

新型苯并氮杂卓并环衍生物

本发明要求如下优先权：

CN202110264947.3，申请日：2021年03月05日；

CN202110559685.3，申请日：2021年05月21日；

CN202210198716.1，申请日：2022年03月02日。

技术领域

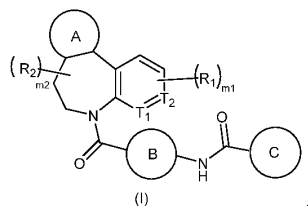
本发明涉及新型苯并氮杂卓并环衍生物及其盐。本发明还涉及包含苯并氮杂卓并环衍生物及其盐作为活性成分的药物，可用于诊断、预防和/或治疗与血管加压素受体相关的疾病。

背景技术

激素在人体内环境稳态的调节过程中发挥了重要作用，其中精氨酸加压素（Arginine Vasopressin，AVP）与人体水钠代谢的调节密切相关。精氨酸加压素（AVP）的代谢紊乱可引起低钠血症、抗利尿激素分泌异常综合征、充血性心力衰竭、肝硬化、肾脏疾病、高血压以及浮肿等多种疾病。精氨酸加压素（AVP）受体拮抗剂可抑制 AVP 与受体的结合，从而对上述疾病起到治疗作用。以托伐普坦为代表的精氨酸加压素 V2 受体拮抗剂可以在增加自由水排出的同时不影响电解质的代谢，从而成为治疗上述疾病的理想药物。但上市的 AVP V2 受体拮抗剂，如托伐普坦通过肝脏代谢酶进行代谢，其在体内产生大量的代谢产物并导致了严重的药物诱导肝毒性，FDA 在该药物商品标签上给出了黑框警告，限制了它的应用。因此，开发高效、低副作用的新型 V2 受体拮抗剂十分重要。

发明内容

在本发明的第一方面，本发明提出了式（I）所示化合物、其光学异构体或其药效上可接受的盐，



其中，

环 A 选自 4-6 元杂环基和 C₃₋₆ 元环烷基，所述 4-6 元杂环基或 C₃₋₆ 元环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_A 取代；

环 B 选自苯基和 5-6 元杂芳基，所述苯基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R₃ 取代；

环 C 选自苯基和 5-6 元杂芳基，所述苯基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R₄ 取代；

T₁、T₂ 分别独立地选自 N 和 C(R_T)；

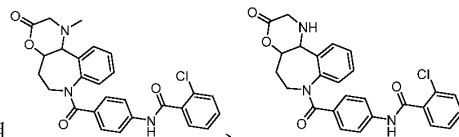
R₁、R₂、R₃、R_A、R_T 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 杂烷基，所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₄ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_{4a} 取代；

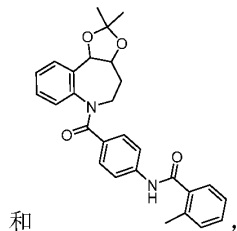
R、R_{4a} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基氨基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代；

R' 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂ 和 C₁₋₆ 烷基；

m1、m2 分别独立地选自 0、1 或 2；



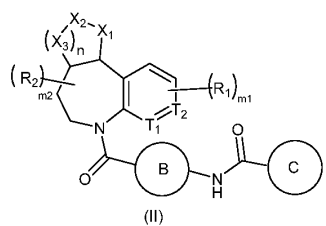
且, 当环 A 选自 4-6 元杂环基时, 式 (I) 所示化合物不选自



和

所述 4-6 元杂环基、 C_{1-6} 杂烷基或 5-6 元杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 N 的杂原子或杂原子团。

在本发明的第二方面, 本发明还提出了式 (II) 所示化合物、其光学异构体或其药效上可接受的盐,



其中, X_1 、 X_2 、 X_3 分别独立地选自 O、 $C(R_A)_2$ 和 NR_A ;

环 B 选自苯基和 5-6 元杂芳基, 所述苯基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_3 取代;

环 C 选自苯基和 5-6 元杂芳基, 所述苯基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_4 取代;

T_1 、 T_2 分别独立地选自 N 和 $C(R_T)$;

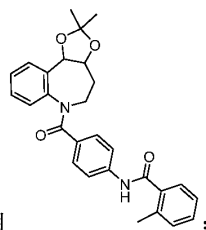
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_A 、 R_T 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 杂烷基, 所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_4 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_{4a} 取代;

R、 R_{4a} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基氨基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

R' 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 和 C_{1-6} 烷基;

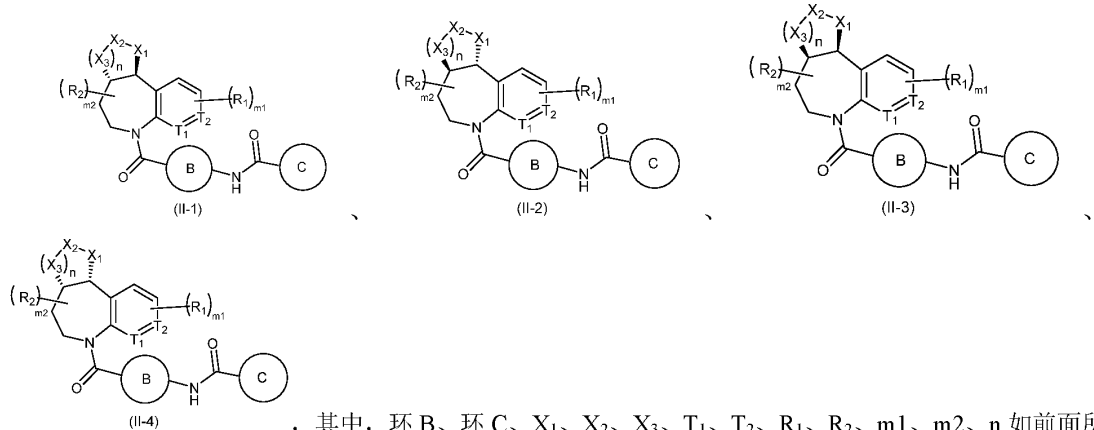
m_1 、 m_2 、n 分别独立地选自 0、1 或 2;



且, 当 X_1 、 X_3 同时选自 O 时, 式 (II) 所示化合物不选自

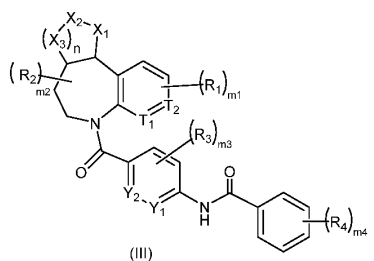
所述 C_{1-6} 杂烷基或 5-6 元杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 N 的杂原子或杂原子团。

在本发明的另一方面, 本发明还提出了式 (II-1)、(II-2)、(II-3)、(II-4) 所示化合物、其光学异构体或其药效上可接受的盐,



，其中，环 B、环 C、X₁、X₂、X₃、T₁、T₂、R₁、R₂、m₁、m₂、n 如前面所定义。

在本发明的另一方面，本发明还提出了式 (III) 所示化合物、其光学异构体或其药效上可接受的盐，



其中，X₁、X₂、X₃ 分别独立地选自 O、C(R_A)₂ 和 NR_A；

T₁、T₂ 分别独立地选自 N 和 C(R_T)；

Y₁、Y₂ 分别独立地选自 N 和 C(R_Y)；

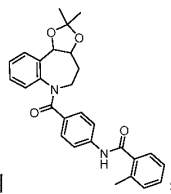
R₁、R₂、R₃、R_A、R_T、R_Y 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 杂烷基，所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₄ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氨基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氨基、C₃₋₆ 环烷基、苯基或 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_{4a} 取代；

R、R_{4a} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷氨基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷氨基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代；

R' 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂ 和 C₁₋₆ 烷基；

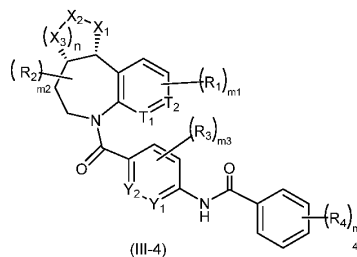
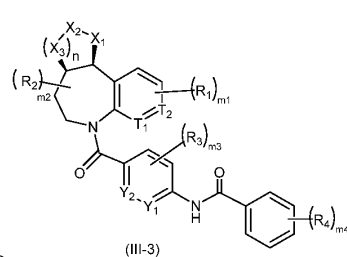
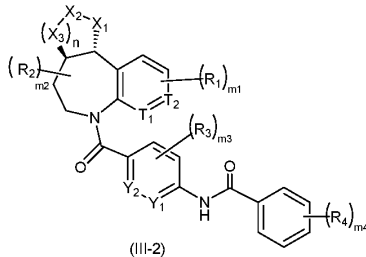
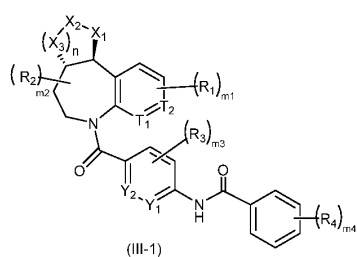
m₁、m₂、m₃、m₄、n 分别独立地选自 0、1 或 2；



且，当 X₁、X₃ 同时选自 O 时，式 (III) 所示化合物不选自

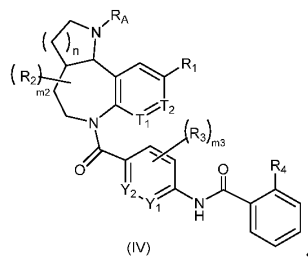
所述 C₁₋₆ 杂烷基或 5-6 元杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 N 的杂原子或杂原子团。

在本发明的另一方面，本发明还提出了式 (III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4) 所示化合物、其光学异构体或其药效上可接受的盐，



，其中， X_1 、 X_2 、 X_3 、 T_1 、 T_2 、 Y_1 、 Y_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 、 n 如前面所定义。

在本发明的另一方面，本发明还提出了式（IV）所示化合物、其光学异构体或其药效上可接受的盐，



其中， T_1 、 T_2 分别独立地选自 O、N 和 C(R_T)；

Y_1 、 Y_2 分别独立地选自 N 和 C(R_Y)；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_A 、 R_T 、 R_Y 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 杂烷基，所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R_4 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基、苯基或 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_{4a} 取代；

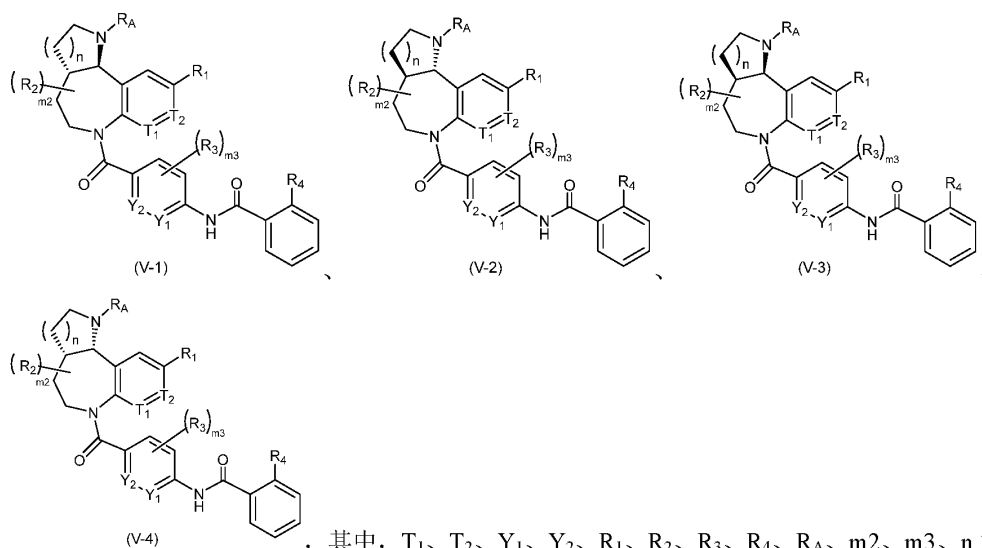
R、 R_{4a} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基氨基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代；

R' 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂ 和 C₁₋₆ 烷基；

m_2 、 m_3 、 n 分别独立地选自 0、1 或 2；

所述 C₁₋₆ 杂烷基或 5-6 元杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 N 的杂原子或杂原子团。

在本发明的另一方面，本发明还提出了式（V-1）、（V-2）、（V-3）、（V-4）所示化合物、其光学异构体或其药效上可接受的盐，



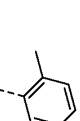
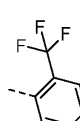
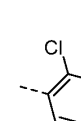
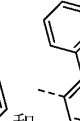
在本发明的一些方案中，上述 R_4 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、CH₃、CF₃、、、、、环丙基、环丁基、环戊基、苯基、吡啶基、噻吩基和噻唑基，其余变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述环 A 选自氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、环丁烷基、环戊烷基和环己烷基，所述氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、环丁烷基、环戊烷基或环己烷基任选被 1 或 2 个 R_A 取代，其余变量如本发明所定义。

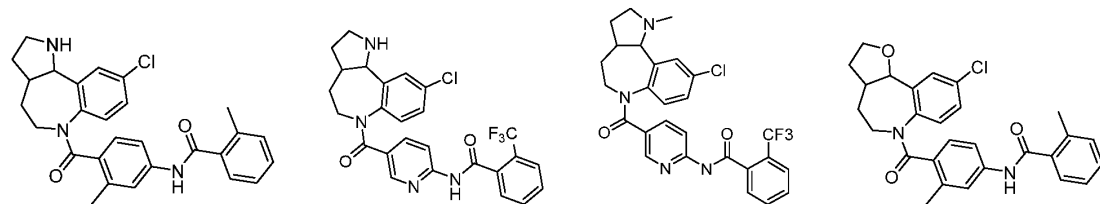
在本发明的一些方案中，上述环 A 选自 、、、、 和 ，其余变量如本发明所定义。

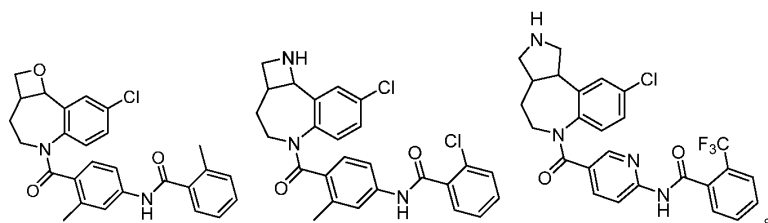
在本发明的一些方案中，上述环 B 选自苯基和吡啶基，所述苯基或吡啶基任选被 1、2 或 3 个 R_3 取代，其余变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述环 B 选自  和 ，其余变量如本发明所定义。

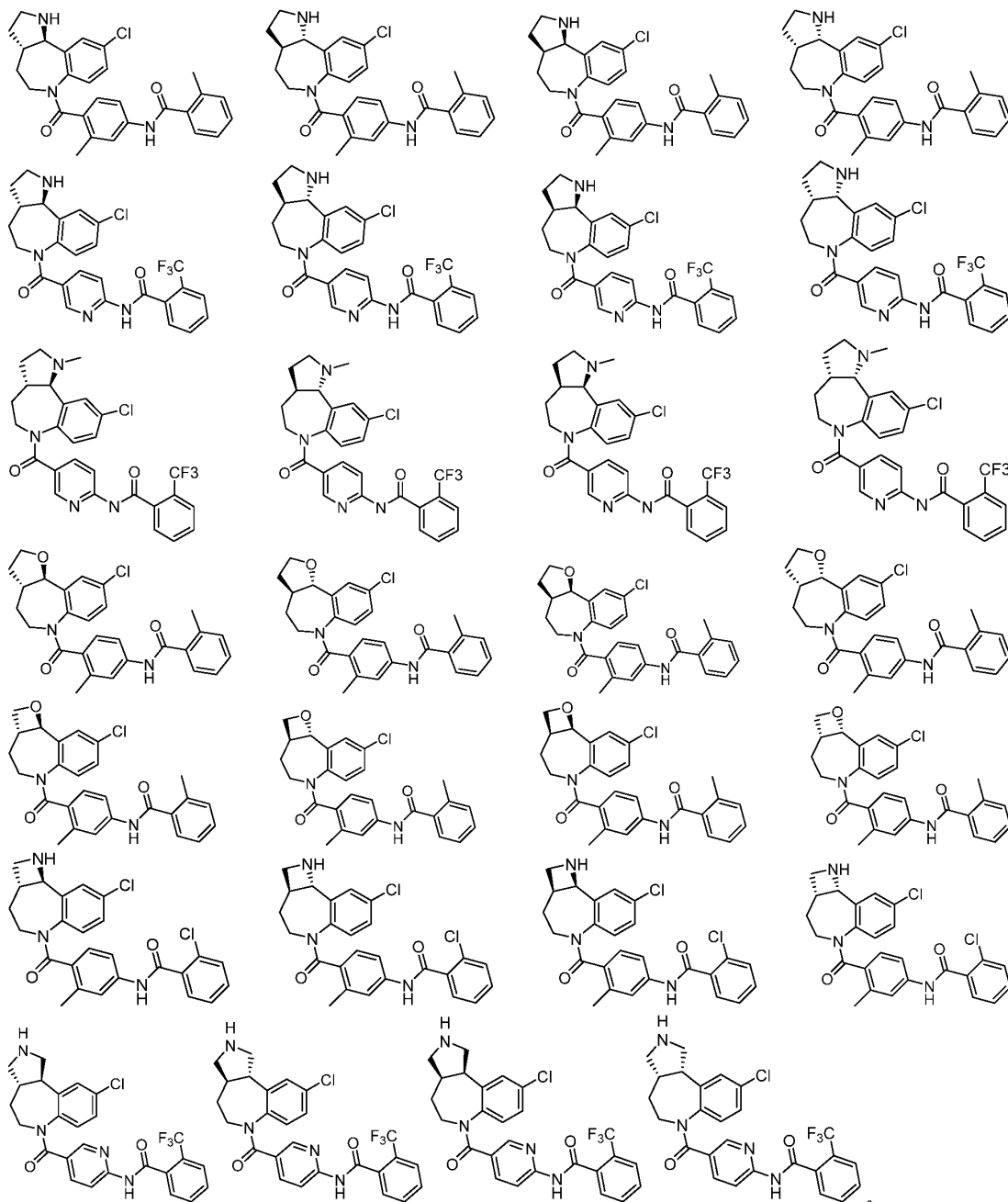
在本发明的一些方案中，上述环 C 选自 、、 和 ，其余变量如本发明所定义。

在本发明的再一方面，本发明还提出了下式化合物、其光学异构体或其药效上可接受的盐，其选自





在本发明的再一方面，本发明还提出了下式化合物、其光学异构体或其药效上可接受的盐，其选自



在本发明的再一方面，本发明还提出了前面所述的化合物、其光学异构体或其药效上可接受的盐在制备药物中的应用，所述药物用于预防或治疗与精氨酸加压素 V1a 受体、精氨酸加压素 V1b 受体、精

氨酸加压素 V2 受体、交感神经系统或肾素-血管紧张素-醛固酮系统相关的疾病。

在本发明的一些方案中，所述与精氨酸加压素 V1a 受体、精氨酸加压素 V1b 受体、精氨酸加压素 V2 受体、交感神经系统或肾素-血管紧张素-醛固酮系统相关的疾病，包括：高血压、雷氏综合征、痛经、早产、促肾上腺皮质激素释放激素分泌紊乱、肾上腺增生、抑郁症、慢性充血性心力衰竭、肝硬化、抗利尿激素分泌紊乱综合征、慢性心力衰竭/肝硬化/抗利尿激素分泌紊乱引起的低钠血症、或多囊肾疾病。

本发明具有如下技术效果至少之一：

1) 与现有技术（例如阳性药物托伐普坦等）相比，本发明化合物具有更低的肝毒性，具体表现包括但不限于：本发明化合物可降低胆汁排泄到胆管的抑制、不捕获 GSH（谷胱甘肽）和/或不产生 DM4103 样代谢物；

2) 与现有技术相比，本发明化合物的比例剂量效应（Proportional dose-effect）在 AVP 诱导的 LLC-PK1 细胞增殖中没有钩子效应（hook effect），因而本发明化合物具有更优的疗效；

3) 与现有技术（例如阳性药物 Lixivaptan 等）相比，本发明化合物不抑制 CYP；

4) 与现有技术相比，本发明化合物的半衰期较长，因而能延长药效；

5) 与现有技术相比，本发明化合物对 V2 受体具有高选择性。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

如本发明中，采用的短语“至少一个”在提及一个或多个要素的列表时应理解为意指至少一个选自所述要素列表中的任一个或多个要素的要素，但不必包括所述要素列表内具体列出的每一个要素中的至少一者，并且不排除所述要素列表中的要素的任何组合。这个定义还允许，可以任选地存在除短语“至少一个”指代的所述要素列表内具体确定的要素以外的要素，不论与那些具体确定的要素相关还是不相关。

这里所采用的术语“药效上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药效上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药效上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药效上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、三氟乙酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

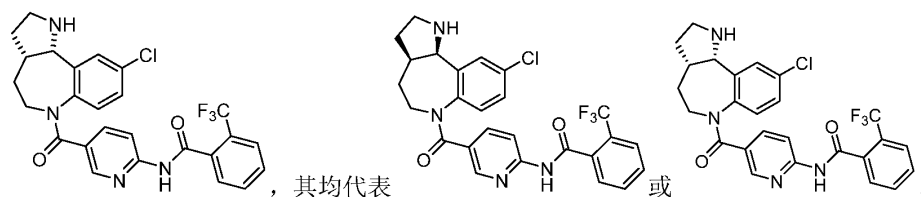
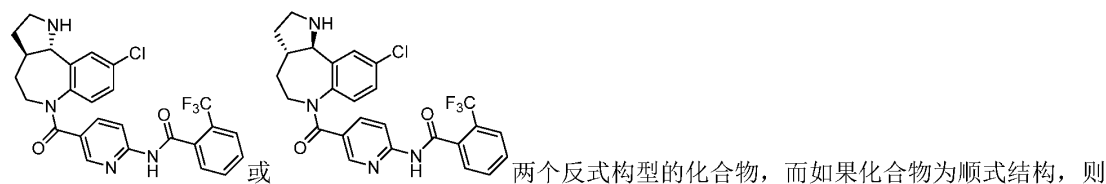
本发明的药效上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式

和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明要求保护的范围之内。

除非另有说明，用楔形实线键（）和楔形虚线键（）表示一个立体中心的绝对构型，用直

形实线键（）和直形虚线键（）表示立体中心的相对构型，如



本发明的化合物可以存在特定的。除非另有说明，术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下，不同官能团异构体处于动态平衡，并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的(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(proton tautomer) (也称质子转移互变异构体(prototropic tautomer)) 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。价键异构体 (valence tautomer) 包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与 4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

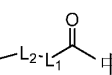
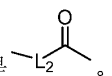
本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚 (^3H)，碘-125 (^{125}I) 或 C-14 (^{14}C)。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘代药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

当基团价键上带有虚线“”时，例如在“”中，该虚线表示该基团与分子其它部分的连接点。

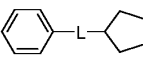
当单键上带有“”时，例如在“”中，该虚线代表单键或者不存在，也意味着“”代表了单键“”或者双键“”。

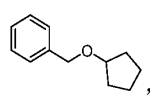
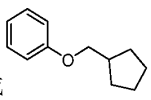
术语“被取代的”或“被...取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。术语“任选被取代的”或“任选被...取代”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

当任何变量（例如 R）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，如果一个基团被 1、2 或 3 个 R' 所取代，则所述基团可以任选地 1 个或 2 个或 3 个 R' 所取代，并且每种情况下的 R' 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如  中 L₁ 代表单键时表示该结构实际上是 。

当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时，这种取代基可以通过其任何原子相键合，例如，吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如， 中连接基团 L 为 -CH₂O-，此时 -CH₂O- 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接苯基和环戊基构成

，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接苯基和环戊基构成 。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定，环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“3-6 元环”是指环绕排列 3-6 个原子的“环”。

除非另有规定，术语“C₁₋₆ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 6 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₆ 烷基包括 C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆ 和 C₅ 烷基等；其可以是一价（如 CH₃）、二价

（-CH₂-）或者多价（如次 ）。C₁₋₆ 烷基的实例包括但不限于 CH₃、、、、、、 等。

除非另有规定，术语“C₁₋₄ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 4 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₄ 烷基包括 C₁₋₂、C₁₋₃、C₃₋₄ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如 CH₃）、二价（-CH₂-）或者多价（如次

）。C₁₋₄ 烷基的实例包括但不限于 CH₃、、、、 等。

除非另有规定，“C₂₋₃ 烯基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳双键的由 2 至 3 个碳原子组成的碳氢基团，碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。所述 C₂₋₃ 烯基包括 C₃ 和 C₂ 烯基；所述 C₂₋₃ 烯基可以是一价、二价或者多价。C₂₋₃ 烯基的实例包括但不限于 、、、、、 等。

除非另有规定，“C₂₋₃ 炔基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳三键的由 2 至 3 个碳原子组成的碳氢基团，碳-碳三键可以位于该基团的任何位置上。其可以是一价、二价或者多价。所述 C₂₋₃ 炔基

包括 C₃ 和 C₂ 炔基。C₂₋₃ 炔基的实例包括但不限于 、、、 等。

术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合,表示由一定数目碳原子和至少一个杂原子或杂原子团组成的,稳定的直链或支链的烷基原子团或其组合物。在一些实施方案中,杂原子选自B、O、N和S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮杂原子任选地被季铵化。在另一些实施方案中,杂原子团选自-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)-和-S(=O)N(H)-。在一些实施方案中,所述杂烷基为C₁₋₆杂烷基;在另一些实施方案中,所述杂烷基为C₁₋₃杂烷基。杂原子或杂原子团可以位于杂烷基的任何内部位置,包括该烷基与分子其余部分的连接位置,但术语“烷氧基”属于惯用表达,是指通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。杂烷基的实例包括但不限于-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH₂(CH₃)₂、-CH₂-CH₂-O-CH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)(CH₂CH₃)、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(=O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(=O)₂-CH₃、和至多两个杂原子可以是连续的,例如-CH₂-NH-OCH₃。

除非另有规定,术语“C₁₋₆烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含1至6个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₆烷氧基包括C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄和C₃烷氧基等。C₁₋₆烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基(包括*n*-丁氧基、异丁氧基、*s*-丁氧基和*t*-丁氧基)、戊氧基(包括*n*-戊氧基、异戊氧基和新戊氧基)、己氧基等。

除非另有规定,术语“C₁₋₃烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含1至3个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₃烷氧基包括C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₃、C₁、C₂和C₃烷氧基等。C₁₋₃烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基和异丙氧基)等。

除非另有规定,术语“C₁₋₆烷氨基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含1至6个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₆烷氨基包括C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄、C₃和C₂烷氨基等。C₁₋₆烷氨基的实例包括但不限于-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)(CH₂CH₃)、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂CH₂CH₃等。

除非另有规定,术语“C₁₋₃烷氨基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含1至3个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₃烷氨基包括C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₃、C₁、C₂和C₃烷氨基等。C₁₋₃烷氨基的实例包括但不限于-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂等。

除非另有规定,术语“C₁₋₆烷硫基”表示通过硫原子连接到分子的其余部分的那些包含1至6个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₆烷硫基包括C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄、C₃和C₂烷硫基等。C₁₋₆烷硫基的实例包括但不限于-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂等等。

除非另有规定,术语“C₁₋₃烷硫基”表示通过硫原子连接到分子的其余部分的那些包含1至3个碳原子的烷基基团。所述C₁₋₃烷硫基包括C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₃、C₁、C₂和C₃烷硫基等。C₁₋₃烷硫基的实例包括但不限于-SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH₂(CH₃)₂等。

除非另有规定,“C₄₋₆环烷基”表示由4至6个碳原子组成的饱和环状碳氢基团,其为单环和双环体系,所述C₄₋₆环烷基包括C₄₋₅、C₅₋₆、C₄和C₅环烷基等;其可以是一价、二价或者多价。C₄₋₆环烷基的实例包括,但不限于,环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定,术语“4-6元杂环基”本身或者与其他术语联合分别表示由4至6个环原子组成的饱和和环状基团,其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子,其余为碳原子,其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选地被氧化(即NO和S(O)_p,p是1或2)。其包括单环和双环体系,其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外,就该“4-6元杂环烷基”而言,杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述4-6元杂环烷基包括4-5元、4元、5元、5-6元和6元杂环烷基等。4-6元杂环基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基(包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基(包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基(包括1-哌啶基、2-哌啶基和3-哌啶基等)、哌嗪基(包括1-哌嗪基和2-哌嗪基等)、吗啉基(包

括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、1,2-噻嗪基、六氢吡嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

除非另有规定, 本发明术语“5-6 元杂芳环”和“5-6 元杂芳基”可以互换使用, 术语“5-6 元杂芳基”表示由 5 至 6 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子, 其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化, 氮和硫杂原子可任选被氧化(即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。5-6 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-6 元杂芳基包括 5 元和 6 元杂芳基。所述 5-6 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基(包括 N-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡唑基(包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等)、咪唑基(包括 N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基(包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等)、三唑基(1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和 4H-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噻唑基(3-异噻唑基、4-异噻唑基和 5-异噻唑基等)、噻唑基(包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基(包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基(包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基(包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基或噻啶基(包括 2-噻啶基和 4-噻啶基等)。

除非另有规定, C_{n-n+m} 或 C_n-C_{n+m} 包括 n 至 n+m 个碳的任何一种具体情况, 例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、和 C₁₂, 也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围, 例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁₋₃、C₁₋₆、C₁₋₉、C₃₋₆、C₃₋₉、C₃₋₁₂、C₆₋₉、C₆₋₁₂、和 C₉₋₁₂ 等; 同理, n 元至 n+m 元表示环上原子数为 n 至 n+m 个, 例如 3-12 元环包括 3 元环、4 元环、5 元环、6 元环、7 元环、8 元环、9 元环、10 元环、11 元环、和 12 元环, 也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围, 例如 3-12 元环包括 3-6 元环、3-9 元环、5-6 元环、5-7 元环、5-10 元环、6-7 元环、6-8 元环、6-9 元环和 6-10 元环等。

术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应(例如亲和取代反应)所取代的官能团或原子。例如, 代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯; 氯、溴、碘; 磺酸酯基, 如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等; 酰氧基, 如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于: 甲酰基; 酰基, 例如链烷酰基(如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基); 烷氧基羰基, 如叔丁氧基羰基(Boc); 芳基甲氧羰基, 如苄氧羰基(Cbz)和 9-苄基甲氧羰基(Fmoc); 芳基甲基, 如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苄基)甲基; 甲硅烷基, 如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于: 烷基, 如甲基、乙基和叔丁基; 酰基, 例如链烷酰基(如乙酰基); 芳基甲基, 如苄基(Bn), 对甲氧基苄基(PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基(二苯甲基, DPM); 甲硅烷基, 如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备, 包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式, 优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。

化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw® 软件命名, 市售化合物采用供应商目录名称。

附图说明

图 1 是根据本发明实施例的重复实验一图;

图 2 是根据本发明实施例的重复实验二图。

具体实施方式

下面通过实施例对本申请进行详细描述, 但并不意味着存在对本申请而言任何不利的限制。本文已经详细地描述了本申请, 其中也公开了其具体实施方式, 对本领域的技术人员而言, 在不脱离本申

请精神和范围的情况下针对本申请具体实施方式各种变化和进步将是显而易见的。

以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

中间体的制备

参考例 1：中间体 I-1 的制备

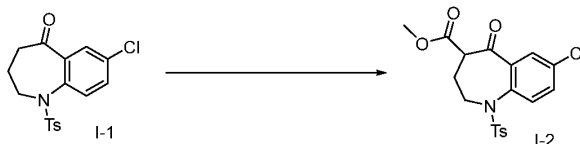


在室温下，将对甲苯磺酰氯（21.9 g, 115 mmol）加入到 7-氯-1,2,3,4-四氢苯并[B]氮杂卓-5-酮（15 g, 76.7 mmol）的吡啶（150 mL）溶液中。反应液于室温反应 16 小时。减压浓缩，将反应物倒入水（200 mL）中，用乙酸乙酯（100 mL × 3）萃取，合并有机相。有机相经过饱和氯化钠溶液（100 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂，残余物经硅胶色谱法分离纯化得中间体 I-1。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 349.9。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.40 – 2.35 (m, 2H), 2.00 – 1.91 (m, 2H)。

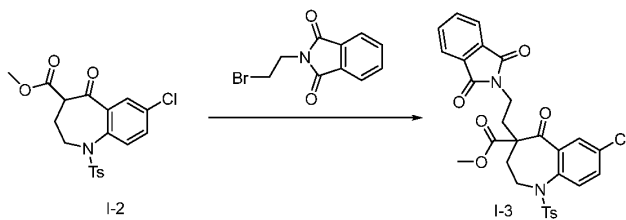
参考例 2：中间体 I-2 的制备



在 25 °C 下，将中间体 I-1（37.00 g, 106.00 mmol）溶于无水四氢呋喃（350 mL）中，氩气保护及冰水浴冷却下，分批加入氢化钠（6.36 g, 60% wt, 159.00 mmol）。保持冰水浴冷却搅拌 1 小时后，加入碳酸二甲酯（19.08 g, 212.00 mmol），升温到 50 °C 搅拌 24 小时。冷却后将反应液缓慢倒入冷的饱和氯化铵水溶液（500 mL）中，浓缩除去大部分四氢呋喃，过滤。滤饼用清水洗涤，再用石油醚打浆，过滤，滤饼抽干，得到中间体 I-2。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 408.0。

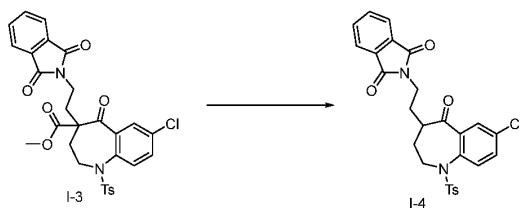
参考例 3：中间体 I-3 的制备



在 25 °C 下，将中间体 I-2（19.00 g, 46.68 mmol）溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺（187 mL）中，依次加入碳酸钠（14.84 g, 140.00 mmol）和 2-(2-溴乙基)异吲哚啉-1,3-二酮（23.71 g, 93.36 mmol），氩气保护下 90 °C 搅拌过夜。反应液冷却后加乙酸乙酯（500 mL）稀释，水洗（150 mL × 3），饱和食盐水（100 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-3。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 581.2。

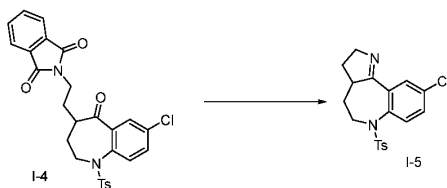
参考例 4：中间体 I-4 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-3 (20.00 g, 34.48 mmol) 溶于二甲基亚砜/水 (130 mL/ 13 mL) 中, 加入氯化钠 (16.70 g, 28.60 mmol)。体系氩气置换三次后, 氩气保护下 150 °C 搅拌 10 小时。反应液冷却后加乙酸乙酯 (400 mL) 稀释, 水洗 (150 mL × 3), 饱和食盐水 (100 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-4。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 523.2。

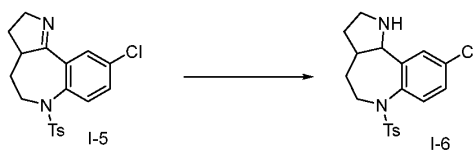
参考例 5: 中间体 I-5 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-4 (200 mg, 0.38 mmol) 溶于乙醇 (7 mL), 加入 85% 水合肼 (0.35 mL), 反应液于 35 °C 搅拌 4 小时。减压浓缩除去大部分乙醇, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 依次用水 (20 mL × 3) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品中间体 I-5。粗产品直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 375.2。

参考例 6: 中间体 I-6 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-5 (170 mg, 0.45 mmol) 溶于甲醇 (10 mL), 冰水浴冷却下缓慢加入硼氢化钠 (190 mg, 5.00 mmol)。反应液室温搅拌 1 小时后, 减压浓缩除掉大部分甲醇, 加乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 依次用水 (20 mL × 3) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩得粗品中间体 I-6。粗产品直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 377.2。

参考例 7: 中间体 I-7 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-6 (150 mg, 0.40 mmol) 溶于无水甲醇 (20 mL), 加入镁屑 (2.00 g, 83.33 mmol)。置换氮气三次, 氮气氛围 (气球) 下 70 °C 搅拌过夜。冷却后, 垫硅藻土过滤, 滤液浓缩干, 加二氯甲烷/甲醇混合液 (10 / 1, 50 mL) 溶解, 用饱和氯化铵水溶液 (20 mL × 3) 洗涤, 水 (20 mL × 2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩得粗品中间体 I-7。粗产品直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 223.0。

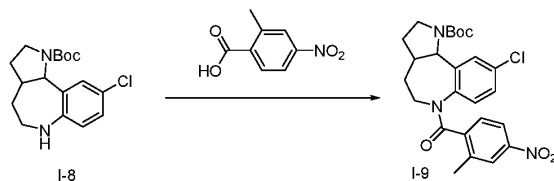
参考例 8: 中间体 I-8 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-7 (85 mg, 0.38 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL), 依次加入三乙胺 (121 mg, 1.20 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (124 mg, 0.57 mmol), 室温搅拌过夜。将反应浓缩干, 加乙酸乙酯 (50 mL) 溶解, 用二甲基乙二胺水溶液 (1 M, 10 mL × 2) 洗涤, 再用水洗 (20 mL × 2), 饱和食盐水 (20 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩得粗品中间体 I-8。粗产品直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 267.0。

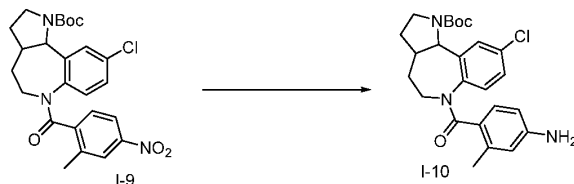
参考例 9: 中间体 I-9 的制备



在 25 °C 下, 将 2-甲基-4-硝基苯甲酸 (181 mg, 1.00 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (5 mL), 在冰水浴及氩气保护下, 依次加入 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mg) 和草酰氯 (591 mg, 4.65 mmol)。继续在冰水浴下搅拌 1 小时后, 室温浓缩干, 得到酰氯中间体。将该酰氯溶于无水二氯甲烷, 在冰水浴及氩气保护下缓慢加入中间体 I-8 (110 mg, 0.34 mmol), 三乙胺 (343 mg, 3.4 mmol) 和对二甲胺基吡啶 (1.83 mg, 0.15 mmol) 的二氯甲烷 (2.5 mL) 溶液, 加料完毕后 40 °C 搅拌过夜。加入甲醇 (0.5 mL) 淬灭, 减压浓缩干, 加乙酸乙酯 (50 mL) 溶解, 依次用水 (30 mL × 2) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-9。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 486.2。

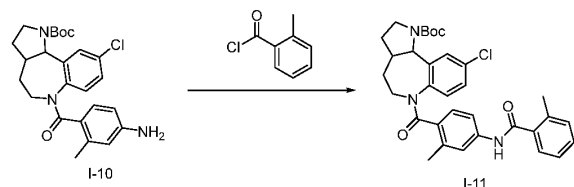
参考例 10: 中间体 I-10 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-9 (37.00 mg, 0.076 mmol) 溶于乙醇 (5 mL), 加入锌粉 (130 mg, 2.00 mmol)。置换氮气三次, 氮气氛围 (气球) 下 70 °C 搅拌 3 小时。冷却后, 垫硅藻土过滤, 滤液减压浓缩干得粗品中间体 I-10。粗产品直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 456.4。

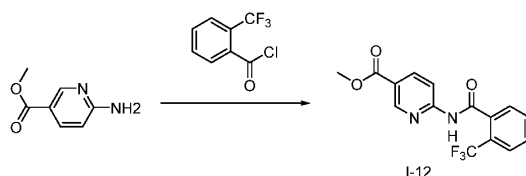
参考例 11: 中间体 I-11 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-10 (33 mg, 0.073 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 依次加入三乙胺 (50 mg, 0.50 mmol) 和邻甲基苯甲酰氯 (23.00 mg, 0.15 mmol)。室温搅拌 1 小时后加甲醇 (0.5 mL) 淬灭, 减压浓缩得粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-11。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 574.3。

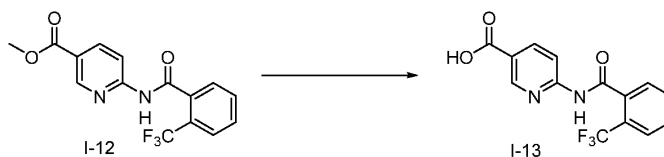
参考例 12: 中间体 I-12 的制备



室温下, 将 6-氨基烟酸甲酯 (1.0 g, 6.57 mmol) 溶于吡啶 (20 mL) 中, 加入 2-三氟甲基苯甲酰氯 (1.51 g, 7.25 mmol), 加料完毕后, 反应混合物室温搅拌 1 h。将反应混合物倒入冰水 (100 mL) 中, 用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用水 (50 mL $\times$ 5) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-12。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 325.0。

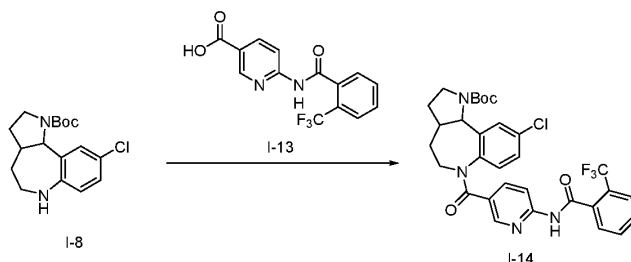
参考例 13: 中间体 I-13 的制备



室温下, 将中间体 I-12 (1.35 g, 4.16 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入氢氧化钠 (499 mg, 12.5 mmol) 的水 (2 mL) 溶液, 加料完毕后, 反应混合物 70 °C 搅拌反应 1 小时, 反应完毕后, 用 1 N 盐酸调节反应液 pH = 5 ~ 6。过滤, 固体干燥得中间体 I-13。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 311.0。

参考例 14: 中间体 I-14 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-8 (50 mg, 0.16 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL) 中, 依次加入吡啶 (0.79 mL, 10.00 mmol), 1-丙基膦酸酐 (50% wt 乙酸乙酯溶液, 0.79 mL) 和中间体 I-13 (53 mg, 0.17 mmol), 于密封微波管中 65 °C 搅拌过夜。冷却后减压浓缩干, 加乙酸乙酯溶解 (50 mL), 用饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL $\times$ 2) 洗涤, 水 (20 mL $\times$ 2) 洗, 饱和食盐水 (20 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩得粗品中间体 I-14。粗产品直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 615.3。

参考例 15: 中间体 I-15 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-6 (115 mg, 0.31 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (2 mL) 中, 依次加入多聚甲醛 (56 mg, 0.62 mmol) 和醋酸硼氢化钠 (20 mg, 0.93 mmol), 氩气保护下 90 °C 搅拌过夜。反应液冷却后, 加饱和氯化铵水溶液 (2 mL) 淬灭, 减压浓缩除去二氯甲烷, 加乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 依次用水 (30 mL $\times$ 2) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗产品。粗产品

经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-15。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 391.2。

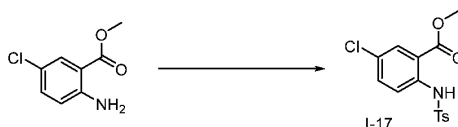
参考例 16：中间体 I-16 的制备



在 25 °C 下，将中间体 I-15 (100 mg, 0.26 mmol) 溶于无水甲醇 (20 mL)，加入镁屑 (2.00 g, 83.33 mmol)。置换氮气三次，氮气氛围下 70 °C 搅拌过夜。冷却后，垫硅藻土过滤，滤液浓缩干，加二氯甲烷/甲醇混合液 (10 / 1, 50 mL) 溶解，用饱和氯化铵水溶液 (20 mL × 3) 洗涤，水 (20 mL × 2) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩得粗品中间体 I-16。粗产品直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 237.2。

参考例 17：中间体 I-17 的制备

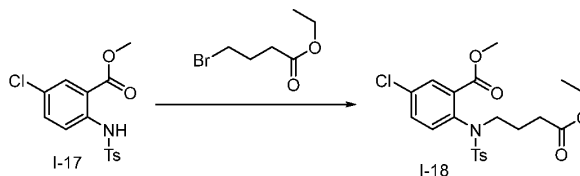


在室温下，将 4-甲苯磺酰氯 (247 g, 1.30 mol) 加入到 2-氨基-5-氯苯甲酸甲酯 (200 g, 1.08 mol) 的吡啶 (1000 mL) 中。反应混合物于室温下搅拌反应 16 小时。将反应液倒入冰水 (1500 mL) 中，用乙酸乙酯 (1000 mL × 3) 萃取。合并有机相，有机相依次用水 (1500 mL) 和饱和食盐水 (1500 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗产品经乙酸乙酯/石油醚 (5 : 95) 打浆纯化得到中间体 I-17。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 340.0。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

参考例 18：中间体 I-18 的制备

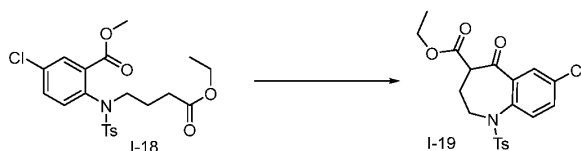


在室温下，将碳酸铯 (384 g, 1.18 mol) 加入到中间体 I-17 (200 g, 0.589 mol) 和 4-溴丁酸乙酯 (121 g, 0.620 mol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (1000 mL) 溶液中，反应混合物在 120 °C 下搅拌 2 小时。将反应液冷却至室温，倒入冰水 (2 L) 中，用乙酸乙酯 (1000 mL × 3) 萃取。合并有机相，有机相依次用水 (1000 mL × 3) 和饱和食盐水 (1000 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗品。粗产品经乙酸乙酯/石油醚 (5 : 95) 打浆纯化得到中间体 I-18。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 454.1。

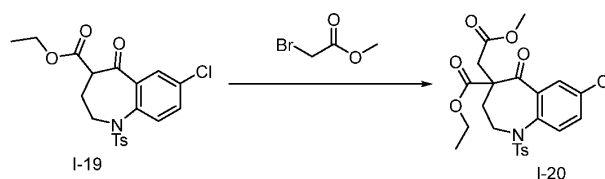
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 4H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.45 – 2.32 (m, 5H), 1.71 – 1.60 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

参考例 19：中间体 I-19 的制备



在室温下，将叔丁醇钾（69.0 g, 0.615 mol）加入到甲苯（1.6 L）中，升温至 70 °C 搅拌 30 分钟。然后将中间体 I-18（186 g, 0.410 mol）加入其中，反应混合物在 100 °C 下搅拌 1 小时。将反应液冷却至室温，加入水（1 L），用乙酸乙酯（1 L × 2）萃取。合并有机相，有机相用饱和食盐水（1 L）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗品中间体 I-19。粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

参考例 20：中间体 I-20 的制备



在 25 °C 下，将中间体 I-19（5.00 g, 11.87 mmol）溶于无水四氢呋喃（60 mL）中，在氩气保护下冰水浴冷却，缓慢加入 60% 氢化钠（0.95 g, 23.74 mmol）。保持冰水浴，搅拌 0.5 小时后加入溴乙酸甲酯（3.63 g, 23.74 mmol），室温搅拌过夜。将反应液倒入冰冷的饱和氯化铵水溶液（100 mL）中，减压浓缩除掉大部分四氢呋喃，用乙酸乙酯（150 mL × 2）萃取。合并有机相用水（50 mL）洗，饱和食盐水（50 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩，残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-20。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 494.2。

参考例 21：中间体 I-21 的制备



在 25 °C 下，将中间体 I-20（5.50 g, 11.16 mmol）溶于二甲基亚砜/水（55 mL / 5 mL）中，加入氯化钠（0.71 g, 12.00 mmol）。体系氩气置换三次后，氩气保护下 150 °C 搅拌 10 小时。反应液冷却后加乙酸乙酯（200 mL）稀释，水（50 mL × 3）洗，饱和食盐水（50 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩，残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-21。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 422.0。

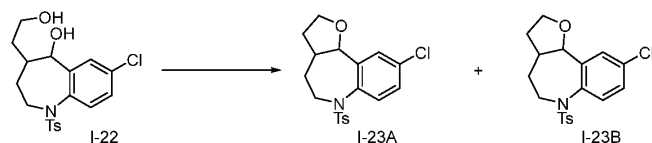
参考例 22：中间体 I-22 的制备



在 25 °C 下，将中间体 I-21（1.00 g, 2.38 mmol）溶于无水四氢呋喃（15 mL）。体系氩气保护下用冰水浴冷却，搅拌下缓慢加入硼氢化锂的四氢呋喃溶液（1 M, 7.14 mL, 7.14 mmol），加料完毕后回到室温搅拌 3 小时左右。将反应液倒入冰冷的饱和氯化铵水溶液（100 mL），减压浓缩除掉大部分四氢呋喃，用二氯甲烷/甲醇混合溶剂（10 / 1, 50 mL × 2）萃取。合并有机相，水洗（30 mL），饱和食盐水（20 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗品中间体 I-22。粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M-H_2O+H]^+$ 378.2。

参考例 23：中间体 I-23A 和 I-23B 的制备



在 25 °C 下，将中间体 I-22 (900 mg, 2.27 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (30 mL)，加入三氟化硼乙醚 (1.26 mL, 10 mmol)。置换氩气三次，氩气保护下 40 °C 搅拌 16 小时。将反应液减压浓缩，残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-23A ($R_t = 1.342$ min) 和中间体 I-23B ($R_t = 1.321$ min)。

LCMS 分析方法：色谱柱：Infinitylab Poroshell 120 EC-C18 3.0×30mm, 1.9 μ m

流动相：A: 水 (0.01% 三氟乙酸) B: 乙腈 (0.01% 三氟乙酸)

洗脱梯度：5%-95% B, 0.7 分钟；95% B 0.8 分钟；然后 5% B 0.5 分钟

流动速率：1.2 mL/min

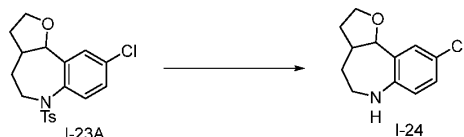
色谱柱温度：40 °C

质谱扫描范围：100 - 1000

中间体 I-23A ($R_t = 1.342$ min) LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 378.0。

中间体 I-23B ($R_t = 1.321$ min) LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 378.0。

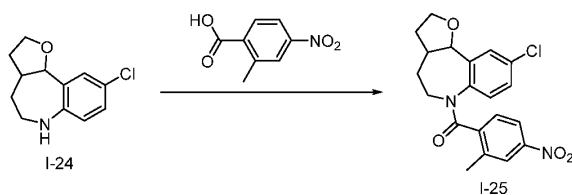
参考例 24：中间体 I-24 的制备



在 25 °C 下，将中间体 I-23A (280.00 mg, 0.74 mmol) 溶于无水甲醇 (20 mL)，加入镁屑 (2.00 g, 83.33 mmol)。置换氮气三次，氮气氛围下 70 °C 搅拌过夜。将反应液冷却后，垫硅藻土过滤，滤液减压浓缩干，加乙酸乙酯 (100 mL) 溶解，用饱和氯化铵水溶液 (30 mL × 3) 洗涤，水 (30 mL × 2) 洗，饱和食盐水 (20 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗品中间体 I-24。粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 224.0。

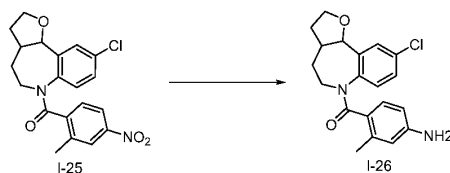
参考例 25：中间体 I-25 的制备



在 25 °C 下，将 2-甲基-4-硝基苯甲酸 (168 mg, 0.93 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (5 mL)，氩气保护、冰水浴冷却下，依次加入二甲基甲酰胺 (20 mg) 和草酰氯 (591 mg, 4.65 mmol)。保持冰水浴冷却，继续搅拌 1 小时后，室温浓缩干得到酰氯中间体。将该酰氯溶于无水二氯甲烷，在氩气保护、冰水浴冷却下缓慢加入中间体 I-24 (70 mg, 0.31 mmol)，三乙胺 (310 mg, 3.10 mmol) 和对二甲氨基吡啶 (1.83 mg, 0.15 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液，加料完毕后于 40 °C 搅拌过夜。反应完全后，加甲醇 (0.5 mL) 淬灭，减压浓缩干，加乙酸乙酯 (50 mL) 溶解，水 (30 mL × 2) 洗，饱和食盐水 (20 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩，残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-25。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 387.2。

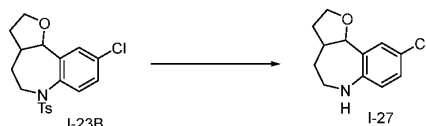
参考例 26：中间体 I-26 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-25 (40 mg, 0.10 mmol) 溶于乙醇 (5 mL), 加入锌粉 (130 mg, 2.00 mmol)。置换氮气三次, 氮气氛围下 70 °C 搅拌 3 小时。将反应液冷却后, 垫硅藻土过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品中间体 I-26。粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 357.2。

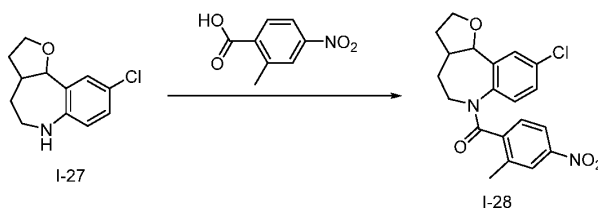
参考例 27: 中间体 I-27 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-23B (280 mg, 0.74 mmol) 溶于无水甲醇 (20 mL), 加入镁屑 (2.00 g, 83.33 mmol)。置换氮气三次, 氮气氛围下 70 °C 搅拌过夜。将反应液冷却后, 垫硅藻土过滤, 滤液减压浓缩干, 加乙酸乙酯 (100 mL) 溶解, 用饱和氯化铵水溶液 (30 mL × 3) 洗涤, 水 (30 mL × 2) 洗, 饱和食盐水 (20 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗品中间体 I-27。粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 224.0。

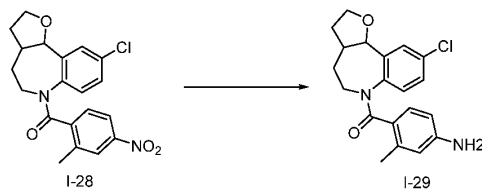
参考例 28: 中间体 I-28 的制备



在 25 °C 下, 将 2-甲基-4-硝基苯甲酸 (168 mg, 0.93 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (5 mL), 氮气保护、冰水浴冷却下, 依次加入二甲基甲酰胺 (20 mg) 和草酰氯 (591 mg, 4.65 mmol)。保持冰水浴冷却, 继续搅拌 1 小时后, 室温浓缩干得到酰氯中间体。将该酰氯溶于无水二氯甲烷, 在氮气保护、冰水浴冷却下缓慢加入中间体 I-27 (50 mg, 0.22 mmol), 三乙胺 (310 mg, 3.10 mmol) 和对二甲氨基吡啶 (1.83 mg, 0.15 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液, 加料完毕后于 40 °C 搅拌过夜。反应完全后, 加甲醇 (0.5 mL) 淬灭, 减压浓缩干, 加乙酸乙酯 (50 mL) 溶解, 水 (30 mL × 2) 洗, 饱和食盐水 (20 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩, 残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-28。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 387.2。

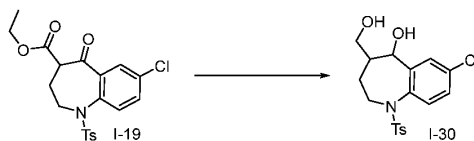
参考例 29: 中间体 I-29 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-28 (30 mg, 0.078 mmol) 溶于乙醇 (5 mL), 加入锌粉 (130 mg, 2.00 mmol)。置换氮气三次, 氮气氛围下 70 °C 搅拌 3 小时。将反应液冷却后, 垫硅藻土过滤, 滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品中间体 I-29。粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 357.2。

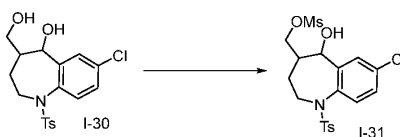
参考例 30：中间体 I-30 的制备



在室温下，将中间体 I-19 (5.0 g, 11.85 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中，氮气保护下，将硼氢化钠 (8.78 g, 232.09 mmol) 加到反应体系中，反应液在室温下搅拌 24 小时。加水 (50 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 2) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-30。

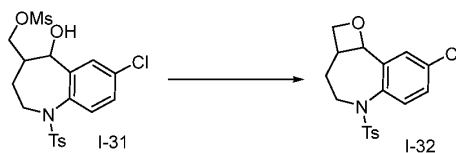
LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 382.2。

参考例 31：中间体 I-31 的制备



在室温下，将中间体 I-30 (3.54 g, 9.29 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中，依次将甲基磺酰氯 (1.16 g, 10.22 mmol)，三乙胺 (1.41 g, 13.93 mmol) 加入其中，反应液在氮气保护下 0 °C 搅拌 1 小时。加水 (50 mL) 稀释，用二氯甲烷 (30 mL $\times$ 2) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品中间体 I-31。粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

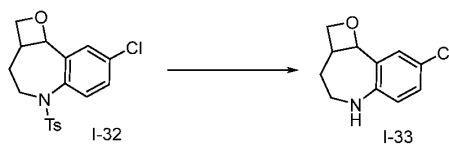
参考例 32：中间体 I-32 的制备



在室温下，将中间体 I-31 (3.71 g, 8.08 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中，在氮气保护下往反应液中加入 60% 氢化钠 (808 mg, 20.20 mmol)，室温搅拌 16 小时。加水 (50 mL) 淬灭，用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 2) 萃取，合并有机相，饱和食盐水 (30 mL $\times$ 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-32。

LC-MS (ESI) $[M+Na]^+$ 386.0。

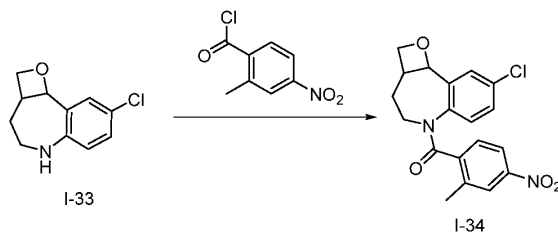
参考例 33：中间体 I-33 的制备



在室温下，将中间体 I-32 (2.34 g, 6.43 mmol) 溶于甲醇 (50 mL) 中，在氮气保护下加入镁屑 (1.54 g, 64.40 mmol)，反应液在 70 °C 搅拌 1 小时。将反应体系冷却至室温，加饱和氯化铵溶液 (50 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 2) 萃取，合并有机相，用饱和氯化铵水溶液 (30 mL $\times$ 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-33。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 210.0。

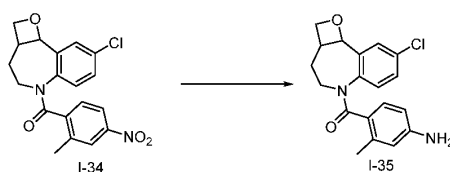
参考例 34：中间体 I-34 的制备



在室温下，将中间体 I-33 (400 mg, 1.91 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中，室温下加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (740 mg, 5.74 mmol)，氮气保护下，将 2-甲基-4-硝基苯甲酰氯 (455 mg, 2.29 mmol) 加入到上述反应液中，反应液在室温下搅拌 16 小时。加水 (20 mL) 稀释，用二氯甲烷 (30 mL × 2) 萃取，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液 (30 mL × 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-34。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 373.2。

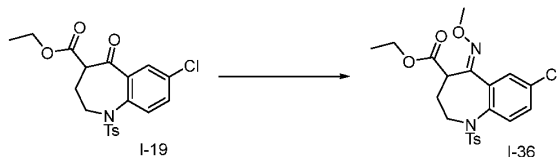
参考例 35：中间体 I-35 的制备



在室温下，将中间体 I-34 (100 mg, 0.27 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中，氮气保护下加入锌粉 (349 mg, 5.37 mmol) 和氯化铵 (284 mg, 5.37 mmol)，反应液在 80 °C 下搅拌 1 小时。将反应液过滤，减压浓缩干，得到粗产品中间体 I-35。粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 343.2。

参考例 36：中间体 I-36 的制备



在 25 °C 下，将中间体 I-19 (2.00 g, 4.75 mmol) 溶于吡啶 (10 mL) 中，加入甲氧胺盐酸盐 (0.79 g, 9.50 mmol)。于密封微波管中 80 °C 搅拌 10 小时后浓缩，加乙酸乙酯稀释 (100 mL)，用饱和氯化铵水溶液 (50 mL × 2) 洗涤，水 (50 mL × 2) 洗，饱和氯化钠水溶液 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品中间体 I-36。粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 451.2。

参考例 37：中间体 I-37 的制备



在 25 °C 下，将中间体 I-36 (2.20 g) 溶于硼烷四氢呋喃 (24.50 mL, 22.05 mmol) 中，氩气置换三次，氩气保护下 50 °C 搅拌过夜。在冰水浴冷却下滴加甲醇到不冒泡为止，减压浓缩得到粗产品中间体 I-37。粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 381.2。

参考例 38：中间体 I-38 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-37 (2.50 g) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 依次加入三乙胺 (1.48 g, 14.70 mmol), 二碳酸二叔丁酯 (2.20 g, 10.09 mmol), 25 °C 搅拌过夜。将反应液浓缩, 加乙酸乙酯 (100 mL) 溶解, 用二甲基乙二胺水溶液 (1 M, 30 mL × 2) 洗涤, 水 (30 mL) 洗, 饱和氯化钠水溶液 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品中间体 I-38。粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H-56]^+$ 425.3。

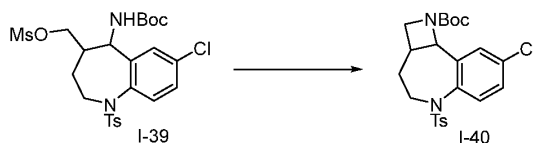
参考例 39: 中间体 I-39 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-38 (2.50 g) 溶于无水二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入三乙胺 (1.00 g, 9.90 mmol), 在氩气保护、冰水浴下滴加甲磺酰氯 (0.82 g, 7.13 mmol)。反应液于 25 °C 搅拌 1 小时后, 滴加甲醇 (1 mL) 淬灭, 减压浓缩, 加乙酸乙酯 (100 mL) 溶解, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL × 2) 洗涤, 水 (30 mL) 洗, 饱和氯化钠水溶液 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-39。

LC-MS (ESI) $[M+H-100]^+$ 459.0。

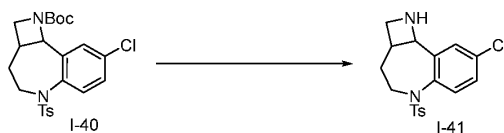
参考例 40: 中间体 I-40 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-39 (2.00 g, 3.58 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入 60% 氢氧化钠 (2.90 g, 72.5 mmol), 氩气置换三次后于 70 °C 搅拌过夜。将反应液冷却后, 倒入冰冷的饱和氯化铵水溶液 (20 mL), 减压浓缩除去大部分四氢呋喃, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 2)。合并有机相, 水 (30 mL × 2) 洗, 饱和氯化钠水溶液 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-40。

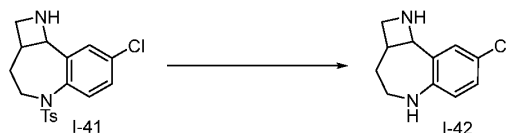
LC-MS (ESI) $[M+H-56]^+$ 406.90。

参考例 41: 中间体 I-41 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-40 (0.45 g, 0.97 mmol) 溶于三氟乙酸的二氯甲烷溶液 (1/10, 5 mL) 中, 搅拌 1 小时后倒入冰冷的饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL), 室温浓缩除去大部分二氯甲烷后用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 2)。合并有机相, 水 (20 mL × 2) 洗, 饱和氯化钠水溶液 (20 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品中间体 I-41。粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

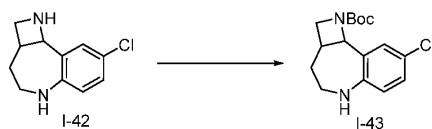
参考例 42: 中间体 I-42 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-41 (0.31 g, 0.86 mmol) 溶于无水甲醇 (20 mL) 中, 加入镁屑 (1.20 g, 50.00 mmol) 后, 氩气置换三次, 氩气保护下 70 °C 搅拌过夜。将反应液冷却后, 垫硅藻土过滤, 滤液浓缩, 加二氯甲烷/甲醇 (10/1, 100 mL) 稀释, 用饱和氯化铵水溶液 (30 mL × 2) 洗涤, 水 (30 mL × 2) 洗, 饱和氯化钠水溶液 (20 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品中间体 I-42。粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 208.8。

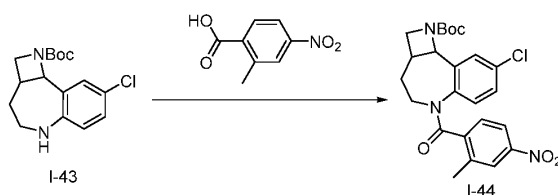
参考例 43: 中间体 I-43 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-42 (0.15 g) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 依次加入三乙胺 (0.22 g, 2.16 mmol), 二碳酸二叔丁酯 (0.31 g, 1.44 mmol)。25 °C 搅拌 3 小时后减压浓缩, 残留物经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-43。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 309.2。

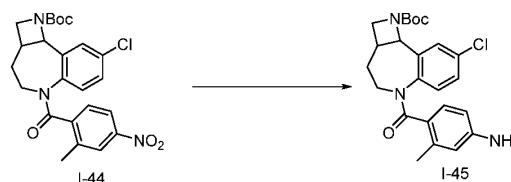
参考例 44: 中间体 I-44 的制备



在 25 °C 下, 将 2-甲基-4-硝基苯甲酸 (0.58 g, 3.20 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入一滴 N,N-二甲基甲酰胺后, 氩气下冰水浴冷却, 缓慢滴加草酰氯 (1.63 g, 12.8 mmol), 保持冰水浴冷却搅拌 1 小时后室温浓缩干得酰氯中间体。将该酰氯中间体溶于无水二氯甲烷 (5 mL), 在冰水浴及氩气保护下加入三乙胺 (2.56 g, 25.60 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (2.44 mg, 0.02 mmol) 和中间体 I-43 (100 mg, 0.32 mmol)。反应液于 40 °C 搅拌过夜后冷却到室温, 滴加甲醇 (2 mL) 淬灭, 减压浓缩, 加乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL × 2) 洗涤, 水 (20 mL) 洗, 饱和氯化钠水溶液 (20 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-44。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 471.8。

参考例 45: 中间体 I-45 的制备

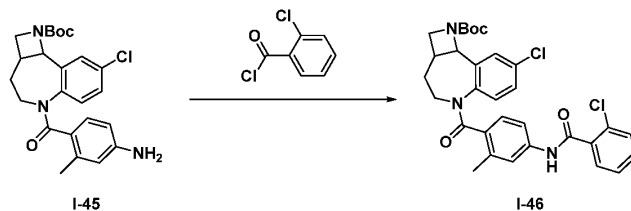


在 25 °C 下, 将中间体 I-44 (63 mg, 0.13 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 依次加入锌粉 (87 mg, 1.30 mmol), 氯化铵 (35 mg, 0.65 mmol), 氩气保护下 70 °C 搅拌 5 小时。将反应液冷却后, 垫硅藻土过滤, 减压浓缩, 加乙酸乙酯 (50 mL) 溶解, 水 (20 mL × 2) 洗, 饱和氯化钠水溶液 (20 mL) 洗,

无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品中间体 I-45。粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 441.8。

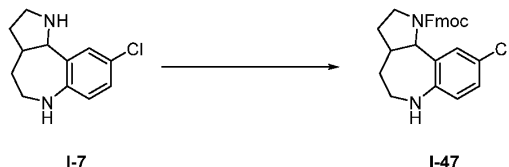
参考例 46：中间体 I-46 的制备



在 25 °C 下，将中间体 I-45 (50 mg) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中，依次加入三乙胺 (33 mg, 0.33 mmol)，邻氯苯甲酰氯 (50% wt 乙酸乙酯溶液, 0.79 mL)。氩气保护下 25 °C 搅拌 1 小时，加入 4-氨基丁醇 (0.5 mL)，25 °C 继续搅拌 15 分钟，加二氯甲烷 (30 mL) 稀释，水 (20 mL × 2) 洗，饱和氯化钠水溶液 (20 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品中间体 I-46。粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 580.2。

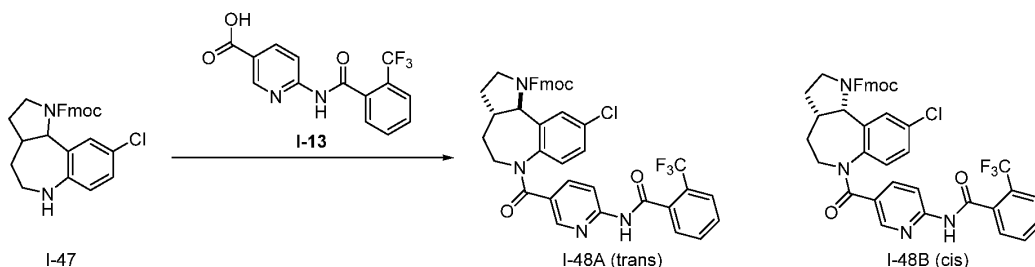
参考例 47：中间体 I-47 的制备



在 25 °C 下，将中间体 I-7 (7.30 g, 32.89 mmol) 和三乙胺 (10.10 g, 100.00 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (100 mL) 中。在氩气保护及冰水浴冷却下，缓慢加入氯甲酸-9-芴基甲酯 (12.73 g, 49.33 mmol)，于 25 °C 搅拌 16 小时。室温减压浓缩，用石油醚打浆，过滤，滤饼用水 (20 mL) 洗，抽干得到中间体 I-47。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 444.8。

参考例 48：中间体 I-48A 和 I-48B 的制备



在 25 °C 下，将中间体 I-47 (4.70 g, 10.58 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (35 mL) 中，依次加入吡啶 (8.37 g, 106.00 mmol)，中间体 I-13 (4.92 g, 15.87 mmol) 和 1-丙基磷酸酐 (50% wt 乙酸乙酯溶液, 20.00 g, 31.74 mmol)，氩气保护下 65 °C 搅拌过夜。将反应液冷却后，浓缩除去大部分四氢呋喃，加乙酸乙酯 (150 mL) 稀释。依次用 1 N 盐酸 (100 mL × 2) 洗涤，饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL × 3) 洗涤，水 (100 mL) 洗，饱和氯化钠水溶液 (100 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-48A ($R_t = 1.541$ min) 和中间体 I-48B ($R_t = 1.508$ min)。

LCMS 分析方法：色谱柱：Waters acquity UPLC CSH 2.1×50mm, 1.7 μm

流动相：A: 水 (0.01% 三氟乙酸) B: 乙腈 (0.01% 三氟乙酸)

洗脱梯度：5%-95% B, 0.7 分钟；95% B 0.8 分钟；然后 5% B 0.5 分钟

流动速率: 1.0 mL/min

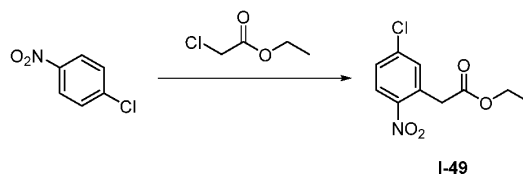
色谱柱温度: 60 °C

质谱扫描范围: 100 - 1000

中间体 I-48A (Rt = 1.541 min) LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 737.3。

中间体 I-48B (Rt = 1.508 min) LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 737.3。

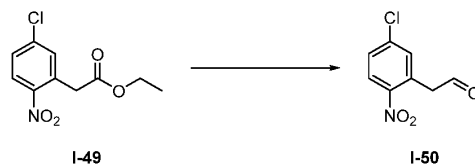
参考例 49: 中间体 I-49 的制备



在-5 °C下, 将叔丁醇钾 (17.81 g, 158.68 mmol) 加入到对氯硝基苯 (10.00 g, 63.47 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (300 mL) 溶液中, 搅拌 30 分钟然后再加入氯乙酸乙酯 (8.56 g, 69.82 mmol)。反应液在氮气保护下, 于-5 °C搅拌 1 小时。将反应液倒入水 (1000 mL) 中, 用乙酸乙酯 (200 mL × 4) 萃取, 合并有机相, 并用饱和食盐水 (800 mL × 3) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-49。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 244.0。

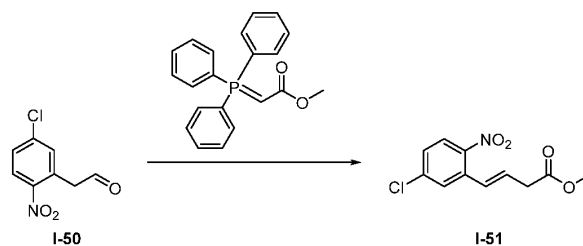
参考例 50: 中间体 I-50 的制备



在氮气保护及-78 °C冷却下, 将二异丁基氢化铝 (1.5 M in THF, 65.67 mL, 98.50 mmol) 加入到中间体 I-49 (12.00 g, 49.25 mmol) 的乙醚 (200 mL) 溶液中, 反应混合物在-78 °C下搅拌 1 小时。将反应液升温至 0 °C, 搅拌下滴入水 (4 mL), 然后加入 15%氢氧化钠水溶液 (4 mL), 最后加入水 (10 mL), 升温至室温搅拌 15 分钟。加入适量无水硫酸钠, 搅拌 15 分钟后过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到中间体 I-50。

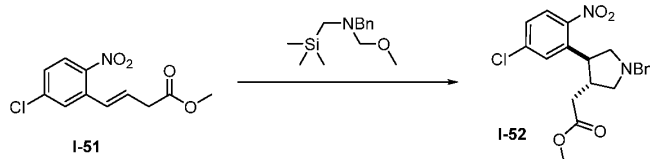
LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 200.0。

参考例 51: 中间体 I-51 的制备



在 25 °C下, 将甲氧基亚甲基三苯基膦 (12.06 g, 32.07 mmol) 加入到中间体 I-50 (7.20 g, 36.07 mmol) 的甲苯 (200 mL) 溶液中。反应混合物在氮气保护下, 于 110 °C搅拌 3 小时。将反应液冷却至室温, 减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-51。

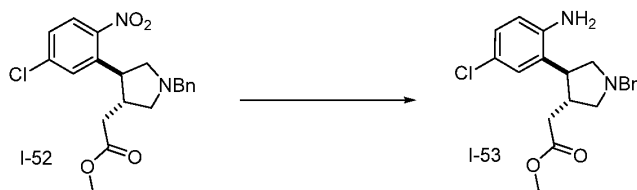
参考例 52: 中间体 I-52 的制备



在 25 °C 下, 将三氟乙酸 (10 mL) 加入到中间体 I-51 (7.70 g, 30.12 mmol) 的二氯甲烷 (150 mL) 溶液中, 然后滴加 N-(甲氧甲基)-N-(三甲基硅甲基)苄胺 (20.34 g, 85.66 mmol), 反应混合物在 25 °C 下搅拌 12 小时。减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-52。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 389.2。

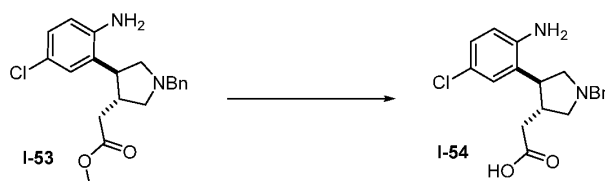
参考例 53: 中间体 I-53 的制备



在 25 °C 下, 将锌粉 (2.35 g, 36.00 mmol) 加入到中间体 I-52 (2.8 g, 7.20 mmol) 和氯化铵 (3.08 g, 57.61 mmol) 在甲醇 (60 mL) / 水 (20 mL) 的混合物中。反应混合物在氮气保护下, 于 70 °C 搅拌 12 小时。将反应液冷却至室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-53。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 359.2。

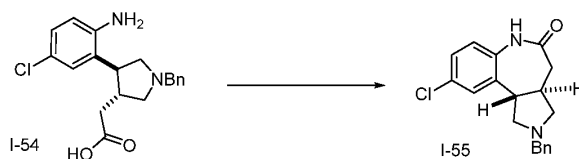
参考例 54: 中间体 I-54 的制备



在 25 °C 下, 将氢氧化钾 (1.08 g, 19.29 mmol) 加入到中间体 I-53 (2.30 g, 6.41 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) / 甲醇 (10 mL) / 水 (10 mL) 的混合溶液中。反应混合物在氮气保护下, 于 25 °C 搅拌 12 小时。用 1 N 盐酸将反应液调至酸性 (pH = 5 ~ 6), 用乙酸乙酯 (30 mL × 4) 萃取。合并有机相, 并用饱和食盐水 (100 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤。减压浓缩除去有机溶剂得到中间体 I-54。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 345.2。

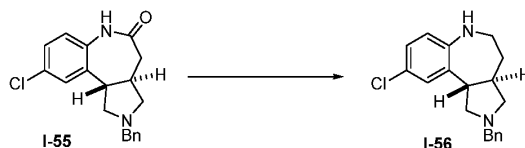
参考例 55: 中间体 I-55 的制备



在 25 °C 下, 将 N,N'-二异丙基乙胺 (2.25 g, 17.40 mmol) 加入到中间体 I-54 (2.00 g, 5.80 mmol) 的二氯甲烷 (60 mL) 溶液中, 然后加入 O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯 (3.72 g, 11.6 mmol)。反应混合物在氮气保护下, 于 25 °C 搅拌 12 小时。减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-55。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 327.2。

参考例 56: 中间体 I-56 的制备



在氮气保护及冰水浴冷却下，将四氢铝锂（27.23 mL, 27.23 mmol, 1 M in THF）加入到中间体 I-55（1.78 g, 5.45 mmol）的四氢呋喃（30 mL）溶液中，反应混合物在 0 °C 下搅拌 1 小时。搅拌下往反应液中依次加入水（4 mL），15% 氢氧化钠溶液（4 mL），水（10 mL）。搅拌 15 分钟后，过滤，滤液用乙酸乙酯（30 mL × 4）萃取。合并有机相，并用饱和食盐水（100 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-56。

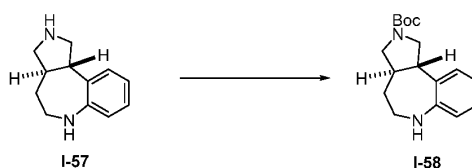
参考例 57：中间体 I-57 的制备



往 100 mL 的高压釜中加入中间体 I-56（250 mg, 0.799 mmol），钯碳（10%，含水 50%，200 mg）和甲醇（20 mL），置换氢气 2 次后，反应混合物在氢气氛围（1 MPa）中室温搅拌过夜。将混合物过滤，滤液减压浓缩得到中间体 I-57。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 189.1。

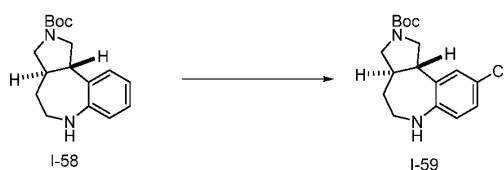
参考例 58：中间体 I-58 的制备



将中间体 I-57（110 mg, 0.584 mmol）和三乙胺（295 mg, 2.92 mmol）混合于二氯甲烷（5 mL）中，室温搅拌下加入二碳酸二叔丁酯（153 mg, 0.701 mmol），反应混合物室温搅拌 2 小时。将混合物浓缩后经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-58。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 289.2。

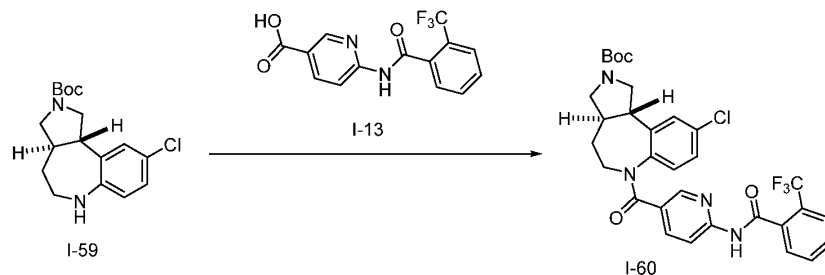
参考例 59：中间体 I-59 的制备



在室温下，将中间体 I-58（120 mg, 0.416 mmol），二水合氯化铜（213 mg, 1.25 mmol）和氯化锂（53 mg, 1.25 mmol）溶于乙醇（5 mL）中，反应混合物加热至 80 °C 搅拌 6 小时。将混合物冷却至室温后，减压除去溶剂，残留物用乙酸乙酯（10 mL）稀释后倒入水（50 mL）中，加氨水（2 mL）后用乙酸乙酯（10 mL × 4）萃取。合并有机相，用饱和食盐水（10 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-59。

LCMS (ESI) $[M+H+MeCN]^+$ 364.3。

参考例 60：中间体 I-60 的制备

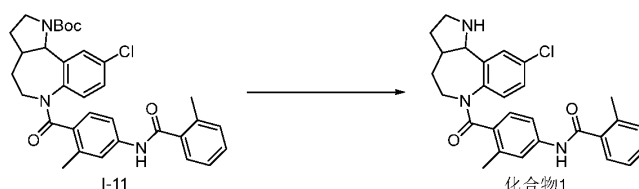


在室温下，将中间体 I-13 (38.5 mg, 0.124 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺 (2 mL) 中，降温至 0 °C，氩气保护下加入氯化亚砷 (14.8 mg, 0.124 mmol)，反应混合物在室温下搅拌 1 小时后，加入中间体 I-59 (20.0 mg, 0.062 mmol)，反应混合物继续在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 中，用乙酸乙酯 (5 mL × 3) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (10 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品经硅胶色谱法分离纯化得到中间体 I-60。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 615.1。

实施例的制备：

实施例 1：化合物 1 的制备

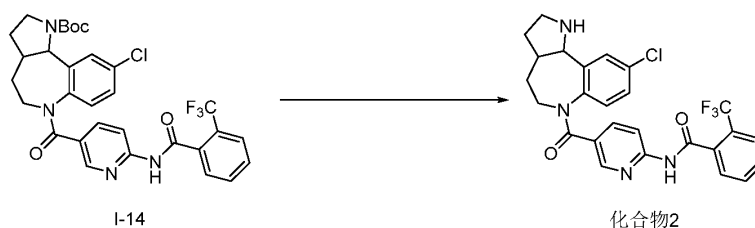


在 25 °C 下，将中间体 I-11 (38 mg, 0.066 mmol) 溶于氯化氢的甲醇溶液 (3 M, 2 mL)。室温搅拌 1 小时后，浓缩干，经制备 HPLC (甲酸体系) 分离纯化得到化合物 1。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 474.2。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.42 – 10.23 (m, 1H), 7.82 – 7.18 (m, 7H), 7.09 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.90 – 6.43 (m, 2H), 4.94 – 4.72 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.15 (m, 3H), 2.73 – 2.62 (m, 1H), 2.43 – 2.27 (m, 6H), 2.27 – 1.98 (m, 2H), 1.75 (m, 3H)。

实施例 2：化合物 2 的制备

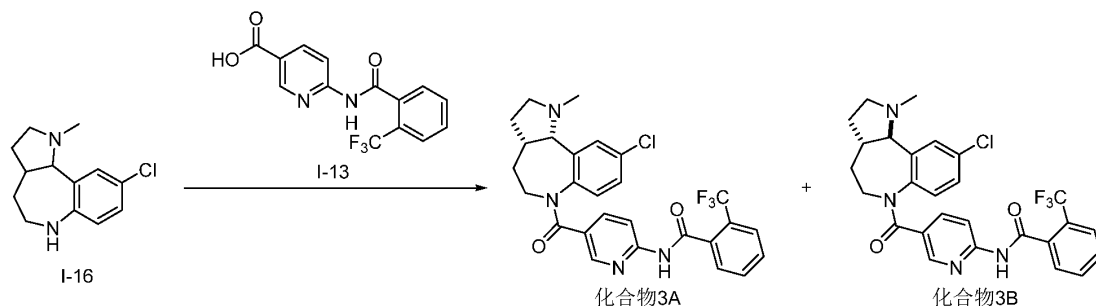


在 25 °C 下，将中间体 I-14 (30 mg, 0.049 mmol) 溶于氯化氢的甲醇溶液 (3 M, 3 mL)，室温搅拌 1 小时后，浓缩干，经制备 HPLC (甲酸体系) 分离纯化得到化合物 2。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 515.2。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.18 (s, 1H), 8.10 – 7.95 (m, 2H), 7.88 – 7.54 (m, 6H), 7.25 – 7.06 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.73 – 2.67 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.27 – 2.01 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.67 (m, 1H)。

实施例 3：化合物 3A 和 3B 的制备



在 25 °C 下, 将中间体 I-16 (70 mg, 0.30 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL), 加入吡啶 (0.79 mL, 10 mmol), 1-丙基磷酸酐 (50% wt 乙酸乙酯溶液, 0.79 mL) 和中间体 I-7 (101 mg, 0.33 mmol), 于微波管中密封, 65 °C 搅拌过夜。冷却后, 减压浓缩干, 用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解, 水 (20 mL × 2) 洗, 饱和食盐水 (20 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 HPLC (甲酸体系) 分离纯化得到化合物 3A (Rt = 1.023 min) 和化合物 3B (Rt = 1.039 min)。

LCMS 分析方法: 色谱柱: Infinitylab Poroshell 120 EC-C18 3.0×30mm, 1.9μm

流动相: A: 水 (0.01% 三氟乙酸) B: 乙腈 (0.01% 三氟乙酸)

洗脱梯度: 5%-95% B, 0.7 分钟; 95% B 0.8 分钟; 然后 5% B 0.5 分钟

流动速率: 1.2 mL/min

色谱柱温度: 40 °C

质谱扫描范围: 100 - 1000

化合物 3A (Rt = 1.023 min):

LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 529.2。

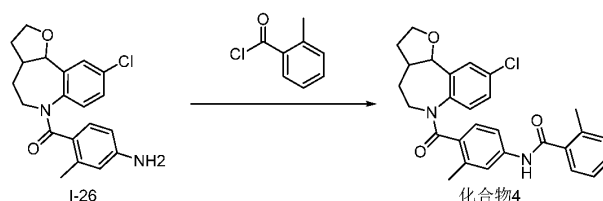
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15 – 7.95 (m, 2H), 7.92 – 7.34 (m, 6H), 7.15 – 6.95 (m, 1H), 6.87 – 6.60 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.55 – 3.35 (m, 2H), 2.80 – 2.32 (m, 5H), 2.28 – 1.83 (m, 4H), 1.63 (m, 1H)。

化合物 3B (Rt = 1.039 min):

LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 529.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 – 7.90 (m, 2H), 7.85 – 7.54 (m, 6H), 7.20 – 7.00 (m, 1H), 6.90 – 6.60 (m, 1H), 4.70 – 4.50 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.98 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.80 – 2.45 (m, 5H), 2.35 – 2.20 (m, 1H), 2.10 – 1.73 (m, 3H), 1.59 – 1.37 (m, 1H)。

实施例 4: 化合物 4 的制备

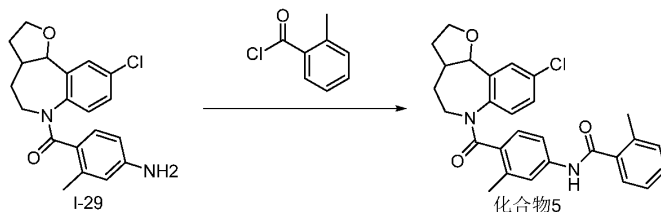


在 25 °C 下, 将中间体 I-26 (38 mg, 0.11 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 依次加入三乙胺 (55 mg, 0.55 mmol), 邻甲基苯甲酰氯 (34 mg, 0.22 mmol)。室温搅拌 1 小时后, 加甲醇 (1 mL) 淬灭, 减压浓缩干, 经制备 HPLC (甲酸体系) 分离纯化得到化合物 4。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 475.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.41 – 10.23 (m, 1H), 7.80 – 7.58 (m, 1H), 7.56 – 7.17 (m, 6H), 7.08 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.96 – 4.80 (m, 1H), 4.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.14 – 3.88 (m, 2H), 2.73 – 2.61 (m, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 6H), 2.30 – 2.03 (m, 2H), 1.84 (m, 3H)。

实施例 5: 化合物 5 的制备

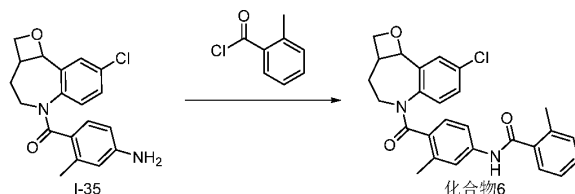


在 25 °C 下, 将中间体 I-29 (26 mg, 0.073 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 依次加入三乙胺 (55 mg, 0.55 mmol), 邻甲基苯甲酰氯 (34 mg, 0.22 mmol)。室温搅拌 1 小时后, 加甲醇 (1 mL) 淬灭, 减压浓缩干, 经制备 HPLC (甲酸体系) 分离纯化得到化合物 5。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 475.2。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.24 (s, 1H), 7.81 – 7.55 (m, 1H), 7.55 – 6.99 (m, 7H), 6.76 (dd, J = 33.3, 8.3 Hz, 2H), 5.37 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.25 – 3.90 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 2.70 – 2.58 (m, 1H), 2.35 (m, 7H), 2.14 – 1.95 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 1.00 – 0.77 (m, 1H)。

实施例 6: 化合物 6 的制备

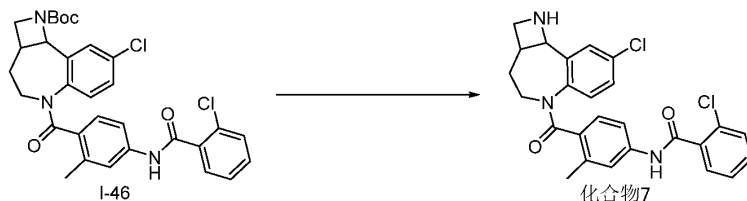


在室温下, 将中间体 I-35 (90 mg, 0.26 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 依次加入邻甲基苯甲酰氯 (60.7 mg, 0.39 mmol) 和三乙胺 (79.6 mg, 0.79 mmol)。反应液在室温下搅拌 1 小时, 加水 (10 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠水溶液 (30 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。粗产品依次经过硅胶色谱法及制备 HPLC (甲酸体系) 分离纯化得到化合物 6。

LC-MS (ESI) $[M+H]^+$ 461.2。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.41 - 10.22 (s, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.53 - 7.17 (m, 6H), 7.09 - 6.79 (m, 3H), 5.87 - 5.65 (m, 1H), 4.90 - 4.87 (m, 1H), 4.72 - 4.68 (m, 1H), 4.42 - 4.39 (m, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.39 - 2.33 (m, 6H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.82 - 1.80 (m, 1H)。

实施例 7: 化合物 7 的制备

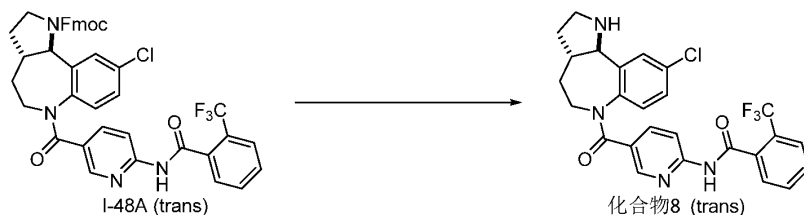


在 25 °C 下, 将中间体 I-46 (40 mg, 0.069 mmol) 溶于三氟乙酸的二氯甲烷溶液 (1 / 10, 3 mL), 室温搅拌 1 小时后倒入冰冷的饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL), 用二氯甲烷/甲醇 (10 / 1, 20 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 水 (20 mL) 洗, 减压浓缩, 残留物经制备 HPLC (碳酸氢铵体系) 分离纯化得到化合物 7。

LC-MS (ESI) $[M-H]^-$ 477.80。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.67 – 10.35 (m, 1H), 7.74 – 7.24 (m, 7H), 7.22 – 6.95 (m, 2H), 6.82 – 6.76 (m, 1H), 4.95 – 4.50 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.18 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 2.99 – 2.70 (m, 1H), 2.42 – 2.30 (m, 3H), 2.04 – 1.54 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.04 – 0.95 (m, 1H)。

实施例 8: 化合物 8 的制备

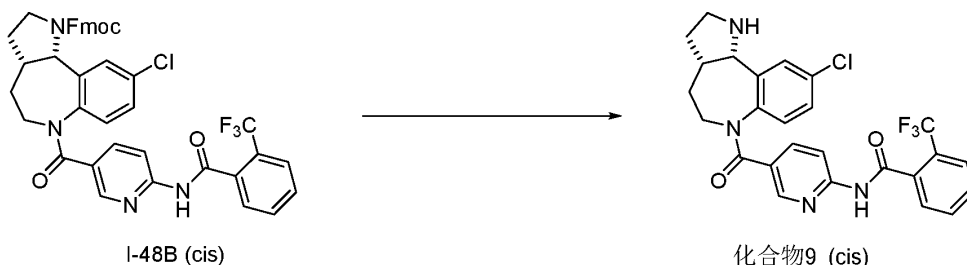


在 25 °C 下, 将中间体 I-48A (14 mg, 0.019 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL), 加入吡咯烷 (35.50 mg, 0.50 mmol), 25 °C 搅拌 1 小时。加乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 水 (10 mL × 3) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩, 经 C18 反相色谱法 (甲酸体系) 分离纯化得到化合物 8。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 515.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.18 (s, 1H), 8.13 – 7.90 (m, 2H), 7.88 – 7.52 (m, 6H), 7.09 (dd, *J* = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.90 (dt, *J* = 13.7, 3.3 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.80 – 3.35 (m, 1H), 3.15 – 3.03 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 2.66 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.09 (dd, *J* = 12.1, 4.1 Hz, 2H), 1.86 – 1.64 (m, 2H), 1.64 – 1.51 (m, 1H)。

实施例 9: 化合物 9 的制备

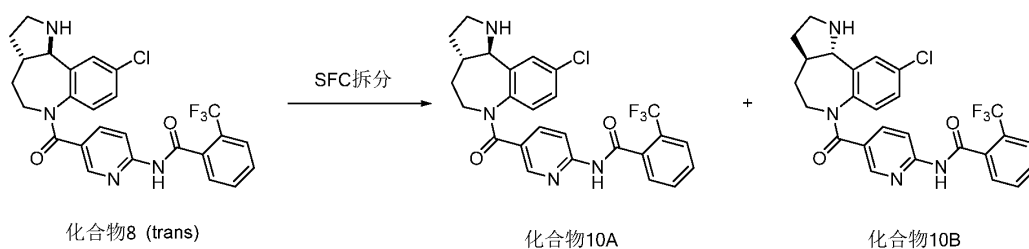


在 25 °C 下, 将中间体 I-48B (4.00 mg, 0.0054 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL), 加入吡咯烷 (35.50 mg, 0.50 mmol), 25 °C 搅拌 1 小时。加乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 水 (10 mL × 3) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩, 经 C18 反相色谱法 (甲酸体系) 分离纯化得到化合物 9。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 515.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.19 (s, 1H), 8.13 – 7.90 (m, 2H), 7.86 – 7.58 (m, 6H), 7.12 (dd, *J* = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 6.93 – 6.74 (m, 1H), 4.70 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.99 (td, *J* = 13.4, 3.5 Hz, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.11 – 2.90 (m, 2H), 2.47 – 2.28 (m, 1H), 2.06 – 1.85 (m, 2H), 1.20 – 0.78 (m, 3H)。

实施例 10: 化合物 10A 和化合物 10B 的制备



化合物 8 经 SFC 手性拆分得到化合物 10A (R_t = 1.424 min) 和化合物 10B (R_t = 1.993 min)。

手性拆分方法:

仪器: MG II preparative SFC(SFC-14)

色谱柱: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10μm

流动相: A: 二氧化碳 B: 乙醇 (0.1%氨水)

洗脱梯度: 35% B

流动速率: 80 mL/min

背压: 100 bar

柱温: 38 °C
检测波长: 220 nm
循环时间: ~8 min

手性分析方法:

仪器: Waters UPC2 analytical SFC (SFC-H)
色谱柱: ChiralPak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm
流动相: A: 二氧化碳 B: 乙醇 (0.05%二乙胺)
洗脱梯度: 40% B
流动速率: 2.5 mL /min
背压: 1500 psi
柱温: 35 °C
检测波长: 220 nm

化合物 10A:

Rt = 1.424 min

LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 515.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.18 (s, 1H), 8.30 – 7.88 (m, 2H), 7.88 – 7.55 (m, 6H), 7.10 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.90 (dt, *J* = 13.5, 3.2 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.40 – 3.39 (m, 1 H), 3.13 – 2.90 (m, 2H), 2.66 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 2H), 1.87 – 1.49 (m, 3H).

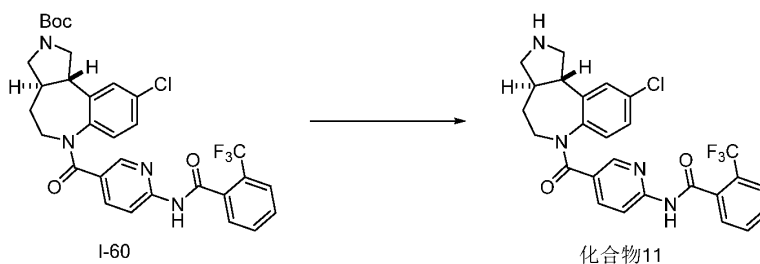
化合物 10B:

Rt = 1.993 min

LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 515.0。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.18 (s, 1H), 8.12 – 7.89 (m, 2H), 7.87 – 7.59 (m, 6H), 7.18 – 7.03 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.98 – 4.83 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.11 – 2.92 (m, 2H), 2.73 – 2.60 (m, 1H), 2.15 – 2.02 (m, 2H), 1.86 – 1.66 (m, 2H), 1.64 – 1.52 (m, 1H).

实施例 11: 化合物 11 的制备



在室温下, 将中间体 I-60 (15.0 mg, 0.0244 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.5 mL) 中, 室温搅拌下滴加三氟乙酸 (0.5 mL), 反应混合物在室温下搅拌 2 小时。混合物浓缩后经制备 HPLC (氨水体系) 分离纯化得到化合物 11。

LC-MS (ESI) [M+H]⁺ 515.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.17 (s, 1H), 8.10 – 7.94 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.58 (m, 4H), 7.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.77 – 3.64 (m, 1H), 3.59 – 3.50 (m, 1H), 3.21 – 3.07 (m, 3H), 2.74 – 2.61 (m, 2H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.84 – 1.66 (m, 2H).

实验例 1: 化合物对加压素诱导的血管加压素受体 V2R 激活的抑制 IC₅₀ 测试

(1) 细胞

稳定表达人加压素受体 V2R 的 HeLa 细胞系 (HeLa-V2R): 由上海吉凯基因化学技术有限公司利

用慢病毒感染方法构建，经 qPCR 验证稳定表达人 V2R。

(2) 试剂

DMEM 细胞培养基： 品牌： Gibco， 货号： 11995065； 胎牛血清： 品牌： 吉泰， 货号： FND500； 0.25%胰酶： 品牌： Gibco， 货号： 25200072； Puromycin Dihydrochloride： 品牌： Gibco， 货号： A1113803； cAMP-GS HIRANGE KIT： 品牌： Cisbio， 货号： 62AM6PEC； IBMX： 品牌： Sigma， 货号： i5879； 加压素 AVP： 吉尔生化（上海）有限公司定制。

(3) 测试方法

HeLa-V2R 细胞用添加 10%胎牛血清的 DMEM 培养基在 37 度、5% CO₂ 条件下孵育培养，培养基中添加 2ug/mL puromycin 持续筛选表达 V2R 的细胞。实验当天用胰酶消化细胞，用 cAMP-GS HIRANGE 试剂盒中的 stimulation buffer 洗细胞 2 次，重悬计数后配制成 1.6X10⁶ 个细胞/ml，加入 IBMX 至终浓度为 0.5 mM。转移 5 uL 细胞悬液/孔至 384 孔板，在相应孔中分别加入 2.5 uL 不同浓度的待测化合物（10 uM 起 3 倍稀释，10 个浓度梯度）或 DMSO（最小值 Min、最大值 Max 对照）。室温孵育 30 分钟后，测试化合物孔及最大值孔中加入 2.5 uL 加压素 AVP 溶液至终浓度 2.25 nM，最小值孔中加入 2.5 uL stimulation buffer，25 度孵育 60 分钟。同时配制 cAMP 标准品样品（从 5.6 uM 开始 3 倍稀释，10 个浓度点），转移 10 uL cAMP 标准品至 384 孔板相应孔。用 cAMP-GS HIRANGE 试剂盒中的 lysis buffer 稀释试剂盒中提供的 cAMP-d2 荧光和 anti-cAMP 抗体探针 20 倍，各取 5 uL 依次加入 384 孔板中各孔，混匀后简单离心，25 度孵育 2 小时后检测。样品检测用 Envision 酶标仪中的 HTRF 方法，检测 615nm 及 665nm 处的荧光强度。每个待测样品做两个复孔，Min、Max 各做 32 个复孔。

(4) 数据处理

计算各孔样品 665nm 与 615nm 波长处的荧光强度比值 FI_{665/615}。以标准品浓度对数为 X，FI_{665/615}X1000 为 Y 值，用 Prism 8.0 软件中“log(inhibitor) vs response – variable slope (four parameters)”模型拟合获得标准曲线。以测试孔 FI_{665/615}X1000 为 Y 值，在 Prism 8.0 软件中根据上述标准曲线计算出各个样品对应的 cAMP 浓度。

%Inhibition（抑制百分率）计算公式如下：

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{(\overline{C_{max}} - C_{compd})}{(\overline{C_{max}} - \overline{C_{min}})} \times 100$$

其中 $\overline{C_{max}}$ 为所有最大值孔中 cAMP 浓度的平均计算值； $\overline{C_{min}}$ 为所有最小值孔中 cAMP 浓度平均计算值；C_{compd} 是待测化合物的 cAMP 浓度计算值。

以 %Inhibition(抑制百分率)为 Y 值，化合物浓度对数值为 X，在 Prism 8.0 软件中用“log(inhibitor) vs response – variable slope (four parameters)”模型做非线性回归，计算 IC₅₀，其中 Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^{^((LogIC50-X)*Hill Slope))}。

实验结果如表 1 所示：

表 1：化合物对人宫颈癌细胞（Human V2R HeLa-Stable cell line OE2）内 cAMP 增加抑制的评价

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
1	14.65	2	32.62
3A	84.73	4	7.45
5	61.55	6	3.85
7	92.68	8	69.52
10A	30.97		

实验例 2：本发明化合物的体内药代动力学实验

本实验例对小鼠通过静脉注射和口服给药进行了体内药代动力学评价。

实验方法和条件：雄性 CD1 小鼠，6-8 周龄，动物均自由摄食饮水，口服灌胃给药 10 mg/kg（溶

剂 5%DMSO/10%Solulol/85%Saline), 给药后 15 min, 30 min, 1 hr, 2 hr, 4 hr, 8 hr, 10hr, 24 hr 采血, 每个样品采集 150 μ L, 肝素钠抗凝, 采集后放置冰上, 并于 1 小时之内离心分离血浆待测。血浆中血药浓度的检测采用液相串联质谱法 (LC/MS/MS), 测得浓度运用 Phoenix WinNonlin 软件计算药代动力学参数。以托法普坦为对照品 1, 实验结果如表 2 所示。

表 2: 口服给药 (10 mg/kg) 的药代动力学

化合物	T _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng*hr/mL)	F (%)
化合物 10A	4.44	833.03	2026.32	73.34
对照品 1	1.58	1307	1613	44

实验数据表明, 本发明化合物小鼠口服给药体内药代动力学结果表现出更长的半衰期 T_{1/2} 和更高的体内暴露量 AUC_{0-inf}。

实验例 3: 化合物对 LLC-PK1 细胞增殖抑制作用测试

(1) 细胞

猪肾上皮细胞 LLC-PK1: 购于 ATCC, Cat#CL-101

(2) 试剂:

Medium 199, Gibco (Cat#11150059)

Fetal Bovine Serum (FBS), Australia, 吉泰 (Cat# FND500)

Trypsin-EDTA (0.25%), phenol red, Gibco (Cat# 25200072)

PBS, pH 7.4, Gibco (Cat# 10010031)

DMSO(二甲基亚砜), Sigma (Cat# D8418)

Poly-D-lysine, Gibco(Cat# A3890401)

加压素 AVP: 吉尔生化 (上海) 有限公司定制

Verapamil hydrochloride, MCE(Cat# HY-A0064)

AlamarBlue™ HS Cell Viability Reagent, Invitrogen (Cat# A50100)

(3) 测试方法:

多囊肾病的发病原理与肾集合管上皮细胞的胞内钙离子浓度低, 细胞处于 cAMP 依赖的过度增殖相关。参考 Tamio Yamaguchi 等 2004 年发表于 The Journal of Biological Chemistry 的研究论文, 我们优化并开展了肾上皮细胞 LLC-PK1 增殖实验, 用于评价在降低细胞内钙离子浓度后, 化合物对加压素诱导的细胞增殖的抑制能力。

LLC-PK1 细胞用添加 10%胎牛血清的 M199 培养基在 37 摄氏度、5% CO₂ 条件下孵育培养。实验第一天先用 0.01% Poly-D-lysine coat 96 孔板, 每孔加入 100ul, 室温静置 10min 后, 吸走并室温风干 1hrs, 用 200ul 1XPBS 洗一遍备用。胰酶消化 LLC-PK1 细胞, 离心后用无血清 M199 重悬、计数, 用无血清 M199 培养液稀释为 1×10⁵/ml 的细胞悬液, 加入 FBS 至 1% 终浓度。转移 200ul 细胞悬液/孔至 96 孔板。细胞培养 24hr 后, 吸走配液上清, 用 200ul PBS 洗一遍后, 依次加入含 0.05%FBS 的 M199 培养液 160ul 及 20ul 10X Verapamil (终浓度 5uM), 继续培养 24hrs。第三天, 在相应孔中分别加入 10uL 不同浓度的待测化合物 (终浓度 3 uM 起, 3 倍稀释, 8 个浓度梯度) 或 DMSO (最小值 Min、最大值 Max 对照)。测试化合物孔及最大值孔中加入 10uL 加压素 AVP 溶液至终浓度 10nM, 最小值孔中加入 10uL 无血清 M199 培养液, 继续培养 48hr。第五天, 小心吸走培液, 用 200ul PBS 洗一遍细胞, 小心加入 90ul M199 无血清培液, 再加入 10ul Alamarblue 试剂, 300rpm 离心 1min, 37 摄氏度培养 2 小时后检测。样品检测用 SpectraMax 仪器, 激发光 560nm, 发射光 595nm。每个待测样品做 3 个复孔, Min、Max 各做 6 个复孔。

(4) 数据处理

以化合物浓度为 X 值, 各实验孔样品的荧光强度扣除背景孔荧光强度平均值为 Y 值, 代表检测时

该孔中的活细胞数量。用 GraphPad Prism 8.0 软件中 Grouped-Summary data-Separated bar graph 做条形图，反映不同化合物对 AVP 诱导的细胞增殖的剂量-效应关系。以托伐普坦为阳性对照，定性评价化合物对增殖的抑制效果：整体表现优于托伐普坦的为“+++”，与托伐普坦表现接近的为“++”，弱于托伐普坦表现的为“+”，无增殖抑制的为“-”。

数据质量控制：计算 S/B，即 Max 孔平均值/Min 孔平均值， ≥ 2 视为 QC 通过。

实验结果表明（见图 1、图 2 和下表 3）在 AVP 诱导的 LLC-PK1 细胞增殖实验中，作为阳性参照物的 Tolvaptan 表现出高浓度促增殖的 hook 效应，而化合物 1 则无 hook 效应，表现出优于 Tolvaptan 的剂量效应。

表 3：化合物对 LLC-PK1 细胞增殖抑制作用

化合物	增殖抑制分级	
	重复实验一	重复实验二
对照品 1	++	++
化合物 10A	+++	+++

实验例 4：化合物与 V1a, V1b, V2 受体结合测试

本实验用竞争性同位素配体结合实验测试化合物 1 和对照品 1 与人 V1aR, V1bR, V2R 的亲合力 K_i 。

(1) 细胞膜

扩增高表达人源 V1a 受体的细胞，收集细胞，用 PBS 洗涤 2 次，再用含有蛋白酶抑制剂的 PBS 重悬细胞，用匀浆机 15000r/min 匀浆破碎细胞，4℃ 3000r/min 离心 15 分钟，收集上清，4℃ 20000r/min 离心 45 分钟，弃上清，得到细胞膜沉淀。加入缓冲液重悬测蛋白浓度，分装-80℃ 保存。高表达人源 V1b, V2 受体的细胞膜购买自美国 Perkinelmer 公司。

(2) 分析缓冲液

50 mM Tris-HCl, pH 7.4
10 mM MgCl₂
0.1% BSA
蛋白酶抑制剂混合物（一片/50ml）

(3) 冲洗缓冲液

50 mM Tris-HCl, pH 7.4

(4) 化合物配置

1. 化合物母液的配制

受试化合物分别取 1.59 mg, 1.24 mg, 1.38mg，用 100%二甲基亚砜溶解各待测化合物至终浓度为 10 mM。阳性对照 Vasopressin 配制成 10 mM 母液。

2. 100X 化合物的配制

用 DMSO 将受试化合物和阳性对照的母液分别稀释至 1mM(10 倍稀释)及 0.1mM(100 倍稀释)，然后分别依次用 DMSO 四倍梯度稀释至第 10 个点。

3. 细胞膜母液配制

过表达人源受体的细胞膜用分析缓冲液制备成 5 mg/mL。

(5) 操作步骤

1. 从稀释板中吸入 1 μ l 的化合物到 96 孔测试板的每个孔（测试化合物在反应中的浓度将稀释 100 倍）。对照孔加入 1 μ L DMSO。
2. 配置 10mL 含有 5 μ g/ μ L 的膜溶液。

3. 用移液器把步骤 2 的膜溶液加入到化合物测试板，每孔加入 89 μ L。
4. 把 50 μ Ci/mL 的同位素标记 Vasopressin 母液用分析缓冲液稀释至 10 倍终浓度，用移液器加入 10 μ L/孔至反应板。V1a, V1b, V2 受体实验中同位素标记 Vasopressin 的终浓度分别是 1.5 nM, 0.75 nM 及 1 nM。
5. 把配置好的测试板置 30°C 孵育 60 mins。
6. 用 Cell Harvester 将膜复合物收集至 0.5% PEI 预包被的 GF/B 板中,使用 4°C 预冷的洗脱缓冲液 2ml 冲洗 3 次。
7. 37°C 烘干 2 小时。用液体闪烁/发光计数器测量结合在受体上的同位素标记 Vasopressin 含量。
8. 将读取的数据用 prism 5 处理,用下述方程拟合得到化合物的剂量效应曲线,以及化合物竞争性抑制同位素标记 Vasopressin 与受体结合的 IC50 值。

$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(X - \text{LogIC}_{50})})$, 其中: Y 为液闪仪读值, X 为化合物浓度的对数值。用 IC50 值计算化合物竞争性结合受体的亲和力 Ki: $K_i = \text{IC}_{50} / (1 + ([L]/K_d))$, 其中 [L] 为试验中同位素标记 Vasopressin 的浓度, Kd 为同位素标记 Vasopressin 与受体的解离常数。

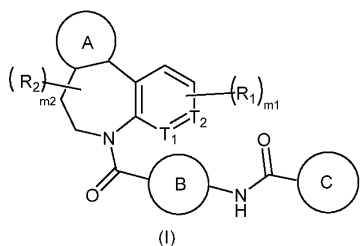
两次重复试验结果如表 4 所示, Vasopressin 与三个受体的结合 Ki 与文献报道接近, 化合物 10A 与对照品 1 均不结合 V1b 受体 ($\text{IC}_{50} > 10 \mu\text{M}$); 对 V2R 的结合亲和力均高于对 V1a 的结合, 具有不同程度的 V1a/V2 选择性。

表 4: 受试化合物与 V1a, V1b, V2 受体的结合亲和力

(nM) 化合物	V1aR		V1bR		V2R	
	N=1	N=2	N=1	N=2	N=1	N=2
化合物 10A	19.71	11.14	>10 μ M	>10 μ M	2.1	2.76
	15.4 $\pm$ 4.3		>10 μ M		2.4 $\pm$ 0.3	
对照品 1	23.32	20.4	>10 μ M	>10 μ M	0.27	0.6
	21.9 $\pm$ 1.5		>10 μ M		0.44 $\pm$ 0.17	
Vasopressin	0.37	0.27	0.15	0.27	0.75	1.2
	0.32 $\pm$ 0.05		0.21 $\pm$ 0.06		0.98 $\pm$ 0.23	

权利要求

1.式(I)所示化合物、其光学异构体或其药效上可接受的盐,



其中,

环 A 选自 4-6 元杂环基和 C₃₋₆ 元环烷基, 所述 4-6 元杂环基或 C₃₋₆ 元环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_A 取代;

环 B 选自苯基和 5-6 元杂芳基，所述苯基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R₃ 取代；

环 C 选自苯基和 5-6 元杂芳基, 所述苯基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_4 取代;

T_1 、 T_2 分别独立地选自 N 和 $C(R_T)$;

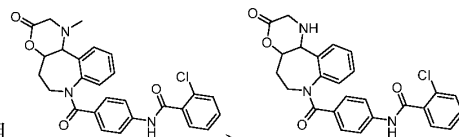
R₁、R₂、R₃、R_A、R_T分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆烷基和C₁₋₆杂烷基，所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆杂烷基任选被1、2或3个R取代；

R₄ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基、苯基或 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_{4a} 取代；

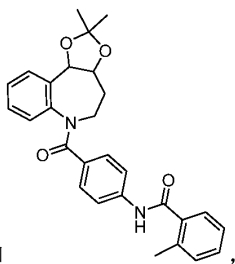
R、R_{4a} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷氨基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷氨基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代；

R'选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂ 和 C₁₋₆ 烷基;

m_1 、 m_2 分别独立地选自 0、1 或 2:



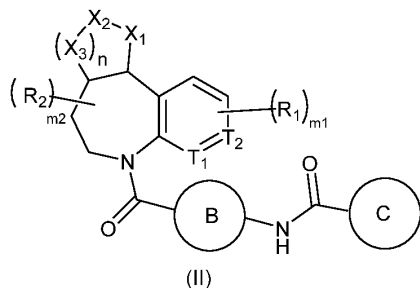
且，当环 A 选自 4-6 元杂环基时，式 (I) 所示化合物不选自



和

所述 4-6 元杂环基、C₁₋₆ 杂烷基或 5-6 元杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 N 的杂原子或杂原子团。

2.式(II)所示化合物、其光学异构体或其药效上可接受的盐,



其中, X_1 、 X_2 、 X_3 分别独立地选自 O、 $C(R_A)_2$ 和 NR_A ;

环 B 选自苯基和 5-6 元杂芳基, 所述苯基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_3 取代;

环 C 选自苯基和 5-6 元杂芳基, 所述苯基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_4 取代;

T_1 、 T_2 分别独立地选自 N 和 $C(R_T)$;

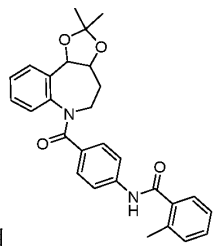
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_A 、 R_T 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 杂烷基, 所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_4 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_{4a} 取代;

R、 R_{4a} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基氨基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

R' 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 和 C_{1-6} 烷基;

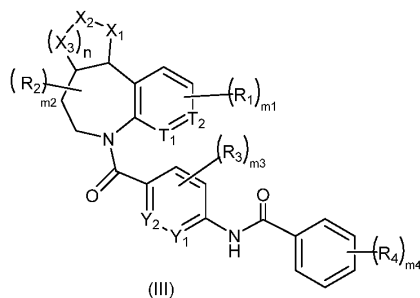
m_1 、 m_2 、n 分别独立地选自 0、1 或 2;



且, 当 X_1 、 X_3 同时选自 O 时, 式 (II) 所示化合物不选自

所述 C_{1-6} 杂烷基或 5-6 元杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 和 N 的杂原子或杂原子团。

3. 式 (III) 所示化合物、其光学异构体或其药效上可接受的盐,



其中, X_1 、 X_2 、 X_3 分别独立地选自 O、 $C(R_A)_2$ 和 NR_A ;

T_1 、 T_2 分别独立地选自 N 和 $C(R_T)$;

Y_1 、 Y_2 分别独立地选自 N 和 $C(R_Y)$;

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_A 、 R_T 、 R_Y 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 杂烷基,

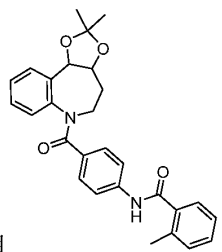
所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₄ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基、苯基或 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_{4a} 取代；

R、R_{4a} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基氨基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代；

R' 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂ 和 C₁₋₆ 烷基；

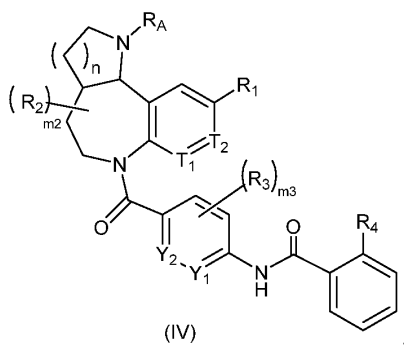
m₁、m₂、m₃、m₄、n 分别独立地选自 0、1 或 2；



且，当 X₁、X₃ 同时选自 O 时，式 (III) 所示化合物不选自

所述 C₁₋₆ 杂烷基或 5-6 元杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 N 的杂原子或杂原子团。

4. 式 (IV) 所示化合物、其光学异构体或其药效上可接受的盐，



其中，T₁、T₂ 分别独立地选自 O、N 和 C(R_T)；

Y₁、Y₂ 分别独立地选自 N 和 C(R_Y)；

R₁、R₂、R₃、R_A、R_T、R_Y 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 杂烷基，所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₄ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基、苯基或 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_{4a} 取代；

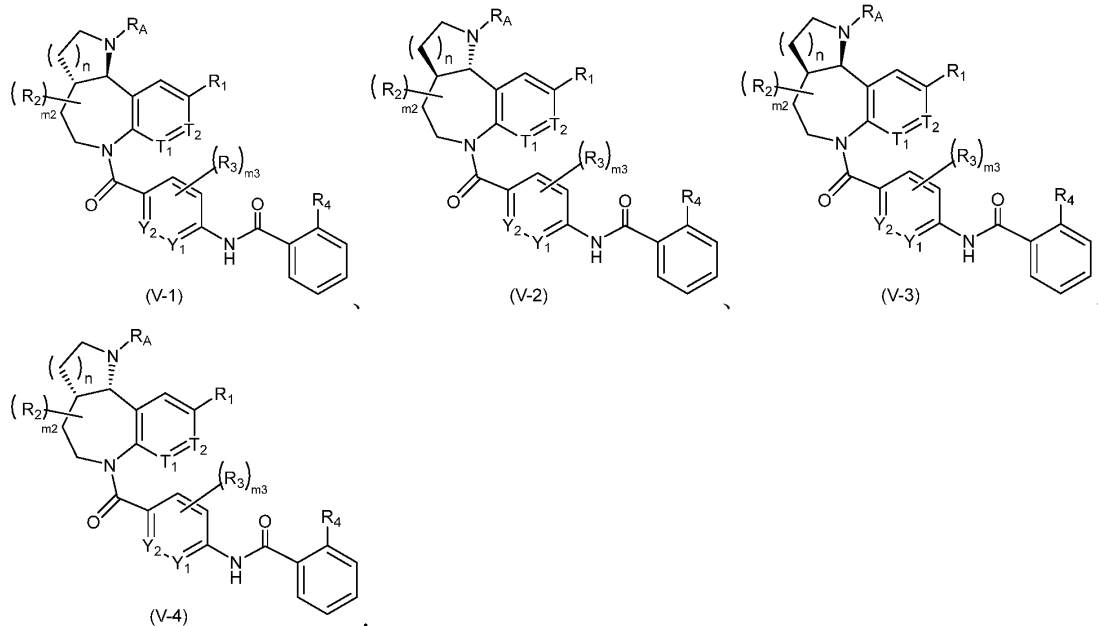
R、R_{4a} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基氨基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代；

R' 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂ 和 C₁₋₆ 烷基；

m₂、m₃、n 分别独立地选自 0、1 或 2；

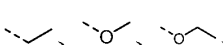
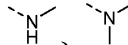
所述 C₁₋₆ 杂烷基或 5-6 元杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 N 的杂原子或杂原子团。

5. 式 (V-1)、(V-2)、(V-3)、(V-4) 所示化合物、其光学异构体或其药效上可接受的盐，

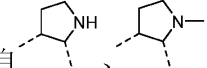


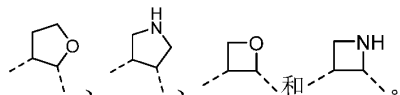
其中, T_1 、 T_2 、 Y_1 、 Y_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_A 、 m_2 、 m_3 、 n 如权利要求 4 所定义。

6. 根据权利要求 1-5 任一项所述化合物、其光学异构体或其药效上可接受的盐, 其中, R_4 选自 H、F、

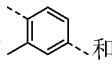
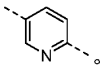
Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、CH₃、CF₃、、、环丙基、环丁基、环戊基、苯基、吡啶基、噻吩基和噻唑基。

7. 根据权利要求 1 所述化合物、其光学异构体或其药效上可接受的盐, 其中, 环 A 选自氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、环丁烷基、环戊烷基和环己烷基, 所述氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、环丁烷基、环戊烷基或环己烷基任选被 1 或 2 个 R_A 取代。

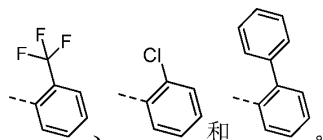
8. 根据权利要求 7 所述化合物、其光学异构体或其药效上可接受的盐, 其中, 环 A 选自 、



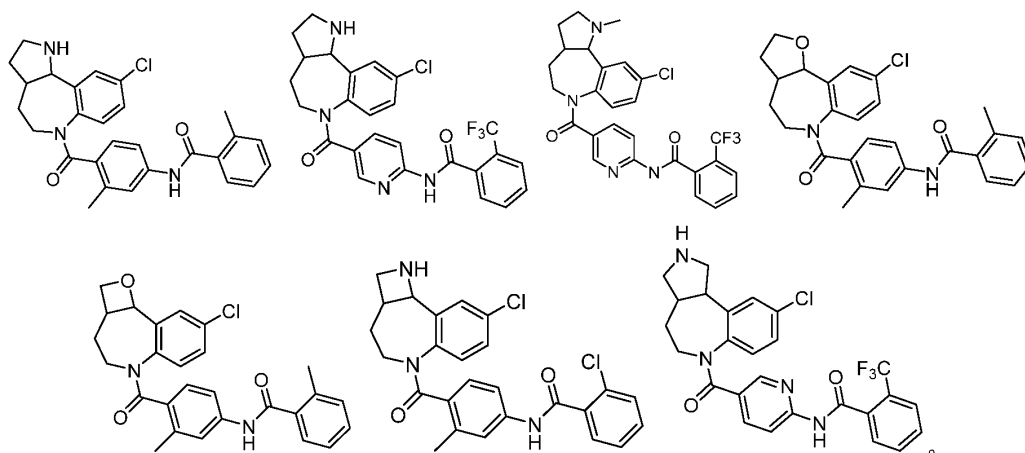
9. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物、其光学异构体或其药效上可接受的盐, 其中, 环 B 选自苯基和吡啶基, 所述苯基或吡啶基任选被 1、2 或 3 个 R_3 取代。

10. 根据权利要求 9 所述化合物、其光学异构体或其药效上可接受的盐, 其中, 环 B 选自 和 .

11. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物、其光学异构体或其药效上可接受的盐, 其中, 环 C 选自 、



12. 下式化合物、其光学异构体或其药效上可接受的盐, 其选自



13. 根据权利要求 1-11 任一项所述的化合物、其光学异构体或其药效上可接受的盐在制备药物中的应用，所述药物用于预防或治疗与精氨酸加压素 V1a 受体、精氨酸加压素 V1b 受体、精氨酸加压素 V2 受体、交感神经系统或肾素-血管紧张素-醛固酮系统相关的疾病。

14. 根据权利要求 13 所述的应用，所述与精氨酸加压素 V1a 受体、精氨酸加压素 V1b 受体、精氨酸加压素 V2 受体、交感神经系统或肾素-血管紧张素-醛固酮系统相关的疾病，包括：高血压、雷氏综合征、痛经、早产、促肾上腺皮质激素释放激素分泌紊乱、肾上腺增生、抑郁症、慢性充血性心力衰竭、肝硬化、抗利尿激素分泌紊乱综合征、慢性心力衰竭/肝硬化/抗利尿激素分泌紊乱引起的低钠血症、或多囊肾疾病。