

一类芳杂环化合物及其制备方法和应用

相关申请的交叉引用

本申请要求于 2023 年 12 月 22 日向中国国家知识产权局提交的第 202311781771.4 号中国专利申请、2024 年 6 月 28 日向中国国家知识产权局提交的第 202410850958.3 号中国专利申请的优先权和权益，上述申请公开的内容通过援引整体并入本文中。

技术领域

本申请涉及医药技术领域，具体而言，涉及一类芳杂环化合物以及所述化合物的制备方法及应用。

背景技术

高血压是世界性的慢性非传染性疾病，是危害人类健康的主要疾病，是全球疾病负担的首要病因，也是中国面临的重要公共卫生问题。我国高血压患病率呈逐年增长趋势，从 1959 年的 5.1% 增长到 2015 年的 23.2% 和 2018 年的 27.5%，高血压防治工作面临巨大的挑战。

抗高血压药物是指能够控制血压，治疗高血压的一类药物，可避免患者因长期血压过高而造成心、脑、肾等靶器官的损害，降低脑卒中等重大心脑血管疾病的风险。根据药物作用机制划分，抗高血压药物可分为：利尿剂、 α -受体阻滞剂、 β -受体阻滞剂、钙拮抗剂（CCB）和血管紧张素转换酶抑制剂（ACEIs）、血管紧张素受体阻滞剂（ARBs）和复方制剂等。

在长时间接受 ACEIs 或 ARBs 治疗的高血压患者中，“醛固酮逃逸”现象导致最初下降后醛固酮水平反弹，这与终末器官损伤有关。盐皮质激素受体拮抗剂（MRA）抑制血浆醛固酮水平后，会通过代偿机制导致醛固酮水平升高，从而限制其疗效；且甾体 MRA 的不良反多跟肾功能受损或高血钾症有关，对于肾损伤病人尤其不利，临床上的应用受限。

醛固酮作为肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）中的一个成分，其除了调节液体和电解质稳态的功能外，也是各种心血管和肾脏疾病终末器官损伤的重要因素。醛固酮增多是导致水钠潴留，引起血容量的增加，导致高血压的主要原因之一。此外，醛固酮增多可进一步导致炎症、器官损伤、纤维化等心血管和肾脏事件。因此，降低醛固酮水平有可能成为难治性高血压和醛固酮增多引起的疾病的有效策略。

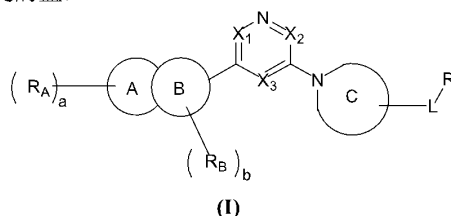
醛固酮合成酶（CYP11B2）是一种线粒体细胞色素 P450 酶，它通过(肾上腺)皮质铁氧还蛋白还原酶（AdR）和(肾上腺)皮质铁氧还蛋白（Adx）从 NADPH 中获得分子氧和电子，催化三步氧化序列，通过中间产物皮质酮和 18-羟基皮质酮将 11-脱氧皮质酮（11-DOC）转化为醛固酮。CYP11B2 是醛固酮生物合成最后三个步骤的关键酶，抑制 CYP11B2 可以阻止醛固酮的形成，降低其在循环血浆中的水平，从而有望成为治疗醛固酮增多引起的疾病的有效策略。因此，近年来通过醛固酮合成酶抑制剂阻断醛固酮的生物合成已被探索为一种替代方法，醛固酮合成酶抑制剂的开发在抗高血压的治疗中具有重要意义。

目前，CYP11B2 抑制剂的研发进展为处于临床开发阶段，例如，baxdrostat、lorundrostat、BI-690517 等，已完成临床 II 期试验，尚未有 CYP11B2 抑制剂获批上市。因此，发现有效且安全的 CYP11B2 抑制剂仍十分必要。

发明内容

本申请提供了一类结构新颖的化合物，包含其的药物组合物，其制备方法，以及其作为醛固酮合成酶（CYP11B2）抑制剂的用途。

第一方面，本申请提供了如式(I)所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素衍生物（优选氘代形式衍生物）或药学上可接受的盐：



其中，

环 A 为 5-6 元杂环基、5-6 元杂芳基或苯基；

环 B 为苯基、5-6 元杂环基或 5-6 元杂芳基；

R_A 在每次出现时各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团：C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 氘代烷基（所述氘代是指被 1 个或多个（例如，2、3、4、5、6、7 或 8 个）氘取代；优选为 C₁₋₃ 氘代烷基，例如，-CD₃）、C₃₋₄ 环烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基；或者，当所述 5-6 元杂环基的同一个碳原子上连接两个 R_A ，且所述两个 R_A 各自独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷硫基时，所述两个 R_A 与其所连接的碳原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 3-7 元杂环基；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2、3、4、5 或 6 个）独立地选自氘、卤素（例如，氟、氯、溴）、C₁₋₃ 烷基（例如，甲基、乙基、丙基、异丙基）、C₁₋₃ 烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基）、羟基、氧代基的取代基取代；

R_B 在每次出现时各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团：C₁₋₄ 烷基、C₃₋₄ 环烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基；或者，当所述 5-6 元杂环基的同一个碳原子上连接两个 R_B ，且所述两个 R_B 各自独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷硫基时，所述两个 R_B 与其所连接的碳原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 3-7 元杂环基；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2、3、4、5 或 6 个）独立地选自氘、卤素（例如，氟、氯、溴）、C₁₋₃ 烷基（例如，甲基、乙基、丙基、异丙基）、C₁₋₃ 烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基）、羟基、氧代基的取代基取代；

环 C 为任选取代的 4-8 元杂环基；其中任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、-OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基；所述杂环基含有 1 个 N 原子，任选地，进一步含有 1 个、2 个或 3 个杂原子，所述杂原子独立地选自 O、N 或 S；

X_1 选自 N 和 CR_{X1}；

X_2 选自 N 和 CR_{X2}；

X_3 选自 N 和 CR_{X3}；

条件是， X_1 、 X_2 和 X_3 不同时为 N；

R_{X1} 、 R_{X2} 、 R_{X3} 各自分别独立地选自氢、氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 卤代烷基和 C₁₋₃ 卤代烷氧基；

L 为键、-O-、-S-、或任选取代的以下基团：-C₀₋₄ 亚烷基-N(R₁)-、-C₀₋₄ 亚烷基-C(O)-、-C₀₋₄ 亚烷基-N(R₁)-C(O)-、-C₀₋₄ 亚烷基-N(R₁)-C(O)-N(R₁)-、-C₀₋₄ 亚烷基-N(R₁)-S(O)₂-、-C₀₋₄ 亚烷基-C(O)-N(R₁)-S(O)₂-、-C₀₋₄ 亚烷基-C(O)-N(R₁)-、-C₀₋₄ 亚烷基-S(O)₂-N(R₁)-、-C₁₋₄ 亚烷基-、-C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₄ 亚烷基-C(O)-N(R₁)-、3-10 元杂环基-C₀₋₄ 亚烷基-C(O)-N(R₁)-；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷硫基；

R_1 选自氢、氘、或任选取代的以下基团：C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基（优选为 C₁₋₃ 烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丙基、叔丁基）、C₁₋₄ 烷氧基（优选为 C₁₋₃ 烷氧基，例如，甲氧基、乙氧基）和 C₁₋₄ 烷硫基（优选为 C₁₋₃ 烷硫基，例如，甲硫基、乙硫基）；

R 选自-N(R₂)R₃、-S(O)₂R₄、或为任选被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个） R_{w1} 取代的以下基团：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、5-12 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳基；其中， R_{w1} 选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-N(R₂)R₃、-N(R₅)-C(O)-R₆、-S(O)₂R₄、-C(O)OR₂、-C(O)-N(R₂)R₃、或任选的被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个） R_{w2} 取代的以下基团：C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-12 元杂芳基；其中， R_{w2} 选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-N(R₂)R₃、-S(O)₂R₄、-C(O)N(R₇)R₈、-C(O)OR₉、或任选的被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个） R_{w3} 取代的以下基团：C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₆₋₁₀ 芳基、5-12 元杂芳基；其中， R_{w3} 选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-N(R₂)R₃、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、苯基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋

4 卤代烷氧基；

R₂、R₃ 各自分别独立地选自氢、氘、或任选取代的以下基团：C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 4-6 元杂环基；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基（优选为 C₁₋₃ 烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丙基、叔丁基）、C₁₋₄ 烷氧基（优选为 C₁₋₃ 烷氧基，例如，甲氧基、乙氧基）和 C₁₋₄ 烷硫基（优选为 C₁₋₃ 烷硫基，例如，甲硫基、乙硫基）；

R₄ 选自氢、氘、或任选取代的以下基团：C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基（优选为 C₁₋₃ 烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丙基、叔丁基）、C₁₋₄ 烷氧基（优选为 C₁₋₃ 烷氧基，例如，甲氧基、乙氧基）和 C₁₋₄ 烷硫基（优选为 C₁₋₃ 烷硫基，例如，甲硫基、乙硫基）；

R₅ 选自氢、氘、或任选取代的以下基团：C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基（优选为 C₁₋₃ 烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丙基、叔丁基）、C₁₋₄ 烷氧基（优选为 C₁₋₃ 烷氧基，例如，甲氧基、乙氧基）和 C₁₋₄ 烷硫基（优选为 C₁₋₃ 烷硫基，例如，甲硫基、乙硫基）；

R₆ 选自氢、氘、或任选取代的以下基团：C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 C₄₋₆ 杂环基；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基（优选为 C₁₋₃ 烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丙基、叔丁基）、C₁₋₄ 烷氧基（优选为 C₁₋₃ 烷氧基，例如，甲氧基、乙氧基）和 C₁₋₄ 烷硫基（优选为 C₁₋₃ 烷硫基，例如，甲硫基、乙硫基）；

R₇、R₈ 各自分别独立地选自氢、氘、或任选取代的以下基团：C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 C₄₋₆ 杂环基；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基（优选为 C₁₋₃ 烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丙基、叔丁基）、C₁₋₄ 烷氧基（优选为 C₁₋₃ 烷氧基，例如，甲氧基、乙氧基）和 C₁₋₄ 烷硫基（优选为 C₁₋₃ 烷硫基，例如，甲硫基、乙硫基）；

R₉ 选自氢、氘、或任选取代的以下基团：C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个）取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基（优选为 C₁₋₃ 烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丙基、叔丁基）、C₁₋₄ 烷氧基（优选为 C₁₋₃ 烷氧基，例如，甲氧基、乙氧基）和 C₁₋₄ 烷硫基（优选为 C₁₋₃ 烷硫基，例如，甲硫基、乙硫基）；

a 选自 0, 1, 2, 3 和 4；

b 选自 0, 1, 2, 3 和 4；

除非另有说明，上述杂环基或杂芳基中的杂原子独立地选自 O、N 或 S，杂原子数量为 1 个、2 个、3 个或 4 个；

前提条件是上述各变量的定义组合起来，所形成的结构为稳定的化学结构。

在一些实施方案中，

R_A 在每次出现时各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₄ 环烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基；或者，当所述 5-6 元杂环基的同一个碳原子上连接两个 R_A，且所述两个 R_A 各自独立地选自 C₁₋₄ 烷基时，所述两个 R_A 与其所连接的碳原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基；

R_B 在每次出现时各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₄ 环烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基；或者，当所述 5-6 元杂环基的同一个碳原子上连接两个 R_B，且所述两个 R_B 各自独立地选自 C₁₋₄ 烷基时，所述两个 R_B 与其所连接的碳原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基；

L 为键、-O-、-S-、或任选取代的以下基团：-C₀₋₄ 亚烷基-N(R₁)-、-C₀₋₄ 亚烷基-C(O)-、-C₀₋₄ 亚烷基-N(R₁)-

C(O)-、-C₀₋₄亚烷基-N(R_i)-C(O)-N(R_i)-、-C₀₋₄亚烷基-N(R_i)-S(O)₂-、-C₀₋₄亚烷基-C(O)-N(R_i)-、-C₀₋₄亚烷基-S(O)₂-N(R_i)-、-C₁₋₄亚烷基-、-C₃₋₆环烷基-C₀₋₄亚烷基-C(O)-N(R_i)-、3-10元杂环基-C₀₋₄亚烷基-C(O)-N(R_i)-；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个）取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和C₁₋₄烷硫基。

在一些实施方案中，

环A为5-6元杂环基、5-6元杂芳基或苯基；

环B为苯基、5-6元杂环基或5-6元杂芳基；

R_A在每次出现时各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄烷基、C₃₋₄环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄卤代烷氧基；或者，当所述5-6元杂环基的同一个碳原子上连接两个R_A，且所述两个R_A各自独立地选自C₁₋₄烷基时，所述两个R_A与其所连接的碳原子一起形成C₃₋₆环烷基；

R_B在每次出现时各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄烷基、C₃₋₄环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄卤代烷氧基；或者，当所述5-6元杂环基的同一个碳原子上连接两个R_B，且所述两个R_B各自独立地选自C₁₋₄烷基时，所述两个R_B与其所连接的碳原子一起形成C₃₋₆环烷基；

环C为任选取代的4-8元杂环基；其中任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个）取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、-OH、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄卤代烷氧基；所述杂环基含有1个N原子，任选地，进一步含有1个、2个或3个杂原子，所述杂原子独立地选自O、N或S；

X₁选自N和CR_{X1}；

X₂选自N和CR_{X2}；

X₃选自N和CR_{X3}；

条件是，X₁、X₂和X₃不同时为N；

R_{X1}、R_{X2}、R_{X3}各自分别独立地选自氢、氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、C₁₋₃卤代烷基和C₁₋₃卤代烷氧基；

L为键、-O-、-S-、或任选取代的以下基团：-C₀₋₄亚烷基-N(R_i)-、-C₀₋₄亚烷基-C(O)-、-C₀₋₄亚烷基-N(R_i)-C(O)-、-C₀₋₄亚烷基-N(R_i)-C(O)-N(R_i)-、-C₀₋₄亚烷基-N(R_i)-S(O)₂-、-C₀₋₄亚烷基-C(O)-N(R_i)-、-C₀₋₄亚烷基-S(O)₂-N(R_i)-；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个）取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和C₁₋₄烷硫基；

R₁选自氢、氘、C₁₋₃烷基和C₃₋₆环烷基；

R选自-N(R₂)R₃、-S(O)₂R₄、或为任选被一个或多个（例如，2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个）R_{w1}取代的以下基团：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、5-12元杂芳基、C₆₋₁₂芳基；其中，R_{w1}选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-N(R₂)R₃、-N(R₅)-C(O)-R₆、-S(O)₂R₄、-C(O)OR₂、或任选的被一个或多个（例如，2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个）R_{w2}取代的以下基团：C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-12元杂芳基；其中，R_{w2}选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-N(R₂)R₃、-S(O)₂R₄、-C(O)N(R₇)R₈、-C(O)OR₉、或任选的被一个或多个（例如，2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个）R_{w3}取代的以下基团：C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₆₋₁₀芳基、5-12元杂芳基；其中，R_{w3}选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-N(R₂)R₃、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、5-6元杂芳基、苯基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄卤代烷氧基；

R₂、R₃各自分别独立地选自氢、氘、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基和4-6元杂环基；

R₄选自氢、氘、C₁₋₃烷基和C₃₋₆环烷基；

R₅选自氢、氘、C₁₋₃烷基和C₃₋₆环烷基；

R₆选自氢、氘、C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基和C₄₋₆杂环基；

R₇、R₈各自分别独立地选自氢、氘、C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基和C₄₋₆杂环基；

R₉选自氢、氘、C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基；

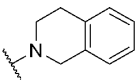
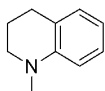
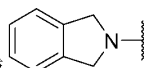
a选自0, 1, 2, 3和4；

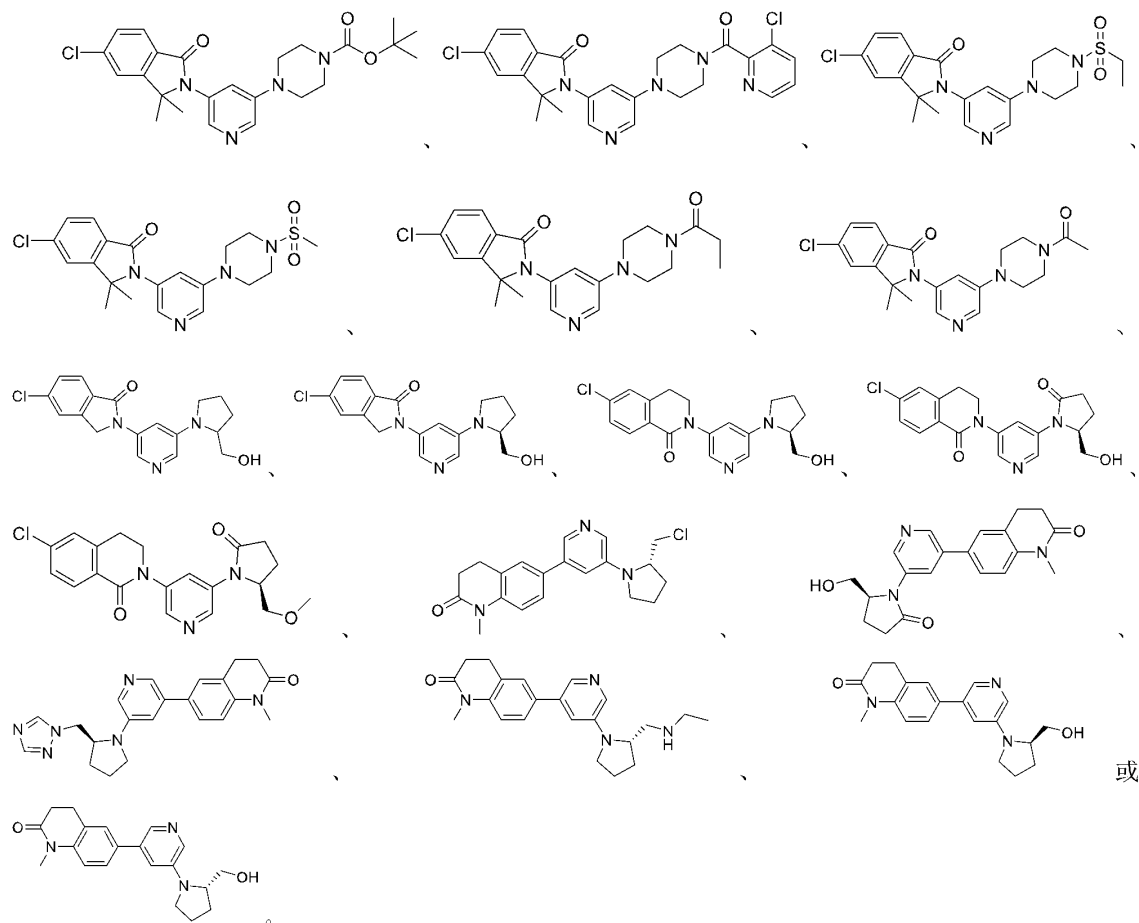
b选自0, 1, 2, 3和4；

除非另有说明，上述杂环基、杂环烷基或杂芳基中的杂原子独立地选自O、N或S，杂原子数量为1个、2个、3个或4个；

前提条件是上述各变量的定义组合起来，所形成的结构为稳定的化学结构。

在一些实施方案中，环A和环B的连接方式为耦合(或称并和，即环A与环B共用两个相邻的原子)、桥接(即环A和环B共用两个不相邻的原子)或螺接(即环A和环B共用一个原子)；优选地，环A和环B的连接方式为耦合。

在一些实施方案中，所述式(I)所示的化合物，其中，当环A和环B构成的双环体系为 、
 或  时，b不为0，表示与  连接位点；
 和/或，环A和环B不同时为6元芳香环系，即当环A为苯基或吡啶基时，环B不为苯基或吡啶基；
 和/或，所述式(I)所示的化合物不为：



在一些实施方案中，所述式(I)所示的化合物，其中，环A和环B不同时为6元芳香环系，即当环A

为苯基或 6 元杂芳基时, 环 B 不为苯基或 6 元杂芳基。

在一些实施方案中, 环 A 为 5 元杂环基、6 元杂环基或苯基。

在一些实施方案中, 环 A 为 6 元杂芳基; 优选为吡啶基。

在一些实施方案中, 环 A 为 6 元杂环基或苯基;

优选地, 环 A 为 6 元杂环基或苯基, 其中, 所述杂环基中的杂原子独立地选自 N 或 O, 杂原子数量为 1 个、2 个或 3 个;

优选地, 环 A 为 6 元杂环基或苯基, 其中, 所述杂环基中的杂原子独立地选自 N, 杂原子数量为 1 个或 2 个;

优选地, 环 A 为哌啶基或苯基。

在一些实施方案中, 环 A 为 6 元杂环基或苯基, 其中, 所述杂环基中的杂原子独立地选自 N 或 O, 杂原子数量为 1 个或 2 个。

在一些实施方案中, 环 A 为哌啶基、1,3-氮氧杂环己烷基、四氢嘧啶基、吗啉基、或苯基。

在一些实施方案中, 环 A 为 5 元杂环基, 其中, 所述杂环基中的杂原子独立地选自 N 或 S, 杂原子数量为 1 个或 2 个。

在一些实施方案中, 环 A 为吡咯烷基或四氢噻唑基。

在一些实施方案中, 环 B 为苯基、5-6 元杂环基;

优选地, 环 B 为 5-6 元杂环基或苯基, 其中, 所述杂环基中的杂原子独立地选自 N 或 O, 杂原子数量为 1 个、2 个或 3 个;

优选地, 环 B 为 5-6 元杂环基或苯基, 其中, 所述杂环基中的杂原子独立地选自 N, 杂原子数量为 1 个或 2 个;

优选地, 环 B 为苯基、哌啶基或四氢吡咯基。

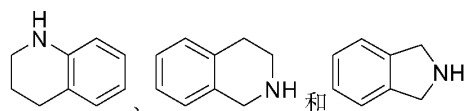
在一些实施方案中, 环 B 为苯基。

在一些实施方案中, 环 B 为 5-6 元杂芳基, 其中, 所述杂芳基中的杂原子独立地选自 N 或 S, 杂原子数量为 1 个或 2 个。

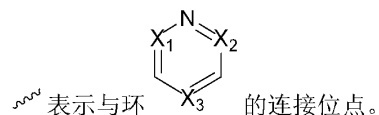
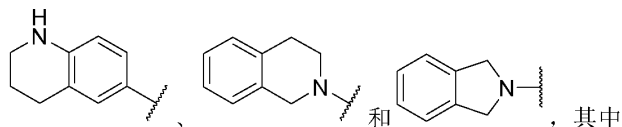
在一些实施方案中, 环 B 为吡啶基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、嘧啶基或吡啶基。

在一些实施方案中, 环 A 为哌啶基、1,3-氮氧杂环己烷基、四氢嘧啶基、吗啉基、吡咯烷基或四氢噻唑基; 环 B 为苯基。在一些实施方案中, 环 A 为哌啶基、1,3-氮氧杂环己烷基或吡咯烷基, 环 B 为苯基。在一些实施方案中, 环 A 为苯基, 环 B 为哌啶基或四氢吡咯基。

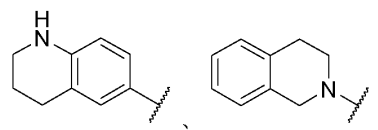
在一些实施方案中, 环 A 和环 B 构成的双环体系选自:

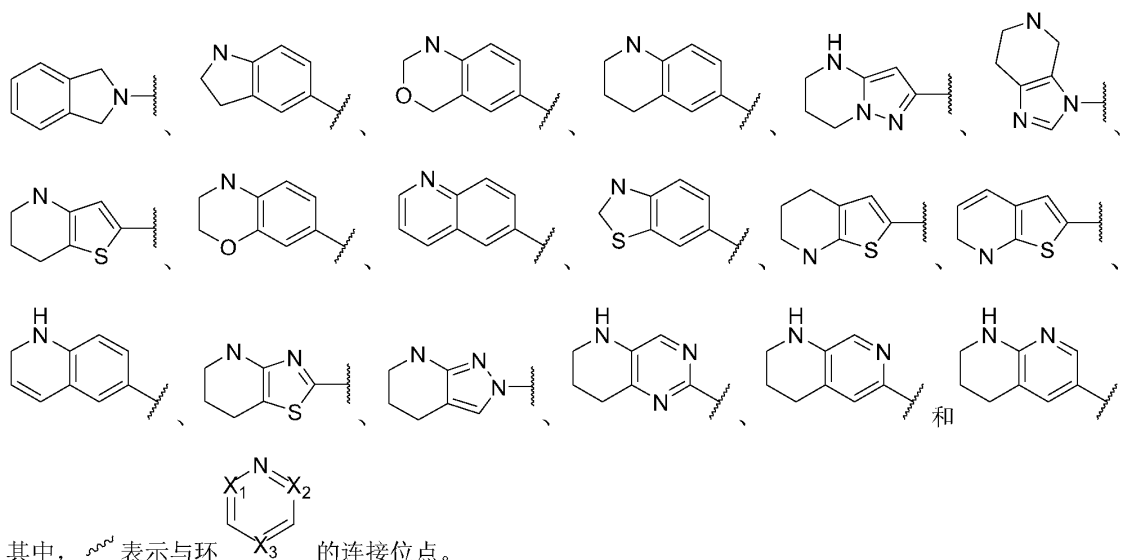


优选地, 环 A 和环 B 构成的双环体系选自:



在一些实施方案中, 环 A 和环 B 构成的双环体系选自:





在一些实施方案中， R_A 在每次出现时各自独立地选自氘、卤素、氧代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、或任选取代的以下基团： C_{1-3} 烷基（例如，甲基、乙基、丙基、异丙基）、 C_{1-3} 氘代烷基（例如， $-\text{CD}_3$ ）、 C_{3-4} 环烷基（例如，环丙基、环丁基）、 C_{1-3} 烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基）、 C_{1-3} 卤代烷基（例如，三氟甲基）和 C_{1-3} 卤代烷氧基；或者，两个 R_A 与其各自所连接的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基（优选为 C_{3-5} 环烷基，例如，环丙基、环丁基、环戊基）、3-7 元杂环基（优选为 4-6 元杂环基，例如，4、5 或 6 元杂环基）、5-6 元杂芳基或苯基；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2、3、4、5 或 6 个）独立地选自氘、卤素（例如，氟、氯）、 C_{1-3} 烷基（例如，甲基、乙基、丙基、异丙基）、 C_{1-3} 烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基）、羟基、氧代基的取代基取代；

或者， R_A 在每次出现时各自独立地选自氘、卤素、氧代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{3-4} 环烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 卤代烷氧基；或者，当所述 5-6 元杂环基的同一个碳原子上连接两个 R_A ，且所述两个 R_A 各自独立地选自 C_{1-3} 烷基时，所述两个 R_A 与其所连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基（优选为 C_{3-5} 环烷基；进一步优选为 C_{3-4} 环烷基）。

在一些实施方案中， R_A 在每次出现时各自独立地选自氘、卤素、氧代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 卤代烷氧基；或者，当所述 5-6 元杂环基的同一个碳原子上连接两个 R_A ，且所述两个 R_A 各自独立地选自 C_{1-3} 烷基时，所述两个 R_A 与其所连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基；

优选地， R_A 在每次出现时各自独立地选自氘、卤素、氧代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 卤代烷氧基；或者，当所述 5-6 元杂环基的同一个碳原子上连接两个 R_A ，且所述两个 R_A 各自独立地选自 C_{1-3} 烷基时，所述两个 R_A 与其所连接的碳原子一起形成 C_{3-4} 环烷基；

优选地， R_A 在每次出现时各自独立地选自氘、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、甲基、甲氧基、环丙基和氧代基；或者，当所述 5-6 元杂环基的同一个碳原子上连接两个 R_A ，且所述两个 R_A 各自独立地选自 C_{1-3} 烷基时，所述两个 R_A 与其所连接的碳原子一起形成环丙基；

优选地， R_A 在每次出现时各自独立地选自氘、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、甲基、甲氧基、环丙基和氧代基；

优选地， R_A 在每次出现时各自独立地选自氘、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、甲基、环丙基和氧代基；或者，当所述 5-6 元杂环基的同一个碳原子上连接两个 R_A ，且所述两个 R_A 各自独立地选自 C_{1-3} 烷基时，所述两个 R_A 与其所连接的碳原子一起形成环丙基；

优选地， R_A 在每次出现时各自独立地选自氘、F、Cl、 $-\text{CN}$ 、甲基、环丙基和氧代基。

在一些实施方案中， R_A 在每次出现时各自独立地选自氘、卤素、氧代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{3-4} 环烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 卤代烷氧基；或者，当所述 5-6 元杂环基的同一个碳原子上连接两个 R_A 时，所述两个 R_A 与其所连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基。

在一些实施方案中, R_A 在每次出现时各自独立地选自卤素、氧代基、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{3-4} 环烷基和 C_{1-3} 烷氧基; 或者, 当所述 5-6 元杂环基的同一个碳原子上连接两个 R_A 时, 所述两个 R_A 与其所连接的碳原子一起形成 C_{3-4} 环烷基。

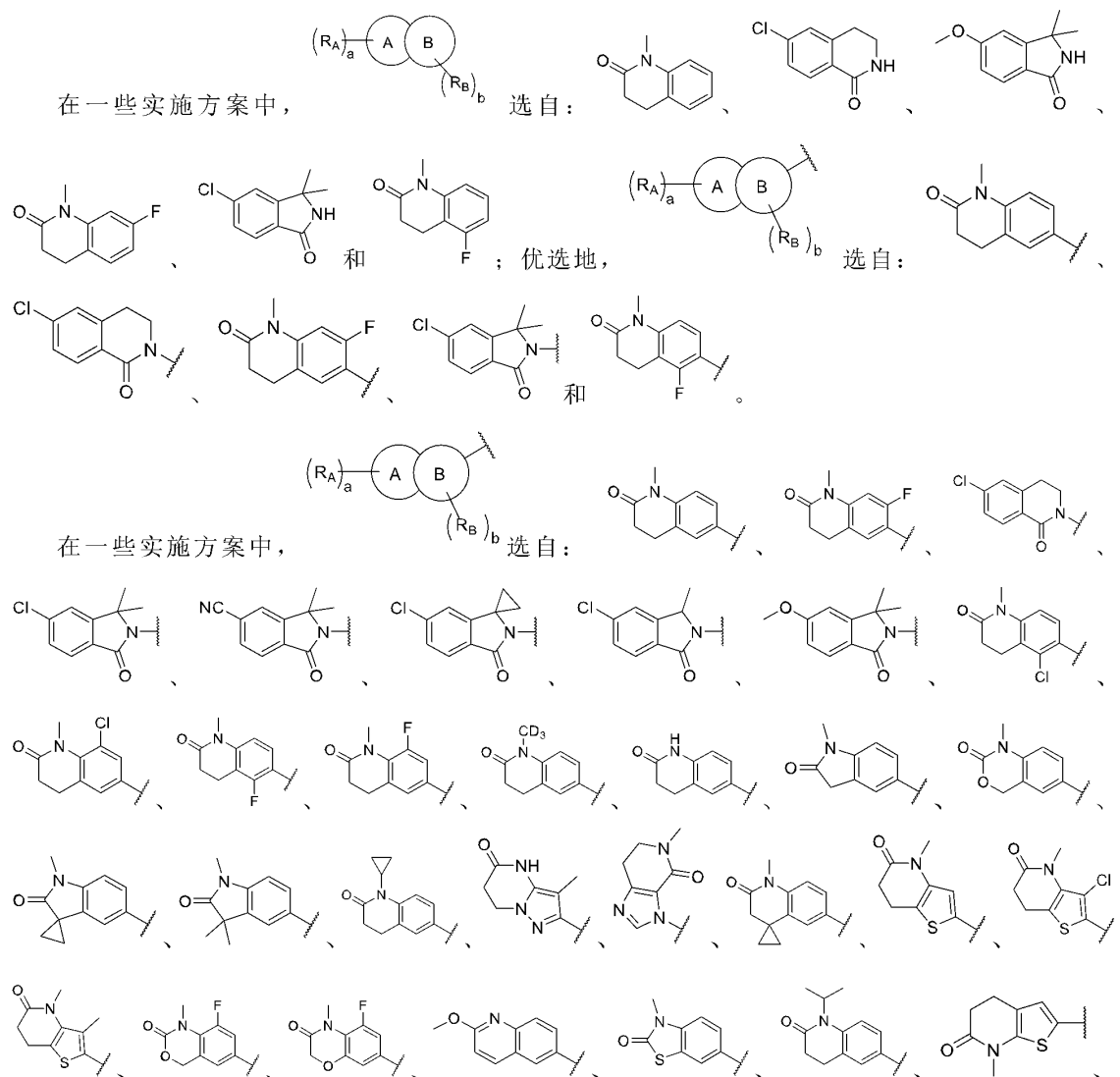
在一些实施方案中, R_A 在每次出现时各自独立地选自 F、Cl、-CN、甲基、氘代甲基 (即- CD_3)、甲氧基、环丙基和氧代基, 或者当所述 5-6 元杂环基的同一个碳原子上连接两个 R_A 时, 所述两个 R_A 与其所连接的碳原子一起形成环丙基。

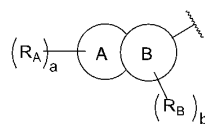
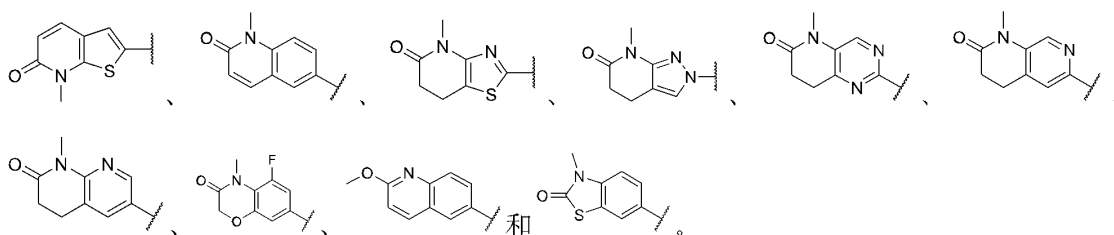
在一些实施方案中, R_B 在每次出现时各自独立地选自氧、卤素、氧代基、-CN、- NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 卤代烷氧基; 或者, 当所述 5-6 元杂环基的同一个碳原子上同时连接两个 R_B , 且所述两个 R_B 各自独立地选自 C_{1-3} 烷基时, 所述两个 R_B 与其所连接的碳原子一起形成 C_{3-4} 环烷基;

优选地, R_B 在每次出现时各自独立地选自氧、F、Cl、-CN、甲基、环丙基和氧代基; 或者, 当同一个碳原子上同时连接两个 R_B , 且所述 5-6 元杂环基的同一碳原子上的两个 R_B 各自独立地选自 C_{1-3} 烷基时, 所述两个 R_B 与其所连接的碳原子一起形成 C_{3-4} 环烷基 (优选环丙基)。

在一些实施方案中, R_B 在每次出现时各自独立地选自卤素、氧代基或 C_{1-3} 烷基; 或者, 当所述 5-6 元杂环基的同一个碳原子上同时连接两个 R_B 时, 所述两个 R_B 与其所连接的碳原子一起形成 C_{3-4} 环烷基。

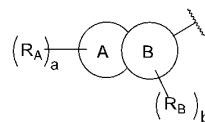
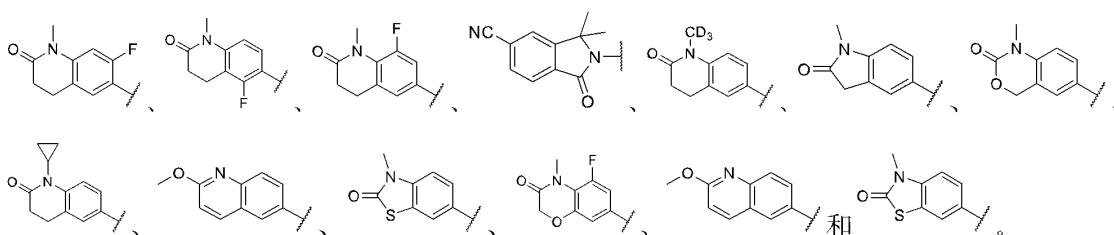
在一些实施方案中, R_B 在每次出现时各自独立地选自 F、Cl、甲基和氧代基; 或者, 当所述 5-6 元杂环基的同一个碳原子上同时连接两个 R_B 时, 所述两个 R_B 与其所连接的碳原子一起形成环丙基。





在一些实施方案中，

选自：



在一些实施方案中，

选自：



在一些实施方案中，环 C 为任选取代的 5-8 元杂环基（例如，5 元、6 元、7 元、8 元）；优选地，环 C

选自任选取代的：；优选地，环 C 选自任选取代的：

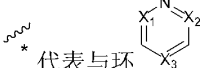


其中，代表与环的连接位点，代表和 L 的连接位点；

其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、-OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基所取代。

在一些实施方案中，环 C 选自：

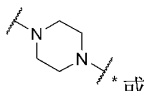
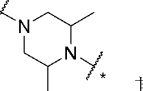
一些实施方案中，环 C 选自：；在一些实施方案中，环 C 为

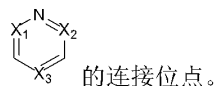
其中,  代表与环  的连接位点,  代表和 L 的连接位点。

在一些实施方案中, 环 C 为任选取代的 5-6 元杂环基;

其中, 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、-OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基所取代; 所述杂环基含有 1 个 N 原子, 任选地, 进一步含有 1 个、2 个或 3 个杂原子, 所述杂原子独立地选自 O、N 或 S; 优选地, 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、-OH、甲基、甲氧基、甲硫基、卤代甲基 (例如, 一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氯甲基、二氯甲基、三氯甲基)、卤代甲氧基 (例如, 一氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、一氯甲氧基、二氯甲氧基和三氯甲氧基) 的取代基所取代; 其中, 所述杂环基含有 1 个 N 原子, 任选地, 进一步含有 1 个、2 个或 3 个杂原子, 所述杂原子独立地选自 O、N 或 S; 优选地, 所述杂环基含有 1 个或 2 个 N 原子;

优选地, 环 C 为哌啶基、哌嗪基或四氢吡咯基。

在一些实施方案中, 环 C 为  或 , 其中,  代表与 L 的连接位点,  代表与环



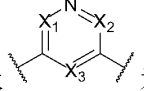
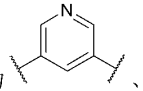
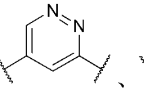
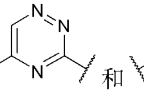
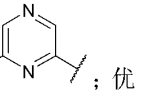
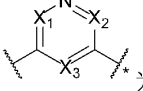
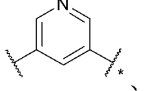
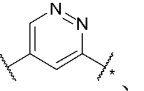
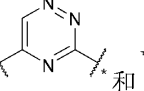
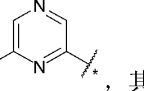
在一些实施方案中, X₁ 为 CR_{X1}; X₂ 为 CR_{X2}; X₃ 为 CR_{X3}。

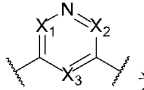
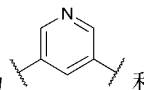
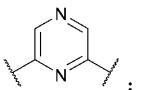
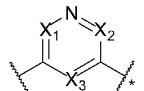
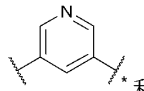
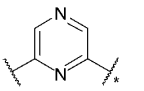
在一些实施方案中, X₁ 为 CR_{X1}; X₂ 为 N; X₃ 为 CR_{X3}。

在一些实施方案中, X₁ 为 CR_{X1}; X₂ 为 CR_{X2}; X₃ 为 N。

在一些实施方案中, X₁ 为 CR_{X1}; X₂ 为 N; X₃ 为 N。

在一些实施方案中, R_{X1}、R_{X2}、R_{X3} 各自分别独立地选自氢、氘、F、Cl、Br、-CN 和 -NH₂; 优选地, R_{X1}、R_{X2}、R_{X3} 各自分别独立地选自氢。

在一些实施方案中, 结构片段  为 、、 和 ; 优选地,  为 、、 和 , 其中,  代表与环 B 的连接位点,  代表与环 C 的连接位点。

在一些实施方案中, 结构片段  为  和 ; 优选地,  为  和 , 其中,  代表与环 B 的连接位点,  代表与环 C 的连接位点。

在一些实施方案中, L 为键、-O-、或任选取代的以下基团: -C₀₋₄ 亚烷基-N(R₁)-、-C₀₋₄ 亚烷基-C(O)-、-C₀₋₄ 亚烷基-N(R₁)-C(O)-、-C₀₋₄ 亚烷基-N(R₁)-C(O)-N(R₁)-、-C₀₋₄ 亚烷基-C(O)-N(R₁)-S(O)₂-、-C₀₋₄ 亚烷基-C(O)-N(R₁)-、-C₁₋₄ 亚烷基-、-C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₄ 亚烷基-C(O)-N(R₁)-; 其中, 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个 (例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个) 取代基取代, 所述取代基各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷硫基。

在一些实施方案中, L 为键、-O-、或任选取代的以下基团: -C₀₋₂ 亚烷基-N(R₁)-、-C₀₋₂ 亚烷基-C(O)-、

-C₀₋₂ 亚烷基-N(R₁)-C(O)-、-C₀₋₂ 亚烷基-N(R₁)-C(O)-N(R₁)-、-C₀₋₂ 亚烷基-C(O)-N(R₁)-S(O)₂-、-C₀₋₂ 亚烷基-C(O)-N(R₁)-、-C₁₋₄ 亚烷基-、-C₃₋₄ 环烷基-C₀₋₂ 亚烷基-C(O)-N(R₁)-；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个（例如，2 个、3 个、4 个）取代基取代，所述取代基各自独立地选自气、卤素、氧代基、和 C₁₋₃ 烷基。

在一些实施方案中, L 为键、-O-、-C(O)-、-N(R₁)-C(O)-、-C(O)-N(R₁)-、-亚甲基-C(O)-N(R₁)-、-C₁₋₃ 亚烷基-、-N(R₁)-C(O)-N(R₁)-、-亚甲基-C(O)-N(R₁)-S(O)₂-、-亚甲基-C(O)-、-亚乙基-C(O)-N(R₁)-、-环丙基-C(O)-N(R₁)-或-亚乙基-N(R₁)-C(O)-N(R₁)-, 其中, 每个 R₁ 各自独立地为 H 或甲基, 所述亚甲基和亚乙基各自独立地任选地被 1 个或 2 个氘或甲基取代。

在一些实施方案中, L 为键、-O-、或任选取代的以下基团: -C₀₋₄ 亚烷基-C(O)-、-C₀₋₄ 亚烷基-N(R₁)-C(O)-、-C₀₋₄ 亚烷基-C(O)-N(R₁)-、-C₀₋₄ 亚烷基-N(R₁)-C(O)-N(R₁)-、-C₀₋₄ 亚烷基-N(R₁)-S(O)₂-、-C₀₋₄ 亚烷基-S(O)₂-N(R₁)-; 其中, 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个各自独立地选自氧、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷硫基的取代基所取代;

优选地, L 为键、-O-、或任选取代的以下基团: -C₀₋₂ 亚烷基-C(O)-、-C₀₋₂ 亚烷基-N(R₁)-C(O)-、-C₀₋₂ 亚烷基-C(O)-N(R₁)-、-C₀₋₂ 亚烷基-N(R₁)-C(O)-N(R₁)-、-C₀₋₂ 亚烷基-N(R₁)-S(O)₂-、-C₀₋₂ 亚烷基-S(O)₂-N(R₁)-; 其中, 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代;

优选地, L 为键、-O-、-C(O)-、-N(R₁)-C(O)-、-C(O)-N(R₁)-或任选取代的以下基团: -亚甲基-C(O)-、-亚乙基-C(O)-、-亚甲基-N(R₁)-C(O)-、-亚乙基-N(R₁)-C(O)-、-亚甲基-C(O)-N(R₁)-、-亚乙基-C(O)-N(R₁)-、-N(R₁)-C(O)-N(R₁)-、-N(R₁)-S(O)₂-、-亚甲基-N(R₁)-C(O)-N(R₁)-、-亚甲基-N(R₁)-S(O)₂-、-亚甲基-S(O)₂-N(R₁)-、-亚乙基-S(O)₂-N(R₁)-; 其中, 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₃烷基(例如, 甲基、乙基)和 C₁₋₃烷氧基(例如, 甲氧基)的取代基所取代。

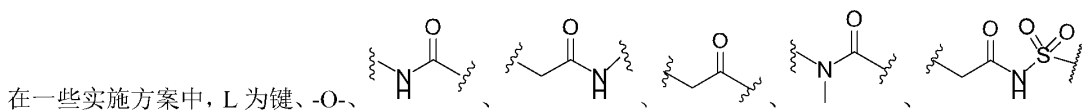
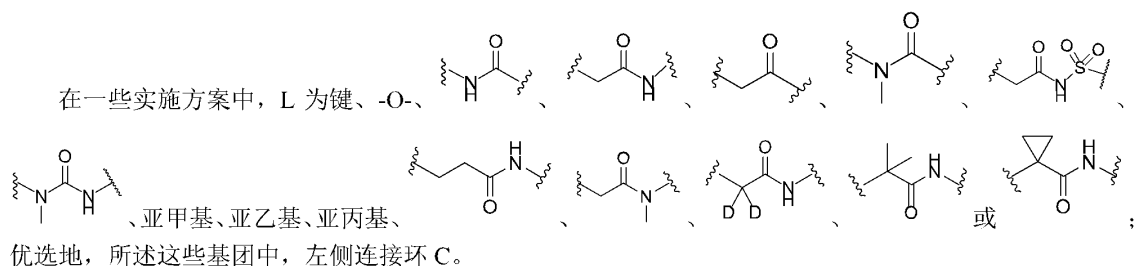
在一些实施方案中, L 为任选取代的以下基团: -C₁₋₃ 亚烷基-, -C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₄ 亚烷基-C(O)-N(R₁)-、3-10 元杂环基-C₀₋₄ 亚烷基-C(O)-N(R₁)-; 优选地, L 为任选取代的以下基团: -C₁₋₃ 亚烷基-, -C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₂ 亚烷基-C(O)-N(R₁)-、3-8 元杂环基-C₀₋₂ 亚烷基-C(O)-N(R₁)-; 进一步优选地, L 为任选取代的以下基团: -C₁₋₃ 亚烷基-, -C₃₋₄ 环烷基-C(O)-N(R₁)-、-C₃₋₄ 环烷基-亚甲基-C(O)-N(R₁)-、4-8 元杂环基-C(O)-N(R₁)-、4-8 元杂环基-亚甲基-C(O)-N(R₁)-; 进一步优选地, L 为任选取代的以下基团: -亚甲基-;

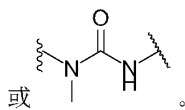
其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和 C₁₋₄烷硫基的取代基所取代；优选地，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₃烷基（例如，甲基、乙基）和 C₁₋₃烷氧基（例如，甲氧基）的取代基所取代。

在一些实施方案中，R₁选自氢、氘和C₁₋₃烷基；

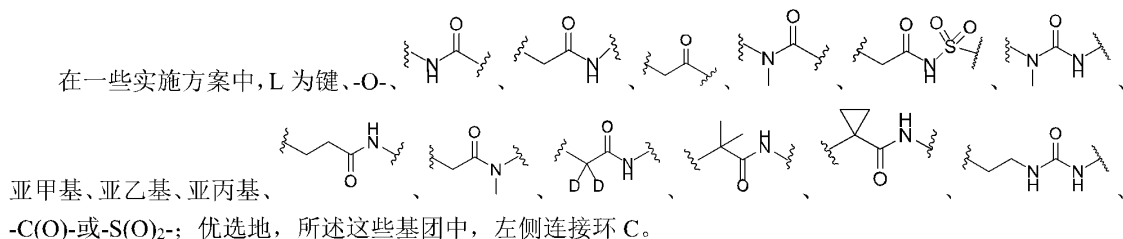
优选地, R_1 选自氢、氘、甲基和乙基;

进一步优选地， R_1 选自氢。

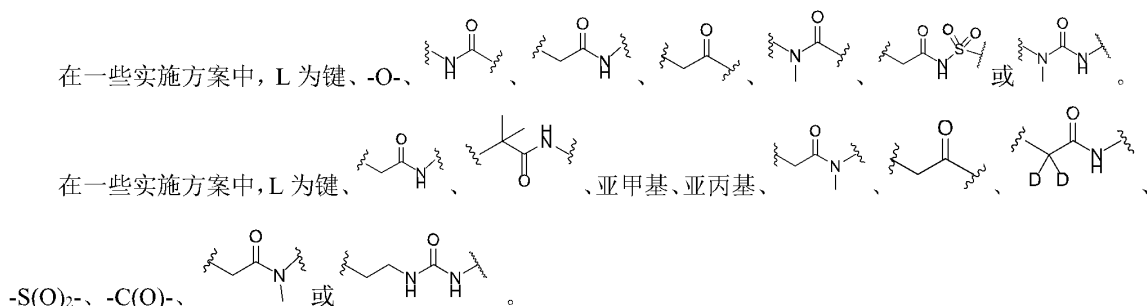




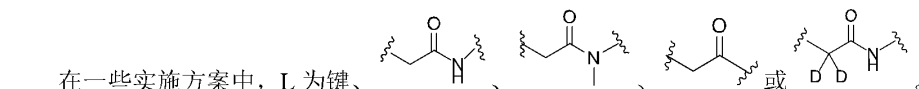
在一些实施方案中,L为键、-O-



在一些实施方案中，L 为键、-O-



在一些实施方案中，L 为键、



在一些实施方案中, R 为-N(R₂)R₃、-S(O)₂R₄、或为任选的被一个或多个 R_{w1} 取代的以下基团: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、5-10 元杂芳基、6-12 元芳基; 其中, R_{w1} 选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NR₂R₃、-N(R₅)-C(O)-R₆、-S(O)₂R₄、-C(O)OR₂、或任选的被一个或多个 R_{w2} 取代的以下基团: C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-12 元杂芳基; 其中, R_{w2} 选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NR₂R₃、-S(O)₂R₄、-C(O)NR₇R₈、-C(O)OR₉、或任选的被一个或多个 R_{w3} 取代的以下基团: C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₆₋₁₀ 芳基、5-12 元杂芳基的取代基所取代; R_{w3} 选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NR₂R₃、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基。

在一些实施方案中，R 为-N(R₂)R₃、-S(O)₂R₄、或为任选的被一个或多个 R_{w1} 取代的以下基团：C₁₋₄ 烷基、C₃₋₈ 环烷基（例如，3 元、4 元、5 元、6 元、7 元、8 元）、4-10 元杂环基（例如，4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元）、5-10 元杂芳基（例如，5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元）；其中 R_{w1} 选自氬、卤素（例如，F、Cl）、氧代基、-OH、-N(R₂)R₃、-N(R₅)-C(O)-R₆、-S(O)₂R₄、-C(O)OR₂、或任选的被一个或多个 R_{w2} 取代的以下基团：C₁₋₄ 烷基（例如，1 个、2 个、3 个、4 个）、C₁₋₄ 烷氧基（优选 C₁₋₃ 烷氧基，例如，甲氧基、乙氧基）、3-8 元杂环基（优选 4-7 元杂环基，进一步优选 4-6 元杂环基，进一步优选 5-6 元杂环基）、苯基、5-6 元杂芳基的取代基所取代；R_{w2} 选自氬、卤素（例如，F、Cl）、氧代基、-N(R₂)R₃、-S(O)₂R₄、-C(O)N(R₇)R₈、-C(O)OR₉、或任选的被一个或多个 R_{w3} 取代的以下基团：C₁₋₃ 烷基（例如，甲基、乙基）、C₁₋₃ 烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基）、5-6 元杂芳基的取代基所取代；R_{w3} 选自氬、卤素、氧代基、-CN、-OH、-N(R₂)R₃ 和 C₁₋₃ 烷基（例如，甲基、乙基）。

在一些实施方案中，R₂、R₃ 分别独立地选自氢、氘和 C₁₋₄ 烷基。

在一些实施方案中，R₄选自氢、氘、C₁₋₃烷基和C₃₋₄环烷基。

在一些实施方案中，R₅选自氢、氘和C₁₋₃烷基。

在一些实施方案中, R_6 分别独立地选自氢、氘、 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

在一些实施方案中, R_7 、 R_8 分别独立地选自氢、氘、 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

在一些实施方案中, R_9 选自氢、氘和 C_{1-4} 烷基。

在一些实施方案中, R_2 、 R_3 分别独立地选自氢、氘和 C_{1-3} 烷基;

R_4 选自氢、氘、 C_{1-3} 烷基和 C_{3-4} 环烷基;

R_5 选自氢、氘和 C_{1-3} 烷基;

R_6 分别独立地选自氢、氘、 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

R_7 、 R_8 分别独立地选自氢、氘、 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

R_9 选自氢、氘和 C_{1-4} 烷基。

在一些实施方案中, R 为 $-N(R_2)R_3$ 、 $-S(O)_2R_4$ 、或为任选被一个或多个 R_{w1} 取代的以下基团: C_{1-4} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-10 元杂环基、5-10 元杂芳基; 其中 R_{w1} 选自氘、卤素、氧代基、 $-OH$ 、 $-N(R_2)R_3$ 、 $-N(R_5)-C(O)-R_6$ 、 $-S(O)_2R_4$ 、 $-C(O)OR_2$ 、或任选的被一个或多个 R_{w2} 取代的以下基团: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基的取代基所取代; R_{w2} 选自氘、卤素、氧代基、 $-N(R_2)R_3$ 、 $-S(O)_2R_4$ 、 $-C(O)N(R_7)R_8$ 、 $-C(O)OR_9$ 、或任选的被一个或多个 R_{w3} 取代的以下基团: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苯基、5-6 元杂芳基的取代基所取代; R_{w3} 选自氘、卤素、氧代基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-N(R_2)R_3$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 烷硫基;

R_2 、 R_3 分别独立地选自氢、氘和 C_{1-3} 烷基;

R_4 选自氢、氘、 C_{1-3} 烷基和 C_{3-4} 环烷基;

R_5 选自氢、氘和 C_{1-3} 烷基;

R_6 分别独立地选自氢、氘、 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

R_7 、 R_8 分别独立地选自氢、氘、 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

R_9 选自氢、氘和 C_{1-4} 烷基。

在一些实施方案中, R 为 $-N(R_2)R_3$ 、 $-S(O)_2R_4$ 、或为任选的被一个或多个 R_{w1} 取代的以下基团: C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-10 元杂环基、5-10 元杂芳基; 其中 R_{w1} 选自氘、卤素、氧代基、 $-OH$ 、 $-N(R_2)R_3$ 、 $-N(R_5)-C(O)-R_6$ 、 $-S(O)_2R_4$ 、 $-C(O)OR_2$ 、或任选的被一个或多个 R_{w2} 取代的以下基团: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、3-8 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基的取代基所取代; R_{w2} 选自氘、卤素、氧代基、 $-N(R_2)R_3$ 、 $-S(O)_2R_4$ 、 $-C(O)N(R_7)R_8$ 、 $-C(O)OR_9$ 、或任选的被一个或多个 R_{w3} 取代的以下基团: C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、5-6 元杂芳基的取代基所取代; R_{w3} 选自氘、卤素、氧代基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-N(R_2)R_3$ 和 C_{1-3} 烷基;

R_2 、 R_3 分别独立地选自氢、氘、甲基、乙基和异丙基;

R_4 选自氢、氘、甲基、乙基、异丙基和环丙基;

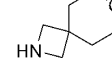
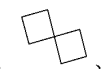
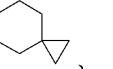
R_5 选自氢、氘、甲基和乙基;

R_6 分别独立地选自氢、氘、甲基和乙基;

R_7 、 R_8 分别独立地选自氢、氘、甲基和乙基;

R_9 选自氢、氘、甲基、乙基、异丙基和叔丁基。

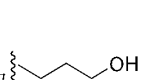
在一些实施方案中, R 为 $-N(R_2)R_3$ 、 $-S(O)_2C_{1-3}$ 烷基、或为任选的被一个或多个 (例如, 2 个或 3 个)

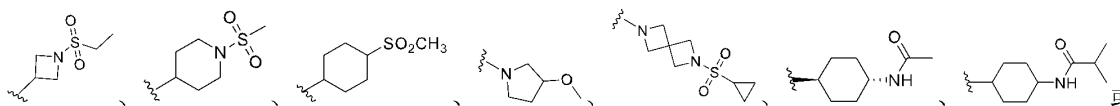
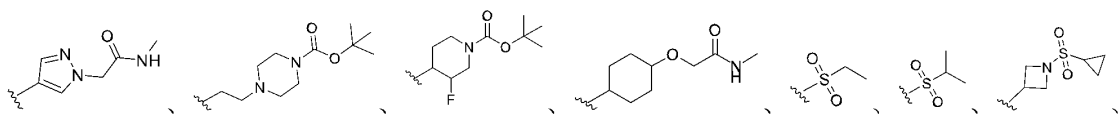
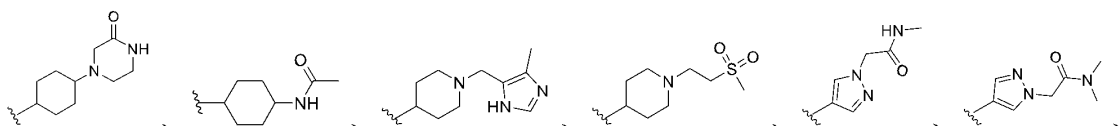
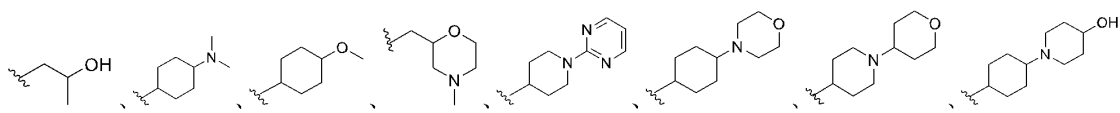
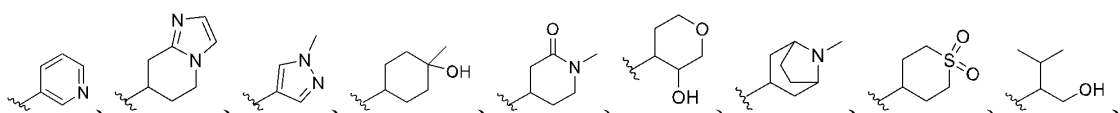
R_{w1} 取代的以下基团: 环己基、吡啶基、哌啶基、正丙基、异丙基、吡啶基、吡咯烷基、甲基、、、、、哌嗪基、、氮杂环丁烷基、、环丁烷基、、、环丙基、、吗啉基、氧杂环丁烷基、、、、、、、、

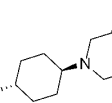
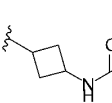
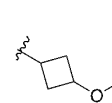
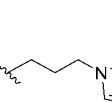


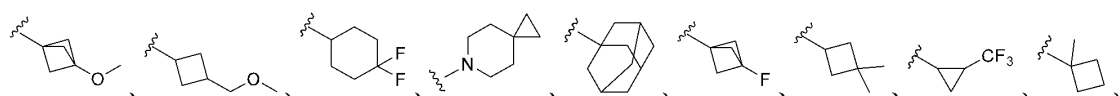
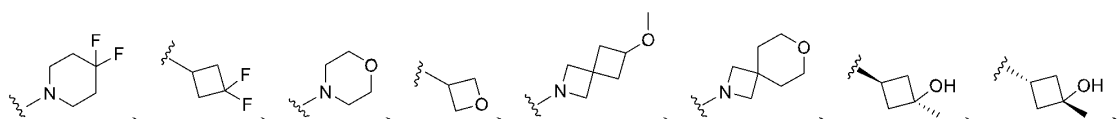
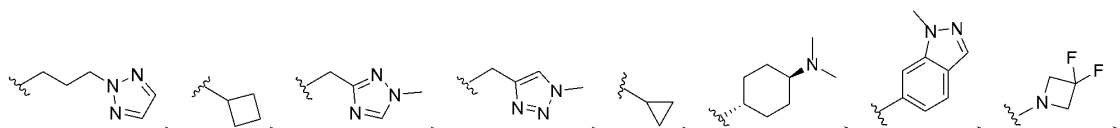
和叔丁基；其中 R_{w1} 选自任选被一个或多个（例如，2 个或 3 个） R_{w2} 取代的以下基团： $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$

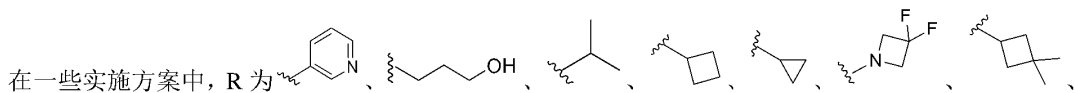
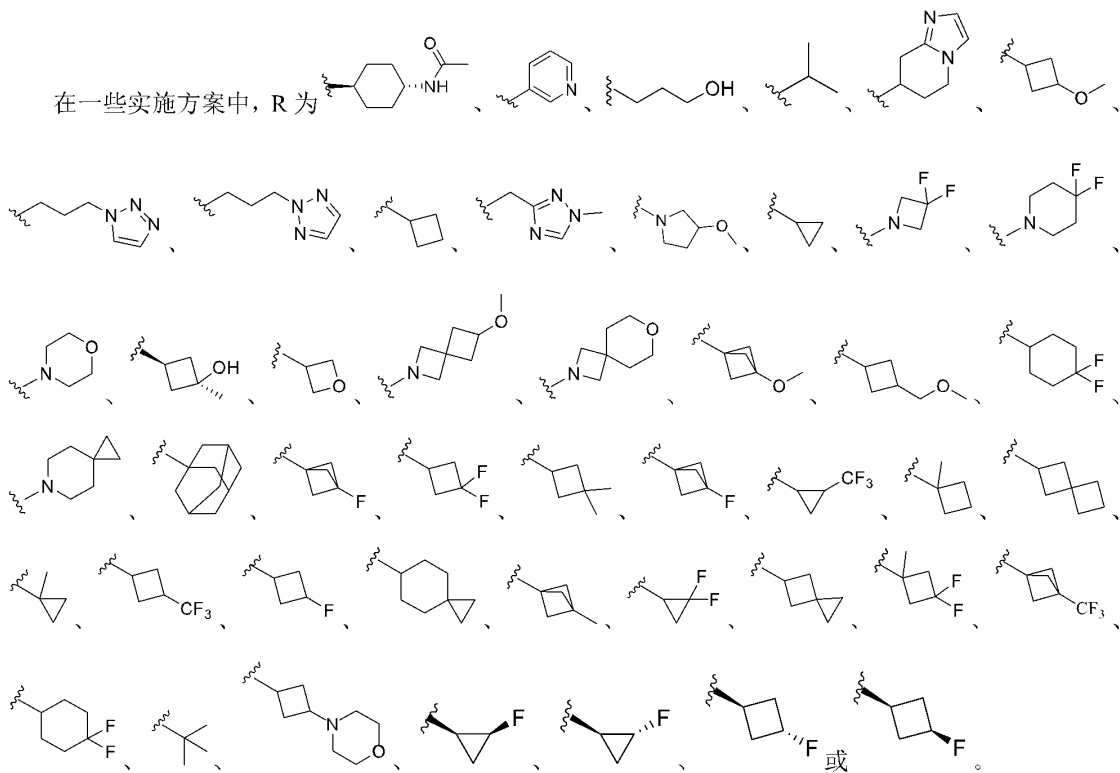
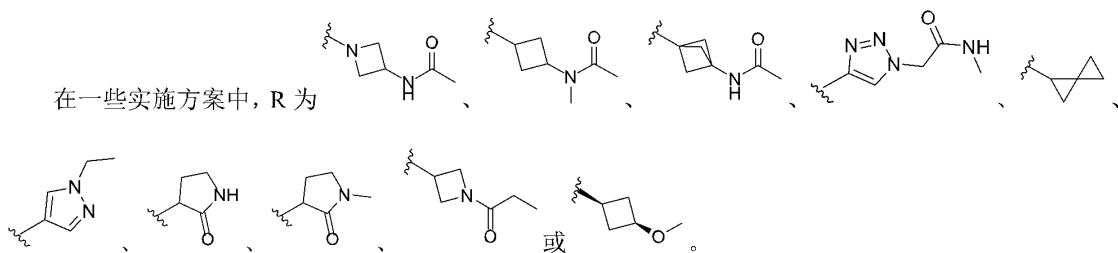
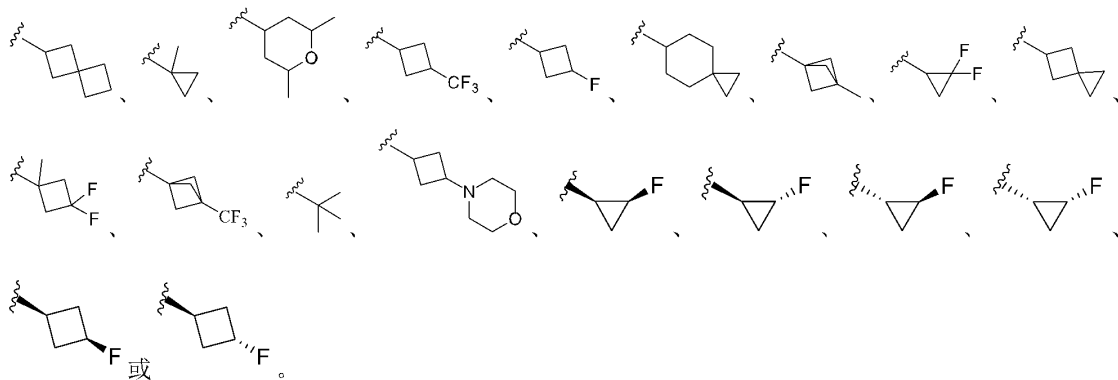
CH_3 、 $-\text{OH}$ 、甲基、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、氧代基、吗啉基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、哌啶基、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、甲氧基、、乙基、嘧啶基、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ -环丙基、哌嗪基、甲氧基、氟、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2$ 环丙烷、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_2\text{H}_5$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ； R_{w2} 选自氟、氧代基、甲基、甲氧基。

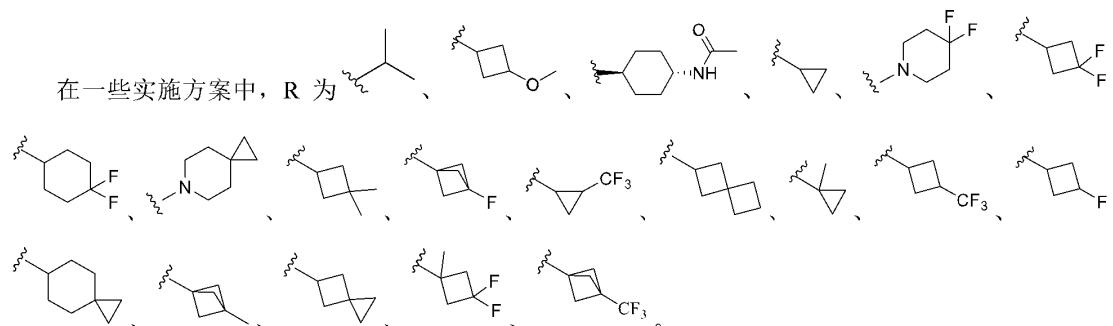
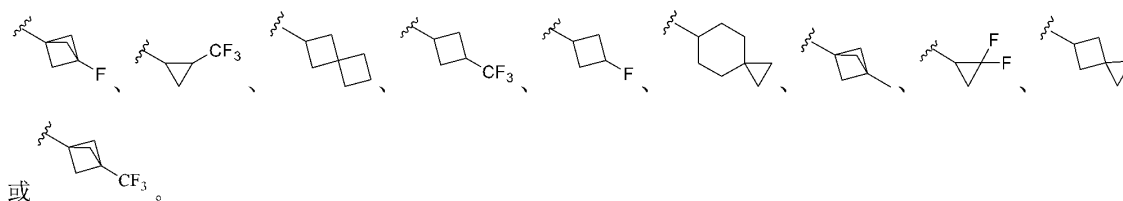
在一些实施方案中，R 为 、、、、、、



在一些实施方案中，R 为 、、、、 $-\text{CH}_3$ 、



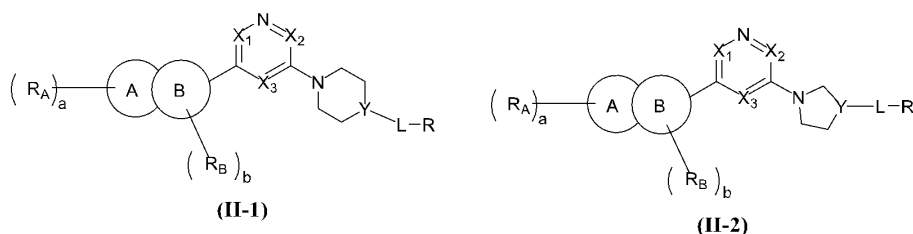




在一些实施方案中, a 选自 0, 1 和 2; 优选地, a 为 2。

在一些实施方案中, b 选自 0, 1, 2 和 3; 优选地, b 选自 0 和 3。

在一些实施方案中, 所述式(I)所示的化合物, 其为式(II-1) 或式(II-2)所示的化合物:



其中, 环 A、环 B、 R_A 、 R_B 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、L、R、a、b 如式(I)化合物所述;

Y 为 N、 CR_Y ;

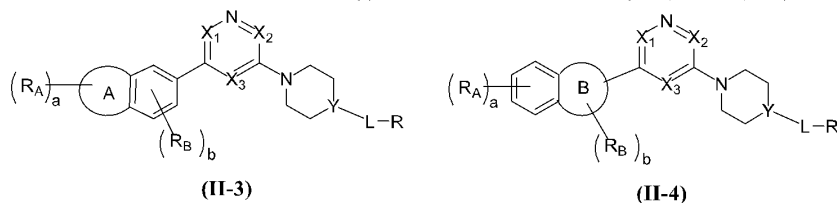
R_Y 选自氢、氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基和 C₁₋₃ 卤代烷氧基。

在一些实施方案中, R_Y 选自氢和氘; 优选地, R_Y 为氢。

在一些实施方案中, Y 为 N。

在一些实施方案中, Y 为 CH。

在一些实施方案中, 所述式(I)所示的化合物, 其为式(II-3) 或式(II-4)所示的化合物:

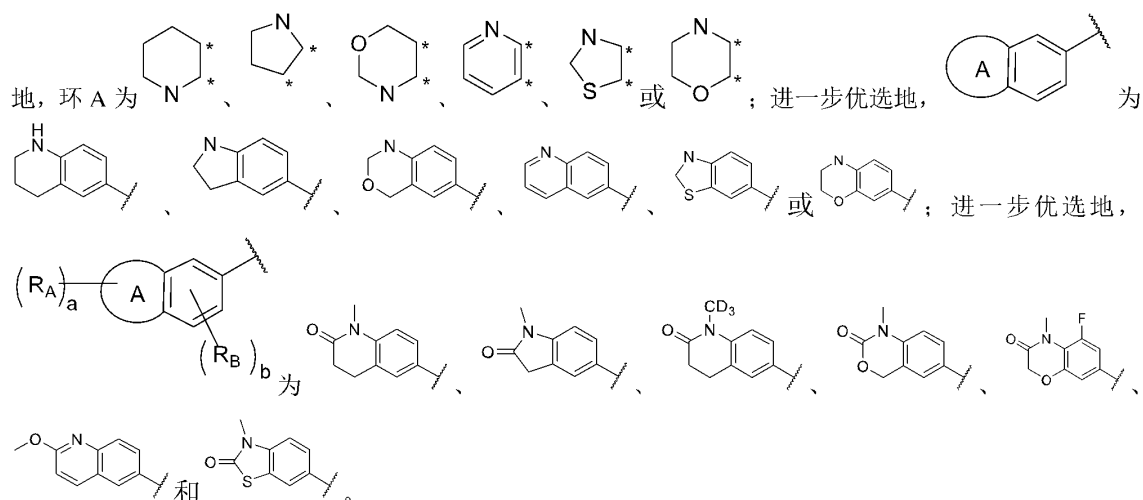


其中, 环 A、环 B、 R_A 、 R_B 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、L、R、a、b 如式(I)化合物所述;

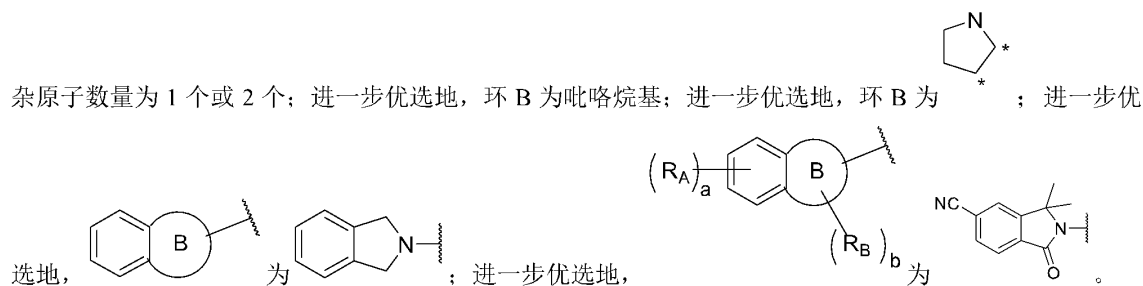
Y 为 N、 CR_Y ;

R_Y 选自氢、氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基和 C₁₋₃ 卤代烷氧基。

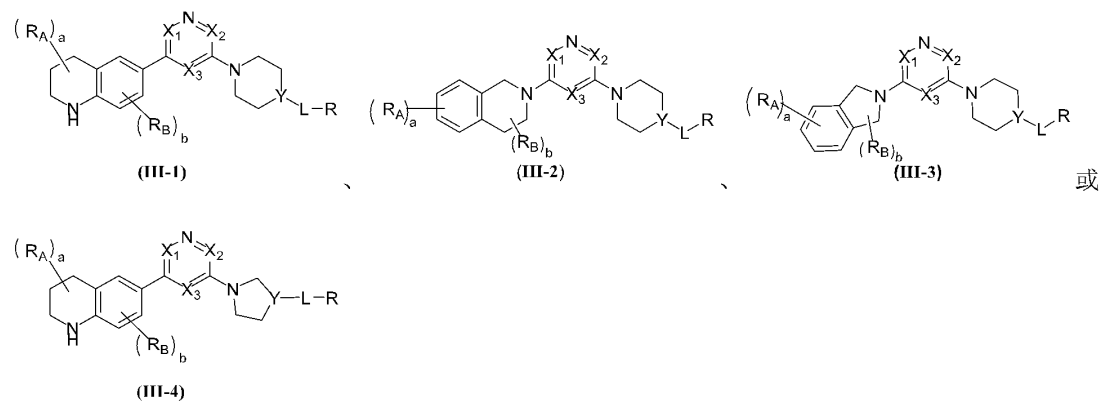
在一些实施方案中, 环 A 为 5-6 元杂环基, 所述杂环基中的杂原子独立地选自 O、N 或 S, 杂原子数量为 1 个、2 个或 3 个; 优选地, 环 A 为 5-6 元杂环烷基, 所述杂环烷基中的杂原子独立地选自 O 或 N, 杂原子数量为 1 个或 2 个; 进一步优选地, 环 A 为哌啶基、1,3-氮氧杂环己烷基或吡咯烷基; 进一步优选



在一些实施方案中, 环 B 为 5-6 元杂环基, 所述杂环基中的杂原子独立地选自 O、N 或 S, 杂原子数量为 1 个、2 个或 3 个; 优选地, 环 B 为 5-6 元杂环烷基, 所述杂环烷基中的杂原子独立地选自 O 或 N,

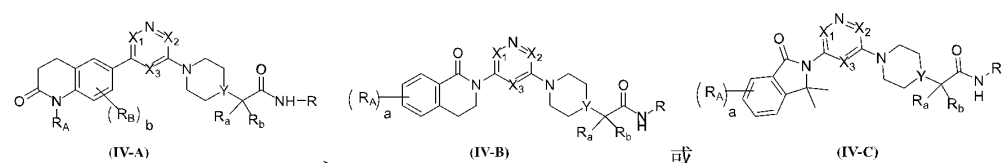


在一些实施方案中, 所述式(I)所示的化合物, 其为式(III-1)、式(III-2)、式(III-3)或式(III-4)所示的化合物:



其中, R_A 、 R_B 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、L、R、a、b、Y 如式(I)、式(II-1)或式(II-2)所示的化合物所述。

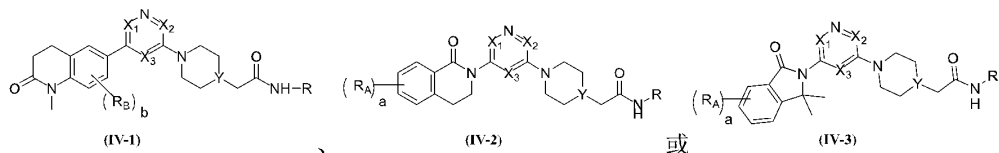
在一些实施方案中, 所述式(I)所示的化合物, 其为式(IV-A)、式(IV-B)或式(IV-C)所示的化合物:



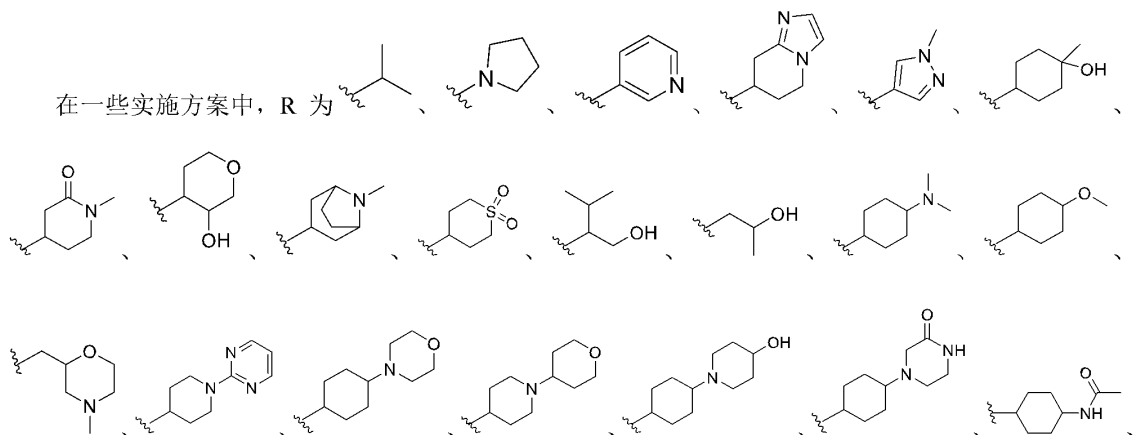
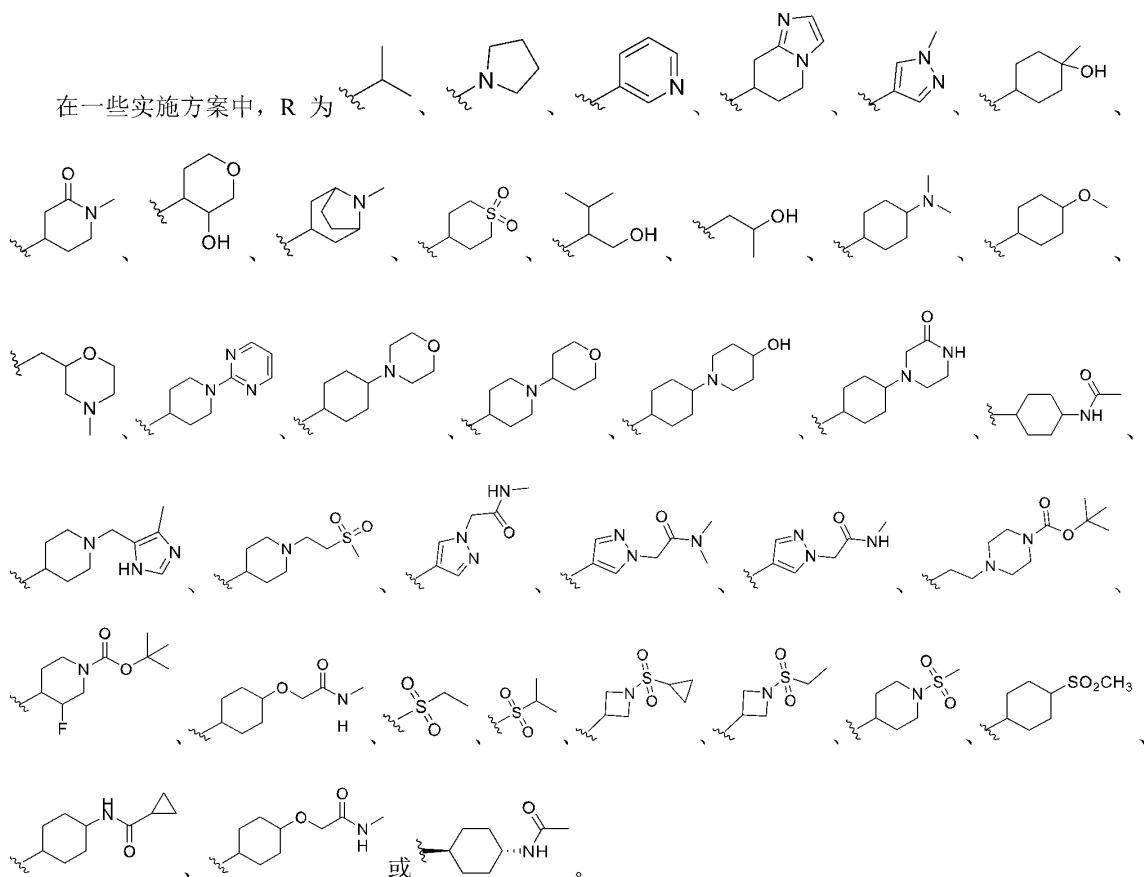
其中, R_A 、 R_B 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 Y 、 R 、 a 、 b 如式(I)、式(II-1)或式(II-2)化合物所述;

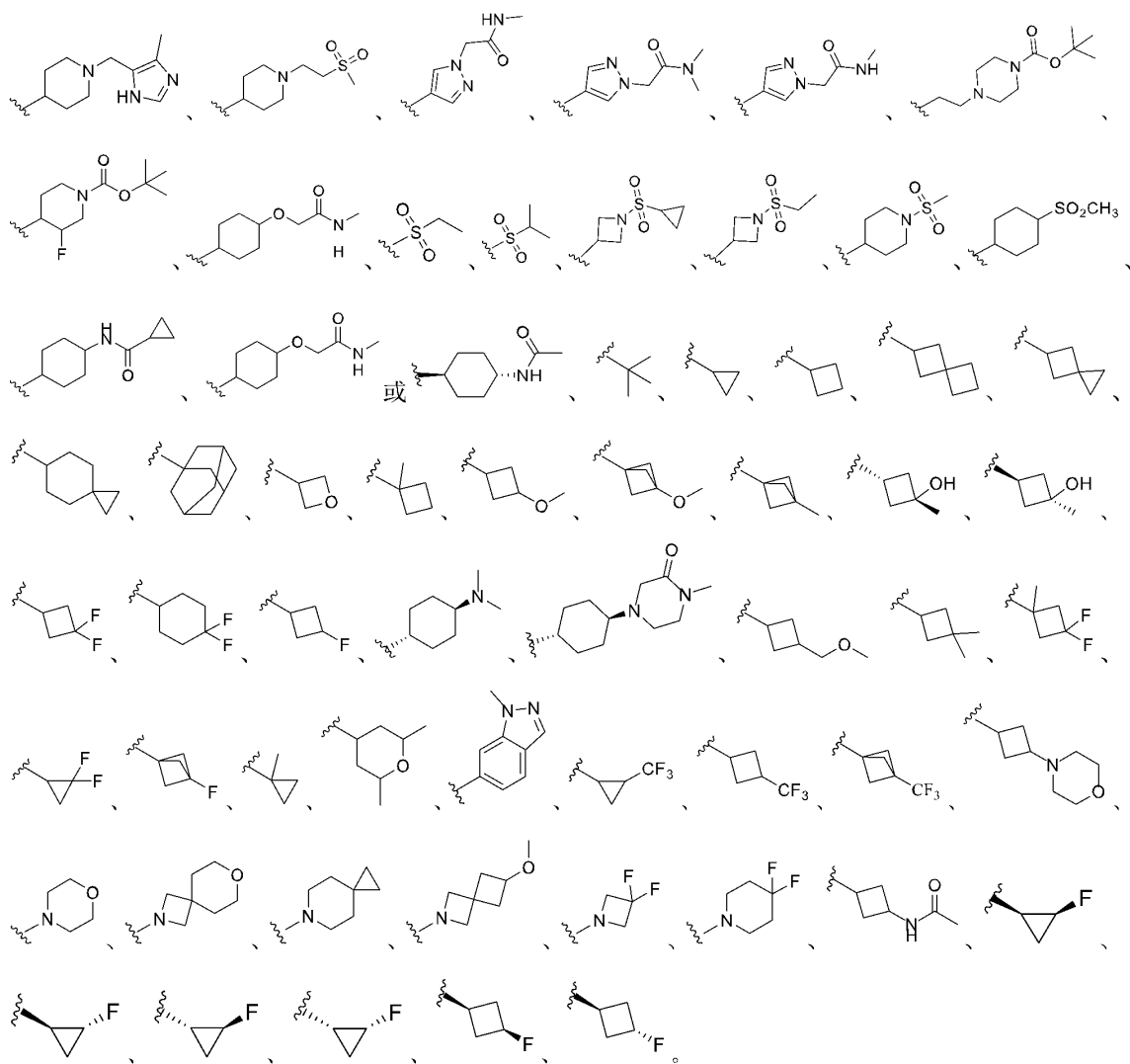
R_a 、 R_b 分别独立地选自氢、氘和 C_{1-4} 烷基。

在一些实施方案中, 所述式(I)所示的化合物, 其为式(IV-1)、式(IV-2)或式(IV-3)所示的化合物:

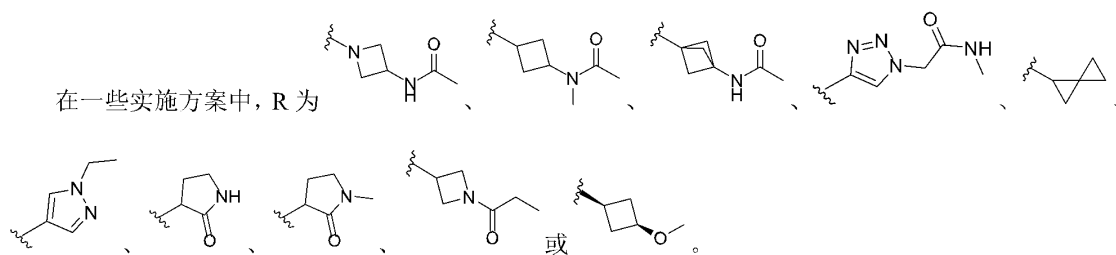


其中, R_A 、 R_B 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 Y 、 R 、 a 、 b 如式(I)、式(II-1)或式(II-2)化合物所述。

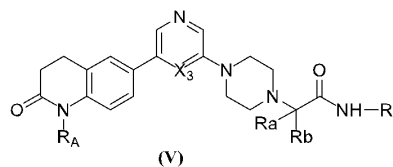




在一些实施方案中, R 为



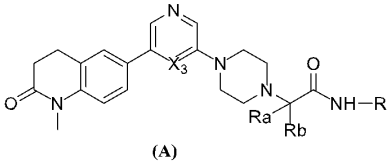
在一些实施方案中, 所述式(I)所示的化合物, 其为式(V)所示的化合物:



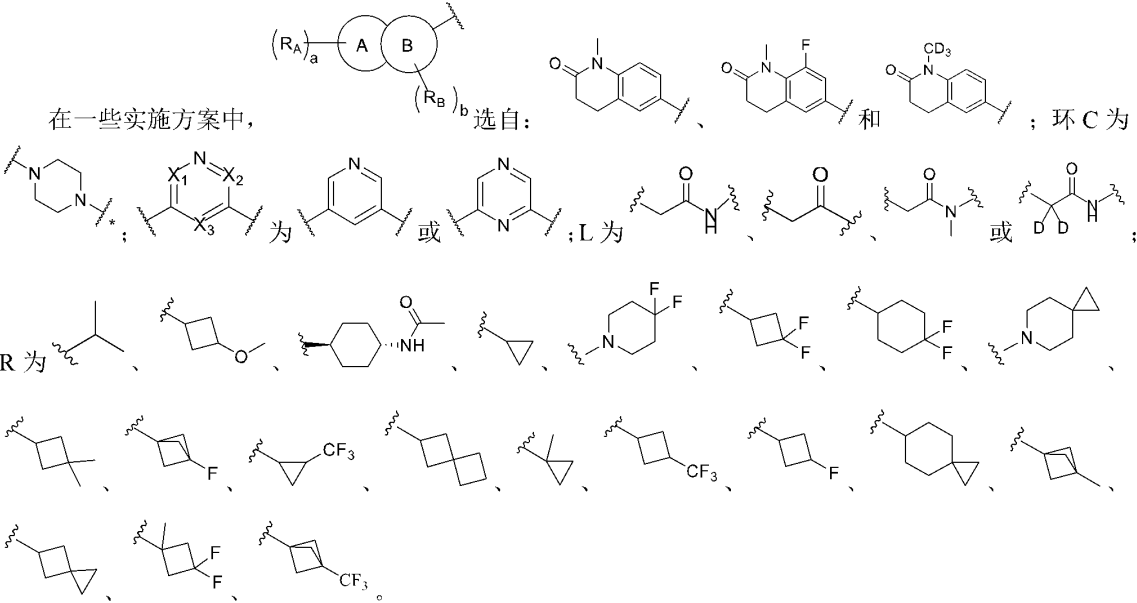
其中, X_3 、R、如式(I)、式(II-1)或式(II-2)化合物所述;

R_a 、 R_b 分别独立地选自氢、氘和 C_{1-4} 烷基;

R_A选自氢、C₁₋₃烷基（例如，甲基）、氘代甲基（-CD₃）、环丙基。
在一些实施方案中，所述式(I)所示的化合物，其为式(A)所示的化合物：

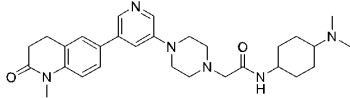
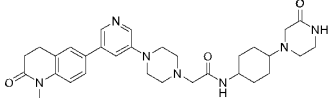
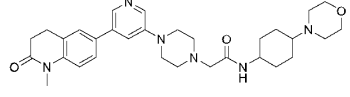
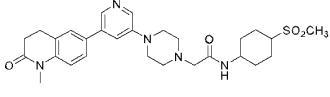
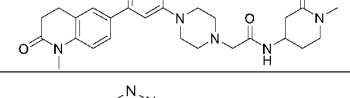
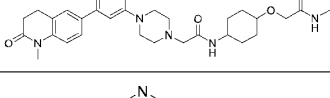
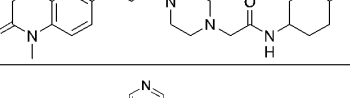
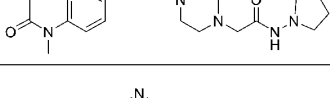
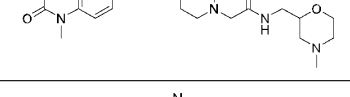
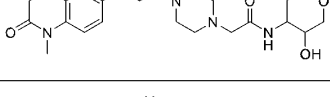
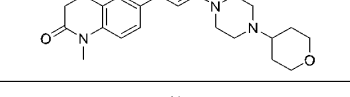
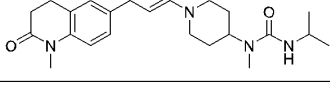
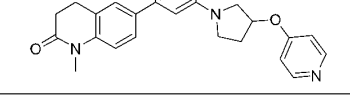
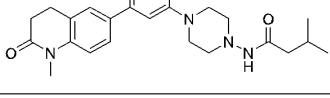
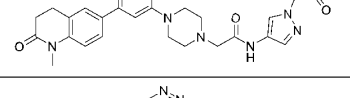
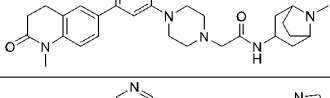
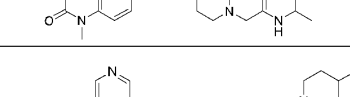
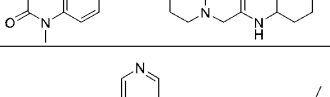
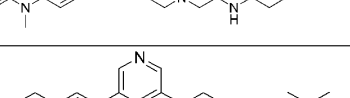
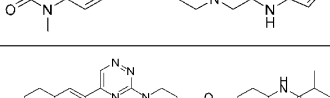
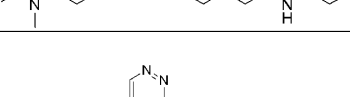
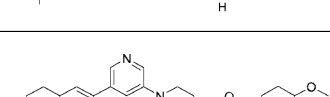
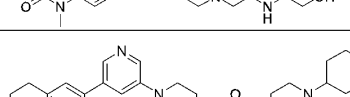
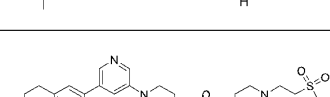


其中，X₃、R、如式(I)、式(II-1)或式(II-2)化合物所述；
R_A、R_B分别独立地选自氢、氘和C₁₋₄烷基。

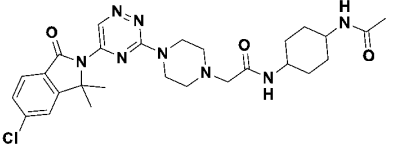
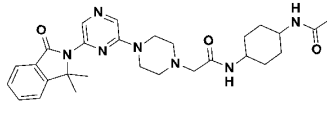
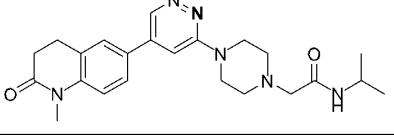
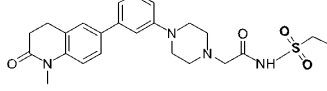
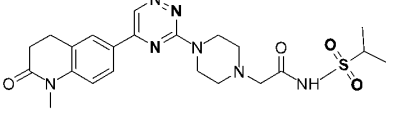
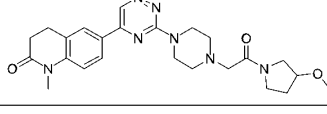
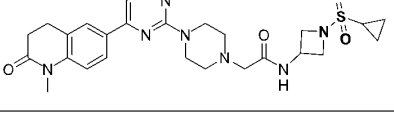
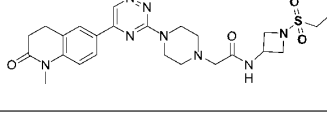
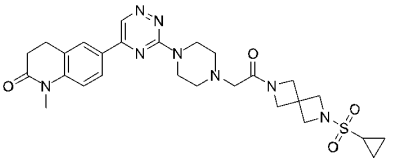
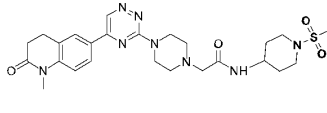


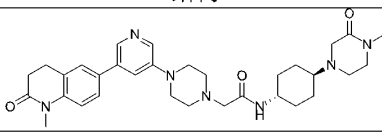
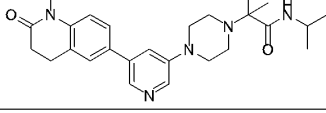
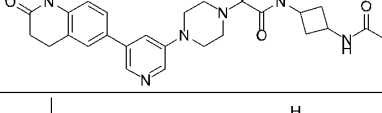
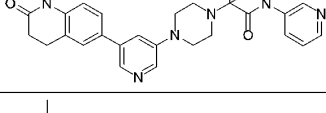
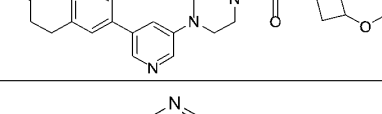
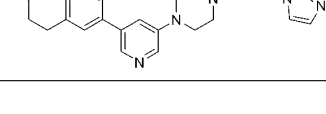
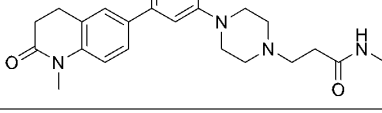
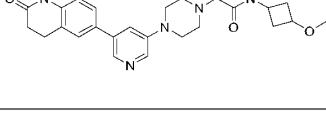
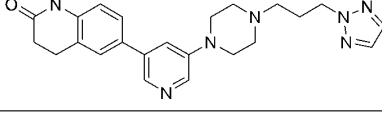
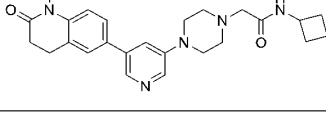
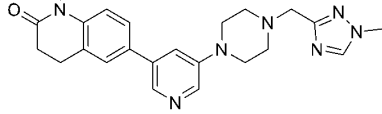
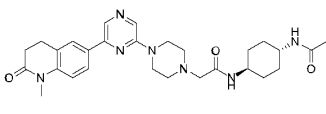
第二方面，本申请提供了以下化合物、或其立体异构体、互变异构体、同位素衍生物（优选氘代形式衍生物）或药学上可接受的盐，所述化合物选自：

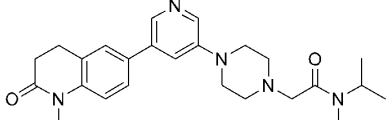
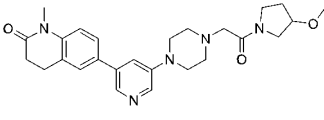
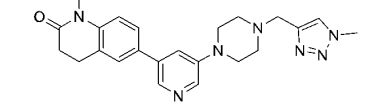
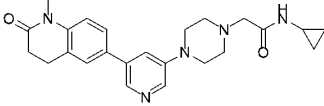
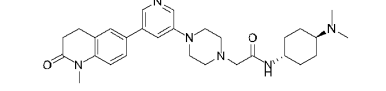
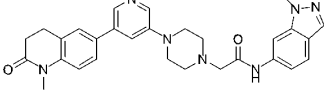
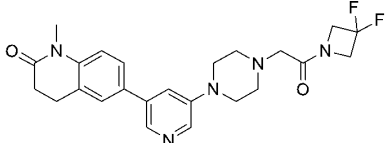
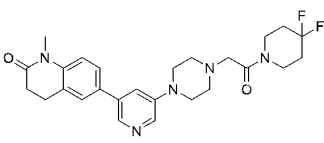
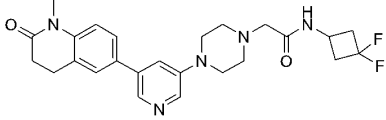
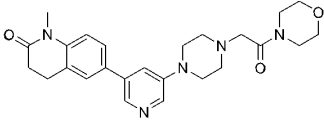
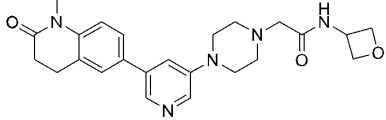
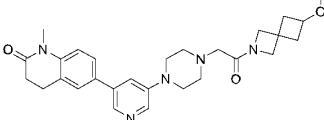
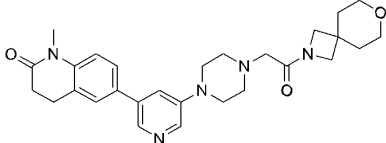
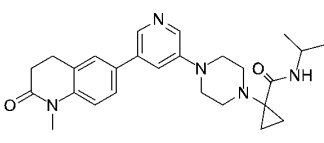
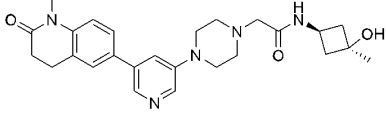
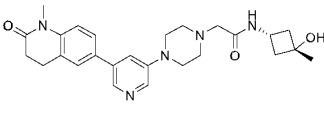
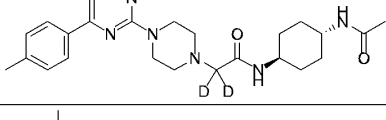
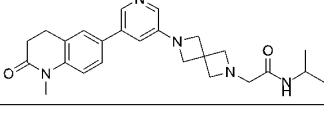
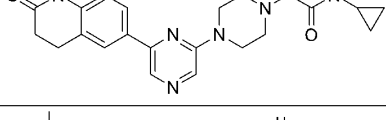
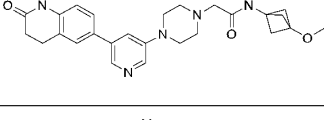
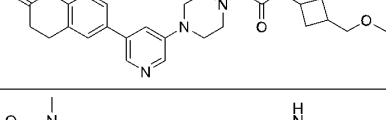
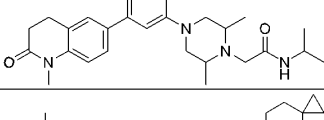
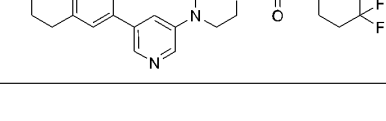
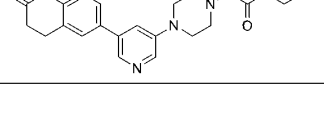
编号	结构	编号	结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

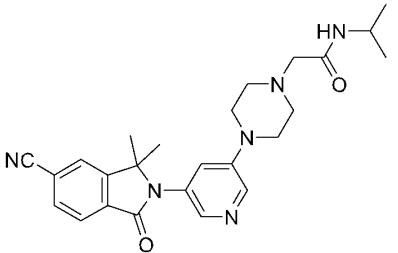
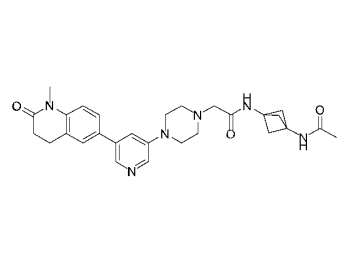
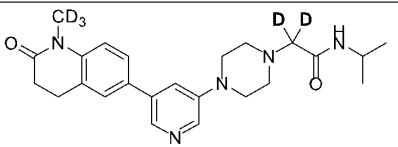
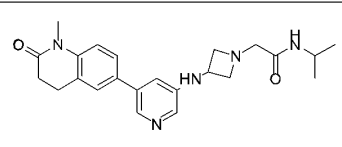
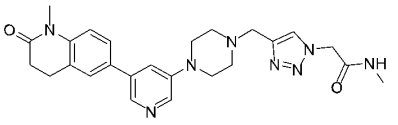
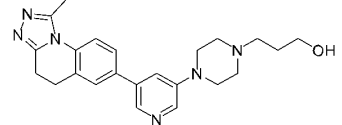
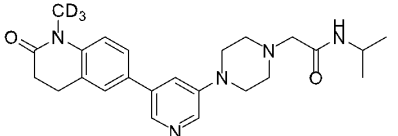
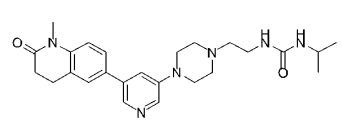
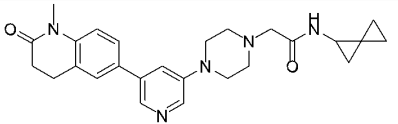
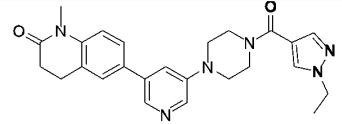
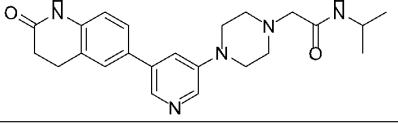
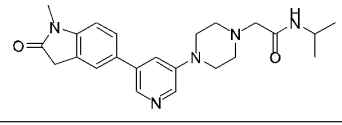
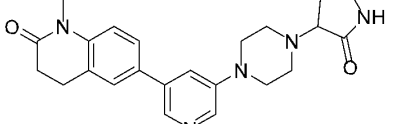
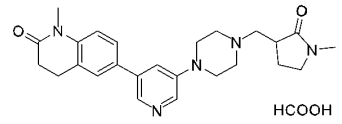
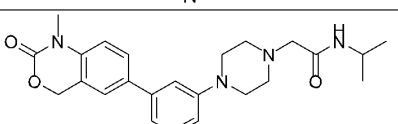
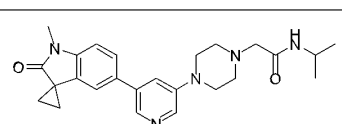
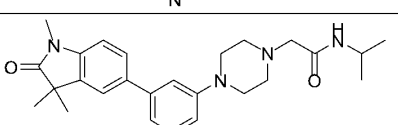
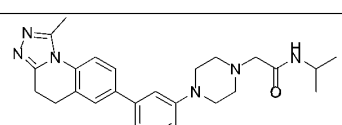
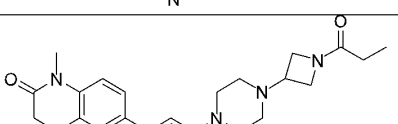
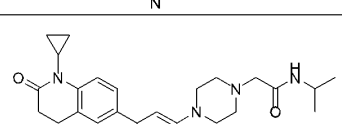
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	

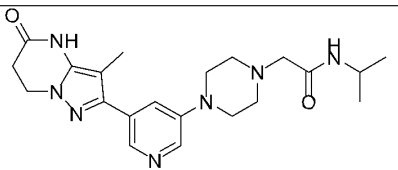
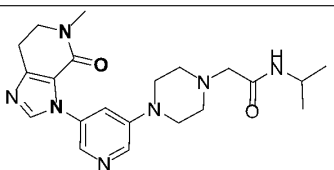
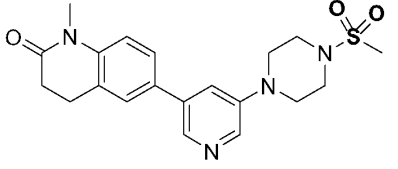
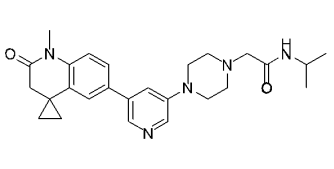
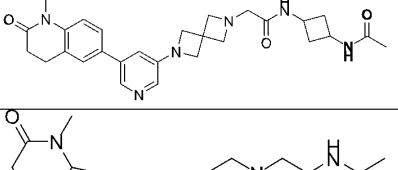
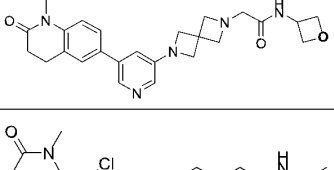
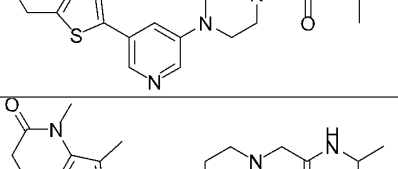
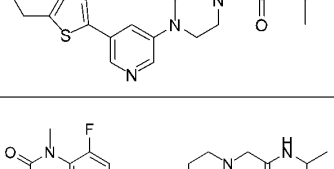
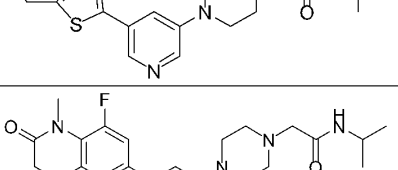
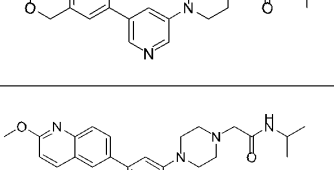
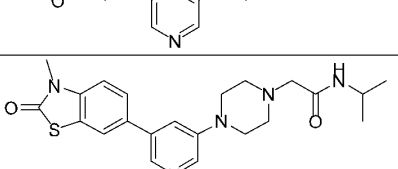
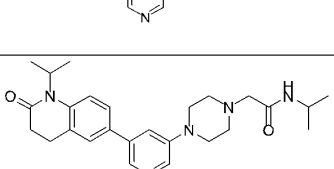
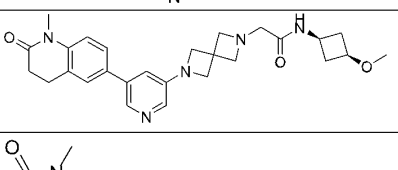
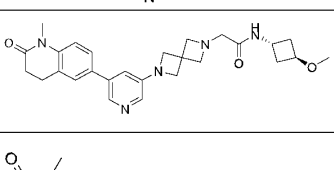
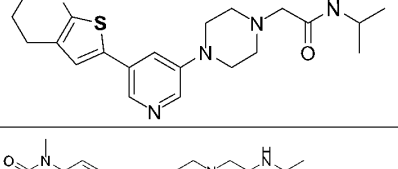
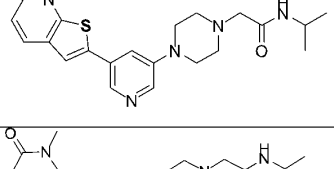
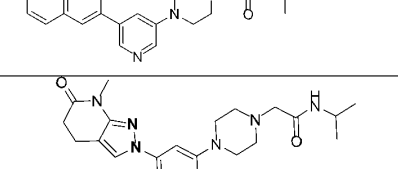
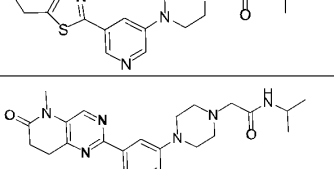
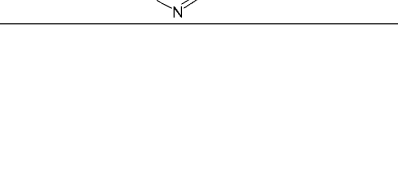
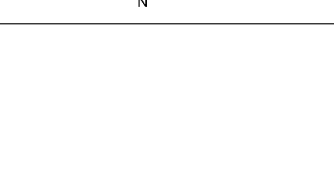
编号	结构	编号	结构
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

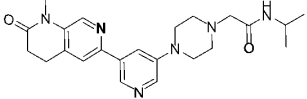
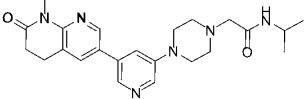
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	

105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	

129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	

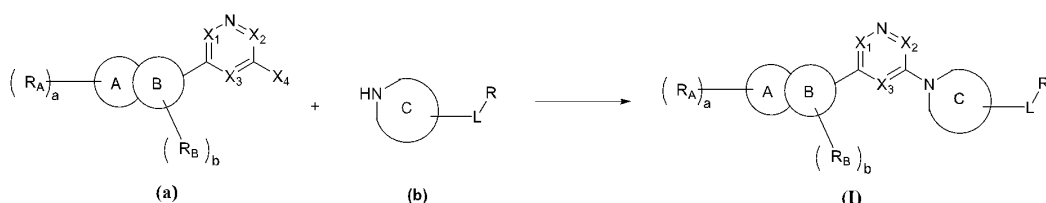
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	

173		174	
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	
193		194	

195		196	
-----	---	-----	--

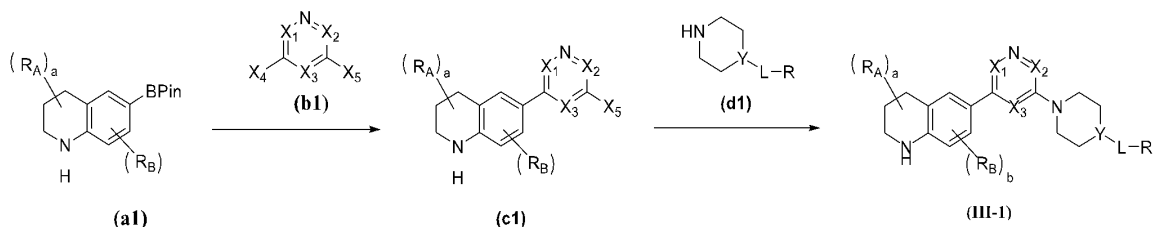
第三方面，本申请提供了制备式(I)所示的化合物的制备方法，包括但不限于以下方法：

通用制备方式一：



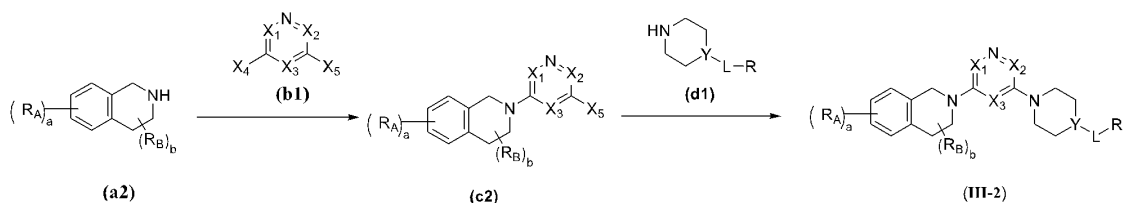
将(a)和(b)通过取代反应或者 Buchwald–Hartwig 偶联反应得到式(I)所示化合物，其中 X_4 为卤素，优选为 Cl、Br；其它取代基的定义如式(I)、式(II-1)或式(II-2)所示的化合物所定义。

通用制备方式二：



将(a1)和(b1)通过 Suzuki 反应得到中间体(c1)，其中 X_4 和 X_5 为卤素，优选为 Cl、Br；将(c1)和(d1)通过取代反应或者 Buchwald–Hartwig 偶联反应得到式(III-1)所示化合物，其它取代基的定义如式(I)、式(II-1)或式(II-2)所示的化合物所定义。

通用制备方式三：



将(a2)和(b1)通过取代反应或者金属催化偶联反应得到中间体(c2)，其中 X_4 是卤素或 OSO_2CF_3 ， X_5 为卤素，优选为 Cl、Br；将(c2)和(d1)通过取代反应或者 Buchwald–Hartwig 偶联反应得到式(III-2)所示化合物，其它取代基的定义如前所述。

本申请所述的式(I)所示的化合物，可参考以上的通用制备方法，和/或结合文献（例如，Liu, Yongfu; et al., Journal of Medicinal Chemistry (2020), 63(13), 6876-6897., WO2013079452A1 等）中记载的类似制备方法。

第四方面，本申请提供了一种药物组合物，其包含本申请第一方面所述的化合物（式(I)、式(II-1)、式(II-2)、式(II-3)、式(II-4)、式(III-1)、式(III-2)、式(III-3)、式(III-4)、式(IV-A)、式(IV-B)、式(IV-C)、式(IV-1)、式(IV-2)、式(IV-3)、式(V)、式(A)所示的化合物或化合物 1-196）或第二方面所述的化合物、或其互变异构体、立体异构体、其药学上可接受的盐、同位素衍生物（优选氘代形式衍生物）。优选地，所述药物组合物进一步包括药学上可接受的载体。

第五方面，本申请提供了本申请第一方面所述的化合物（式(I)、式(II-1)、式(II-2)、式(II-3)、式(II-4)、式(III-1)、式(III-2)、式(III-3)、式(III-4)、式(IV-A)、式(IV-B)、式(IV-C)、式(IV-1)、式(IV-2)、

式(IV-3)、式(V)、式(A)所示的化合物或化合物 1-196)或第二方面所述的化合物、或其互变异构体、立体异构体、其药学上可接受的盐、同位素衍生物(优选氘代形式衍生物)或第四方面所述的药物组合物作为药物或在制备药物中的用途;优选地,所述药物为作为 CYP11B2 抑制剂的药物;进一步优选地,所述药物为用于预防和/或治疗 CYP11B2 介导的疾病的药物;进一步优选地,所述药物为用于治疗和/或预防醛固酮增多导致的疾病或病症;进一步优选地,所述药物为用于治疗和/或预防心脑血管疾病或肾病的药物;进一步优选的,所述药物为用于治疗和/或预防高血压、醛固酮过多症、库欣病、心力衰竭或慢性肾病的药物;进一步优选的,所述药物为用于治疗和/或预防难治性高血压、原醛症高血压、原醛固酮增多症、心力衰竭或慢性肾病的药物。

在一些实施方案中,所述第一方面所述的化合物(式(I)、式(II-1)、式(II-2)、式(II-3)、式(II-4)、式(III-1)、式(III-2)、式(III-3)、式(III-4)、式(IV-A)、式(IV-B)、式(IV-C)、式(IV-1)、式(IV-2)、式(IV-3)、式(V)、式(A)所示的化合物或化合物 1-196)或第二方面所述的化合物、或其互变异构体、立体异构体、其药学上可接受的盐、同位素衍生物(优选氘代形式衍生物)或第四方面所述的药物组合物在制备用于治疗和/或预防心脑血管疾病或肾病的药物中的用途;进一步优选的,所述药物为用于治疗和/或预防高血压、醛固酮过多症、库欣病、心力衰竭或慢性肾病的药物;进一步优选的,所述药物为用于治疗和/或预防难治性高血压、原醛症高血压、原醛固酮增多症、库欣病、心力衰竭或慢性肾病的药物。

第六方面,本申请提供了第一方面所述的化合物(式(I)、式(II-1)、式(II-2)、式(II-3)、式(II-4)、式(III-1)、式(III-2)、式(III-3)、式(III-4)、式(IV-A)、式(IV-B)、式(IV-C)、式(IV-1)、式(IV-2)、式(IV-3)、式(V)、式(A)所示的化合物或化合物 1-196)或第二方面所述的化合物、或其互变异构体、立体异构体、其药学上可接受的盐、同位素衍生物(优选氘代形式衍生物)或第四方面所述的药物组合物,其用于预防和/或治疗疾病;优选地,所述疾病为 CYP11B2 介导的疾病;优选地,所述疾病为心脑血管疾病或肾病;进一步优选的,所述疾病为高血压、醛固酮过多症、库欣病、心力衰竭或慢性肾病;进一步优选的,所述疾病为难治性高血压、原醛症高血压、库欣病、原醛固酮增多症、心力衰竭或慢性肾病。

在一些实施方案中,第一方面所述的化合物(式(I)、式(II-1)、式(II-2)、式(II-3)、式(II-4)、式(III-1)、式(III-2)、式(III-3)、式(III-4)、式(IV-A)、式(IV-B)、式(IV-C)、式(IV-1)、式(IV-2)、式(IV-3)、式(V)、式(A)所示的化合物或化合物 1-196)或第二方面所述的化合物、或其互变异构体、立体异构体、其药学上可接受的盐、同位素衍生物(优选氘代形式衍生物)或第四方面所述的药物组合物,其用于预防和/或治疗疾病;优选地,所述疾病为心脑血管疾病或肾病;进一步优选的,所述疾病为高血压、醛固酮过多症、库欣病、心力衰竭或慢性肾病;进一步优选的,所述疾病为难治性高血压、原醛症高血压、库欣病、原醛固酮增多症、心力衰竭或慢性肾病。

第七方面,本申请提供了一种治疗疾病的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的第一方面所述的化合物(式(I)、式(II-1)、式(II-2)、式(II-3)、式(II-4)、式(III-1)、式(III-2)、式(III-3)、式(III-4)、式(IV-A)、式(IV-B)、式(IV-C)、式(IV-1)、式(IV-2)、式(IV-3)、式(V)、式(A)所示的化合物或化合物 1-196)或第二方面所述的化合物、或其互变异构体、立体异构体、其药学上可接受的盐、同位素衍生物(优选氘代形式衍生物)或第四方面所述的药物组合物;优选地,所述疾病为 CYP11B2 介导的疾病;进一步优选地,所述疾病为心脑血管疾病或肾病;进一步优选的,所述疾病为高血压、醛固酮过多症、库欣病、心力衰竭或慢性肾病;进一步优选的,所述疾病为难治性高血压、原醛症高血压、库欣病、原醛固酮增多症、心力衰竭或慢性肾病。

在一些实施方案中,本申请提供了一种治疗疾病的方法,包括向有需要的对象(subject)施用治疗有效量的第一方面所述的化合物(式(I)、式(II-1)、式(II-2)、式(II-3)、式(II-4)、式(III-1)、式(III-2)、式(III-3)、式(III-4)、式(IV-A)、式(IV-B)、式(IV-C)、式(IV-1)、式(IV-2)、式(IV-3)、式(V)、式(A)所示的化合物或化合物 1-196)或第二方面所述的化合物、或其互变异构体、立体异构体、其药学上可接受的盐、同位素衍生物(优选氘代形式衍生物)或第四方面所述的药物组合物;优选地,所述疾病为心脑血管疾病或肾病;进一步优选的,所述疾病为高血压、醛固酮过多症、库欣病、心力衰竭或慢性肾病;进一步优选的,所述疾病为难治性高血压、原醛症高血压、库欣病、原醛固酮增多症、心力衰竭或慢性肾病。

定义

除非另有说明,本申请中所用的下列术语具有以下含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不

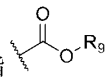
应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

本文中的 C_{m-n} ，是指该部分具有给定范围中的整数个碳原子。例如“ C_{1-6} ”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子。

当任何变量（例如 R_A ）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团、某一位点或某一原子被两个 R_A 所取代，则每个 R_A 都有独立的选项。

本文中的 $-N(R_1)-$ 是指 ，其中  是指连接位点； $-N(R_2)R_3$ 是指 ，其中  是指连接位点。

本文中的 $-C(O)-$ 是指 ，其中  是指连接位点；本文中的 $-C(O)N(R_7)R_8$ 是指 ，其中  是指连接位点；

本文中的 $-C(O)OR_9$ 是指 ，其中  是指连接位点；本文中的 $-S(O)-$ 是指 ，

其中  是指连接位点；本文中的 $-S(O)_2-$ 是指 ，其中  是指连接位点；本文中的 $-S(O)_2R_4$ 是指 ，其中  是指连接位点。

除另有规定外，术语“烷基”是指一价饱和脂肪族烃基团，包含 1-20 个碳原子的直链或支链基团，优选包含 1-10 个碳原子（即 C_{1-10} 烷基），进一步优选包含 1-8 个碳原子（ C_{1-8} 烷基），更优选包含 1-6 个碳原子（即 C_{1-6} 烷基），更优选包含 1-4 个碳原子（即 C_{1-4} 烷基），更优选包含 1-3 个碳原子（即 C_{1-3} 烷基），例如“ C_{1-6} 烷基”指的是该基团为烷基，且碳链上的碳原子数量在 1-6 之间（具体地为 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个或 6 个）。实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、新戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、正庚基、正辛基等。

除另有规定外，术语“卤素”或“卤代”是指 F、Cl、Br、I；优选为 F、Cl、Br；更优选为 F、Cl。

术语“卤代烷基”是指如上所定义的烷基中一个、两个或多个氢原子（例如，3、4、5、6、7、8 个）或全部氢原子被卤素取代，如 C_{1-6} 烷基被卤素取代是指 C_{1-6} 卤代烷基，例如： CCl_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $CHCl_2$ 、 CH_2Cl 、 CH_2Br 、 CH_2I 、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 等。

术语“卤代烷氧基”是指如上所定义的烷氧基中一个、两个或多个氢原子（例如，3、4、5、6、7、8 个）或全部氢原子被卤素取代。如本文针对每个单独部分所定义，卤代烷氧基可为任选取代的。

除另有规定外，术语“环烷基”是指具有特定碳原子数的单环饱和脂烃基，优选地包含 3-12 个碳原子（即 C_{3-12} 环烷基，或 3-12 元环烷基），更优选包含 3-10 个碳原子（ C_{3-10} 环烷基），进一步优选 3-6 个碳原子（ C_{3-6} 环烷基）、4-6 个碳原子（ C_{4-6} 环烷基）、5-6 个碳原子（ C_{5-6} 环烷基）。实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲基环丙基、2-乙基-环戊基、二甲基环丁基等。

除另有规定外，术语“烷氧基”指其中一个或多个碳（及其相关的氢）被氧取代的烷基残基，如“烷氧基”。例子包括甲氧基，乙氧基，丙氧基等。

除另有规定外，术语“烷硫基”是指将上述“烷氧基”中的氧换为硫或氮。

除另有规定外，术语“杂环基”是指饱和或部分不饱和单环、双环或多环环状烃取代基，为非芳香结构，包含 3-20 个环原子，其中 1 个、2 个、3 个或更多个（例如，4 个、5 个、6 个、7 个、8 个）环原子选自 N、O 或 S，其余环原子为 C。优选包含 3-14 个环原子、3-12 个环原子，进一步优选包含 3-10 个环原子，或 3-8 个环原子，或 3-6 个环原子，或 4-6 个环原子，或 5-6 个环原子。杂原子优选 1-4 个，更优选 1-3 个（即 1 个、2 个或 3 个）。单环杂环基的实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吡喃基等。双环或多环杂环基包括螺环、稠环（或称并环）和桥环的杂环基。所述杂环基可

以连接(例如,桥接、螺接或稠接(或并接))于其它环状基团(包括环烷基、环烯基、杂环烯基、芳基或杂芳基),但连接母体的点必须在杂环基的碳原子或杂原子上。如本文针对每个单独部分所定义,每个杂环基或其他环状基团可为任选取代的。

术语“杂环烷基”是指饱和的如上定义的“杂环基”,包含3-20个环原子,其中1个、2个、3个或更多个(例如,4个、5个、6个、7个、8个)环原子选自N、O或S,其余环原子为C。优选包含3-14个环原子、3-12个环原子,进一步优选包含3-10个环原子,或3-8个环原子,或3-6个环原子,或4-6个环原子,或5-6个环原子。杂原子优选1-4个,更优选1-3个(即1个、2个或3个)。双环或多环杂环烷基包括螺环、稠环(或称并环)和桥环的杂环烷基。所述杂环烷基可以连接(例如,桥接、螺接或稠接(或并接))于其它环状基团(包括环烷基、环烯基、杂环烯基、芳基或杂芳基),但连接母体的点必须在杂环烷基的碳原子或杂原子上。如本文针对每个单独部分所定义,每个杂环烷基或其他环状基团可为任选取代的。

除另有规定外,术语“芳基”是指含有6-16个碳原子(6-16元芳基),或6-14个碳原子,或6-12个碳原子,或6-10个碳原子的单环、双环和三环的芳香碳环体系,优选6-10个碳原子,术语“芳基”可以和术语“芳香环”交换使用。芳基基团的实例可以包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基或芘基等。“芳基”还包括其中如上所定义的芳基被一个或多个环烷基、杂环基或杂芳基稠合或并合的环系统,但连接母体的点必须在芳基的碳原子上。如本文针对每个单独部分所定义,每个芳基或其他环状基团可为任选取代的。

除另有规定外,术语“杂芳基”是指含有5-16元结构,或5-14元结构、5-12元结构、5-10元结构、5-8元结构,或5-6元结构的芳香单环、双环或者多环环状系统,其中1个、2个、3个或更多个(例如,4个、5个、6个、7个或8个)环原子为杂原子且其余原子为碳,杂原子独立地选自O、N或S,杂原子数量优选为1个、2个、3个或4个;杂原子数量更优选为1个、2个或3个。杂芳基的实例可以包括但不限于呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、硫代二唑基、三嗪基、酞嗪基、喹啉基、异喹啉基、喋啶基、嘌呤基、吲哚基、异吲哚基、喹唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并吡啶基、苯并嘧啶基、苯并吡嗪基、苯并咪唑基、苯并酞嗪基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基等。“杂芳基”还包括其中如上所定义的杂芳基被一个或多个环烷基、杂环基或芳基稠合或并合的环系统,但连接母体的点必须在杂芳基的原子。如本文针对每个单独部分所定义,每个芳基或其他环状基团可为任选取代的。

除另有规定外,术语“药学上可接受的盐”或“可药用盐”是指在合理医学判断范围内适用于与哺乳动物特别是人的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应等并与合理的效益/风险比相称的盐,比如胺、羧酸和其他类型化合物的医学上可接受的盐在所属领域中是被熟知的。可以在本申请化合物的最终分离和纯化期间原位制备所述盐,或单独通过将游离碱或游离酸与合适的试剂反应制备所述盐。

除另有规定外,术语“立体异构体”是指具有相同化学构造,但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括光学异构体、对映异构体、非对映异构体、构象异构体(旋转异构体)、几何异构体(或称,顺/反异构体)、阻转异构体等。所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的光学异构体、几何异构体,对映异构体,非对映异构体,例如,通过色谱法和/或分步结晶法。

除另有规定外,术语“互变异构体”是指具有不同能量的可通过低能垒互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中),则可以达到互变异构体的化学平衡。例如,质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括通过质子迁移来进行的互相转化,如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。

除非其他方面表明,本申请所描述的结构式包括所有的同分异构形式(如对映异构,非对映异构,和几何异构(或构象异构)):例如含有不对称中心的R、S构型,双键的(Z)、(E)异构体,和(Z)、(E)的构象异构体。因此,本申请的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体,非对映异构体,或几何异构体(或构象异构体)的混合物都属于本申请的范围。

本发明化合物还包括其同位素衍生物,除另有规定外,术语“同位素衍生物”是指本发明的化合物可

以同位素示踪的或富集形式存在，含有一个或多个原子，这些原子的原子量或质量数不同于自然界中发现的最大的原子的原子量或质量数。同位素可以是放射性或非放射性的同位素。通常用作同位素标记的同位素是：氢同位素： ^2H 和 ^3H ；碳同位素： ^{13}C 和 ^{14}C ；氯同位素： ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ；氟同位素： ^{18}F ；碘同位素： ^{123}I 和 ^{125}I ；氮同位素： ^{13}N 和 ^{15}N ；氧同位素： ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O 和硫同位素 ^{35}S 。这些同位素标记化合物可以用来研究药用分子在组织中的分布情况。尤其是 ^3H 和 ^{13}C ，由于它们容易标记且方便检测，运用更为广泛。某些重同位素，比如重氢(^2H)，的取代能增强代谢的稳定性，延长半衰期从而达到减少剂量的目的而提供疗效优势的。同位素标记的化合物一般从已被标记的起始物开始，用已知的合成技术像合成非同位素标记的化合物一样来完成其合成。同位素衍生物优选为氘代形式衍生物。

除另有规定外，术语“任取代”指所述基团的可取代位点的氢未被取代，或被一个或多个取代基所取代，所述取代基优先选自下组的取代基：卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、氨基、叠氮基、氧代基(=O)、羧基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基磺酰基、3-10元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5-10元杂芳环基，其中，所述C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基磺酰基、3-10元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5-10元杂芳环基可任选地被选自卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基中的一个或多个的取代基所取代，所述氧代基是指相同取代位的两个H被同一个O替代形成双键。优选地，所述取代基优先选自下组的取代基：卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、氨基、叠氮基、氧代基(=O)、羧基、C₂₋₄链烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₇环烷基、C₃₋₇环烷基磺酰基、3-7元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳环基，其中，所述C₂₋₄链烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₇环烷基、C₃₋₇环烷基磺酰基、3-7元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳环基可任选地被选自卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基中的一个或多个的取代基所取代。优选地，所述取代基优先选自下组的取代基：卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、氨基、叠氮基、氧代基(=O)、羧基、C₂₋₄链烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷基磺酰基、4-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳环基，其中，所述C₂₋₄链烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷基磺酰基、4-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳环基可任选地被选自卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基中的一个或多个的取代基所取代。

术语“任选地”或“任选”意味着随后所描述的事件或情况可以但不必发生，该说明包括该事件或情况发生或不发生的场合。

词语“包括(comprise)”或“包含”及其英文变体例如comprises或comprising应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

术语“对象”也可称为“个体”或“受试者”是指细胞或动物，所属动物包括但不限于哺乳动物，如实验动物或人类。

“有效量”是指足以实现预期的应用的本文所述的化合物或药物组合物的量，包括但不限于疾病的治疗或症状的减轻。在一些实施方案中，例如，所述量是可以诱导细胞产生特定响应的剂量，也可以是模型动物体内发挥疾病的治疗作用的剂量。具体将取决于例如所选的具体化合物、受试者的种类和他们的年龄/现有的健康状况、所遵循的给药方案、疾病的严重性、是否与其它药剂组合给药、给药的时间、给药的组织和携带其的物理递送系统而变化。

本申请中的一些化合物具有光学活性，本申请化合物既可以是外消旋体，也可以是光学异构体或其混合物，本申请化合物中的光学异构体的合成，既可以通过光学异构体的起始原料制备，也可以通过消旋体分离制备。

除另有规定外，术语“药学上可接受的载体”也称为“药学上可接受的辅料”或“药学上可接受的赋形剂”，是指在向给动物(具体而言，哺乳动物)递送生物活性剂的领域中一般公认的介质。根据完全在本领域普通技术人员的范围内的许多因素调配药学上可接受的载体。这些包括(但不限于)在调配的活性剂的类型和性质、待给药含有药剂的组合物的受试者、组合物的预期给药途径和所靶向的治疗适应症。药学上可接受的载体包括水性和非水性液体介质，以及各种固体和半固体剂型。本文中所述的药物组合物的制备，包括但不限于，例如，第一方面或第二方面所述的化合物、或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体相混合。

以上实施方案代表了本申请的示例性实施方案，但是本申请并不限于以上实施方案。另外，本申请的以上实施方案中的各个技术特征可以相互组合，从而构成一个或多个新的技术方案，这些新的技术方案也

落在本申请的范围，只要这样的新的技术方案是在技术上可行的即可。

具体实施方式

下面结合具体实施例，进一步阐述本申请。应理解，这些实施例仅用于说明本申请而并不用于限制本申请的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件或者按照制造厂商所建议的条件。除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域专业人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本申请方法之中。文中所示的较佳实施方法与材料仅做示范之用。

本申请的化合物结构是通过核磁共振(NMR)或/和液质联用色谱(LC-MS)或/和液相色谱(HPLC)来确定的。NMR 的测定使用的仪器是 Bruker 400 MHz 或/和 Varian 400 MHz; LC-MS 使用的仪器是 Agilent, 1260 Infinity II-6120/6125MSD; HPLC 使用的仪器是 Waters Acquity UPLC_2 或/和 Shimadzu LC2030 或/和 Agilent, 1260 Infinity II。手性化合物拆分，仪器：SFC-150(Waters); 手性柱：DAICEL CHIRALCEL®OD; 柱体积：20×250mm (10 μm 粒径填料)。

本申请实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到，或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

本申请提供了所述化合物的制备方法。所述化合物可通过下述步骤制备。

本申请中所使用的缩写的含义如下：

PE：石油醚；EA：乙酸乙酯；DCM：二氯甲烷；MeOH：甲醇；FA：甲酸；MeCN：乙腈；THF：四氢呋喃；TFA：三氟乙酸。

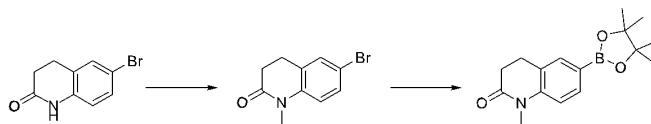
本申请的有益效果为：

本申请的化合物取得了以下一种或多种有益效果：

- (1) 本申请化合物对 CYP11B2 具有较强的抑制作用；
- (2) 本申请化合物具有良好的 CYP11B2/CYP11B1 选择性；
- (3) 本申请化合物在猴体内具有良好的口服吸收性能。

制备例1

1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的制备：



第一步：6-溴-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的合成：

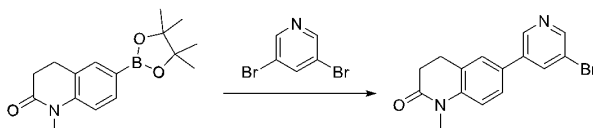
6-溴-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (10 g, 1.0 eq) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (180 mL) 中，0 °C 下分批加入 60% 氢氧化钠 (2.54 g)。缓慢升至室温，30 分钟后，向反应液中加入碘甲烷 (9.42 g)，室温下继续搅拌 2 小时。将反应液倒入冰水 (600 mL) 中淬灭，用乙酸乙酯萃取 (200 mL*3)。有机相合并，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后，用快速色谱法分离纯化 (硅胶，石油醚(PE):乙酸乙酯(EA) = 10: 3，体积比)，得到产物 (10.5 g)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 239.8。

第二步：

将第一步所得产物 (4.5 g, 1.0 eq)，联硼酸频那醇酯 (5.71 g)，醋酸钾 (5.52 g) 和 Pd(dppf)Cl₂ (687.58 mg) 加入 1,4-二氧六环 (100 mL) 中，氮气保护下 90 °C 反应 12 小时。直接旋干反应溶剂，用快速色谱法分离纯化 (硅胶，PE: EA = 10: 3)，得到产物 (5.3 g)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 287.9。

制备例2

6-(5-溴吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的制备：

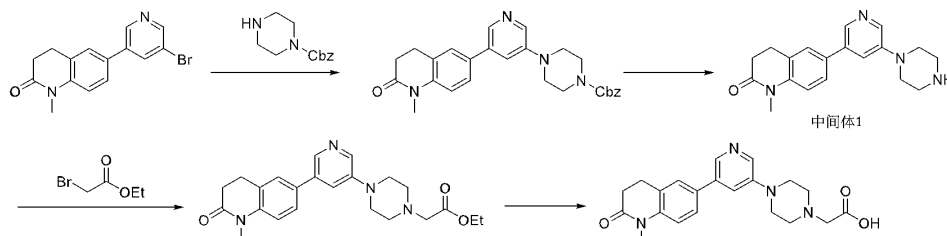


将 3,5-二溴吡啶 (7.93 g, 1.0 eq) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (80 mL) 中，加入制备例 1 样品 (10.57 g)、

硫酸钠水溶液 (浓度为 1 N, 69 mL) 和双三苯基磷二氯化钯 (2.35 g), 在 110 °C 下反应 12 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释 (100 mL), 再用硅藻土过滤, 滤液用饱和碳酸氢钠水溶液 (500 mL) 和乙酸乙酯 (500 mL*3) 萃取后, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE: EA=9:1), 得到产物 (1.30 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 319.2$ 。

制备例3

2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸的制备:



第一步: 4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸苄酯的合成:

将制备例 2 样品 (1.87 g, 1.0 eq) 加入到 1,4-二氧六环 (13 mL) 的溶液中, 加入哌嗪-1-甲酸苄酯 (1.30 g)、碳酸铯 (5.77 g) 和氯(2-二环己基膦基-2',6'-二-异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (0.23 g), 80 °C 下反应 12 小时。过滤反应液, 用水溶液 (200 mL) 和乙酸乙酯 (200 mL*3) 萃取, 有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE: EA=1:1), 得到产物 (1.48 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 457.2$ 。

第二步: 1-甲基-6-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (中间体 1) 的合成:

将第一步所得产物 (1.00 g, 1.0 eq) 加入到异丙醇 (40 mL) 中, 加入 10% 钯/碳 (0.1 g), 氢气氛围下, 25 °C 下反应 48 小时。将反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩后, 得到产物 (0.74 g, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 323.2$ 。未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。

第三步: 2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯的合成:

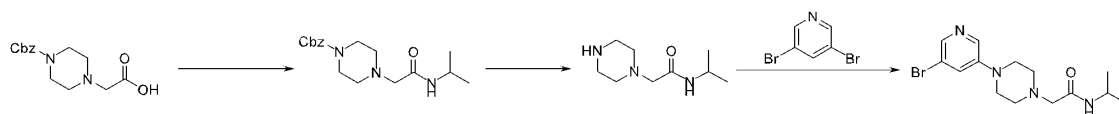
将中间体 1 样品 (0.74 g, 粗品) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入溴乙酸乙酯 (0.42 g) 和三乙胺 (0.58 g), 25 °C 下反应 12 小时。将反应液用水溶液 (200 mL) 和乙酸乙酯 (200 mL*3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, DCM: MeOH=10:1), 得到产物 (0.50 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 409.2$ 。

第四步:

将第三步所得产物 (0.50 g, 1.0 eq) 加入到乙醇 (2 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶液中, 加入氢氧化钠 (0.42 g), 25 °C 下反应 2 小时。将反应液用稀盐酸 (10 mL) 调至弱酸性, 旋干反应溶剂后, 得到产物 (1.06 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 381.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73–7.66 (m, 2H), 7.22–7.15 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.29 (d, $J = 5.2$ Hz, 6H), 2.96–2.92 (m, 2H), 2.60–2.56 (m, 2H)。

制备例4

2-(4-(5-溴吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-异丙基乙酰胺的合成



第一步: 4-(2-(异丙基氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-甲酸苄酯的合成:

将 2-(4-(苄氧基)羧基)哌嗪-1-基)乙酸 (1.2 g, 1 eq), 异丙基氨盐酸盐 (535.71 mg), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU, 2.46 g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.67 g) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 室温下搅拌反应 3 小时。将反应液倒入水 (200 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:4), 得到产物 (900 mg, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 320.0$ 。

第二步: N-异丙基-2-(哌嗪-1-基)乙酰胺的合成:

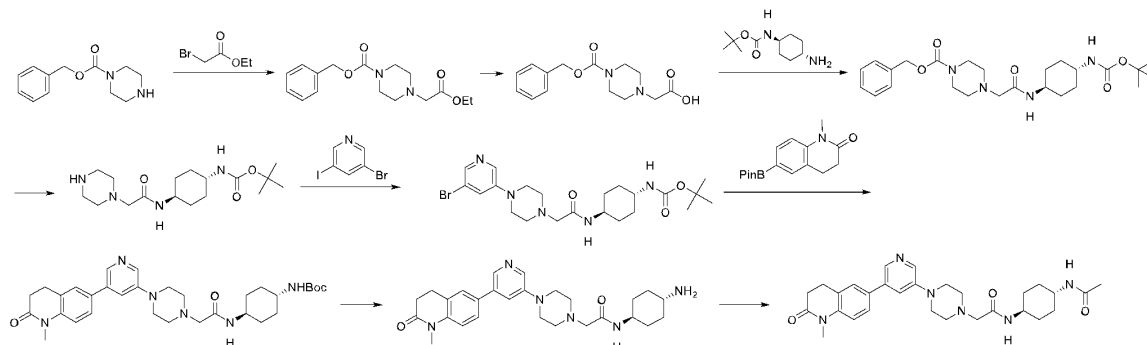
将第一步产物 (900 mg, 1 eq) 溶于甲醇 (20 mL) 中, 加入 5% 湿钯碳 (300 mg), 氢气氛围下室温搅拌反应过夜。用硅藻土过滤, 用甲醇洗涤滤饼, 直接浓缩滤液, 得到产物 (600 mg, 粗品)。

第三步:

将3,5-二溴吡啶 (500 mg, 1 eq), 第二步产物(312.84 mg), 叔丁醇钠 (243.4 mg), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (XantPhos, 61.06 mg) 和 三二亚苄基丙酮二钯 (38.66 mg) 加入1,4-二氧六环 (15 mL) 中, 氮气保护, 100 °C 搅拌反应5小时。浓缩反应液, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, 二氯甲烷:甲醇 = 10:1), 得到目标化合物 (400 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 341.18$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 3.95-3.84 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 4H), 2.94 (s, 2H), 2.58-2.54 (m, 4H), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

实施例 1

N-反式-(4-乙酰氨基环己基)-2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 (化合物 1) 的制备:



第一步: 4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌嗪-1-甲酸苄酯的合成:

参考制备例 3 的第三步反应, 使用哌嗪-1-甲酸苄酯 (10.00 g, 1.0 eq) 和溴乙酸乙酯 (8.30 g) 为原料, 使用四氢呋喃 (100 mL) 为溶剂, 在 25 °C 下反应 3 小时。快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE: EA = 5:1, 体积比), 得到产物 (1.30 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 307.0$ 。

第二步: 2-(4-((苄氧基)羰基)哌嗪-1-基)乙酸的合成:

参考制备例 3 的第四步反应, 使用 4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)哌嗪-1-甲酸苄酯 (15.00 g, 1.0 eq) 为起始原料, 在 25 °C 下反应 2 小时。得到中间体粗品 (12.80 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 279.2$ 。该粗品未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。

第三步: 4-(2-(((反式-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-甲酸苄酯的合成

将第二步所得产物 (1.00 g, 粗品) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入 (1R, 4R)-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯 (0.80 g)、N,N-二异丙基乙胺 (1.40 g) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (1.60 g), 在 25 °C 下反应 3 小时。向反应体系中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯萃取 (300 mL*3)。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE: EA = 10:1) 得到中间体化合物 (1.33 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 475.2$ 。

第四步: (反式-4-(2-(哌嗪-1-基)乙酰胺基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

参考制备例第二步反应, 使用第三步反应所得产物 (5.00 g, 1.0 eq) 作为起始原料, 氢气氛围下, 在 25 °C 下反应 12 小时, 得到中间体化合物粗品 (3.51 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 341.2$ 。该粗品未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。

第五步: (反式-4-(2-(4-(5-溴吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

将第四步所得产物 (1.00 g, 1.0 eq, 粗品) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入 5-溴-3-碘吡啶 (0.80 g)、三(二亚苄基丙酮)钯 (0.10 g)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (0.30 g) 和碳酸铯 (2.90 g), 在 100 °C 下反应 12 小时。向反应体系中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯萃取 (300 mL*3)。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, DCM: MeOH = 1:1), 得到中间体化合物 (0.39 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 496.2$ 。

第六步: (反式-4-(2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

将第五步所得产物 (387 mg, 1.0 eq) 加入到水 (0.5 mL) 和二氧六环 (2.5 mL) 的混合溶液中, 加入制备例 1 样品 (269 mg)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (57 mg) 和碳酸铯 (762 mg), 在 100 °C 下反应 12 小时。向反应体系中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯萃取 (100 mL*3)。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, DCM: MeOH = 8:1), 得到中间体化合物 (273 mg)。LCMS (ESI)

$[M+H]^+ = 577.4$ 。

第七步：N-(反式-4-氨基环己基)-2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺的合成：

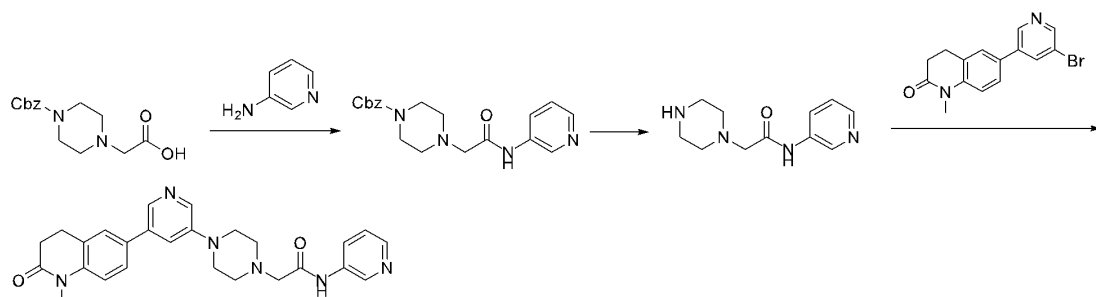
将第六步所得产物(238 mg, 1.0 eq) 加入到盐酸-二氧六环 (4M, 5 mL) 中，在 25 °C 下反应 2 小时。将反应液旋干后，得到产物粗品 (120 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 477.4$ 。该粗品未经进一步纯化，直接用于下一步反应。

第八步：

将第七步所得产物(238 mg, 1.0 eq, 粗品) 加入到二氯甲烷 (3 mL) 中，加入三乙胺 (202 mg) 和乙酸酐 (153 mg)，在 25 °C 下反应 12 小时。直接将反应液浓缩，过滤，滤液用制备-HPLC 分离纯化 (C18, 0.1% FA 于水中, MeCN)，得到化合物 1 (43 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 519.3$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 4.4, 2.4$ Hz, 2H), 7.59 – 7.47 (m, 2H), 7.19 – 7.15 (m, 1H), 3.61 – 3.43 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 5H), 2.99 – 2.92 (m, 4H), 2.63 – 2.56 (m, 6H), 1.76 (s, 7H), 1.35 – 1.14 (m, 4H)。

实施例 2

2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-(吡啶-3-基)乙酰胺(化合物 3)的制备：



第一步：4-(2-氧代-2-(吡啶-3-基氨基)乙基)哌嗪-1-甲酸苄酯的合成：

参考实施例 1 的第三步反应，使用 2-(4-((苄氧基)羰基)哌嗪-1-基)乙酸 (1 g, 1.0 eq) 为原料，室温下搅拌 15 分钟后，加入吡啶-3-胺 (405.79 mg)，继续搅拌 2 小时。快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE: EA = 10 : 7)，得到产物 (700 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 354.9$ 。

第二步：2-(哌嗪-1-基)-N-(吡啶-3-基)乙酰胺的合成：

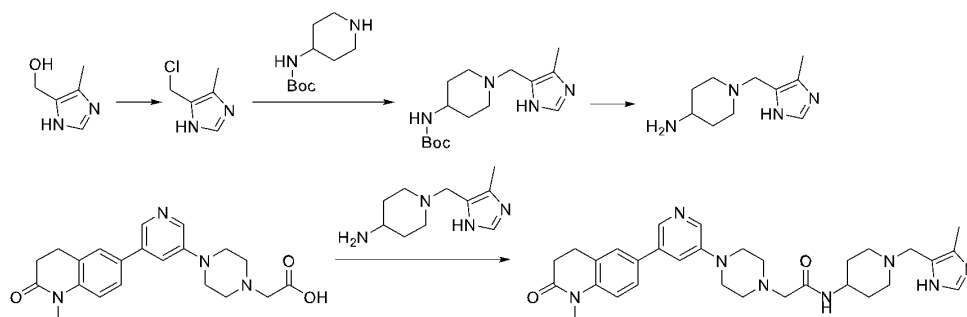
将第一步所得产物 (400 mg, 1.0 eq) 溶于甲醇 (15 mL) 中，加入 5% 湿钨碳 (100 mg)，氢气氛围下，室温搅拌 12 小时。用硅藻土过滤反应液，滤液浓缩后，得到产物 (200 mg, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 220.9$ 。

第三步：

参考制备例 3 的第一步反应，使用 6-(5-溴吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (460.79 mg, 1 eq) 和第二步所得产物 (320 mg, 粗品) 作为原料，氮气保护下 110 °C 反应 12 小时，直接旋干反应溶剂，用快速色谱法分离纯化 (硅胶, DCM: MeOH = 10: 1)，将得到的粗品用乙腈溶解，用制备 HPLC 分离纯化，得到化合物 3 (76.02 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 457.0$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.33 – 8.25 (m, 3H), 8.09 (ddd, $J = 8.4, 2.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.63 (dq, $J = 4.5, 2.3$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35 (ddd, $J = 8.3, 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.38 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 2.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.63 – 2.55 (m, 2H)。

实施例 3

N-(1-((4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(化合物 4)的制备：



第一步：5-(氯甲基)-4-甲基-1H-咪唑的合成：

将(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲醇 (500 mg, 1.0 eq) 加入到二氯甲烷 (5 mL) 中，加入氯化亚砷 (5.31 g)，在 25 °C 下反应 16 小时。反应完毕后，直接旋干反应液，得到产物(500 mg，粗品)。未经进一步纯化，直接用于下一步反应。

第二步：(1-((4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成：

将第一步所得产物(500 mg，粗品) 加入到二氯甲烷(5 mL) 中，25 °C 下加入三乙胺 (1.17 g) 和哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 (700 mg, 1.0 eq)，反应液在 25 °C 下反应 16 小时。直接旋干反应液，用快速色谱法分离纯化 (硅胶，DCM: MeOH = 15: 1) 得到产物(300 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 295.2$ 。

第三步：1-((4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-4-胺的合成：

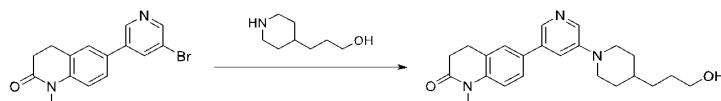
将第二步所得产物(150 mg, 1.0 eq) 加入到二氯甲烷 (3 mL) 中，加入盐酸二氧六环溶液 (4N 的 MeOH 溶液, 0.6 mL)，在 25 °C 下反应 16 小时。直接旋干反应液，得到产物(120 mg，粗品)。未经进一步纯化，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 195.2$ 。

第四步：

参考实施例 1 的第三步反应，使用第三步所得产物(100 mg，粗品) 和制备例 3 样品(195 mg, 1.0 eq) 为原料，在 25 °C 下反应 16 小时。直接旋干反应溶剂，加入甲醇溶解，通过反相色谱法分离纯化 (15% - 25%ACN 于水中)，得到化合物 4 (23.13 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 557.4$; 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.80 (s, 4H), 3.57 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.48 (s, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.19 (t, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.72 - 2.66 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.19 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 2H)。

实施例 4

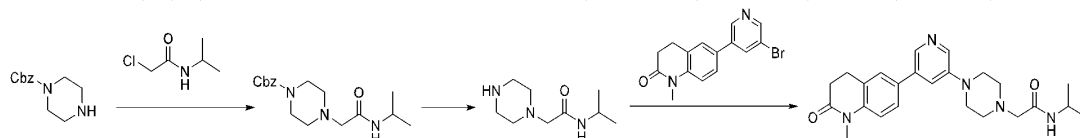
6-(5-(4-(3-羟基丙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(化合物 5)的制备：



将制备例 2 样品(100 mg, 1.0 eq) 加入到 1,4-二氧六环/水 (体积比=3:1) (4.0 mL) 溶液中，随后加入 3-(哌啶-4-基)丙-1-醇 (46 mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (30 mg)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙基-1,1'-联苯(20 mg) 和碳酸铯 (315 mg)，在 90 °C 下反应 2 小时。过滤，用乙酸乙酯萃取 (30 mL*3)，有机相合并，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后，用制备 HPLC 分离纯化 (C18, 0.05% 氨水的乙腈溶液，得到化合物 5(8.56 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 378.1$; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.01 - 2.96 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.70 - 2.67 (m, 2H), 1.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.66 - 1.60 (m, 3H), 1.43 - 1.35 (m, 4H)。

实施例 5

N-异丙基-2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙酰胺(化合物 6)的制备：



第一步：4-(2-(异丙基氨基)-2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸苄酯的合成：

将哌嗪-1-甲酸苄酯 (500 mg, 1.0 eq), 2-氯-N-异丙基乙酰胺 (615.56 mg) 和碳酸钠 (481.19 mg) 加入乙腈 (20 mL)中, 氮气保护下 50 °C反应 12 小时。直接旋干反应溶剂, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE: EA= 1: 1), 得到产物(1 g, 粗品)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 320.0。

第二步: N-异丙基-2-(哌嗪-1-基)乙酰胺的合成:

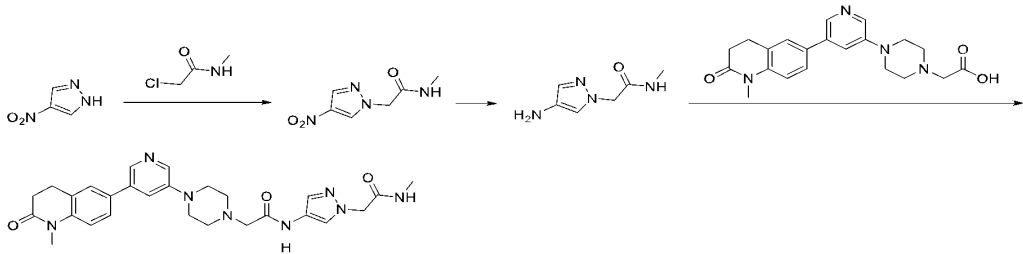
将第一步所得产物(500 mg, 1 eq) 溶于甲醇 (20 mL) 中, 加入 5%湿钨碳 (100 mg), 氢气氛围下室温反应 12 小时。用硅藻土过滤反应液, 浓缩滤液后, 得到产物(280 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 186.1。

第三步:

参考实施例 2 的第三步反应, 使用制备例 2 样品(428 mg, 1.0 eq)和第二步所得产物(250 mg)为原料, 氮气保护下 110 °C反应 12 小时。参考实施例 2 的第三步反应的处理及纯化方法分离得到化合物 6(169.63 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 422.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (dq, J = 5.0, 2.3 Hz, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 1H), 3.34 (s, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.98 – 2.90 (m, 4H), 2.59 (dt, J = 9.2, 6.9 Hz, 6H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)。

实施例 6

N-甲基-2-(4-(2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)-1H-吡啶-1-基)乙酰胺(化合物 9)的制备:



第一步: N-甲基-2-(4-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酰胺的合成:

将 4-硝基-1H-吡啶 (500 mg, 1.0 eq) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 随后向体系中加入 2-氯-N-甲基乙酰胺 (375 mg), 碳酸钾 (1.8 g), 氮气保护 80 °C 反应 2 小时。冷却至室温, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL*3), 合并有机相, 直接浓缩, 得到产物(355 mg, 粗品)。未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 185.2。

第二步: 2-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)-N-甲基乙酰胺的合成:

将第一步所得产物(200 mg, 粗品) 溶于乙醇/水 (5:1) (4.0 mL) 中, 加入铁粉 (300 mg) 和氯化铵 (580 mg), 90 °C 下反应过夜。降温至室温, 过滤, 滤液浓缩后, 得到产物(200 mg, 粗品)。未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 155.2。

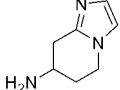
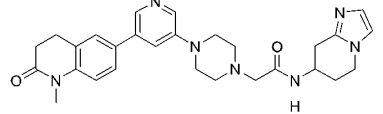
第三步:

参考实施例 1 的第三步反应, 使用第二步所得产物(100 mg, 粗品) 和制备例 3 样品(205 mg)为原料, 在 25 °C 下反应 2 小时。经制备 HPLC 分离纯化 (C18, 0.05% NH₃·H₂O 于水中, MeCN), 得到化合物 9 (22.7 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 517.4; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H), 8.35 – 8.27 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.34 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.38 – 3.34 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 3.00 – 2.95 (m, 2H), 2.83 – 2.79 (m, 4H), 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.71 – 2.66 (m, 2H)。

实施例 7-8

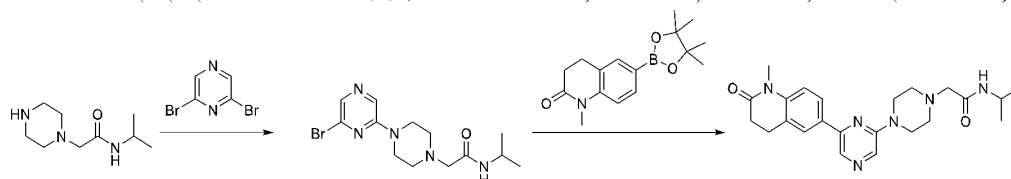
参考实施例 1 的第三步反应, 使用制备例 3 样品(50 mg, 1.0 eq)和下表所示原料, 分别制备得到化合物 15 和化合物 28。

原料	化合物	结构确证数据
	 化合物 15	LCMS (ESI) [M+H] ⁺ = 491.2; ¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.32 – 8.24 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 4.10 – 4.00 (m, 1H), 3.35 – 3.32 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.28 – 3.24 (m, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.97 – 2.91 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.64 – 2.56 (m, 6H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 1H)。

	 化合物 28	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 499.9$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.33 – 8.23 (m, 2H), 7.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 7.03 – 6.98 (m, 1H), 6.85 – 6.79 (m, 1H), 4.26 – 4.15 (m, 1H), 4.09 – 4.02 (m, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 1H), 3.32 – 3.30 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 3.01 – 2.97 (m, 1H), 2.96 – 2.92 (m, 2H), 2.77 – 2.69 (m, 1H), 2.65 – 2.61 (m, 4H), 2.60 – 2.56 (m, 2H), 2.10 – 1.93 (m, 2H).
---	---	---

实施例 9

N-异丙基-2-(4-(6-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(化合物 44)的制备:



第一步: 2-(4-(6-溴吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-N-异丙基乙酰胺的合成:

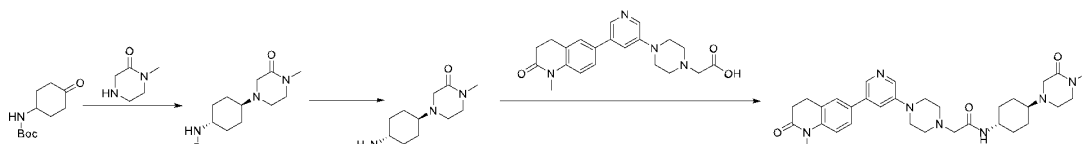
将 2,6-二溴吡啶 (320 mg, 1.0 eq), N-异丙基-2-(哌嗪-1-基)乙酰胺 (260 mg, 粗品) 和碳酸铯 (876.6 mg) 加入二甲基亚砜 (6 mL) 中, 氮气保护下 100 °C 反应过夜。反应液倒入水 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE: EA = 1: 1), 得到产物 (360 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 341.9$ 。

第二步:

参考实施例 1 的第六步反应, 使用制备例 1 样品 (250 mg, 1.0 eq) 和第一步所得产物 (297.94 mg) 为原料, 氮气保护下 100 °C 反应过夜。反应液分层, 浓缩有机相, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, DCM: MeOH = 10: 1), 得到的粗品再经反相色谱法分离纯化 (C18, MeCN: H_2O = 1: 1), 得到化合物 44 (247.34 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 186.1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{Chloroform}-d$) δ 8.34 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.20 – 4.07 (m, 1H), 3.73 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 3.03 – 2.96 (m, 2H), 2.70 (q, $J = 6.4, 4.9$ Hz, 6H), 1.20 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

实施例 10

2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-(反式-4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)环己基)乙酰胺(化合物 69)的制备:



第一步: (反式-4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

将 (4-氧代环己基)氨基甲酸叔丁酯 (1.00 g, 1.0 eq) 加入到二氯甲烷 (10 mL) 中, 0 °C 下加入 1-甲基哌嗪-2-酮 (535 mg) 和三乙酰基硼氢化钠 (3.00 g), 在 25 °C 下反应 16 小时。反应液加冰水 (10 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL*3), 有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用反相色谱法分离纯化 (15% ACN 于水中), 得到产物 (200 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 312.2$ 。

第二步: 4-(反式-4-氨基环己基)-1-甲基哌嗪-2-酮的合成:

将第一步所得产物 (200 mg, 1.0 eq) 加入到二氯甲烷 (2 mL) 中, 25 °C 下, 加入盐酸二氧六环溶液 (4N in MeOH, 0.5 mL), 反应液在 25 °C 下反应 16 小时。直接旋干反应液, 得到产物 (100.0 mg, 粗品)。未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 212.2$ 。

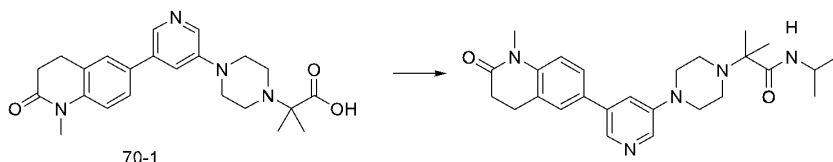
第三步:

参考实施例 1 的第三步反应, 使用第二步所得产物 (100 mg, 粗品) 和制备例 3 样品 (178 mg) 为原料, 在 25 °C 反应 16 小时。直接旋干反应溶剂, 加入甲醇溶解, 通过反相色谱法分离纯化 (15% - 25% ACN 于水中), 得到化合物 69 (64.10 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 574.4$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz,

1H), 3.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 3.76 (d, $J = 19.2$ Hz, 5H), 3.69 – 3.55 (m, 4H), 3.47 (d, $J = 3.2$ Hz, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.06 – 2.99 (m, 5H), 2.72 – 2.63 (m, 2H), 2.20 – 2.13 (m, 4H), 1.73 – 1.64 (m, 2H), 1.47 – 1.38 (m, 2H).

实施例 11

N-异丙基-2-甲基-2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)丙酰胺(化合物 70)的制备:

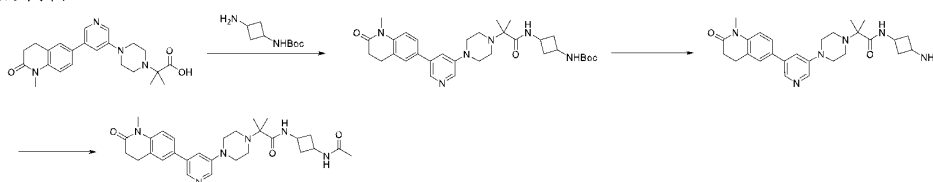


第一步: 参考制备例 3 的制备方法, 制备得到 2-甲基-2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)丙酸(中间体 70-1)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 409.4$ 。

参考实施例 1 的第三步反应, 使用第一步所得产物(70 mg, 1.0 eq) 和丙-2-胺 (15 mg) 为原料, 在 25 °C 下反应 2 小时。制备 HPLC 分离纯化 (C18, 0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 于水中, MeCN), 得到化合物 70 (29 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 450.4$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.07 – 7.04 (m, 2H), 4.10 – 4.01 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.35 – 3.30 (m, 4H), 3.01 – 2.95 (m, 2H), 2.72 – 2.68 (m, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)。

实施例 12

N-(3-乙酰氨基环丁基)-2-甲基-2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)丙酰胺(化合物 71)的制备:



第一步: 3-(2-甲基-2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)丙酰胺基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

参考实施例 1 的第三步反应, 使用中间体 70-1 (250 mg, 1.0 eq) 和(3-氨基环丁基) 氨基甲酸叔丁酯 (136 mg) 为原料, 室温反应 2 小时。快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE:EA=2:1), 得到产物(170 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 577.2$ 。

第二步: N-(3-氨基环丁基)-2-甲基-2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)丙酰胺的合成:

将第一步所得产物(170 mg, 1.0 eq) 溶于二氯甲烷 (2.0 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1.0 mL), 25 °C 下反应 30 分钟。直接旋干反应液, 得到产物(120 mg, 粗品)。粗品不经纯化, 直接用于下一步。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 477.4$ 。

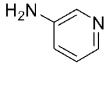
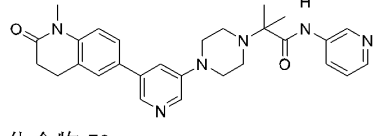
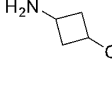
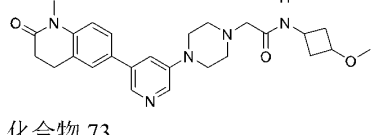
第三步:

将第二步所得产物(120 mg, 粗品) 溶于二氯甲烷 (2.0 mL) 中, 在 0 °C 加入醋酸酐 (77 mg) 和三乙胺 (75 mg), 逐渐恢复至室温, 反应 2 小时。过滤反应液, 直接浓缩滤液, 用制备 HPLC 分离纯化 (C18, 0.5% 甲酸的乙腈溶液), 得到化合物 71 (49 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 519.4$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.31 – 8.26 (m, 1H), 7.51 – 7.28 (m, 4H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.55 – 3.86 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.33 (s, 4H), 3.04 – 2.94 (m, 2H), 2.86 – 2.60 (m, 7H), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 2.01 – 1.88 (m, 4H), 1.70 (s, 1H), 1.25 (s, 6H)。

实施例 13-14

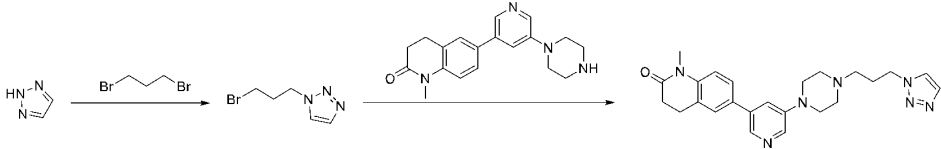
参考实施例 1 的第三步反应, 分别使用中间体 70-1 (200 mg, 1.0 eq) 和制备例 3 (100 mg, 1.0 eq) 和下表所示原料, 分别制备得到化合物 72 和 73。

原料	化合物	结构确证数据
----	-----	--------

	 化合物 72	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 485.2$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.36 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 – 8.21 (m, 4H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.38 – 7.35 (m, 2H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.43 – 3.40 (m, 7H), 3.01 – 2.97 (m, 2H), 2.83 – 2.77 (m, 4H), 2.73 – 2.69 (m, 2H), 1.38 (s, 6H).
	 化合物 73	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 409.2$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8.41 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.45 – 4.40 (m, 0.3H), 4.10 – 3.95 (m, 1H), 3.82 – 3.64 (m, 6.7H), 3.42 (s, 3H), 3.39 – 3.34 (m, 4H), 3.27–3.25 (m, 3H), 3.09 – 2.96 (m, 2H), 2.78 – 2.64 (m, 3.5H), 2.45 – 2.22 (m, 1H), 1.95 – 1.83 (m, 1.5H).

实施例 15

6-(5-(4-(3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(化合物 74)的制备:



第一步: 1-(3-溴丙基)-1H-1,2,3-三唑的合成:

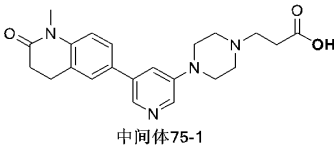
参考实施例 6 的第一步反应, 使用 1H-1,2,3-三唑 (1.00 g, 1.0 eq)和 1,3-二溴丙烷 (2.92 g)为原料, 在 80 °C下反应 16 小时。快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE: EA= 3 : 1), 得到产物(200 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 190.0, 192.0$ 。

第二步:

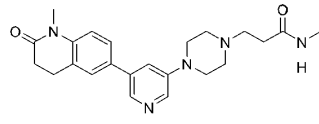
参考实施例 6 的第一步反应, 使用第一步所得产物(100 mg, 1.0 eq)和中间体 1(171 mg), 在 80 °C下反应 16 小时。制备 HPLC 分离纯化 (C18, 0.5% FA 于水中, MeCN), 得到化合物 74(26.38 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 432.2$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.28 (d, $J = 5.6$ Hz, 7H), 2.97 – 2.91 (m, 2H), 2.58 (dd, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 2H), 2.55 – 2.51 (m, 4H), 2.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.09 – 1.98 (m, 2H)。

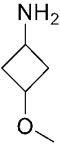
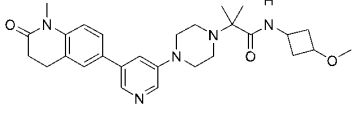
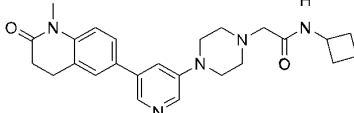
实施例 16-18

参考制备例 3 的制备方法, 制备得到中间体 75-1。



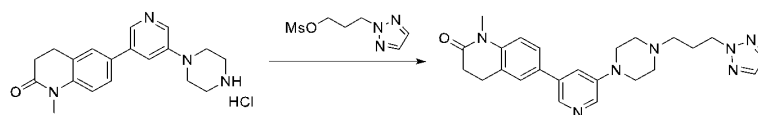
参考实施例 1 的第三步反应, 分别使用中间体 75-1(290 mg, 1.0 eq)、中间体 70-1(150 mg, 1.0 eq)和制备例 3 样品(50 mg, 1.0 eq)和下表所示原料, 分别制备得到化合物 75、76 和 78。

原料	化合物	结构确证数据
甲胺盐酸盐	 化合物 75	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 408.2$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8.22 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 7.54 – 7.52 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.37 – 3.33 (m, 4H), 3.04 – 2.97 (m, 2H), 2.78 – 2.72 (m, 5H), 2.72 – 2.63 (m, 6H), 2.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).

	 化合物 76	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 492.4$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, $J = 16.4$ Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 1H), 3.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.50 (s, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 3.06 – 3.00 (m, 2H), 2.88 (s, 4H), 2.75 – 2.64 (m, 4H), 1.97 – 1.82 (m, 2H), 1.33 (s, 6H).
	 化合物 78	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 434.0$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.28 (dd, $J = 10.7, 2.3$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.63 (dt, $J = 4.7, 2.5$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.26 (p, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.34 (s, 4H), 3.31 (s, 5H), 2.94 (d, $J = 10.6$ Hz, 3H), 2.59 (q, $J = 5.9$ Hz, 4H), 2.52 (s, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 2H), 2.03 – 1.90 (m, 2H), 1.66 – 1.54 (m, 2H).

实施例 19

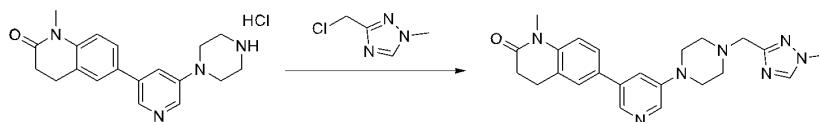
6-(5-(4-(3-(2H-1,2,3-三氮唑-2-基)丙)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(化合物 77)的制备:



将中间体 1 的单盐酸盐 (50 mg, 1.0 eq) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入三乙胺 (42 mg) 和 3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙基甲磺酸 (58 mg), 70 °C 反应 12 小时。过滤, 滤液浓缩后, 用制备 HPLC 分离纯化 (C18, 10 mmol/L 碳酸氢铵的乙腈溶液) 得到化合物 77 (10 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 432.0$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.27 (dd, $J = 12.8, 2.2$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.49 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.48 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.28 (d, $J = 4.9$ Hz, 7H), 2.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.58 (dd, $J = 8.6, 6.2$ Hz, 6H), 2.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.06 (p, $J = 6.9$ Hz, 2H).

实施例 20

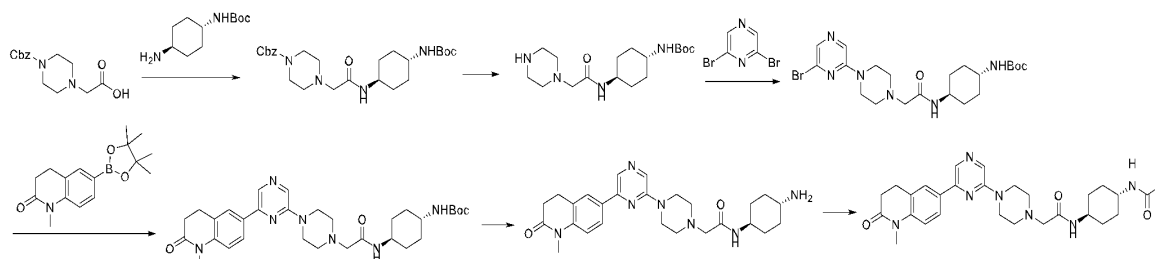
1-甲基-6-(5-(4-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(化合物 79)的制备:



参考实施例 5 的第一步反应, 使用中间体 1 的单盐酸盐 (100 mg, 1.0 eq) 和 3-(氯甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑 (110 mg) 为原料, 70 °C 反应 12 小时。过滤, 滤液浓缩后, 用制备 HPLC 分离纯化 (C18, 10 mmol/L NH_4HCO_3 于水中, MeCN), 得到化合物 79 (9.78 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 418.0$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.38 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 13.5, 2.3$ Hz, 2H), 7.61 (dq, $J = 4.9, 2.3$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 7H), 2.94 (dd, $J = 8.6, 6.2$ Hz, 2H), 2.65 – 2.54 (m, 6H).

实施例 21

N-(反式-4-乙酰氨基环己基)-2-(4-(6-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡嗪-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(化合物 80)的制备:



第一步：4-(2-(((反式-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)甲酸苄酯的合成：

2-(4-((苄氧基)羰基)哌嗪-1-基)乙酸 (3 g, 1.0 eq), (反式-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯 (2.54 g) 和 N,N'-二异丙基乙胺 (4.18 g) 加入乙腈 (60 反式旋干反应溶剂), 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE: EA = 1 : 1), 得到产物 (8 g, 粗品)。未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 475.1$ 。

第二步：(反式-4-(2-(哌嗪-1-基)乙酰氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成：

参考实施例 2 的第二步反应, 使用第一步所得产物 (3 g, 粗品), 加入 5% 湿钯碳 (500 mg), 氢气氛围下, 室温反应 12 小时。用硅藻土过滤反应液, 滤液浓缩后, 得到产物 (2.1 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 341$ 。

第三步：(反式-4-(2-(4-(6-溴吡嗪-2-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成：

参考实施例 9 的第一步反应, 使用 (反式-4-(2-(哌嗪-1-基)乙酰氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (801.49 mg, 1.0 eq) 和 2,6-二溴吡嗪 (560 mg) 为原料, 100 °C 下反应过夜。快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE: EA = 2 : 3), 得到产物 (380 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 496.9$ 。

第四步：(反式-4-(2-(4-(6-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡嗪-2-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成：

参考实施例 1 的第六步反应, 使用第三步所得产物 (350 mg, 1.0 eq) 和制备例 1 样品 (242.26 mg) 为原料, 氮气保护下 100 °C 反应过夜。快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE : EA = 1 : 2), 得到产物 (260 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 578.1$ 。

第五步：N-(反式-4-氨基环己基)-2-(4-(6-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡嗪-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺的合成：

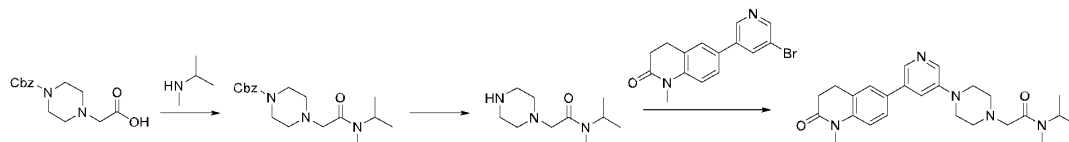
参考实施例 12 的第二步反应, 使用第四步所得产物 (240 mg, 1.0 eq) 为原料, 室温下反应 12 小时。旋干反应溶剂, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, DCM: MeOH = 10 : 1), 得到产物 (180 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 478.1$ 。

第六步：

将第五步所得产物 (160 mg, 1.0 eq) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入三乙胺 (101.7 mg)。冰浴条件下, 滴加乙酰氯 (78.89 mg), 室温下反应 3 小时。旋干反应溶剂, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, DCM: MeOH = 10 : 1), 得到粗产品。用乙腈打浆, 过滤, 干燥滤饼, 得到化合物 80 (45 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 520.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 – 7.92 (m, 2H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.96 (dt, J = 8.0, 3.9 Hz, 4H), 2.58 (dt, J = 10.5, 5.4 Hz, 6H), 1.87 – 1.65 (m, 7H), 1.39 – 1.13 (m, 4H)。

实施例 22

N-异丙基-N-甲基-2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 (化合物 81) 的制备：



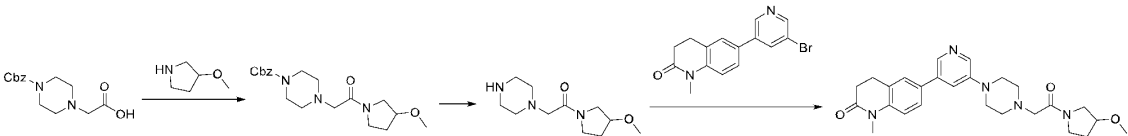
第一步：4-(2-(异丙基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-甲酸苄酯的合成：

参考实施例 1 的第三步反应，使用 2-(4-((苄氧基)羰基)哌嗪-1-基)乙酸 (500 mg, 1.0 eq)和 N-甲基-2-丙胺 (170.83 mg)为原料，室温反应 4 小时。快速色谱法分离纯化 (硅胶, DCM: MeOH = 10: 1)，得到产物(160 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ =334.

依次参考实施例 2 的第二步反应和第三步反应，制备得到化合物 81。LCMS (ESI) [M+H]⁺ =436.1; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.30 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.60 (dp, *J* = 215.1, 6.7 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.37 – 3.19 (m, 6H), 3.04 – 2.94 (m, 2H), 2.85 (d, *J* = 39.1 Hz, 3H), 2.72 (ddd, *J* = 14.7, 9.6, 6.0 Hz, 6H), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

实施例 23

6-(5-(4-(2-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(化合物 82)的制备:



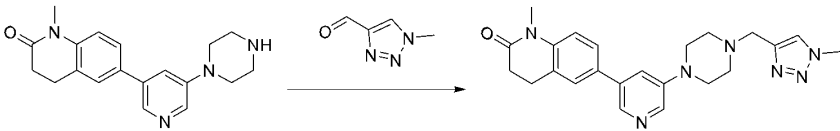
第一步：4-(2-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-甲酸苄酯的合成:

参考实施例 1 的第三步反应，使用 2-(4-((苄氧基)羰基)哌嗪-1-基)乙酸 (400 mg, 1.0 eq)和 3-甲氧基吡咯烷 (174.46 mg)为原料，室温反应 4 小时。快速色谱法分离纯化 (硅胶, DCM: MeOH = 10: 1)，得到产物 (220 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ =362.

依次参考实施例 2 的第二步反应和第三步反应，制备得到化合物 82。LCMS (ESI) [M+H]⁺ =464; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.00 (dtt, *J* = 26.6, 4.4, 2.3 Hz, 1H), 3.79 – 3.43 (m, 5H), 3.40 (s, 3H), 3.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 6H), 3.25 – 3.15 (m, 2H), 3.04 – 2.92 (m, 2H), 2.82 – 2.63 (m, 6H), 2.20 – 1.85 (m, 2H).

实施例 24

1-甲基-6-(5-(4-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(化合物 83)的制备:

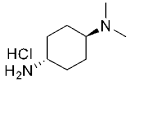
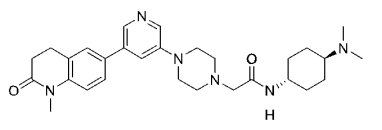
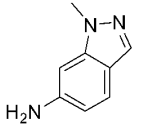
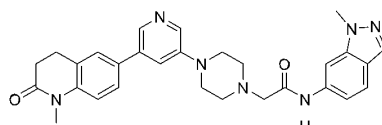
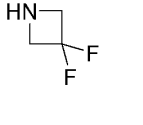
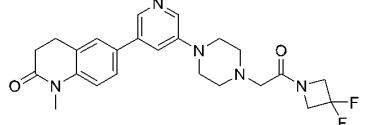
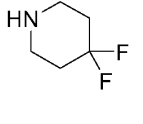
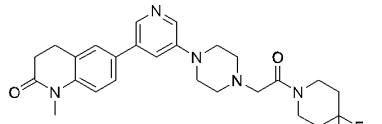
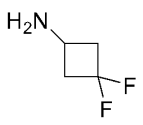
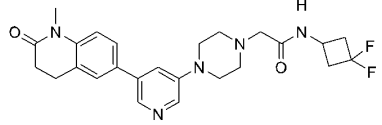
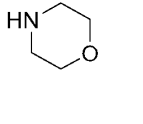
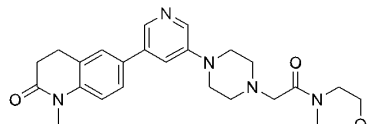
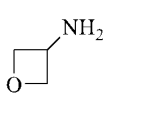
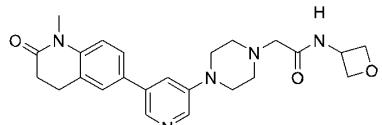
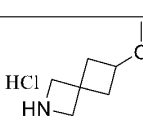
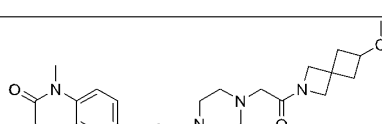


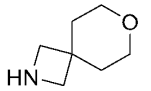
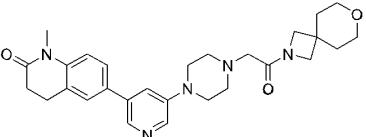
将中间体 1 样品(100 mg, 1.0 eq) 和 1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲醛 (34.46 mg) 溶于 1,2-二氯乙烷 (3 mL) 中，室温反应 1 小时后，加入三乙酰氧基硼氢化钠 (65.42 mg)，继续反应 1h。过滤，滤饼用四氢呋喃淋洗，滤液浓缩后，用反相色谱法分离纯化 (0.1%甲酸水溶液，乙腈)，得到化合物 83 (12.22 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 417.9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 – 8.27 (m, 1H), 8.27 – 8.23 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.45 – 3.32 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.97 – 2.91 (m, 2H), 2.63 – 2.56 (m, 6H).

实施例 25-34

参考实施例 1 的第三步反应，分别使用制备例 3 样品(50 mg, 1.0 eq)和下表所示原料，分别制备得到化合物 84-93。

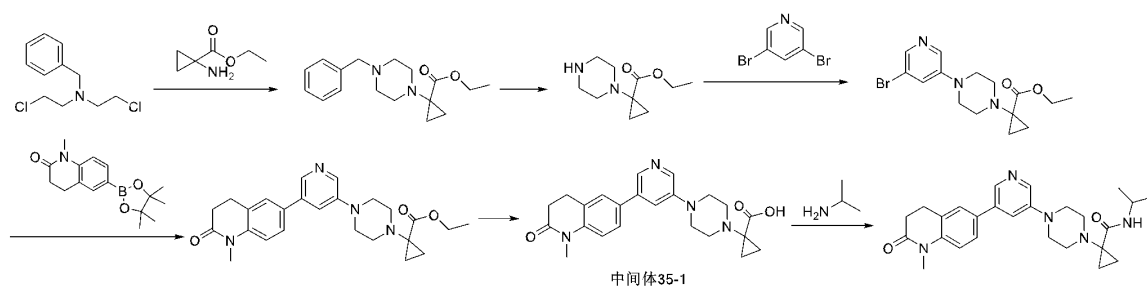
原料	化合物	结构确证数据
	 化合物 84	LCMS (ESI) [M+H] ⁺ = 420.1; ¹ HNMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.32 – 8.28 (m, 1H), 8.28 – 8.24 (m, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 3.32 – 3.29 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.99 – 2.91 (m, 4H), 2.68 – 2.63 (m, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 6H), 0.66 – 0.58 (m, 2H), 0.49 – 0.42 (m, 2H).

 化合物 85	 化合物 86	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 505.4$; 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.48 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.72–7.69 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.83–3.69 (m, 5H), 3.47–3.38 (m, 7H), 3.08–3.02 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.72–2.66 (m, 2H), 2.16 (d, $J = 10.8$ Hz, 4H), 1.72–1.63 (m, 2H), 1.52–1.38 (m, 2H).
 化合物 87	 化合物 88	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 510.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.97 (s, 1H), 8.33–8.26 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.97–7.93 (m, 1H), 7.69–7.65 (m, 1H), 7.65–7.61 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.28–7.22 (m, 1H), 7.20–7.14 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.41–3.37 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.98–2.92 (m, 2H), 2.79–2.71 (m, 4H), 2.61–2.56 (m, 2H).
 化合物 89	 化合物 90	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 455.9$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.65–7.60 (m, 2H), 7.52–7.48 (m, 1H), 7.20–7.14 (m, 1H), 4.69 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 4.31 (t, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.31–3.29 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.97–2.92 (m, 2H), 2.63–2.56 (m, 6H).
 化合物 91	 化合物 92	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 483.8$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32–8.24 (m, 2H), 7.65–7.59 (m, 2H), 7.53–7.47 (m, 1H), 7.20–7.14 (m, 1H), 3.69–3.62 (m, 2H), 3.61–3.53 (m, 2H), 3.32–3.29 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.98–2.90 (m, 2H), 2.63–2.56 (m, 6H), 2.09–1.86 (m, 4H).
 化合物 93	 化合物 94	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 470.3$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.28–8.23 (m, 2H), 7.65–7.61 (m, 2H), 7.53–7.48 (m, 1H), 7.19–7.15 (m, 1H), 4.18–4.06 (m, 1H), 3.37–3.33 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.01 (s, 2H), 2.97–2.91 (m, 2H), 2.90–2.79 (m, 2H), 2.75–2.64 (m, 2H), 2.63–2.55 (m, 6H).
 化合物 95	 化合物 96	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 449.9$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.64–7.60 (m, 2H), 7.51–7.48 (m, 1H), 7.20–7.14 (m, 1H), 3.62–3.56 (m, 4H), 3.56–3.53 (m, 2H), 3.48–3.41 (m, 2H), 3.31–3.26 (m, 7H), 3.23 (s, 2H), 2.99–2.92 (m, 2H), 2.63–2.56 (m, 6H).
 化合物 97	 化合物 98	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 436.0$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 10.1, 2.3$ Hz, 2H), 7.63 (dq, $J = 4.5, 2.3$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.91–4.79 (m, 1H), 4.69 (dd, $J = 7.5, 6.2$ Hz, 2H), 4.50 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.34 (s, 5H), 3.29 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.65–2.56 (m, 5H).
 化合物 99	 化合物 100	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 490.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (dd, $J = 13.6, 2.2$ Hz, 2H), 7.62 (dq, $J = 4.9, 2.3$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 21.8$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 21.8$ Hz, 2H), 3.73 (td, $J = 6.8, 3.5$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 4.9$ Hz, 7H), 3.10 (s, 3H), 3.01 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.65–2.53 (m, 6H), 2.43 (ddt, $J = 9.9, 6.7, 3.3$ Hz, 2H), 1.99 (ddd, $J = 9.9, 7.1, 3.1$ Hz, 2H).

	 化合物 93	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 490.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (dd, $J = 12.4, 2.3$ Hz, 2H), 7.62 (dq, $J = 5.0, 2.2$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.51 (d, $J = 5.5$ Hz, 4H), 3.29 (d, $J = 5.2$ Hz, 7H), 3.05 (s, 2H), 2.94 (dd, $J = 8.6, 6.2$ Hz, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 6H), 1.67 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H).
---	---	---

实施例 35

N-异丙基-1-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)环丙烷-1-甲酰胺(化合物 94)的制备:



第一步: 1-(4-苄基哌嗪-1-基)环丙烷-1-甲酸乙酯的合成:

向 N-苄基-2-氯-N-(2-氯乙基)乙-1-胺 (17 g, 1.0 eq) 和 1-氨基环丙烷-1-甲酸乙酯 (8.51 g) 中加入乙基双(丙-2-基)胺 (150 mL), 在 100 °C 下反应 16 小时。向反应液中加入水 (200 mL), 用二氯甲烷萃取 (200 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE:EA = 3:1), 得到产物(8 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 289.0$; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.28 (m, 4H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.08 – 2.86 (m, 4H), 2.48 – 2.21 (m, 4H), 1.28 – 1.24 (m, 5H), 0.91 – 0.87 (m, 2H)。

第二步: 1-(哌嗪-1-基)环丙烷-1-甲酸乙酯的合成:

参考实施例 2 的第二步反应, 使用第一步所得产物(5 g, 1.0 eq) 为原料, 在 40 °C 氢气 (气球压力) 下反应 16 小时。用硅藻土过滤反应液, 滤液浓缩后, 得到产物(3 g, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 199.0$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.10 – 4.01 (m, 2H), 2.90 – 2.75 (m, 4H), 2.70 – 2.53 (m, 4H), 1.23 – 1.12 (m, 5H), 0.93 – 0.83 (m, 2H)。

第三步: 1-(4-(5-溴吡啶-3-基)哌嗪-1-基)环丙烷-1-甲酸乙酯的合成:

向第二步所得产物(3 g, 粗品), 3,5-二溴吡啶 (4.66 g), 叔丁醇钠 (2.18 g), [5-(二苯基膦基)-9,9-二甲基-9H-氧杂蒽-4-基]二苯基膦 (525.33 mg) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (277.13 mg) 的混合物中加入甲苯 (50 mL), 氮气保护下 100 °C 反应 16 小时。向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯萃取 (100 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE:EA = 3:1), 得到产物 (3.3 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 354.0$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 – 8.22 (m, 1H), 8.09 – 7.98 (m, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.29 – 3.06 (m, 4H), 3.06 – 2.96 (m, 4H), 1.25 – 1.14 (m, 5H), 1.02 – 0.92 (m, 2H)。

第四步: 1-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)环丙烷-1-甲酸乙酯的合成:

参考实施例 1 的第六步反应, 使用第三步所得产物(1 g, 1.0 eq)和制备例 1 样品(1.22 g), 氮气保护下 80 °C 反应 2 小时。快速色谱法分离纯化 (硅胶, EA), 得到产物(780 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 435.1$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 – 8.22 (m, 2H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.54 – 7.44 (m, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 1H), 4.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.28 – 3.12 (m, 4H), 3.11 – 3.02 (m, 4H), 2.98 – 2.90 (m, 2H), 2.63 – 2.56 (m, 2H), 1.25 – 1.20 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.03 – 0.95 (m, 2H)。

第五步: 1-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)环丙烷-1-羧酸 (中间体 35-1) 的合成:

将第四步所得产物(730 mg, 1.0 eq) 溶于甲醇 (5 mL) 和水 (5 mL) 中, 加入氢氧化锂 (120.71 mg), 在

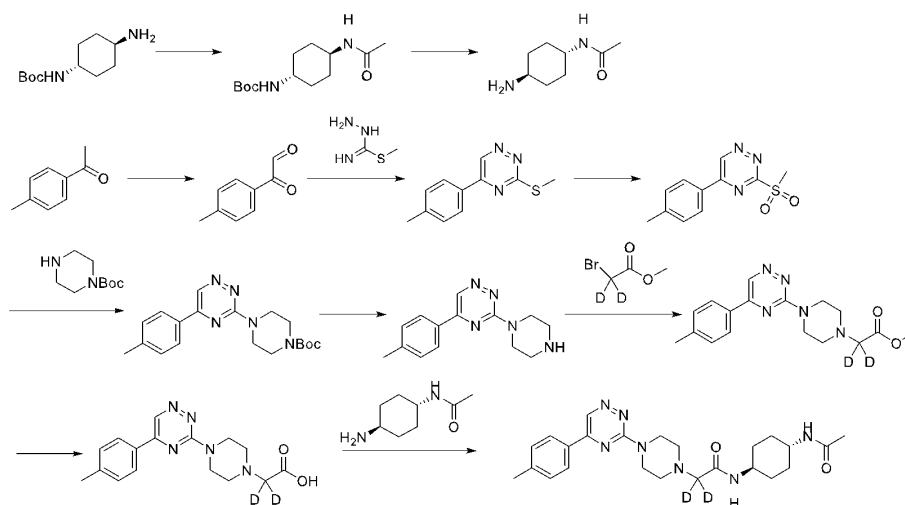
50 °C下反应 16 小时。反应液用稀盐酸调节 pH 至弱酸性, 用反相色谱法分离纯化 (乙腈/0.1%甲酸=40%), 得到产物中间体 35-1 (500 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 407.2$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.30 (s, 1H), 8.32 – 8.21 (m, 2H), 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.28 – 3.12 (m, 4H), 3.12 – 3.01 (m, 4H), 2.99 – 2.92 (m, 2H), 2.63 – 2.55 (m, 2H), 1.25 – 1.14 (m, 2H), 0.99 – 0.88 (m, 2H)。

第六步:

参考实施例 1 的第三步反应, 使用第五步所得产物中间体 35-1 (50 mg, 1.0 eq)和异丙胺 (7.27 mg)为原料, 在 25 °C下反应 1 小时。用反相色谱法分离纯化 (0.1%甲酸水溶液, 乙腈), 得到化合物 94(21.79 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 448.2$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 – 8.22 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 3.93 – 3.82 (m, 1H), 3.36 – 3.34 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.99 – 2.90 (m, 2H), 2.61 – 2.55 (m, 6H), 1.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.01 – 0.91 (m, 4H)。

实施例 36

N-(反式-4-乙酰胺环己基)-2-(4-(5-(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺-2,2-d₂(化合物 97)的制备:



第一步: (反式-4-乙酰胺基环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

参考实施例 1 的第八步反应, 使用 ((1R,4R)-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯(200 mg, 1.0 eq)和乙酸酐 (0.29 mL)为原料, 在 25 °C下反应 2 小时。向反应液中加入水 (25 mL) 稀释, 用二氯甲烷萃取 (10 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 得到产物(200 mg, 粗品)。 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33 – 5.27 (m, 1H), 4.45 – 4.33 (m, 1H), 3.76 – 3.67 (m, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 1H), 2.03 – 1.98 (m, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.24 – 1.18 (m, 4H)。

第二步: N-(反式-4-氨基环己基)乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的第七步反应, 使用第一步所得产物(200 mg, 粗品)为原料, 在 25 °C反应 4 小时。浓缩反应液, 得到产物(110 mg, 粗品)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 – 7.94 (m, 3H), 7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.45 – 3.40 (m, 1H), 2.98 – 2.89 (m, 1H), 1.97 – 1.91 (m, 2H), 1.83 – 1.78 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.41 – 1.32 (m, 2H), 1.23 – 1.16 (m, 2H)。

第三步: 2-氧代-2-(对甲苯基)乙醛的合成:

将二氧化硒 (33.08 g) 加入到 1,4-二氧六环 (200 mL) 和水 (20 mL) 的混合溶液中, 70 °C反应 4 小时, 直到二氧化硒全部溶解。在氮气保护下, 向反应液中缓慢加入 1-(4-甲基苯基)乙烷-1-酮(20 g), 70 °C反应 16 小时。TLC 检测反应完毕后, 用硅藻土过滤反应液, 滤液用乙酸乙酯萃取 (300 mL)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 向粗品中加入石油醚和乙酸乙酯 (50 mL, 5:1), 搅拌过夜, 过滤, 滤饼用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE:THF = 3:1), 得到产物(21.8 g)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.02 – 7.93 (m, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 2.41 – 2.36 (m, 3H)。

第四步: 3-(甲硫基)-5-(对甲苯基)-1,2,4-三嗪的合成:

将第三步所得产物(11 g, 1.0 eq) 溶在乙醇 (200 mL) 和水 (40 mL) 中, 加入胍基硫代亚氨基甲酸甲酯 (17.3 g) 和碳酸氢钠 (18.71 g), 在 100 °C反应 12 小时。将反应液用水 (200 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (80 mL*4), 有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE:THF

= 17 : 3~1 : 1), 得到产物(10.5 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 218.4$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

第五步: 3-(甲磺酰基)-5-(对甲苯基)-1,2,4-三嗪的合成:

将第四步所得产物(3 g, 1.0 eq) 溶于二氯甲烷 (35 mL) 中, $-15^\circ C$ 下加入 3-氯苯-1-过碳酸 (7.15 g), 在 $-15^\circ C$ 下反应 8 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (70 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (35 mL*3)。合并有机相, 用饱和亚硫酸钠溶液 (45 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE : THF = 2 : 1~1 : 1), 得到产物(2 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 250.4$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。

第六步: 4-(5-(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成:

将第五步所得产物(2 g, 1.0 eq), 哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (1.49 g) 和碳酸钠 (850.33 mg) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 在 $25^\circ C$ 反应 16 小时。向反应液中加入水 (60 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL*3)。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE : THF = 4 : 1), 得到产物(1.5 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 356.5$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.93 – 3.85 (m, 4H), 3.50 – 3.46 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)。

第七步: 3-(哌嗪-1-基)-5-(对甲苯基)-1,2,4-三嗪的合成:

参考实施例 1 的第七步反应, 使用第六步所得产物(1.5 g, 1.0 eq) 为原料, 在 $25^\circ C$ 反应 16 小时。直接浓缩反应液, 得到产物(900 mg, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 256.5$ 。未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。

第八步: 2-(4-(5-(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯-d2 的合成:

将第七步所得产物(576.57 mg, 粗品) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 加入 2-溴乙酸甲酯-d2 (350 mg) 和碳酸钾 (937.03 mg), $70^\circ C$ 下反应 3 小时。向反应液中加入水 (40 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (25 mL*3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE : THF = 20 : 9), 得到产物(580 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 330.5$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.93 – 3.86 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.67 – 2.62 (m, 4H), 2.40 (s, 3H)。

第九步: 2-(4-(5-(对甲苯基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌嗪-1-基)乙酸-2,2-d2 酸的合成:

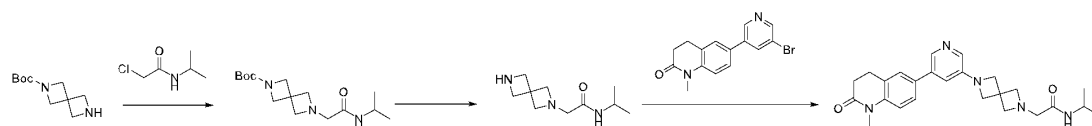
参考实施例 35 的第五步反应, 使用第八步所得产物(580 mg, 1.0 eq) 为原料, $50^\circ C$ 下反应 2 小时。用柠檬酸溶液将反应液 pH 调至 5~6, 搅拌 5 分钟后, 过滤, 干燥滤饼, 得到产物(460 mg)。LCMS (ESI) $[M-H]^- = 314.2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.94 – 3.89 (m, 4H), 2.72 – 2.65 (m, 4H), 2.40 (s, 3H)。

第十步:

参考实施例 1 的第三步反应, 使用第九步所得产物(100 mg, 1.0 eq) 和 N-(反式-4-氨基环己基)乙酰胺 (59.45 mg) 为原料, 在 $25^\circ C$ 下反应 3 小时。向反应液中加入水 (20 mL) 稀释, 用二氯甲烷萃取 (10 mL*3), 有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, DCM: MeOH = 10 : 1), 得到化合物 97 (57.11 mg)。LCMS (ESI) $[M-H]^- = 453.9$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.95 – 3.89 (m, 4H), 3.57 – 3.45 (m, 2H), 2.58 – 2.55 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.80 – 1.74 (m, 7H), 1.34 – 1.18 (m, 4H)。

实施例 37

N-异丙基-2-(6-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙酰胺(化合物 98)的制备:



第一步: 6-(2-(异丙基氨基)-2-氧代乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的合成:

参考实施例 5 的第一步反应, 使用 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯 (50 mg, 1.0 eq) 和 2-氯-N-异丙基乙酰胺 (683.9 mg) 为原料, 氮气保护下 $35^\circ C$ 反应 3 小时。快速色谱法分离纯化 (硅胶, DCM: MeOH = 10 : 1), 得到产物(300 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 298$ 。

第二步: N-异丙基-2-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙酰胺的合成:

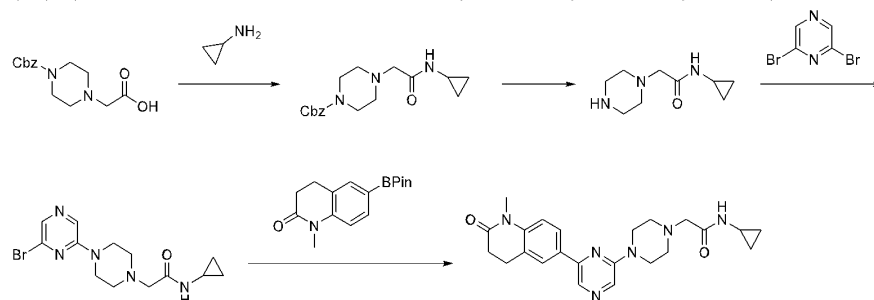
将第一步所得产物(250 mg, 粗品) 溶于二氯甲烷 (4 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL)。室温反应 2 小时, 反应液中加入少量碳酸钠和少量甲醇, 待不再冒泡后, 过滤, 滤液浓缩后, 得到产物(120 mg, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 198$ 。未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。

第三步:

参考实施例 2 的第三步反应, 使用 6-(5-溴吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (100 mg, 1.0 eq) 和第二步所得产物(124.4 mg)为原料, 氮气保护下 100 °C 反应过夜。快速色谱法分离纯化 (硅胶, DCM: MeOH = 10: 1), 得到粗产品, 再经反相色谱法分离纯化 (C18, MeCN: H₂O = 2: 1), 得到化合物 98 (45 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 434.1; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.23 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 4H), 3.51 (s, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 3.02 – 2.94 (m, 2H), 2.74 – 2.65 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

实施例 38

N-环丙基-2-(4-(6-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(化合物 99)的制备:



第一步: 4-(2-(环丙基氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-甲酸苄酯的合成:

参考实施例 21 的第一步反应, 使用 2-(4-((苄氧基)羰基)哌嗪-1-基)乙酸 (1 g, 1.0 eq) 和环丙胺 (246.17 mg) 为原料, 室温反应 3 小时。快速色谱法分离纯化 (硅胶, DCM: MeOH = 10: 1), 得到产物(500 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 318。

第二步: N-环丙基-2-(哌嗪-1-基)乙酰胺的合成:

参考实施例 2 的第二步反应, 使用第一步所得产物(500 mg, 1.0 eq)为原料, 氢气氛围下, 室温反应过夜。反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩后, 得到产物(220 mg, 粗品)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 184。未经进一步纯化, 直接用于下步反应。

第三步: 2-(4-(6-溴吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-N-环丙基乙酰胺的合成:

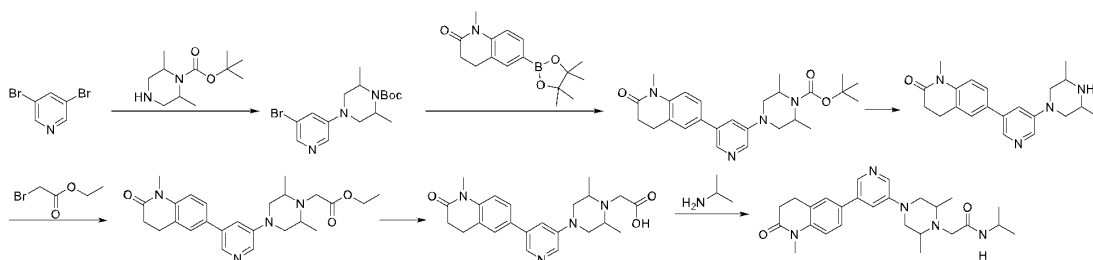
参考实施例 9 的第一步反应, 使用 2,6-二溴吡啶 (220 mg, 1.0 eq) 和第二步所得产物(200 mg, 粗品) 为原料, 氮气保护下 90 °C 反应过夜。快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE: EA = 2: 1), 得到产物 (300 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 339.9。

第四步: N-环丙基-2-(4-(6-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺的合成:

将制备例 1 样品(310 mg, 1.0 eq), 第三步所得产物(367.28 mg), 碳酸铯 (703.47 mg) 和双((环戊-1,3-二烯-1-基)二苯基膦)二氯化钨 (79.21 mg) 加入 1,4-二氧六环 (8 mL) 和水 (2 mL) 中, 氮气保护下 100 °C 反应过夜。反应液用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE: EA = 0: 1), 得到粗品, 再经反相色谱法分离纯化 (C18, MeCN: H₂O = 1: 1), 得到化合物 99(248.32 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 421; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.34 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.71 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.07 (s, 2H), 3.04 – 2.95 (m, 2H), 2.77 (tq, *J* = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 2.73 – 2.63 (m, 6H), 0.83 (td, *J* = 7.0, 5.4 Hz, 2H), 0.58 – 0.48 (m, 2H)。

实施例 39

2-(2,6-二甲基-4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-异丙基乙酰胺(化合物 102)的制备:



第一步：4-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成：

将 3,5-二溴吡啶 (2.87 g, 1.3 eq), 2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (2 g), 2-甲基丙-2-醇钠 (1.35 g), (1E, 4E)-1,5-二苯基五-1,4-二烯-3-酮二钼 (83.46 mg) 和 [5-(二苯基膦基)-9,9-二甲基-9H-黄嘌呤-4-基]二苯基膦 (324.01 mg) 溶于甲苯 (30 mL) 中, 氮气保护下在 100 °C 反应 16 小时。直接浓缩反应液, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE: EA = 2: 1), 得到产物 (1.65 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 372.3$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 2H), 3.68 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 2.92 (dd, $J = 12.5, 4.4$ Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

第二步：2,6-二甲基-4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成：

将第一步所得产物 (1.65 g, 1.0 eq), 制备例 1 样品 (2.05 g), 二氯化钪(2+)双((环戊二烯-1-基)二苯基膦)铁 (327.24 mg) 和磷酸三钾 (2.84 g), 溶于 1,4-二氧六环 (15 mL) 和水 (3 mL) 中, 氮气保护下于 80 °C 反应 3 小时。向反应液中加入水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (25 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE: EA = 5: 2), 得到产物 (1.6 g)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 – 8.28 (m, 2H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.50 – 7.47 (m, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 4.15 – 4.11 (m, 2H), 3.73 – 3.69 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.98 – 2.92 (m, 4H), 2.61 – 2.56 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。

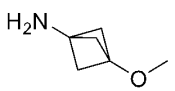
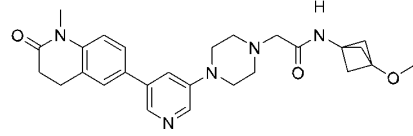
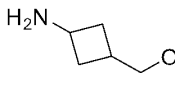
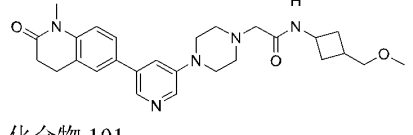
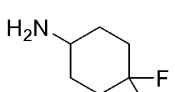
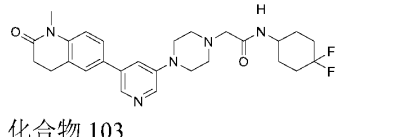
第三步：6-(5-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的合成：

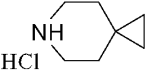
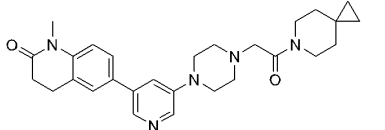
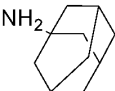
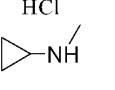
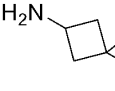
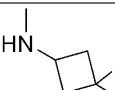
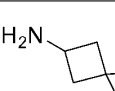
参考实施例 12 的第二步反应, 使用第二步所得产物 (1.2 g, 1.0 eq) 为原料, 在 25 °C 下反应 16 小时。直接浓缩反应液, 得到产物 (900 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 351.3$ 。

第四步至第六步：参考实施例 36 的第八步至第十步反应, 使用第三步所得产物 (500 mg, 1.0 eq) 和 2-溴乙酸乙酯 (0.24 mL) 为起始原料, 制备得到化合物 102 (71.18 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 450.4$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 – 8.25 (m, 2H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 1H), 3.80 – 3.74 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.07 (s, 2H), 2.97 – 2.92 (m, 2H), 2.82 – 2.75 (m, 2H), 2.61 – 2.54 (m, 4H), 1.09 – 1.04 (m, 12H)。

实施例 40-49

参考实施例 1 的第三步反应, 分别使用制备例 3 样品 (50 mg, 1.0 eq) 和下表所示原料, 分别制备得到化合物 100、101、103-107、109-110。参考实施例 35 的第六步反应, 使用中间体 35-1 (50 mg, 1.0 eq) 和下表所示原料, 制备得到化合物 108。

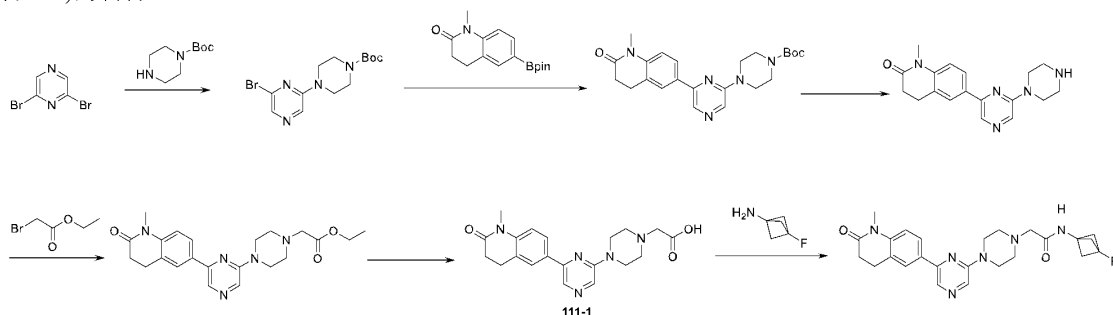
原料	化合物	结构确证数据
	 化合物 100	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 476.2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 3.32 – 3.30 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.98 – 2.91 (m, 4H), 2.62 – 2.55 (m, 6H), 2.08 (s, 6H)。
	 化合物 101	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 478.2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.65 – 7.62 (m, 2H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 4.20 – 4.08 (m, 1H), 3.38 – 3.32 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 3.28 – 3.25 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.97 – 2.93 (m, 4H), 2.62 – 2.57 (m, 6H), 2.28 – 2.18 (m, 2H), 1.80 – 1.59 (m, 2H)。
	 化合物 103	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 498.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (dd, $J = 11.1, 2.2$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 4.5, 2.4$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.29 (s, 7H), 3.04 – 2.90 (m, 4H),

		2.59 (q, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.78 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.63 – 1.50 (m, 2H).
	化合物 104	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 474.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (dd, $J = 11.3, 2.3$ Hz, 2H), 7.63 (dq, $J = 5.5, 2.3$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.52 (dt, $J = 22.9, 5.6$ Hz, 4H), 3.29 (d, $J = 5.1$ Hz, 7H), 3.23 (s, 2H), 2.94 (dd, $J = 8.6, 6.1$ Hz, 2H), 2.66 – 2.52 (m, 6H), 1.32 (dt, $J = 42.2, 5.6$ Hz, 4H), 0.33 (s, 4H).
	化合物 105	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 514.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (dd, $J = 11.1, 2.3$ Hz, 2H), 7.63 (dq, $J = 5.1, 2.3$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.30 (d, $J = 10.3$ Hz, 7H), 3.01 – 2.84 (m, 4H), 2.69 – 2.54 (m, 6H), 2.07 – 1.86 (m, 9H), 1.63 (d, $J = 3.0$ Hz, 6H).
	化合物 106	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 434.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (dd, $J = 10.6, 2.3$ Hz, 2H), 7.63 (dq, $J = 5.2, 2.2$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.28 (d, $J = 4.6$ Hz, 7H), 3.00 – 2.55 (m, 12H), 0.78 (d, $J = 15.5$ Hz, 4H).
	化合物 107	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 464.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 2H), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 1H), 3.34 – 3.30 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.97 – 2.92 (m, 2H), 2.62 – 2.56 (m, 6H), 2.33 (d, $J = 2.2$ Hz, 6H).
	化合物 108	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 489.9$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 3.37 – 3.33 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.98 – 2.91 (m, 2H), 2.64 – 2.55 (m, 6H), 2.33 (d, $J = 2.2$ Hz, 6H), 1.04 – 0.94 (m, 4H).
	化合物 109	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 484.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 – 8.23 (m, 2H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 4.78 – 4.57 (m, 1H), 3.31 – 3.27 (m, 7H), 3.27 – 3.22 (m, 2H), 3.03 – 2.91 (m, 4H), 2.90 – 2.75 (m, 5H), 2.65 – 2.55 (m, 6H).
	化合物 110	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 462.2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 – 8.23 (m, 2H), 7.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 4.31 – 4.19 (m, 1H), 3.37 – 3.32 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.99 – 2.89 (m, 4H), 2.63 – 2.56 (m, 6H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 1.10 (d, $J = 11.1$ Hz, 6H).

实施例 50

N-(3-氟双环[1.1.1]戊-1-基)-2-(4-(6-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡嗪-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(化合

物 111) 的制备:



第一步: 4-(6-溴吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成:

参考实施例 9 的第一步反应, 使用 2,6-二溴吡啶 (15 g, 1.0 eq) 和哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (11.74 g) 为原料, 氮气保护 90 °C 反应 3 小时。快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE: EA= 3: 1), 得到产物 (19 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 342.9$ 。

第二步: 4-(6-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成:

参考实施例 9 的第二步反应, 使用制备例 1 样品 (15.5 g, 1.0 eq) 和第一步所得产物 (18.53 g) 为原料, 氮气保护下 100 °C 反应过夜。快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE: EA= 1: 4), 得到产物 (22 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 424$ 。

第三步: 1-甲基-6-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的合成:

参考实施例 12 的第二步反应, 使用第二步所得产物 (22 g, 1.0 eq) 为原料, 室温反应过夜, 反应液用碳酸氢钠水溶液将 pH 调至 8。反应液分层, 水相用二氯甲烷萃取 (100 mL*3), 有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 得到产物 (16 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 324$ 。

第四步: 2-(4-(6-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯的合成:

参考实施例 6 的第一步反应, 使用第三步所得产物 (10.5 g, 1.0 eq) 和溴乙酸乙酯 (5.69 g) 为原料, 室温反应 2 小时。旋干反应溶剂, 残留物中加入水 (300 mL) 和乙酸乙酯 (600 mL), 反应液分层, 收集有机相, 旋干溶剂后, 得到产物 (10.5 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 410$ 。

第五步: 2-(4-(6-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸 (中间体 111-1) 的合成:

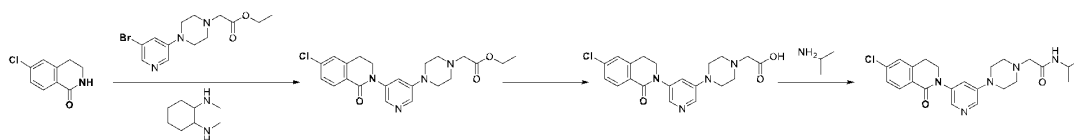
将第四步所得产物 (10.5 g, 1.0 eq) 和氢氧化锂 (2.46 g) 加入四氢呋喃 (100 mL) 和水 (20 mL) 中。室温反应过夜, 反应液用稀盐酸将 pH 调至酸性, 有黄色固体析出, 过滤, 干燥滤饼, 得到产物 (9 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 382.33$ 。

第六步:

参考实施例 1 的第三步反应, 使用第五步所得产物 (50 mg, 1.0 eq) 和 3-氟双环[1.1.1]戊-1-胺 (13.26 mg) 为原料, 在室温下反应 1 小时。将反应液用反相色谱法分离纯化 (0.1% 氨水, 乙腈), 得到化合物 111 (27.26 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 465.3$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 – 7.92 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.73 – 3.63 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.98 – 2.92 (m, 2H), 2.62 – 2.54 (m, 6H), 2.33 (d, $J = 2.2$ Hz, 6H)。

实施例 51

2-(4-(5-(6-氯-1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-异丙基乙酰胺 (化合物 112) 的制备:



第一步: 2-(4-(5-(6-氯-1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯的合成:

将 2-(4-(5-溴吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯 (150 mg, 1.0 eq), 6-氯-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (124.51 mg), N1,N2-二甲基-1,2-环己烷二胺 (65.01 mg), 碳酸铯 (297.82 mg) 和碘化亚铜 (43.52 mg) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 130 °C 下反应 16 小时。向反应液中加入水 (40 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (25 mL*3)。

有机相合并，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后，用快速色谱法分离纯化（硅胶，PE：THF = 5：3），得到产物(130 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 429.1$ 。

第二步：2-(4-(5-(6-氯-1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸的合成：

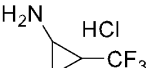
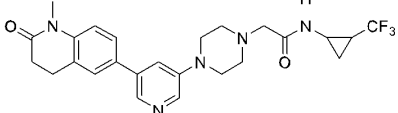
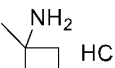
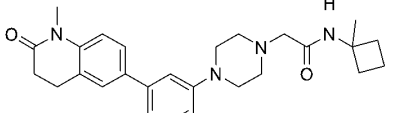
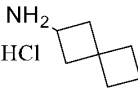
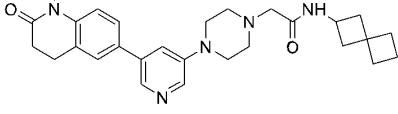
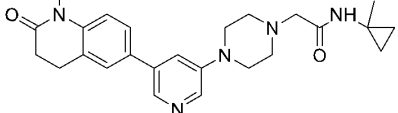
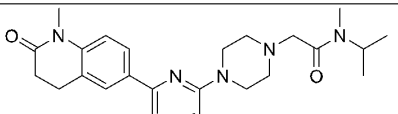
参考实施例 35 的第五步反应，使用第一步所得产物(130 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq)为原料，在 50 °C 下反应 2 小时。反相色谱法分离纯化（C18, 0.1% NH_4HCO_3 in $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ ），得到目标化合物（90 mg）。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 401.1$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.18 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 3.96 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.27 – 3.23 (m, 4H), 3.19 (s, 2H), 3.15 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.72 – 2.66 (m, 4H)。

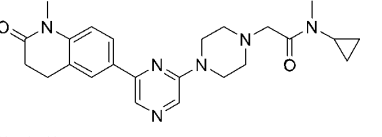
第三步：2-(4-(5-(6-氯-1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-异丙基乙酰胺的合成：

参考实施例 1 的第三步反应，使用第二步所得产物（40 mg, 1.0 eq）和丙烷-2-胺（5.9 mg）为原料，在室温下反应 2 小时。反相色谱法分离纯化（C18, 0.1% NH_4HCO_3 in $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ ），得到化合物 112(37.98 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 441.9$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.19 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.39 – 7.36 (m, 1H), 3.96 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.93 – 3.87 (m, 1H), 3.29 – 3.24 (m, 4H), 3.15 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.61 – 2.57 (m, 4H), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

实施例 52-57

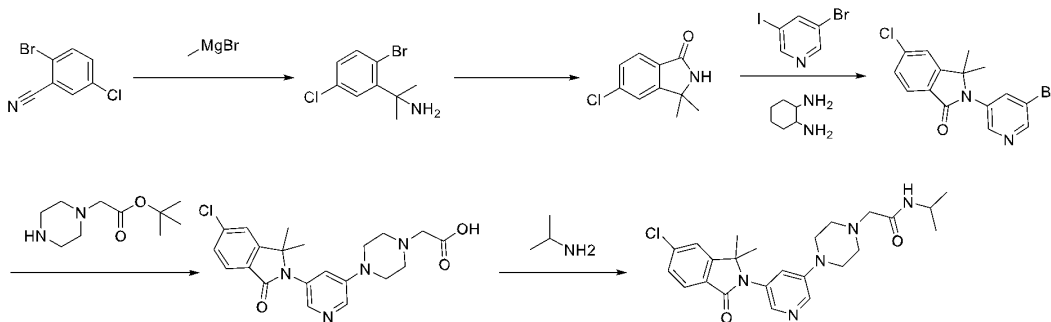
参考实施例 1 的第三步反应，分别使用制备例 3 样品(50 mg, 1.0 eq)或中间体 70-1(50 mg, 1.0 eq)和下表所示原料，分别制备得到化合物 113-118。

原料	化合物	结构确证数据
	 化合物 113	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 488.1$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.32 – 8.25 (m, 2H), 8.09 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 3.35 – 3.33 (m, 2H), 3.32 – 3.30 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.10 – 3.04 (m, 1H), 3.00 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 2.97 – 2.92 (m, 2H), 2.62 – 2.56 (m, 6H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.22 – 1.11 (m, 2H)。
	 化合物 114	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 488.1$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.32 – 8.24 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.53 – 7.48 (m, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 3.35 – 3.30 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.97 – 2.91 (m, 4H), 2.65 – 2.56 (m, 6H), 2.30 – 2.21 (m, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 2H), 1.80 – 1.71 (m, 2H), 1.38 (s, 3H)。
	 化合物 115	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 474.1$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.28 (dd, $J = 11.3, 2.3$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (dq, $J = 4.7, 2.3$ Hz, 2H), 7.50 (dd, $J = 2.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.17 – 4.02 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.29 (s, 5H), 2.99 – 2.90 (m, 4H), 2.58 (dt, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 6H), 2.29 – 2.20 (m, 2H), 2.03 – 1.97 (m, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 4H), 1.83 – 1.71 (m, 2H)。
	 化合物 116	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 434.1$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.27 (dd, $J = 12.6, 2.3$ Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (dq, $J = 4.8, 2.3$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 2.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 11.4$ Hz, 7H), 2.98 – 2.88 (m, 4H), 2.62 – 2.54 (m, 6H), 1.28 (s, 3H), 0.69 – 0.48 (m, 4H)。
	 化合物 117	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 437.1$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.03 – 7.92 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.35 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.72 – 3.58 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.24 (s, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.69 – 2.52 (m,

	 化合物 118	8H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS (ESI) [M+H] ⁺ = 435.1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 – 7.89 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.02 – 2.77 (m, 6H), 2.72 – 2.55 (m, 6H), 0.87 – 0.51 (m, 4H).
---	--	---

实施例 58

2-(4-(5-(6-氯-1,1-二甲基-3-氧代异吲哚啉-2-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-异丙基乙酰胺(化合物 119)的制备:



第一步: 2-(2-溴-5-氯苯基)丙-2-胺的合成:

将 2-溴-5-氯苯腈 (10 g, 1.0 eq) 溶于四氢呋喃 (200 mL) 中, 在 0 °C 氮气保护下滴加入甲基溴化镁 (77 mL), 反应 2 小时后加入钛酸四异丙酯 (13.13 g), 在室温下反应 16 小时。加入 3M 盐酸调节 pH 至 3~4, 用乙酸乙酯萃取 (400 mL)。水相用氢氧化钠溶液 (1M) 调节 pH 至 9~10, 用乙酸乙酯萃取 (300 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 得到产物 (3 g)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 248.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.42 (m, 1H), 7.01 – 6.96 (m, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 2H), 1.57 (s, 6H)。

第二步: 5-氯-3,3-二甲基异吲哚啉-1-酮的合成:

将第一步所得产物 (2.5 g, 1.0 eq) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 加入 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II) (369 mg) 和乙基双(丙-2-基)胺 (3.9 mL), 在 130 °C 一氧化碳 (气球压力) 下反应 16 小时。向反应液中加入水 (60 mL), 用乙酸乙酯萃取 (60 mL*4)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE:EA = 1:1), 得到产物 (600 mg)。LCMS (ESI) [M+ACN+H]⁺ = 237.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.40 – 7.37 (m, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 1.56 (s, 6H)。

第三步: 2-(5-溴吡啶-3-基)-5-氯-3,3-二甲基异吲哚啉-1-酮的合成:

将第二步所得产物 (100 mg, 1.0 eq) 和 3-溴-5-碘吡啶 (217.65 mg) 溶于二氧六环 (1 mL) 中, 加入磷酸三钾 (216.99 mg), 环己烷-1,2-二胺 (35.02 mg) 和碘化亚铜 (58.41 mg), 氮气保护下在 120 °C 反应 3 小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE:EA = 4:1), 得到产物 (90 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 350.8; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 – 8.19 (m, 1H), 8.02 – 8.00 (m, 1H), 7.80 – 7.77 (m, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 1H), 1.52 (s, 6H)。

第四步: 2-(4-(5-(6-氯-1,1-二甲基-3-氧代异吲哚啉-2-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸的合成:

向第三步所得产物 (90 mg), 2-(哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯 (76.89 mg), 叔丁醇钠 (99.95 mg), 三乙胺 (105.24 mg), [1-(2-二苯基膦基萘-1-基)萘-2-基]-二苯基膦 (32.38 mg) 和三(1,5-二苯基五-1,4-二烯-3-酮)二钯 (23.81 mg) 的混合物中加入甲苯 (2 mL), 氮气保护下在 110 °C 反应 16 小时。直接浓缩反应液, 用反相色谱法分离纯化 (乙腈/0.1% 甲酸水溶液 = 50%), 得到产物 (30 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 415.0。

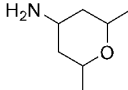
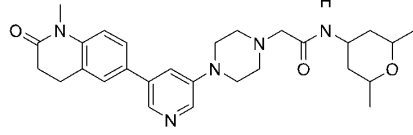
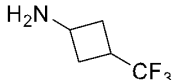
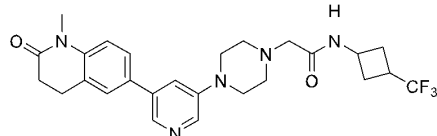
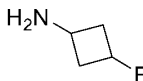
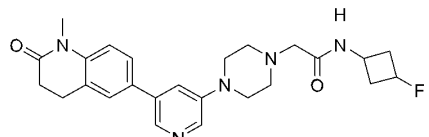
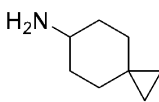
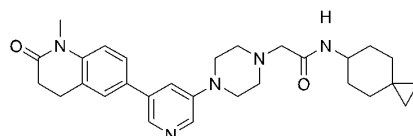
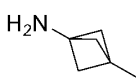
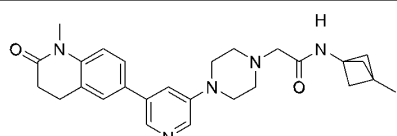
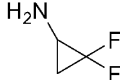
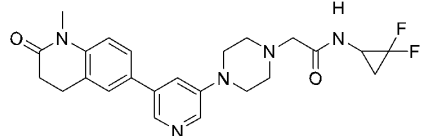
第五步: 2-(4-(5-(6-氯-1,1-二甲基-3-氧代异吲哚啉-2-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-异丙基乙酰胺的合成:

参考实施例 1 的第三步反应, 使用第四步所得产物 (30 mg, 1.0 eq) 和丙-2-胺 (4.27 mg) 为原料, 在室温

下反应 1 小时。用反相色谱法分离纯化 (0.1%氨水, 乙腈), 得到化合物 119 (8.45mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 455.8$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 3.97 – 3.84 (m, 1H), 3.31 – 3.26 (m, 4H), 2.95 (s, 2H), 2.61 – 2.55 (m, 4H), 1.49 (s, 6H), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

实施例 59-68

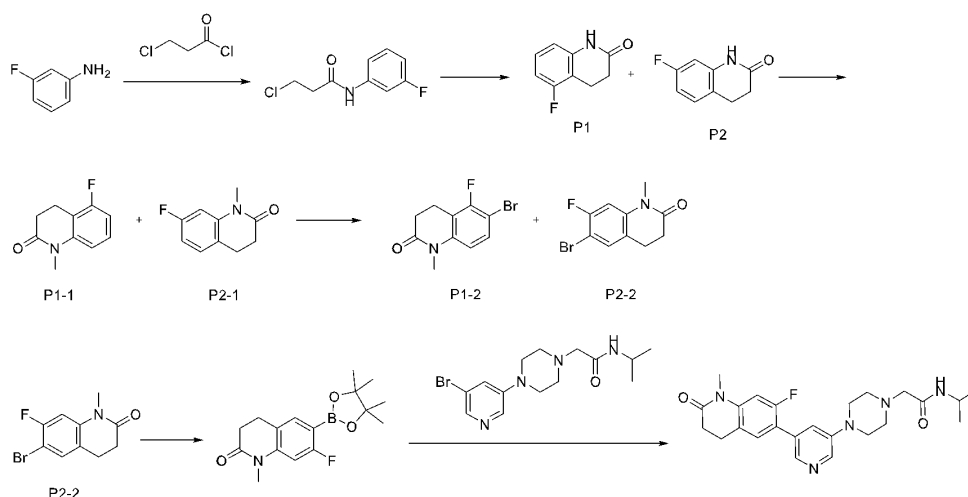
参考实施例 1 的第三步反应, 分别使用制备例 3 样品(50 mg, 1.0 eq)或中间体 111-1(100 mg, 1.0 eq)和下表所示原料, 分别制备得到化合物 120-129。

原料	化合物	结构确证数据
	 化合物 120	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 491.9$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 – 8.23 (m, 2H), 7.83 – 7.59 (m, 3H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 4.08 – 3.79 (m, 1H), 3.66 – 3.44 (m, 2H), 3.35 – 3.31 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.07 – 2.97 (m, 2H), 2.97 – 2.91 (m, 2H), 2.68 – 2.56 (m, 6H), 1.76 – 1.58 (m, 2H), 1.39 – 1.11 (m, 1H), 1.11 – 1.02 (m, 7H)。
	 化合物 121	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 501.8$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 1H), 8.30 – 8.25 (m, 2H), 8.23 – 8.15 (m, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 4.36 – 4.19 (m, 1H), 3.37 – 3.31 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.00 – 2.92 (m, 4H), 2.92 – 2.80 (m, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 6H), 2.41 – 2.05 (m, 4H)。
	 化合物 122	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 451.8$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 – 8.26 (m, 2H), 8.14 – 8.04 (m, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 5.33 – 4.69 (m, 1H), 4.46 – 3.79 (m, 1H), 3.31 – 3.27 (m, 7H), 3.01 – 2.92 (m, 4H), 2.63 – 2.57 (m, 6H), 2.48 – 2.32 (m, 3H), 2.32 – 2.10 (m, 1H)。
	 化合物 123	LCMS (ESI) $(M+H)^+ = 488.2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (dd, $J = 10.5, 2.2$ Hz, 2H), 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 3.73 – 3.61 (m, 1H), 3.36 – 3.32 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.00 – 2.91 (m, 4H), 2.64 – 2.56 (m, 6H), 1.75 – 1.61 (m, 4H), 1.40 (dt, $J = 12.0, 10.4$ Hz, 2H), 0.96 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 0.31 – 0.16 (m, 4H)。
	 化合物 124	LCMS (ESI) $(M+H)^+ = 460.2$; 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.20 (dd, $J = 11.0, 2.0$ Hz, 2H), 7.60 – 7.51 (m, 3H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.39 – 3.35 (m, 4H), 3.02 (s, 2H), 3.02 – 2.97 (m, 2H), 2.74 – 2.68 (m, 4H), 2.68 – 2.62 (m, 2H), 1.95 (s, 6H), 1.22 (s, 3H)。
	 化合物 125	LCMS (ESI) $(M+H)^+ = 456.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 – 8.24 (m, 2H), 8.23 – 8.16 (m, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 3.35 – 3.33 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 2.98 – 2.92 (m, 2H), 2.64 – 2.56 (m, 7H), 1.92 – 1.83 (m, 1H), 1.67

		– 1.58 (m, 1H). LCMS (ESI) (M+H) ⁺ = 460.1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.30 – 8.25 (m, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 4.46 – 4.37 (m, 1H), 3.36 – 3.33 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.99 – 2.92 (m, 4H), 2.63 – 2.57 (m, 6H), 2.28 – 2.23 (m, 2H), 2.20 – 2.14 (m, 2H), 0.48 – 0.43 (m, 2H), 0.40 – 0.35 (m, 2H).
		LCMS (ESI) (M+H) ⁺ = 483.8; ¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.41 – 3.37 (m, 7H), 3.07 (s, 2H), 3.03 – 2.98 (m, 2H), 2.96 – 2.85 (m, 2H), 2.74 – 2.70 (m, 4H), 2.68 – 2.60 (m, 4H), 1.53 (s, 3H).
		LCMS (ESI) [M+H] ⁺ = 515.0; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.56 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 – 7.90 (m, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.69 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.97 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 4H), 2.65 – 2.52 (m, 6H), 2.25 (s, 6H).
		LCMS (ESI) [M+H] ⁺ = 499.1; ¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.01 – 3.88 (m, 1H), 3.72 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 3.04 – 2.94 (m, 2H), 2.73 – 2.65 (m, 4H), 2.16 – 1.80 (m, 6H), 1.28 (d, <i>J</i> = 18.7 Hz, 4H).

实施例 69

2-(4-(5-(7-氟-1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-异丙基乙酰胺(化合物 130)的制备:



第一步: 3-氯-N-(3-氟苯基)丙酰胺的合成:

氮气保护 0 °C 下, 将吡啶 (14.24 g), 3-氟苯胺 (10 g, 1.0 eq) 溶于丙酮 (240 mL) 中, 将 3-氯丙酰氯 (12.57 g) 缓慢加入到体系中, 滴加完成后, 50 °C 下反应 16 小时。将反应液冷却至室温, 浓缩反应液, 加

入水 (100 mL) 稀释, 用 1M 盐酸调节 pH 至 7, 用乙酸乙酯萃取 (80 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 得到产物 (15 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 202.0$, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 – 7.40 (m, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 6.83 (td, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H)。

第二步: 5-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(P1)和 7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(P2)的合成:

将三氯化铝 (3306 mg) 加入到第一步所得产物 (5 g, 1.0 eq) 中, 125 °C 下反应 5 小时。将反应液冷却至室温, 0 °C 下缓慢加入冰水 (50 mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷萃取 (30 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 得到中间体化合物 P1 和 P2 的混合物 (4.0 g)。LCMS (ESI) $(M+H)^+ = 166.1$ 。

第三步: 5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(P1-1)和 7-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(P2-1)的合成:

0 °C 下, 将中间体化合物 P1 (1.83 g) 和中间体化合物 P2 (9.17 g, 1.0 eq) 混合物的二甲基甲酰胺 (200 mL) 溶液加入到氢化钠 (2.55 g) 的二甲基甲酰胺 (200 mL) 溶液中, 0 °C 反应 10 分钟。将碘甲烷 (10.25 g) 缓慢加入到体系中, 室温下反应 1 小时。向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (300 mL) 淬灭, 加水 (300 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (300 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE:EA = 87:13), 得到产物 P1-1 和 P2-1 的混合物 (12.19 g, 粗品)。核磁显示比例 P1-1/P2-1 = 1/5。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 180.0$ 。

第四步: 6-溴-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(P1-2)和 6-溴-7-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(P2-2)的合成:

将 1-溴吡咯烷-2,5-二酮 (15.27 g) 加入到 P1-1 (1.71 g, 粗品) 和 P2-1 (10.25 g, 粗品) 混合物的二甲基甲酰胺 (200 mL) 溶液中, 25 °C 反应 16 小时。反应液加入水 (500 mL), 用乙酸乙酯萃取 (300 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE:EA = 4:1), 得到产物 P1-2 和 P2-2 的混合物 (15.66 g)。核磁显示比例为 P1-2/P2-2 = 1/7。取 1 g 混合物通过 SFC (超临界流体色谱) 得到 P1-2 (90 mg) 和 P2-2 (860 mg)。化合物 P1-2: LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 259.9$, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.38 (m, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.8, 0.9$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.00 – 2.94 (m, 2H), 2.69 – 2.62 (m, 2H)。化合物 P2-2: LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 259.9$, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.90 – 2.85 (m, 2H), 2.65 (dd, $J = 8.5, 6.2$ Hz, 2H)。

第五步: 7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的合成:

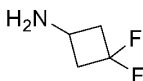
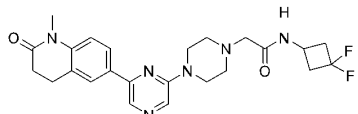
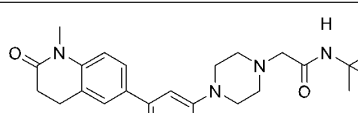
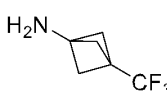
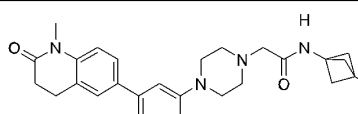
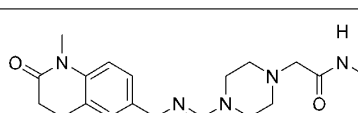
将双((环戊-1,3-二烯-1-基)二苯基膦)二氯化钪 (114 mg) 加入到化合物 P2-2 (400 mg, 1.0 eq), 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷 (787 mg), 醋酸钾 (456 mg) 的 1,4-二氧六环 (10 mL) 溶液中, 氮气保护下 90 °C 反应 16 小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用反相色谱法分离纯化 (C18, 0.1% 氨水的水溶液/乙腈 = 80%/20%), 得到产物 (90 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 305.1$; LCMS (ESI) (硼酸) $[M+H]^+ = 224.1$ 。

第六步: 2-(4-(5-(7-氟-1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-异丙基乙酰胺的合成:

氮气氛围下, 将双((环戊-1,3-二烯-1-基)二苯基膦)二氯化钪 (15 mg) 加入到 2-(4-(5-溴吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-异丙基乙酰胺 (70 mg, 1.0 eq), 第五步所得产物 (75 mg), 磷酸钾 (131 mg) 的 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 溶液中, 80 °C 反应 1 小时。向反应液加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (10 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 通过制备 HPLC 分离纯化 (C18, 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ in H_2O/ACN), 得到化合物 130 (47.03 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 439.9$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.30 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.15 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 17.8, 8.3$ Hz, 2H), 7.42 – 7.39 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 1H), 3.32 – 3.28 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.62 – 2.56 (m, 6H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

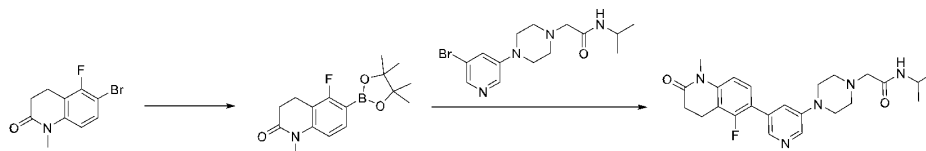
实施例 70-73

参考实施例 1 的第三步反应, 分别使用制备例 3 样品 (50 mg, 1.0 eq) 或中间体 111-1 (100 mg, 1.0 eq) 和下表所示原料, 分别制备得到化合物 131-134。

原料	化合物	结构确证数据
	 化合物 131	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 471$; 1H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.35 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.85 – 3.68 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 3.09 – 2.96 (m, 4H), 2.71 (t, $J = 5.4$ Hz, 6H), 2.58 – 2.41 (m, 2H).
	 化合物 132	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 436.7$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.30 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 3.32 – 3.30 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.99 – 2.90 (m, 4H), 2.65 – 2.56 (m, 6H), 1.29 (s, 9H).
	 化合物 133	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 514.0$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 3.36 – 3.32 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.97 – 2.91 (m, 2H), 2.64 – 2.56 (m, 6H), 2.25 (s, 6H).
	 化合物 134	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 437.4$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.44 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 – 7.94 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.70 – 3.65 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.98 – 2.93 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.61 – 2.57 (m, 6H), 1.29 (s, 9H).

实施例 74

2-(4-(5-(5-氟-1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-异丙基乙酰胺(化合物 135)的制备:



第一步: 5-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的合成:

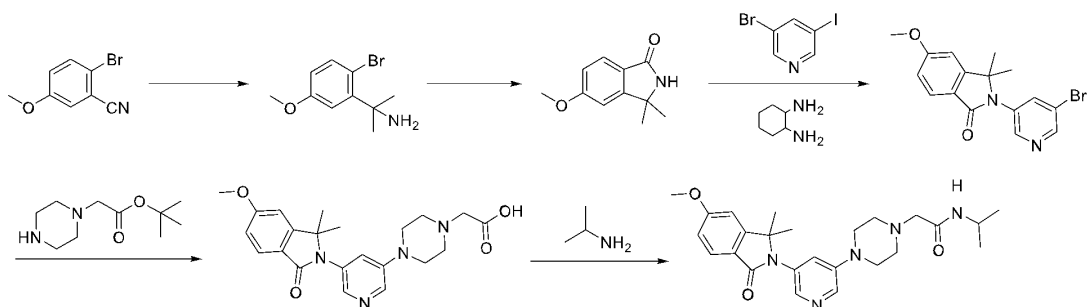
将 6-溴-5-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (60 mg, 1.0 eq)、双联频那醇硼酸酯 (118.07 mg)、醋酸钾 (68.45 mg)、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钾 (17.06 mg) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL) 中, 氮气氛围下 90 °C 反应 16 小时。冷却反应液, 向反应液中加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (15 mL*3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE: EA = 7: 1), 得到目标化合物粗品, 再用反相色谱法分离纯化 (0.1% 氨水水溶液/乙腈), 得到产物 (40 mg)。LCMS (ESI) (M+H)⁺ = 224.1.(出硼酸分子量)。

第二步:

参考实施例 69 的第六步反应, 使用第一步所得产物 (30 mg, 1.0 eq) 和 2-(4-(5-溴吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-异丙基乙酰胺 (33.55 mg) 为原料, 氮气氛围下 80 °C 反应 2 小时。用制备 HPLC 分离纯化 (0.1% NH₃·H₂O 于水中 /ACN), 得到化合物 135 (6.34 mg)。LCMS (ESI) (M+H)⁺ = 440.3; 1H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.23 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.10 – 3.96 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.38 – 3.34 (m, 4H), 3.07 (s, 2H), 3.05 – 2.99 (m, 2H), 2.73 – 2.65 (m, 6H), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

实施例 75

N-异丙基-2-(4-(5-(6-甲氧基-1,1-二甲基-3-氧代异吲哚啉-2-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(化合物 136)的制备:



第一步: 2-(2-溴-5-甲氧基苯基)丙-2-胺的合成:

参考实施例 58 的第一步反应, 使用 2-溴-5-甲氧基苯甲腈 (5 g, 1.0 eq) 为原料, 在室温下反应 16 小时。参考实施例 58 的第一步反应的处理方法, 得到产物(2 g, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 244.0$; 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.07 – 1.92 (m, 2H), 1.64 (s, 6H)。

参考实施例 58 的第二步至第五步反应, 以第一步所得产物(2 g, 粗品)为起始原料, 制备得到化合物 136 (8.63 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 452.1$; 1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.34 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 4H), 3.30 – 3.27 (m, 4H), 2.95 (s, 2H), 2.63 – 2.54 (m, 4H), 1.47 (s, 6H), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

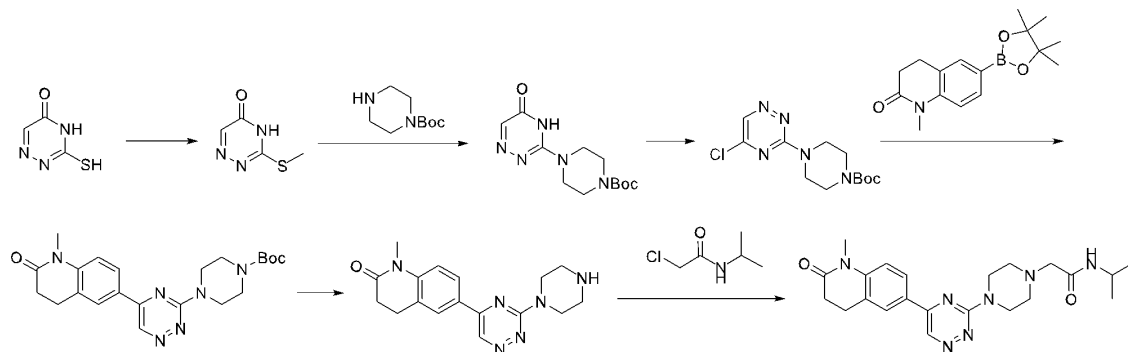
第二步产物 (5-甲氧基-3,3-二甲基异吲哚啉-1-酮): LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 192.1$; 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.54 (s, 6H)。

第三步产物 (2-(5-溴吡啶-3-基)-5-甲氧基-3,3-二甲基异吲哚啉-1-酮): LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 348.9$; 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 2H), 7.04 – 7.00 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.55 (s, 6H)。

第四步产物 (2-(4-(5-(6-甲氧基-1,1-二甲基-3-氧代异吲哚啉-2-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸): LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 411.2$; 1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.34 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.96 – 7.86 (m, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.35 – 3.24 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.84 – 2.61 (m, 4H), 1.47 (s, 6H)。

实施例 76

N-异丙基-2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(化合物 137)的制备:



第一步: 3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的合成:

在冰浴下将氢化钠 (4 g, 1.29 eq) 加入到水 (100 mL, 100.0%) 中搅拌溶清, 加入 3-巯基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮 (10 g) 和碘甲烷 (7.23 mL), 室温下反应 12 小时。过滤, 干燥滤饼, 得到产物 (4.7 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 144.04$ 。

第二步：4-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成：

将第一步所得产物(4.6 g, 1.0 eq)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (6.58 g) 加入到 N-甲基吡咯烷酮 (40 mL) 中，150 °C 下反应 2 小时。将反应液倒入甲基叔丁基醚中，过滤得到产物 (8.26 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 282.17$ 。

第三步：4-(5-氯-1,2,4-三嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成：

将三苯基磷 (10.07 g) 溶于 1,4-二氧六环 (60 mL) 中，加入 1-氯吡咯烷-2,5-二酮 (5.04 g)，25 °C 搅拌 30 分钟后，加入第二步所得产物 (3.6 g, 1.0 eq)，125 °C 下反应 1 小时。冷却反应液，向其中加入 N,N-二异丙基乙胺 (4 mL)，过滤，滤液浓缩后，用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE: EA = 6: 1)，得到产物 (700 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 300.4$ 。

第四步：4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成：

参考实施例 39 的第二步反应，使用第三步所得产物 (700 mg, 1.0 eq) 和制备例 1 样品 (1.07 g) 为原料，氮气保护下 80 °C 反应 1 小时。快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE: THF = 1: 1)，得到产物 (850 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 425.2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.21 – 8.15 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 4H), 3.51 – 3.47 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.02 – 2.96 (m, 2H), 2.64 – 2.60 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

第五步：1-甲基-6-(3-(哌嗪-1-基)-1,2,4-三嗪-5-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的合成：

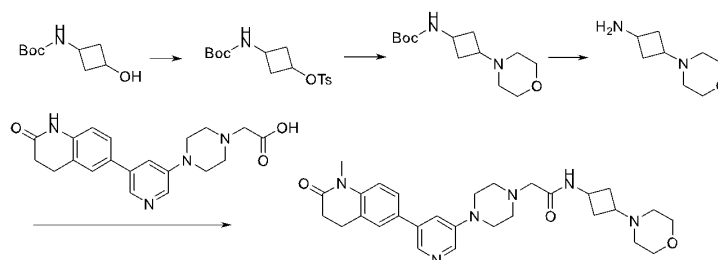
参考实施例 50 的第三步反应，使用第四步所得产物 (1.6 g, 1.0 eq) 为原料，室温下反应 3 小时。经处理后得到产物 (1.4 g, 粗品)，LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 325$ 。未经进一步纯化，直接用于下步反应。

第六步：

参考实施例 5 的第一步反应，使用第五步所得产物 (80 mg, 粗品) 和 2-氯-N-(丙-2-基)乙酰胺 (43.47 mg) 为原料，氮气保护下 35 °C 反应 3 小时。制备 HPLC 分离纯化 (C18, 10 mmol/L NH_4HCO_3 于水中, MeCN)，得到化合物 137 (45.18 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 424.41$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.22 – 8.13 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.97 – 3.85 (m, 5H), 3.31 (s, 3H), 2.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.65 – 2.54 (m, 6H), 1.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

实施例 77

2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-(3-吗啉环丁基)乙酰胺(化合物 138)的制备：



第一步：3-((叔丁氧羰基)氨基)环丁基 4-甲基苯磺酸酯的合成：

将(3-羟基环丁基)氨基甲酸叔丁酯 (900 mg, 1.0 eq) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中，加入 N,N-二甲基吡啶-4-胺 (1.17g)，三乙胺 (972.77 mg)。搅拌均匀后，再滴加 4-甲基苯-1-磺酰氯 (916.39 mg)，45 °C 反应 2 小时。用二氯甲烷萃取 (10 mL * 3)。有机相合并，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后，用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE: EA = 1: 4)，得到产物 (1.1 g)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+ = 242.14$ 。

第二步：(3-吗啉环丁基)氨基甲酸叔丁酯合成：

将第一步所得产物 (500 mg, 1.0 eq)，吗啉 (1.28 g) 溶于 N,N-二甲基吡啶-4-胺 (17.89 mg)，100 °C 反应过夜。向反应液中加水 (50 mL) 稀释，用乙酸乙酯萃取 (30 mL * 2)。有机相合并，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后，用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE: EA = 1: 1)，得到产物 (300 mg)。

第三步：3-吗啉环丁基-1-胺的合成：

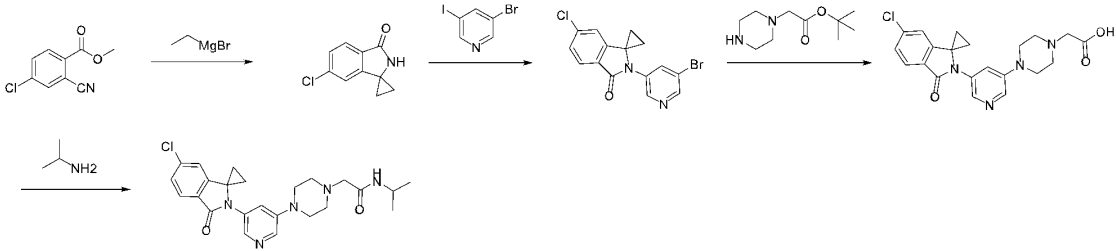
参考实施例 37 的第二步反应，使用第二步所得产物 (300 mg, 1.0 eq) 为原料，室温反应 3 小时，经处理和分离得到产物 (150 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 157.1$ 。未经进一步纯化，直接用于下步反应。

第四步：

参考实施例 1 的第三步反应，使用制备例 3 样品(100 mg, 1.0 eq)和第三步所得产物(100 mg, 粗品)为原料，室温反应 2 小时。制备 HPLC 分离纯化 (C18, 10 mmol/L NH_4HCO_3 于水中, MeCN)，得到化合物 138 (25.17 mg)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 519.1$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.28 (dd, $J = 10.4, 2.2$ Hz, 2H), 8.00 (dd, $J = 34.6, 7.9$ Hz, 1H), 7.63 (dq, $J = 4.8, 2.3$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.56 (dt, $J = 10.8, 4.5$ Hz, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.95 (dd, $J = 11.7, 8.4$ Hz, 4H), 2.75 (q, $J = 7.2, 6.2$ Hz, 1H), 2.59 (dt, $J = 9.4, 6.5$ Hz, 6H), 2.43 – 2.12 (m, 7H), 1.98 (dt, $J = 12.7, 7.2$ Hz, 1H), 1.77 (q, $J = 10.2, 8.3$ Hz, 1H).

实施例 78

2-(4-(5-(6'-氯-3'-氧代螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉]-2'-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-异丙基乙酰胺(化合物 139)的制备:



第一步: 6'-氯螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉]-3'-酮的合成:

将 4-氯-2-氧基苯甲酸甲酯 (600 mg, 1.0 eq) 溶于乙醚 (10 mL) 中，加入钛酸四异丙酯 (959.02 mg)，氮气保护下 0 °C 向反应液中滴加乙基溴化镁 (2.04 mL, 3 M)，滴加完后在室温下反应 3 小时。向反应液中加入盐酸 (1M, 10 mL) 淬灭，用乙酸乙酯萃取 (30 mL*3)。有机相合并，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后，用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE : EA = 1 : 1)，得到产物(140 mg)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 194.1$; ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.80 (s, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 1H), 7.55 – 7.40 (m, 2H), 1.60 – 1.36 (m, 4H).

第二步: 2'-(5-溴吡啶-3-基)-6'-氯螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉]-3'-酮的合成:

参考实施例 58 的第三步反应，使用第一步所得产物(140 mg, 1.0 eq) 和 3-溴-5-碘吡啶 (307.89 mg) 为原料，氮气保护下 120 °C 反应 3 小时。快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE: EA = 2 : 1)，得到产物 (120 mg)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 350.9$; ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.82 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.24 – 8.19 (m, 1H), 7.85 – 7.82 (m, 1H), 7.64 – 7.63 (m, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 1H), 1.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 1.37 – 1.32 (m, 2H).

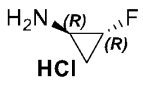
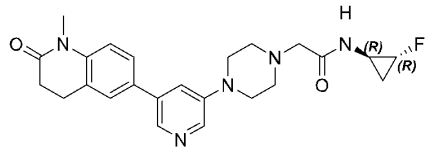
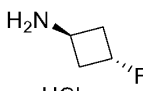
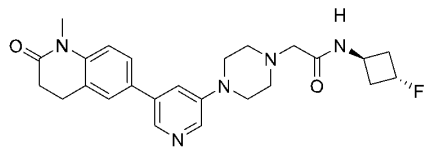
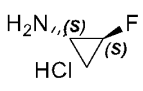
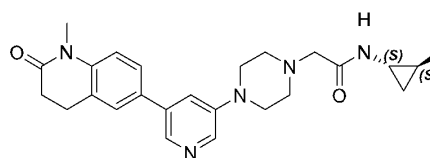
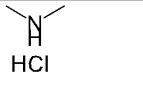
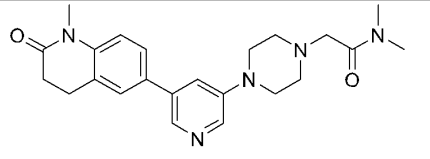
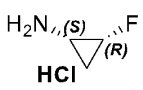
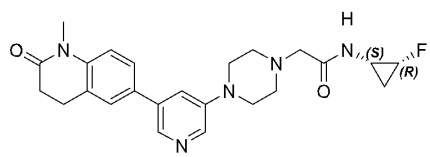
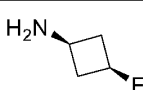
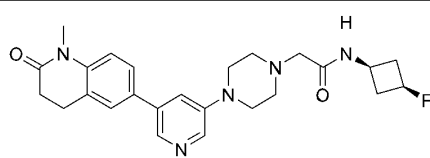
参考实施例 58 的第四步和第五步反应，使用第二步所得产物为起始原料(120 mg, 1.0 eq)，得到化合物 139 (26.46 mg)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454.0$; ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.37 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.83 – 7.78 (m, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 3.31 – 3.26 (m, 4H), 2.94 (s, 2H), 2.60 – 2.54 (m, 4H), 1.60 – 1.49 (m, 2H), 1.34 – 1.25 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

第三步产物 (2-(4-(5-(6'-氯-3'-氧代螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉]-2'-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺) : LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 413.1$.

实施例 79-85

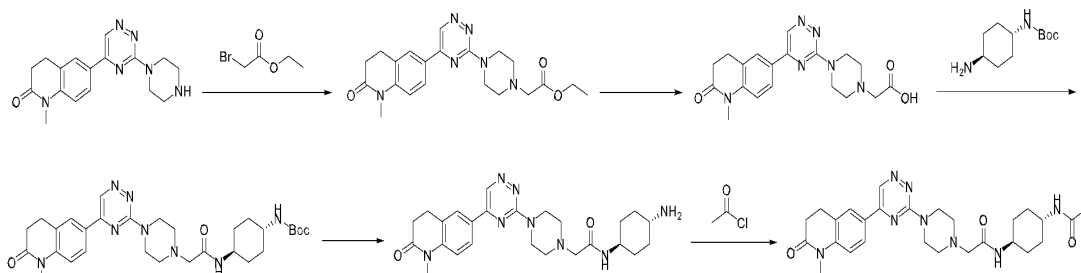
参考实施例 1 的第三步反应，分别使用制备例 3 样品(50 mg, 1.0 eq)和下表所示原料，分别制备得到化合物 140-145、148。

原料	化合物	结构确证数据
	化合物 140	LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 438.1$; ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 4.84 – 4.60 (m, 1H), 3.32 – 3.30 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.10 – 2.98 (m, 2H), 2.98 – 2.91 (m, 2H), 2.72 – 2.66 (m, 1H),

 化合物 141	 化合物 141	2.64 – 2.55 (m, 6H), 1.07 – 0.94 (m, 2H). LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 438.4$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 2H), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 1H), 4.80 – 4.62 (m, 1H), 3.31 – 3.29 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.06 – 3.00 (m, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.96 – 2.92 (m, 2H), 2.60 – 2.56 (m, 6H), 1.33 – 1.23 (m, 1H), 1.02 – 0.94 (m, 1H).
 化合物 142	 化合物 142	LCMS(ESI)$[M+H]^+ = 452.0$; ^{1H}NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 5.33 – 5.11 (m, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 1H), 3.38 – 3.33 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.97 – 2.92 (m, 2H), 2.62 – 2.56 (m, 6H), 2.46 – 2.32 (m, 4H).
 化合物 143	 化合物 143	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 438.1$; ^{1H}NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.92 – 7.82 (m, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 2H), 7.55 – 7.46 (m, 1H), 7.26 – 7.10 (m, 1H), 4.86 – 4.59 (m, 1H), 3.32 – 3.30 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.08 – 3.00 (m, 1H), 3.00 – 2.92 (m, 4H), 2.61 – 2.54 (m, 6H), 1.40 – 1.21 (m, 1H), 1.03 – 0.90 (m, 1H).
 化合物 144	 化合物 144	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 408.1$; 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 3.31 – 3.26 (m, 7H), 3.21 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.97 – 2.91 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.64 – 2.56 (m, 6H).
 化合物 145	 化合物 145	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 438.3$; 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 4.83 – 4.60 (m, 1H), 3.32 – 3.29 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.11 – 2.99 (m, 2H), 2.98 – 2.91 (m, 2H), 2.71 – 2.67 (m, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 6H), 1.09 – 0.96 (m, 2H).
 化合物 148	 化合物 148	LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 452.1$; ^{1H}NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 – 8.23 (m, 2H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 2H), 7.55 – 7.46 (m, 1H), 7.26 – 7.10 (m, 1H), 4.93 – 4.69 (m, 1H), 3.94 – 3.72 (m, 1H), 3.37 – 3.33 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.97 – 2.89 (m, 2H), 2.69 – 2.62 (m, 2H), 2.62 – 2.56 (m, 6H), 2.32 – 2.10 (m, 2H).

实施例 86

N-(反式-4-乙酰氨基环己基)-2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(化合物 146)的制备:



第一步：2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,2,4-三唑-3-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯的合成：

参考实施例 50 的第四步反应，使用 1-甲基-6-(3-(哌嗪-1-基)-1,2,4-三唑-5-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (1.1 g, 1.0 eq) 和 2-溴乙酸乙酯 (594.63 mg) 为原料，室温下反应 2 小时。直接浓缩反应液，用快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE : EA = 3 : 1)，得到产物 (1.1 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 411.1$ 。

第二步：2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,2,4-三唑-3-基)哌嗪-1-基)乙酸的合成：

参考实施例 50 的第五步反应，使用第一步所得产物 (1 g, 1.0 eq)，室温下反应 3 小时反应液用 1M 盐酸将 pH 调至酸性，有固体析出。过滤，干燥得到产物 (1 g, 粗品)，LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 383$ 。未经进一步纯化，直接用于下步反应。

第三步：(反式-4-(2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,2,4-三唑-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成：

参考实施例 1 的第三步反应，使用第二步所得产物 (200 mg, 粗品) 和 (反式-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯 (224.15 mg) 为原料，室温下反应 2 小时。快速色谱法分离纯化 (硅胶, PE: EA = 2 : 1)，得到产物 (300 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 579.1$ 。

第四步：N-((1R, 4R)-4-氨基环己基)-2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,2,4-三唑-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺的合成：

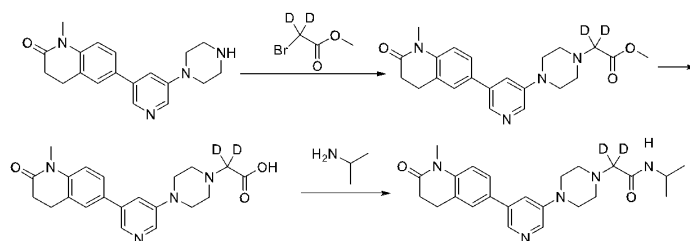
参考实施例 76 的第五步反应，使用第三步所得产物 (200 mg, 1.0 eq)，室温下反应 2 小时。得到产物 (150 mg, 粗品)，LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 479.1$ 。未经进一步纯化，直接用于下步反应。

第五步：

参考实施例 21 的第六步反应，使用第四步所得产物 (150 mg, 粗品) 和乙酰氯 (29.52 mg) 为原料，室温下反应 2 小时。制备 HPLC 分离纯化 (C18, 10 mmol/L NH_4HCO_3 于水中, MeCN)，得到化合物 146 (12.12 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 521.1$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.28 (s, 1H), 8.22 – 8.13 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.46 (tt, $J = 7.6, 3.8$ Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.98 (d, $J = 3.2$ Hz, 4H), 2.59 (dq, $J = 16.0, 5.5$ Hz, 6H), 1.78 (d, $J = 5.7$ Hz, 4H), 1.76 (s, 3H), 1.38 – 1.14 (m, 4H)。

实施例 87

N-异丙基-2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺-2,2- d_2 (化合物 147) 的制备：



第一步：2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯- d_2 的合成：

参考实施例 36 的第八步反应，使用中间体 1 (700 mg, 粗品) 和 2-溴乙酸甲酯- d_2 (336.52 mg) 为原料，25 $^\circ\text{C}$ 下反应 2 小时。制备 HPLC 分离纯化 (C18, 0.1% NH_4HCO_3 in $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$)，得到产物 (390 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 397.5, 397.4$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 – 8.25 (m, 2H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.30 – 3.27 (m, 7H), 2.97 – 2.91 (m, 2H), 2.71 – 2.66 (m, 4H), 2.61 – 2.56 (m, 2H)。

第二步：2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸-2,2- d_2 酸的合成：

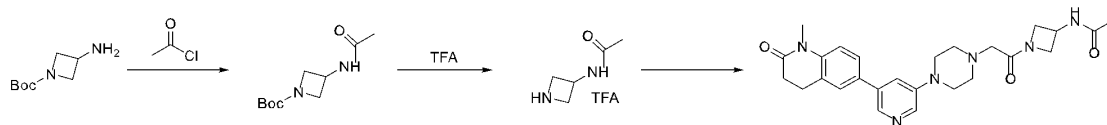
参考实施例 36 的第九步反应, 使用第一步所得产物(390 mg, 1.0 eq) 为原料, 在 50 °C 下搅拌 2 小时。直接浓缩反应液, 向残留物中滴加稀盐酸 (1 M) 调节 pH=6~7。待固体析出后, 过滤, 干燥滤饼, 得到产物(300 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 383.4$ 。

第三步:

参考实施例 1 的第三步反应, 使用第二步所得产物(50 mg, 1.0 eq)和异丙胺 (7.73 mg)为原料, 25°C 下反应 2 小时。经制备 HPLC 分离纯化 (C18, 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ in $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$), 得到化合物 147 (4.69 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 424.4$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.24 – 8.18 (m, 2H), 7.59 – 7.56 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.40 – 3.36 (m, 7H), 3.03 – 2.98 (m, 2H), 2.74 – 2.69 (m, 4H), 2.68 – 2.63 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

实施例 88

N-(1-(2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙酰胺(化合物 149)的制备:



第一步: 3-乙酰氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将 3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (500 mg, 1 eq) 溶于二氯甲烷(10 mL) 中, 在 0 °C 下加入乙酰氯 (273.49 mg), 在室温下反应 2 小时。反应液加水 (20 mL) 淬灭, 用二氯甲烷萃取 (20 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 得到产物 (260 mg, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 215.2$; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 6.13-5.92 (m, 1H), 4.70-4.51 (m, 1H), 4.37-4.17 (m, 2H), 3.81-3.62 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)。

第二步: N-(氮杂环丁烷-3-基)乙酰胺三氟乙酸盐的合成:

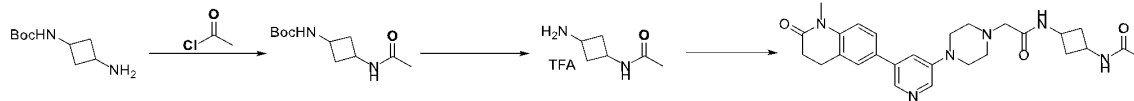
将第一步产物(260 mg, 粗品, 1 eq) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 在室温下反应 16 小时。直接浓缩反应液, 得到产物(110 mg, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 115.1$ 。

第三步: 化合物 149 的合成:

将制备例 3 产物(50 mg, 1 eq) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.07 mL), HATU(74.96 mg) 和第二步产物(29.99 mg), 在室温下反应 1 小时。通过反相色谱法分离纯化 (0.1% 氨水, 乙腈), 得到目标化合物 (8.16 mg, 收率 13%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 477.3$; ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.50 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 4.50-4.37 (m, 2H), 4.18-4.05 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.30-3.27 (m, 7H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.62-2.56 (m, 6H), 1.82 (s, 3H)。

实施例 89

N-(3-乙酰氨基环丁基)-2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 (化合物 150) 的制备:



第一步: (3-乙酰氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

参考实施例 88 的第一步反应, 使用(3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯 (200 mg, 1 eq)为原料, 得到产物 (115 mg, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H-56]^+ = 173.6$ 。

第二步: N-(3-氨基环丁基)乙酰胺三氟乙酸盐的合成:

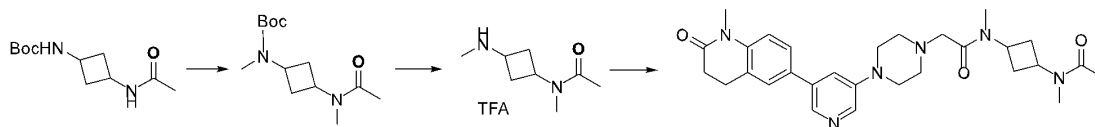
参考实施例 88 的第二步反应, 使用(3-乙酰氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯 (115 mg, 1 eq) 为原料, 得到产物(60 mg, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 129.6$ 。

第三步：化合物 150 的合成：

参考实施例 88 的第三步反应，将制备例 3 产物(80 mg, 1 eq) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中，加入三乙胺 (0.09 mL)，HATU(95.95 mg) 和第二步产物(58.57 mg)，在室温下反应 2 小时。过滤反应液，滤液浓缩后，用反相色谱法分离纯化 (C18, 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 于 $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$)，得到目标化合物 (41.45 mg)。LCMS[ESI] $[\text{M}+\text{H}]^+=491.3$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.26-8.17 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.22 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.42-4.27 (m, 1H), 4.11 -3.91 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 7H), 3.10-3.06 (m, 2H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.75 -2.63 (m, 7H), 2.38-2.30 (m, 2H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 3H).

实施例 90

N-甲基-2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-(3-(N-甲基乙酰胺基)环丁基)乙酰胺 (化合物 151) 的制备：



第一步：(甲基(3-(N-甲基乙酰胺基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯的合成：

将(3-乙酰胺基环丁基)氨基甲酸叔丁酯 (300 mg, 1 eq) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中，氮气保护冰浴下加入氯化钠 (90.63 mg)，搅拌 30 分钟后，加入碘甲烷 (0.25 mL)，室温下继续反应 2 小时。反应液加水 (45 mL) 淬灭，用乙酸乙酯萃取 (25 mL*3)。有机相合并，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后，用快速色谱法分离纯化 (硅胶，石油醚：四氢呋喃=3:1)，得到产物(80 mg)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+=257.5$.

第二步：N-甲基-N-(3-(甲基氨基)环丁基)乙酰胺三氟乙酸盐的合成：

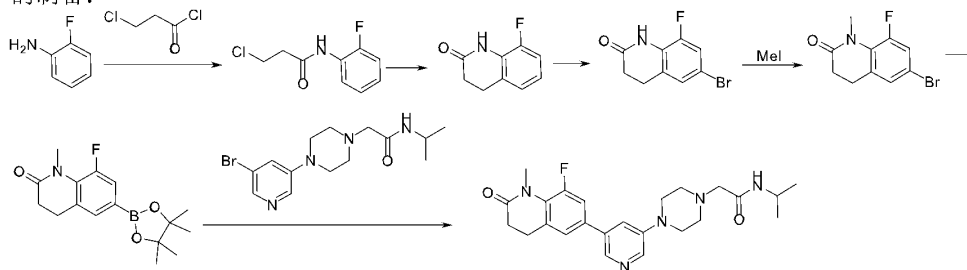
参考实施例 88 的第二步反应，使用实施例 90 的第一步的产物(110 mg, 1 eq) 为原料，得到产物(60 mg)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+=157.6$.

第三步：化合物 151 的合成：

将制备例 3 产物(80 mg, 1 eq) 和 HATU (95.95 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中，冰浴下依次加入三乙胺 (0.09 ml) 和第二步反应的产物(56.83 mg) 后，在室温下反应 2 小时。过滤反应液，滤液经反相色谱法分离纯化 (C18, 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 于 $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$)，得到目标化合物 (32.27 mg)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+=519.3$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.27 (dd, $J=12.2, 2.0$ Hz, 2H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 5.00-4.04 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 7H), 3.26-3.21 (m, 2H), 3.02-2.91 (m, 5H), 2.90-2.80 (m, 3H), 2.64-2.55 (m, 6H), 2.45-2.17 (m, 4H), 1.99 (d, $J=10.9$ Hz, 3H).

实施例 91

2-(4-(5-(8-氟-1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-异丙基乙酰胺 (化合物 152) 的制备：



第一步：3-氯-N-(2-氟苯基)丙酰胺的合成：

2-氟苯胺 (5 g, 1 eq) 和吡啶 (3.92 g) 加入 1,2-二氯乙烷 (100 mL) 中，冰浴条件下，滴加 3-氯丙酰氯 (6.28 g)，室温下反应 2 小时。用水和 2N 盐酸溶液洗涤，有机相合并，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后，得到产物 (8.8 g)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+=201.8$.

第二步：8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的合成：

将第一步产物(4 g, 1 eq)和三氯化铝(13.23 g)加入反应瓶中,升温至 150 °C,搅拌反应 1.5 小时。待反应温度降至 100 °C 以下,慢慢滴加水淬灭,待体系冷却至室温后,用氢氧化钠水溶液将体系的 pH 调至中性。用二氯甲烷萃取,有机相合并,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩后,用快速色谱法分离纯化(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=4:1),得到产物(2.1 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 166.0$ 。

第三步: 6-溴-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的合成:

将第二步产物(2 g, 1 eq)溶于 DMF (40 mL) 中,冰浴条件下分批加入 N-溴代丁二酰亚胺 (2.37 g),室温下搅拌反应过夜。将反应液倒入水 (200 mL) 中,过滤,干燥滤饼,得到产物(2.2g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 243.7$ 。

第四步: 6-溴-8-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的合成:

将第三步产物(2.8 g, 1 eq)溶于 DMF (60 mL) 中,冰浴条件下加入叔丁醇钾 (2.57 g),该温度下搅拌反应 0.5 小时,再加入碘甲烷 (2.44 g),室温下搅拌反应 2 小时。将反应液倒入水 (300 mL) 中淬灭,用乙酸乙酯萃取 (150 mL*3)。有机相合并,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩后,用快速色谱法分离纯化(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=3:1),得到产物(1.8 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 257.9$ 。

第五步: 8-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的合成:

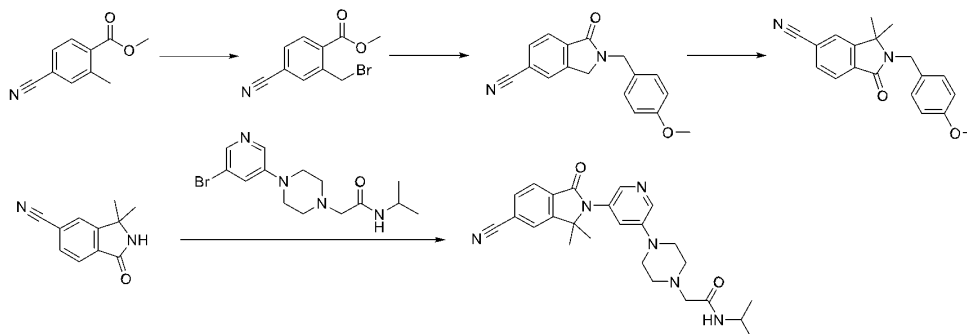
将第四步产物(500 mg, 1 eq),联硼酸频那醇酯 (737.94 mg),醋酸钾 (570.38 mg) 和 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (142.14 mg) 加入 1,4-二氧六环 (20 mL) 中,氮气保护,100 °C 搅拌反应 2 小时。直接浓缩反应液,用快速色谱法分离纯化(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=3:1),得到产物(400 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 305.9$ 。

第六步: 化合物 152 的合成:

将第五步产物(100 mg, 1 eq),制备例 4 产物(111.83 mg),碳酸铯 (213.55 mg) 和 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (24.04 mg) 加入 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 中,氮气保护,升温至 100 °C 搅拌反应 5 小时。直接浓缩反应液,用快速色谱法分离纯化(硅胶,乙酸乙酯),得到目标化合物粗品,将粗品用乙腈溶解,过滤,滤液浓缩后,用制备 HPLC 分离纯化 (C18, 10 mmol/L NH_4HCO_3 于水中, MeCN),得到目标化合物 (69.86 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 440.1$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.33 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 14.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.57-7.47 (m, 3H), 3.91 (dp, $J = 8.0, 6.5$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 3.33 (s, 4H), 2.95 (d, $J = 4.5$ Hz, 4H), 2.64-2.53 (m, 6H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

实施例 92

2-(4-(5-(6-氰基-1,1-二甲基-3-氧代异吲哚啉-2-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-异丙基乙酰胺(化合物 153)的制备:



第一步: 2-(溴甲基)-4-氰基苯甲酸甲酯的合成:

将 4-氰基-2-甲基苯甲酸甲酯 (200 mg, 1 eq) 溶于四氯化碳 (8 mL) 中,加入 N-溴代丁二酰亚胺 (243.84 mg) 和偶氮二异丁腈 (93.74 mg),升温至 80 °C 搅拌反应过夜。直接旋干反应溶剂,用快速色谱法分离纯化(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=10:1),得到产物(100 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{Chloroform}-d$) δ 8.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.98 (s, 3H)。

第二步: 2-(4-甲氧基苄基)-1-氧代异吲哚啉-5-甲腈的合成:

将第一步产物(5.5 g, 1 eq)溶于四氢呋喃 (60 mL) 中,冰浴条件下加入 1-(4-甲氧基苄基)甲胺 (7.42 g),室温下搅拌反应 3 小时。过滤反应液,旋干滤液,残留物用乙酸乙酯溶解,再用水和饱和食盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相,过滤,滤液浓缩后,用快速色谱法分离纯化(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=3:1),得到产物(3.3 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 278.9$ 。

第三步: 2-(4-(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-1-氧代异吲哚啉-5-甲腈的合成:

将第二步产物(3.3 g, 1 eq)溶于四氢呋喃 (60 mL) 中,加入 60% 氢化钠 (2.27 g),室温下搅拌反应 1 小时后,加入碘甲烷 (10.1 g),升温至 70 °C 搅拌反应 2 小时。冷却至室温,加入饱和氯化铵溶液淬灭。

用乙酸乙酯萃取 (30 mL*3), 有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=2:1), 得到产物(4 g, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 307$ 。

第四步: 3,3-二甲基-1-氧代异吲哚啉-5-甲腈的合成:

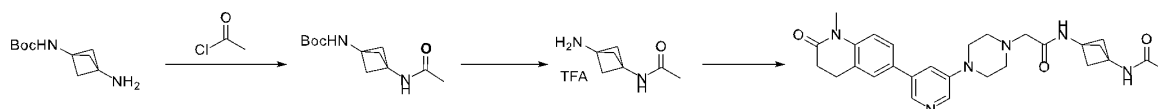
将第三步产物(4 g, 1 eq) 溶于乙腈 (80 mL) 中, 冰浴条件下加入硝酸铯胺 (8.62 g) 的水溶液 (30 mL), 继续搅拌反应 1 小时。将反应液倒入水 (200 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (80 mL*3), 有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯 = 3:1), 得到产物(1.3 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 187$ 。

第五步: 化合物 153 的合成:

将第四步产物(100 mg, 1 eq), 制备例 4 产物(74.89 mg), 磷酸钾 (227.99 mg), 碘化亚铜 (30.68 mg) 和环己烷-1,2-二胺 (36.79 mg) 加入 1,4-二氧六环 (5 mL) 中, 加热回流反应 5 小时。旋干反应液, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯 = 0:1) 得到目标化合物粗品, 将粗品用乙腈溶解, 过滤, 滤液用制备 HPLC 分离纯化 (C18, 10 mmol/L NH_4HCO_3 于水中, MeCN), 得到目标化合物 (18.06 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 447.0$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.90 (dp, $J = 8.0, 6.5$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 5.3$ Hz, 4H), 2.95 (s, 2H), 2.59 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 1.51 (s, 6H), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

实施例 93

N-(3-乙酰氨基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 (化合物 154) 的制备:



第一步: (3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

参考实施例 88 的第一步反应, 使用(3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (530 mg, 1 eq) 为原料, 得到产物(290 mg)。LCMS (ESI) $[M+H-56]^+ = 185.5$ 。

第二步: N-(3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺三氟乙酸盐的合成:

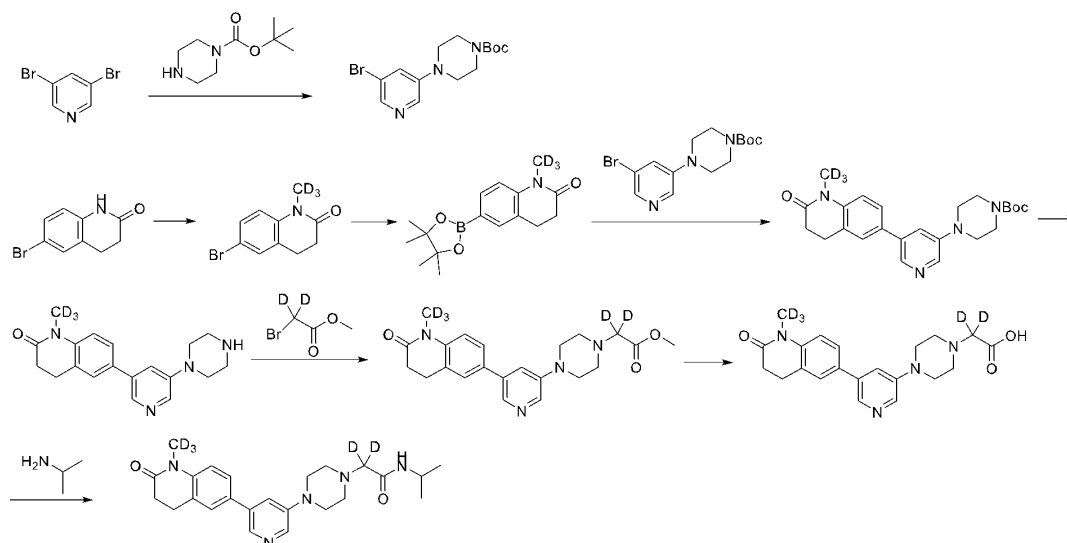
参考实施例 88 的第二步反应, 使用实施例 93 的第一步产物 (290 mg) 为原料, 得到产物(150 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 141.6$ 。

第三步: 化合物 154 的合成:

参考实施例 90 的第三步反应, 使用制备例 3 产物(60 mg, 1 eq) 和第二步产物(40.09mg) 为原料, 在室温下反应 2 小时。用快速色谱法分离纯化 (C18, 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 于 $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$), 得到目标化合物 (37.38 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 503.3$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.40 (s, 1H), 8.30-8.25 (m, 3H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 2H), 3.31-3.30 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.97-2.91 (m, 4H), 2.62-2.55 (m, 6H), 2.18 (s, 6H), 1.75 (s, 3H)。

实施例 94

N-异丙基-2-(4-(5-(1-(甲基-d3)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺-2,2-d₂(化合物 155)的制备:



第一步：4-(5-溴吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成：

向哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (30 g, 1 eq), 3,5-二溴吡啶 (49.6 g), 叔丁醇钠 (23.22 g), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (XANT PHOS, 5.59 g) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (2.95 g) 的混合物中加入甲苯 (400 mL), 在 100 °C 氮气保护下反应 16 小时。向反应液中加入水 (500 mL), 用乙酸乙酯萃取 (500 mL*3), 有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=4:1), 得到产物(42 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 341.9; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 4H), 3.21-3.16 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。

第二步：6-溴-1-(甲基- d_3)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的合成：

将 6-溴-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (4 g, 1 eq) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (40 mL), 冰浴下缓慢加入氯化钠 (813.55 mg), 于 0 °C 下搅拌 30 分钟后, 滴加氘代碘甲烷 (3.01 g), 滴加完毕后在室温下继续反应 3 小时。向反应液中加入水 (120 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (70 mL*3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=2:1), 得到产物(3.5 g)。LCMS[ESI] $[M+H]^+$ = 245.4 (同位素峰); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.66-2.62 (m, 2H)。

第三步：1-(甲基- d_3)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的合成：

将第二步产物(4 g, 1 eq), 联硼酸频那醇酯 (8.36 g), $[1,1'$ -双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (1.21 g) 和乙酸钾 (4.84 g) 溶于 1,4-二氧六环 (60 mL) 中, 在氮气保护下于 90 °C 反应 16 小时。过滤反应液, 滤液浓缩后, 经快速色谱法分离纯化 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=2:1), 得到产物(3.5 g)。LCMS[ESI] $[M+H]^+$ = 291.3 (同位素峰)。

第四步：4-(5-(1-(甲基- d_3)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成：

将第一步产物(1.5 g, 1 eq), 第三步产物(1.91 g), 碳酸钾 (1.82 g) 和 $[1,1'$ -双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (321.37 mg), 溶于 1,4-二氧六环 (30 mL) 和水 (6 mL) 中, 在氮气保护下于 80 °C 反应 2 小时。向反应液中加水 (70 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (45 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, 石油醚:四氢呋喃=2:1), 得到产物(1 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 426.5; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.31 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.65-3.61 (m, 4H), 3.27-3.22 (m, 4H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.73-2.68 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

第五步：1-(甲基- d_3)-6-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的合成：

将第四步产物(1 g, 1 eq) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入三氟乙酸 (3 mL) 后, 在室温下反应 16 小时。浓缩反应液, 得到产物(750 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 326.5。

第六步: 2-(4-(5-(1-(甲基-d₃)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯-d₂的合成:

将第五步产物(750 mg, 1 eq) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入 2-溴乙酸甲酯-d₂ (0.43 mL) 和碳酸钾 (955.6 mg) 后, 在室温下反应 2 小时。向反应液中加入水 (55 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (35 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, 石油醚:四氢呋喃= 1 : 4), 得到产物(660 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (dd, *J* = 11.8, 2.2 Hz, 2H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.31-3.27 (m, 4H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.70-2.65 (m, 4H), 2.61-2.56 (m, 2H)。

第七步: 2-(4-(5-(1-(甲基-d₃)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸-2,2-d₂的合成:

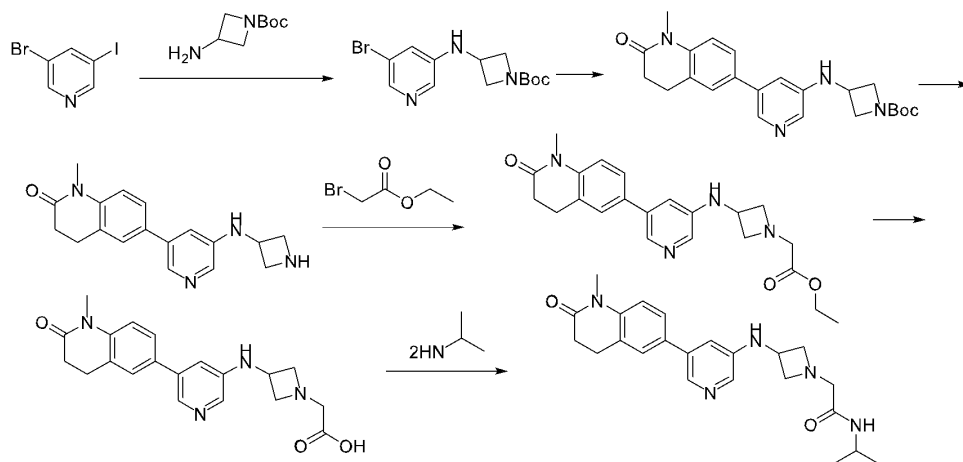
将第六步产物(660 mg, 1 eq) 溶于甲醇 (8 mL) 和水 (8 mL) 中, 加入氢氧化锂 (197.83 mg) 后, 在 50 °C 下反应 2 小时。向反应液中滴加稀盐酸 (3M), 将 pH 值调节至 5~6, 待固体析出后, 过滤, 干燥滤饼, 得到产物(600 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 386.5。

第八步: 化合物 155 的合成:

将第七步产物(300 mg, 1 eq) 和 HATU (355.11 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 冰浴下依次加入三乙胺 (236.26 mg) 和异丙胺 (55.2 mg) 后, 在室温下反应 2 小时。过滤反应液, 浓缩滤液后, 用快速色谱法分离纯化 (C18, 0.1% NH₄HCO₃ 于 H₂O/ACN), 得到目标化合物 (114.5 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 427.5; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30-8.25 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.35-3.33 (m, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.63-2.56 (m, 6H), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

实施例 95

N-异丙基-2-(3-((5-(1-(甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)乙酰胺(化合物 156) 的制备:



第一步: 3-((5-(1-(甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)乙酰胺的合成:

将 3-溴-5-碘吡啶 (5 g, 1 eq) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 加入 3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (3.94 g), 溴化亚铜 (505.3 mg), 磷酸钾 (7.48 g) 和 [1,1'-联萘]-2,2'-二醇 (1.01 g), 在 85 °C 下反应 3 小时。向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯萃取 (100 mL*3), 有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯 = 1 : 1), 得到目标产物 (2 g)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 330.1 (同位素峰); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.36-4.29 (m, 2H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

第二步: 3-((5-(1-(甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)乙酰胺的合成:

向 3-((5-溴吡啶-3-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (1.5 g, 4.57 mmol, 1 eq), 制备例 1 产物(1.71 g), 碳酸钾 (1.9 g) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨 (335.34 mg) 的混合物中加入二氧六环 (20 mL) 和水 (4 mL), 在 80 °C 氮气保护下反应 3 小时。向反应液中加入水 (60 mL), 用乙酸乙酯萃取 (60 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, 石油醚:四氢呋喃 =1:4), 得到产物(1.7 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 409.4$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.95-6.88 (m, 1H), 4.37-4.20 (m, 4H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.03-2.93 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

第三步: 6-(5-(氮杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的合成:

参考实施例 88 的第二步反应, 使用第二部产物(1.7 g)为原料, 通过反相色谱法分离纯化 (乙腈/0.1% 氨水水溶液体系, 25% 出产物), 得到产物(1.2 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 309.2$ 。

第四步: 2-(3-(((5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)乙酸乙酯的合成:

参考实施例 94 的第六步反应, 使用第五步产物(800 mg, 1 eq)为原料, 通过反相色谱法分离纯化 (乙腈/0.1% 三氟乙酸水溶液体系), 得到产物(600 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 395.2$ 。

第五步: 2-(3-((5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)乙酸的合成:

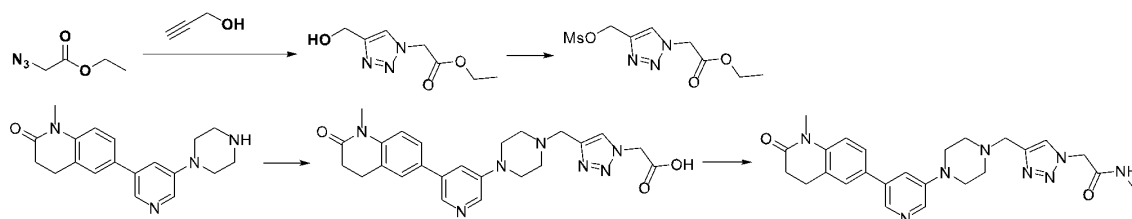
参考实施例 94 的第 7 步反应, 以第四步产物(200 mg, 1 eq)为原料, 通过反相色谱法分离纯化 (乙腈/纯水体系), 得到产物(100 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 367.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.12 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.12-7.01 (m, 1H), 6.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.37-4.24 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 2H), 3.37-3.35 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 2H)。

第六步: 化合物 156 的合成:

参考实施例 88 的第三步反应, 使用第五步产物(50 mg, 1 eq)和丙-2-胺 (8.07 mg)为原料, 通过反相色谱法分离纯化 (0.1% 氨水溶液, 乙腈), 得到目标化合物 (21.27 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 408.0$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.09 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 3.00-2.91 (m, 4H), 2.61-2.55 (m, 2H), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

实施例 96

N-甲基-2-(4-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰胺 (化合物 157) 的制备:



第一步: 2-(4-(羟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸乙酯的合成:

将维生素 C 钠 (460 mg) 加入到 2-叠氮乙酸乙酯 (3 g, 1 eq), 丙-2-炔-1-醇 (1.95 g), 五水硫酸铜 (58 mg) 的叔丁醇 (30 mL) 和水 (30 mL) 溶液中, 室温反应 16 小时, 加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取 (50 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 得到产物(1.4 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 186.1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.26 (dd, $J = 8.3, 5.9$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

第二步: 2-(4-(((甲磺酰)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸乙酯的合成:

0 °C, 将甲磺酰氯 (1.73 g) 加入到 2-(4-(羟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸乙酯 (1.4 g, 1 eq), 三乙胺 (2.3 g) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中, 室温反应 1 小时。浓缩反应液, 得到产物(1.78 g, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 264.1$ 。

第三步：2-(4-((4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸的合成：

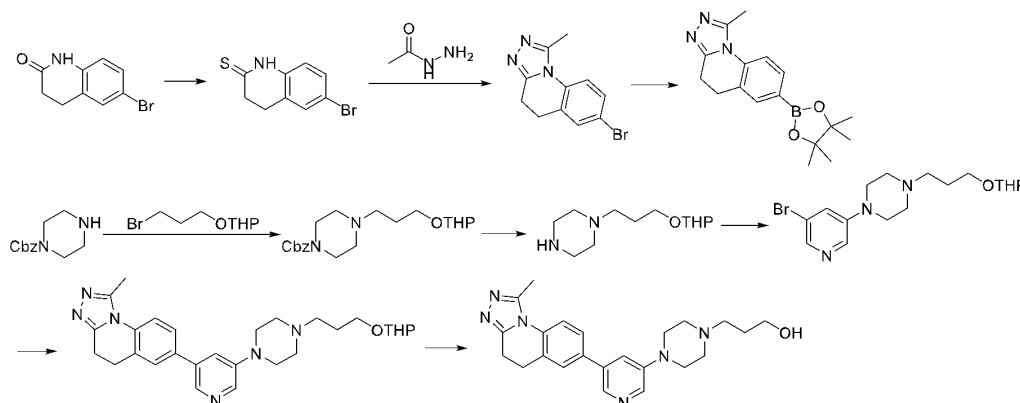
将碳酸钾 (578 mg) 加入到中间体 1(0.9 g, 1 eq)，第二步产物(1.47 g) 的乙腈 (10 mL) 溶液中，80 °C 反应 16 小时。过滤反应液，滤液浓缩后，残留物通过反相色谱法分离纯化 (C18, 0.1% NH_4HCO_3 于水/MeCN=80%/20%中)，得到产物(200 mg)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 462.3$ 。

第四步：化合物 157 的合成：

参考实施例 88 的第三步反应，使用第三步产物(160 mg, 1 eq)和盐酸甲胺 (47 mg)为原料，室温反应 2 小时。向反应液中加入水 (10 mL)，用乙酸乙酯萃取 (10 mL*3)。有机相合并，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后，用 prep-HPLC 分离纯化 (C18, 0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 于水/MeCN 中)，得到目标化合物 (16.23 mg)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475.2$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30-8.19 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.30-3.25 (m, 7H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.64 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.61-2.55 (m, 6H)。

实施例 97

3-(4-(5-(1-甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-7-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)丙-1-醇(化合物 158)的制备：



第一步：6-溴-3,4-二氢喹啉-2(1H)-硫酮的合成：

将 6-溴-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (5 g, 1 eq) 和劳森试剂 (13.42 g) 溶于甲苯 (100 mL) 中，在 120 °C 下回流 3 小时。过滤反应液，用二氯甲烷洗涤，滤饼经快速色谱法分离纯化 (硅胶，石油醚:四氢呋喃=1:1)，得到产物(3.5 g)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 244.3$ 。

第二步：7-溴-1-甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉的合成：

将第一步产物(3.5 g, 1 eq) 和乙酰肼 (1.5 g) 溶于环己醇 (60 mL) 后，在 170 °C 下反应 6 小时。浓缩反应液，经快速色谱法分离纯化 (硅胶，石油醚:四氢呋喃=1:1)，得到产物(1.5 g)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 264.3$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.74-7.71 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 3.00-2.96 (m, 4H), 2.65 (s, 3H)。

第三步：1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉的合成：

将第二步产物(300 mg, 1 eq)，联硼酸频那醇酯 (432.66 mg)，1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钾 (83.34 mg) 和乙酸钾 (334.42 mg) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中，在氮气保护下于 90 °C 反应 16 小时。过滤反应液，浓缩滤液后，经快速色谱法分离纯化 (硅胶，石油醚:四氢呋喃=1:2)，得到产物(330 mg)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 312.3$ 。

第四步：4-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸苄酯的合成：

将哌嗪-1-甲酸苄酯 (6 g, 1 eq) 和碳酸钾 (11.29 g) 溶于丙酮 (60 mL) 中，冰浴下滴入 2-(3-溴丙氧基)四氢-2H-吡喃 (6.08 g) 的丙酮 (20 mL) 溶液后，在室温下反应 16 小时。向反应液中加入水 (150 mL) 稀释，用二氯甲烷萃取 (80 mL*3)，有机相合并，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后，用快速色谱法分离纯化 (硅胶，石油醚:乙酸乙酯=1:1)，得到产物(5 g)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363.5$ 。

第五步: 1-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)哌嗪的合成:

将第四步产物(4.6 g, 1 eq) 溶于甲醇 (80 mL) 中, 加入钨碳 (13.51 g), 氢气球换气三次后在室温下反应 16 小时。过滤反应液, 滤液浓缩后, 得到产物(2.4 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 229.5$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.60-4.55 (m, 1H), 3.89-3.74 (m, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H), 2.92 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.51-2.40 (m, 6H), 1.83-1.68 (m, 4H), 1.60-1.49 (m, 4H)。

第六步: 1-(5-溴吡啶-3-基)-4-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)哌嗪的合成:

将 3,5-二溴吡啶 (2.18 g), 第五步产物(2.1 g, 1 eq), 叔丁醇钠 (2.65 g), 三(二亚苄基丙酮)二钨 (842.21 mg) 和 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (BINAP) (1.15 g) 溶于甲苯 (50 mL) 中, 在氮气保护下于 100 °C 反应 16 小时。过滤反应液, 用四氢呋喃洗涤, 滤液浓缩后, 经快速色谱法分离纯化 (硅胶, 石油醚:四氢呋喃 = 2 : 1), 得到产物(620 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 386.1$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.30-8.27 (m, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 3.77-3.64 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 4H), 2.49-2.45 (m, 4H), 2.40-2.36 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 3H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.50-1.41 (m, 4H)。

第七步: 1-甲基-7-(5-(4-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉的合成:

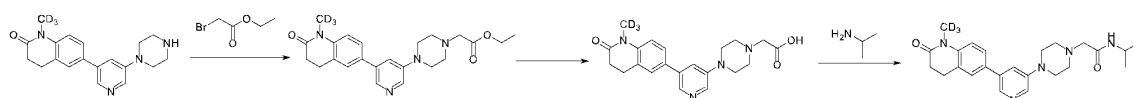
将第六步产物(300 mg, 1 eq), 第三步产物(364.38 mg), 磷酸钾 (497.11 mg) 和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钨 (50.88 mg) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 中, 在氮气保护下于 80 °C 反应 4 小时。向反应液中加入水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (25 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, 二氯甲烷:甲醇 = 10 : 1), 得到产物(150 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 489.4$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.35-8.29 (m, 2H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 4H), 3.07-3.02 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.56-2.53 (m, 4H), 2.43-2.39 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 4H)。

第八步: 3-(4-(5-(1-甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-7-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)丙-1-醇的合成:

第七步产物(150 mg, 1 eq) 中加入盐酸-二氧六环溶液 (10 mL, 4M), 在室温下反应 3 小时。用氢氧化钠水溶液 (3 M) 将反应液 pH 调节至 6~7, 过滤, 滤液浓缩后, 经快速色谱法分离纯化 (C18, 0.1% NH_3H_2O 于 H_2O / ACN), 得到目标化合物 (43.66 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 405.3$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.34-8.30 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.56-7.53 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.47-3.45 (m, 2H), 3.31-3.28 (m, 4H), 3.04 (s, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.55 --2.52 (m, 4H), 2.42-2.37 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 2H)。

实施例 98

N-异丙基-2-(4-(5-(1-(甲基- d_3)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 (化合物 159) 的制备:



第一步: 2-(4-(5-(1-(甲基- d_3)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯的合成:

参考实施例 94 的第六步反应, 使用 1-(甲基- d_3)-6-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (2 g, 1 eq) 和 2-溴乙酸乙酯 (923.73 mg), 通过反相色谱法分离纯化 (C18; 乙腈 / 纯水溶液体系), 得到产物 (1g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 412.3$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.33-8.22 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 4.17-4.05 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 6H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 4H), 2.62-2.55 (m, 2H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

第二步: 2-(4-(5-(1-(甲基- d_3)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸的合成:

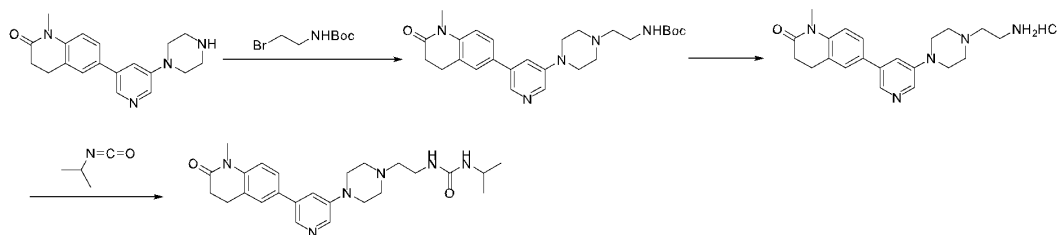
参考实施例 94 的第七步反应, 使用第一步产物(1 g, 1 eq) 为原料, 通过反相色谱法分离纯化 (乙腈 / 0.1% 甲酸水溶液=25%), 得到产物(900 mg, 收率 96%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 384.2$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 4H), 3.23 (s, 2H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 4H), 2.61-2.55 (m, 2H)。

第三步: 化合物 159 的合成:

参考实施例 88 的第三步反应, 使用第二步产物(800 mg, 1 eq)和异丙胺 (123.32 mg)为原料, 通过反相色谱法分离纯化 (C18; 乙腈 /0.1%氨水溶液体系), 得到目标化合物(393.15 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 425.4$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.58-7.46 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 1H), 3.91 (tt, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 1H), 3.33-3.29 (m, 4H), 3.00-2.88 (m, 4H), 2.66-2.54 (m, 6H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

实施例 99

1-异丙基-3-(2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙基)脲(化合物 160)的制备:



第一步: 2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成:

将中间体 1(200 mg, 1 eq) 溶于乙腈 (3 mL) 中, 加入碳酸钾 (171.38 mg) 和(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯 (166.73 mg), 在 50°C 下反应 16 小时。过滤反应液, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, 石油醚:四氢呋喃 = 1 : 4), 得到产物(200 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 466.4$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.36-3.24 (m, 6H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 4H), 2.59-2.48 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

第二步: 6-(5-(4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮盐酸盐的合成:

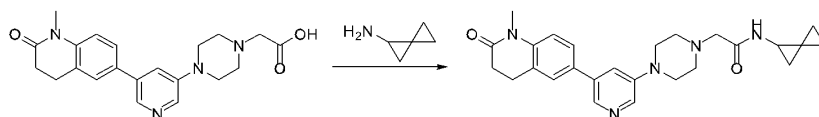
将第一步产物(200 mg, 1 eq) 溶于二氧六环 (3 mL) 中, 加入盐酸二氧六环溶液 (3 mL, 4M), 在室温下反应 2 小时。浓缩反应液, 得到产物(150 mg, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 366.3$ 。

第三步: 1-异丙基-3-(2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙基)脲的合成:

将第二步产物(150 mg, 1 eq) 溶于乙腈 (3 mL) 中, 加入三乙胺 (75.53 mg) 和异丙基异氰酸酯 (0.05 mL), 在室温下反应 1 小时。将反应液通过反相色谱法分离纯化 (0.1%氨水溶液/乙腈), 得到目标化合物 (121.74 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 451.0$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 5.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.63 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.71-3.59 (m, 1H), 3.32-3.24 (m, 7H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 6H), 2.38 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H)。

实施例 100

2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-(螺[2.2]戊-1-基)乙酰胺 (化合物 161) 的制备:

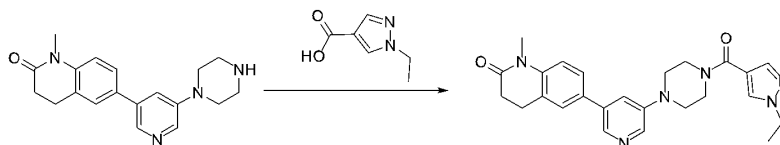


参考实施例 88 的第三步反应, 使用制备例 3 产物(50 mg, 1 eq)和螺[2.2]戊-1-胺 (10.93 mg)为原料, 通过反相色谱法分离纯化 (0.1%氨水溶液, 乙腈), 得到目标化合物 (13.15 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 446.2$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 4.1$ Hz,

1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.99-2.90 (m, 3H), 2.65-2.54 (m, 6H), 1.21-1.15 (m, 1H), 0.94-0.85 (m, 2H), 0.85-0.69 (m, 3H).

实施例 101

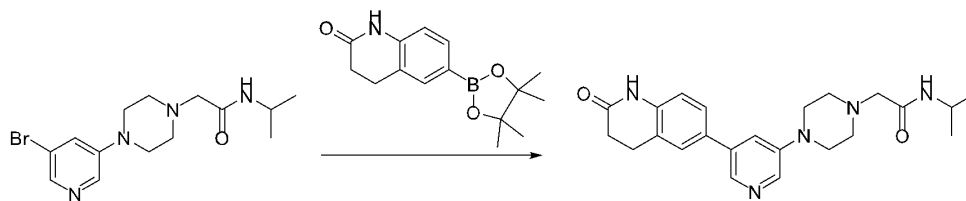
6-(5-(4-(1-乙基-1H-吡唑-4-羧基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (化合物 162) 的制备:



参考实施例 90 的第三步反应, 使用 1-乙基-1H-吡唑-4-羧酸 (100 mg, 1 eq) 和中间体 1 (230.06 mg) 为原料, 用快速色谱法分离纯化 (C18, 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 于 $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$), 得到目标化合物 (100.93 mg)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 445.2$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.35-8.26 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 4.16 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.83-3.73 (m, 4H), 3.37-3.33 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.62-2.56 (m, 2H), 1.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

实施例 102

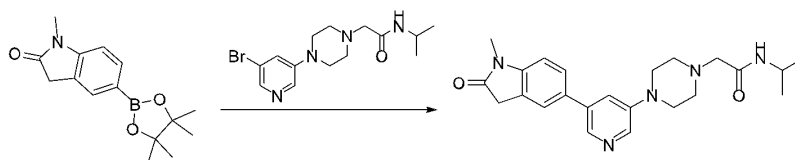
N-异丙基-2-(4-(5-(2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 (化合物 163) 的制备:



向制备例 4 产物 (200 mg, 1 eq), 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (160.08 mg), 碳酸钾 (243.01 mg) 和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (43 mg) 的混合物中加入二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL), 在 80°C 下反应 3 小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 通过反相色谱法分离纯化 (0.1% 氨水溶液/乙腈体系), 得到目标化合物 (112.72 mg)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 408.0$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.17 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.98-3.84 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 4H), 2.98-2.91 (m, 4H), 2.63-2.57 (m, 4H), 2.49-2.46 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

实施例 103

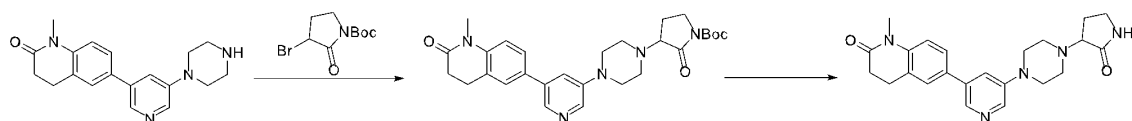
N-异丙基-2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代吡咯啉-5-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 (化合物 164) 的制备:



参考实施例 102 的反应, 使用制备例 4 产物 (50 mg, 1 eq) 和 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡咯啉-2-酮 (40.02 mg) 为原料, 通过反相色谱法分离纯化 (0.1% 氨水溶液/乙腈体系), 得到目标化合物 (38.6 mg)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 408.0$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.31-8.22 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 3.96-3.85 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.32-3.29 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.64-2.56 (m, 4H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

实施例 104

1-甲基-6-(5-(4-(2-氧代吡咯烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(化合物 165)的制备:



第一步: 3-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

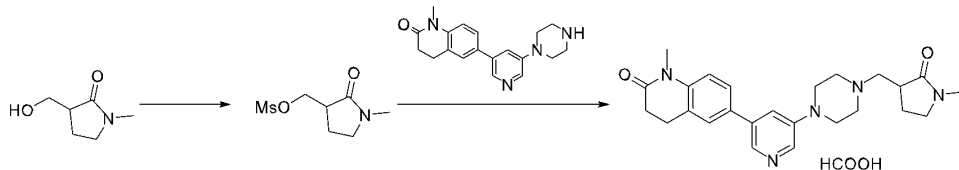
将中间体 1(60 mg, 1 eq) 和碳酸钾 (77.16 mg) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 加入 3-溴-2-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (49.15 mg) 后, 在 40 °C 反应 16 小时。浓缩反应液, 用反相色谱法分离纯化 (C18, 0.1% TFA in H₂O / ACN), 得到产物(50 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=506.3.

第二步: 化合物 165 的合成:

将第一步产物(50 mg, 1 eq) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 加入盐酸二氧六环溶液 (3 mL, 4 M) 后, 在室温下反应 2 小时。浓缩反应液, 残留物用少量四氢呋喃 (1 mL) 溶解, 并用氢氧化钠水溶液 (3 M) 将 pH 调节至中性后, 过滤, 滤液浓缩后, 用反相色谱法分离纯化 (C18, 0.1% NH₃H₂O 于 H₂O / ACN), 得到目标化合物 (21.09 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=406.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.29-8.24 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 8H), 3.19-3.08 (m, 2H), 3.00-2.91 (m, 4H), 2.64-2.56 (m, 4H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H).

实施例 105

1-甲基-6-(5-(((1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮甲酸盐(化合物 166)的制备:



第一步: (1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)甲基甲磺酸酯的合成:

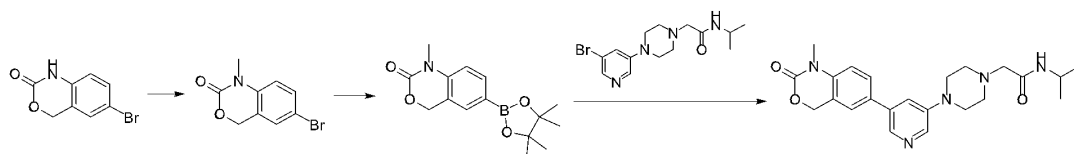
参考实施例 96 的第二步反应, 使用 3-(羟甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮 (150 mg, 1 eq) 为原料。反应完毕后, 向反应液中加入水 (20 mL), 用二氯甲烷萃取 (20 mL * 3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 得到产物(200 mg, 粗品)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 208.2.

第二步: 化合物 166 的合成:

参考实施例 96 的第三步反应, 使用中间体 1(200 mg, 1 eq)和第一步产物(192.74 mg)为原料, 通过反相色谱法分离纯化 (0.1%氨水溶液/乙腈体系), 再用制备 HPLC 分离纯化 (0.1%甲酸溶液/乙腈体系), 得到目标化合物 (44.82 mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 434.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34-8.23 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 5H), 3.28-3.22 (m, 4H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.68-2.54 (m, 6H), 2.50-2.35 (m, 3H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.89-1.73 (m, 1H).

实施例 106

N-异丙基-2-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噻嗪-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(实施例 167)的制备:



第一步：6-溴-1-甲基-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮的合成：

参考制备例 1 的第一步反应，使用 6-溴-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮 (200 mg, 1 eq) 为原料，用快速色谱法分离纯化 (硅胶，石油醚:乙酸乙酯=3:1)，得到产物 (200 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 244.1$ (同位素峰)； 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.55 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.25 (s, 3H)。

第二步：1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮的合成：

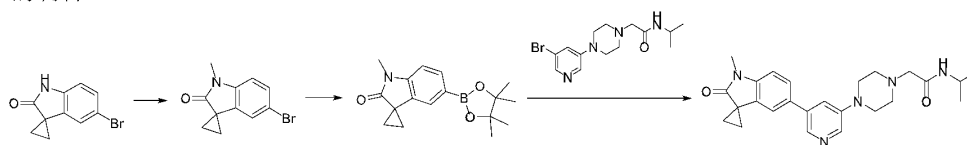
参考制备例 1 第二步反应，使用第一步所得产物(200 mg, 1 eq)为原料，得到目标化合物(200 mg, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 290.1$ 。

第三步：化合物 167 的合成：

参考实施例 102 的制备，使用制备例 4 产物(150 mg, 1 eq)和第二步产物(152.51 mg, 1.2 eq)为原料，用快速色谱法分离纯化 (硅胶，石油醚:四氢呋喃=1:4)，再通过反相色谱法分离纯化 (0.1%氨水溶液/乙腈体系)，得到目标化合物 (111.58 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 424.3$ ； 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33-8.25 (m, 2H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.58-7.46 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.98-3.84 (m, 1H), 3.34-3.28 (m, 7H), 2.96 (s, 2H), 2.69-2.56 (m, 4H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

实施例 107

N-异丙基-2-(4-(5-(1'-甲基-2'-氧代螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-5'-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 (化合物 168) 的制备：



第一步：5'-溴-1'-甲基螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2-酮的合成：

参考制备例 1 的第一步反应，使用 5'-溴螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2-酮 (400 mg, 1 eq) 为原料，用快速色谱法分离纯化 (硅胶，石油醚:四氢呋喃=1:1)，得到产物(400 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 254.0$ (同位素峰)； 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 2H)。

第二步：1'-甲基-5'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2-酮的合成：

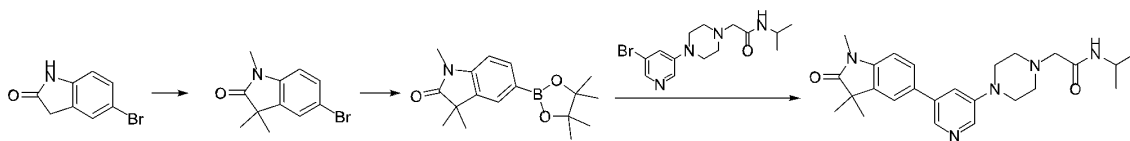
参考制备例 1 的第二步反应，使用第一步产物(200 mg, 1 eq)为原料，用快速色谱法分离纯化 (硅胶，石油醚:四氢呋喃=5:1)，得到产物(200 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 300.1$ 。

第三步：化合物 168 的合成：

参考实施例 102 的制备，将制备例 4 产物(70 mg, 1 eq)，第二步产物(92.05 mg)，[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(13.37 mg) 和磷酸钾 (130.63 mg)，溶于 1,4-二氧六环 (2.5 mL) 和水 (0.5 mL) 中，在氮气保护下于 80°C 反应 2 小时。向反应液中加入水 (30 mL) 稀释，用乙酸乙酯萃取 (15 mL *3)。有机相合并，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后，用反相色谱法分离纯化 (C18, 0.1% NH_3H_2O in H_2O / ACN)，得到目标化合物 (40.12 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 434.2$ ； 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.63-2.59 (m, 4H), 1.75 (z, $J = 7.7, 3.8$ Hz, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

实施例 108

N-异丙基-2-(4-(5-(1,3,3-三甲基-2-氧代吡啶-5-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 (化合物 169) 的制备：



第一步：5-溴-1,3,3-三甲基吲哚啉-2-酮的合成：

将 5-溴吲哚啉-2-酮 (500 mg, 2.36 mmol, 1 eq) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中，参考制备例 1 的第一步反应，用快速色谱法分离纯化 (硅胶，石油醚:乙酸乙酯= 3 : 1)，得到擦汗为奴(200 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 295.2$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.35 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.37 (s, 6H).

第二步：1,3,3-三甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吲哚啉-2-酮的合成：

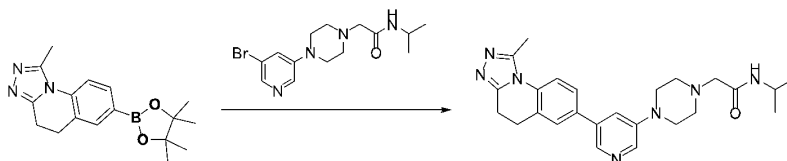
参考制备例 1 的第二步反应，使用 5-溴-1,3,3-三甲基吲哚啉-2-酮 (260 mg, 1 eq)，得到产物(250 mg，粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 302.4$.

第三步：化合物 169 的合成：

参考实施例 102 的制备，使用制备例 4 产物 (200 mg, 1 eq)和第二步产物(211.83 mg)’为原料，用快速色谱法分离纯化 (硅胶，乙酸乙酯)，再通过反相色谱法分离纯化 (0.1%氨水溶液/乙腈体系)，得到目标化合物 (95.07 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 436.3$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.30 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.60-7.43 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.99-3.82 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.68-2.55 (m, 4H), 1.33 (s, 6H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

实施例 109

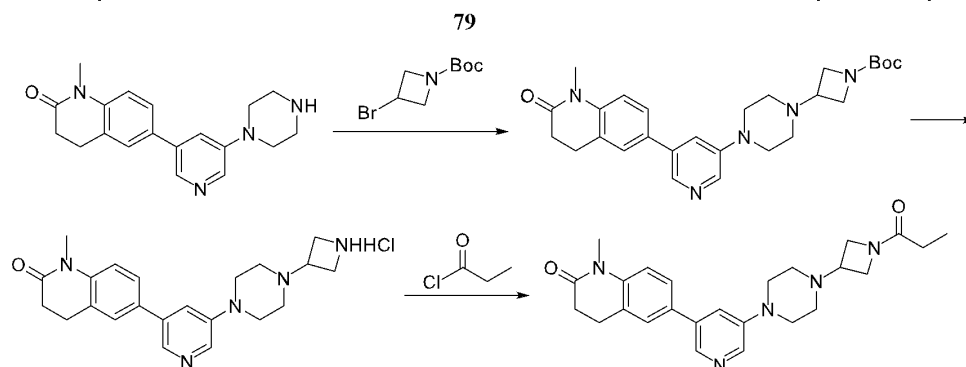
N-异丙基-2-(4-(5-(1-甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-7-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 (化合物 170) 的制备：



参考实施例 102 的制备，使用实施例 97 的第三步反应(60 mg, 1 eq)和制备例 4 产物 (52.64 mg)为原料，用反相色谱法分离纯化 (C18, 0.1% NH_3H_2O 于 H_2O / ACN)，得到目标化合物 (18 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 446.2$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.35-8.31 (m, 2H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.36-3.35 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H), 3.04 (s, 4H), 2.96 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.63-2.59 (m, 4H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

实施例 110

1-甲基-6-(5-(4-(1-丙酰基氮杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (化合物 171) 的制备：



第一步：3-(4-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将中间体 1(400 mg, 1 eq) 溶于乙腈 (5 mL) 中，加入碳酸钾 (342.95 mg)，碘化钾 (41.19 mg) 和 3-溴氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (585.88 mg)，在 100 °C 下反应 48 小时。过滤反应液，滤液浓缩后，通过快速色谱法分离纯化 (硅胶，乙酸乙酯)，得到产物(170 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 478.3$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 3.97-3.79 (m, 2H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.32-3.27 (m, 7H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

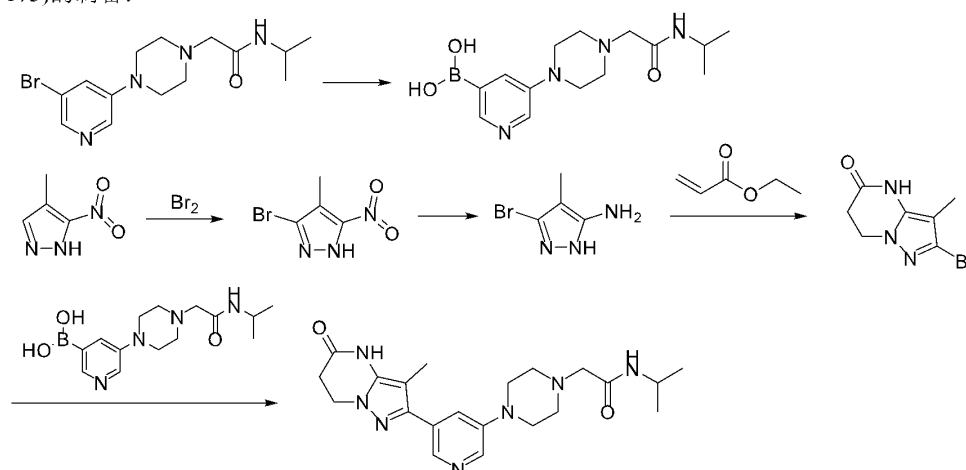
第二步：6-(5-(4-(氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮盐酸盐的合成：参考实施例 99 的第二步反应，使用第一步产物为原料 (150 mg)，得到产物(120 mg，粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 378.2$.

第三步：化合物 171 的合成：

将第二步产物(120 mg, 1 eq)溶于二氯甲烷 (3 mL) 中，在 0 °C 下加入三乙胺 (58.55 mg) 和丙酰氯 (40.23 mg)，在室温下反应 1 小时。浓缩反应液，通过反相色谱法分离纯化 (0.1% 氨水溶液/乙腈体系)，得到目标化合物 (69.09 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 434.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 4.14 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 7H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 4H), 2.06 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

实施例 111

N-异丙基-2-(4-(5-(3-甲基-5-氧代-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(化合物 173)的制备：



第一步：(5-(4-(2-(异丙基氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)硼酸的合成：

将制备例4产物(100 mg, 1 eq)溶于二氧六环 (3 mL) 中, 加入联硼酸频那醇酯 (148.83 mg), 乙酸钾 (86.28 mg) 和 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钨 (21.5 mg), 在 100 °C 氮气保护下反应 16 小时。浓缩反应液, 得到产物(85 mg, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 307.1$ 。

第二步: 3-溴-4-甲基-5-硝基-1H-吡唑的合成:

将 4-甲基-5-硝基-1H-吡唑 (4.5 g, 1 eq) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 在 0 °C 下滴加液溴 (3.63 mL), 滴加完后在 40 °C 下反应 16 小时。将反应液冷却至室温, 加入饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL*3), 有机相用饱和食盐水洗涤 (100 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=2:1), 得到产物(4.5 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.73 (s, 1H), 2.22 (s, 3H)。

第三步: 3-溴-4-甲基-1H-吡唑-5-胺的合成:

将第二步产物(1.5 g, 1 eq) 溶于乙醇 (20 mL) 和水 (4 mL) 中, 加入铁粉 (2.03 g) 和氯化铵 (778.98 mg), 在 90 °C 下反应 1 小时。将反应液通过硅藻土过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 滤液用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:1), 得到产物(1.2 g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 176.1$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.60 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 1.74 (s, 3H)。

第四步: 2-溴-3-甲基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5(4H)-酮的合成:

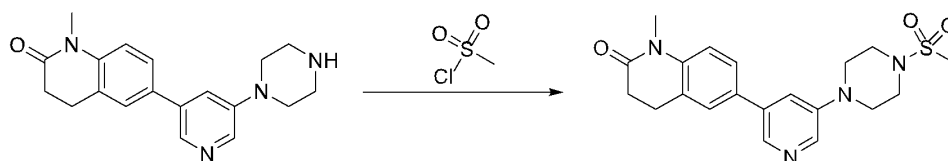
将第三步产物(1 g, 1 eq) 溶于吡啶 (10 mL) 和水(1 mL) 中, 加入丙烯酸乙酯 (0.85 mL), 在 130 °C 封管反应 16 小时。将反应液加入到石油醚和乙酸乙酯的溶液(体积比为 5:1, 80 mL)中, 有固体析出后过滤, 收集滤饼, 得到产物(500 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 231.9$ (同位素峰); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.84 (s, 1H), 4.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.84 (s, 3H)。

第五步: 化合物 173 的合成:

向第四步产物(40 mg, 1 eq), (5-(4-(2-(异丙基氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)硼酸 (79.85 mg), 碳酸钾 (72.09 mg) 和 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钨 (12.76 mg) 的混合物中加入二氧六环 (2.5 mL) 和水 (0.5 mL), 在 80 °C 氮气保护下反应 3 小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用反相色谱法分离纯化 (0.1% NH₃H₂O 于 H₂O / ACN), 得到目标化合物 (36.19 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 412.2$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.75 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 4.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.96-3.83 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 4H), 2.95 (s, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.63-2.57 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

实施例 112

1-甲基-6-(5-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (化合物 175) 的制备:

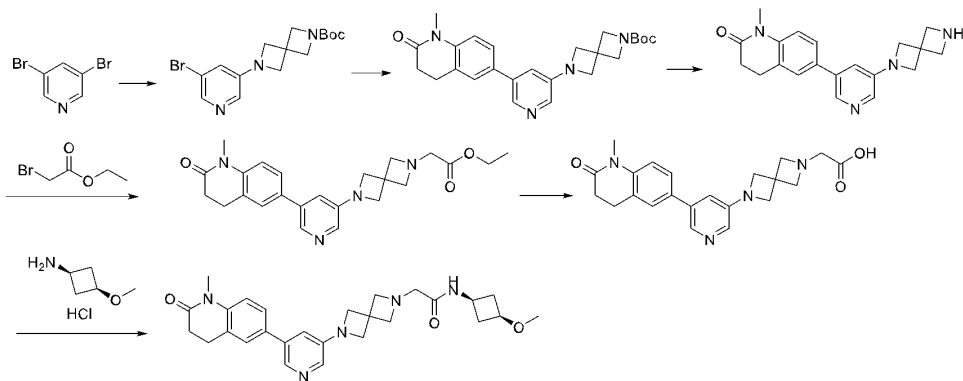


将中间体 1(100 mg, 1 eq) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 冰浴下依次加入三乙胺 (94.16 mg) 和甲磺酰氯 (71.06 mg) 后, 在室温下反应 2 小时。向反应液中加入水 (30 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (15 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用反相色谱法分离纯化 (C18, 0.1% NH₃H₂O 于 H₂O / ACN), 得到目标化合物 (61.59 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 401.0$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36-8.29 (m, 2H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 4H), 3.29-3.25 (m, 7H), 2.95-2.93 (m, 4H), 2.61-2.57 (m, 3H)。

实施例 113

N-(顺式-3-甲氧基环丁基)-2-(6-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙酰胺 (化合物 187) 的制备:

81



第一步：6-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的合成：

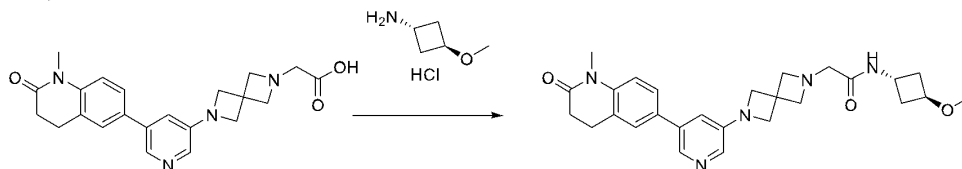
参考制备例 4 的第三步反应，使用 3,5-二溴吡啶（5 g, 1 eq）和 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯半草酸盐（5.24 g），在 100 °C 氮气保护下反应 16 小时。向反应液中加入水（100 mL），用乙酸乙酯萃取（100 mL*3）。有机相合并，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后，用快速色谱法分离纯化（硅胶，石油醚:乙酸乙酯= 2 : 1），得到产物(3.2 g)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 356.0（同位素峰）；¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 4H), 4.04 (s, 4H), 1.45 (s, 9H).

参考实施例 94 的第四~八步反应，分别制备得到以下中间体及目标化合物：

第二步产物	6-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯	使用第一步产物(3.2 g, 1 eq)和制备例 1 产物(3.89 g)为原料	LCMS (ESI) [M+H] ⁺ = 435.1; ¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.24 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 4.13 (s, 4H), 4.09 (s, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.03-2.94 (m, 2H), 2.75-2.66 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)
第三步产物	6-(5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的合成	使用第二步产物(3 g, 1 eq)为原料	LCMS (ESI) [M+H] ⁺ = 335.1; ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.20 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 4.00 (s, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.28 (s, 4H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 2H)
第四步产物	2-(6-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙酸乙酯	使用第三步产物(800 mg, 1 eq)和溴乙酸乙酯(0.24 ml)为原料	LCMS (ESI) [M+H] ⁺ = 421.3
第五步产物	2-(6-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙酸	使用第四步产物(2 g, 1 eq)为原料	LCMS (ESI) [M+H] ⁺ = 393.3; ¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.22-7.12 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 4.05 (s, 4H), 3.84 (s, 4H), 3.31-3.25 (m, 5H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 2H)
第六步产物	目标化合物	使用第五步产物(50 mg, 1 eq)和顺式-3-甲氧基环丁胺盐酸盐(17.53 mg)为原料	LCMS (ESI) [M+H] ⁺ = 476.3; ¹ HNMR (400 MHz, MeOD) δ 8.12 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.07 (s, 4H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.56 (s, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.70-2.63 (m, 4H), 1.88-1.78 (m, 2H)

实施例 114

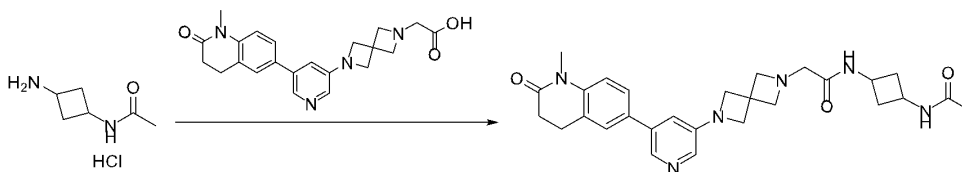
N-(反式-3-甲氧基环丁基)-2-(6-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙酰胺 (化合物 188) 的制备:



参考实施例 94 的第八步反应, 使用实施例 113 的第五步产物(50 mg, 1 eq)和反式-3-甲氧基环丁胺盐酸盐 (17.53 mg)为原料, 通过反相色谱法分离纯化 (乙腈/0.1%氨水溶液体系), 得到目标化合物 (4.83 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 476.3$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.13 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.09 (s, 4H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 2H)。

实施例 115 (化合物 177)

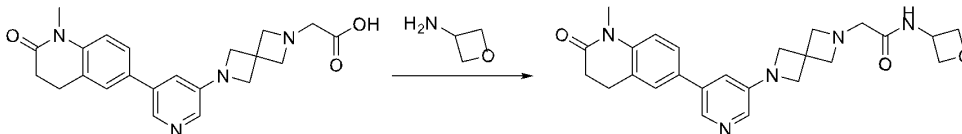
N-(3-乙酰胺基环丁基)-2-(6-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙酰胺的制备:



参考实施例 88 的第三步反应, 使用 2-(6-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙酸 (70 mg, 1 eq)和N-(3-氨基环丁基)乙酰胺盐酸盐 (32.3 mg)为原料, 通过反相色谱法分离纯化 (0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 于 H_2O / ACN), 再用快速色谱法分离纯化 (硅胶, 二氯甲烷:甲醇 = 10:1), 得到目标化合物 (8.56 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 503.4$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.13 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 4.39-4.23 (m, 2H), 4.08 (s, 4H), 3.67-3.64 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.25-3.21 (m, 2H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.41-2.18 (m, 4H), 1.94-1.91 (m, 3H)。

实施例 116 (化合物 178)

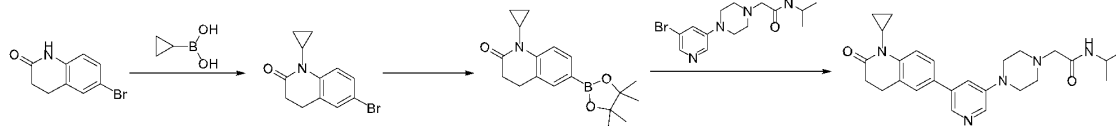
2-(6-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺的制备:



参考实施例 88 的第三步反应, 使用 2-(6-(5-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙酸 (100 mg, 1 eq)和 3-氨基氧杂环丁烷 (20.49 mg)为原料, 通过反相色谱法分离纯化 (0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 于 H_2O / ACN) 再用快速色谱法分离纯化 (硅胶, 二氯甲烷:甲醇 = 10:1), 得到目标化合物 (6.76 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 448.3$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.12 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.88-4.86 (m, 1H), 4.85-4.82 (m, 1H), 4.58 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.08 (s, 4H), 3.61 (s, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.71-2.62 (m, 2H)。

实施例 117 (化合物 172)

2-(4-(5-(1-环丙基-2-氧代-1,2,3,4-二氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-异丙基乙酰胺的制备:



第一步: 6-溴-1-环丙基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的合成:

将 6-溴-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (2 g, 1 eq) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 加入环丙基硼酸 (1.52 g), 一水合乙酸铜 (3.18 g) 和三乙胺 (2.69 g), 在室温、氧气条件下搅拌 24 小时。过滤反应液, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯 = 3:1), 得到产物(400 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 268.0$ (同位素峰); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 2H), 1.18-1.10 (m, 2H), 0.66-0.62 (m, 2H).

第二步: 1-环丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的合成:

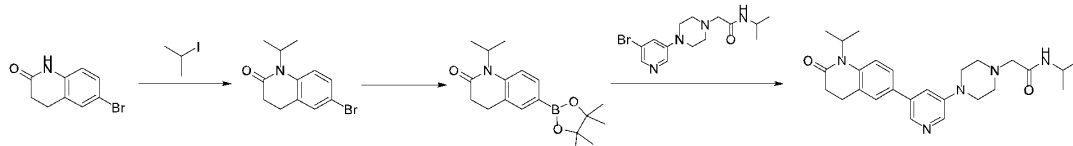
参考制备例 1 的第二步反应, 使用第一步产物 (150 mg, 1 eq) 为原料, 过滤反应液, 滤液浓缩后, 得到产物(170 mg, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 314.2$ 。

第三步: 化合物 172 的合成:

参考实施例 102 的方法, 使用制备例 4 的产物(120 mg, 1 eq), 第二步产物 (143.18 mg) 为原料, 通过反相色谱法分离纯化 (0.1% NH_3H_2O 于 H_2O / ACN), 得到目标化合物 (46.87 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 448.3$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.29 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.33-3.30 (m, 4H), 2.96 (s, 2H), 2.85 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 4H), 2.56-2.51 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 8H), 0.58-0.48 (m, 2H).

实施例 118 (化合物 186)

N-异丙基-2-(4-(5-(1-异丙基-2-氧代-1,2,3,4-二氢喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺的制备:



第一步: 6-溴-1-异丙基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的合成:

参考制备例 1 的第一步反应, 使用 6-溴-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (200 mg, 1 eq) 和碘代异丙烷 (451.16 mg) 为原料, 通过快速色谱法分离纯化 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯 = 3:1), 得到产物(120 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 268.0$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.71-4.60 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H).

第二步: 1-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的合成:

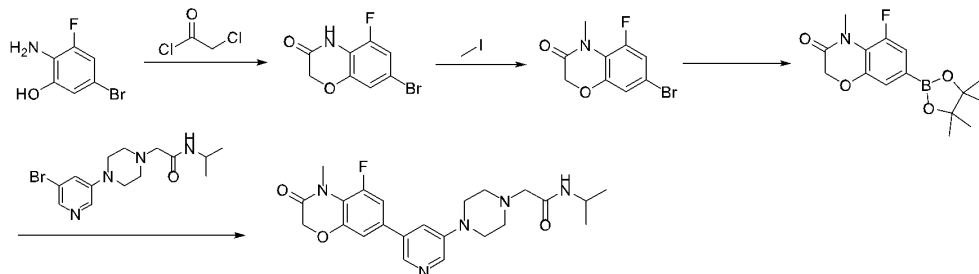
参考制备例 1 的第二步反应, 使用第一步反应产物(120 mg, 1 eq)为原料, 得到产物(130 mg, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 316.1$ 。

第三步: 化合物 186 的合成:

参考实施例 102 的方法, 使用制备例 4(80 mg, 1 eq)和第二步产物(96.06 mg) 为原料, 通过反相色谱法分离纯化 (0.1% NH_3H_2O 于 H_2O / ACN), 得到目标化合物 (30.43 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 450.3$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.38-8.15 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.32-3.28 (m, 4H), 2.96 (s, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 4H), 2.49-2.45 (m, 2H), 1.46 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

实施例 119 (化合物 182)

2-(4-(5-(5-氟-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-7-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-异丙基乙酰胺的制备:



第一步：7-溴-5-氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮的合成：

将 2-氨基-5-溴-3-氟苯酚 (500 mg, 1 eq) 溶于 N,N'-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入氯乙酰氯 (274.11 mg) 和碳酸钾 (670.89 mg), 在 80 °C 下搅拌 2 小时。向反应液中加入水 (40 mL), 用乙酸乙酯萃取 (40 mL*3), 有机相用饱和食盐水洗涤 (50 mL*3)。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化 (硅胶, 石油醚:乙酸乙酯 = 2:1), 得到产物 (400 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 246.0$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 7.22 (dd, $J = 9.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.17-6.96 (m, 1H), 4.65 (s, 2H).

第二步：7-溴-5-氟-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮的合成：

参考制备例 1 的第一步反应, 使用第一步产物(400 mg, 1 eq)和碘甲烷 (0.15 ml)为原料, 使用快速色谱法分离纯化 (硅胶、石油醚: 乙酸乙酯 = 2: 1), 得到产物(300 mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 260.0$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.09-6.90 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

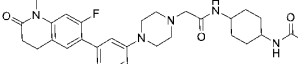
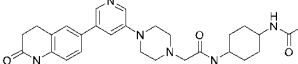
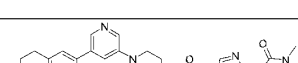
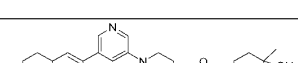
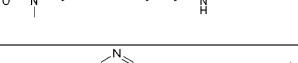
第三步：5-氟-4-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮的合成：

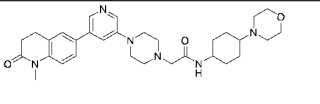
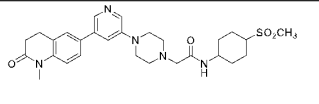
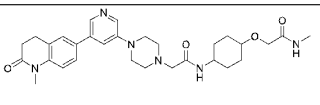
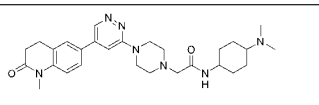
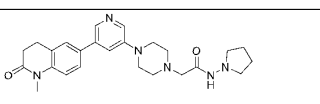
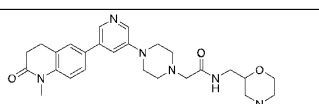
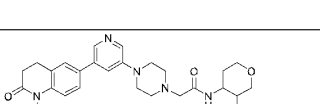
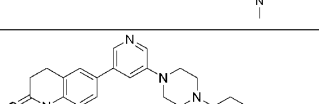
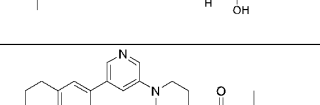
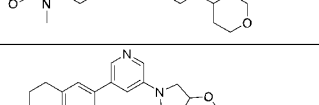
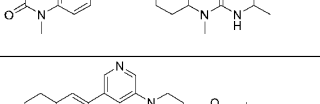
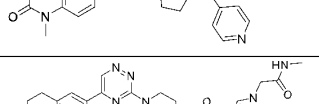
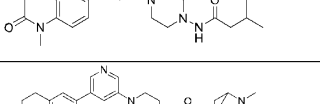
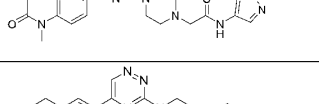
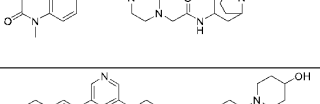
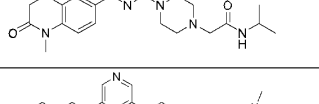
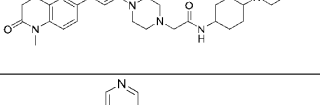
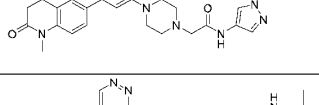
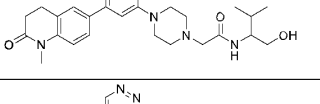
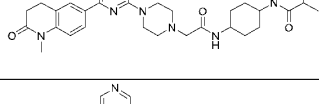
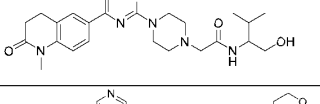
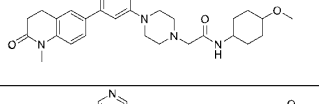
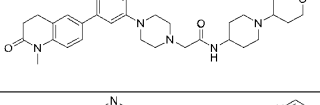
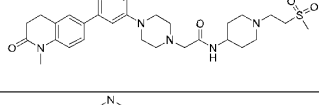
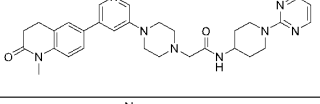
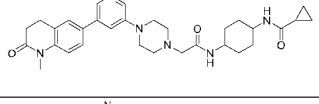
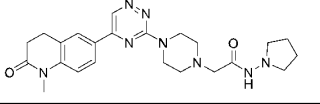
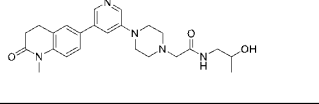
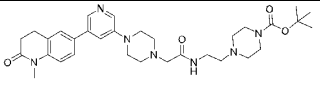
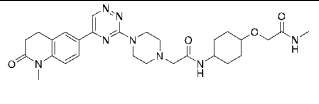
参考制备例 1 的第二步反应, 使用第二步产物(150 mg, 1 eq)⁺为原料, 得到产物(170 mg, 粗品)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 308.1。

第四步：化合物 182 的合成：

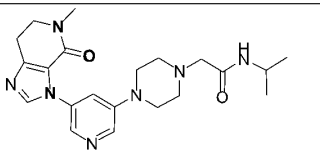
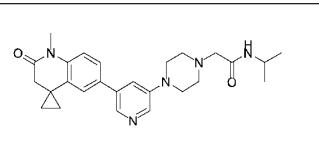
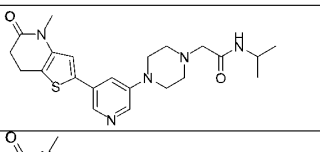
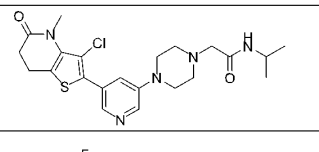
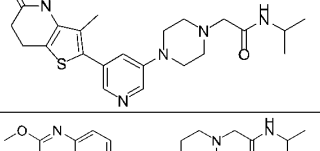
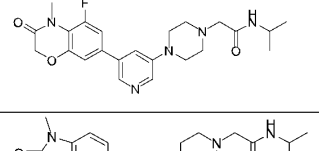
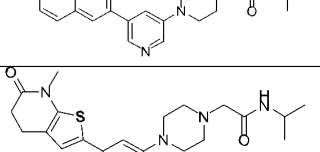
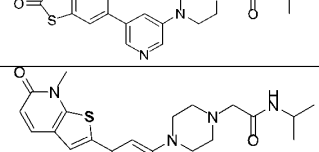
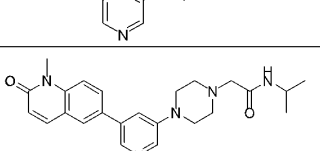
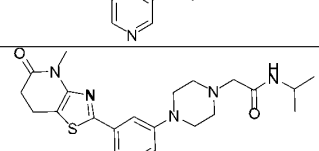
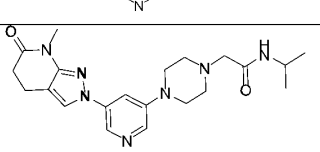
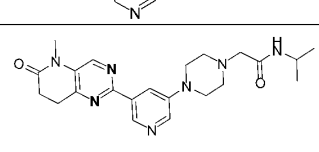
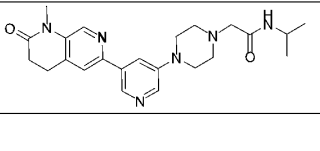
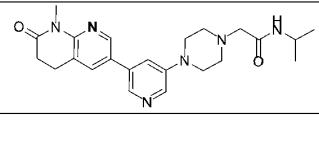
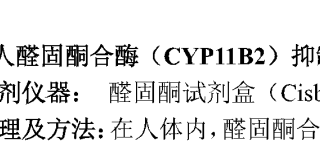
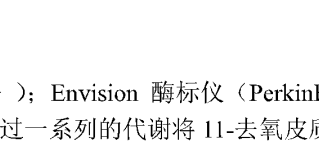
参考实施例 102 的方法, 使用制备例 1 的产物(80 mg, 1 eq)和第三步反应产物 (144 mg)*为原料, 使用反相色谱法分离纯化 (0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 于 H_2O / ACN), 得到目标化合物 (67.97 mg)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 442.2$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.32 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.49 (dd, $J = 14.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 3.35-3.32 (m, 4H), 2.96 (s, 2H), 2.64-2.54 (m, 4H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

参考以上实施例的制备方法，制备得到了如下的化合物，结构及表征数据如下：

编号	结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺	编号	结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺
2		537.3	7		519.3
8		531.3	10		492.3
11		505.3	12		560.3

13		547.3	14		540.3
16		549.3	17		506.3
18		449.3	19		493.3
20		480.2	21		407.2
22		436.3	23		401.2
24		422.2	25		519.2
26		503.3	27		424.2
29		561.4	30		460.2
31		466.3	32		549.3
33		468.3	34		492.3
35		547.3	36		569.3
37		541.3	38		545.3
39		451.2	40		438.2
41		592.4	42		551.3
43		512.2	45		581.3

46		539.2	47		553.3
48		544.3	49		551.2
50		539.2	51		549.3
52		553.3	53		553.3
54		537.3	55		520.3
56		520.3	57		521.3
58		521.3	59		555.2
60		520.3	61		423.2
62		472.2	63		488.2
64		466.2	65		541.2
66		529.2	67		567.2
68		543.2	95		464.2
96		464.3			

174		412.2	176		448.3
179		428.2	180		462.2
181		442.2	183		442.2
184		420.2	185		426.2
189		428.2	190		426.2
191		420.2	192		429.2
193		412.2	194		424.2
195		423.2	196		423.2

生物实例

实验例 1：人醛固酮合酶（CYP11B2）抑制活性检测试验

实验试剂仪器： 醛固酮试剂盒（Cisbio, Cat#64ALDPEG ）；Envision 酶标仪（PerkinElmer）

实验原理及方法：在人体内，醛固酮合酶(CYP11B2)可通过一系列的代谢将 11-去氧皮质酮(11-DOC) 转化为醛固酮(Aldosterone)。本实验通过在体外构建过表达人 CYP11B2 的 G402 稳转细胞株(G402-Human CYP11B2 over-expression cell line)（参考文献方法构建：Valentín-Goyco J, et al. Selectivity of osilodrostat as an inhibitor of human steroidogenic cytochromes P450. J Steroid Biochem Mol Biol. 2023, 231:106316.），以 11-去氧皮质酮（11-DOC）为底物，同时加入待测化合物，共同孵育后收集上清。然后通过 HTRF 法检测上清中醛固酮（Aldosterone）的含量，并计算化合物对醛固酮合酶（CYP11B2）的抑制作用。

实验步骤：将 11-去氧皮质酮（11-DOC）加入提前一天铺板的孔板中（10,000 细胞/孔），然后将稀释为不同梯度的化合物加入对应孔中，混匀，同时设置对照孔，DMSO 终浓度为 0.1%；置于 37 °C/5% CO₂ 培养箱中，孵育 24h。将收集的上清加入 384 孔板中，10μL/孔，分别加入 5μL 受体(Acceptor)工作液和 5μL 供体抗体(Donor Antibody)，1000 转/分钟(r/m)离心 1 分钟。室温孵育 60-120 分钟。最后使用 Envision 酶标仪（PerkinElmer）读取 665nm/615nm 荧光信号比值。

实验数据处理方法：使用 GraphPad Prism 5 软件进行测试数据处理与分析。首先分别计算高信号对照孔和低信号对照孔反应信号平均值，再根据公式“单孔抑制率%=100-（高信号对照组平均值-单孔信号值)/(高信号对照组平均值-低信号对照组平均值)”计算出每个化合物孔的反应抑制率。然后将浓度和对应的抑制率数据导入 Prism 5 软件中，利用软件中的 log（inhibitor）vs. response – Variable slop 方法进行抑制

率-浓度曲线拟合，并计算出化合物的 IC₅₀ 值。
本申请的化合物具有良好的 CYP11B2 抑制活性，示例性的化合物的活性数据见下表。

表 1 人醛固酮合酶（CYP11B2）抑制活性检测试验

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
化合物 1	A	化合物 100	A+	化合物 131	A+
化合物 3	A++	化合物 101	A+	化合物 132	A+
化合物 5	A++	化合物 103	A+	化合物 133	A++
化合物 6	A+	化合物 104	A+	化合物 134	A+
化合物 28	A	化合物 105	A	化合物 135	A+
化合物 44	A++	化合物 106	A++	化合物 137	A+
化合物 72	A+	化合物 107	A+	化合物 138	A
化合物 73	A+	化合物 109	A+	化合物 140	A
化合物 74	A	化合物 110	A++	化合物 141	A+
化合物 76	A	化合物 111	A++	化合物 142	A+
化合物 77	A	化合物 112	A	化合物 147	A+
化合物 78	A++	化合物 113	A++	化合物 148	A+
化合物 79	A+	化合物 114	A+	化合物 151	A
化合物 80	A+	化合物 115	A++	化合物 152	A+
化合物 81	A++	化合物 116	A+	化合物 153	A
化合物 82	A+	化合物 117	A++	化合物 155	A++
化合物 83	A+	化合物 118	A++	化合物 159	A++
化合物 84	A++	化合物 119	A+	化合物 160	A
化合物 87	A++	化合物 121	A++	化合物 161	A++
化合物 88	A+	化合物 122	A++	化合物 162	A+
化合物 89	A++	化合物 123	A++	化合物 164	A+
化合物 90	A+	化合物 124	A++	化合物 165	A
化合物 91	A	化合物 125	A++	化合物 166	A
化合物 92	A+	化合物 126	A++	化合物 167	A+
化合物 93	A	化合物 127	A+	化合物 172	A
化合物 95	A	化合物 128	A++	化合物 175	A+
化合物 97	A	化合物 129	A+	化合物 183	A+
化合物 99	A++	化合物 130	A+	化合物 184	A++
				化合物 185	A++

CYP11B2酶抑制的IC₅₀值：A++≤3nM，3nM<A+≤10nM，10nM< A≤20nM。

实验例 2：人醛固酮合酶（CYP11B1）抑制活性检测试验

实验试剂仪器：皮质醇试剂盒（Cisbio, Cat#62ALDPEG）；Envision 酶标仪（PerkinElmer）
实验原理及方法：在人体内，11β 羟化酶（CYP11B1）是负责皮质醇生物合成的关键酶。本实验通过在体外构建过表达人 CYP11B1 的 G402 稳转细胞株（G402-Human CYP11B1 over-expression cell line），以 11-脱氧皮质醇（11-Deoxycortisol）为底物，同时加入待测化合物，共同孵育后收集上清。然后通过 HTRF 法检测上清中皮质醇（Cortisol）的含量，并计算化合物对 11β 羟化酶（CYP11B1）的抑制作用。
实验步骤：将 11-脱氧皮质醇（11-Deoxycortisol）加入提前一天铺板的孔板中（10,000 细胞/孔），然后将稀释为不同梯度的化合物加入对应孔中，混匀，同时设置对照孔，DMSO 终浓度为 0.1%；置于 37 °C/5% CO₂ 培养箱中，孵育 24h。将收集的上清加入 384 孔板中，10μL/孔，分别加入 5μL Acceptor 工作液和

5μL Donor Antibody, 1000rpm 离心 1 分钟。室温孵育 60-120 分钟。最后在 Envision 酶标仪(PerkinElmer) 读取 665nm/615nm 荧光信号比值。

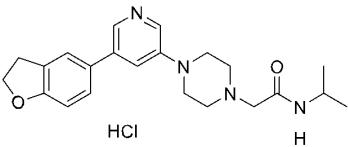
实验数据处理方法：使用 GraphPad Prism 5 软件进行测试数据处理与分析。首先分别计算高信号对照孔和底信号对照孔反应信号平均值，再根据公式 “单孔抑制率%=100-(高信号对照组平均值-单孔信号值)/(高信号对照组平均值-底信号对照组平均值)” 计算出每个化合物孔的反应抑制率。然后将浓度和对应的抑制率数据导入 Prism 5 软件中，利用软件中的 log (inhibitor) vs. response – Variable slop 方法进行抑制率-浓度曲线拟合，并计算出化合物的 IC₅₀ 值。

本申请的化合物具有良好的 CYP11B2/CYP11B1 选择性，示例性的化合物的选择性数据见下表。

表 2 CYP11B2/CYP11B1 选择性结果

化合物	CYP11B1 IC50 与 CYP11B2 IC50 的比值	化合物	CYP11B1 IC50 与 CYP11B2 IC50 的比值
化合物 1	B	化合物 114	B
化合物 6	B	化合物 115	A
化合物 28	A	化合物 116	B
化合物 44	C	化合物 117	B
化合物 73	B	化合物 121	B
化合物 76	C	化合物 122	B
化合物 80	A	化合物 123	B
化合物 81	C	化合物 124	B
化合物 84	B	化合物 125	C
化合物 88	B	化合物 126	B
化合物 89	B	化合物 127	B
化合物 91	C	化合物 128	A
化合物 92	C	化合物 133	C
化合物 99	C	化合物 152	B
化合物 100	C	化合物 155	B
化合物 101	B	化合物 159	B
化合物 103	B	化合物 160	C
化合物 105	B	化合物 161	C
化合物 107	C	化合物 163	B
化合物 110	A	化合物 162	C
化合物 111	B	化合物 164	C
化合物 113	B	化合物 172	B
对照化合物 1	D		

CYP11B1 IC50 与 CYP11B2 IC50 的比值：A>500; 500≥B>200; 200≥C>100; D≤100



对照化合物 1 的结构为

实验例 3：食蟹猴的盒式 PK 研究

试验动物：成年健康的，雄性 non-Naïve 食蟹猴，6 只，40-65 个月。

药物配制：5%DMSO+10%Solutol+85% Saline (1/2/17, V/V/V)。称量适量受试化合物，加入到离心管中，加入适量体积的 DMSO，涡旋溶解得到澄清溶液后加入 Solutol，再次涡旋混匀再加入 Saline，涡旋混匀后得到澄清溶液。将以上配制好的 2 个制剂等体积混匀，分别得到静脉给药组 0.1 mg/mL 和 PO 给药组 0.2 mg/mL 的制剂，临用现配。

给药：静脉 (i.v.) 给药组和口服 (p.o.) 给药组，每组 3 只雄性食蟹猴，动物在给药前禁食过夜，给药后 4 小时恢复给食，自由饮水。静脉组的给药剂量 0.2 mg/kg，给药体积 2 mL/kg。口服组的给药剂量 1 mg/kg，给药体积 5 mL/kg。

样本采集：静脉组在给药后 5 min、15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、8 h 采集血浆样品。口服组在给

药后 15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、8 h、24 h 采集血浆样品。在指定时间点采集 500 μ L 血液样品置于含 EDTA-K2 抗凝剂的抗凝管中，30 min 内离心得血浆。离心前全血样品置于湿冰上。所有采集的血浆样品保存于干冰上或超低温冰箱冷冻保存直至分析检测。

样品处理：待测样品稀释处理：分别取 3.0 μ L 待测血浆样品移入预先加入 27 μ L 空白血浆的 EP 管中，涡旋混匀。标准曲线、质控、空白样品和待测样品的提取过程：分别取 7.0 μ L 的 Blank、标准曲线、质控样品和稀释后待测样品移入 96 孔板中，加入 70.0 μ L 内标工作液，将 96 孔板置于混匀仪上，以 500 rpm 转速室温混匀 10 min。混匀后，4 $^{\circ}$ C，离心力 4000 rpm 离心 10 min。取 50.0 μ L 上清液移入预先加入 50.0 μ L 超纯水的 96 孔板中，将 96 孔板置于混匀仪上，以 500 rpm 转速室温混匀 10 min 后，完成标准曲线、质控、空白样品和待测样品的提取。用 LC-MS/MS 方法分析检测血浆样品得到待测化合物浓度，LC/MS/MS 分析仪器：Triple Quad 6500

数据分析：生物分析的原始数据由 AB Sciex 公司质谱仪软件 Analyst 1.7.2 采集和计算。采用 WinNonlin[®]8.2 处理软件以非房室模型拟合计算主要药代动力学参数。使用计算机程 Microsoft Office Excel Microsoft, USA）处理数据和制图。

实验结果：

本申请化合物具备更低的清除率及良好的口服吸收性能，示例性化合物的结果见下表：

化合物	静脉 0.2mg/kg		口服 1mg/kg		
	CL _{pred} (mL/min/kg)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{last} (hr*ng/mL)
化合物 6	1.20 $\pm$ 0.183	2717 $\pm$ 434	2343 $\pm$ 815	2.17 $\pm$ 1.76	13342 $\pm$ 4098

实验例 4：食蟹猴的伴随 PK 研究

实验动物：成年健康的，雄性 non-Naïve 食蟹猴，40-65 个月。

药物配制：5%DMSO+10%Solutol+85% Saline（1/2/17，V/V/V）。称量适量受试化合物加入到离心管中，加入适量体积的 DMSO，涡旋溶解得到澄清溶液后加入 Solutol，再次涡旋混匀再加入 Saline，涡旋混匀后得到澄清溶液。

动物模型：动物适应 7 天后，肌肉注射 ACTH（ACTH challeng 模型）。在肌肉注射前和注射 1h 后，采集血浆样本进行 PD 指标检测。与注射前的 PD 指标对比，变化倍数大于 2 倍的动物用于 PD 药效测试。

分组和给药：

（1）给药方式：灌胃（p.o.）给药；给药剂量：1mg/kg；给药体积：5mL/kg；给药频次：当天单次给药 1 次。

（2）ACTH 注射方式：肌肉注射；注射时间：p.o.给药 1h 后；剂量：14.5ug/kg；注射体积：0.1ml/kg。

样本采集：在 p.o.给药前，给药后 15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h 和 24h 采集血液，制备血浆。经四肢静脉取血 0.3mL 左右，置 EDTA-K2 试管中，轻轻震荡混匀，置于冰水浴中，30 min 内离心处理（4 离，2000g，10min），分离血浆，于-80 摄氏度冰箱中保存血浆样品，待测，分离血冰箱中冷冻，待测。样品处理过程中，全程冰水浴操作。

数据分析方法：采用 Phoenix WinNonlin 软件的非房室模型计算食蟹猴给药后的药动力学参数，分别给出各个受试动物血浆药物浓度-时间数据及曲线和每一剂量组平均值、标准差及曲线。使用计算机程 Microsoft Office Excel Microsoft, USA）处理数据和制图。

实验结果：

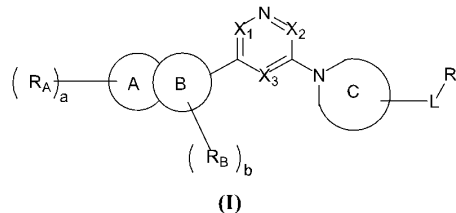
本发明化合物具备良好的口服吸收性能，示例性化合物的结果见下表：

化合物	口服 1mg/kg		
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{last} (hr*ng/mL)
化合物 155	1250 $\pm$ 98.99	2.00	4848.33 $\pm$ 77.23

以上，对本发明的实施方式进行了说明。但是，本发明不限于上述实施方式。凡在本发明的精神和原则之内，所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本发明的保护范围之内。

权利要求书

1. 化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素衍生物或药学上可接受的盐，其中，所述化合物如式(I)所示，



其中，

环 A 为 5-6 元杂环基、5-6 元杂芳基或苯基；

环 B 为苯基、5-6 元杂环基或 5-6 元杂芳基；

R_A 在每次出现时各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团：C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 氘代烷基、C₃₋₄ 环烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基；或者，当所述 5-6 元杂环基的同一个碳原子上连接两个 R_A ，且所述两个 R_A 各自独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷硫基时，所述两个 R_A 与其所连接的碳原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 3-7 元杂环基；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个独立地选自氘、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、羟基、氧代基的取代基取代；

R_B 在每次出现时各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、或任选取代的以下基团：C₁₋₄ 烷基、C₃₋₄ 环烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基；或者，当所述 5-6 元杂环基的同一个碳原子上连接两个 R_B ，且所述两个 R_B 各自独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷硫基时，所述两个 R_B 与其所连接的碳原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 3-7 元杂环基；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个独立地选自氘、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、羟基、氧代基的取代基取代；

环 C 为任选取代的 4-8 元杂环基；其中任选取代是指未被取代或被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、-OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基；所述杂环基含有 1 个 N 原子，任选地，进一步含有 1 个、2 个或 3 个杂原子，所述杂原子独立地选自 O、N 或 S；

X_1 选自 N 和 CR_{X1}；

X_2 选自 N 和 CR_{X2}；

X_3 选自 N 和 CR_{X3}；

条件是， X_1 、 X_2 和 X_3 不同时为 N；

R_{X1} 、 R_{X2} 、 R_{X3} 各自分别独立地选自氢、氘、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、C₁₋₃ 卤代烷基和 C₁₋₃ 卤代烷氧基；

L 为键、-O-、-S-、或任选取代的以下基团：-C₀₋₄ 亚烷基-N(R₁)-、-C₀₋₄ 亚烷基-C(O)-、-C₀₋₄ 亚烷基-N(R₁)-C(O)-、-C₀₋₄ 亚烷基-N(R₁)-C(O)-N(R₁)-、-C₀₋₄ 亚烷基-N(R₁)-S(O)₂-、-C₀₋₄ 亚烷基-C(O)-N(R₁)-S(O)₂-、-C₀₋₄ 亚烷基-C(O)-N(R₁)-、-C₀₋₄ 亚烷基-S(O)₂-N(R₁)-、-C₁₋₄ 亚烷基-、-C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₄ 亚烷基-C(O)-N(R₁)-、3-10 元杂环基-C₀₋₄ 亚烷基-C(O)-N(R₁)-；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷硫基；

R_1 选自氢、氘、或任选取代的以下基团：C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷硫基；

R 选自 -N(R₂)R₃、-S(O)₂R₄、或为任选被一个或多个 R_{w1} 取代的以下基团：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、5-12 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳基；其中， R_{w1} 选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-N(R₂)R₃、-N(R₅)-C(O)-R₆、-S(O)₂R₄、-C(O)OR₂、-C(O)-N(R₂)R₃、或任选的被一个或多个 R_{w2} 取代的以下基团：C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-12 元杂芳基；其中， R_{w2} 选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-N(R₂)R₃、-S(O)₂R₄、-C(O)N(R₇)R₈、-C(O)OR₉、或任选的被一个或多个 R_{w3} 取代的以下基团：C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₆₋₁₀ 芳基、5-12 元杂芳基；其中，

R_{w3} 选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-N(R₂)R₃、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、苯基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基；

R₂、R₃ 各自分别独立地选自氢、氘、或任选取代的以下基团：C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 4-6 元杂环基；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷硫基；

R₄ 选自氢、氘、或任选取代的以下基团：C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷硫基；

R₅ 选自氢、氘、或任选取代的以下基团：C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷硫基；

R₆ 选自氢、氘、或任选取代的以下基团：C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 C₄₋₆ 杂环基；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷硫基；

R₇、R₈ 各自分别独立地选自氢、氘、或任选取代的以下基团：C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 C₄₋₆ 杂环基；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷硫基；

R₉ 选自氢、氘、或任选取代的以下基团：C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基；其中，所述任选取代是指未被取代或被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷硫基；

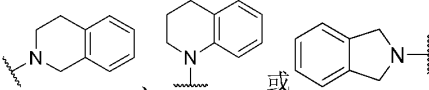
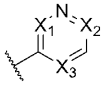
a 选自 0, 1, 2, 3 和 4；

b 选自 0, 1, 2, 3 和 4；

除非另有说明，上述杂环基或杂芳基中的杂原子独立地选自 O、N 或 S，杂原子数量为 1 个、2 个、3 个或 4 个；

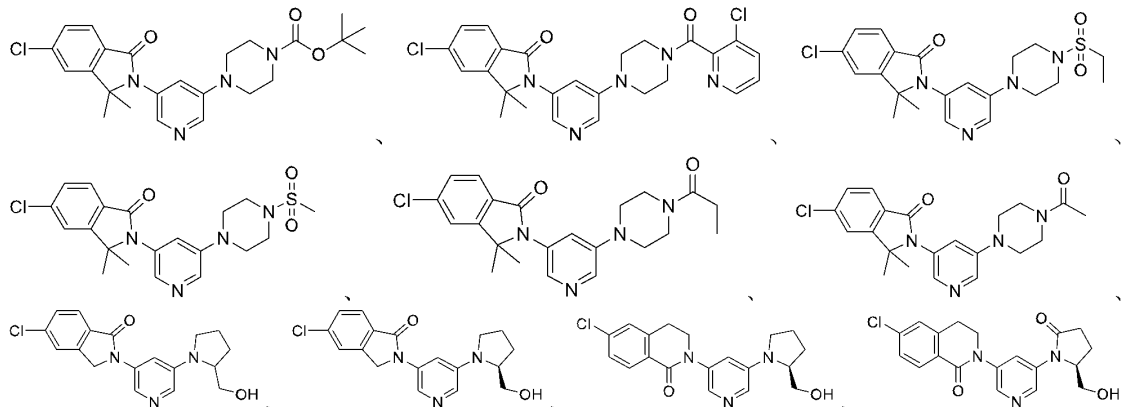
前提条件是上述各变量的定义组合起来，所形成的结构为稳定的化学结构。

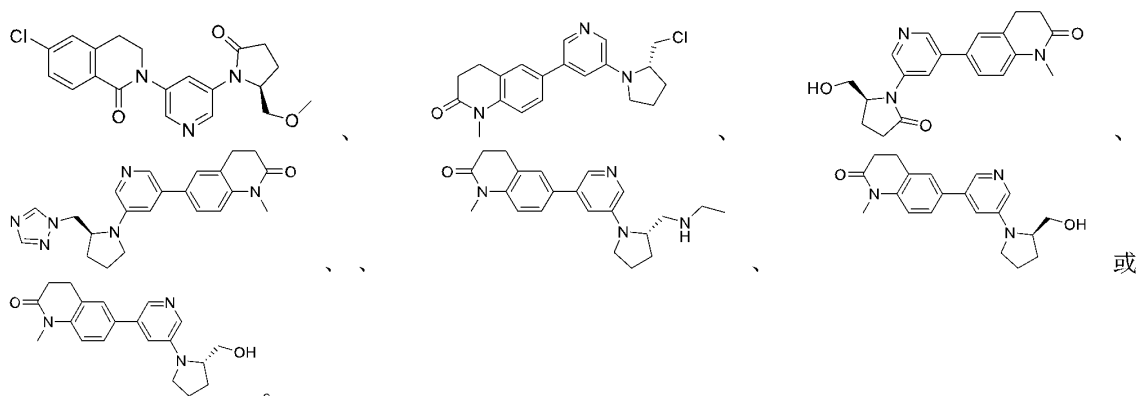
2. 如权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素衍生物或药学上可接受的盐，其

中，当环 A 和环 B 构成的双环体系为  时，b 不为 0， 表示与  连接位点；

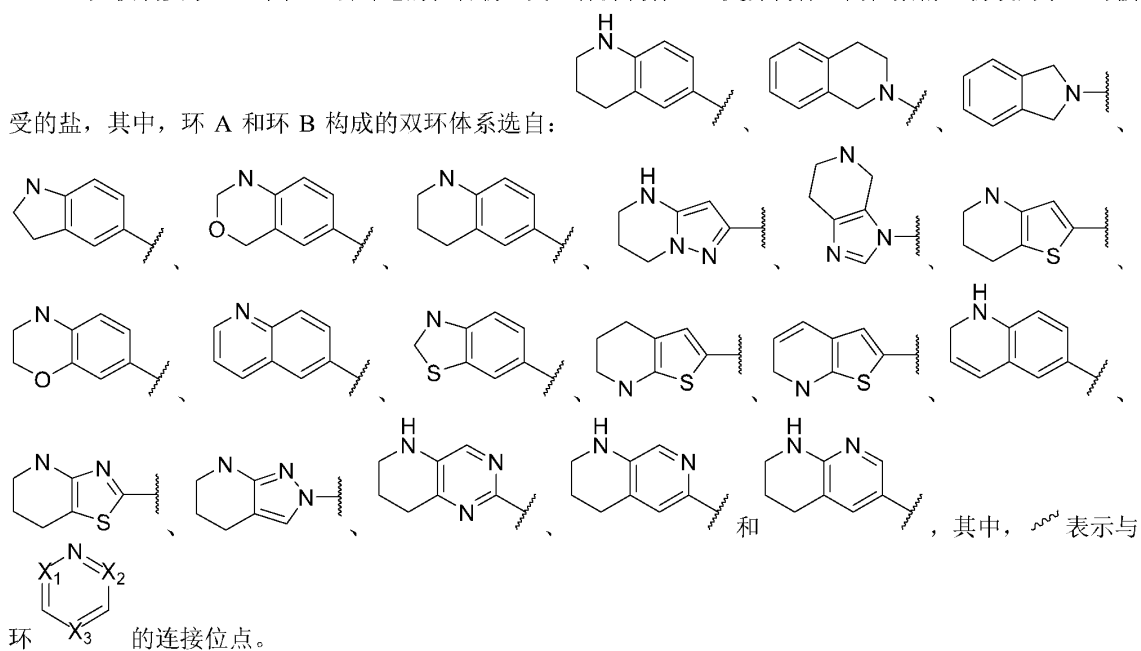
和/或，环 A 和环 B 不同时为 6 元芳香环系，即当环 A 为苯基或吡啶基时，环 B 不为苯基或吡啶基；

和/或，所述式(I)所示的化合物不为：

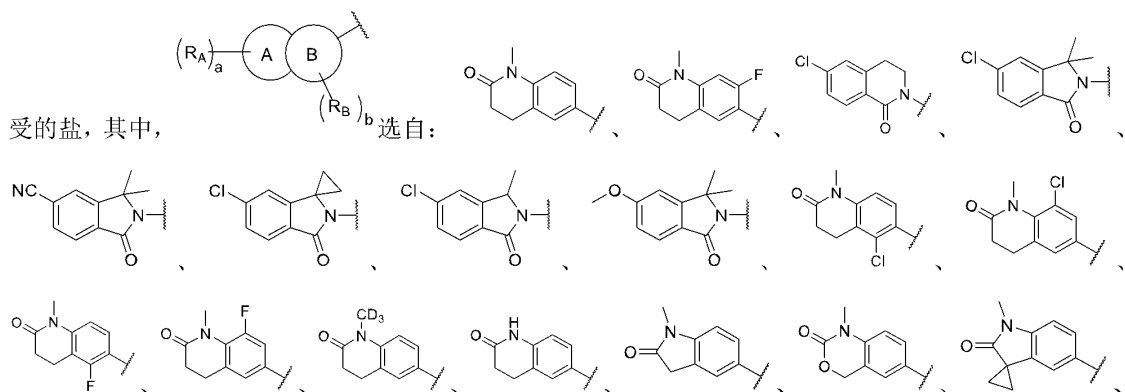


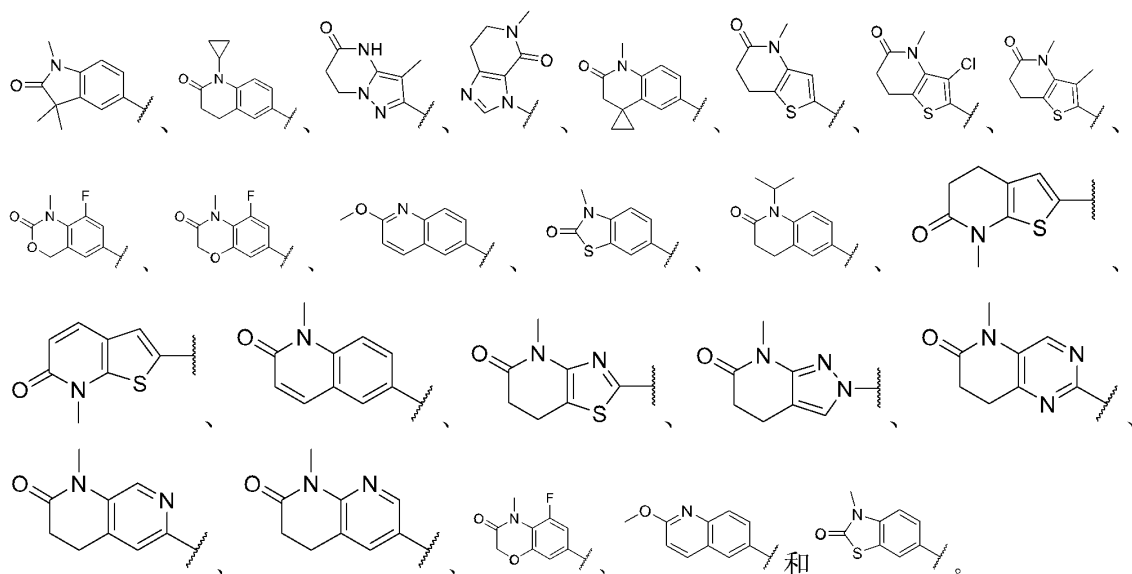


3. 如权利要求 1-2 中任一所述化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素衍生物或药学上可接



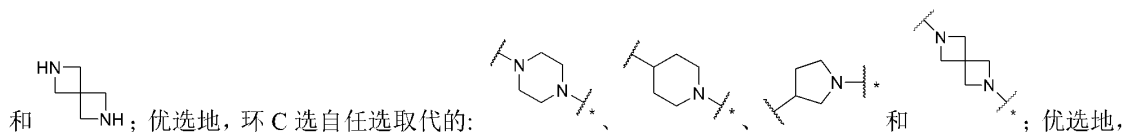
4. 如权利要求 1-3 中任一所述化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素衍生物或药学上可接





5. 如权利要求 1-4 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其中, 环 C 为任选取代的 5-8 元杂环基; 优选地, 环 C 选自任选取代的:

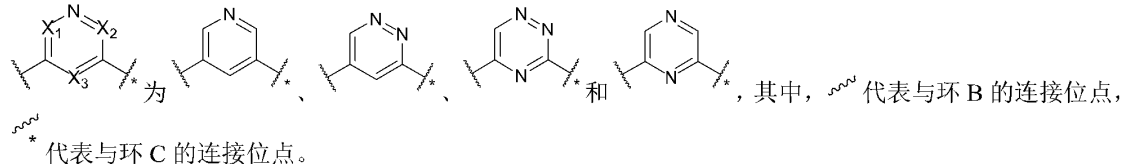




环 C 选自任选取代的：其中，代表与环的连接位点，代表和 L 的连接位点；

其中,所述任选取代是指未被取代或被一个或多个各自独立地选自氧、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、-OH、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄卤代烷氧基的取代基所取代。

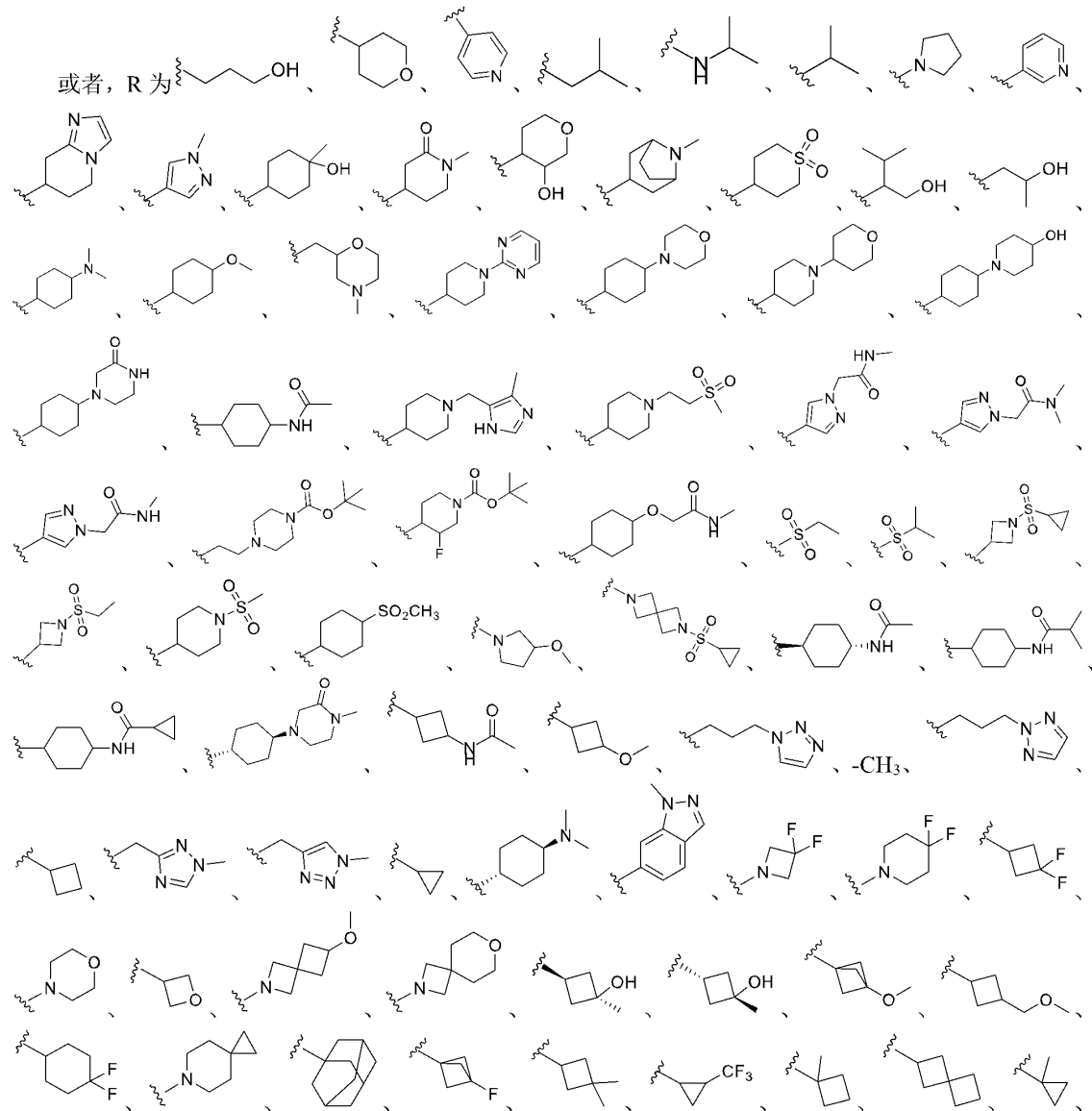
6. 如权利要求 1-5 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其中, 结构片段  为 、、 和 ; 优选地,

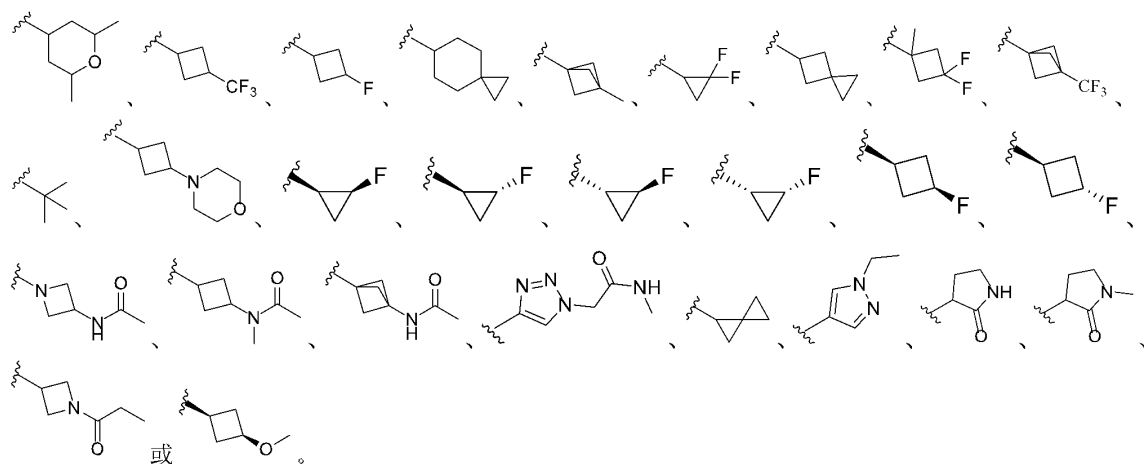


7. 如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其中, L 为键、-O-、或任选取代的以下基团: -C₀₋₄ 亚烷基-N(R₁)-、-C₀₋₄ 亚烷基-C(O)-、-C₀₋₄ 亚烷基-N(R₁)-C(O)-、-C₀₋₄ 亚烷基-N(R₁)-C(O)-N(R₁)-、-C₀₋₄ 亚烷基-C(O)-N(R₁)-S(O)₂-、-C₀₋₄ 亚烷基-C(O)-N(R₁)-、-C₁₋₄ 亚烷基-、-C₃₋₆ 环烷基-C₀₋₄ 亚烷基-C(O)-N(R₁)-; 其中, 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个(例如, 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个)取代基取代, 所述取代基各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 烷硫基;

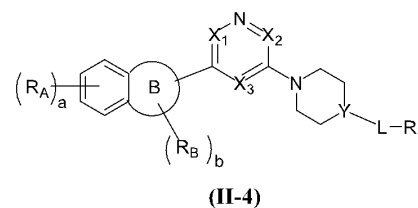
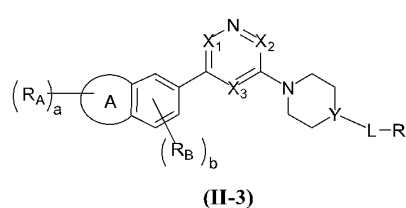
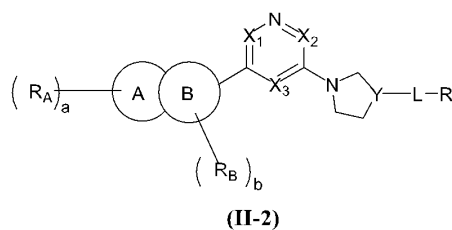
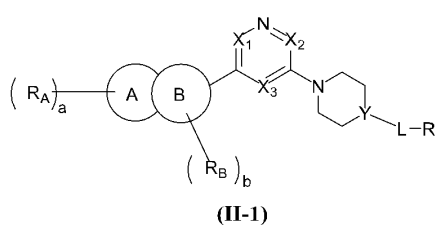
或者, L 为键、, , , , , , 亚甲基、
, , , , , , 亚乙基、亚丙基、
, , , , , , -C(O)-
或-S(O)₂-; 优选地, 所述这些基团中, 左侧连接环 C。

8. 如权利要求 1-7 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其中, R 为-N(R₂)R₃、-S(O)₂R₄、或为任选的被一个或多个 R_{w1} 取代的以下基团: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、5-10 元杂芳基、6-12 元芳基; 其中, R_{w1} 选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NR₂R₃、-N(R₅)-C(O)-R₆、-S(O)₂R₄、-C(O)OR₂、或任选的被一个或多个 R_{w2} 取代的以下基团: C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-12 元杂芳基; 其中, R_{w2} 选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NR₂R₃、-S(O)₂R₄、-C(O)NR₇R₈、-C(O)OR₉、或任选的被一个或多个 R_{w3} 取代的以下基团: C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₆₋₁₀ 芳基、5-12 元杂芳基的取代基所取代; R_{w3} 选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NR₂R₃、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₁₋₄ 卤代烷氧基;





9. 如权利要求 1-8 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物, 其为式(II-1) 或式(II-2)所示的化合物:

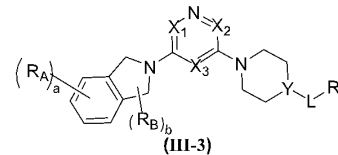
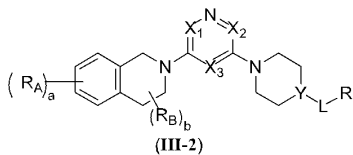
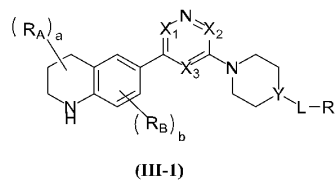


其中, 环 A、环 B、 R_A 、 R_B 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、L、R、a、b 如权 1-8 所定义;

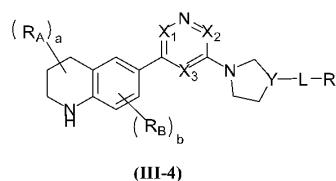
Y 为 N、 CR_Y ;

R_Y 选自氢、氧、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基和 C₁₋₃ 卤代烷氧基。

10. 如权利要求 1-9 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物, 其为式(III-1)、式(III-2)、式(III-3)或式(III-4)所示的化合物:

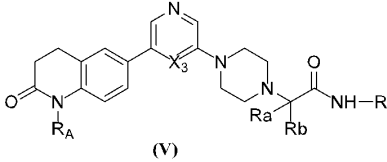


或



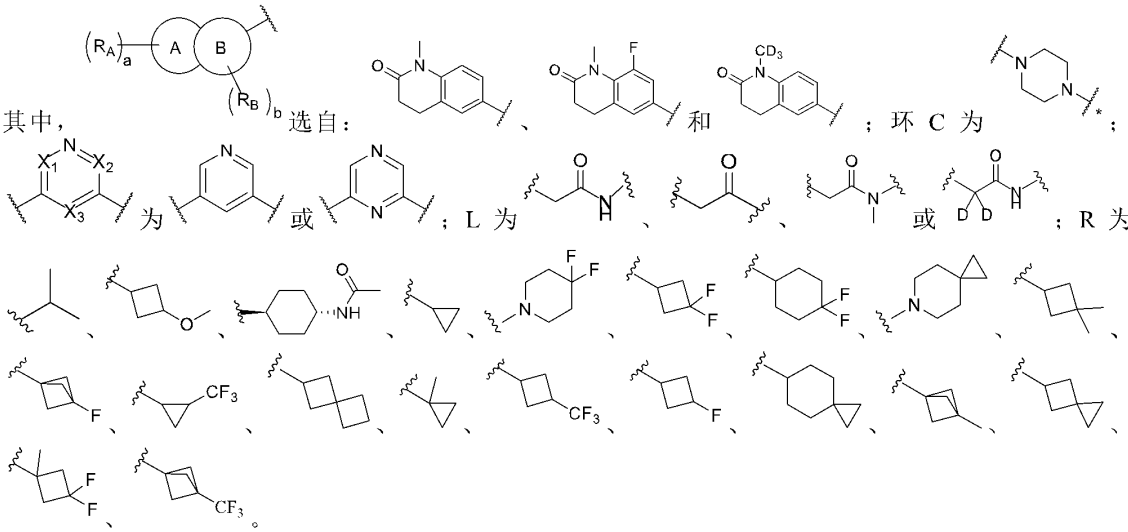
其中， R_A 、 R_B 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 L 、 R 、 a 、 b 、 Y 如权 1-9 所定义。

11. 如权利要求 1-10 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素衍生物或药学上可接受的盐，其中，所述化合物，其为式(V)所示的化合物：



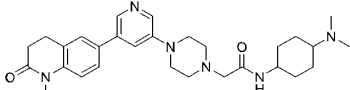
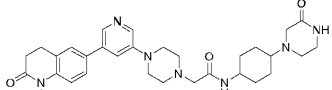
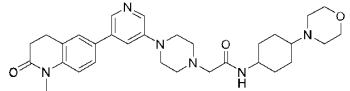
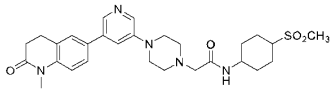
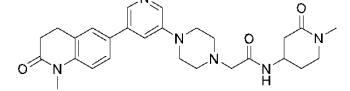
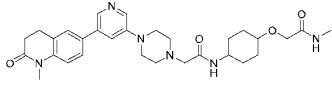
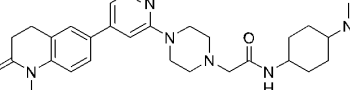
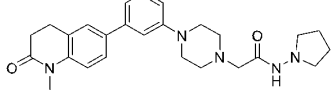
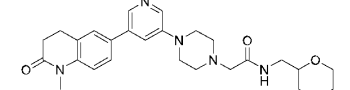
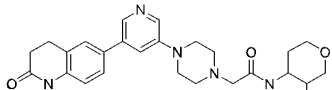
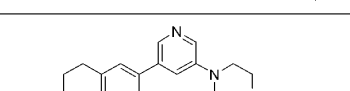
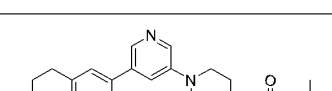
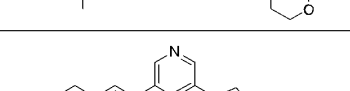
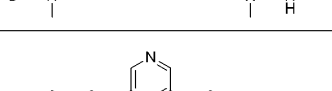
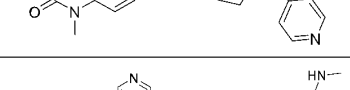
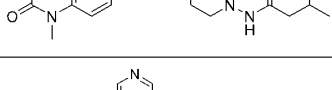
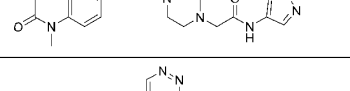
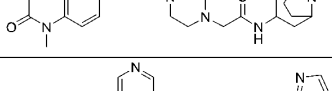
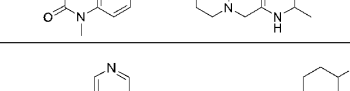
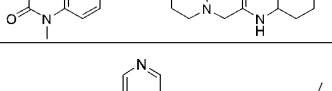
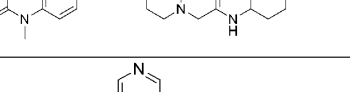
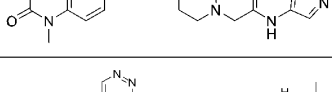
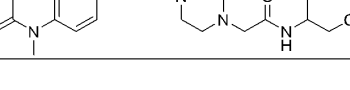
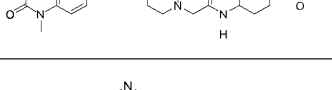
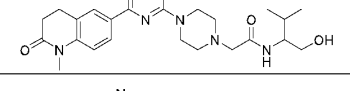
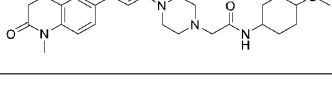
其中， X_3 、 R 如权 1-10 所定义；
 R_A 、 R_B 分别独立地选自氢、氘和 C_{1-4} 烷基。

12. 如权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、同位素衍生物或药学上可接受的盐，

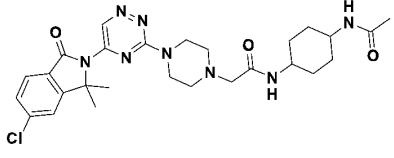
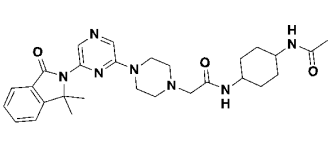
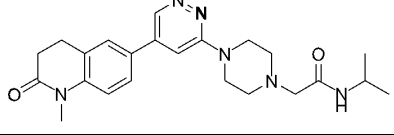
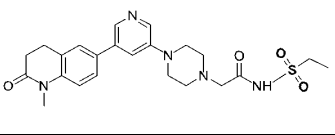
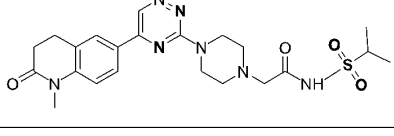
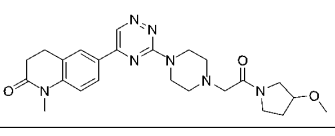
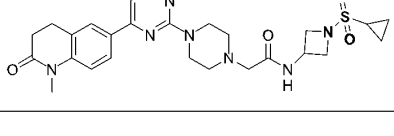
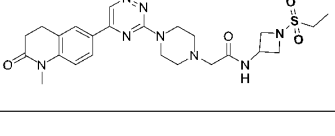
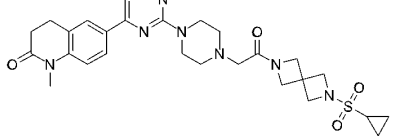
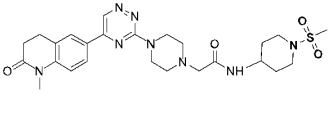


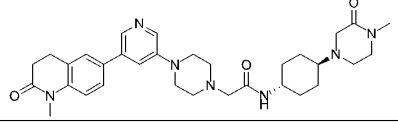
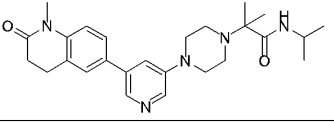
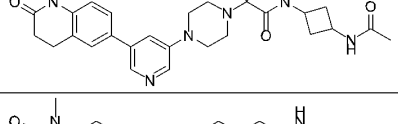
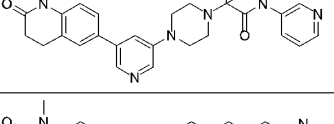
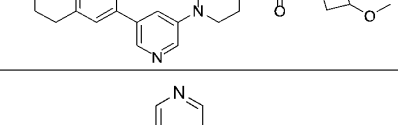
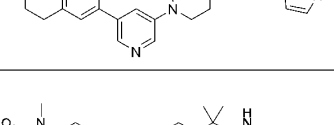
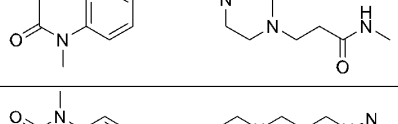
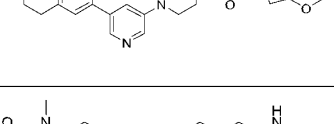
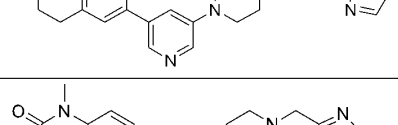
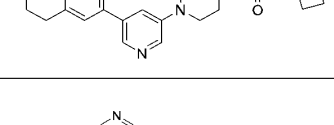
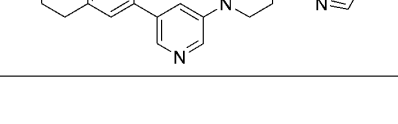
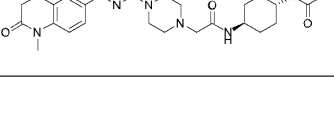
13. 化合物、或其立体异构体、互变异构体、同位素衍生物或药学上可接受的盐，其中，所述化合物选自：

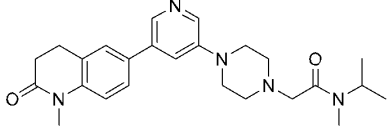
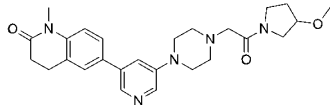
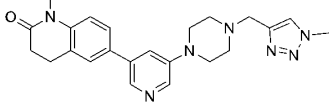
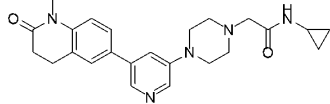
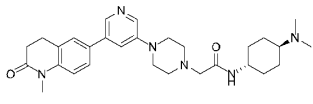
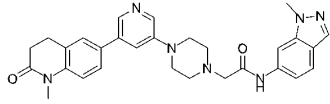
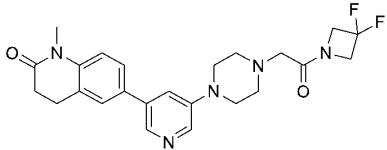
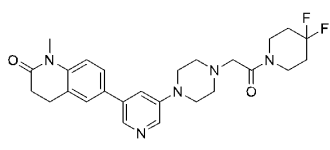
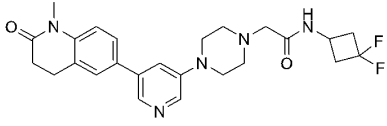
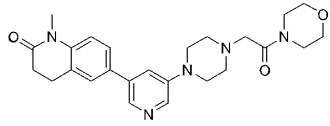
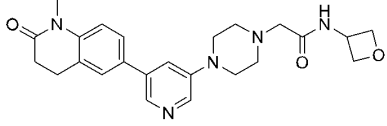
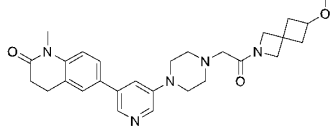
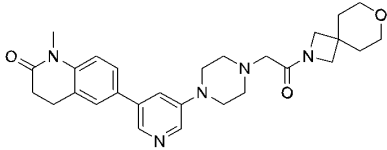
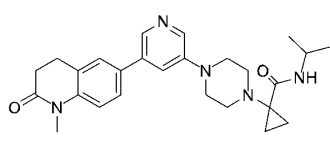
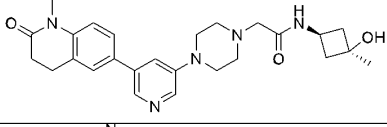
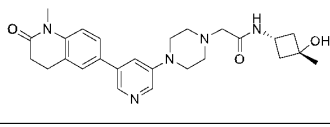
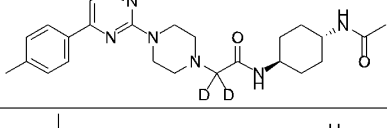
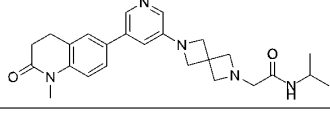
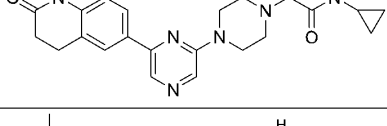
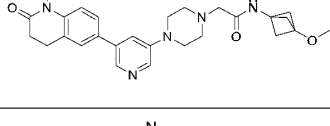
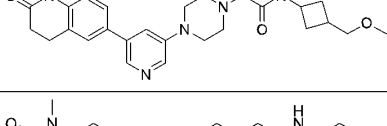
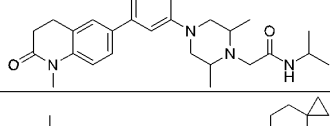
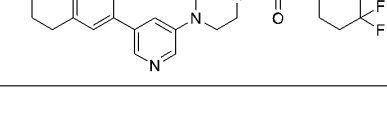
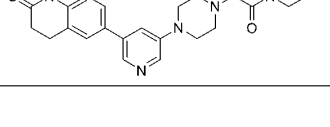
编号	结构	编号	结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	

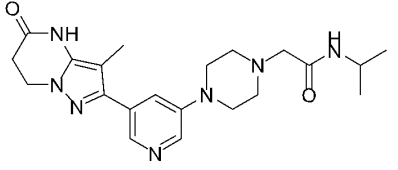
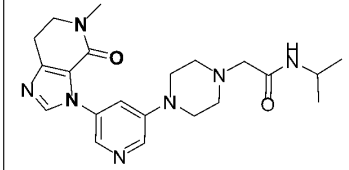
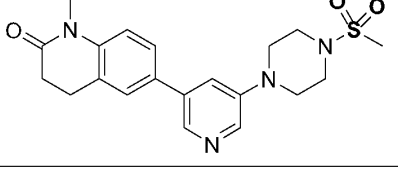
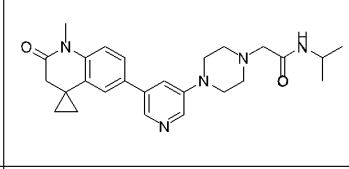
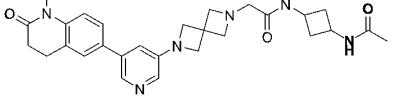
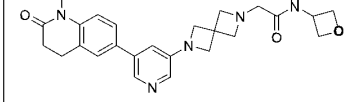
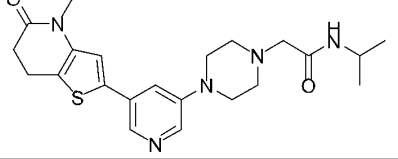
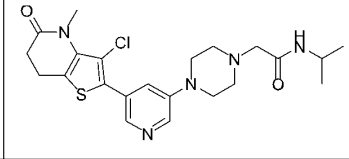
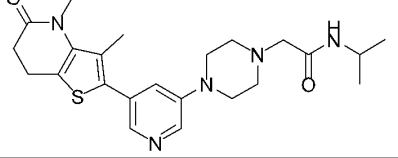
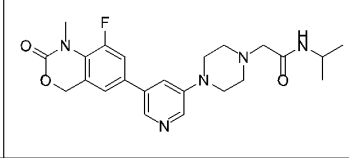
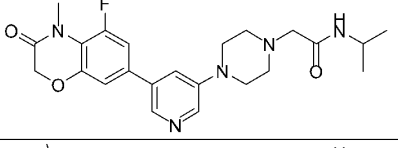
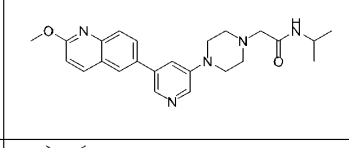
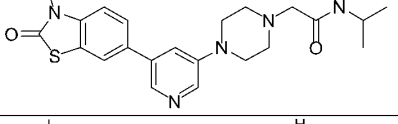
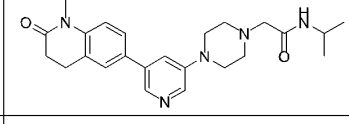
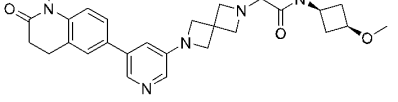
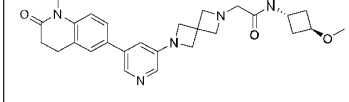
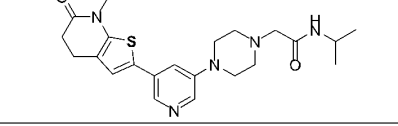
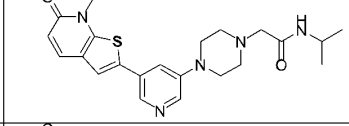
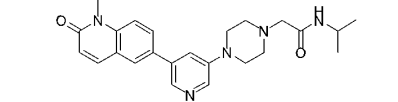
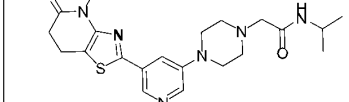
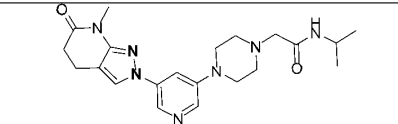
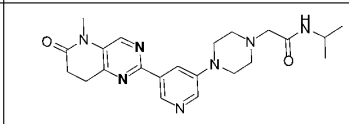
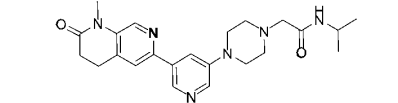
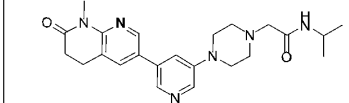
编号	结构	编号	结构
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	

105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	

129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	

153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	

173		174	
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	

14. 药物组合物，包含如权利要求 1-13 中任一项所述的化合物、或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐。

15. 如权利要求 1-13 中任一项所述的化合物、或其互变异构体、立体异构体、同位素衍生物或其药学上可接受的盐、或如权利要求 14 所述的药物组合物，作为药物或在制备药物中的用途；优选地，所述药物为作为 CYP11B2 抑制剂的药物；所述药物为用于预防和/或治疗 CYP11B2 介导的疾病的药物；进一步优选地，所述药物为用于治疗 and/或预防醛固酮增多导致的疾病或病症；进一步优选地，所述药物为用于治疗 and/或预防心脑血管疾病或肾病的药物；进一步优选的，所述药物为用于治疗 and/或预防高血压、醛固酮过多症、库欣病、心力衰竭或慢性肾病的药物；进一步优选的，所述药物为用于治疗 and/或预防难治性高血压、原醛症高血压、原醛固酮增多症、库欣病、心力衰竭或慢性肾病的药物。