

苯并稠环类化合物抑制剂、及其制备方法和应用

本申请主张如下优先权：

- 202310384096.5, 2023 年 04 月 11 日；
- 202310611392.4, 2023 年 05 月 26 日；
- 202310907026.3, 2023 年 07 月 21 日；
- 202311086944.0, 2023 年 08 月 25 日；
- 202311645650.7, 2023 年 12 月 1 日。

技术领域

本发明属于生物医药领域，具体涉及一种苯并稠环类化合物抑制剂及其制备方法和应用。

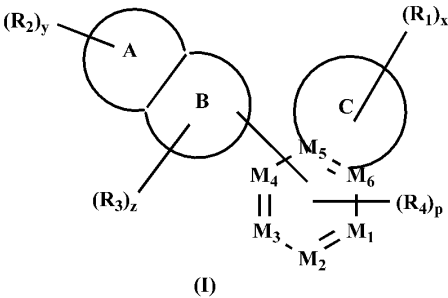
背景技术

醛固酮是从肾上腺分泌的类固醇激素，其结合并激活盐皮质激素受体(MR)。在肾远端小管和肾集合管的原代细胞中，MR 激活导致伴有钾排泄的钠和水的潴留，造成血浆体积膨胀，导致血压升高(BP)。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)作为内分泌系统，调控了人体血压和体液平衡。目前的抗高血压药物：血管紧张素转换酶抑制剂(ACEi)，血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)，盐皮质激素受体拮抗剂(MRAs)就是通过抑制该通路，调节血压。长期服用 ACEi 或者 ARBs 类药物的病人会产生“醛固酮突破”，醛固酮水平在短暂降低后升高，损害靶器官。而目前上市的醛固酮抑制剂唯有螺内酯，会带来高钾血症。在循环中测量的过量醛固酮被称为原发性醛固酮增多症(PA)，并且当肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)使醛固酮的产生失调时发生。PA 最初在肾上腺腺瘤患者中被发现，最近的证据表明与肥胖相关的患病率增加。PA 是继发性高血压的常见原因，患病率为难治性高血压患者(RHTN)的 14% 至 21%，所述难治性高血压是即使使用三种抗压药物（钙通道阻滞剂、血管紧张素酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、利尿剂），血压仍高于目标血压 140/90mm Hg。难治性高血压是一种高危疾病，与包括糖尿病，慢性肾病，缺血性心脏病和脑血管病共病率高。

CYP11B2 是编码醛固酮合成酶基因，与编码皮质醇酶 CYP11B1 基因序列高度同源，开发高选择性 CYP11B2 抑制剂，抑制醛固酮的合成，是治疗难治性高血压和原发性醛固酮增多症的主要方向。

发明内容

本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



其中：

为单键或双键；

环 A 为苯基、4-7 元杂环基、5-6 元杂芳基或者不存在；

环 B 为 4-7 元杂环基、5-6 元杂芳基或苯基；

环 C 为环烷基、杂芳基、杂环基或不存在；

M₁、M₂、M₄、M₅、M₆ 各地独立地选自 N、NH 或 CH；

M₃ 为键、N 或 CH；

R_1 各自独立地选自环烷基、杂环基、环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基氨基、杂环基氨基、环烷基硫基、杂环基硫基、 $-C(O)(CH_2)_nR_b$ 、 $-NR_aC(O)(CH_2)_nR_b$ 、 $-O(CH_2)_nR_b$ 、 $-NH(CH_2)_nR_b$ 、 $-(CH_2)_nR_b$ 、 $-S(O)_2(CH_2)_nR_b$ 、 $-S(O)(NH)(CH_2)_nR_b$ 、 $-NR_aS(O)_2(CH_2)_nR_b$ 、 $-NR_aS(O)(NH)(CH_2)_nR_b$ 或 $-NS(O)(CH_2)_nR_aR_b$ ，任选地，所述环烷基、杂环基、环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基氨基、杂环基氨基、环烷基硫基或杂环基硫基进一步被一个或多个选自氧代基、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、 $-C(O)(CH_2)_nR_b$ 、 $-S(O)_2(CH_2)_nR_b$ 、 $-S(O)(NH)(CH_2)_nR_b$ 、 $-S(O)_2(CH_2)_nR_b$ 或 $-NR_aS(O)(NH)(CH_2)_nR_b$ 中的取代基所取代；其中，所述环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基氨基、杂环基氨基、环烷基硫基、杂环基硫基中的环外氧原子、氮原子和硫原子与环 C 相连。

或者，任意两个 R_1 与相邻的碳原子形成 3-8 元环烷基或 4-7 元杂环基，任选地，所述 3-8 元环烷基或 4-7 元杂环基进一步被氧代基、 $-C(O)R_b$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-S(O)_2R_b$ 、 $-S(O)(NH)R_b$ 、 $-NR_aS(O)_2R_b$ 或 $-NR_aS(O)(NH)R_b$ 所取代；

R_a 或 R_b 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基，任选地，所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环基进一步被一个或多个选自氧代基、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基或 $-S(O)_2$ 烷基中的取代基所取代；

R_2 、 R_3 或 R_4 各自独立地选自氢、氘、氧代基、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-NR_aC(O)(CH_2)_nR_b$ 或 $-C(O)NR_a(CH_2)_nR_b$ ，任选的可以进一步被取代；

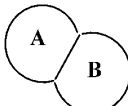
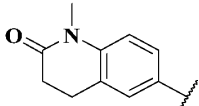
或者， R_2 和 R_3 与相邻的原子形成 3-8 元环烷基、5-6 元杂芳基或 4-7 元杂环基，任选地所述 3-8 元环烷基、5-6 元杂芳基或 4-7 元杂环基进一步被一个或多个选自氧代基、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或羟烷基中的取代基所取代；

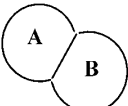
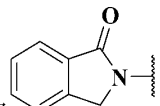
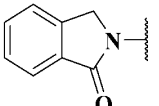
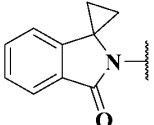
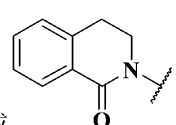
或者，任意两个 R_2 与相邻的原子形成 3-8 元环烷基、5-6 元杂芳基或 4-7 元杂环基，任选地所述 3-8 元环烷基、5-6 元杂芳基或 4-7 元杂环基进一步被一个或多个选自氧代基、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或羟烷基中的取代基所取代；

或者， R_2 和 R_4 与相邻的原子形成 5-14 元环烷基、5-14 元杂芳基或 5-14 元杂环基，任选地所述 5-14 元环烷基、5-14 元杂芳基或 5-14 元杂环基进一步被一个或多个选自氧代基、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或羟烷基中的取代基所取代；

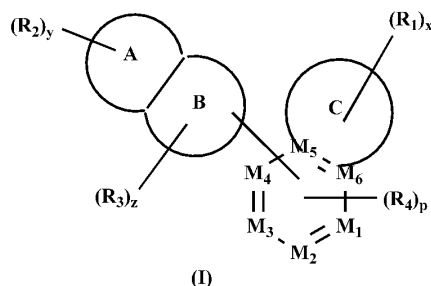
p、x、y 和 z 各地独立地选自 1、2、3 或 4；

n 选自 0、1、2 或 3；

当  为 ， M_1 为 N，环 C 为 、、 时， R_1 不为 $-NR_aC(O)R_b$ 和 $-NR_aS(O)_2R_b$ ；

当 M_1 为 N，环 C 不存在或为 、 时， 不为 、、 或 。

在本发明某些实施方案中，提供一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：

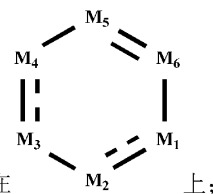


其中：

为单键或双键；

环 A 为苯基、4-7 元杂环基、5-6 元杂芳基或者不存在；当环 A 不存在时， R_2 连接在环 B 上；

环 B 为 4-7 元杂环基、5-6 元杂芳基或苯基；



环 C 为环烷基、杂芳基、杂环基或不存在；当环 C 不存在时， R_1 连接在

M_1 、 M_2 、 M_4 、 M_5 、 M_6 各地独立地选自 N、NH 或 CH；

M_3 为键、N 或 CH；

R_1 各自独立地选自环烷基、杂环基、环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基氨基、杂环基氨基、环烷基硫基、杂环基硫基、 $-C(O)(CH_2)_nR_b$ 、 $-NR_aC(O)(CH_2)_nR_b$ 、 $-S(O)_2(CH_2)_nR_b$ 、 $-S(O)(NH)(CH_2)_nR_b$ 、 $-NR_aS(O)_2(CH_2)_nR_b$ 或 $-NR_aS(O)(NH)(CH_2)_nR_b$ ，任选地，所述环烷基、杂环基、环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基氨基、杂环基氨基、环烷基硫基或杂环基硫基进一步被一个或多个选自氧代基、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、 $-C(O)(CH_2)_nR_b$ 、 $-S(O)_2(CH_2)_nR_b$ 、 $-S(O)(NH)(CH_2)_nR_b$ 、 $-S(O)_2(CH_2)_nR_b$ 或 $-NR_aS(O)(NH)(CH_2)_nR_b$ 中的取代基所取代；

或者，任意两个 R_1 与相邻的碳原子形成 3-8 元环烷基或 4-7 元杂环基，任选地，所述 3-8 元环烷基或 4-7 元杂环基进一步被 $-C(O)R_b$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-S(O)_2R_b$ 、 $-S(O)(NH)R_b$ 、 $-NR_aS(O)_2R_b$ 或 $-NR_aS(O)(NH)R_b$ 所取代；

R_a 或 R_b 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

R_2 、 R_3 或 R_4 各自独立地选自氢、氘、氧代基、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-NR_aC(O)(CH_2)_nR_b$ 或 $-C(O)NR_a(CH_2)_nR_b$ ，任选的可以进一步被取代；

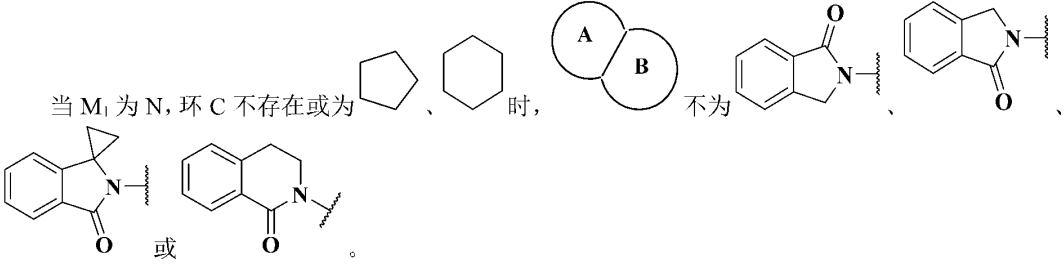
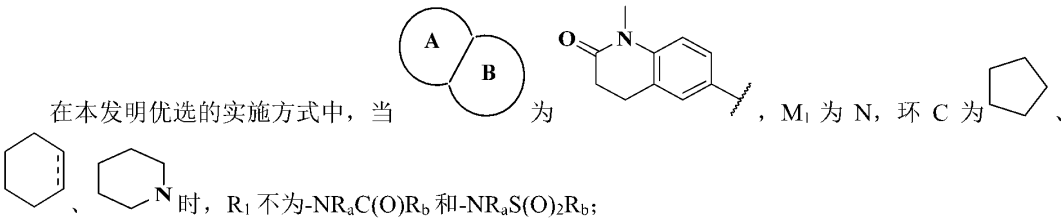
或者， R_2 和 R_3 与相邻的原子形成 3-8 元环烷基、5-6 元杂芳基或 4-7 元杂环基，任选地所述 3-8 元环烷基、5-6 元杂芳基或 4-7 元杂环基进一步被一个或多个选自氧代基、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或羟烷基中的取代基所取代；

或者，任意两个 R_2 与相邻的原子形成 3-8 元环烷基、5-6 元杂芳基或 4-7 元杂环基，任选地所述 3-8 元环烷基、5-6 元杂芳基或 4-7 元杂环基进一步被一个或多个选自氧代基、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或羟烷基中的取代基所取代；

p 、 x 、 y 和 z 各地独立地选自 1、2、3 或 4；

n 选自 0、1、2 或 3；

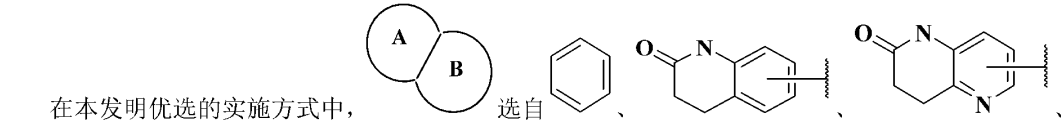
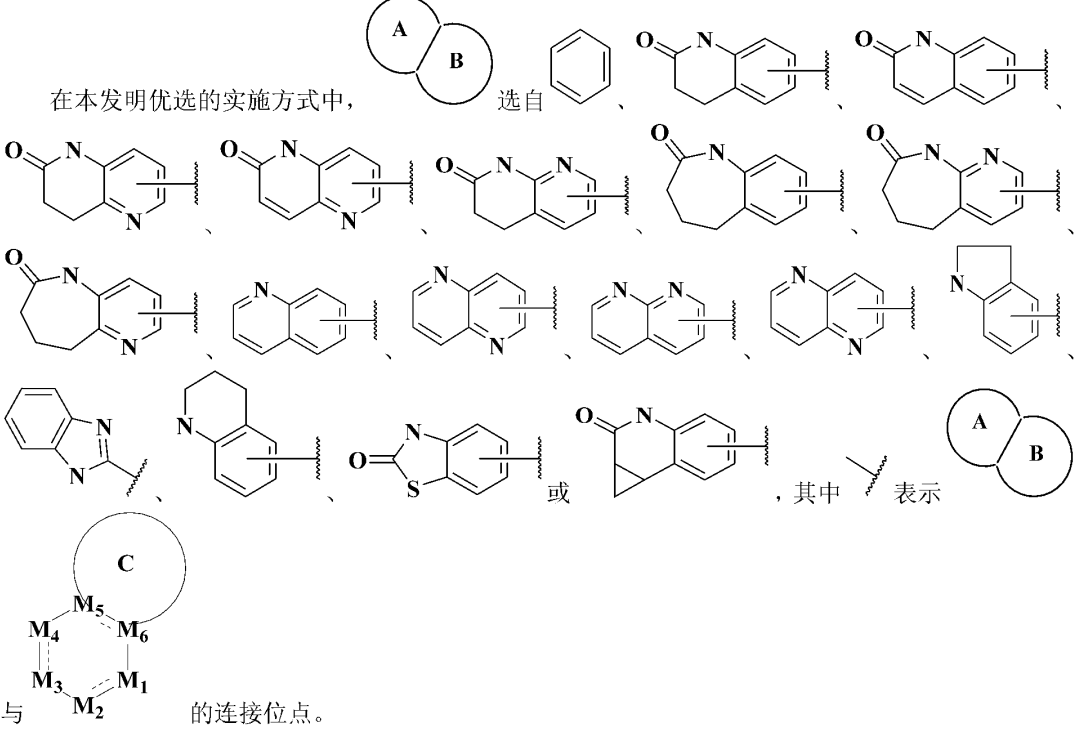
当环 C 存在或被 R_1 取代时， M_5 或 M_6 则为 CH，H 原子进一步被环 C 或 R_1 取代。

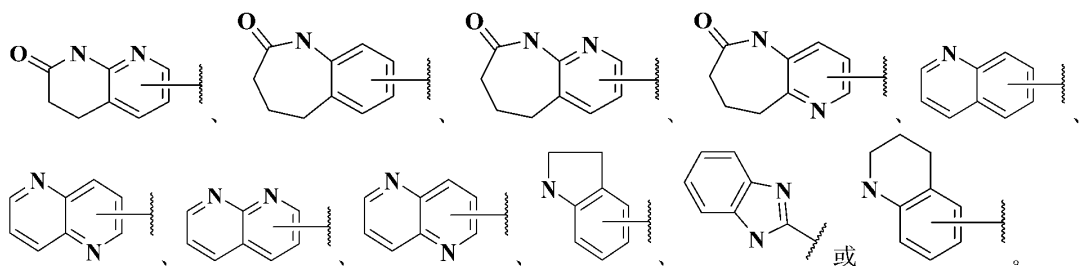


在本发明优选的实施方式中，环 A 不选自含有 1-3 个选自 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 5-10 元杂环基或 5-10 元杂芳基。

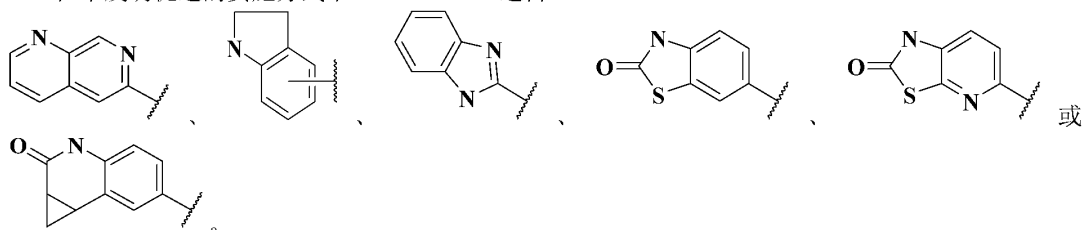
在本发明优选的实施方式中，环 A 选自含有 1-3 个选自 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 5-7 元杂环基或 5-6 元杂芳基。

在本发明优选的实施方式中，环 B 选自苯基，含有 1-3 个选自 C(O)、N、O 或 S 的 5-7 元杂环基或 5-6 元杂芳基。

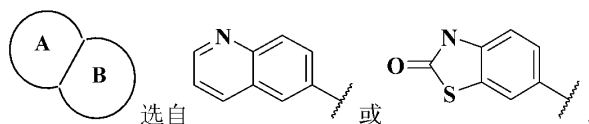




在本发明优选的实施方式中,



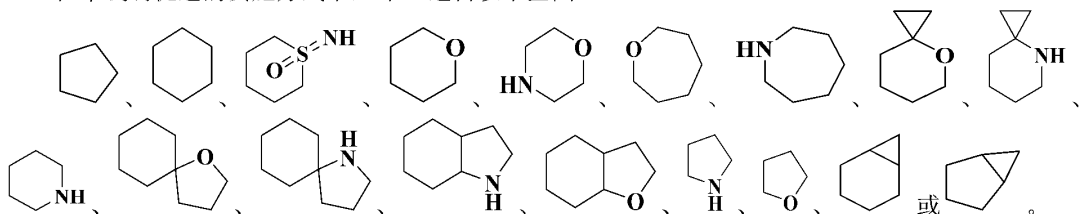
在本发明优选的实施方式中,



在本发明优选的实施方式中, 环 C 选自 3-10 元环烷基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 4-10 元杂环基;

在本发明优选的实施方式中, 环 C 选自 5-7 元单环环烷基, 6-10 双环环烷基, 含有 1-3 个选自 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 5-7 元单环杂环基, 含有 1-3 个选自 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 7-10 元双环杂环基。

在本发明优选的实施方式中, 环 C 选自以下基团:



在本发明优选的实施方式中, 环 C 不存在。

在本发明优选的实施方式中, R₁ 各自独立地选自 3-10 元环烷基、4-10 元杂环基、3-8 元环烷基氧基、4-8 元杂环基氧基、3-8 元环烷基氨基、4-8 元杂环基氨基、3-8 元环烷基硫基、4-8 元杂环基硫基、-C(O)(CH₂)_nR_b、-NR_aC(O)(CH₂)_nR_b、-O(CH₂)_nR_b、-NH(CH₂)_nR_b、-S(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b、-S(O)(NH)(CH₂)_nR_b、-NR_aS(O)₂(CH₂)_nR_b 或 -NR_aS(O)(NH)(CH₂)_nR_b, 任选地, 所述 3-10 元环烷基、4-10 元杂环基、3-8 元环烷基氧基、4-8 元杂环基氧基、3-8 元环烷基氨基、4-8 元杂环基氨基、3-8 元环烷基硫基、4-8 元杂环基硫基进一步被一个或多个选自氧代基、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、-C(O)(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b、-S(O)(NH)(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b 或 -NR_aS(O)(NH)(CH₂)_nR_b 中的取代基所取代;

R_a 或 R_b 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 C(O)、N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O 或 S 的 4-8 元杂环基, 任选地, 所述 3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 C(O)、N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 C(O)、

N、O或S的4-8元杂环基进一步被一个或多个选自氧代基、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基或-SO₂-C₁₋₆烷基中的取代基所取代。

在本发明优选的实施方式中，R_a或R_b各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、3-8元环烷基、含有1-3个选自C(O)、N、O或S的5-8元杂芳基或含有1-3个选自C(O)、N、O或S的4-8元杂环基，任选地，所述3-8元环烷基、含有1-3个选自C(O)、N、O或S的5-8元杂芳基或含有1-3个选自C(O)、N、O或S的4-8元杂环基进一步被一个或多个选自氧代基、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、3-6元环烷基或-SO₂-C₁₋₆烷基中的取代基所取代。

在本发明优选的实施方式中，R₁各自独立地选自3-10元环烷基、含有1-3个选自N、O、S、SO₂或SONH的4-10元杂环基、含有1-3个选自N、O、S、SO₂或SONH的4-8元杂环基氧基、-C(O)(CH₂)_nR_b、-NR_aC(O)(CH₂)_nR_b、-O(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b、-S(O)(NH)(CH₂)_nR_b、-NR_aS(O)₂(CH₂)_nR_b或-NR_aS(O)(NH)(CH₂)_nR_b，任选地，所述3-10元环烷基、含有1-3个选自N、O、S、SO₂或SONH的4-10元杂环基、含有1-3个选自N、O、S、SO₂或SONH的4-8元杂环基氧基进一步被一个或多个选自氧代基、-C(O)(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b、-S(O)(NH)(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b或-NR_aS(O)(NH)(CH₂)_nR_b中的取代基所取代；

R_a或R_b各自独立地选自氢、氘、C₁₋₃烷基、3-8元环烷基、含有1-3个选自N、O或S的5-8元杂芳基或含有1-3个选自C(O)、N、O或S的4-8元杂环基，任选地，所述含有1-3个选自N、O或S的5-8元杂芳基或含有1-3个选自C(O)、N、O或S的4-8元杂环基进一步被一个或多个选自氧代基、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₁₋₃羟烷基或-SO₂-C₁₋₃烷基中的取代基所取代。

在本发明优选的实施方式中，R₁各自独立地选自3-8元环烷基、4-8元杂环基、3-8元环烷基氧基、4-8元杂环基氧基、3-8元环烷基氨基、4-8元杂环基氨基、3-8元环烷基硫基、4-8元杂环基硫基、-C(O)(CH₂)_nR_b、-NR_aC(O)(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b、-S(O)(NH)(CH₂)_nR_b、-NR_aS(O)₂(CH₂)_nR_b或-NR_aS(O)(NH)(CH₂)_nR_b，任选地，所述3-8元环烷基、4-8元杂环基、3-8元环烷基氧基、4-8元杂环基氧基、3-8元环烷基氨基、4-8元杂环基氨基、3-8元环烷基硫基、4-8元杂环基硫基进一步被一个或多个选自氧代基、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、-C(O)(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b、-S(O)(NH)(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b或-NR_aS(O)(NH)(CH₂)_nR_b中的取代基所取代；

R_a或R_b各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、3-8元环烷基、含有1-3个选自C(O)、N、O或S的5-8元杂芳基或含有1-3个选自C(O)、N、O或S的4-8元杂环基。

在本发明优选的实施方式中，R₁各自独立地选自3-8元环烷基、含有1-3个选自N、O、S、SO₂或SONH的4-8元杂环基、3-8元环烷基氧基、3-8元环烷基氨基、含有1-3个选自N、O、S、SO₂或SONH的4-8元杂环基氧基、含有1-3个选自N、O、S、SO₂或SONH的4-8元杂环基氨基、-C(O)(CH₂)_nR_b、-NR_aC(O)(CH₂)_nR_b、-O(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b、-S(O)(NH)(CH₂)_nR_b、-NR_aS(O)₂(CH₂)_nR_b或-NR_aS(O)(NH)(CH₂)_nR_b，任选地，所述3-8元环烷基、含有1-3个选自N、O、S、SO₂或SONH的4-8元杂环基、3-8元环烷基氧基、3-8元环烷基氨基、含有1-3个选自N、O、S、SO₂或SONH的4-8元杂环基氧基或含有1-3个选自N、O、S、SO₂或SONH的4-8元杂环基氨基进一步被一个或多个选自氧代基、-C(O)(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b、-S(O)(NH)(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b或-NR_aS(O)(NH)(CH₂)_nR_b中的取代基所取代；

R_a或R_b各自独立地选自氢、氘、C₁₋₃烷基、3-8元环烷基、含有1-3个选自N、O或S的5-8元杂芳基或含有1-3个选自C(O)、N、O或S的4-8元杂环基，任选地，所述含有1-3个选自N、O或S的5-8元杂芳基或含有1-3个选自C(O)、N、O或S的4-8元杂环基进一步被一个或多个选自氧代基、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₁₋₃羟烷基、3-6元环烷基或-SO₂-C₁₋₃烷基中的取代基所取代。

在本发明优选的实施方式中，R₁各自独立地选自3-8元环烷基、含有1-3个选自N、O、S、SO₂或SONH的4-8元杂环基、3-8元环烷基氧基、含有1-3个选自N、O、S、SO₂或SONH的4-8元杂环基氧基、-C(O)(CH₂)_nR_b、-NR_aC(O)(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b、-S(O)(NH)(CH₂)_nR_b、-NR_aS(O)₂(CH₂)_nR_b或-NR_aS(O)(NH)(CH₂)_nR_b，任选地，所述3-8元环烷基、含有1-3个选自N、O、S、SO₂或SONH的4-8

元杂环基、3-8元环烷基氧基、含有1-3个选自N、O、S、SO₂或SONH的4-8元杂环基氧基进一步被一个或多个选自氧代基、-C(O)(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b、-S(O)(NH)(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b或-NR_aS(O)(NH)(CH₂)_nR_b中的取代基所取代；

在本发明优选的实施方式中，R₂、R₃或R₄各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、3-8元环烷基、3-8元环烷基氧基、3-8元环烷基氨基、C₆₋₁₀芳基、含有1-3个选自N、O、S的5-6元杂芳基或含有1-3个选自C(O)、N、O或S的4-8元杂环基、-NR_aR_b、-NR_aC(O)R_b或-C(O)NR_aR_b。

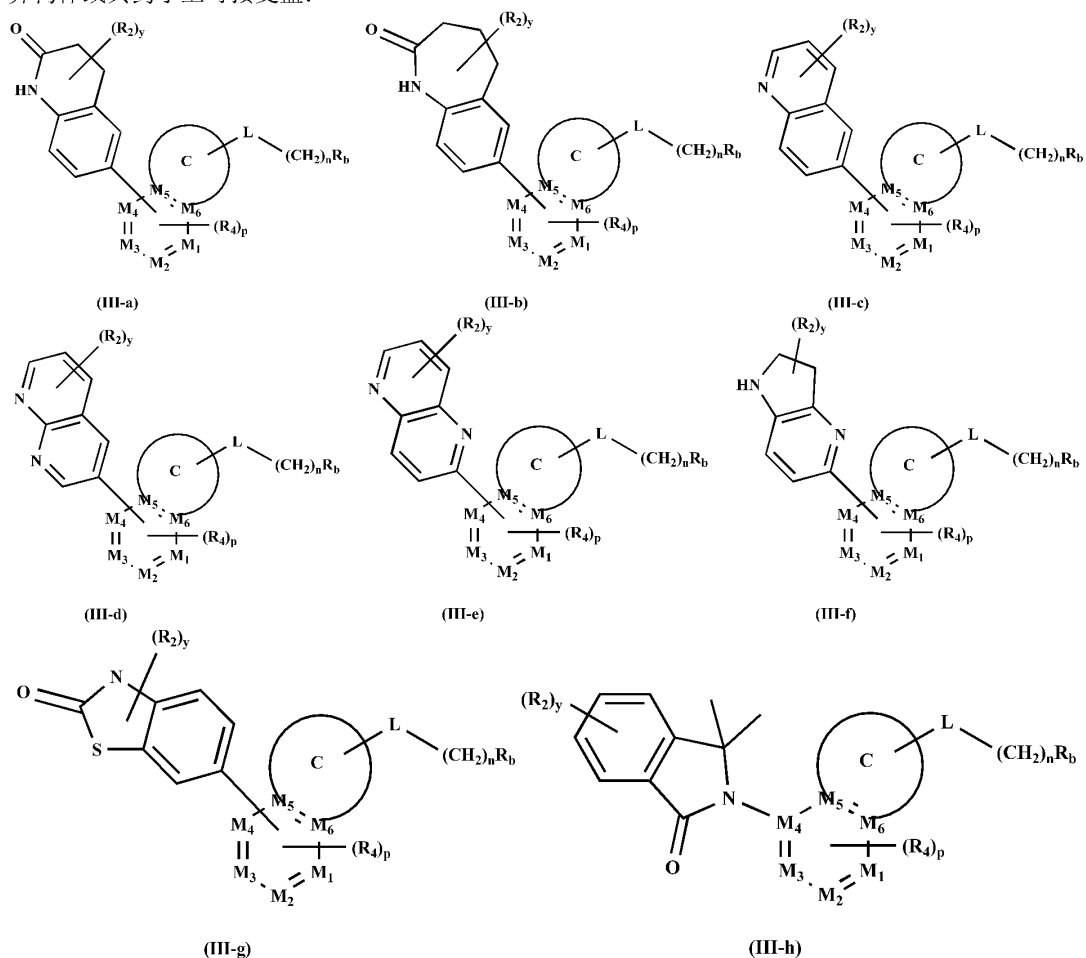
在本发明优选的实施方式中，R₂、R₃或R₄各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、3-8元环烷基或含有1-3个选自C(O)、N、O或S的4-8元杂环基、-NR_aC(O)R_b或-C(O)NR_aR_b；

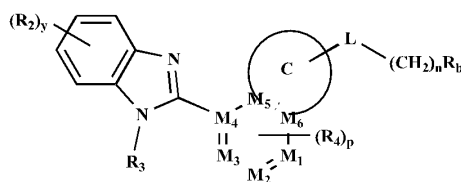
R_a或R_b各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、3-8元环烷基、含有1-3个选自C(O)、N、O或S的5-8元杂芳基或含有1-3个选自C(O)、N、O或S的4-8元杂环基。

在本发明优选的实施方式中，R₂、R₃或R₄各自独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₁₋₃羟烷基或C₃₋₆环烷基氧基。

在本发明优选的实施方式中，R₂、R₃或R₄各自独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷氧基或C₁₋₃羟烷基。

在本发明更优选的实施方式中，所述通式(I)进一步为通式(III-a)-(III-i)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：





或 (III-i)

环 C 选自 5-7 元单环烷基, 6-10 双环烷基, 含有 1-3 个选 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 5-7 元单环杂环基, 含有 1-3 个选 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 7-10 元双环杂环基;

或者, 环 C 不存在;

L 选自键、-O-、-R_cC(O)-、-R_cS(O)NH-或-R_cS(O)₂, 优选-NHC(O)-;

R_c选自键、NH、3-8 元环烷基、含有 1-3 个选 N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 4-8 元杂环基、3-8 元环烷基氧基、含有 1-3 个选 N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 4-8 元杂环基氧基;

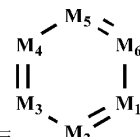
R₂、R₃ 或 R₄ 各自独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基或 C₃₋₆ 环烷基;

R_b选自氢、氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₃ 烷基、3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 4-8 元杂环基;

y 为 1、2 或 3。

在本发明更优选的实施方式中, R_b选自氢、氘、C₁₋₃ 烷基、3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 4-8 元杂环基, 任选地, 所述 C₁₋₃ 烷基、3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 4-8 元杂环基, 进一步被羟基、氨基、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基或 3-6 元环烷基所取代。

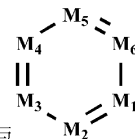
在本发明更优选的实施方式中, 当 R_c选自 3-8 元环烷基氧基或含有 1-3 个选 N、O、S、SO₂ 或



SONH 的 4-8 元杂环基氧基时, 环外氧原子与环 C 相连接, 如环 C 不存在, 氧原子与

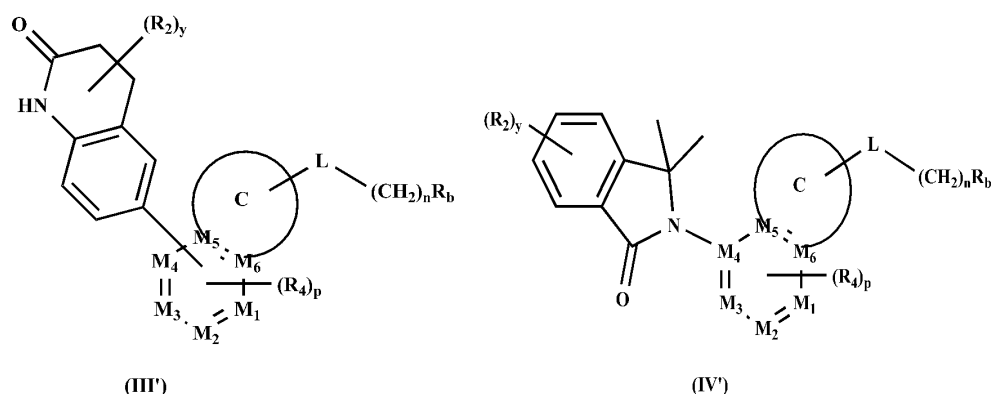
在本发明更优选的实施方式中, R_b选自氢、氘、C₁₋₃ 烷基、3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 4-8 元杂环基, 任选地, 所述 C₁₋₃ 烷基、3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 4-8 元杂环基, 进一步被羟基、氨基、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基或 3-6 元环烷基所取代。

在本发明更优选的实施方式中, 当 R_c选自 3-8 元环烷基氧基或含有 1-3 个选 N、O、S、SO₂ 或



SONH 的 4-8 元杂环基氧基时, 氧原子与环 C 相连接, 如环 C 不存在, 氧原子与

在本发明更优选的实施方式中, 所述通式(I) 进一步为通式(III')或通式(IV')所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



环 C 选自 5-7 元单环烷基, 6-10 双环烷基, 含有 1-3 个选 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 5-7 元单环杂环基, 含有 1-3 个选 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 7-10 元双环杂环基;

或者, 环 C 不存在;

L 选自键、-O-、-R_cC(O)-、-R_cS(O)NH-或-R_cS(O)₂;

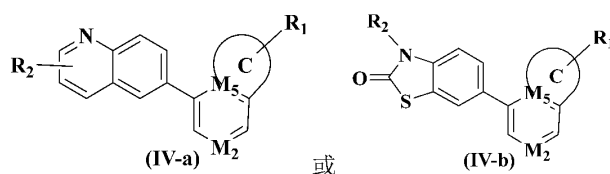
R_c 选自键、NH、3-8 元环烷基、含有 1-3 个选 N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 4-8 元杂环基、3-8 元环烷基氧基、含有 1-3 个选 N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 4-8 元杂环基氧基;

R₂ 或 R₄ 各自独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基或 C₁₋₃ 羟烷基;

R_b 选自氢、氘、C₁₋₃ 烷基、3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 4-8 元杂环基;

y 为 1、2 或 3。

在本发明更优选的实施方式中, 所述通式(I) 进一步为通式(IV-a)或 (IV-b)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



其中:

M₂ 或 M₃ 各自独立地选自 N 或 CH; 当环 C 存在或被 R₁ 取代时, M₂ 或 M₃ 则为 CH, H 原子进一步被取代;

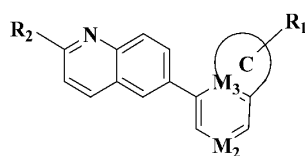
环 C 选自 5-7 元单环烷基, 6-10 双环烷基, 含有 1-3 个选 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 5-7 元单环杂环基, 含有 1-3 个选 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 7-10 元双环杂环基或不存在;

R₁ 选自-C(O)R_b、-NR_aC(O)R_b、-OR_b、-S(O)₂R_b、-S(O)(NH)R_b、-NR_aS(O)₂R_b、-NR_aS(O)(NH)R_b 或 4-8 元杂环基, 所述 4-8 元含氮杂环基任选进一步-C(O)R_b或-S(O)₂R_b 所取代;

R_a 或 R_b 各自独立选自氢、氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O 或 S 的 4-8 元杂环基, 任选地, 所述 C₁₋₃ 烷基、3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 4-8 元杂环基, 进一步被羟基、氨基、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基或 3-6 元环烷基所取代;

R₂ 选自氢、氘、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基或 C₃₋₆ 环烷基氧基。

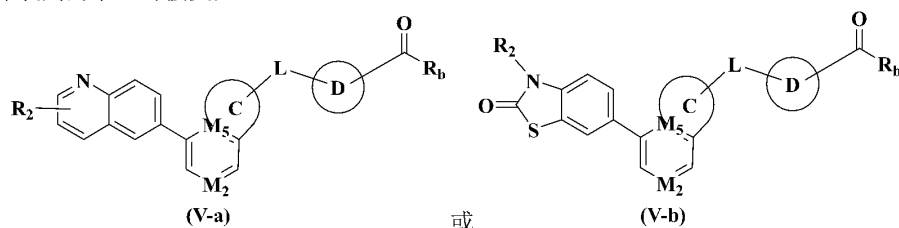
在本发明更优选的实施方式中, 所述通式(IV-a) 进一步为通式(IV-a-1)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



(IV-a-1)

在本发明更优选的实施方式中, R_b 选自氢、氘、 C_{1-3} 烷基、3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O、S、 SO_2 或 SONH 的 4-8 元杂环基, 任选地, 所述 C_{1-3} 烷基、3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O、S、 SO_2 或 SONH 的 4-8 元杂环基, 进一步被羟基、氨基、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基或 3-6 元环烷基所取代。

在本发明更优选的实施方式中, 所述通式(I) 进一步为通式(V-a)或(V-b)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



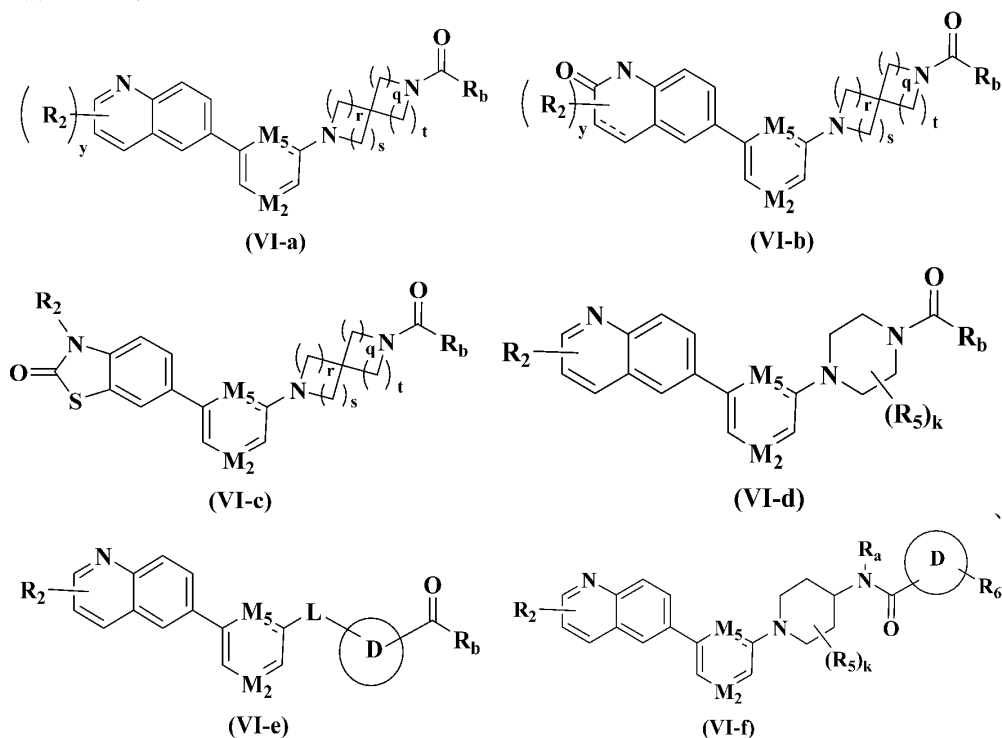
或

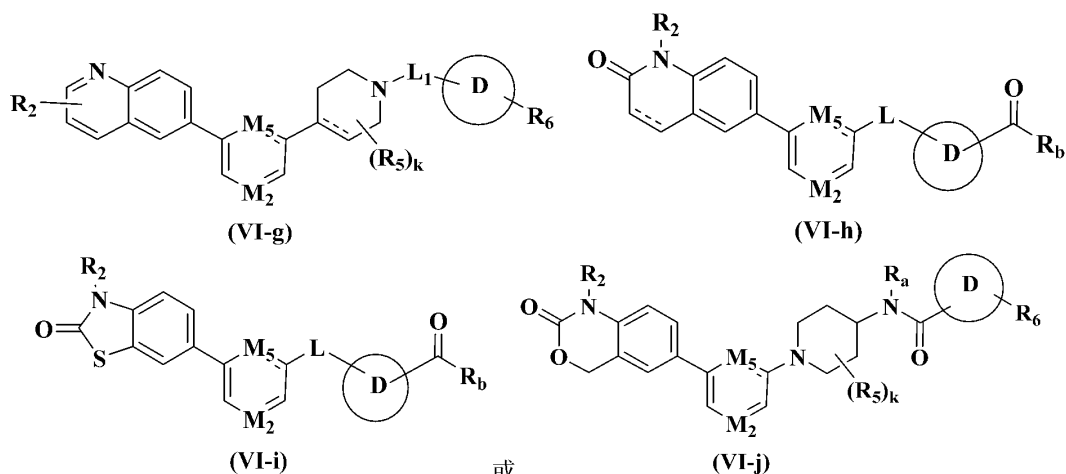
其中,

L 选自键、NH 或 O;

环 D 选自含 1-3 个氮原子的 4-8 元杂环基。

在本发明更优选的实施方式中, 所述通式(I) 进一步为通式(VI-a)-(VI-j)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:





其中:

L 选自 NR_a 、O 或 S;

L_1 选自 $\text{C}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$;

R_a 选自氢、氟、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基或 C_{3-6} 环烷基氧基;

M_2 选自 N 或 CH;

M_5 选自 N 或 CH;

R_2 选自氢、氟、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基或 C_{3-6} 环烷基氧基;

或者, 任意两个 R_2 与相邻的原子形成 3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 $\text{C}(\text{O})$ 、N、O 或 S 的 4-8 元杂环基;

R_b 各自独立地选自氢、氟、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 $\text{C}(\text{O})$ 、N、O 或 S 的 4-8 元杂环基, 任选地, 所述 3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 $\text{C}(\text{O})$ 、N、O 或 S 的 4-8 元杂环基进一步被卤素、羟基、氨基、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基或 3-6 元环烷基所取代;

R_5 各自独立地选自氢、氟、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基或 C_{3-6} 环烷基氧基;

R_6 选自氢、氟、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基或 C_{3-6} 环烷基;

或者任意两个 R_5 与相邻的碳原子形成 3-8 元环烷基或 3-8 元杂环基;

环 D 选自 3-8 元环烷基或 4-8 元杂环基, 优选 4-6 元含氮杂环基;

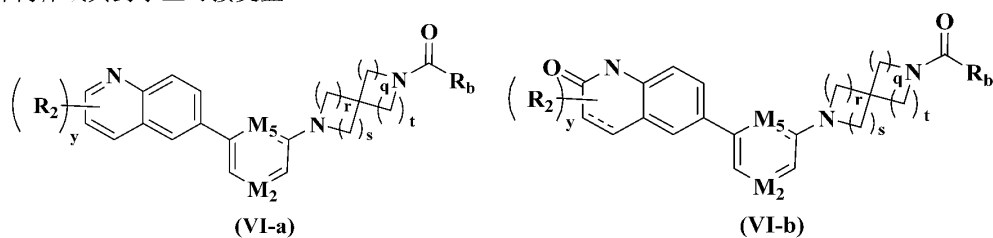
q、r、s、t 各自独立地选自 1 或 2;

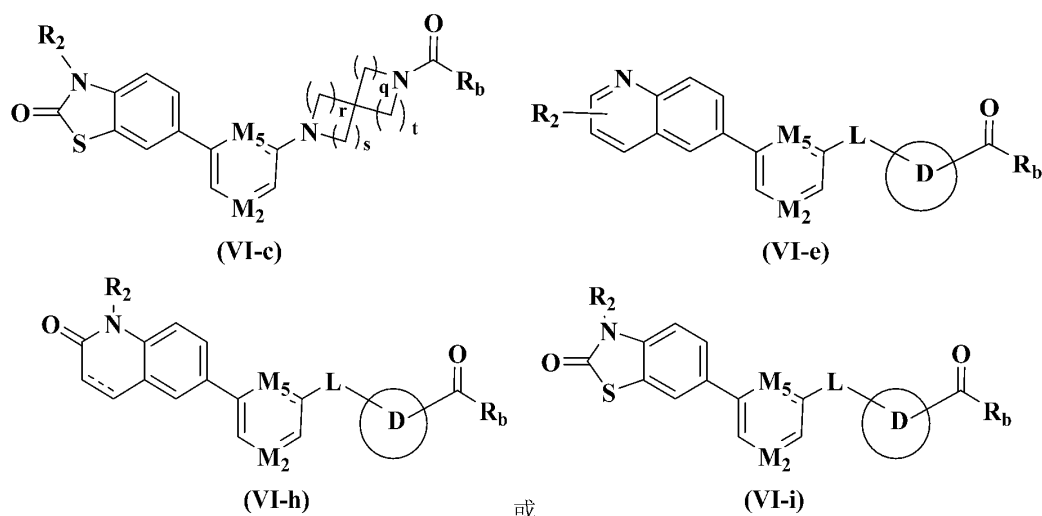
且 k 独立地选自 1、2 或 3。

在本发明更优选的实施方式中, q、r、s、t 为 1。

在本发明更优选的实施方式中, 环 D 为 4-6 元含有 1-2 个氮原子的杂环基。

在本发明更优选的实施方式中, 所述通式(I) 进一步为通式(VI-a)-(VI-i)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:





其中:

M_2 选自 N 或 CH;

M_5 选自 N 或 CH;

L 选自 NH、O 或 S;

R_2 选自氢、氘、卤素、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 氘代烷基;

R_b 选自氢、氘、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O 或 S 的 4-8 元杂环基, 任选地, 所述 3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O 或 S 的 4-8 元杂环基进一步被卤素、羟基、氨基、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基或 3-6 元环烷基所取代;

环 D 选自含 1-2 个氮原子的 4-6 元杂环基;

q、r、s、t 各自独立地选自 1 或 2;

且 y 独立地选自 0、1 或 2。

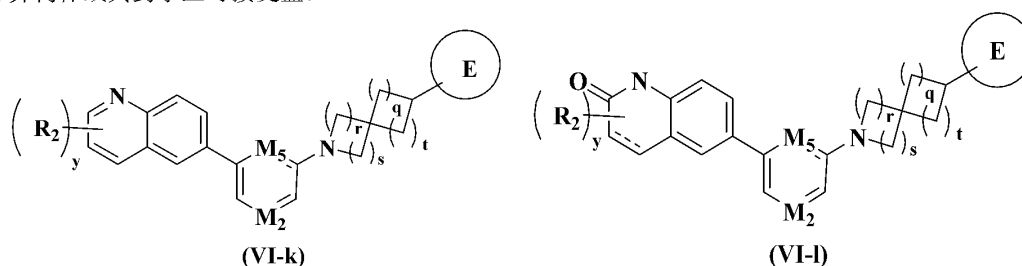
在本发明更优选的实施方式中, R_2 选自甲基或甲氧基, y 为 1。

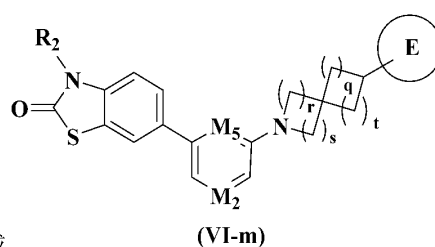
在本发明更优选的实施方式中, M_2 为 N, M_3 为 CH。

在本发明更优选的实施方式中, R_b 选自 C_{1-3} 烷基、3-6 元环烷基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-6 元杂芳基, 任选地, 所述 3-6 元环烷基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-6 元杂芳基进一步被卤素、羟基、CN 或 C_{1-3} 烷基所取代。

在本发明更优选的实施方式中, q、r、s、t 均为 1。

在本发明更优选的实施方式中, 所述通式(I) 进一步为通式(VI-k)-(VI-m)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:





或

其中:

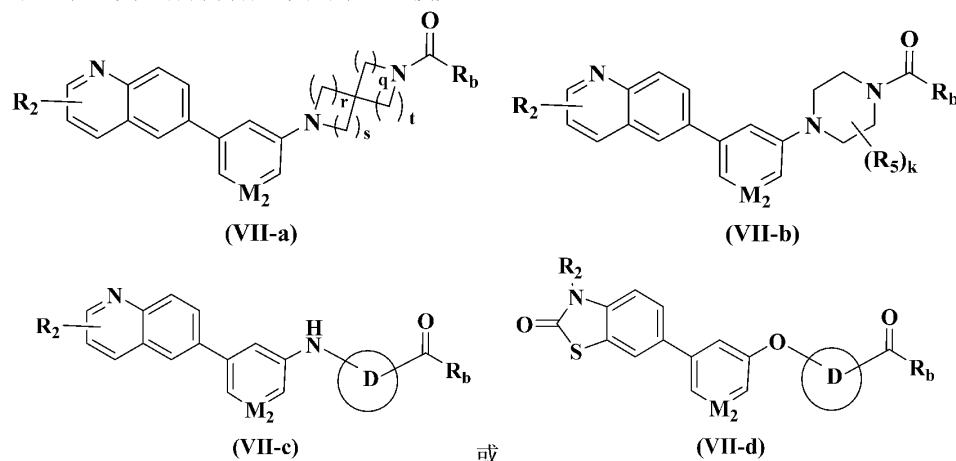
 M_2 选自 N 或 CH; M_5 选自 N 或 CH;

R_2 选自氢、氘、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基或 C_{3-6} 环烷基氧基;

环 E 选自 3-10 元环烷基或 4-10 元杂环基, 优选 5-10 元含氮杂环基, 任选地进一步被卤素、羟基、氨基、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基或 3-6 元环烷基所取代;

 q 、 r 、 s 、 t 各自独立地选自 1 或 2;且 y 独立地选自 0、1 或 2。

在本发明更优选的实施方式中, 所述通式(I) 进一步为通式(VII-a)、(VII-b)、(VII-c) 或(VII-d)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



或

其中:

 M_2 选自 N 或 CH;

R_2 选自氢、氘、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基或 C_{3-6} 环烷基氧基;

R_b 各自独立地选自氢、氘、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O 或 S 的 4-8 元杂环基, 任选地, 所述 3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O 或 S 的 4-8 元杂环基进一步被 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基或 3-6 元环烷基所取代;

R_5 各自独立地选自氢、氘、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基或 C_{3-6} 环烷基氧基;

或者任意两个 R_5 与相邻的碳原子形成 3-8 元环烷基或 3-8 元杂环基;

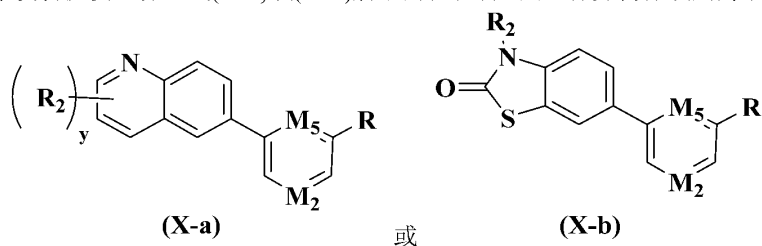
环 D 选自 4-8 元杂环基, 优选 4-6 元含氮杂环基;

 q 、 r 、 s 、 t 各自独立地选自 1 或 2;且 k 独立地选自 1、2 或 3。

在本发明更优选的实施方式中, q 、 r 、 s 、 t 为 1。

在本发明更优选的实施方式中, 环 D 为 4-6 元含有 1-2 个氮原子的杂环基。

另一方面, 本发明提供一种通式(X-a)或(X-b)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



M_2 或 M_5 各自独立地选自 N 或 CH;

R 各自独立地选自氢、3-10 元环烷基、4-10 元杂环基、3-8 元环烷基氧基、4-8 元杂环基氧基、3-8 元环烷基氨基、4-8 元杂环基氨基、3-8 元环烷基硫基、4-8 元杂环基硫基;

R_2 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、3-8 元环烷基、3-8 元环烷基氧基、3-8 元环烷基氨基、 C_{6-10} 芳基、含有 1-3 个选自 N、O、S 的 5-6 元杂芳基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O 或 S 的 4-8 元杂环基、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 或 $-C(O)NR_aR_b$;

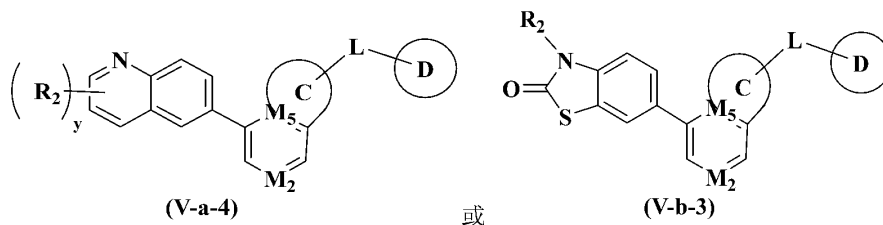
y 选自 1、2 或 3。

在本发明更优选的实施方式中, R 各自独立地选自氢、3-10 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O、S、 SO_2 或 $SONH$ 的 4-8 元杂环基、3-8 元环烷基氧基、3-8 元环烷基硫基、3-8 元环烷基氨基、含有 1-3 个选自 N、O、S、 SO_2 或 $SONH$ 的 4-8 元杂环基氧基、含有 1-3 个选自 N、O、S、 SO_2 或 $SONH$ 的 4-8 元杂环基氨基、含有 1-3 个选自 N、O、S、 SO_2 或 $SONH$ 的 4-8 元杂环基硫基。

在本发明更优选的实施方式中, R 各自独立地选自氢、3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O、S、 SO_2 或 $SONH$ 的 7-8 元杂环基、3-6 元环烷基氧基、3-6 元环烷基硫基、3-6 元环烷基氨基、含有 1-3 个选自 N、O、S、 SO_2 或 $SONH$ 的 4-6 元杂环基氧基、含有 1-3 个选自 N、O、S、 SO_2 或 $SONH$ 的 4-6 元杂环基氨基、含有 1-3 个选自 N、O、S、 SO_2 或 $SONH$ 的 4-6 元杂环基硫基。

在本发明更优选的实施方式中, R_2 各自独立地选自氢、氘、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基或 C_{3-6} 环烷基氧基;

另一方面, 本发明提供一种通式 (V-a-4) 或 (V-b-3) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



其中, M_2 、 M_5 、L、 R_2 、环 C、环 D 或 y 如通式 (V-a) 或 (V-b) 所定义。

另一方面, 本发明进一步涉及一种药物组合物, 其包括治疗有效剂量的任一所示的通式化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

在本发明的某些实施方案中, 所述的药物组合物, 以游离碱计, 所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的重量百分比为 0.1%~95%, 优选 5%-70%, 例如 70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10% 或 5%。

在本发明的某些实施方案中, 所述药物组合物选自片剂、胶囊剂、液体制剂或注射剂, 优选的, 还包含填充剂, 任选的还包含崩解剂, 或者进一步包含助流剂或润滑剂中的一种或多种。

在本发明的某些实施方案中, 所述药物组合物为速释制剂或缓释制剂。

在本发明的某些实施方案中, 所述的药物组合物, 以游离碱计, 所述化合物、其立体异构体或其

药学上可接受盐的单位剂量为 1-1000mg, 优选 1-500mg, 或者优选 1mg、2mg、3mg、5mg、10mg、20mg、40mg、50mg、60mg、80mg、100mg、200mg、300mg、400mg 或 500mg。

在本发明的某些实施方案中, 所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 可以通过任何便利的方法给予, 例如, 通过口服, 肠胃外, 口腔, 舌下, 鼻腔, 直肠, 鞘内或经皮给予, 以及相应地调整的药物组合物。

在本发明的某些实施方案中, 所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 可以配制成液体或固体制剂, 例如糖浆剂, 混悬剂, 乳剂, 片剂, 胶囊剂, 粉剂, 颗粒剂, 或锭剂。

另一方面, 本发明进一步涉及任一所示的通式化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 或所述的药物组合物在制备治疗与 CYP11B2 相关疾病药物中的应用。

本发明进一步涉及任一所示的通式所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 或其药物组合物在制备治疗或预防慢性肾病、肾或心脏纤维化、糖尿病肾病、充血性心力衰竭、高血压、原发性醛固酮增多症和库欣综合征的药物中的用途。

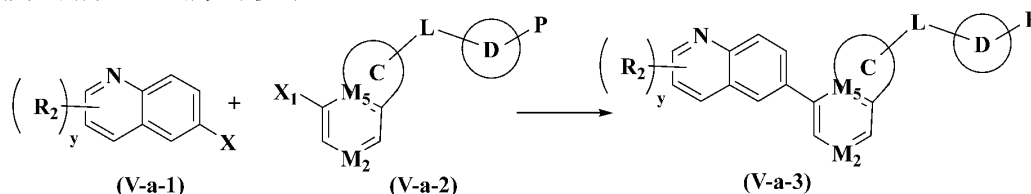
在本发明优选的实施方式中, 所述高血压为难治性高血压。

在本发明优选的实施方式中, 所述慢性肾病为伴 II 型糖尿病的慢性肾病。

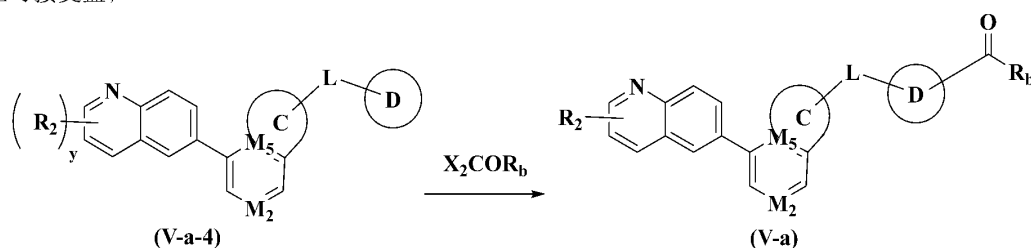
在一些实施方案中, 本发明化合物对于 CYP11B2 的 EC_{50} 值在 $0.0001\mu\text{M}$ 至 $50\mu\text{M}$ 之间; 优选化合物对于 CYP11B2 的 EC_{50} 值在 $0.0001\mu\text{M}$ 至 $10\mu\text{M}$ 之间; 更优选的化合物对于 CYP11B2 的 EC_{50} 值在 $0.0001\mu\text{M}$ 至 $1\mu\text{M}$ 之间; 进一步优选的化合物对于 CYP11B2 的 EC_{50} 值在 $0.0001\mu\text{M}$ 至 $0.1\mu\text{M}$ 之间。

同时本发明化合物对于 CYP11B1 具有较好的选择性, 选择性大于 50, 优选化合物的选择性大于 100, 更优选的化合物选择性大于 200, 进一步优选的化合物选择性大于 500。

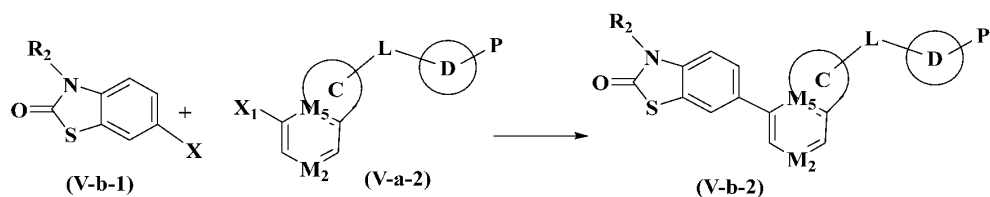
另一方面, 本发明提供一种制备式 (V-a-3) 或 (V-b-2) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的方法, 包括如下步骤:



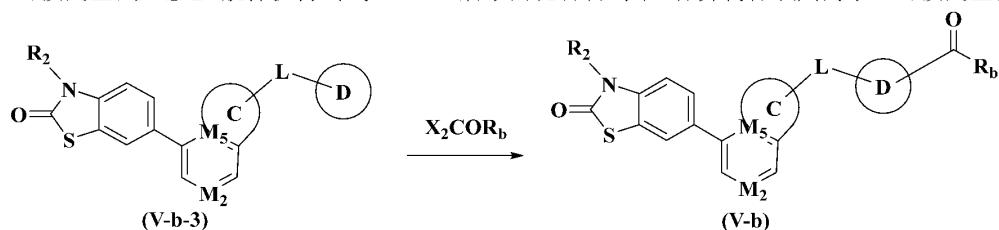
式 (V-a-1) 与式 (V-a-2) 通过偶联反应制备得到式 (V-a-3) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐; 任选地, 式 (V-a-3) 经脱保护得到式 (V-a-4) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐;



任选地, 式 (V-a-4) 与 X_2COR_b 制备得到通式 (V-a) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐; 或,



式 (V-b-1) 与式 (V-a-2) 通过偶联反应制备得到式 (V-b-2) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐；任选地，脱保护得到式 (V-b-3) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐；



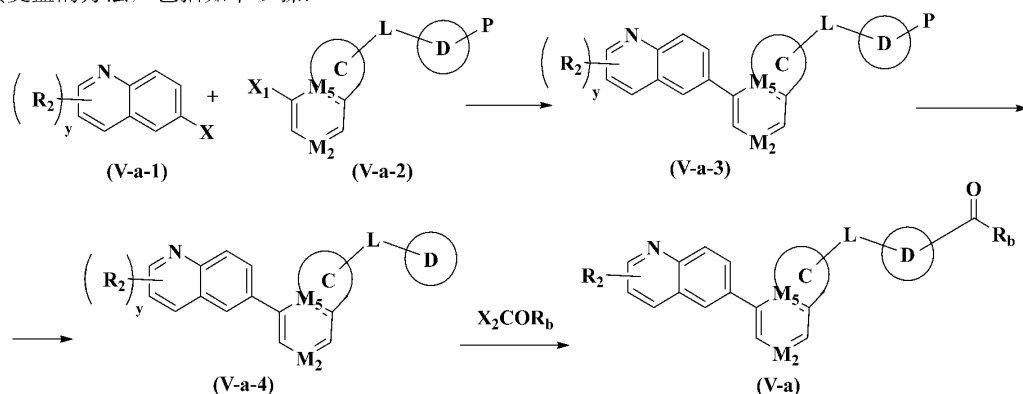
任选地，式 (V-b-3) 与 X_2COR_b 制备得到式 (V-b) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐；

其中，

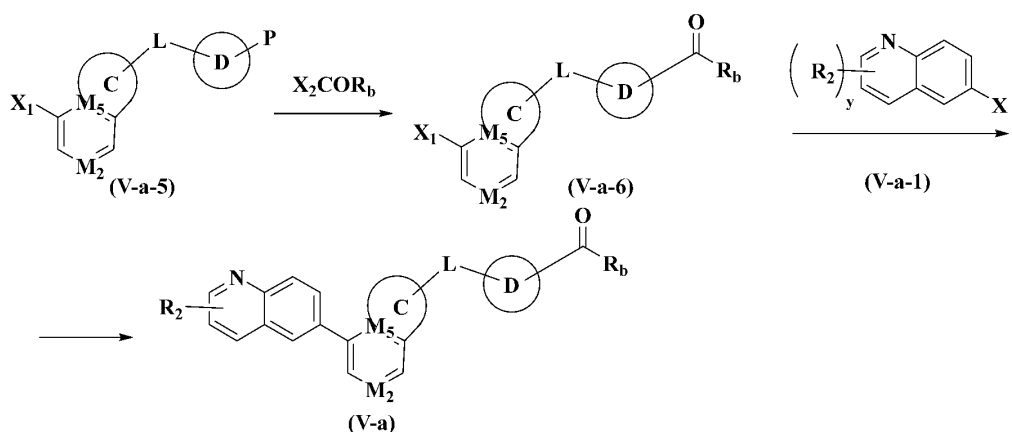
X 为硼烷基； X_1 为卤素； X_2 为卤素或羟基；P 为氨基保护基；

M_2 、 M_3 、L、 R_2 、 R_b 、r、q、s 或 t 如通式 (V-a) 或 (V-b) 所定义。

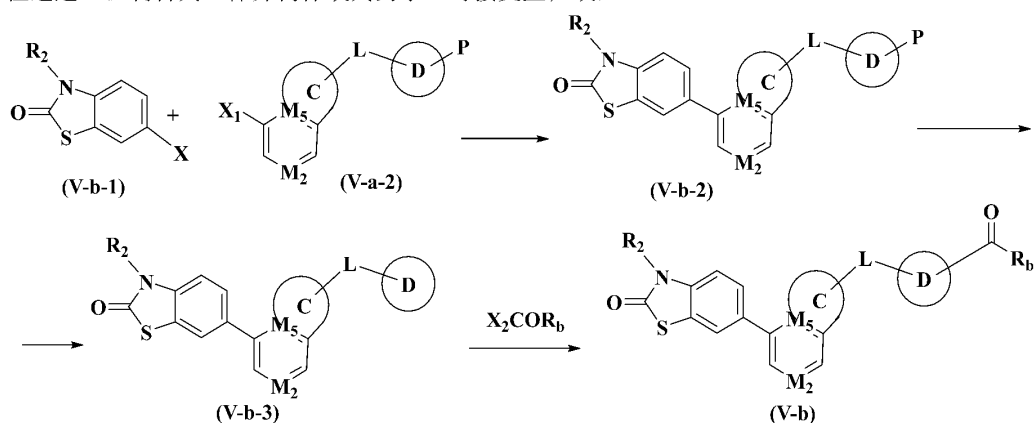
另一方面，本发明提供一种制备通式 (V-a) 或 (V-b) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的方法，包括如下步骤：



式 (V-a-1) 与式 (V-a-2) 通过偶联反应制备得到式 (V-a-3)，脱保护得到式 (V-a-4)，式 (V-a-4) 与 X_2COR_b 制备得到通式 (V-a)，任选进一步制备其立体异构体或其药学上可接受盐；或，

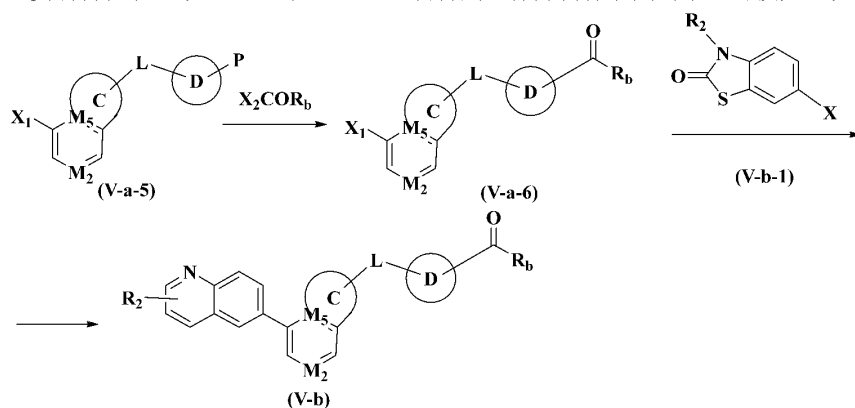


式 (V-a-5) 与 X_2COR_b 制备得到通式 (V-a-6)，进一步与式 (V-a-1) 通过偶联反应制备得到式 (V-a)，任选进一步制备其立体异构体或其药学上可接受盐；或，



或

式 (V-b-1) 与式 (V-a-2) 通过偶联反应制备得到式 (V-b-2)，脱保护得到式 (V-b-2)，式 (V-b-2) 与 X_2COR_b 制备得到通式 (V-b)，任选进一步制备其立体异构体或其药学上可接受盐；或，



式 (V-a-5) 与 X_2COR_b 制备得到通式 (V-a-6)，进一步与式 (V-b-1) 通过偶联反应制备得到式 (V-b)，任选进一步制备其立体异构体或其药学上可接受盐；

其中，

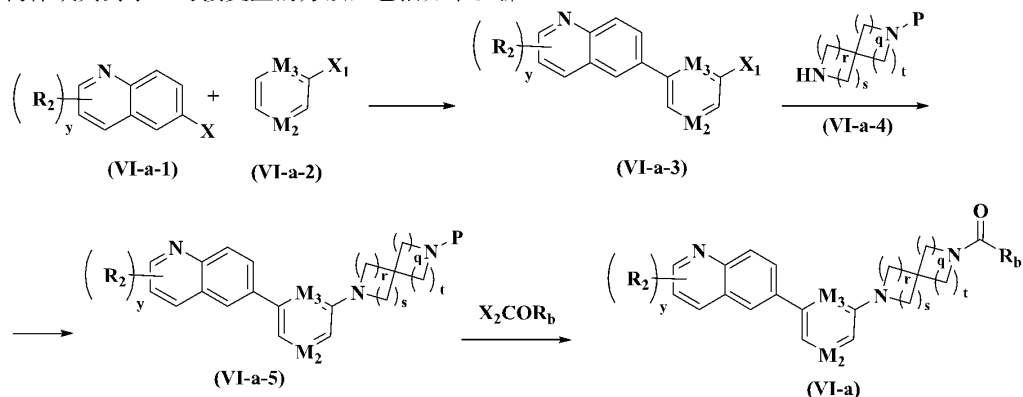
X 为硼烷基； X_1 为卤素； X_2 为卤素或羟基；P 为氨基保护基；

M_2 、 M_5 、L、 R_2 、 R_b 、环 C、环 D 和 y 如通式 (V-a) 或 (V-b) 所定义。

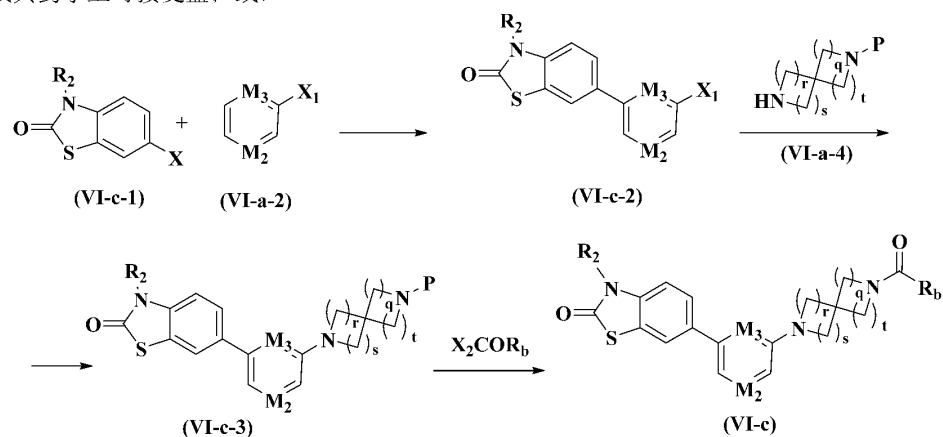
在本发明优选的实施方案中，硼烷基为二噁硼戊环基； X_1 为氯或溴； X_2 为氯、溴或羟基；P 为

Boc 保护基。

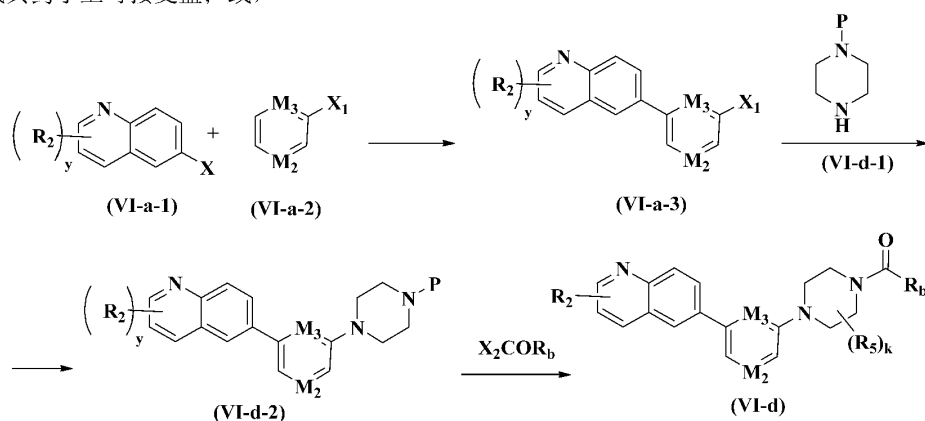
在本发明优选的实施方案中，提供一种制备通式 (VI-a)、(VI-c) 或 (VI-d) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的方法，包括如下步骤：



式 (VI-a-1) 与式 (VI-a-2) 通过偶联反应制备得到式 (VI-a-3)，进一步与式 (VI-a-4) 反应得到式 (VI-a-5)，式 (VI-a-5) 经脱保护后与 X_2COR_b 制备得到通式 (VI-a)，任选进一步制备其立体异构体或其药学上可接受盐；或，



式 (VI-c-1) 与式 (VI-a-2) 通过偶联反应制备得到式 (VI-c-2)，进一步与式 (VI-a-4) 反应得到式 (VI-c-3)，式 (VI-c-3) 经脱保护后与 X_2COR_b 制备得到通式 (VI-c)，任选进一步制备其立体异构体或其药学上可接受盐；或，



式 (VI-a-1) 与式 (VI-a-2) 通过偶联反应制备得到式 (VI-a-3)，进一步与式 (VI-d-1) 反应得到式 (VI-d-2)，式 (VI-d-2) 经脱保护后与 X_2COR_b 制备得到通式 (VI-a)，任选进一步制备其立体异构

体或其药学上可接受盐；

其中，

X 为硼烷基；X₁ 为卤素；X₂ 为卤素或羟基；P 为氨基保护基；

M₂、M₃、L、R₂、R₆、y、r、q、s 或 t 如通式 (VI-a)、(VI-c) 或 (VI-d) 所定义。

发明的详细说明

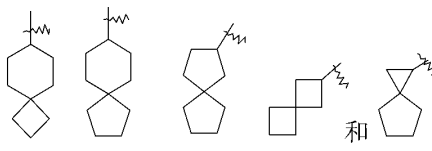
除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选 1 至 6 个碳原子的烷基，最优选 1 至 3 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基，本发明优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和羟基取代的烷基。

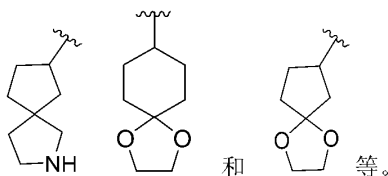
术语“亚烷基”是指烷基的一个氢原子进一步被取代，例如：“亚甲基”指-CH₂-、“亚乙基”指-(CH₂)₂-、“亚丙基”指-(CH₂)₃-、“亚丁基”指-(CH₂)₄-等。术语“烯基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或 3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，更优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基，优选环丙基、环丁基、环己基、环戊基和环庚基。

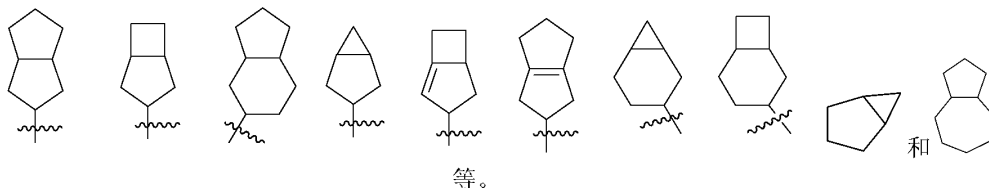
术语“螺环烷基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 3 元/6 元、3 元/5 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：



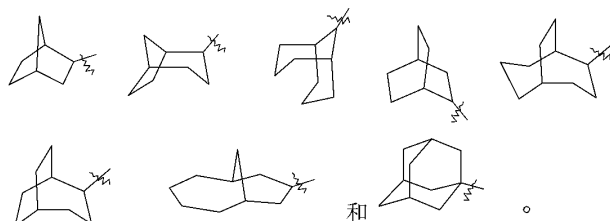
也包含单螺环烷基与杂环烷基共用螺原子的螺环烷基，非限制性实例包括：



术语“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



术语“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：

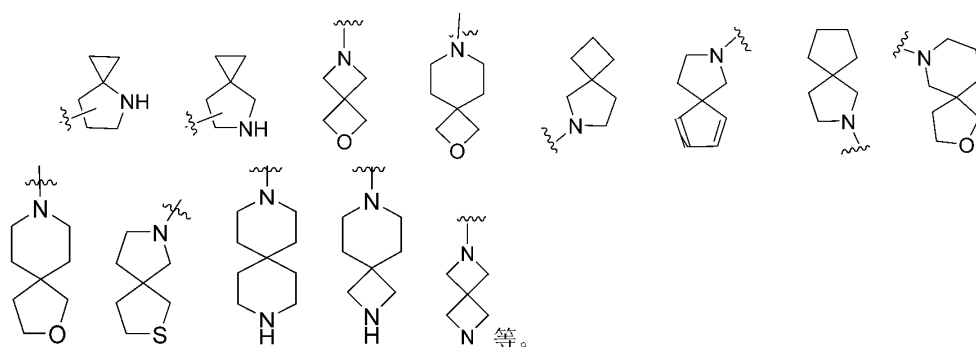


所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

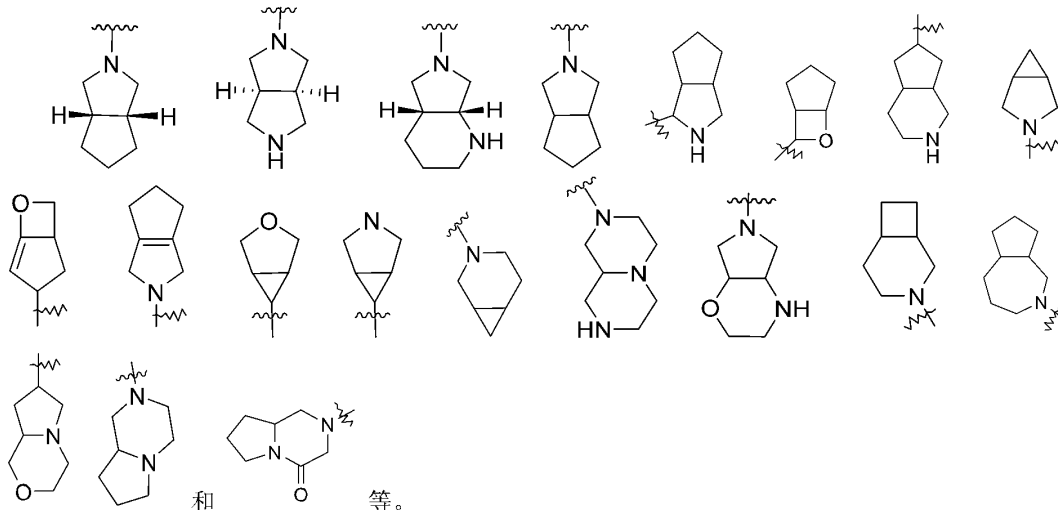
术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 S(O)_m (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 8 个环原子；最优选包含 3 至 8 个环原子；进一步优选包含 1-3 氮原子的 4-8 元杂环基，任选地，被 1-2 个氧原子、硫原子、氧代基取代，包括含氮单环杂环基、含氮螺杂环基或含氮稠杂环基。

单环杂环基的非限制性实例包括氮杂环丁烷、吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡庚基、1,4-二氮杂环庚基、吡喃基等，优选吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、吡庚基、1,4-二氮杂环庚基和哌嗪基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基；其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其他基团通过单键相连接，或者通过环上的任意两个或者两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。

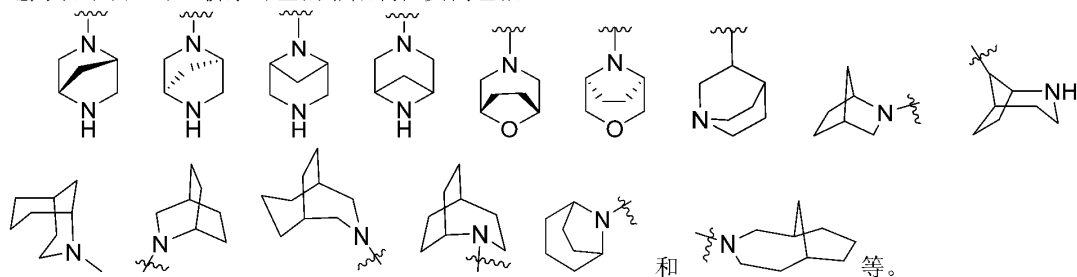
术语“螺杂环基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团, 其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基, 优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括:



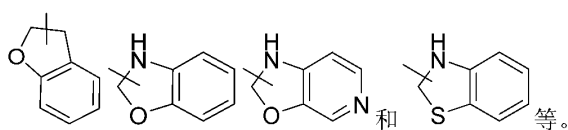
术语“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：



术语“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子或多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 S(O)_m (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：



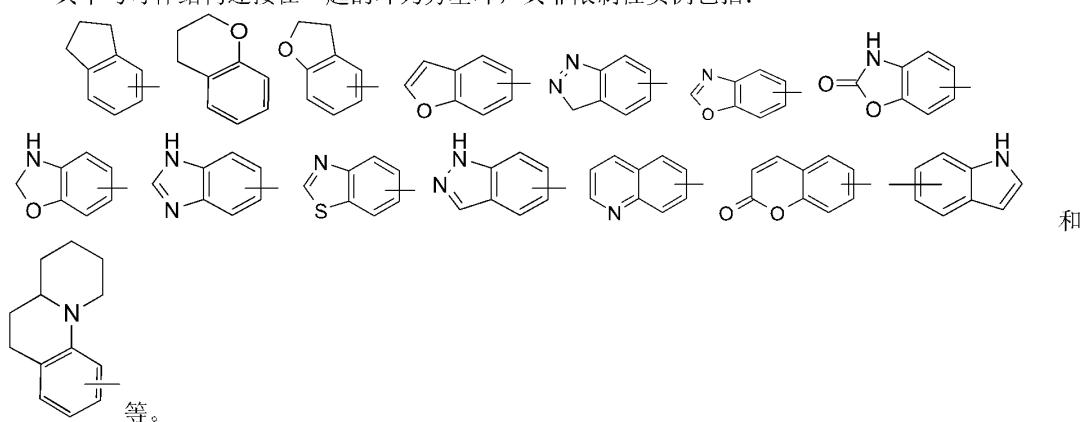
所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂环基,其非限制性实例包括:



杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

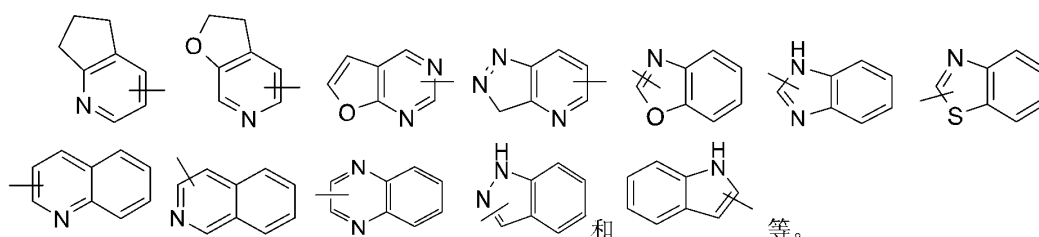
术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团,优选为6至12元,例如苯基和萘基。更优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上,包括苯并5-10元杂芳基、苯并3-8元环烷基和苯并3-8元杂烷基,优选苯并5-6元杂芳基、苯并3-6元环烷基和苯并3-6元杂烷基,其中杂环基为含1-3氮原子、氧原子、硫原子的杂环基;或者还包含含苯环的三元含氮稠环。

其中与母体结构连接在一起的环为芳基环, 其非限制性实例包括:



芳基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 12 元，更优选为 5 元或 6 元，例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等，优选为三唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基或噻唑基；更有选吡唑基、吡咯基和噁唑基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：



杂芳基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳

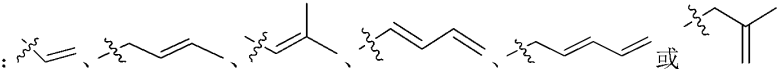
基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。

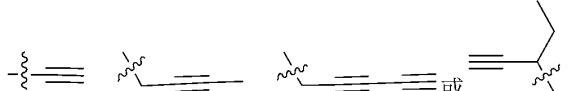
“卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定义。

“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

“烯基”指链烯基，又称烯烃基，指直链或支链的不饱和脂肪族烃基团，其含有至少一个碳碳双键且碳碳双键可以位于烯基内的任何位置，烯基是具有 2 至 20(C₂₋₂₀)、2 至 15(C₂₋₁₅)、2 至 12(C₂₋₁₂)、2 至 10(C₂₋₁₀)、2 至 8(C₂₋₈)、2 至 6(C₂₋₆)、2 至 4(C₂₋₄)或 2 至 3(C₂₋₃)个碳原子的直链或支链不饱和烃基。

烯基的非限制性实例包括：。其中所述的烯基可以进一步被其他相关基团取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“炔基”指(CH≡C-)，其含有至少一个碳碳三键且碳碳三键可以位于炔基内的任何位置，其含有至少一个碳碳双键且碳碳双键可以位于烯基内的任何位置，炔基是具有 2 至 20(C₂₋₂₀)、2 至 15(C₂₋₁₅)、2 至 12(C₂₋₁₂)、2 至 10(C₂₋₁₀)、2 至 8(C₂₋₈)、2 至 6(C₂₋₆)、2 至 4(C₂₋₄)或 2 至 3(C₂₋₃)个碳原子的直链或支

链不饱和烃基。炔基的非限制性实例包括：。其中所述的炔基可以进一步被其他相关基团取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“烯基羰基”指-C(O)-(烯基)，其中烯基的定义如上所述。烯基羰基的非限制性实例包括：乙烯基羰基、丙烯基羰基、丁烯基羰基。烯基羰基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“”指单键或双键。

“羟基”指-OH 基团。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氨基”指-NH₂。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO₂。

“羰基”指-C(O)-。

“羧基”指-C(O)OH。

“THF”指四氢呋喃。

“EtOAc”指乙酸乙酯。

“MeOH”指甲醇。

“DMF”指 N,N-二甲基甲酰胺。

“DIPEA”指二异丙基乙胺。

“TFA”指三氟乙酸。

“MeCN”指乙腈。

“DMA”指 N,N-二甲基乙酰胺。

“Et₂O”指乙醚。

“DCE”指 1,2-二氯乙烷。

“DIPEA”指 N,N-二异丙基乙胺。

“NBS”指 N-溴代琥珀酰亚胺。

“NIS”指 N-碘代丁二酰亚胺。

“X 选自 A、B、或 C”、“X 选自 A、B 和 C”、“X 为 A、B 或 C”、“X 为 A、B 和 C”等不同用语均表达了相同的意义，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一种或几种。

本发明给出的任何式或结构，还旨在表示化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记

的化合物具有本发明给出的通式或具体化合物所描述的结构,除了一个或多个原子被具有选定原子质量或质量数的原子所取代。本发明化合物的同位素的示例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如,“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在,该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为最多 5 个,更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻,取代基仅处在它们的可能的化学位置,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“药学上可接受的盐”“可药用盐”是指本发明化合物的盐,这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性,且具有应有的生物活性。

具体实施方式

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)和/或质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪,测定溶剂为氘代二甲亚砜(DMSO- d_6),氘代氯仿($CDCl_3$),氘代甲醇(CD_3OD),内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 FINNIGAN LCQAd (ESI)质谱仪(生产商: Thermo, 型号: Finnigan LCQ advantage MAX)。

HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150×4.6mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150×4.6mm 色谱柱)。

激酶平均抑制率及 IC_{50} 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板,薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm,薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成,或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例中无特殊说明,反应能够均在氩气氛或氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空,充入氢气,反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例中无特殊说明,溶液是指水溶液。

实施例中无特殊说明,反应的温度为室温,为 20℃~30℃。

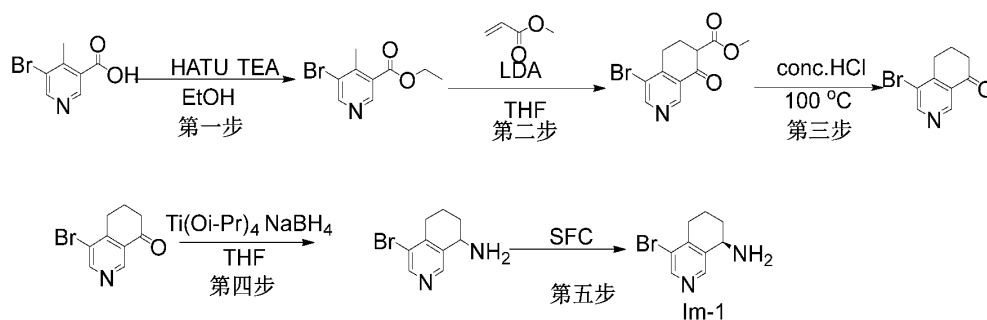
实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC),反应所使用的展开剂的体系有: A: 二氯甲烷和甲醇体系, B: 正己烷和乙酸乙酯体系, C: 石油醚和乙酸乙酯体系, D: 丙酮,溶剂的体积比根据

化合物的极性不同而进行调节。

纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A：二氯甲烷和甲醇体系，B：正己烷和乙酸乙酯体系，C：二氯甲烷和丙酮体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

中间体

中间体 Im-1



第一步 5-溴-4-甲基-吡啶-3-羧酸乙酯

将 5-溴-4-甲基-吡啶-3-羧酸 (20 g, 92.58 mmol) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺(200 mL) 中，向其中分别加入无水乙醇 (42.65 g, 925.79 mmol, 54.06 mL)，HATU (52.39 g, 138.87 mmol) 以及 TEA (28.10 g, 277.74 mmol, 38.74 mL)。反应体系在室温 20℃下搅拌 16 小时。待反应完毕后，加水 (50 mL)淬灭反应，乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取，饱和食盐水 (100 mL x 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品 5-溴-4-甲基-吡啶-3-羧酸乙酯 (21 g, crude)。

MS m/z (ESI): 244.0, 246.0 [M+1].

第二步 4-溴-8-羧基-6,7-二氢-5H-异喹啉-7-羧酸甲酯

将 5-溴-4-甲基-吡啶-3-羧酸乙酯 (7 g, 28.68 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (200 mL) 中，在-78 °C下向其中滴加二异丙基氨基锂 (2 M, 17.21 mL) 并在-78 °C下维持搅拌 1 小时，然后向其中缓慢加入丙烯酸甲酯 (6.17 g, 71.70 mmol, 6.46 mL)。反应体系自然升至室温并继续搅拌 5 小时。反应完毕后，向其中缓慢滴加水 (20 mL) 淬灭反应，乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取，饱和食盐水 (50 mL x 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品。粗品经过柱纯化 (PE/EtOAc=3:1, uv=254 nm)，最后得到产品 4-溴-8-羧基-6,7-二氢-5H-异喹啉-7-羧酸甲酯 (4 g, 14.0 mmol, 48.8% yield)。

MS m/z (ESI): 284.0, 286.0 [M+1].

第三步 4-溴-6,7-二氢-5H-异喹啉-8-酮

将 4-溴-8-羧基-6,7-二氢-5H-异喹啉-7-羧酸甲酯 (7 g, 24.64 mmol)溶于盐酸(6 M) (30 mL) 中。反应体系在油浴 100 °C下搅拌 2 小时。待反应完毕后，冷至室温，并用 6 M 氢氧化钠溶液调节 PH 为 7-8，乙酸乙酯 (50 mL x 3)，饱和食盐水 (50 mL x 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得粗品 4-溴-6,7-二氢-5H-异喹啉-8-酮(4.8 g, 21.23 mmol, 86.17% yield)。粗品直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 226.0, 228.0 [M+1].

第四步 4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺

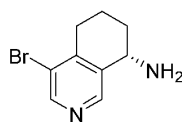
将 4-溴-6,7-二氢-5H-异喹啉-8-酮 (7 g, 30.96 mmol) 溶于氨-甲醇溶液(2 M, 100 mL) 中, 向其中加入 钛酸四异丙酯 (17.60 g, 61.93 mmol, 18.33 mL)。反应体系在 20 °C 下搅拌 16 小时后, 在冰水浴中, 向其中分批次加入硼氢化钠 (1.76 g, 46.45 mmol)。反应体系在室温下继续搅拌 2 小时。待反应完毕后, 加水(20 mL)

淬灭反应, 硅藻土过滤, 乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取, 饱和食盐水 (50 mL x 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品。粗品经过柱纯化 (Dichloromethane : Methanol=10:1, uv=254 nm) 得到 4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺(4.5 g, 19.82 mmol, 63.99% yield)。

MS m/z (ESI): 227.0, 229.0 [M+1].

第五步 (R)-4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺

将 4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺(4.5 g, 19.82 mmol) 进行如下手性分离, 分别得到 P1 和 Im-1 产品。

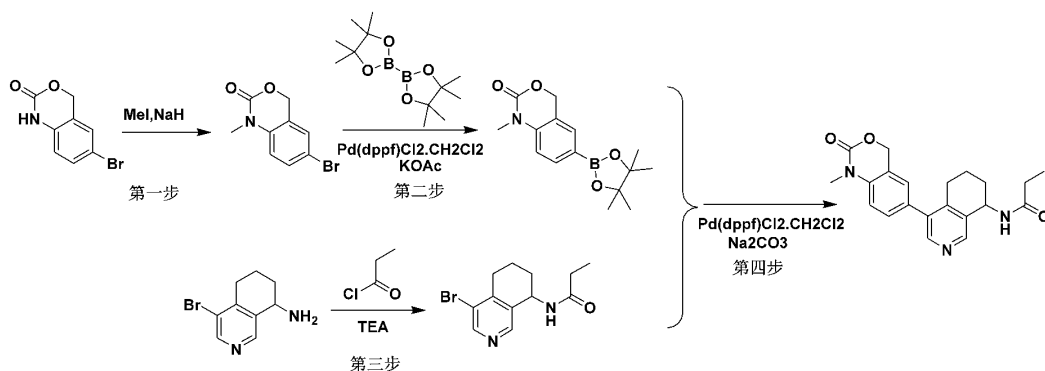


P1

柱型	流动相	流速	检测波长	温度	P1 保留时间	Im-1 保留时间	线性梯度
CHIRALPAK IB-H, 4.6×250mm, 5μm	Hexane : EtOH:MeOH =70:15:15	1.0ml/min	214 nm	35°C	3.440 min	3.740 min	等度

MS m/z (ESI): 227.0, 229.0[M+1].

实施例 1



第一步

6-溴-1-甲基-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

在 25 mL 反应瓶中 6-溴-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮 (500 mg, 2.19 mmol), 碘甲烷(622.45 mg, 4.39 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL), 然后在 0°C 加入氢化钠 (78.92 mg, 3.29 mmol, 60% purity), 反应液在 25°C 下搅拌 10 小时。停止反应, 加入水(5 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(5 mL×2), 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 6-溴-1-甲基-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮 (410 mg, 黄色固

体), 产率: 77.2%。

MS m/z (ESI): 242.0, 244.0 [M+1].

第二步

1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噻嗪-2-酮

将 6-溴-1-甲基-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噻嗪-2-酮 (410 mg, 1.69 mmol), 联硼酸频那醇酯(860.2 mg, 3.39 mmol), 醋酸钯(498.67 mg, 5.08 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (68.65 mg, 84.69 μmol)溶于二氧六环 (10 mL) 中, 氮气置换三次, 反应液在 90°C 下搅拌 10 小时。停止反应, 冷至室温, 反应液过滤, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噻嗪-2-酮 (300 mg, 黄色固体), 产率: 61.2%。

MS m/z (ESI): 290.1 [M+1].

第三步

N-(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺

在 25 mL 反应瓶中将 4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺 (500 mg, 2.20 mmol), 三乙胺 (445.58 mg, 4.40 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL), 然后滴加丙酰氯(224.07 mg, 2.42 mmol), 反应液在 25°C 下搅拌 3 小时。停止反应, 加入水(5 mL)淬灭反应, 用二氯甲烷(5 mL×2), 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 N-(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺 (500 mg), 产率: 80.2%。

MS m/z (ESI): 283.0, 285.0[M+1].

第四步

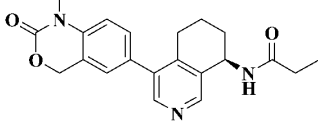
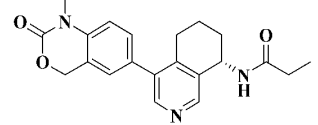
N-(4-(1-甲基-2-羰基-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噻嗪-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺

将 N-(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺 (100 mg, 353.15 μmol), 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噻嗪-2-酮(102.11 mg, 353.15 μmol), Na₂CO₃ (112.29 mg, 1.06 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (14.31 mg, 17.66 μmol)溶于二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 中, 氮气置换三次, 反应液在 90°C 下搅拌 10 小时。停止反应, 加入水(5 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(5 mL×2), 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 N-(4-(1-甲基-2-羰基-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噻嗪-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺 (75 mg), 产率: 58.2%。

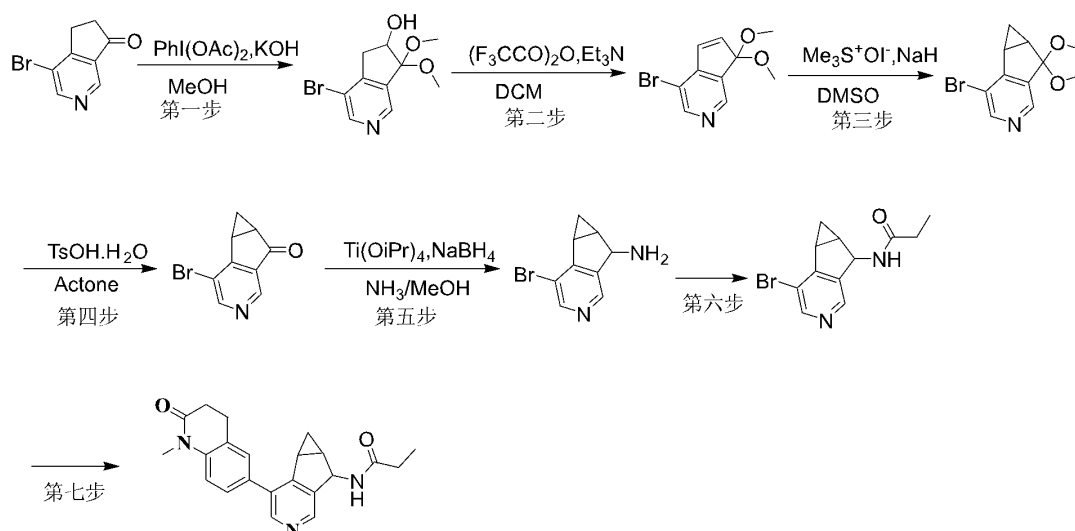
MS m/z (ESI): 366.2[M+1].

¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.02 (q, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.53 (q, 2H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.84 – 1.61 (m, 4H), 0.98 (t, 3H).

将实施例 1 通过拆分得到 1-A 和 1-B

1-A		MS m/z (ESI): 366.2 [M+1].
1-B		MS m/z (ESI): 366.2 [M+1].

实施例 2



第一步

4-溴-7,7-二甲氧基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-6-酚

将氢氧化钾(5.29 g, 94.32 mmol) 溶解于甲醇(50 mL) 中, 在冰水浴冷却和氮气保护下, 加入 4-溴-5,6-二氢-7H-环戊二烯并[c]吡啶-7-酮。混合物于 0°C 下搅拌反应 5 分钟。后加入醋酸碘苯 (6.08 g, 18.86 mmol) 。混合物于 18°C 下搅拌反应 4 小时。反应液低温蒸干, 粗品加入饱和食盐水

(100mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 混合物分液, 有机相合并, 有机相用饱和食盐水 (100mL×2) 洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇=100: 0 到 95: 5 洗脱), 得到目标产物 4-溴-7,7-二甲氧基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-6-酚(1.5 g, 棕色油状物), 产率: 58.02%。

MS m/z (ESI): 274.0, 276.0 [M+1].

第二步

4-溴-7,7-二甲氧基-7H-环戊二烯并[c]吡啶

将 4-溴-7,7-二甲氧基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-6-酚(1.5 g, 5.47 mmol) 和三乙胺(2.77 g, 27.36 mmol, 3.82 mL) 溶解于二氯甲烷(60 mL) 中, 在冰水浴冷却和氮气保护下, 加入三氟乙酸酐 (2.30 g, 10.94 mmol, 1.52 mL) 。混合物于 20 °C 下搅拌反应 12 小时。混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液 (150mL) 淬灭反应, 有机相分离, 依次用饱和食盐水 (50mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=100: 0 到 80: 20 洗脱), 得到目标产物 4-溴-7,7-二甲氧基-7H-环戊二烯并[c]吡啶(1.3 g), 产率: 92.76%。

MS m/z (ESI): 256.0, 258.0 [M+1].

第三步

4-溴-6,6-二甲氧基-4b,5,5a,6-四氢环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡啶

将三甲基碘化亚砷 (3.35 g, 15.23 mmol) 溶解于二甲基亚砷(20 mL) 中, 在氮气保护下加入钠氢 (609.09 mg, 15.23 mmol, 60%w/w) 。混合物于 18°C 下搅拌反应 3 小时。在氮气保护下加入 4-溴-7,7-二甲氧基-7H-环戊二烯并[c]吡啶 (1.30 g, 5.08 mmol) 。混合物于 18 °C 下搅拌反应 12 小时。反

应液用饱和食盐水（130mL）淬灭，乙酸乙酯（50mL×2）萃取，有机相分离，饱和食盐水（50mL×5）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品 4-溴-6,6-二甲氧基-4b,5,5a,6-四氢环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡啶(1.1 g)，粗品直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 270.0, 272.0 [M+1].

第四步

4-溴-5,5a-二氢环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡啶-6(4bH)-酮

将 4-溴-6,6-二甲氧基-4b,5,5a,6-四氢环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡啶 (1.1 g, 4.07 mmol) 溶解于丙酮(30 mL) 中，在氮气保护下加入对甲苯磺酸一水合物 (774.61 mg, 4.07 mmol) 。混合物于 18 °C 下搅拌反应 2 小时。混合物低温蒸干，加入饱和食盐水（50mL）淬灭反应，用二氯甲烷（50mL×2）萃取，有机相合并，依次用饱和食盐水（50mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯=100： 0 到 75： 25 洗脱），得到目标产物 4-溴-5,5a-二氢环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡啶-6(4bH)-酮(0.55 g, 淡棕色固体) ， 产率： 60.28%。

MS m/z (ESI): 224.0, 226.0 [M+1].

第五步

4-溴-4b,5,5a,6-四氢环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡啶-6-胺

将 4-溴-5,5a-二氢环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡啶-6(4bH)-酮(0.55 g, 2.45 mmol) 溶解于氨甲醇溶液 (2 M, 20 mL) 中，氮气保护下，加入四异丙基氧钛(2.16 g, 4.91 mmol) 。混合物于 60 °C 下搅拌反应 3 小时。反应液冷却到室温，后加入硼氢化钠 (185.74 mg, 4.91 mmol) 。混合物于 20°C 下搅拌反应小时。反应液蒸干，粗品用二氯甲烷（60mL）溶解，饱和食盐水（30mL×2）洗涤，有机相分离，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品 4-溴-4b,5,5a,6-四氢环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡啶-6-胺(0.44 g) ， 粗品直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 225.0 , 227.0[M+1].

第六步

N-(4-溴-4b,5,5a,6-四氢环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡啶-6-基)丙酰胺

以 4-溴-4b,5,5a,6-四氢环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡啶-6-胺和丙酰氯为原料，参照实施例 1 第三步合成 N-(4-溴-4b,5,5a,6-四氢环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡啶-6-基)丙酰胺。

MS m/z (ESI): 281.0, 283.0 [M+1].

第七步

N-(4-(1-甲基-2-羰基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-4b,5,5a,6-四氢环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡啶-6-基)丙酰胺

以 N-(4-溴-4b,5,5a,6-四氢环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡啶-6-基)丙酰胺和 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮为原料，参照实施例 1 第四步合成 N-(4-(1-甲基-2-羰基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-4b,5,5a,6-四氢环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡啶-6-基)丙酰胺。

MS m/z (ESI): 362.2 [M+1].

样品经如下手性分离得到 P1 和 P2 产物

柱型	流动相	流速	检测波长	温度	P1 保留时间	P2 保留时间	线性梯度
----	-----	----	------	----	---------	---------	------

CHIRALCEL AS-H, 4.6×150mm,5Hl	Hexane : EtOH=70 : 30	1.0ml/ min	214nm	35°C	3.7min	5.5min	等度
-------------------------------------	-----------------------------	---------------	-------	------	--------	--------	----

产物 P1 经如下条件手性拆分得到 P1A, P1B

柱型	流动相	流速	检测波 长	温度	P1A 保 留时间	P1B 保 留时间	线 性 梯度
CHIRALPAK AD-H, 4.6×250mm,5R A	EtOH : MeOH=50 : 50	0.5ml/min	214nm	35°C	7.7min	9.8min	等度

产物 P2 经如下条件手性拆分得到 P2A, P2B

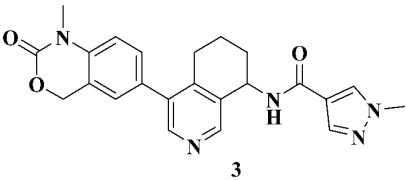
柱型	流动相	流速	检 测 波 长	温度	P2A 保 留时间	P2B 保 留时间	线 性 梯度
CHIRALPAK AD-H, 4.6×250mm, 5μm	EtOH : MeOH=50: 50	0.5ml/min	214nm	35°C	10.1min	13.8min	等度

样品 P2B 的 LCMS 和 HNMR 如下,

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.04 – 5.88 (m, 1H), 5.77 – 5.58 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.00 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.79 – 2.64 (m, 2H), 2.60 – 2.48 (m, 1H), 2.40 – 2.21 (m, 3H), 1.37 – 1.15 (m, 5H).

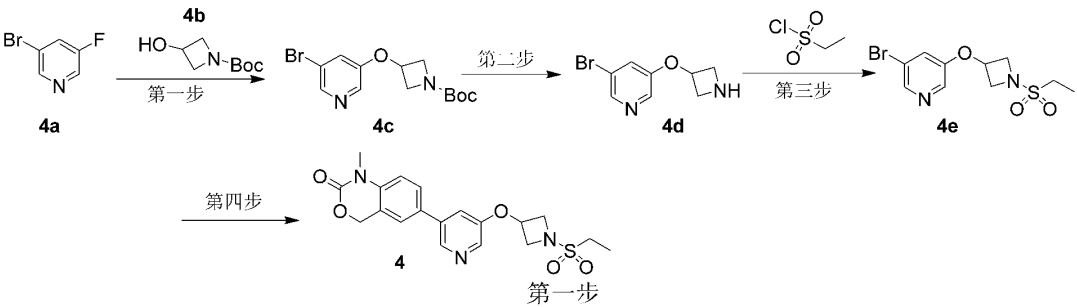
MS m/z (ESI): 362.2 [M+1].

实施例 3



参考实施例 1 的合成路线, 将丙酰氯替换为 1-甲基-1H-吡唑-4-羧基氯化, 得到标题产物 1-甲基-N-(4-(1-甲基-2-羰基-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁唑-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **3**。
MS m/z (ESI):418.2 [M+1].

实施例 4



叔-丁基 3-((5-溴吡啶-3-基)氧代)吡啶-1-羧酸酯

向叔-丁基 3-羟基吡啶-1-羧酸酯 **4b** (2 g, 11.56 mmol) 的四氢呋喃(25 mL)溶液中加入钠氢 (693 mg, 17.34 mmol, 60%), 室温搅拌 30 分钟, 然后滴加 3-溴-5-氟吡啶 **4a** (1.6 g, 9.25 mmol) 的四氢呋喃(10 mL)溶液, 室温搅拌过夜, 加水, 二氯甲烷 (30 mL*3) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 然后柱层析分离, 得到标题产物叔-丁基 3-((5-溴吡啶-3-基)氧代)吡啶-1-羧酸酯 **4c** (1 g, 淡黄色固体), 产率: 33%。

MS m/z (ESI): 329.0 [M+1].

第二步

3-(吡啶-3-氧基)-5-溴吡啶

向叔-丁基 3-((5-溴吡啶-3-基)氧代)吡啶-1-羧酸酯 **4c** (1 g, 3.04 mmol) 的二氯甲烷(15 mL)溶液中滴加三氟乙酸 (5 mL), 室温搅拌 1 小时, 减压浓缩干, 得到标题产物 3-(吡啶-3-氧基)-5-溴吡啶 **4d** (1.1 g, 粗品)。

MS m/z (ESI): 229.0 [M+1].

第三步

3-溴-5-((1-(乙基磺酰)吡啶-3-基)氧代)吡啶

参考实施例 1 的合成路线第三步, 将丙酰氯替换为乙磺酰氯, 得到标题产物 3-溴-5-((1-(乙基磺酰)吡啶-3-基)氧代)吡啶 **4e**。

MS m/z (ESI): 321.0 [M+1].

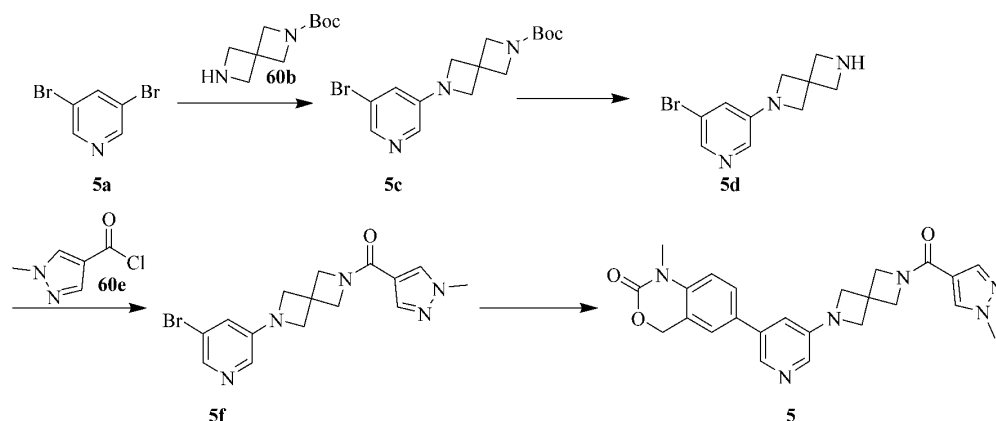
第四步

6-(5-((1-(乙基磺酰)吡啶-3-基)氧代)吡啶-3-基)-1-甲基-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噻嗪-2-酮

参考实施例 1 的合成路线第四步, 将 N-(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺替换为 3-溴-5-((1-(乙基磺酰)吡啶-3-基)氧代)吡啶, 得到标题产物。

MS m/z (ESI): 404.1 [M+1].

实施例 5



第一步

叔-丁基 6-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯

将 3,5-二溴吡啶 **5a** (3 g, 12.66 mmol), 叔-丁基 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯 **5b** (2.51 g, 12.66 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环(50 mL)中, 向其中分别加入叔丁醇钠(2.43 g, 25.33 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(733 mg, 1.27 mmol)以及三(二亚苄基丙酮)钯(580 mg, 633 μmol)。反应体系抽换氮气三次后, 置于油浴 100 °C 下搅拌 16 小时。待反应完毕后, 冷至室温, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品经过柱层析分离纯化, 得到标题产物叔-丁基 6-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯 **5c** (2 g, 米黄色固体), 产率: 44.6%。

MS m/z (ESI): 354.1 [M+1].

第二步

2-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷

参考实施例 58 的合成路线第二步, 得到标题产物 2-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷 **5d**。

MS m/z (ESI): 254.1 [M+1].

第三步

(6-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮

参考实施例 1 的合成路线第三步, 得到标题产物 2-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷 **5f**。

MS m/z (ESI): 362.1 [M+1].

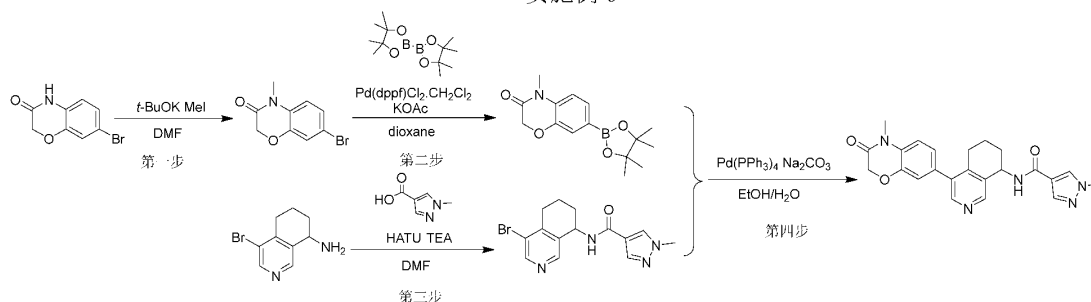
第四步

1-甲基-6-(5-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

参考实施例 1 的合成路线第四步, 得到标题产物。

MS m/z (ESI): 445.2[M+1].

实施例 6



第一步

将 7-溴-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (5 g, 21.93 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 在冰水浴中, 向其中缓慢加入叔丁醇钾 (4.92 g, 43.85 mmol), 搅拌 0.5 小时后, 再向其中滴加碘甲烷 (4.67 g, 32.89 mmol, 2.05 mL)。反应体系在室温 20 °C 下继续搅拌 5.5 小时。待反应完毕后, 在冰水浴情况下, 缓慢加入 H₂O (20 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取, 饱和食盐水洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品。粗品经过柱纯化 (PE/EtOAc=3:1, uv=254 nm), 最后得到淡黄色固体 7-溴-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(4.5 g, 产率 84.7%)。

MS m/z (ESI): 241.9 [M+1].

第二步

将 7-溴-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (4.5 g, 18.59 mmol) 溶于二氧六环(50 mL) 中, 向其中分别加入联硼酸频那醇酯 (5.66 g, 22.31 mmol), 乙酸钾 (1.95 g, 19.91 mmol) 以及 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(1.35 g, 1.86 mmol)。反应体系抽换氮气多次后, 置于油浴 100 °C 下搅拌 16 小时。待反应完毕后, 冷至室温, 硅藻土过滤, 缓慢加入 H₂O (20 mL), 并用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取, 饱和食盐水洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品。粗品过柱纯化 (PE/EtOAc=5:1, uv=254 nm), 最后得到白色固体 4-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(5 g, 17.29 mmol, 93.02% yield)。

MS m/z (ESI): 290.1 [M+1].

第三步

将 4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺 (500 mg, 2.20 mmol), 1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(333 mg, 2.64 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 向其中分别加入三乙胺 (668 mg, 6.60 mmol) 以及 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸(1.26 g, 3.30 mmol)。反应液在 25 °C 下搅拌 4 小时。停止反应, 加入水(10 mL)淬灭反应, 并用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取, 饱和食盐水洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品。粗品经过柱纯化(PE/EtOAc=1:1, UV=254 nm), 得到目标产品 N-(4-溴-5,6,7,8-四氢异

喹啉-8-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酰胺(400 mg, 产率: 52.1%)。

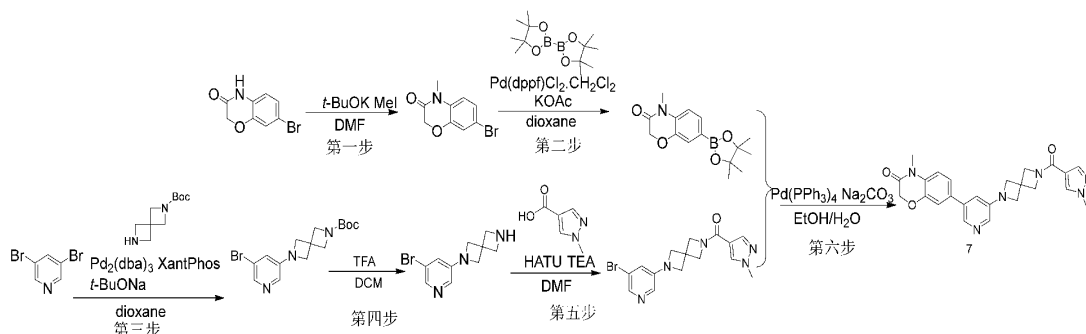
MS m/z (ESI): 335.0 [M+1].

第四步

将 N-(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酰胺 (100 mg, 285.6 μ mol), 4-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(99.6 mg, 342.7 μ mol), 溶于 H₂O (2 mL) 与 EtOH (10 mL) 混合溶剂中, 向其中依次加入 碳酸钠(91 mg, 857.0 μ mol)以及四(三苯基膦)钯 (33.0 mg, 28.6 μ mol)。反应体系抽换氮气多次后, 置于油浴 100 °C中搅拌 16 小时。待反应完毕后, 冷至室温, 加水(5 mL)稀释, 乙酸乙酯(10 mL $\times$ 2)萃取, 饱和食盐水洗涤(10 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品。粗品经过柱纯化(DCM/MeOH=10:1, UV=254 nm), 最后得到 1-甲基-N-(4-(4-甲基-3-羰基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(50 mg, 41.7% yield)。

MS m/z (ESI): 418.1 [M+1].

实施例 7



第一步

7-溴-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

将 7-溴-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (5 g, 21.93 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 在冰水浴中, 向其中缓慢加入叔丁醇钾 (4.92 g, 43.85 mmol), 搅拌 0.5 小时后, 再向其中滴加碘甲烷 (4.67 g, 32.89 mmol, 2.05 mL)。反应体系在室温 20 °C下继续搅拌 5.5 小时。待反应完毕后, 在冰水浴情况下, 缓慢加入 H₂O (20 mL)淬灭反应, 并用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 2)萃取, 饱和食盐水洗涤(20 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品。粗品经过柱纯化 (PE/EtOAc=3:1, uv=254 nm), 最后得到淡黄色固体 7-溴-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(4.5 g, 产率 84.7%)。

MS m/z (ESI): 241.9 [M+1].

第二步

4-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

将 7-溴-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (4.5 g, 18.59 mmol) 溶于二氧六环(50 mL) 中, 向其中分别加入联硼酸频那醇酯 (5.66 g, 22.31 mmol), 乙酸钾 (1.95 g, 19.91 mmol) 以及 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(1.35 g, 1.86 mmol)。反应体系抽换氮气多次后, 置于油浴 100 °C下搅拌 16 小时。待反应完毕后, 冷至室温, 硅藻土过滤, 缓慢加入 H₂O (20 mL), 并用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 2)萃取, 饱和食盐水洗涤(20 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品。粗品过柱纯化 (PE/EtOAc=5:1, uv=254 nm), 最后得到白色固体 4-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(5 g, 17.29 mmol, 93.02% yield)。

MS m/z (ESI): 290.1 [M+1].

第三步

叔-丁基 6-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯

将 3,5-二溴吡啶(3 g, 12.66 mmol), 叔-丁基 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯(2.51 g, 12.66 mmol) 溶于二氧六环(40 mL) 中, 向其中分别加入叔丁醇钠 (2.43 g, 25.33 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲氧蒽 (732.76 mg, 1.27 mmol) 以及三(二亚苄基丙酮)二钯 (579.83 mg, 633.20 μ mol)。反应体系抽换氮气多次后, 置于油浴 100 °C下搅拌 16 小时。待反应完毕后, 冷至室温, 加入水(10 mL)淬灭反应, 并用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 2)萃取, 饱和食盐水洗涤(20 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品。粗品

过柱纯化(PE/EtOAc=5:1, $uv=254\text{ nm}$),最后得到米黄色固体 叔-丁基 6-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯 (2 g, 5.65 mmol, 44.58% yield)。

MS m/z (ESI): 354.0 [M+1].

第四步

2-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷

将叔-丁基 6-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯(500 mg, 1.41 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 向其中加入三氟乙酸(1 mL)。反应体系在室温下搅拌 4 小时。待原料反应完后, 直接浓缩多余的溶剂得到粗品 2-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷(360 mg, crude)。粗品直接溶于下一步反应。

MS m/z (ESI): 254.0 [M+1].

第五步

(6-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲酮

将 2-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷(360 mg, crude)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 向其中分别加入三乙胺(430 mg, 4.23 mmol)以及 1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸(270 mg, 2.12 mmol), 反应体系在室温下搅拌 4 小时。待反应完毕后, 加入水(5 mL)淬灭反应, 并用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 2)萃取, 饱和食盐水洗涤(10 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得粗品。粗品过柱纯化 (PE/EtOAc=3:1, $uv=254\text{ nm}$), 最后得到目标产品(6-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲酮 (350 mg, 产率: 68.7%)。

MS m/z (ESI): 362.1 [M+1].

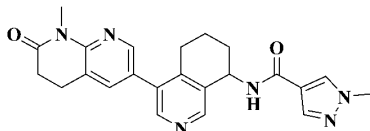
第六步

4-甲基-7-(5-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-羧基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

将 (6-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲酮 (100 mg, 276.2 μmol), 4-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(96.5 mg, 331.4 μmol)溶于 H_2O (2 mL) 与 EtOH (10 mL) 混合溶剂中, 向其中依次加入 碳酸钠(88.0 mg, 828.6 μmol)以及四(三苯基膦)钯 (32.0 mg, 27.6 μmol)。反应体系抽换氮气多次后, 置于油浴 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 中搅拌 16 小时。待反应完毕后, 冷至室温, 加水(5 mL)稀释, 乙酸乙酯(10 mL $\times$ 2)萃取, 饱和食盐水洗涤(10 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品。粗品经过柱纯化(DCM/MeOH=10:1, $UV=254\text{ nm}$), 最后得到目标产物 (45 mg, 36.7% yield)。

MS m/z (ESI): 445.1 [M+1].

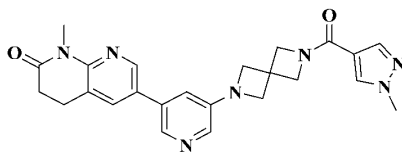
实施例 8



以 6-溴-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮, 4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-胺为起始原料, 参考实施例 6, 最后得到目标产品 1-甲基-N-(4-(8-甲基-7-羧基-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺。

MS m/z (ESI): 417.2 [M+1].

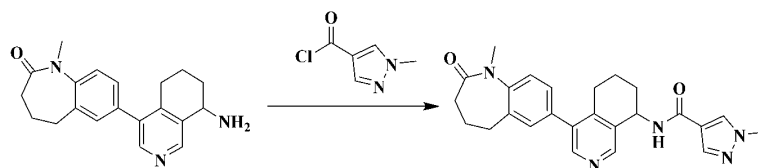
实施例 9



以 6-溴-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮, 3,5-二溴吡啶, 叔-丁基 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯为起始原料, 参考实施例 7, 最后得到目标产品 1-甲基-6-(5-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-羧基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮。

MS m/z (ESI): 444.2 [M+1].

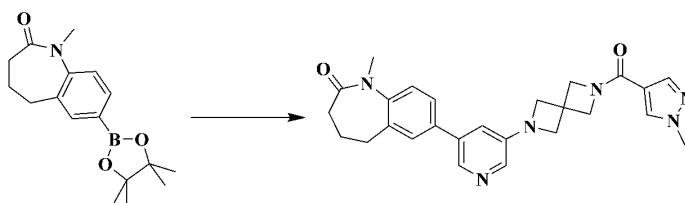
实施例 10



以 7-(8-氨基-5,6,7,8-四氢异喹啉-4-基)-1-甲基-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[b]吡庚英-2-酮为原料, 同实施例 1 第三步得到 1-甲基-N-(4-(1-甲基-2-羰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]吡庚英-7-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。

MS m/z (ESI): 430.2 [M+1].

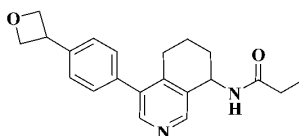
实施例 11



以 1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[b]吡庚英-2-酮为原料, 同实施例 5 得到 1-甲基-7-(5-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[b]吡庚英-2-酮。

MS m/z (ESI): 457.2 [M+1].

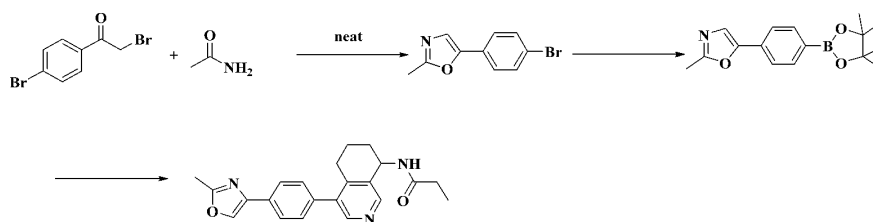
实施例 12



参考实施例 1 的合成路线, 将 6-溴-1-甲基-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮替换为 3-(4-溴苯基)氧杂环丁烷, 得到标题产物 N-(4-(4-(氧杂环丁-3-基)苯基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺

MS m/z (ESI): 337.2[M+1].

实施例 13



第一步

5-(4-溴苯基)-2-甲基噁唑

室温下, 将乙酰胺 (0.50 g, 8.47 mmol) 加热至 120°C, 然后加入 2-溴-1-(4-溴苯基)乙酮(1.57 g, 5.65 mmol), 120°C 下反应 3 小时, LCMS 指示有目标产物生成, 冷却至室温, 反应液用乙酸乙酯 (30 mL) 溶解, 然后依次用饱和碳酸氢钠溶液(10 mL×2)洗涤, 饱和食盐水(10 mL×2)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 残留物用 Flash 柱色谱分离 (PE: EA= 98:2—94:6 进行洗脱), 得

到目标产物 5-(4-溴苯基)-2-甲基噁唑 (560 mg, 淡黄色固体), 产率: 41.6%。

MS m/z (ESI): 238.0, 240.0 [M+1].

第二步

2-甲基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)噁唑

室温下, 将联硼酸频那醇酯(147.19 mg, 579.64 μmol), 5-(4-溴苯基)-2-甲基噁唑(92 mg, 386.42 μmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (31.56 mg, 38.64 μmol), 乙酸钾 (75.74 mg, 772.85 μmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (5 mL), 置换氮气, 加热至 100°C, 反应 14 小时, 冷却至室温, LCMS 指示反应结束, 过滤, 滤渣用乙酸乙酯(15 mL $\times$ 2)洗涤, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水(10 mL $\times$ 2)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 残留物用薄层制备色谱纯化, 得到目标产物 2-甲基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)噁唑 (80 mg, 淡黄色固体), 产率: 72.6%。

MS m/z (ESI): 286.1 [M+1].

第三步

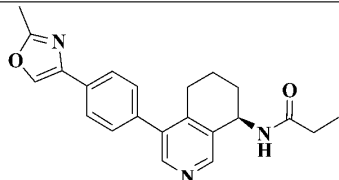
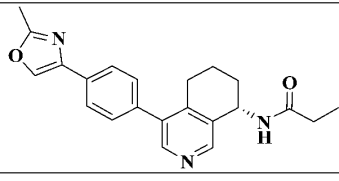
N-(4-(4-(2-甲基噁唑-4-基)苯基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺

室温下, 将 N-(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺(30 mg, 105.95 μmol), 2-甲基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)噁唑 (36.25 mg, 127.13 μmol), 碳酸钠 (33.69 mg, 317.84 μmol), 四三苯基磷钯 (12.24 mg, 10.59 μmol) 溶解于水 (1 mL) 和乙醇 (5 mL), 置换氮气, 加热至 100°C, 反应 14 小时, 冷却至室温, LCMS 指示反应结束, 过滤, 旋干, 残留物用乙酸乙酯(15 mL)溶解, 然后用饱和食盐水(15 mL $\times$ 2)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 残留物用反相制备色谱分离 (中性), 冻干得到目标产物 (11 mg, 白色固体), 产率: 28.7%。

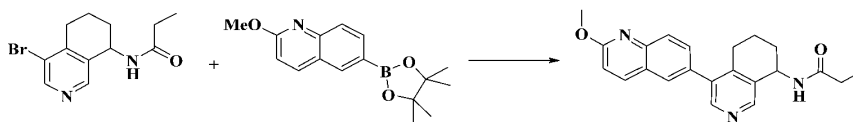
MS m/z (ESI): 362.2[M+1].

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 5.14-5.08 (m, 1H), 2.63-2.60 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.21-2.20 (m, 2H), 1.92-1.63(m, 4H), 1.06 (t, 3H).

将实施例 13 通过拆分得到 13-A 和 13-B

13-A		MS m/z (ESI): 362.2[M+1].
13-B		MS m/z (ESI): 362.2[M+1].

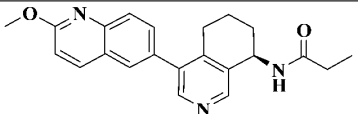
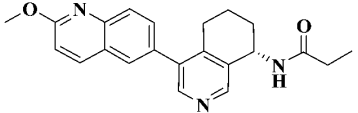
实施例 14



参考实施例 1 的合成条件, 以 N-(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺和 2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)喹啉为原料, 合成得标题产物 N-(4-(2-甲氧基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。

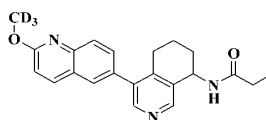
MS m/z (ESI): 362.2[M+1].

将实施例 14 通过拆分得到 14-A 和 14-B

14-A		MS m/z (ESI): 362.2[M+1].
14-B		MS m/z (ESI): 362.2[M+1].

14-A: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 5.37 (q, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.67 (tdd, 2H), 2.30 (q, 2H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 1.92 – 1.73 (m, 2H), 1.23 (t, 3H).

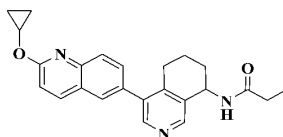
实施例 15



参考实施例 1 的合成条件, 以 N-(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺和 2-氘代甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)喹啉为原料, 合成得标题产物 N-(4-(2-氘代甲氧基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。

MS m/z (ESI): 365.2[M+1].

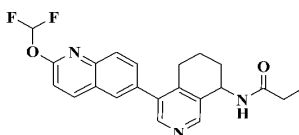
实施例 16



参考实施例 1 的合成条件, 以 N-(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺和 2-环丙氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)喹啉为原料, 合成得标题产物 N-(4-(2-环丙氧基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。

MS m/z (ESI): 388.2[M+1].

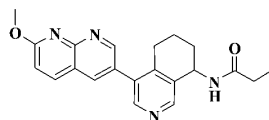
实施例 17



参考实施例 1 的合成条件, 以 N-(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺和 2-二氟甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)喹啉为原料, 合成得标题产物 N-(4-(2-二氟甲氧基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。

MS m/z (ESI): 398.2[M+1].

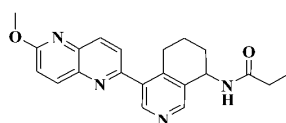
实施例 18



参考实施例 1 的合成条件, 以 N-(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺和 2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,8-萘啶为原料, 合成得标题产物 N-(4-(7-甲氧基-1,8-萘啶-3-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。

MS m/z (ESI): 363.2[M+1].

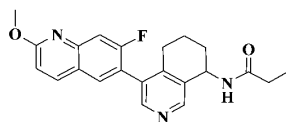
实施例 19



参考实施例 1 的合成条件, 以 N-(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺和 2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,5-萘吡啶为原料, 合成得标题产物 N-(4-(6-甲氧基-1,5-萘啶-2-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。

MS m/z (ESI): 363.2[M+1].

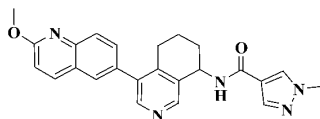
实施例 20



参考实施例 1 的合成条件, 以 N-(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺和 7-氟-2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)喹啉为原料, 合成得标题产物 N-(4-(7-氟-2-甲氧基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。

MS m/z (ESI): 380.2[M+1].

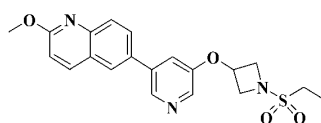
实施例 21



参考实施例 3 的合成条件, 合成得标题产物 N-(4-(2-甲氧基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺。

MS m/z (ESI): 414.2[M+1].

实施例 22

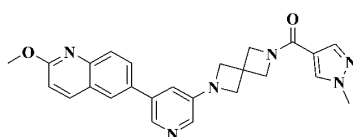


参考实施例 4 的合成条件, 合成得标题产物 6-(5-((1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)吡啶-3-基)-2-甲氧基喹啉。

MS m/z (ESI): 400.1[M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.62 (d, 1H), 8.29 – 8.15 (m, 3H), 8.01 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.23 (td, 1H), 4.33 (dd, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (dd, 2H), 3.14 (q, 2H), 1.18 (t, 3H).

实施例 23

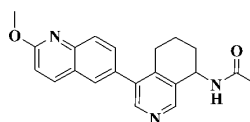


参考实施例 5 的合成条件, 合成得标题产物 (6-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮。

MS m/z (ESI): 441.2[M+1].

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.95 – 7.86 (m, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.22 (s, 4H), 4.07 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).

实施例 24



参考实施例 14 的合成条件, 合成得标题产物 N-(4-(2-甲氧基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)乙酰胺。

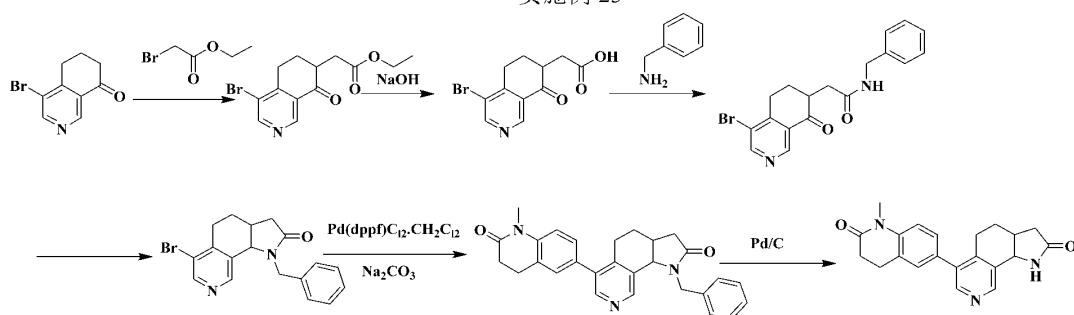
MS m/z (ESI): 348.2[M+1].

将实施例 24 通过拆分得到 24-A 和 24-B

24-A		MS m/z (ESI): 348.2 [M+1].
24-B		MS m/z (ESI): 348.2 [M+1].

81-A: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.93 (d, 1H), 5.35 (q, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.66 (qt, 2H), 2.09 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.94 – 1.73 (m, 2H).

实施例 25



第一步

在 50 mL 反应瓶中 4-溴-6,7-二氢异喹啉-8(5H)-酮 (2 g, 8.85 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL), 然后在 -78°C 加入 LiHMDS(8.85 mL, 1M), 反应液在-78°C 下搅拌 1 小时。然后逐渐加入 2-溴乙酸乙酯(1.48 g, 8.85 mmol)的四氢呋喃溶液, 反应液升至室温反应 10 小时。停止反应, 加入水(10 mL)淬灭反应, 浓缩后用乙酸乙酯(10 mL×2), 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 2-(4-溴-8-羧基-5,6,7,8-四氢异喹啉-7-基)乙酸乙酯 (1.1 g, 黄色固体), 产率: 39.8%。

MS m/z (ESI): 312.0 [M+1].

第二步

在 50 mL 反应瓶中 5-氯-N-环丙基-4-氟-2-硝基苯胺 (1 g, 3.2 mmol)溶于甲醇(10 mL), 然后在 25°C 加入 NaOH (256.26 mg, 6.41 mmol)的水溶液, 反应液在 25°C 下搅拌 2 小时。停止反应, 用 HCl (1M) 调节 pH=5, 有机相用乙酸乙酯(10 mL×2), 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 2-(4-溴-8-羧基-5,6,7,8-四氢异喹啉-7-基)乙酸 (800 mg, 黄色固体), 产率: 87.8%。

MS m/z (ESI): 283.9 [M+1].

第三步

在 50 mL 反应瓶中 2-(4-溴-8-羧基-5,6,7,8-四氢异喹啉-7-基)乙酸(500 mg, 1.76 mmol), 苄基胺 (188.58 mg, 1.76 mmol), HATU(669.22 mg, 1.76 mmol),三乙胺(356.18 mg, 3.52 mmol)溶于 DMF(5 mL), 然后反应液在 25°C 下搅拌 10 小时。停止反应, 加入水(10 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(10 mL×2), 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 N-苄基-2-(4-溴-8-羧基-5,6,7,8-四氢异喹啉-7-基)乙酰胺 (350 mg, 黄色固体), 产率: 53.2%。

MS m/z (ESI): 373.0 [M+1].

第四步

在 25 mL 反应瓶中将 N-苄基-2-(4-溴-8-羧基-5,6,7,8-四氢异喹啉-7-基)乙酰胺 (350 mg, 937.71 μmol)溶于乙腈(5 mL), 然后加入三乙基硅烷 (545.18 mg, 4.69 mmol)和三乙胺(284.67 mg, 2.81 mmol), 反应液在 100°C 下搅拌 2 小时。停止反应, 加入水(5 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(5 mL×2), 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物苄基-6-溴-1,3,3a,4,5,9b-六氢-2H-吡咯并[3,2-h]异喹啉-2-酮 (200 mg), 产率: 59.7%。

MS m/z (ESI): 357.0 [M+1].

第五步

以苄基-6-溴-1,3,3a,4,5,9b-六氢-2H-吡咯并[3,2-h]异喹啉-2-酮为原料参考实施例一第四步得产品苄基-6-(1-甲基-2-羧基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,3,3a,4,5,9b-六氢-2H-吡咯并[3,2-h]异喹啉-2-酮。

MS m/z (ESI): 438.2 [M+1].

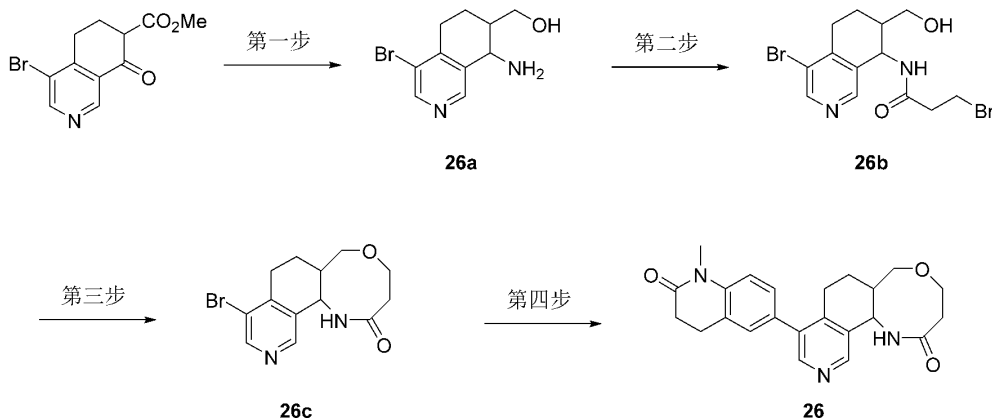
第六步

6-(1-甲基-2-羧基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,3,3a,4,5,9b-六氢-2H-吡咯并[3,2-h]异喹啉-2-酮

在 25 mL 反应瓶中将苯甲基-6-(1-甲基-2-羧基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,3,3a,4,5,9b-六氢-2H-吡咯并[3,2-h]异喹啉-2-酮 (100 mg, 228.55 μ mol)溶于甲醇(5 mL), 然后加入 Pd/C (100 mg, 5%钯碳(55%的水)), 反应液在 25°C 下氢气环境中搅拌 2 小时。停止反应, 过滤, 浓缩后用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物, 产率: 31.5%。

MS m/z (ESI): 348.1 [M+1].

实施例 26



第一步

将 4-溴-8-氧代-5,6,7,8-四氢异喹啉-7-甲酸甲酯(500 mg, 1.76 mmol)、钛酸四异丙酯(1.0 g, 3.52 mmol)溶于 NH₃ (7 mol in MeOH, 10 mL)中, 室温下搅拌反应 24 小时。向反应液中加入硼氢化钠(200 mg, 5.28 mmol), 将反应液加热至 65 °C 搅拌反应 18 小时。停止加热, 将反应液冷却至室温, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 (8-氨基-4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-7-基) 甲醇 (374 mg, 黄色油状物), 产率: 82.7%。

MS m/z (ESI): 257.0 [M+1].

第二步

将 (8-氨基-4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-7-基) 甲醇(350 mg, 1.36 mmol)、HATU (776 mg, 2.04 mmol)、3-溴丙酸(248 mg, 1.63 mmol)溶于 DMF (10 mL), 将反应液加热至 50 °C 搅拌反应 18 小时。将反应液冷却至室温, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 3-溴-N-(4-溴-7-(羟甲基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺 (411 mg, 黄色油状物), 产率: 77.0%。

MS m/z (ESI): 391.0 [M+1].

第三步

将 3-溴-N-(4-溴-7-(羟甲基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺(400 mg, 1.02 mmol)、叔丁醇钾 (229 mg, 2.04 mmol)分散于 THF (10 mL)中, 将反应液加热至 50 °C, 搅拌反应 8 小时。将反应液冷却至室温, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 9-溴-1,3,4,6,6a, 7,8,12b-八氢-2H-[1,5]恶嗪并[3,4-h]异喹啉-2-酮 (225 mg, 黄色油状物), 产率: 70.9%。

MS m/z (ESI): 311.0 [M+1].

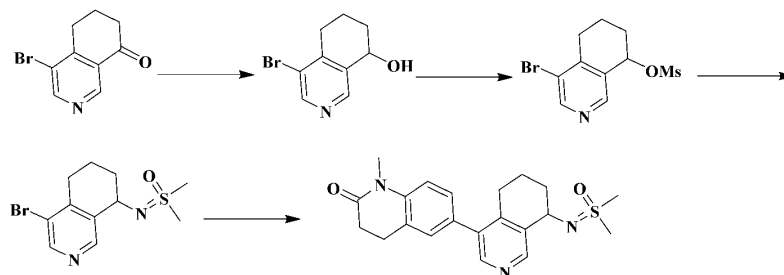
第四步

参考实施例 14 的合成条件, 以 9-溴-1,3,4,6,6a, 7,8,12b-八氢-2H-[1,5]恶嗪并[3,4-h]异喹啉-2-酮 (100 mg, 0.321 mmol)为原料, 合成得标题产物 9-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-1,3,4,6,6a,

7,8,12b-八氢-2H-[1,5]恶嗪并[3,4-h]异喹啉-2-酮(102 mg, 无色油状物), 产率: 81.1%。

MS m/z (ESI): 392.2[M+1].

实施例 27



第一步

4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-酚

将 4-溴-6,7-二氢异喹啉-8(5H)-酮(0.1 g, 442.34 μmol) 溶解于甲醇 (5 mL) 中, 在氮气保护下加入硼氢化钠 (33.47 mg, 884.68 μmol)。混合物于室温下搅拌反应 2 小时。反应液蒸干, 粗品用乙酸乙酯 (30mL) 萃取, 饱和食盐水 (30mL) 洗涤, 有机相分离, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品 4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-酚(0.1 g)。粗品直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 228.0, 230.0 [M+1].

第二步

(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)甲磺酸酯

将 4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-酚(0.1 g, 438.43 μmol) 和三乙胺(133.09 mg, 1.32 mmol) 溶解于二氯甲烷(4 mL) 中, 在氮气保护下加入甲基磺酸酐(114.56 mg, 657.65 μmol)。混合物于室温下搅拌反应 12 小时。反应液用饱和食盐水 (30mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (30mL) 萃取, 有机相分离, 饱和食盐水 (30mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)甲磺酸酯 (0.13 g)。粗品直接用于下一步。

第三步

(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)亚氨基-二甲基-羰基-硫烷

将(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)甲磺酸酯 (0.13 g, 424.59 μmol) 和二甲基亚磺酰亚胺 (79.10 mg, 849.19 μmol) 溶解于乙腈(6 mL) 中, 在氮气保护下加入碳酸铯(415.02 mg, 1.27 mmol)。混合物于 80°C 下搅拌反应 12 小时。反应液蒸干, 用快速硅胶色谱板纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 5), 得到目标产物(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)亚氨基-二甲基-羰基-硫烷 (16 mg, 白色固体), 产率: 12.43%。

MS m/z (ESI): 303.0, 305, 0 [M+1].

第四步

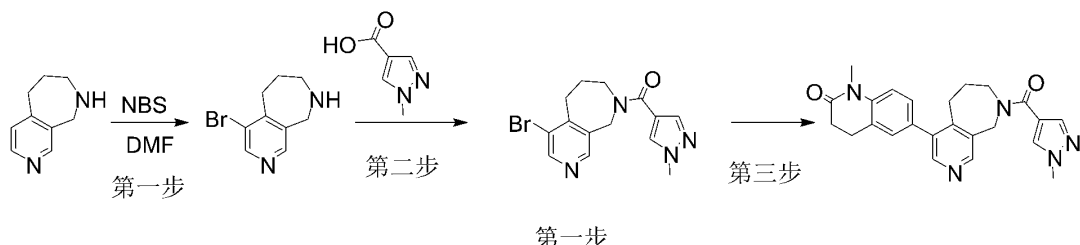
6-(8-((二甲基(羰基)-16-硫烷亚基)氨基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-4-基)-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

将(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)亚氨基-二甲基-羰基-硫烷(16 mg, 52.77 μmol), 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-3,4-二氢喹啉-2-酮(30.31 mg, 105.53 μmol) 和碳酸钠(11.19 mg, 105.53 μmol) 溶解于乙醇(10 mL) 和水(2 mL) 中, 氮气保护下, 加入四三苯基磷钾(6.10 mg, 5.28

μmol)。混合物于 90°C 下搅拌反应 12 小时。反应液蒸干，粗品 Prep-HPLC 分离得到目标产物。

MS m/z (ESI): 384.2 [M+1].

实施例 28



4-溴-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,4-c]氮杂卓

在 50 mL 反应瓶中 6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,4-c]氮杂卓 (1 g, 6.75 mmol) 溶于 DMF (20 mL)，然后在 25°C 加入 NBS (1.20 g, 6.75 mmol)，反应液在 80°C 下搅拌 3 小时。停止反应，加入水 (10 mL) 淬灭反应，浓缩后用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 2)，萃取，合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 4-溴-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,4-c]氮杂卓 (300 mg，黄色固体)，产率：19.5%。

MS m/z (ESI): 227.0 [M+1].

第二步

(4-溴-5,6,7,9-四氢-8H-吡啶并[3,4-c]吡庚英-8-基)(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲酮

以 4-溴-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,4-c]氮杂卓为原料参考实施例 25 第 3 步得产品 (4-溴-5,6,7,9-四氢-8H-吡啶并[3,4-c]吡庚英-8-基)(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲酮。

MS m/z (ESI): 335.0 [M+1].

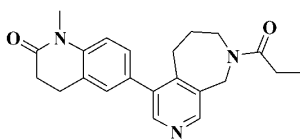
第三步

甲基-6-(8-(1-甲基-1H-吡啶-4-羰基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,4-c]吡庚英-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

以 (4-溴-5,6,7,9-四氢-8H-吡啶并[3,4-c]吡庚英-8-基)(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲酮为原料参考实施例 1 第四步得产品。

MS m/z (ESI): 416.2 [M+1].

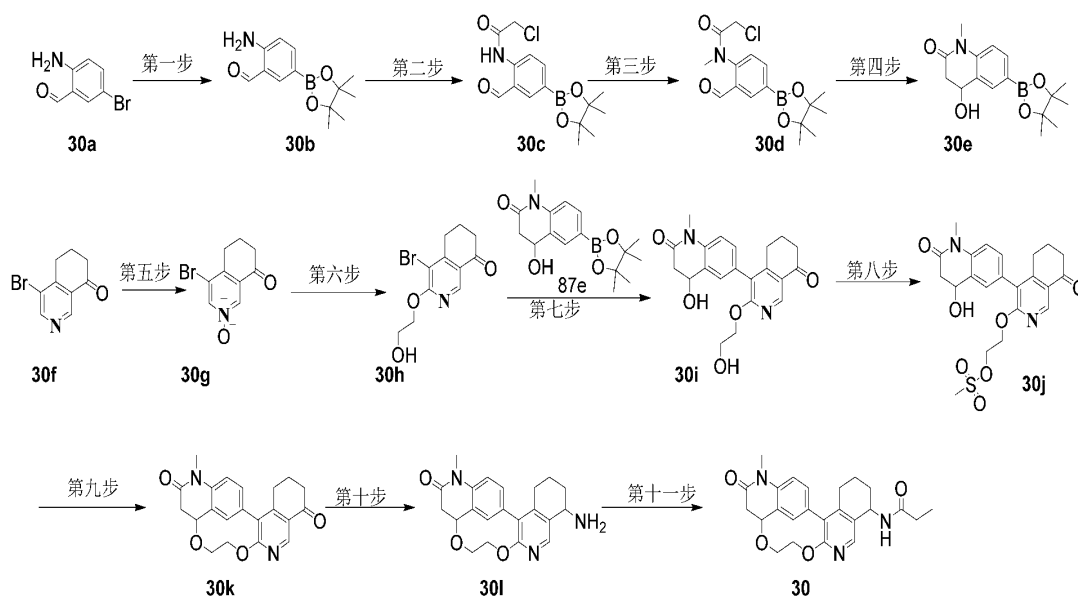
实施例 29



以 4-溴-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,4-c]氮杂卓为原料参考实施例 28 第二和第三步得产 1-甲基-6-(8-丙酰-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[3,4-c]吡庚英-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮。

MS m/z (ESI): 364.1 [M+1].

实施例 30



第一步

2-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯(甲)醛

参考实施例 1 的合成路线第二步，得到标题产物 **30b**

MS m/z (ESI): 248.1[M+1].

第二步

2-氯-N-(2-甲酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)乙酰胺

参考实施例 1 的合成路线第三步，得到标题产物 **30c**

MS m/z (ESI): 324.1[M+1].

第三步

2-氯-N-(2-甲酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)-N-甲基乙酰胺

将 2-氯-N-(2-甲酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)乙酰胺 **30c** (2.1 g, 6.5 mmol)，碳酸铯(4.2 g, 13 mmol)，碘甲烷 (1.8 g, 13 mmol) 和乙腈(25 mL)的混合物在 80 摄氏度搅拌 12 小时，加水，二氯甲烷萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，然后柱层析分离，得到标题产物 **30d** (1.5 g，黄色固体)，产率：68 %。

MS m/z (ESI): 338.1[M+1].

第四步

4-羟基-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

向 2-氯-N-(2-甲酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯基)-N-甲基乙酰胺 **30d** (1.5 g, 4.45 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液中滴加二碘化钐 (89 mL, 8.9 mmol, 0.1M)，室温搅拌 1 小时，加水，二氯甲烷萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，然后柱层析分离，得到标题产物 **30e** (700 mg，黄色固体)，产率：52 %。

MS m/z (ESI): 304.2[M+1].

第五步

4-溴-8-羰基-5,6,7,8-四氢异喹啉 2-氧化

将 4-溴-6,7-二氢-5H-异喹啉-8-酮 **30f** (2.5 g, 11.06 mmol) 用二氯甲烷 (30 mL) 溶解, 然后加入 3-氯-苯甲过氧酸 (4.49 g, 22.12 mmol, 85%) 在室温搅拌 1.5 小时, 加饱和碳酸氢钠水溶液, 二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 然后柱层析分离, 得到 **30g** (1.1 g, 淡黄色油状物), 产率: 41%

MS m/z (ESI): 242.0[M+1].

第六步

4-溴-3-(2-羟基乙氧基)-6,7-二氢异喹啉-8(5H)-酮

将 4-溴-8-羰基-5,6,7,8-四氢异喹啉 2-氧化 **30g** (1.1 g, 4.54 mmol) 溶于四氯化碳 (15 mL) 中, 加入乙二醇 (563 mg, 9.08 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.2 g, 9.08 mmol), 然后滴加亚磷酸二乙酯 (1.25 g, 9.08 mmol) 的乙腈 (10 mL) 溶液, 然后 60 摄氏度搅拌 12 小时, 加水, 二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 然后柱层析分离, 得到 **30h** (400 mg, 淡黄色油状物), 产率: 31%

MS m/z (ESI): 286.0[M+1].

第七步

4-羟基-6-(3-(2-羟基乙氧基)-8-羰基-5,6,7,8-四氢异喹啉-4-基)-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

参考实施例 1 的合成路线第四步, 得到标题产物 **30i**

MS m/z (ESI): 383.2[M+1].

第八步

2-((4-(4-羟基-1-甲基-2-羰基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-8-羰基-5,6,7,8-四氢异喹啉-3-基)氧代)乙基甲磺酸酯

参考实施例 1 的合成路线第三步, 将丙酰氯替换为甲磺酰氯, 得到标题产物 **30j**

MS m/z (ESI): 461.1[M+1].

第九步

2-甲基-4,4a,6,7,13,14-六氢-1,15-(环乙烷[1,2]二亚基)吡啶并[3',4':9,10][1,4]二噁癸英并[5,6-c]异喹啉-3,11(2H,12H)-二酮

向 **30j** (300 mg, 0.65 mmol) 的四氢呋喃溶液中加入钠氢 (52 mg, 1.3 mmol, 60%), 然后室温搅拌 12 小时, 加水, 二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 然后柱层析分离, 得到 **30k** (100 mg, 淡黄色油状物), 产率: 42%

MS m/z (ESI): 365.1[M+1].

第十步

11-氨基-2-甲基-4,4a,6,7,11,12,13,14-八氢-1,15-(环乙烷[1,2]二亚基)吡啶并[3',4':9,10][1,4]二噁癸英并[5,6-c]异喹啉-3(2H)-酮

向 2-甲基-4,4a,6,7,13,14-六氢-1,15-(环乙烷[1,2]二亚基)吡啶并[3',4':9,10][1,4]二噁癸英并[5,6-c]异

喹啉-3,11(2H,12H)-二酮 **30k** (100 mg, 0.27 mmol), 钛酸四异丙酯 (153 mg, 0.54 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中加入氨甲醇 (2 mL, 7.0 M) 溶液, 50 摄氏度搅拌 5 小时, 冷却, 加水, 二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得到油状物, 然后加甲醇 (3 mL) 溶解, 加入硼氢化钠 (21 mg, 0.54 mmol) 搅拌 1 小时, 加水, 二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 然后柱层析分离, 得到标题产物 **30l** (20 mg, 淡黄色油状物), 产率: 20%

MS m/z (ESI): 366.2[M+1].

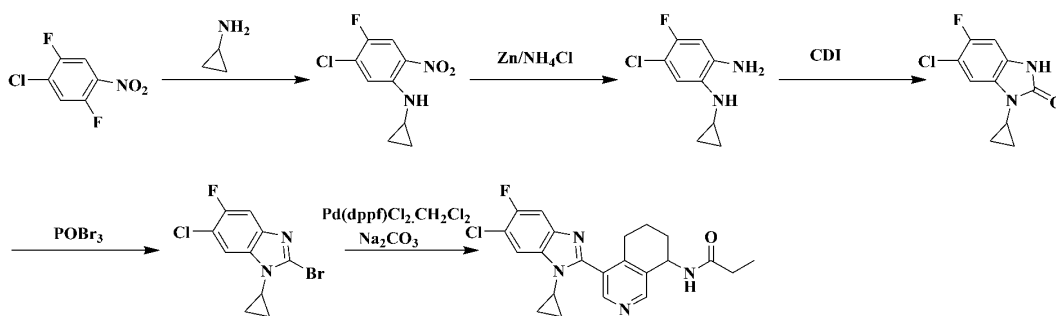
第十一步

N-(2-甲基-3-羰基-2,3,4,4a,6,7,11,12,13,14-十氢-1,15-(环乙烷[1,2]二亚基)吡啶并[3',4':9,10][1,4]二噁癸英并[5,6-c]异喹啉-11-基)丙酰胺

参考实施例 1 的合成路线第三步, 得到标题产物 **30**

MS m/z (ESI): 422.2[M+1].

实施例 31



第一步

5-氯-N-环丙基-4-氟-2-硝基苯胺

在 50 mL 反应瓶中 1-氯-2,5-二氟-4-硝基苯 (2 g, 10.33 mmol) 溶于乙醇 (20 mL), 然后在 0°C 加入环丙基胺 (590.04 mg, 10.33 mmol), 反应液在 0°C 下搅拌 1 小时。停止反应, 加入水 (10 mL) 淬灭反应, 浓缩后用乙酸乙酯 (10 mL×2), 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 (1.5 g, 黄色固体), 产率: 62.9%。

MS m/z (ESI): 231.0 [M+1].

第二步

4-氯-N2-环丙基-5-氟-苯-1,2-二胺

在 50 mL 反应瓶中 5-氯-N-环丙基-4-氟-2-硝基苯胺 (1 g, 4.34 mmol) 溶于甲醇 (10 mL), 然后在 25°C 加入 Zn (2.84 g, 43.36 mmol) 和 NH₄Cl (1.16 g, 21.68 mmol), 反应液在 25°C 下搅拌 2 小时。停止反应, 过滤, 有机相浓缩后用乙酸乙酯 (10 mL×2), 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 (500 mg, 黄色固体), 产率: 57.5%。

MS m/z (ESI): 201.0 [M+1].

第三步

5-氯-3-环丙基-6-氟-1H-苯并咪唑-2-酮

在 50 mL 反应瓶中 4-氯-N2-环丙基-5-氟-苯-1,2-二胺 (500 mg, 2.49 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 然后在 25°C 加入 1,1'-羰基二咪唑 (606.12 mg, 3.74 mmol), 反应液在 25°C 下搅拌 10 小时。停止反应, 加入水 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10 mL×2), 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 (300 mg, 黄色固体), 产率: 53.1%。

MS m/z (ESI): 227.0 [M+1].

第四步

2-溴-6-氯-1-环丙基-5-氟-苯并咪唑

在 25 mL 反应瓶中将 5-氯-3-环丙基-6-氟-1H-苯并咪唑-2-酮 (100 mg, 441.24 μ mol) 溶于甲苯 (5 mL), 然后加入 POBr₃ (379.49 mg, 1.32 mmol), 反应液在 80°C 下搅拌 3 小时。停止反应, 加入水 (5 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 2), 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 (80 mg, 黄色固体), 产率: 62.6%。

MS m/z (ESI): 288.9 [M+1].

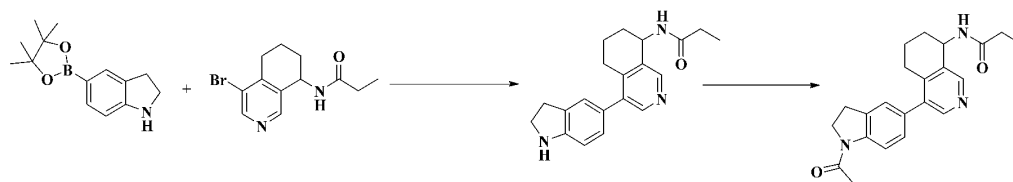
第五步

N-(4-(6-氯-1-环丙基-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺

以 2-溴-6-氯-1-环丙基-5-氟-苯并咪唑为原料参考实施例一第四步得产品。

MS m/z (ESI): 413.1 [M+1].

实施例 32



第一步

N-(4-(二氢吡啶-5-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺

以 N-(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺和 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)二氢吡啶为原料, 参考实施例 13 第三步, 得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 322.1 [M+1].

第二步

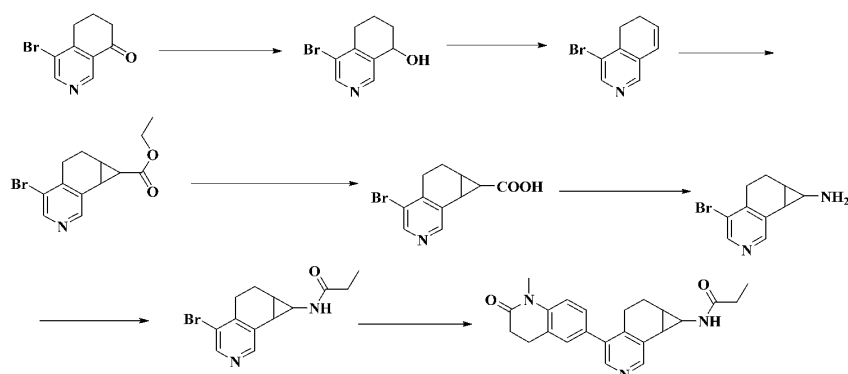
N-(4-(1-乙酰基-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺

冰浴下, 将 N-(4-(二氢吡啶-5-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺

(0.08 g, 0.25 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL), 然后加入三乙胺 (0.05 g, 0.50 mmol), 然后滴加乙酰氯 (23.5 mg, 0.3 mmol), 室温搅拌 2 小时, LCMS 指示反应结束。旋干, 残留物用乙酸乙酯 (30 mL) 溶解, 然后依次用饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL $\times$ 2) 洗涤, 饱和食盐水 (10 mL $\times$ 2) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 残留物用反相制备色谱分离 (中性), 冻干得到目标产物 (20 mg), 产率: 22.1%。

MS m/z (ESI): 364.1 [M+1].

实施例 33



第一步

冰浴下，将 4-溴-6,7-二氢异喹啉-8(5H)-酮 (2.26 g, 10 mmol) 溶解于甲醇 (30 mL)，后缓慢加入硼氢化钠 (0.57 g, 15 mmol)，冰浴下搅拌 1 小时，LCMS 指示反应结束，反应液用饱和氯化铵溶液 (30 mL) 淬灭，旋去甲醇，水相用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得到粗产物 4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-酚 (2.10 g)，产率：92%。

MS m/z (ESI): 228.1, 230.1[M+1].

第二步

冰浴下，将 4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-酚 (2.10 g, 9.2 mmol) 溶解于二氯甲烷 (30 mL)，然后加入三乙胺 (2.79 g, 27.6 mmol) 和三氟乙酸酐 (3.86 g, 18.4 mmol)，室温搅拌过夜，LCMS 指示反应结束。反应液用二氯甲烷 (30 mL) 稀释，然后用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 (10 mL×2)，饱和食盐水洗涤 (20 mL×1)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱层析分离，得到目标产物 4-溴-5,6-二氢异喹啉 (1.0 g)，产率：51.8%。

MS m/z (ESI): 210.1, 212.1[M+1].

第三步

室温下，将 4-溴-5,6-二氢异喹啉 (1.0 g, 4.76 mmol) 溶解于甲基叔丁基醚 (20 mL)，然后加入重氮乙酸乙酯 (1.09 g, 9.52 mmol)，醋酸钨 (0.107 g, 0.476 mmol)，三乙胺 (1.44 g, 14.28 mmol)，置换氮气，加热至 80°C，反应 14 小时。冷却至室温，LCMS 指示反应结束，反应液用饱和氯化铵溶液 (30 mL) 淬灭，然后用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)，合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱层析分离，得到乙基 4-溴-6,6a,7,7a-四氢-5H-环丙烯并[h]异喹啉-7-羧酸酯 (0.50 g)，产率：35.7%。

MS m/z (ESI): 296.1, 298.1[M+1].

第四步

室温下，将 4-溴-6,6a,7,7a-四氢-5H-环丙烯并[h]异喹啉-7-羧酸酯 (0.50 g, 1.69 mmol) 溶解于四氢呋喃 (10 mL)，然后加入氢氧化钠水溶液 (2N, 5 mL)，室温搅拌 2 小时，LCMS 指示反应结束。反应液用稀盐酸调成 pH 为 6-7，反应液用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3)，合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得到粗产物 4-溴-6,6a,7,7a-四氢-5H-环丙烯并[h]异喹啉-7-羧酸 (0.35 g)，产率：77.8%。

MS m/z (ESI): 268.1, 270.1[M+1].

第五步

室温下，将 4-溴-6,6a,7,7a-四氢-5H-环丙烯并[h]异喹啉-7-羧酸 (0.35 g, 1.31 mmol) 溶解于四氢呋喃 (6 mL)，然后加入三乙胺 (0.27 g, 2.62 mmol)，置换氮气，然后加入叠氮磷酸二苯酯 (0.43 g, 1.57 mmol)，加热至 70°C，反应 3 小时，LCMS 指示反应结束，冷却至室温，然后加水淬灭 (5 mL)，继续升温至 70°C，反应 3 小时，LCMS 指示反应结束，冷却至室温，反应液用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃

取，合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离，得到 4-溴-6,6a,7,7a-四氢-5H-环丙烯并[h]异喹啉-7-胺 (0.20 g)，产率：51.9%。

MS m/z (ESI): 239.1, 241.1 [M+1].

第六步

以 4-溴-6,6a,7,7a-四氢-5H-环丙烯并[h]异喹啉-7-胺为原料，参考实施例 1 第三步，得到产物 N-(4-溴-6,6a,7,7a-四氢-5H-环丙烯并[h]异喹啉-7-基)丙酰胺。

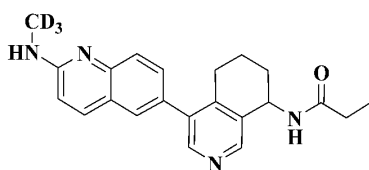
MS m/z (ESI): 295.1, 297.1 [M+1].

第七步

以 N-(4-溴-6,6a,7,7a-四氢-5H-环丙烯并[h]异喹啉-7-基)丙酰胺为原料，参考实施例 13 第三步，得到产物 N-(4-(1-甲基-2-羰基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-6,6a,7,7a-四氢-5H-环丙烯并[h]异喹啉-7-基)丙酰胺。

MS m/z (ESI): 376.2 [M+1].

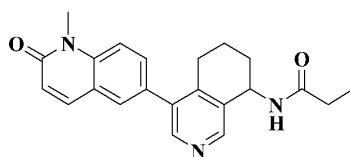
实施例 34



以 2-氨基-6-溴喹啉为原料参考实施例 17 得到产品 N-(4-(2-((甲基-d3)氨基)喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。

MS m/z (ESI): 364.2 [M+1].

实施例 35



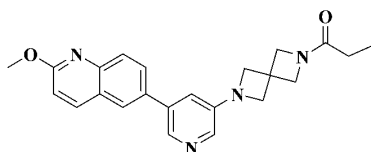
以 6-溴-1-甲基-1H-喹啉-2-酮为原料参考实施例 1 得到产品 N-(4-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。

MS m/z (ESI): 362.2 [M+1].

将实施例 35 通过拆分得到 35-A 和 35-B

35-A		MS m/z (ESI): 362.2 [M+1].
35-B		MS m/z (ESI): 362.2 [M+1].

实施例 36

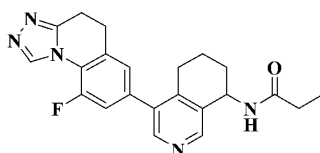


参考实施例 23 得到产品 1- (6- (5- (2-甲氧基喹啉-6-基) 吡啶-3-基) -2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基) 丙-1-酮。

MS m/z (ESI): 389.2 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.99 (q, 2H), 0.90 (t, 3H).

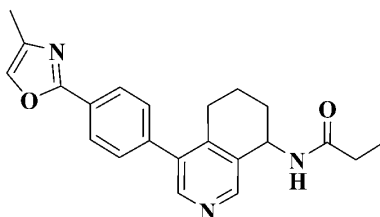
实施例 37



参考实施例 1 得到产品 N-(4-(9-氟-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-7-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。

MS m/z (ESI): 392.2 [M+1].

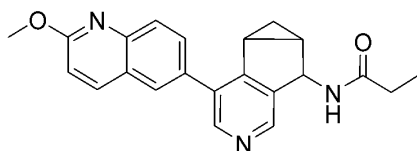
实施例 38



参考实施例 13 得到产品 N-(4-(4-(4-甲基噁唑-2-基)苯基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺

MS m/z (ESI): 362.2[M+1].

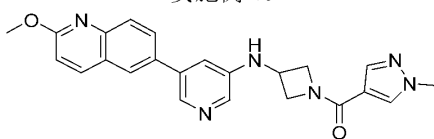
实施例 39



以 2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)喹啉和 N-(4-溴-4b,5,5a,6-四氢环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡啶-6-基)丙酰胺为原料, 参照实施例 2 第七步合成 N-((4bR,5aS)-4-(2-甲氧基喹啉-6-基)-4b,5,5a,6-四氢环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡啶-6-基)丙酰胺。

MS m/z (ESI):360.2 [M+1].

实施例 40

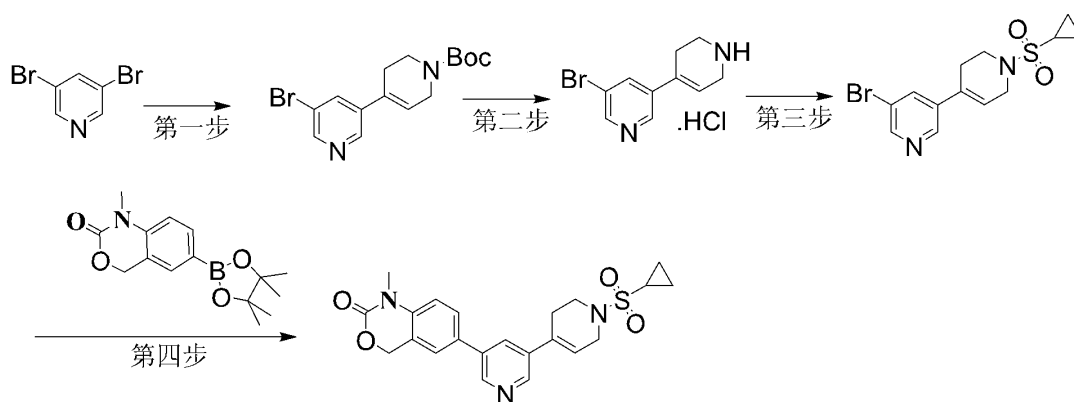


以 3,5-二溴吡啶和叔-丁基-3-氨基吡啶-1-羧酸酯为原料, 参考实施例 5 得到产品 3-((5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-1-基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮。

MS m/z (ESI): 415.2 [M+1].

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.53-4.37 (m, 2H), 4.13-4.10 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.85 (s, 3H),

实施例 41



第一步

将 3,5-二溴吡啶(0.38 g, 1.60 mmol)、叔-丁基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(496.00 mg, 1.60 mmol) 和碳酸钠(510.05 mg, 4.81 mmol) 溶解于 1'4-二氧六环(12 mL) 和水(3 mL) 中, 氮气保护下, 加入二三苯基二氯化钯(56.30 mg, 80.21 μmol)。混合物于 90 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应 5 小时。混合物加入饱和食盐水 (50mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30mL $\times$ 3) 萃取, 有机相合并, 依次用饱和食盐水 (50mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=100: 0 到 70: 30 洗脱), 得到目标产物叔-丁基 5-溴-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸酯 (0.32 g, 白色固体), 产率: 58.81%。

MS m/z (ESI): 339.1, 341.1[M+1].

第二步

将叔-丁基 5-溴-3',6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸酯 (0.2 g, 589.58 μmol) 溶解于盐酸二氧六环 (4 M, 10 mL) 中, 混合物于 20 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩得到粗品 5-溴-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶盐酸盐 (0.16 g)。粗品直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 239.0, 241.0[M+1].

第三步

将 5-溴-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶盐酸盐(0.16 g, 580.61 μ mol, CL) 和三乙胺(293.76 mg, 2.90 mmol, 404.90 μ L) 溶解于二氯甲烷(10 mL) 中, 在氮气保护下加入环丙基磺酰氯 (106.12 mg, 754.79 μ mol) 。混合物于 20 °C 下搅拌反应 1 小时。反应液饱和食盐水 (30mL $\times$ 2) 洗涤, 有机相分离, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品 5-溴-1'-(环丙基磺酰)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶 (0.19 g) 。粗品直接用于下一步。

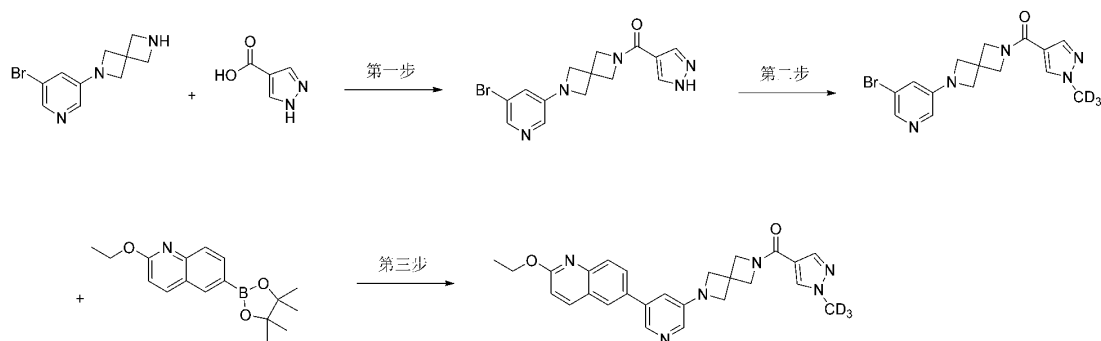
MS m/z (ESI): 343.0, 345.0[M+1].

第四步

以 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮和 5-溴-1'-(环丙基磺酰)-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶为原料, 参照实施例 1 第四步合成 6-(1'-(环丙基磺酰)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-5-基)-1-甲基-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮。

MS m/z (ESI): 426.1[M+1].

实施例 42



第一步

将 2-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷(120 mg, 0.472 mmol)、1H-吡啶-4-羧酸(64 mg, 0.567 mmol)、HATU (269 mg, 0.708 mmol)、三乙胺(143 mg, 1.42 mmol)溶于 DMF (5 mL)中, 室温下搅拌反应 18 小时。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系甲醇和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 **42a** (98 mg, 无色油状物), 产率: 59.6%。

MS m/z (ESI): 348.0, 350.0 [M+1].

第二步

将 **42a** (98 mg, 0.281 mmol)、碳酸钾(117 mg, 0.843 mmol)、氘代碘甲烷(49 mg, 0.338 mmol)分散于 DMF (5 mL)中, 室温下搅拌反应 18 小时。将反应液经硅藻土过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系甲醇和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 **42b** (78 mg, 无色油状物), 产率: 75.9%。

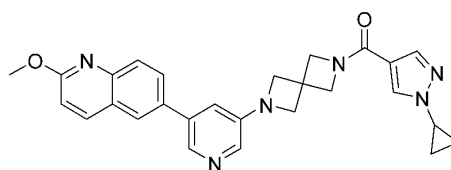
MS m/z (ESI): 365.1, 367.1 [M+1].

第三步

参考实施例 5 的合成条件, 合成得标题产物 6-(5-(2-乙氧基咪啶-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)(1-(甲基-d3)-1H-吡啶-4-基)甲酮。

MS m/z (ESI): 458.2[M+1].

实施例 43

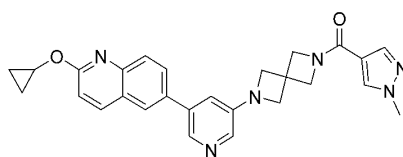


以 3,5-二溴吡啶和 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁基酯为原料参考实施例 5 得产品 (1-环丙基-1H-吡唑-4-基)(6-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲酮。

MS m/z (ESI): 467.2 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.13 – 8.06 (m, 2H), 7.93 (d, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.22 (s, 4H), 4.07 (s, 3H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 1.16 – 1.12 (m, 2H), 1.12 – 1.04 (m, 2H).

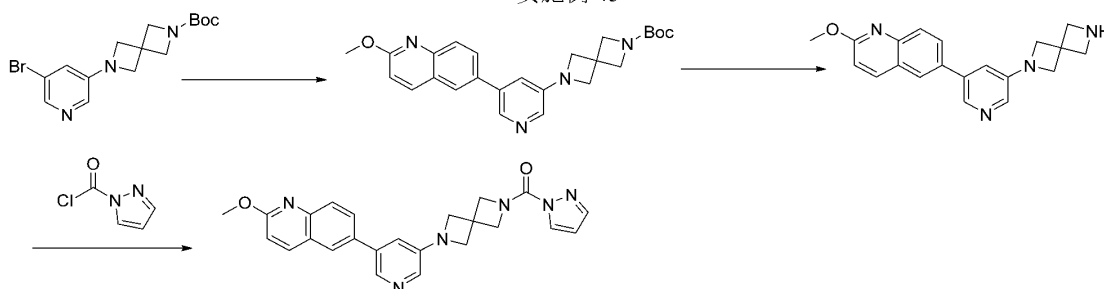
实施例 44



参考实施例 5 的合成条件, 合成得标题产物 (6-(5-(2-环丙氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮。

MS m/z (ESI): 467.2[M+1].

实施例 45



第一步

以叔-丁基 6-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯为原料, 参考实施例一第四步, 得到产品叔-丁基 6-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯。

MS m/z (ESI): 433.2 [M+1].

第二步

以叔-丁基 6-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯为原料, 参考实施例 4 第二步得到产品 6-(5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)-2-甲氧基喹啉。

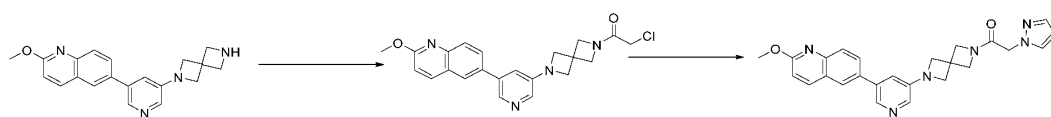
MS m/z (ESI): 333.2 [M+1].

第三步

以 6-(5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)-2-甲氧基喹啉和 1H-吡唑-1-酰氯为原料, 参考实施例一第三步得到产品(6-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)(1H-吡唑-1-基)甲酮。

MS m/z (ESI): 427.2 [M+1].

实施例 46



第一步

以 6-(5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)-2-甲氧基喹啉和氯乙酰氯为原料, 参考实施例一第三步得到产品 2-氯-1-(6-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮。

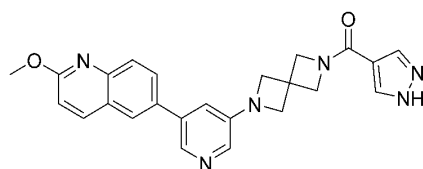
MS m/z (ESI): 409.1 [M+1].

第二步

室温下, 将 2-氯-1-(6-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮 (40 mg, 0.1 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL), 然后加入碳酸钾 (41.5 mg, 0.3 mmol), 然后加入吡啶 (13.6 mg, 0.2 mmol), 加热至 100°C, 反应 14 小时, 冷却至室温, LCMS 指示反应结束, 反应液用乙酸乙酯 (30 mL) 溶解, 然后用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 残留物用反相制备色谱纯化, 得到产品 1-(6-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-2-(1H-吡啶-1-基)乙烷-1-酮。

MS m/z (ESI): 441.2 [M+1].

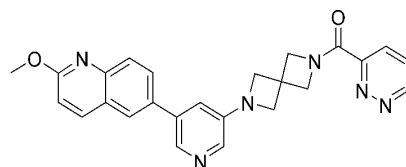
实施例 47



参考实施例 5 的合成条件, 合成得标题产物(6-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)(1H-吡啶-4-基)甲酮。

MS m/z (ESI): 427.2[M+1].

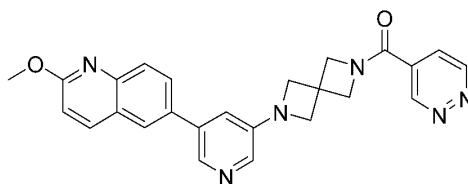
实施例 48



以 6-溴-2-甲氧基喹啉, 3,5-二溴吡啶, 哒嗪-3-羧酸, 叔-丁基 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯为起始原料, 参考实施例 7, 最后得到目标产品(6-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)(哒嗪-3-基)甲酮。

MS m/z (ESI): 439.2 [M+1].

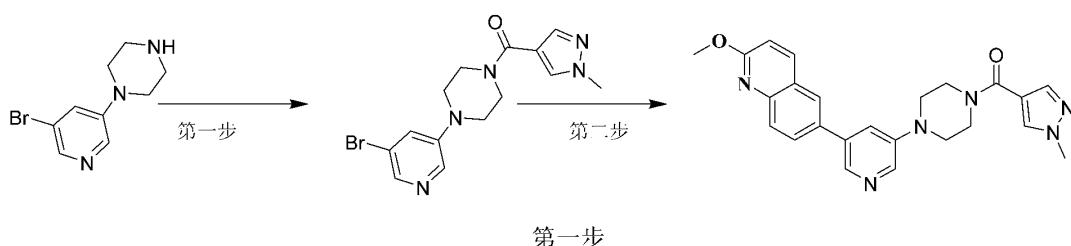
实施例 49



以 6-溴-2-甲氧基喹啉, 3,5-二溴吡啶, 哒嗪-4-羧酸, 叔-丁基 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯为起始原料, 参考实施例 7, 最后得到目标产品 6-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)(哒嗪-4-基)甲酮。

MS m/z (ESI): 439.2 [M+1].

实施例 50



将 1-(5-溴吡啶-3-基)哌嗪 (0.1 g, 413.03 μmol)，1-甲基吡啶-4-羧酸 (62.51 mg, 495.63 μmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (160.14 mg, 1.24 mmol, 204.78 μL) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中，在氮气保护下加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (235.57 mg, 619.54 μmol)。混合物于 20 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应 12 小时。反应液加入饱和食盐水 (10 mL) 淬灭反应，混合物分液，水相用二氯甲烷 (15 mL $\times$ 2) 萃取，有机相合并，依次用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 5) 洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化 (二氯甲烷：甲醇=100：0 到 95：5 洗脱)，得到目标产物 4-(5-溴吡啶-3-基)哌嗪-1-基(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲酮 (0.1 g, 白色固体)，产率：69.13%。

MS m/z (ESI): 350.1, 352.1 [M+1].

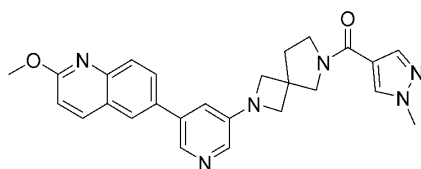
第二步

将 4-(5-溴吡啶-3-基)哌嗪-1-基(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲酮 (30 mg, 85.66 μmol)、2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)喹啉 (24.43 mg, 85.66 μmol) 和碳酸钠 (27.24 mg, 256.99 μmol) 溶解于乙醇 (3 mL) 和水 (0.5 mL) 中，氮气保护下，加入四三苯基磷钯 (9.90 mg, 8.57 μmol)。混合物于 90 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应 12 小时。反应液减压浓缩得到粗品，粗品经制备高效液相色谱分离得 4-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲酮 (7 mg)，产率：18.88%。

MS m/z (ESI): 429.2 [M+1].

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.43 – 8.33 (m, 1H), 8.33 – 8.25 (m, 1H), 8.24 – 8.15 (m, 1H), 8.12 – 8.07 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.98 – 7.90 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 – 3.88 (m, 7H), 3.53 – 3.39 (m, 4H).

实施例 51

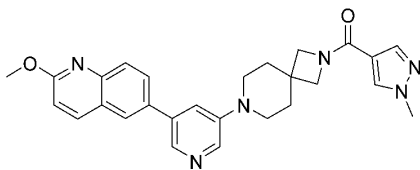


以 3,5-二溴吡啶和 2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-羧酸叔丁基酯为原料参考实施例 5 得产物 2-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲酮。

MS m/z (ESI): 455.2 [M+1].

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.29 – 8.23 (m, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.13 – 8.04 (m, 2H), 7.97 – 7.86 (m, 3H), 7.84 – 7.77 (m, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.02 – 6.95 (m, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 8H), 3.96 – 3.92 (m, 3H), 3.92 – 3.82 (m, 2H), 3.74 – 3.66 (m, 1H), 2.40 – 2.32 (m, 1H), 2.32 – 2.24 (m, 1H).

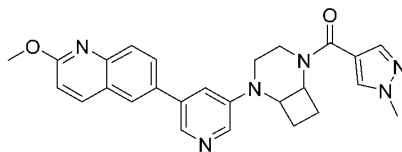
实施例 52



参考实施例 5 的合成条件, 得到标题产物(7-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮。

MS m/z (ESI): 469.2 [M+1].

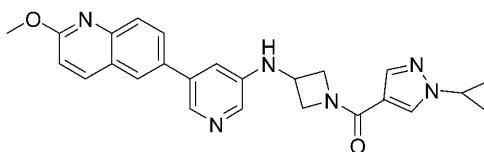
实施例 53



参考实施例 5 得到产物(5-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮。

MS m/z (ESI): 455.2 [M+1].

实施例 54

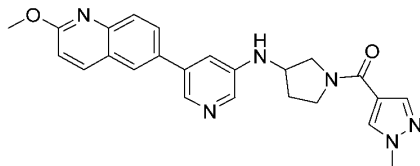


参考实施例 5 得到产物(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)(3-((5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-1-基)甲酮。

MS m/z (ESI): 441.2 [M+1].

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.80-4.76 (m, 1H), 4.50-4.39 (m, 2H), 4.15-4.12 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 1.09-1.06 (m, 2H), 0.98-0.94 (m, 2H).

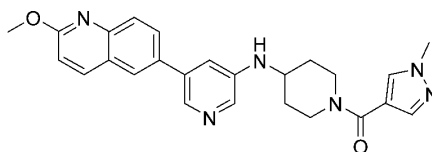
实施例 55



参考实施例 5 得到产物(3-((5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)氨基)吡咯烷-1-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮。

MS m/z (ESI): 429.1 [M+1].

实施例 56

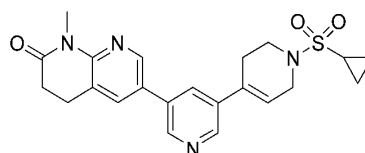


参考实施例 5 得到产物(4-((5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)氨基)哌啶-1-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮。

MS m/z (ESI): 443.1[M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 11.3, 2.0 Hz, 2H), 8.10 – 8.01 (m, 2H), 7.98 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.31 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.36 (q, *J* = 9.7 Hz, 2H).

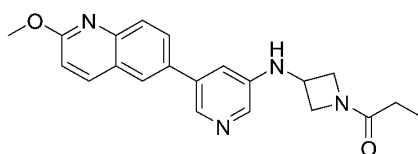
实施例 57



参考实施例 41 得到产物 6-(1'-(环丙基磺酰)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-5-基)-1-甲基-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮。

MS m/z (ESI): 425.1[M+1].

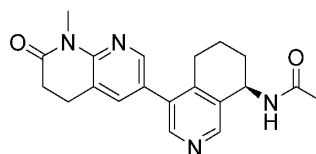
实施例 58



参考实施例 41 得到产物 1-(3-((5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-1-基)丙烷-1-酮。

MS m/z (ESI): 363.2[M+1].

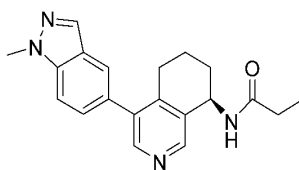
实施例 59



参考实施例 1 得到产物(R)-N-(4-(8-甲基-7-羰基-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)乙酰胺。

MS m/z (ESI): 351.2[M+1].

实施例 60

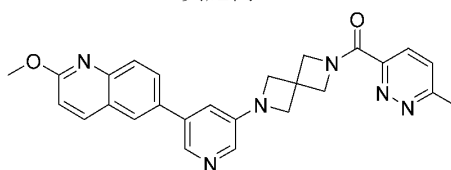


参考实施例 1 得到产物 (R)-N-(4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺。

MS m/z (ESI): 335.2[M+1].

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.35 – 8.26 (m, 2H), 8.07 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.24 (s, 4H), 4.02 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

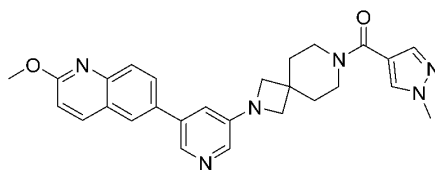
实施例 61



以 6-溴-2-甲氧基喹啉, 3,5-二溴吡啶, 6-甲基吡嗪-3-羧酸, 叔-丁基 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯为起始原料, 参考实施例 7, 最后得到目标产品 6-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)(6-甲基吡嗪-3-基)甲酮。

MS m/z (ESI): 453.2 [M+1].

实施例 62

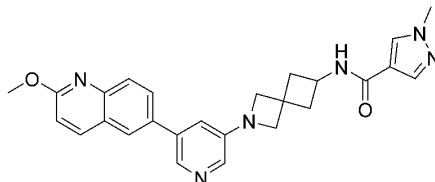


以 3,5-二溴吡啶和 2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯为原料参考实施例 5 得产物 (2-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮。

MS m/z (ESI): 469.2[M+1].

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 – 8.22 (m, 2H), 8.18 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.01 – 7.93 (m, 2H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.09 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 4H), 3.52 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 1.75 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H).

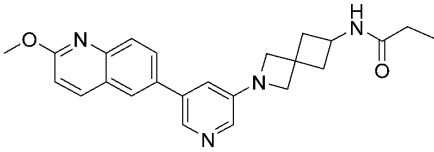
实施例 63



以 3,5-二溴吡啶和 (2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基甲酸叔丁酯为原料, 参考实施例 5 得到产品 N-(2-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺。

MS m/z (ESI): 455.2 [M+1].

实施例 64

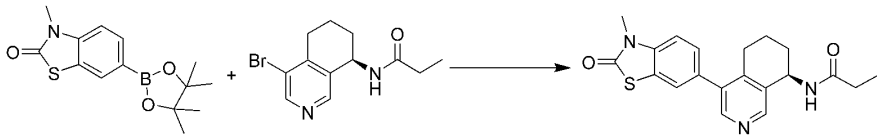


以 3,5-二溴吡啶和 (2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基) 氨基甲酸叔丁酯为原料, 参考实施例 5 得到产品 N-(2-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基) 丙酰胺。

MS m/z (ESI): 403.2 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.32-8.29 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 5H), 3.90 (s, 2H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H), 2.04 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

实施例 65

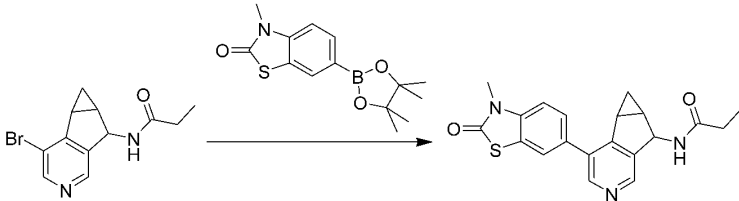


以 3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯并[d]噻唑-2(3H)-酮和 (R)-N-(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基) 丙酰胺为原料参考实施例 1 第四步得到标题产物 (R)-N-(4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基) 丙酰胺。

MS m/z (ESI): 368.1 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.36 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.35 (s, 2H), 5.21 (t, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.78 – 2.59 (m, 2H), 2.35 – 2.20 (m, 2H), 2.09 – 1.97 (m, 1H), 1.91 – 1.75 (m, 3H), 1.19 (t, 3H).

实施例 66



以 N-((6R)-4-溴-4b, 5,5a, 6-四氢环丙基[3,4]环戊二烯[1,2-c]吡啶-6-基) 丙酰胺和 3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯并[d]噻唑-2(3H)-酮为起始原料, 参考实施例 2 第七步, 最后得到产品 N-((6R)-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基)-4b, 5,5a, 6-四氢环丙基[3,4]环戊二烯[1,2-c]吡啶-6-基) 丙酰胺。此产物经第一次手性拆分得到产物 P1, P2, P3, 拆分条件如下。

柱型	流动相	流速	检测波长	温度	P1 保留时间	P2 保留时间	P3 保留时间	线性梯度
CHIRALCEL AS-H, 4.6×150mm, 5μm	Hexane: EtOH=70: 30	1.0ml/min	214nm	35°C	3.7min	4.7min	6.2min	等度

P1 经第二次手性拆分得到产物 P1A, P1B, 拆分条件如下。

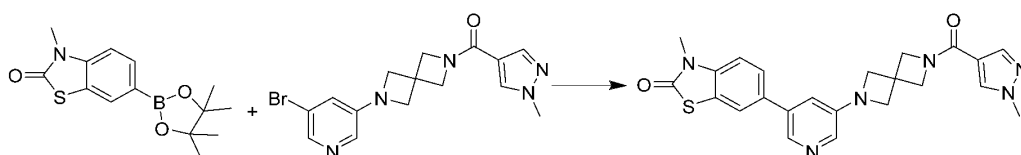
柱型	流动相	流速	检测	温度	P1A	P1B	线性
----	-----	----	----	----	-----	-----	----

			波长		保留时间	保留时间	梯度
CHIRALCEL OJ-H, 4.6×150mm, 5μm	Hexane: EtOH: MeOH =70: 15: 15	1.0ml/min	214nm	35°C	4.8min	5.7min	等度

MS m/z (ESI): 366.1[M+1].

P2: ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.41 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 1H), 7.75 – 7.60 (m, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 1H), 7.29 – 7.06 (m, 1H), 5.84 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.63 – 2.49 (m, 1H), 2.38 – 2.29 (m, 2H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 0.95 – 0.85 (m, 1H), 0.69 – 0.60 (m, 1H).

实施例 67

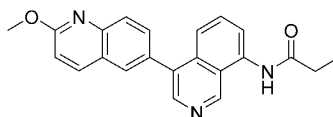


以 3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮和 (6-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲酮为原料参考实施例 1 第四步得到标题产物 3-甲基-6-(5-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。

MS m/z (ESI): 447.1 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.17 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88 – 7.80 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.73 – 7.59 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.19 (s, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.50 (s, 3H).

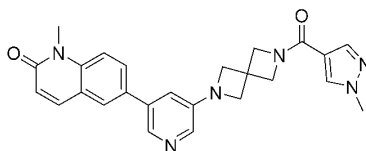
实施例 68



以 4-溴异喹啉-8-胺为原料，参考实施例 5 第三和第四步得到产品 N-(4-(2-甲氧基喹啉-6-基)异喹啉-8-基)丙酰胺。

MS m/z (ESI): 358.1 [M+1].

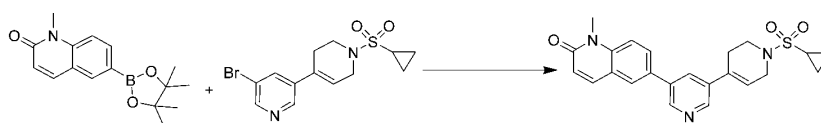
实施例 69



以 6-溴-1-甲基噻唑-2(1H)-酮，3,5-二溴吡啶，叔-丁基 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯以及 1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸为起始原料，参考实施例 7，最后得到目标产品 1-甲基-6-(5-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)噻唑-2(1H)-酮。

MS m/z (ESI): 441.2 [M+1].

实施例 70

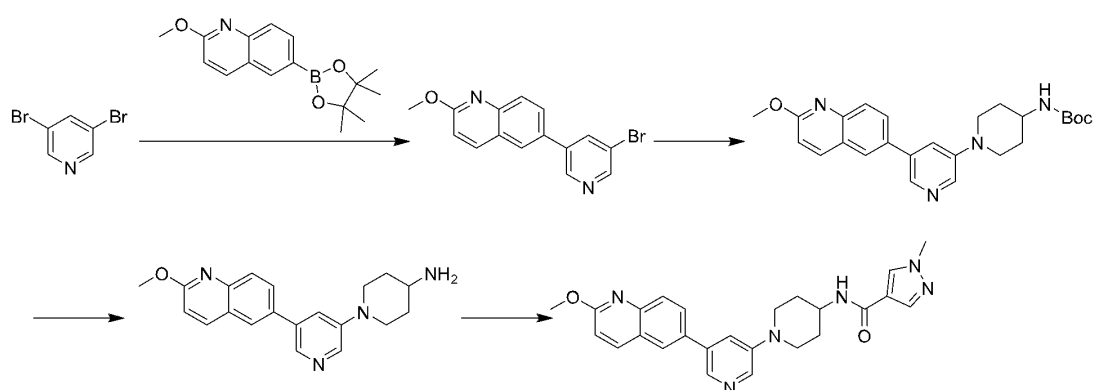


以 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)喹啉-2(1H)-酮和 5-溴-1'-(环丙基磺酰基)-1', 2', 3', 6'-四氢-3,4'-联吡啶为原料参考实施例 1 第四步得到标题产物 6-(1'-(环丙基磺酰基)-1', 2', 3', 6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-5-基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮。

MS m/z (ESI): 422.1 [M+1].

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.79 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.02 (dd, 2H), 7.73 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.44 – 6.37 (m, 1H), 4.11 – 4.04 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (t, 2H), 2.81 – 2.73 (m, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 1.16 – 1.00 (m, 4H).

实施例 71

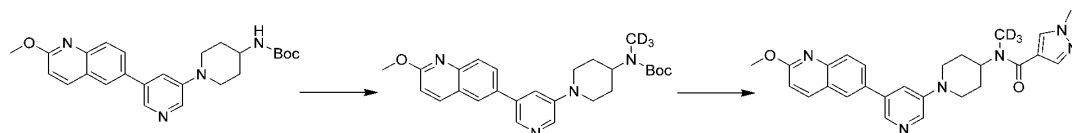


以 2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)喹啉, 3,5-二溴吡啶, 哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯为起始原料, 参考实施例 7, 最后得到目标产品 N-(1-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺。

MS m/z (ESI): 443.2 [M+1].

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.34 – 8.30 (m, 1H), 8.30 – 8.25 (m, 1H), 8.21 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.12 – 8.08 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.14 – 4.01 (m, 4H), 4.02 – 3.92 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.11 – 2.94 (m, 2H), 2.15 – 1.99 (m, 2H), 1.85 – 1.68 (m, 2H).

实施例 72



第一步

以氘代碘甲烷为原料参考实施例 1 第一步得到产品 (1-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌

啉-4-基)(甲基-d3)氨基甲酸叔丁酯

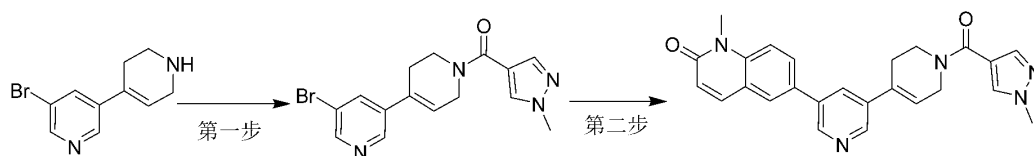
MS m/z (ESI): 452.2 [M+1].

第二步

以(1-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)(甲基-d3)氨基甲酸叔丁酯为原料参考实施例7得到产品N-(1-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-N-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-甲酰胺

MS m/z (ESI): 460.2 [M+1].

实施例 73



第一步

(5-溴-3', 6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1' (2'H) -基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 甲酮

以5-溴-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶和1-甲基-1H-吡唑-4-羰基氯为原料参考实施例41 第三步得到标题产物(5-溴-3', 6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1' (2'H) -基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 甲酮。

MS m/z (ESI): 347.0 [M+1].

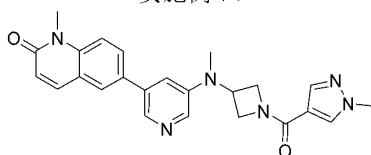
第二步

以1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)喹啉-2(1H)-酮和(5-溴-3', 6'-二氢-[3,4'-联吡啶]-1' (2'H) -基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 甲酮为原料参考实施例1 第四步得到标题产物1-甲基-6-(1'-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-1', 2', 3', 6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-5-基)喹啉-2(1H)-酮。

MS m/z (ESI): 426.1 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.33 – 8.26 (m, 2H), 8.11 – 8.02 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.01 (s, 4H), 3.87 (s, 3H), 2.90 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.92 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.73 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H).

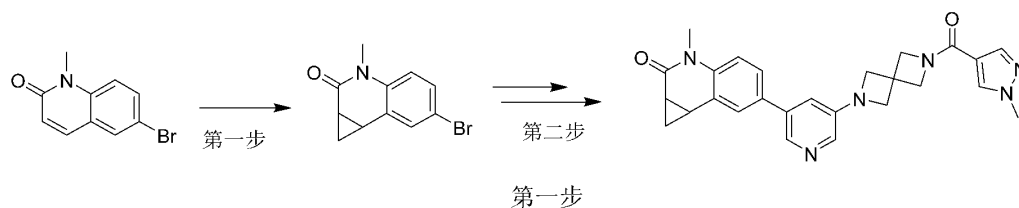
实施例 74



以6-溴-1-甲基喹啉-2(1H)-酮, 3,5-二溴吡啶, 1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸以及3-氨基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯为起始原料, 参考实施例7, 最后得到目标产品1-甲基-6-(5-(甲基(1-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮。

MS m/z (ESI): 429.2 [M+1].

实施例 75



在 25 mL 反应瓶中三甲基碘化亚砷 (693.27 mg, 3.15 mmol)溶于 DMSO(10 mL), 然后在 0°C 加入氢化钠 (142.80 mg, 3.57 mmol, 60% purity), 反应液在 25°C 下搅拌 1 小时, 然后在 25°C 下加入 6-溴-1-甲基喹啉-2-酮 (500 mg, 2.10 mmol), 反应液在 90°C 下反应 10h。停止反应, 加入水(10 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(10 mL×2), 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到标题产物 6-溴-3-甲基-1,3,7b-四氢-2H-环丙基[c]喹啉-2-酮 (300 mg, 黄色固体), 产率: 56.6%。

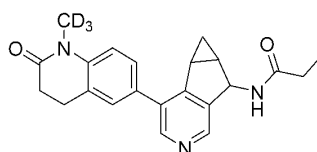
MS m/z (ESI): 252.0, 254.0 [M+1].

第二步

以 6-溴-3-甲基-1,3,7b-四氢-2H-环丙基[c]喹啉-2-酮为原料并将 N-(4-溴-5,6,7,8-四氢异喹啉-8-基)丙酰胺替换为 (6-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮参考实施例 1 第二和第四步得到标题产物 3-甲基-6-(5-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)-1,3,7b-四氢-2H-环丙基[c]喹啉-2-酮。

MS m/z (ESI): 455.2 [M+1].

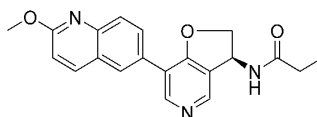
实施例 76



以 1-(甲基-d3)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮为原料参考实施例 2 得到产品 N-(4-(1-(甲基-d3)-2-羰基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-4b,5,5a,6-四氢环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡啶-6-基)丙酰胺。

MS m/z (ESI): 365.2 [M+1].

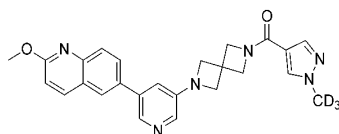
实施例 77



以 (S)-7-溴-2,3-二氢呋[3,2-c]吡啶-3-胺和 2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)喹啉为原料, 参照实施例 1 第四步, 得到产物 (S)-N-(7-(2-甲氧基喹啉-6-基)-2,3-二氢呋[3,2-c]吡啶-3-基)丙酰胺。

MS m/z (ESI): 350.1 [M+1].

实施例 78

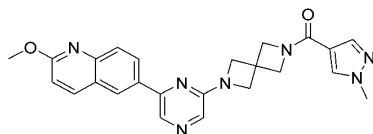


参考实施例 42 的合成方法得到产品(6-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)甲酮。

MS m/z (ESI): 444.2 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.23 (s, 4H), 4.10 (s, 3H).

实施例 79



以 3,5-二溴吡嗪为原料参考实施例 5 得标题产物。

具体方法如下：

第一步：叔-丁基 6-(6-溴吡嗪-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯

将 2,6-二溴吡嗪(2.90 g, 12.21 mmol), 叔-丁基 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯 (2.2 g, 11.10 mmol), 碳酸钾(4.59 g, 33.29 mmol), N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL)的混合物在室温搅拌 1 小时, 旋干, 柱层析 (PE/EtOAc=1:1)分离, 得到白色固体叔-丁基 6-(6-溴吡嗪-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯(2.7 g, 产率: 68.5%)。

MS m/z (ESI): 355.1 357.1 [M+1].

第二步：叔-丁基 6-(6-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡嗪-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯

将 2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)喹啉(2.09 g, 7.32 mmol), 叔-丁基 6-(6-溴吡嗪-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯(2 g, 5.63 mmol), 碳酸钠(1.79 g, 16.89 mmol), 四(三苯基膦)钯(390 mg, 0.34 mmol), 乙醇(15 mL), 水(3 mL)的混合物氮气置换三次, 然后在氮气保护下 85 °C 搅拌 12 小时, 柱层析 (DCM/MeOH=10:1) 分离, 得到白色固体叔-丁基 6-(6-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡嗪-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯(2 g, 产率: 81.9%)。

MS m/z (ESI): 434.2 [M+1].

第三步：6-(6-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡嗪-2-基)-2-甲氧基喹啉

将叔-丁基 6-[6-(2-甲氧基-6-喹啉基)吡嗪-2-基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯(2 g, 4.61 mmol), 三氟乙酸(5 mL), DCM(15 mL)的混合物在室温搅拌 15 分钟, 旋干, 加水, 加饱和 NaHCO₃ 溶液调节 pH=10, 有固体析出, 过滤, 滤饼烘干, 得到 6-(6-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡嗪-2-基)-2-甲氧基喹啉 (1.5 g, 粗品)。

MS m/z (ESI): 334.2 [M+1].

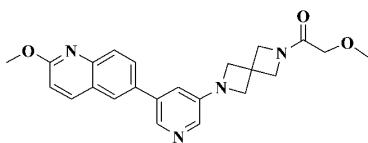
第四步：(6-(6-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡嗪-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮

向 6-(6-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡嗪-2-基)-2-甲氧基喹啉(1.5 g, 4.50 mmol), 三乙胺(1.36 g, 13.50 mmol), 二氯甲烷(15 mL)溶液中滴加 1-甲基-1H-吡唑-4-羧基氯化(845 mg, 5.85 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液, 室温搅拌 5 分钟, 加水, 二氯甲烷(30 mL*3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析(DCM/MeOH=10:1)分离, 然后制备色谱分离, 得到 6-(6-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡嗪-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮(1.02 g, 收率: 51.1%)。

MS m/z (ESI): 442.2 [M+1].

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.60 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 8.42 – 8.26 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.95 – 7.81 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.33 (s, 4H), 4.21 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

实施例 80

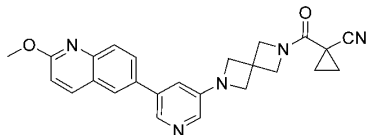


参考实施例 23 得到产品 2-甲氧基-1-(6-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮。

MS m/z (ESI): 405.2 [M+1].

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.46 – 8.38 (m, 1H), 8.27 – 8.18 (m, 2H), 8.05 – 7.93 (m, 2H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.39 – 4.30 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.39 (s, 3H).

实施例 81

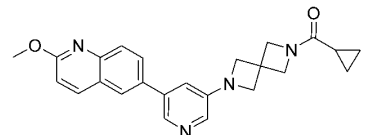


以 3, 5-二溴吡啶和 1-氰基环丙烷-1-甲酸为原料, 参考实施例 5 第一步, 第二步和实施例 6 第三步, 第四步得到产品 1-(6-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)环丙烷-1-甲腈。

MS m/z (ESI): 426.1 [M+1].

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57-8.55 (m, 1H), 8.41-8.38 (m, 1H), 8.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.84-7.65 (m, 1H), 7.12 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.32-4.26 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 2H).

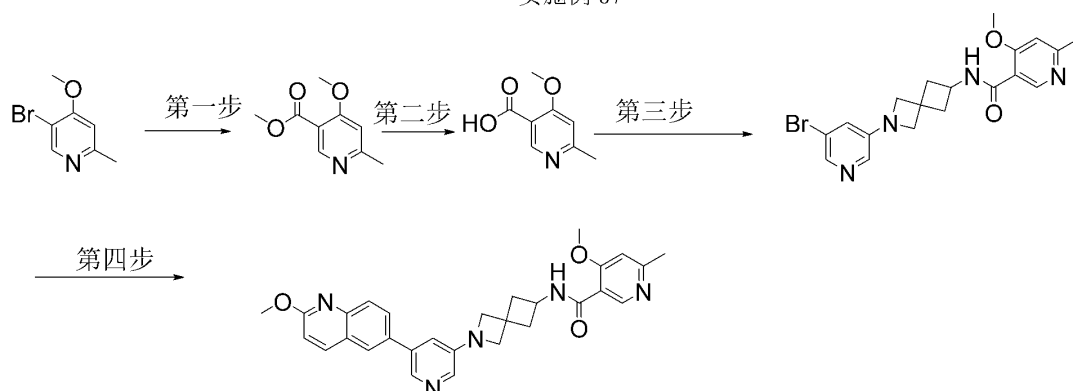
实施例 82



参考实施例 5 的合成路线, 得到标题产物环丙基(6-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲酮。

MS m/z (ESI): 470.2 [M+1].

实施例 87



第一步

室温下，将 5-溴-4-甲氧基-2-甲基吡啶(1.0 g, 5 mmol)，三乙胺 (5.06 g, 50 mmol)，[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (0.41 g, 0.5 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 和甲醇 (10 mL)，置换一氧化碳气体，加热至 100°C，反应 24 小时。冷却至室温，旋去甲醇和三乙胺，残留物用乙酸乙酯稀释，然后用饱和食盐水洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，干燥，残留物用 Flash 柱层析分离 (PE: EA = 10: 1--3: 1 进行洗脱)，得到产品 4-甲氧基-6-甲基烟酸甲酯 (0.36 g, 产率: 40%)。

MS m/z (ESI): 182.1 [M+1].

第二步

室温下，将 4-甲氧基-6-甲基烟酸甲酯 (0.36 g, 2 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL)，然后加入氢氧化钠水溶液 (5M, 2mL)，室温搅拌过夜，LCMS 指示反应结束，反应液用稀盐酸 (2M) 中和，调节 pH 值为 5-6，然后用乙酸乙酯萃取 (15 mL×3)，合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得到目标产品 4-甲氧基-6-甲基烟酸 (0.27 g, 产率: 80%)。

MS m/z (ESI): 168.1 [M+1].

第三步

以 4-甲氧基-6-甲基烟酸和 2-(5-溴吡啶-3-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-胺为原料，参考实施例 6 第三步，得到产品 N-(2-(5-溴吡啶-3-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-4-甲氧基-6-甲基烟酰胺。

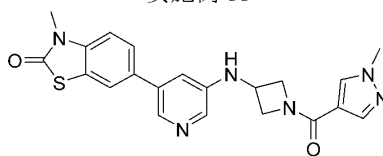
MS m/z (ESI): 417.1 [M+1].

第四步

以 N-(2-(5-溴吡啶-3-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-4-甲氧基-6-甲基烟酰胺和 2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)喹啉为原料，参考实施例 6 第四步，得到产品 4-甲氧基-N-(2-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-6-甲基烟酰胺

MS m/z (ESI): 496.2 [M+1].

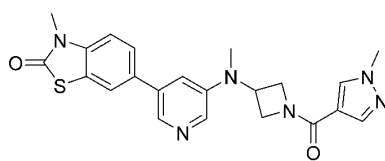
实施例 88



参考实施例 5 的合成路线，得到标题产物 3-甲基-6-(5-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

MS m/z (ESI): 421.1 [M+1].

实施例 89

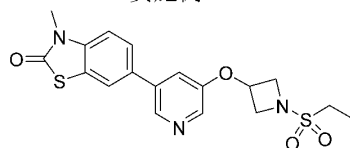


参考实施例 5 的合成路线, 得到标题产物 3-甲基-6-(5-(甲基(1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

MS m/z (ESI):435.1[M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.07 (s, 3H).

实施例 90

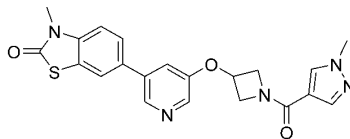


参考实施例 4 的合成路线, 以 3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3-苯并噻唑-2-酮为原料得到标题产物 6-(5-((1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)吡啶-3-基)-3-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

MS m/z (ESI):406.1[M+1].

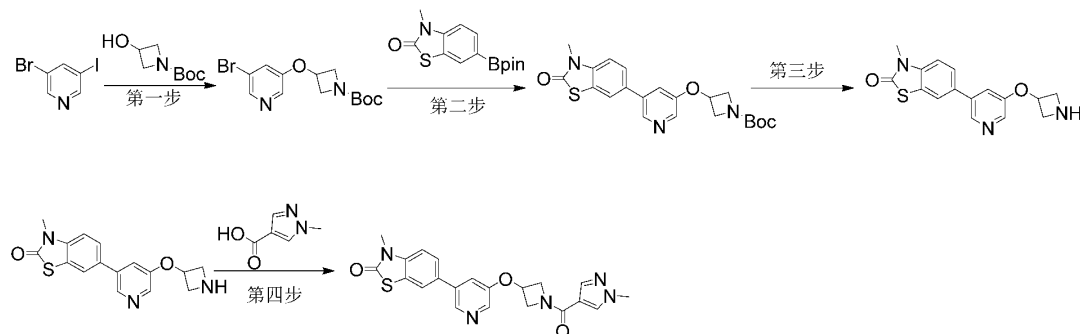
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.20 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 7.4 Hz, 3H).

实施例 91



参考实施例 4 的合成路线, 得到标题产物 3-甲基-6-(5-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

具体方法如下:



第一步: 叔-丁基 3-((5-溴吡啶-3-基)氧代)吡啶-1-羧酸酯

将 3-溴-5-碘-吡啶(2 g, 7.04 mmol), 叔-丁基 3-羟基吡啶-1-羧酸酯(1.46 g, 8.45 mmol), 碘化亚铜(66.93 mg, 352 μmol), 1,10-菲罗啉(126.96 mg, 704 μmol), 碳酸铯(6.89 g, 21.13 mmol), 甲苯(20 mL)的混合物氮气置换三次, 然后在氮气保护下 110 °C 搅拌 12 小时, 旋干, 柱层析(PE/EtOAc=3:1)分离, 得到叔-丁基 3-((5-溴吡啶-3-基)氧代)吡啶-1-羧酸酯(1.2 g, 产率: 51.7%)。

MS m/z (ESI): 329.0 331.0[M+H]

第二步: 叔-丁基 3-((5-(3-甲基-2-羰基-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基)吡啶-3-基)氧代)吡啶-1-羧酸酯

将 3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(126 mg, 434 μ mol), 叔-丁基 3-((5-溴吡啶-3-基)氧代)吡啶-1-羧酸酯(110 mg, 334 μ mol), 碳酸钠(106 mg, 1.00 mmol), 四(三苯基磷)钯(19 mg, 16 μ mol), 乙醇(5 mL), 水(1 mL)的混合物氮气置换三次, 然后在氮气保护下 90 °C 搅拌 2 小时, 旋干, 柱层析分离, 得到淡黄色固体叔-丁基 3-((5-(3-甲基-2-羰基-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基)吡啶-3-基)氧代)吡啶-1-羧酸酯(130 mg, 产率: 94.1%)。

MS m/z (ESI): 414.1 [M+H]

第三步: 6-(5-(吡啶-3-氧基)吡啶-3-基)-3-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

将叔-丁基 3-((5-(3-甲基-2-羰基-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基)吡啶-3-基)氧代)吡啶-1-羧酸酯(130 mg, 314 μ mol), 三氟乙酸(1 mL), DCM (3 mL)的混合物在室温搅拌 0.5 小时, 旋干, 加水, 加饱和 NaHCO₃ 溶液调节 pH=10, DCM 萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩干, 得到淡黄色油状物 6-(5-(吡啶-3-氧基)吡啶-3-基)-3-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(100 mg, 粗品)。

MS m/z (ESI): 314.1 [M+H]

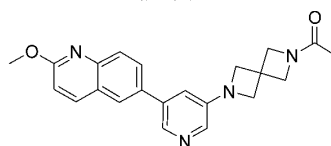
第四步: 3-甲基-6-(5-((1-(1-甲基-1H-吡啶-4-羰基)吡啶-3-基)氧代)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

向 6-(5-(吡啶-3-氧基)吡啶-3-基)-3-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(50 mg, 159 μ mol), (7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (120 mg, 319 μ mol), 三乙胺(48.44 mg, 478 μ mol), DMF (3 mL)溶液中加入 11-甲基-1H-吡啶-4-羧酸(30 mg, 239 μ mol), 室温搅拌 2 小时, 加水, 二氯甲烷 (30mL*3) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 制备色谱酸性分离, 得到 3-甲基-6-(5-((1-(1-甲基-1H-吡啶-4-羰基)吡啶-3-基)氧代)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮 (32.7 mg, 产率: 48.1%)。

MS m/z (ESI): 422.1[M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.33 (tt, J = 6.7, 3.7 Hz, 1H), 4.87-4.81(m, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.39-4.37 (m, 1H), 4.10-3.93 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.45 (s, 3H).

实施例 92

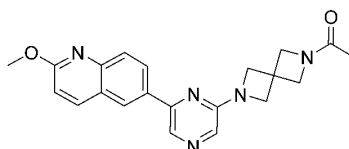


以 2-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷和乙酸为原料参考实施例 42 的合成方法得到标题产物 1-(6-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮。

MS m/z (ESI): 375.1 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.90-7.83 (m, 2H), 7.18 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.11 (s, 4H), 4.04 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.76 (s, 3H).

实施例 93



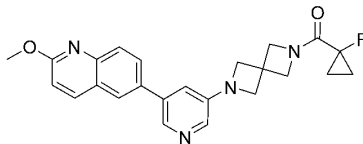
以 3,5-二溴吡嗪为原料参考实施例 5 并将 1-甲基-1H-吡啶-4-羰基氯和 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噻嗪-2-酮替换成乙酰氯和 2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基

-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)喹啉得标题产物 1-(6-(6-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)乙烷-1-酮。

MS m/z (ESI): 376.1 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 8.37 – 8.16 (m, 2H), 7.81 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.22 (s, 4H), 3.99 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.70 (s, 3H).

实施例 94

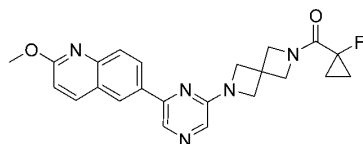


以 2-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷和 1-氟环丙烷-1-羧酸为原料参考实施例 42 的合成方法得到标题产物(1-氟环丙基)(6-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲酮。

MS m/z (ESI): 419.1 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (s, 1H), 8.33-8.30 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.22 (s, 4H), 4.19 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.21-1.18 (m, 2H).

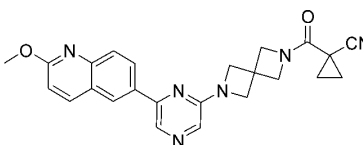
实施例 95



以 3,5-二溴吡啶为原料参考实施例 5 并将 1-甲基-1H-吡啶-4-甲酰氯和 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮替换成 1-氟环丙烷-1-甲酰氯和 2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)喹啉得标题产物(1-氟环丙基)(6-(6-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲酮。

MS m/z (ESI): 420.1 [M+1].

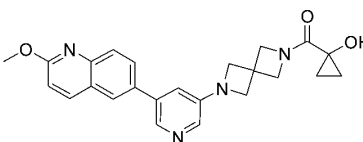
实施例 96



以 3,5-二溴吡啶为原料参考实施例 5 并将 1-甲基-1H-吡啶-4-甲酰氯和 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮替换成 1-氰基环丙烷-1-甲酰氯和 2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)喹啉得标题产物 1-(6-(6-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基)环丙烷-1-甲腈。

MS m/z (ESI): 427.1 [M+1].

实施例 97

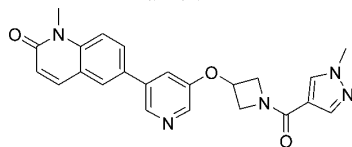


以 2-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷和 1-羟基环丙烷-1-羧酸为原料参考实施例 42 的合成方法得到标题产物(1-羟基环丙基)(6-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲酮。

MS m/z (ESI):417.1 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 2H), 7.18 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.13-4.10 (m, 6H), 4.01 (s, 3H), 1.03 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 0.79 (q, J = 4.1 Hz, 2H).

实施例 98

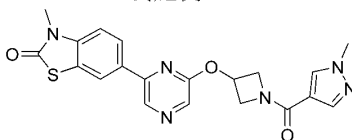


以 3-(吡啶-3-氧基)-5-溴吡啶和 1-甲基-1H-吡啶-4-甲酰氯为原料参考实施例 4 第三步和第四步并将 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噻唑-2-酮替换成 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)喹啉-2(1H)-酮 得标题产物 1-甲基-6-(5-((1-(1-甲基-1H-吡啶-4-羰基)吡啶-3-基)氧代)吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮。

MS m/z (ESI):416.1[M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 6.69 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.35 (tt, J = 6.9, 3.9 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

实施例 99

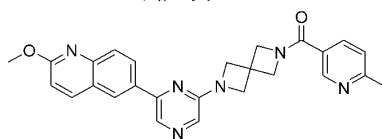


以 2-溴-6-氟吡啶为原料参考实施例 4 并将乙基磺酰氯和 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噻唑-2-酮替换成 1-甲基-1H-吡啶-4-甲酰氯和 3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮得标题产物 3-甲基-6-(6-((1-(1-甲基-1H-吡啶-4-羰基)吡啶-3-基)氧代)吡啶-2-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。

MS m/z (ESI):423.1[M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.93 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.66-5.61 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.45 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.47 (s, 3H).

实施例 100

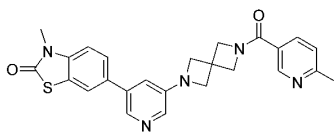


以 3,5-二溴吡啶为原料参考实施例 5 并将 1-甲基-1H-吡啶-4-甲酰氯和 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噻唑-2-酮替换成 6-甲基烟酰氯和 2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)喹啉得标题产物(6-(6-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)(6-甲基吡啶-3-基)甲酮。

MS m/z (ESI):453.2[M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 8.36 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.42 – 4.19 (m, 6H), 4.02 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

实施例 101

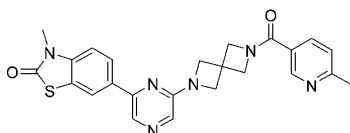


以 2-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷和 6-甲基尼古丁酸为原料参考实施例 42 的合成方法并将 2-乙氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)喹啉替换成 3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮得到标题产物 3-甲基-6-(5-(6-(6-甲基尼古丁酰)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。

MS m/z (ESI): 458.1 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J₁ = 8.0 Hz, J₂ = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J₁ = 8.0 Hz, J₂ = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.13-4.10 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

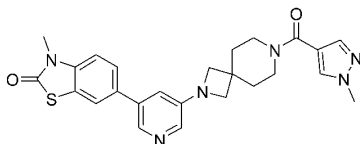
实施例 102



以 3,5-二溴吡啶为原料参考实施例 5 并将 1-甲基-1H-吡啶-4-甲酰氯和 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噻唑-2-酮替换成 6-甲基烟酰氯和 3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮得标题产物 3-甲基-6-(6-(6-甲基尼古丁酰)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。

MS m/z (ESI): 459.1 [M+1].

实施例 103

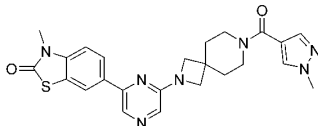


以 3,5-二溴吡啶和 2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯为原料参考实施例 5 并将 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噻唑-2-酮替换成 3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮得标题产物 3-甲基-6-(5-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-羧基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。

MS m/z (ESI): 475.1 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 4H), 3.58 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 3.45 (s, 3H), 1.81 (t, J = 5.5 Hz, 4H).

实施例 104

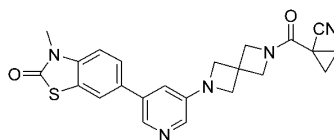


以 3,5-二溴吡啶和 2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯为原料参考实施例 5 并将 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噻唑-2-酮替换成 3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮得标题产物 3-甲基-6-(6-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-羧基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。

基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)吡啶-2-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。

MS m/z (ESI):476.1[M+1].

实施例 105

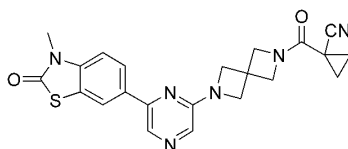


以 2-(5-溴吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷和 1-氰基环丙烷-1-羧酸为原料参考实施例 42 的合成方法并将 2-乙氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)喹啉替换成 3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮得到标题产物 1-(6-(5-(3-甲基-2-羰基-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基)吡啶-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基)环丙烷-1-甲腈。

MS m/z (ESI): 432.1 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.30 – 4.03 (m, 6H), 3.45 (s, 3H), 1.60 – 1.54 (m, 2H), 1.53 – 1.46 (m, 2H).

实施例 106

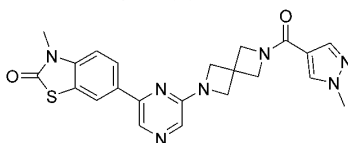


以 3,5-二溴吡啶为原料参考实施例 5 并将 1-甲基-1H-吡啶-4-甲酰氯和 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噻嗪-2-酮替换成 1-氰基环丙烷-1-甲酰氯和 3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮得标题产物 1-(6-(6-(3-甲基-2-羰基-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基)吡啶-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基)环丙烷-1-甲腈。

MS m/z (ESI):433.1[M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.33-4.29 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 2H).

实施例 107

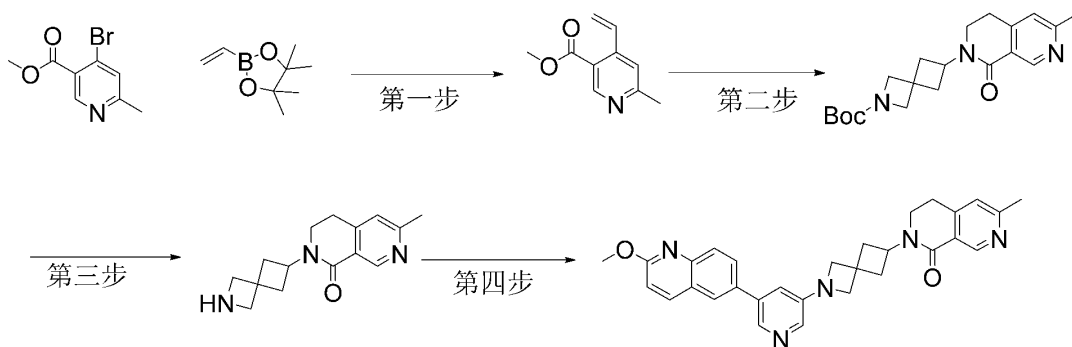


以 3,5-二溴吡啶为原料参考实施例 5 并将 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噻嗪-2-酮替换成 3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮得标题产物 3-甲基-6-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-羰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-2-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。

MS m/z (ESI):448.1[M+1].

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.11 – 8.04 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.72 – 4.62 (m, 2H), 4.39 – 4.33 (m, 6H), 3.93 (s, 3H), 3.50 (s, 3H).

实施例 108



第一步

6-甲基-4-乙烯基尼古丁酸甲酯

室温下, 将 4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二噁硼戊环(0.52 g, 3.39 mmol), 4-溴-6-甲基-吡啶-3-羧酸甲酯 (0.65 g, 2.83 mmol), 碳酸钠 (0.89 g, 8.48 mmol), 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II) (0.12 g, 0.14 mmol) 溶解于水 (2 mL) 和 1'4-二氧六环 (8 mL), 置换氮气, 加热至 80°C, 反应 14 小时, 冷却至室温, 反应液用乙酸乙酯稀释 (25 mL), 过滤, 有机相用饱和食盐水洗涤 (25 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 残留物用 Flash 柱色谱分离 (PE: EA = 90: 10-70: 30 进行洗脱), 得到目标化合物为一淡黄色油状物 (0.39 g, 产率: 77.9%)。

MS m/z (ESI): 178.1 [M+1].

第二步

6-(6-甲基-1-羧基-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁基酯

室温下, 将 6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁基酯 (0.09 g, 0.43 mmol), 乙酸 (0.15 mL) 和 6-甲基-4-乙烯基尼古丁酸甲酯(0.04 g, 0.21 mmol) 溶解于甲醇 (2 mL), 置换氮气, 加热至 100°C, 反应 14 小时, 冷却至室温, LCMS 指示反应结束, 旋干, 残留物用乙酸乙酯溶解 (25 mL), 然后依次用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 (25 mL×1), 饱和食盐水洗涤 (25 mL×1), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 残留物用薄层制备大板分离 (DCM: MeOH= 20: 1), 得到目标产物为一无色油状物 (0.06 g, 产率: 78.3%)。

MS m/z (ESI): 358.2 [M+1].

第三步

6-甲基-2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-1(2H)-酮

室温下, 将 6-(6-甲基-1-羧基-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-2(1H)-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁基酯 (0.10 g, 0.28 mmol) 溶解于二氯甲烷 (2 mL), 然后加入三氟乙酸 (0.5 mL), 室温搅拌 1 小时, LCMS 指示反应结束, 旋干, 残留物用饱和碳酸氢钠溶液中和, 冻干, 得到的固体再用二氯甲烷溶解 (25 mL), 过滤, 将所得到的溶液旋干, 得到的固体直接用于下一步 (0.06 g, 产率: 83.3%)。

MS m/z (ESI): 258.1 [M+1].

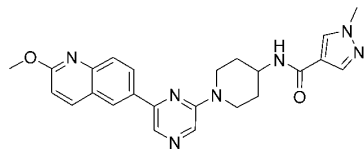
第四步

2-(2-(5-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡啶-3-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-6-甲基-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-1(2H)-酮

室温下, 将 6-(5-溴-3-吡啶基)-2-甲氧基-喹啉 (0.025 g, 0.07 mmol), 6-甲基-2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-3,4-二氢-2,7-二氮杂萘-1(2H)-酮 (0.02 g, 0.078 mmol), 三(二苯亚甲基丙酮)二钯 (10 mg, 0.012 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (13.5 mg, 0.024 mmol) 和叔丁醇钠 (11.19 mg, 0.12 mmol) 溶解于 1'4-二氧六环 (2 mL), 置换氮气, 加热至 100°C, 反应 14 小时, 冷却至室温, 反应液用乙酸乙酯稀释 (25 mL), 过滤, 然后用饱和食盐水洗涤 (25 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 残留物用薄层制备大板分离 (DCM: MeOH = 15: 1), 得到的粗产物再用反相制备色谱分离, 冻干, 得到的目标化合物为一淡黄色固体 (5.0 mg, 产率: 13%)。

MS m/z (ESI): 492.2 [M+1].

实施例 109



以 3,5-二溴吡嗪和哌啶-4-基氨基甲酸叔丁基酯为原料参考实施例 5 并将 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮替换成 2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)喹啉得标题产物 N-(1-(6-(2-甲氧基喹啉-6-基)吡嗪-2-基)哌啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺。

MS m/z (ESI):444.2[M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42 – 8.32 (m, 3H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (t, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.57 – 4.49 (m, 2H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.17 – 3.06 (m, 2H), 2.04 – 1.94 (m, 2H), 1.62 – 1.50 (m, 2H).

生物学测试评价

以下结合测试例进一步描述解释本发明，但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

测试例 1

使用 G-402 细胞系作为宿主细胞表达（瞬转或稳转）人类 CYP11 家族的酶。具体而言，分别建立了稳定表达人类 CYP11B1 和人类 CYP11B2 的 G-402 细胞系。已经证实 G-402 细胞系会表达对于 CYP11 家族活性相当重要的辅因子（皮质铁氧还蛋白和皮质铁氧还蛋白还原酶），而且（与 H295R 细胞相比）该细胞系本身没有 CYP11 家族相关的酶活性。因此，G-402 细胞系非常适合作为异位表达 CYP11 家族酶的宿主细胞。

G-402 细胞系最初来自肾脏成肌母细胞瘤，可以从 ATCC(CRL-1440)获得。表达质粒主要原件包括人类 CYP11B1 或人类 CYP11B2 的 ORF、合适的启动子（CMV 启动子）和合适的抗性标记（新霉素）。通过标准技术将表达质粒转染至 G-402 细胞，然后给与特定的抗生素进行筛选。使用 11-脱氧皮质酮（CYP11B2 的底物）和 11-脱氧皮质醇（CYP11B1 的底物）评估筛选出的单克隆细胞所表达酶的活性。

使用含 10% FCS 和 400 μg/ml G418 的 McCoy's 5a 改良培养基（ATCC Catalog No. 30-2007）在 37°C，5% CO₂ 培养箱中培养上述方案建立的表达 CYP11 质粒的 G-402 细胞。使用含 2.5% 木炭处理的 FBS 的 DMEM/F12 培养基和合适浓度的底物（1 μM 11-脱氧皮质酮或 1 μM 11-脱氧皮质醇）进行细胞酶实验。为了检测细胞酶活性，细胞被铺在 96 孔板中并孵育 16h。然后转移上清液并分析预期产物的浓度（CYP11B2 的产物：醛固酮；CYP11B1 的产物：皮质醇）。这些产物的浓度通过 CisBio 的 HTRF 实验测定。

在细胞酶实验中，测试化合物对生成产物的抑制效应可以反映其对酶的抑制效应。通过绘制测试化合物浓度（x 轴）与测量的产物水平（y 轴）来计算化合物对酶活性的剂量依赖性抑制。然后，利用最小二乘法将原始数据拟合到 4 参数 s 型函数（Morgan-Mercer-Flodin，MMF 模型）：
 $y=(AB+Cx^D)/(B+x^D)$

其中，A 是最大 y 值，B 是使用 XLFit 确定的 EC₅₀，C 是最小 y 值，D 是斜率值。最大值 A 对应在没有抑制剂情况下检测到的产物量，C 对应表达空载质粒的 G402 细胞中检测到的产物量。

本发明化合物的 EC₅₀ 值使用上述 G-402 实验系统测定。CYP11B2 酶活性在 1μM 11-脱氧皮质酮和可变量抑制剂的条件下测定，CYP11B1 酶活性在 1μM 11-脱氧皮质醇和可变量抑制剂的条件下测定。

实施例	human CYP11B2 EC ₅₀ (nM)	实施例	human CYP11B2 EC ₅₀ (nM)
1-A	70	37	35
4	48	14-A	24

22	5	23	9
24-A	16	36	26
40	13	41	7
43	50	50	8
51	24	54	21
56	7	60	69
62	14	63	6
64	32	65	89
68	33	70	55
71	4	72	10
78	24	79	12
80	17	81	5
82	18	84	8
89	9	90	23
91	12	92	11
93	48	94	13
97	11	100	9
101	43	103	26
105	124	107	104
108	71	109	6

实施例	hsF	实施例	hsF
1-A	144x	48-P2B	326x
5	>1279x	23	>22909x
36	2766x	40	2541x
41	394x	43	>4023x
42	393x	54	404x
51	157x	56	159x
59	>388x	60	170x
62	174x	63	1912x
66-P2	>1471x	67	>485x
69	585x	70	252x
74	371x	75	>16666x
78	>8488x	79	3999x
81	261x	82	842x
84	1652x	91	2278x
92	1285x	93	229x
94	350x	97	971x
98	2014x	99	>3509x
100	1048x	101	>4651x
103	1292x	105	1372x
106	3103x	107	>1923x
108	>2817x	109	159x

注：hsF 是 human selective factor 的缩写，是指化合物 CYP11B2 对 CYP11B1 的选择性，hsF 的数值是 CYP11B1 EC₅₀ 和 CYP11B2 EC₅₀ 的比值。

从上述数据可以看出，本发明化合物具有较好的 CYP11B2 活性，同时相比于 CYP11B1 酶，具有较高的选择性。

测试例 2 大鼠药代动力学测定

1. 研究目的：

以 SD 大鼠为受试动物，研究本发明化合物，口服给药在大鼠体内（血浆）的药代动力学行为。

2. 试验方案

2.1 试验药品：

本发明化合物，自制。

2.2 试验动物：

SD 大鼠每组 3 只，雄性。

2.3 药物配制：

口服给药药物配制：0.5%CMC-Na(1%吐温 80)

称取 5 g 羧甲基纤维素钠（CMC-Na，粘度：800-1200Cps），溶于 1000 mL 纯净水，加入 10 g Tween80。混合均匀成澄清溶液。

称取实施例化合物溶于该溶液中，摇匀，超声 15 分钟，得到无色澄清溶液，浓度为 0.5 mg/mL。

静脉给药药物配制：5%DMSO+10%Solutol HS15+85%PBS

称取实施例化合物，按给药总体积比例先加入 5%DMSO，涡旋、超声 2min，使其完全溶解；再加入 10%Solutol HS15，涡旋、超声 2min，使其完全溶解；最后加入 85%PBS，涡旋、超声 5min，过 0.22um 滤膜，得到无色透明澄清溶液，浓度为 0.2 mg/mL。

2.4 给药：

SD 大鼠每组 3 只，雄性；禁食过夜后分别 PO 给药，剂量为 5 mg/kg，给药体积 10 mL/kg。

SD 大鼠每组 3 只，雄性；禁食一夜后分别 IV 给药，剂量为 1 mg/kg，给药体积 5 mL/kg。

2.5 样品采集：

实验动物于给药前和给药后 0.25h, 0.5 h, 1.0 h, 2.0 h, 4.0 h, 6.0 h, 8.0 h, 24.0 h 颈静脉采血 0.2 mL，置于 EDTA-2K 试管中，4℃ 8000 rpm 离心 6min 分离血浆，于 -80℃ 保存；给药后 4 h 进食。

3 实验结果：应用 LCMS/MS 方法得到最后测定结果

实施例	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng/mL*h)	AUC _{0-∞} (ng/mL*h)	t _{1/2} (h)	MRT _{0-∞} (h)
1-A	1.0	6333	27618	27652	2.6	3.7
23	2.0	5723	33621	33633	2.2	3.8
60	2.0	4897	21755	22437	1.3	3.1
67	4.0	4913	31381	31390	2.0	3.9
78	4.0	3210	21637	21642	1.9	4.7
79	4.0	3160	16683	16719	2.8	4.5
91	1.0	2560	18181	18191	2.2	4.2
100	2.0	3950	20098	22490	2.0	4.1
103	4.0	2705	24736	24741	1.8	5.6
105	4.0	6040	60378	66480	7.0	9.6

测试例 3 Ki 测定

使用 G-402 细胞系作为宿主细胞表达（瞬转或稳转）人类 CYP11 家族的酶。具体而言，分别建立了稳定表达人类 CYP11B1 和人类 CYP11B2 的 G-402 细胞系。为了检测待测化合物在 CYP11B2 和 CYP11B1 的抑制常数，细胞在不同底物浓度(CYP11B2 细胞系：0.125-4 μM 的 11-DOC；CYP11B1 细

胞系: 0.3125-10 μM 的 11-脱氧皮质醇)和不同抑制剂浓度(CYP11B2 细胞系: 0-100 nM; CYP11B1 细胞系: 0-10000 nM)下孵育 16 小时。产物水平(CYP11B2 细胞系: 醛固酮; CYP11B1 细胞系: 皮质醇)使用 CisBio 的均匀时间分辨荧光(HTRF)测定法测定量。使用 GraphPad Prism 程序提供的拟合算法确定 K_i 。

本发明化合物对 CYP11B2 具有更好的亲和力, K_i 小于 5nM, 优选化合物小于 1nM。相对于 CYP11B2, 本发明化合物对 CYP11B1 的选择性大于 200 倍, 优选化合物大于 500 倍, 更优选化合物大于 2000 倍。

测试例 4 体内药效测定

1 实验目的

评价化合物在猴 ACTH Challenge 模型的体内 PD 药效

2 实验仪器与试剂

2.1 仪器

冰箱、生物安全柜、超净工作台、电动移液助吸器、恒温水浴锅、超声波清洗器、纯水仪、磁力搅拌器、电子天平、电子天平、超声波细胞粉碎机、LC-MS/MS-BT

2.2 试剂

ACTH、生理盐水、CMC-Na、Tween 80、HP- β -CD、HPMC

3 实验操作及数据处理

3.1 动物

食蟹猴, 35-61 个月, σ^7 。

3.2 动物模型

动物到达屏障系统后, 适应 14 天, 静脉注射 ACTH。

3.3 分组、给药

- 采用随机分组的方法进行分组。
- 根据分组结果, 开始给予测试药物(给药方式: 口服给药; 给药体积: 5mL/kg; 给药频次: 当天单次给药; 溶媒: 0.5%CMC-Na+1%Tween 80; 20%HP- β -CD+0.25%HPMC K4M)。
- 给药 1h 后静脉注射 ACTH, 制备猴 ACTH Challenge 模型(给药方式: 静脉注射给药; 给药体积: 1mL/kg; 给药剂量: 5 $\mu\text{g/kg}$; 溶媒: 生理盐水)。
- 注射 ACTH 后于系列采血时间点取血, 制备血浆。
- 通过 LC/MS-MS 法检测各时间点血浆中的四个相关激素的含量。
- 用 Excel、Graphpad prism 9 等软件处理数据, 作图分析。观察激素变化趋势, 并确定各激素水平最高时间点, 选取时间点进行组间比较。

4. 实验结论:

在猴 ACTH Challenge 实验中, 本发明化合物在低至剂量 0.1mg/kg 下即可有效的降低醛固酮的含量, 且不引起皮质醇等激素的显著变化。

五、食蟹猴药代动力学评价试验

1. 研究目的:

以食蟹猴为受试动物, 研究本发明化合物, 在 3 mg/kg 剂量下口服给药在食蟹猴体内(血浆)的药代动力学行为。

2. 实验方案:

2.1 实验药品:

本发明实施例化合物, 自制。

2.2 实验动物:

食蟹猴每组 3 条, 雄性。

2.3 制剂处方:

口服给药药物配制：0.5%CMC-Na(1%吐温 80)。

称取 CMC-Na（黏度 800-1200） 0.5g，吐温 80 1.0 g 至于 100 ml 容量瓶，涡旋、混匀、超声，得到澄清溶液。

称取本发明化合物加入 100 mL 玻璃瓶中，加入该溶液，涡旋、超声 10 分钟，得到白色混悬液，浓度为 0.6 mg/mL。

2.4 给药：

食蟹猴 3 条，雄性，禁食一夜后分别 p.o.；剂量为 3 mg/kg，给药体积 5 mL/kg。

2.5 样品采集：

血液采集：食蟹猴于给药前和给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8、24h 前肢静脉采血 0.3 mL，置于 EDTA-K₂ 抗凝管中，4 °C 6000 rpm 离心 6 min 分离血浆，于 -80°C 保存；给药后 4 h 进食。

2.6 样品处理：

1) 血浆样品 40 μL 加入 160 μL 乙腈沉淀，混合后 3500 × g 离心 5~20 分钟。

2) 取处理后上清溶液进行 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度，LC/MS/MS 分析仪器：AB Sciex API 4000 Qtrap。

2.7 液相分析：

- 液相条件：Shimadzu LC-20AD 泵
- 色谱柱：Agilent ZORBAX XDB-C18 (50×2.1 mm, 3.5 μm)移动相：A 液为 0.1%甲酸水溶液，B 液为乙腈
- 流速：0.4 mL/min
- 洗脱时间：0-4.0 分钟，洗脱液如下：

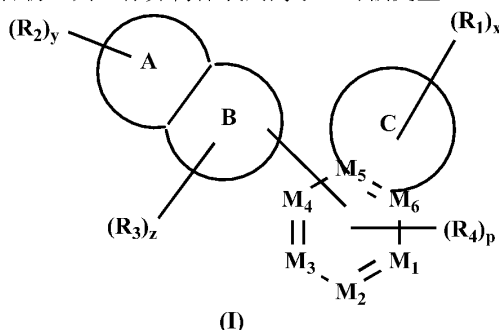
时间/分钟	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

3. 实验结论：

本发明化合物在食蟹猴体内代谢行为优异，在 PO 给药剂量 3 mg/kg 下，血浆暴露量 AUC_{0-∞}可达 7000-12000 ng/mL*h。

权利要求

1. 一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



其中:

 为单键或双键;

环 A 为苯基、4-7 元杂环基、5-6 元杂芳基或者不存在；

环 B 为 4-7 元杂环基、5-6 元杂芳基或苯基；

环 C 为环烷基、杂芳基、杂环基或不存在;

M₁、M₂、M₄、M₅、M₆ 各地独立地选自 N、NH 或 CH;

M₃ 为键、N 或 CH;

R₁各自独立地选自环烷基、杂环基、环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基氨基、杂环基氨基、环烷基硫基、杂环基硫基、-C(O)(CH₂)_nR_b、-NR_aC(O)(CH₂)_nR_b、-O(CH₂)_nR_b、-NH(CH₂)_nR_b、-S(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b、-S(O)(NH)(CH₂)_nR_b、-NR_aS(O)₂(CH₂)_nR_b、-NR_aS(O)(NH)(CH₂)_nR_b或-NS(O)(CH₂)_nR_aR_b，任选地，所述环烷基、杂环基、环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基氨基、杂环基氨基、环烷基硫基或杂环基硫基进一步被一个或多个选自氧代基、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、-C(O)(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b、-S(O)(NH)(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b或-NR_aS(O)(NH)(CH₂)_nR_b中的取代基所取代；

或者,任意两个 R_1 与相邻的碳原子形成 3-8 元环烷基或 4-7 元杂环基,任选地,所述 3-8 元环烷基或 4-7 元杂环基进一步被氧代基、 $-C(O)R_b$ 、 $-NR_dC(O)R_b$ 、 $-S(O)_2R_b$ 、 $-S(O)(NH)R_b$ 、 $-NR_dS(O)_2R_b$ 或 $-NR_dS(O)(NH)R_b$ 所取代;

R_a 或 R_b 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基，任选地，所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环基进一步被一个或多个选自氧代基、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基或-S(O)₂ 烷基中的取代基所取代；

R₂、R₃ 或 R₄ 各自独立地选自氢、氘、氧代基、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-NR_aC(O)(CH₂)_nR_b 或 -C(O)NR_a(CH₂)_nR_b，任选的可以进一步被取代；

或者, R₂ 和 R₃ 与相邻的原子形成 3-8 元环烷基、5-6 元杂芳基或 4-7 元杂环基, 任选地所述 3-8 元环烷基、5-6 元杂芳基或 4-7 元杂环基进一步被一个或多个选自氧代基、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或羟烷基中的取代基所取代;

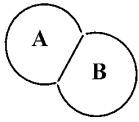
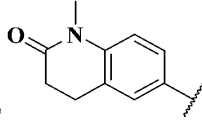
或者, 任意两个 R₂ 与相邻的原子形成 3-8 元环烷基、5-6 元杂芳基或 4-7 元杂环基, 任选地所述 3-8 元环烷基、5-6 元杂芳基或 4-7 元杂环基进一步被一个或多个选自氧代基、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或羟烷基中的取代基所取代;

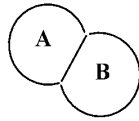
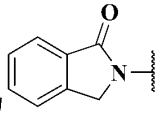
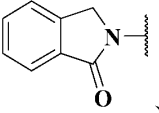
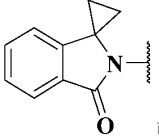
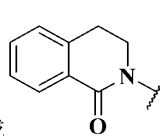
或者, R₂ 和 R₄ 与相邻的原子形成 5-14 元环烷基、5-14 元杂芳基或 5-14 元杂环基, 任选地所述 5-14 元环烷基、5-14 元杂芳基或 5-14 元杂环基进一步被一个或多个选自氧代基、氘、卤素、氨基,

羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或羟烷基中的取代基所取代；

p、x、y 和 z 各地独立地选自 1、2、3 或 4；

n 选自 0、1、2 或 3；

当  为 ， M_1 为 N，环 C 为 、、 时， R_1 不为 $NR_aC(O)R_b$ 和 $NR_aS(O)_2R_b$ ；

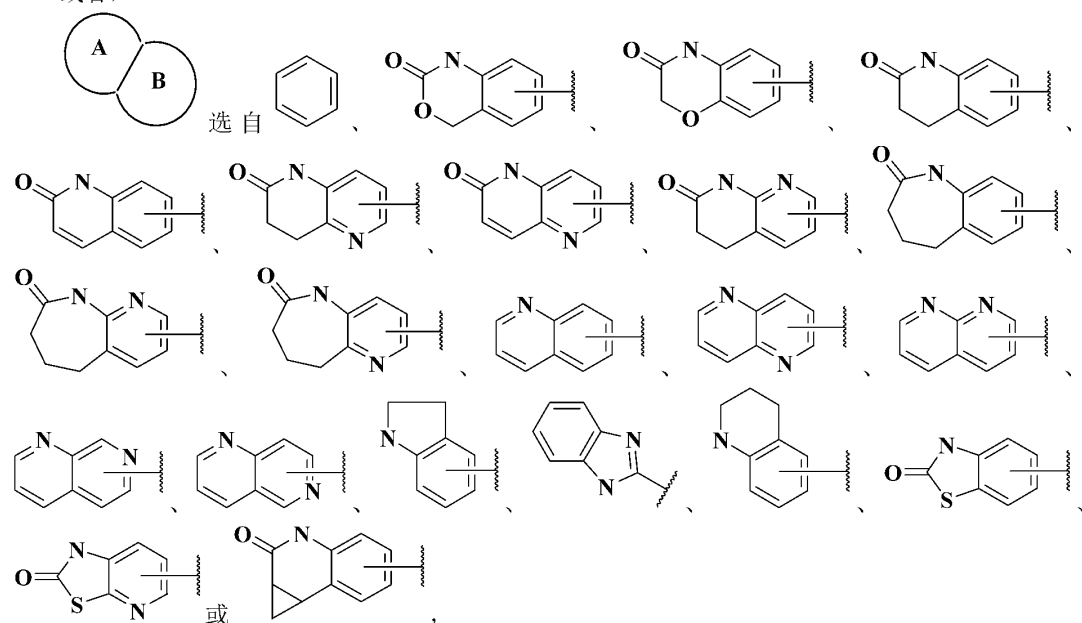
当 M_1 为 N，环 C 不存在或为 、 时， 不为 、、 或 。

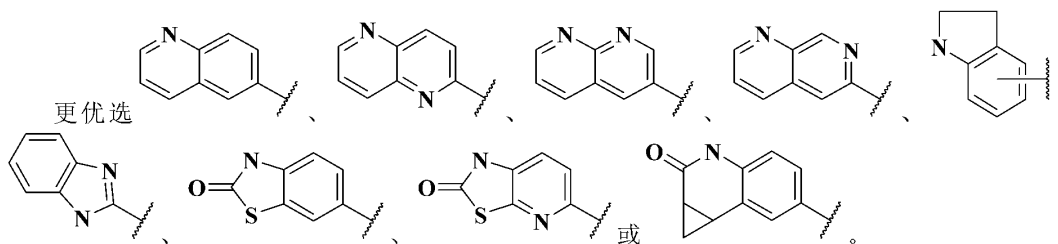
2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，环 A 不存在或选自含有 1-3 个选自 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 5-10 元杂环基或 5-10 元杂芳基；优选含有 1-3 个选自 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 5-7 元杂环基或 5-6 元杂芳基。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，环 B 选自苯基，含有 1-3 个选自 C(O)、N、O 或 S 的 5-7 元杂环基或 5-6 元杂芳基。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，环 A 选自含有 C(O)、N 或 S 的 5-7 元杂环基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 5-6 元杂芳基，环 B 选自苯基；

或者，





5. 根据权利要求1所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，环C不存在或选自3-10元环烷基或含有1-3个选自C(O)、N、O、S、SO₂或SONH的4-10元杂环基；

优选地，环C选自5-7元单环杂环基，6-10双环杂环基，含有1-3个选自C(O)、N、O、S、SO₂或SONH的5-7元单环杂环基，含有1-3个选自C(O)、N、O、S、SO₂或SONH的7-10元双环杂环基。

6. 根据权利要求1所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，

R₁各自独立地选自3-8元环烷基、4-8元杂环基、3-8元环烷基氧基、4-8元杂环基氧基、3-8元环烷基氨基、4-8元杂环基氨基、3-8元环烷基硫基、4-8元杂环基硫基、-C(O)(CH₂)_nR_b、-NR_aC(O)(CH₂)_nR_b、-O(CH₂)_nR_b、-NH(CH₂)_nR_b、-S(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b、-S(O)(NH)(CH₂)_nR_b、-NR_aS(O)₂(CH₂)_nR_b或-NR_aS(O)(NH)(CH₂)_nR_b，任选地，所述3-8元环烷基氧基、4-8元杂环基氧基、3-8元环烷基氨基、4-8元杂环基氨基、3-8元环烷基硫基、4-8元杂环基硫基进一步被一个或多个选自氧代基、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、-C(O)(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b、-S(O)(NH)(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b或-NR_aS(O)(NH)(CH₂)_nR_b中的取代基所取代；

R_a或R_b各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、3-8元环烷基、含有1-3个选自C(O)、N、O或S的5-8元杂芳基或含有1-3个选自C(O)、N、O或S的4-8元杂环基，任选地，所述3-8元环烷基、含有1-3个选自C(O)、N、O或S的5-8元杂芳基或含有1-3个选自C(O)、N、O或S的4-8元杂环基进一步被一个或多个选自氧代基、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基或-SO₂-C₁₋₆烷基中的取代基所取代；

优选地，

R₁各自独立地选自3-8元环烷基、含有1-3个选自N、O、S、SO₂或SONH的4-8元杂环基、3-8元环烷基氧基、含有1-3个选自N、O、S、SO₂或SONH的4-8元杂环基氧基、-C(O)(CH₂)_nR_b、-NR_aC(O)(CH₂)_nR_b、-O(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b、-S(O)(NH)(CH₂)_nR_b、-NR_aS(O)₂(CH₂)_nR_b或-NR_aS(O)(NH)(CH₂)_nR_b，任选地，所述3-8元环烷基、含有1-3个选自N、O、S、SO₂或SONH的4-8元杂环基、3-8元环烷基氧基、含有1-3个选自N、O、S、SO₂或SONH的4-8元杂环基氧基进一步被一个或多个选自氧代基、-C(O)(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b、-S(O)(NH)(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b或-NR_aS(O)(NH)(CH₂)_nR_b中的取代基所取代；

R_a或R_b各自独立地选自氢、氘、C₁₋₃烷基、3-8元环烷基、含有1-3个选自N、O或S的5-8元杂芳基或含有1-3个选自C(O)、N、O或S的4-8元杂环基，任选地，所述含有1-3个选自N、O或S的5-8元杂芳基或含有1-3个选自C(O)、N、O或S的4-8元杂环基进一步被一个或多个选自氧代基、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₁₋₃羟烷基或-SO₂-C₁₋₃烷基中的取代基所取代。

7. 根据权利要求1所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，

R₁各自独立地选自3-10元环烷基、含有1-3个选自N、O、S、SO₂或SONH的4-10元杂环基、3-8元环烷基氧基、3-8元环烷基氨基、含有1-3个选自N、O、S、SO₂或SONH的4-8元杂环基氧基、含有1-3个选自N、O、S、SO₂或SONH的4-8元杂环基氨基、-C(O)(CH₂)_nR_b、-NR_aC(O)(CH₂)_nR_b、-O(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b、-S(O)(NH)(CH₂)_nR_b、-NR_aS(O)₂(CH₂)_nR_b或-NR_aS(O)(NH)(CH₂)_nR_b，任选地，所述3-10元环烷基、含有1-3个选自N、O、S、SO₂或SONH的4-10元杂环基、3-8元环烷基氧基、3-8元环烷基氨基、含有1-3个选自N、O、S、SO₂或SONH的4-8元杂环基氧基或含有1-3个选自

N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 4-8 元杂环基氨基, 进一步被一个或多个选自氧代基、-C(O)(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b、-S(O)(NH)(CH₂)_nR_b、-S(O)₂(CH₂)_nR_b 或 -NR_aS(O)(NH)(CH₂)_nR_b 中的取代基所取代;

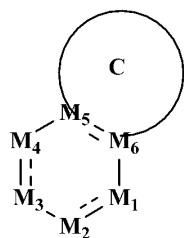
R_a 或 R_b 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₃ 烷基、3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O 或 S 的 4-8 元杂环基, 任选地, 所述含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O 或 S 的 4-8 元杂环基, 进一步被一个或多个选自氧代基、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、3-6 元环烷基或 -SO₂-C₁₋₃ 烷基中的取代基所取代。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于,

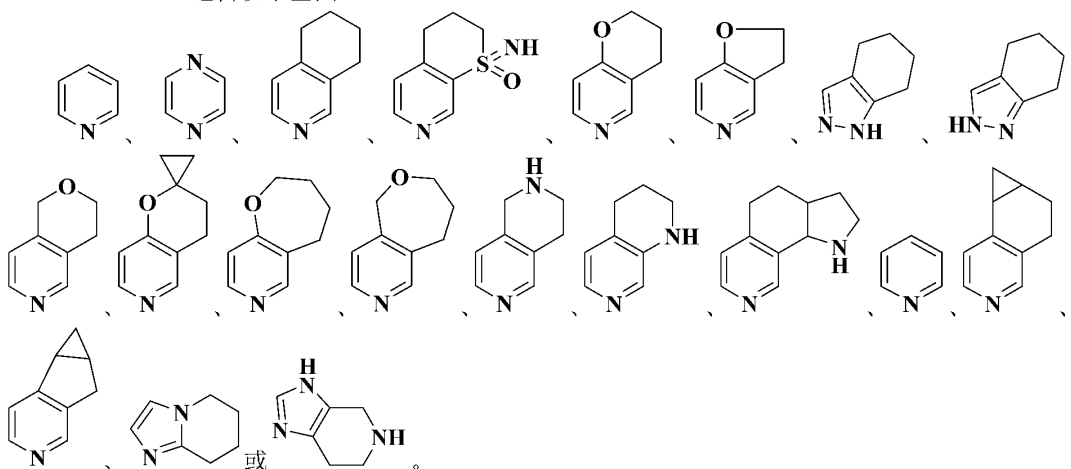
R₂、R₃ 或 R₄ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、3-8 元环烷基、3-8 元环烷基氧基、3-8 元环烷基氨基、C₆₋₁₀ 芳基、含有 1-3 个选自 N、O、S 的 5-6 元杂芳基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O 或 S 的 4-8 元杂环基、-NR_aR_b、-NR_aC(O)R_b 或 -C(O)NR_aR_b;

优选地, R₂、R₃ 或 R₄ 各自独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基或 C₃₋₆ 环烷基氧基。

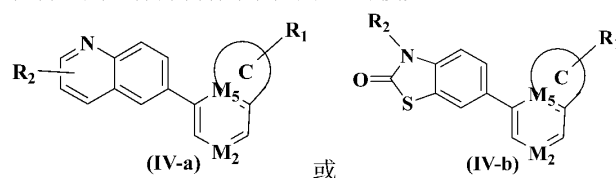
9. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于,



选自以下基团:



10. 根据权利要求 1-9 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 进一步为通式 (IV-a) 或 (IV-b) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



其中:

M₂ 或 M₃ 各自独立地选自 N 或 CH;

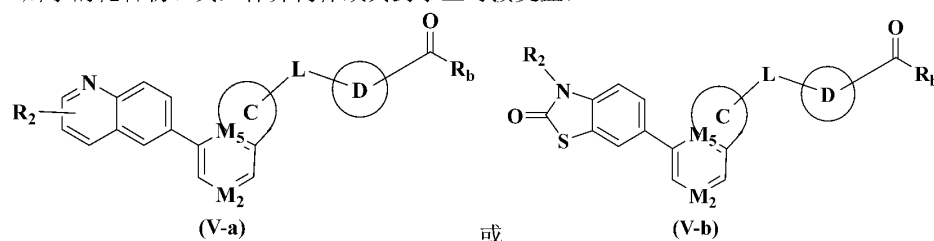
环 C 选自 5-7 元单环烷基, 6-10 双环烷基, 含有 1-3 个选自 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 5-7 元单环杂环基, 含有 1-3 个选自 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 7-10 元双环杂环基或不存在;

R₁ 选自 -C(O)R_b、-NR_aC(O)R_b、-OR_b、-S(O)₂R_b、-S(O)(NH)R_b、-NR_aS(O)₂R_b、-NR_aS(O)(NH)R_b、4-8 元含氮杂环基、4-8 元含氮杂环氧基、4-8 元含氮杂环硫基或 4-8 元含氮杂环氨基, 所述 4-8 元含氮杂环基、4-8 元含氮杂环氧基、4-8 元含氮杂环硫基或 4-8 元含氮杂环氨基任选进一步 -C(O)R_b 或 -S(O)₂R_b 所取代;

R_a 或 R_b 各自独立选自氢、氘、卤素、羟基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O 或 S 的 4-8 元杂环基, 任选, 任选地, 所述 C₁₋₃ 烷基、3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O、S、SO₂ 或 SONH 的 4-8 元杂环基, 进一步被羟基、氨基、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基或 3-6 元环烷基所取代;

R₂ 选自氢、氘、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基或 C₃₋₆ 环烷基氧基。

11. 根据权利要求 10 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 进一步为通式 (V-a) 或 (V-b) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:

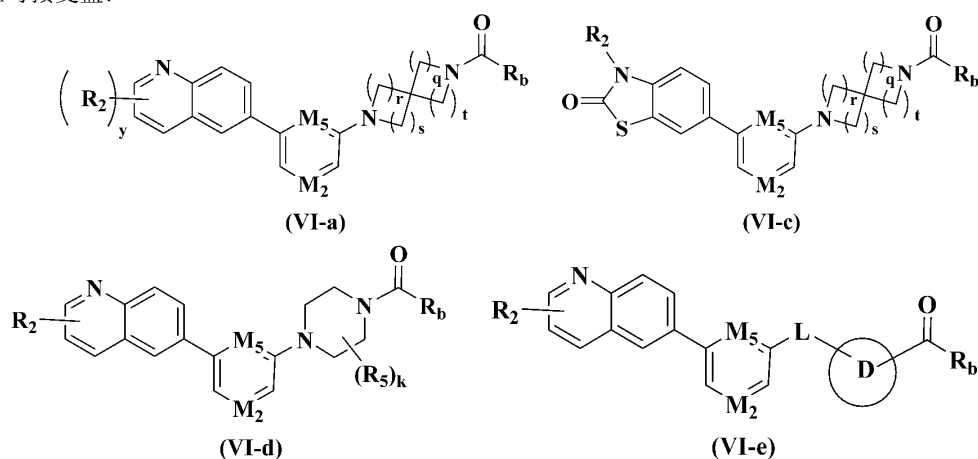


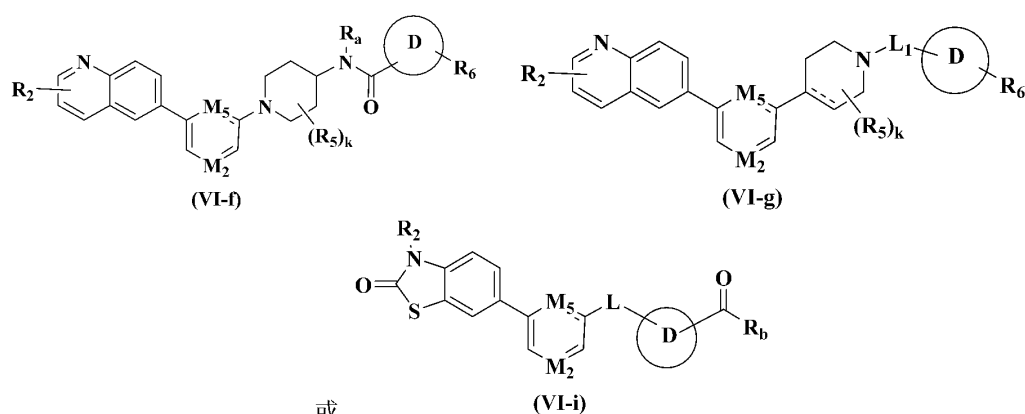
其中,

L 选自键、NH 或 O;

环 D 选自含 1-3 个氮原子的 4-8 元杂环基。

12. 根据权利要求 1-9 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 进一步为通式 (VI-a)、(VI-c)、(VI-d)、(VI-e)、(VI-f)、(VI-g) 和 (VI-i) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:





或

其中:

L 选自 NR_a 、O 或 S;

L_1 选自 $\text{C}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$;

R_a 选自氢、氟、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基或 C_{3-6} 环烷基氧基;

M_2 选自 N 或 CH;

M_5 选自 N 或 CH;

R_2 选自氢、氟、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基或 C_{3-6} 环烷基氧基;

或者, 任意两个 R_2 与相邻的原子形成 3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 $\text{C}(\text{O})$ 、N、O 或 S 的 4-8 元杂环基;

R_b 各自独立地选自氢、氟、卤素、羟基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 $\text{C}(\text{O})$ 、N、O 或 S 的 4-8 元杂环基, 任选地, 所述 3-8 元环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基或含有 1-3 个选自 $\text{C}(\text{O})$ 、N、O 或 S 的 4-8 元杂环基, 进一步被羟基、氨基、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基或 3-6 元环烷基所取代;

R_5 各自独立地选自氢、氟、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基或 C_{3-6} 环烷基氧基;

R_6 选自氢、氟、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基或 C_{3-6} 环烷基;

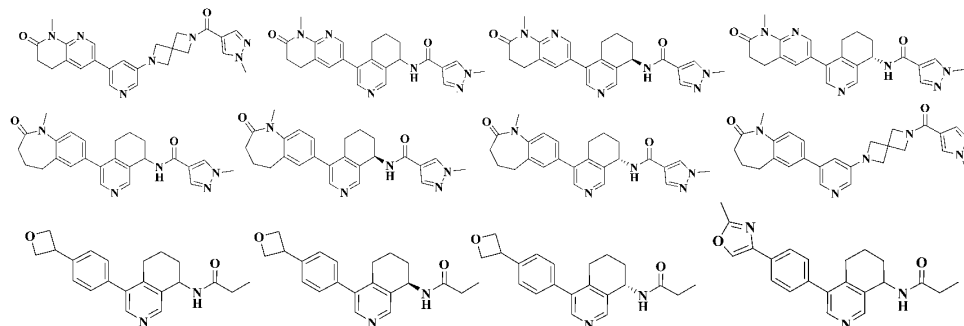
或者任意两个 R_5 与相邻的碳原子形成 3-8 元环烷基或 3-8 元杂环基;

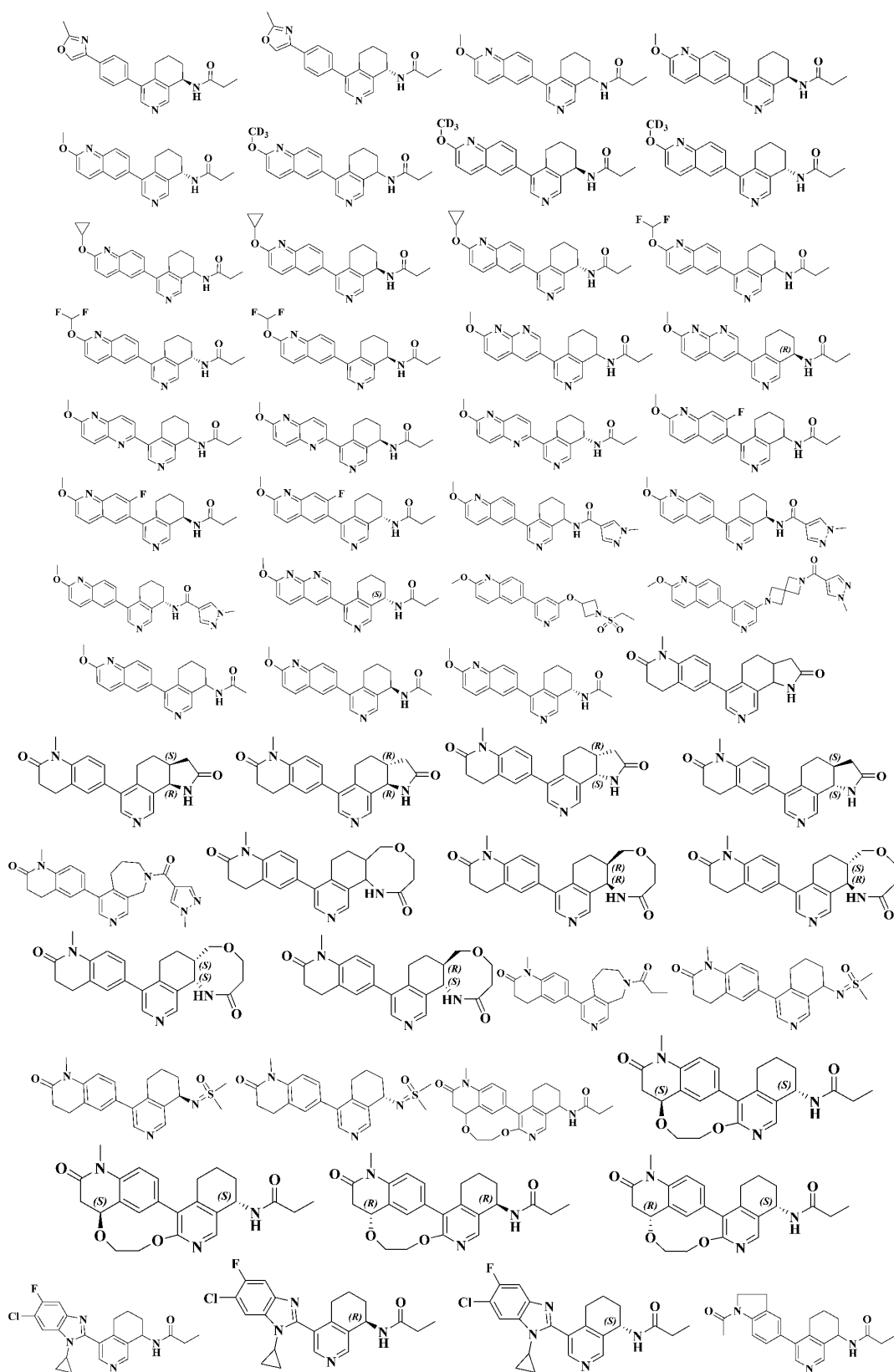
环 D 选自 3-8 元环烷基或 4-8 元杂环基, 优选 4-6 元含氮杂环基, 更优选含 1-2 个氮原子的 4-6 元杂环基;

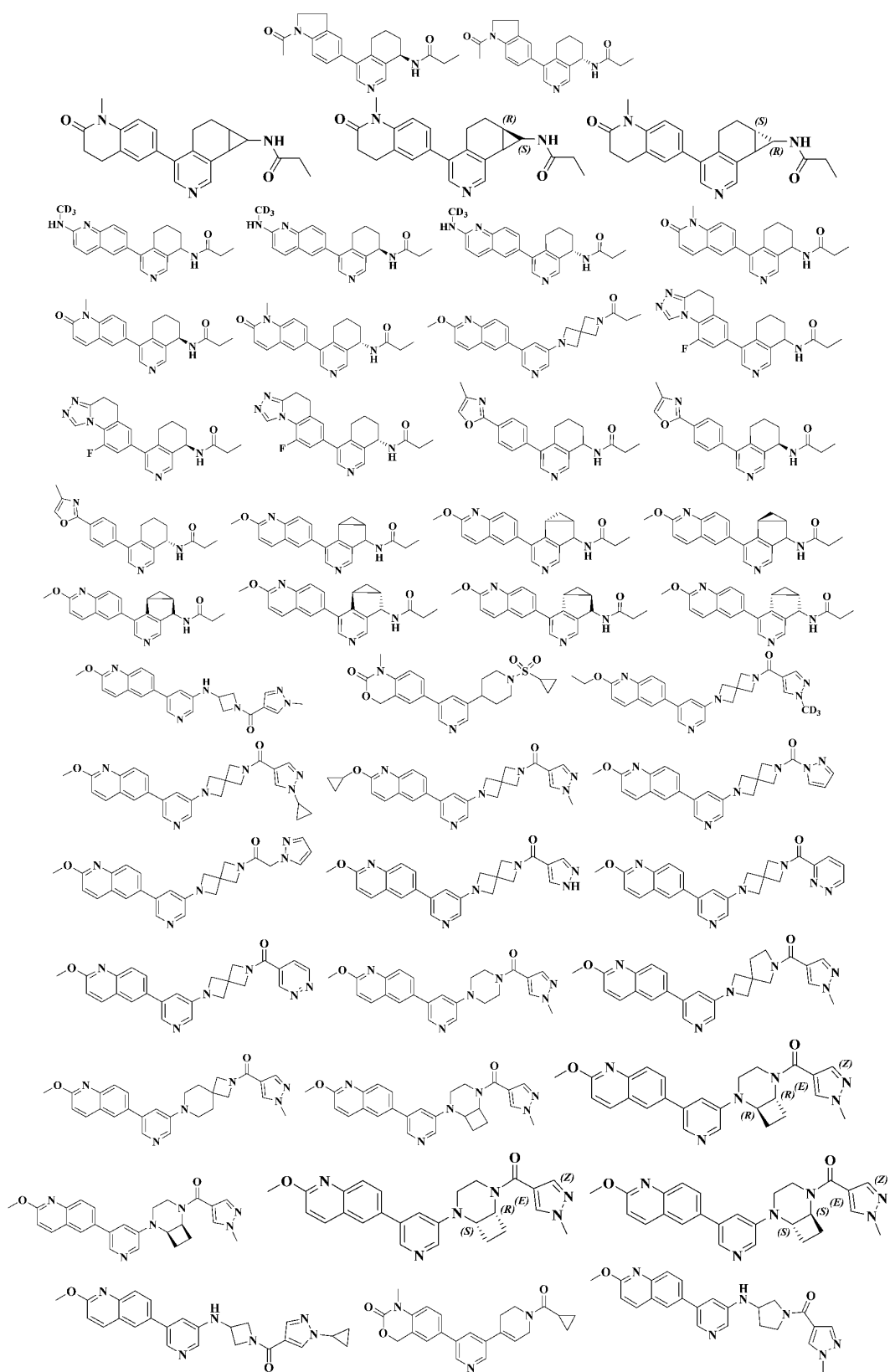
q、r、s、t 各自独立地选自 1 或 2;

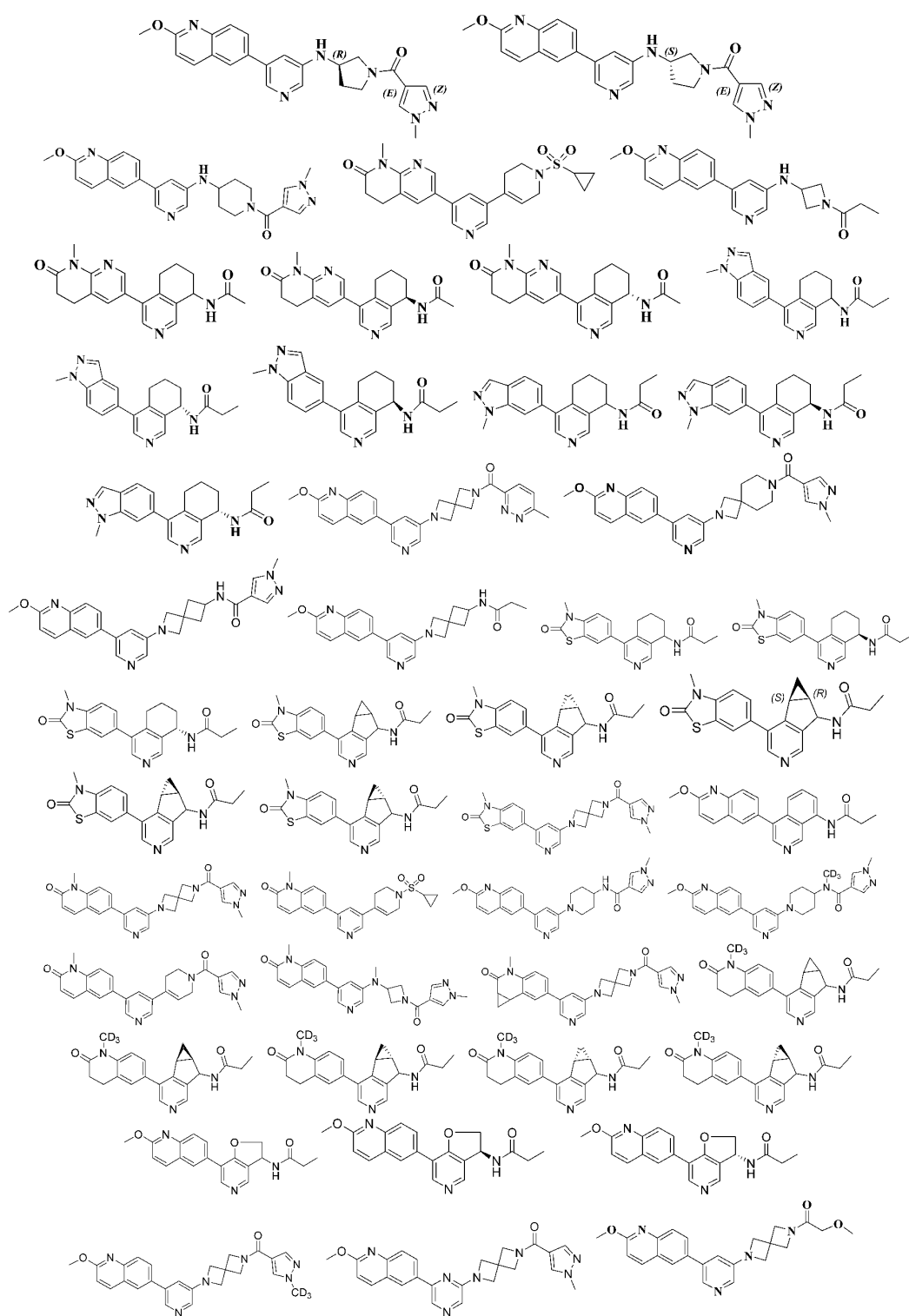
且 k 独立地选自 1、2 或 3。

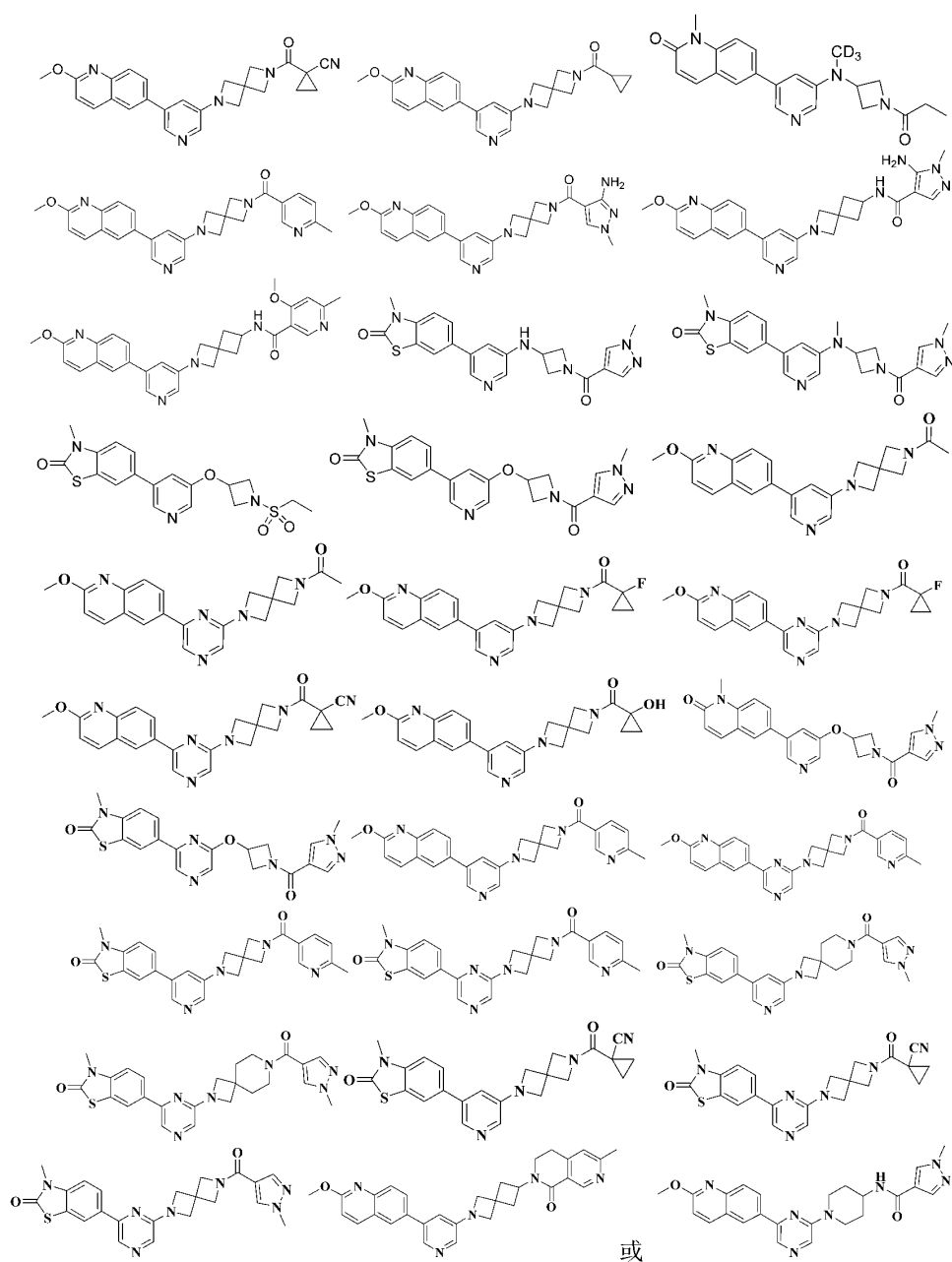
13. 如下任一化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:





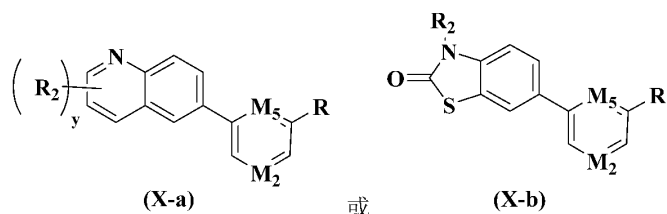






14. 一种药物组合物，其包括治疗有效剂量的权利要求 1~13 任一项所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

15. 一种通式(X-a)或(X-b)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



M_2 或 M_5 各自独立地选自 N 或 CH;

R 各自独立地选自氢、3-10 元环烷基、4-10 元杂环基、3-8 元环烷基氧基、4-8 元杂环基氧基、3-8 元环烷基氨基、4-8 元杂环基氨基、3-8 元环烷基硫基、4-8 元杂环基硫基;

R_2 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、3-8 元环烷基、3-8 元环烷基氧基、3-8 元环烷基氨基、 C_{6-10} 芳基、含有 1-3 个选自 N、O、S 的 5-6 元杂芳基或含有 1-3 个选自 C(O)、N、O 或 S 的 4-8 元杂环基、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 或 $-C(O)NR_aR_b$;

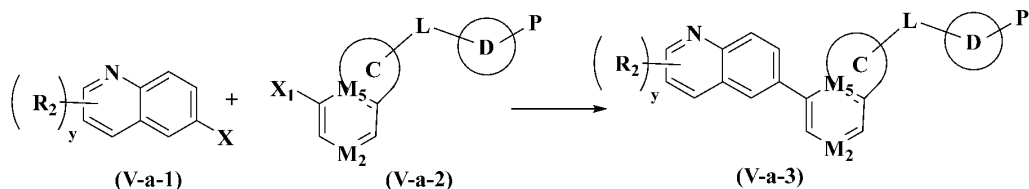
优选地, R_2 各自独立地选自氢、氘、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基或 C_{3-6} 环烷基氧基;

y 选自 1、2 或 3。

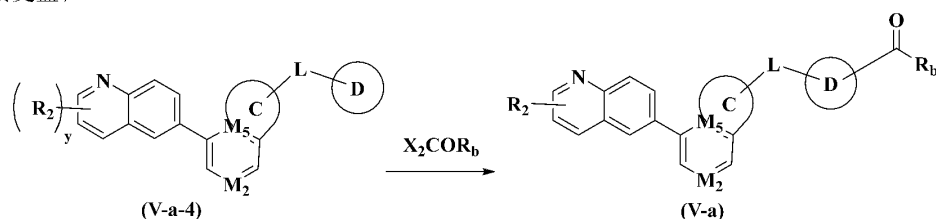
16. 根据权利要求 1 至 13 中任一项的化合物或权利要求 14 所述的药物组合物在制备治疗或预防慢性肾病、肾或心脏纤维化、糖尿病肾病、充血性心力衰竭、高血压、原发性醛固酮增多症和库欣综合征的药物中的用途; 优选地, 所述高血压为难治性高血压, 所述慢性肾病为伴 II 型糖尿病的慢性肾病。

17. 根据权利要求 1~13 任一项所示的通式化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 或权利要求 14 所述的药物组合物在制备治疗与 CYP11B2 相关疾病的药物中的应用。

18. 一种制备式 (V-a-3)、(V-a-6) 或 (V-b-2) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的方法, 包括如下步骤:

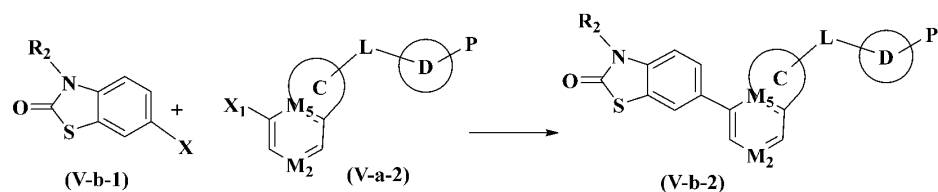


式 (V-a-1) 与式 (V-a-2) 通过偶联反应制备得到式 (V-a-3) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐; 任选地, 式 (V-a-3) 经脱保护得到式 (V-a-4) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐;

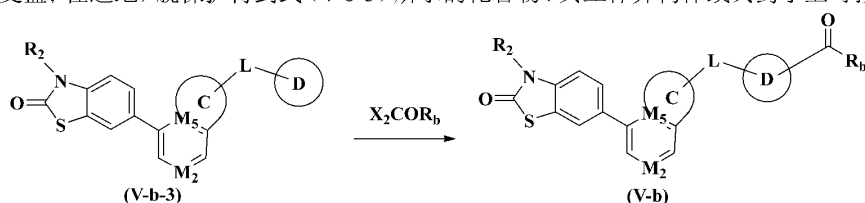


任选地, 式 (V-a-4) 与 X_2COR_b 制备得到通式 (V-a) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐;

或,

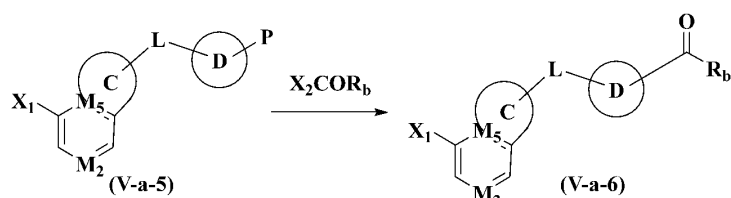


式 (V-b-1) 与式 (V-a-2) 通过偶联反应制备得到式 (V-b-2) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐；任选地，脱保护得到式 (V-b-3) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐；

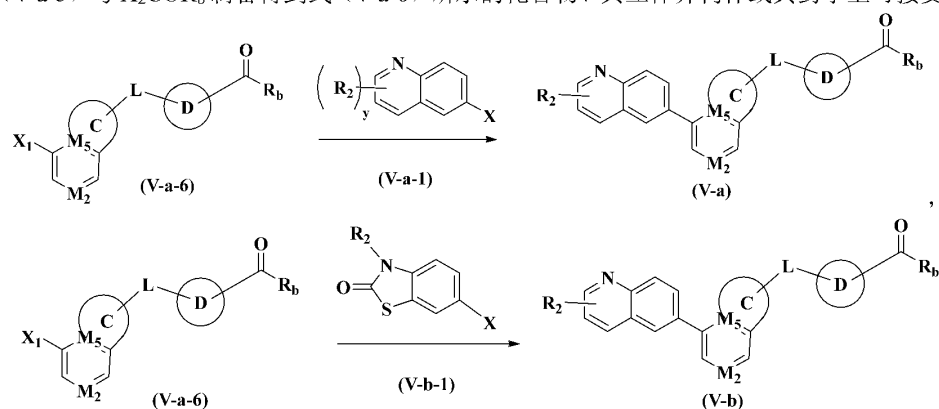


任选地，式 (V-b-3) 与 X_2COR_b 制备得到式 (V-b) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐；

或，



式 (V-a-5) 与 X_2COR_b 制备得到式 (V-a-6) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐；



任选地，式 (V-a-6) 进一步与式 (V-a-1) 或 (V-b-1) 通过偶联反应制备得到式 (V-a) 或式 (V-b) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐；

其中，

X 为硼烷基； X_1 为卤素； X_2 为卤素或羟基；P 为氨基保护基；

M_2 、 M_5 、L、 R_2 、 R_b 、环 C、环 D 和 y 如权利要求 11 所定义。