取代的 1,4-二氢-1,6-萘啶酰胺及其用途

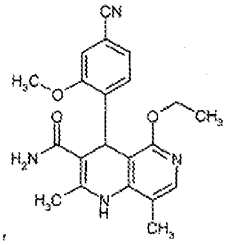
技术领域

本公开属于医药领域，涉及一种取代的 1,4-二氢-1,6-萘啶酰胺及其用途。

背景技术

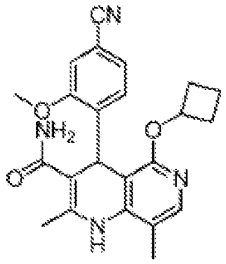
盐皮质激素受体(Mineralocorticoid Receptor，MR)是醛甾酮活化的核激素受体，调节涉及电解质体内平衡和心血管疾病的基因的表达。例如，循环醛甾酮的增加，通过对尿钠排泄的影响而提高血压，同时潜在地对脑、心脏和血管系统造成影响。另外，醛甾酮过多症与许多导致肾和心血管疾病的疾病生理过程有关。

WO2008104306 报道了 4-芳基-1,4-二氢-1,6-萘啶-3-羧酰胺衍生物，其用作盐皮质激素受体拮抗剂，示例化合物如下所示：



。

WO2019223629 也报道了一类苯基取代的二氢奈啶类化合物，其体外盐皮质激素受体拮抗 IC50 可达 3.44nM，示例化合物如下所示：



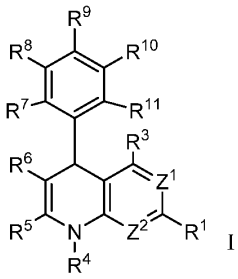
。

其他具有奈啶类结构的盐皮质激素拮抗剂也已有报道，诸如 WO2007140934、WO2007140894、CN202110397352.5 等。

本公开的化合物没有在任何文献中公开，且该类化合物展现特异性 MR 拮抗剂效果，并展现良好的选择性。

发明内容

本公开（The disclosure）提供了式 I 所示化合物或其可药用盐，



I

其中，R^1选自氢、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3至6元环烷基、3至6元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个R^{1A}所取代，R^{1A}各自独立地选自卤素、羟基、氰基或氨基；

Z^1、Z^2各自独立选自N或C-R^2，且Z^1和Z^2不同时为C-R^2，

R^2选自氢、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3至6元环烷基、3至6元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个R^{2A}所取代，R^{2A}各自独立地选自卤素、羟基、氰基或氨基；

Z^1为N时，R^3选自以下官能团组：

1）-S-C_{1-6}烷基、-S-3至6元环烷基或-S-3至6元杂环烷基，所述烷基、环烷基或杂环烷基任选被卤素、C_{1-6}烷氧基、3至6元环烷基或3至6杂环烷基所取代；

2）-O-C_{1-6}烷基，所述烷基被一个或多个R^{8A}所取代，R^{8A}各自独立地选自C_{1-6}烷氧基、3至6元环烷基、3至6元杂环烷基、3至6元环烷氧基、3至6元杂环烷氧基、C_{1-6}烷硫基、3至6元环烷硫基、3至6元杂环烷硫基，所述烷氧基、环烷基、杂环烷基、环烷氧基、杂环氧基、烷硫基、环烷硫基、杂环烷硫基任选被卤素、羟基、氰基或氨基所取代；

3）-O-C_{1-6}烷基，所述烷基被至少三次氟取代；

当Z^1为C-R^2时，R^3选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3至6元环烷基、3至6元环烷氧基、3至6元杂环烷基或3至6元杂环烷氧基，所述烷基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、杂环烷基或杂环烷氧基任选被一个或多个R^{3A}所取代，R^{3A}各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3至6元环烷基、3至6元环烷氧基、3至6元杂环烷基或3至6元杂环烷氧基，所述烷基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、杂环烷基或杂环烷氧基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基或氨基；

R^4选自氢、C_{1-6}烷基、3至6元环烷基、3至6元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个R^{4A}所取代，R^{4A}各自独立地选自卤素、羟基、氰基或氨基；

R^5选自氢、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3至6元环烷基、3至6元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个R^{5A}所取代，R^{5A}各自独立地选自卤素、羟基、氰基或氨基；

R^6选自氢、卤素、C_{1-6}烷基、NR'(R")、COOR'或CONR'(R")，所述烷基任选

被一个或多个 R^{6A} 所取代，R^{6A} 各自独立地选自卤素、羟基、氰基或氨基；

R'或 R"独立地选自氢、C_{1-6} 烷基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基或氨基所取代；

R^7、R^8、R^9、R^{10} 和 R^{11} 独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{7A} 所取代，R^{7A} 各自独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基或氨基。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^1 选自氢、C_{1-6} 烷基、3 至 6 元环烷基，所述烷基或环烷基任选被 1-3 个 R^{1A} 所取代，R^{1A} 如前述定义。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^1 选自氢或 C_{1-6} 烷基，例如氢、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基或丙基；进一步地，所述烷基任选被 1-3 个 R^{1A} 所取代，R^{1A} 如前述定义。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^1 选自卤素、C_{1-6} 烷氧基或 3 至 6 元杂环烷基，所述烷氧基或杂环烷基任选被 1-3 个 R^{1A} 所取代，R^{1A} 如前述定义。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^1 选自卤素或 C_{1-6} 烷氧基，例如氟、氯、甲氧基；进一步地，所述烷氧基任选被 1-3 个 R^{1A} 所取代，R^{1A} 如前述定义。

在一些实施方案中，当 Z^1 为 C-R^2 时，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^3 选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基，所述烷基或环烷基任选被 1-3 个 R^{3A} 所取代，R^{3A} 如前述定义。

在一些实施方案中，当 Z^1 为 C-R^2 时，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^3 选自卤素、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或环烷基任选被 1-3 个 R^{3A} 所取代，R^{3A} 如前述定义。

在另一些实施方案中，当 Z^1 为 C-R^2 时，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^3 选自 C_{1-6} 烷基、3 至 6 元环烷氧基、3 至 6 元杂环烷基或 3 至 6 元杂环烷氧基，所述烷基、环烷氧基、杂环烷基或杂环烷氧基任选被 1-3 个 R^{3A} 所取代，R^{3A} 如前述定义。

在另一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^3 选自-O-C_2 全氟烷基。

在另一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^3 选自-O-C_3 全氟烷基。

在另一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^3 选自-S-C_{1-6} 烷基，所述烷基任选被卤素、C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基或 3 至 6 杂环烷基所取代。

在另一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^3 选自-S-3 至 6 元环烷基，所述环烷基任选被卤素、C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基或 3 至 6 杂环烷基所取代。

在另一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^3 选自-O-C_{1-6} 烷基，所述烷基被一个或多个 R^{8A} 所取代，R^{8A} 各自独立地选自 3 至 6 元环烷氧基、3 至 6 元杂环烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、3 至 6 元环烷硫基、3 至 6 元杂环烷硫基。

在另一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^3 选自-O-C_{1-6} 烷基，所述烷基被一个或多个 R^{8A} 所取代，R^{8A} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元杂环烷基。

在另一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^3 选自-O-C_{1-6} 烷基，所述烷基被一个或多个 R^{8A} 所取代，R^{8A} 各自独立地选自甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲烷硫基。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^6 选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基、NR'(R")，R'或 R"如前述定义。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^6 选自 COOR'或 CONR'(R")，优选 CONR'(R")，R'或 R"如前述定义。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R'或 R"独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基，所述烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基或氨基所取代；进一步地，R'或 R"独立地优选氢、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基或丙基。

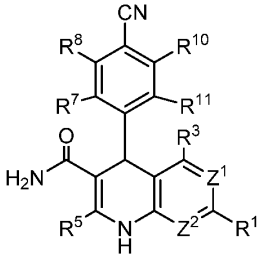
在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R'或 R"独立地选自氢或 3 至 6 元环烷基，所述环烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基或氨基所取代；进一步地，R'或 R"独立地氢、环丙基或环戊基。

在另一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^4 选自氢、C_{1-6} 烷基或 3 至 6 元环烷基，优选氢、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、丙基、环丙基或环戊基；进一步地，所述烷基或环烷基任选被 1-3 个选自卤素、羟基、氰基或氨基所取代。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^9 选自氰基或硝基。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其可药用盐中 R^9 选自氢、卤素、羟基、氨基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被 1-3 个 R^{7A} 所取代，R^{7A} 如前述定义。

在另一些实施方案中，式 I 所示化合物为：



II，其中 R^1、R^3、R^5、R^7、R^8、R^{10}、R^{11}、Z^1 和 Z^2 如式 I 所示化合物中定义。

在一些实施方案中，式 I 或式 II 所示化合物或其可药用盐中 R^5 选自氢、卤素、

C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基，优选氢或C_{1-6}烷基，例如氢、甲基、乙基或丙基；进一步地，所述烷基或烷氧基任选被1-3个R^{5A}所取代，R^{5A}如前述定义。

在一些实施方案中，式I或式II所示化合物或其可药用盐中R^7选自氢、卤素、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基，优选氢或C_{1-6}烷基，例如氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基，例如氢、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；进一步地，所述烷基或烷氧基任选被1-3个R^{7A}所取代，R^{7A}如前述定义。

在另一些实施方案中，式I或式II所示化合物或其可药用盐中R^7选自羟基、氨基、3至6元环烷基或3至6元杂环烷基。在一些实施方案中，式I或式II所示化合物或其可药用盐中R^6选自羟基、氨基、环丙基或环戊基。

在另一些实施方案中，式I或式II所示化合物或其可药用盐中R^8选自氢、卤素、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基，优选氢或C_{1-6}烷基，例如氢、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基或丙基；进一步地，所述烷基或烷氧基任选被1-3个R^{7A}所取代，R^{7A}如前述定义。

在一些实施方案中，式I或式II所示化合物或其可药用盐中R^8选自羟基、氨基、3至6元环烷基或3至6元杂环烷基，优选羟基、氨基、环丙基或环戊基。

在另一方面，一些实施方案提供的式I或式II所示化合物或其可药用盐中R^{10}选自氢、卤素、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基，优选氢或C_{1-6}烷基，例如氢、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基或丙基；进一步地，所述烷基或烷氧基任选被1-3个R^{7A}所取代，R^{7A}如前述定义。

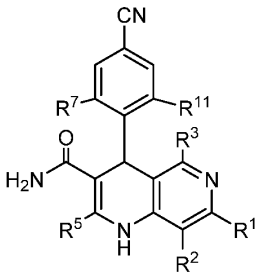
一些实施方案提供的式I或式II所示化合物或其可药用盐中R^{10}选自羟基、氨基、3至6元环烷基或3至6元杂环烷基。另一些实施方案提供的式I或式II所示化合物或其可药用盐中R^{10}选自羟基、氨基、环丙基或环戊基。

另一方面，一些实施方案提供的式I或式II所示化合物或其可药用盐中R^{11}选自氢、卤素、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被1-3个R^{7A}所取代。在一些实施方案中，R^{11}选自氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基，所述烷基或烷氧基任选被1-3个R^{7A}所取代，例如氢、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

在另一些实施方案中，式I或式II所示化合物或其可药用盐中R^{11}选自羟基、氨基、3至6元环烷基或3至6元杂环烷基，例如羟基、氨基、环丙基或环戊基。

另一方面，某些实施方案提供的式I或式II所示化合物或其可药用盐中Z^1为N；Z^2为C-R^2，R^2如前述定义。

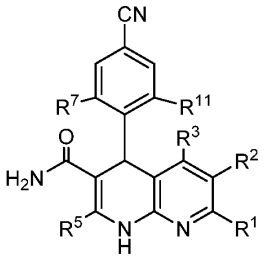
一些实施方案提供的式I或II所示化合物为：



IIIa，其中 R^1、R^2、R^3、R^5、R^7 和 R^{11} 如式 I 所示化合物中定义。

另一些实施方案提供的式 I 或式 II 所示化合物或其可药用盐 Z^2 为 N；Z^1 为 C-R^2，R^2，R^2 如前述定义。

在一些实施方案中，式 I 或式 II 所示化合物为



IIIb，其中 R^1、R^2、R^3、R^5、R^7 和 R^{11} 如式 I 所示化合物中定义。

在一些实施方案中，式 IIIb 所示化合物或其可药用盐中 R^3 选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基，所述烷基或环烷基任选被 1-3 个 R^{3A} 所取代，R^{3A} 如前述定义。

在另一些实施方案中，式 IIIb 所示化合物或其可药用盐中 R^3 选自卤素、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，所述烷基或环烷基任选被 1-3 个 R^{3A} 所取代，R^{3A} 如前述定义。

在另一些实施方案中，式 IIIb 所示化合物或其可药用盐中 R^3 选自 C_{1-6} 烷基、3 至 6 元环烷氧基、3 至 6 元杂环烷基或 3 至 6 元杂环烷氧基，所述烷基、环烷氧基、杂环烷基或杂环烷氧基任选被 1-3 个 R^{3A} 所取代，R^{3A} 如前述定义。

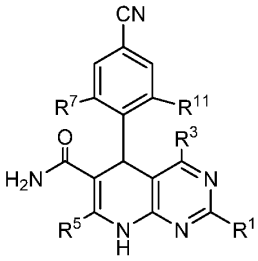
在一些实施方案中，式 I 或式 II 或式 IIIa 或式 IIIb 所示化合物或其可药用盐中 R^2 选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，优选氢或 C_{1-6} 烷基，例如氢、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基或丙基；进一步地，所述烷基或烷氧基任选被 1-3 个 R^{2A} 所取代，R^{2A} 如前述定义。

在一些实施方案中，式 I 或式 II 或式 IIIa 或式 IIIb 所示化合物或其可药用盐中 R^2 选自 3 至 6 元环烷基、3 至 6 元杂环烷基，所述环烷基或杂环烷基任选被 1-3 个 R^{2A} 所取代，R^{2A} 如前述定义。

另一方面，一些实施方案提供的式 I 或式 II 或式 IIIa 或式 IIIb 所示化合物或其可药用盐中 R^2 选自氢、氟、氯、二氟甲基或三氟甲基。

另一方面，一些实施方案提供的式 I 或式 II 所示化合物或其可药用盐中 Z^1 为 N；Z^2 为 N。

在一些实施方案中，式 I 或式 II 所示化合物为



IIIc，其中 R^1、R^3、R^5、R^7 和 R^{11} 如式 I 所示化合物中定义。

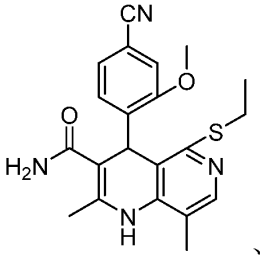
进一步地，在一些实施方案中，式 I 或式 II 所示化合物或其可药用盐中 R^{3A} 各自独立地选自卤素、羟基或 C_{1-6} 烷基，优选氟、氯、羟基、甲基、乙基或丙基。

在另一些实施方案中，式 I 或式 II 所示化合物或其可药用盐中 R^{3A} 各自独立地选自 3 至 6 元环烷基、3 至 6 元环烷氧基、3 至 6 元杂环烷基或 3 至 6 元杂环烷氧基，所述环烷基、环烷氧基、杂环烷基或杂环烷氧基任选被一个或多个选自卤素或羟基。

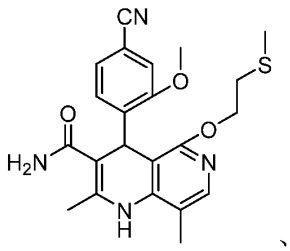
在一些实施方案中，式 I 或式 II 所示化合物或其可药用盐中 R^{1A}、R^{2A}、R^{4A}、R^{5A} 各自独立地选自卤素或羟基，优选氟、氯或羟基。

另一方面，一些实施方案提供的式 I 或式 II 或式 IIIa 或式 IIIb 或式 IIIc 所示化合物或其可药用盐中 R^1 选自氢、氟、氯、二氟甲基或三氟甲基。

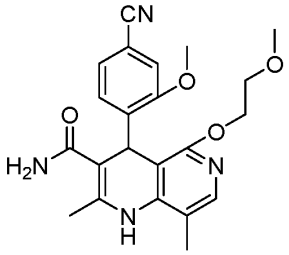
本公开提供典型化合物包括但不限于：



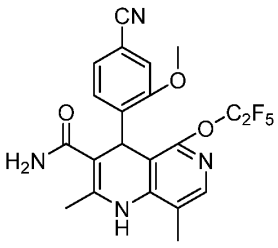
、



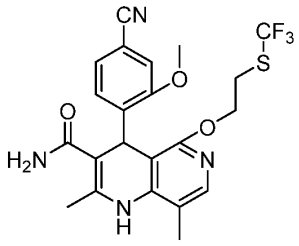
、



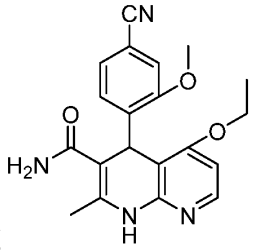
、



、

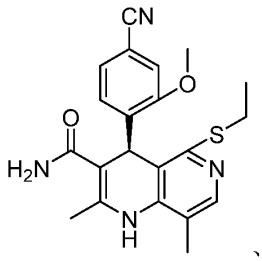
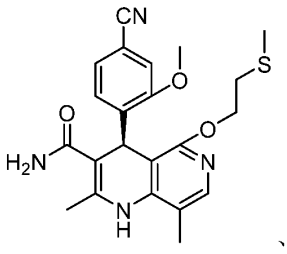
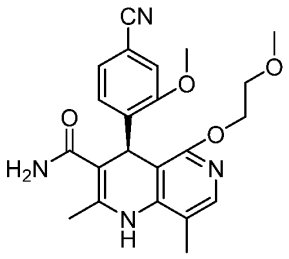


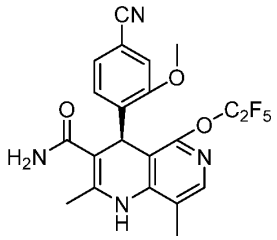
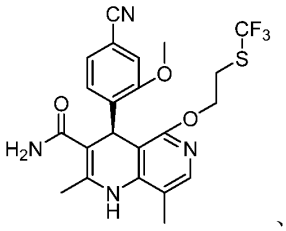
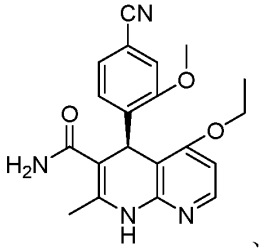
或

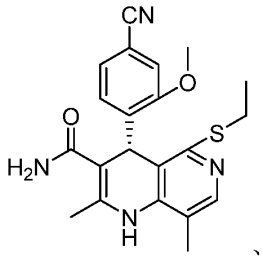
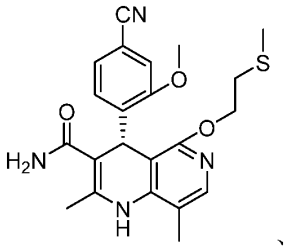
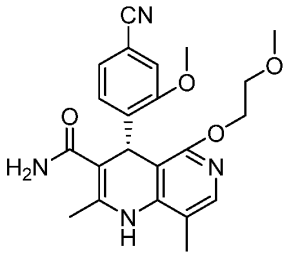


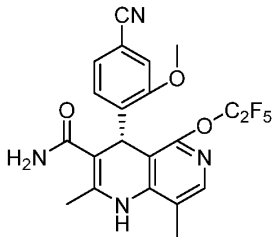
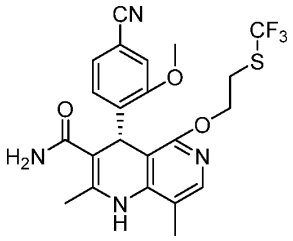
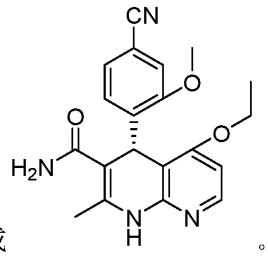
。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物为：

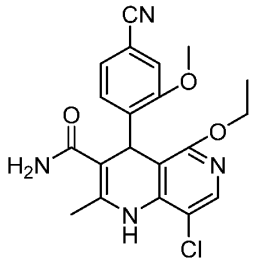
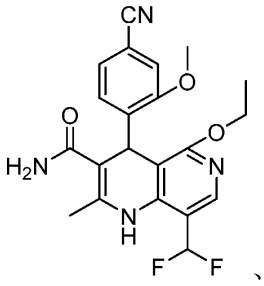
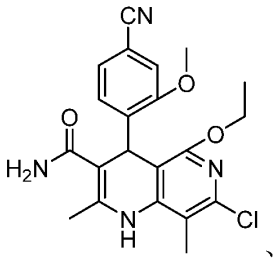
、、、

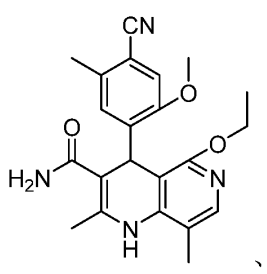
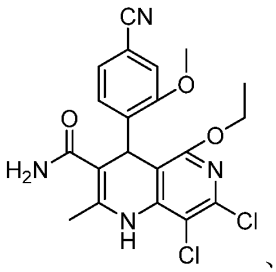
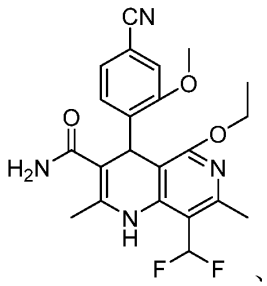
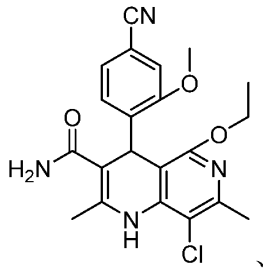
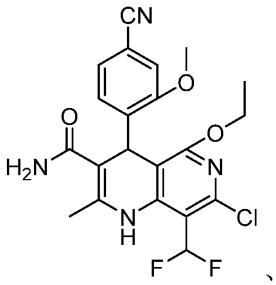
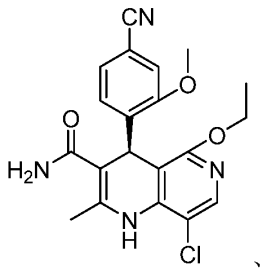
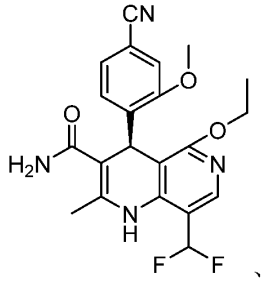
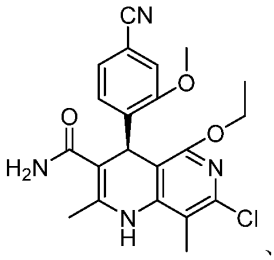
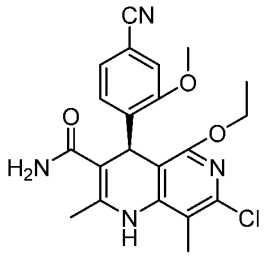
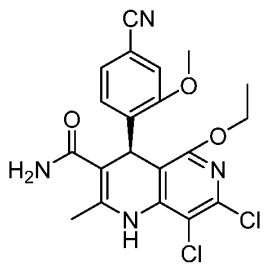
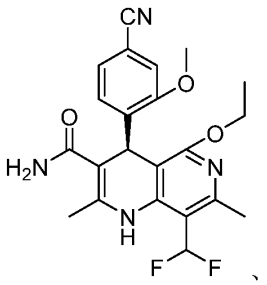
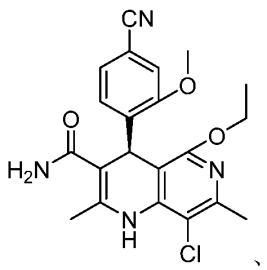
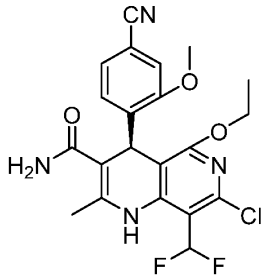
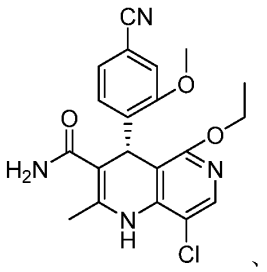
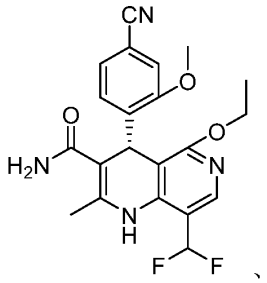
、、、

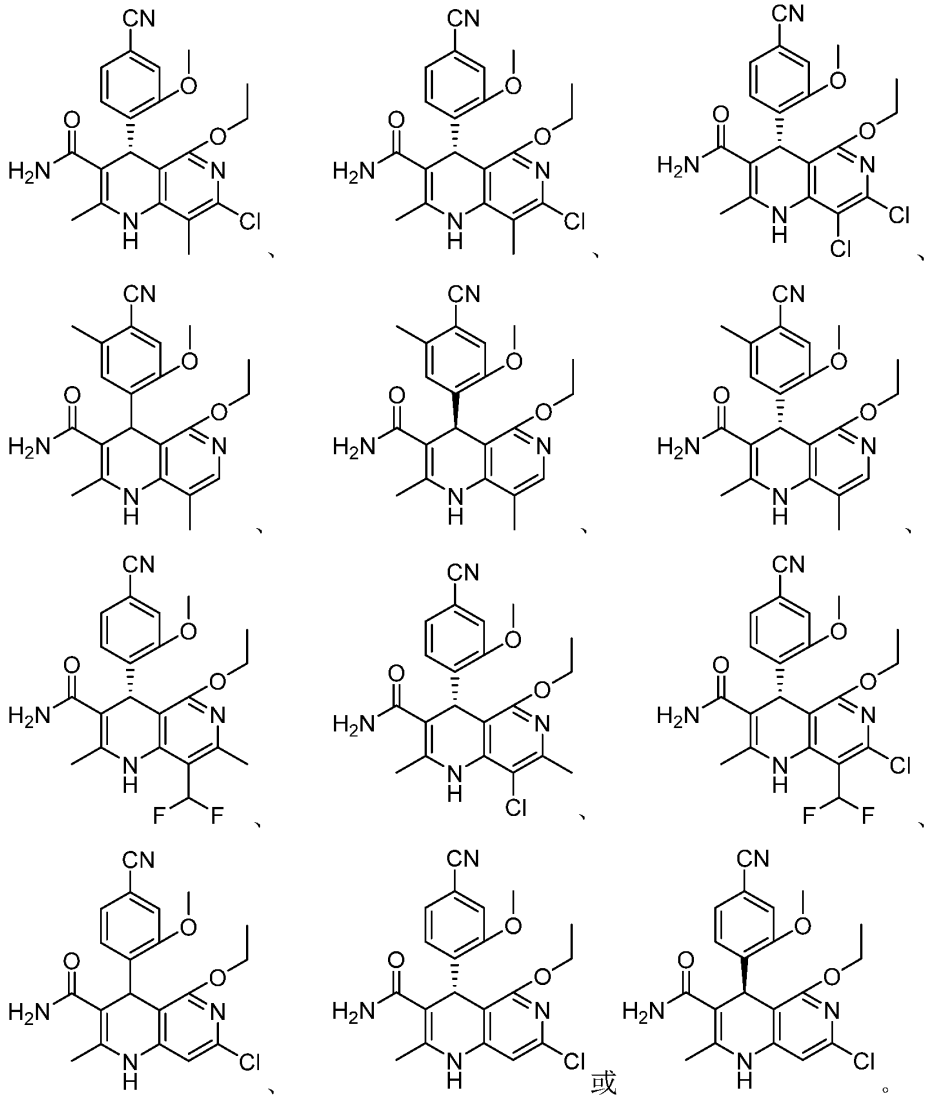
、、、

、或。

另一方面，本公开还提供如下化合物或其可药用盐：

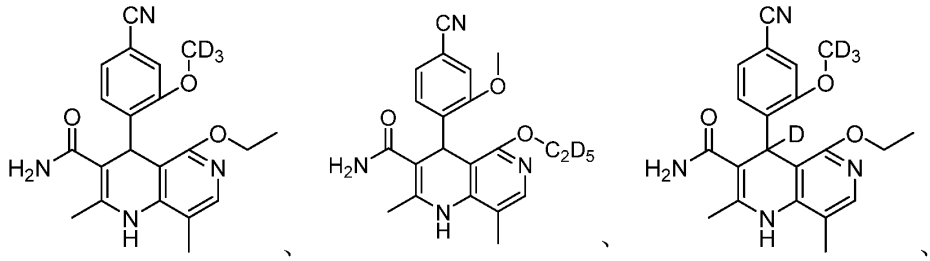
、、、

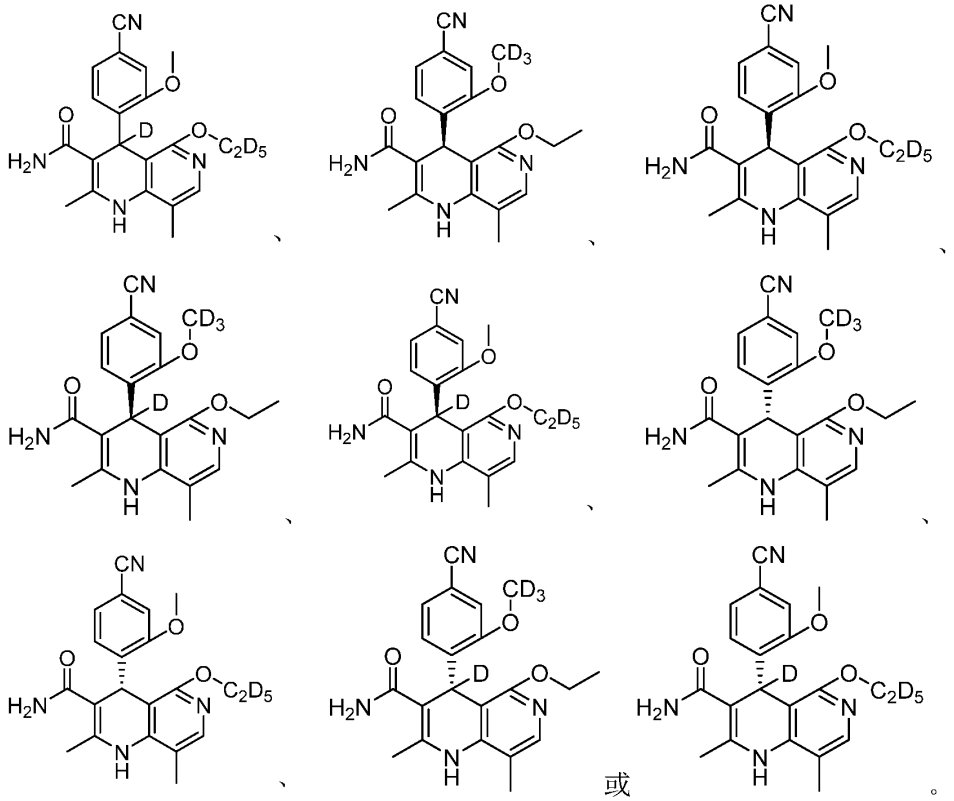

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



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

另一方面，本公开还提供如下化合物或其可药用盐：





本公开中化合物体外活性测试可利用荧光素酶与底物结合发生化学发光反应的特性，将含有盐皮质激素受体配体结合结构域(LBD)的 Gal4 DNA 结合结构域(DBD)融合的质粒及 Gal4 UAS(上游激活序列)控制下的萤火虫荧光素酶报告基因质粒转染人胚肾细胞(HEK293T)。通过萤火虫荧光素酶活性的高低判断刺激前后或不同刺激对盐皮质激素受体活性的影响。

本公开化合物对盐皮质激素受体(MR)具有很好的拮抗作用。在一些实施方案中，本公开化合物对盐皮质激素受体(MR)拮抗的 IC_{50} 值在 0.01 至 500nM。在一些实施方案中，本公开化合物对盐皮质激素受体(MR)拮抗的 IC_{50} 值在 0.01 至 100nM。在一些实施方案中，本公开化合物对盐皮质激素受体(MR)拮抗的 IC_{50} 值在 0.01 至 20nM。在一些实施方案中，本公开化合物对盐皮质激素受体(MR)拮抗的 IC_{50} 值在 0.1 至 20nM。在一些实施方案中，本公开化合物对盐皮质激素受体(MR)拮抗的 IC_{50} 值在 0.1 至 30nM。在一些实施方案中，本公开化合物对盐皮质激素受体(MR)拮抗的 IC_{50} 值<50nM。

本公开中还提供了一种药物组合物，包括至少一种治疗有效量的前述化合物或其可药用盐、或其同位素取代物以及药学上可接受的赋形剂。

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

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

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

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

本公开还提供一种预防和/或治疗与盐皮质激素相关的疾病或病症的方法，其通过向所述患者施用治疗有效量的前述化合物或其可药用盐或其同位素取代物，或前述药物组合物。

在一些实施方案中，与盐皮质激素相关的疾病或病症选自醛甾酮过多症、高血压、心力衰竭。

本公开还提供一种预防和/或治疗患有醛甾酮过多症、高血压、心力衰竭患者的方法，其包括向所述患者施用治疗有效量的如前述式 I 或式 II 或式 III 所示化合物或其可药用盐或其同位素取代物、或前述药物组合物。

本公开还提供了前述化合物或其可药用盐或前述药物组合物在制备用于预防和/或治疗与盐皮质激素相关的疾病或病症的药物中的用途。在一些实施方案中，与盐皮质激素相关的疾病或病症优选醛甾酮过多症、高血压、心力衰竭。

本公开还提供了前述化合物或其可药用盐或前述药物组合物在制备用于预防和/或治疗醛甾酮过多症、高血压、心力衰竭的药物中的用途。

本公开中所述化合物可药用盐可选自无机盐或有机盐。

本公开化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对对映体、(*R*)-和(*S*)-对映体、非对映异构体、(*D*)-异构体、(*L*)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围之内。本公开的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。

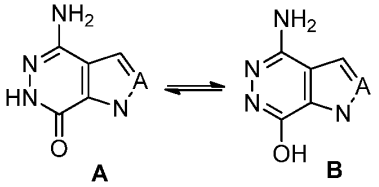
可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(*R*)-和(*S*)-异构体以及 *D* 和 *L* 异构体。如果想得到本公开某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合

物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

本公开所述化合物的化学结构中，键“”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“”可以为“”或“”，或者同时包含“”和“”两种构型。

本公开所述化合物的化学结构中，键“”并未指定构型，即可以为 Z 构型或 E 构型，或者同时包含两种构型。

本公开的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本公开的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺、内酰胺-内酰亚胺异构化。内酰胺-内酰亚胺平衡实例是在如下所示的 A 和 B 之间。



A B

本公开中的所有化合物可以被画成 A 型或 B 型。所有的互变异构形式在本公开的范围内。化合物的命名不排除任何互变异构体。

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

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

用氘代试剂合成，氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

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

术语解释：

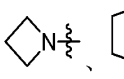
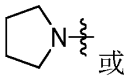
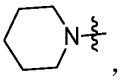
“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上可药用盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

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

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

“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括 1 至 6 个碳原子的直链和支链基团。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、2,2-二甲基丙基及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，优选一个或多个以下基团，独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元环烷氧基、3 至 6 元杂环烷基或 3 至 6 元杂环烷氧基，所述烷基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、杂环烷基或杂环烷氧基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基或氨基。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 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、环己二烯基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。环烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，优选一个或多个以下基团，独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元环烷氧基、3 至 6 元杂环烷基或 3 至 6 元杂环烷氧基，所述烷基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、杂环烷基或杂环烷氧基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基或氨基。

术语“杂环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 6 个环原子，“杂环烷基”非限制性实例包括：、或，等等。

杂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，其独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元环烷氧基、3 至 6 元杂环烷基或 3 至 6 元杂环烷氧基，所述烷基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、杂环烷基或杂环烷氧基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基或氨基。

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、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，其独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元环烷氧基、3 至 6 元杂环烷基或 3 至 6 元杂环烷氧基，所述烷基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、杂环烷基或杂环烷氧基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基或氨基。

同理，“环烷氧基”、“杂环烷氧基”同上述“烷氧基”定义。

术语“烷硫基”指-S-(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 C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元杂环烷基、3 至 6 元环烷氧基、3 至 6 元杂环烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、3 至 6 元环烷硫基、3 至 6 元杂环烷硫基，所述烷氧基、环烷基、杂环烷基、环烷氧基、杂环氧基、烷硫基、环烷硫基、杂环烷硫基任选被卤素、羟基、氰基或氨基所取代。

同理，“环烷硫基”、“杂环烷硫基”同上述“烷硫基”定义。术语“羟基”指 -OH 基团。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“氰基”指-CN。

术语“氨基”指-NH_2。

术语“硝基”指-NO_2。

术语“氧代”指＝O 取代基。

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

附图说明

图 1：各组小鼠尿液中微量白蛋白与肌酐的比值（UACR）

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本公开中，但这些实施例并非限制本公开中的范围。

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

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d_6)，氘代氯仿($CDCl_3$)，氘代甲醇(CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。化合物的光学异构体（异构体）空间构型可进一步通过测量单晶参数的方式确认。

HPLC 的测定使用 Waters ACQUITY ultra high performance LC、Shimadzu LC-20A systems、Shimadzu LC-2010HT series 或安捷伦 Agilent 1200 LC 高压液相色谱仪(ACQUITY UPLC BEH C18 1.7UM 2.1X50MM 色谱柱、Ultimate XB-C18 3.0*150mm 色谱柱或 Xtimate C18 2.1*30mm 色谱柱)。

MS 的测定用 Waters SQD2 质谱仪，以正/负离子模式扫描，质量扫描范围为 100~1200 。

手性 HPLC 分析测定使用 Chiralpak IC-3 100×4.6mm I.D.，3um、Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D.，3um、Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.，3um、Chiralpak AS-3 150×4.6mm I.D.，3um、Chiralpak AS-3 100×4.6mm I.D.，3μm、ChiralCel OD-3 150×4.6mm I.D.，3um、Chiralcel OD-3 100×4.6mm I.D.，3μm、ChiralCel OJ-H 150×4.6mm I.D.，5um、Chiralcel OJ-3 150×4.6mm I.D.，3um 色谱柱；

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

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

正向柱层析一般使用烟台黄海硅胶 100~200 目、200~300 目或 300~400 目硅胶为载体，或者使用常州三泰预填预填超纯正相硅胶柱（40-63μm，60，12g,，25g，40g，80g 或其他规格）。

反相柱层析一般使用常州三泰预填超纯 C18 硅胶柱（20-45μm，100 Å，40g，80g，120g，220g 或其他规格）。

高压柱纯化系统使用 Waters AutoP，配合使用 Waters XBridge BEH C18 OBD Prep Column，130Å，5 μm，19 mm X 150 mm 或者 Atlantis T3 OBD Prep Column，

100Å，5 μm，19 mm X 150 mm。

手性制备柱使用 DAICEL CHIRALPAK IC (250mm*30mm,10um) 或 Phenomenex-Amylose-1 (250mm*30mm,5um)。

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

实施例中无特殊说明，反应能够均在氩气氛或氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

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

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

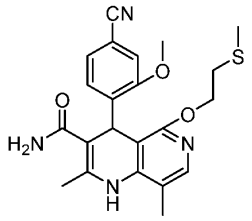
微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。

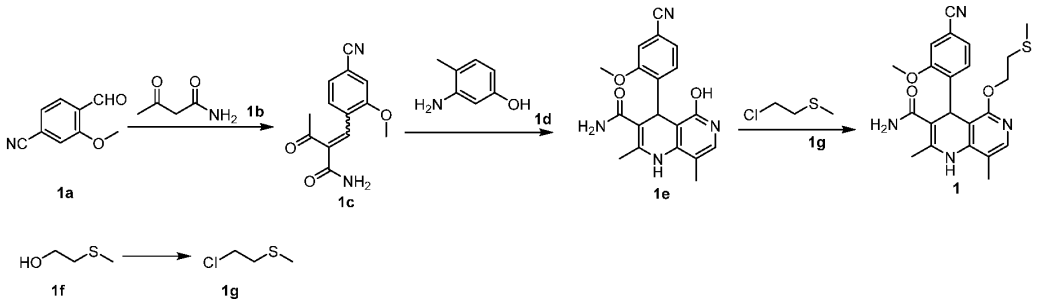
实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，为 20℃～30℃。

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

实施例 1



1



步骤 1：化合物 **1c** 的合成

将化合物 **1a** (3.0 g, 18.6 mmol)和化合物 **1b** (2.82 mg, 27.9 mmol)溶于二氯甲

烷(20 mL)中，加入醋酸(0.1 g)和吗啉(0.1 g)，混合物在 40℃下搅拌充分反应。冷却至室温后过滤，得到化合物 **1c** (3.5 g，收率 77.1%)。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d^6) δ = 7.86 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.48 (dd, *J*=1.1, 7.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

步骤 2：化合物 **1e** 的合成

将化合物 **1c** (1.0 g, 4.1 mmol)和化合物 **1d** (0.51 g, 4.1 mmol)溶于异丙醇(10 mL)中，混合物在 95℃下搅拌充分反应。在真空下除去溶剂得到粗品，通过硅胶快速柱层析（淋洗剂：0-10%甲醇的二氯甲烷）纯化获得化合物 **1e** (0.9 g，收率 63.0%)。

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d^6) δ = 10.63 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.28 (dd, *J*=1.3, 7.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.88 - 6.57 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。

步骤 3：化合物 **1g** 的合成

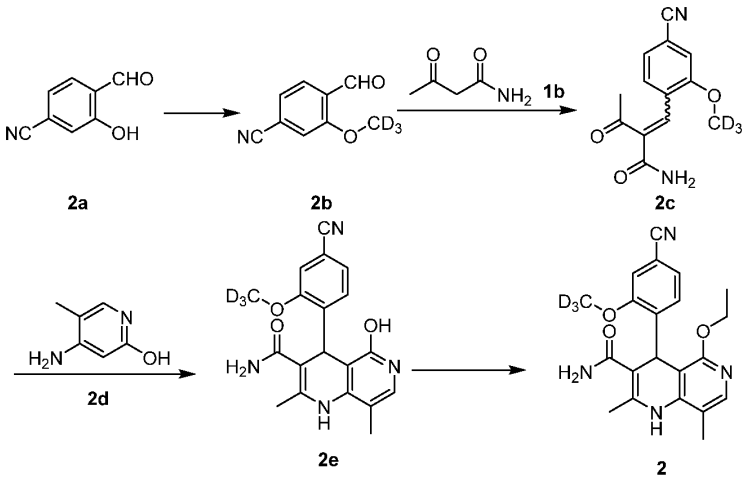
将化合物 **1f** (0.92 g, 10 mmol)溶于氯仿(20 mL)中，加入二氯亚砜(2 mL)，混合物在 70℃下搅拌充分反应。在真空下除去溶剂得到粗品，通过硅胶快速柱层析（淋洗剂：0-5%乙酸乙酯的石油醚）纯化获得化合物 **1g** (0.75 g，收率 68.2%)。

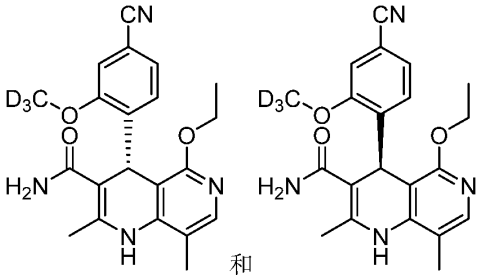
步骤 4：化合物 **1** 的合成

将化合物 **1e** (35 mg, 0.1 mmol)，化合物 **1g** (16 mg, 1.5 mmol)和碳酸铯(66 mg, 2 mmol)溶于 DMF (0.5 mL)中，混合物在 80℃下搅拌充分反应。在真空下除去溶剂得到粗品，通过反相制备色谱（淋洗剂：10-50%乙腈的水）纯化获得化合物 **1** (4.6 mg，收率 10.8%)。

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 7.49 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 3H), 5.42 (s, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.51 (dt, J=2.8, 6.7 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。

实施例 2




和 （化合物 **2-1** 和 **2-2**）

步骤 1：化合物 **2b** 的合成

将化合物 **2a** (1.0 g, 6.80 mmol)和碳酸钾 (1.0 g, 7.25 mmol)混合于二氯甲烷（20 mL）中，加入氘代碘甲烷(1.18 g, 8.16 mmol)，混合物在室温下搅拌充分反应。冷却至室温后，加入水(20 mL)稀释，混合物用乙酸乙酯(20 mLx3)萃取，分液，合并的有机相通过盐水(20 mL)洗，用无水硫酸钠干燥后过滤。滤液在真空中浓缩得到粗品，通过快速柱层析(淋洗剂：5-20 %乙酸乙酯的石油醚)进行纯化，得到化合物 **2b** (880 mg，收率 78.9%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.50 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H)。

步骤 2：化合物 **2e** 的合成

以化合物 **2b** 为起始原料，按照实施例 1 中描述的方法制备化合物 **2e**。

ES-MS m/z 354.2 $(M+H)^+$。

步骤 3：化合物 **2** 的合成

将化合物 **2e** (260 mg, 0.736 mmol)溶于 NMP (3 mL)中，加入硫酸(36.11 mg, 0.368 mmol)和三乙氧基甲烷(3 mL, 16.366 mmol)，混合物在 140℃微波充分反应。冷却至室温后，加入水(5 mL)稀释，混合物用乙酸乙酯(10 mLx3)萃取，分液，合并的有机相通过盐水(10 mL)洗，用无水硫酸钠干燥后过滤。滤液在真空中浓缩得到粗品，通过快速柱层析(淋洗剂：0-60%乙酸乙酯的石油醚)进行纯化，得到化合物 **2** (205 mg，收率 73.0%)。

LCMS: m/z 382.2 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76-6.69 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.05 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

手性柱拆分后（色谱柱 ChiralPak AD（150×4.6mm I.D., 5μm），流动相:A:超临界 CO_2 流体, B:乙醇(0.05% DEA)）得到化合物 **2-1** 和 **2-2**

化合物 2-1（保留时间 1.109 分钟）

LCMS: m/z 382.2 $[M+H]^+$。

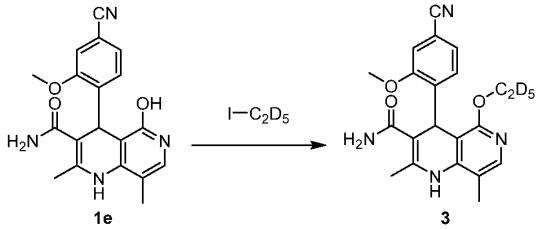
^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83-6.59 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.04-3.97 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

化合物 **2-2**（保留时间 1.653 分钟）

LCMS: 382.2 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86-6.55 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.08-3.95 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 3



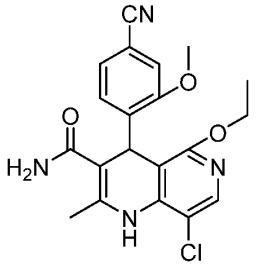
1e 3

步骤 1：化合物 **3** 的合成

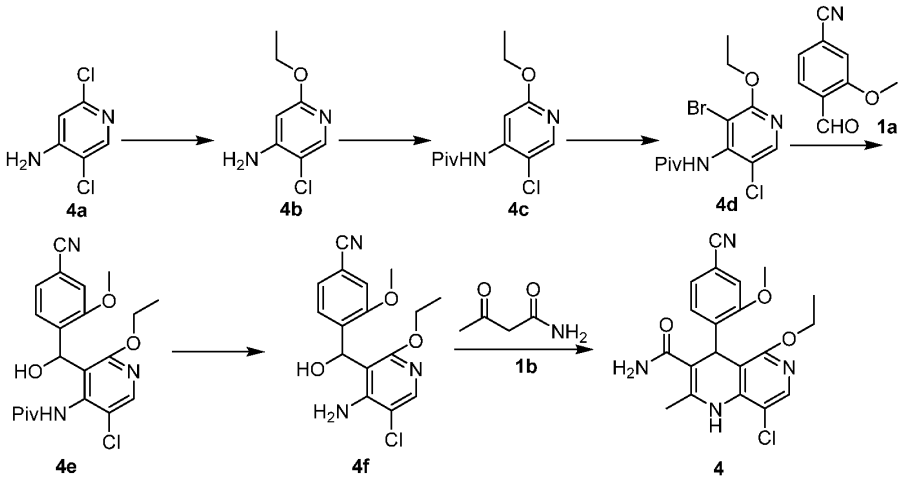
以化合物 **1e** 为起始原料，按照实施例 1 中描述的方法制备化合物 **3**。

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 7.69 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=1.3, 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.62 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

实施例 4



4



步骤 1

将化合物 4a (600 mg, 3.68 mmol)和氟化钾(427 mg, 7.36 mmol)混合于 30%乙醇钠的乙醇溶液(3 mL)，混合物微波 130℃搅拌充分反应。冷却至室温后，加入饱和氯化铵溶液(5 mL)，用乙酸乙酯（10 mL x 3）萃取，合并的有机相用水（10 mL）洗，盐水（10 mL）洗，通过无水硫酸钠干燥，在真空下除去溶剂获得粗品。通过硅胶快速柱层析（淋洗剂：0-30%乙酸乙酯的石油醚）纯化获得化合物 4b (610 mg，收率 86.4%)。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.88 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.47 (br s, 2H), 4.27 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

步骤 2

将化合物 4b (3.7 g, 21.4 mmol)，三乙胺（6.0 mL, 43 mmol）和特戊酰氯(5.3 mL, 43 mmol)混合于二氯甲烷(30 mL)，溶液在室温搅拌充分反应。加入水(20 mL)，用二氯甲烷（30 mL x 3）萃取，合并的有机相用水（30 mL）洗，盐水（30 mL）洗，通过无水硫酸钠干燥，在真空下除去溶剂获得粗品。通过硅胶快速柱层析（淋洗剂：0-30%乙酸乙酯的石油醚）纯化获得化合物 4c (6.0 g，收率 98.1%)。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 8.10 (br s, 2H), 7.92 (br s, 1H), 4.33 (br d, *J*=5.5 Hz, 2H), 1.38 (br d, *J*=5.4 Hz, 3H), 1.35 (s, 9H)。

步骤 3

将化合物 4c (3.0 g, 11.7 mmol)溶于 DMF (30 mL)和醋酸（0.2 mL），加入 NBS (2.5 g, 14.0 mmol)，溶液在 70℃搅拌充分反应。冷却至室温后加入水(30 mL)，用乙酸乙酯（50 mL x 3）萃取，合并的有机相用水（50 mL x 2）洗，盐水（50 mL）洗，通过无水硫酸钠干燥，在真空下除去溶剂获得粗品。通过硅胶快速柱层析（淋洗剂：0-15%乙酸乙酯的石油醚）纯化获得化合物 4d (3.1 g，收率 71.1%)。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 8.08 (s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 4.43 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.43 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H)。

步骤 4

将化合物 4d (850 mg, 2.53 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL)并冷却至-78℃，滴加正丁基锂 (1.0 M, 5.5 mL, 5.5 mmol)，加入化合物 1a (449 mg, 2.79 mmol)的四氢呋喃(2 mL)溶液，混合物升至室温搅拌充分反应。加入水(10 mL)，用乙酸乙酯（10 mL x 3）萃取，合并的有机相用水（10 mL）洗，盐水（10 mL）洗，通过无水硫酸钠干燥，在真空下除去溶剂获得粗品。通过硅胶快速柱层析（淋洗剂：0-20%乙酸乙酯的石油醚）纯化获得化合物 4e (475 mg，收率 43.1%)。

LCMS: m/z 418.2 $(M+H)^+$。

步骤 5

将化合物 4e (380 mg, 0.91 mmol)溶于二氧六烷(3 mL)，加入浓盐酸（2 mL）和水（2 mL），溶液在 85℃搅拌充分反应。冷却至室温后通过 2N 的氢氧化钠调

至中性，用乙酸乙酯（7 mL x 3）萃取，合并的有机相用水（10 mL）洗，盐水（10 mL）洗，通过无水硫酸钠干燥，在真空下除去溶剂获得粗品。通过硅胶快速柱层析（淋洗剂：0-30%乙酸乙酯的石油醚）纯化获得化合物 4f (40 mg，收率 11.9%)。

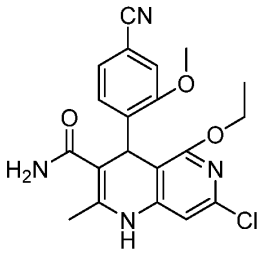
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d^6) δ = 7.75 (s, 1H), 7.57 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 6.30 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 6.20 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.18-4.08 (m, 2H), 3.77 (s, 1H), 1.17 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

步骤 6

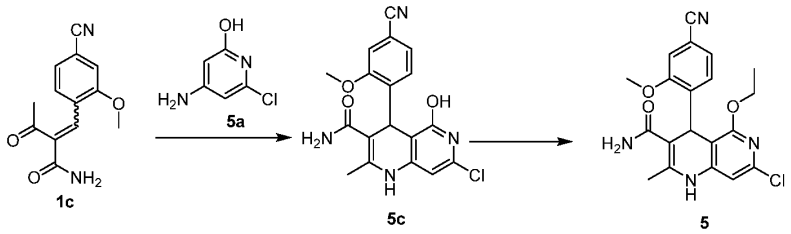
将化合物 4f (15 mg, 0.045 mmol)和化合物 1b (14 mg, 0.135 mmol)溶于甲苯(1 mL)，加入二苯基磷酸（2.2 mg, 0.01 mmol），溶液在 110℃搅拌充分反应。冷却至室温后加水（1 mL），用乙酸乙酯（2 mL x 3）萃取，合并的有机相用水（2 mL）洗，盐水（2 mL）洗，通过无水硫酸钠干燥，在真空下除去溶剂获得粗品。通过硅胶快速柱层析（淋洗剂：0-10%甲醇的二氯甲烷）纯化获得化合物 4 (2 mg，收率 11.1%)。

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 7.79 (s, 1H), 7.26-7.19 (m, 3H), 5.51 (s, 1H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.13 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

实施例 5



5

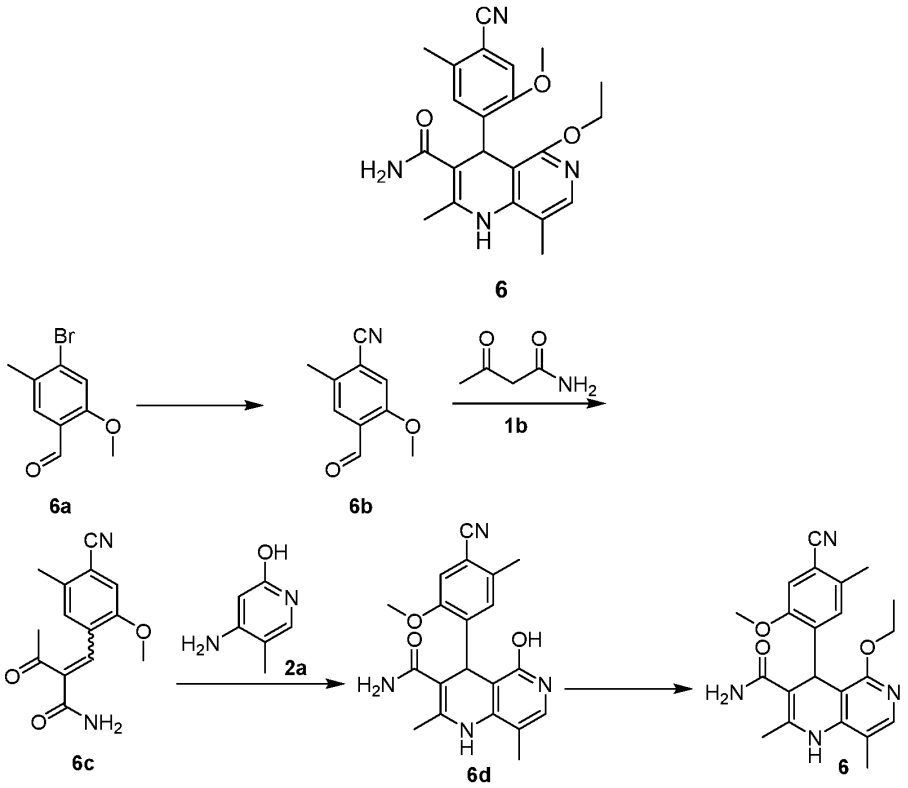


1c **5a** **5c** **5**

以化合物 1c 和 5a 为起始原料，按照实施例 2 中描述的方法制备化合物 5。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) *δ* = 8.97-8.87 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (dd, *J* = 1.3, 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.81-6.58 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

实施例 6



步骤 1

将化合物 6a (5.6 g, 24.4 mmol)，六氰合铁酸三钾(12.1 g, 36.7 mmol)，醋酸钯(1.1 g, 4.9 mmol)，和碳酸钠(5.18 g, 48.9 mmol)混合于 DMF (70 mL)中，在氮气氛围下，混合物在微波 120℃搅拌充分反应。冷却至室温后加入 80 mL 水，用乙酸乙酯(80 mL x 3)萃取，合并的有机相用盐水(80 mL)洗，通过无水硫酸钠干燥，过滤，在真空下除去溶剂得到粗品，通过硅胶快速柱层析（淋洗剂：0-40%乙酸乙酯的石油醚）纯化获得化合物 6b (300 mg，收率 7.0%)。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 10.47 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)。

步骤 2

以化合物 6b 和 1b 为起始原料，按照实施例 2 中描述的方法制备化合物 6。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d^6) δ = 7.67 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.73 (br s, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.01 (dd, J=4.8, 7.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.06 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

测试例 1：体外盐皮质激素受体拮抗活性测试

1）试剂准备

将所有待测化合物从 10mM 利用 DMSO(Sigma，D8418)进行 3X 梯度稀释，

每个化合物稀释 10 个浓度；

利用 DMSO 将参比化合物依普利酮(Eplerenone)进行 3X 梯度稀释，稀释 10 个浓度；

准备 1000X 的阳性对照(10mM 依普利酮)和 1000X 的阴性对照(100% DMSO)。

2）实验操作

2.1 所有细胞按 ATCC 推荐的方法培养。待 HEK293T 细胞呈指数生长期时进行传代铺板；

2.2 将细胞培养瓶中旧培养基弃掉，用 PBS 清洗细胞；

2.3 向培养瓶里中加入适量 TrypLE 溶液消化细胞，使细胞分离，然后用含血清的完全培养基终止消化；

2.4 将细胞悬液离心沉淀，用 PBS 洗涤 2 次，以去除酚红，再用培养基悬浮至适当浓度（存活率大于 90％的细胞才用于后续实验）；

2.5 将 6×106 个 HEK293T 细胞铺入 100mm 的培养皿中，然后将细胞置于 37℃、5% CO_2 培养箱中孵育培养 16h；

2.6 对细胞进行质粒转染，然后置于 37℃，5% CO_2 培养箱中继续孵育培养 5-6h；

2.7 用 Echo655 将 25nl 化合物稀释液转移到 384 孔试验板中；

2.8 将 HEK293T 细胞以 17000 细胞/孔的浓度铺入 384 孔实验板中，同时每孔加入 1nM 的醛固酮；

2.9 将细胞置于 37℃、5%CO_2 培养箱中孵育 18~20 小时。

2.10 向 384 孔检测板各孔中加入 25μl britelite+荧光素酶检测试剂，然后在 Envision 2105 平板阅读器上记录发光值。

2.11 使用 Graphad 8.0 软件，利用非线性拟合公式来得到化合物的 IC50。

表 1

编号	IC50/ nM
化合物 1	16
化合物 2	7
化合物 3	17
化合物 4	11
化合物 5	5
化合物 6	10
Finerenone	13

测试例 2：人肝微粒体代谢研究

取 222.5μL 人肝微粒体（蛋白浓度：1mg/mL），25μL NADPH（10nM）添加

到孵化板中，预热 10 分钟。加入 2.5μL 对照化合物和测试化合物（100μM）。

分别在 0.5、5、10、15、20 和 30 分钟时从反应溶液中取出 30μL 等分试样。通过添加 5 倍体积的含有 IS（100nM 阿普唑仑、200nM 咖啡因和 100nM 甲苯磺丁脲）的冷乙腈终止反应，离心，取 100μL 上清液与 100μL 超纯 H_2O 混合，然后用于 LC-MS/MS 分析。

斜率值 k 由母体药物剩余百分比与孵育时间曲线的自然对数的线性回归确定。

体外半衰期（体外 $T_{1/2}$）由斜率值确定：

$$T1/2 = -(0.693/k)$$

使用以下等式（重复测定的平均值）将体外 T1/2（分钟）转换为体外内在清除率（体外 CL_{int}，单位为 μL/min/mg 蛋白质）：

$$CL_{int} = \left(\frac{0.693}{T1/2}\right) * \left(\frac{\text{孵化量（μL）}}{\text{蛋白量（mg）}}\right)$$

表 2

时间 / 编号	0.5 分钟	5 分钟	10 分钟	15 分钟	20 分钟	30 分钟
	剩余量 %					
化合物 2-2	100.00	65.90	43.56	31.75	21.72	15.34
Finerenone	100.00	67.31	42.44	24.78	16.62	7.44

表 3

参数 / 编号	$T_{1/2}$ (min)	CLint (μL/min/mg)
化合物 2-2	10.79	64.20
Finerenone	7.40	93.66

结论：相比于 Finerenone，本公开化合物，如化合物 2-2 具有更好的代谢稳定性。

测试例 3：db/db 小鼠糖尿病肾病模型药效试验

取适量的化合物 **2-2**、非奈利酮分别与 0.5%羟乙基纤维素（Tylose MH300）溶液混合，配成混悬液。

1）分组和给药

选取 30 只 db/db 小鼠（自发性Ⅱ型糖尿病模型小鼠），分为模型对照组，阳性对照和给药组，选取 10 只 db/m 小鼠为对照组。

经口灌胃（i.g），1 次/天，连续给药 4 周，具体给药信息见表 4

表 4 给药信息

组别	给药途径	给药剂量（mg/kg）	给药浓度（mg/mL）	给药体积（mL/kg）	动物数（只）

对照组	i.g.	-	-	10	10
模型对照组		-	-	10	10
阳性对照组		15	1.5	10	10
给药组		15	1.5	10	10

2）评价指标

以尿微量白蛋白为主要指标。所获数据采用 EXCEL 和 IBM SPSS Statistics 22.0 进行数据统计分析。

所有计量资料以 Mean±SEM s 表示，采用 Graph Pad Prism 8 软件对不同组别动物给药前后的参数进行绘图。数据采用 SPSS 22.0 统计软件分析，采用 Levene 检验法对参数进行方差齐性检验，当方差齐时（P≥0.05），采用单因素方差分析（ANOVA）中的 Dunnett's & LSD 法对组间差异进行比较；当方差不齐时（P<0.05），采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验（K-W 法）中的 Mann-Whitney U 检验（M-W 法）对组间差异进行比较。动物生存情况采用乘积极限法（K-M 法）中的 Log-rank 检验对组间差异进行比较。

3）实验结果

表 5

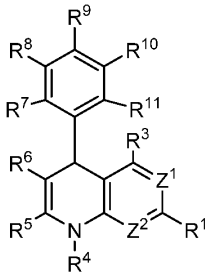
组别	尿重（mL）		mALB（μg/24h）		尿肌酐（μmol/24h）		UACR（μg/mg）	
	0 周	4 周	0 周	4 周	0 周	4 周	0 周	4 周
对照组	1.05± 0.15	2.42± 0.24	100.26 ± 15.08	224.15 ± 23.32	0.40± 0.05	0.99± 0.03	1117.42± 117.99	1264.37± 231.49
模型对照组	2.74± 0.14	15.15± 1.31	226.53 ± 14.04	1,325.39 ± 125.62	0.36± 0.03	2.10± 0.23	5554.89± 238.38	5821.39± 485.53
阳性对照组	2.86± 0.17	11.96± 2.89	226.68 ± 13.90	1,013.76 ± 245.40	0.37± 0.02	2.11± 0.44	5538.19± 342.61	4294.14± 464.95
给药组	2.72± 0.14	10.41± 2.29	224.72 ± 13.19	870.27 ± 189.40	0.40± 0.01	2.23± 0.39	5039.91± 334.27	3301.13± 330.31**

注：（与模型对照组比较， * P<0.05, ** P<0.01）

结论：给药 4 周后，非奈利酮组和给药组（化合物 2）的尿液量和 mALB 均有低于模型对照组的趋势。同时，给药组小鼠尿液中微量白蛋白与肌酐的比值（UACR）显著低于模型对照组，具有统计学意义（P<0.01），非奈利酮组小鼠尿液中微量白蛋白与肌酐的比值（UACR）有所下降，与模型组相比无显著性，如图 1 所示（与模型对照组比较，** P<0.01）。

权利要求书：

1. 式 I 所示化合物或其可药用的盐或同位素取代物，



I，

其中，R^1 选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{1A} 所取代，R^{1A} 各自独立地选自卤素、羟基、氰基或氨基；

Z^1、Z^2 各自独立选自 N 或 C-R^2，且 Z^1 和 Z^2 不同时为 C-R^2，

R^2 选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{2A} 所取代，R^{2A} 各自独立地选自卤素、羟基、氰基或氨基；

当 Z^1 为 N 时，R^3 选自以下官能团组：

1）-S-C_{1-6} 烷基、-S-3 至 6 元环烷基或-S-3 至 6 元杂环烷基，所述烷基、环烷基或杂环烷基任选被卤素、C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基或 3 至 6 杂环烷基所取代；

2）-O-C_{1-6} 烷基，所述烷基被一个或多个 R^{8A} 所取代，R^{8A} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元杂环烷基、3 至 6 元环烷氧基、3 至 6 元杂环烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、3 至 6 元环烷硫基、3 至 6 元杂环烷硫基，所述烷氧基、环烷基、杂环烷基、环烷氧基、杂环氧基、烷硫基、环烷硫基、杂环烷硫基任选被卤素、羟基、氰基或氨基所取代；

3）-O-C_{1-6} 烷基，所述烷基被至少三次氟取代；

当 Z^1 为 C-R^2 时，R^3 选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元环烷氧基、3 至 6 元杂环烷基或 3 至 6 元杂环烷氧基，所述烷基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、杂环烷基或杂环烷氧基任选被一个或多个 R^{3A} 所取代，R^{3A} 各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元环烷氧基、3 至 6 元杂环烷基或 3 至 6 元杂环烷氧基，所述烷基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、杂环烷基或杂环烷氧基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基或氨基；

R^4 选自氢、C_{1-6} 烷基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{4A} 所取代，R^{4A} 各自独立地选自卤素、羟基、氰基或氨基；

R^5 选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元杂环烷

基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{5A} 所取代，R^{5A} 各自独立地选自卤素、羟基、氰基或氨基；

R^6 选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基、NR'(R")、COOR'或 CONR'(R")，所述烷基任选被一个或多个 R^{6A} 所取代，R^{6A} 各自独立地选自卤素、羟基、氰基或氨基；

R'或 R"独立地选自氢、C_{1-6} 烷基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、羟基、氰基或氨基所取代；

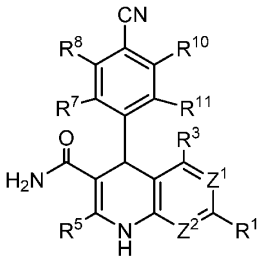
R^7、R^8、R^9、R^{10} 和 R^{11} 独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元杂环烷基，所述烷基、烷氧基、环烷基或杂环烷基任选被一个或多个 R^{7A} 所取代，R^{7A} 各自独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基或氨基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐或同位素取代物，其中 R^1 选自氢、C_{1-6} 烷基、3 至 6 元环烷基，优选氢或 C_{1-6} 烷基，例如氢、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基或丙基；进一步地，所述烷基或环烷基任选被 1-3 个 R^{1A} 所取代，R^{1A} 如权利要 1 中所定义。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其可药用盐或同位素取代物，其中 R^6 选自 COOR'或 CONR'(R")，优选 CONR'(R")，R'或 R"如权利要 1 中所定义。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物或其可药用盐或同位素取代物，其中 R^9 选自氰基或硝基。

5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物或其可药用盐或同位素取代物，其中式 I 所示化合物为

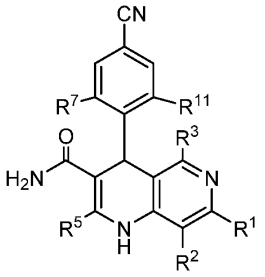


II，其中 R^1、R^3、R^5、R^7、R^8、R^{10}、R^{11}、Z^1 和 Z^2 如权利要求 1 中所定义。

6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的化合物或其可药用盐或同位素取代物，其中 R^5 选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，优选氢或 C_{1-6} 烷基，例如氢、甲基、乙基或丙基；进一步地，所述烷基或烷氧基任选被 1-3 个 R^{5A} 所取代，R^{5A} 如权利要 1 中所定义。

7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的化合物或其可药用盐或同位素取代物，其中 R^7 选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，优选氢、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，例如氢、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；进一步地，所述烷基或烷氧基任选被 1-3 个 R^{7A} 所取代，R^{7A} 如权利要 1 中所定义。

8. 根据权利要求 1-7 任一项所述的化合物或其可药用盐或同位素取代物，其中式 I 所示化合物为



IIIa，其中 R^1、R^2、R^3、R^5、R^7 和 R^{11} 如权利要求 1 中所定义。

9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的化合物或其可药用盐或同位素取代物，其中 R^2 选自氢、卤素、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，优选氢或 C_{1-6} 烷基，例如氢、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基或丙基；进一步地，所述烷基或烷氧基任选被 1-3 个 R^{2A} 所取代，R^{2A} 如权利要 1 中所定义。

10. 根据权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐或同位素取代物，其中 R^1 选自氢、氟、氯、二氟甲基或三氟甲基。

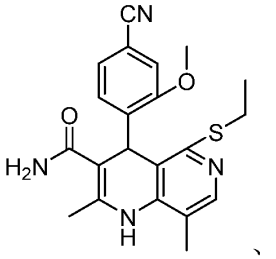
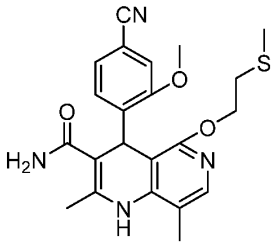
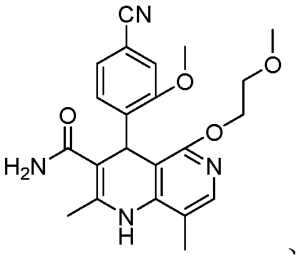
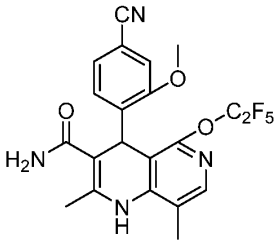
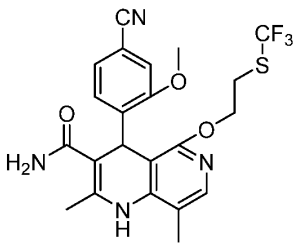
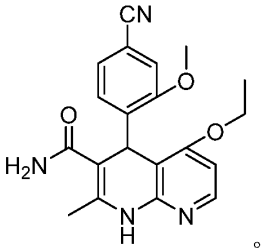
11. 根据权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐或同位素取代物，其中 R^3 选自以下官能团组：

1）-S-C_{1-6} 烷基，所述烷基任选被卤素、C_{1-6} 烷氧基所取代；

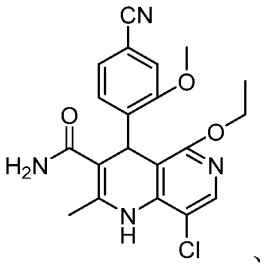
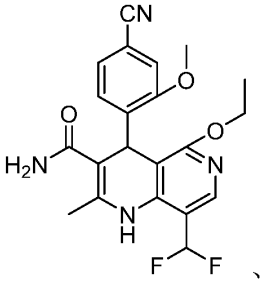
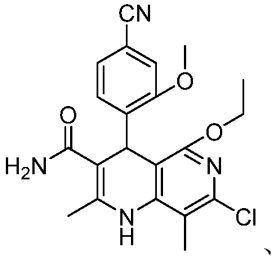
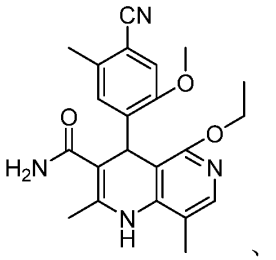
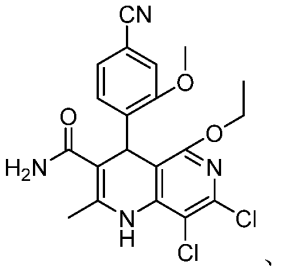
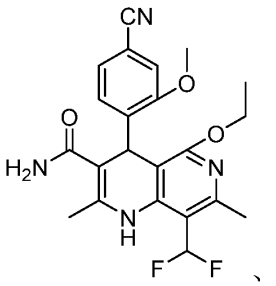
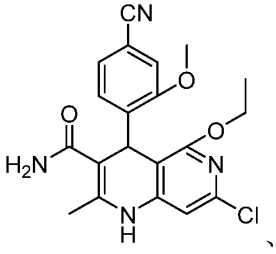
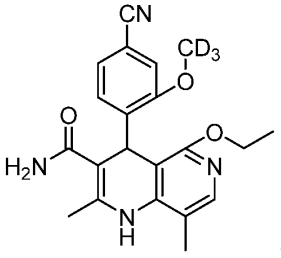
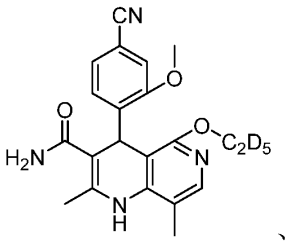
2）-O-C_{1-6} 烷基，所述烷基被一个或多个 R^{8A} 所取代，R^{8A} 各自独立地选自甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲烷硫基；

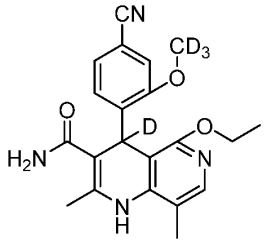
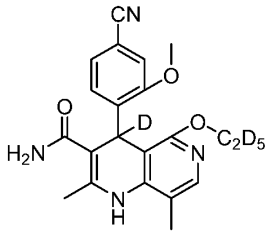
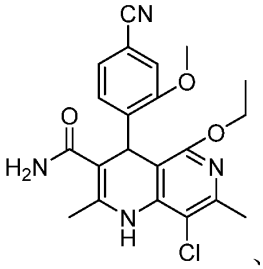
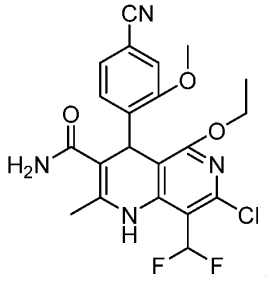
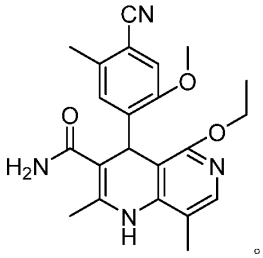
3）-O-C_{2-6} 全氟烷基。

12. 根据权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐或同位素取代物，其中式 I 所示化合物选自：

、、、、或。

13. 一种化合物或其可药用的盐，其选自：

、、、、、、、、、


、

、

、

或

。

14. 根据权利要求 13 所述的化合物或其可药用盐，其中具有大于氘的天然丰度至少 1000 倍的氘，优选具有大于氘的天然丰度至少 2000 倍的氘，更优选具有大于氘的天然丰度至少 3000 倍的氘。

15. 一种药物组合物，包括至少一种治疗有效量的如权利要求 1-12 任一项所述的化合物或其可药用盐或其同位素取代物，或者权利要求 13 或 14 所述的化合物或其可药用盐，以及药学上可接受的赋形剂。

16. 根据权利要求 1-12 任一项所述的化合物或其可药用盐或其同位素取代物，或者权利要求 13 或 14 所述的化合物或其可药用盐，或权利要求 15 所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗与盐皮质激素相关的疾病或病症的药物中的用途。

17. 根据权利要求 12 任一项所述的化合物或其可药用盐或其同位素取代物，或者权利要求 13 或 14 所述的化合物或其可药用盐，或权利要求 15 所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗醛甾酮过多症、高血压、心力衰竭病症的药物中的用途。