

一种醛固酮合成酶抑制剂及其制备方法和用途

技术领域

本发明属于化学药物技术领域，提供了一种醛固酮合成酶抑制剂及其制备方法和用途。

背景技术

醛固酮为具有盐皮质激素活性的类固醇激素。其主要由回应血管紧张素 II、促肾上腺皮质激素及增加血清钾含量的肾上腺球状带产生。醛固酮在肾脏中的主要生理作用为通过调节在远侧肾单元中的阳离子交换(Na⁺再吸收及 K⁺分泌)而维持钠及钾平衡。然而，醛固酮亦经显示为在血管、心脏及肾脏中的促炎性及促纤维化激素。醛固酮对基因表达的效应为通过结合至盐皮质激素受体(MR)及典型核激素受体途径来调节。

CYP11B2(醛固酮合成酶)为细胞色素 P450 酶，作为催化从 11-去氧皮质酮(即，醛固酮前体)至醛固酮的一系列反应的酶而为人们所知。CYP11B2 主要在肾上腺皮质球状带中表达，血浆中的醛固酮受到肾上腺中的该酶活性的调节。此外，在心血管系统、肾、脂肪组织、脑等肾上腺以外的部位中也确认到了醛固酮的表达，在各器官局部产生的醛固酮与器官功能障碍有关的发现已受到关注。有报道称，CYP11B2 抑制剂在使用酶及培养细胞的研究中能抑制醛固酮的产生，在使用各种实验动物模型的研究中具有抑制醛固酮产生的效果及治疗效果。此外，已确认了 CYP11B2 抑制剂在高血压患者及原发性醛固酮症患者中显示出降低血浆中及尿中的醛固酮水平的作用及降压作用。找到阻碍醛固酮的生物合成途径的手段是用于确立与醛固酮相关的各种疾病的有效治疗方法的可实现性高的方案。

目前已有醛固酮合成酶(CYP11B2)抑制剂的报道，例如：专利申请 CN103827101B 报道了一种双环二氢喹啉-2-酮衍生物，虽然该化合物具有较好的 CYP11B2 抑制活性，但是其选择性较差；

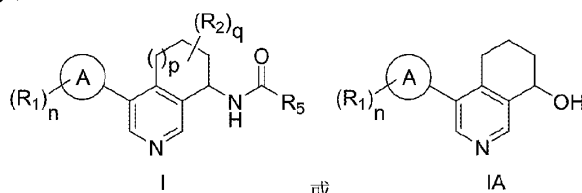
CN114853755A 也报道了一种醛固酮合成酶抑制剂，但是该化合物为手性化合物，合成相对困难，此外，且副作用较大；此外，现有的 CYP11B2 抑制剂还存在活性差、合成困难、稳定性差、生物利用度低等问题，因此，亟需提供更多的 CYP11B2 抑制剂。

发明内容

鉴于现有技术存在的问题，本发明提供了一种醛固酮合成酶抑制剂及其制备方法和用途，以解决现有技术中存在的问题。

本发明通过以下技术方案来实现：

本发明提供了一种醛固酮合成酶抑制剂、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐，所述醛固酮合成酶抑制剂的结构如通式 I 或通式 IA 所示：



其中，所述 R₁ 或 R₂ 均独立地选自：H、卤素、羟基、氨基、取代或未取代的 C₁-C₈ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₈ 烷氧基、取代或未取代的 C₃-C₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环烷基、C₁-C₆ 烷基磺酰基、取代或未取代的 C₆-C₁₂ 芳基或者取代或未取代的 5-12 元杂芳基；

所述 R₅ 独立地选自：取代或未取代的 C₁-C₈ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₈ 烷氧基、取代或未取代的 C₃-C₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环烷基、取代或未取代的 C₆-C₁₂ 芳基或者取代或未取代的 5-12 元杂芳基；

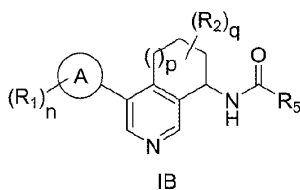
所述环 A 独立地选自：5-12 元稠和杂芳基或者 C₁₀-C₁₂ 芳基；

所述“取代”中的取代基均独立地选自：C₁-C₈ 烷基，卤代 C₁-C₈ 烷基，C₁-C₈ 烷氧基，卤代 C₁-C₈ 烷氧基，-NR₃R₄，羟基，氧代，羧基，氨基，卤素，C₁-C₆ 烷基磺酰基，C₁-C₆ 烷基酰基，C₁-C₆ 烷基酰胺基，C₃-C₈ 环烷基，C₃-C₈ 环烷基氧基，3-8 元杂环烷基，3-8 元杂环烷基氧基，C₃-C₈ 环烷基取代的 C₁-C₈ 烷氧基，C₆-C₁₂ 芳基，C₆-C₁₂ 芳氧基，C₁-C₈ 烷基取代的 C₆-C₁₂ 芳氧基，C₁-C₈ 烷氧基取代的 C₆-C₁₂ 芳氧基，卤代 C₁-C₈ 烷基取代的 C₆-C₁₂ 芳氧基，5-12 元杂芳基，5-12 元杂芳基氧基，C₁-C₈ 烷基取代的 5-12 元杂芳基氧基，C₁-C₈ 烷氧基取代的 5-12 元杂芳基氧基或者卤代 C₁-C₈ 烷基取代的 5-12 元杂芳基氧基中的一个或多个；

所述 R₃ 和 R₄ 均独立地选自：H 或 C₁-C₈ 烷基；

所述 n、p 或 q 均独立地选自 0，1，2 或 3 的整数。

进一步地，作为本发明的优选技术方案，本发明还提供一种醛固酮合成酶抑制剂、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐，所述醛固酮合成酶抑制剂的结构如通式 IB 所示：



其中, 所述 R_1 或 R_2 均独立地选自: H、卤素、氰基、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷氧基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或者取代或未取代的 5-12 元杂芳基;

所述 R_3 独立地选自: 取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷氧基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或者取代或未取代的 5-12 元杂芳基;

所述环 A 独立地选自: 5-12 元稠和杂芳基;

所述“取代”中的取代基均独立地选自: C_1 - C_8 烷基, 卤代 C_1 - C_8 烷基, C_1 - C_8 烷氧基, 卤代 C_1 - C_8 烷氧基, $-NR_3R_4$, 羟基, 氧代, 羧基, 氰基, 卤素, C_1 - C_6 烷基磺酰基, C_1 - C_6 烷基酰胺基, C_3 - C_8 环烷基, C_3 - C_8 环烷基氧基, 3-8 元杂环烷基, 3-8 元杂环烷基氧基, C_3 - C_8 环烷基取代的 C_1 - C_8 烷氧基, C_6 - C_{12} 芳基, C_6 - C_{12} 芳氧基, C_1 - C_8 烷基取代的 C_6 - C_{12} 芳氧基, C_1 - C_8 烷氧基取代的 C_6 - C_{12} 芳氧基, 卤代 C_1 - C_8 烷基取代的 C_6 - C_{12} 芳氧基, 5-12 元杂芳基, 5-12 元杂芳基氧基, C_1 - C_8 烷基取代的 5-12 元杂芳基氧基, C_1 - C_8 烷氧基取代的 5-12 元杂芳基氧基或者卤代 C_1 - C_8 烷基取代的 5-12 元杂芳基氧基中的一个或多个;

所述 R_3 和 R_4 均独立地选自: H 或 C_1 - C_8 烷基;

所述 n 、 p 或 q 均独立地选自 0, 1, 2 或 3 的整数。

进一步地, 作为本发明的优选技术方案, 所述 R_1 或 R_2 均独立地选自: H、卤素、氰基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基或者取代或未取代的 5-10 元杂芳基;

所述 R_3 独立地选自: 取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基或者取代或未取代的 5-10 元杂芳基;

所述环 A 独立地选自: 6-10 元稠和杂芳基;

所述“取代”中的取代基均独立地选自: C_1 - C_6 烷基, 卤代 C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 烷氧基, 卤代 C_1 - C_6 烷氧基, $-NR_3R_4$, 羟基, 氧代, 羧基, 氰基, 卤素, C_1 - C_6 烷基磺酰基, C_1 - C_6 烷基酰胺基, C_3 - C_8 环烷基, C_3 - C_8 环烷基氧基, 3-8 元杂环烷基, 3-8 元杂环烷基氧基, C_3 - C_8 环烷基取代的 C_1 - C_6 烷氧基, C_6 - C_{10} 芳基, C_6 - C_{10} 芳氧基, C_1 - C_6 烷基取代的 C_6 - C_{10} 芳氧基, C_1 - C_6 烷氧基取代的 C_6 - C_{10} 芳氧基, 卤代 C_1 - C_6 烷基取代的 C_6 - C_{10} 芳氧基, 5-10 元杂芳基, 5-10 元杂芳基氧基, C_1 - C_6 烷基取代的 5-10 元杂芳基氧基, C_1 - C_6 烷氧基取代的 5-10 元杂芳基氧基或者卤代 C_1 - C_6 烷基取代的 5-10 元杂芳基氧基中的一个或多个;

所述 R_3 和 R_4 均独立地选自: H 或 C_1 - C_6 烷基;

所述 n 、 p 或 q 均独立地选自 0, 1, 2 或 3 的整数。

进一步地, 作为本发明的优选技术方案, 所述 R_1 或 R_2 均独立地选自: H、卤素、氰基、取代或未取代的 C_1 - C_3 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_3 烷氧基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 3-6 元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_8 芳基或者取代或未取代的 5-8 元杂芳基;

所述 R_3 独立地选自: 取代或未取代的 C_1 - C_3 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_3 烷氧基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 3-6 元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_8 芳基或者取代或未取代的 5-8 元杂芳基;

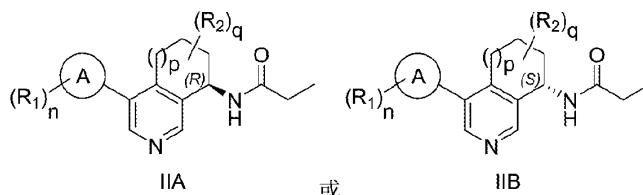
所述环 A 独立地选自: 6-9 元稠和杂芳基;

所述“取代”中的取代基均独立地选自: C_1 - C_3 烷基, 卤代 C_1 - C_3 烷基, C_1 - C_3 烷氧基, 卤代 C_1 - C_3 烷氧基, $-NR_3R_4$, 羟基, 氧代, 羧基, 氰基, 卤素, C_1 - C_3 烷基磺酰基, C_1 - C_3 烷基酰胺基, C_3 - C_6 环烷基, C_3 - C_6 环烷基氧基, 3-6 元杂环烷基, 3-6 元杂环烷基氧基, C_3 - C_6 环烷基取代的 C_1 - C_3 烷氧基, C_6 - C_8 芳基, C_6 - C_8 芳氧基, C_1 - C_3 烷基取代的 C_6 - C_8 芳氧基, C_1 - C_3 烷氧基取代的 C_6 - C_8 芳氧基, 卤代 C_1 - C_3 烷基取代的 C_6 - C_8 芳氧基, 5-8 元杂芳基, 5-8 元杂芳基氧基, C_1 - C_3 烷基取代的 5-8 元杂芳基氧基, C_1 - C_3 烷氧基取代的 5-8 元杂芳基氧基或者卤代 C_1 - C_3 烷基取代的 5-8 元杂芳基氧基中的一个或多个;

所述 R_3 和 R_4 均独立地选自: H 或 C_1 - C_3 烷基;

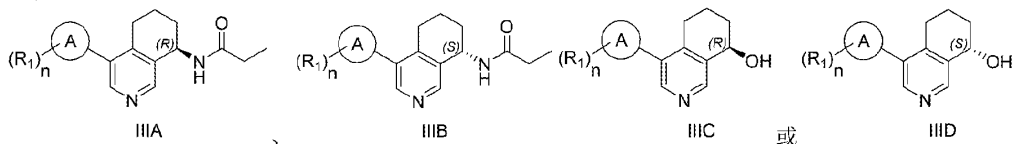
所述 n 、 p 或 q 均独立地选自 0, 1, 2 或 3 的整数。

进一步地, 本发明还提供一种醛固酮合成酶抑制剂、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐, 所述醛固酮合成酶抑制剂的结构如通式 IIA 或 IIB 所示:



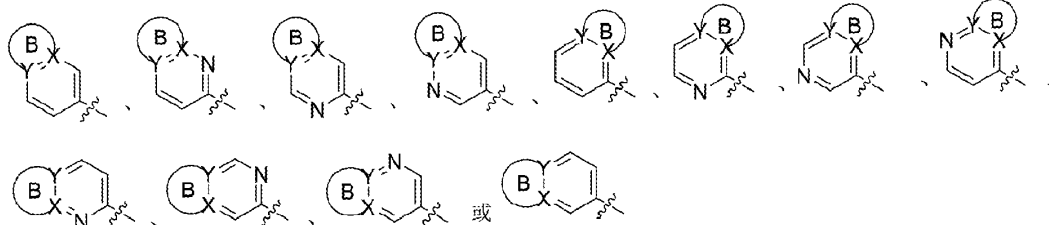
其中, 所述 R_1 、 R_2 、环 A 、 n 、 p 和 q 的定义与前述定义相同。

进一步地, 本发明还提供一种醛固酮合成酶抑制剂、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐, 所述醛固酮合成酶抑制剂的结构如通式 IIIA、IIIB、IIIC 或 IIID 所示:

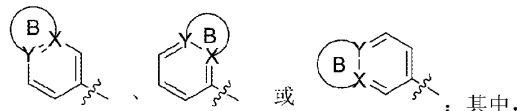


其中, 所述 R_1 、 R_2 、环 A 、 n 、 p 和 q 的定义与前述定义相同。

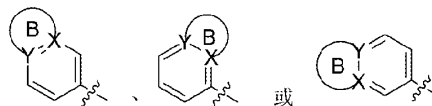
进一步地，作为本发明的一种优选技术方案，所述环 A 选自：



所述环 B 选自 5-10 元杂芳基或者 C₆-C₁₀ 芳基；所述 X、Y、Z₁、Z₂ 或 Z₃ 均独立地选自 C 或 N。



进一步地, 作为本发明的优选技术方案, 所述环 A 选自: 、 或 ; 其中, 所述环 B 选自 5-10 元杂芳基; 所述 X 或 Y 独立地选自 C 或 N。

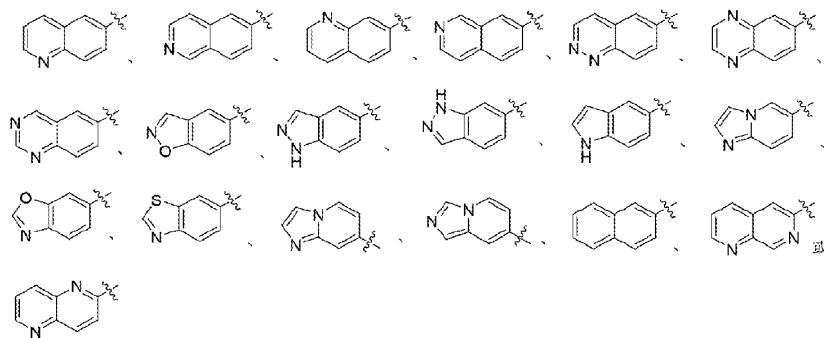


进一步地，作为本发明的一种优选技术方案，所述环 A 选自：
；其中，所述环 B 选自 5-10 元杂芳基；所述 X 或 Y 独立地选自 C 或 N。

进一步地, 作为本发明的优选技术方案, 所述环 B 选自 5-10 元杂芳基, 优选为 5-8 元杂芳基; 更优选为 5-6 元杂芳基, 所述环 B 的实施例包括但不限于: 吡咯基, 呋喃基, 噻吩基, 咪唑基, 噁唑基, 噻唑基, 三唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 四唑基, 吡啶基, 吡嗪基, 吡唑基, 哒嗪基, 三嗪基, 异噁唑基, 异噻唑基。

进一步地，作为本发明的一种优选技术方案，所述环 A 选自：苯并噻吩基、苯并呋喃基、吡啶基、异吡啶基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、异苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、嘌呤基、吲唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并哒嗪基、咪唑并吡啶基、茚啉基、萘基。

进一步地，作为本发明的一种优选技术方案，所述环 A 选自：



进一步地, 作为本发明的一种优选技术方案, 所述 R₁ 或 R₂ 均独立地选自: H、羟基、卤素、氰基、C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₈ 环烷基、C₃-C₈ 环烷氧基、C₁-C₆ 烷基磺酰基、C₁-C₆ 烷基酰基、3-8 元杂环烷基、C₆-C₁₀ 芳基或者 5-10 元杂芳基; 进一步地, 作为本发明的一种优选技术方案, 所述 R₁ 或 R₂ 均独立地选自: H、卤素、氰基、C₁-C₃ 烷基、卤代 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、卤代 C₁-C₃ 烷氧基、C₃-C₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₆-C₈ 芳基或者 5-8 元杂芳基;

进一步地, 作为本发明的一种优选技术方案, 所述 R_1 或 R_2 均独立地选自: H、羟基、F、Cl、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟乙基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、环丙基、环丙基氧基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲酰基或乙酰基;

进一步地, 作为本发明的一种优选技术方案, 所述 R_1 或 R_2 均独立地选自: H、F、Cl、氟基、甲基、甲氧基、三氟甲基。

作为本发明的一种优选技术方案,所述C₁-C₈的烷基优选C₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄、C₁-C₅或C₁-C₆的烷基;所述烷基的实例包括:甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、仲己基、叔己基、新己基、2-甲基戊基、1, 2-二甲基丁基、1-乙基丁基。

作为本发明的一种优选技术方案,所述 C₁-C₈ 烷氧基优选 C₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄、C₁-C₅ 或 C₁-C₆ 烷氧基,进一步地,所述烷氧基的实例包括:甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基。

作为本发明的一种优选技术方案,所述 C_3C_6 环烷基优选自: C_3C_6 环烷基或 C_3C_5 环烷基,所述环烷基具体选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基及环辛基。

作为本发明的一种优选技术方案,所述 C₃-C₈ 环烷氧基优选自: C₃-C₆ 环烷氧基或 C₃-C₅ 环烷氧基,所述环烷基具体选自环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基及环辛氧基。

作为本发明的一种优选技术方案,所述杂环烷基选自3-12元杂环烷基,优选:3-10元杂环烷基,3-8元杂环烷基,3-6元杂环烷基或3-5元杂环烷基,所述杂环烷基的实例包括:氮杂环丙烷基,环氧乙烷基,氮杂环丁烷基,氧杂环丁烷基,吡咯烷基,四氢呋喃基,四氢-噻吩基,吡唑烷基,咪唑烷基,噁唑烷基,异噁唑烷基,噻唑烷基,呋喃基,四氢吡喃基,四氢噻喃基,哌嗪基,吗啉基,硫代吗啉基,1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基,氮杂环庚烷基,二氮杂环庚烷基,高哌嗪基,氧氮杂环庚烷基和噻嗪烷基,8-氮杂-双环[3.2.1]辛基,奎宁环基,8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛基,9-氮杂-双环[3.3.1]壬基,3-氧杂-9-氮杂-双环[3.3.1]壬基,3-硫杂-9-氮杂-双环[3.3.1]壬基和2,6-二氮杂-螺[3.3]庚烷基。部分不饱和和杂环烷基的实例是二氢呋喃基,咪唑啉基,二氢-噁唑基,四氢-吡啶基,或二氢吡喃基;杂环烷基的优选的实例是吡咯烷基,吡唑烷基,咪唑烷基,噁唑烷基,异噁唑烷基,噻唑烷基,呋喃基,四氢吡喃基,四氢噻喃基,哌嗪基,吗啉基,硫代吗啉基,1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基,氮杂环庚烷基,二氮杂环庚烷基,高哌嗪基,氧氮杂环庚烷基,噻嗪烷基和2,6-二氮杂-螺[3.3]庚烷基。杂环烷基的更优选的实例是吡咯烷基,呋喃基,硫代吗啉基,噻嗪烷基和2,6-二氮杂-螺[3.3]庚烷基。

作为本发明的一种优选技术方案,所述卤代 C₁-C₈ 烷基或者卤代 C₁-C₈ 烷基基,优选卤代 C₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄、C₁-C₅ 或 C₁-C₆ 烷基或者 C₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄、C₁-C₅ 或 C₁-C₆ 卤代烷基,所述卤代烷基的实例包括:氟甲基,二氟甲基,三氟甲基,三氟乙基,三氟甲基乙基和五氟乙基,特别的卤代烷基是三氟甲基和三氟乙基。

作为本发明的一种优选方案,所述取代或未取代的 C₆-C₁₂ 芳基优选:取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基,取代或未取代的 C₆-C₈ 芳基,取代或未取代的 C₆-C₁₂ 芳基,所述取代或未取代芳基的实例包括:苯基、邻甲基苯基、间甲基苯基、对甲基苯基、苯酚基、二甲苯基、氯苯基、二氯苯基、硝基苯基、氰基苯基或萘基。

作为本发明的一种优选方案,所述取代或未取代的 5-12 元杂芳基优选:取代或未取代的 5-10 元杂芳基,取代或未取代的 5-8 元杂芳基,取代或未取代的 5-8 元杂芳基,取代或未取代的 5-7 元杂芳基,取代或未取代的 5-6 元杂芳基,所述取代或未取代杂芳基的实例包括:吡咯基,呋喃基,噻吩基,咪唑基,噁唑基,噻唑基,三唑基,噁二唑基,噻二唑基,四唑基,吡嗪基,吡嗪基,吡唑基,哒嗪基,噻啶基,三嗪基,氮杂卓基,二氮杂卓基,异噁唑基,苯并呋喃基,苯并噻吩基,吡啶基,异吡啶基,异苯并呋喃基,苯并呋喃基,苯并噻唑基,苯并异噻唑基,苯并噻唑基,苯并异噻唑基,苯并噁二唑基,苯并噻二唑基,苯并三唑基,噻吩基,噻吩基,噻吩基,异噻吩基,噻吩基和噻吩基。特别的杂芳基包括吡咯基,呋喃基,噻吩基,咪唑基,噁唑基,噻唑基,三唑基,噁二唑基,噻二唑基,四唑基。

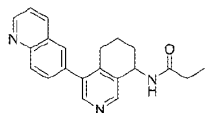
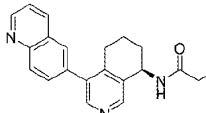
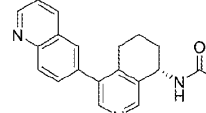
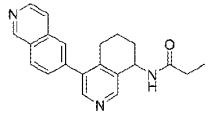
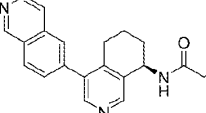
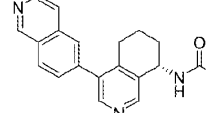
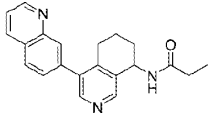
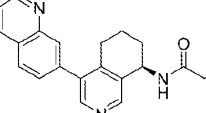
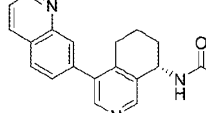
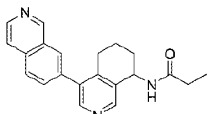
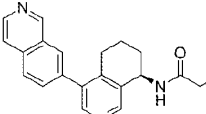
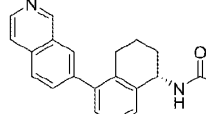
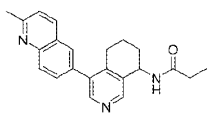
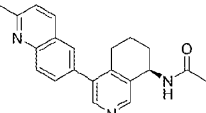
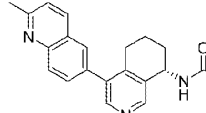
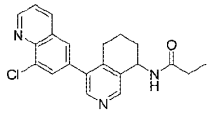
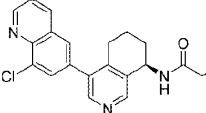
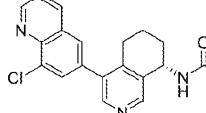
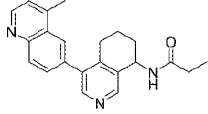
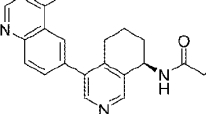
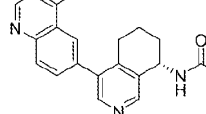
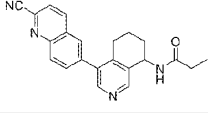
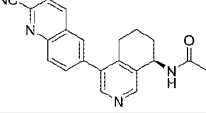
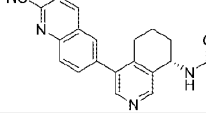
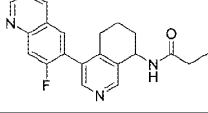
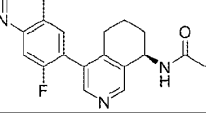
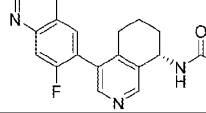
基,吡啶基,吡嗪基,吡唑基,哒嗪基,噻啶基,异噻唑基和异噻唑基。更特别的杂芳基包括咪唑基,噻唑基,噻唑基,噻二唑基,噻二唑基,四唑基,吡啶基,吡嗪基,吡唑基,哒嗪基,噻啶基,吡啶基、异噻唑基和异噻唑基。

作为本发明的一种优选技术方案,所述 5-12 元稠和杂芳基优选: 5-10 元稠和杂芳基、6-10 元稠和杂芳基、6-9 元稠和杂芳基、6-8 元稠和杂芳基;所述稠和杂芳基的实施例包括但不限于: 苯并噻吩基、苯并呋喃基、吡啶基、异吡啶基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、异苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、嘌呤基、吡啶基、噻啶基、异噻啶基、噻啶基、噻啶基、苯并噻啶基、咪唑并吡啶基、蔡啶基、蔡基。

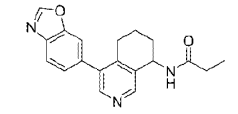
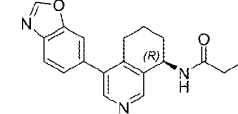
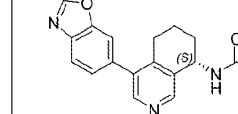
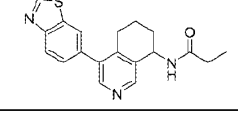
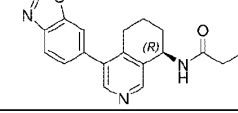
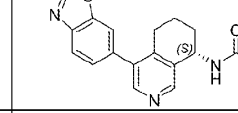
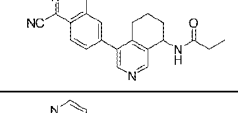
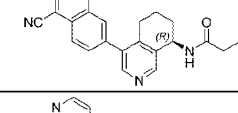
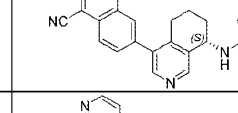
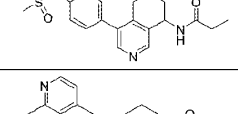
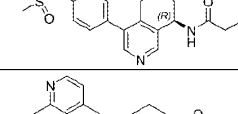
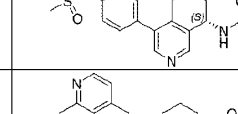
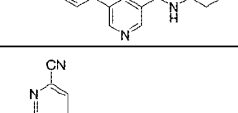
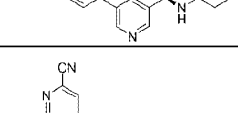
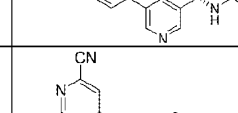
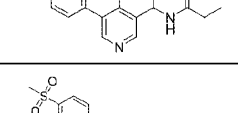
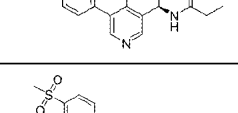
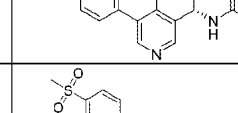
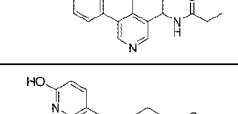
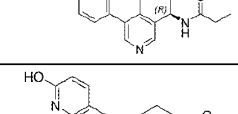
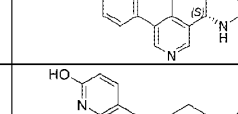
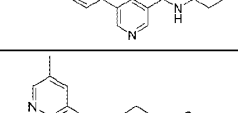
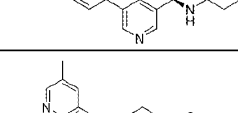
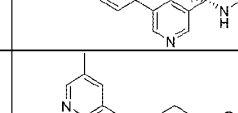
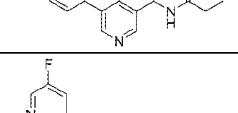
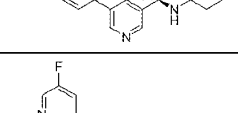
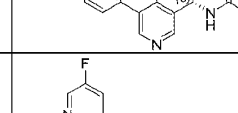
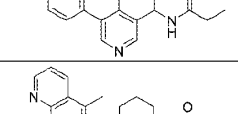
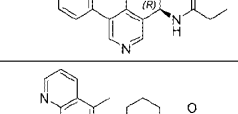
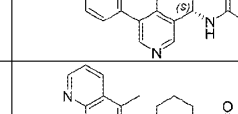
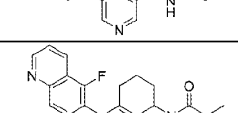
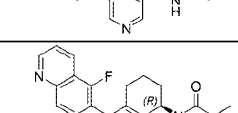
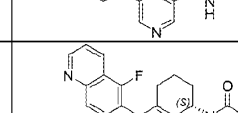
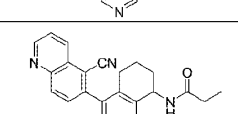
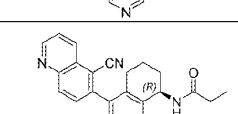
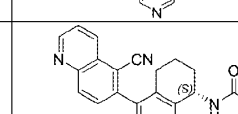
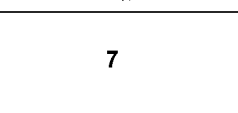
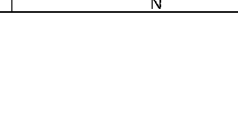
作为本发明的一种优选技术方案,所述 C₆-C₁₂ 芳基,优选 C₆-C₁₀ 芳基或者 C₁₀-C₁₂ 芳基,所述 C₆-C₁₀ 芳基优选 C₆-C₈ 芳基,更优选为苯基;所述 C₁₀-C₁₂ 芳基更优选为蔡基。

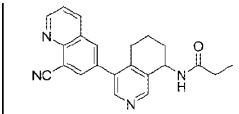
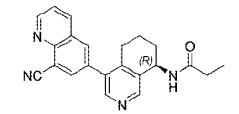
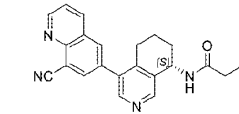
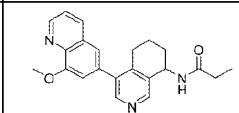
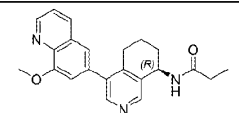
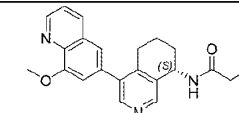
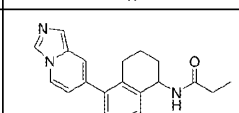
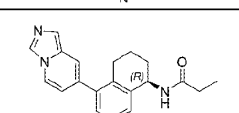
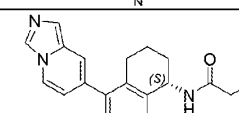
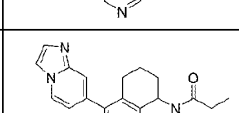
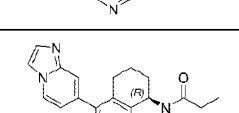
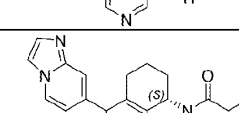
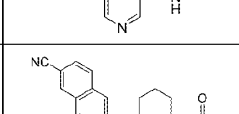
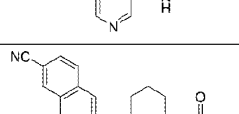
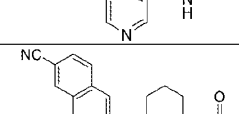
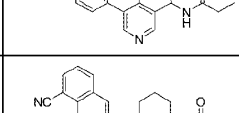
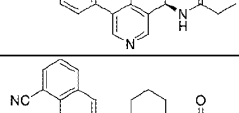
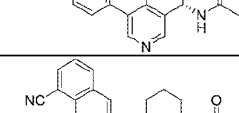
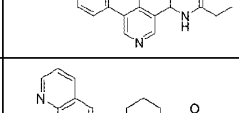
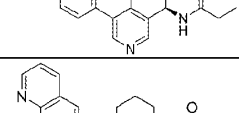
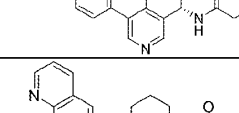
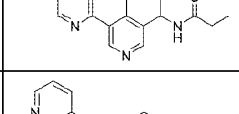
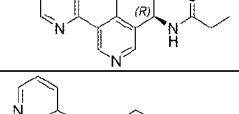
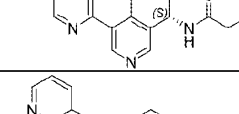
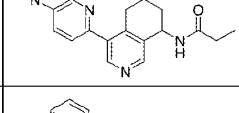
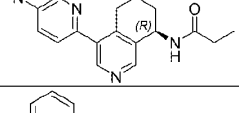
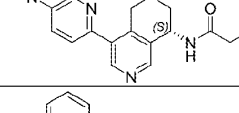
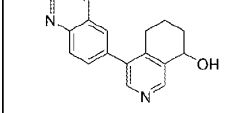
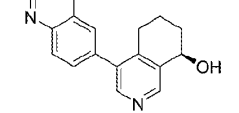
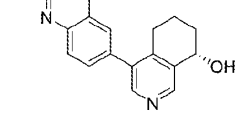
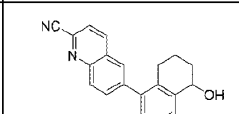
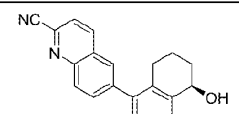
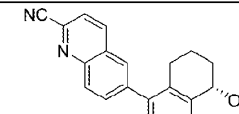
作为本发明的一种优选技术方案,卤素选自氟、氯、溴、碘。

作为本发明的一种优选技术方案,所述醛固酮合成酶抑制剂,或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐选自:

编号	化合物	编号	化合物	编号	化合物
1		1A		1B	
2		2A		2B	
3		3A		3B	
4		4A		4B	
5		5A		5B	
6		6A		6B	
7		7A		7B	
8		8A		8B	
9		9A		9B	

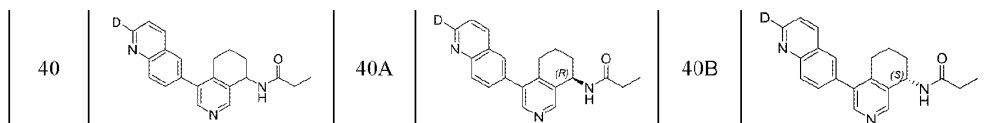
11		11A		11B	
12		12A		12B	
13		13A		13B	
14		14A		14B	
15		15A		15B	
16		16A		16B	
17		17A		17B	
18		18A		18B	
19		19A		19B	
20		20A		20B	
22		22A		22B	
23		23A		23B	

24		24A		24B	
25		25A		25B	
26		26A		26B	
27		27A		27B	
28		28A		28B	
29		29A		29B	
31		31A		31B	
32		32A		32B	
33		33A		33B	
34		34A		34B	
35		35A		35B	
36		36A		36B	
37		37A		37B	

38		38A		38B	
39		39A		39B	
41		41A		41B	
42		42A		42B	
43		43A		43B	
44		44A		44B	
45		45A		45B	
46		46A		46B	
47		47A		47B	
48		48A		48B	
49		49A		49B	

。本发明还提供一种前述所述的醛固酮合成酶抑制剂、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐的氘代化合物。进一步地，作为本发明的优选技术方案，所述氘代化合物选自以下结构：

编号	化合物	编号	化合物	编号	化合物
----	-----	----	-----	----	-----



本发明进一步提供了一种药物组合物，包含通式 I、通式 IA、通式 IB、通式 IIA、通式 IIB、通式 IIIA、通式 IIIB、通式 IIIC 或通式 IIID 所述的醛固酮合成酶抑制剂、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐或其氘代化合物，以及一种或一种以上药学上可接受的赋形剂和/或载体。

本发明进一步提供了一种包含通式 I、通式 IA、通式 IB、通式 IIA、通式 IIB、通式 IIIA、通式 IIIB、通式 IIIC 或通式 IIID 所述的醛固酮合成酶抑制剂、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐、或其氘代化合物或者前述的药物组合物在制备用于治疗或预防由 CYP11B2 活性水平升高导致的相关疾病的药物中的用途，包括：慢性肾病，充血性心力衰竭，高血压，糖尿病肾病，原发性醛固酮增多症和库欣综合征的用途。

作为本发明的一种优选技术方案，所述由 CYP11B2 活性水平升高导致的相关疾病选自：高血压等。

本发明进一步提供了一种醛固酮合成酶抑制剂，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐的制备方法，参照专利 CN103827101B 以及本领域的常规方法进行制备。本发明相对于现有技术的有益效果包括但不限于：

本发明的醛固酮合成酶抑制剂与现有技术相比，可选择性地抑制 CYP11B2，而较弱地抑制 CYP11B1，具有更好的 CYP11B2 抑制活性。

为清楚起见，本文定义了在本发明的描述中所使用的通用术语。

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出现的商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“可药用的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与可药用的酸或碱制备。

除了盐的形式，本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转成本发明的化合物。此外，前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶剂化形式与非溶剂化的形式相当，都包含在本发明的范围之内。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

可以通过手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体，以及 D 和 L 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

术语“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括 1 至 20 个碳原子的直链和支链基团。优选地含有 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选地含有 1 至 6 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基及其各种支链异构体等。

术语“卤代烷基”表示烷基氢原子中的至少一个已经被相同或不同的卤素原子代替。卤代烷基的实例包括氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，三氟乙基，三氟甲基乙基和五氟乙基。特别的卤代烷基是三氟甲基和三氟乙基。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的实例包括甲氧基，乙氧基，正丙氧基，异丙氧基，正丁氧基，异丁氧基和叔丁氧基。特别的烷氧基包括甲氧基，乙氧基和叔丁氧基。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“卤代烷氧基”表示烷氧基，其中烷氧基的氢原子中的至少一个已经被相同或不同的卤素原子代替。术语“全卤代烷氧基”表示其中烷氧基的所有氢原子都被相同或不同的卤素原子代替的烷氧基。卤代烷氧基的实例包括氟甲氧基，二氟甲氧基，三氟甲氧基，三氟乙氧基，三氟甲基乙氧基，三氟二甲基乙氧基和五氟乙氧基。特别的卤代烷氧基是三氟甲氧基和 2,2-二氟乙氧基。

术语“环烷基”或“碳环”指饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 10 个碳原子，优选包含 3 至 8 个碳原子，更优选 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

术语“杂环烷基”表示 3 至 8 个环原子的单价饱和或部分不饱和单环或双环体系，包含 1, 2, 或 3 个选自 N, O 和 S 的环杂原子，剩余环原子是碳。在特别的实施方案中，杂环烷基是 4 至 7 个环原子的单价饱和单环体系，包含 1, 2, 或 3 个选自 N, O 和 S 的环杂原子，剩余环原子是碳。单环饱和杂环烷基的实例是氮杂环丙烷基，环氧乙烷基，氮

杂环丁烷基, 氧杂环丁烷基, 吡咯烷基, 四氢呋喃基, 四氢-噻吩基, 吡唑烷基, 咪唑烷基, 噁唑烷基, 异噁唑烷基, 噻唑烷基, 呋啶基, 四氢吡喃基, 四氢噻喃基, 哌嗪基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 1, 1-二氧化-硫代吗啉-4-基, 氮杂环庚烷基, 二氮杂环庚烷基, 高哌嗪基, 氧氮杂环庚烷基和噻嗪烷基。双环饱和杂环烷基的实例为 8-氮杂-双环[3.2.1]辛基, 奎宁环基, 8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛基, 9-氮杂-双环[3.3.1]壬基, 3-氧杂-9-氮杂-双环[3.3.1]壬基, 3-硫杂-9-氮杂-双环[3.3.1]壬基和 2, 6-二氮杂-螺[3.3]庚烷基。部分不饱和杂环烷基的实例是二氢呋喃基, 咪唑啉基, 二氢-噁唑基, 四氢-吡啶基, 或二氢吡喃基。杂环烷基的更特别的实例是吡咯烷基, 吡唑烷基, 咪唑烷基, 噁唑烷基, 异噁唑烷基, 噻唑烷基, 呋啶基, 四氢吡喃基, 四氢噻喃基, 哌嗪基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 1, 1-二氧化-硫代吗啉-4-基, 氮杂环庚烷基, 二氮杂环庚烷基, 高哌嗪基, 氧氮杂环庚烷基, 噻嗪烷基和 2, 6-二氮杂-螺[3.3]庚烷基。杂环烷基的更特别的实例是吡咯烷基, 呋啶基, 硫代吗啉基, 噻嗪烷基和 2, 6-二氮杂-螺[3.3]庚烷基。

术语“卤代环烷基”表示环烷基, 其中环烷基的氢原子中的至少一个已经被相同或不同的卤素原子代替, 特别是氟原子代替。卤代环烷基的实例包括氟环丙基, 二氟环丙基, 氟环丁基和二氟环丁基。

术语“C₁-C₆烷基磺酰基”是指 C₁-C₆烷基上的 1 个 H 原子被磺酰基取代, 例如: 甲磺酰基、乙磺酰基等;

术语“C₁-C₆烷基酰基”是指 C₁-C₆烷基上的 1 个 H 原子被酰基取代, 例如: 甲酰基、乙酰基等;

术语“C₁-C₆烷基酰胺基”是指 C₁-C₆烷基上的 1 个 H 原子被酰胺基取代, 例如: 甲酰胺基、乙酰胺基等;

术语“芳基”或“芳环”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 12 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团, 优选地指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 12 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团, 更优选为 8 至 10 元, 最优选为 6 至 8 元, 例如苯基和萘基。

术语“杂芳基”或“杂芳环”指包含 1 至 3 个杂原子、5 至 10 个环原子的杂芳族体系, 其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 8 元, 更优选为 5 元或 6 元。吡咯基, 呋喃基, 噻吩基, 咪唑基, 噁唑基, 噻唑基, 三唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 四唑基, 吡啶基, 吡嗪基, 吡唑基, 哒嗪基, 嘧啶基, 三嗪基, 氮杂卓基, 二氮杂卓基, 异噁唑基, 苯并呋喃基, 异噁唑基, 苯并噻吩基, 吲哚基, 异吲哚基, 异苯并呋喃基, 苯并咪唑基, 苯并噁唑基, 苯并异噁唑基, 苯并噻唑基, 苯并异噻唑基, 苯并噁唑基, 苯并异噻唑基, 苯并噁二唑基, 苯并噻二唑基, 苯并三唑基, 噻吩基, 噻啉基, 异噻啉基, 噻唑啉基和噻唑啉基。特别的杂芳基包括吡咯基, 呋喃基, 噻吩基, 咪唑基, 噁唑基, 噻唑基, 三唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 四唑基, 吡啶基, 吡嗪基, 吡唑基, 哒嗪基, 嘧啶基, 异噁唑基和异噻唑基。更特别的杂芳基包括咪唑基, 噁唑基, 噻唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 四唑基, 吡啶基, 吡嗪基, 吡唑基, 哒嗪基, 嘧啶基, 异噁唑基和异噻唑基。

术语“稠和杂芳基”是指包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 及其氧化态的杂原子且具有芳香性的稠和双环体系, 可以是杂芳基与芳基稠和, 也可以是杂芳基与杂芳基的稠和, 其中杂芳基或芳基均可作为连接位点。非限制性实施例包括苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、异苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、噻吩基、噻啉基、异噻啉基、噻唑啉基、噻唑啉基、苯并噻唑基。

术语“环烷基氧基”或者“环烷氧基”指环烷基-O-, 其中环烷基如上所定义。

术语“杂环基氧基”或者“杂环烷氧基”指杂环基-O-, 其中杂环基如上所定义。

术语“芳基氧基”或者“芳氧基”指芳基-O-, 其中芳基如上所定义。

术语“杂芳基氧基”或者“杂芳基氧基”指杂芳基-O-, 其中杂芳基如上所定义。

本发明化合物分子的原子是同位素, 通过同位素衍生化通常可以延长半衰期、降低清除率、代谢稳定和提高体内活性等效果。并且, 包括一个实施方案, 其中至少一个原子被具有相同原子数(质子数)和不同质量数(质子和中子)的原子取代。本发明化合物中包括的同位素的实例包括氢原子、碳原子、氮原子、氧原子、磷原子、硫原子、氟原子、氯原子, 其分别包括 ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl。特别的是, 随其衰退而发射辐射的放射性同位素例如 ³H 或 ¹⁴C 可用于药物制剂或者体内化合物的局部解剖学检验。稳定的同位素既不随其量衰减或变化, 也不具有放射性, 因此其可以安全使用。当构成本发明化合物分子的原子是同位素时, 通过用包含相应同位素的试剂替代合成中所用的试剂, 可以根据通用方法转化同位素。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的同位素。例如, 可用放射性同位素标记化合物, 比如氘(²H), 碘-125(¹²⁵I)或 C-14(¹⁴C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换, 无论放射性与否, 都包括在本发明的范围之内。

进一步地, 本发明的化合物一个或多个氢原子上被同位素氘(²H)取代, 本发明化合物氘代后, 具有延长半衰期、降低清除率、代谢稳定和提高体内活性等效果。

所述同位素衍生物的制备方法通常包括: 相转移催化方法。例如, 优选的氘化方法采用相转移催化剂(例如, 四烷基铵盐, NBu₄HSO₄)。使用相转移催化剂交换二苯基甲烷化合物的亚甲基质子, 导致比在酸(例如, 甲磺酸)存在下用氘化硅烷(例如三乙基氘化硅烷)或用路易斯酸如三氯化铝采用氘化硼酸钠还原而引入较高的氘。

术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂载体或介质, 代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。关于载体的其他信息, 可以参考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), 该文献的内容通过引用的方式并入本文。

术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要载体、稀释剂和/或介质。

针对药物或药理学活性剂而言, 术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型, 组合物中一种活性物质的“有效量”是指与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到

预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

术语“活性成分”、“治疗剂”，“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体，它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

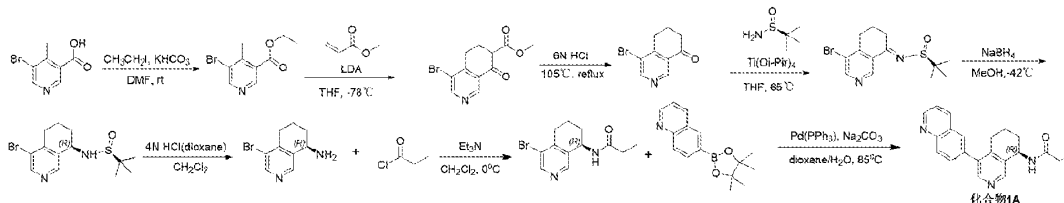
具体实施方式

下面结合实施例对本发明作进一步详细的描述，但发明的内容不局限于实施例。

实施例 1

合成 (R)-N-(4-(喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺

具体合成路线如下：



步骤 A：合成 5-溴-4-甲基烟酸乙酯

将 5-溴-4-甲基烟酸 (50.0 克, 231.45 毫摩尔) 和碘乙烷 (39.7 克, 254.59 毫摩尔) 溶于 500 毫升 *N,N*-二甲基甲酰胺中，加入碳酸氢钾 (46.3 克, 462.90 毫摩尔)，将混合溶液脱气处理并氮气保护，室温下搅拌反应 12 小时。

反应结束后，混合物过滤，滤液中加入水，用乙酸乙酯 (300 毫升×3 次) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (500 毫升) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂：乙酸乙酯/正己烷=1/10)，得到 54.6 克 5-溴-4-甲基烟酸乙酯。[M+H]⁺ = 244.05。

步骤 B：合成 4-溴-8-氧代-5,6,7,8-四氢异喹啉-7-甲酸甲酯

-78°C 下，在 5-溴-4-甲基烟酸乙酯 (54.6 克, 223.69 毫摩尔) 的四氢呋喃 (500 毫升) 溶液中滴加 LDA (123 毫升, 246.06 毫摩尔, 2 M)，混合物搅拌 30 分钟，随后滴加丙烯酸甲酯 (48.1 克, 559.22 毫摩尔) 的四氢呋喃溶液 (200 毫升)，混合物在 -78°C 下继续搅拌 2 小时。

反应结束后，混合物中加入 400 毫升 10% 醋酸水溶液淬灭反应，旋去有机溶剂，用乙酸乙酯 (300 毫升×3 次) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (500 毫升) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂：乙酸乙酯/正己烷=1/10)，得到 31.5 克 4-溴-8-氧代-5,6,7,8-四氢异喹啉-7-甲酸甲酯。[M+H]⁺ = 284.06。

步骤 C：合成 4-溴-6,7-二氢异喹啉-8(5H)-酮

将 4-溴-8-氧代-5,6,7,8-四氢异喹啉-7-甲酸甲酯 (31.5 克, 110.87 毫摩尔) 溶于 300 毫升盐酸 (6 M) 中，混合物升温至 105°C 回流搅拌 16 小时。

反应结束后，旋去溶剂，加入 300 毫升水，用 1N 氢氧化钠水溶液调 pH~9，混合物用乙酸乙酯 (200 毫升×3 次) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (300 毫升) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂：乙酸乙酯/正己烷=1/8)，得到 19.6 克 4-溴-6,7-二氢异喹啉-8(5H)-酮。[M+H]⁺ = 226.05。

步骤 D：合成 (S)-N-(4-溴-6,7-二氢异喹啉-8(5H)-亚基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺

将 4-溴-6,7-二氢异喹啉-8(5H)-酮 (10.0 克, 44.23 毫摩尔) 溶于 200 毫升四氢呋喃中，加入 (S)-叔丁基亚磺酰胺 (5.9 克, 48.66 毫摩尔) 和钛酸四异丙酯 (37.7 克, 132.70 毫摩尔)，混合物在氮气保护下加热至 65°C 下搅拌反应 24 小时。

反应结束后，加入 100 毫升水淬灭，固体过滤，将滤液浓缩，残余物中加入 100 毫升水，用乙酸乙酯 (100 毫升×3 次) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (100 毫升) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂：乙酸乙酯/正己烷=1/5)，得到 13.3 克 (S)-N-(4-溴-6,7-二氢异喹啉-8(5H)-亚基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺。[M+H]⁺ = 329.12。

步骤 E：合成 (S)-N-((R)-4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺

-42°C 下，在 (S)-N-(4-溴-6,7-二氢异喹啉-8(5H)-亚基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺 (13.3 克, 40.39 毫摩尔) 的甲醇 (400 毫升) 溶液中分批加入硼氢化钠 (2.3 克, 60.59 毫摩尔)，混合物在 -42°C 下继续搅拌 1 小时。

反应结束后，加入 100 毫升水淬灭，旋去溶剂，残余物中加入 100 毫升水，用乙酸乙酯 (100 毫升×3 次) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (100 毫升) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂：甲醇/二氯甲烷=1/20)，得到 11.1 克 (S)-N-((R)-4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺。[M+H]⁺ = 331.06。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 4.59–4.51 (m, 1H), 3.41 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.83–2.68 (m, 2H), 2.38–2.28 (m, 1H), 2.05–1.95 (m, 2H), 1.94–1.84 (m, 1H), 1.29 (s, 9H)。

步骤 F：合成 (R)-4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺

在 (S)-N-((R)-4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺 (11.1 克, 9.86 毫摩尔) 的二氯甲烷 (100 毫升) 溶液中，加入 40 毫升氯化氢-二氧六环溶液 (4 M)，室温下搅拌反应 5 小时。

反应结束后，混合物旋去溶剂，残余物中加入 100 毫升水，用氢氧化钠溶液（1 M）调 pH 至 9，加入乙酸乙酯（100 毫升×3 次）萃取，合并有机相，用饱和食盐水（100 毫升）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：甲醇/二氯甲烷=1/10），得到 7.2 克(R)-4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺。 $[M+H]^+ = 227.11$ 。

步骤 G：合成 (R)-N-(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺

将(R)-4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺（7.2 克，31.70 毫摩尔）和三乙胺（8.8 毫升，63.41 毫摩尔）溶于二氯甲烷（100 毫升）中，0℃下滴加丙酰氯（3.1 毫升，34.87 毫摩尔），混合物在室温下搅拌反应 5 分钟。

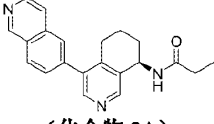
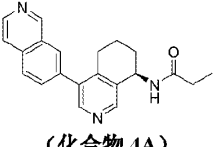
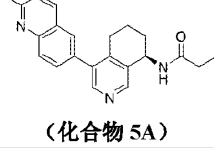
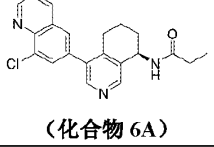
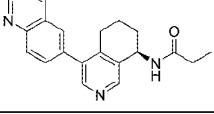
反应结束后，混合物中加入水，用二氯甲烷（100 毫升×3 次）萃取，合并有机相，用饱和食盐水（100 毫升）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：甲醇/二氯甲烷=1/20），得到 8.5 克(R)-N-(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。 $[M+H]^+ = 283.12$ 。

步骤 H：合成 (R)-N-(4-(喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺

将(R)-4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺（100 毫克，0.35 毫摩尔）和 6-喹啉硼酸频那醇酯（108 毫克，0.42 毫摩尔）溶于 5.0 毫升二氧六环和 1.0 毫升水的混合溶剂中，加入碳酸钠（76 克，0.71 毫摩尔）和四三苯基磷钼（8 毫克，0.0071 毫摩尔）。混合物氮气保护，在 85℃下反应 6 小时。

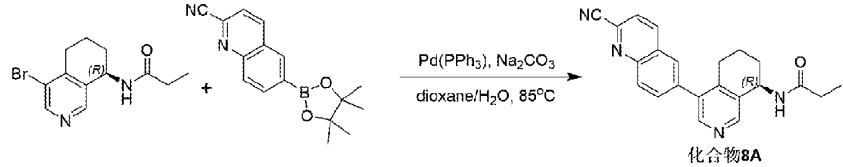
反应结束后，将所得悬浊液过滤，用二氯甲烷洗涤滤饼，滤液减压浓缩，所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：甲醇/二氯甲烷=1/20），得到 87 毫克(R)-N-(4-(喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。 $[M+H]^+ = 332.09$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.11 (dd, *J* = 4.5, 1.7 Hz, 1H), 8.69–8.61 (m, 3H), 8.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 5.18 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.87–2.73 (m, 2H), 2.27–2.16 (m, 2H), 2.01–1.91 (m, 1H), 1.89–1.72 (m, 3H), 1.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

实施例 2-7

	化学名称	结构	制备方法及鉴定
实施例 2	合成 (R)-N-(5,6,7,8-四氢-[4,6'-二异喹啉]-8-基)丙酰胺	 (化合物 2A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到 (R)-N-(5,6,7,8-四氢-[4,6'-二异喹啉]-8-基)丙酰胺。 $[M+H]^+ = 332.07$ 。
实施例 3	合成 (R)-N-(4-(喹啉-7-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺	 (化合物 3A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到 (R)-N-(4-(喹啉-7-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。 $[M+H]^+ = 332.07$ 。核磁数据： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.98 (qd, <i>J</i> = 3.0, 1.3 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66–7.59 (m, 2H), 5.18–5.13 (m, 1H), 2.66 (q, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.24–2.13 (m, 2H), 1.99–1.66 (m, 4H), 1.08 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)。
实施例 4	合成 (R)-N-(5,6,7,8-四氢-[4,7'-二异喹啉]-8-基)丙酰胺	 (化合物 4A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到 (R)-N-(5,6,7,8-四氢-[4,7'-二异喹啉]-8-基)丙酰胺。 $[M+H]^+ = 332.07$ 。
实施例 5	合成 (R)-N-(4-(2-甲基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺	 (化合物 5A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到 (R)-N-(4-(2-甲基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。 $[M+H]^+ = 346.06$ 。
实施例 6	合成 (R)-N-(4-(8-氯喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺	 (化合物 6A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到 (R)-N-(4-(8-氯喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。 $[M+H]^+ = 366.12$ 。
实施例 7	合成 (R)-N-(4-(4-甲基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺	 (化合物 7A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到 (R)-N-(4-(4-甲基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。 $[M+H]^+ = 346.06$ 。核磁数据： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.82 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 0.7

		(化合物 7A)	Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 4.4, 1.0$ Hz, 1H), 5.15 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 2.67 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.24–2.14 (m, 2H), 1.97–1.66 (m, 4H), 1.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).
--	--	----------	--

实施例 8
合成 (R)-N-(4-(2-氰基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺



具体实验步骤参考实施例 1，得到(R)-N-(4-(2-氰基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。

具体操作步骤：

步骤 A：

参考实施例 1 的方法制备得到(R)-4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺， $[M+H]^+ = 283.12$ 。

步骤 B：

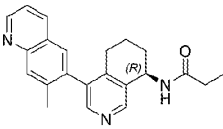
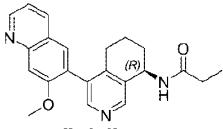
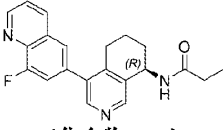
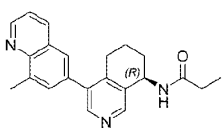
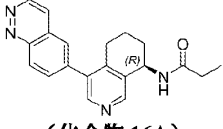
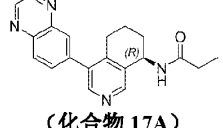
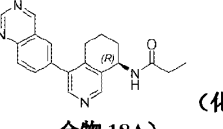
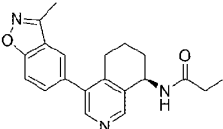
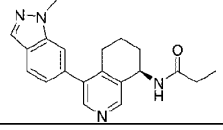
将(R)-4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺（100 毫克，0.35 毫摩尔）和 2-氰基喹啉-6-硼酸频那醇酯（119 毫克，0.42 毫摩尔）溶于 5.0 毫升二氧六环和 1.0 毫升水的混合溶剂中，加入碳酸钠（76 克，0.71 毫摩尔）和四三苯基膦钾（8 毫克，0.0071 毫摩尔）。混合物氮气保护，在 85°C 下反应 6 小时。

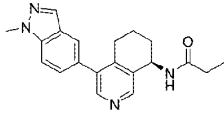
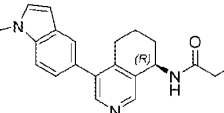
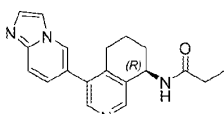
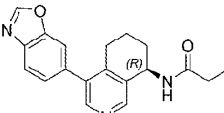
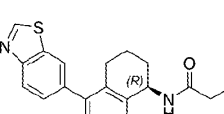
反应结束后，将所得悬浊液过滤，用二氯甲烷洗涤滤饼，滤液减压浓缩，所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：甲醇/二氯甲烷=1/20），得到 109 毫克(R)-N-(4-(2-氰基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。

$[M+H]^+ = 357.00$ 。核磁数据：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 5.15 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.71–2.63 (m, 2H), 2.26–2.12 (m, 2H), 1.99–1.66 (m, 4H), 1.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

实施例 9-25

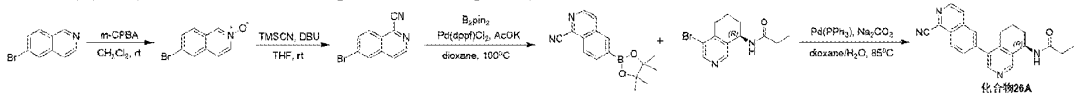
	化学名称	结构	制备方法及鉴定
实施例 9	合成 (R)-N-(4-(7-氟喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺	 (化合物 9A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到(R)-N-(4-(7-氟喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。 $[M+H]^+ = 350.01$ 。核磁数据： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.00 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 8.37 (s, 2H), 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.3, 4.3$ Hz, 1H), 5.15 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.71–2.63 (m, 2H), 2.27–2.12 (m, 2H), 1.97–1.65 (m, 4H), 1.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。
实施例 10	合成 (R)-N-(4-(2-甲氧基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺	 (化合物 10A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到(R)-N-(4-(2-甲氧基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。 $[M+H]^+ = 362.05$ 。
实施例 11	合成 (R)-N-(4-(2-(三氟甲基)喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺	 (化合物 11A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到(R)-N-(4-(2-(三氟甲基)喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。 $[M+H]^+ = 400.00$ 。核磁数据： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 5.16 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.71–2.61 (m, 2H), 2.27–2.12 (m, 2H), 1.98–1.66 (m, 4H), 1.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

实施例 12	合成 (<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(7-甲基 喹啉-6- 基)-5,6,7,8-四氢 异喹啉-8-基)丙 酰胺	 (化合物 12A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到(<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(7-甲基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。 [M+H] ⁺ =346.09。核磁数据： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.92 (dt, <i>J</i> = 4.0, 1.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.40–8.29 (m, 2H), 8.23 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 35.3 Hz, 1H), 7.55–7.51 (m, 1H), 5.17–5.10 (m, 1H), 2.47–2.26 (m, 2H), 2.33–2.13 (m, 5H), 1.96–1.63 (m, 4H), 1.09 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)。
实施例 13	合成 (<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(7-甲氧 基喹啉-6- 基)-5,6,7,8-四氢 异喹啉-8-基)丙 酰胺	 (化合物 13A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到(<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(7-甲氧基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。 [M+H] ⁺ =362.09。核磁数据： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.91–8.86 (m, <i>J</i> = 4.2, 1.9 Hz, 1H), 8.46–8.27 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 32.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47–7.36 (m, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.49–2.30 (m, 2H), 2.27–2.13 (m, 2H), 1.96–1.58 (m, 4H), 1.09 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)。
实施例 14	合成 (<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(8-氟喹 啉-6-基)-5,6,7,8- 四氢异喹啉-8- 基)丙酰胺	 (化合物 14A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到(<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(8-氟喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。 [M+H] ⁺ =350.08。核磁数据： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.03 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.54–8.51 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.74–7.68 (m, 2H), 5.18–5.10 (m, 1H), 2.69 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.26–2.12 (m, 2H), 1.97–1.68 (m, 4H), 1.08 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)。
实施例 15	合成 (<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(8-甲基 喹啉-6- 基)-5,6,7,8-四氢 异喹啉-8-基)丙 酰胺	 (化合物 15A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到(<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(8-甲基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。 [M+H] ⁺ = 346.05。核磁数据： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.99 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.43–8.38 (m, 2H), 8.36–8.31 (m, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 5.14 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.69–2.65 (m, 2H), 2.26–2.12 (m, 2H), 1.98–1.65 (m, 4H), 1.09 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)。
实施例 16	合成 (<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(喹啉-6- 基)-5,6,7,8-四氢 异喹啉-8-基)丙 酰胺	 (化合物 16A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到(<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。[M+H] ⁺ = 333.07。
实施例 17	合成 (<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(喹喔啉 -6-基)-5,6,7,8-四 氢异喹啉-8-基) 丙酰胺	 (化合物 17A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到(<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(喹喔啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。 [M+H] ⁺ = 333.04。
实施例 18	合成 (<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(喹唑啉 -6-基)-5,6,7,8-四 氢异喹啉-8-基) 丙酰胺	 (化合物 18A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到(<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(喹唑啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。 [M+H] ⁺ = 333.04。
实施例 19	合成 (<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(3-甲基 苯并[d]异噁唑-5- 基)-5,6,7,8-四氢 异喹啉-8-基)丙 酰胺	 (化合物 19A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到(<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。[M+H] ⁺ = 336.05。
实施例 20	合成 (<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(1-甲基 -1 <i>H</i> -吡唑-6- 基)-5,6,7,8-四氢	 (化合物 20A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到(<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。[M+H] ⁺ = 335.09。

	异喹啉-8-基)丙酰胺	(化合物 20A)	
实施例 21	合成 (R)-N-(4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺	 (化合物 21A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到(R)-N-(4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。[M+H] ⁺ = 335.06。
实施例 22	合成 (R)-N-(4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺	 (化合物 22A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到(R)-N-(4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。[M+H] ⁺ = 334.12。
实施例 23	合成 (R)-N-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺	 (化合物 23A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到(R)-N-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。[M+H] ⁺ = 321.06。
实施例 24	合成 (R)-N-(4-(苯并噻唑-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺	 (化合物 24A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到(R)-N-(4-(苯并噻唑-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。[M+H] ⁺ = 322.04。
实施例 25	合成 (R)-N-(4-(苯并噻唑-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺	 (化合物 25A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到(R)-N-(4-(苯并噻唑-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。 [M+H] ⁺ = 338.01。核磁数据： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.48 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 8.23–8.17 (m, 2H), 7.58–7.45 (m, 1H), 5.14 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 2.64 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.18 (qd, <i>J</i> = 7.4, 4.9 Hz, 2H), 1.97–1.65 (m, 4H), 1.08 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)。

实施例 26

合成 (R)-N-(1'-氰基-5,6,7,8-四氢-[4,6'-二异喹啉]-8-基)丙酰胺



步骤 A：合成 6-溴喹啉-2-氧化物

向反应瓶中加入 6-溴异喹啉（500 毫克，2.40 毫摩尔），二氯甲烷（10 毫升），间氯过氧苯甲酸（621 毫克，3.60 毫摩尔），室温反应 15 小时。

反应结束后，加入 1 摩尔/升的氢氧化钠水溶液调节 pH 至 9，二氯甲烷（20 毫升×2 次）萃取，硫酸钠干燥，浓缩，残留物用乙酸乙酯/正己烷=1/5(10 毫升)室温打浆 1 小时，过滤得 401 毫克白色固体 6-溴喹啉-2-氧化物，[M+H]⁺=224.04。

步骤 B：合成 6-溴异喹啉-1-碳腈

向反应瓶中加入 6-溴喹啉-2-氧化物（400 毫克，1.79 毫摩尔），无水四氢呋喃（10 毫升），再加入三甲基氰硅烷（354 毫克，3.57 毫摩尔），1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯（326 毫克，2.14 毫摩尔），室温反应 3 小时。

反应结束后，加自来水（10 毫升），乙酸乙酯（20 毫升×2 次）萃取，硫酸钠干燥，浓缩，残留物用硅胶柱层析纯化（乙酸乙酯/正己烷=1/3）得 337 毫克 6-溴异喹啉-1-碳腈，[M+H]⁺ = 232.01。

步骤 C：合成 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)异喹啉-1-腈

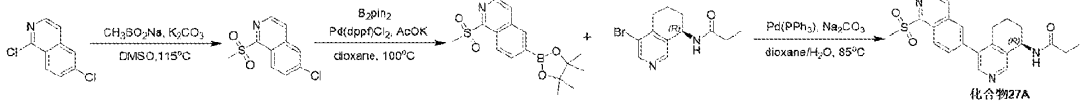
加入二氧六环（5 mL），6-溴异喹啉-1-碳腈（300 毫克，1.29 毫摩尔），联硼酸频哪醇酯（393 毫克，1.55 毫摩尔），乙酸钾（317 毫克，3.23 毫摩尔），1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯（47 毫克，0.07 毫摩尔），氮气置换，升温至 100°C 反应 18 小时。

反应结束后，降温至室温，加水（10 毫升）溶解，乙酸乙酯（10 毫升×2 次）萃取，浓缩，残留物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂/乙酸乙酯/正己烷=1/3）得 315 毫克黄色固体 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)异喹啉-1-腈。

步骤 D：合成 (R)-N-(1'-氰基-5,6,7,8-四氢-[4,6'-二异喹啉]-8-基)丙酰胺

合成方法与实施例 1 步骤 H 类似, (R)-4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺与 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)异喹啉-1-腈发生偶联反应, 得到(R)-N-(1'-(氧基-5,6,7,8-四氢-[4,6'-二异喹啉]-8-基)丙酰胺。[M+H]⁺ = 357.00。核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.37–8.30 (m, 3H), 8.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 5.15 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.65 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.19 (qd, *J* = 7.4, 5.0 Hz, 2H), 1.94 (dd, *J* = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 1.87–1.65 (m, 3H), 1.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

实施例 27
合成 (R)-N-(1'-(甲磺酰基)-5,6,7,8-四氢-[4,6'-二异喹啉]-8-基)丙酰胺



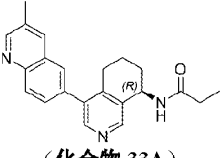
步骤 A: 6-氯-1-(甲磺酰基)异喹啉
向反应瓶中加入 1, 6-二氯异喹啉 (450 毫克, 2.27 毫摩尔), 甲基亚磺酸钠 (348 毫克, 3.41 毫摩尔), 碳酸钾 (784 毫克, 5.67 毫摩尔), 二甲苯亚砜 (10 毫升), 氮气置换, 升温至 115°C 反应 2 小时。
反应结束, 降至室温, 向反应液中缓慢加水 (30 毫升) 析晶 1 小时, 过滤得粗品, 再经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/正己烷=1/5) 得 150 毫克白色固体 6-氯-1-(甲磺酰基)异喹啉, [M+H]⁺ = 241.93。

步骤 B: 1-(甲磺酰基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)异喹啉
合成方法参考实施例 26 步骤 C, 得到 1-(甲磺酰基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)异喹啉。

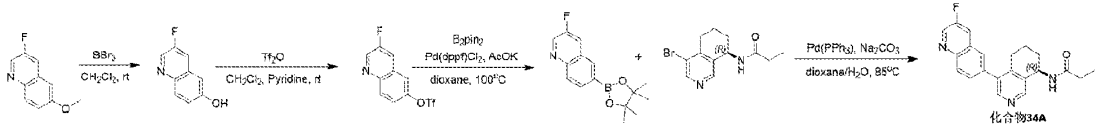
步骤 C: 合成 (R)-N-(1'-(甲磺酰基)-5,6,7,8-四氢-[4,6'-二异喹啉]-8-基)丙酰胺
合成方法与实施例 1 步骤 H 类似, (R)-4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺与 1-(甲磺酰基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)异喹啉发生偶联反应, 得到(R)-N-(1'-(甲磺酰基)-5,6,7,8-四氢-[4,6'-二异喹啉]-8-基)丙酰胺。[M+H]⁺ = 410.00。核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 5.7, 0.9 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.70–2.63 (m, 2H), 2.19 (qd, *J* = 7.4, 5.1 Hz, 2H), 1.99–1.65 (m, 4H), 1.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

实施例 28-33

	化学名称	结构	制备方法及鉴定
实施例 28	合成 (R)-N-(1'-(甲基-5,6,7,8-四氢-[4,6'-二异喹啉]-8-基)丙酰胺		具体实验步骤参考实施例 1, 得到(R)-N-(1'-(甲基-5,6,7,8-四氢-[4,6'-二异喹啉]-8-基)丙酰胺。[M+H] ⁺ = 346.05。
实施例 29	合成 (R)-N-(3'-氧基-5,6,7,8-四氢-[4,6'-二异喹啉]-8-基)丙酰胺		具体实验步骤参考实施例 1, 得到(R)-N-(3'-氧基-5,6,7,8-四氢-[4,6'-二异喹啉]-8-基)丙酰胺。[M+H] ⁺ = 357.02。核磁数据: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.55 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.16–8.13 (m, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 5.15 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.63 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 2.19 (qd, <i>J</i> = 7.4, 5.1 Hz, 2H), 2.00–1.65 (m, 3H), 1.10 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H)。
实施例 30	合成 (R)-N-(4-(2-环丙氧基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺		具体实验步骤参考实施例 1, 得到(R)-N-(4-(2-环丙氧基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。[M+H] ⁺ = 388.11。
实施例 31	合成 (R)-N-(4-(2-(甲磺酰基)喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺		具体实验步骤参考实施例 27, 得到(R)-N-(4-(2-(甲磺酰基)喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。[M+H] ⁺ = 410.07。

实施例 32	合成 (R)-N-(4-(2-羟基 喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢 异喹啉-8-基)丙 酰胺	 (化合物 32A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到(R)-N-(4-(2-羟基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。 [M+H] ⁺ =348.04。核磁数据： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 5.10 (q, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 2.64–1.57 (m, 2H), 2.15 (qd, <i>J</i> = 7.4, 4.9 Hz, 2H), 1.94–1.83 (m, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 1.82–1.60 (m, 3H), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
实施例 33	合成 (R)-N-(4-(3-甲基 喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢 异喹啉-8-基)丙 酰胺	 (化合物 33A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到(R)-N-(4-(3-甲基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。 [M+H] ⁺ =346.02。核磁数据： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.82 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.41–8.37 (m, 1H), 8.3–8.27 (m, 2H), 8.18 (dd, <i>J</i> = 2.2, 1.1 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 5.13 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.67–2.59 (m, 2H), 2.50(s, 4H), 2.26–2.09 (m, 2H), 1.90 (dd, <i>J</i> = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 1.81–1.67 (m, 2H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).

实施例 34
合成 (R)-N-(4-(3-氟喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺



具体合成路线如下：

步骤 A：合成 3-氟喹啉-6-醇

将 3-氟-6-甲氧基喹啉（400.0 毫克，2.26 毫摩尔）溶于二氯甲烷（5 毫升）中，氮气下加入三溴化硼的二氯甲烷溶液（23.0 毫升，1 摩尔每升），室温下反应 12 小时。

反应完成后，冰浴下滴加甲醇淬灭，在真空下浓缩，所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯=0/1）得到 230 毫克白色固体 3-氟喹啉-6-醇。

步骤 B：合成 3-氟喹啉-6-基三氟甲磺酸酯

将 3-氟喹啉-6-醇（180.0 毫克，1.13 毫摩尔）、吡啶（450.0 毫克，5.65 毫摩尔）溶于二氯甲烷（20 毫升）中，冰浴下加入三氟甲磺酸酐（410.0 毫克，1.47 毫摩尔），氮气氛围下室温反应 2 小时。

反应完成后，加水 10 毫升，二氯甲烷（10 毫升×3 次）萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（10 毫升）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，在真空下浓缩，所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯=3/1）得到 124.0 毫克无色液体 3-氟喹啉-6-基三氟甲磺酸酯。

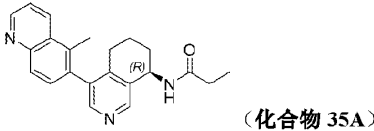
步骤 C：合成 3-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)喹啉

合成方法参考实施例 26 步骤 C，得到 3-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)喹啉。[M+H]⁺= 274.08。

步骤 D：合成 (R)-N-(4-(3-氟喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺

合成方法与实施例 1 步骤 H 类似，(R)-4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺与 3-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)喹啉发生偶联反应，得到(R)-N-(4-(3-氟喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。[M+H]⁺= 350.08。

实施例 35
合成 (R)-N-(4-(5-甲基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺

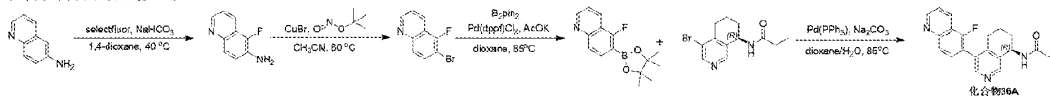


具体实验步骤参考实施例 1，得到(R)-N-(4-(5-甲基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。[M+H]⁺=346.07。
核磁数据：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.96 (dd, *J* = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.06–7.85 (m, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 30.6, 8.6 Hz, 1H), 5.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.38 (d, *J* = 10.0 Hz, 3H), 2.36–2.12 (m, 4H), 1.87 (s, 1H), 1.82–1.62 (m, 3H), 1.08 (td, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 3H).

实施例 36

合成 (R)-N-(4-(5-氟喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺

具体合成路线如下:



步骤 A: 合成 5-氟喹啉-6-胺

将喹啉-6-胺 (721 毫克, 5.0 毫摩尔), 碳酸氢钠 (1.26 克, 15.0 毫摩尔), Selectfluor (2.30 克, 6.5 毫摩尔) 溶于 1,4-二氧六环溶液 (25 毫升) 中, 反应液在 40°C 下搅拌反应 10 小时。

反应结束后, 将混合物过滤, 滤饼用乙腈 (50 毫升) 洗涤, 收集滤液, 然后用无水硫酸钠干燥, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=1/5~1/3), 得到 330 毫克 5-氟喹啉-6-胺。[M+H]⁺=163.19。

步骤 B: 合成 6-溴-5-氟喹啉

将 5-氟喹啉-6-胺 (324 毫克, 2.0 毫摩尔), 溴化亚铜 (344 毫克, 2.4 毫摩尔), 溶于乙腈 (12 毫升) 中, 在 60°C 下搅拌 0.5, 随后缓慢加入亚硝酸叔丁酯 (268 毫克, 2.6 毫摩尔), 反应液在 60°C 搅拌反应 8 小时, 再降至室温继续反应 6 小时。

反应结束后, 往反应液中加入 1N 盐酸并在室温下搅拌 1 小时, 然后加入乙酸乙酯 (50 毫升×3 次) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (25 毫升) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=1/4), 得到 50 毫克 6-溴-5-氟喹啉。[M+H]⁺=225.89。

步骤 C: 合成 5-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)喹啉

合成方法参考实施例 26 步骤 C, 得到 5-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)喹啉。[M+H]⁺=274.24。

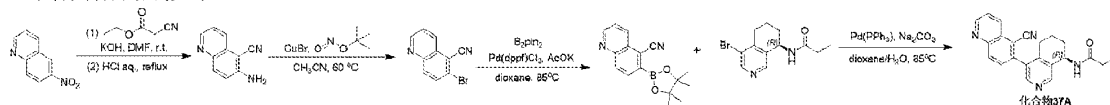
步骤 D: 合成 (R)-N-(4-(5-氟喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺

合成方法与实施例 1 步骤 H 类似, (R)-4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺与 5-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)喹啉发生偶联反应, 得到 (R)-N-(4-(5-氟喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。[M+H]⁺=350.22。核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.55 (dt, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.40–8.28 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.14 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.60–2.50 (m, 2H) 2.17 (qd, *J* = 7.4, 5.8 Hz, 2H), 2.00–1.60 (m, 4H), 1.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

实施例 37

合成 (R)-N-(4-(5-氨基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺

具体合成路线如下:



步骤 A: 合成 6-氨基喹啉-5-甲腈

将 6-硝基喹啉 (2.0 克, 11.48 毫摩尔)、2-氰基乙酸乙酯 (3.9 克, 26.52 毫摩尔) 和氢氧化钾 (1.9 克, 33.86 毫摩尔) 加入 *N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 室温搅拌过夜。次日, 减压蒸除溶剂, 加入 10% 盐酸水溶液 (30 毫升), 回流反应 3 小时。

反应结束, 冷却, 将反应液用饱和氢氧化钠水溶液调节 pH 至 8, 乙酸乙酯 (30 毫升×3 次) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 毫升) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/乙酸乙酯=1/3), 得 1.9 克 6-氨基喹啉-5-甲腈。[M+H]⁺=170.05。

步骤 B: 合成 6-溴喹啉-5-甲腈

将 6-氨基喹啉-5-甲腈 (600 毫克, 3.55 毫摩尔) 和溴化亚铜 (609 毫克, 4.26 毫摩尔) 加入乙腈 (12 mL) 中, 10 分钟后加入亚硝酸叔丁酯 (474 毫克, 4.61 毫摩尔) 的乙腈 (1 毫升) 溶液, 氮气保护下, 升温至 60°C 反应 8 小时, 后移至室温反应过夜。次日, 加入 1N 盐酸水溶液 (5 毫升), 反应 3 小时。

反应结束, 乙酸乙酯 (20 毫升×3 次) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 毫升) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯=1/4), 得 300 毫克 6-溴喹啉-5-甲腈。[M+H]⁺=232.95。

步骤 C: 合成 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)喹啉-5-甲腈

合成方法参考实施例 26 步骤 C, 得到 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)喹啉-5-甲腈。[M+H]⁺=281.10。

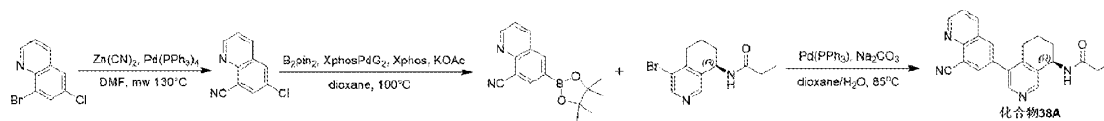
步骤 D: (R)-N-(4-(5-氨基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺

合成方法与实施例 1 步骤 H 类似, (R)-4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺与 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)喹啉-5-甲腈发生偶联反应, 得到白色固体 (R)-N-(4-(5-氨基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。[M+H]⁺=357.04。

实施例 38

合成 (R)-N-(4-(8-氟喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺

具体合成路线如下:

**步骤 A：合成 6-氯喹啉-8-甲腈**

将 8-溴-6-氯喹啉（500 毫克，2.05 毫摩尔）、氰化锌（145 毫克，1.23 毫摩尔）和四(三苯基膦)钯（235 毫克，0.21 毫摩尔）加入 *N,N*-二甲基甲酰胺（5 mL）中，微波 130°C，反应 45 分钟。

反应结束，冷却，反应液加水稀释，乙酸乙酯（20 毫升×3 次）萃取，合并有机相，用饱和食盐水（30 毫升）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯=3/1），得 380 毫克 6-氯喹啉-8-甲腈。[M+H]⁺=189.14。

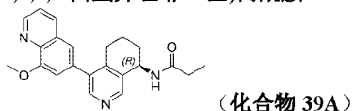
步骤 B：合成 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)喹啉-8-甲腈

将 6-溴喹啉-5-甲腈（190 毫克，1.01 毫摩尔）、联硼酸频那醇酯（381 毫克，1.50 毫摩尔）、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)（79 毫克，0.10 毫摩尔）、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯（48 毫克，0.10 毫摩尔）和乙酸钾（294 毫克，3.00 毫摩尔）加入二氧六环（3 mL）中，氮气置换，升至 100°C 反应 4 小时。

反应结束，反应液加水稀释，乙酸乙酯（10 毫升×3 次）萃取，合并有机相，用饱和食盐水（10 毫升）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯=1/2），得 160 毫克 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)喹啉-8-甲腈。[M+H]⁺=281.34。

步骤 C：(R)-N-(4-(8-氟基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺

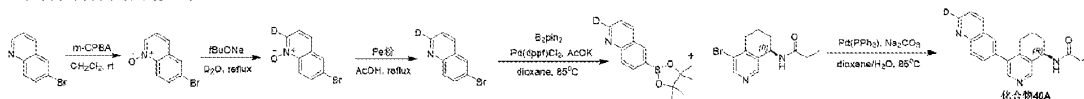
合成方法与实施例 1 步骤 H 类似，(R)-4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺与 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)喹啉-8-甲腈发生偶联反应，得到白色固体(R)-N-(4-(8-氟基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。[M+H]⁺=357.03。核磁数据：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.17 (dd, *J*=4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J*=8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.47 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.41 (d, *J*=4.2 Hz, 2H), 8.36 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=8.4, 4.2 Hz, 1H), 5.15 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.69 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.26–2.13 (m, 2H), 1.98–1.92 (m, 1H), 1.85–1.69 (m, 3H), 1.09 (t, *J*=7.6 Hz, 3H)。

实施例 39**合成 (R)-N-(4-(8-甲氧基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺**

具体实验步骤参考实施例 1，得到(R)-N-(4-(8-甲氧基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。[M+H]⁺=362.06。核磁数据：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.90 (dd, *J*=4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.41–8.31 (m, 3H), 8.32 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J*=8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 5.15 (q, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.70 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.25–2.12 (m, 2H), 1.96–1.87 (m, 1H), 1.86–1.68 (m, 3H), 1.09 (t, *J*=7.6 Hz, 3H)。

实施例 40**合成 (R)-N-(4-(喹啉-6-基-2-*d*)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺**

具体合成路线如下：

**步骤 A：合成 6-溴喹啉-1-氧化物**

室温下，在 6-溴喹啉（208 毫克，1.0 毫摩尔）的二氯甲烷溶液（5 毫升）中加入间氯过氧苯甲酸（304 毫克，1.5 毫摩尔），保温搅拌 3 小时。

反应结束后，加入饱和硫代硫酸钠溶液（20 毫升），搅拌 30 分钟。再加入 2N 的氢氧化钠溶液调节 pH 至 9，分液，无水硫酸钠干燥，浓缩直接用于下一步。[M+H]⁺=223.96。

步骤 B：合成 6-溴喹啉-1-氧化物-2-*d*

室温下，在 6-溴喹啉-1-氧化物（224 毫克，1.0 毫摩尔）的氘水（3 毫升）中加入叔丁醇钠（240 毫克，2.5 毫摩尔），回流搅拌 5 小时，LCMS 检测反应结束。

反应结束后，加入水（20 毫升）稀释，二氯甲烷（20 毫升×3 次）萃取。再用饱和食盐水（20 毫升×3 次）洗涤，分液，无水硫酸钠干燥，浓缩直接用于下一步。[M+H]⁺=224.92。

步骤 C：合成 6-溴喹啉-2-*d*

室温下，在 6-溴喹啉-1-氧化物-2-*d*（225 毫克，1.0 毫摩尔）的乙酸（3 毫升）中加入还原铁粉（140 毫克，2.5 毫摩尔），回流搅拌 5 小时。

反应结束后，旋干，加入水（20 毫升）稀释。再加入 2N 的氢氧化钠溶液调节 pH 至 9，分液，无水硫酸钠干燥，浓缩、过滤，所得固体直接用于下一步。[M+H]⁺=209.02。

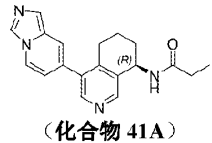
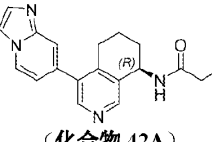
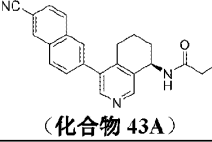
步骤 D：合成 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)喹啉-2-*d*

合成方法参考实施例 26 步骤 C，得到 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)喹啉-2-*d*。[M+H]⁺ = 257.10。

步骤 E：合成 (R)-N-(4-(喹啉-6-基-2-*d*)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺

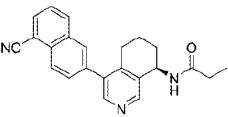
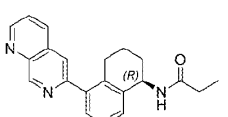
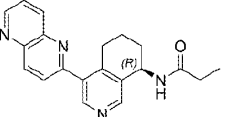
合成方法与实施例 1 步骤 H 类似，(R)-4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺与 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)喹啉-2-*d* 发生偶联反应，得到(R)-N-(4-(喹啉-6-基-2-*d*)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。[M+H]⁺ = 333.03。核磁数据：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.15 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.69–2.63 (m, 2H), 2.30–2.12 (m, 2H), 1.97–1.65 (m, 4H), 1.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

实施例 41-43

	化学名称	结构	制备方法及鉴定
实施例 41	合成 (R)-N-(4-(咪唑并 [1,5- <i>a</i>]吡啶-7- 基)-5,6,7,8-四氢 异喹啉-8-基)丙 酰胺	 (化合物 41A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到(R)-N-(4-(咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。[M+H] ⁺ = 321.11。核磁数据： ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.44–8.40 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 5.16–5.10 (m, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.23–2.12 (m, 2H), 1.95–1.79 (m, 2H), 1.79–1.69 (m, 2H), 1.08 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)。
实施例 42	合成 (R)-N-(4-(咪唑并 [1,2- <i>a</i>]吡啶-7- 基)-5,6,7,8-四氢 异喹啉-8-基)丙 酰胺	 (化合物 42A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到(R)-N-(4-(咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-7-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。[M+H] ⁺ = 321.02。
实施例 43	合成 (R)-N-(4-(6-氰基 萘-2-基)-5,6,7,8- 四氢异喹啉-8- 基)丙酰胺	 (化合物 43A)	具体实验步骤参考实施例 1，得到(R)-N-(4-(6-氰基萘-2-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。[M+H] ⁺ = 356.06。

实施例 44-46

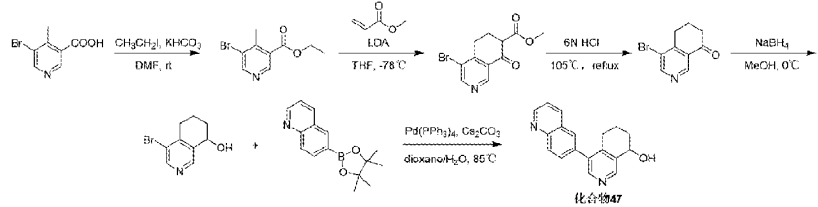
参照前述化合物制备方法，制备得到化合物 44A-46A：

44A	45A	46A
 [M+H] ⁺ = 356.03		 [M+H] ⁺ = 333.10

实施例 47

合成 4-(喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-醇

具体合成路线如下：



步骤 A：合成 4-溴-6,7-二氢异喹啉-8(5H)-酮

参考实施例 1 的方法制备 4-溴-6,7-二氢异喹啉-8(5H)-酮。[M+H]⁺ = 226.05。

步骤 B：合成 4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-醇

0°C下，在 4-溴-6,7-二氢异喹啉-8(5H)-酮（1.96 克，8.67 毫摩尔）的甲醇（20 毫升）溶液中分批加入硼氢化钠（0.39 克，10.4 毫摩尔），混合物在 0°C下继续搅拌 20 分钟。

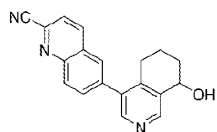
反应结束后,加入 10 毫升水淬灭,旋去溶剂,残余物中加入 30 毫升水,用乙酸乙酯(30 毫升×3 次)萃取,合并有机相,用饱和食盐水(30 毫升)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:甲醇/二氯甲烷=1/10),得到 1.94 克 4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-醇。 $[M+H]^+ = 228.02$ 。

步骤 C: 合成 4-(喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-醇

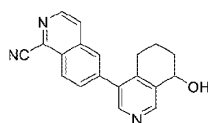
将 4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-醇(100 毫克, 0.44 毫摩尔)和 1-甲基-6-硼酸频那醇酯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(134 毫克, 0.53 毫摩尔)溶于 100 毫升二氧六环和 20 毫升水的混合溶剂中,加入碳酸铯(285 毫克, 0.88 毫摩尔)和四三苯基膦钼(25 毫克, 0.022 毫摩尔)。混合物氮气保护,在 85°C 下反应 6 小时。

反应结束后,将所得悬液过滤,用二氯甲烷洗涤滤饼,滤液减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:甲醇/二氯甲烷=1/30),得到 149 毫克 4-(喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-醇。 $[M+H]^+ = 277.11$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.78 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.70–2.54 (m, 2H), 1.98–1.75 (m, 3H), 1.69–1.59 (m, 1H)。

实施例 48 和 49



(化合物 48);



(化合物 49)

实施例 48 和 49 化合物的合成参照实施例 47 的方法进行,具体结构和表征数据如下:

化合物 48: $[M+H]^+ = 302.17$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.79 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.71–2.55 (m, 2H), 1.99–1.75 (m, 3H), 1.69–1.60 (m, 1H)。

化合物 49: $[M+H]^+ = 302.12$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.38–8.30 (m, 3H), 8.25 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.79 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.70–2.56 (m, 2H), 2.00–1.75 (m, 3H), 1.70–1.60 (m, 1H)。

实施例 50 生物活性评估

检测方法

本文中发明人使用 H295R 类固醇生成检测系统测试人 CYP11B1, 人 CYP11B2 等的酶活性。体外 H295R 类固醇生成检测系统利用人类肾上腺癌细胞系 (NCI-H295R 细胞) 构成 2 级“体外试验, 提供机制数据”, 用于筛选和优先排序目的。该方法的开发和标准化是在多步骤过程中进行的, 用于筛选类固醇生成的化学作用, H295R 测定方法已经过优化和验证, 根据 OECD 的测试指导原则 (Test Guideline No. 456 H295R Steroidogenesis Assay)。

醛固酮合成酶的抑制

NCI-H295R 细胞可以从 ATCC 购买, 从原始 ATCC 批次开始培养 H295R 细胞后, 细胞应培养五代 (即细胞分裂 4 次), 然后将传代 5 次的细胞冷冻在液氮中储存。

H295R 细胞在 37°C、5% CO₂ 细胞培养箱中培养, 培养基每周更换 2-3 次。当细胞生长至大约 85-90 % 融合度时进行传代。吸掉培养基用 DPBS (不含 Ca²⁺ Mg²⁺) 清洗三次, 加胰酶消化 1-3 min, 加入 3 mL 培养基终止消化并吹下细胞, 再用 1 mL 培养基洗下残留细胞, 合并加入 15 mL 离心管中。室温, 800 rpm, 离心 5 min, 弃上清, 用 3 mL 培养基重悬沉淀, 取细胞悬液计数。96 孔板弃边缘孔, 其余每孔铺 5 万细胞, 每孔 100 μ L 的 10 % FBS DMEM: F12 (1: 1) 基础培养基, 恢复过夜, 更换为含 10 μ M Forskolin 的基础培养基, 每孔 150 μ L, 孵育 48 h。48h 后, 更换为含 10 μ M 去氧皮质酮的基础培养基。化合物溶解于 DMSO 中, 配制成 100 mM 母液, 100 mM 起始, DMSO 进行 3 倍连续梯度稀释, 共 10 个浓度点。将 10 个浓度点再用 DMEM: F12 (1: 1) 空白培养基稀释 10 倍, 起始浓度为 10 mM, 取 1.5 μ L 不同浓度化合物加入细胞中, DMSO 终浓度为 0.1%, 化合物起始浓度为 100 μ M。孵育 48 h, 收取细胞上清 40 μ L, 用 LCMS 进行检测分析醛固酮和皮质醇含量。

细胞活力测定

收集上清后的细胞, 每孔加入 100 μ L, 10 % CCK8 检测试剂, 37°C 孵育 10 min, 拍打混匀后用酶标仪在 405nm 波长处检测 OD 值。设置 70 % 甲醇组为阴性对照, DMSO 溶剂对照组 (solvent controls) 为阳性对照。使用如下公式计算:

$$\% \text{ viable cells} = (\text{OD cmpd} - \text{OD Avg MeOH} [=100\% \text{ dead}]) \div (\text{OD Avg SCs} [=100\% \text{ viability}] - \text{OD Avg MeOH} [=100\% \text{ dead}])$$

细胞活率低于 80% 的孔不应纳入最终数据分析, 在存在近 20% 的细胞毒性时, 应仔细评估对类固醇生成的抑制, 以确保细胞毒性不是抑制的原因。此外, 如果细胞活力超过 120%, 则应标记数据, 以识别潜在的假阳性。

结果分析采用如下公式计算抑制率:

$$\text{抑制率} \% = (\text{Peak Area Avg SCs} - \text{Peak Area cmpd}) / (\text{Peak Area Avg SCs} - \text{Peak Area blank}) \times 100$$

以化合物浓度值的对数值为横坐标, 抑制率为纵坐标, 利用 Graphpad 9.0 进行非线性回归曲线拟合, 计算 IC₅₀ 值 ($Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}})$), $K_i = \text{IC}_{50} / (1 + [S]/K_m)$, 测试结果见表 1。除非特别说明, 否则假定所有蛋白酶都受到竞争性抑制。选择性=CYP11B1K_i (nM)/CYP11B2 K_i (nM); 其中, A 表示选择性数值在 0-50 之间, B 表示选择性数值在 51-100 之间, C 表示选择性数值在 101-150 之间, D 表示选择性数值在 151 以上;

表 1 化合物对 CYP11B2 抑制作用

实施例化合物编号	CYP11B2 Ki (nM)	选择性
1A	<50	B
2A	<50	B
7A	<50	A
8A	<50	A
14A	<50	A
19A	<50	A
26A	<50	B
34A	<50	A
36A	<50	A
40A	<50	A
43A	<50	A
47	<50	A
48	<50	A

由表 1 的实验结果可知，本发明化合物对 CYP11B2 有较好的抑制作用，效果优于对照化合物 Baxdrostat，此外，本发明的化合物对 CYP11B2 具有优异的选择性，可选择性地抑制 CYP11B2，而较弱地抑制 CYP11B1。

实施例 51 大鼠药代动力学研究

实验材料

SD 大鼠：雄性，180-250g，购于北京维通利华实验动物技术有限公司。

试剂：DMSO（二甲亚砜），PEG-400（聚乙二醇 400），生理盐水，肝素，乙腈，甲酸，普萘洛尔（内标）均为市售可得。

仪器：AB SCIEX QTRAP 5500+。

实验方法

称取本发明实施例 1-49 的化合物溶于 DMSO-PEG-400-生理盐水（5：60：35，v/v/v）体系中，大鼠静脉或灌胃给药后，于 15min、30min、1h、2h、5h、7h、24h（iv 组加采 5min）采集静脉血 200μL 于 EDTA-K2 抗凝管中，12000rpm 离心 2min，取血浆-80℃冻存待测。精密称取一定量供试品用 DMSO 溶解至 2mg/mL，作为储备液。准确吸取适量的化合物储备液，加入乙腈稀释制成标准系列溶液。准确吸取上述标准系列溶液各 10 μL，加入空白血浆 90μL，涡旋混匀，配制相当于血浆浓度为 1、3、5、10、30、100、300、1000、3000 ng/mL 的血浆样品，每一浓度进行双样本分析，建立标准曲线。取 30μL 血浆（静脉给药 5min、15min、30min 血浆稀释 5 倍），加入内标普萘洛尔（50 ng/mL）的乙腈溶液 150μL，涡旋混匀后，加入 100μL 纯化水，再次涡旋混匀，4000rpm 离心 5min，取上清 LC-MS 分析。LC-MS 检测条件如下：

色谱柱：YMC Triart C18，50*3.0mm，2.1μm。

流动相：水（0.1%甲酸）-乙腈按下表进行梯度洗脱如下表。

时间（min）	水（含 0.1%甲酸）	乙腈
0	80%	20%
0.6	80%	20%
1.2	15%	85%
2.6	15%	85%
2.61	80%	20%
3.2	80%	20%

数据处理

LC-MS 检测血药浓度后，采用 WinNonlin 6.1 软件，非房室模型法计算药动力学参数，测试结果见表 2。

表 2 本发明化合物对大鼠药代动力学结果

化合物 ID	剂量(mg/kg)	C _{max}	AUC _{last}	T _{1/2}
	给药途径	(ng/ml)	(h*ng/ml)	(h)
Baxdrostat	1, i.v	1270	5050	3.92
	5, p.o	2980	28400	4.37
8A	1, i.v	2850	7910	2.05
	5, p.o	6280	53800	2.50
26A	1, i.v	3360	9650	3.06
	5, p.o	4620	42600	2.57

由表 2 的实验结果可知，本发明的化合物在 SD 大鼠体内均具有良好的药代动力学特征，静脉和灌胃给药的 C_{max} 和 AUC_{last} 均优于阳性对照，吸收良好绝对生物利用度高，半衰期与对照化合物相当或者更好。

实施例 52 不同动物种属中的体外肝微粒体稳定性实验

储备液和工作液的配制

实施例 1-49 的化合物(供试品)及阳性药用 DMSO 溶解得到 10 mM 储备液，储备液用乙腈-水（1:1，v/v）稀释得到 100 μM 的溶液，然后用 0.1 M 磷酸钾缓冲溶液进一步稀释得到 30 μM 的工作液。

称取 NADPH 粉末溶于 0.1 M 磷酸钾缓冲溶液中得到 5 mg/mL 溶液。

用 0.1 M 磷酸钾缓冲溶液分别把各种属的肝微粒体（20 mg/mL）稀释为 0.8 mg/mL 的肝微粒体工作液。

肝微粒体稳定性测定

25 μL 供试品或阳性药工作液加入到 475 μL 肝微粒体工作液中并混合均匀，将混合液分装 30 μL/孔（n=2）到 96 孔板中，0 min 样品中加入 150 μL 内标乙腈溶液沉淀蛋白，然后加入 15 μL NADPH 溶液，放置于 4℃冰箱。其他样品 37℃条件下预孵育 10 min 后，分别在 20 min 和 60 min 样品中加入 15 μL NADPH 溶液启动反应，不添加 NADPH 的样品中加入 15 μL 磷酸钾缓冲溶液，共同放置于 37℃条件下孵育。到达反应时间后，加入 150 μL 内标乙腈溶液沉淀蛋白。沉淀样品涡旋震荡后于 4000 rpm 离心 5 min。上清液中加入 100 μL 纯化水，LC-MS 分析。

数据分析

分析物与内标的峰面积比用于计算化合物孵育后的相对百分含量（剩余率%）并进行指数函数拟合。计算公式如下：

剩余率%=各时间点分析物与内标峰面积比/0 时分析物与内标峰面积比×100

CL_{Hep}（肝清除率）= (0.693/t_{1/2})×1/(肝微粒体浓度 (0.5 mg/mL)) ×转换因子

CL_{in vivo}（体内清除率）=CL_{Hep}*肝血流量/(CL_{Hep}+肝血流量)

ER（提取率）=CL_{in vivo}/肝血流量

生理学参数

种属	微粒体蛋白(mg/g 肝重)	肝重 (g/kg, 体重)	转换因子	肝血流量 (ml/min/kg)
人	48.8	25.7	1254.2	20.7

分类标准：慢代谢(ER<0.3)，中等代谢(0.3<ER<0.7)，快代谢(ER>0.7)。

测试结果见表 3。

表 3 化合物在人肝微粒体中的稳定性

化合物 ID	人	
	T _{1/2} (min)	ER
Baxdrostat	690	0.11
1A	>2000	<0.04
20A	2097	0.04
26A	1908	0.04

表 3 的实验结果表明，本发明的化合物在人肝微粒体中的稳定性比阳性药 Baxdrostat 更好。

实施例 53 化合物食蟹猴药代动力学研究

实验材料

食蟹猴：雄性，180-250g，购于广西雄森灵长类实验动物养殖开发有限公司。

试剂：DMSO（二甲亚砜），PEG400，生理盐水，肝素，乙腈，甲酸，普萘洛尔（内标）均为市售可得。

仪器：AB SCIEX 7500。

实验方法

称取化合物溶于 DMSO-PEG-400-生理盐水（5：60：35，v/v/v）体系中，食蟹猴灌胃给药后，于 30min、60min、90min、2h、3h、5h、8h、24h 采集静脉血 200μL 于 EDTA-K2 抗凝管中，12000rpm 离心 2min，取血浆-80℃冻存待测。精密称取一定量供试品用 DMSO 溶解至 2mg/mL，作为储备液。准确吸取适量的化合物储备液，加入乙腈稀释制成标准系列溶液。准确吸取上述标准系列溶液各 10 μL，加入空白血浆 90μL，涡旋混匀，配制成相当于血浆浓度为 0.3、1、3、10、30、100、300、1000、3000 ng/mL 的血浆样品，质控样品血浆浓度为 2.4、120、2400 的血浆样品，每一浓度进行双样本分析，建立标准曲线。取 30μL 血浆，加入内标普萘洛尔（50 ng/mL）的乙腈溶液 150μL，涡旋混匀后，加入 100μL 纯化水，再次涡旋混匀，4000rpm 离心 5min，取上清 LC-MS 分析。LC-MS 检测条件如下：

色谱柱：YMC Triart C18，50*3.0mm，2.1μm。

流动相：水（0.1%甲酸）-乙腈按下表进行梯度洗脱如下表。

时间（min）	水（含 0.1%甲酸）	乙腈
0	80%	20%
0.6	80%	20%
1.2	15%	85%
2.6	15%	85%

2.61	80%	20%
3.2	80%	20%

数据处理

LC-MS 检测血药浓度后，采用 WinNonlin 6.1 软件，非房室模型法计算药动力学参数，测试结果见表 4。

表 4 本发明化合物食蟹猴药代动力学结果

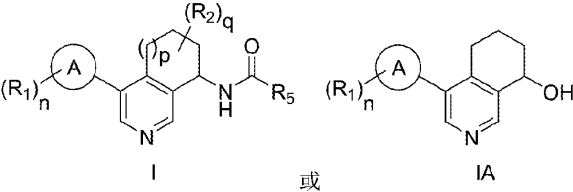
化合物 ID	剂量 (mg/kg) 给药途径	C _{max} (ng/ml)	AUC _{last} (h*ng/ml)	T _{1/2} (h)
Baxdrostat	0.05, ig	18.9	121	5.52
	20, ig	7157	46238	4.08
8A	0.05, ig	14.3	122	8.55
	20, ig	7800	68600	7.06
26A	0.05, ig	33.8	292	6.39
	20, ig	15000	128500	5.63

由表 4 的实验结果可知，本发明系列化合物在食蟹猴体内均具有良好的药代动力学特征，灌胃给药吸收后暴露量比阳性对照 Baxdrostat 更高或相当，C_{max} 和 AUC_{last} 均优于阳性对照，半衰期更具有优势，吸收良好绝对生物利用度高。

应当理解的是，上述实施例为本发明较佳的实施方式，但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制，对本领域普通技术人员来说，可以根据上述说明加以改进或变换，所有这些改进和变换都应属于本发明所附权利要求的保护范围。

权利要求书

1. 一种化合物、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐，其特征在于，所述化合物的结构如通式 I 或通式 IA 所示：



其中，所述 R_1 或 R_2 均独立地选自：H、卤素、羟基、氰基、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷氧基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环烷基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或者取代或未取代的 5-12 元杂芳基；

所述 R_5 独立地选自：取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷氧基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或者取代或未取代的 5-12 元杂芳基；

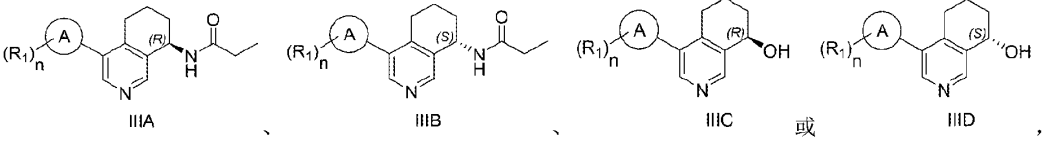
所述环 A 独立地选自：5-12 元稠和杂芳基或者 C_{10} - C_{12} 芳基；

所述“取代”中的取代基均独立地选自： C_1 - C_8 烷基，卤代 C_1 - C_8 烷基， C_1 - C_8 烷氧基，卤代 C_1 - C_8 烷氧基， $-NR_3R_4$ ，羟基，氧代，羧基，氰基，卤素， C_1 - C_6 烷基磺酰基， C_1 - C_6 烷基酰基， C_1 - C_6 烷基酰胺基， C_3 - C_8 环烷基， C_3 - C_8 环烷基氧基，3-8 元杂环烷基，3-8 元杂环烷基氧基， C_3 - C_8 环烷基取代的 C_1 - C_8 烷氧基， C_6 - C_{12} 芳基， C_6 - C_{12} 芳氧基， C_1 - C_8 烷基取代的 C_6 - C_{12} 芳氧基， C_1 - C_8 烷氧基取代的 C_6 - C_{12} 芳氧基，卤代 C_1 - C_8 烷基取代的 C_6 - C_{12} 芳氧基，5-12 元杂芳基，5-12 元杂芳基氧基， C_1 - C_8 烷基取代的 5-12 元杂芳基氧基， C_1 - C_8 烷氧基取代的 5-12 元杂芳基氧基或者卤代 C_1 - C_8 烷基取代的 5-12 元杂芳基氧基中的一个或多个；

所述 R_3 和 R_4 均独立地选自：H 或 C_1 - C_8 烷基；

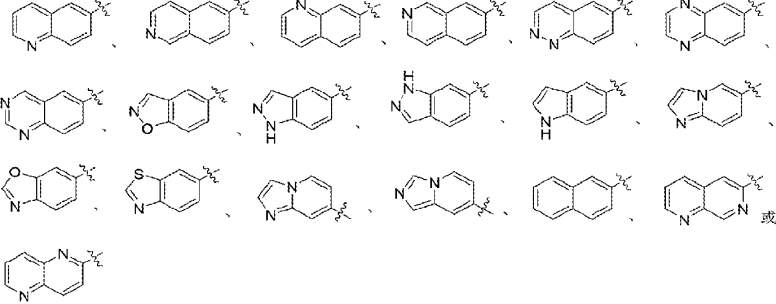
所述 n 、 p 或 q 均独立地选自 0，1，2 或 3 的整数。

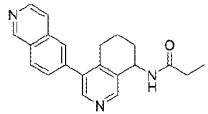
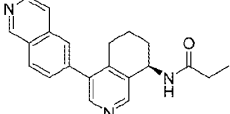
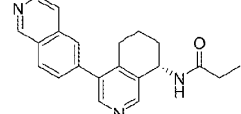
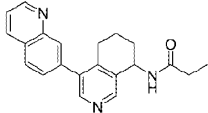
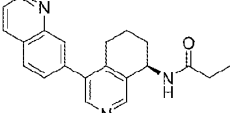
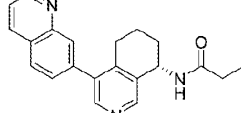
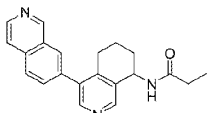
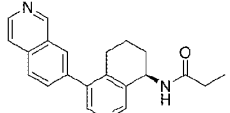
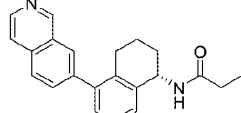
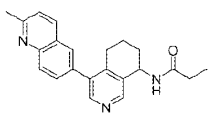
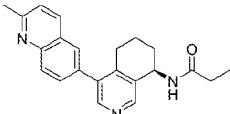
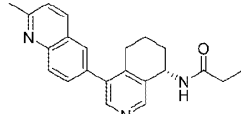
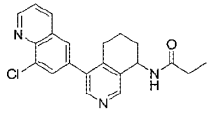
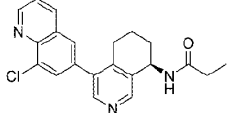
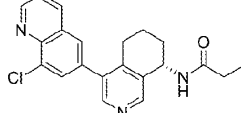
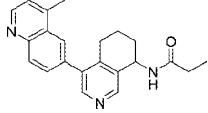
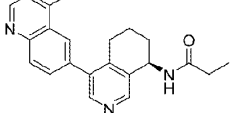
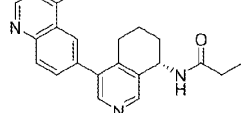
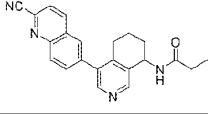
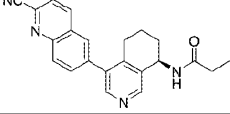
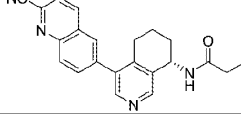
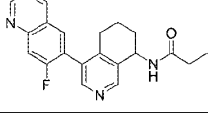
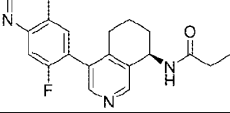
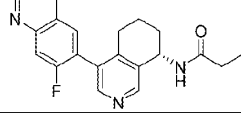
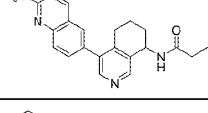
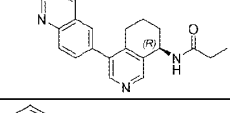
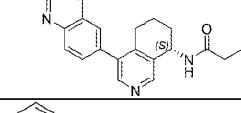
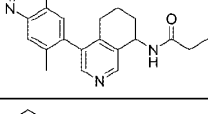
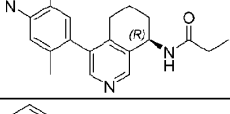
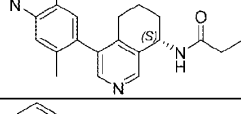
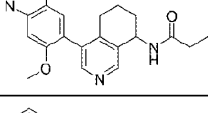
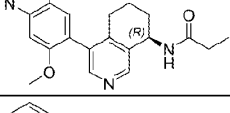
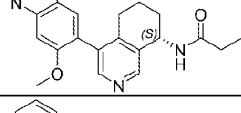
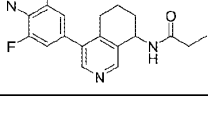
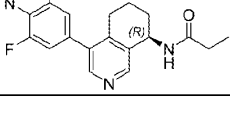
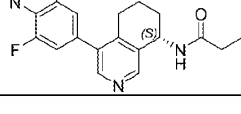
2. 根据权利要求 1 所述的化合物、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐，其特征在于，所述化合物的结构如通式 IIIA、IIIB、IIIC 或 IIID 所示：

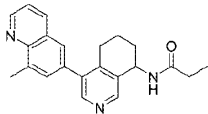
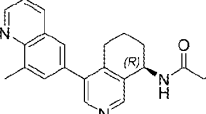
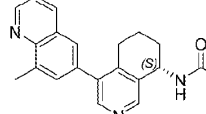
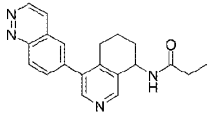
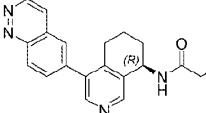
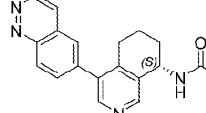
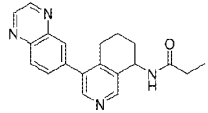
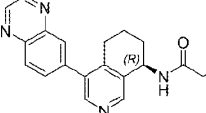
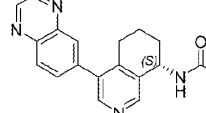
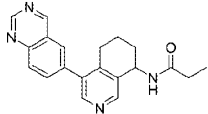
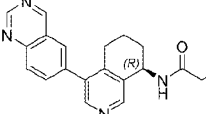
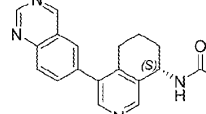
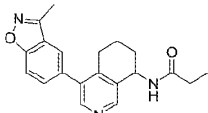
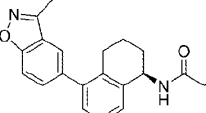
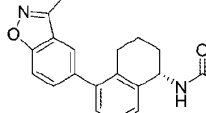
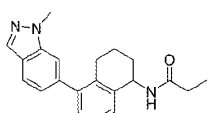
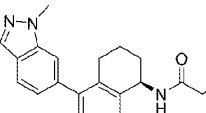
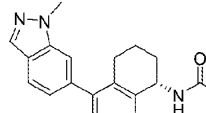
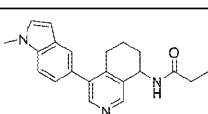
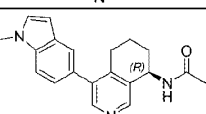
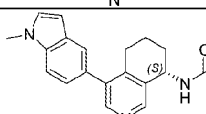
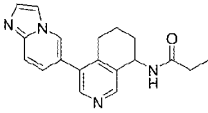
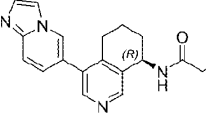
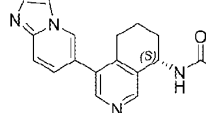
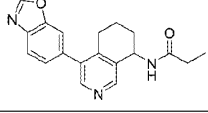
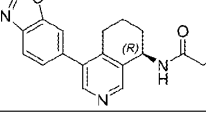
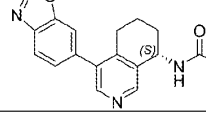
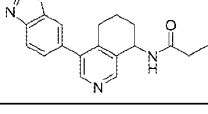
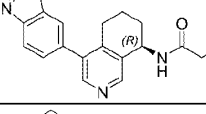
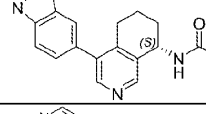
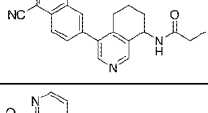
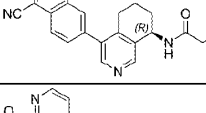
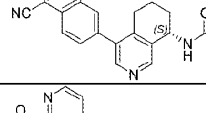
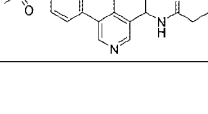
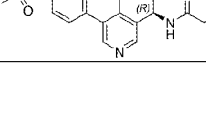
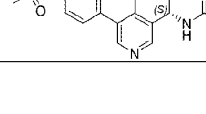


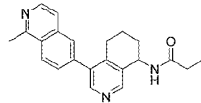
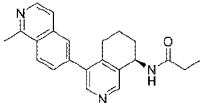
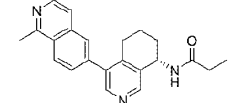
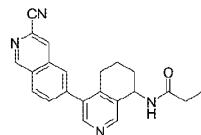
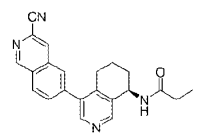
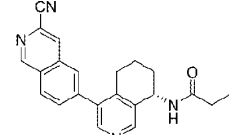
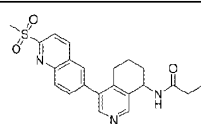
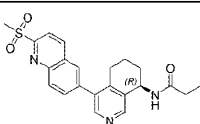
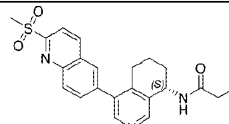
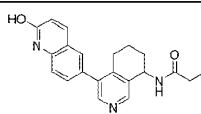
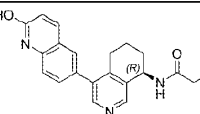
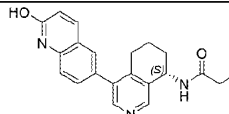
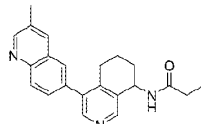
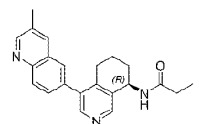
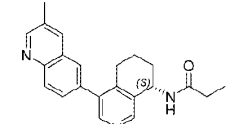
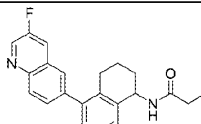
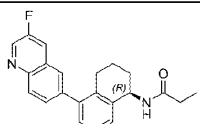
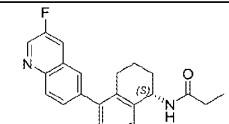
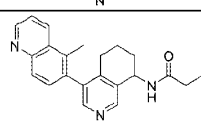
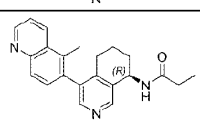
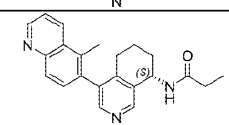
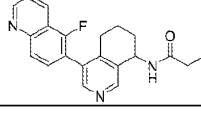
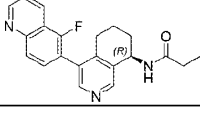
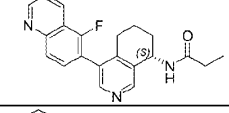
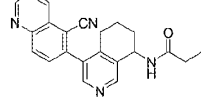
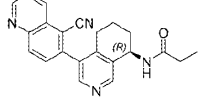
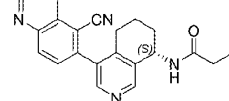
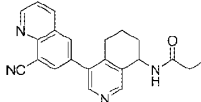
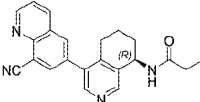
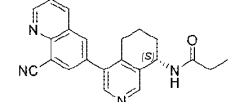
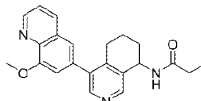
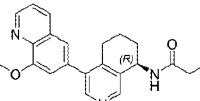
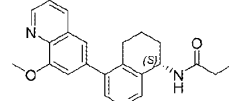
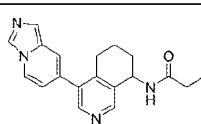
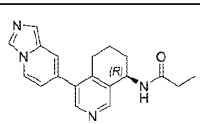
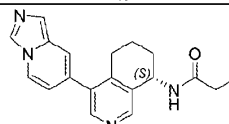
其中，所述 R_1 、环 A 和 n 的定义与权利要求 1 相同。

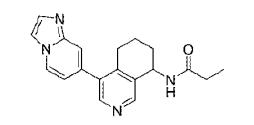
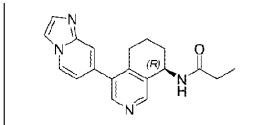
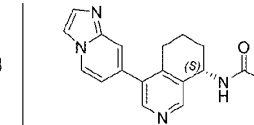
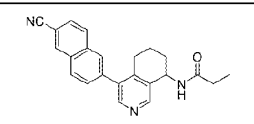
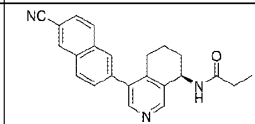
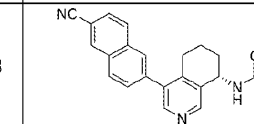
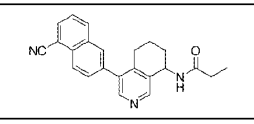
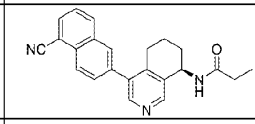
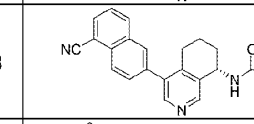
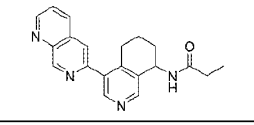
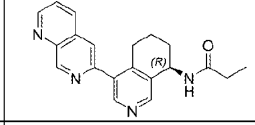
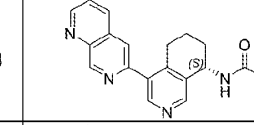
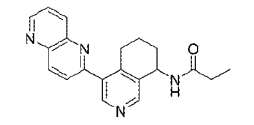
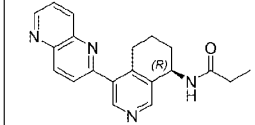
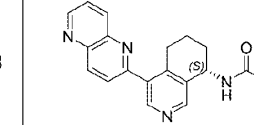
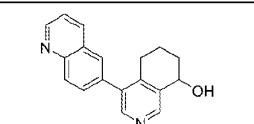
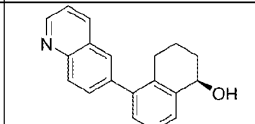
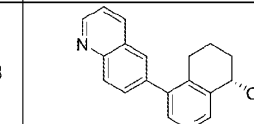
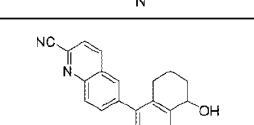
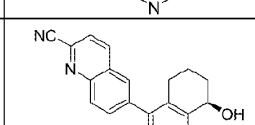
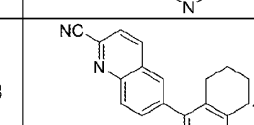
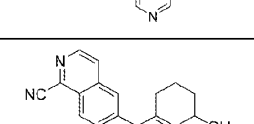
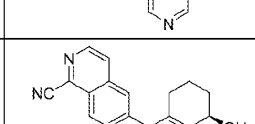
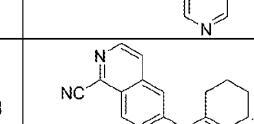
3. 根据权利要求 1-2 任一项所述的化合物、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐，其特征在于，所述环 A 选自：



2		2A		2B	
3		3A		3B	
4		4A		4B	
5		5A		5B	
6		6A		6B	
7		7A		7B	
8		8A		8B	
9		9A		9B	
11		11A		11B	
12		12A		12B	
13		13A		13B	
14		14A		14B	

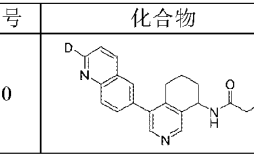
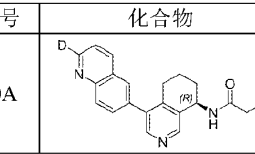
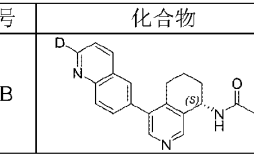
15		15A		15B	
16		16A		16B	
17		17A		17B	
18		18A		18B	
19		19A		19B	
20		20A		20B	
22		22A		22B	
23		23A		23B	
24		24A		24B	
25		25A		25B	
26		26A		26B	
27		27A		27B	

28		28A		28B	
29		29A		29B	
31		31A		31B	
32		32A		32B	
33		33A		33B	
34		34A		34B	
35		35A		35B	
36		36A		36B	
37		37A		37B	
38		38A		38B	
39		39A		39B	
41		41A		41B	

42		42A		42B	
43		43A		43B	
44		44A		44B	
45		45A		45B	
46		46A		46B	
47		47A		47B	
48		48A		48B	
49		49A		49B	

7. 根据权利要求1-6任一项所述的化合物、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐，其特征在于，所述化合物的一个或多个氢原子上被同位素氘(²H)取代。

8. 根据权利要求7所述的化合物、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐，其特征在于，所述氘取代的化合物选自以下结构：

编号	化合物	编号	化合物	编号	化合物
40		40A		40B	

9. 一种药物组合物，其特征在于，包含权利要求1-8任一项所述的化合物、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐，以及一种或一种以上药学上可接受的赋形剂和/或载体。

10. 权利要求1-8任一项所述的化合物、或其异构体、或其消旋体或其可药用的盐，或者权利要求9所述的药物组合物在制备用于治疗或预防由CYP11B2活性水平升高导致的相关疾病的药物中的用途。

11. 根据权利要求10所述的用途，其特征在于，所述由CYP11B2活性水平升高导致的相关疾病选自：高血压、慢性肾病、原发性醛固酮增多症、糖尿病肾病、充血性心力衰竭或库欣综合征。