

含氮官能团取代的哒嗪并吡啶酮衍生物及其用途

技术领域

本发明涉及医药技术领域，特别是涉及一类用作 SOS1 蛋白抑制剂的含氮官能团取代的哒嗪并吡啶酮衍生物及其用途。

背景技术

SOS1 (son of sevenless homolog 1) 蛋白是一种在细胞中广泛表达的调控蛋白，作为 Ras 或 Rac1 蛋白的一类鸟嘌呤核苷酸交换因子，在细胞内 Ras 或 Rac1 信号转导通路中起着重要的调控作用 (Baltanás, F.C.; Zarich, N.; Rojas-Cabañeros, J.M.; Santos, E. *Biochim. Biophys. Acta. Rev. Cancer.* **2020**,1874,188445)。SOS1 蛋白在 Ras 信号转导途径中的作用是促进 Ras 释放 GDP，结合 GTP，使 Ras 蛋白由非活性状态转变为活性状态。

目前已知的 RAS 家族共有三个基因：KRAS，NRAS 和 HRAS。RAS 酶的突变与肿瘤发生密切相关，在所有肿瘤中约 25% 检测到突变 (de Castro Carpeño, J.; Belda-Iniesta C.; *Transl Lung Cancer Res.* **2013**,2(2),142-51.)，在不同类型的肿瘤中，RAS 突变类型也不同。RAS 突变 (KRAS，NRAS，HRAS) 存在于 90% 的胰腺癌，45% 的结肠癌和 35% 的肺癌中。非小细胞肺癌 (NSCLC) 占所有肺癌病例的 80% (Jemal, B.; et al, *CA Cancer J. Clin.* **2011**, 61(2), 69-90)，Ras 原癌基因是 NSCLC 中最常见的突变基因 (Prior, L. et al, *Cancer Res.* **2012**, 72(10), 2457-2467; Li, L. et al, *J Exp Clin Cancer Res.* **2018**, 37(1), 178)，其中，v-Ki-ras2Kirsten 大鼠肉瘤病毒致癌基因 (Kras) 占胰腺癌 RAS 突变的 90% (Hunter, J.C.; et al, *Mol. Cancer Res.* **2015**,13(9),1325-35)。

作为 Kras 的“心脏起搏器”，SOS1 在细胞内许多信号转导通路中起着重要的调控作用。研究表明，抑制 SOS1 活性对于基于所有主要 Kras 基因突变所导致的癌细胞增殖具有有效的抑制作用 (Kessler, D.; Gerlach, D.; Kraut, N.; McConnell, D.B. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2021**, 62,109-118)。另外，一项在 62 例卵巢癌患者中的临床研究显示，RAS 突变和 SOS1 突变在卵巢癌组织中表达显著上升，且预后上均与患者 PFS 缩短相关，提示 RAS 和 SOS1 靶向治疗在卵巢癌患者中有潜在价值。同时，SOS1 基因突变也在其他很多癌细胞中发现例如胚胎横纹肌肉瘤、塞尔托利细胞睾丸肿瘤、皮肤颗粒细胞瘤 (Denayer, et al., *Genes Chromosomes Cancer*, **2010**, 49(3):242-52) 和肺腺癌 (Cancer Genome Atlas Research Network, *Nature*, **2014**, 511(7511), 543-50)。另外，研究发现 SOS1 基因在膀胱癌 (Watanabe, et al., *IUBMB Life*, **2000**, 49(4), 317-20) 及前列腺癌 (Timofeeva, et al., *Int. J. Oncol.*, **2009**, 35(4):751-60) 中均有高表达。在慢性粒细胞白血病的发病发展过程中，BCR-ABL 通过磷酸化活化 GRB2、募集 SOS1，从而持续性激活 Ras/MAPK 信号通路，导致造血干细胞的恶性增殖。因此，SOS1 蛋白也是慢性粒细胞白血病治疗潜在的新靶标。除了癌症外，研究表明遗传性 SOS1 基因突变也与一些病理性皮疹病如努南综合症 (NS)，心面皮肤综合症 (CFC) 及 I 型遗传性牙龈纤维瘤病也密切相关 (Pierre, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **2011**, 82(9):1049-56)。

SOS1 抑制在机理上与 SHP2 抑制颇为相似 (Nichols, R.J.; et al. *Nat Cell Biol.* **2018**, 20(9),1064-1073)，这表明 SOS1 抑制同样可以增强 KRAS^{G12C} 和 MEK 抑制剂的功效。初步数据显示，在多个 G12 和 G13 KRAS 突变的 PDX 模型中，SOS1 和 MEK 抑制之间存在显著的协同作用 (Hofmann, M.H.; et al, *Cancer Discov.* **2020**, 10.1158/2159-8290.CD-20-0142.)。除了抑制 Kras^{wt} 的反馈激活外，由于 KRAS^{G12C} 变构抑制剂只能与 KRAS^{GDP} 结合，抑制 SOS1 具有通过增加突变体 KRAS^{G12C} 的数量来直接提高 KRAS^{G12C} 抑制剂的疗效的潜在优势 (Hillig, R.C.; et al, *Proc. Nat. Acad. Sci.*

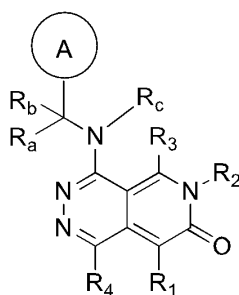
USA, 2019, 116(7), 2551-2560)。虽然还有待进一步的研究, 作为一种联合疗法的策略, 抑制 SOS1 在临床上具有很大的应用潜力。

目前, 全球范围内仍无针对 SOS1 靶点的药物上市, 在研化合物均处于早期临床或临床前研究阶段。虽然有少数几个药研公司或研究机构对 SOS1 抑制剂均有相应研究并有相关专利公布, 例如勃林格殷格翰公司公开了一类苄胺取代的喹唑啉衍生物用作 SOS1 抑制剂 (US20190358230A1) 以及拜耳制药公开了一类 2-甲基-氮杂喹唑啉类化合物用作 SOS1 抑制剂 (WO2019201848A1), 但现阶段已开发的 SOS1 抑制剂远未达到临床满足需求, 开发新的 SOS1 抑制剂仍具有非常广阔的临床应用前景。

发明内容

本发明主要解决的技术问题是提供一类含氮官能团取代的哒嗪并吡啶酮衍生物, 对 SOS1 具有强效的抑制作用。

为解决上述技术问题, 本发明提供了式 I 所示的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、代谢产物、同位素标记物、药学上可接受的盐、共晶:



式 I

其中:

环 A 选自芳基、杂芳基, 所述芳基、杂芳基可选地被选自卤素、烷基、烷氧基、-OH、-CN、-NR₅R₆、-SF₅、-SO₂R₁₀ 的取代基所取代, 所述烷基、烷氧基可选地进一步被选自卤素、-NR₅R₆、-OH 的取代基所取代, 其中, R₅、R₆ 独立选自 H、烷基, R₁₀ 为烷基且可选地被卤素所取代; 或者, 所述芳基、杂芳基上两个取代基相连形成脂肪族碳环, 所述脂肪族碳环可选地被卤素所取代;

R_a、R_b、R_c 独立选自 H、烷基;

R₁、R₃ 独立选自 H、卤素、烷基、烷氧基、-OH、-CN、-NR₇R₈, 所述烷基、烷氧基可选地被选自卤素、-NR₇R₈ 的取代基所取代, 其中 R₇、R₈ 独立选自 H、烷基;

R₂ 选自 H、烷基、环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基, 所述环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基可选地被选自卤素、烷基、烷氧基、 $\text{C}(=\text{O})$ 、-C(=O)R₉ 的取代基所取代, R₉ 选自烷基、环烷基、杂环烷基;

R₄ 为 -NR₁₁R₁₂, R₁₁、R₁₂ 独立选自 H、烷基、环烷基、杂环烷基, 其中, 当 R₁₁ 和/或 R₁₂ 为烷基时, 所述烷基可选地被选自 -OH、烯基、卤素、-NR₁₄R₁₅、环烷基的取代基所取代, R₁₄、R₁₅ 独立选自 H、烷基; 当 R₁₁ 和/或 R₁₂ 选自环烷基、杂环烷基时, 所述环烷基、杂环烷基可选地被烷基所取代; 或者,

R₁₁、R₁₂ 和与之相连的 N 原子共同组成杂环烷基, 所述杂环烷基可选地被选自卤素、烷基、环烷基、-C(=O)R₁₃、 $\text{C}(=\text{O})$ 、-OH 的取代基所取代, 所述烷基可选地进一步被选自 -OH、环烷基的取代基所取代, 其中, R₁₃ 为烷基; 或者,

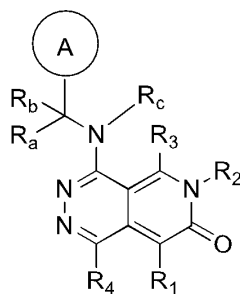
R₁₁、R₁₂ 和与之相连的 N 原子共同组成杂芳基。

进一步地, 环 A 选自芳基、杂芳基, 所述芳基、杂芳基可选地被选自卤素、烷基、烷氧基、-OH、-CN、-NR₅R₆、-SF₅、-SO₂R₁₀ 的取代基所取代, 所述烷基、烷氧基可选地进一步被选自卤素、-NR₅R₆ 的取代基所取代, 其中, R₅、R₆ 独立选自 H、烷基, R₁₀ 为烷基且可选地被卤素所取代。

进一步地, R₁、R₃ 独立选自 H、烷基、烷氧基、-OH、-CN、-NR₇R₈, 所述烷基、烷氧基可选地被选自卤素、-NR₇R₈ 的取代基所取代, 其中 R₇、R₈ 独立选自 H、烷基。

进一步地, R₄ 为 -NR₁₁R₁₂, 其中 R₁₁、R₁₂ 独立选自 H、烷基、环烷基, 所述烷基可选地被选自 -OH、烯基的取代基所取代, 所述环烷基可选地被烷基所取代; 或者, R₁₁、R₁₂ 和与之相连的 N 原子共同组成杂环烷基, 所述杂环烷基可选地被选自卤素、烷基、环烷基、-C(=O)R₁₃、 $\text{C}(=\text{O})$ 的取代基所取代, R₁₃ 为烷基; 或者, R₁₁、R₁₂ 和与之相连的 N 原子共同组成杂芳基。

或者, 本发明提供了式 I 所示的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、代谢产物、同位素标记物、药学上可接受的盐、共晶:



式 I

其中:

环 A 选自芳基、杂芳基, 所述芳基、杂芳基可选地被选自卤素、烷基、烷氧基、-OH、-CN、-NR₅R₆、-SF₅、-SO₂R₁₀ 的取代基所取代, 所述烷基、烷氧基可选地进一步被选自卤素、-NR₅R₆ 的取代基所取代, 其中, R₅、R₆ 独立选自 H、烷基, R₁₀ 为烷基且可选地被卤素所取代;

R_a、R_b、R_c 独立选自 H、烷基;

R₁、R₃ 独立选自 H、烷基、烷氧基、-OH、-CN、-NR₇R₈, 所述烷基、烷氧基可选地被选自卤素、-NR₇R₈ 的取代基所取代, 其中 R₇、R₈ 独立选自 H、烷基;

R₂ 选自 H、烷基、环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基, 所述环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基可选地被选自卤素、烷基、烷氧基、 $\text{C}(=\text{O})$ 、-C(=O)R₉ 的取代基所取代, R₉ 选自烷基、环烷基、杂环烷基;

R₄ 为 -NR₁₁R₁₂, 其中 R₁₁、R₁₂ 独立选自 H、烷基、环烷基, 所述烷基可选地被选自 -OH、烯基的取代基所取代, 所述环烷基可选地被烷基所取代; 或者, R₁₁、R₁₂ 和与之相连的 N 原子共同组成杂环烷基, 所述杂环烷基可选地被选自卤素、烷基、环烷基、-C(=O)R₁₃、 $\text{C}(=\text{O})$ 的取代基所取代, R₁₃ 为烷基; 或者, R₁₁、R₁₂ 和与之相连的 N 原子共同组成杂芳基。

进一步地, 环 A 选自 6~12 元芳基、5~12 元杂芳基, 所述杂芳基含有选自 N、O、S 的杂原子, 上述基团的取代基如前任意一项技术方案所定义。

优选地, 环 A 为苯基, 其取代基如前任意一项技术方案所定义。

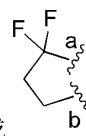
进一步地, 环 A 含有的所述取代基选自卤素、C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基、-OH、-CN、-NR₅R₆、-SF₅、-SO₂R₁₀, 所述烷基、烷氧基可选地进一步被选自卤素、-NR₅R₆、-OH 的取代基所取代, 其中, R₅、R₆ 独立选自 H、C1~C6 烷基, R₁₀ 为 C1~C6 烷基且可选地被卤素所取代; 或者, 环 A 上两个取代基相连形成 5~6 元脂肪族碳环, 所述脂肪族碳环可选地被卤素所取代。

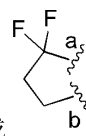
优选地, 环 A 含有的所述取代基选自卤素、C1~C6 烷基、-CN、-NR₅R₆、-SF₅、-SO₂R₁₀, 所述烷基可选地进一步被选自卤素、-OH 的取代基所取代, 其中, R₅、R₆ 独立选自 H、C1~C6 烷基, R₁₀ 为 C1~C6 烷基且可选地被卤素所取代; 或者, 环 A 上两个取代基相连形成 5~6 元脂肪族碳环, 所述脂肪族碳环可选地被卤素所取代。

优选地, 环 A 含有的所述取代基选自卤素、C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基、-OH、-CN、-NR₅R₆、-SF₅、-SO₂R₁₀, 所述烷基、烷氧基可选地进一步被选自卤素、-NR₅R₆ 的取代基所取代, 其中, R₅、R₆ 独立选自 H、C1~C6 烷基, R₁₀ 为 C1~C6 烷基且可选地被卤素所取代。

优选地, 环 A 含有的所述取代基选自卤素、C1~C6 烷基、-CN、-NR₅R₆, 所述烷基可选地进一步被卤素所取代, R₅、R₆ 独立选自 H、C1~C6 烷基。

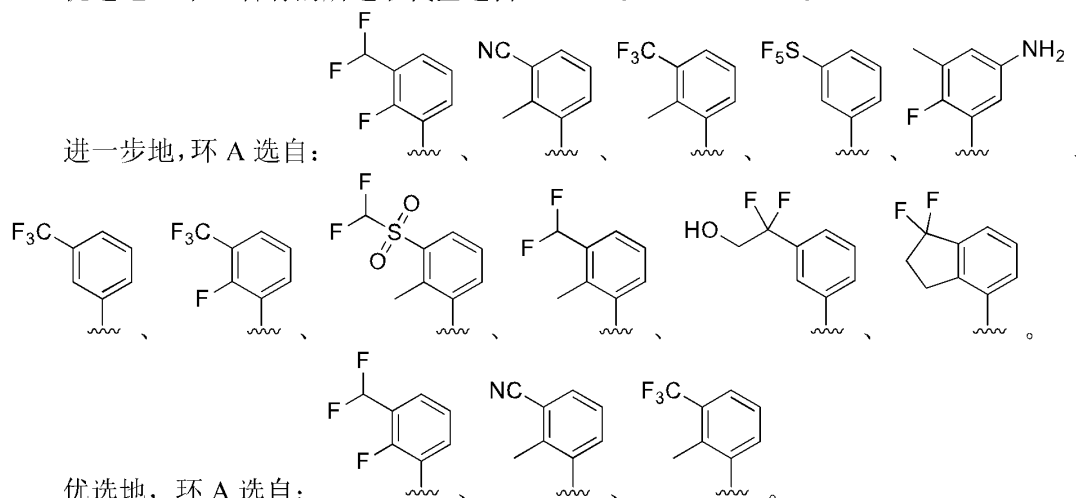
优选地, 环 A 含有的所述取代基选自 -F、-CH₃、-CHF₂、-CF₃、-CN、-NH₂、-SF₅、



-SO₂CHF₂、-CF₂CH₂OH; 或者, 环 A 上两个取代基相连形成 , 其中 a、b 两端分别与环 A 上两个相邻的环碳原子相连。

优选地, 环 A 含有的所述取代基选自 -F、-CH₃、-CHF₂、-CF₃、-CN、-NH₂。

进一步地, 环 A 选自:



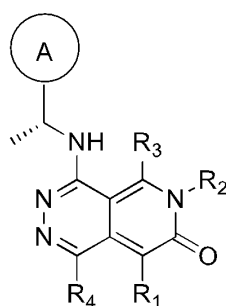
优选地, 环 A 选自:

进一步地, R_a、R_b、R_c 独立选自 H、C1~C6 烷基。

优选地, R_a、R_b、R_c 独立选自 H、甲基。

优选地, R_a 为甲基, R_b 为 H, R_c 为 H。

进一步地, 所述的化合物结构如式 II 所示:



式II

其中各基团如前任意一项技术方案所定义。

进一步地, R_1 、 R_3 独立选自 H、卤素、C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基、-OH、-CN、-NR₇R₈, 所述烷基、烷氧基可选地被选自卤素、-NR₇R₈ 的取代基所取代, 其中 R_7 、 R_8 独立选自 H、C1~C6 烷基。

进一步地, R_1 、 R_3 独立选自 H、C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基、-OH、-CN、-NR₇R₈, 所述烷基、烷氧基可选地被选自卤素、-NR₇R₈ 的取代基所取代, 其中 R_7 、 R_8 独立选自 H、C1~C6 烷基。

优选地, R_1 、 R_3 均为 H。

进一步地, R_2 选自 H、C1~C6 烷基、3~10 元环烷基、3~10 元杂环烷基、3~10 元环烯基、3~10 元杂环烯基, 所述环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基可选地被选自卤素、

C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基、 $\text{C}(=\text{O})$ 、-C(=O)R₉ 的取代基所取代, R_9 选自 C1~C6 烷基、3~10 元环烷基、3~10 元杂环烷基, 所述杂环烷基、杂环烯基含有选自 N、O、S 的杂原子。

优选地, R_2 选自 H、C1~C6 烷基、3~10 元环烷基、3~10 元杂环烷基、3~10 元杂环烯基, 所述环烷基、杂环烷基、杂环烯基可选地被选自 C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基、-C(=O)R₉ 的取代基所取代, R_9 选自 C1~C6 烷基、3~10 元杂环烷基, 所述杂环烷基、杂环烯基含有 1~2 个选自 N、O、S 的杂原子。

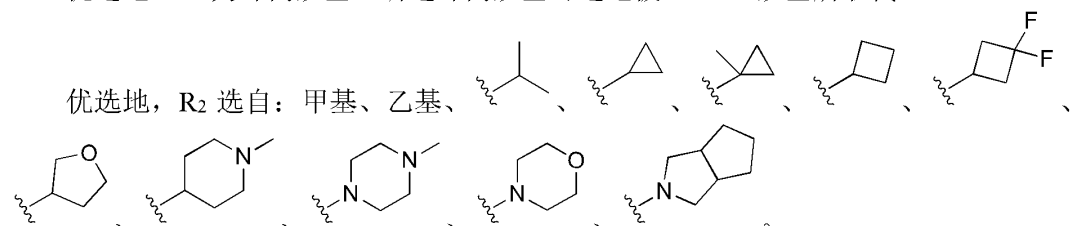
优选地, R_2 选自 H、C1~C6 烷基、3 元环烷基、5~6 元杂环烷基、6 元杂环烯基, 所述环烷基、杂环烷基、杂环烯基可选地被选自 C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基、-C(=O)R₉ 的取代基所取代, R_9 选自 C1~C6 烷基、6 元杂环烷基, 所述杂环烷基、杂环烯基含有 1~2 个选自 N、O 的杂原子。

优选地, R_2 选自 C1~C6 烷基、3~8 元环烷基、5~8 元杂环烷基, 所述环烷基、杂环烷基可选地被选自卤素、C1~C6 烷基的取代基所取代, 所述杂环烷基含有 1~2 个选自 N、O 的杂原子。

优选地, R_2 为 C1~C6 烷基; 或者,

R_2 选自环丙烷基、环丁烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、3-氮杂双环[3.3.0]辛烷基, 上述基团可选地被选自卤素、C1~C6 烷基的取代基所取代。

优选地, R_2 为环丙烷基, 所述环丙烷基可选地被 C1~C6 烷基所取代。



优选地, R_2 选自:

进一步地, R_4 为 $-NR_{11}R_{12}$, R_{11} 、 R_{12} 独立选自 H、C1~C6 烷基、3~10 元环烷基、3~10 元杂环烷基, 所述杂环烷基含有选自 N、O、S 的杂原子; 其中, 当 R_{11} 和/或 R_{12} 为 C1~C6 烷基时, 所述烷基可选地被选自卤素、 $-NR_{14}R_{15}$ 、3~10 元环烷基的取代基所取代, R_{14} 、 R_{15} 独立选自 H、C1~C6 烷基; 当 R_{11} 和/或 R_{12} 选自 3~10 元环烷基、3~10 元杂环烷基时, 所述环烷基、杂环烷基可选地被 C1~C6 烷基所取代。

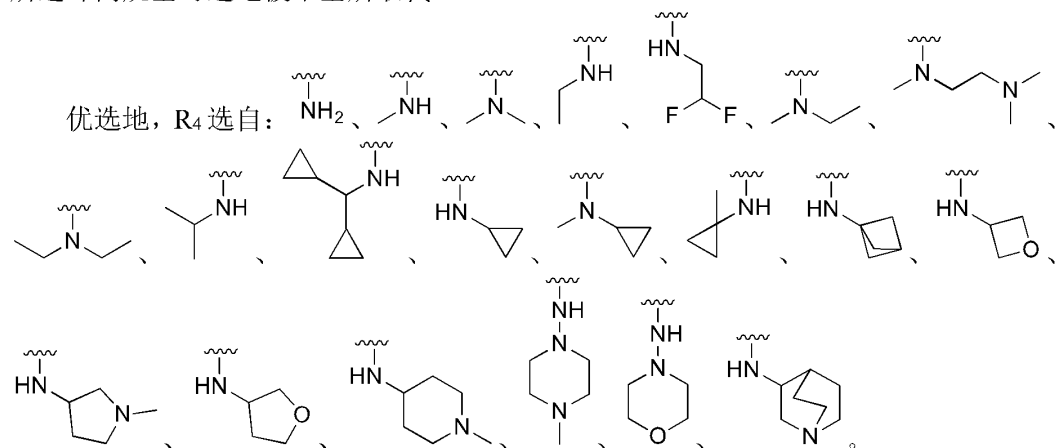
优选地, R_4 为 $-NR_{11}R_{12}$, R_{11} 、 R_{12} 独立选自 H、C1~C6 烷基、3~8 元环烷基、4~8 元杂环烷基, 所述杂环烷基含有 1~2 个选自 N、O 的杂原子; 其中, 当 R_{11} 和/或 R_{12} 为 C1~C6 烷基时, 所述烷基可选地被选自卤素、 $-NR_{14}R_{15}$ 、3~8 元环烷基的取代基所取代, R_{14} 、 R_{15} 独立选自 H、C1~C6 烷基; 当 R_{11} 和/或 R_{12} 选自 3~8 元环烷基、4~8 元杂环烷基时, 所述环烷基、杂环烷基可选地被 C1~C6 烷基所取代。

优选地, R_4 为 $-NR_{11}R_{12}$, 其中 R_{11} 、 R_{12} 独立选自 H、C1~C6 烷基、3~10 元环烷基, 所述 C1~C6 烷基可选地被选自 $-OH$ 、C2~C6 烯基的取代基所取代, 所述 3~10 元环烷基可选地被 C1~C6 烷基所取代。

优选地, R_4 为 $-NR_{11}R_{12}$, 其中 R_{11} 、 R_{12} 独立选自 H、C1~C6 烷基、3~5 元环烷基, 所述 C1~C6 烷基可选地被选自 $-OH$ 、C2~C6 烯基的取代基所取代, 所述 3~5 元环烷基可选地被 C1~C6 烷基所取代。

优选地, R_4 为 $-NR_{11}R_{12}$, R_{11} 、 R_{12} 独立选自 H、C1~C6 烷基、环丙烷基、双环[1.1.1]戊烷基、氧杂环丁烷基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、1-氮杂双环[2.2.2]辛烷基; 其中, 当 R_{11} 和/或 R_{12} 为 C1~C6 烷基时, 所述烷基可选地被选自卤素、 $-NR_{14}R_{15}$ 、3 元环烷基的取代基所取代, R_{14} 、 R_{15} 独立选自 H、C1~C6 烷基; 当 R_{11} 和/或 R_{12} 选自环丙烷基、双环[1.1.1]戊烷基、氧杂环丁烷基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、1-氮杂双环[2.2.2]辛烷基时, 上述基团可选地被 C1~C6 烷基所取代。

优选地, R_4 为 $-NR_{11}R_{12}$, 其中 R_{11} 、 R_{12} 独立选自 H、甲基、乙基、丙基、环丙烷基, 所述环丙烷基可选地被甲基所取代。



优选地, R_4 为 NH_2 。

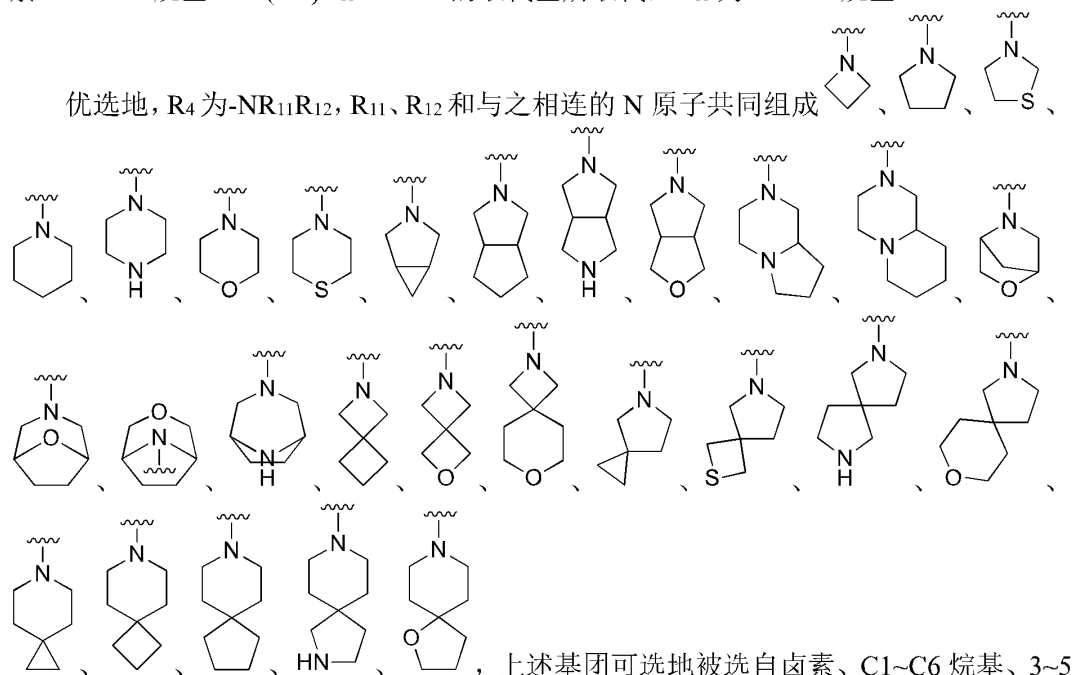
进一步地, R_4 为 $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, R_{11} 、 R_{12} 和与之相连的 N 原子共同组成 3~10 元杂环烷基, 所述杂环烷基含有选自 N、O、S 的杂原子, 所述杂环烷基可选地被选自卤素、C1~C6 烷基、3~10 元环烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{13}$ 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 的取代基所取代, 所述烷基可选地进一步被选自 $-\text{OH}$ 、3~10 元环烷基的取代基所取代, 其中, R_{13} 为 C1~C6 烷基。

优选地, R_4 为 $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, 其中 R_{11} 、 R_{12} 和与之相连的 N 原子共同组成 3~10 元杂环烷基, 所述杂环烷基含有选自 N、O、S 的杂原子, 所述杂环烷基可选地被选自卤素、C1~C6 烷基、3~10 元环烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{13}$ 、 $\text{C}=\text{O}$ 的取代基所取代, R_{13} 为 C1~C6 烷基。

优选地, R_4 为 $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, R_{11} 、 R_{12} 和与之相连的 N 原子共同组成 4~10 元杂环烷基, 所述杂环烷基含有 1~2 个选自 N、O、S 的杂原子, 所述杂环烷基可选地被选自卤素、C1~C6 烷基、3~5 元环烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{13}$ 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 的取代基所取代, 所述烷基可选地进一步被选自 $-\text{OH}$ 、3~5 元环烷基的取代基所取代, 其中, R_{13} 为 C1~C6 烷基。

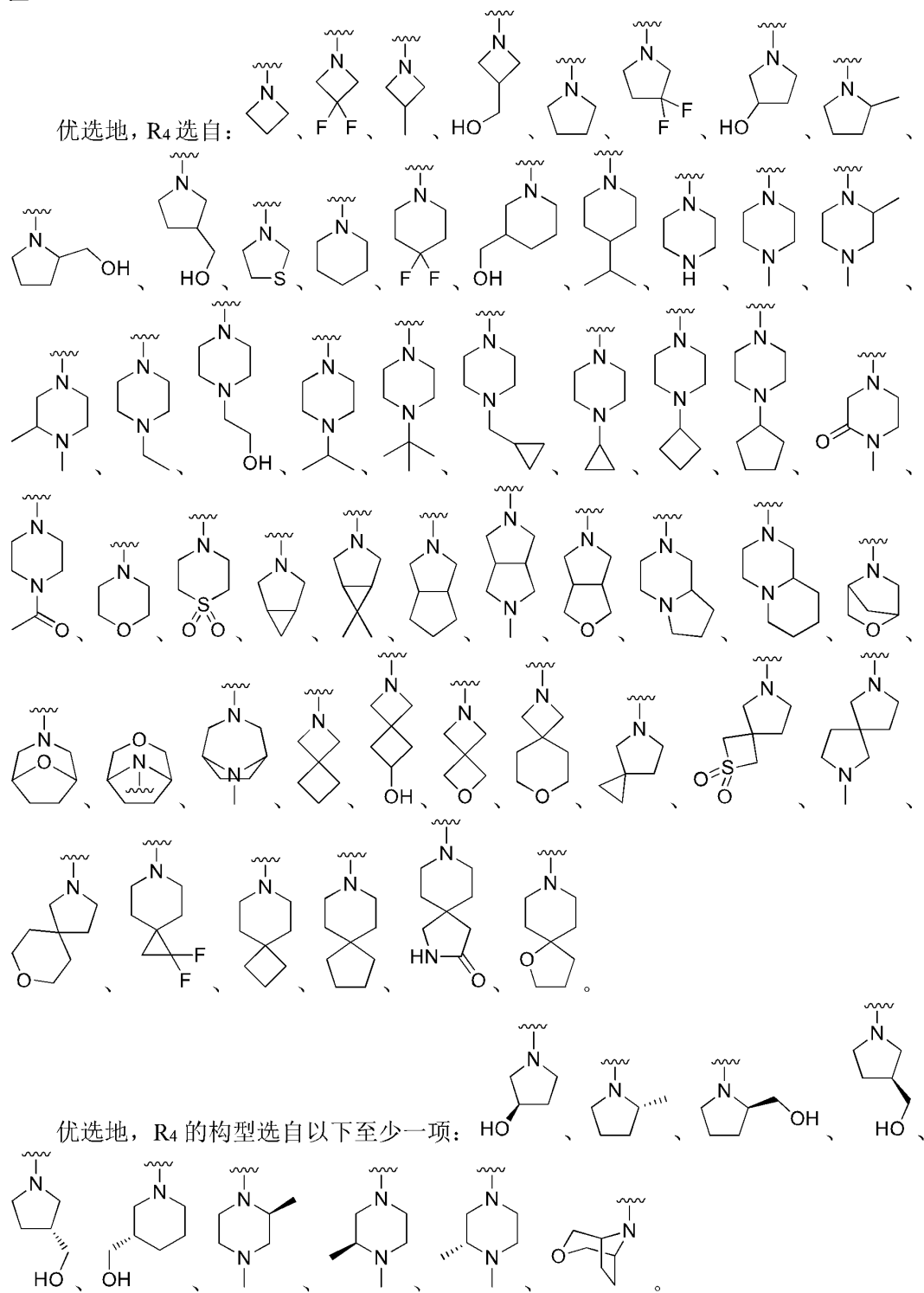
优选地, R_4 为 $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, 其中 R_{11} 、 R_{12} 和与之相连的 N 原子共同组成 4~6 元杂环烷基, 所述杂环烷基含有 1~2 个选自 N、O、S 的杂原子, 所述杂环烷基可选地被选自卤素、C1~C6 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{13}$ 、 $\text{C}=\text{O}$ 的取代基所取代, R_{13} 为 C1~C6 烷基。

优选地, R_4 为 $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, R_{11} 、 R_{12} 和与之相连的 N 原子共同组成

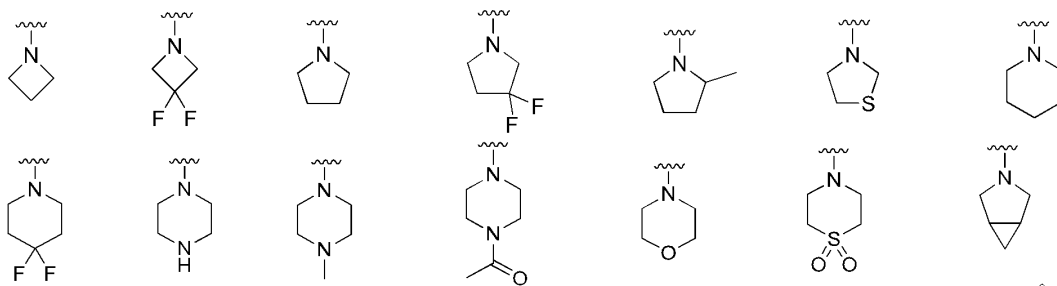


优选地, R_4 为 $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, 其中 R_{11} 、 R_{12} 和与之相连的 N 原子共同组成氮杂环丁烷基、四氢吡咯基、四氢噻唑基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基, 上述基团可选地被选自氟、甲基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{13}$ 、 $\text{C}=\text{O}$ 的取代基所取代, R_{13} 为甲基。

优选地, R_4 为 $-NR_{11}R_{12}$, 其中 R_{11} 、 R_{12} 和与之相连的 N 原子共同组成氮杂环丁烷基、哌嗪基, 上述基团可选地被选自氟、甲基、 $-C(=O)R_{13}$ 、 $\overset{\text{O}}{\parallel}$ 的取代基所取代, R_{13} 为甲基。



优选地, R_4 选自:



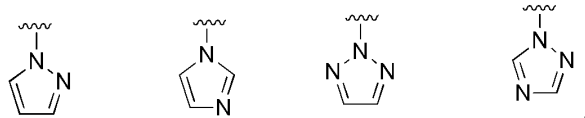
优选地, 为

进一步地, R_4 为 $-NR_{11}R_{12}$, 其中 R_{11} 、 R_{12} 和与之相连的 N 原子共同组成 5~10 元杂芳基, 所述杂芳基含有选自 N、O、S 的杂原子。

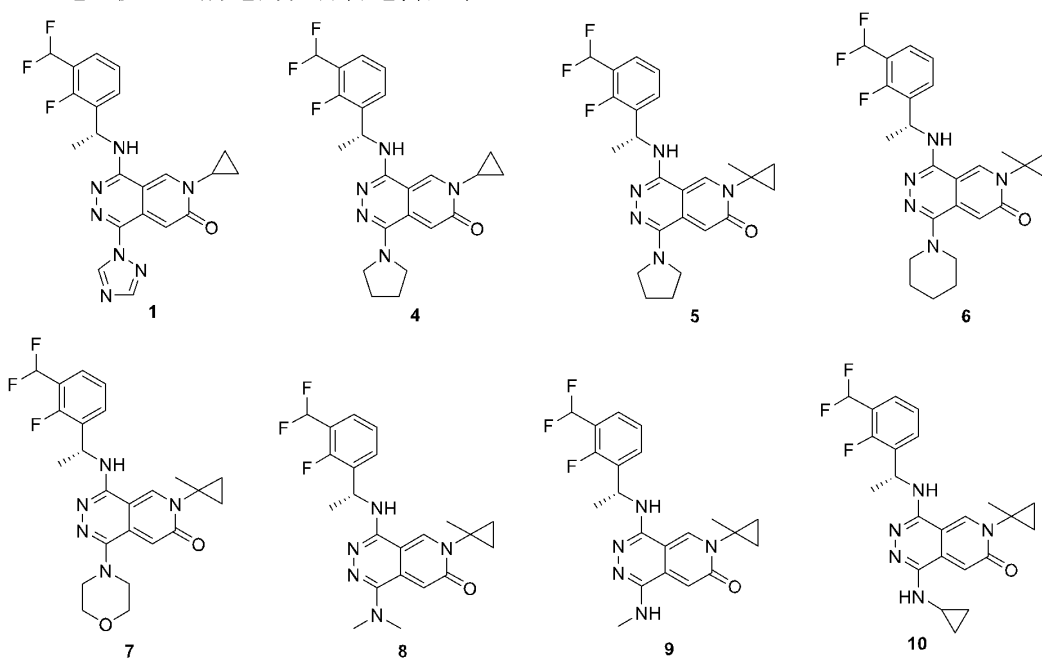
优选地, R_4 为 $-NR_{11}R_{12}$, 其中 R_{11} 、 R_{12} 和与之相连的 N 原子共同组成 5 元杂芳基, 所述杂芳基含有 1~3 个 N 杂原子。

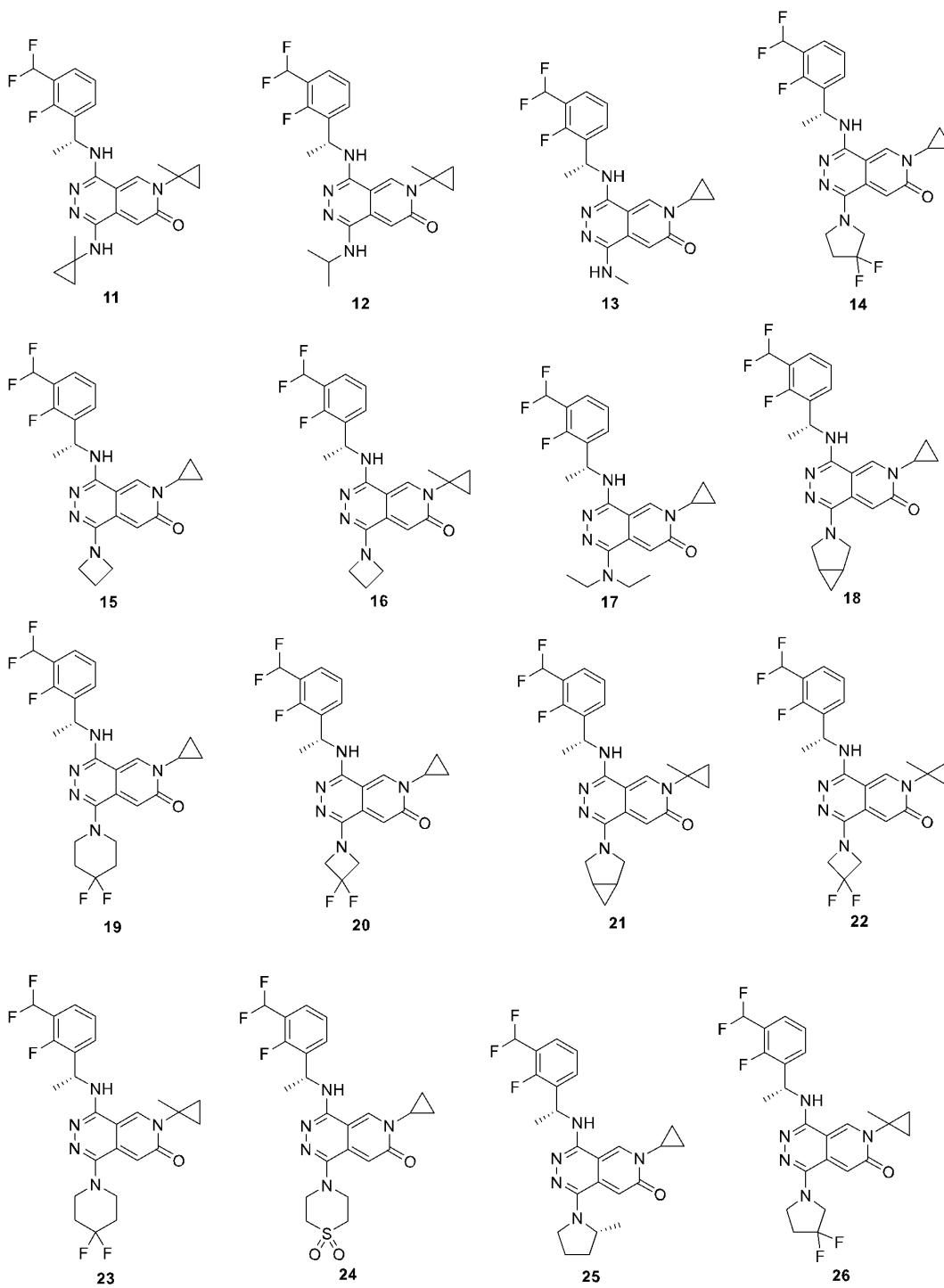
优选地, R_4 为 $-NR_{11}R_{12}$, 其中 R_{11} 、 R_{12} 和与之相连的 N 原子共同组成吡唑基、咪唑基、1,2,3-三氮唑基、1,2,4-三氮唑基。

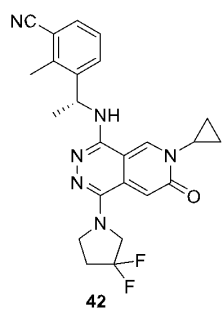
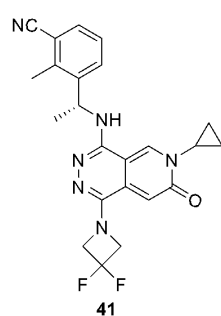
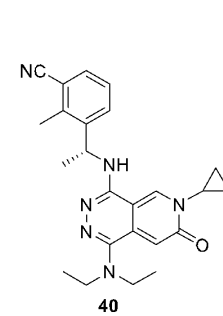
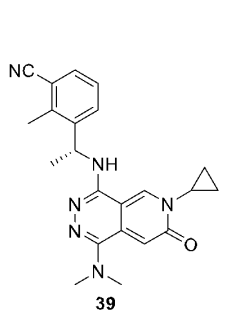
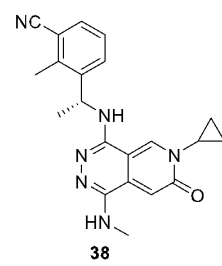
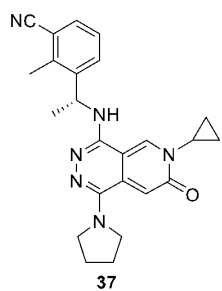
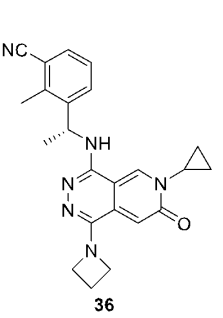
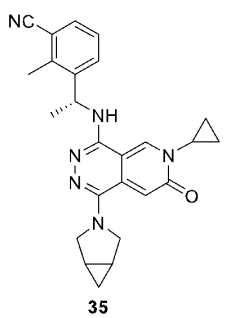
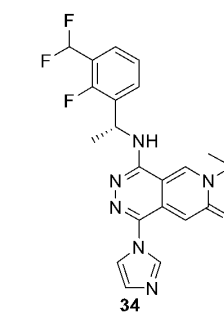
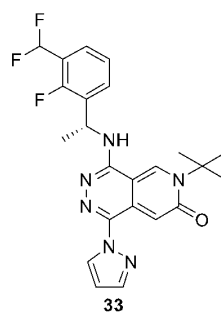
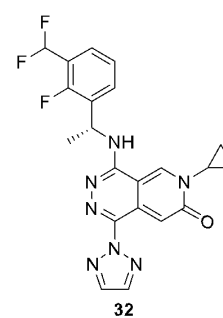
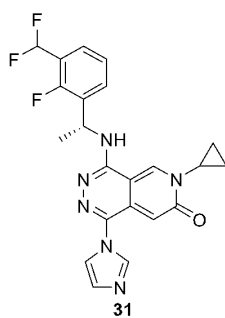
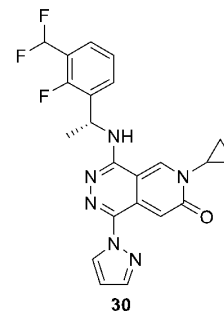
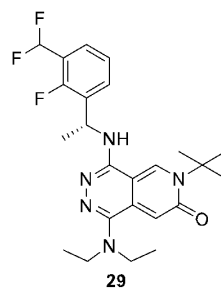
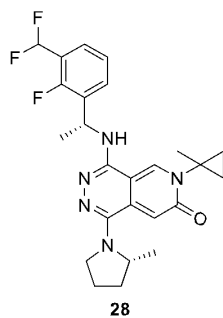
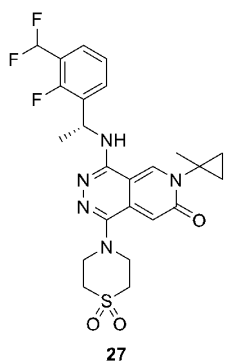
优选地, R_4 选自:

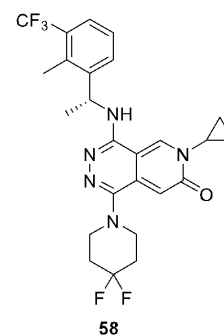
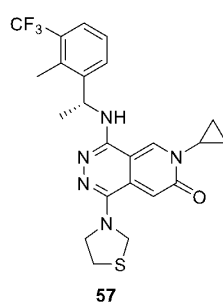
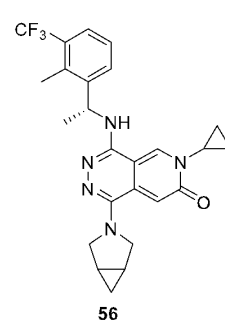
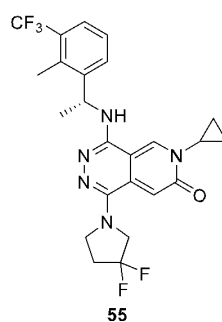
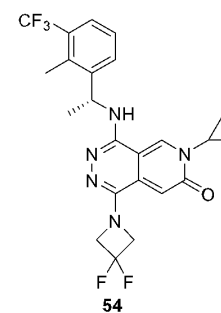
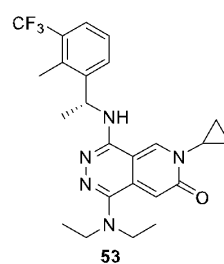
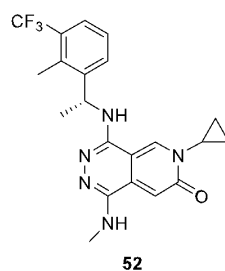
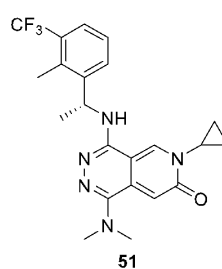
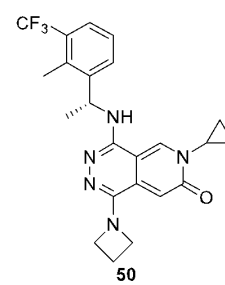
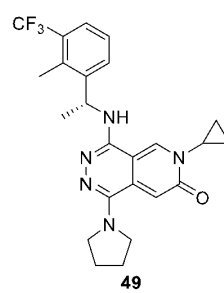
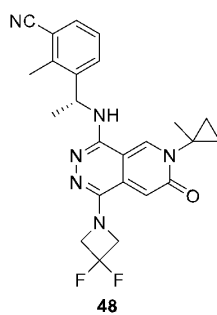
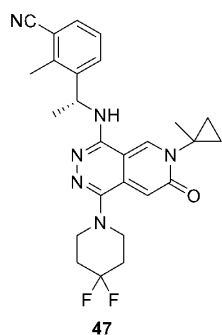
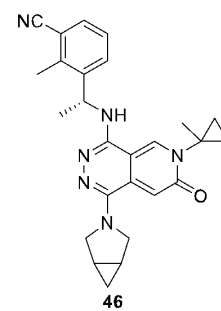
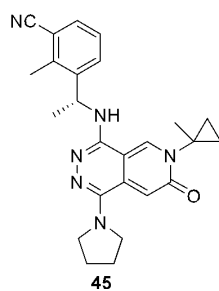
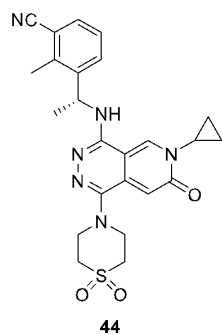
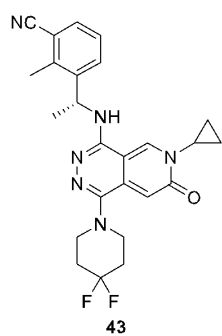


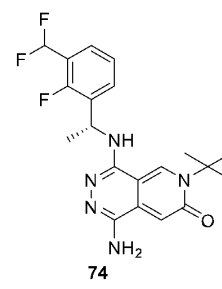
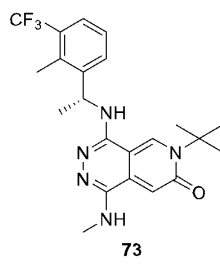
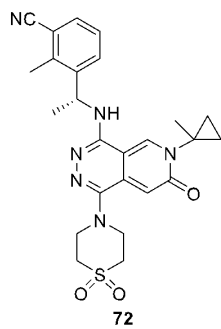
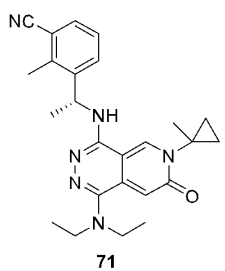
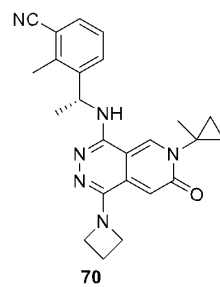
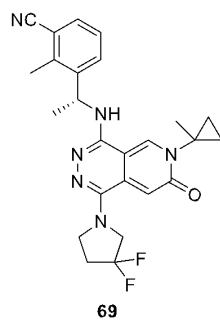
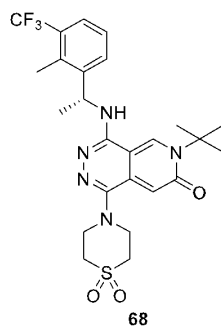
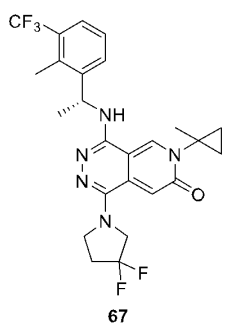
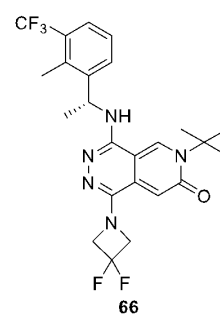
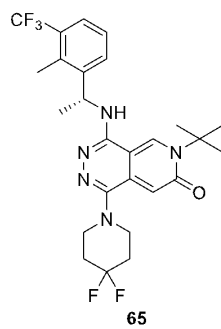
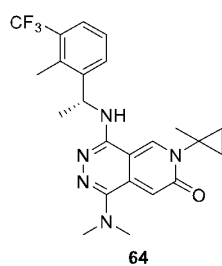
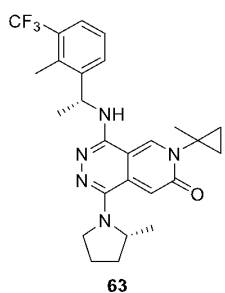
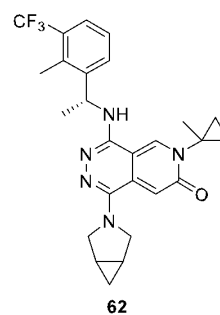
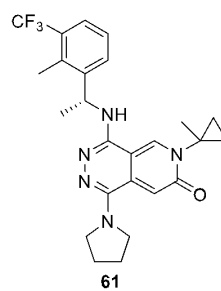
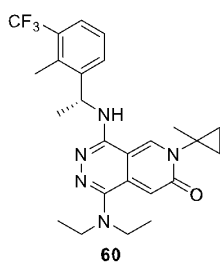
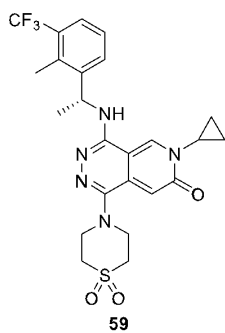
进一步地, 所述的化合物选自如下之一:

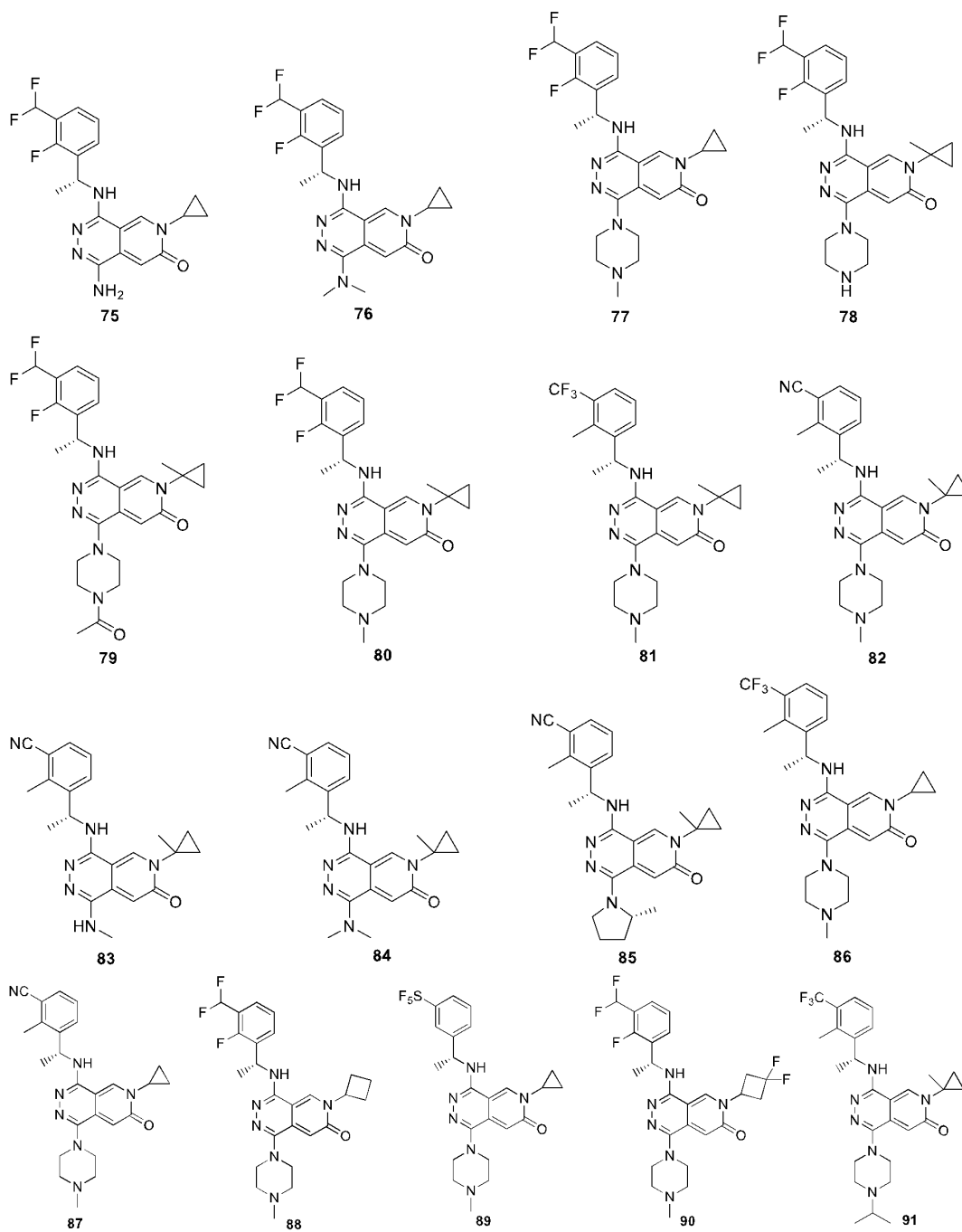


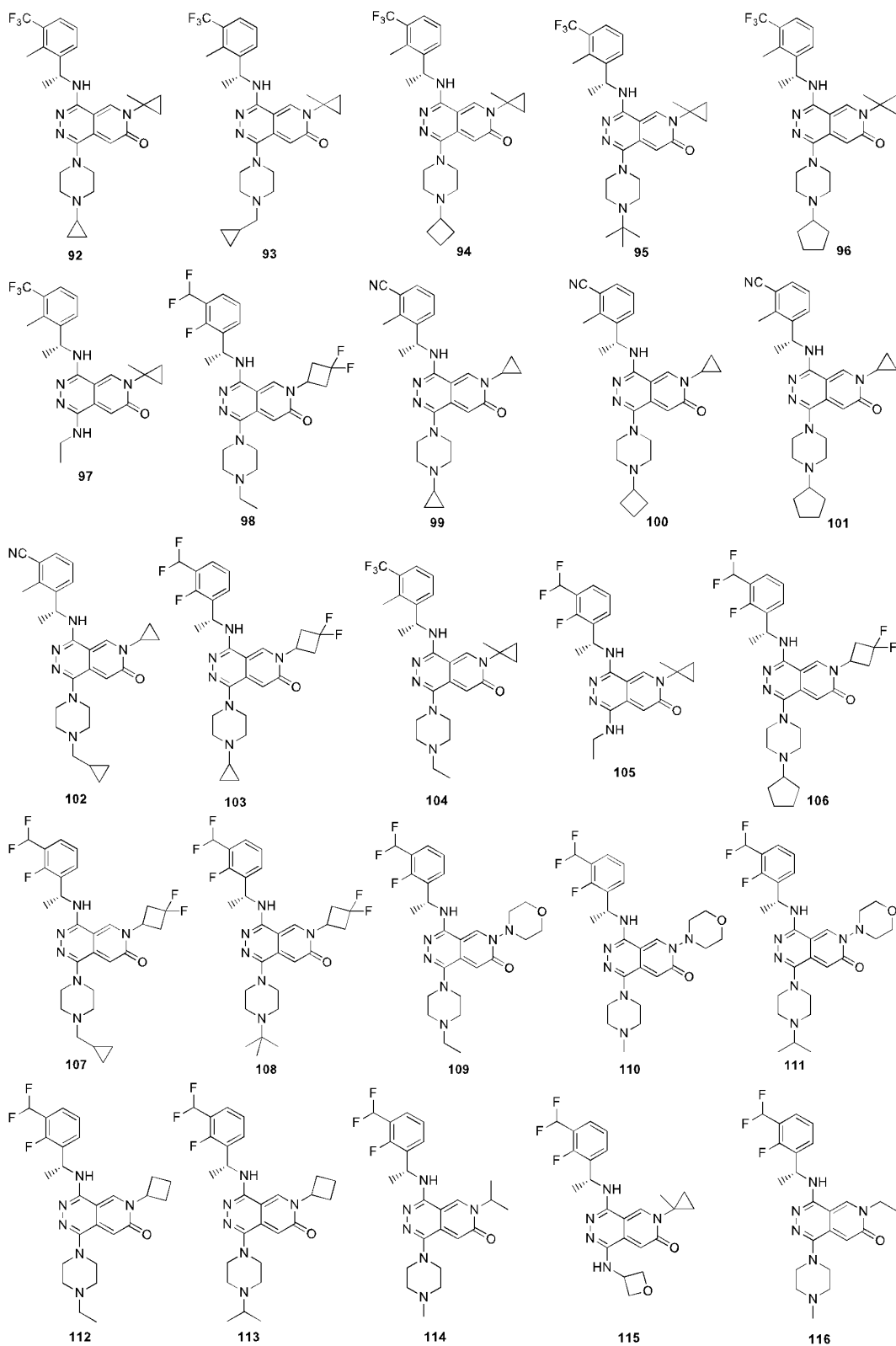


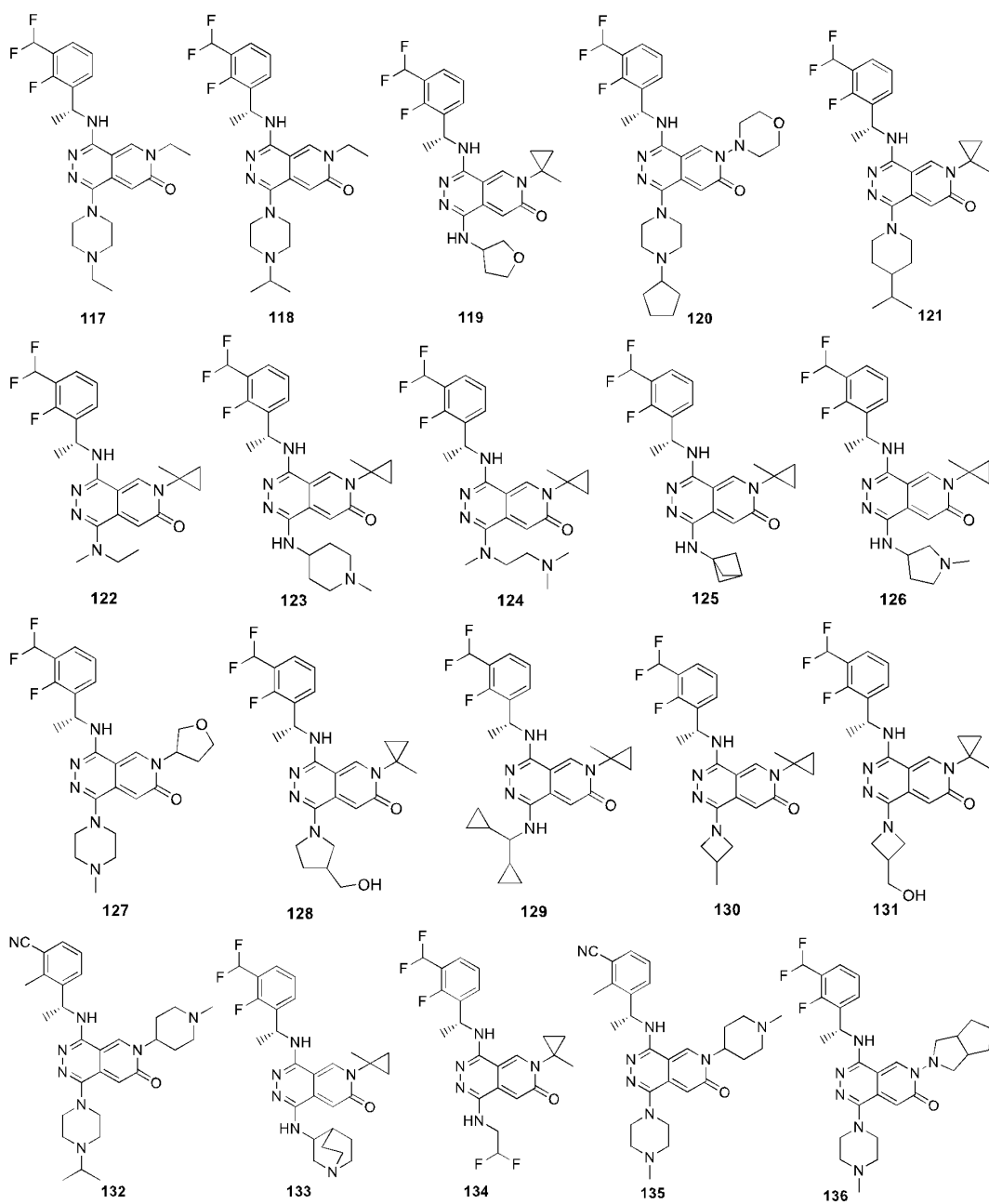


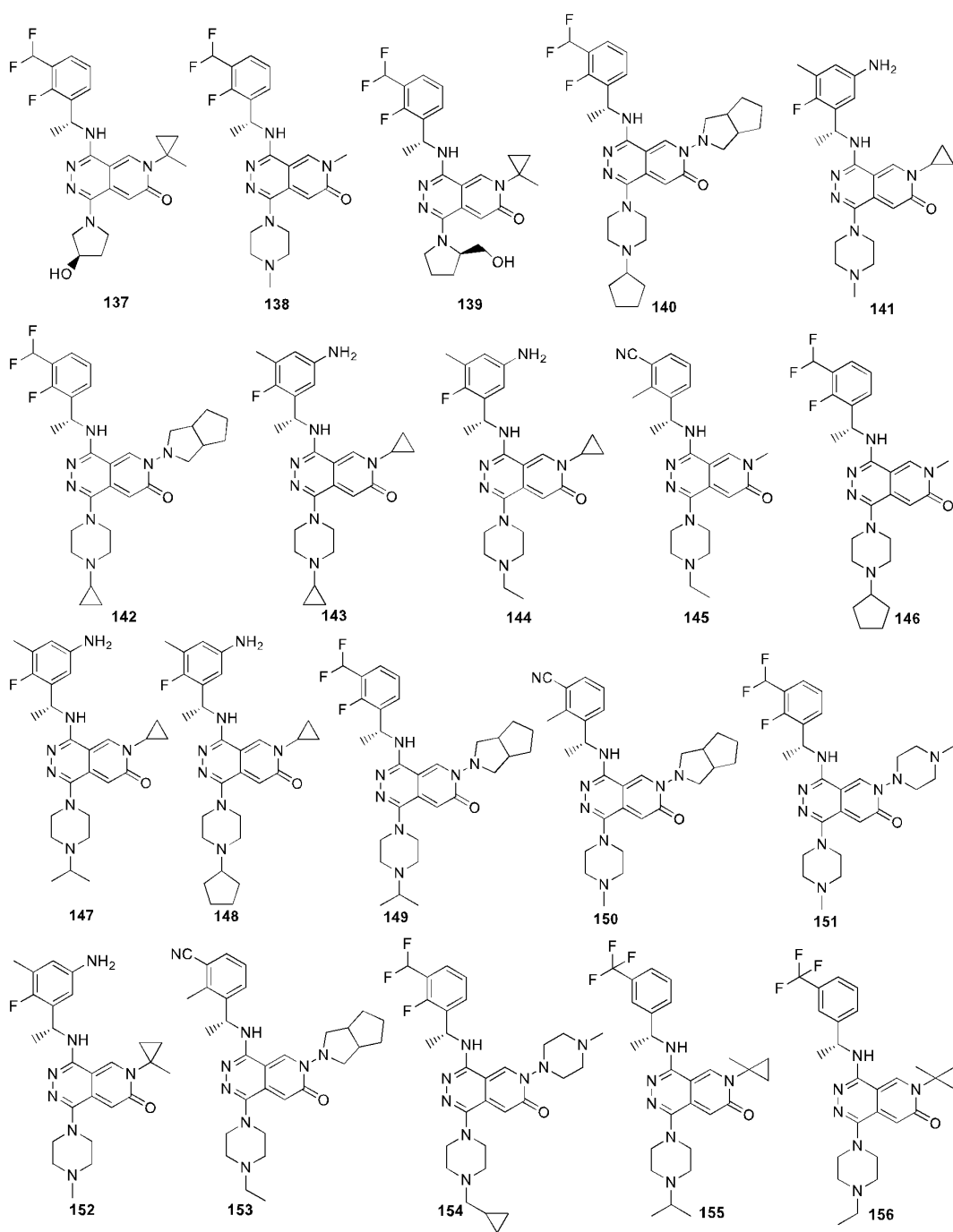


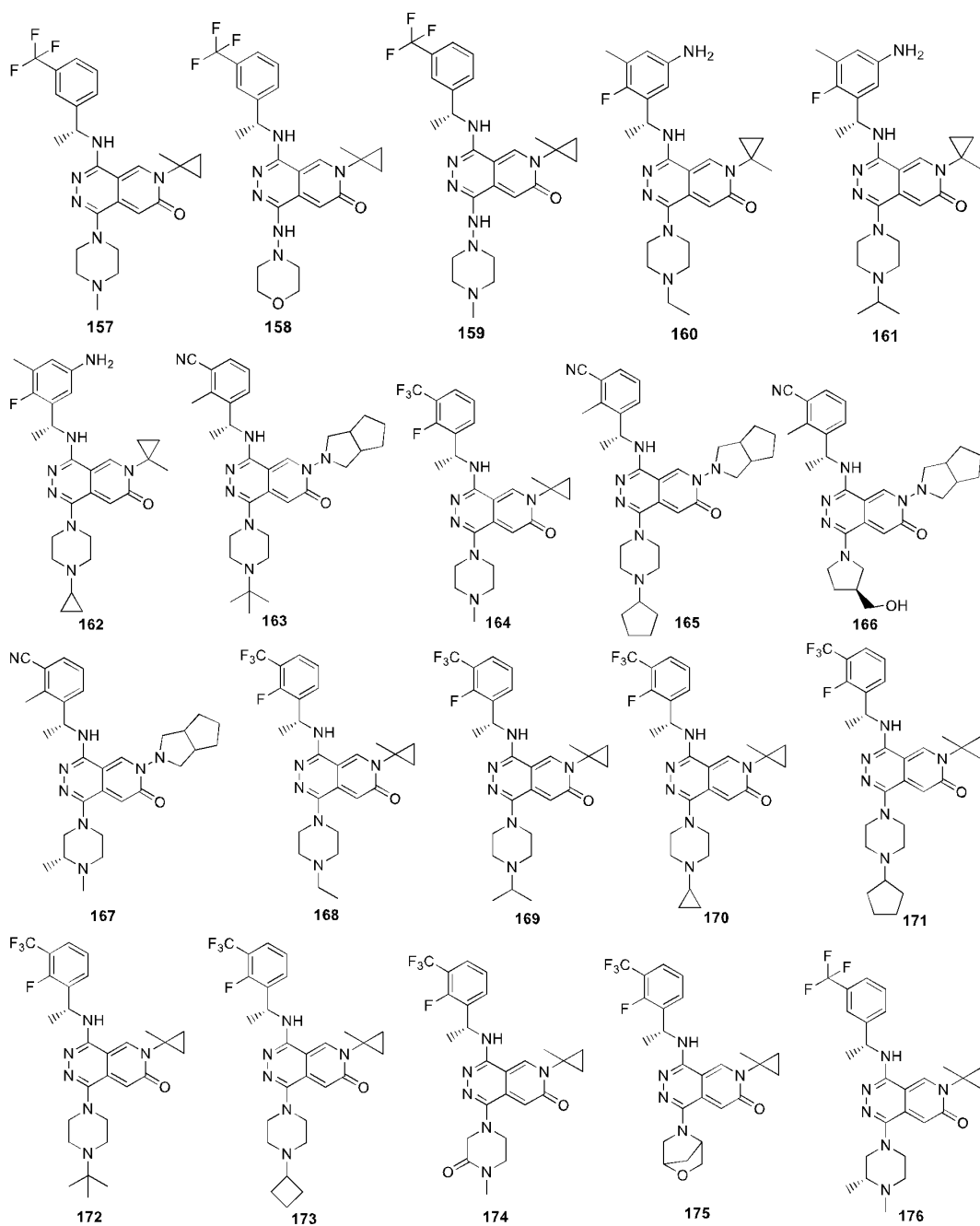


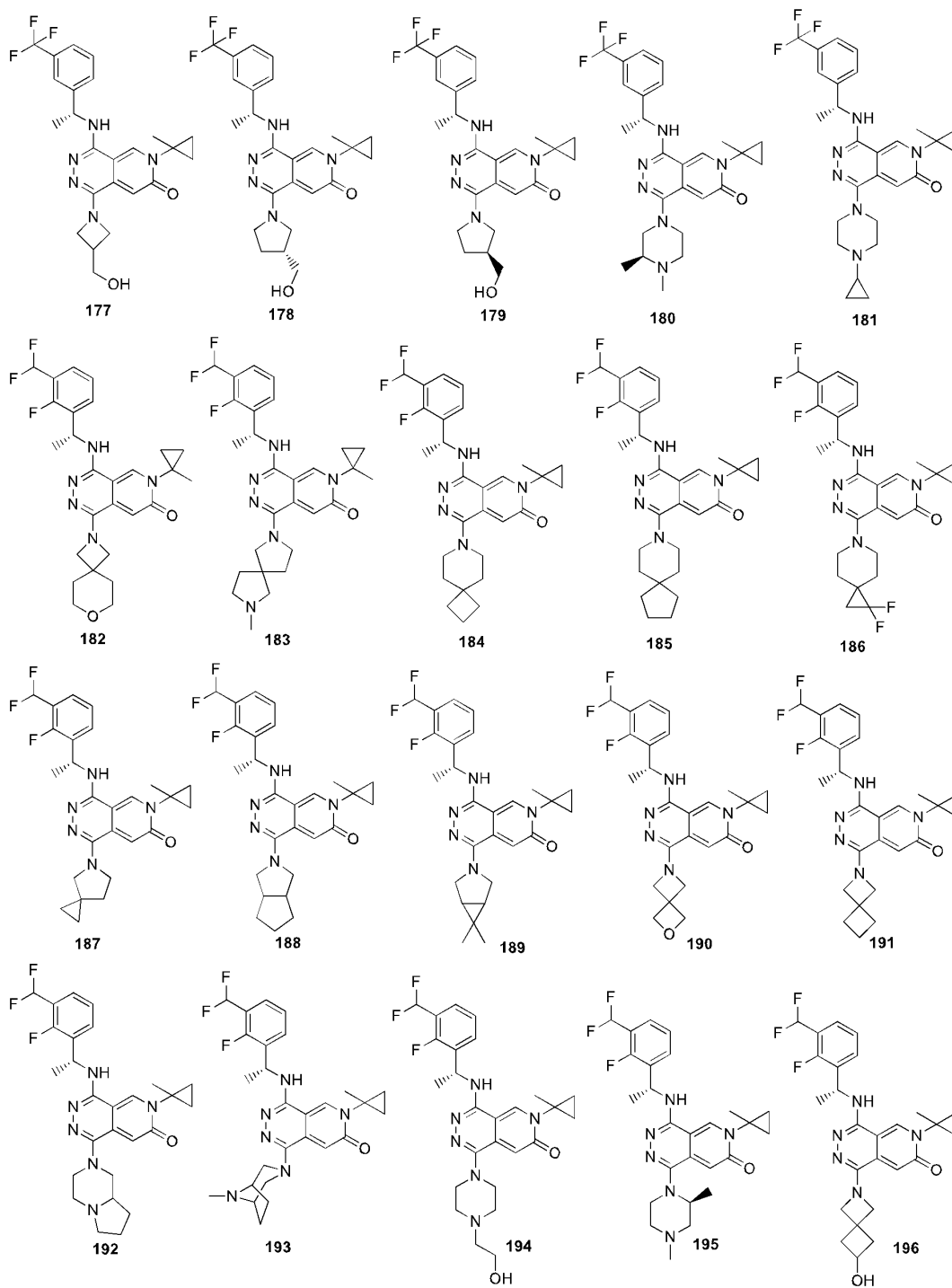


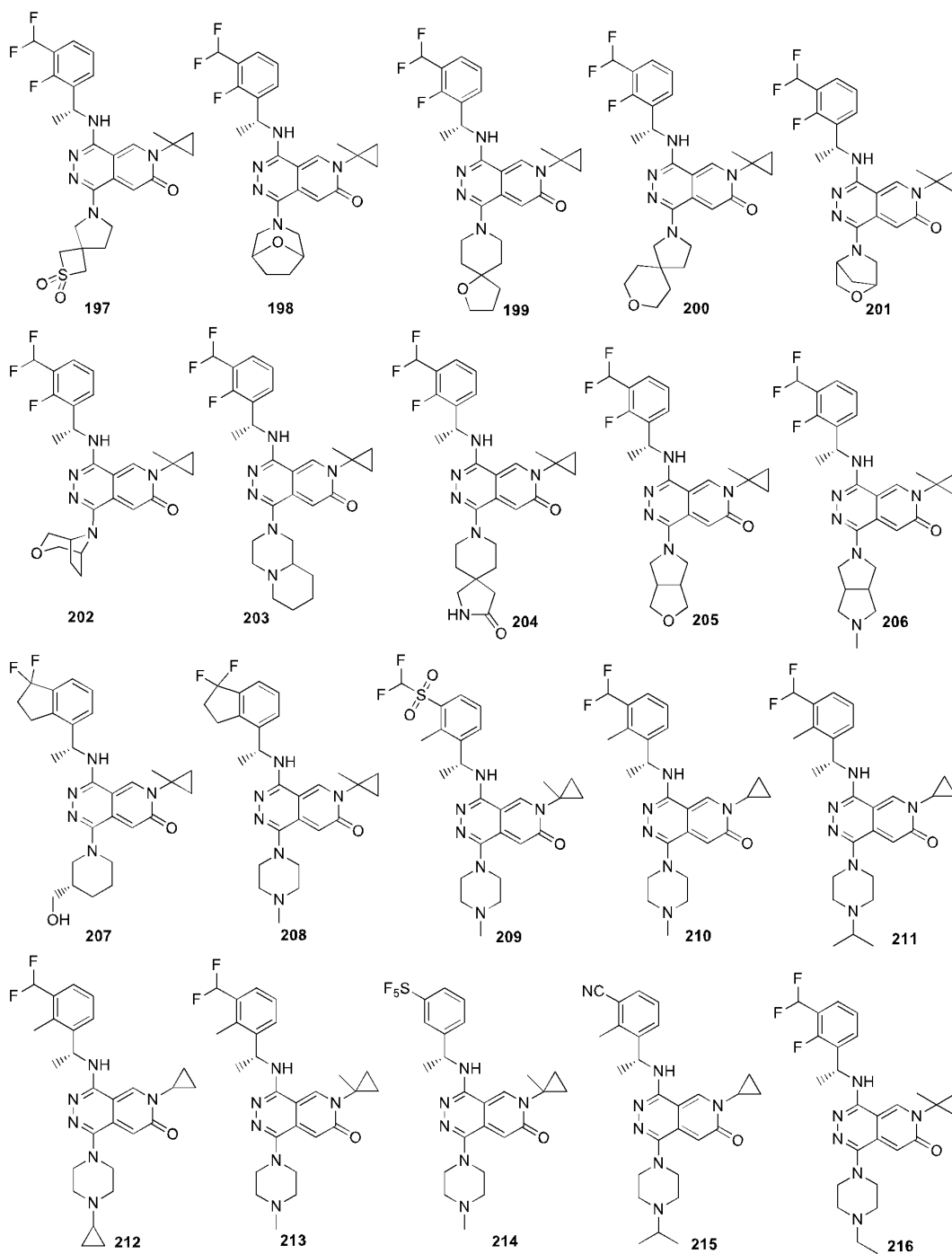


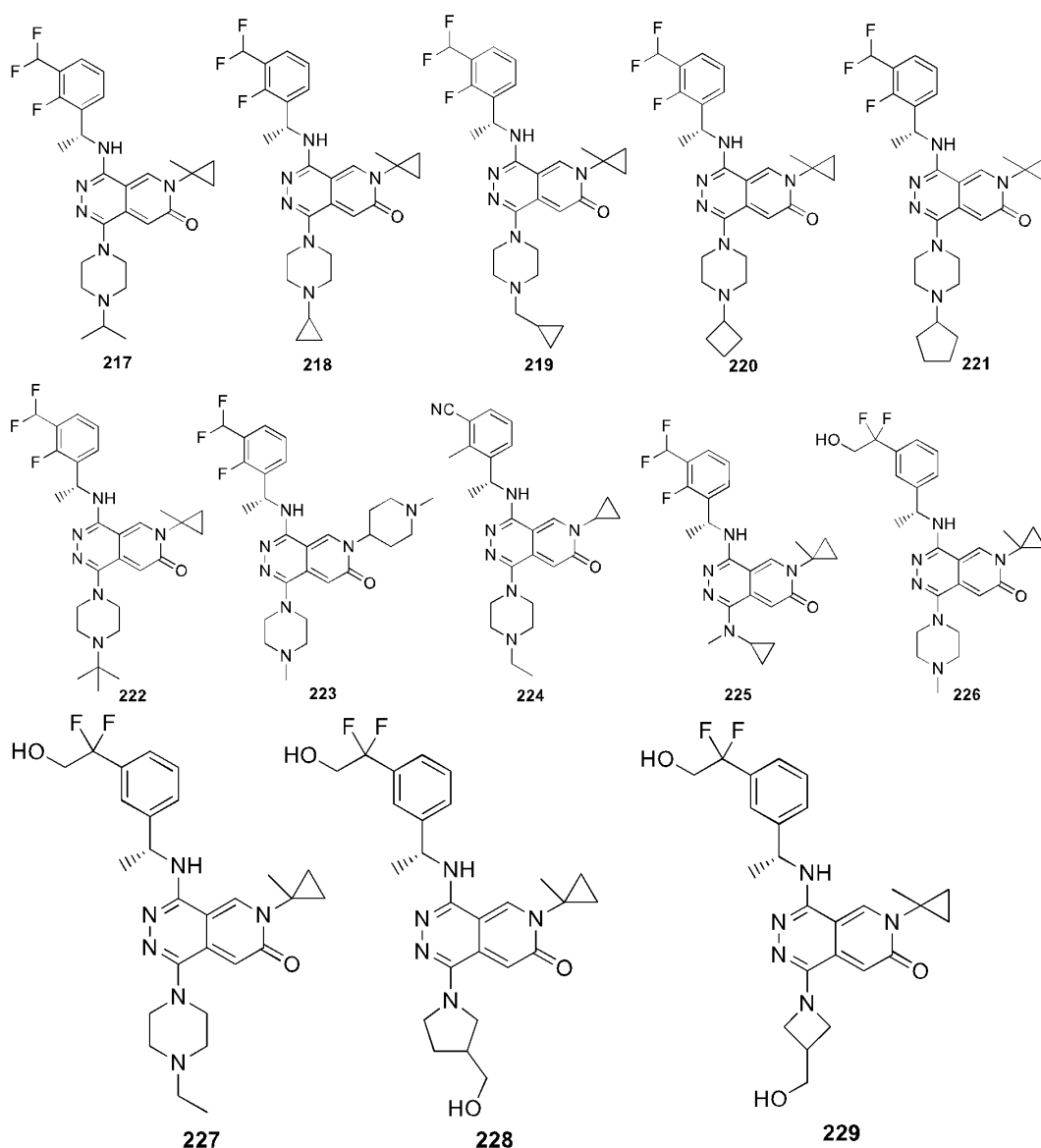












本发明提供了药物组合物，其含有所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、代谢产物、同位素标记物、药学上可接受的盐、共晶，以及药学上可接受的辅料或者辅助性成分。

本发明提供了所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、代谢产物、同位素标记物、药学上可接受的盐、共晶，或所述的药物组合物在制备 SOS1 抑制剂中的用途。

本发明提供了所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、代谢产物、同位素标记物、药学上可接受的盐、共晶，或所述的药物组合物在制备用于治疗由 SOS1 介导的疾病的药物中的用途。

进一步地，所述疾病选自：癌症、病理性皮疹病。

进一步地，所述癌症选自：非小细胞肺癌、肺癌、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、慢性粒细胞白血病、结直肠癌、脑癌、肝癌、肾癌、胃癌、及乳腺癌；

所述病原性皮肤病选自：努南综合症、心面皮肤综合症、I 型遗传性牙龈纤维瘤病。

本发明提供了所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、代谢产物、同位素标记物、药学上可接受的盐、共晶，或所述的药物组合物在制备治疗致使 SOS1 蛋白过度表达的疾病的药物中的用途。

本发明提供了所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、代谢产物、同位素标记物、药学上可接受的盐、共晶，或所述的药物组合物在制备治疗 SOS1 蛋白过度表达所致疾病的药物中的用途。

本发明提供了抑制 SOS1 的方法，包括施用有效量的所述化合物，或其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、代谢产物、同位素标记物、药学上可接受的盐、共晶，或所述药物组合物。

本发明提供了治疗由 SOS1 介导的疾病的方法，包括施用治疗有效量的所述化合物，或其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、代谢产物、同位素标记物、药学上可接受的盐、共晶，或所述药物组合物。

本发明提供了治疗致使 SOS1 蛋白过度表达的疾病的方法，包括施用治疗有效量的所述化合物，或其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、代谢产物、同位素标记物、药学上可接受的盐、共晶，或所述药物组合物。

本发明提供了治疗 SOS1 蛋白过度表达所致疾病的方法，包括施用治疗有效量的所述化合物，或其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、代谢产物、同位素标记物、药学上可接受的盐、共晶，或所述药物组合物。

术语定义：

本发明所述“互变异构体”是指因分子中某原子在两个位置移动而产生的官能团异构体，尤其是分子中存在机动的氢原子，例如酮式和烯醇式互变异构体。

本发明所述“立体异构体”是指分子中原子或原子团互相连接次序相同，但空间排列不同而产生的异构体，包括顺反异构体、旋光异构体、构象异构体。本发明所述立体异构体还包括两种或多种立体异构体的混合物形式，例如对映异构体和/或非对映异构体的任何比例的混合物。

本发明所述“同位素标记物”是指分子中一个或多个原子被具有不同原子质量或质量数的原子替代。可以掺入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素，分别例如但不限于 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。某些同位素标记的本发明化合物可用于药物和/或底物组织分布研究，放射性同位素氚即 ^3H 和碳-14 即 ^{14}C 因其易于掺入和方便的检测手段而特别可用于该目的，例如，本发明化合物可以富含 1%、2%、5%、10%、25%、50%、75%、90%、95% 或 99% 的指定同位素。此外，用较重的同位素例如氘即 ^2H 取代的本发明化合物可以提供某些治疗优势。

本发明所述“药学上可接受的盐”是指本发明化合物与酸或碱所形成的适合用作药物的盐。上述酸碱为广义的路易斯酸碱。适合形成盐的酸包括无机酸、有机酸、酸性氨基酸。

本发明所述“溶剂化物”表示一个或多个溶剂分子与本发明化合物所形成的适合用作药物的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括水、有机溶剂。

本发明中，“可选地被…取代”是指可以被一个或多个(包括两个)指定的取代基取代，也可以为非取代。

本发明中，“环”是指任意的共价封闭结构，包括例如碳环(例如芳基或环烷基)、杂环(例如杂芳基或杂环烷基)、芳香基(如芳基或杂芳基)、非芳香基(如环烷基或杂环烷基)。本发明所述“环”可以是单环也可以是多环(包括双环)，可以是稠

环、螺环或桥环。

本发明中，“元”代表构成环骨架的环原子数目。

术语“卤素”包括 F、Cl、Br 或 I。

术语“烷基”指直链或支链的饱和脂肪族烃基。“C1~C6 烷基”指具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的直链或支链的饱和脂肪族烃基，实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。如另外指明，所述烷基可选地被一个或多个适合的取代基所取代。

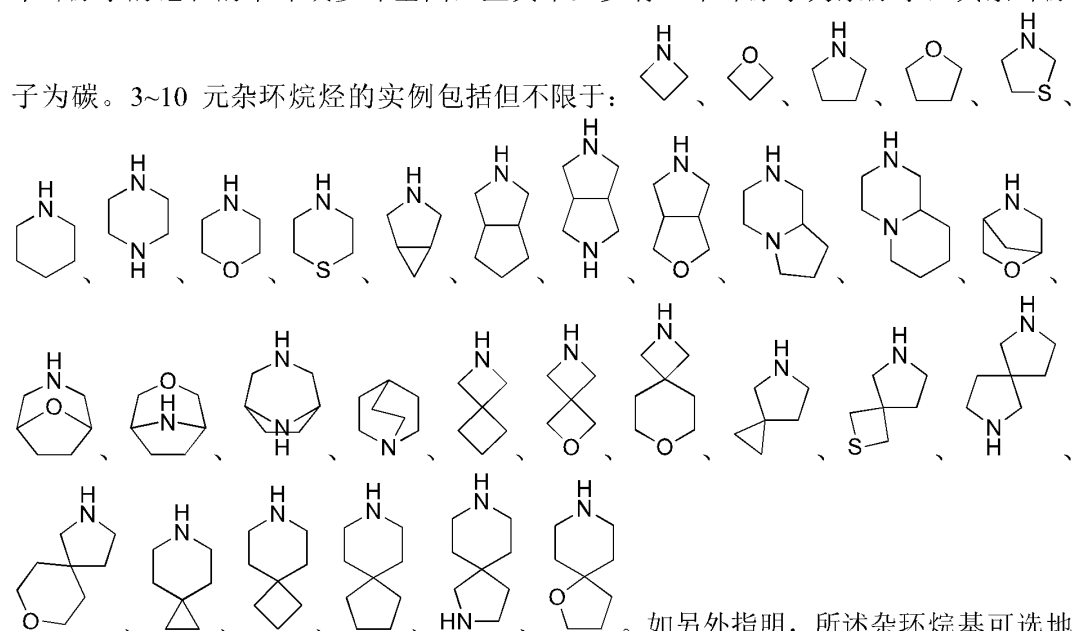
术语“烷氧基”指通过氧原子连接至如上文所定义的“烷基”，即“烷氧基”基团可以定义为-OR，其中 R 是如上定义的烷基。“C1~C6 烷氧基”的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基等。如另外指明，所述烷氧基可选地被一个或多个适合的取代基所取代。

术语“烯基”是指含有至少一个碳-碳双键(即 $C=C$)的直链或支链的脂肪族基团。双键可以作为 E 或 Z 异构体存在。双键可以位于烃链的任何可能的位置。如另外指明，所述烯基可选地被一个或多个适合的取代基所取代。

术语“脂肪族碳环”指具有 3 个或以上环碳原子且环骨架上不含杂原子的非芳香族碳环系统。“5~6 元脂肪族碳环”指具有 5~6 个环碳原子的非芳香族碳环。如另外指明，所述脂肪族碳环可选地被一个或多个适合的取代基所取代。

术语“环烷基”指具有单环或多环的饱和的碳环烃基。“3~10 元环烷基”指具有 3~10 个环碳原子的饱和的单环或多环烃基，实例包括但不限于环丙烷基、环丁烷基、双环[1.1.1]戊烷基等。环丙烷的结构式为 。环丁烷的结构式为 。双环[1.1.1]戊烷的结构式为 。如另外指明，所述环烷基可选地被一个或多个适合的取代基所取代。

术语“杂环烷基”指具有单环或多环的饱和的环状基团，且其中至少有一个环原子为杂原子，其余环原子为碳。杂原子优选为 N、O、S。“3~10 元杂环烷基”指具有 3~10 个环原子的饱和的单环或多环基团，且其中至少有一个环原子为杂原子，其余环原子为碳。3~10 元杂环烷基的实例包括但不限于：



如另外指明，所述杂环烷基可选地被一个或多个适合的取代基所取代。

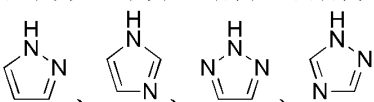
术语“环烯基”指含有至少一个碳-碳双键(即 $C=C$)的非芳族的单环或多环的碳环烃

基。“3~10 元环烯基”指具有 3~10 个环碳原子的不饱和非芳族的单环或多环碳环烯基。如另外指明，所述环烯基可选地被一个或多个适合的取代基所取代。

术语“杂环烯基”指含有至少一个双键的非芳族的单环或多环基团，且其中至少有一个环原子为杂原子，其余环原子为碳。杂原子包括但不限于 N、O、S、P、Si 等，优选为 N、O、S。如另外指明，所述杂环烯基可选地被一个或多个适合的取代基所取代。

术语“芳基”指具有共轭 π 电子系统的全碳单环或多环芳族基团，包括单环芳基（例如 6 元环的苯基）、稠环芳基（具有芳环和芳环共有环边，例如 10 元环的萘基）、联芳基（通过单键连接形成芳基-芳基结构，例如 12 元环的联苯基）。如另外指明，所述芳基可选地被一个或多个适合的取代基所取代。

术语“杂芳基”指具有共轭 π 电子系统的单环或多环芳族基团，且其中至少有一个环原子为杂原子，其余环原子为碳。杂原子优选为 N、O、S。本发明所述的杂芳基，包括单环杂芳基（例如 5 元环的吡唑基、咪唑基、1,2,3-三氮唑基、1,2,4-三氮唑基）、稠环杂芳基（具有杂芳环和杂芳环共有环边，或者芳环和杂芳环共有环边）、联杂芳基（通过单键连接形成杂芳基-杂芳基结构，或者芳基-杂芳基结构）。5~10 元杂芳烃的实例包

括但不限于：。如另外指明，所述杂芳基可选地被一个或多个适合的取代基所取代。

本发明所述药学上可接受的辅料，是药物中除主药以外的一切附加材料的总称，辅料应当具备如下性质：（1）对人体无毒害作用，几无副作用；（2）化学性质稳定，不易受温度、pH、保存时间等的影响；（3）与主药无配伍禁忌，不影响主药的疗效和质量检查；（4）不与包装材料相互发生作用。本发明中辅料包括但不限于填充剂（稀释剂）、润滑剂（助流剂或抗粘着剂）、分散剂、湿润剂、粘合剂、调节剂、增溶剂、抗氧剂、抑菌剂、乳化剂、崩解剂等。本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括(但不限于)：口服、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

本发明的有益效果是：本发明提供了一系列对 SOS1 蛋白具有明显的抑制作用的化合物，为以 SOS1 为治疗的靶点的疾病如癌症、病理性皮疹病等的治疗提供新的方案。相较于现有的 SOS1 抑制剂，本发明化合物在活性、成药性等方面有明显改善，尤其是具有更好的肝微粒体代谢稳定性，对肝脏药物代谢酶的抑制作用更弱，且口服生物利用度更高，成药性质佳，可用于制备治疗相关疾病的药物，具有广阔的应用前景。

具体实施方式

下面对本发明的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

本发明的化合物结构是通过核磁共振（NMR）或/和液质联用色谱（LC-MS）来确定的。NMR 的化学位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 AVANCE NEO 400 MHz Bruker 仪器，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO- d_6)、氘代氯仿($CDCl_3$)、氘代甲醇(CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。MS 的测定是用 ISQ-EC Thermo Fisher LC-MS 仪器。Prep-HPLC 是 GX-281 Gilson 色谱仪，分离方法有：（方法 1）Sun Fire Prep C18 OBDTM 5 μ m，30 $\times$ 150 mm Column，0.04% HCl 水溶液/乙腈；（方法 2）Sun Fire Prep C18 OBDTM 5 μ m，30 $\times$ 150 mm Column，0.06% 甲酸水溶液/乙腈；（方法 3）Xbridge Prep C18 OBDTM 5 μ m，30 $\times$ 150 mm Column，10 mM NH_4HCO_3 水溶液/乙腈；（方法 4）SunFire Prep C18 OBDTM 5 μ m，30 $\times$ 150 mm Column，0.02% CF_3COOH 三氟乙酸水溶液/乙腈。

本发明实施例中的起始原料是已知的，并且可以在市场上买到，或者可以按照本领域的已知方法合成得到。

本发明所使用的溶剂，若无特殊说明，是指可经市售获得。

实施例若无特殊说明，反应的温度为室温，为 20°C~30°C。

本发明中涉及的化学缩写简称具有以下意义：

DMF: *N,N*-二甲基甲酰胺

DMSO: 二甲基亚砜

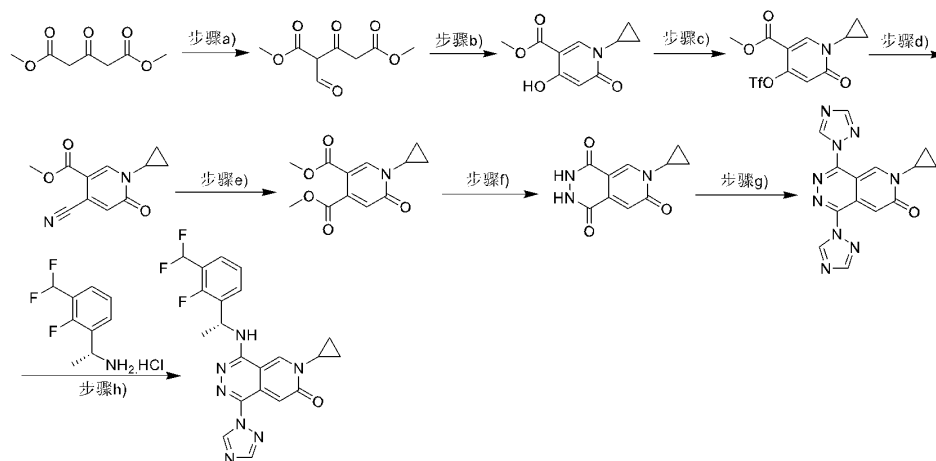
DIPEA: *N,N*-二异丙基乙胺

DMF-DMA: *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛

Prep-HPLC: 制备型高效液相色谱仪

实施例 1

(*R*)-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮的制备



步骤 a): 2-甲酰基-3-氧代戊二酸二甲酯的制备

将 3-氧代戊二酸二甲酯 (5.0 g, 28.711 mmol) 和 1-甲基四氢呋喃 (100 mL) 加入反应瓶中，冰水浴下滴加 DMF-DMA (4.1 g, 34.454 mmol)，加毕，升至室温反应 2 h。向反应液中加入盐酸 (100 mL, 4 N)，室温下继续反应 1 h。反应结束后，反应液用乙酸乙酯 (100 mL 乙酯) 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，滤液减压浓缩，得 2-甲酰基-3-氧代戊二酸二甲酯，产率 99.9%；ESI-MS(*m/z*): 203.2 [*M*+*H*]⁺。

步骤 b): 1-环丙基-4-羟基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯的制备

将 2-甲酰基-3-氧代戊二酸二甲酯 (5.6 g, 27.716 mmol)、环丙胺 (1.9 g, 33.259 mmol)、甲醇钠 (3.5 mg, 60.975 mmol) 和甲醇 (50 mL) 加入反应瓶中，升温至 80°C 反应 2 h。反应结束后，冷却至室温，加入饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 淬灭反应，以 4N 的盐酸将反应液调至 pH=2-3，用二氯甲烷 (20 mL×3) 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，滤液减压浓缩，得 1-环丙基-4-羟基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯，无需纯化直接用于下一步，产率 82.2%；ESI-MS (*m/z*): 210.0 [*M*+*H*]⁺。

步骤 c): 1-环丙基-6-氧代-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯的制备

将 1-环丙基-4-羟基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯 (4.8 g, 22.967 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 冰浴下加入吡啶 (3.6 g, 45.934 mmol), 缓慢滴加三氟甲磺酸酐 (9.7 g, 34.450 mmol), 加毕, 升至室温反应 20 min。加饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 淬灭反应, 以二氯甲烷萃取 (20 mL, 以)。合并有机相, 饱和食盐水洗 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=3/1), 得 1-环丙基-6-氧代-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯, 产率 60.5%; ESI-MS (*m/z*): 342.0 [*M*+*H*]⁺。

步骤 d): 4-氰基-1-环丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯的制备

室温下将 1-环丙基-6-氧代-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯 (4.1 g, 12.113 mmol)、氰化锌 (2.2 g, 24.226 mmol)、四三苯基膦钨 (280 mg, 0.242 mmol) 和 DMF (20 mL) 加入反应瓶中, 氮气置换三次升温至 80°C 反应 1 h, 冷却过滤, 滤液倒入水中 (30 mL), 以乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/1), 得 4-氰基-1-环丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯, 产率 78.2%; ESI-MS (*m/z*): 219.0 [*M*+*H*]⁺。

步骤 e): 1-环丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3,4-二甲酸二甲酯

室温下将 4-氰基-1-环丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯 (2.1 g, 9.633 mmol) 和 6 N 盐酸 (10 mL) 加入反应瓶中, 升温至回流反应 5 小时, 加入甲醇 (40 mL), 继续回流反应过夜。反应结束后, 冷却至室温, 减压浓缩, 残余物加入水 (30 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL 甲醇) 萃取, 合并有机相, 以饱和碳酸氢钠 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 得 1-环丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3,4-二甲酸二甲酯, 无需纯化直接用于下一步反应, 产率 75.1%; ESI-MS (*m/z*): 252.0 [*M*+*H*]⁺。

步骤 f): 6-环丙基-2,3-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-1,4,7(6*H*)-三酮

室温下将 1-环丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3,4-二甲酸二甲酯 (1.6 g, 6.375 mmol) 和水合肼 (10 mL, 80%) 加入反应瓶中, 升温至 100°C 反应过夜。反应结束后, 冷却至室温, 加入乙腈 (100 mL), 析出大量固体, 过滤, 滤饼用乙腈 (10 mL) 淋洗, 收集滤饼, 减压干燥, 得 6-环丙基-2,3-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-1,4,7(6*H*)-三酮; 产率 68.3%; ESI-MS (*m/z*): 220.0 [*M*+*H*]⁺。

步骤 g): 6-环丙基-1,4-二(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮的制备

将 6-环丙基-2,3-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-1,4,7(6*H*)-三酮 (3.0 g, 13.686 mmol)、三乙胺 (33.2 g, 328.096 mmol) 和乙腈 (90 mL) 加入反应瓶中, 滴加三氯氧磷 (12.6 g, 82.176 mmol) 的乙腈 (20 mL) 溶液, 滴毕, 室温搅拌 5 min, 加入 1,2,4-三氮唑 (22.7 g, 328.652 mmol), 室温搅拌反应 15 min, 反应结束后, 减压浓缩, 倒入冰水中 (80 mL), 室温搅拌 10 min, 过滤, 滤饼用水 (20 mL×3) 淋洗, 真空干燥, 得 6-环丙基-1,4-二(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮, 产率 71.2%; ESI-MS(*m/z*): 322.2 [*M*+*H*]⁺。

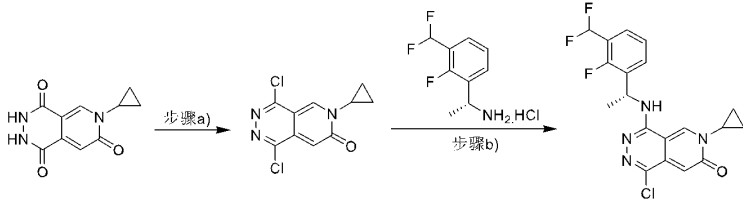
步骤 h): (*R*)-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮的制备

将 6-环丙基-1,4-二(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮 (160 mg, 0.498 mmol)、(*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙烷-1-胺盐酸盐 (110 mg, 0.488 mmol) 和 1,4-二氧六环 (8 mL) 加入反应瓶中, 升温至回流搅拌反应 2 h。反应结束后, 减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=96/4), 所得粗品再经 Prep-HPLC (分离方法 3) 纯化, 得 (*R*)-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮, 产率 6.1%; ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 9.29 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.39-7.12(m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.77-5.69 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.22-1.14 (m, 4H) ; ESI-MS(*m/z*): 442.0 [M+H]⁺.

实施例 2

(*R*)-1-氯-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]喹啉-7(6*H*)-酮的制备



步骤 a): 1,4-二氯-6-环丙基吡啶并[3,4-*d*]喹啉-7(6*H*)-酮的制备

将 6-环丙基-2,3-二氢吡啶并[3,4-*d*]喹啉-1,4,7(6*H*)-三酮 (8.8 g, 68.493 mmol) 和乙腈 (500 mL) 加入反应瓶中, 室温搅拌下加入 DIPEA (26.5 g, 205.479 mmol) 和三氯氧磷 (31.5 g, 205.479 mmol), 氮气保护下升温至 100°C 反应 3 h。反应结束后, 冷却至室温, 将反应液缓慢倒入冰块与碳酸氢钠的混合液中淬灭, 二氯甲烷萃取 (100 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=49/1), 得 1,4-二氯-6-环丙基吡啶并[3,4-*d*]喹啉-7(6*H*)-酮, 产率 5.6%; ESI-MS(*m/z*): 256.0 [M+H]⁺。

步骤 b): (*R*)-1-氯-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]喹啉-7(6*H*)-酮的制备

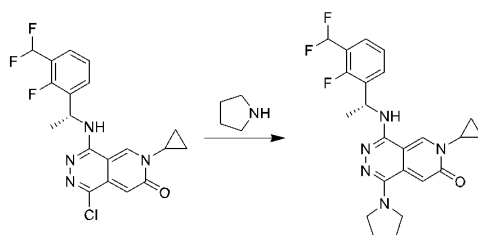
将 1,4-二氯-6-环丙基吡啶并[3,4-*d*]喹啉-7(6*H*)-酮 (500 mg, 1.953 mmol)、(*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙烷-1-胺盐酸盐 (439 mg, 1.953 mmol) 和 1,4-二氧六环 (10 mL) 加入微波反应瓶中, 于微波仪中升温至 120°C 反应 2 h。反应结束后, 冷却至室温, 减压浓缩, 残余物经 Prep-HPLC (分离方法 3) 纯化, 得(*R*)-1-氯-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]喹啉-7(6*H*)-酮, 产率 26.6%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.66-5.59 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.09 (m, 4H); ESI-MS (*m/z*): 409.0 [M+H]⁺。

参考实施例 2 的制备方法, 以相应的原料, 制得了以下实施例中的化合物。

编号	化学名称	结构式	¹ H NMR 和 MS
实施例 3	(<i>R</i>)-1-氯-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]喹啉-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.39 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.11 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.68-5.55 (m, 1H), 1.58 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.22-1.04 (m, 4H) ; ESI-MS(<i>m/z</i>) : 423.0 [M+H] ⁺ 。

实施例 4

(*R*)-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4-*d*]喹啉-7(6*H*)-酮的制备



将(R)-1-氯-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮 (150 mg, 0.368 mmol)、四氢吡咯 (52 mg, 0.735 mmol) 和 1,4-二氧六环 (2 mL) 加入微波反应瓶中, 升温至 100°C 微波反应 1 h。反应结束后, 减压浓缩, 残余物经 Prep-HPLC (分离方法 3) 纯化, 得(R)-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮, 产率 27.6%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.87 (s, 1H), 7.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.24 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.55-5.48 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 4H), 1.87-1.77 (m, 4H), 1.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.19-1.09 (m, 4H); ESI-MS (*m/z*): 444.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

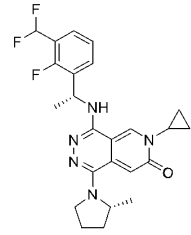
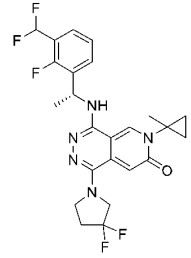
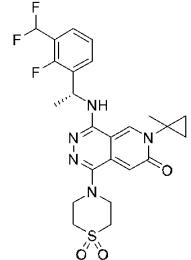
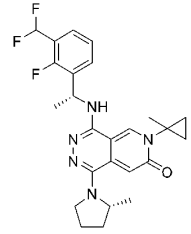
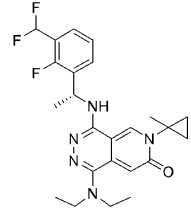
参考实施例 4 的制备方法, 以相应的原料, 制得了以下实施例中的化合物。

编号	化学名称	结构式	^1H NMR 和 MS
实施例 5	(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.11 (s, 1H), 7.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.37-7.10 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 5.55-5.45 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 4H), 1.86-1.75 (m, 4H), 1.57-1.49 (m, 6H), 1.21-1.05 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 458.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
实施例 6	(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(哌啶-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.21 (s, 1H), 7.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.59-5.52 (m, 1H), 2.94 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 1.66-1.61 (m, 4H), 1.57-1.51 (m, 8H), 1.23-1.13 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 472.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
实施例 7	(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-吗啉吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.24 (s, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 52.0$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.61-5.54 (m, 1H), 3.73 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.98 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 1.58-1.53 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.10-1.07 (m, 2H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 474.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 8	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(二甲基氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.20 (s, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.38-7.11 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.60-5.49 (m, 1H), 2.69 (s, 6H), 1.58-1.49 (m, 6H), 1.21-1.05 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 432.0 [M+H] ⁺ .
实施例 9	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(甲基氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.69 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.37-7.10 (m, 3H), 7.09-6.75 (m, 2H), 5.49-5.37 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.55-1.51 (m, 6H), 1.19-1.05 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 418.0 [M+H] ⁺ .
实施例 10	(<i>R</i>)-1-(环丙基氨基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.04 (s, 1H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 56.0 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.52-5.42 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.19-1.14 (m, 2H), 1.09-1.05 (m, 2H), 0.62-0.57 (m, 2H), 0.42-0.38 (m, 2H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 444.0 [M+H] ⁺ .
实施例 11	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-((1-甲基环丙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.03 (s, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.11 (m, 2H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.57-5.46 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 6H), 1.31 (s, 3H), 1.16-1.03 (m, 4H), 0.65-0.49 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 458.0 [M+H] ⁺ .
实施例 12	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(异丙基氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐		所得粗品经 Prep-HPLC(分离方法 2)纯化, 得(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(异丙基氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐, 产率 16.9%: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.66 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.56-7.43 (m, 2H), 7.37-6.95 (m, 4H), 5.45-5.36 (m, 1H), 4.09-3.96 (m, 1H), 1.57-1.49 (m, 6H), 1.23-1.05 (m, 10H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 446.0 [M+H] ⁺ .
实施例 13	(<i>R</i>)-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(甲氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.82 (s, 1H), 7.58 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.46 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 2.74 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.18-1.09 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 404.2 [M+H] ⁺ .

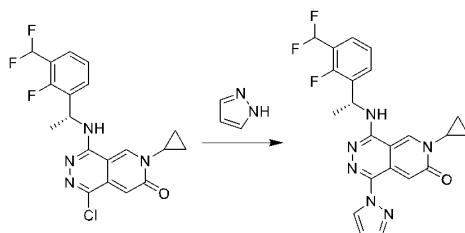
实施例 14	(R)-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.03 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 54.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.54-5.47 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.66-3.57 (m, 3H), 2.46-2.32 (m, 2H), 1.61 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.22-1.14 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 480.0 [M+H] ⁺ .
实施例 15	(R)-1-(氮杂环丁烷-1-基)-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.36-7.09 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.24-5.12 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 4H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.16-1.05 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 430.0 [M+H] ⁺ .
实施例 16	(R)-1-(氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐		所得粗品经 Prep-HPLC(分离方法 2)纯化, 得 (R)-1-(氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐, 产率 16.9%; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.10 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 5.53-5.43 (m, 1H), 4.03 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H), 2.24-2.17 (m, 2H), 1.57-1.50 (m, 6H), 1.21-1.04 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 444.0 [M+H] ⁺ .
实施例 17	(R)-6-环丙基-1-(二乙基氨基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.39-7.12 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.65-5.55 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.08 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H), 1.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.19-1.08 (m, 4H), 0.98 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 446.0 [M+H] ⁺ .
实施例 18	1-(3-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-6-环丙基-4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.91 (s, 1H), 7.59 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.42-7.10 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 5.59-5.47 (m, 1H), 3.65-3.46 (m, 3H), 3.30-3.18 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 5H), 1.19-1.07 (m, 4H), 0.58-0.47 (m, 2H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 456.0 [M+H] ⁺ .

实施例 19	(R)-6- 环 丙 基 -4-((1-(3-(二 氟 甲 基)-2-氟苯基)乙基) 氨基)-1-(4,4- 二 氟 哌啶-1-基)吡啶并 [3,4- <i>d</i>] 哒 嗪 -7(6 <i>H</i>)- 酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.02 (s, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.39-7.11 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.64-5.53 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 4H), 2.19-2.08 (m, 4H), 1.54 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21-1.08 (m, 4H) ; ESI-MS(<i>m/z</i>): 494.0 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺ .
实施例 20	(R)-6- 环 丙 基 -1-(3,3-二氟氮杂环 丁 烷 -1- 基)-4-((1-(3-(二 氟 甲 基)-2-氟苯基)乙基) 氨基)吡啶并 [3,4- <i>d</i>] 哒 嗪 -7(6 <i>H</i>)- 酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.38-7.11 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.59-5.49 (m, 1H), 4.57-4.42 (m, 4H), 3.69-3.55 (m, 1H), 1.54 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.10 (m, 4H) ; ESI-MS(<i>m/z</i>) : 466.0 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺ .
实施例 21	1-(3- 氮 杂 二 环 [3.1.0] 己 -3- 基)-4-(((R)-1-(3-(二 氟甲基)-2-氟苯基) 乙基)氨基)-6-(1-甲 基环丙基)吡啶并 [3,4- <i>d</i>] 哒 嗪 -7(6 <i>H</i>)- 酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.15 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.41-7.10 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 5.57-5.46 (m, 1H), 3.64-3.47 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 8H), 1.19-1.05 (m, 4H), 0.54-0.47 (m, 2H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 470.0 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺ .
实施例 22	(R)-1-(3-3- 二 氟 氮 杂 环 丁 烷 -1- 基)-4-((1-(3-(二 氟甲基)-2-氟苯基) 乙基)氨基)-6-(1-甲 基环丙基)吡啶并 [3,4- <i>d</i>] 哒 嗪 -7(6 <i>H</i>)- 酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.21 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.37-7.10 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.59-5.48 (m, 1H), 4.52-4.36 (m, 4H), 1.58-1.49 (m, 6H), 1.20-1.05 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 480.0 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺ .
实施例 23	(R)-4-((-1-(3-(二 氟 甲基)-2-氟苯基)乙 基)氨基)-1-(4,4-二 氟哌啶-1-基)-6-(1- 甲基环丙基)吡啶 并 [3,4- <i>d</i>] 哒 嗪 -7(6 <i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.32(s, 1H), 7.72-7.65(m, 2H), 7.59-7.52(m, 1H), 7.45-7.18(m, 2H), 6.53(s, 1H), 5.68-5.57(m, 1H), 3.21-3.13(m, 4H), 2.23-2.11(m, 4H), 1.63-1.54(m, 6H), 1.26-1.10(m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 508.0 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺ .
实施例 24	(R)-6- 环 丙 基 -4-((1-(3-(二 氟 甲 基)-2-氟苯基)乙基) 氨基)-1-(1,1-二氧 化硫代吗啉基)吡 啶 并 [3,4- <i>d</i>] 哒 嗪 -7(6 <i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.03 (s, 1H), 7.69 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.61 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 3.31-3.21 (m, 4H), 1.54 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.08 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 508.2 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺ .

实施例 25	6-环丙基-4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.57-5.50 (m, 1H), 4.18-4.07 (m, 1H), 3.72-3.57 (m, 2H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.56-1.47 (m, 4H), 1.19-1.13 (m, 3H), 1.11-1.04 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z): 458.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 26	(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.59-5.49 (m, 1H), 3.69 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 3.56-3.45 (m, 2H), 2.47-2.36 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 6H), 1.24-1.13 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 494.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 27	(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(1,1-二硫化硫代吗啉基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.27 (s, 1H), 7.68 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.65-5.55 (m, 1H), 3.50-3.44 (m, 4H), 3.30-3.25 (m, 4H), 1.58-1.53 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 522.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 28	4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.56-5.47 (m, 1H), 4.16-4.06 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.54 (m, 6H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H), 0.95 (d, J = 6.0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z): 472.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 29	(R)-1-(二乙基氨基)-4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57-7.45 (m, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.62-5.54 (m, 1H), 3.07 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 1.55 (d, J = 5.2 Hz, 6H), 1.23-1.13 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 6H); ESI-MS (m/z): 460.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 30

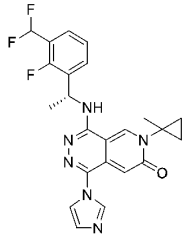
(R)-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(1*H*-吡啶-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮的制备



将(R)-1-氯-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]喹啉-7(6*H*)-酮(40 mg, 0.098 mmol)、吡唑(20 mg, 0.293 mmol)和1,4-二氧六环(2 mL)加入微波反应瓶中,升温至100°C微波反应1 h。反应结束后,冷却至室温,将反应液减压浓缩,残余物经Prep-HPLC(分离方法3)纯化,得(R)-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶并[3,4-*d*]喹啉-7(6*H*)-酮,产率23.6%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.17 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.52 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.77-5.68 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 1.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.22-1.11 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 441.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

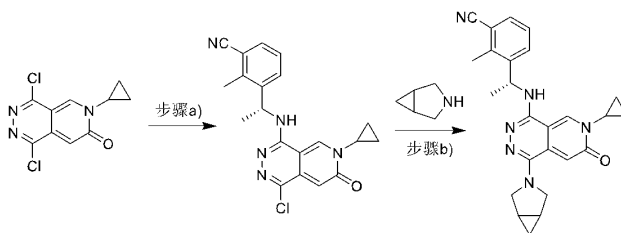
参考实施例30的制备方法,以相应的原料,制得了以下实施例中的化合物。

编号	化学名称	结构式	^1H NMR 和 MS
实施例31	(R)-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(1 <i>H</i> -咪唑-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]喹啉-7(6 <i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.21 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 52.0$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.78-5.68 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.21-1.12 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 441.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
实施例32	(R)-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-2-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]喹啉-7(6 <i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.24 (s, 1H), 8.48-8.42 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.83-5.73 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 1.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.21-1.14 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 442.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
实施例33	(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(1 <i>H</i> -吡唑-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]喹啉-7(6 <i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.41 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 52.0$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.51 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.75-5.66 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.25-1.15 (m, 2H), 1.14-1.07 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 455.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 34	(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(1 <i>H</i> -咪唑-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.45 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 52.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.76-5.68 (m, 1H), 1.61 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.24-1.15 (m, 2H), 1.13-1.08 (m, 2H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 455.0 [M+H] ⁺ .
--------	---	---	--

实施例 35

3-((1*R*)-1-((1-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-环丙基-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈的制备



步骤 a) : (R)-3-(1-((1-氯-6-环丙基-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈的制备。

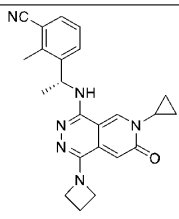
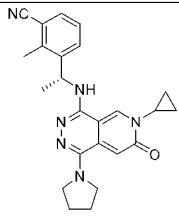
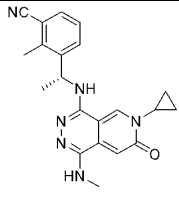
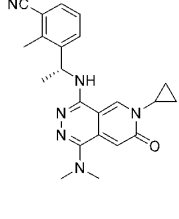
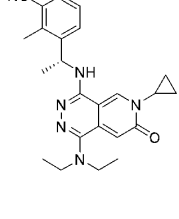
将 1,4-二氯-6-环丙基吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮 (230 mg, 0.898 mmol)、(R)-3-(1-氨基乙基)-2-甲基苯甲腈盐酸盐 (194 mg, 0.988 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (290 mg, 2.245 mmol) 和 DMSO (10 mL) 加入反应瓶中, 氮气保护下升温至 120°C 反应 1 h。反应结束后, 冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (100 mL), 用饱和食盐水洗涤 (30 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1/3), 得 (R)-3-(1-((1-氯-6-环丙基-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈, 产率 76.1%; ESI-MS (*m/z*): 380.1 [M+H]⁺。

步骤 b) : 3-((1*R*)-1-((1-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-环丙基-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈的制备。

将 (R)-3-(1-((1-氯-6-环丙基-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈 (50 mg, 0.132 mmol)、3-氮杂双环[3.1.0]己烷 (47 mg, 0.396 mmol) 和 1,4-二氧六环 (2 mL) 加入微波反应瓶中, 于微波仪中升温至 120°C 反应 1 h。反应结束后, 减压浓缩, 残余物经 Prep-HPLC (分离方法 3) 纯化, 得 3-((1*R*)-1-((1-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-环丙基-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈, 产率 27.6%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.43-5.38 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 2H), 3.49 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.52-1.50 (m, 2H), 1.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.17-1.13 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H), 0.55-0.48 (m, 2H); ESI-MS (*m/z*): 427.0 [M+H]⁺。

参考实施例 35 的制备方法, 以相应的原料, 制得了以下实施例中的化合物。

编号	化学名称	结构式	¹ H NMR 和 MS
----	------	-----	-------------------------

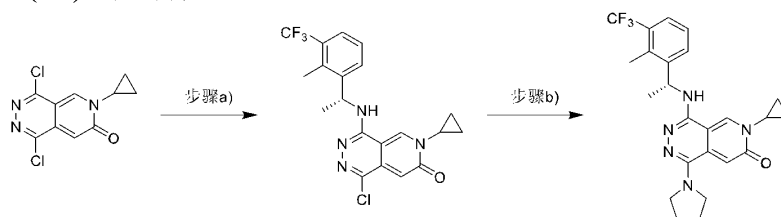
实施例 36	(R)-3-(1-((1-(氮杂环丁烷-1-基)-6-环丙基-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.41 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.03 - 4.97 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.13-1.08 (m, 2H), 1.05-0.98 (m, 2H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 401.0 [M+H] ⁺ .
实施例 37	(R)-3-(1-((6-环丙基-7-氧代-1-(吡咯烷-1-基)-6,7-二氢吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.84 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.43-5.37 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.37 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.86-1.77 (m, 4H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.17-1.07 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 415.0 [M+H] ⁺ .
实施例 38	(R)-3-(1-((6-环丙基-1-(甲基氨基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.80 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.37-5.30 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.16-1.06 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 375.0 [M+H] ⁺ .
实施例 39	(R)-3-(1-((6-环丙基-1-(二甲基氨基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.94 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.47 - 5.40 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 2.70 (s, 6H), 2.61 (s, 3H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.18-1.09 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 389.0 [M+H] ⁺ .
实施例 40	(R)-3-(1-((6-环丙基-1-(二乙基氨基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.95 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.51-5.45 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.07 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.17-1.07 (m, 4H), 0.97 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 417.0 [M+H] ⁺ .

实施例 41	(R)-3-(1-((6-环丙基-1-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.98 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.37-5.31 (m, 1H), 4.67-4.61 (m, 4H), 3.65-3.59 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.18-1.16 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 437.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 42	(R)-3-(1-((6-环丙基-1-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.47-5.40 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.56-3.46 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.48-2.37 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.08 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 451.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 43	(R)-3-(1-((6-环丙基-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.50-5.43 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.17-2.07 (m, 4H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.19-1.07 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 465.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 44	(R)-3-(1-((6-环丙基-1-(1,1-二氧化硫代吗啉基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.52-5.45 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.48-3.46 (m, 4H), 3.30-3.27 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.07 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 479.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 45	(R)-2-甲基-3-(1-((6-(1-甲基环丙基)-7-氧代-1-(吡咯烷-1-基)-6,7-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基)乙基)苯甲腈		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.41-5.34 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.84-1.80 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.19-1.05 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 429.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 46	3-((1R)-1-((1-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-(1-甲基环丙基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.43-5.36 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.53-1.50 (m, 5H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.04 (m, 4H), 0.53-0.48 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 441.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 47	(<i>R</i>)-3-(1-((1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-(1-甲基环丙基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.23 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.36 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.49-5.42 (m, 1H), 3.12-3.10 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.16-2.06 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.07 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 479.2 [M+H] ⁺ .
实施例 48	(<i>R</i>)-3-(1-((1-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-6-(1-甲基环丙基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.18 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.45-5.38 (m, 1H), 4.50-4.43 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.17-1.07 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 451.2 [M+H] ⁺ .

实施例 49

(*R*)-6-环丙基-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-1-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮的制备



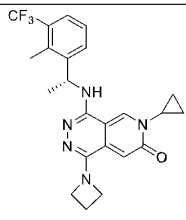
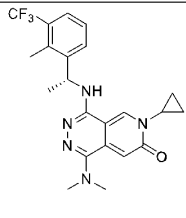
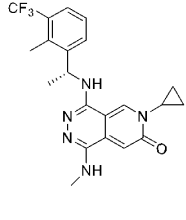
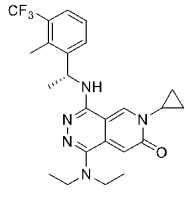
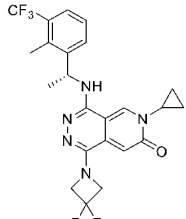
步骤 a): (*R*)-1-氯-6-环丙基-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮的制备

将 1,4-二氯-6-环丙基吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮 (320 mg, 1.250 mmol)、(*R*)-1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙烷-1-胺盐酸盐 (329 mg, 1.375 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (485 mg, 3.750 mmol) 和二甲基亚砜 (8 mL) 加入反应瓶中, 升温至 120 °C 反应 1 h。反应结束后, 冷却至室温, 加饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相, 以饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1:4) 得(*R*)-1-氯-6-环丙基-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮; 收率: 59.0%; ESI-MS (*m/z*): 423.1 [M+H]⁺。

步骤 b): (*R*)-6-环丙基-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-1-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮的制备

将(*R*)-1-氯-6-环丙基-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮 (50 mg, 0.118 mmol)、四氢吡咯 (42 mg, 0.591 mmol) 和 1,4-二氧六环 (2 mL) 加入微波管中, 升温至 120 °C 微波反应 1 h。反应结束后, 冷却至室温, 减压浓缩, 残余物经 Prep-HPLC (分离方法 3) 纯化, 得(*R*)-6-环丙基-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-1-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮, 产率 40.7%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.86 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.50 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.85-1.77 (m, 4H), 1.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.17-1.09 (m, 4H); ESI-MS (*m/z*): 458.2 [M+H]⁺。

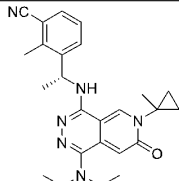
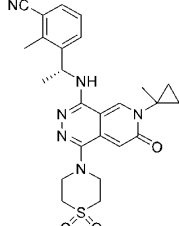
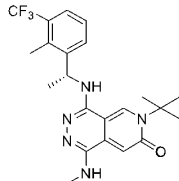
参考实施例 49 的制备方法，以相应的原料，制得了以下实施例中的化合物。

编号	化学名称	结构式	¹ H NMR 和 MS
实施例 50	(R)-1-(氮杂环丁烷-1-基)-6-环丙基-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐		所得粗品经 Prep-HPLC (分离方法 2) 纯化，得(R)-1-(氮杂环丁烷-1-基)-6-环丙基-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.84 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.21 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.01 (p, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.50 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.20-1.09 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 444.2 [M+H] ⁺ 。
实施例 51	(R)-6-环丙基-1-(二甲基氨基)-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.96 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.55 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.66-3.56 (m, 1H), 2.71 (s, 6H), 2.51 (s, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.08 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 432.2 [M+H] ⁺ 。
实施例 52	(R)-6-环丙基-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-1-(甲氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.82 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.44 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.64-3.53 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.45 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.17-1.07 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 418.2 [M+H] ⁺ 。
实施例 53	(R)-6-环丙基-1-(二乙基氨基)-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.97 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.59 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.07 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.18-1.08 (m, 4H), 0.98 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 460.2 [M+H] ⁺ 。
实施例 54	(R)-6-环丙基-1-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.96 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.53 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.47 (t, <i>J</i> = 12.8 Hz, 4H), 3.64-3.56 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.08 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 480.2 [M+H] ⁺ 。

实施例 55	(R)-6- 环 丙 基 -1-(3,3-二氟吡咯烷 -1-基)-4-((1-(2-甲 基-3-(三氟甲基)苯 基)乙基)氨基)吡啶 并 [3,4- <i>d</i>] 哒 嗪 -7(6 <i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.54 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.46-2.35 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.08 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 494.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 56	1-(3- 氮 杂 二 环 [3.1.0] 己 -3- 基)-6- 环 丙 基 -4-(((R)-1-(2- 甲 基 -3-(三氟甲基)苯基) 乙基)氨基)吡啶并 [3,4- <i>d</i>] 哒 嗪 -7(6 <i>H</i>)- 酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.52 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.65-3.54 (m, 2H), 3.49 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.06 (m, 4H), 0.57-0.46 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 470.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 57	(R)-6- 环 丙 基 -4-((1-(2- 甲 基 -3-(三氟甲基)苯基) 乙基)氨基)-1-(噻唑 烷 -3- 基) 吡 啶 并 [3,4- <i>d</i>] 哒 嗪 -7(6 <i>H</i>)- 酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.61-5.54 (m, 1H), 4.55-4.46 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.09 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 476.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 58	(R)-6- 环 丙 基 -1-(4,4- 二 氟 哌 啶 -1- 基)-4-((1-(2- 甲 基-3-(三氟甲基)苯 基)乙基)氨基)吡啶 并 [3,4- <i>d</i>] 哒 嗪 -7(6 <i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.57 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.16-3.05 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.18-2.06 (m, 4H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.19-1.07 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 508.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 59	(R)-6- 环 丙 基 -1-(1,1-二氧化硫代 吗啉基)-4-((1-(2-甲 基-3-(三氟甲基)苯 基)乙基)氨基)吡啶 并 [3,4- <i>d</i>] 哒 嗪 -7(6 <i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.60 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 4H), 3.31-3.23 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.20-1.08 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 522.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

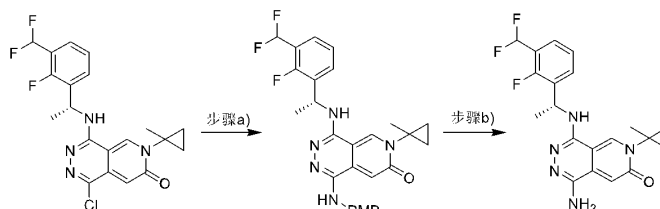
实施例 60	(R)-1-(二乙基氨基)-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.29 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.61-5.49 (m, 1H), 3.17-3.03 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.57-1.49 (m, 6H), 1.21-1.06 (m, 4H), 1.00 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 474.2 [M+H] ⁺ .
实施例 61	(R)-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.11 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.49 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.42-3.35 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 1.85-1.78 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 472.2 [M+H] ⁺ .
实施例 62	1-(3-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-4-(((R)-1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.15 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.50 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.55 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 3.50 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 3.29-3.24 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.55-1.50 (m, 5H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H), 0.55-0.48 (m, 2H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 484.2 [M+H] ⁺ .
实施例 63	4-(((R)-1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.51 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.18-4.07 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.52-1.44 (m, 4H), 1.18-1.03 (m, 4H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 486.2 [M+H] ⁺ .
实施例 64	(R)-1-(二甲基氨基)-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.19 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.59-7.46 (m, 2H), 7.35 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.53 (p, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.69 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.03 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 446.2 [M+H] ⁺ .

实施例 65	(R)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.57 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.16-3.05 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.20-1.04 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 522.2 [M+H] ⁺ .
实施例 66	(R)-1-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.21 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.52 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.46 (t, <i>J</i> = 12.8 Hz, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.20-1.04 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 494.2 [M+H] ⁺ .
实施例 67	(R)-1-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.21 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.53 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.68 (t, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 3.49 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.47-2.36 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.49 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.21-1.04 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 508.2 [M+H] ⁺ .
实施例 68	(R)-1-(1,1-二氧化硫代吗啉基)-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.26 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.58 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.51-3.42 (m, 4H), 3.30-3.23 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.50 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.18-1.05 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 536.2 [M+H] ⁺ .
实施例 69	(R)-3-(1-((1-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-6-(1-甲基环丙基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.19 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.47-5.40 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.55-3.47 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.18-1.07 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 465.2 [M+H] ⁺ .
实施例 70	(R)-3-(1-((1-(氮杂环丁烷-1-基)-6-(1-甲基环丙基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.10 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.41-5.34 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.26-2.18 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.05 (m,

实施例 71	(R)-3-(1-((1-(二乙氨基)-6-(1-甲基环丙基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈		4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 415.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.19 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.51-5.44 (m, 1H), 3.09-3.04 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.49 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.05 (m, 4H), 0.99-0.95 (m, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 431.2 [M+H] ⁺ .
实施例 72	(R)-3-(1-((1-(1,1-二氧化硫代吗啉基)-6-(1-甲基环丙基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.24 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.51-5.44 (m, 1H), 3.47-3.45 (m, 4H), 3.29-3.26 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.05 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 493.2 [M+H] ⁺ .
实施例 73	(R)-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-1-(甲基氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.04 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.43 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 2.74 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.18-1.02 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 432.2 [M+H] ⁺ .

实施例 74

(R)-1-氨基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮甲酸盐的制备



步骤 a): (R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮的制备

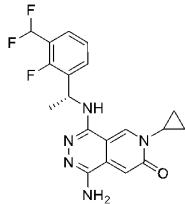
将(R)-1-氯-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮 (300 mg, 0.710 mmol)、4-甲氧基苄胺(320 mg, 3.500 mmol)和1,4-二氧六环 (3 mL) 加入反应瓶中, 升温至 115°C 反应 30 min。反应结束后, 冷却至室温, 残余物减压浓缩, 得(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮, 产率 93.1%; ESI-MS(*m/z*): 524.0 [M+H]⁺。

步骤 b): (R)-1-氨基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮甲酸盐的制备

将(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-甲氧基苄基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮 (260 mg, 0.497 mmol) 和三氟乙酸 (5 mL) 加入反

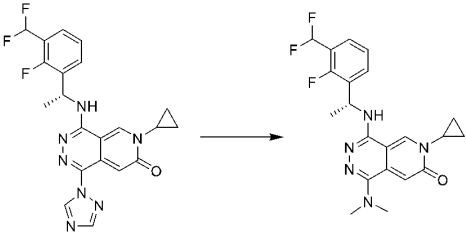
应瓶中，升温至 85°C 搅拌反应 20 min。反应结束后，减压浓缩，残余物经 Prep-HPLC（分离方法 2）纯化，得(R)-1-氨基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮甲酸盐，产率 6.1%；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36-7.09 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.97-5.81 (m, 2H), 5.49-5.40 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 6H), 1.21-1.03 (m, 4H)；ESI-MS(*m/z*): 404.0 [M+H]⁺。

参考实施例 74 的制备方法，以相应的原料，制得了以下实施例中的化合物。

编号	化学名称	结构式	¹ H NMR 和 MS
实施例 75	(<i>R</i>)-1-氨基-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		粗品经 Prep-HPLC 纯化（分离方法 3），得(<i>R</i>)-1-氨基-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.84 (s, 1H), 7.59 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.46 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.18-1.07 (m, 4H)；ESI-MS(<i>m/z</i>): 390.2 [M+H] ⁺ 。

实施例 76

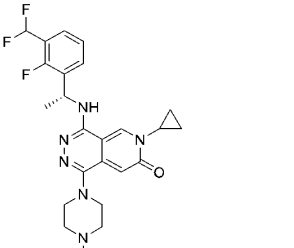
(*R*)-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(二甲基氨基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮的制备



将(*R*)-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮（100 mg, 0.227 mmol）、二甲胺盐酸盐 190 mg, 2.330 mmol）和 1,4-二氧六环（5 mL）加入微波反应瓶中，升温至 110°C 微波反应 4 h。反应结束后，减压浓缩，残余物经 Prep-HPLC（分离方法 3）纯化，得(*R*)-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(二甲基氨基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮，产率 6.2%；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.96 (s, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.38-7.10 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.61-5.49 (m, 1H), 3.67-3.56 (m, 1H), 2.70 (s, 6H), 1.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.18-1.09 (m, 4H)；ESI-MS(*m/z*): 418.0 [M+H]⁺。

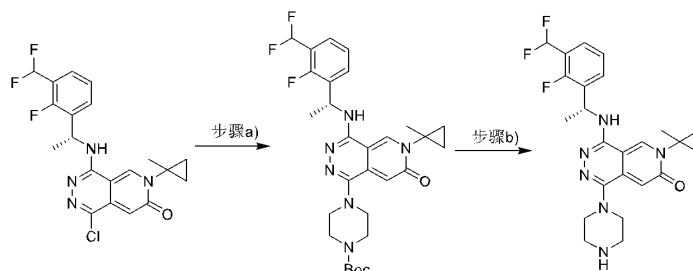
参考实施例 76 的制备方法，以相应的原料，制得了以下实施例中的化合物。

编号	化学名称	结构式	¹ H NMR 和 MS
----	------	-----	-------------------------

实施例 77	(R)-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.99 (s, 1H), 7.68-7.55 (m, 2H), 7.48 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.10 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.62-5.53 (m, 1H), 3.68-3.56 (m, 1H), 3.12-2.92 (m, 4H), 2.63-2.51 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.19-1.08 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 473.0 [M+H] ⁺ .
--------	---	---	--

实施例 78

(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮的制备



步骤 a): (R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-1-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

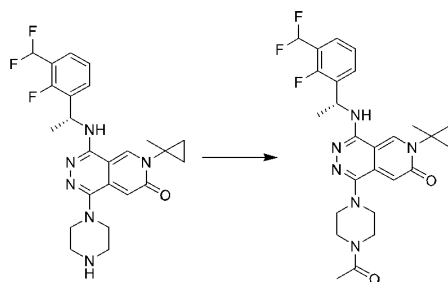
制备方法参考实施例 4, 得(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-1-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯, 产率 97.1%; ESI-MS(*m/z*): 573.3 [M+H]⁺.

步骤 b): (R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮的制备

将(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-1-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(230 mg, 0.402 mmol)、1,4-二氧六环(2 mL)和氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(8 mL, 4 M)加入反应瓶中, 室温搅拌反应 1 h。反应结束后, 减压浓缩, 残余物经 Prep-HPLC (分离方法 3) 纯化, 得(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮, 产率 22.0%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.11 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.61-5.51 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 4H), 2.86-2.80 (m, 4H), 1.58-1.49 (m, 6H), 1.20-1.04 (m, 4H); ESI-MS(*m/z*): 473.0 [M+H]⁺.

实施例 79

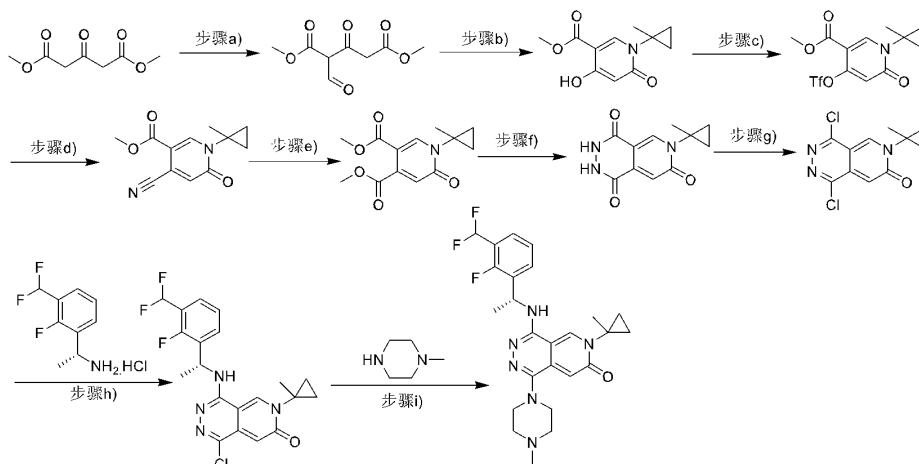
(R)-1-(4-乙酰哌嗪-1-基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮的制备



将(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮 (142 mg, 0.279 mmol)、三乙胺 (120 mg, 1.186 mmol) 和二氯甲烷 (10 mL) 加入反应瓶中, 滴加乙酰氯 (22 mg, 0.280 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液, 室温反应 30 min。用饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 淬灭反应, 以二氯甲烷 (30 mL×2) 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, 滤液减压浓缩, 残余物经 Prep-HPLC (分离方法 3) 纯化, 得(R)-1-(4-乙酰哌嗪-1-基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮, 产率 14.8%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.28 (s, 1H), 7.71-7.43 (m, 3H), 7.38-7.11(m, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.61-5.47 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 4H), 3.08-2.90 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.61-1.50 (m, 6H), 1.21-1.06 (m, 4H); ESI-MS(*m/z*): 515.0 [M+H]⁺。

实施例 80

(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮甲酸盐的制备



步骤 a-f): 6-(1-甲基环丙基)-2,3-二氢吡啶[3,4-*d*]哒嗪-1,4,7(6*H*)-三酮的制备

制备方法参考实施例 1 的步骤 a-f, 得 6-(1-甲基环丙基)-2,3-二氢吡啶[3,4-*d*]哒嗪-1,4,7(6*H*)-三酮; ESI-MS(*m/z*): 234.1 [M+H]⁺。

步骤 g): 1,4-二氯-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮的制备

将 6-(1-甲基环丙基)-2,3-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-1,4,7(6*H*)-三酮 (300 mg, 1.286 mmol) 和乙腈 (30 mL) 加入反应瓶中, 室温搅拌下加入 DIPEA (499 mg, 3.858 mmol) 和三氯氧磷 (592 mg, 3.858 mmol), 氮气保护下升温至 100°C 反应 3 h。反应结束后, 冷却至室温, 将反应液缓慢倒入冰块与碳酸氢钠的混合液中淬灭, 以二氯甲烷萃取 (30 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=50/1), 得 1,4-二氯-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪

-7(6*H*)-酮, 产率 22.5%; ESI-MS(*m/z*): 270.0 [M+H]⁺。

步骤 h): (*R*)-1-氯-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-二氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮的制备

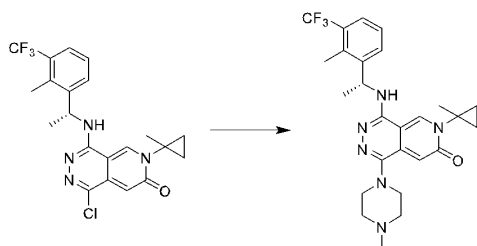
将 1,4-二氯-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮 (75 mg, 0.278 mmol)、(*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙烷-1-胺盐酸盐 (63 mg, 0.278 mmol) 和 1,4-二氧六环 (2 mL) 加入微波反应瓶中, 于微波仪中升温至 120°C 反应 2 h。反应结束后, 冷却至室温, 减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=30/1), 得(*R*)-1-氯-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-二氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮, 产率 73.9%; ESI-MS(*m/z*): 423.2 [M+H]⁺。

步骤 i): (*R*)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮甲酸盐的制备

将(*R*)-1-氯-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮 (50 mg, 0.118 mmol)、4-甲基哌嗪 (36 mg, 0.359 mmol) 和 1,4-二氧六环 (1 mL) 加入反应瓶中, 升温至 110°C 反应 30 min。反应结束后, 冷却至室温, 减压浓缩, 残余物经 Prep-HPLC (分离方法 2) 纯化, 得(*R*)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮甲酸盐, 产率 36.2%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.11 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.62-5.51 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 4H), 2.50-2.41 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.59-1.49 (m, 6H), 1.20-1.03 (m, 4H); ESI-MS(*m/z*): 487.0 [M+H]⁺。

实施例 81

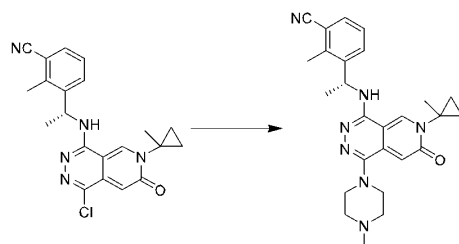
(*R*)-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮的制备



制备方法参考实施例 80, 所得粗品经 Prep-HPLC (分离方法 3) 纯化, 得(*R*)-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮, 产率 37.3%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.55 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.29-3.26 (m, 4H), 3.12-2.87 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.20-1.04 (m, 4H); ESI-MS (*m/z*): 501.2 [M+H]⁺。

实施例 82

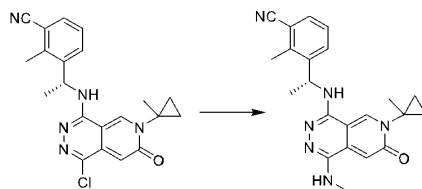
(*R*)-2-甲基-3-((1-(6-(1-甲基环丙基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-基)氨基)乙基)苯甲腈的制备



制备方法参考实施例 80，所得粗品经 Prep-HPLC（分离方法 3）纯化，得(R)-2-甲基-3-(1-((6-(1-甲基环丙基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-基)氨基)乙基)苯甲腈，产率 41.0%；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.49-5.42 (m, 1H), 3.00-2.97 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.46 (s, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.19-1.04 (m, 4H); ESI-MS (*m/z*): 458.3 [M+H]⁺。

实施例 83

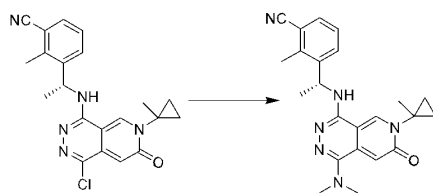
(R)-2-甲基-3-(1-((1-(甲胺基)-6-(1-甲基环丙基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-基)氨基)乙基)苯甲腈的制备



制备方法参考实施例 80，所得粗品经 Prep-HPLC（分离方法 3）纯化，得(R)-2-甲基-3-(1-((1-(甲胺基)-6-(1-甲基环丙基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-基)氨基)乙基)苯甲腈，产率 37.2%；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.41-6.38 (m, 1H), 5.38-5.31 (m, 1H), 2.75 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.17-1.03 (m, 4H); ESI-MS (*m/z*): 389.2 [M+H]⁺。

实施例 84

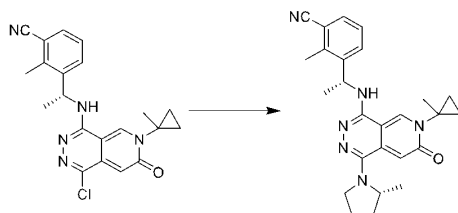
(R)-3-(1-((1-(二甲基氨基)-6-(1-甲基环丙基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈的制备



制备方法参考实施例 80，所得粗品经 Prep-HPLC（分离方法 3）纯化，得(R)-3-(1-((1-(二甲基氨基)-6-(1-甲基环丙基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈，产率 39.7%；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.17 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 2.70 (s, 6H), 2.62 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.18-1.06 (m, 4H); ESI-MS (*m/z*): 403.2 [M+H]⁺。

实施例 85

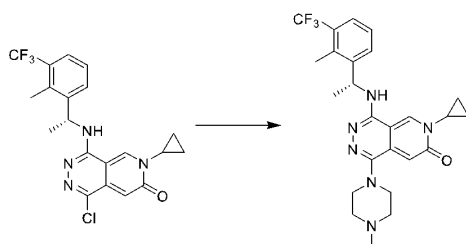
2-甲基-3-((*R*)-1-((6-(1-甲基环丙基)-1-((*R*)-2-甲基吡咯烷-1-基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-基)氨基)乙基)苯甲腈的制备



制备方法参考**实施例 80**，所得粗品经 Prep-HPLC（分离方法 3）纯化，得 2-甲基-3-((*R*)-1-((6-(1-甲基环丙基)-1-((*R*)-2-甲基吡咯烷-1-基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-基)氨基)乙基)苯甲腈，产率 29.0%；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.12 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.46-5.39 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 7H), 1.20-1.06 (m, 4H), 0.95 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H); ESI-MS (*m/z*): 443.2 [M+H]⁺。

实施例 86

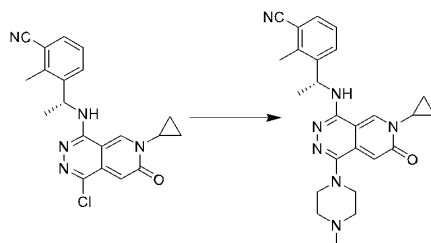
(*R*)-6-环丙基-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮的制备



制备方法参考**实施例 80**，所得粗品经 Prep-HPLC（分离方法 3）纯化，得(*R*)-6-环丙基-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮，产率 17.5%；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.61-5.52 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 4H), 2.49-2.43 (m, 7H), 2.22 (s, 3H), 1.52-1.46 (m, 3H), 1.18-1.08 (m, 4H); ESI-MS (*m/z*): 487.0 [M+H]⁺。

实施例 87

(*R*)-3-(1-((6-环丙基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈的制备

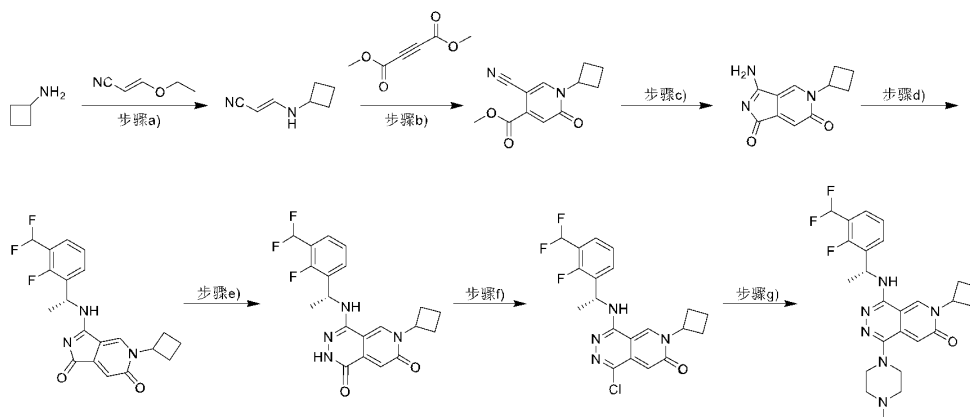


制备方法参考**实施例 80**，所得粗品经 Prep-HPLC（分离方法 3）纯化，得(*R*)-3-(1-((6-环丙基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基

苯甲腈, 产率 44.7%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.97 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.60 (s, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.50-5.43 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 2.99 (s, 4H), 2.62 (s, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.17-1.09 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 444.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 88

(*R*)-6-环丁基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮的制备



步骤 a): (*E*)-3-(环丁基氨基)丙烯腈的制备

将环丁胺 (2.3 g, 32.394 mmol) 和(*E*)-3-乙氧基丙烯腈 (3.5 g, 35.634 mmol) 加入封管中, 80°C 加热搅拌反应 20 h。反应结束后, 冷却至室温, 得到棕色液体(*E*)-3-(环丁基氨基)丙烯腈(3.8 g, 粗品), 不作处理直接用于下一步; ESI-MS (m/z): 123.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 b): 5-氟基-1-环丁基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-羧酸甲酯的制备

将(*E*)-3-(环丁基氨基)丙烯腈 (3.8 g, 粗品) 溶解在二氯甲烷 (50 mL), 加入 DBU (4.9 g, 32.394 mmol), 0°C 缓慢滴加丁-2-炔二酸二甲酯 (6.9 g, 48.591 滴加完成后, 维持 0°C 继续搅拌反应 0.5 h。将反应液减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/2) 得 5-氟基-1-环丁基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-羧酸甲酯, 产率 31.9%; ESI-MS (m/z): 233.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 c): 3-氨基-5-环丁基-1*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-1,6(5*H*)-二酮的制备

将 5-氟基-1-环丁基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-羧酸甲酯 (2.4 g, 10.345 mmol) 和氨甲醇溶液 (25 mL) 加入封管中, 室温搅拌反应过夜。将反应液过滤, 滤饼干燥得到 3-氨基-5-环丁基-1*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-1,6(5*H*)-二酮, 产率 97.9%; ESI-MS (m/z): 218.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 d): (*R*)-5-环丁基-3-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-1,6(5*H*)-二酮的制备

(*R*)-5-环丁基-3-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-1,6(5*H*)-二酮 (800 mg, 3.687 mmol)、(*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙烷-1-胺盐酸盐 (912 mg, 4.055 mmol) 和乙醇 (30 mL) 加入反应瓶中, 升温至 80°C 反应 16 h。反应结束后, 冷却至室温, 减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=97/3) 得(*R*)-5-环丁基-3-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-1,6(5*H*)-二酮, 产率 56.5%; ESI-MS (m/z): 390.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 e): (*R*)-5-环丁基-3-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-1,6(5*H*)-二酮的制备

将(R)-5-环丁基-3-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-1,6(5*H*)-二酮 (810 mg, 2.082 mmol) 和乙醇 (20 mL) 加入反应瓶中, 0°C 滴加水合肼 (260 mg, 4.165 mmol, 80%), 加毕, 维持 0°C 继续反应 2 h。反应液减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=97/3) 得(R)-5-环丁基-3-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-1,6(5*H*)-二酮, 产率 38.0%; ESI-MS (*m/z*): 405.2 [M+H]⁺。

步骤 f): (R)-1-氯-6-环丁基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮

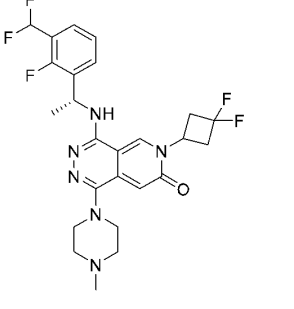
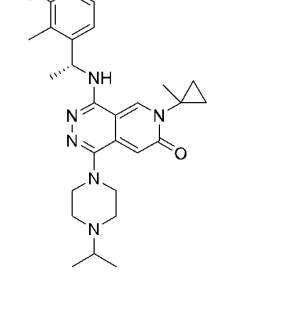
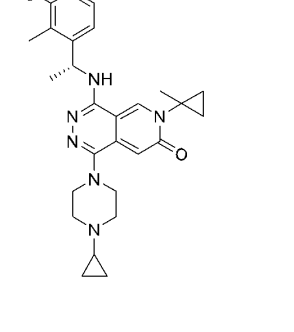
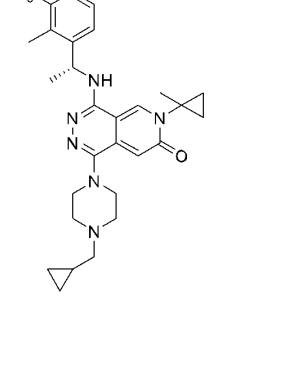
将(R)-5-环丁基-3-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-1,6(5*H*)-二酮 (320 mg, 0.792 mmol)、DIPEA (153 mg, 1.188 mmol)、三氯氧磷 (364 mg, 2.376 mmol) 和乙腈 (50 mL) 加入反应瓶中, 氮气保护下升温至 105°C 反应 2 h。将反应液冷却至室温, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 淬灭反应, 以二氯甲烷萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=4/1), 得(R)-1-氯-6-环丁基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮, 产率 43.4%; ESI-MS (*m/z*): 423.0 [M+H]⁺。

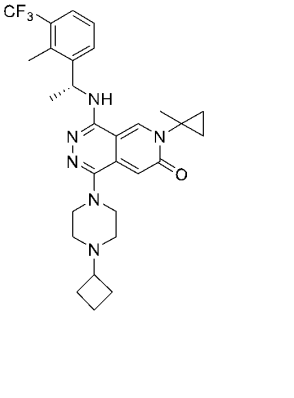
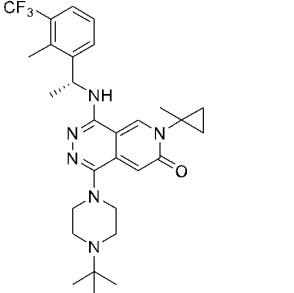
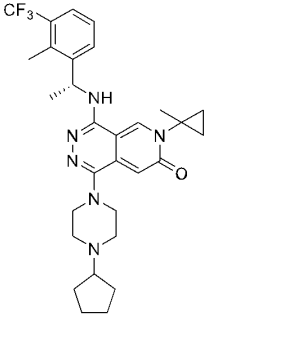
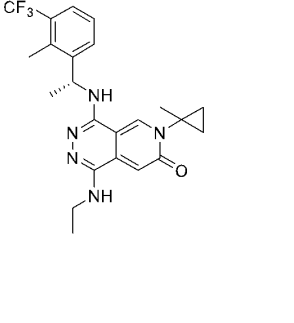
步骤 g): (R)-6-环丁基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮的制备

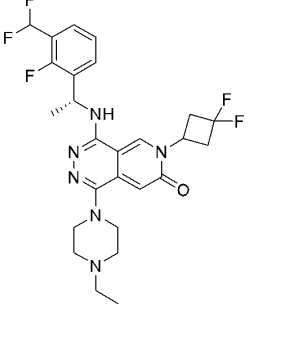
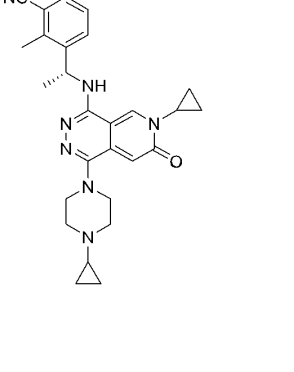
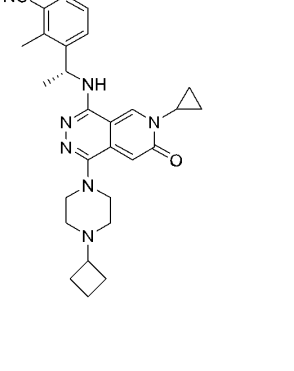
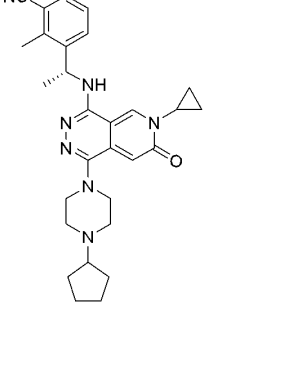
将(R)-1-氯-6-环丁基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮 (50 mg, 0.118 mmol)、N-甲基哌嗪 (24 mg, 0.237 mmol) 和 1,4-二氧六环 (2 mL) 加入反应瓶中, 于微波仪中升温至 120°C 反应 1h。反应结束后, 减压浓缩, 残余物经 Prep-HPLC (分离方法 3) 纯化, 得(R)-6-环丁基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮, 收率 18.0%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.07 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 52.0 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.65-5.56 (m, 1H), 5.22-5.11 (m, 1H), 3.07-2.89 (m, 4H), 2.49-2.41 (m, 8H), 2.22 (s, 3H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ESI-MS (*m/z*): 487.0 [M+H]⁺。

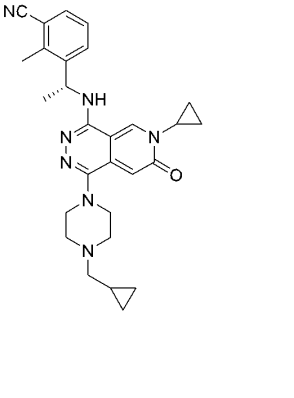
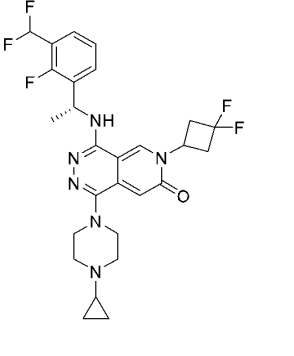
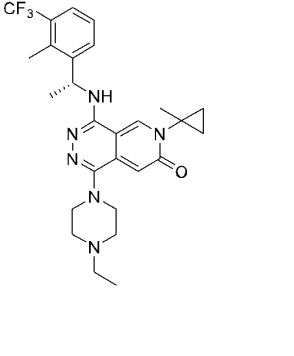
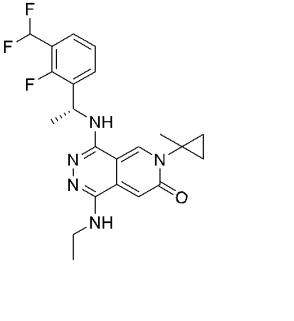
参考实施例 88 的制备方法, 以相应的原料, 制得了以下实施例中的化合物。

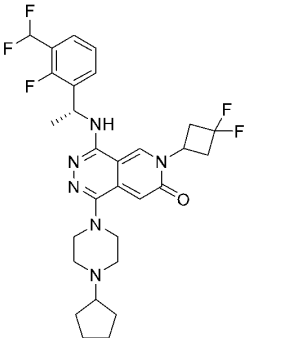
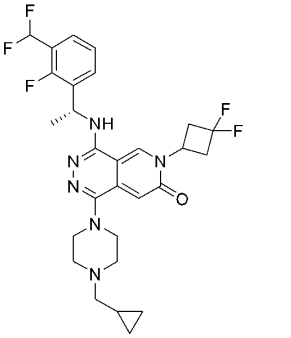
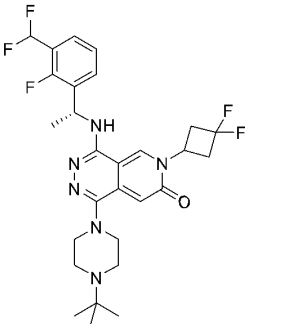
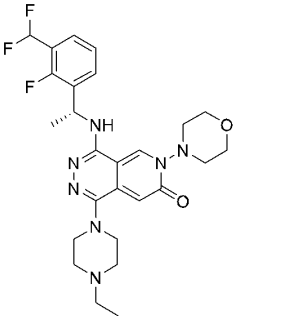
编号	化学名称	结构式	¹ H NMR 和 MS
实施例 89	(R)-6-环丙基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-((1-(3-(五氟-λ ⁶ -磺酰基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.45-5.36 (m, 1H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.00 (s, 4H), 2.47 (s, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 531.0 [M+H] ⁺ 。

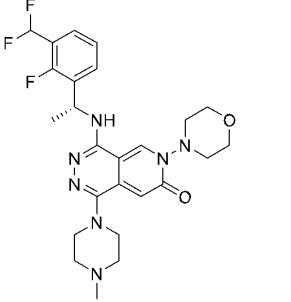
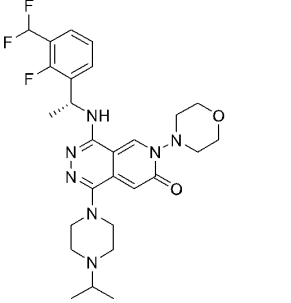
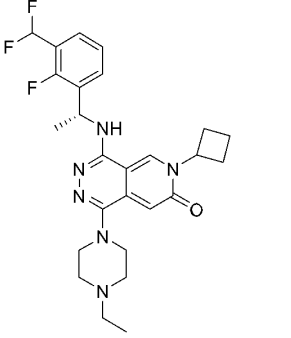
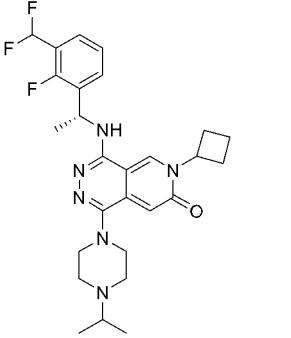
实施例 90	(R)-6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.97 (s, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.64-5.57 (m, 1H), 4.93-4.85 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 4H), 3.05-2.96 (m, 4H), 2.49-2.44 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 523.0 [M+H] ⁺ .
实施例 91	(R)-1-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.60-5.49 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 4H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.20-1.04 (m, 4H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 529.0 [M+H] ⁺ .
实施例 92	(R)-1-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.60-5.49 (m, 1H), 3.05-2.80 (m, 4H), 2.73-2.64 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.20-1.04 (m, 4H), 0.46-0.27 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 527.0 [M+H] ⁺ .
实施例 93	(R)-1-(4-环丙基甲基哌嗪-1-基)-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.60-5.49 (m, 1H), 3.11-2.75 (m, 4H), 2.65-2.53 (m, 7H), 2.23 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.03 (m, 4H), 0.89-0.78 (m, 1H), 0.50-0.43 (m, 2H), 0.12-0.05 (m, 2H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 541.0 [M+H] ⁺ .

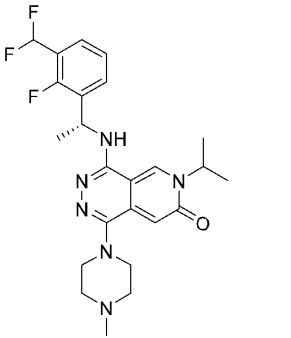
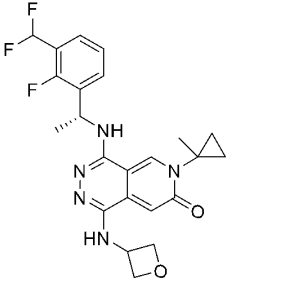
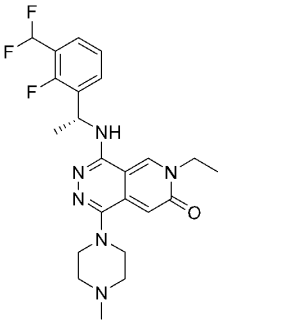
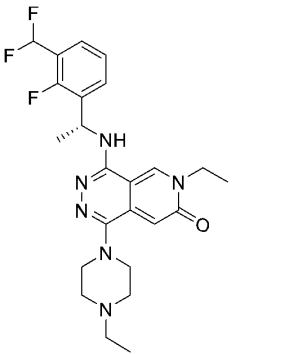
实施例 94	(R)-1-(4-环丁基哌嗪-1-基)-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.60-5.49 (m, 1H), 3.06-2.85 (m, 4H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.46-2.34 (m, 4H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.04 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 541.0 [M+H] ⁺ .
实施例 95	(R)-1-(4-(叔丁基)哌嗪-1-基)-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.35 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.61-5.48 (m, 1H), 3.05-2.88 (m, 4H), 2.71-2.58 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.18-1.01 (m, 13H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 543.0 [M+H] ⁺ .
实施例 96	(R)-1-(4-环戊基哌嗪-1-基)-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.60-5.49 (m, 1H), 3.05-2.89 (m, 4H), 2.60-2.52 (m, 7H), 2.35-2.30 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.52-1.45 (m, 5H), 1.36-1.29 (m, 2H), 1.18-1.05 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 555.0 [M+H] ⁺ .
实施例 97	(R)-1-(乙氨基)-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.02 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.30-6.21 (m, 1H), 5.49-5.38 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.18-1.03 (m, 7H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 446.0 [M+H] ⁺ .

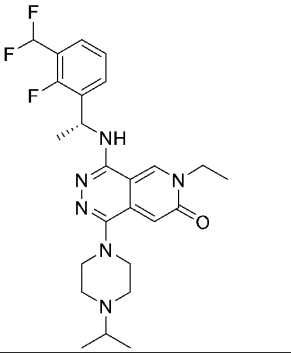
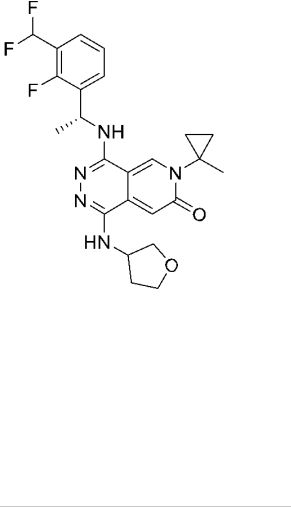
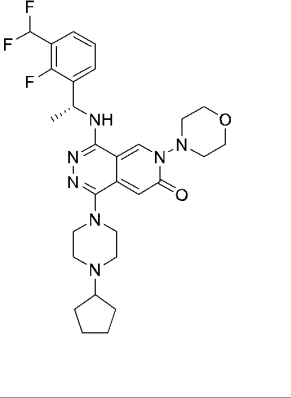
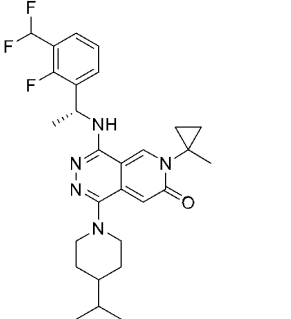
实施例 98	(R)-6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.97 (s, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.64-5.57 (m, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 4H), 3.07-2.96 (m, 4H), 2.57-2.52 (m, 4H), 2.41-2.35 (m, 2H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 537.0 [M+H] ⁺ .
实施例 99	(R)-3-(1-((6-环丙基-1-(4-环丙基哌嗪-1-基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.97 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.50-5.43 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 2.95 (s, 4H), 2.69 (s, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.09 (m, 4H), 0.45-0.40 (m, 2H), 0.34-0.31 (m, 2H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 470.3 [M+H] ⁺ .
实施例 100	(R)-3-(1-((1-(4-环丁基哌嗪-1-基)-6-环丙基-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.97 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.50-5.43 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 2.98 (s, 4H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.40 (s, 4H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.18-1.08 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 484.3 [M+H] ⁺ .
实施例 101	(R)-3-(1-((1-(4-环戊基哌嗪-1-基)-6-环丙基-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.96 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.50-5.43 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 2.99 (s, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.56-2.53 (m, 5H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.39-1.32 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 498.3 [M+H] ⁺ .

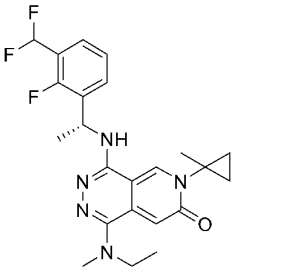
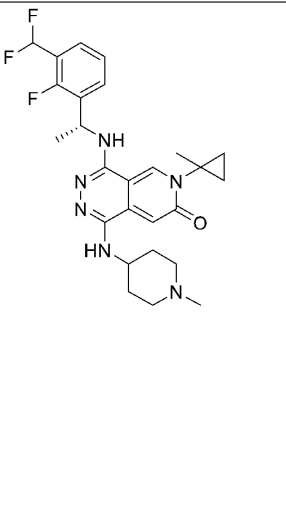
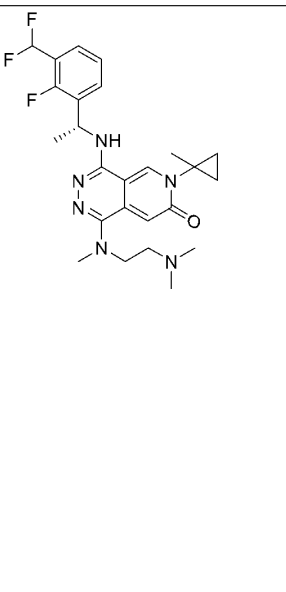
实 施 例 102	(<i>R</i>)-3-(1-((6-环丙基-1-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.97 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.50-5.43 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.01 (s, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.60 (s, 4H), 2.24 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.19-1.09 (m, 4H), 0.90-0.80 (m, 1H), 0.49-0.45 (m, 2H), 0.11-0.08 (m, 2H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 484.3 [M+H] ⁺ .
实 施 例 103	(<i>R</i>)-6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-环丙基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.97 (s, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.64-5.57 (m, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 4H), 3.01-2.92 (m, 4H), 2.71-2.66 (m, 4H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.45-0.40 (m, 2H), 0.34-0.31 (m, 2H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 549.0 [M+H] ⁺ .
实 施 例 104	(<i>R</i>)-1-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.61-5.49 (m, 1H), 3.05-2.91 (m, 4H), 2.54-2.52 (m, 7H), 2.40-2.35 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.18-1.05 (m, 4H), 1.01 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 515.0 [M+H] ⁺ .
实 施 例 105	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(乙基氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.03 (s, 1H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 52.0 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.28 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.50-5.40 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 6H), 1.20-1.05 (m, 7H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 432.0 [M+H] ⁺ .

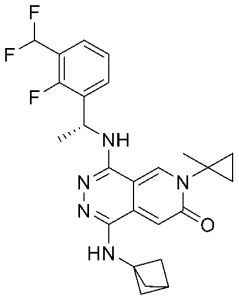
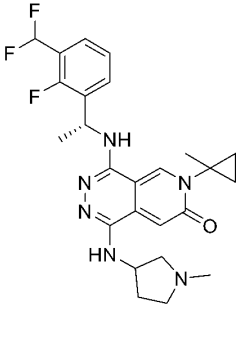
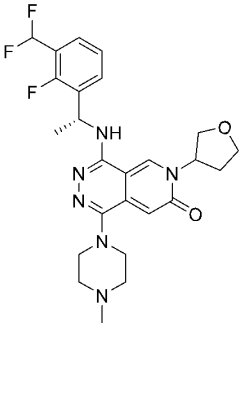
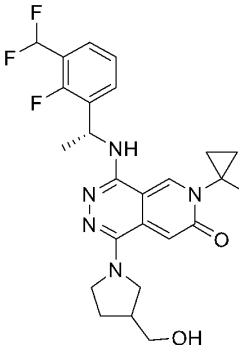
实施例 106	(R)-6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-环戊基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.96 (s, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.64-5.58 (m, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 4H), 3.04-2.95 (m, 4H), 2.60-2.53 (m, 4H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.63-1.47 (m, 7H), 1.39-1.30 (m, 2H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 577.0 [M+H] ⁺ .
实施例 107	(R)-6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.96 (s, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.65-5.58 (m, 1H), 4.94-4.87 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 4H), 3.06-2.99 (m, 4H), 2.67-2.57 (m, 4H), 2.24 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.88-0.82 (m, 1H), 0.49-0.44 (m, 2H), 0.11-0.07 (m, 2H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 563.0 [M+H] ⁺ .
实施例 108	(R)-6-(3,3-二氟环丁基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-(叔丁基)哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.96 (s, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.64-5.57 (m, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 3.30-3.14 (m, 4H), 3.04-2.95 (m, 4H), 2.69-2.63 (m, 4H), 1.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 565.0 [M+H] ⁺ .
实施例 109	(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-乙基哌嗪-1-基)-6-吗啉基吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.26 (s, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.60-5.53 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 4H), 3.67-3.45 (m, 4H), 3.04-2.95 (m, 4H), 2.58-2.51 (m, 4H), 2.41-2.35 (m, 2H), 1.52 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 532.0 [M+H] ⁺ .

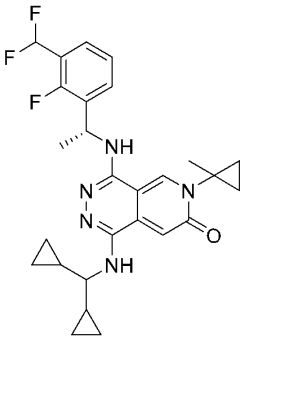
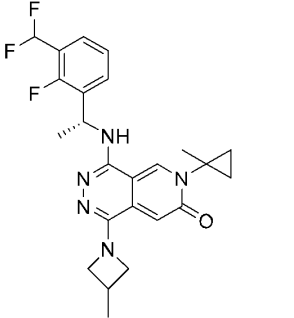
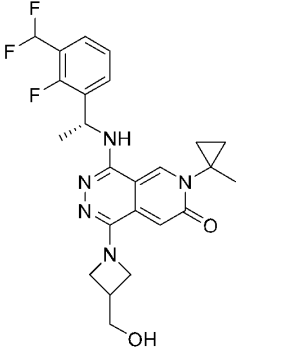
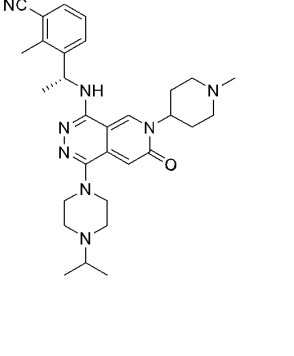
实施例 110	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-吗啉基吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.30 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.61-5.54 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 4H), 3.62-3.50 (m, 3H), 3.18-3.08 (m, 4H), 2.99-2.74 (m, 4H), 2.58-2.51 (m, 4H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 518.0 [M+H]⁺.
实施例 111	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-吗啉基吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.33 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.62-5.55 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 4H), 3.65-3.45 (m, 4H), 3.26-2.85 (m, 9H), 1.53 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.24-1.05 (m, 6H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 546.0 [M+H]⁺.
实施例 112	(<i>R</i>)-6-环丁基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.07 (s, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 56.0 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.65-5.56 (m, 1H), 5.23-5.11 (m, 1H), 3.09-2.91 (m, 4H), 2.49-2.42 (m, 8H), 2.41-2.35 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.01 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 501.0 [M+H]⁺.
实施例 113	(<i>R</i>)-6-环丁基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.07 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 56.0 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.65-5.56 (m, 1H), 5.23-5.12 (m, 1H), 3.05-2.90 (m, 4H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 4H), 2.48-2.41 (m, 4H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 515.0 [M+H]⁺.

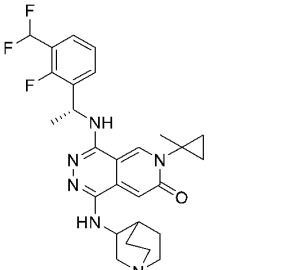
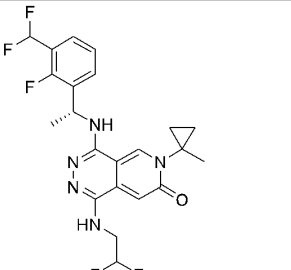
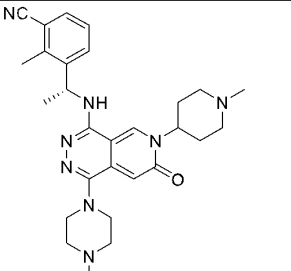
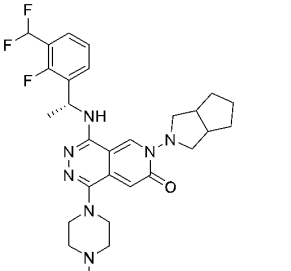
实 施 例 114	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-异丙基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化 (分离方法 2), 得(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-异丙基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.74 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75-7.58 (m, 2H), 7.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 54.4$ Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.27 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.10-3.00 (m, 4H), 2.79-2.61 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H); ESI-MS (m/z): 475.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实 施 例 115	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.41-7.07 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 5.28-5.11 (m, 1H), 5.00-4.84 (m, 1H), 4.19-4.06 (m, 1H), 3.96- 3.77 (m, 1H), 3.67-3.32 (m, 3H), 1.57-1.49 (m, 6H), 1.19-1.03 (m, 4H); ESI-MS(m/z): 460.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实 施 例 116	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-乙基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 7.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.62-5.52 (m, 1H), 4.22-4.09 (m, 2H), 3.16-2.97 (m, 4H), 2.93-2.53 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z): 461.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实 施 例 117	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-乙基-1-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 7.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52-7.39 (m, 2H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.62-5.52 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.16-2.92 (m, 4H), 2.53-2.50 (m, 6H), 1.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.08 (s, 3H); ESI-MS (m/z): 475.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 118	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-乙基-1-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.33 (s, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.57-7.41 (m, 2H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 56.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.64-5.52 (m, 1H), 4.22-4.09 (m, 2H), 3.20-2.85 (m, 4H), 2.76-2.50 (m, 5H), 1.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.38 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.31-0.92 (m, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 489.0 [M+H]⁺.
实施例 119	4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化 (分离方法 2), 得 4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐; ¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.74 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.37-9.26 (m, 1H), 8.11-7.92 (m, 1H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.56-7.47 (m, 1H), 7.45-7.08 (m, 4H), 5.37-5.23 (m, 1H), 4.50-3.91 (m, 2H), 3.85-3.51 (m, 3H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.21-1.07 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 474.0 [M+H]⁺.
实施例 120	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-环戊基哌嗪-1-基)-6-吗啉基吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.29 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.61-5.54 (m, 1H), 3.84-3.72 (m, 4H), 3.65-3.43 (m, 4H), 3.15-2.93 (m, 4H), 2.70-2.53 (m, 3H), 2.48-2.32 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.58-1.46 (m, 6H), 1.44-1.32 (m, 1H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 572.0 [M+H]⁺.
实施例 121	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-异丙基哌啶-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.26 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.60-5.54 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 3H), 2.69-2.56 (m, 3H), 2.43 (s, 6H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 6H), 1.22-1.08 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 514.3 [M+H]⁺.

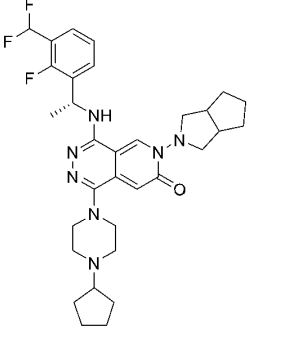
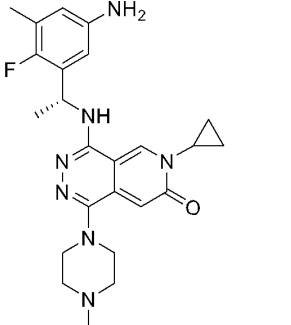
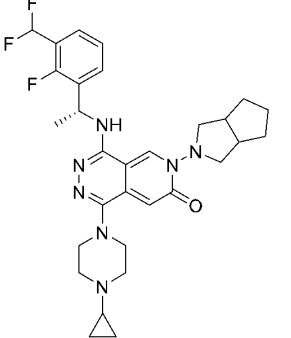
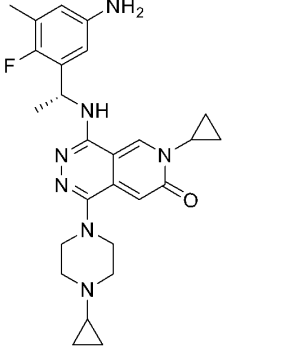
实 施 例 122	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(乙基(甲基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.20 (s, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.39-7.09 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.63-5.50 (m, 1H), 3.00 (dd, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.58-1.51 (m, 6H), 1.21-1.04 (m, 7H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 446.0 [M+H]⁺.
实 施 例 123	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-((1-甲基哌嗪-4-基)氨基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化（分离方法2），得(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-((1-甲基哌嗪-4-基)氨基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐；¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.73 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40-7.04 (m, 3H), 5.34-5.48 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.45-3.34 (m, 2H), 3.15-2.78 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.14-1.72 (m, 4H), 1.67-1.48 (m, 6H), 1.24-1.04 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 501.2 [M+H]⁺
实 施 例 124	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化（分离方法2），得(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐；¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.20 (s, 1H), 10.62-9.85 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.78 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.55 (p, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.74 (s, 6H), 1.70 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.31-1.15 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 2H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 489.2 [M+H]⁺

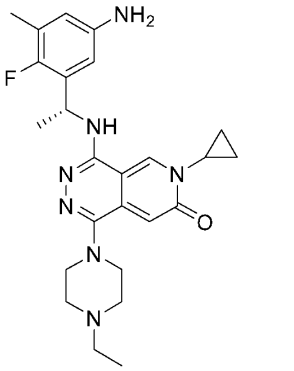
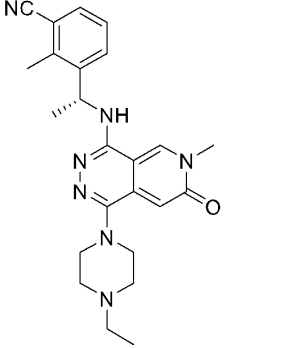
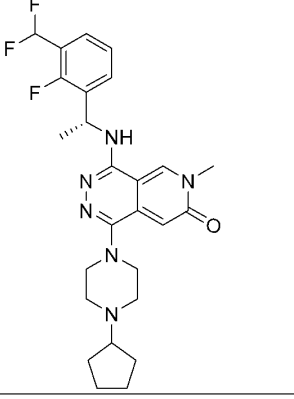
实 施 例 125	(<i>R</i>)-1-(双环[1.1.1]戊-1-基氨基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.05 (s, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 54.0 Hz, 1H), 7.02-6.80 (m, 3H), 5.52 (p, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.05-1.98 (m, 6H), 1.56-1.48 (m, 6H), 1.19-1.03 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 470.2 [M+H] ⁺
实 施 例 126	4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-((1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.06 (s, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.09 (m, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.41-6.24 (m, 1H), 5.53-5.42 (m, 1H), 4.38-4.25 (m, 1H), 2.94-2.52 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 6H), 1.20-1.04 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 487.0 [M+H] ⁺
实 施 例 127	4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.91 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.60-5.47 (m, 2H), 4.21-4.13 (m, 1H), 4.06-3.94 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 4H), 2.48-2.44 (m, 3H), 2.35-2.23 (m, 5H), 1.55 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 503.0 [M+H] ⁺
实 施 例 128	4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(3-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.11 (s, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.10 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 5.55-5.48 (m, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 5H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 7H), 1.22-1.07 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 488.2 [M+H] ⁺

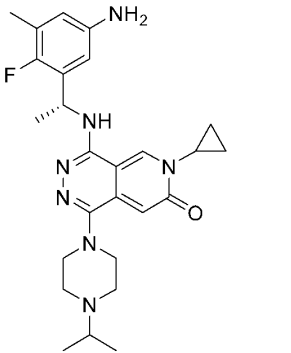
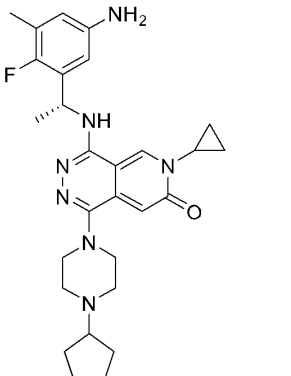
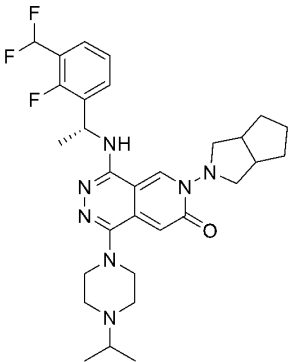
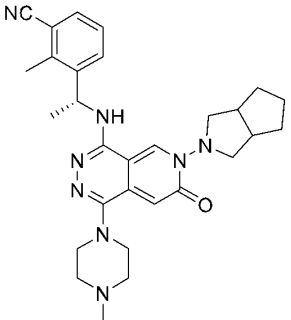
实 施 例 129	(<i>R</i>)-1-((二环丙基甲基)氨基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.01 (s, 1H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.43 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.36 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.08-0.98 (m, 4H), 0.40-0.34 (m, 2H), 0.30-0.15 (m, 6H) ; ESI-MS(<i>m/z</i>): 498.2 [M+H]⁺
实 施 例 130	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹H NMR (400MHz ,DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.64 (s, 1H), 7.67-7.56 (m, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.35-7.08 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.79-6.66 (m, 1H), 5.17-5.06 (m, 1H), 3.64-3.36 (m, 2H), 3.27-2.67 (m, 2H), 1.97-1.70 (m, 1H), 1.56-1.47 (m, 6H), 1.17-0.83 (m, 7H) ; ESI-MS(<i>m/z</i>): 458.0 [M+H]⁺.
实 施 例 131	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.62 (s, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.66-6.64 (m, 1H), 5.16-5.10 (m, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 3H), 3.29-3.00 (m, 3H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.51-1.49 (m, 6H), 1.14-1.00 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 474.2 [M+H]⁺.
实 施 例 132	(<i>R</i>)-3-(1-((1-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.11 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.37 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.51-5.44 (m, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 2.99 (s, 6H), 2.69-2.67 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 7H), 2.26 (s, 3H), 2.16-2.07 (m, 4H), 1.82-1.80 (m, 2H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 529.3 [M+H]⁺.

实 施 例 133	4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(奎宁环-3-基氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.03 (s, 1H), 7.58 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.08 (m, 3H), 6.98 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.10-6.01 (m, 1H), 5.51-5.40 (m, 1H), 3.97-3.81 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.77-2.59 (m, 4H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.85-1.67 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 8H), 1.25-1.05 (m, 5H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 513.0 [M+H] ⁺ .
实 施 例 134	(<i>R</i>)-1-((2,2-二氟乙基)氨基)-4-(((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.11 (s, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.24-5.94 (m, 1H), 5.52-5.45 (m, 1H), 3.73-2.55 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 6H), 1.19-1.06 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 468.2 [M+H] ⁺ .
实 施 例 135	(<i>R</i>)-2-甲基-3-(1-((1-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)苯甲腈甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化 (分离方法 2), 得(<i>R</i>)-2-甲基-3-(1-((1-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)苯甲腈甲酸盐; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.73-7.63 (m, 3H), 7.37 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.50-5.44 (m, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.48 (s, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (m, 3H), 2.17-2.08 (m, 4H), 1.82-1.80 (m, 2H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 501.3 [M+H] ⁺ .
实 施 例 136	4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(六氢环戊[c]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)-1-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化 (分离方法 2), 得 4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(六氢环戊[c]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)-1-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.52 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.42-5.35 (m, 1H), 5.10-5.03 (m, 1H).

			1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.31 (s, 6H), 2.10-1.80 (m, 3H), 1.61-1.53 (m, 7H), 1.27-1.06 (m, 5H); ESI-MS(m/z): 542.0 [M+H] ⁺ 。
实 施 例 137	4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化 (分离方法 2), 得 4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.27 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.62-5.55 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 3H), 2.78-2.71 (m, 5H), 1.84-1.70 (m, 3H), 1.58-1.53 (m, 5H); ESI-MS (m/z): 474.2 [M+H] ⁺ 。
实 施 例 138	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-甲基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化 (分离方法 2), 得(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-甲基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.71 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.63-5.52 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.16-3.05 (m, 4H), 2.89-2.71 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.53 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 3H); ESI-MS (m/z): 447.2 [M+H] ⁺ 。
实 施 例 139	4-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-((R)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.12 (s, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.58-5.52 (m, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.55-1.53 (m, 6H), 1.21-1.07 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 488.2 [M+H] ⁺ 。

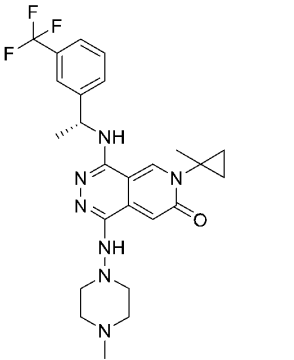
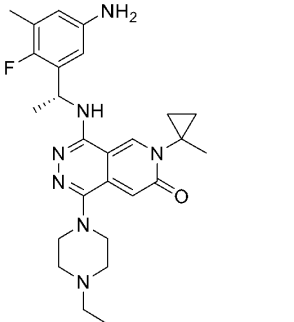
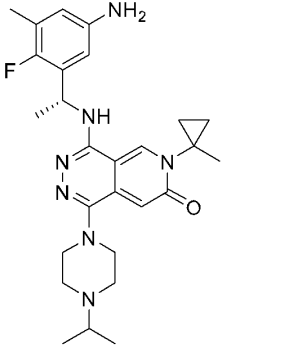
实施例 140	4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(六氢环戊[c]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)-1-(4-环戊基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.27 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.60-5.53 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 3H), 3.06-2.95 (m, 4H), 2.72-2.57 (m, 6H), 1.84-1.70 (m, 5H), 1.64-1.48 (m, 10H), 1.40-1.32 (m, 2H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 596.0 [M+H] ⁺ .
实施例 141	(<i>R</i>)-4-((1-(5-氨基-2-氟-3-甲基苯基)乙基)氨基)-6-环丙基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.00 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.39-6.36 (m, 1H), 6.26-6.24 (m, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.24 (s, 4H), 3.02-3.00 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.08 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 452.2 [M+H] ⁺ .
实施例 142	4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(六氢环戊[c]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)-1-(4-环丙基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.28 (s, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.59-5.52 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 4H), 2.74-2.65 (m, 6H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.60-1.49 (m, 7H), 0.47-0.40 (m, 2H), 0.38-0.31 (m, 2H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 568.0 [M+H] ⁺ .
实施例 143	(<i>R</i>)-4-((1-(5-氨基-2-氟-3-甲基苯基)乙基)氨基)-6-环丙基-1-(4-环丙基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.06 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.44-6.42 (m, 1H), 6.32-6.29 (m, 1H), 5.52-5.46 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.02 (s, 4H), 2.77-2.74 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.52 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.26-1.14 (m, 4H), 0.51-0.37 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 478.3 [M+H] ⁺ .

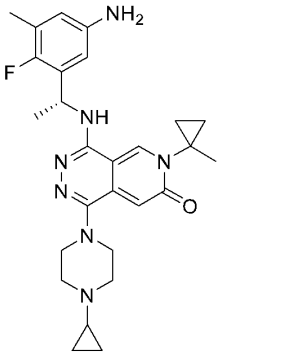
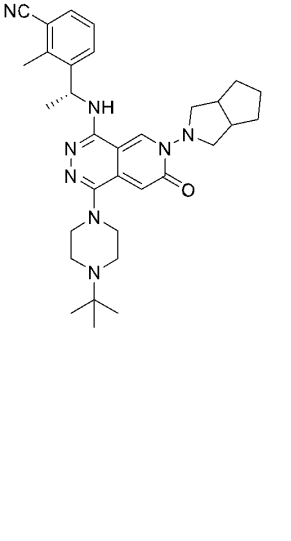
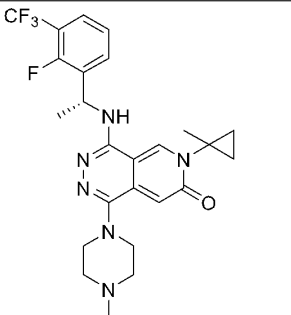
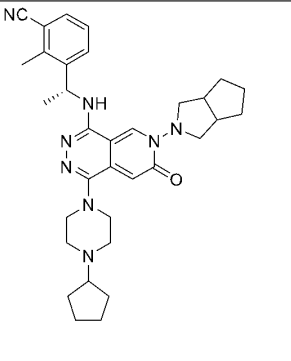
实施例 144	(<i>R</i>)-4-((1-(5-氨基-2-氟-3-甲基苯基)乙基)氨基)-6-环丙基-1-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化（分离方法 2），得(<i>R</i>)-4-((1-(5-氨基-2-氟-3-甲基苯基)乙基)氨基)-6-环丙基-1-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐；¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.41-6.39 (m, 1H), 6.29-6.27 (m, 1H), 5.49-5.42 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.15 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.27-1.09 (m, 8H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 466.3 [M+H]⁺。
实施例 145	(<i>R</i>)-3-(1-((1-(4-乙基哌嗪-1-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苄腈甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化（分离方法 2），得(<i>R</i>)-3-(1-((1-(4-乙基哌嗪-1-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苄腈甲酸盐；¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.32 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.52-5.42 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.26-3.03 (m, 8H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.20 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 432.2 [M+H]⁺。
实施例 146	(<i>R</i>)-1-(4-环戊基哌嗪-1-基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.26 (s, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.57 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.07-2.94 (m, 4H), 2.63-2.53 (m, 4H), 2.53-2.51 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 5H), 1.39-1.31 (m, 2H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 501.2 [M+H]⁺。

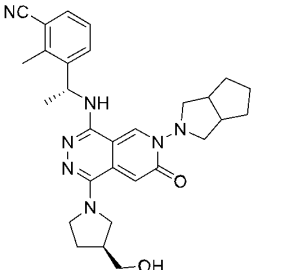
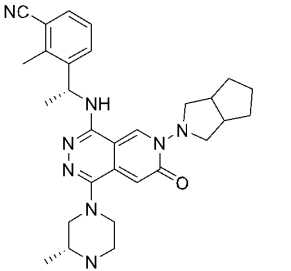
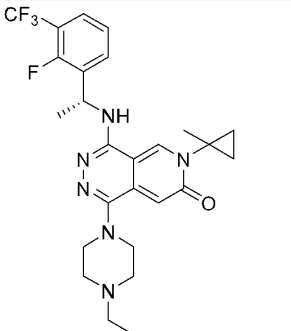
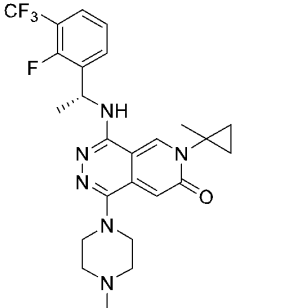
实 施 例 147	(<i>R</i>)-4-((1-(5-氨基-2-氟-3-甲基苯基)乙基)氨基)-6-环丙基-1-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化 (分离方法 2), 得(<i>R</i>)-4-((1-(5-氨基-2-氟-3-甲基苯基)乙基)氨基)-6-环丙基-1-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.03 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.40-6.38 (m, 1H), 6.27-6.25 (m, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.17-3.01 (m, 11H), 2.11 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.24-1.08 (m, 10H); ESI-MS (m/z): 480.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实 施 例 148	(<i>R</i>)-4-((1-(5-氨基-2-氟-3-甲基苯基)乙基)氨基)-1-(4-环戊基哌嗪-1-基)-6-环丙基吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.99 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.39-6.37 (m, 1H), 6.26-6.24 (m, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.01 (s, 4H), 2.59-2.54 (m, 5H), 2.11 (s, 3H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.41-1.32 (m, 2H), 1.20-1.08 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 506.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实 施 例 149	4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(六氢环戊[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)-1-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.32 (s, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 54.4$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.62-5.55 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.55-3.35 (m, 4H), 3.27-3.05 (m, 8H), 2.73-2.67 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 3H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.32-1.16 (m, 5H); ESI-MS(m/z): 570.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实 施 例 150	3-(((1<i>R</i>)-1-((6-(六氢环戊[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苄腈		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.31 (s, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.49-5.42 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.25-3.07 (m, 8H), 2.75-2.59 (m, 9H), 1.80-1.71 (m, 3H), 1.62-1.44 (m, 7H); ESI-MS(m/z): 513.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 151	(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1,6-双(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-7(6H)-酮		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.23 (s, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.38-7.09 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.62-5.50 (m, 1H), 3.07-2.93 (m, 4H), 2.49-2.38 (m, 12H), 2.23 (d, J = 8.8 Hz, 6H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ESI-MS(m/z): 531.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 152	(R)-4-((1-(5-氨基-2-氟-3-甲基苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-7(6H)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (s, 1H), 7.42 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.40-6.37 (m, 2H), 6.27-6.24 (m, 1H), 5.46-5.39 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.00 (s, 4H), 2.47 (s, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.08 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 466.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 153	3-(((1R)-1-((6-(六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-基)-1-(4-乙基哌嗪-1-基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苄腈		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.31 (s, 1H), 7.82-7.70 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.49-5.42 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.27-2.83 (m, 11H), 2.75-2.59 (m, 6H), 1.80-1.70 (m, 3H), 1.79-1.70 (m, 3H), 1.59-1.50 (m, 3H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS(m/z): 527.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 154	(R)-1-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-7(6H)-酮		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.23 (s, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.48 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.37-7.10 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.62-5.49 (m, 1H), 3.94-3.31 (m, 4H), 3.11-2.94 (m, 4H), 2.68-2.51 (m, 8H), 2.27-2.19 (m, 5H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.91-0.78 (m, 1H), 0.54-0.37 (m, 2H), 0.19-0.05 (m, 2H); ESI-MS(m/z): 571.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 155	(R)-1-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)-4-((1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-7(6H)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化(分离方法 2), 得(R)-1-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)-4-((1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-7(6H)-酮甲酸盐; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 5.44-5.38 (m, 1H), 3.00 (s, 4H), 2.74-2.68 (m, 1H),

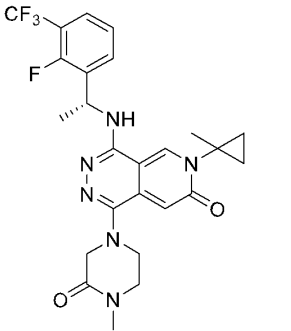
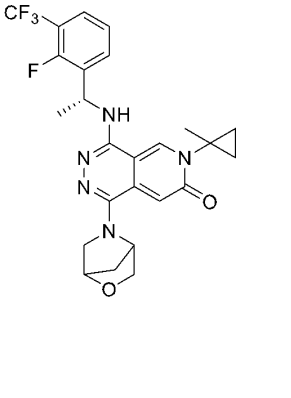
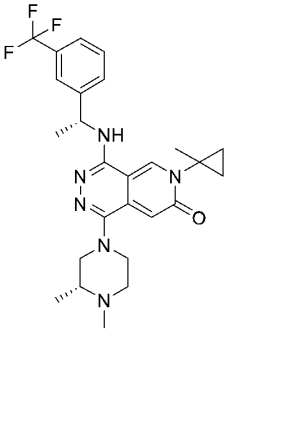
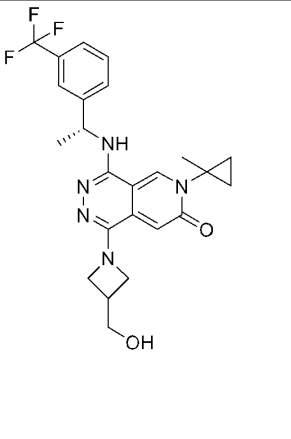
			2.62 (s, 4H), 1.55 (s, 6H), 1.16-1.03 (m, 4H), 1.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 6H); ESI-MS(m/z): 515.2 $[M+H]^+$ 。
实 施 例 156	(<i>R</i>)-1-(4-乙基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)-4-((1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化 (分离方法 2), 得(<i>R</i>)-1-(4-乙基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)-4-((1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 5.44- 5.39 (m, 1H), 3.01 (s, 4H), 2.54-2.50 (m, 4H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.15-1.01 (m, 7H); ESI-MS (m/z): 501.0 $[M+H]^+$ 。
实 施 例 157	(<i>R</i>)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)-4-((1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化 (分离方法 2), 得(<i>R</i>)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)-4-((1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75-7.56 (m, 5H), 6.45 (s, 1H), 5.45-5.41 (m, 1H), 3.32- 2.96 (m, 8H), 2.56 (s, 3H), 1.58-1.54 (m, 6H), 1.16-1.08 (m, 4H); ESI-MS(m/z): 487.0 $[M+H]^+$ 。
实 施 例 158	(<i>R</i>)-6-(1-甲基环丙基)-1-(吗啉氨基)-4-((1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化 (分离方法 2), 得(<i>R</i>)-6-(1-甲基环丙基)-1-(吗啉氨基)-4-((1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.69-7.55(m,4H), 6.83 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.02-4.97 (m, 1H), 2.56-2.47 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.13-1.03 (m, 4H); ESI-MS (m/z): 489.0 $[M+H]^+$ 。

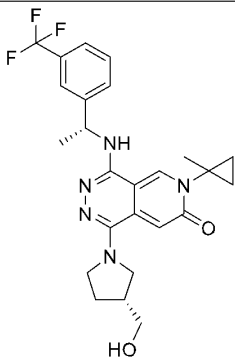
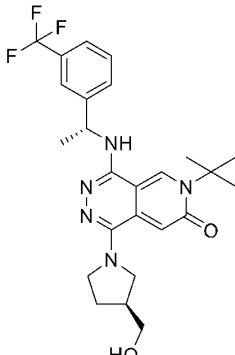
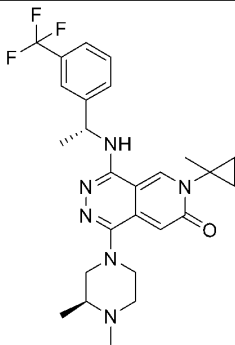
实 施 例 159	(<i>R</i>)-6-(1-甲基环丙基)-1-((4-甲基哌嗪-1-基)氨基)-4-((1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化（分离方法 2），得(<i>R</i>)-6-(1-甲基环丙基)-1-((4-甲基哌嗪-1-基)氨基)-4-((1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐；¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74- 7.60 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.08-5.00 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 1.55 (s, 6H), 1.19-1.08 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>) : 502.0 [M+H]⁺。
实 施 例 160	(<i>R</i>)-4-((1-(5-氨基-2-氟-3-甲基苯基)乙基)氨基)-1-(4-乙基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并 [3,4-<i>d</i>] 哒 嗪 -7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化（分离方法 2），得(<i>R</i>)-4-((1-(5-氨基-2-氟-3-甲基苯基)乙基)氨基)-1-(4-乙基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐；¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.39 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.44-6.41 (m, 1H), 6.30-6.28 (m, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 3.59-3.30 (m, 8H), 3.12-3.08 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.07 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 480.3 [M+H]⁺。
实 施 例 161	(<i>R</i>)-4-((1-(5-氨基-2-氟-3-甲基苯基)乙基)氨基)-1-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-(1-环丙基)吡啶并 [3,4-<i>d</i>] 哒 嗪 -7(6<i>H</i>)-酮		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.24 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.40-6.37 (m, 1H), 6.27-6.24 (m, 1H), 5.46-5.39 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.00-2.98 (m, 4H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.61-2.58 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.19-1.08 (m, 4H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 494.3 [M+H]⁺。

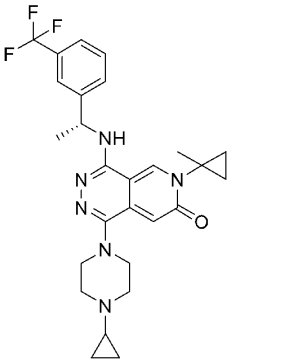
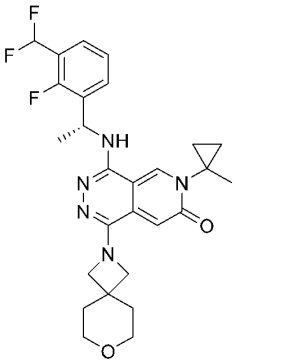
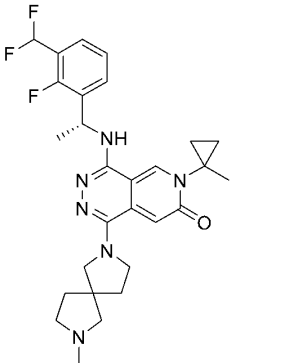
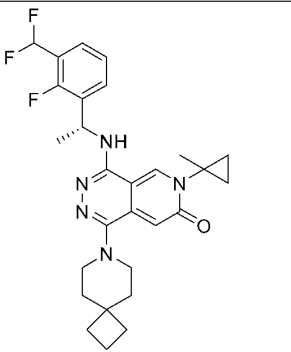
实施例 162	(<i>R</i>)-4-((1-(5-氨基-2-氟-3-甲基苯基)乙基)氨基)-1-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哌嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.39-6.37 (m, 1H), 6.26-6.24 (m, 1H), 5.46-5.39 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.96 (s, 4H), 2.70-2.68 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.08 (m, 4H), 0.45-0.32 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 492.3 [M+H] ⁺ .
实施例 163	3-((1<i>R</i>)-1-((1-(4-叔丁基哌嗪-1-基)-6-(六氢环戊[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苄腈甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化 (分离方法 2), 得 3-((1<i>R</i>)-1-((1-(4-叔丁基哌嗪-1-基)-6-(六氢环戊[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苄腈甲酸盐; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84-7.72 (m, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.50-5.43 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.55-2.41 (m, 4H), 3.28-3.18 (m, 6H), 2.72-2.67 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.80-1.71 (m, 3H), 1.57-1.47 (m, 6H), 1.38 (s, 9H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 555.0 [M+H]⁺.
实施例 164	(<i>R</i>)-4-((1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.24 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.68-7.56 (m, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.59-5.54 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 4H), 3.59-2.52 (m, 4H), 2.30-2.25 (m, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.21-1.07 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 505.0 [M+H] ⁺ .
实施例 165	3-((1<i>R</i>)-1-((1-(4-环戊基哌嗪-1-基)-6-(六氢环戊[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苄腈		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.27 (s, 1H), 7.75-7.62 (m, 3H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 3H), 3.16-3.04 (m, 4H), 2.96-2.78 (m, 4H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.77-1.71 (m, 3H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 10H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 567.0 [M+H] ⁺ .

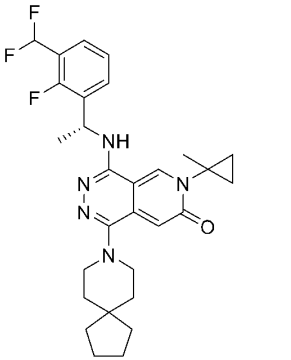
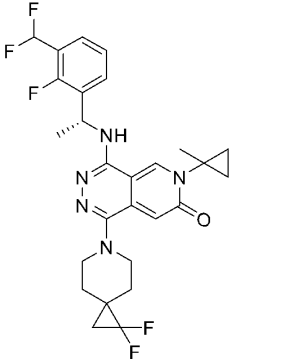
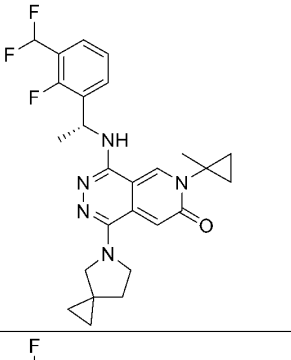
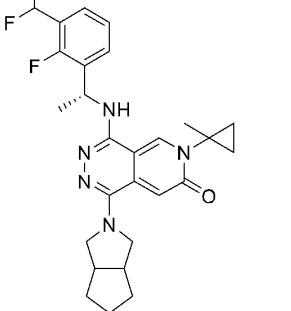
实 施 例 166	3-((1 <i>R</i>)-1-((6-(六氢环戊[c]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)-1- <i>S</i>)-3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苄腈		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.34 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.29-5.22 (m, 1H), 4.74-4.69 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 4H), 3.47-3.35 (m, 3H), 3.29-3.25 (m, 3H), 2.74-2.66 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 4H), 1.61-1.49 (m, 6H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 514.0 [M+H] ⁺ .
实 施 例 167	3-((1 <i>R</i>)-1-((1-((<i>R</i>)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-(六氢环戊烷并[c]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苄腈		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.27 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.26-3.19 (m, 3H), 3.10-2.88 (m, 3H), 2.75-2.61 (m, 8H), 2.47-2.35 (m, 3H), 1.79-1.69 (m, 3H), 1.57-1.45 (m, 6H), 1.01 (s, 3H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 527.0 [M+H] ⁺ .
实 施 例 168	(<i>R</i>)-1-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-((1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化 (分离方法 2), 得(<i>R</i>)-1-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-((1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.23 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.35 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.60-5.53 (m, 1H), 3.32-3.15 (m, 1H), 3.01 (s, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.46-2.41 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 5H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 519.0 [M+H] ⁺ .
实 施 例 169	(<i>R</i>)-4-((1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-1-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.24 (s, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.60-5.54 (m, 1H), 3.01 (s, 4H), 2.80-2.63 (m, 5H), 1.56 (s, 2H), 1.55 (s, 4H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.10-1.12 (m, 8H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 533.0 [M+H] ⁺ .

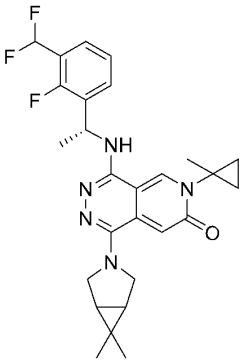
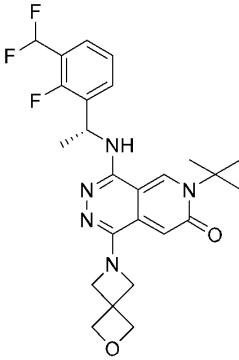
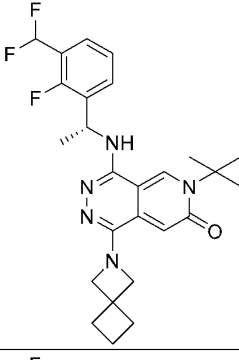
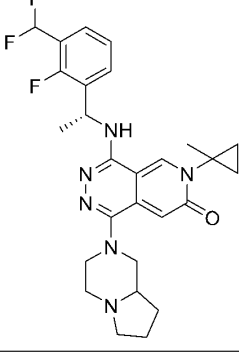
实 施 例 170	(R)-4-((1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-1-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.23 (s, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.60-5.53 (m, 1H), 2.94 (s, 4H), 2.67 (s, 4H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.56 (s, 2H), 1.55 (s, 4H), 1.21-1.08 (m, 4H), 0.44-0.30 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 531.0 [M+H] ⁺ .
实 施 例 171	(R)-4-((1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-1-(4-环戊基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.60-5.53 (m, 1H), 2.98 (s, 4H), 2.60-2.51 (m, 5H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 10H), 1.38-1.29 (m, 2H), 1.20-1.07 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 559.0 [M+H] ⁺ .
实 施 例 172	(R)-4-((1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-1-(4-叔丁基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.60-5.53 (m, 1H), 2.97 (s, 4H), 2.67-2.61 (m, 4H), 1.56 (s, 2H), 1.55 (s, 4H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 11H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 547.0 [M+H] ⁺ .
实 施 例 173	(R)-4-((1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-1-(4-环丁基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.23 (s, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.61-5.54 (m, 1H), 2.98 (s, 4H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.40 (s, 4H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.55 (s, 4H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.11-1.07 (m, 2H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 545.0 [M+H] ⁺ .

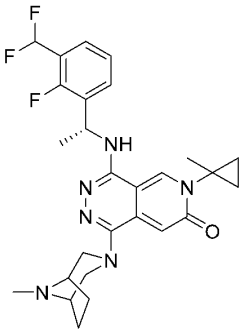
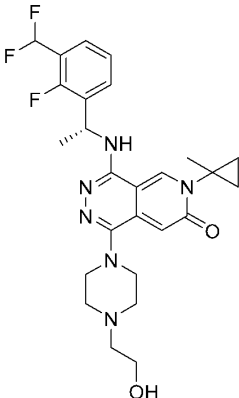
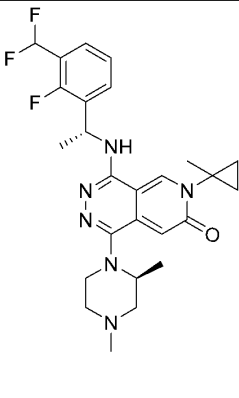
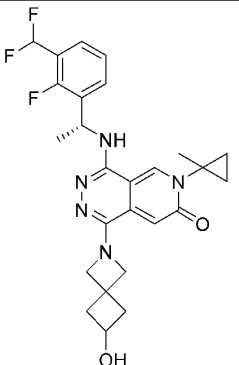
实施例 174	(<i>R</i>)-4-((1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-1-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.26 (s, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.62-5.55 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.57 (s, 2H), 1.55 (s, 4H), 1.21-1.08 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 519.0 [M+H]⁺.
实施例 175	1-(2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)-4-(((<i>R</i>)-1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.15 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.37-7.71 (m, 2H), 6.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.57-5.48 (m, 1H), 4.50-4.45 (m, 2H), 3.99-3.85 (m, 1H), 3.77-3.63 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 1H), 1.79 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 1.70 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 4H), 1.54 (s, 2H), 1.21-1.33 (m, 2H), 1.01-1.05 (m, 2H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 504.0 [M+H]⁺.
实施例 176	1-((<i>R</i>)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)-4-(((<i>R</i>)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化 (分离方法 2), 得 1-((<i>R</i>)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)-4-(((<i>R</i>)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.03 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82-7.56 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.49-3.42 (m, 4H), 3.31-2.50 (m, 9H), 1.62-1.54 (m, 6H), 1.30-1.08 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 501.0 [M+H]⁺.
实施例 177	(<i>R</i>)-1-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(1-甲基环丙基)-4-((1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化 (分离方法 2), 得(<i>R</i>)-1-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(1-甲基环丙基)-4-((1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 5.05-5.00 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 5H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.56-1.49 (m, 6H); 1.16-1.06 (m,

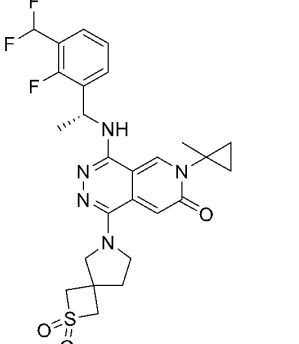
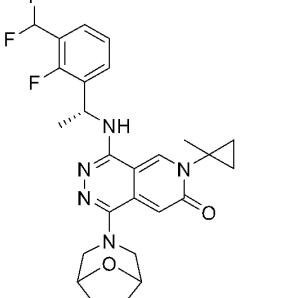
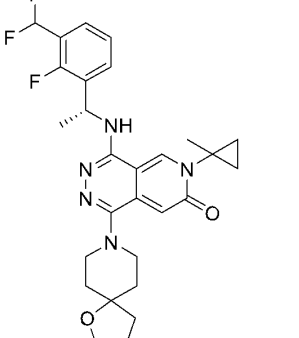
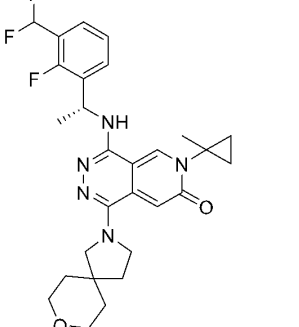
实施例 178	1-((<i>R</i>)-3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-6-(1-甲基环丙基)-4-(((<i>R</i>)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐		4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 474.0 [M+H] ⁺ . 粗品经 Prep-HPLC 纯化 (分离方法 2), 得 1-((<i>R</i>)-3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-6-(1-甲基环丙基)-4-(((<i>R</i>)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.03(s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74-7.53 (m, 4H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.36- 5.31 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.46-3.28 (m, 6H), 2.32-2.27 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 7H), 1.17-1.07 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 488.0 [M+H] ⁺ .
实施例 179	1-((<i>S</i>)-3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-6-(1-甲基环丙基)-4-(((<i>R</i>)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化 (分离方法 2), 得 1-((<i>S</i>)-3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-6-(1-甲基环丙基)-4-(((<i>R</i>)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 5.35- 5.29 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.47-3.29 (m, 6H), 2.34-2.30 (m, 1H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.62-1.55 (s, 7H), 1.17-1.08 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 488.0 [M+H] ⁺ .
实施例 180	1-((<i>S</i>)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)-4-(((<i>R</i>)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化 (分离方法 2), 得 1-((<i>S</i>)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)-4-(((<i>R</i>)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮甲酸盐; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85-9.38 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.86- 7.61 (m, 4H), 6.61 (s, 1H), 5.45-5.38 (m, 1H), 3.56-3.20 (m, 5H), 2.82-2.74 (m, 4H), 1.66-1.31 (m, 6H), 1.19-1.09 (m, 8H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 501.0 [M+H] ⁺ .

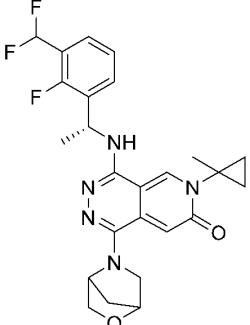
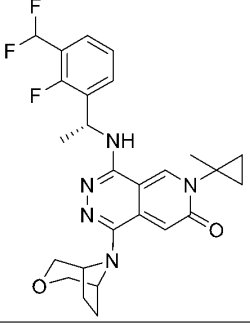
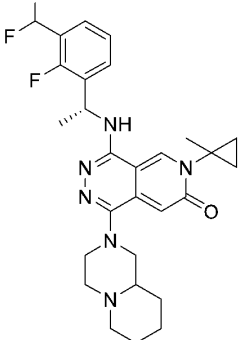
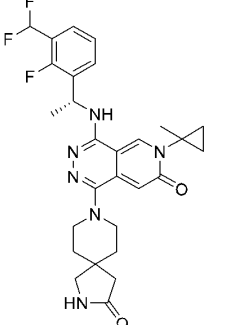
实施例 181	(<i>R</i>)-1-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)-4-((1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC 纯化（分离方法 2），得(<i>R</i>)-1-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)-4-((1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐；¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74-7.53 (m, 5H), 6.42 (s, 1H), 5.42-8.37 (m, 1H), 2.96 (s, 4H), 2.69 (s, 4H), 1.71 (s, 1H), 1.56-1.52 (m, 6H), 1.15-1.07 (m, 4H), 0.44-0.33 (m, 4H)；ESI-MS(<i>m/z</i>)：513.0 [M+H]⁺。
实施例 182	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(7-氧代-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.60 (s, 1H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.12-5.05 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.23-3.19 (m, 3H), 1.54-1.49 (m, 6H), 1.33-0.99 (m, 9H)；ESI-MS (<i>m/z</i>)：514.2 [M+H]⁺。
实施例 183	4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.09 (s, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.37-7.10 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 5.53-5.46 (m, 1H), 3.51-3.38 (m, 4H), 2.48-2.30 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.88-1.69 (m, 4H), 1.55-1.52 (m, 6H), 1.23-1.05 (m, 4H)；ESI-MS (<i>m/z</i>)：527.3 [M+H]⁺。
实施例 184	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.09 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40-7.10 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.54-5.38 (m, 1H), 3.10-2.94 (m, 4H), 1.90-1.65 (m, 13H), 1.55 (s, 3H), 1.25-1.09 (m, 4H)；ESI-MS(<i>m/z</i>)：512.0 [M+H]⁺。

实施例 185	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.10 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.72 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.41-7.11 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.50-5.39(m, 1H), 3.16-3.03 (m, 4H), 1.70 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.62-1.54 (m, 11H), 1.48-1.41 (m, 4H), 1.24-1.08 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 526.0 [M+H] ⁺ .
实施例 186	(<i>R</i>)-1-(1, 1-二氟-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.15 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.79-7.69 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 1H), 7.42-7.11 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.60-5.43 (m, 1H), 3.17-3.05 (m, 4H), 1.86-1.64 (m, 7H), 1.56 (s, 3H), 1.34 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 1.26-1.09 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 534.0 [M+H] ⁺ .
实施例 187	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(5-氮杂螺[2.4]庚-5-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.52 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.66 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.09 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.50-5.35 (m, 1H), 3.80-3.39 (m, 4H), 1.84 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.65-1.51 (m, 6H), 1.24-1.07 (m, 4H), 0.65-0.54 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 484.0 [M+H] ⁺ .
实施例 188	4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(六氢环戊[c]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.52 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.38-7.09 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.50-5.30 (m, 1H), 3.90-3.46(m, 2H), 2.78-2.64 (m, 2H), 1.83-1.05 (m, 18H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 498.0 [M+H] ⁺ .

实 施 例 189	4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(6,6-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.07 (s, 1H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.09 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 5.55-5.43 (m, 1H), 3.78-3.43 (m, 4H), 1.57-1.48 (m, 6H), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.23-1.06 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 498.0 [M+H] ⁺ .
实 施 例 190	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.09 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 5.54-5.42 (m, 1H), 4.67 (s, 4H), 4.23-4.14 (m, 4H), 1.55-1.51 (m, 6H), 1.22-1.06 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 486.0 [M+H] ⁺ .
实 施 例 191	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (s, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.09 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.16-5.04 (m, 1H), 3.54-3.31 (m, 4H), 1.94-1.60 (m, 6H), 1.54-1.48 (m, 6H), 1.23-1.02 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 484.0 [M+H] ⁺ .
实 施 例 192	4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(六氢吡咯并[1,2- <i>a</i>]吡嗪-2(1 <i>H</i>)-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.23 (s, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.09 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.62-5.50 (m, 1H), 3.42-3.21 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.33-1.64 (m, 6H), 1.57-1.50 (m, 6H), 1.30-1.08 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 513.0 [M+H] ⁺ .

实施例 193	4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.09 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.60-5.50 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 2H), 3.01-2.87 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.56-1.51 (m, 6H), 1.24-1.07 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 513.0 [M+H] ⁺ .
实施例 194	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.39-7.09 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.62-5.52 (m, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 3.51 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.05-2.93 (m, 4H), 2.63-2.53 (m, 4H), 2.44 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.56-1.52 (m, 6H), 1.21-1.06 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 517.0 [M+H] ⁺ .
实施例 195	4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-((<i>S</i>)-2,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.24 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.49 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.39-7.10 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.70-5.55 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.58-1.52 (m, 6H), 1.24-1.06 (m, 4H), 0.86 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 501.0 [M+H] ⁺ .
实施例 196	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.58-7.45 (m, 2H), 7.38-7.09 (m, 3H), 5.24-5.16 (m, 1H), 4.24-4.13 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 2H), 2.15-1.60 (m, 4H), 1.58-1.50 (m, 6H), 1.23-1.03 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 500.0 [M+H] ⁺ .

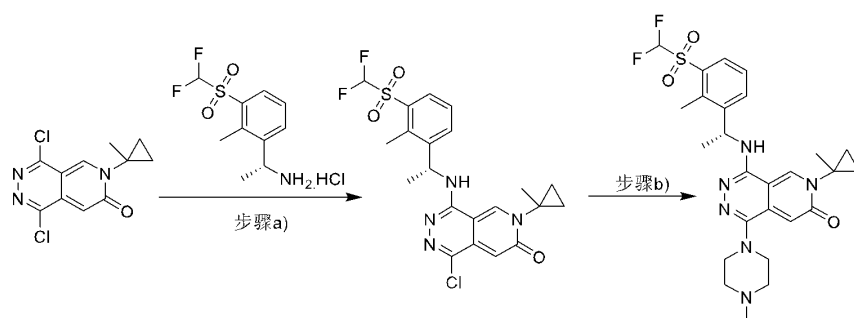
实 施 例 197	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(2,2-二氧代-2-硫-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.12 (s, 1H), 7.61 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.38-7.09 (m, 3H), 6.58 (s, 1H), 5.54-5.46 (m, 1H), 4.25-4.06 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.54-3.44 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 6H), 1.24-1.07 (m, 4H); ESI-MS(m/z): 548.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实 施 例 198	1-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.23 (s, 1H), 7.65-7.54 (m, 2H), 7.48 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.38-7.09 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.62-5.50 (m, 1H), 4.36-4.26 (m, 2H), 3.06-2.89 (m, 4H), 2.04-1.83 (m, 4H), 1.58-1.50 (m, 6H), 1.25-1.07 (m, 4H); ESI-MS(m/z): 500.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实 施 例 199	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.21 (s, 1H), 7.62 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.56-7.45 (m, 2H), 7.38-7.09 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.63-5.50 (m, 1H), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.10-2.90 (m, 4H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 6H), 1.58-1.50 (m, 6H), 1.25-1.05 (m, 4H); ESI-MS(m/z): 528.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实 施 例 200	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.10 (s, 1H), 7.61 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.38-7.09 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 5.50-5.45 (m, 1H), 3.63-3.42 (m, 6H), 3.29 (s, 2H), 1.76 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.57-1.47 (m, 10H), 1.24-1.06 (m, 4H); ESI-MS(m/z): 528.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实 施 例 201	1-(2-氧杂-5-氮杂双 环[2.2.1]庚-5- 基)-4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二 氟甲基)-2-氟苯基) 乙基)氨基)-6-(1-甲 基环丙基)吡啶并 [3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)- 酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.15 (s, 1H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.52-7.44(m, 1H), 7.38-7.09 (m, 3H), 6.50 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 5.60-5.45 (m, 1H), 4.55-4.43 (m, 2H), 4.02-3.84 (m, 1H) 3.78-3.61 (m, 2H), 3.29-3.16 (m, 1H), 1.84-1.66 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 6H), 1.23-1.05 (m, 4H) ; ESI-MS(<i>m/z</i>): 486.0 [M+H] ⁺ .
实 施 例 202	1-(3-氧杂-8-氮杂双 环[3.2.1]辛烷-8- 基)-4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二 氟甲基)-2-氟苯基) 乙基)氨基)-6-(1-甲 基环丙基)吡啶并 [3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)- 酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.27 (s, 1H), 7.56-7.09 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 5.63-5.48 (m, 1H), 3.98-3.70 (m, 4H), 3.62-3.51 (m, 2H), 1.91-1.73 (m, 4H), 1.61-1.52 (m, 6H), 1.24-1.08 (m, 4H) ; ESI-MS(<i>m/z</i>) : 500.0 [M+H] ⁺ .
实 施 例 203	4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二 氟甲基)-2-氟苯基)乙 基)氨基)-6-(1-甲基 环丙基)-1-(八氢 2 <i>H</i> -吡啶并[1,2- <i>a</i>] 吡嗪-2-基)吡啶并 [3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)- 酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.09 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.62-5.50 (m, 1H), 3.27-3.06 (m, 2H), 2.87-2.63 (m, 3H), 2.48-2.25 (m, 2H), 2.11-1.94 (m, 2H), 1.71-1.43 (m, 10H), 1.27-1.04 (m, 6H) ; ESI-MS(<i>m/z</i>): 527.0 [M+H] ⁺ .
实 施 例 204	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二 氟甲基)-2-氟苯基)乙 基)氨基)-6-(1-甲基 环丙基)-1-(3-氧代 -2,8-二氮杂螺[4.5] 癸烷-8-基)吡啶并 [3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)- 酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.13 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.72-7.61 (m, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.39-7.10 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.62-5.43 (m, 1H), 3.14-2.92 (m, 6H), 2.09 (s, 2H), 1.74-1.52 (m, 10H), 1.24-1.07 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 541.0 [M+H] ⁺ .

实 施 例 205	4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(四氢1 <i>H</i> -呋喃并[3,4- <i>c</i>]吡咯-5(3 <i>H</i>)-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.19 (s, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.37-7.09 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.60-5.48 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 1.59-1.49 (m, 6H), 1.23-1.06 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 500.0 [M+H] ⁺ .
实 施 例 206	4-(((<i>R</i>)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(5-甲基六氢吡咯并[3,4- <i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.19 (s, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.38-7.09 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.60-5.50 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.02-2.92 (m, 2H), 2.79-2.69 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.28-2.18 (m, 5H), 1.59-1.49 (m, 6H), 1.25-1.05 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 513.0 [M+H] ⁺ .
实 施 例 207	4-(((<i>R</i>)-1-(1,1-二氟-2,3-二氢-1 <i>H</i> -茚-4-基)乙基)氨基)-1-(((<i>S</i>)-3-(羟甲基)哌啶-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.18 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.46-5.31 (m, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 2H), 3.28-3.05 (m, 4H), 2.71-2.56 (m, 3H), 2.42-2.32 (m, 1H), 1.83-1.57(m, 4H), 1.56-1.49 (m, 6H), 1.20-1.00 (m, 5H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 510.0 [M+H] ⁺ .
实 施 例 208	(<i>R</i>)-4-((1-(1,1-二氟-2,3-二氢-1 <i>H</i> -茚-4-基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.20 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.44-7.32 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.45-5.33 (m, 1H), 3.25-3.08 (m, 2H), 3.05-2.90 (m, 4H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.59-1.45 (m, 6H), 1.20-0.97 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 495.0 [M+H] ⁺ .

实施例 209

(*R*)-4-((1-(3-((二氟甲基)磺酰基)-2-甲基苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮的制备



步骤 a): (*R*)-1-氯-4-((1-(3-((二氟甲基)磺酰基)-2-甲基苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮的制备

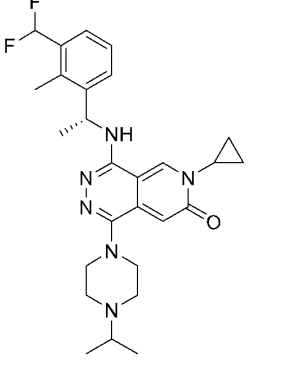
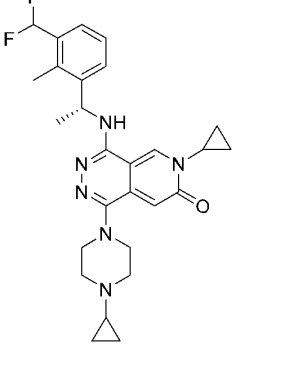
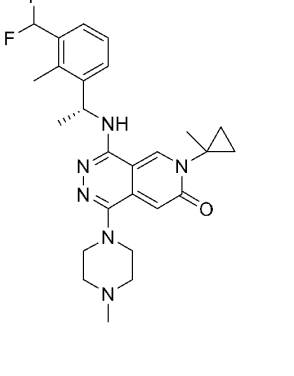
将 1,4-二氯-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮 (50 mg, 0.185 mmol)、(*R*)-1-(3-((二氟甲基)磺酰基)-2-甲基苯基)乙烷-1-胺盐酸盐 (58 mg, 0.204 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (72 mg, 0.555 mmol) 和二甲基亚砜 (5 mL) 加入到反应瓶中, 升温至 120 °C, 反应 1.5 h。反应结束后, 冷却至室温, 用饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1:3) 得(*R*)-1-氯-4-((1-(3-((二氟甲基)磺酰基)-2-甲基苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮; 收率: 67.2%; ESI-MS (*m/z*): 483.1 [*M*+*H*]⁺

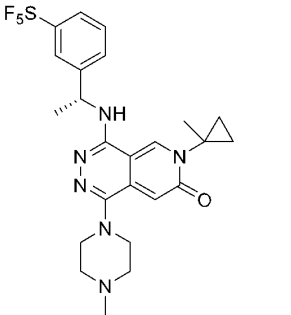
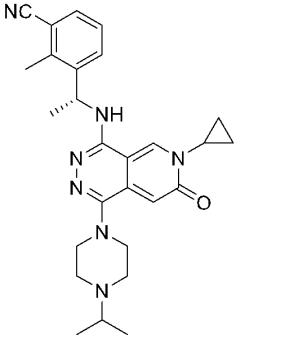
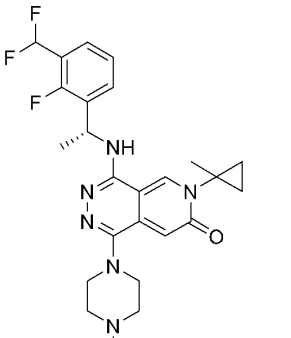
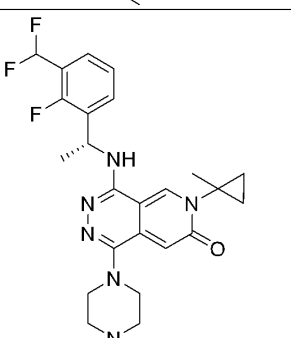
步骤 b): (*R*)-4-((1-(3-((二氟甲基)磺酰基)-2-甲基苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮的制备

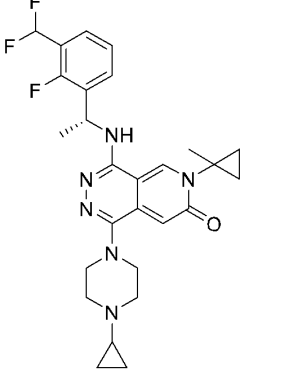
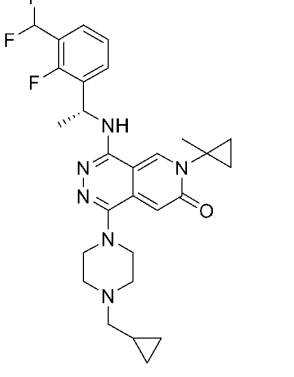
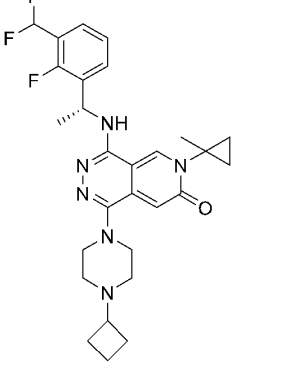
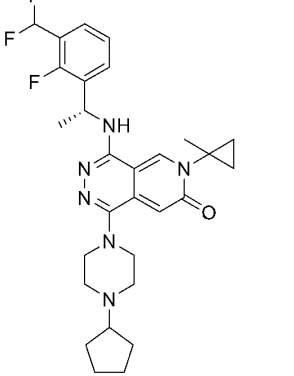
将(*R*)-1-氯-4-((1-(3-((二氟甲基)磺酰基)-2-甲基苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮 (60 mg, 0.124 mmol)、*N*-甲基哌嗪 (62 mg, 0.620 mmol) 和 1,4-二氧六环 (2 mL) 加入到微波管中, 在微波反应器中升温至 110 °C 反应 1 h。反应结束后冷却至室温, 减压浓缩, 残余物经 Prep-HPLC (分离方法 3) 纯化得(*R*)-4-((1-(3-((二氟甲基)磺酰基)-2-甲基苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮: 收率: 30.9%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.21 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 52.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.57 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.08-2.88 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.49-2.37 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.20-1.03 (m, 4H); ESI-MS (*m/z*): 547.2 [*M*+*H*]⁺。

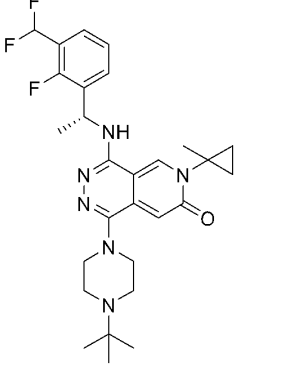
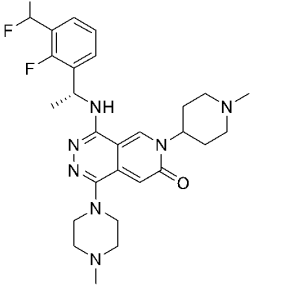
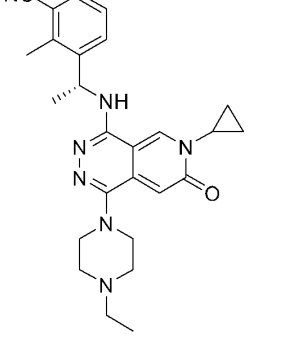
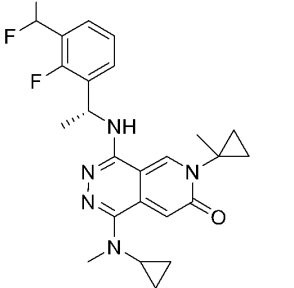
参考实施例 209 的制备方法, 以相应的原料, 制得了以下实施例中的化合物。

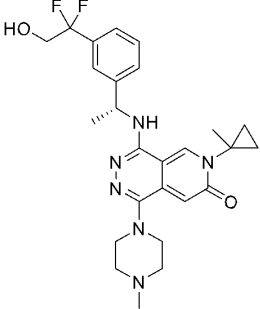
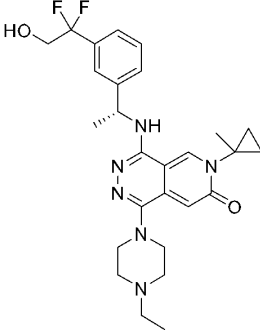
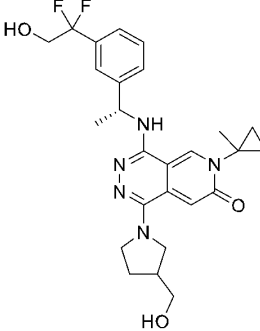
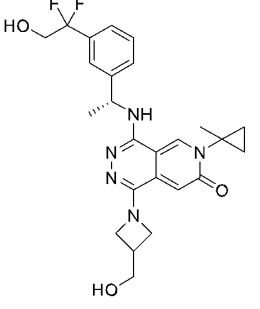
编号	化学名称	结构式	¹ H NMR 和 MS
实施例 210	(<i>R</i>)-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-甲基苯基)乙基)氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4- <i>d</i>]哒嗪-7(6 <i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> = 55.2 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.60-5.54 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 2.99 (s, 4H), 2.46 (s, 7H), 2.23 (s, 3H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.18-1.08 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 469.2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ 。

实施例 211	(<i>R</i>)-6-环丙基-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-甲基苯基)乙基)氨基)-1-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> = 55.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.60-5.54 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 2.99 (s, 4H), 2.70-2.58 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.17-1.09 (m, 4H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 497.3 [M+H]⁺.
实施例 212	(<i>R</i>)-6-环丙基-1-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-甲基苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.04 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 55.2 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.66-5.59 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.01 (s, 4H), 2.76-2.73 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.53 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.24-1.14 (m, 4H), 0.51-0.37 (m, 4H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 495.3 [M+H]⁺.
实施例 213	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-甲基苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC (分离方法 2) 纯化, 得(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-甲基苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐; ¹H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.36-7.08 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.58-5.51 (m, 1H), 3.08-2.94 (m, 4H), 2.49-2.42 (m, 7H), 2.24 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.04 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 483.0 [M+H]⁺.

实施例 214	(<i>R</i>)-6-(1-甲基环丙基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-((1-(3-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC (分离方法 2) 纯化, 得(<i>R</i>)-6-(1-甲基环丙基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-((1-(3-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮甲酸盐; ^1H NMR (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.44-5.36 (m, 1H), 3.06-2.94 (m, 4H), 2.50-2.43 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.58-1.52 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 545.0 [M+H]⁺。
实施例 215	(<i>R</i>)-3-(1-((6-环丙基-1-(4-异丙基哌嗪-1-基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈		^1H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.96 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.50-5.43 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 2.99 (s, 4H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 7H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.08 (m, 4H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 472.3 [M+H]⁺。
实施例 216	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-乙基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 52.0 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.61-5.52 (m, 1H), 3.09-2.87 (m, 4H), 2.52-2.51 (m, 4H), 2.41-2.35 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 6H), 1.22-1.06 (m, 4H), 1.01 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 501.0 [M+H]⁺。
实施例 217	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 52.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.62-5.51 (m, 1H), 3.05-2.91 (m, 4H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 4H), 1.58-1.51 (m, 6H), 1.21-1.06 (m, 4H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>): 515.0 [M+H]⁺。

实施例 218	(R)-1-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-7(6H)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 52.0 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.60-5.51 (m, 1H), 3.05-2.84 (m, 4H), 2.72-2.62 (m, 4H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.54 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.21-1.05 (m, 4H), 0.46-0.38 (m, 2H), 0.35-0.26 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 513.0 [M+H] ⁺ .
实施例 219	(R)-1-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-7(6H)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 52.0 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.61-5.51 (m, 1H), 3.15-2.90 (m, 4H), 2.65-2.52 (m, 4H), 2.23 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.59-1.49 (m, 6H), 1.22-1.04 (m, 4H), 0.90-0.78 (m, 1H), 0.50-0.42 (m, 2H), 0.12-0.05 (m, 2H); ESI-MS(m/z): 527.0 [M+H] ⁺ .
实施例 220	(R)-1-(4-环丁基哌嗪-1-基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-7(6H)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 52.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.60-5.52 (m, 1H), 3.08-2.88 (m, 4H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 4H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.56-1.51 (m, 6H), 1.20-1.06 (m, 4H); ESI-MS(m/z): 527.0 [M+H] ⁺ .
实施例 221	(R)-1-(4-环戊基哌嗪-1-基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-7(6H)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 52.0 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.60-5.51 (m, 1H), 3.06-2.88 (m, 4H), 2.61-2.51 (m, 5H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 6H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.38-1.27 (m, 2H), 1.22-1.03 (m, 4H); ESI-MS(m/z): 541.0 [M+H] ⁺ .

实施例 222	(R)-1-(4-(叔丁基)哌嗪-1-基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-7(6H)-酮甲酸盐		粗品经 Prep-HPLC (分离方法 2) 纯化, 得(R)-1-(4-(叔丁基)哌嗪-1-基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-7(6H)-酮甲酸盐; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.21 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (t, $J = 52.0$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.60-5.42 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 4H), 2.52-2.51 (m, 4H), 1.78-1.58 (m, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.24-1.07 (m, 4H); ESI-MS(m/z): 529.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$。
实施例 223	(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-7(6H)-酮		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.15 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 54.0$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.61-5.54 (m, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 3.00-2.97 (m, 6H), 2.47 (s, 4H), 2.24 (d, $J = 14.8$ Hz, 6H), 2.17-2.07 (m, 4H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z): 530.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$。
实施例 224	(R)-3-(1-((6-环丙基-1-(4-乙基哌嗪-1-基)-7-氧代-6,7-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基)乙基)-2-甲基苯甲腈		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.97 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.50-5.43 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.00 (s, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.52 (s, 4H), 2.41-2.36 (m, 2H), 1.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.17-1.09 (m, 4H), 1.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z): 458.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$。
实施例 225	(R)-1-(环丙基(甲基)氨基)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-d]哒嗪-7(6H)-酮		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.24 (s, 1H), 7.70-7.55 (m, 2H), 7.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 54.4$ Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.55 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.80-2.68 (m, 4H), 1.59-1.51 (m, 6H), 1.24-1.04 (m, 4H), 0.62-0.49 (m, 2H), 0.39-0.21 (m, 2H); ESI-MS (m/z): 458.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$。

实施例 226	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(1,1-二氟-2-羟乙基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并 [3,4-<i>d</i>] 哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.18 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.60 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.41 (p, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.90-3.79 (m, 2H), 3.08-2.91 (m, 4H), 2.49-2.42 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.57-1.50 (m, 6H), 1.17-1.02 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 499.2 [M+H] ⁺ .
实施例 227	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(1,1-二氟-2-羟乙基)苯基)乙基)氨基)-1-(4-乙基哌嗪-1-基)-6-(1-甲基环丙胺基)吡啶并 [3,4-<i>d</i>] 哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.18 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.60 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.41 (p, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.89-3.78 (m, 2H), 3.12-2.88 (m, 4H), 2.52 (s, 4H), 2.38 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.57-1.48 (m, 6H), 1.18-1.04 (m, 4H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 513.3 [M+H] ⁺ .
实施例 228	4-(((<i>R</i>)-1-(3-(1,1-二氟-2-羟乙基)苯基)乙基)氨基)-1-(3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-6-(1-甲基环丙胺)吡啶并 [3,4-<i>d</i>] 哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.07 (s, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.41 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.60 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.35 (p, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.62 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 3.89-3.78 (m, 2H), 3.45-3.32 (m, 5H), 3.29-3.23 (m, 1H), 2.29 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 7H), 1.19-1.03 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 500.2 [M+H] ⁺ .
实施例 229	(<i>R</i>)-4-((1-(3-(1,1-二氟-2-羟乙基)苯基)乙基)氨基)-1-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并 [3,4-<i>d</i>] 哒嗪-7(6<i>H</i>)-酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (s, 1H), 7.60-7.47 (m, 2H), 7.42 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.89 (p, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.67-4.53 (m, 1H), 3.84 (t, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H), 3.50-3.29 (m, 5H), 3.12-3.02 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.55-1.39 (m, 6H), 1.14-0.96 (m, 4H); ESI-MS(<i>m/z</i>): 486.2 [M+H] ⁺ .

生物活性测试

试验例 1：SOS1 抑制活性测定

通过均相时间分辨荧光技术（HTRF）检测 SOS1 抑制剂对 SOS1 与 KRAS 蛋白之间相互作用的影响，从而评估其对 SOS1 蛋白的抑制水平。所用蛋白和检测试剂采用 KRAS-G12D/SOS1 BINDING ASSAY KIT (Cisbio)，首先将 2 mM 受试化合物母液用 Diluent 试剂稀释 20 倍（100 μM），再用 Diluent 试剂（5% DMSO）逐次进行 5 倍浓度梯度稀释，得到受试化合物工作液共 8 个浓度。在 384 孔板中，每孔依次加入 4 μL tag2-KRAS^{G12D} 蛋白（含 50 μM GTP）、2 μL 受试化合物、4 μL tag1-SOS1 蛋白，双复孔，室温孵育 15 min。每孔依次加入 Anti-tag1-Tb³⁺工作液和 Anti-tag2-XL665 工作液各 5 μL，在 4℃孵育 3 h。将 384 孔板置于多功能酶标仪上读值，设置激发光波长为 337 nm，记录 620 nm 和 665 nm 的读值。数据结果以每孔 665 nm 信号值与 620 nm 信号值的比值呈现，即：Ratio=10⁴ × 665 nm 信号值/620 nm 信号值。通过 Ratio 值计算抑制率：

% 抑制率 = $\left[\frac{\text{Ratio}_{\text{阴性对照}} - \text{Ratio}_{\text{受试化合物}}}{\text{Ratio}_{\text{阴性对照}}} \right] \times 100$

IC₅₀ 通过抑制率由 GraphPad Prism 软件进行计算。每个化合物每次测定 2 个复孔。本发明化合物抑制 SOS1 活性的 IC₅₀ 值为 1.4~100.0 nM，部分实施例化合物测试数据如表 1 所示：

表 1 部分实施例化合物对 SOS1 抑制活性

实施例编号	SOS1 抑制活性（IC ₅₀ , nM）
实施例 1	13.5
实施例 4	4.9
实施例 5	4.7
实施例 6	14.8
实施例 7	17.7
实施例 8	7.7
实施例 9	4.5
实施例 10	5.8
实施例 11	1.4
实施例 12	4.9
实施例 13	4.6
实施例 14	17.6
实施例 15	5.5
实施例 16	4.1
实施例 17	11.2
实施例 18	5.7
实施例 19	27.2
实施例 20	23.8
实施例 21	6.9
实施例 22	16.4
实施例 23	22.4

实施例 24	12.7
实施例 25	12.0
实施例 26	18.8
实施例 27	16.5
实施例 28	5.7
实施例 29	10.6
实施例 30	33.5
实施例 31	19.5
实施例 32	25.5
实施例 33	22.5
实施例 34	14.4
实施例 35	14.8
实施例 36	10.7
实施例 37	9.2
实施例 38	5.00
实施例 39	23.8
实施例 40	32.5
实施例 41	57.9
实施例 42	51.3
实施例 43	84.2
实施例 44	44.2
实施例 45	6.2
实施例 46	9.3
实施例 47	66.2
实施例 48	46.5
实施例 49	6.0
实施例 50	5.8
实施例 51	11.8
实施例 52	5.7
实施例 53	24.7
实施例 54	50.3
实施例 55	49.2
实施例 56	10.6
实施例 57	25.6
实施例 58	100.0
实施例 59	27.4
实施例 60	20.9
实施例 61	6.1

实施例 62	9.4
实施例 63	7.8
实施例 64	10.7
实施例 65	61.0
实施例 66	30.9
实施例 67	29.0
实施例 68	18.9
实施例 69	34.2
实施例 70	6.7
实施例 71	30.8
实施例 72	50.4
实施例 73	4.4
实施例 74	4.6
实施例 75	4.8
实施例 76	9.2
实施例 77	5.9
实施例 78	4.6
实施例 79	12.7
实施例 80	4.5
实施例 81	6.3
实施例 82	9.0
实施例 83	5.6
实施例 84	18.7
实施例 85	11.7
实施例 86	3.6
实施例 87	5.7
实施例 88	4.5
实施例 89	4.1
实施例 90	4.2
实施例 91	5.7
实施例 92	10.2
实施例 93	5.4
实施例 94	7.3
实施例 95	6.8
实施例 96	7.4
实施例 97	5.1
实施例 98	4.3
实施例 99	11.3

实施例 100	10.9
实施例 101	8.9
实施例 102	12.5
实施例 103	5.9
实施例 104	7.5
实施例 105	4.7
实施例 106	5.2
实施例 107	4.2
实施例 108	5.5
实施例 109	4.2
实施例 110	3.3
实施例 111	4.4
实施例 112	5.0
实施例 113	4.5
实施例 114	6.0
实施例 115	4.1
实施例 116	6.6
实施例 117	8.2
实施例 118	8.4
实施例 119	4.3
实施例 120	4.1
实施例 121	5.5
实施例 122	10.6
实施例 123	3.8
实施例 124	5.8
实施例 125	14.1
实施例 126	9.4
实施例 127	6.7
实施例 128	4.2
实施例 129	6.1
实施例 130	3.4
实施例 131	4.6
实施例 132	16.6
实施例 133	6.5
实施例 134	9.5
实施例 135	14.1
实施例 136	6.2
实施例 137	4.8

实施例 138	10.7
实施例 139	6.2
实施例 140	8.5
实施例 141	7.8
实施例 142	10.6
实施例 143	11.5
实施例 144	6.7
实施例 145	7.8
实施例 146	12.5
实施例 147	6.3
实施例 148	6.5
实施例 149	8.6
实施例 150	5.5
实施例 151	3.8
实施例 152	4.2
实施例 153	4.6
实施例 154	5.4
实施例 155	5.6
实施例 156	5.4
实施例 157	5.1
实施例 158	6.9
实施例 159	6.4
实施例 160	5.7
实施例 161	5.2
实施例 162	6.7
实施例 163	8.4
实施例 164	4.2
实施例 165	9.6
实施例 166	9.7
实施例 167	6.3
实施例 168	4.1
实施例 169	4.7
实施例 170	6.7
实施例 171	5.0
实施例 172	4.7
实施例 173	5.3
实施例 174	20.2
实施例 175	13.0

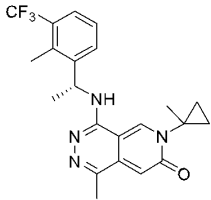
实施例 176	6.0
实施例 177	6.2
实施例 178	6.3
实施例 179	6.4
实施例 180	7.2
实施例 181	7.8
实施例 182	5.0
实施例 183	4.9
实施例 184	40.2
实施例 185	84.3
实施例 186	31.1
实施例 187	4.8
实施例 188	3.1
实施例 189	4.3
实施例 190	4.2
实施例 191	4.5
实施例 192	3.8
实施例 193	4.3
实施例 194	3.9
实施例 195	3.7
实施例 196	3.7
实施例 197	5.0
实施例 198	13.6
实施例 199	12.5
实施例 200	4.2
实施例 201	5.3
实施例 202	12.4
实施例 203	3.8
实施例 204	8.0
实施例 205	4.1
实施例 206	4.9
实施例 207	7.3
实施例 208	4.5
实施例 209	4.4
实施例 210	2.7
实施例 211	5.2
实施例 212	11.9
实施例 213	6.2

实施例 214	5.0
实施例 215	8.6
实施例 216	4.6
实施例 217	4.6
实施例 218	6.0
实施例 219	4.7
实施例 220	4.0
实施例 221	5.0
实施例 222	5.0
实施例 223	5.4
实施例 224	8.4
实施例 225	7.6
实施例 226	4.3
实施例 227	3.8
实施例 228	4.4
实施例 229	4.5

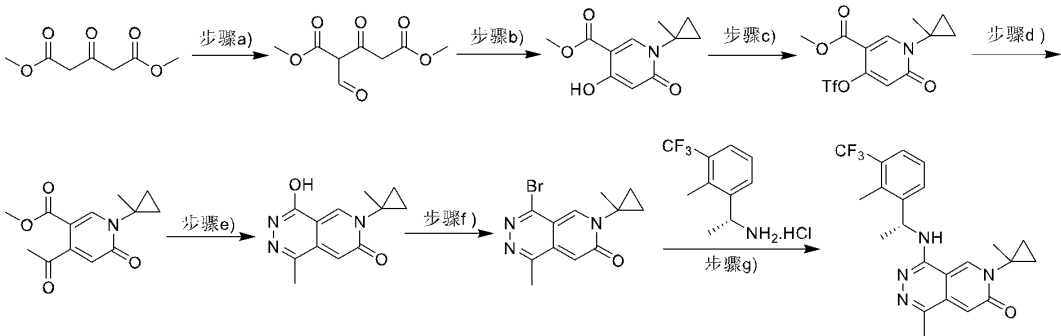
可以看出, 本发明化合物具有较强的 SOS1 抑制活性, 且与 PCT/CN2023/104412 的表 1 中相应的 SOS1 抑制活性数据相比较可知, 本发明化合物在 R₄ 位置处引入-NR₁₁R₁₂ 官能团, 相较于 R₄ 为环烷基、环烯基等其它种类的取代基, 对 SOS1 的抑制活性显著增强。

试验例 2: 对 NCI-H358 细胞增殖抑制活性测定

对比化合物 1



合成方法如下:



步骤 a): 2-甲酰基-3-氧代戊二酸二甲酯的制备

将 3-氧代戊二酸二甲酯 (10.0 g, 57.421 mmol) 和 1-甲基四氢呋喃 (100 mL) 加入反应瓶中,

冰水浴下滴加 DMF-DMA (6.8 g, 57.42 mmol), 室温搅拌反应 2 h。向反应液中加入 4N 的稀盐酸 (30 mL), 维持室温下继续反应 1 h。反应结束后, 反应液用甲基叔丁基醚萃取 (100 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得 2-甲酰基-3-氧代戊二酸二甲酯, 无需进一步纯化直接用于下一步反应, 产率 98.6%; ESI-MS (m/z): 203.2 [M+H]⁺。

步骤 b): 4-羟基-1-(1-甲基环丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯的制备

将 1-甲基环丙烷-1-胺盐酸盐 (4.7 g, 43.925 mmol) 和 2-甲酰基-3-氧代戊二酸二甲酯 (8.9 g, 43.925 mmol) 用甲醇 (120 mL) 溶解, 冰水浴下加入甲醇钠 (5.2 g, 96.635 mmol), 升温至 80 °C 反应 6 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 减压浓缩除去大部分溶剂, 加饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 淬灭反应, 用 4N 的盐酸将反应液调至 pH=2~3, 析出大量固体, 过滤, 滤饼用 1N 稀盐酸洗涤, 收集滤饼, 减压干燥, 滤饼用甲基叔丁基醚和石油醚混合溶剂 (80 mL, v/v=4/1) 打浆, 过滤, 滤饼减压干燥, 得 4-羟基-1-(1-甲基环丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯, 产率 83.8%; ESI-MS (m/z): 224.2 [M+H]⁺。

步骤 c): 1-(1-甲基环丙基)-6-氧-4-(三氟甲基)磺酰基氧基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯的制备

将 4-羟基-1-(1-甲基环丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯 (6.4 g, 28.662 mmol)、吡啶 (4.5 g, 57.324 mmol) 和 1,2-二氯乙烷 (60 mL) 加入反应瓶中, 冰水浴下加入三氟甲磺酸酐 (12.1 g, 42.993 mmol), 冰水浴下搅拌反应 2 min。加饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 淬灭反应, 静置分液, 水相用二氯甲烷萃取 (100 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 到 3/1), 得 1-(1-甲基环丙基)-6-氧-4-(三氟甲基)磺酰基氧基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯, 产率 91.2%; ESI-MS (m/z): 356.2 [M+H]⁺。

步骤 d): 4-乙酰基-1-(1-甲基环丙基)-6-氧基-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯的制备

将 1-(1-甲基环丙基)-6-氧-4-(三氟甲基)磺酰基氧基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯 (9.0 g, 25.352 mmol)、1,4-二氧六环 (60 mL)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡 (11.9 g, 32.958 mmol)、三乙胺 (3.3 g, 32.958 mmol) 和二(三苯基膦)二氯化钼 (356 mg, 0.507 mmol) 依次加入反应瓶中, 氮气置换三次, 升温至 100 °C 搅拌反应过夜。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 减压蒸除溶剂, 加入 4N 的稀盐酸调至 pH=2-3, 继续室温下搅拌 1 h, 加入饱和氯化钾水溶液 (80 mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (100 mL), 继续搅拌 30 min, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (50 mL) 洗涤, 滤液分液, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1), 得 4-乙酰基-1-(1-甲基环丙基)-6-氧基-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯, 产率 83.3%; ESI-MS (m/z): 250.2 [M+H]⁺。

步骤 e): 4-羟基-1-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-d]喹啉-7(6H)-酮的制备

将 4-乙酰基-1-(1-甲基环丙基)-6-氧基-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯 (5.0 g, 20.059 mmol) 和无水乙醇 (50 mL) 加入反应瓶中, 室温下加入水合肼 (5 mL, 80%), 80 °C 搅拌反应 1 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 向残余物加入乙酸乙酯 (30 mL), 室温打浆 1 h, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗 (30 mL), 收集滤饼, 减压干燥, 得 4-羟基-1-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-d]喹啉-7(6H)-酮, 产率 95.6%; ESI-MS(m/z): 232.1 [M+H]⁺。

步骤 f): 4-溴-1-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-d]喹啉-7(6H)-酮的制备

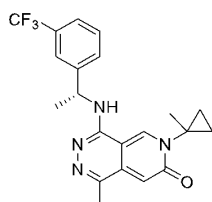
将 4-羟基-1-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-d]喹啉-7(6H)-酮 (950 mg, 4.108 mmol)、三溴氧磷 (2.4 g, 8.720 mmol) 和乙腈 (100 mL) 加入反应瓶中, 升温至回流反应 2 h。将反应液冷却至室温, 倾入饱和碳酸氢钠水溶液 (200 mL) 中淬灭, 用二氯甲烷萃取 (200 mL×2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得 4-溴-1-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-d]喹啉-7(6H)-酮, 产率 82.7%; ESI-MS(m/z): 294.0 [M+H]⁺。

步骤 g): (R)-1-甲基-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-d]喹啉-7(6H)-酮的制备

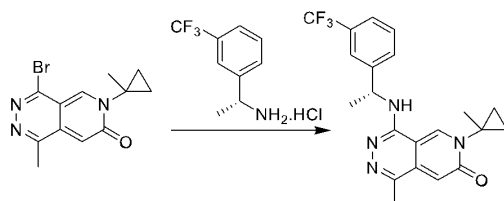
将 4-溴-1-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-d]喹啉-7(6H)-酮 (100 mg, 0.340 mmol)、(R)-1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙-1-胺盐酸盐 (160 mg, 0.668 mmol)、DIPEA (260 mg, 2.012 mmol)、氟化铯 (310 mg, 2.041 mmol) 和 DMSO (3 mL) 加入反应瓶中, 升温至 80 °C 反应 3 h。反应完全后, 冷却至室温, 加入饱和氯化铵水溶液 (40 mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷萃取 (40 mL×2), 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤, 无

水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，所得粗品经硅胶柱层析纯化（洗脱剂：甲醇/二氯甲烷=5/95），再经 Prep-HPLC（分离方法 3）纯化，得(R)-1-甲基-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮，收率 14.3%；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.24 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.64-5.54 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.04 (m, 4H); ESI-MS(*m/z*): 417.0 [M+H]⁺。

对比化合物 2



合成方法如下：



将 4-溴-1-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮(450 mg, 1.530 mmol)、(R)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙烷-1-胺盐酸盐(690 mg, 3.058 mmol)、DIPEA(1.2 g, 9.285 mmol)、氟化铯(0.9 g, 5.925 mmol)和 DMSO(10 mL)加入反应瓶中，升温至 80°C 反应 3 h。反应结束后冷却至室温，加入饱和氯化铵水溶液(40 mL)淬灭反应，经二氯甲烷萃取(50 mL×2)，合并有机相，饱和食盐水(50 mL×3)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，所得粗品经 Prep-HPLC(分离方法 1)纯化，得(R)-1-甲基-6-(1-甲基环丙基)-4-((1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)吡啶并[3,4-*d*]哒嗪-7(6*H*)-酮盐酸盐，产率 12.8%；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.33 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.53-5.46 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.77 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.28-1.18 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H); ESI-MS (*m/z*): 403.2 [M+H]⁺。

通过 CellTiter-Glo 3D®试剂检测活细胞数量，从而评估化合物对细胞增殖的抑制作用。将处于指数生长期的非小细胞肺癌细胞 NCI-H358(南京科佰)用胰酶-EDTA 消化，接种到 96 孔超低吸附微孔板中，每孔 100 μL，密度 2000 个/孔，于 37°C、5% CO₂ 培养过夜形成微球。受试化合物用 DMSO 逐次进行 5 倍稀释，得到 8 个浓度的梯度稀释液，然后分别用 RPMI-1640(10%FBS)细胞培养基稀释得到化合物工作液(2×)，按每孔 100 μL 加入至细胞上清中，37°C、5% CO₂ 条件下继续培养 7 天。取出孔板，加入 100 μL CellTiter-Glo 3D®试剂，在室温下裂解 10-30 分钟后，吸取裂解液 70 μL，转移至白色不透光 384 孔板中，将 384 孔板置于多功能酶标仪上记录 Luminescence 值(RLU)。

通过下面公式计算抑制率：

$$\text{抑制率}(\%) = \frac{[(\text{RLU}_{\text{阴性对照}} - \text{RLU}_{\text{空白}}) - (\text{RLU}_{\text{受试化合物}} - \text{RLU}_{\text{空白}})]}{(\text{RLU}_{\text{阴性对照}} - \text{RLU}_{\text{空白}})} \times 100\%$$

注：阴性对照为不加抑制剂组，空白为不加细胞组。

IC₅₀通过抑制率由 GraphPad Prism 软件进行计算。本发明化合物抑制 NCI-H358 细胞增殖的 IC₅₀ 值为 9.6~65.3 nM，部分实施例化合物以及对比化合物对 NCI-H358 细胞增殖抑制活性如表 2 所示。

表 2 部分实施例化合物对 NCI-H358 细胞增殖抑制活性

实施例编号	NCI-H358 细胞增殖抑制活性 (IC ₅₀ , nM)
实施例 5	50.1
实施例 9	42.6
实施例 12	36.3
实施例 16	57.8
实施例 49	55.1
实施例 52	61.5
实施例 61	31.8
实施例 73	14.7
实施例 77	39.6
实施例 80	20.8
实施例 81	65.3
实施例 88	23.1
实施例 89	58.6
实施例 90	49.8
实施例 91	38.5
实施例 97	36.8
实施例 98	37.6
实施例 104	29.7
实施例 105	58.1
实施例 108	27.0
实施例 109	16.6
实施例 110	9.6
实施例 111	14.4
实施例 112	20.2
实施例 113	24.2
实施例 119	59.1
实施例 120	24.9
实施例 130	47.8
实施例 151	39.4
实施例 156	47.4
实施例 157	52.2
实施例 164	32.8

实施例 168	35.5
实施例 176	32.3
实施例 191	39.3
实施例 192	28.8
实施例 194	44.9
实施例 195	25.6
实施例 216	36.4
实施例 217	47.1
实施例 219	25.0
实施例 220	56.7
实施例 221	53.6
实施例 222	33.4
实施例 227	48.2
对比化合物 1	282
对比化合物 2	377

从表 2 数据可知，本发明化合物与对比化合物 1、对比化合物 2 相比，具有显著提高的抗肿瘤活性。可以看出，本发明化合物在 R₄ 位置处引入-NR₁₁R₁₂ 官能团，相较于 R₄ 为其它种类的取代基例如甲基，抗肿瘤活性显著增强。

试验例 3：肝微粒体代谢稳定性测定

代谢稳定性影响着化合物在机体内的清除率、半衰期和口服生物利用度，是化合物最重要的 ADME 成药性质之一。肝微粒体稳定性测定是研究代谢稳定性的常用方法。本发明采用大鼠肝微粒体测定来考察化合物的代谢稳定性。

试验方法

a、溶液配制：

化合物储备液配制：取受试化合物和睾酮适量，用 DMSO 配制成 1 mM 储备液，4°C 冰箱中保存。

化合物工作液配制：分别取 1 mM 的化合物储备液，然后用乙腈-水（v : v = 1 : 1）稀释至 100 μM，即得。

NADPH 工作液配制：称取适量的 NADPH，用 16 mM 的 MgCl₂ 配制成浓度为 4.0 mM 的 NADPH 工作液。

大鼠肝微粒体工作液配制：取大鼠肝微粒体适量，用 PBS 稀释成 1 mg/ml 的肝微粒体工作液。

b、样品孵育：

在孵育体系中依次加入 48 μL PBS，100 μL 大鼠肝微粒体工作液，2 μL 受试化合物工作液，混合均匀；在 37°C 预孵 5 min 后，加入 50 μL NADPH 启动反应。孵育相应时间点后，加入适量含内标的冰乙腈终止反应，涡旋混匀，离心取上清，进样 LC-MS/MS 检测化合物的代谢剩余量。

c、数据处理：

采用 Excel 等软件按以下公式进行数据处理。

$$C_t = C_0 \bullet e^{-k_e \bullet t}$$

when $C_t = \frac{1}{2} C_0$,

$$T_{1/2} = \frac{\text{Ln}2}{k_e} = \frac{0.693}{k_e}$$
$$CL_{\text{int(mic)}} = \frac{0.693}{\text{In vitro } T_{1/2}} \bullet \frac{1}{\text{mg / mL microsomal protein in reaction system}}$$
$$CL_{\text{int(liver)}} = CL_{\text{int(mic)}} \bullet \frac{\text{mg microsomes}}{\text{g liver}} \bullet \frac{\text{g liver}}{\text{kg body weight}}$$
$$CL_{\text{(liver)}} = (CL_{\text{int(liver)}} \times f_u \times Q_h) / (CL_{\text{int(liver)}} \times f_u + Q_h)$$

默认 f_u （血液中的游离分数）等于 1。

部分实施例中的化合物和参照化合物 MRTX0902 对大鼠肝微粒体稳定性测试结果如表 3 所示：

表 3 大鼠肝微粒体稳定性测试结果

实施例编号	T _{1/2} (min)	CL _(liver) (ml/min/kg)
实施例 9	260	8.2
实施例 10	29.0	33.6
实施例 11	51.3	25.8
实施例 12	150	12.8
实施例 13	238	8.8
实施例 15	47.2	27.0
实施例 38	213	9.7
实施例 50	131	14.2
实施例 52	84.6	19.2
实施例 73	95.4	17.7
实施例 74	>300	<7.23
实施例 75	>300	<7.23
实施例 77	>300	<7.23
实施例 78	253	8.4
实施例 80	161	12.1
实施例 88	128	14.4
实施例 90	139	13.5
实施例 91	151	12.68
实施例 97	105	16.66
实施例 98	187	10.75
实施例 104	156	12.4
实施例 108	134	13.91
实施例 109	>300	<7.23
实施例 110	>300	<7.23
实施例 111	>300	<7.23
实施例 112	199	10.22
实施例 113	135	13.88
实施例 120	>300	<7.23
实施例 121	>300	<7.23
实施例 216	291	7.43
实施例 217	260	8.18

实施例 219	168	11.7
实施例 220	80.4	19.9
实施例 221	67.3	22.2
实施例 222	218	9.47
化合物 MRTX0902	2.9	51.9

MRTX0902 为 WO2021127429 公开的化合物（实施例 12-10），已被报道具有 SOS1 抑制活性，该化合物已进入 I 期临床试验。从表 3 数据可知，本发明化合物与化合物 MRTX0902 相比，具有更好的代谢稳定性，具有更好的成药性质。

此外，与 PCT/CN2023/104412 的表 2 中相应的大鼠肝微粒体稳定性测试数据相比较可知，本发明化合物在 R4 位置处引入-NR₁₁R₁₂ 官能团，相较于 R4 为其它种类的取代基例如甲基、羟基等，代谢稳定性显著提升。

试验例 4：肝脏药物代谢酶抑制活性测定

药物代谢的主要场所是肝脏，而肝脏中存在的混合功能氧化酶系的主要成分是 CYP450 酶，该酶系引起了临床上大多数药物的相互作用，进而导致药物不良反应发生率提高。CYP450 是一组由许多同工酶组成的超基因大家族，其中 CYP3A4 作为主要代谢酶，参与了临床上将近一半药物的代谢。同样，CYP2C9、CYP2C19 也作为重要代谢酶，临床上参与了多种药物代谢。因此，早期通过测试化合物对 CYP450 酶的抑制活性，可评判发生药物-药物相互作用的风险，提高用药安全性。

在本发明中，采用人肝微粒体作为 CYP450 酶源，将各个 CYP 同工酶的特异性探针底物（其中 CYP3A4 采用咪达唑仑和睾酮两个底物，分别以 CYP3A4-M 和 CYP3A4-T 表示），分别与一系列浓度的受试化合物在辅因子 NADPH 存在的条件下孵育。使用 LC-MS/MS 测定孵育体系中探针底物的代谢产物的生成量，计算受试化合物对各个 CYP450 酶亚型的 IC₅₀ 值，评价其对各个 CYP450 酶亚型的抑制作用。实验时，在孵育体系中依次加入 49 μL PBS，50 μL 探针底物，50 μL 人肝微粒体工作液，然后加入 1 μL 各个浓度的受试化合物工作液，混合均匀；在 37℃ 预孵 5 min 后，加入 50 μL NADPH 启动反应。孵育相应时间后，加入适量含内标的冰乙腈终止反应，涡旋混匀，离心取上清，进样 LC-MS/MS 检测探针底物的代谢产物的生成量。以 0 浓度点酶活性（以代谢产物生成量表征）为 100%，计算不同受试化合物浓度下代谢产物的剩余酶活百分比。IC₅₀ 通过剩余酶活由 Graphpad Prism 软件进行计算。

实验结果显示，本发明化合物对 CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4-M、CYP3A4-T 的抑制活性明显弱于参照化合物 MRTX0902，有利于降低药物-药物相互作用的风险。例如，以下表 4 列举了本发明部分实施例化合物和参照化合物 MRTX0902 的测试数据：

表 4 药物代谢酶抑制活性测试数据

	药物代谢酶抑制活性 (IC ₅₀ , μM)			
	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4-M	CYP3A4-T
实施例 9	>10	>10	>10	>10
实施例 12	>10	>10	>10	>10
实施例 13	>10	>10	>10	>10
实施例 52	>10	>10	>10	>10
实施例 73	>10	>10	>10	>10
实施例 74	>10	>10	>10	>10
实施例 75	>10	>10	>10	>10
实施例 77	>10	>10	7.81	>10
实施例 80	>10	>10	>10	>10
实施例 88	>10	>10	>10	>10

实施例 98	>10	>10	>10	>10
实施例 109	>10	>10	>10	>10
实施例 110	>10	>10	>10	>10
实施例 111	>10	>10	>10	>10
实施例 112	>10	>10	>10	>10
实施例 120	>10	>10	>10	>10
实施例 216	>10	>10	>10	>10
实施例 217	>10	>10	>10	>10
实施例 222	>10	>10	>10	>10
MRTX0902	4.00	8.62	6.90	8.75

从表 4 数据可知,本发明化合物与化合物 MRTX0902 相比,对肝脏药物代谢酶的抑制作用更弱,具有更好的成药性质。

此外,与 PCT/CN2023/104412 的表 4 中相应的肝脏药物代谢酶抑制活性测试数据相比较可知,本发明化合物在 R₄ 位置处引入-NR₁₁R₁₂ 官能团,相较于 R₄ 为其它种类的取代基例如甲基,对 CYP2C9 的抑制作用显著减弱。

试验例 5: 大鼠药代动力学试验

使用雄性 SD 大鼠,体重 200-250 g,按照体重相近的原则分成两组,IV 和 PO 组各 3 只。IV 组静脉注射给予 1 mg/kg 的受试化合物,PO 组灌胃给予 5 mg/kg 的受试化合物。分别于 IV 给药前以及给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 h; PO 给药前以及给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 h 采集全血,置于 K₂-EDTA 抗凝管中,于 30 min 内离心(4℃)分离血浆,并保存于-80℃待测。样品处理时采用适量含内标的乙腈进行蛋白沉淀,涡旋,离心后取上清液进样 LC-MS/MS 进行检测。根据测得的血药浓度,计算主要药代动力学参数,评价其药代动力学行为。主要药代动力学参数用 WinNonLin 8.3 软件非房室模型分析。

大鼠药代动力学试验结果显示,大鼠经口灌胃给予本发明化合物,口服生物利用度可达到 100%-110%。而参照化合物 MRTX0902 口服生物利用度为 22.6%。与 MRTX0902 相比,本发明化合物的口服生物利用度得到了显著提升。

试验例 6: 小鼠药代动力学试验

使用雌性 Balb/c 小鼠,体重 19-21 g,按照体重相近的原则分成两组,IV 和 PO 组各 9 只(交叉采血)。IV 组静脉注射给予 1 mg/kg 的受试化合物,PO 组灌胃给予 10 mg/kg 的受试化合物。分别于 IV 给药前以及给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 h; PO 给药前以及给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 h 采集全血,置于 K₂-EDTA 抗凝管中,于 30 min 内离心(4℃)分离血浆,并保存于-80℃待测。样品处理时采用适量含内标的乙腈进行蛋白沉淀,涡旋,离心后取上清液进样 LC-MS/MS 进行检测。根据测得的血药浓度,计算主要药代动力学参数,评价其药代动力学行为。主要药代动力学参数用 WinNonLin 8.3 软件非房室模型分析。

小鼠药代动力学试验结果显示,小鼠经口灌胃给予本发明化合物,口服生物利用度可达到 100%-110%。而参照化合物 MRTX0902 口服生物利用度为 40.4%。与 MRTX0902 相比,本发明化合物的口服生物利用度得到了显著提升。

试验例 7: 比格犬药代动力学试验

使用雄性比格犬,体重 9-12 kg,按照体重相近的原则分成两组,IV 和 PO 组各 3 只。IV 组静脉注射给予 1 mg/kg 的受试化合物,PO 组灌胃给予 5 mg/kg 的受试化合物。分别于 IV 给药前以及给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 h; PO 给药前以及给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 h 采集全血,置于 K₂-EDTA 抗凝管中,

于 30 min 内离心 (4 °C) 分离血浆, 并保存于 -80 °C 待测。样品处理时采用适量含内标的乙腈进行蛋白沉淀, 涡旋, 离心后取上清液进样 LC-MS/MS 进行检测。根据测得的血药浓度, 计算主要药代动力学参数, 评价其药代动力学行为。主要药代动力学参数用 WinNonLin 8.3 软件非房室模型分析。

比格犬药代动力学试验结果显示, 比格犬经口灌胃给予本发明化合物, 口服生物利用度可达到 100%-110%, 口服生物利用度高。

试验例 8: 体内药效试验

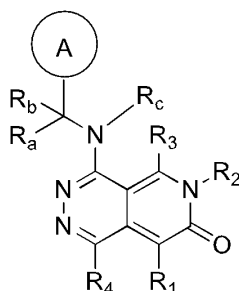
本实验采用人胰腺癌 MIA PaCa-2 细胞皮下异种移植肿瘤模型评价本发明化合物的抗肿瘤活性。实验选择 Balb/c-nu 裸鼠, 雌性, 6-8 周龄, 体重约 18-22 克。在小鼠右侧肩胛皮下接种 5×10^6 个 MIA PaCa-2 细胞 (悬浮于 0.10 mL 的 50% 基质胶悬液中)。待肿瘤体积生长至均值约 100-200 mm³ 时, 开始分组给药。本发明受试化合物采用口服灌胃给药 (P.O) 的方式, 每天两次 (BID)。肿瘤体积和体重每周测量两次, 其中肿瘤体积以立方毫米计量, 通过以下公式计算: $V=0.5a \times b^2$, 其中 a 和 b 分别是肿瘤的长径和短径。受试化合物的抑瘤疗效用肿瘤生长抑制率 TGI(%) 评价。TGI(%) 的计算: $TGI(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组给药结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始给药时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。体重变化(%) 的计算: $\text{体重变化}(\%) = (\text{某处理组给药结束时动物平均体重} - \text{该处理组开始给药时动物平均体重}) / \text{该处理组开始给药时动物平均体重} \times 100\%$ 。

实验结果显示, 本发明化合物 TGI (%) 在 45%~90% 范围内, 具有较好的抗肿瘤活性。动物体重未见明显下降, 耐受性良好。

综合以上实验结果可以看出, 本发明化合物对 SOS1 具有明显的抑制作用, 可用作 SOS1 抑制剂, 在由 SOS1 蛋白介导的癌症、病理性皮疹等疾病等领域具有广阔的应用前景。此外, 本发明化合物与 MRTX0902 相比, 具有更好的肝微粒体代谢稳定性, 对肝脏药物代谢酶的抑制作用更弱, 且口服生物利用度更高, 具有很好的成药性质和临床应用前景。

尽管已经示出和描述了本发明的实施例, 对于本领域的普通技术人员而言, 可以理解在不脱离本发明的原理和精神的情况下可以对这些实施例进行多种变化、修改、替换和变型, 本发明的范围由所附权利要求及其等同物限定。

1、式 I 所示的化合物，或其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、代谢产物、同位素标记物、药学上可接受的盐、共晶：



式 I

其中：

环 A 选自芳基、杂芳基，所述芳基、杂芳基可选地被选自卤素、烷基、烷氧基、-OH、-CN、-NR₅R₆、-SF₅、-SO₂R₁₀ 的取代基所取代，所述烷基、烷氧基可选地进一步被选自卤素、-NR₅R₆、-OH 的取代基所取代，其中，R₅、R₆ 独立选自 H、烷基，R₁₀ 为烷基且可选地被卤素所取代；或者，所述芳基、杂芳基上两个取代基相连形成脂肪族碳环，所述脂肪族碳环可选地被卤素所取代；

R_a、R_b、R_c 独立选自 H、烷基；

R₁、R₃ 独立选自 H、卤素、烷基、烷氧基、-OH、-CN、-NR₇R₈，所述烷基、烷氧基可选地被选自卤素、-NR₇R₈ 的取代基所取代，其中 R₇、R₈ 独立选自 H、烷基；

R₂ 选自 H、烷基、环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基，所述环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基可选地被选自卤素、烷基、烷氧基、 $\overset{\cdot\cdot}{\text{C}}=\text{O}$ 、-C(=O)R₉ 的取代基所取代，R₉ 选自烷基、环烷基、杂环烷基；

R₄ 为 -NR₁₁R₁₂，R₁₁、R₁₂ 独立选自 H、烷基、环烷基、杂环烷基，其中，当 R₁₁ 和/或 R₁₂ 为烷基时，所述烷基可选地被选自 -OH、烯基、卤素、-NR₁₄R₁₅、环烷基的取代基所取代，R₁₄、R₁₅ 独立选自 H、烷基；当 R₁₁ 和/或 R₁₂ 选自环烷基、杂环烷基时，所述环烷基、杂环烷基可选地被烷基所取代；或者，

R₁₁、R₁₂ 和与之相连的 N 原子共同组成杂环烷基，所述杂环烷基可选地被选自卤素、烷基、环烷基、-C(=O)R₁₃、 $\overset{\cdot\cdot}{\text{C}}=\text{O}$ 、-OH 的取代基所取代，所述烷基可选地进一步被选自 -OH、环烷基的取代基所取代，其中，R₁₃ 为烷基；或者，

R₁₁、R₁₂ 和与之相连的 N 原子共同组成杂芳基。

2、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，环 A 选自芳基、杂芳基，所述芳基、杂芳基可选地被选自卤素、烷基、烷氧基、-OH、-CN、-NR₅R₆、-SF₅、-SO₂R₁₀ 的取代基所取代，所述烷基、烷氧基可选地进一步被选自卤素、-NR₅R₆ 的取代基所取代，其中，R₅、R₆ 独立选自 H、烷基，R₁₀ 为烷基且可选地被卤素所取代。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其特征在于，环 A 选自 6~12 元芳基、5~12 元杂芳基，所述杂芳基含有选自 N、O、S 的杂原子，上述基团的取代基如权利要求 1 或 2 所定义；

优选地，环 A 为苯基，其取代基如权利要求 1 或 2 所定义。

4、根据权利要求 1~3 任意一项所述的化合物，其特征在于，环 A 含有的所述取代基选自卤素、C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基、-OH、-CN、-NR₅R₆、-SF₅、-SO₂R₁₀，所述烷基、烷氧基可选地进一步被选自卤素、-NR₅R₆、-OH 的取代基所取代，其中，R₅、R₆

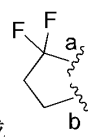
独立选自 H、C1~C6 烷基, R₁₀ 为 C1~C6 烷基且可选地被卤素所取代; 或者, 环 A 上两个取代基相连形成 5~6 元脂肪族碳环, 所述脂肪族碳环可选地被卤素所取代;

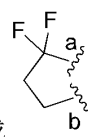
优选地, 环 A 含有的所述取代基选自卤素、C1~C6 烷基、-CN、-NR₅R₆、-SF₅、-SO₂R₁₀, 所述烷基可选地进一步被选自卤素、-OH 的取代基所取代, 其中, R₅、R₆ 独立选自 H、C1~C6 烷基, R₁₀ 为 C1~C6 烷基且可选地被卤素所取代; 或者, 环 A 上两个取代基相连形成 5~6 元脂肪族碳环, 所述脂肪族碳环可选地被卤素所取代;

优选地, 环 A 含有的所述取代基选自卤素、C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基、-OH、-CN、-NR₅R₆、-SF₅、-SO₂R₁₀, 所述烷基、烷氧基可选地进一步被选自卤素、-NR₅R₆ 的取代基所取代, 其中, R₅、R₆ 独立选自 H、C1~C6 烷基, R₁₀ 为 C1~C6 烷基且可选地被卤素所取代;

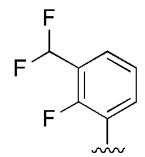
优选地, 环 A 含有的所述取代基选自卤素、C1~C6 烷基、-CN、-NR₅R₆, 所述烷基可选地进一步被卤素所取代, R₅、R₆ 独立选自 H、C1~C6 烷基;

优选地, 环 A 含有的所述取代基选自 -F、-CH₃、-CHF₂、-CF₃、-CN、-NH₂、-SF₅、

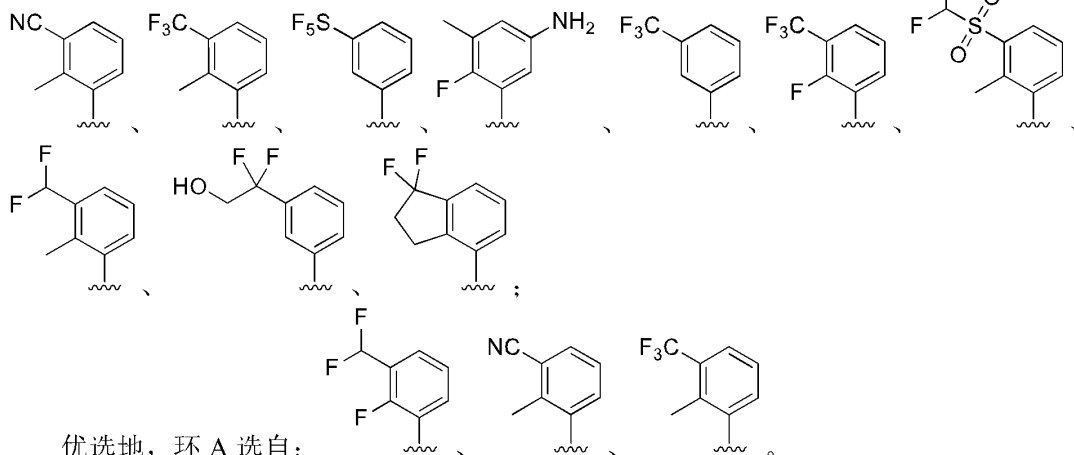


-SO₂CHF₂、-CF₂CH₂OH; 或者, 环 A 上两个取代基相连形成 , 其中 a、b 两端分别与环 A 上两个相邻的环碳原子相连;

优选地, 环 A 含有的所述取代基选自 -F、-CH₃、-CHF₂、-CF₃、-CN、-NH₂。



5、根据权利要求 1~4 任意一项所述的化合物, 其特征在于, 环 A 选自:



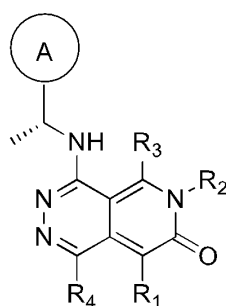
优选地, 环 A 选自:

6、根据权利要求 1~5 任意一项所述的化合物, 其特征在于, R_a、R_b、R_c 独立选自 H、C1~C6 烷基;

优选地, R_a、R_b、R_c 独立选自 H、甲基;

优选地, R_a 为甲基, R_b 为 H, R_c 为 H。

7、根据权利要求 1~6 任意一项所述的化合物, 其特征在于, 结构如式 II 所示:



式II

其中各基团如权利要求 1~5 任意一项所定义。

8、根据权利要求 1~7 任意一项所述的化合物，其特征在于， R_1 、 R_3 独立选自 H、卤素、C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基、-OH、-CN、-NR₇R₈，所述烷基、烷氧基可选地被选自卤素、-NR₇R₈ 的取代基所取代，其中 R_7 、 R_8 独立选自 H、C1~C6 烷基。

9、根据权利要求 1~7 任意一项所述的化合物，其特征在于， R_1 、 R_3 独立选自 H、烷基、烷氧基、-OH、-CN、-NR₇R₈，所述烷基、烷氧基可选地被选自卤素、-NR₇R₈ 的取代基所取代，其中 R_7 、 R_8 独立选自 H、烷基；

优选地， R_1 、 R_3 独立选自 H、C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基、-OH、-CN、-NR₇R₈，所述烷基、烷氧基可选地被选自卤素、-NR₇R₈ 的取代基所取代，其中 R_7 、 R_8 独立选自 H、C1~C6 烷基；

优选地， R_1 、 R_3 均为 H。

10、根据权利要求 1~9 任意一项所述的化合物，其特征在于， R_2 选自 H、C1~C6 烷基、3~10 元环烷基、3~10 元杂环烷基、3~10 元环烯基、3~10 元杂环烯基，所述环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基可选地被选自卤素、C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基、 $\text{C}(=\text{O})$ 、-C(=O)R₉ 的取代基所取代， R_9 选自 C1~C6 烷基、3~10 元环烷基、3~10 元杂环烷基，所述杂环烷基、杂环烯基含有选自 N、O、S 的杂原子；

优选地， R_2 选自 H、C1~C6 烷基、3~10 元环烷基、3~10 元杂环烷基、3~10 元杂环烯基，所述环烷基、杂环烷基、杂环烯基可选地被选自 C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基、-C(=O)R₉ 的取代基所取代， R_9 选自 C1~C6 烷基、3~10 元杂环烷基，所述杂环烷基、杂环烯基含有 1~2 个选自 N、O、S 的杂原子；

优选地， R_2 选自 H、C1~C6 烷基、3 元环烷基、5~6 元杂环烷基、6 元杂环烯基，所述环烷基、杂环烷基、杂环烯基可选地被选自 C1~C6 烷基、C1~C6 烷氧基、-C(=O)R₉ 的取代基所取代， R_9 选自 C1~C6 烷基、6 元杂环烷基，所述杂环烷基、杂环烯基含有 1~2 个选自 N、O 的杂原子；

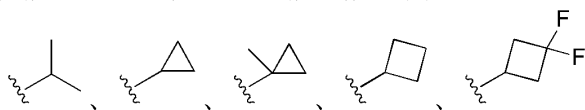
优选地， R_2 选自 C1~C6 烷基、3~8 元环烷基、5~8 元杂环烷基，所述环烷基、杂环烷基可选地被选自卤素、C1~C6 烷基的取代基所取代，所述杂环烷基含有 1~2 个选自 N、O 的杂原子；

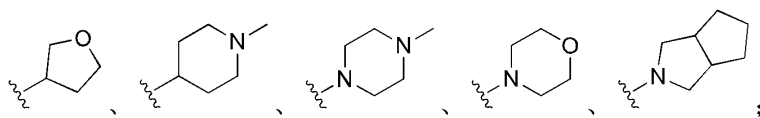
优选地， R_2 为 C1~C6 烷基；或者，

R_2 选自环丙烷基、环丁烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、3-氮杂双环[3.3.0]辛烷基，上述基团可选地被选自卤素、C1~C6 烷基的取代基所取代；

优选地， R_2 为环丙烷基，所述环丙烷基可选地被 C1~C6 烷基所取代；

优选地， R_2 选自：甲基、乙基、





优选地, R_2 选自:



11、根据权利要求 1~10 任意一项所述的化合物, 其特征在于, R_4 为 $-NR_{11}R_{12}$, 其中 R_{11} 、 R_{12} 独立选自 H、烷基、环烷基, 所述烷基可选地被选自 -OH、烯基的取代基所取代, 所述环烷基可选地被烷基所取代; 或者, R_{11} 、 R_{12} 和与之相连的 N 原子共同组成杂环烷基, 所述杂环烷基可选地被选自卤素、烷基、环烷基、 $-C(=O)R_{13}$ 、 $\text{C}(=\text{O})$ 的取代基所取代, R_{13} 为烷基; 或者, R_{11} 、 R_{12} 和与之相连的 N 原子共同组成杂芳基。

12、根据权利要求 1~11 任意一项所述的化合物, 其特征在于, R_4 为 $-NR_{11}R_{12}$, R_{11} 、 R_{12} 独立选自 H、C1~C6 烷基、3~10 元环烷基、3~10 元杂环烷基, 所述杂环烷基含有选自 N、O、S 的杂原子; 其中, 当 R_{11} 和/或 R_{12} 为 C1~C6 烷基时, 所述烷基可选地被选自卤素、 $-NR_{14}R_{15}$ 、3~10 元环烷基的取代基所取代, R_{14} 、 R_{15} 独立选自 H、C1~C6 烷基; 当 R_{11} 和/或 R_{12} 选自 3~10 元环烷基、3~10 元杂环烷基时, 所述环烷基、杂环烷基可选地被 C1~C6 烷基所取代;

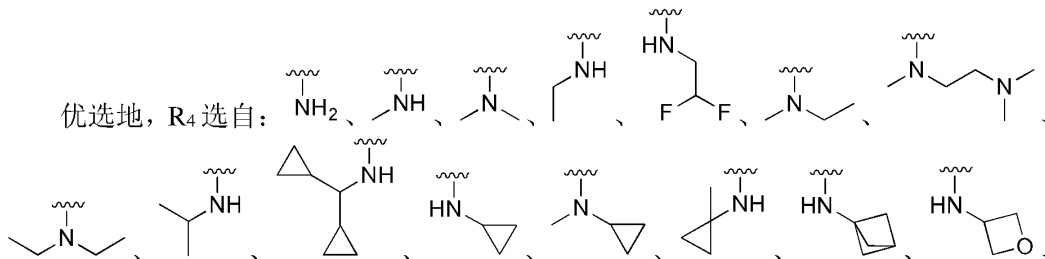
优选地, R_4 为 $-NR_{11}R_{12}$, R_{11} 、 R_{12} 独立选自 H、C1~C6 烷基、3~8 元环烷基、4~8 元杂环烷基, 所述杂环烷基含有 1~2 个选自 N、O 的杂原子; 其中, 当 R_{11} 和/或 R_{12} 为 C1~C6 烷基时, 所述烷基可选地被选自卤素、 $-NR_{14}R_{15}$ 、3~8 元环烷基的取代基所取代, R_{14} 、 R_{15} 独立选自 H、C1~C6 烷基; 当 R_{11} 和/或 R_{12} 选自 3~8 元环烷基、4~8 元杂环烷基时, 所述环烷基、杂环烷基可选地被 C1~C6 烷基所取代;

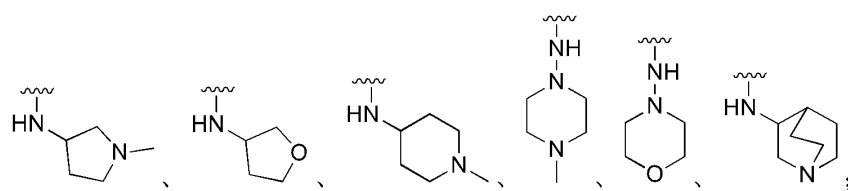
优选地, R_4 为 $-NR_{11}R_{12}$, 其中 R_{11} 、 R_{12} 独立选自 H、C1~C6 烷基、3~10 元环烷基, 所述 C1~C6 烷基可选地被选自 -OH、C2~C6 烯基的取代基所取代, 所述 3~10 元环烷基可选地被 C1~C6 烷基所取代;

优选地, R_4 为 $-NR_{11}R_{12}$, 其中 R_{11} 、 R_{12} 独立选自 H、C1~C6 烷基、3~5 元环烷基, 所述 C1~C6 烷基可选地被选自 -OH、C2~C6 烯基的取代基所取代, 所述 3~5 元环烷基可选地被 C1~C6 烷基所取代;

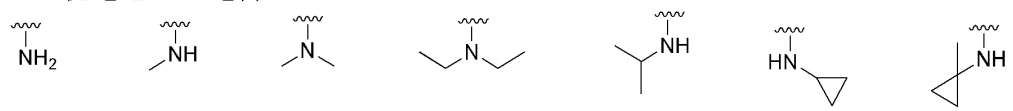
优选地, R_4 为 $-NR_{11}R_{12}$, R_{11} 、 R_{12} 独立选自 H、C1~C6 烷基、环丙烷基、双环[1.1.1]戊烷基、氧杂环丁烷基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、1-氮杂双环[2.2.2]辛烷基; 其中, 当 R_{11} 和/或 R_{12} 为 C1~C6 烷基时, 所述烷基可选地被选自卤素、 $-NR_{14}R_{15}$ 、3 元环烷基的取代基所取代, R_{14} 、 R_{15} 独立选自 H、C1~C6 烷基; 当 R_{11} 和/或 R_{12} 选自环丙烷基、双环[1.1.1]戊烷基、氧杂环丁烷基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、1-氮杂双环[2.2.2]辛烷基时, 上述基团可选地被 C1~C6 烷基所取代;

优选地, R_4 为 $-NR_{11}R_{12}$, 其中 R_{11} 、 R_{12} 独立选自 H、甲基、乙基、丙基、环丙烷基, 所述环丙烷基可选地被甲基所取代;





优选地, R_4 选自:



优选地, R_4 为 NH_2 。

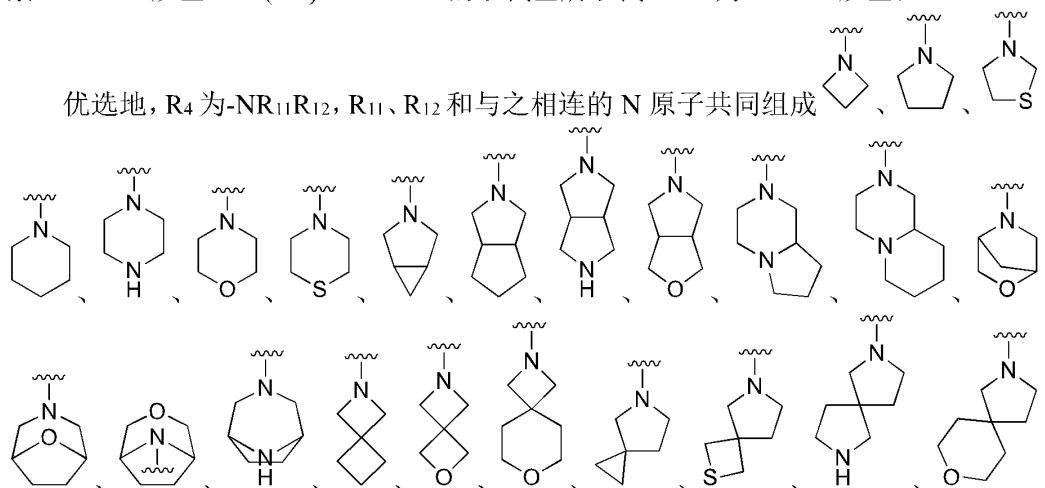
13、根据权利要求 1~11 任意一项所述的化合物, 其特征在于, R_4 为 $\text{-NR}_{11}\text{R}_{12}$, R_{11} 、 R_{12} 和与之相连的 N 原子共同组成 3~10 元杂环烷基, 所述杂环烷基含有选自 N、O、S 的杂原子, 所述杂环烷基可选地被选自卤素、C1~C6 烷基、3~10 元环烷基、 -C(=O)R_{13} 、 =O 、 -OH 的取代基所取代, 所述烷基可选地进一步被选自 -OH 、3~10 元环烷基的取代基所取代, 其中, R_{13} 为 C1~C6 烷基;

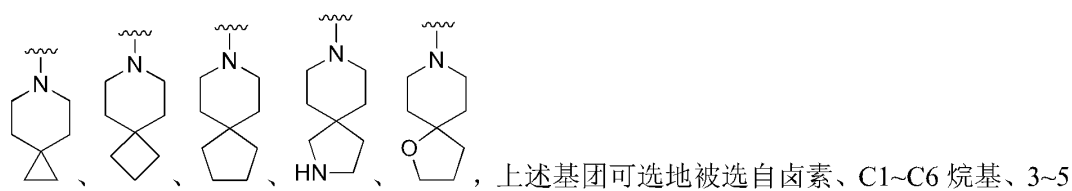
优选地, R_4 为 $\text{-NR}_{11}\text{R}_{12}$, 其中 R_{11} 、 R_{12} 和与之相连的 N 原子共同组成 3~10 元杂环烷基, 所述杂环烷基含有选自 N、O、S 的杂原子, 所述杂环烷基可选地被选自卤素、C1~C6 烷基、3~10 元环烷基、 -C(=O)R_{13} 、 =O 的取代基所取代, R_{13} 为 C1~C6 烷基;

优选地, R_4 为 $\text{-NR}_{11}\text{R}_{12}$, R_{11} 、 R_{12} 和与之相连的 N 原子共同组成 4~10 元杂环烷基, 所述杂环烷基含有 1~2 个选自 N、O、S 的杂原子, 所述杂环烷基可选地被选自卤素、C1~C6 烷基、3~5 元环烷基、 -C(=O)R_{13} 、 =O 、 -OH 的取代基所取代, 所述烷基可选地进一步被选自 -OH 、3~5 元环烷基的取代基所取代, 其中, R_{13} 为 C1~C6 烷基;

优选地, R_4 为 $\text{-NR}_{11}\text{R}_{12}$, 其中 R_{11} 、 R_{12} 和与之相连的 N 原子共同组成 4~6 元杂环烷基, 所述杂环烷基含有 1~2 个选自 N、O、S 的杂原子, 所述杂环烷基可选地被选自卤素、C1~C6 烷基、 -C(=O)R_{13} 、 =O 的取代基所取代, R_{13} 为 C1~C6 烷基;

优选地, R_4 为 $\text{-NR}_{11}\text{R}_{12}$, R_{11} 、 R_{12} 和与之相连的 N 原子共同组成



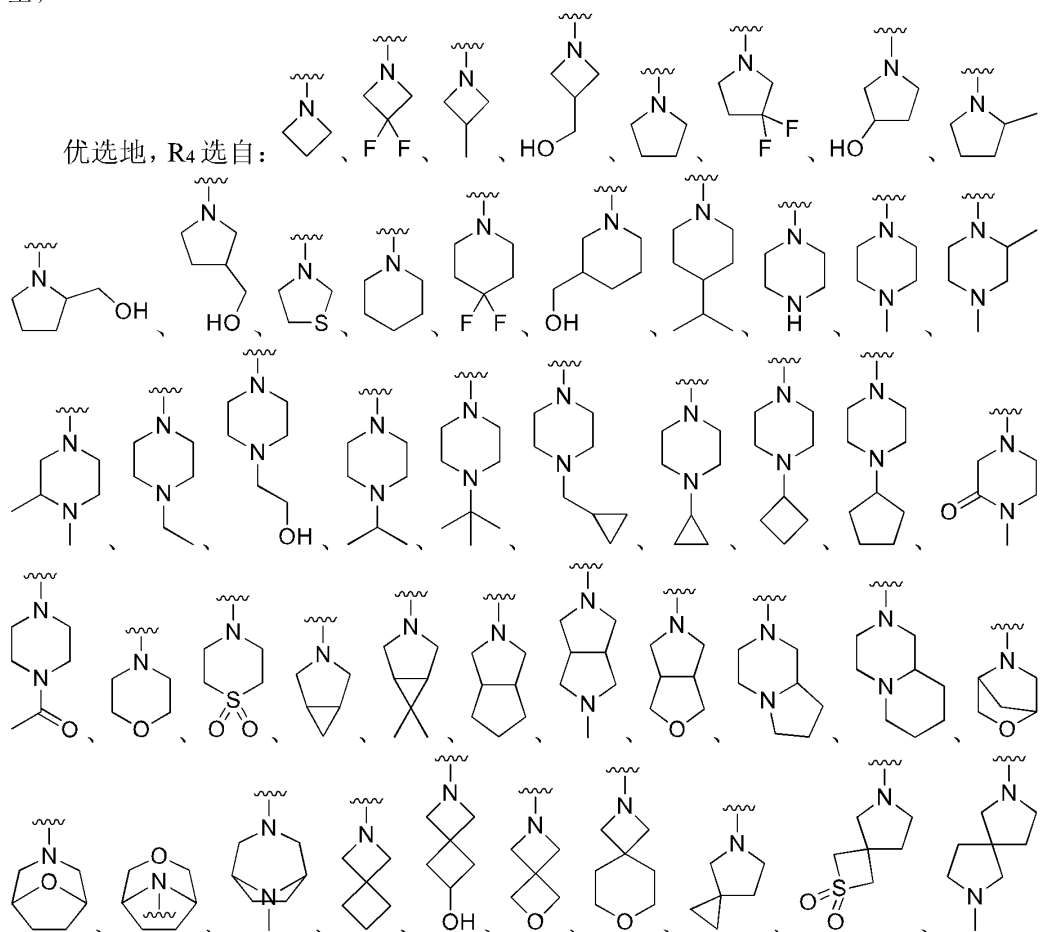


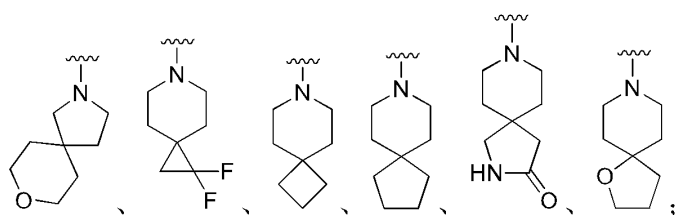
元环烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{13}$ 、 =O 、 $-\text{OH}$ 的取代基所取代，所述烷基可选地进一步被选自 $-\text{OH}$ 、3~5 元环烷基的取代基所取代，其中， R_{13} 为 C1~C6 烷基；

优选地， R_4 为 $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ，其中 R_{11} 、 R_{12} 和与之相连的 N 原子共同组成氮杂环丁烷基、四氢吡咯基、四氢噻唑基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、3-氮杂双环[3.1.0]

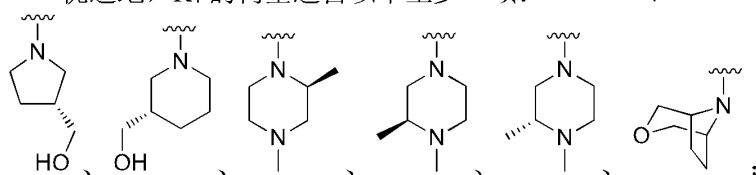
己烷基，上述基团可选地被选自氟、甲基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{13}$ 、 =O 的取代基所取代， R_{13} 为甲基；

优选地， R_4 为 $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ，其中 R_{11} 、 R_{12} 和与之相连的 N 原子共同组成氮杂环丁烷基、哌嗪基，上述基团可选地被选自氟、甲基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{13}$ 、 =O 的取代基所取代， R_{13} 为甲基；

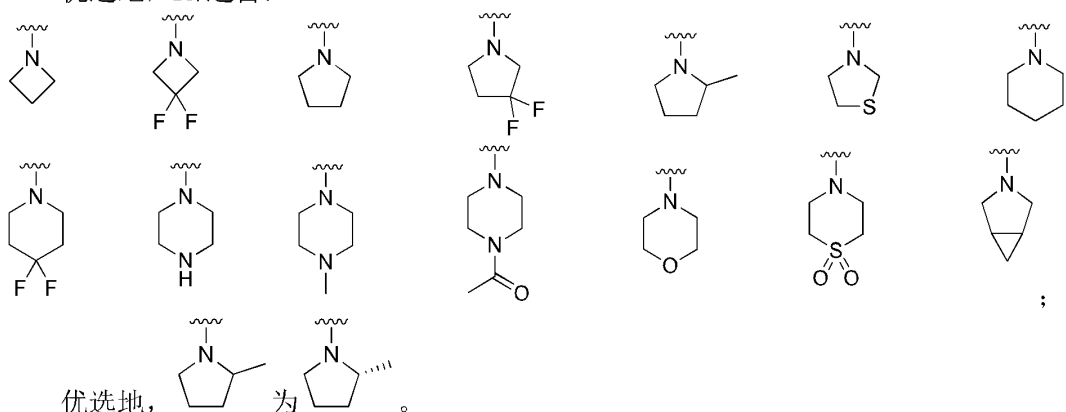




优选地, R_4 的构型选自以下至少一项: ;



优选地, R_4 选自:

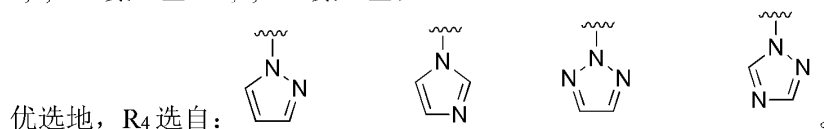


优选地, 为 。

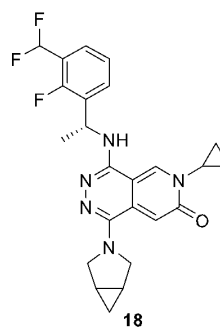
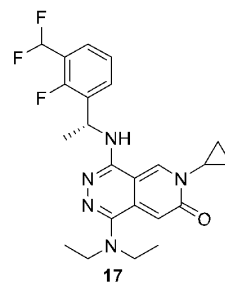
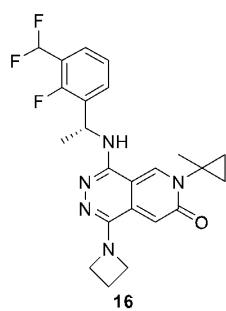
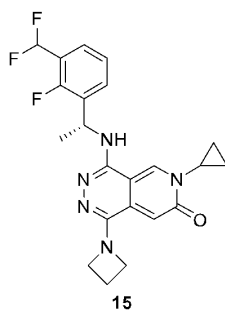
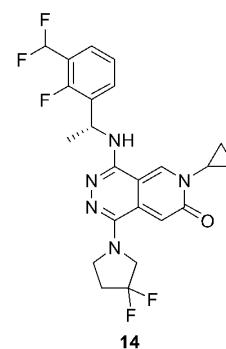
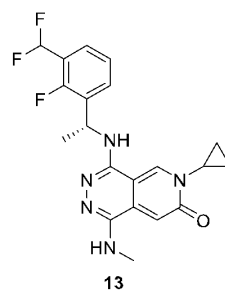
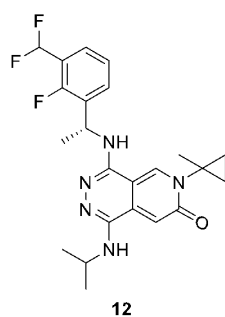
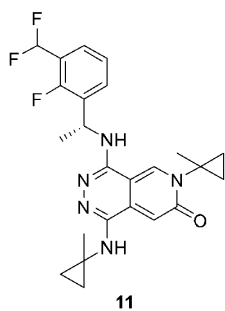
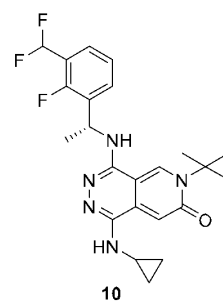
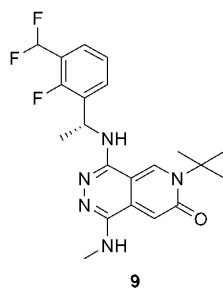
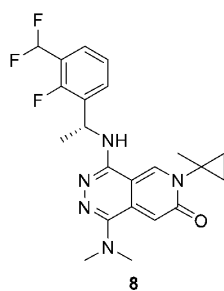
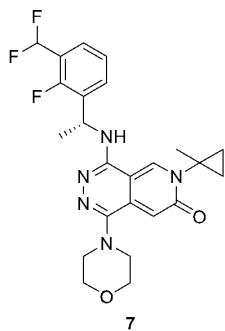
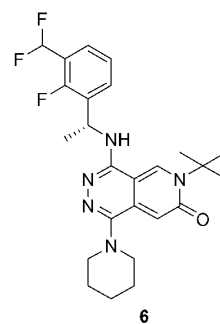
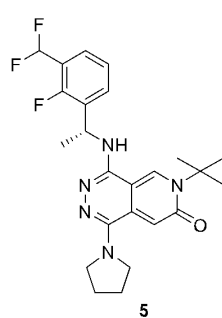
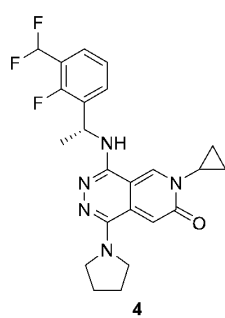
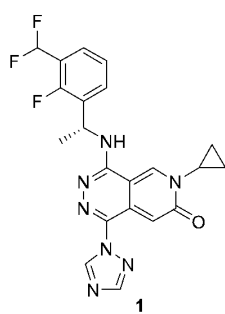
14、根据权利要求 1~11 任意一项所述的化合物, 其特征在于, R_4 为 $-NR_{11}R_{12}$, 其中 R_{11} 、 R_{12} 和与之相连的 N 原子共同组成 5~10 元杂芳基, 所述杂芳基含有选自 N、O、S 的杂原子;

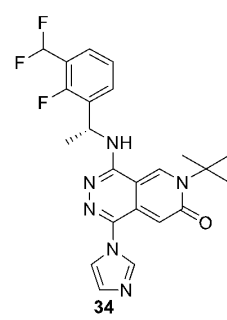
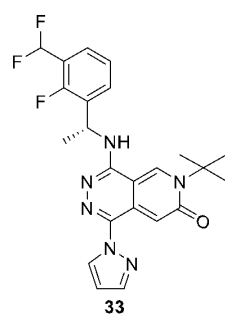
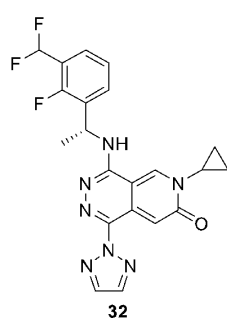
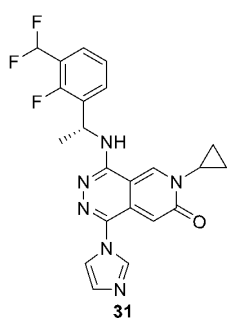
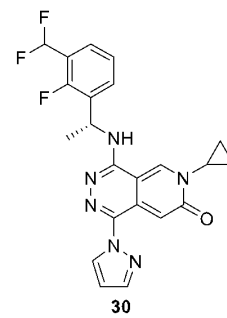
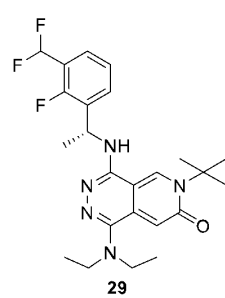
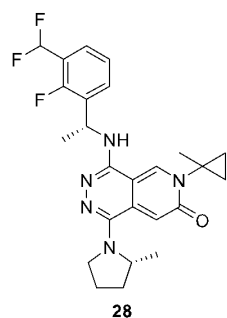
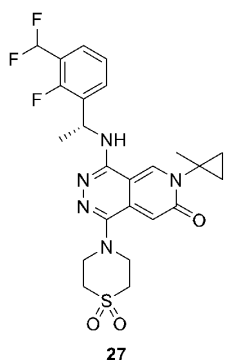
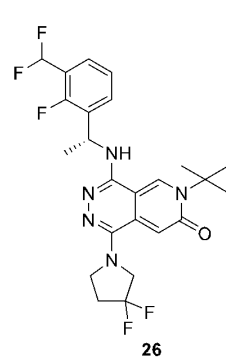
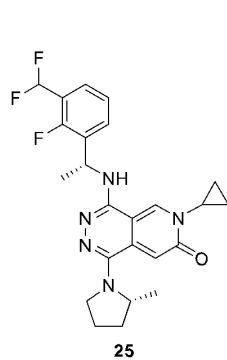
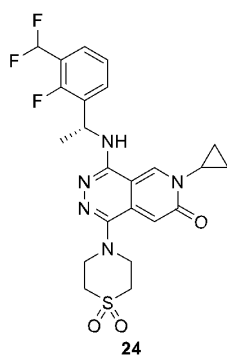
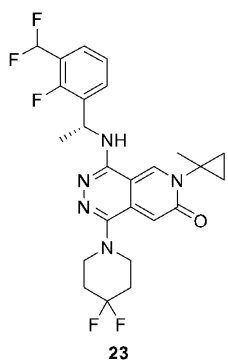
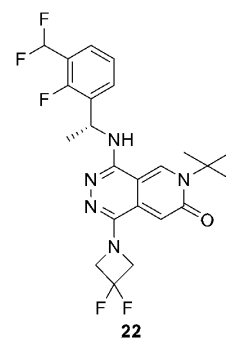
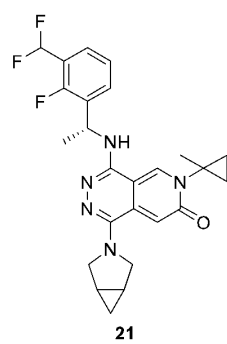
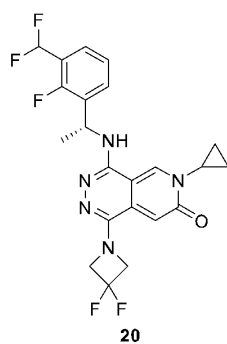
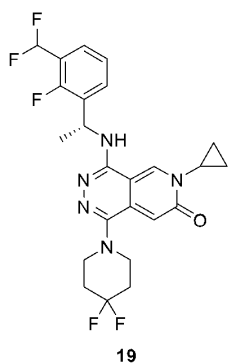
优选地, R_4 为 $-NR_{11}R_{12}$, 其中 R_{11} 、 R_{12} 和与之相连的 N 原子共同组成 5 元杂芳基, 所述杂芳基含有 1~3 个 N 杂原子;

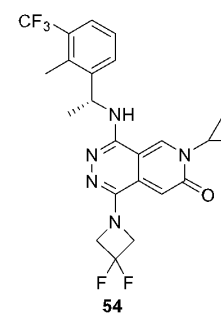
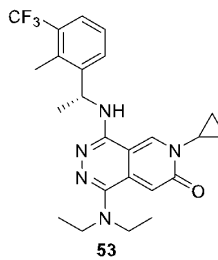
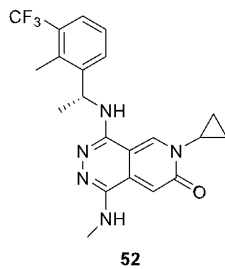
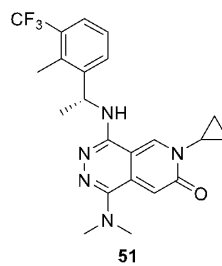
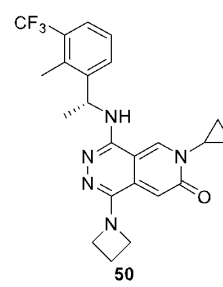
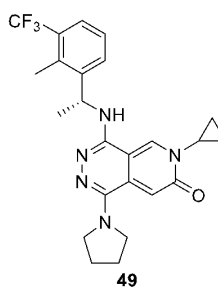
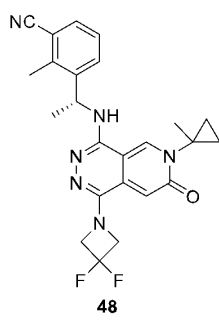
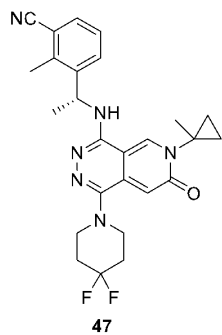
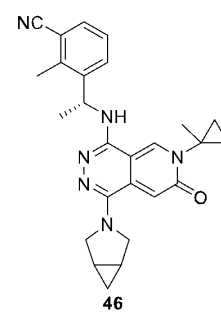
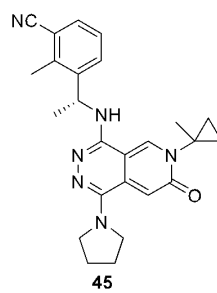
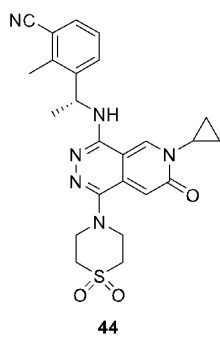
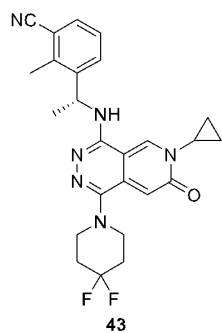
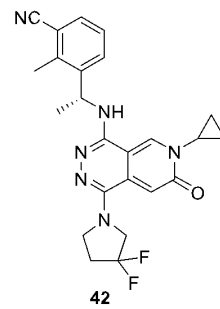
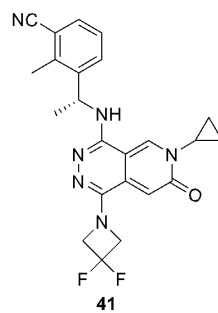
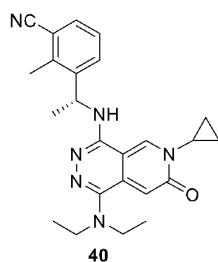
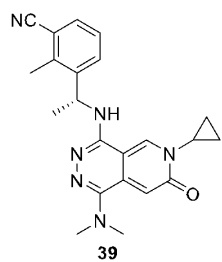
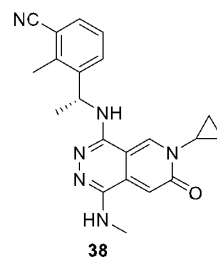
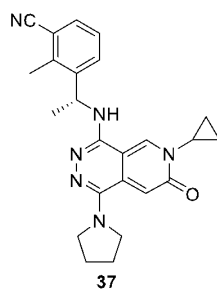
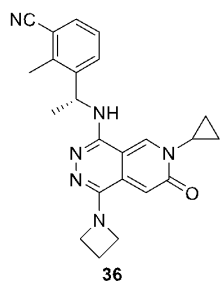
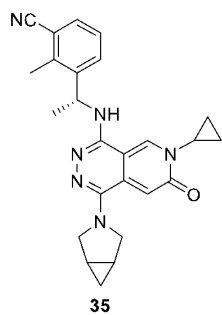
优选地, R_4 为 $-NR_{11}R_{12}$, 其中 R_{11} 、 R_{12} 和与之相连的 N 原子共同组成吡唑基、咪唑基、1,2,3-三氮唑基、1,2,4-三氮唑基;

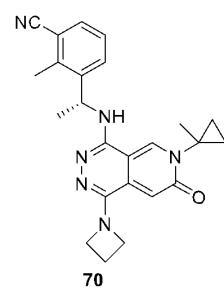
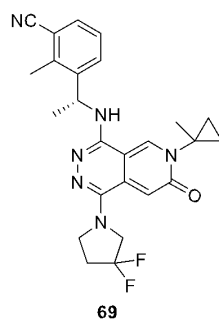
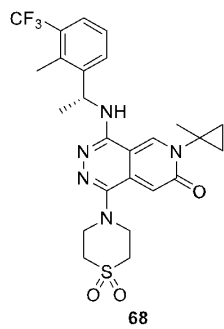
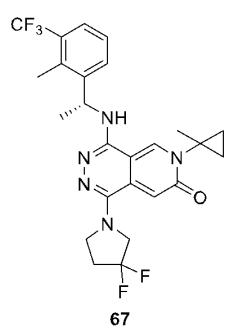
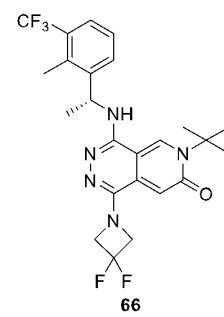
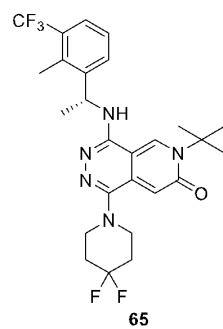
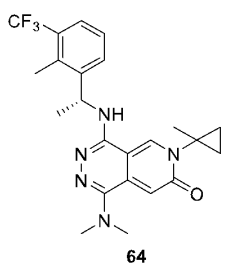
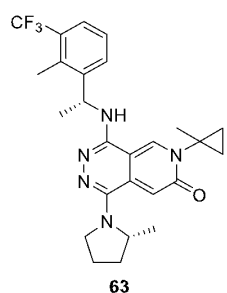
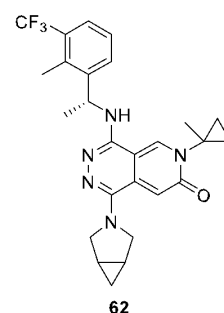
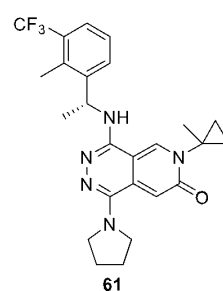
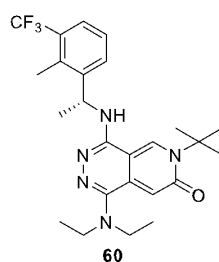
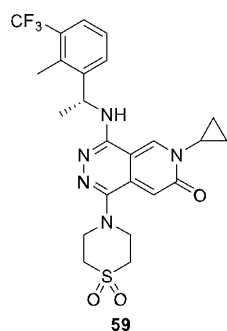
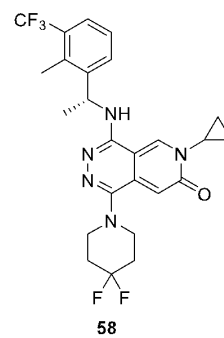
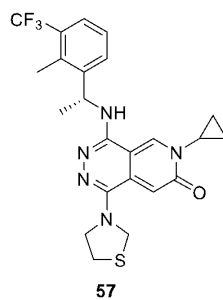
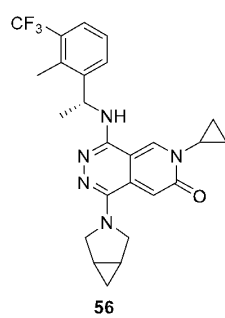
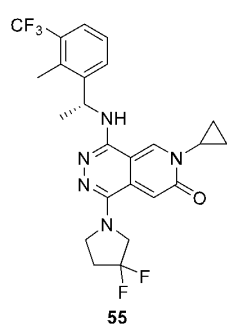


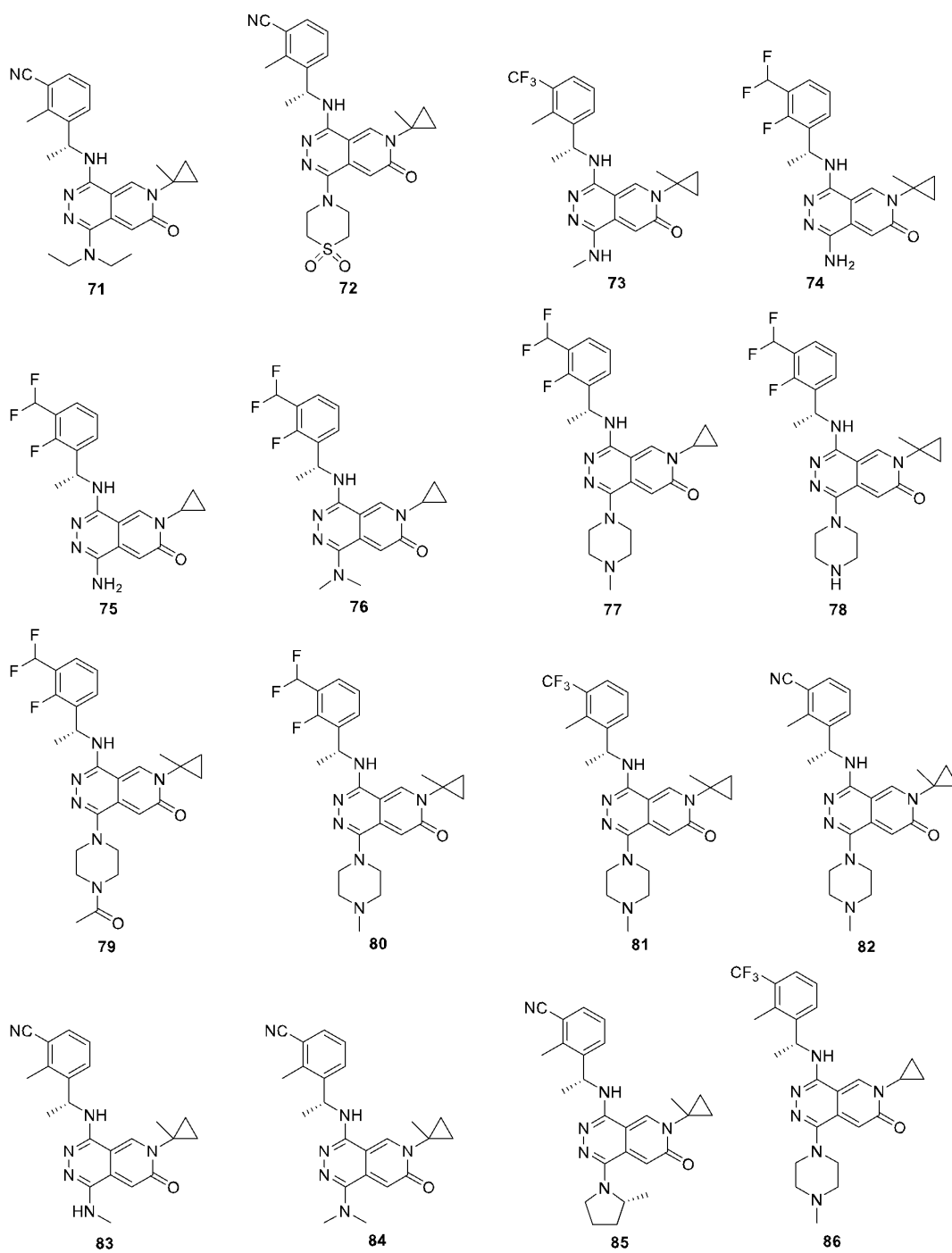
15、根据权利要求 1~14 任意一项所述的化合物, 其特征在于, 选自如下之一:

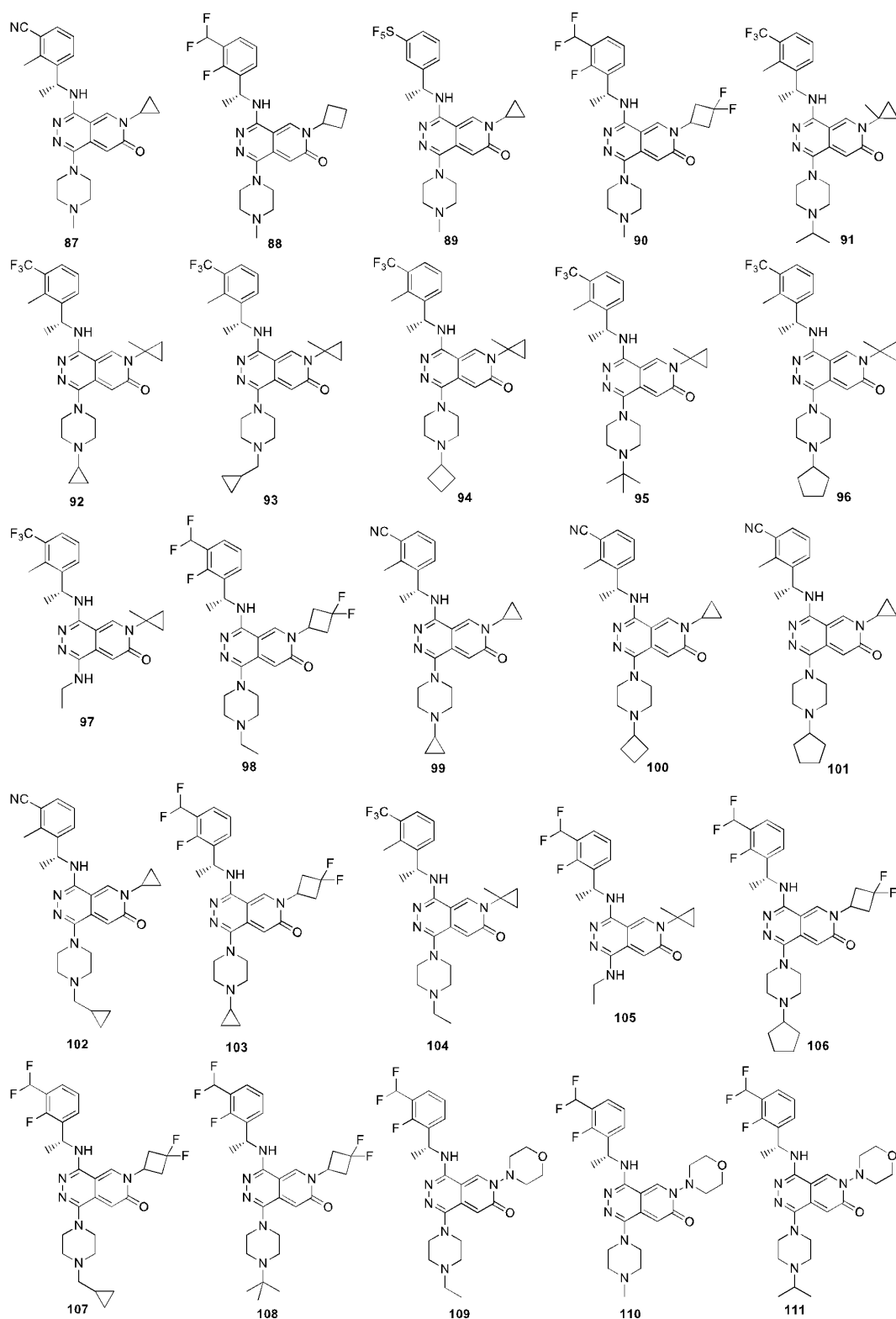


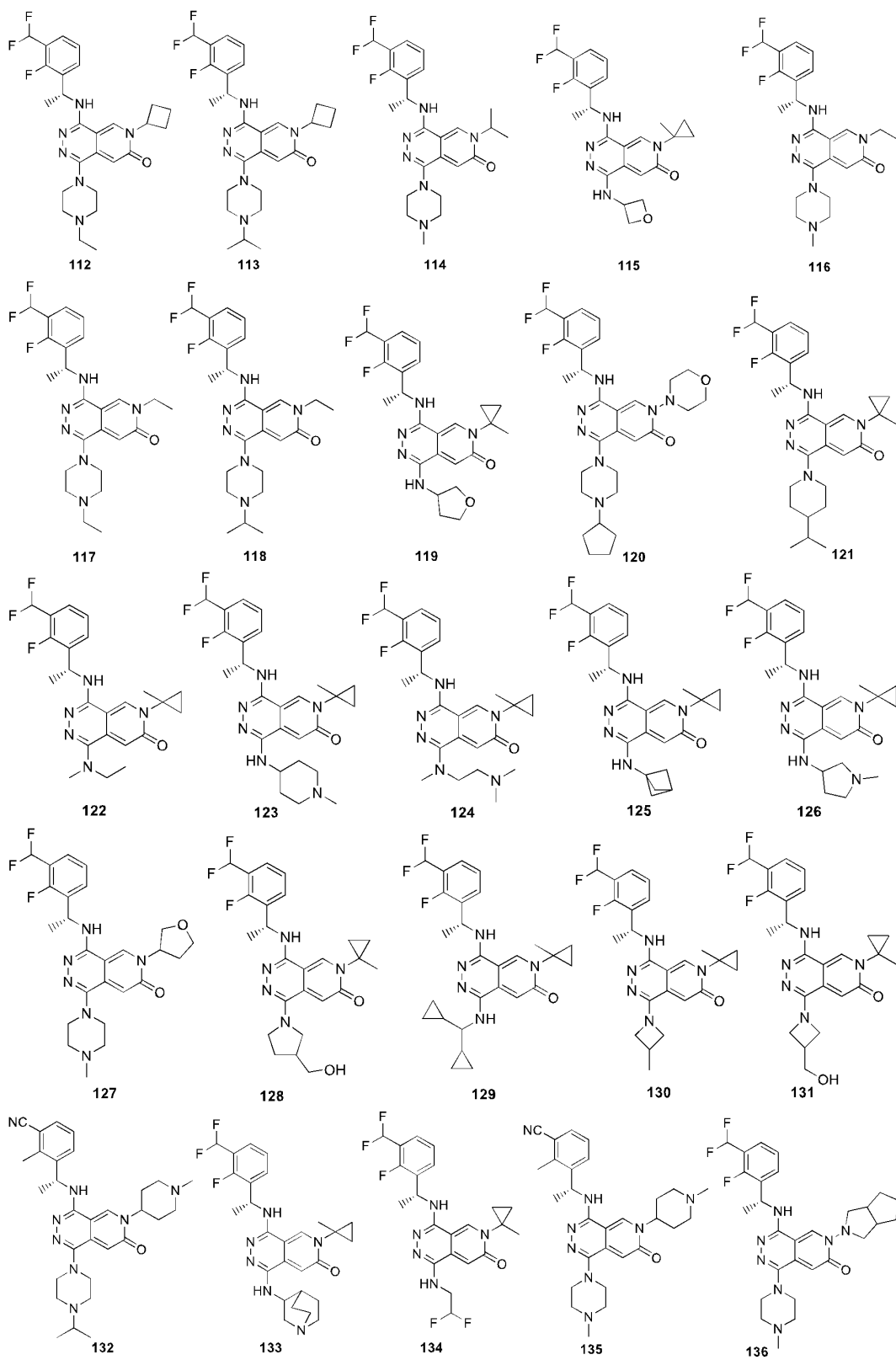


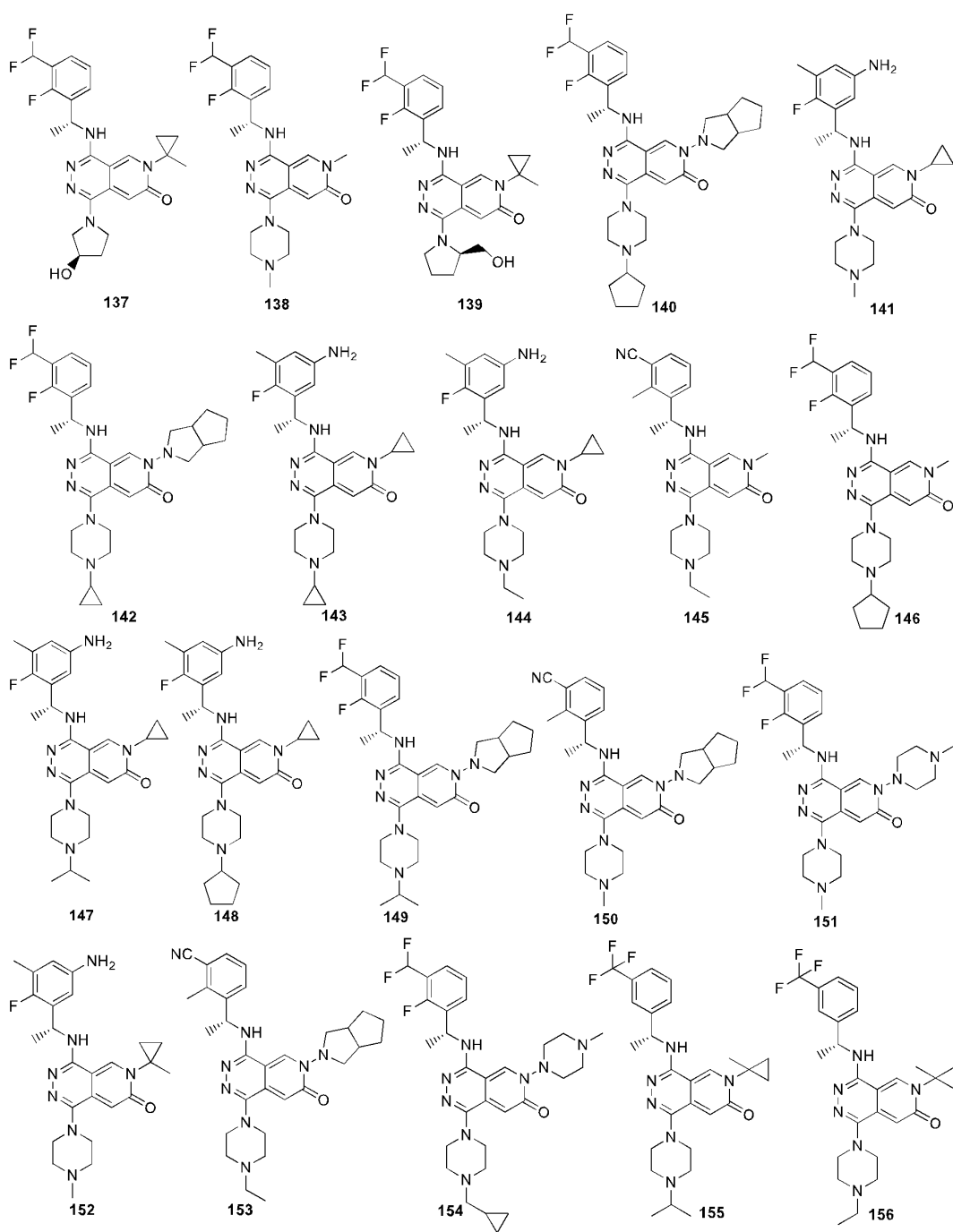


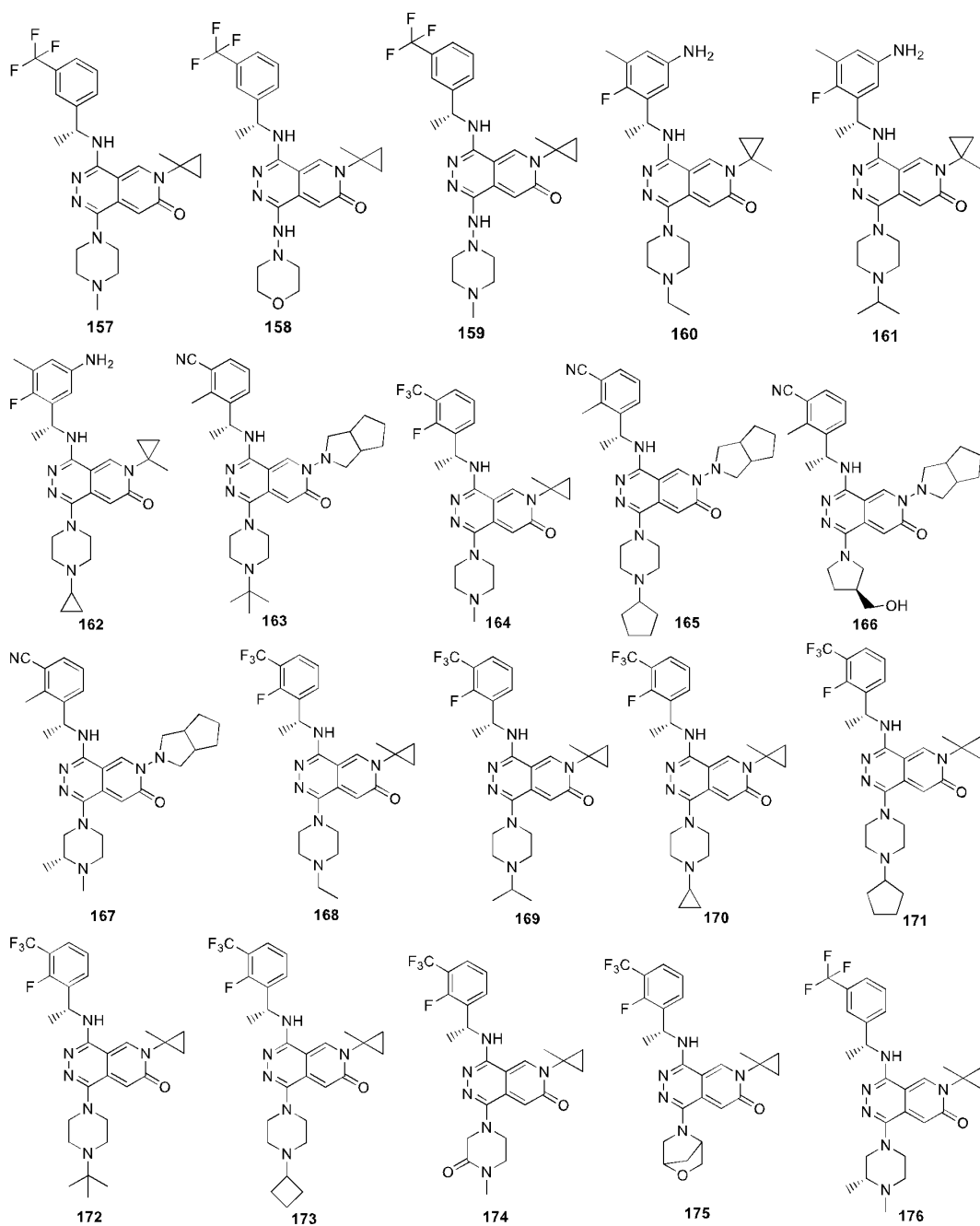


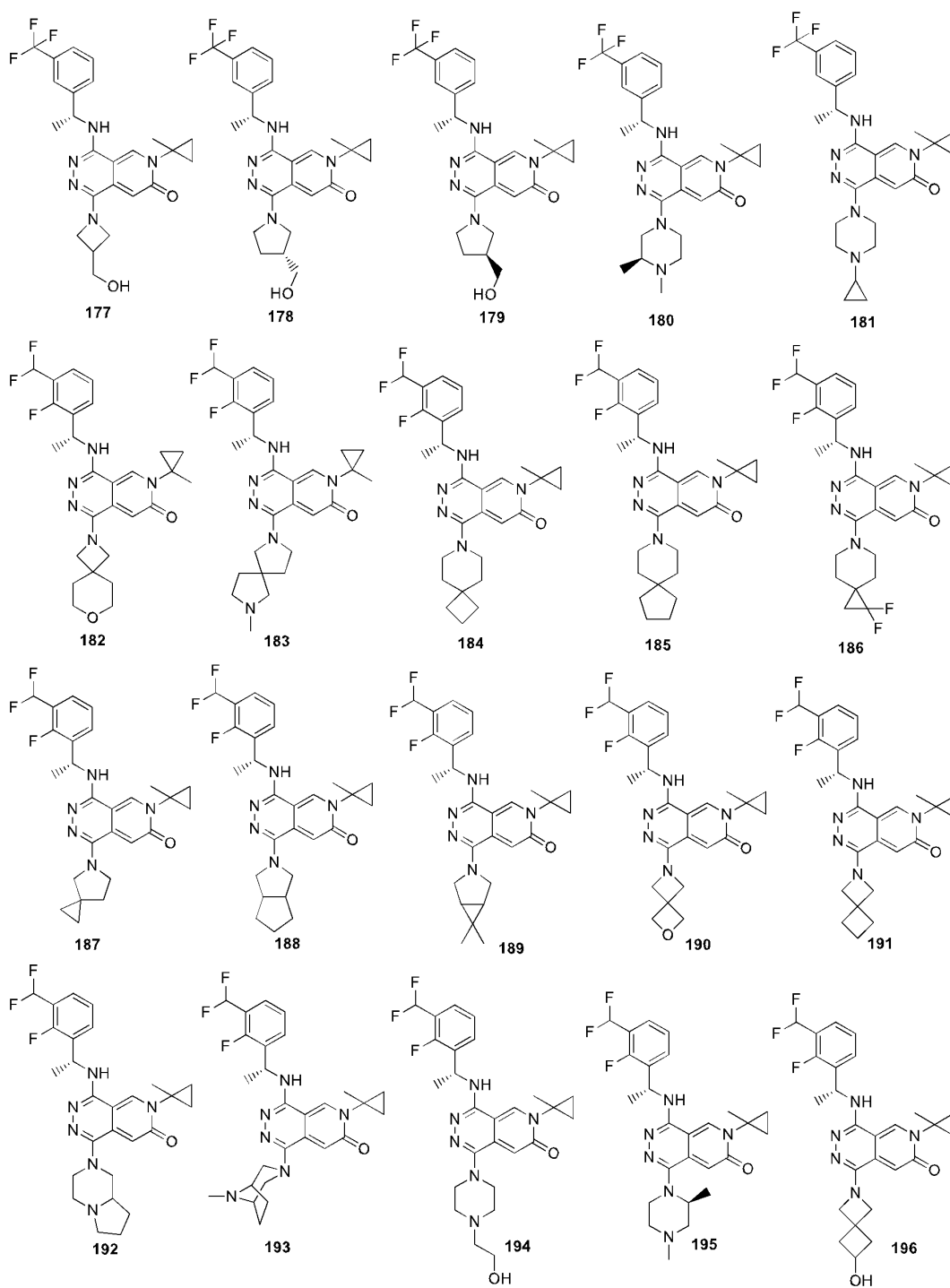


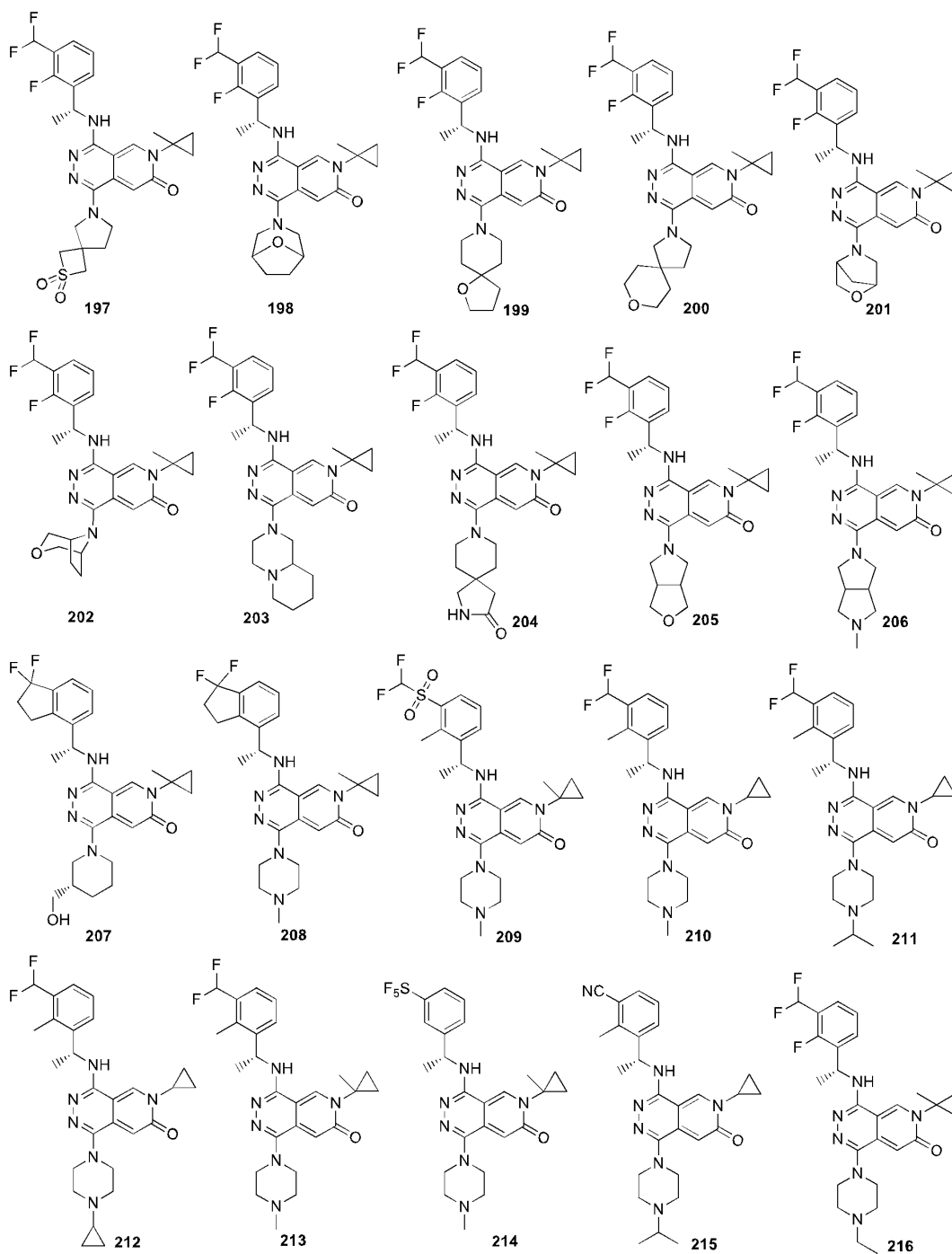


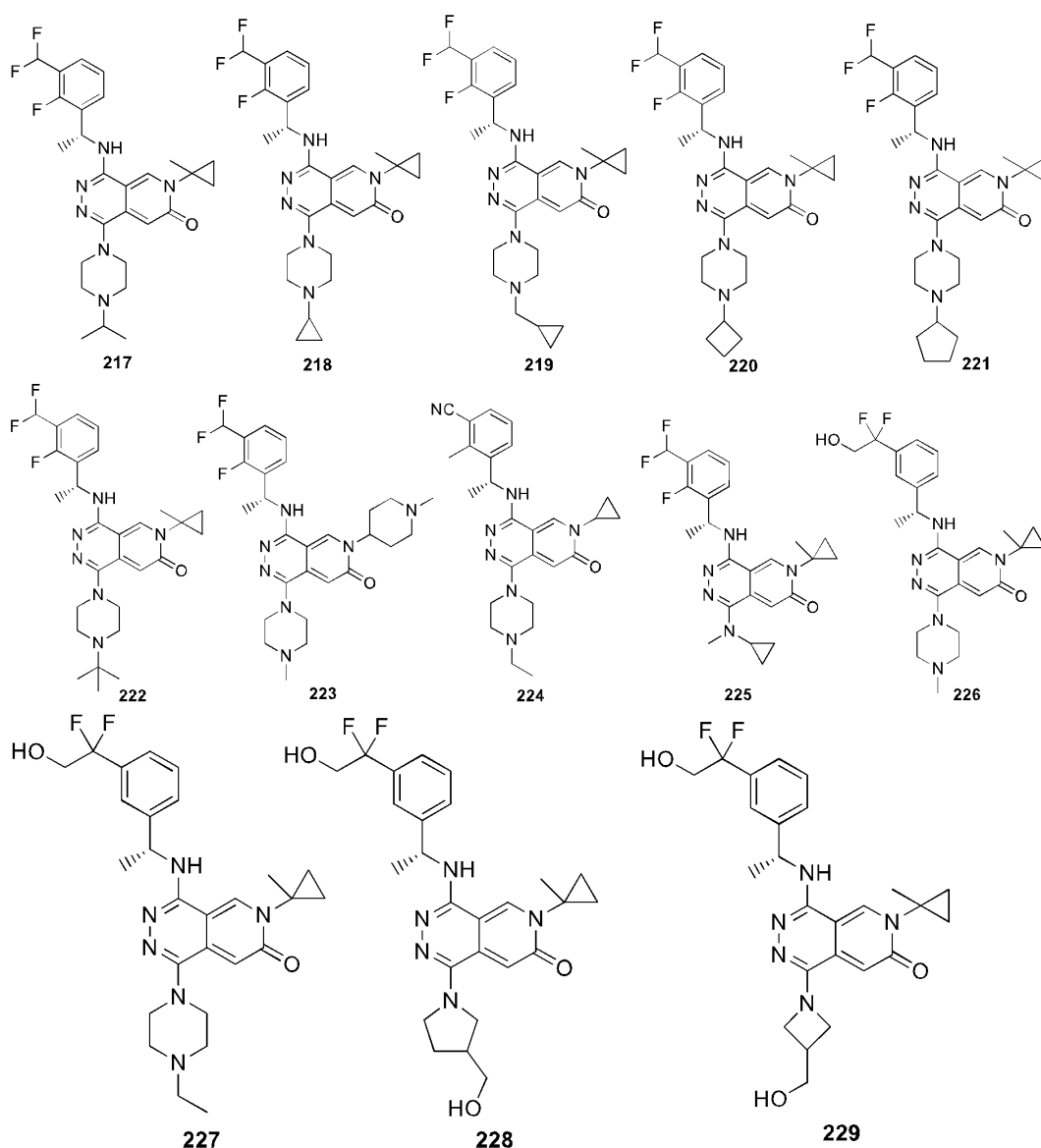












16、药物组合物，其特征在于，含有权利要求 1~15 任意一项所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、代谢产物、同位素标记物、药学上可接受的盐、共晶，以及药学上可接受的辅料或者辅助性成分。

17、权利要求 1~15 任意一项所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、代谢产物、同位素标记物、药学上可接受的盐、共晶，或权利要求 16 所述的药物组合物在制备 SOS1 抑制剂中的用途。

18、权利要求 1~15 任意一项所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、代谢产物、同位素标记物、药学上可接受的盐、共晶，或权利要求 16 所述的药物组合物在制备用于治疗由 SOS1 介导的疾病的药物中的用途。

19、根据权利要求 18 所述用途，其特征在于，所述疾病选自：癌症、病原性皮肤病。

20、根据权利要求 19 所述用途，其特征在于，所述癌症选自：非小细胞肺癌、肺

癌、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、慢性粒细胞白血病、结直肠癌、脑癌、肝癌、肾癌、胃癌、及乳腺癌；

所述病原性皮肤病选自：努南综合症、心面皮肤综合症、I型遗传性牙龈纤维瘤病。

21、权利要求 1~15 任意一项所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、代谢产物、同位素标记物、药学上可接受的盐、共晶，或权利要求 16 所述的药物组合物在制备治疗致使 SOS1 蛋白过度表达的疾病的药物中的用途。

22、权利要求 1~15 任意一项所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、溶剂化物、代谢产物、同位素标记物、药学上可接受的盐、共晶，或权利要求 16 所述的药物组合物在制备治疗 SOS1 蛋白过度表达所致疾病的药物中的用途。