15-PGDH 抑制剂及用途

本申请要求申请日为 2021 年 11 月 18 日的中国专利申请 202111372073X、2022 年 7 月 15 日的中国专利申请 2022108370158 和 2022 年 11 月 10 日的中国专利申请 2022114082124 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明属于医药领域，具体地，本发明涉及到一种 15-PGDH 抑制剂及用途。

背景技术

15-羟基前列腺素脱氢酶(15-PGDH)基因位于 4 号染色体 4q34~q35 上，大约跨度为 31kb，共有 7 个外显子，分子量为 29kD。15-PGDH 由 266 个氨基酸组成，属于短链脱氢酶(short-chain dehydrogenases，SDR)家族，由两个相同亚单位构成二聚体，但也有人认为它以单体存在时才有酶活性。15-PGDH 是前列腺素(Prostaglandins，PGs)和相关二十烷类生物活性物质降解、灭活的关键酶，广泛存在于人和哺乳动物的肺、肾、胃肠道、甲状腺、前列腺和胎盘等正常组织中，它一方面可催化有活性的 15-羟基前列腺素氧化成为活性大大减弱的 15-酮基前列腺素，另一方面能在 NAD^+辅酶因子存在的情况下，降解其他一些非前列腺素的多环芳香烃，通过氧化反应减少生理或病理情况下产生的致癌物和前致癌物。

目前尚无 15-PGDH 抑制途径治疗包括纤维化在内的众多病症的药物上市。因此，开发新的可抑制 15-PGDH 活性的化合物对于疾病的治疗具有积极意义。

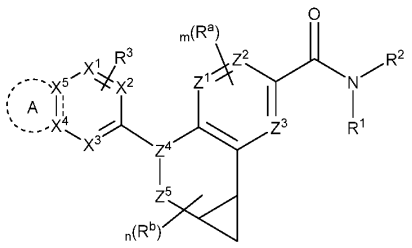
发明内容

本发明要解决的技术问题是为了克服现有技术中无 15-PGDH 抑制途径治疗包括纤维化在内的众多病症的药物的缺陷，为此而提供一种 15-PGDH 抑制剂及用途。本发明的化合物对 15-PGDH 抑制效果佳。

本发明是通过下述技术方案来解决上述技术问题：

本发明的目的是提供一种新的化合物，用作 15-PGDH 抑制剂。

在本发明的第一方面，提供了一种式 I 所示杂环类化合物、其溶剂化物、其药学上可接受的盐、其药学上可接受的盐的溶剂合物或其前药：



I

其中，

Z^1、Z^2、Z^3、Z^4 和 Z^5 各自独立地表示环原子；

Z^1、Z^2、Z^3、Z^4 和 Z^5 各自独立地为 N、NH、O、S、CH_2、CH 或 C；

R^1 和 R^2 各自独立地为氢、C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 环烷基，

或者，R^1 和 R^2 与其所连接到的 N 原子一起形成 3-11 元杂环烷基；其中，所述 3-11 元杂环烷基进一步被 0 个、1 个或多个（例如 2 个或 3 个）R^{1-1} 所取代；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

各 R^{1-1} 各自独立地为卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代(=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷基羰氧基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；R^a 和 R^b 各自独立地为卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代(=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基或卤代 C_1-C_6 烷氧基；

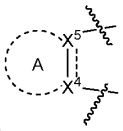
m 和 n 各自独立地为 0、1、2 或 3；

X^1、X^2、X^3、X^4 和 X^5 各自独立地表示环原子；

X^1、X^2、X^3、X^4 和 X^5 各自独立地为 N、O、S、CH_2、CH 或 C；

X^4 与 X^5 之间所连接的键为单键或双键；

R^3 为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代(=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；



X^4 和 X^5 所连接形成的基团片段 中，A 为不存在，或者 A 与 X^4、X^5 环原子一起形成 3-11 元杂环烷基、5 元杂芳环或 6 元杂芳环；杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种；

当 A 不存在时，X^4 和 X^5 各自独立地被 R^4 或 R^5 所取代；

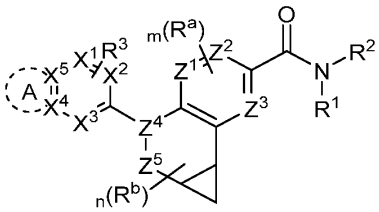
当 A 存在时，所述 A 进一步被 R^{3-1} 所取代；所述的 R^{3-1} 取代为一个或多个取代，当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

R^4 和 R^{3-1} 各自独立地为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代 (=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷基羰氧基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；

R^5 为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代 (=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷基羰氧基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 R^{5-1} 取代的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；

所述各 R^{5-1} 各自独立地为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代 (=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷基羰氧基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基。

在本发明的第二方面，提供了式 I'所示化合物、其溶剂化物、其药学上可接受的盐、其药学上可接受的盐的溶剂合物或其前药：



式 I'中，Z^1、Z^2、Z^3、Z^4 和 Z^5 各自独立地表示环原子；

Z^1、Z^2、Z^3、Z^4 和 Z^5 各自独立地为 N 或 C；

R^1 和 R^2 各自独立地为氢、C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 环烷基；

或者，R^1 和 R^2 与其所连接到的 N 原子一起形成 3-11 元杂环烷基；其中，所述 C_3-C_8 环烷基或 3-11 元杂环烷基进一步被 R^{1-1} 所取代；

各 R^{1-1} 各自独立地为卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代 (=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；

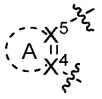
R^a 和 R^b 各自独立地为卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代 (=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基或卤代 C_1-C_6 烷氧基；

m 和 n 各自独立地为 0、1、2 或 3；

X^1、X^2、X^3、X^4 和 X^5 各自独立地表示环原子；

X^1、X^2、X^3、X^4 和 X^5 各自独立地为 N 或 C；

各 R^3 各自独立地为卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代 (=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基或卤代 C_1-C_6 烷氧基；



X^4 和 X^5 所连接形成的基团片段 中，A 不存在，或者 A 与 X^4、X^5 环原子一起形成 3-11 元杂环烷基、5 元杂芳环或 6 元杂芳环；杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种；

当 A 不存在时，X^4 和 X^5 各自独立地被 R^4 或 R^5 所取代；

当 A 存在时，所述 A 进一步被 R^{3-1} 所取代；所述的 R^{3-1} 取代为一个或多个取代，当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

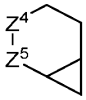
R^4、R^5 和 R^{3-1} 各自独立地为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代 (=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基。

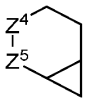
在本发明中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物中某些取代基的定义可如下所述，未提及的取代基的定义均如上任一方案所述。

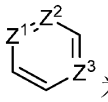
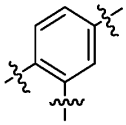
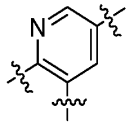
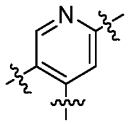
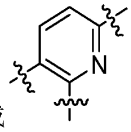
在本发明一优选实施方案中，上述的 3-11 元杂环烷基、5 元杂芳环和 6 元杂芳环中的杂原子为 N、O 或 S 中的一种或多种，个数为 1、2、3 或 4 个。

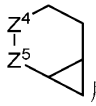
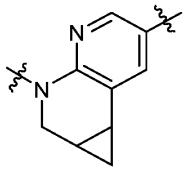
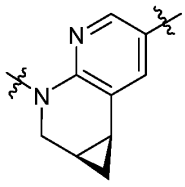
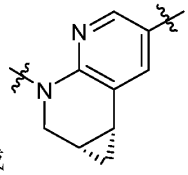
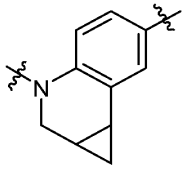
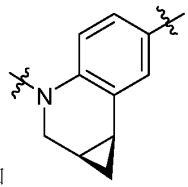
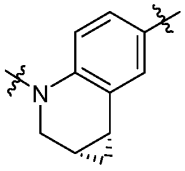
在本发明一优选实施方案中，为苯基或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 6 元杂芳环”。

在本发明一优选实施方案中，为苯基或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 6 元杂芳环”，例如吡啶环。

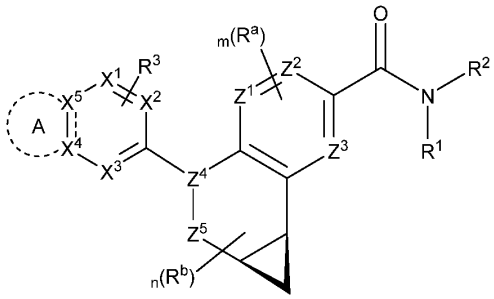
在本发明一优选实施方案中，为“杂原子数为 1 个，杂原子选自 N 和 O 的被环丙烷取代的 6 元杂烷环”。

在本发明一优选实施方案中，为“杂原子数为 1 个，杂原子选自 N 和 O 的被环丙烷取代的 6 元杂烷环”或“杂原子数为 1 个，杂原子选自 N 的被环丙烷取代的 6 元杂烷环”，例如吡啶环。

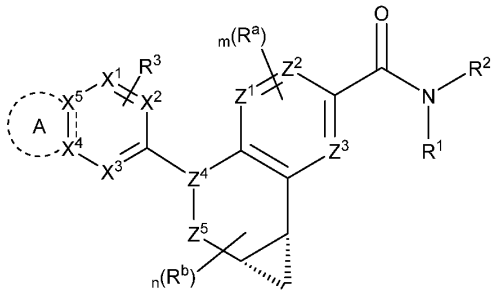
在本发明一优选实施方案中，为、、或。

在本发明一优选实施方案中，和所在环连接形成（例如或）、（例如或）。

在本发明一优选实施方案中，所述的式 I 所示的杂环类化合物具有式 I-1 所示结构或式 I-2 所示结构：



I-1



I-2

。

在本发明一优选实施方案中，所述的溶剂合物为水合物。

在本发明一优选实施方案中，所述 R^1 和 R^2 与其所连接到的 N 原子一起形成 3-11 元杂环烷基中的杂环烷基为单环的杂环烷基、桥环的二环的杂环烷基或螺环的二环的杂环烷基。

在本发明一优选实施方案中，所述 R^1 和 R^2 与其所连接到的 N 原子一起形成 3-11 元杂环烷基中的杂原子为 N、O 或 S 中的一种或多种，个数为 1、2、3 或 4 个。

在本发明一优选实施方案中，所述 R^1 和 R^2 与其所连接到的 N 原子一起形成 3-11 元杂环烷基进一步被 1 个或多个 R^{1-1} 所取代。

在本发明一优选实施方案中，所述 R^1 和 R^2 与其所连接到的 N 原子一起形成 3-8 元杂环烷基。

较佳地，所述 3-8 元杂环烷基为单环的 3-8 元杂环烷基、稠和二环的 3-8 元杂环烷基，或者任选包括桥环或螺环的二环的 3-8 元杂环烷基。

较佳地，所述 3-8 元杂环烷基进一步具有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 中一种或多种的杂原子。

较佳地，所述 3-8 元杂环烷基进一步被卤素或卤代 C_1-C_6 烷基所取代，或者，所述 3-8 元杂环烷基进一步被卤素和/或卤代 C_1-C_6 烷基所取代。

进一步较佳地，所述 3-8 元杂环烷基为单环的 3-6 元杂环烷基、桥环的二环的 6-8 元杂环烷基或螺环的二环的 8 元杂环烷基，杂原子为 N 和/或 O，个数为 1 或 2 个，例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啡啉基、吡咯烷基并环丙基、氮氧杂螺环[2.5]辛烷基、氮杂螺环[2.5]辛烷基或八氢环戊并[c]吡咯烷基。

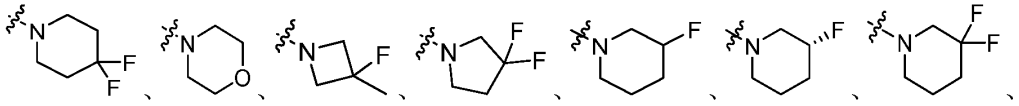
在本发明一优选实施方案中，所述 3-8 元杂环烷基进一步被 C_1-C_6 烷基所取代。较佳地，所述取代为 0、1、2 或 3 个。

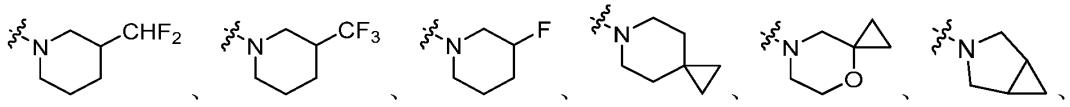
在本发明一优选实施方案中，R^{1-1} 中，所述卤素和所述卤代 C_1-C_6 烷基中的卤素和卤各自独立地为 F、Cl 或 Br，例如 F。

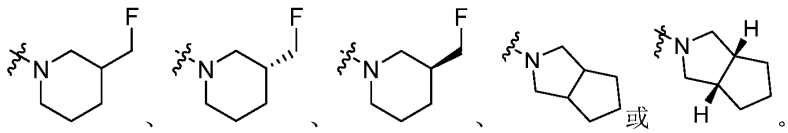
在本发明一优选实施方案中，R^{1-1} 中，所述 C_1-C_6 烷基和所述卤代 C_1-C_6 烷基中的 C_1-C_6 烷基各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基。

在本发明一优选实施方案中，R^{1-1} 中，所述卤代 C_1-C_6 烷基为三氟甲基、二氟甲基或单氟甲基（例如  或 ）。

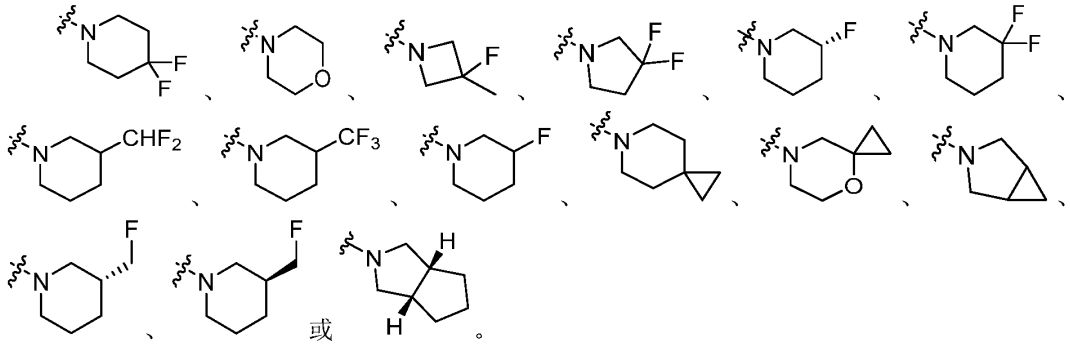
在本发明一优选实施方案中，R^1 和 R^2 与其所连接到的 N 原子一起形成如下基团：





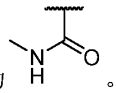

或 。

在本发明一优选实施方案中，R^1 和 R^2 与其所连接到的 N 原子一起形成如下基团：


或 。

在本发明一优选实施方案中，R^4 和 R^5 中，所述卤素各自独立地为 F、Cl 或 Br，例如 F。

在本发明一优选实施方案中，R^4 和 R^5 中，所述任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团中 C_1-C_6 烷基各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基。

在本发明一优选实施方案中，R^4 和 R^5 中，所述任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团各自独立地为  。

在本发明一优选实施方案中，所述的 A 与 X^4、X^5 环原子一起形成 3-11 元杂环烷基中的杂环烷基为单环的环烷基或螺环的二环的杂环烷基。

在本发明一优选实施方案中，所述的 A 与 X^4、X^5 环原子一起形成 3-11 元杂环烷基中的杂环烷基中的杂原子的个数为 1、2、3 或 4 个。

在本发明一优选实施方案中，所述的 A 与 X^4、X^5 环原子一起形成 3-11 元杂环烷基中的 3-11 元杂环烷基为 3-7 元杂环烷基。

在本发明一优选实施方案中，所述的 A 与 X^4、X^5 环原子一起形成 3-11 元杂环烷基中的 3-11 元杂环烷基为单环的 3-6 元杂环烷基或螺环的二环的 7 元杂环烷基，杂原子独立地为 N 和/或 O，个数为 1、2 或 3 个，例如吡咯烷基或氮杂螺环[2.4]庚烷基。

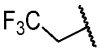
在本发明一优选实施方案中，所述的 A 与 X^4、X^5 环原子一起形成 5 元杂芳环或 6 元杂芳环中的杂原子的个数为 1、2、3 或 4 个。

在本发明一优选实施方案中，所述的 A 与 X^4、X^5 环原子一起形成 5 元杂芳环或 6 元杂芳环中的杂原子为 N，个数为 1、2 或 3 个，例如吡啶环、嘧啶环或三氮唑环。

在本发明一优选实施方案中，当 A 存在时，所述的 A 进一步被 R^{3-1} 所取代时，所述的 R^{3-1} 个数为 2 个。

在本发明一优选实施方案中，R^{3-1} 中，所述的卤代 C_1-C_6 烷基中的卤为 F、Cl 或 Br，例如 F。

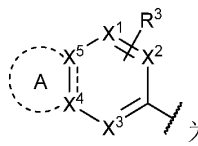
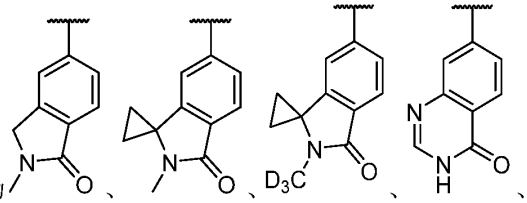
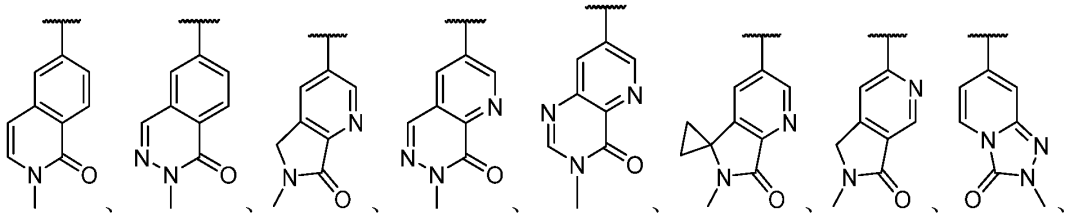
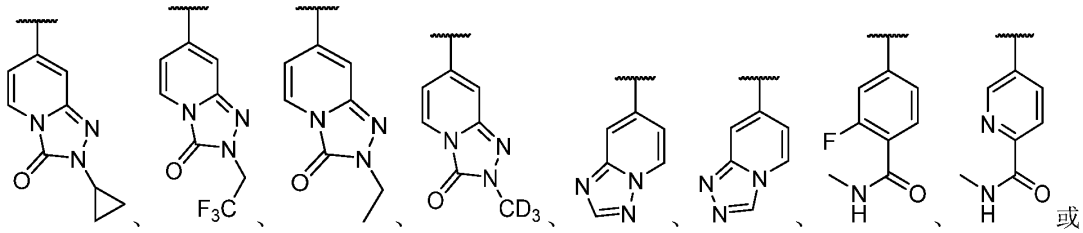
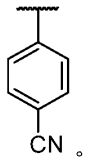
在本发明一优选实施方案中，R^{3-1} 中，所述的 C_1-C_6 烷基、所述的卤代 C_1-C_6 烷基和所述的 C_1-C_6 氘代烷基中的 C_1-C_6 烷基各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基或乙基。

在本发明一优选实施方案中，R^{3-1} 中，所述的卤代 C_1-C_6 烷基为 。

在本发明一优选实施方案中，R^{3-1} 中，所述的 C_1-C_6 氘代烷基为-CD_3。

在本发明一优选实施方案中，R^{3-1} 中，所述的 C_3-C_8 环烷基中环烷基为单环的环烷基。

在本发明一优选实施方案中，R^{3-1} 中，所述的 C_3-C_8 环烷基中环烷基为环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基或环己烷基。

在本发明一优选实施方案中，为、、或。

在本发明一优选实施方案中，Z^1、Z^2 和 Z^3 各自独立地为 N、CH 或 C。

在本发明一优选实施方案中，Z^4 和 Z^5 各自独立地为 N、NH、CH_2 或 CH。

在本发明一优选实施方案中，R^1 和 R^2 与其所连接到的 N 原子一起形成 3-11 元杂环烷基；其中，所述 3-11 元杂环烷基进一步被 0 个、1 个或多个 R^{1-1} 所取代。

在本发明一优选实施方案中，R^{1-1} 为卤素、C_1-C_6 烷基或卤代 C_1-C_6 烷基。

在本发明一优选实施方案中，R^4 和 R^5 独立为卤素、氰基或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团。

在本发明一优选实施方案中，R^{3-1} 独立地为氧代 (=O)、C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或 C_1-C_6 氘代烷基。

在本发明一优选实施方案中，所述式 I 所示杂环类化合物中：

Z^1、Z^2 和 Z^3 各自独立地为 N 或 C；

Z^4 和 Z^5 各自独立地为 N、NH、CH_2 或 CH；

R^1 和 R^2 与其所连接到的 N 原子一起形成 3-11 元杂环烷基；其中，所述 3-11 元杂环烷基进一步被 0 个、1 个或多个 R^{1-1} 所取代；

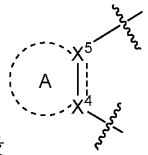
R^{1-1} 为卤素、C_1-C_6 烷基或卤代 C_1-C_6 烷基；

m 和 n 为 0；

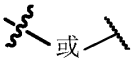
R^3 为氢；

R^4 和 R^5 独立为卤素、氰基或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团；

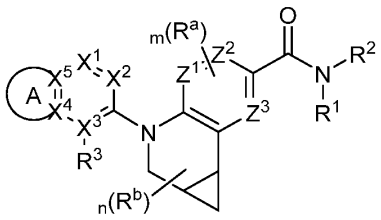
R^{3-1} 独立地为氧代 (=O)、C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或 C_1-C_6 氘代烷基；



X^4 和 X^5 所连接形成的基团片段 的定义均同前所述。

本领域技术人员可以理解，根据本领域中使用的惯例，在本申请的结构式中，或用于描绘化学键，所述化学键为部分或取代基与核心结构或骨架结构相连的点。

在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物选自如下结构：

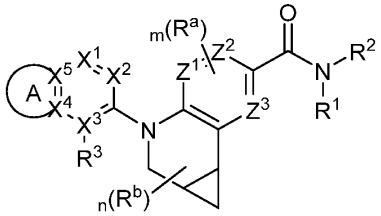


II-1

，其中，X^4 和 X^5 各自独立地表示环原子；X^4 和 X^5 各自独立地为 N、CH 或 C；A 与 X^4、X^5 一起形成 3-8 元杂环烷基，所述 3-8 元杂环烷基进一步被 R^{3-1} 所取代；所述的 R^{3-1} 取代为一个或多个取代，当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；各 R^{3-1} 各自独立地为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代 (=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷基羰氧基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具

有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2 和 X^3 的定义如本发明第一方面中所述；R^1、R^2、R^3、R^a、R^b、m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述。

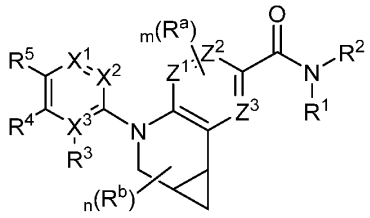
在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物选自如下结构：



II-1

，其中，X^4 和 X^5 各自独立地表示环原子；X^4 和 X^5 各自独立地为 N 或 C；A 与 X^4、X^5 一起形成 3-8 元杂环烷基，所述 3-8 元杂环烷基进一步被 R^{3-1} 所取代；所述的 R^{3-1} 取代为一个或多个取代，当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；各 R^{3-1} 各自独立地为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代 (=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2 和 X^3 的定义如本发明第一方面中所述；R^1、R^2、R^3、R^a、R^b、m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述。

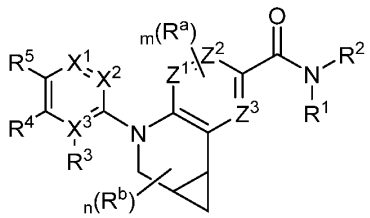
在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物选自如下结构：



II-2

；其中，R^3、R^4 和 R^5 各自独立地为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代 (=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2 和 X^3 的定义如本发明第一方面中所述；R^1、R^2、R^a、R^b、m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述。

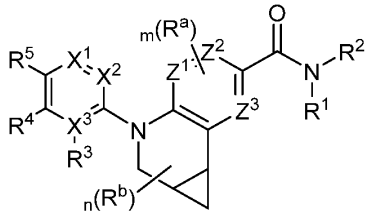
在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物选自如下结构：



II-2

；其中，R^3 为卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代 (=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基；R^4 和 R^5 各自独立地为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代 (=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷基羰氧基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2 和 X^3 的定义如本发明第一方面中所述；R^1、R^2、R^a、R^b、m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述。

在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物选自如下结构：



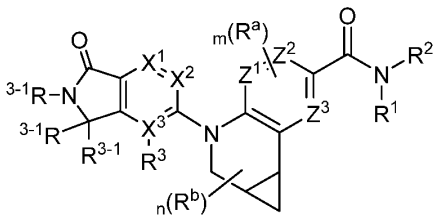
II-2

；其中，R^3 为 H、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基；

R^4 和 R^5 各自独立地为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷基羰氧基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；

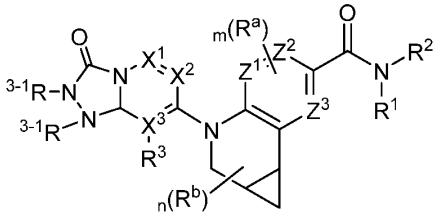
Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^a、R^b、m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述。

在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物选自如下结构：



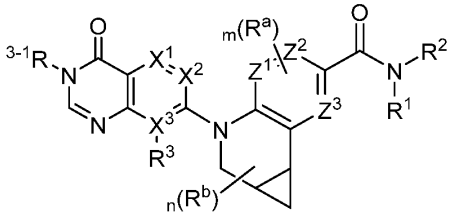
III-1 ；其中，Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、R^{3-1}、R^a、R^b、m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述。

在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物选自如下结构：



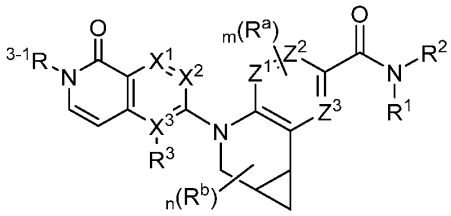
III-2 ；其中，Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、R^{3-1}、R^a、R^b、m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述。

在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物选自如下结构：



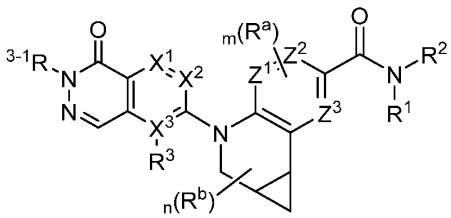
III-3 ；其中，Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、R^{3-1}、R^a、R^b、m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述。

在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物选自如下结构：



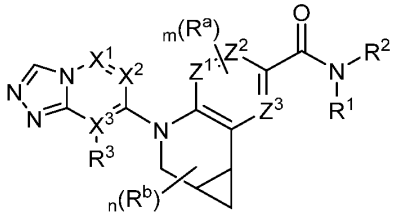
III-4 ；其中，Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、R^{3-1}、R^a、R^b、m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述。

在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物选自如下结构：



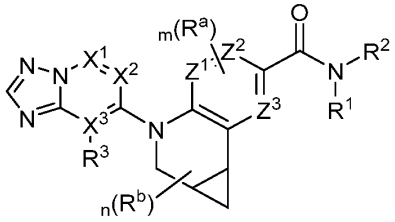
III-5 ；其中，Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、R^{3-1}、R^a、R^b、m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述。

在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物选自如下结构：



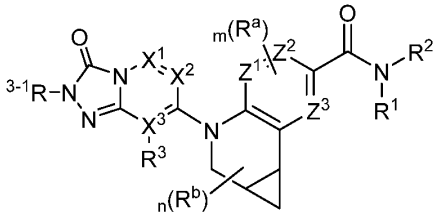
III-6 ；其中，Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、R^{3-1}、R^a、R^b、m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述。

在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物选自如下结构：



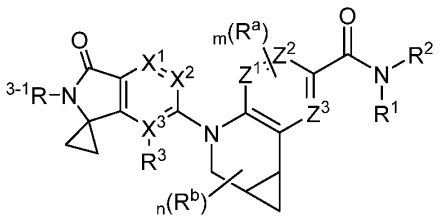
III-7 ；其中，Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、R^{3-1}、R^a、R^b、m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述。

在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物选自如下结构：



III-8 ；其中，Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、R^{3-1}、R^a、R^b、m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述。

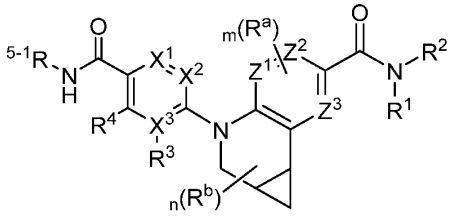
在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物选自如下结构：



III-9

；其中，Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、R^{3-1}、R^a、R^b、m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述。

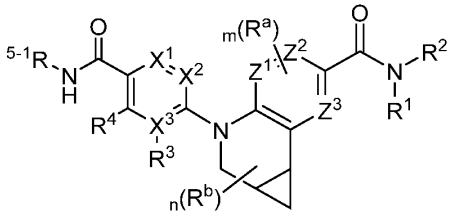
在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物选自如下结构：



IV-1

；其中，R^{5-1} 为自氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代 (=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2 和 X^3 的定义如本发明第一方面中所述；R^1、R^2、R^3、R^a、R^b、m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述。

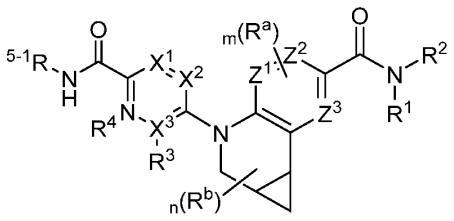
在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物选自如下结构：



IV-1

；其中，R^{5-1} 为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代 (=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷基羰氧基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2 和 X^3 的定义如本发明第一方面中所述；R^1、R^2、R^3、R^a、R^b、m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述。

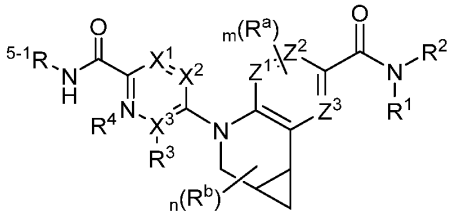
在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物选自如下结构：



IV-2

；其中，R^{5-1} 为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代 (=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2 和 X^3 的定义如本发明第一方面中所述；R^1、R^2、R^3、R^a、R^b、m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述；R^4 不存在。

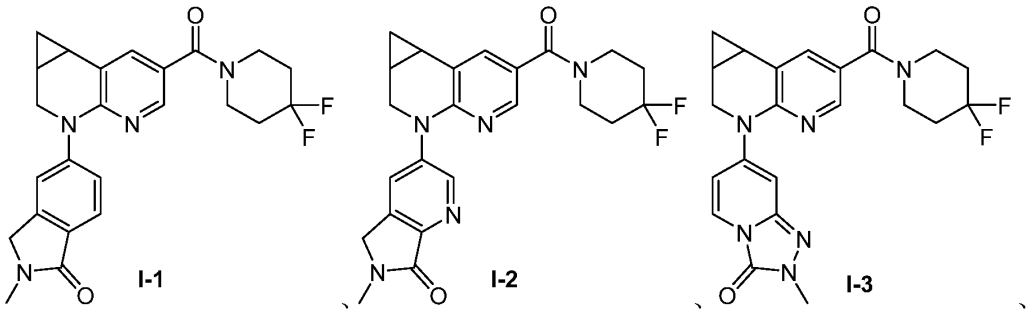
在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物选自如下结构：



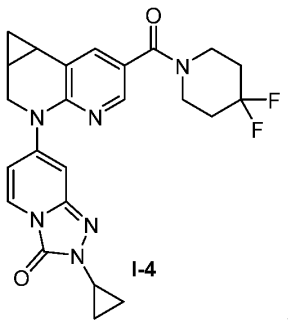
IV-2

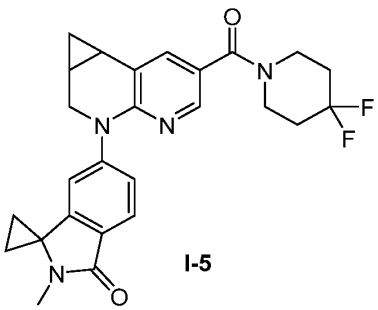
；其中，R^{5-1} 为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代 (=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷基羰氧基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2 和 X^3 的定义如本发明第一方面中所述；R^1、R^2、R^3、R^a、R^b、m 和 n 的定义如本发明第一方面中所述；R^4 不存在。

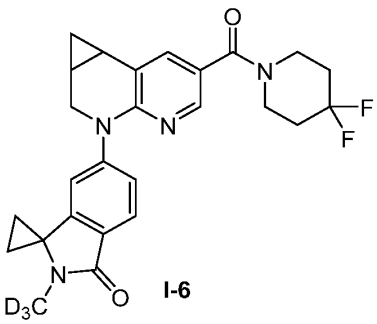
在本发明一优选实施方案中，所述的如式 I 所示的杂环类化合物选自下列任一化合物：

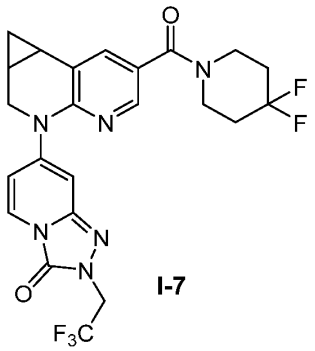


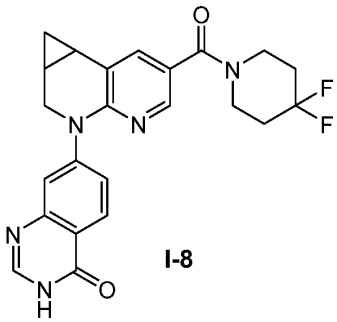
I-1、I-2、I-3、

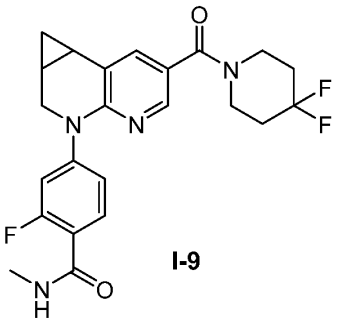

I-4

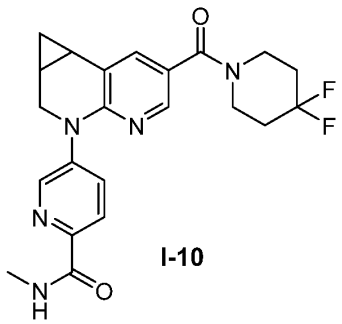

I-5

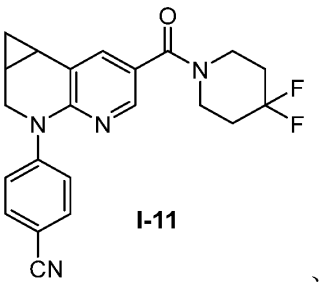

I-6

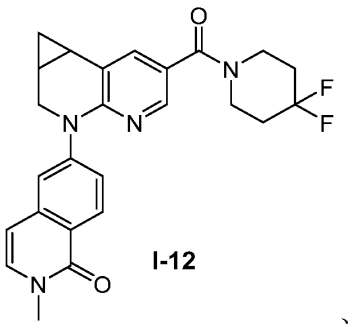

I-7

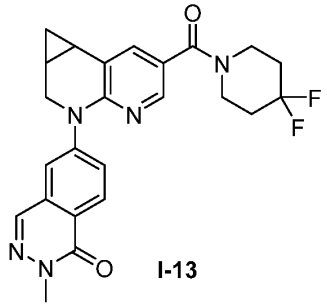

I-8

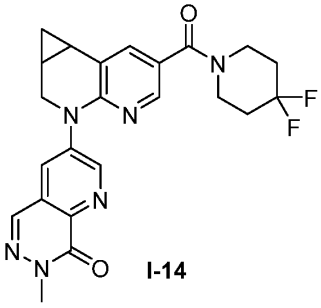

I-9

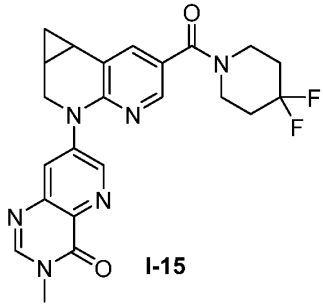

I-10

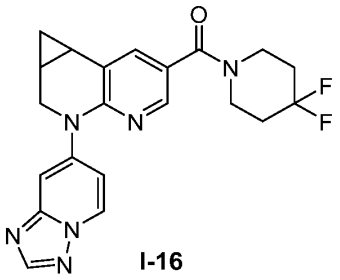

I-11

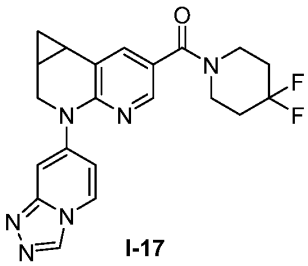

I-12

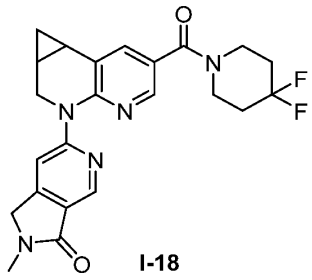

I-13

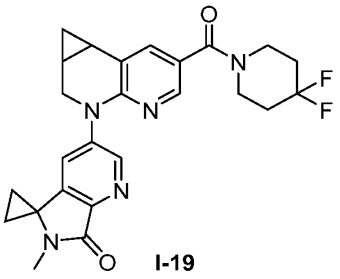

I-14

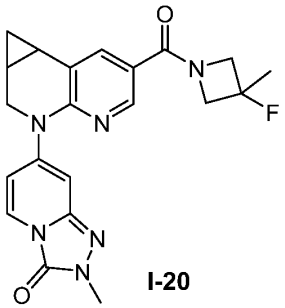

I-15

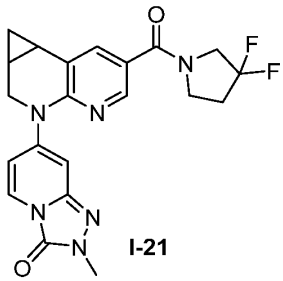

I-16

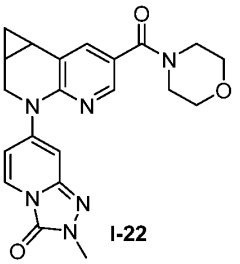

I-17

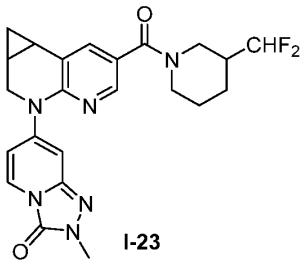

I-18

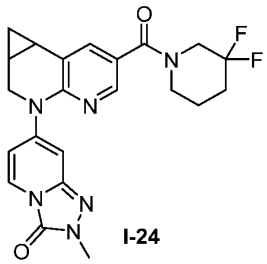

I-19

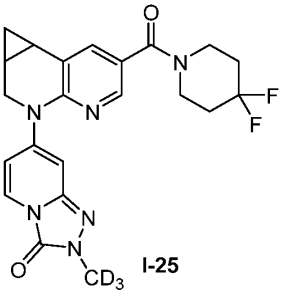

I-20

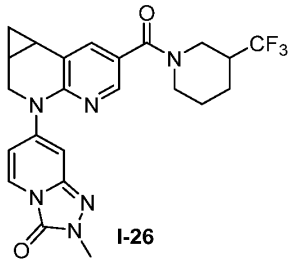

I-21

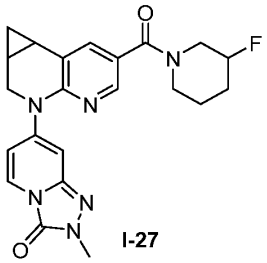

I-22

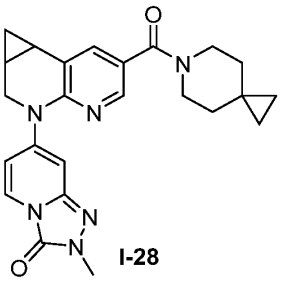

I-23

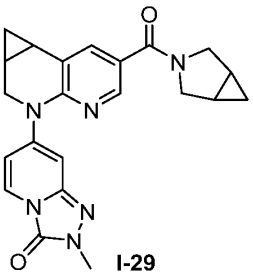

I-24

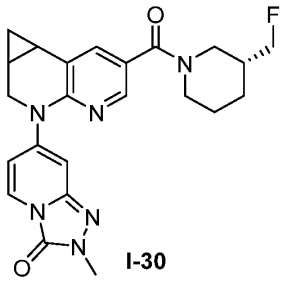

I-25

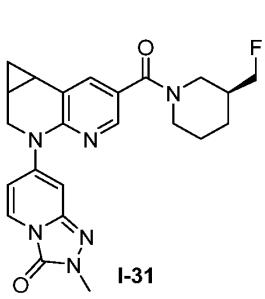

I-26


I-27

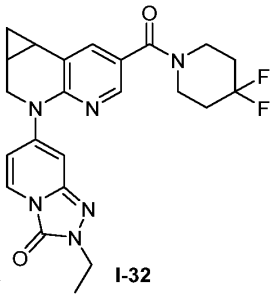

I-28


I-29


I-30

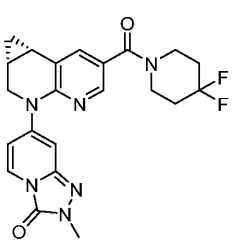

I-31

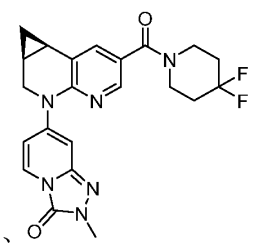
和

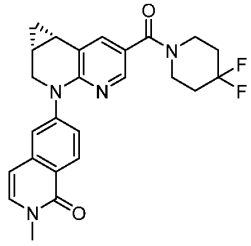

I-32

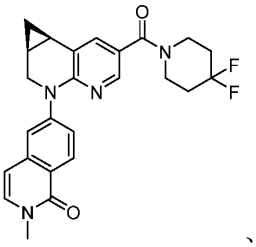
。

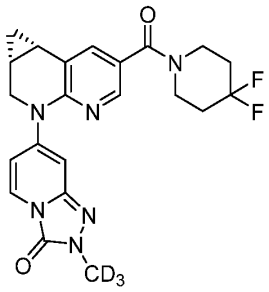
在本发明一优选实施方案中，所述的式 I 所示杂环类化合物选自下列任一化合物：

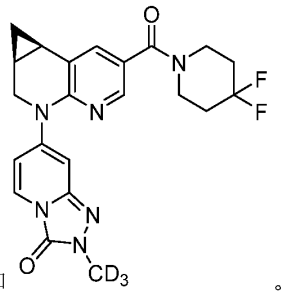

、


、


、

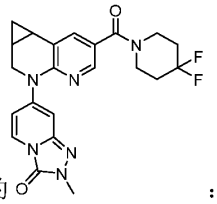

、


和


。

在本发明一优选实施方案中，所述的式 I 所示杂环类化合物选自下列任一化合物：

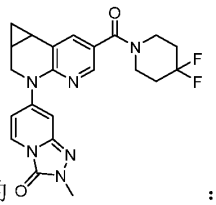
在下述 SFC 条件下保留时间为 0.743min 的


：

色谱柱: Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3μm，流动相: 流动相 A：CO_2，流动相 B：含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液；

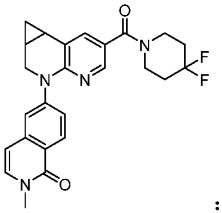
等度洗脱: 50 体积%的含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液在 CO_2，流速: 3mL/min；检测器：PDA，柱温: 35℃；柱压: 100Bar；

在下述 SFC 条件下保留时间为 1.670 min 的

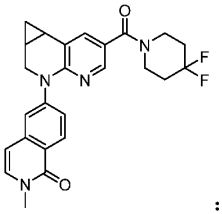

：

色谱柱: Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3μm，流动相: 流动相 A：CO_2，流动相 B：含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液；

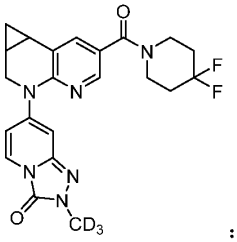
等度洗脱: 50 体积% 的含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液在 CO_2，流速: 3mL/min；检测器：PDA，柱温: 35℃；柱压: 100Bar；

在下述 SFC 条件下保留时间为 0.816 min 的  ：

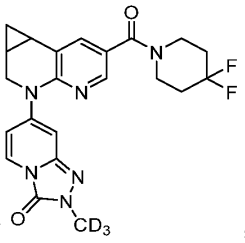
色谱柱: Chiralpak AS-3 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相: 流动相 A：CO_2，流动相 B：含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液；等度洗脱: 40 体积%的含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液在 CO_2 中；流速: 3mL/min；检测器：PDA，柱温: 35℃；柱压: 100Bar；

在下述 SFC 条件下保留时间为 1.477 min 的  ：

色谱柱: Chiralpak AS-3 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相: 流动相 A：CO_2，流动相 B：含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液；等度洗脱: 40 体积%的含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液在 CO_2 中；流速: 3mL/min；检测器：PDA，柱温: 35℃；柱压: 100Bar；

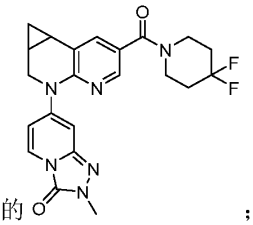
在下述 SFC 条件下保留时间为 0.764 min 的  ：

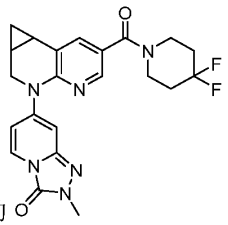
色谱柱: Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3μm，流动相: 流动相 A：CO_2，流动相 B：含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液；等度洗脱：50 体积%的含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液在 CO_2 中，流速: 3mL/min；检测器：PDA，柱温: 35℃；柱压: 100Bar；

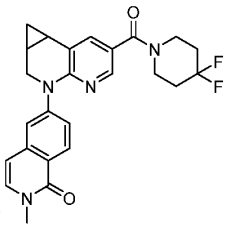
和，在下述 SFC 条件下保留时间为 1.702 min 的  ：

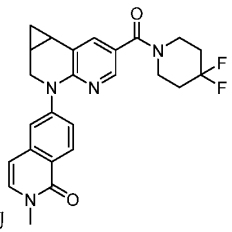
色谱柱: Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3μm，流动相: 流动相 A：CO_2，流动相 B：含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液；等度洗脱：50 体积%的含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液在 CO_2 中，流速: 3mL/min；检测器：PDA，柱温: 35℃；柱压: 100Bar。

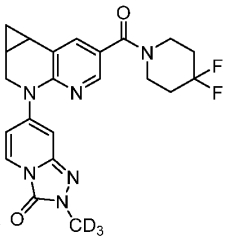
在本发明一优选实施方案中，所述的式 I 所示杂环类化合物选自下列任一化合物：

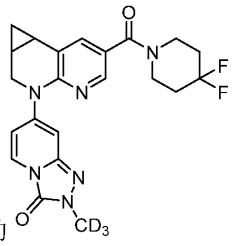

在实施例 1 的测试条件下 IC_{50} 为 12.16nM 的 ；


在实施例 1 的测试条件下 IC_{50} 为 3.58nM 的 ；

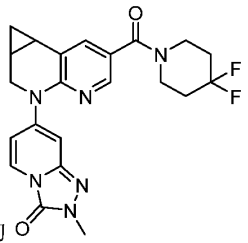

在实施例 1 的测试条件下 IC_{50} 为 1.52nM 的 ；

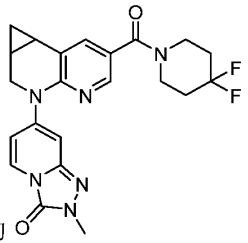

和，在实施例 1 的测试条件下 IC_{50} 为 7.42nM 的 。

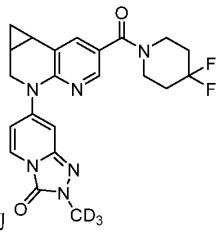

在实施例 1 的测试条件下 IC_{50} 为 15.8nM 的 ；

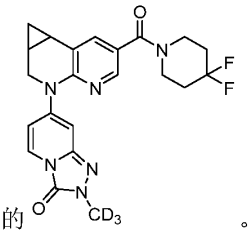
和，在实施例 1 的测试条件下 IC_{50} 为 3.78nM 的  。

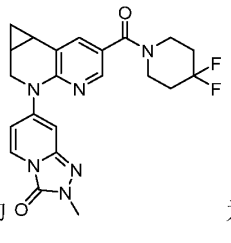
在本发明一优选实施方案中，所述的式 I 所示杂环类化合物选自下列任一化合物：

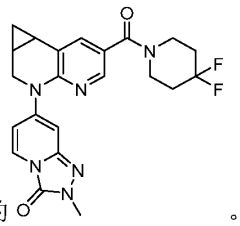

在实施例 2 的测试条件下增加的倍数为 0.9 的 ；

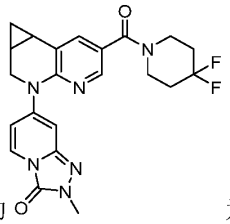
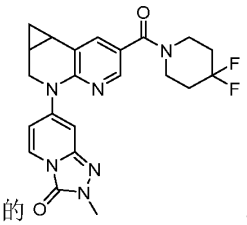

在实施例 2 的测试条件下增加的倍数为 4.8 的 ；

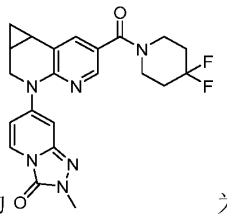
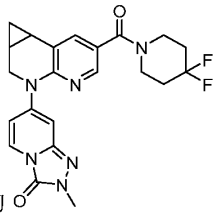

在实施例 2 的测试条件下增加的倍数为 0.9 的 ；


和，在实施例 2 的测试条件下增加的倍数为 4.4 的 。


在本发明一优选实施方案中，所述的 为在实施例 3 的测试条件下肺纤维化总

评分为 3.34 的  。

在本发明一优选实施方案中，所述的  为在实施例 5 的测试条件下 C_{max} 为 4480 ng/mL 的  。

在本发明一优选实施方案中，所述的  为在实施例 5 的测试条件下 $AUC_{(0-t)}$ 为 33173 h·ng/mL 的  。

本发明第三方面，提供一种药物组合物，所述的药物组合物包括：如本发明第一方面中所述的式 I 所示化合物、其溶剂化物、其药学上可接受的盐、其药学上可接受的盐的溶剂合物或其前药；和药学上可接受的载体。

本发明第四方面，提供了如本发明第一方面中所述的式 I 所示化合物、其溶剂化物、其药学上可接受的盐、其药学上可接受的盐的溶剂合物或其前药的用途，或本发明第五方面所述的药物组合物的用途，所述用途包括：抑制 15-PGDH；和/或，预防和/或治疗 15-PGDH 相关的疾病；和/或，作为 15-PGDH 抑制剂，和/或制备用于预防和/或治疗 15-PGDH 相关的疾病的药物、药物组合物或制剂。

较佳的，所述 15-PGDH 相关的疾病包括但不限于：纤维化疾病、炎性疾病、心血管疾病、创伤、

自身免疫性疾病、移植物抗宿主疾病、毛发生长、骨质疏松症、耳病、眼病、中性白细胞减少、糖尿病、膀胱活动低下症、在干细胞或骨髓移植或器官移植中的植入物促进、神经发生和神经细胞死亡、血细胞重建、组织损伤、宫颈疾病和肾病中的一种、两种或更多种。

较佳的，所述 15-PGDH 相关的疾病包括但不限于：纤维化疾病、炎性疾病、心血管疾病、创伤、自身免疫性疾病、移植物抗宿主疾病、毛发生长、骨质疏松症、耳病、眼病、中性白细胞减少、糖尿病、膀胱活动低下症、在干细胞或骨髓移植或器官移植中的植入物促进、神经发生和神经细胞死亡、血细胞重建、组织损伤、宫颈疾病和肾病中的一种、两种或更多种。较佳地，所述 15-PGDH 相关的疾病包括但不限于：纤维化疾病（如肺纤维化，包括特发性肺纤维化等，肝纤维化，肾纤维化，心肌纤维化，硬皮病和骨髓纤维化）、炎性疾病[如慢性阻塞性肺病(COPD)、急性肺损伤、脓毒症、哮喘和肺病的恶化、炎症性肠病（IBD）（如溃疡性结肠炎和克罗恩氏病)、消化性溃疡（如 NSAID 诱导的溃疡)、自身炎性疾病（如贝切特氏病）、血管炎综合征、急性肝损伤、急性肾损伤、非酒精性脂肪肝(NASH)、特应性皮炎、牛皮癣、间质性膀胱炎、前列腺炎综合征（如慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征）]、心血管疾病（如肺动脉高压、心绞痛、心肌梗死、心力衰竭、缺血性心脏病、脑卒中和周围循环紊乱）、肾病（例如慢性肾病和肾衰竭）、创伤（如糖尿病性溃疡、烧伤、压迫性溃疡、急性粘膜损伤、包括斯-约二氏综合征、粘膜损伤（如粘膜炎或口腔炎）、与抗癌化疗剂有关的损伤（抗癌化疗剂主要地如烷化剂、DNA 合成抑制剂、DNA 回旋酶抑制剂）或抗代谢物、细胞或体液免疫疗法或放射线有关的损伤）、自身免疫性疾病（如多发性硬化或类风湿性关节炎）、移植物抗宿主疾病(GVHD)、毛发生长、骨质疏松症、耳病（如听力损失、耳鸣、眩晕和平衡失调）、眼病（如青光眼和干眼）、中性白细胞减少、糖尿病、膀胱活动低下症、在干细胞或骨髓移植或器官移植中的植入物促进、神经发生和神经细胞死亡（如精神神经疾病、神经病、神经毒性疾病、神经性疼痛和神经变性疾病）、肝脏再生、肌肉再生（如肌肉萎缩、肌营养不良和肌肉损伤）和宫颈疾病中的一种、两种或更多种。

较佳地，所述组织损伤为肝损伤和/或肌肉损伤（如肌肉萎缩和肌营养不良）。

较佳地，所述 15-PGDH 相关的疾病包括但不限于：特发性肺纤维化(IPF)。

较佳地，所述预防和/治疗 15-PGDH 相关的疾病包括但不限于：肝脏再生。

较佳地，所述 15-PGDH 相关的疾病包括但不限于：肝损伤。

较佳地，所述 15-PGDH 相关的疾病包括但不限于：IBD。

在本发明第五方面，提供一种所述的式 I 所示化合物、其溶剂化物、其药学上可接受的盐、其药学上可接受的盐的溶剂合物或其前药的用途，所述的用途为用于制备预防或治疗如下疾病的药物；所述的疾病为纤维化疾病、炎性疾病或组织损伤中的一种或多种。

所述的纤维化疾病、所述的炎性疾病和所述组织损伤均可同前所述。

在本发明第六方面，提供一种抑制 15-PGDH，或预防和/或治疗 15-PGDH 相关的疾病的方法，包括步骤：给需要的对象施用本发明第一方面所述的式 I 所示化合物、其溶剂化物、其药学上可接受的盐、其药学上可接受的盐的溶剂合物或其前药。

所述与 15-PGDH 相关的疾病的疾病同前所述。

在本发明第七方面，提供一种预防或治疗疾病的方法，包括步骤：给需要的对象施用本发明第一方面所述的式 I 所示化合物、其溶剂化物、其药学上可接受的盐、其药学上可接受的盐的溶剂合物或其前药；所述的疾病为纤维化疾病、炎性疾病或组织损伤中的一种或多种。

所述的纤维化疾病和所述的炎性疾病均可同前所述。

本发明的附加方面和优点将在下面的描述中部分给出，部分将从下面的描述中变得明显，或通过本发明的实践了解到。

术语和定义

除非另有说明，本申请说明书和权利要求书中记载的基团和术语定义，包括其作为实例的定义、示例性的定义、优选的定义、表格中记载的定义、实施例中具体化合物的定义等，可以彼此之间任意组合和结合。这样的组合和结合后的基团定义及化合物结构，应当属于本申请说明书记载的范围内。

除非另有定义，否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人员通常理解的涵义相同。除非另有说明，本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。如果本文对术语有多个定义，以本章的定义为准。

应理解，上述简述和下文的详述为示例性且仅用于解释，而不对本发明主题作任何限制。在本申请中，除非另有具体说明，否则使用单数时也包括复数。必须注意，除非文中另有清楚的说明，否则在本说明书和权利要求书中所用的单数形式包括所指事物的复数形式。还应注意，除非另有说明，否则所用“或”、“或者”表示“和/或”。此外，所用术语“包括”以及其它形式，例如“包含”、“含”和“含有”并非限制性。

可在参考文献(包括 Carey and Sundberg" ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4THED."Vols. A(2000)and B(2001), Plenum Press, New York)中找到对标准化学术语的定义。除非另有说明，否则采用本领域技术范围内的常规方法，如质谱、NMR、IR 和 UV/VIS 光谱法和药理学方法。除非提出具体定义，否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送，以及对患者的治疗中使用标准技术。例如，可利用厂商对试剂盒的使用说明，或者按照本领域公知的方式或本发明的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述，按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中，可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时，该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等同的取代基。举例而言，CH_2O 等同于 OCH_2。如本文所用，或表示基团的连接位点。如本文所用，“R_1”、“R1”和“R^1”的含义相同，可相互替换。对于 R_2 等其它其他符号，类似定义的含义相同。

本文所用的章节标题仅用于组织文章的目的，而不应被解释为对所述主题的限制。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。

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。

本申请说明书和权利要求书记载的数值范围，当该数值范围被理解为“整数”时，应当理解为记载了该范围的两个端点以及该范围内的每一个整数。例如，“1～6 的整数”应当理解为记载了 0、1、2、3、4、5 和 6 的每一个整数。当该数值范围被理解为“数”时，应当理解为记载了该范围的两个端点以及该范围内的每一个整数以及该范围内的每一个小数。例如，“1～10 的数”应当被理解为不仅记载了 1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10 的每一个整数，还至少记载了其中每一个整数分别与 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9 的和；例如，1 至 3 个应当理解为 1 个、2 个和 3 个。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“卤素”是指氟、氯、溴、碘；优选氟或氯。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成、不含不饱和键、具有例如 1 至 6 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。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基，叔丁基，戊基，异戊基，新戊基和己基。如本文所用，术语“烯基”表示无支链或支链的单价烃链，其含有一个或多个碳-碳双键。如本文所用，术语“炔基”是指无支链或支链的一价烃链，其含有一个或多个碳-碳三键。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“C_1-C_6 烷基”应理解为表示具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的直链或支链饱和一价烃基。所述烷基是例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或 1,2-二甲基丁基等或它们的异构体。特别地，所述基团具有 1、2 或 3 个碳原子(“C_1-C_3 烷基”)，例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“环烷基”是指一种环状烷基。术语“m-n 元环烷基”或者“C_m-C_n 环烷基”应理解为表示具有 m 至 n 个原子的饱和的碳环。例如，“3-15 元环烷基”或者“C_3-C_{15} 环烷基”是指含有 3 至 15，3 至 9，3 至 6 或 3 至 5 个碳原子的环状烷基，它可能包含 1 至 4 个环。“3-10 元环烷基”则含有 3-10 个碳原子。包括单环、二环、三环、螺环或桥环。环烷基的实例包括但不限于环丙基，环丁基，环戊基，环己基和金刚烷基，或者是双环烃基如十氢化萘环。术语“环烷基”可以和术语“碳环基”交换使用。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“杂环烷基”是指其中一个或多个(在一些实施方案中为 1 至 3 个)碳原子被杂原子替换的环烷基，所述杂原子例如但不限于 N、O、S 和 P。术语“m-n 元杂环烷基”或者“C_m-C_n 杂环烷基”应理解为表示具有 m 至 n 个原子的饱和的环，其中杂环原子选自 N、O、S、P，优选地选自 N、O 或 S。例如，术语“4-8 元杂环烷基”或者“C_4-C_8 杂环烷基”应理解为表示具有 4 至 8 个环原子的饱和的环，其中 1、2、3、或 4 个环原子选自 N、O、S、P，优选地选自 N、O 或 S。“4-10 元杂环基”则是表示具有 4 至 10 个环原子的饱和的环。当诸如 4-8 元或 4-10 元的前缀用于表示杂

环烷基时，碳的数目也意味着包括杂原子。包括单环、二环、三环、螺环或桥环。杂环烷基的示例为：吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、四氢吡啶基、四氢吡咯基、氮杂环丁烷基、噻唑烷基、唑烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基等。术语“杂环烷基”可以和术语“杂烷环”交换使用。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“烯基”是指指具有至少一个碳-碳 sp2 双键的二到四十个碳原子的直链或支链的一价烃基(例如 C_2-C_6 烯基，又例如 C_2-C_4 烯基)，并且包括具有“顺式”和“反式”取向或者“E”和“Z”取向的基团。烯基的实例包括但不限于乙烯基和烯丙基。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“炔基”是指具有至少一个碳-碳 sp 三键的二到四十个碳原子的直链或支链的单价烃基(例如 C_2-C_6 炔基，又例如 C_2-C_4 炔基)。炔基的实例包括但不限于乙炔基和丙炔基。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“烷氧基”是指基团-O-R^X，其中，R^X 为如上文所定义的“烷基”。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“氧代”是指亚甲基上的两个氢被氧取代，也即亚甲基被羰基替代。

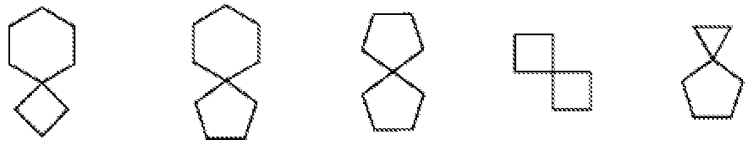
在单独或作为其他取代基一部分时，术语“芳基”是指具有 6 到 20 个碳原子的单环或多环碳环，其中至少一个环是芳香环。当其中一个环是非芳香环时，该基团可通过芳香环连接，也可通过非芳香环连接。芳基的实例包括但不限于：苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基、联苯基、菲基、蒽基和苊基。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“杂芳环”是指单环或多环碳环，其中至少一个环原子为独立地选自氧、硫和氮的杂原子，其余的环原子为C，其中至少一个环是芳香环。该基团可为碳基团或杂原子基团(也即其可为C-连接的或N-连接的，只要其是可能的即可)。当其中一个环是非芳香环时，该基团可通过芳香环连接，也可通过非芳香环连接。杂芳基的实例包括但不限于：咪唑基、吖啶基、咔唑基、噌啉基、喹喔啉基、吡唑基、吲哚基、苯并三唑基、呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、噁唑基、异噁唑基、吲哚基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、N-甲基吡咯基和四氢喹啉。术语“杂芳环”可以和术语“杂芳香环”、“杂芳基”或“杂芳环基”交换使用。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“杂烯环”是指具有杂原子的单环基团(该单环基团具有双键、但不具有芳香性)，优选含有 1 个、2 个或 3 个独立选自 N、O 和 S 的环杂原子的单环。杂环烯基的示例为：二氢呋喃基、二氢噻吩基、二氢吡咯基、二氧杂环戊烯基、二氢咪唑基、二氢吡唑基、二氢噻唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噻二唑基、二氢三唑基、二氢四唑基、四氢吡啶基、3,4-二氢-2H-吡喃、吡喃基、噻喃基、二氢吡啶基、二氢吡嗪基、二氢嘧啶基、噁嗪基、二氢四唑基等。术语“杂烯环”可以和术语“杂环烯基”交换使用。

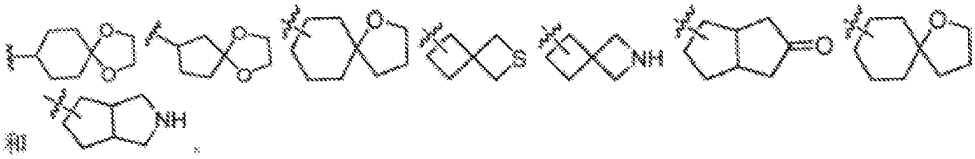
在单独或作为其他取代基一部分时，术语“螺环”指单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。根据环与环之间共用螺

原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：

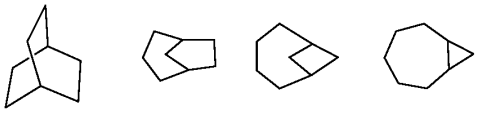


。

也包含单螺环烷基与杂环烷基共用螺原子的螺环烷基，非限制性实例包括：



术语“桥环”是指化合物中的任意两个环共用两不直接相连的碳原子的环烃,根据组成环的数目分为二环烃、三环烃、四环烃等。非限制性实例包括：



。

在单独或作为其他取代基一部分时，“卤代烷基”指包括具有特定数目的碳原子、被一或多个卤素取代的支链和直链的饱和脂族烃基(如-CvFw，其中 v＝1 至 3，w＝1 至(2v+1))。卤代烷基的实例包括，但不限于三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。

在单独或作为其他取代基一部分时，“氘代烷基”指烷基被一个或多个氘原子取代，其中烷基如上所定义。

在本申请中，“任选的”或“任选地”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，“任选地被取代的芳基”表示芳基被取代或未被取代，且该描述同时包括被取代的芳基与未被取代的芳基。

在本申请中，术语“盐”或“药学上可接受的盐”，包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。除了药学可接受的盐外，本发明还考虑其他盐。它们可以在化合物纯化中或在制备其它药学上课接受的盐中充当中间体或可用于本发明化合物的鉴别、表征或纯化。

术语“溶剂化物”指本发明化合物或其盐包括以分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂，当溶剂为水时，则为水合物。

术语“药学上可接受的盐的溶剂合物”是指化合物与药学上可接受的酸或碱、溶剂（包括但不限于：水、甲醇、乙醇等）结合形成的物质。其中，溶剂的数量可以是化学计量的，也可以是非化学计

量的。药学上可接受的盐的溶剂合物包括但不限于：单盐酸盐一水合物。

术语“前药”是指可以在生理条件下或者通过溶剂解转化为具有生物活性的本发明化合物。本发明的前药通过修饰在该化合物中的功能基团来制备，该修饰可以按常规的操作或者在体内被除去，而得到母体化合物。前药包括本发明化合物中的一个羟基或者氨基连接到任何基团上所形成的化合物，当本发明化合物的前药被施予哺乳动物个体时，前药被割裂而分别形成游离的羟基、游离的氨基。

在本申请中，“药物组合物”是指本发明化合物与本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物(例如人)的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体。药物组合物的目的是促进生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

在本申请中，“药学上可接受的载体”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家畜使用的佐剂、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。

术语“辅料”是指可药用惰性成分。术语“赋形剂”的种类实例非限制性地包括粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、稳定剂、填充剂和稀释剂等。赋形剂能增强药物制剂的操作特性，即通过增加流动性和/或粘着性使制剂更适于直接压缩。

术语“治疗”指治疗性疗法。涉及具体病症时，治疗指：(1)缓解疾病或者病症的一种或多种生物学表现，(2)干扰(a)导致或引起病症的生物级联中的一个或多个点或(b)病症的一种或多种生物学表现，(3)改善与病症相关的一种或多种症状、影响或副作用，或者与病症或其治疗相关的一种或多种症状、影响或副作用，或(4)减缓病症或者病症的一种或多种生物学表现发展。

术语“预防”是指获得或发生疾病或障碍的风险降低。

术语“患者”是指根据本发明的实施例，即将或已经接受了该化合物或组合物给药的任何动物，哺乳动物为优。术语“哺乳动物”包括任何哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于牛、马、羊、猪、猫、狗、小鼠、大鼠、家兔、豚鼠、猴、人等，以人类为优。

术语“治疗有效量”是指在给予患者时，足以有效治疗本文所述的疾病或病症的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、病症及其严重度、以及欲治疗患者的年龄而变化，可由本领域技术人员根据需要进行调整。

术语“炎症性肠病”是指 IBD，用于描述涉及消化道慢性炎症的疾病。主要类型包括：溃疡性结肠炎和克罗恩氏病。溃疡性结肠炎。会在大肠（结肠）和直肠浅表层覆膜引起炎症和溃疡。而克罗恩氏病的特征是消化道内膜发炎，炎症通常会累及消化道的深层。

各步骤的反应，反应温度可因溶剂、起始原料、试剂等适宜选择，反应时间也可因反应温度、溶剂、起始原料、试剂等适宜选择。各步骤反应结束后，目标化合物可按常用方法自反应体系中进行分离、提纯等步骤，如过滤、萃取、重结晶、洗涤、硅胶柱层析等方法。在不影响下一步反应的情况下，目标化合物也可不经过分离、纯化直接进入下一步反应。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明的积极进步效果在于：本发明人经过广泛而深入地研究，意外地开发了一种杂环类化合物

或其药学上可接受的盐及制备方法和用途。本发明的式 I 所示化合物至少具有如下一种的效果优势；

（1）本发明提供了式 I 所示化合物、其溶剂化物、其药学上可接受的盐、其药学上可接受的盐的溶剂合物或其前药，所述式 I 化合物对 15-PGDH 具有显著的抑制作用；

（2）在 2.5nM~2500nM 可以剂量依赖性的显著增加 PGE_2 的生成，并且对 IPF 和肝脏再生效果显著。

（3）结合小鼠的药代动力学数据，可知本发明化合物分别在小鼠体内表现出优良的药代动力学性质，具备较高的安全性和成药性质。

（4）本发明提供了制备 I 所示化合物、其溶剂化物、其药学上可接受的盐、其药学上可接受的盐的溶剂合物或其前药的方法及中间体，所述方法操作简单、收率高、纯度高，可用于医药工业化生产。

本发明的上述和/或附加的方面和优点从结合下面附图对实施例的描述中将变得明显和容易理解。

附图说明

图 1 为本发明测试例 3 的 IPF 预防模型药效实验中各组动物肺纤维化评分图；其中，采用单因素方差分析（One－way ANOVA）：“***”表示 p＜0.001 vs.假手术（Sham）,“#”表示 p＜0.05 vs. G2 模型组。

图 2 为本发明测试例 4 的 IPF 治疗模型药效实验中各组动物肺纤维化评分图；其中，“***”表示 p＜0.001 vs.G1-Sham；T-test：“#”表示 p＜0.05 vs. 模型组；“##”表示 p＜0.01 vs. 模型组。

图 3 为本发明测试例 7 的各组 DAI 评分图；其中，“***”表示 p＜0.001 vs. G2 模型对照组。

图 4 为本发明测试例 7 的各组肠重/肠长/体重指数图；其中，采用单因素方差分析（One－way ANOVA）：“***”表示 p＜0.001 vs. G2 模型对照组。

图 5 为本发明测试例 7 的各组结肠损伤评分图；其中，“***”表示 p＜0.001 vs. G2 模型对照组，“**”表示 p＜0.01 vs. G2 模型对照组。

图 6 为本发明测试例 7 的各组结肠炎性细胞浸润评分图；其中，“***”表示 p＜0.001 vs. G2 模型对照组，“*”表示 p＜0.05 vs. G2 模型对照组。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。

以下结合具体实施例，进一步说明本发明。需理解，以下的描述仅为本发明的最优选实施方式，而不应当被认为是对于本发明保护范围的限制。在充分理解本发明的基础上，下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件，本领域技术人员可以对本发明的技术方案作出非本质的改动，这样的改动应当被视为包括于本发明的保护范围之中的。

本申请具有如下定义：

符号或单位：

IC_{50}：半数抑制浓度，指达到最大抑制效果一半时的浓度

M：mol/L，例如正丁基锂(14.56 mL，29.1 mmol，2.5 M 的正己烷溶液)表示摩尔浓度为 2.5 mol/L 的正丁基锂的正己烷溶液

N：当量浓度，例如 2N 盐酸表示 2mol/L 盐酸溶液

试剂：

NBS： N-溴代丁二酰亚胺

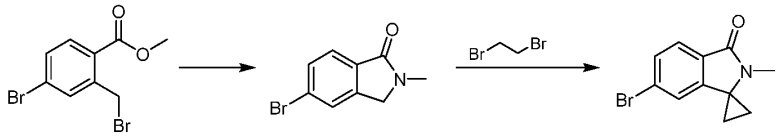
DMF：N,N-二甲基甲酰胺

IPA：异丙醇

DEA：二乙胺

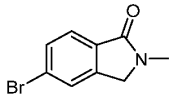
中间体 A1: 6'-溴-2'-甲基螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-3'-酮的制备

中间体 A1 的合成路线如下：



A1-1 A1-2 A1

第一步：5-溴-2-甲基异二氢吲哚-1-酮(**A1-2**)的合成

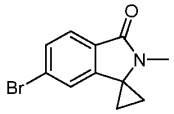


A1-2

在密封管中，4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(l g，3.26 mmol)加入到 2M 的四氢呋喃中的甲胺(1.95ml，3.9 mmol)和三乙胺(0.9ml，6.52mmol)的混合物于 100°C 加热 12h。反应完成后，将混合物减压浓缩。得到的残留物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残留物用己烷研磨得到 5-溴-2-甲基异二氢吲哚-1-酮(500 mg，收率 68%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 225.9 $[M+H]^+$。

第二步：6'-溴-2'-甲基螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-3'-酮(**A1**)的合成



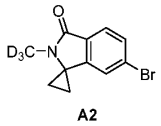
A1

将 5-溴-2-甲基异二氢吲哚-1-酮(500 mg，2.21 mmol)溶解在 DMF(20 ml)中，加入 1,2-二溴乙烷(499 mg，2.65 mmol)和碳酸铯(l.44 g，4.42 mmol)，100°C 加热 12h。反应完成后，将混合物减压浓缩。得到的残留物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚：乙酸乙酯(V/V)=20：1-6：1)纯化得到 6'-溴-2'-甲基螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-3'-酮

(250 mg，收率 44.8%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 251.9 $[M+H]^+$。

中间体 A2: 6'-溴-2'-(氘代甲基)-螺[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-3'-酮的制备

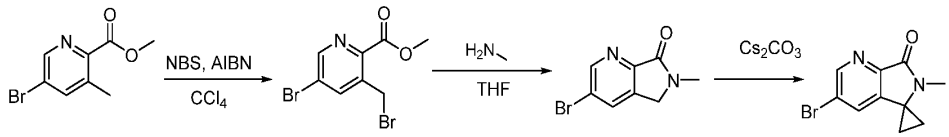


A2

中间体A2的合成参考中间体A1的合成，用氘代甲胺替代甲胺。LC-MS, M/Z (ESI): 255.1 $[M+H]^+$。

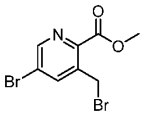
中间体 A3: 3'-溴-6'-甲基螺[环丙烷-1,5'-吡咯[3,4-b]吡啶]-7'(6'H)-酮的制备

中间体 A3 的合成路线如下：



A3-1 A3-2 A3-3 A3

第一步：5-溴-3-(溴甲基)吡啶-2-甲酸甲酯(**A3-2**)的合成

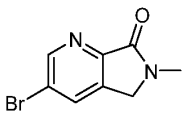


A3-2

将 5-溴-3-甲基吡啶-2-甲酸甲酯(**A3-1**)(5g，21.73mmol)溶解在四氯化碳(50mL)中，加入偶氮二异丁腈(0.71g，4.35mmol)和 NBS(4.64g，26.1mmol)，80℃反应 5h。用水(100mL)稀释，用乙酸乙酯(100 mL)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品。粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚：乙酸乙酯(V/V)=5：1-1：1)纯化得到化合物 5-溴-3-(溴甲基)吡啶-2-甲酸甲酯(**A3-2**)(4.5g，收率 67%)。

LC-MS, M/Z (ESI):307.8 $[M+H]^+$。

第二步：3-溴-6-甲基-5,6-二氢-7H-吡咯[3,4-b]吡啶-7-酮(**A3-3**)的合成

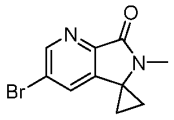


A3-3

在密封管中，5-溴-3-(溴甲基)吡啶-2-甲酸甲酯(1 g, 3.24 mmol)加入到 2M 的四氢呋喃中的甲胺(1.95ml，3.9 mmol)和三乙胺(0.9ml，6.52mmol)的混合物于 100°C 加热 12h。反应完成后，将混合物减压浓缩。得到的残留物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残留物用己烷研磨得到 3-溴-6-甲基-5,6-二氢-7H-吡咯[3,4-b]吡啶-7-酮(500 mg, 收率 68%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 226.9 $[M+H]^+$。

第三步：3'-溴-6'-甲基螺[环丙烷-1,5'-吡咯[3,4-b]吡啶]-7'(6'H)-酮(**A3**)的合成



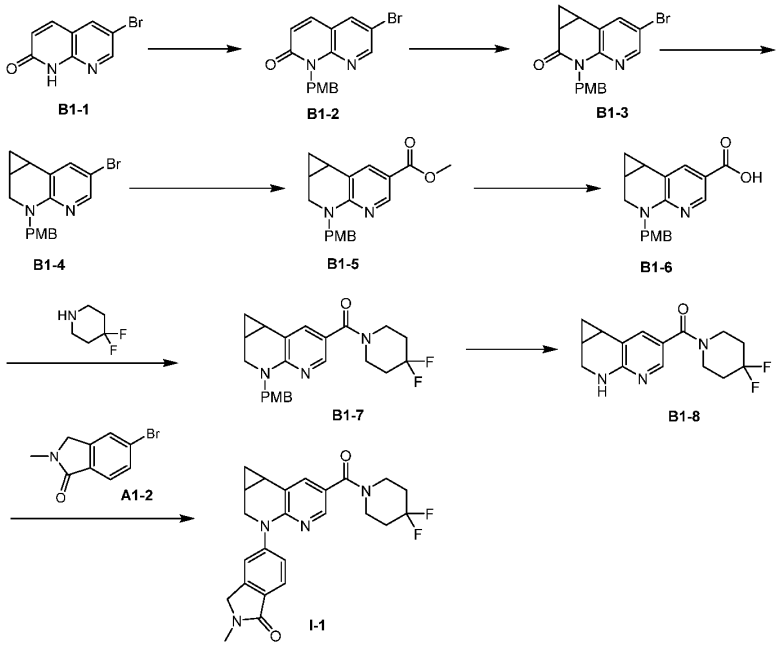
A3

将 3-溴-6-甲基-5,6-二氢-7H-吡咯[3,4-b]吡啶-7-酮(500 mg, 2.20 mmol)溶解在 DMF(20 ml)中，加入 1,2-二溴乙烷(496 mg, 2.64 mmol)和碳酸铯(1.43 g, 4.40 mmol)，100°C 加热 12h。反应完成后，将混合物减压浓缩。得到的残留物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚：乙酸乙酯(V/V)=10：1-3：1)纯化得到 3'-溴-6'-甲基螺[环丙烷-1,5'-吡咯[3,4-b]吡啶]-7'(6'H)-酮(250 mg, 收率 44.9%)。

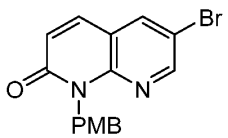
LC-MS, M/Z (ESI):253.0 $[M+H]^+$。

实施例 1：5-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基异二氢吲哚-1-酮(**I-1**)的制备

目标**化合物 I-1** 的合成路线如下：



第一步：6-溴-1-(4-甲氧苄基)-1,8-萘啶-2(1H)-酮（**B1-2**）的合成



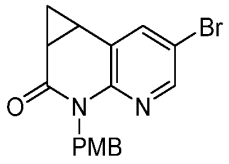
B1-2

将 6-溴-1,8-萘啶-2(1H)-酮(500 mg, 2.22 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中，0~5 °C 氮气保护下加入钠氢

(133 mg, 3.33 mmol, 60%含量)，加完后 0~5 ºC 反应 1h，0~10 ºC，向反应加入 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(522 mg, 3.33 mmol)，加完后 25ºC 反应 5h，反应液在氮气保护下 0~10ºC 加入到饱和的氯化铵(50 mL)淬灭，淬灭后乙酸乙酯(50 mL*2)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到 6-溴-1-(4-甲氧苄基)-1,8-萘啶-2(1H)-酮(**B1-2**)(700 mg，黄色粗品)，直接用于下一步。

LC-MS, M/Z (ESI): 345.0 $[M+H]^+$。

第二步：6-溴-3-(4-甲氧基苄基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙烷[c][1,8]萘啶-2-酮(**B1-3**)的合成

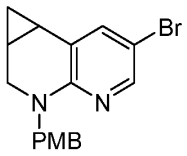


B1-3

氮气保护下，将钠氢(118 mg，2.95 mmol，60 纯度%)分散到四氢呋喃(5 mL)中，在 0~10 ºC 下，将三甲基碘化亚砜(574 mg，2.61 mmol)分批加入，加完后 0~10ºC 反应 1h，氮气保护下在 25ºC 中分批加 6-溴-1-(4-甲氧苄基)-1,8-萘啶-2(1H)-酮(600 mg，1.74 mmol)，加完后 90ºC 下反应 2h，反应液在氮气保护下 0~10ºC 加入到饱和的氯化铵(30 mL)淬灭，然后用乙酸乙酯(50 mL*2)萃取，合并有机相，饱和食盐水(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到粗品，然后通过硅胶柱层析(石油醚：乙酸乙酯(V/V)=20：1-6：1)纯化得到化合物 6-溴-3-(4-甲氧基苄基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙烷[c][1,8]萘啶-2-酮(**B1-3**)(黄色固体，350 mg，收率 56.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 359.0 $[M+H]^+$。

第三步：6-溴-3-(4-甲氧苄基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶(**B1-4**)的合成

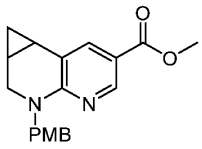


B1-4

在氮气保护下，6-溴-3-(4-甲氧基苄基)-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙烷[c][1,8]萘啶-2-酮(500 mg，1.39 mmol)加入到四氢呋喃(4 mL)中，0~10 ºC 滴加硼烷二甲硫醚溶液(10 M, 1.39 mL，13.9 mmol)，加完后 60 ºC 下搅拌反应 1h，反应液在 0~5 ºC 氮气保护下加入水(10 mL)中淬灭，然后用二氯甲烷(50 mL*2)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到粗品，然后通过硅胶柱层析(石油醚：乙酸乙酯(V/V)=200：1-20：1)纯化得到无色液体化合物 6-溴-3-(4-甲氧苄基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶(**B1-4**)(400 mg，收率 69.4%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 345.0 $[M+H]^+$。

第四步：3-(4-甲氧基苄基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-羧酸甲酯(**B1-5**)的合成

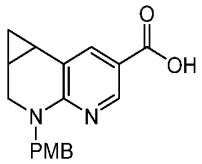


B1-5

在 25 ℃下，氮气保护下将 6-溴-3-(4-甲氧苄基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶(400 mg，1.16 mmol)，1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯(169 mg, 232μmol)，三乙胺(352 mg, 3.48 mmol)和甲醇(10 mL)加入到高压釜中，置换氮气，然后通入 CO，在 120℃，4 Mpa 压力下搅拌反应 48h，反应液过滤，浓缩得到粗品，然后通过硅胶层析(石油醚：乙酸乙酯(V/V)=200：1-20：1)纯化得到白色固体化合物 3-(4-甲氧基苄基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-羧酸甲酯(**B1-5**)(350 mg, 收率 93.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 325.1 $[M+H]^+$。

第五步：3-(4-甲氧基苄基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-羧酸(**B1-6**)的合成

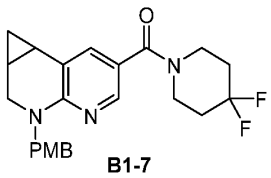


B1-6

氮气保护下，将 3-(4-甲氧基苄基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-羧酸甲酯(340 mg，1.05 mmol)和氢氧化锂一水合物(176 mg, 4.19 mmol)加入到四氢呋喃(3 mL)和水(1 mL)中，60℃ 下反应 1h，反应液加入水(10 mL)，0~10℃ 下用 1M 稀盐酸调到 pH=3~4，二氯甲烷(50 mL*2)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到 3-(4-甲氧基苄基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-羧酸(**B1-6**)(320 mg, 黄色固体粗品)。

LC-MS, M/Z (ESI): 310.9 $[M+H]^+$。

第六步：(4,4-二氟哌啶-1-基)(3-(4-甲氧苄基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-基)甲酮(**B1-7**)的合成



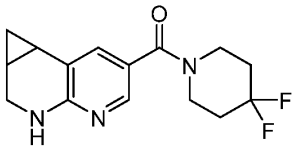
B1-7

在氮气保护下，将 3-(4-甲氧基苄基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-羧酸(320 mg, 1.03 mmol)和 4,4-二氟哌啶(249 mg, 2.06 mmol)，N,N-二异丙基乙胺(399 mg, 3.09 mmol)和 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(784 mg, 2.06 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(4 mL)中，加完后 25℃ 下搅拌反应 16h，将反应液中加入水(30 mL)中，然后用乙酸乙酯(50 mL*2)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，然后通过硅胶柱层析(石油

醚：乙酸乙酯(V/V)=50：1-6：1)纯化得到白色固体化合物(4,4-二氟哌啶-1-基)(3-(4-甲氧苄基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-基)甲酮(**B1-7**)(350 mg，两步产率 82.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 414.3 $[M+H]^+$。

第七步：(4,4-二氟哌啶-1-基)(1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-基)甲酮(**B1-8**)的合成

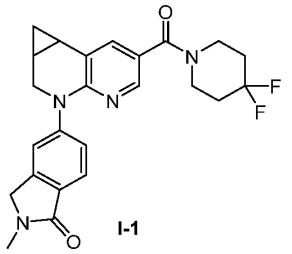


B1-8

在氮气保护下，将(4,4-二氟哌啶-1-基)(3-(4-甲氧苄基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-基)甲酮(50 mg, 121μmol)加入到三氟乙酸(0.2 mL)中，加完后 60 ºC 下搅拌反应 4h，将反应液减压浓缩得到(4,4-二氟哌啶-1-基)(1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-基)甲酮粗品黄色固体(**B1-8**)(35.0 mg)。

LC-MS, M/Z (ESI): 294.2 $[M+H]^+$。

第八步：5-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基异二氢吲哚-1-酮(**I-1**)



I-1

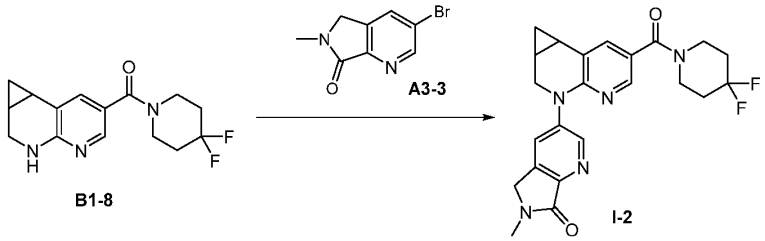
在氮气保护下，(4,4-二氟哌啶-1-基)(1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-基)甲酮(35.0 mg, 119μmol)，碳酸铯(155 mg, 477μmol)，2-甲基-5-溴异二氢吲哚-1-酮 (40.4 mg, 179μmol)，双(二亚苄基丙酮)钯(6.86 mg, 11.9μmol)和 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽(69.0 mg, 119μmol)加入到二氧六环(1 mL)中，100 ºC 下搅拌反应 12h，反应液浓缩得到粗品。然后粗品经高效液相色谱制备(柱子: Phenomenex Synergi C_{18} 150*25mm* 5 μm；溶剂：A＝ 水+0.1 体积%三氟甲酸(99%)，B＝ 乙腈；梯度：23%-53% B，9min)得到目标化合物 5-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基异二氢吲哚-1-酮（**I-1**）(13.0 mg，收率 23.5％)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.34 (d, 2H), 3.84-3.92 (m, 2H), 3.74 (br, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.00-2.06 (m, 6H), 1.24-1.26 (m, 1H), 1.07-1.10 (m, 1H).

LC-MS, M/Z (ESI): 439.3$[M+H]^+$。

实施例 2：3-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-6-甲基-5,6-二氢-7H-吡咯[3,4-b]吡啶-7-酮(**I-2**)的制备

目标化合物 **I-2** 的合成路线如下：



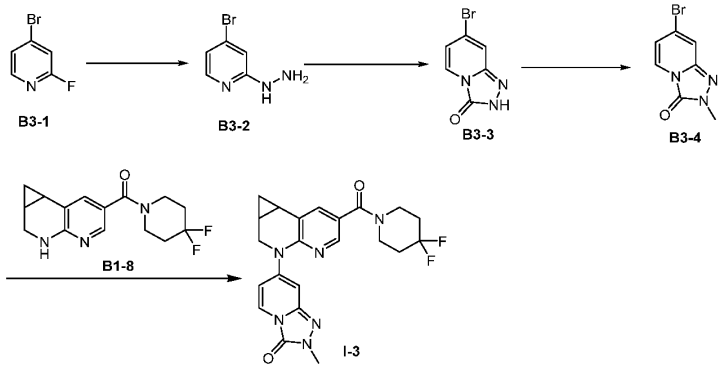
在氮气保护下，(4,4-二氟哌啶-1-基)(1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-基)甲酮(35.0 mg, 119 μmol)，碳酸铯(155 mg, 477 μmol)，3-溴-6-甲基-5,6-二氢-7H-吡咯[3,4-b]吡啶-7-酮(40.6 mg, 179 μmol)，双(二亚苄基丙酮)钯(6.86 mg, 11.9 μmol)和 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽(69.0 mg, 119 μmol)加入到二氧六环(1 mL)中，100 °C 下搅拌反应 12h，反应液浓缩得到粗品。然后粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚：乙酸乙酯(V/V)=5：1-1：1)纯化得到目标化合物 3-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-6-甲基-5,6-二氢-7H-吡咯[3,4-b]吡啶-7-酮(**I-2**)(15.0 mg，收率 28.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.60 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.60 (br, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.18-2.50 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 3H), 1.22-1.23 (m, 2H), 1.06-1.08 (m, 1H), 0.83-0.86 (m, 1H).

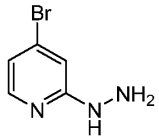
LC-MS, M/Z (ESI): 440.2 $[M+H]^+$。

实施例 3：7-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-3**)的制备

目标化合物 **I-3** 的合成路线如下：



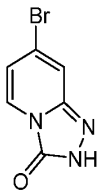
第一步：4-溴-2-肼基吡啶(**B3-2**)



将 80%的水合肼溶液(17 mL)加入到 4-溴-2-氟吡啶(5 g, 28.4 mmol)于乙醇(50 mL)的溶液中，将反应混合物在室温条件下搅拌 12h，浓缩，将残留物用水(50 mL)稀释，乙酸乙酯(50 mL * 3)萃取，合并有机相，经无水硫酸钠干燥，过滤旋干得到 4-溴-2-肼基吡啶(3.7 g，收率 69.3％)。

LC-MS, M/Z (ESI): 187.9 $[M+H]^+$。

第二步：7-溴-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**B3-3**)

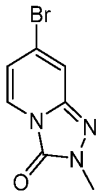


B3-3

将 4-溴-2-肼基吡啶(3.2 g, 17.02 mmol)溶解在四氢呋喃(30 mL)中，加入羰基二咪唑(5.52 g, 34.0 mmol)，室温下搅拌 12h，用水(50 mL)稀释，乙酸乙酯(50 mL * 3)萃取，合并有机相，经无水硫酸钠干燥，过滤旋干，用乙酸乙酯(10 mL)打浆得到 7-溴-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(2.2 g，收率 60.4％)。

LC-MS, M/Z (ESI): 213.9 $[M+H]^+$。

第三步：7-溴-2-甲基-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**B3-4**)

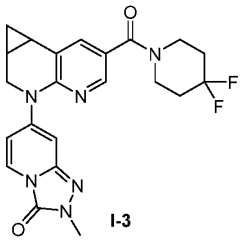


B3-4

在室温下将碘甲烷(995 mg, 7.01 mmol)滴加到 7-溴-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(500 mg, 2.33 mmol)和碳酸铯(1.14 g, 3.50 mmol)于 DMF(5 mL)的混合物中，室温下搅拌 3h，用水(20 mL)稀释，乙酸乙酯(20 mL * 3)萃取，合并有机相，经无水硫酸钠干燥，过滤旋干，粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚：乙酸乙酯(V/V)=5：1-1：1)纯化得到 7-溴-2-甲基-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(400 mg，收率 75％)。

LC-MS, M/Z (ESI): 227.9 $[M+H]^+$。

第四步：7-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-3**)

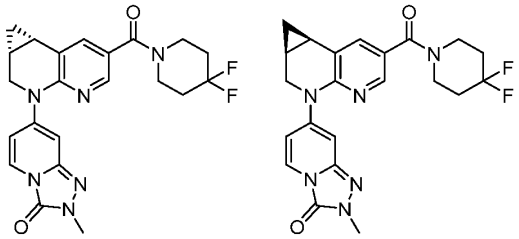


I-3

在氮气保护下，(4,4-二氟哌啶-1-基)(1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-基)甲酮(35.0 mg, 119 μmol)，碳酸铯(155 mg, 477 μmol)，7-溴-2-甲基-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(40.8 mg, 179 μmol)，双(二亚苄基丙酮)钯(6.86 mg, 11.9 μmol)和 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽(69.0 mg, 119 μmol)加入到二氧六环(1 mL)中，100 °C 下搅拌反应 12h，反应液浓缩得到粗品。然后粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚：乙酸乙酯(V/V)=5：1-1：1)纯化得到目标化合物 7-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-3**)(20.0 mg，收率 38.1％)。

产物经过 SFC 拆分(色谱柱: Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3 μm，流动相: 流动相 A：CO_2，流动相 B：IPA+ACN(0.05 体积%DEA)；

等度洗脱: 50 体积% IPA+ACN (0.05 体积% DEA) in CO_2，流速: 3mL/min；检测器：PDA，柱温: 35℃；柱压: 100Bar)。得异构体(**I-3A**) (RT=0.743 min)和异构体(**I-3B**) (RT=1.670 min).

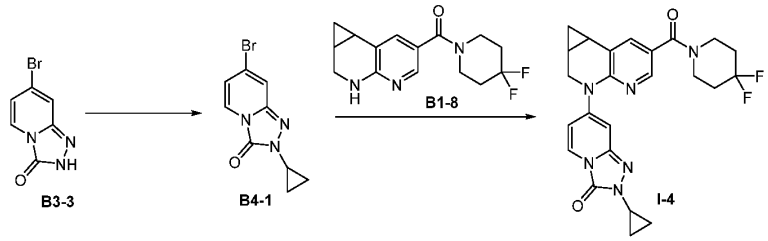


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.58 (dd, 2.0 Hz, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.70 -3.52 (m, 5H), 3.48 (s, 3H), 2.18 (dt, 1H), 2.13-1.93 (m, 5H), 1.06 (dd, 2H).

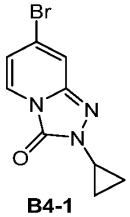
LC-MS, M/Z (ESI): 441.1 $[M+H]^+$。

实施例 4：2-环丙基-7-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)- [1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-4**)的制备

目标化合物 **I-4** 的合成路线如下：



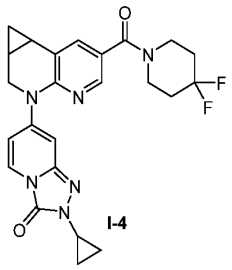
第一步：7-溴-2-环丙基-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**B4-1**)



将环丙基溴(848 mg, 7.01 mmol)滴加到 7-溴-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(500 mg, 2.33 mmol)和碳酸铯(1.14 g, 3.50 mmol)于 DMF(5 mL)的混合物中，室温下搅拌 3h，用水(20 mL)稀释，乙酸乙酯(20 mL * 3)萃取，合并有机相，经无水硫酸钠干燥，过滤旋干，粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚：乙酸乙酯(V/V)=5：1-1：1)纯化得到 7-溴-2-环丙基-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**B4-1**) (200 mg，产率 37.5%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 253.9 $[M+H]^+$。

第四步：2-环丙基-7-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)- [1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-4**)

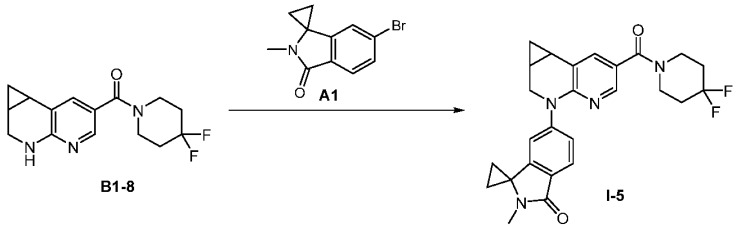


在氮气保护下，(4,4-二氟哌啶-1-基)(1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烯并[c][1,8]萘啶-6-基)甲酮(35.0 mg, 119 μmol)，碳酸铯(155 mg, 477 μmol)，7-溴-2-环丙基-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(45.5 mg, 179 μmol)，双(二亚苄基丙酮)钯(6.86 mg, 11.9 μmol)和 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽(69.0 mg, 119 μmol)加入到二氧六环(1 mL)中，100°C 下搅拌反应 12h，反应液浓缩得到粗品。粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚：乙酸乙酯(V/V)=5：1-1：1)纯化得到目标化合物 2-环丙基-7-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙基[c][1,8]萘啶-3-基)- [1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-4**) (20.0 mg，收率 55.7%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 467.1 $[M+H]^+$。

实施例 5：6'-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2'-甲基螺环[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-3'-酮(**I-5**)的制备

目标化合物 **I-5** 的合成路线如下：



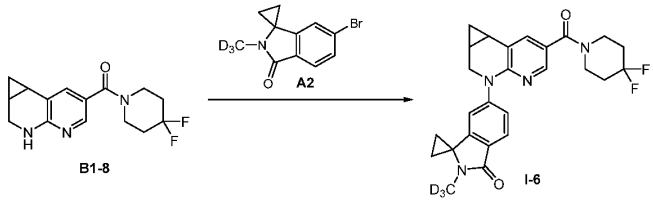
在氮气保护下，(4,4-二氟哌啶-1-基)(1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-基)甲酮(35.0 mg, 119 μmol)，碳酸铯(155 mg, 477 μmol)，6'-溴-2'-甲基螺环[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-3'-酮(45.1 mg, 179 μmol)，双(二亚苄基丙酮)钯(6.86 mg, 11.9μmol)和 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽(69.0 mg, 119μmol)加入

到二氧六环(1 mL)中，100 °C 下搅拌反应 12h，反应液浓缩得到粗品。然后粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚：乙酸乙酯(V/V)=5：1-1：1)纯化得到目标化合物 6'-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2'-甲基螺环[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-3'-酮(**I-5**) (25.0 mg，收率 45.1%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 465.2 $[M+H]^+$。

实施例 6：6'-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2'-(氘代甲基)螺环[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-3'-酮(**I-6**)的制备

目标化合物 **I-6** 的合成路线如下：

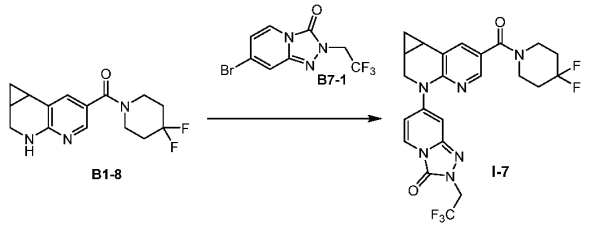


在氮气保护下，(4,4-二氟哌啶-1-基)(1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-基)甲酮(35.0 mg, 119 μmol)，碳酸铯(155 mg, 477 μmol)，6'-溴-2'-氘代甲基螺环[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-3'-酮(45.7 mg, 179 μmol)，双(二亚苄基丙酮)钯(6.86 mg, 11.9 μmol)和 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽(69.0 mg, 119 μmol)加入到二氧六环(1 mL)中，100 °C 下搅拌反应 12h，反应液浓缩得到粗品。然后粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚：乙酸乙酯(V/V)=5：1-1：1)纯化得到目标化合物 6'-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2'-(氘代甲基)螺环[环丙烷-1,1'-异二氢吲哚]-3'-酮(**I-6**) (26.0 mg，收率 46.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 468.2 $[M+H]^+$。

实施例 7：7-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-7**)的制备

目标化合物 **I-7** 的合成路线如下：



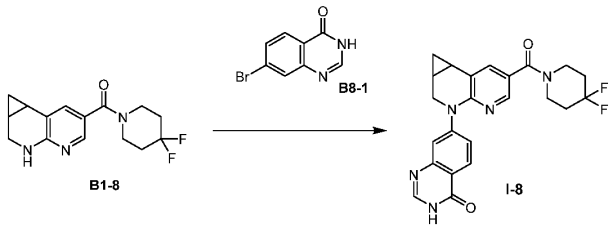
在氮气保护下，(4,4-二氟哌啶-1-基)(1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-基)甲酮(50.0 mg, 170 μmol)，碳酸铯(166 mg, 510 μmol)，7-溴-2-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(B7-1 合成参考 WO2020145250A1) (60.6 mg, 205 μmol)，双(二亚苄基丙酮)钯(9.8 mg, 1.70μmol)和 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽(98.6 mg, 1.70 μmol)加入到二氧六环(1 mL)中，100 °C 下搅拌反应 12h，反应

液浓缩得到粗品。然后粗品经高效液相色谱制备(柱子: Phenomenex Synergi C_{18} 150*25mm* 5μm；溶剂：A =水+0.1 体积%三氟甲酸(99%)，B=乙腈；梯度：25%-56% B，8min)得到目标化合物 7-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-7**)(18.8 mg，收率 21.6 %)。

LC-MS, M/Z (ESI): 509.2 $[M+H]^+$。

实施例 8：7-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(**I-8**)的制备

目标化合物 **I-8** 的合成路线如下：

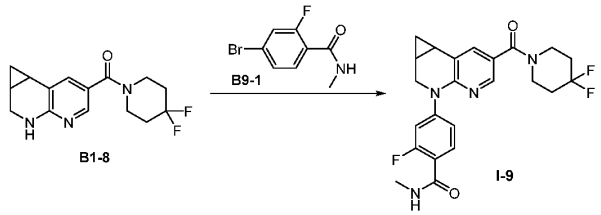


在氮气保护下，(4,4-二氟哌啶-1-基)(1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-基)甲酮(50.0 mg, 170μmol)，碳酸铯(166 mg, 510 μmol)，7-溴喹唑啉-4(3H)-酮 (46.0 mg, 205 μmol)，双(二亚苄基丙酮)钯(9.8 mg, 1.70 μmol)和 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽(98.6 mg, 1.70 μmol)加入到二氧六环(1 mL)中，100 ºC 下搅拌反应 12h，反应液浓缩得到粗品。然后粗品经高效液相色谱制备(柱子: Phenomenex Synergi C_{18} 150*25mm* 5μm; 溶剂：A= 水+0.1 体积%三氟甲酸(99%)，B= 乙腈；梯度：29%-60% B，7min)得到目标化合物 7-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(**I-8**) (25.0 mg，收率 33.0%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 438.2 $[M+H]^+$。

实施例 9：4-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-氟-N -甲基苯甲酰胺(**I-9**)的制备

目标化合物 **I-9** 的合成路线如下：



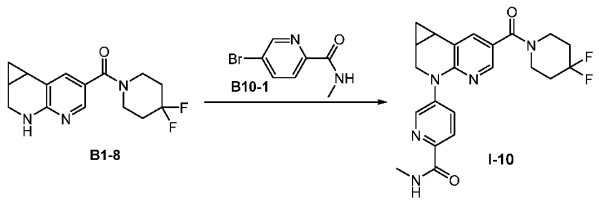
在氮气保护下，(4,4-二氟哌啶-1-基)(1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-基)甲酮(50.0 mg, 170μmol)，碳酸铯(166 mg, 510 μmol)，4-溴-2-氟-N-甲基苯甲酰胺 (47.5 mg, 205 μmol)，双(二亚苄基丙酮)钯(9.8 mg, 1.70 μmol)和 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽(98.6 mg, 1.70 μmol)加入到二氧六环

(1 mL)中，100 ºC 下搅拌反应 12h，反应液浓缩得到粗品。然后粗品经高效液相色谱制备(柱子: Phenomenex Synergi C_{18} 150*25mm* 5μm; 溶剂：A =水+0.1 体积%三氟甲酸(99%)，B =乙腈；梯度：20%-70% B，9min)得到目标化合物 4-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(**I-9**) (30.5 mg，收率 40.3％)。

LC-MS, M/Z (ESI): 445.2 $[M+H]^+$。

实施例 10：5-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-N-甲基吡啶酰胺(**I-10**)的制备

目标化合物 **I-10** 的合成路线如下：

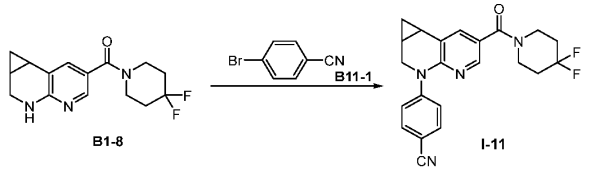


在氮气保护下，(4,4-二氟哌啶-1-基)(1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-基)甲酮(50.0 mg, 170μmol)，碳酸铯(166 mg, 510 μmol)，5-溴-N-甲基吡啶酰胺(44.0 mg, 205 μmol)，双(二亚苄基丙酮)钯(9.8 mg, 1.70 μmol)和 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽(98.6 mg, 1.70 μmol)加入到二氧六环(1 mL)中，100 ºC 下搅拌反应 12h，反应液浓缩得到粗品。然后粗品经高效液相色谱制备(柱子: Phenomenex Synergi C_{18} 150*25mm* 5 μm; 溶剂：A= 水+0.1 体积%三氟甲酸(99%)，B =乙腈；梯度：18%-75% B，10min)得到目标化合物 5-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-N-甲基吡啶酰胺(**I-10**)(26.5 mg，收率 36.4％)。

LC-MS, M/Z (ESI): 428.2 $[M+H]^+$。

实施例 11：4-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)苯腈(**I-11**)的制备

目标化合物 **I-11** 的合成路线如下：



在氮气保护下，(4,4-二氟哌啶-1-基)(1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-基)甲酮(50.0 mg, 170μmol)，碳酸铯(166 mg, 510 μmol)，4-溴-苯甲腈 (37.2 mg, 205μmol)，双(二亚苄基丙酮)钯(9.8 mg, 1.70 μmol)和 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽(98.6 mg, 1.70 μmol)加入到二氧六环(1 mL)中，100 ºC 下搅拌反应 12h，反应液浓缩得到粗品。然后粗品经高效液相色谱制备(柱子: Phenomenex Synergi C_{18} 150*25mm* 5μm; 溶剂：A= 水+0.1 体积%三氟甲酸(99%)，B= 乙腈；梯度：30%-80% B，12min)得

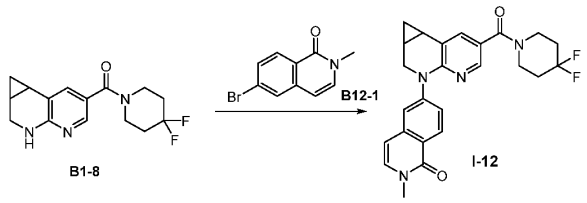
到目标化合物 4-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)苯腈(28.8 mg，收率 42.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.85-3.63 (m, 5H), 2.04 (ddd, 6H), 1.18 (q, 1H), 1.11 (td, 1H).

LC-MS, M/Z (ESI): 395.2 $[M+H]^+$。

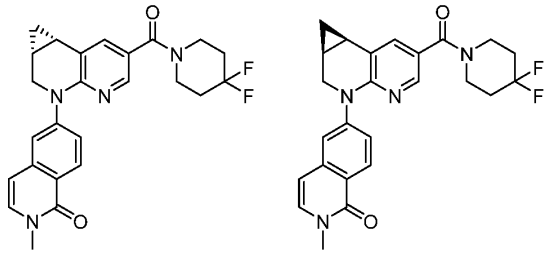
实施例 12：6-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(**I-12**)的制备

目标化合物 **I-12** 的合成路线如下：



在氮气保护下，(4,4-二氟哌啶-1-基)(1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-基)甲酮(50.0 mg, 170 μmol)，碳酸铯(166 mg, 510 μmol)，6-溴-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(48.7 mg, 205 μmol)，双(二亚苄基丙酮)钯(9.8 mg, 1.70 μmol)和 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽(98.6 mg, 1.70 μmol)加入到二氧六环(1 mL)中，100 ºC 下搅拌反应 12h，反应液浓缩得到粗品。然后粗品经高效液相色谱制备(柱子: Phenomenex Synergi C_{18} 150*25mm* 5μm; 溶剂：A= 水+0.1 体积%三氟甲酸(99%)，B= 乙腈；梯度：30%-70% B，10min)得到目标化合物 6-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮(**I-12**)(21.1mg，收率 27.5%)。

所得产物经过 SFC 拆分(色谱柱: Chiralpak AS-3 50×4.6mm I.D., 3μm；流动相: 流动相 A：CO_2，流动相 B：IPA+ACN(0.05 体积%DEA)；等度洗脱: 40 体积% IPA (0.05 体积% DEA)在 CO_2 中；流速: 3mL/min；检测器：PDA，柱温: 35℃；柱压: 100Bar)。得异构体 **I-12A**(RT=0.816 min)和异构体 **I-12B** (RT=1.477 min).

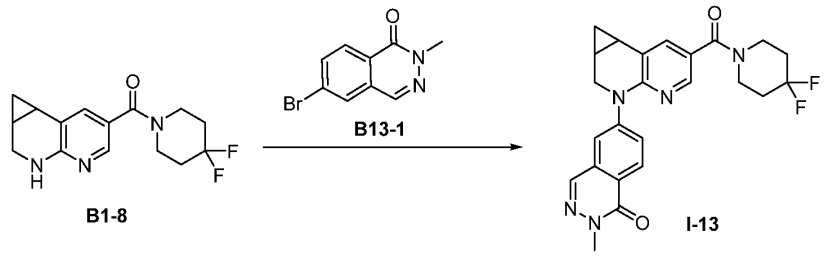


^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 8.33 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 3.91 (dd, 2H), 3.81-3.62 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 6H), 1.25 (s, 1H), 1.09 (s, 1H).

LC-MS, M/Z (ESI): 451.2 $[M+H]^+$。

实施例 13：6-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c]喹啉-3-基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮(**I-13**)的制备

目标化合物 **I-13** 的合成路线如下所示：



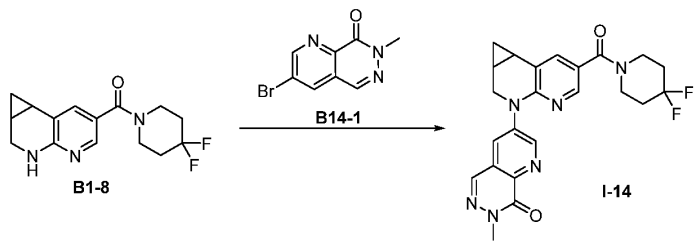
化合物 I-13 的合成参考**化合物 I-1**，用中间体 **B13-1** 替代 **A1-2**，中间体 **B13-1** 的合成参考专利 WO2021016333。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 3.91 (dd, 2H), 3.81-3.62 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 6H), 1.25 (s, 1H), 1.09 (s, 1H).

LC-MS, M/Z (ESI): 451.2$[M+H]^+$。

实施例 14：3-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c]喹啉-3-基)-7-甲基吡啶并[2,3-d]哒嗪-8(7H)-酮(**I-14**)的制备

目标化合物 **I-14** 的合成路线如下所示：



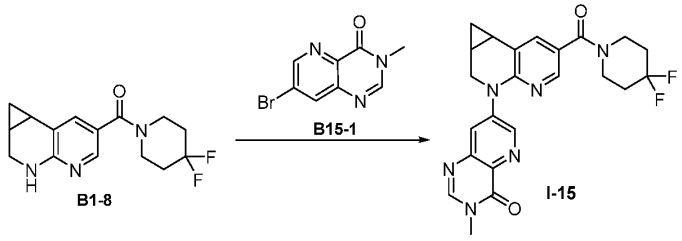
化合物 I-14 的合成参考**化合物 I-1**，用中间体 **B14-1** 替代 **A1-2**，中间体 **B14-1** 的合成参考专利 WO2021016333。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 3.75-4.04 (m, 9H), 2.03-2.13 (m, 5H), 1.18-1.25 (m, 3H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 452.2$[M+H]^+$。

实施例 15：7-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c]喹啉-3-基)-3-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(**I-15**)的制备

目标**化合物 I-15** 的合成路线如下所示：



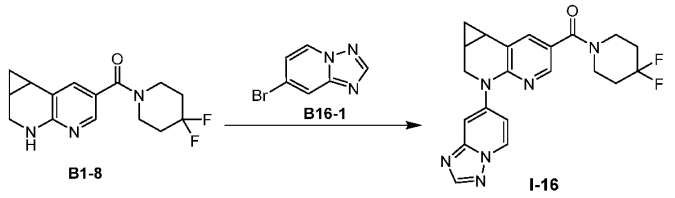
化合物 I-15 的合成参考**化合物 I-1**，用中间体 **B15-1** 替代 **A1-2**，中间体 **B15-1** 的合成参考专利 WO2021016333。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.66-3.85 (m, 8H), 2.03-2.13 (m, 5H), 1.25-1.31 (m, 3H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 452.2$[M+H]^+$。

实施例 16：(3-([1,2,4]三唑基[1,5-a]吡啶-7-基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮(**I-16**)的制备

目标化合物 **I-16** 的合成路线如下：



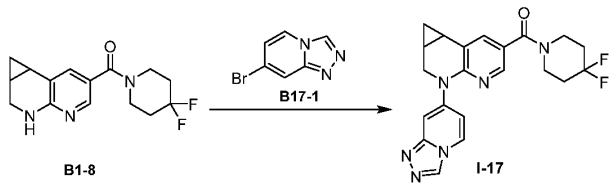
化合物 I-16 的合成参考**化合物 I-1**，用中间体 **B16-1** 替代 **A1-2**。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.82 (d, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.10 (dd, 2H), 2.02 (s, 4H), 1.22 (dd, 1H), 1.15 (td, 1H).

LC-MS, M/Z (ESI): 411.2$[M+H]^+$。

实施例 17：(3-([1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-7-基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮(**I-17**)的制备

目标化合物 **I-17** 的合成路线如下：



化合物 I-17 的合成参考**化合物 I-1**，用中间体 **B17-1** 替代 **A1-2**。

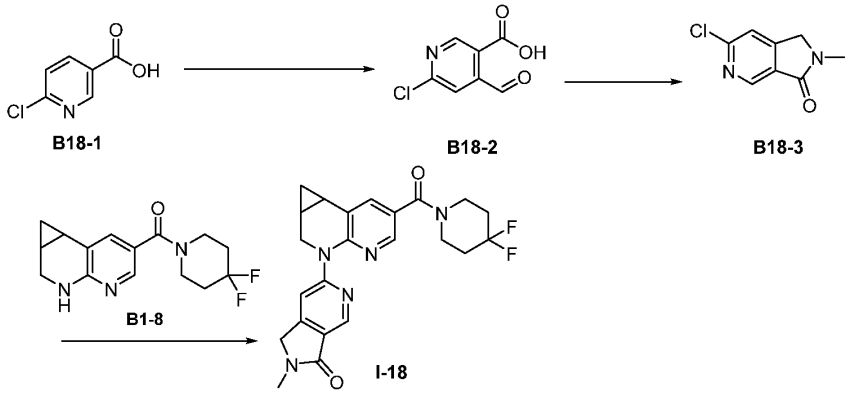
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.94

(d, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.81 (d, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.11 (dd, 2H), 2.02 (s, 4H), 1.18 (ddd, 2H).

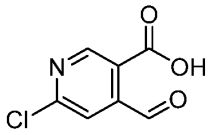
LC-MS, M/Z (ESI): 411.2[M+H]$^+$。

实施例 18：6-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基-1,2-二氢-3H-吡咯[3,4-c]吡啶-3-酮(**I-18**)的制备

目标化合物 **I-18** 的合成路线如下：



第一步：6-氯-4-甲酰烟酸(**B18-2**)的合成

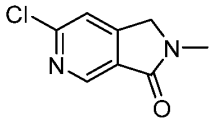


B18-2

2,2,6,6-四甲基哌啶的四氢呋喃溶液(50 mL)，-78 ºC 滴加正丁基锂(40.6 mL, 102 mmol)，滴毕后继续-78 ºC 搅拌 30min，再-50 ºC 搅拌 30min。再于-78 ºC 滴加 6-氯烟酸(4 g, 25.4 mmol)的四氢呋喃溶液(25 mL)，滴毕后继续-78 ºC 搅拌 30min，再-50 ºC 搅拌 30min。再-78 ºC 滴加 N, N-二甲基甲酰胺(12 mL, 155.2 mmol)，再缓慢升温至室温搅拌过夜。0 ºC 加 2 N HCl 淬灭反应，调节 pH 至 7，减蒸除去大部分四氢呋喃溶剂，再用 2 N HCl 调节 pH 至 3，析出大量固体，过滤，水洗(40 mL)滤饼，滤饼抽干再干燥，得 1.61 g 浅灰色固体化合物 6-氯-4-甲酰烟酸(**B18-2**) (1.61 g，收率 34.2%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 183.8[M-H]$^-$。

第二步：6-氯-2-甲基-1,2-二氢-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮(**B18-3**)的合成



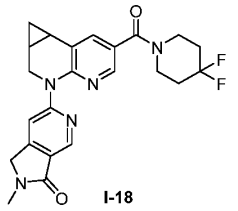
B18-3

将 6-氯-4-甲酰烟酸(520 mg, 2.8 mmol)的冰醋酸(1.12 mL, 19.6 mmol)悬浮溶液，氮气下加入 40%的甲胺水溶液(0.36 mL, 3.22 mmol)，氯化氢的二氧六环溶液(4 M, 0.77 mL, 3.08 mmol)，三乙酰氧基硼

氢化钠(891 mg, 4.2 mmol)，室温搅拌 18h 再 60 ºC 搅拌 5h。再室温加入 40%的甲胺水溶液(0.25 mL, 2.24 mmol)与三乙酰氧基硼氢化钠(475 mg, 2.24 mmol)，继续室温反应 18h。加入乙酸乙酯(30 mL)，用 1 M 碳酸钠溶液洗(30 mL)，水洗(30 mL)，饱和食盐水洗(30 mL)，无水硫酸钠干燥，浓缩得化合物 6-氯-2-甲基-1,2-二氢-3H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-酮(**B18-3**)(浅黄色固体，312.2 mg，收率 61%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 183.0[M+H]$^+$。

第三步：6-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基-1,2-二氢-3H-吡咯[3,4-c]吡啶-3-酮(**I-18**)的合成



I-18

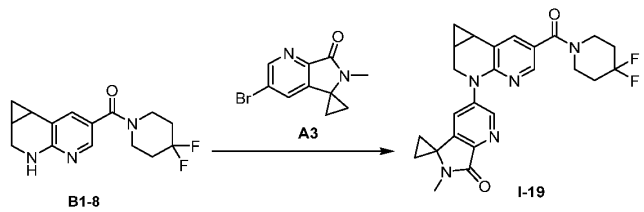
化合物 I-18 的合成参考**化合物 I-1** 的合成，用中间体 **B18-3** 替代 **A1-2**。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.41 (dd, 2H), 3.63 (s, 4H), 3.34 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.19 (td, 1H), 2.15-1.99 (m, 5H), 1.09-1.01 (m, 1H), 0.90 (d, 1H).

LC-MS, M/Z (ESI): 440.2[M+H]$^+$。

实施例 19：3'-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-6'-甲基螺[环丙烷-1,5'-吡咯[3,4-b]吡啶]-7'(6'H)-酮(**I-19**)的制备

目标化合物 **I-19** 的合成路线如下：



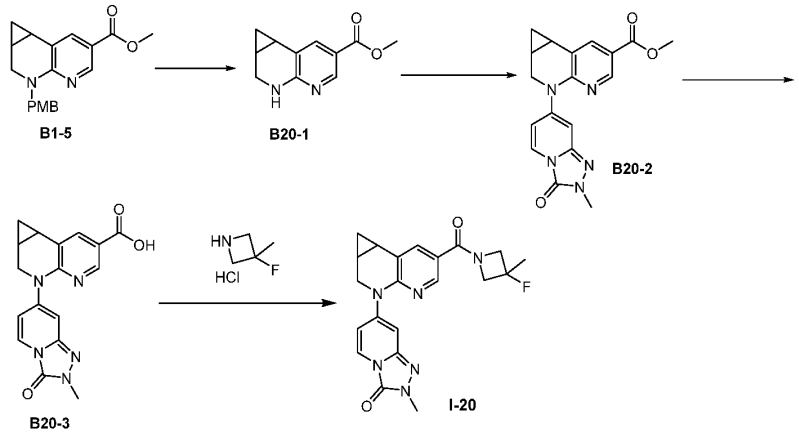
化合物 I-19 的合成参考**化合物 I-1**，用中间体 **A3** 替代 **A1-2**。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.94-3.91 (m, 2H), 3.81-3.76 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.07-2.04 (m, 3H), 1.73-1.62 (m, 6H), 1.37 (s, 1H), 1.28-1.23 (m, 3H), 1.19-1.17(m, 1H).

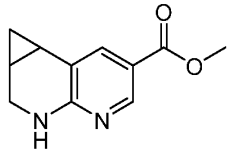
LC-MS, M/Z (ESI): 466.2[M+H]$^+$。

实施例 20：7-(6-(3-氟-3-甲基吖丁啶-1-羰基)-1a,2-二氢-1H-环丙烯并[c][1,8]萘啶-3(7bH)-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-20**)的制备

目标化合物 **I-20** 的合成路线如下：



第一步：1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-羧酸甲酯(**B20-1**)

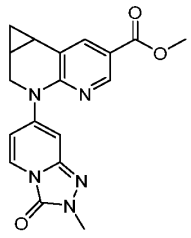


B20-1

将 3-(4-甲氧基苄基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-羧酸甲酯(35 g, 108 mmol)至于置于单口瓶（500 mL）中，加入三氟乙酸(83 mL)，60 °C 下搅拌反应 4h。反应完成后，旋蒸除去三氟乙酸，加残渣缓慢加入水(500 mL)中，用浓盐酸调 pH 至 1，用乙酸乙酯(300 mL* 3)萃取，水相再用碳酸钠粉末调节 pH 至 9，用二氯甲烷萃取(500 mL* 3)，合并有机相，加无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得 1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-羧酸甲酯(20.3 g，产率 92%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 205.1 $[M+H]^+$。

第二步：3-(2-甲基-3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-7-基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-羧酸甲酯(**B20-2**)



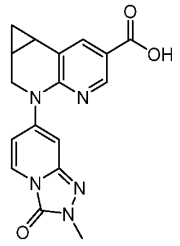
B20-2

在氮气保护下，1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-羧酸甲酯(19.4 g, 95 mmol)，碳酸铯(77 g, 237 mmol)，7-溴-2-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮 23.83 g, 104 mmol)，双(二亚苄基丙酮)钯(8.7 g, 9.5 mmol)和 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽(5.5 g, 19.5 mmol)加入到二氧六环(200 mL)中，85 °C 下搅拌反应 12h，反应液过滤，滤液浓缩得到粗品。向粗品加入乙酸乙酯(90 mL)和石油醚(180 mL)，搅拌打浆 2 h，过滤得 3-(2-甲基-3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-7-基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环

丙烷[c][1,8]萘啶-6-羧酸甲酯(44 g，粗品)。

LC-MS, M/Z (ESI): 352.1 $[M+H]^+$。

第三步：3-(2-甲基-3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-7-基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-羧酸(**B20-3**)

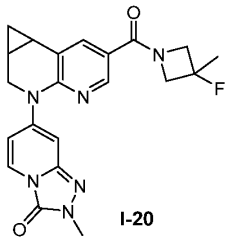


B20-3

将粗品 3-(2-甲基-3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-7-基)-1a，2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-羧酸甲酯(41.3 g, 118 mmol）溶解在四氢呋喃(300 mL)，甲醇(60 mL)和水(60 mL)混合溶液中，加入一水合氢氧化锂(24.66 g, 588 mmol)，室温搅拌 12 h，反应完成后，浓缩得残渣，将残渣溶解在水(300 mL)中，用乙酸乙酯(300 mL * 3)萃取，水相再在搅拌的条件下滴加浓盐酸，调节 pH 至 1，过滤得 3-(2-甲基-3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-7-基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-羧酸(27 g，两步产率：87%)

LC-MS, M/Z (ESI): 338.1 $[M+H]^+$。

第四步：7-(6-(3-氟-3-甲基吖丁啶-1-羰基)-1a,2-二氢-1H-环丙烯并[c][1,8]萘啶-3(7bH)-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-20**)



I-20

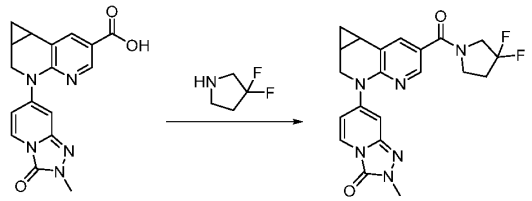
在氮气保护下，3-(2-甲基-3-氧亚基-2,3-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烯并[c][1,8]萘啶-6-羧酸(280 mg, 830 μmol)，3-氟-3-甲基-氮杂环丁烷盐酸盐(148 mg, 1.18 mmol)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(316 mg, 830 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(107 mg, 830 μmol)加入到 N，N-二甲基甲酰胺(5 mL)中，氮气保护下 25 °C 下反应 8h。反应完成后，向反应液中加入水(50 mL)，将然后用乙酸乙酯(60 mL*2)萃取，合并有机层相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩到粗品。粗品用高效液相色谱仪分离纯化，分离方法为（柱子：Phenomenex Synergi C_{18} 150* 50 mm* 10μm；溶剂：A =水+0.1 体积%碳酸氢氨（99%），B =乙腈；梯度：16%-46%，10min），得到目标化合物 7-(6-(3-氟-3-甲基吖丁啶-1-羰基)-1a,2-二氢-1H-环丙烯并[c][1,8]萘啶-3(7bH)-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-20**)(218 mg，产率 62.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.52-6.54 (m, 2H), 4.39-4.46 (m, 2H), 4.21-4.25 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 1H), 3.71-3.73 (m, 1H) , 3.63 (s, 3H), 2.05-2.14 (m, 2H),1.63-1.68 (m, 3H). 1.11-1.16 (m, 2H).

LC-MS, M/Z (ESI): 409.1 $[M+H]^+$。

实施例 21：7-(6-(3,3-二氟吡咯烷-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-21**)的制备

目标化合物 **I-21** 的合成路线如下：



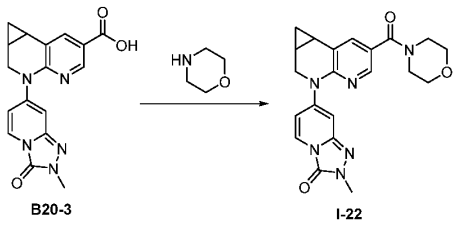
将 3-(2-甲基-3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1a,2,3,7b-四氢-1H -环丙[c][1,8]萘啶-6-羧酸(200 mg，0.6 mmol)，3,3-二氟吡咯烷(62 mg，0.7 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(155 mg，1.2 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)，加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(270 mg，0.7 mmol)，反应液在 25℃反应 1h。反应结束后，用水(20 mL)稀释，用乙酸乙酯(90mL)萃取三次，合并有机相，用饱和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗产品。粗产品通过反相高效液相色谱法进行分离，分离方法为(柱子：Phenomenex C_{18} 75*30mm*3μm；溶剂：A = 水+1%体积甲酸(99%)+水，B = 乙腈；梯度：28% - 58%，7min)，得到 7-(6-(3,3-二氟吡咯烷-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-21**)(170 mg，收率 50.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 3.88-3.91 (m, 3H), 3.65-3.68 (m, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.40-2.45(m, 2H), 2.20-2.23(m, 1H), 2.06-2.08(m, 1H), 1.04-1.09(m, 2H).

LC-MS, M/Z (ESI): 427.2 $[M+H]^+$。

实施例 22：2-甲基-7-(6-(吗啉-4-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙[c][1,8]萘啶-3-基)-[1,2, 4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-22**)的制备

目标化合物 **I-22** 的合成路线如下：



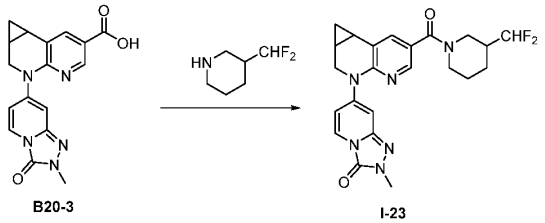
将 3-(2-甲基-3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1a,2,3,7b-四氢-1H -环丙[c][1,8]萘啶-6-羧酸(200 mg, 0.6 mmol)，吗啉(62 mg, 0.7 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(155 mg，1.2 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)，加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(270 mg, 0.7 mmol)，反应液在 25℃反应 1h。反应结束后，用水(20mL)稀释，用乙酸乙酯(90mL)萃取三次，合并有机相，用饱和食盐水(30mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗产品。粗产品通过反相高效液相色谱法进行分离，分离方法为(柱子：Phenomenex C_{18} 75*30mm*3μm；溶剂：A = 水+1%体积甲酸(99%)+水，B = 乙腈；梯度：28% - 58%，7 分钟)，冻干，得到 2-甲基-7-(6-(吗啉-4-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙[c][1,8]萘啶-3-基)-[1,2, 4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-22**)(170 mg，收率 50.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 6.55-6.50 (d, 2H), 3.95 (d, 1H), 3.71-3.63 (m, 12H), 2.01-2.06 (m, 2H), 1.18-1.13 (m, 2H).

LC-MS, M/Z (ESI): 407.2 $[M+H]^+$。

实施例 23：7-(6-(3-(二氟甲基)哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-23**)的制备

目标化合物 **I-23** 的合成路线如下：



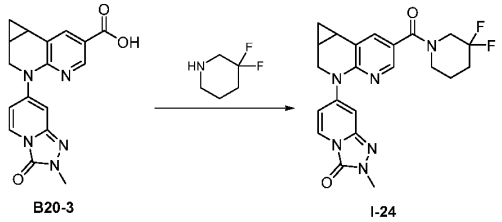
将 3-(2-甲基-3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙[c][1,8]萘啶-6-羧酸(200 mg, 0.6 mmol)，3-(二氟甲基)哌啶 (96 mg，0.7 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(155 mg, 1.2 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)，加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(270 mg, 0.7 mmol)，反应液在 25℃反应 1h。反应结束后，用水(20mL)稀释，用乙酸乙酯(90mL)萃取三次，合并有机相，用饱和食盐水(30mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗产品。粗产品通过反相高效液相色谱法进行分离，分离方法为(柱子：Phenomenex C_{18} 75*30mm*3μm；溶剂：A = 水+1%体积甲酸(99%)+水，B = 乙腈；梯度：28% - 58%，7min)，得到 7-(6-(3-(二氟甲基)哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基- [1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-23**)(144 mg，收率 53.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (t, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.55-6.50 (m, 2H), 5.69 (t, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.01 (b, 2H), 2.09-2.01 (m, 4H), 1.60 (b, 1H), 1.58-1.49 (m, 4H), 1.18 -1.12 (m, 2H).

LC-MS, M/Z (ESI): 455.2 $[M+H]^+$。

实施例 24：7-(6-(3,3-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-24**)的制备

目标化合物 **I-24** 的合成路线如下：



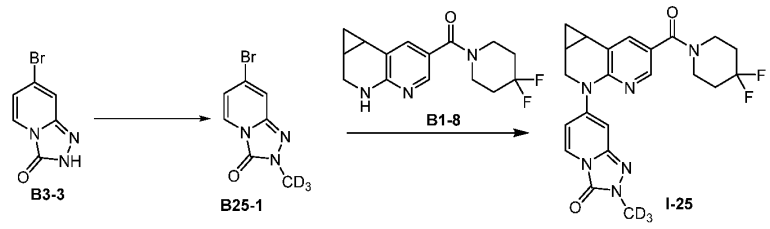
将 3-(2-甲基-3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙[c][1,8]萘啶-6-羧酸(200 mg，593 μmol)，3,3-二氟哌啶(108 mg，889 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(153 mg，1.18 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)，加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(271 mg，711 μmol)，反应液在 25℃反应 1h。反应结束后，用水(20mL)稀释，用乙酸乙酯(10 mL)萃取三次，合并有机相，用饱和食盐水(30mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析，DCM/MeOH(v/v)=15/1,得到目标化合物 7-(6-(3,3-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-24**)(120 mg，收率 46%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 10.9, 1.4 Hz, 2H), 3.63 (s, 4H), 2.14-2.04 (m, 4H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.19-1.10 (m, 2H).

LC-MS, M/Z (ESI): 441.1 $[M+H]^+$。

实施例 25：7-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙[c][1,8]萘啶-3-基)-2-(甲基- d3)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-25**)的制备

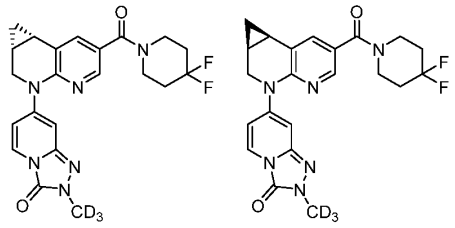
目标化合物 **I-25** 的合成路线如下：



化合物 I-25 的合成参考**化合物 I-3**，用氘代碘甲烷代替碘甲烷，LC-MS, M/Z (ESI): 444.2[M+H]$^+$。

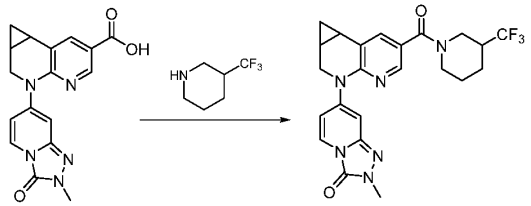
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.03 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.66-3.59(m, 5H), 2.18-2.16(m, 1H), 2.08-1.99(m, 5H), 1.06 (t, 2H)

产物 **I-25** 经过 SFC 拆分(色谱柱: Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3 μm，流动相: 流动相 A：CO_2，流动相 B：IPA+ACN(0.05 体积%DEA)；等度洗脱：50 体积% IPA+ACN (0.05 体积% DEA) （在 CO_2 中），流速: 3mL/min；检测器：PDA，柱温: 35℃；柱压: 100Bar)。得异构体(**I-25A**) (RT=0.764 min)和异构体(**I-25B**) (RT=1.702 min).



实施例 26：2-甲基-7-(6-(3-(三氟甲基)哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙[c][1,8]萘啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-26**)的制备

目标化合物 **I-26** 的合成路线如下：



B20-3 **I-26**

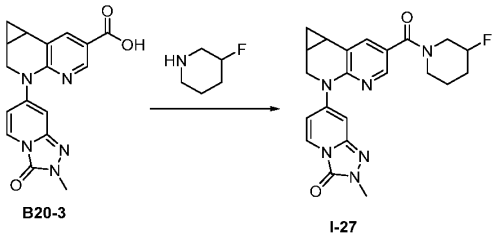
将 3-(2-甲基-3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙[c][1,8]萘啶-6-羧酸(200 mg, 593 μmol)，3 -三氟甲基哌啶(136 mg, 889 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(153 mg, 1.18 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)，加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(271 mg, 711 μmol)，反应液在 25℃反应 1h。反应结束后，用水(20 mL)稀释，用乙酸乙酯(10 mL)萃取三次，合并有机相，用饱和食盐水(30mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析，DCM/MeOH(v/v)=15/1，得到目标化合物(**I-26**)(130 mg，收率 50%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.6, 0.5 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.32 (s, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 11.7, 10.3, 7.3 Hz, 3H), 1.84 (s, 1H), 1.68 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.66-1.45 (m, 3H), 1.19-1.10 (m, 2H).

LC-MS, M/Z (ESI): 473.1 [M+H]$^+$。

实施例 27：7-(6-(3-氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-27**)的制备

目标化合物 **I-27** 的合成路线如下所示：



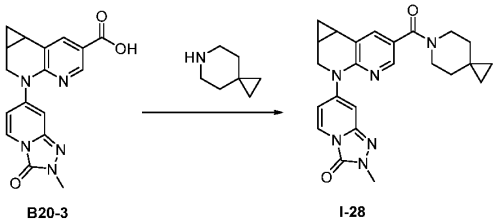
将 3-(2-甲基-3-氧基-2,3-二氢-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-7-基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-羧酸(200 mg, 0.59 mmol)和 3-氟哌啶盐酸盐(83 mg, 0.59 mmol)，N,N-二异丙基乙胺(307 mg, 2.37 mmol)和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(271 mg, 0.71 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(6 mL)中，室温反应 2h，将反应液中加入水(30 mL)中，然后用二氯甲烷(50 mL*2)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，然后通过硅胶柱层析(乙酸乙酯：甲醇(V/V)=20:1)纯化得到化合物 7-(6-(3-氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-27**)(196 mg，产率 78.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.59 (ddd, 1H), 4.77 (d, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.65 (dd, 1H), 3.49 (s, 5H), 3.15 (s, 1H), 2.19 (dt, 1H), 2.08 (dd, 1H), 1.90 (d, 2H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.54 (s, 1H), 1.12-1.03 (m, 2H).

LC-MS, M/Z (ESI): 423.3 $[M+H]^+$。

实施例 28：7-(6-(6-氮杂螺环[2.5]辛烷-6-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-28**)的制备

目标化合物 **I-28** 的合成路线如下所示：



将 3-(2-甲基-3-氧基-2,3-二氢-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-7-基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-羧酸(120 mg, 0.36 mmol)和 6-氮杂螺环[2.5]辛烷(40 mg, 0.36 mmol)，N,N-二异丙基乙胺(184 mg, 1.42 mmol)和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(162 mg, 0.43 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中，室温反应 2h，将反应液中加入水(30 mL)中，然后用二氯甲烷(50 mL*2)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，然后通过硅胶柱层析(二

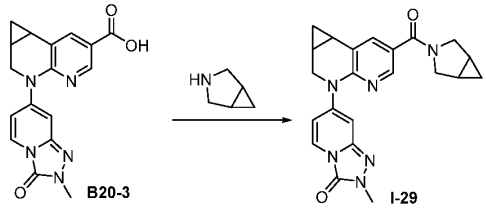
氯甲烷：甲醇(V/V)=30:1)纯化得到化合物 7-(6-(6-氮杂螺环[2.5]辛烷-6-羰基)-1,1a，2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-28**)(82 mg，产率 53.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.64 (dd, 2H), 3.48 (s, 5H), 2.19 (dd, 1H), 2.07 (dd, 1H), 1.35 (s, 4H), 1.25 (dd, 1H), 1.06 (t, 2H), 0.34 (s, 4H).

LC-MS, M/Z (ESI): 431.2 $[M+H]^+$。

实施例 29：7-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-29**)的制备

目标化合物 **I-29** 的合成路线如下所示：



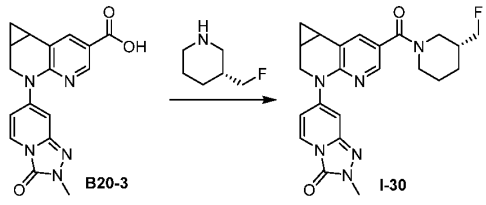
将 3-(2-甲基-3-氧基-2,3-二氢-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-7-基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-羧酸(200 mg, 0.59 mmol)和 3-氮杂双环[3.1.0]己烷(49 mg, 0.59 mmol)，N,N-二异丙基乙胺(307 mg, 2.37 mmol)和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯加入到 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中，室温反应 2h，将反应液中加入水(30 mL)中，然后用二氯甲烷(50 mL*2)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，然后通过硅胶柱层析(乙酸乙酯：甲醇(V/V)=25:1)纯化得到化合物 7-(6-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-29**)(158 mg，产率 66.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 3.93 (dd, 2H), 3.80-3.61 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.43 (d, 2H), 2.18 (dd, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.54 (d, 2H), 1.11-0.99 (m, 2H), 0.64 (dd, 1H), 0.07 (s, 1H).

LC-MS, M/Z (ESI): 403.2 $[M+H]^+$

实施例 30：7-(6-((R)-3-(氟甲基)哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙[c][1,8]萘啶-3-基)- 2-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-30**)的制备

目标化合物 **I-30** 的合成路线如下：

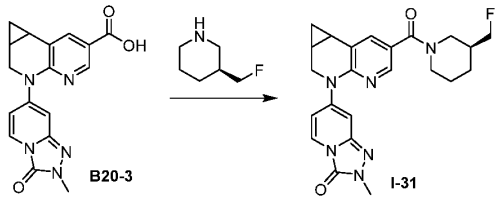


将 3-(2-甲基-3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1a,2,3,7b-四氢-1H -环丙[c][1,8]萘啶-6-羧酸(200 mg, 0.6 mmol)，(R)-3-(氟甲基)哌啶(70 mg, 0.6 mmol)和N,N-二异丙基乙胺(155 mg，1.2 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)，加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(270 mg, 0.7 mmol)，反应液在 25℃反应 1h。反应结束后，用水(20mL)稀释，用乙酸乙酯(90mL)萃取三次，合并有机相，用饱和食盐水(30mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗产品。粗产品通过反相高效液相色谱法进行分离，分离方法为(柱子：Phenomenex C_{18} 75*30mm*3μm；溶剂：A = 水+1%体积甲酸(99%)+水，B =乙腈；梯度：28% - 58%，7min)，得到 7-(6-((R)-3-(氟甲基)哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-30**) (183 mg，收率 70.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (t, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.56-6.54 (m, 1H), 6.45 (t, 1H), 4.36 (d, 3H), 3.95 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.01 (b, 2H), 2.09-1.78 (m, 6H), 1.60 (b, 1H), 1.40 (b, 1H), 1.19 -1.10 (m, 2H).

LC-MS, M/Z (ESI): 437.2 $[M+H]^+$。

实施例 31：7-(6-((S)-3-(氟甲基)哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙[c][1,8]萘啶-3-基)- 2-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-31**)的制备



将 3-(2-甲基-3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙[c][1,8]萘啶-6-羧酸(200 mg，0.6 mmol)，(S)-3-(氟甲基)哌啶(70 mg，0.6 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(155 mg，1.2 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)，加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(270 mg，0.7 mmol)，反应液在 25℃反应 1h。反应结束后，用水(20 mL)稀释，用乙酸乙酯(90mL)萃取三次，合并有机相，用饱和食盐水(30mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗产品。粗产品通过反相高效液相色谱法进行分离，分离方法为(柱子：Phenomenex C_{18} 75*30mm*3μm；溶剂：A= 水+1%体积甲酸(99%)+水，B =乙腈；梯度：28% - 58%，7min)，得到 7-(6-((S)-3-(氟甲基)哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙[c][1,8]萘啶-3-基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-31**) (白色固体，206 mg，收率 79.6%)。

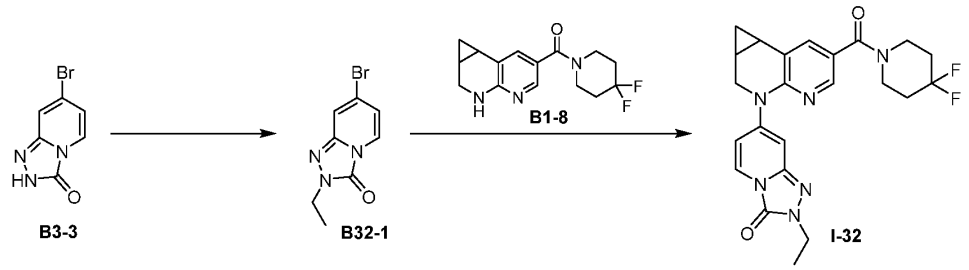
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (t, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.56-6.54 (m, 1H), 6.45 (t, 1H), 4.36 (d, 3H), 3.95 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.01 (b, 2H), 2.09-1.78 (m, 6H), 1.60 (b, 1H), 1.40 (b, 1H), 1.19-1.10 (m, 2H).

LC-MS, M/Z (ESI): 437.2 $[M+H]^+$。

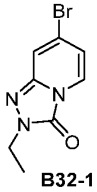
实施例 32：7-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-乙基-[1,2,4]

三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-32**)的制备

目标**化合物 I-32** 的合成路线如下：



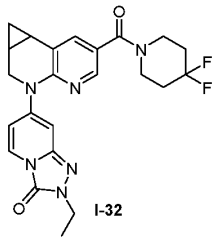
第一步：7-溴-2-乙基-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮（**B32-1**）的合成



7-溴-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮（**B3-3**）(100 mg, 467 umol)溶于 N，N-二甲基甲酰胺(5 Ml)中，加入碳酸铯(457 mg, 1.40 mmol)，0~10 ℃氮气保护下加入碘乙烷(219 mg, 1.40 mmol)，加完后 25 ℃反应 2 小时，反应液倒入水中(10 Ml)，乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(20 mL l)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到化合物 7-溴-2-乙基-[1,2,4]三唑基[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**B32-1**) (113 mg，产率 99.4%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 242.1 $[M+H]^+$。

第二步：7-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮（**I-32**）的合成



在氮气保护下，(4,4-二氟哌啶-1-基)(1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烷[c][1,8]萘啶-6-基)甲酮(145 mg, 493 umol)，碳酸铯(201 mg, 477 umol)，7-溴-2-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮 (60.0 mg, 247 umol)，双(二亚苄基丙酮)钯(22.6 mg, 24.7 umol)和 4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽(28.5 mg, 49.3 umol)加入到 1,4-二氧六环(10 mL)中，100 ℃下搅拌反应 2 小时。反应完成后，反应液倒入水中(10 mL)，乙酸乙酯(10 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品。然后粗品经高效液相色谱制备(柱子: Phenomenex Synergi C_{18} 150*25mm* 5um; 溶剂：A = 水+0.1 体积%甲酸（99%），B = 乙腈；梯度：30%-60% B，7 分钟)得到化合物 7-(6-(4,4-二氟哌啶-1-羰

基)-1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙烷[c][1,8]萘啶-3-基)-2-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(**I-32**)(80.0 mg，收率 71.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ = 8.04 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.57-6.60 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 3H), 3.61-3.67 (m, 5H), 2.15-2.18 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 5H), 1.28 (t, 3H), 1.06-1.09 (m, 2H).

LC-MS, M/Z (ESI): 455.2 $[M+H]^+$。

测试例 1：化合物对 15-PGDH 酶抑制试验

用 Assay Buffer(50 mM Tris-HCl，pH 7.5，0.01 体积% Tween 20)将 15-PGDH(R&D Systems，货号 5660-DH-010)配置成终浓度的 2 倍，即 30nM。然后按照 8μl/孔，加入到 384 白板中(Cisbio Bioassays，货号 66PL384025)。设定阴性对照孔，不加酶只加 Assay Buffer。然后用 Assay Buffer 将化合物配置成终浓度的 4 倍，即 4000nM 起始，3 倍稀释，10 个浓度。按照 4μl/孔加入上述的白板中，混匀后，1000rpm 离心 1min，25℃孵育 10min。同时设定阳性对照孔(只加 15-PGDH)和阴性对照孔(不加 15-PGDH)。再用 Assay Buffer 配置 NAD^+(Sellect.货号 S2518)和 PGE_2(R&D Systems，货号 2296/10)的混合液。用 Assay Buffer 分别将 NAD^+和 PGE_2 配置成终浓度的 4 倍，即 2mM 和 0.12mM。然后按照 4μl/孔加入到上述的白板中，混匀后，1000rpm 离心 1min，25℃孵育 30min 进行反应。采用仪器 TECAN SPARK 20M 在激发波长为 340 nm，发射波长为 485 nm 处检测。用 GraphPad Prism 8.0 进行四参数拟合计算 IC_{50} 值。

表 1 化合物对 15-PGDH 抑制试验结果

化合物编号	**IC_{50}（nM）**
化合物 I-1	4.3
化合物 I-2	5.15
化合物 I-19	3.72
化合物 I-3	4.2
化合物 I-3A	12.16
化合物 I-3B	3.58
化合物 I-9	9.51
化合物 I-11	3.8
化合物 I-12	2.1
化合物 I-12A	1.52
化合物 I-12B	7.42
化合物 I-13	4.03
化合物 I-14	8.6
化合物 I-15	5.7

化合物 I-16	5.4
化合物 I-17	4.5
化合物 I-18	19.98
化合物 I-25	2.59
化合物 I-25A	15.8
化合物 I-25B	3.78
化合物 I-20	2.83
化合物 I-21	4.95
化合物 I-22	10.17
化合物 I-23	4.26
化合物 I-24	4.23
化合物 I-26	9.9
化合物 I-27	5.7
化合物 I-28	1.71
化合物 I-29	5.3
化合物 I-30	6.0
化合物 I-31	4.1
化合物 I-32	6.3

实验结果表明，本发明化合物对 15-PGDH 具有显著的抑制作用。

测试例 2：化合物对 A549 细胞上清中 PGE_2 水平的影响

A549 细胞（武汉普诺赛）在 F12K+10%FBS 进行培养，取对数期的细胞状态良好的细胞进行实验，将细胞消化、计数，将细胞接种到 24 孔板，8000 个/孔。将细胞置 37℃，5%CO_2 培养箱进行培养过夜。待细胞贴壁后，换含 0.5%FBS 的培养基处理约 10h，向各孔添加 IL-1β(终浓度 20ng/mL，1mL/孔)，同时设置对照组(对照组不添加 IL-1β)。IL-1β 刺激约 24h 后，吸弃各孔细胞培养液，并用新鲜含 0.5%FBS 培养基轻轻清洗各孔，然后向各孔添加含各浓度的化合物(20nM 和 2500nM)的培养基 400μL 处理约 12h。收集上清，采用 ELISA 试剂盒(R&D Systems，货号 KGE004B)检测 PGE_2。

表 2 化合物对 A549 细胞上清中 PGE2 增加倍数

化合物编号/浓度	**20nM**
化合物 I-1	4.3
化合物 I-2	5.23
化合物 I-19	4.72
化合物 I-3A	0.9
化合物 I-3B	4.8

化合物 I-11	1.88
化合物 I-12	5.44
化合物 I-13	6.1
化合物 I-14	2.3
化合物 I-15	3.7
化合物 I-16	3.7
化合物 I-17	2.2
化合物 I-25A	0.9
化合物 I-25B	4.4
化合物 I-20	2.0
化合物 I-21	2.3
化合物 I-23	2.93
化合物 I-24	2.95
化合物 I-26	4.82
化合物 I-27	2.60
化合物 I-28	4.05
化合物 I-29	2.3
化合物 I-30	2.72
化合物 I-31	2.90
化合物 I-32	3.7

实验结果表明，本发明化合物可以显著增加 PGE_2 的生成。

测试例 3：小鼠 IPF 预防模型药效实验

雄性小鼠适应性饲养 1-2 周，并体重达标后(25g)，以一定剂量的博来霉素诱导 IPF 模型(特发性肺纤维化模型)，造模当天根据动物体重随机分为模型组和给药组，其中给药组为给药尼达尼布（60 mg/kg，一日一次给药（qd））和给药本发明的化合物 I-3B（2.5 mg/kg，一日两次给药（bid）），并开始每天口服灌胃给药，溶媒对照组给予空白溶媒，连续给药 21 天。给药期间，每 3 天称量一次体重。在最后一天给药结束对动物进行安乐死，自甲状软骨开始取下肺脏(无需灌注)，向肺内缓慢灌注 10%福尔马林至双侧肺脏充盈，结扎主气管后置于 5-10 倍组织体积的 10%福尔马林中固定，对左肺进行石蜡组织切片制作、HE 染色、Masson Trichrome 染色，使用 Hamamatsu NanoZoomer Digital Pathology(S210)切片扫描仪进行切片全景扫描，进行病理分析。

表 3. 肺纤维化病理评价指标

纤维化分级	Ashcroft 评分标准

0	肺泡隔：无纤维化病灶； 肺结构：正常。
1	肺泡隔：孤立性单纯纤维化改变（肺泡隔增厚，但是小于正常肺的三倍）； 肺结构：肺泡腔部分增大，少量渗出物，无纤维化物质存在。
2	肺泡隔：明确的纤维化改变(肺泡隔增厚，大于正常肺的三倍) 形成小结节，但无相连； 肺结构：肺泡腔部分增大，少量渗出物，无纤维化物质存在。
3	肺泡隔：每个高倍视野下几乎所有肺泡壁可见非间断性纤维化（肺泡隔增厚，大于正常肺的三倍）； 肺结构：肺泡腔部分增大，少量渗出物，无纤维化物质存在。
4	肺泡隔：仍然可见肺泡隔； 肺结构：肺泡腔出现孤立的纤维化结节（≤10% 的高倍视野）。
5	肺泡隔：仍然可见肺泡隔； 肺结构：肺泡腔出现融合性的纤维化结节（>10% 和≤50% 的高倍视野），肺组织结构严重受损，但尚存结构。
6	肺泡隔：可见，但几乎不存在。 肺结构：大片不间断纤维化结节（>50% 的高倍视野），肺组织构架几乎不存在。
7	肺泡隔：已不存在； 肺结构：肺泡腔几乎充满纤维化物质，但是仍存在 5 个以内的空泡样结构。
8	肺泡隔：已不存在； 肺结构：高倍镜下肺泡腔充满纤维化组织。

表 4. 肺纤维化评分汇总表（均值）

组别	肺纤维化总评分
G1 假手术组（sham）	0
G2 模型组	4.69
G3 尼达尼布	3.39
化合物 I-3B	3.34

实验结果显示，本发明的化合物可以显著降低小鼠 IPF 预防模型的纤维化程度。

测试例 4：小鼠 IPF 治疗模型药效实验

雄性小鼠适应性饲养 1-2 周，并体重达标后(25g)，以一定剂量的博来霉素诱导 IPF 模型(特发性

肺纤维化模型)，造模当天根据动物体重随机分为模型组和给药组，其中给药组为给药尼达尼布（60 mg/kg, qd）、低剂量给药本发明的化合物 I-3B（1 mg/kg, bid）和高剂量给药本发明的化合物 I-3B（2.5 mg/kg, bid），Day7 开始每天口服灌胃给药，溶媒对照组给予空白溶媒，连续给药 14 天。给药期间，每周称量 2 次体重。在最后一天给药结束对动物进行安乐死，自甲状软骨开始取下肺脏(无需灌注)，向肺内缓慢灌注 10%福尔马林至双侧肺脏充盈，结扎主气管后置于 5-10 倍组织体积的 10%福尔马林中固定，对左肺进行石蜡组织切片制作、HE 染色、Masson Trichrome 染色，使用 Hamamatsu NanoZoomer Digital Pathology(S210)切片扫描仪进行切片全景扫描，进行病理分析。

表 5. 肺纤维化病理评价指标

纤维化分级	Ashcroft 评分标准
0	肺泡隔：无纤维化病灶； 肺结构：正常。
1	肺泡隔：孤立性单纯纤维化改变（肺泡隔增厚，但是小于正常肺的三倍）； 肺结构：肺泡腔部分增大，少量渗出物，无纤维化物质存在。
2	肺泡隔：明确的纤维化改变 (肺泡隔增厚，大于正常肺的三倍) 形成小结节，但无相连； 肺结构：肺泡腔部分增大，少量渗出物，无纤维化物质存在。
3	肺泡隔：每个高倍视野下几乎所有肺泡壁可见非间断性纤维化（肺泡隔增厚，大于正常肺的三倍）； 肺结构：肺泡腔部分增大，少量渗出物，无纤维化物质存在。
4	肺泡隔：仍然可见肺泡隔； 肺结构：肺泡腔出现孤立的纤维化结节（≤10% 的高倍视野）。
5	肺泡隔：仍然可见肺泡隔； 肺结构：肺泡腔出现融合性的纤维化结节（>10% 和≤50% 的高倍视野），肺组织结构严重受损，但尚存结构。
6	肺泡隔：可见，但几乎不存在。 肺结构：大片不间断纤维化结节（>50% 的高倍视野），肺组织构架几乎不存在。
7	肺泡隔：已不存在； 肺结构：肺泡腔几乎充满纤维化物质，但是仍存在 5 个以内的空泡样结构。
8	肺泡隔：已不存在； 肺结构：高倍镜下肺泡腔充满纤维化组织。

表 6. 肺纤维化评分汇总表（均值）

组别	肺纤维化总评分
G1sham	0
G2 模型组	3.68
G3 尼达尼布	2.84
G4 化合物 I-3B 低剂量组	2.74
G4 化合物 I-3B 高剂量组	2.6

实验结果显示，本发明的化合物可以显著降低小鼠 IPF 治疗模型的纤维化程度。

测试例 5：小鼠肝切除再生药效实验

8 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠(20-24g)，动物麻醉，腹部朝上固定，手术部位剃毛并碘伏消毒；腹部横切开口约 1.5-2cm，以止血夹夹住两侧的腹壁动脉；打开腹腔后将各肝叶游离，以手术线结扎需要切除的肝叶的肝门部，在其颜色变深后行肝脏左外叶及中叶切除；术后清理完腹腔残留血液后逐层缝合肌层以及皮毛层；注意术后护理。造模当天开始给药，分别在给药 1 天和 3 天各处死 8 只动物，取完整肝组织称重，与模型组进行对比，评估药物促进肝再生的作用。

实验结果显示，本发明的化合物可以显著的促进肝再生。

测试例 6：小鼠药代动力学

参照下述实验方法测定本发明化合物的小鼠药代动力学性质。

采用雄性 CD-1 小鼠 3 只，剂量为 10mg/kg，给药途径为灌胃，溶媒为 5%DMSO+10%Solutol+85%Saline，禁食过夜，采血时间点为给药前和在给药后 15、30 分钟以及 1、2、4、6、8、24 小时。血液样品 6800g 2-8℃离心 6 分钟，收集血浆，于-80℃保存。取各时间点血浆 10 μL 加入 200 μL 含 100ng/mL 内标的甲醇，涡旋混匀后 2-8℃ 18000g 离心 7 分钟。取 200 μL 转移至 96 孔进样板中，进行 LC-MS/MS 定量分析。主要药代动力学参数用 WinNonlin 7.0 软件非房室模型分析。

表 7. 小鼠药代动力学数据

化合物编号	C_{max}(ng/mL)	$AUC_{(0-t)}$（h·ng/mL）
化合物 I-3	3710	35502
化合物 I-3B	4480	33173
化合物 I-12	14800	107087
化合物 I-25	3710	35771
化合物 I-28	5040	10661

实验结果表明，本发明化合物在小鼠体内表现出优良的药代动力学性质。

测试例 7：小鼠 IBD 药效

雌性 C57BL/6 小鼠 6-8 周龄，分为 5 组，G1-G5 分别为正常对照组、模型对照组、阳性对照组、化合物 I-3B 低剂量组和化合物 I-3B 高剂量组。G2 - G6 组小鼠动物于第 0-6 天饮用含 2% DSS 水溶液，第 0-10 天饮用正常用水，第 0-9 天给予溶媒/阳性/受试物，第 10 天安乐死后剖检，对肠重（CW）、肠长（CL）进行测量和肠组织（BW）进行组织病理学检查。试验结果显示，与 G2 模型组动物相比，G3-阳性对照组（环孢素 CsA 25mg/kg-qd）动物的体重显著增加，模型动物 DAI 显著降低，CL 显著增加，CW、CL/CW/BW 和 CL/CW 显著降低，模型动物结肠组织病理检测结果显示炎性细胞浸润、组织损伤评分降低，但无显著性差异。G4- 化合物 I-3B（2.5 mg/kg-bid）、G5- 化合物 I-3B（5 mg/kg-bid）组动物的体重均增加，其中 G5 动物体重显著性增加；动物 DAI 均显著降低，CL 均显著增加，CW、CL/CW/BW 和 CL/CW 均显著降低；结肠组织病理检测结果显示炎性细胞浸润、组织损伤评分均显著降低。

表 8. 各组动物结肠肠长（CL）、肠重（CW）、CL/CW/BW、CW/CL 汇总

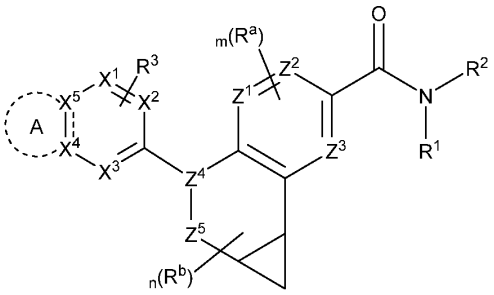
组别	结肠长度 CL(cm)	结肠重量 CW(g)	CW/CL/BW* 1000	CW/CL*10
G1-正常对照组	6.90	0.15	1.11	0.21
G2-模型对照组	5.52	0.21	2.31	0.38
G3-CsA 组 25 mg/kg	6.70	0.18	1.42	0.27
G4-化合物 I-3B 低剂量组	6.67	0.17	1.39	0.26
G5-化合物 I-3B 高剂量组	6.50	0.16	1.36	0.24

实验结果表明，化合物 I-3B（2.5 mg/kg 和 5 mg/kg）可以明显改善小鼠 IBD 症状和组织损伤，疗效优于阳性。

尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例，可以理解的是，上述实施例是示例性的，不能理解为对本发明的限制，本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

权利要求

1. 一种式 I 所示杂环类化合物、其溶剂化物、其药学上可接受的盐、其药学上可接受的盐的溶剂合物或其前药：



I

其中，

Z^1、Z^2、Z^3、Z^4 和 Z^5 各自独立地表示环原子；

Z^1、Z^2、Z^3、Z^4 和 Z^5 各自独立地为 N、NH、O、S、CH_2、CH 或 C；

R^1 和 R^2 各自独立地为氢、C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 环烷基，

或者，R^1 和 R^2 与其所连接到的 N 原子一起形成 3-11 元杂环烷基；其中，所述 3-11 元杂环烷基进一步被 0 个、1 个或多个 R^{1-1} 所取代；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

各 R^{1-1} 各自独立地为卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷基羰氧基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；

R^a 和 R^b 各自独立地为卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基或卤代 C_1-C_6 烷氧基；

m 和 n 各自独立地为 0、1、2 或 3；

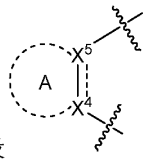
X^1、X^2、X^3、X^4 和 X^5 各自独立地表示环原子；

X^1、X^2、X^3、X^4 和 X^5 各自独立地为 N、O、S、CH_2、CH 或 C；

X^4 与 X^5 之间所连接的键为单键或双键；

R^3 为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、

C_3-C_8环烷氧基、任选具有1或2个C_1-C_6烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6烷基磺酰基基团、任选具有1或2个C_1-C_6烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6烷基磺酰基氨基基团或任选具有1或2个C_1-C_6烷基基团的氨基；



X^4和X^5所连接形成的基团片段 中，A为不存在，或者A与X^4、X^5环原子一起形成3-11元杂环烷基、5元杂芳环或6元杂芳环；杂原子独立地选自N、O和S中的一种或多种；

当A不存在时，X^4和X^5各自独立地被R^4或R^5所取代；

当A存在时，所述A进一步被R^{3-1}所取代；所述的R^{3-1}取代为一个或多个取代，当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

R^4和R^{3-1}各自独立地为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_2-C_6炔基、卤代C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基羰基、C_1-C_6烷氧基、卤代C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧羰基、C_1-C_6烷基羰氧基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧羰基C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、C_3-C_8环烷基羰基、C_3-C_8环烷氧基、任选具有1或2个C_1-C_6烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6烷基磺酰基基团、任选具有1或2个C_1-C_6烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6烷基磺酰基氨基基团或任选具有1或2个C_1-C_6烷基基团的氨基；

R^5为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_2-C_6炔基、卤代C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基羰基、C_1-C_6烷氧基、卤代C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧羰基、C_1-C_6烷基羰氧基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧羰基C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、C_3-C_8环烷基羰基、C_3-C_8环烷氧基、任选具有1或2个R^{5-1}取代的氨基羰基基团、C_1-C_6烷基磺酰基基团、任选具有1或2个C_1-C_6烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6烷基磺酰基氨基基团或任选具有1或2个C_1-C_6烷基基团的氨基；

所述各R^{5-1}各自独立地为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氘代烷基、C_2-C_6炔基、卤代C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基羰基、C_1-C_6烷氧基、卤代C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧羰基、C_1-C_6烷基羰氧基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧羰基C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、C_3-C_8环烷基羰基、C_3-C_8环烷氧基、C_1-C_6烷基磺酰基基团、任选具有1或2个C_1-C_6烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6烷基磺酰基氨基基团或任选具有1或2个C_1-C_6烷基基团的氨基。

2. 如权利要求1所述的式I所示杂环类化合物、其溶剂化物、其药学上可接受的盐、其药学上可接受的盐的溶剂合物或其前药，其特征在于，所述的式I所示杂环类化合物满足如下1个或多个条件：

（1）所述R^1和R^2与其所连接到的N原子一起形成3-11元杂环烷基中的杂环烷基为单环的杂环烷基、桥环的二环的杂环烷基或螺环的二环的杂环烷基；

（2）所述R^1和R^2与其所连接到的N原子一起形成3-11元杂环烷基中的杂原子为N、O或S中的一种或多种，个数为1、2、3或4个；

（3）所述R^1和R^2与其所连接到的N原子一起形成3-11元杂环烷基中的3-11元杂环烷基为3-8

元杂环烷基；

（4）R^{1-1} 中，所述卤素和所述卤代 C_1-C_6 烷基中的卤素和卤各自独立地为 F、Cl 或 Br，例如 F；

（5）R^{1-1} 中，所述 C_1-C_6 烷基和所述卤代 C_1-C_6 烷基中的 C_1-C_6 烷基各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基；

（6）R^4 和 R^5 中，所述卤素各自独立地为 F、Cl 或 Br，例如 F；

（7）R^4 和 R^5 中，所述任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团中 C_1-C_6 烷基各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基；

（8）所述的 A 与 X^4、X^5 环原子一起形成 3-11 元杂环烷基中的杂环烷基为单环的杂环烷基或螺环的二环的杂环烷基；

（9）所述的 A 与 X^4、X^5 环原子一起形成 3-11 元杂环烷基中的 3-11 元杂环烷基为 3-7 元杂环烷基；

（10）所述的 A 与 X^4、X^5 环原子一起形成 3-11 元杂环烷基中的杂环烷基中的杂原子的个数为 1、2、3 或 4 个；

（11）所述的 A 与 X^4、X^5 环原子一起形成 5 元杂芳环或 6 元杂芳环中的杂原子的个数为 1、2、3 或 4 个；

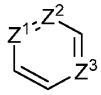
（12）当 A 存在时，所述的 A 进一步被 R^{3-1} 所取代时，所述的 R^{3-1} 个数为 2 个；

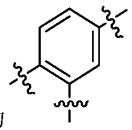
（13）R^{3-1} 中，所述的卤代 C_1-C_6 烷基中的卤为 F、Cl 或 Br，例如 F；

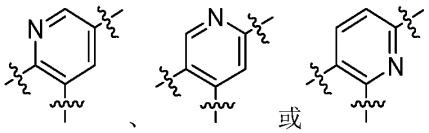
（14）R^{3-1} 中，所述的 C_1-C_6 烷基、所述的卤代 C_1-C_6 烷基和所述的 C_1-C_6 氘代烷基中的 C_1-C_6 烷基各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基或乙基；

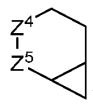
（15）R^{3-1} 中，所述的 C_3-C_8 环烷基中环烷基为单环的环烷基；

（16）R^{3-1} 中，所述的 C_3-C_8 环烷基中环烷基为环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基或环己烷基；

（17）  为苯基或“杂原子数为 1 个、2 个或 3 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种的 6 元杂芳环”，例如吡啶环；

所述的苯基优选为 ；

所述的吡啶环优选为 ；

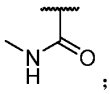
（18）  为“杂原子数为 1 个，杂原子选自 N 和 O 的被环丙烷取代的 6 元杂烷环”或“杂原子数为 1 个，杂原子选自 N 的被环丙烷取代的 6 元杂烷环”，例如吡啶环。

3. 如权利要求 2 所述的式 I 所示杂环类化合物、其溶剂化物、其药学上可接受的盐、其药学上可接受的盐的溶剂合物或其前药，其特征在于，所述的式 I 所示杂环类化合物满足如下 1 个或多个条件：

（1）所述 3-8 元杂环烷基为单环的 3-6 元杂环烷基、桥环二环的 6-8 元杂环烷基或螺环的二环的 8 元杂环烷基，杂原子为 N 和/或 O，个数为 1 或 2 个，例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啡啉基、吡咯烷基并环丙基、氮氧杂螺环[2.5]辛烷基、氮杂螺环[2.5]辛烷基或八氢环戊并[c]吡咯烷基；

（2）所述 3-8 元杂环烷基进一步被卤素和/或卤代 C_1-C_6 烷基所取代；

（3）R^{1-1} 中，所述卤代 C_1-C_6 烷基为三氟甲基、二氟甲基或单氟甲基，优选为  或 ；

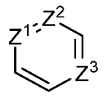
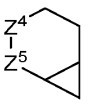
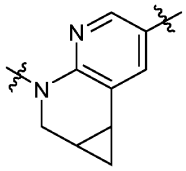
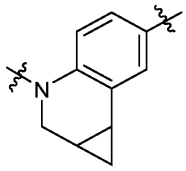
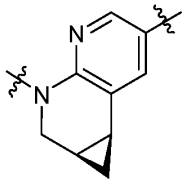
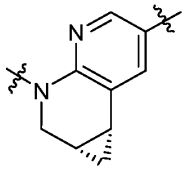
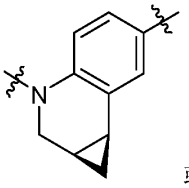
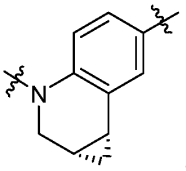
（4）R^4 和 R^5 中，所述任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团各自独立地为 ；

（5）所述的 A 与 X^4、X^5 环原子一起形成 3-11 元杂环烷基中的 3-11 元杂环烷基为单环的 3-6 元杂环烷基或螺环的二环的 7 元杂环烷基，杂原子独立地为 N 和/或 O，个数为 1、2 或 3 个，例如吡咯烷基或氮杂螺环[2.4]庚烷基；

（6）所述的 A 与 X^4、X^5 环原子一起形成 5 元杂芳环或 6 元杂芳环中的杂原子为 N，个数为 1、2 或 3 个，例如吡啶环、嘧啶环或三氮唑环；

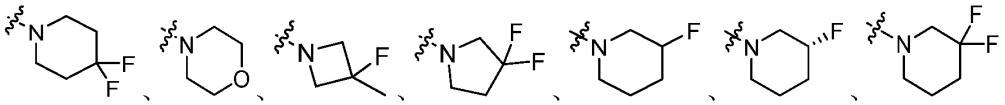
（7）R^{3-1} 中，所述的卤代 C_1-C_6 烷基为 ；

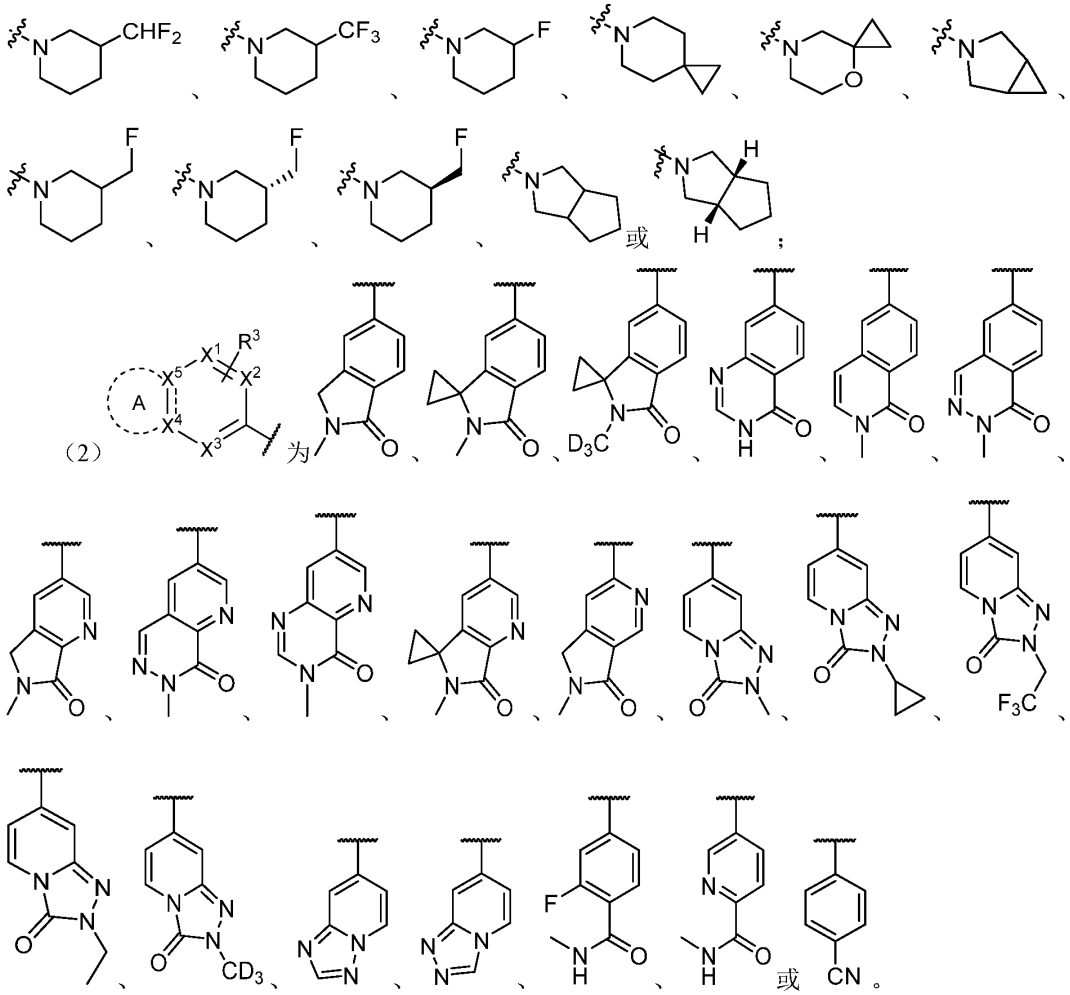
（8）R^{3-1} 中，所述的 C_1-C_6 氘代烷基为-CD_3；

（9）  和  所在环连接形成  或 ，例如 、、 或 。

4. 如权利要求 1 所述的式 I 所示杂环类化合物、其溶剂化物、其药学上可接受的盐、其药学上可接受的盐的溶剂合物或其前药，其特征在于，所述的式 I 所示杂环类化合物满足（1）和/或（2）：

（1）R^1 和 R^2 与其所连接到的 N 原子一起形成如下基团：





5. 如权利要求 1 所述的式 I 所示杂环类化合物、其溶剂化物、其药学上可接受的盐、其药学上可接受的盐的溶剂合物或其前药，其特征在于，所述的式 I 所示杂环类化合物满足如下 1 个或多个条件：

（1）Z^1、Z^2 和 Z^3 各自独立地为 N、CH 或 C；

（2）Z^4 和 Z^5 各自独立地为 N、NH、CH_2 或 CH；

（3）R^1 和 R^2 与其所连接到的 N 原子一起形成 3-11 元杂环烷基；其中，所述 3-11 元杂环烷基进一步被 0 个、1 个或多个 R^{1-1} 所取代；

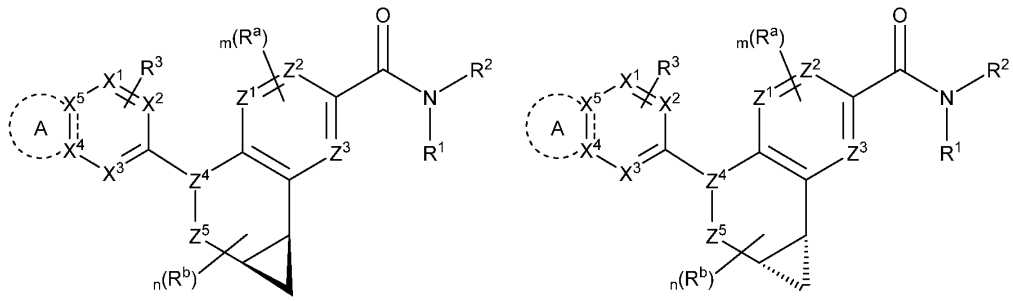
（4）R^{1-1} 为卤素、C_1-C_6 烷基或卤代 C_1-C_6 烷基；

（5）R^4 和 R^5 独立为卤素、氰基或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团；

（6）R^{3-1} 独立地为氧代、C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或 C_1-C_6 氘代烷基；

（7）所述的式 I 所示杂环类化合物药学上可接受的盐的溶剂合物为水合物；

（8）所述的式 I 所示的杂环类化合物具有式 I-1 所示结构或式 I-2 所示结构：

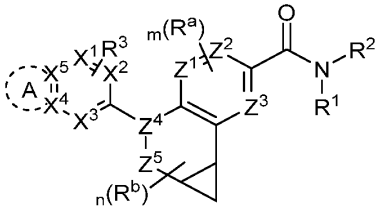


I-1 I-2 。

6. 如权利要求 1-5 中任一项所述的式 I 所示杂环类化合物、其溶剂化物、其药学上可接受的盐、其药学上可接受的盐的溶剂合物或其前药，其特征在于，所述的式 I 所示杂环类化合物为如下任一方案：

方案 **1**：

所述的式 I 所示杂环类化合物为式 I'所示化合物：



式 I'中，Z^1、Z^2、Z^3、Z^4 和 Z^5 各自独立地表示环原子；

Z^1、Z^2、Z^3、Z^4 和 Z^5 各自独立地为 N 或 C；

R^1 和 R^2 各自独立地为氢、C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 环烷基；

或者，R^1 和 R^2 与其所连接到的 N 原子一起形成 3-11 元杂环烷基；其中，所述 C_3-C_8 环烷基或 3-11 元杂环烷基进一步被 R^{1-1} 所取代；

各 R^{1-1} 各自独立地为卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代 (=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；

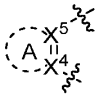
R^a 和 R^b 各自独立地为卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代 (=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基或卤代 C_1-C_6 烷氧基；

m 和 n 各自独立地为 0、1、2 或 3；

X^1、X^2、X^3、X^4 和 X^5 各自独立地表示环原子；

X^1、X^2、X^3、X^4 和 X^5 各自独立地为 N 或 C；

R^3 为卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代 (=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基或卤代 C_1-C_6 烷氧基；

X^4 和 X^5 所连接形成的基团片段  中，A 不存在，或者 A 与 X^4、X^5 环原子一起形成 3-11 元杂环烷基、5 元杂芳环或 6 元杂芳环；杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种；

当 A 不存在时，X^4 和 X^5 各自独立地被 R^4 或 R^5 所取代；

当 A 存在时，所述 A 进一步被 R^{3-1} 所取代；所述的 R^{3-1} 取代为一个或多个取代，当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

R^4、R^5 和 R^{3-1} 各自独立地为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代 (=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基

方案 **2**：

所述的式 I 所示杂环类化合物中：

Z^1、Z^2 和 Z^3 各自独立地为 N 或 C；

Z^4 和 Z^5 各自独立地为 N、NH、CH_2 或 CH；

R^1 和 R^2 与其所连接到的 N 原子一起形成 3-11 元杂环烷基；其中，所述 3-11 元杂环烷基进一步被 0 个、1 个或多个 R^{1-1} 所取代；

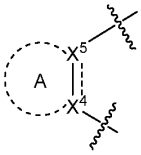
R^{1-1} 为卤素、C_1-C_6 烷基或卤代 C_1-C_6 烷基；

m 和 n 为 0；

R^3 为氢；

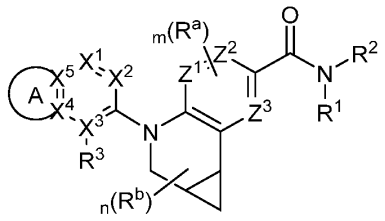
R^4 和 R^5 独立为卤素、氰基或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团；

R^{3-1} 独立地为氧代、C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基或 C_1-C_6 氘代烷基；

X^4 和 X^5 所连接形成的基团片段  的定义如权利要求 1 所述；

方案 **3**：

所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下如式 II-1 所示结构：



II-1 ,

式 II-1 中各基团的定义为如下情形 **3-1** 或情形 **3-2**：

情形 **3-1**：

X^4 和 X^5 各自独立地表示环原子；

X^4 和 X^5 各自独立地为 N、CH 或 C；A 与 X^4、X^5 一起形成 3-8 元杂环烷基，所述 3-8 元杂环烷基进一步被 R^{3-1} 所取代；所述的 R^{3-1} 取代为一个或多个取代，当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

各 R^{3-1} 各自独立地为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷基羰氧基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；

Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、R^a、R^b、m 和 n 的定义如权利要求 1 所述；

情形 **3-2**：

X^4 和 X^5 各自独立地表示环原子；

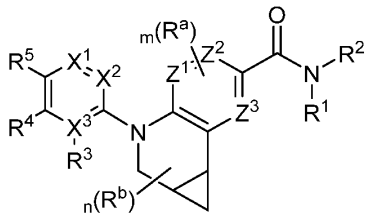
X^4 和 X^5 各自独立地为 N 或 C；A 与 X^4、X^5 一起形成 3-8 元杂环烷基，所述 3-8 元杂环烷基进一步被 R^{3-1} 所取代；所述的 R^{3-1} 取代为一个或多个取代，当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

各 R^{3-1} 各自独立地为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；

Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、R^a、R^b、m 和 n 的定义如权利要求 1 所述；

方案 **4**：

所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下如式 II-2 所示结构：



II-2 ,

式 II-2 中各基团的定义为如下情形 **4-1** 或情形 **4-2**：

情形 **4-1**：

R^3、R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团和任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；

Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^a、R^b、m 和 n 的定义如权利要求 1 所述；

情形 **4-2**：

R^3 为卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基；

R^4 和 R^5 各自独立地为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷基羰氧基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；

Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^a、R^b、m 和 n 的定义如权利要求 1 所述；

情形 **4-3**：

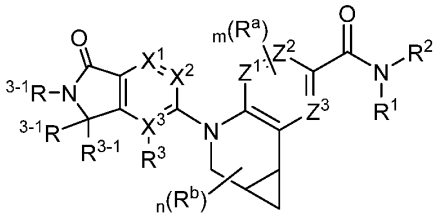
R^3 为 H、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基；

R^4 和 R^5 各自独立地为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷基羰氧基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；

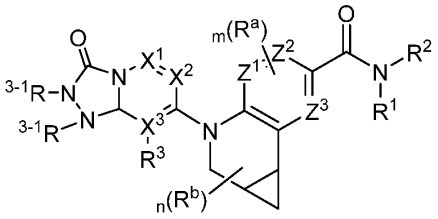
Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^a、R^b、m 和 n 的定义如权利要求 1 所述；

方案 **5**：

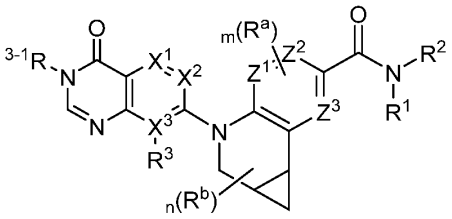
所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下如式 III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8 所示结构：



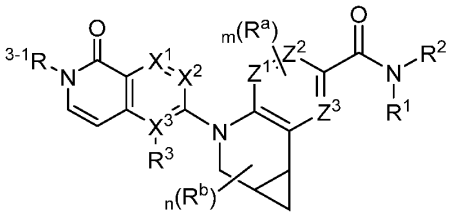
III-1、



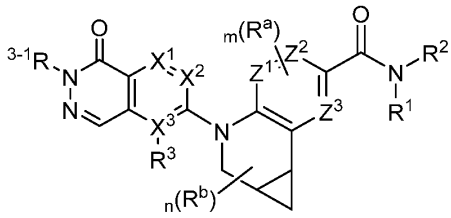
III-2、



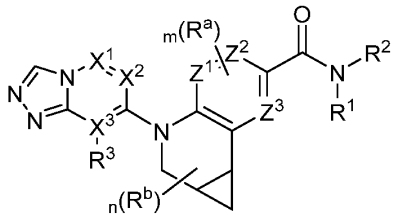
III-3、



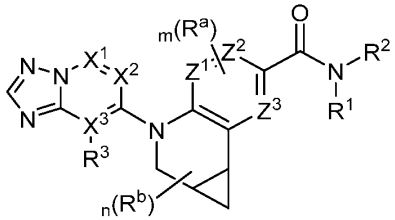
III-4、



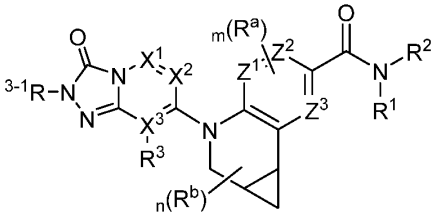
III-5、



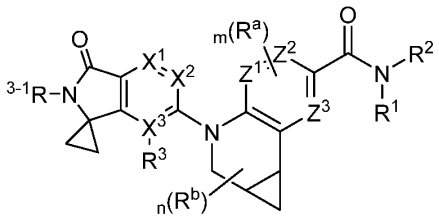
III-6、



III-7、



III-8 或

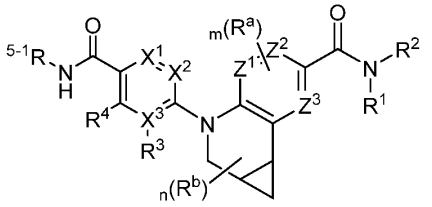


III-9 ;

其中，Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、R^{3-1}、R^a、R^b、m 和 n 的定义如权利要求 1 所述；

方案 **6**：

所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下如式 IV-1 所示结构：



IV-1 ;

式 IV-1 中各基团的定义为如下情形 **6-1** 或情形 **6-2**：

情形 **6-1**：

R^{5-1} 为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；

Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、R^a、R^b、m 和 n 的定义如权利要求 1 所述；

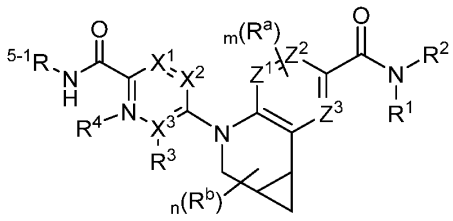
情形 **6-2**：

R^{5-1} 选自氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷基羰氧基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；

Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、R^a、R^b、m 和 n 的定义如权利要求 1 所述；

方案 **7**：

所述的如式 I 所示的杂环类化合物为如下如式 IV-2 所示结构：



IV-2 ;

式 IV-2 中各基团的定义为如下情形 **7-1** 或情形 **7-2**：

情形 **7-1**:

R^{5-1} 为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代 (=O)、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基羰基基团、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；

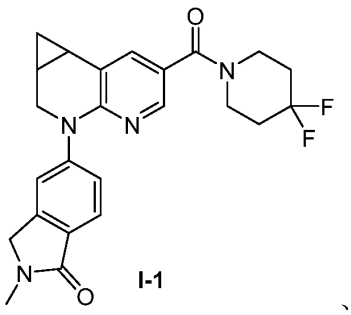
Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、R^a、R^b、m 和 n 的定义如权利要求 1 所述；R^4 不存在；

情形 **7-2**:

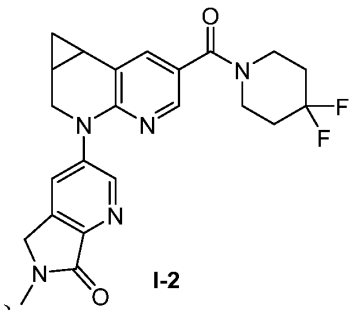
R^{5-1} 为氢、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 氘代烷基、C_2-C_6 炔基、卤代 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷基羰基、C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 烷氧羰基、C_1-C_6 烷基羰氧基、C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基、C_3-C_8 环烷基、C_3-C_8 环烷基羰基、C_3-C_8 环烷氧基、C_1-C_6 烷基磺酰基基团、任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基磺酰基、C_1-C_6 烷基磺酰基氨基基团或任选具有 1 或 2 个 C_1-C_6 烷基基团的氨基；

Z^1、Z^2、Z^3、X^1、X^2、X^3、R^1、R^2、R^3、R^a、R^b、m 和 n 的定义如权利要求 1 所述；R^4 不存在。

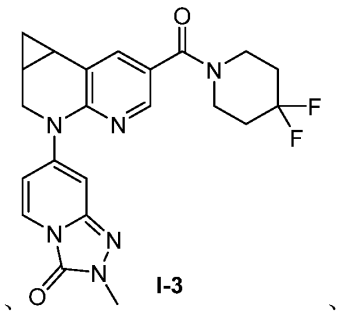
7. 如权利要求 1 所述的式 I 所示杂环类化合物、其溶剂化物、其药学上可接受的盐、其药学上可接受的盐的溶剂合物或其前药，其特征在于，所述的如式 I 所示的杂环类化合物选自下列任一化合物：



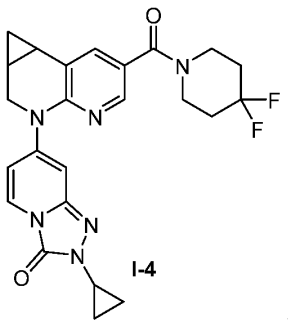
I-1、

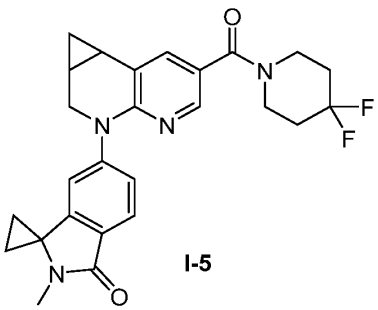


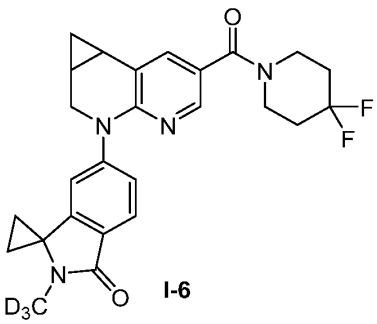
I-2、

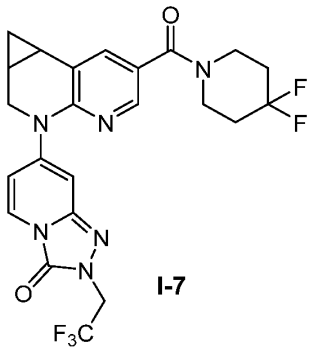


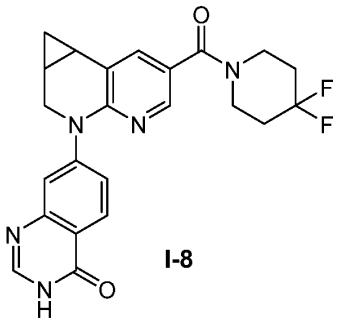
I-3、

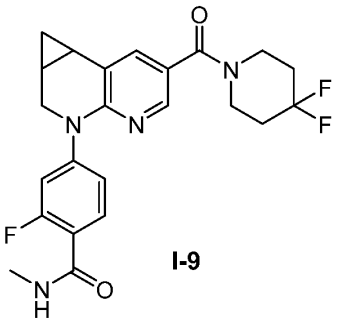

I-4

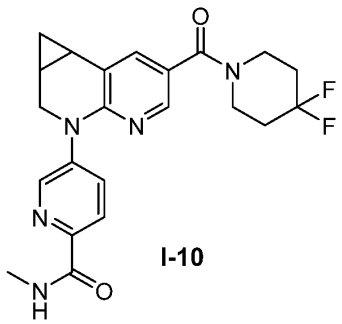

I-5

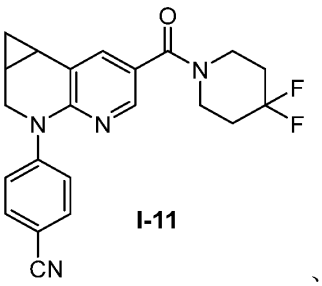

I-6

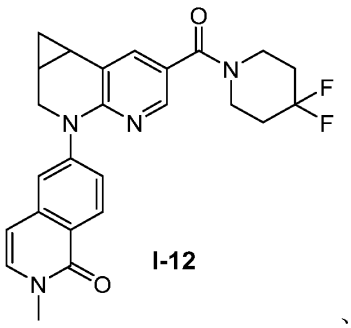

I-7

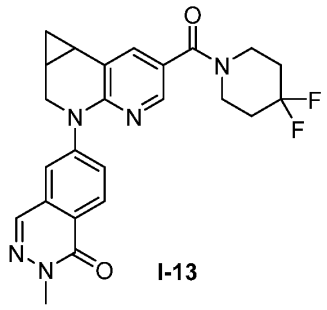

I-8

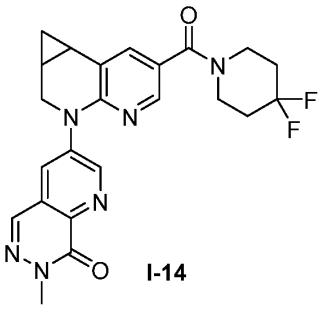

I-9

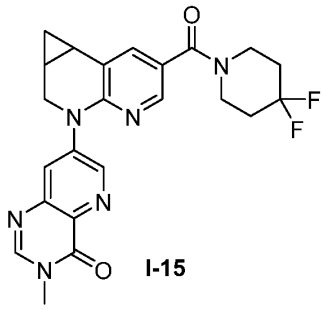

I-10

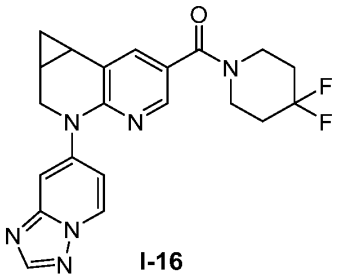

I-11

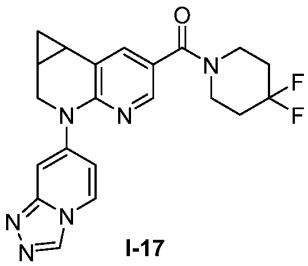

I-12

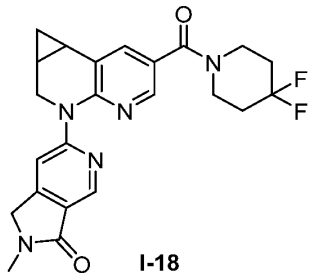

I-13

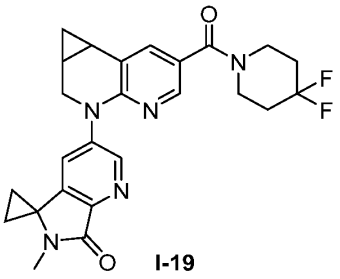

I-14

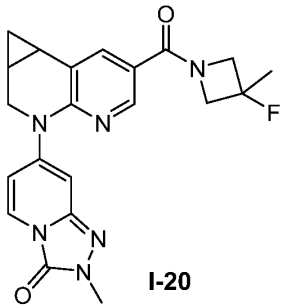

I-15

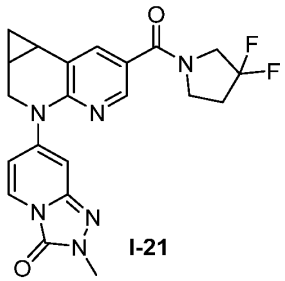

I-16

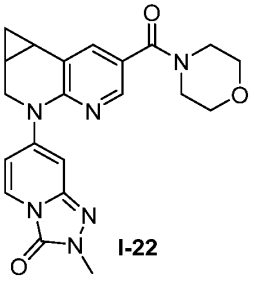

I-17

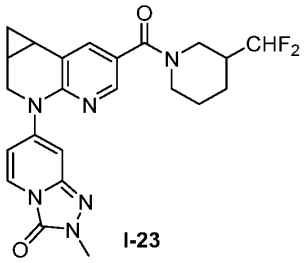

I-18

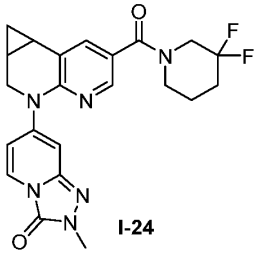

I-19

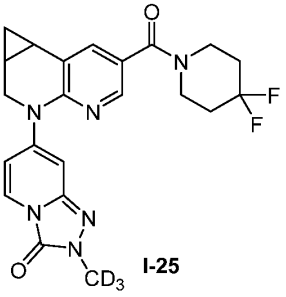

I-20

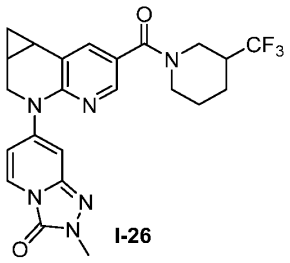

I-21

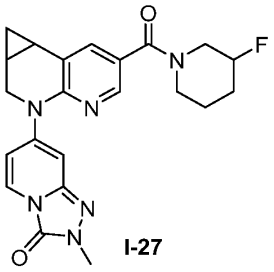

I-22

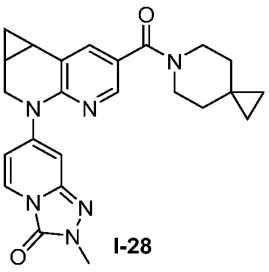

I-23

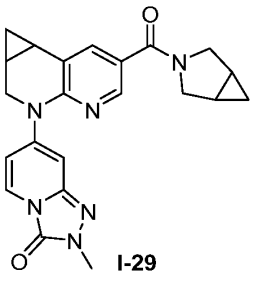

I-24

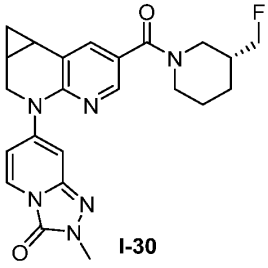

I-25

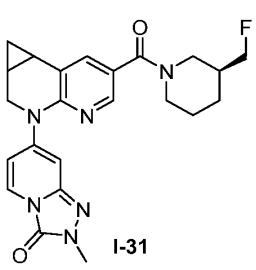
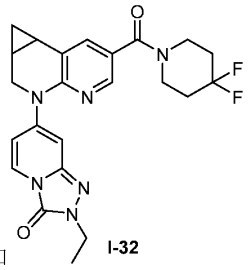

I-26


I-27

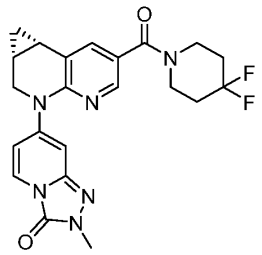
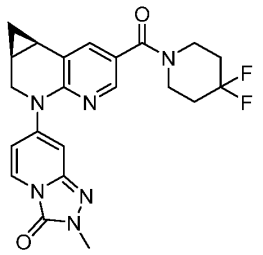
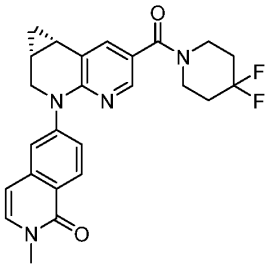

I-28

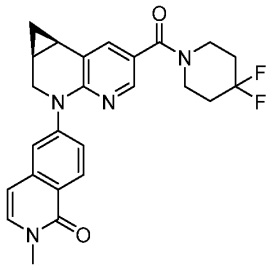
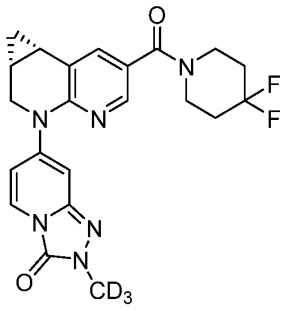
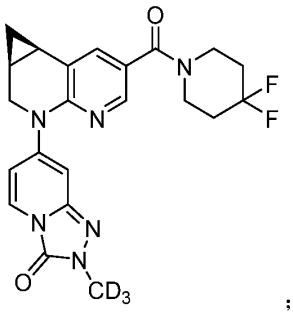

I-29


I-30

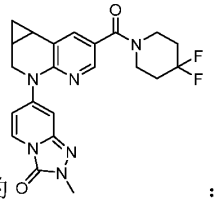

I-31 和 
I-32 。

8. 如权利要求 7 所述的式 I 所示杂环类化合物、其溶剂化物、其药学上可接受的盐、其药学上可接受的盐的溶剂合物或其前药，其特征在于，所述的如式 I 所示的杂环类化合物选自下列任一化合物：


、
、
、

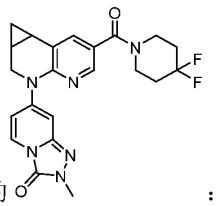

、
和 
；

或者，所述的如式 I 所示的杂环类化合物选自下列任一化合物：

在下述 SFC 条件下保留时间为 0.743min 的 
：

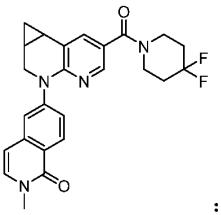
色谱柱：Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.，3μm，流动相: 流动相 A：CO_2，流动相 B：含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液；

等度洗脱：50 体积%的含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液在 CO_2，流速：3mL/min；检测器：PDA，柱温：35℃；柱压：100Bar；

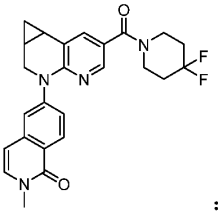
在下述 SFC 条件下保留时间为 1.670 min 的  ：

色谱柱：Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.，3μm，流动相：流动相 A：CO_2，流动相 B：含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液；

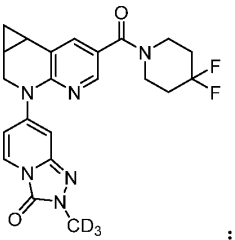
等度洗脱：50 体积% 的含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液在 CO_2，流速：3mL/min；检测器：PDA，柱温：35℃；柱压：100Bar；

在下述 SFC 条件下保留时间为 0.816 min 的  ：

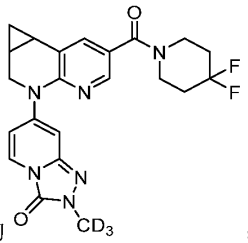
色谱柱：Chiralpak AS-3 50×4.6mm I.D.，3μm；流动相：流动相 A：CO_2，流动相 B：含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液；等度洗脱：40 体积%的含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液在 CO_2 中；流速：3mL/min；检测器：PDA，柱温：35℃；柱压：100Bar；

在下述 SFC 条件下保留时间为 1.477 min 的  ：

色谱柱：Chiralpak AS-3 50×4.6mm I.D.，3μm；流动相：流动相 A：CO_2，流动相 B：含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液；等度洗脱：40 体积%的含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液在 CO_2 中；流速：3mL/min；检测器：PDA，柱温：35℃；柱压：100Bar；

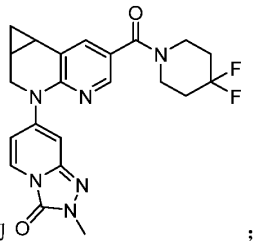
在下述 SFC 条件下保留时间为 0.764 min 的  ：

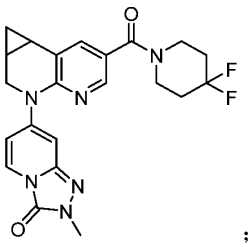
色谱柱：Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.，3μm，流动相：流动相 A：CO_2，流动相 B：含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液；等度洗脱：50 体积%的含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液在 CO_2 中，流速：3mL/min；检测器：PDA，柱温：35℃；柱压：100Bar；

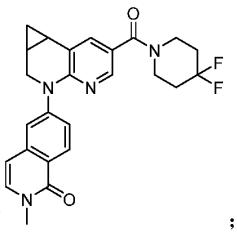
和，在下述 SFC 条件下保留时间为 1.702 min 的  ；

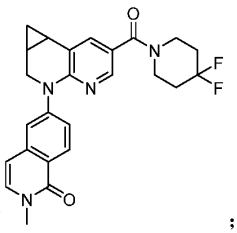
色谱柱：Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.，3μm，流动相：流动相 A：CO_2，流动相 B：含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液；等度洗脱：50 体积%的含有 0.05 体积%的二乙胺的异丙醇和乙腈的溶液在 CO_2 中，流速：3mL/min；检测器：PDA，柱温：35℃；柱压：100Bar；

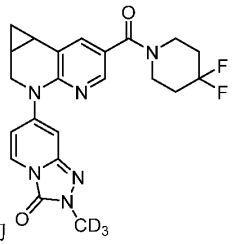
或者，所述的如式 I 所示的杂环类化合物选自下列任一化合物：

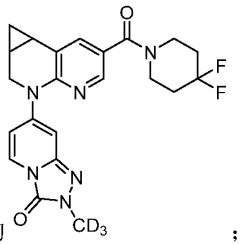
在实施例 1 的测试条件下 IC_{50} 为 12.16nM 的  ；

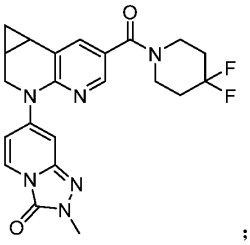
在实施例 1 的测试条件下 IC_{50} 为 3.58nM 的  ；

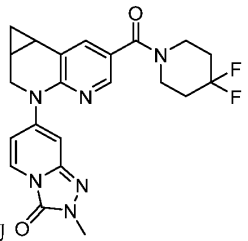
在实施例 1 的测试条件下 IC_{50} 为 1.52nM 的  ；

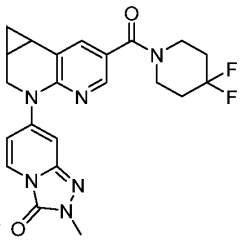
在实施例 1 的测试条件下 IC_{50} 为 7.42nM 的  ；

在实施例 1 的测试条件下 IC_{50} 为 15.8nM 的  ；

和，在实施例 1 的测试条件下 IC_{50} 为 3.78nM 的  ；

或者，在实施例 3 的测试条件下肺纤维化总评分为 3.34 的  ；

或者，在实施例 5 的测试条件下 C_{max} 为 4480 ng/mL 的  ；

或者，在实施例 5 的测试条件下 $AUC_{(0-t)}$ 为 33173 h·ng/mL 的  。

9. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括：如权利要求 1-8 中任一所述的式 I 所示杂环类化合物、其溶剂化物、其药学上可接受的盐、其药学上可接受的盐的溶剂合物或其前药；和药学上可接受的载体。

10. 一种物质的用途，其特征在于，所述的物质为如权利要求 1-8 中任一所述的式 I 所示杂环类化合物、其溶剂化物、其药学上可接受的盐、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其前药或权利要求 9 所述的药物组合物；

所述的用途为制备 15-PGDH 抑制剂、或、制备预防和/或治疗与 15-PGDH 相关的疾病的药物。

11. 如权利要求 10 所述的用途，其特征在于，所述的与 15-PGDH 相关的疾病为纤维化疾病、炎性疾病、心血管疾病、创伤、自身免疫性疾病、移植物抗宿主疾病、毛发生长、骨质疏松症、耳病、眼病、中性白细胞减少、糖尿病、膀胱活动低下症、在干细胞或骨髓移植或器官移植中的植入物促进、神经发生和神经细胞死亡、血细胞重建、组织损伤、宫颈疾病或肾病中的一种、两种或更多种，优选为纤维化、炎性疾病或组织损伤中的一种或多种。

12. 如权利要求 11 所述的用途，其特征在于，所述的纤维化疾病为肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、心肌纤维化、硬皮病或骨髓纤维化中的一种或多种，优选为肺纤维化和/或肝纤维化，例如肺纤维化；

所述的肺纤维化优选为特发性肺纤维化；

和/或，所述的炎性疾病为慢性阻塞性肺病、急性肺损伤、脓毒症、哮喘和肺病的恶化、炎症性肠病、消化性溃疡、自身炎性疾病、血管炎综合征、急性肝损伤、急性肾损伤、非酒精性脂肪肝、特应性皮炎、牛皮癣、间质性膀胱炎或前列腺炎综合征中的一种或多种，优选为炎症性肠病；

所述的炎症性肠病优选为溃疡性结肠炎和/或克罗恩氏病；

所述的消化性溃疡优选为 NSAID 诱导的溃疡；

所述的自身炎性疾病优选为贝切特氏病；

所述的前列腺炎综合征优选为慢性前列腺炎和/或慢性骨盆疼痛综合征；

和/或，所述的心血管疾病为肺动脉高压、心绞痛、心肌梗死、心力衰竭、缺血性心脏病、脑卒中或周围循环紊乱中的一种或多种；

和/或，所述的创伤为糖尿病性溃疡、烧伤、压迫性溃疡、急性粘膜损伤、包括斯-约二氏综合征、粘膜损伤、抗癌化疗剂有关的损伤、抗代谢物、细胞或体液免疫疗法或放射线有关的损伤中的一种或多种；

所述的抗癌化疗剂优选为烷化剂、DNA 合成抑制剂或 DNA 回旋酶抑制剂中的一种或多种；

和/或，所述的自身免疫性疾病为多发性硬化和/或类风湿性关节炎；

和/或，所述的耳病为听力损失、耳鸣、眩晕或平衡失调中的一种或多种；

和/或，所述的眼病为青光眼和/或干眼；

和/或，所述的神经发生和神经细胞死亡为精神神经疾病、神经病、神经毒性疾病、神经性疼痛或神经变性疾病中的一种或多种；

和/或，所述的组织损伤为肝损伤和/或肌肉损伤；

所述肌肉损伤优选为肌肉萎缩和/或肌营养不良；

和/或，所述的肾病为慢性肾病和/或肾衰竭。

13. 如权利要求 10 所述的用途，其特征在于，所述的预防和/或治疗与 15-PGDH 相关的疾病为预防和/或治疗肝脏再生。

14. 一种如权利要求 1-8 中任一所述的式 I 所示杂环类化合物、其溶剂化物、其药学上可接受的

盐、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其前药或权利要求 9 所述的药物组合物的用途，其特征在于，所述的用途为用于制备预防或治疗疾病的药物；所述的疾病为纤维化疾病、炎性疾病或组织损伤中的一种或多种；

优选，所述的纤维化疾病、所述的炎性疾病和所述的组织损伤均如权利要求 12 所述。

15. 一种抑制 15-PGDH 或预防或治疗疾病的方法，其特征在于，包括步骤：给需要的对象施用如权利要求 1-8 中任一所述的式 I 所示杂环类化合物、其溶剂化物、其药学上可接受的盐、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其前药或权利要求 9 所述的药物组合物；所述的疾病为与 15-PGDH 相关的疾病、纤维化疾病、炎性疾病或组织损伤中的一种或多种；

优选，所述的与 15-PGDH 相关的疾病如权利要求 12 所述；

所述的纤维化疾病、所述的炎性疾病和所述的组织损伤均如权利要求 10-13 中任一项所述。