搅拌 3 小时。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩。所得残留物用二氯甲烷(400 mL)溶解, 并在搅拌状态下向该混合物中加入甲醇(80 mL)。过滤收集固体析出物, 将所得固体减压除去溶剂后得到中间体 **a** (20 g)的粗品。LC-MS (ESI), m/z $[M + 1]^+ = 113.2$

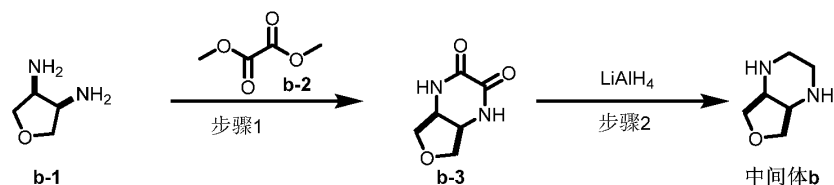
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (s, 4H), 4.01 - 3.96 (m, 2H), 3.41 - 3.31 (m, 2H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 2.33 - 2.22 (m, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 2H).

中间体 **b**: 顺-八氢呋喃并[3,4-b]吡嗪



中间体**b**

合成路线:



步骤 1: 顺-四氢呋喃并[3,4-b]吡嗪-2,3(1H,4H)-二酮 (b-3)

于室温, 将顺-四氢呋喃-3,4-二胺(1.0 g, 9.8 mmol)和草酸二甲酯(1.2 g, 9.8 mmol)溶于甲醇(100 mL)中, 将反应体系升温至 60 °C 搅拌 16 小时。反应完成后, 将反应液减压浓缩得到 1.6 g 浅粉色固体。粗品直接用于下一步。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 157.1$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 2H), 4.13 – 4.06 (m, 2H), 3.88 – 3.82 (m, 2H), 3.66 (dd, $J = 8.9, 4.2$, 2H)。

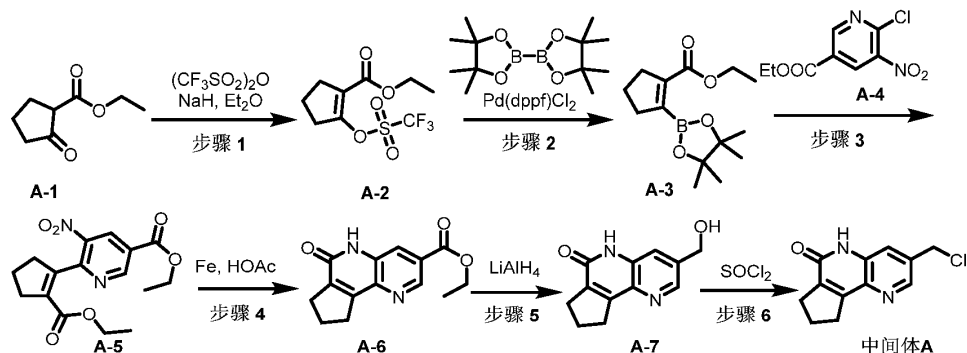
步骤 2: 顺-八氢呋喃并[3,4-b]吡嗪 (中间体 b)

于室温, 将化合物 b-3 (1.6 g, 10.3 mmol) 溶于无水四氢呋喃(100 mL)中, 零度氮气保护下分批加入氢化铝锂 (2.1 g, 51.5 mmol)。完毕后, 反应体系于 65 °C 氮气保护下搅拌 10 小时。降至室温, 加入无水硫酸钠(10 g)和乙酸乙酯(50 mL), 零度下滴入水(1 mL), 室温搅拌半小时后, 过滤旋干得中间体 b (1.5 g) 的粗品, 直接用于下一步。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 129.2$ 。

中间体 A: 3-(羟甲基)-5,7,8,9-四氢-6H-环戊二烯并[c][1,5]二氮杂萘-6-酮



合成路线:



步骤 1: 2-(((三氟甲基)磺酰)氧代)环戊-1-烯-1-羧酸乙酯(A-2)

于 0 °C 和氮气保护下, 向 2-羰基环戊烷-1-羧酸乙酯(20.0 g, 0.13 mol)的乙醚(200 mL)溶液中分批加入氢化钠(6.40 g, 0.16 mol, 60%)。加完后在 0 °C 下搅拌 0.5 小时, 然后 0 °C 下缓慢加入三氟甲磺酸酐(47.0 g, 0.17 mol), 加完后升温至 25 °C 搅拌 3 小时。将反应体系降温至 0 °C, 加入冰水(700 mL)淬灭, 并将混合物用 EA 萃取(300 mL × 3), 合并的有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(PE: EA = 9:1)分离纯化得到标题化合物 **A-2**(16.3 g, 产率: 44%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 288.9$ 。

步骤 2: 2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)环戊-1-烯-1-羧酸乙酯(**A-3**)

于室温, 将化合物 **A-2** (16.3 g, 0.056 mol)溶于 1,4-二氧六环(163 mL)中。氮气保护下加入 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二噁硼戊环)(17.1 g, 0.067 mol)、二(三苯基膦)氯化钯(1.97 g, 2.8 mmol)和碳酸钾(15.5 g, 0.11 mol)。反应混合物于 80 °C 氮气保护下搅拌 16 小时。降至室温, 过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法 (PE: EA=5:1)分离纯化得到标题化合物 **A-3** (15.4 g)的粗品。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 267.0$ 。

步骤 3: 6-(2-(乙酯基(乙氧羰基))环戊-1-烯-1-基)-5-硝基尼古丁酸乙酯(**A-5**)

于室温, 向化合物 **A-3** (8.90 g, 9.40 mmol)和化合物 **A-4** (2.16 g, 9.40 mmol)的 1,4-二氧六环(25 mL)溶液中, 加入[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(0.34 g, 0.47 mmol)和碳酸铯(6.13 g, 18.8 mmol)。反应混合物于 100 °C 氮气保护下搅拌 16 小时。降至室温, 过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(PE: EA=4:1)分离纯化得到标题化合物 **A-5**(1.90 g)的粗品。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 335.1$ 。

步骤 4: 6-羰基-6,6a,7,8,9,9a-六氢-5H-环戊二烯并[c][1,5]二氮杂萘-3-羧酸乙酯(**A-6**)

于室温, 将化合物 **A-5** (1.90 g, 5.69 mmol)溶于冰醋酸(19 mL)液中, 加入铁粉(2.55 g, 45.5 mmol), 将反应于 30 °C 下搅拌 16 小时。反应结束后过滤并浓缩, 浓缩物用二氯甲烷和甲醇的混合溶剂打浆, 过滤得到标题化合物 **A-6**(0.90 g)的粗品。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 259.0$ 。

步骤 5: 3-(羟甲基)-5,7,8,9-四氢-6H-环戊二烯并[c][1,5]二氮杂萘-6-酮(**A-7**)

于 0 °C 和氮气保护下, 向化合物 **A-6** (0.90 g, 3.49 mmol)的四氢呋喃溶液(22.5 mL) 中分批加入四氢铝锂(0.27 g, 6.98 mmol), 加完后在 0 °C 下搅拌 2 小时, 然后 0 °C 下缓慢滴加水(0.27 mL), 搅拌 10

分钟；再滴加 15% 的氢氧化钠溶液(0.27 mL)，搅拌 10 分钟；最后滴加水(0.80 mL)，搅拌 10 分钟后加入少量无水硫酸镁粉末，过滤浓缩，所得标题化合物 **A-7**(0.70 g)的粗品，直接用于下一步反应。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 217.2$.

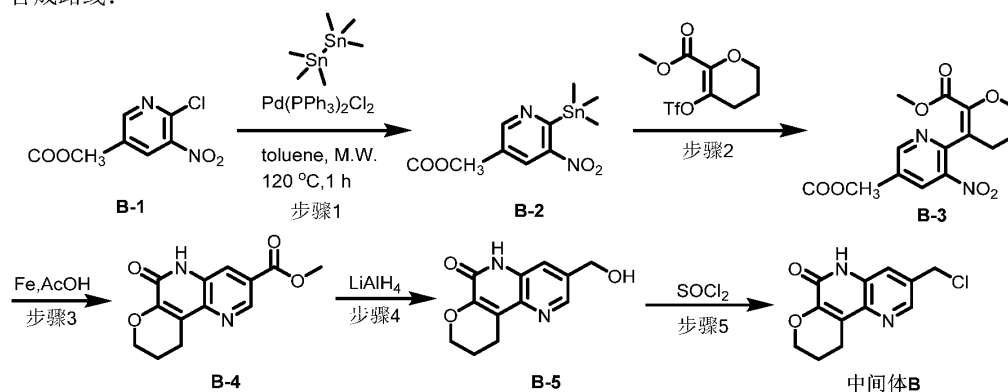
步骤 6: 3-(氯甲基)-5,7,8,9-四氢-6H-环戊二烯并[c][1,5]二氮杂萘-6-酮(中间体 **A**)

于室温，将化合物 **A-7** (0.70 g, 3.24 mmol)悬浮于二氯甲烷(20 mL)，加入二氯亚砷(7.71 g, 64.8 mmol)，室温下反应 5 小时。反应结束后减压浓缩，所得残余物加入二氯甲烷与石油醚的混合溶剂(35 mL)中，固体析出，过滤得到标题化合物中间体 **A**(0.40 g)的粗品。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 235.0$ 。

中间体 **B**: 3-(羟甲基)-9,10-二氢-5H-吡喃[2,3-c][1,5]萘啶-6(8H)-酮 3-(氯甲基)-9,10-二氢-6H-吡喃[22,3-c],1,5]



合成路线:



步骤 1: 5-硝基-6-(三甲基锡基)烟酸甲酯(**B-2**)的合成

在氮气氛围下，向化合物 **B-1** (1.08 g, 4.99 mmol)的甲苯(15 mL)溶液中加入六甲基二锡(2.13 g, 6.50 mmol)和双三苯基膦二氯化钯(110 mg, 0.150 mmol)。加入完成后，将反应混合物在微波条件下 120 °C 搅拌 1 小时。反应完成后，向反应体系中加入正己烷(150 mL)，并将该混合物在室温搅拌 3 分钟。过滤所得的混合物，并将滤液浓缩得到标题化合物 **B-2** (1.40 g)的粗品。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 346.9$ 。

步骤 2: 6-(6-(甲氧羰基)-3,4-二氢-2H-吡喃-5-基)-5-硝基烟酸甲酯(**B-3**)的合成

在室温下, 向化合物 **B-2** (1.50 g, 2.00 mmol) 的甲苯(20 mL)溶液中加入 5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,4-二氢-2H-吡喃-6-羧酸甲酯(580 mg, 2.00 mmol), 四三苯基磷钼(230 mg, 0.200 mmol)和碘化亚铜(19.0 mg, 0.100 mmol)。加入完成后, 将反应混合物在微波条件下 140 °C 搅拌 0.5 小时。反应完成后, 向反应体系中加水(50 mL)稀释, 并将所得混合物用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(PE: EA = 5:1)分离纯化得到标题化合物 **B-3**(70.0 mg, 产率: 11%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 323.0$ 。

步骤 3: 6-氧代-6,8,9,10-四氢-5H-吡喃[2,3-c][1,5]萘吡啶-3-羧酸甲酯(**B-4**)的合成

在室温下, 向化合物 **B-3** (480 mg, 1.49 mmol) 的醋酸(20 mL)溶液中, 加入铁粉(805 mg, 14.9 mmol), 并将反应混合物搅拌 16 小时。反应结束后, 将溶剂减压浓缩, 并将所得残留物用二氯甲烷(100 mL)和甲醇(10 mL)稀释。将所得混合物过滤并浓缩, 残余物通过硅胶色谱法(DCM: MeOH = 20:1)分离纯化得到标题化合物 **B-4** (250 mg, 产率: 65 %)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 261.1$ 。

步骤 4: 3-(羟甲基)-9,10-二氢-5H-吡喃[2,3-c][1,5]萘吡啶-6(8H)-酮(**B-5**)的合成

在氮气氛围下, 将化合物 **B-4** (150 mg, 0.577 mmol) 的四氢呋喃(5 mL)溶液冷却至 0 °C, 加入氢化铝锂的四氢呋喃溶液(1.0 mol/L, 1.15 mL, 1.15 mmol), 并将该反应混合物在 0 °C 下搅拌 2 小时。待反应完成后, 将反应混合物用乙酸乙酯(20 mL)稀释, 并加入水(40 mg)淬灭。向淬灭后的体系中加入固体硅胶并浓缩除去溶剂, 并通过硅胶色谱法(DCM: MeOH = 10:1)分离纯化得到标题化合物 **B-5** (70.0 mg, 产率: 52 %)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 233.0$ 。

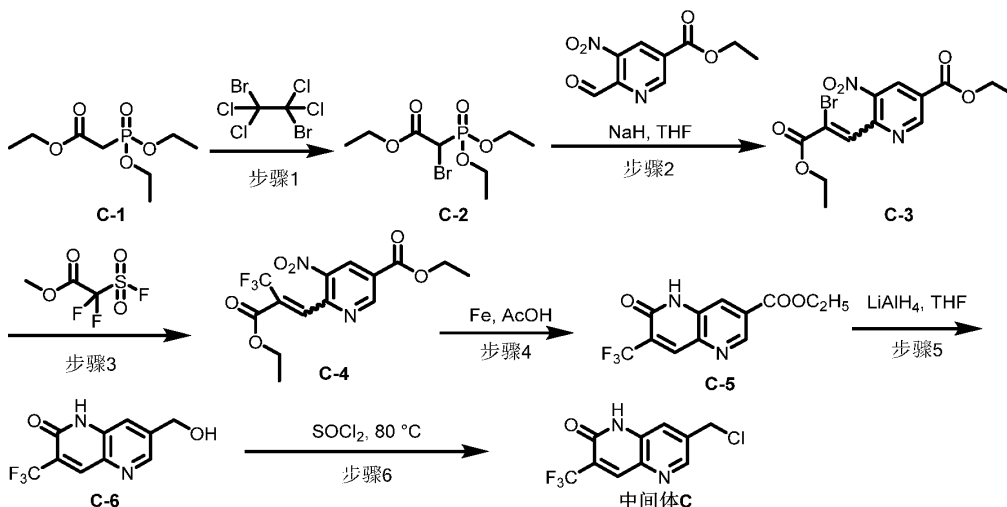
步骤 5: 3-(羟甲基)-9,10-二氢-5H-吡喃[2,3-c][1,5]萘吡啶-6(8H)-酮 3-(氯甲基)-9,10-二氢-6H-吡喃[2,2,3-c],1,5] (中间体 **B**)的合成

将化合物 **B-5** (35.0 mg, 0.150 mmol) 溶于二氯亚砷(1.00 mL), 并将所得反应混合物于 80 °C 搅拌 2 小时。待反应完成后, 将反应混合物浓缩, 所得残余物为标题化合物中间体 **B** (40.0 mg) 的粗品, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 251.0$ 。

中间体 **C**: 7-(氯甲基)-3-(三氟甲基)-1,5-萘吡啶-2(1H)-酮:



合成路线:



步骤 1: 2-溴-2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(C-2)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **C-1** (4.00 g, 17.8 mmol) 的四氢呋喃(50 mL)溶液中加入氢氧化钠(428 mg, 17.8 mmol)。加入完成后, 将反应混合物在 0 °C 搅拌 0.5 小时, 并加入 1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷(6.97 g, 21.4 mmol), 并将反应混合物在室温搅拌 16 小时。待反应完成后, 向反应体系中加入水(50 mL), 并将所得混合物用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。合并后的有机相经过饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体, 并将滤液减压浓缩。所得残余物经过硅胶柱色谱法(PE/EA = 5/1)分离纯化得到标题化合物 **C-2** (2.59 g, 产率: 43%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 303.0, 305.0$

步骤 2: 6-(2-溴-3-乙氧基-3-氧代丙酸基)-5-硝基烟酸乙酯(C-3)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **C-2** (2.59 g, 8.54 mmol) 的四氢呋喃(40 mL)溶液中加入氢氧化钠(307 mg, 12.8 mmol)。加入完成后, 将反应混合物在 0 °C 搅拌 0.5 小时, 并加入 6-甲酰基-5-硝基-吡啶-3-羧酸乙酯(1.9 g, 8.5 mmol), 并将反应混合物在室温搅拌 16 小时。待反应完成后, 向反应体系中加入水(40 mL), 并将所得混合物用乙酸乙酯(40 mL × 3)萃取。合并后的有机相经过饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体, 并将滤液减压浓缩。所得残余物经过硅胶柱色谱法(PE/EA = 10/1)分离纯化得到标题化合物 **C-3** (2.28 g, 产率: 72%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 373.0, 375.0$

步骤 3: 6-(2-(乙氧羰基)-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基)-5-硝基烟酸乙酯(C-4)的合成

向化合物 **C-3** (1.47 g, 3.93 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL)溶液中加入 2,2-二氟-2-(氟磺酰基)

乙酸甲酯(1.51 g, 7.88 mmol)和碘化亚铜(1.50 g, 7.88 mmol)。加入完成后, 将反应混合物在 100 °C 搅拌 4 小时。待反应完成后, 向反应体系中加入水(30 mL), 并将所得混合物用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。合并后的有机相经过饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体, 并将滤液减压浓缩。所得残余物经过硅胶柱色谱法(PE/EA = 8/1)分离纯化得到标题化合物 **C-4** (1.02 g, 产率: 64%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 363.1$

步骤 4: 6-氧代-7-(三氟甲基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯(**C-5**)的合成

向化合物 **C-4** (1.02 g, 2.81 mmol)的醋酸(10 mL)溶液中加入铁粉(627 mg, 11.2 mmol), 并将该混合物在室温搅拌 2 小时。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残余物用二氯甲烷(100 mL)和甲醇(100 mL)稀释, 过滤除去溶剂, 并减压浓缩滤液。所得残留物经过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH = 20/1)分离纯化得到标题化合物 **C-5** (434 mg, 产率: 48%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 287.1$

步骤 5: 7-(羟甲基)-3-(三氟甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮(**C-6**)的合成

氮气氛下, 将化合物 **C-5** (434 mg, 1.51 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液冷却至 0 °C, 并加入氢化铝锂的四氢呋喃溶液(1.0 mol/L, 1.81 mL, 1.81 mmol), 将该混合物在 0 °C 搅拌 2 小时。待反应完成后, 向反应体系中加入乙酸乙酯(20 mL)和水(40 mg), 并将该混合物减压浓缩。所得残留物经过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH = 10/1)分离纯化得到标题化合物 **C-6** (239 mg, 产率: 58%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 245.1$

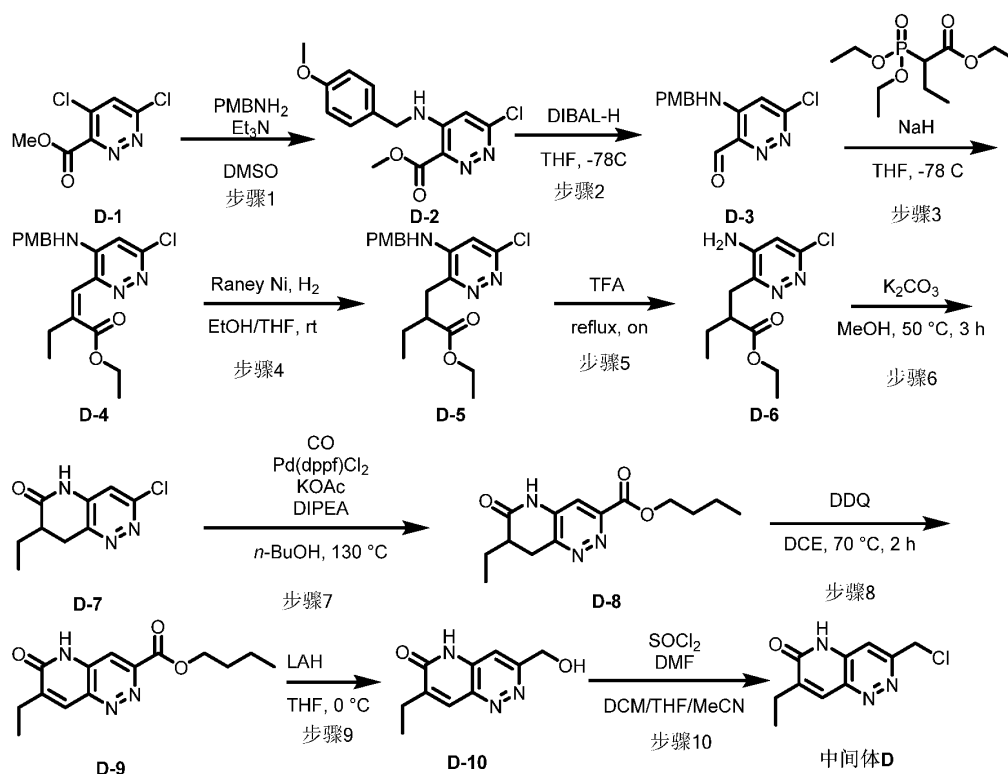
步骤 6: 7-(氯甲基)-3-(三氟甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮(中间体 **C**)的合成

将化合物 **C-6** (100 mg, 0.408 mmol)的二氯亚砷(5 mL)溶液在 80 °C 搅拌 2 小时。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物即为标题化合物中间体 **C** (93 mg)的粗品。直接用于下一步反应。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 263.0$

中间体 **D**: 3-(氯甲基)-7-乙基吡啶[3,2-c]哒嗪-6(5H)-酮



合成路线:



步骤 1: 6-氯-4-((4-甲氧基苄基)氨基)哒嗪-3-羧酸甲酯(D-2)的合成

向化合物 **D-1** (27.5 g, 133 mmol)的二甲基亚砜(200 mL)溶液中加入 4-甲氧基苄基胺(19.1 mL, 146 mmol)和三乙胺(37.0 mL, 266 mmol), 并将该混合物室温搅拌过夜。待反应完成后, 向反应体系中加入水(800 mL), 过滤收集析出固体, 并用水洗涤滤饼。将所得固体溶解(二氯甲烷/甲醇 = 95/5, 200 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体, 并减压浓缩, 得到标题化合物 **D-2** (36.9 g, 产率: 90%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 308.1$

步骤 2: 6-氯-4-((4-甲氧基苄基)氨基)哒嗪-3-甲醛(D-3)的合成

氮气氛围下, 将化合物 **D-2** (36.9 g, 120 mol)的干燥四氢呋喃溶液(500 mL)冷却至 -78 °C, 并向该溶液中滴加 DIBAL-H 的正己烷溶液(1.0 mol/L, 180 mL, 180 mmol)。滴加完成后, 将该混合物在 -78 °C 继续搅拌 2 小时。待反应完成后, 将反应混合物用异丙醇(10 mL)淬灭, 并加入饱和酒石酸钾钠水溶液(300 mL)和乙酸乙酯(300 mL), 并将该混合物室温搅拌 2 小时。将所得混合物用乙酸乙酯萃取(150 mL × 3), 并将合并后的有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体, 减压浓缩。所得残余物经过硅胶柱层析谱(二氯甲烷/甲醇 = 95/5)得到标题化合物 **D-3** (26.6 g, 产率: 80%)。LC-MS

(ESI), m/z : $[M+H]^+ = 278.3$

步骤 3: (Z)-2-((6-氯-4-((4-甲氧基苄基)氨基)哒嗪-3-基)亚甲基)丁酸乙酯(D-3)的合成

氮气氛围下, 将氢化钠(60% wt, 3.3 g, 83 mmol)的四氢呋喃(300 mL)冷却至 0 °C, 并向该悬浊液加入 2-磷酸丁酸三乙酯(21 g, 82 mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 1 小时。在 -78 °C 下, 向反应体系中滴加化合物 D-3 (19.3 g, 69.4 mmol)的四氢呋喃溶液(300 mL), 并将该混合物搅拌 1 小时。待反应完成后, 用饱和氯化铵水溶液(500 mL)淬灭反应, 并用乙酸乙酯(150 mL × 3)淬灭所得混合物。将合并后的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体并减压浓缩。所得残余物经过反相色谱(水(0.05%三氟乙酸)/乙腈 = 20/80 到 5/95)分离纯化得到标题化合物 D-4 (19 g, 产率: 73%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 376.2$

步骤 4: 2-((6-氯-4-((4-甲氧基苄基)氨基)哒嗪-3-基)甲基)丁酸乙酯(D-5)的合成

将化合物 D-4 (19 g, 51 mmol)溶解于乙醇/四氢呋喃(1/1, 600 mL), 并向该溶解中加入兰尼镍(0.7 g)。将该混合物在氢气氛围下室温搅拌过夜。待反应完成后, 将该混合物过滤除去固体, 并将滤液减压浓缩得到标题化合物 D-5 (19.1 g, 产率: 100%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 378.2$

步骤 5: 2-((4-氨基-6-氯哒嗪-3-基)甲基)丁酸乙酯(D-6)的合成

将化合物 D-5 (19 g, 51 mmol)溶解于三氟乙酸(100 mL)并将该混合物加热回流 24 小时。待反应完成后, 将该混合物减压浓缩后得到标题化合物 D-6(10.6 g)的粗品。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 258.1$

步骤 6: 3-氯-7-乙基-7,8-二氢吡啶[3,2-c]哒嗪-6(5H)-酮(D-7)的合成

向化合物 D-6 (12.9 g, 50.1 mmol)的甲醇(300 mL)溶液中加入碳酸钾(14.0 g, 101 mmol), 并将该混合物在 50 °C 搅拌 3 小时。待反应完成后, 向反应体系中加入二氯甲烷(300 mL)和水(300 mL), 并将所得混合物使用二氯甲烷萃取(300 mL × 3)。将合并后的有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体并减压浓缩。所得残余物经过硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇 = 100/0 到 95/5)分离纯化得到标题化合物 D-7 (8.7 g, 产率: 81%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 212.1$

步骤 7: 7-乙基-6-氧代-5,6,7,8-四氢吡啶[3,2-c]哒嗪-3-羧酸丁酯(D-8)的合成

氮气氛围下, 向化合物 D-7 (0.45 g, 2.1 mmol), 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(153 mg, 0.210 mmol), 醋酸钾(0.31 g, 3.2 mmol)和二异丙基乙基胺(557 mL, 3.20 mmol)的混合物中加入正丁醇(5 mL), 并将该混

合物在一氧化碳氛围下 130 °C 搅拌 1 小时。待反应完成后, 将反应混合物冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂。所得残余物经过硅胶柱层析色谱(二氯甲烷/甲醇 = 100/0 到 95/5)分离纯化得到标题化合物 **D-8** (0.50 g, 产率: 86%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 278.2$

步骤 8: 7-乙基-6-氧代-5,6-二氢吡啶[3,2-c]哒嗪-3-羧酸丁酯(**D-9**)的合成

向化合物 **D-8** (0.50 g, 1.80 mmol)的 1,2-二氯乙烷(10 mL)溶液中加入二氯二氧苯醌(409 mg, 1.80 mmol), 并将该反应混合物在 70 °C 搅拌 2 小时。待反应完成后, 向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 并用二氯甲烷(20 mL × 4)萃取。将合并后的有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体并减压浓缩。所得残余物即为标题化合物 **D-9** (0.38 g, 产率: 77%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 276.2$

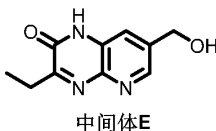
步骤 9: 7-乙基-3-(羟基甲基)吡啶[3,2-c]哒嗪-6(5H)-酮(**D-10**)的合成

将化合物 **D-9** (0.38 g, 1.4 mmol)的四氢呋喃溶液(5 mL)冷却到 0 °C, 并向该溶液中加入四氢铝锂(2.5 mol/L 的四氢呋喃溶液, 607 mL, 1.52 mmol)。将该反应混合物在 0 °C 搅拌直至液相质谱显示反应完成。待反应完成后, 向该反应体系中加入十水合硫酸钠(0.2 g)。减压浓缩除去溶剂, 所得残余物经硅胶柱层析色谱(二氯甲烷/甲醇 = 95/5)分离纯化后得到标题化合物 **D-10** (0.24 g, 产率: 85%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 206.1$

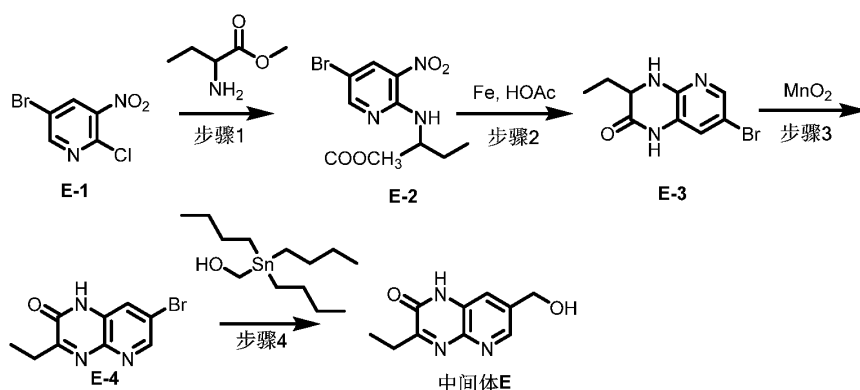
步骤 10: 3-(氯甲基)-7-乙基吡啶[3,2-c]哒嗪-6(5H)-酮(中间体 **D**)的合成

向化合物 **D-9** (327 mg, 1.60 mmol)二氯甲烷(4 mL)悬浊液中加入四氢呋喃(4 mL)和乙腈(4 mL), 并将该混合物冷却至 0 °C。向上述混合物中加入二氯亚砷(0.58 mL, 8.0 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL), 并在 0 °C 搅拌 10 分钟, 然后在室温下搅拌 1 小时。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物即为中间体 **D**(357 mg)的粗品。直接用于下一步反应。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 224.1$

中间体 **E**: 3-乙基-7-羟甲基吡啶并[2,3-b]哒嗪-2(1H)酮



合成路线:



步骤 1: 2-((5-溴-3-硝基吡啶-2-基)氨基)丁酸甲酯(E-2)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **E-1** (20.0 g, 84.0 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺(200 mL)溶液中加入 2-氨基丁酸甲酯(14.2 g, 92.4 mmol)和二异丙基乙基胺(32.5 g, 25.2 mmol)。加入完成后, 将该反应混合物在 45 °C 搅拌 1 小时。待反应完成后, 向体系中加入水(600 mL), 并将所得混合物用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体并减压浓缩。所得残留物通过硅胶柱色谱(PE/EA=10/1)分离纯化得到标题化合物 **E-2** (15.7 g, 产率: 59%)。LC-MS (ESI), *m/z*: $[M+H]^+ = 317.8, 319.8$

步骤 2: 7-溴-3-乙基-3, 4-二氢吡啶并[2, 3-*b*]吡嗪-2(1H)酮(E-3)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **E-2** (15.7 g, 49.5 mmol) 的冰乙酸(300 mL)溶液中加入还原铁粉(22.2 g, 396 mmol)。加入完成后, 将该反应混合物室温搅拌 16 小时。待反应结束后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物用二氯甲烷(500 mL)和甲醇(50 mL)溶解, 过滤除去固体并将滤液再次减压浓缩。所得残留物通过硅胶柱色谱(DCM/MeOH=20/1)分离纯化得到标题化合物 **E-3**(11.5 g)的粗品。直接用于下一步反应。LC-MS (ESI), *m/z*: $[M+H]^+ = 255.9, 257.9$

步骤 3: 7-溴-3-乙基吡啶并[2, 3-*b*]吡嗪-2(1H)酮(E-4)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **E-3** (11.5 g, 45.1 mmol) 的四氢呋喃(230 mL)溶液中加入二氧化锰(118 g, 1.35 mol)并将该混合物室温搅拌 1 小时。待反应结束后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物使用二氯甲烷(500 mL)和甲醇(50 mL)稀释, 并过滤除去固体。将所得滤液浓缩, 所得残留物为标题化合物 **E-4** (7.0 g)的粗品, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI), *m/z*: $[M+H]^+ = 254.0, 256.0$

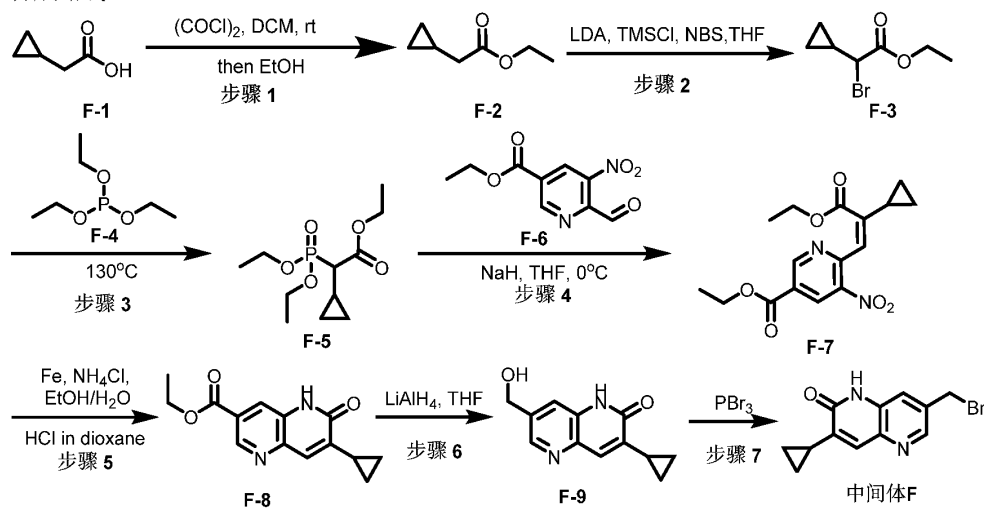
步骤 4: 3-乙基-7-羟甲基吡啶并[2, 3-*b*]吡嗪-2(1H)酮(中间体 E)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **E-4** (2.01 g, 7.91 mmol) 的二氧六环(40 mL)溶液中加入(三丁基锡基)甲醇(3.82 mg, 11.9 mmol)和(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)氯化钾(II)(311 mg, 0.395 mmol)。加入完成后, 将该反应混合物在 80 °C 搅拌 1 小时。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物经过硅胶柱层析(DCM/MeOH=30/1)分离纯化得到中间体 **E** (570 mg, 产率: 35%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 206.1$

中间体 **F**: 3-环丙基-7-(羟甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮



合成路线:



合成步骤:

步骤 1: 2-环丙基乙酸乙酯(**F-2**):

将 2-环丙基乙酸(21.5 g, 0.21 mol)溶解到 DCM (150 mL)中并冷却至 0 °C。在 0 °C 下向上述混合物中加入草酰氯(32.7 g, 0.26 mol)的 DCM (50 mL)溶液中, 将混合物在室温搅拌 4 小时。将所得混合物减压浓缩。将所得溶液在 0 °C 下用 200 mL 乙醇缓慢稀释, 将混合物在室温下搅拌 2 h。减压浓缩反应液, 得到标题化合物 **F-2** (18.5 g, 产率: 67%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.05 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.96 – 0.92 (m, 1H), 0.48 – 0.44 (m, 2H), 0.14 – 0.10 (m, 2H)。

步骤 2: 2-溴-2-环丙基乙酸乙酯(F-3):

在氮气保护下,将 2-环丙基乙酸乙酯(15.0 g, 0.12 mol)溶解在干燥 THF (150 mL)中并冷却至-78℃。将 LDA (0.15 mmol, 2.0 M in THF, 76.1 mL)缓慢滴加到反应混合物中。1 小时后,加入 TMSCl (12.7 g, 0.12 mmol)。将混合物在室温下搅拌 3 小时,然后冷却至-78℃,加入 *N*-溴代琥珀酰亚胺 (25.0 g, 0.14 mmol),并在室温下搅拌 2 小时。混合物用饱和 NH₄Cl 溶液淬灭,并用正己烷萃取(200 mL × 3),合并的有机相用无水硫酸钠干燥,减压蒸发溶剂,得到标题化合物 **F-3**(22.0 g, 产率: 90%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.57 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.62 – 1.51 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.90 – 0.78 (m, 2H), 0.56 – 0.51 (m, 1H), 0.45 – 0.39 (m, 1H)。

步骤 3: 2-环丙基-2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(F-5):

将 2-溴-2-环丙基乙酸乙酯(3.0 g, 14.5 mmol)溶解在亚磷酸三乙酯(3.61 g, 21.7 mmol)中,混合物在 130℃搅拌 12 小时。待反应冷却到室温后,减压浓缩反应混合物,得到标题化合物 **F-5**(3.50 g, 产率: 90%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.22 – 4.14 (m, 6H), 2.24 – 2.15 (m, 1H), 1.31 – 1.26 (m, 10H), 0.76 – 0.68 (m, 1 Hz), 0.65 – 0.54 (m, 1H), 0.48 – 0.37 (m, 1H), 0.28 – 0.19 (m, 1H)。

步骤 4: 6-((1*Z*)-2-环丙基-3-乙氧基-3-氧代丙基-1-烯-1-基)-5-硝基吡啶-3-甲酸乙酯(F-7):

将 NaH (0.20 g, 8.40 mmol)的 THF (25.0 mL)溶液冷却至 0℃。在 0℃下向上述混合物中加入 2-环丙基-2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(1.40 g, 5.30 mmol)。将混合物在室温搅拌 30 分钟,然后冷却至 0℃。在 0℃下向上述混合物中加入 6-甲酰基-5-硝基吡啶-3-甲酸乙酯(1.78 g, 7.90 mmol)。将所得混合物在氩气保护下于室温搅拌 30 分钟。在 0℃下,向以上反应混合物中缓慢滴加 NH₄Cl (aq., 20 mL)。将所得混合物用水(50 mL)稀释并用 EA 萃取(50 mL × 2)。合并的有机相用饱和食盐水洗涤(20 mL × 2),经无水硫酸钠干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。所得粗产物通过硅胶色谱法(PE:EA=4:1)纯化得到标题化合物 **F-7**(0.85 g, 产率: 47%)。LC-MS (ESI), *m/z*: [M+H]⁺ = 335.1。

步骤 5: 7-环丙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(F-8):

6-[(1*Z*)-2-环丙基-3-乙氧基-3-氧代丙基-1-烯-1-基]-5-硝基吡啶-3-甲酸乙酯(0.85 g, 2.54 mmol), Fe (0.71 g 12.7 mmol)和 AcOH (2.0 mL)的混合溶液在室温下搅拌 1 小时。过滤后,滤液在减压下浓缩。

在室温下,将混合物用氯化氢的 1-4-二氧六环溶液(dioxane)(2.0 M)稀释并在 80 °C 搅拌 12 小时。将混合物冷却至室温并减压浓缩,得到黄色固体的标题化合物 **F-8**(0.40 g, 产率: 60%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 259.1$ 。

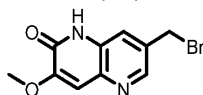
步骤 6: 3-环丙基-7-(羟甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮(**F-9**)

将 LiAlH_4 (162.6 mg, 4.07 mmol) 的 THF 溶液(5.0 mL)冷却至 0 °C。在 0 °C 下,向上述混合物中滴加 7-环丙基-6-氧代-5H-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯(0.35 g, 1.36 mmol)。滴加完毕后反应混合物在 0 °C 下搅拌 4 小时。在 0 °C 下,向反应混合物中缓慢加入十水合硫酸钠(0.20 g)。所得混合物用 EA (10.0 mL) 稀释。过滤,用 EA (10 mL) 冲洗滤饼。合并滤液,用无水硫酸镁干燥。过滤干燥滤液,浓缩得到标题化合物 **F-9**(0.29 g, 产率: 91%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 217.1$ 。

步骤 7: 7-(溴甲基)-3-环丙基-1H-1,5-萘啶-2-酮(中间体 **F**):

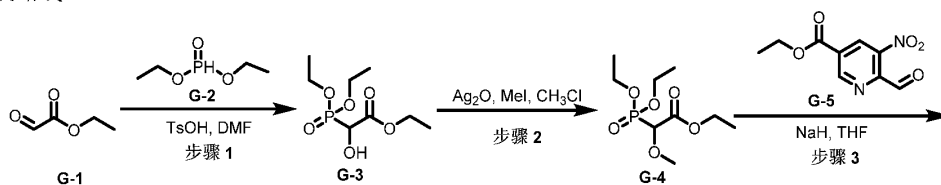
将 3-环丙基-7-(羟甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮 (0.10 g, 0.46 mmol) 溶解在 THF(1.50 mL) 中并冷却至 0 °C。在 0 °C 下向上述混合物中缓慢滴加 PBr_3 (187.8 mg, 0.70 mmol)。混合物在 0 °C 搅拌 2 小时。在 0 °C 向反应混合物中滴加饱和碳酸氢钠溶液(5.0 mL)。将所得混合物用水(5.0 mL)稀释,并用 EA 萃取(10 mL $\times$ 2)。合并的有机相用饱和食盐水洗涤(10 mL $\times$ 2),经无水硫酸钠干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(PE:EA = 4:1)纯化得到标题化合物中间体 **F** (45.0 mg, 产率: 33%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 278.9$ 。

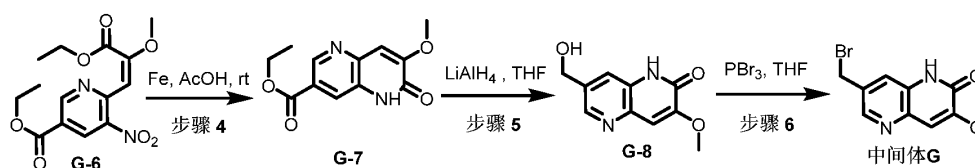
中间体 **G**: 7-(羟甲基)-3-甲氧基-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮



中间体**G**

合成路线:





步骤 1: 2-(二乙氧基磷基)-2-羟基乙酸乙酯(**G-3**):

将 2-羧基乙酸乙酯(15.0 g, 0.15 mol)、磷酸二乙酯(22.0 g, 0.16 mol)和 4-甲基苯磺酸(0.25 g, 1.40 mmol)加入到 150 mL 甲苯中, 得到的混合物在 110 °C 下搅拌 16 小时。等待反应体系降温到室温后, 将 100 mL 水加入到反应混合物中, 然后用 EA 萃取(100 mL × 2)。合并的有机相用饱和食盐水洗涤(150 mL × 2), 经无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩, 残余物通过硅胶柱色谱纯化(使用 EA/PE, EA:0%~80%EA)纯化得到标题化合物 **G-3**(15.0 g, 产率: 43%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.59 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.09 – 4.00 (m, 5H), 3.32 (s, 1H), 1.27 – 1.21 (m, 9H)。

步骤 2: 2-(二乙氧基磷基)-2-甲氧基乙酸乙酯(**G-4**):

将 2-(二乙氧基磷基)-2-羟基乙酸乙酯(2.0 g, 8.30 mmol)、氧化银(2.89 g, 12.4 mmol)和碘甲烷(11.8 g, 0.083 mol)加入到二氯甲烷(20 mL)中, 将混合物在 0 °C 至室温下搅拌 16 小时。反应混合物用水(20 mL)稀释并用 EA 萃取(15 mL × 2)。合并萃取得到的有机相并用饱和食盐水洗涤(15 mL × 2), 经无水硫酸钠干燥。过滤后, 减压浓缩滤液。所得残余物通过硅胶色谱法 (EA 在和石油醚混合溶剂中比重从 0% 至 50% 梯度淋洗)分离纯化得到标题化合物 **G-4**(1.60 g, 产率: 72%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.52 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 2H), 4.11 – 4.04 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 1.25 – 1.21 (m, 9H)。

步骤 3: (*E*)-6-(3-乙氧基-2-甲氧基-3-羧基丙-1-烯-1-基)-5-硝基尼古丁酸乙酯(**G-6**):

将氢化钠(0.12 g, 5.0 mmol)的四氢呋喃(10 mL)悬浊液降温至 0 °C, 保持 0 °C 缓慢滴加 2-(二乙氧基磷基)-2-甲氧基乙酸乙酯(1.0 g, 3.9 mmol), 在 0 °C 下搅拌 30 分钟, 缓慢滴加 1,3-二甲基四氢嘧啶-2(1H)-酮(1.50 g, 0.012 mol)和 6-甲酰基-5-硝基尼古丁酸乙酯(1.05 g, 4.60 mol), 将反应体系逐渐升至室温搅拌 4 小时。反应结束后用饱和氯化铵水溶液(10 mL)淬灭, 混合物用水(20 mL)稀释, 用 EA 萃取(15 mL × 2)。合并萃取得到的有机相用饱和食盐水洗涤(15 mL × 2), 经无水硫酸钠干燥。过滤后,

减压浓缩滤液。所得残余物通过硅胶色谱法 (EA 在和石油醚混合溶剂中比重从 0%至 80%梯度淋洗) 分离纯化得到标题化合物 **G-6**(0.29 g, 产率: 23%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 325.1$ 。

步骤 4: 7-甲氧基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-羧酸乙酯(**G-7**):

将(*E*)-6-(3-乙氧基-2-甲氧基-3-羰基丙-1-烯-1-基)-5-硝基尼古丁酸乙酯(2.50 g, 7.7 mmol)和铁粉(3.44 g, 0.062 mol)加入到醋酸(30 mL)中, 并在氩气保护下室温搅拌 2 小时。反应结束后过滤反应液, 减压浓缩滤液, 得到标题化合物 **G-7**(2.0 g)的粗品, 直接用于下一步。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 249.0$ 。

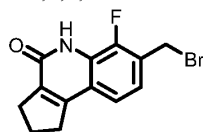
步骤 5: 7-(羟甲基)-3-甲氧基-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮(**G-8**):

将四氢铝锂(1.46 g, 38.5 mmol)的四氢呋喃(50 mL)悬浊液冷却至 0 °C。在 0 °C时向上述悬浊液中缓慢滴加 7-甲氧基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-羧酸乙酯(1.90 g, 7.7 mmol)的四氢呋喃溶液。混合物升至室温搅拌 1 小时。反应结束后, 向反应体系中加入十水硫酸钠(1.30 g)使反应淬灭。过滤收集固体, 然后用水(100 mL)溶解, 随后用稀 HCl 将 pH 值调至 6~7, 然后用 EA 萃取(150 mL × 2)。然后合并萃取得到悬浊水层, 过滤收集固体。所得残余物通过硅胶色谱法(MeOH 在和二氯甲烷混合溶剂中比重从 0%至 12.5%梯度淋洗)分离纯化得到标题化合物 **G-8**(0.25 g, 产率: 16%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 207.1$ 。

步骤 6: 7-(溴甲基)-3-甲氧基-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮(中间体 **G**):

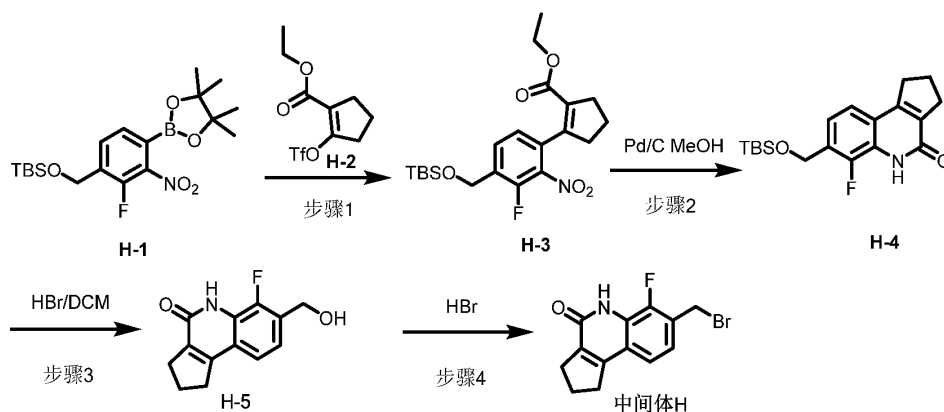
将 7-(羟甲基)-3-甲氧基-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮 (50.0 mg, 0.24 mmol)的四氢呋喃(1.0 mL)溶液冷却至 0 °C, 然后缓慢滴加三溴化磷(98.5 mg, 0.36 mmol)。混合物在室温下搅拌 3 小时。减压浓缩反应液得到标题化合物中间体 **G** (30.0 mg)的粗品, 直接用于下一步。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 269.0$ 。

中间体 **H**: 7-(羟甲基)-6-氟-1,2,3,5-四氢-1,2,3,5-四氢-4H-环戊烷[c]喹啉-4-酮



中间体H

合成路线:



步骤 1: 2-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟-2-硝基苯基)环戊-1-烯-1-羧酸甲酯(**H-3**)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **H-1** (1.28 g, 3.12 mmol) 的二氧六环(10 mL)溶液中加入 2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环戊-1-烯-1-羧酸甲酯(600 mg, 2.08 mmol), 四三苯基膦钯(241 mg, 0.210 mmol)和碳酸钠(662 mg, 6.24 mmol)。加入完成后, 将反应混合物在 100 °C 搅拌 12 小时。待反应完成后, 向反应体系中加入乙酸乙酯(20 mL)和水(15 mL)。有机相经过饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体并减压浓缩滤液。所得残留物经过硅胶柱层析(PE/EA = 20/1)分离纯化得到标题化合物 **H-3** (350 mg, 产率: 26%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 424.0$

步骤 2: 7-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-氟-1,2,3,5-四氢-4H-环戊烷[c]喹啉-4-酮(**H-4**)

向化合物 **H-3** (300 mg, 0.709 mmol) 的甲醇(10 mL)溶液中加入钯碳(60 mg), 并将该反应混合物在氢气氛围下室温搅拌 16 小时。待反应完成后, 将反应混合物过滤除去固体并减压浓缩滤液。所得残留物经过硅胶柱层析(PE/EA = 5/1)分离纯化得到标题化合物 **H-4** (220 mg, 产率: 89%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 348.1$

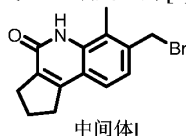
步骤 3: 7-(羟甲基)-6-氟-1,2,3,5-四氢-1,2,3,5-四氢-4H-环戊烷[c]喹啉-4-酮(**H-5**)

向化合物 **H-4** (200 mg, 0.576 mmol) 的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入氢溴酸水溶液(40%, 2 mL), 并将该反应混合物室温下搅拌 2 小时。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩, 得到 **H-5** (120 mg, 产率: 89%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 234.0$

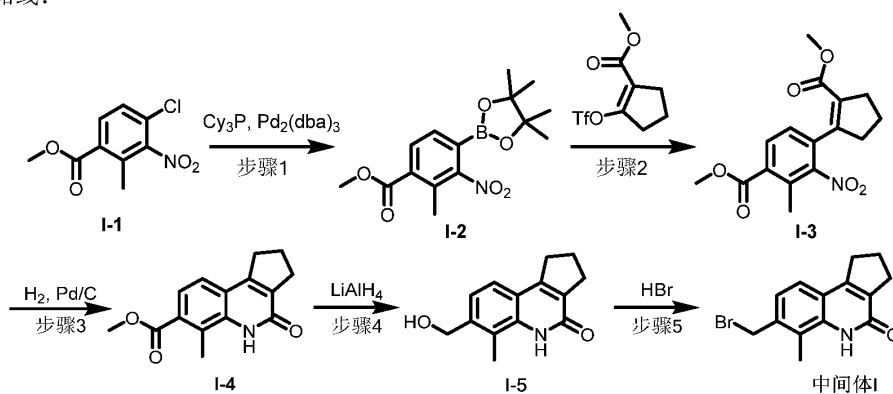
步骤 4: 7-溴-6-氟-1,2,3,5-四氢-4H-环戊烷[c]喹啉-4-酮(中间体 **H**)

于室温下, 向化合物 **H-5** (120 mg, 0.513 mmol) 加入氢溴酸(40%水溶液, 5.00 mL), 反应混合物 80 °C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 加入乙酸乙酯(10.0 mL)稀释, 有机相分别用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。得到标题化合物中间体 **H** (140 mg, 产率: 93%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 295.9, 297.9$

中间体 **I**: 7-(羟甲基)-6-甲基-1,2,3,5-四氢-4H-环戊二烯[c]喹啉-4-酮



合成路线:



步骤 1: 2-甲基-3-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(**I-2**)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **I-1** (1.00 g, 4.40 mmol) 的 1,4-二氧六环(20 mL)溶液中加入联硼酸频那醇酯(2.23 g, 8.80 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0.400 g, 0.440 mmol), 三环己基膦(0.250 g, 0.880 mmol)和醋酸钾(1.30 g, 13.2 mmol)。加入完成后, 将该混合物在 90 °C 搅拌 16 小时。待反应结束后, 反应液冷却至室温, 直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+HCOO]^- = 284.1$

步骤 2: 4-(2-(甲氧羰基)环戊-1-烯-1-基)-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(**I-3**)的合成

氮气氛围下, 向上步骤的反应混合物中加入 2-(((三氟甲基)磺酰)氧代)环戊-1-烯-1-羧酸乙酯(880 mg, 3.20 mmol)、四三苯基膦钯(180 mg, 0.160 mmol)和碳酸钠(510 mg, 4.80 mmol), 并将该反应混合物在 100 °C 搅拌 1 小时。待反应结束后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物即为标题化合物 **I-3**(2.50 g)的粗品。LC-MS (ESI), m/z: $[M + ^{35}Cl - H]^- = 354.0$

步骤3: 6-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-环戊二烯[c]喹啉-7-羧酸甲酯(I-4)的合成

向化合物 **I-3** (200 mg, 0.626 mmol) 的甲醇溶液(10 mL)中加入钯碳(40 mg), 并将反应混合物室温搅拌 16 小时。待反应完成后, 将反应混合物过滤并将滤液减压浓缩。所得残留物通过硅胶柱层析色谱法(PE/EA=1/1)分离纯化得到标题化合物 **I-4** (100 mg, 产率: 62%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 258.0$

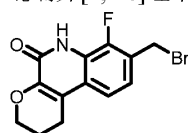
步骤4: 7-(羟甲基)-6-甲基-1,2,3,5-四氢-4H-环戊二烯[c]喹啉-4-酮(I-5)的合成

将化合物 **I-4** (100 mg, 0.388 mmol) 的四氢呋喃(3 mL)溶液冷却至 0 °C, 并向反应体系中加入氢化铝锂的四氢呋喃溶液(1.0 mol/L, 0.77 mL, 0.77 mmol), 并将反应混合物搅拌 1 小时。待反应结束后, 向反应体系中加入水(0.1 mL), 并将所得混合物减压浓缩。所得残留物经过硅胶柱层析色谱(DCM/MeOH = 10/1)分离纯化得到 **I-5** (50 mg, 产率: 50%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 229.3$

步骤5: 7-氯甲基-6-甲基-1,2,3,5-四氢-4H-环戊二烯[c]喹啉-4-酮(中间体 I)

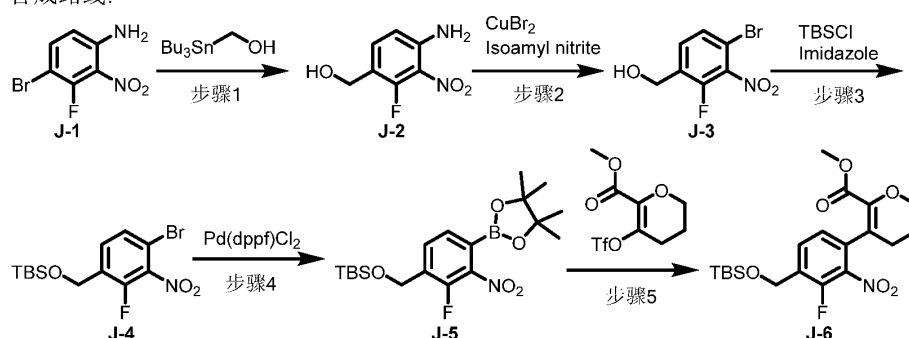
将化合物 **I-5**(50.0 mg, 0.218 mmol) 的氢溴酸的水溶液(30.0 %)(2.00 mL), 升温至 80 °C, 反应混合物于 80 °C 搅拌 2 小时。反应结束后, 将溶剂减压浓缩, 得到中间体 **I**(50.0 mg) 的粗品, 直接用于下一步。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 292.0, 294.0$ 。

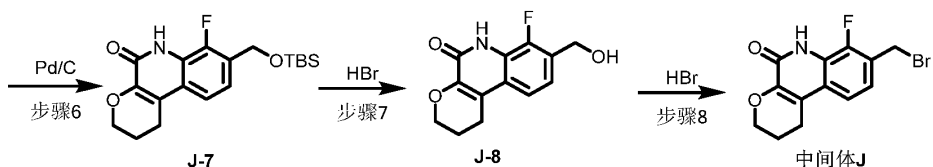
中间体 J: 7-氟-8-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-吡喃并[2,3-c]喹啉-5(6H)-酮



中间体 J

合成路线:





步骤 1: (4-氨基-2-氟-3-硝基苄基)甲醇(J-2)的合成

氮气氛围下, 向 4-溴-3-氟-2-硝基苯胺(5.00 g, 21.3 mmol)的 1,4-二氧六环(50 mL)溶液中加入(三丁基甲锡烷基)甲醇(10.2 g, 31.9 mmol)和(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)氯化钯(II) (0.840 g, 1.06 mmol)。加入完成后, 将该反应混合物在 80 °C 搅拌 16 小时。待反应完成后, 向反应体系中加入饱和氟化钾水溶液(150 mL)并室温搅拌 3 分钟。过滤除去固体, 并将滤液用乙酸乙酯萃取(100 mL × 3)。合并后的有机相经过饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体, 并将滤液减压浓缩。所得残余物经过硅胶柱色谱法(PE/EA = 5/1)分离纯化得到标题化合物 **J-2** (3.00 g, 产率: 76%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M-H]^- = 185.1$

步骤 2: (4-溴-2-氟-3-硝基苄基)甲醇(J-3)的合成

向亚硝酸异戊酯 (Isoamyl nitrite) (2.28 g, 19.4 mmol)的乙腈(50 mL)溶液中加入溴化铜(4.34 g, 19.4 mmol), 并将该反应混合物在 25 °C 搅拌 1 小时。向反应体系中加入化合物 **J-2** (3.00 g, 16.1 mmol), 并继续搅拌 0.5 小时。将反应体系的温度上升至 70 °C 并搅拌 2 小时。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物加水(50 mL)稀释, 并用乙酸乙酯萃取(30 mL × 3)。合并后的有机相经过饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体, 并将滤液减压浓缩。所得残余物经过硅胶柱色谱法(PE/EA = 5/1)分离纯化得到标题化合物 **J-3** (2.00 g, 产率: 50%)。

^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.76 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.60 (s, 2H).

步骤 3: ((4-溴-2-氟-3-硝基苄基)氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(J-4)的合成

向化合物 **J-3** (2.00 g, 8.00 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(20 mL) 溶液中加入咪唑 (Imidazole) (1.09 g, 16.0 mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(2.41 g, 16.0 mmol), 并将反应混合物室温搅拌 16 小时。待反应结束后, 向反应体系中加入水(100 mL)稀释, 并将混合物用乙酸乙酯(50.0 mL × 3)萃取。合并后的有机相经过饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体, 并将滤液减压浓缩。所得残余物经过硅胶柱色谱法(PE/EA = 20/1)分离纯化得到标题化合物 **J-4** (2.30 g, 产率: 79%)。

步骤 4: 叔丁基((2-氟-3-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄基)氧基)二甲基硅烷(**J-5**)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **J-4** (2.00 g, 5.49 mmol) 的 1,4-二氧六环(30 mL)溶液中加入联硼酸频那醇酯(2.79 g, 11.0 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(0.402 g, 0.549 mmol)和醋酸钾(1.61 g, 16.5 mmol)。加入完成后, 将该反应混合物在 100 °C 搅拌 16 小时。待反应结束, 得到含标题化合物 **J-5** 的混合液, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI), m/z: $[M + HCOO]^- = 374.1$ 。

步骤 5: 5-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟-2-硝基苄基)-3,4-二氢-2H-吡喃-6-羧酸甲酯(**J-6**)的合成

氮气氛围下, 向含化合物 **J-5** 的混合物中加入 5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,4-二氢-2H-吡喃-6-羧酸甲酯(565 mg, 1.95 mmol), 四三苯基膦钯(112 mg, 0.0972 mmol)和碳酸钠(309 mg, 2.92 mmol), 并将该反应混合物在 100 °C 搅拌 10 小时。待反应结束后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物即为标题化合物 **J-6** (1.20 g)的粗品。LC-MS (ESI), m/z: $[M - TBS + ^{35}Cl]^- = 346.0$

步骤 6: 8-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7-氟-2,3-二氢-1H-吡喃并[2,3-c]喹啉-5(6H)-酮(**J-7**)的合成

向化合物 **J-6** (300 mg, 0.706 mmol) 的甲醇溶液(10 mL)中加入钯碳(50 mg), 并将反应混合物于 25 °C 搅拌 16 小时。待反应结束后, 将反应混合物过滤并减压浓缩滤液。所得残留物通过硅胶色谱法(PE/EA = 1/1)分离纯化得到标题化合物 **J-7** (200 mg, 产率: 78%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 364.2$

步骤 7: 7-氟-8-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-吡喃并[2,3-c]喹啉-5(6H)-酮(**J-8**)的合成

将化合物 **J-7** (200 mg, 0.550 mmol) 溶于氢溴酸水溶液(30%, 5 mL)中, 并将反应混合物于室温搅拌 0.5 小时。待反应结束, 得到含标题化合物 **J-8** 的混合液, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 250.0$

步骤 8: 8-(溴甲基)-7-氟-2,3-二氢-1H-吡喃并[2,3-c]喹啉-5(6H)-酮(中间体 **J**)的合成

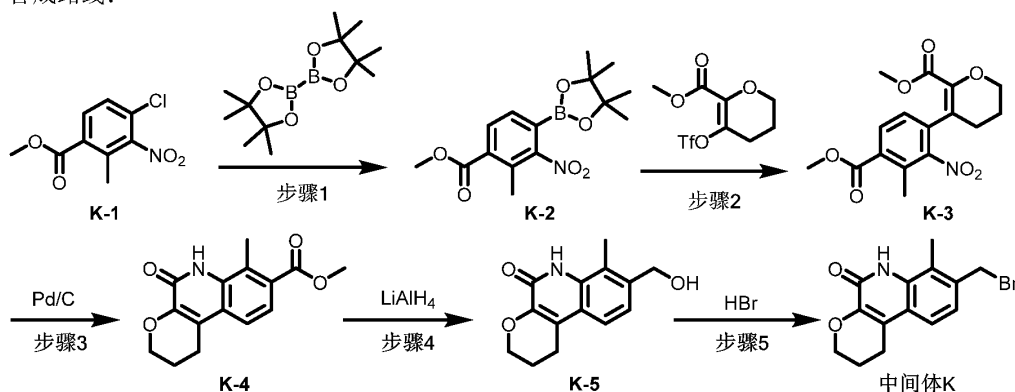
将上一步反应的含标题化合物 **J-8** 的混合液升温至 80 °C, 并在此温度下搅拌 2 小时。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩, 加水(20 mL)稀释, 打浆纯化并过滤。收集固体并用乙酸乙酯(20 mL)洗涤。将所得固体在减压条件下除去溶剂, 得到标题化合物中间体 **J** (60.0 mg, 产率: 48%)。LC-MS

(ESI), m/z: $[M+H]^+ = 311.9, 313.9$

中间体 **K**: 8-(溴甲基)-7-甲基-1H,2H,3H,6H-吡喃并[2,3-c]喹啉-5-酮



合成路线:



步骤 1: 2-甲基-3-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(**K-2**)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **K-1** (500 mg, 2.18 mmol) 的 1,4-二氧六环(2 mL)溶液中加入联硼酸频那醇酯(1.11 g, 4.35 mmol), 双(二亚苄基丙酮)钯(125 mg, 0.218 mmol), 三环己基膦 (122 mg, 0.435 mmol) 和乙酸钾(320 mg, 3.26 mmol), 并将该反应混合物在 90 °C 下搅拌 16 小时。待反应结束后, 将反应混合物减压浓缩得到标题化合物 **K-2**(1.40 g)的粗品。直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI), m/z: $[M + ^{35}\text{Cl}]^+ = 274.1$

步骤 2: 3-[4-(甲氧基羰基)-3-甲基-2-硝基苯基]-5,6-二氢-4H-吡喃-2-羧酸甲酯(**K-3**)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **K-2** (500 mg, 1.56 mmol) 的 1,4-二氧六环(10 mL)溶液中加入 5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,4-二氢-2H-吡喃-6-羧酸甲酯(904 mg, 3.11 mmol), 四三苯基膦钯(180 mg, 0.156 mmol)和碳酸钠(330 mg, 3.11 mmol), 并将该反应混合物在 100 °C 搅拌 16 小时。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩即为标题化合物 **K-3**(2.0 g)的粗品。直接用于下一步反应。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 336.1$

步骤 3: 7-甲基-5-氧代-1H,2H,3H,6H-吡喃并[2,3-c]喹啉-8-甲酸甲酯(**K-4**)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **K-3** (500 mg, 1.49 mmol) 的甲醇(10 mL)溶液中加入钯碳(100 mg), 并将该

反应混合物在氢气氛围下室温搅拌 16 小时。待反应结束后，将反应混合物过滤除去固体，并减压浓缩滤液。所得残留物经过硅胶柱色谱(DCM/MeOH = 100/1)分离纯化得到标题化合物 **K-4** (590 mg, 产率: 94%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 274.1$

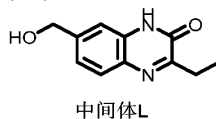
步骤 4: 8-(羟甲基)-7-甲基-1H,2H,3H,6H-吡喃并[2,3-c]喹啉-5-酮(**K-5**)的合成

氮气氛围下，将化合物 **K-4** (540 mg, 2.00 mmol) 的四氢呋喃(10 mL)溶液冷却至 0 °C，加入氢化铝锂的四氢呋喃溶液(1.0 mol/L, 6.0 mL, 6.0 mmol)，并将该反应混合物搅拌 2 小时。待反应结束后，向反应体系中加入乙酸乙酯(20 mL)和水(240 mg)。将所得混合物减压浓缩，所得残留物经过硅胶柱色谱(DCM/MeOH = 10/1)分离纯化得到标题化合物 **K-5** (174 mg, 产率: 32%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 246.1$

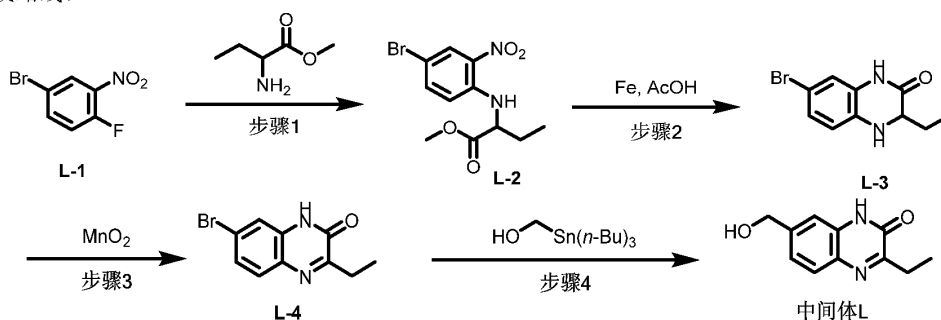
步骤 5: 8-(溴甲基)-7-甲基-1H,2H,3H,6H-吡喃并[2,3-c]喹啉-5-酮(中间体 **K**)的合成

将化合物 **K-5** (30.0 mg, 0.122 mmol) 的溴化氢水溶液(2 mL)在 80 °C 搅拌 2 小时。待反应结束后，将反应混合物用乙酸乙酯(20 mL)萃取。将有机相减压浓缩，所得残留物为中间体 **K** (32 mg) 的粗品。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 308.0, 310.0$

中间体 **L**: 3-乙基-7-(羟甲基)喹啉-2(1H)-酮



合成路线:



步骤 1: 2-(4-溴-2-硝基苯基)氨基)丁酸甲酯(**L-2**)的合成

氮气氛围下，向化合物 **L-1** (10.0 g, 45.5 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺(40 mL)溶液中加入 2-氨基丁酸甲酯(8.0 g, 68 mmol)和二异丙基乙基胺(17.6 g, 136 mmol)。加入完成后，将该反应混合物室温搅拌

16 小时。待反应完成后,向体系中加入水(300 mL),并将所得混合物用乙酸乙酯 (100 mL × 3)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤除去固体并减压浓缩。所得残留物通过硅胶柱色谱(DCM/MeOH=20/1)分离纯化得到标题化合物 **L-2** (14.4 g, 产率: 90%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 317.0$

步骤 2: 7-溴-3-乙基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(**L-3**)的合成

氮气氛围下,向化合物 **L-2** (14.4 g, 45.4 mmol)的冰乙酸(250 mL)溶液中加入还原铁粉(20.3 g, 363 mmol)。加入完成后,将该反应混合物室温搅拌 2 小时。待反应结束后,将反应混合物减压浓缩,加入水(200 mL)稀释,并将所得混合物用乙酸乙酯 (100 mL × 3)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤除去固体并减压浓缩。所得残留物通过硅胶柱色谱(DCM/MeOH=30/1)分离纯化得到标题化合物 **L-3** (13.2 g, 产率: 96%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 255.1$

步骤 3: 7-溴-3-乙基喹啉-2(1H)-酮(**L-4**)的合成

氮气氛围下,向化合物 **L-3** (2.0 g, 7.8 mmol)的四氢呋喃(100 mL)溶液中加入二氧化锰(6.78 g, 78.0 mmol)并将该混合物室温搅拌 1 小时。待反应结束后,将反应混合物减压浓缩,所得残留物使用二甲甲烷(100 mL)和甲醇(10 mL)稀释,并过滤除去固体。将所得滤液浓缩,所得残留物为标题化合物 **L-4** (1.50 g, 产率: 68%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 253.0$

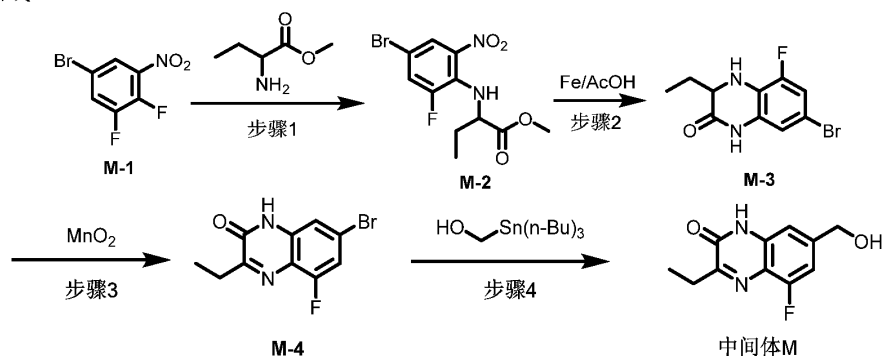
步骤 4: 3-乙基-7-(羟甲基)喹啉-2(1H)-酮(中间体 **L**)

氮气氛围下,向化合物 **L-4** (600 mg, 2.37 mmol)的二氧六环(10 mL)溶液中加入(三丁基锡基)甲醇(913 mg, 2.84 mmol)和(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)氯化铯(II) (186 mg, 0.237 mmol)。加入完成后,将该反应混合物在 80 °C 搅拌 16 小时。待反应完成后,将反应混合物减压浓缩,所得残留物经过硅胶柱层析(DCM/MeOH=20/1)分离纯化得到中间体 **L** (360 mg, 产率: 67%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 205.1$

中间体 **M**: 3-甲基-4-氟-7-(羟甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



合成路线:



步骤 1: 1-2-[(4-溴-2-氟-6-硝基苯基)氨基]丁酸甲酯(**M-2**)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **M-1** (10.0 g, 45.5 mmol) 的乙腈(50 mL)溶液中加入 2-氨基丁酸甲酯(2.70 g, 22.6 mmol)和碳酸钾(7.84 g, 56.7 mmol)。加入完成后, 将该反应混合物在 80 °C 搅拌 12 小时。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩。所得残留物用乙酸乙酯(100 mL)溶解, 饱和食盐水(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 并减压浓缩。所得残留物通过硅胶柱色谱(PE/EA = 5/1)分离纯化得到标题化合物 **M-2** (4.10 g, 产率: 58%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 334.9$

步骤 2: 7-溴-3-乙基-5-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(**M-3**)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **M-2** (4.01 g, 11.9 mmol) 的冰乙酸(20 mL)溶液中加入还原铁粉(3.31 g, 59.5 mmol)。加入完成后, 将该反应混合物室温搅拌 12 小时。待反应结束后, 过滤除去固体并减压浓缩。所得残留物为标题化合物 **M-3** (2.80 g) 的粗品, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 273.0$

步骤 3: 7-溴-3-乙基-5-氟-1H-喹啉-2-酮(**M-4**)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **M-3** (2.70 g, 9.90 mmol) 的四氢呋喃(15 mL)溶液中加入二氧化锰(8.60 g, 9.90 mmol)。加入完成后, 将该反应混合物室温搅拌 12 小时。待反应结束后, 过滤除去固体并减压浓缩。所得残留物为标题化合物 **M-4** (2.30 g) 的粗品, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 270.9$

步骤 4: 3-乙基-5-氟-7-(羟甲基)-1H-喹啉-2-酮(中间体 **M**)的合成

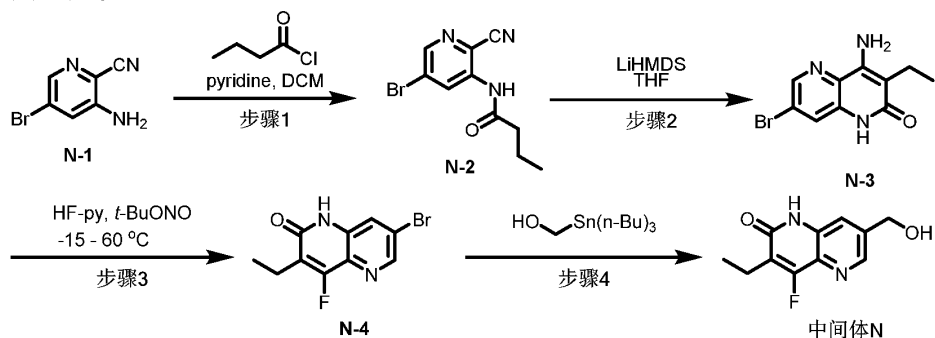
氮气氛围下, 向化合物 **M-4** (500 mg, 1.80 mmol) 的二氧六环(10 mL)溶液中加入(三丁基锡基)甲醇(888, 2.80 mmol)和(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)氯化钾(II)

(145 mg, 0.200 mmol)。加入完成后, 将该反应混合物在 80 °C 搅拌 12 小时。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物经过硅胶柱层析(PE/EA=1/1)分离纯化得到中间体 **M** (230 mg, 产率: 52%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 223.1$

中间体 **N**: 3-乙基-4-氟-7-(羟甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



合成路线:



步骤 1: *N*-(5-溴-2-氰基吡啶-3-基)丁酰胺(**N-2**)的合成

在氮气氛围下, 向化合物 **N-1** (10.0 g, 50.5 mmol)的二氯甲烷(100 mL)溶液中加入干燥的吡啶 (pyridine) (4.79 g, 60.6 mmol)和丁酰氯(6.46 g, 60.6 mmol)。加入完成后, 将反应混合物室温搅拌 2 小时。待反应结束后, 向反应体系中加水(100 mL), 并将所得混合物用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。将合并后的有机相经过饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体并减压浓缩。所得残留物经过硅胶柱色谱法(PE/EA=10/1)分离纯化得到标题化合物 **N-2** (12.5 g, 产率: 92%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 268.0, 269.9$

步骤 2: 4-氨基-7-溴-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(**N-3**)的合成

氮气氛围下, 将化合物 **J-2** (10.0 g, 37.3 mmol)的四氢呋喃(100 mL)溶液冷却至-78 °C 并向该溶液中滴加双三甲基硅基胺基锂(1.0 mmol/L, 41.0 mL, 41.0 mmol)。滴加完成后, 将反应混合物在-78 °C 搅拌 2 小时。此后, 再次向反应体系中加入双三甲基硅基胺基锂(1.0 mmol/L, 41.0 mL, 41.0 mmol)。加入完成后, 将反应混合物自然升温至室温, 并继续搅拌 16 小时。待反应完成后, 向反应混合物中加入

饱和氯化铵水溶液(200 mL)淬灭, 并将所得混合物用乙酸乙酯 (150 mL × 3)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体并减压浓缩。所得残留物通过硅胶柱色谱(DCM/MeOH=20/1)分离纯化得到标题化合物 **N-3** (2.5 g, 产率: 25%)。LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 268.0, 270.0

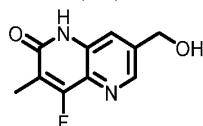
步骤 3: 7-溴-3-乙基-4-氟-1,5-萘啶-2(1H)-酮(**N-4**)的合成

将氢氟酸吡啶溶液(65 – 70%, 27 mL)冷却至 -40 °C 并加入化合物 **N-3** (2.70 g, 10.1 mmol)和亚硝酰异戊酯(2.37 g, 20.2 mmol)。加入完成后将反应混合物缓慢升温至室温并搅拌 16 小时。待反应结束后, 向反应体系中加入水(100 mL)稀释, 并将所得混合物用乙酸乙酯(70 mL × 3)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体并减压浓缩。所得残留物通过打浆纯化(EA/MeOH=2/1)分离纯化得到标题化合物 **N-4** (270 mg, 产率: 10%)。LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 271.0, 273.0

步骤 4: 3-乙基-4-氟-7-(羟甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮(中间体 **N**)的合成

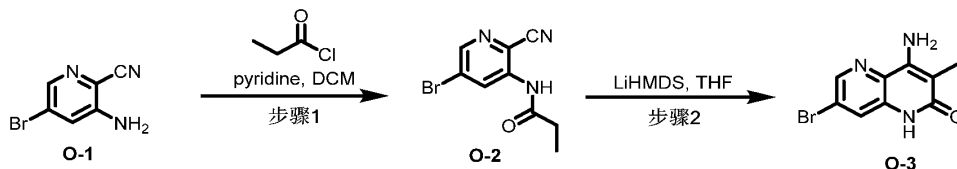
氮气氛围下, 向化合物 **N-4** (240 mg, 0.885 mmol)的 1,4-二氧六环(5 mL)溶液中加入(三丁基甲锡烷基)甲醇(313 mg, 0.974 mmol)和(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)氯化钯(II) (34.8 mg, 0.0443 mmol)。加入完成后, 将该反应混合物在 80 °C 搅拌 16 小时。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物经过打浆纯化(EA/MeOH=2/1)分离纯化得到中间体 **N** (120 mg, 产率: 61%)。LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 223.1

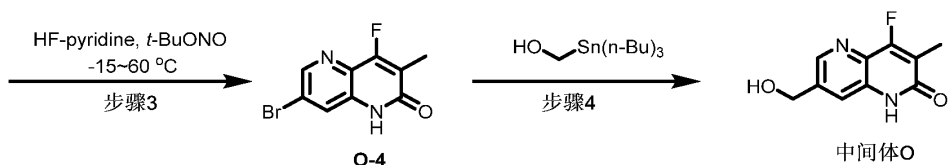
中间体 **O**: 3-甲基-4-氟-7-(羟甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



中间体 **O**

合成路线:





步骤 1: *N*-(5-溴-2-氟基吡啶-3-基)丙酰胺(**O-2**)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **O-1** (10.0 g, 50.5 mmol) 的无水二氯甲烷(100 mL)溶液中加入干燥的吡啶(pyridine) (4.79 g, 60.6 mmol) 和丙酰氯(5.61 g, 60.6 mmol), 并将该反应混合物室温搅拌 2 小时。待反应完成后, 向反应体系中加入水(100 mL), 并将所得混合物用二氯甲烷萃取(100 mL $\times$ 2)。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体并减压浓缩。所得残留物通过硅胶柱色谱(PE/EA = 10/1)分离纯化得到标题化合物 **O-2** (12.0 g, 产率: 84%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+$ = 254.0, 256.0

步骤 2: 4-氨基-7-溴-3-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(**O-3**)的合成

氮气氛围下, 将化合物 **O-2** (1.00 g, 3.90 mmol) 的四氢呋喃(10 mL)溶液冷却至 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 并向该溶液中滴加双三甲基硅基胺基锂(1.0 mmol/L, 9.0 mL, 9.0 mmol)。滴加完成后, 将反应混合物自然升温至室温, 并继续搅拌 16 小时。待反应完成后, 向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液(20 mL)淬灭, 并将所得混合物用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体并减压浓缩。所得残留物通过硅胶柱色谱(DCM/MeOH = 20/1)分离纯化得到标题化合物 **O-3** (420 mg, 产率: 38%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+$ = 253.9, 255.9

步骤 3: 7-溴-3-甲基-4-氟-1,5-萘啶-2(1H)-酮(**O-4**)的合成

将氢氟酸吡啶溶液(HF-pyridine) (65 – 70%, 7.0 mL)冷却至 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 并加入化合物 **O-3** (500 mg, 1.97 mmol) 和亚硝酸异戊酯(575 g, 4.92 mmol)。加入完成后将反应混合物缓慢升温至室温并搅拌 16 小时。待反应结束后, 向反应体系中加入水(15 mL)稀释, 并将所得混合物用乙酸乙酯(15 mL $\times$ 3)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体并减压浓缩。所得残留物通过硅胶柱色谱(DCM/MeOH = 20/1)分离纯化得到标题化合物 **O-4** (90 mg, 产率: 18%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+$ = 257.0, 259.0

步骤 4: 3-甲基-4-氟-7-(羟甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮(中间体 **O**)的合成

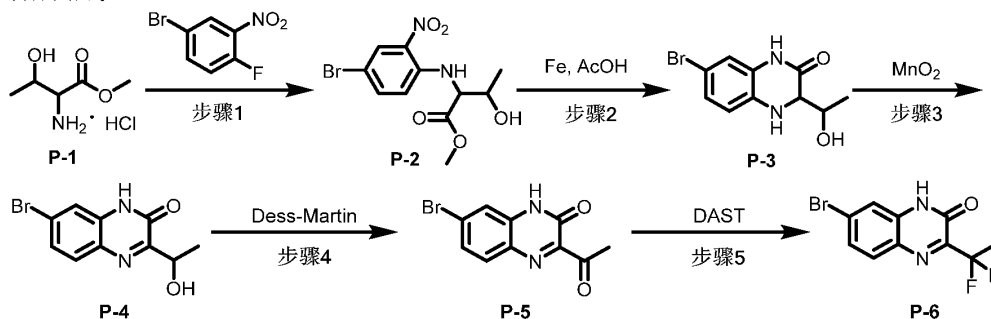
氮气氛围下, 向化合物 **O-4** (200 mg, 0.778 mmol) 的 1,4-二氧六环(5 mL)溶液中加入(三丁基甲锡烷

基)甲醇(375 mg, 1.17 mmol)和(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)氯化钯(II) (30.6 mg, 0.00389 mmol)。加入完成后, 将该反应混合物在 80 °C 搅拌 16 小时。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物经过打浆纯化(EA/MeOH=2/1)分离纯化得到中间体 **O** (90mg, 产率: 52%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 209.1$

中间体 **P**: 3-(1,1-二氟乙基)-7-(羟甲基)喹喔啉-2(1H)-酮



合成路线:



步骤 1: 2-((4-溴-2-硝基苯基)氨基)-3-羟基丁酸甲酯(**P-2**)的合成

向化合物 **P-1** (2.00 g, 11.8 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL)溶液中加入二异丙基乙基胺(4.58 g, 35.5 mmol)和 2-氟-5-溴硝基苯(2.60 g, 11.8 mmol), 并将该反应混合物在 50 °C 搅拌 3 小时。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物经过硅胶柱色谱(DCM/MeOH = 20/1)分离纯化得到标题化合物 **P-2** (2.80 g, 产率: 76%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 333.0, 335.0$

步骤 2: 7-溴-3-(1-羟乙基)-3,4-二氢喹喔啉-2(1H)-酮(**P-3**)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **P-2** (2.80 g, 8.41 mmol)的冰乙酸(250 mL)溶液中加入还原铁粉(3.58 g, 64.0 mmol)。加入完成后, 将该反应混合物室温搅拌 16 小时。待反应结束后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物加入二氯甲烷(500 mL)和甲醇(100 mL)稀释, 过滤除去固体并再次减压浓缩。所得残留物通过硅胶柱色谱(DCM/MeOH=20/1)分离纯化得到标题化合物 **P-3** (2.00 g, 产率: 88%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 271.0, 273.0$

步骤 3: 7-溴-3-(1-羟乙基)喹喔啉-2(1H)-酮(**P-4**)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **P-3** (271 mg, 1.00 mmol) 的四氢呋喃(5 mL)溶液中加入二氧化锰(870 mg, 10.0 mmol)并将该混合物室温搅拌 2 小时。待反应结束后, 将反应混合物过滤除去固体并减压浓缩滤液, 所得残留物为标题化合物 **P-4**(200 mg)的粗品, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+$ = 269.0, 271.0

步骤 4: 3-乙酰基-7-溴喹啉-2(1H)-酮(**P-5**)的合成

氮气氛围下, 将化合物 **P-4** (200 mg, 0.743 mmol) 的二氯甲烷(5 mL)溶液冷却至 0 °C, 并加入戴斯马丁氧化剂(Dess-Martin) (424 mg, 1.00 mmol), 将该反应混合物在室温搅拌 16 小时。待反应完成后, 减压浓缩反应混合物, 所得残留物经过液相色谱(流动相: 乙腈/0.1%甲酸水; 梯度: 10-100%)分离纯化得到标题化合物 **P-5** (130 mg, 产率: 66%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+$ = 267.0, 269.0

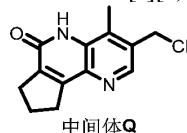
步骤 5: 7-溴-3-(1,1-二氟乙基)喹啉-2(1H)-酮(**P-6**)的合成

氮气氛围下, 将化合物 **P-5** (130 mg, 0.487 mmol) 的二氯甲烷(5 mL)溶液冷却至 0 °C, 并加入二乙胺基三氟化硫 (DAST) (391 mg, 2.43 mmol), 将该反应混合物在室温搅拌 16 小时。待反应完成后, 减压浓缩反应混合物, 所得残留物经过液相色谱(流动相: 乙腈/0.1%甲酸水; 梯度: 10-100%)分离纯化得到标题化合物 **P-6** (30 mg, 产率: 21%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+$ = 289.0, 291.0

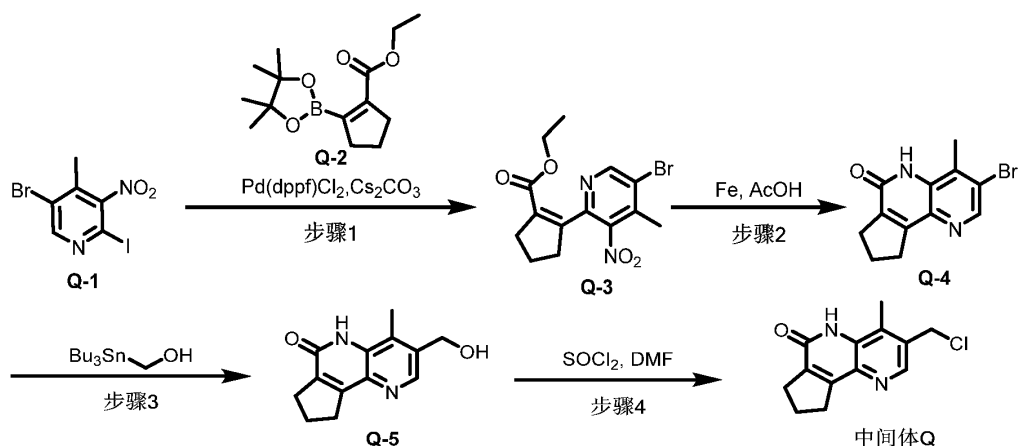
步骤 6: 3-(1,1-二氟乙基)-7-(羟甲基)喹啉-2(1H)-酮(中间体 **P**)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **P-6** (28.9 mg, 0.100 mmol) 的 1,4-二氧六环(2 mL)溶液中加入(三丁基锡烷基)甲醇(35.0 mg, 0.110 mmol)和(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)氯化钯(II) (8.0 mg, 0.10 mmol)。加入完成后, 将该反应混合物在 80 °C 搅拌 16 小时。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物经过硅胶柱色谱(DCM/MeOH=10/1)分离纯化得到中间体 **P** (20 mg, 产率: 83%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+$ = 241.1

中间体 **Q**: 3-(氯甲基)-4-甲基-5,7,8,9-四氢-6H-环戊[c][1,5]萘啶-6-酮



合成路线:



步骤 1: 2-(5-溴-4-甲基-3-硝基吡啶-2-基)环戊-1-烯-1-甲酸乙酯(**Q-3**)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **Q-1** (200 mg, 0.583 mmol) 的甲苯(2 mL)溶液中加入化合物 **Q-2** (155 mg, 0.583 mmol), (1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(42.7 mg, 0.0583 mmol)和碳酸铯(380 mg, 1.17 mmol), 并将该反应混合物在微波条件下 110 °C 搅拌 1.5 小时。待反应结束后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物经过硅胶色谱法(PE/EA = 5/1)分离纯化得到标题化合物 **Q-3** (60 mg, 产率: 29%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 355.0, 357.0$

步骤 2: 3-溴-4-甲基-5,7,8,9-四氢-6H-环戊[c][1,5]萘啶-6-酮(**Q-4**)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **Q-3** (300 mg, 0.844 mmol) 的冰乙酸(5 mL)溶液中加入还原铁粉(378 mg, 6.76 mmol)。加入完成后, 将该反应混合物在 40 °C 搅拌 16 小时。待反应结束后, 过滤除去固体并减压浓缩滤液。所得残留物经过硅胶柱色谱(DCM/MeOH = 20/1)分离纯化得到标题化合物 **Q-4** (80 mg, 产率: 34%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 279.0, 281.1$

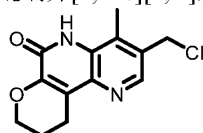
步骤 3: 3-(羟甲基)-4-甲基-5,7,8,9-四氢-6H-环戊[c][1,5]萘啶-6-酮(**Q-5**)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **Q-4** (80.0 mg, 0.286 mmol) 的 1,4-二氧六环(3 mL)溶液中加入(三丁基甲锡烷基)甲醇(184 mg, 0.573 mmol)和(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)氯化钯(II) (22.6 mg, 0.0290 mmol)。加入完成后, 将该反应混合物在 80 °C 搅拌 16 小时。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物经过硅胶色谱法(DCM/MeOH = 10/1)分离纯化得到标题化合物 **Q-5** (50 mg, 产率: 76%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 231.1$

步骤四: 3-(氯甲基)-4-甲基-5,7,8,9-四氢-6H-环戊[c][1,5]萘啶-6-酮(中间体 **Q**)的合成

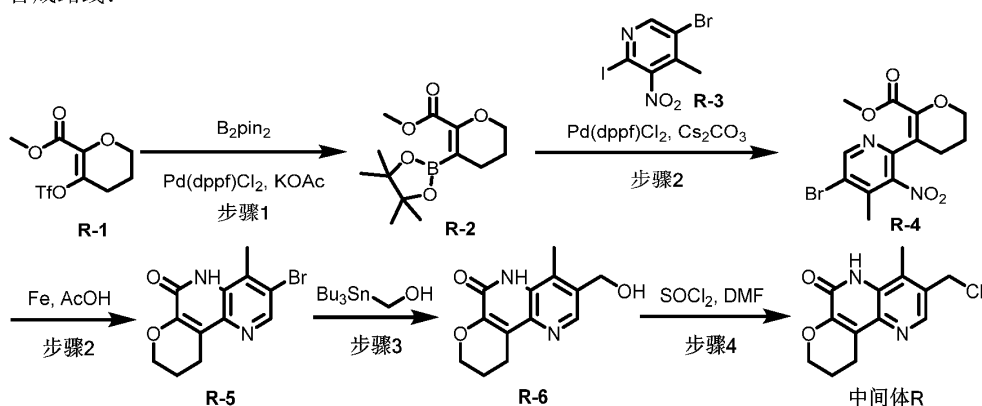
将化合物 **Q-5** (50.0 mg, 0.217 mmol) 的氯化亚砷(2 mL)溶液冷却至 0 °C, 滴加 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1.6 mg, 0.022 mmol), 并将该反应混合物在室温搅拌 1 小时。待反应结束后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物即为标题化合物**中间体 Q** 的粗品, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI), *m/z*: $[M+H]^+ = 249.1$

中间体 R: 3-氯甲基-4-甲基-9,10-二氢吡喃并[2,3-*c*][1,5]萘啶-6(8H)酮



中间体R

合成路线:



步骤 1: 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-3,4-二氢-2H-吡喃-6-羧酸甲酯(**R-2**)

氮气氛围下, 向 5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,4-二氢-2H-吡喃-6-羧酸甲酯(2.00 g, 6.90 mmol)的 1,4-二氧六环(40 mL)溶液中加入联硼酸频那醇酯(2.10 g, 8.28 mmol)、(1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(500 mg, 0.690 mmol)和乙酸钾(1.40 g, 13.8 mmol), 并将该反应混合物在 80 °C 搅拌 16 小时。待反应结束后, 将反应混合物冷却至室温并加水(50 mL)稀释, 并将所得混合物用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。将合并后的有机相经过饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体并减压浓缩。所得残留物经过硅胶柱色谱法(PE/EA = 5/1)分离纯化得到标题化合物 **R-2** (1.00 g, 产率: 52%)。LC-MS (ESI), *m/z*: $[M+H]^+ = 269.2$

步骤 2: 5-(5-溴-4-甲基-3-硝基吡啶-2-基)-3,4-二氢吡喃-6-羧酸甲酯(**R-4**)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **R-2** (234 mg, 0.875 mmol) 的 1,4-二氧六环(10 mL)和水(1 mL)的混合溶液中加入 5-溴-2-碘-4-甲基-3-硝基吡啶(300 mg, 0.875 mmol), (1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(60 mg,

0.088 mmol)和碳酸铯(570 mg, 1.75 mmol), 并将该反应混合物在 110 °C 搅拌 4 小时。待反应结束后, 向反应体系中加入水(10 mL), 并将所得混合物用乙酸乙酯(10 mL × 2)萃取。将合并后的有机相经过饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体并减压浓缩。所得残留物经过硅胶柱色谱法(PE/EA = 5/1)分离纯化得到标题化合物 **R-4** (90 mg, 产率: 28%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 357.0, 359.0$

步骤 3: 3-溴-4-甲基-9,10-二氢-5H-吡喃[2,3-c][1,5]萘啶-6(8H)酮(**R-5**)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **R-4** (90.0 mg, 0.252 mmol)的冰乙酸(4 mL)溶液中加入还原铁粉(141 mg, 2.25 mmol)。加入完成后, 将该反应混合物在 40 °C 搅拌 16 小时。待反应结束后, 过滤除去固体并减压浓缩滤液。所得残留物经过硅胶柱色谱(DCM/MeOH = 20/1)分离纯化得到标题化合物 **R-5** (40 mg, 产率: 54%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 295.0, 297.0$

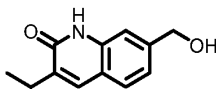
步骤 4: 3-羟甲基-4-甲基-9,10-二氢吡喃[2,3-c][1,5]萘啶-6(8H)酮(**R-6**)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **R-5** (40.0 mg, 0.136 mmol)的 1,4-二氧六环(3 mL)溶液中加入(三丁基甲锡烷基)甲醇(56.5 mg, 0.176 mmol)和(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)氯化铯(II) (12.0 mg, 0.0140 mmol)。加入完成后, 将该反应混合物在 90 °C 搅拌 16 小时。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物经过硅胶柱色谱(DCM/MeOH = 10/1)分离纯化得到标题化合物 **R-6** (20 mg, 产率: 59%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 247.1$

步骤 5: 3-氯甲基-4-甲基-9,10-二氢吡喃并[2,3-c][1,5]萘啶-6(8H)酮(中间体 **R**)的合成:

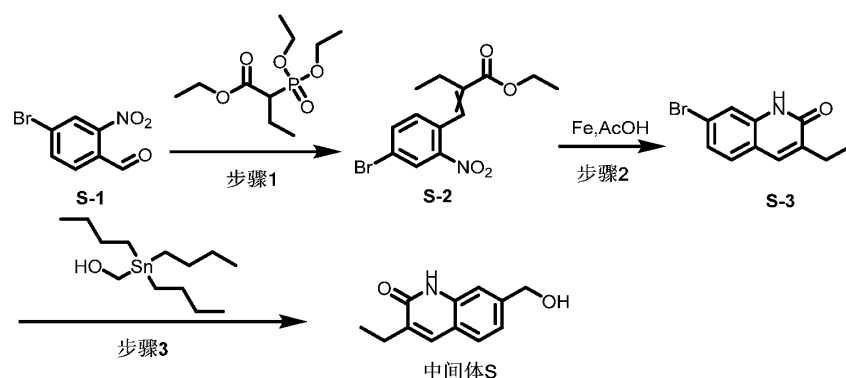
将化合物 **R-6** (20.0 mg, 0.0813 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液冷却至 0 °C, 并向反应体系中滴加氯化亚砷(0.5 mL)和 N,N-二甲基甲酰胺(0.59 mg, 0.0081 mmol)。将该反应混合物室温搅拌 16 小时。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物即使中间体 **R** (20 mg)的粗品, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 265.1, 267.1$

中间体 **S**: 3-乙基-7-(羟甲基)-1H-喹啉-2-酮



中间体 **S**

合成路线:



步骤 1: 2-(4-溴-2-硝基苯基)亚甲基丁酸乙酯(S-2)的合成

氮气氛围下, 将氢氧化钠(0.250 g, 0.0103 mmol)的四氢呋喃(20 mL)悬浊液冷却至 0 °C, 并向该悬浊液加入 2-(二乙氧基磷酰基)丁酸乙酯(2.60 g, 10.3 mmol), 并将该反应混合物搅拌 0.5 小时。将反应体系冷却至-78 °C, 加入化合物 4-溴-2-硝基苯甲醛 (1.00 g, 4.30 mmol), 并将该反应混合物在-78 °C 搅拌 2 小时。待反应结束后, 向反应体系中加入饱和氯化铵水溶液(200 mL), 并室温搅拌 3 分钟。待反应结束后, 将所得混合物用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。将合并后的有机相经过饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体并减压浓缩。所得残留物经过硅胶柱色谱法(PE/EA=20/1)分离纯化得到标题化合物 **S-2** (1.35 g, 产率: 86%)。LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 327.9, 330.0

步骤 2: 7-溴-3-乙基-1H-喹啉-2-酮(S-3)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **S-2** (1.35 g, 4.10 mmol)的冰乙酸(40 mL)溶液中加入还原铁粉(1.83 g, 32.8 mmol)。加入完成后, 将该反应混合物室温搅拌 16 小时。待反应结束后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物加入二氯甲烷(100 mL)和甲醇(10 mL)稀释, 过滤除去固体并再次减压浓缩。所得残留物通过硅胶柱色谱(DCM/MeOH=20/1)分离纯化得到标题化合物 **S-3** (0.287 g, 产率: 24%)。LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 252.0, 254.0

步骤 3: 3-乙基-7-(羟甲基)-1H-喹啉-2-酮(中间体 S)的合成

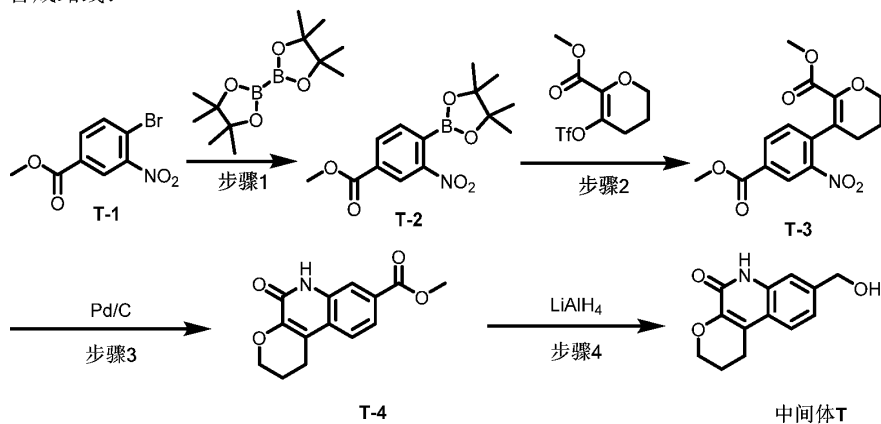
氮气氛围下, 向化合物 **S-3** (100 mg, 0.397 mmol)的 1,4-二氧六环(10 mL)溶液中加入(三丁基甲锡烷基)甲醇(153 mg, 0.476 mmol)和(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)氯化钯(II) (32.0 mg, 0.0397 mmol)。加入完成后, 将该反应混合物在 80 °C 搅拌 16 小时。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物经过硅胶柱色谱(DCM/MeOH=10/1)分离纯化得到中间体 **S**

(54.0 mg, 产率: 60%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 204.1$

中间体 **T**: 8-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-吡喃[2,3-c]喹啉-5(6H)-酮



合成路线:



步骤 1: 3-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(**T-2**)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **T-1** (5.00 g, 19.2 mmol) 的 1,4-二氧六环(50 mL)溶液中加入联硼酸频那醇酯(7.31 g, 28.8 mmol), (1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯二氯甲烷(1.57 g, 1.92 mmol)和乙酸钾(5.65 g, 57.6 mmol), 并将该反应混合物在 80 °C 下搅拌 16 小时。将反应体系减压浓缩, 所得残留物用乙酸乙酯(100 mL)溶解, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体并减压浓缩。所得残留物通过硅胶柱色谱(PE/EA=1/1)分离纯化得到标题化合物 **T-2** (3.6 g, 产率: 61%)。

步骤 2: 5-(4-甲氧基羰基)-2-硝基苯基-3,4-二氢吡喃-6-羧酸甲酯(**T-3**)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **T-2** (300 mg, 0.977 mmol) 的 1,4-二氧六环(10 mL)溶液中加入 5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,4-二氢-2H-吡喃-6-羧酸甲酯(283 mg, 0.977 mmol), 四三苯基膦钯(113 mg, 0.0980 mmol)和碳酸钠(207 mg, 0.954 mmol), 并将该反应混合物在 110 °C 搅拌 3 小时。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物用乙酸乙酯(100 mL)溶解, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体并减压浓缩。所得残留物通过硅胶柱色谱(PE/EA=10/1)分离纯化得到标题化合物 **T-3** (200 mg, 产率: 64%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+Na]^+ = 344.1$

步骤3: 5-氧代-2,3,5,6-四氢吡喃并[2,3-c]喹啉-8-羧酸甲酯(T-4)的合成

氮气氛围下, 向化合物 T-3 (200 mg, 0.623 mmol) 的甲醇(20 mL)溶液中加入钯碳(100 mg), 并将该反应混合物室温搅拌 16 小时。待反应完成后, 将反应混合物过滤除去固体, 并减压浓缩滤液, 所得残留物即为标题化合物 T-4 的(130 mg) 粗品, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 260.1$

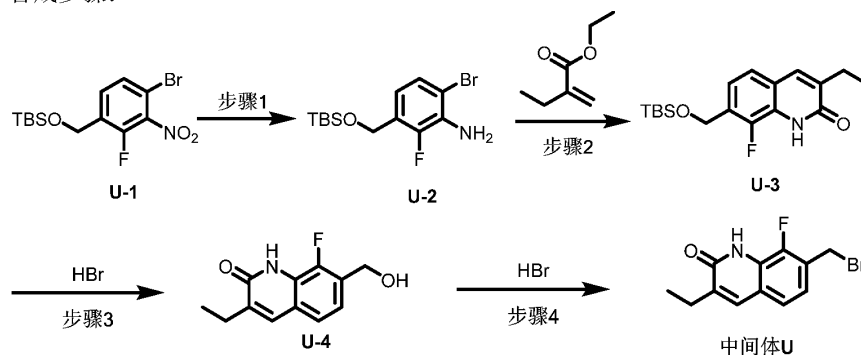
步骤4: 8-(羟甲基)-2,3-二氢-1H-吡喃[2,3-c]喹啉-5(6H)-酮(中间体 T)的合成

氮气氛围下, 将化合物 T-4 (130 mg, 0.502 mmol) 的四氢呋喃(3 mL)溶液冷却至 0 °C, 加入氢化铝锂的四氢呋喃溶液(2.5 mol/L, 1.0 mL, 2.5 mmol), 并将该反应混合物搅拌 2 小时。待反应结束后, 向反应体系中加入乙酸乙酯(10 mL)和水(100 mg)。将所得混合物减压浓缩, 所得残留物经过硅胶柱色谱(DCM/MeOH = 10/1)分离纯化得到中间体 T (60 mg, 产率: 52%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 232.1$

中间体 U: 7-(溴甲基)-3-乙基-8-氟喹啉-2(1H)-酮



合成步骤:



步骤1: 6-溴-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-氟苯胺(U-2)的合成

向化合物 U-1 (500 mg, 1.37 mmol) 的乙醇(10 mL)和水(2 mL)的溶液中加入铁粉(383 mg, 6.86 mmol)和氯化铵(734 mg, 13.7 mmol), 并将该反应混合物在 80 °C 搅拌 16 小时。待反应完成后, 将反应混合物过滤除去固体, 并将滤液减压浓缩。所得残留物经过硅胶柱色谱(PE/EA = 5/1)分离纯化得到标题化合物 U-2 (300 mg, 产率: 66%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 334.1, 336.1$

步骤2: 7-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-乙基-8-氟喹啉-2(1H)-酮(U-3)的合成

氮气氛围下, 向化合物 **U-2** (352 mg, 2.75 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中加入 2-乙基丙烯酸乙酯(500 mg, 1.37 mmol), 三乙胺(417 mg, 4.12 mmol), 三(邻甲基苯)膦(83.6 mg, 0.275 mmol)和醋酸钯(22.9 mg, 0.137 mmol), 并将该反应混合物在 105 °C 搅拌 12 小时。待反应结束后, 将反应混合物过滤除去固体, 将滤液用乙酸乙酯(10 mL)稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体并减压浓缩。所得残留物通过制备型薄层色谱硅胶板(PE/EA=10/1, R_f =0.1)分离纯化得到标题化合物 **U-3** (23 mg, 产率: 2%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 336.0$

步骤 3: 3-乙基-8-氟-7-(羟甲基)喹啉-2(1H)-酮(**U-4**)的合成

将化合物 **U-3** (30 mg, 0.089 mmol) 的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入氢溴酸水溶液(40%, 2.0 mL), 并将该反应混合物室温搅拌 2 小时。待反应结束后, 将反应混合物用乙酸乙酯(5 mL)稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体并减压浓缩。所得残留物即为标题化合物 **U-4** 的(15 mg) 粗品, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 222.2$

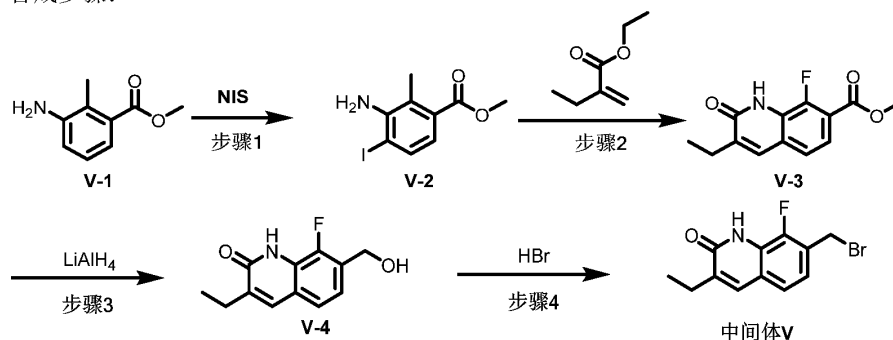
步骤 4: 7-(溴甲基)-3-乙基-8-氟喹啉-2(1H)-酮(中间体 **U**)的合成

将化合物 **U-4** (15 mg, 0.068 mmol) 的氢溴酸水溶液(40%, 5.0 mL)在 80 °C 搅拌 2 小时。待反应结束后, 将反应混合物用乙酸乙酯(10 mL)稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体并减压浓缩。所得残留物即为中间体 **U** (15 mg, 产率: 78%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 284.0, 286.0$

中间体 **V**: 7-(溴甲基)-3-乙基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮



合成步骤:



步骤 1: 1-(2-异丙基苯基)-1H-吡唑-3-醇(**V-2**)

于 25 °C 下, 向化合物 **V-1**(10.0 g, 60.5 mmol) 的醋酸溶液(100 mL)中, 分批次加入 *N*-碘代丁二酰亚胺(14.0 g, 62.3 mmol)。反应混合物于室温下搅拌 0.5 小时。反应液加入水(200 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (200 mL × 3) 萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法 (PE: EA=8:1)分离纯化得到标题化合物 **V-2** (0.600 g, 产率: 3%)。LC-MS (ESI), *m/z*: $[M+H]^+ = 292.0$.

步骤 2: 3-乙基-8-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-羧酸甲酯(**V-3**)

于 25 °C 氮气保护下, 向化合物 **V-2** (500 mg, 1.72 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(5.00 mL)溶液加入 2-乙基丙烯酸乙酯(660 mg, 5.15 mmol), 醋酸钨(38.6 mg, 0.170 mmol), 三(邻甲基苯基)磷(52.3 mg, 0.170 mmol), 三乙胺(348 mg, 3.44 mmol)。加毕, 反应体系氮气保护下升温至 100 °C 搅拌 10 小时。将反应体系降至 25 °C, 反应液加水 (100 mL)稀释, 并用乙酸乙酯 (100 mL × 3)萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(PE: EA=3:1)分离纯化得到标题化合物 **V-3** (0.300 g, 产率: 64%)。LC-MS (ESI), *m/z*: $[M+H]^+ = 246.1$.

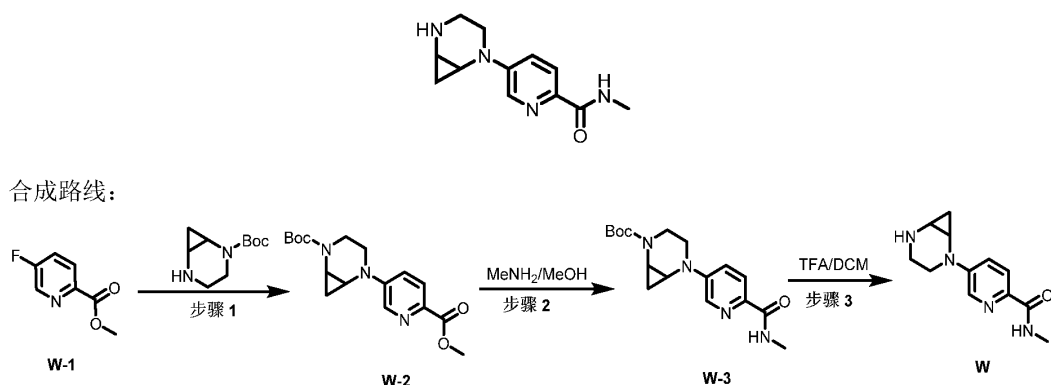
步骤 3: 3-乙基-7-(羟甲基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(**V-4**)

于 0 °C 氮气保护下, 向化合物 **V-3** (300 mg, 1.22 mol) 的四氢呋喃(5.00 mL) 溶液中, 滴加四氢铝锂的四氢呋喃溶液(1M, 2.40 mL), 加毕, 反应混合物于 0 °C 氮气保护下搅拌 2 小时。将反应体系中加入冰水(50.0 mL) 稀释, 混合物用乙酸乙酯 (30.0 mL × 3)萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(PE: EA=1:1)分离纯化得到标题化合物 **V-4** (160 mg, 产率: 54%)。LC-MS (ESI), *m/z*: $[M+H]^+ = 218.0$.

步骤 4: 7-(溴甲基)-3-乙基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮(中间体 **V**)

于室温下, 将化合物 **V-4** (160 mg, 0.740 mmol) 溶于氢溴酸 (5.00 mL) 溶液中, 反应混合物于 80 °C 搅拌 2 小时。反应液加水(30.0 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30.0 mL × 3) 萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(PE: EA=4:1)分离纯化得到中间体 **V** (120 mg, 产率: 52%)。LC-MS (ESI), *m/z*: $[M+H]^+ = 280.1/282.1$.

中间体 **W**: 5-(2,5-二氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-基)-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺



步骤 1：5-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)-2,5-二氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-羧酸叔丁酯的合成：

于室温，向 5-氟吡啶-2-甲酸甲酯(300 mg, 1.93 mmol)和 2,5-二氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-碳酸叔丁酯(767 mg, 3.87 mmol)的二甲基亚砜(10 mL)溶液中，加入碳酸钾(535 mg, 3.87mmol)。反应液于 120℃下搅拌 2 小时。冷却至室温，反应液加入乙酸乙酯(100 mL)和水(10 mL)，分液萃取，所得有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残余物通过硅胶色谱法(EA: PE=0:1-3:2)分离纯化得到标题化合物 **W-2** (210 mg, 产率：29%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 334.1$ 。

步骤 2：5-(6-(甲基氨基甲酰)吡啶-3-基)-2,5-二氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-羧酸叔丁酯的合成：

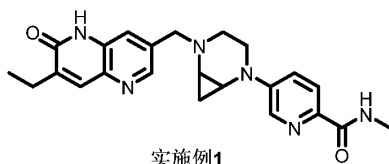
于室温，将 5-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)-2,5-二氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-羧酸叔丁酯(210 mg, 0.63 mmol)溶于甲胺的甲醇溶液(15 mL)。反应液于 60℃封管反应 16 小时。冷却至室温，减压浓缩，所得残余物通过硅胶色谱法(PE: EA=1:1)分离纯化得到标题化合物 **W-3** (140 mg, 产率：60%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 333.0$ 。

步骤 3：5-(2,5-二氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-基)-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺的合成：

于室温，将 5-(6-(甲基氨基甲酰)吡啶-3-基)-2,5-二氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-羧酸叔丁酯(140 mg, 0.42 mmol)溶于二氯甲烷/三氟乙酸(10: 1)的混合溶液(15 mL)。反应于 25℃下搅拌 12 小时。反应液浓缩，所得粗产物溶解于二氯甲烷(100 mL)，加入饱和碳酸氢钠(50 mL)后搅拌 10 分钟，分离有机相，有机相用饱和氯化钠(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(EA: PE=0:1-4:1)分离纯化得到标题化合物中间体 **W** (80 mg, 产率：74%)。

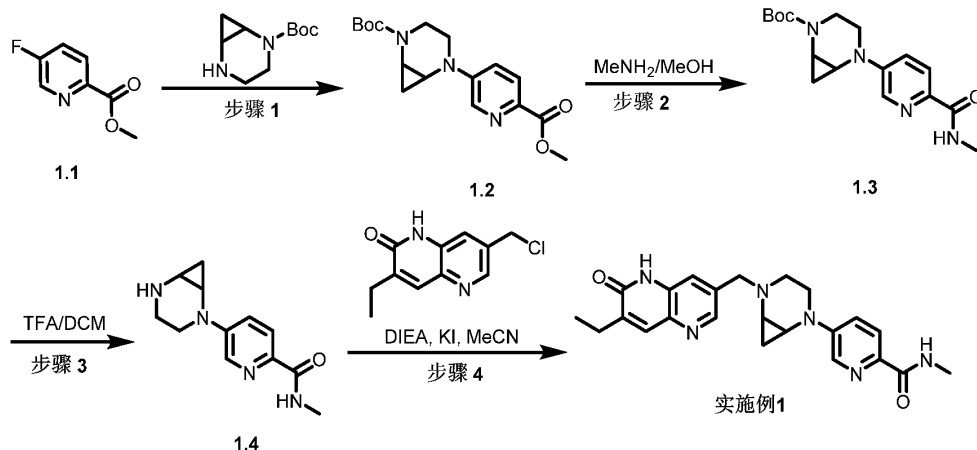
LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 233.1$ 。

实施例 1：5-(5-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-

基)-*N*-甲基吡啶甲酰胺

实施例1

合成路线:



步骤 1: 5-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)-2, 5-二氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-羧酸叔丁酯(1.2)的合成:

于室温，向 5-氟吡啶-2-甲酸甲酯(300 mg, 1.93 mmol)和 2,5-二氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-碳酸叔丁酯(767 mg, 3.87 mmol)的二甲基亚砜(10 mL)溶液中，加入碳酸钾(535 mg, 3.87mmol)。反应液于 120℃下搅拌 2 小时。冷却至室温，反应液加入乙酸乙酯(100 mL)和水(10 mL)，分液萃取，所得有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残余物通过硅胶色谱法(EA: PE=0:1 -3:2)分离纯化得到标题化合物 **1.2** (210 mg, 产率：29%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 334.1$.

步骤 2: 5-(6-(甲基氨基甲酰)吡啶-3-基)-2,5-二氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-羧酸叔丁酯(**1.3**)的合成:

于室温，将 5-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)-2,5-二氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-羧酸叔丁酯(210 mg, 0.63 mmol)溶于甲胺的甲醇溶液(15 mL)。反应液于 60℃封管反应 16 小时。冷却至室温，减压浓缩，所得残余物通过硅胶色谱法(PE: EA = 1:1)分离纯化得到标题化合物 **1.3** (140 mg, 产率: 60%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 333.0$.

步骤3: 5-(2,5-二氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-基)-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺(1.4)的合成:

于室温, 将 5-(6-(甲基氨基甲酰)吡啶-3-基)-2,5-二氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-羧酸叔丁酯(140 mg, 0.42 mmol)溶于二氯甲烷/三氟乙酸(10: 1)的混合溶液(15 mL)。反应于 25°C 下搅拌 12 小时。反应液浓缩, 所得粗产物溶解于二氯甲烷(100 mL), 加入饱和碳酸氢钠(50 mL)后搅拌 10 分钟, 分离有机相, 有机相用饱和氯化钠(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(EA: PE = 0:1 – 4:1)分离纯化得到标题化合物 **1.4** (80 mg, 产率: 74%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 233.1$.

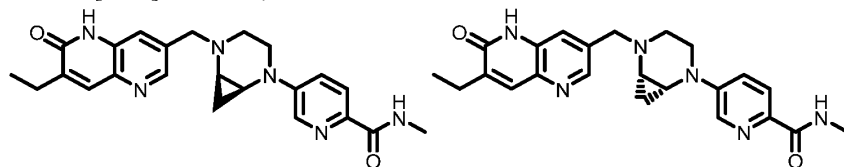
步骤 4: 5-5-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-基)-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺(实施例 1)的合成:

于室温, 向 5-(2,5-二氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-基)-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺(80 mg, 0.34 mmol)和 7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-二氮杂萘-2(1H)-酮(77 mg, 0.34 mmol)的乙腈(10 mL)溶液中, 加入二异丙基乙基胺(134 mg, 1.04 mmol)和碘化钾(11 mg, 0.07 mol), 用氮气置换气三次。反应于 80°C 氮气氛围下搅拌 2 小时。冷却至室温, 反应混合物用乙酸乙酯(30 mL)稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过制备高效液相色谱法分离纯化(色谱柱型号: Gemini-C18 150 × 21.2 mm, 5 μ m, 流动相: 乙腈/水(0.1%甲酸), 梯度: 12 – 18%, 流速: 20 mL/min)得到标题化合物**实施例 1** (80 mg, 产率: 55%)。

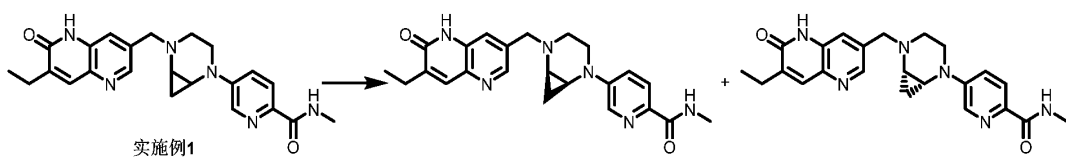
LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 419.1$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.87 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.4, 1H), 3.94 (br, 2H), 3.66 – 3.33 (m, 3H), 3.27 – 3.15 (m, 1H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.90 – 2.70 (m, 1H), 2.66 – 2.52 (m, 3H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.88 – 0.75 (m, 1H), 0.50 – 0.37 (m, 1H).

实施例 1-1 和实施例 1-2: 5-((1*S*,6*R*)-5-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-基)-*N*-甲基吡啶甲酰胺和 5-((1*R*,6*S*)-5-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-基)-*N*-甲基吡啶甲酰胺



合成路线:



将**实施例 1** (76 mg, 0.18 mmol)经超临界流体(SFC)制备(色谱柱型号: chiralpak-OD 250 mm×20 mm, 5 μ m, 流动相: 50% EtOH(0.2%氨水), 流速: 14 mL/min)拆分得到:

实施例 1-1 (t_R = 10.53 min, 4.2 mg, 产率: 5.5 %)

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 419.1$.

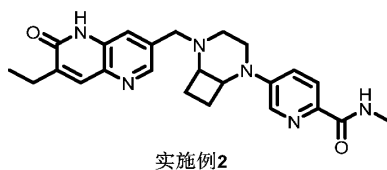
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.87 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4, 1H), 3.94 (br, 2H), 3.66 – 3.33 (m, 3H), 3.27 – 3.15 (m, 1H), 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.90 – 2.70 (m, 1H), 2.66 – 2.52 (m, 3H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 – 0.75 (m, 1H), 0.50 – 0.37 (m, 1H).

实施例 1-2 (t_R = 12.21 min, 3.5 mg, 产率: 4.6 %)

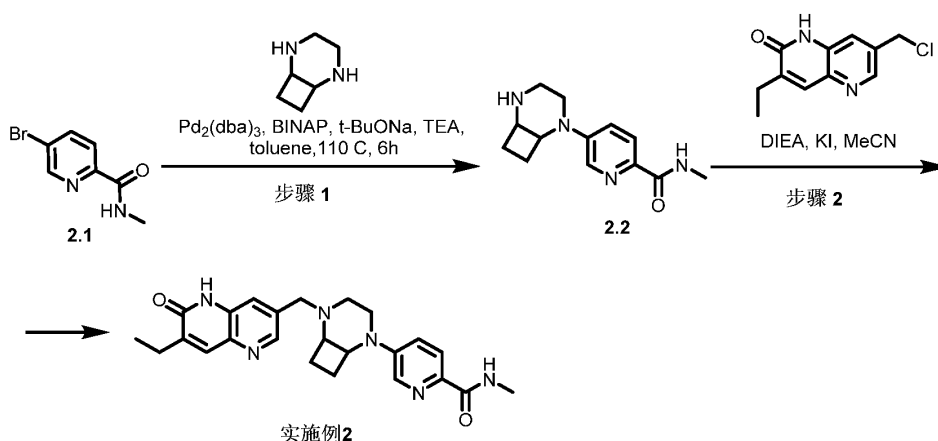
LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 419.2$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.87 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.93 (br, 2H), 3.66 – 3.33 (m, 3H), 3.27 – 3.15 (m, 1H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.90 – 2.70 (m, 1H), 2.61 – 2.53 (m, 3H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90 – 0.68 (m, 1H), 0.50 – 0.33 (s, 1H).

实施例 2: 5-(5-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺



合成路线:



步骤 1: 5-(2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺(**2.1**)的合成:

室温下, 向 2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷(200 mg, 1.78 mmol)的甲苯 (toluene) (3 mL)溶液中依次加入 5-溴-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺(766 mg, 3.56 mmol), 叔丁醇钠(685 mg, 7.13 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(163 mg, 0.18 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(222 mg, 0.36 mmol)和三乙胺(1 mL)。反应体系在氮气下置换 3 次后加热至 110°C 搅拌 6 h。反应结束后加入水(20 mL)猝灭, 水相用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合并的有机相用盐水(20 mL)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。过滤后真空浓缩, 粗产物经快速硅胶柱色谱分离(二氯甲烷: 甲醇=1:99 – 3:97)纯化得到标题化合物 **2.2** (200 mg, 产率: 41%)。

LCMS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 247.1$

步骤 2: 5-(5-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺(**实施例 2**)的合成:

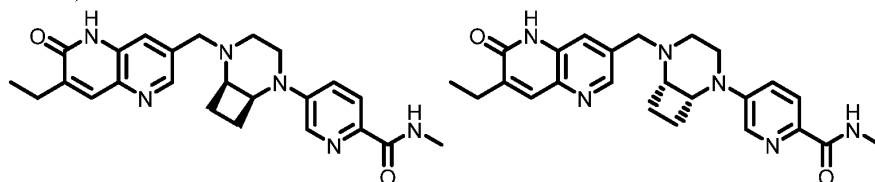
室温下, 向 7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(90 mg, 0.41 mmol)的乙腈(5 mL) 溶液中, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙基胺(156 mg, 1.21 mmol), 碘化钾(7 mg, 0.04 mmol) 和 5-(2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺(100 mg, 0.40 mmol), 反应混合物加热至 80°C 并搅拌 2 h。反应结束后加入水(20.0 mL)稀释, 水相用乙酸乙酯(20.0 mL×3)萃取。合并的有机相经饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩滤液, 粗产物经制备高效液相色谱法纯化(色谱柱型号: Gemini-C18 150×21.2 mm, 5 μ m, 流动相: 乙腈/水(0.1%甲酸), 梯度: 2% – 25%, 流速: 20 mL/min) 0.1%FA), 得到标题化合物**实施例 2** (15.3 mg, 产率: 8.7%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 433.1$.

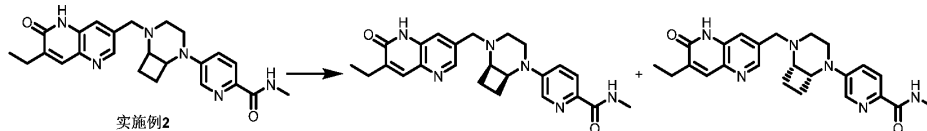
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 1H), 3.98 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.51 – 3.36 (m, 3H), 3.36 – 3.28 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.94 – 2.84 (m, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 2H), 2.42 – 2.14 (m, 3H), 1.99 – 1.88 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例 2-1 和实施例 2-2:

5-((1*S*,6*R*)-5-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺和 5-((1*R*,6*S*)-5-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺;



合成路线:



将实施例 2 (15.3 mg, 0.04 mmol) 经超临界流体(SFC)制备(Column: CHIRALPAK OJ-H 250 mm×20 mm, 5 μm , 40 % EtOH (NH₄OH 0.2 %))分离纯化得到两个化合物:

实施例 2-1 (t_R = 6.24 min, 5.80 mg, 产率: 38%)

LC-MS (ESI), m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 433.1$.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 1H), 3.98 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.51 – 3.36 (m, 3H), 3.36 – 3.28 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.94 – 2.84 (m, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 2H), 2.42 – 2.14 (m, 3H), 1.99 – 1.88 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

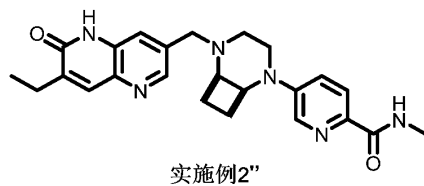
实施例 2-2 (t_R = 12.10 min, 6.8 mg, 产率: 44%)

LC-MS (ESI), m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 433.1$.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H),

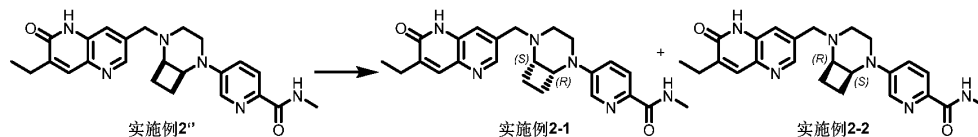
7.82 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 1H), 3.98 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.51 – 3.36 (m, 3H), 3.36 – 3.28 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.94 – 2.84 (m, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 2H), 2.42 – 2.14 (m, 3H), 1.99 – 1.88 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

实施例 2'': 顺-5-(5-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺



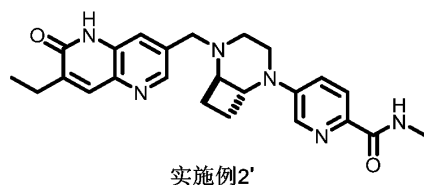
将 2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷替换为反-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷参考实施例 2 的合成方法得到
实施例 2''. LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 433.1$

实施例 2-1 和实施例 2-2 也可以通过如下方法获得:



将**实施例 2''** (15.3 mg, 0.04 mmol)经超临界流体(SFC)制备(Column: CHIRALPAK OJ-H 250 mm × 20 mm, 5 μ m, 40 % EtOH (NH₄OH 0.2 %)分离纯化得到**实施例 2-1**($t_R = 6.24$ min, 5.80 mg)和**实施例 2-2**($t_R = 12.10$ min, 6.8 mg, 产率: 44%)。

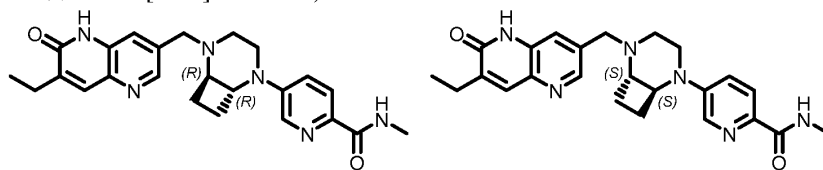
实施例 2': 反-5-(5-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺



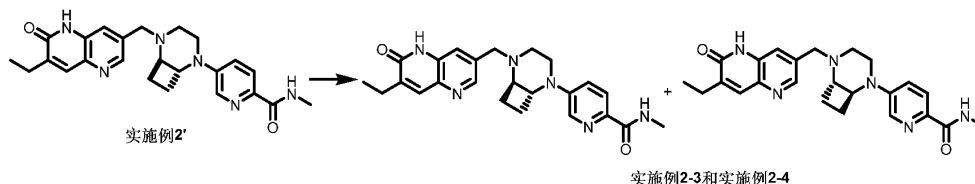
将 2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷替换为反-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷参考实施例 2 的合成方法得到
实施例 2'. LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 433.1$

实施例 2-3 和实施例 2-4: 5-((1*R*,6*R*)-5-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺和 5-((1*S*,6*S*)-5-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺

-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺



合成路线:



将**实施例 2'** 通过手性色谱柱分离(色谱柱型号: CHIRALPAK AD-H 250mm × 20 mm, 5 μ m; 流动相: 40%异丙醇(0.2%氨水); 流速: 40 g/分钟)得到**实施例 2-3** (t_R = 9.36 min, 20.5 mg, 产率: 41%)和**实施例 2-4** (t_R = 11.08 min, 19.6 mg, 产率: 39%)。

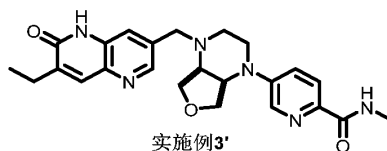
实施例 2-3: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 433.2$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.46 – 8.39 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.59 – 3.51 (m, 2H), 3.02 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.89 – 2.80 (m, 2H), 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.57 – 2.53 (m, 1H), 2.38 – 2.28 (m, 4H), 2.03 – 1.97 (m, 1H), 1.75 – 1.68 (m, 1H), 1.45 – 1.35 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

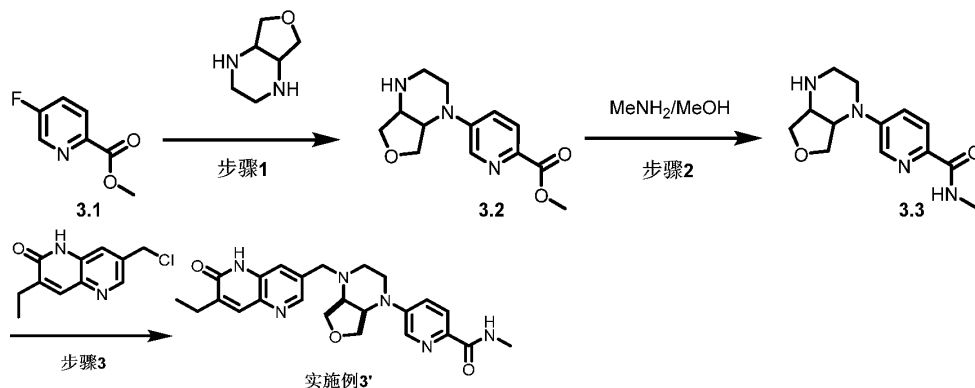
实施例 2-4: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 433.2$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.46 – 8.38 (m, 1H), 8.14 – 8.09 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.59 – 3.51 (m, 2H), 3.02 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.89 – 2.77 (m, 2H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.57 – 2.54 (m, 1H), 2.40 – 2.24 (m, 4H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.75 – 1.68 (m, 1H), 1.44 – 1.34 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

实施例 3: 顺-5-(4-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)六氢呋喃并[3,4-b]吡嗪-1(2H)-基)-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺



合成路线：



步骤 1：顺-5-(六氢呋喃并[3,4-b]吡嗪-1(2H)-基)吡啶-2-甲酸甲酯(**3.2**)的合成：

于室温，向 5-氟吡啶-2-甲酸甲酯(300 mg, 1.93 mmol)和顺十氢呋喃并[3,4-b]吡嗪(中间体 b, 1.2 g, 9.4 mmol)的二甲基亚砜(10 mL)溶液中，加入碳酸钾(535 mg, 3.88 mmol)。反应于 120°C 下搅拌 2 小时。冷却至室温，过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法(PE: EA = 5:1)分离纯化得到标题化合物 **3.2** (275 mg, 产率：55%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 264.0.

步骤 2：顺-5-(六氢呋喃并[3,4-b]吡嗪-1(2H)-基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(**3.3**)的合成：

于室温，将顺-5-(六氢呋喃并[3,4-b]吡嗪-1(2H)-基)吡啶-2-甲酸甲酯(100 mg, 0.38 mmol)溶于甲胺的甲醇溶液(10 mL)。反应液于 60°C 封管反应 16 小时。冷却至室温，减压浓缩得标题化合物 **3.3** (80 mg, 产率：80%)。

LC-MS (ESI), m/z: [M+H]⁺ = 263.0.

步骤 3：顺-5-4-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)六氢呋喃并[3,4-b]吡嗪-1(2H)-基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(**实施例 3**)的合成：

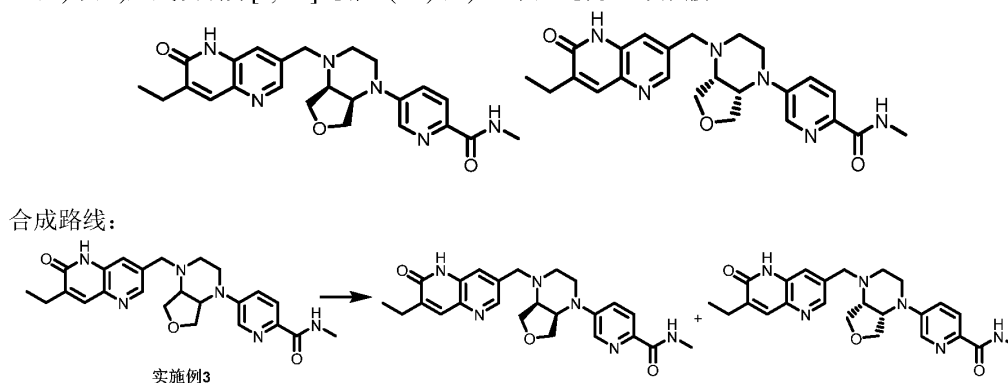
于室温，向顺-5-(六氢呋喃并[3,4-b]吡嗪-1(2H)-基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(80 mg, 0.31 mmol)和 7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(68 mg, 0.31 mmol)的乙腈 (10 mL)溶液中，加入二异丙基乙基胺(120 mg, 0.93 mmol)和碘化钾(10 mg, 0.06 mmol)，用氮气置换气三次。反应于 80°C 氮气氛围下搅拌 2 小时。冷却至室温，反应混合物用乙酸乙酯(30 mL)稀释，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。

所得残余物通过制备高效液相色谱法分离纯化(色谱柱型号: Gemini-C18 150×21.2 mm, 5 μ m, 流动相: 乙腈/水(0.1%甲酸), 梯度: 2–30%, 流速: 20 mL/min)得到标题化合物**实施例 3** (30 mg, 产率: 22%)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 448.9$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.84 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.41 – 8.36 (m, 1H), 8.26 (d, $J = 2.8$, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.8$, 2.8 Hz, 1H), 4.77 – 4.67 (m, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 3.94 – 3.87 (m, 2H), 3.70 – 3.58 (m, 2H), 3.34 – 3.27 (m, 1H), 3.08 – 2.95 (m, 2H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.59 – 2.50 (m, 2H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.19 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

实施例 3-1 和实施例 3-2: 5-((4a*S*,7a*R*)-4-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)六氢呋喃并[3,4-*b*]吡嗪-1(2H)-基)-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺和: 5-((4a*R*,7a*S*)-4-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)六氢呋喃并[3,4-*b*]吡嗪-1(2H)-基)-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺



将**实施例 3** (26 mg, 0.06 mmol)经超临界流体(SFC)制备(色谱柱型号: CHIRALPAK AD-H 250×20 mm, 5 μ m, 流动相: 30% MeOH(0.2%氨水), 流速: 40 g/min)拆分得到:

实施例 3-1 ($t_R = 18.40$ min, 4.2 mg, 产率: 14 %)

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 448.9$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.84 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.41 – 8.36 (m, 1H), 8.26 (d, $J = 2.8$, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.8$, 2.8 Hz, 1H), 4.77 – 4.67 (m, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 3.94 – 3.87 (m, 2H), 3.70 – 3.58 (m, 2H), 3.34 – 3.27 (m, 1H), 3.08 – 2.95 (m, 2H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.59 – 2.50 (m, 2H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.19 (t, $J = 6.8$ Hz,

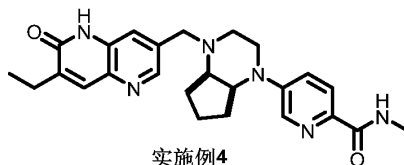
3H).

实施例 3-2($t_R = 26.40$ min, 3.5 mg, 产率: 12 %)

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 449.0$.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.84 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.41 – 8.36 (m, 1H), 8.26 (d, $J = 2.8$, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.77 – 4.67 (m, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 3.94 – 3.87 (m, 2H), 3.70 – 3.58 (m, 2H), 3.34 – 3.27 (m, 1H), 3.08 – 2.95 (m, 2H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.59 – 2.50 (m, 2H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.19 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

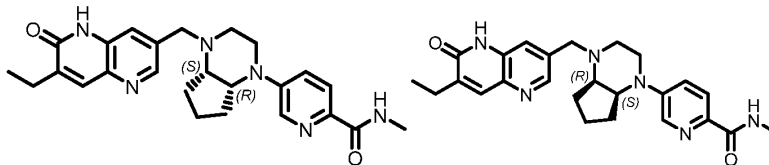
实施例 4: 顺-5-(4-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘吡啶-3-基)甲基)八氢-1H-环戊基[b]吡嗪-1-基)-*N*-甲基-吡啶-2-甲酰胺



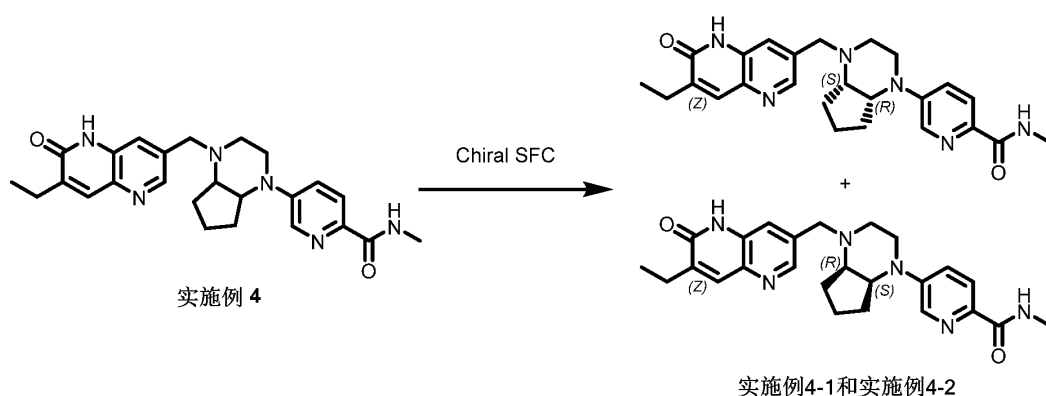
参考**实施例 1**的合成方法得到**实施例 4**。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 446.9$

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.81 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 1H), 4.12 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.01 – 2.91 (m, 1H), 2.77 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.74 – 2.69 (m, 2H), 2.57 – 2.52 (m, 1H), 2.25 – 2.17 (m, 1H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.93 – 1.76 (m, 2H), 1.75 – 1.57 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

实施例 4-1 和**实施例 4-2**: 5-((4*aS*,7*aR*)-4-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘吡啶-3-基)甲基)八氢-1H-环戊基[b]吡嗪-1-基)-*N*-甲基-吡啶-2-甲酰胺和 5-((4*aR*,7*aS*)-4-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘吡啶-3-基)甲基)八氢-1H-环戊基[b]吡嗪-1-基)-*N*-甲基-吡啶-2-甲酰胺



合成路线:



将实施例 4(26 mg, 0.06 mmol)经超临界流体(SFC)制备(色谱柱型号: CHIRALPAK OJ-H 250mm × 4.6 mm, 5 μ m, 流动相: 40% EtOH(0.2%氨水), 流速: 2.5 mL/min)拆分得到**实施例 4-1** (t_R = 5.68 min)和**实施例 4-2** (t_R = 11.04 min)。

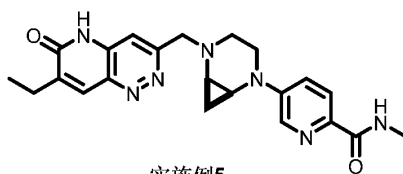
实施例 4-1: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 446.9$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.83 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 1H), 4.12 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.01 – 2.91 (m, 1H), 2.77 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.74 – 2.69 (m, 2H), 2.57 – 2.52 (m, 1H), 2.25 – 2.17 (m, 1H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.93 – 1.76 (m, 2H), 1.75 – 1.57 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

实施例 4-2: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 446.9$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.83 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 1H), 4.12 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.01 – 2.91 (m, 1H), 2.77 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.74 – 2.69 (m, 2H), 2.57 – 2.52 (m, 1H), 2.25 – 2.17 (m, 1H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.93 – 1.76 (m, 2H), 1.75 – 1.57 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

实施例 5: 顺-5-(5-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-吡啶[3,2-c]哒嗪-2,5-二氮杂二环[4.1.0]辛烷-2-基)-*N*-甲基吡啶酰胺



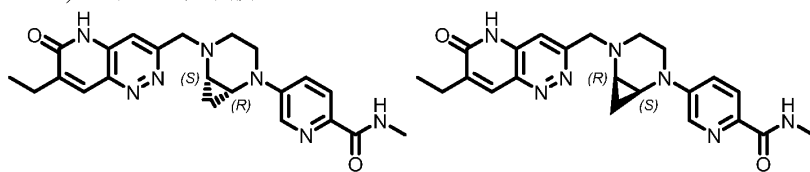
实施例5

参考实施例 1 的合成方法得到**实施例 5** (50 mg, 产率: 46%):

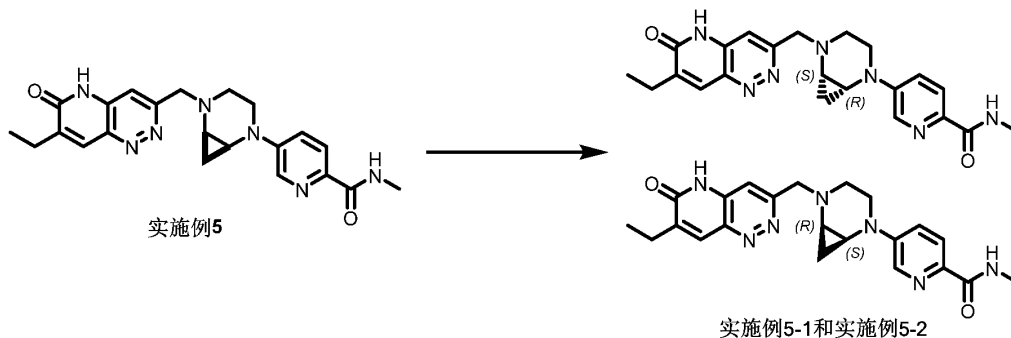
LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 420.2$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.30 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.54 (m, 2H), 3.72 – 3.66 (m, 1H), 3.35 – 3.27 (m, 1H), 3.23 – 3.16 (m, 1H), 3.02 – 2.88 (m, 3H), 2.79 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.60 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.03 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 0.82 (s, 1H).

实施例 5-1 和 **实施例 5-2**: 5-((1*S*, 6*R*)-5-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-吡啶[3,2-*c*]哒嗪-2,5-二氮杂二环[4.1.0]辛烷-2-基)-*N*-甲基吡啶酰胺和 5-((1*R*, 6*S*)-5-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-吡啶[3,2-*c*]哒嗪-2,5-二氮杂二环[4.1.0]辛烷-2-基)-*N*-甲基吡啶酰胺:



合成方法:



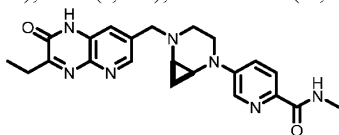
实施例 5 (48 mg) 经过手性柱色谱(色谱柱型号: XBridge peptide BEH C18 19 mm $\times$ 250 mm, 10 μm , 130 $\text{\AA}$; 流动相: 乙腈(0.05%TFA)/水(0.05% TFA): 5-35%; 流速: 25 mL/min) 分离纯化得到**实施例 5-1** ($t_R = 28.5$ min, 8.4 mg, 收率: 18%) 和 **实施例 5-2** ($t_R = 36.5$ min, 10.0 mg, 产率: 21%)

实施例 5-1: LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 420.2$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.30 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.54 (m, 2H), 3.72 – 3.66 (m, 1H), 3.35 – 3.27 (m, 1H), 3.23 – 3.16 (m, 1H), 3.02 – 2.88 (m, 3H), 2.79 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.60 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.03 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 0.82 (s, 1H).

实施例 5-2: LC-MS (ESI), m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 420.2$

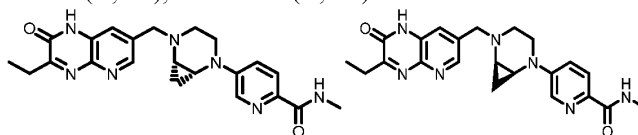
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 12.01 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H), 4.35 – 4.05 (q, $J = 15.8$ Hz, 2H), 3.55 – 3.44 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 2.89 – 2.81 (m, 1H).



实施例 6:

参考实施例 1 的合成方法得到实施例 6。LC-MS (ESI), m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 419.9$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.55 – 3.47 (m, 1H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 2.84 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.78 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 2.75 – 2.69 (m, 1H), 2.58 – 2.52 (m, 3H), 1.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.80 – 0.74 (m, 2H), 0.41 – 0.35 (m, 1H).



实施例 6-1 和实施例 6-2:

实施例 6 通过手性制备 (CHIRALPAK IC 0.46 cm I.D. $\times$ 15 cm; 流动相: 流动相 A = 正己烷, 流动相 B = 甲醇(0.1%二乙胺), A/B = 0/100; 流速: 0.7 毫升/分钟) 分离得到**实施例 6-1** ($t_R = 4.02$) 和**实施例 6-2** ($t_R = 5.02$)。

实施例 6-1: LC-MS (ESI), m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 420.1$

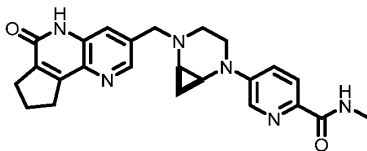
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.36 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H), 3.92 (q, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.55 – 3.48 (m, 1H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 2.84 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.78 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.75 – 2.69 (m, 1H), 2.59 – 2.53 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.89 – 0.82 (m, 1H), 0.81 – 0.74 (m, 1H), 0.38 (q, $J =$

4.9 Hz, 1H).

实施例 6-2: LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 420.1$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.35 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H), 3.91 (q, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.55 – 3.48 (m, 1H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 2.84 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.78 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.75 – 2.69 (m, 1H), 2.59 – 2.53 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.89 – 0.82 (m, 1H), 0.81 – 0.74 (m, 1H), 0.38 (q, $J = 4.9$ Hz, 1H).

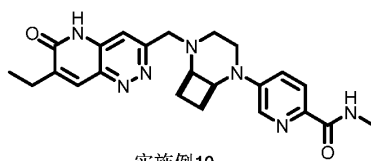
实施例 7: 顺-*N*-甲基-5-(5-((6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-环戊烷[c][1,5]萘啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-基)吡啶酰胺



参考实施例 1 合成方法得到实施例 7。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 431.2$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H), 3.95 – 3.83 (m, 2H), 3.54 – 3.46 (m, 1H), 3.24 – 3.20 (m, 1H), 3.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.83 – 2.79 (m, 2H), 2.78 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.75 – 2.69 (m, 1H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.11 (p, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.77 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 0.38 (q, $J = 5.0$ Hz, 1H).

实施例 10: 顺-5-(5-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-吡啶[3,2-c]哒嗪-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)-*N*-甲基吡啶酰胺



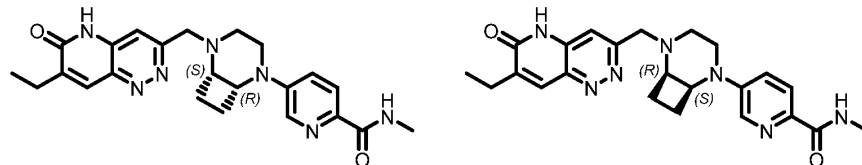
实施例10

参考实施例 1 的合成方法, 得到**实施例 10**(51 mg, 产率: 44%)

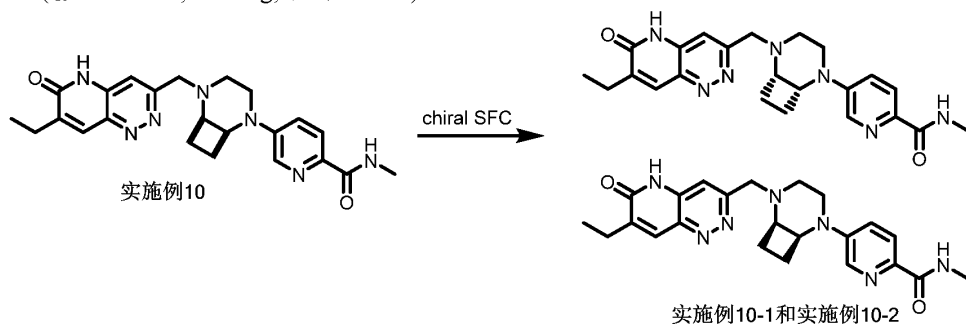
LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 434.2$

实施例 10-1 和实施例 10-2: 5-((1*S*, 6*R*)-5-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-吡啶[3,2-c]哒嗪-2,5-二氮杂二

环[4.2.0]辛烷-2-基)-*N*-甲基吡啶酰胺和: 5-((1*R*, 6*S*)-(5-(7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-吡啶[3,2-*c*]哒嗪-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)-*N*-甲基吡啶酰胺



实施例 10 (48 mg)经过手性 SCF 制备色谱柱分离(仪器型号: SFC-80 (Thar, Waters); 色谱柱型号: CHIRALCEL OD (30 × 250mm 5μm); 流动相: 流动相 A = 二氧化碳, 流动相 B = 甲醇(0.2%氨(7 mol/L 的氨甲醇溶液)); 总流速: 45 毫升/分钟)得到**实施例 10-1** ($t_R = 14.0$ min, 10.2 mg, 产率: 22%)和**实施例 10-2** ($t_R = 21.5$ min, 12.0 mg, 产率: 25%)。



实施例 10-1: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 434.2$

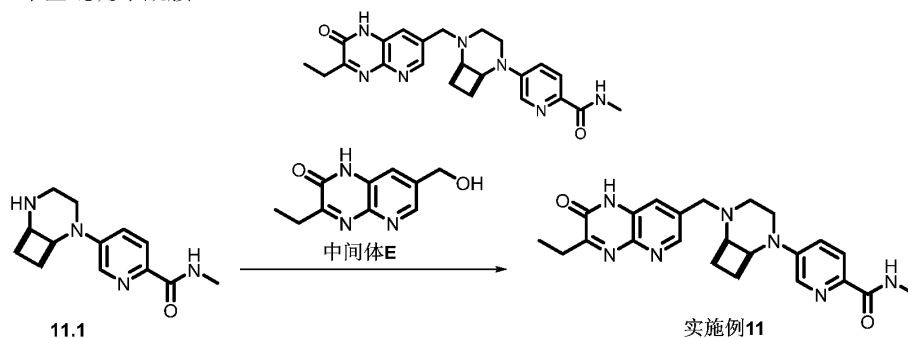
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (br, 1H), 8.37 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.53 – 3.38 (m, 2H), 3.26 – 3.13 (m, 2H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 2.77 (m, 3H), 2.62 – 2.55 (m, 2H), 2.40 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

实施例 10-2: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 434.2$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.74 (br, 1H), 8.36 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.51 – 3.45 (m, 1H), 3.43 – 3.38 (m, 1H), 3.27 – 3.17 (m, 2H), 2.86 – 2.80 (m, 1H), 2.77 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.62 – 2.56 (m, 2H), 2.39 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.13 – 2.00

(m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

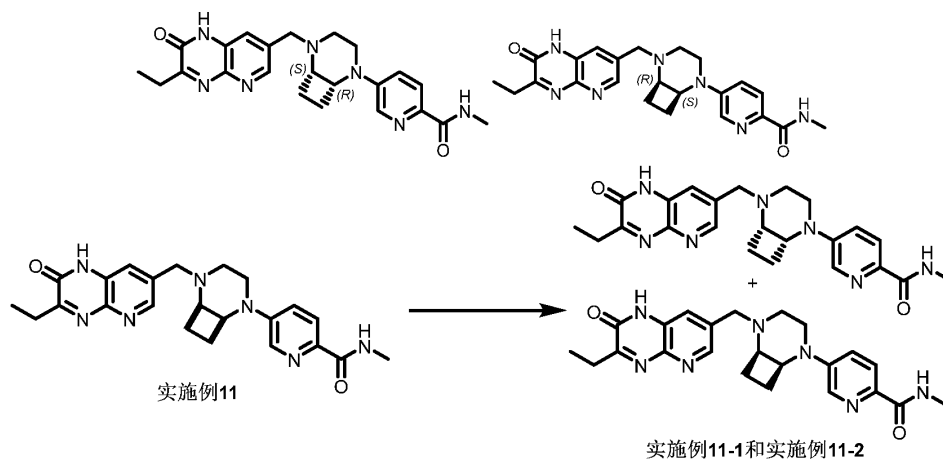
实施例 11: 顺-5-(5-((3-乙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-基)甲基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛-2-基)-N-甲基吡啶甲酰胺



于 25°C, 向化合物 **11.1** (20.0 mg, 0.810 mmol) 的丁腈溶液 (2.00 mL) 中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (210 mg, 1.62 mmol)、中间体 **E** (16.7 mg, 0.810 mmol)、(氰甲基)三甲基碘化磷铵 (78.9 mg, 0.325 mmol), 反应混合物于 80°C 氮气保护下搅拌 2 小时。将反应体系浓缩, 浓缩所得残余物通过制备液相色谱法分离纯化 (色谱柱型号: Gemini-C18 150 x 21.2 mm, 5.00 μ m, 流动相: 乙腈/0.100 % 甲酸水, 梯度: 2.00 %-21.0 %), 得到 **实施例 11** (10.0 mg, 产率: 27.0 %)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 433.9$

实施例 11-1 和实施例 11-2:

5-((1*S*, 6*R*)-5-(3-乙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-基)甲基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛-2-基)-N-甲基吡啶甲酰胺和 5-((1*R*, 6*S*)-5-(3-乙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-基)甲基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛-2-基)-N-甲基吡啶甲酰胺



实施例 11 通过手性制备 (CHIRALPAK OJ-H 250mm × 4.6 mm, 5 μ m; 流动相: 流动相 A = 二氧化碳, 流动相 B = 甲醇(0.2%氨水), A/B = 60/40; 流速: 40 克/分钟) 分离得到**实施例 11-1** (t_R = 10.9) 和**实施例 11-2** (t_R = 19.8)。

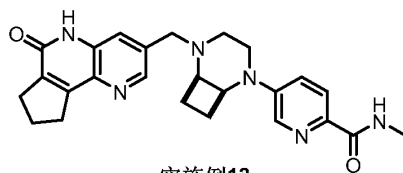
实施例 11-1: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 433.9$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.37 (q, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.52 – 3.40 (m, 3H), 3.26 – 3.17 (m, 1H), 2.85 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.35 – 2.20 (m, 2H), 2.13 – 1.94 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

实施例 11-2: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 433.9$

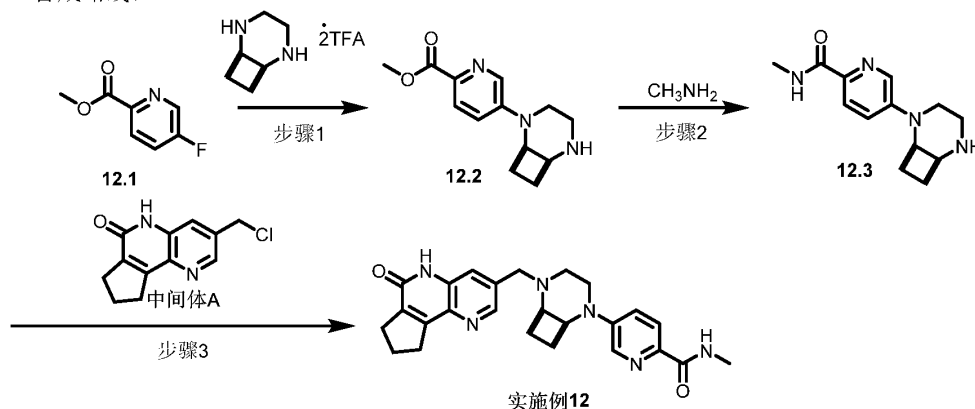
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.37 (q, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.52 – 3.40 (m, 3H), 3.26 – 3.17 (m, 1H), 2.85 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.35 – 2.20 (m, 2H), 2.13 – 1.94 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

实施例 12: 顺-*N*-甲基-5-((6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-环戊烷[c][1,5]萘啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)吡啶酰胺



实施例12

合成路线:



步骤 1: 顺-5-(2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛基-2-基)吡啶-2-羧酸甲酯(**12.2**)的合成

在氮气氛围下, 向化合物 **12.1** (150 mg, 0.970 mmol)的二甲基亚砜(2 mL)溶液中加入 2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷双三氟乙酸盐(355 mg, 1.04 mmol)和三乙胺(489 mg, 4.80 mmol)。加入完成后, 将反应混合物在 120 °C 搅拌 5 小时。待反应结束后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残余物通过柱层析色谱法(DCM/MeOH = 20/3)分离纯化得到标题化合物 **12.2** (316 mg, 产率: 93%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 248.2$ 。

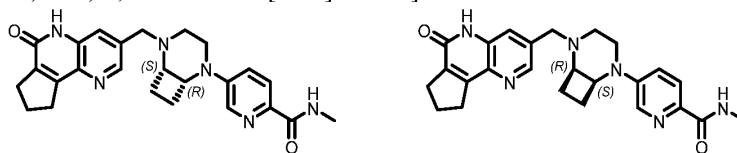
步骤 2: 顺-5-(2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛-2-基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(**12.3**)的合成

在室温下, 向化合物 **12.2** (316 mg, 1.30 mmol)的甲醇(10 mL)溶液中加入甲胺醇溶液(10 mL)。待加入完成后, 将反应混合物于室温下搅拌 16 小时。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残余物通过柱层析色谱法(DCM/MeOH = 10/1)分离纯化得到标题化合物 **12.3** (219 mg, 产率: 63%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 247.1$

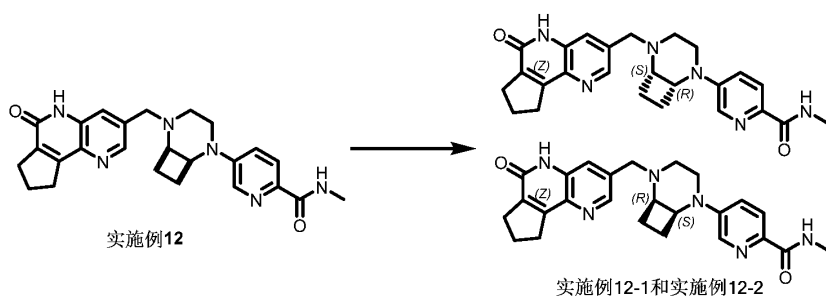
步骤 3: 顺-N-甲基-5-((6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-环戊烷[c][1,5]萘啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)吡啶酰胺(实施例 12)的合成

在氮气氛围下, 向化合物 **12.3** (19.8 mg, 0.0800 mmol)的乙腈(1 mL)溶液中加入中间体 A(22.0 mg, 0.0900 mmol), 乙基二异丙基胺(42.0 mg, 0.300 mmol)和碘化钾(3.00 mg, 0.0200 mmol)。加入完成后, 将反应混合物于 80 °C 下搅拌 16 小时。待反应完成后, 将反应体系减压浓缩, 所得残余物通过制备液相色谱法分离纯化(色谱柱型号: Gemini-C18 150 × 21.2 mm, 5 μm; 流动相: 乙腈/0.1%甲酸水; 梯度: 20 - 40%), 得到标题化合物实施例 12 (40.0 mg, 产率: 70%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 445.3$

实施例 12-1 和 12-2: N-甲基-5-[(1*S*, 6*R*)-5-((6-氧代-5H, 7H, 8H, 9H-环戊烷[c]1, 5-萘吡啶-3-基)甲基)-2, 5-二氮杂二环[4.2.0]辛-2-基)吡啶-2-甲酰胺和 N-甲基-5-[(1*R*, 6*S*)-5-((6-氧代-5H, 7H, 8H, 9H-环戊烷[c]1,5-萘吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛-2-基)吡啶-2-甲酰胺



合成路线:



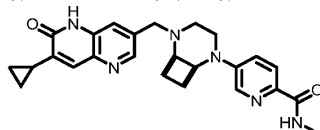
实施例 12 通过手性柱色谱分离(色谱柱型号: CHIRALPAK AD-H 250mm × 20 mm, 5 μ m; 流动相: 40%异丙醇(0.2%氨水); 流速: 40 g/分钟)得到实施例 **12-1** (t_R = 12.01 min, 12.0 mg, 产率: 33%)和实施例 **12-2** (t_R = 14.06 min, 13.8 mg, 产率: 37%)。

实施例 12-1: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 445.1$

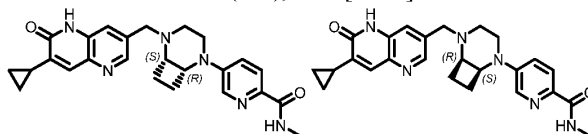
1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 14.7, 6.9 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.54 – 3.41 (m, 4H), 3.02 – 2.89 (m, 6H), 2.46 – 2.22 (m, 6H), 2.01 – 1.95 (m, 2H).

实施例 12-2: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 445.2$

1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 14.7, 6.9 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.54 – 3.41 (m, 4H), 3.02 – 2.89 (m, 6H), 2.46 – 2.22 (m, 6H), 2.01 – 1.95 (m, 2H).



参考实施例 29 的合成方法得到实施例 16. LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 445.1$



实施例 16 通过手性制备 (CHIRALPAK OJ-H 250mm × 20 mm, 5 μ m; 流动相: 流动相 A = 二氧化碳, 流动相 B = 乙醇(0.2%氨水), A/B = 60/40; 流速: 40 克/分钟) 分离得到**实施例 16-1** (t_R = 9.67) 和**实施例 16-2** (t_R = 13.25)。

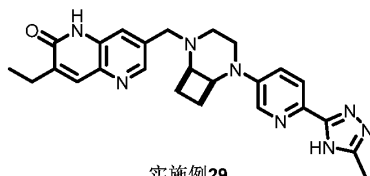
实施例 16-1: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 445.1$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.85 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.36 (q, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.89 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.48 – 3.42 (m, 1H), 3.39 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.77 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.67 (p, $J = 1.9$ Hz, 1H), 2.34 – 2.20 (m, 2H), 2.17 – 2.01 (m, 2H), 1.86 – 1.79 (m, 2H), 1.00 – 0.94 (m, 2H), 0.85 – 0.78 (m, 2H).

实施例 16-2: LC-MS (ESI), m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 445.1$

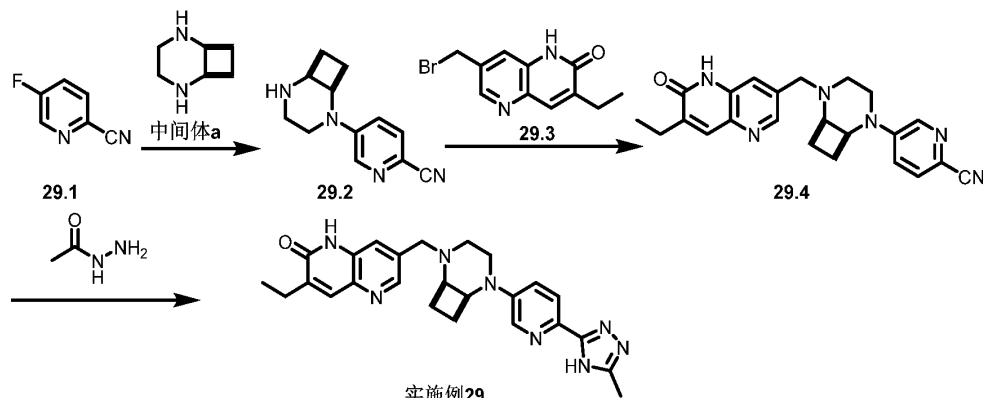
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.86 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.36 (q, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.89 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.48 – 3.42 (m, 1H), 3.39 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.77 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.67 (p, $J = 1.9$ Hz, 1H), 2.34 – 2.20 (m, 2H), 2.17 – 2.01 (m, 2H), 1.86 – 1.79 (m, 2H), 1.00 – 0.94 (m, 2H), 0.85 – 0.78 (m, 2H).

实施例 29: 顺-3-乙基-7-((5-(6-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-2, 5-双氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮:



实施例29

合成路线:



实施例29

步骤 1: 顺-5-(2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)吡啶-2-腈(29.2)的合成

室温下向中间体 a(250 mg, 0.735 mmol)和 5-氟吡啶-2-腈(90 mg, 0.735 mmol)的 DMSO 溶液(15 mL)

中加入 K_2CO_3 (508 mg, 3.675 mmol), 并将该混合物在 100 °C 搅拌 24 小时。待反应完成后, 向反应混合物(约 20 mL)中加入干冰(10 g), 并在搅拌 16 小时后冷却至室温。反应混合物直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI), m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 215.1$

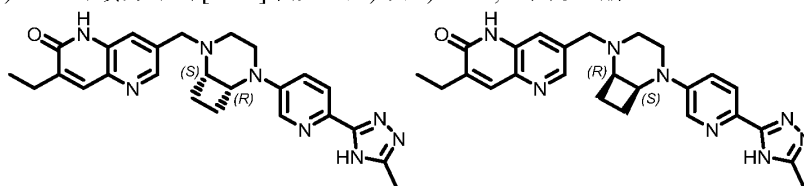
步骤 2: 顺-5-(5-((7-乙基-6-氧杂-5H-1,5 萘啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)吡啶-2-腈(**29.4**)的合成:

向含化合物 **29.2** 的反应混合物中加入化合物 **29.3** 的 DCM 溶液, 所得反应物在室温下反应 30 min, 用 30 mL 水淬灭反应并用 EA (30 mL $\times$ 2) 萃取。合并有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得残余物用 pre-TLC 纯化, 得到目标化合物 **29.4** (120 mg, 29%)。LC-MS (ESI), m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 401.2$

步骤 3: 顺-3-乙基-7-((5-(6-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-2, 5-双氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮(**实施例 29**)的合成

室温下向化合物 **29.4** (30 mg, 0.075 mmol) 的正丁醇(2.5 mL)溶液中加入乙酰肼(55 mg, 0.75 mmol) 和 K_2CO_3 (155 mg, 1.13 mmol), 所得混合物在 150 °C 下搅拌 6 小时。反应完成后冷却至室温, 加入水 (20 mL) 稀释并用乙酸乙酯(5 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得残留物用制备液相色谱纯化(色谱柱型号: Gemini 5 μm C18 150 $\times$ 21.2 mm; 流动相: 10-40% 乙腈/水(0.1% 甲酸); 流速: 20 毫升/分钟), 得到标题化合物**实施例 29** (15 mg, 产率: 43%)。

实施例 29-1 和**实施例 29-2**: 3-乙基-7-((1*R*, 6*S*)-(5-(6-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-2, 5-双氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮和 3-乙基-7-((1*S*, 6*R*)-(5-(6-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-2, 5-双氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)甲基)-1H-1,5-萘啶-2-酮



实施例 29 (15 mg, 0.033 mmol) 经过手性 SFC 色谱(色谱柱型号: CHIRALPAK AD-H 250mm $\times$ 20 mm, 5 μm ; 流动相: 40% 异丙醇(0.2% 乙二胺); 流速: 40 克/分钟)分离纯化得到**实施例 29-1** ($t_R = 21.7$ min, 2.5 mg, 产率: 17%)和**实施例 29-2** ($t_R = 31.5$ min, 1.7 mg, 产率: 11%)。

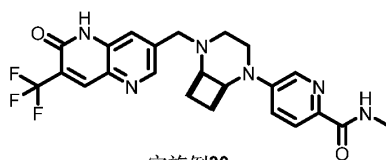
实施例 29-1: LC-MS (ESI), m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 457.2$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.89 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.49 – 3.37 (m, 3H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 2.82 – 2.76 (m, 1H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.40 – 2.30 (m, 2H), 2.30 – 2.20 (m, 3H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

实施例 29-2: LC-MS (ESI), m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 457.2$

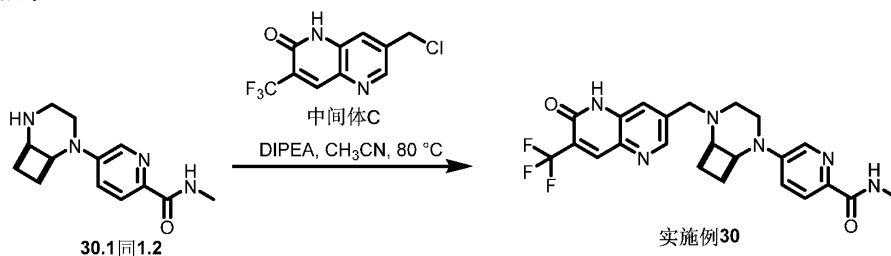
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.89 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.49 – 3.37 (m, 3H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 2.83 – 2.76 (m, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 2H), 2.39 – 2.30 (m, 2H), 2.30 – 2.20 (m, 3H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

实施例 30: 顺-*N*-甲基-5-(5-((6-氧代-7-(三氟甲基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛-2-基)吡啶酰胺



实施例30

合成路线:

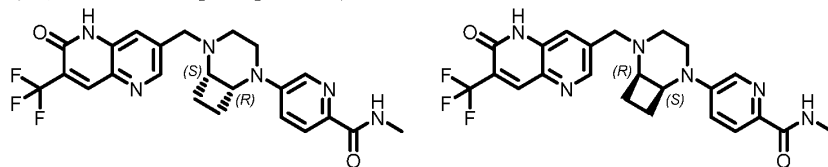


顺-*N*-甲基-5-(5-((6-氧代-7-(三氟甲基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛-2-基)吡啶酰胺(实施例 30)的合成:

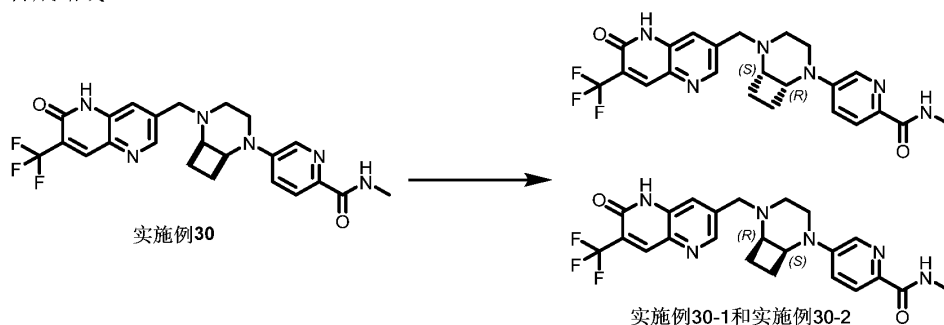
向化合物中间体 C(93 mg, 0.35 mmol)的乙腈(5 mL)溶液中, 加入二异丙基乙基胺(137 mg, 1.06 mmol), 化合物 30.1 (87 mg, 0.35 mmol), 碘化钾(5.8 mg, 0.035 mmol), 并将该反应混合物在 80 °C 搅拌 2 小时。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物经过制备液相色谱(色谱柱型号: Gemini-C18 150 × 21.2 mm, 5 μm ; 流动相: 乙腈/水(0.1%甲酸); 梯度: 20-40%)分离纯化得到标题化合物实

实施例 30 (42 mg, 产率: 22%)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 473.1$

实施例 30-1 和实施例 30-2: *N*-甲基-5-((1*S*,6*R*)-5-((6-氧代-7-(三氟甲基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛-2-基)吡啶酰胺和 *N*-甲基-5-((1*R*,6*S*)-5-((6-氧代-7-(三氟甲基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛-2-基)吡啶酰胺



合成路线:



实施例 30 (42 mg) 经过手性柱色谱(色谱柱型号: CHIRALPAK AD-H 250mm × 20 mm, 5 μ m; 流动相: 40%异丙醇(0.2%氨水); 流速: 40 g/分钟)分离纯化得到实施例 30-1 ($t_R = 5.02$ min, 10.1 mg, 产率: 24%)和实施例 30-2 ($t_R = 11.02$ min, 9.50 mg, 产率: 23%)。

实施例 30-1: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 473.2$

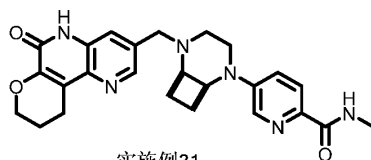
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.86 – 7.78 (m, 2H), 7.23 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.53 – 3.45 (m, 2H), 3.23 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.78 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.33 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.28 – 2.22 (m, 1H), 2.09 (p, $J = 9.0$ Hz, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 1H).

实施例 30-2: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 473.2$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.23 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.53 – 3.45 (m, 2H), 3.23 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.78 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.33 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.28 – 2.22 (m, 1H), 2.09 (p, $J = 9.0$ Hz, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 1H).

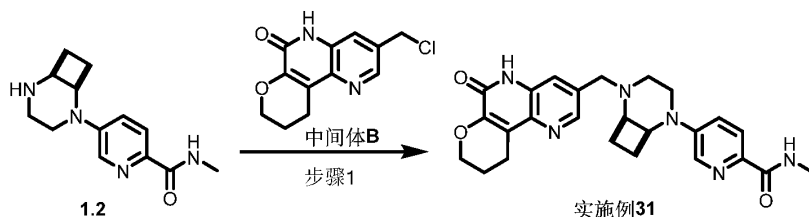
= 9.9 Hz, 1H), 2.28 – 2.22 (m, 1H), 2.15 – 2.05 (m, $J = 9.0$ Hz, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 1H)

实施例 31: 顺-*N*-甲基-5-(5-((6-氧代-6,8,9,10-四氢-5H-吡喃[2,3-*c*][1,5]萘啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)吡啶酰胺:



实施例31

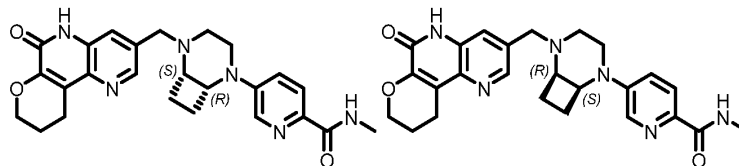
合成路线:



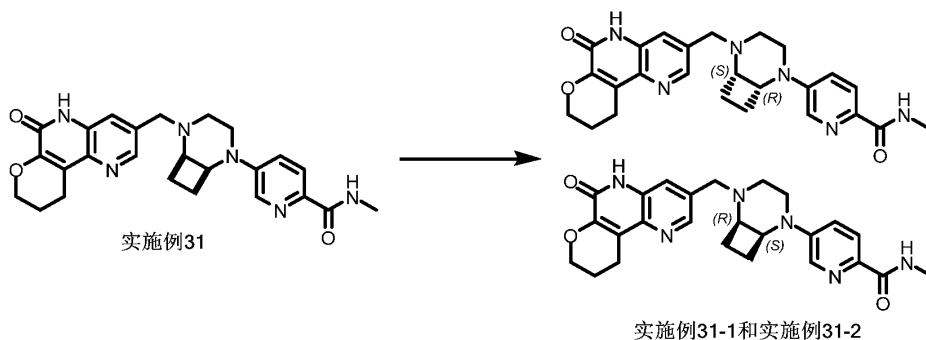
步骤 1: 顺-*N*-甲基-5-(5-((6-氧代-6,8,9,10-四氢-5H-吡喃[2,3-*c*][1,5]萘啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)吡啶酰胺(**实施例 31**)

在室温下, 向化合物 **1.2** (34.0 mg, 0.140 mmol) 的乙腈溶液(2 mL)中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(90.0 mg, 0.700 mmol)、中间体 **B** (35.0 mg, 0.140 mmol) 和碘化钾(3.00 mg, 0.0200 mmol), 并将反应混合物于 80 °C 搅拌 3 小时。待反应完成后, 将反应混合物浓缩, 并将所得残余物通过制备液相色谱法分离纯化(色谱柱型号: Gemini-C18 150 × 21.2 mm, 5 μm; 流动相: 乙腈/0.1%甲酸水; 梯度: 20–40%), 得到标题化合物**实施例 31** (45 mg, 产率: 70 %)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 461.2$ 。

实施例 31-1 和实施例 31-2: *N*-甲基-5-((1*S*,6*R*)-5-(6-氧代-6,8,9,10-四氢-5H-吡喃[2,3-*c*][1,5]萘啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)吡啶酰胺和 *N*-甲基-5-((1*R*,6*S*)-5-(6-氧代-6,8,9,10-四氢-5H-吡喃[2,3-*c*][1,5]萘啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)吡啶酰胺



合成路线:



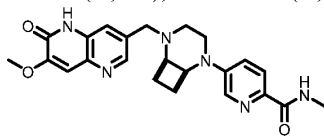
将**实施例 31** 通过手性色谱柱分离(色谱柱型号: CHIRALPAK AD-H 250mm × 20 mm, 5 μ m; 流动相: 40%异丙醇(0.2%氨水); 流速: 40 g/分钟)得到化合物**实施例 31-1** (t_R = 28.37 min, 17.5 mg, 产率: 39%)和化合物**实施例 31-2** (t_R = 36.19 min, 17.0 mg, 产率: 38%)。

实施例 31-1: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 461.1$

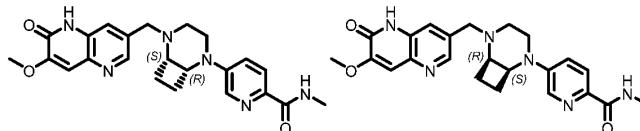
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.82 (s, 1H), 8.43 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.30 (dd, J = 15.2, 7.1 Hz, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 3H), 3.49 – 3.38 (m, 2H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 2.80 – 2.74 (m, 4H), 2.34 – 2.19 (m, 3H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 1.86 – 1.79 (m, 2H).

实施例 31-2: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 461.1$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.82 (s, 1H), 8.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.30 (dd, J = 15.2, 7.1 Hz, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 3H), 3.49 – 3.38 (m, 2H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 2.80 – 2.74 (m, 4H), 2.34 – 2.19 (m, 3H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 1.86 – 1.79 (m, 2H).



参考**实施例 29** 的合成方法得到**实施例 33**. LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 435.2$



实施例 33 通过手性制备 (CHIRALPAK OJ-H 250mm × 20 mm, 5 μ m; 流动相: 流动相 A = 二

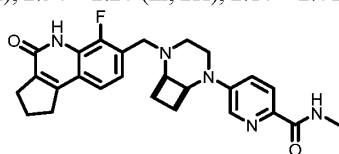
氧化碳, 流动相 B = 乙醇(0.2%氨水), A/B = 60/40; 流速: 40 克/分钟) 分离得到**实施例 33-1** ($t_R = 13.46$) 和**实施例 33-2** ($t_R = 21.0$)。

实施例 33-1: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 435.2$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.99 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.39 – 8.35 (m, 1H), 8.10 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 4.31 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 4H), 3.49 – 3.42 (m, 1H), 3.38 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.34 – 2.20 (m, 2H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 2H).

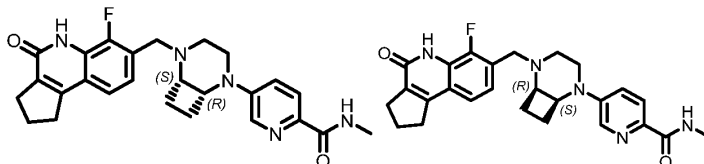
实施例 33-2: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 435.2$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.99 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.39 – 8.35 (m, 1H), 8.10 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 4.31 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.92 – 3.84 (m, 4H), 3.49 – 3.42 (m, 1H), 3.38 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.34 – 2.20 (m, 2H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 2H).



实施例 34:

参考实施例 29 的合成方法得到**实施例 34**. LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 462.0$



实施例 34-1 和实施例 34-2:

实施例 34 通过手性制备 (CHIRALPAK OJ-H 250mm × 20 mm, 5 μ m; 流动相: 流动相 A = 二氧化碳, 流动相 B = 甲醇(0.2%氨水), A/B = 60/40; 流速: 40 克/分钟) 分离得到**实施例 34-1** ($t_R = 10.8$) 和**实施例 34-2** ($t_R = 18.96$)。

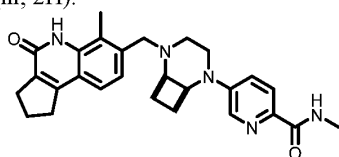
实施例 34-1: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 462.0$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.51 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.50 – 3.43 (m, 1H), 3.21 – 3.13 (m, 1H),

3.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.86 – 2.80 (m, 2H), 2.77 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.35 – 2.17 (m, 2H), 2.16 – 1.98 (m, 4H), 1.89 – 1.77 (m, 2H).

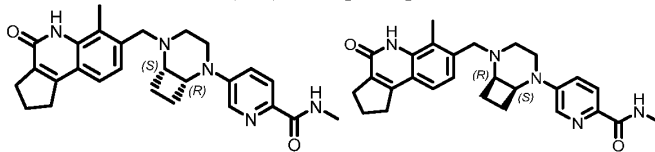
实施例 34-2: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 462.0$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.52 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.50 – 3.47 (m, 1H), 3.20 – 3.13 (m, 1H), 3.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.86 – 2.80 (m, 2H), 2.77 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.35 – 2.17 (m, 2H), 2.16 – 1.98 (m, 4H), 1.89 – 1.75 (m, 2H).



实施例 35:

参考实施例 29 的合成方法得到实施例 35. LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 457.5$



实施例 35-1 和实施例 35-2:

实施例 35 通过手性制备 (CHIRALPAK OJ-H 250mm × 20 mm, 5 μ m; 流动相: 流动相 A = 二氧化碳, 流动相 B = 甲醇(0.2%氨水), A/B = 60/40; 流速: 40 克/分钟) 分离得到**实施例 35-1** ($t_R = 6.09$) 和**实施例 35-2** ($t_R = 11.55$)。

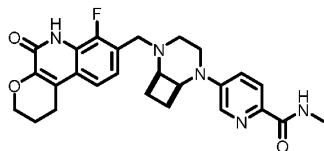
实施例 35-1: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 457.5$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.63 (s, 1H), 8.36 (q, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.5, 3.0$ Hz, 2H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.44 – 3.39 (m, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 2H), 3.13 – 3.06 (m, 3H), 2.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.73 – 2.66 (m, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 2H).

实施例 35-2: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 457.5$

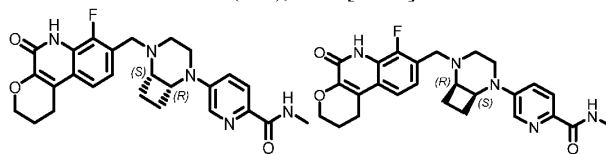
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.62 (s, 1H), 8.36 (q, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.81

(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.5, 3.0$ Hz, 2H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.44 – 3.39 (m, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 2H), 3.13 – 3.06 (m, 3H), 2.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.73 – 2.66 (m, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 2H).



实施例 36:

参考实施例 29 的合成方法得到实施例 36. LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 478.2$



实施例 36-1 和实施例 36-2:

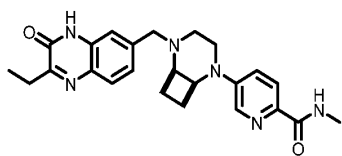
实施例 36 通过手性制备 (CHIRALPAK OJ-H 250mm × 20 mm, 5 μ m; 流动相: 流动相 A = 二氧化碳, 流动相 B = 乙醇(0.2%氨水), A/B = 60/40; 流速: 40 克/分钟) 分离得到实施例 36-1 ($t_R = 12.6$) 和实施例 36-2 ($t_R = 11.55$)。

实施例 36-1: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 478.2$

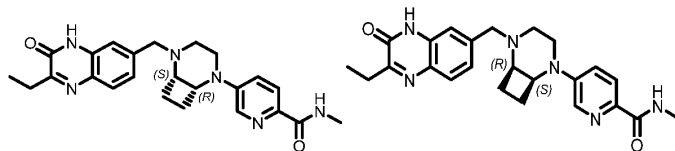
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 9.1, 2.9$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.31 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.84 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 3.21 – 3.12 (m, 1H), 2.82 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.34 – 2.17 (m, 3H), 2.10 – 1.98 (m, 2H), 1.86 – 1.79 (m, 2H).

实施例 36-2: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 478.2$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.77 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 9.1, 2.9$ Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.31 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.84 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 3.21 – 3.12 (m, 1H), 2.82 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.34 – 2.17 (m, 3H), 2.11 – 1.98 (m, 2H), 1.86 – 1.80 (m, 2H).

**实施例 37:**

参考实施例 11 的合成方法得到实施例 37. LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 433.1$

**实施例 37-1 和实施例 37-2:**

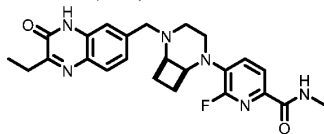
实施例 37 通过手性制备 (CHIRALPAK OJ-H 250mm × 20 mm, 5 μ m; 流动相: 流动相 A = 二氧化碳, 流动相 B = 乙醇(0.2%氨水), A/B = 60/40; 流速: 40 克/分钟) 分离得到**实施例 37-1** ($t_R = 7.81$) 和**实施例 37-2** ($t_R = 18.4$)。

实施例 37-1: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 433.1$

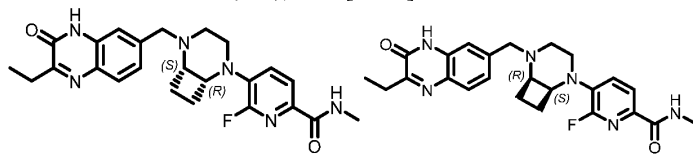
1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.16 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.23 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.52 – 3.47 (m, 1H), 3.44 – 3.38 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.94 – 2.89 (m, 2H), 2.42 – 2.21 (m, 4H), 1.99 – 1.93 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

实施例 37-2: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 433.1$

1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.16 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.23 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.52 – 3.47 (m, 1H), 3.44 – 3.38 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.94 – 2.89 (m, 2H), 2.42 – 2.21 (m, 4H), 1.99 – 1.93 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

**实施例 38:**

参考实施例 11 的合成方法得到实施例 38. LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 451.2$

**实施例 38-1 和实施例 38-2:**

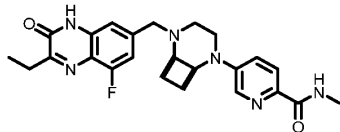
实施例 38 通过手性制备 (OJ-H 20 × 250mm, 10μm; 流动相: 流动相 A = 正己烷, 流动相 B = 乙醇(0.2%氨水), A/B = 50/50; 流速: 0.8 毫升/分钟), A/B = 60/40; 流速: 40 克/分钟) 分离得到**实施例 38-1** ($t_R = 6.93$) 和**实施例 38-2** ($t_R = 8.84$)。

实施例 38-1: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 451.2$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.53 – 7.15 (m, 3H), 4.19 (m, 1H), 3.79 (d, $J = 12.6$ Hz, 2), 3.49 – 3.39 (m, 3H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 2.86 – 2.77 (m, 2H), 2.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 1H), 1.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

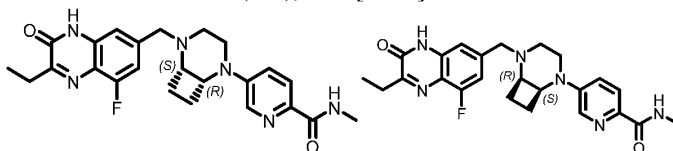
实施例 38-2: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 451.2$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.44 – 7.26 (m, 3H), 4.19 (m, 1H), 3.79 (d, $J = 12.6$ Hz, 2), 3.49 – 3.39 (m, 3H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 2.86 – 2.77 (m, 2H), 2.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 1H), 1.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).



实施例 39:

参考实施例 11 的合成方法得到**实施例 39**。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 451.0$



实施例 39-1 和实施例 39-2:

实施例 39 通过手性制备 (CHIRALPAK OJ-H 250mm × 20 mm, 5μm; 流动相: 流动相 A = 二氧化碳, 流动相 B = 乙醇(0.2%氨水), A/B = 60/40; 流速: 40 克/分钟) 分离得到**实施例 39-1** ($t_R = 7.91$) 和**实施例 39-2** ($t_R = 14.8$)。

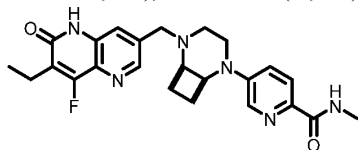
实施例 39-1: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 451.0$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.37 (q, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 4.32 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J =$

14.3 Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.28 – 3.19 (m, 1H), 2.85 – 2.76 (m, 5H), 2.34 – 2.20 (m, 2H), 2.10 (p, $J = 9.2$ Hz, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 2H), 1.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

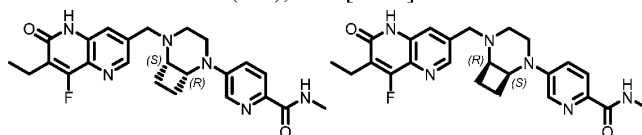
实施例 39-2: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 451.0$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.37 (q, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 4.32 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.28 – 3.19 (m, 1H), 2.85 – 2.74 (m, 5H), 2.34 – 2.20 (m, 2H), 2.10 (p, $J = 9.2$ Hz, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 2H), 1.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).



实施例 40:

参考实施例 11 的合成方法得到实施例 40. LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 451.2$



实施例 40-1 和实施例 40-2:

实施例 40 通过手性制备 (CHIRALPAK OJ-H 250mm × 20 mm, 5 μ m; 流动相: 流动相 A = 二氧化碳, 流动相 B = 异丙醇(0.2%氨水), A/B = 60/40; 流速: 40 克/分钟) 分离得到**实施例 40-1** ($t_R = 6.91$) 和**实施例 40-2** ($t_R = 18.6$)。

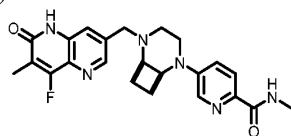
实施例 40-1: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 451.2$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.99 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.37 (q, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 2H), 3.22 (td, $J = 11.2, 3.2$ Hz, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.59 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.35 – 2.21 (m, 2H), 2.08 (p, $J = 9.0$ Hz, 1H), 1.86 – 1.79 (m, 2H), 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

实施例 40-2: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 451.2$

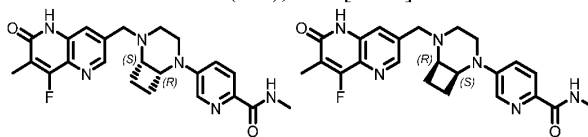
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.98 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.37 (q, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J = 6.9$ Hz,

1H), 3.93 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 2H), 3.22 (td, $J = 11.2, 3.2$ Hz, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.59 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.35 – 2.21 (m, 2H), 2.08 (p, $J = 9.0$ Hz, 1H), 1.86 – 1.79 (m, 2H), 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).



实施例 41:

参考实施例 11 的合成方法得到实施例 41. LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 437.2$



实施例 41-1 和实施例 41-2:

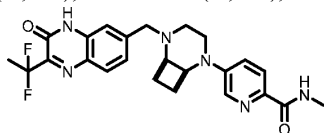
实施例 41 通过手性制备 (色谱柱型号: OD(AB50)-50min.lcm, 流动相: 40%乙醇(0.2%氨水), 流速: 40 g/分钟)分离得到实施例 41-1 ($t_R = 11.9$) 和实施例 41-2 ($t_R = 15.7$)。

实施例 41-1: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 437.2$

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.00 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.37 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 2H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.36 – 2.22 (m, 2H), 2.12 – 2.04 (m, 4H), 1.86 – 1.81 (m, 2H).

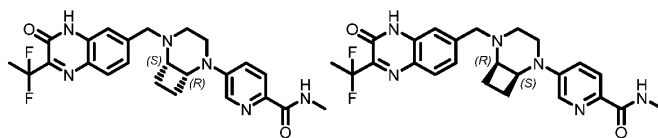
实施例 41-2: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 437.2$

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.00 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.37 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.49 – 3.42 (m, 2H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.36 – 2.22 (m, 2H), 2.11 – 2.04 (m, 4H), 1.86 – 1.81 (m, 2H).



实施例 42:

参考实施例 11 的合成方法得到实施例 42. LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 469.0$

**实施例 42-1 和实施例 42-2:**

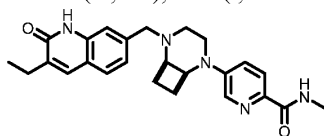
实施例 42 通过手性制备 (CHIRALPAK OJ-H 250mm × 20 mm, 5μm; 流动相: 流动相 A = 二氧化碳, 流动相 B = 乙醇(0.2%氨水), A/B = 60/40; 流速: 40 克/分钟) 分离得到**实施例 42-1** ($t_R = 6.57$) 和**实施例 42-2** ($t_R = 18.3$)。

实施例 42-1: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 469.0$

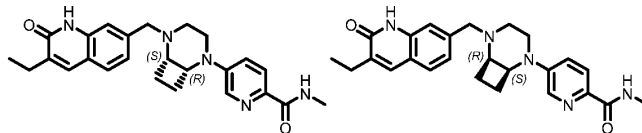
1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.12 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.45 – 7.42 (m, 2H), 7.19 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.49 – 3.31 (m, 4H), 2.91 – 2.85 (m, 4H), 2.39 – 2.20 (m, 3H), 2.05 (t, $J = 19.0$ Hz, 3H), 1.95 – 1.88 (m, 2H).

实施例 42-2: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 469.0$

1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.12 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.45 – 7.42 (m, 2H), 7.19 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.48 – 3.31 (m, 4H), 2.91 – 2.85 (m, 4H), 2.39 – 2.20 (m, 3H), 2.05 (t, $J = 19.0$ Hz, 3H), 1.95 – 1.88 (m, 2H).

**实施例 43:**

参考实施例 11 的合成方法得到**实施例 43**. LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 432.3$

**实施例 43-1 和实施例 43-2:**

实施例 43 通过手性制备 (CHIRALPAK OJ-H 250mm × 20 mm, 5μm; 流动相: 流动相 A = 二氧化碳, 流动相 B = 乙醇(0.2%氨水), A/B = 60/40; 流速: 40 克/分钟) 分离得到**实施例 43-1** ($t_R = 3.86$) 和**实施例 43-2** ($t_R = 7.58$)。

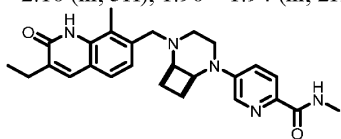
实施例 43-1: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 432.3$

1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.14 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H),

3.96 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.50 – 3.44 (m, 1H), 3.42 – 3.33 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.62 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.39 – 2.18 (m, 3H), 1.97 – 1.91 (m, 2H), 1.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H).

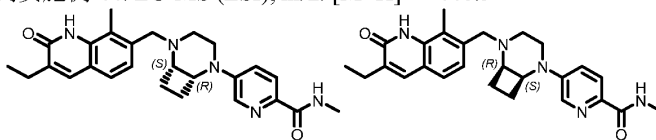
实施例 43-2: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 432.3$

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.15 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.50 – 3.44 (m, 1H), 3.42 – 3.33 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.62 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.39 – 2.18 (m, 3H), 1.98 – 1.94 (m, 2H), 1.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H).



实施例 44:

参考实施例 1 的合成方法得到实施例 44. LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 446.3$



实施例 44-1 和实施例 44-2:

实施例 44 通过手性制备 (CHIRALPAK OJ-H 250mm × 20 mm, 5 μ m; 流动相: 流动相 A = 二氧化碳, 流动相 B = 甲醇(0.2%氨水), A/B = 60/40; 流速: 40 克/分钟) 分离得到**实施例 44-1** ($t_R = 5.7$) 和**实施例 44-2** ($t_R = 11.2$)。

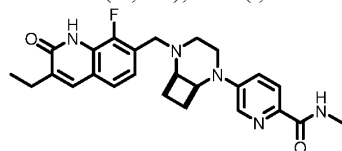
实施例 44-1: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 446.3$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (s, 1H), 8.36 (q, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.33 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 3.12 (td, $J = 11.3, 3.2$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.74 – 2.66 (m, 1H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.26 – 2.17 (m, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

实施例 44-2: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 446.3$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 4.31 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.33 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 3.12 (td, $J = 11.3, 3.2$ Hz,

1H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.74 – 2.66 (m, 1H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.26 – 2.17 (m, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

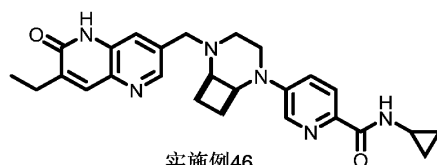


实施例 45:

参考实施例 2 的合成方法得到实施例 45。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 450.2$

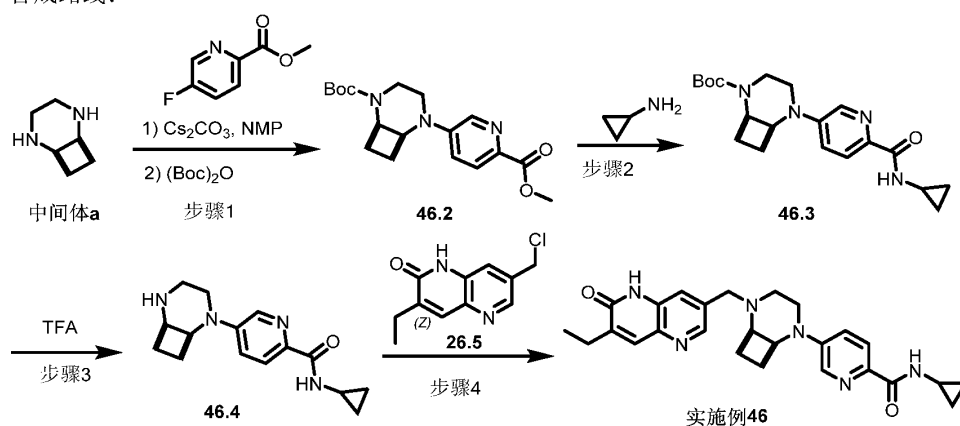
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.71 (s, 1H), 8.36 (q, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 4.31 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.49 – 3.43 (m, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 1H), 3.21 – 3.13 (m, 1H), 2.85 – 2.79 (m, 1H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.55 – 2.52 (m, 2H), 2.33 – 2.19 (m, 2H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.86 – 1.79 (m, 2H), 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

实施例 46: 顺-*N*-环丙基-5-(5-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)吡啶-2-酰胺



实施例46

合成路线:



步骤 1: 顺-5-(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯(46.2)的合成

向 5-溴吡啶-2-羧酸甲酯(248 mg, 1.15 mmol)的 NMP 溶液(20 mL)中加入顺-2,5-二氮杂二环[4.2.0]

辛烷的双盐酸盐(425 mg, 2.30 mmol)、碳酸铯(3.0 g, 9.2 mmol)、三(二亚苄基茚丙酮)二钯(105 mg, 0.115 mmol)和 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (144 mg, 0.230 mmol), 并将该混合物在 85 °C 搅拌 24 小时。待反应完成后, 向反应混合物(约 20 mL)中加入干冰(10 g), 并在搅拌 30 分钟后加入四氢呋喃(20 mL), 饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)和二碳酸二叔丁酯(1 mL)。将该混合物室温搅拌过夜。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩并萃取(石油醚/乙酸乙酯 = 1/1, 100 mL × 2)。将合并后的有机相使用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体, 并将滤液减压浓缩。所得残余物经过硅胶柱层析色谱(二氯甲烷/甲醇 = 97/3)纯化得到标题化合物 **46.2**(330 mg)的粗品。直接用于下一步反应。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 348.2$

步骤 2: 顺-5-(6-(环丙基氨基甲酰基)吡啶-3-基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯(**46.3**)的合成

将环丙基胺(149 mg, 2.61 mmol)的四氢呋喃(2 mL)溶液冷却至 0 °C, 并向该溶液中加入 DIBAL-H (1.0 mol/L, 2.3 mL, 2.3 mmol)。将该混合物室温搅拌 1 小时后, 将反应体系冷却至 0 °C, 向反应体系中加入化合物 **46.2** (165 mg, 粗品, 约 0.47 mmol)并将该反应混合物在室温搅拌 3 小时。待反应完成后, 向反应混合物中加入酒石酸钾钠水溶液(10 mL)和乙酸乙酯(20 mL), 并将该混合物搅拌 2 小时。将所得混合物用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去固体并将滤液减压浓缩, 所得残余物为标题化合物 **46.3**(120 mg) 的粗品。直接用于下一步反应。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 373.3$

步骤 3: 顺-5-(2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)-N-环丙基-2-吡啶甲酰胺(**46.4**)的合成

向化合物 **46.3** (165 mg, 0.345 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中加入三氟乙酸(2 mL)并在室温下搅拌 2 小时。反应完成后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残余物经过硅胶柱层析色谱(二氯甲烷/甲醇 = 100/0 到 90/10)纯化得到标题化合物 **46.4** (30 mg, 产率: 32%)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 273.2$

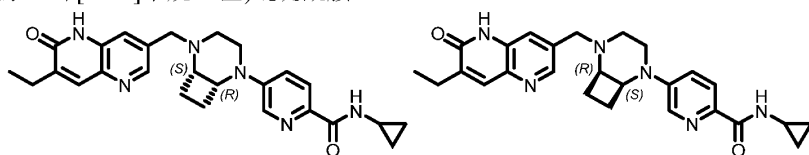
步骤 4: 顺-N-环丙基-5-(5-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)吡啶-2-酰胺(实施例 46)的合成

向化合物 **46.4** (30 mg, 0.11 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中加入 7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (35.0 mg, 0.171 mmol)、碘化钾(5.0 mg, 0.022 mmol)和二异丙基乙基胺(94 mL, 0.55 mmol), 并将该混合

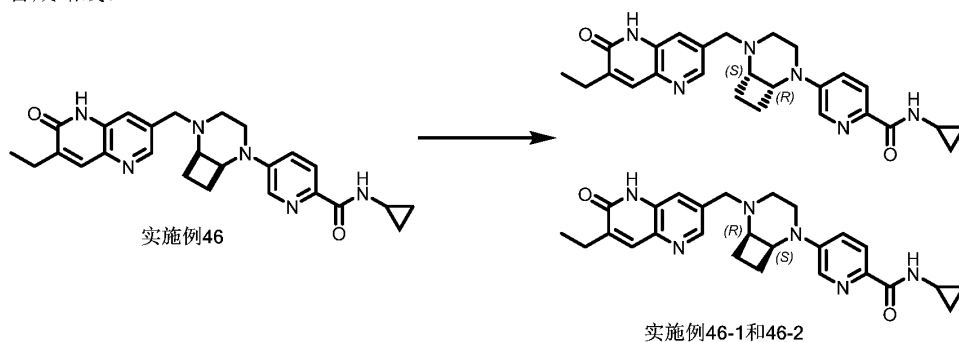
物在 70 °C 搅拌 16 小时。待反应完成后, 将反应混合物减压浓缩, 所得残留物经过制备液相色谱(色谱柱类型: XBridge peptide BEH C18 19 mm × 250 mm, 10 μm, 130 Å; 流动相: 乙腈/水(0.05%三氟乙酸); 梯度: 5-65%, 20 min; 流速: 25 mL/min)纯化得到标题化合物**实施例 46** (50 mg, 产率: 99%)。

LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 459.1$

实施例 46-1 和 46-2: *N*-环丙基-5-((1*S*, 6*R*)-5-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)吡啶酰胺和 *N*-环丙基-5-((1*R*, 6*S*)-5-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)吡啶酰胺



合成路线:



实施例 46 (47 mg) 经过手性制备 SCF(仪器型号: SFC-150 (Waters); 色谱柱型号: OJ 20 × 250mm, 10μm; 流动相: 流动相 A = 二氧化碳, 流动相 B = 甲醇(0.2%氨(7 mol/L 的氨甲醇溶液)), A/B = 50/50; 流速: 120 克/分钟)分离纯化得到**实施例 46-1** ($t_R = 1.69$ min, 13 mg, 产率: 28%) 和**实施例 46-2** ($t_R = 2.61$ min, 13 mg, 产率: 28%)。

实施例 46-1: LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 459.3$

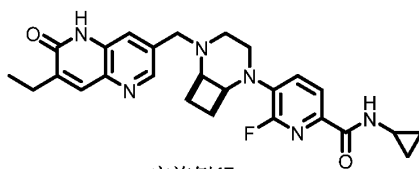
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 4.8$ Hz, 1), 8.06 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.22 (dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 7.2, 14.4$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.46 – 3.40 (m, 2H), 3.35 – 3.28 (m, 1H), 3.25 – 3.16 (m, 1H), 2.88 – 2.74 (m, 2H), 2.55 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.35 – 2.18 (m, 2H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 2H),

1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.71 – 0.57 (m, 4H).

实施例 46-2: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 459.3$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.83 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 4.8$ Hz, 1), 8.06 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.22 (dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 7.2, 14.4$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.46 – 3.40 (m, 2H), 3.35 – 3.28 (m, 1H), 3.23 – 3.18 (m, 1H), 2.85 – 2.74 (m, 2H), 2.55 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.35 – 2.18 (m, 2H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.67 – 0.61 (m, 4H).

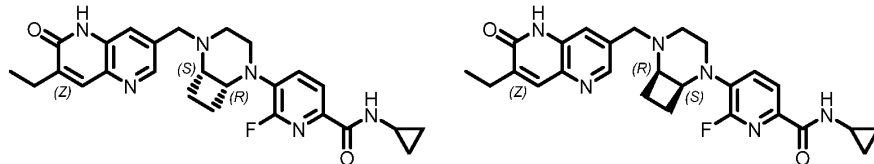
实施例 47: 顺-*N*-环丙基-5-(5-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)-6-氟吡啶酰胺



实施例47

参考实施例 2 的合成方法得到**实施例 47**(12.0 mg)。LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 477.1$

实施例 47-1 和实施例 47-2: *N*-环丙基-5-((1*R*, 6*S*)-5-(7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)-6-氟吡啶酰胺和 *N*-环丙基-5-((1*S*, 6*R*)-5-(7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)-6-氟吡啶酰胺



实施例 47 (12.0 mg, 0.0251 mmol) 经过手性 SFC 色谱(色谱柱型号: CHIRALPAK OJ-H 250mm × 20 mm, 5 μ m; 流动相: 40%乙醇(0.2%氨水); 流速: 14 毫升/分钟)分离纯化得到**实施例 47-1** ($t_R = 7.59$ min, 3.4 mg, 产率: 27%) 和**实施例 47-2** ($t_R = 9.01$ min, 3.6 mg, 产率: 30%)。

实施例 47-1: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 476.9$

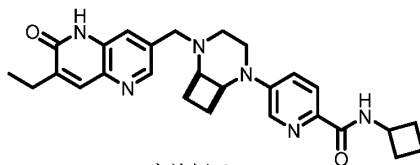
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.83 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.83 – 7.78 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (dd, $J = 10.5, 8.3$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 3.20 – 3.14 (m, 1H), 2.87 – 2.80 (m, 1H), 2.79

– 2.71 (m, 1H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.43 – 2.36 (m, 1H), 2.10 – 1.80 (m, 5H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.67 – 0.65 (m, 1H), 0.65 – 0.62 (m, 2H).

实施例 47-2: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 476.9$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.83 – 7.78 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (dd, $J = 10.5, 8.3$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 3.20 – 3.14 (m, 1H), 2.87 – 2.80 (m, 1H), 2.78 – 2.71 (m, 1H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.43 – 2.36 (m, 1H), 2.11 – 1.81 (m, 5H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.67 – 0.65 (m, 1H), 0.65 – 0.62 (m, 2H).

实施例 48: 顺-*N*-环丁基-5-((7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)吡啶酰胺

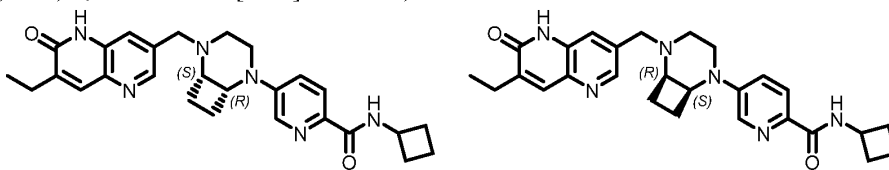


实施例48

参考实施例 2 的合成方法得到**实施例 48** (13.6 mg)。

LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 473.3$

实施例 48-1 和**实施例 48-2:** *N*-环丁基-5-((1*R*, 6*S*)-5-(7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)吡啶酰胺和 *N*-环丁基-5-((1*S*, 6*R*)-5-(7-乙基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)吡啶酰胺



实施例 48 (13.6 mg, 0.288 mmol) 经过手性 SFC 色谱(色谱柱型号: CHIRALPAK AD-H 250mm × 20 mm, 5 μ m; 流动相: 40%异丙醇(0.2%氨水); 流速: 40 g/分钟)分离纯化得到**实施例 48-1** ($t_R = 3.87$ min, 3.2 mg, 产率: 24%)和**实施例 48-2** ($t_R = 4.96$ min, 3.6 mg, 产率: 26%)。

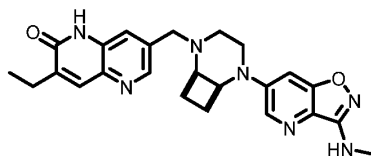
实施例 48-1: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 473.3$

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ 8.41 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.11 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 1H), 4.39 (dt, $J = 16.2, 7.9$ Hz, 1H), 4.25 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.43 – 3.30 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.81 (dt, $J = 11.9, 3.7$ Hz, 1H), 2.57 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.33 – 2.20 (m, 3H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.74 – 1.63 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

实施例 48-2: LC-MS (ESI), m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 473.3$

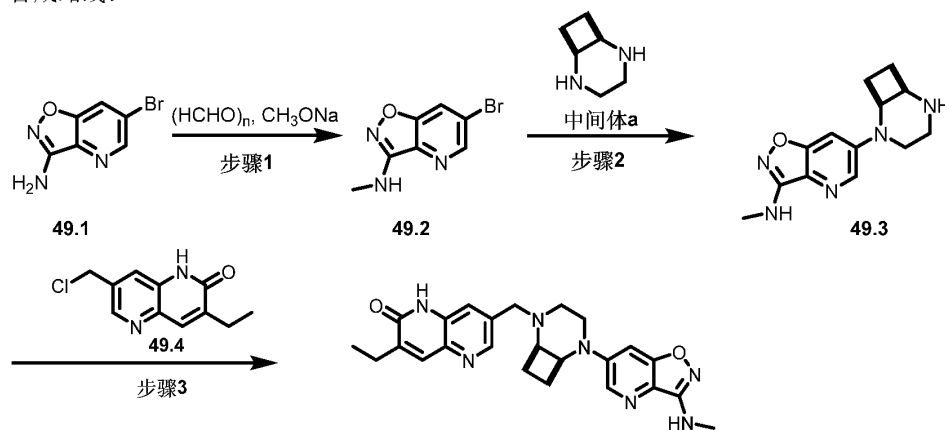
^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ 8.42 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.11 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 1H), 4.39 (dt, $J = 16.2, 7.9$ Hz, 1H), 4.25 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.43 – 3.30 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.81 (dt, $J = 11.9, 3.7$ Hz, 1H), 2.57 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.33 – 2.20 (m, 3H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.74 – 1.63 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

实施例 49: 顺-3-乙基-7-((5-(3-(甲基氨基)异恶唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛-2-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



实施例49

合成路线:



实施例49

步骤 1: 6-溴-N-甲基异恶唑并[4,5-b]吡啶-3-胺(49.2)

于 25°C, 向化合物 **49.1** (510 mg, 2.38 mmol) 的甲醇 (10.0 mL) 溶液中, 加入甲醇钠 (5.4 M in MeOH) (2.20 mL, 11.9 mmol) 和多聚甲醛 (1.48 g, 23.8 mmol), 加毕, 反应混合物于 25°C 搅拌 16 小时。然后在 0 °C 下加入硼氢化钠 (271 mg, 7.15 mmol), 反应在 25 °C 下搅拌 1 个小时后, 再次在 0 °C 下加入硼氢化钠 (271 mg, 7.15 mmol), 于 25°C 搅拌 1 小时。反应结束后加水 (20.0 mL) 稀释, 混合物用乙酸乙酯 (15.0 mL × 3) 萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法 (PE: EA = 5:1) 分离纯化得到标题化合物 **49.2** (280 mg, 产率: 52 %)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 228.0/230.0$ 。

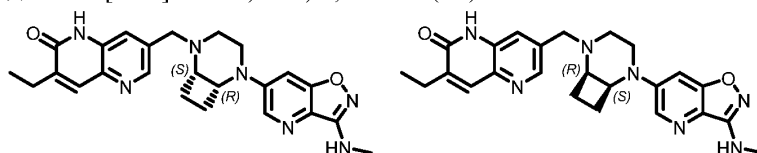
步骤 2: 顺-6-(2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛-2-基)-N-甲基异恶唑并[4,5-b]吡啶-3-胺 (**49.3**)

于 25°C, 向化合物 **49.2** (180 mg, 0.789 mmol) 的 1,4-二氧六环 (5.00 mL) 溶液中加入化合物中间体 **a** (487 mg, 1.58 mmol), 碳酸铯 (1.29 g, 3.95 mmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (73.7 mg, 0.158 mmol) 和氯(2-二环己基磷基-2',6'-二-异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (61.3 mg, 0.0790 mmol)。加毕, 反应混合物于氮气保护下 110°C 搅拌 16 小时。反应结束后减压蒸干溶剂。所得残余物通过硅胶色谱法 (DCM: MeOH = 10:1) 分离纯化得到标题化合物 **49.3** (40.0 mg, 产率: 19.5 %)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 260.2$ 。

步骤 3: 顺-3-乙基-7-((5-(3-(甲基氨基)异恶唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛-2-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮 (实施例 49)

于 25 °C, 向化合物 **49.3** (40.0 mg, 0.154 mmol) 的乙腈溶液 (2.00 mL) 中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (59.8 mg, 0.463 mmol), 化合物 **5** (68.7 mg, 0.309 mmol) 和碘化钾 (5.12 mg, 0.0309 mmol), 反应混合物于 80 °C 搅拌 2 小时。反应结束后减压蒸干溶剂。所得残余物通过硅胶色谱法 (DCM: MeOH = 20:1) 分离纯化得到标题化合物 实施例 49 (30.0 mg, 产率: 44 %)。LC-MS (ESI), m/z: $[M+H]^+ = 446.2$ 。

实施例 49-1 和实施例 49-2: 3-乙基-7-(((1R,6S)-5-(3-(甲基氨基)异恶唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛-2-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮和 3-乙基-7-(((1S,6R)-5-(3-(甲基氨基)异恶唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛-2-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮:



将**实施例 49**通过手性分离(色谱柱型号: CHIRALPAK OJ-H 250mm × 20 mm, 5 μ m, 流动相: 40%乙醇(0.2%氨水), 流速: 40 g/分钟)得到**实施例 49-1**(3.00 mg, 产率: 10 %, t_R = 8.45 min)和**实施例 49-2**(4.70 mg, 产率: 16 %, t_R = 17.57min)。

实施例 49-1: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 446.2$

^1H NMR (400 MHz,) δ 11.85 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.76 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.91 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 10.5 Hz, 3H), 3.24 (s, 1H), 2.80 (dd, J = 17.3, 5.1 Hz, 4H), 2.58 – 2.52 (m, 3H), 2.27 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

实施例 49-2: LC-MS (ESI), m/z : $[M+H]^+ = 446.2$

^1H NMR (400 MHz,) δ 11.80 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 14.4, 6.8 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 22.0, 13.0 Hz, 3H), 3.19 (td, J = 11.3, 3.1 Hz, 1H), 2.80 – 2.72 (m, 4H), 2.54 – 2.48 (m, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.78 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 2H), 1.14 (d, J = 7.4 Hz, 3H).

生物评价

以下结合测试进一步描述解释本发明, 但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

一、酶学活性实验

(一) PARP1 和 PARP2 酶学活性测试

1. 实验目的:

测试本发明实施例化合物对 PARP1 的酶学抑制活性。

2. 实验仪器和试剂:

2.1 试剂:

PARP1 (BPS, Cat. No. 80501);

PARP2 (BPS, Cat. No. 80502);

组蛋白 (Histone, Active Motif, Cat. No. 81167);

活化的 DNA (Activited DNA, Genscript, Cat. No. L05182-01&02&03);

二抗 (anti-rabbit IgG, HRP-linked Antibody, CST, Cat. No. 7074P2);

一抗 (anti-Poly/Mono-ADP Ribose (E6F6A) Rabbit mAb, CST, Cat. No. 83732S);

SuperSignal ELISA Femto Substrate (Thermo Pierce, Cat. No. 37074);

Biotin-NAD⁺ (R&D, Cat. No. 6573);

NAD⁺ (TCI, Cat.No. D0919-5G);

Strep-HRP (Thermo Pierce, Cat. No. 21127);

QuantaRed 增强型化学荧光 HRP 底物试剂盒(Thermo Pierce, Cat. No. 15159)。

2.2 仪器:

仪器名称	型号	厂家	SN
自动微孔移液器	PRC384U	BioTek	205532
超声波纳升液体处理系统	Echo 550	Labcyte	E5XX-1045
酶标仪	Envision	Perkin Elmer	1041604
离心机	Avanti J-15R	BECKMAN COULTER	JBR20A055
微孔板摇床	Titramax 1000	Heidolph	51302444
多功能读板机	PARADIGM	MOLECULAR DEVICES	33270-2051

3. 实验方法:

3.1 PARP1 酶活实验步骤

- 1) 用 1xPBS 配制 50 ng/mL 的组蛋白包被液, 转移 25 μ L 包被液至 384 孔反应板中, 4°C 包被过夜。
- 2) 包被结束后弃掉包被液, 用 PBST (1X PBS, 0.05% Tween-20) 溶液进行洗涤, 方法为转移 50 μ L PBST 至 384 孔反应板, 静置 5 分钟, 弃掉洗液, 重新加满, 重复洗涤 3 次, 最后拍干反应板封闭。
- 3) 转移 50 μ L 封闭液 (1X PBS, 0.05% Tween-20, 5% BSA) 至 384 孔反应板, 静置 1 小时。洗涤弃掉封闭液, 用 PBST 溶液按照上述方法洗涤 3 次, 最后拍干反应板。
- 4) 配制 1000 倍的化合物, 转移 1 μ L 化合物至 199 μ L 反应缓冲液 (50 mM Tris-HCl(pH7.5), 0.005% Tween-20, 0.01%BSA) 的 96 孔板中, 混匀, 将混匀后的化合物转移 5 μ L 至 384 孔反应板中。

5) 用反应缓冲液配制 25/10 倍 PARP1-DNA 溶液, 转移 10 μL PARP1-DNA 溶液至 384 孔反应板中, 对于阴性对照孔, 转移 10 μL DNA 溶液, PARP1 终浓度为 0.02 nM, DNA 终浓度为 0.8 nM。

6) 用反应缓冲液配制 25/10 倍 NAD⁺溶液, 转移 10 μL NAD⁺溶液至 384 孔反应板中, NAD⁺终浓度为 3.5 μM , 室温孵育 60 分钟。

7) 反应结束后弃掉反应液, 用 PBST 溶液按照步骤 2 方法洗涤 3 次, 最后拍干反应板。

8) 用封闭液稀释 2000 倍一抗, 加入 20 μL 一抗, 室温孵育 1.5 小时。

9) 弃掉一抗, 用 PBST 溶液按照步骤 2 方法洗涤 3 次, 最后拍干反应板。

10) 用封闭液稀释 2000 倍二抗, 加入 20 μL 二抗, 室温孵育 1 小时。

11) 弃掉二抗, 用 PBST 溶液按照步骤 2 方法洗涤 3 次, 最后拍干反应板。

12) 1:1 混合 Femto-ECL Substrate A 和 Femto-ECLSubstrate B, 转移 25 μL 至 384 反应板中。用 Envision 读取化学发光数值 RLU。

3.2 PARP2 酶活实验步骤

1) 用 1xPBS 配制 100 ng/mL 的组蛋白包被液, 转移 25 μL 包被液至 384 孔反应板中, 4°C 包被过夜。

2) 包被结束后弃掉包被液, 用 PBST 溶液 (1X PBS, 0.05% Tween-20) 进行洗涤, 方法为转移 50 μL PBST 至 384 孔反应板, 静置 5 分钟, 弃掉洗液, 重新加满, 重复洗涤 3 次, 最后拍干反应板等待下一步封闭。

3) 转移 50 μL 封闭液至 384 孔反应板, 静置 1 小时。

4) 封闭结束后弃掉封闭液 (1X PBS, 0.05% Tween-20, 5% BSA), 用 PBST 溶液按照步骤 2 方法洗涤 3 次, 最后拍干反应板。

5) 配制 25/10 倍 PARP2 溶液, 转移 10 μL PARP2 溶液至 384 孔反应板中, 对于阴性对照孔, 转移 10 μL 反应缓冲液 (50 mM HEPES(pH7.5), 0.002% Tween-20, 0.1% BSA, 100 mM NaCl, 2 mM DTT), PARP2 终浓度为 1.5 nM。

6) 配制 2000 倍的化合物, 用 echo 转移 50 nL 化合物, 加入 19.95 μL 反应缓冲液至化合物中, 混匀, 将混匀后的化合物转移 5 μL 至 384 孔反应板中。

- 7) 配制 25/10 倍 Biotin-NAD⁺溶液, 转移 10 μLNAD⁺溶液至 384 孔反应板中, NAD⁺终浓度为 2 μM, 室温孵育 60 分钟。
- 8) 反应结束后弃掉反应液, 用 PBST 溶液按照步骤 2 方法洗涤 3 次。
- 9) 用封闭液稀释配制 Stre-HRP 溶液, 转移 25 μL Stre-HRP 溶液至反应板中, 室温孵育 1 小时, Stre-HRP 终浓度为 0.1 μg/mL
- 10) 弃掉 Stre-HRP 溶液, 用 PBST 溶液按照步骤 2 方法洗涤 3 次。
- 11) 50:50:1 混合 Femto-ECL Substrate A, Femto-ECLSubstrate B, QuantaRed ADHP 转移 25 μL 至 384 反应板中, 室温孵育 10 分钟, 加 2.5 μL QuantaRed Stop Solution, 用 Paradigm 读取荧光值(Ex550/Em 620)。

4. 实验结果:

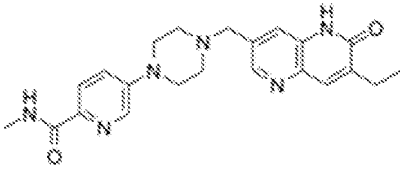
本发明化合物对 PARP1 和 PARP2 的酶学抑制活性通过以上试验进行测定, 测得的 IC₅₀ 值见表 1 所示。

表 1

实施例编号	PARP1 IC ₅₀ (nM)	PARP2 IC ₅₀ (nM)	PARP1/PARP2 抑制 选择性倍数 N (N=IC ₅₀ (PARP2) / IC ₅₀ (PARP1))
1	1.1	15.4	14
1-1	0.9	26.7	31
1-2	0.7	11.4	16
2	0.9	14.0	16
2-2	0.6	46.4	71
2-3	1.5	72	48
2-4	1.0	40	40
4-1	12	365	30
5	0.5	31	62
5-1	0.9	75	83
5-2	0.5	32	64

6	2.5	198	79
6-1	4.1	>300	>73
6-2	1.5	152	101
7	0.6	58	97
10	1	105	105
10-1	0.8	36	45
10-2	0.9	77	85
11-1	3.9	272	69
11-2	1.5	202	135
12-1	0.3	18	60
12-2	0.5	60	120
16-1	0.7	118	168
16-2	0.3	19	63
29-2	0.7	30	43
30-2	1.2	47	39
31-1	0.3	91	303
33-1	6.6	>300	>45
33-2	2.3	>300	>130
37-2	1.9	403	212
38-2	1.2	30	25
39-2	2.4	>1000	>416
40-2	0.5	142	284
41-2	0.6	159	265
42-2	4.3	163	38
43-2	2.7	429	159

46	1.0	52	52
46-1	0.4	29	72
46-2	0.3	81	270
AZD5305	0.9	16	18



AZD5305 的结构。

5. 实验结论：

通过以上数据可知，本发明实施例化合物对 PARP1 具有良好的抑制活性，而对 PARP2 抑制活性较差，对 PARP1/PARP2 的抑制活性具有良好的选择性。

二、细胞增殖活性实验

MDA-MB-436 细胞增殖活性测试

1. 实验目的：

测试本发明实施例化合物对 MDA-MB-436 细胞增殖的抑制活性。

2. 实验仪器和试剂：

细胞系：

细胞系	来源	细胞培养液	种板细胞数	化合物孵育时间
MDA-MB-436	ATCC	DMEM +10%FBS	4000	6 days

3. 实验方法：

3.1 细胞铺板

配制完全培养基，充分混匀。复苏细胞，传两代左右选择生长状态良好的细胞株。将细胞培养瓶从培养箱中取出。贴壁细胞：吸掉培养基，用胰酶洗一遍，弃掉废液，加 3 mL 新鲜胰酶于培养瓶消化。待细胞松动要脱离瓶壁时，加 8 mL 完全培养基中止胰酶消化，并轻轻混匀。用移液管将细胞悬液移入离心管中，1000 rpm 的转速离心 5 分钟。弃上清。向离心管中加适当体积的培养基，轻柔吹打使细胞重悬均匀。使用 Vi-Cell XR 细胞计数仪计数。将细胞悬液调至合适浓度。将细胞悬液加入 96 孔板中，100 μL /孔。标记细胞名称，种板密度，日期等详细信息，将培养板放置于 CO₂ 培养箱中过夜。

3.2 化合物板的配制及添加

将待测化合物配置成 10mM 的储存液，并分装保存于-20℃ 冰箱。将化合物溶液使用 HPD300 加入到 96 孔板中。在二氧化碳培养箱中共孵育 6 天。

3.3 试剂准备及检测

室温融化 CellTiter-Glo Buffer。将冻干 CellTiter Glo 底物平衡至室温。将 CellTiter-Glo Buffer 加入 CellTiter Glo 底物中并充分混匀。将细胞板取出平衡至室温。每孔中加入混匀后的 CellTiter Glo 试剂 100 μL，避光振荡 10min，孵育 20min。将培养板放入 Enspire 读板，记录 luminescence 读值结果；按下列公式计算抑制率：抑制率 (%) = $(1 - (RLU_{\text{compound}} - RLU_{\text{blank}}) / (RLU_{\text{DMSO}} - RLU_{\text{blank}})) \times 100\%$ 。利用 XLFit 绘制药效抑制率曲线并计算 IC₅₀ 值。利用 4 参数模型[fit = (A + ((B-A) / (1 + ((C/x) ^D))))]

4. 实验结果：

本发明化合物对 MDA-MB-436 细胞增殖抑制活性通过以上试验进行测定，测得的 IC₅₀ 值见表 1 所示。

表 2

实施例编号	MDA-MB-436 增殖抑制 IC ₅₀ (nM)
2	5
2-1	4
2-2	1
2-4	2
7	13
10	9
10-2	5
11-2	9
12-1	15
12-2	2
16-1	5
16-2	6
29-2	13
30-1	2
30-2	1
31-1	3
37-2	6
38-2	15
39-2	9
40-1	15

40-2	4
41-2	5
42-2	8
43-1	12
43-2	10
46	5
46-1	8
46-2	2
47-2	3
48-1	12
48-2	2

5. 实验结论：

通过以上数据可知，本发明实施例化合物对 MDA-MB-436 细胞具有良好的细胞增殖抑制活性。

三、药代动力学研究

实验目的：测试化合物在 ICR(CD-1)小鼠体内实验的药代动力学

实验材料：小鼠(雄性，ICR(CD-1))

实验操作：

ICR(CD-1)雄性小鼠，每组 3 只。一组尾静脉注射待测化合物，给药剂量为 1 mg/kg；一组单次口服待测化合物，给药剂量为 3 mg/kg。尾静脉注射组于给药结束后 5 min，15 min，30 min，1 h，2 h，4 h，8 h 及 24 h 进行隐静脉取血。单次口服组于给药结束后 15 min，30 min，1 h，2 h，4 h，8 h 及 24 h。取血置于 EDTA-K2 化抗凝管中，每个时间点取 30 μL 全血。血样采集后，立即放在湿冰上等待离心。样品将在 30 分钟内离心（设置保持 4 度，5 分钟，4600 转/分），以获得血浆。将血浆样本放入试管(目标为 12 - 20μL)。等待分析。取 50 μL 血浆加入 5 μL MeOH，然后加入 200 μL 含有 5 ng/mL ISTD (Terfenadine)的 MeOH/ACN 溶液，振荡混合均匀后 4000 rpm 离心 15 min，取上清液用 MeOH/水 (1:1, v/v, 0.1% FA)稀释 5 倍，使用 LC-MS/MS 进样，以分析方法定量分析血药浓度，并计算药代参数。

实验结果：

通过以上方案得出，本发明实施例化合物的药代动力学数据如表 3 所示：

表 3

编号	清除率 (mL/min/kg)	半衰期 t _{1/2} (hr)
实施例 2-2	0.029	57.9
实施例 12-2	0.032	41.3
实施例 30-2	0.027	47.6

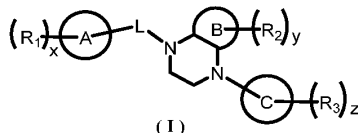
AZD-5305	0.172	8.04
----------	-------	------

实验结论：

以上数据显示，本发明实施例化合物在小鼠中具有良好的药代动力学参数，相比参比化合物 AZD-5305，清除率要低 5-6 倍，半衰期延长 5-7 倍。

权利要求

1. 一种通式(I)所示的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐:



其中,

环 A 为 3-18 元杂环基或 5-18 元杂芳基, 所述的 3-18 元杂环基和 5-18 元杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

环 B 为 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

环 C 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

R₁ 独立地为氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基、5-14 元杂芳基氧基、C₃₋₁₂ 环烷基-C₁₋₆ 烷基、3-12 元杂环基-C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₄ 芳基-C₁₋₆ 烷基或 5-14 元杂芳基-C₁₋₆ 烷基, 所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基, 任选地, 进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代;

或者, 任意两个 R₁ 以及它们所在的原子一起形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选地, 进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、

C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R₂ 独立地为氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基、5-14 元杂芳基氧基、C₃₋₁₂ 环烷基-C₁₋₆ 烷基、3-12 元杂环基-C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₄ 芳基-C₁₋₆ 烷基或 5-14 元杂芳基-C₁₋₆ 烷基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R₃ 独立地为氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基、5-14 元杂芳基氧基、-(CH₂)_{n1}R_a、-(CH₂)_{n1}OR_a、-(CH₂)_{n1}SR_a、-(CH₂)_{n1}NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}C(O)R_a、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}NR_bC(O)R_a、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_a、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}NR_bR_a、-(CH₂)_{n1}S(O)(=NR_b)R_a、-(CH₂)_{n1}N=S(O)R_aR_b 或 -(CH₂)_{n1}NR_bS(O)_{m1}R_a，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基、5-14 元杂芳基氧基

基氧基中的一个或多个取代基所取代；

或者，任意两个 R_3 以及它们所在的原子一起链接形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地，进一步被氡、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氡代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 C_{6-14} 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R_a 和 R_b 各自独立地为氢、氡、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氡代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 C_{6-14} 芳基氧基或 5-14 元杂芳基氧基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氡代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 C_{6-14} 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氡、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氡代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 C_{6-14} 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

L 为 $-(CR_4R_5)_{n2}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR_4-$ 或 $-(CR_4R_5)_2O$ ；

R_4 和 R_5 各自独立地为氢、氡、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氡代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 C_{6-14} 芳基氧基或 5-14 元杂芳基氧基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氡代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 C_{6-14} 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氡、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氡代烷基、 C_{1-6}

6 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R₄ 和 R₅ 以及它们所在的原子一起链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基或 3-12 元杂环基，所述的 C₃₋₁₂ 环烷基和 3-12 元杂环基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

x、y 和 z 各自独立地为 0~10 的整数；

n₁ 为 0~10 的整数；

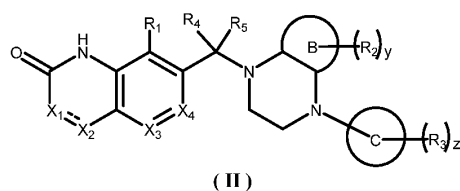
n₂ 为 0、1、2 或 3；且

m₁ 为 0、1 或 2。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述环 A 为 5-6 元单环杂芳基、6-10 元双环稠环杂环基、8-10 元双环稠环杂芳基、8-14 元三环稠环杂环基或 10-14 元三环稠环杂芳基；

所述环 A 任选地，进一步可以被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，通式(I)进一步如通式(II)所示：



其中：

X_1 为 O、S、N、 NR_6 、 CR_6 或 CR_6R_7 ；

X_2 为 O、S、N、 $C(O)$ 、 NR_8 、 CR_8 或 CR_8R_9 ；

X_3 为 N 或 CR_{10} ；

X_4 为 N 或 CR_{11} ；

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地为氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 C_{6-14} 芳基氧基、5-14 元杂芳基氧基或 $-(CH_2)_nR_c$ ，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 C_{6-14} 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 C_{6-14} 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

或者， R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 中任意两个、以及它们所在的原子一起链接形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 C_{6-14} 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

R_c 为氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷

基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基或 5-14 元杂芳基氧基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；且

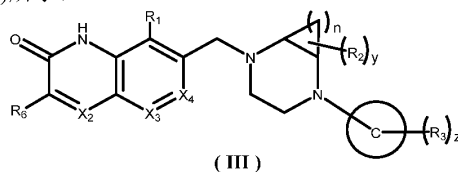
n₃ 为 0、1、2、3 或 4；

环 B、环 C、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、y 和 z 如权利要求 1-2 所述。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述环 B 为 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基；

所述环 B 任选地，进一步可以被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代。

5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，通式(I)进一步如通式(III)所示：



其中：

n 为 1、2、3、4、5 或 6；

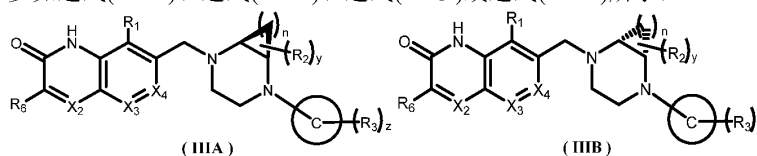
X_2 为 N 或 CR_8 ;

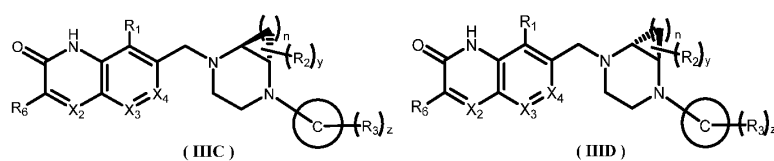
R_6 和 R_8 各自独立地为氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 C_{6-14} 芳基氧基、5-14 元杂芳基氧基或 $-(CH_2)_n R_6$ ，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 C_{6-14} 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 C_{6-14} 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

或者， R_6 和 R_8 以及它们所在的原子一起链接形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地，进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 C_{6-14} 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代；

X_3 、 X_4 、环 C、 R_1 、 R_2 、 R_3 、y 和 z 如权利要求 1-4 所述。

6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，通式(I)进一步如通式(IIIA)、通式(IIIB)、通式(IIIC)或通式(IIID)所示：

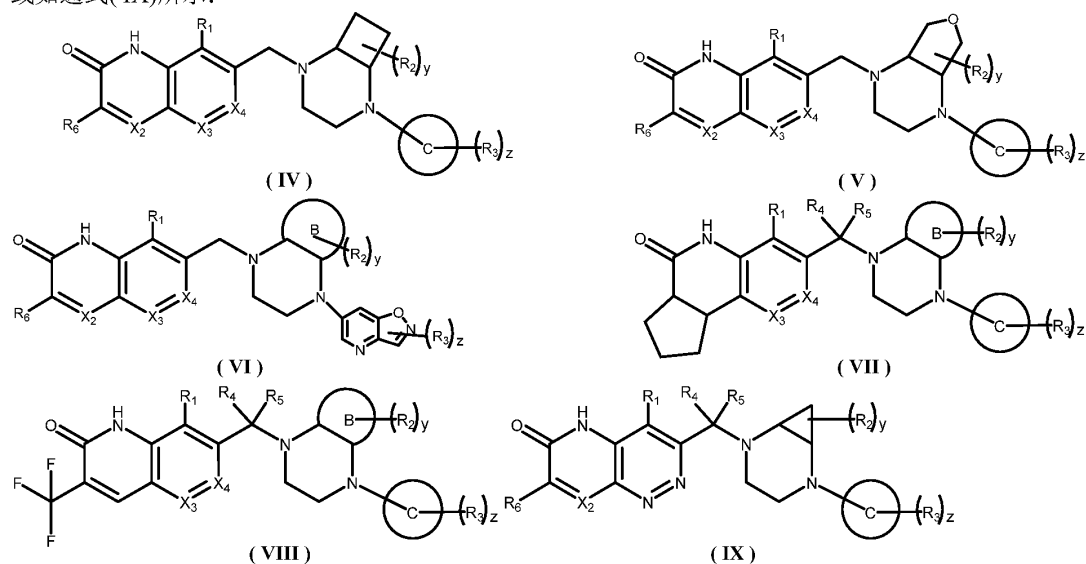




其中:

X_2 、 X_3 、 X_4 、环 C、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 n 、 y 和 z 如权利要求 5 所述。

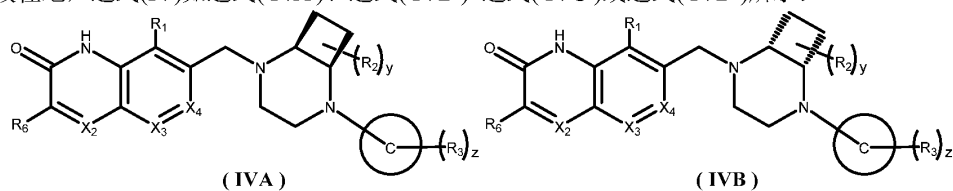
7. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐,其特征在于, 通式(I)进一步通式(IV)、通式(V)、通式(VI)、通式(V)、通式(VI)、通式(VII)、通式(VIII)或如通式(IX)所示:

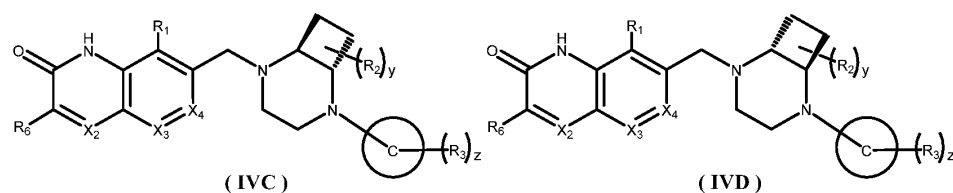


其中:

X_2 、 X_3 、 X_4 、环 B、环 C、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 n 、 y 和 z 如权利要求 1-5 任一项所述;

较佳地, 通式(IV)如通式(IVA)、通式(IVB) 通式(IVC)或通式(IVD)所示:



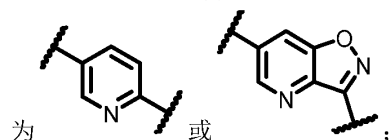


其中:

X₂、X₃、X₄、环 B、环 C、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、n、y 和 z 如权利要求 1-5 任一项所述。

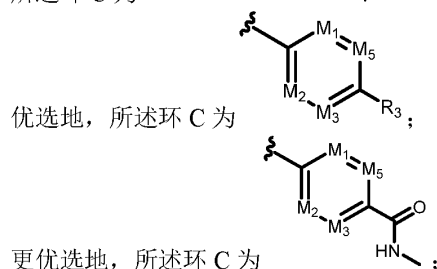
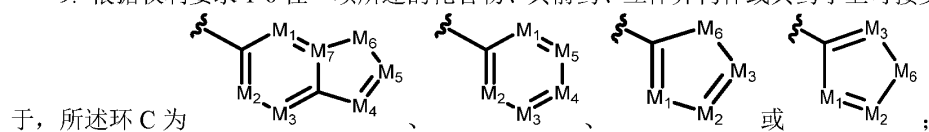
8. 根据权利要求 1-7 任一项所述的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐,其特征在于,所述环 C 为苯基、3-6 元含氮、氧或硫的杂环基、5-6 元含氮杂芳基、5-6 元含氮杂芳基并 5-6 元

杂芳基或 5-6 元含氮杂芳基并 5-6 元杂环基;环 C 优选为



所述环 C 任选地,进一步可以被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₆₋₁₄ 芳基氧基和 5-14 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代。

9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐,其特征在



其中:

M₁、M₂、M₃、M₄和M₅各自独立地为N或CR₃;

M₆各自独立地为N、NR₃或CR₃R₃;

M₇各自独立地为N或C;

R₃如权利要求1-7所述。

10. 根据权利要求1-9任一项所述的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐,其特征在于,R₃独立地为氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃羟烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、-OR_a、-SR_a、-NR_bR_a、-C(O)R_a、-C(O)NR_bR_a、-NR_bC(O)R_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_a、-S(O)₂NR_bR_a、-S(O)(=NR_b)R_a、-N=S(O)R_aR_b或-NR_bS(O)₂R_a,所述的氨基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃羟烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基,任选地进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃羟烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基氧基、3-8元杂环基氧基、C₆₋₁₀芳基氧基和5-10元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代;

或者,任意两个R₃以及它们所在的原子一起形成C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基,所述的C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基,任选地进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃羟烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₃₋₈环烷基氧基、3-8元杂环基氧基、C₆₋₁₀芳基氧基和5-10元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代;

R_a和R_b各自独立地为氢、氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃羟烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基,所述的氨基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃羟烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳

基, 任选地进一步被氘、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₃₋₈ 环烷基氧基、3-8 元杂环基氧基、C₆₋₁₀ 芳基氧基和 5-10 元杂芳基氧基中的一个或多个取代基所取代。

11. 根据权利要求 1-10 任一项所述的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 所述的化合物满足如下条件中的一种或多种:

(1) 所述环 B 选自 C₄₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的 C₄₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

(2) 所述环 C 为苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三氮唑基、四氮唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、吡啶并吡唑基、吡啶并噁唑基、吡啶并异噁唑基、吡啶并噻唑基、吡啶并异噻唑基或吡啶并吡咯基, 优选环 C 为苯基、吡啶基或吡啶并异噁唑基;

(3) R₁ 独立地为卤素、C₁₋₆ 烷基、被 1 个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₁₋₆ 烷氧基; 或者, 任意两个 R₁ 以及它们所在的原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基, 所述 3-6 元杂环基的杂原子为 N 或 O, 杂原子个数为 1; 较佳地, R₁ 独立地为氢、氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、被 1 个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₁₋₆ 烷氧基; 或者, 任意两个 R₁ 以及它们所在的原子一起形成 C₅ 环烷基或 6 元杂环基, 所述 6 元杂环基的杂原子为 O, 杂原子个数为 1; 更佳地, R₁ 独立地为 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基; 或者, 任意两个 R₁ 以及它们所在的原子一起形成 C₅ 环烷基或 6 元杂环基, 所述 6 元杂环基的杂原子为 O, 杂原子个数为 1; 例如 R₁ 独立地为 C₁₋₆ 烷基或三氟甲基; 或者, 任意两个 R₁ 以及它们所在的原子一起形成 C₅ 环烷基;

(4) R₂ 独立地为氢或氘;

(5) R₃ 独立地为氢、氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、5-6 元杂芳基、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_bR_a 或 -(CH₂)_{n1}NR_bR_a, 所述的 5-6 元杂芳基任选地被 C₁₋₆ 烷基取代; 所述的 5-6 元杂环基的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 个或 2; 较佳地, R₃ 独立地为氢、卤素或 -(CH₂)_{n1}C(O)NR_bR_a; 例如氢或 -(CH₂)_{n1}C(O)NR_bR_a;

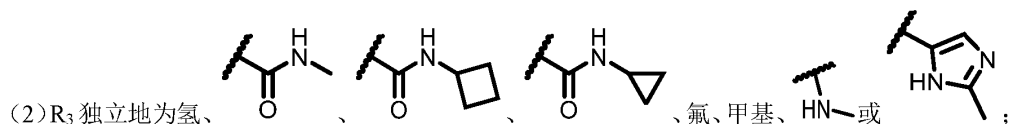
和 (6) R_a 和 R_b 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, R_a 和 R_b 各自独立地优选为氢或 C_{1-6} 烷基, 例如氢或甲基;

x 、 y 和 z 各自独立地为 0~3 的整数;

所述 n 为 1、2、3、4、5 或 6, 且, 当 X_2 为 CH, X_3 为 N, X_4 为 CH 时, n 不为 1。

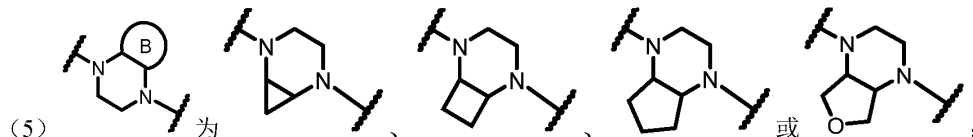
12. 根据权利要求 1-11 任一项所述的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 所述的化合物满足如下条件中的一种或多种:

(1) R_1 独立地为乙基、甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、环丙基、氟或甲基; 或者, 任意两个 R_1 以及它们所在的原子一起形成环戊烷基或 6 元杂环基; 所述 6 元杂环基的杂原子为 N 或 O, 杂原子个数为 1;

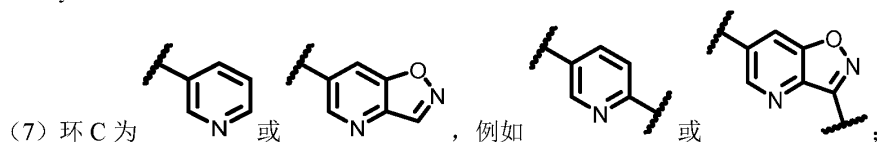


(3) x 为 0~3 的整数;

(4) L 为 $-(CR_4R_5)_{n2}-$; $n2$ 为 1;

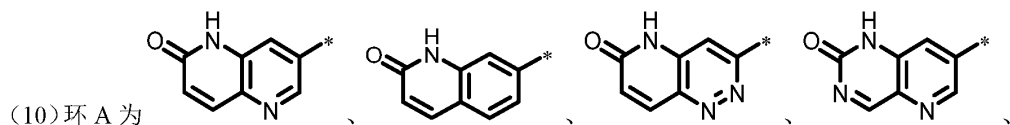


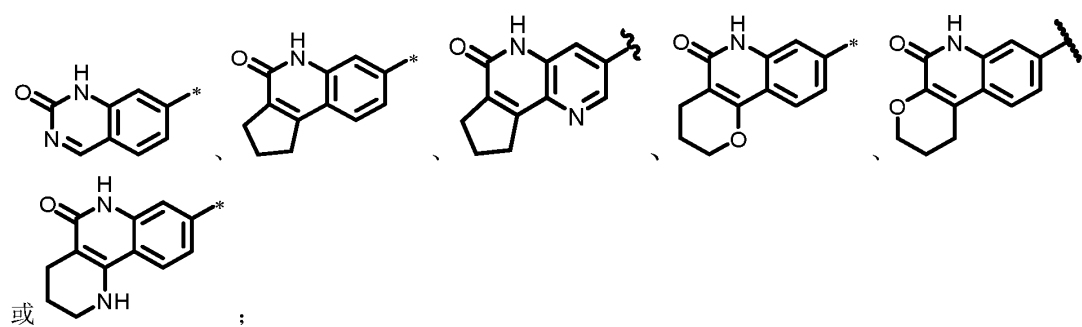
(6) y 为 0;



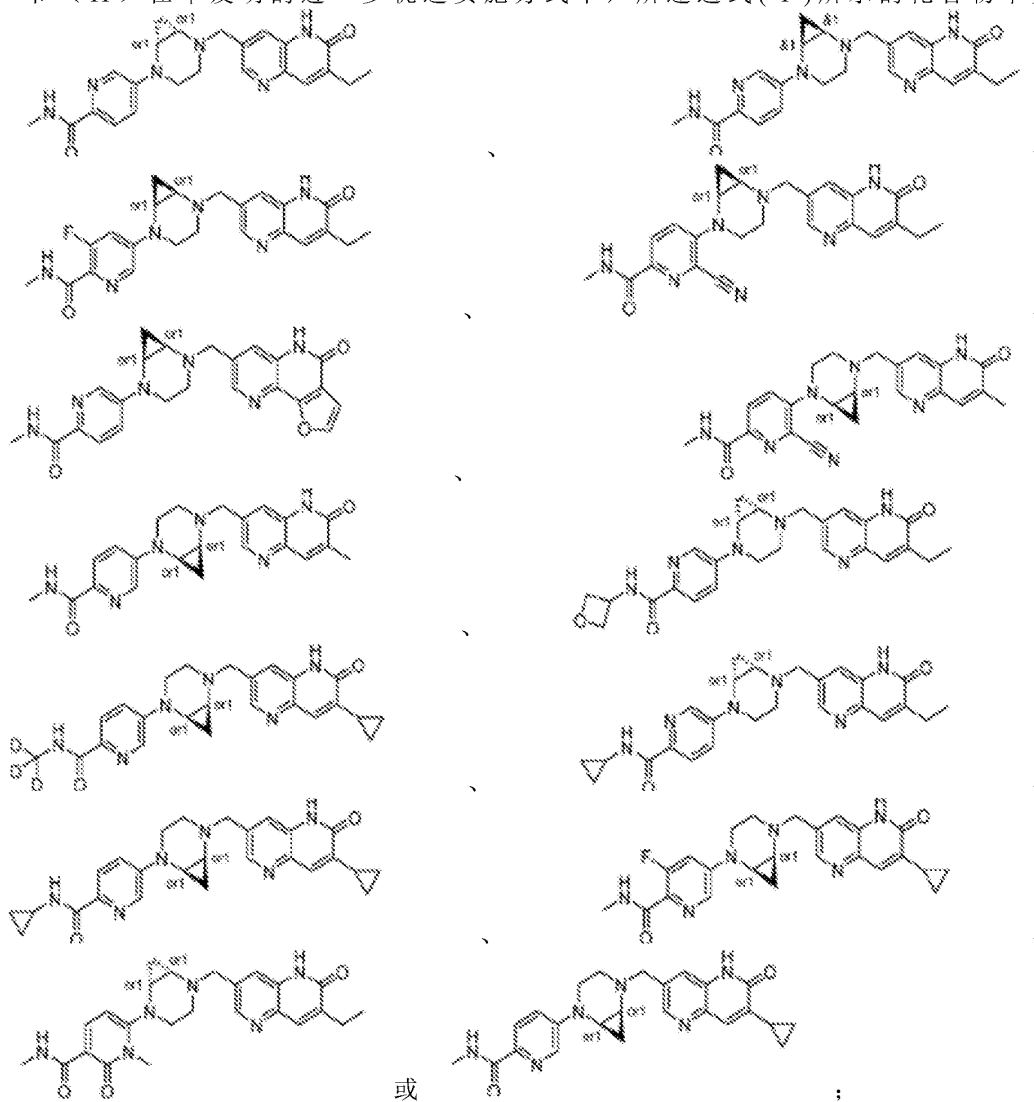
(8) z 为 1 或 2;

(9) $n1$ 为 0;

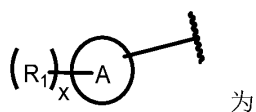




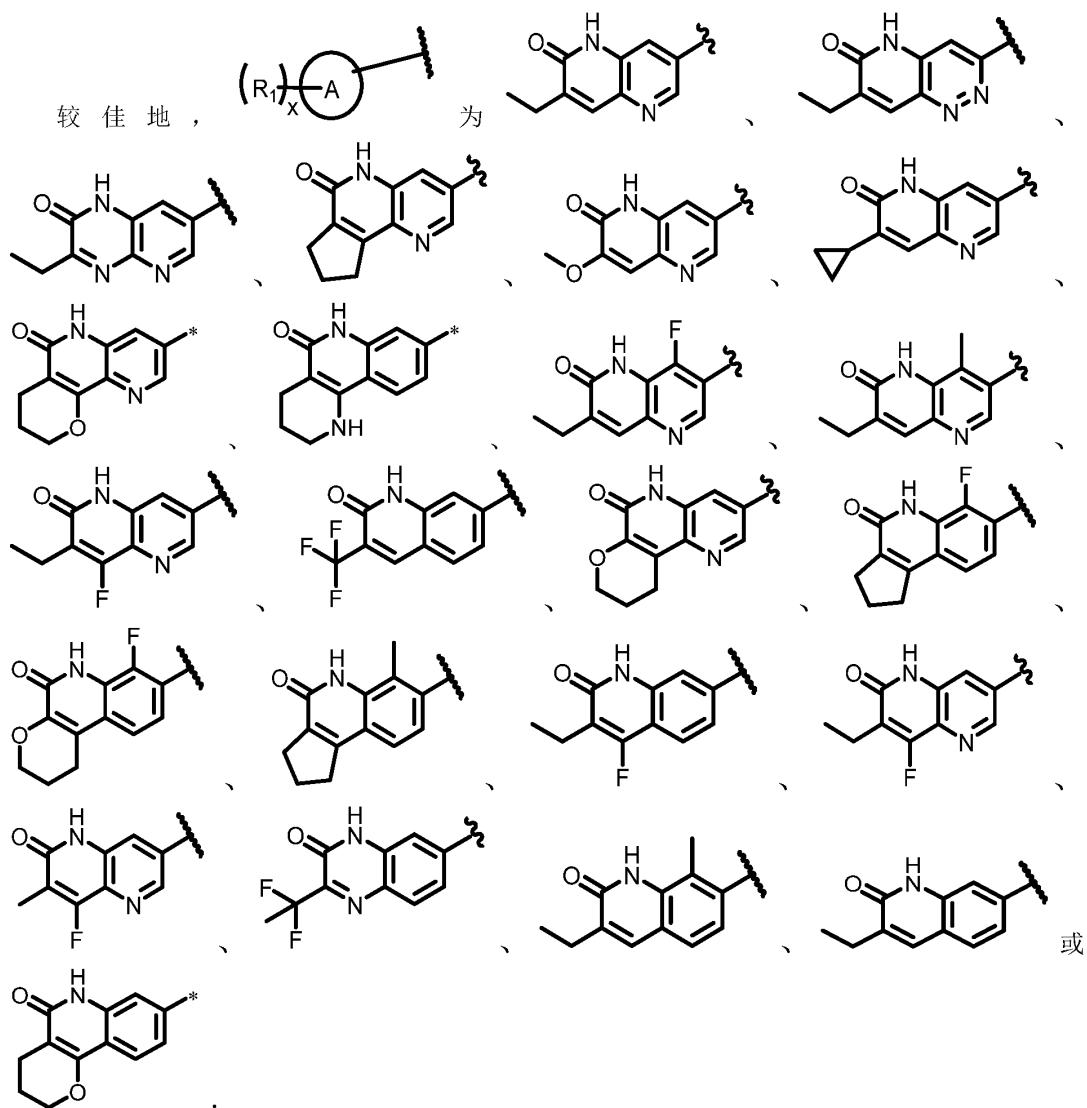
和 (II) 在本发明的进一步优选实施方式中, 所述通式 (I) 所示的化合物不为



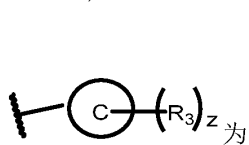
较佳地，



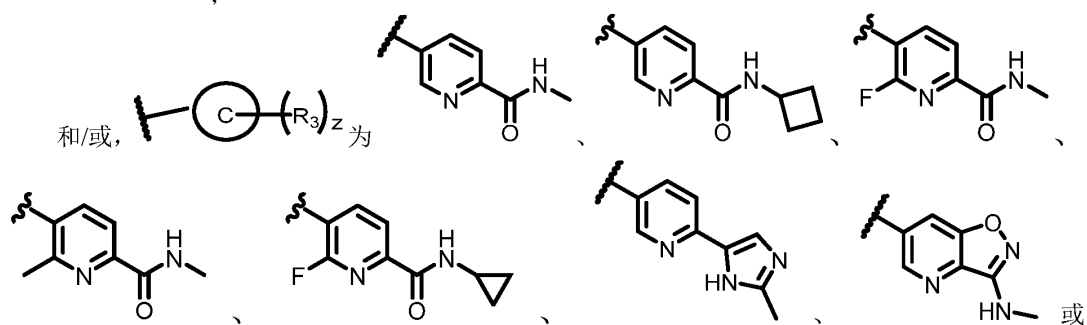
为

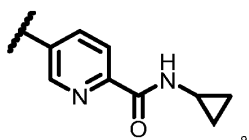


和/或，

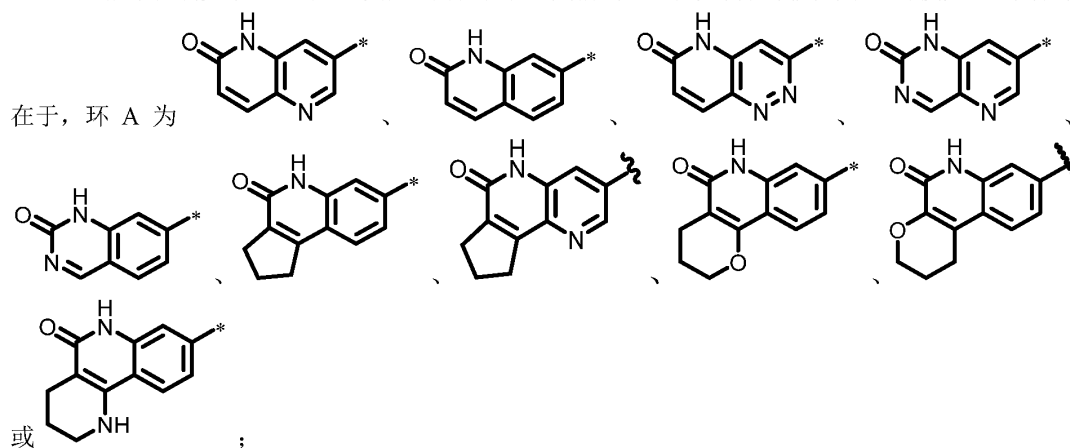


为





13. 根据权利要求 1-12 任一项所述的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐,其特征



环 B 为 C_{4-6} 环烷基或 5-6 元杂环基, 所述的 5-6 元杂环基的杂原子为 N、O 或 S, 杂原子个数为 1 个;

环 C 为吡啶基或吡啶并异噁唑基;

R_1 独立地为氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、被 1 个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

或者, 任意两个 R_1 以及它们所在的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基, 所述 3-6 元杂环基的杂原子为 N 或 O, 杂原子个数为 1;

R_2 独立地为氢或氘;

R_3 独立地为氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、5-6 元杂芳基、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_bR_a$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_bR_a$, 所述的 5-6 元杂芳基任选地被 C_{1-6} 烷基取代; 所述的 5-6 元杂环基的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 个或 2;

R_a 和 R_b 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

L 为 $-(CR_4R_5)_{n2}-$;

R_4 和 R_5 各自独立地为氢或氘;

x、y 和 z 各自独立地为 0~3 的整数；

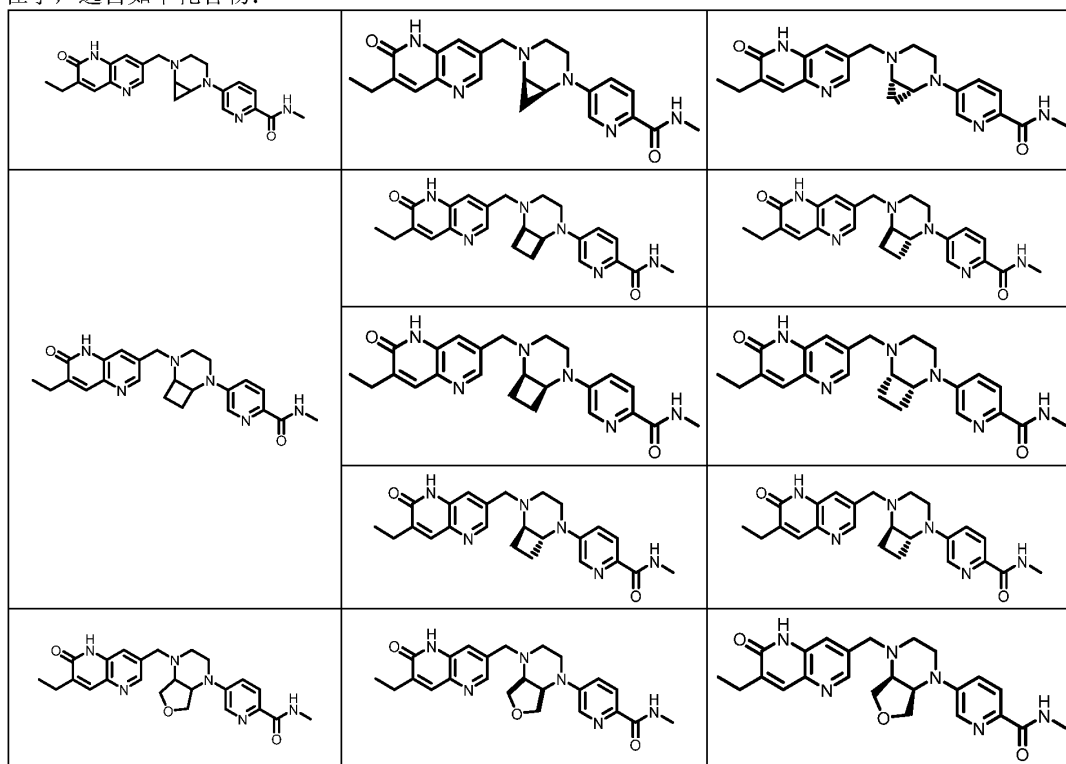
n1 为 0~3 的整数；

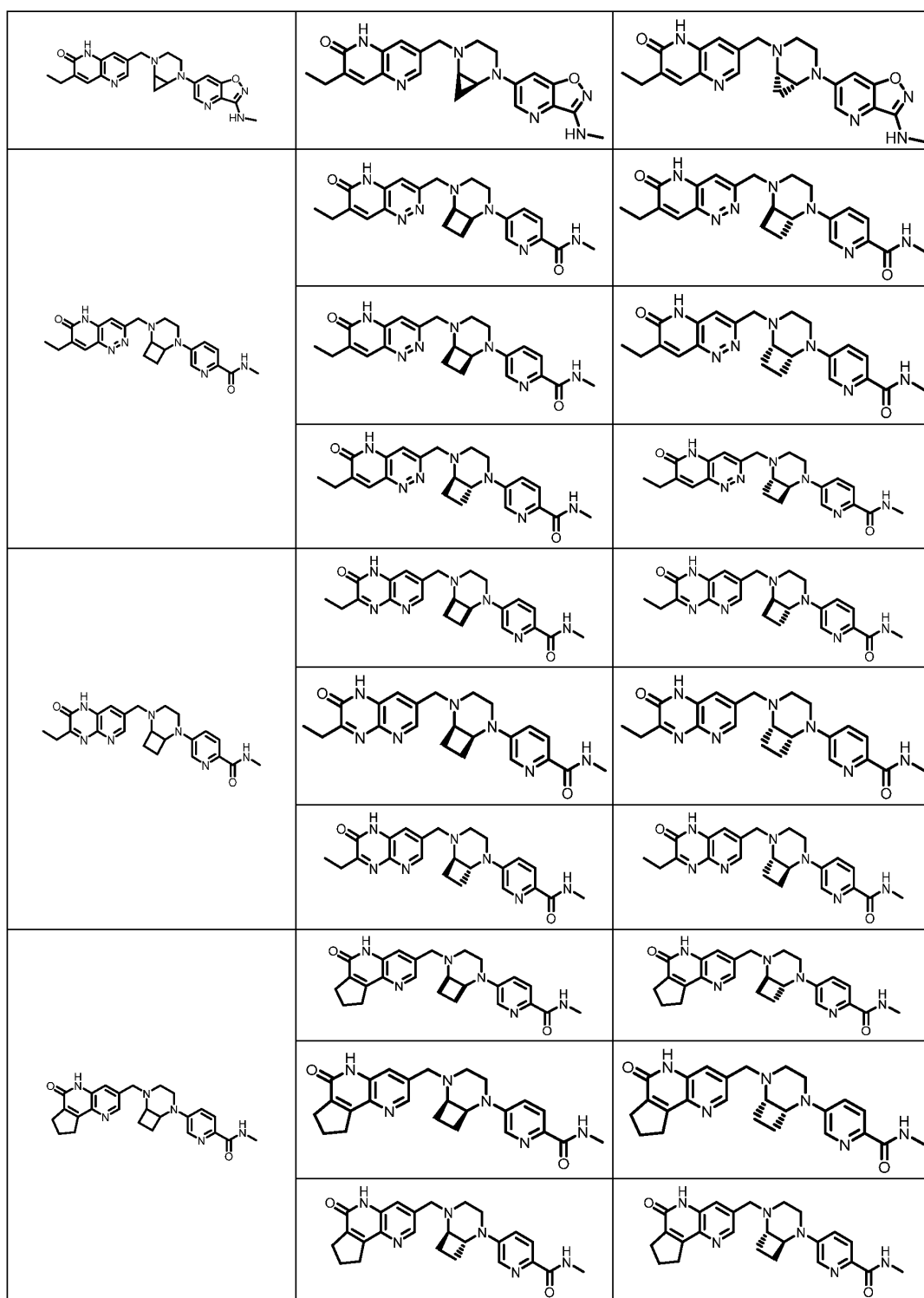
n2 为 1；且

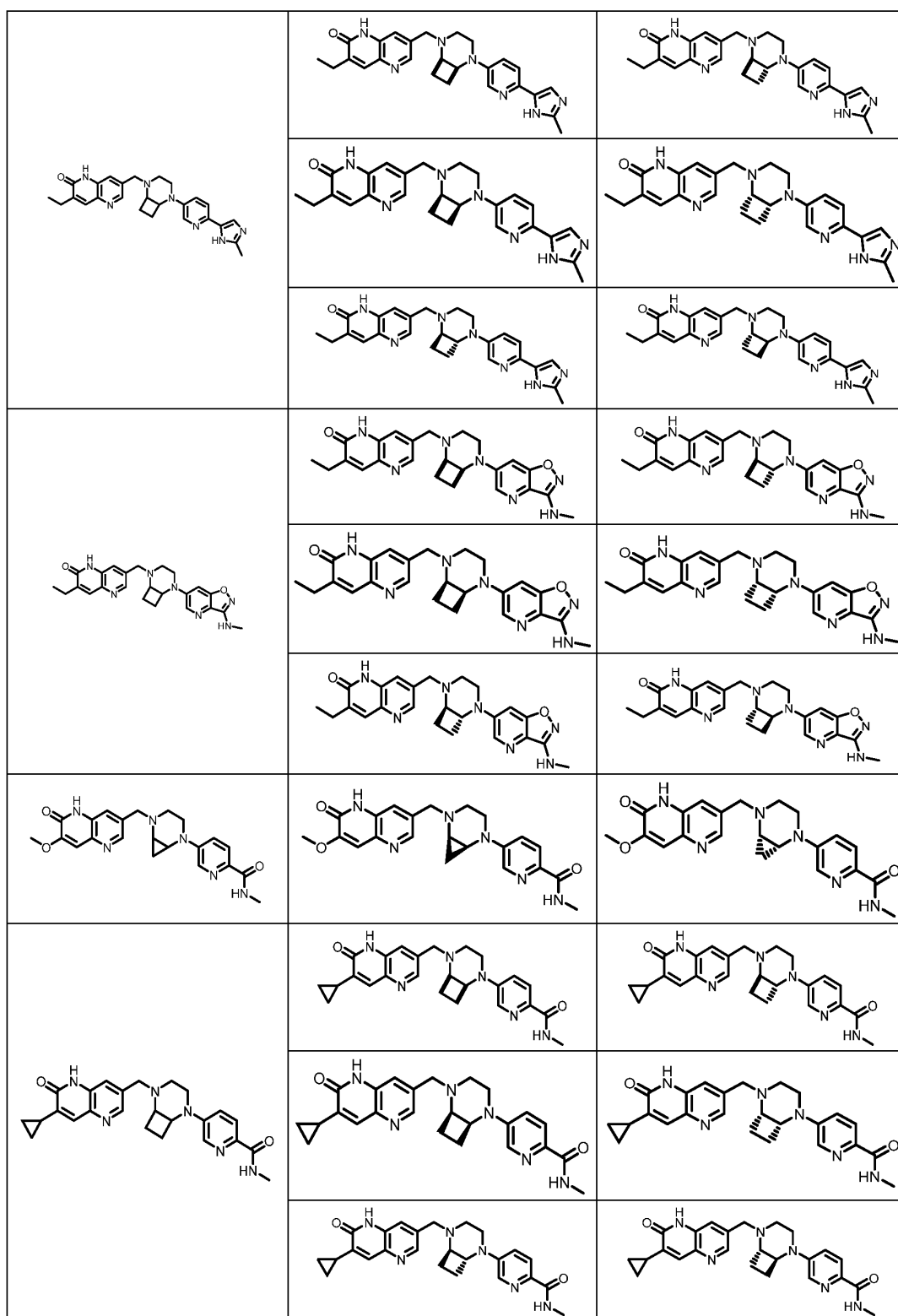
m1 为 0、1 或 2。

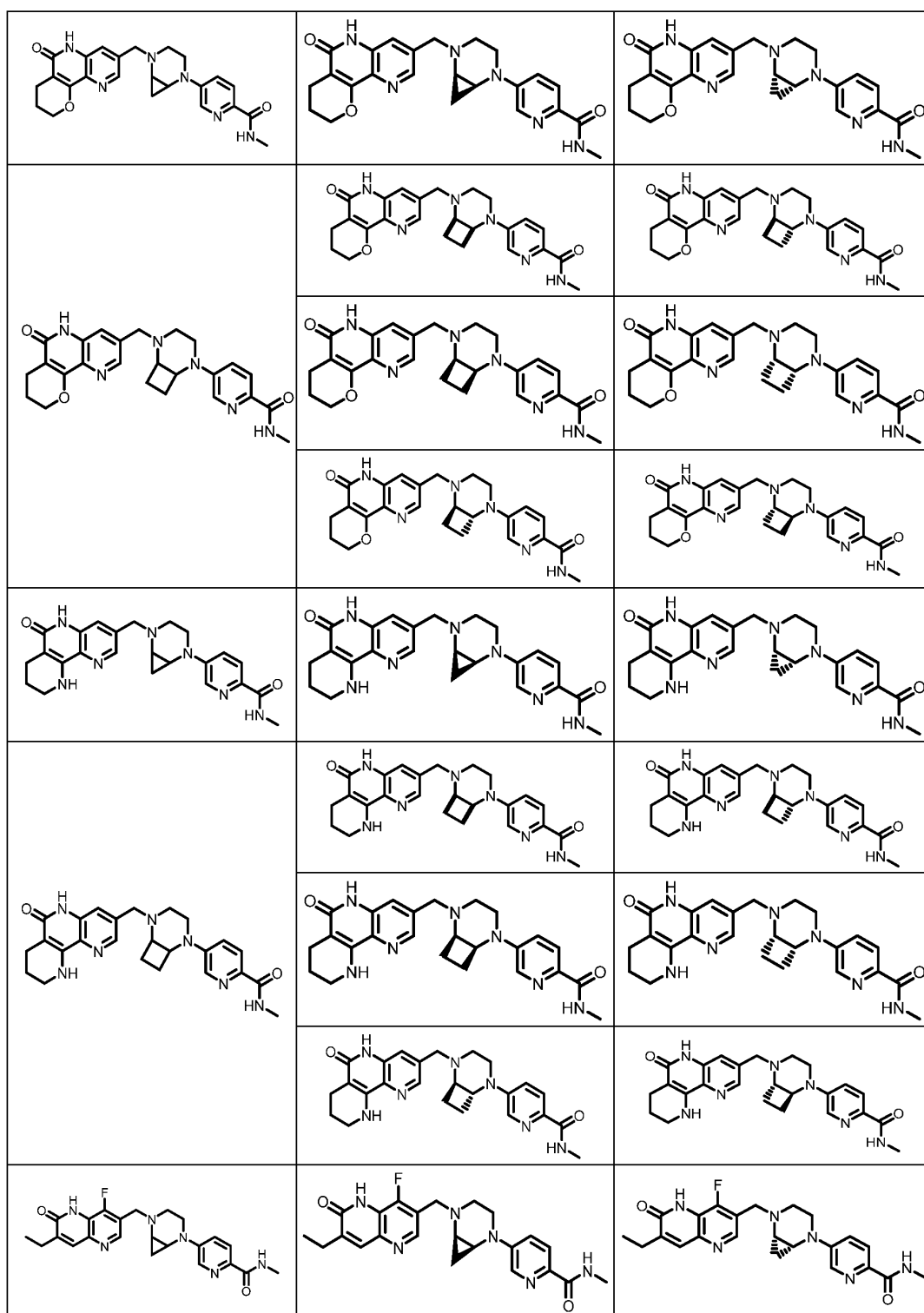
14. 根据权利要求 1-13 任一项所述的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)、通式(VI)、通式(V)、通式(VI)、通式(VII)、通式(VIII)或和通式(IX)为顺式构型或反式构型，优选为顺式构型。

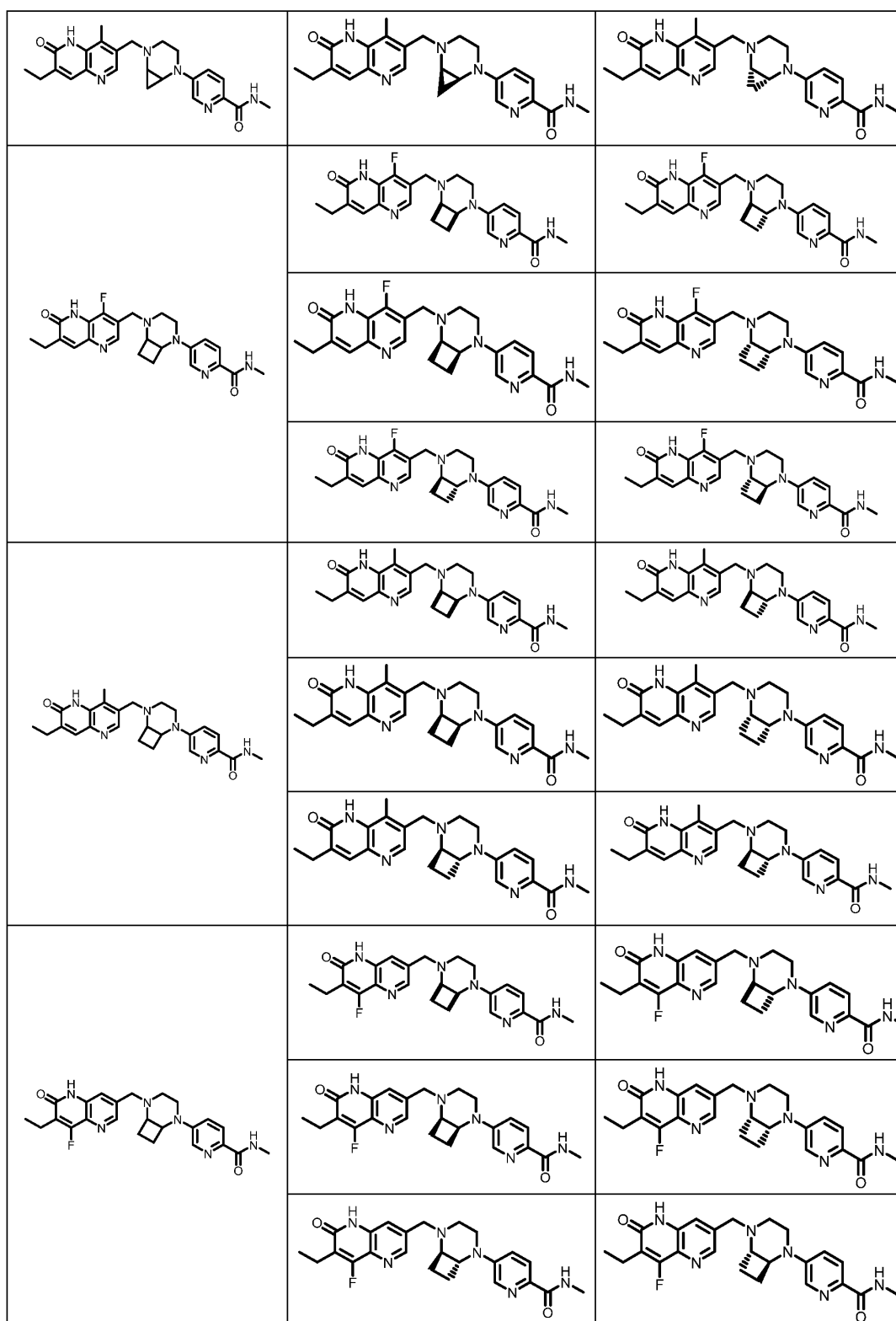
15. 根据权利要求 1-14 任一项所述的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，选自如下化合物：

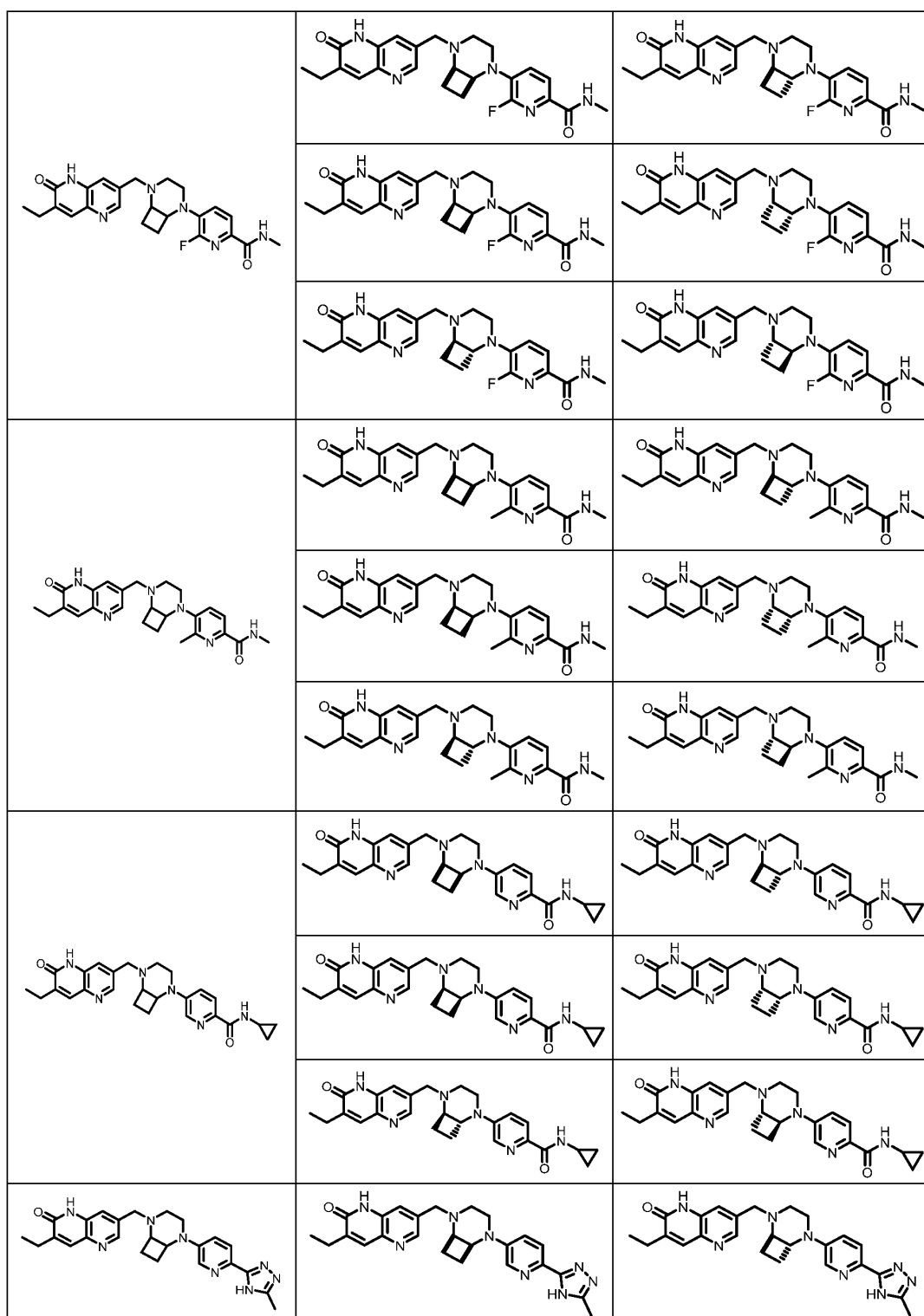


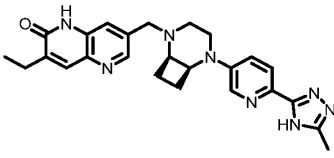
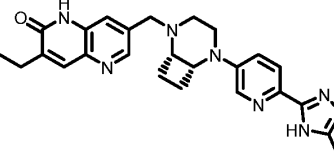
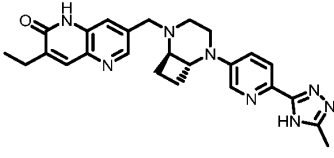
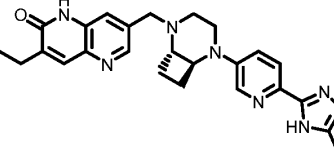
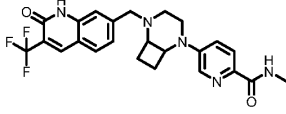
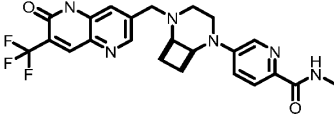
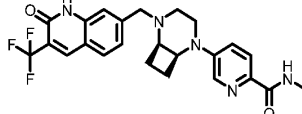
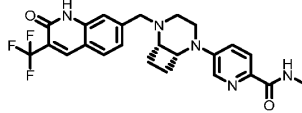
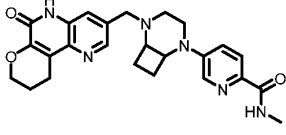
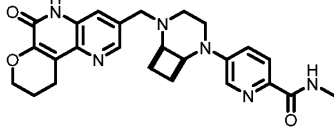
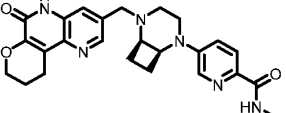
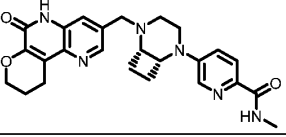
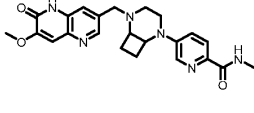
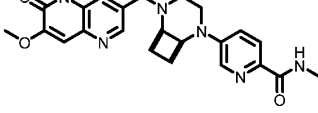
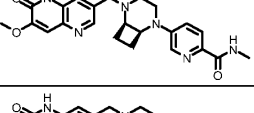
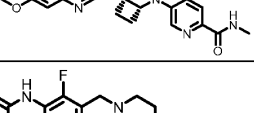
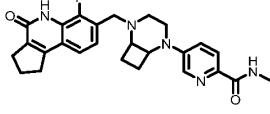
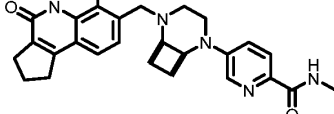
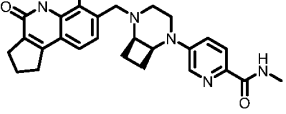
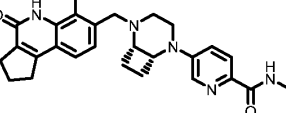
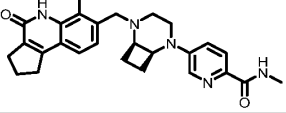






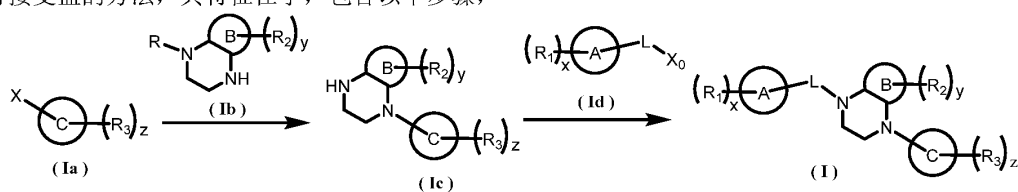




°

16. 一种制备权利要求 1-15 任一项所述的通式(I)所示的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐的方法, 其特征在于, 包含以下步骤,



式(Ia)与式(Ib)通过一步或多步亲核取代反应、偶联反应或其他反应, 直接或者进一步经过脱保护反应得到通式(Ic)所示的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐;

式(Ic)与式(Id)通过一步或多步亲核取代反应、偶联反应或其他反应得到通式(I)所示的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐; 任选地, 通式(I)所示的化合物进一步通过手性拆分得到

单一构型的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐；

其中：

X 选自卤素；优选地，X 为氟、氯、溴或碘；

X₀ 选自卤素；优选地，X₀ 为氟、氯、溴或碘；

R 为氢或氨基保护基；所述的氨基保护基包括但不限于叔丁氧羰基 (Boc)，苄氧羰基 (Cbz) 等；

当 R 为氢时，式(Ia)与式(Ib)反应后直接得到通式(Ic)所示的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐；

当 R 为氨基保护基时，式(Ia)与式(Ib)反应后需要进一步经过脱保护反应得到通式(Ic)所示的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受盐；

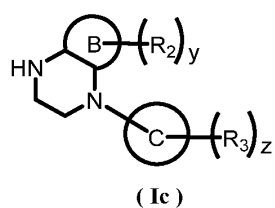
环 A、环 B、环 C、L、R₁、R₂、R₃、x、y 和 z 如权利要求 1~14 所述。

17. 一种药用组合物，其包括治疗有效剂量的权利要求 1~15 中任一项所述的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

18. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求 17 所述的药物组合物，在制备治疗由聚腺苷二磷酸核糖(ADP-核糖)聚合酶 (PARP) 介导的疾病药物中的用途；优选地，在制备治疗 PARP1 抑制剂相关疾病的药物中的用途。

19. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的化合物、其前药、立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求 17 所述的药物组合物，在制备治疗异常细胞生长的药物中的用途；优选地，在制备治疗癌症、炎症、代谢性疾病、心血管疾病、免疫性疾病及精神类疾病等相关疾病的药物中的用途。

20. 一种式(IC)所示的化合物、其立体异构体或其盐：



环 B、环 C、R₂、R₃、y 和 z 如权利要求 1~15 中任一项所述。

21. 一种化合物，化合物为如下任一结构：

