吡喃并吡啶类化合物、其制备方法、药物组合物及应用

本申请要求申请日为 2024/3/1 的中国专利申请 2024102347458 和申请日为 2025/02/26 的中国专利申请 2025102190668 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明属于医药领域，具体涉及吡喃并吡啶类化合物、其制备方法、药物组合物及应用。

背景技术

醛固酮是肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）是人体血流血压与水盐平衡的核心调控体系，其中醛固酮是该体系下游的关键调控分子。醛固酮是一种类固醇激素（盐皮质激素家族），通过结合和激活远端肾小管和集合管上皮细胞中的盐皮质激素受体（MR），促进肾脏对水和钠的重吸收，同时诱导钾和氢离子的排泄，维持水和电解质的平衡，参与维持适当血压、血管张力和组织灌注。此外，最新的研究表明，醛固酮还可以上调血管平滑肌细胞上 AT1R 表达，改变血管平滑肌的张力、对收缩血管信号的反应和动脉壁结构，增加血管对去甲肾上腺素的加压反应，引起血压升高、血管平滑肌细胞增生、血管壁增厚和玻璃样变性。

在正常情况下，血浆醛固酮浓度受 RAAS、血钾浓度、促肾上腺皮质激素（ACTH）等相关刺激因子调节。醛固酮水平升高会诱发血压失常，引起心脏代谢疾病相关的炎症、血管重塑和组织纤维化，最终导致器官功能下降、心血管并发症、晚期肾脏疾病，增加死亡的风险。因此，对抗患者体内过量醛固酮的有害影响多年来一直是一种有针对性的临床策略。

对于与醛固酮及其受体相关的心肾系统疾病而言，阻断醛固酮效应是有效的治疗方法。醛固酮受体拮抗剂（MRA）和肾素-血管紧张素-醛固酮系统拮抗剂（RAS 抑制剂）是目前用于拮抗醛固酮的临床疗法。MRA（如螺内酯）通过竞争性结合盐皮质激素受体来抑制醛固酮作用，而 RAS 抑制剂（如沙坦类药物）则通过阻断血管紧张素 II 的上游刺激作用间接降低醛固酮水平。临床上，一方面 MRA 会过度拮抗受体效应（醛固酮受体还可被雌激素激动），并存在雄激素受体拮抗的脱靶副作用，另一方面 RAS 抑制剂则对过量醛固酮的抑制不完全，临床上存在耐药问题。因而，直接抑制醛固酮合成酶（AS）的特异性抑制剂（ASI）可在完全减少醛固酮的产生同时不产生额外影响，可作为 MRA 和 RAS 抑制剂的优效迭代产品。

醛固酮合成酶（Aldosterone synthase，由 CYP11B2 基因编码）控制醛固酮的合成，催化从胆固醇合成醛固酮的最后步骤，几十年来一直是治疗高血压的药理学靶点。钾离子、血管紧张素 II 以及瘦素等均可激活 CYP11B2 的产生，进而合成醛固酮。重要的是，CYP11B2 是催化最终氧化生成醛固酮的唯一酶，且主要在肾上腺肾小球带表达，身体的其他部位基本不产生这种酶，因此预期不会产生脱靶效应。

由于产生醛固酮的酶和产生皮质醇的酶有 93%是相同的（CYP11B1 即皮质醇合成酶，是皮质醇

合成途径中的最终酶），这种高度的相似性导致早期醛固酮合酶抑制剂对皮质醇合成的交叉反应和抑制。因此，研发出一种既能抑制醛固酮产生又对皮质醇没有影响的药物是当前难点与痛点。

LCI699 是第一个具有口服活性的并进入治疗原发性醛固酮增多症临床试验的醛固酮合成酶抑制剂。口服 LCI699 后发现血浆中醛固酮水平下降、血压下降。然而，LCI699 对 CYP11B2 和 CYP11B1 的选择性不佳，对皮质醇合成酶更有抑制效果，所以带来额外副作用，不得不转向库欣病治疗的研发。其后，新一代高选择性的 ASI 抑制剂辗转开发，目前仅有为数不多的几个产品进入临床。

Lorundrostat（Mineralys）是一种高选择性醛固酮合成酶抑制剂，抑制醛固酮合酶 CYP11B2、降低体内醛固酮水平的同时，不抑制 CYP11B1。另一个新药是 Baxdrostat（CinCor Pharma/阿斯利康），Baxdrostat 的 I 期临床研究显示，Baxdrostat 对醛固酮合成酶的抑制作用是对皮质醇合成抑制作用的 100 倍，属于高选择性的醛固酮合成抑制剂，能剂量依赖性的降低血浆醛固酮水平>70%。

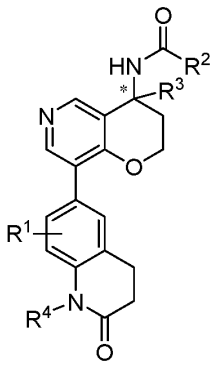
虽然已有两个临床研究产品，但是它们最终是不是在大的临床 III 期中证明安全且有效尚不明确。因此选择性好，安全性更高，有效性更好的高选择性醛固酮合成酶抑制剂仍然是患者所需要的。

发明内容

本发明所要解决的技术问题是提供一种具有新结构的高选择性的醛固酮合成酶抑制剂。本发明旨在提供一种吡喃并吡啶类化合物、其制备方法、药物组合物及应用。该类化合物对醛固酮合成酶有较强的抑制作用，但对皮质醇合成酶几乎无影响，具有高选择性，且具有较高安全性，在预防和/或治疗与醛固酮相关的各种疾病中有很好的应用前景。

本发明是通过以下技术方案来解决上述技术问题的。

本发明提供一种如式（I）所示化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体，



(I) ；

其中，*标记碳原子为 S 构型、R 构型或它们的混合物；

R^1 为 H、D、卤素、-CN、-NO_2、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 卤代烷基、C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_6 卤代烷氧基；

R^2 为 H、D、C_1-C_6 烷基、被 1 个、2 个或 3 个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 卤代烷氧基、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-10 元杂芳基”、被 1 个、2 个或 3 个 R^{2-2} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为

1 个、2 个或 3 个的 5-10 元杂芳基”、C_3-C_6 环烷基、被 1 个、2 个或 3 个 R^{2-3} 取代的 C_3-C_6 环烷基或 $NR^{2-4}R^{2-5}$；

R^{2-1} 独立地为羟基或卤素；

R^{2-2} 和 R^{2-3} 独立地为卤素；

R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为 H、C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基；

R^3 为 H、D、C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基；

R^4 为 C_1-C_6 烷基。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体中的某些基团如下定义，未提及的基团同本发明任一方案所述（简称“在本发明某一方案中”）。

在本发明某一方案中，各所述 C_1-C_6 烷基和各所述取代的 C_1-C_6 烷基中的 C_1-C_6 烷基独立地为甲基、乙基、丙基、丁基或己基；优选为甲基或乙基。

在本发明某一方案中，各所述 C_1-C_6 卤代烷基独立地为卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基或卤代己基，所述卤代为氟代、氯代、溴代或碘代。

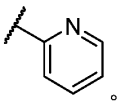
在本发明某一方案中，各所述卤素独立地为氟、氯、溴或碘；优选为氟。

在本发明某一方案中，各所述 C_1-C_6 烷氧基独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

在本发明某一方案中，各所述 C_1-C_6 卤代烷氧基独立地为卤代甲氧基、卤代乙氧基、卤代正丙氧基、卤代异丙氧基、卤代正丁氧基、卤代异丁氧基、卤代仲丁氧基或卤代叔丁氧基；所述卤代为氟代、氯代、溴代或碘代。

在本发明某一方案中，各所述的 C_3-C_6 环烷基和各所述取代的 C_3-C_6 环烷基中 C_3-C_6 环烷基独立地为环丙基。

在本发明某一方案中，各所述 5-10 元杂芳基和各所述取代的 5-10 元杂芳基中 5-10 元杂芳基独立地为 5-6 元单环杂芳基。

在本发明某一方案中，各所述 5-10 元杂芳基和各所述取代的 5-10 元杂芳基中杂原子独立地选自 N，杂原子数独立地为 1 个；例如，。

在本发明某一方案中，所述 * 标记碳原子为 R 构型。

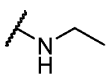
在本发明某一方案中，所述 R^1 为 H 或卤素。

在本发明某一方案中，所述 R^2 为 C_1-C_6 烷基或 $NR^{2-4}R^{2-5}$；优选为 C_1-C_6 烷基。

在本发明某一方案中，所述 R^{2-4} 为 H 或 C_1-C_6 烷基；优选为 C_1-C_6 烷基。

在本发明某一方案中，所述 R^{2-5} 独立地为 C_1-C_6 烷基。

在本发明某一方案中，R^1 为 H 或氟。

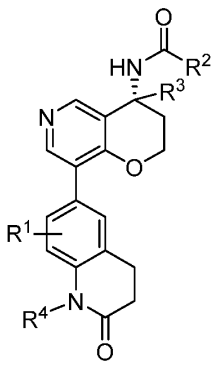
在本发明某一方案中，R^2 为、或；优选为或；进一步优

选为。

在本发明某一方案中，所述 R^3 为 H 或 D；优选为 H。

在本发明某一方案中，所述 R^4 为甲基。

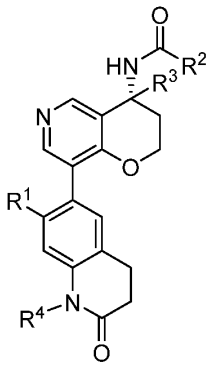
在本发明某一方案中，所述式（I）所示的化合物为如下式（I-1）所示的化合物，



(I-1)

；其中，R^1、R^2、R^3 和 R^4 的定义如本发明中任一项所述。

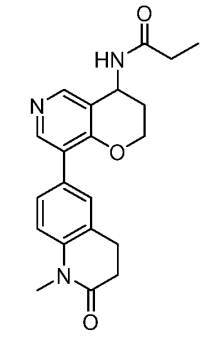
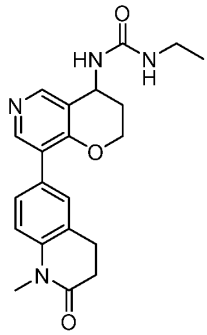
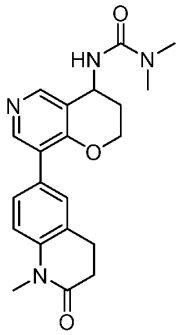
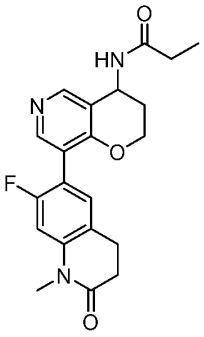
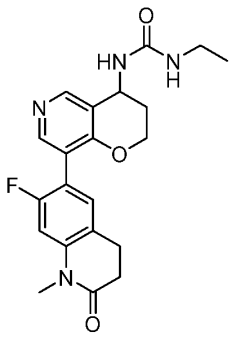
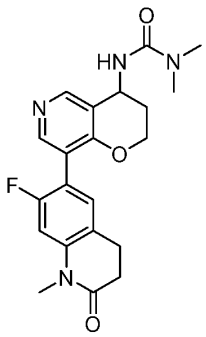
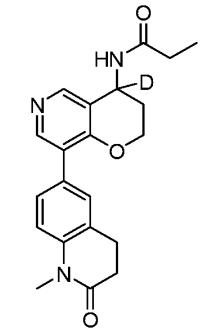
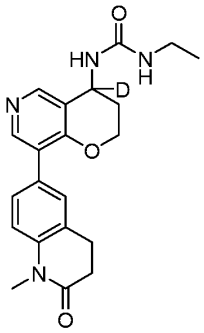
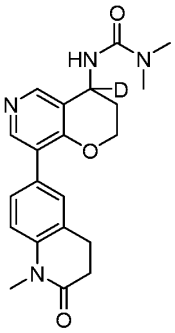
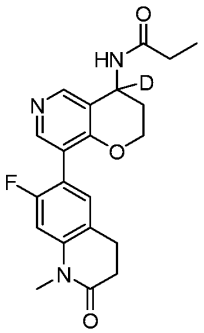
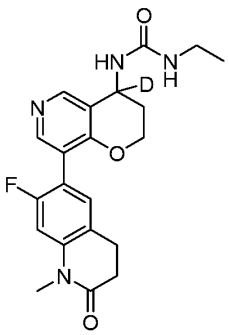
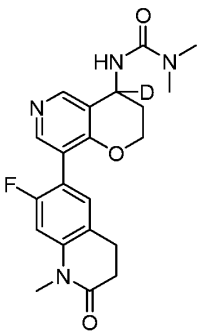
在本发明某一方案中，所述式（I）所示的化合物为如下式（I-2）所示的化合物，



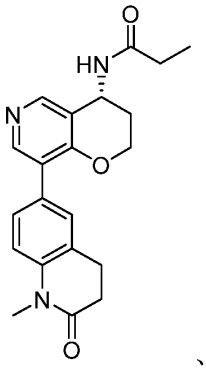
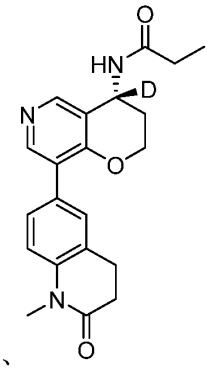
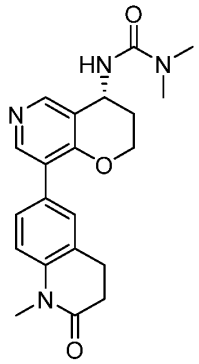
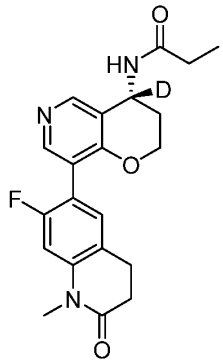
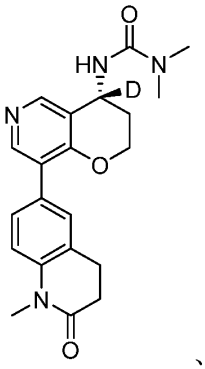
(I-2)

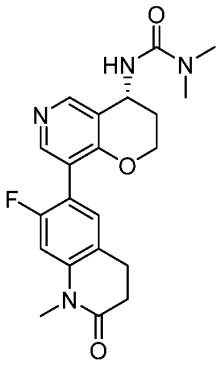
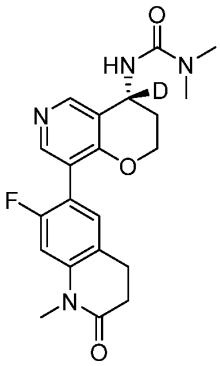
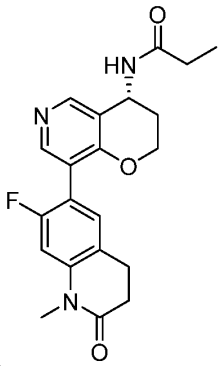
；其中，R^1、R^2、R^3 和 R^4 的定义如本发明中任一项所述。

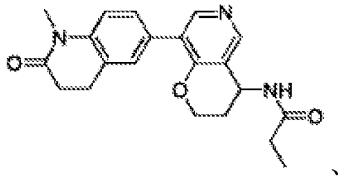
在一些实施方案中，所述如式（I）所示化合物为如下任一化合物：

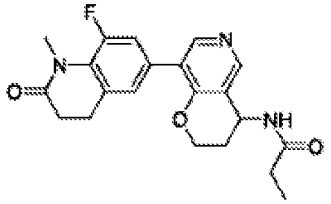
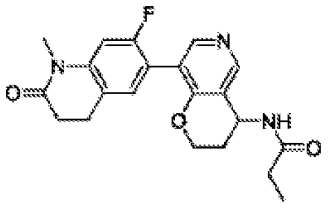
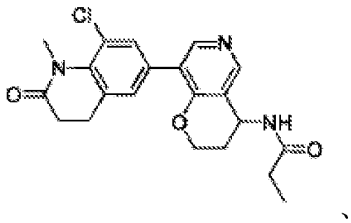













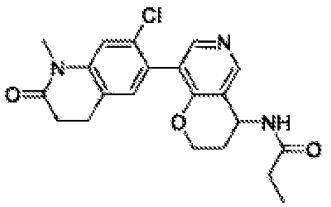
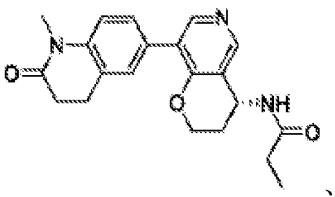
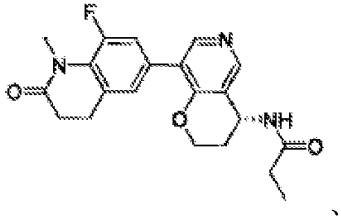
；优选为，

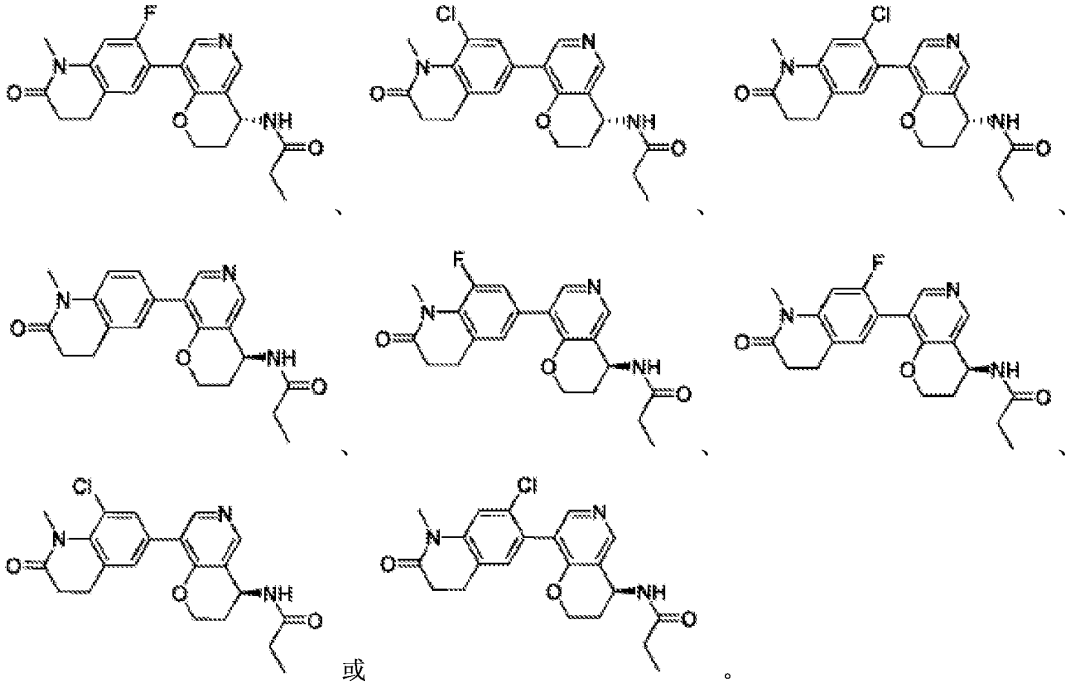
、、、、、

、、或。

在一些实施方案中，所述式（I）所示的化合物不为、

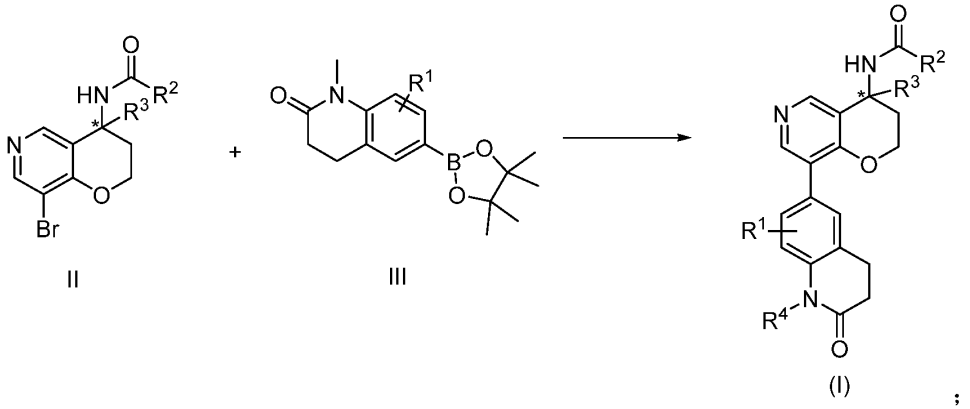
、、、

、、、



或 。

本发明还提供了一种所述如式（I）所示化合物的制备方法，其包括以下步骤，在溶剂中，碱和催化剂存在下，化合物 II 和化合物 III 制备得到式（I）所示化合物；



II III (I) ；

其中，*、R^1、R^2、R^3 和 R^4 的定义如本发明中任一项所述。

在一些实施方案中，所述的溶剂为有机溶剂和/或水；优选为有机溶剂和水；所述的有机溶剂可为醇类溶剂；例如，乙醇。

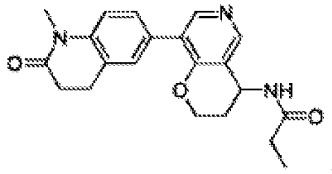
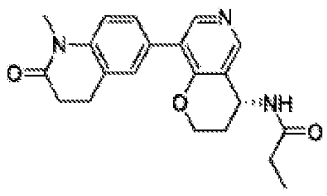
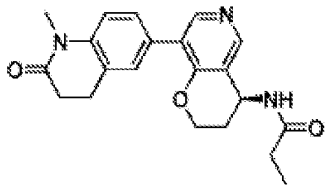
在一些实施方案中，所述的碱为无机碱；优选为碳酸钾和/或碳酸钠。

在一些实施方案中，所述的催化剂为钯催化剂；优选为四三苯基膦钯。本发明还提供了一种药物组合物，所述药物组合物包括：

（1）上述如式（I）所示化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体；和

（2）药学上可接受的辅料。

本发明还提供上述如式（I）所示化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体、上述药物组合物在制备醛固酮合成酶抑制剂中的用途。

本发明还提供上述如式（I）所示化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体、上述药物组合物在制备药物中的用途，所述的药物用于治疗和/或预防慢性肾病、充血性心力衰竭、高血压或原发性醛固酮过多症；优选为高血压；较佳地，所述的如式(I)所示化合物不为 、或。

定义

除非另有定义，否则本文使用的所有技术和科学术语具有如本发明所属领域的普通技术人员所通常理解相同的含义。此外，阐述以下定义以说明和限定用于描述本发明的各种术语的含义和范围。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

术语“烷基”是指具有指定的碳原子数（例如C_1-C_6）的直链或支链烷基。烷基包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基等。

术语“卤代烷基”是指卤素取代的烷基，其中，卤素和烷基同上文所定义的卤素和烷基。

术语“烷氧基”是指基团R^Z-O-，其中，R^Z为上文所定义的烷基。

术语“卤代烷氧基”是指卤素取代的烷氧基，其中，卤素和烷氧基同上文所定义的卤素和烷氧基。

术语“杂芳基”是指具有指定环原子数（例如 5-10 元）的、指定杂原子数（例如 1 个、2 个或 3 个）的、指定杂原子种类（N、O 和 S 中的一种、两种或三种）的环状基团，其为单环或多环，且每个环具有芳香性（符合休克尔规则）。杂芳基通过碳原子或杂原子与分子其余部分相连；杂芳基通过具有杂原子的环或不具有杂原子的环与分子其余部分相连。杂芳基包括但不限于呋喃环、吡咯环、噻吩环、吡唑环、咪唑环、噁唑环、噻唑环、吡啶环、嘧啶环、吲哚环、苯并吡咯环等。

术语“环烷基”是指具有指定的碳原子数（例如 C_3-C_6）的、仅由碳原子组成的、饱和的单环环状基团。环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

术语“药学上可接受的盐”包括“与有机酸或无机酸形成的药学上可接受的盐”和“与有机碱或无机碱形成的药学上可接受的盐”。

术语“立体异构体”包括构型异构体，其中构型异构体主要包括旋光异构体，例如，对映异构体、非对映异构体或其混合物。

术语“药学上可接受的辅料”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性

并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质，代表性的辅料包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。

术语“药物组合物”表示准备施用于有此需要的哺乳动物、例如人的包含治疗有效量的活性药物成分与药学上可接受的赋型剂的混合物或溶液。

术语“治疗”涉及逆转、减轻、抑制该术语适用的障碍或病症的进展或者预防之，或者这类障碍或病症的一种或多种症状。本文所用的名词“治疗”涉及动词治疗的动作，后者是如前定义的。

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

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明公开了一种吡喃并吡啶类化合物、其制备方法、药物组合物及应用。提供了一类与已报道或公开化合物结构不同的选择性醛固酮合成酶抑制剂：本发明化合物对hCYP11B 1/2 选择性倍数为 50-220；药代动力学性质优异：本发明化合物给药 12 小时后血浆中醛固酮浓度为 85-220 pg/mL、给药 12 小时后血浆中皮质酮浓度为 350-1000 pg/mL、最大血药浓度（Cmax）为 8-25 ng/mL、血浆暴露量(AUC0-24h)为 150-2200 h·ng/mL；对常见 CYP450 酶的体外抑制活性>50μM 且具有较高的安全性。

附图说明

图 1 为给药不同时间点血浆中醛固酮浓度。

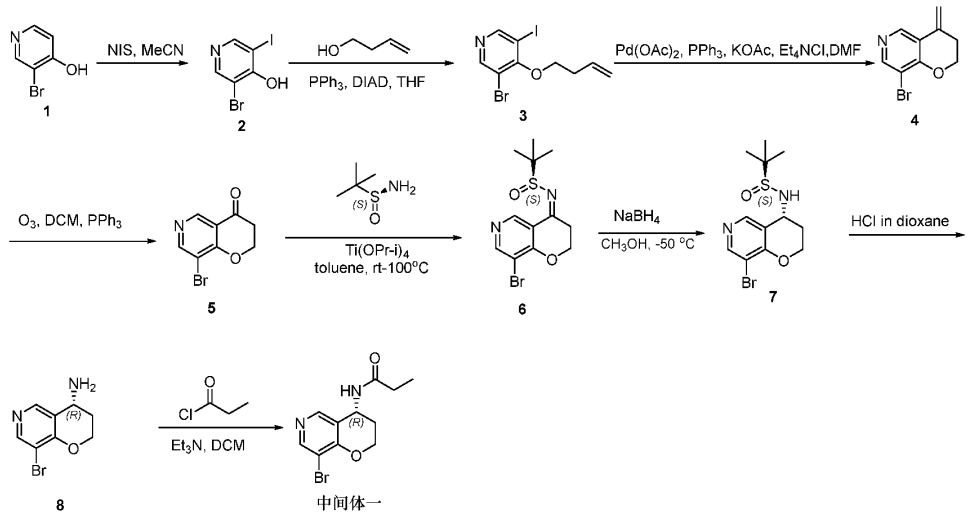
图 2 为给药不同时间点血浆中皮质醇浓度。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

本文所用的原料或试剂为可购买到的或由本领域通常已知的合成方法制备

中间体一



步骤 1

将化合物 1 (30.0 g，172.42 mmol) 溶解在乙腈 (300 mL) 中，加入 N-碘代丁二酰亚胺 (46.5 g，206.90 mmol)，加毕，反应液在 80 °C 搅拌 2.5 小时。TLC (二氯甲烷/甲醇=10/1，产品: Rf = 0.1，原料: Rf = 0.2) 显示原料消耗完全。反应液趁热过滤，用乙腈 (200 mL) 冲洗，收集固体烘干，得到化合物 2 (45.0 g，87%) 白色固体。

LCMS (ESI) m/z: 299.8 [M+H]+。

步骤 2

将化合物 2 (40.0 g，133.38 mmol) 溶解在四氢呋喃 (400 mL) 中，加入 3-丁烯-1-醇 (9.85 g，136.60 mmol) 和三苯基膦 (42.0 g，160.06 mmol)，加毕，反应液在室温搅拌 0.5 小时，冷却至 0 °C，缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (29.7 g，146.72 mmol)，加毕，反应液在氮气氛围下 65 °C 搅拌 12 小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯= 10/1，产品: Rf = 0.8，原料: Rf = 0.02) 显示原料消耗完全。将反应液减压浓缩，柱层析（石油醚/乙酸乙酯= 20/1）得到黄色油状化合物 3 (30.7 g, 收率 65 %)。

LCMS (ESI) m/z: 353.9 [M+H]+。

步骤 3

将化合物 3 (30.7 g，1.0 eq) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (300 mL) 中，依次加入三苯基膦 (4.55 g，17.35 mmol)，四乙基氯化铵 (14.4 g，86.73 mmol)，醋酸钯 (1.95 g，8.67 mmol) 和醋酸钾 (21.3 g，216.82 mmol)，加毕，反应液在氮气氛围下 80 °C 搅拌 1 小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯= 5/1，产品: Rf = 0.4，原料: Rf = 0.78) 显示原料消耗完全。反应液降温后向反应液中加入盐酸水溶液 (300 mL, 4 M) 淬灭，乙酸乙酯 (300 mL×2) 进行萃取，将有机相用盐酸水溶液 (200 mL, 4 M) 洗涤后，收集水相，用 2 M 的氢氧化钠水溶液调至 pH 值大于 7，再用乙酸乙酯 (300 mL, 200 mL) 进行萃取，将有机相用饱和氯化钠溶液 (300 mL) 洗涤后，加入无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到黄色固体化合物 4 (20.0 g，收率 76.5%)。

LCMS (ESI) m/z: 226.0 [M+H]+。

步骤 4

将化合物 4 (15.0 g，1.0 eq) 溶解在二氯甲烷 (600 mL) 中，氮气氛围下冷却至-50 °C，通入臭氧，保持温度搅拌 2 小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯= 4/1，产品: Rf = 0.3，原料: Rf = 0.4) 显示原料消耗完全。将反应液移至室温，加入饱和亚硫酸钠水溶液 (300 mL) 淬灭，二氯甲烷 (200 mL×2) 进行萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液 (150 mL) 洗涤后，加入无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，经柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯= 4/1）得到黄色固体化合物 5 (13.0 g，收率 86%)。

LCMS (ESI) m/z: 227.9 [M+H]+。

步骤 5

将化合物 5 (3.0 g，1.0 eq) 和 S-叔丁基亚磺酰胺 (1.91 g，1.2 eq) 溶解在甲苯 (100 mL) 中，氮气氛围下加入钛酸四异丙酯 (9.3 g，2.5 eq)，加毕，反应液在 100 °C 搅拌 1 小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯= 2/1，产品: Rf = 0.3，原料: Rf = 0.4) 显示原料消耗完全。反应液降温后向反应液中加入水 (100 mL) 和乙酸乙酯 (200 mL, 150 mL) 进行萃取，将有机相用饱和氯化钠溶液 (150 mL) 洗涤后，加入无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，经过柱纯化得到黄色固体化合物 6 (800 mg，收率 18.4%)。

LCMS (ESI) m/z: 331.0 [M+H]+。

步骤 6

将化合物 6 (218 mg，1.0 eq) 溶解在甲醇 (10.0 mL) 中，-50 °C 下加入硼氢化钠 (75 mg，3.0 eq)，加毕，保持温度搅拌 2 小时。TLC (二氯甲烷/甲醇= 20/1，产品: Rf = 0.2，原料: Rf = 0.4) 显示原料消耗完全。向反应液中加入饱和碳酸氢钠 (10.0 mL) 淬灭反应，加入二氯甲烷 (20.0 mL, 10.0 mL) 进行萃取，将有机相用饱和氯化钠溶液 (20.0 mL) 洗涤后，加入无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，经柱层析（二氯甲烷/甲醇= 15/1）纯化得到黄色固体中间体 7 (195 mg，收率 89.0%)。

LCMS (ESI) m/z: 333.0 [M+H]+。

步骤 7

将化合物 7 (195 mg，1.0 eq) 溶解在二氧六环 (3.0 mL) 中，加入盐酸的二氧六环溶液 (0.45 mL，4 M，3.0 eq)，加毕，反应液室温搅拌 4 小时。TLC (二氯甲烷/甲醇= 20/1，产品: Rf = 0.05，原料: Rf = 0.2) 显示原料消耗完全。向反应液中加入乙醚 (6.0 mL)，有固体析出，抽滤，收集固体，干燥得到黄色固体化合物 8 (140 mg，粗品)。

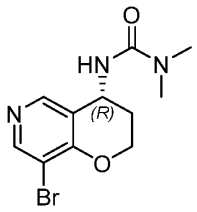
LCMS (ESI) m/z: 229.0 [M+H]+。

步骤 8

将化合物 8 (120 mg，0.52 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10.0 mL)，加入丙酰氯 (59 mg，0.63 mmol) 和三乙胺 (106 mg，1.05 mmol)，加毕，反应液室温搅拌 1 小时。TLC (二氯甲烷/甲醇= 10/1，产品: Rf = 0.4，原料: Rf = 0.3) 显示原料消耗完全。将反应液减压浓缩，得到黄色固体**中间体一** (80 mg，收率 53.6%)。

LCMS (ESI) m/z: 285.0 [M+H]+。

中间体二

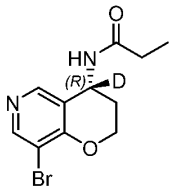


中间体二

采用与**中间体一**相同的试验方法，用 N,N-二甲基乙酰氯代替步骤 8 中的丙酰氯，合成得到中间体二。

LCMS (ESI) m/z: 300 [M+H]+

中间体三

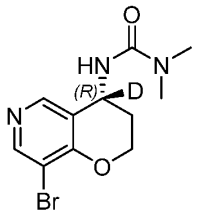


中间体三

采用与**中间体一**相同的试验方法，用 NaBD4 代替步骤 6 中的 NaBH4，合成得到中间体三。

LCMS(ESI)m/z=286[M+H]+

中间体四

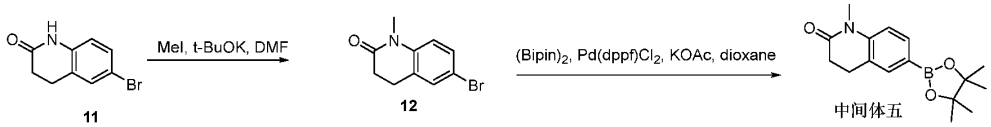


中间体四

采用与**中间体一**相同的试验方法，用 $NaBD_4$ 代替步骤 6 中的 $NaBH_4$，用 N,N-二甲基乙酰氯代替步骤 8 中的丙酰氯，合成得到中间体四。

LCMS (ESI) m/z: 301 [M+H]+。

中间体五



11 12 中间体五

步骤 1

将化合物 11 (10g，44.23 mmol) 溶解在 DMF(200mL)中，0 °C 加入叔丁醇钾(9.92g, 88.47 mmol)，搅拌半小时，滴加碘甲烷 (8.16g，57.50mmol)，搅拌过夜，补加碘甲烷 (2.5g，17.69

mmol)，反应液升温至 40 °C 搅拌 5 小时。TLC 显示原料消耗完全。反应液降温后，加入水 (50mL) 和乙酸乙酯 (100 mL) 进行萃取，将有机相用饱和氯化钠溶液(20.0 mL) 洗涤后，加入无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 4：1）纯化得白色固体化合物 12 (8.9 g, 收率 83.8%)。

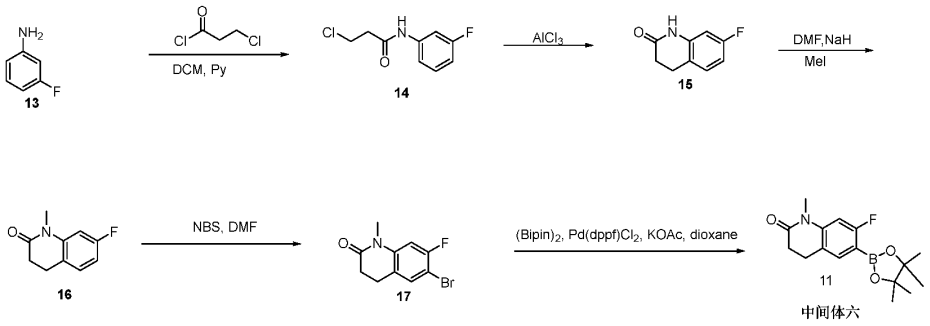
LCMS (ESI) m/z: 241 [M+H]+。

步骤 2

将化合物 12 (2.1 g，8.75 mmol) 溶解在二氧六环 (20mL)中，加入双联频哪醇酯(2.67g，10.50 mmol)，醋酸钾 (2.58g，26.24 mmol)，Pd(dppf)Cl2 (320 mg，0.44 mmol)，加毕，氮气保护，反应液升温至 80 °C 搅拌 12 小时。TLC 显示原料消耗完全。反应液降温后，加入水 (20mL) 和乙酸乙酯 (40 mL) 进行萃取，将有机相用饱和氯化钠溶液(20.0 mL) 洗涤后，加入无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 4：1）纯化得浅棕红色固体化合物**中间体五**(1.6 g, 收率 63.7%)。

LCMS (ESI) m/z: 288 [M+H]+。

中间体六



步骤 1

将化合物 13 (20 g，179.99 mmol) 溶解在二氯甲烷 (200 mL)中，N2 保护下加入吡啶(35.6 g，449.97 mmol) 和氯丙酰氯 (27.5 g，216.60 mmol)，加毕，反应液在 20 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示原料消耗完全。向反应液中加入饱和碳酸氢钠 (100 mL) 淬灭反应，加入二氯甲烷 (100 mL, 50 mL) 进行萃取，将有机相用饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤后，加入无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩后柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯= 100~25%）得到白色固体化合物 14 (28.7 g，收率 79%)。

LCMS (ESI) m/z: 202 [M+H]+。

步骤 5

将化合物 14 (5 g, 24.80 mmol) 加入三氯化铝 (11.6 g, 86.79 mmol) 中，加毕，反应液移至 120 °C 搅拌 3 小时。TLC 显示原料消耗完全。反应体系降温后，向反应液中加入冰水淬灭反应，加入二氯甲烷 (10.0 mL, 5.0 mL) 进行萃取，将有机相用饱和氯化钠溶液 (10.0 mL) 洗涤后，加入无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到白色固体化合物 15 (2.6 g，收率 63.5%)

LCMS (ESI) m/z: 166 [M+H]+。

步骤 6

将化合物 15 (2 g，12.11 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL)中，冰浴下加入氢化钠 (60%，727 mg，18.16 mmol)，加毕，反应液在 20 °C 搅拌 0.5 小时。然后向反应液中加入碘甲烷(2.1 g，14.53mmol)，加毕，反应液在 20 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示原料消耗完全。向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭反应，加入乙酸乙酯 (20 mL, 10 mL) 进行萃取，将有机相用饱和氯化钠溶液 (10 mL) 洗涤后，加入无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩后柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯 =100~25%）得到白色固体化合物 16 (1.8 g，收率 82.9%)。

LCMS (ESI) m/z: 180 [M+H]+。

步骤 7

将化合物 16(1.7 g，9.49 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL)中，然后向反应液中加入 N-溴代丁二酰亚胺(1.7 g，9.49 mmol)，加毕，反应液在 20 °C 搅拌 5 小时。TLC 显示原料消耗完全。向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭反应，加入乙酸乙酯 (20 mL×2) 进行萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液 (10 mL) 洗涤后，加入无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯=100~25%）得到白色固体化合物 17 (1.4 g，收率 57.2%)。

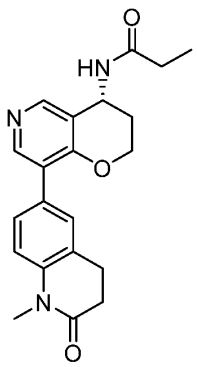
LCMS (ESI) m/z: 259 [M+H]+。

步骤 8

将化合物 17 (2g，7.75 mmol) 溶解在二氧六环（20mL）的中，加入联硼酸频那醇酯(2.4 g，9.30m mol)，乙酸钾 (2.3 g，23.25 mmol)，1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (283.5 mg，0.39 mmol)，加毕，氮气保护，反应液升温至 80 °C 搅拌 12 小时。TLC 显示原料消耗完全。反应液降温后，加入水 (5 mL) 和乙酸乙酯 (10 mL) 进行萃取，将有机相用饱和氯化钠溶液(10.0 mL) 洗涤后，加入无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，柱层析制备分离（PE/EA=100~25%）得白色固体中间体六 (1.3 g，收率 58.4%)。

LCMS (ESI) m/z: 306 [M+H]+。

实施例 1 （R）-N-（8-（1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基）-3,4-二氢-2H-吡喃[3,2-c]吡啶-4-基）丙酰胺



将**中间体一** (80 mg，0.28 mmol) 溶解在乙醇 (7.5 mL) 和水 (1.5 mL) 的混合溶液中，依次加入

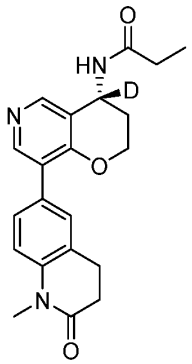
中间体五 (97 mg，0.34 mmol)，碳酸钠 (33 mg，0.31 mmol) 和四三苯基膦钯 (16 mg，14 μmol)，加毕，反应液在氮气氛围下 80 °C 搅拌 2 小时。TLC (二氯甲烷/甲醇= 15/1，产品: Rf = 0.1，原料: Rf = 0.3) 显示原料消耗完全。将反应液减压浓缩，爬大板纯化得到实施例 1 白色固体化合物 (50.0 mg，收率 48.8%)。

LCMS (ESI) m/z: 366.1 [M+H]+；

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.37 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.10 (dd, J = 13.0, 5.8 Hz, 1 H), 4.39 - 4.32 (m, 1 H), 4.31 - 4.22 (m, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 2.96 - 2.86 (m, 2 H), 2.62 - 2.54 (m, 2 H), 2.21 - 2.11 (m, 2 H), 2.11 - 2.04 (m, 1 H), 1.98 - 1.89 (m, 1 H), 1.06 (dd, J = 10.7, 4.4 Hz, 3 H).

实施例 2 （R） -N-（8-（1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基）-3,4-二氢-2H-吡喃[3,2-c]吡啶-4-基-4-D）丙酰胺

采用与实施例 1 相同的试验方法，通过中间体三和中间体五偶联反应，合成得到。

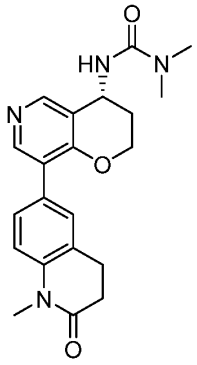


LCMS(ESI)m/z=367[M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (s, 1H), 8.25 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 7.45 – 7.31 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.44 – 4.21 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.97 – 2.82 (m, 2H), 2.61 – 2.56 (m, 2H), 2.16 (ddd, J = 14.9, 7.4, 4.5 Hz, 2H), 2.09 – 2.03 (m, 1H), 2.01 – 1.88 (m, 1H), 1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

实施例3 （R） -1,1-二甲基-3-（8-（1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基）-3,4-二氢-2H-吡喃[3,2-c]吡啶-4-基）脲

采用与实施例 1 相同的试验方法，通过中间体二和中间体五偶联反应，合成得到。

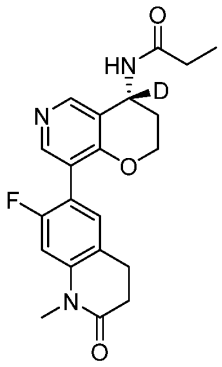


LCMS (ESI) m/z: 381 [M+H]+；

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.03 – 4.99 (m, 1H), 4.39 – 4.29 (m, 2H), 3.33 – 3.31 (m, 3H), 3.27 (d, J = 13.0 Hz, 4H), 2.94 – 2.88 (m, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.61 – 2.56 (m, 2H), 2.10 – 1.93 (m, 3H).

实施例4 （R） -N-（8-（7-氟-1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基）-3,4-二氢-2H-吡喃[3,2-c]吡啶-4-基-4-d）丙酰胺

采用与实施例 1 相同的试验方法，通过中间体三和中间体六偶联反应，合成得到。

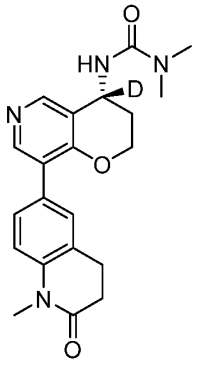


LCMS(ESI)m/z=385[M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.23 (d, J = 32.2 Hz, 2H), 7.32 – 6.98 (m, 2H), 4.27 (d, J = 26.3 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.16 (s, 2H), 1.99 (d, J = 51.0 Hz, 2H) 1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

实施例 5 （R） -1,1-二甲基-3-（8-（1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基）-3,4-二氢-2H-吡喃[3,2-c]吡啶-4-基-4-d）脲

采用与实施例 1 相同的试验方法，通过中间体四和中间体五偶联反应，合成得到。

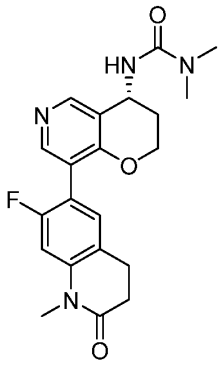


LCMS(ESI)m/z=382[M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (m, 2H), 7.46-7.33 (m, 2H), 7.16 (d, 1H)，6.75 (s, 1H), 4.36-4.23 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.60 – 2.56 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H).

实施例 6 （R） -3-（8-（7-氟-1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基）-3,4-二氢-2H-吡喃[3,2-c]吡啶-4-基）-1,1-二甲基脲

采用与实施例 1 相同的试验方法，通过中间体二和中间体六偶联反应，合成得到。

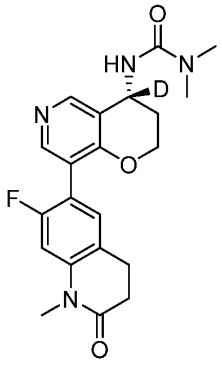


LCMS (ESI) m/z: 399[M+H]+；

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.97-2.09 (m, 2H), 2.56-2.58(m, 2 H), 2.79-2.93(m, 8H), 2.88(s, 3 H), 4.27-4.32(m, 2 H), 4.99-5.03 (m, 1 H), 6.78-6.80 (d, 1 H),7.07-7.10 (d, 1 H), 7.21-7.23(d, 1 H), 8.21(s, 1 H), 8.32(s, 1 H)。

实施例 7 （R） -3-（8-（7-氟-1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基）-3,4-二氢-2H-吡喃[3,2-c]吡啶-4-基-4-d）-1,1-二甲基脲

采用与实施例 1 相同的试验方法，通过中间体四和中间体六偶联反应，合成得到。

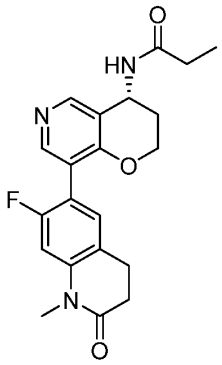


LCMS (ESI) m/z: 400.2 [M+H]+;

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.34 – 4.25 (m, 2H), 3.30 (d, J = 12.0 Hz, 4H), 2.90 – 2.81 (m, 7H), 2.59 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.05 – 1.96 (m, 2H).

实施例8（R） -N-（8-（7-氟-1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基）-3,4-二氢-2H-吡喃[3,2-c]吡啶-4-基）丙酰胺

采用与实施例 1 相同的试验方法，通过中间体一和中间体六偶联反应，合成得到。



LCMS(ESI)m/z=384[M+H]+

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.39 – 4.15 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.89 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.62 – 2.56 (m, 2H), 2.24 – 2.12 (m, 2H), 2.09 – 1.89 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

实验例 1　化合物对 hCYP11B2/hCYP11B1 的抑制活性

1、实验体系：G-402 CYP11B2 或 CYP11B1 高表达稳转株

上述高表达稳转株基于人肾上腺平滑肌瘤细胞株 G-402 构建，人工慢病毒分别导入人 CYP11B2（NM_000498.3）、CYP11B1（NM_000497.4）得到。

维持培养基：McCoy's 5A (modified，#16600082，GIBCO) + 10% FBS（GIBCO）+ 1μg/mL puromycin（A1113803，GIBCO）。

复苏及种板培养基：McCoy's 5A (modified，#16600082，GIBCO) + 10% FBS（GIBCO）。

反应培养基：DMEM/F12（#11320033，GIBCO） + 2.5% 活性炭过滤的 FBS（S11695，R&D）。

2、实验步骤：

种板：细胞复苏后用维持培养基培养至合适状态，按 1×10^4/100μL/well（统一细胞量），用种板培养基种 96 孔平底板。

换液：种板过夜（>12 小时）贴壁后吸弃上清，加入 100~150μL/well 无血清培养基洗涤，吸净后加入 50 μL/well 反应培养基待用。

配制：用含 0.4 μM 底物的反应培养基稀释化合物（实验终浓度为 0.2 μM）：

CYP11B2 substrate：11-脱氧皮质酮（11-deoxycorticosterone，S4243，selleckchem），反应终浓度统一为 0.2μM

CYP11B1 substrate：11-脱氧皮质醇（11-deoxycortisol，S4775，selleckchem），反应终浓度统一为 0.2μM。

加样：上述化合物稀释液按 50μL/well 加入细胞板，同时设置背景孔和对照孔。

处理收样：加样后在细胞培养箱中培养 16 小时，然后各细胞板 450g 甩板 2 分钟，取 75μL 上清转移至收集板中-80°C 冻存待用（或直接检测）。

检测：采用均相时间分辨荧光试剂盒（Cisbio HTRF kit，Cat. 64ALDPEG、Cat. 62CRTPEG）测定上清中醛固酮或皮质醇浓度。

分析：采用四参数拟合计算各化合物对应绝对 IC50（Abs IC50）。

试验结果表明，大部分受试化合物（实施例 2、4、5 和 8）对 CYP11B2 的抑制活性与参比 Baxdrostat 相似，实施例 2、6、8 表现出了更好的选择性。不可预料的是，受试化合物的手性异构体确没有醛固酮合成酶的抑制活性。

表 1 化合物对 hCYP11B2/hCYP11B1 的抑制活性

No.	化合物编号	hCYP11B2（AS）Abs IC50 (nM)	hCYP11B1 Abs IC50 (nM)	hCYP11B 1/2 选择性倍数
1	实施例 1	26.4	4214.6	159.64
2	实施例 2	37.1	5360	144.47
3	实施例 3	61.1	5251.8	85.95
4	实施例 4	42.7	4804.2	112.51
5	实施例 5	49.6	3382.4	68.19
6	实施例 6	77.3	> 10000	> 129.37
7	实施例 7	171.6	> 10000	>58
8	实施例 8	23.1	4596.4	199
9	Baxdrostat	28.1	3371.6	119.99

实验例 2 受试物对常见 CYP450 酶的体外抑制活性

配制供试品化合物工作液，溶剂为二甲基亚砜（DMSO）（按终浓度 50μM 起始，3 倍稀释 7 个浓度点）。

配置对应微粒体（CORNING，Cat No. 452117）与对应底物溶液（组分见表 2）。

配置 HLM 工作液（组分见表 3）。

将供试品化合物工作液、对应微粒体与对应底物溶液及 HLM 工作液混合，在 37.0°C 水浴中预热 10 分钟，再加入 NADPH 辅因子（BONTAC，Cat No. BT04），继续在 37.0°C 水浴下混合孵育 10 分钟，然后加入冷终止液终止反应。

表 2

CYP450 酶	对应底物	终浓度 (μM)	溶剂
1A2	非那西丁（Phenacetin）	10.0	MeOH
2C9	双氯芬酸（Diclofenac）	5.00	MeOH
2C19	(S)-(+)-美芬妥英（(S)-(+)-Mephenytoin）	30.0	MeOH
2D6	右美沙芬（Dextromethorphan）	5.00	MeOH
3A	咪达唑仑（Midazolam）	2.00	MeOH

表 3

HLM 工作液组分	浓度 (mM)
磷酸钾缓冲液（Potassium phosphate buffer (PB)）	100
$MgCl_2$	33.0

将样品以 4000rpm 离心 20 分钟以沉淀蛋白质，上清液转移至 HPLC 水中、摇匀 10 分钟。

最终进行 LC/MS/MS 分析，计算结果如下表 4：

表 4

化合物	IC_{50} (μM)				
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A-M
Baxdrostat	>50.0	35.2	6.52	>50.0	>50.0
实施例 1	>50.0	>50.0	>50.0	>50.0	>50.0
实施例 8	>50.0	>50.0	>50.0	>50.0	>50.0

实验表明，受试化合物对各类 CYP450 酶均无抑制，药物之间的相互作用（DDI）风险小。相比

baxdrostat，受试化合物对 CYP2C19 无抑制，DDI 风险更低。

实验例 3 受试物在食蟹猴中的药代学和药效学试验

选取体重与年龄合适的成年食蟹猴（*Macaca fascicularis*），雌雄各 1 只用于实验，适应期 1 周。在实验当天，猴子单独饲养在不锈钢网笼中测试。

口服治疗和 ACTH 工作液（采用 Tetracosactrin（HY-P0060，MCE）溶于超纯水经 0.22μm 滤器过滤，以 PBS 无菌溶液稀释为所需浓度的工作液）按如下给药方案给予：

T = 0，每组 2 只猴子按 0.5 mg/kg 口服给药（化合物以 5%羟甲基纤维素钠水溶液作为溶媒配制混悬液），固定体积给药为 2 mL/kg；

T = +1 小时（即给药后 1 小时），肌内注射 14.5 μg/kg 的前述 ACTH 工作液。

采样检测：以上口服给药前（Pre-dose）及给药后 0.5 h、1 h、2 h、4 h、6 h 和 12 h 采集血样（收集在 EDTA 抗凝管中），用于血浆中皮质激素浓度测量。将血液在 4°C 下以 10000rpm 离心 15 分钟，随后分离血浆并统一储存在-80°C 下以供进一步分析，分析采用 Roche 生化分析仪通过电化学发光法检测血浆中醛固酮和皮质醇，同步取部分血浆（给药后 0.5 h、1 h、2 h、4 h、6 h 和 12 h，以及额外 24h 采血）通过 LC/MS 测定药代动力学参数。

醛固酮检测结果见表 5 和图 1，皮质醇检测结果见表 6 和图 2，试验表明受试化合物可显著抑制醛固酮合成，并且对皮质醇水平无影响。

表 5 给药不同时间点血浆中醛固酮浓度

No.	受试化合物	血浆中醛固酮浓度值 (pg/mL)						
		Pre-dose	0.5h	1h	2h	4h	6h	12h
1	溶媒对照	128.00	405.24	390.42	498.44	238.14	187.81	267.93
2	Baxdrostat	126.77	593.37	361.74	119.96	83.97	86.11	92.61
3	实施例 1	222.84	859.25	358.37	122.85	90.51	90.39	89.42

表 6 给药不同时间点血浆中皮质醇浓度

No.	受试化合物	血浆中皮质醇浓度值 (pg/mL)						
		Pre-dose	0.5h	1h	2h	4h	6h	12h
1	溶媒对照	710.8	1071.2	867.0	1177.8	489.2	475.2	341.3
2	Baxdrostat	596.4	1004.1	964.8	1288.5	556.6	337.0	344.6
3	实施例 1	699.3	1000.0	876.5	1180.0	602.7	476.3	377.3

重复上述实验，不同之处在于：T = 0，每组 2 只猴子按 0.05 mg/kg 剂量口服给药（化合物以 5%羟甲基纤维素钠水溶液作为溶媒配制混悬液），固定体积给药为 2 mL/kg；

醛固酮检测结果见表 7，皮质醇检测结果见表 8，试验表明实施例 8 可显著抑制醛固酮合成，实施例 8 在 ACTH 刺激 1 小时后相对基线变化最大（-51.05），其他受试物包括实施例 2 在给药剂量下

均无有效的醛固酮合成抑制。实施例 8 的有效性超出预料。所有受试物对皮质醇水平无影响。

表 7 给药不同时间点血浆中醛固酮浓度

No.	受试化合物	血浆中醛固酮浓度值 (pg/mL)							ACTH 刺激 1 小时后相对基线比率（%）
		Pre-dose	0.5h	1h	2h	4h	6h	12h	
1	溶媒对照	331.44	454.89	318.60	241.98	156.19	185.04	342.95	/
2	Baxdrostat（0.05mg/kg）	292.42	846.13	964.09	568.08	119.97	101.14	139.85	199.10
3	实施例 2（0.05mg/kg）	432.52	1057.10	807.59	337.76	105.97	101.15	112.02	48.82
4	实施例 8（0.05mg/kg）	421.96	557.64	350.13	139.86	81.71	84.08	91.38	-51.05

“/”表示无显著变化。

表 8 给药不同时间点血浆中皮质醇浓度

No.	受试化合物	血浆中皮质醇浓度值 (pg/mL)						
		Pre-dose	0.5h	1h	2h	4h	6h	12h
1	溶媒对照	1035.1	1479.2	1724.0	1971.5	1158.7	691.1	621.0
2	Baxdrostat（0.05mg/kg）	784.2	1136.1	1293.5	1527.0	949.2	499.4	392.6
3	实施例 2（053,0.05mg/kg）	838.9	1299.9	1178.3	1809.0	872.2	451.8	710.2
4	实施例 8（55A, 0.05mg/kg）	831.6	1590.4	1335.6	1990.5	818.4	410.8	487.5

化合物药代动力学参数则如表 9，相对于参比 Baxdrostat，受试化合物达峰时间与半衰期相近，而最大血药浓度（C_{max}）和血浆暴露量(AUC)更高，相较参比提高 2-3 倍，表现出良好的药代动力学性质。不可预料的是实施例 8 具有相同剂量下更高的（C_{max}）和(AUC)，分别高于实施例 2 的两倍，baxdrostat 的三倍。

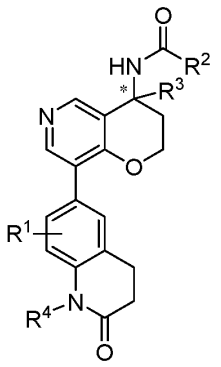
表 9

受试化合物	$T_{1/2}$（hr）	T_{max}（hr）	C_{max}（ng/mL）	AUC_{0-24h}(h • ng/mL)
Baxdrostat（0.5mpk）	9.25	2.00	56.1	606
实施例 1（0.5mpk）	9.09	2.00	152	1964
Baxdrostat（0.05mpk）	10.9	2.00	6.13	90.3
实施例 2（0.05mpk）	9.70	2.00	11.9	165
实施例 8（0.05mpk）	12.7	2.00	22.7	332

。

权利要求

1. 一种如式（I）所示化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体，其特征在于，



(I)；

其中，*标记碳原子为 S 构型、R 构型或它们的混合物；

R^1 为 H、D、卤素、-CN、-NO_2、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 卤代烷基、C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_6 卤代烷氧基；

R^2 为 H、D、C_1-C_6 烷基、被 1 个、2 个或 3 个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 卤代烷氧基、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-10 元杂芳基”、被 1 个、2 个或 3 个 R^{2-2} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 个、2 个或 3 个的 5-10 元杂芳基”、C_3-C_6 环烷基、被 1 个、2 个或 3 个 R^{2-3} 取代的 C_3-C_6 环烷基或 $NR^{2-4}R^{2-5}$；

R^{2-1} 独立地为羟基或卤素；

R^{2-2} 和 R^{2-3} 独立地为卤素；

R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为 H、C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基；

R^3 为 H、D、C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基；

R^4 为 C_1-C_6 烷基。

2. 如权利要求 1 所述的如式（I）所示化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体，其特征在于，其满足下述条件中的一个或多个：

（1）各所述 C_1-C_6 烷基和各所述取代的 C_1-C_6 烷基中的 C_1-C_6 烷基独立地为甲基、乙基、丙基、丁基或己基；优选为甲基或乙基；

（2）各所述 C_1-C_6 卤代烷基独立地为卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基或卤代己基，所述卤代为氟代、氯代、溴代或碘代；

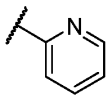
（3）各所述卤素独立地为氟、氯、溴或碘；优选为氟；

（4）各所述 C_1-C_6 烷氧基独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基；

（5）各所述 C_1-C_6 卤代烷氧基独立地为卤代甲氧基、卤代乙氧基、卤代正丙氧基、卤代异丙氧基、卤代正丁氧基、卤代异丁氧基、卤代仲丁氧基或卤代叔丁氧基；所述卤代为氟代、氯代、溴代或碘代；

（6）各所述的 C_3-C_6 环烷基和各所述取代的 C_3-C_6 环烷基中 C_3-C_6 环烷基独立地为环丙基；

（7）各所述 5-10 元杂芳基和各所述取代的 5-10 元杂芳基中 5-10 元杂芳基独立地为 5-6 元单环杂芳基；

（8）各所述 5-10 元杂芳基和各所述取代的 5-10 元杂芳基中杂原子独立地选自 N，杂原子数独立地为 1 个；例如，；和

（9）所述*标记碳原子为 R 构型。

3. 如权利要求 1 所述的如式（I）所示化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体，其特征在于，其满足下述条件中的一个或多个：

（1）所述 R^1 为 H 或卤素；

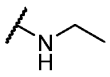
（2）所述 R^2 为 C_1-C_6 烷基或 $NR^{2-4}R^{2-5}$；优选为 C_1-C_6 烷基；

（3）所述 R^{2-4} 为 H 或 C_1-C_6 烷基；优选为 C_1-C_6 烷基；和

（4）所述 R^{2-5} 为 C_1-C_6 烷基。

4. 如权利要求 1 所述的如式（I）所示化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体，其特征在于，其满足下述条件中的一个或多个：

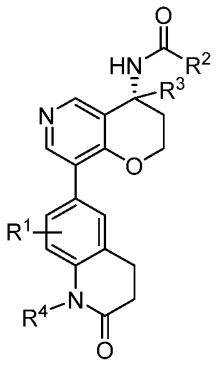
（1）R^1 为 H 或氟；

（2）R^2 为、或；优选为或；进一步优选为；

（3）所述 R^3 为 H 或 D；优选为 H；和

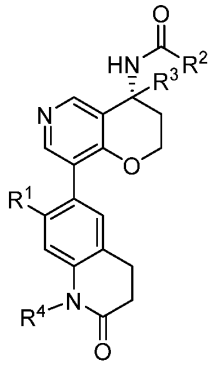
（4）R^4 为甲基。

5. 如权利要求 1 所述的如式（I）所示化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体，其特征在于，所述如式（I）所示化合物为如式（I-1）所示的化合物，



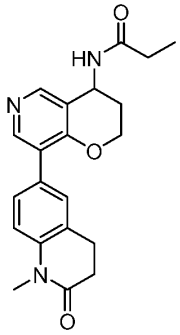
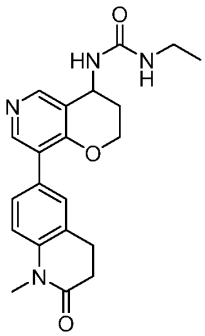
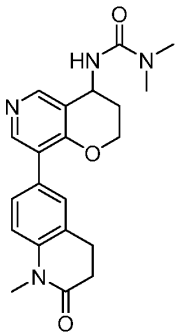
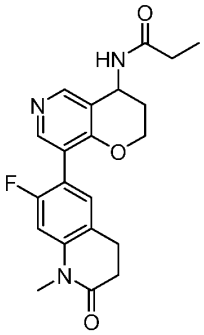
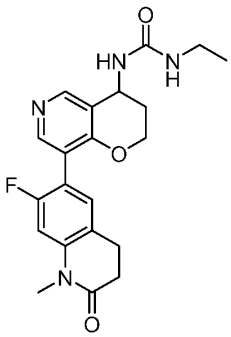
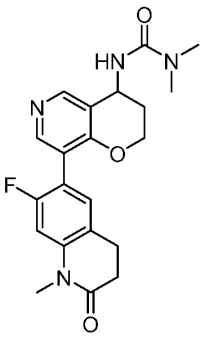
(I-1)

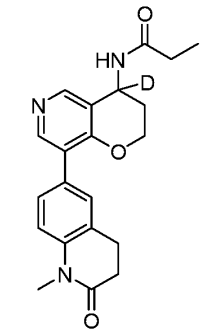
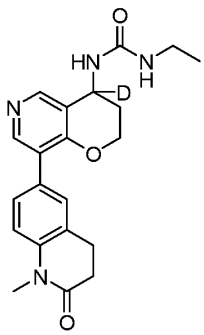
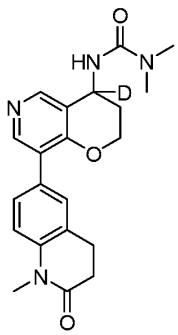
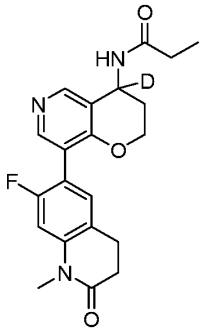
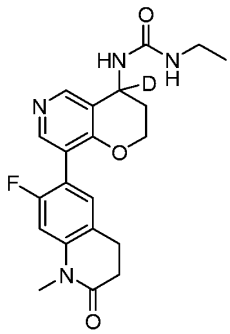
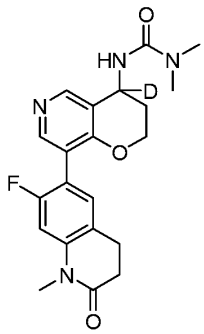
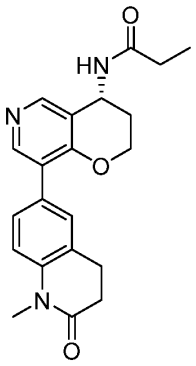
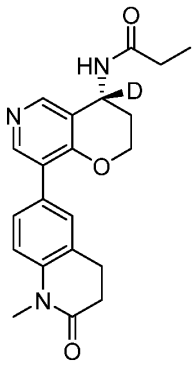
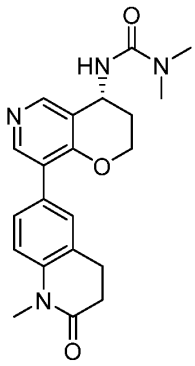
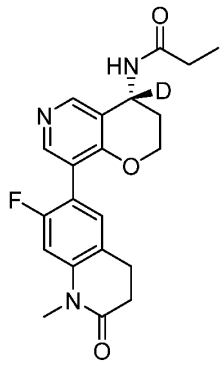
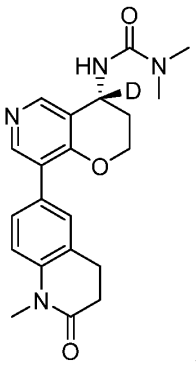
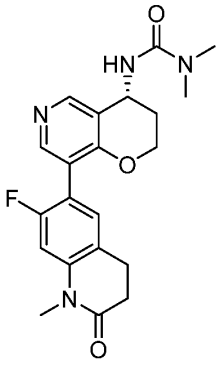
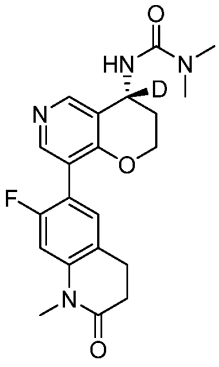
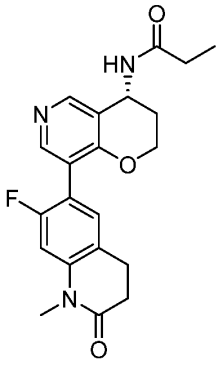
；优选为如式（I-2）



所示的化合物， (I-2) ；其中，R^1、R^2、R^3 和 R^4 的定义如权利要求 1-4 中任一项所述。

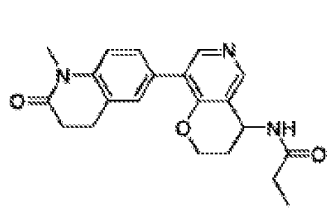
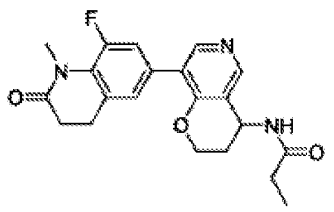
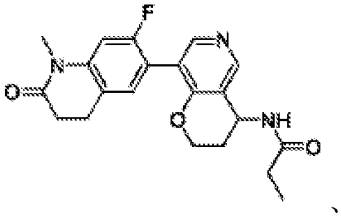
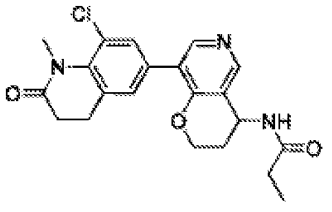
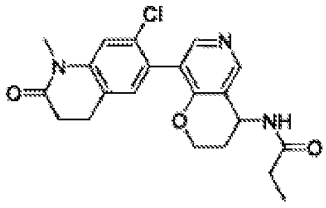
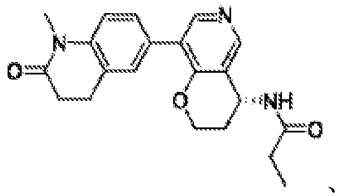
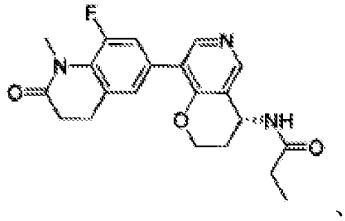
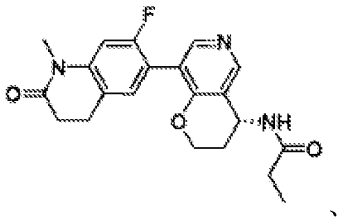
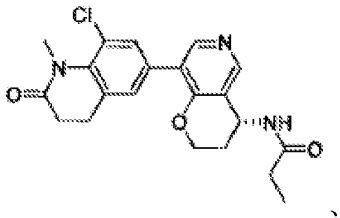
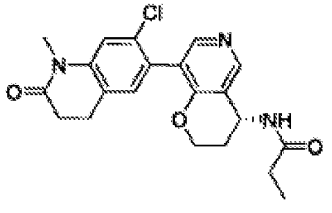
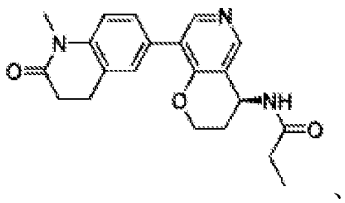
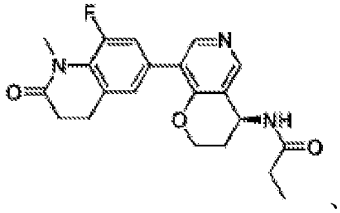
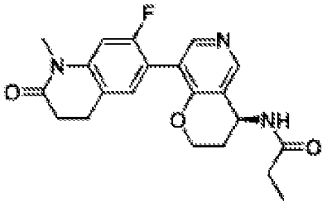
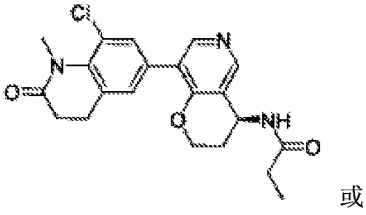
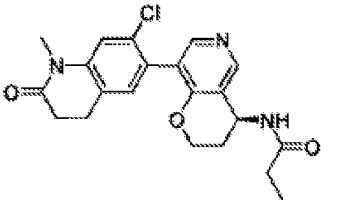
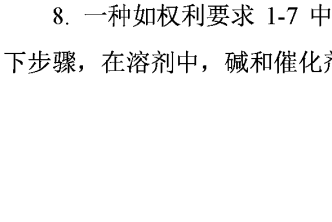
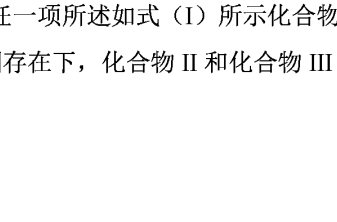
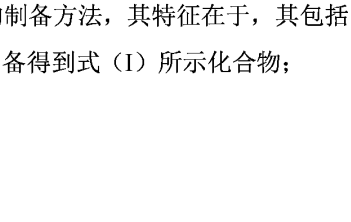
6. 如权利要求 1 所述的如式（I）所示化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体，其特征在于，所述如式（I）所示化合物为如下任一化合物：

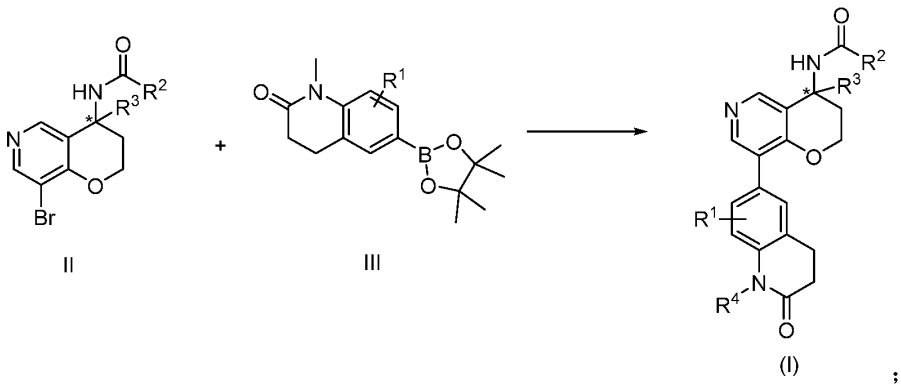






；优选为，

、

、

、

、

、

、


或
。

7. 如权利要求 1-6 中任一项所述的如式（I）所示化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体，

其特征在于，所述式（I）所示的化合物不为

、、、、、、、、、、、、、、、、、或。

8. 一种如权利要求 1-7 中任一项所述如式（I）所示化合物的制备方法，其特征在于，其包括以下步骤，在溶剂中，碱和催化剂存在下，化合物 II 和化合物 III 制备得到式（I）所示化合物；



II III (I) ;

其中，*、R^1、R^2、R^3 和 R^4 的定义如权利要求 1-7 中任一项所述。

9. 如权利要求 8 中所述如式（I）所示化合物的制备方法，其特征在于，其满足下述条件中的一个或多个：

（1）所述的溶剂为有机溶剂和/或水；优选为有机溶剂和水；所述的有机溶剂可为醇类溶剂；例如，乙醇；

（2）所述的碱为无机碱；优选为碳酸钾和/或碳酸钠；

和（3）所述的催化剂为钯催化剂；优选为四三苯基膦钯。

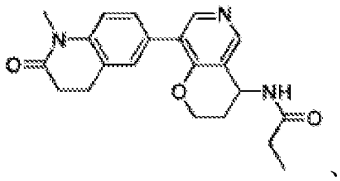
10. 一种药物组合物，所述药物组合物包括：

（1）如权利要求 1-7 任一项所述的如式（I）所示化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体；和

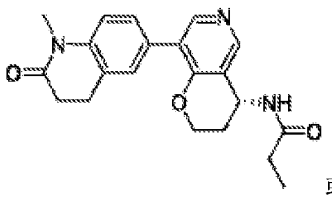
（2）药学上可接受的辅料。

11. 一种如权利要求 1-7 中任一项所述的如式（I）所示化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体、如权利要求 10 所述的药物组合物在制备醛固酮合成酶抑制剂中的用途。

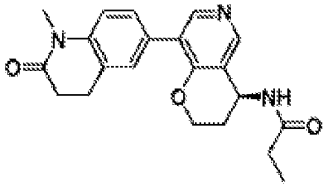
12. 一种如权利要求 1-7 中任一项所述的如式（I）所示化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体、如权利要求 10 所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述的药物用于治疗和/或预防慢性肾病、充血性心力衰竭、高血压或原发性醛固酮过多症；优选为高血压；



较佳地，所述的如式（I）所示化合物不为 、



或



。