

作为 ATR 激酶抑制剂的三环类化合物

技术领域

5 本发明属于医药技术领域，涉及式 I 所示的三环类化合物、其制备方法、含有该化合物的药物组合以及其作为治疗剂的用途，特别是作为 ATR 激酶抑制剂的用途以及在用于制备治疗和/或预防过度增殖性疾病的药物中的用途。

背景技术

10 人体细胞每天都会持续发生成千上万次 DNA 的损伤。为了维持基因组的稳定和细胞存活，细胞对 DNA 损伤的修复至关重要。在正常细胞中同时存在多种 DNA 损伤修复机制，这些机制可以在 DNA 修复过程中彼此补偿、高度协调地修复损伤并充当细胞检查点，防止 DNA 受损的细胞复制。相较于正常细胞，肿瘤细胞携带更多内源性细胞损伤、存在一种或多种 DNA 损伤修复通路的缺陷，因此对未受损的修复通路表现出更大的依赖性。

15 共济失调毛细血管扩张突变基因 Rad3 相关激酶(ATR 激酶，ataxia telangiectasia mutated and Rad3-related)属于 PIKK 家族，是同源重组修复通路中的关键蛋白激酶。当 ATR 被激活后，可通过多种信号调控细胞生物过程，包括阻滞细胞周期进程、抑制复制起点、启动复制叉等，促使 DNA 损伤得到修复。ATR 激酶能够与运动失调性毛细血管扩张症突变激酶(ATM 激酶)以及许多其他蛋白质一起作用对 DNA 损伤的细胞进行应答调节。由于癌细胞的致癌突变、功能失调的 G1/S 检查点调控、以及其他 DNA 修复途径的缺陷，癌细胞比正常细胞更加依赖于包括 ATR 在内的剩余的完好的修复通路调控细胞 DNA 损伤修复、维持细胞存活，从而使 ATR 成为一个重要的癌症治疗靶标。

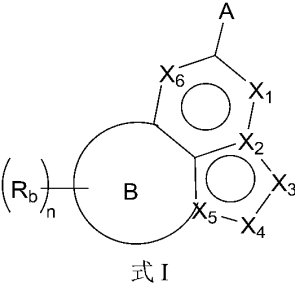
20 ATR 激酶抑制剂可以单独使用或与 DNA 损伤剂或其他和 DNA 损伤修复通路相关的靶向药联合用药用于治疗癌症。目前已有 AZD-6738、RP-3500、VX-970、ART-0380、ATRN-119 五个小分子实体进入临床二期或三期实验，但还未有对应的药物上市。

25 因此，仍迫切需要药效更高、药代动力学参数更优的 ATR 激酶抑制剂来治疗癌症。

发明内容

本申请提供了式 I 所示的三环类化合物，其具有优异的 ATR 激酶抑制活性，可作为 ATR 激酶抑制剂，用于治疗 and/或预防增殖或过度增殖性疾病，例如癌症。

在一个方面，本申请提供了式 I 所示的化合物、其异构体、或同位素标记物或其药学上可接受的盐：



其中：

○ 代表所在环为芳香环系；

X₁ 选自 N 或 C(R_{X1})；

35 X₂ 选自 C 或 N；

X₃ 选自 N、C(R_{X2})或 N(R_{X3})；

X₄ 选自 N 或 C(R_{X4})；

X₅选自C或N;

X₆选自N、N(R_{X5})或C(R_{X6});

- R_{X1}、R_{X2}、R_{X3}、R_{X4}、R_{X5}和R_{X6}各自独立地选自H、卤素、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烯基、3至10元杂环基或5-10元杂芳基,其中C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烯基、3至10元杂环基和5-10元杂芳基各自任选被1、2或3个R_X取代;

每个R_X独立地选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基或-NR_cR_d,所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₁₀环烷基和3至10元杂环基各自任选被1、2或3个独立地选自卤素、氰基、羟基或C₁₋₆烷基的取代基取代;

A选自4-10元杂环基,所述4-10元杂环基任选被1、2或3个R_a取代;

- 10 每个R_a独立地选自C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、氨基或-S(=O)₂-C₁₋₁₀烷基;

B环选自5-7元杂环、5-7元碳环、苯环或5-7元杂芳环;

- 每个R_b独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氧代、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-CO-C₃₋₁₀环烷基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-CONR_eR_f、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂NR_gR_h、-SO₂-C₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₂₋₆炔基、-SO₂-C₃₋₁₀环烷基、-SO₂-3至10元杂环基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₆烷基-3至10元杂环基、-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基、-

$$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-10}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$$
 C₁₋₆烷基-5至10元杂芳基或

$$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-10}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$$
 ,其中C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-CO-C₃₋₁₀环烷基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-CONR_eR_f、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂NR_gR_h、-SO₂-C₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₂₋₆炔基、-SO₂-C₃₋₁₀环烷基、-SO₂-3至10元杂环基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₆烷基-3至10元杂环基、-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₆烷基-5至

- $$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-10}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$$
 10元杂芳基和

$$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-10}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$$
 各自任选被1、2、3或4个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₁₀烷基、卤代C₁₋₁₀烷基、羟基C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基或-CONR_iR_j的取代基取代;

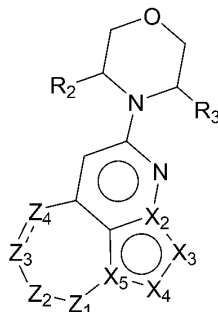
R'选自H、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基或CN;

R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_h、R_i和R_j各自独立地选自H或C₁₋₁₀烷基;

- 25 或者,两个R_b连接在一起形成C₃₋₁₀环烷基或3至10元杂环基,所述C₃₋₁₀环烷基和3至10元杂环基各自任选被1、2、3或4个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₁₀烷基、卤代C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基的取代基取代;

n选自0、1、2、3或4。

在一些实施方式中,所述化合物具有结构式II:



式II

其中:

○代表所在环为芳香环系；

==代表可以为单键或双键；

R₁和R₂各自独立地选自氢或C₁₋₆烷基；或者

R₁和R₂与其所连接的碳原子及相邻的N原子一起形成4-8元氮杂环；

5 X₂选自C或N；

X₃选自C(R₃)或N(R₃)；

X₄选自N或CH；

X₅选自C或N，且X₅为N时X₃为C(R₃)；

10 R₃选自C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基或5-10元杂芳基，其中所述C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2或3个R_{3a}取代，

每个R_{3a}独立地选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基或-NR₄R₅的取代基，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₁₀环烷基和3至10元杂环基各自任选被1、2或3个独立地选自卤素、氰基、羟基或C₁₋₆烷基的取代基取代；

R₄和R₅各自独立地选自氢或C₁₋₁₀烷基；

15 Z₁为CR₆R₇；

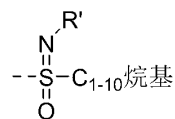
Z₂选自CR₈R₉、N、NR₁₀、O、S、-C(O)-或-SO₂-；

Z₃选自CR₁₁、CR₁₂R₁₃、N、NR₁₄、O、-C(O)-、-SO₂-或-S(O)(NR₁₅)-；

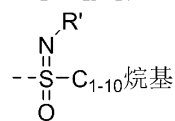
Z₄选自CR₁₆、CR₁₇R₁₈、N、NR₁₉、O、S、-C(O)-、-SO₂-或-S(O)(NR₂₀)-；

20 Z₁、Z₂、Z₃和Z₄中的一个或两个可以不存在；并且包含X₅、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄的环为能够稳定存在的环结构；

R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₆烷基-3至10元杂环基、-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₆烷基-5至10元杂芳基、-CO-C₃₋₁₀环烷基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-CONR₂₁R₂₂、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄、-SO₂-C₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₂₋₆炔基、-SO₂-C₃₋₁₀环烷基、-SO₂-3至10元杂环基或



，其中C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₆烷基-3至10元杂环基、-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₆烷基-5至10元杂芳基、-CO-C₃₋₁₀环烷基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-CONR₂₁R₂₂、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄、-SO₂-C₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₂₋₆炔基、-SO₂-C₃₋₁₀环烷基、-SO₂-3至10元杂环基和



30 各自任选被1、2、3或4个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₁₀烷基、卤代C₁₋₁₀烷基、羟基-C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、-CONR₂₅R₂₆的取代基取代；

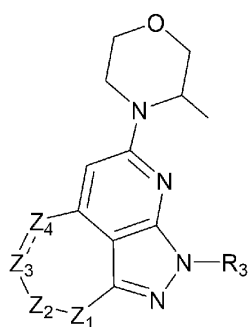
R'选自H、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基或CN；

R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅和R₂₆各自独立地选自H或C₁₋₁₀烷基，

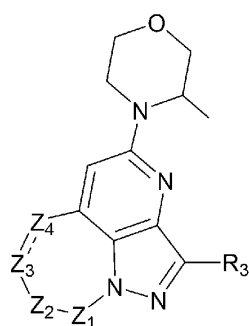
或者，R₆和R₇、R₈和R₉、R₁₂和R₁₃、或R₁₇和R₁₈连接在一起形成C₃₋₁₀环烷基或3至10元杂环基，

35 所述C₃₋₁₀环烷基或3至10元杂环基任选被1、2、3或4个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₁₀烷基、卤代C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基的取代基取代。

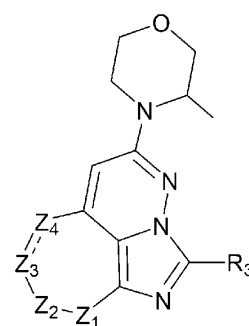
在一些实施方式中，所述化合物具有结构式IIA、IIB或IIC：



式IIA



式IIB



式IIC

其中：

R_3 为 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基或 5-10 元杂芳基，其中 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基和 5-10 元杂芳基各自任选被 1、2 或 3 个 R_{3a} 取代；

- 5 每个 R_{3a} 独立地选自卤素、氰基、羟基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基或 NR_4R_5 ，其中 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、 C_{3-10} 环烷基和 3 至 10 元杂环基各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、氰基、羟基或 C_{1-6} 烷基的取代基取代；

R_4 和 R_5 各自独立地为氢或 C_{1-10} 烷基；

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 如前述对式 II 所定义的。

- 10 另一方面，本申请提供了一种药物组合物，其包含本申请的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的辅料。

又一方面，本申请提供了本申请的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐，用作 ATR 激酶抑制剂。

- 15 又一方面，本申请提供了本申请的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐在制备 ATR 激酶抑制剂中的用途。

又一方面，本申请提供了本申请的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

又一方面，本申请提供了本申请的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐，用于治疗癌症。

- 20 又一方面，本申请提供了在有需要的患者中治疗癌症的方法，其包括向患者施用治疗有效量的本申请的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐。

在一些实施方式中，所述癌症为结肠癌。

具体实施方式

- 25 定义

除非另有定义，否则本文所用的科技术语具有与权利要求主题所属领域技术人员通常所理解的涵义相同的涵义。

应理解，上述简述和下文的详述为示例性且仅用于举例说明，而不对本发明主题作任何限制。

- 30 本申请中引用的所有文献或文献部分包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、操作手册和论文，均通过引用方式整体并入本文。

应当注意，除非另有说明，本申请所用的“或”、“或者”表示“和/或”。此外，所用术语“包括”以及其他形式例如“包含”、“含”和“含有”都属非限制性描述。

在本文中定义的某些化学基团前面通过简化符号来表示该基团中存在的碳原子总数。例如， C_{1-10} 烷基是指具有总共 1 至 10 个碳原子的如下文所定义的烷基； C_{3-10} 环烷基是指具有总共 3 至 10 个碳原子的如

下文所定义的环境基；C₆₋₁₀芳基是指具有总共 6 至 10 个碳原子的如下文所定义的芳基。简化符号中的碳原子总数不包括可能存在于所述基团的取代基中的碳。

除前述以外，当用于本申请的说明书及权利要求书中时，除非另外特别指明，否则以下术语具有如下所示的含义：

5 术语“氨基”是指-NH₂基团。

术语“氰基”是指-CN基团。

术语“羟基”是指-OH基团。

术语“氧代”是指=O取代基。

在本申请中，术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘，优选氟。

10 在本申请中，作为独立的基团或其他基团的一部分，术语“烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成、不含不饱和键且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的基团。烷基可以具有例如 1 至 10 个、1 至 8 个、1 至 6 个或 1 至 4 个碳原子。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、己基、庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、辛基、壬基和癸基等。烷基上的氢可任选地被适宜的任何基团取代，例如卤素、羟基、烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基等。

15 在本申请中，术语“杂烷基”意指在烷基链上包含 1、2 或 3 个选自氮、氧、硫的杂原子的如上文所定义的烷基。本申请中所用的杂烷基主要是在烷基链上包含氧的烷基，包括但不限于烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基等。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等。烷氧基烷基的实例包括但不限于甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、丙氧基乙基等。杂烷基上的氢可任选地被适宜的任何基团取代，例如卤素、羟基、

20 烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基等。

在本申请中，术语“羟基-烷基”意指在烷基链上合适的位置具有羟基取代基的如上文所定义的烷基。羟基-烷基的实例包括但不限于羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、2-羟基乙基、2-羟基丙基、2-羟基丁基等。

在本申请中，术语“卤代烷基”意指被一个或多个卤素原子取代的如上文所定义的烷基。其实例包括

25 但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、1,1-二氟乙基、氯甲基、氯乙基、二氯甲基、1,2-二氯乙基等。

在本申请中，术语“烯基”意指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个双键、具有例如 2 至 10 个、2 至 8 个、2 至 6 个、2 至 5 个或 2 至 4 个碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团，包括但不限于乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、戊-1-烯基、戊-2-烯基、戊-1,4-二烯基等。烯基上的氢可任选地被适宜的任何基团取代，例如卤素、羟基、氨基、单取代氨基、二取代氨基、

30 烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基等等。

在本申请中，术语“炔基”意指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个三键和任选的一个或多个双键、具有例如 2 至 10 个、2 至 8 个、2 至 6 个、2 至 5 个或 2 至 4 个碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团。炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙-1-炔基、戊-1-烯-4-炔基等。炔基上的氢可任选地被适宜的任何基团取代，例如卤素、羟基、氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基

35 等。

在本申请中，作为独立的基团或其他基团的一部分，术语“环烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的饱和的非芳香族单环或多环烃基，其可包括螺环、稠环或桥环体系，具有例如 3 至 12 个、3 至 10 个、3 至 8 个或 3 至 6 个碳原子，且经由环上任何适宜的碳原子通过单键与分子的其余部分连接。环烷基包括

40 但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、螺[2.3]己基、螺[3.3]庚基、双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.2]辛基、双环[3.1.1]庚基、双环[3.2.1]辛基和金刚烷基等。环烷基上的氢可任选地被适宜的任何基团取代，例如卤素、羟基、氰基、烷基、卤代烷基、羟基烷基、杂烷基、环烷基、杂环基等等。

在本申请中，术语“环烯基”意指仅由碳原子和氢原子组成的且含双键的稳定的非芳香族单环或多

环烷基，其可包括螺环、稠环或桥环体系，具有例如 3 至 12 个、3 至 10 个、3 至 8 个或 3 至 6 个碳原子，且经由环上任何适宜的碳原子通过单键与分子的其余部分连接。环烯基的实例包括但不限于环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、1,3-环己二烯、1,4-环己二烯、1H-茛基、2,3-二氢化茛基、1,2,3,4-四氢-萘基、5,6,7,8-四氢-萘基、8,9-二氢-7H-苯并环庚烯-6-基、6,7,8,9-四氢-5-氢-苯并环庚烯基、5,6,7,8,9,10-六氢-苯并环辛烯基、茛基、二环[2.2.1]庚烯基、二环[2.2.2]辛基、二环[2.2.2]辛烯基、二环[3.2.1]辛烯基、八氢-4,7-亚甲基-1-氢-茛基和八氢-2,5-亚甲基-并环戊二烯基等。环烯基上的氢可任选地被适宜的任何基团取代，例如卤素、羟基、氨基、单取代氨基、二取代氨基、烷基、烷氧基、杂环基等等。

在本申请中，作为独立的基团或其他基团的一部分，术语“杂环”或“杂环基”意指由含有 1 至 4 个选自氮、氧和硫的杂原子组成的稳定的 3 元至 12 元非芳香族环状基团。杂环或杂环基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系，其可包括螺环、稠环或桥环体系。例如，杂环或杂环基可以为包含 1、2 或 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 3 元至 10 元非芳香性单环、双环、螺环、稠环或桥环基团，例如为包含 1、2 或 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 3 元至 8 元非芳香性单环、双环、螺环、稠环或桥环基团，例如为包含 1 或 2 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 4 元至 8 元非芳香性单环、双环、螺环、稠环或桥环基团。杂环或杂环基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化；且杂环或杂环基可为部分或完全饱和。杂环或杂环基可以经由碳原子或者杂原子并通过单键与分子其余部分连接。在包含稠环的杂环或杂环基中，一个或多个环可以是芳基或杂芳基，条件是与分子其余部分的连接点为非芳香族环原子。杂环或杂环基的实例包括但不限于：氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡喃基、四氢吡喃基、噻喃基、四氢呋喃基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、哌啶基、噁嗪基、二氧环戊基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、二氢吡啶基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、吡咯烷基、吡唑烷基、8-氧杂双环[3.2.1]辛基、8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛基、3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛基、3,6-二氢-2H-吡喃基、3-氧杂双环[4.1.0]庚基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚基等。杂环或杂环基可任选被任意适当的取代基取代，该取代基包括但不限于卤素、羟基、氨基、烷基、烷氧基、烷基羰基等等。

在本申请中，“氮杂环”或“氮杂环基”是指环上含有至少一个氮原子的如上文所定义的杂环或杂环基。

在本申请中，作为独立的基团或其他基团的一部分，术语“芳基”意指具有 6 至 18 个、优选 6 至 12 个碳原子、更优选 6 至 10 个碳原子及至少一个芳香环的体系。芳基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系，其可以包含稠环或桥环体系。芳基经由芳香族环原子通过单键与分子的其余部分连接。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基、茛基等。

在本申请中，作为独立的基团或其他基团的一部分，术语“杂芳环”或“杂芳基”意指环内具有 1 至 4 个选自氮、氧及硫的杂原子，以及至少一个芳香环的 5 元至 16 元环体系基团。杂芳基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系，其可包括稠环体系或桥环体系，条件是连接点为芳香族环原子。杂芳环或杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化。例如，杂芳环或杂芳基可以为包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 10 元芳香性单环或双环基团，例如为包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 8 元芳香性单环或双环基团，例如包含 1 至 2 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 6 元芳香性单环基团。杂芳环或杂芳基的实例包括但不限于噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、三嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、异吡啶基、吡啶基、异吡啶基、噻吩基、噻吩基、二氮萘基、萘啶基、噻吩基、噻吩基、螺啶基、咪唑基、咪唑基、菲啶基、菲啶基、吡啶基、吩嗪基、噻唑基、异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噻三唑基、噻唑基、噻唑基、苯硫基、中氮茛基、邻二氮杂菲基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基、萘并吡啶基、咪唑[1,2-a]吡啶基等。杂芳环或杂芳基可任选被任何适当的取代基取代，该取代基包括但不限于卤素、羟基、氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、烷基羰基等等。

术语“异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体。除非另外指明，本申请

所述化合物包括其所有异构体，如立体异构体、几何异构体、互变异构体、能稳定存在的构象异构体等；并且可以以异构体的混合物或分离的异构体形式存在。例如，当所述化合物存在不对称碳原子时，会产生对映异构体和非对映异构体；当所述化合物存在碳碳双键、碳氮双键或环结构时，会产生顺反异构体。从无光学活性的起始原料制备光学活性的产物的方法是本领域已知的，例如通过拆分外消旋混合物或通过立体选择性合成。

本申请的化合物可以具有一个或多个不对称碳原子(光学中心)，并且一些化合物还具有双键或环结构，则产生的所有异构体例如外消旋体、对映异构体、非对映异构体、几何异构体、区域异构体和单独的异构体(例如，单独的对映异构体)及其混合物，都旨在落入本发明的范围内。当进行了立体化学描述时，意指其中存在一种异构体并且基本上不含另一种异构体的化合物。“基本上不含”另一种异构体表示两种异构体的比率至少为 80/20，例如为 90/10，或 95/5 或更高。在一些实施方式中，一种异构体将以至少 99% 的量存在。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氘(^2H)、氚(^3H)、碘-125 (^{125}I)或 C-14 (^{14}C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。在本发明的一些实施方式中，当提及 H 时，包含氘或氚的情况。在一些实施方式中，本发明的同位素标记物是指氘代物。

在本申请中，术语“任选”表示随后描述的事件或状况可能发生也可能不发生，且该描述同时包括该事件或状况发生和不发生的情况。例如，“任选被一个或多个卤素取代的烷基”表示烷基未被取代或被一个或多个卤素取代，且该描述同时包括被取代的烷基与未被取代的烷基。

在本申请中，术语“药学上可接受的盐”是指把母体化合物中的碱性基团转换成盐的形式，其保留了游离碱化合物的生物效力，并且在生物学或其它方面上没有不良作用的盐。

在本申请中，术语“药物组合物”是指本申请化合物与本领域通常接受的用于将生物活性化合物递送至哺乳动物(例如人)的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的辅料。本申请的药物组合物可以是单个制剂，也可以是多个制剂的组合。

在本申请中，术语“药学上可接受的辅料”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可为可接受供人类或动物使用的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

在本申请中，术语“受试者”或“患者”是指患有疾病、病症或病况等的个体，包括哺乳动物和非哺乳动物。在一个实施方式中，所述哺乳动物为人。

在本申请中，术语“治疗”包括缓解、减轻或改善疾病或病症症状，抑制疾病或病症，例如阻止疾病或病症的发展，缓解疾病或病症，使疾病或病症好转，缓解由疾病或病症导致的症状，或者中止疾病或病症的症状，预防其它症状，改善或预防导致症状的潜在代谢原因，此外，该术语包含预防的目的。该术语还包括获得治疗效果和/或预防效果。所述治疗效果是指治愈或改善所治疗的潜在疾病。此外，对与潜在疾病相关的一种或多种生理症状的治愈或改善也是治疗效果，例如尽管患者可能仍然受到潜在疾病的影响，但观察到患者情况改善。就预防效果而言，可向具有患特定疾病风险的患者施用所述组合物，或者即便尚未做出疾病诊断，但向出现该疾病的一个或多个生理症状的患者施用所述组合物。

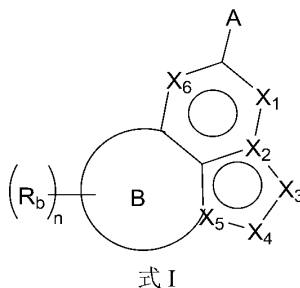
在本申请中，术语“施用”是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃肠外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注)、外用和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术，例如在 Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa 中讨论的那些。

在本申请中，术语“有效量”或“治疗有效量”是指服用后足以在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状的至少一种活性物质(如本申请化合物)的量。其结果可以为迹象、症状或病因的消减和/或缓解，或生物系统的任何其它所需变化。例如，用于治疗的“有效量”是在临床上提供显著的病症缓解效果所需的包含本文公开化合物的组合物的量。可使用诸如剂量递增试验的技术测定适合于任

意个体病例中的有效量。

本申请的化合物和药物组合物

一方面，本发明提供了式 I 所示的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐：



其中：

○ 代表所在环为芳香环系；

X₁ 选自 N 或 C(R_{X1})；

10 X₂ 选自 C 或 N；

X₃ 选自 N、C(R_{X2})或 N(R_{X3})；

X₄ 选自 N 或 C(R_{X4})；

X₅ 选自 C 或 N；

X₆ 选自 N、N(R_{X5})或 C(R_{X6})；

15 R_{X1}、R_{X2}、R_{X3}、R_{X4}、R_{X5} 和 R_{X6} 各自独立地选自 H、卤素、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烯基、3 至 10 元杂环基或 5-10 元杂芳基，其中 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烯基、3 至 10 元杂环基和 5-10 元杂芳基各自任选被 1、2 或 3 个 R_X 取代；

每个 R_X 独立地选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3 至 10 元杂环基或-NR_cR_d，其中 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基和 3 至 10 元杂环基各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自

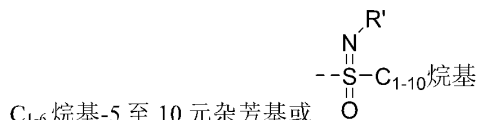
20 卤素、氰基、羟基或 C₁₋₆ 烷基的取代基取代；

A 选自 4-10 元杂环基，所述 4-10 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

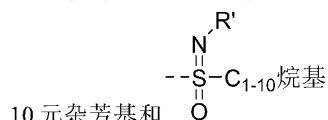
每个 R_a 独立地选自 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 杂烷基、氨基或-S(=O)₂-C₁₋₁₀ 烷基；

B 环选自 5-7 元杂环、5-7 元碳环、苯环或 5-7 元杂芳环；

25 每个 R_b 独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氧代、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3 至 10 元杂环基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 元杂芳基、-CO-C₃₋₁₀ 环烷基、-CO-C₁₋₁₀ 烷基、-CONR_eR_f、-C(O)OC₁₋₁₀ 烷基、-SO₂NR_gR_h、-SO₂-C₁₋₁₀ 烷基、-SO₂-C₂₋₆ 烯基、-SO₂-C₂₋₆ 炔基、-SO₂-C₃₋₁₀ 环烷基、-SO₂-3 至 10 元杂环基、-C₁₋₆ 烷基-C₃₋₁₀ 环烷基、-C₁₋₆ 烷基-3 至 10 元杂环基、-C₁₋₆ 烷基-C₆₋₁₀ 芳基、-



30 C₁₋₆ 烷基-5 至 10 元杂芳基或 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-10}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ ，其中 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3 至 10 元杂环基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 元杂芳基、-CO-C₃₋₁₀ 环烷基、-CO-C₁₋₁₀ 烷基、-CONR_eR_f、-C(O)OC₁₋₁₀ 烷基、-SO₂NR_gR_h、-SO₂-C₁₋₁₀ 烷基、-SO₂-C₂₋₆ 烯基、-SO₂-C₂₋₆ 炔基、-SO₂-C₃₋₁₀ 环烷基、-SO₂-3 至 10 元杂环基、-C₁₋₆ 烷基-C₃₋₁₀ 环烷基、-C₁₋₆ 烷基-3 至 10 元杂环基、-C₁₋₆ 烷基-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₆ 烷基-5 至



10 元杂芳基和 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-10}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 各自任选被 1、2、3 或 4 个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₁₀ 烷基、卤代 C₁₋₁₀ 烷基、羟基 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3 至 10 元杂环基或-CONR_iR_j 的取代基

取代;

R'选自 H、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基或 CN;

R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_h、R_i和 R_j各自独立地选自 H 或 C₁₋₁₀烷基;

或者, 两个 R_b连接在一起形成 C₃₋₁₀环烷基或 3 至 10 元杂环基, 所述 C₃₋₁₀环烷基和 3 至 10 元杂环基各自任选被 1、2、3 或 4 个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₁₀烷基、卤代 C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3 至 10 元杂环基的取代基取代;

n 选自 0、1、2、3 或 4。

在式 I 所示化合物的一个实施方式中, X₁ 为 N。在式 I 所示化合物的一个实施方式中, X₁ 为 CH。在式 I 所示化合物的一个实施方式中, X₁ 为 C(R_{X1}), 其中 R_{X1} 选自卤素、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烯基、3 至 10 元杂环基或 5-10 元杂芳基, 其中 C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烯基、3 至 10 元杂环基或 5-10 元杂芳基各自任选被 1、2 或 3 个 R_X 取代, 每个 R_X 独立地选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3 至 10 元杂环基或 -NR_cR_d, 其中 C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3 至 10 元杂环基和 -NR_cR_d 各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、氰基、羟基或 C₁₋₆烷基的取代基取代, 其中 R_c 和 R_d 各自独立地为氢或 C₁₋₆烷基。

在式 I 所示化合物的一个实施方式中, X₂ 为 C。在式 I 所示化合物的一个实施方式中, X₂ 为 N。

在式 I 所示化合物的一个实施方式中, X₃ 为 N。在式 I 所示化合物的一个实施方式中, X₃ 为 C(R_{X2})或 N(R_{X3}), 其中 R_{X2} 和 R_{X3} 独立地选自 H、卤素、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烯基、3 至 10 元杂环基或 5-10 元杂芳基, 所述卤素、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烯基、3 至 10 元杂环基或 5-10 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_X 取代; 每个 R_X 独立地选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3 至 10 元杂环基或 -NR_cR_d, 其中 C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₁₀环烷基和 3 至 10 元杂环基各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、氰基、羟基或 C₁₋₆烷基的取代基取代, 其中 R_c 和 R_d 各自独立地为氢或 C₁₋₆烷基。

在式 I 所示化合物的一个实施方式中, X₃ 选自 C(R_{X2})或 N(R_{X3}), 其中 R_{X2} 和 R_{X3} 独立地选自 5-10 元杂芳基, 其中 5-10 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_X 取代, 每个 R_X 如上所定义。在式 I 所示化合物的一个实施方式中, X₃ 选自 C(R_{X2})或 N(R_{X3}), 其中 R_{X2} 和 R_{X3} 独立地选自 5-6 元杂芳基, 所述 5-6 元杂芳基任选被 1 或 2 个 R_X 取代; 每个 R_X 如上所定义。在式 I 所示化合物的一个实施方式中, X₃ 选自 C(R_{X2})或 N(R_{X3}), 其中 R_{X2} 和 R_{X3} 独立地选自 5 元杂芳基, 所述 5 元杂芳基任选被 1 或 2 个 R_X 取代; 每个 R_X 独立地选自 C₁₋₆烷基。在式 I 所示化合物的一个实施方式中, X₃ 选自 C(R_{X2})或 N(R_{X3}), 其中 R_{X2} 和 R_{X3} 独立地为吡啶基, 所述吡啶基任选被 1 个选自 C₁₋₆烷基、例如 C₁₋₄烷基、例如甲基的取代基取代。在式 I 所示化合物的一个实施方式中, X₃ 选自 C(R_{X2})或 N(R_{X3}), 其中 R_{X2} 和 R_{X3} 独立地为吡啶基。

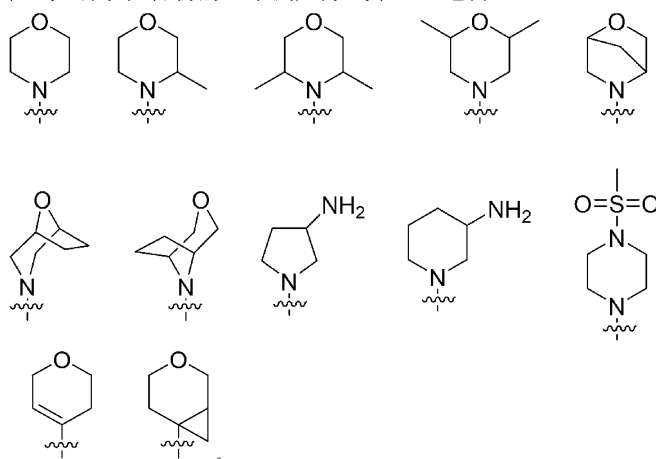
在式 I 所示化合物的一个实施方式中, X₄ 为 N。在式 I 所示化合物的一个实施方式中, X₄ 为 CH。在式 I 所示化合物的一个实施方式中, X₄ 为 C(R_{X4}), 其中 R_{X4} 选自卤素、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烯基、3 至 10 元杂环基或 5-10 元杂芳基, 其中 C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烯基、3 至 10 元杂环基和 5-10 元杂芳基各自任选被 1、2 或 3 个 R_X 取代, 每个 R_X 独立地选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3 至 10 元杂环基或 -NR_cR_d, 其中 C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₁₀环烷基和 3 至 10 元杂环基各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、氰基、羟基或 C₁₋₆烷基的取代基取代, 其中 R_c 和 R_d 各自独立地为氢或 C₁₋₆烷基。

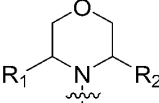
在式 I 所示化合物的一个实施方式中, X₅ 为 C。在式 I 所示化合物的一个实施方式中, X₅ 为 N。

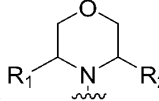
在式 I 所示化合物的一个实施方式中, X₆ 为 CH。在式 I 所示化合物的一个实施方式中, X₆ 为 N。在式 I 所示化合物的一个实施方式中, X₆ 选自 N(R_{X5})或 C(R_{X6}), 其中 R_{X5} 和 R_{X6} 各自独立地选自卤素、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烯基、3 至 10 元杂环基或 5-10 元杂芳基, 其中 C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烯基、3 至 10 元杂环基和 5-10 元杂芳基各自任选被 1、2 或 3 个 R_X 取代; 每个 R_X 独立地选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3 至 10 元杂环基或 -NR_cR_d, 其中 C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₁₀环烷基和 3 至 10 元杂环基各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、氰基、羟基或 C₁₋₆烷基的取代基取代, 其中 R_c 和 R_d 各自独立地为氢或 C₁₋₆烷基。

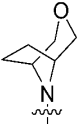
在式 I 所示化合物的一个实施方式中, A 为 4-10 元杂环基, 所述 4-10 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 每个 R_a 独立地选自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、氨基或 $-S(=O)_2-C_{1-10}$ 烷基。在式 I 所示化合物的一个实施方式中, A 为 5-8 元杂环基, 所述 5-8 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 每个 R_a 独立地选自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、氨基或 $-S(=O)_2-C_{1-10}$ 烷基。在式 I 所示化合物的一个实施方式中, A 为含有 1 或 2 个选自氮和氧的杂原子的 5-8 元杂环基, 所述 5-8 元杂环基任选被 1 或 2 个 R_a 取代, 每个 R_a 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、氨基或 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基。在式 I 所示化合物的一个实施方式中, A 为 6 元杂环基, 所述 6 元杂环基任选被 1 或 2 个 R_a 取代, 每个 R_a 独立地选自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、氨基或 $-S(=O)_2-C_{1-10}$ 烷基。在式 I 所示化合物的一个实施方式中, A 为 6 元氮杂环基, 所述 6 元氮杂环基任选被 1 或 2 个 R_a 取代, 每个 R_a 独立地选自 C_{1-10} 烷基, 例如 C_{1-6} 烷基, 例如甲基。

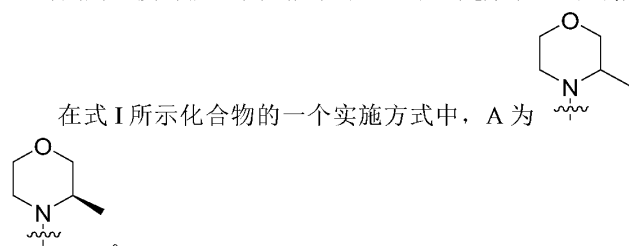
10 在式 I 所示化合物的一个实施方式中, A 选自:

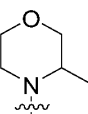
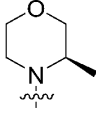


在式 I 所示化合物的一个实施方式中, A 为 , 其中 R_1 和 R_2 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基, 例如 C_{1-4} 烷基, 例如甲基。

在式 I 所示化合物的一个实施方式中, A 为 , 其中 R_1 和 R_2 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基, 例如 C_{1-4} 烷基, 例如甲基。

15 R_2 与其所连接的碳原子及相邻的 N 原子一起形成 4-8 元氮杂环, 例如 .

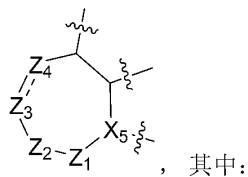


在式 I 所示化合物的一个实施方式中, A 为 。在式 I 所示化合物的一个实施方式中, A 为 .

20 在式 I 所示化合物的一个实施方式中, B 环选自 5-7 元杂环、5-7 元碳环、苯环或 5-7 元杂芳环。在式 I 所示化合物的一个实施方式中, B 环为 5 元环。在另一个实施方式中, B 环为 6 元环。在另一个实施方式中, B 环为 7 元环。在式 I 所示化合物的一个实施方式中, B 环选自 7 元杂环、7 元碳环、苯环或 7 元杂芳环。在式 I 所示化合物的一个实施方式中, B 环选自 7 元杂环、7 元碳环或苯环。在式 I 所示化合物

的一个实施方式中，B环选自7元杂环或7元碳环。

在式I所示化合物的一个实施方式中，B环具有以下结构：



==代表可以为单键或双键；

5 X₅选自C或N；

Z₁为CR₆R₇；

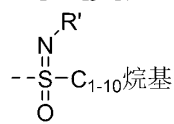
Z₂选自CR₈R₉、N、NR₁₀、O、S、-C(O)-或-SO₂-；

Z₃选自CR₁₁、CR₁₂R₁₃、N、NR₁₄、O、-C(O)-、-SO₂-或-S(O)(NR₁₅)-；

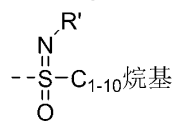
Z₄选自CR₁₆、CR₁₇R₁₈、N、NR₁₉、O、S、-C(O)-、-SO₂-或-S(O)(NR₂₀)-；

10 Z₁、Z₂、Z₃和Z₄中的一个或两个可以不存在；并且包含X₅、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄的环为能够稳定存在的环结构；

R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₆烷基-3至10元杂环基、-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₆烷基-5至10元杂芳基、-CO-C₃₋₁₀环烷基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-CONR₂₁R₂₂、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄、-SO₂-C₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₂₋₆炔基、-SO₂-C₃₋₁₀环烷基、-SO₂-3至10元杂环基或



15 其中C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₆烷基-3至10元杂环基、-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₆烷基-5至10元杂芳基、-CO-C₃₋₁₀环烷基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-CONR₂₁R₂₂、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄、-SO₂-C₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₂₋₆炔基、-SO₂-C₃₋₁₀环烷基、-SO₂-3至10元杂环基和



20 各自任选被1、2、3或4个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₁₀烷基、卤代C₁₋₁₀烷基、羟基-C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、-CONR₂₅R₂₆的取代基取代；

R'选自H、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基或CN；

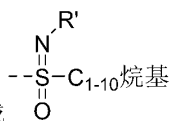
R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅和R₂₆各自独立地选自H或C₁₋₁₀烷基，

25 或者，R₆和R₇、R₈和R₉、R₁₂和R₁₃、或R₁₇和R₁₈连接在一起形成C₃₋₁₀环烷基或3至10元杂环基，所述C₃₋₁₀环烷基或3至10元杂环基任选被1、2、3或4个独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基的取代基取代。在前述B环的一个实施方式中，R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₆、R₁₇和R₁₈各自独立地为氢、卤素、羟基、氰基、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-COC₁₋₁₀烷基、-CONR₂₁R₂₂、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄或-SO₂-C₁₋₁₀烷基，其中C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-CONR₂₁R₂₂、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄和-SO₂-C₁₋₁₀烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、-CONR₂₅R₂₆的取代基取代；或者，R₆和R₇、R₈和R₉、R₁₂和R₁₃、或R₁₇和R₁₈连接在一起形成C₃₋₁₀环烷基，其中C₃₋₁₀环烷基任选被1或2个独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基的取代基取代；R₁₀、R₁₄、R₁₅、R₁₉和R₂₀各自独立地为氢、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10

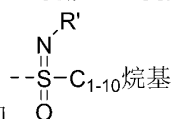
30

35

元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、C₁₋₁₀烷氧基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-CO-C₃₋₁₀环烷基、-CONR₂₁R₂₂、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄、-SO₂-C₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₂₋₆炔基、-SO₂-C₃₋₁₀环烷基、-SO₂-3至10元杂环基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₆烷基-3至10元杂环基、-C₁₋₆烷基-



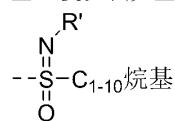
- C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₆烷基-5至10元杂芳基或，其中C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、
5 C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、C₁₋₁₀烷氧基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-CO-C₃₋₁₀环烷基、-CONR₂₁R₂₂、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄、-SO₂-C₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₂₋₆炔基、-SO₂-C₃₋₁₀环烷基、-SO₂-3至10元杂环基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₆烷基-3至10元杂环基、-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳



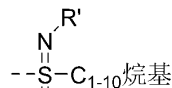
- 基、-C₁₋₆烷基-5至10元杂芳基和各自任选被1、2、3或4个独立地选自氘、卤素、羟基、
10 氰基、氨基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、-CONR₂₅R₂₆的取代基取代；R'选自H、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基或CN；R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅和R₂₆各自独立地选自H或C₁₋₆烷基。

在前述B环的一个实施方式中，Z₁、Z₂、Z₃和Z₄中的一个可以不存在，例如，Z₃可以不存在，再例如Z₄可以不存在，此时B环为6元环。在前述B环的一个实施方式中，Z₁、Z₂、Z₃和Z₄中的两个可以不存在，例如，Z₃和Z₄同时不存在，此时B环为5元环。

- 15 在前述B环的一个实施方式中，Z₁为CR₆R₇；Z₂选自CR₈R₉或-C(O)-；Z₃选自不存在、CR₁₁、CR₁₂R₁₃、N、NR₁₄、O或-C(O)-；Z₄选自不存在、CR₁₆、CR₁₇R₁₈、N、NR₁₉或-C(O)-，其中R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₆、R₁₇、R₁₈和R₁₉如前述所定义。在一个具体实施方式中，R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₆、R₁₇和R₁₈各自独立地选自氢、羟基、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5至10元杂芳基，其中C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5至10元杂芳基各自任选被1或2个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷基的取代基取代；或者R₆和R₇、R₈和R₉、R₁₂和R₁₃、或R₁₇和R₁₈连接在一起形成C₃₋₈环烷基或3至8元杂环基，所述C₃₋₈环烷基或3至8元杂环基任选被1或2个独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、C₁₋₄杂烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基的取代基取代；R₁₄和R₁₉各自独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-CO-C₃₋₁₀环烷基、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄、-SO₂-C₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₃₋₁₀环烷基、-SO₂-3至10元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-3至10元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-5至10元杂芳基或



，其中C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-CO-C₃₋₁₀环烷基、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₃₋₁₀环烷基、-SO₂-3至10元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-3至10元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀



- 30 芳基、-C₁₋₄烷基-5至10元杂芳基和各自任选被1、2或3个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、-CONR₂₅R₂₆的取代基取代；R'选自H、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基或CN；R₂₃、R₂₄、R₂₅和R₂₆各自独立地选自氢或C₁₋₆烷基。

- 在前述B环的一个实施方式中，Z₁为CR₆R₇；Z₂选自CR₈R₉或-C(O)-；Z₃选自CR₁₁、CR₁₂R₁₃、N、NR₁₄、O或-C(O)-；Z₄选自不存在、CR₁₆、CR₁₇R₁₈、N、NR₁₉或-C(O)-；其中R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₁、R₁₂、

R₁₃、R₁₄、R₁₆、R₁₇、R₁₈和R₁₉如前述所定义。在一个具体实施方式中，R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₆、R₁₇和R₁₈各自独立地选自氢、羟基、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3至8元杂环基、苯基或5至6元杂芳基，其中C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3至8元杂环基、苯基和5至6元杂芳基各自任选被1或2个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷基的取代基取代；R₁₄和R₁₉各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3至8元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、5至6元杂芳基、-CO-C₁₋₆烷基、-CO-C₃₋₈环烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄、-SO₂-C₁₋₆烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₃₋₈环烷基、-SO₂-3至8元杂环基、-C₁₋₄烷基-

C₃₋₈环烷基、-C₁₋₄烷基-3至8元杂环基、-C₁₋₄烷基-苯基、-C₁₋₄烷基-5至6元杂芳基或 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-6}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ ，其中C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3至8元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、5至6元杂芳基、-CO-C₁₋₆烷基、-CO-C₃₋₈环烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、-SO₂-C₁₋₆烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₃₋₈环烷基、-SO₂-3至8元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₈环烷基、-C₁₋₄烷基-3至8元杂环基、-C₁₋₄烷基-苯基、-C₁₋₄烷基-5至6元杂芳基和

$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-6}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 各自任选被1、2或3个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、-CONR₂₅R₂₆的取代基取代；R'选自H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或CN；R₂₃、R₂₄、R₂₅和R₂₆各自独立地选自氢或C₁₋₆烷基。

在前述B环的一个实施方式中，Z₁为CR₆R₇；其中R₆和R₇如前所定义。在一个实施方式中，R₆和R₇各自独立地选自氢或C₁₋₁₀烷基，例如C₁₋₆烷基，例如C₁₋₄烷基，例如甲基。在前述B环的一个实施方式中，Z₁为CH₂。

在前述B环的一个实施方式中，Z₂选自-C(O)-或CR₈R₉；其中R₈和R₉如前所定义。在一个实施方式中，R₈和R₉各自独立地选自氢或C₁₋₁₀烷基，例如C₁₋₆烷基，例如C₁₋₄烷基，例如甲基。在前述B环的一个实施方式中，Z₂选自CR₈R₉；R₈和R₉各自独立地选自氢或C₁₋₆烷基，例如C₁₋₄烷基，例如甲基。在前述B环的一个实施方式中，Z₂为CH₂。

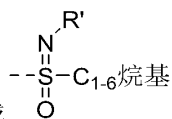
在前述B环的一个实施方式中，Z₃选自CR₁₁、CR₁₂R₁₃、N、NR₁₄、O或-C(O)-；其中R₁₁、R₁₂、R₁₃和R₁₄如前所定义。在一个实施方式中，R₁₁、R₁₂和R₁₃各自独立地选自氢、羟基、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基或5至10元杂芳基，其中C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基和5至10元杂芳基各自任选被1或2个独立地选自C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷基的取代基取代；R₁₄选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-CO-C₃₋₁₀环烷基、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄、-SO₂-C₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₃₋₁₀环烷基、-SO₂-3至

10元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-3至10元杂环基或 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-10}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ ，其中C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-CO-C₃₋₁₀环烷基、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₃₋₁₀环烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-3至10元杂环

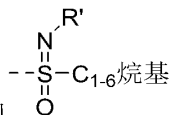
$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-10}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 各自任选被1、2或3个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷基的取代基取代；R'选自H、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基或CN；R₂₃和R₂₄各自独立地选自氢或C₁₋₆烷基。

在前述B环的一个实施方式中，Z₃选自CR₁₂R₁₃、N、NR₁₄、O或-C(O)-；其中R₁₂、R₁₃和R₁₄如前所定义。在一个实施方式中，R₁₂和R₁₃各自独立地选自氢、羟基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、3至7元杂环基或5至6元杂芳基，其中C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、3至7元杂环基或5至6元杂芳基各自任选被1或2个

独立地选自卤素、C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷基的取代基取代；R₁₄选自氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3至8元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、5至6元杂芳基、-CO-C₁₋₆烷基、-CO-C₃₋₈环烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄、-SO₂-C₁₋₆烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₃₋₈环烷基、-SO₂-3至8元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₈

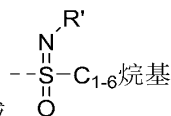


- 环烷基、-C₁₋₄烷基-3至8元杂环基或 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-6}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ ，其中C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3至8元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、5至6元杂芳基、-CO-C₁₋₆烷基、-CO-C₃₋₈环烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、-SO₂-C₁₋₆烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₃₋₈环烷基、-SO₂-3至8元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₈环烷基、-C₁₋₄烷基-3至8元杂

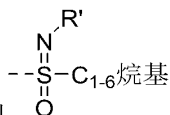


- 环基和 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-6}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 各自任选被1、2或3个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷基的取代基取代；R'选自H、C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基；R₂₃和R₂₄各自独立地选自氢或C₁₋₆烷基。

- 在前述B环的一个实施方式中，Z₃选自CR₁₂R₁₃、N、NR₁₄、O或-C(O)-；其中R₁₂、R₁₃和R₁₄如前所定义。在一个实施方式中，R₁₂和R₁₃各自独立地选自氢或C₁₋₆烷基，其中C₁₋₆烷基各自任选被1或2个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基或卤代C₁₋₄烷基的取代基取代；R₁₄选自氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3至8元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、5至6元杂芳基、-CO-C₁₋₆烷基、-CO-C₃₋₈环烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄、-SO₂-C₁₋₆烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₃₋₈环烷基、-SO₂-3至8元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₈环烷基

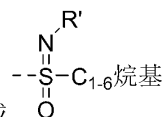


- 基、-C₁₋₄烷基-3至8元杂环基或 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-6}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ ，其中C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3至8元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、5至6元杂芳基、-CO-C₁₋₆烷基、-CO-C₃₋₈环烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、-SO₂-C₁₋₆烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₃₋₈环烷基、-SO₂-3至8元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₈环烷基、-C₁₋₄烷基-3至8元杂环基

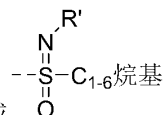


- 和 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-6}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 各自任选被1、2或3个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷基的取代基取代；R'选自H、C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基；R₂₃和R₂₄各自独立地选自氢或C₁₋₆烷基。

- 在前述B环的一个实施方式中，Z₃选自CR₁₂R₁₃、N、NR₁₄、O或-C(O)-；其中R₁₂和R₁₃各自独立地选自氢或C₁₋₄烷基，其中C₁₋₄烷基各自任选被1或2个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基或卤代C₁₋₄烷基的取代基取代；R₁₄选自C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3至8元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-CO-C₁₋₆烷基、-CO-C₃₋₆

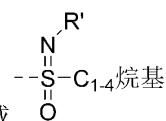


环烷基、-SO₂-C₁₋₆烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₃₋₆环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₆环烷基或 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-6}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ ，其中C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3至8元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-CO-C₁₋₆烷基、-CO-C₃₋₆环烷基、-SO₂-C₁₋₆

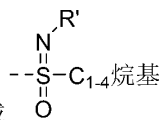


- 烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₃₋₆环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₆环烷基或 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-6}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 各自任选被1、2或3个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₄烷基和卤代C₁₋₄烷基的取代基取代；R'选自H、C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基。

在前述B环的一个实施方式中，Z₃选自CR₁₂R₁₃、NR₁₄、O或-C(O)-；其中R₁₂、R₁₃和R₁₄如前所定义。在一个实施方式中，R₁₂和R₁₃各自为H；R₁₄选自C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、-CO-C₁₋₄



烷基、-CO-C₃₋₆环烷基、-SO₂-C₁₋₄烷基、-SO₂-C₂₋₄烯基、-SO₂-C₃₋₆环烷基或 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ -\text{S}-\text{C}_{1-4}\text{烷基} \\ | \\ \text{O} \end{array}$ ，其中 C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、-CO-C₁₋₄烷基、-CO-C₃₋₆环烷基、-SO₂-C₁₋₄烷基、-SO₂-C₂₋₄烯基、-SO₂-C₃₋₆



环烷基或 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ -\text{S}-\text{C}_{1-4}\text{烷基} \\ | \\ \text{O} \end{array}$ 各自任选被1、2或3个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₄烷基和卤代C₁₋₄烷基的取代基取代；R'选自H或C₁₋₄烷基。

- 5 在前述B环的一个实施方式中，Z₄选自不存在、CR₁₆、CR₁₇R₁₈、N、NR₁₉或-C(O)-；其中R₁₆、R₁₇、R₁₈和R₁₉如前所定义。在一个实施方式中，R₁₆、R₁₇和R₁₈各自独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基或C₃₋₁₀环烷基，其中C₁₋₁₀烷基和C₃₋₁₀环烷基各自任选被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷基的取代基取代；或者R₁₇和R₁₈连接在一起形成C₃₋₈环烷基或3至8元杂环基，所述C₃₋₈环烷基或3至8元杂环基任选被1或2个独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、C₁₋₄杂烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基的取代基取代；R₁₉选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-SO₂-C₁₋₁₀烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-3至10元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基或-C₁₋₄烷基-5至10元杂芳基，其中C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-SO₂-C₁₋₁₀烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-3至10元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基和-C₁₋₄烷基-5至10元杂芳基各自任选被1、2或3个独立地选自卤素、羟基、氰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、-CONR₂₅R₂₆的取代基取代；R₂₅和R₂₆各自独立地选自氢或C₁₋₆烷基。

- 20 在前述B环的一个实施方式中，Z₄选自CR₁₆、CR₁₇R₁₈、NR₁₉或-C(O)-；其中R₁₆、R₁₇、R₁₈和R₁₉如前所定义。在一个实施方式中，R₁₆、R₁₇和R₁₈各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基，其中C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基各自任选被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷基的取代基取代；或者R₁₇和R₁₈连接在一起形成C₃₋₆环烷基或3至6元杂环基，所述C₃₋₆环烷基或3至6元杂环基任选被1或2个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、C₁₋₄杂烷基或C₃₋₆环烷基的取代基取代；R₁₉选自氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3至8元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、5至6元杂芳基、-SO₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₈环烷基或-C₁₋₄烷基-5至6元杂芳基，其中C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3至8元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、5至6元杂芳基、-SO₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₈环烷基或-C₁₋₄烷基-5至6元杂芳基各自任选被1、2或3个独立地选自卤素、羟基、氰基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、-CONR₂₅R₂₆的取代基取代；R₂₅和R₂₆各自独立地选自氢或C₁₋₆烷基。

- 30 在前述B环的一个实施方式中，Z₄选自CR₁₆、CR₁₇R₁₈、NR₁₉或-C(O)-；R₁₆、R₁₇和R₁₈各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基，其中C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基各自任选被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷基的取代基取代；或者R₁₇和R₁₈连接在一起形成C₃₋₆环烷基，所述C₃₋₆环烷基任选被1或2个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基或卤代C₁₋₄烷基的取代基取代；R₁₉选自氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3至8元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-SO₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₈环烷基或-C₁₋₄烷基-5至6元杂芳基，其中C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3至8元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-SO₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₈环烷基或-C₁₋₄烷基-5至6元杂芳基各自任选被1、2或3个独立地选自卤素、羟基、氰基、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、羟基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄杂烷基和C₃₋₆环烷基的取代基取代。

- 35 在前述B环的一个实施方式中，Z₄选自CR₁₇R₁₈、NR₁₉或-C(O)-；其中R₁₇、R₁₈和R₁₉如前所定义。在一个实施方式中，R₁₇和R₁₈各自独立地选自氢、C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基，其中C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基各自任选被1或2个独立地选自卤素和C₁₋₄烷基的取代基取代；或者R₁₇和R₁₈连接在一起形成C₃₋₆环烷基；R₁₉选自C₁₋₄烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆烯基、-SO₂-C₁₋₄烷基或-C₁₋₄烷基-C₃₋₆环烷基，其中C₁₋₄烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆烯基、-SO₂-C₁₋₄烷基或-C₁₋₄烷基-C₃₋₆环烷基各自任选被1、2或3个独立地选自卤素、羟基、

氰基、C₁₋₄烷基、卤代 C₁₋₄烷基、羟基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄杂烷基和 C₃₋₆环烷基的取代基取代。

在前述 B 环的一个实施方式中：

Z₁ 为 CR₆R₇；

Z₂ 选自 CR₈R₉ 或 -C(O)-；

5 Z₃ 选自不存在、CR₁₁、CR₁₂R₁₃、N、NR₁₄、O 或 -C(O)-；

Z₄ 选自不存在、CR₁₆、CR₁₇R₁₈、N、NR₁₉ 或 -C(O)-；

R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₆、R₁₇ 和 R₁₈ 各自独立地选自氢、羟基、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3 至 10 元杂环基、C₆₋₁₀芳基或 5 至 10 元杂芳基，其中 C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3 至 10 元杂环基、C₆₋₁₀芳基和 5 至 10 元杂芳基各自任选被 1 或 2 个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基或卤代 C₁₋₆烷基的取代基取代；

10 或者 R₆ 和 R₇、R₈ 和 R₉、R₁₂ 和 R₁₃、或 R₁₇ 和 R₁₈ 连接在一起形成 C₃₋₈环烷基或 3 至 8 元杂环基，所述 C₃₋₈环烷基或 3 至 8 元杂环基任选被 1 或 2 个独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₄烷基、卤代 C₁₋₄烷基、C₁₋₄杂烷基、C₃₋₆环烷基、3 至 6 元杂环基的取代基取代；

R₁₄ 和 R₁₉ 各自独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3 至 10 元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5 至 10 元杂芳基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-CO-C₃₋₁₀环烷基、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄、-SO₂-C₁₋₁₀烷基、

15 基、氘-SO₂-C₃₋₁₀环烷基、-SO₂-3 至 10 元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-3 至 10 元杂环基、-

$$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-10}\text{烷基} \\ | \\ \text{O} \end{array}$$

C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-5 至 10 元杂芳基或

$$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-10}\text{烷基} \\ | \\ \text{O} \end{array}$$

，其中 C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3 至 10 元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5 至 10 元杂芳基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-CO-C₃₋₁₀环烷基、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₃₋₁₀环烷基、-SO₂-3 至 10 元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-3 至 10 元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-5 至 10 元杂芳基和

20

$$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-10}\text{烷基} \\ | \\ \text{O} \end{array}$$

各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3 至 6 元杂环基、-CONR₂₅R₂₆的取代基取代；

R' 选自 H、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基或 CN；

R₂₃、R₂₄、R₂₅ 和 R₂₆ 各自独立地选自氢或 C₁₋₆烷基。

25 在前述 B 环的一个实施方式中，Z₁ 为 CR₆R₇；Z₂ 为 CR₈R₉ 或 -C(O)-；Z₃ 为 CR₁₁、CR₁₂R₁₃、N、NR₁₄、O 或 -C(O)-；且 Z₄ 为不存在、CR₁₆、CR₁₇R₁₈、N、NR₁₉ 或 -C(O)-；其中 R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₆、R₁₇、R₁₈ 和 R₁₉ 分别如上所定义的。

在前述 B 环的一个实施方式中，Z₁ 为 CR₆R₇；Z₂ 为 CR₈R₉；Z₃ 为 CR₁₂R₁₃、N、NR₁₄、O 或 -C(O)-；且 Z₄ 为 CR₁₆、CR₁₇R₁₈、NR₁₉ 或 -C(O)-；其中 R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₆、R₁₇、R₁₈ 和 R₁₉ 分别如上所定义的。

30 在前述 B 环的一个实施方式中：

Z₁ 为 CR₆R₇；

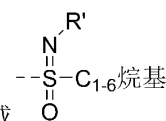
Z₂ 为 CR₈R₉；

Z₃ 为 CR₁₂R₁₃、N、NR₁₄、O 或 -C(O)-；

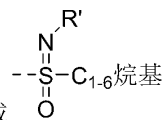
Z₄ 为 CR₁₆、CR₁₇R₁₈、NR₁₉ 或 -C(O)-；

35 R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₂ 和 R₁₃ 各自独立地选自氢和 C₁₋₄烷基，其中 C₁₋₄烷基各自任选被 1 或 2 个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基或卤代 C₁₋₄烷基的取代基取代；

R₁₄ 地选自 C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3 至 8 元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-CO-C₁₋₆烷基、-CO-C₃₋₆环

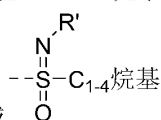


烷基、-SO₂-C₁₋₆烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₃₋₆环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₆环烷基或 ，其中 C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3至8元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-CO-C₁₋₆烷基、-CO-C₃₋₆环烷基、-SO₂-C₁₋₆烷

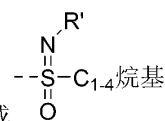


基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₃₋₆环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₆环烷基或 各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₄烷基和卤代 C₁₋₄烷基的取代基取代；

- 5 R'选自 H、C₁₋₆烷基或 C₃₋₆环烷基；
- R₁₆、R₁₇和 R₁₈各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基或 C₃₋₆环烷基，其中 C₁₋₆烷基或 C₃₋₆环烷基各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基或卤代 C₁₋₆烷基的取代基取代；
- 或者 R₁₇和 R₁₈连接在一起形成 C₃₋₆环烷基，所述 C₃₋₆环烷基任选被 1 或 2 个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基或卤代 C₁₋₄烷基的取代基取代。
- 10 R₁₉选自氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3 至 8 元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-SO₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₈环烷基或-C₁₋₄烷基-5 至 6 元杂芳基，其中 C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3 至 8 元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-SO₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₈环烷基或-C₁₋₄烷基-5 至 6 元杂芳基各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、羟基、氰基、C₁₋₄烷基、卤代 C₁₋₄烷基、羟基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄杂烷基和 C₃₋₆环烷基的取代基取代。
- 在前述 B 环的一个实施方式中，Z₁为 CR₆R₇；Z₂为 CR₈R₉；Z₃为 CR₁₂R₁₃、NR₁₄、O 或-C(O)-；Z₄为 CR₁₇R₁₈、NR₁₉或-C(O)-；其中 R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₇、R₁₈和 R₁₉分别如上所定义的。
- 在前述 B 环的一个实施方式中：
- Z₁为 CR₆R₇；
- Z₂为 CR₈R₉；
- Z₃为 CR₁₂R₁₃、NR₁₄、O 或-C(O)-；
- 20 Z₄为 CR₁₇R₁₈、NR₁₉或-C(O)-；
- R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₂和 R₁₃各自为 H；
- R₁₄选自 C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、3 至 6 元杂环基、-CO-C₁₋₄烷基、-CO-C₃₋₆环烷基、-SO₂-C₁₋₄烷基、-



SO₂-C₂₋₄烯基、-SO₂-C₃₋₆环烷基或  , 其中 C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、-CO-C₁₋₄



烷基、-CO-C₃₋₆环烷基、-SO₂-C₁₋₄烷基、-SO₂-C₂₋₄烯基、-SO₂-C₃₋₆环烷基或 $\text{O}=\text{C}$ 各自任选被 1、

- 25 2或3个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₄烷基和卤代C₁₋₄烷基的取代基取代；
R'选自H或C₁₋₄烷基；
R₁₇和R₁₈各自独立地选自氢、C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基，其中C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基各自任选被1或2个独立地选自卤素和C₁₋₄烷基的取代基取代；
或者R₁₇和R₁₈连接在一起形成C₃₋₆环烷基；
- 30 R₁₉选自C₁₋₄烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆烯基、-SO₂-C₁₋₄烷基或-C₁₋₄烷基-C₃₋₆环烷基，其中C₁₋₄烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆烯基、-SO₂-C₁₋₄烷基或-C₁₋₄烷基-C₃₋₆环烷基各自任选被1、2或3个独立地选自卤素、羟基、氰基、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、羟基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄杂烷基和C₃₋₆环烷基的取代基取代。
- 在式I所示化合物的一个实施方式中，每个R_b独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氧代、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-

CO-C₃₋₁₀ 环烷基、-CO-C₁₋₁₀ 烷基、-CONR_eR_f、-C(O)OC₁₋₁₀ 烷基、-SO₂NR_gR_h、-SO₂-C₁₋₁₀ 烷基、-SO₂-C₂₋₆ 烯基、-SO₂-C₂₋₆ 炔基、-SO₂-C₃₋₁₀ 环烷基、-SO₂-3 至 10 元杂环基、-C₁₋₆ 烷基-C₃₋₁₀ 环烷基、-C₁₋₆ 烷基-3 至

- 10 元杂环基、-C₁₋₆ 烷基-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₆ 烷基-5 至 10 元杂芳基或 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-10}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ ，其中 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3 至 10 元杂环基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 元杂芳基、-CO-C₃₋₁₀ 环烷基、-CO-C₁₋₁₀ 烷基、-CONR_eR_f、-C(O)OC₁₋₁₀ 烷基、-SO₂NR_gR_h、-SO₂-C₁₋₁₀ 烷基、-SO₂-C₂₋₆ 烯基、-SO₂-C₂₋₆ 炔基、-SO₂-C₃₋₁₀ 环烷基、-SO₂-3 至 10 元杂环基、-C₁₋₆ 烷基-C₃₋₁₀ 环烷基、-C₁₋₆ 烷基-3 至 10 元杂环

- 基、-C₁₋₆ 烷基-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₆ 烷基-5 至 10 元杂芳基和 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-10}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 各自任选被 1、2、3 或 4 个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₁₀ 烷基、卤代 C₁₋₁₀ 烷基、羟基 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3 至 10 元杂环基或-CONR_iR_j 的取代基取代；R'选自 H、C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基或 CN；R_e、R_f、R_g、R_h、R_i 和 R_j 各自独立地选自 H 或 C₁₋₁₀ 烷基。

在式 I 所示化合物的一个实施方式中，每个 R_b 独立地选自羟基、氧代、C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3 至 10 元杂环基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 元杂芳基、-CO-C₁₋₁₀ 烷基、-CO-C₃₋₁₀ 环烷基、-C(O)OC₁₋₁₀ 烷基、-SO₂NR_gR_h、-SO₂-C₁₋₁₀ 烷基、-SO₂-C₃₋₁₀ 环烷基、-SO₂-C₂₋₆ 烯基、-SO₂-C₂₋₆ 炔基、-SO₂-3 至 10 元杂环基、-C₁₋₆ 烷基-C₃₋₁₀ 环烷基、-C₁₋₆ 烷基-3 至 10 元杂环基、-C₁₋₆ 烷基-5 至 10 元杂芳基或

- 15 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-10}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ ，其中 C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3 至 10 元杂环基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 元杂芳基、-CO-C₁₋₁₀ 烷基、-CO-C₃₋₁₀ 环烷基、-C(O)OC₁₋₁₀ 烷基、-SO₂-C₁₋₁₀ 烷基、-SO₂-C₂₋₆ 烯基、-SO₂-C₂₋₆ 炔基、-SO₂-C₃₋₁₀ 环烷基、-SO₂-3 至 10 元杂环基、-C₁₋₆ 烷基-C₃₋₁₀ 环烷基、-C₁₋₆ 烷基-3 至 10 元杂环

- 基、-C₁₋₆ 烷基-5 至 10 元杂芳基和 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-10}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₁₀ 烷基、卤代 C₁₋₁₀ 烷基、羟基 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3 至 10 元杂环基或-CONR_iR_j 的取代基取代；R'选自 H、C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基或 CN；R_g、R_h、R_i 和 R_j 各自独立地选自 H 或 C₁₋₁₀ 烷基。

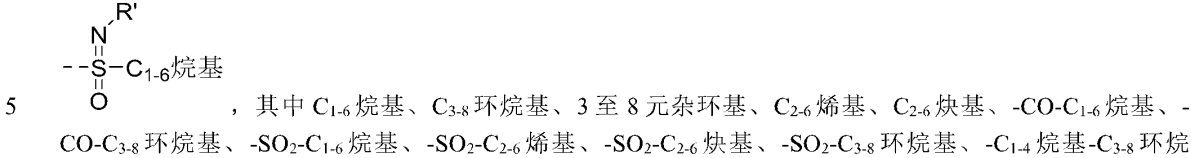
在式 I 所示化合物的一个实施方式中，每个 R_b 独立地选自羟基、氧代、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3 至 8 元杂环基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、苯基、5 至 6 元杂芳基、-CO-C₁₋₆ 烷基、-CO-C₃₋₈ 环烷基、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、-SO₂NR_gR_h、-SO₂-C₁₋₆ 烷基、-SO₂-C₂₋₆ 烯基、-SO₂-C₂₋₆ 炔基、-SO₂-C₃₋₈ 环烷基、-SO₂-3 至 8 元杂环

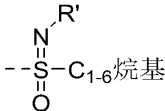
- 25 基、-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₈ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-3 至 8 元杂环基、-C₁₋₄ 烷基-5 至 6 元杂芳基或 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-6}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ ，其中 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3 至 8 元杂环基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、苯基、5 至 6 元杂芳基、-CO-C₁₋₆ 烷基、-CO-C₃₋₈ 环烷基、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、-SO₂-C₁₋₆ 烷基、-SO₂-C₂₋₆ 烯基、-SO₂-C₂₋₆ 炔基、-SO₂-C₃₋₈ 环烷基、-SO₂-3 至 8 元杂环基、-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₈ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-3 至 8 元杂环基、-C₁₋₄ 烷基-5 至 6 元杂芳基和

- 30 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-6}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、3 至 6 元杂环基或-CONR_iR_j 的取代基取代；R'选自 H、C₁₋₆ 烷基或

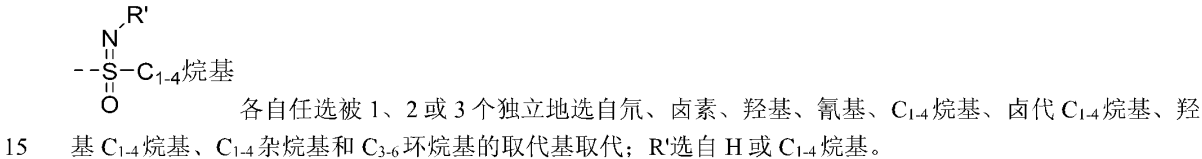
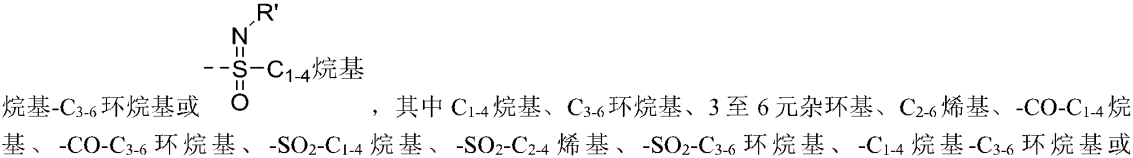
C₃₋₆ 环烷基; R_g、R_h、R_i 和 R_j 各自独立地选自 H 或 C₁₋₆ 烷基。

在式 I 所示化合物的一个实施方式中, 每个 R_b 独立地选自氧代、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3 至 8 元杂环基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-CO-C₁₋₆ 烷基、-CO-C₃₋₈ 环烷基、-SO₂-C₁₋₆ 烷基、-SO₂-C₂₋₆ 烯基、-SO₂-C₂₋₆ 炔基、-SO₂-C₃₋₈ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₈ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-3 至 8 元杂环基、-C₁₋₄ 烷基-5 至 6 元杂芳基或



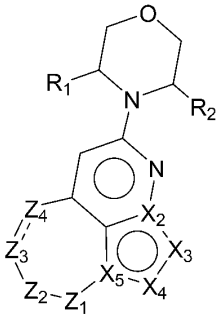
基、-C₁₋₄ 烷基-3 至 8 元杂环基、-C₁₋₄ 烷基-5 至 6 元杂芳基和  各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基和 C₃₋₆ 环烷基的取代基取代; R' 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基。

10 在式 I 所示化合物的一个实施方式中, 每个 R_b 独立地选自氧代、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3 至 6 元杂环基、C₂₋₆ 烯基、-CO-C₁₋₄ 烷基、-CO-C₃₋₆ 环烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₂₋₄ 烯基、-SO₂-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₄



在式 I 所示化合物的一个实施方式中, n 选自 0、1、2 或 3。

在一个实施方式中, 本发明提供了式 II 所示的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐:



式 II

20

其中:

 代表所在环为芳香环系;

== 代表可以为单键或双键;

R₁ 和 R₂ 各自独立地选自氢或 C₁₋₆ 烷基; 或者

25 R₁ 和 R₂ 与其所连接的碳原子及相邻的 N 原子一起形成 4-8 元氮杂环;

X₂ 选自 C 或 N;

X_3 选自 $C(R_3)$ 或 $N(R_3)$;

X₄选自N或CH:

X_5 选自C或N, 且 X_5 为N时 X_3 为C(R_3);

R₃选自 C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基或 5-10 元杂芳基，其中 C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基和 5-10 元杂芳基各自
5 任选被 1、2 或 3 个 R_{3a}取代，

每个 R_{3a} 独立地选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3 至 10 元杂环基或-NR₄R₅ 的取代基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基和 3 至 10 元杂环基各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、氰基、羟基或 C₁₋₆ 烷基的取代基取代；

R₄和R₅各自独立地选自氢或C₁₋₁₀烷基;

10 Z_1 为 CR_6R_7 :

Z₂选自CR₈R₉、N、NR₁₀、O、S、-C(O)-或-SO₂-;

Z₃选自CR₁₁、CR₁₂R₁₃、N、NR₁₄、O、-C(O)-、-SO₂-或-S(O)(NR₁₅)-;

Z₄选自CR₁₆、CR₁₇R₁₈、N、NR₁₉、O、S、-C(O)-、-SO₂-或-S(O)(NR₂₀)-;

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 Z_4 中的一个或两个可以不存在；并且包含 X_5 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 的环为能够稳定存在的

15 环结构:

R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₆烷基-3至10元杂环基、-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₆烷基-5至10元杂芳基、-CO-C₃₋₁₀环烷基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-CONR₂₁R₂₂、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-

20 $\text{SO}_2\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$ 、 $-\text{SO}_2\text{-C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{-C}_{3-10}$ 环烷基、 $-\text{SO}_2\text{-3 至 10 元杂环基}$ 或 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ -\text{S}-\text{C}_{1-10}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ ，其中 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-3 至 10 元杂环基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- C_{6-10} 芳基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-5 至 10 元杂芳基、 $-\text{CO-C}_{3-10}$ 环烷基、 $-\text{CO-C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{CONR}_{21}\text{R}_{22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{-C}_{2-}$

25 6烯基、-SO₂-C₂₋₆炔基、-SO₂-C₃₋₁₀环烷基、-SO₂-3至10元杂环基和 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{S} - \text{C}_{1-10}\text{烷基} \\ | \\ \text{O} \end{array}$ 各自任选被1、2、3或4个独立地选自氧、卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₁₀烷基、卤代C₁₋₁₀烷基、羟基-C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、-CONR₂₅R₂₆的取代基取代；

R'选自 H、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基或 CN;

R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅和R₂₆各自独立地选自H或C₁₋₁₀烷基,

或者, R₆和R₇、R₈和R₉、R₁₂和R₁₃、或R₁₇和R₁₈连接在一起形成C₃₋₁₀环烷基或3至10元杂环基,

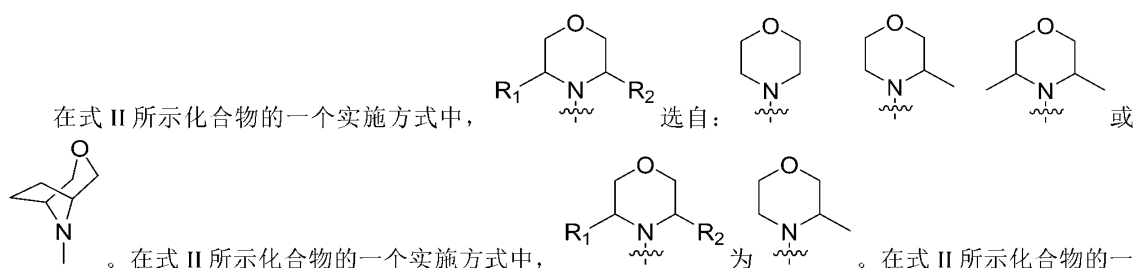
30 所述 C₃₋₁₀环烷基或 3 至 10 元杂环基任选被 1、2、3 或 4 个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₁₀烷基、卤代 C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3 至 10 元杂环基的取代基取代。

在式 II 所示化合物的一个实施方式中, R₁ 为氢或 C₁₋₆ 烷基。在式 II 所示化合物的一个实施方式中, R₁ 为氢。在式 II 所示化合物的一个实施方式中, R₁ 为 C₁₋₆ 烷基, 例如 C₁₋₄ 烷基, 例如甲基。

在式 II 所示化合物的一个实施方式中, R_2 为氢或 C_{1-6} 烷基。在式 II 所示化合物的一个实施方式中,

35 R₂为氢。在式 II 所示化合物的一个实施方式中, R₂为 C₁₋₆ 烷基, 例如 C₁₋₄ 烷基, 例如甲基。

在式 II 所示化合物的一个实施方式中, R₁ 和 R₂ 与其所连接的碳原子及相邻的 N 原子一起形成 4-8 元氮杂环。



在式 II 化合物的一个实施方式中，X₂为 C。在式 II 化合物的一个实施方式中，X₂为 N。

- 5 在式 II 化合物的一个实施方式中，X₃选自 C(R₃)或 N(R₃)，其中 R₃选自 C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基或 5-10 元杂芳基，其中 C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基和 5-10 元杂芳基各自任选被 1、2 或 3 个 R_{3a}取代，每个 R_{3a}独立地选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3 至 10 元杂环基或-NR₄R₅的取代基，所述 C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基和 3 至 10 元杂环基各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、氰基、羟基或 C₁₋₆烷基的取代基取代；

- 10 R₄和 R₅各自独立地选自氢或 C₁₋₁₀烷基。

在式 II 所示化合物的一个实施方式中，X₃选自 C(R₃)或 N(R₃)，其中 R₃为 5-10 元杂芳基，所述 5-10 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_{3a}取代，每个 R_{3a}独立地选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、3 至 10 元杂环基或-NR₄R₅，其中 R₄和 R₅各自独立地为氢或 C₁₋₆烷基。

- 15 在式 II 所示化合物的一个实施方式中，X₃选自 C(R₃)或 N(R₃)，其中 R₃为 5-6 元杂芳基，所述 5-6 元杂芳基任选被 1 或 2 个 R_{3a}取代，每个 R_{3a}独立地选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基、3 至 8 元杂环基或-NR₄R₅，其中 R₄和 R₅各自独立地为氢或 C₁₋₆烷基。在式 II 所示化合物的一个实施方式中，X₃选自 C(R₃)或 N(R₃)，其中 R₃为 5-6 元杂芳基，所述 5-6 元杂芳基任选被 1 或 2 个独立地选自 C₁₋₆烷基的取代基取代。

- 20 在式 II 所示化合物的一个实施方式中，X₃选自 C(R₃)或 N(R₃)，其中 R₃为 5 元杂芳基，所述 5 元杂芳基任选被 1 或 2 个独立地选自 C₁₋₆烷基、例如 C₁₋₄烷基、例如甲基的取代基取代。在式 II 所示化合物的一个实施方式中，X₃选自 C(R₃)或 N(R₃)，其中 R₃为吡唑基，所述吡唑基任选被 1 个选自 C₁₋₆烷基、例如 C₁₋₄烷基、例如甲基的取代基取代。在式 II 所示化合物的一个实施方式中，X₃选自 C(R₃)或 N(R₃)，其中 R₃为吡唑基。

- 25 在式 II 所示化合物的一个实施方式中，X₄为 N。在式 II 所示化合物的一个实施方式中，X₄为 CH。

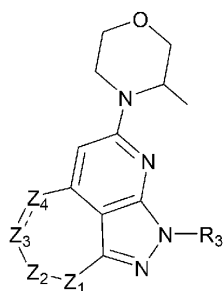
在式 II 所示化合物的一个实施方式中，X₅为 C。在式 II 所示化合物的一个实施方式中，X₅为 N。

在式 II 所示化合物的一个实施方式中，X₅为 N 时，X₃为 C(R₃)，其中 R₃如前所定义。

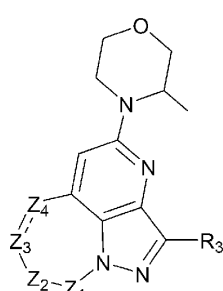
在式 II 所示化合物的一个实施方式中，Z₁、Z₂、Z₃和 Z₄及其组合分别如前述对式 I 的 B 环中的 Z₁、Z₂、Z₃和 Z₄及其组合所定义的。

30

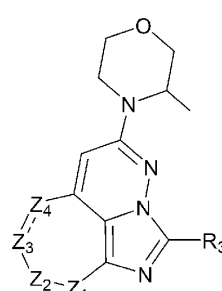
在一个实施方式中，本发明提供了式 IIA、IIB 或 IIC 所示的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐：



式IIA



式IIB



式IIC

其中:

R_3 为 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基或 5-10 元杂芳基, 其中 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基和 5-10 元杂芳基各自任选被 1、2 或 3 个 R_{3a} 取代;

- 5 每个 R_{3a} 独立地选自卤素、氰基、羟基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基或 NR_4R_5 , 其中 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、 C_{3-10} 环烷基和 3 至 10 元杂环基各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、氰基、羟基或 C_{1-6} 烷基的取代基取代;

R_4 和 R_5 各自独立地为氢或 C_{1-10} 烷基;

Z_1 为 CR_6R_7 ;

- 10 Z_2 选自 CR_8R_9 、N、 NR_{10} 、O、S、 $-C(O)-$ 或 $-SO_2-$;

Z_3 选自 CR_{11} 、 $CR_{12}R_{13}$ 、N、 NR_{14} 、O、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-S(O)(NR_{15})-$;

Z_4 选自 CR_{16} 、 $CR_{17}R_{18}$ 、N、 NR_{19} 、O、S、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-S(O)(NR_{20})-$;

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 Z_4 中的一个或两个可以不存在; 并且包含 X_5 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 的环为能够稳定存在的环结构;

- 15 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-3 至 10 元杂环基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{6-10} 芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基-5 至 10 元杂芳基、 $-CO-C_{3-10}$ 环烷基、 $-CO-C_{1-10}$ 烷基、 $-CONR_{21}R_{22}$ 、 $-C(O)OC_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2NR_{23}R_{24}$ 、 $-SO_2C_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2C_{2-6}$ 烯基、 $-SO_2C_{2-6}$ 炔基、 $-SO_2C_{3-10}$ 环烷基、 $-SO_2$ -3 至 10 元杂环基或

- 20 $\begin{array}{c} R' \\ | \\ N \\ || \\ -S- \\ || \\ O \end{array} - C_{1-10} \text{烷基}$, 其中 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-3 至 10 元杂环基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{6-10} 芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基-5 至 10 元杂芳基、 $-CO-C_{3-10}$ 环烷基、 $-CO-C_{1-10}$ 烷基、 $-CONR_{21}R_{22}$ 、 $-C(O)OC_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2NR_{23}R_{24}$ 、 $-SO_2C_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2C_{2-6}$ 烯基、 $-SO_2C_{2-6}$ 炔基、 $-SO_2C_{3-10}$ 环烷基、 $-SO_2$ -3 至 10 元杂环基和

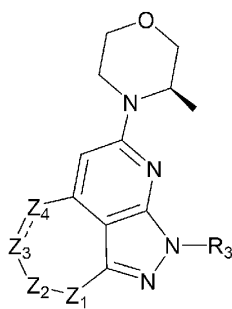
- 25 $\begin{array}{c} R' \\ | \\ N \\ || \\ -S- \\ || \\ O \end{array} - C_{1-10} \text{烷基}$ 各自任选被 1、2、3 或 4 个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、氨基、 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、羟基- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基、 $-CONR_{25}R_{26}$ 的取代基取代;

R' 选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或 CN;

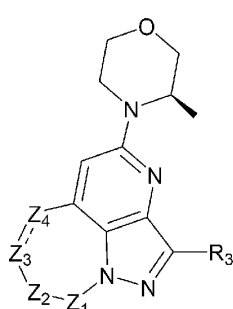
R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 和 R_{26} 各自独立地选自 H 或 C_{1-10} 烷基,

或者, R_6 和 R_7 、 R_8 和 R_9 、 R_{12} 和 R_{13} 、或 R_{17} 和 R_{18} 连接在一起形成 C_{3-10} 环烷基或 3 至 10 元杂环基, 所述 C_{3-10} 环烷基或 3 至 10 元杂环基任选被 1、2、3 或 4 个独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基的取代基取代。

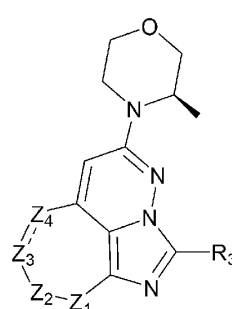
- 30 在一个实施方式中, 式 IIA、IIB 或 IIC 所示化合物具有下式表示的结构:



式IIA



式IIB



式IIC

在式 IIA、IIB 或 IIC 所示化合物的一个实施方式中， R_3 为 5-10 元杂芳基，所述 5-10 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_{3a} 取代，每个 R_{3a} 独立地选自卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、3 至 8 元杂环基或 $-NR_4R_5$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、3 至 8 元杂环基或 $-NR_4R_5$ 各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、氰基、羟基或 C_{1-6} 烷基的取代基取代； R_4 和 R_5 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。

在式 IIA、IIB 或 IIC 所示化合物的一个实施方式中， R_3 为 5-6 元杂芳基，所述 5-6 元杂芳基任选被 1 或 2 个 R_{3a} 取代，每个 R_{3a} 独立地选自卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3 至 8 元杂环基或 $-NR_4R_5$ ，其中 R_4 和 R_5 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。

在式 IIA、IIB 或 IIC 所示化合物的一个实施方式中， R_3 为 5-6 元杂芳基，所述 5-6 元杂芳基任选被 1 或 2 个 R_{3a} 取代，每个 R_{3a} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、例如 C_{1-4} 烷基、例如甲基。

在式 IIA、IIB 或 IIC 所示化合物的一个实施方式中， R_3 为吡唑基，所述吡唑基任选被 1 个选自 C_{1-6} 烷基、例如 C_{1-4} 烷基、例如甲基的取代基取代。

在式 IIA、IIB 或 IIC 所示化合物的一个实施方式中， Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 Z_4 及其组合分别如前述对式 I 的 B 环或式 II 中的 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 Z_4 及其组合所定义的。

在式 IIA、IIB 或 IIC 所示化合物的一个实施方式中：

R_3 为 5-6 元杂芳基，所述 5-6 元杂芳基任选被 1 或 2 个 R_{3a} 取代，每个 R_{3a} 独立地选自 C_{1-6} 烷基；

Z_1 为 CR_6R_7 ；

Z_2 为 CR_8R_9 ；

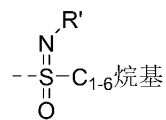
Z_3 选自不存在、 $CR_{12}R_{13}$ 、N、 NR_{14} 、O 或 $-C(O)-$ ；

Z_4 选自不存在、 CR_{16} 、 $CR_{17}R_{18}$ 、 NR_{19} 或 $-C(O)-$ ；

其中 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各自如前所述定义。在一个具体实施方式中， R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基，其中 C_{1-4} 烷基各自任选被 1 或 2 个独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基的取代基取代； R_{14} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3 至 8 元杂环基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-CO-C_{1-6}$ 烷基、 $-CO-C_{3-6}$ 环烷基、 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2-C_{2-6}$ 烯基、 $-SO_2-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-4}$



烷基- C_{3-6} 环烷基或 $-CO-C_{1-6}$ 烷基、 $-CO-C_{3-6}$ 环烷基、 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2-C_{2-6}$ 烯基、 $-SO_2-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-6} 环烷基或



各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷基的取代基取代； R' 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基； R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，

其中 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基或卤代 C₁₋₆ 烷基的取代基取代；或者 R₁₇ 和 R₁₈ 连接在一起形成 C₃₋₆ 环烷基，所述 C₃₋₆ 环烷基任选被 1 或 2 个独立地选自卤素、C₁₋₄ 烷基或卤代 C₁₋₄ 烷基的取代基取代；R₁₉ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3 至 8 元杂环基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-SO₂-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₈ 环烷基或 -C₁₋₄ 烷基-5 至 6 元杂芳基，其中 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3 至 8 元杂环基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-SO₂-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₈ 环烷基或 -C₁₋₄ 烷基-5 至 6 元杂芳基各自
5 任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、羟基、氰基、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基和 C₃₋₆ 环烷基的取代基取代。

在式 IIA、IIB 或 IIC 所示化合物的一个实施方式中：

R₃ 为 5 元杂芳基，所述 5 元杂芳基任选被 1 个 R_{3a} 取代，R_{3a} 选自 C₁₋₄ 烷基；

10 Z₁ 为 CR₆R₇；

Z₂ 为 CR₈R₉；

Z₃ 选自 CR₁₂R₁₃、NR₁₄、O 或 -C(O)-；

Z₄ 选自 CR₁₇R₁₈、NR₁₉ 或 -C(O)-；

R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₂ 和 R₁₃ 各自为 H；

15 R₁₄ 选自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3 至 6 元杂环基、-CO-C₁₋₄ 烷基、-CO-C₃₋₆ 环烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-

SO₂-C₂₋₄ 烯基、-SO₂-C₃₋₆ 环烷基或 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-4}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ ，其中 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3 至 6 元杂环基、-CO-C₁₋₄

烷基、-CO-C₃₋₆ 环烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₂₋₄ 烯基、-SO₂-C₃₋₆ 环烷基或 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-4}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 各自任选被 1、
2 或 3 个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₄ 烷基和卤代 C₁₋₄ 烷基的取代基取代；

R' 选自 H 或 C₁₋₄ 烷基；

20 R₁₇ 和 R₁₈ 各自独立地选自氢、C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基，其中 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基各自任选被 1 或 2 个独立地选自卤素和 C₁₋₄ 烷基的取代基取代；

或者 R₁₇ 和 R₁₈ 连接在一起形成 C₃₋₆ 环烷基；

R₁₉ 选自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₂₋₆ 烯基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基或 -C₁₋₄ 烷基-C₃₋₆ 环烷基，其中 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₂₋₆ 烯基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基或 -C₁₋₄ 烷基-C₃₋₆ 环烷基各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、羟基、
25 氰基、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基和 C₃₋₆ 环烷基的取代基取代。

在式 IIA 所示化合物的一个实施方式中：

R₃ 为 5-6 元杂芳基，所述 5-6 元杂芳基任选被 1 或 2 个 R_{3a} 取代，每个 R_{3a} 独立地选自 C₁₋₆ 烷基；

Z₁ 为 CR₆R₇；

Z₂ 为 CR₈R₉；

30 Z₃ 为 NR₁₄、O 或 -C(O)-；

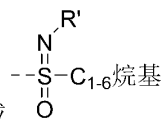
Z₄ 为 CR₁₇R₁₈、NR₁₉ 或 -C(O)-；

R₆、R₇、R₈ 和 R₉ 各自独立地选自氢和 C₁₋₄ 烷基，其中 C₁₋₄ 烷基各自任选被 1 或 2 个独立地选自卤素、C₁₋₄ 烷基或卤代 C₁₋₄ 烷基的取代基取代；

R₁₄ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3 至 8 元杂环基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 元杂芳
35 基、-CO-C₁₋₆ 烷基、-CO-C₃₋₈ 环烷基、-SO₂-C₁₋₆ 烷基、-SO₂-C₂₋₆ 烯基、-SO₂-C₃₋₈ 环烷基、-SO₂-3 至 8 元杂

环基、-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₈ 环烷基、-C₁₋₆ 烷基-3 至 8 元杂环基或 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-6}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ ，其中 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3
至 8 元杂环基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 元杂芳基、-CO-C₁₋₆ 烷基、-CO-C₃₋₈ 环烷基、-

SO₂-C₁₋₆烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₃₋₈环烷基、-SO₂-3至8元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₈环烷基、-C₁₋₆烷基-



3至8元杂环基或 各自任选被1、2或3个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₄烷基和卤代C₁₋₄烷基的取代基取代；

R'选自H、C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基；

- 5 R₁₇和R₁₈各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基，其中C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基各自任选被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基或卤代C₁₋₄烷基的取代基取代；

或者R₁₇和R₁₈连接在一起形成C₃₋₆环烷基，所述C₃₋₆环烷基任选被1或2个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基或卤代C₁₋₄烷基的取代基取代；

- 10 R₁₉选自氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₈环烷基，其中C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₈环烷基各自任选被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基和卤代C₁₋₄烷基的取代基取代。

在式IIA所示化合物的一个实施方式中：

R₃为5元杂芳基，所述5元杂芳基任选被1个C₁₋₄烷基取代；

Z₁为CR₆R₇；

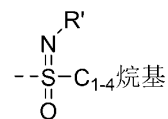
Z₂为CR₈R₉；

- 15 Z₃为NR₁₄、O或-C(O)-；

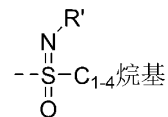
Z₄为CR₁₇R₁₈、NR₁₉或-C(O)-；

R₆、R₇、R₈和R₉各自独立地为氢；

R₁₄选自C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、C₂₋₆炔基、-CO-C₁₋₄烷基、-CO-C₃₋₆环烷基、-SO₂-C₁₋₄烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₃₋₆环烷基、-SO₂-3至6元杂环基、-C₁₋₄烷基-3至6元杂环基或



- 20 其中C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、C₂₋₆炔基、-CO-C₁₋₄烷基、-CO-C₃₋₆环烷基、-SO₂-C₁₋₄烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₃₋₆环烷基、-SO₂-3至6元杂环基、-C₁₋₄烷基-3至6元杂环基或



各自任选被1、2或3个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₄烷基和卤代C₁₋₄烷基的取代基取代；

R'选自H、C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基；

- 25 R₁₇和R₁₈各自独立地选自氢、C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基，其中C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基各自任选被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基或卤代C₁₋₄烷基的取代基取代；

或者R₁₇和R₁₈连接在一起形成C₃₋₆环烷基，所述C₃₋₆环烷基任选被1或2个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基或卤代C₁₋₄烷基的取代基取代；

- 30 R₁₉选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基或-C₁₋₄烷基-C₃₋₆环烷基，其中C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基或-C₁₋₄烷基-C₃₋₆环烷基各自任选被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基和卤代C₁₋₄烷基的取代基取代。

在式IIA所示化合物的一个实施方式中：

R₃为5元杂芳基；

Z₁为CR₆R₇；

Z₂为CR₈R₉；

- 35 Z₃为NR₁₄、O或-C(O)-；

Z₄为CR₁₇R₁₈、NR₁₉或-C(O)-；

R₆、R₇、R₈和R₉各自独立地为氢；

R₁₄选自 C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、-CO-C₁₋₄烷基、-CO-C₃₋₆环烷基、-SO₂-C₁₋₄烷基、-

SO₂-C₂₋₄烯基、-SO₂-C₃₋₆环烷基或
$$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ -\text{S}-\text{C}_{1-4}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$$
, 其中 C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、-CO-C₁₋₄

烷基、-CO-C₃₋₆环烷基、-SO₂-C₁₋₄烷基、-SO₂-C₂₋₄烯基、-SO₂-C₃₋₆环烷基或
$$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ -\text{S}-\text{C}_{1-4}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$$
 各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自氬、卤素、羟基、氰基、C₁₋₄烷基和卤代 C₁₋₄烷基的取代基取代;

5 R'选自 H 或 C₁₋₄烷基;

R₁₇和 R₁₈各自独立地选自氢、C₁₋₄烷基或 C₃₋₆环烷基, 其中 C₁₋₄烷基或 C₃₋₆环烷基各自任选被 1 或 2 个独立地选自卤素或 C₁₋₄烷基的取代基取代;

或者 R₁₇和 R₁₈连接在一起形成 C₃₋₆环烷基;

10 R₁₉选自 C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基或-C₁₋₄烷基-C₃₋₆环烷基, 其中 C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基或-C₁₋₄烷基-C₃₋₆环烷基各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基和卤代 C₁₋₄烷基的取代基取代。

在式 IIB 所示化合物的一个实施方式中:

R₃为 5-6 元杂芳基, 所述 5-6 元杂芳基任选被 1 或 2 个 R_{3a}取代, 每个 R_{3a}独立地选自 C₁₋₆烷基;

Z₁为 CR₆R₇;

Z₂为 CR₈R₉或-C(O)-;

15 Z₃为 CR₁₂R₁₃、N、NR₁₄或-C(O)-;

Z₄为 CR₁₆、CR₁₇R₁₈或 NR₁₉;

R₆、R₇、R₈和 R₉各自独立地选自氢和 C₁₋₄烷基, 其中 C₁₋₄烷基各自任选被 1 或 2 个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基或卤代 C₁₋₄烷基的取代基取代;

20 R₁₂和 R₁₃各自独立地选自氢、羟基、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、C₆₋₁₀芳基或 5 或 6 元杂芳基, 其中 C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、C₆₋₁₀芳基或 5 或 6 元杂芳基各自任选被 1 或 2 个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基或卤代 C₁₋₄烷基的取代基取代;

25 R₁₄选自氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、C₆₋₁₀芳基或 5 或 6 元杂芳基, -CO-C₁₋₆烷基、-CO-C₃₋₆环烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基或-SO₂-C₁₋₆烷基, 其中 C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、C₆₋₁₀芳基或 5 或 6 元杂芳基, -CO-C₁₋₆烷基、-CO-C₃₋₆环烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基或-SO₂-C₁₋₆烷基各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基和卤代 C₁₋₄烷基的取代基取代;

R₁₆选自 C₁₋₆烷基;

R₁₇和 R₁₈各自独立地选自氢或 C₁₋₆烷基, 其中 C₁₋₆烷基各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基或卤代 C₁₋₄烷基的取代基取代;

30 R₁₉选自氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3至8元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-SO₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₈环烷基或-C₁₋₄烷基-5至6元杂芳基, 其中 C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3至8元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-SO₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₈环烷基或-C₁₋₄烷基-5至6元杂芳基各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、羟基、氰基、C₁₋₄烷基、卤代 C₁₋₄烷基、羟基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄杂烷基、C₃₋₆环烷基和-CONR₂₅R₂₆的取代基取代;

R₂₅和 R₂₆各自独立地选自氢或 C₁₋₄烷基。

35 在式 IIB 所示化合物的一个实施方式中:

R₃为 5 元杂芳基, 所述 5 元杂芳基任选被 1 个 C₁₋₄烷基取代;

Z₁为 CR₆R₇;

Z₂为 CR₈R₉;

Z₃为 CR₁₂R₁₃、N、NR₁₄或-C(O)-;

Z₄为CR₁₆、CR₁₇R₁₈或NR₁₉;

R₆和R₇各自独立地选自氢;

R₈和R₉各自独立地选自氢或C₁₋₄烷基,其中C₁₋₄烷基各自任选被1或2个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基或卤代C₁₋₄烷基的取代基取代;

5 R₁₂和R₁₃各自独立地选自氢或C₁₋₄烷基,其中C₁₋₄烷基任选被1或2个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基或卤代C₁₋₄烷基的取代基取代;

R₁₄选自C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、-CO-C₁₋₄烷基、-CO-C₃₋₆环烷基或-SO₂-C₁₋₄烷基,其中C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、-CO-C₁₋₄烷基、-CO-C₃₋₆环烷基或-SO₂-C₁₋₄烷基各自任选被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基和卤代C₁₋₄烷基的取代基取代;

10 R₁₆选自C₁₋₄烷基;

R₁₇和R₁₈各自独立地选自氢或C₁₋₄烷基,其中C₁₋₄烷基各自任选被1、2或3个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基或卤代C₁₋₄烷基的取代基取代;

R₁₉选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-SO₂-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₆环烷基或-C₁₋₄烷基-5至6元杂芳基,其中C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆

15 炔基、-SO₂-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₆环烷基或-C₁₋₄烷基-5至6元杂芳基各自任选被1、2或3个独立地选自卤素、羟基、氰基、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、羟基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄杂烷基和C₃₋₆环烷基的取代基取代。

在式IIB所示化合物的一个实施方式中:

R₃为5元杂芳基,所述5元杂芳基任选被1个C₁₋₄烷基取代;

Z₁为CR₆R₇;

20 Z₂为CR₈R₉;

Z₃为CR₁₂R₁₃或-C(O)-;

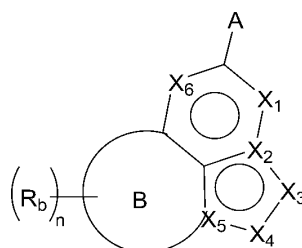
Z₄为CR₁₇R₁₈或NR₁₉;

R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₂、R₁₃、R₁₇和R₁₈各自独立地为氢;

25 R₁₉选自C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₆烯基、-SO₂-C₁₋₄烷基或-C₁₋₄烷基-C₃₋₆环烷基,其中C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₆烯基、-SO₂-C₁₋₄烷基或-C₁₋₄烷基-C₃₋₆环烷基各自任选被1、2或3个独立地选自卤素、羟基、氰基、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、羟基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄杂烷基和C₃₋₆环烷基的取代基取代。

其他实施方案

实施方案1: 式I所示的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐:



式 I

其中:

○ 代表所在环为芳香环系;

X₁选自N或C(R_{X1});

35 X₂选自C或N;

X₃选自N、C(R_{X2})或N(R_{X3});

X₄选自N或C(R_{X4});

X₅选自C或N;

X_6 选自 N、 $N(R_{X5})$ 或 $C(R_{X6})$;

R_{X1} 、 R_{X2} 、 R_{X3} 、 R_{X4} 、 R_{X5} 和 R_{X6} 各自独立地选自 H、卤素、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烯基、3至10元杂环基或5-10元杂芳基,其中 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烯基、3至10元杂环基和5-10元杂芳基各自任选被1、2或3个 R_X 取代;

5 每个 R_X 独立地选自卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-10} 环烷基、3至10元杂环基或- NR_eR_d ,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-10} 环烷基和3至10元杂环基各自任选被1、2或3个独立地选自卤素、氰基、羟基或 C_{1-6} 烷基的取代基取代;

A选自4-10元杂环基,所述4-10元杂环基任选被1、2或3个 R_a 取代;

每个 R_a 独立地选自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、氨基或- $S(=O)_2-C_{1-10}$ 烷基;

10 B环选自5-7元杂环、5-7元碳环、苯环或5-7元杂芳环;

每个 R_b 独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氧代、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、 C_{3-10} 环烷基、3至10元杂环基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5至10元杂芳基、- $CO-C_{3-10}$ 环烷基、- $CO-C_{1-10}$ 烷基、- $CONR_eR_f$ 、- $C(O)OC_{1-10}$ 烷基、- $SO_2NR_gR_h$ 、- SO_2-C_{1-10} 烷基、- SO_2-C_{3-10} 环烷基、- SO_2 -3至10元杂环基、- C_{1-6} 烷基- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-6} 烷基-3至10元杂环基、- C_{1-6} 烷基- C_{6-10} 芳基、- C_{1-6} 烷基-5至10元杂芳基或

15 $\begin{array}{c} R' \\ | \\ N \\ || \\ -S-C_{1-10} \text{烷基} \\ || \\ O \end{array}$, 其中 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、 C_{3-10} 环烷基、3至10元杂环基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5至10元杂芳基、- $CO-C_{3-10}$ 环烷基、- $CO-C_{1-10}$ 烷基、- $CONR_eR_f$ 、- $C(O)OC_{1-10}$ 烷基、- $SO_2NR_gR_h$ 、- SO_2-C_{1-10} 烷基、- SO_2-C_{3-10} 环烷基、- SO_2 -3至10元杂环基、- C_{1-6} 烷基- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-6} 烷基-

3至10元杂环基、- C_{1-6} 烷基- C_{6-10} 芳基、- C_{1-6} 烷基-5至10元杂芳基和 $\begin{array}{c} R' \\ | \\ N \\ || \\ -S-C_{1-10} \text{烷基} \\ || \\ O \end{array}$ 各自任选被1、2、3或4个独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、羟基 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、 C_{3-10} 环烷基、3至10元杂环基或- $CONR_iR_j$ 的取代基取代;

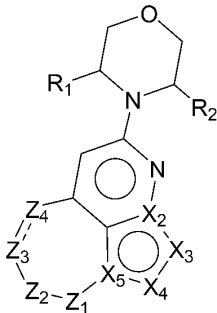
20 R' 选自 H、 C_{1-10} 烷基或 CN;

R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f 、 R_g 、 R_h 、 R_i 和 R_j 各自独立地选自 H或 C_{1-10} 烷基;

或者,两个 R_b 连接在一起形成 C_{3-10} 环烷基或3至10元杂环基,所述 C_{3-10} 环烷基和3至10元杂环基各自任选被1、2、3或4个独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、 C_{3-10} 环烷基、3至10元杂环基的取代基取代;

25 n选自0、1、2、3或4。

实施方案2:根据实施方案1所述的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐,所述化合物具有结构式II:



式 II

其中:

 代表所在环为芳香环系；

==代表可以为单键或双键；

R₁ 和 R₂ 各自独立地选自氢或 C₁₋₆ 烷基；或者

R₁ 和 R₂ 与其所连接的碳原子及相邻的 N 原子一起形成 4-8 元氮杂环；

5 X₂ 选自 C 或 N；

X₃ 选自 C(R₃) 或 N(R₃)；

X₄ 选自 N 或 CH；

X₅ 选自 C 或 N，且 X₅ 为 N 时 X₃ 为 C(R₃)；

10 R₃ 选自 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 环烷基或 5-10 元杂芳基，其中 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 环烷基和 5-10 元杂芳基各自任选被 1、2 或 3 个 R_{3a} 取代，

每个 R_{3a} 独立地选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3 至 10 元杂环基或-NR₄R₅ 的取代基，其中 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基和 3 至 10 元杂环基各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、氰基、羟基或 C₁₋₆ 烷基的取代基取代；

R₄ 和 R₅ 各自独立地选自氢或 C₁₋₁₀ 烷基；

15 Z₁ 为 CR₆R₇；

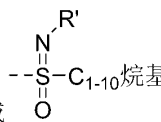
Z₂ 选自 CR₈R₉、N、NR₁₀、O、S、-C(O)-或-SO₂-；

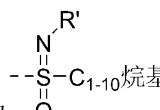
Z₃ 选自 CR₁₁、CR₁₂R₁₃、N、NR₁₄、O、-C(O)-、-SO₂-或-S(O)(NR₁₅)-；

Z₄ 选自 CR₁₆、CR₁₇R₁₈、N、NR₁₉、O、S、-C(O)-、-SO₂-或-S(O)(NR₂₀)-；

20 条件是 Z₁、Z₂、Z₃ 和 Z₄ 中的一个或两个可以不存在；并且包含 X₅、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄ 的环为能够稳定存在的环结构；

R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀ 各自独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3 至 10 元杂环基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 元杂芳基、-C₁₋₆ 烷基-C₃₋₁₀ 环烷基、-C₁₋₆ 烷基-3 至 10 元杂环基、-C₁₋₆ 烷基-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₆ 烷基-5 至 10 元杂芳基、-CO-C₃₋₁₀ 环烷基、-CO-C₁₋₁₀ 烷基、-CONR₂₁R₂₂、-C(O)OC₁₋₁₀ 烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄、-

25 SO₂-C₁₋₁₀ 烷基、-SO₂-C₃₋₁₀ 环烷基、-SO₂-3 至 10 元杂环基或 ，其中 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3 至 10 元杂环基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 元杂芳基、-C₁₋₆ 烷基-C₃₋₁₀ 环烷基、-C₁₋₆ 烷基-3 至 10 元杂环基、-C₁₋₆ 烷基-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₆ 烷基-5 至 10 元杂芳基、-CO-C₃₋₁₀ 环烷基、-CO-C₁₋₁₀ 烷基、-CONR₂₁R₂₂、-C(O)OC₁₋₁₀ 烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄、-SO₂C₁₋₁₀ 烷基、-SO₂-C₃₋₁₀ 环烷基、-SO₂-3

30 至 10 元杂环基和  各自任选被 1、2、3 或 4 个独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₁₀ 烷基、卤代 C₁₋₁₀ 烷基、羟基-C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3 至 10 元杂环基、-CONR₂₅R₂₆ 的取代基取代；

R' 选自 H、C₁₋₁₀ 烷基或 CN；

R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅ 和 R₂₆ 各自独立地选自 H 或 C₁₋₁₀ 烷基，

或者，R₆ 和 R₇、R₈ 和 R₉、R₁₂ 和 R₁₃、或 R₁₇ 和 R₁₈ 连接在一起形成 C₃₋₁₀ 环烷基或 3 至 10 元杂环基，

35 其中 C₃₋₁₀ 环烷基和 3 至 10 元杂环基任选被 1、2、3 或 4 个独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3 至 10 元杂环基的取代基取代。

实施方案 3：根据实施方案 2 所述的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐，其中：

R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₆、R₁₇ 和 R₁₈ 各自独立地为氢、卤素、羟基、氰基、C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3 至 10 元杂环基、C₁₋₁₀ 烷氧基、C₂₋₅ 烯基、C₂₋₅ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 元杂芳基、-COC₁₋

10 烷基、-CONR₂₁R₂₂、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄或-SO₂C₁₋₁₀烷基, 其中 C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-CONR₂₁R₂₂、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄和-SO₂C₁₋₁₀烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、-CONR₂₅R₂₆的取代基取代;

5 R₁₀、R₁₄、R₁₅、R₁₉和R₂₀各自独立地为氢、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、C₁₋₁₀烷氧基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-CO-C₃₋₁₀环烷基、-CONR₂₁R₂₂、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄、-SO₂-C₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₃₋₁₀环烷基、-SO₂-3至10元杂环基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₆烷基-3至10元杂环基、-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₆烷基-5至10元杂芳基或

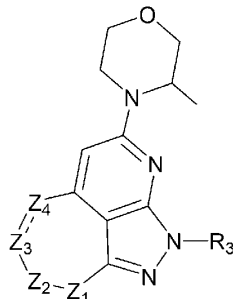
10
$$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-10}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$$
, 其中 C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、C₁₋₁₀烷氧基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-CO-C₃₋₁₀环烷基、-CONR₂₁R₂₂、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄、-SO₂C₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₃₋₁₀环烷基、-SO₂-3至10元杂环基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₆烷基-3至10元杂环基、-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₆烷基-5至10元杂芳基和

15
$$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{--S--C}_{1-10}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$$
各自任选被1、2、3或4个独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、-CONR₂₅R₂₆的取代基取代;

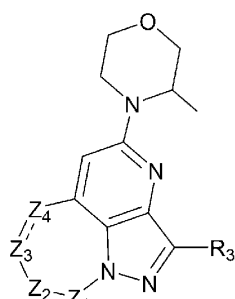
R'选自H、C₁₋₁₀烷基或CN;

R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅和R₂₆各自独立地选自H或C₁₋₆烷基。

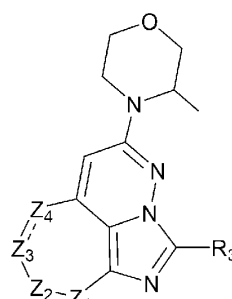
实施方案4. 根据实施方案2或3所述的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物具有结构式IIA、IIB或IIC:



式IIA



式IIB



式IIC

20

其中:

R₃选自 C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基或5-10元杂芳基, 其中 C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基和5-10元杂芳基各自任选被1、2或3个R_{3a}取代;

25 每个R_{3a}独立地选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基或-NR₄R₅, 其中 C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基和-NR₄R₅各自任选被1、2或3个独立地选自卤素、氰基、羟基或C₁₋₆烷基的取代基取代;

R₄和R₅各自独立地为氢或C₁₋₁₀烷基。

实施方案5. 根据实施方案4所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中R₃为5-6元杂芳基, 所述5-6元杂芳基任选被1个或2个独立地选自C₁₋₆烷基的取代基取代。

30 实施方案6. 根据实施方案2至5中任一项所述的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接

受的盐, 其中:

Z_1 为 CR_6R_7 ;

Z_2 选自 CR_8R_9 或 $-C(O)-$;

Z_3 选自 CR_{11} 、 $CR_{12}R_{13}$ 、 N 、 NR_{14} 或 $-C(O)-$;

5 Z_4 选自 CR_{16} 、 $CR_{17}R_{18}$ 、 N 、 NR_{19} 或 $-C(O)-$;

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自独立地选自氢、羟基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5 至 10 元杂芳基, 其中 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5 至 10 元杂芳基各自任选被 1 或 2 个独立地选自 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基的取代基取代;

10 R_{14} 和 R_{19} 各自独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-CO-C_{1-10}$ 烷基、 $-CO-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C(O)OC_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2-C_{3-10}$ 环烷基、 $-SO_2-3$ 至 10 元杂环基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-3 至 10 元杂环基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳

基、 $-C_{1-4}$ 烷基-5 至 10 元杂芳基或 $\begin{array}{c} R' \\ | \\ N \\ || \\ -S-C_{1-10} \text{ 烷基} \\ || \\ O \end{array}$, 其中 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-CO-C_{1-10}$ 烷基、 $-CO-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C(O)OC_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2-C_{3-10}$ 环烷基、 $-SO_2-3$ 至 10 元杂环基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-3 至 10 元杂

15 环基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基-5 至 10 元杂芳基和 $\begin{array}{c} R' \\ | \\ N \\ || \\ -S-C_{1-10} \text{ 烷基} \\ || \\ O \end{array}$ 各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基、3 至 6 元杂环基、 $-CONR_{25}R_{26}$ 的取代基取代;

R' 选自 H 、 C_{1-10} 烷基或 CN ;

R_{25} 和 R_{26} 各自独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基。

20 实施方案 7. 根据实施方案 2 至 6 中任一项所述的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐, 其中:

Z_1 为 CR_6R_7 ;

R_6 和 R_7 各自独立地选自氢或 C_{1-10} 烷基。

实施方案 8. 根据实施方案 2 至 7 中任一项所述的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接

25 受的盐, 其中:

Z_2 选自 CR_8R_9 或 $-C(O)-$;

R_8 和 R_9 各自独立地选自氢或 C_{1-10} 烷基。

实施方案 9. 根据实施方案 2 至 8 中任一项所述的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐, 其中:

30 Z_3 选自 CR_{11} 、 $CR_{12}R_{13}$ 、 N 、 NR_{14} 或 $-C(O)-$; R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 各自独立地选自氢、羟基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基, 其中 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基和 5 至 10 元杂芳基各自任选被 1 或 2 个独立地选自 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基的取代基取代;

R_{14} 选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-CO-C_{1-10}$ 烷基、 $-CO-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C(O)OC_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2-C_{3-10}$ 环烷基、 $-SO_2-3$

35 至 10 元杂环基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-3 至 10 元杂环基或 $\begin{array}{c} R' \\ | \\ N \\ || \\ -S-C_{1-10} \text{ 烷基} \\ || \\ O \end{array}$, 其中 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-CO-C_{1-10}$ 烷基、 $-CO-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C(O)OC_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2-C_{3-10}$ 环烷基、 $-SO_2-3$ 至 10 元杂环基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_3

$$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{--S--C}_{1-10}\text{烷基} \\ || \\ \text{O} \end{array}$$

10 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-3 至 10 元杂环基和 O 各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基或卤代 C₁₋₆ 烷基的取代基取代，

R' 选自 H、C₁₋₁₀ 烷基或 CN。

5 实施方案 10. 根据实施方案 2 至 9 中任一项所述的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐，其中：

Z₄ 选自 CR₁₆、CR₁₇R₁₈、N、NR₁₉ 或 -C(O)-；

R₁₆、R₁₇ 和 R₁₈ 各自独立地选自氢、C₁₋₁₀ 烷基或 C₃₋₁₀ 环烷基，其中 C₁₋₁₀ 烷基和 C₃₋₁₀ 环烷基各自任选被 1 或 2 个独立地选自 C₁₋₆ 烷基或卤代 C₁₋₆ 烷基的取代基取代；

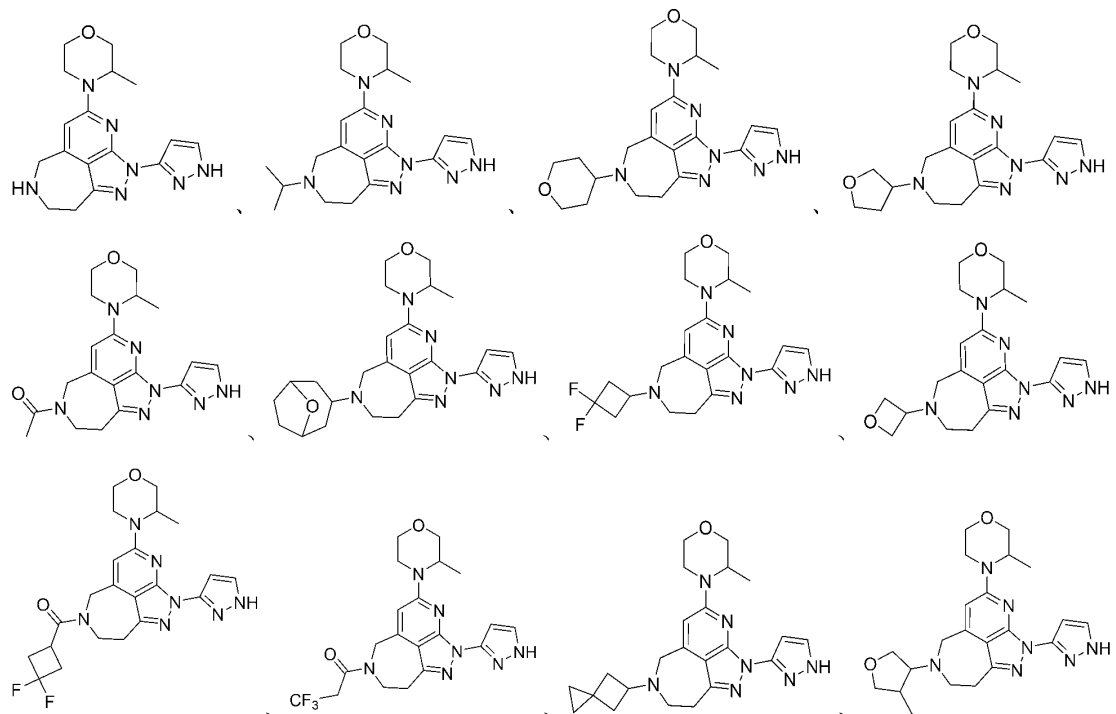
10 R₁₉ 选自氢、C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3 至 10 元杂环基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-SO₂-C₁₋₁₀ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₁₀ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-3 至 10 元杂环基、-C₁₋₄ 烷基-C₆₋₁₀ 芳基或 -C₁₋₄ 烷基-5 至 10 元杂芳基，其中 C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3 至 10 元杂环基、C₂₋₅ 烯基、C₂₋₅ 炔基、-SO₂-C₁₋₁₀ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₁₀ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-3 至 10 元杂环基、-C₁₋₄ 烷基-C₆₋₁₀ 芳基和 -C₁₋₄ 烷基-5 至 10 元杂芳基各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、-CONR₂₅R₂₆ 的取代基取代；且

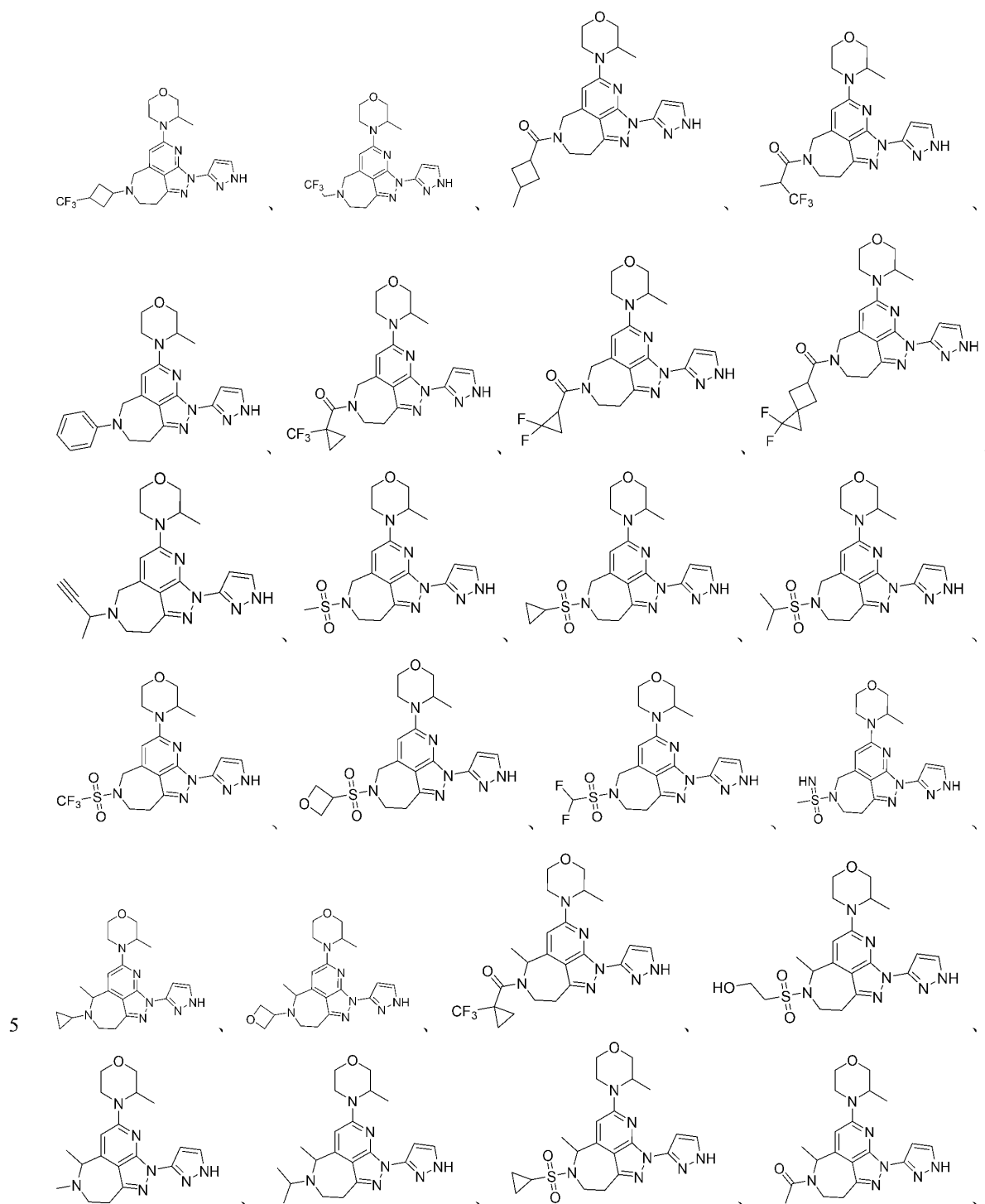
15 R₂₅ 和 R₂₆ 各自独立地选自氢或 C₁₋₆ 烷基。

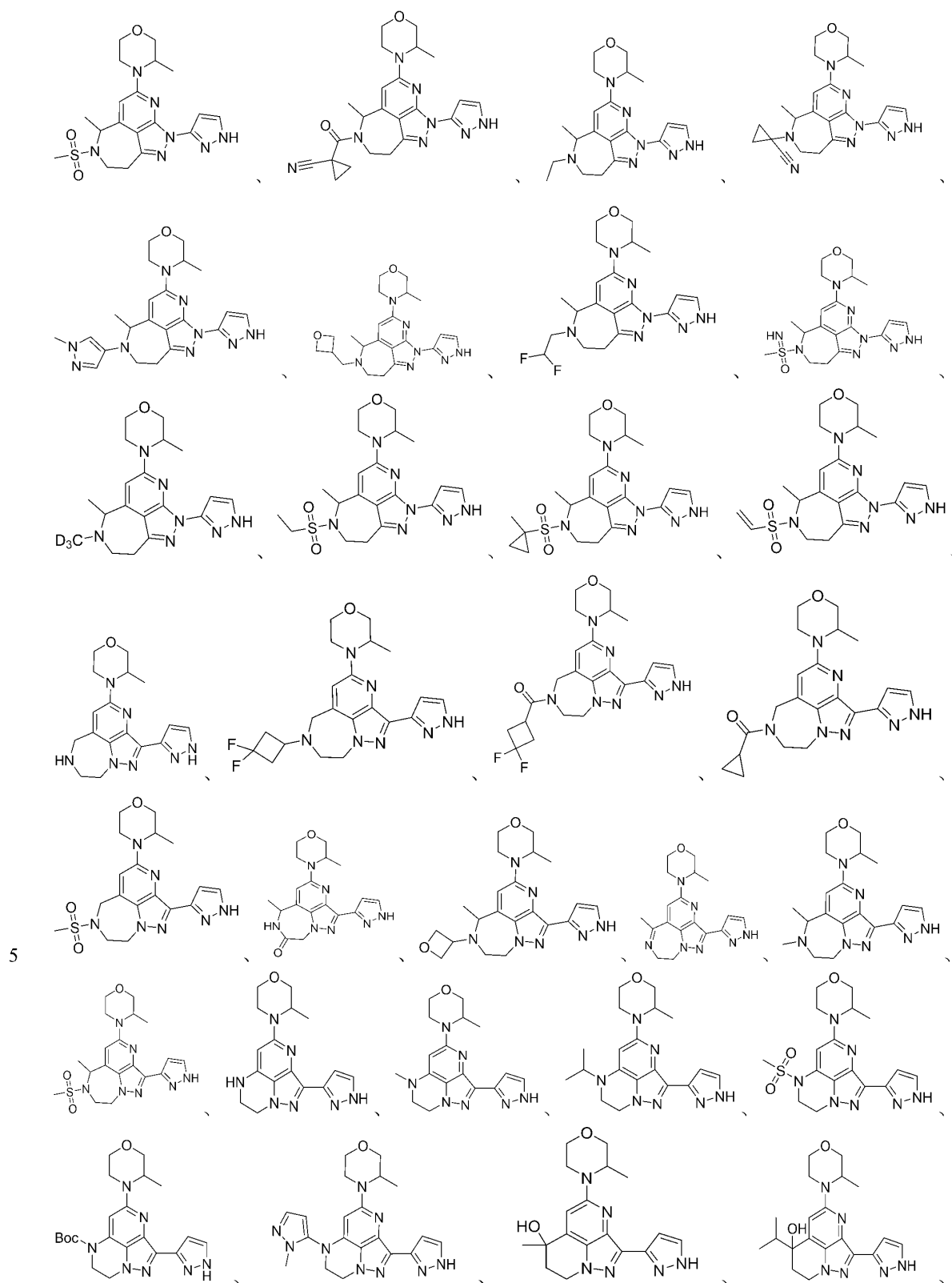
本领域技术人员应当理解，在本申请的以上描述中，只有当取代基的组合可以得到稳定的化合物时，这类取代基的组合才是允许的。因此，在对通式化合物进行描述时，不能得到稳定化合物的取代基的组合不包括在本申请的范围内。本领域技术人员能够很容易排除这些不被允许的取代基的组合。

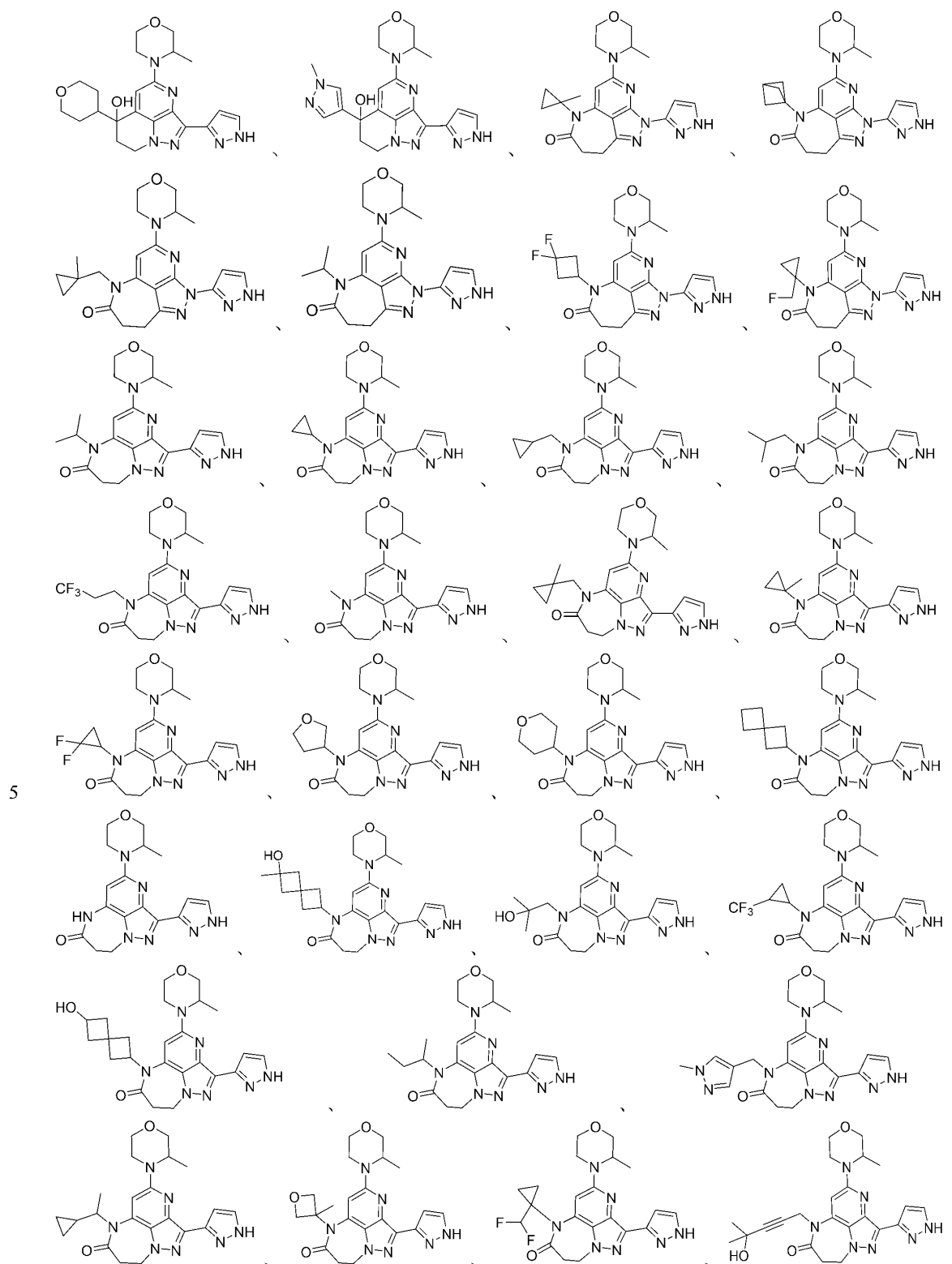
20

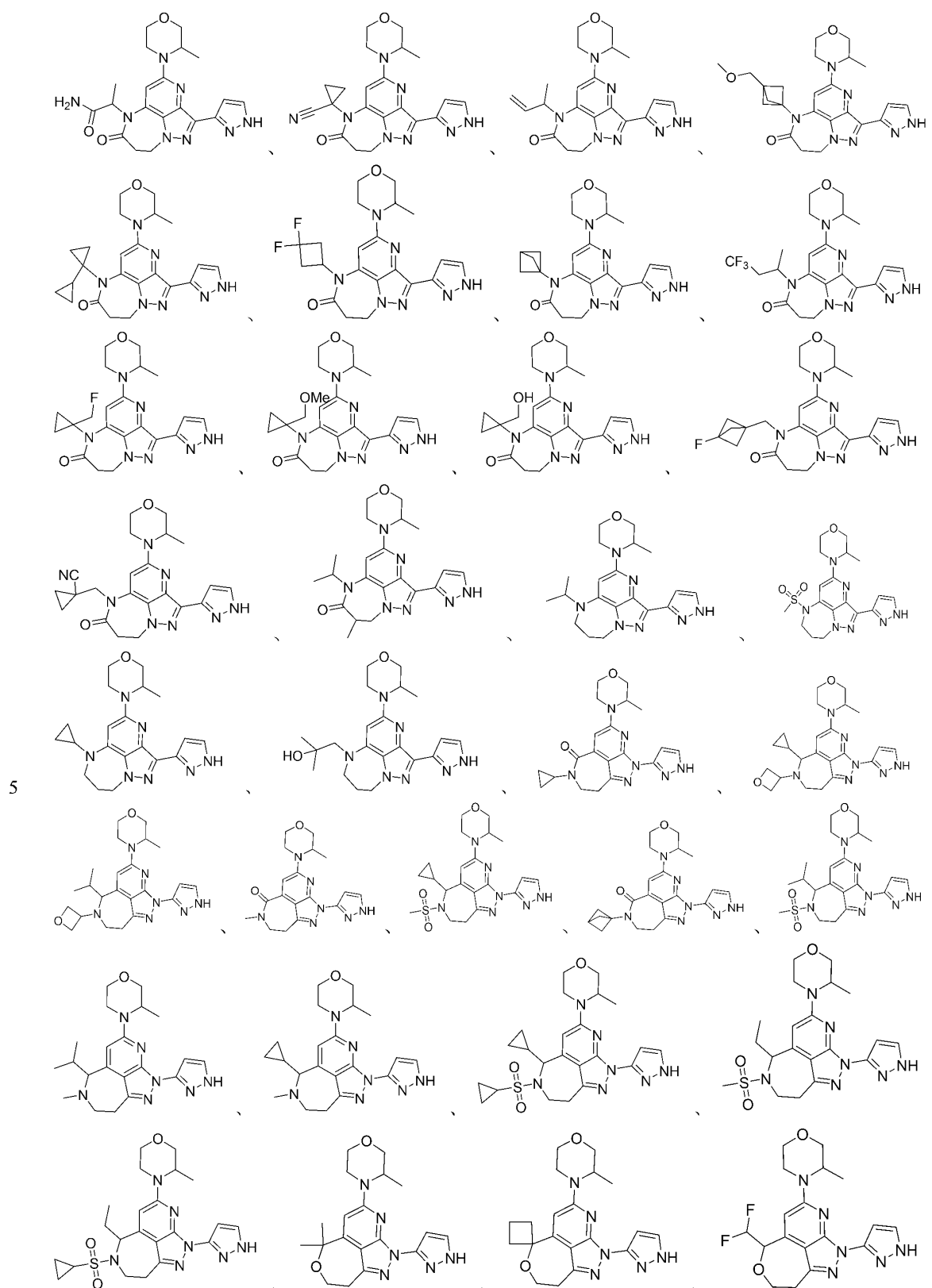
在一个实施方式中，本申请的化合物选自：

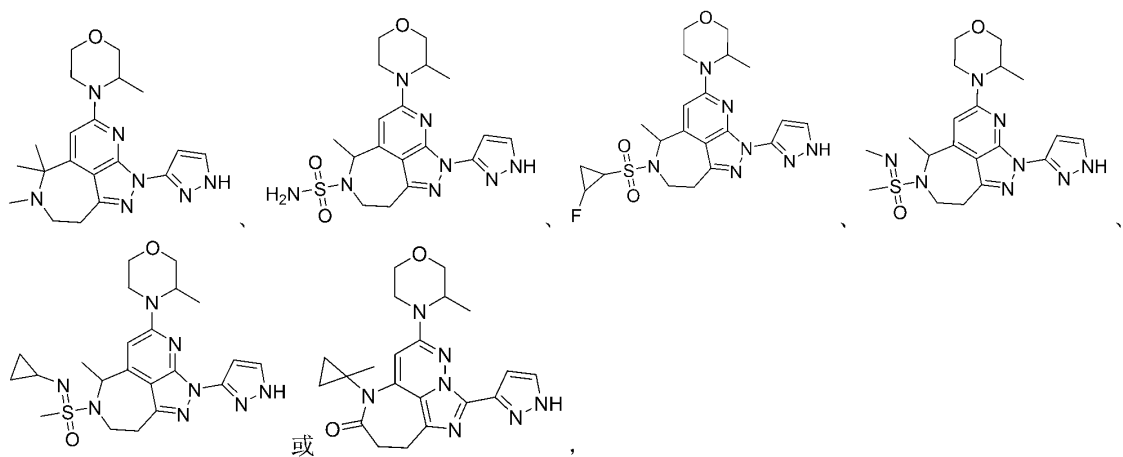






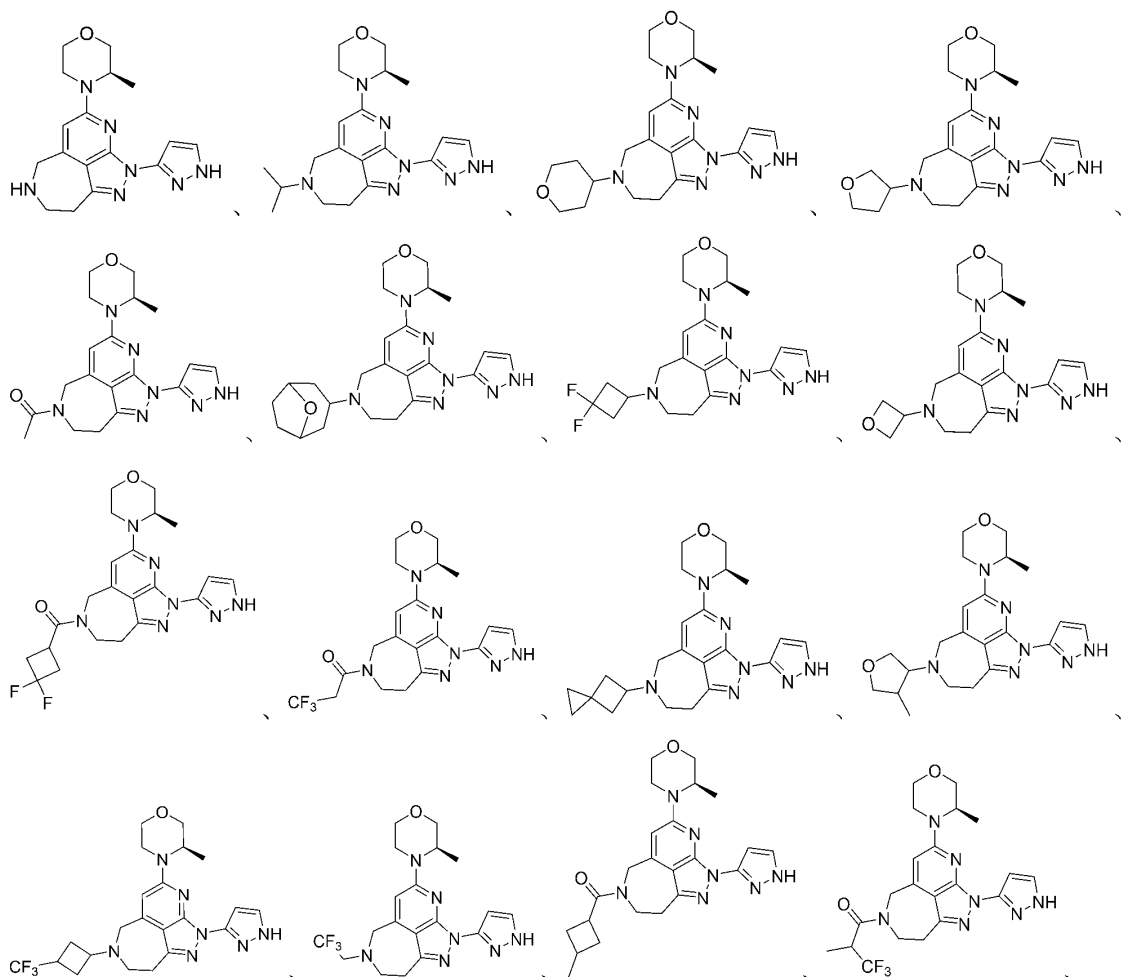


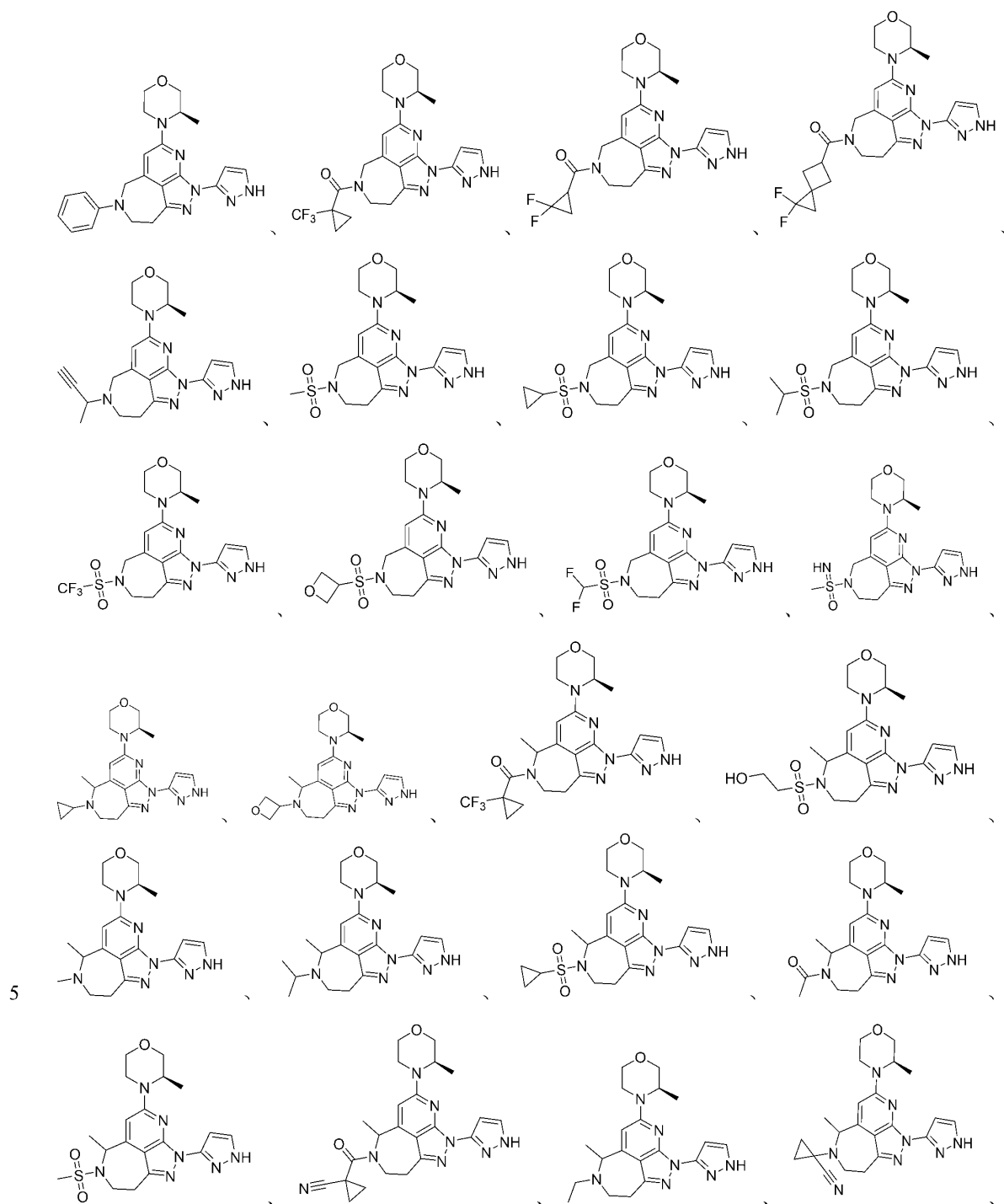


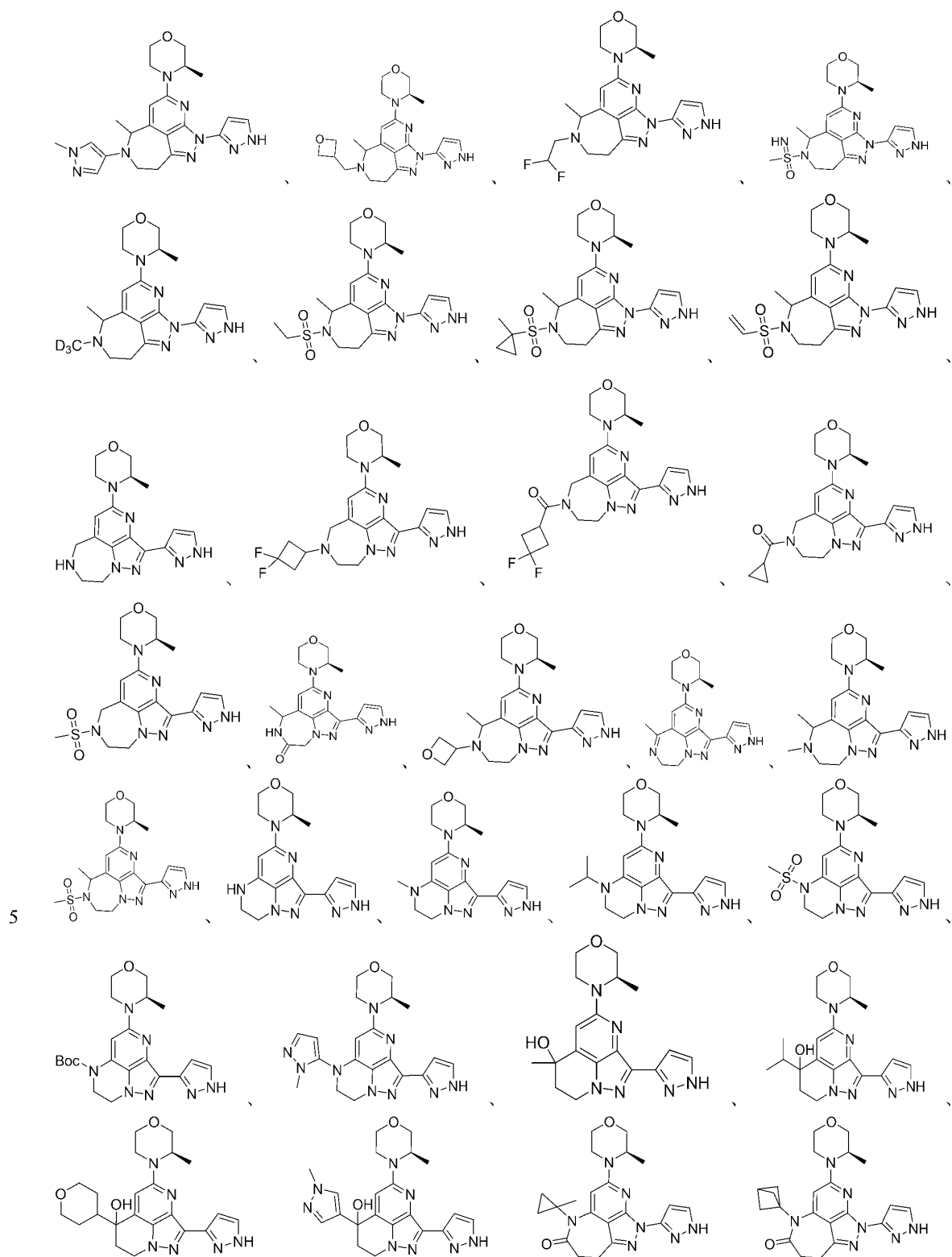


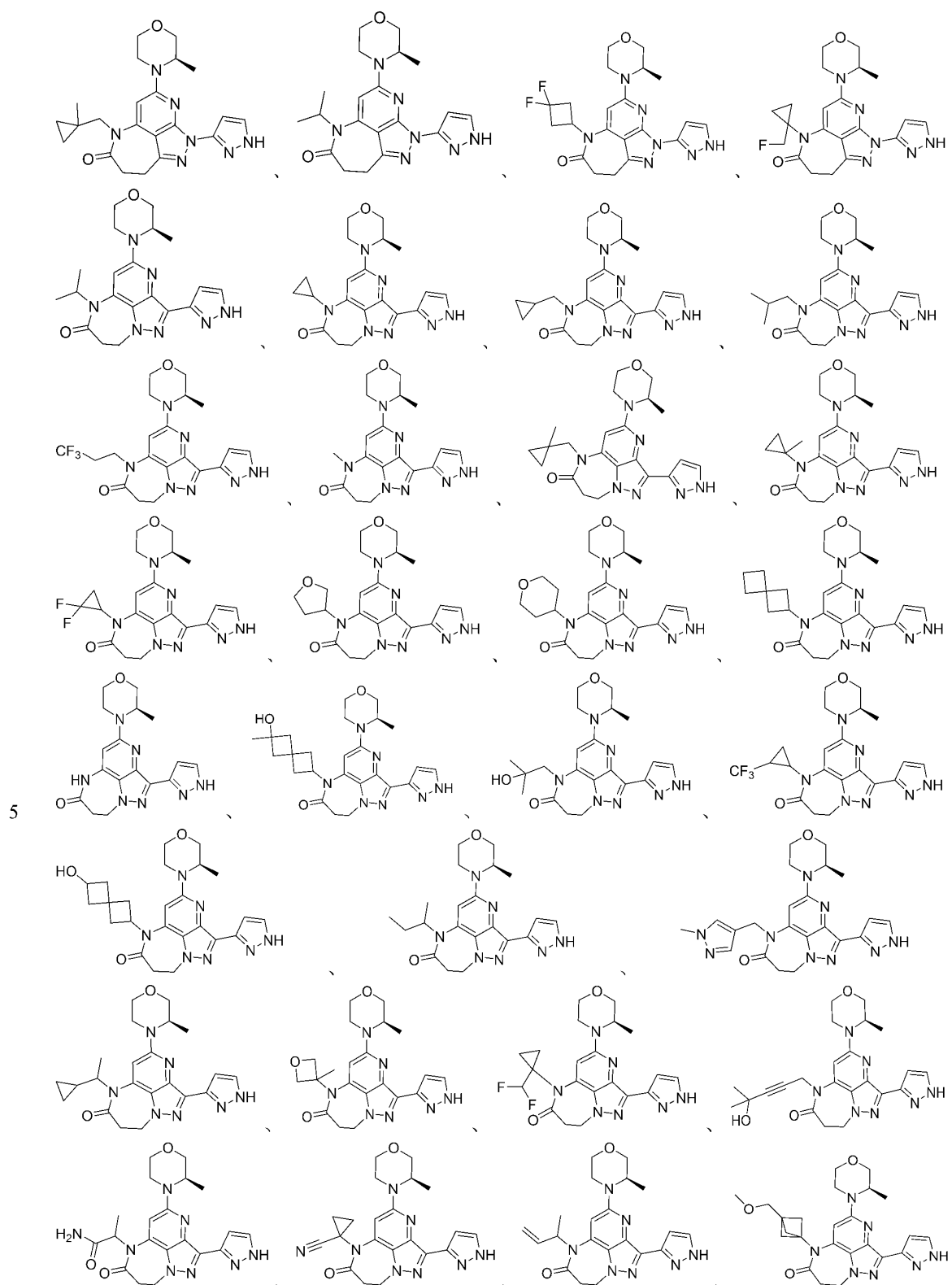
或以上化合物的异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐。

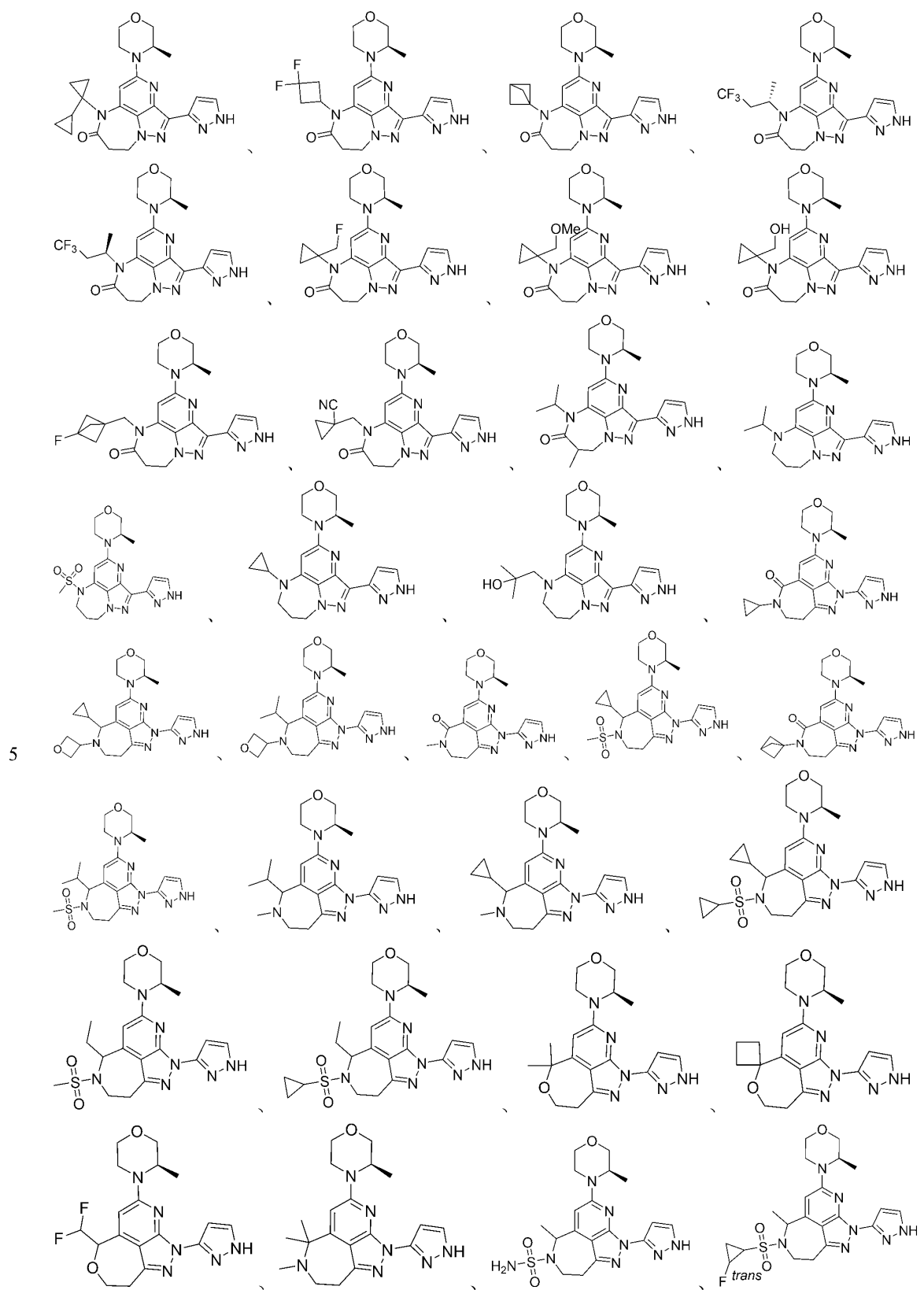
5 在一个实施方式中，本申请的化合物选自：

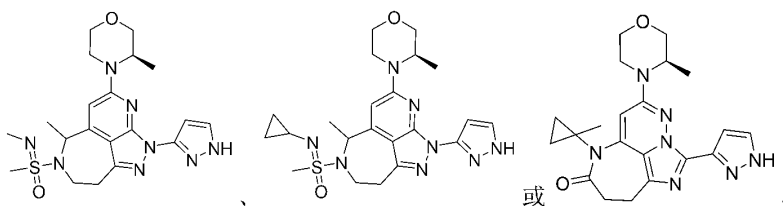












或以上化合物的异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐。

另一方面，本发明提供了一种药物组合物，其包含本申请的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的辅料。

5

本申请化合物的使用方法或用途

又一方面，本申请提供了本申请的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐，用作 ATR 激酶抑制剂。

又一方面，本申请提供了本申请的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐在制备 ATR 激酶抑制剂中的用途。

10

又一方面，本申请提供了本申请的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

又一方面，本申请提供了本申请的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐，用于治疗癌症。

15

又一方面，本申请提供了在有需要的患者中治疗癌症的方法，其包括向患者施用治疗有效量的本申请的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐。

在一些实施方式中，所述癌症为结肠癌。

又一方面，本申请提供了本申请的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗由 ATR 激酶介导的疾病的药物中的用途。

20

又一方面，本申请提供了本申请的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐，用于治疗 ATR 激酶介导的疾病。

又一方面，本申请提供了在有需要的患者中治疗 ATR 激酶介导的疾病的方法，其包括向患者施用治疗有效量的本申请的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐。

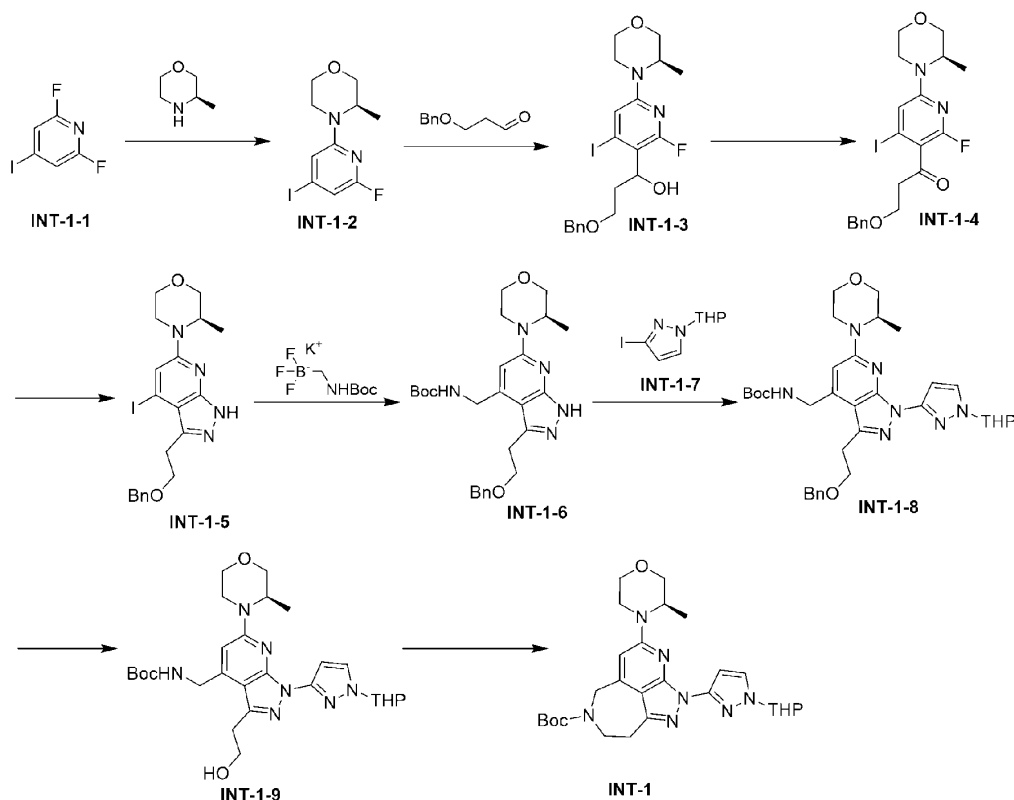
25

在一些实施方式中，所述 ATR 激酶介导的疾病为增殖或过度增殖性疾病，例如因过度或异常细胞增殖而引起的增殖或过度增殖性疾病，尤其是因 ATR 激酶介导的过度或异常细胞增殖而引起的增殖或过度增殖性疾病。在一些实施方式中，所述 ATR 激酶介导的疾病的实例包括但不限于癌症和骨髓增殖性疾病。

本申请化合物的制备

以下反应方案示例性地说明本发明的化合物的制备方法。

中间体 INT-1 的制备



步骤 1: 将 2,6-二氟-4-碘吡啶(50 g, 207 mmol)溶于二甲基亚砜(500 mL)中, 依次加入(R)-3-甲基吗啡啉(19.9 g, 197 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(68.6 mL, 415 mmol)。反应液在 100℃下搅拌过夜。反应完全后, 将反应液冷却到室温, 然后用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品, 经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **INT-1-2** (47 g, 70.3%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 323.0。

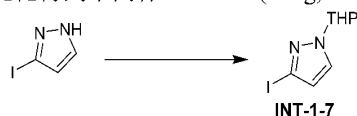
步骤 2: 将中间体 **INT-1-2** (48 g, 149 mmol)溶于无水四氢呋喃(500 mL)中, 在-70℃下缓慢滴加二异丙基氢化锂(149 mL, 2 M), 反应液在-70℃下搅拌 1 小时。接着在-70℃下向反应液中缓慢滴加 3-苄氧基丙醛(29.3 g, 179 mmol), 反应液在-70℃下搅拌 1 小时。反应完全后, 在-60℃下向反应液中缓慢滴加甲酸(12.5 mL), 然后加入乙酸乙酯稀释。等到反应液升至室温, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品, 经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **INT-1-3** (22.7 g, 31.3%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 487.1。

步骤 3: 将中间体 **INT-1-3** (23 g, 47.3 mmol)溶于二氯甲烷(200 mL)中, 在 0℃下缓慢分批加入戴斯-马丁过碘烷(30.1 g, 70.9 mmol), 反应液在氮气氛围中室温下搅拌 1 小时。反应完全后, 向反应液中加入碳酸氢钠, 调节 pH 值到 8, 过滤。滤液用水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品, 经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **INT-1-4** (20 g, 87.3%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 485.1。

步骤 4: 将中间体 **INT-1-4** (20 g, 41.3 mmol)溶于乙醇(200 mL)中, 在室温下加入水合肼(20.4 mL, 413 mmol, 98.0%wt)。反应液在氮气氛围中 80℃下搅拌 2 小时。反应完全后, 反应液经减压浓缩除去大部分乙醇, 然后用乙酸乙酯稀释, 有机相用水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品, 经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **INT-1-5** (7 g, 35.4%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 479.1。

步骤 5: 将中间体 **INT-1-5** (4.9 g, 10.2 mmol)和 *N*-Boc-氨基甲基三氟硼酸钾(3.64 g, 15.3 mmol)溶于二氧六环(90 mL)和水(10 mL)的混合溶剂中, 依次加入正丁基-二(1-金刚烷基)膦(0.73 g, 2.05 mmol), 醋酸铯(0.46 g, 2.05 mmol)和碳酸铯(10 g, 30.7 mmol)。反应液在氮气氛围中 100℃下搅拌 6 小时。反应完全后,

将反应液冷却到室温，然后用乙酸乙酯稀释，有机相用水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液经减压浓缩得到粗品，经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **INT-1-6** (4.8 g, 97.3%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 482.3。



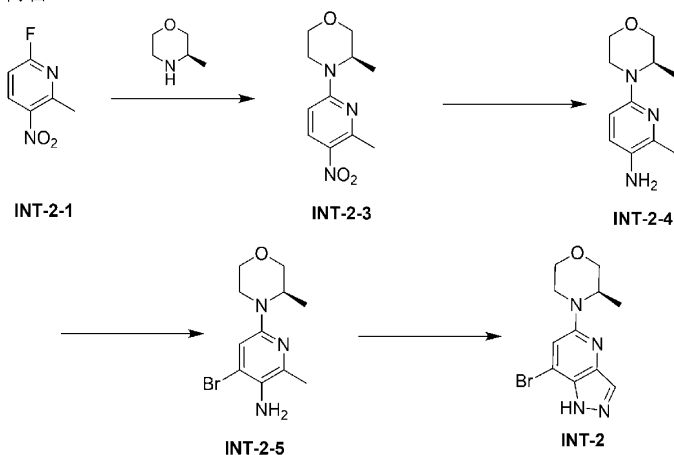
步骤 6: 将 3-碘-1-氢-吡唑(14.5 g, 74.7 mmol)溶于二氯甲烷(150 mL)中，依次加入对甲苯磺酸一水合物(1.29 g, 7.47 mmol)和 3,4-二氢-2H-吡喃(12.6 g, 149 mmol)。反应液在室温下搅拌过夜。反应完全后，减压除去二氯甲烷得到残留物，该残留物经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **INT-1-7** (14 g, 67.4%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 279.0。

步骤 7: 将中间体 **INT-1-6** (4.60 g, 9.55 mmol)和中间体 **INT-1-7** (3.19 g, 11.46 mmol)溶于甲苯(50 mL)中，依次加入碘化亚铜(1.82 g, 9.55 mmol)、无水磷酸钾(8.11 g, 38.2 mmol)和 *N,N*-二甲基乙二醇胺(1.68 g, 19.1 mmol)。然后将反应液升温到 110℃，反应液在氮气氛围中 110℃ 下搅拌过夜。反应完全后，将反应液冷却到室温后过滤。滤液经减压浓缩得到粗品，经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **INT-1-8** (3 g, 49.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 632.3。

步骤 8: 将中间体 **INT-1-8** (3 g, 4.75 mmol)溶于甲醇(30 mL)中，加入氢氧化钡/碳(6.67 g, 4.75 mmol, 10.0%wt)。反应液在氢气氛围(50 psi)下室温搅拌过夜。反应完全后，将反应液过滤，滤液浓缩得到粗产品中间体 **INT-1-9** (1.50 g, 2.77 mmol)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 542.3。

步骤 9: 将中间体 **INT-1-9** (400 mg, 0.74 mmol)溶于二氧六环(20 mL)中，加入氰亚甲基磷酸三丁酯(891 mg, 3.69 mmol)。反应液在微波辐射下，150℃ 下搅拌 1 小时。反应液冷却后，减压浓缩得到粗品，经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **INT-1** (320 mg, 82.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 524.3。

20 中间体 **INT-2** 的制备



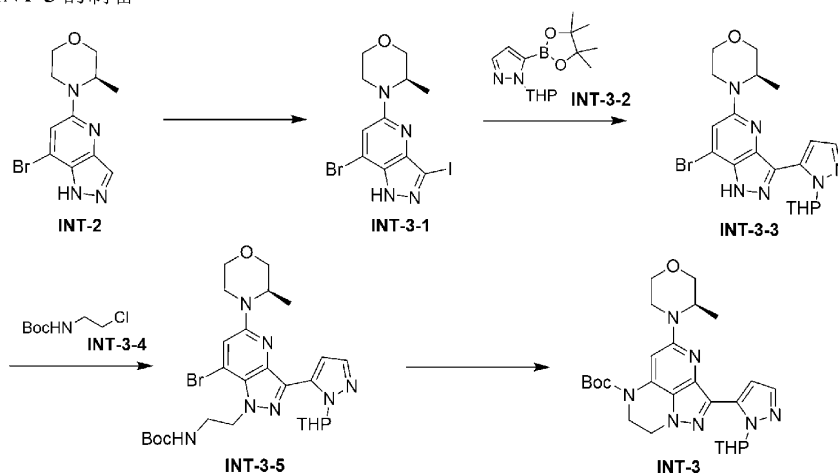
步骤 1: 将 **INT-2-1** (20 g, 128.1 mmol)溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(80 mL)并加入(*R*)-3-甲基吗啡啉(19.44 g, 192.2 mmol)和二异丙基乙基胺(33.12 g, 256.2 mmol)。反应液在氮气保护下加热至 110℃ 搅拌 1 小时。将混合物冷却至 25℃，加冰水(100 mL)淬灭。用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。用无水硫酸钠干燥有机相，过滤浓缩得到粗产品 **INT-2-3** (25 g, 82.3%)。LCMS(ESI) $[M+H]^+$: 238.2。

步骤 2: 将 **INT-2-3** (25 g, 105.4 mmol)溶于无水乙醇(250 mL)，加入 10%钯碳(2.24 g, 21.1 mmol)，在氢气氛围下于 25℃ 搅拌 24 小时。用硅藻土过滤反应混合物，并用无水甲醇洗涤滤饼。浓缩滤液得到 **INT-2-4** (21.50 g, 98.4%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 208.4。

步骤 3: **INT-2-4** (7.5 g, 36.18 mmol)溶于三氟乙酸(75 mL)。25℃条件下, 向反应体系中分批加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (10.3 g, 57.9 mmol)。体系搅拌半小时后, 加入二氯甲烷(70 mL)稀释反应溶液。在 0℃下用饱和碳酸钠溶液淬灭反应, 调节 pH 值到 8。水相用二氯甲烷(60 mL × 3)萃取, 合并有机相并用饱和食盐水(50 mL × 3)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶柱层析纯化得到 **INT-2-5** (4.2 g, 40.6%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 286.2, 288.2。

步骤 4: **INT-2-5** (4.2 g, 14.7 mmol) 溶于甲苯(15 mL), 在氮气氛围下, 0℃加入乙酸钾(2.88 g, 29.4 mmol)和醋酸(2 mL)。体系搅拌均匀后缓慢加入亚硝酸异戊酯(2.58 g, 22 mmol), 之后升温至 30℃反应 4 小时。用乙酸乙酯(20 mL)稀释反应混合物, 并用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 值到 8。用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取水相。用饱和食盐水(50 mL × 3)洗涤合并的有机相, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶柱层析纯化得到 **INT-2** (2.5 g, 57.79%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 296.8 和 299.0。

中间体 **INT-3** 的制备



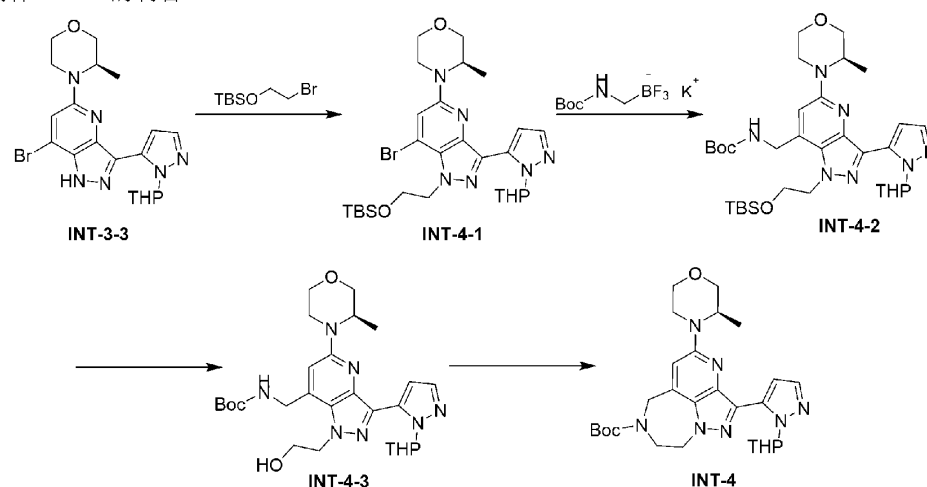
步骤 1: 将 **INT-2** 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(25 mL)中, 分批加入 *N*-碘代丁二酰亚胺(2.5 g, 10.94 mmol)。混合物在 25℃下搅拌 1 小时。用冰水(50 mL)在 25℃下对反应混合物进行淬灭。用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥有机相过滤旋干后得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化得到 **INT-3-1** (1.9 g, 53.4%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 423.0, 425.0。

步骤 2: 将 **INT-3-1** (0.63 g, 1.49 mmol)溶于二氧六环/水(10/1) (9 mL)中, 依次加入 **INT-3-2** (1.65 g, 5.96 mmol)、四(三苯基磷)钯 (0.34 g, 0.3 mmol)和碳酸钾(0.62 g, 4.47 mmol)。将混合物在氮气氛围下, 80℃搅拌 6 小时。用水在 25℃下对反应进行淬灭。用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取水相, 用水(20 mL)和饱和食盐水(20 mL)洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥过滤旋干有机相得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化得到 **INT-3-3** (440 mg, 66%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 447.0, 449.0。

步骤 3: 将 **INT-3-3** (0.44 g, 0.98 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL), 依次加入 **INT-3-4** (0.27 g, 1.48 mmol)、碳酸钾(0.41 g, 2.95 mmol)和碘化钠(44.2 mg, 0.3 mmol)。将混合物在 120℃下搅拌 1 小时。在 25℃下用冰水淬灭反应。用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取水相。用水(20 mL)和饱和食盐水溶液(20 mL)洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥过滤旋干有机相得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化得到 **INT-3-5** (0.52 g, 89.5%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 590.5, 592.5。

步骤 4: 将 **INT-3-5** (0.57 g, 0.97 mmol)溶于二氧六环(8 mL)中, 依次加入 BrettPhos Pd G3 (87.5 mg, 0.097 mmol)和碳酸铯(0.95 g, 2.9 mmol)。混合物在 100℃下, 氮气氛围下, 搅拌 2 小时。将反应液降至室温, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化得到 **INT-3** (0.3 g, 61%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 510.2。

中间体 INT-4 的制备



步骤 1: 将 INT-3-3 (1.50 g, 3.35 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (15 mL), 依次加入 (2-溴乙氧基)-特
 丁基二甲基硅烷 (2.00 g, 8.38 mmol)、碳酸钾 (1.40 g, 10.1 mmol)、碘化钠 (0.10 g, 0.671 mmol)。反应混
 5 合物在 120℃ 下搅拌 1 小时。反应混合物冷却至室温, 加冰水淬灭。用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合并的
 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗产品。经过硅胶柱层析纯化得到
 中间体 INT-4-1 (1.72 g, 84.7%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 606.4。

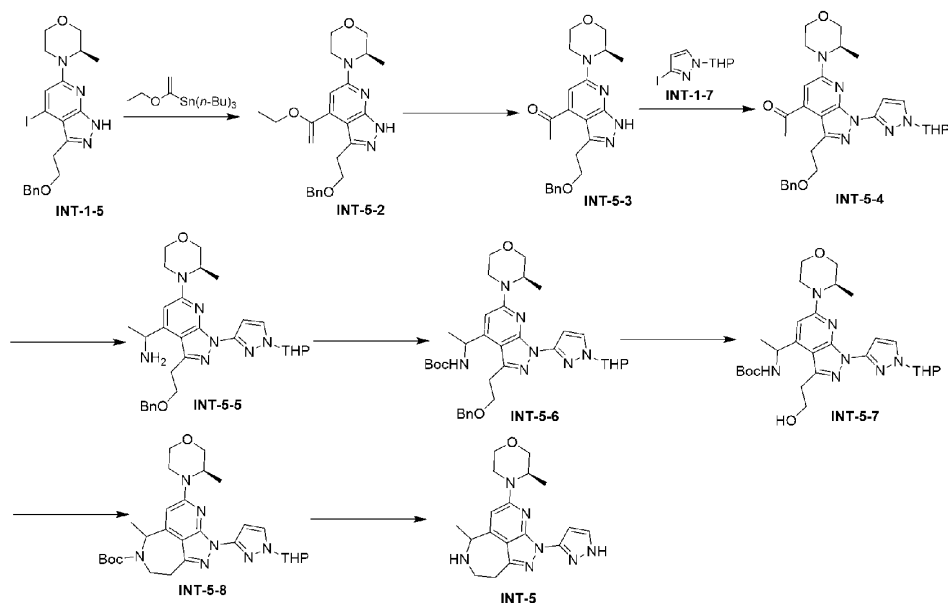
步骤 2: 将中间体 INT-4-1 (1.5 g, 2.48 mmol) 溶解于二氧六环/水 (10 mL, 4/1) 中, 依次加入 [(叔丁氧羰
 基氨基)甲基]三氟硼酸钾 (1.17 g, 4.95 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (362 mg, 0.495 mmol)、
 10 碳酸铯 (2.42 g, 7.43 mmol)。反应混合物在氮气氛围中 100℃ 下搅拌 2 小时。反应混合物冷却至室温, 用
 冰水淬灭, 乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤。无水硫酸钠干燥有
 机相, 过滤浓缩得到粗产品。经过硅胶柱层析纯化得到中间体 INT-4-2 (1 g, 55.2%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺:
 656.2。

步骤 3: 将中间体 INT-4-2 (110 mg, 0.168 mmol) 溶解于四氢呋喃中, 依次加入四丁基氟化铵-四氢呋
 15 喃溶液 (0.25 mL, 1 M)。反应混合物在室温下搅拌半小时。旋干溶剂得到粗产品。经过硅胶柱层析纯化得
 到中间体 INT-4-3 (70 mg, 77.1%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 542.0。

步骤 4: 将中间体 INT-4-3 (50 mg, 0.092 mmol) 溶解于甲苯 (3 mL) 中, 加入氰基亚甲基三正丁基膦 (159
 mg, 0.462 mmol)。反应混合物在氮气氛围中 120℃ 下搅拌 2 小时。旋干溶剂得到粗产品。经过硅胶柱层析
 纯化得到中间体 INT-4 (48 mg, 99.3%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 524.2。

20

中间体 INT-5 的制备



步骤 1: 将中间体 **INT-1-5** (30 g, 62.7 mmol) 和四三苯基磷钼(7.2 g, 6.27 mmol)溶于无水二氧六环(400 mL)中, 在氮气氛围下加入三丁基(1-乙氧基乙烯)锡(49.8 g, 138 mmol)。反应液在 120℃下搅拌过夜。反应完全后, 将反应液冷却到室温, 缓慢倒入 10%氯化钾溶液(500 mL)中, 搅拌过滤后, 滤液用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取。有机相合并后用饱和食盐水(500 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到中间体 **INT-5-2** (28 g, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 423.4。

步骤 2: 将中间体 **INT-5-2** (28 g, 粗品)溶于四氢呋喃(300 mL)中, 加入盐酸水溶液(49.7 mL, 2 M)。反应液在室温下搅拌 1 小时。反应完全后, 将反应液用碳酸氢钠水溶液(200 mL)中和。混合物用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **INT-5-3** (17 g, 65.0%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 395.4。

步骤 3: 将中间体 **INT-5-3** (17 g, 43.1 mmol)和中间体 **INT-1-7** (14.4 g, 51.7 mmol)溶于甲苯(300 mL)中, 依次加入碘化亚铜(8.2 g, 43.1 mmol)、无水磷酸钾(36.6 g, 172.4 mmol)和 *N,N*-二甲基乙二胺(7.6 g, 86.2 mmol)。反应液在氮气氛围中 110℃下搅拌过夜。反应完全后, 将反应液冷却到室温, 倒入冰水中, 然后用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品, 经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **INT-5-4** (21 g, 89.5%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 545.4。

步骤 4: 室温将中间体 **INT-5-4** (10 g, 18.4 mmol)和乙酸铵(14.2 g, 183.6 mmol)溶于甲醇(200 mL)中。将反应液室温下搅拌 1 小时, 然后分批加入氰基硼氢化钠(5.8 g, 91.8 mmol)。反应液在 70℃下搅拌过夜。反应完全后, 反应液冷却至室温, 倒入冰水中, 然后用二氯甲烷(200 mL × 3)萃取, 有机相用水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品, 经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **INT-5-5** (4.3 g, 42.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 546.4。

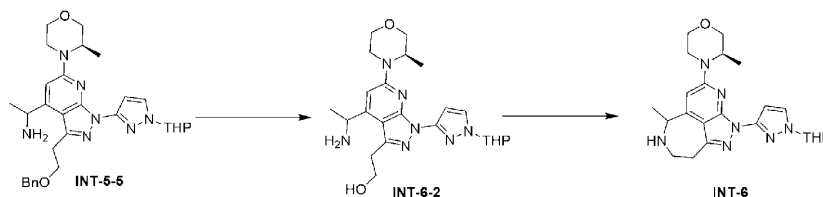
步骤 5: 将中间体 **INT-5-5** (9.0 g, 16.5 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺(5.46 mL, 33.1 mmol)和二碳酸二叔丁酯(4.0 g, 18.1 mmol)。反应液在室温下搅拌过夜。反应完全后, 倒入冰水中, 然后用二氯甲烷(200 mL × 3)萃取, 有机相用水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到中间体 **INT-5-6** (12 g, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 646.5。

步骤 6: 将中间体 **INT-5-6** (12 g, 粗品)溶于甲醇(100 mL)中, 加入湿钯碳(4.0 g, 3.72 mmol)和氢氧化钯/碳(5.2 g, 10.0%wt)。反应液在氢气氛围(15 psi)中 50℃下搅拌 72 小时。反应完全后, 将反应液过滤, 滤液浓缩得到中间体 **INT-5-7** (10 g, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 556.5。

步骤 7: 室温下将中间体 **INT-5-7** (10 g, 18.0 mmol)溶于二氧六环(200 mL)中, 加入氰亚甲基三丁基膦 (21.7 g, 90.0 mmol)。反应液在 120℃下搅拌 2 小时。反应液冷却后, 减压浓缩去除二氧六环得到粗品, 经过硅胶柱层析分离纯化得到得到中间体 **INT-5-8** (9 g, 93.0%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 538.4。

步骤 8: 将中间体 **INT-5-8** (9.0 g, 16.7 mmol)溶于甲醇(100 mL)中, 加入盐酸二氧六环溶液(41.8 mL, 4 M)。反应液在室温下搅拌 2 小时, 然后减压浓缩得到中间体 **INT-5** (8 g, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 354.2。

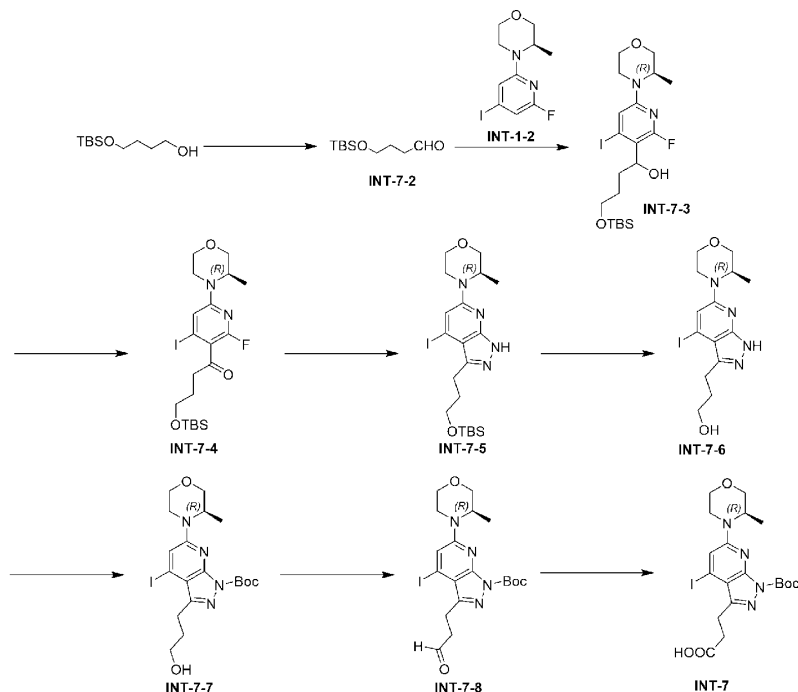
中间体 **INT-6** 的制备



步骤 1: 将中间体 **INT-5-5** (7.5 g, 13.7 mmol)溶于甲醇(100 mL)中, 加入湿钨碳(2.9 g, 2.75 mmol)和氢氧化钨/碳(3.9 g, 2.75 mmol)。反应液在氢气氛围(15 psi)中 50℃下搅拌 48 小时。反应完全后, 将反应液过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **INT-6-2** (6.0 g, 95.8%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 456.3。

步骤 2: 室温下将中间体 **INT-6-2** (4.0 g, 8.8 mmol)溶于二氧六环(100 mL)中, 加入氰亚甲基三丁基膦 (10.6 g, 43.9 mmol)。反应液在 120℃下搅拌 2 小时。反应液冷却后, 减压浓缩得到粗品, 粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到得到中间体 **INT-6** (2.5 g, 65.1%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 438.2。

中间体 **INT-7** 的制备



步骤 1: 将 4-(叔丁基二甲基硅烷基)氧代-1-丁醇(25 g, 122.30 mmol)溶于二氯甲烷(200 mL)中, 在氮气氛围下加入戴斯马丁(57.1 g, 134.54 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 2 小时。用碳酸氢钠和硫代硫酸

钠(500 mL, 1:1)淬灭反应。分离所得有机相,并用二氯甲烷(100 mL × 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相,无水硫酸钠干燥有机相,过滤浓缩得到粗产品。粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **INT-7-2** (23.0 g, 92.9%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.79 (s, 1H), 3.85 - 3.48 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.03 - 1.74 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。

- 5 步骤 2: 在氮气氛围下,将中间体 **INT-1-2** (20 g, 62.09 mmol)溶于四氢呋喃(200 mL),降温至-70℃,滴加二异丙基氨基锂(62.09 mL, 2M in THF),并在此-70℃下搅拌 1 小时。向反应液滴加中间体 **INT-7-2** (15.1 g, 74.51 mmol)的四氢呋喃(50 mL)溶液,滴加完毕后继续搅拌 1 小时。用氯化铵溶液(500 mL)淬灭反应,并用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相,无水硫酸钠干燥有机相,过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **INT-7-3** (22.0 g, 67.6%)。LCMS (ESI) [M+Na]⁺: 546.9。

- 10 步骤 3: 在氮气氛围下,将中间体 **INT-7-3** (20 g, 38.12 mmol)溶于二氯甲烷(200 mL)中,加入戴斯马丁(26.0 g, 57.18 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 2 小时。加入水淬灭反应。用碳酸氢钠和硫代硫酸钠(500 mL, 1:1)淬灭反应。分离所得有机相,并用二氯甲烷(100 mL × 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相,无水硫酸钠干燥有机相,过滤浓缩得到粗产品。粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **INT-7-4** (14.0 g, 70.3%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 523.2。

- 15 步骤 4: 在氮气氛围下,将中间体 **INT-7-4** (6.0 g, 11.48 mmol)溶于乙醇(60 mL)中,加入水合肼(5.8 g, 114.8 mmol)。反应混合物在 80℃下搅拌 2 小时。加入水淬灭反应。分离所得有机相,并用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相,无水硫酸钠干燥有机相,过滤浓缩得到粗产品。粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **INT-7-5** (900 mg, 15.6%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 517.4。

- 20 步骤 5: 在氮气氛围下,将中间体 **INT-7-5** (670 mg, 1.30 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中,加入盐酸甲醇溶液(6 M, 5 mL),反应混合物在 50℃下搅拌 1 小时。室温下加入水淬灭反应。分离所得有机相,并用二氯甲烷(20 mL × 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相,无水硫酸钠干燥有机相,过滤浓缩得到粗产品。粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **INT-7-6** (400 mg, 73.7%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 403.2。

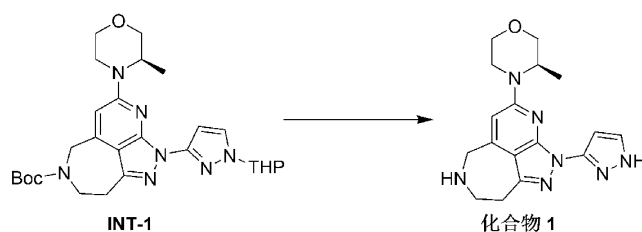
- 25 步骤 6: 将在氮气氛围下,中间体 **INT-7-6** (500 mg, 1.24 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中,加入二碳酸二叔丁酯(0.43 mL, 1.87 mmol)和三乙胺(0.52 mL, 3.73 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 2 小时。加入水淬灭反应。分离所得有机相,并用二氯甲烷(10 mL × 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相,无水硫酸钠干燥有机相,过滤浓缩得到粗产品。粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **INT-7-7** (500 mg, 80.1%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 503.2。

- 30 步骤 7: 将在氮气氛围下,将中间体 **INT-7-7** (500 mg, 1.00 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中,加入戴斯马丁(506.4 mg, 1.19 mmol)。反应混合物在室温下搅拌半小时。加入水淬灭反应。分离所得有机相,并用二氯甲烷(10 mL × 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相,无水硫酸钠干燥有机相,过滤浓缩得到粗产品。粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **INT-7-8** (390 mg, 78.3%)。LCMS (ESI) [M+Na]⁺: 523.1。

- 35 步骤 8: 将在氮气氛围下,将中间体 **INT-7-8** (390 mg, 0.78 mmol)溶于乙腈(10 mL)中,加入四甲基哌啶氧化物(243.2 mg, 1.56 mmol)和碘苯二乙酸(505.3 mg, 1.56 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 2 小时。加入水淬灭反应。分离所得有机相,并用二氯甲烷(10 mL × 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相,无水硫酸钠干燥有机相,过滤浓缩得到粗产品。粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **INT-7** (360 mg, 89.4%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 517.2。

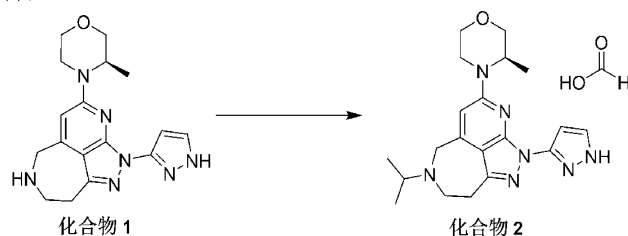
40

实施例 1: (R)-4-(2-(1*H*-吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 1)的制备



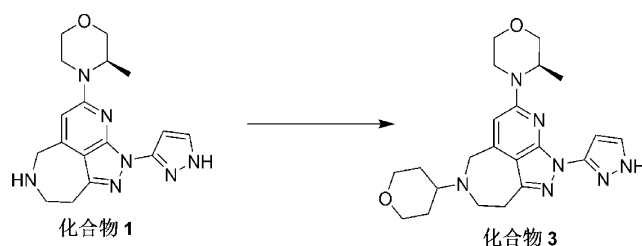
将中间体 **INT-1** (300 mg, 0.57 mmol)溶于甲醇(2 mL)中, 加入盐酸二氧六环溶液(2 mL, 4 M)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 然后减压浓缩得到粗品, 经反相高效液相色谱制备分离纯化得到(*R*)-4-(2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **1**) (80.0 mg, 41.2%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 340.1。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.52 (s, 3H), 4.12 (dd, *J* = 2.1, 13.2 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 3.8, 11.4 Hz, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 3H), 3.36 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.30 (s, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

实施例 2: (*R*)-4-(7-异丙基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉甲酸盐(化合物 **2**)的制备



将化合物 **1** (200 mg, 0.589 mmol)溶于甲醇(3 mL)中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(0.5 mL), 然后在室温下搅拌 20 分钟。接着依次加入丙酮(0.217 mL, 2.95 mmol)和醋酸硼氢化钠(624 mg, 2.95 mmol), 反应液在室温下接着搅拌 2 小时。减压浓缩得到粗品, 经反相高效液相色谱制备分离纯化得到(*R*)-4-(7-异丙基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉甲酸盐(化合物 **2**) (55.0 mg, 24.4%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 382.1。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 3H), 4.14 - 3.98 (m, 2H), 3.86 - 3.73 (m, 2H), 3.62 (dt, *J* = 2.9, 11.8 Hz, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 3H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H)。

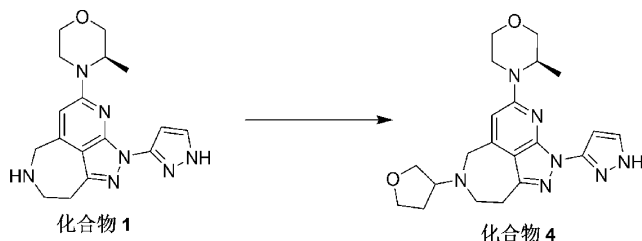
实施例 3: (*R*)-4-(2-(1*H*-吡唑-3-基)-7-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **3**)的制备



类似于实施例 2 的制备方法, 使用四氢吡喃-4-酮代替丙酮制备标题化合物 **3**。获得(*R*)-4-(2-(1*H*-吡唑-3-基)-7-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **3**) (6.20 mg, 24.8%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 424.1。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.74 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.52 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.15 - 3.94 (m, 4H), 3.87 - 3.74 (m, 2H), 3.63 (dt, *J* = 2.6,

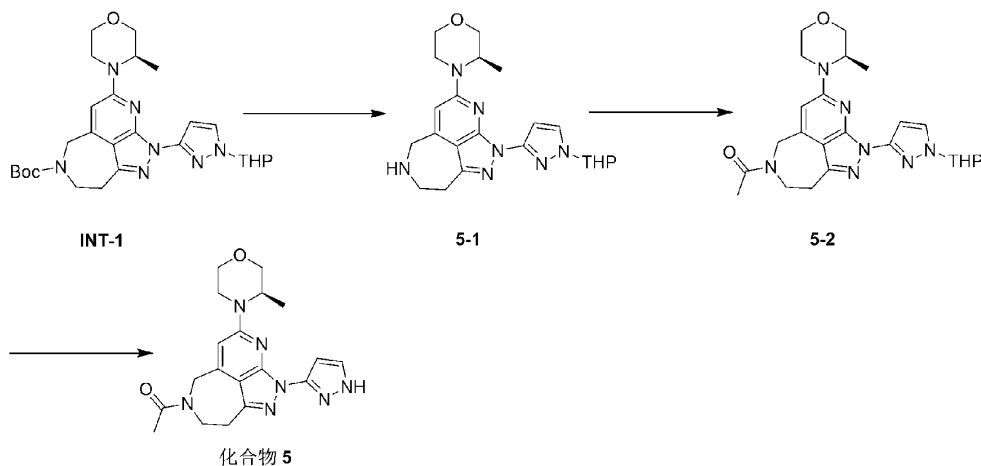
11.8 Hz, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 4H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 3.13 (s, 2H), 3.00 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.77 - 1.60 (m, 2H), 1.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

5 实施例 4: 非对映异构体混合物(3*R*)-4-(2-(1*H*-吡唑-3-基)-7-(四氢呋喃-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 4)的制备



类似于实施例 2 的制备方法, 使用 3-四氢呋喃酮代替丙酮制备标题化合物 4。获得非对映异构体混合物(3*R*)-4-(2-(1*H*-吡唑-3-基)-7-(四氢呋喃-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 4) (23.2 mg, 63.2%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 410.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.73 (br s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.52 (br d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.10 (br d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 2H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 3H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.32 - 3.30 (m, 2H), 3.28 (br d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.16 (br d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.20 (dtd, $J = 3.9, 7.8, 11.9$ Hz, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

15 实施例 5: (*R*)-1-(4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)乙烷-1-酮(化合物 5)的制备



步骤 1: 将中间体 INT-1 (300 mg, 0.573 mmol)溶于三氟乙醇(2 mL)中, 滴加三甲基氯硅烷(0.073 mL, 0.573 mmol)。反应液在室温下搅拌 1 小时。减压浓缩后得到粗品, 经反相高效液相色谱制备分离纯化得到中间体 5-1 (100 mg, 41.2%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 424.2。

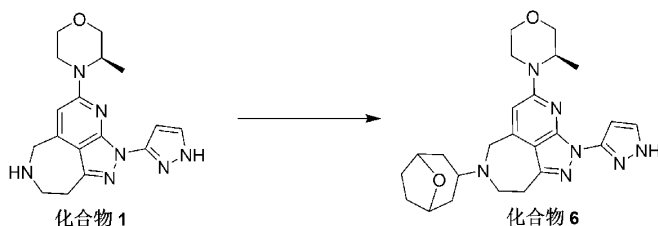
步骤 2: 将中间体 5-1 (50 mg, 0.118 mmol)和三乙胺(49 μ L, 0.354 mmol)溶于二氯甲烷(1 mL)中, 在冰浴中氮气氛围下滴加乙酰氯(17 μ L, 0.236 mmol)。反应液在冰浴下搅拌 1 小时。减压浓缩得到中间体 5-2 的粗产品, 直接用于下一步反应。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 466.2。

25 步骤 3: 将中间体 5-2 (50 mg, 0.107 mmol)溶于甲醇(2 mL)中, 加入盐酸二氧六环溶液(2 mL, 1 M)。反应液在室温下搅拌 4 小时, 然后减压浓缩得到粗品, 经反相高效液相色谱制备分离纯化得到(*R*)-1-(4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)乙烷-1-酮(化合物 5) (14.7 mg,

33.2%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 382.2。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.72 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.73 - 6.63 (m, 1H), 4.99 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.61 - 4.45 (m, 1H), 4.16 - 3.93 (m, 4H), 3.87 - 3.72 (m, 2H), 3.62 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 2.26 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 2.12 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 1.34 - 1.26 (m, 3H)。

5

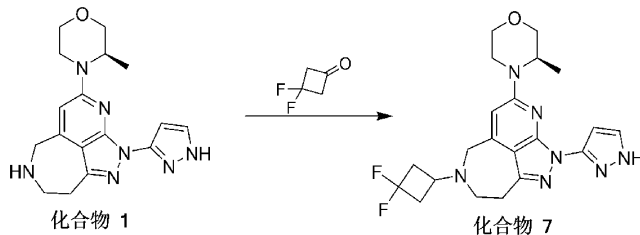
实施例 6: 非对映异构体混合物(3*R*)-4-(7-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 6)的制备



类似于实施例 2 的制备方法, 使用 8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-酮代替丙酮制备标题化合物 6, 获得(3*R*)-4-(7-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 6) (4.47 mg, 10.9%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 450.2。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.73 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.14 - 4.00 (m, 2H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 3.63 (dt, $J = 3.0, 11.8$ Hz, 1H), 3.32 - 3.30 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 3H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 6H), 1.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

15

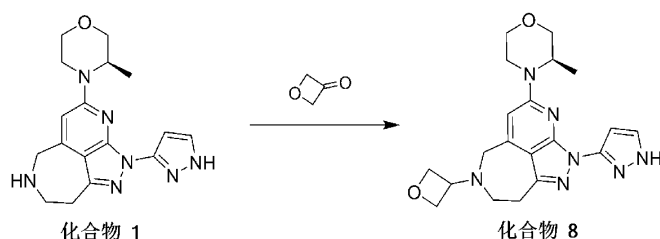
实施例 7: (*R*)-4-(7-(3,3-二氟环丁基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 7)的制备



类似于实施例 2 的制备方法, 使用 3,3-二氟环丁基-1-酮代替丙酮制备标题化合物 7, 获得(*R*)-4-(7-(3,3-二氟环丁基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 7) (6.26 mg, 22.9%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 430.1。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.61 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.51 - 4.35 (m, 2H), 4.01 - 3.88 (m, 4H), 3.77 - 3.62 (m, 2H), 3.51 (dt, $J = 3.0, 11.8$ Hz, 1H), 3.19 - 3.15 (m, 1H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 3.05 - 2.98 (m, 2H), 2.67 (ddt, $J = 3.1, 7.3, 13.8$ Hz, 2H), 2.49 - 2.32 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

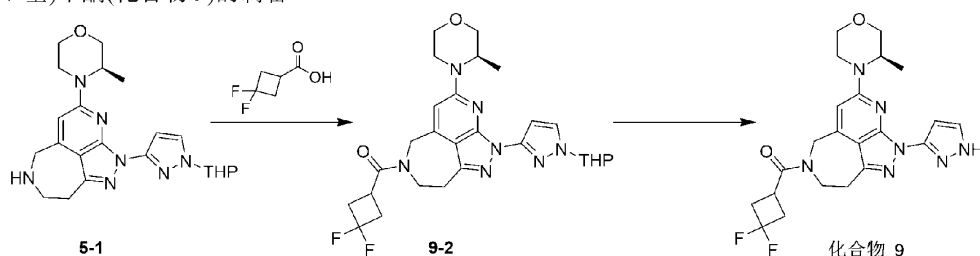
25

实施例 8: (*R*)-3-甲基-4-(7-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 8)的制备



类似于实施例 2 的制备方法, 使用 3-氧杂环丁酮代替丙酮制备标题化合物 **8**, 获得(*R*)-3-甲基-4-(7-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]莫-4-基)吗啉(化合物 **8**) (46.5 mg, 39.9%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 396.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.69 (dt, J = 16.3, 6.3 Hz, 4H), 4.38 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 4H), 3.80 (dt, J = 11.4, 7.1 Hz, 2H), 3.64 (td, J = 11.9, 3.0 Hz, 1H), 3.34 (td, J = 12.7, 3.9 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 10.0, 3.5 Hz, 4H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

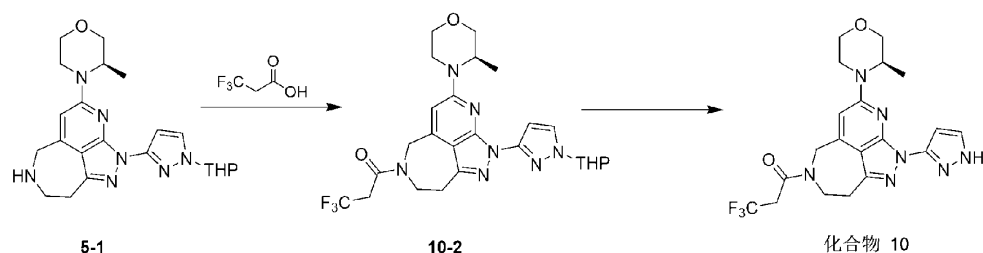
实施例 9: (*R*)-(3,3-二氟环丁基)(4-(3-甲基吗啉)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]莫-7-基)甲酮(化合物 **9**)的制备



步骤 1: 将 3,3-二氟环丁烷羧酸(6 mg, 0.047 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺(18 mg, 0.141 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯(27 mg, 0.071 mmol)、中间体 **5-1** (20 mg, 0.047 mmol)。反应混合在室温搅拌 16 小时。加入冰水(10 mL)稀释并用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取。合并有机相, 用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **9-2** (10 mg, 39.1%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 542.3。

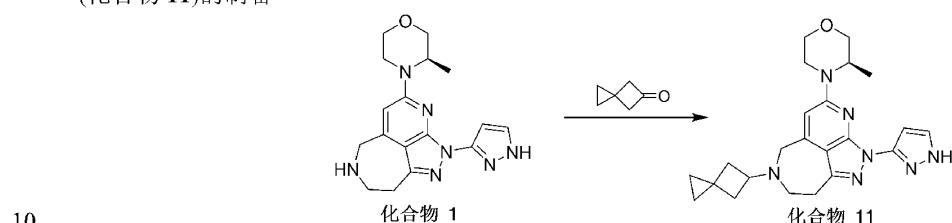
步骤 2: 将中间体 **9-2** (10 mg)溶于甲醇(2 mL)中, 加入 4 M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液(0.5 mL), 反应在室温下搅拌 18 小时。反应液经减压浓缩后, 得到的粗产品经反相高效液相色谱制备分离纯化得到(*R*)-(3,3-二氟环丁基)(4-(3-甲基吗啉)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]莫-7-基)甲酮(化合物 **9**) (4 mg, 47.3%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 458.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.7 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.81 - 6.76 (m, 2H), 4.95 - 4.87 (m, 2H), 4.53 - 4.49 (m, 1H), 4.01 - 3.98 (m, 4H), 3.92 - 3.77 (m, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.18 - 3.12 (m, 4H), 2.78 - 2.50 (m, 4H), 1.24 - 1.17 (m, 3H)。

实施例 10: (*R*)-3,3,3-三氟-1-(4-(3-甲基吗啉)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]莫-7-基)丙-1-酮(化合物 **10**)的制备



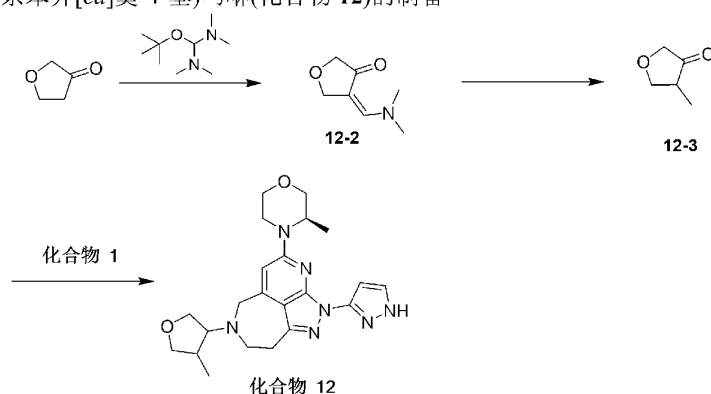
类似于实施例 9 的制备方法, 使用 3,3,3-三氟丙酸代替 3,3-二氟环丁烷羧酸制备标题化合物 **10**, 获得 (*R*)-3,3,3-三氟-1-(4-(3-甲基吗啉)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-7-基)丙-1-酮 (化合物 **10**) (6.9 mg, 32.8%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 450.4。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.74 (br s, 1H), 6.93 (br d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 5.08 - 4.95 (m, 2H), 4.61 - 4.47 (m, 1H), 4.23 - 3.99 (m, 4H), 3.87 - 3.49 (m, 5H), 3.32 - 3.25 (m, 3H), 1.38 - 1.23 (m, 3H)。

实施例 11: (*R*)-4-(2-(1*H*-吡唑-3-基)-7-(螺[2.3]己烷-5-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉 (化合物 **11**) 的制备



类似于实施例 2 的制备方法, 使用螺[2.3]己烷-5-酮代替丙酮制备标题化合物 **11**, 获得(*R*)-4-(2-(1*H*-吡唑-3-基)-7-(螺[2.3]己烷-5-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **11**) (26.5 mg, 21.4%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 420.3。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.38 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.13 - 3.95 (m, 4H), 3.81 (dt, $J = 11.5, 7.2$ Hz, 2H), 3.64 (td, $J = 11.9, 3.0$ Hz, 2H), 3.40 - 3.14 (m, 5H), 2.29 (d, $J = 54.0$ Hz, 2H), 2.05 (dd, $J = 11.6, 7.6$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J = 6.7$ Hz, 4H), 0.54 - 0.36 (m, 4H)。

实施例 12: 非对映异构体混合物(3*R*)-3-甲基-4-(7-(4-甲基四氢呋喃-3-基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)吗啉(化合物 **12**)的制备

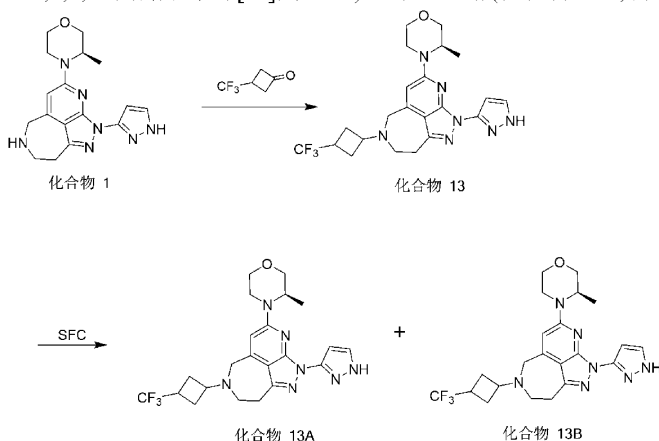


步骤 1: 将 3-四氢呋喃酮(11.4 g, 132 mmol)和叔丁氧基二(二甲基氨基)甲烷 (23.1 g, 132 mmol)溶于甲苯(130 mL)中, 反应液室温下搅拌 12 小时。反应液浓缩得到中间体 **12-2** (17.0 g, 90.9%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 141.9。

步骤 2: 将中间体 **12-2** (17.0 g, 120 mmol) 溶于丙酮(170 mL)中, 加入湿钯碳(1.70 g, 15.9 mmol), 反应液室温下氢气氛围中搅拌 12 小时。过滤反应液, 滤液浓缩得到粗品, 蒸馏得到中间体 **12-3** (200 mg, 1.70%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.45 (t, *J* = 8.88 Hz, 1 H), 4.04 (d, *J* = 17.13 Hz, 1 H), 3.80 (d, *J* = 17.13 Hz, 1 H), 3.68 (t, *J* = 9.26 Hz, 1 H), 2.57 - 2.45 (m, 1 H), 1.12 (d, *J* = 7.13 Hz, 3 H)。

5 步骤 3: 类似于实施例 2 的制备方法, 使用中间体 **12-3** 代替丙酮制备标题化合物 **12**, 获得(3*R*)-3-甲基-4-(7-(4-甲基四氢呋喃-3-基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **12**) (3.6 mg, 5.6%)。LCMS (ESI) [*M*+*H*]⁺: 424.3。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.51 (d, *J* = 6.38 Hz, 1 H), 4.18 - 3.89 (m, 6 H), 3.86 - 3.73 (m, 3 H), 3.67 - 3.48 (m, 3 H), 3.36 - 3.33 (m, 1 H), 3.30 - 3.22 (m, 2 H), 3.21 - 3.12 (m, 2 H), 2.50 - 2.36 (m, 1 H), 1.29 (d, *J* = 6.63 Hz, 3 H), 1.07 (d, *J* = 6.88 Hz, 3 H)。

实施例 13A 和实施例 13B: (3*R*)-4-(2-(1*H*-吡唑-3-基)-7-(3-(三氟甲基)环丁基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **13A**, 异构体 1)的制备和(3*R*)-4-(2-(1*H*-吡唑-3-基)-7-(3-(三氟甲基)环丁基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **13B**, 异构体 2)的制备



15

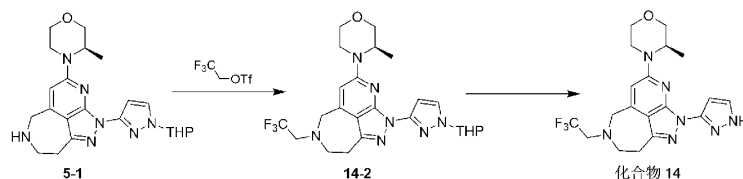
步骤 1: 类似于实施例 2 的制备方法, 使用 3-(三氟甲基)环丁-1-酮代替丙酮制备标题化合物 **13**。获得非对映异构体混合物(3*R*)-4-(2-(1*H*-吡唑-3-基)-7-(3-(三氟甲基)环丁基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **13**) (20.0 mg, 14.7%)。LCMS (ESI) [*M*+*H*]⁺: 462.4。

20 步骤 2: 非对映异构体混合物(3*R*)-4-(2-(1*H*-吡唑-3-基)-7-(3-(三氟甲基)环丁基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **13**) (20.0 mg) 经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel ChiralPAK IB (100 × 3.0 mm, 3 μm), 流动相在 CO₂ 中 20% 甲醇(含 0.05% 氨水), 温度 35℃, 流速 2.0 mL/min, 检测波长 210 nm。

25 第一个峰, (3*R*)-4-(2-(1*H*-吡唑-3-基)-7-(3-(三氟甲基)环丁基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **13A**, 异构体 1) (1.6 mg)。LCMS (ESI) [*M*+*H*]⁺: 462.4。HPLC-SFC: *R*_t = 2.812 min。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 40.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.38 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 25.8, 11.8 Hz, 4H), 3.81 (dd, *J* = 22.8, 11.0 Hz, 2H), 3.63 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.39 - 3.22 (m, 2H), 3.04 (d, *J* = 55.5 Hz, 4H), 2.52 (dt, *J* = 17.2, 8.6 Hz, 1H), 2.34 - 2.05 (m, 4H), 1.44 - 1.26 (m, 4H)。

30 第二个峰, (3*R*)-4-(2-(1*H*-吡唑-3-基)-7-(3-(三氟甲基)环丁基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **13B**, 异构体 2) (2.6 mg)。LCMS (ESI) [*M*+*H*]⁺: 462.4。HPLC-SFC: *R*_t = 3.253 min。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.12 - 3.94 (m, 4H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.31 (dd, *J* = 15.2, 6.4 Hz, 2H), 3.17 - 3.02 (m, 3H), 2.55 (td, *J* = 17.6, 8.8 Hz, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.14 - 1.96 (m, 2H), 1.45 - 1.25 (m, 4H)。

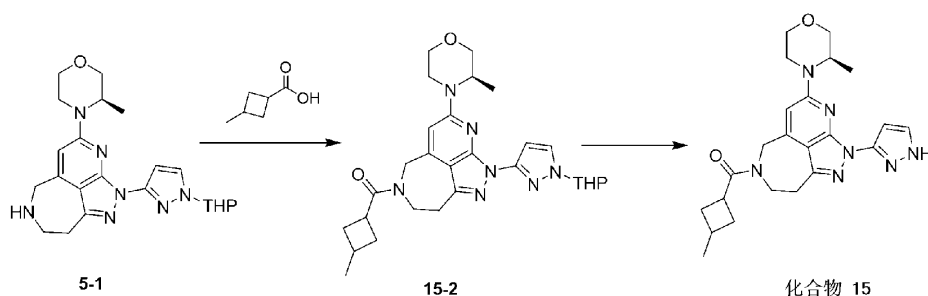
实施例 14: *(R)*-4-(2-(1*H*-吡唑-3-基)-7-(2,2,2-三氟乙基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]莫-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **14**)的制备



步骤 1: 将中间体 **5-1** (50.0 mg, 0.118 mmol)溶于甲苯(2.0 mL)中, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺(31.0 mg, 0.236 mmol)、三氟甲磺酸三氟乙酯(55.0 mg, 0.236 mmol)。反应液在 100℃下搅拌 18 小时。反应混合物冷却至室温, 加冰水淬灭。用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗产品。经过硅胶柱层析纯化得到中间体 **14-2** (30.0 mg, 50.3%)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 506.4。

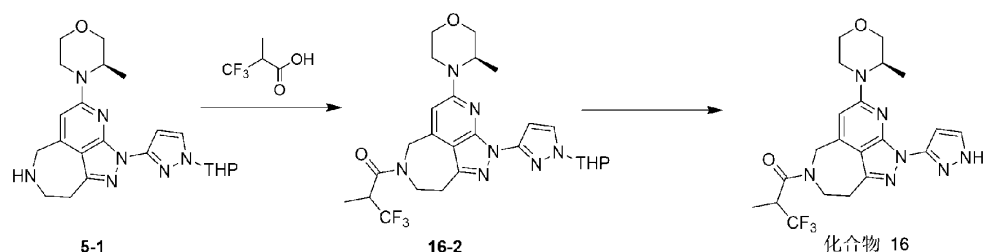
步骤 2: 将 **14-2** (30.0 mg, 0.059 mmol)溶于甲醇(3.0 mL)中, 加入盐酸-1,4-二氧六环溶液(1.0 mL, 4 M), 反应在室温下搅拌 3 小时。反应液经减压浓缩得到粗品, 经反相高效液相色谱制备分离纯化得到*(R)*-4-(2-(1*H*-吡唑-3-基)-7-(2,2,2-三氟乙基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]莫-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **14**) (8.9 mg, 35.8%)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 422.4。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.73 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.58 - 4.43 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.13 - 3.96 (m, 2H), 3.86 - 3.70 (m, 2H), 3.61 (dt, $J = 3.0, 11.8$ Hz, 1H), 3.49 - 3.37 (m, 4H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 3.18 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例 15: *(R)*-(3-甲基环丁基)(4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]莫-7-基)甲酮(化合物 **15**)的制备



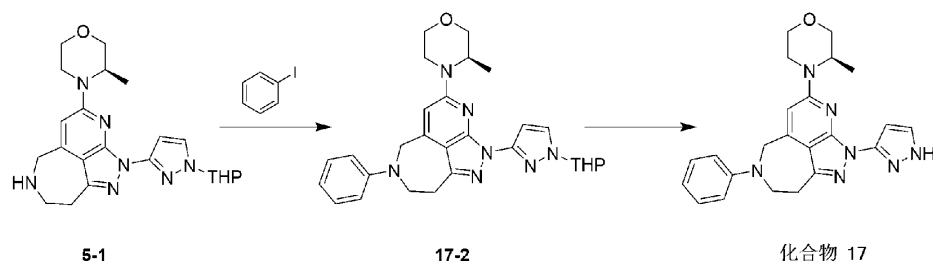
类似于实施例 9 的制备方法, 使用 3-甲基环丁酸代替 3,3-二氟环丁烷羧酸制备标题化合物 **15**, 获得*(R)*-(3-甲基环丁基)(4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]莫-7-基)甲酮(化合物 **15**) (4.2 mg, 23.5%)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 436.5。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.71 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.67 - 6.63 (m, 1H), 4.97 - 4.90 (m, 2H), 4.51 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 3H), 3.87 - 3.71 (m, 2H), 3.71 - 3.56 (m, 1H), 3.50 - 3.33 (m, 2H), 3.29 - 3.16 (m, 3H), 2.43 - 2.16 (m, 3H), 1.97 - 1.58 (m, 1H), 1.37 - 1.24 (m, 3H), 1.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 0.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H)。

实施例 16: 3,3,3-三氟-2-甲基-1-(4-((*R*)-3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]莫-7-基)丙-1-酮(化合物 **16**)的制备



类似于实施例 9 的制备方法, 使用 3,3,3-三氟-2-甲基丙酸代替 3,3-二氟环丁烷羧酸制备标题化合物 **16**, 获得 3,3,3-三氟-2-甲基-1-(4-((*R*)-3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]莫-7-基)丙-1-酮(化合物 **16**) (25 mg, 36.9%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 464.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 1H), 6.49 - 6.34 (m, 1H), 5.34 - 4.87 (m, 1H), 4.83 - 4.66 (m, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 4.35 - 4.17 (m, 1H), 4.13 - 3.97 (m, 2H), 3.95 - 3.53 (m, 5H), 3.50 - 3.18 (m, 4H), 1.52 - 1.27 (m, 6H)。

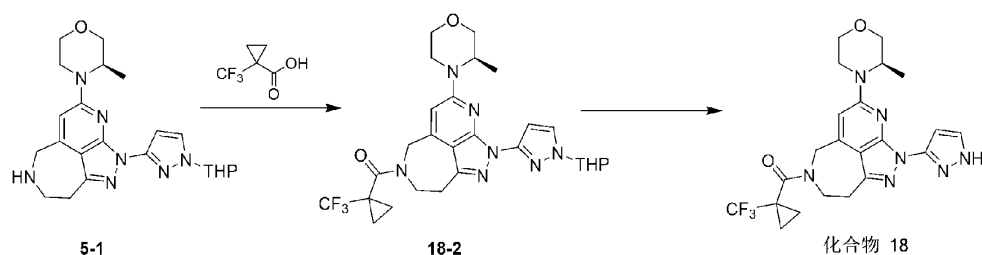
实施例 17: (*R*)-3-甲基-4-(7-苯基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]莫-4-基)吗啉(化合物 **17**)的制备



步骤 1: 将中间体 **5-1** (20.0 mg, 0.047 mmol) 和碘代苯 (28.9 mg, 0.142 mmol) 溶于甲苯 (1 mL) 中, 加入 2-双环己基膦-2,6-二异丙氧基-1,1-联苯 (2.20 mg, 0.005 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (4.30 mg, 0.005 mmol) 和碳酸铯 (30.8 mg, 0.094 mmol)。反应液在氮气氛围中 90℃ 下搅拌 2 小时。反应完全后, 将反应液冷却到室温, 然后用乙酸乙酯稀释, 有机相用水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品, 经过制备薄层色谱法分离纯化得到中间体 **17-2** (20.0 mg, 84.8%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 500.7。

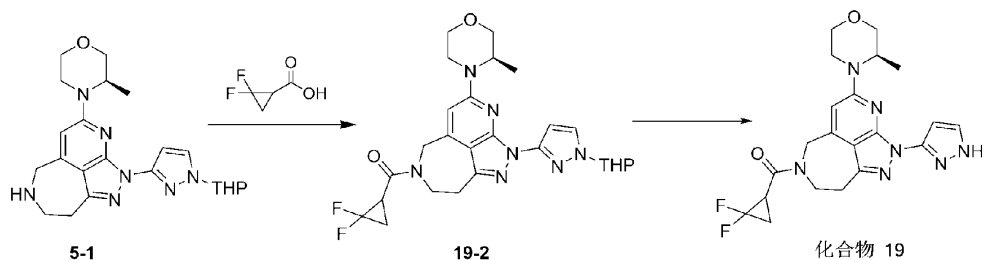
步骤 2: 将中间体 **17-2** (20.0 mg, 0.040 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中, 加入盐酸二氧六环溶液 (2 mL, 4 M)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 然后减压浓缩去除二氧六环和甲醇得到粗品, 经反相高效液相色谱制备分离纯化得到 (*R*)-3-甲基-4-(7-苯基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]莫-4-基)吗啉(化合物 **17**) (4.31 mg, 25.9%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 416.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (s, 1H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.94 - 6.76 (m, 4H), 6.67 - 6.60 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 3H), 4.06 (dd, J = 2.8, 11.1 Hz, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 2H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

实施例 18: (*R*)-(4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]莫-7-基)(1-(三氟甲基)环丙基)甲酮(化合物 **18**)的制备



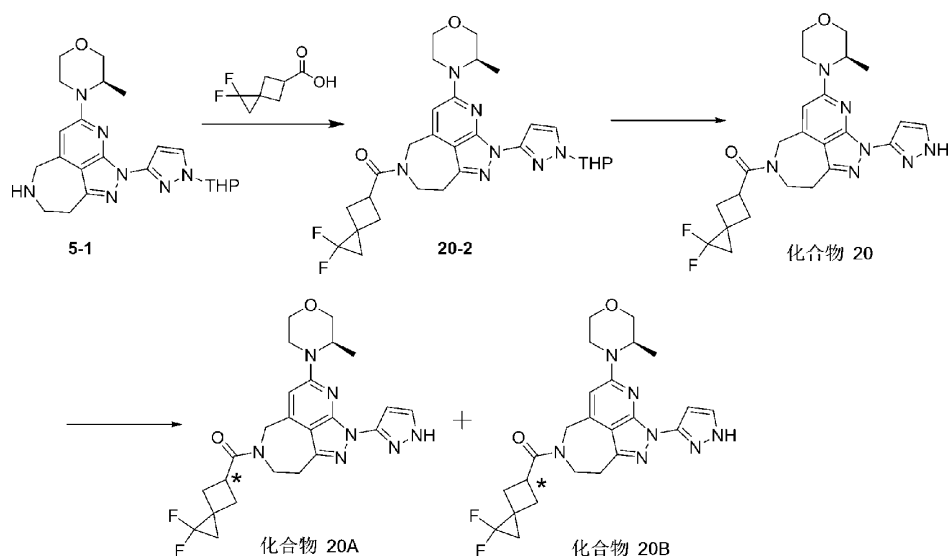
类似于实施例 9 的制备方法，使用 1-三氟甲基环丙烷-1-甲酸代替 3,3-二氟环丁烷羧酸制备标题化合物 **18**，获得 (*R*)-(4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-7-基)(1-(三氟甲基)环丙基)甲酮(化合物 **18**) (22.4 mg, 37.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 476.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.15 - 3.96 (m, 4H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.46 - 3.27 (m, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.03 (s, 2H)。

实施例 19: (2,2-二氟环丙基)(4-((*R*)-3-甲基咪唑代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-7-基)甲酮(化合物 **19**)的制备



类似于实施例 9 的制备方法，使用 2,2-二氟环丙羧酸代替 3,3-二氟环丁烷羧酸制备标题化合物 **19**，获得 (2,2-二氟环丙基)(4-((*R*)-3-甲基咪唑代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-7-基)甲酮(化合物 **19**) (43.1 mg, 42.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 444.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.76 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.25 - 4.75 (m, 2H), 4.54 - 3.87 (m, 5H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.23 - 3.03 (m, 3H), 2.05 - 1.78 (m, 2H), 1.24 - 1.15 (m, 3H)。

实施例 20A 和实施例 20B: (*R*)-(1,1-二氟螺[2.3]己-5-基)(4-(3-甲基咪唑)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-7-基)甲酮(化合物 **20A**, 异构体 1)的制备和 (*R*)-(1,1-二氟螺[2.3]己-5-基)(4-(3-甲基咪唑)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-7-基)甲酮(化合物 **20B**, 异构体 2)的制备

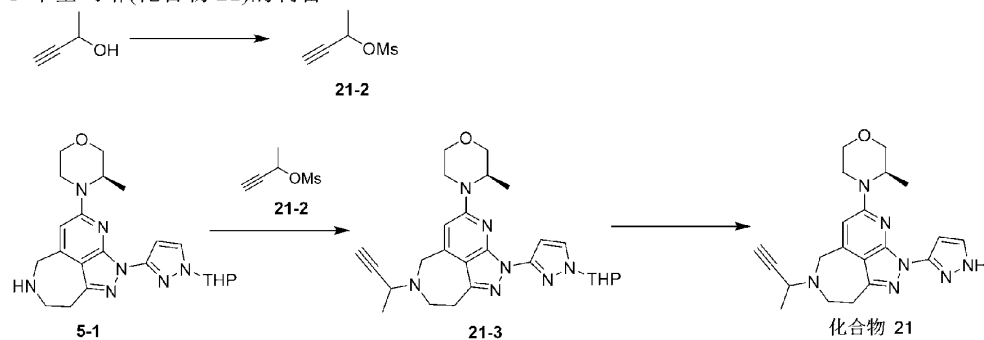


类似于实施例 9 的制备方法, 使用 1,1-二氟螺[2.3]己烷-5-羧酸代替 3,3-二氟环丁烷羧酸制备标题化合物 **20A** 和化合物 **20B**。反相高效液相色谱制备分离纯化得到。

- 5 第一个峰, (*R*)-(1,1-二氟螺[2.3]己-5-基)(4-(3-甲基吗啉)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-7-基)甲酮(化合物 **20A**, 异构体 1) (4.9 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 484.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (s, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 1H), 6.73 - 6.66 (m, 1H), 5.07 - 4.90 (m, 3H), 4.63 - 4.45 (m, 1H), 4.11 - 3.90 (m, 4H), 3.88 - 3.76 (m, 3H), 3.73 - 3.53 (m, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.68 - 2.20 (m, 4H), 1.36 - 1.21 (m, 5H)。
- 10 第二个峰, (*R*)-(1,1-二氟螺[2.3]己-5-基)(4-(3-甲基吗啉)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-7-基)甲酮(化合物 **20B**, 异构体 2) (3.3 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 484.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (s, 1H), 6.90 - 6.89 (m, 1H), 6.78 - 6.60 (m, 1H), 5.07 - 4.90 (m, 3H), 4.63 - 4.44 (m, 1H), 4.18 - 3.94 (m, 4H), 3.88 - 3.71 (m, 3H), 3.68 - 3.53 (m, 2H), 3.28 - 3.11 (m, 2H), 2.58 - 2.20 (m, 4H), 1.40 - 1.22 (m, 3H), 1.14 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H)。

15

实施例 21: (3*R*)-4-(7-(丁-3-炔-2-基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **21**)的制备

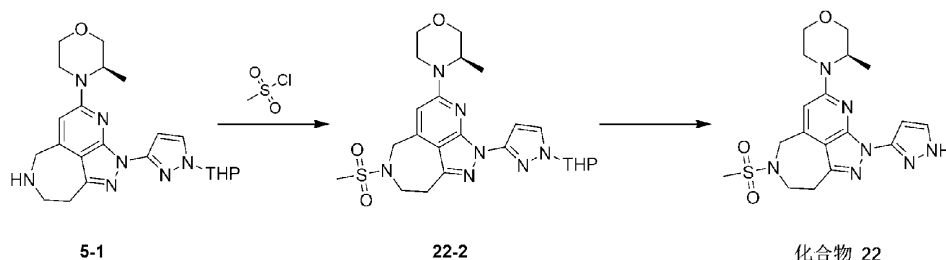


- 20 步骤 1: 室温下将 3-丁炔-2-醇(500 mg, 7.1 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入三乙胺(1.48 mL, 10.7 mmol), 缓慢滴加甲烷磺酰氯(980 mg, 8.6 mmol)。反应混合物在 25℃ 搅拌过夜。用冰水(10 mL)淬灭反应。

用二氯甲烷(10 mL × 3)萃取水相。用饱和食盐水(20 mL)洗涤有机相。无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到粗品中间体 **21-2** (900 mg, 85.1%)。

步骤 2：类似于实施例 14 的制备方法，使用中间体 **21-2** 代替三氟甲磺酸三氟乙酯制备标题化合物 **21**，获得(3*R*)-4-(7-(丁-3-炔-2-基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **21**) (43.1 mg, 42.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 392.4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 1H), 4.11 - 3.95 (m, 3H), 3.88 - 3.75 (m, 3H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.39 - 3.28 (m, 2H), 3.25 - 2.93 (m, 3H), 2.33 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.30 (dd, *J* = 6.7, 2.2 Hz, 3H)。

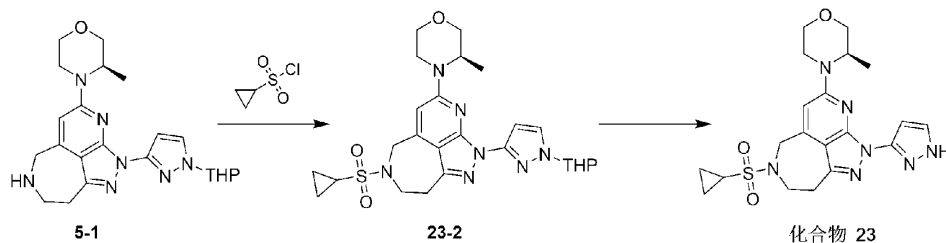
实施例 22：(3*R*)-4-(7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)吗啉(化合物 **22**)的制备



步骤 1：室温下将中间体 **5-1** (100 mg, 0.236 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中，加入三乙胺(0.07 mL, 0.472 mmol)，搅拌下加入甲基磺酰氯(40.6 mg, 0.354 mmol)。混合物在室温下搅拌 1 小时。反应混合物用冰水(5 mL)淬灭。用二氯甲烷(5 mL × 3)萃取水相。用饱和盐水(20 mL)洗涤有机相。无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到中间体 **22-2** (100 mg, 84.4%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 502.2。

步骤 2：室温下将中间体 **22-2** (100 mg, 0.199 mmol)溶于甲醇(5 mL)中，然后加入盐酸水溶液(1 mL, 2 M)。反应混合物在 50℃搅拌 4 小时。反应结束后，浓缩除去甲醇，用二氯甲烷(10 mL)稀释反应混合物，并用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 值到 8。用二氯甲烷(5 mL × 3)萃取水相。用饱和食盐水(10 mL)洗涤合并的有机相，无水硫酸钠干燥有机相，过滤浓缩得到粗产品，经过反相高效液相色谱制备分离纯化得到(3*R*)-4-(7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)吗啉(化合物 **22**) (36.5 mg, 43.9%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 418.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.77 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 28.1 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.45 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 2H), 3.86 - 3.74 (m, 3H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 1H), 3.16 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 2.98 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

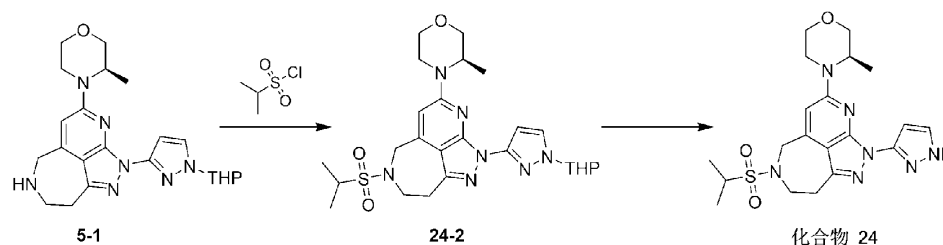
实施例 23：(3*R*)-4-(7-(环丙基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **23**)的制备



类似于实施例 22 的制备方法，使用环丙磺酰氯代替甲基磺酰氯制备标题化合物 **23**，获得(3*R*)-4-(7-(环丙基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **23**) (7.8 mg, 37.4%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 444.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.64 (s,

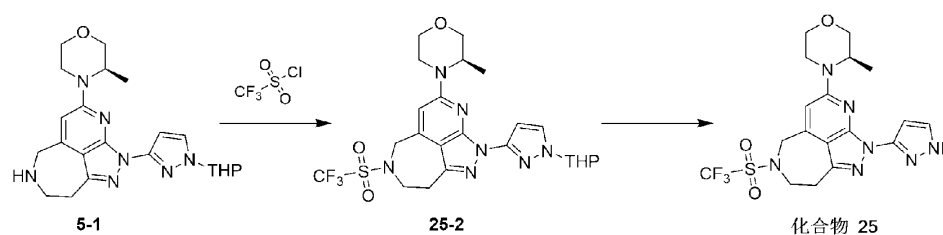
1H), 4.83 (s, 2H), 4.50 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.11 - 3.94 (m, 3H), 3.85 - 3.73 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.35 - 3.32 (m, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 2.53 - 2.34 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.09 - 1.04 (m, 2H), 0.89 - 0.85 (m, 1H)。

- 5 实施例 24: (*R*)-4-(7-(异丙基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **24**)的制备



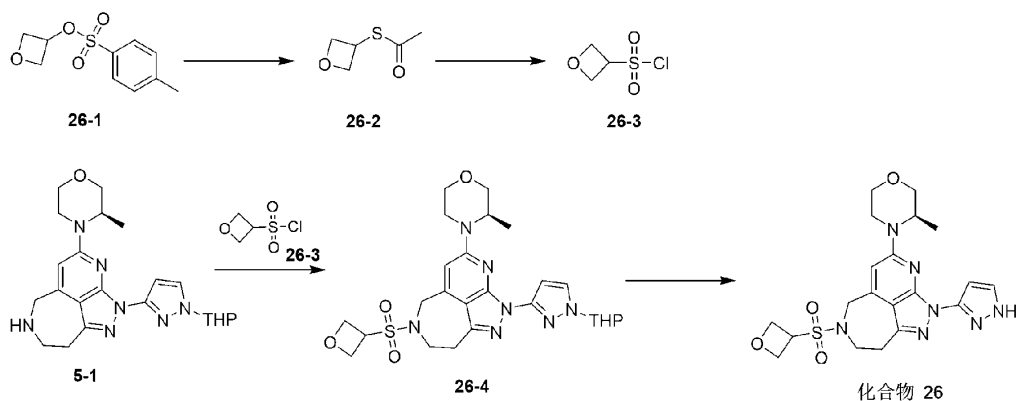
- 类似于实施例 22 的制备方法, 使用异丙基磺酰氯代替甲基磺酰氯制备标题化合物 **24**, 获得(*R*)-4-(7-(异丙基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **24**)
- 10 (8.4 mg, 50.2%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 446.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.57 - 4.44 (m, 1H), 4.05 - 4.13 (m, 1H), 4.01 (dd, $J = 3.5, 11.5$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.84 - 3.73 (m, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 3.47 (td, $J = 6.8, 13.5$ Hz, 1H), 3.34 - 3.33 (m, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

- 15 实施例 25: (*R*)-4-(2-(1*H*-吡唑-3-基)-7-((三氟甲基)磺酰基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **25**)的制备



- 类似于实施例 22 的制备方法, 使用三氟甲烷磺酰氯代替甲基磺酰氯制备标题化合物 **25**, 获得(*R*)-4-(2-(1*H*-吡唑-3-基)-7-((三氟甲基)磺酰基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **25**)
- 20 (1.1 mg, 16.3%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 472.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.75 (s, 1H), 7.03 - 6.89 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.06 - 4.96 (m, 3H), 4.60 - 4.49 (m, 1H), 4.31 - 4.00 (m, 4H), 3.89 - 3.74 (m, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

- 25 实施例 26: (*R*)-3-甲基-4-(7-(氧杂环丁烷-3-基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)吗啉(化合物 **26**)的制备

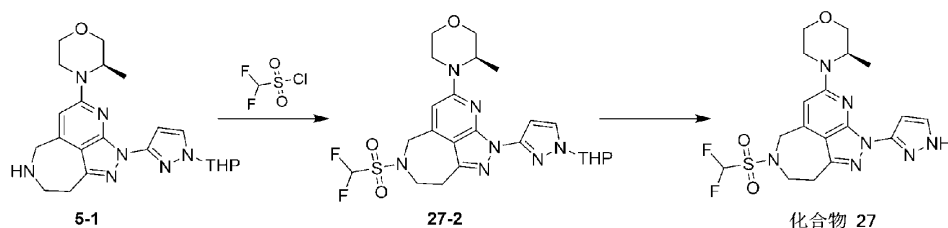


步骤 1: 将甲苯-4-磺酸氧杂环丁-3-基酯 (10.0 g, 43.8 mmol)、硫代乙酸钾 (15.1 g, 131 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (50.0 mL) 中。反应液在 100°C 搅拌 18 小时, 反应液冷却至室温, 用氯化锂水溶液 (200 mL, 5%wt) 淬灭反应, 混合物用二氯甲烷 (100 mL × 3) 萃取。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗产品。经过硅胶柱层析纯化得到中间体 **26-2** (2.0 g, 34.5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.71 - 4.62 (m, 1H), 4.60 - 4.55 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)。

步骤 2: 将 *N*-氯代丁二酰亚胺 (808 mg, 6.05 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 溶液中, 在 0°C 下加入盐酸水溶液 (1.13 mL, 2 M), 然后缓慢滴加中间体 **26-2** (200 mg, 1.51 mmol) 的乙腈 (10 mL) 溶液。反应液在 0°C 下搅拌半小时。反应结束后, 将反应液减压浓缩后, 加入饱和的碳酸氢钠溶液 (10 mL), 加入乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。有机相依次用饱和的硫代硫酸钠溶液和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到中间体 **26-3** (100 mg, 42.2%) (36.5 mg, 43.9%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.13 - 4.93 (m, 5H)。

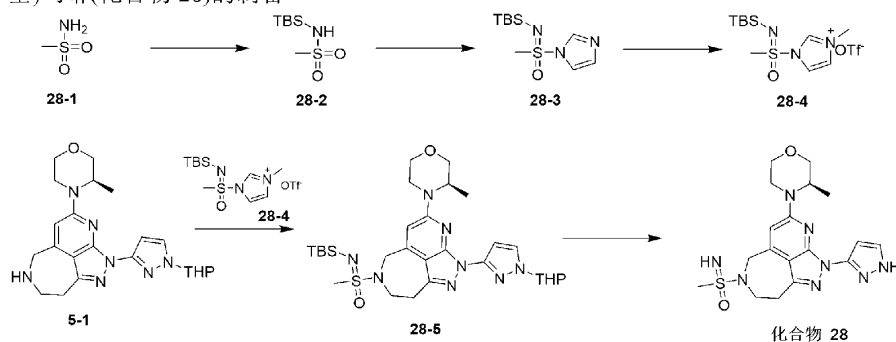
步骤 3: 类似于实施例 22 的制备方法, 使用中间体 **26-3** 代替甲基磺酰氯制备标题化合物 **26**, 获得 (*R*)-3-甲基-4-(7-(氧杂环丁烷-3-基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]莫-4-基)吗啉 (化合物 **26**) (1.5 mg, 11.6%)。LCMS (ESI) [*M*+*H*]⁺: 460.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.73 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.84 - 4.83 (m, 3H), 4.71 (dt, *J* = 3.8, 7.4 Hz, 3H), 4.67 - 4.60 (m, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.93 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.86 - 3.74 (m, 3H), 3.62 (dt, *J* = 2.9, 11.7 Hz, 2H), 3.29 - 3.26 (m, 2H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 27: (*R*)-4-(7-((二氟甲基)磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]莫-4-基)-3-甲基吗啉 (化合物 **27**) 的制备



步骤 1: 类似于实施例 22 的制备方法, 使用二氟甲烷磺酰氯代替甲基磺酰氯制备标题化合物 **27**, 获得 (*R*)-4-(7-((二氟甲基)磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]莫-4-基)-3-甲基吗啉 (化合物 **27**) (3.0 mg, 7.1%)。LCMS (ESI) [*M*+*H*]⁺: 454.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 12.85 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.27 (t, *J* = 52.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.53 - 4.51 (m, 1H), 4.06 - 4.04 (m, 4H), 3.84 - 3.82 (m, 1H), 3.73 - 3.69 (m, 1H), 3.57 - 3.55 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 28: (3*R*)-3-甲基-4-(7-(*S*-甲基磺酰亚胺基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)吗啉(化合物 **28**)的制备



步骤 1: 在 0℃ 下将甲基磺酰胺(5.0 g, 52.5 mmol)溶于氯仿 (60 mL)中, 加入三乙胺(10.6 g, 105.1 mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(11.9 g, 78.8 mmol)。混合物缓慢升到室温, 搅拌过夜。加入冰水淬灭反应, 用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取水相。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗产品。经过硅胶柱层析纯化得到中间体 **28-2** (10.0 g, 90.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.07 (s, 1H), 2.93 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.18 (s, 6H)。

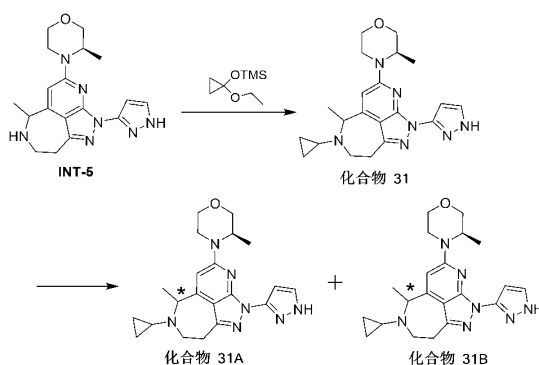
步骤 2: 在室温下将六氯乙烷(6.8 g, 28.7 mmol)和三苯基膦(7.5 g, 28.7 mmol)溶于氯仿(100 mL)中。反应混合物在氮气氛围中 70℃ 下搅拌 18 小时。将反应混合物降至室温, 加入三乙胺(4.8 g, 47.8 mmol)和中间体 **28-2** (5 g, 23.9 mmol), 室温下继续搅拌 1 小时。往反应液滴加咪唑(2.0 g, 28.7 mmol)和三乙胺(4.8 g, 47.8 mmol)的四氢呋喃溶液。混合物在氮气氛围中室温下搅拌 18 小时。反应结束后, 将反应液浓缩, 并用正己烷 (150 mL × 3)萃取。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗产品。经过硅胶柱层析纯化得到中间体 **28-3** (3.0 g, 48.4%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 2.5, 1.2 Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 3H)。

步骤 3: 在 0℃ 下将中间体 **28-3** (1.2 g, 4.63 mmol)溶于乙醚 (30 mL)中, 加入三氟甲磺酸甲酯 (0.8 g, 4.62 mmol)。混合物在室温下搅拌 2 小时。过滤, 滤饼用乙醚洗涤, 得到粗产品中间体 **28-4** (1.6 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H)。

步骤 4: 在氮气氛围中室温下, 将中间体 **5-1** (130 mg, 0.31 mmol)溶于无水乙腈(2.0 mL)中, 加入三乙胺(62 mg, 0.61 mmol)。将中间体 **28-4** (195 mg, 0.46 mmol)溶于无水乙腈(2.0 mL), 然后滴加到反应体系中。混合物在 50℃ 下搅拌 16 小时。加入冰水淬灭反应, 用二氯甲烷(50 mL × 3)萃取水相。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗产品。经过硅胶柱层析纯化得到中间体 **28-5** (60 mg, 31.8%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 615.6。

步骤 5: 在室温下, 将中间体 **28-5** (40 mg, 0.055 mmol)溶于四氢呋喃(3.0 mL)中, 加入盐酸水溶液(3.0 mL, 6 M), 反应混合物在 40℃ 下搅拌 1 小时。加入冰水淬灭反应, 用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 到 8, 用二氯甲烷(30 mL × 3)萃取水相。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗产品。经过经反相高效液相色谱制备分离纯化得到(3*R*)-3-甲基-4-(7-(*S*-甲基磺酰亚胺基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)吗啉(化合物 **28**) (4.0 mg, 14.8%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 417.2。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.75 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.58 - 4.47 (m, 1H), 4.11 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.06 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 31A 和实施例 31B: (3*R*)-4-(7-环丙基-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **31A**, 异构体 1)的制备和(3*R*)-4-(7-环丙基-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **31B**, 异构体 2)的制备



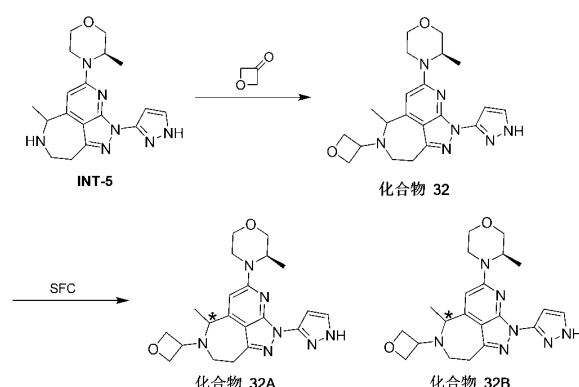
步骤 1: 将中间体 **INT-5** (100 mg, 0.23 mmol) 和 1-乙氧基-1-三甲硅氧基环丙烷 (172.6 mg, 0.99 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 在冰水浴下依次加入醋酸 (0.16 mL, 2.83 mmol) 和氰基硼氢化钠 (80.0 mg, 1.27 mmol)。反应混合物自然升温至室温并搅拌 2 小时。加入饱和氯化铵水溶液 (10 mL) 淬灭反应。用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥有机相过滤旋干后得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化得到非对映异构体混合物 (3*R*)-4-(7-环丙基-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉 (化合物 **31**) (70.0 mg, 63.6%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 394.4。

步骤 2: 非对映异构体混合物 (3*R*)-4-(7-环丙基-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉 (化合物 **31**) (70.0 mg) 经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel ChiralPAK®OD (100 × 3.0 mm, 3 μm), 流动相在 CO₂ 中 20% 甲醇 (含 0.1% 二乙胺), 温度 35℃, 流速 1.5 mL/min, 检测波长 214 nm。

第一个峰, (3*R*)-4-(7-环丙基-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉 (化合物 **31A**, 异构体 1) (10 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 394.4。HPLC-SFC: Rt = 3.106 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.70 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 3.33 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.26 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.07 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.61 - 0.48 (m, 4H)。

第二个峰, (3*R*)-4-(7-环丙基-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉 (化合物 **31B**, 异构体 2) (10 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 394.4。HPLC-SFC: Rt = 3.755 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.70 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.35 - 3.31 (m, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.20 (dd, *J* = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 3.07 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.62 - 0.46 (m, 4H)。

实施例 32A 和实施例 32B: (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉 (化合物 **32A**, 异构体 1) 的制备和 (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉 (化合物 **32B**, 异构体 2) 的制备



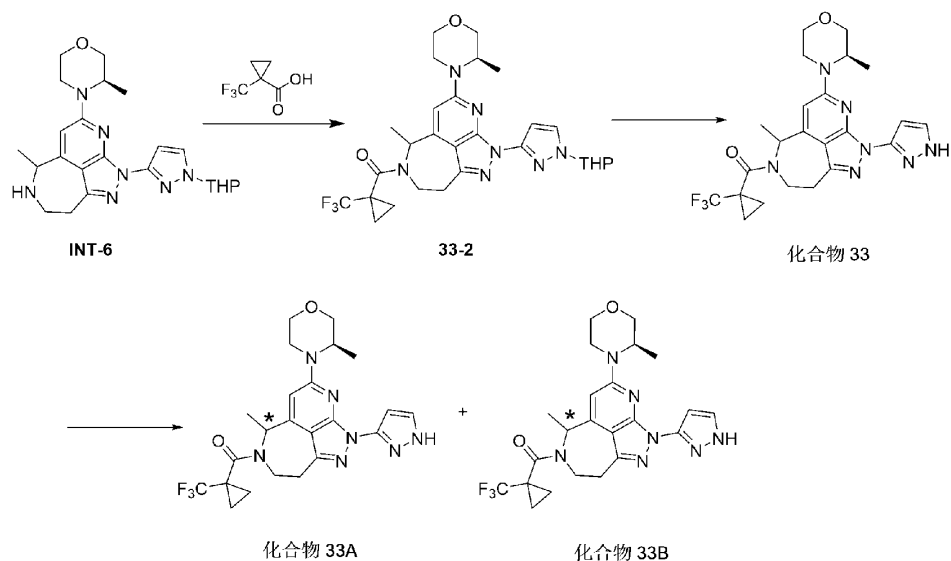
步骤 1: 将中间体 INT-5 (4.0 g, 11.3 mmol) 溶于甲醇 (100 mL) 中, 加入二异丙基乙胺 (5.62 mL, 34.0 mmol), 在室温下搅拌 20 分钟, 加入 3-氧杂环丁酮 (4.1 g, 56.6 mmol), 室温搅拌半小时后分批加入醋酸硼氢化钠 (11.9 g, 56.6 mmol), 反应液在室温下搅拌过夜。反应完全后, 将反应液倒入冰水中, 用二氯甲烷 (100 mL × 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品, 经过硅胶柱层析分离纯化得到非对映异构体混合物 (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉 (化合物 32) (2.5 g, 53.9%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 410.2。

步骤 2: 非对映异构体混合物 (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉 (化合物 32) (2.5 g, 6.1 mmol) 经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel ChiralPAK IG (100 × 3.0 mm, 3 μm), 流动相在 CO₂ 中 20% 甲醇 (含 0.05% 二乙胺), 温度 35°C, 流速 2.0 mL/min, 检测波长 210 nm。

第一个峰, (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉 (化合物 32A, 异构体 1) (865.8 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 410.2。HPLC-SFC: Rt = 1.839 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 2H), 4.11 - 3.97 (m, 2H), 3.89 - 3.72 (m, 2H), 3.67 - 3.49 (m, 2H), 3.30 - 3.13 (m, 2H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 1.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

第二个峰, (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉 (化合物 32B, 异构体 2) (6.2 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 410.2。HPLC-SFC: Rt = 2.368 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 4.11 - 3.98 (m, 2H), 3.85 - 3.73 (m, 2H), 3.66 - 3.51 (m, 2H), 3.30 - 3.13 (m, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 1.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 33A 和实施例 33B: (*R*)-(4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-7-基)(1-(三氟甲基)环丙基)甲酮 (化合物 33A, 异构体 1) 的制备和 (*R*)-(4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-7-基)(1-(三氟甲基)环丙基)甲酮 (化合物 33B, 异构体 2) 的制备



步骤 1: 将 1-三氟甲基环丙烷-1-羧酸(54.9 mg, 0.36 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (0.12 mL, 0.71 mmol) 和 *O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(135 mg, 0.357 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 反应液在室温下搅拌 10 分钟, 向反应体系中加入中间体 INT-6 (78.0 mg, 0.178 mmol), 继续搅拌 18 小时。加冰水(10 mL) 淬灭反应, 混合物用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥有机相过滤旋干后得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化得到中间体 33-2 (11.0 mg, 10.8%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 574.6。

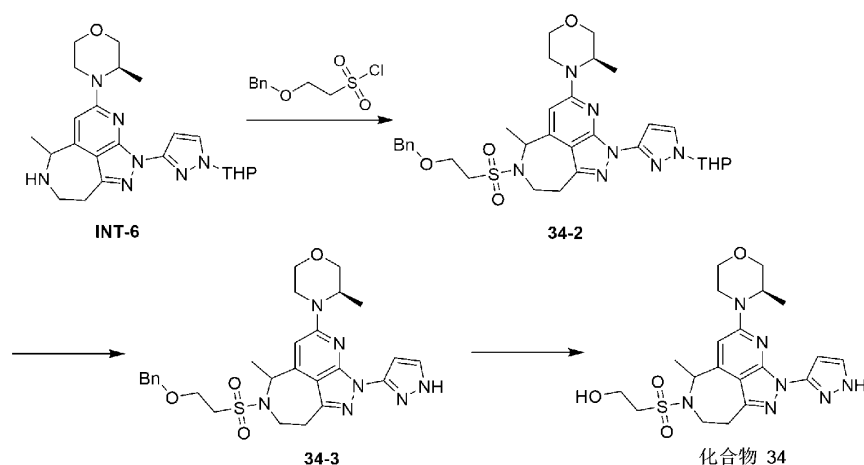
步骤 2: 将中间体 33-2 (11.0 mg, 0.02 mmol) 溶解于盐酸二氧六环溶液 (5 mL), 反应液室温下搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。通过反相高效液相色谱制备分离纯化得到非对映异构体混合物(*R*)-(4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-7-基)(1-(三氟甲基)环丙基)甲酮 (化合物 33) (11 mg, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 490.3。

步骤 3: 非对映异构体混合物(*R*)-(4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-7-基)(1-(三氟甲基)环丙基)甲酮(化合物 33) (11 mg) 经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel ChiralPAK IC-3 (50 × 3.0 mm, 3 μm), 流动相在 CO₂ 中 40% 甲醇(含 0.05% 二乙胺), 温度 35°C, 流速 3.0 mL/min, 检测波长 220 nm。

第一个峰, (*R*)-(4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-7-基)(1-(三氟甲基)环丙基)甲酮(化合物 33A, 异构体 1) (4.0 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 490.3。HPLC-SFC: *R*_t = 1.276 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (br d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.90 (br d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.08 - 5.95 (m, 1H), 4.61 - 4.46 (m, 2H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 4.11 (br dd, *J* = 1.4, 14.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 3.4, 11.0 Hz, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 2H), 3.74 - 3.58 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.16 - 3.02 (m, 1H), 1.73 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.45 - 1.33 (m, 3H), 1.32 - 1.20 (m, 5H)。

第二个峰, (*R*)-(4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-7-基)(1-(三氟甲基)环丙基)甲酮(化合物 33B, 异构体 2) (4.0 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 490.3。HPLC-SFC: *R*_t = 2.760 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (br s, 1H), 6.91 (br s, 1H), 6.79 - 6.68 (m, 1H), 6.08 - 5.94 (m, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 2H), 4.40 - 4.27 (m, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 4.03 (br dd, *J* = 2.9, 10.8 Hz, 1H), 3.88 - 3.58 (m, 4H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 3.16 - 3.02 (m, 1H), 1.73 (br d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.43 - 1.34 (m, 3H), 1.33 - 1.23 (m, 7H)。

实施例 34: (*R*)-2-((4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-7-基)磺酰基)乙-1-醇(化合物 34)的制备

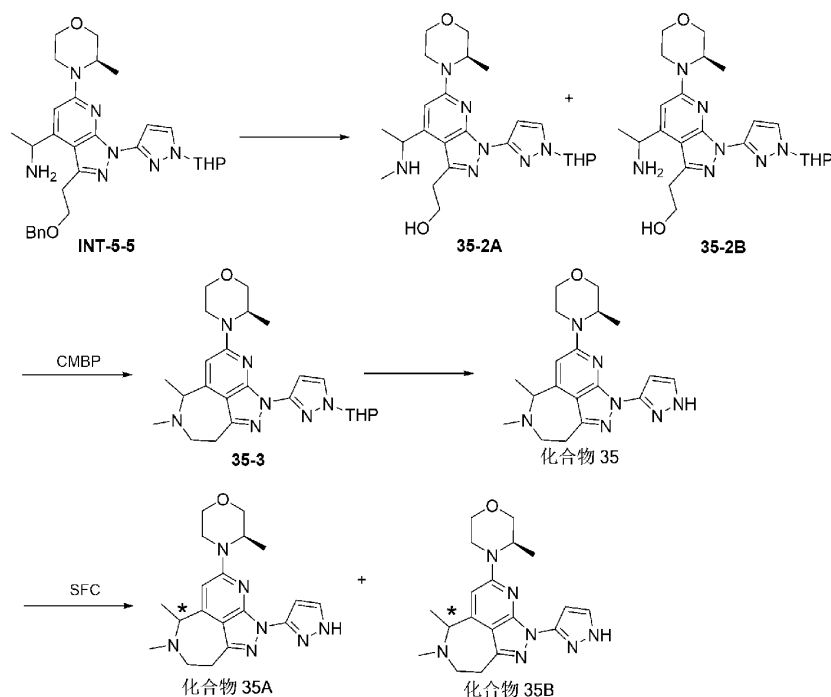


步骤 1: 将中间体 **INT-6** (170 mg, 0.389 mmol) 溶于吡啶 (5 mL) 中, 加入 2-(苄氧基)乙烷-1-磺酰氯 (274 mg, 1.17 mmol)。反应混合物在 25℃ 下搅拌半小时。加冰水 (20 mL) 淬灭反应, 所得混合物用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过 C-18 柱层析乙腈/水体系统纯化粗品, 得到中间体 **34-2** (120 mg, 48.6%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 636.6。

步骤 2: 将中间体 **34-2** (120 mg, 0.19 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸 (2 mL)。反应混合物在 25℃ 下搅拌 18 小时。加冰水 (20 mL) 淬灭反应, 用饱和碳酸氢钠溶液调节所得混合物 pH 值到 8, 并用二氯甲烷 (30 mL × 3) 萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **34-3** (52 mg, 50.5%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 552.4。

步骤 3: 将中间体 **34-3** (40 mg, 0.073 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 依次加入钯炭 (15 mg, 0.145 mmol) 和氢氧化钯 (15 mg, 0.145 mmol), 在氢气氛围中 60℃ 下搅拌 18 小时。将反应液冷却到室温, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品通过反相高效液相色谱制备分离纯化得到 (*R*)-2-((4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-7-基)磺酰基)乙-1-醇 (化合物 **34**) (2.9 mg, 8.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 462.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.46 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 3.91 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.84 - 3.73 (m, 3H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.46 - 3.32 (m, 3H), 3.27 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 1.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例 35A 和实施例 35B: (3*R*)-4-(6,7-二甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基咪唑 (化合物 **35A**, 异构体 1) 的制备和 (3*R*)-4-(6,7-二甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基咪唑 (化合物 **35B**, 异构体 2) 的制备



步骤 1: 将中间体 **INT-5-5** (10 g, 18.4 mmol) 和乙酸铵 (14.2 g, 183.6 mmol) 溶于甲醇 (200 mL) 中, 反应液室温下搅拌 1 小时。分批加入氰基硼氢化钠 (5.8 g, 91.8 mmol)。反应液在 70℃ 下搅拌过夜。将反应液冷却至室温, 倒入冰水中, 并用二氯甲烷 (200 mL × 3) 萃取, 依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体混合物 **35-2A** 和 **35-2B** (9 g)。

步骤 2: 室温下将中间体混合物 **35-2A** 和 **35-2B** (9 g) 溶于二氧六环 (40 mL) 中, 加入氰亚甲基磷酸三丁酯 (5.3 g, 21.9 mmol)。反应液在 120℃ 下搅拌 2 小时。反应液冷却后, 减压浓缩去除二氧六环得到粗品, 经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **35-3** (0.5 g, 25.2%)。

步骤 3: 室温下将中间体 **35-3** (0.5 g, 1.1 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 然后加入盐酸二氧六环溶液 (2.8 mL, 4 M)。反应混合物在 60℃ 搅拌 1 小时。反应结束后, 将反应液浓缩, 加入二氯甲烷 (20 mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 7 左右。用二氯甲烷 (10 mL × 3) 萃取, 依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过反相高效液相色谱制备分离纯化得到对映异构体混合物 (3R)-4-(6,7-二甲基-2-(1H-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2H-1,2,3,7-四氮杂苯并[cd]莫-4-基)-3-甲基吗啉 (化合物 **35**) (200 mg, 49.0%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 368.2。

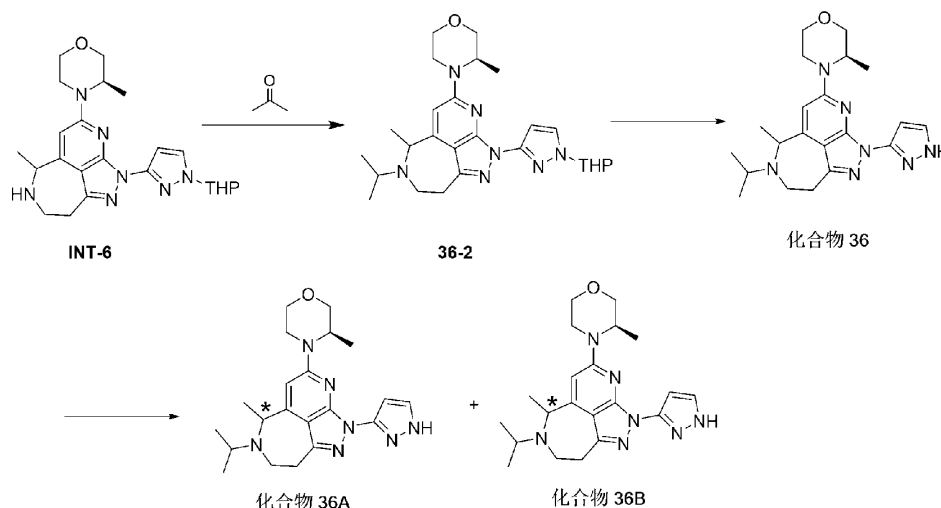
步骤 4: 对映异构体混合物 (3R)-4-(6,7-二甲基-2-(1H-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2H-1,2,3,7-四氮杂苯并[cd]莫-4-基)-3-甲基吗啉 (化合物 **35**) (200 mg) 经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel CHIRALPAK®OD (100 × 3.0 mm, 3 μm), 流动相在 CO₂ 中 20% 甲醇 (含 0.1% 二乙胺), 温度 35℃, 流速 1.5 mL/min, 检测波长 214 nm。

第一个峰, (3R)-4-(6,7-二甲基-2-(1H-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2H-1,2,3,7-四氮杂苯并[cd]莫-4-基)-3-甲基吗啉 (化合物 **35A**, 异构体 1) (70.0 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 368.2。HPLC-SFC: *R_t* = 2.445 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.14 - 3.95 (m, 2H), 3.87 - 3.73 (m, 2H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

第二个峰, (3R)-4-(6,7-二甲基-2-(1H-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2H-1,2,3,7-四氮杂苯并[cd]莫-4-基)-3-甲基吗啉 (化合物 **35B**, 异构体 2) (59.8 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 368.2。HPLC-SFC: *R_t* = 2.968 min。¹H

NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 4.14 - 3.98 (m, 2H), 3.89 - 3.74 (m, 2H), 3.72 - 3.57 (m, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 3.16 - 3.05 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.54 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

- 5 实施例 36A 和实施例 36B: (3*R*)-4-(7-异丙基-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **36A**, 异构体 1)的制备和(3*R*)-4-(7-异丙基-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **36B**, 异构体 2)的制备



- 步骤 1: 将中间体 **INT-6** (190 mg, 0.434 mmol)溶于甲醇(5 mL)中, 依次加入丙酮(252 mg, 4.34 mmol), 氧化锌(204 mg, 1.74 mmol)和氰基硼氢化钠(111 mg, 1.74 mmol)。反应混合物在 60℃下搅拌 18 小时。加冰水(20 mL)淬灭反应, 并用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **36-2** (110 mg, 52.8%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 480.1。

- 步骤 2: 将中间体 **36-2** (110 mg, 0.229 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 滴入三氟乙酸(2 mL), 反应液在室温下搅拌半小时。旋干溶剂得到粗产品, 加入二氯甲烷(20 mL)稀释。混合物用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8 左右。用二氯甲烷(20 mL $\times$ 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过反相高效液相色谱制备分离纯化得到非对映异构体混合物 (3*R*)-4-(7-异丙基-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **36**) (25.0 mg, 27.6%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 396.4。

- 步骤 3: 对映异构体混合物(3*R*)-4-(7-异丙基-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **36**) (25.0 mg) 经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel CHIRALPAK®IC (100 $\times$ 3.0 mm, 3 μ m), 流动相在 CO₂ 中 20%甲醇(含 0.1%二乙胺), 温度 35℃, 流速 1.5 mL/min, 检测波长 214 nm。

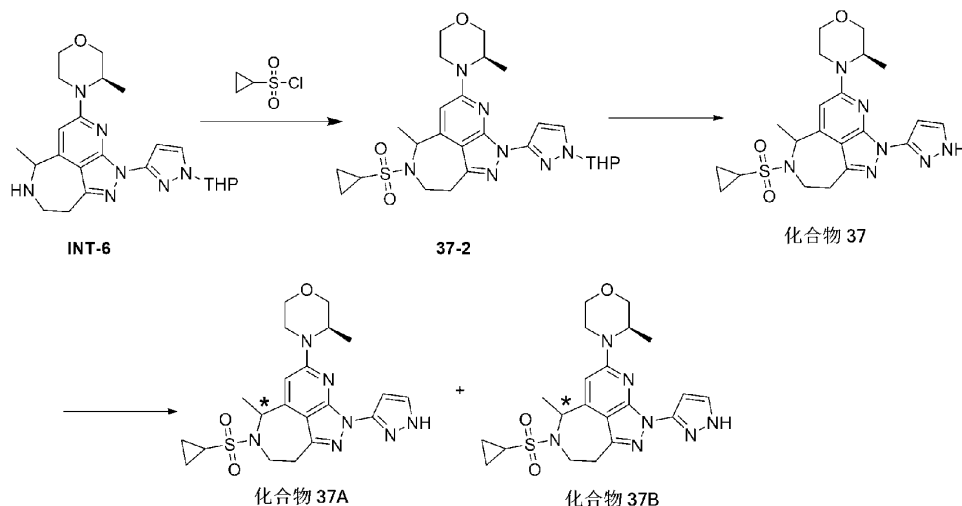
- 第一个峰, (3*R*)-4-(7-异丙基-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **36A**, 异构体 1) (4.9 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 396.4。HPLC-SFC: Rt = 2.474 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.75 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.59 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.11 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 3H), 3.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

- 第二个峰, (3*R*)-4-(7-异丙基-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **36B**, 异构体 2) (3.5 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 396.4。HPLC-SFC: Rt = 2.859 min。¹H

NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.74 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.62 - 4.57 (m, 1H), 4.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 3H), 3.22 - 3.17 (m, 1H), 3.06 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

5

实施例 37A 和实施例 37B: (3*R*)-4-(7-(环丙基磺酰基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 37A, 异构体 1)的制备和(3*R*)-4-(7-(环丙基磺酰基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 37B, 异构体 2)的制备



10

步骤 1: 将中间体 INT-6 (100 mg, 0.23 mmol)溶解于四氢呋喃(10 mL)中, 在-78℃下滴加入二异丙基氨基锂(0.23 mL, 2 M)。滴加完毕后混合物-78℃下继续搅拌半小时, 随后加入环丙磺酰氯(96.4 mg, 0.69 mmol)。混合物室温下搅拌过夜。加冰水(20 mL)淬灭反应, 并用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 37-2 (40 mg, 32.3%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 541.9。

15

步骤 2: 将中间体 37-2 (30 mg, 0.055 mmol)溶解于二氯甲烷(6 mL)中, 加入三氟乙酸(1.5 mL), 室温下搅拌 1 小时。反应结束后, 加冰水(20 mL)淬灭反应, 用饱和碳酸氢钠溶液调节所得混合物 pH 值到 8 左右。混合物用二氯甲烷(10 mL × 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到非对映异构体混合物(3*R*)-4-(7-(环丙基磺酰基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 37) (18 mg, 71.5%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 458.4。

20

步骤 3: 非对映异构体混合物(3*R*)-4-(7-(环丙基磺酰基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 37) (18 mg)经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel CHIRALPAK-ADHS (150 × 4.6 mm, 5 μ m), 流动相在正己烷中 50%乙醇, 温度 35℃, 流速 1.0 mL/min, 检测波长 254 nm。

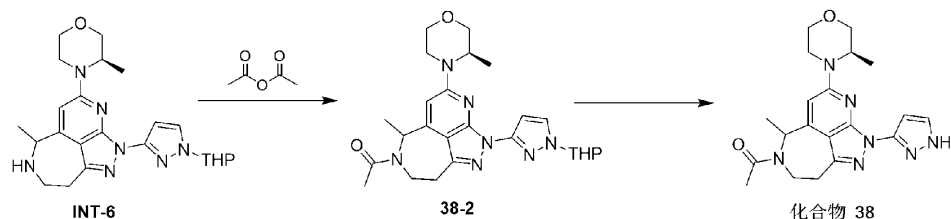
25

第一个峰, (3*R*)-4-(7-(环丙基磺酰基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 37A, 异构体 1) (2.5 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 458.4。HPLC-SFC: Rt = 4.710 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.49 - 5.38 (m, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 2H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.90 - 3.71 (m, 3H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 1.67 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 1.13 - 1.03 (m, 2H), 0.94 - 0.84 (m, 2H)。

30

第二个峰, (3*R*)-4-(7-(环丙基磺酰基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]莫-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **37B**, 异构体 2) (2.3 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 458.4。HPLC-SFC: Rt = 7.152 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.52 - 5.38 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.20 - 3.94 (m, 3H), 3.91 - 3.70 (m, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.46 - 3.34 (m, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 2.50 - 2.41 (m, 1H), 1.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 1.13 - 1.04 (m, 2H), 0.93 - 0.87 (m, 2H)。

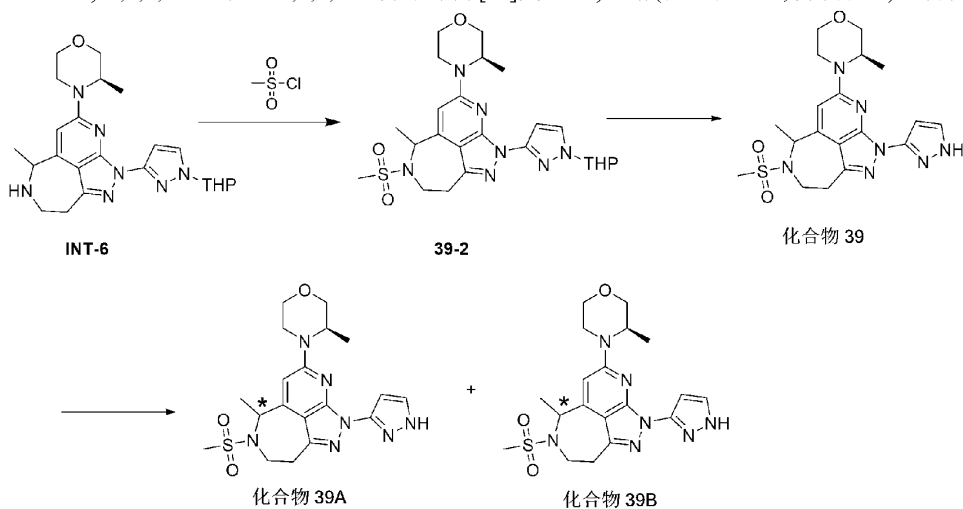
实施例 38: 1-(6-甲基-4-((*R*)-3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]莫-7-基)乙烷-1-酮(化合物 **38**)的制备



步骤 1: 将中间体 **INT-6** (100 mg, 0.23 mmol)溶解于四氢呋喃(5 mL)中, 在室温下加入乙酸酐(0.11 mL, 1.14 mmol)、三乙胺(0.16 mL, 1.14 mmol), 继续搅拌 1 小时。反应混合物浓缩得到粗产品中间体 **38-2** (80 mg, 73.0%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 480.0。

步骤 2: 将中间体 **38-2** (80 mg, 0.167 mmol)溶解于二氯甲烷 (2 mL)中, 加入三氟乙酸 (2 mL), 室温下搅拌 1 小时。反应结束后, 加冰水(10 mL)淬灭反应, 用饱和碳酸氢钠溶液调节所得混合物 pH 值到 8 左右。混合物用二氯甲烷(10 mL × 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过制备高效液相色谱纯化得到 1-(6-甲基-4-((*R*)-3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]莫-7-基)乙烷-1-酮(化合物 **38**) (50 mg, 75.8%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 396.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.37 - 5.47 (m, 1H), 4.57 - 4.31 (m, 2H), 4.16 - 3.90 (m, 3H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 1H), 3.30 - 3.02 (m, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.33 - 2.14 (m, 3H), 1.74 - 1.55 (m, 3H), 1.33 - 1.26 (m, 3H)。

实施例 39A 和实施例 39B: (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]莫-4-基)吗啉(化合物 **39A**, 异构体 1)的制备和(3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]莫-4-基)吗啉(化合物 **39B**, 异构体 2)的制备



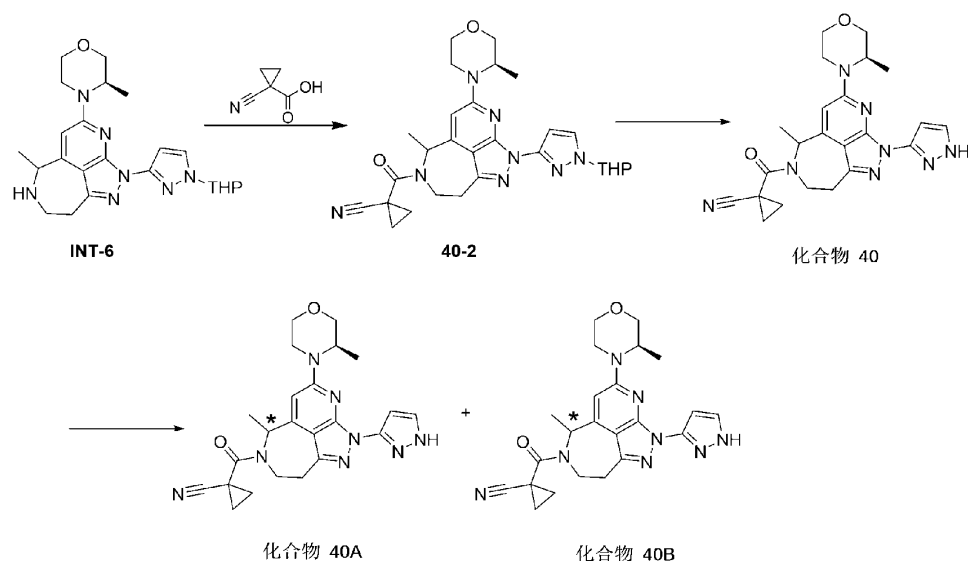
步骤 1: 类似于实施例 37 的制备方法, 使用甲基磺酰氯代替环丙磺酰氯制备标题化合物 **39**。获得非对映异构体混合物(3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **39**) (960 mg, 88.3%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 432.4。

步骤 2: 非对映异构体混合物(3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **39**) (960 mg) 经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel ChiralPAK OD (150 × 4.6 mm, 5 μm), 流动相在 CO₂ 中 50% 甲醇(含 0.05% 氨水), 温度 35℃, 流速 1.0 mL/min, 检测波长 210 nm。

第一个峰, (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **39A**, 异构体 1) (364.5 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 432.4。HPLC-SFC: Rt = 4.710 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.77 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 5.50 - 5.21 (m, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.07 - 3.90 (m, 1H), 3.83 - 3.61 (m, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.26 - 3.08 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 1.59 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H)。

第二个峰, (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **39B**, 异构体 2) (304.1 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 432.4。HPLC-SFC: Rt = 7.152 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 12.75 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.11 - 3.88 (m, 1H), 3.81 - 3.61 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.23 - 3.08 (m, 1H), 2.98 (s, 1H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H)。

实施例 40A 和实施例 40B: 1-(6-甲基-4-((*R*)-3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-7-羰基)环丙烷-1-腈(化合物 **40A**, 异构体 1)的制备和 1-(6-甲基-4-((*R*)-3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-7-羰基)环丙烷-1-腈(化合物 **40B**, 异构体 2) 的制备



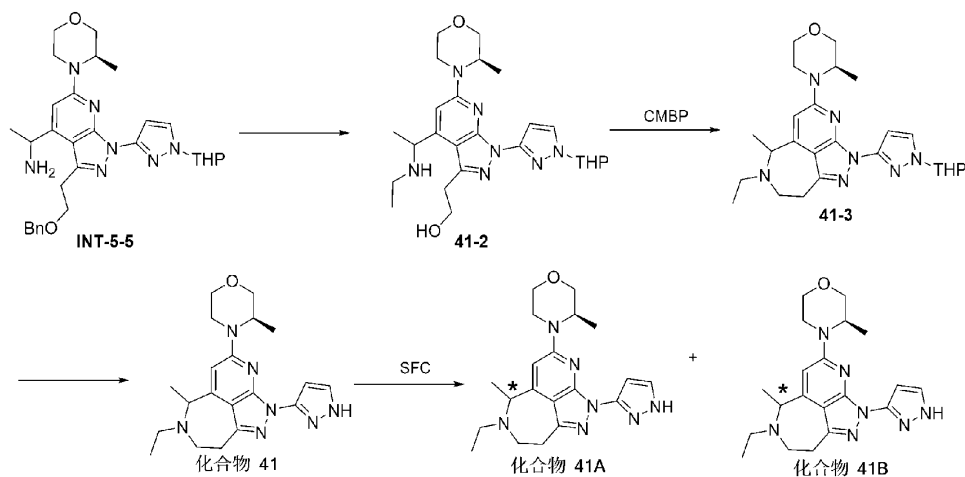
步骤 1: 类似于实施例 33 的制备方法, 使用 1-氰基-1-环丙烷羧酸代替 1-三氟甲基环丙烷-1-羧酸制备标题化合物 **40**。获得非对映异构体混合物 1-(6-甲基-4-((*R*)-3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-7-羰基)环丙烷-1-腈(化合物 **40**) (40 mg, 39.6%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 447.2。

步骤 2: 非对映异构体混合物 1-(6-甲基-4-((*R*)-3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-7-羰基)环丙烷-1-腈(化合物 **40**) (40 mg) 经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel ChiralPAK AD (150 × 4.6 mm, 5 μm), 流动相在正己烷中 20% 甲醇, 温度 35℃, 流速 1.0 mL/min, 检测波长 254 nm。

第一个峰, 1-(6-甲基-4-((*R*)-3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-7-羰基)环丙烷-1-腈(化合物 **40A**, 异构体 1) (7.0 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 447.2。HPLC-SFC: R_t = 2.578 min。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.51 - 6.36 (m, 1H), 5.99 - 5.90 (m, 1H), 4.52 - 4.29 (m, 2H), 4.25 - 4.03 (m, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 2H), 3.71 - 3.30 (m, 4H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 1.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.62 - 1.47 (m, 3H), 1.33 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 1.30 - 1.19 (m, 2H)。

第二个峰, 1-(6-甲基-4-((*R*)-3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-7-羰基)环丙烷-1-腈(化合物 **40B**, 异构体 2) (8.7 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 447.2。HPLC-SFC: R_t = 3.484 min。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.49 - 6.3 (m, 1H), 5.97 - 5.90 (m, 1H), 4.46 - 4.29 (m, 2H), 4.17 - 3.98 (m, 3H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.75 - 3.55 (m, 2H), 3.37 - 3.30 (m, 2H), 3.22 - 3.05 (m, 1H), 1.80 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.67 - 1.51 (m, 3H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.94 - 0.79 (m, 1H)。

实施例 41A 和实施例 41B: (3*R*)-4-(7-乙基-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **41A**, 异构体 1)的制备和(3*R*)-4-(7-乙基-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **41B**, 异构体 2)的制备



步骤 1: 将中间体 **INT-5-5** (5.0 g, 9.16 mmol)溶于乙醇(50 mL)中, 加入湿钯碳(1.9 g, 1.83 mmol)和氢氧化钯/碳(2.6 g, 1.83 mmol)。混合物在氢气(15 psi)氛围中室温下搅拌 48 小时。过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **41-2** (0.4 g, 9.0%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 484.2。

步骤 2: 类似于实施例 35 的制备方法, 使用中间体 **41-2** 代替中间体 **35-2A** 制备标题化合物 **41**。获得非对映异构体混合物(3*R*)-4-(7-乙基-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **41**) (95 mg, 77.3%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 382.2。

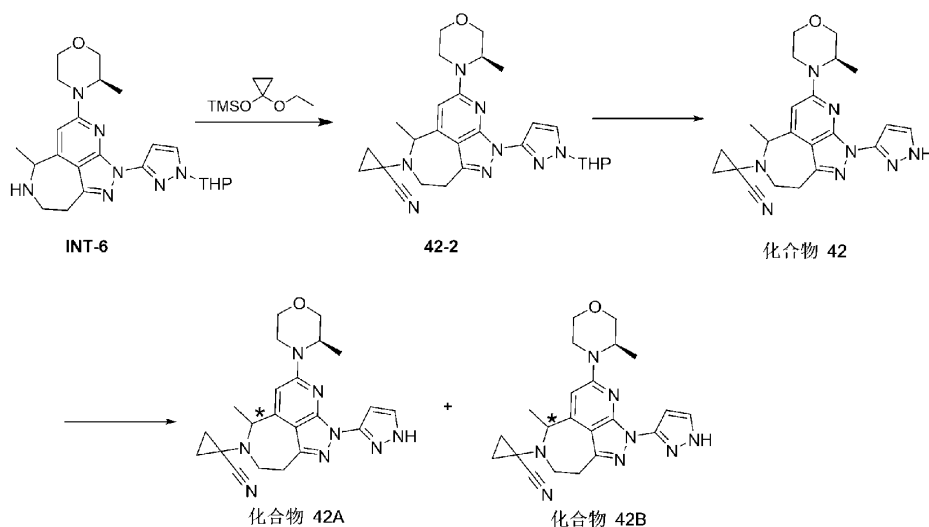
步骤 3: 非对映异构体混合物(3*R*)-4-(7-乙基-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **41**) (95 mg) 经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel ChiralPAK®OD (100×3.0 mm, 3 μ m), 流动相在 CO_2 中 20%甲醇, 温度 35℃, 流速 1.5 mL/min, 检测波长 210 nm。

第一个峰, (3*R*)-4-(7-乙基-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **41A**, 异构体 1) (15 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 382.2。HPLC-SFC: R_t = 2.713 min。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.71 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 1H), 4.37 - 4.21 (m, 1H), 4.02 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.5, 3.2 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 11.3, 3.0 Hz, 1H), 3.57 - 3.41 (m, 2H), 3.17 (dd, J = 12.6, 3.2 Hz, 1H), 3.13 - 3.03 (m, 2H), 3.01 - 2.87 (m, 1H),

2.86 - 2.72 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.09 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

第二个峰, (3*R*)-4-(7-乙基-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **41B**, 异构体 2) (15 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 382.2。HPLC-SFC: $R_t = 3.488$ min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.74 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 4.09 - 3.91 (m, 2H), 3.76 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 3.23 - 3.03 (m, 3H), 2.95 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 1.44 (brs, 3H), 1.18 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 1.09 (brs, 3H)。

10 实施例 42A 和实施例 42B: 1-(6-甲基-4-((*R*)-3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[[*cd*]萘-7-基)环丙烷-1-腈(化合物 **42A**, 异构体 1)的制备和 1-(6-甲基-4-((*R*)-3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[[*cd*]萘-7-基)环丙烷-1-腈(化合物 **42B**, 异构体 2)的制备



步骤 1: 将 INT-6 (200 mg, 0.46 mmol)溶于异丙醇(2.0 mL)中, 依次加入 1-乙氧基-1-三甲硅氧基环丙烷(79.7 mg, 0.46 mmol)、三甲基氟硅烷(90.7 mg, 0.92 mmol)和醋酸(0.2 mL)。反应混合物在 60℃下搅拌 18 小时。加入冰水(20 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取水相。有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品, 经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **42-2** (100 mg, 43.5%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 503.2。

步骤 2: 将中间体 **42-2** (100 mg, 0.20 mmol)溶于二氯甲烷(1 mL)中, 滴入三氟乙酸(2 mL), 室温下搅拌半小时。浓缩反应液, 往残余物加入冰水(10 mL), 并用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品。粗产品经过硅胶柱层析分离纯化得到非对映异构体混合物 1-(6-甲基-4-((*R*)-3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[[*cd*]萘-7-基)环丙烷-1-腈(化合物 **42**) (30 mg, 36.0%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 419.2。

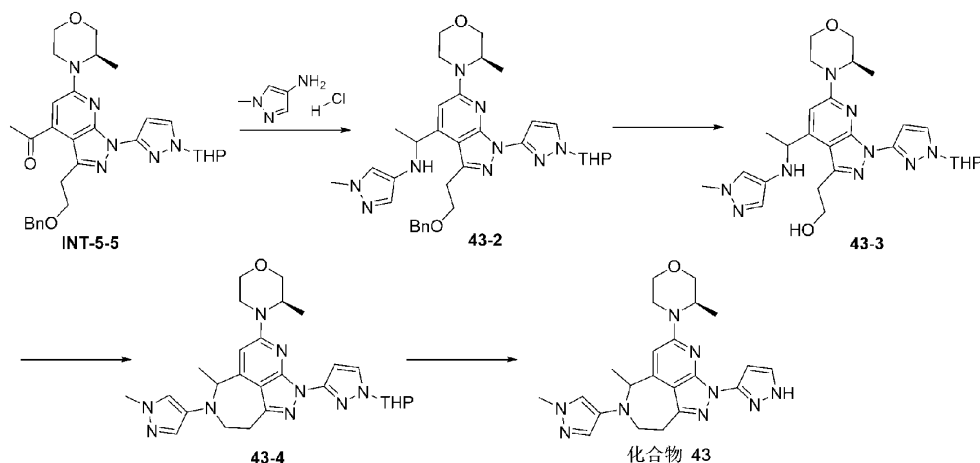
步骤 3: 非对映异构体混合物 1-(6-甲基-4-((*R*)-3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[[*cd*]萘-7-基)环丙烷-1-腈(化合物 **42**) (30 mg)经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 WHELK-O®1 (150 × 4.6 mm, 5 μ m), 流动相在 CO₂ 中 40%甲醇, 温度 35℃, 流速 2.0 mL/min, 检测波长 210 nm。

第一个峰, 1-(6-甲基-4-((*R*)-3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[[*cd*]萘-7-基)环丙烷-1-腈(化合物 **42A**, 异构体 1) (8.0 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 419.2。HPLC-SFC: $R_t = 5.205$ min。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.44 - 4.35 (m,

1H), 4.11 - 3.96 (m, 2H), 3.88 - 3.77 (m, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 3.38 - 3.13 (m, 4H), 1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.29 - 1.23 (m, 3H), 1.19 - 1.13 (m, 1H)。

第二个峰, 1-(6-甲基-4-((*R*)-3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-7-基)环丙烷-1-腈(化合物 **42B**, 异构体 2) (4.7 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 419.2。HPLC-SFC: $R_t = 5.951$ min。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.58 - 4.50 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 2H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.38 - 3.14 (m, 4H), 1.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.33 - 1.25 (m, 3H), 1.20 - 1.15 (m, 1H)。

实施例 43: (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)吗啉(化合物 **43**)的制备



步骤 1: 室温下将中间体 **INT-5-5** (500 mg, 0.92 mmol) 和 1-甲基-1*H*-吡唑-4-胺盐酸盐 (367.9 mg, 2.75 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 加入钛酸四乙酯 (521.8 mg, 1.84 mmol)。混合物在室温下搅拌 1 小时。往反应混合物中分批加入醋酸硼氢化钠 (387.2 mg, 1.84 mmol), 继续搅拌过夜。加入冰水 (10 mL) 淬灭反应, 并用二氯甲烷 (10 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品。粗产品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **43-2** (200 mg, 34.8%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 626.4。

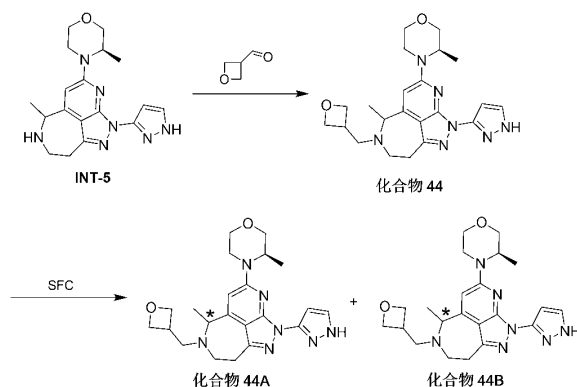
步骤 2: 室温下将中间体 **43-2** (200 mg, 0.32 mmol) 溶于乙醇 (10 mL) 中, 加入湿钨碳 (68.0 mg, 0.064 mmol) 和氢氧化钨碳 (89.7 mg, 0.064 mmol)。反应液在氢气 (15 psi) 氛围中 50°C 下搅拌过夜。将反应液过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品。粗产品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **43-3** (60 mg, 35.0%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 536.4。

步骤 3: 室温下将中间体 **43-3** (30 mg, 0.056 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三乙胺 (0.04 mL, 0.28 mmol) 和甲烷磺酰氯 (9.6 mg, 0.084 mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。加入冰水 (5 mL) 淬灭反应, 并用二氯甲烷 (5 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品。粗产品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **43-4** (10 mg, 34.5%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 518.3。

步骤 4: 室温下将中间体 **43-4** (10 mg, 0.019 mmol) 溶于甲醇 (1 mL) 中, 加入盐酸/乙酸乙酯 (0.05 mL, 4 M)。反应混合物在室温下搅拌 2 小时。反应结束后, 浓缩得到粗品, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节, 调节 pH 值至 7, 并用二氯甲烷 (5 mL $\times$ 3) 萃取水相。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品。粗产品经过硅胶柱层析分离纯化得到 (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)吗啉(化合物 **43**) (4.1 mg, 48.9%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 434.4。¹H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.70 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.06 (d, $J =$

1.4 Hz, 2H), 6.73 (s, 2H), 4.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.15 - 3.86 (m, 3H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 5H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.17 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 1.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H)。

- 5 实施例 44A 和实施例 44B: (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 44A, 异构体 1)的制备和(3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 44B, 异构体 2)的制备



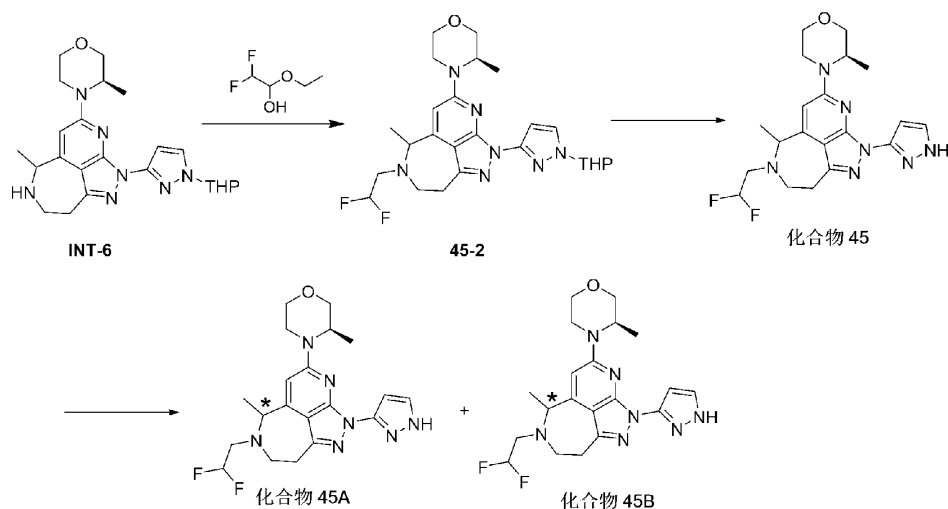
- 10 步骤 1: 类似于实施例 32A 的制备方法, 使用氧杂环丁烷-3-甲醛代替 3-氧杂环丁酮制备标题化合物 44, 获得非对映异构体混合物(3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 44) (100 mg, 41.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 424.2。

- 步骤 2: 非对映异构体混合物(3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 44) (100 mg) 经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel ChiralPAK®AS (100×3.0 mm, 3 μm), 流动相在 CO₂ 中 10% 甲醇(含 0.1% 氨水), 温度 35°C, 流速 1.5 mL/min, 检测波长 210 nm。

- 第一个峰, (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 44A, 异构体 1) (865.8 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 424.2。HPLC-SFC: $R_t = 3.156$ min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.71 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.71 - 4.55 (m, 2H), 4.42 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 3H), 4.09 - 3.89 (m, 2H), 3.75 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.49 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.24 - 3.06 (m, 3H), 3.04 - 2.81 (m, 4H), 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

- 第二个峰, (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 44B, 异构体 2) (6.2 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 424.2。HPLC-SFC: $R_t = 4.043$ min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.71 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 2H), 4.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 3H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.75 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 1H), 3.49 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.27 - 3.07 (m, 3H), 3.03 - 2.79 (m, 4H), 1.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

- 30 实施例 45A 和实施例 45B: (3*R*)-4-(7-(2,2-二氟乙基)-6-甲基-2-(1*H*-吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 45A, 异构体 1)的制备和(3*R*)-4-(7-(2,2-二氟乙基)-6-甲基-2-(1*H*-吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 45B, 异构体 2)的制备



步骤 1: 类似于实施例 36A 的制备方法, 使用二氟乙醛缩半乙醇代替丙酮制备标题化合物 **45**, 获得非对映异构体混合物(3*R*)-4-(7-(2,2-二氟乙基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **45**) (95 mg, 63.8%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 418.2。

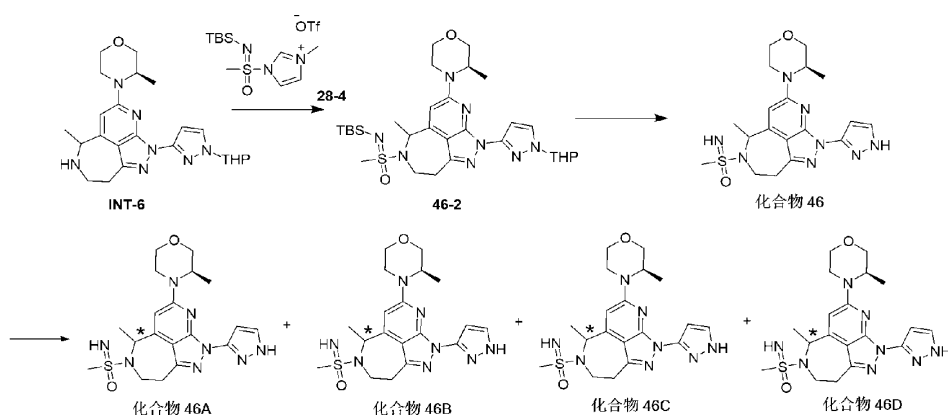
5 步骤 2: 非对映异构体混合物(3*R*)-4-(7-(2,2-二氟乙基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **45**) (100 mg) 经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel ChiralPAK®OD (150×4.6 mm, 5 μm), 流动相在正己烷中 20% 甲醇, 温度 35℃, 流速 1.0 mL/min, 检测波长 210 nm。

第一个峰, (3*R*)-4-(7-(2,2-二氟乙基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **45A**, 异构体 1) (40 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 418.2。HPLC-SFC: R_t = 2.484 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.69 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.05 (tt, J = 56.4, 4.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 3.98 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.71 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.64 - 3.37 (m, 3H), 3.21 - 3.04 (m, 4H), 3.00 - 2.82 (m, 2H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

15 第二个峰, (3*R*)-4-(7-(2,2-二氟乙基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **45B**, 异构体 2) (40 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 418.2。HPLC-SFC: R_t = 2.900 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.69 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.05 (tt, J = 56.4, 4.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 2H), 3.72 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.40 (m, 3H), 3.22 - 3.02 (m, 4H), 3.00 - 2.81 (m, 2H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

20

实施例 46: (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(*S*-甲基磺酰亚胺基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)吗啉(化合物 **46**)的制备



步骤 1: 类似于实施例 28 的制备方法, 使用中间体 **INT-6** 代替中间体 **INT-5-1** 制备标题化合物 **46**, 获得异构体混合物(3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(*S*-甲基磺酰亚胺基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **46**) (150 mg, 粗品)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 431.2。

5 步骤 2: 异构体混合物(3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(*S*-甲基磺酰亚胺基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **46**) (150 mg) 经过手性 SFC 进一步纯化。

SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel ChiralPAK®OJ (100×3.0 mm, 3 μm), 流动相在 CO₂ 中 20% 甲醇 (含 0.1% 二乙胺), 温度 35℃, 流速 1.5 mL/min, 检测波长 214 nm。

第一个峰, (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(*S*-甲基磺酰亚胺基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **46A**, 异构体 1) (12.0 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 431.2。HPLC-SFC: Rt = 2.781 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.76 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.19 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.04 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

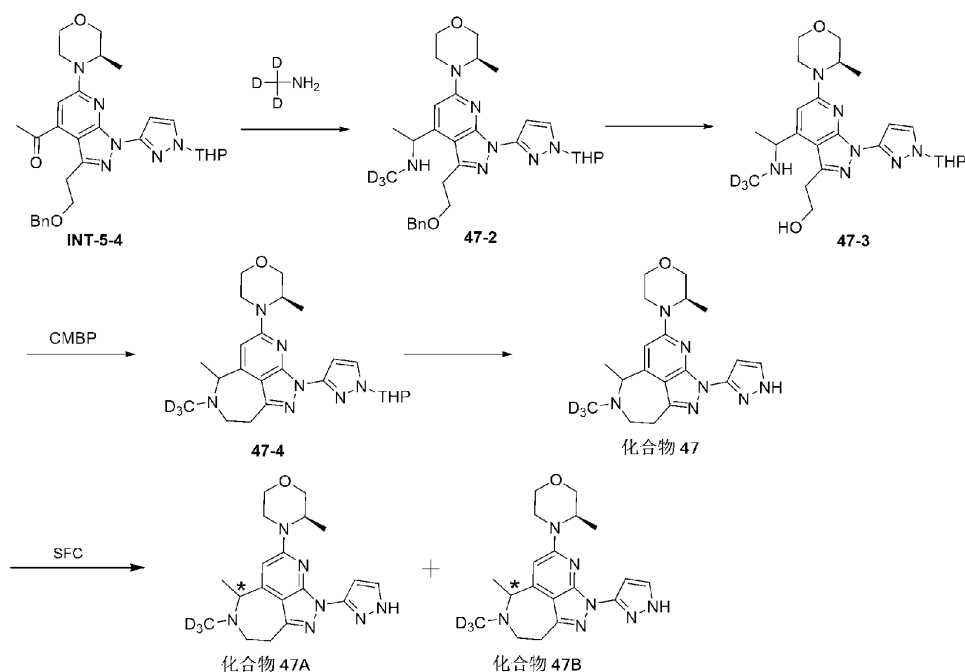
15 第二个峰, (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(*S*-甲基磺酰亚胺基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **46B**, 异构体 2) (12.0 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 431.2。HPLC-SFC: Rt = 3.237 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.75 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.50 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.07 - 3.90 (m, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.76 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.49 (dd, *J* = 11.6, 9.4 Hz, 1H), 4.32 - 3.22 (m, 1H), 3.14 (td, *J* = 12.7, 3.3 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

20 SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel ChiralPAK®OD (100×3.0 mm, 3 μm), 流动相在 CO₂ 中 20% 甲醇 (含 0.1% 二乙胺), 温度 35℃, 流速 1.5 mL/min, 检测波长 214 nm。

25 第三个峰, (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(*S*-甲基磺酰亚胺基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **46C**, 异构体 3) (10.0 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 431.4。HPLC-SFC: Rt = 4.059 min。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.65 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.19 - 3.94 (m, 3H), 23.83 (dd, *J* = 24.4, 11.3 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.50 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 12.8, 3.5 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 1.61 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

30 第四个峰, (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(*S*-甲基磺酰亚胺基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **46D**, 异构体 4) (8.0 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 431.4。HPLC-SFC: Rt = 4.970 min。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.14 - 3.89 (m, 3H), 3.84 (s, 1H), 3.75 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.49 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

实施例 47A 和实施例 47B: (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(甲基-*d*3)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 47A, 异构体 1)的制备和(3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(甲基-*d*3)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 47B, 异构体 2)的制备



5

步骤 1: 类似于实施例 43 的制备方法, 使用氘代甲胺盐酸盐代替 1-甲基-1*H*-吡唑-4-胺盐酸盐制备标题化合物 47。获得非对映异构体混合物(3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(甲基-*d*3)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 47) (200 mg, 76.8%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 370.8。

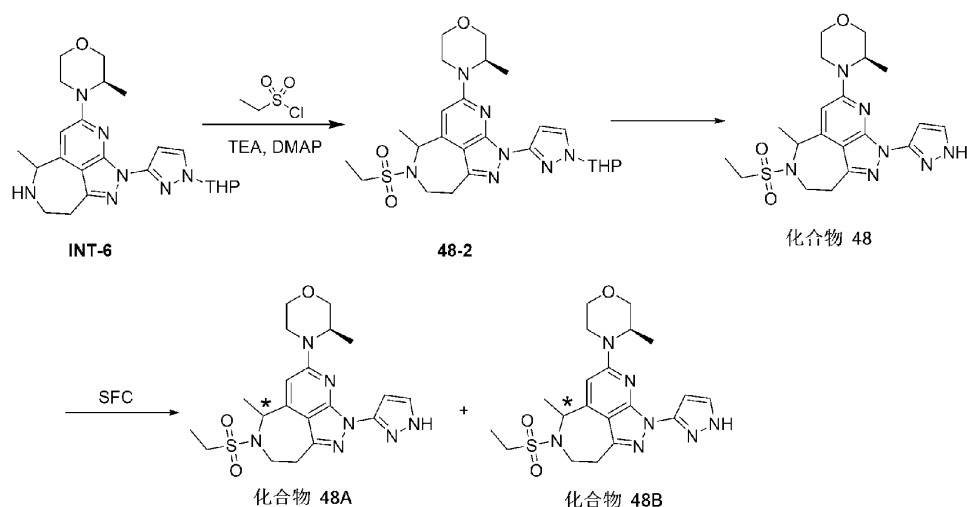
步骤 2: 非对映异构体混合物(3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(甲基-*d*3)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 47) (100 mg) 经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel ChiralCel OD (150 × 4.6 mm, 5 μm), 流动相在 CO₂ 中 20% 甲醇(含 0.1% 氨水), 流速 1.0 mL/min, 检测波长 210 nm。

第一个峰, (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(甲基-*d*3)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 47A, 异构体 1) (42 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 370.8。HPLC-SFC: Rt = 2.571 min。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.73 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.08 - 3.91 (m, 2H), 3.75 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 2H), 3.24 - 2.93 (m, 4H), 1.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

第二个峰, (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(甲基-*d*3)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 47B, 异构体 2) (40 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 370.8。HPLC-SFC: Rt = 3.217 min。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.73 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.44 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.59 - 3.45 (m, 2H), 3.25 - 2.93 (m, 4H), 1.46 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

实施例 48A 和实施例 48B: (3*R*)-4-(7-(乙磺酰基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 48A, 异构体 1)的制备和(3*R*)-4-(7-(乙磺酰基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 48B, 异构体 2)的制备

25



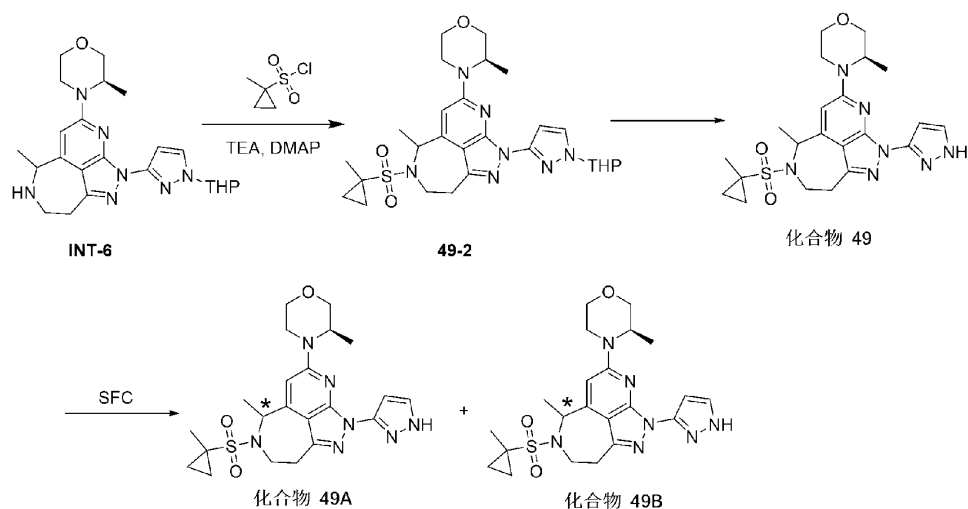
步骤 1: 类似于实施例 37 的制备方法, 使用乙基磺酰氯代替环丙磺酰氯制备标题化合物 **48**。获得非对映异构体混合物(3*R*)-4-(7-(乙磺酰基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **48**) (80 mg, 54.4%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 446.2。

5 步骤 2: 非对映异构体混合物(3*R*)-4-(7-(乙磺酰基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **48**) (80 mg) 经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel ChiralPAK IH (150 × 4.6 mm, 5 μm), 流动相在正己烷中 15% 甲醇, 温度 35°C, 流速 2.0 mL/min, 检测波长 254 nm。

第一个峰, (3*R*)-4-(7-(乙磺酰基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **48A**, 异构体 1) (10.3 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 446.2。HPLC-SFC: R_t = 1.783 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.76 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.75 - 6.73 (m, 2H), 5.38 - 5.36 (m, 1H), 4.44 - 4.42 (m, 1H), 4.05 - 4.03 (m, 1H), 3.97 - 3.95 (m, 2H), 3.76 - 3.74 (m, 2H), 3.66 - 3.64 (m, 1H), 3.50 - 3.48 (m, 1H), 3.15 - 3.13 (m, 5H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.19 - 1.17 (m, 6H)。

第二个峰, (3*R*)-4-(7-(乙磺酰基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **48B**, 异构体 2) (12.8 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 446.3。HPLC-SFC: R_t = 2.790 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.76 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.74 - 6.72 (m, 2H), 5.35 - 5.33 (m, 1H), 4.46 - 4.44 (m, 1H), 3.98 - 3.96 (m, 3H), 3.78 - 3.76 (m, 2H), 3.66 - 3.64 (m, 1H), 3.51 - 3.49 (m, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 5H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.22 - 1.15 (m, 6H)。

20 实施例 49A 和实施例 49B: (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-((1-甲基环丙基)磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **49A**, 异构体 1) 的制备和(3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-((1-甲基环丙基)磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **49B**, 异构体 2) 的制备



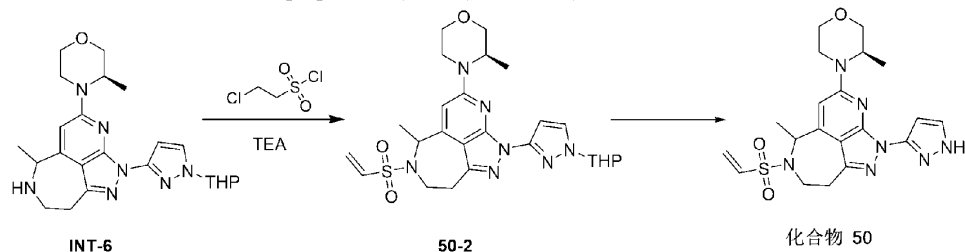
步骤 1: 类似于实施例 37 的制备方法, 使用 1-甲基-环丙烷磺酰氯代替环丙磺酰氯制备标题化合物 **49**。获得非对映异构体混合物(3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-((1-甲基环丙基)磺酰基)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **49**) (50 mg, 65.5%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 472.4。

5 步骤 2: 非对映异构体混合物(3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-((1-甲基环丙基)磺酰基)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **49**) (50 mg) 经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel ChiralPAK OJ (150 × 4.6 mm, 5 μm), 流动相在正己烷中 10% 甲醇, 流速 1.0 mL/min, 检测波长 210 nm。

第一个峰, (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-((1-甲基环丙基)磺酰基)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **49A**, 异构体 1) (15 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 472.4。HPLC-SFC: Rt = 2.428 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.76 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.36 (m, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 3H), 3.89 - 3.74 (m, 2H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 3H), 1.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.35 - 1.31 (m, 1H), 1.26 - 1.23 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.99 - 0.92 (m, 1H), 0.90 - 0.82 (m, 1H)。

15 第二个峰, (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-((1-甲基环丙基)磺酰基)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **49B**, 异构体 2) (15 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 472.4。HPLC-SFC: Rt = 3.462 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.76 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.45 - 5.28 (m, 1H), 4.55 - 4.35 (m, 1H), 4.15 - 3.89 (m, 3H), 3.89 - 3.71 (m, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 3H), 1.62 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.40 - 1.35 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.27 - 1.23 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.98 - 0.90 (m, 1H), 0.88 - 0.81 (m, 1H)。

实施例 50: 非对映异构体混合物(3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-2-(1*H*-吡啶-3-基)-7-(乙烯基磺酰基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **50**)的制备

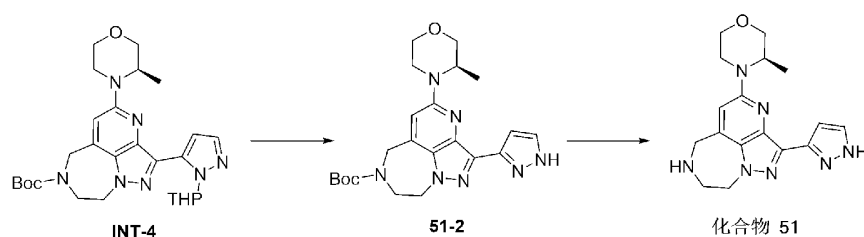


25 步骤 1: 将中间体 **INT-6** (1.0 g, 2.29 mmol) 溶解于乙腈 (50 mL) 中, 依次加入三乙胺 (0.32 mL, 2.29 mmol) 和 2-氯乙烷磺酰氯 (373 mg, 2.29 mmol)。混合物在室温反应 2 小时后加入饱和氯化铵 (50 mL) 淬灭反

应，并用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取水相。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤。无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到粗产品。经过硅胶柱层析纯化得到中间体 **50-2** (500 mg, 41.5%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 528.2。

步骤 2: 将中间体 **50-2** (50 mg, 0.09 mmol) 溶解于甲醇(1 mL)中，加入盐酸(1 mL, 1 M)，反应混合物在室温下搅拌 2 小时。反应液旋干浓缩得到粗产品，经过经硅胶柱层析分离纯化得到非对映异构体混合物(3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-7-(乙烯基磺酰基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)吗啉(化合物 **50**) (15 mg, 35.7%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 444.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.75 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 16.3, 9.9, 5.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.14 (dd, *J* = 16.4, 1.9 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 9.9, 5.8 Hz, 1H), 5.38 - 5.28 (m, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 3.65 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 3H), 1.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.22 - 1.17 (m, 3H)。

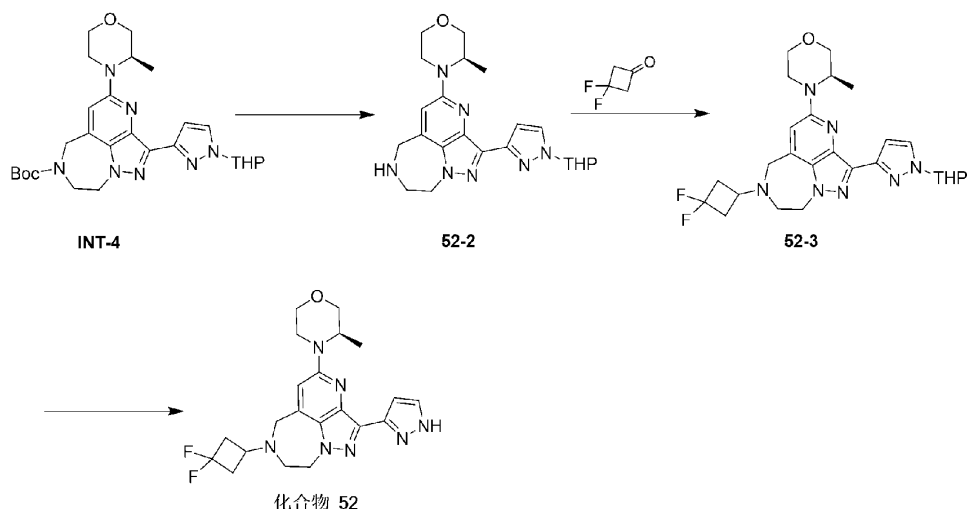
实施例 51: (*R*)-4-(2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-1,3,7,9*a*-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **51**)的制备



步骤 1: 将中间体 **INT-4** (48 mg, 0.092 mmol) 溶解于四氢呋喃(1 mL)中，加入稀盐酸(1 mL, 1 M)。反应混合物在室温下搅拌半小时。旋干溶剂得到中间体 **51-2** (32.0 mg, 79.1%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 440.2。

步骤 2: 将中间体 **51-2** (32 mg, 0.073 mmol) 溶解于二氯甲烷(2 mL)中，加入三氟乙酸(83.0 mg, 0.728 mmol)。反应混合物在室温下搅拌半小时。旋干溶剂得到粗产品。经过反相高效液相色谱制备得到(*R*)-4-(2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-1,3,7,9*a*-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **51**) (13 mg, 52.6%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 340.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.05 (d, *J* = 117.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 3H), 4.18 (s, 2H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

实施例 52: (*R*)-4-(7-(3,3-二氟环丁基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-1,3,7,9*a*-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **52**)的制备

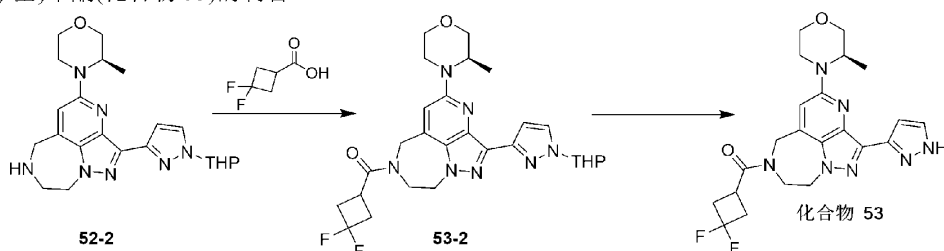


步骤 1: 将中间体 **INT-4** (200 mg, 0.382 mmol) 溶解于二氯甲烷中, 依次加入六甲基二硅氮烷(185 mg, 1.146 mmol)、三氟甲磺酸三甲基硅酯(127.4 mg, 0.573 mmol)。0℃下搅拌半小时。反应混合物在 25℃ 下用水淬灭。分离所得混合物用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取水相。依次用水(10 mL)、饱和食盐水(10 mL)洗涤合并的有机相。无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗产品, 经过硅胶柱层析分离纯化, 得到中间体 **52-2** (115 mg, 71.1%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 424.2。

步骤 2: 将中间体 **52-2** (100 mg, 0.236 mmol) 溶于醋酸异丙酯(10 mL)中, 依次加入 3,3-二氟环丁基-1-酮(50.1 mg, 0.472 mmol)、三氟乙酸(26.9 mg, 0.236 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(60.0 mg, 0.283 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 1 小时。旋干溶剂得到粗产品。粗产品经过柱层析纯化得到中间体 **52-3** (50 mg, 41.2%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 514.0。

步骤 3: 将中间体 **52-3** (45 mg, 0.088 mmol) 溶于二氯甲烷(4.5 mL)中, 加入三氟乙酸(1.125 mL)。室温下搅拌半小时。旋干溶剂得到粗产品。粗产品经过反相高效液相色谱制备分离纯化得到(*R*)-4-(7-(3,3-二氟环丁基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-1,3,7,9a-四氮杂苯并[*cd*]莫-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **52**) (14 mg, 37.2%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 429.9。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.51 - 4.45 (m, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 3H), 2.89 - 2.77 (m, 2H), 2.65 - 2.50 (m, 2H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 53: (*R*)-(3,3-二氟环丁基)(4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,7,9a-四氮杂苯并[*cd*]莫-7(6*H*)-基)甲酮(化合物 **53**)的制备



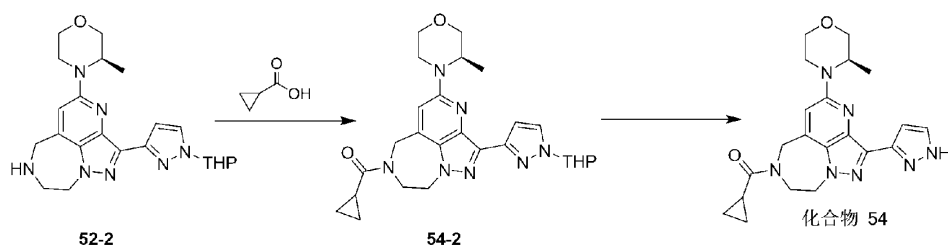
步骤 1: 将中间体 **52-2** (98.8 mg, 0.260 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 依次加入 3,3-二氟环丁烷羧酸(50.0 mg, 0.118 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(98.8 mg, 0.260 mmol)、二异丙基乙基胺(45.8 mg, 0.354 mmol)。混合物室温下搅拌 1 小时。反应混合物在 25℃ 下用水淬灭。分离所得混合物并用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取水相。依次用水(10 mL)、饱和食盐水(10 mL)洗涤有机

相。无水硫酸钠干燥有机相，过滤浓缩得到粗产品，经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **53-2** (35.0 mg, 54.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 542.2。

步骤 2: 将中间体 **53-2** (35.0 mg, 0.065 mmol) 溶解于甲醇 (1.5 mL) 中，加入稀盐酸 (3.0 mL, 1 M)，在 30°C 下搅拌过夜。旋干溶剂得到粗产品，经过反相高效液相色谱制备分离纯化得到 (R)-(3,3-二氟环丁基)(4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,7,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-基)甲酮(化合物 **53**) (13.8 mg, 46.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 458.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.11 (d, *J* = 119.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 75.7 Hz, 1H), 7.27 - 6.91 (m, 2H), 5.07 - 4.89 (m, 2H), 4.52 - 4.41 (m, 3H), 4.22 - 4.10 (m, 2H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 3.86 - 3.66 (m, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 1H), 2.92 - 2.62 (m, 4H), 1.23 - 1.13 (m, 3H)。

10

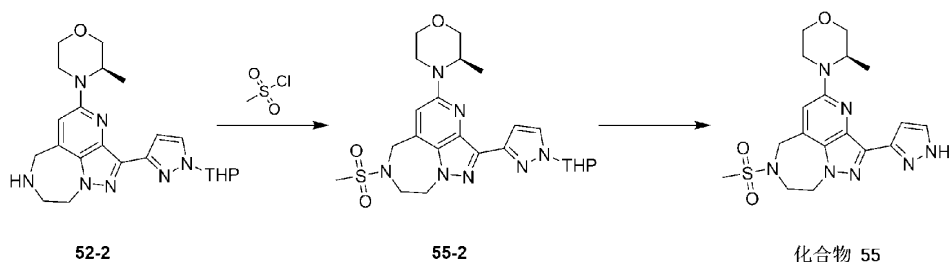
实施例 54: (R)-环丙基(4-(3-甲基吗啉)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,7,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-基)甲酮(化合物 **54**)的制备



类似于实施例 53 的制备方法，使用环丙甲酸代替 3,3-二氟环丁烷羧酸制备标题化合物 **54**，获得 (R)-环丙基(4-(3-甲基吗啉)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,7,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-基)甲酮(化合物 **54**) (5.0 mg, 20.1%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 408.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.04 - 4.89 (m, 2H), 4.66 - 4.48 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.13 - 3.98 (m, 2H), 3.90 - 3.73 (m, 3H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.34 - 3.25 (m, 1H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.25 - 1.20 (m, 3H), 1.01 - 0.92 (m, 2H), 0.83 - 0.73 (m, 2H)。

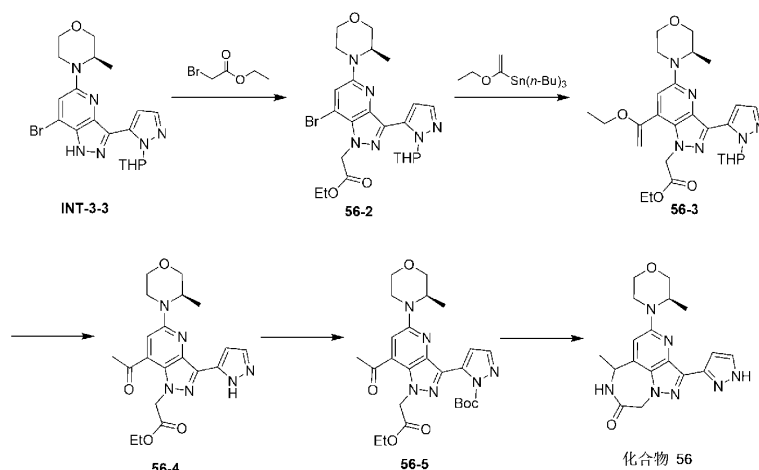
20

实施例 55: (R)-3-甲基-4-(7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-1,3,7,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **55**)的制备



类似于实施例 22 的制备方法，使用中间体 **52-2** 代替中间体 **5-1** 制备标题化合物 **55**，获得 (R)-3-甲基-4-(7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-1,3,7,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **55**) (22.5 mg, 60.1%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 418.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.25 - 12.95 (m, 1H), 7.79 - 7.62 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.43 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.10 - 3.93 (m, 4H), 3.78 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

实施例 56: 6-甲基-4-((R)-3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7-二氢-1,3,7,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-8(9*H*)-酮(化合物 **56**)的制备



步骤 1: 在氮气氛围下, 将 **INT-3-3** (2.60 g, 5.81 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(20 mL)中, 依次加入碳酸钾(2.41 g, 17.44 mmol)和溴乙酸乙酯(0.64 g, 2.80 mmol)。反应混合物在 50℃下搅拌 12 小时。混合物冷却至室温。反应液减压浓缩除去大部分 *N,N*-二甲基甲酰胺, 然后用二氯甲烷(20 mL)稀释, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **56-2** (2.45 g, 79.0%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 534.8。

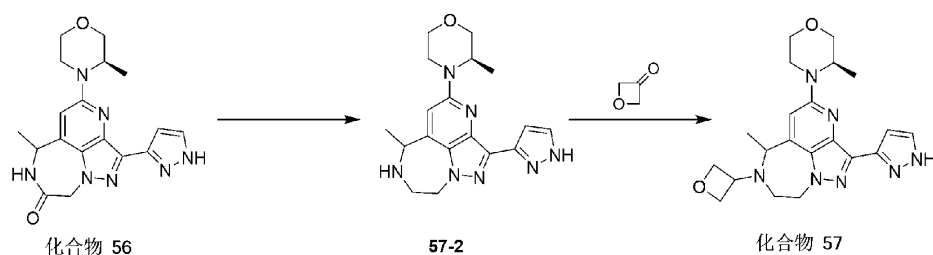
步骤 2: 在氮气氛围下, 将中间体 **56-2** (2.45 g, 4.59 mmol) 溶于 1,4-二氧六环(20 mL)中, 依次加入三丁基(1-乙氧基乙烯)锡(3.3 g, 9.18 mmol)和四(三苯基膦)钯(0.50 g, 0.459 mmol)。反应混合物在 110℃下搅拌 12 小时。反应结束后, 混合物冷却至室温, 加入 10%的氯化钾水溶液(20 mL), 搅拌 30 分钟, 过滤, 并用二氯甲烷洗涤滤饼。滤液用二氯甲烷(20 mL x 3)萃取。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品中间体 **56-3** (2.4 g, 99.6%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 525.0。

步骤 3: 将中间体 **56-3** (2.40 g, 4.58 mmol) 溶于四氢呋喃(5 mL)中, 然后加入稀盐酸(1 mL, 2 M)。反应混合物在室温下搅拌 3 小时。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液(20 mL)淬灭反应, 并用二氯甲烷(30 mL x 3)萃取水相。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品。粗产品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **56-4** (1.05 g, 55.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 412.9。

步骤 4: 将中间体 **56-4** (1.30 g, 3.15 mmol) 溶于乙腈(20 mL)中, 依次加入三乙胺(1.30 mL, 9.45 mmol)、二碳酸二叔丁酯(1.45 mL, 6.30 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶(269.6 mg, 2.21 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 1 小时。反应结束后, 反应液浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **56-5** (1.00 g, 61.9%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 512.9。

步骤 5: 在氮气氛围下, 将中间体 **56-5** (0.87 mg, 1.70 mmol) 溶于乙醇(15 mL)中, 然后加入醋酸铵(1.31 g, 17.0 mmol)。反应混合物在 80℃下搅拌 2 小时, 然后将氰基硼氢化钠(532.9 mg, 8.49 mmol)分批加入到反应液中, 反应液继续在 80℃下搅拌 22 小时。反应结束后, 反应液冷却至室温, 加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 并用二氯甲烷(30 mL x 3)萃取水相。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品。粗产品经过硅胶柱层析分离纯化得到 6-甲基-4-((*R*)-3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7-二氢-1,3,7,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-8(9*H*)-酮(化合物 **56**) (410.0 mg, 51.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 368.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.19 - 12.87 (m, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.65 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 5.34 - 5.19 (m, 1H), 4.86 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.88 - 4.79 (m, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.53 (td, *J* = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.16 (td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 57: (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-1,3,7,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **57**)的制备

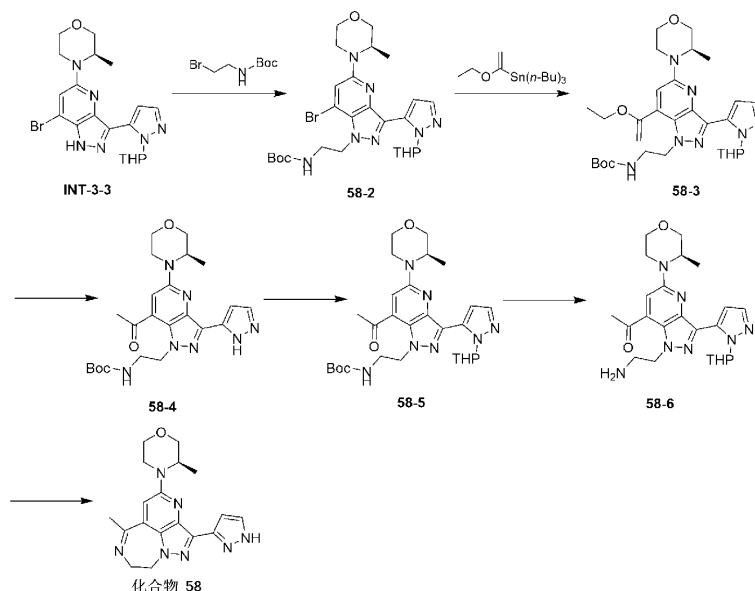


步骤 1: 在氮气氛围下, 将化合物 **56** (440.0 mg, 1.20 mmol) 溶于四氢呋喃(2 mL)中, 加入硼烷的四氢呋喃溶液(5 mL, 1M)。反应混合物在 30℃ 搅拌 1 小时。往反应液中加入甲醇(10 mL), 回流搅拌 2 小时。反应结束后, 将反应液减压浓缩得到粗产品, 粗产品经过硅胶柱层析和反相高效液相色谱制备分离纯化得到中间体 **57-2** (70.0 mg, 16.5%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 354.0。

步骤 2: 在氮气氛围下, 将中间体 **57-2** (40.0 mg, 0.11 mmol) 溶于甲醇(5 mL)中, 加入 3-氧杂环丁酮 (24.5 mg, 0.34 mmol)。反应混合物在 30℃ 搅拌 1 小时。然后在氮气氛围下, 将醋酸硼氢化钠(238.7 mg, 1.13 mmol)分批加入到反应液中, 继续在 30℃ 搅拌 2 小时。反应结束后, 加入饱和氯化钠溶液淬灭反应, 并用二氯甲烷(20 mL x 3)萃取水相。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品。粗产品经过反相高效液相色谱制备分离纯化得到(3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-1,3,7,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **57**) (10.0 mg, 21.6%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 410.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.16 - 12.94 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 2H), 3.81 - 3.63 (m, 2H), 3.60 - 3.42 (m, 2H), 3.19 - 3.01 (m, 2H), 1.53 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

15

实施例 58: (*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,7,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **58**)的制备



步骤 1: 类似于实施例 56 的制备方法, 使用 *N*-Boc-溴乙胺代替溴乙酸乙酯制备中间体 **58-4**。获得 (*R*)-(2-(7-乙酰基-5-(3-甲基吗啉基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(中间体 **58-4**) (180.0 mg, 89.2%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 470.4。

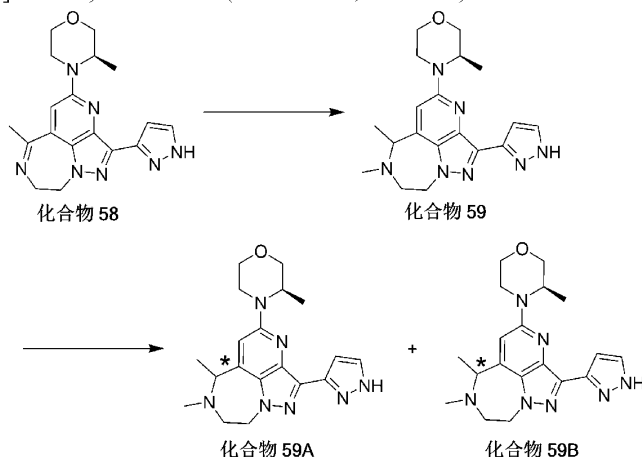
步骤 2: 在氮气氛围下, 将中间体 **58-4** (180.0 mg, 0.38 mmol) 溶于二氯甲烷(4 mL)中, 依次加入对甲苯磺酸(6.60 mg, 0.038 mmol) 和 3,4-二氢-2*H*-吡喃(20.0 mg, 0.24 mmol)。反应混合物在 40℃ 搅拌 18 小时。

反应液浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **58-5** (150.0 mg, 70.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 554.5。

步骤 3: 在氮气氛围下, 将中间体 **58-5** (150.0 mg, 0.27 mmol) 溶于二氯甲烷(2 mL)中, 加入 2,6-二甲基吡啶(203.3 mg, 1.90 mmol)和三氟甲磺酸三甲基硅酯(150.6 mg, 0.68 mmol)。反应混合物在 40℃ 搅拌 3 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 并用二氯甲烷(30 mL $\times$ 3)萃取水相。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品。粗产品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **58-6** (60.0 mg, 48.8%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 454.2。

步骤 4: 将中间体 **58-6** (60.0 mg, 0.13 mmol) 溶于四氢呋喃(3 mL)中, 加入稀盐酸(1 mL, 2 M), 反应混合物在 40℃ 搅拌 1 小时。反应结束后, 降到室温, 加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 并用二氯甲烷(30 mL $\times$ 3)萃取水相。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品。粗产品经过反相高效液相色谱制备分离纯化得到(R)-3-甲基-4-(6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,7,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **58**) (10.0 mg, 21.5%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 352.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.14 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.47 (m, 3H), 4.16 - 3.94 (m, 4H), 3.78 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 3.56 (td, *J* = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 3.20 (td, *J* = 12.6, 2.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

实施例 59A 和实施例 59B: (3*R*)-4-(6,7-二甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-1,3,7,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **59A**, 异构体 1)的制备和(3*R*)-4-(6,7-二甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-1,3,7,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **59B**, 异构体 2)的制备



20

步骤 1: 在氮气氛围下, 将化合物 **58** (150 mg, 0.42 mmol) 溶于甲醇(3 mL)中, 加入多聚甲醛(382.0 mg, 4.24 mmol)。反应混合物在 50℃ 下搅拌 1 小时。分批加入氰基硼氢化钠(131.6 mg, 2.122 mmol), 反应液在 50℃ 下继续搅拌 2 小时。将混合物冷却至室温, 加入冰水(10 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)萃取水相。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到非对映异构体混合物(3*R*)-4-(6,7-二甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-1,3,7,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **59**) (90.0 mg, 57.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 368.4。

步骤 2: 对映异构体混合物(3*R*)-4-(6,7-二甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-1,3,7,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **59**) (90.0 mg) 经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel CHIRALPAK AD (150 $\times$ 4.6 mm, 5 μ m), 流动相在正己烷中 35% 乙醇, 温度 35℃, 流速 1.0 mL/min, 检测波长 254 nm。

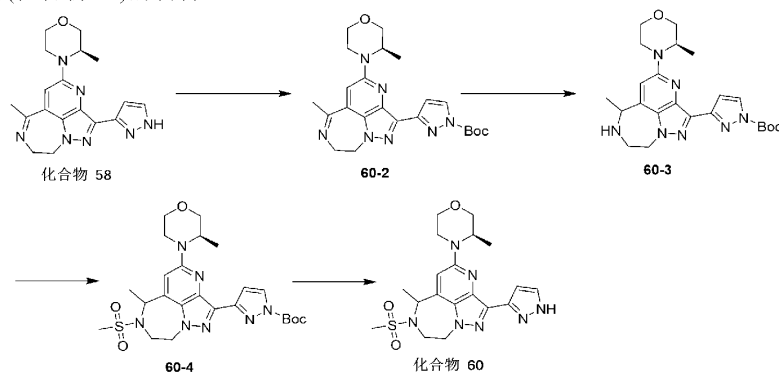
30

第一个峰, (3*R*)-4-(6,7-二甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-1,3,7,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **59A**, 异构体 1) (31.9 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 368.4。HPLC-SFC: *R*_t = 3.538 min。¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.20 - 12.90 (m, 1H), 7.77 - 7.57 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.42 (s, 3H), 4.25 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 11.2, 2.8 Hz, 2H), 3.78 - 3.65 (m, 3H), 3.52 (td, *J* = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 3.20 - 3.08 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

第二个峰, (3*R*)-4-(6,7-二甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-1,3,7,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **59B**, 异构体 2) (27.2 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 368.4。HPLC-SFC: Rt = 4.239 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.20 - 12.90 (m, 1H), 7.75 - 7.58 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.42 (s, 3H), 4.25 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 2H), 3.81 - 3.61 (m, 3H), 3.53 (td, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 60: (3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-1,3,7,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **60**)的制备



步骤 1: 在氮气氛围下, 将化合物 **58** (140.0 mg, 0.40 mmol)溶于乙腈(5 mL)中, 依次加入三乙胺(0.17 mL, 1.20 mmol)、4-二甲氨基吡啶(24.3 mg, 0.20 mmol)和二碳酸二叔丁酯(0.18 mL, 0.80 mmol)。反应混合物在 50℃下搅拌 5 小时。将混合物冷却至室温。反应液减压浓缩去除乙腈, 加入二氯甲烷(20 mL)溶解, 过滤, 滤液浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **60-2** (140.0 mg, 77.8%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 452.4。

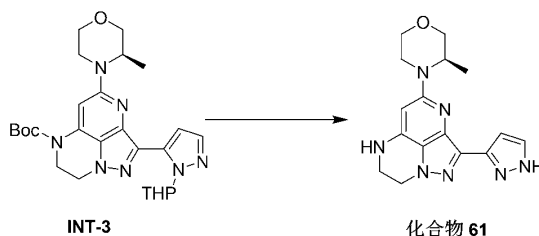
步骤 2: 在氮气氛围下, 将中间体 **60-2** (140.0 mg, 0.31 mmol)溶于甲醇(2 mL)中, 加入氟基硼氢化钠(200.0 mg, 3.23 mmol)。反应混合物在 50℃下搅拌 1 小时。将混合物冷却至室温, 加入饱和氯化钠溶液淬灭反应, 并用二氯甲烷(10 mL × 3)萃取水相。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **60-3** (90.0 mg, 64.0%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 454.4。

步骤 3: 在氮气氛围下, 将中间体 **60-3** (135.0 mg, 0.30 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL)中。在-78℃下缓慢滴加二异丙基氨基锂(0.45 mL, 2 M)。反应混合物在-78℃下搅拌 10 分钟, 然后加入甲基磺酰氯(51.1 mg, 0.45 mmol), 并继续低温搅拌反应 3 小时。反应结束后, 加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 并用二氯甲烷(30 mL × 3)萃取水相。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **60-4** (180.0 mg, 89.2%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 532.4。

步骤 4: 将中间体 **60-4** (40.0 mg, 0.075 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 加入盐酸的乙酸乙酯溶液(1 mL, 1 M), 反应混合物在室温下搅拌 1 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 并用二氯甲烷(30 mL × 3)萃取水相。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品。粗产品经过反相高效液相色谱法分离纯化得到(3*R*)-3-甲基-4-(6-甲基-7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-1,3,7,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **60**) (10.0 mg, 30.8%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 432.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 2H), 3.76 (dd, *J* = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 3.73 -

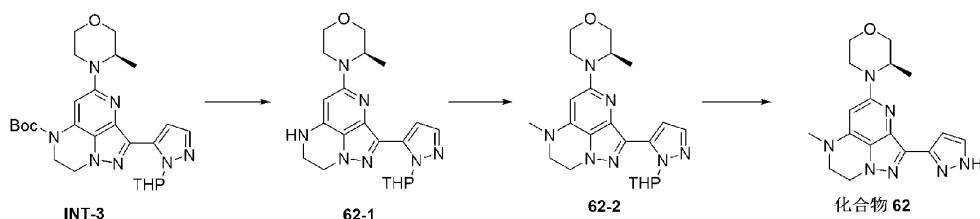
3.66 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.58 - 3.45 (m, 2H), 3.21 - 3.01 (m, 3H), 1.53 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

5 实施例 61: (*R*)-4-(1-(1*H*-吡唑-3-基)-4,5-二氢-3*H*-2,2*a*,5,8-四氮杂茚-7-基)-3-甲基吗啉(化合物 **61**)的制备



10 将中间体 **INT-3** (70 mg, 0.137 mmol)溶解在四氢呋喃(1 mL)中, 加入盐酸水溶液(1 mL, 1 M)在 25℃ 下搅拌 2 小时。浓缩溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶柱纯化得到(*R*)-4-(1-(1*H*-吡唑-3-基)-4,5-二氢-3*H*-2,2*a*,5,8-四氮杂茚-7-基)-3-甲基吗啉(化合物 **61**) (35 mg, 78.5%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 325.9。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.62 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.36 - 4.35 (m, 3H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.83 - 3.76 (m, 4H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.26 - 3.22 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例 62: (*R*)-3-甲基-4-(5-甲基-1-(1*H*-吡唑-3-基)-4,5-二氢-3*H*-2,2*a*,5,8-四氮杂茚-7-基)吗啉(化合物 **62**)的制备

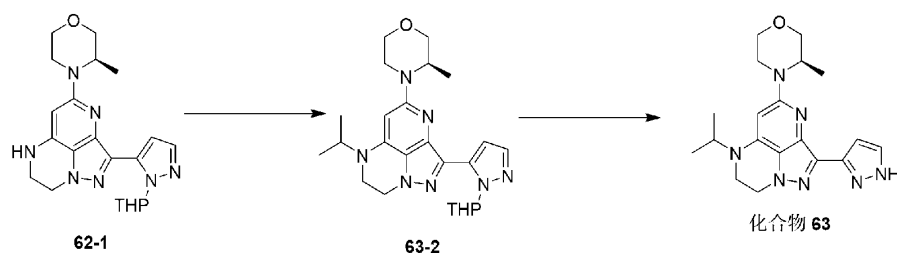


15 步骤 1: 将中间体 **INT-3** (80 mg, 0.16 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL), 在冰水浴下加入氢化铝锂(59.7 mg, 1.57 mmol), 并将体系升温至回流, 反应 15 分钟。将体系放入冰水浴中冷却, 加入冰水(1 mL)淬灭反应。旋干后使用制备板分离(二氯甲烷/甲醇 = 10/1)得到中间体 **62-1** (40 mg, 62.2%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 410.0。

20 步骤 2: 将中间体 **62-1** (40.0 mg, 0.098 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 在冰水浴下加入氢氧化钠(15.7 mg, 0.39 mmol), 体系搅拌均匀后加入碘甲烷(27.8 mg, 0.2 mmol)。将反应升温至 50℃ 搅拌 2 小时后用冰水(1 mL)淬灭反应。旋干后使用制备板分离(二氯甲烷/甲醇 = 10/1)得到中间体 **62-2** (20 mg, 48.2%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 424.2。

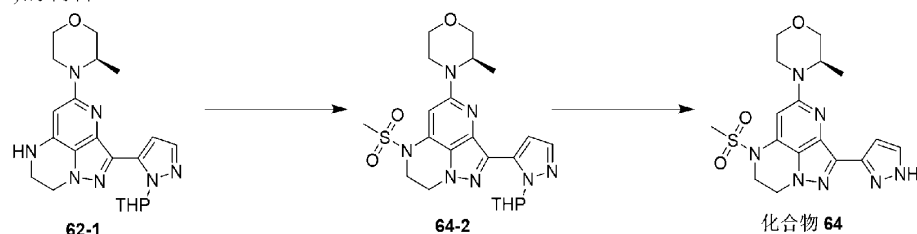
25 步骤 3: 将中间体 **62-2** (20.0 mg, 0.047 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL)中, 加入盐酸水溶液(0.24 mL, 4 M), 在室温下搅拌半小时后浓缩得到粗品。粗品使用硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇 = 10/3)得到(*R*)-3-甲基-4-(5-甲基-1-(1*H*-吡唑-3-基)-4,5-二氢-3*H*-2,2*a*,5,8-四氮杂茚-7-基)吗啉(化合物 **62**) (15 mg, 93.6%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 340.2。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.72 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.56 - 4.39 (m, 3H), 4.06 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 5H), 3.70 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

30 实施例 63: (*R*)-4-(5-异丙基-1-(1*H*-吡唑-3-基)-4,5-二氢-3*H*-2,2*a*,5,8-四氮杂茚-7-基)-3-甲基吗啉(化合物 **63**)的制备



类似于实施例 62 的制备方法，使用 2-溴丙烷代替碘甲烷制备标题化合物 **63**。获得(*R*)-4-(5-异丙基-1-(1*H*-吡唑-3-基)-4,5-二氢-3*H*-2,2*a*,5,8-四氮杂苕-7-基)-3-甲基吗啉(化合物 **63**) (15 mg, 73.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 368.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.70 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.43 (s, 3H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 5H), 3.70 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 1.42 - 1.36 (m, 6H), 1.35 - 1.26 (m, 3H)。

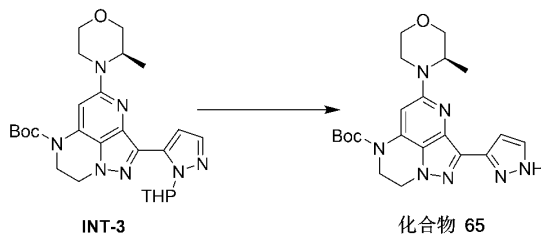
实施例 64: (*R*)-3-甲基-4-(5-(甲基磺酰基)-1-(1*H*-吡唑-3-基)-4,5-二氢-3*H*-2,2*a*,5,8-四氮杂苕-7-基)吗啉(化合物 **64**)的制备



步骤 1: 将中间体 **62-1** (50 mg, 0.11 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)中，依次加入甲基磺酰氯(41.9 mg, 0.34 mmol)和三乙胺(61.7 mg, 0.61 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 2 小时。旋干溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化得到中间体 **64-2** (18 mg, 32%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 488.0。

步骤 2: 将中间体 **64-2** (18 mg, 0.037 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL)中，加入盐酸水溶液(1 mL, 4 M)。反应混合物在室温下搅拌 2 小时。旋干溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化得到(*R*)-3-甲基-4-(5-(甲基磺酰基)-1-(1*H*-吡唑-3-基)-4,5-二氢-3*H*-2,2*a*,5,8-四氮杂苕-7-基)吗啉(化合物 **64**) (4.3 mg, 29.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 404.2。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.54 - 4.50 (m, 2H), 4.38 - 4.33 (m, 3H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 1H), 3.84 - 3.84 (m, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

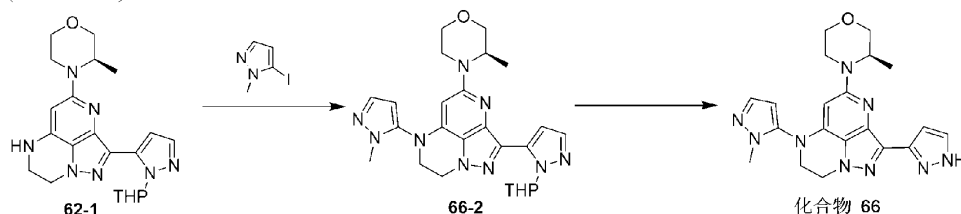
实施例 65: (*R*)-7-(3-甲基吗啉)-1-(1*H*-吡唑-3-基)-3,4-二氢-5*H*-2,2*a*,5,8-四氮杂苕-5-羧酸叔丁酯(化合物 **65**)的制备



将中间体 **INT-3** (50.0 mg, 0.098 mmol)溶于甲醇(2 mL)中，加入樟脑磺酸(22.8 mg, 0.098 mmol)。反应体系在室温下搅拌 1 小时。浓缩溶剂得到粗产品。粗产品经过硅胶柱层析纯化得到(*R*)-7-(3-甲基吗啉)-1-(1*H*-吡唑-3-基)-3,4-二氢-5*H*-2,2*a*,5,8-四氮杂苕-5-羧酸叔丁酯(化合物 **65**) (10.6 mg, 25.4%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 426.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.41 - 12.77 (m, 1H), 7.77 - 7.51 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99

(s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.41 - 4.20 (m, 3H), 4.06 - 3.91 (m, 2H), 3.83 - 3.67 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.18 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

5 实施例 66: (*R*)-3-甲基-4-(5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-1-(1*H*-吡唑-3-基)-4,5-二氢-3*H*-2,2*a*,5,8-四氮杂苕-7-基)吗啉(化合物 **66**)的制备

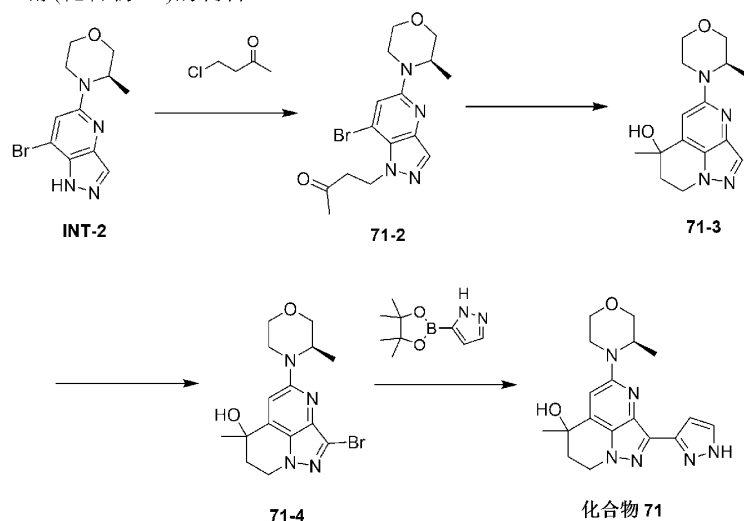


步骤 1: 将中间体 **62-1** (100 mg, 0.24 mmol)溶于二氧六环(5 mL)中, 依次加入 5-碘-1-甲基吡唑(152 mg, 0.73 mmol)、碘化亚铜(139 mg, 0.73 mmol)、(1*R*,2*R*)-环己烷-1,2-二胺(84 mg, 0.733 mmol)和碳酸钾(102 mg, 0.73 mmol)。反应混合物在 130℃下搅拌 16 小时。将混合物冷却至 25℃, 用冰水(20 mL)在 25℃下对反应混合物进行淬灭。用二氯甲烷(50 mL × 3)萃取水相, 依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗产品。经过高效液相层析纯化得到中间体 **66-2** (20 mg, 16.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 490.2。

步骤 2: 将中间体 **66-2** (20 mg, 0.041 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)中, 滴入盐酸(1 mL, 1 M)。在室温下将搅拌半小时。加水(10 mL)淬灭, 用饱和碳酸氢钠溶液调节反应液 pH 值到 8, 并用二氯甲烷(30 mL × 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩, 并冷冻干燥得到(*R*)-3-甲基-4-(5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-1-(1*H*-吡唑-3-基)-4,5-二氢-3*H*-2,2*a*,5,8-四氮杂苕-7-基)吗啉(化合物 **66**) (8.5 mg, 51.3%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 406.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.99 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.61 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

20

实施例 71: 非对映异构体混合物 6-甲基-4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-7,8-二氢-6*H*-吡唑并[4,5,1-*ij*][1,7]萘啶-6-醇(化合物 **71**)的制备



步骤 1: 将 **INT-2** (1.5 g, 5.09 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 依次加入 4-氯丁烷-2-酮(0.59 g, 5.55 mmol)、碳酸钾(0.77 g, 5.55 mmol)和碘化钠(76.5 mg, 0.51 mmol)。反应混合物在 85℃下搅拌 12 小时。将混合物冷却至 25℃, 加冰水(20 mL)淬灭。用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取水相。用水(20 mL)、饱和

25

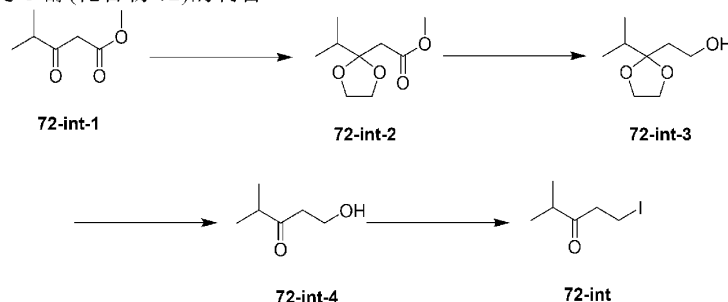
食盐水(20 mL)洗涤有机相。无水硫酸钠干燥有机相，过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶柱层析纯化得到中间体 **71-2** (0.34 g, 18.3%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 367.4。

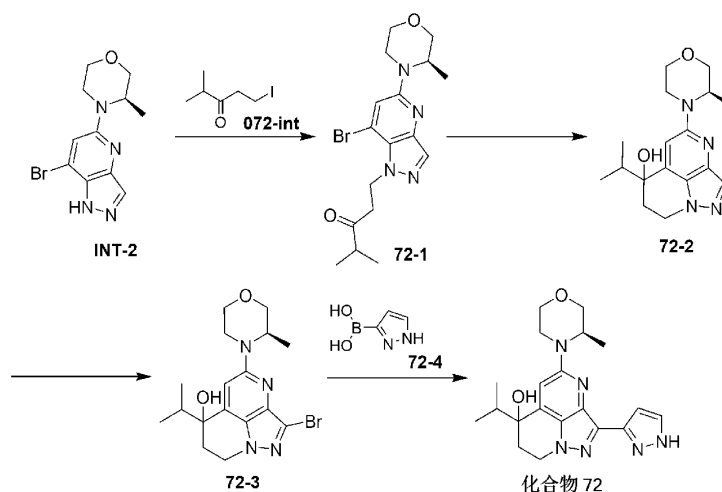
步骤 2: 将中间体 **71-2** (0.18 g, 0.49 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)中。在氮气氛围下， -78°C 下缓慢加入正丁基锂(0.24 mL, 2.5 M)，在低温下将搅拌 2 小时。将混合物升温至 25°C ，加冰水(10 mL)淬灭。用乙酸乙酯(30 mL $\times$ 3)萃取水相。用水(20 mL)、饱和食盐水(20 mL)洗涤有机相。无水硫酸钠干燥有机相，过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶柱层析纯化得到中间体 **71-3** (80 mg, 56.6%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 289.1。

步骤 3: 将中间体 **71-3** (80 mg, 0.28 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中，分批加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(0.17 g, 0.94 mmol)。将混合物在 80°C 下搅拌 1 小时。反应混合物在 25°C 下用冰水淬灭。用乙酸乙酯(30 mL $\times$ 3)萃取水相。用水(20 mL)、饱和食盐水(20 mL)洗涤有机相。无水硫酸钠干燥有机相，过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶柱层析纯化得到中间体 **71-4** (70 mg, 68.8%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 367.0。

步骤 4: 将中间体 **71-4** (70 mg, 0.19 mmol)溶于二氧六环/水(2 mL, 10/1 v/v)中，依次加入 1*H*-吡唑-3-硼酸频哪酯(84.5 mg, 0.44 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(14.1 mg, 0.022 mmol)和碳酸钾(90.3 mg, 0.65 mmol)。在氮气氛围下，反应混合物在 80°C 下搅拌 2 小时。反应混合物在 25°C 下用冰水淬灭。用乙酸乙酯(30 mL $\times$ 3)萃取水相。用水(20 mL)和饱和食盐水(20 mL)洗涤有机相。无水硫酸钠干燥有机相，过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过制备板(乙酸乙酯)纯化得到非对映异构体混合物 6-甲基-4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-7,8-二氢-6*H*-吡唑并[4,5,1-*ij*][1,7]萘啶-6-醇(化合物 **71**) (20 mg, 29.5%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 355.2。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.66 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.64 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 3H), 4.01 - 3.99 (m, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.21 - 3.15 (m, 1H), 2.28 - 2.24 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

实施例 72: 非对映异构体混合物 6-异丙基-4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-7,8-二氢-6*H*-吡唑并[4,5,1-*ij*][1,7]萘啶-6-醇(化合物 **72**)的制备





步骤 1: 将 **72-int-1** (28 g, 0.19 mol) 溶解在甲苯(150 mL)溶液中, 然后加入乙二醇(21.7 mL, 0.39 mol)和 4-甲基苯磺酸(1.67 g, 9.71 mmol)。反应液加热至回流并搅拌 18 小时。将反应液降至室温, 加入饱和碳酸钠水溶液(100 mL)淬灭反应, 并用水(50 ml × 3)洗涤有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。粗产品经硅胶柱层析纯化得到 **72-int-2** (16 g, 43.8%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.99 (dq, *J* = 9.6, 8.1, 6.6 Hz, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.69 (s, 2H), 2.11 (dt, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)。

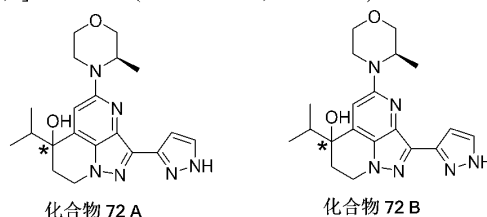
步骤 2: 将 **72-int-2** (16 g, 85 mmol) 溶于四氢呋喃(150 mL)中, 然后在冰浴下加入氢化铝锂(4.84 g, 0.13 mol)。反应液在室温下搅拌 18 小时。在冰水浴下向反应液中加入水(6 mL)和氢氧化钠水溶液(6 mL, 10% wt), 10 分钟后加入 18 mL 的水。混合物过滤, 并用乙酸乙酯(200 mL)洗涤滤饼。无水硫酸钠干燥合并的有机相, 过滤并减压浓缩旋干。粗产品经硅胶柱层析纯化得到 **72-int-3** (8.5 g, 62.4%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.05 - 3.95 (m, 4H), 3.75 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.88 (br s, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.92 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)。

步骤 3: 在冰浴下, 将 **72-int-3** (8.5 g, 53.1 mmol) 溶解在二氯甲烷(460 mL)中, 然后将硅胶(54 g)和草酸(0.67 g, 5.31 mmol)加入到反应液中, 在室温下搅拌反应 2 小时。反应结束, 向反应液中加入碳酸氢钠(0.45 g, 5.31 mmol)并搅拌 1 小时。混合物过滤, 浓缩得到 **72-int-4** (3.5 g, 56.8%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.86 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.62 (dq, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 2H), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H)。

步骤 4: 在冰浴下, 将碘单质(0.49 g, 1.94 mmol)溶解在氯仿(15 mL)中, 然后加入三苯基膦(0.51 g, 1.94 mmol)。搅拌半小时后, 将 **72-int-4** (150 mg, 1.29 mmol) 加入到反应液中。反应液在室温下搅拌反应 11.5 小时。反应结束后, 加冰水(50 mL)稀释, 用二氯甲烷(50 mL × 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。粗产品经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **72-int** (0.19 g, 65.1%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.11 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.57 (hept, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)。

步骤 5: 类似于实施例 71 的制备方法, 使用中间体 **72-int** 代替 4-氯丁烷-2-酮制备标题化合物 **72**。获得非对映异构体混合物 6-异丙基-4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-7,8-二氢-6*H*-吡唑并[4,5,1-*ij*][1,7]萘啶-6-醇(化合物 **72**) (25 mg, 57.4%)。LCMS(ESI) [M+H]⁺: 383.0。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.59 - 4.43 (m, 3H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 2.67 - 2.50 (m, 1H), 2.43 - 2.26 (m, 2H), 1.47 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.15 - 1.06 (m, 6H)。

实施例 72A 和实施例 72B: 6-异丙基-4-((R)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,8-二氢-6*H*-吡啶并[4,5,1-*ij*][1,7]萘啶-6-醇(化合物 **72A**, 异构体 1)的制备和 6-异丙基-4-((R)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,8-二氢-6*H*-吡啶并[4,5,1-*ij*][1,7]萘啶-6-醇(化合物 **72B**, 异构体 2)的制备

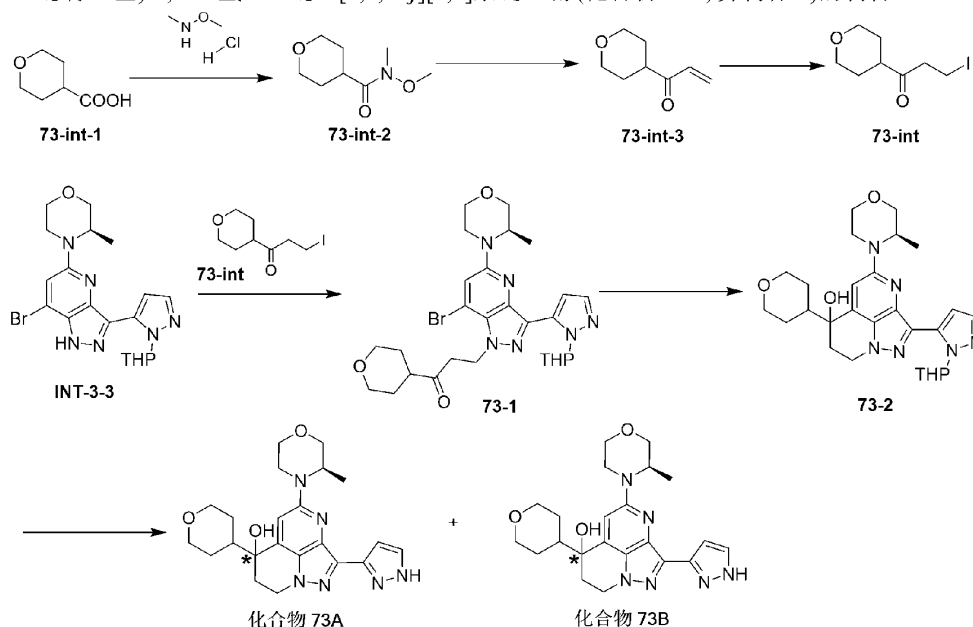


5 步骤 1: 非对映异构体混合物 6-异丙基-4-((R)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,8-二氢-6*H*-吡啶并[4,5,1-*ij*][1,7]萘啶-6-醇(化合物 **72**) (20 mg, 0.52 mmol)经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel ChiralPAK IG (100 × 3.0 mm, 3 μm), 流动相在 CO₂ 中 20%甲醇(含 0.05%二乙胺), 温度 35℃, 流速 2.0 mL/min, 检测波长 210 nm。

10 第一个峰, 6-异丙基-4-((R)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,8-二氢-6*H*-吡啶并[4,5,1-*ij*][1,7]萘啶-6-醇(化合物 **72A**, 异构体 1) (6.2 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 383.3。HPLC-SFC: R_t = 2.364 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.66 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 4.42 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.66 (s, 1H), 2.54 - 2.16 (m, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。

15 第二个峰, 6-异丙基-4-((R)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,8-二氢-6*H*-吡啶并[4,5,1-*ij*][1,7]萘啶-6-醇(化合物 **72B**, 异构体 2) (6.2 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 383.2。HPLC-SFC: R_t = 3.339 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.79 - 7.55 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.42 (s, 3H), 4.05 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 2.52 - 2.13 (m, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

20 实施例 73A 和实施例 73B: 4-((R)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-6-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-7,8-二氢-6*H*-吡啶[4,5,1-*ij*][1,7]萘啶-6-醇(化合物 **73A**, 异构体 1)的制备和 4-((R)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-6-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-7,8-二氢-6*H*-吡啶[4,5,1-*ij*][1,7]萘啶-6-醇(化合物 **73B**, 异构体 2)的制备



步骤 1: 将四氢吡喃-4-甲酸(5 g, 38.43 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中, 缓慢加入 *N,N'*-羰基二咪唑

(7.5 g, 46.12 mmol)和三乙胺。反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 加入 *N,O*-二甲基羟胺盐酸盐(4.1 g, 42.28 mmol), 混合物继续搅拌 16 小时。室温下用饱和氯化铵(100 mL)淬灭反应。用二氯甲烷(100 mL × 2)萃取水相, 用饱和食盐水(100 mL)洗涤有机相。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到中间体 **73-int-2** (6.2 g, 93.1%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.98 (ddd, *J* = 11.3, 4.1, 2.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.42 (td, *J* = 11.8, 2.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.87 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.66 - 1.58 (m, 2H)。

步骤 2: 将中间体 **73-int-2** (5 g, 28.87 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)中。在氮气氛围下, 0℃下缓慢滴加入乙烯基溴化镁(57.74 mL, 1 M), 在 0℃搅拌半小时, 在 25℃下搅拌 2 小时。0℃下缓慢倒入盐酸溶液(200 mL, 1 M), 搅拌 20 分钟淬灭。用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用饱和食盐水(200 mL)洗涤有机相。无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到中间体 **73-int-3** (3 g, 74.1%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.51 - 6.40 (m, 1H), 6.34 - 6.22 (m, 1H), 5.84 - 5.76(m, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 4H)。

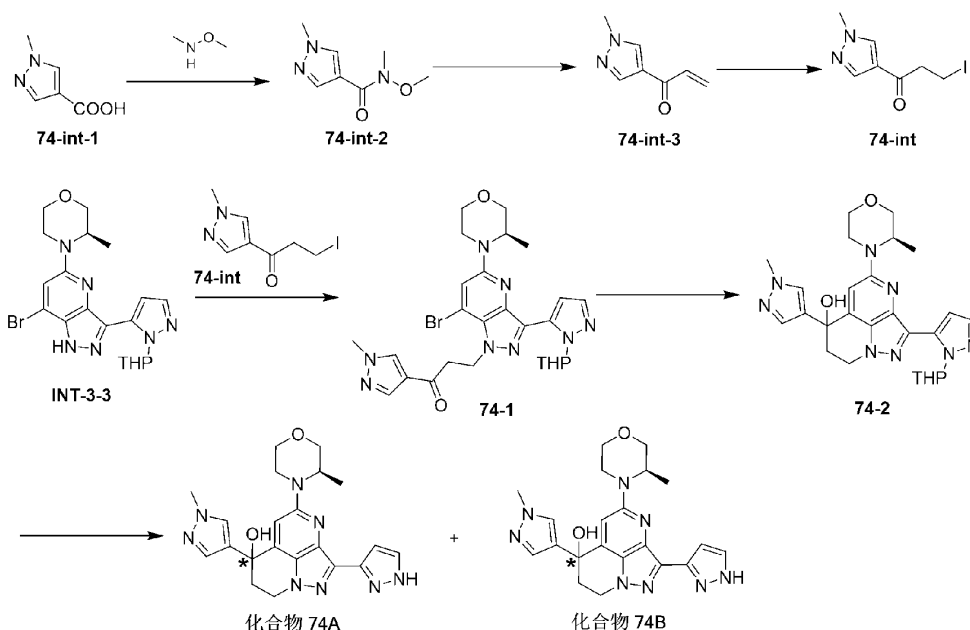
步骤 3: 将中间体 **73-int-3** (200 mg, 1.43 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 在氮气氛围下, -40℃下加入三甲基碘硅烷(342.5 mg, 1.71 mmol)。反应混合物在-40℃下搅拌 2 小时。室温下用饱和碳酸氢钠溶液(10 mL)淬灭反应。用二氯甲烷(10 mL × 3)萃取。用饱和食盐水(20 mL)洗涤有机相。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到中间体 **73-int** (300 mg, 78.4%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.07 - 3.96 (m, 2H), 3.44 (td, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 2H), 3.31(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.62 - 2.50 (m, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 4H)。

步骤 4: 类似于实施例 71 的制备方法, 使用中间体 **73-int** 代替 4-氯丁烷-2-酮制备标题化合物 **73A** 和化合物 **73B**。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel_ChiralPAK-IH_100×3.0mm_3μm, 流动相在 CO₂ 中 40%甲醇, 流速 2.0 mL/min, 检测波长 210 nm。

第一个峰, 4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-6-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-7,8-二氢-6*H*-吡啶[4,5,1-*ij*][1,7]萘啶-6-醇(化合物 **73A**, 异构体 1) (24.3 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 425.2。HPLC-SFC: *R*_t = 3.182 min。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.33 - 12.75 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.50 - 4.31 (m, 3H), 4.07 - 3.95 (m, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.78 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.32 - 3.29 (m, 1H), 3.27 - 3.10 (m, 2H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.70 - 1.46 (m, 4H), 1.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

第二个峰, 4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-6-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-7,8-二氢-6*H*-吡啶[4,5,1-*ij*][1,7]萘啶-6-醇(化合物 **73B**, 异构体 2) (26.6 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 425.2。HPLC-SFC: *R*_t = 3.673 min。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.32 - 12.77 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.44 - 4.29 (m, 3H), 4.08 - 3.94 (m, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 3.60 - 3.47 (m, 1H), 3.31 - 3.27 (m, 1H), 3.25 - 3.10 (m, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.24 - 1.99 (m, 2H), 1.66 - 1.46 (m, 4H), 1.16 (d, 3H)。

实施例 74A 和实施例 74B: 6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,8-二氢-6*H*-吡啶[4,5,1-*ij*][1,7]萘啶-6-醇(化合物 **74A**, 异构体 1)的制备和 6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,8-二氢-6*H*-吡啶[4,5,1-*ij*][1,7]萘啶-6-醇(化合物 **74B**, 异构体 2)的制备

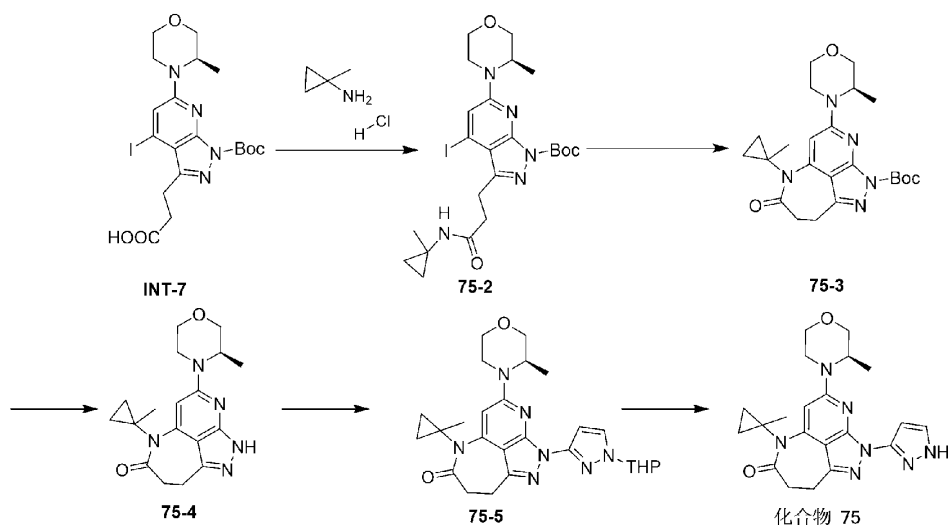


步骤 1: 类似于实施例 73A 和实施例 73B 的制备方法, 使用 1-甲基-4-吡啶甲酸代替四氢吡喃-4-甲酸制备标题化合物 **74A** 和化合物 **74B**。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel Chiral PAK-OJ-H 150×4.6mm 5 μ m, BW009, 流动相在正己烷中 20%乙醇(含 0.1%二乙胺), 温度 35℃, 流速 1.0 mL/min, 检测波长 228 nm。

5 第一个峰, 6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,8-二氢-6*H*-吡啶[4,5,1-*ij*][1,7]萘啶-6-醇(化合物 **74A**, 异构体 1) (8.3 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 421.2。HPLC-SFC: R_t = 10.374 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.06 (d, J = 141.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 69.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 10.6, 3.6 Hz, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 11.2, 3.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.51 (td, J = 11.6, 2.7 Hz, 1H), 3.14 (td, J = 12.5, 3.3 Hz, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

10 第二个峰, 6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,8-二氢-6*H*-吡啶[4,5,1-*ij*][1,7]萘啶-6-醇(化合物 **74B**, 异构体 2) (7.4 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 421.2。HPLC-SFC: R_t = 15.423 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.05 (d, J = 142.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 71.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.18 - 4.07 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.67 (dd, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 3.53 (td, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.15 (td, J = 12.6, 3.6 Hz, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

实施例 75: (*R*)-6-(1-甲基环丙基)-4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,6-四氮杂苯并[*cd*]萘-7-酮(化合物 **75**)的制备



步骤 1: 在氮气氛围下, 将中间体 **INT-7** (360 mg, 0.70 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(0.35 mL, 2.10 mmol)和 *O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯(397.7 mg, 1.05 mmol)。反应液搅拌 15 分钟后加入 1-甲基环丙胺盐酸盐(97.5 mg, 0.91 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 2 小时。加入冰水淬灭反应。分离所得有机相, 并用二氯甲烷(10 mL × 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **75-2** (400 mg, 80.6%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 570.2。

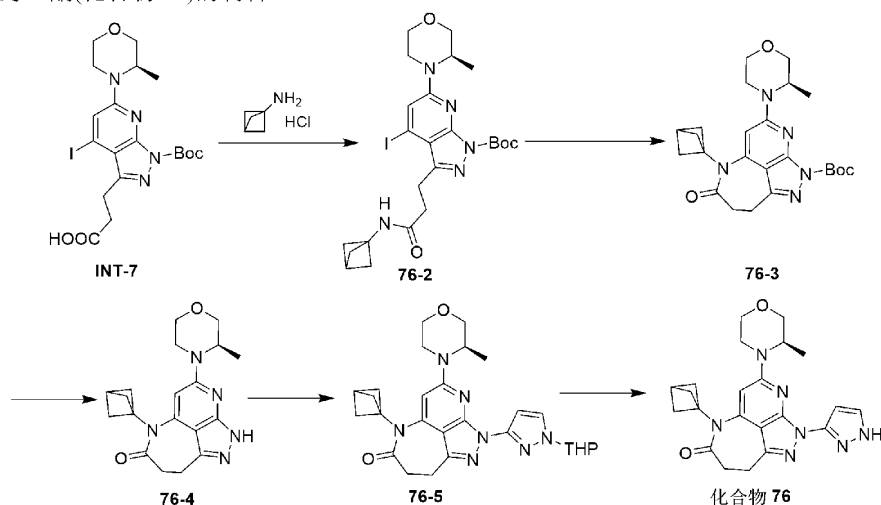
步骤 2: 在氮气氛围下, 将中间体 **75-2** (400 mg, 0.702 mmol) 溶于二氧六环(10 mL)中, 加入醋酸铈(78.9 mg, 0.35 mmol)、碳酸铈(686.6 mg, 2.11 mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(203.2 mg, 0.35 mmol)。反应混合物在 100℃下搅拌 6 小时。反应液冷却至室温, 用加入冰水淬灭反应。分离所得有机相, 并用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤合并的有机相。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **75-3** (340.0 mg, 68.2%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 442.4。

步骤 3: 在氮气氛围下, 将中间体 **75-3** (340.0 mg, 0.77 mmol) 溶于二氧六环(5 mL)中, 加入盐酸二氧六环(1.93 mL, 4 M)。反应液室温下搅拌半小时, 浓缩得到粗产品中间体 **75-4** (300.0 mg, 91.3%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 342.4。

步骤 4: 将中间体 **75-4** (300.0 mg, 0.88 mmol) 溶于甲苯(10 mL)中, 加入碘化亚铜(167.4 mg, 0.88 mmol)、磷酸钾(559.7 mg, 2.64 mmol)、*N,N*-二甲基乙二胺(155.0 mg, 1.76 mmol)和中间体 **INT-1-7** (366.6 mg, 1.32 mmol)。在氮气氛围下, 反应混合物在 100℃下搅拌 12 小时。反应液冷却至室温, 用加入冰水淬灭反应。分离所得有机相, 并用二氯甲烷(10 mL × 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **75-5** (200.0 mg, 46.3%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 492.4。

步骤 5: 将中间体 **75-5** (200.0 mg, 0.41 mmol) 溶于四氢呋喃(10 mL)中, 加入盐酸乙酸乙酯溶液(0.1 mL, 4 M)。反应液在 50℃下继续搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 并用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品。粗产品经过反相高效液相色谱制备分离纯化得到(*R*)-6-(1-甲基环丙基)-4-(3-甲基咪唑代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,6-四氮杂苯并[*cd*]萘-7-酮(化合物 **75**) (10.6 mg, 6.3%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 408.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.75 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.51 - 6.40 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.23 - 2.81 (m, 5H), 1.48 (d, *J* = 12.8 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.11 - 0.61 (m, 4H)。

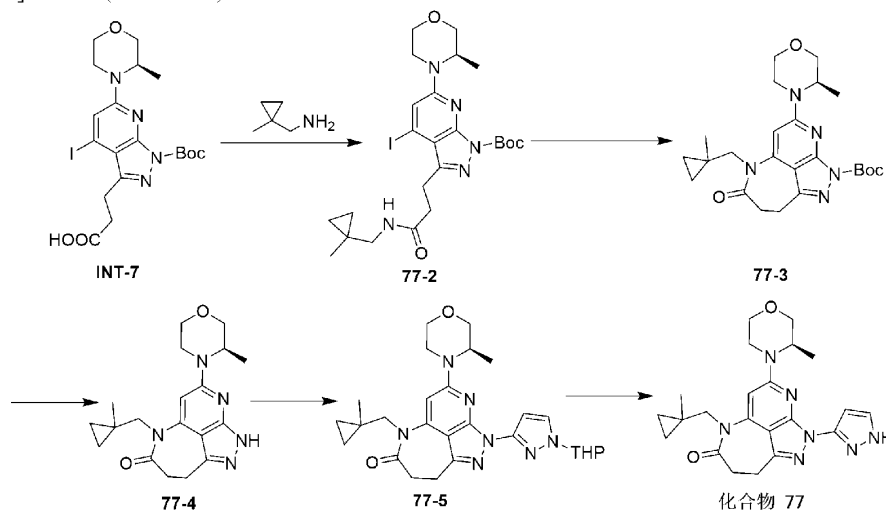
实施例 76: (R)-6-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,6-四氮杂苯并[*cd*]萘-7-酮(化合物 76)的制备



类似于实施例 75 的制备方法, 使用 1-双环[1.1.1]戊胺盐酸盐代替 1-甲基环丙胺盐酸盐制备标题化合物 76。获得(R)-6-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,6-四氮杂苯并[*cd*]萘-7-酮(化合物 76) (8.8 mg, 10.6%)。LCMS(ESI) $[M+H]^+$: 419.9。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.72 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.74 - 3.70 (m, 1H), 3.64 - 3.60 (m, 1H), 3.48 - 3.44 (m, 1H), 3.14 - 3.10 (m, 1H), 2.99 - 2.96 (m, 2H), 2.78 - 2.73 (m, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

10

实施例 77: (R)-6-((1-甲基环丙基)甲基)-4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,6-四氮杂苯并[*cd*]萘-7-酮(化合物 77)的制备

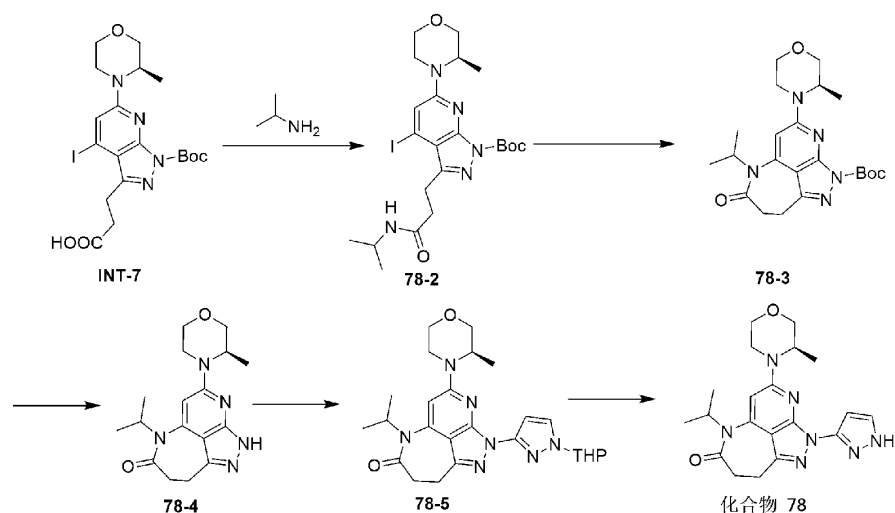


步骤 1: 类似于实施例 75 的制备方法, 使用(1-甲基环丙基)甲胺盐酸盐代替 1-甲基环丙胺盐酸盐制备标题化合物 77。获得(R)-6-((1-甲基环丙基)甲基)-4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,6-四氮杂苯并[*cd*]萘-7-酮(化合物 77) (14.2 mg, 11.4%)。LCMS(ESI) $[M+H]^+$: 421.8。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.78 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.79 - 6.75 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.48 - 4.42 (m, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 1H), 3.69 - 3.65 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H),

15

3.21 - 3.14 (m, 1H), 3.07 - 3.03 (m, 2H), 2.95 - 2.90 (m, 2H), 1.21 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.49 - 0.45 (m, 2H), 0.28 - 0.25 (m, 2H)。

实施例 78: (*R*)-6-异丙基-4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,6-四氮杂苯并[*cd*]萸-7-酮(化合物 **78**)的制备

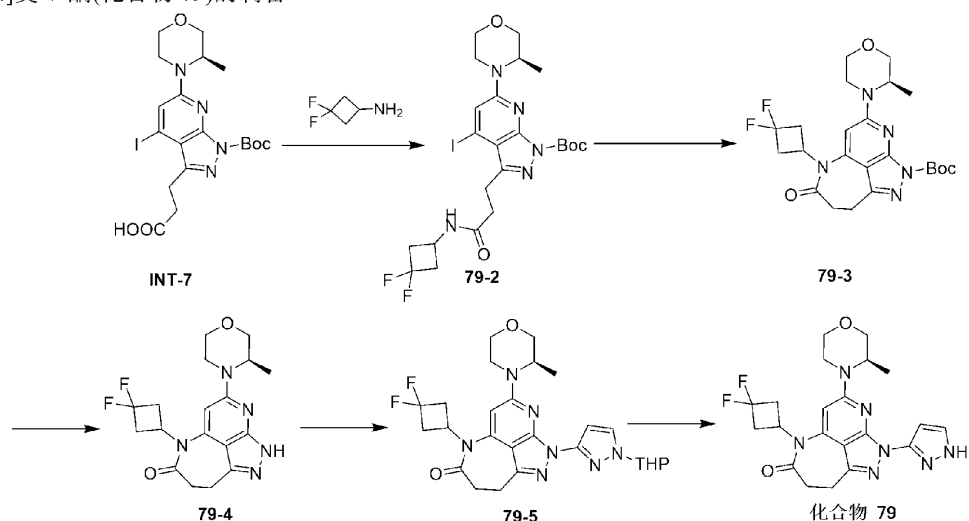


5

步骤 1: 类似于实施例 75 的制备方法, 使用异丙胺代替 1-甲基环丙胺盐酸盐制备标题化合物 **78**。获得(*R*)-6-异丙基-4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,6-四氮杂苯并[*cd*]萸-7-酮(化合物 **78**) (80.0 mg, 64.7%)。LCMS(ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 396.2。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.77 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.73 (dd, $J = 13.5, 6.8$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.05 - 4.05 (m, 2H), 3.77 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.53 - 3.48 (m, 1H), 3.26 - 3.13 (m, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.82 - 2.80 (m, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 6H), 1.21 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

10

实施例 79: (*R*)-6-(3,3-二氟环丁基)-4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,6-四氮杂苯并[*cd*]萸-7-酮(化合物 **79**)的制备



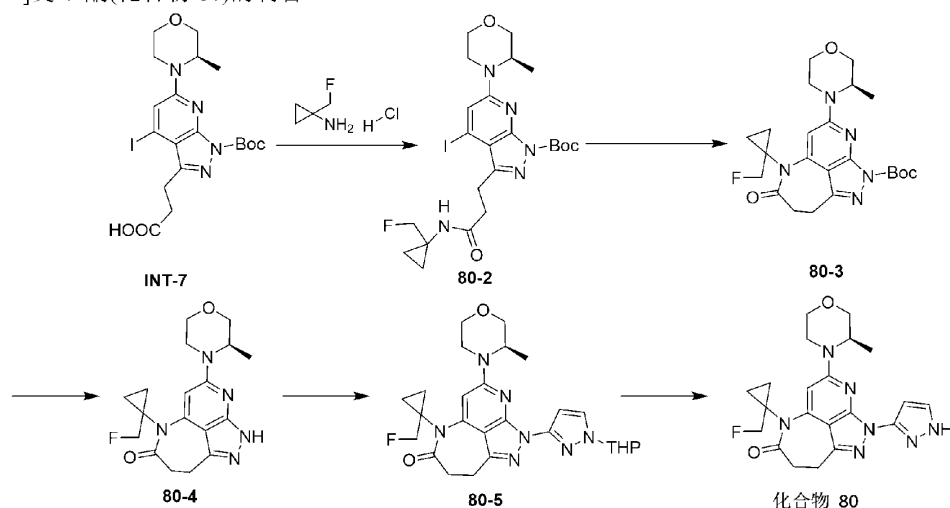
15

类似于实施例 75 的制备方法, 使用 3,3-二氟环丁-1-胺代替 1-甲基环丙胺盐酸盐制备标题化合物 **79**。获得(*R*)-6-(3,3-二氟环丁基)-4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,6-四氮杂苯并[*cd*]萸-7-酮(化合物 **79**)。

7-酮(化合物 **79**) (7.7 mg, 12.1%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 444.2。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.78 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 2H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.68 - 3.64 (m, 1H), 3.53 - 3.50 (m, 1H), 3.22 - 3.09 (m, 5H), 2.88 (s, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

5

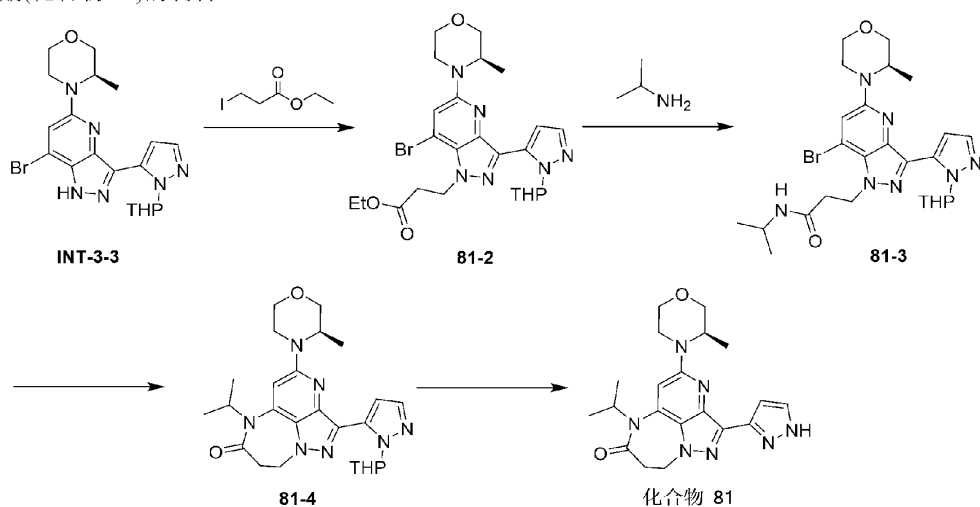
实施例 80: (*R*)-6-(1-(氟甲基)环丙基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,6-四氮杂苯并[*cd*]萘-7-酮(化合物 **80**)的制备



类似于实施例 75 的制备方法, 使用 1-(氟甲基)环丙胺盐酸盐代替 1-甲基环丙胺盐酸盐制备标题化合物 **80**。获得(*R*)-6-(1-(氟甲基)环丙基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,6-四氮杂苯并[*cd*]萘-7-酮(化合物 **80**) (4.5 mg, 9.0%)。LCMS(ESI) $[M+H]^+$: 426.2。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.77 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.69 - 6.64 (m, 1H), 5.15 - 4.96 (m, 1H), 4.32 - 4.17 (m, 2H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.82 - 3.77 (m, 1H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.89 (s, 1H), 1.39 - 1.31 (m, 2H), 1.25 - 1.18 (m, 3H), 1.13 (s, 1H), 0.76 (s, 1H)。

15

实施例 81: (*R*)-6-异丙基-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **81**)的制备



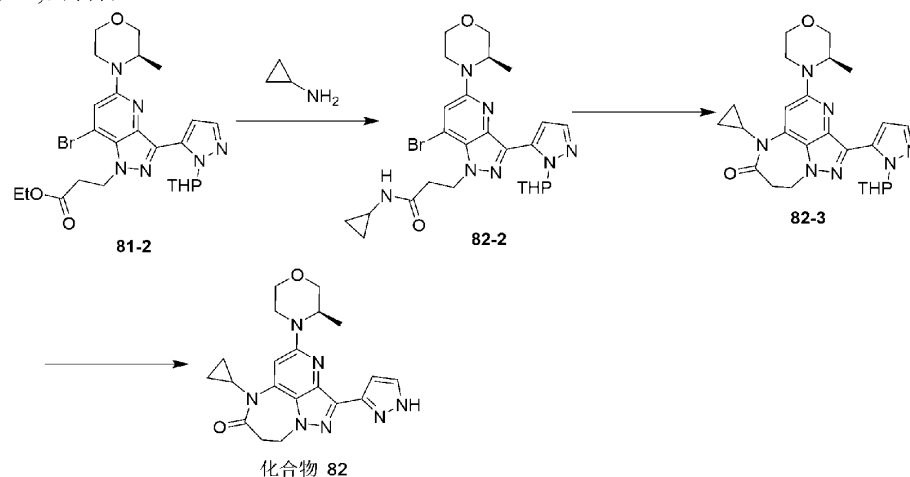
步骤 1: 氮气保护下, 将 **INT-3-3** (500 mg, 1.12 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(7 mL)中, 依次加入碳酸钾(772.4 mg, 5.59 mmol)和 3-碘丙酸乙酯(1.60 g, 7.02 mmol)。反应混合物在 80℃ 下搅拌 12 小时。将混合物冷却至室温。反应液减压浓缩, 加入二氯甲烷(20 mL)溶解, 过滤, 滤液浓缩得到粗产品。经过硅胶柱层析纯化得到中间体 **81-2** (351.0 mg, 57.4%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 547.2。

5 步骤 2: 将中间体 **81-2** (250 mg, 0.46 mmol) 溶于四氢呋喃(4 mL)中, 依次加入二甲基氯化铝(2.28 mL, 1 M)和异丙胺(269.9 mg, 4.57 mmol)。反应混合物在 45℃ 下搅拌 18 小时。反应结束后, 混合物冷却至室温, 加入饱和碳酸氢钠溶液(15 mL), 并用二氯甲烷(10 mL $\times$ 3)萃取水相。无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗产品。经过硅胶柱层析纯化得到中间体 **81-3** (160 mg, 62.5%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 560.2。

10 步骤 3: 将中间体 **81-3** (155.0 mg, 0.28 mmol)、碳酸铯(270.3 mg, 0.83 mmol)和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(48.0 mg, 0.083 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 氮气保护下加入醋酸铯(12.4 mg, 0.055 mmol)。将混合物在 110℃ 下搅拌 3 小时。反应结束后, 将反应液降至室温。混合物加入饱和食盐水(20 mL), 并用二氯甲烷(30 mL $\times$ 3)萃取水相。无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗产品。经过硅胶柱层析纯化得到中间体 **81-4** (110.0 mg, 82.9%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 480.6。

15 步骤 4: 将中间体 **81-4** (100.0 mg, 0.21 mmol) 溶于四氢呋喃(2 mL)中, 然后加入稀盐酸(1 mL, 2 M)。反应混合物在室温搅拌半小时。反应结束后, 反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液(20 mL), 并用二氯甲烷(30 mL $\times$ 3)萃取水相。无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗产品。经过反相高效液相色谱制备纯化得到 (*R*)-6-异丙基-4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **81**) (20.0 mg, 24.2%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 396.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.10 (d, *J* = 119.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.67 (dt, *J* = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 4.62 - 4.56 (m, 2H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.78 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.54 (td, *J* = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 1.47 (dd, *J* = 10.4, 6.9 Hz, 6H), 1.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

实施例 82: (*R*)-6-环丙基-4-(3-甲基吗啉)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **82**)的制备

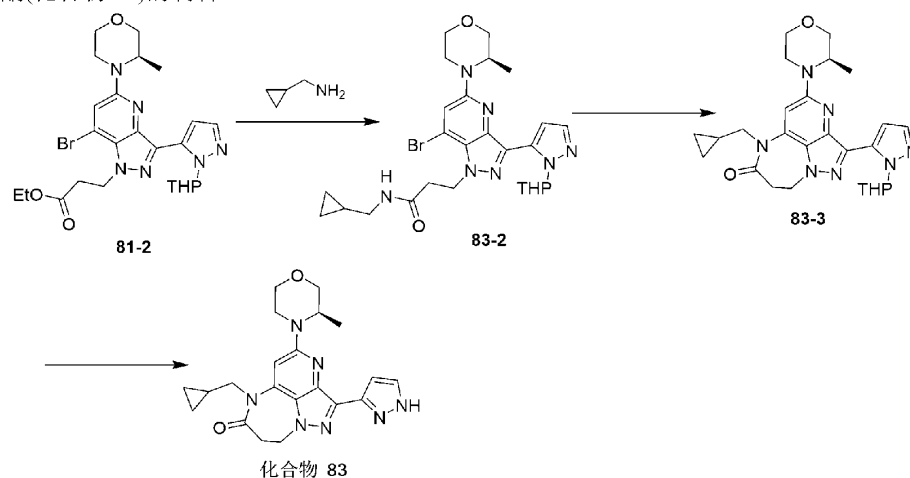


25

类似于实施例 81 的制备方法, 使用环丙胺代替异丙胺制备标题化合物 **82**。获得(*R*)-6-环丙基-4-(3-甲基吗啉)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **82**) (55.0 mg, 55.6%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 394.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.06 (d, *J* = 104.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.68 - 4.46 (m, 2H), 4.39 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.10 - 3.93 (m, 2H), 3.78 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 3.55 (td, *J* = 11.7, 2.9 Hz, 1H), 3.16 (td, *J* = 12.9, 3.7 Hz, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.16 - 1.00 (m, 2H), 0.67 - 0.57 (m, 1H), 0.54 - 0.44 (m, 1H)。

30

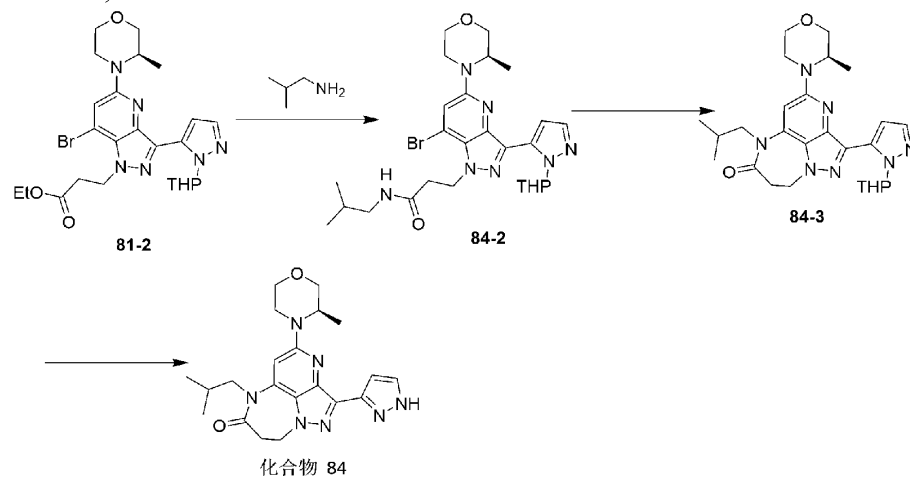
实施例 83: (*R*)-6-(环丙基甲基)-4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]莫-7(6*H*)-酮(化合物 **83**)的制备



类似于实施例 81 的制备方法, 使用环丙基甲胺代替异丙胺制备标题化合物 **83**。获得(*R*)-6-(环丙基甲基)-4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]莫-7(6*H*)-酮(化合物 **83**) (14.5 mg, 29.2%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 408.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.67 - 4.63 (m, 2H), 4.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 3H), 4.00 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 3.13 - 3.08 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.20 - 1.11 (m, 1H), 0.55 - 0.50 (m, 2H), 0.42 - 0.37 (m, 2H)。

10

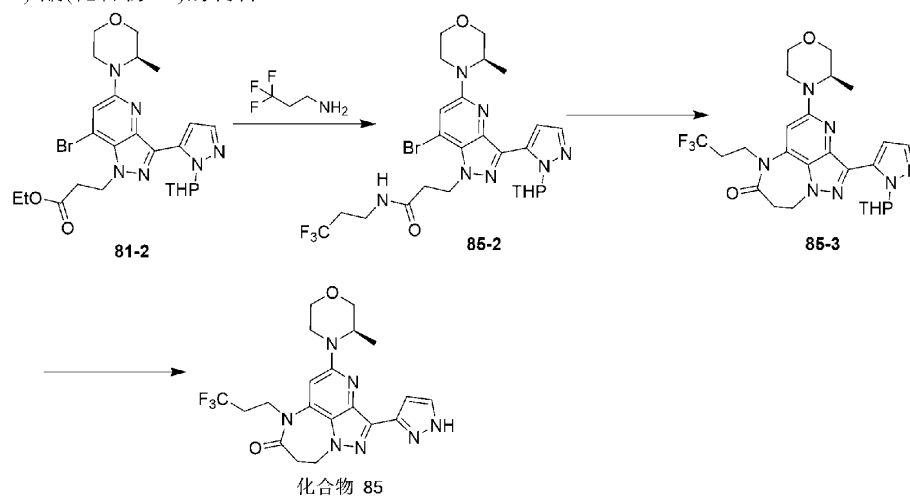
实施例 84: (*R*)-6-异丁基-4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]莫-7(6*H*)-酮(化合物 **84**)的制备



类似于实施例 81 的制备方法, 使用异丁胺代替异丙胺制备标题化合物 **84**。获得(*R*)-6-异丁基-4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]莫-7(6*H*)-酮(化合物 **84**) (65.0 mg, 60.3%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 410.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.45 - 12.66 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.67 - 4.53 (m, 2H), 4.49 - 4.38 (m, 1H), 4.12 - 3.92 (m, 4H), 3.78 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 11.3, 2.7$ Hz, 1H), 3.55 (td, $J = 11.6, 2.8$ Hz, 1H), 3.14 (td, $J = 12.8, 3.7$ Hz, 1H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 1.97 - 1.81 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

20

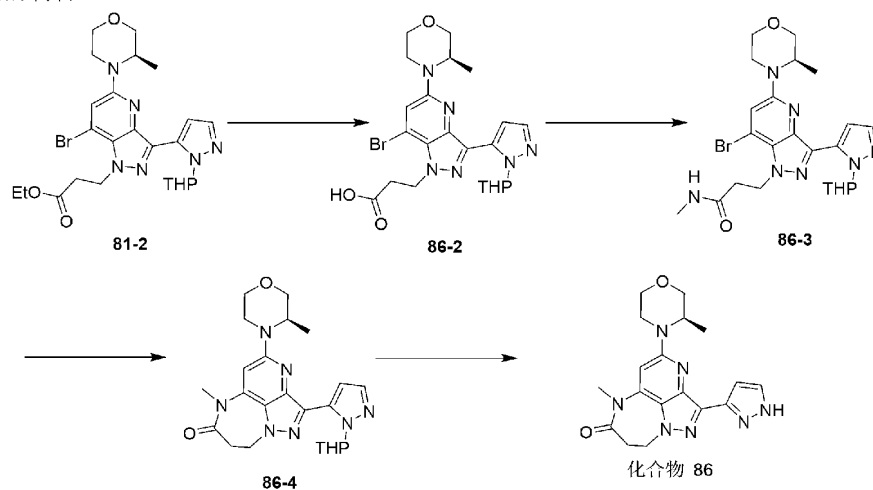
实施例 85: (*R*)-4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6-(3,3,3-三氟丙基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **85**)的制备



类似于实施例 81 的制备方法, 使用 3,3,3-三氟丙胺代替异丙胺制备标题化合物 **85**。获得(*R*)-4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6-(3,3,3-三氟丙基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **85**) (26.47 mg, 29.9%)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 449.9。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 2H), 4.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.41 - 4.36 (m, 2H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 3.14 - 3.09 (m, 2H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

10

实施例 86: (*R*)-6-甲基-4-(3-甲基吗啉)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **86**)的制备



步骤 1: 将中间体 **81-2** (300 mg, 0.562 mmol) 溶解于四氢呋喃/水混合溶剂(5 mL, v/v = 5/1), 加入氢氧化锂(70.9 mg, 1.687 mmol)。混合物室温下搅拌半小时。反应混合物在室温下加冰水淬灭。所得混合物用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到中间体 **86-2** (220 mg, 75.3%)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 519.2。

步骤 2: 将中间体 **86-2** 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 依次加入甲胺盐酸盐(104.0 mg, 1.540 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(219.6 mg, 0.578 mmol)、*N,N*-二异丙基乙

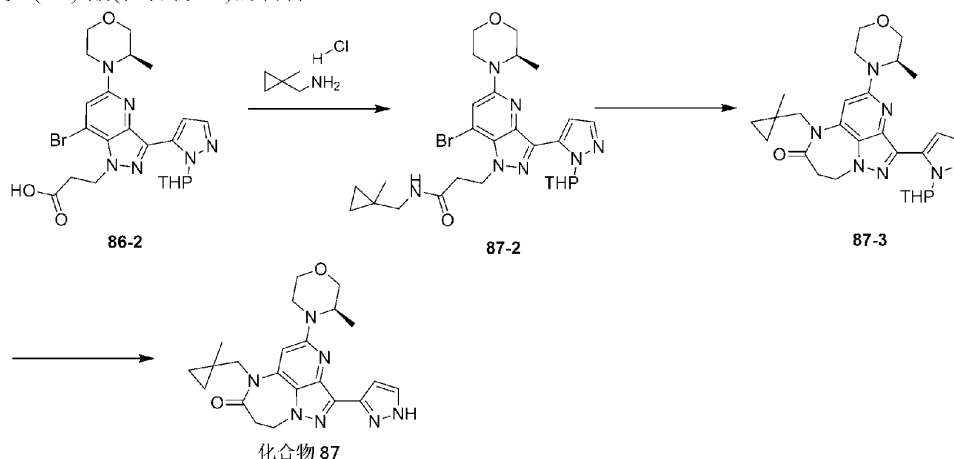
胺(124.4 mg, 0.963 mmol)。混合物室温下搅拌半小时。反应混合物在室温下加冰水淬灭。所得混合物用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到中间体 **86-3** (40 mg, 39.0%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 532.2。

步骤 3: 将中间体 **86-3** (40.0 mg, 0.075 mmol) 溶解于二氧六环, 依次加入醋酸铯(8.4 mg, 0.038 mmol)、
5 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(21.7 mg, 0.038 mmol)和碳酸铯(73.4 mg, 0.225 mmol)。混合物在氮气氛围中 100℃ 下搅拌 2 小时。反应混合物在 25℃ 下用冰水淬灭。所得混合物用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗产品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **86-4** (23.0 mg, 67.8%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 452.0。

步骤 4: 将中间体 **86-4** (25 mg, 0.055 mmol) 溶解于二氯甲烷(1 mL)中, 加入三氟乙酸(2 mL)。混合物
10 室温下搅拌 5 分钟。旋干溶剂得到粗产品。粗产品经过反相高效液相色谱制备分离纯化得到(R)-6-甲基-4-(3-甲基吗啉)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **86**) (9.2 mg, 45.2%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 368.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 2H), 4.48 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 1.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

15

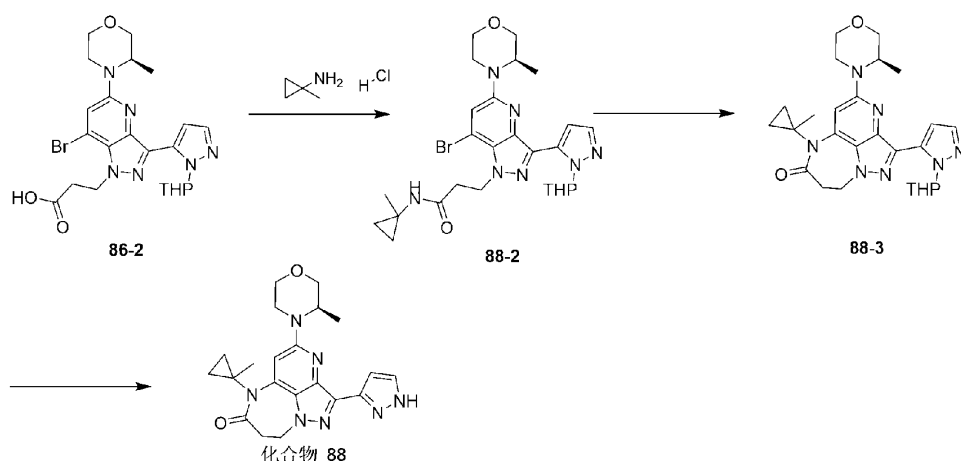
实施例 87: (R)-6-((1-甲基环丙基)甲基)-4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **87**)的制备



类似于实施例 86 的制备方法, 使用(1-甲基环丙基)甲胺盐酸盐代替甲胺盐酸盐制备标题化合物 **87**。
20 获得(R)-6-((1-甲基环丙基)甲基)-4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **87**) (10.4 mg, 14.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 422.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.75 - 4.68 (m, 2H), 4.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.57 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 0.36 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H)。

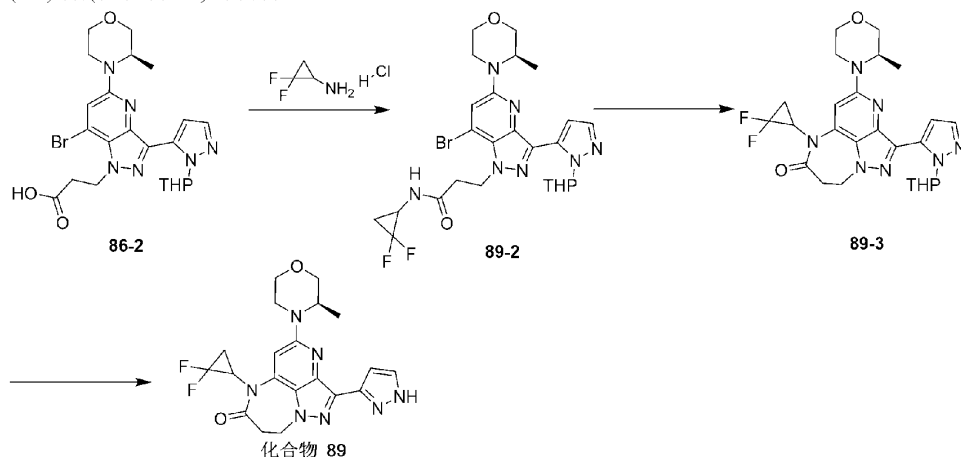
25

实施例 88: (R)-6-(1-甲基环丙基)-4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **88**)的制备



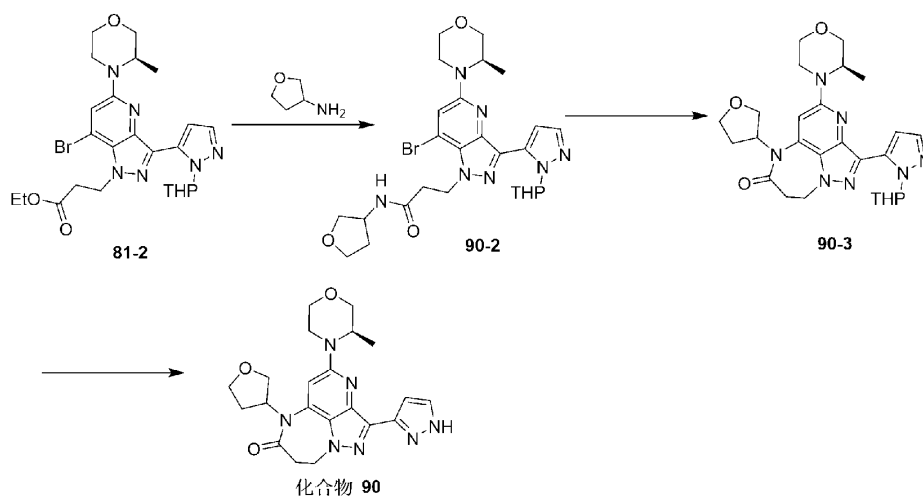
类似于实施例 86 的制备方法，使用 1-甲基环丙胺盐酸盐代替甲胺盐酸盐制备标题化合物 **88**。获得 (R)-6-(1-甲基环丙基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **88**) (13.6 mg, 19.3%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 408.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.70 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.07 (t, $J = 19.2$ Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.73 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 1.69 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.36 - 1.32 (m, 3H), 1.22 - 1.13 (m, 2H), 1.04 - 0.95 (m, 1H), 0.73 - 0.64 (m, 1H)。

实施例 89: 6-(2,2-二氟环丙基)-4-((*R*)-3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **89**)的制备



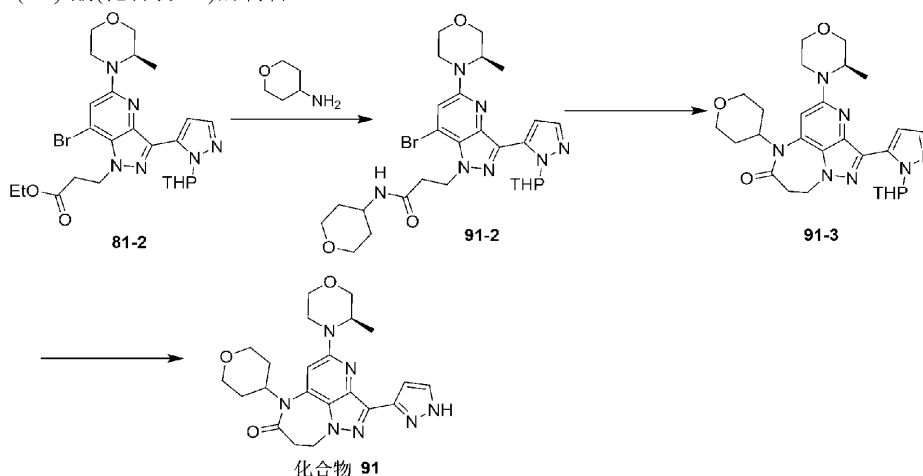
类似于实施例 86 的制备方法，使用 2,2-二氟环丙胺盐酸盐代替甲胺盐酸盐制备标题化合物 **89**。获得 6-(2,2-二氟环丙基)-4-((*R*)-3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **89**) (1.2 mg, 10.0%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 430.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.69 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 4.61 - 4.59 (m, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.09 - 4.07 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.71 - 3.69 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.22 - 2.20 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.93 - 0.91 (m, 2H)。

实施例 90: 4-((*R*)-3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6-(四氢呋喃-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **90**)的制备



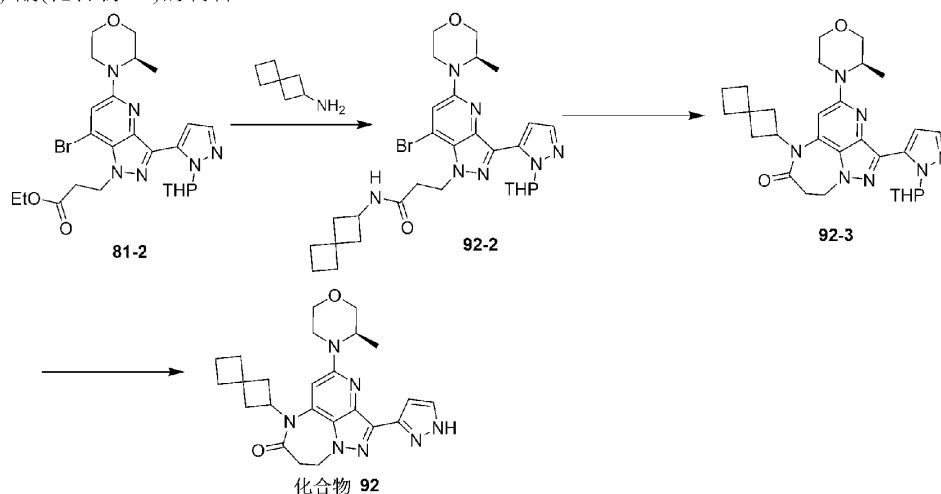
类似于实施例 81 的制备方法, 使用 3-氨基四氢呋喃代替异丙胺制备标题化合物 **90**。获得 4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6-(四氢呋喃-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **90**) (40.0 mg, 79.9%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 424.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.68 - 4.64 (m, 2H), 4.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 3.36 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例 91: (*R*)-4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **91**)的制备



类似于实施例 81 的制备方法, 使用 4-氨基四氢吡喃代替异丙胺制备标题化合物 **91**。获得(*R*)-4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **91**) (25.9 mg, 51.5%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 438.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.68 - 4.63 (m, 2H), 4.58 - 4.50 (m, 1H), 4.48 - 4.43 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 4H), 3.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.69 (td, $J = 11.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.04 - 2.97 (m, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

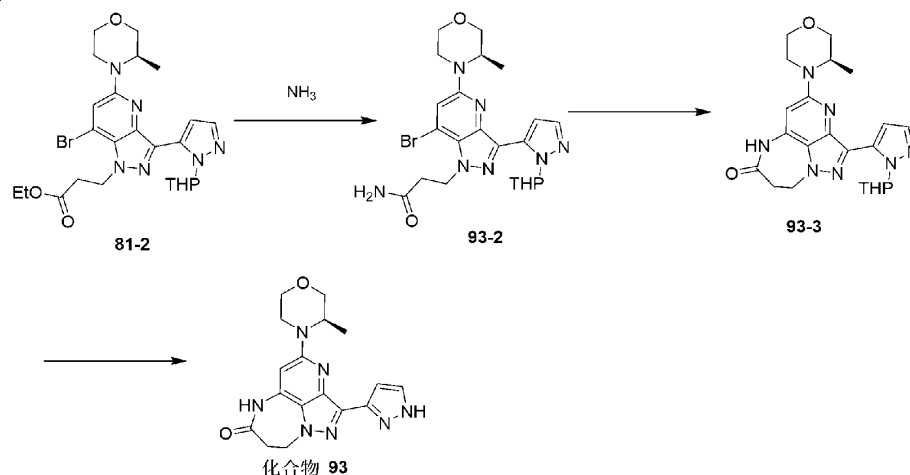
实施例 92: (*R*)-4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6-(螺[3.3]庚-2-基)-8,9-二氢-1,3,6,9*a*-四氮杂苯并[*cd*]莫-7(6*H*)-酮(化合物 **92**)的制备



类似于实施例 81 的制备方法, 使用 2-氨基螺[3.3]庚烷代替异丙胺制备标题化合物 **92**。获得(*R*)-4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6-(螺[3.3]庚-2-基)-8,9-二氢-1,3,6,9*a*-四氮杂苯并[*cd*]莫-7(6*H*)-酮(化合物 **92**) (25.0 mg, 29.5%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 448.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.22 - 12.90 (m, 1H), 7.79 - 7.57 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.62 - 4.60 (m, 2H), 4.49 - 4.31 (m, 2H), 4.07 - 3.91 (m, 2H), 3.77 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 3.54 (td, *J* = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.15 (td, *J* = 13.0, 3.6 Hz, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.09 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 6H), 1.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

10

实施例 93: (*R*)-4-(3-甲基吗啉)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9*a*-四氮杂苯并[*cd*]莫-7(6*H*)-酮(化合物 **93**)的制备

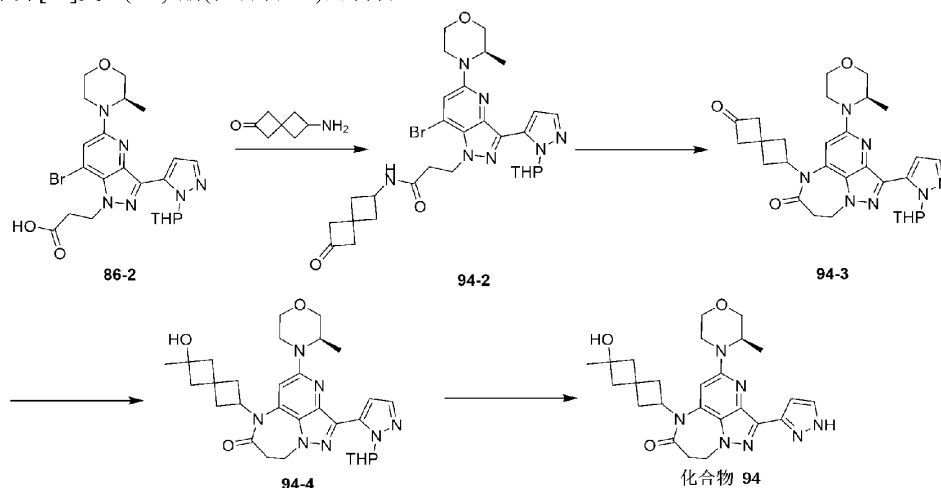


步骤 1: 将中间体 **81-2** (500.0 mg, 0.913 mmol)溶于胺甲醇溶液中(10 mL)中, 反应混合物在 50°C 下搅拌 3 小时。反应混合物冷却至室温, 浓缩得到粗产品。经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **93-2** (65.0 mg, 13.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 518.2。

步骤 2: 类似于实施例 81 的制备方法, 使用中间体 **93-2** 代替中间体 **81-3** 制备标题化合物 **93**。获得(*R*)-4-(3-甲基吗啉)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9*a*-四氮杂苯并[*cd*]莫-7(6*H*)-酮(化合物 **93**) (23.0 mg, 73.2%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 354.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.05 (d, *J* = 117.8 Hz, 1H), 10.63 (s,

1H), 7.68 (d, $J = 90.1$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 32.9$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.63 - 4.51 (m, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.99 (dd, $J = 11.2, 3.0$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 11.3, 2.7$ Hz, 1H), 3.53 (td, $J = 11.7, 2.9$ Hz, 1H), 3.21 - 3.03 (m, 3H), 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

- 5 实施例 94: (*R*)-6-(6-羟基-6-甲基螺[3.3]庚-2-基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **94**)的制备



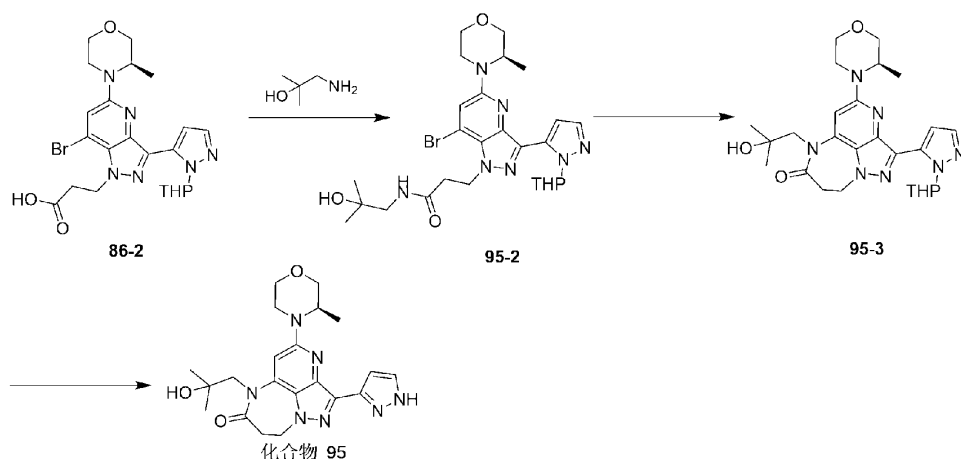
- 步骤 1: 类似于实施例 86 的制备方法, 使用 6-氨基螺[3.3]庚烷-2-酮盐酸盐代替甲胺盐酸盐制备中间体 **94-3**。获得 4-((*R*)-3-甲基咪唑基)-6-(6-氧螺[3.3]庚-2-基)-2-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(中间体 **94-3**) (60.0 mg, 35%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 546.2。

- 步骤 2: 氮气氛围中在 -78°C 下, 将中间体 **94-3** (80.0 mg, 0.15 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL), 缓慢滴加入甲基溴化镁四氢呋喃溶液 (0.2 mL, 3 M)。反应混合物在 25°C 下搅拌 2 小时。加入饱和氯化铵溶液 (5 mL) 淬灭反应。用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥有机相过滤旋干后得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化得到中间体 **94-4** (20.0 mg, 24.3%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 562.4。

- 步骤 3: 将中间体 **94-4** (45.0 mg, 0.08 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL) 中, 加入盐酸水溶液 (0.5 mL, 2 M), 在 25°C 下搅拌半小时。加入冰水 (10 mL) 淬灭反应, 混合物用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 值到 8, 并用二氯甲烷 (30 mL $\times$ 3) 萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥有机相过滤旋干后得到粗品。粗品经过反相高效液相色谱制备分离纯化得到 (*R*)-6-(6-羟基-6-甲基螺[3.3]庚-2-基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **94**) (8.2 mg, 21.4%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 478.4。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.73 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.72 - 4.70 (m, 2H), 4.57 - 4.55 (m, 1H), 4.49 - 4.42 (m, 1H), 4.10 - 4.08 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.71 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.98 - 1.96 (m, 2H), 1.35 - 1.31 (m, 6H)。

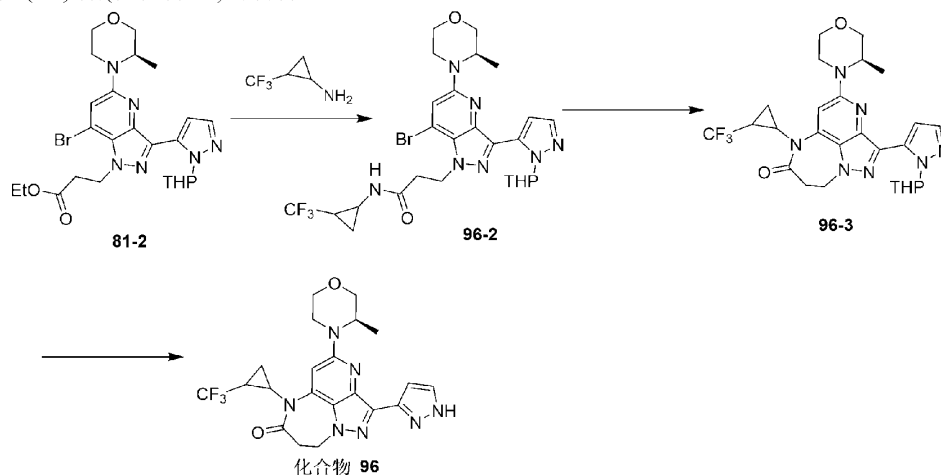
25

实施例 95: (*R*)-6-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **95**)的制备



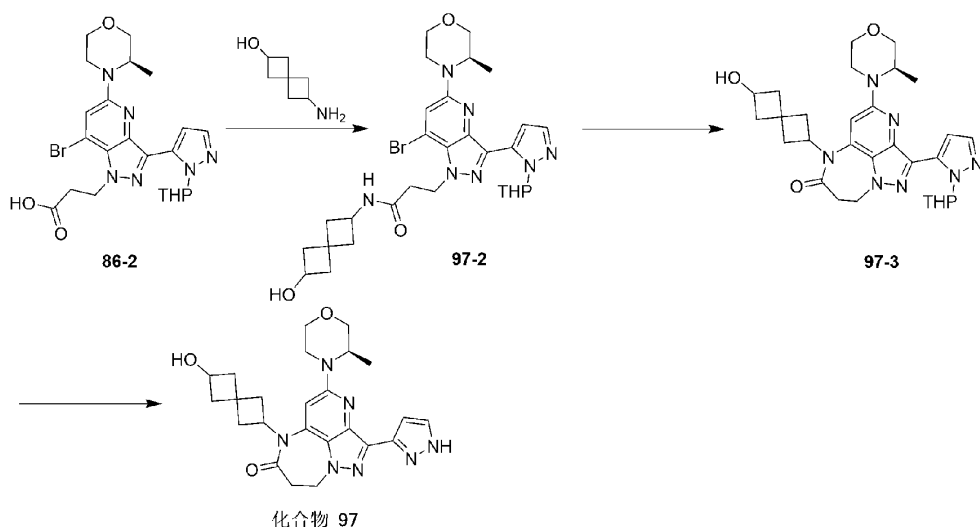
类似于实施例 86 的制备方法，使用 1-氨基-2-甲基丙醇代替甲胺盐酸盐制备标题化合物 **95**。获得(*R*)-6-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **95**) (2.0 mg, 24.0%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 426.5。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.68 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.72 - 4.67 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 4.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.70 - 3.68 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.14 - 3.12 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.27 (s, 3H)。

实施例 96: 4-((*R*)-3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6-(2-(三氟甲基)环丙基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **96**)的制备



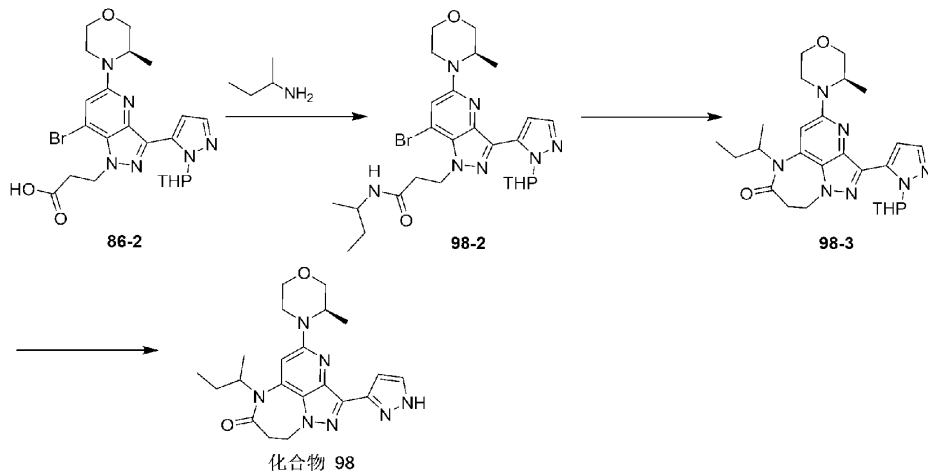
类似于实施例 81 的制备方法，使用 2-(三氟甲基)环丙胺代替异丙胺制备标题化合物 **96**。获得 4-((*R*)-3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6-(2-(三氟甲基)环丙基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **96**) (3.5 mg, 3.0%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 462.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.85 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.67 - 4.62 (m, 2H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 4.07 - 3.94 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.32 - 1.28 (m, 3H), 1.19 - 1.12 (m, 1H)。

实施例 97: (*R*)-6-(6-羟基螺[3.3]庚-2-基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **97**)的制备



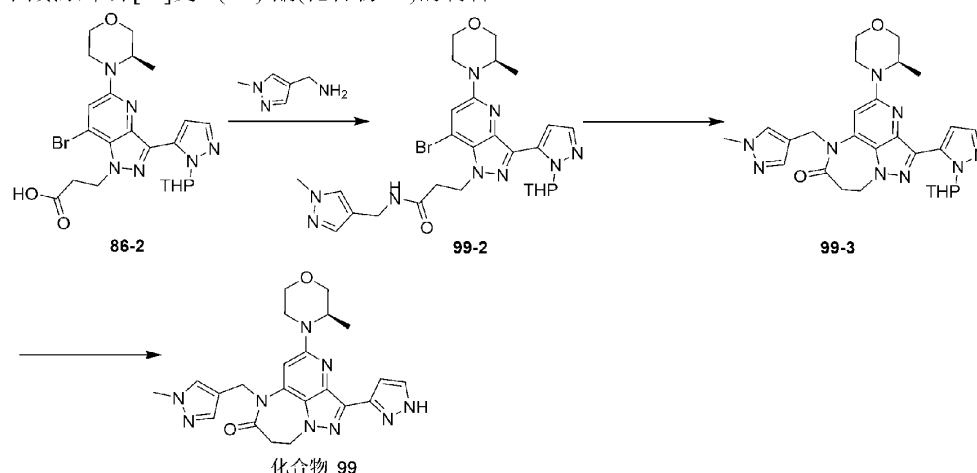
类似于实施例 86 的制备方法，使用 6-氨基螺[3.3]庚烷-2-醇代替甲胺盐酸盐制备标题化合物 **97**。获得 (R)-6-(6-羟基螺[3.3]庚-2-基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **97**) (4.8 mg, 11.3%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 464.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.73 - 4.68 (m, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.16 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.07 - 4.05 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.71 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.75 - 2.73 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.20 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 3H), 1.90 - 1.98(m, 1H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 98: 6-(仲丁基)-4-((*R*)-3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **98**)的制备



类似于实施例 86 的制备方法，使用仲丁胺代替甲胺盐酸盐制备标题化合物 **98**。获得 6-(仲丁基)-4-((*R*)-3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **98**) (16.0 mg, 42.9%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 410.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.39 - 12.78 (m, 1H), 7.90 - 7.46 (m, 1H), 7.00(s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.64 - 4.51 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.97 (dd, J = 11.2, 3.0 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 3.52 (td, J = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.14 (td, J = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 2.99 - 2.83 (m, 2H), 2.10 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.64 (m, 1H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.73(dt, J = 15.2, 7.4 Hz, 3H)。

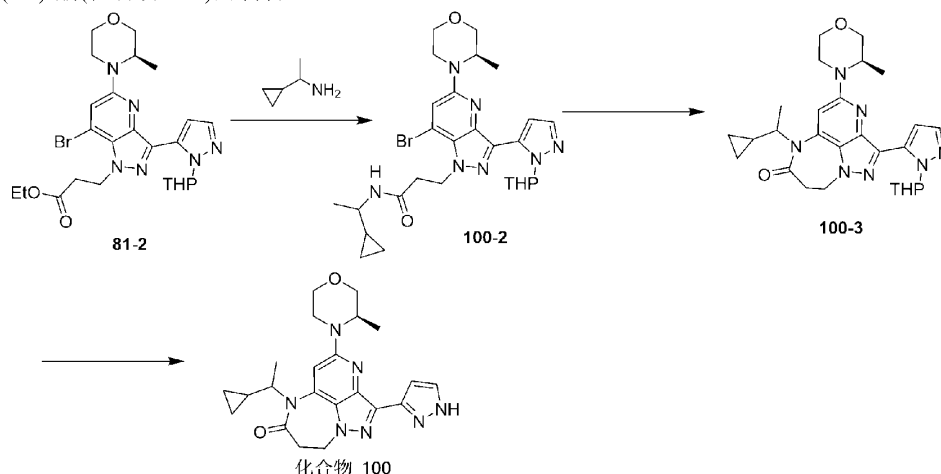
实施例 99: (R)-6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萸-7(6*H*)-酮(化合物 99)的制备



类似于实施例 86 的制备方法, 使用 4-(氨基甲基)-1-甲基吡唑代替甲胺盐酸盐制备标题化合物 99。获得 (R)-6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萸-7(6*H*)-酮(化合物 99) (46.8 mg, 56.8%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 448.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.70 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.28 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.74 - 4.69 (m, 2H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 4.09 - 4.07 (m, 1H), 4.00 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.88 - 3.86 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.31 - 3.29 (m, 1H), 3.23 - 3.18 (m, 2H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

10

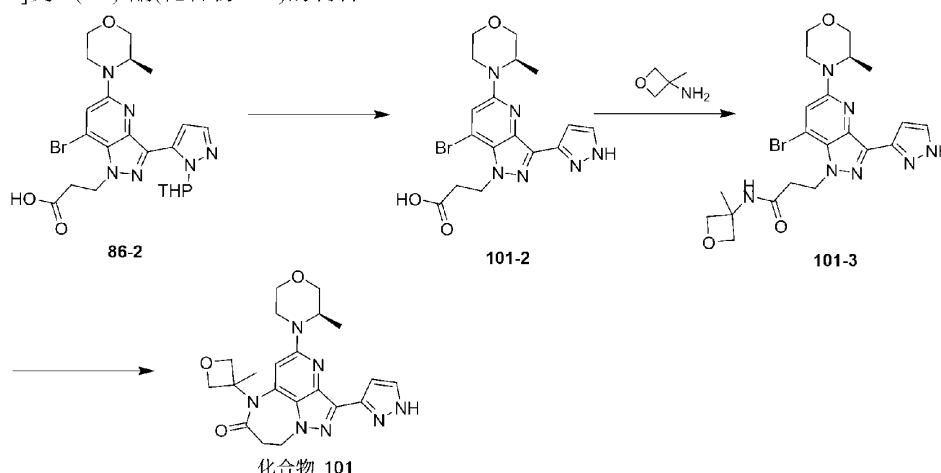
实施例 100: 6-(1-环丙基乙基)-4-((*R*)-3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萸-7(6*H*)-酮(化合物 100)的制备



类似于实施例 81 的制备方法, 使用(1-环丙基乙基)胺代替异丙胺制备标题化合物 100。获得 6-(1-环丙基乙基)-4-((*R*)-3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萸-7(6*H*)-酮(化合物 100) (8.8 mg, 17.6%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 422.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.67 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.68 - 4.64 (m, 2H), 4.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.71 - 3.65 (m, 1H), 3.36 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 1.65 - 1.60 (m, 3H), 1.30 - 1.26 (m, 3H), 1.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.68 (m, 1H), 0.43 - 0.35 (m, 2H), 0.16 - 0.09 (m, 1H)。

20

实施例 101: (R)-4-(3-甲基咪唑基)-6-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **101**)的制备

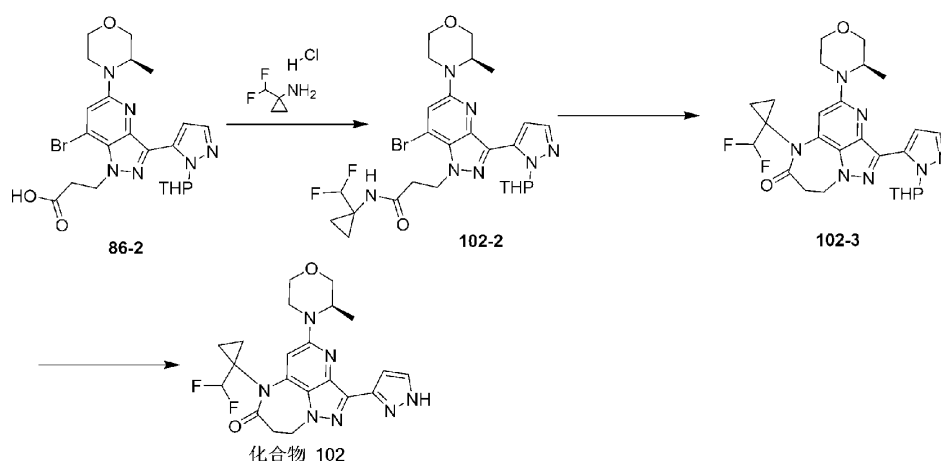


步骤 1: 将中间体 **86-2** (150 mg, 0.29 mmol) 溶解于四氢呋喃(2 mL)中, 在室温下加入盐酸溶液(1 mL, 1 M)。混合物在室温下搅拌半小时。反应混合物浓缩得到粗产品中间体 **101-2** (110 mg, 87.5%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 435.0, 437.0。

步骤 2: 将中间体 **101-2** (100 mg, 0.23 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 依次加入二异丙基乙基胺 (0.19 mL, 1.15 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(174.7 mg, 0.46 mmol)。反应混合物搅拌 10 分钟, 然后加入 3-甲基 3-氨基氧杂环丁烷(40.0 mg, 0.46 mmol)。反应混合物继续搅拌 20 分钟。加入冰水淬灭反应, 并用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **101-3** (25 mg, 21.6%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 504.3。

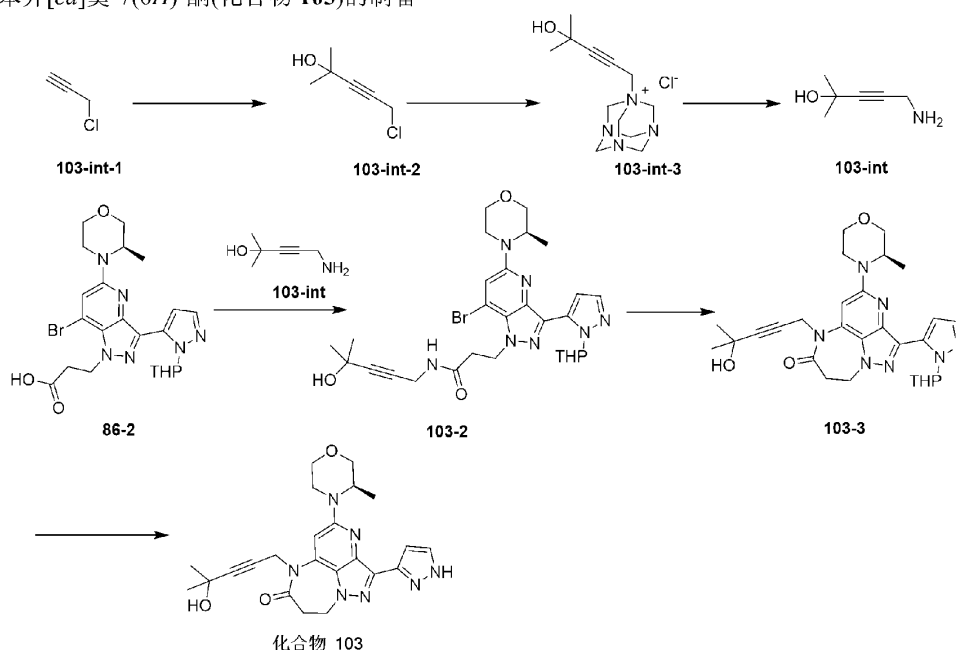
步骤 3: 将中间体 **101-3** (25 mg, 0.05 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环(1 mL)中, 加入碳酸铯(48.4 mg, 0.15 mmol)、醋酸钯(5.6 mg, 0.025 mmol)和 4,5-双二苯基磷-9,9-二甲基氧杂蒽(14.3 mg, 0.025 mmol)。反应混合物在氮气氛围下 80 °C 搅拌 1 小时。过滤并减压浓缩去除溶剂得到粗产品。粗产品经过反相高效液相色谱制备分离纯化得到(R)-4-(3-甲基咪唑基)-6-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **101**) (0.8 mg, 3.8%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 424.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.85 - 4.71 (m, 3H), 4.68 - 4.26 (m, 5H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 3.98 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

实施例 102: (R)-6-(1-(二氟甲基)环丙基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **102**)的制备



类似于实施例 86 的制备方法，使用 1-(二氟甲基)环丙烷-1-胺盐酸盐代替甲胺盐酸盐制备标题化合物 **102**。获得(*R*)-6-(1-(二氟甲基)环丙基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]莫-7(6*H*)-酮(化合物 **102**) (12.2 mg, 14.5%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 444.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.74 - 7.63 (m, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 6.99 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.56 - 6.21 (m, 1H), 4.72 - 4.65 (m, 1H), 4.64 - 4.56 (m, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 2H), 3.86 - 3.88 (m, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 1.60 (s, 1H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

10 实施例 103: (*R*)-6-(4-羟基-4-甲基戊-2-炔-1-基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]莫-7(6*H*)-酮(化合物 **103**)的制备



步骤 1: 将 3-氯丙炔(12 g, 161.1 mmol)溶于四氢呋喃(160 mL)中，在-78℃下缓慢滴加正丁基锂正己烷溶液(67.1 mL, 2.4 M)。滴加完后搅拌半小时，缓慢滴加丙酮(11.9 mL, 161.1 mmol)。反应混合物在-78℃下搅拌 2 小时。在冰水浴下用饱和氯化铵溶液(150 mL)淬灭反应。用乙酸乙酯(140 mL × 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥有机相过滤旋干后得到粗产品。粗产品经硅胶柱层

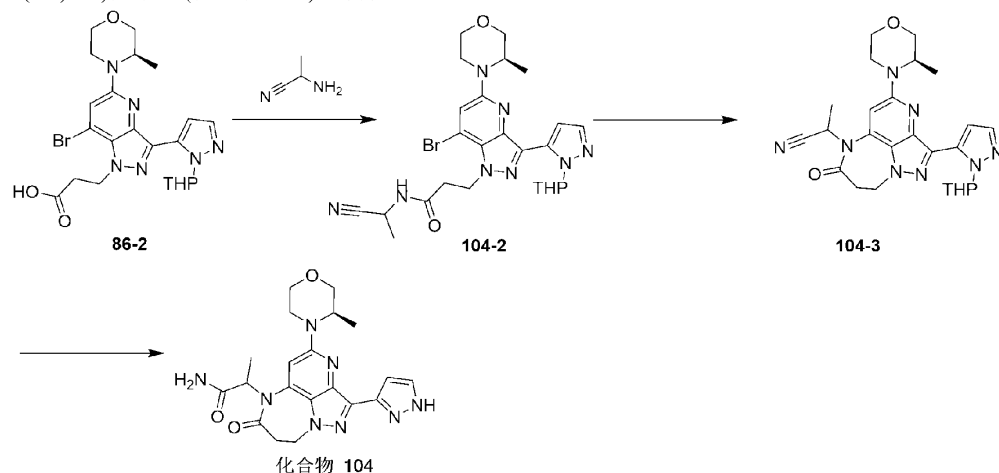
析纯化得到中间体 **103-2** (15 g, 70.2%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.18 (s, 2H), 1.55 (s, 6H)。

步骤 2: 将中间体 **103-2** (15 g, 113.1 mmol) 溶于氯仿(500 mL)中, 在室温下加入乌洛托品(17.4 g, 124.4 mmol)。反应混合物在升温至回流搅拌 18 小时。过滤得到中间体 **103-3** (20 g, 74.5%)。

步骤 3: 将中间体 **103-3** (15 g, 63.2 mmol) 溶于乙酸乙酯(80 mL)当中, 在室温下加入浓盐酸(8 mL)。反应混合物升温至回流, 继续搅拌 18 小时。过滤得到粗品, 经过反相柱层析(20% 甲醇的水溶液), 得到中间体 **103-int** (3.2 g, 44.7%)。LCMS(ESI) [M+H]⁺: 114.2。

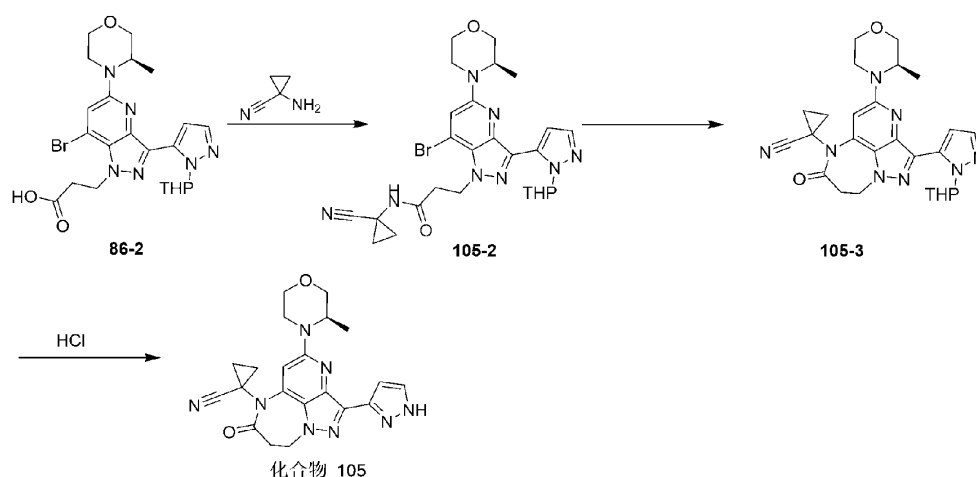
步骤 4: 类似于实施例 86 的制备方法, 使用中间体 **103-int** 代替甲胺盐酸盐制备标题化合物 **103**。获得(R)-6-(4-羟基-4-甲基戊-2-炔-1-基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]莫-7(6*H*)-酮(化合物 **103**) (7.7 mg, 18%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 450.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.67 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 2H), 4.70 - 4.63 (m, 2H), 4.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 2H), 3.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.69 - 3.67 (m, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 104: 2-(4-((*R*)-3-甲基咪唑代)-7-氧代-2-(1*H*-吡啶-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]莫-6(7*H*)-基)丙酰胺(化合物 **104**)的制备



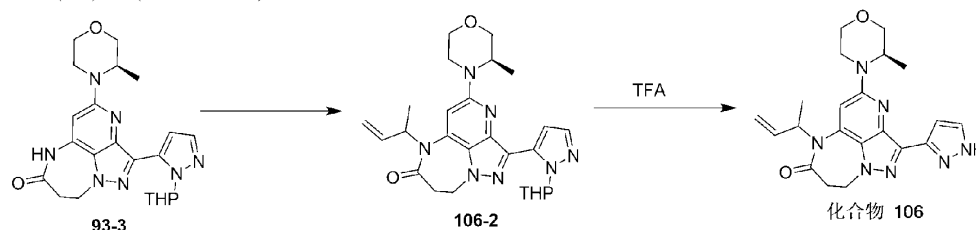
类似于实施例 86 的制备方法, 使用 2-氨基丙腈代替甲胺盐酸盐制备标题化合物 **104**。获得 2-(4-((*R*)-3-甲基咪唑代)-7-氧代-2-(1*H*-吡啶-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]莫-6(7*H*)-基)丙酰胺(化合物 **104**) (4.0 mg, 10%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 425.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.67 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.53 - 5.45 (m, 1H), 4.75 - 4.66 (m, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.05 - 4.03 (m, 1H), 3.97 (t, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.36 - 3.34 (m, 1H), 3.16 - 3.11 (m, 2H), 1.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.28 - 1.26 (m, 3H)。

实施例 105: (*R*)-1-(4-(3-甲基咪唑基)-7-氧代-2-(1*H*-吡啶-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]莫-6(7*H*)-基)环丙烷-1-腈(化合物 **105**)的制备



类似于实施例 86 的制备方法, 使用 1-氨基-1-环丙基脒盐酸盐代替甲胺盐酸盐制备标题化合物 **105**。获得(*R*)-1-(4-(3-甲基咪唑基)-7-氧代-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-6(7*H*)-基)环丙烷-1-脒(化合物 **105**) (14.0 mg, 34%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 419.4。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.67 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.69 - 4.61 (m, 2H), 4.41 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.72 - 3.70 (m, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 1.97 (d, $J = 30.8$ Hz, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.24 (s, 1H)。

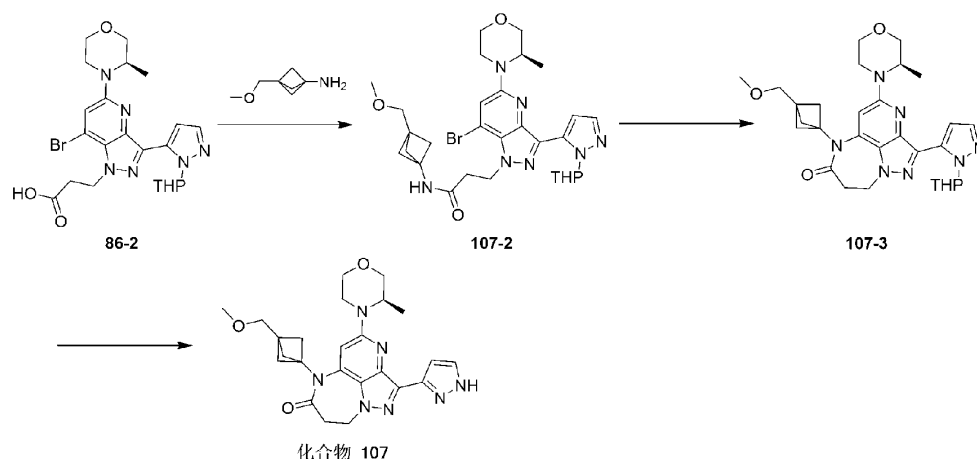
实施例 106: 6-(丁-3-烯-2-基)-4-((*R*)-3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **106**)的制备



步骤 1: 将中间体 **93-3** (100 mg, 0.23 mmol)和碳酸铯(148.9 mg, 0.46 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)中, 在室温下加入 3-氯-1-丁烯(41.4 mg, 0.46 mmol)。反应混合物升温至 60℃并搅拌半小时。将反应液冷却至室温, 加冰水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤合并的有机相, 无水硫酸钠干燥有机相过滤旋干后得到粗品。粗品经硅胶柱层析纯化得到得到中间体 **106-2** (100 mg, 89%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 492.4。

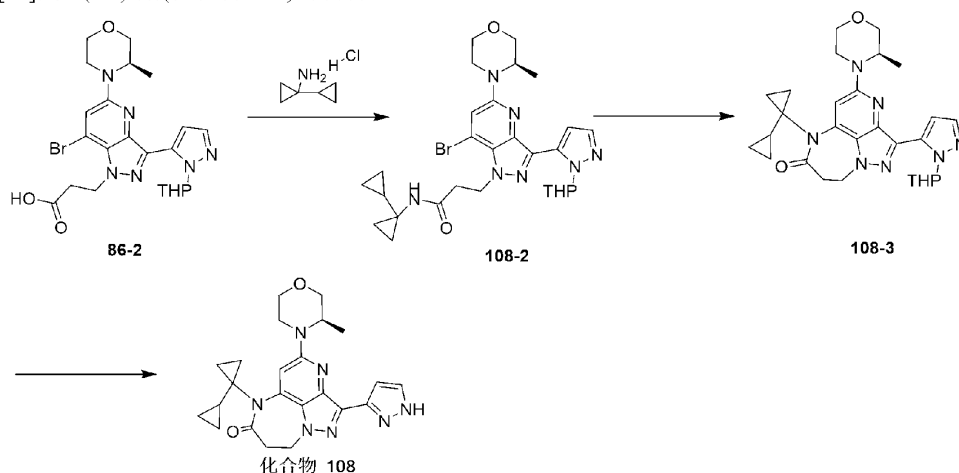
步骤 2: 将中间体 **106-2** (100 mg, 0.20 mmol)溶于二氯甲烷(1 mL)中, 加入三氟乙酸(0.2 mL)。反应混合物在室温搅拌 1 小时。反应液浓缩得到粗产品。粗产品经过反相高效液相色谱制备分离纯化得到 6-(丁-3-烯-2-基)-4-((*R*)-3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **106**) (50 mg, 60.4%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 408.2。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.68 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.70 - 6.64 (m, 1H), 6.20 - 6.03 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.31 - 5.20 (m, 2H), 4.65 - 4.62 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.00 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 1H), 3.53 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 3.06 (s, 2H), 1.50 - 1.45 (m, 3H), 1.19 - 1.14 (m, 3H)。

实施例 107: (*R*)-6-(3-(甲氧基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **107**)的制备



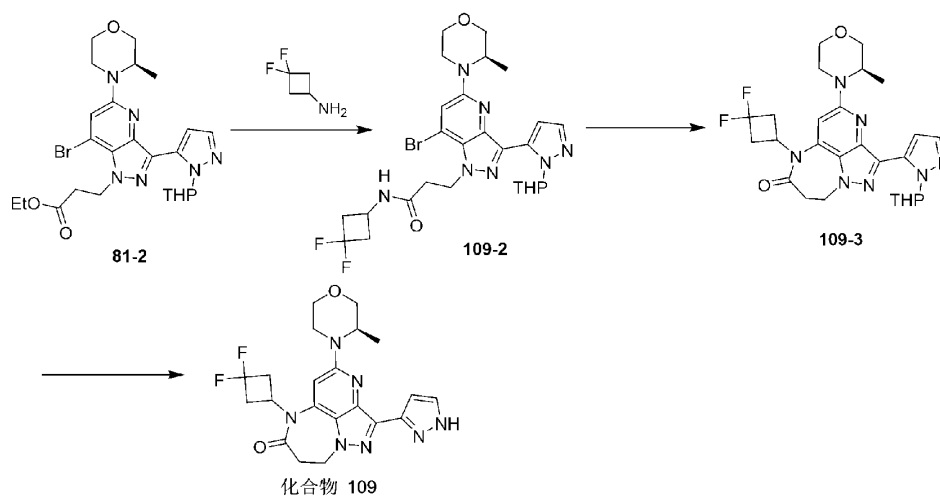
类似于实施例 86 的制备方法, 使用 3-(甲氧基甲基)双环[1.1.1]戊-1-胺盐酸盐代替甲胺盐酸盐制备标题化合物 **107**。获得(*R*)-6-(3-(甲氧基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **107**) (6.7 mg, 16%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 464.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.68 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.72 - 4.69 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.73 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.42 (s, 4H), 3.04 (s, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

实施例 108: (*R*)-6-([1,1'-双(环丙烷)]-1-基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **108**)的制备



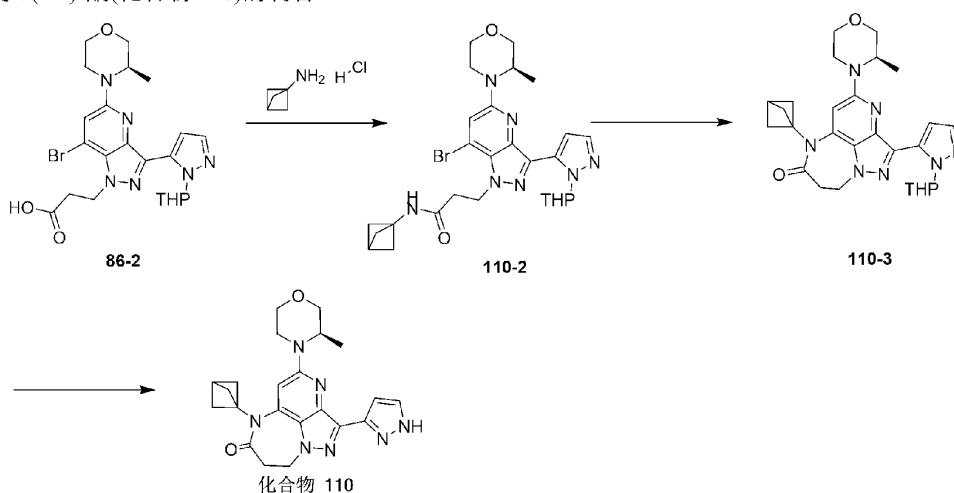
类似于实施例 86 的制备方法, 使用[1,1'-双(环丙烷)]-1-胺盐酸盐代替甲胺盐酸盐制备标题化合物 **108**。获得(*R*)-6-([1,1'-双(环丙烷)]-1-基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **108**) (3.0 mg, 17.9%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 434.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.73 - 7.60 (m, 1H), 7.20 - 7.00 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.61 - 4.59 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.06 - 4.04 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.37 - 3.30 (m, 1H), 3.10 - 3.08 (m, 2H), 1.68 - 1.54 (m, 1H), 1.35 - 1.26 (m, 3H), 1.22 - 1.03 (m, 2H), 0.89 - 0.80 (m, 1H), 0.61 - 0.39 (m, 5H)。

实施例 109: (*R*)-6-(3,3-二氟环丁基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 **109**)的制备



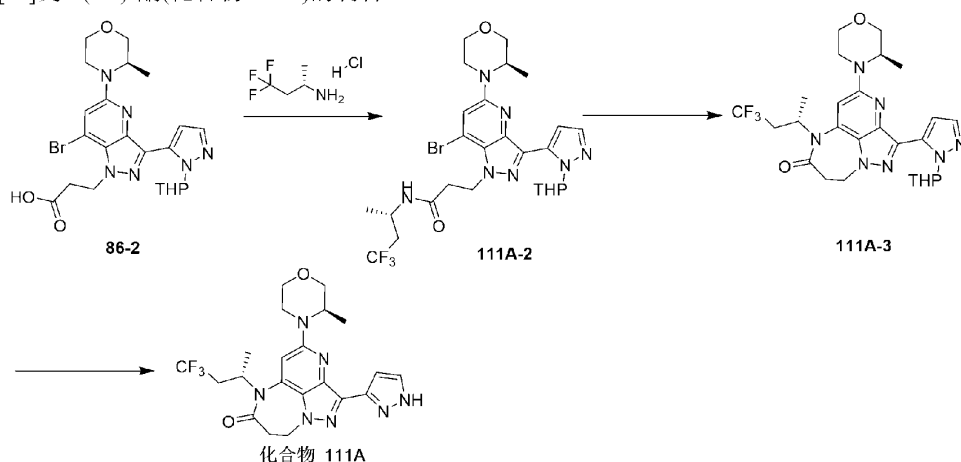
类似于实施例 81 的制备方法, 使用 3,3-二氟环丁胺代替异丙胺制备标题化合物 **109**。获得(*R*)-6-(3,3-二氟环丁基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]莫-7(6*H*)-酮(化合物 **109**) (11 mg, 19%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 444.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.14 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.76 - 4.60 (m, 2H), 4.57 - 4.43 (m, 2H), 4.07 - 3.96 (m, 2H), 3.77 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.69 (m, 1H), 3.55 - 3.53 (m, 1H), 3.17 - 3.15 (m, 3H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.63 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 110: (*R*)-6-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]莫-7(6*H*)-酮(化合物 **110**)的制备



类似于实施例 86 的制备方法, 使用 1-双环[1.1.1]戊胺盐酸盐代替甲胺盐酸盐制备标题化合物 **110**。获得(*R*)-6-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]莫-7(6*H*)-酮(化合物 **110**) (4.8 mg, 5.8%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 420.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.67 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.68 - 4.59 (m, 2H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.98 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.36 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.00 - 2.93 (m, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.40 (s, 6H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

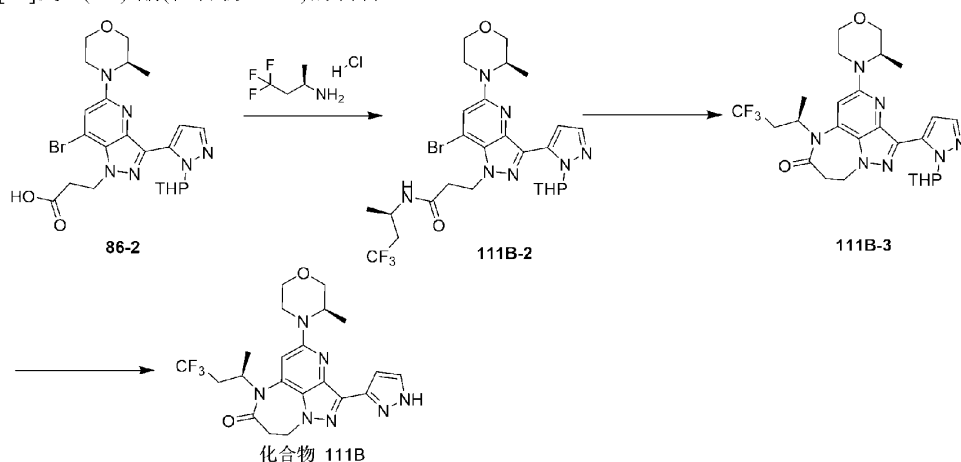
实施例 111A: 4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6-((*S*)-4,4,4-三氟丁-2-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 111A)的制备



类似于实施例 86 的制备方法, 使用(*S*)-4,4,4-三氟丁-2-胺盐酸盐代替甲胺盐酸盐制备标题化合物
 5 111A。获得 4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6-((*S*)-4,4,4-三氟丁-2-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 111A) (8.4 mg, 33.1%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 464.2。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.11 - 13.09 (m, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.06 - 7.04 (m, 1H), 6.73 - 6.71 (m, 1H), 4.72 - 4.39 (m, 4H), 4.02 - 4.00 (m, 2H), 3.76 - 3.74 (m, 2H), 3.57 - 3.55 (m, 1H), 3.19 - 3.17 (m, 1H), 2.96 - 2.94 (m, 2H), 2.75 - 2.73 (m, 1H), 1.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H)。

10

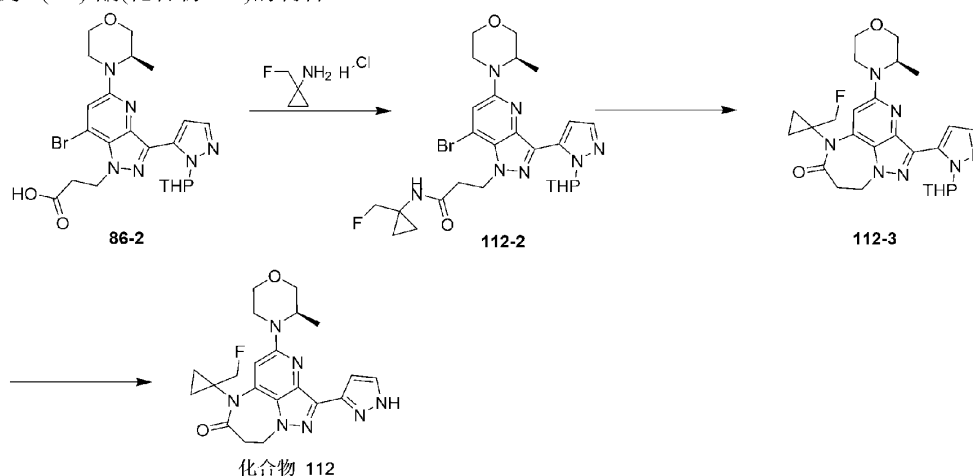
实施例 111B: 4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6-((*R*)-4,4,4-三氟丁-2-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 111B)的制备



类似于实施例 86 的制备方法, 使用(*R*)-4,4,4-三氟丁-2-胺盐酸盐代替甲胺盐酸盐制备标题化合物
 15 111B。获得 4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6-((*R*)-4,4,4-三氟丁-2-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 111B) (10.9 mg, 21.8%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 464.2。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.35 - 12.87 (m, 1H), 7.89 - 7.47 (m, 1H), 7.16 - 6.94 (m, 1H), 6.81 - 6.68 (m, 1H), 4.75 - 4.38 (m, 4H), 4.10 - 3.92 (m, 2H), 3.84 - 3.67 (m, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 3.03 - 2.89 (m, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 1.65 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

20

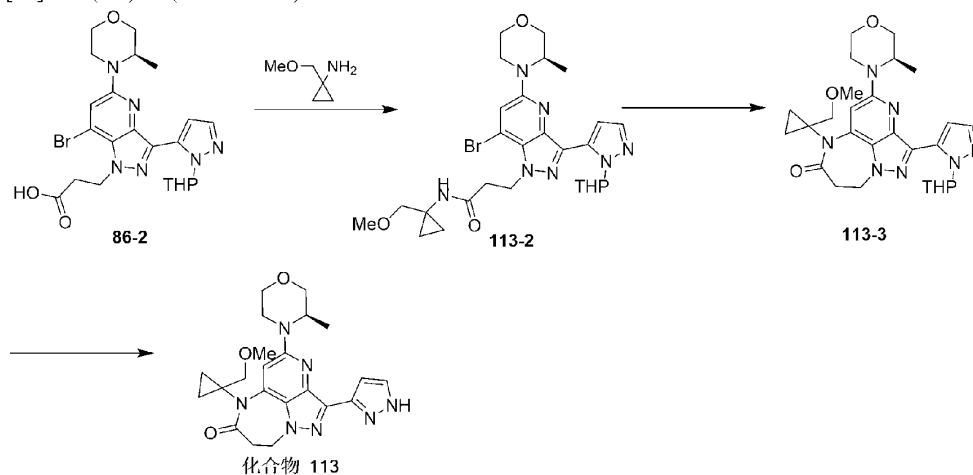
实施例 112: (*R*)-6-(1-(氟甲基)环丙基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 112)的制备



- 类似于实施例 86 的制备方法, 使用 1-(氟甲基)环丙胺盐酸盐代替甲胺盐酸盐制备标题化合物 112。
- 5 获得(*R*)-6-(1-(氟甲基)环丙基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 112) (52 mg, 62.3%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 426.4。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.23 - 12.92 (m, 1H), 7.81 - 7.51(s, 1H), 7.10 - 6.95 (m, 2H), 5.32 - 5.06 (m, 1H), 4.71 - 4.49 (m, 2H), 4.37 - 4.17 (m, 2H), 4.04 - 4.00 (m, 2H), 3.85 - 3.69 (m, 2H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 3.22 - 3.03 (m, 3H), 1.43 - 1.24 (m, 3H), 1.23 - 1.15 (m, 3H), 0.68 - 0.65 (m, 1H)。

10

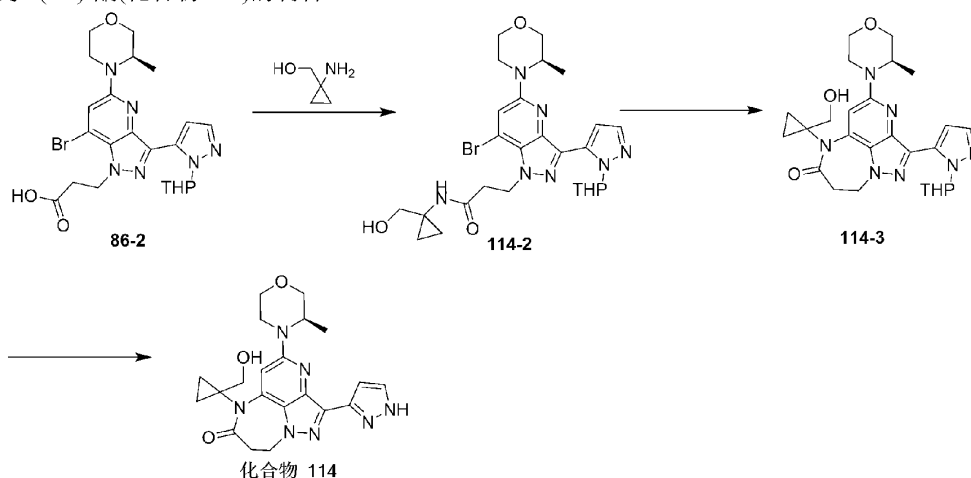
实施例 113: (*R*)-6-(1-(甲氧基甲基)环丙基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 113)的制备



- 类似于实施例 86 的制备方法, 使用 1-(甲氧基甲基)环丙胺代替甲胺盐酸盐制备标题化合物 113。
- 15 获得(*R*)-6-(1-(甲氧基甲基)环丙基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 113) (5.7 mg, 27.2%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 438.0。 1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.74 - 7.61 (m, 1H), 7.18 - 7.02 (m, 1H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 4.58 - 4.56 (m, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 2H), 4.10 - 4.08 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.70 - 3.68 (m, 1H), 3.41 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.39 - 3.30 (m, 1H), 3.13 - 3.11 (m, 2H), 3.04 - 3.02 (m, 1H), 1.30 - 1.29 (m, 4H), 1.14 - 1.12 (m, 2H), 0.65 - 0.56 (m, 1H)。

20

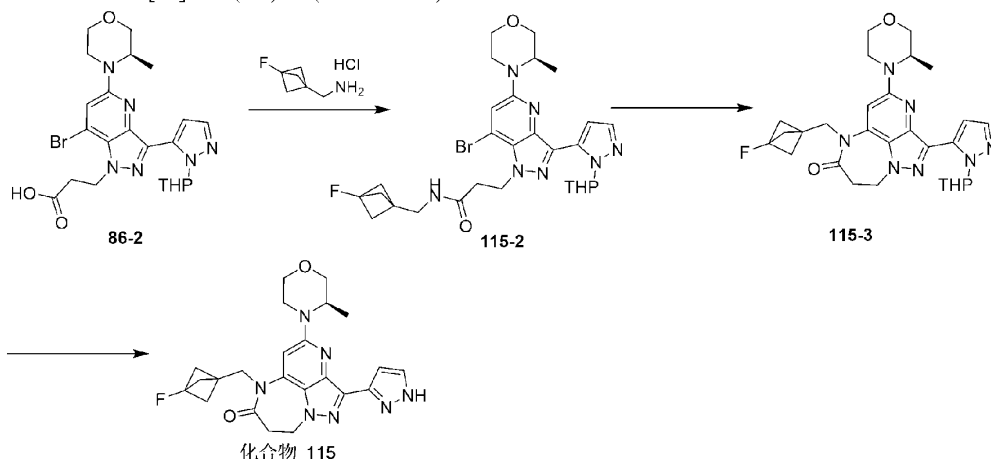
实施例 114: (R)-6-(1-(羟甲基)环丙基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]莫-7(6*H*)-酮(化合物 114)的制备



类似于实施例 86 的制备方法, 使用 1-氨基环丙甲醇代替甲胺盐酸盐制备标题化合物 **114**。获得(R)-6-(1-(羟甲基)环丙基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]莫-7(6*H*)-酮(化合物 **114**) (5.6 mg, 19.2%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 423.9。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.20 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.33 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.70 - 4.48 (m, 2H), 4.33 - 4.29 (m, 2H), 4.02 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.82 - 3.78 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 3.08 - 2.92 (m, 2H), 1.20 (dd, *J* = 19.6, 6.6 Hz, 3H), 1.20 - 1.14 (m, 1H), 1.10 - 0.99 (m, 2H), 0.48 - 0.34 (m, 1H)。

10

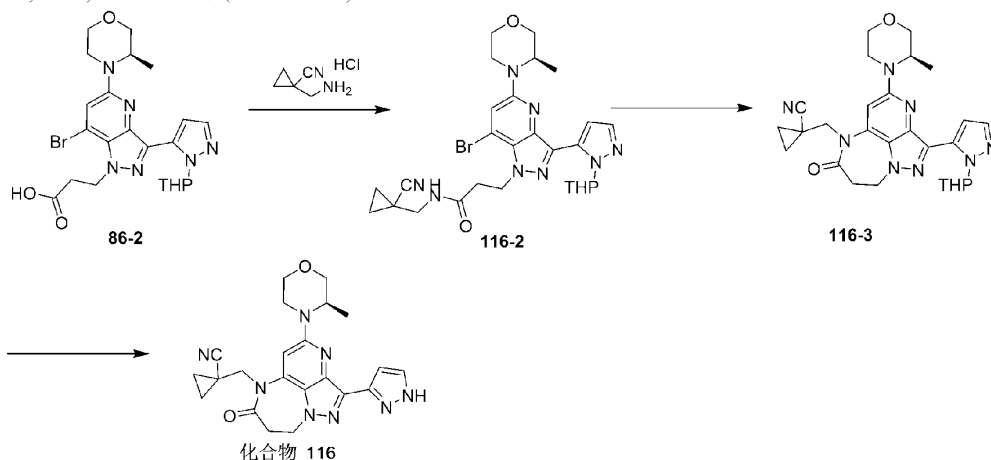
实施例 115: (R)-6-((3-氟双环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]莫-7(6*H*)-酮(化合物 115)的制备



类似于实施例 86 的制备方法, 使用(3-氟双环[1.1.1]戊-1-基)甲胺盐酸盐代替甲胺盐酸盐制备标题化合物 **115**。获得(R)-6-((3-氟双环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-4-(3-甲基咪唑基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]莫-7(6*H*)-酮(化合物 **115**) (43.1 mg, 73.0%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 452.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.09 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.72 - 4.58 (m, 2H), 4.52 - 4.35 (m, 3H), 4.07 - 3.93 (m, 2H), 3.83 - 3.68 (m, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 3.11 - 2.97 (m, 2H), 1.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H), 1.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

20

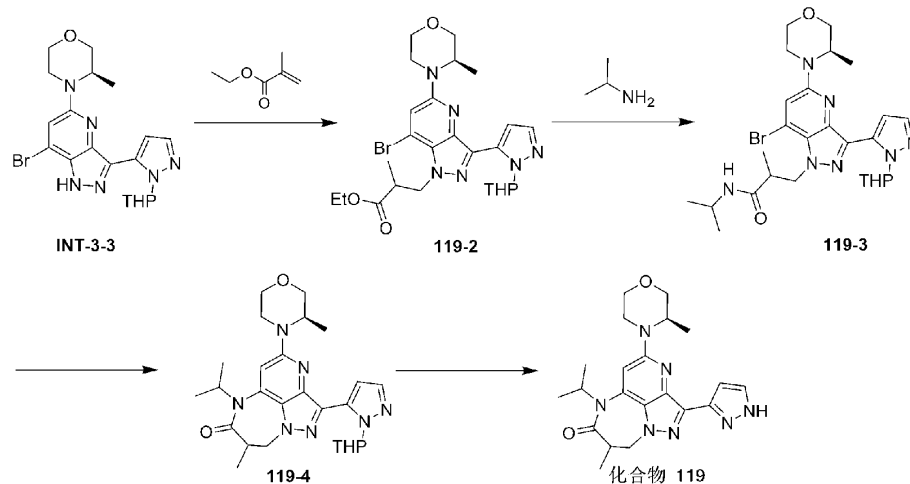
实施例 116: (R)-1-((4-(3-甲基吗啉基)-7-氧代-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-6(7*H*)-基)甲基)环丙烷-1-腈(化合物 116)的制备



类似于实施例 86 的制备方法, 使用 1-(氨基甲基)环丙基甲腈盐酸盐代替甲胺盐酸盐制备标题化合物
116。获得(R)-1-((4-(3-甲基吗啉基)-7-氧代-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-6(7*H*)-基)甲基)环丙烷-1-腈(化合物 **116**) (14.3 mg, 24.4%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 433.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.38 - 12.82 (m, 1H), 7.90 - 7.47 (m, 1H), 7.25 - 6.88 (m, 2H), 4.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.51 (brs, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.13 - 3.97 (m, 2H), 3.78 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.62 - 3.48 (m, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 3.10 (brs, 2H), 1.31 - 1.22 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.17 - 1.13 (m, 2H)。

10

实施例 119: 6-异丙基-8-甲基-4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化合物 119)的制备



步骤 1: 在氮气条件下, 将 **INT-3-3** (60 mg, 0.134 mmol)溶于乙腈(1 mL)中, 依次加入甲基丙烯酸乙酯(46.0 mg, 0.402 mmol)和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(20.4 mg, 0.134 mmol)。反应混合物在 80℃下搅拌 12 小时。将反应混合物冷却至室温, 加冰水(20 mL)淬灭。用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取, 合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗产品。经过硅胶柱层析纯化得到中间
 体 **119-2** (30 mg, 0.053 mmol)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 561.0。

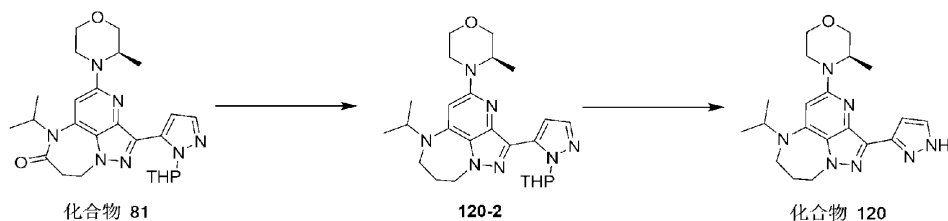
步骤 2: 类似于实施例 81 的制备方法, 使用中间体 **119-2** 代替中间体 **81-3** 制备标题化合物 **119**。获得 6-异丙基-8-甲基-4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萘-7(6*H*)-酮(化

20

合物 **119**) (71.0 mg, 62.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 410.4。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.92 - 4.81 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 2.99 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.63 - 1.60 (m, 3H), 1.56 - 1.51 (m, 3H), 1.38 - 1.32 (m, 6H)。

5

实施例 120: (*R*)-4-(6-异丙基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **120**)的制备

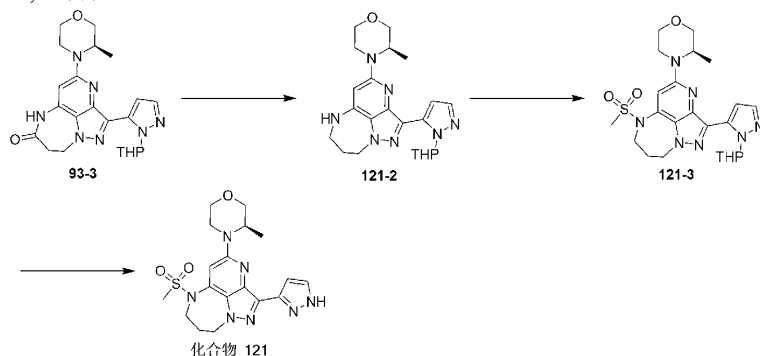


步骤 1: 氮气保护下, 将中间体 **81-4** (160.0 mg, 0.33 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 然后冰浴下加入硼烷的四氢呋喃溶液(3.3 mL, 1 M)。反应混合物在 50℃下搅拌 12 小时。将混合物冷却至室温。混合物加入饱和食盐水(15 mL), 并用二氯甲烷(15 mL $\times$ 3)萃取水相。无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗产品。经过硅胶柱层析纯化得到中间体 **120-2** (100.0 mg, 64.4%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 466.2。

步骤 2: 将中间体 **120-2** (100.0 mg, 0.21 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)中, 然后加入稀盐酸(1 mL, 2 M)。反应混合物在室温搅拌半小时。反应结束后, 反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液(10 mL), 并用二氯甲烷(15 mL $\times$ 3)萃取水相。无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗产品。经过反相高效液相色谱制备纯化得到 (*R*)-4-(6-异丙基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **120**) (35.0 mg, 42.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 382.3。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.95 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 3H), 4.29 (dt, $J = 12.7, 6.4$ Hz, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.52 (td, $J = 11.6, 2.5$ Hz, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 3.11 (td, $J = 12.3, 2.7$ Hz, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

20

实施例 121: (*R*)-3-甲基-4-(6-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)吗啉(化合物 **121**)的制备



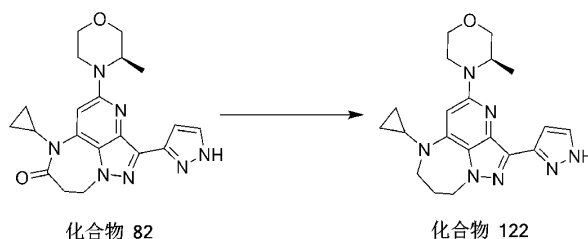
步骤 1: 将中间体 **93-3** (200.0 mg, 0.46 mmol)溶于四氢呋喃溶液(2 mL)中, 加入硼烷的四氢呋喃溶液(0.5 mL, 1 M)。反应混合物在室温下搅拌 1 小时。加入甲醇(5 mL), 继续搅拌半小时后淬灭反应。反应液减压浓缩去除溶剂得到粗产品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **121-2** (150.0 mg, 77.5%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 424.0。

25

步骤2: 在氮气氛围下, 将中间体 **121-2** (100.0 mg, 0.24 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)中。降温至 -78°C , 缓慢滴加入二异丙基氨基锂(0.47 mL, 2.5 M)。滴加完毕后反应混合物在 -78°C 下继续搅拌半小时, 随后滴加入甲基磺酰氯(81.1 mg, 0.708 mmol)。继续搅拌1小时, 随后逐渐升至室温。加入饱和氯化铵淬灭反应, 并用二氯甲烷(10 mL $\times$ 3)萃取水相。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **121-3** (70.0 mg, 59.1%)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^{+}$: 502.4。

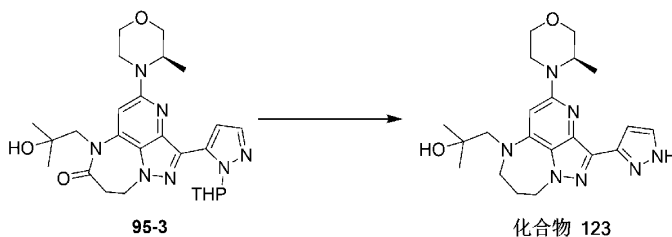
步骤3: 将中间体 **121-3** (50.0 mg, 0.10 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL)中, 然后加入稀盐酸(1 mL, 2 M)。反应混合物在室温搅拌半小时。加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 并用二氯甲烷(10 mL $\times$ 3)萃取水相。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过反相高效液相色谱制备分离纯化得到(*R*)-3-甲基-4-(6-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)吗啉(化合物 **121**) (5.0 mg, 12.0%)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^{+}$: 418.2。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.67 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 4.03 - 3.88 (m, 3H), 3.77 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 11.2, 2.8$ Hz, 1H), 3.54 (td, $J = 11.6, 2.8$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.15 (td, $J = 12.5, 3.6$ Hz, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

实施例 122: (*R*)-4-(6-环丙基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **122**)的制备



步骤1: 将化合物 **82** (50.0 mg, 0.127 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)中, 然后加入硼烷的四氢呋喃溶液(1.3 mL, 1 M)。反应混合物在室温搅拌1小时。往反应液中加入甲醇(10 mL), 回流搅拌2小时。浓缩反应混合液, 粗产品经过反相高效液相色谱制备分离纯化得到(*R*)-4-(6-环丙基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **122**) (15.0 mg, 31.1%)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^{+}$: 380.4。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.97 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 2H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 2H), 3.76 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 11.2, 2.7$ Hz, 1H), 3.67 - 3.49 (m, 3H), 3.12 (td, $J = 12.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 2H), 1.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.04 - 0.94 (m, 2H), 0.70 - 0.58 (m, 2H)。

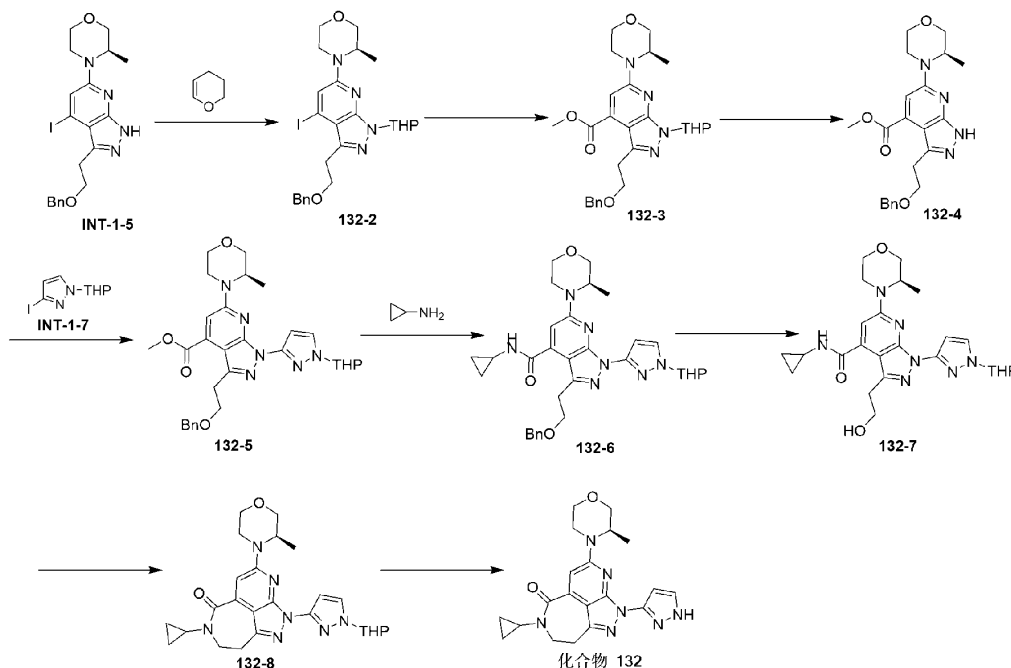
实施例 123: (*R*)-2-甲基-1-(4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萸-6(7*H*)-基)丙-2-醇(化合物 **123**)的制备



步骤1: 在氮气氛围下, 将中间体 **95-3** (50 mg, 0.098 mmol)溶于四氢呋喃(5.0 mL)中, 滴入硼烷四氢呋喃溶液(1.0 mL, 1 M)。反应混合物在 70°C 下搅拌12小时。加入甲醇(10.0 mL)和盐酸(0.5 mL, 1 M)淬灭

反应。用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8 左右,并用二氯甲烷(30 mL × 3)萃取水相。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过反相高效液相色谱制备分离纯化得到(*R*)-2-甲基-1-(4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,3,6,9a-四氮杂苯并[*cd*]萸-6(7*H*)-基)丙-2-醇(化合物 **123**) (5.1 mg, 13%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 412.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (s, 0.6H), 7.74 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.55 - 4.54 (m, 2H), 4.31 - 4.29 (m, 1H), 4.09 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 11.2 Hz, 4H), 3.81 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 2.44 (s, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 132: (*R*)-7-环丙基-4-(3-甲基吗啉)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,7,8,9-四氢-6*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萸-6-酮(化合物 **132**)的制备



步骤 1: 将中间体 **INT-1-5** (6.0 g, 12.55 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中,依次加入 3,4-二氢-2*H*-吡喃(2.1 g, 25.09 mmol)、对甲苯磺酸(0.43 g, 2.51 mmol)。反应混合物在氮气氛围中 80℃下搅拌 3 小时。反应完全后,将混合物冷却至室温,减压除去四氢呋喃得到粗产品,经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **132-2** (6.8 g, 96.4%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 563.2。

步骤 2: 将中间体 **132-2** (1.75 g, 3.11 mmol)溶于甲醇(10 mL)中,依次加入 4-二甲氨基吡啶(0.80 g, 6.22 mmol)、醋酸钯(0.10 g, 0.31 mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.40 g, 0.62 mmol)和八羧基二钴(0.40 g, 1.24 mmol)。反应混合物在氮气氛围中 80℃下搅拌半小时。将混合物冷却至 25℃。将反应液旋干,残留固体经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **132-3** (1.20 g, 78.0%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 495.2。

步骤 3: 将中间体 **132-3** (3.20 g, 6.47 mmol)溶于四氢呋喃(60 mL)中,然后加入稀盐酸(64.7 mL, 1 M)。在室温下搅拌 1 小时。将反应液直接旋干得到粗品中间体 **132-4** (2.60 g, 89.9%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 411.2。

步骤 4: 将中间体 **132-4** (1.00 g, 2.44 mmol)溶于甲苯(20 mL)中,依次加入中间体 **INT-1-7** (2.00 g, 7.31 mmol)、碘化亚铜(0.50 g, 2.44 mmol)、*N,N*-二甲基乙二胺(0.30 g, 3.65 mmol)和碳酸铯(2.40 g, 7.31 mmol)。反应混合物在氮气氛围中 100℃下搅拌 16 小时。反应混合物冷却至室温,加冰水淬灭。用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取水相。用水和饱和食盐水洗涤有机相。无水硫酸钠干燥有机相。过滤浓缩得到粗产品,经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **132-5** (950 mg, 69.6%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 561.4。

步骤 5: 将 **132-5** (650.0 mg, 1.16 mmol) 溶于四氢呋喃(4 mL)中, 依次加入环丙胺(661.9 mg, 11.59 mmol)、二甲基氯化铝(5.80 mL, 1 M)。反应混合物在氮气氛围中 80℃ 下搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 加冰水淬灭。混合物用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗产品, 经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **132-6** (610.0 mg, 89.80%)。

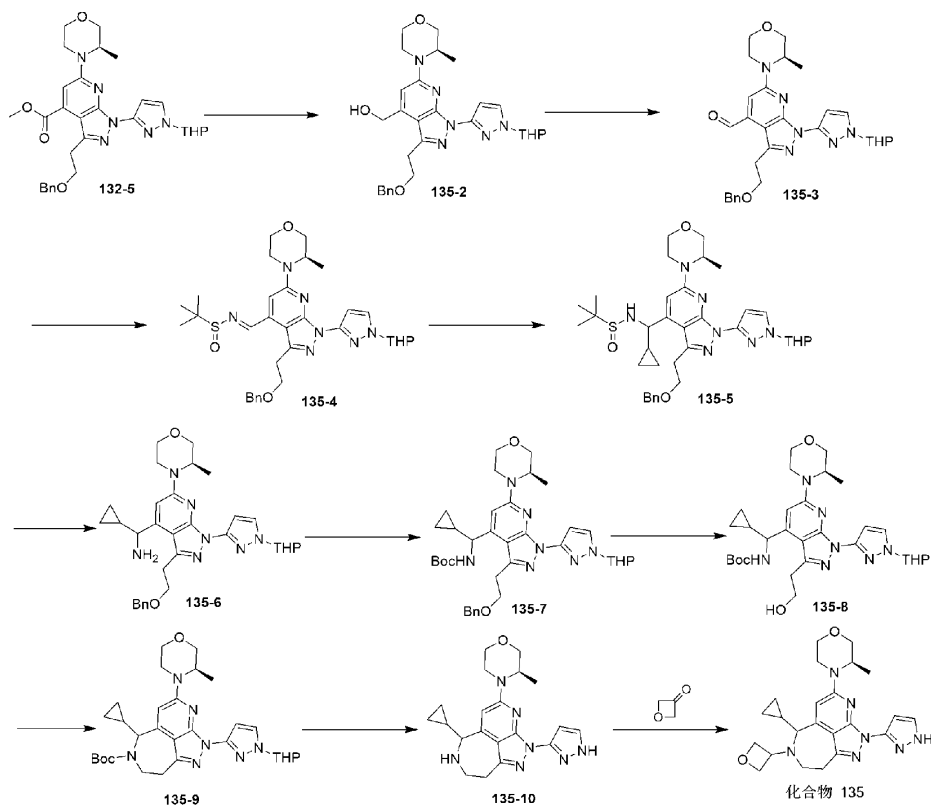
5 LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 586.3。

步骤 6: 将中间体 **132-6** (600.0 mg, 1.02 mmol) 溶于乙醇(2 mL)中, 依次加入 10% 钪/碳(含水约 50%) (545.0 mg, 5.12 mmol)、氢氧化钪(719.1 mg, 5.12 mmol)。反应混合物在氢气氛围中 80℃ 下搅拌 3 小时。将反应化合物冷却至室温, 用硅藻土过滤反应液。滤液浓缩得到中间体 **132-7** (330.0 mg, 65.0%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 496.2。

10 步骤 7: 将 **132-7** (300 mg, 0.61 mmol) 溶于甲苯(2 mL)中, 加入氰基亚甲基三正丁基膦(730.6 mg, 3.03 mmol)。反应混合物在氮气氛围中 130℃ 下搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 加冰水淬灭。所得混合物用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗产品, 经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **132-8** (210.0 mg, 72.6%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 478.2。

15 步骤 8: 将中间体 **132-8** (150.0 mg, 0.314 mmol) 溶于四氢呋喃(2 mL)中, 然后加入稀盐酸(3.14 mL, 1 M)。反应混合物在室温下搅拌 1 小时。反应液经反相高效液相色谱分离纯化得到(*R*)-7-环丙基-4-(3-甲基吗啉)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-2,7,8,9-四氢-6*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-6-酮(化合物 **132**) (15.6 mg, 12.6%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 394.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.83 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.53 (td, *J* = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.23 (td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 10.0, 4.2 Hz, 2H), 3.01 - 2.96 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.92 - 0.71 (m, 4H)。

20 实施例 135: (3*R*)-4-(6-环丙基-7-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **135**)的制备



步骤 1: 将中间体 **132-5** (7.0 g, 12.5 mmol) 溶于乙醇/四氢呋喃(2/1) (150 mL) 中, 加入氯化锂(2.1 g, 49.9 mmol), 然后分批次加入硼氢化钠(1.9 g, 49.9 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 16 小时。反应混合物在 25℃ 下用水淬灭。分离所得混合物, 并用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取水相。有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **135-2** (5.9 g, 89%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 533.0。

步骤 2: 将中间体 **135-2** (5.9 g, 11.1 mmol) 溶于二氯甲烷(100 mL)中。然后加戴斯-马丁氧化剂(9.40 g, 22.2 mmol), 在室温下搅拌反应 1 小时。反应混合物在 25℃ 下用水淬灭。分离所得混合物, 并用二氯甲烷(100 mL × 3)萃取水相。有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **135-3** (5.5 g, 94%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 531.1。

步骤 3: 将中间体 **135-3** (1.2 g, 2.26 mmol) 溶于四氢呋喃(20 mL), 依次加入钛酸四乙酯(1.00 g, 4.52 mmol)、叔丁基亚磺酰胺(0.50 g, 4.53 mmol)。将混合物在 70℃ 下搅拌 3 小时。反应混合物在 25℃ 下用水淬灭, 过滤, 滤液用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **135-4** (0.96 g, 67%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 634.2。

步骤 4: 将中间体 **135-4** (2.01 g, 3.13 mmol) 溶于二氯甲烷(40 mL), 反应液降温至 -60℃, 然后滴加环丙基溴化镁(3.31 mL, 1 M)。反应混合物在 -60℃ 下搅拌 1 小时, 然后升温至 25℃ 搅拌 1 小时。将反应混合物在 25℃ 下用冰水淬灭, 分离所得混合物, 并用二氯甲烷(50 mL × 3)萃取水相。有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **135-5** (1.40 g, 62.5%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 676.2。

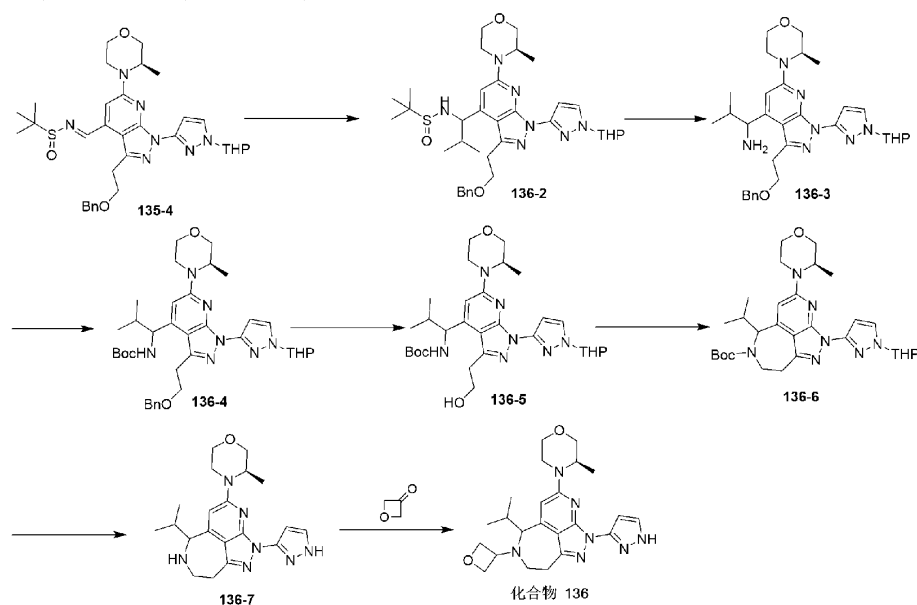
步骤 5: 将中间体 **135-5** (1.40 g, 2.07 mmol) 溶于四氢呋喃(30 mL)中, 加入盐酸(2.07 mL, 3 M)。反应混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时。监测反应结束, 在 25℃ 下用氢氧化钠水溶液(1 M)淬灭反应混合物, 调节

pH 至 8。分离所得混合物,并用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取水相。有机相依次用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤。滤液经减压浓缩得到粗品中间体 **135-6** (0.92 g, 78%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 572.4。

步骤 6: 类似于实施例 40 的制备方法,使用中间体 **135-6** 代替中间体 **INT-5** 制备标题化合物 135。获得(3*R*)-4-(6-环丙基-7-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **135**) (18.0 mg, 44.8%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 436.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.75 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.77 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.51 (dd, *J* = 18.4, 7.6 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.66 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.40 (dd, *J* = 10.4, 5.6 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 0.73 - 0.64 (m, 2H), 0.58 - 0.48 (m, 2H)。

10

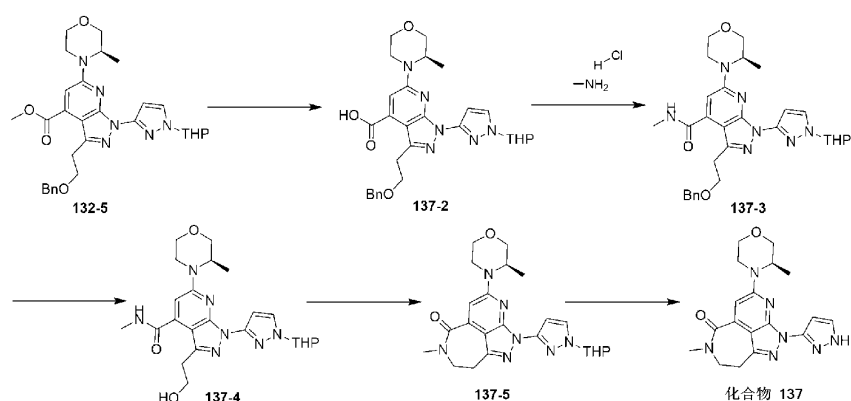
实施例 136: (3*R*)-4-(6-异丙基-7-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **136**)的制备



类似于实施例 135 的制备方法,使用异丙基溴化镁代替环丙基溴化镁制备标题化合物 **136**。获得(3*R*)-4-(6-异丙基-7-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **136**) (80 mg, 69.8%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 438.5。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.78 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.56 - 4.51 (m, 2H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.32 - 4.28 (m, 1H), 4.12 (dd, *J* = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.80 - 3.77 (m, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 3H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 3.07 - 2.91 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

20

实施例 137: (3*R*)-7-甲基-4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,7,8,9-四氢-6*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-6-酮(化合物 **137**)的制备

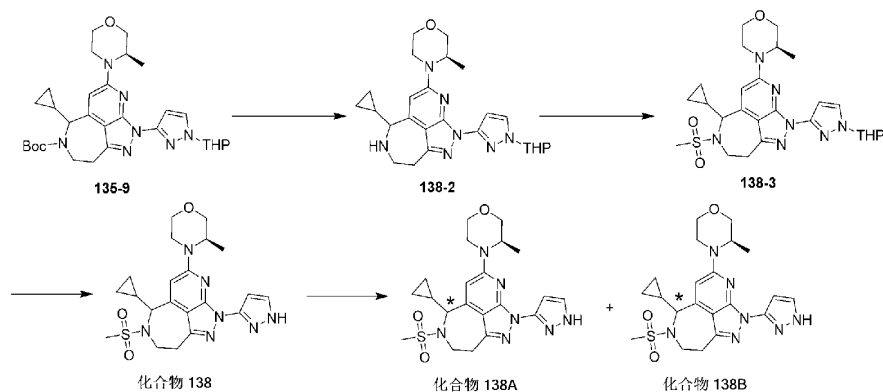


步骤 1: 将中间体 **132-5** (1.50 g, 2.68 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中, 加入氢氧化锂(0.20 g, 5.35 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 2 小时。反应混合物在 25℃下用冰水淬灭。分离所得混合物, 并用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取水相。有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品中间体 **137-2** (1.41 g, 96.4%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 547.2。

步骤 2: 将中间体 **137-2** (1.41 g, 2.58 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL)中。依次加入 *O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(1.2 g, 3.10 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(1.00 g, 7.74 mmol)和甲胺盐酸盐 (1.70 g, 25.80 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 16 小时。反应混合物在 25℃下用冰水淬灭。分离所得混合物, 并用乙酸乙酯(40 mL × 3)萃取水相。有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **137-3** (1.32 g, 91.4%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 560.2。

步骤 3: 类似于实施例 132 的制备方法, 使用中间体 **137-3** 代替中间体 **132-6** 制备标题化合物 **137**。获得(*R*)-7-甲基-4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,7,8,9-四氢-6*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-6-酮(化合物 **137**) (10.0 mg, 12.3%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 368.2。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.56 - 4.45 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.00 (dd, *J* = 11.4, 3.8 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 19.8 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.59 (td, *J* = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 13.0, 4.0 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 138A 和实施例 138B: (3*R*)-4-(6-环丙基-7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **138A**, 异构体 1)的制备和(3*R*)-4-(6-环丙基-7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **138B**, 异构体 2)的制备



步骤 1: 将中间体 **135-9** (170.0 mg, 0.30 mmol) 溶于二氯甲烷(3 mL)中, 依次加入 2,6-二甲基吡啶(323.3 mg, 3.0 mmol)、三氟甲磺酸三甲基硅脂(268.2 mg, 1.2 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 2 小时。反应混合物在 25℃ 下用冰水淬灭。分离所得混合物, 并用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取水相。有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间

5 体 **138-2** (135.0 mg, 96.6%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 464.2。

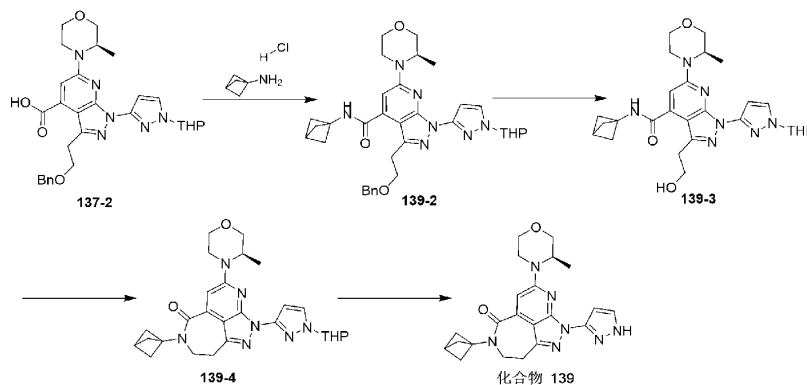
步骤 2: 类似于实施例 29 的制备方法, 使用中间体 **138-2** 代替中间体 **5-1** 制备化合物 **138**。获得非对映异构体混合物(3*R*)-4-(6-环丙基-7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **138**) (25.0 mg, 26.9%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 458.2。

步骤 3: 非对映异构体混合物(3*R*)-4-(6-环丙基-7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **138**) (25.0 mg) 经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel ChiralPAK®AS (100 × 3.0 mm, 3 μm), 流动相在 CO₂ 中 30% 甲醇(含 0.1% 二乙胺), 温度 35℃, 流速 1.5 mL/min, 检测波长 214 nm。

第一个峰, (3*R*)-4-(6-环丙基-7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **138A**, 异构体 1) (5.4 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 458.2。HPLC-SFC: *R*_t = 0.772 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.78 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 21.2 Hz, 2H), 4.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 4H), 3.78 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.52 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.22 - 3.13 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.42 (s, 1H), 1.27 - 1.19 (m, 4H), 0.94 (s, 1H), 0.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 0.51 (s, 1H)。

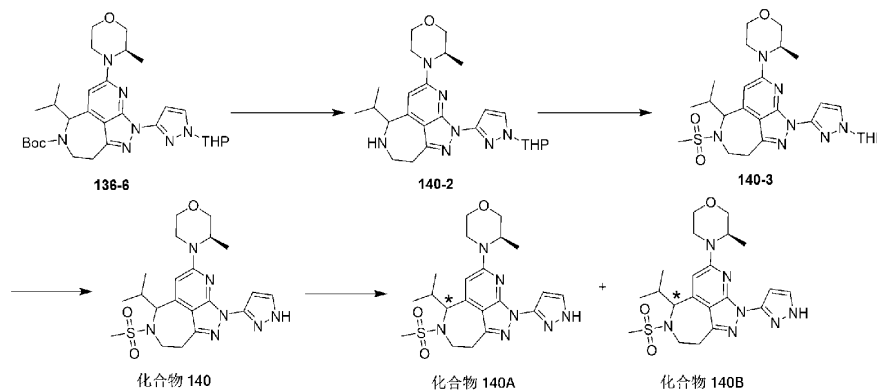
第二个峰, (3*R*)-4-(6-环丙基-7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **138B**, 异构体 2) (4.6 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 458.2。HPLC-SFC: *R*_t = 1.115 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.78 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 21.2 Hz, 2H), 4.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 4H), 3.78 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.52 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.22 - 3.13 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.42 (s, 1H), 1.27 - 1.19 (m, 4H), 0.94 (s, 1H), 0.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 0.51 (s, 1H)。

实施例 139: (*R*)-7-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,7,8,9-四氢-6*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-6-酮(化合物 **139**)的制备



类似于实施例 137 的制备方法, 使用 1-双环[1.1.1]戊胺盐酸盐代替甲胺盐酸盐制备标题化合物 **139**。获得(*R*)-7-(双环[1.1.1]戊-1-基)-4-(3-甲基吗啉基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,7,8,9-四氢-6*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-6-酮(化合物 **139**) (8.0 mg, 16.0%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 420.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.74 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.15 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 3.84 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 3.80 - 3.76 (m, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 3.37 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 140A 和实施例 140B: (3*R*)-4-(6-异丙基-7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **140A**, 异构体 1)的制备和(3*R*)-4-(6-异丙基-7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **140B**, 异构体 2)的制备



5

步骤 1: 在 0℃ 下将中间体 **136-6** (400 mg, 0.71 mmol) 溶于乙腈(10 mL)中, 滴加三氟甲磺酸三甲基硅酯(314 mg, 1.41 mmol)。反应混合物在 0℃ 搅拌 1 小时。加入碳酸氢钠水溶液淬灭反应, 并用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取水相。有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **140-2** (240 mg, 72.9%)。

10 步骤 2: 类似于实施例 22 的制备方法, 使用中间体 **140-2** 代替中间体 **5-1** 制备化合物 **140**。获得非对映异构体混合物(3*R*)-4-(6-异丙基-7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **140**) (50.0 mg, 73.9%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 460.2。

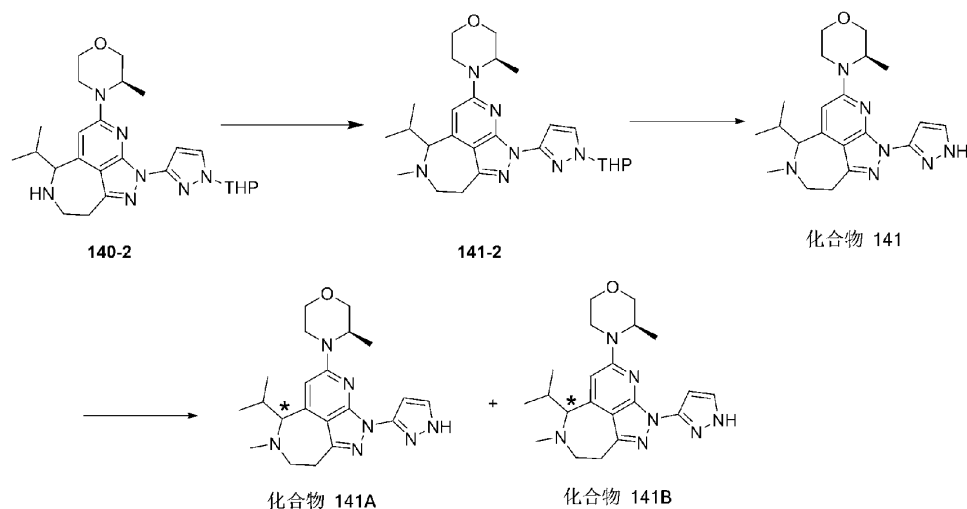
步骤 3: 非对映异构体混合物(3*R*)-4-(6-异丙基-7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **140**) (50.0 mg) 经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel ChiralPAK®OJ (100 × 3.0 mm, 3 μm), 流动相在 CO₂ 中 10% 甲醇(含 0.1% 氨水), 温度 15 35℃, 流速 1.5 mL/min, 检测波长 210 nm。

第一个峰, (3*R*)-4-(6-异丙基-7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **140A**, 异构体 1) (15 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 460.2。HPLC-SFC: Rt = 1.982 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.76 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.65 (d, 20 *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.39 (m, 1H), 4.14 - 3.91 (m, 3H), 3.79 - 3.64 (m, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.22 - 3.08 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.20 - 2.05 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.02 (t, *J* = 5.9 Hz, 6H)。

第二个峰, (3*R*)-4-(6-异丙基-7-(甲基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **140B**, 异构体 2) (16 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 460.2。HPLC-SFC: Rt = 2.482 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.77 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.67 (d, 25 *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.17 - 3.90 (m, 3H), 3.79 - 3.60 (m, 3H), 3.55 - 3.46 (m, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 3.14 - 3.09 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.05 - 1.09 (m, 6H)。

实施例 141A 和实施例 141B: (3*R*)-4-(6-异丙基-7-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **141A**, 异构体 1)的制备和(3*R*)-4-(6-异丙基-7-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **141B**, 异构体 2)的制备

30



步骤 1: 在 0℃ 下将中间体 **140-2** (100 mg, 0.22 mmol) 溶于乙酸异丙酯 (5.0 mL) 中, 加入多聚甲醛 (96.7 mg, 1.07 mmol) 和氰基硼氢化钠 (40.5 mg, 0.64 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 16 小时。加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **141-2** (80 mg, 77.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 480.5。

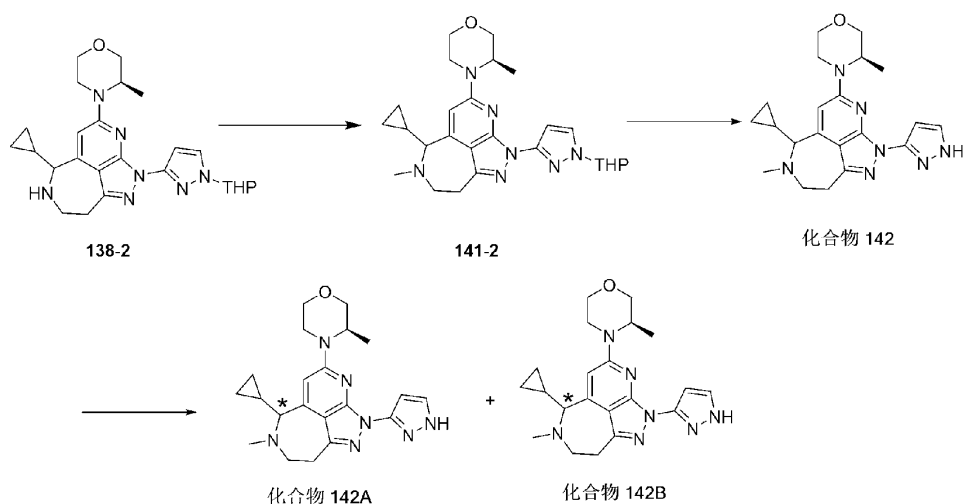
步骤 2: 在 0℃ 下将中间体 **141-2** (80 mg, 0.17 mmol) 溶于盐酸乙酸乙酯溶液 (5.0 mL, 4 M) 中。反应混合物在室温下搅拌 1 小时。反应液浓缩得到粗产品。粗产品经过反相高效液相色谱制备分离纯化得到非对映异构体混合物 (3*R*)-4-(6-异丙基-7-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉 (化合物 **141**) (50 mg, 75.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 396.4。

步骤 3: 非对映异构体混合物 (3*R*)-4-(6-异丙基-7-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉 (化合物 **141**) (50 mg) 经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel CHIRALPAK®OJ (100 × 3.0 mm, 3 μm), 流动相在 CO₂ 中 10% 甲醇 (含 0.1% 氨水), 温度 35℃, 流速 1.5 mL/min, 检测波长 210 nm。

第一个峰, (3*R*)-4-(6-异丙基-7-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉 (化合物 **141A**, 异构体 1) (13 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 396.4。HPLC-SFC: Rt = 1.153 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.73 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.39 - 4.35 (m, 1H), 4.06 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.76 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 3.61 - 3.41 (m, 3H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 3.12 - 3.02 (m, 1H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.97 - 1.93 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

第二个峰, (3*R*)-4-(6-异丙基-7-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉 (化合物 **141B**, 异构体 2) (15 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 396.4。HPLC-SFC: Rt = 1.832 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.73 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.42 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.09 - 3.93 (m, 2H), 3.75 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.43 (m, 3H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.94 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

实施例 142A 和实施例 142B: (3*R*)-4-(6-环丙基-7-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉 (化合物 **142A**, 异构体 1) 的制备和 (3*R*)-4-(6-环丙基-7-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉 (化合物 **142B**, 异构体 2) 的制备



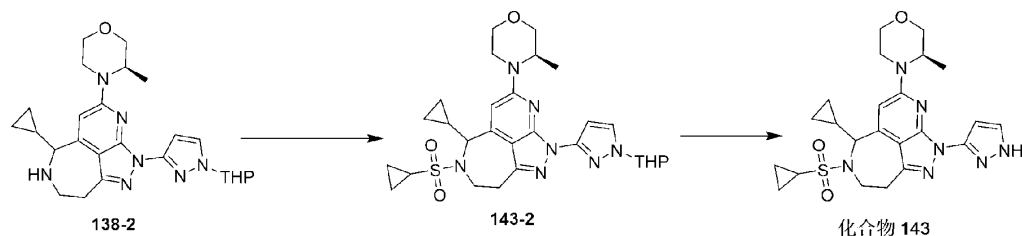
步骤 1: 类似于实施例 141 的制备方法, 使用中间体 **138-2** 代替中间体 **140-2** 制备标题化合物 **142**。获得(3*R*)-4-(6-环丙基-7-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*] 萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **142**) (80.0 mg, 74.7%)。LCMS(ESI) [M+H]⁺: 394.2。

5 步骤 2: 非对映异构体混合物(3*R*)-4-(6-环丙基-7-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*] 萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **142**) (80 mg) 经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel ChiralCel OD (150 × 4.6 mm, 5 μm), 流动相在正己烷中 20% 甲醇(含 0.1% 氨水), 流速 1.0 mL/min, 检测波长 210/254 nm。

第一个峰, (3*R*)-4-(6-环丙基-7-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*] 萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **142A**, 异构体 1) (15 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 393.9。HPLC-SFC: Rt = 2.673 min。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.72 (s, 1H), 7.80 (abs, 1H), 6.77 (abs, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.10 - 3.91 (m, 2H), 3.86 - 3.73 (m, 2H), 3.65 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 3.25 - 3.09 (m, 3H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.25 - 1.15 (m, 4H), 0.62 - 0.53 (m, 2H), 0.48 - 0.35 (m, 2H)。

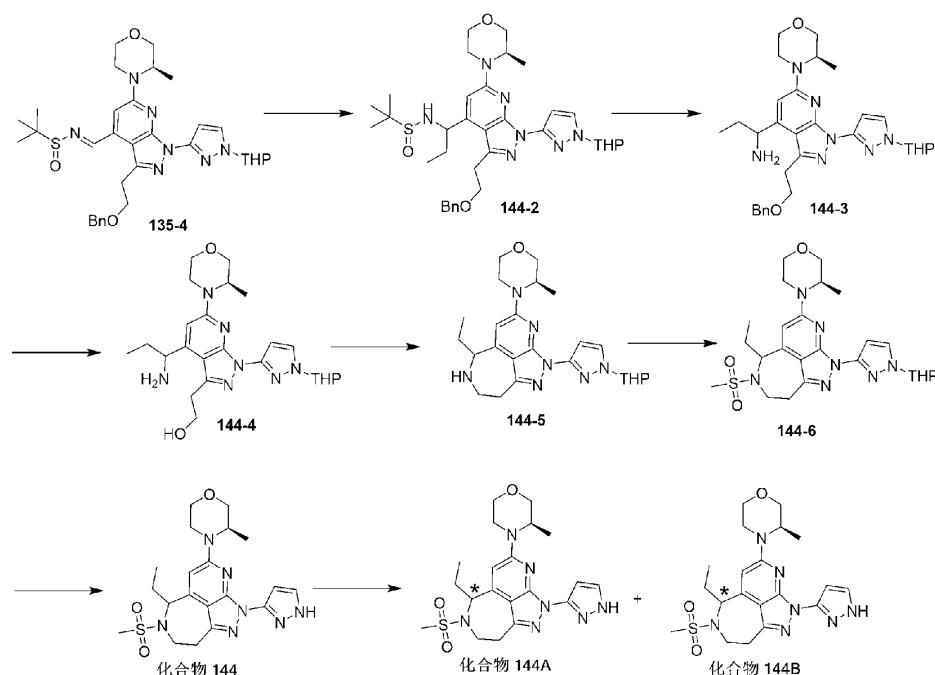
15 第二个峰, (3*R*)-4-(6-环丙基-7-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*] 萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **142B**, 异构体 2) (13 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 393.9。HPLC-SFC: Rt = 3.536 min。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.72 (s, 1H), 7.80 (abs, 1H), 6.77 (abs, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.10 - 3.91 (m, 2H), 3.86 - 3.73 (m, 2H), 3.65 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 3.25 - 3.09 (m, 3H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.25 - 1.15 (m, 4H), 0.62 - 0.53 (m, 2H), 0.48 - 0.35 (m, 2H)。

实施例 143: 非对映异构体混合物(3*R*)-4-(6-环丙基-7-(环丙基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*] 萸-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **143**)的制备



步骤 1: 类似于实施例 138 的制备方法, 使用环丙磺酰氯代替甲基磺酰氯制备标题化合物 **143**。获得非对映异构体混合物(3*R*)-4-(6-环丙基-7-(环丙基磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]-萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **143**) (1.0 mg, 5.9%)。LCMS(ESI) $[M+H]^+$: 484.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.67 - 6.63 (m, 1H), 4.54 - 4.48 (m, 2H), 4.19 - 4.17 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 2H), 4.05 - 4.01 (m, 1H), 3.85 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 1H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 1.41 - 1.37 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.05 - 1.01 (m, 1H), 0.98 - 0.93 (m, 1H), 0.8 - 0.82 (m, 2H), 0.77 - 0.75 (m, 1H), 0.72 - 0.68 (m, 1H), 0.66 - 0.58 (m, 2H)。

实施例 144A 和实施例 144B: (3*R*)-4-(6-乙基-7-(甲磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]-萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **144A**, 异构体 1)的制备和(3*R*)-4-(6-乙基-7-(甲磺酰基)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]-萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **144B**, 异构体 2)的制备



步骤 1: 在氮气条件下, 中间体 **135-4** (2.0 g, 3.15 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中, 反应液降温至-78°C, 然后滴加入乙基溴化镁(15.7 mL, 15.7 mmol)。反应混合物在-78°C下搅拌半小时。待反应结束后, 反应混合物在 0°C下用饱和氯化铵水溶液(50 mL)淬灭。混合物用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 3)萃取。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **144-2** (2.0 g, 95.5%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 664.4。

步骤 2: 将中间体 **144-2** (2.0 g, 3.01 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 加入盐酸(1.0 mL, 6 M)。反应混合物在 25°C下搅拌半小时。待反应结束, 反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭。混合物用二氯甲烷(50 mL $\times$ 3)萃取。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **144-3** (1.2 g, 71.2%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 559.9。

步骤 3: 将中间体 **144-3** (1.2 g, 2.14 mmol)溶于甲醇(20 mL)中, 依次加入 10%钡/碳(含水约 50%) (600 mg)、氢氧化钡(600 mg)。反应混合物在氢气氛围中 60°C下搅拌 18 小时。将反应化合物冷却至室温, 用硅藻土过滤反应液。滤液浓缩得到中间体 **144-4** (1.0 g, 98.8%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 470.4。

步骤 4: 将中间体 **144-4** (1.0 g, 1.78 mmol)溶于甲苯(20 mL)中, 加入氰基亚甲基三正丁基膦(1.03 g, 4.25 mmol)。反应混合物在氮气氛围中 130°C下搅拌 18 小时。将反应混合物冷却至室温, 加冰水淬灭。

所得混合物用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。无水硫酸钠干燥有机相，过滤浓缩得到粗产品，经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **144-5** (900 mg, 93.6%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 452.2。

5 步骤 5: 将中间体 **144-5** (200 mg, 0.44 mmol)溶于二氯甲烷 (5 mL)中，依次加入三乙胺 (152 mg, 1.32 mmol)和甲基磺酰氯 (101 mg, 0.88 mmol)。反应混合物在室温下搅拌半小时。加冰水(20 mL)淬灭反应，所得混合物用二氯甲烷(20 mL × 3)萃取。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。用无水硫酸钠干燥有机相，过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **144-6** (106 mg, 45.0%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 529.8。

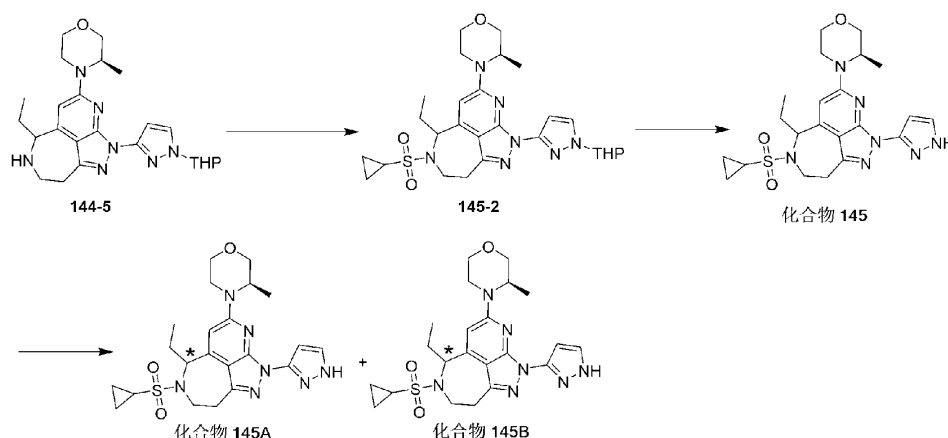
10 步骤 6: 将中间体 **144-6** (106 mg, 0.20 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中，加入盐酸溶液(5.0 mL, 6 M)。反应混合物在室温下搅拌 3 小时。待反应结束，反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭。混合物用二氯甲烷(30 mL × 3)萃取。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液经减压浓缩得到粗品，粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到非对映异构体混合物(3R)-4-(6-乙基-7-(甲磺酰基)-2-(1H-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2H-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]-萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **144**) (35 mg, 39.3%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 446.2。

15 步骤 7: 非对映异构体混合物(3R)-4-(6-乙基-7-(甲磺酰基)-2-(1H-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2H-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]-萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **144**) (35 mg)经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel ChiralPAK IH (150 × 4.6 mm, 5 μm)，流动相在 CO₂ 中 15% 甲醇，温度 35°C，流速 2.0 mL/min，检测波长 210 nm。

20 第一个峰，(3R)-4-(6-乙基-7-(甲磺酰基)-2-(1H-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2H-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]-萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **144A**, 异构体 1) (10.2 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 446.2。HPLC-SFC: Rt = 1.637 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.76 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.10 - 5.04 (m, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.78 - 3.74 (m, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 3.11 - 3.06 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

25 第二个峰，(3R)-4-(6-乙基-7-(甲磺酰基)-2-(1H-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2H-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]-萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **144B**, 异构体 2) (9.2 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 446.2。HPLC-SFC: Rt = 3.161 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.76 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.77 - 6.74 (m, 2H), 5.08 - 5.04 (m, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.06 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.78 - 3.74 (m, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.19 - 3.15 (m, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

35 实施例 145A 和实施例 145B: (3R)-4-(7-(环丙基磺酰基)-6-乙基-2-(1H-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2H-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]-萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **145A**, 异构体 1)的制备和(3R)-4-(7-(环丙基磺酰基)-6-乙基-2-(1H-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2H-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]-萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **145B**, 异构体 2)的制备



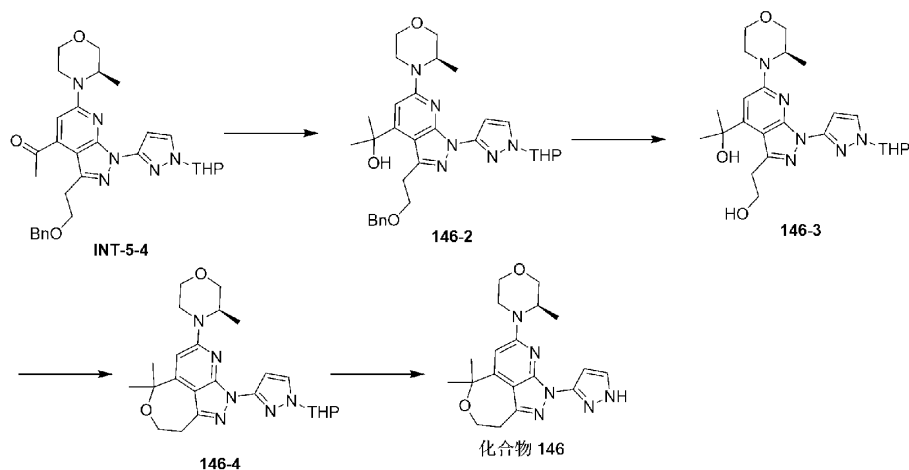
步骤 1: 类似于实施例 144 的制备方法, 使用环丙磺酰氯代替甲基磺酰氯制备标题化合物 **145**。获得非对映异构体混合物(3*R*)-4-(7-(环丙基磺酰基)-6-乙基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]-萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **145**) (20 mg, 50.0%)。LCMS(ESI) [M+H]⁺: 472.4。

5 步骤 2: 非对映异构体混合物(3*R*)-4-(7-(环丙基磺酰基)-6-乙基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]-萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **145**) (30 mg)经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel ChiralCEL IH (150 × 4.6 mm, 5 μm), 流动相在正己烷中 15% 甲醇, 流速 1.0 mL/min, 检测波长 210/254 nm。

第一个峰, (3*R*)-4-(7-(环丙基磺酰基)-6-乙基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]-萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **145A**, 异构体 1) (4.5 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 472.4。HPLC-SFC: Rt = 1.689 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.74 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.04 (dd, *J* = 10.6, 5.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.05 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.76 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 16.8, 8.7 Hz, 2H), 3.50 (dd, *J* = 11.5, 9.2 Hz, 1H), 3.13 (t, *J* = 16.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 1.99 - 1.80 (m, 2H), 1.23 (s, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.97 - 0.93 (m, 1H), 0.89 - 0.78 (m, 2H), 0.66 - 0.55 (m, 1H)。

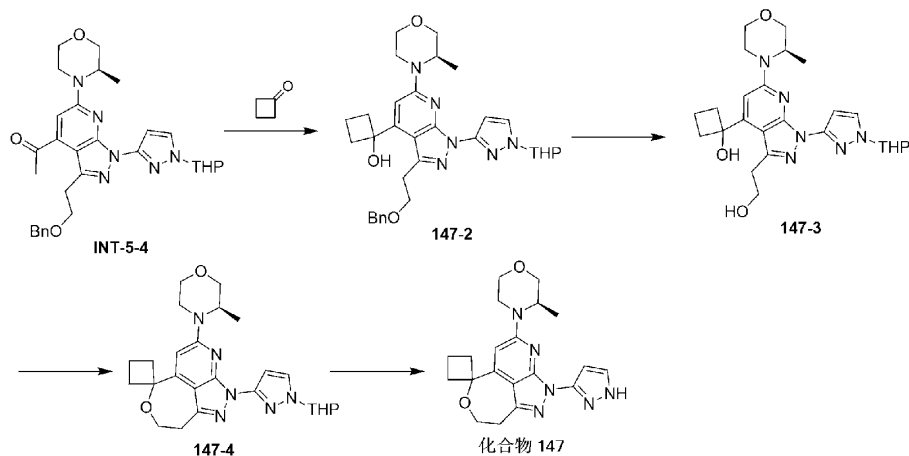
第二个峰, (3*R*)-4-(7-(环丙基磺酰基)-6-乙基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]-萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **145B**, 异构体 2) (3.5 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 472.4。HPLC-SFC: Rt = 2.821 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.74 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.03 (dd, *J* = 10.6, 5.3 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.03 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 3.13 (t, *J* = 17.2 Hz, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 1.99 - 1.80 (m, 2H), 1.23 (s, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.97 - 0.93 (m, 1H), 0.92 - 0.82 (m, 2H), 0.72 - 0.64 (m, 1H)。

实施例 146: (*R*)-6,6-二甲基-4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7-氧杂-1,2,3-三氮杂苯并[*cd*]萘(化合物 **146**)的制备



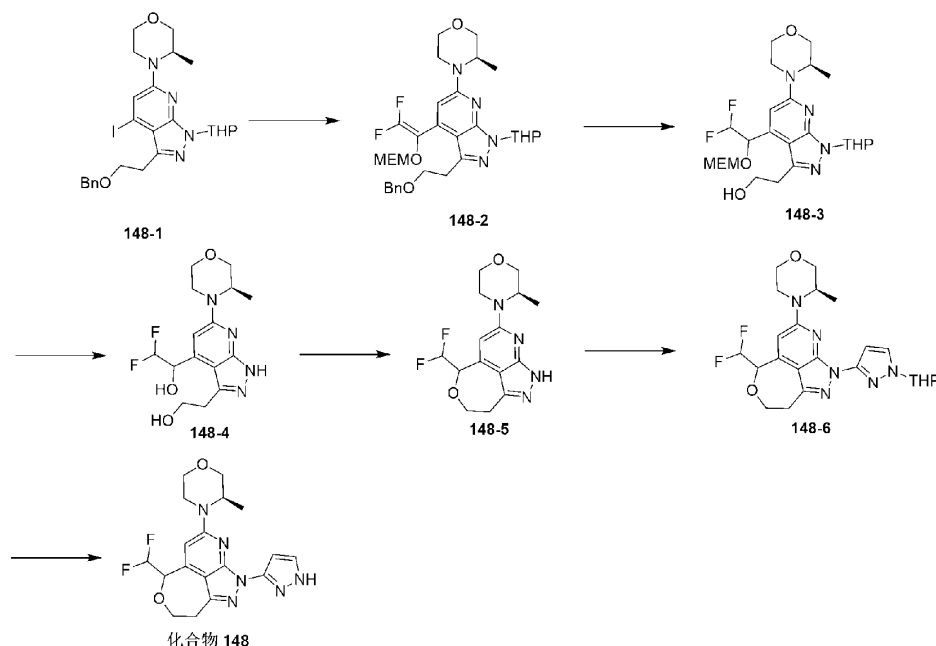
步骤 1: 类似于中间体 **135-10** 的制备方法, 使用中间体 **INT-5-4** 代替中间体 **135-4**, 甲基溴化镁代替环丙基溴化镁制备标题化合物 **146**。获得(*R*)-6,6-二甲基-4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7-氧杂-1,2,3-三氮杂苯并[*cd*]萸(化合物 **146**) (3.4 mg, 20.9%)。LCMS(ESI) $[M+H]^+$: 369.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.17 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.07 (dd, $J = 13.2$, 2.4 Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 11.2$, 3.6 Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 11.2$, 3.2 Hz, 1H), 3.62 (td, $J = 12.0$, 3.2 Hz, 1H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 2H)。

实施例 147: (*R*)-4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-2*H*-7-氧杂-1,2,3-三氮杂螺[苯并[*cd*]萸-6,1'-环丁烷]-1(9a),2a,2a1(5a),4-四烯(化合物 **147**)的制备



步骤 1: 类似于中间体 **135-10** 的制备方法, 使用中间体 **INT-5-4** 代替中间体 **135-4**, 环丁酮、异丙基氯化镁氯化锂四氢呋喃溶液代替环丙基溴化镁制备标题化合物 **147**。获得(*R*)-4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-2*H*-7-氧杂-1,2,3-三氮杂螺[苯并[*cd*]萸-6,1'-环丁烷]-1(9a),2a,2a1(5a),4-四烯(化合物 **147**) (13.3 mg, 10.8%)。LCMS(ESI) $[M+H]^+$: 381.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.78 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.55 - 4.53 (m, 1H), 4.10 - 4.08 (m, 1H), 4.00 - 3.98 (m, 3H), 3.79 - 3.77 (m, 1H), 3.69 - 3.67 (m, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.19 - 3.17 (m, 2H), 3.09 - 3.07 (m, 2H), 2.47 - 2.45 (m, 2H), 2.10 - 2.08 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例 148: 非对映异构体混合物 6-(二氟甲基)-4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7-氧杂-1,2,3-三氮杂苯并[*cd*]萘(化合物 **148**)的制备



步骤 1: 将中间体 **148-1** (4.8 g, 8.53 mmol)和三氟硼酸盐(Cas: 1131736-79-2, 5.1 g, 18.7 mmol)溶于二氧六环(50 mL)和水(5 mL)的混合溶剂中, 依次加入正丁基-二(1-金刚烷基)膦(0.6 g, 1.70 mmol), 醋酸钯(0.4 g, 1.70 mmol)和碳酸铯(8.3 g, 25.6 mmol)。反应液在氮气氛围中 100℃下搅拌 18 小时。反应完全后, 将反应液冷却到室温。混合物用二氯甲烷(50 mL × 3)萃取。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **148-2** (4.0 g, 77.8%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 603.4。

步骤 2: 将中间体 **148-2** (2.0 g, 3.31 mmol)溶于甲醇(40 mL)中, 加入湿钨碳(1.0 g)和氢氧化钨/碳(1.0 g)。混合物在氢气氛围中 60℃下搅拌 18 小时。反应完全后, 将反应液冷却到室温。过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **148-3** (1.7 g, 99.6 %)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 515.2。

步骤 3: 在室温下, 将中间体 **148-3** (1.0 g, 1.94 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 滴加入盐酸水溶液(10 mL, 12 M), 反应混合物在 25℃下搅拌 0.5 小时。加入冰水淬灭反应, 用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 到 8, 用二氯甲烷(50 mL × 3)萃取水相。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **148-4** (0.4 g, 60.1 %)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 343.2。

步骤 4: 将中间体 **148-4** (0.4 g, 1.16 mmol)溶于甲苯(10 mL)中, 加入氰基亚甲基三正丁基膦(0.84 g, 3.48 mmol)。反应混合物在氮气氛围中 100℃下搅拌 18 小时。将反应混合物冷却至室温, 加冰水淬灭。所得混合物用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗产品, 经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **148-5** (150 mg, 39.6%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 324.8。

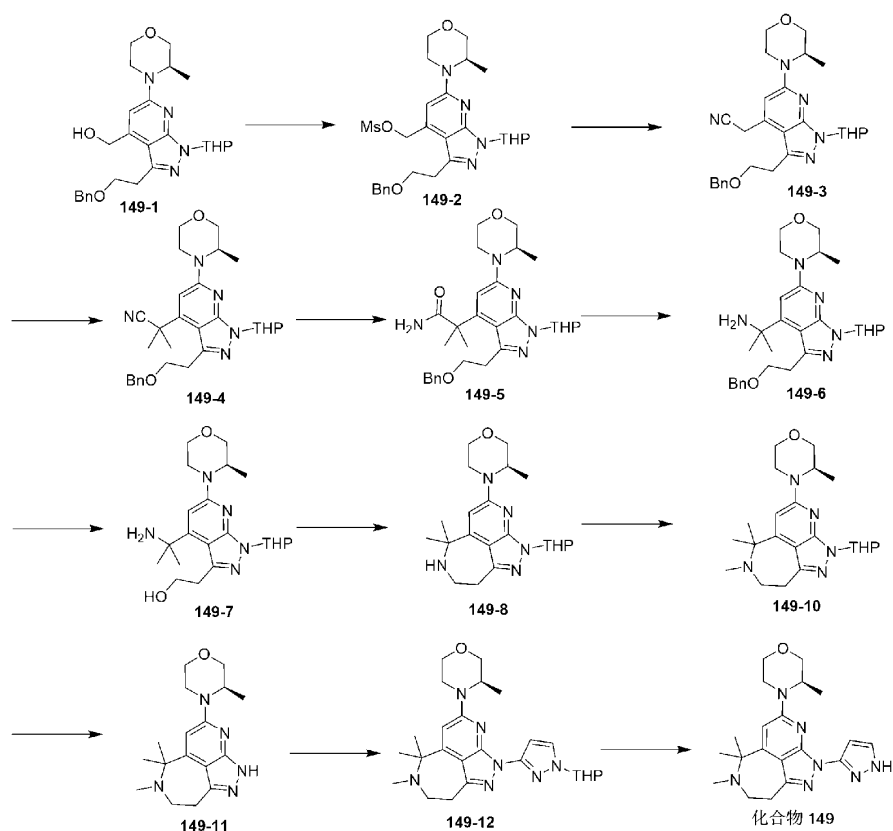
步骤 5: 将中间体 **148-5** (150 mg, 0.46 mmol)溶于甲苯(10 mL)中, 加入碘化亚铜(88 mg, 0.46 mmol), 磷酸钾(295 mg, 1.33 mmol), *N,N*-二甲基乙二胺(41 mg, 0.46 mmol)和中间体 **INT-1-7** (386 mg, 1.32 mmol)。在氮气氛围下, 反应混合物在 100℃下搅拌 18 小时。反应液冷却至室温, 用加入冰水淬灭反应。分离所得有机相, 并用二氯甲烷(50 mL × 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **148-6** (60 mg, 27.3%)。LCMS (ESI)

$[M+H]^+$: 475.3。

步骤 6: 将中间体 **148-6** (60 mg, 0.13 mmol) 溶于四氢呋喃(2 mL)中, 加入盐酸水溶液(1 mL, 6 M)。反应液在室温下继续搅拌 0.5 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 并用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取水相。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品。粗产品经过反相高效液相色谱制备分离纯化得到非对映异构体混合物 6-(二氟甲基)-4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7-氧杂-1,2,3-三氮杂苯并[*cd*]萘(化合物 **148**) (1.0 mg, 2.0%)。LCMS(ESI) $[M+H]^+$: 391.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.73 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.49 - 6.17 (m, 1H), 5.25 - 5.15 (m, 1H), 4.61 - 4.44 (m, 3H), 4.10 - 4.00 (m, 3H), 3.85 - 3.81 (m, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 3.16 - 3.10 (m, 1H), 1.31 - 1.28 (m, 3H)。

10

实施例 149: (*R*)-3-甲基-4-(6,6,7-三甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **149**)的制备



步骤 1: 室温下将中间体 **149-1** (6.2 g, 13.29 mmol) 溶于二氯甲烷(60 mL)中, 加入三乙胺(3.68 mL, 26.58 mmol)和甲烷磺酰氯(2.3 g, 19.93 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物直接减压浓缩得到粗品。粗产品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **149-2** (6.3 g, 87.0%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 545.0。

步骤 2: 室温下将中间体 **149-2** (6.2 g, 11.38 mmol) 溶于乙腈(100 mL)中, 加入 18-冠醚-6 (6.0 g, 22.76 mmol), 氰化钾(1.1 g, 17.07 mmol)。反应混合物在室温下反应 3 小时。待反应结束, 加入冰水淬灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **149-3** (3.1 g, 57.3%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 476.2。

步骤3: 将中间体 **149-3** (2.9 g, 6.10 mmol)溶于无水四氢呋喃(50 mL)中, 在冰水浴下加入氢氧化钠(0.7 g, 18.29 mmol), 反应混合物在 0°C搅拌 0.5 小时后加入碘甲烷(4.3 g, 30.49 mmol)。反应混合物继续搅拌 1 小时后用冰水(50 mL)淬灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间

5 体 **149-4** (2.7 g, 87.9%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 504.2。

步骤4: 将中间体 **149-4** (2.9 g, 6.10 mmol)溶于乙醇/水(1 : 1, V/V, 100 mL)中, 加入氢氧化钠(1.9 g, 48.65 mmol), 反应混合物在 100°C搅拌 16 小时。反应混合物冷却至室温, 减压蒸除部分乙醇, 剩余混合物用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **149-5** (3.6 g, 70.9%)。LCMS (ESI)

10 $[M+H]^+$: 522.4。

步骤5: 将中间体 **149-5** (900 mg, 1.73 mmol)和氢氧化钠(380 mg, 9.49 mmol)溶于乙腈/水(5 : 3, V/V, 12 mL)中。反应混合物降温至 0°C, 加入三氯异氰尿酸(136 mg, 0.59 mmol), 反应混合物在 0°C搅拌 0.5 小时, 再升温至 80°C搅拌 0.5 小时。反应混合物冷却至室温, 用二氯甲烷(20 mL × 3)萃取。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经过硅胶柱层析分离纯

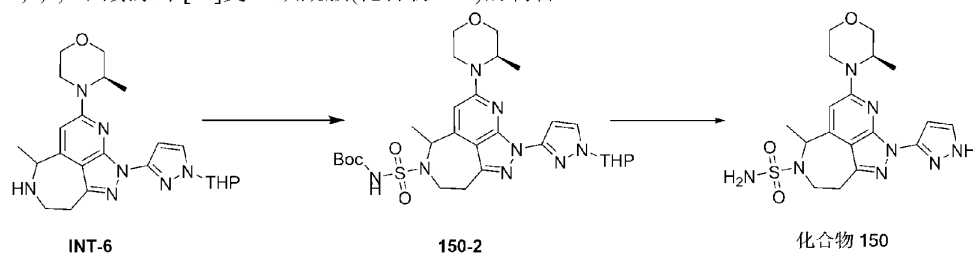
15 化得到中间体 **149-6** (550 mg, 64.6%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 494.2。

步骤6: 将中间体 **149-6** (550 mg, 1.11 mmol)溶于乙醇(10 mL)中, 依次加入 10%钨/碳(含水约 50%) (30 mg)、氢氧化钨(30 mg)。反应混合物在氢气氛围中 80°C下搅拌 18 小时。将反应化合物冷却至室温, 用硅藻土过滤反应液。滤液浓缩得到中间体 **149-7** (435 mg, 96.8%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 404.0。

步骤7: 类似于实施例 148 的制备方法, 使用中间体 **149-6** 代替中间体 **148-4** 制备标题化合物 149。获得(*R*)-3-甲基-4-(6,6,7-三甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)吗啉(化合物 **149**) (110 mg, 64.0%)。LCMS(ESI) $[M+H]^+$: 382.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.59 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.53 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.99 (dd, *J* = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.48 (dt, *J* = 10.4, 8.4 Hz, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

25

实施例 150: 非对映异构体混合物 6-甲基-4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四氢-7*H*-1,2,3,7-四氮杂苯[*cd*]萘-7-磺酰胺(化合物 **150**)的制备

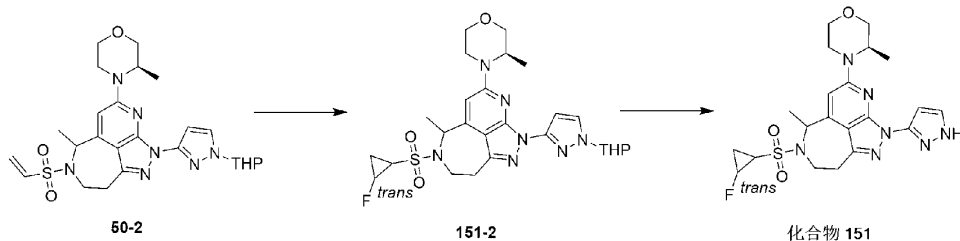


步骤1: 在氮气氛围中, 将氯磺酰异氰酸酯(32.4 mg, 0.23 mmol)和叔丁醇(2.5 mL)溶解于二氯甲烷(4.0 mL)中, 反应混合物在-10°C搅拌 0.5 小时后加入中间体 **INT-6** (100 mg, 0.23 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (29.6 mg, 0.23 mmol)的二氯甲烷溶液(1.0 mL)。反应混合物在-10°C搅拌 2 小时。待反应结束后加入饱和氯化铵(20 mL)淬灭反应, 并用二氯甲烷(20 mL × 3)萃取水相。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗产品。经过硅胶柱层析纯化得到中间体 **150-2** (60 mg, 42.6%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 617.2。

35 步骤2: 将中间体 **150-2** (55 mg, 0.09 mmol)溶解于四氢呋喃(1 mL)中, 加入盐酸(1 mL, 2 M), 反应混合物在室温下搅拌 0.5 小时。反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭。混合物用二氯甲烷(30 mL × 3)萃取。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到非对映异构体混合物 6-甲基-4-((*R*)-3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-2,6,8,9-四

氢-7H-1,2,3,7-四氮杂苯[*cd*]萘-7-磺酰胺(化合物 **150**) (5.5 mg, 14.3%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 433.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.74 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.69 - 6.67 (m, 1H), 5.39 - 5.37 (m, 1H), 4.48 - 4.46 (m, 1H), 4.06 - 4.04 (m, 1H), 3.97 - 3.95 (m, 1H), 3.90 - 3.88 (m, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.66 - 3.64 (m, 1H), 3.61 - 3.59 (m, 1H), 3.51 - 3.49 (m, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 3.03 - 3.01 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.20 - 1.18 (m, 3H)。

实施例 151: 异构体混合物(3*R*)-4-(7-((2-氟环丙基)磺酰基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **151**)的制备



步骤 1: 将中间体 **50-2** (500 mg, 0.95 mmol) 溶解在无水四氢呋喃(10 mL)中, 在 0°C 下加入氟甲基-苯基-(2,3,4,5-四甲基苯基)铈四氟硼酸盐(1.37 g, 3.79 mmol)。反应液在 0°C 下搅拌 10 分钟后加入氢氧化钠(152 mg, 3.79 mmol)。混合物在室温反应 24 小时后, 再加入氟甲基-苯基-(2,3,4,5-四甲基苯基)铈四氟硼酸盐(687 mg, 1.90 mmol)和氢氧化钠(152 mg, 3.79 mmol)。混合物在室温继续反应 12 小时后, 过滤, 滤饼使用四氢呋喃(10 mL $\times$ 3)洗涤, 滤液旋干浓缩得到粗产品。经过硅胶柱层析纯化得到中间体 **151-2** (80 mg, 15.1%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 560.2。

步骤 2: 将中间体 **151-2** (80 mg, 0.14 mmol) 溶解于甲醇(1 mL)中, 加入盐酸(1 mL, 1 M), 反应混合物在室温下搅拌 2 小时。反应液旋干浓缩得到粗产品, 经过硅胶柱层析分离纯化得到异构体混合物(3*R*)-4-(7-((2-氟环丙基)磺酰基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **151**) (60 mg, 88.3%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 476.4。

步骤 3: 异构体混合物(3*R*)-4-(7-((2-氟环丙基)磺酰基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **151**) (60 mg) 经过手性 SFC 进一步纯化。SFC 分析方法: 色谱柱 Daicel ChiralCel ICS (150 $\times$ 4.6 mm, 5 μ m), 流动相在正己烷中 15% 甲醇, 流速 1.0 mL/min, 检测波长 210/254 nm。

第一个峰, (3*R*)-4-(7-((2-氟环丙基)磺酰基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **151A**, 异构体 1) (7 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 476.4。HPLC-SFC: *R*_t = 6.774 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.49 - 5.42 (m, 1H), 5.05 - 4.89 (m, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 3H), 3.92 - 3.74 (m, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.64 - 1.42 (m, 3H), 1.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.94 - 0.84 (m, 1H)。

第二个峰, (3*R*)-4-(7-((2-氟环丙基)磺酰基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **151B**, 异构体 2) (7 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 476.4。HPLC-SFC: *R*_t = 7.559 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.46 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.07 - 4.89 (m, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 4.16 - 3.98 (m, 3H), 3.92 - 3.73 (m, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.21 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.05 - 2.91 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.66 - 1.41 (m, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.93 - 0.84 (m, 1H)。

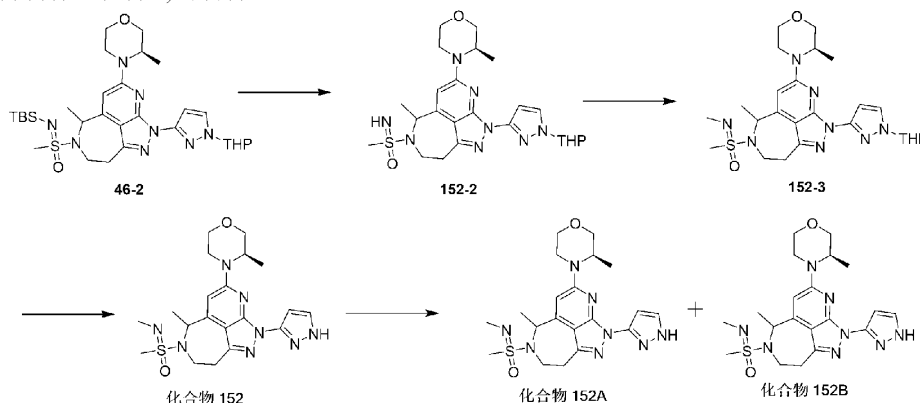
第三个峰, (3*R*)-4-(7-((2-氟环丙基)磺酰基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **151C**, 异构体 3) (6 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 476.4。HPLC-SFC: *R*_t = 8.420 min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.50 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.15

- 4.92 (m, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.14 - 3.99 (m, 3H), 3.91 - 3.73 (m, 3H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 3.20 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 1.70 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.60 - 1.40 (m, 3H), 1.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.93 - 0.84 (m, 1H)。

第四个峰, (3*R*)-4-(7-((2-氟环丙基)磺酰基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **151D**, 异构体 4) (6 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 476.4。HPLC-SFC: $R_t = 10.205$ min。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.72 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.50 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.13 - 4.93 (m, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.14 - 3.97 (m, 3H), 3.91 - 3.74 (m, 3H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 3.19 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 1.70 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.63 - 1.41 (m, 3H), 1.28 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.93 - 0.83 (m, 1H)。

10

实施例 152A 和实施例 152B: (3*R*)-4-(7-(*N,S*-二甲基磺酰亚胺基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **152A**, 异构体混合物 1)的制备和(3*R*)-4-(7-(*N,S*-二甲基磺酰亚胺基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **152B**, 异构体混合物 2)的制备



15

步骤 1: 将中间体 **46-2** (220 mg, 0.35 mmol)溶解于四氢呋喃(5 mL)中, 依次加入四丁基氟化铵 (137 mg, 0.53 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 1 小时。待反应结束后加入饱和氯化铵水溶液(20 mL)淬灭反应, 并用乙酸乙酯(30 mL $\times$ 3)萃取水相。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗产品。经过硅胶柱层析纯化得到中间体 **152-2** (140 mg, 77.8%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 515.4。

20

步骤 2: 将中间体 **152-2** (120 mg, 0.23 mmol)溶于无水四氢呋喃(5 mL)中, 在冰水浴下加入氢化钠(28 mg, 0.7 mmol), 反应混合物在 0°C 搅拌 0.5 小时后加入碘甲烷(67 mg, 0.47 mmol)。反应混合物继续搅拌 1 小时后用饱和氯化铵水溶液(20 mL)淬灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(30 mL $\times$ 3)萃取。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **152-3** (80 mg, 66.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 529.5。

25

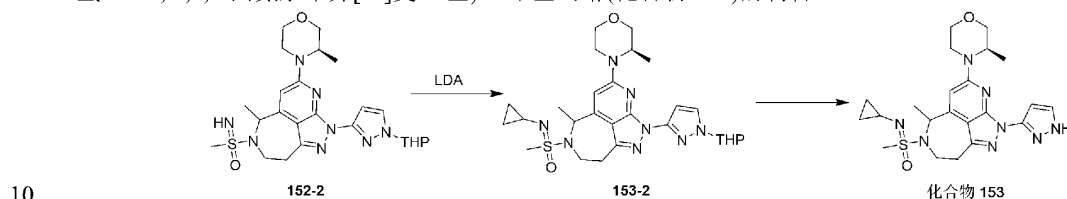
步骤 3: 在 0°C 下将中间体 **152-3** (80 mg, 0.15 mmol) 溶于盐酸乙酸乙酯溶液(5.0 mL, 4 M)中。反应混合物在室温下搅拌 1 小时。反应液浓缩得到粗产品。粗产品经过反相高效液相色谱制备分离纯化得到异构体混合物。

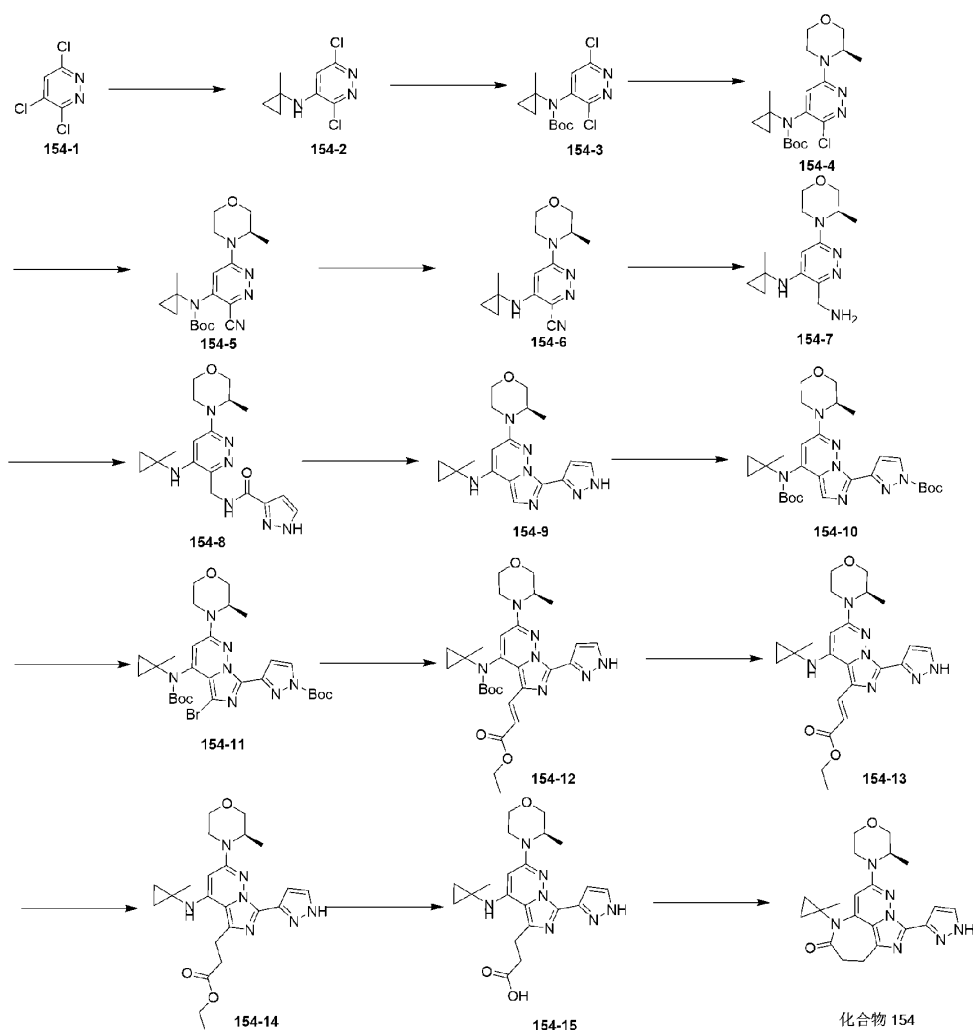
第一个峰, 异构体混合物(3*R*)-4-(7-(*N,S*-二甲基磺酰亚胺基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **152A**, 异构体混合物 1) (14 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 445.4。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.73 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.32 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.16 - 3.97 (m, 3H), 3.92 - 3.79 (m, 2H), 3.76 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 3.36 - 3.31 (m, 1H), 3.18 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.69 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (dd, $J = 6.6, 4.0$ Hz, 3H)。

30

第二个峰, 异构体混合物(3*R*)-4-(7-(*N,S*-二甲基磺酰亚胺基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **152B**, 异构体混合物 2) (5 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺: 445.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.38 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.16 - 3.91 (m, 3H), 3.87 - 3.69 (m, 3H), 3.61 (dd, *J* = 16.6, 7.2 Hz, 1H), 3.35 - 3.30 (m, 1H), 3.28 - 3.25 (m, 1H), 3.18 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.29 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 1.68 - 1.57 (m, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

实施例 153: 异构体混合物(3*R*)-4-(7-(*N*-环丙基-*S*-甲基磺酰亚胺基)-6-甲基-2-(1*H*-吡唑-3-基)-6,7,8,9-四氢-2*H*-1,2,3,7-四氮杂苯并[*cd*]萘-4-基)-3-甲基吗啉(化合物 **153**)的制备





步骤 1: 将 3,4,6-三氯吡嗪 (1.83 g, 9.98 mmol) 溶于乙腈 (40 mL) 并加入 1-甲基环丙胺盐酸盐 (2.10 g, 192.2 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (2.60 g, 19.96 mmol)。反应液在氮气保护下加热至 50 °C 搅拌 3 小时。将反应混合物直接浓缩得到粗品, 粗品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **154-2** (1.10 g, 66.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 218.0。

步骤 2: 将中间体 **154-2** (90 mg, 0.41 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 依次加入 4-二甲氨基吡啶 (101 mg, 0.83 mmol) 和二碳酸叔丁酯 (180 mg, 0.83 mmol)。反应混合物在氮气氛围中 70 °C 下搅拌 18 小时。将反应混合物冷却至室温。反应液减压浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **154-3** (110 mg, 83.8%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 318.2。

步骤 3: 将中间体 **154-3** (50 mg, 0.16 mmol) 溶于甲苯 (2 mL) 中, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (40.6 mg, 0.32 mmol), 溴化亚铜 (11.3 mg, 0.08), (*R*)-3-甲基吗啉 (28.2 mg, 0.08 mmol) 和醋酸钯 (3.6 mg, 0.016 mmol)。反应混合物在氮气氛围中 130 °C 下搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 反应液减压浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **154-4** (20 mg, 33.2%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 383.2。

步骤 4: 将中间体 **154-4** (80 mg, 0.21 mmol) 溶于二氧六环/水 (4 : 1, V/V, 3 mL) 中, 依次加入 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (26 mg, 0.042 mmol), 碳酸钠 (44.3 mg, 0.42 mmol), 亚铁氰化钾 (38.6 mg, 0.105 mmol) 和烯丙基氯化钯 (7.6 mg, 0.021 mmol)。反应混合物在氮气氛围中 90 °C 下搅拌 16 小时。将反应混合物冷却至室温, 加冰水淬灭。所得混合物用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取。依次用水和饱和食盐水洗涤有机相。无水硫酸钠干

干燥有机相，过滤浓缩得到粗产品，经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **154-5** (51 mg, 65.4%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 374.0。

步骤 5: 将中间体 **154-5** (6.7 g, 17.94 mmol)溶于二氯甲烷(70 mL)中，依次加入 2,6-二甲基吡啶(7.7 g, 71.75 mmol)，三甲基碘硅烷(5.0 g, 35.88 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物直接浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **154-6** (3.0 g, 61.2%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 274.4。

步骤 6: 将中间体 **154-6** (3.0 g, 10.98 mmol)溶于氨甲醇溶液(40 mL, 7 M)中，加入雷尼镍(0.6 g)。混合物在氢气氛围中室温条件下搅拌 3 天。反应完全后，用硅藻土过滤反应液。滤液浓缩得到中间体 **154-7** (2.8 g, 92.0%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 278.2。

步骤 7: 将中间体 **154-7** (10 mg, 0.036 mmol)溶于二氯甲烷 (1 mL)中，依次加入新制备的吡啶-3-甲酸 *N*-羧基琥珀酰亚胺酯(7.5 mg, 0.036 mmol)和三乙胺 (0.1 mL)。反应混合物在室温下搅拌 0.5 小时。将反应混合物直接浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **154-8** (2.0 mg, 14.9%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 372.3。

步骤 8: 将中间体 **154-8** (300 mg, 0.81 mmol)溶于二氯甲烷 (6 mL)中，加入三氯氧磷(0.75 mL, 8.04 mmol)。反应混合物在氮气氛围中 80°C下搅拌 12 小时。将反应混合物直接浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶柱层析分离纯化和反相高效液相色谱制备分离纯化得到中间体 **154-9** (150 mg, 52.5%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 354.2。

步骤 9: 将中间体 **154-9** (310 mg, 0.88 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中，依次加入 4-二甲氨基吡啶(322 mg, 2.63 mmol)和二碳酸二叔丁酯(957 mg, 4.39 mmol)。反应混合物在氮气氛围中 75°C下搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至室温。反应液减压浓缩得到粗产品。粗产品经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **154-10** (280 mg, 44.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 554.2。

步骤 10: 将中间体 **154-10** (38 mg, 0.069 mmol)溶于二甲基亚砜(1 mL)中，加入二溴海因(29.4 mg, 0.103 mmol)。反应液在氮气氛围中 35°C下搅拌 1 小时。反应完全后，加冰水淬灭反应，所得混合物用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取，合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液经减压浓缩得到粗品，经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **154-11** (25 g, 57.6%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 632.4。

步骤 11: 将中间体 **154-11** (50 mg, 0.079 mmol)和(*E*)-2-(乙氧羰基)乙烯基硼酸频哪醇酯(35.7 mg, 0.158 mmol)溶于四氢呋喃/水(4 : 1, V/V, 5 mL)的混合溶剂中，依次加入甲磺酸[正丁基二(1-金刚烷基)膦](2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (5.8 mg, 0.008 mmol)和磷酸钾(50.3 mg, 0.237 mmol)。反应液在氮气氛围中 100°C下搅拌 16 小时。反应完全后，将反应液冷却到室温，加冰水淬灭反应，所得混合物用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)萃取，合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液经减压浓缩得到粗品，经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **154-12** (8 mg, 18.3%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 552.2。

步骤 12: 将中间体 **154-12** (315 mg, 0.57 mmol)溶解于甲醇(2 mL)中，加入盐酸(2.9 mL, 2 M)，反应混合物在室温下搅拌 16 小时。加入氨水淬灭反应，所得混合物用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)萃取，合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液经减压浓缩得到粗品，经过硅胶色谱法分离纯化得到中间体 **154-13** (120 mg, 43.1%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 452.2。

步骤 13: 将中间体 **154-13** (120 mg, 0.266 mmol)溶于乙酸乙酯(3 mL)中，加入钨碳(12 mg)。混合物在氢气氛围中室温下搅拌 3 天。反应完全后，将反应液过滤浓缩得到粗产品中间体 **154-14** (92 mg, 76.3 %)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 454.2。

步骤 14: 将中间体 **154-14** (92 mg, 0.203 mmol)溶于甲醇(2 mL)中，加入氢氧化钠(0.81 mL, 0.5 M)，反应混合物在室温下搅拌 0.5 小时。将反应混合物直接减压浓缩得到粗品中间体 **154-15** (61 mg, 70.7%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$: 426.2。

步骤 15: 将中间体 **154-15** (31 mg, 0.073 mmol)溶于三氯氧磷(1 mL)中，加入吡啶(11.5 mg, 0.146 mmol)。反应混合物在氮气氛围中室温下搅拌 3 小时。加入氨水淬灭反应，所得混合物用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取，合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液经减压浓缩得到粗品，

粗产品经过反相高效液相色谱制备分离纯化得到(R)-6-(1-甲基环丙基)-4-(3-甲基吗啉代)-2-(1*H*-吡唑-3-基)-8,9-二氢-1,2a,3,6-四氮杂苯并[*cd*]萹-7(6*H*)-酮(化合物 **154**) (1.9 mg, 6.4%)。LCMS(ESI) [M+H]⁺: 408.4。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.82 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 4.07 (dd, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.83 (m, 3H), 3.70 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 2H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 1.40 - 1.37 (m, 3H), 1.17 - 1.00 (m, 3H), 0.88 - 0.79 (m, 1H)。

生物学评价

测试例 1：本公开化合物对 ATR 激酶活性的抑制效应

将待测化合物用 DMSO 梯度稀释(最高浓度 1 μM，3 倍稀释 10 个浓度)加入到 384 孔反应板(Corning, #4512)板孔中。1 nM 的 ATR 激酶(Eurofins, #14-953)、5 mM 底物(FAM 标记的 RAD17 多肽, FAM-ASELPASQPQPFSAKKK)、5 mM 的 ATP 与相应浓度的化合物在激酶反应液中(50 mM HEPES, pH 7.5; 0.0015% Brij-35; 10 mM MnCl₂, 总体积为 20 μL) 28°C下反应 3 小时。加入 30 μL 终止液(100 mM HEPES, pH 7.5; 0.015% Brij-35; 0.2% Coating Reagent #3, (PerkinElmer); 50 mM EDTA)终止反应。将反应板放入 Caliper 仪器(PerkinElmer)上测试。通过以下公式计算化合物各浓度组的相对抑制活性：抑制率% = (未加化合物的空白对照组的转化率-化合物测试组的转化率)/(空白对照组的转化率-化合物测试组的转化率)，使用 Graphpad 分析数进行拟合，计算 IC₅₀ 值，结果见表 1。其中，IC₅₀ 值的范围定义如下：A: ≤ 10 nM; 100 nM ≥ B > 10 nM; 1000 nM ≥ C > 100 nM; 2500 nM ≥ D > 1000 nM。

表 1. 化合物对 ATR 激酶活性的抑制效应(IC₅₀)。

化合物编号	ATR 激酶 IC ₅₀ (nM)	化合物编号	ATR 激酶 IC ₅₀ (nM)
化合物 1	C	化合物 75	A
化合物 2	B	化合物 77	A
化合物 3	B	化合物 78	A
化合物 4	B	化合物 79	A
化合物 5	B	化合物 81	A
化合物 6	C	化合物 82	A
化合物 7	B	化合物 83	B
化合物 8	B	化合物 84	A
化合物 9	B	化合物 85	B
化合物 10	B	化合物 86	C
化合物 11	B	化合物 87	B
化合物 12	B	化合物 88	A
化合物 13A	B	化合物 89	A
化合物 13B	C	化合物 90	B
化合物 14	B	化合物 91	B
化合物 15	B	化合物 92	B
化合物 16	A	化合物 93	B
化合物 17	B	化合物 94	B
化合物 18	A	化合物 95	B
化合物 19	A	化合物 96	B
化合物 20A	B	化合物 97	A
化合物 20B	B	化合物 98	A
化合物 21	B	化合物 99	B
化合物 22	A	化合物 100	B

化合物 23	A	化合物 101	B
化合物 24	A	化合物 102	A
化合物 27	A	化合物 103	B
化合物 28	B	化合物 104	B
化合物 31A	A	化合物 105	A
化合物 31B	A	化合物 106	A
化合物 32A	B	化合物 107	A
化合物 32B	B	化合物 108	A
化合物 33A	A	化合物 109	B
化合物 33B	C	化合物 110	A
化合物 34	A	化合物 112	A
化合物 35A	A	化合物 113	B
化合物 35B	A	化合物 114	A
化合物 36A	A	化合物 115	A
化合物 36B	A	化合物 116	B
化合物 37A	B	化合物 119	B
化合物 37B	A	化合物 120	B
化合物 38	A	化合物 121	B
化合物 39A	A	化合物 122	B
化合物 39B	A	化合物 123	B
化合物 40A	A	化合物 132	B
化合物 40B	B	化合物 135	B
化合物 41A	A	化合物 136	B
化合物 41B	A	化合物 137	B
化合物 42A	A	化合物 138A	A
化合物 42B	B	化合物 138B	A
化合物 44A	B	化合物 139	A
化合物 46C	A	化合物 141A	A
化合物 47A	A	化合物 141B	A
化合物 47B	A	化合物 142A	A
化合物 48A	B	化合物 142B	A
化合物 48B	A	化合物 144A	A
化合物 49A	A	化合物 144B	A
化合物 49B	B	化合物 145A	B
化合物 50	A	化合物 145B	A
化合物 52	B	化合物 146	A
化合物 53	B	化合物 147	A
化合物 54	B	化合物 149	A
化合物 55	B	化合物 151A	A
化合物 56	B	化合物 151B	A
化合物 57	B	化合物 151C	B
化合物 58	B	化合物 151D	C
化合物 61	D	化合物 152A	A

化合物 62	D	化合物 152B	B
化合物 63	C	化合物 153	B
化合物 72A	C	化合物 154	A
化合物 72B	C		

测试例 2：LoVo 细胞增殖实验

将对数生长期的 LoVo (ATCC, #CRL-229)细胞，消化计数后铺到 96 孔细胞培养板中，每孔 2000 个细胞。将含细胞的细胞培养板于 37℃、5% CO₂ 的细胞培养箱中培养过夜，然后加入 3 倍梯度稀释的待测化合物(最大浓度为 10 μM，9 个浓度)，DMSO 为空白对照。含有化合物或 DMSO 的 LoVo 细胞再培养 5 天后，加入等体积的 CellTiter-Glo 试剂(Promega，#7573)。室温孵育 30 分钟后用 Envision 2105 (PerkinElmer)读取化学发光值。采用下述公式计算各浓度化合物处理孔的细胞增殖抑制率%，然后以化合物浓度为横坐标，细胞增殖抑制率%为纵坐标，用 Graphpad 软件作图得到各待测化合物的 IC₅₀，结果见表 2。其中，IC₅₀ 值的范围定义如下：A：≤100 nM；1000 nM ≥ B > 100 nM；C > 1000 nM。

细胞增殖抑制率(%) = (1-化合物处理组的发光值/DMSO 空白对照组的平均发光值) × 100。

表 2. 化合物对 LoVo 增长的抑制作用。

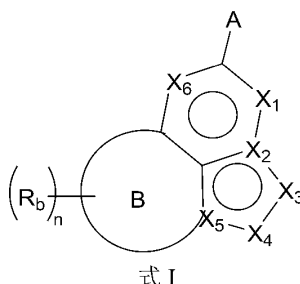
化合物编号	LoVo IC ₅₀ (nM)	化合物编号	LoVo IC ₅₀ (nM)
化合物 1	B	化合物 71	B
化合物 2	B	化合物 72A	C
化合物 3	B	化合物 72B	B
化合物 4	B	化合物 73A	C
化合物 5	B	化合物 73B	C
化合物 6	B	化合物 74A	C
化合物 7	B	化合物 74B	C
化合物 8	B	化合物 75	A
化合物 9	C	化合物 76	A
化合物 10	C	化合物 77	A
化合物 11	B	化合物 78	A
化合物 12	B	化合物 79	B
化合物 13A	B	化合物 80	A
化合物 13B	C	化合物 81	A
化合物 14	B	化合物 82	A
化合物 15	B	化合物 83	A
化合物 16	B	化合物 84	A
化合物 17	C	化合物 85	A
化合物 18	A	化合物 86	B
化合物 19	B	化合物 87	A
化合物 20A	C	化合物 88	A
化合物 20B	C	化合物 89	B
化合物 21	B	化合物 90	B
化合物 22	A	化合物 91	B
化合物 23	B	化合物 92	B
化合物 24	B	化合物 93	B
化合物 25	A	化合物 95	B

化合物 26	B	化合物 96	B
化合物 27	B	化合物 97	B
化合物 28	C	化合物 98	A
化合物 31A	A	化合物 99	B
化合物 31B	A	化合物 100	B
化合物 32A	B	化合物 101	B
化合物 32B	A	化合物 102	A
化合物 33A	A	化合物 103	B
化合物 33B	B	化合物 105	A
化合物 34	B	化合物 106	A
化合物 35A	A	化合物 107	B
化合物 35B	A	化合物 108	B
化合物 36A	B	化合物 109	B
化合物 36B	A	化合物 110	A
化合物 37A	A	化合物 111A	B
化合物 37B	A	化合物 111B	B
化合物 38	B	化合物 112	A
化合物 39A	A	化合物 113	B
化合物 39B	C	化合物 114	B
化合物 40A	B	化合物 115	A
化合物 40B	B	化合物 116	B
化合物 41A	A	化合物 119	B
化合物 41B	A	化合物 120	B
化合物 42A	A	化合物 121	A
化合物 42B	A	化合物 122	B
化合物 43	B	化合物 123	B
化合物 44A	B	化合物 132	A
化合物 44B	B	化合物 135	A
化合物 45A	B	化合物 136	A
化合物 45B	B	化合物 138A	B
化合物 46A	B	化合物 138B	A
化合物 46B	B	化合物 139	B
化合物 46C	A	化合物 140A	A
化合物 46D	B	化合物 140B	B
化合物 47A	A	化合物 141A	A
化合物 47B	A	化合物 141B	A
化合物 48A	B	化合物 142A	A
化合物 48B	A	化合物 142B	A
化合物 49A	A	化合物 143	B
化合物 49B	B	化合物 144A	B
化合物 50	A	化合物 144B	A
化合物 51	B	化合物 145A	B
化合物 52	C	化合物 145B	B

化合物 53	C	化合物 146	A
化合物 54	B	化合物 147	A
化合物 55	B	化合物 148	A
化合物 56	C	化合物 149	A
化合物 57	B	化合物 150	B
化合物 58	B	化合物 151A	A
化合物 59A	B	化合物 151B	A
化合物 59B	B	化合物 151C	B
化合物 60	B	化合物 151D	B
化合物 62	C	化合物 152A	A
化合物 63	B	化合物 152B	B
化合物 64	B	化合物 153	B
化合物 65	B	化合物 154	A
化合物 66	B		

权利要求

1. 式 I 所示的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐：



5 其中：

○ 代表所在环为芳香环系；

X_1 选自 N 或 $C(R_{X1})$ ；

X_2 选自 C 或 N；

X_3 选自 N、 $C(R_{X2})$ 或 $N(R_{X3})$ ；

10 X_4 选自 N 或 $C(R_{X4})$ ；

X_5 选自 C 或 N；

X_6 选自 N、 $N(R_{X5})$ 或 $C(R_{X6})$ ；

R_{X1} 、 R_{X2} 、 R_{X3} 、 R_{X4} 、 R_{X5} 和 R_{X6} 各自独立地选自 H、卤素、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烯基、3 至 10 元杂环基或 5-10 元杂芳基，其中 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烯基、3 至 10 元杂环基和 5-10 元杂芳基各自任选被 1、2 或 3 个 R_X 取代；

每个 R_X 独立地选自卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基或 NR_cR_d ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-10} 环烷基和 3 至 10 元杂环基各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、氰基、羟基或 C_{1-6} 烷基的取代基取代；

A 选自 4-10 元杂环基，所述 4-10 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

20 每个 R_a 独立地选自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、氨基或 $-S(=O)_2-C_{1-10}$ 烷基；

B 环选自 5-7 元杂环、5-7 元碳环、苯环或 5-7 元杂芳环；

每个 R_b 独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、氧代、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-CO-C_{3-10}$ 环烷基、 $-CO-C_{1-10}$ 烷基、 $-CONR_eR_f$ 、 $-C(O)OC_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2NR_gR_h$ 、 $-SO_2-C_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2-C_{2-6}$ 烯基、 $-SO_2-C_{2-6}$ 炔基、 $-SO_2-C_{3-10}$ 环烷基、 $-SO_2-3$ 至 10 元杂环基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-3 至 10 元杂环基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{6-10} 芳基、-

25 C_{1-6} 烷基-5 至 10 元杂芳基或 $\begin{array}{c} R' \\ | \\ N \\ || \\ -S-C_{1-10} \text{ 烷基} \\ || \\ O \end{array}$ ，其中 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-CO-C_{3-10}$ 环烷基、 $-CO-C_{1-10}$ 烷基、 $-CONR_eR_f$ 、 $-C(O)OC_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2NR_gR_h$ 、 $-SO_2-C_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2-C_{2-6}$ 烯基、 $-SO_2-C_{2-6}$ 炔基、 $-SO_2-C_{3-10}$ 环烷基、 $-SO_2-3$ 至 10 元杂环基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-3 至 10 元杂环基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{6-10} 芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基-5 至

30 10 元杂芳基和 $\begin{array}{c} R' \\ | \\ N \\ || \\ -S-C_{1-10} \text{ 烷基} \\ || \\ O \end{array}$ 各自任选被 1、2、3 或 4 个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、氨基、 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、羟基 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基或 $-CONR_iR_j$ 的取代基取代；

R' 选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或 CN；

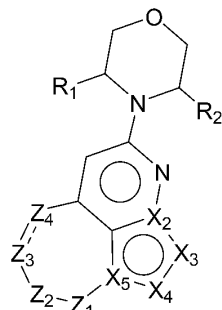
R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f 、 R_g 、 R_h 、 R_i 和 R_j 各自独立地选自 H 或 C_{1-10} 烷基；

35 或者，两个 R_b 连接在一起形成 C_{3-10} 环烷基或 3 至 10 元杂环基，所述 C_{3-10} 环烷基和 3 至 10 元杂环基

各自任选被 1、2、3 或 4 个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₁₀ 烷基、卤代 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3 至 10 元杂环基的取代基取代；

n 选自 0、1、2、3 或 4。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐，所述化合物具有结构式 II：



式 II

其中：

○ 代表所在环为芳香环系；

== 代表可以为单键或双键；

R₁ 和 R₂ 各自独立地选自氢或 C₁₋₆ 烷基；或者

R₁ 和 R₂ 与其所连接的碳原子及相邻的 N 原子一起形成 4-8 元氮杂环；

X₂ 选自 C 或 N；

X₃ 选自 C(R₃) 或 N(R₃)；

X₄ 选自 N 或 CH；

X₅ 选自 C 或 N，且 X₅ 为 N 时 X₃ 为 C(R₃)；

R₃ 选自 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 环烷基或 5-10 元杂芳基，其中 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 环烷基和 5-10 元杂芳基各自任选被 1、2 或 3 个 R_{3a} 取代，

每个 R_{3a} 独立地选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3 至 10 元杂环基或 NR₄R₅ 的取代基，其中 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基和 3 至 10 元杂环基各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、氰基、羟基或 C₁₋₆ 烷基的取代基取代；

R₄ 和 R₅ 各自独立地选自氢或 C₁₋₁₀ 烷基；

Z₁ 为 CR₆R₇；

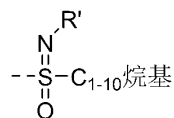
Z₂ 选自 CR₈R₉、N、NR₁₀、O、S、-C(O)- 或 -SO₂-；

Z₃ 选自 CR₁₁、CR₁₂R₁₃、N、NR₁₄、O、-C(O)-、-SO₂- 或 -S(O)(NR₁₅)-；

Z₄ 选自 CR₁₆、CR₁₇R₁₈、N、NR₁₉、O、S、-C(O)-、-SO₂- 或 -S(O)(NR₂₀)-；

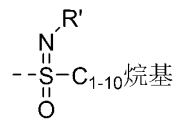
Z₁、Z₂、Z₃ 和 Z₄ 中的一个或两个可以不存在；并且包含 X₅、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄ 的环为能够稳定存在的环结构；

R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀ 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3 至 10 元杂环基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 元杂芳基、-C₁₋₆ 烷基-C₃₋₁₀ 环烷基、-C₁₋₆ 烷基-3 至 10 元杂环基、-C₁₋₆ 烷基-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₆ 烷基-5 至 10 元杂芳基、-CO-C₃₋₁₀ 环烷基、-CO-C₁₋₁₀ 烷基、-CONR₂₁R₂₂、-C(O)OC₁₋₁₀ 烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄、-SO₂-C₁₋₁₀ 烷基、-SO₂-C₂₋₆ 烯基、-SO₂-C₂₋₆ 炔基、-SO₂-C₃₋₁₀ 环烷基、-SO₂-3 至 10 元杂环基或



，其中 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3 至 10 元杂环基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、5 至 10 元杂芳基、-C₁₋₆ 烷基-C₃₋₁₀ 环烷基、-C₁₋₆ 烷基-3 至 10 元杂环基、-C₁₋₆ 烷基-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₆ 烷基-5 至 10 元杂芳基、-CO-C₃₋₁₀ 环烷基、-CO-C₁₋₁₀ 烷基、-CONR₂₁R₂₂、-C(O)OC₁₋₁₀ 烷基、-

SO₂NR₂₃R₂₄、-SO₂C₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₂₋₆炔基、-SO₂-C₃₋₁₀环烷基、-SO₂-3至10元杂环基和



各自任选被1、2、3或4个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₁₀烷基、卤代C₁₋₁₀烷基、羟基-C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、-CONR₂₅R₂₆的取代基取代；

R'选自H、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基或CN；

5 R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅和R₂₆各自独立地选自H或C₁₋₁₀烷基，

或者，R₆和R₇、R₈和R₉、R₁₂和R₁₃、或R₁₇和R₁₈连接在一起形成C₃₋₁₀环烷基或3至10元杂环基，其中C₃₋₁₀环烷基和3至10元杂环基任选被1、2、3或4个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₁₀烷基、卤代C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基的取代基取代。

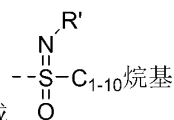
3. 根据权利要求2所述的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐，其中：

10 R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₆、R₁₇和R₁₈各自独立地为氢、卤素、羟基、氰基、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-COC₁₋₁₀烷基、-CONR₂₁R₂₂、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄或-SO₂C₁₋₁₀烷基，其中C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-

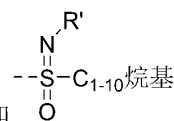
15 CONR₂₁R₂₂、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄和-SO₂C₁₋₁₀烷基各自任选被1、2、3或4个独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、-CONR₂₅R₂₆的取代基取代；

或者，R₆和R₇、R₈和R₉、R₁₂和R₁₃、或R₁₇和R₁₈连接在一起形成C₃₋₁₀环烷基，其中C₃₋₁₀环烷基任选被1或2个独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基的取代基取代；

20 R₁₀、R₁₄、R₁₅、R₁₉和R₂₀各自独立地为氢、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、C₁₋₁₀烷氧基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-CO-C₃₋₁₀环烷基、-CONR₂₁R₂₂、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄、-SO₂-C₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₂₋₆炔基、-SO₂-C₃₋₁₀环烷基、-SO₂-3至10元杂环基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₆烷基-3至10元杂环基、-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₆烷基-5



25 至10元杂芳基或，其中C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、C₁₋₁₀烷氧基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-CO-C₃₋₁₀环烷基、-CONR₂₁R₂₂、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄、-SO₂C₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₂₋₆炔基、-SO₂-C₃₋₁₀环烷基、-SO₂-3至10元杂环基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₆烷基-3至10元杂环基、-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₆烷基-5至10元杂芳

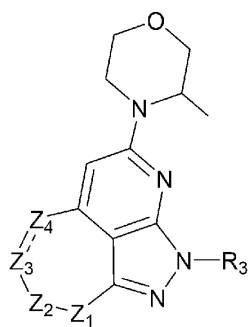


30 基和各自任选被1、2、3或4个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、-CONR₂₅R₂₆的取代基取代；

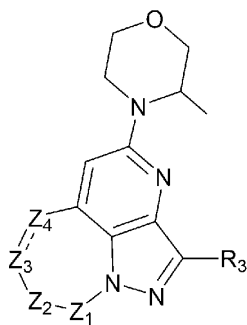
R'选自H、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基或CN；

R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅和R₂₆各自独立地选自H或C₁₋₆烷基。

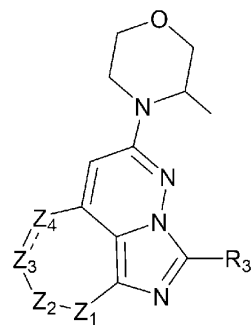
4. 根据权利要求2或3所述的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物具有结构式IIA、IIB或IIC：



式IIA



式IIB



式IIC

其中:

R_3 选自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基或 5-10 元杂芳基, 其中 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基和 5-10 元杂芳基各自任选被 1、2 或 3 个 R_{3a} 取代;

- 5 每个 R_{3a} 独立地选自卤素、氰基、羟基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基或- NR_4R_5 , 其中 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 杂烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基和- NR_4R_5 各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自卤素、氰基、羟基或 C_{1-6} 烷基的取代基取代;

R_4 和 R_5 各自独立地为氢或 C_{1-10} 烷基。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中 R_3 为 5-6 元杂芳基, 所述 5-6 元杂芳基任选被 1 个或 2 个独立地选自 C_{1-6} 烷基的取代基取代。

6. 根据权利要求 2 至 5 中任一项所述的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐, 其中:

Z_1 为 CR_6R_7 ;

Z_2 选自 CR_8R_9 或 $-C(O)-$;

- 15 Z_3 选自 CR_{11} 、 $CR_{12}R_{13}$ 、N、 NR_{14} 、O 或 $-C(O)-$;

Z_4 选自不存在、 CR_{16} 、 $CR_{17}R_{18}$ 、N、 NR_{19} 或 $-C(O)-$;

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自独立地选自氢、羟基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5 至 10 元杂芳基, 其中 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5 至 10 元杂芳基各自任选被 1 或 2 个独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基的取代基取代;

- 20 或者, R_6 和 R_7 、 R_8 和 R_9 、 R_{12} 和 R_{13} 、或 R_{17} 和 R_{18} 连接在一起形成 C_{3-10} 环烷基, 其中 C_{3-10} 环烷基任选被 1 或 2 个独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基、3 至 6 元杂环基的取代基取代;

- 25 R_{14} 和 R_{19} 各自独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-CO-C_{1-10}$ 烷基、 $-CO-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C(O)OC_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2-C_{2-6}$ 烯基、 $-SO_2-C_{2-6}$ 炔基、 $-SO_2-C_{3-10}$ 环烷基、 $-SO_2-3$ 至 10 元杂环基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-3 至

10 元杂环基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基-5 至 10 元杂芳基或 $-N(R')-S(=O)_2-C_{1-10}$ 烷基, 其中 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3 至 10 元杂环基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-CO-C_{1-10}$ 烷基、 $-CO-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C(O)OC_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2-C_{2-6}$ 烯基、 $-SO_2-C_{2-6}$ 炔基、 $-SO_2-C_{3-10}$ 环烷基、 $-SO_2-3$ 至 10 元杂环基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-3 至 10 元杂环基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基-5 至 10

- 30 元杂芳基和 $-N(R')-S(=O)_2-C_{1-10}$ 烷基各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自氘、卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代

C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基、-CONR₂₅R₂₆的取代基取代；

R'选自H、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基或CN；

R₂₅和R₂₆各自独立地选自氢或C₁₋₆烷基。

7. 根据权利要求2至6中任一项所述的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐，

5 其中：

Z₁为CR₆R₇；

R₆和R₇各自独立地选自氢或C₁₋₁₀烷基。

8. 根据权利要求2至7中任一项所述的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐，

其中：

10 Z₂选自CR₈R₉或-C(O)-；

R₈和R₉各自独立地选自氢或C₁₋₁₀烷基。

9. 根据权利要求2至8中任一项所述的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐，

其中：

Z₃选自CR₁₁、CR₁₂R₁₃、N、NR₁₄、O或-C(O)-；

15 R₁₁、R₁₂和R₁₃各自独立地选自氢、羟基、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基或5至10元杂芳基，其中C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基和5至10元杂芳基各自任选被1或2个独立地选自C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷基的取代基取代；

R₁₄选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-CO-C₃₋₁₀环烷基、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂NR₂₃R₂₄、-SO₂-C₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₂₋₆炔基、-SO₂-C₃₋₁₀环烷基、-SO₂-3至10元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-3至10

元杂环基或 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{S} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ -C₁₋₁₀烷基，其中C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-CO-C₁₋₁₀烷基、-CO-C₃₋₁₀环烷基、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₁₋₁₀烷基、-SO₂-C₂₋₆烯基、-SO₂-C₂₋₆炔基、-SO₂-C₃₋₁₀环烷基、-SO₂-3至10元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-3至

10元杂环基和 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{N} \\ || \\ \text{S} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ -C₁₋₁₀烷基各自任选被1、2或3个独立地选自卤素、羟基、氰基、C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷基的取代基取代，

25 6烷基的取代基取代，

R'选自H、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基或CN；

R₂₃和R₂₄各自独立地选自氢或C₁₋₁₀烷基。

10. 根据权利要求2至9中任一项所述的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐，

其中：

30 Z₄选自不存在、CR₁₆、CR₁₇R₁₈、N、NR₁₉或-C(O)-；

R₁₆、R₁₇和R₁₈各自独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基或C₃₋₁₀环烷基，其中C₁₋₁₀烷基和C₃₋₁₀环烷基各自任选被1或2个独立地选自卤素、C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷基的取代基取代；

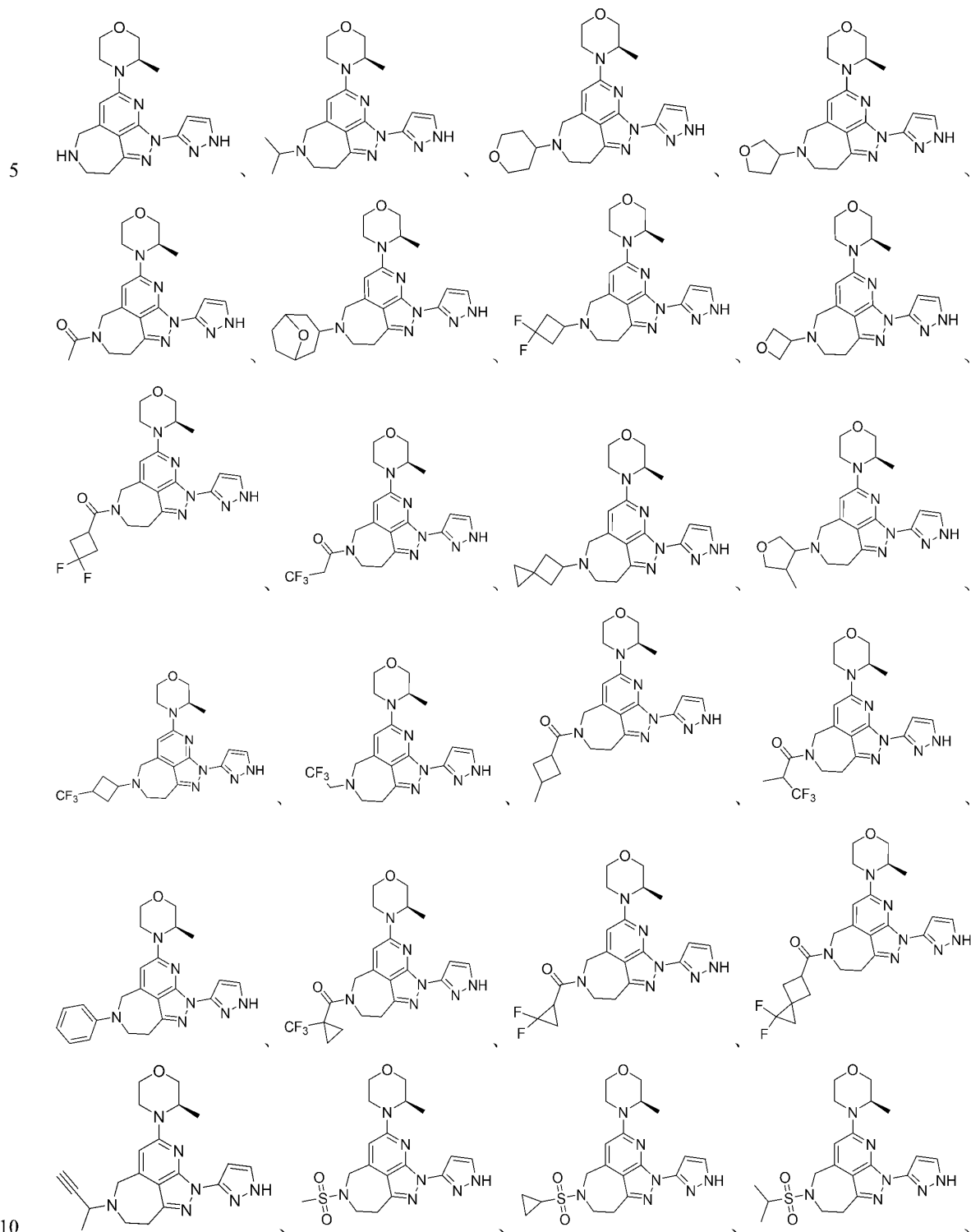
或者R₁₇和R₁₈连接在一起形成C₃₋₁₀环烷基，其中C₃₋₁₀环烷基任选被1或2个独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环基的取代基取代；

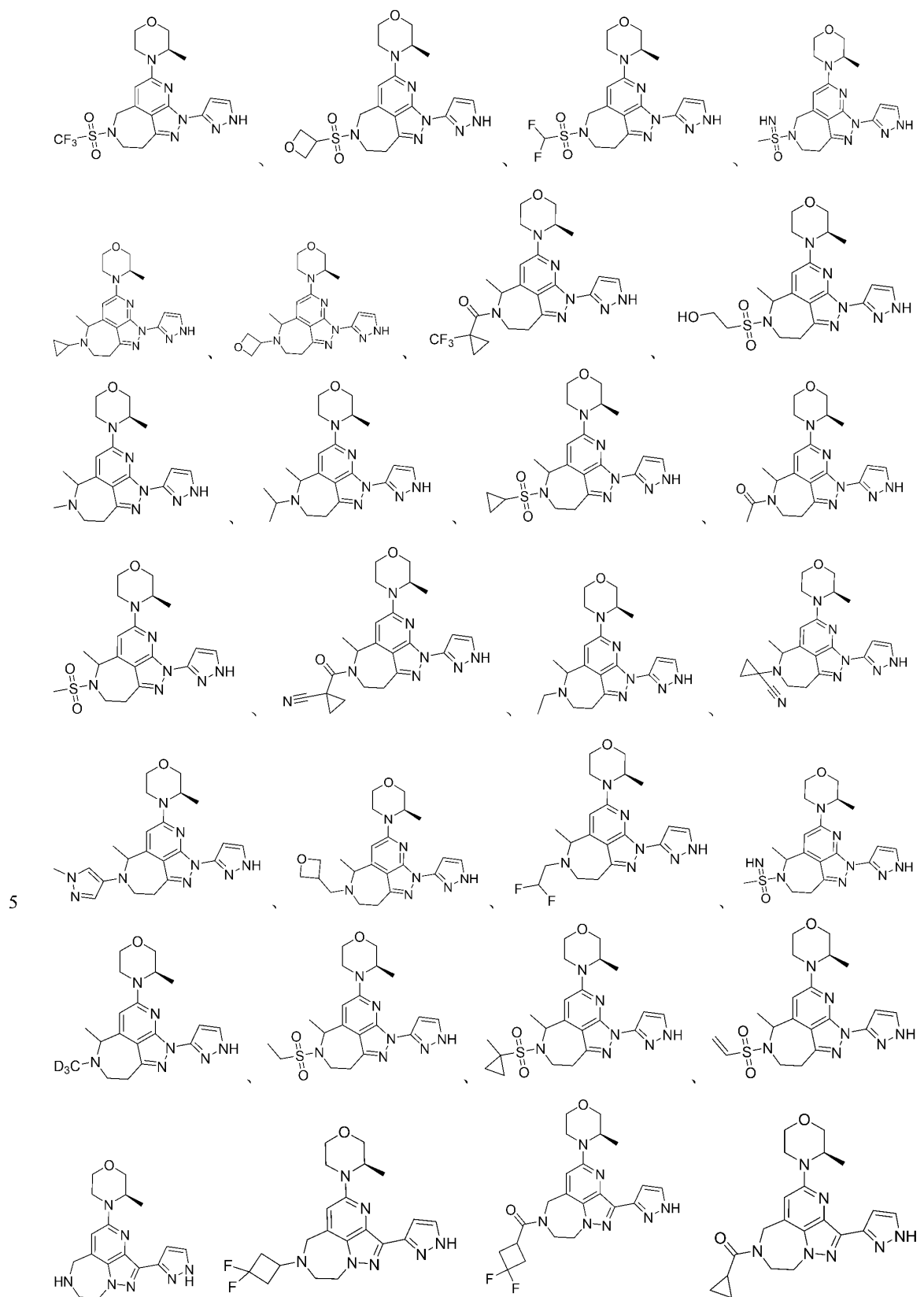
35 R₁₉选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-SO₂-C₁₋₁₀烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-3至10元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基或-C₁₋₄烷基-5至10元杂芳基，其中C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、3至10元杂环基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基、-SO₂-C₁₋₁₀烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-3至10元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基和-C₁₋₄烷基-5至10元杂芳基各自任选被1、2或3个独立地选自卤素、羟基、氰基、C₁₋₆烷基、卤代

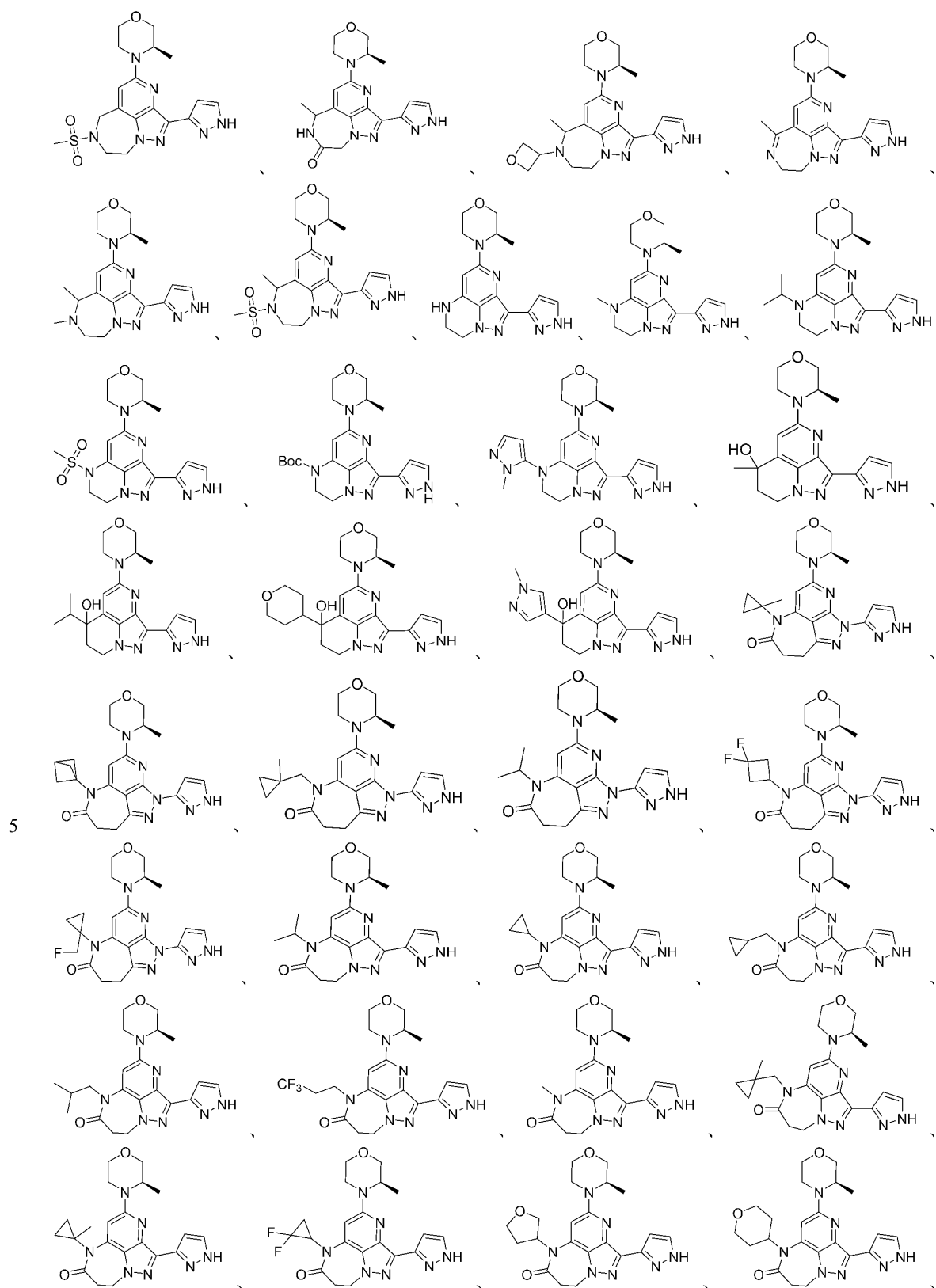
C₁₋₆ 烷基、羟基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、-CONR₂₅R₂₆ 的取代基取代；且

R₂₅ 和 R₂₆ 各自独立地选自氢或 C₁₋₆ 烷基。

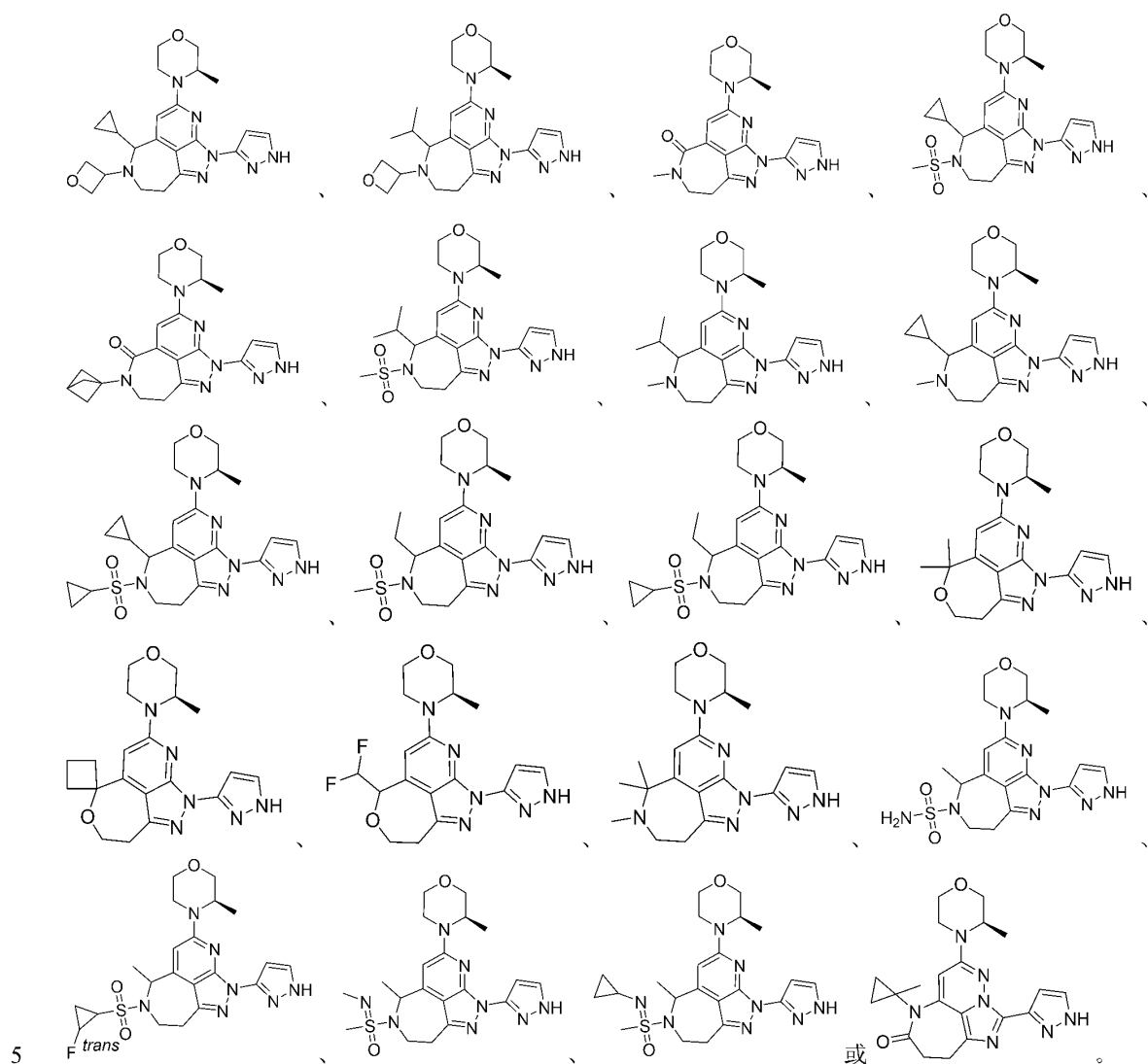
11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：











12. 一种药物组合物，其包含权利要求 1-11 中任一项所述的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的辅料。

13. 权利要求 1-11 中任一项所述的化合物、其异构体、同位素标记物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

10 14. 根据权利要求 13 所述的用途，其中所述癌症为结肠癌。