

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2023年3月9日 (09.03.2023)



(10) 国际公布号  
**WO 2023/030459 A1**

(51) 国际专利分类号:  
C07D 401/06 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)  
A61K 31/495 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/116584

(22) 国际申请日: 2022年9月1日 (01.09.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
202111029788.5 2021年9月2日 (02.09.2021) CN

(71) 申请人: 中国科学院上海药物研究所(SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。 中国科学院武汉病毒研究所(WUHAN INSTITUTE OF VIROLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCE) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市武昌区水果湖街小洪山中区44号, Hubei 430071 (CN)。

(72) 发明人: 周宇(ZHOU, Yu); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。 李佳(LI, Jia); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。 张磊珂(ZHANG, Leike); 中国湖北省武汉市武昌区水果湖街小洪山中区44号, Hubei 430071 (CN)。 姜智冬(JIANG,

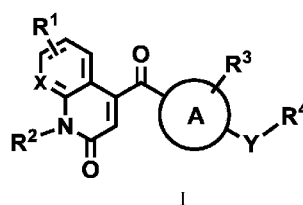
Zhidong); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。 臧奕(ZANG, Yi); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。 张宇旻(ZHANG, Yumin); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。 郑淼(ZHENG, Miao); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。 苏明波(SU, Mingbo); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。 冯勃(FENG, Bo); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。 肖庚富(XIAO, Gengfu); 中国湖北省武汉市武昌区水果湖街小洪山中区44号, Hubei 430071 (CN)。 柳红(LIU, Hong); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。 蒋华良(JIANG, Hualiang); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司(XU&PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路958号天地科技广场1号楼106室, Shanghai 200333 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ,

(54) Title: QUINOLINONE AMIDE-CONTAINING COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR, PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF, AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一类含喹啉酮酰胺的化合物及其制备方法、药物组合物和用途



(57) Abstract: The present invention provides a quinolinone amide-containing compound, a preparation method therefor, a pharmaceutical composition thereof, and a use thereof. Specifically, the present invention provides a quinolinone amide compound having a structure shown in general formula I, and a racemate thereof, an R-isomer thereof, an S-isomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture thereof. The compound has excellent inhibitory activity against 3CL protease, and therefore can be used in treating, preventing, and alleviating diseases related to 3CL protease, especially in treating viral diseases related to 3CL protease, such as diseases caused by SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, Norovirus, etc.

(57) 摘要: 本发明提供了一类含喹啉酮酰胺的化合物及其制备方法、药物组合物和用途, 具体地, 本发明提供了一种通式I所示结构的喹啉酮酰胺类化合物, 及其外消旋体、R-异构体、S-异构体、可药用盐或它们混合物。所述的化合物具有优异的针对3CL蛋白酶的抑制活性, 因此可以用于治疗、预防以及缓解与3CL蛋白酶相关的疾病, 特别是用于治疗存在3CL蛋白酶的病毒性疾病, 如由SARS-CoV-2、SARS-CoV、MERS-CoV、诺如病毒等引发的疾病。



WO 2023/030459 A1

LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,  
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,  
PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

**(84)** 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区  
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,  
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,  
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,  
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,  
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

## 一类含喹啉酮酰胺的化合物及其制备方法、药物组合物和用途

### 技术领域

5 本发明涉及药物化学和药物治疗学领域，具体涉及作为冠状病毒主蛋白酶抑制剂的一类含喹啉酮酰胺的化合物、其制备方法、含此类化合物的药物组合物及作为主蛋白酶(也称 3CLpro)抑制剂，特别是用于治疗存在 3CL 蛋白酶的病毒性疾病，如由 SARS-CoV-2、SARS-CoV、MERS-CoV、诺如病毒等引发的疾病。

### 背景技术

10 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型(SARS-CoV-2)引起的高度传染性疾病，SARS-CoV-2 是一种与 SARS 病毒密切相关的病毒。SARS-CoV-2 主要通过感染者呼吸或咳嗽时排出的小液滴传播。感染者可能没有症状或出现常见的 COVID-19 症状，包括发烧、咳嗽，疲劳、气短、嗅觉丧失，严重者可发展为并发症，包括肺炎、急性呼吸窘迫综合征、多器官衰竭和死亡。

15 造成这次新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的病原体是 SARS-CoV-2，它是一种新型的冠状病毒。冠状病毒直径约 80~120nm，由包膜及其包被的单链正向 RNA 构成，该 RNA 链 5'端具有甲基化的帽状结构，3'端具有 poly(A)尾，基因组全长约 27-32kb。其基因组三分之一的 RNA 用于编码结构蛋白和辅助蛋白，包括囊膜 M 蛋白(membrane, M)、刺突 S 蛋白(spike, S)、包膜 E 蛋白(envelope, E)、核衣壳 N 蛋白(nucleocapsid, N)。其余三分之二的基因组由两个开放阅读框架(open reading frames, ORFs)构成，称为 ORF 1a 与 ORF 1b。其中 ORF 1a 编码约 450 kDa 的多聚蛋白，称为 pp1a，ORF 1a 与 ORF 1b 共同编码约 750 kDa 的多聚蛋白，称为 pp1ab。这两种多聚蛋白，在病毒蛋白水解酶的作用下，释放出多种非结构蛋白(Non-structural proteins, nsps)，执行病毒的复制。

25 3CL 蛋白酶是冠状病毒的关键酶之一，在调节病毒复制的过程中扮演着重要的角色。3CL 蛋白酶(3C-like proteinase, 3CLpro)，又称为主蛋白酶(M<sup>pro</sup>) 能够从至少 11 个保守切割位点水解 pp1a、pp1ab 原始多聚蛋白，帮助其形成复制酶复合体。随着新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的爆发，杨海涛、饶子和团队于 2020 年 1 月 26 日公布了测定的 SARS-CoV-2 冠状病毒 3CL 蛋白酶结合化合物 N3 的晶体结构，分辨率达到了 2.1 Å (PDB ID 6LU7)。SARS-CoV-2 3CLpro 的活性形式为一同源二聚体，包含有两个单  
30 体。每个单体由三个结构域组成，共 306 个残基。结构域 I(残基 8-101)与结构域 II(残基 102-184)具有反向的 β-折叠结构。结构域 III(残基 201-303)含有 5 个 α-螺旋结构，通过一段长的环状区域(残基 185-200)连接到结构域 II。

35 3CL 蛋白酶是冠状病毒以及诺如病毒的关键酶之一，在调节病毒复制的过程中扮演着重要的角色，且 3CL 蛋白酶没有人类同源物。同时，进一步的序列比较显示三种冠状病毒 SARS-CoV，SARS-CoV-2 与 MERS-CoV 的 3CL 蛋白酶表现出高度的结构相似性与保守性。这些特点使得 3CL 蛋白酶成为了抑制 SARS-CoV-2 以及其他类型病毒的一个富有吸引力的成药靶点。

40 科研人员针对 3CL 蛋白酶的抑制剂做了大量工作，这些抑制剂按结构特点划分，可以大体分为两类：拟肽类抑制剂和非拟肽类小分子抑制剂。拟肽类抑制剂主要利用亲电的“弹头”基团(warhead groups)来共价结合 3CL 蛋白酶的半胱氨酸残基，从而实现

不可逆的抑制效果。非拟肽类小分子抑制剂主要通过结合口袋中的氨基酸残基形成氢键、疏水键以及范德华力相互作用来实现抑制效果。

5 拟肽类抑制剂的作用过程可以分为两个步骤。首先，模仿天然肽类底物的抑制剂分子结合到 3CL 蛋白酶上，形成一个非共价复合物。然后，在空间上非常接近靶蛋白具有催化活性残基的“弹头”基团，受到亲核进攻，形成一个含有半胱氨酸参与的共价键。这些“弹头”基团通常为迈克尔受体、醛或者酮，能够与结合口袋中的半胱氨酸发生共价结合，从而产生抑制作用。

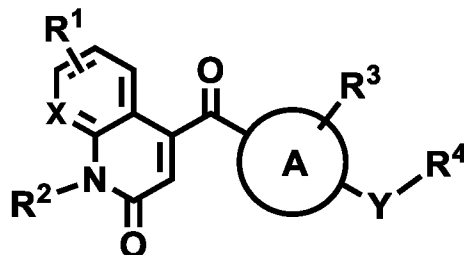
10 非拟肽类小分子抑制剂主要通过结合口袋中 S1'、S1、S2 和 S4 区域的氨基酸残基形成氢键、疏水键以及范德华力相互作用来实现抑制效果。这些抑制剂可以通过高通量筛选、基于现有药物筛选、计算机分子对接等方法来获得。目前，针对此类 SARS-CoV-2 3CL 蛋白酶的抑制剂研究报道还十分有限。一般认为，非共价抑制剂与氨基酸残基有着较弱的、可逆的结合，这种可逆的相互作用可以避免脱靶效应带来的危害，毒性较共价抑制剂更低，适合长期使用。因此，针对这类小分子非共价 3CL 蛋白酶抑制剂的研究是十分有必要的。

15

### 发明内容

本发明的目的是提供新型的 3CL 蛋白酶抑制剂，并用于 SARS-CoV-2、SARS-CoV、MERS-CoV、诺如病毒等存在 3CL 蛋白酶的病毒性疾病的的治疗。


20 本发明的第一方面，提供了一种通式 I 所示结构的喹啉酮酰胺类化合物，及其外消旋体、R-异构体、S-异构体、可药用盐或它们混合物：



通式 I

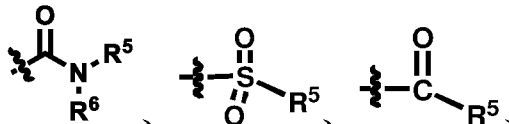
其中，

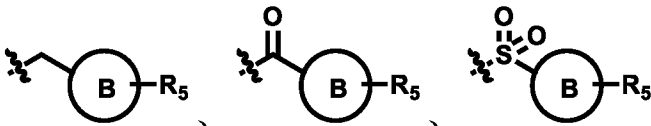
25 X 为 CH 或 N；其中，当 X 为 CH 时，所述的 CH 上的氢原子可以被 R<sup>1</sup> 取代；  
Y 选自下组：-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-CO-、-CONH-、或-SO<sub>2</sub>-，其中 n 为 0、1、2、3 或 4；

30  环选自下组：4-7 元杂单环、或 7-20 元杂多环(包括稠环、桥环或螺环)；

R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 选自下组：氢、卤素、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、-S(O)<sub>2</sub>OH、C1-C6 烷基磺酰基、C6-C10 芳基、和 3-12 元杂环基；

35 R<sup>3</sup> 为位于 A 环上的 1、2、3 或 4 个选自下组的取代基：氢、卤素、氰基、硝基、氨基、胺基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、-S(O)<sub>2</sub>OH、C1-C6 烷基磺酰基、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、芳基或杂芳环取代的 C1-C6 烷基、环烷烃或杂环烃取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、C3-C8 卤

代环烷基、C6-C10 芳基、3-12 元杂环基、  


; 其中, 两个相邻的取代基可以与  $\textcircled{\text{A}}$  环上的原子首尾相连形成并环, 或  $\textcircled{\text{A}}$  环上同一原子上的两个取代基首尾相连与  $\textcircled{\text{A}}$  环形成螺环; 且当 A 环为哌嗪环时, 所述的  $\text{R}^3$  不为 H;

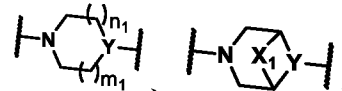
5  $\textcircled{\text{B}}$  环选自下组: 4-7 元杂单环、或 7-20 元杂多环(包括稠环、桥环或螺环);

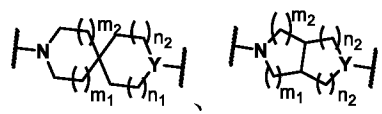
$\text{R}^4$  各自独立地选自下组: 取代或未取代的苯基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基; 其中, 所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: 卤素、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、C1-C6 烷基磺酰基、C6-C10 芳基、和 3-12 元杂环基;

10  $\text{R}^5$  和  $\text{R}^6$  各自独立地选自下组: 氢、卤素、氰基、硝基、氨基、胺基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、C1-C6 烷基磺酰基、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、芳基或杂芳环取代的 C1-C6 烷基、被 C3-C8 环烷烃、3-8 元杂环烃、7-12 元螺杂环烃或 9-12 元稠杂环烃取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、C3-C8 卤代环烷基、C3-C10 芳基或杂芳基、3-12 元杂环基;

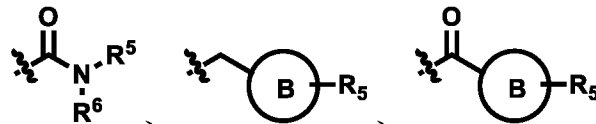
15 其中, 所述杂芳环、杂稠环或杂环基各自独立地含有 1~4 个选自氧、硫和氮中的杂原子; 除非特别说明, 所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷烃、环烷基、杂环烃、杂环基、芳基、杂芳基各自独立地被 1-3 个选自下组的取代基取代: 卤素、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、C1-C6 烷基磺酰基、C6-C10 芳基、和 3-12 元杂环基;

所述的卤素为 F、Cl、Br 或 I。

在另一优选例中, 所述的  $\textcircled{\text{A}}$  环选自下组:  


25 , 其中  $m_1$ ,  $m_2$ ,  $n_1$  和  $n_2$  分别选自 0、1、2、3 或 4;  $\text{X}_1$  分别选自  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  和 O; Y 分别选自 CH 和 N。

在另一优选例中, 所述的  $\text{R}^3$  选自下组的取代基: 氢、羟基、羟甲基、羧基、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、芳基或杂芳环取代的 C1-C6 烷基、环烷烃或杂环烃

取代的 C1-C6 烷基、  
; 其中, 两个相邻的取代基可以与  $\textcircled{\text{A}}$  环上的原子首尾相连形成并环, 或  $\textcircled{\text{A}}$  环上同一原子上的两个取代基首尾

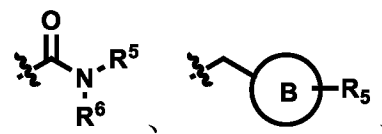
相连与  $\textcircled{\text{A}}$  环形成螺环；

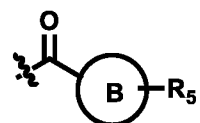
$\text{R}^5$  和  $\text{R}^6$  选自下组：氢、卤素、氰基、硝基、氨基、胺基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、C1-C6 烷基磺酰基、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、芳基或杂芳环取代的 C1-C6 烷基、环烷烃或杂环烃取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、C3-C8 卤代环烷基、C6-C10 芳基、3-12 元杂环基。

在另一优选例中，所述的  $\text{R}^4$  各自独立地选自下组：取代或未取代的苯基，所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：卤素、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、C1-C6 烷基磺酰基。

在另一优选例中，所述的  $\textcircled{\text{A}}$  选自下组：，其中  $m_1$ ，和  $n_1$  可分别选自 0、1 或 2； $\text{X}_1$  可分别选自  $\text{CH}_2$  和  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ；Y 选自 N。

在另一优选例中，所述的  $\text{R}^3$  选自下组的取代基：氢、芳基或杂芳环取代的 C1-C6

15 烷基、环烷烃或杂环烃取代的 C1-C6 烷基、



本发明的第二方面，提供了一种药物组合物，所述的药物组合物包括：如本发明第一方面所述的式 I 化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物中的一种或多种，以及一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。

20 本发明的第三方面，提供了一种如本发明第一方面所述的式 I 化合物，其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物的用途，其用于制备治疗或预防与 3CL 蛋白酶活性相关的疾病的药物组合物。

在另一优选例中，所述的疾病是存在 3CL 蛋白酶的病毒引发的疾病，较佳地，所述的病毒选自下组：SARS-CoV-2、SARS-CoV、MERS-CoV、诺如病毒，或其组合。

25 应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

### 30 附图说明

图 1 显示了部分化合物的  $\text{IC}_{50}$  数据。

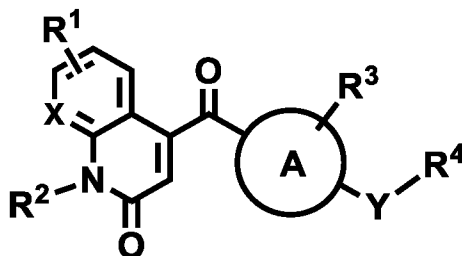
### 具体实施方式

35 本发明人经过长期而深入的研究，设计合成了一类结构新颖的喹啉酮酰胺类化合物，所述的化合物具有优异的针对 3CL 蛋白酶的抑制活性，因此可以用于治疗、预防以

及缓解与 3CL 蛋白酶相关的疾病，特别是用于治疗存在 3CL 蛋白酶的病毒性疾病，如由 SARS-CoV-2、SARS-CoV、MERS-CoV、诺如病毒等引发的疾病。基于上述发现，发明人完成了本发明。

## 5 式 I 化合物

本发明提供了一种通式 I 所示结构的喹啉酮酰胺类化合物，及其外消旋体、R-异构体、S-异构体、可药用盐或它们混合物：



通式 I

10 其中，

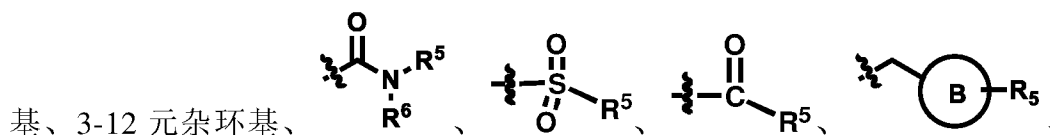
X 为 CH 或 N；其中，当 X 为 CH 时，所述的 CH 上的氢原子可以被 R<sup>1</sup> 取代；

Y 选自下组：-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-CO-、-CONH-、或-SO<sub>2</sub>-，其中 n 为 0、1、2、3 或 4；

(A) 环选自下组：4~7 元杂单环、或 7-20 元杂多环(包括稠环、桥环或螺环)；

15 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 选自下组：氢、卤素、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、磺酰基、C6-C10 芳基、和 3-12 元杂环基；

20 R<sup>3</sup> 为位于 A 环上的 1、2、3 或 4 个选自下组的取代基：氢、卤素、氰基、硝基、氨基、胺基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、磺酰基、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、芳基或杂芳环取代的 C1-C6 烷基、环烷烃或杂环烃取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、C3-C8 卤代环烷基、C6-C10 芳



基、3-12 元杂环基、

其中，两个相邻的取代基可以与 (A) 环上的原子首尾相连形成并环，或 (A) 环上同一原子上的两个取代基首尾相连与 (A) 环形成螺环；且当 A

25 环为哌嗪环时，所述的 R<sup>3</sup> 不为 H；

(B) 环选自下组：4-7 元杂单环、或 7-20 元杂多环(包括稠环、桥环或螺环)；

R<sup>4</sup> 各自独立地选自下组：取代或未取代的苯基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基；其中，所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：卤素、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、卤素取代的

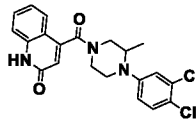
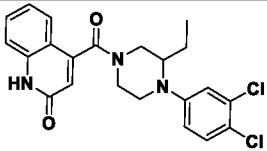
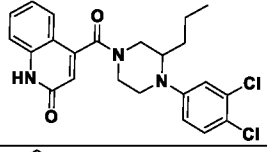
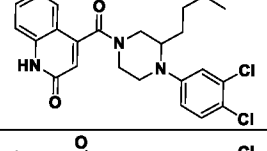
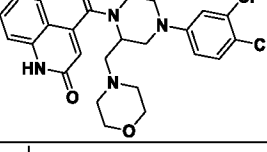
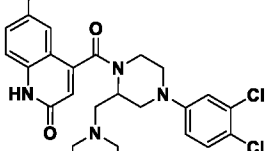
C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、磺酰基、C6-C10 芳基、和 3-12 元杂环基；

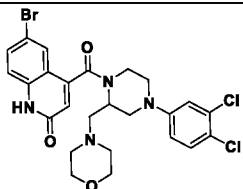
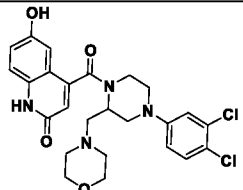
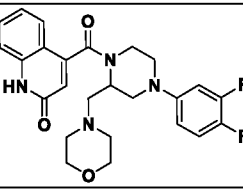
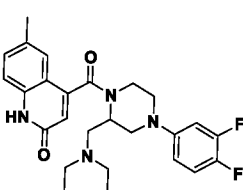
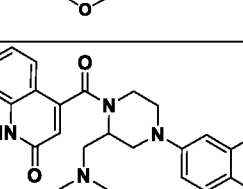
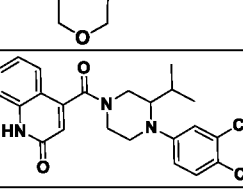
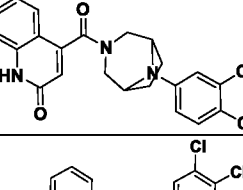
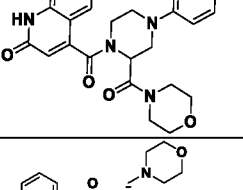
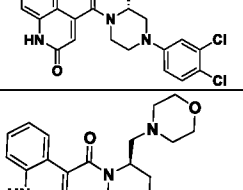
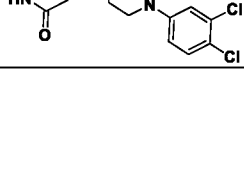
$R^5$  和  $R^6$  各自独立地选自下组：氢、卤素、氰基、硝基、氨基、胺基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、磺酰基、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、芳基或杂芳环取代的 C1-C6 烷基、被 C3-C8 环烷烃、3-8 元杂环烃、7-12 元螺杂环烃或 9-12 元稠杂环烃取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、C3-C8 卤代环烷基、C6-C10 芳基、3-12 元杂环基；

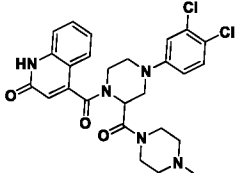
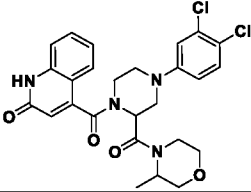
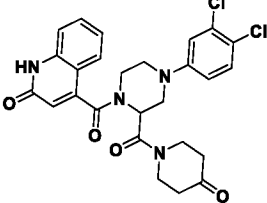
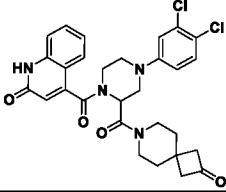
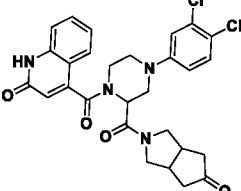
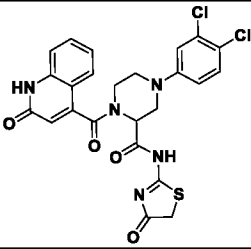
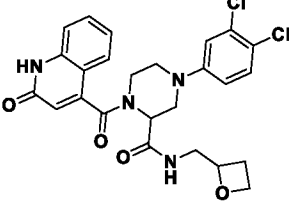
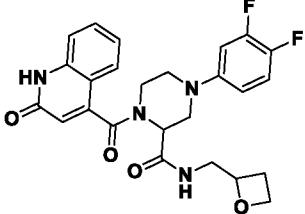
其中，所述杂芳环、杂稠环或杂环基各自独立地含有 1~4 个选自氧、硫和氮中的杂原子；除非特别说明，所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷烃、环烷基、杂环烃、杂环基、芳基、杂芳基各自独立地被 1-3 个选自下组的取代基取代：卤素、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、磺酰基、C6-C10 芳基、和 3-12 元杂环基；

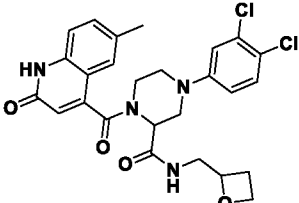
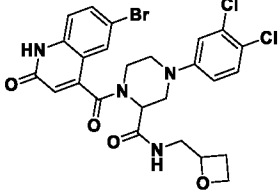
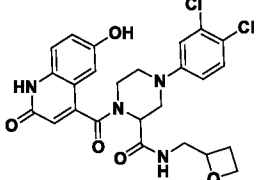
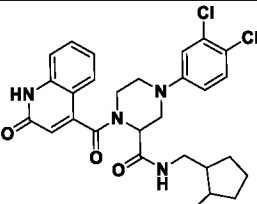
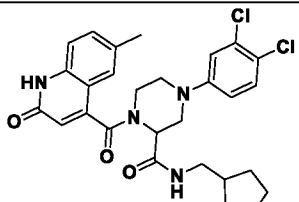
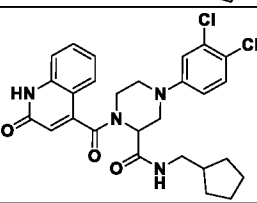
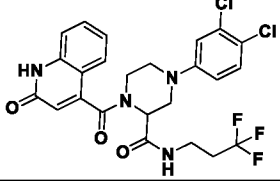
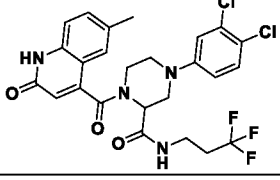
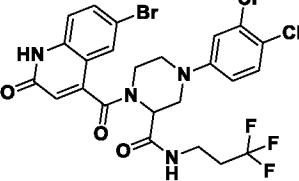
所述的卤素为 F、Cl、Br 或 I。

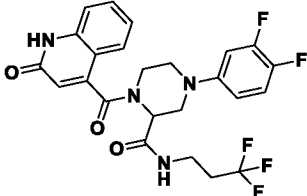
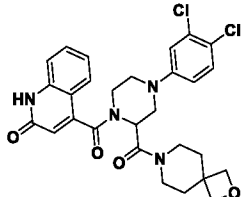
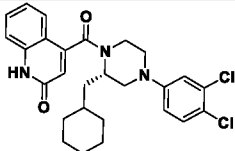
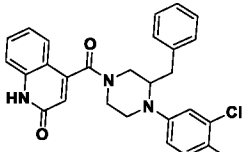
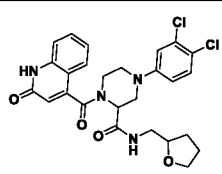
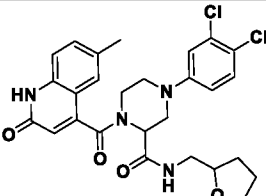
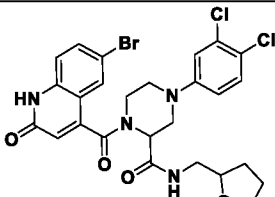
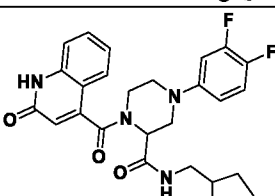
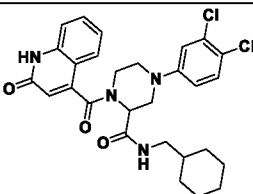
15 在再一优选例中，所述的化合物为如表 A 中所示的化合物。

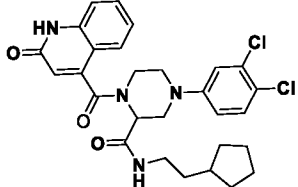
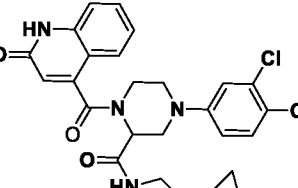
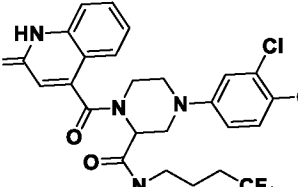
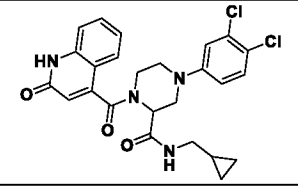
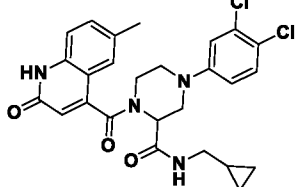
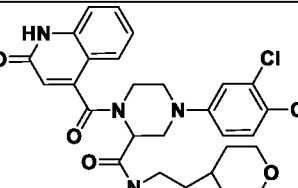
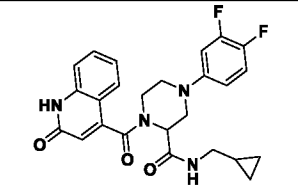
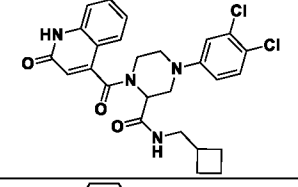
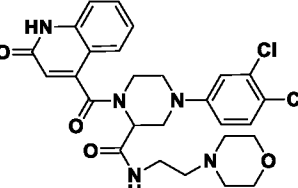
| 编号 | 结构式   | 化合物名称  |
|----|---|--|
| 1  |   | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-3-甲基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮           |
| 2  |  | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-3-乙基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮           |
| 3  |  | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-3-丙基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮           |
| 4  |  | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-3-丁基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮           |
| 5  |  | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮      |
| 6  |  | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮 |

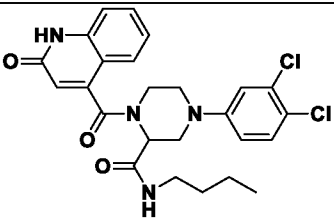
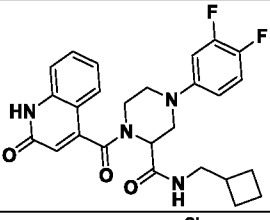
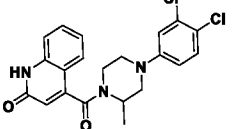
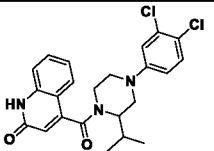
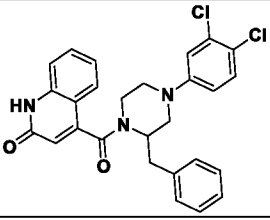
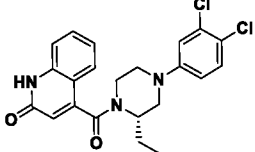
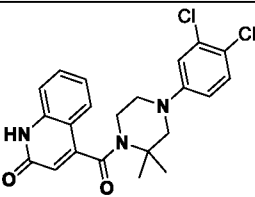
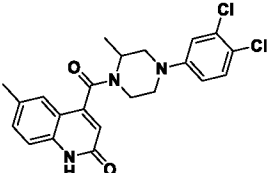
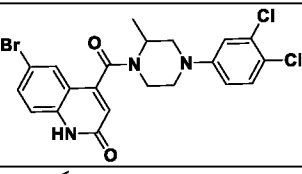
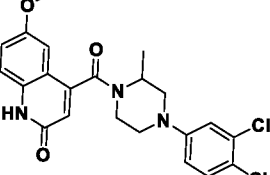
|    |   |  |
|----|---|--|
| 7  |    | 6-溴-4-(4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮 |
| 8  |    | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)-6-羟基喹啉-2(1H)-酮   |
| 9  |    | 4-(4-(3,4-二氟苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮        |
| 10 |    | 4-(4-(3,4-二氟苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮   |
| 11 |   | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)-1,8-萘啶-2(1H)-酮   |
| 12 |  | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-3-异丙基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮            |
| 13 |  | 4-(8-(3,4-二氯苯基)-3,8-二氯杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)喹啉-2(1H)-酮 |
| 14 |  | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉-4-羰基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮      |
| 15 |  | (R)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮    |
| 16 |  | (S)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮    |

|    |   |   |
|----|---|---|
| 17 |    | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮                 |
| 18 |    | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(3-甲基吗啉-4-羰基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮                 |
| 19 |    | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(4-氧代哌啶-1-羰基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮                 |
| 20 |    | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(2-氧代-7-氮杂螺 [3.5]壬烷-7-羰基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮     |
| 21 |   | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(2-氧代-7-氮杂螺 [3.5]壬烷-7-羰基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮     |
| 22 |  | 4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(4-氧代-4,5-二氢噻唑-2-基)哌嗪-2-羧酰胺 |
| 23 |  | 4-(3,4-二氯苯基)-N-(氧杂环丁-2-基甲基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺        |
| 24 |  | 4-(3,4-二氟苯基)-N-(氧杂环丁-2-基甲基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺        |

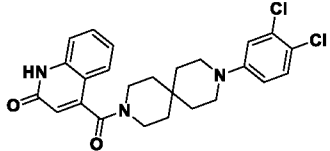
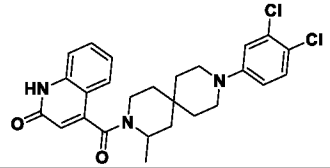
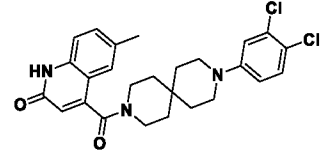
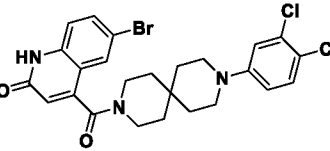
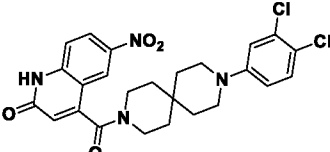
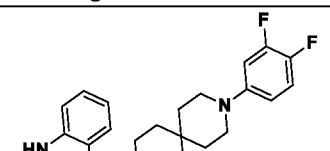
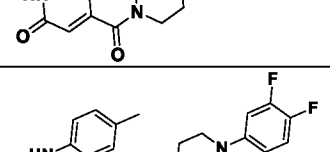
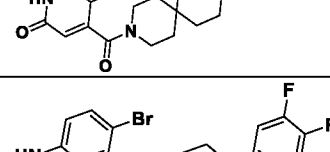
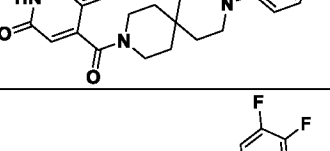
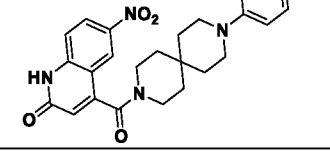
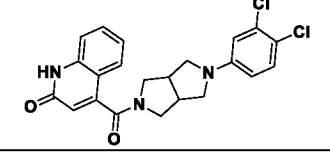
|    |   |   |
|----|---|---|
| 25 |    | 4-(3,4-二氯苯基)-1-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(氧杂环丁-2-基甲基)哌嗪-2-羧酰胺 |
| 26 |    | 1-(6-溴-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-4-(3,4-二氯苯基)-N-(氧杂环丁-2-基甲基)哌嗪-2-羧酰胺  |
| 27 |    | 4-(3,4-二氯苯基)-1-(6-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(氧杂环丁-2-基甲基)哌嗪-2-羧酰胺 |
| 28 |    | 4-(3,4-二氯苯基)-N-(((2-甲基环戊基)甲基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺    |
| 29 |  | N-(环戊基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺      |
| 30 |  | N-(环戊基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺           |
| 31 |  | 4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-2-羧酰胺      |
| 32 |  | 4-(3,4-二氯苯基)-1-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-2-羧酰胺 |
| 33 |  | 1-(6-溴-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-4-(3,4-二氯苯基)-N-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-2-羧酰胺  |

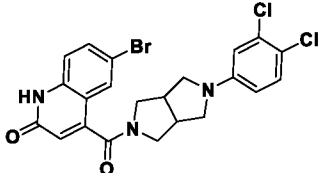
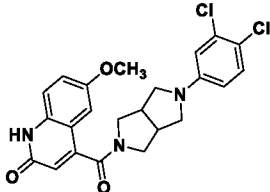
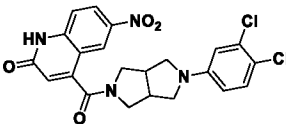
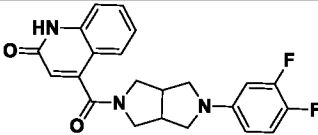
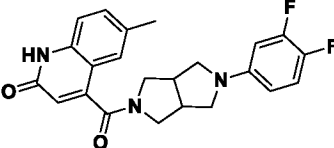
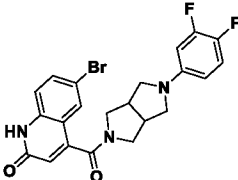
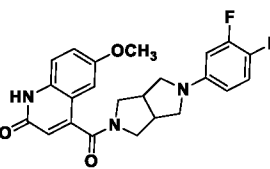
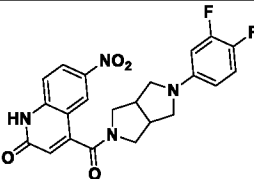
|    |   |  |
|----|---|--|
| 34 |    | 4-(3,4-二氟苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-2-羧酰胺         |
| 35 |    | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(2-氧杂-7-氮杂螺 [3.5]壬烷-7-羰基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮      |
| 36 |    | (S)-4-(2-(环己基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮                    |
| 37 |    | 4-(3-苄基-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮                             |
| 38 |   | 4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)哌嗪-2-羧酰胺       |
| 39 |  | 4-(3,4-二氯苯基)-1-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)哌嗪-2-羧酰胺  |
| 40 |  | 1-(6-溴-2-氧代-1,2, -二氢喹啉-4-羰基)-4-(3,4-二氯苯基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)哌嗪-2-羧酰胺 |
| 41 |  | 4-(3,4-二氟苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)哌嗪-2-羧酰胺       |
| 42 |  | N-(环己基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺              |

|    |   |   |
|----|---|---|
| 43 |    | N-(2-环戊基乙基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)吡咯啉-2-甲酰胺            |
| 44 |    | N-(2-环丙基乙基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)吡咯啉-2-甲酰胺            |
| 45 |    | 4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(4,4,4-三氟丁基)吡咯啉-2-甲酰胺         |
| 46 |    | N-(环丙基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)吡咯啉-2-羧酰胺              |
| 47 |   | N-(环丙基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)吡咯啉-2-羧酰胺         |
| 48 |  | 4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)吡咯啉-2-甲酰胺 |
| 49 |  | N-(环丙基甲基)-4-(3,4-二氟苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)吡咯啉-2-羧酰胺              |
| 50 |  | N-(环丁基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢二甲苯甲酸-4-甲基)吡咯啉-2-酰胺            |
| 51 |  | 4-(3,4-二氯苯基)-N-(2-吗啉乙基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)吡咯啉-2-甲酰胺             |

|    |   |   |
|----|---|---|
| 52 |    | 正丁基-4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-甲酰胺       |
| 53 |    | N-(环丁基甲基)-4-(3,4-二氟苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺 |
| 54 |    | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮                |
| 55 |    | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-异丙基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮               |
| 56 |   | 4-(2-苄基-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮                |
| 57 |  | (S)-4-(4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-乙基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮         |
| 58 |  | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2,2-二甲基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮             |
| 59 |  | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基哌嗪-1-羰基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮           |
| 60 |  | 6-溴-4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮            |
| 61 |  | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基哌嗪-1-羰基)-6-甲氧基喹啉-2(1H)-酮          |

|    |  |  |
|----|--|--|
| 62 |  | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基哌嗪-1-羰基)-6-羟基喹啉-2(1H)-酮              |
| 63 |  | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基哌嗪-1-羰基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮              |
| 64 |  | 4-(8-(3,4-二氯苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮  |
| 65 |  | 6-溴-4-(8-(3,4-二氯苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)喹啉-2(1H)-酮   |
| 66 |  | 4-(8-(3,4-二氯苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-6-甲氧基喹啉-2(1H)-酮 |
| 67 |  | 4-(8-(3,4-二氯苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮  |
| 68 |  | 4-(8-(3,4-二氟苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)喹啉-2(1H)-酮       |
| 69 |  | 4-(8-(3,4-二氟苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮  |
| 70 |  | 6-溴-4-(8-(3,4-二氟苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)喹啉-2(1H)-酮   |
| 71 |  | 4-(8-(3,4-二氟苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮  |

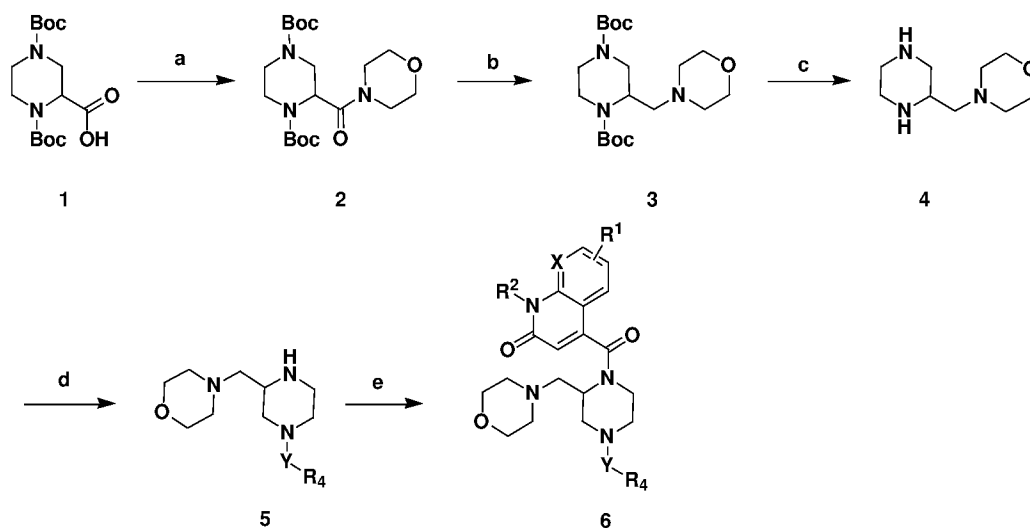
|    |   |   |
|----|---|---|
| 72 |    | 4-(9-(3,4-二氯苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)喹啉-2(1H)-酮      |
| 73 |    | 4-(9-(3,4-二氯苯基)-2-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)喹啉-2(1H)-酮 |
| 74 |    | 4-(9-(3,4-二氯苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮 |
| 75 |    | 6-溴-4-(9-(3,4-二氯苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)喹啉-2(1H)-酮  |
| 76 |    | 4-(9-(3,4-二氯苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮 |
| 77 |   | 4-(9-(3,4-二氟苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)喹啉-2(1H)-酮      |
| 78 |  | 4-(9-(3,4-二氟苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮 |
| 79 |  | 6-溴-4-(9-(3,4-二氟苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)喹啉-2(1H)-酮  |
| 80 |  | 4-(9-(3,4-二氟苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮 |
| 81 |  | 4-(5-(3,4-二氯苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)喹啉-2(1H)-酮         |
| 82 |  | 4-(5-(3,4-二氯苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮    |

|    |   |   |
|----|---|---|
| 83 |    | 6-溴-4-(5-(3,4-二氯苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)喹啉-2(1H)-酮   |
| 84 |    | 4-(5-(3,4-二氯苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-6-甲氧基喹啉-2(1H)-酮 |
| 85 |    | 4-(5-(3,4-二氯苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮  |
| 86 |    | 4-(5-(3,4-二氟苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)喹啉-2(1H)-酮       |
| 87 |    | 4-(5-(3,4-二氟苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮  |
| 88 |  | 6-溴-4-(5-(3,4-二氟苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)喹啉-2(1H)-酮   |
| 89 |  | 4-(5-(3,4-二氟苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-6-甲氧基喹啉-2(1H)-酮 |
| 90 |  | 4-(5-(3,4-二氟苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮  |

### 式 I 化合物的制备

本发明还提供了一种通式 I 表示的化合物的制备方法，该制备方法按照如下方案进行(示例)：

5 路线一：



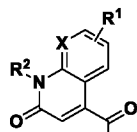
步骤 a: 化合物 1 溶于有机溶剂, 室温下加入 HATU、吗啉、DIPEA, 反应得化合物 2; 所述有机溶剂为四氢呋喃、乙醚、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二氧六环、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷或其混合物;

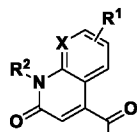
5 步骤 b: 化合物 2 溶于有机溶剂, 加入  $BH_3$ -THF 配合物, 加热搅拌至反应完全, 得化合物 3; 所述有机溶剂为四氢呋喃、乙醚、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二氧六环、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷或其混合物; 加热温度范围为  $50\sim 80^\circ C$ ;

10 步骤 c: 化合物 3 溶于有机溶剂中, 加入酸的二氧六环溶液, 加热搅拌至反应完全得化合物 4; 所述有机溶剂为四氢呋喃、乙醚、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二氧六环、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷或其混合物; 所述酸为盐酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸;

15 步骤 d: 将化合物 4 溶于有机溶剂中, 加入芳基化合物、三二亚苄基丙酮二钯、2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯、一定量碱, 加热回流, 得中间体 5; 所述芳基化合物选自取代或未取代的苯、取代或未取代的 5-12 元杂芳香化合物; 其中, 所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: 卤素、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、磺酰基、C6-C10 芳基、和 3-12 元杂环基; 所述有机溶剂为四氢呋喃、乙醚、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二氧六环、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷或其混合物; 所述碱为醋酸钠、NaOH、KOH、乙醇钠、甲醇钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、三乙胺或二异丙基乙胺; 加热温度范围为  $90\sim 110^\circ C$ ;

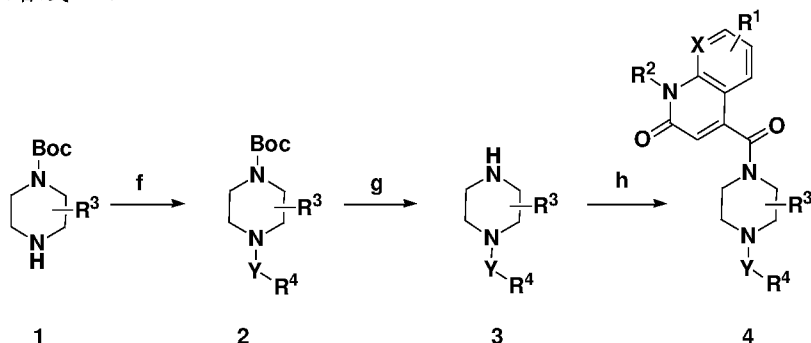
20 步骤 e: 将酸溶于有机溶剂中, 加入一定量碱、缩合剂, 在室温条件下滴加中间体



25 5 的溶液, 得化合物 6; 所述酸选自 , 其中 X 可独立选自 C 或 N;  $R^1$  和  $R^2$  选自下组: 氢、卤素、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、磺酰基、C6-C10 芳基、和 3-12 元杂环基; 所述缩合剂为 HATU 或 CMPI; 所述有机溶剂为四氢呋喃、乙醚、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二氧六环、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷或其混合

物；所述碱为醋酸钠、NaOH、KOH、乙醇钠、甲醇钠、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺或二异丙基乙胺。

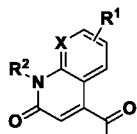
路线二：

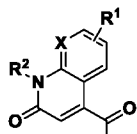


5 步骤 f: 将化合物 1 溶于有机溶剂中, 加入芳基化合物、三二亚苄基丙酮二钯、2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯、一定量碱, 加热回流, 得中间体 2; 所述芳基化合物选自取代或未取代的苯基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基; 其中, 所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: 卤素、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、磺酰基、C6-C10 芳基、和 3-12 元杂环基; 所述有机溶剂为四氢呋喃、乙醚、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二氧六环、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷或其混合物; 所述碱为醋酸钠、NaOH、KOH、乙醇钠、甲醇钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、三乙胺或二异丙基乙胺; 加热温度范围为 90~110°C;

15 步骤 g: 将化合物 2 溶于有机溶剂中并在 0 °C 搅拌条件下缓慢加入酸, 反应液在室温下搅拌反应 1 小时待反应完毕后浓缩, 剩余物溶于 100 mL 乙酸乙酯中并用饱和碳酸钠溶液洗涤并调节 PH 至 8-9, 随后依次用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩即得到黄色油状物即为中间体 3。所述有机溶剂为四氢呋喃、乙醚、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二氧六环、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷或其混合物; 所述酸为三氟乙酸、三氟甲磺酸或者盐酸。

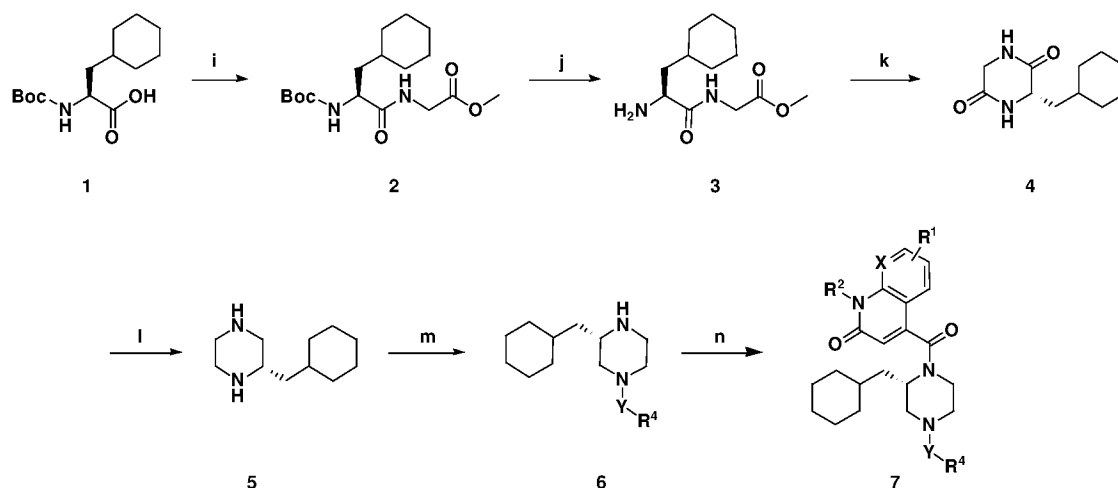
20 步骤 h: 将酸溶于有机溶剂中, 加入一定量碱、缩合剂, 在室温条件下滴加中间体 3



25 的溶液, 得化合物 4; 所述酸选自 , 其中 X 可独立选自 C 或 N; R1 和 R2 选自下组: 氢、卤素、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、磺酰基、C6-C10 芳基、和 3-12 元杂环基; 所述缩合剂为 HATU 或 CMPI; 所述有机溶剂为四氢呋喃、乙醚、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二氧六环、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷或其混合物; 所述碱为醋酸钠、NaOH、KOH、乙醇钠、甲醇钠、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺或二异丙基乙胺。

30

路线三：



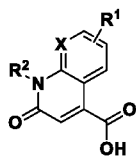
步骤 i: 在圆底烧瓶中装入 N-(叔丁氧羰基)-3-环己基-L-丙氨酸, 缩合剂, 甘氨酸甲酯盐酸盐和 DMF。向其中添加 DIPEA。在室温下搅拌 5 分钟后, 将混合物用水稀释, 并用乙醚萃取。分离各层, 并将有机相用水和盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 浓缩, 得到 N-(叔丁氧基羰基)-3-环己基-L-丙氨酰甘氨酸甲酯, 浓缩物为黄色油状物, 直接用于下一步。所述缩合剂为 HATU 或 CMPI。

步骤 j 和 k: 在圆底烧瓶中装入 N-(叔丁氧基羰基)-3-环己基-L-丙氨酰甘氨酸甲酯, DCM 和 TFA。30 分钟后, 将混合物浓缩, 然后重新溶于 2 M 氨的 MeOH 溶液中并在室温下搅拌过夜, 白色沉淀物析出, 过滤收集形成的产物, 得到(3S)-3-(环己基甲基)-2, 5-哌嗪二酮。

步骤 l: 在圆底烧瓶中装入(3S)-3-(环己基甲基)-2,5-哌嗪二酮, 有机溶剂和氢化铝锂。加热至 70°C 过夜后, 将混合物冷却至室温, 缓慢加入十水合硫酸钠。搅拌 1 小时后, 将混合物过滤, 并浓缩滤液, 得到(2S)-2-(环己基甲基)哌嗪, 为无色油状物, 将其粗品用于下一步反应。所述有机溶剂为四氢呋喃、乙醚、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二氧六环、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷或其混合物。

步骤 m: 将化合物 5 溶于有机溶剂中, 加入芳基化合物、三二亚苄基丙酮二钯、2,2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯、一定量碱, 加热回流, 得中间体 6; 所述芳基化合物选自取代或未取代的苯基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基; 其中, 所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: 卤素、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、磺酰基、C6-C10 芳基、和 3-12 元杂环基; 所述有机溶剂为四氢呋喃、乙醚、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二氧六环、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷或其混合物; 所述碱为醋酸钠、NaOH、KOH、乙醇钠、甲醇钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、三乙胺或二异丙基乙胺; 加热温度范围为 90~110°C;

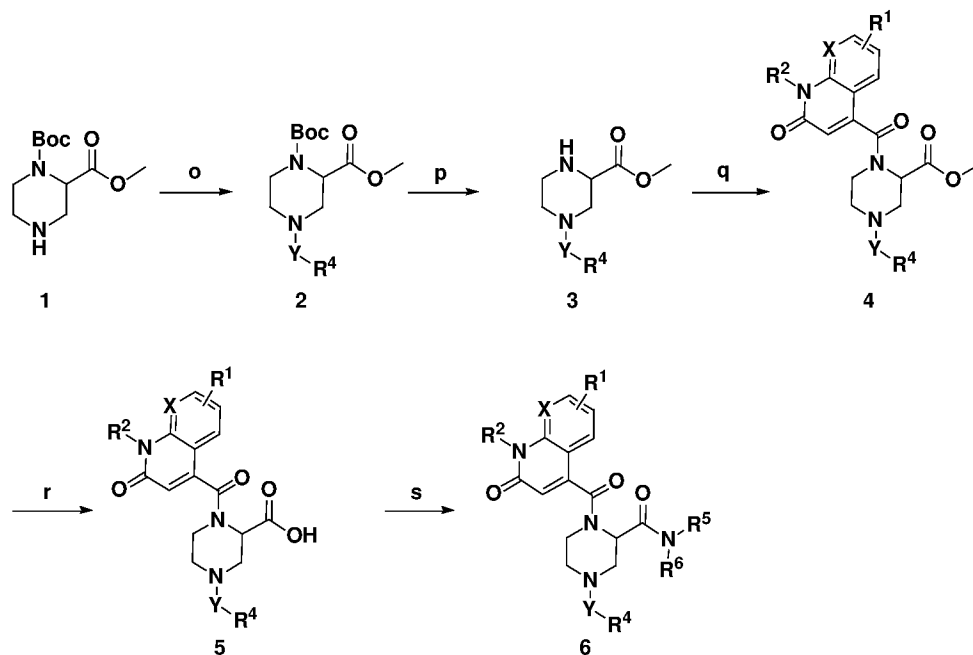
步骤 n: 将酸溶于有机溶剂中, 加入一定量碱、缩合剂, 在室温条件下滴加中间体 6



的溶液, 得化合物 7; 所述酸选自  $\text{C}_1\text{-C}_6$  羧酸, 其中 X 可独立选自 C 或 N;  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  选自下组: 氢、卤素、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、磺酰基、C6-C10 芳基、和 3-12 元杂环基; 所

述缩合剂为 HATU 或 CMPI;所述有机溶剂为四氢呋喃、乙醚、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二氧六环、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷或其混合物;所述碱为醋酸钠、NaOH、KOH、乙醇钠、甲醇钠、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺或二异丙基乙胺。

5 路线四:




步骤 o: 将化合物 1 溶于有机溶剂中, 加入芳基化合物、三二亚苺基丙酮二钯、2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯、一定量碱, 加热回流, 得中间体 2; 所述芳基化合物选自取代或未取代的苯基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基; 其中, 所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: 卤素、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、磺酰基、C6-C10 芳基、和 3-12 元杂环基; 所述有机溶剂为四氢呋喃、乙醚、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二氧六环、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷或其混合物; 所述碱为醋酸钠、NaOH、KOH、乙醇钠、甲醇钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、三乙胺或二异丙基乙胺; 加热温度范围为 90~110°C;

步骤 p: 将化合物 2 溶于有机溶剂中并在 0 °C 搅拌条件下缓慢加入酸, 反应液在室温下搅拌反应 1 小时待反应完毕后浓缩, 剩余物溶于 100 mL 乙酸乙酯中并用饱和碳酸钠溶液洗涤并调节 PH 至 8-9, 随后依次用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩即得到黄色油状物即为中间体 3。所述有机溶剂为四氢呋喃、乙醚、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二氧六环、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷或其混合物; 所述酸为三氟乙酸、三氟甲磺酸或者盐酸。

步骤 q: 将酸溶于有机溶剂中, 加入一定量碱、缩合剂, 在室温条件下滴加中间体 3



的溶液, 得化合物 4; 所述酸选自 , 其中 X 可独立选自 C 或 N; R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 选自下组: 氢、卤素、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、氰基、硝

基、氨基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、磺酰基、C6-C10芳基、和3-12元杂环基；所述缩合剂为HATU或CMPI；所述有机溶剂为四氢呋喃、乙醚、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二氧六环、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷或其混合物；所述碱为醋酸钠、NaOH、KOH、乙醇钠、甲醇钠、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺或二异丙基乙胺；

5 步骤 r: 将化合物 4 溶于适量 THF/H<sub>2</sub>O 的混合溶剂，加入氢氧化钾，回流下搅拌反应二小时，待反应完毕后旋干溶剂，使用盐酸调节 PH 至酸性，观察到有固体析出，抽滤收集固体即为中间体 5。

10 步骤 s: 将中间体 5 溶于有机溶剂中，加入一定量碱、缩合剂和胺，得化合物 6；R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 可独自选自下组：氢、卤素、氰基、硝基、氨基、胺基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、磺酰基、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、芳基或杂芳环取代的 C1-C6 烷基、环烷烃或杂环烃取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、C3-C8 卤代环烷基、C6-C10 芳基、3-12 元杂环基。所述缩合剂为 HATU 或 CMPI；所述有机溶剂为四氢呋喃、乙醚、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、乙  
15 二醇二乙醚、二氧六环、乙醇、甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷或其混合物；所述碱为醋酸钠、NaOH、KOH、乙醇钠、甲醇钠、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺或二异丙基乙胺。

### 药物组合物和施用方法

20 由于本发明化合物具有优异的 3CL 蛋白酶抑制活性，因此本发明化合物及其各种晶型，药学上可接受的无机或有机盐，水合物或溶剂合物，以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于治疗、预防以及缓解与 3CL 蛋白酶相关的疾病，特别是用于治疗存在 3CL 蛋白酶的病毒性疾病，如由 SARS-CoV-2、SARS-CoV、MERS-CoV、诺如病毒等引发的疾病。

25 本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有 1-3000(活性剂量范围 3-30 mg/kg) mg 本发明化合物/剂，更佳地，含有 10-2000 mg 本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

30 “药学上可以接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组分能和本发明的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂  
35 (如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括(但并不限于)：口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

40 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a) 填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b) 粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c) 保湿剂，例如，甘油；(d) 崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某

些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e) 缓溶剂，例如石蜡；(f) 吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h) 吸附剂，例如，高岭土；和(i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

5 固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

10 用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酞剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

15 除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

20 用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。

25 使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于 60kg 体重的人而言，日给药剂量通常为 1~2000mg，优选 6~600mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围内的。

30 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。本发明中用到的起始原料未经特别说明，均为商业购买。

### 35 **实施例 1 4-(4-(3,4-二氯苯基)-3-甲基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮(1)**

#### **1.1 4-(3,4-二氯苯基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯**

40 氩气保护下，将 1-Boc-3-甲基哌嗪 (1 g, 5.37 mmol) 与 3,4-二氯溴苯 (1.33 g, 5.91 mmol) 溶于 20 mL 甲苯中，随后加入三二亚苄基丙酮二钯 (Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, 184.6 mg, 0.2 mmol)，2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (X-Phos, 238.1 mg, 0.5 mmol) 和碳酸铯 (3.26 g, 10 mmol)，将反应液升温至 110 °C 下搅拌反应过夜，待反应完毕后冷却至室温并用硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤。收集滤液加 50 mL 水稀释并用 40 mL 乙酸乙酯萃取 2 次，随后合并有机相依次用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥并浓缩旋干得

棕黄色油状物，将油状物以石油醚/乙酸乙酯=10:1 作为洗脱剂进行柱色谱分离得无色固体(1.06 g, 产率 60%)。

### 1.2 1-(3,4-二氯苯基)-3-甲基哌嗪

5 将 4-(3,4-二氯苯基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (1 g, 3.02 mmol) 溶于 15 mL 二氯甲烷中并在 0 °C 搅拌条件下缓慢加入 15 mL 的三氟乙酸,反应液在室温下搅拌反应 1 小时待反应完毕后浓缩, 剩余物溶于 100 mL 乙酸乙酯中并用饱和碳酸钠溶液洗涤并调节 PH 至 8-9, 随后依次用饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩即得到黄色油状物即为 1-(3,4-二氯苯基)-3-甲基哌嗪 (628 mg, 产率 90%)。

### 1.3 终产物 1 的合成

10 将 1-(3,4-二氯苯基)-3-甲基哌嗪 (628 mg, 2.72 mmol) 溶于 20 ml DMF, 加入 2-羟基喹啉-4-甲酸(565 mg, 2.99 mmol), 2-氯-1-甲基吡啶碘化物 (CMPI, 800 mg, 3.13 mmol), DIPEA (675 mg, 5.22 mmol), 室温下搅拌反应一小时, 待反应完毕后加入过量的水, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 依次用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩旋干得棕黄色油状物, 将油状物以二氯甲烷/甲醇=20:1 作为洗脱剂进行柱色谱分离得黄色固体即为化合物 1 (546 mg, 产率 50%)。LRMS (ESI) m/z 417(M+)

### 实施例 2 4-(4-(3,4-二氯苯基)-3-乙基哌嗪-1-羧基)喹啉-2(1H)-酮的制备(2)

20 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 3-乙基哌嗪-1-羧酸叔丁酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 2。LRMS (ESI) m/z 431(M+)

### 实施例 3 4-(4-(3,4-二氯苯基)-3-丙基哌嗪-1-羧基)喹啉-2(1H)-酮的制备(3)

25 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 3-丙基哌嗪-1-羧酸叔丁酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 3。LRMS (ESI) m/z 445(M+)

### 实施例 4 4-(4-(3,4-二氯苯基)-3-丁基哌嗪-1-羧基)喹啉-2(1H)-酮的制备(4)

30 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 3-丁基哌嗪-1-羧酸叔丁酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 4。LRMS (ESI) m/z 459(M+)

### 实施例 5 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羧基)喹啉-2(1H)-酮的制备(5)

#### 5.1 2-(吗啉-4-羧基)哌嗪-1,4-二羧酸二叔丁酯

35 在 1 L 圆底烧瓶中装入吗啉(2.9 g, 33.3 mmol), HATU(12.7 g, 33.3 mmol), 1,4-双(叔丁氧羰基)哌嗪-2-羧酸(10.0 g, 30.3 mmol)和 DMF。向其中添加 DIPEA(7.8 g, 60.6 mmol)。在室温搅拌 1 h 后, 将混合物用水稀释, 然后用乙醚萃取。分离有机层, 用水, 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液, 盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩, 得到 2-(吗啉-4-羧基)哌嗪-1,4-二羧酸二叔丁酯(10.9 g, 产率 90%), 为白色固体。

#### 5.2 4-(哌嗪-2-基甲基)吗啉

40 在 1 L 的圆底烧瓶中装入 2-(吗啉-4-羧基)哌嗪-1,4-二羧酸二叔丁酯(10.9 g, 30 mmol)和 100 mL THF, 向其中加入 BH<sub>3</sub>-THF 配合物(1 M, 120 mL, 120 mmol)。加热至 50 °C 保持 2 小时, 然后冷却到 0 °C, 用甲醇缓慢淬灭。将混合物真空浓缩, 然后用 200mL EtOAc 稀释。向其中加入 40 mL 4N HCl 的二氧六环溶液。将混合物在 70 °C 搅拌 2.5 小时, 然后过滤收集得到的白色沉淀物, 为 7-4 的盐酸盐。将该盐酸盐溶于适量乙酸乙酯中并用饱和碳酸钠溶液洗涤并调节 PH 至 8-9, 使用乙酸乙酯萃取多次,

直至水相中不再残留产物，随后合并有机相，用无水硫酸钠干燥并浓缩旋干得无色油状物，即为化合物 7-4 (4 g, 产率 72%)。

### 5.3 4-((4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-2-基)甲基)吗啉

氩气保护下，将 4-((4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-2-基)甲基)吗啉 (1 g, 5.4 mmol) 与 3,4-二氯溴苯 (1.34 g, 5.94 mmol) 溶于 20 mL 甲苯中，随后加入三二亚苄基丙酮二钯 (Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, 203.0 mg, 0.22 mmol)，2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (X-Phos, 238.1 mg, 0.5 mmol) 和碳酸铯 (3.26 g, 10 mmol)，将反应液升温至 110 °C 下搅拌反应过夜，待反应完毕后冷却至室温并用硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤。收集滤液加 50 mL 水稀释并用 40 mL 乙酸乙酯萃取 2 次，随后合并有机相依次用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥并浓缩旋干得棕黄色油状物，将油状物以二氯甲烷/甲醇=20:1 作为洗脱剂进行柱色谱分离得黄色油状物即为化合物 7-5 (1.07 g, 产率 60%)。

### 5.4 终产物 5 的合成

将 4-((4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-2-基)甲基)吗啉 (1.07 g, 3.24 mmol) 溶于 20 ml DMF，加入 2-羟基喹啉-4-甲酸 (674 mg, 3.56 mmol)，2-氯-1-甲基吡啶碘化物 (CMPI, 910 mg, 3.56 mmol)，DIPEA (838 mg, 6.48 mmol)，室温下搅拌反应一小时，待反应完毕后加入过量的水，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，依次用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥并浓缩旋干得棕黄色油状物，将油状物以二氯甲烷/甲醇=20:1 作为洗脱剂进行柱色谱分离得黄色固体即为化合物 JZD-07 (812 mg, 产率 50%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.62 (s, 1H), 7.55 (d, J = 51.0 Hz, 4H), 7.21 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.69 (d, J = 49.9 Hz, 2H), 5.17 (d, J = 39.8 Hz, 1H), 3.73 (m, 6H), 3.40 (d, J = 30.8 Hz, 3H), 3.07 (dd, J = 61.9, 30.7 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 22.4 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 114.0 Hz, 4H)。LRMS (ESI) m/z 501(M<sup>+</sup>)

### 25 实施例 6 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮的制备(6)

将 2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-甲基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 5，得产物 6。LRMS (ESI) m/z 515(M<sup>+</sup>)

### 30 实施例 7 6-溴-4-(4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮的制备(7)

将 2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-溴-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 5，得产物 7。LRMS (ESI) m/z 579(M<sup>+</sup>)

### 35 实施例 8 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)-6-羟基喹啉-2(1H)-酮制备(8)

将 2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 5，得产物 8。LRMS (ESI) m/z 517(M<sup>+</sup>)

### 40 实施例 9 4-(4-(3,4-二氟苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮(9)

将 3,4-二氯溴苯替换成 3,4-二氟溴苯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 5，得产物 9。LRMS (ESI) m/z 469 (M<sup>+</sup>)

**实施例 10 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮(10)**

将 3,4-二氯溴苯替换成 3,4-二氟溴苯, 2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-甲基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 5, 得产物 10。

LRMS (ESI) m/z 483 (M+)

5

**实施例 11 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)-1,8-萘啶-2(1H)-酮(11)**

将 2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 2-氧-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-羧酸,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 5, 得产物 11。LRMS (ESI) m/z 502 (M+)

**实施例 12 4-(4-(3,4-二氯苯基)-3-异丙基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮(12)**

将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 3-异丙基哌嗪-1-羧酸叔丁酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 12。LRMS (ESI) m/z 444(M+)

**实施例 13 4-(8-(3,4-二氯苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)喹啉-2(1H)-酮(13)**

将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 13。LRMS (ESI) m/z 428(M+)

**实施例 14 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉-4-羰基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮(14)****14.1 1-(叔丁基)2-甲基 4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1,2-二羧酸酯**

氩气保护下, 将 1-(叔丁基)2-甲基哌嗪-1,2-二羧酸酯 (**13-1**)(1 g, 4.1 mmol)与 3,4-二氯溴苯 (1.0 g, 4.5 mmol) 溶于 20 mL 甲苯中, 随后加入三二亚苄基丙酮二钯 (Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, 151 mg, 0.16 mmol), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (X-Phos, 190.5 mg, 0.4 mmol)和碳酸铯 (2.61 g, 8 mmol), 将反应液升温至 110 °C下搅拌反应过夜, 待反应完毕后冷却至室温并用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。收集滤液加 50 mL 水稀释并用 40 mL 乙酸乙酯萃取 2 次, 随后合并有机相依次用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩旋干得棕黄色油状物, 将油状物以石油醚/乙酸乙酯=10:1 作为洗脱剂进行柱色谱分离得无色固体即为化合物 **13-2** (1.1 g, 产率 68%)。

25

**14.2 4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-2-羧酸甲酯**

将 1-(叔丁基)2-甲基 4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1,2-二羧酸酯 (1.1 g, 2.82 mmol) 溶于 15 mL 二氯甲烷中并在 0 °C搅拌条件下缓慢加入 15 mL 的三氟乙酸,反应液在室温下搅拌反应 1 小时待反应完毕后浓缩, 剩余物溶于 100 mL 乙酸乙酯中并用饱和碳酸钠溶液洗涤并调节 PH 至 8-9, 随后依次用饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩即得到黄色油状物即为 4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-2-羧酸甲酯 (734 mg, 产率 90%)。

30

**14.3 4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酸甲酯**

将 4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-2-羧酸甲酯 (734 mg, 2.54 mmol) 溶于 20 ml DMF, 加入 2-羟基喹啉-4-甲酸(530 mg, 2.8 mmol), 2-氯-1-甲基吡啶碘化物 (CMPI, 716 mg, 2.8 mmol), DIPEA (657 mg, 5.08 mmol), 室温下搅拌反应一小时, 待反应完毕后加入过量的水, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 依次用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩旋干得棕黄色油状物, 将油状物以二氯甲烷/甲醇=20:1 作为洗脱剂进行柱色谱分离得黄色固体即为化合物 **13-4** (1.1 g, 产率 94%)。

40

**14.4 4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酸**

将 4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酸甲酯 (1.1 g, 2.39 mmol) 溶于适量 THF/H<sub>2</sub>O 的混合溶剂, 加入氢氧化钾 (536 mg, 9.56 mmol), 回流下搅拌反应二小时, 待反应完毕后旋干溶剂, 使用盐酸调节 PH 至酸性, 观察到有固体析出, 抽滤收集固体即为化合物 **13-5** (960 mg, 产率 90%)。

5

#### 14.5 终产物 14 的合成

将 4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酸 (100 mg, 0.224 mmol) 溶于 10 ml DMF, 加入吗啉(22 mg, 0.25 mmol), HATU (95.1 mg, 0.25 mmol), DIPEA (58.2 mg, 0.45 mmol), 室温下搅拌反应一小时, 待反应完毕后加入过量的水, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 依次用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩旋干得棕黄色油状物, 将油状物以二氯甲烷/甲醇=20:1 作为洗脱剂进行柱色谱分离得黄色固体即为化合物 **14** (79.6 mg, 产率 69%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.55 (s, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.76 – 6.61 (m, 2H), 5.60 (d, J = 97.2 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.59 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.50 – 3.41 (m, 2H), 3.04 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 2.09 (s, 2H). LRMS (ESI) m/z 517(M<sup>+</sup>)

15

#### 实施例 15 (R)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮(15)

将 1,4-双(叔丁氧羰基)哌嗪-2-羧酸替换成(S)-1,4-双(叔丁氧羰基)哌嗪-2-羧酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 5, 得产物 15。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.62 (s, 1H), 7.55 (d, J = 51.0 Hz, 4H), 7.21 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.69 (d, J = 49.9 Hz, 2H), 5.17 (d, J = 39.8 Hz, 1H), 3.73 (m, 6H), 3.40 (d, J = 30.8 Hz, 3H), 3.07 (dd, J = 61.9, 30.7 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 22.4 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 114.0 Hz, 4H). LRMS (ESI) m/z 501(M<sup>+</sup>)

20

#### 实施例 16 (S)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮(16)

将 1,4-双(叔丁氧羰基)哌嗪-2-羧酸替换成(R)-1,4-双(叔丁氧羰基)哌嗪-2-羧酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 5, 得产物 16。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.62 (s, 1H), 7.55 (d, J = 51.0 Hz, 4H), 7.21 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.69 (d, J = 49.9 Hz, 2H), 5.17 (d, J = 39.8 Hz, 1H), 3.73 (m, 6H), 3.40 (d, J = 30.8 Hz, 3H), 3.07 (dd, J = 61.9, 30.7 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 22.4 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 114.0 Hz, 4H). LRMS (ESI) m/z 501 (M<sup>+</sup>)

25

#### 实施例 17 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮(17)

将吗啉替换成 N-甲基哌嗪, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14, 得产物 17。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.36 (s, 1H), 7.62 – 7.42 (m, 3H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.76 – 6.59 (m, 2H), 5.62 (d, J = 90.6 Hz, 1H), 4.11 – 3.84 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.02 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.10 (s, 2H). LRMS (ESI) m/z 528(M<sup>+</sup>)

35

#### 实施例 18 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮(18)

将吗啉替换成 3-甲基吗啉, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14, 得产物 18。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.59 (s, 1H), 8.06 – 7.83 (m, 1H), 7.56 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.90 – 6.57

40

(m, 3H), 5.56 (dd, J = 96.0, 39.0 Hz, 1H), 4.19 – 3.88 (m, 3H), 3.75 (m, 4H), 3.61 – 3.37 (m, 4H), 3.17 – 2.99 (m, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.45 – 1.21 (m, 3H). LRMS (ESI) m/z 531(M+)

**实施例 19 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(4-氧代哌啶-1-羰基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮(19)**

5 将吗啉替换成 4-哌啶，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 19。  
LRMS (ESI) m/z 529(M+)

**实施例 20 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(2-氧代-7-氮杂螺 [3.5]壬烷-7-羰基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮(20)**

10 将吗啉替换成 7-氮杂螺[3.5]壬-2-酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 20。LRMS (ESI) m/z 569 (M+)

**实施例 21 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(2-氧代-7-氮杂螺 [3.5]壬烷-7-羰基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮(21)**

15 将吗啉替换成六氢环戊五[c]吡咯-5(1H)-酮，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 21。LRMS (ESI) m/z 555(M+)

**实施例 22 4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(4-氧代-4,5-二氢噻唑-2-基)哌嗪-2-羧酰胺(22)**

20 将吗啉替换成 2-氨基噻唑-4(5H)-盐酸盐，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 22。LRMS (ESI) m/z 544(M+)

**实施例 23 4-(3,4-二氯苯基)-N-(氧杂环丁-2-基甲基)-1-(2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺(23)**

25 将吗啉替换成 2-氧杂环丁烷甲胺，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 23。LRMS (ESI) m/z 515 (M+)

**实施例 24 4-(3,4-二氟苯基)-N-(氧杂环丁-2-基甲基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺(24)**

30 将吗啉替换成 2-氧杂环丁烷甲胺，3,4-二氯溴苯替换成 3,4-二氟溴苯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 24。LRMS (ESI) m/z 483(M+)

**实施例 25 4-(3,4-二氯苯基)-1-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(氧杂环丁-2-基甲基)哌嗪-2-羧酰胺(25)**

35 将吗啉替换成 2-氧杂环丁烷甲胺，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-甲基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 25。  
LRMS (ESI) m/z 529 (M+)

**实施例 26 1-(6-溴-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-4-(3,4-二氯苯基)-N-(氧杂环丁-2-基甲基)哌嗪-2-羧酰胺(26)**

40 将吗啉替换成 2-氧杂环丁烷甲胺，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-溴-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 26。LRMS

(ESI) m/z 593 (M+)

**实施例 27 4-(3,4-二氯苯基)-1-(6-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(氧杂环丁-2-基甲基)哌嗪-2-羧酰胺(27)**

5 将吗啉替换成 2-氧杂环丁烷甲胺，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-羟基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 27。

LRMS (ESI) m/z 531 (M+)

**实施例 28 4-(3,4-二氯苯基)-N-(((2-甲基环戊基)甲基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺(28)**

10 将吗啉替换成(2-甲基环戊基)甲胺，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 28。LRMS (ESI) m/z 557 (M+)

**实施例 29 N-(环戊基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺(29)**

15 将吗啉替换成(2-甲基环戊基)甲胺，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-甲基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 29。

LRMS (ESI) m/z 541 (M+)

**实施例 30 N-(环戊基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺(30)**

20 将吗啉替换成(2-环戊基)甲胺，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 30。LRMS (ESI) m/z 527(M+)

**实施例 31 4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-2-羧酰胺(31)**

25 将吗啉替换成 3,3,3-三氟丙烷-1-胺盐酸盐，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 31。LRMS (ESI) m/z 541(M+)

**实施例 32 4-(3,4-二氯苯基)-1-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-2-羧酰胺(32)**

30 将吗啉替换成 3,3,3-三氟丙烷-1-胺盐酸盐，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-甲基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 32。

LRMS (ESI) m/z 555 (M+)

**实施例 33 1-(6-溴-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-4-(3,4-二氯苯基)-N-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-2-羧酰胺(33)**

35 将吗啉替换成 3,3,3-三氟丙烷-1-胺盐酸盐，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-溴-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 33。

40 LRMS (ESI) m/z 619 (M+)

**实施例 34 4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪**

**-2-羧酰胺(34)**

将吗啉替换成 3,3,3-三氟丙烷-1-胺盐酸盐, 3,4-二氯溴苯替换成 3,4-二氟溴苯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14, 得产物 34。LRMS (ESI) m/z 509(M+)

**5 实施例 35 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(2-氧杂-7-氮杂螺 [3.5]壬烷-7-羧基)哌嗪-1-羧基)喹啉-2(1H)-酮(35)**

将吗啉替换成 2-氧杂-7-氮杂螺 [3.5]壬烷, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14, 得产物 35。LRMS (ESI) m/z 555(M+)

**10 实施例 36 (S)-4-(2-(环己基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-羧基)喹啉-2(1H)-酮(36)****36.1 N-(叔丁氧基羰基)-3-环己基-L-丙氨酰甘氨酸甲酯**

在 100 mL 圆底烧瓶中装入 N-(叔丁氧基羰基)-3-环己基-L-丙氨酸(2.00 g, 7.37 mmol), HATU(3.08 g, 8.11 mmol), 甘氨酸甲酯盐酸盐(1.02 g, 8.11 mmol)和 20 mL DMF。向其中添加 DIPEA(2.57 mL, 14.7mmol)。在室温下搅拌 5 分钟后, 将混合物用水(100mL)稀释, 并用乙醚(2×200mL)萃取。分离各层, 并将有机相用水(2×100mL)和盐水(50mL)洗涤, 硫酸镁干燥, 浓缩, 得到 N-(叔丁氧基羰基)-3-环己基-L-丙氨酰甘氨酸甲酯, 浓缩物为黄色油状物(2.52 g, 产率 100%), 直接用于下一步。

**20 36.2(3S)-3(环己基甲基)-2, 5-哌嗪二酮**

在 150 mL 圆底烧瓶中装入 N-(叔丁氧基羰基)-3-环己基-L-丙氨酰甘氨酸甲酯(2.52 g, 7.37 mmol), 10 mL DCM 和 10mL TFA。30 分钟后, 将混合物浓缩, 然后重新溶于 2 M 氨的 MeOH 溶液(20 mL)中并在室温下搅拌过夜, 白色沉淀物析出, 过滤收集形成的产物, 得到(3S)-3(环己基甲基)-2, 5-哌嗪二酮(1.30g, 84% 产率)。

**25 36.3(2S)-2-(环己基甲基)哌嗪**

在 150 mL 圆底烧瓶中装入(3S)-3-(环己基甲基)-2,5-哌嗪二酮(1.10 g, 5.23 mmol), 30 ml THF 和氢化铝锂(20.9 mL, 1 M 的 THF 溶液, 20.9mmol)。加热至 70°C 过夜后, 将混合物冷却至室温, 缓慢加入十水合硫酸钠(10 g)。搅拌 1 小时后, 将混合物过滤, 并浓缩滤液, 得到(2S)-2-(环己基甲基)哌嗪(0.954g, 100% 收率), 为无色油状物, 将其粗品用于下一步反应。

**30 36.4(S)-3-(环己基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)哌嗪**

氩气保护下, 将(2S)-2-(环己基甲基)哌嗪(0.954g, 5.23 mmol)与 3,4-二氯溴苯 (1.30 g, 5.76 mmol) 溶于 20 mL 甲苯中, 随后加入三二亚苄基丙酮二钯 (Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, 193.8 mg, 0.21 mmol), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (X-Phos, 238.1 mg, 0.5 mmol)和碳酸铯 (3.26 g, 10 mmol), 将反应液升温至 110 °C 下搅拌反应过夜, 待反应完毕后冷却至室温并用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。收集滤液加 50 mL 水稀释并用 40 mL 乙酸乙酯萃取 2 次, 随后合并有机相依次用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩旋干得棕黄色油状物, 将油状物以二氯甲烷/甲醇=20:1 作为洗脱剂进行柱色谱分离得黄色油状物即为化合物 6-6 (1.03 g, 产率 60%)。

**36.5 终产物 36 的合成**

将(S)-3-(环己基甲基)-1-(3,4-二氯苯基)哌嗪 (1.03 g, 3.15 mmol) 溶于 20 ml DMF, 加入 2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸 (656.4 mg, 3.47 mmol), HATU (1.32 g, 3.47 mmol), DIPEA (815 mg, 6.3 mmol), 室温下搅拌反应一小时, 待反应完毕后加入过量的水, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 依次用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩旋干得棕黄色油状物, 将油状物以二氯甲烷/甲醇=20:1 作为洗脱剂进行柱色谱分离得黄色固体即为化合物 **36** (785 mg, 产率 50%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.91 (s, 1H), 7.67 – 7.45 (m, 3H), 7.27 (dd, *J* = 11.4, 6.0 Hz, 2H), 6.92 (dd, *J* = 19.7, 7.6 Hz, 1H), 6.68 (m, 2H), 5.21 – 4.74 (m, 1H), 3.70 – 3.00 (m, 5H), 2.67 (dt, *J* = 107.3, 10.9 Hz, 1H), 1.81 (m, 9H), 1.21 – 0.81 (m, 4H). LRMS (ESI) *m/z* 498 (M+)

10

#### 实施例 37 4-(3-苄基-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-羧基)喹啉-2(1H)-酮(37)

将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 3-苄基哌嗪-1-羧酸叔丁酯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 37。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.72 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 4H), 7.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 16.7, 5.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.66 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.69 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.47 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.34 – 3.26 (m, 1H), 3.20 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H). LRMS (ESI) *m/z* 492(M+)

20

#### 实施例 38 4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羧基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)哌嗪-2-羧酰胺(38)

将吗啉替换成 2-氧杂环戊烷甲胺, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14, 得产物 38。LRMS (ESI) *m/z* 529 (M+)

25

#### 实施例 39 4-(3,4-二氯苯基)-1-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羧基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)哌嗪-2-羧酰胺(39)

将吗啉替换成 2-氧杂环戊烷甲胺, 2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-甲基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14, 得产物 39。LRMS (ESI) *m/z* 543(M+)

30

#### 实施例 40 1-(6-溴-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羧基)-4-(3,4-二氯苯基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)哌嗪-2-羧酰胺(40)

将吗啉替换成 2-氧杂环戊烷甲胺, 2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-溴-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14, 得产物 40。LRMS (ESI) *m/z* 607(M+)

35

#### 实施例 41 4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羧基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)哌嗪-2-羧酰胺(41)

将吗啉替换成 2-氧杂环戊烷甲胺, 3,4-二氯溴苯替换成 3,4-二氯氟苯, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14, 得产物 41。LRMS (ESI) *m/z* 497(M+)

40

#### 实施例 42 N-(环己基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羧基)哌嗪-2-

**羧酰胺(42)**

将吗啉替换成环己基甲胺，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 42。LRMS (ESI) m/z 541 (M+)

**5 实施例 43 N-(环己基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺(43)**

将吗啉替换成环戊基乙胺，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 43。LRMS (ESI) m/z 555(M+)

**10 实施例 44 1-(6-溴-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(环己基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-2-羧酰胺(44)**

将吗啉替换成环丙基乙胺，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 44。LRMS (ESI) m/z 619(M+)

**15 实施例 45 N-(环己基甲基)-4-(3,4-二氟苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺(45)**

将吗啉替换成 4,4,4-三氟丁烷-1-胺，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 45。LRMS (ESI) m/z 509(M+)

**20 实施例 46 N-(环丙基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺(46)**

将吗啉替换成环丙基甲胺，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 46。LRMS (ESI) m/z 499 (M+)

**25 实施例 47 N-(环丙基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺(47)**

将吗啉替换成环丙基甲胺，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-甲基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 47。LRMS (ESI) m/z 513(M+)

**30 实施例 48 1-(6-溴-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(环丙基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-2-羧酰胺(48)**

将吗啉替换成 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙烷-1-胺，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 48。LRMS (ESI) m/z 577(M+)

**35 实施例 49 N-(环丙基甲基)-4-(3,4-二氟苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺(49)**

将吗啉替换成环丙基甲胺，3,4-二氯溴苯替换成 3,4-二氯氟苯,其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 48。LRMS (ESI) m/z 467(M+)

**40 实施例 50 N-(环丁基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢二甲苯甲酸-4-甲基)哌嗪-2-酰胺(50)**

将吗啉替换成环丁基甲胺，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 50。LRMS (ESI) m/z 513(M+)

5 **实施例 51 N-(环丁基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺(51)**

将吗啉替换成 2-吗啉乙胺，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 51。LRMS (ESI) m/z 527(M+)

10 **实施例 52 1-(6-溴-2-羰基-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(环丁基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-2-羧酰胺(52)**

将吗啉替换成正丁胺，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 52。LRMS (ESI) m/z 591(M+)

15 **实施例 53 N-(环丁基甲基)-4-(3,4-二氟苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺(53)**

将吗啉替换成环丁基甲胺，3,4-二氯溴苯替换成 3,4-二氯氟苯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 14，得产物 53。LRMS (ESI) m/z 481(M+)

20 **实施例 54 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮(54)**

将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 54。LRMS (ESI) m/z 416(M+)

**实施例 55 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-异丙基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮(55)**

25 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 2-异丙基哌嗪-1-羧酸叔丁酯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 55。LRMS (ESI) m/z 444(M+)

**实施例 56 4-(2-苄基-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮(56)**

30 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 2-苄基哌嗪-1-羧酸叔丁酯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 56。LRMS (ESI) m/z 492(M+)

**实施例 57 (S)-4-(4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-乙基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮(57)**

35 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成(S)-2-乙基哌嗪-1-羧酸叔丁酯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 57。LRMS (ESI) m/z 430(M+)

**实施例 58 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2,2-二甲基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮(58)**

40 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 2,2-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 58。LRMS (ESI) m/z 430(M+)

**实施例 59 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基哌嗪-1-羰基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮(59)**

40 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-甲基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 59。LRMS (ESI) m/z 430 (M+)

**实施例 60 6-溴-4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮(60)**

将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-溴-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，  
5 得产物 60。LRMS (ESI) m/z 493 (M+)

**实施例 61 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基哌嗪-1-羰基)-6-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(61)**

将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-甲氧基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例  
10 1，得产物 61。LRMS (ESI) m/z 446 (M+)

**实施例 62 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基哌嗪-1-羰基)-6-羟基喹啉-2(1H)-酮(62)**

将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-羟基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例  
15 1，得产物 62。LRMS (ESI) m/z 432 (M+)

**实施例 63 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基哌嗪-1-羰基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(63)**

将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-硝基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例  
20 1，得产物 63。LRMS (ESI) m/z 461 (M+)

**实施例 64 4-(8-(3,4-二氯苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮(64)**

将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-甲基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 64。LRMS (ESI) m/z 442(M+)  
25

**实施例 65 6-溴-4-(8-(3,4-二氯苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)喹啉-2(1H)-酮(65)**

将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-溴-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 65。LRMS (ESI) m/z 505(M+)  
30

**实施例 66 4-(8-(3,4-二氯苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-6-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(66)**

将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-甲氧基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 66。LRMS (ESI) m/z 458(M+)  
35

**实施例 67 4-(8-(3,4-二氯苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(67)**

将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯，2-氧-1,2-二  
40

氢喹啉-4-羧酸替换成 6-硝基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 67。LRMS (ESI) m/z 473(M+)

**实施例 68 4-(8-(3,4-二氟苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧基)喹啉-2(1H)-酮(68)**

5 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯，3,4-二氯溴苯替换成 3,4-二氟溴苯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 68。  
LRMS (ESI) m/z 396(M+)

**实施例 69 4-(8-(3,4-二氟苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮(69)**

10 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯，3,4-二氯溴苯替换成 3,4-二氟溴苯，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-甲基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 69。LRMS (ESI) m/z  
15 410(M+)

**实施例 70 6-溴-4-(8-(3,4-二氟苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧基)喹啉-2(1H)-酮(70)**

20 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯，3,4-二氯溴苯替换成 3,4-二氟溴苯，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-溴-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 70。LRMS (ESI) m/z 474(M+)

**实施例 71 4-(8-(3,4-二氟苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(71)**

25 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯，3,4-二氯溴苯替换成 3,4-二氟溴苯，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-硝基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 71。LRMS (ESI) m/z  
30 441(M+)

**实施例 72 4-(9-(3,4-二氯苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧基)喹啉-2(1H)-酮(72)**

30 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 72。LRMS (ESI) m/z 470(M+)

**实施例 73 4-(9-(3,4-二氯苯基)-2-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧基)喹啉-2(1H)-酮(73)**

35 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 2-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 73。LRMS (ESI) m/z 484(M+)

**实施例 74 4-(9-(3,4-二氯苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮(74)**

40 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-甲基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 74。LRMS (ESI) m/z 484(M+)

**实施例 75 46-溴-4-(9-(3,4-二氯苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)喹啉-2(1H)-酮(75)**

5 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-溴-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 75。LRMS (ESI) m/z 548(M+)

**实施例 76 4-(9-(3,4-二氯苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(76)**

10 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-硝基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 76。LRMS (ESI) m/z 515(M+)

**实施例 77 4-(9-(3,4-二氟苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)喹啉-2(1H)-酮(77)**

15 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯，3,4-二氯溴苯替换成 3,4-二氟溴苯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 77。LRMS (ESI) m/z 438(M+)

**实施例 78 4-(9-(3,4-二氟苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮(78)**

20 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯，3,4-二氯溴苯替换成 3,4-二氟溴苯，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-甲基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 78。LRMS (ESI) m/z 452(M+)

**实施例 79 6-溴-4-(9-(3,4-二氟苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)喹啉-2(1H)-酮(79)**

25 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯，3,4-二氯溴苯替换成 3,4-二氟溴苯，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-溴-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 79。LRMS (ESI) m/z 516(M+)

**实施例 80 4-(9-(3,4-二氟苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(80)**

35 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成 3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯，3,4-二氯溴苯替换成 3,4-二氟溴苯，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-硝基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 80。LRMS (ESI) m/z 483(M+)

**实施例 81 4-(5-(3,4-二氯苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)喹啉-2(1H)-酮(81)**

40 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成叔丁基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸盐，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 81。LRMS (ESI) m/z 428(M+)

**实施例 82 4-(5-(3,4-二氯苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮(82)**

5 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成叔丁基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸盐，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-甲基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 82。LRMS (ESI) m/z 442(M+)

**实施例 83 6-溴-4-(5-(3,4-二氯苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧基)喹啉-2(1H)-酮(83)**

10 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成叔丁基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸盐，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-溴-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 83。LRMS (ESI) m/z 505(M+)

**实施例 84 4-(5-(3,4-二氯苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧基)-6-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(84)**

15 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成叔丁基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸盐，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-甲氧基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 84。LRMS (ESI) m/z 458(M+)

**实施例 85 4-(5-(3,4-二氯苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(85)**

20 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成叔丁基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸盐，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-硝基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 85。LRMS (ESI) m/z 473(M+)

**实施例 86 4-(5-(3,4-二氟苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧基)喹啉-2(1H)-酮(86)**

25 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成叔丁基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸盐，3,4-二氯溴苯替换成 3,4-二氟溴苯，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 86。LRMS (ESI) m/z 396 (M+)

**实施例 87 4-(5-(3,4-二氟苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮(87)**

30 35 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成叔丁基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸盐，3,4-二氯溴苯替换成 3,4-二氟溴苯，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-甲基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 87。LRMS (ESI) m/z 410(M+)

**实施例 88 6-溴-4-(5-(3,4-二氟苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧基)喹啉-2(1H)-酮(88)**

40 将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成叔丁基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸盐，3,4-二氯溴苯替换成 3,4-二氟溴苯，2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-溴-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸，其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1，得产物 88。LRMS (ESI) m/z 474(M+)

**实施例 89 4-(5-(3,4-二氟苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧基)-6-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(89)**

将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成叔丁基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸盐, 3,4-二氯溴苯替换成 3,4-二氟溴苯, 2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-甲氧基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 89。LRMS (ESI) m/z 426(M+)

**实施例 90 4-(5-(3,4-二氟苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(90)**

将 1-Boc-3-甲基哌嗪替换成叔丁基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸盐, 3,4-二氯溴苯替换成 3,4-二氟溴苯, 2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸替换成 6-硝基-2-氧-1,2-二氢喹啉-4-羧酸, 其余所需原料、试剂及制备方法同实施例 1, 得产物 90。LRMS (ESI) m/z 441(M+)

**15 药理活性试验实施例**

**药理实施例 1. 化合物对 3CL 蛋白酶的分子水平抑制活性测试**

实验原理: 基于 SARS-CoV-2 3CLpro 蛋白是一种蛋白水解酶的基本特点, 建立荧光法检测 SARS-CoV-2 3CLpro 蛋白活性的筛选体系。SARS-CoV-2 3CLpro 蛋白可特异性剪切 P1 位为 Gln(Q)的底物, 其活性检测可采用荧光多肽为底物, 通过检测荧光信号的生成来反映其蛋白水解酶的活性。

表 1: 部分化合物抑制率以及 IC<sub>50</sub> 数据

| Compound | Inhibition rate(20μM) | IC <sub>50</sub> (μM) |
|----------|-----------------------|-----------------------|
| 5        | 96.57±0.58            | 0.15±0.06             |
| 17       | 99.21±0.72            | 0.29±0.06             |
| 18       | 95.43±0.21            | 0.74±0.22             |
| 20       | 107.96±6.31           | 0.56±0.02             |
| 22       | 115.78±0.92           | 0.51±0.03             |
| 23       | 113.27±3.79           | 0.13±0.02             |
| 30       | 118.68±5.95           | 0.14±0.05             |
| 31       | 113.55±6.12           | 0.18±0.00             |
| 35       | 103.96±2.84           | 0.69±0.20             |
| 38       | 96.2±1.2              | 1.18±0.14             |
| 42       | 96.7±0.8              | 1.15±0.25             |
| 43       | 88.5±2.0              | 3.55±0.18             |
| 44       | 95.8±1.0              | 1.90±0.32             |
| 45       | 96.0±1.1              | 2.41±0.08             |
| 46       | 90.3±1.8              | 1.92±0.26             |
| 50       | 93.6±1.5              | 1.52±0.14             |
| 52       | 94.9±1.4              | 2.51±0.18             |
| 54       | 92.5±0.7              | 1.16±0.09             |

实验结论：上述 18 个化合物对 SARS-CoV-2 3CLpro 的活性具有良好的抑制效果。

### 药理实施例 2. 化合物对 SARS-CoV-2 病毒细胞水平抑制活性测试

采用荧光定量 PCR 检测原病毒液每毫升所含拷贝数。

5 采用 TB Green Premix(Takara, Cat#RR820A)混好反应体系, 在 StepOne Plus Real-time PCR 仪(品牌: ABI)进行扩增反应和读数。计算原病毒液每毫升所含拷贝数。步骤如下:

① 首先建立标准品: 将质粒 pMT-RBD(质粒由中国科学院武汉病毒研究所提供)稀释成  $5 \times 10^8$ copies/ $\mu$ L,  $5 \times 10^7$ copies/ $\mu$ L,  $5 \times 10^6$ copies/ $\mu$ L,  $5 \times 10^5$ copies/ $\mu$ L,  $5 \times 10^4$ copies/ $\mu$ L,  $5 \times 10^3$ copies/ $\mu$ L,  $5 \times 10^2$ copies/ $\mu$ L。取  $2 \mu$ L 标准品或 cDNA 模板用于 qPCR 反应。

② 实验过程中所用引物序列如下(均为 5'-3' 方向表示):

RBD-qF:CAATGGTTTAAACAGGCACAGG

RBD-qR:CTCAAGTGTCTGTGGATCACG

15 ③ 反应程序如下:

预变性:  $95^\circ\text{C}$  5 分钟;

循环参数:  $95^\circ\text{C}$  15 秒,  $54^\circ\text{C}$  15 秒,  $72^\circ\text{C}$  30 秒, 共 40 个循环。

### 实验结果:

20  $10 \mu\text{M}$  浓度下, 部分化合物对 SARS-CoV-2 抑制率可达到 90% 以上。结果如表 2 所示。

| Compound | Inhibition rate( $10 \mu\text{M}$ ) |
|----------|-------------------------------------|
| 5        | 96%                                 |
| 12       | 95%                                 |
| 18       | 89%                                 |
| 30       | 99%                                 |
| 31       | 96%                                 |
| 38       | 97%                                 |
| 42       | 100%                                |
| 43       | 98%                                 |
| 44       | 99%                                 |
| 45       | 100%                                |
| 46       | 96%                                 |
| 50       | 96%                                 |
| 52       | 96%                                 |
| 54       | 94%                                 |
| 55       | 97%                                 |

病毒增殖抑制实验的结果显示, 多个受试化合物在  $10 \mu\text{M}$  的浓度下, 能够有效抑制感染上清中 SARS-CoV-2 病毒基因组的复制, 抑制率大于 90%。部分化合物完成了  $\text{IC}_{50}$  数据测定, 如图 1 中所示, 尤其是化合物 5 的  $\text{IC}_{50}$  值为  $0.702 \mu\text{M}$ , 与已报道的拟

肽类抑制剂活性基本相当，且作为非共价小分子抑制剂，与共价抑制剂相比，毒性可能更低，适合长期使用。

### 实施例 3. 小鼠药代动力学实验

5 给药方案：

健康小鼠 9 只，随机分成 3 组，每组 3 只。分别灌胃、腹腔注射和静脉注射给予化合物 5，给药剂量为灌胃 20 mg/kg，腹腔注射 10 mg/kg，静脉注射 5 mg/kg，药物以 DMSO/吐温 80/生理盐水(5: 5: 90, v/v/v)配制。试验前禁食 12 h，自由饮水。给药后 2 h 统一进食。

10 采样时间点及样品处理：

灌胃给药：给药后 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 和 24h；腹腔给药：给药后 5 min, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 24h；静脉给药：给药后 0, 5 min, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 和 24h；

按以上设定时间点经小鼠眼球后静脉丛取血 0.3 mL，置肝素化试管中，11000 rpm 离心 5 min，分离血浆，于 -20°C 冰箱中冷冻。

### 实验结果如下表中所示：

| Administration | $T_{1/2}$<br>(h) | $T_{max}$<br>(h) | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $AUC_{last}$<br>(h*ng/mL) | $AUC_{INF\_obs}$<br>(h*ng/mL) | $CL_{obs}$<br>(mL/min/kg) | $MRT_{INF\_obs}$<br>(h) | $V_{ss\_obs}$<br>(mL/kg) | F    |
|----------------|------------------|------------------|----------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|------|
| p.o.           | 1.13             | 0.5              | 865                  | 1350                      | 1360                          | /                         | 1.46                    | /                        | 28.1 |
| i.p.           | 0.78             | 0.25             | 1610                 | 2280                      | 2280                          | /                         | 1.08                    | /                        | 95.0 |
| i.v.           | 0.574            | /                | /                    | /                         | 1210                          | 69.1                      | 0.491                   | 2030                     | /    |

小鼠灌胃给予 20 mg/kg 化合物 5 后，血浆浓度达峰时间  $T_{max}$  为 0.5 h，达峰浓度  $C_{max}$  为 865 ng/ml；药时曲线下面积  $AUC_{0-t}$  为 1350 ·h/ml；末端消除半衰期  $t_{1/2}$  为 1.13 h。静脉注射给予 5 mg/kg 化合物 5 后， $AUC_{0-t}$  为 1210 ng ·h/ml；小鼠腹腔给予 10 mg/kg 化合物 5 后，血浆浓度达峰时间  $T_{max}$  为 0.25 h，达峰浓度  $C_{max}$  为 1610 ng/ml；药时曲线下面积  $AUC_{0-t}$  为 2280 ·h/ml；末端消除半衰期  $t_{1/2}$  为 0.78 h。经剂量标准化后，小鼠灌胃给予 20 mg/kg 化合物 5 后的绝对生物利用度为 28.1%。小鼠腹腔给予 10 mg/kg 化合物 5 后的绝对生物利用度为 95.0%。

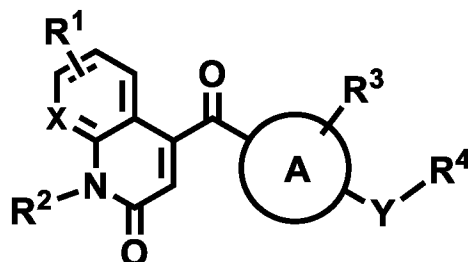
### 实验结论：

从以上实验结果可看出，在小鼠药代动力学实验中，化合物 5 表现出较好的绝对生物利用度，灌胃给药达到 28.1%，腹腔给药达到 95.0%。好于已报道的拟肽类抑制剂。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

## 权 利 要 求

1、一种通式 I 所示结构的喹啉酮酰胺类化合物，及其外消旋体、R-异构体、S-异构体、可药用盐或它们混合物：



通式 I

其中，

X 为 CH 或 N；其中，当 X 为 CH 时，所述的 CH 上的氢原子可以被 R<sup>1</sup> 取代；

Y 选自下组：-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-CO-、-CONH-、或-SO<sub>2</sub>-，其中 n 为 0、1、2、3 或 4；

10 (A) 环选自下组：4-7 元杂单环、或 7-20 元杂多环(包括稠环、桥环或螺环)；

R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 选自下组：氢、卤素、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、-S(O)<sub>2</sub>OH、C1-C6 烷基磺酰基、C6-C10 芳基、和 3-12 元杂环基；

15 R<sup>3</sup> 为位于 A 环上的 1、2、3 或 4 个选自下组的取代基：氢、卤素、氰基、硝基、氨基、胺基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、-S(O)<sub>2</sub>OH、C1-C6 烷基磺酰基、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、芳基或杂芳环取代的 C1-C6 烷基、环烷烃或杂环烃取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、C3-C8 卤

代环烷基、C6-C10 芳基、3-12 元杂环基、

20 ；其中，两个相邻的取代基可以与 (A) 环

上的原子首尾相连形成并环，或 (A) 环上同一原子上的两个取代基首尾相连与 (A) 环形成螺环；且当 A 环为哌嗪环时，所述的 R<sup>3</sup> 不为 H；

(B) 环选自下组：4-7 元杂单环、或 7-20 元杂多环(包括稠环、桥环或螺环)；

25 R<sup>4</sup> 各自独立地选自下组：取代或未取代的苯基、取代或未取代的 5-12 元杂芳基；其中，所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：卤素、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、C1-C6 烷基磺酰基、C6-C10 芳基、和 3-12 元杂环基；

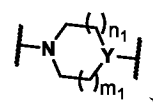
$R^5$  和  $R^6$  各自独立地选自下组：氢、卤素、氰基、硝基、氨基、胺基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、 $-S(O)_2OH$ 、C1-C6 烷基磺酰基、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、芳基或杂芳环取代的 C1-C6 烷基、被 C3-C8 环烷烃、3-8 元杂环烃、7-12 元螺杂环烃或 9-12 元稠杂环烃取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、C3-C8 卤代环烷基、C3-C10 芳基或杂芳基、3-12 元杂环基；

其中，所述杂芳环、杂稠环或杂环基各自独立地含有 1~4 个选自氧、硫和氮中的杂原子；除非特别说明，所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷烃、环烷基、杂环烃、杂环基、芳基、杂芳基各自独立地被 1-3 个选自下组的取代基取代：卤素、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、C1-C6 烷基磺酰基、C6-C10 芳基、和 3-12 元杂环基；

所述的卤素为 F、Cl、Br 或 I。

2、如权利要求 1 所述的喹啉酮酰胺类化合物，及其外消旋体、R-异构体、S-异构

体、可药用盐或它们混合物，其特征在于，所述的  $\textcircled{A}$  环选自下组：



15 ，其中  $m_1$ ， $m_2$ ， $n_1$  和  $n_2$  分别选自 0、1、2、3 或 4； $X_1$  分别选自  $CH_2$ ， $CH_2CH_2$  和 O；Y 分别选自 CH 和 N。

3、如权利要求 1 所述的喹啉酮酰胺类化合物，及其外消旋体、R-异构体、S-异构体、可药用盐或它们混合物，其特征在于，所述的  $R^3$  选自下组的取代基：氢、羟基、羟甲基、羧基、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、芳基或杂芳环取代的 C1-C6 烷

20 基、环烷烃或杂环烃取代的 C1-C6 烷基、、、；

其中，两个相邻的取代基可以与  $\textcircled{A}$  环上的原子首尾相连形成并环，或  $\textcircled{A}$  环上同一原子上的两个取代基首尾相连与  $\textcircled{A}$  环形成螺环；

25  $R^5$  和  $R^6$  选自下组：氢、卤素、氰基、硝基、氨基、胺基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、 $-S(O)_2OH$ 、C1-C6 烷基磺酰基、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、芳基或杂芳环取代的 C1-C6 烷基、环烷烃或杂环烃取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、C3-C8 卤代环烷基、C6-C10 芳基、3-12 元杂环基。

4、如权利要求 1 所述的喹啉酮酰胺类化合物，及其外消旋体、R-异构体、S-异构体、可药用盐或它们混合物，其特征在于，所述的  $R^4$  各自独立地选自下组：取代或未取代的苯基，所述的取代指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：卤素、C1-C6 烷基、卤素取代的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、卤素取代的 C1-C6 烷氧基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、羧基、巯基、 $-S(O)_2OH$ 、C1-C6 烷基磺酰基。

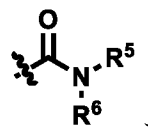
5、如权利要求 1 所述的喹啉酮酰胺类化合物，及其外消旋体、R-异构体、S-异构

体、可药用盐或它们混合物，其特征在于，所述的 (A) 选自下组：

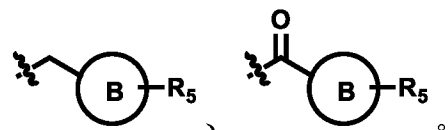


选自 N。

6、如权利要求 1 所述的喹啉酮酰胺类化合物，及其外消旋体、R-异构体、S-异构体、可药用盐或它们混合物，其特征在于，所述的 R<sup>3</sup> 选自下组的取代基：氢、芳基或

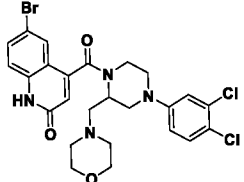
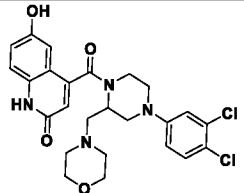
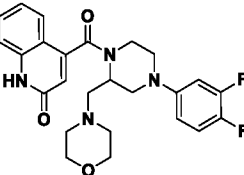
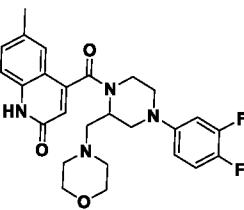
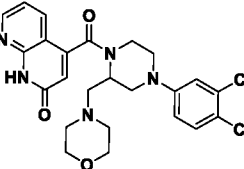
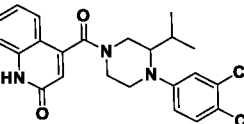
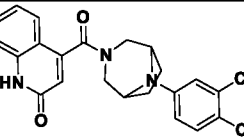
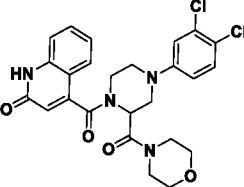
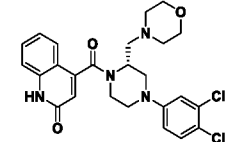
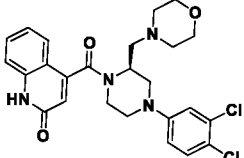


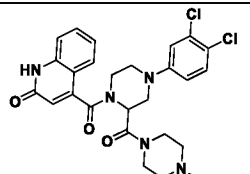
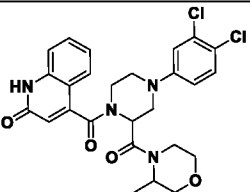
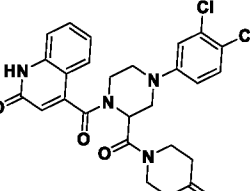
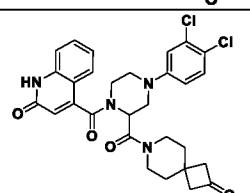
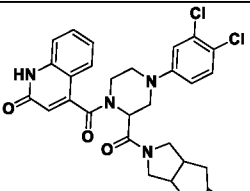
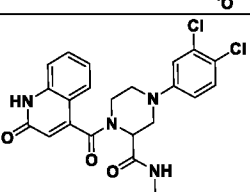
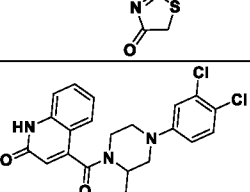
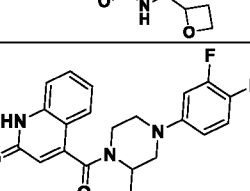
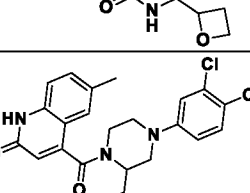
杂芳环取代的 C1-C6 烷基、环烷烃或杂环烃取代的 C1-C6 烷基、

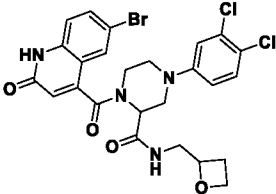
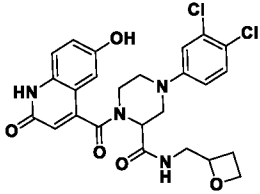
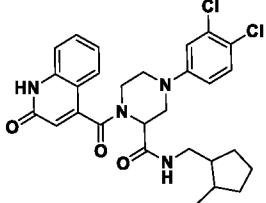
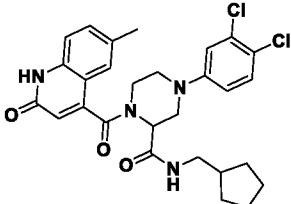
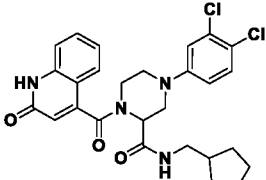
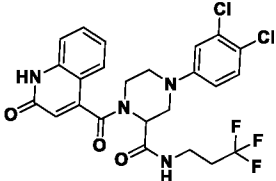
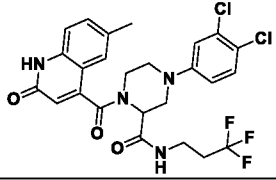
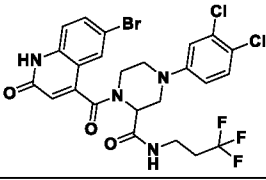


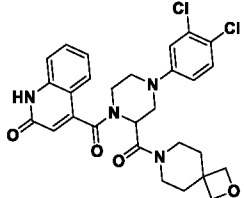
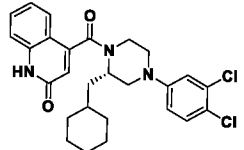
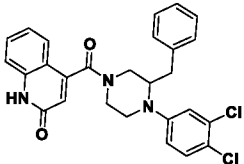
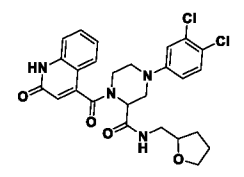
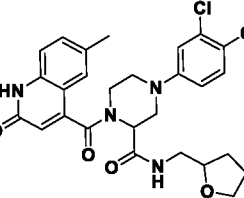
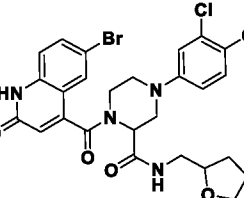
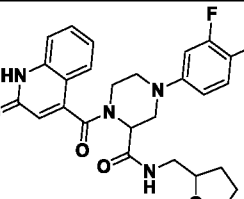
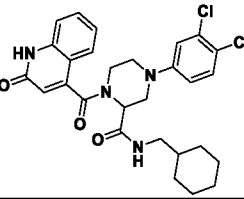
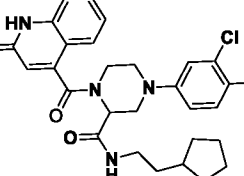
7、如权利要求 1 所述的喹啉酮酰胺类化合物，及其外消旋体、R-异构体、S-异构体、可药用盐或它们混合物，其特征在于，所述的化合物选自下组：

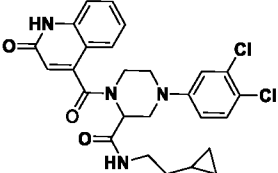
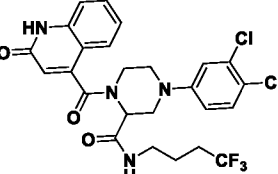
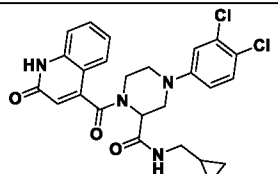
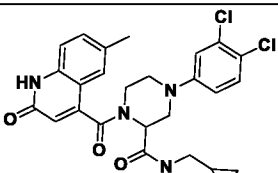
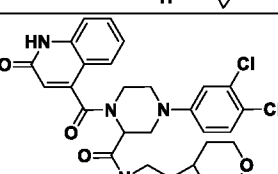
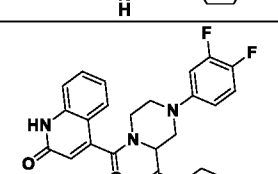
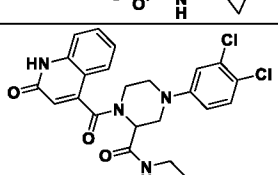
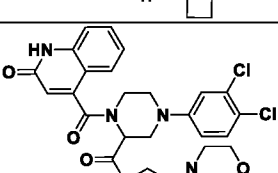
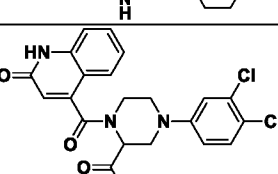
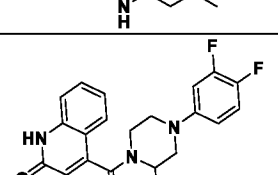
| 编号 | 结构式 | 化合物名称  |
|----|-----|--|
| 1  |     | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-3-甲基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮           |
| 2  |     | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-3-乙基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮           |
| 3  |     | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-3-丙基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮           |
| 4  |     | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-3-丁基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮           |
| 5  |     | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮      |
| 6  |     | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮 |

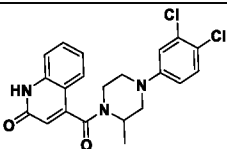
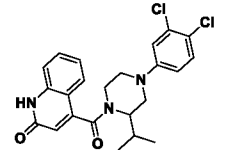
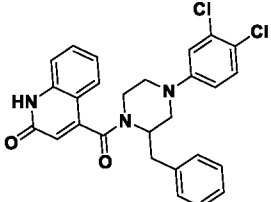
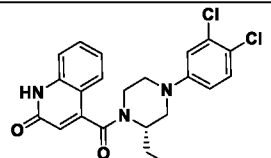
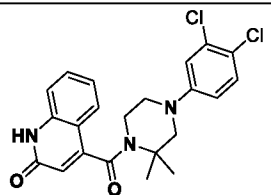
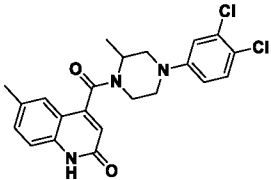
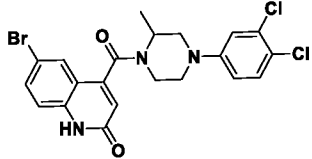
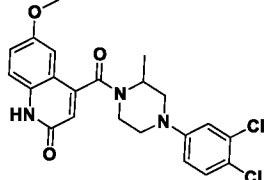
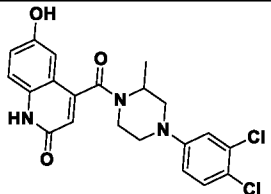
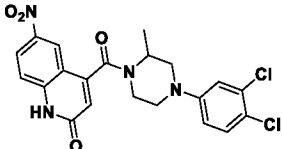
|    |   |  |
|----|---|--|
| 7  |    | 6-溴-4-(4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮 |
| 8  |    | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)-6-羟基喹啉-2(1H)-酮   |
| 9  |    | 4-(4-(3,4-二氟苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮        |
| 10 |    | 4-(4-(3,4-二氟苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮   |
| 11 |   | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)-1,8-萘啶-2(1H)-酮   |
| 12 |  | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-3-异丙基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮            |
| 13 |  | 4-(8-(3,4-二氯苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)喹啉-2(1H)-酮 |
| 14 |  | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉-4-羰基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮      |
| 15 |  | (R)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮    |
| 16 |  | (S)-4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(吗啉代甲基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮    |

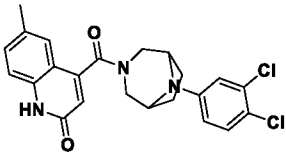
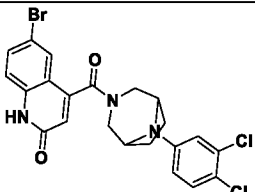
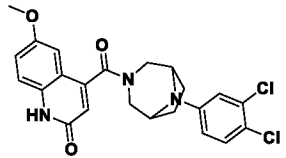
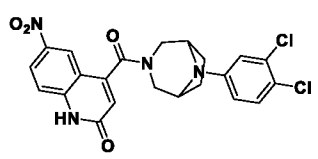
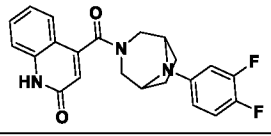
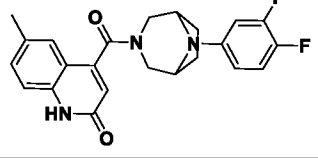
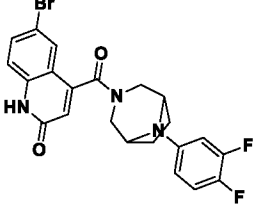
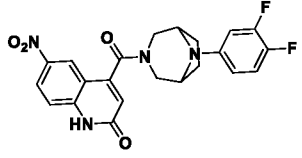
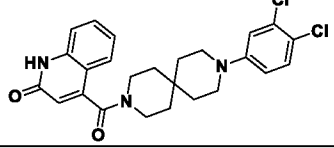
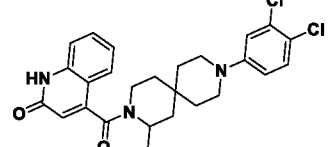
|    |   |   |
|----|---|---|
| 17 |    | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮                 |
| 18 |    | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(3-甲基吗啉-4-羰基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮                 |
| 19 |    | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(4-氧代哌啶-1-羰基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮                 |
| 20 |    | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(2-氧代-7-氮杂螺 [3.5]壬烷-7-羰基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮     |
| 21 |   | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(2-氧代-7-氮杂螺 [3.5]壬烷-7-羰基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮     |
| 22 |  | 4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(4-氧代-4,5-二氢噻唑-2-基)哌嗪-2-羧酰胺 |
| 23 |  | 4-(3,4-二氯苯基)-N-(氧杂环丁-2-基甲基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺        |
| 24 |  | 4-(3,4-二氟苯基)-N-(氧杂环丁-2-基甲基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺        |
| 25 |  | 4-(3,4-二氯苯基)-1-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(氧杂环丁-2-基甲基)哌嗪-2-羧酰胺   |

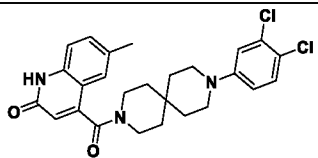
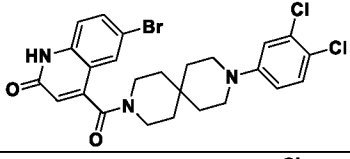
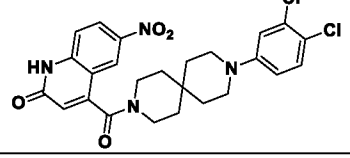
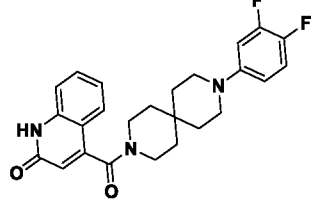
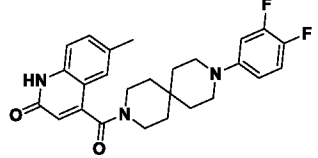
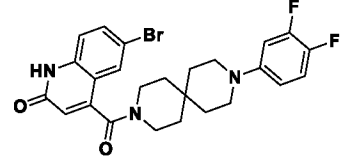
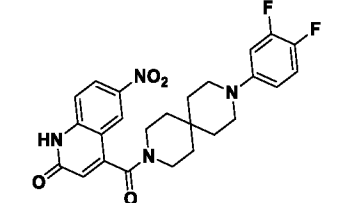
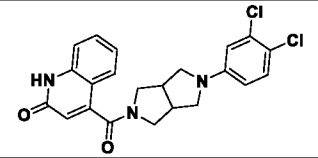
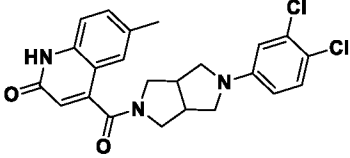
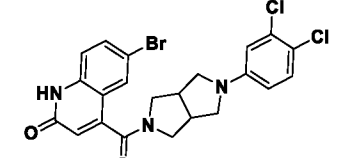
|    |   |   |
|----|---|---|
| 26 |    | 1-(6-溴-2-氧代-1,2, 二氢喹啉-4-羰基)-4-(3,4-二氯苯基)-N-(氧杂环丁-2-基甲基)哌嗪-2-羧酰胺 |
| 27 |    | 4-(3,4-二氯苯基)-1-(6-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(氧杂环丁-2-基甲基)哌嗪-2-羧酰胺 |
| 28 |    | 4-(3,4-二氯苯基)-N-(((2-甲基环戊基)甲基)氨基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺 |
| 29 |    | N-(环戊基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺      |
| 30 |  | N-(环戊基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺           |
| 31 |  | 4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-2-羧酰胺      |
| 32 |  | 4-(3,4-二氯苯基)-1-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-2-羧酰胺 |
| 33 |  | 1-(6-溴-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-4-(3,4-二氯苯基)-N-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-2-羧酰胺  |
| 34 |  | 4-(3,4-二氟苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-2-羧酰胺      |

|    |   |   |
|----|---|---|
| 35 |    | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-(2-氧杂-7-氮杂螺 [3.5]壬烷-7-羰基)吡啶-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮     |
| 36 |    | (S)-4-(2-(环己基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)吡啶-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮                   |
| 37 |    | 4-(3-苄基-4-(3,4-二氯苯基)吡啶-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮                            |
| 38 |    | 4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)吡啶-2-羧酰胺      |
| 39 |   | 4-(3,4-二氯苯基)-1-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)吡啶-2-羧酰胺 |
| 40 |  | 1-(6-溴-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-4-(3,4-二氯苯基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)吡啶-2-羧酰胺  |
| 41 |  | 4-(3,4-二氟苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)吡啶-2-羧酰胺      |
| 42 |  | N-(环己基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)吡啶-2-羧酰胺             |
| 43 |  | N-(2-环戊基乙基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)吡啶-2-甲酰胺           |

|    |   |  |
|----|---|--|
| 44 |    | N-(2-环丙基乙基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-甲酰胺            |
| 45 |    | 4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(4,4,4-三氟丁基)哌嗪-2-甲酰胺         |
| 46 |    | N-(环丙基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺              |
| 47 |    | N-(环丙基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺         |
| 48 |   | 4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)-N-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)哌嗪-2-甲酰胺 |
| 49 |  | N-(环丙基甲基)-4-(3,4-二氟苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺              |
| 50 |  | N-(环丁基甲基)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢二甲苯甲酸-4-甲苯基)哌嗪-2-酰胺           |
| 51 |  | 4-(3,4-二氯苯基)-N-(2-吗啉乙基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-甲酰胺             |
| 52 |  | 正丁基-4-(3,4-二氯苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-甲酰胺                    |
| 53 |  | N-(环丁基甲基)-4-(3,4-二氟苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羰基)哌嗪-2-羧酰胺              |

|    |   |   |
|----|---|---|
| 54 |    | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮        |
| 55 |    | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-异丙基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮       |
| 56 |    | 4-(2-苄基-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮        |
| 57 |    | (S)-4-(4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-乙基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮 |
| 58 |   | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2,2-二甲基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮     |
| 59 |  | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基哌嗪-1-羰基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮   |
| 60 |  | 6-溴-4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基哌嗪-1-羰基)喹啉-2(1H)-酮    |
| 61 |  | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基哌嗪-1-羰基)-6-甲氧基喹啉-2(1H)-酮  |
| 62 |  | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基哌嗪-1-羰基)-6-羟基喹啉-2(1H)-酮   |
| 63 |  | 4-(4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基哌嗪-1-羰基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮   |

|    |   |  |
|----|---|--|
| 64 |    | 4-(8-(3,4-二氯苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮  |
| 65 |    | 6-溴-4-(8-(3,4-二氯苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)喹啉-2(1H)-酮   |
| 66 |    | 4-(8-(3,4-二氯苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-6-甲氧基喹啉-2(1H)-酮 |
| 67 |    | 4-(8-(3,4-二氯苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮  |
| 68 |   | 4-(8-(3,4-二氟苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)喹啉-2(1H)-酮       |
| 69 |  | 4-(8-(3,4-二氟苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮  |
| 70 |  | 6-溴-4-(8-(3,4-二氟苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)喹啉-2(1H)-酮   |
| 71 |  | 4-(8-(3,4-二氟苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮  |
| 72 |  | 4-(9-(3,4-二氯苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)喹啉-2(1H)-酮         |
| 73 |  | 4-(9-(3,4-二氯苯基)-2-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)喹啉-2(1H)-酮    |

|    |   |   |
|----|---|---|
| 74 |    | 4-(9-(3,4-二氯苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮 |
| 75 |    | 6-溴-4-(9-(3,4-二氯苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)喹啉-2(1H)-酮  |
| 76 |    | 4-(9-(3,4-二氯苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮 |
| 77 |    | 4-(9-(3,4-二氟苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)喹啉-2(1H)-酮      |
| 78 |   | 4-(9-(3,4-二氟苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮 |
| 79 |  | 6-溴-4-(9-(3,4-二氟苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)喹啉-2(1H)-酮  |
| 80 |  | 4-(9-(3,4-二氟苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮 |
| 81 |  | 4-(5-(3,4-二氯苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)喹啉-2(1H)-酮         |
| 82 |  | 4-(5-(3,4-二氯苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮    |
| 83 |  | 6-溴-4-(5-(3,4-二氯苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)喹啉-2(1H)-酮     |

|    |  |   |
|----|--|---|
| 84 |  | 4-(5-(3,4-二氯苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-6-甲氧基喹啉-2(1H)-酮 |
| 85 |  | 4-(5-(3,4-二氯苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮  |
| 86 |  | 4-(5-(3,4-二氟苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)喹啉-2(1H)-酮       |
| 87 |  | 4-(5-(3,4-二氟苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮  |
| 88 |  | 6-溴-4-(5-(3,4-二氟苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)喹啉-2(1H)-酮   |
| 89 |  | 4-(5-(3,4-二氟苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-6-甲氧基喹啉-2(1H)-酮 |
| 90 |  | 4-(5-(3,4-二氟苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮  |

8、一种药物组合物，其特征在于，所述的药物组合物包括：如权利要求 1 所述的式 I 化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物中的一种或多种，以及一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。

5 9、如权利要求 1 所述的式 I 化合物，其可药用的盐、外消旋体、R-异构体、S-异构体或它们的混合物的用途，其特征在于，用于制备治疗或预防与 3CL 蛋白酶活性相关的疾病的药物组合物。

10、如权利要求 8 所述的用途，其特征在于，所述的疾病是存在 3CL 蛋白酶的病毒引发的疾病，较佳地，所述的病毒选自下组：SARS-CoV-2、SARS-CoV、MERS-CoV、诺如病毒，或其组合。

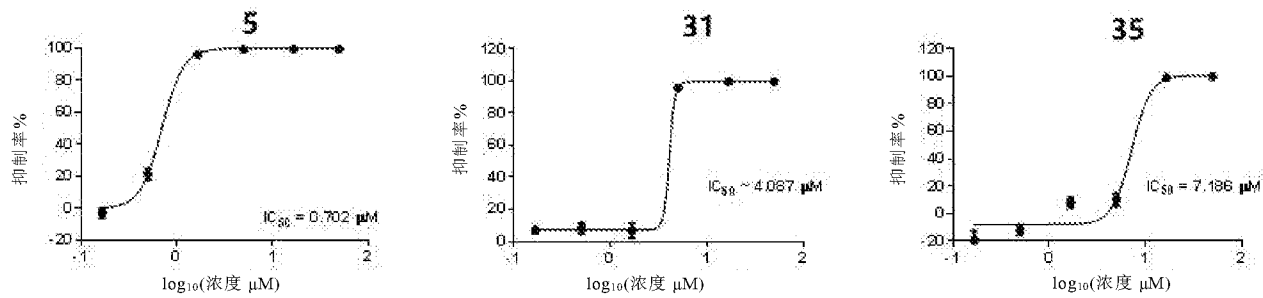


图 1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/116584

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>  |   |   |
|---|---|---|
| C07D 401/06(2006.01)i; A61K 31/495(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i  |   |   |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |   |   |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>   |   |   |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>C07D; A61K; A61P   |   |   |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched   |   |   |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>CNTXT; ENTXT; WPABS; DWPI; VEN; CNKI; STN(CAPLUS, REGISTRY, MARPAT): 新冠, 冠状病毒, 病毒, SARS, MERS, 3CL, virus, covid, 结构式, structural formula   |   |   |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |   |   |
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.   |
| X   | STN. "L25"<br>REGISTRY, 25 April 2021 (2021-04-25),<br>L25 ANSWERS 1-103  | 1-6   |
| X   | CN 1323209 A (SCIOS INC.) 21 November 2001 (2001-11-21)<br>description, page 20, compound 95, description, page 26, line 19 to page 27, line 15 | 1-6, 8  |
| X   | JP 5929668 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 16 February 1984 (1984-02-16)<br>description, embodiments 1, 11, and 13                          | 1-6   |
| A   | CN 1214685 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 21 April 1999 (1999-04-21)<br>entire document   | 1-10  |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.  |   |   |
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p> |   |   |
| Date of the actual completion of the international search<br><b>22 November 2022</b>  |   | Date of mailing of the international search report<br><b>30 November 2022</b> |
| Name and mailing address of the ISA/CN<br><b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)<br/>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing<br/>100088, China</b><br>Facsimile No. (86-10)62019451  |   | Authorized officer<br><br>Telephone No.                                       |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2022/116584**

| Patent document cited in search report |         |    | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) |             |    | Publication date (day/month/year) |
|--|---------|----|-----------------------------------|-------------------------|-------------|----|-----------------------------------|
| CN                                     | 1323209 | A  | 21 November 2001                  | KR                      | 20010082184 | A  | 29 August 2001                    |
|  |         |    |                                   | WO                      | 0012074     | A2 | 09 March 2000                     |
|  |         |    |                                   | AU                      | 5793699     | A  | 21 March 2000                     |
|  |         |    |                                   | IL                      | 141724      | D0 | 10 March 2002                     |
|  |         |    |                                   | EP                      | 1107758     | A2 | 20 June 2001                      |
|  |         |    |                                   | BR                      | 9913654     | A  | 27 November 2001                  |
|  |         |    |                                   | US                      | 6410540     | B1 | 25 June 2002                      |
|  |         |    |                                   | MX                      | PA01002173  | A  | 14 July 2003                      |
|  |         |    |                                   | JP                      | 2002523448  | A  | 30 July 2002                      |
|  |         |    |                                   | CA                      | 2342251     | A1 | 09 March 2000                     |
| JP                                     | 5929668 | A  | 16 February 1984                  | JP                      | S5929668    | A  | 16 February 1984                  |
| CN                                     | 1214685 | A  | 21 April 1999                     | US                      | 6011029     | A  | 04 January 2000                   |
|  |         |    |                                   | GE                      | P20022616   | B  | 25 January 2002                   |
|  |         |    |                                   | AU                      | 2136697     | A  | 10 September 1997                 |
|  |         |    |                                   | KR                      | 19990087250 | A  | 15 December 1999                  |
|  |         |    |                                   | US                      | 6455523     | B1 | 24 September 2002                 |
|  |         |    |                                   | SK                      | 117398      | A3 | 11 December 2000                  |
|  |         |    |                                   | LV                      | 12150       | A  | 20 October 1998                   |
|  |         |    |                                   | BR                      | 9707614     | A  | 27 July 1999                      |
|  |         |    |                                   | CN                      | 1347881     | A  | 08 May 2002                       |
|  |         |    |                                   | RU                      | 2225405     | C2 | 10 March 2004                     |
|  |         |    |                                   | NO                      | 983892      | L  | 25 August 1998                    |
|  |         |    |                                   | IL                      | 124197      | A  | 24 June 2003                      |
|  |         |    |                                   | EP                      | 1481975     | A1 | 01 December 2004                  |
|  |         |    |                                   | JP                      | 2000502356  | A  | 29 February 2000                  |
|  |         |    |                                   | TW                      | 496863      | B  | 01 August 2002                    |
|  |         |    |                                   | CZ                      | 269698      | A3 | 13 October 1999                   |
|  |         |    |                                   | UA                      | 52642       | C2 | 15 January 2003                   |
|  |         |    |                                   | GE                      | P20022616   | B  | 10 October 2001                   |
|  |         |    |                                   | IL                      | 141908      | D0 | 10 March 2002                     |
|  |         |    |                                   | HU                      | 9902016     | A2 | 28 September 1999                 |
|  |         |    |                                   | PL                      | 328868      | A1 | 01 March 1999                     |
|  |         |    |                                   | EP                      | 0892797     | A1 | 27 January 1999                   |
|  |         |    |                                   | WO                      | 9730992     | A1 | 28 August 1997                    |
|  |         |    |                                   | NZ                      | 330287      | A  | 27 March 2000                     |
|  |         |    |                                   | RO                      | 121118      | B1 | 29 December 2006                  |
|  |         |    |                                   | EE                      | 9800262     | A  | 15 February 1999                  |
| BG                                     | 102738  | A  | 30 September 1999                 |                         |             |    |                                   |
| CA                                     | 2239187 | A1 | 28 August 1997                    |                         |             |    |                                   |

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/116584

| <p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 401/06(2006.01)i; A61K 31/495(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>   |   |  |     |                   |         |   |   |     |   |   |       |   |   |     |   |   |      |
|---|---|--|-----|-------------------|---------|---|---|-----|---|---|-------|---|---|-----|---|---|------|
| <p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNXTX;ENTXT;WPABS;DWPI;VEN;CNKI;STN(CAPLUS, REGISTRY, MARPAT): 新冠, 冠状病毒, 病毒, SARS, MERS, 3CL, virus, covid, 结构式</p>  |   |  |     |                   |         |   |   |     |   |   |       |   |   |     |   |   |      |
| <p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>STN. "L25"<br/>REGISTRY, 2021年4月25日 (2021 - 04 - 25),<br/>L25 ANSWERS 1-103</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1323209 A (西奥斯股份有限公司) 2001年11月21日 (2001 - 11 - 21)<br/>说明书第20页化合物95, 说明书第26页第19行至第27页第15行</td> <td>1-6和8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 5929668 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 1984年2月16日 (1984 - 02 - 16)<br/>说明书实施例1, 11和13</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1214685 A (布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司) 1999年4月21日 (1999 - 04 - 21)<br/>全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table> |   |  | 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | X | STN. "L25"<br>REGISTRY, 2021年4月25日 (2021 - 04 - 25),<br>L25 ANSWERS 1-103 | 1-6 | X | CN 1323209 A (西奥斯股份有限公司) 2001年11月21日 (2001 - 11 - 21)<br>说明书第20页化合物95, 说明书第26页第19行至第27页第15行 | 1-6和8 | X | JP 5929668 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 1984年2月16日 (1984 - 02 - 16)<br>说明书实施例1, 11和13 | 1-6 | A | CN 1214685 A (布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司) 1999年4月21日 (1999 - 04 - 21)<br>全文 | 1-10 |
| 类型*   | 引用文件, 必要时, 指明相关段落   | 相关的权利要求  |     |                   |         |   |   |     |   |   |       |   |   |     |   |   |      |
| X   | STN. "L25"<br>REGISTRY, 2021年4月25日 (2021 - 04 - 25),<br>L25 ANSWERS 1-103                   | 1-6  |     |                   |         |   |   |     |   |   |       |   |   |     |   |   |      |
| X   | CN 1323209 A (西奥斯股份有限公司) 2001年11月21日 (2001 - 11 - 21)<br>说明书第20页化合物95, 说明书第26页第19行至第27页第15行 | 1-6和8  |     |                   |         |   |   |     |   |   |       |   |   |     |   |   |      |
| X   | JP 5929668 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 1984年2月16日 (1984 - 02 - 16)<br>说明书实施例1, 11和13           | 1-6  |     |                   |         |   |   |     |   |   |       |   |   |     |   |   |      |
| A   | CN 1214685 A (布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司) 1999年4月21日 (1999 - 04 - 21)<br>全文                             | 1-10   |     |                   |         |   |   |     |   |   |       |   |   |     |   |   |      |
| <input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。   |   | <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。   |     |                   |         |   |   |     |   |   |       |   |   |     |   |   |      |
| <p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p>  |   | <p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>"&amp;" 同族专利的文件</p> |     |                   |         |   |   |     |   |   |       |   |   |     |   |   |      |
| <p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年11月22日</p>   |   | <p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年11月30日</p>   |     |                   |         |   |   |     |   |   |       |   |   |     |   |   |      |
| <p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN)<br/>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>  |   | <p>授权官员</p> <p>韩雅婷</p> <p>电话号码 (86-10)62086315</p>   |     |                   |         |   |   |     |   |   |       |   |   |     |   |   |      |

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/116584

| 检索报告引用的专利文件 |         |   | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 |             |    | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|---------|---|----------------|------|-------------|----|----------------|
| CN          | 1323209 | A | 2001年11月21日    | KR   | 20010082184 | A  | 2001年8月29日     |
|             |         |   |                | WO   | 0012074     | A2 | 2000年3月9日      |
|             |         |   |                | AU   | 5793699     | A  | 2000年3月21日     |
|             |         |   |                | IL   | 141724      | D0 | 2002年3月10日     |
|             |         |   |                | EP   | 1107758     | A2 | 2001年6月20日     |
|             |         |   |                | BR   | 9913654     | A  | 2001年11月27日    |
|             |         |   |                | US   | 6410540     | B1 | 2002年6月25日     |
|             |         |   |                | MX   | PA01002173  | A  | 2003年7月14日     |
|             |         |   |                | JP   | 2002523448  | A  | 2002年7月30日     |
|             |         |   |                | CA   | 2342251     | A1 | 2000年3月9日      |
| JP          | 5929668 | A | 1984年2月16日     | JP   | S5929668    | A  | 1984年2月16日     |
| CN          | 1214685 | A | 1999年4月21日     | US   | 6011029     | A  | 2000年1月4日      |
|             |         |   |                | GE   | P20022616   | B  | 2002年1月25日     |
|             |         |   |                | AU   | 2136697     | A  | 1997年9月10日     |
|             |         |   |                | KR   | 19990087250 | A  | 1999年12月15日    |
|             |         |   |                | US   | 6455523     | B1 | 2002年9月24日     |
|             |         |   |                | SK   | 117398      | A3 | 2000年12月11日    |
|             |         |   |                | LV   | 12150       | A  | 1998年10月20日    |
|             |         |   |                | BR   | 9707614     | A  | 1999年7月27日     |
|             |         |   |                | CN   | 1347881     | A  | 2002年5月8日      |
|             |         |   |                | RU   | 2225405     | C2 | 2004年3月10日     |
|             |         |   |                | NO   | 983892      | L  | 1998年8月25日     |
|             |         |   |                | IL   | 124197      | A  | 2003年6月24日     |
|             |         |   |                | EP   | 1481975     | A1 | 2004年12月1日     |
|             |         |   |                | JP   | 2000502356  | A  | 2000年2月29日     |
|             |         |   |                | TW   | 496863      | B  | 2002年8月1日      |
|             |         |   |                | CZ   | 269698      | A3 | 1999年10月13日    |
|             |         |   |                | UA   | 52642       | C2 | 2003年1月15日     |
|             |         |   |                | GE   | P20022616   | B  | 2001年10月10日    |
|             |         |   |                | IL   | 141908      | D0 | 2002年3月10日     |
|             |         |   |                | HU   | 9902016     | A2 | 1999年9月28日     |
|             |         |   |                | PL   | 328868      | A1 | 1999年3月1日      |
|             |         |   |                | EP   | 0892797     | A1 | 1999年1月27日     |
|             |         |   |                | WO   | 9730992     | A1 | 1997年8月28日     |
|             |         |   |                | NZ   | 330287      | A  | 2000年3月27日     |
|             |         |   |                | RO   | 121118      | B1 | 2006年12月29日    |
|             |         |   |                | EE   | 9800262     | A  | 1999年2月15日     |
|             |         |   |                | BG   | 102738      | A  | 1999年9月30日     |
|             |         |   |                | CA   | 2239187     | A1 | 1997年8月28日     |