

(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
2022 年 9 月 22 日 (22.09.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/194122 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 487/04 (2006.01) **A61P 25/22** (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01) **A61P 25/24** (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (**GE CHENG & CO., LTD**); 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼19层程伟 (David W.Cheng), Beijing 100738 (CN)。

(21) 国际申请号:

PCT/CN2022/080829

(22) 国际申请日:

2022 年 3 月 15 日 (15.03.2022)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

202110280887.4 2021年3月16日 (16.03.2021) CN

202110591611.8 2021年5月28日 (28.05.2021) CN

202110934860.2 2021年8月13日 (13.08.2021) 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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, 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)。

(71) 申请人: 上海翰森生物医药科技有限公司(**SHANGHAI HANSON BIOMEDICAL CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。江苏豪森药业集团有限公司(**JIANGSU HANSON PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。

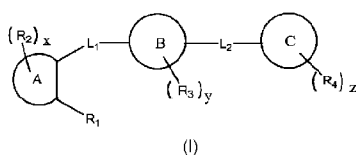
(72) 发明人: 肖华玲(**XIAO, Hualing**); 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。陆幸运(**LU, Xingyun**); 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。苏熠东(**SU, Yidong**); 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。龚珍(**GONG, Zhen**); 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。俞文胜(**YU, Wensheng**); 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) **Title:** NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC POLYCYCLIC COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 含氮杂环的多环化合物及其制备方法和应用



(57) **Abstract:** The present invention relates to a nitrogen-containing heterocyclic polycyclic compound, a preparation method therefor, and an application thereof. In particular, the present invention relates to a compound represented by general formula I, a preparation method for same, a pharmaceutical composition containing same, and an application of same as an Orexin receptor antagonist in the preparation of drugs related to nervous system diseases, wherein each substituent in general formula I is as defined in the description.

(57) **摘要:** 涉及含氮杂环的多环化合物及其制备方法和应用。尤其是, 涉及通式(I)所示的化合物、其制备方法及含有该化合物的药物组合物, 及其作为食欲素受体拮抗剂在制备治疗神经系统疾病相关药物中的应用, 其中通式I中的各取代基与说明书中的定义相同。

WO 2022/194122 A1

含氮杂环的多环化合物及其制备方法和应用

技术领域

5 本发明属于生物医药领域，具体涉及一类含氮杂环的多环化合物及其制备方法和应用。

背景技术

下丘脑是调节饮食及能量平衡的中枢，食欲素(Orexin)是下丘脑外侧 (LH) orexin 神经元合成和分泌的神经肽，因其强烈的促食欲作用而得名，食欲素 (Orexin)分为食欲素 A (Orexin A)和食欲素 B (Orexin B)，Orexin A、Orexin B 均作用于 G 蛋白偶联受体食欲素受体 OX1R 和食欲素受体 OX2R，OX1R、OX2R 在整个中枢神经系统广泛表达，其中，OX1R 与食欲素 A 的结合能力强于食欲素 B，而 OX2R 与食欲素 A 和食欲素 B 的结合能力相当。食欲素与其它影响进食的神经肽之间存在错综复杂的关系，它在增加摄食、饮水、调节睡眠觉醒周期、生殖、体温、血压和感觉等方面有广泛作用，例如通过调节两种不同的 G 蛋白偶联受体 OX1R、OX2R 来调节觉醒和觉醒。食欲素受体拮抗剂在治疗神经系统疾病中有潜在治疗优势，包括失眠、抑郁、焦虑、药物成瘾等。

OX1R 和 OX2R 通过磷脂酶 C 活化胞内 Ca^{2+} ，OX2R 还可以偶联 Gi/Go，通过抑制腺苷酸环化酶抑制 cAMP 的产生。研究发现，在 OX1R、OX2R 中，OX2R 20 优先表达于下丘脑室旁核参与 HPA 轴调节，夜间下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 过度兴奋是抑郁症病人与正常人的最大区别，对 HPA 系统过度兴奋的下调，将有助于改善抑郁症状。

目前，已有多个以 OX1/2R 为靶点处于临床阶段或已上市的药物，例如默克公司的 Suvoraxant、卫材的 Lemborexant 等，但作为 Orexin 1/2 拮抗剂的药物对 OX1R、OX2R 两种受体均有拮抗作用，而作用于 OX1R 会对快速动眼期睡眠 (NEM，大脑活动与清醒时一样) 和非快速动眼睡眠 (NEREM，深度睡眠) 在正常生理结构发生改变，即牺牲 NREM 时间，延长 REM 时间，进而增加嗜睡的风险，且 OX1R 也并不能起到抗抑郁效果。

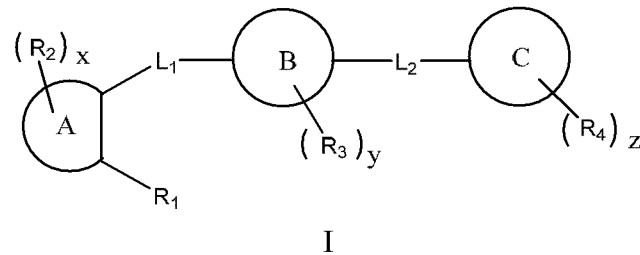
OX2R 拮抗剂能够起到抗抑郁效果，OX2R 单受体拮抗剂对失眠也能够起到足够的疗效，故选择性 OX2R 拮抗剂能够避免由于对 OX1R 作用所产出的嗜睡等多种副作用。目前，OX2R 拮抗剂仅有杨森公司开发的 Seltorexant 处于临床阶段，主要适应症为重度抑郁症 (MDD)、原发和继发性失眠等。

选择性 OX2R 拮抗剂具有治疗失眠、抑郁、焦虑等神经系统疾病的潜力，具有庞大的临床需求。选择性 OX2R 拮抗剂作为药物在医药行业具有良好的应用前景。

发明内容

本发明提供一类新型结构的选择性 OX2R 拮抗剂, 并发现具有此类结构的化合物表现出良好的活性、选择性、脑血比 (脑中药物浓度与血浆中药物浓度的比值, 简称 B/P)、毒副作用小等效果。本发明涉及一种通式 I 所示化合物、其立

5 体异构体或其药学上可接受盐:



其中:

- 10 环 A、环 B、环 C 分别独立地选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述环 B 优选为单环或双环;

本发明中, 所述环 C 不为 5 元杂芳基, 所述 5 元杂芳基包括噻唑、噁唑等;

- 15 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选可以进一步被取代;

- 20 L_1 、 L_2 分别独立地选自连接键、 $-[C(R_5)_2]_n-$ 、 $-[C(R_5)_2-O]_n-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-OOC-$ 、 $-CON(R_5)-$ 、 $-N(R_5)CO-$ 、 $-N(R_5)-$ 、 $-C(R_5)_2N(R_5)-$;

- 25 R_5 分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选可以进一步被取代;

任选地, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 中的任意两个或多个可连接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选可以进一步被取代;

- 30 x 选自 0、1、2、3、4 或 5;
 y 选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14;
 z 选自 0、1、2、3、4 或 5;
 n 选自 1、2、3、4、5 或 6。

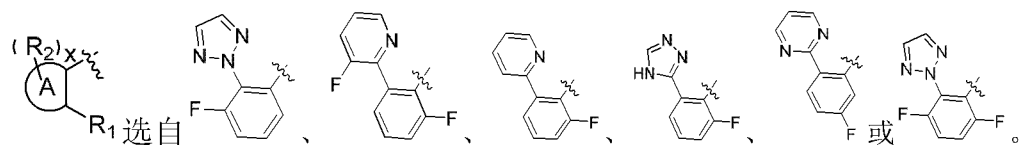
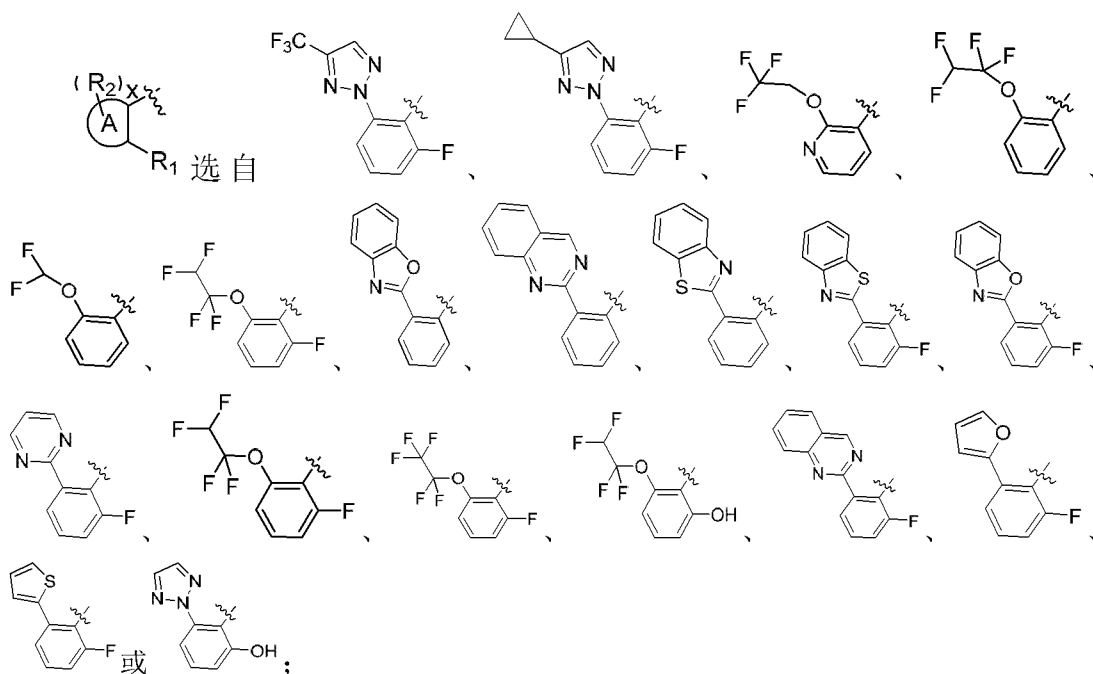
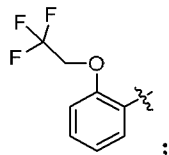
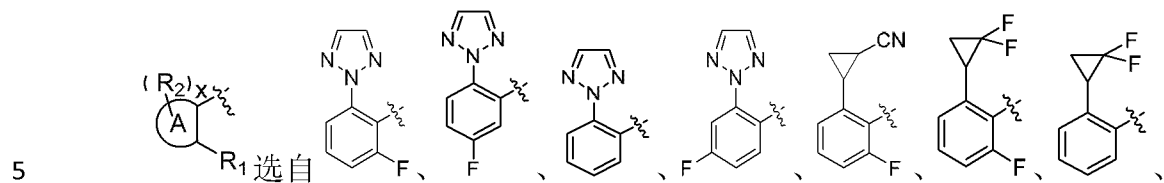
在一些实施方案中, 环 A 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14

元杂芳基;

优选 5-6 元单环杂芳基或 C₆₋₁₀ 芳基;

更优选苯基或萘;

和/或



在一些实施方案中, 环 B 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14

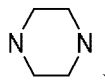
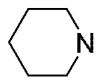
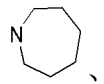
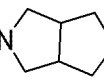
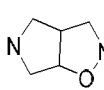
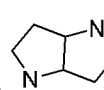
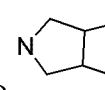
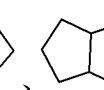
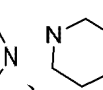
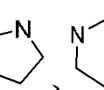
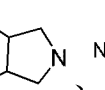
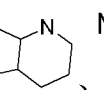
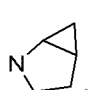
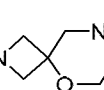
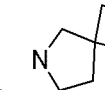
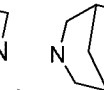
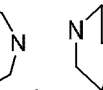
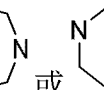
15 元杂芳基;

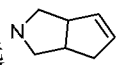
优选 C₃₋₈ 环烷基、3-12 元杂环基;

更优选环丙基或 3-12 元含氮杂环基;

进一步优选环丙基、含 1-2 个选自 N、O 或 S 的 4-7 元单环杂环基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的 6-10 元稠环杂环基、含 1-3 个选自 N、O 或 S 的 8-10 元稠

环杂环基或含 1-3 个选自 N、O 或 S 的 8-10 元桥环杂环基；

- 更进一步优选环丙基、氮杂环丁烷、、、、、
、、、、、、、、
、、、、 或 ，其中与 L₁、L₂ 连接的
 5 的为环中任意两个不同的碳原子或氮原子，不为连接氮原子的 N 上连接有 H 或 R₃；

和/或，更进一步优选，其中与 L₁、L₂ 连接的为环中任意两个不同的碳原子或氮原子，不为连接氮原子的 N 上连接有 H 或 R₃；优选地，与 L₁、L₂ 连接的分别为环上氮原子以及距离氮原子最远的碳原子。

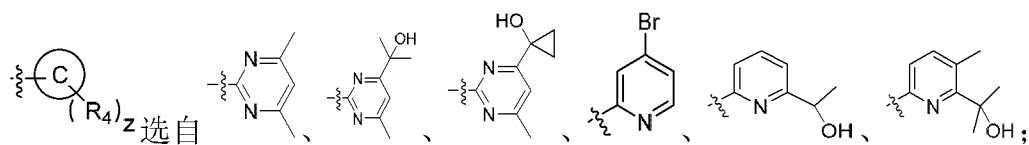
- 10 在一些实施方案中，环 C 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述环 C 不为 5 元杂芳基；

优选含 1-3 个选自 N、O 或 S 的 6 元杂芳基；

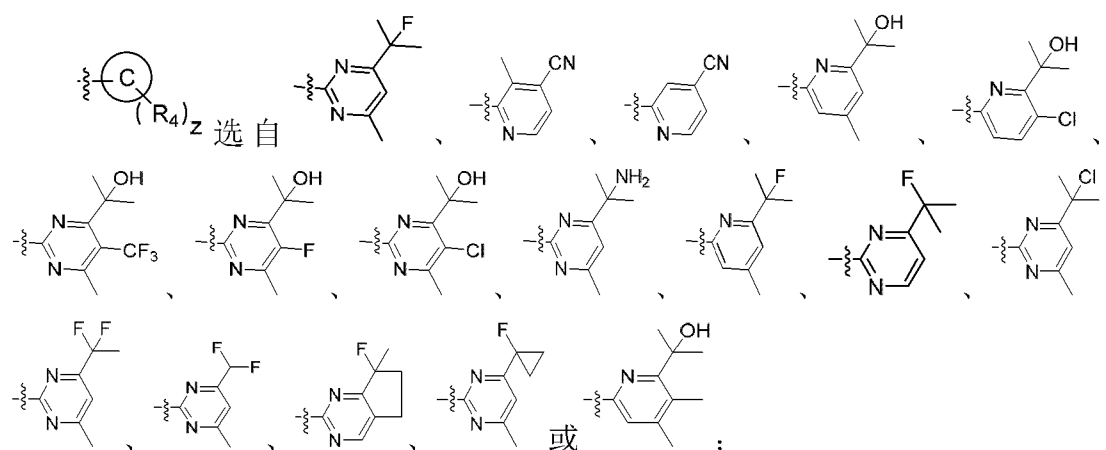
更优选吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基；

更进一步优选嘧啶基、吡啶基；

- 15 和/或

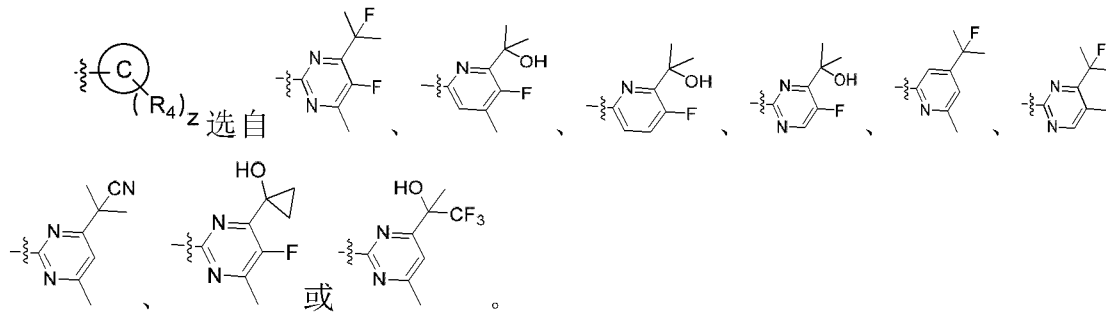


和/或



20

和/或



在一些实施方案中， R_1 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

更优选氢、卤素、 C_{3-6} 环烷基、5-6 元杂芳基、 C_{1-3} 卤代烷氧基，所述的 5-6 元杂芳基、 C_{1-3} 卤代烷氧基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟烷基和 C_{1-3} 烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

更进一步优选 1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、环丙基、2,2,2-三氟乙氧基，1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、环丙基、2,2,2-三氟乙氧基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟烷基和 C_{1-3} 烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

或者,更进一步优选 4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-环丙基-2H-1,2,3-三唑-2-基、1,1,2,2-四氟乙氧基、二氟甲氧基、苯并噁唑-2-基、噻唑啉-2-基、苯并[d]噻唑-2-基、嘧啶-2-基、全氟乙氧基、嘧啶-2-基、呋喃-2-基、噻吩-2-基, 4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-环丙基-2H-1,2,3-三唑-2-基、1,1,2,2-四氟乙氧基、二氟甲氧基、苯并噁唑-2-基、噻唑啉-2-基、苯并[d]噻唑-2-基、嘧啶-2-基、全氟乙氧基、嘧啶-2-基、呋喃-2-基、噻吩-2-基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 羟烷基和 C₁₋₃ 烷氧基中的一个或多个取代基所取代;

或者,更进一步优选 3-氟吡啶-2-基、吡啶-2-基、4H-1,2,4-三唑-3-基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 羟烷基和 C₁₋₃ 烷氧基中的一个或多个取代基所取代;

在一些实施方案中, R₂ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₁₋₈ 羟基烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的氨基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₁₋₈ 羟基烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₁₋₈ 羟基烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟基烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟基烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

更优选氢、卤素, 所述卤素优选氟;

任选地, 所述 R₂ 优选位于 R₁ 的间位或对位;

任选地, 所述 R₂ 优选位于 L₁ 的邻位或 R₁ 的邻位;

在一些实施方案中, R₃ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、

巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₁₋₈ 羟基烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₁₋₈ 羟基烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₁₋₈ 羟基烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟基烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟基烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

更优选氢、卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基，所述卤素优选氟。

在一些实施方案中，R₄、R₅ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₁₋₈ 羟基烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₁₋₈ 羟基烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₁₋₈ 羟基烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟基烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂

环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

更优选氢、卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、2-羟基异丙基、1-羟基环丙基、2-氰基环丙基、2,2-二氟环丙基、1-羟基乙基，所述卤素优选氟、溴；

或者，更优选2-羟基丁烷-2-基、2-氟丙烷-2-基、氰基、2-氨基丙烷-2-基、2-氟丙烷-2-基、2-氯丙烷-2-基、1,1-二氟乙基、二氟甲基、1-氟环丙基；

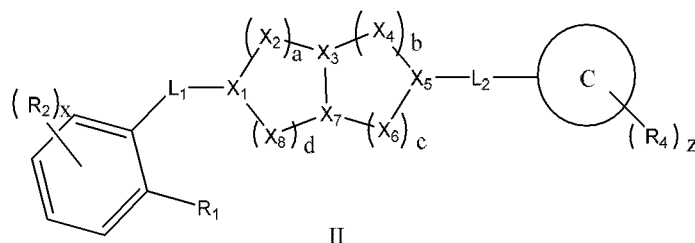
或者，更优选2-氰基丙基-2-基、1,1,1-三氟-2-羟基丙基-2-基。

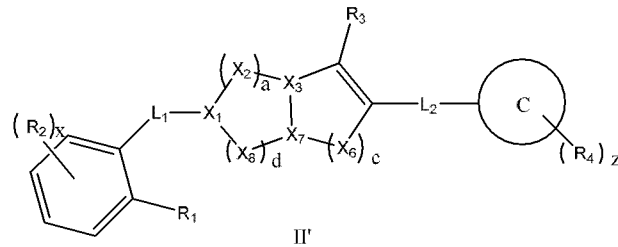
在一些实施方案中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅中的任意两个或多个可连接形成C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基，所述C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈氘代烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈羟烷基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈卤代烷氧基、C₁₋₈羟基烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基，所述C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

其中，所述C₃₋₈环烷基优选为C₅环烷基。

本发明进一步涉及通式II或通式II'所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：





其中：

X_1 、 X_3 、 X_5 、 X_7 分别独立地选自 N、 CR_3 ；

5 X_2 、 X_4 、 X_6 、 X_8 分别独立地选自 $-NR_3-$ 、 $-C(R_3)_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ；

环 C 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环 C 不为 5 元杂芳基；

L_1 、 L_2 分别独立地选自连接键、 $-[C(R_5)_2]_n-$ 、 $-[C(R_5)_2-O]_n-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-OOC-$ 、 $-CON(R_5)-$ 、 $-N(R_5)CO-$ 、 $-N(R_5)-$ 、 $-C(R_5)_2N(R_5)-$ ； L_1 优选为 $-CO-$ 、 $-[C(R_5)_2]_n-$ ； L_2 优选为连接键、 $-N(R_5)-$ ；

10 任选地，在含有 X_1 、 X_3 、 X_5 、 X_7 的稠合环中，任意一个或多个单键可被替换为双键；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代；

15 R_5 分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代；

20 任选地， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 中的任意两个或多个可连接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代；

25 a 选自 0、1、2 或 3；

b 选自 0、1、2 或 3；

c 选自 0、1、2 或 3；

d 选自 0、1、2 或 3；

30 x 选自 0、1、2、3 或 4；

z 选自 0、1、2、3、4 或 5；

n 选自 1、2、3、4、5 或 6。

在一些实施方案中， R^1 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-14} 芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、 C_{6-10} 芳基或5-10元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

更优选氢、卤素、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂芳基、 C_{1-3} 卤代烷氧基，所述的5-6元杂芳基、 C_{1-3} 卤代烷氧基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟烷基和 C_{1-3} 烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

更进一步优选1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、环丙基、2,2,2-三氟乙氧基，1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、环丙基、2,2,2-三氟乙氧基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟烷基和 C_{1-3} 烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

或者，更进一步优选4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-环丙基-2H-1,2,3-三唑-2-基、1,1,2,2-四氟乙氧基、二氟甲氧基、苯并噁唑-2-基、噻唑啉-2-基、苯并[d]噻唑-2-基、嘧啶-2-基、全氟乙氧基、嘧啶-2-基、呋喃-2-基、噻吩-2-基，4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基、4-环丙基-2H-1,2,3-三唑-2-基、1,1,2,2-四氟乙氧基、二氟甲氧基、苯并噁唑-2-基、噻唑啉-2-基、苯并[d]噻唑-2-基、嘧啶-2-基、全氟乙氧基、嘧啶-2-基、呋喃-2-基、噻吩-2-基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 烷基、

C₁₋₃ 羟烷基和 C₁₋₃ 烷氧基中的一个或多个取代基所取代。

或者, 更进一步优选 3-氟吡啶-2-基、吡啶-2-基、4H-1,2,4-三唑-3-基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 羟烷基和 C₁₋₃ 烷氧基中的一个或多个取代基所取代;

- 5 在一些实施方案中, R₂ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₁₋₈ 羟基烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的氨基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₁₋₈ 羟基烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₁₋₈ 羟基烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;
- 10 15 代;

- 优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟基烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟基烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;
- 20 25 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

更优选氢、卤素, 所述卤素优选氟、氯、溴、碘;

任选地, 所述 R₂ 优选位于 R₁ 的间位或对位;

任选地, 所述 R₂ 优选位于 L₁ 的邻位或 R₁ 的邻位;

在一些实施方案中, X₁、X₅ 分别独立地选自 N, X₃、X₇ 分别独立地选自 CR₃,

- 30 X₂、X₄、X₆、X₈ 分别独立地选自 -C(R₃)₂-, a=1, b=1, c=1, d=1;

或

X₁、X₅ 分别独立地选自 N, X₃、X₇ 分别独立地选自 CR₃, X₂ 为 -O-, X₄、X₆、X₈ 分别独立地选自 -C(R₃)₂-, a=1, b=1, c=1, d=1;

或

- 35 X₁、X₅ 分别独立地选自 N, X₃、X₇ 分别独立地选自 CR₃, X₆ 为 -O-, X₂、X₄、X₈ 分别独立地选自 -C(R₃)₂-, a=1, b=1, c=1, d=1;

或

X_1 、 X_5 分别独立地选自 N ， X_3 、 X_7 分别独立地选自 CR_3 ， X_2 、 X_6 分别独立地选自 $-C(R_3)_2$ ， $a=2$ ， $b=0$ ， $c=2$ ， $d=0$ ；

或

5 X_1 、 X_5 分别独立地选自 N ， X_3 、 X_7 分别独立地选自 CR_3 ， X_2 、 X_4 、 X_8 分别独立地选自 $-C(R_3)_2$ ， $a=1$ ， $b=2$ ， $c=0$ ， $d=1$ ；

或

X_5 独立地选自 N ， X_1 、 X_3 、 X_7 分别独立地选自 CR_3 ， X_2 、 X_4 、 X_6 、 X_8 分别独立地选自 $-C(R_3)_2$ ， $a=1$ ， $b=1$ ， $c=1$ ， $d=1$ ；

10 或

X_1 、 X_5 分别独立地选自 N ， X_3 、 X_7 分别独立地选自 CR_3 ， X_2 、 X_6 、 X_8 分别独立地选自 $-C(R_3)_2$ ， $a=1$ ， $b=0$ ， $c=2$ ， $d=2$ ；

或

15 X_1 、 X_5 分别独立地选自 N ， X_3 、 X_7 分别独立地选自 CR_3 ， X_2 、 X_4 、 X_6 、 X_8 分别独立地选自 $-C(R_3)_2$ ， $a=1$ ， $b=1$ ， $c=1$ ， $d=2$ ；

或

X_1 、 X_5 分别独立地选自 N ， X_3 、 X_7 分别独立地选自 CR_3 ， X_2 、 X_4 、 X_6 、 X_8 分别独立地选自 $-C(R_3)_2$ ， $a=1$ ， $b=1$ ， $c=2$ ， $d=1$ ；

或

20 X_1 、 X_5 分别独立地选自 N ， X_3 、 X_7 分别独立地选自 CR_3 ， X_2 、 X_4 、 X_6 、 X_8 分别独立地选自 $-C(R_3)_2$ ， $a=1$ ， $b=1$ ， $c=3$ ， $d=0$ ；

或

X_1 、 X_5 分别独立地选自 N ， X_3 、 X_7 分别独立地选自 CR_3 ， X_2 、 X_4 、 X_6 、 X_8 分别独立地选自 $-C(R_3)_2$ ， $a=1$ ， $b=0$ ， $c=1$ ， $d=2$ ；

25 或

X_1 、 X_5 分别独立地选自 N ， X_3 、 X_7 分别独立地选自 CR_3 ， X_2 、 X_4 、 X_6 、 X_8 分别独立地选自 $-C(R_3)_2$ ， $a=1$ ， $b=0$ ， $c=2$ ， $d=2$ ；

或

30 X_1 、 X_5 分别独立地选自 N ， X_3 、 X_7 分别独立地选自 CR_3 ， X_2 、 X_4 、 X_6 、 X_8 分别独立地选自 $-C(R_3)_2$ ， $a=0$ ， $b=1$ ， $c=2$ ， $d=2$ ；

或

X_1 、 X_5 分别独立地选自 N ， X_3 、 X_7 分别独立地选自 CR_3 ， X_2 、 X_4 、 X_6 、 X_8 分别独立地选自 $-C(R_3)_2$ ， $a=1$ ， $b=1$ ， $c=2$ ， $d=1$ ；

或

35 X_1 、 X_5 分别独立地选自 N ， X_3 、 X_7 分别独立地选自 CR_3 ， X_2 、 X_4 、 X_6 、 X_8 分别独立地选自 $-C(R_3)_2$ ， $a=1$ ， $b=1$ ， $c=1$ ， $d=2$ ；

或

X_1 、 X_5 分别独立地选自 N, X_3 、 X_7 分别独立地选自 CR_3 , X_2 、 X_4 、 X_6 、 X_8 分别独立地选自 $-C(R_3)_2-$, $a=0$, $b=1$, $c=1$, $d=3$;

5 在一些实施方案中, 通式 (II') 中 X_1 分别独立地选自 N, X_3 、 X_7 分别独立地选自 CR_3 , X_2 、 X_6 、 X_8 分别独立地选自 $-C(R_3)_2-$, $a=1$, $c=1$, $d=1$;

和/或;

当 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 具有手性时, 分别独立地为 R 构型或 S 构型;

和/或;

10 R_3 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

20 优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

30 更优选氢、卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基, 所述卤素优选氟。

在一些实施方案中, 环 C 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述环 C 不为 5 元杂芳基;

优选含 1-3 个选自 N、O 或 S 的 6 元杂芳基;

35 更优选吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基;

更进一步优选嘧啶基、吡啶。

在一些实施方案中, R_4 、 R_5 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

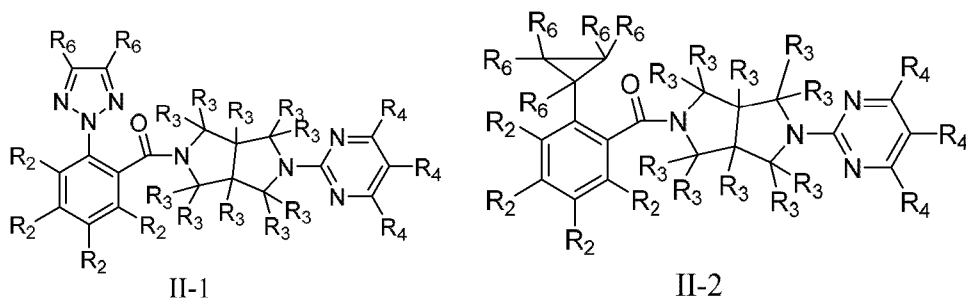
优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

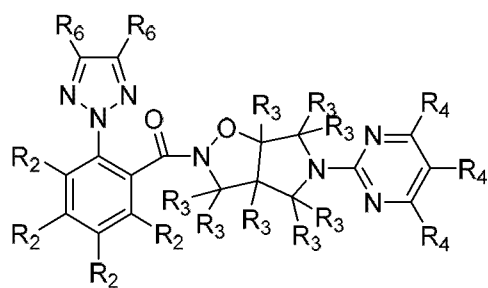
更优选氢、卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、2-羟基异丙基、1-羟基环丙基、2-氰基环丙基、2,2-二氟环丙基、1-羟基乙基, 所述卤素优选氟、溴;

或者, 更优选 2-羟基丁烷-2-基、2-氟丙烷-2-基、氰基、2-氨基丙烷-2-基、2-氟丙烷-2-基、2-氯丙烷-2-基、1,1-二氟乙基、二氟甲基、1-氟环丙基;

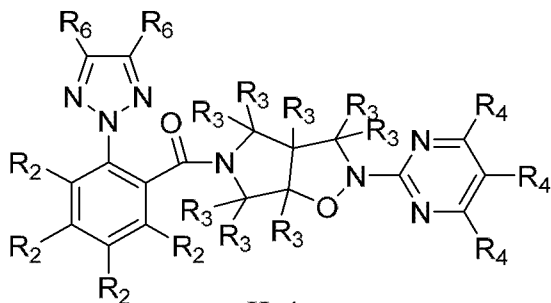
或者, 更优选 2-氰基丙基-2-基。

在一些实施方案中, 所述化合物进一步如以下通式所示:

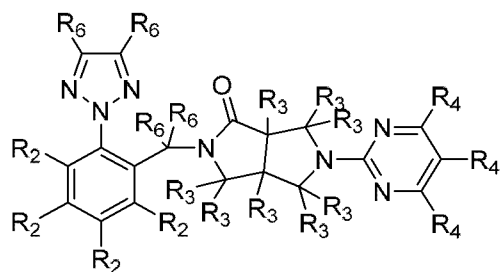




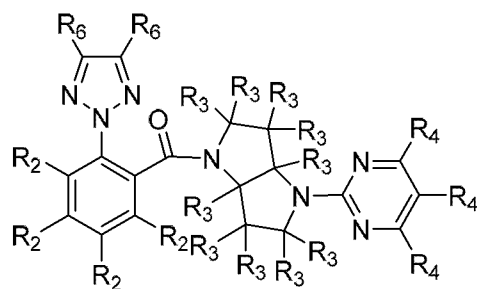
II-3



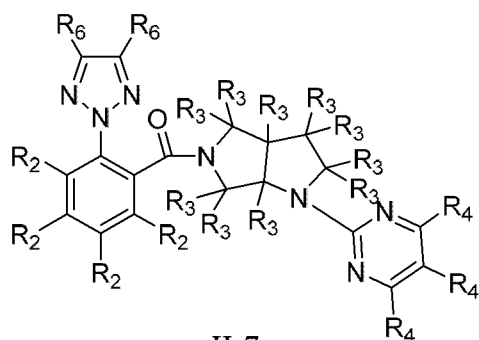
II-4



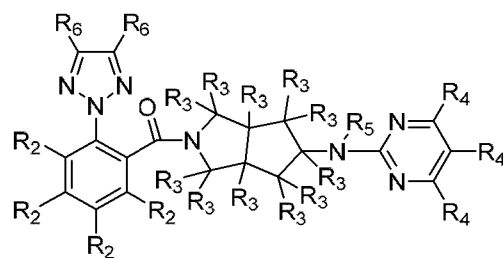
II-5



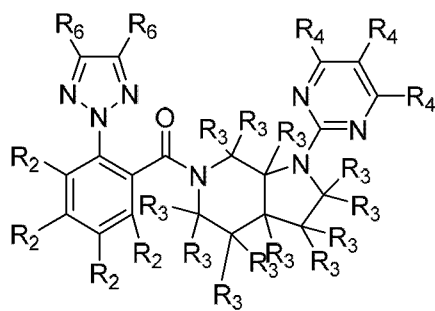
II-6



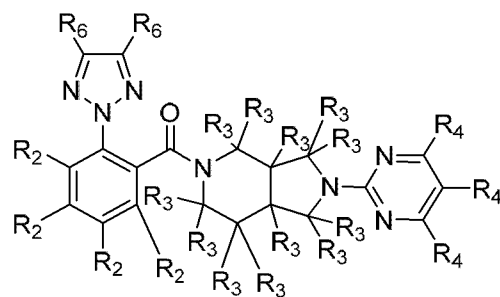
II-7



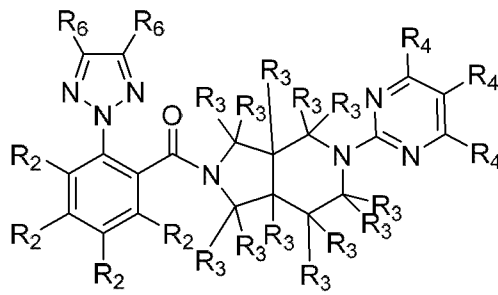
II-8



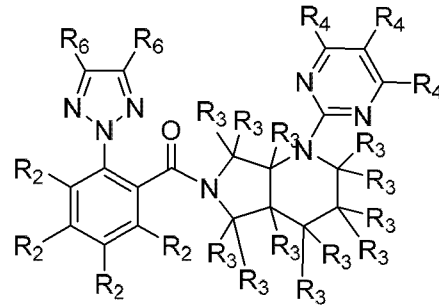
II-9



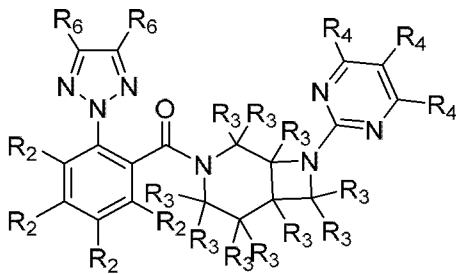
II-10



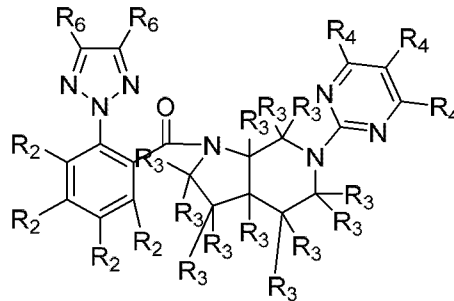
II-11



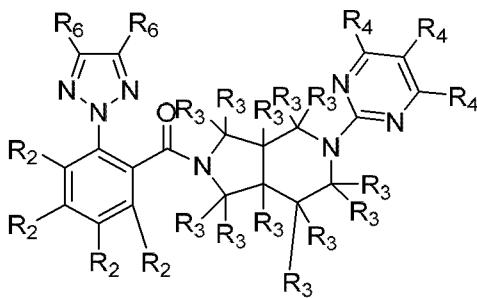
II-12



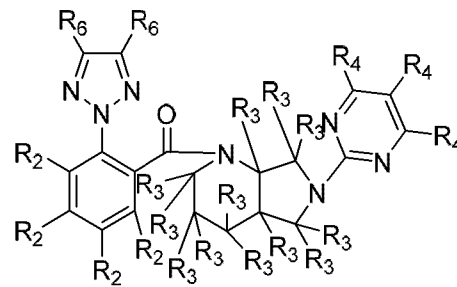
II-13



II-14



II-15



II-16

R_6 分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代；

优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14

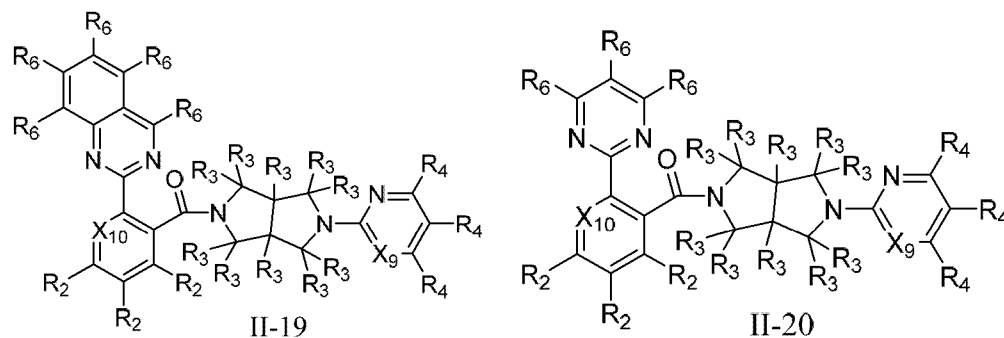
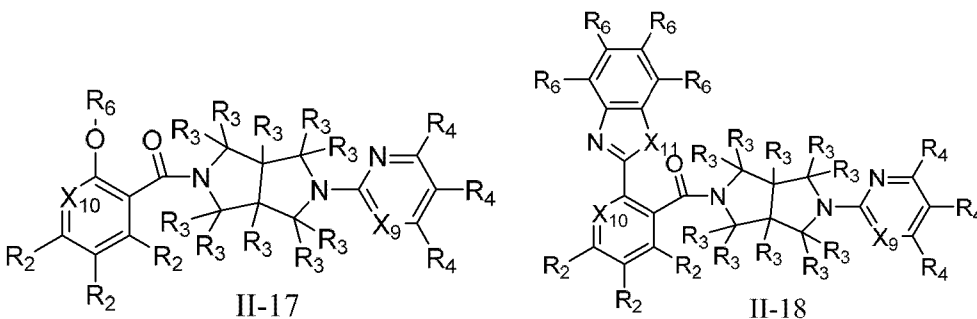
元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

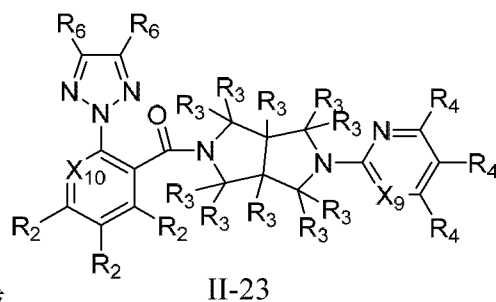
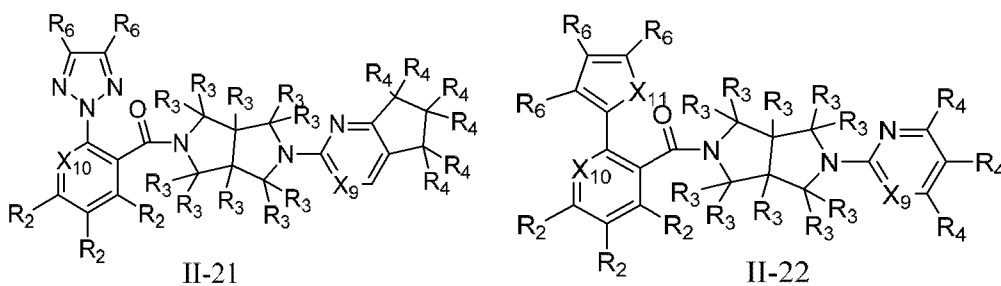
更优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

更进一步优选氢、卤素、氰基、C₁₋₆烷基，所述的C₁₋₆烷基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羟烷基和C₁₋₃烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

更佳优选H、氟、氯、溴、碘、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羟烷基和C₁₋₃烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

在一些实施方案中，所述化合物进一步如以下通式所示：





或

其中：

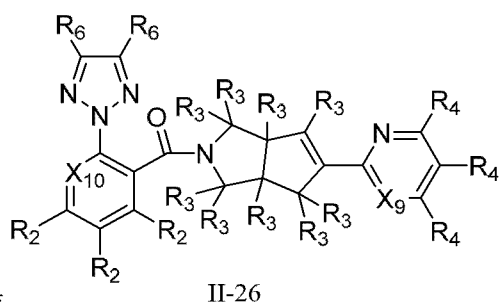
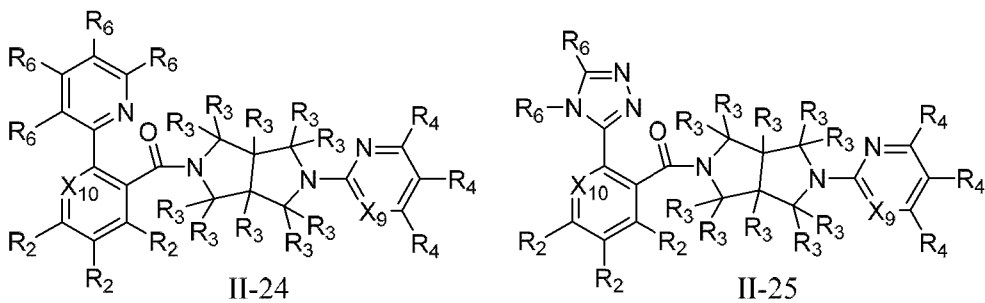
X_9 为 CR_4 或 N；

5 X_{10} 为 CR_2 或 N；

X_{11} 为 O 或 S；

取代基 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 如上所述；

在一些实施方案中，所述化合物进一步如以下通式所示：



10 或

其中：

X_9 为 CR_4 或 N；

X_{10} 为 CR_2 或 N；

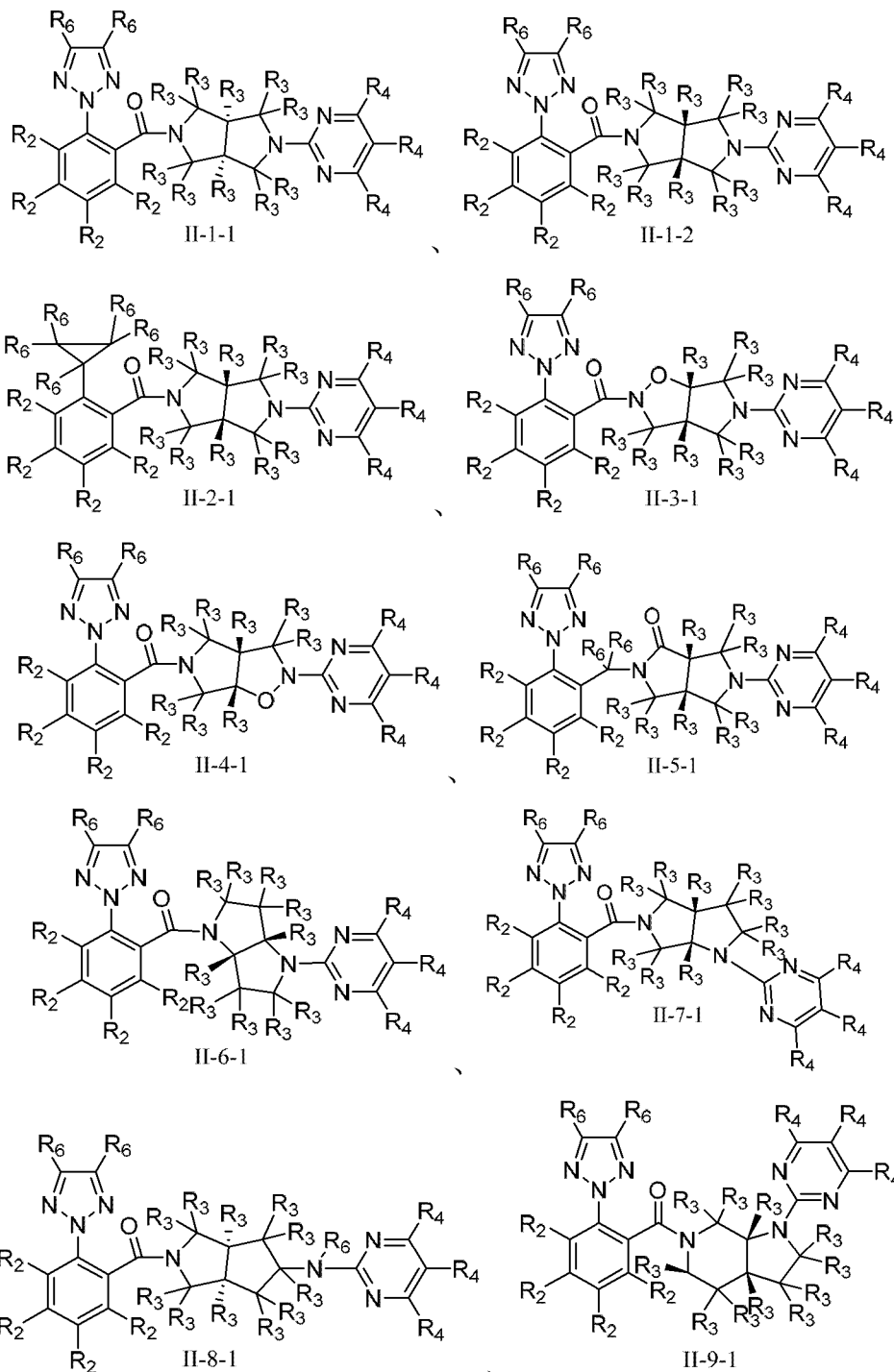
取代基 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 如上所述；

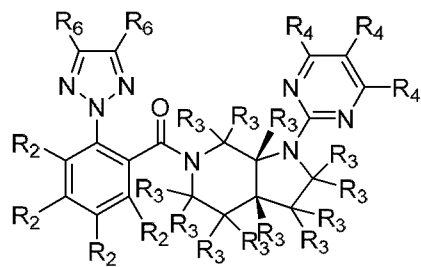
15 在通式 II-1、II-3、II-4、II-5、II-6、II-7、II-8、II-9、II-10、II-11、II-12、II-13、

II-14、II-15、II-16、II-21、II-23、II-26 中，优选至少一个 R_2 为卤素，所述卤素优选位于三氮唑的邻位或间位，更优选位于邻位；所述卤素优选为氟；

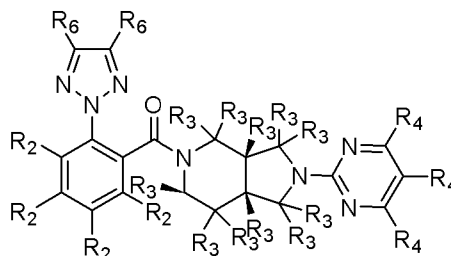
在通式 II-20 中，优选至少一个 R_2 为卤素，所述卤素优选位于嘧啶的邻位或间位，更优选位于嘧啶的间位，和/或连接羰基的邻位；所述卤素优选为氟；

5 在一些实施方案中，所述化合物进一步如以下通式所示：

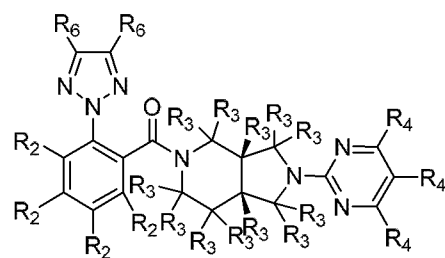




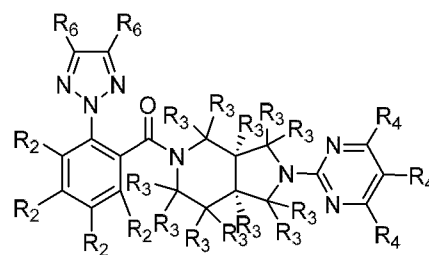
II-9-2



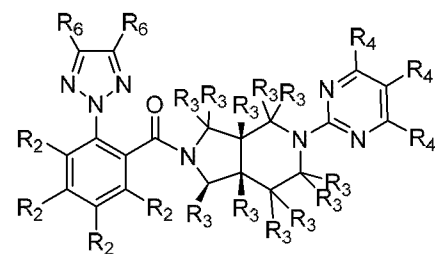
II-10-1



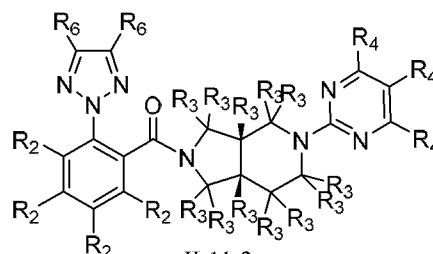
II-10-2



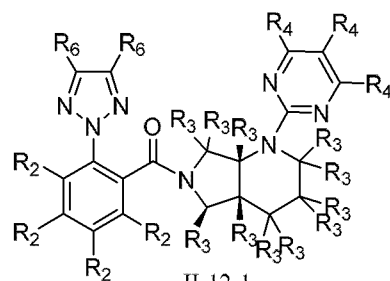
II-10-3



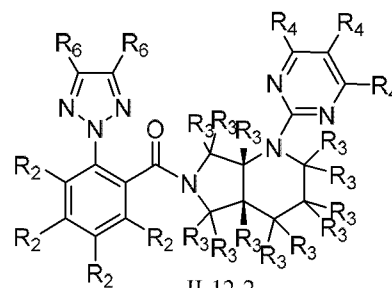
II-11-1



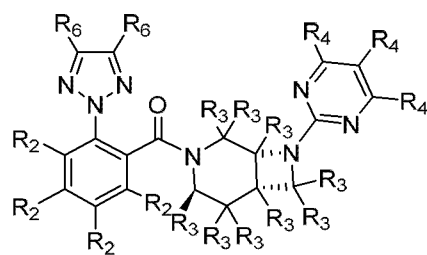
II-11-2



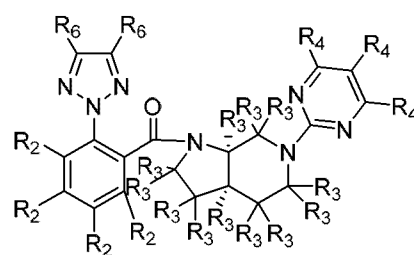
II-12-1



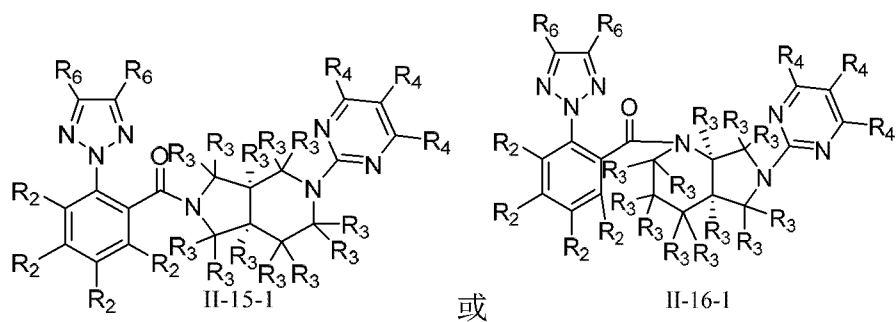
II-12-2



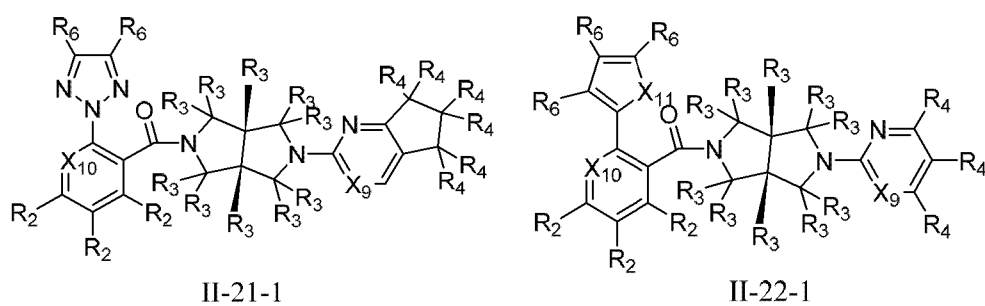
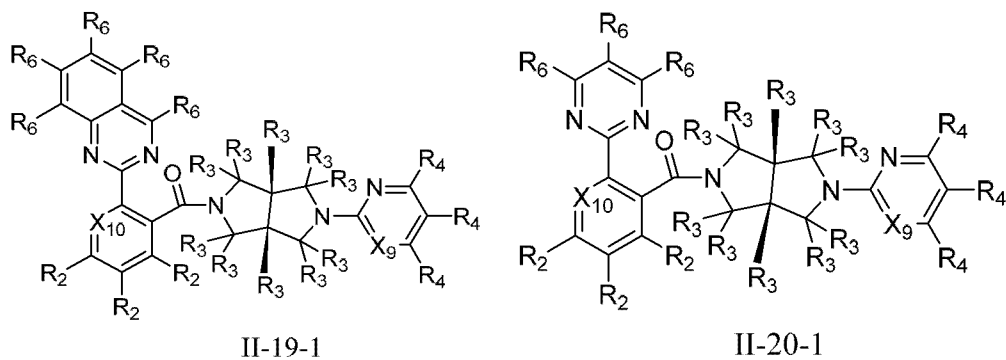
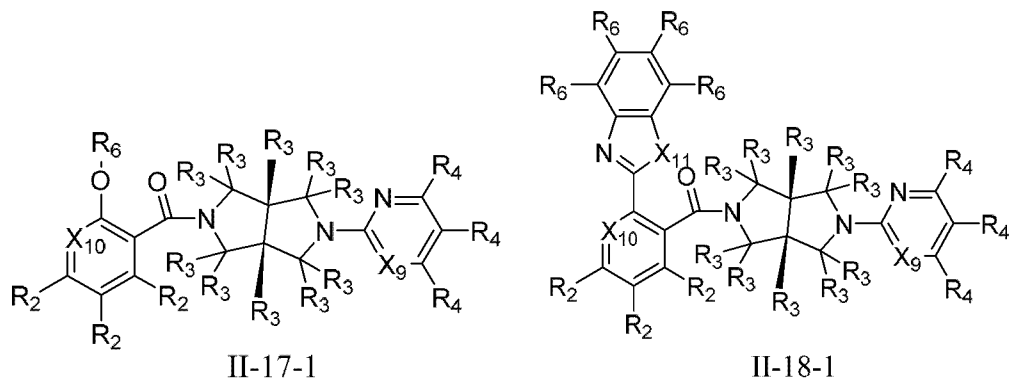
II-13-1



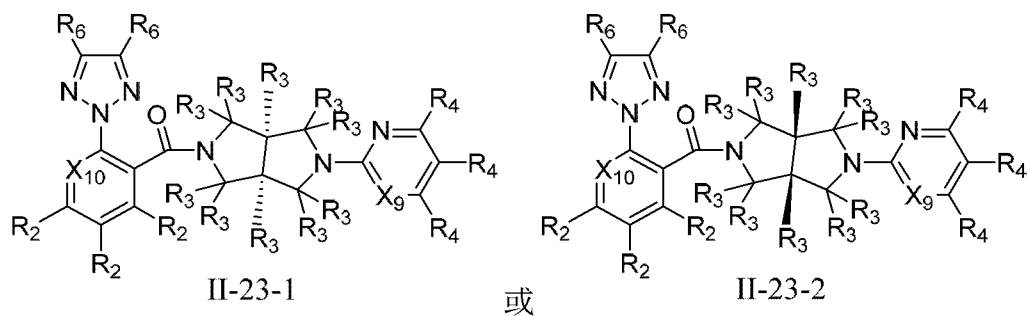
II-14-1



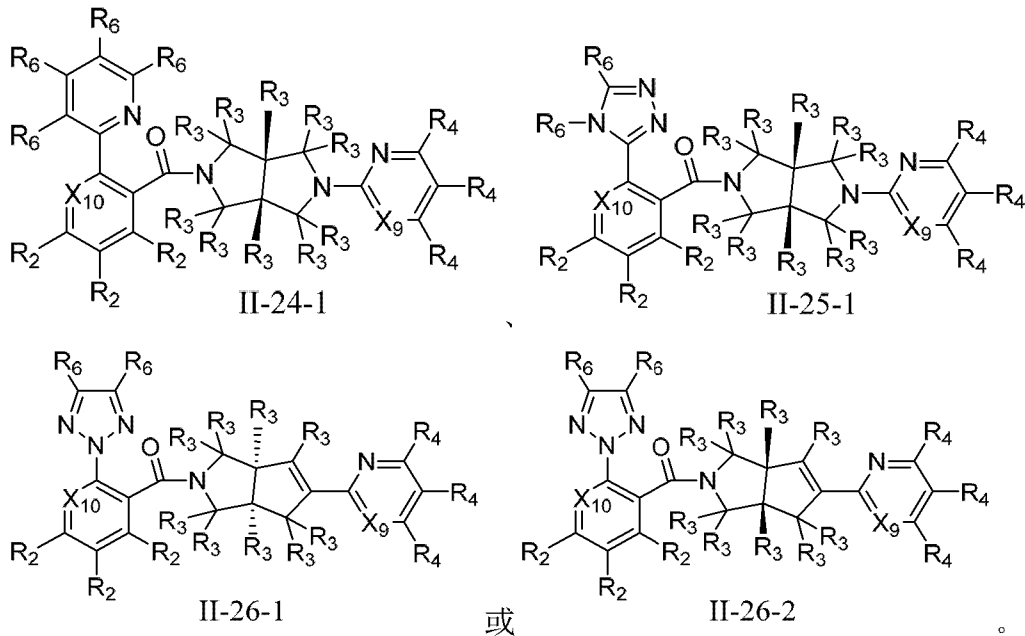
在一些实施方案中, 所述化合物进一步如以下通式所示:



5



在一些实施方案中, 所述化合物进一步如以下通式所示:



在本发明的任一通式中取代基还可以具有如下定义：

- 取代基 R_4 中的至少一个优选为支链烷基、含有多个取代基的直链烷基、环烷基，所述支链烷基、环烷基任选可进一步被一个或多个取代基取代；所述环烷基优选为环丙烷；

- 优选地，所述支链烷基、环烷基上的取代基，以及含有多个取代基的支链烷基中的取代基分别独立的选自卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟烷基和 C_{1-3} 烷氧基，更优选为卤素、氨基、羟基、巯基、氰基；

所述含有多个取代基的直链烷基中的多个取代基中的至少 2 个连接在与环 C 直接相连的碳原子上；

和/或，

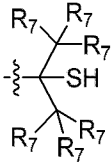
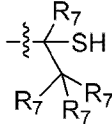
取代基 R_4 中的至少一个优选为羟烷基或卤代烷基，任选可以进一步被取代，

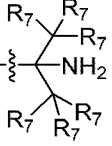
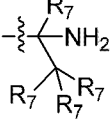
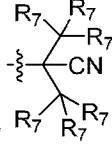
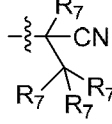
- 所述羟烷基优选为 、，所述卤代烷基可优选为 、、

，具体可为 1-羟乙基、2-羟基丙-2-基、2-卤素丙-2-基等，所述 2-卤素丙-2-基优选为 2-氟丙-2-基，上述羟烷基或卤代烷基可位于通式中多个 R_4 取代位置中的任一位置，优选与杂环上的 N 相邻的位置；

和/或，

- 取代基 R_4 中的至少一个优选为巯基烷基、氨基烷基、氰基烷基，任选可以

进一步被取代, 所述巯基烷基优选为 、, 所述氨基烷基可优选

为 、, 所述氰基烷基可优选为 、, 具体可为 2-氰基丙-2-基、2-氨基丙-2-基等, 上述巯基烷基、氨基烷基、氰基烷基可位于通式中多个 R_4 取代位置中的任一位置, 优选与杂环上的 N 相邻的位置;

5 和/或,

取代基 R_4 中的至少一个优选为可形成氢键的基团, 所述可形成氢键的基团为可与所述支链烷基、含有多个取代基的直链烷基、环烷基上的取代基形成氢键的基团, 或为可与所述羟烷基或卤代烷基中的羟基、卤素等形成氢键的基团, 或为可与所述巯基烷基、氨基烷基等中的巯基、氨基等形成氢键的基团, 具体可为羟基、氨基、羧基、F 等, 所述可形成氢键的基团优选与所述支链烷基、含有多个取代基的直链烷基、环烷基、羟烷基、卤代烷基、巯基烷基、氨基烷基、氰基烷基相邻, 以便于形成氢键, 形成氢键可在提高 B/P 值的同时, 维持较高选择性; 当环 C 为 6 元芳基或杂芳基时, 所述可形成氢键的基团优选位于环 C 与环 B 连接位点的对位;

15 和/或,

取代基 R_4 中优选至少一个为烷基, 任选可以进一步被取代, 具体可为甲基、乙基等; 所述烷基可位于通式中多个 R_4 取代位置中的任一位置, 优选与上述羟烷基或卤代烷基相邻、相间或相对,

或与上述巯基烷基、氨基烷基、氰基烷基相邻、相间或相对;

20 和/或,

取代基 R_6 中的至少一个为环烷基, 任选可以进一步被取代, 例如



和/或,

25 取代基 R_6 为卤代烷基;

和/或,

羰基邻位的 R_2 可为羟基;

上述卤代烷基还可为卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代异丙基、卤代丁基、卤代叔丁基、卤代异丁基、卤代异戊基等, 所述卤代优选为 F、Cl、Br、I 中的一种或多种, 所述卤代烷基中至少含一个卤素, 所述卤代烷基的伯碳上可连接 1 个、2 个或 3 个卤素, 仲碳上可连接 1 个或 2 个卤素, 叔碳上可连接 1 个卤素, 所述卤代烷基的伯碳上未连接卤素的 1 个、2 个或 3 个 H 可被 R_7 取代, 仲碳上未连接卤素的 1 个或 2 个 H 可被 R_7 取代, 叔碳上未连接卤素的 HH 可被 R_7 取代, 所述卤代烷基具体可为三氟甲基、二氟甲基、1,1,2,2-四氟乙基、全氟乙基、

2-氟丙-2-基等;

X' 为卤素;

R_7 分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选可以进一步被取代;

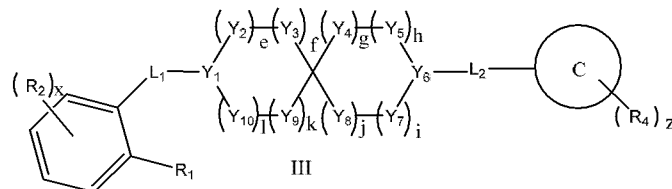
优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

更优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

更进一步优选氢、卤素、氰基、C₁₋₆烷基,所述的C₁₋₆烷基,任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羟烷基和C₁₋₃烷氧基中的一个或多个取代基所取代;

- 5 较佳优选氢、氟、氯、溴、碘、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基,任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羟烷基和C₁₋₃烷氧基中的一个或多个取代基所取代。

本发明进一步涉及通式(III)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



10

其中:

Y₁、Y₆分别独立地选自N、CR₃;

Y₂、Y₃、Y₄、Y₅、Y₇、Y₈、Y₉、Y₁₀分别独立地选自-NR₃-、-C(R₃)₂-、-CO-、-O-、-S-;

15

环C选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述环C不为5元杂芳基;

L₁、L₂分别独立地选自连接键、-[C(R₅)₂]_n-、-[C(R₅)₂-O]_n-、-O-、-CO-、-COO-、-OOC-、-CON(R₅)-、-N(R₅)CO-、-N(R₅)-、-C(R₅)₂N(R₅)-; L₁优选为-CO-; L₂优选为连接键;

20

R₁、R₂、R₃、R₄分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,任选可以进一步被取代;

25

R₅分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,任选可以进一步被取代;

30

任选地,R₁、R₂、R₃、R₄、R₅中的任意两个或多个可连接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,任选可以进一步被取代;

e选自0、1或2;

f 选自 0、1 或 2;

g 选自 0、1 或 2;

h 选自 0、1 或 2;

i 选自 0、1 或 2;

5 j 选自 0、1 或 2;

k 选自 0、1 或 2;

l 选自 0、1 或 2;

x 选自 0、1、2、3 或 4;

z 选自 0、1、2、3、4 或 5;

10 n 选自 1、2、3、4、5 或 6。

在一些实施方案中, R^1 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

更优选氢、卤素、 C_{3-6} 环烷基、5-6 元杂芳基、 C_{1-3} 卤代烷氧基, 所述的 5-6 元杂芳基、 C_{1-3} 卤代烷氧基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟烷基和 C_{1-3} 烷氧基中的一个或多个取代基所取代;

更进一步优选 1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、环丙基, 1H-1,2,3-

三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、环丙基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 羟烷基和 C₁₋₃ 烷氧基中的一个或多个取代基所取代。

5 在一些实施方案中, R₂ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₁₋₈ 羟基烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的氨基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₁₋₈ 羟基烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₁₋₈ 羟基烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

15 优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟基烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟基烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

25 更优选氢、卤素, 所述卤素优选氟、氯、溴、碘;

任选地, 所述 R₂ 优选位于 R₁ 的间位或对位。

在一些实施方案中, Y₁ 独立地选自 -CR₃-, Y₆ 独立地选自 N, Y₉ 独立地选自 -O-, Y₂、Y₃、Y₄、Y₅、Y₇、Y₈、Y₁₀ 分别独立地选自 -C(R₃)₂-, e=1, f=1, g=0, h=1, i=1, j=0, k=1, l=1;

30 或

Y₁、Y₆ 分别独立地选自 N, Y₄ 独立地选自 -O-, Y₂、Y₃、Y₅、Y₇、Y₈、Y₉、Y₁₀ 分别独立地选自 -C(R₃)₂-, e=1, f=0, g=1, h=2, i=1, j=0, k=0, l=1;

或

35 Y₁、Y₆ 分别独立地选自 N, Y₂、Y₃、Y₄、Y₅、Y₇、Y₈、Y₉、Y₁₀ 分别独立地选自 -C(R₃)₂-, e=1, f=0, g=1, h=1, i=0, j=0, k=1, l=1;

或

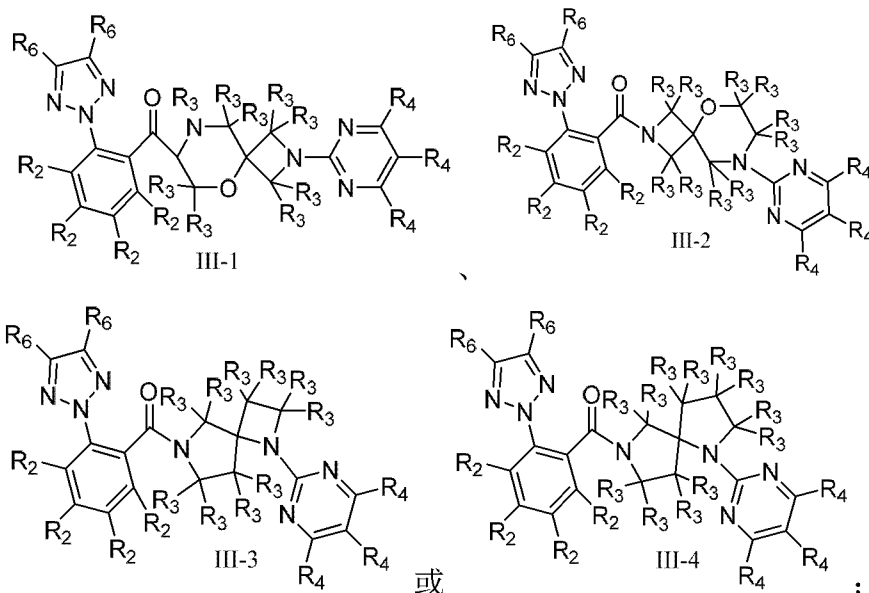
Y_1 、 Y_6 分别独立地选自 N, Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_7 、 Y_8 、 Y_9 、 Y_{10} 分别独立地选自 $-C(R_3)_2-$, $e=1$, $f=0$, $g=2$, $h=1$, $i=0$, $j=0$, $k=1$, $l=1$;

和/或;

- R_3 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

- 优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

在一些实施方案中, 所述化合物进一步如以下通式所示:



其中：

R₆ 分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代；

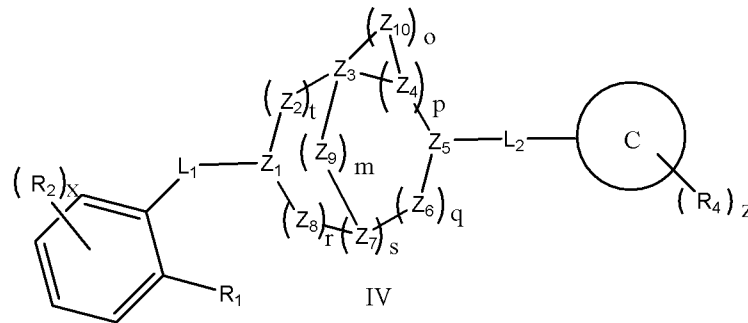
优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₁₋₈ 羟基烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₁₋₈ 羟基烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

更优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟基烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟基烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

更进一步优选氢、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基，所述的 C₁₋₆ 烷基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 羟烷基和 C₁₋₃ 烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

较佳优选 H、氟、氯、溴、碘、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 羟烷基和 C₁₋₃ 烷氧基中的一个或多个取代基所取代。

本发明进一步涉及通式 (IV) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



其中：

Z_1 、 Z_5 分别独立地选自 N 、 CR_3 ；

5 Z_2 、 Z_6 、 Z_8 、 Z_9 、 Z_{10} 分别独立地选自 $-NR_3-$ 、 $-C(R_3)_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ；

当 m 为 0 时， Z_3 、 Z_7 分别独立地选自 $-NR_3-$ 、 $-C(R_3)_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ；

当 m 不为 0 时， Z_3 、 Z_7 分别独立地选自 N 、 CR_3 ；

当 o 为 0 时， Z_4 分别独立地选自 $-NR_3-$ 、 $-C(R_3)_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ；

当 o 不为 0 时， Z_4 分别独立地选自 N 、 CR_3 ；

10 环 C 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环 C 不为 5 元杂芳基；

L_1 、 L_2 分别独立地选自连接键、 $-[C(R_5)_2]_n-$ 、 $-[C(R_5)_2O]_n-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-OOC-$ 、 $-CON(R_5)-$ 、 $-N(R_5)CO-$ 、 $-N(R_5)-$ 、 $-C(R_5)_2N(R_5)-$ ； L_1 优选为 $-CO-$ 、 $-CON(R_5)-$ 、 $-N(R_5)CO-$ ； L_2 优选为连接键、 $-N(R_5)-$ ；

15 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代；

20 R_5 分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代；

25 任选地， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 中的任意两个或多个可连接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代；

m 选自 0、1 或 2；

o 选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

30 p 选自 0 或 1；

q 选自 0 或 1;

s 选自 0 或 1;

r 选自 0 或 1;

t 选自 0 或 1;

5 x 选自 0、1、2、3 或 4;

z 选自 0、1、2、3、4 或 5;

n 选自 1、2、3、4、5 或 6。

在一些实施方案中, R_1 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、
10 巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8}
卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯
基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的
氨基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8}
15 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环
基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、
巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8}
20 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12}
环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代
20 基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、
 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂
环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6}
卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{2-6} 烯
基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 任选进
25 一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫
代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6}
卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10
元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

更优选氢、卤素、 C_{3-6} 环烷基、5-6 元杂芳基、 C_{1-3} 卤代烷氧基, 所述的 5-6
30 元杂芳基、 C_{1-3} 卤代烷氧基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、
氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟烷基和 C_{1-3} 烷氧基中
的一个或多个取代基所取代;

更进一步优选 1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2,2,2-三氟乙氧基,
1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、2,2,2-三氟乙氧基, 任选进一步被氘、
35 卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-3}
烷基、 C_{1-3} 羟烷基和 C_{1-3} 烷氧基中的一个或多个取代基所取代。

在一些实施方案中, R_2 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

更优选氢、卤素, 所述卤素优选氟、氯、溴、碘;

任选地, 所述 R_2 优选位于 R_1 的间位或对位。

在一些实施方案中,

$m=0$, $o=1$, $p=1$, $q=0$, $r=0$, $s=1$, $t=0$, Z_1 独立地选自 N, Z_3 、 Z_4 、 Z_5 独立地选自 CR_3 , Z_7 、 Z_{10} 独立地选自 $-C(R_3)_2$;

$m=1$, $o=0$, $p=1$, $q=1$, $r=1$, $s=1$, $t=1$, Z_1 、 Z_5 独立地选自 N, Z_3 、 Z_7 独立地选自 CR_3 ; Z_2 、 Z_4 、 Z_6 、 Z_8 独立地选自 $-C(R_3)_2$;

$m=2$, $o=0$, $p=1$, $q=1$, $r=1$, $s=1$, $t=0$, Z_1 、 Z_5 独立地选自 N, Z_3 、 Z_7 独立地选自 CR_3 , Z_4 、 Z_6 、 Z_8 、 Z_9 独立地选自 $-C(R_3)_2$;

$m=1$, $o=0$, $p=1$, $q=1$, $r=1$, $s=1$, $t=0$, Z_1 、 Z_5 独立地选自 N, Z_3 、 Z_7 独立地选自 CR_3 , Z_4 、 Z_6 、 Z_8 、 Z_9 独立地选自 $-C(R_3)_2$;

$m=1$, $o=0$, $p=0$, $q=1$, $r=0$, $s=1$, $t=1$, Z_1 、 Z_5 独立地选自 N, Z_3 、 Z_7 独立地选自 CR_3 , Z_2 、 Z_6 、 Z_9 独立地选自 $-C(R_3)_2$;

$m=0$, $o=0$, $p=0$, $q=0$, $r=1$, $s=1$, $t=1$, Z_1 、 Z_5 独立地选自 N, Z_2 、 Z_3 、 Z_7 、 Z_8 独立地选自 $-C(R_3)_2$;

$m=0, o=0, p=0, q=0, r=1, s=1, t=1$, Z_1 独立地选自 N , Z_5 独立地选自 CR_3 , Z_2, Z_3, Z_7, Z_8 独立地选自 $-C(R_3)_2-$;

$m=0, o=0, p=0, q=0, r=1, s=1, t=1$, Z_1 独立地选自 CR_3 , Z_5 独立地选自 N , Z_2, Z_3, Z_7, Z_8 独立地选自 $-C(R_3)_2-$;

5 $m=0, o=0, p=0, q=1, r=1, s=1, t=1$, Z_1 独立地选自 N , Z_5 独立地选自 CR_3 , Z_2, Z_3, Z_6, Z_7, Z_8 独立地选自 $-C(R_3)_2-$;

$m=0, o=0, p=0, q=0, r=0, s=0, t=0$, Z_1, Z_5 独立地选自 CR_3 , Z_3 独立地选自 $-C(R_3)_2-$;

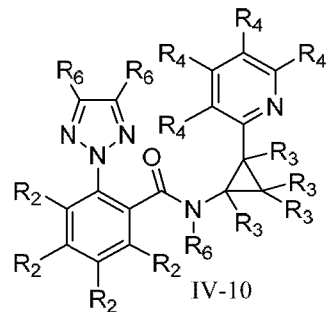
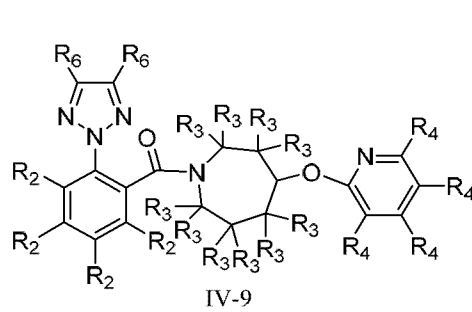
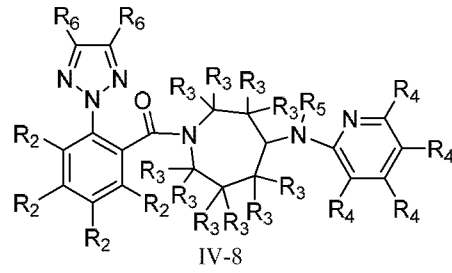
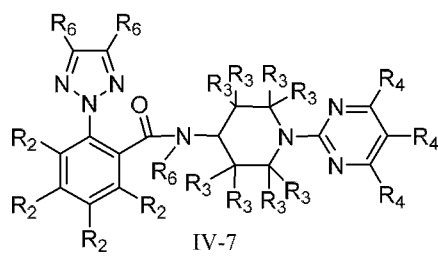
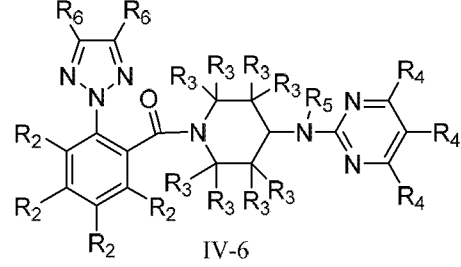
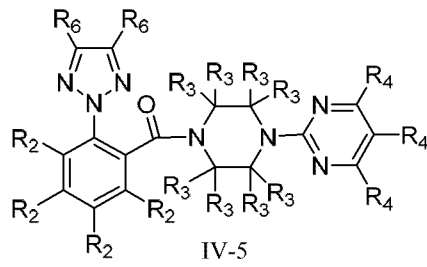
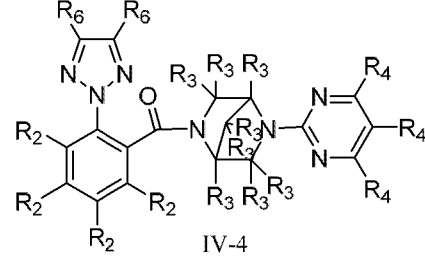
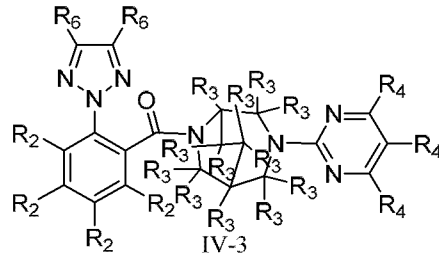
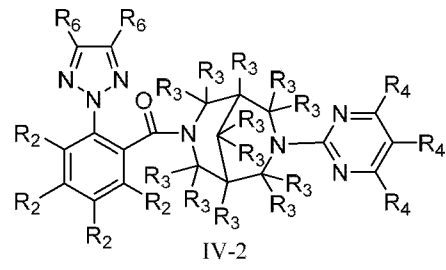
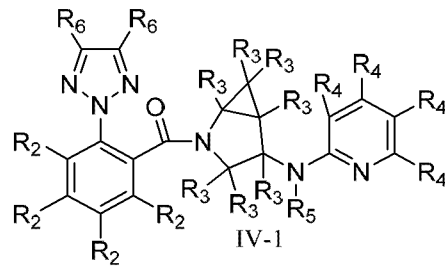
10 $m=0, o=0, p=0, q=0, r=0, s=1, t=0$, Z_1 独立地选自 CR_3 , Z_5 独立地选自 N , Z_3, Z_7 独立地选自 $-C(R_3)_2-$;

和/或;

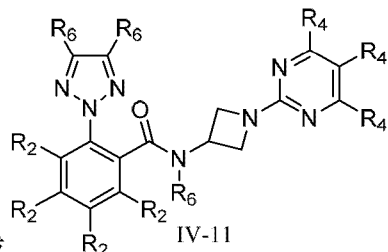
R_3 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

在一些实施方案中, 所述化合物进一步如以下通式所示:



5



或

其中：

；

R₆分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代；

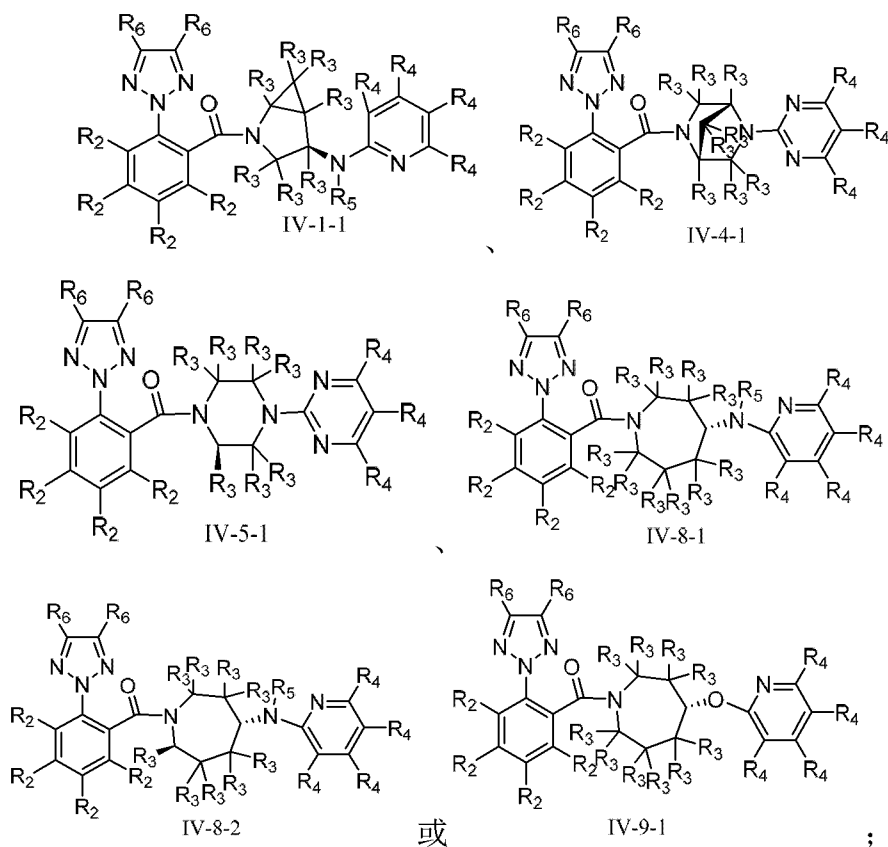
优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈氘代烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈羟烷基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈卤代烷氧基、C₁₋₈羟基烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈氘代烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈羟烷基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈卤代烷氧基、C₁₋₈羟基烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈氘代烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈羟烷基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈卤代烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

更优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

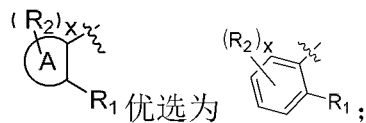
更进一步优选氢、卤素、氰基、C₁₋₆烷基，所述的C₁₋₆烷基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羟烷基和C₁₋₃烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

较佳优选H、氟、氯、溴、碘、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羟烷基和C₁₋₃烷氧基中的一个或多个取代基所取代。

在一些实施方案中，所述化合物进一步如以下通式所示：

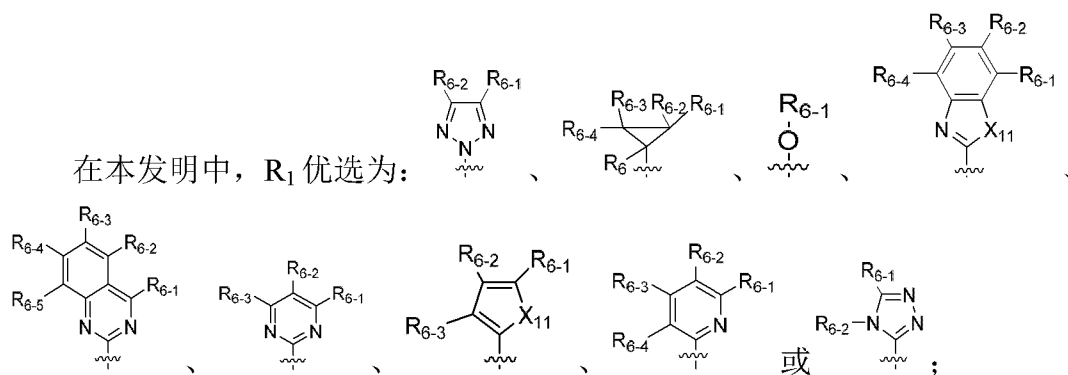


在本发明中，

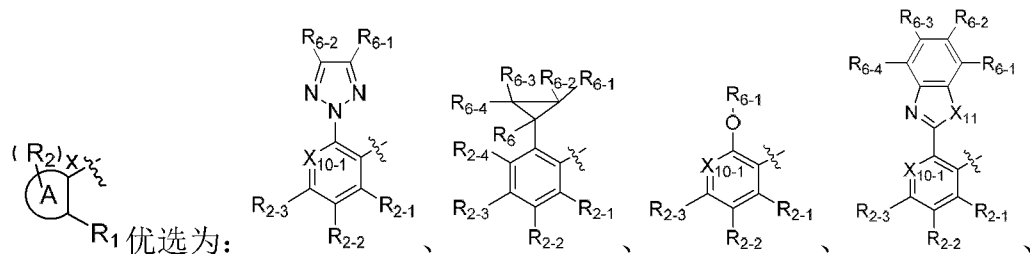


5 和/或

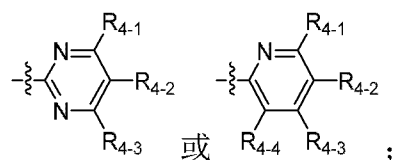
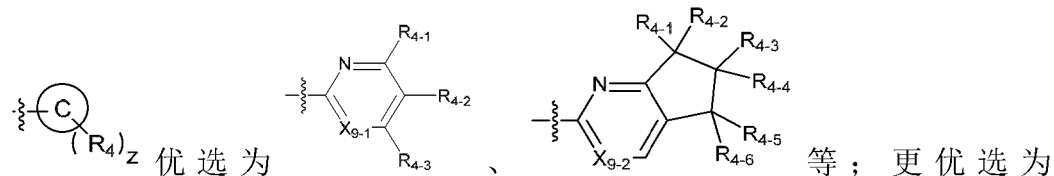
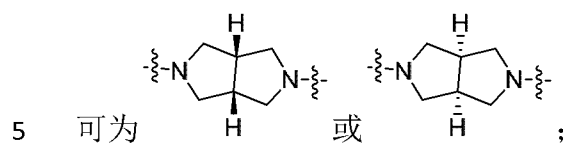
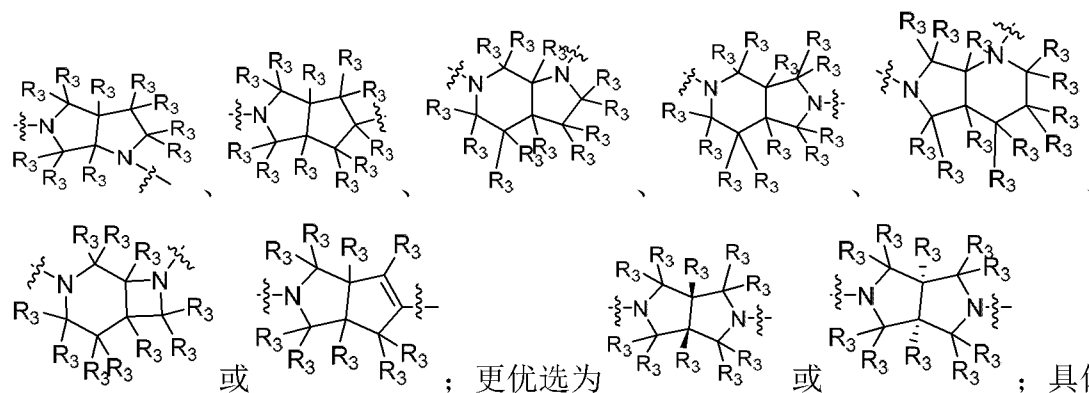
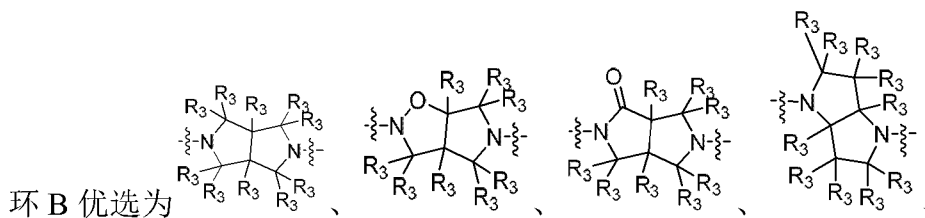
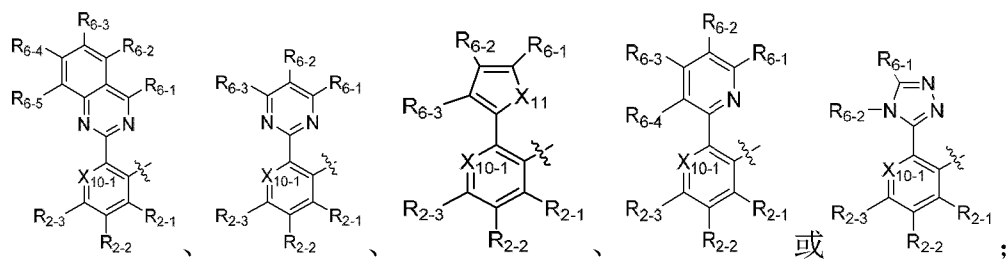
在本发明中， R_1 优选为：



和/或



10



其中:

X_{9-1} 为 CR_{4-4} 或 N;

10 X_{9-2} 为 CR_{4-7} 或 N;

X_{10-1} 为 CR_{2-4} 或 N;

X_{11} 为 O 或 S;

取代基 R_{2-1} 、 R_{2-2} 、 R_{2-3} 、 R_{2-4} 分别独立的与上述 R_2 的定义相同;

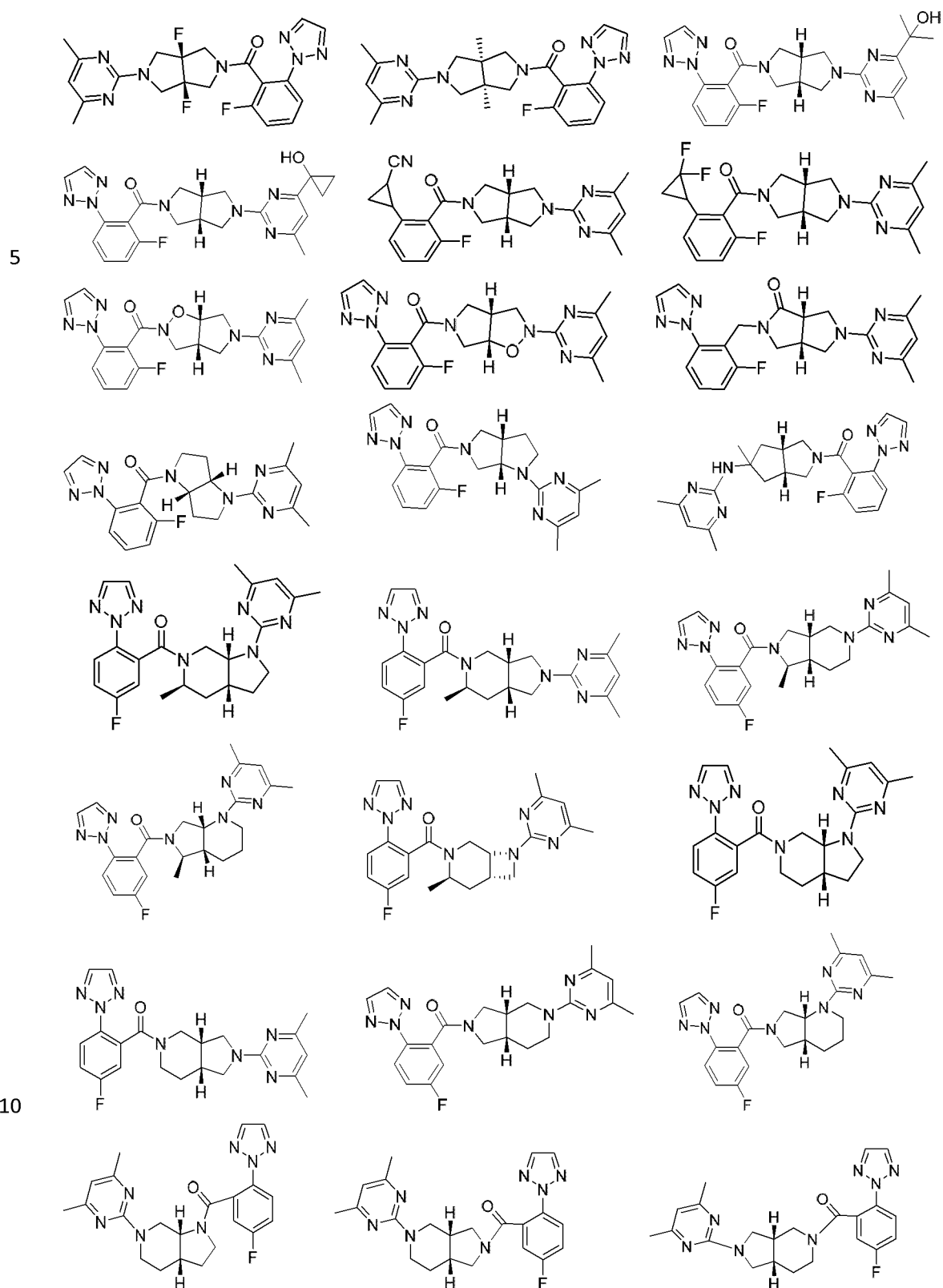
取代基 R_{4-1} 、 R_{4-2} 、 R_{4-3} 、 R_{4-4} 、 R_{4-5} 、 R_{4-6} 、 R_{4-7} 分别独立的与上述 R_4 的定义

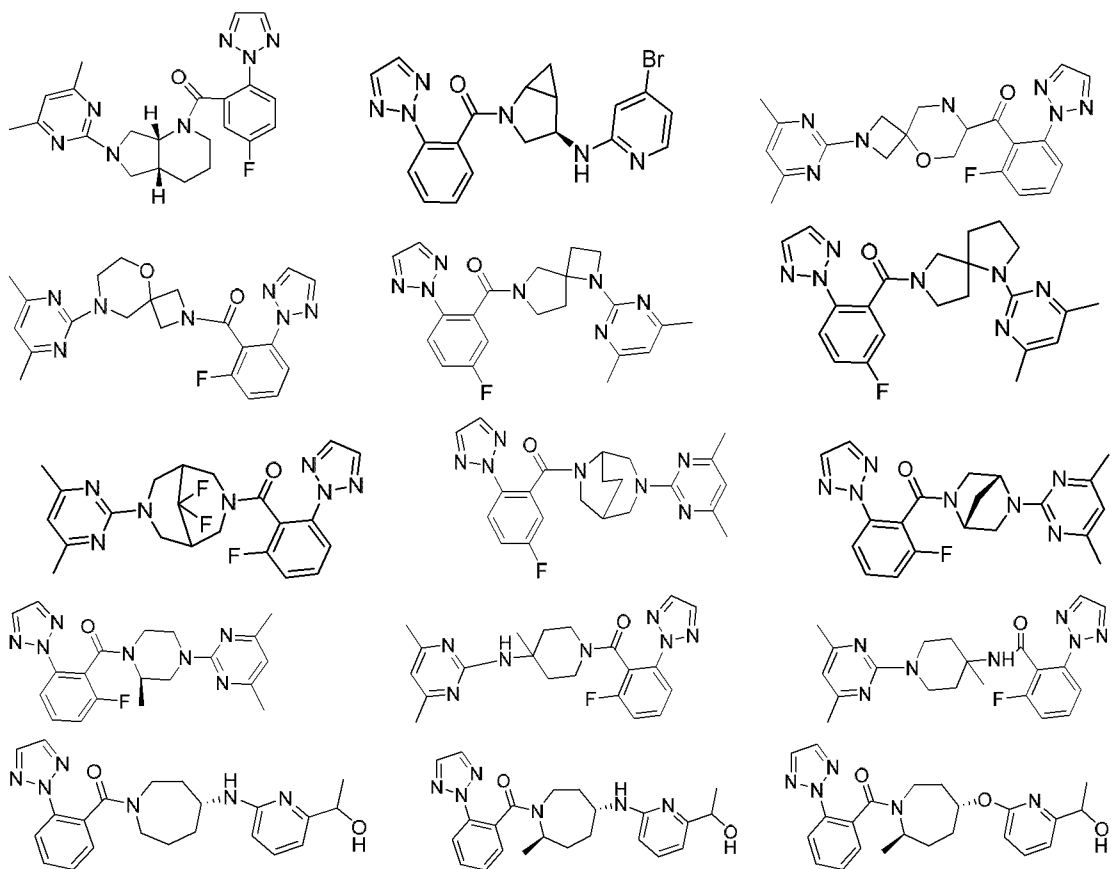
15 相同;

取代基 R_{6-1} 、 R_{6-2} 、 R_{6-3} 、 R_{6-4} 、 R_{6-5} 、 R_{6-6} 分别独立的与上述 R_6 的定义相同；

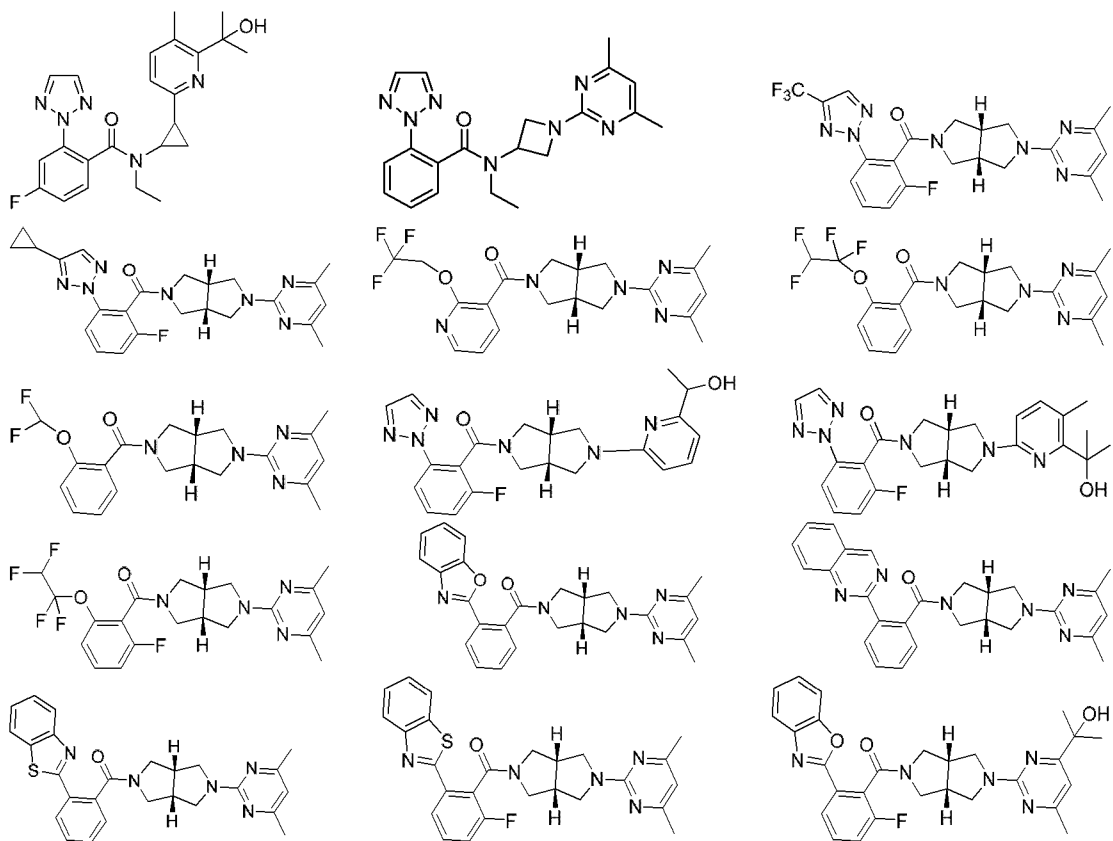
取代基 R_3 如上所述。

本发明还提供如下化合物：

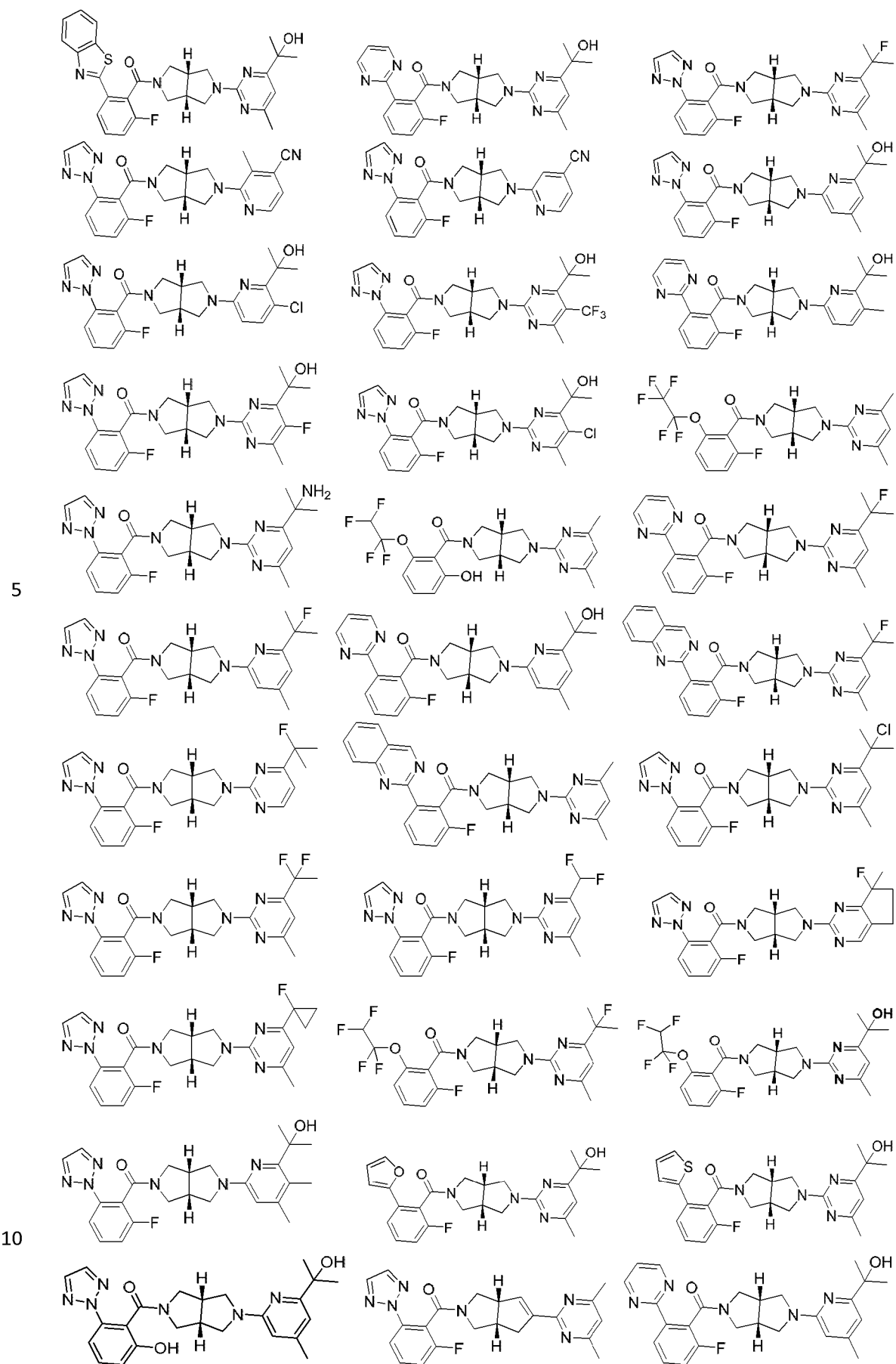


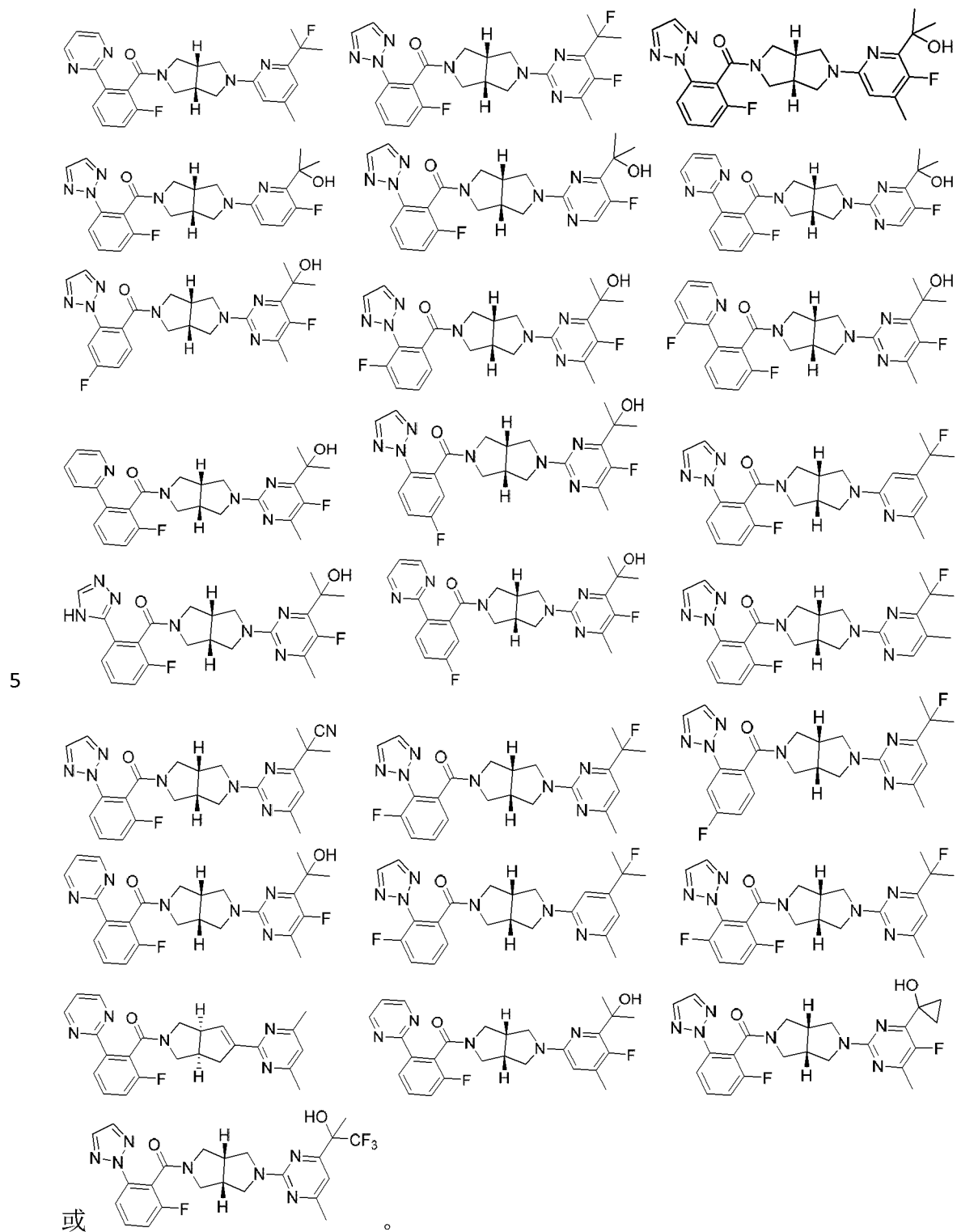


5



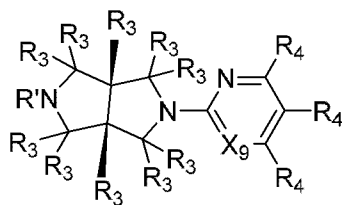
10





本发明进一步提供一种中间体、其立体异构体或其药学上可接受盐，所述中间体、其立体异构体或其药学上可接受盐用于制备本发明化合物；

所述中间体如式 II-17'所示：

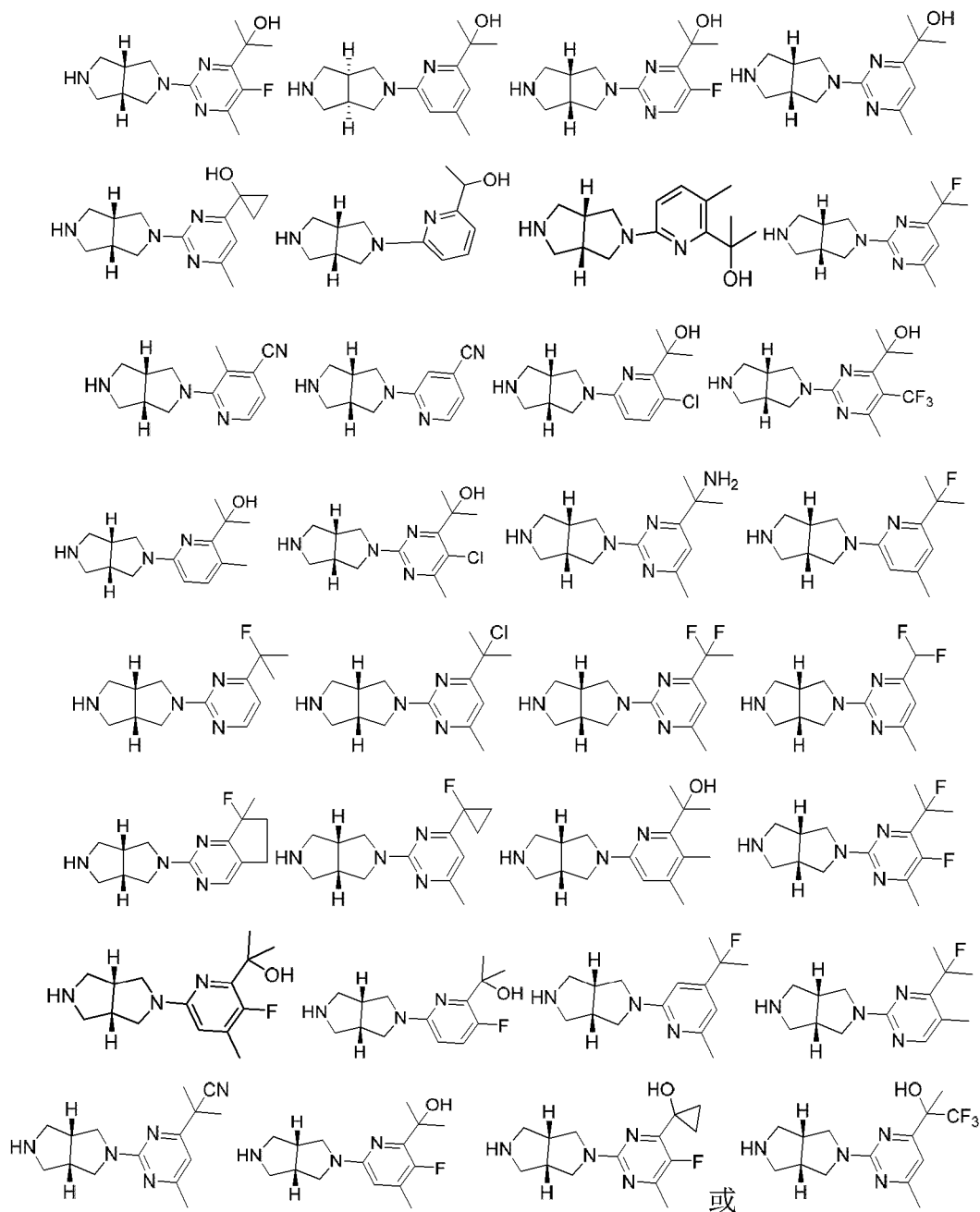


II-17'

其中, X_9 、 R_3 、 R_4 定义如上文所述;

R' 为 H 或氨基保护基, 所述氨基保护基优选为叔丁氧羰基、苄氧羰基、对甲苯磺酰基、三苯甲基、甲酰基、三氟乙酰基等;

5 所述中间体结构如下:



10 本发明进一步涉及一种药物组合物, 其包括治疗有效剂量的本发明化合物、

其立体异构体或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

5 本发明进一步涉及本发明的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或本发明的药物组合物在制备食欲素受体拮抗剂中的应用；优选在制备 OX2R 选择性受体拮抗剂中的应用。

本发明进一步涉及本发明的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或本发明的药物组合物在制备治疗神经系统疾病药物中的应用；所述神经系统疾病优选失眠、抑郁、焦虑、药物成瘾，更优选为重度抑郁症（MDD）、原发和继发性失眠、伴随失眠的抑郁症。

10 本发明进一步涉及一种治疗神经系统疾病的方法，其中使用本发明的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或本发明的药物组合物；所述神经系统疾病优选失眠、抑郁、焦虑、药物成瘾，更优选为重度抑郁症（MDD）、原发和继发性失眠、伴随失眠的抑郁症。

发明的详细说明

15 除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

本发明中，烷基是指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选 1 至 6 个碳原子的烷基，最优选 1 至 3 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。

30 更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。

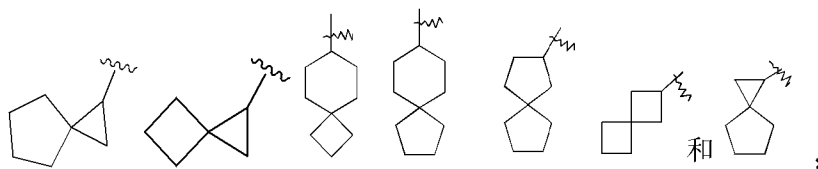
烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连

接点上被取代,所述取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基,本发明优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基、
 5 氘代烷基、烷氧基取代的烷基和羟基取代的烷基;所述羟基取代的烷基可为 2-羟基异丙基、1-羟基乙基。

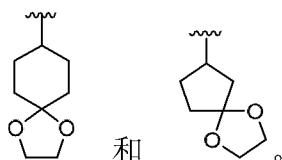
本发明中,所述环烷基是指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,环烷基环包含 3 至 20 个碳原子,优选包含 3 至 12 个碳原子,更优选包含 3 至 8 个碳原子,进一步优选包含 3 至 6 个碳原子。

10 单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等;多环环烷基包括螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基。

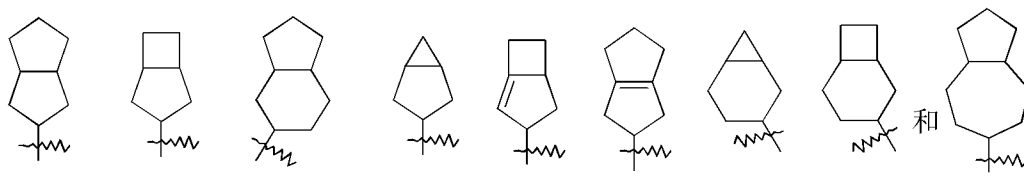
本发明中,螺环烷基是指 5 至 20 元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团,其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子
 15 系统。优选为 6 至 14 元,更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基,优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括:



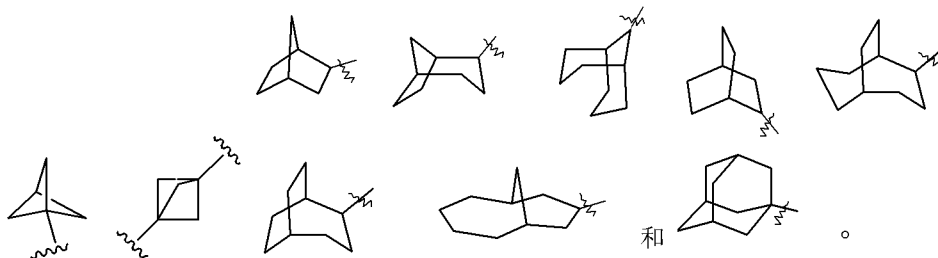
20 也包含单螺环烷基与杂环烷基共用螺原子的螺环烷基,非限制性实例包括:



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



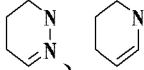
本发明中，桥环烷基是指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：

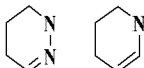


所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。

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

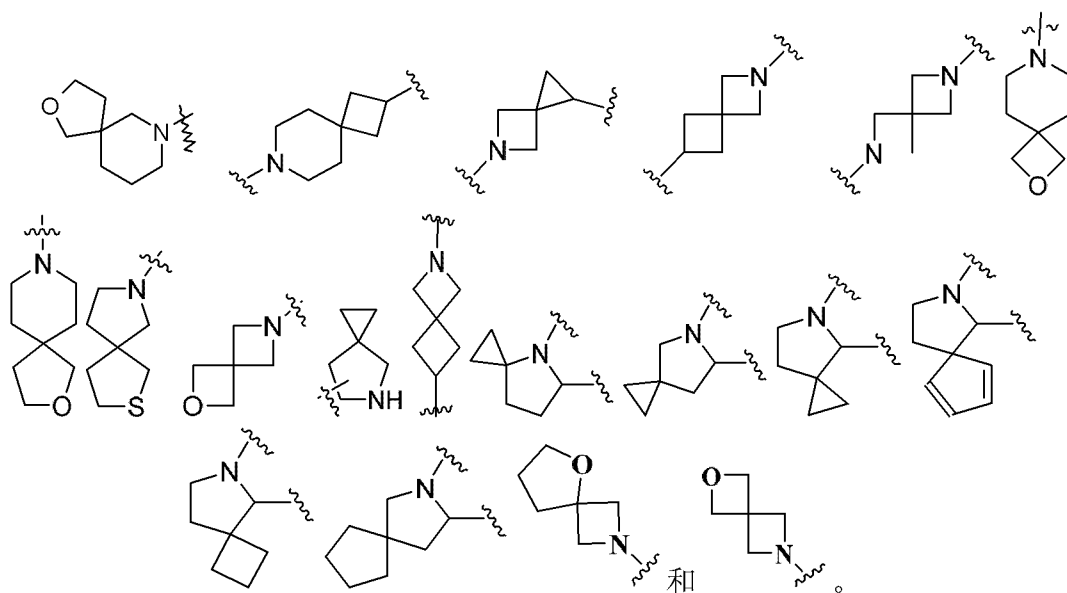
15 本发明中，杂环基是指饱和或部分不饱和单环或多环杂环基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 10 个环原子；进一步优选包含 3 至 8 个环原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶-2-酮基、3,4-二氢吡啶-2(1H)-酮基、4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、氧杂环己烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、

吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基、 等；优选咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶-2-酮基、3,4-二氢吡啶-2(1H)-酮基、4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、二氢吡咯基、四氢呋喃基、吡唑烷基、吗啉基、

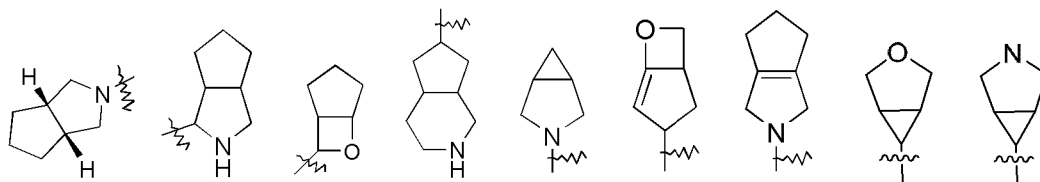
25 、哌嗪基和吡喃基；更优选二氢吡咯基、咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶-2-酮基、3,4-二氢吡啶-2(1H)-酮基、4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮基、氮杂环丁烷

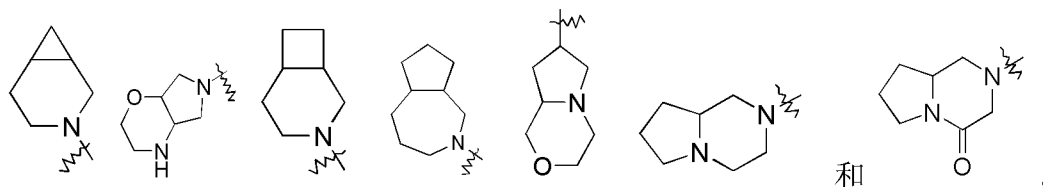
基、氧杂环丁烷基、氧杂环己烷基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、、、吡喃基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基；其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其他基团通过单键相连接，或者通过环上的任意两个或者两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。

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

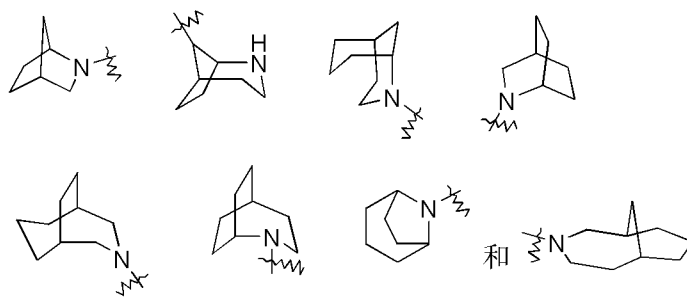


15 本发明中，稠杂环基是指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基
20 的非限制性实例包括：

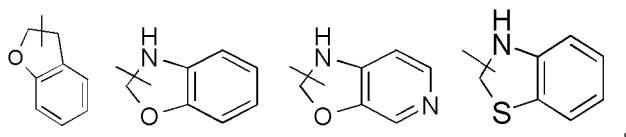




本发明中，桥杂环基是指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子
的多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的
 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至
2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组
成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四
环，更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：

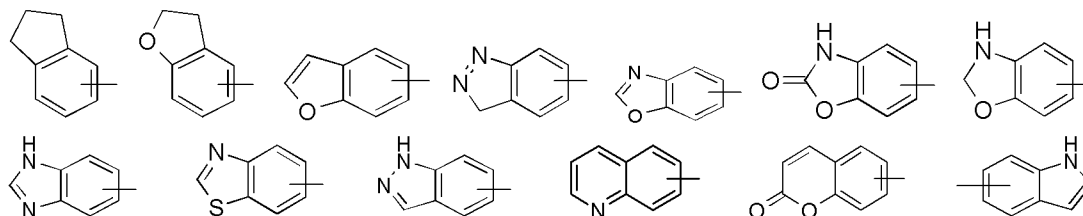


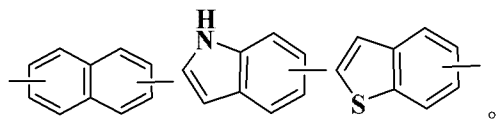
所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接
在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



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

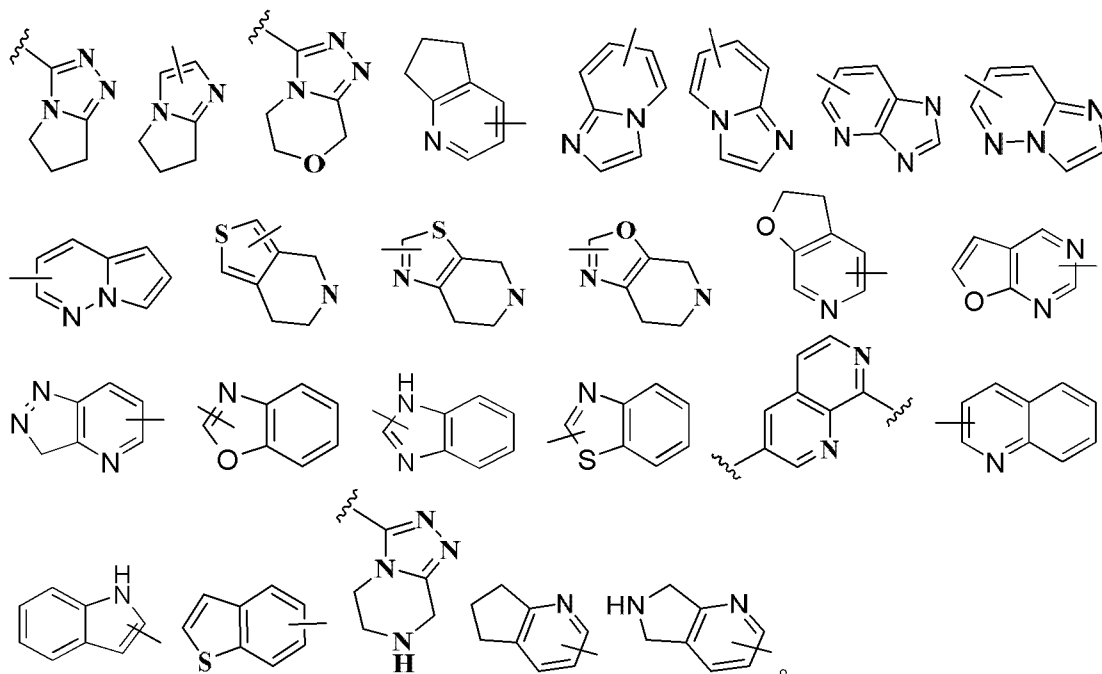
本发明中，芳基是指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多
环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为 6 至 10 元，更优选 6 至 8 元，
例如苯基和萘基，优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环
上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：





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

本发明中，杂芳基是指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 10 元，更优选 5 至 8 元，最优选为 5 元或 6 元，例如吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、噁二唑、吡嗪基等，优选嘧啶基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑、吡啶。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：



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

本发明中，烷氧基是指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述，优选含有 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选 1 至 6 个碳原子的烷基，最更优选 1 至 3 个碳原子的烷基。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地

选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基；

烷氧基的非限制性实例还包括：丙-2-氧基等。

5 本发明中，卤代烷基指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。
卤代烷基的非限制性实施例包括：三氟甲基、三氟乙基；

卤代烷基的非限制性实施例还包括：二氟甲基、1,1,2,2-四氟乙基、全氟乙基等。

10 本发明中，卤代烷氧基是指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定义；

所述卤代烷氧基可为全卤代或部分卤代，卤代的个数可为 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 等；卤素优选为 F、Cl、Br、I；例如可为三氟甲氧基、二氟甲氧基、1,1,2,2-四氟乙氧基、全氟乙氧基等。

本发明中，羟烷基是指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

15 本发明中，烯基是指链烯基，又称烯烃基，优选含有 2 至 8 个碳原子的烯基，更优选 2 至 6 个碳原子的烯基，更进一步优选 2 至 4 个碳原子的烯基，最优选 2 至 3 个碳原子的烯基。烯基的非限制性实施例包括：乙烯基、丙烯基。其中所述的烯基可以进一步被其他相关基团取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

20 本发明中，炔基是指链炔基，又称炔烃基，指含有-C≡C-的不饱和烃基；优选含有 2 至 8 个碳原子的炔基，更优选 2 至 6 个碳原子的炔基，更进一步优选 2 至 4 个碳原子的炔基，最更优选 2 至 3 个碳原子的炔基。其中所述的炔基可以进一步被其他相关基团取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

25 本发明中，卤代烷基是指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。

30 本发明中，卤代烷氧基是指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定义。

本发明中，羟烷基是指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

本发明中，羟基是指-OH 基团。

本发明中，卤素是指氟、氯、溴或碘。

本发明中，氨基是指-NH₂。

35 本发明中，氰基是指-CN。

本发明中，硝基是指-NO₂。

本发明中，羧基是指-C(O)OH。

本发明所述的氢原子均可被其同位素氘所取代，本发明涉及的实施例化合物中的任一氢原子也均可被氘原子取代。

- 5 本发明中，“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

- 本发明中，“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。
- 10

本发明中，“多个”指 2 个或 2 个以上，例如可为 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个等整数个。

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

- 本发明中，可药用盐是指本发明化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。
- 20

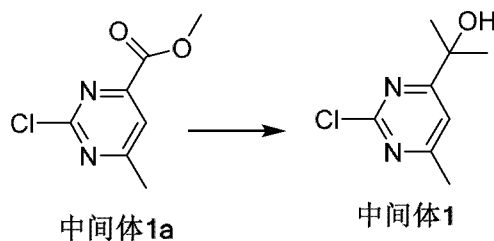
具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

实施例

- 25 中间体的制备：

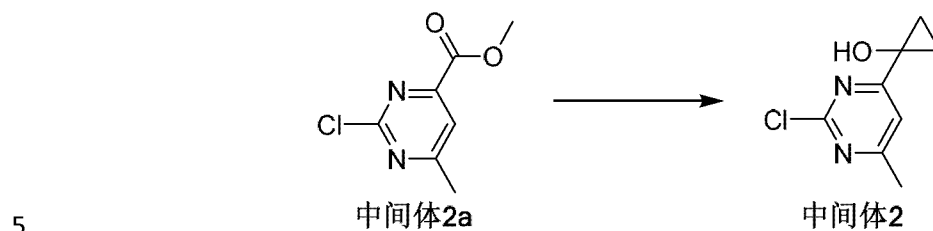
中间体 1：2-（2-氯-6-甲基嘧啶-4-基）丙醇的制备



- 78℃下向甲基溴化镁 (5 mL, 1M in THF) 中加入中间体 1a (674mg, 3.6 mmol)的 THF(5 mL) 溶液，混合物在-78℃搅拌 2 小时，随后室温搅拌 12 小时。
- 30 反应液缓慢加入饱和氯化铵溶液(20 mL) 淬灭，二氯甲烷萃取 (20 mL*3)，有机相合并干燥浓缩，残渣用硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯体系)纯化得到中间体 1 (362 mg, 无色油状物)，产率 53.7%。

MS m/z (ESI): 187.1 [M+1]

中间体 2: 1-(2-氯-6-甲基嘧啶-4-基)环丙烷-1-醇的制备

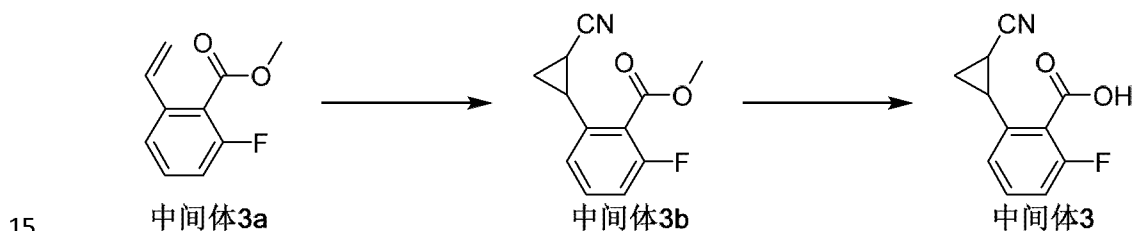


0°C下向中间体 2a (560 mg, 3.00 mmol)的 THF(5 mL) 溶液中缓慢加入钛酸四异丙酯(430 mg, 1.51 mmol)和乙基溴化镁 (9 mL, 1M in THF), 混合物室温搅拌 2 小时。反应液缓慢加入饱和氯化铵溶液(20mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (20 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯体系)纯化得到中间

10 体 2 (232 mg, 无色油状物, 41.9%)。

MS m/z (ESI): 185.1 [M+1]

中间体 3: 2-(2-氰基环丙基)-6-氟苯甲酸的制备



中间体 3a (900 mg, 5.0 mmol), FeTPPCl(105 mg, 0.15 mmol), 氨基乙基盐酸盐(920 mg, 10.0 mmol)溶于二氯甲烷(12.5 mL)中, 缓慢加入亚硝酸钠(1.04 g, 15.1 mmol)的水(12.5 mL), 溶液混合物室温搅拌 12 小时。反应液缓慢加入水(20 mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (20 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯体系)纯化得到 2-(2-氰基氯丙基)-6-氟苯甲酸甲酯 (中间体 3b)

20 (425 mg, 淡黄色油状物, 38.8%)。

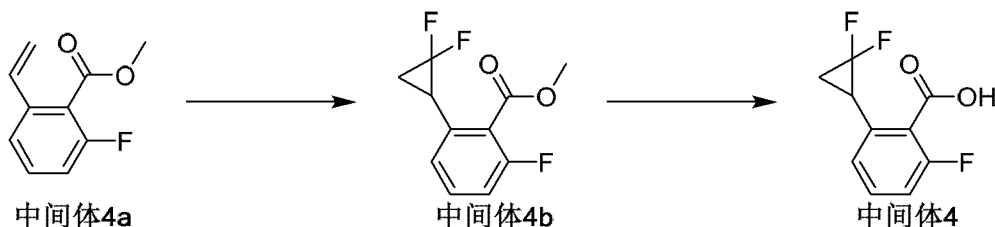
MS m/z (ESI): 220.1 [M+1]

室温下, 向中间体 3b (400 mg, 1.83 mmol)的 THF(10 mL)和水(5 mL)的溶液中,

25 加入氢氧化锂一水合物(210 mg, 5.0 mmol), 溶液混合物室温搅拌 2 小时。反应液用 1M 稀盐酸调节 pH 至 5~6, 二氯甲烷萃取 (20 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 得到中间体 3 (347 mg, 淡黄色油状物, 92.7%)。

MS m/z (ESI): 206.0 [M+1]

中间体 4: 2-(2,2-二氟环丙基)-6-氟苯甲酸的制备



室温下向 2-乙烯基-6-氟-苯甲酸甲酯中间 4a (1.0 g, 5.56 mmol), 碘化钠(167 mg, 1.12 mmol)的 THF(10.0 mL)溶液中, 加入三甲基(三氟甲基)硅烷(3.16 g, 22.25 mmol), 混合物 65℃ 搅拌 3 小时。反应液冷却后浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯体系)纯化得到 2-(2,2-二氟环丙基)-6-氟苯甲酸甲酯(中间 4b) (854 mg, 淡黄色油状物, 66.8%)。

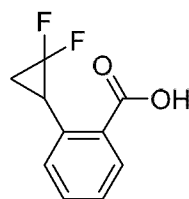
MS m/z (ESI): 231.2 [M+1]

10

室温下, 向中间 4b (800 mg, 3.48 mmol)的 THF(20 mL)和水(10 mL)的溶液中, 加入氢氧化锂一水合物(420 mg, 10.0 mmol), 溶液混合物室温搅拌 2 小时。反应液用 1M 稀盐酸调节 pH 至 5~6, 二氯甲烷萃取 (30 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 得到中间 4 (682 mg, 淡黄色油状物, 90.8%)。

15 MS m/z (ESI): 217.0 [M+1]

中间体 5: 2-(2,2-二氟环丙基)苯甲酸的制备



中间 5

中间 5 的制备方法, 参照中间 4 的制备方法, 以 2-乙烯基苯甲酸甲酯代替中间 4a, 得到中间 5 (472 mg, 淡黄色油状物, 33.8%)。

MS m/z (ESI): 199.2 [M+1]

中间体 6: 2-(苯并噁唑-2-基)苯甲酸的制备



第一步

2- (苯并噁唑-2-基) 苯甲酸甲酯的制备

向反应器中加入中间体 6a (1.8 g, 1.00mmol), 2-氯苯并噁唑(1.0 g, 6.51 mmol), Pd(dppf)Cl₂*DCM (531 mg, 0.65 mmol), 磷酸钾 (2.76 g, 13.02 mmol), 1,4-Dioxane (20 mL) 和 H₂O (5 mL)。混合物在 N₂ 保护下 90℃ 搅拌 12 小时。反应液冷却后, 加水淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 有机相合并干燥浓缩拌样后, 用硅胶柱色谱法纯化得到中间体 6b (800 mg, 淡黄色油状物), 产率 48.5%。
MS m/z (ESI): 254.1 [M+1]

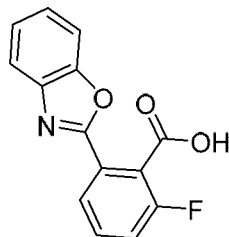
第二步

2- (苯并噁唑-2-基) 苯甲酸的制备

室温下, 向中间体 6b (800 mg, 3.16 mmol) 的甲醇(20 mL) 和水(5 mL) 的溶液, 加入 NaOH(2 g, 50.0 mmol), 溶液混合物室温搅拌 2 小时。反应液用浓盐酸调节 pH 至 5~6, 二氯甲烷萃取 (30 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 得到中间体 6 (688 mg, 淡黄色固体), 产率 91.0%。

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

中间体 7: 2- (苯并噁唑-2-基) -6-氟苯甲酸的制备

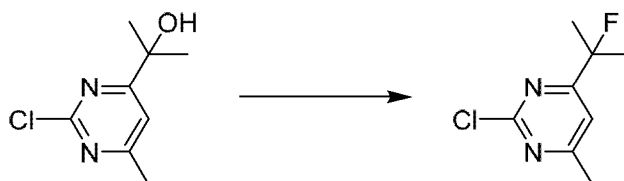


中间体7

中间体 7 的合成方法, 参考中间体 6 的合成方法, 以 2-氟-6- (4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧硼戊环-2-基) 苯甲酸甲酯代替中间体 6a, 得到中间体 7 (650 mg, 淡黄色固体), 产率 88.3%。

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

中间体 8: 2-氯-4- (2-氟丙烷-2-基) -6-甲基嘧啶的制备



中间体1

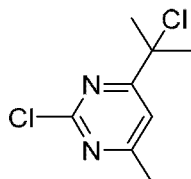
中间体8

-78℃ 下向中间体 1 (300 mg, 1.61 mmol) 的二氯甲烷(10 mL) 溶液中加入 DAST(1.29 g, 8.01 mmol), 混合物在-78℃ 搅拌 2 小时, 随后室温搅拌 12 小时。反应液缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (20 mL*3), 有

机相合并干燥浓缩，残渣用硅胶柱色谱法纯化得到中间体 8(243 mg, 无色油状物)，产率 80.1%。

MS m/z (ESI): 189.1 [M+1]

5 中间体 9: 2-氯-4-(2-氯丙烷-2-基)-6-甲基嘧啶的制备

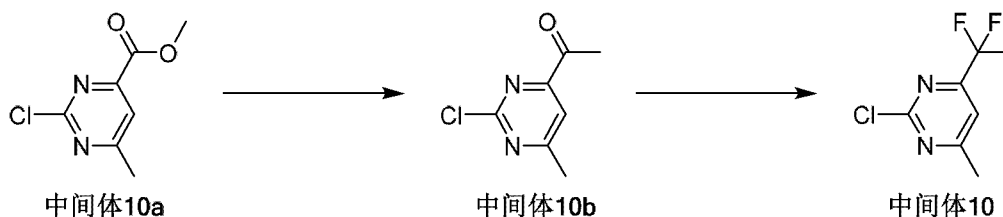


中间体9

-78℃下向中间体 1 (300 mg, 1.61 mmol)的二氯甲烷(10 mL) 溶液中加入二氯亚砷(380 mg, 3.19 mmol)，混合物在 20℃搅拌 12 小时。反应液缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL) 淬灭，二氯甲烷萃取 (20 mL*3)，有机相合并干燥浓缩，残渣用硅胶柱色谱法纯化得到中间体 9 (208 mg, 无色油状物)，产率 63.1%。

MS m/z (ESI): 206.0 [M+1]

中间体 10: 2-氯-4-(1,1-二氟乙基)-6-甲基嘧啶的制备



中间体10a

中间体10b

中间体10

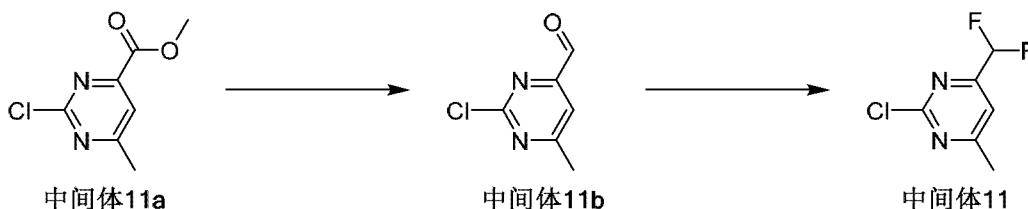
-78℃下向中间体 10a (900 mg, 4.83 mmol)的 THF(10 mL) 溶液中加入甲基溴化镁 (5 mL, 1M in THF)，混合物在-78℃搅拌 2 小时。反应液缓慢加入饱和氯化铵溶液(20 mL) 淬灭，二氯甲烷萃取 (20 mL*3)，有机相合并干燥浓缩，残渣用硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯体系)纯化得到 1-(2-氯-6-甲基嘧啶-4-基)乙-1-酮(中间体 10b) (615 mg, 无色油状物)，产率 74.7%。

MS m/z (ESI): 171.2 [M+1]

-78℃下向中间体 10b (600 mg, 3.52 mmol)的二氯甲烷(15 mL) 溶液中加入 DAST(1.70 g, 10.56 mmol)，混合物在-78℃搅拌 2 小时，随后室温搅拌 12 小时。反应液缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL) 淬灭，二氯甲烷萃取 (20 mL*3)，有机相合并干燥浓缩，残渣用硅胶柱色谱法纯化得到中间体 10 (358 mg, 无色油状物)，产率 52.8%。

MS m/z (ESI): 193.1 [M+1]

中间体 11: 2-氯-4-(二氟甲基)-6-甲基嘧啶的制备



-78℃下向中间体 11a (1.0 g, 5.36mmol)的 DCM(5 mL) 溶液中加入 DIBAL-H (6 mL, 1M in Toluene), 混合物在-78℃搅拌 3 小时。反应液缓慢加入稀盐酸(20 mL)淬灭, 二氯甲烷萃取 (20 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯体系)纯化得到 2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲醛(中间体 11b) (636 mg, 无色油状物), 产率 75.8%。

MS m/z (ESI): 157.0 [M+1]

-78℃下向中间体 11b (500 mg, 3.19 mmol)的二氯甲烷(15 mL) 溶液中加入 DAST(1.54 g, 9.57 mmol), 混合物在-78℃搅拌 2 小时, 随后室温搅拌 12 小时。反应液缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液(60 mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (20 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法纯化得到中间体 11 (373 mg, 无色油状物), 产率 65.4%。

MS m/z (ESI): 179.1 [M+1]

中间体 12: 2-氯-7-氟-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊基[d]嘧啶的制备



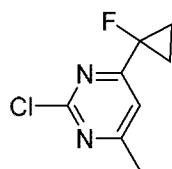
-78℃下向中间体 12a (1.0 g, 5.93 mmol)的 THF(15 mL) 溶液中加入甲基溴化镁 (6 mL, 1M in THF), 混合物在-78℃搅拌 2 小时。反应液缓慢加入饱和氯化铵溶液(20 mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (20 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯体系)纯化得到 2-氯-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊基[d]嘧啶-7-醇(中间体 12b) (863 mg, 无色油状物), 产率 78.8%。

MS m/z (ESI): 185.1 [M+1]

-78℃下向中间体 12b (500 mg, 2.71 mmol)的二氯甲烷(15 mL) 溶液中加入 DAST(1.35 g, 8.39 mmol), 混合物在-78℃搅拌 2 小时, 随后室温搅拌 12 小时。反应液缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (20 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法纯化得到中间体 12(342 mg, 无色油状物), 产率 67.7%。

MS m/z (ESI): 187.0 [M+1]

中间体 13: 2-氯-4-(1-氟环丙基)-6-甲基嘧啶的制备

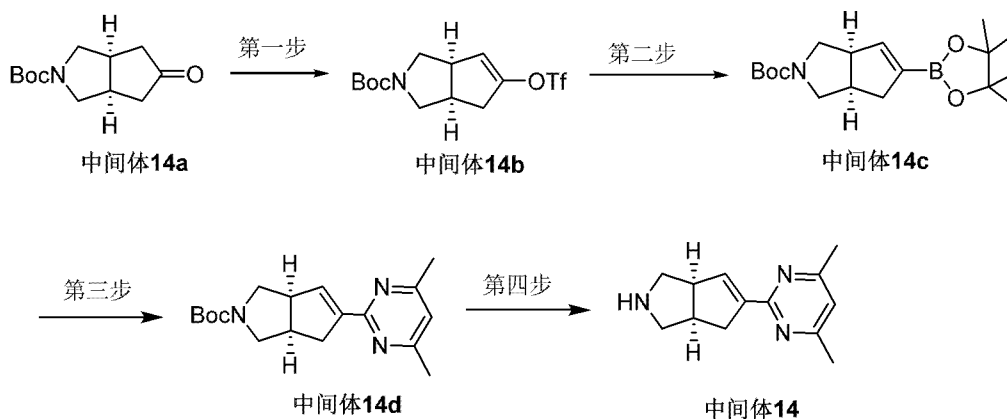


中间体13

- 5 -78℃下向中间体 2 (600 mg, 3.25 mmol)的二氯甲烷(10 mL) 溶液中加入 DAST(1.29 g, 8.01 mmol), 混合物在-78℃搅拌 2 小时, 随后室温搅拌 12 小时。反应液缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (20 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法纯化得到中间体 13 (473 mg, 无色油状物), 产率 78.0%。

10 MS m/z (ESI): 187.1 [M+1]

中间体 14: (3aR,6aS)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊[c]吡咯的制备



15

第一步

将中间体 14a (10 g, 44.44 mmol) 溶解在四氢呋喃 (100 mL) 中, -78℃下, 氩气保护下, 缓慢加入 LiHMDS (58 mL, 58 mmol, 1 M in THF) 在此温度下搅拌 30 分钟, 然后加入 PhNTf₂(21 g, 58.82 mmol)的四氢呋喃 (50 mL) 溶液, 零下 78 摄氏度继续反应一小时, 室温反应两个小时。零摄氏度下用饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 有机层用饱和氯化钠水溶液 (50 mL) 洗一次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 浓缩液上柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1 到 2: 1) 得到中间体 14b (12 g, 产率 75.6%)。直接进入下步反应。

20

第二步

- 将中间体 14b (12 g, 33.61 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基 -2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼烷) (7.84 g, 30.87 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (200 mg, 0.27 mmol) 和醋酸钾 (5.50 g, 56 mmol) 加入到二氧六环 (200 mL) 中。氩气保护下, 90℃搅拌反应 12 小时, 冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (200 mL), 用饱和氯化钠水溶液 (50 mL*2) 洗, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 浓缩液上柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1 到 3: 1) 得到中间体 14c (10 g, 产率 88.8%)。
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.31 (s, 1H), 3.64 – 3.31 (m, 4H), 2.90 (dd, 2H), 2.61 (ddd, , 1H), 2.34 (d, 1H), 1.43 (d, 9H), 1.26 (d, 12H).

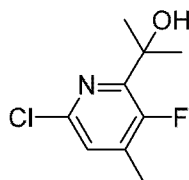
第三步

- 将中间体 14c (2.00 g, 6.00 mmol), 2-氯-4,6-二甲基嘧啶 (0.85 g, 6.00 mmol), 四三苯基磷钯 (70 mg, 0.06 mmol) 和磷酸钾 (2.54 g, 12.00 mmol) 加入到二氧六环 (50 mL) 和水 (10 mL) 中, 氩气保护下回流搅拌反应 16 小时, 冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (100 mL), 用饱和氯化钠水溶液 (50mL*2) 洗, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 浓缩液上柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1 到 1: 1) 得到中间体 14d (800 mg, 产率 42.5%)。
- MS m/z (ESI): 316.1 [M+1]
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.84 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.04 (t, 3H), 2.81 (d, 1H), 2.47 (d, 6H), 1.41 (d, 9H).

第四步

- 0℃下向中间体 14d (800 mg, 2.54 mmol) 的 DCM (6.0 mL) 溶液中缓慢加入 TFA (3.0 mL), 混合物室温搅拌 2 小时。反应液浓缩, 得到中间体 14 (550 mg), 直接用于下一步。
- MS m/z (ESI): 216.1 [M+1]
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.04 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.94-2.39 (m, 7H), 2.38 (d, 6H).

中间体 15: 2-(6-氯-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)丙-2-醇的制备



中间体15

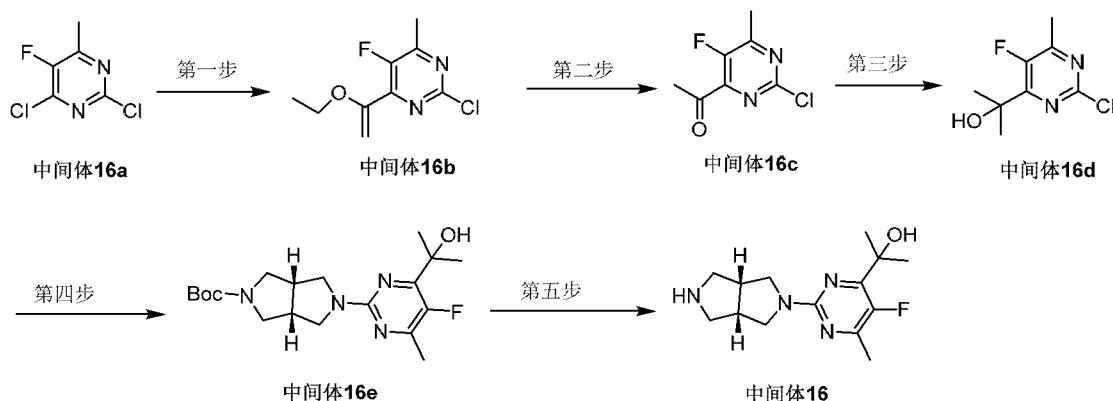
- 将化合物 2-氯-5-氟-4-甲基吡啶 (2.0g, 13.74mmol) 溶于四氢呋喃 (5.0 mL) 中, 冷却至 -78℃, 加入正丁基锂 (1.6 M, 10.73 mL) 搅拌反应 1h。然后加入丙酮 (798 mg,

13.74 mmol), 反应液于-78℃继续搅拌反应 1h。待反应结束后, 加入饱和氯化铵 (5 ml) 水溶液, 并用二氯甲烷(10 mL*3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得到中间体 15 (2.2 g, 产率 78.6%)。

MS m/z (ESI): 204.0 [M+1]

5

中间体 16: 2-(5-氟-2-(3aR,6 aS)-六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-丙-2-醇的制备



10

第一步

在氮保护下, 向中间体 16a (1.3 g, 7.18 mmol) 的无水 DMF (15 mL) 溶液中加入三丁基-(1-乙氧基-乙烯基)-锡烷 (2.7 mL, 7.99mmol) 和二氯双(三苯基膦) 钯 (II) (100mg, 0.142 mmol)。将混合物在 100℃ 加热 16 小时, 冷却, 加入氟化钾(aq) 的饱和溶液并将混合物在室温搅拌 1 小时。通过硅藻土过滤后, 用水彻底洗涤有机相, 再用乙酸乙酯萃取并浓缩。粗品通过过柱 (PE:EA=10:1) 获得中间体 16b (1.3 g, 83.5%)。

15

MS m/z (ESI): 217.0 [M+1]

第二步

把中间体 16b (1.3 g, 6.00 mmol) 溶在 THF (10mL) 中, 加入 3N 的 HCl (5 mL)。将混合物在室温搅拌 1 小时, LCMS 监测已经反应完全, 用饱和的 NaHCO₃ 调节 pH=7~8 左右, 用乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩得到中间体 16c (1.1g, 97.2%)。直接用作下一步。

20

MS m/z (ESI): 189.0 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 2.69 (s, 3H), 2.62 (d, J = 2.8 Hz, 3H).

25

第三步

在 0℃ 下, 将中间体 16c (1.9 g, 10.07 mmol), MeMgBr (3 M, 4.37 mL) 加入到 THF (40 mL) 中。将反应溶液在 25℃ 搅拌 1 时, 加入饱和的 NH₄Cl (20ml), 用乙酸乙酯 (40ml) 萃取, 并将合并的萃取物经 Na₂SO₄ 干燥, 旋干, 过柱 (PE:EA=3:1) 得到中间体 16d (1.4 g, 产率 67.9%)。

30

MS m/z (ESI): 205.0[M+1]

第四步

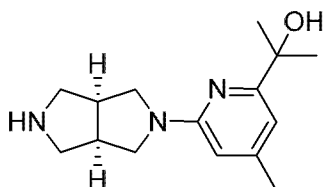
将 rac-(3aR, 6aS)-2,3,3a, 4,6,6a-六氢-1H-吡咯[3,4-c]吡咯-5-羧酸叔丁酯 (500 mg, 2.36 mmol), 中间体 16d (530.16 mg, 2.59 mmol) 和碳酸铯 (1.55 g, 4.76 mmol) 加入到 DMF (10 mL) 中。将反应溶液在 100℃ 搅拌 3 时, 加入水 (20 mL), 再用二氯甲烷 (30 mL*2) 萃取, 并将合并的萃取物经 Na₂SO₄ 干燥, 旋干, 粗品通过 过柱 (PE:EA=3:1) 得到中间体 16e (720 mg, 产率 80.3%)。

MS m/z (ESI): 381.2 [M+1]

第五步

将中间体 16e (1 g, 2.63 mmol), 三氟醋酸 (2.69 mmol, 2 mL) 加入到 DCM (3 mL) 中。反应溶液在 25℃ 搅拌 3 小时旋干, 得到中间体 16 (700 mg, 产率 95.0%)。MS m/z (ESI): 281.2 [M+1]

中间体 17: 2-(6-(3aR, 6aS)-六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1h)-基)-4-甲基吡啶-2-基)丙烷-2-醇的制备

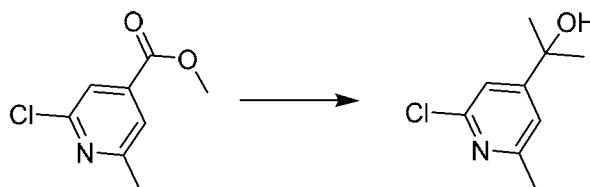


中间体17

中间体 17 的制备方法, 参照中间体 16 第三步, 第四步和第五步的制备方法, 以 6-氯-4-甲基-2-乙酰基-吡啶代替中间体 16c, 得到中间体 17 (1.2 g, 无色油状物, 53.7%)。

MS m/z (ESI): 262.2 [M+1]

中间体 18: 2-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)丙烷-2-醇的制备



中间体18a

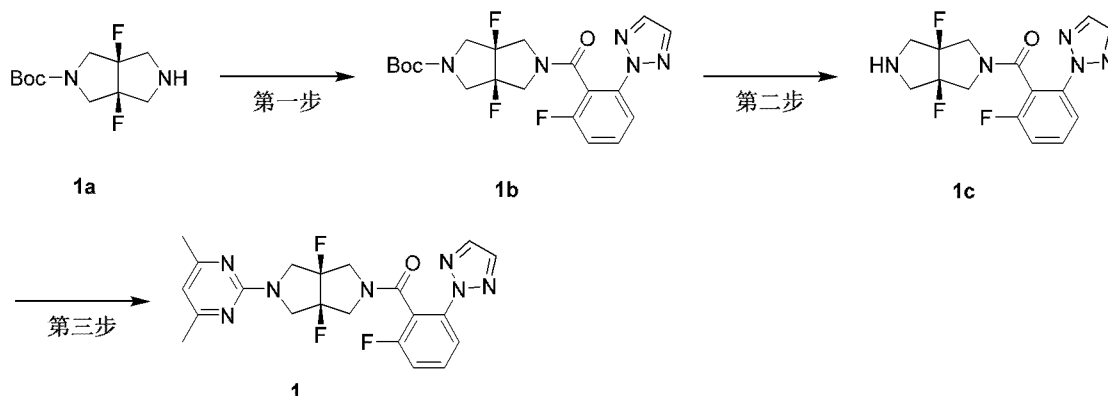
中间体18

-78℃ 下向甲基溴化镁 (16 mL, 1M in THF) 中加入中间体 18a (1g, 5.4 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液, 混合物在 -78℃ 搅拌 2 小时, 随后室温搅拌 12 小时。反应液缓慢加入饱和氯化铵溶液 (20 mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (20 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化得到中间体 18 (800 mg, 产率 80.0%)。

MS m/z (ESI): 186.1 [M+1]

实施例 1

化合物 1: ((3aR, 6aS) -5- (4,6-二甲基嘧啶-2-基) -3a, 6a-二氟六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2 (1H) -基) (2-氟-6- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) 甲酮的制备



5

第一步

向 1a (300 mg, 1.21 mmol) (合成方法参照 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 27 (2017) 1458–1462) 和 2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯甲酸 (275 mg, 1.33 mmol) 的 DMF (5.0 mL) 溶液中缓慢加入 HATU (690 mg, 1.82 mmol) 和 DIPEA (550 mg, 4.26 mmol), 混合物室温搅拌 2 小时。反应液加乙酸乙酯 30 mL 稀释, 水洗涤 (30 mL * 3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化得到 ((3aR, 6aS) -3a, 6a-二氟-5- (2-氟-6- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯甲酰基) 六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2 (1H) -羧酸叔丁酯 (化合物 1b) (507 mg, 淡黄色固体, 95.9%)。

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

第二步

0°C 下向 1b (500 mg, 1.14 mmol) 的 DCM (6.0 mL) 溶液中缓慢加入 TFA (3.0 mL), 混合物室温搅拌 2 小时。反应液浓缩, 得到 ((3aR, 6aS) -3a, 6a 二氟六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2 (1H) -基) (2-氟-6- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) 甲酮 (化合物 1c) (377 mg, 淡黄色油状物), 直接用于下一步。

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

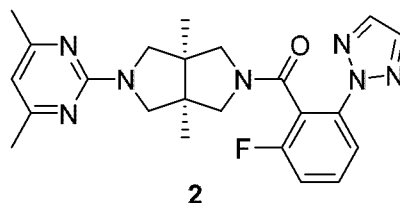
第三步

向 1c (100 mg, 0.30 mmol) 的 DMF (2.0 mL) 溶液中缓慢加入 2-氯-4,6-二甲基嘧啶 (64 mg, 0.45 mmol) 和碳酸铯 (196 mg, 0.60 mmol), 混合物在 100°C 搅拌 12 小时。反应液冷却后, 加乙酸乙酯 10 mL 稀释, 水洗涤 (10 mL * 3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣经制备 HPLC 纯化, 得到 ((3aR, 6aS) -5- (4,6-二甲基嘧啶-2-基) -3a, 6a-二氟六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2 (1H) -基) (2-氟-6- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) 甲酮 (化合物 1) (43 mg, 白色固体, 32.7%)。

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

实施例 2

化合物 2: ((3aR, 6aS) -5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基) -3a, 6a-二甲基六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2 (1H) -基) (2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) 甲酮的制备

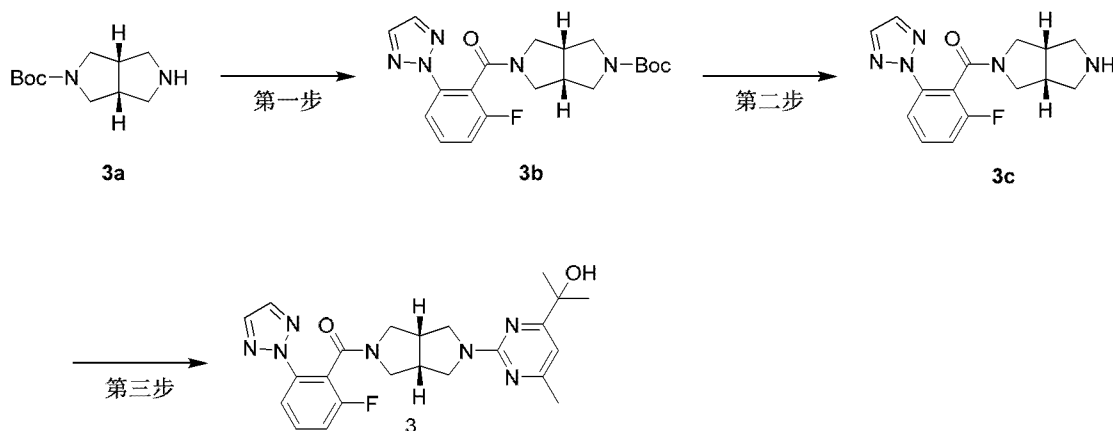


化合物 2 的制备方法, 参照实施例 1 的制备方法, 以 (3aR, 6aS) -3a, 6a-二甲基六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2 (1H) -羧酸叔丁酯 (合成方法参照 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 27 (2017) 1458-1462) 代替 1a, 得到化合物 2 (51 mg, 白色固体, 52.6%)。

MS m/z (ESI): 436.2 [M+1]

实施例 3

化合物 3: (2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) ((3aR, 6aS) -5-(4-(2-羟基丙烷-2-基) -6-甲基嘧啶-2-基) 六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2 (1H) -基) 甲酮的制备



第一步

向 3a (300 mg, 1.42 mmol) 和 2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯甲酸 (310 mg, 1.50 mmol) 的 DMF (5.0 mL) 溶液中缓慢加入 HATU (809 mg, 2.13 mmol) 和 DIPEA (550 mg, 4.26 mmol), 混合物室温搅拌 2 小时。反应液加乙酸乙酯 30 mL 稀释, 水洗涤 (30 mL * 3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化得到 ((3aR, 6aS) -5-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) 甲酮的制备

酰基)六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(化合物 3b) (452 mg, 淡黄色固体, 79.7%)。

MS m/z (ESI): 402.1 [M+1]

第二步

5 0°C 下向 3b (450 mg, 1.12 mmol) 的 DCM (6.0 mL) 溶液中缓慢加入 TFA(3.0 mL), 混合物室温搅拌 2 小时。反应液浓缩, 得到 (2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) ((3aR, 6aS) -六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2 (1H) -基) 甲酮 (化合物 3c) (330 mg, 淡黄色油状物), 直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 302.0 [M+1]

10 第三步

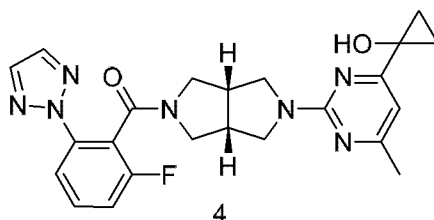
向圆底烧瓶中加入中间体 1 (61.5 mg, 0.33 mmol), 3c (100 mg, 0.33 mmol), Pd₂(dba)₃(18 mg, 0.02 mmol), BINAP(25 mg, 0.04 mmol), 碳酸铯(215 mg, 0.66 mmol)和 Dioxane(2 mL), 混合物在氮气保护下 100℃搅拌 12 小时。反应液冷却后加入水(5 mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (10 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣经制备 HPLC 纯化, 得到 (2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基)((3aR, 6aS)-5-(4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-甲基嘧啶-2-基) 六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基) 甲酮 (化合物 3) (32.4 mg, 白色固体, 21.8%)。

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

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 17.2, 8.2 Hz, 1H), 7.66 (td, J = 8.3, 6.1 Hz, 1H), 7.44 (dt, J = 12.0, 8.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.73 (dtd, J = 22.4, 7.2, 6.5, 3.6 Hz, 2H), 3.59 – 3.41 (m, 4H), 3.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.16 – 2.90 (m, 3H), 2.28 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 3.3 Hz, 6H).

25 实施例 4

化合物 4: (2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基)((3aR, 6aS)-5-(4-(1-羟基环丙基)-6-甲基嘧啶-2-基) 六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基) 甲酮的制备

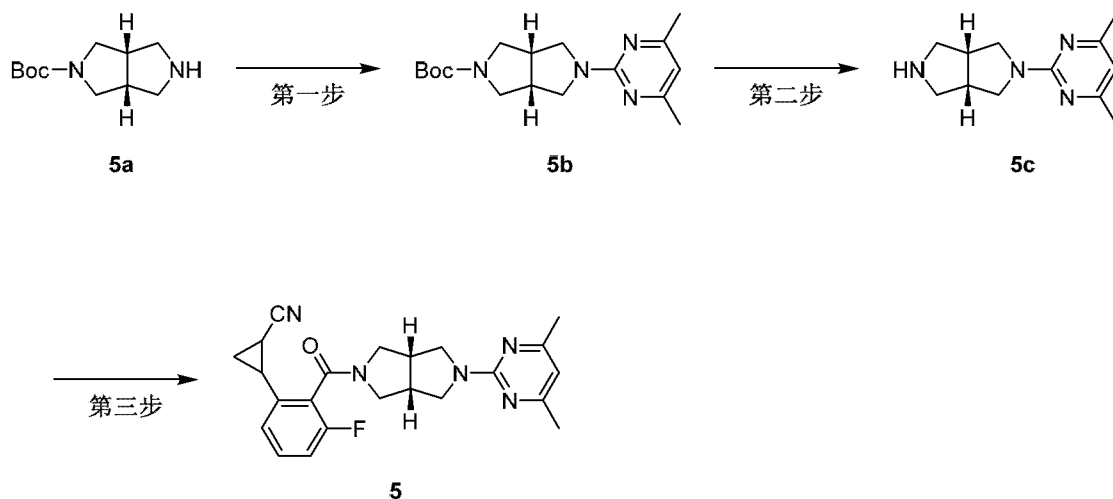


化合物 4 的制备方法,参照实施例 3 的制备方法,以中间体 2 代替中间体 1, 30 得到化合物 4(12 mg, 白色固体, 11.3%)。

MS m/z (ESI): 450.1 [M+1]

实施例 5

化合物 5: 2-(2-((3aR, 6aS)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氢吡咯[3,4-c]吡咯-2-羧基)-3-氟苯基)环丙烷-1-碳腈的制备



5

第一步

向 5a (300 mg, 1.42 mmol) 的 DMF (5.0 mL) 溶液中缓慢加入 2-氯-4,6-二甲基嘧啶 (260 mg, 1.84 mmol) 和碳酸铯 (910 mg, 2.80 mmol), 混合物在 100°C 搅拌 12 小时。反应液冷却后, 加乙酸乙酯 20 mL 稀释, 水洗涤 (20 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化, 得到(3aR, 6aS)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(化合物 5b) (315 mg, 淡黄色固体, 70.0%)。

MS m/z (ESI): 319.2 [M+1]

第二步

0°C 下向 5b (310 mg, 0.97 mmol) 的 DCM (6.0 mL) 溶液中缓慢加入 TFA (3.0 mL), 混合物室温搅拌 2 小时。反应液浓缩, 得到 (3aR, 6aS)-2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氢吡咯[3,4-c]吡咯 (化合物 5c) (200 mg, 淡黄色油状物), 直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 219.2 [M+1]

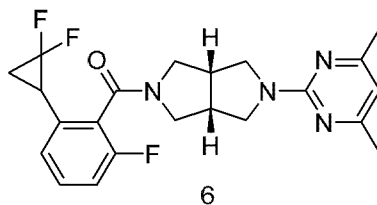
第三步

向 5c (80 mg, 0.37 mmol) 和中间体 3 (85 mg, 0.41 mmol) 的 DMF (2.0 mL) 溶液中缓慢加入 HATU (210 mg, 0.56 mmol) 和 DIPEA (143 mg, 1.11 mmol), 混合物室温搅拌 2 小时。反应液加乙酸乙酯 10 mL 稀释, 水洗涤 (8 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 经制备 HPLC 纯化, 得到化合物 5 (36 mg, 白色固体, 24.2%)。

MS m/z (ESI): 406.2 [M+1]

实施例 6

化合物 6: (2-(2,2-二氟环丙基)-6-氟苯基)((3aR, 6aS)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮的制备

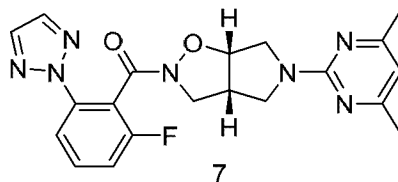


化合物 6 的制备方法, 参照实施例 5 的制备方法, 以中间体 4 代替中间体 3, 得到化合物 6(25 mg, 白色固体, 28.3%)。

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

实施例 7

化合物 7: ((3aR, 6aS)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢-2H-吡咯并[3,4-d]异噻唑-2-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮的制备



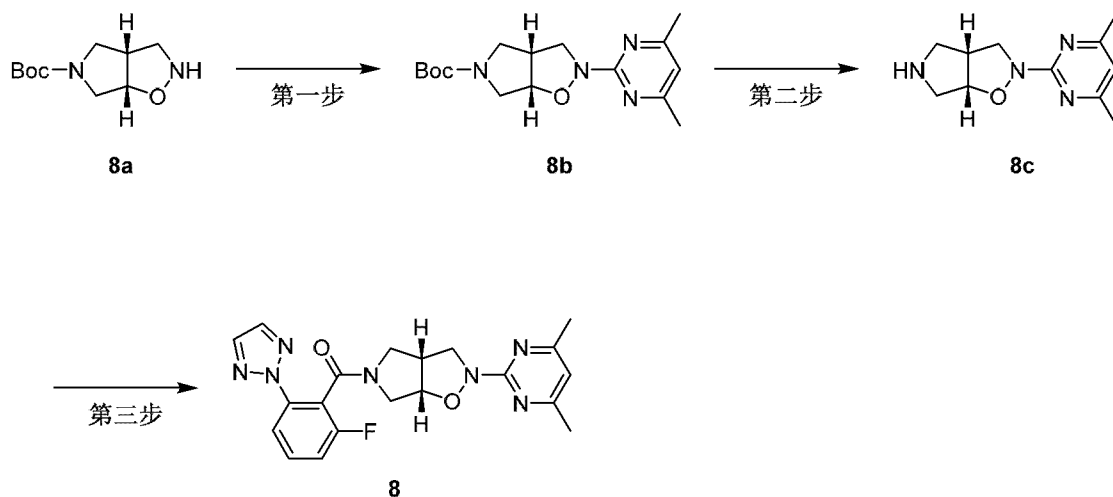
化合物 7 的制备方法, 参照实施例 1 的制备方法, 以 (3aR, 6aS)-六氢-5H-吡咯并[3,4-d]异噻唑-5-羧酸叔丁酯代替 1a, 得到化合物 7(37 mg, 白色固体, 21.8%)。

MS m/z (ESI): 410.2 [M+1]

实施例 8

化合物 8: ((3aR, 6aS)-2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢-5H-吡咯并[3,4-d]异噻唑-5-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮的制备

20



第一步

向 8a (250 mg, 1.17 mmol) 的 DMF (5.0 mL) 溶液中缓慢加入 2-氯-4,6-二甲基嘧啶 (250 mg, 1.75 mmol) 和碳酸铯 (766 mg, 2.35 mmol), 混合物在 100℃ 搅拌 12 小时。反应液冷却后, 加乙酸乙酯 15 mL 稀释, 水洗涤 (15 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化, 得到 (3aR, 6aS) -2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基) 六氢-5H-吡咯并[3,4-d]异噻唑-5-羧酸叔丁酯 (化合物 8b) (238 mg, 淡黄色固体, 63.7%)。

MS m/z (ESI): 321.2 [M+1]

第二步

0℃ 下向 8b (230 mg, 0.72 mmol) 的 DCM (6.0 mL) 溶液中缓慢加入 TFA (3.0 mL), 混合物室温搅拌 2 小时。反应液浓缩, 得到 (3aR, 6aS) -2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基) 六氢-2H-吡咯并[3,4-d]异噻唑 (化合物 8c) (150 mg, 淡黄色油状物), 直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 221.1 [M+1]

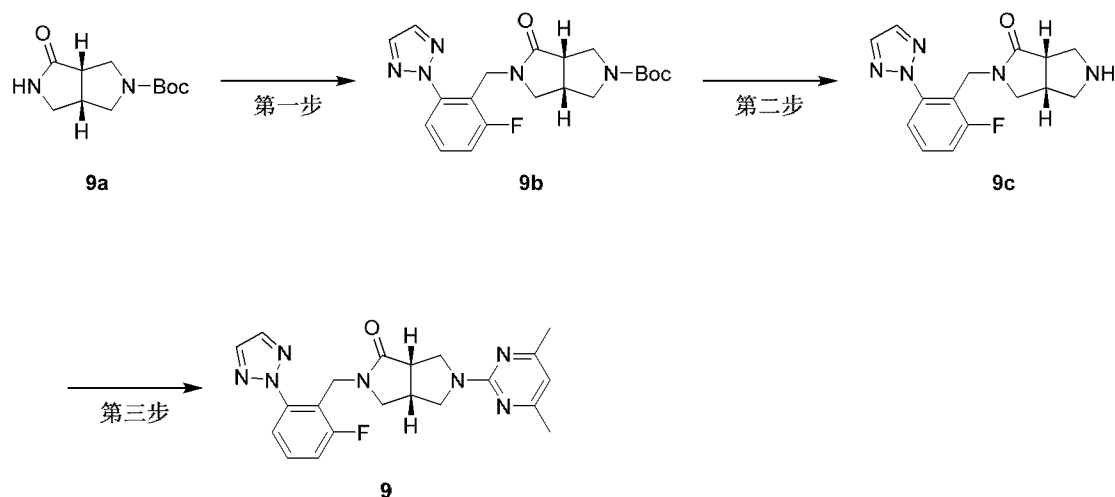
第三步

向 8c (80 mg, 0.36 mmol) 和 2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯甲酸 (80 mg, 0.39 mmol) 的 DMF (2.0 mL) 溶液中缓慢加入 HATU (210 mg, 0.56 mmol) 和 DIPEA (143 mg, 1.11 mmol), 混合物室温搅拌 2 小时。反应液加乙酸乙酯 10 mL 稀释, 水洗涤 (8 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 经制备 HPLC 纯化, 得到化合物 8 (41 mg, 白色固体, 27.6%)。

MS m/z (ESI): 410.2 [M+1]

实施例 9

化合物 9: (3aR, 6aS) -5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基) -2-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苄基) 六氢吡咯[3,4-c]吡咯-1(2H)-酮的制备



第一步

- 5 向 9a (500 mg, 2.21 mmol) 的 DMF (8 mL) 溶液中缓慢加入 2-(2-(溴甲基)-3-氟苯基)-2H-1,2,3-三唑(850 mg, 3.35 mmol) 和碳酸钾 (621 mg, 4.50 mmol), 混合物在 80°C 搅拌 2 小时。反应液冷却后, 加乙酸乙酯 30 mL 稀释, 水洗涤 (30 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化得到 (3aS, 6aS)-5-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苄基)-4-氧代六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(化合物 9b) (766 mg, 无色液体, 86.3%)。MS m/z (ESI): 402.2 [M+1]

第二步

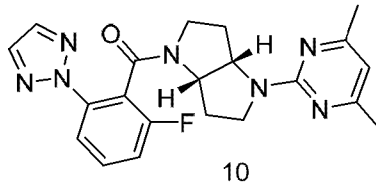
- 15 0°C 下向 9b (750 mg, 1.87 mmol) 的 DCM (10.0 mL) 溶液中缓慢加入 TFA (5.0 mL), 混合物室温搅拌 2 小时。反应液浓缩, 得到 (3aR, 6aS)-2-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苄基)六氢吡咯[3,4-c]吡咯-1(2H)-酮化合物 (9c) (552 mg, 淡黄色油状物), 直接用于下一步。MS m/z (ESI): 302.1 [M+1]

第三步

- 20 向 9c (100 mg, 0.33 mmol) 的 DMF (2.0 mL) 溶液中缓慢加入 2-氯-4,6-二甲基嘧啶 (98 mg, 0.68 mmol) 和碳酸铯 (221 mg, 0.68 mmol), 混合物在 100°C 搅拌 12 小时。反应液冷却后, 加乙酸乙酯 10 mL 稀释, 水洗涤 (10 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 经制备 HPLC 纯化, 得到化合物 9 (23 mg, 白色固体, 17.0%)。MS m/z (ESI): 408.2 [M+1]

25 实施例 10

化合物 10: ((3aS, 6aS)-4-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯[3,2-b]吡咯-1(2H)-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苄基)甲酮的制备

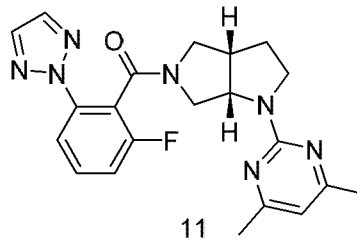


化合物 10 的制备方法，参照实施例 1 的制备方法，以 (3aS, 6aS) -六氢吡咯[3,2-b]吡咯-1 (2H) -羧酸叔丁酯代替 1a，得到化合物 10(35 mg, 白色固体, 26.3%)。

5 MS m/z (ESI): 408.2 [M+1]

实施例 11

化合物 11: ((3aS, 6aS) -1-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯[3,4-b]吡咯-5 (1H) -基) (2-氟-6- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) 甲酮的制备



10

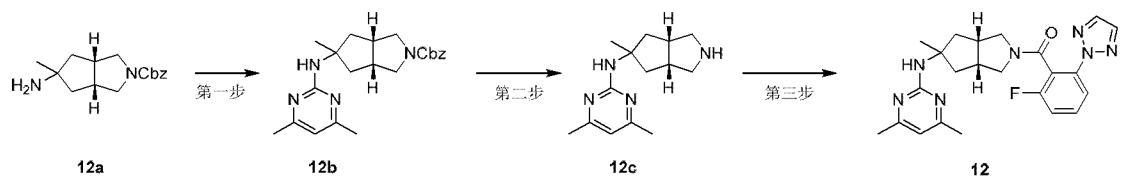
化合物 11 的制备方法，参照实施例 1 的制备方法，以 (3aS, 6aS) -六氢吡咯[3,4-b]吡咯-1 (2H) -羧酸叔丁基酯代替 1a，得到化合物 11(15 mg, 白色固体, 13.8%)。

MS m/z (ESI): 408.1 [M+1]

15

实施例 12

化合物 12: ((3aR, 6aS) -5- ((4,6-二甲基嘧啶-2-基) 氨基) -5-甲基八氢环戊[c]吡咯-2 (1H) -基) (2-氟-6- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) 甲酮的制备



20

第一步

将 12a (500 mg, 1.82mmol), 碳酸铯 (1.8 g, 5.52mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 后将 2-氯-4,6-二甲基嘧啶 (260 mg, 1.82 mmol) 加入反应液, 反应液于 100℃下搅拌反应 2h。饱和的食盐水(10 mL)加入反应液, 用乙酸乙酯(10 mL*3)萃取。有机相合并, 干燥后浓缩, 硅胶柱色谱法纯化(石油醚/

25

乙酸乙酯体系) 得到 (3aR, 6aS) -5-((4,6-二甲基嘧啶-2-基) 氨基) -5-甲基八氢环戊[[c]吡咯-2(1H)-羧酸苄酯 (化合物 12b) (520 mg, 75.0%)。

MS: m/z (ESI): 381.2 [M+1]

第二步

- 5 将 12b (0.5 g, 1.32 mmol), 钯/碳 (100 mg) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 反应液在氢气氛围中搅拌 24h, 反应液过滤, 滤液浓缩, 加水和二氯甲烷(20 mL*3) 萃取, 有机相合并, 干燥后浓缩得 (3aR, 6aS) -N-(4,6-二甲基嘧啶-2-基) -5-甲基八氢环戊[[c]吡咯-5-胺 (化合物 12c) (0.28 g, 86.5%)。

MS: m/z (ESI): 247.2 [M+1]

10

第三步

将 12c (200 mg, 0.81 mmol), 三乙胺 (164 mg, 1.62 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 0℃ 下将 5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯甲酰氯 (218 mg, 0.97 mmol) 加入反应液, 反应液于室温条件下搅拌过夜。饱和的食盐水(10 mL)加入反应液, 用乙酸乙酯(10 mL*3)萃取。有机相合并, 干燥后浓缩, 硅胶柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯体系) 得到化合物 12 (140 mg, 39.6%)。

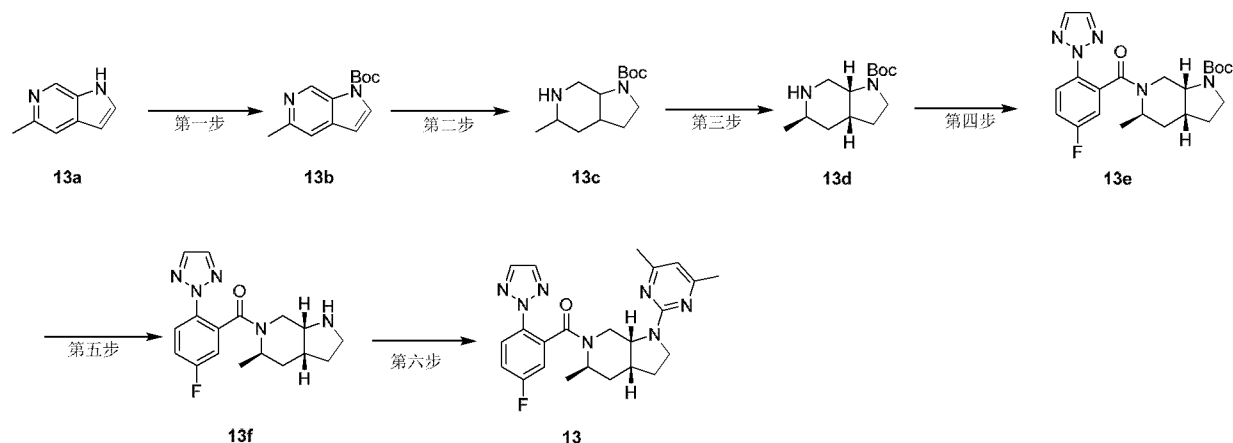
15

MS: m/z (ESI): 436.2 [M+1]

实施例 13

化合物 13: ((3aR, 5R, 7aR) -1-(4,6-二甲基嘧啶-2-基) -5-甲基八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基) (5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) 甲酮的制备

20



第一步

- 25 将 13a (1.0 g, 7.58 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL), 后将二碳酸二叔丁酯 (1.77 g, 7.62 mmol) 加入反应液, 反应液于室温条件下搅拌反应 1 h。加水和二氯甲烷(20 mL*3)萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯体系) 得到 5-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯 (化合物 13b) (1.7 g, 96.7%)。

MS m/z (ESI): 233.1 [M+1]

第二步

将 13b (1.5 g, 6.47 mmol), 二氧化铂 (0.22 g, 0.97mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 和醋酸 (1 mL), 反应液在 50psi 的氢气中搅拌 24h, 反应液过滤, 滤液浓缩, 加水和二氯甲烷(3x20 mL)萃取, 有机相合并, 干燥后浓缩得 5-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯 (化合物 13c) (1.48g, 95.4%)。

MS: m/z (ESI): 241.2 [M+1]

第三步

将 13c 实施 SFC 手性制备分离得到 (3aR, 5R, 7aR) -5-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯 (化合物 13d) (850 mg, 57.4%)。

MS: m/z (ESI): 241.2 [M+1]

第四步

将 13d (500 mg, 2.08 mmol), 三乙胺 (530 mg, 5.2 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 0℃下将 5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯甲酰氯 (560 mg, 2.5 mmol) 加入反应液, 反应液于室温条件下搅拌过夜。饱和的食盐水(10 mL)加入反应液, 用乙酸乙酯(3x10 mL)萃取。有机相合并, 干燥后浓缩, 硅胶柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯体系) 得到 (3aR, 5R, 7aR) -6-(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯甲酰基) -5-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯 (化合物 13e) (550 mg, 61.5%)。

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

第五步

将 13e (500 mg, 1.17 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 0℃下将三氟乙酸 (5 mL) 加入反应液, 反应液于室温条件下搅拌 2h。反应液浓缩得粗品 (5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) ((3aR, 5R, 7aR) -5-甲基八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基) 甲酮 (化合物 13f) (350 mg, 粗品)。

MS: m/z (ESI): 330.2 [M+1]

第六步

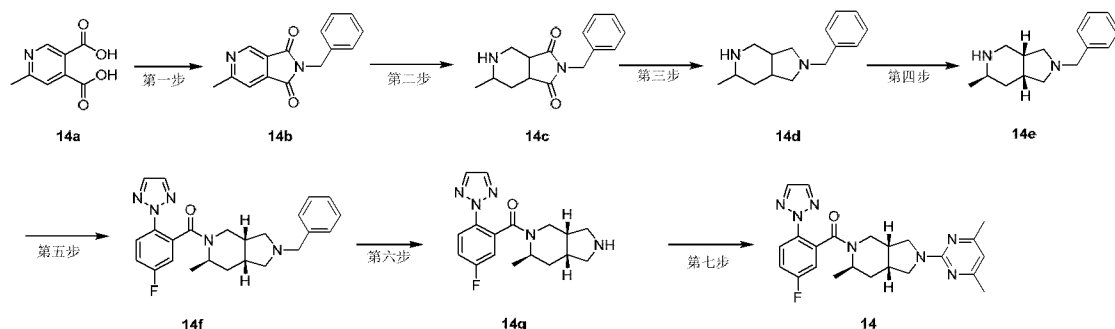
将 13f (100 mg, 0.30 mmol), 碳酸铯 (300 mg, 0.92 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 后将 2-氯-4,6-二甲基嘧啶 (43 mg, 0.30 mmol) 加入反应液, 反应液于 100℃下搅拌反应 2h。饱和的食盐水(10 mL)加入反应液, 用乙酸乙酯(10 mL*3)萃取。有机相合并, 干燥后浓缩, 硅胶柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯体系) 得到化合物 13 (90 mg, 68.1%)。

MS: m/z (ESI): 436.2 [M+1]

实施例 14

化合物 14: ((3aS, 6R, 7aR) -2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基) -6-甲基八氢-5H-吡咯

并[3,4-c]吡啶-5-基)(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮的制备



5

第一步

室温下, 向 14a (100 g, 552.5 mmol) 中滴加乙酸酐 (170 mL), 反应液于 110℃ 下搅拌反应 4h。减压浓缩, 向残余物中加入乙醚 (200 mL), 过滤, 滤饼用乙醚 (100ml*4) 洗涤, 得酸酐化合物中间体。冰浴下, 苄胺 (76 mL) 加入到中间体中, 反应液于 110℃ 下搅拌反应 0.5h。冰浴下, 向反应液中滴加乙酸酐 (170 mL), 然后在 110℃ 下搅拌 2 小时。反应液冷却, 乙醇 (500 mL) 加入到反应液。过滤, 滤饼用乙醇 (100ml*3) 洗涤, 收集滤饼得到 2-苄基-6-甲基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3 (2H) -二酮 (化合物 14b) (89.4 g, 64.2%)。

MS: m/z (ESI): 253.1 [M+1]

第二步

化合物 14c 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13c 的制备方法, 以化合物 14b 为原料, 得到 2-苄基-6-甲基六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3 (2H) -二酮 (化合物 14c) (25.2 g, 52.7%)。

MS: m/z (ESI): 259.1 [M+1]

第三步

四氢铝锂 (1.8 g, 47.4 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 0℃ 下将实施例 18c (5.0 g, 19.4 mmol) 加入反应液, 反应液于 70℃ 下搅拌 5h。水 (1.8 mL), 15% 氢氧化钠溶液 (1.8 mL) 和水 (5.4 mL) 依次加入反应液。反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (30ml*4) 洗涤, 滤液浓缩, 硅胶柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯体系) 得到 2-苄基-6-甲基八氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶 (化合物 14d) (3.8 g, 85.3%)。

MS: m/z (ESI): 231.2 [M+1]

第四步

化合物 14e 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13d 的制备方法, 以化合物 14d 为原料, 得到 (3aR, 6R, 7aR) -2-苄基-6-甲基八氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶 (化合物 14e) (2.1 g, 55.3%)。

MS: m/z (ESI): 231.2 [M+1]

第五步

化合物 14f 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13e 的制备方法, 以化合物 14e 为原料, 得到 ((3aS, 6R, 7aR) -2-苄基-6-甲基八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮(化合物 14f) (0.3 g, 66.7%)。

5 MS: m/z (ESI): 420.2 [M+1]

第六步

将化合物 14f (0.3 g, 0.72 mmol), 钯/碳 (100 mg) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 反应液在氢气球氛围中搅拌 24h, 反应液过滤, 滤液浓缩, 加水和二氯甲烷 (20mL*3)萃取,有机相合并,干燥后浓缩得 (5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基) ((3aS, 6R, 7aR) -6-甲基八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基)甲酮(化合物 14g) (0.2 g, 84.9%)。

10 MS: m/z (ESI): 330.2 [M+1]

第七步

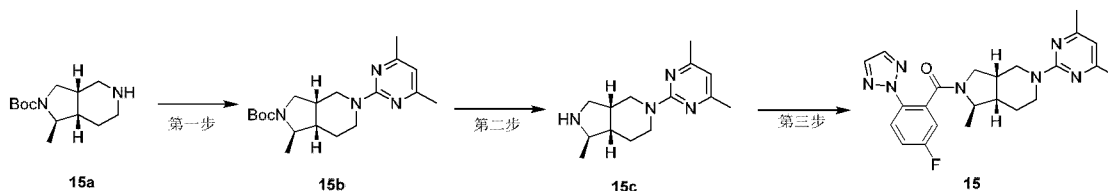
化合物 4 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13 的制备方法, 以化合物 14g 为原料, 得到化合物 4 (0.12 g, 45.5%)。

15 MS: m/z (ESI): 436.2 [M+1]

实施例 15

化合物 15: ((1R, 3aS, 7aS) -5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基) -1-甲基八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮的制备

20



第一步

化合物 15b 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13 的制备方法, 以化合物 15a 为原料, 得到 ((1R, 3aS, 7aS) -5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基) -1-甲基八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮(化合物 15b) (1.1 g, 56.5%)。

25 MS: m/z (ESI): 347.2 [M+1]

第二步

化合物 15c 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13f 的制备方法, 以化合物 15b 为原料, 得到 ((1R, 3aR, 7aS) -5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基) -1-甲基八氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶(化合物 15c) (960 mg, 86.5%)。

30 MS: m/z (ESI): 247.2 [M+1]

第三步

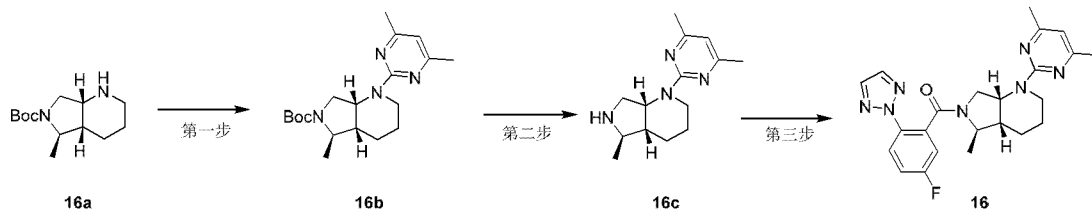
化合物 15 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13e 的制备方法, 以化合物 15c 为原料, 得到化合物 15 (110 mg, 66.5%)。

MS: m/z (ESI): 436.2 [M+1]

5

实施例 16

化合物 16: ((4aR, 5R, 7aR) -1- (4,6-二甲基嘧啶-2-基) -5-甲基八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基) (5-氟-2- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) 甲酮的制备



10

第一步

化合物 16b 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13 的制备方法, 以化合物 16a 为原料, 得到 ((4aR, 5R, 7aR) -1- (4,6-二甲基嘧啶-2-基) -5-甲基八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-羧酸叔丁酯(化合物 16b) (0.8 g, 44.5%)。

MS: m/z (ESI): 347.2 [M+1]

15

第二步

化合物 16c 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13f 的制备方法, 以化合物 16b 为原料, 得到 ((4aR, 5R, 7aR) -1- (4,6-二甲基嘧啶-2-基) -5-甲基八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶(化合物 16c) (440 mg, 76.3%)。

MS: m/z (ESI): 247.2 [M+1]

20

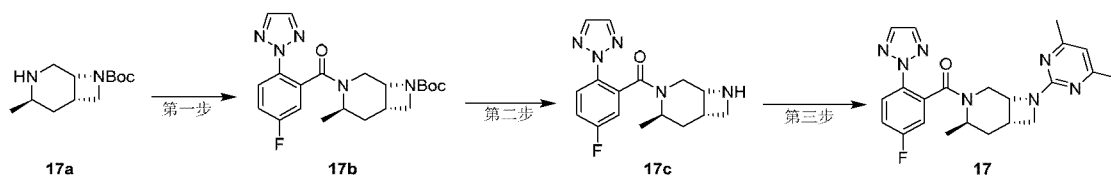
第三步

化合物 16 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13e 的制备方法, 以化合物 16c 为原料, 得到化合物 16 (56 mg, 36.6%)。

MS: m/z (ESI): 436.2 [M+1]

25 实施例 17

化合物 17: ((1R, 4R, 6S) -8- (4,6-二甲基嘧啶-2-基) -4-甲基-3,8-二氮杂双环[4.2.0]辛-3-基) (5-氟-2- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) 甲酮的制备



第一步

化合物 17b 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13e 的制备方法, 以化合物 16a 为原料, 得到 (1R, 4R, 6S) -3-(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯甲酰基)-4-甲基-3,8-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-8-羧酸叔丁酯(化合物 17b)(1.3 g, 84.5%)。

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

第二步

化合物 17c 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13f 的制备方法, 以化合物 17b 为原料, 得到 (5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基)((1R, 4R, 6S) -4-甲基-3,8-二氮杂双环[4.2.0] 辛烷-3 -基) 甲酮(化合物 17c)(0.8 g, 56.3%)。

10 MS: m/z (ESI): 316.2 [M+1]

第三步

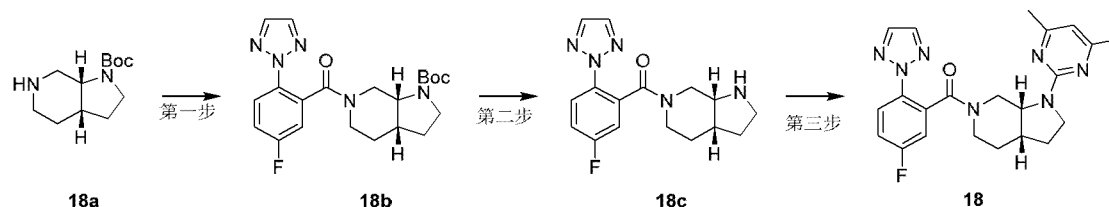
化合物 17 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13 的制备方法, 以化合物 17c 为原料, 得到化合物 17 (88 mg, 26.6%)。

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

15

实施例 18

化合物 18: ((3aR, 7aR) -1-(4,6-二甲基嘧啶-2-基) 八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基)(5-氟-2-(2H-1, 2,3-三唑-2-基) 苯基) 甲酮的制备



20

第一步

化合物 18b 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13e 的制备方法, 以化合物 18a 为原料, 得到 (3aS, 7aR) -6-(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯甲酰基) 八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1 -羧酸叔丁酯(化合物 18b)(0.8 g, 74.5%)。

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

第二步

化合物 18c 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13f 的制备方法, 以化合物 18b 为原料, 得到 (5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基)((3aR, 7aR) -八氢-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基) 甲酮(化合物 18c)(0.62 g, 46.3%)。

30 MS: m/z (ESI): 316.2 [M+1]

第三步

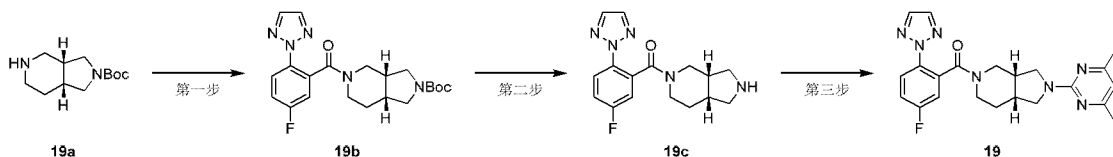
化合物 18 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13 的制备方法, 以化合物

18c 为原料, 得到化合物 18 (55 mg, 36.6%)。

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

实施例 19

- 5 化合物 19: ((3aS, 7aR) -2- (4,6-二甲基嘧啶-2-基) 八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基) (5-氟-2- (2H-1, 2,3-三唑-2-基) 苯基) 甲酮的制备



第一步

- 10 化合物 19b 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13e 的制备方法, 以化合物 19a 为原料, 得到 (3aR, 7aR) -5- (5-氟-2- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯甲酰基) 八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-羧酸 (化合物 19b) (0.62 g, 63.4%)。

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

第二步

- 15 化合物 19c 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13f 的制备方法, 以化合物 19b 为原料, 得到 (5-氟-2- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) ((3aS, 7aR) -八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基) 甲酮 (化合物 19c) (0.44 g, 56.3%)。

MS: m/z (ESI): 316.1 [M+1]

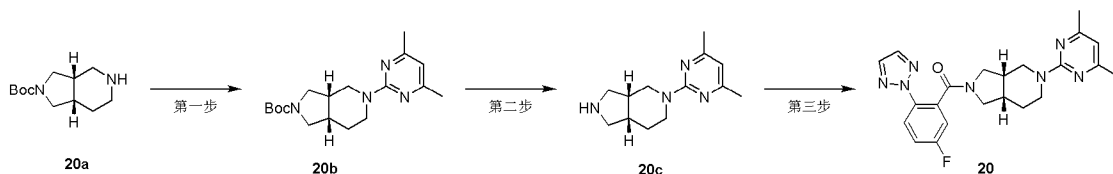
第三步

- 20 化合物 19 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13 的制备方法, 以化合物 19c 为原料, 得到化合物 19 (35 mg, 32.6%)。

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

实施例 20

- 25 化合物 20: ((3aS, 7aS) -5- (4,6-二甲基嘧啶-2-基) 八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基) (5-氟-2- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) 甲酮的制备



第一步

- 30 化合物 20b 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13 的制备方法, 以化合物 20a 为原料, 得到 (3aS, 7aS) -5- (4,6-二甲基嘧啶-2-基) 八氢-2H-吡咯并[3,4-c]

吡啶-2-羧酸叔丁酯(化合物 20b) (0.26 g, 56.7%)。

MS: m/z (ESI): 333.1 [M+1]

第二步

化合物 20c 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13f 的制备方法, 以化合物 20b 为原料, 得到 (3aR, 7aS)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基) 八氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶(化合物 20c) (0.18 g, 76.3%)。

MS: m/z (ESI): 233.2 [M+1]

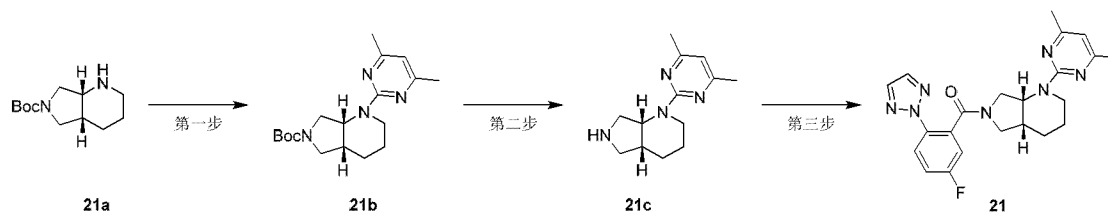
第三步

化合物 20 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13e 的制备方法, 以化合物 20c 为原料, 得到化合物 20 (66 mg, 65.5%)。

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

实施例 21

化合物 21: ((4aR, 7aR)-1-(4,6-二甲基嘧啶-2-基) 八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基) (5-氟-2-(2H-1, 2,3-三唑-2-基) 苯基) 甲酮的制备



第一步

化合物 21b 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13 的制备方法, 以化合物 21a 为原料, 得到 (4aR, 7aR)-1-(4,6-二甲基嘧啶-2-基) 八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-羧酸叔丁酯(化合物 21b) (0.23 g, 52.7%)。

MS: m/z (ESI): 333.1 [M+1]

第二步

化合物 21c 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13f 的制备方法, 以化合物 21b 为原料, 得到 (4aR, 7aR)-1-(4,6-二甲基嘧啶-2-基) 八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶(化合物 21c) (0.12 g, 66.3%)。

MS: m/z (ESI): 233.2 [M+1]

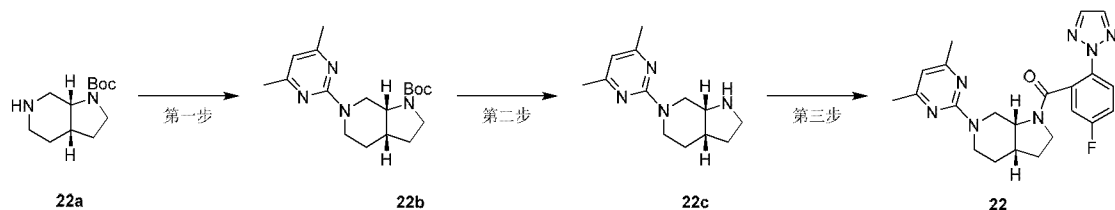
第三步

化合物 21 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13e 的制备方法, 以化合物 21c 为原料, 得到化合物 21 (45 mg, 55.5%)。

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

实施例 22

化合物 22: ((3aS, 7aR) -6-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮的制备



5

第一步

化合物 22b 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13 的制备方法, 以化合物 22a 为原料, 得到 ((3aS, 7aR) -6-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-羧酸叔丁酯(化合物 22b) (0.34 g, 66.7%)。

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

第二步

化合物 22c 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13f 的制备方法, 以化合物 22b 为原料, 得到 ((3aR, 7aR) -6-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(化合物 22c) (0.18 g, 56.3%)。

15 MS: m/z (ESI): 233.2 [M+1]

第三步

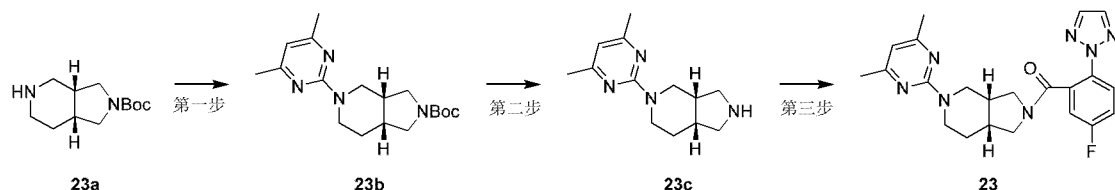
化合物 22 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13e 的制备方法, 以化合物 22c 为原料, 得到化合物 22 (35 mg, 45.5%)。

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

20

实施例 23

化合物 23: ((3aR, 7aR) -5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮的制备



25

第一步

化合物 23b 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13 的制备方法, 以化合物 23a 为原料, 得到 ((3aR, 7aR) -5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-羧酸叔丁酯(化合物 23b) (0.38 g, 68.7%)。

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

第二步

化合物 23c 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13f 的制备方法, 以化合物 23b 为原料, 得到 (3aS, 7aR) -5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基) 八氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶(化合物 23c) (0.21 g, 86.3%)。

MS: m/z (ESI): 233.1 [M+1]

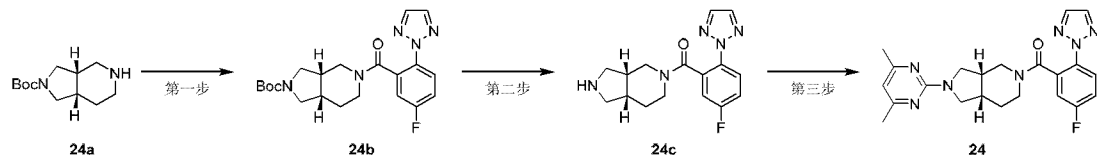
第三步

化合物 23 的制备方法, 参照实施例 13 中的化合物 13e 的制备方法, 以化合物 23c 为原料, 得到化合物 23 (45 mg, 35.5%)。

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

实施例 24

化合物 24: ((3aR, 7aS) -2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基) 八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基) (5-氟-2-(2H-1, 2,3-三唑-2-基) 苯基) 甲酮的制备



第一步

化合物 24b 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13e 的制备方法, 以化合物 24a 为原料, 得到 (3aS, 7aS) -5-(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯甲酰基) 八氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-羧酸叔丁酯(化合物 24b) (0.8 g, 74.5%)。

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

第二步

化合物 24c 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13f 的制备方法, 以化合物 24b 为原料, 得到 (5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) ((3aR, 7aS) -八氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基) 甲酮(化合物 24c) (0.62 g, 46.3%)。

MS: m/z (ESI): 316.1 [M+1]

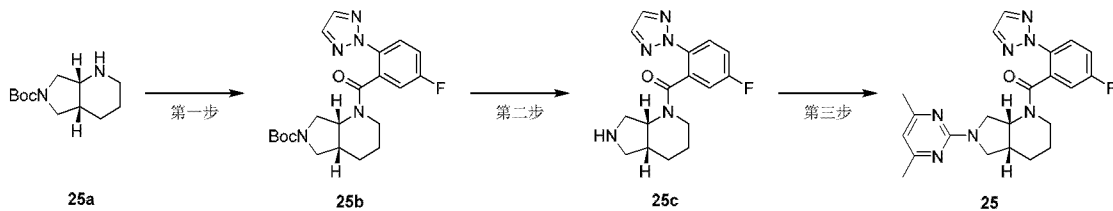
第三步

化合物 24 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13 的制备方法, 以化合物 24c 为原料, 得到化合物 24 (55 mg, 36.6%)。

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

实施例 25

化合物 25: ((4aR, 7aR) -6-(4,6-二甲基嘧啶-2-基) 八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-基) (5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) 甲酮的制备



第一步

化合物 25b 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13e 的制备方法, 以化合物 25a 为原料, 得到 (4aR, 7aR) -1-(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯甲酰基) 八氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-羧酸叔丁酯(化合物 25b) (0.8 g, 74.5%)。

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

第二步

化合物 25c 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13f 的制备方法, 以化合物 25b 为原料, 得到 (5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基)((4aR, 7aR) -八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-1-基) 甲酮(化合物 25c) (0.62 g, 46.3%)。

MS: m/z (ESI): 316.2 [M+1]

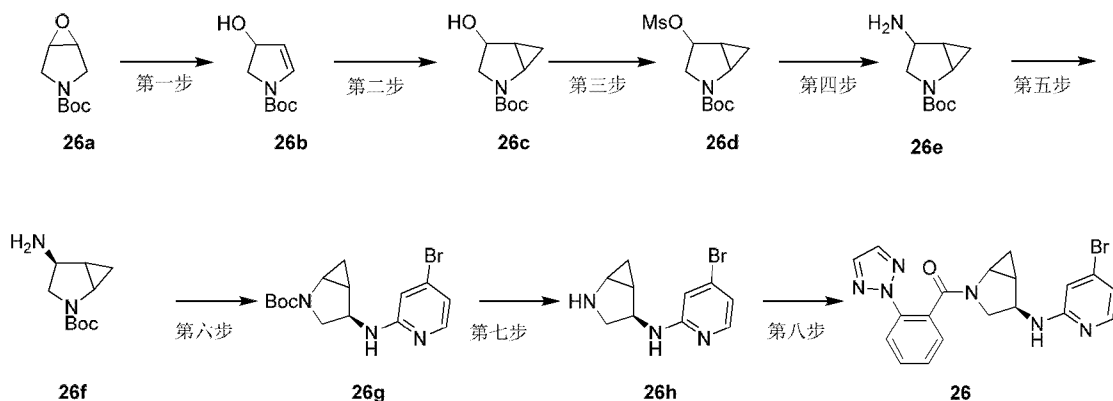
第三步

化合物 25 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13 的制备方法, 以化合物 25c 为原料, 得到化合物 25 (55 mg, 36.6%)。

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

实施例 26

化合物 26: (2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基)((4R) -4-((4-溴吡啶-2-基) 氨基) -2-氮杂双环[3.1.0]己-2-基) 甲酮的制备



第一步

化合物 26a(1.0 g, 5.41mmol)溶于四氢呋喃 (20 mL), -50℃下将 LiHMDS (10.8 mL, 1.0M) 加入反应液, 反应液于-50℃条件下搅拌反应 10 h。水(20 mL)

加入反应液, 乙酸乙酯(20 mL*3)萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯体系) 得到 3-羟基-2,3-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯(化合物 26b) (0.95 g, 95.0%)。

MS m/z (ESI): 186.1 [M+1]

5

第二步

冰浴条件下向 20% 氢氧化钾水溶液 (2 ml) 和乙醚 (2 ml) 混合溶液中加入 N-甲基-N-亚硝基脲 (500 mg, 4.85 mmol), 冰浴下搅拌 1 h。后将混合溶液的有机相加入到溶解于乙醚 (2 ml) 的化合物 26b (200 mg, 1.08 mmol) 中, 随后将醋酸钨(22 mg, 0.01 mmol)加入到反应液中, 反应液于冰浴条件搅拌 30min。

10

反应液过滤, 滤饼用 DCM (5 ml*3) 洗涤, 滤液浓缩, 用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯体系) 得到 4-羟基-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-羧酸叔丁酯(化合物 26c) (182 mg, 84.6%)。

MS: m/z (ESI): 200.2 [M+1]

第三步

15

化合物 26c (100 mg, 0.50 mmol) 和三乙胺(100 mg, 1.0 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL), 后将甲基磺酰氯 (85 mg, 0.75 mmol) 加入反应液, 反应液于室温条件下搅拌反应 1 h。加水和二氯甲烷(3x20 mL)萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯体系) 得到 4-((甲基磺酰基)氧基)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-羧酸叔丁酯(化合物 26d) (110 mg, 79.0%)。

20 MS m/z (ESI): 278.1 [M+1]

第四步

化合物 26d (100 mg, 0.36 mmol) 溶于氨甲醇溶液 (7M, 5 mL), 反应液于 80°C 下搅拌反应 1 h。反应液浓缩, 加水和二氯甲烷(3x20 mL)萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯体系) 得到 4-氨基-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-羧酸叔丁酯(化合物 26e) (65 mg, 90.9%)。

25

MS m/z (ESI): 199.1 [M+1]

第五步

将化合物 26e 实施 SFC 手性制备分离得到 (4S) -4-氨基-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-羧酸叔丁酯(化合物 26f) (30 mg, 46.2%)

30 MS: m/z (ESI): 199.1 [M+1]

第六步

化合物 26f (30 mg, 0.15 mmol), 碳酸铯 (150 mg, 0.45 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 后将 4-溴-2-氯吡啶 (38 mg, 0.2 mmol) 加入反应液, 反应液于 100°C 下搅拌反应 2h。饱和的食盐水(10 mL)加入反应液, 用乙酸乙酯 (5 mL*3) 萃取。有机相合并, 干燥后浓缩, 硅胶柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯

35

体系) 得到 (4R) -4- (((4-溴吡啶-2-基) 氨基) -2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-羧酸叔丁酯(化合物 24g) (45 mg, 83.9%)。

MS: m/z (ESI): 355.2 [M+1]

第七步

- 5 化合物 26h 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13f 的制备方法, 以化合物 26g 为原料, 得到 (4R) -N-(4-溴吡啶-2-基) -2-氮杂双环[3.1.0]己-4-胺(化合物 26h) (30 mg, 88.5%)。

MS: m/z (ESI): 255.1 [M+1]

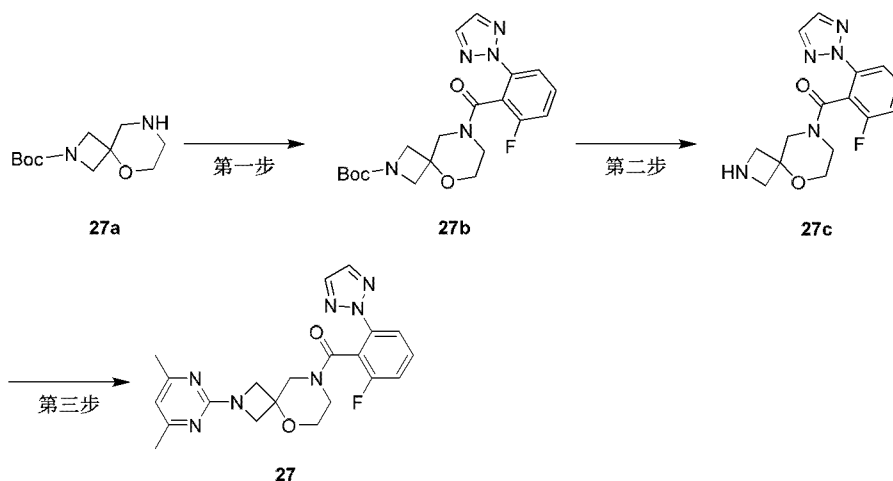
第八步

- 10 化合物 26 的制备方法, 参照实施例 13 中化合物 13e 的制备方法, 以化合物 26h 为原料, 得到化合物 26 (28 mg, 77.8%)。

MS: m/z (ESI): 426.2 [M+1]

实施例 27

- 15 化合物 27: (2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-氧杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬基-8-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑)-2-基) 苯基) 甲酮的制备



第一步

- 将 2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯甲酸 (1.0 g, 4.83 mmol) 和 HATU (2.8 g, 7.2 mmol), DIEA (1.25g, 9.6mmol) 的 DMF (30 mL) 混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后加入 27a (1.1 g, 4.82mmol), 并将所得混合物在室温搅拌过夜。反应液冷却后, 加乙酸乙酯 100 mL 稀释, 水洗涤 (50 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化得到 8-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯甲酰基) -5-氧杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯(化合物 27b) (1.2 g, 白色固体, 59.6%)。

MS m/z (ESI): 418.2 [M+1]

第二步

0℃下向 27b (1.2 g, 2.88mmol) 的 DCM (20 mL) 溶液中缓慢加入 TFA(10 mL) , 混合物在 25℃搅拌 2 小时。反应液加入冰的 5% NaHCO₃ (60 mL)淬灭, 二氯甲烷萃取 (50 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 得到 (2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) (5-氧杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬基-8-基) 甲酮(化合物 27c) (0.8 g, 白色固体, 87.7%)。

MS m/z (ESI): 318.1 [M+1]

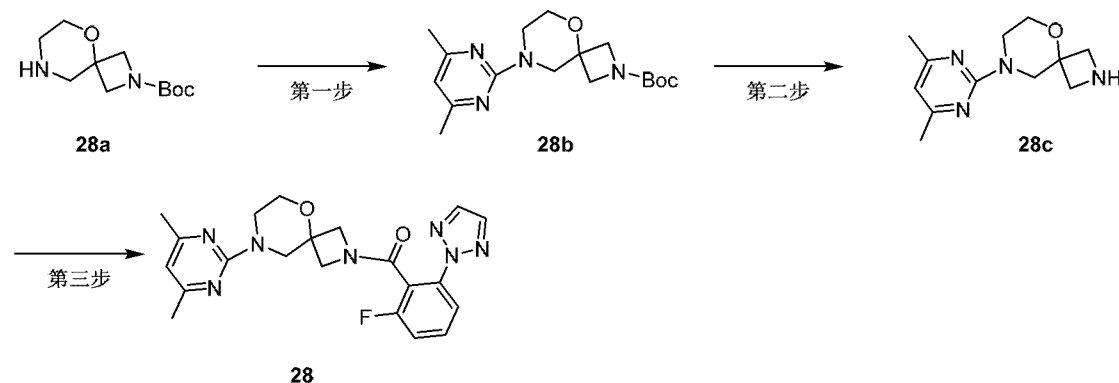
第三步

向 27c (0.8 g, 2.52 mmol) 的 DMF (20 mL) 溶液中加入 Cs₂CO₃ (1.6 g, 5 mmol) 和 2-氯-4,6-二甲基嘧啶 (1.1 g, 7.72 mmol) , 混合物 90℃搅拌 16 小时, 反应液加水 (30 mL)淬灭, 二氯甲烷萃取 (30 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化得到化合物 27 (0.5 g, 淡黄色固体, 29.3%)。

MS m/z (ESI): 424.2 [M+1]

15 实施例 28

化合物 28: (8-(4,6-二甲基嘧啶-2-基) -5-氧杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬基-2-基) (2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑) -2-基) 苯基) 甲酮的制备



第一步

向 28a (1 g, 4.39 mmol) 的 DMF (20 mL) 溶液中加入 Cs₂CO₃ (2.9 g, 8.8 mmol) 和 2-氯-4,6-二甲基嘧啶 (0.69 g, 4.84 mmol) , 混合物 90℃搅拌 16 小时, 反应液加水 (30 mL)淬灭, 二氯甲烷萃取 (30 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化得到 8-(4,6-二甲基嘧啶-2-基) -5-氧杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯(化合物 28b) (1 g, 淡黄色固体, 68.3%)。

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

第二步

向 28b (1 g, 2.99 mmol) 的 DCM (20 mL) 溶液中缓慢加入 TFA(10 mL) , 混合物在 25℃搅拌 2 小时。反应液加入冰的 5% NaHCO₃ (60 mL)淬灭, 二氯甲烷萃取 (50 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 得到 8-(4,6-二甲基嘧啶-2-基) -5-氧

杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷(化合物 28c) (0.65 g, 白色固体), 直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 235.1 [M+1]

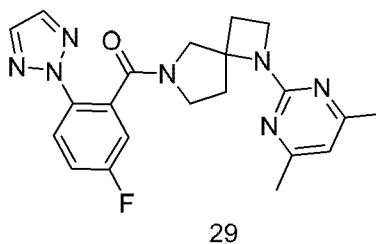
第三步

将 2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯甲酸 (1.0 g, 4.83 mmol) 和 HATU (2.8 g, 7.2 mmol), DIEA (1.25 g, 9.6 mmol) 的 DMF (30 mL) 混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后加入 28c (1.1 g, 4.83 mmol), 并将所得混合物在室温搅拌过夜。反应液冷却后, 加乙酸乙酯 100 mL 稀释, 水洗涤 (3x 50 mL), 有机相合并干燥浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化得到化合物 28 (1.2 g, 白色固体, 46.7%)。

MS m/z (ESI): 424.2 [M+1]

实施例 29

化合物 29: (1-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) 甲酮的制备

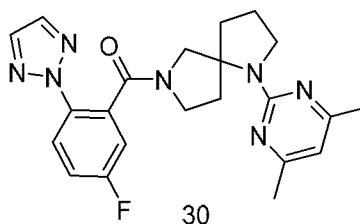


化合物 29 的制备方法参照实施例 27 的制备方法。

MS: m/z (ESI): 408.1 [M+1]

实施例 30

化合物 30: (1-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-1,7-二氮杂螺[4.4]壬基-7-基)(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) 甲酮的制备

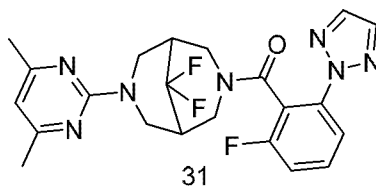


化合物 30 的制备方法, 参照实施例 27 的制备方法。

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

实施例 31

化合物 31: (7-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-9,9-二氟-3,7-二氮杂双环[3.3.1]壬基-3-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) 甲酮的制备

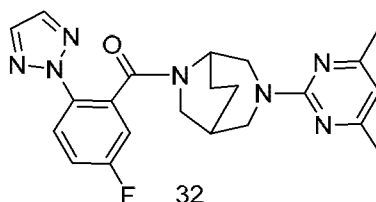


化合物 31 的制备方法，参照实施例 27 的制备方法。

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

5 实施例 32

化合物 32: ((3-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬基-6-基)(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮的制备

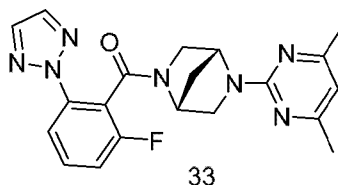


化合物 32 的制备方法，参照实施例 27 的制备方法。

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

实施例 33

化合物 33: (((1R, 4R)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮的制备



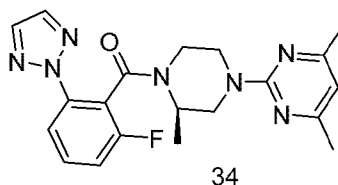
15

化合物 33 的制备方法，参照实施例 27 的制备方法。

MS m/z (ESI): 394.1 [M+1]

实施例 34

20 化合物 34: ((R)-4-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮的制备



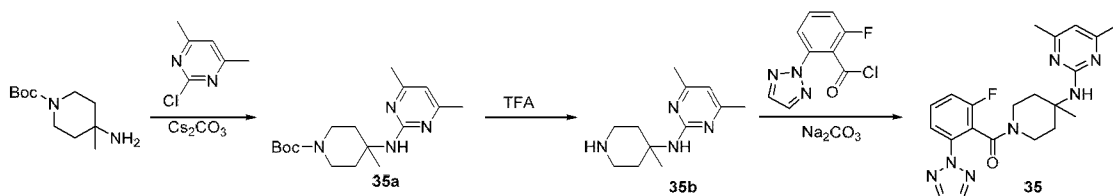
化合物 34 的制备方法，参照实施例 27 的制备方法。

MS m/z (ESI): 396.2 [M+1]

25

实施例 35

化合物 35: (4-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮的制备



5

参照实施例 12 中化合物 12b 的制备方法, 分别用 4-氨基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (100mg, 0.467mmol) 和 2-氯-4,6-二甲基嘧啶 (81 mg, 0.568 mmol) 为原料, 得 4-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (化合物 35a) (95 mg, 63.5%)。

10 MS: m/z (ESI): 321.2 [M+1]

参照实施例 3 中化合物 3c 的制备方法, 用 4-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (95 mg, 0.297 mmol) 为原料, 得 4,6-二甲基-N-(4-甲基哌啶-4-基)嘧啶-2-胺(化合物 35b) (65 mg, 99.5%)。

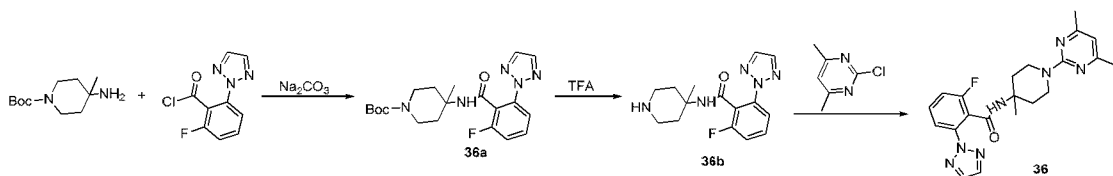
15 MS: m/z (ESI): 221.1 [M+H]

参照实施例 12 中化合物 12 的制备方法, 用 4,6-二甲基-N-(4-甲基哌啶-4-基)嘧啶-2-胺 (65 mg, 0.295mmol) 和 2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰氯 (80 mg, 0.355 mmol) 为原料, 得化合物 35 (25.3 mg, 20.9%)。

20 MS: m/z (ESI): 410.2 [M+H]

实施例 36

化合物 36: N-(1-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)-2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺的制备



25

参照实施例 12 中化合物 12 的制备方法, 分别用 4-氨基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (200 mg, 0.935 mmol) 和 2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰氯 (253 mg, 1.12 mmol) 为原料, 得 4-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物 35a) (210 mg, 55.8%)。

30

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

参照实施例 3 中化合物 3c 的制备方法, 用 4-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (210 mg, 0.521 mmol) 为原料, 得 2-氟-N-(4-甲基哌啶-4-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺(化合物 35b)(150 mg, 95 %).

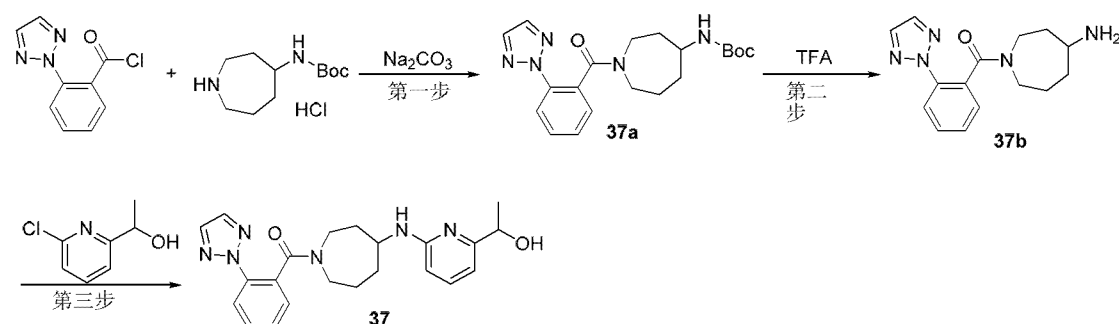
MS: m/z (ESI): 304.2 [M+H]

参照实施例 12 中化合物 12b 的制备方法, 用 2-氟-N-(4-甲基哌啶-4-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺 (80 mg, 0.264 mmol) 和 2-氯-4,6-二甲基嘧啶 (45 mg, 0.316 mmol) 为原料, 得化合物 35 (19.3 mg, 17.9 %).

MS: m/z (ESI): 410.2 [M+H]

实施例 37

化合物 37: (2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(4-((6-(1-羟乙基)吡啶-2-基)氨基)氮杂环庚烷-1-基)甲酮的制备



第一步

参照实施例 12 中化合物 12 的制备方法, 分别用 4-叔丁氧羰基-1H-氮杂卓盐酸盐 (100 mg, 0.401 mmol) 和 2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰氯 (96 mg, 0.463 mmol) 为原料, 得叔丁基(1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰基)氮杂环庚-4-基)氨基甲酸酯(化合物 37a) (105 mg, 68.0 %).

MS: m/z (ESI): 386.0 [M+1]

第二步

参照实施例 3 中化合物 3c 的制备方法, 用化合物 37a (105 mg, 0.273 mmol) 为原料, 得 (2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(4-氨基氮杂环庚烷-1-基)甲酮(化合物 36b) (75 mg, 96.5 %).

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

第三步

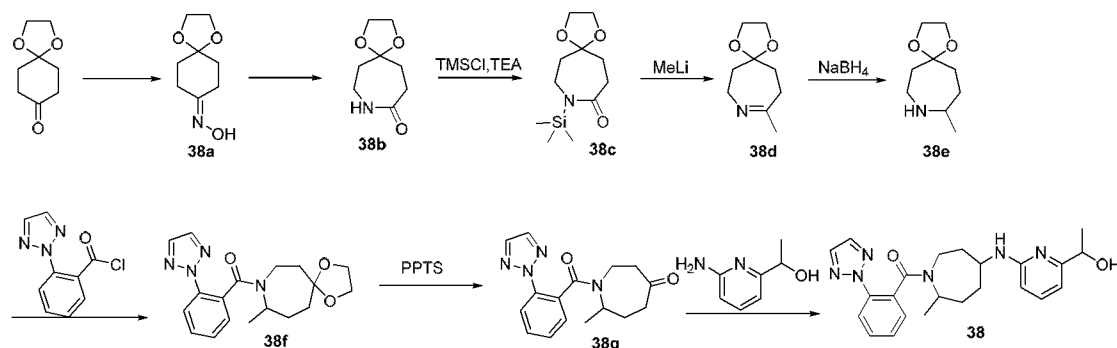
参照实施例 12 中化合物 12b 的制备方法, 用 37b (75 mg, 0.263 mmol) 和 2-氯-6-(1-羟基乙基)吡啶 (49 mg, 0.311 mmol) 为原料, 得化合物 37 (19.3 mg, 18.1%)。

MS: m/z (ESI): 407.2 [M+H]

5

实施例 38

化合物 38: (2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(5-((6-(1-羟基乙基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲基氮杂环庚烷-1-基)甲酮的制备



10

将 1,4-环己二酮单乙二醇缩酮 (10 g, 64.1 mmol) 和盐酸羟胺 (8.85 g, 128 mmol) 溶解在四氢呋喃 (50 mL) 和水 (50 mL) 中, 分批加入碳酸钠 (13.6 g, 128 mmol), 室温反应 1 小时。反应液用乙酸乙酯萃取 (50 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗产品 4-羟-环己酮乙二醇缩醛 38a (10.0g), 直接用于下步反应。

15

将化合物 38a (10.0g, 58.5 mmol) 溶解在四氢呋喃 (50 mL) 中, 加入氢氧化钠 (4.68g, 117.0 mmol) 的水溶液 (50 mL), 1 小时左右缓慢滴加苯磺酰氯 (10.3g, 58.5 mmol), 然后升至 50℃ 反应 16 小时。反应液冷却至室温, 倒入 100 mL 水中, 二氯甲烷萃取 (100 mL*3)。合并有机相, 依次用水 (100 mL)、饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 硅胶柱层析 (甲醇/二氯甲烷 = 0~10%), 得到 1,4-二氧杂-8-氮杂螺环[4.6]十一烷-9-酮(化合物 38b) (6.6 g, 66%) 为类白色固体。

20

MS: m/z (ESI): 172.1 [M+H]

25

将 38b (6.6 g, 38.6 mmol) 溶解在无水甲苯 (80 mL) 中, 加入三乙胺 (5.07 g, 50.2 mmol) 和三甲基氯硅烷 (4.61 g, 42.5 mmol)。室温反应 16 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到 8-(三甲基硅基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺环[4.6]十一碳-9-酮(化合物 38c) (7.3 g, 77.8%), 直接用于下步反应。

30

将化合物 38c (7.3 g, 30.0 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (100 mL) 中, 氮气保护下冷却至 -30℃, 滴加 1 M 的甲基锂四氢呋喃溶液 (30 mL, 30.0 mmol)。室温反应 16 小时。反应液倒入 100 mL 饱和氯化铵中, 甲基叔丁基醚萃取 (100 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (100 mL)、饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 9-甲基-1,4-二氧杂-8-氮杂螺环[4.6]十一碳-8-烯(化合物 38d) (4.4 g, 86.6%), 直接用于下步反应。

将化合物 38d (4.4 g, 26.0 mmol) 溶解在无水乙醇 (100 mL) 中, 缓慢分批加入硼氢化钠 (1.48 g, 39.1 mmol), 室温反应 4 小时。反应液倒入 10 % 碳酸钾溶液 (100 mL) 中, 搅拌 30 分钟, 二氯甲烷萃取 (100 mL*3)。合并有机相, 依次用水 (100 mL)、饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 硅胶柱层析 (甲醇/二氯甲烷 = 0 ~ 10 %), 得到 9-甲基-1,4-二氧-8-氮杂螺环[4.6]十一烷(化合物 38e) (2.6 g, 58.4%)。

MS: m/z (ESI): 172.1 [M+H]

15

参照实施例 12 中化合物 12 的制备, 分别用化合物 38e (200 mg, 1.17 mmol) 和 2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯甲酰氯 (243 mg, 1.17 mmol) 为原料, 得 (2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) (9-甲基-1,4-二氧杂-8-氮杂螺环[4.6]十一烷-8-基) 甲酮(化合物 38f) (230 mg, 57.5 %)。

20 MS: m/z (ESI): 343.2 [M+1]

将化合物 38f (230 mg, 0.673 mmol) 溶解在四氢呋喃 (3 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入 4-甲基苯磺酸吡啶 (169 mg, 0.673 mmol), 加热至 60℃ 反应 16 小时。反应液冷却至室温, 加入 30 mL 乙酸乙酯, 依次用水 (30 mL)、饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 1-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯甲酰基) -7-甲基氮杂环庚烷-4-酮(化合物 38g) (180 mg, 89.8%), 直接用于下步反应。

25

MS: m/z (ESI): 299.1 [M+1]

30 将化合物 38g (180 mg, 0.604 mmol) 溶解在甲苯 (5 mL) 中, 加入 1-(6-氨基吡啶-2-基) 乙醇 (83 mg, 0.601 mmol), 加热至 80℃ 反应 4 小时。加入三乙酰氧基硼氢化钠 (255 mg, 1.20 mmol), 室温反应 16 小时。反应液倒入 50 mL 水中, 乙酸乙酯萃取 (30 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (30 mL)、饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗产品反向 HPLC 制备, 得到化合物 38 (31.0 mg, 12.3 %) 为白色固体。

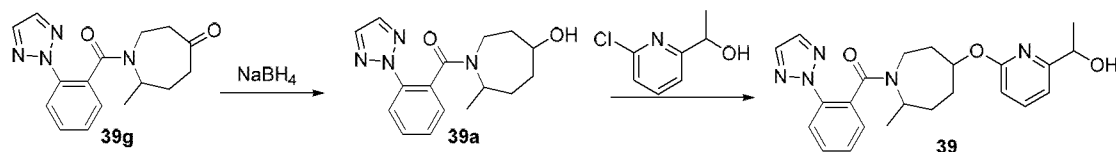
35

MS: m/z (ESI): 421.2 [M+1]

实施例 39

化合物 39: (2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(5-((6-(1-羟乙基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲基氮杂环庚烷-1-基)甲酮的制备

5



将化合物 39g (100 mg, 0.336mmol) 溶解在四氢呋喃 (2 mL) 中, 加入硼氢化钠 (38 mg, 1.00 mmol), 室温反应 3 小时。反应液倒入 30 mL 水中, 乙酸乙酯萃取 (30 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (30 mL)、饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗产品 (2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(4-羟基氮杂环丙烷-1-基)甲酮(化合物 39a) (100 mg), 直接用于下步反应。

MS: m/z (ESI): 301.2 [M+1]

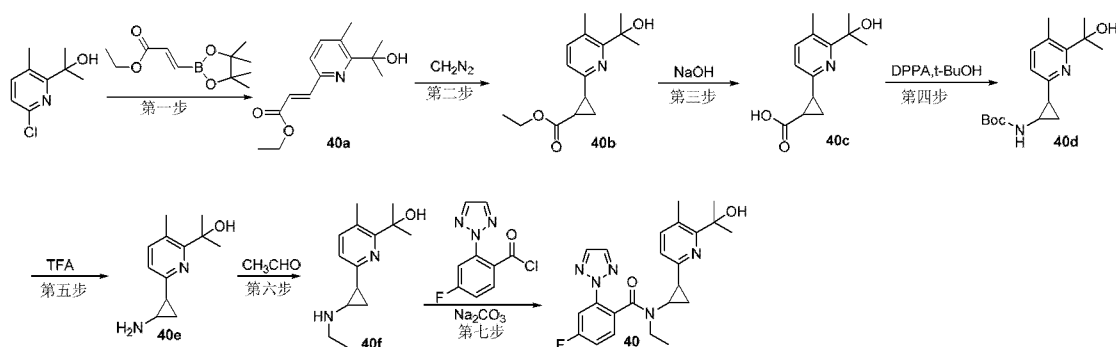
15 将化合物 39a (100 mg, 0.333 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (2 mL) 中, 加入氢化钠 (27 mg, 60 % w.t., 0.675 mmol), 室温反应 30 分钟。加入 1-(6-氯吡啶-2-基)乙烷-1-醇 (104 mg, 0.662 mmol), 室温反应 2 小时。反应液倒入 30 mL 水中, 乙酸乙酯萃取 (30 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (30 mL)、饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗产品反向 HPLC 制备, 得到化合物 39 (11.3 mg, 8.1 %) 为白色固体。

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

实施例 40

化合物 40: N-乙基-4-氟-N-(2-(6-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基吡啶-2-基)环丙基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺的制备

25



第一步

将 2-(6-氯-3-甲基吡啶-2-基) 丙醇 (1.0 g, 5.39 mmol) 溶解在甲苯 (10 mL) 和水 (10 mL) 中, 加入 2-(乙氧羰基) 乙烯基乙酸二甲基丁二醇酯 (1.83 g, 8.09 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (197 mg, 0.270 mmol) 和碳酸钠 (1.14 g, 10.8 mmol), 氮气置换三次, 加热至 100℃ 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 倒入 50 mL 水中, 乙酸乙酯萃取 (50 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 = 30 % ~ 100 %), 得到 3-(6-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基吡啶-2-基) 丙烯酸乙酯(化合物 40a) (800 mg, 59.4%) 为类白色固体。

MS: m/z (ESI): 250.1 [M+1]

10

第二步

将化合物 40a (800 mg, 3.21 mmol) 溶解在无水二氯甲烷 (10 mL) 中, 冷却至 0℃, 加入现制的 1 M 重氮甲烷的二氯甲烷溶液 (10 mL, 10 mmol), 室温反应 4 小时。加入 2 mL 醋酸, 搅拌 10 分钟。反应液倒入 50 mL 水中, 乙酸乙酯萃取 (2x50 mL)。合并有机相, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 = 0 ~ 100%), 得到 2-(6-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基吡啶-2-基) 环丙烷-1-羧酸乙酯(化合物 40b) (560 mg, 66.3 %)。

15

MS: m/z (ESI): 264.2 [M+1]

第三步

将化合物 40b (560 mg, 2.13 mmol) 溶解在甲醇 (10 mL) 和水 (5 mL) 中, 加入氢氧化钠 (170 mg, 4.26 mmol), 室温反应 2 小时。反应液倒入 50 mL 水中, 稀盐酸调 pH 至 5, 乙酸乙酯萃取 (50 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗产品 2-(6-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基吡啶-2-基) 环丙烷-1-羧酸(化合物 40c) (480 mg, 95.9 %), 直接用于下步反应。

20

25

MS: m/z (ESI): 236.1 [M+1]

第四步

将化合物 40c (480 mg, 2.04 mmol) 溶解在叔丁醇 (5 mL) 中, 加入三乙胺 (69 mg, 0.681 mmol) 和叠氮磷酸二苯酯 (842 mg, 3.06 mmol), 加热至 90℃ 反应 6 小时。反应液冷却至室温, 倒入 50 mL 水中, 乙酸乙酯萃取 (50 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 = 0 ~ 80 %), 得到叔丁基 (2-(6-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基吡啶-2-基) 环丙基) 氨基甲酸酯(化合物 40d) (260 mg, 41.5 %)。

30

35

MS: m/z (ESI): 307.2 [M+1]

第五步

将化合物 40d (260 mg, 0.850 mmol) 溶解在二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸 (2 mL), 室温反应 2 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品 2-(6-(2-氨基环丙基)-3-甲基吡啶-2-基) 丙醇(化合物 40e) (175 mg), 直接用于下步反应。

5 MS: m/z (ESI): 207.1 [M+1]

第六步

参照实施例 38 中最后一步的制备方法, 分别用化合物 45e (175 mg, 0.850 mmol) 和乙醛 (75 mg, 1.70 mmol) 为原料, 得 2-(6-(2-(乙氨基)环丙基)-3-甲基吡啶-2-基) 丙醇(化合物 40f) (150 mg, 75.5%)。

10 MS: m/z (ESI): 235.2 [M+1]

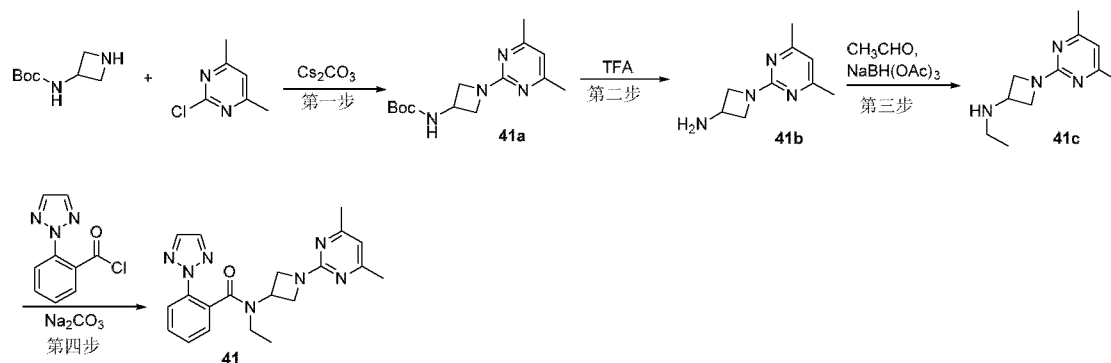
第七步

参照实施例 12 中化合物 12 的制备方法, 分别用化合物 45f (150 mg, 0.641 mmol) 和 4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯甲酰氯 (255 mg, 1.13 mmol) 为原料, 得化合物 40 (42.3 mg, 15.6%)。

15 MS: m/z (ESI): 424.2 [M+1]

实施例 41

化合物 41: N-(1-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)-N-乙基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯甲酰胺的制备



第一步

参照实施例 1 中化合物 1 的制备方法, 分别用 3-N-叔丁氧羰基胺基环丁胺 (300 mg, 1.74 mmol) 和 2-氯-4,6-二甲基嘧啶 (299 mg, 2.10 mmol) 为原料, 得叔丁基 (1-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基) 氨基甲酸酯(化合物 41a) (390 mg, 80.4%)。

MS: m/z (ESI): 279.1 [M+1]

第二步

参照实施例 3 中化合物 3c 的制备方法, 用化合物 41a (390 mg, 1.40 mmol)

为原料, 得 1-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)氮杂环丁胺(化合物 41b) (250 mg)。

MS: m/z (ESI): 179.1 [M+H]

第三步

参照实施例 40 中化合物 40f 的制备方法, 用化合物 41b (250 mg, 1.40 mmol) 为原料, 得 1-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-N-乙基氮杂环丁胺(化合物 41c) (160 mg, 55.3%)。

MS: m/z (ESI): 207.2 [M+H]

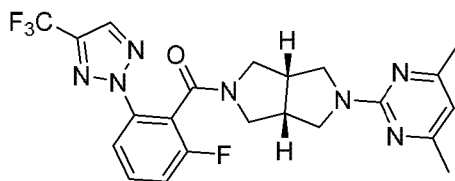
第四步

参照实施例 12 中化合物 12 的制备方法, 用化合物 41c (60 mg, 0.291 mmol) 和 2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰氯 (72 mg, 0.348 mmol) 为原料, 得化合物 41 (30.5 mg, 27.8%)。

MS: m/z (ESI): 378.2 [M+H]

实施例 42

化合物 42: ((3aR, 6aS)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-氟-6-(4-(三氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮的制备



42

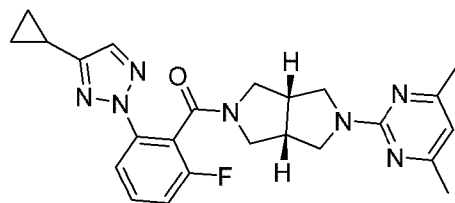
化合物 42 的制备方法, 参照实施例 3 的制备方法。

MS m/z (ESI): 476.2 [M+1]

20

实施例 43

化合物 43: (2-(4-环丙基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-6-氟苯基)((3aR, 6aS)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯[3, 4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮的制备



43

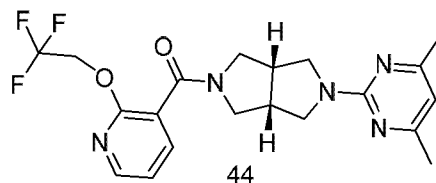
25 化合物 43 的制备方法, 参照实施例 3 的制备方法。

MS m/z (ESI): 448.2 [M+1]

实施例 44

化合物 44: ((3aR, 6aS)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)

-基) (2- (2,2,2-三氟乙氧基) 吡啶 -3-基) 甲酮的制备



化合物 44 的制备方法，参照实施例 3 的制备方法。

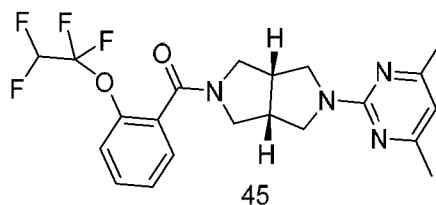
MS m/z (ESI): 422.2 [M+1]

5

实施例 45

化合物 45: ((3aR, 6aS)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)

-基) (2- (1,1,2,2-四氟乙氧基) 苯基) 甲酮的制备



10 化合物 45 的制备方法，参照实施例 3 的制备方法。

MS m/z (ESI): 439.1 [M+1]

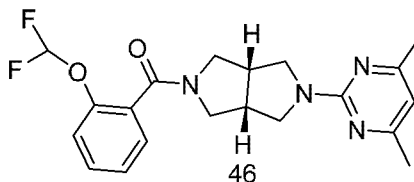
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 - 7.38 (m, 4H), 6.71 (tt, J = 51.6, 2.8 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 2H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 3H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 3.07 - 2.90 (m, 3H), 2.21 (s, 6H).

15

实施例 46

化合物 46: (2- (二氟甲氧基) 苯基) ((3aR, 6aS)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)

六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基) 甲酮的制备



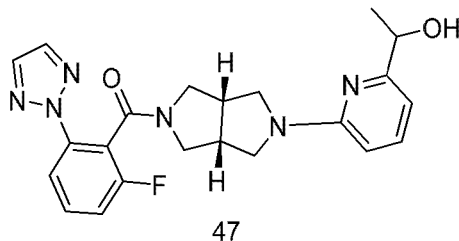
20 化合物 46 的制备方法，参照实施例 3 的制备方法。

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

实施例 47

化合物 47: (2-氟-6- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) ((3aR, 6aS)-5-(6- (1-羟乙

25 基) 吡啶-2-基) 六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基) 甲酮的制备

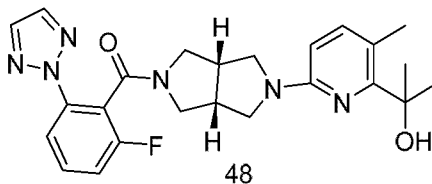


化合物 47 的制备方法，参照实施例 3 的制备方法。

MS m/z (ESI): 423.2 [M+1]

5 实施例 48

化合物 48: ((3aR, 6aS) -5- (6- (2-羟基丙烷-2-基) -5-甲基吡啶-2-基) 六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2 (1H) -基) 甲酮的制备



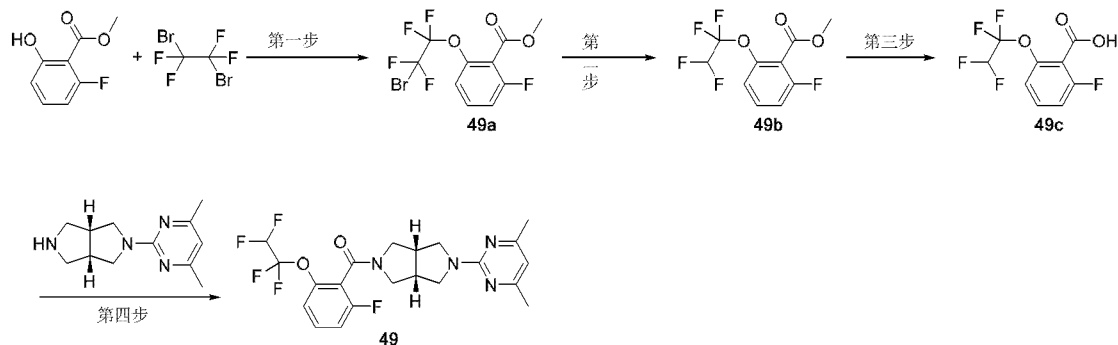
化合物 48 的制备方法，参照实施例 3 的制备方法。

10 MS m/z (ESI): 451.1 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 – 7.78 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (dt, $J = 14.2$, 7.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 – 7.03 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.12 – 3.86 (m, 1H), 3.85 – 2.92 (m, 9H), 2.33 (s, 3H), 1.76 – 1.28 (m, 6H).

15 实施例 49

化合物 49: ((3aR, 6aS) -5- (4,6-二甲基嘧啶-2-基) 六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2 (1H) -基) (2-氟-6- (1,1,2,2-四氟乙氧基) 苯基) 甲酮的制备



20

第一步

将 2-氟-6-羟基苯甲酸甲酯 (2 g, 11.8 mmol) 溶解在无水二甲亚砜 (20 mL) 中，加入 1,2-二溴四氟乙烷 (5.74 g, 22.1 mmol) 和碳酸铯 (5.75 g, 17.6 mmol)，氮气保护下 60°C 反应 16 小时。反应液冷却至室温，倒入 100 mL 水中，甲基叔

丁基醚萃取 (80 mL * 2)。合并有机相, 依次用水 (80 mL)、饱和氯化钠溶液 (80 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 2-(2-溴-1,1,2,2-四氟乙氧基)-6-氟苯甲酸甲酯 (化合物 49a) (4.0 g, 黄色油状物, 97.4 %), 直接用于下步反应。

5 MS: m/z (ESI): 348.9 [M+1]

第二步

将化合物 49a (4.0 g, 11.5 mmol) 溶解在乙酸 (20 mL) 中, 加热至 60°C, 分批加入锌粉 (2.25 g, 34.4 mmol), 60°C 反应 1 小时。反应液冷却至室温, 过滤, 滤液减压浓缩除去大部分溶剂, 用 100 mL 乙酸乙酯溶解。依次用饱和碳酸钠溶液 (50 mL * 2)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化得到 2-氟-6-(1,1,2,2-四氟乙氧基) 苯甲酸甲酯 (化合物 49b) (2.5 g, 无色液体, 80.8 %).

MS: m/z (ESI): 271.0 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (tt, J = 51.6, 2.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

第三步

将化合物 49b (800 mg, 2.96 mmol) 溶解在甲醇 (8 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入氢氧化钠 (355 mg, 8.88 mmol), 室温反应 16 小时。反应液倒入 50 mL 水中, 乙酸乙酯萃取 (50 mL * 2)。合并有机相, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 2-氟-6-(1,1,2,2-四氟乙氧基) 苯甲酸 (化合物 49c) (700 mg, 白色固体, 92.3 %).

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

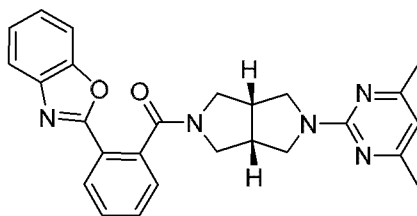
第四步

化合物 49 的制备方法, 参照实施例 5 中化合物 5 的制备方法, 以 5c (80 mg, 0.37 mmol) 和 49c (94 mg, 0.37 mmol) 为原料, 得到化合物 49 (75 mg, 白色固体, 44.8 %).

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

实施例 50

30 化合物 50: (2-(苯并噁唑-2-基) 苯基) ((3aR, 6aS) -5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基) 六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2 (1H) -基) 甲酮的制备



50

化合物 50 的合成方法,参考实施例 5 的合成方法,以中间体 6 代替中间体 3,得到化合物 50 (28 mg, 白色固体), 产率 26.5%。

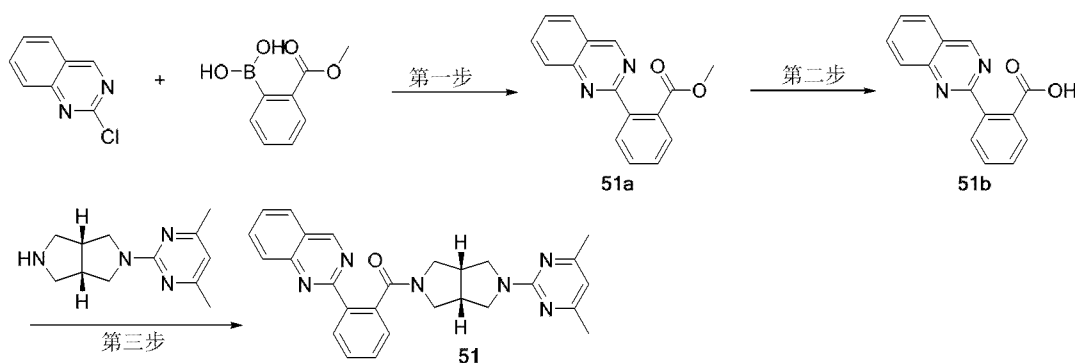
MS m/z (ESI): 440.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.80 – 7.75 (m, 1H), 7.73 – 7.62 (m, 3H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.82 (td, J = 13.1, 12.4, 7.4 Hz, 2H), 3.66 – 3.61 (m, 2H), 3.49 (dd, J = 10.1, 3.7 Hz, 3H), 3.14 (dd, J = 10.8, 5.0 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 9.8, 4.5 Hz, 1H), 2.99 (q, J = 6.4, 5.9 Hz, 1H), 2.24 (s, 6H).

10

实施例 51

化合物 51: ((3aR, 6aS) -5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-(喹唑啉-2-基)苯基)甲酮的制备



15

第一步

将 2-氯喹唑啉(500 mg, 3.04 mmol)溶解在 1,4-二氧六环(8 mL)和水(2 mL)中, 加入 2-(甲氧基羰基)苯硼酸 (656.04 mg, 3.64 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (111 mg, 0.152 mmol) 和碳酸铯 (1.48 g, 4.54 mmol), 氮气置换三次, 微波 100℃ 反应 1 小时。反应液冷却至室温, 倒入 50 mL 水中, 乙酸乙酯萃取 (30 mL * 2)。合并有机相, 依次用水 (30 mL)、饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化得到 2-(喹唑啉-2-基)苯甲酸甲酯 (化合物 51a) (140 mg, 白色固体, 17.4 %), 直接用于下步反应。

MS: m/z (ESI): 265.1 [M+1]

25

第二步

将化合物 51a(140 mg, 0.53mmol)溶解在甲醇 (3 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入氢氧化钠 (64 mg, 1.60 mmol), 加热至 50℃反应 2 小时。反应液冷却至室温, 倒入 50 mL 水中, 稀盐酸调 pH 至 5, 乙酸乙酯萃取 (30 mL * 2)。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 2- (噻唑啉-2-基) 苯甲酸 (化合物 51b) (130 mg, 白色固体, 98.1 %), 直接用于下步反应。

MS: m/z (ESI): 251.1 [M+1]

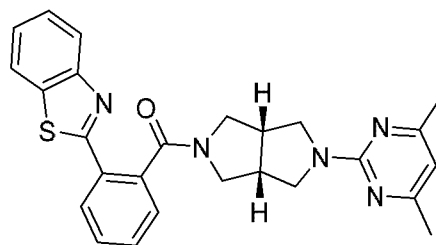
第三步

化合物 51 的制备方法, 参考化合物 1 的制备方法, 以 1c(80 mg, 0.37mmol) 和 51b (91 mg, 0.36 mmol) 为原料, 得到化合物 51 (4.8 mg, 白色固体, 2.9 %)。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (s, 1H), 8.33 - 8.31 (m, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 2H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 3H), 3.47 - 3.44 (m, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 3.00 - 2.94 (m, 1H), 2.21 (s, 6H).

MS: m/z (ESI): 451.0 [M+1]

实施例 52

化合物 52: (2- (苯并[d]噻唑-2-基) 苯基) [(3aR, 6aS) -5- (4,6-二甲基嘧啶-2-基) 六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2 (1H) -基) 甲酮的制备



52

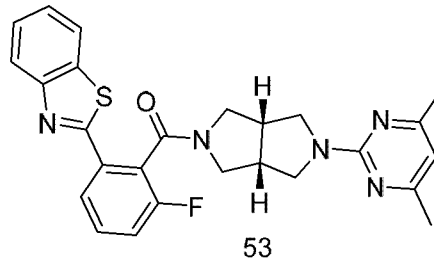
化合物 52 的制备方法, 参考实施例 5 的合成方法。

MS m/z (ESI): 456.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 - 8.10 (m, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 2H), 7.61 (ddt, J = 10.0, 7.4, 3.6 Hz, 2H), 7.46 (ddd, J = 12.7, 6.8, 3.0 Hz, 3H), 6.38 (s, 1H), 3.77 (dt, J = 10.7, 5.1 Hz, 2H), 3.62 (dd, J = 11.5, 7.3 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 3.13 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.08 - 2.93 (m, 2H), 2.21 (s, 6H).

实施例 53

化合物 53: (2- (苯并[d]噻唑-2-基) -6-氟苯基) ((3aR, 6aS) -5- (4,6-二甲基嘧啶-2-基) 六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2 (1H) -基) 甲酮的制备



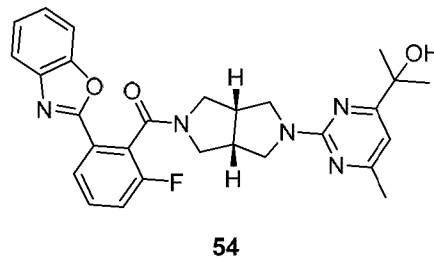
化合物 53 的制备方法，参考实施例 5 的合成方法。

MS m/z (ESI): 474.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 – 8.10 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 39.4, 8.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 41.4, 7.7 Hz, 1H), 7.71 – 7.55 (m, 2H), 7.54 – 7.35 (m, 2H), 6.42 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.87 – 3.51 (m, 7H), 3.17 – 2.94 (m, 3H), 2.23 (d, J = 9.9 Hz, 6H).

实施例 54

化合物 54: (2-(苯并[d]噻唑-2-基)-6-氟苯基)((3aR, 6aS)-5-(4-(2-羟基丙
10 烷-2-基)-6-甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮的制备



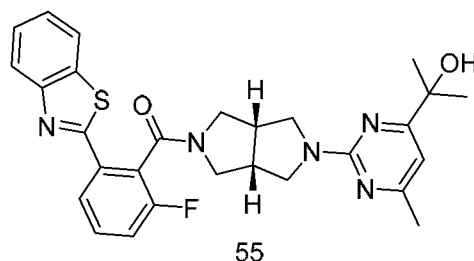
化合物 54 的合成方法，参考实施例 5 的合成方法。

MS m/z (ESI): 502.0 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (dd, J = 28.5, 7.8 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.62 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 6.74 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 1H), 3.80 (dd, J = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.64 – 3.51 (m, 3H), 3.15 – 3.07 (m, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.37 (s, 6H).

20 实施例 55

化合物 55: (2-(苯并[d]噻唑-2-基)-6-氟苯基)((3aR, 6aS)-5-(4-(2-羟基丙
-2-基)-6-甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯 [3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮



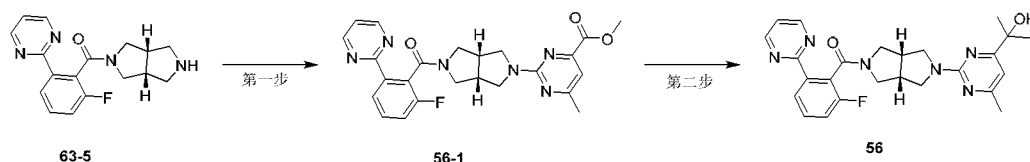
化合物 55 的合成方法参考实施例 5 的合成方法。

MS: m/z (ESI): 518.2 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 – 8.04 (m, 1H), 7.89 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (q, J = 7.4, 7.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 2H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 6.74 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.92 – 3.56 (m, 6H), 3.17 – 2.95 (m, 4H), 2.32 – 2.20 (m, 3H), 1.34 (d, J = 18.5 Hz, 6H).

实施例 56

化合物 56: (2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((3*R*, 6*S*)-5-(4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3, 4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)甲酮的制备



第一步

化合物 56-1 的合成方法, 参考化合物 63 的合成方法, 以化合物 63-5 和 2-氯-6-甲基嘧啶-4-羧酸甲酯为原料, 得到甲基 2-((3*R*, 6*S*)-5-(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)-6-甲基嘧啶-4-羧酸(化合物 56-1) (85 mg, 41.1%)。

MS: m/z (ESI): 463.2 [M+1]

第二步

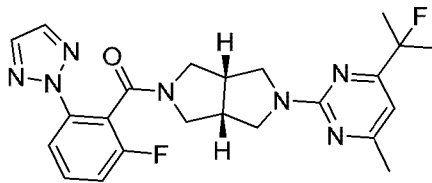
化合物 56 的合成方法, 参考化合物 60-2 的合成方法, 以化合物 56-1 为原料, 得到 (2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((3*R*, 6*S*)-5-(4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3, 4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)甲酮(化合物 56) (18 mg, 41.1%)。

MS: m/z (ESI): 463.2 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.14 – 7.89 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 13.9, 7.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.27 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 3.86 – 3.63 (m, 2H), 3.61 – 3.44 (m, 4H), 3.21 (dd, J = 10.6, 4.3 Hz, 2H), 3.12 – 2.92 (m, 2H), 2.28 (d, J = 15.8 Hz, 3H), 1.37 (s, 6H).

实施例 57

化合物 57: (2-氟-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((3*aR*, 6*aS*)-5-(4-(2-氟丙烷-2-基)-6-甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)甲酮的制备



57

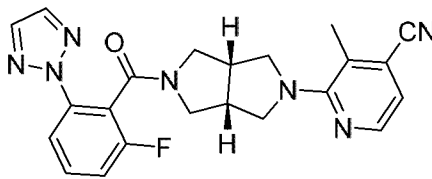
化合物 57 的合成方法，参考实施例 1 的合成方法，以中间体 8 代替 2-氯-4,6-二甲基嘧啶，得到化合物 57 (27 mg, 白色固体)，产率 23.6%。

MS m/z (ESI): 454.1 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (dd, $J = 15.3, 8.2$ Hz, 1H), 7.59 (td, $J = 8.3, 6.1$ Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 1H), 6.56 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.72 – 3.61 (m, 2H), 3.56 – 3.36 (m, 5H), 3.05 – 2.84 (m, 3H), 2.24 (d, $J = 3.9$ Hz, 3H), 1.51 (d, $J = 22.1$ Hz, 6H).

10 实施例 58

化合物 58: 2-((3aR, 6aS)-5-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-甲基异烟碱腈的制备



58

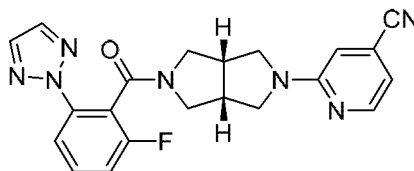
化合物 58 的合成方法参考实施例 3 的合成方法。

- 15 MS: m/z (ESI): 418.2 [M+1]
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J = 8.2, 6.0$ Hz, 1H), 7.45 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 15.1, 5.0$ Hz, 1H), 3.69 (ddt, $J = 29.2, 10.9, 6.9$ Hz, 4H), 3.52 (q, $J = 7.9, 7.3$ Hz, 2H), 3.04 (ddt, $J = 23.7, 12.1, 5.7$ Hz, 4H), 2.47 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H).

20

实施例 59

化合物 59: 2-((3aR, 6aS)-5-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)异烟碱腈的制备



59

- 25 实施例 59 的合成方法，参考实施例 3 的合成方法，以 2-氯异烟碱腈代替中间

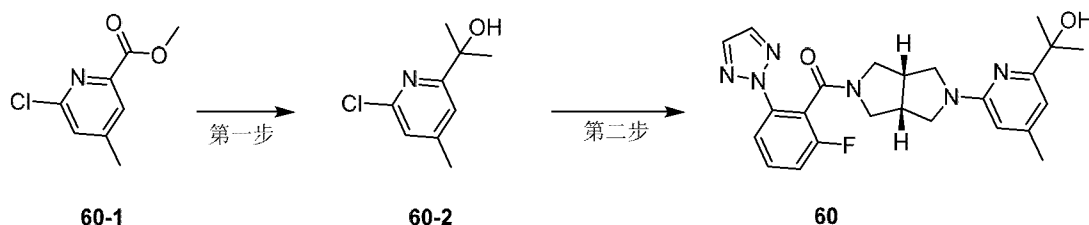
体 1, 得到实施例 59 (31 mg, 白色固体), 产率 23.8%。

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

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 18.0, 8.2 Hz, 1H), 7.66 (tdd, J = 8.2, 6.1, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (dt, J = 11.2, 8.7 Hz, 1H), 6.97 – 6.80 (m, 2H), 3.71 (dt, J = 12.9, 5.8 Hz, 2H), 3.60 – 3.49 (m, 2H), 3.43 – 3.31 (m, 3H), 3.17 – 2.96 (m, 3H).

实施例 60

化合物 60: (2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) ((3*R*, 6*S*)-5-(6-(2-羟基丙烷-2-基)-4-甲基吡啶-2-基) 六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1H)-基) 甲酮的制备



第一步

化合物 60-1 (100.00 mg, 539.08 μmol) 溶于 四氢呋喃(5.0 mL) 中, 随后将 甲基溴化镁(3 M, 538.77 μL) 加入反应液, 反应液于 0℃ 条件下搅拌反应 0.5h。饱和氯化铵 (5 ml) 加入反应液, 二氯甲烷(3* 10 mL)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得产物 2-(6-氯-4-甲基吡啶-2-基) 丙-2-醇(化合物 60-2) (90 mg, 90.0%)。

MS m/z (ESI): 186.1 [M+1]

第二步

化合物 60-2 (65.95 mg, 0.36 mmol), 化合物 3c (100 mg, 0.33 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (34.22 mg, 59.20 μmol), 醋酸钯 (6.63 mg, 29.61 μmol) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL) 中, 随后将叔丁醇钾 (33.16 mg, 296.07 μmol) 加入反应液, 后将反应液于 100℃ 微波条件下搅拌反应 1h。饱和食盐水 (10 ml) 加入反应液, 二氯甲烷(3*10 mL)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品制备纯化得 (2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) ((3*R*, 6*S*)-5-(6-(2-羟基丙烷-2-基)-4-甲基吡啶-2-基) 六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1H)-基) 甲酮(化合物 60) (8 mg, 6.00% 产率)。

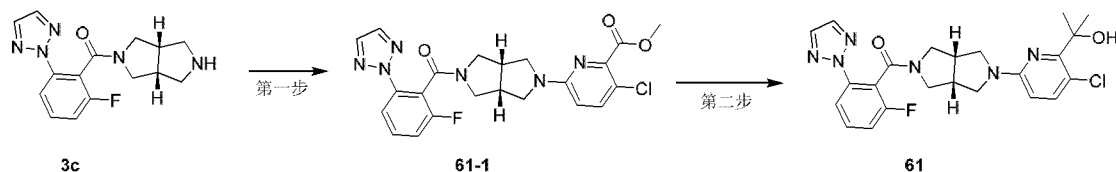
MS m/z (ESI): 451.1 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.95 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 18.7, 8.2 Hz, 1H), 7.73 – 7.55 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 58.3, 50.0 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.87 – 3.48 (m, 7H), 3.27 – 2.90 (m, 3H), 2.21 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

实施例 61

化合物 61: (((3*R*, 6*S*)-5-(5-氯-6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)(2-氟-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮的制备

5



第一步

化合物 61-1 的合成方法, 参考化合物 60 的合成方法, 以化合物 3c 为原料, 得到 3-氯-6-(((3*R*, 6*S*)-5-(2-氟-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)吡啶甲酸甲酯(化合物 61-1) (90 mg, 88.7%)。

10

MS: *m/z* (ESI): 471.2 [M+1]

第二步

化合物 61 的合成方法, 参考中间体 1 的合成方法, 以化合物 61-1 为原料, 得到 (((3*R*, 6*S*)-5-(5-氯-6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)(2-氟-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮(化合物 61) (38 mg, 38.6%)。

15

MS: *m/z* (ESI): 471.2 [M+1]

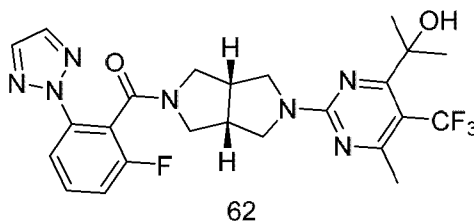
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 20.4, 8.2 Hz, 1H), 7.72 – 7.52 (m, 2H), 7.44 (dt, *J* = 12.6, 8.7 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 23.8 Hz, 1H), 3.80 – 3.65 (m, 2H), 3.64 – 3.42 (m, 6H), 3.19 – 2.98 (m, 2H), 1.53 (d, *J* = 4.2 Hz, 6H)。

20

实施例 62

化合物 62: (((3*aR*, 6*aS*)-5-(5-三氟甲基-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)(2-氟-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮的制备

25



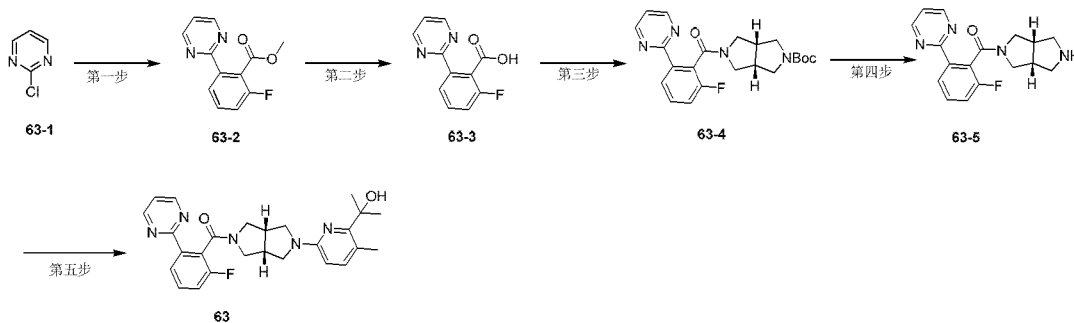
62

化合物 62 的制备方法, 参照实施例 3 的制备方法。

MS *m/z* (ESI): 520.2 [M+1]

实施例 63

化合物 63: (2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((3*R*, 6*S*)-5-(6-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基吡啶-2-基)六氢吡咯[3, 4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)甲酮的制备



5

第一步

化合物 63-1 (0.2 g, 1.75 mmol), 2-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯 (586.94 mg, 2.10 mmol), 磷酸钾 (1.11 g, 5.24 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (4.0 mL) 和 H₂O (1.0 mL) 中, 随后将 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (142.49 mg, 174.62 μmol) 加入反应液, 后将反应液于 100℃ 下搅拌反应 16h。饱和食盐水 (10 mL) 加入反应液, 二氯甲烷 (3*20 mL) 萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得 2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯(化合物 63-2) (0.2 g, 49.1%)。

MS *m/z* (ESI): 233.1 [M+1]

15

第二步

化合物 63-2 (0.8 g, 3.45 mmol) 溶于水 (2 mL) 和 甲醇 (2 mL) 中, 随后将氢氧化钠 (413.39 mg, 10.33 mmol) 加入反应液, 后将反应液于 70℃ 条件下搅拌反应 16h。2 摩尔/升的盐酸溶液 (10 mL) 加入反应液, 调节反应液 pH 至酸性, 乙酸乙酯 (3*20 mL) 萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品 2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯甲酸(化合物 63-3) (260 mg, 34.6%)。粗品未纯化直接用于下一步。

MS *m/z* (ESI): 219.1 [M+1]

20

第三步

化合物 63-3 (0.2 g, 917.43 μmol), N,N-二甲基甲酰胺 (0.1 mL) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 随后将草酰氯 (232.70 mg, 1.83 mmol) 加入反应液, 后将反应液于室温条件下搅拌反应 0.5h, 反应液浓缩得粗品。将粗品, 叔丁基 (3*R*, 6*S*)-2,3,3a, 4,6,6a-六氢-1*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-5-羧酸酯 (192.88 mg, 909.81 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 随后 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (352.29 mg, 2.73 mmol) 加入反应液, 后将反应液于室温条件下搅拌反应 1h。饱和食盐水 (10 mL) 加入反应液, 二氯甲烷 (3*10 mL) 萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得 (3*R*, 6*S*)-5-(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-*c*]

25

30

吡咯-2 (1H) -羧酸叔丁酯(化合物 63-4) (0.2 g, 53.4%)。

MS m/z (ESI): 413.2 [M+1]

第四步

化合物 63-4 (200.00 mg, 485.43 μ mol) 溶于盐酸/1,4-二氧六环(4 M, 2 mL) 中, 随后将反应液于室温条件下搅拌反应 1h。反应液过滤, 滤饼收集, 干燥得 (2-氟-6- (嘧啶-2-基) 苯基) ((3*R*, 6*S*) -六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2 (1H) -基) 甲酮(化合物 63-5) (120 mg, 79.2%)。

MS m/z (ESI): 313.2 [M+1]

第五步

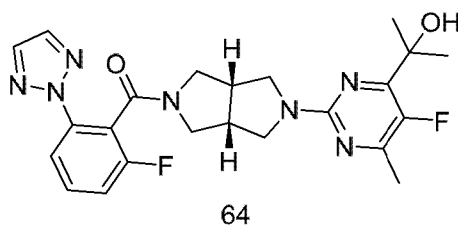
化合物 63 的合成方法, 参考化合物 60 的合成方法, 以化合物 63-5 和化合物 2- (6-氯-3-甲基吡啶-2-基) -丙-2-醇为原料, 得到 (2-氟-6- (嘧啶-2-基) 苯基) ((3*R*, 6*S*) -5- (6- (2-羟基丙烷-2-基) -5-甲基吡啶-2-基) 六氢吡咯[3, 4-*c*]吡咯-2 (1H) -基) 甲酮(化合物 63) (1.8 mg, 2.6%)。

MS: m/z (ESI): 462.2 [M+1]

15

实施例 64

化合物 64: ((3*aR*, 6*aS*) -5- (5-氟-4- (2-羟基丙烷-2-基) -6-甲基嘧啶-2-基) 六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2 (1H) -基) (2-氟-6- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) 甲酮的制备



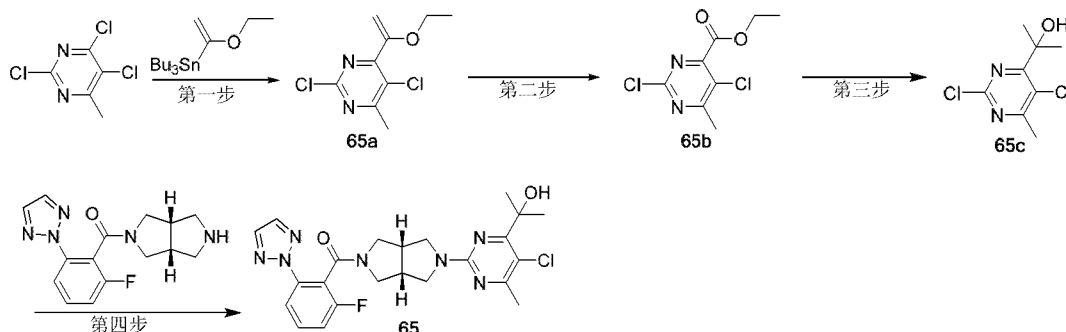
20

化合物 64 的合成方法, 参考实施例 3 的合成方法。

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

实施例 65

25 化合物 65: ((3*aR*, 6*aS*) -5- (5-氯-4- (2-羟基丙烷-2-基) -6-甲基嘧啶-2-基) 六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2 (1H) -基) (2-氟-6- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) 甲酮的制备



第一步

将 2,4,5-三氯-6-甲基嘧啶 (900 mg, 4.56 mmol) 溶解在无水 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 加入三丁基 (1-乙氧基乙烯基) 锡烷 (1.81 g, 5.01 mmol) 和双三苯基磷二氯化钯 (160 mg, 0.228 mmol), 氮气置换三次, 加热至 100℃ 反应 4 小时。反应液冷却至室温, 倒入 100 mL 水中, 氟化钾沉淀, 过滤并用乙酸乙酯 (80 mL) 洗涤。分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL)。合并有机相, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化得到 2,5-二氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-6-甲基嘧啶 (化合物 65a) (540 mg, 无色液体, 50.9%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.76 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.95 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

MS: m/z (ESI): 234.0 [M+1]

第二步

将化合物 65a (600 mg, 2.58 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (2 mL) 中, 冷却至 0℃, 加入高碘酸钠 (1.10 g, 5.14 mmol) 和高锰酸钾 (81 mg, 0.513 mmol), 室温反应 1 小时。反应液过滤, 滤饼用 50 mL 乙酸乙酯洗涤。有机相用水 (30 mL)、饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化得到 2,5-二氯-6-甲基嘧啶-4-羧酸乙酯 (化合物 65b) (490 mg, 无色液体, 81.3%), 直接用于下步反应。

MS: m/z (ESI): 236.0 [M+1]

第三步

将化合物 65b (490 mg, 2.09 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (10 mL) 中, 氮气保护下冷却至 -78℃, 加入 1 M 的甲基溴化镁的四氢呋喃溶液 (6.3 mL, 6.3 mmol), -78℃ 反应 1 小时, 然后缓慢升至室温反应 1 小时。反应液倒入 50 mL 水中, 乙酸乙酯萃取 (50 mL * 2)。合并有机相, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化得到 2-(2,5-二氯-6-甲基嘧啶-4-基) 丙-2-

醇（化合物 65c）（370 mg, 黄色油状物，80.3%）。

MS: m/z (ESI): 222.0 [M+1]

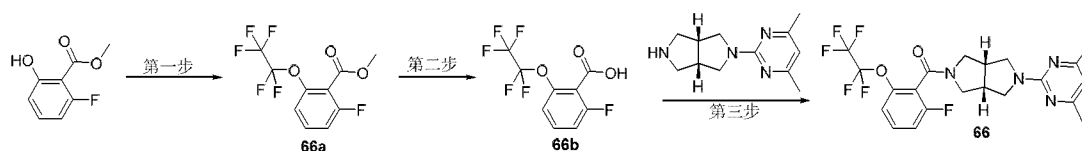
第四步

化合物 65 的制备方法, 参考化合物 1 的制备方法, 以 1c (80 mg, 0.266 mmol) 和 77c (70 mg, 0.317 mmol) 为原料, 得到化合物 65 (21 mg, 白色固体, 16.3 %)。

MS: m/z (ESI): 486.7 [M+1]

实施例 66

化合物 66: ((3aR, 6aS)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-氟-6-(全氟乙氧基)苯基)甲酮的制备



第一步

将三口瓶在氮气保护下烘烤三次, 氮气保护下加入三氟甲基磺酸银(1.21 g, 4.70 mmol), 四甲基氟化铵(438 mg, 4.70 mmol), 选择性氟试剂(833 mg, 2.35 mmol) 和 2-氟-6-羟基苯甲酸甲酯(200 mg, 1.18 mmol), 加入甲苯(10 mL), 三甲基(全氟乙基)硅烷(904 mg, 4.70 mmol), 2-氟吡啶(457 mg, 4.70 mmol), 室温反应 16 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯体系)纯化得到 2-氟-6-(全氟乙氧基)苯甲酸甲酯(化合物 66a) (60 mg, 无色液体, 17.7%), 直接用于下步反应。

第二步

化合物 66b 的制备方法, 参照实施例 48 中化合物 48c 的制备方法, 以 66a (60 mg, 0.208 mmol) 为原料, 得到 2-氟-6-(全氟乙氧基)苯甲酸(化合物 66b) (55 mg, 白色固体, 96.8 %)。

MS: m/z (ESI): 273.0 [M-1]

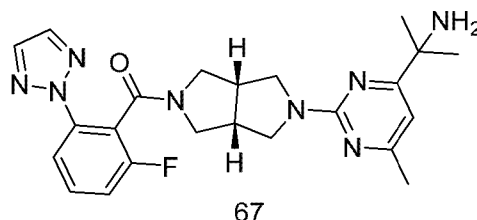
第三步

化合物 66 的制备方法, 参照实施例 48 中化合物 48 的制备方法, 以 5c (50 mg, 0.229 mmol) 和 66b (55 mg, 0.201 mmol) 为原料, 得到化合物 66b (31 mg, 白色固体, 32.5 %)。

MS: m/z (ESI): 475.2 [M+1]

实施例 67

化合物 67: (2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((3aR, 6aS)-5-(4-(2-氨基丙烷-2-基)-6-甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮的制备

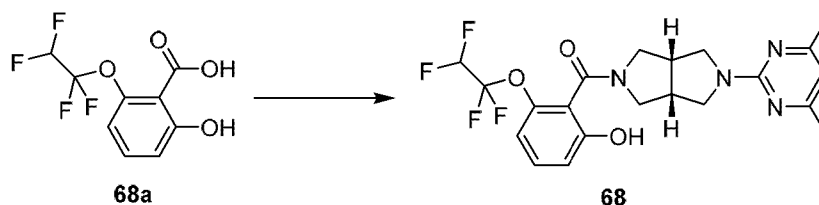


化合物 67 的制备方法, 参照实施例 3 的制备方法。

5 MS m/z (ESI): 451.2 [M+1]

实施例 68

化合物 68: ((3R, 6S)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-羟基-6-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基)甲酮的制备



10

化合物 68a (50.0 mg, 0.20 mmol) 和 (3R, 6S)-2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯 (46.00 mg, 0.21 mmol) 和 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (115 mg, 0.41 mmol) 溶于乙腈 (2.0 mL) 中, 随后将 N-甲基咪唑 (35 mg, 0.43 mmol) 加入反应液, 反应液于 50℃ 条件下搅拌反应 1h。饱和氯化钠 (5 mL) 加入反应液, 乙酸乙酯 (3*10 mL) 萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯体系) 得目标产物 ((3R, 6S)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-羟基-6-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基)甲酮 (化合物 68) (32 mg, 35.8%)。

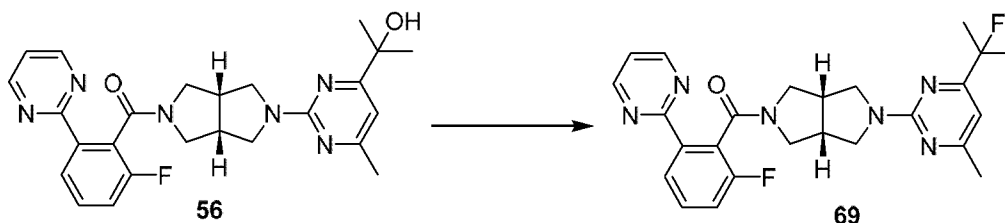
15

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

20

实施例 69

化合物 69: (2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((3R, 6S)-5-(4-(2-氟丙烷-2-基)-6-甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮的制备



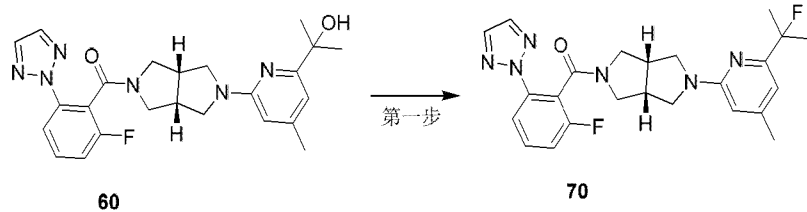
化合物 69 的合成方法, 参考中间体 8 的合成方法, 以化合物 56 为原料, 得到 (2-氟-6-(嘧啶-2-基) 苯基) ((3*R*, 6*S*) -5-(4-(2-氟丙烷-2-基) -6-甲基嘧啶-2-基) 六氢吡咯并[3, 4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基) 甲酮(化合物 69)(41 mg, 38.6%)。

MS: *m/z* (ESI): 465.2 [*M*+1]

5

实施例 70

化合物 70: (2-氟-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) ((3*R*, 6*S*) -5-(6-(2-氟丙烷-2-基) -4-甲基吡啶-2-基) 六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基) 甲酮的制备



10

第一步

化合物 70 的合成方法, 参考中间体 8 的合成方法, 以化合物 60 为原料, 得到 (2-氟-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) ((3*R*, 6*S*) -5-(6-(2-氟丙烷-2-基) -4-甲基吡啶-2-基) 六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基) 甲酮(化合物 70)(33 mg, 38.6%)。

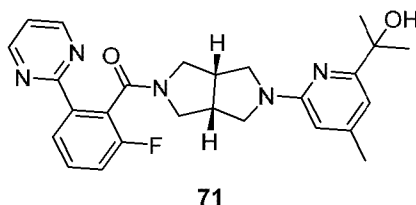
15

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

实施例 71

化合物 71: (2-氟-6-(嘧啶-2-基) 苯基) ((3*aR*, 6*aS*) -5-(6-(2-羟基丙烷-2-基) -4-甲基吡啶-2-基) 六氢吡咯[3, 4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基) 甲酮的制备

20



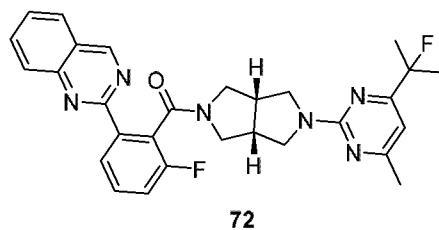
化合物 71 的制备方法, 参照实施例 60 的制备方法。

MS *m/z* (ESI): 462.2 [*M*+1]

25

实施例 72

化合物 72: ((2-氟-6-(喹唑啉-2-基) 苯基) ((3*aR*, 6*aS*) -5-(4-(2-氟丙烷-2-基) -6-甲基嘧啶-2-基) 六氢吡咯[3, 4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基) 甲酮的制备

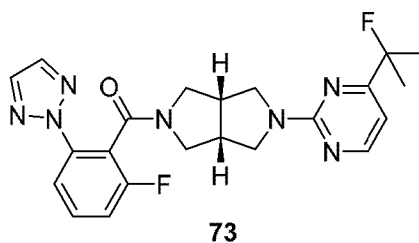


化合物 72 的合成方法参考实施例 57 的合成方法。

MS: m/z (ESI): 515.2 [M+1]

5 实施例 73

化合物 73: ((3aR, 6aS)-5-(4-(2-氟丙烷-2-基)嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮的制备

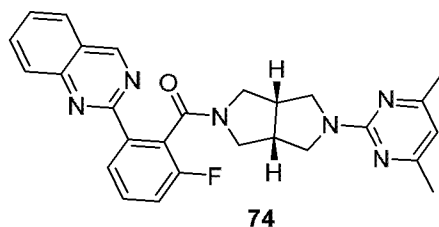


化合物 73 的合成方法参考实施例 57 的合成方法。

10 MS: m/z (ESI): 440.2 [M+1]

实施例 74

化合物 74: ((3aR, 6aS)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-氟-6-(喹唑啉-2-基)苯基)甲酮的制备



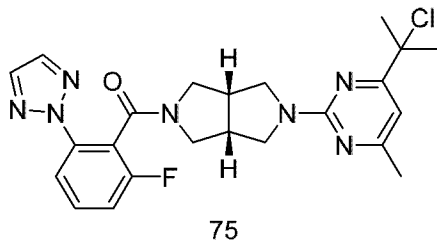
15

化合物 74 的合成方法，参考实施例 51 的合成方法。

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

实施例 75

20 化合物 75: ((3aR, 6aS)-5-(4-(2-氯丙烷-2-基)-6-甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮的制备

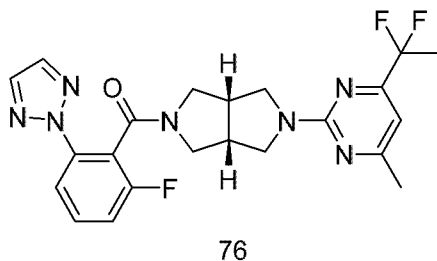


化合物 75 的合成方法，参考实施例 3 的合成方法。

MS m/z (ESI): 470.0 [M+1]

5 实施例 76

化合物 76: ((3aR, 6aS)-5-(4-(1,1-二氟乙基)-6-甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮的制备

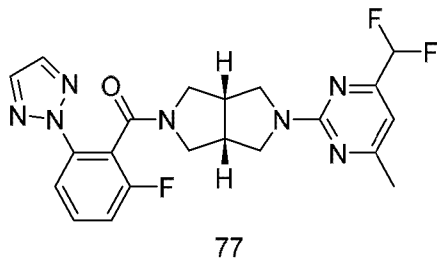


化合物 76 的合成方法，参考实施例 3 的合成方法。

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

实施例 77

化合物 77: ((3aR, 6aS)-5-(4-(二氟甲基)-6-甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮的制备



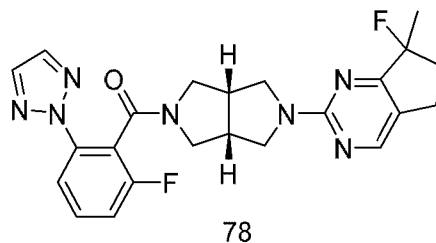
15

化合物 77 的合成方法，参考实施例 3 的合成方法。

MS m/z (ESI): 444.1 [M+1]

实施例 78

20 化合物 78: (2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((3aR, 6aS)-5-(7-氟-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊基[d]嘧啶-2-基)六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮的制备

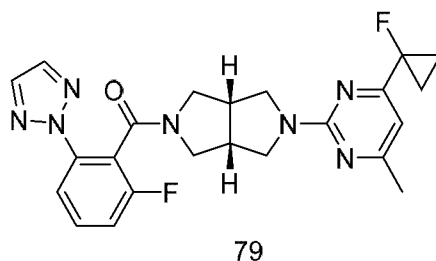


化合物 78 的合成方法，参考实施例 3 的合成方法。

MS m/z (ESI): 452.1 [M+1]

5 实施例 79

化合物 79: (2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((3aR, 6aS)-5-(4-(1-氟环丙基)-6-甲基吡啶-2-基)六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮的制备

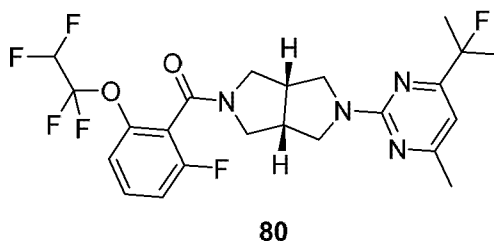


化合物 79 的合成方法，参考实施例 3 的合成方法。

10 MS m/z (ESI): 452.1 [M+1]

实施例 80

化合物 80: (2-氟-6-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基)((3aR, 6aS)-5-(4-(2-氟丙烷-2-基)-6-甲基吡啶-2-基)六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮的制备



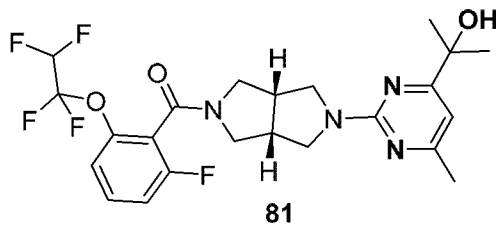
15

化合物 80 的制备方法，参照实施例 57 的制备方法。

MS m/z (ESI): 503.2 [M+1]

实施例 81

20 化合物 81: (2-氟-6-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基)((3aR, 6aS)-5-(4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-甲基吡啶-2-基)六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮的制备

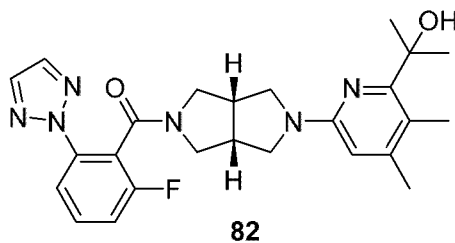


化合物 81 的制备方法，参照实施例 3 的制备方法。

MS m/z (ESI): 501.2 [M+1]

5 实施例 82

化合物 82: (2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((3aR, 6aS)-5-(6-(2-羟基丙烷-2-基)-4,5-二甲基吡啶-2-基)六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮的制备



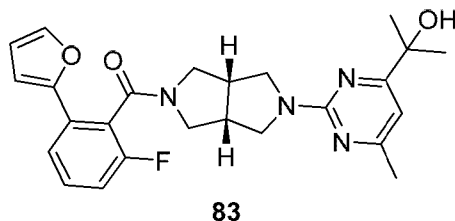
10 化合物 82 的制备方法，参考实施例 3 的制备方法。

MS m/z (ESI): 465.2 [M+1]

实施例 83

化合物 83: (2-氟-6-(呋喃-2-基)苯基)((3aR, 6aS)-5-(4-(2-羟基丙-2-基)

15 -6-甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯[3, 4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮的制备

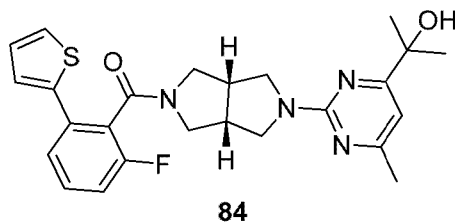


化合物 83 的合成方法，参考实施例 3 的合成方法。

MS m/z (ESI): 451.2 [M+1]

20 实施例 84

化合物 84: (2-氟-6-(噻吩-2-基)苯基)((3aR, 6aS)-5-(4-(2-羟基丙-2-基)-6-甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯[3, 4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮的制备

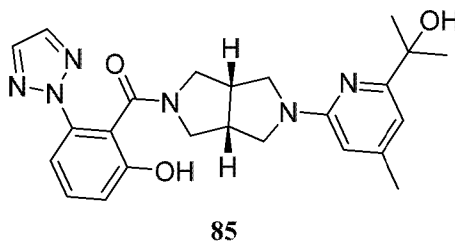


化合物 84 的合成方法，参考实施例 3 的合成方法。

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

5 实施例 85

化合物 85: (2-羟基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((3R, 6S)-5-(6-(2-羟基丙烷-2-基)-4-甲基吡啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮的制备

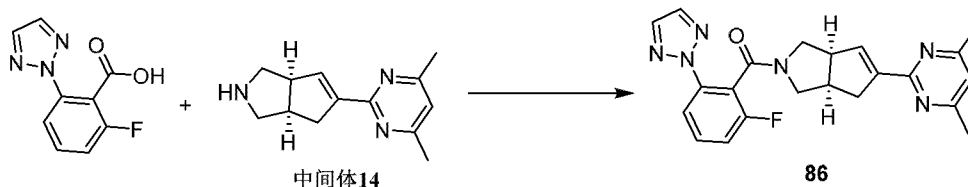


化合物 85 的合成方法，参考实施例 60 的合成方法。

10 MS m/z (ESI): 449.2 [M+1]

实施例 86

化合物 86: ((3aR, 6aS)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-3,3a,4,6a-四氢环戊基[c]吡咯-2(1H)-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮的制备



15

将 2-氟-6-(三唑-2-基)苯甲酸 (60 mg, 0.29mmol)，中间体 14 (62.36 mg, 0.29mmol) 加入到 MeCN (10 mL) 中。25℃下加入四甲基氯代脲六氟磷酸酯 (162.19 mg, 578.05 μmol) 和 1-甲基咪唑 (47.56 mg, 0.58mmol)。反应溶液在 25℃下搅拌 2 小时，加入水 (20mL)，再用二氯甲烷 (30mL*2) 萃取，合并有机相并

20 经 Na₂SO₄ 干燥，旋干，粗品经制备 HPLC 纯化得到化合物 86 (50 mg, 产率 42.7%)。

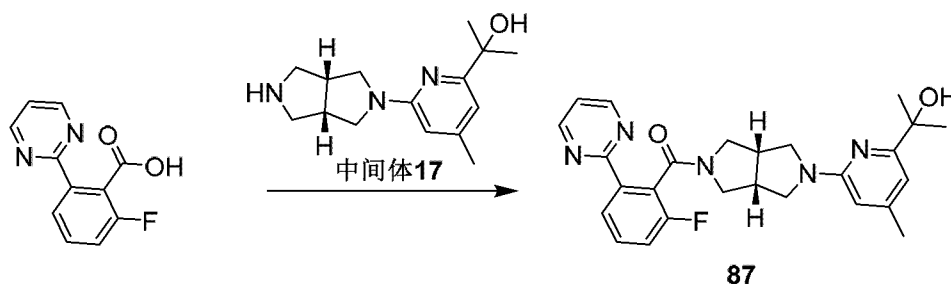
MS m/z (ESI): 405.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.87 – 7.72 (m, 2H), 7.65 (dq, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 1H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.80 – 6.53 (m, 1H), 3.82 – 3.61 (m, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.31 – 3.20 (m, 2H), 3.10 – 2.91 (m, 2H), 2.87 – 2.69 (m, 1H), 2.39 (d, J = 3.2 Hz, 6H).

25

实施例 87

化合物 87: (2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((3aR, 6aS)-5-(6-(2-羟基丙烷-2-基)-4-甲基吡啶-2-基)六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮的制备



- 5 将 2-氟-6-嘧啶-2-基苯甲酸 (50 mg, 0.23mmol) 和中间体 17 (65.88 mg, 0.25mmol) 加入到 MeCN (5 mL) 中。25℃ 下加入四甲基氯代脲六氟磷酸酯 (128.33 mg, 0.46mmol), 和 1-甲基咪唑 (56.45 mg, 0.69mmol)。反应溶液 25℃ 下搅拌 2 小时, 加入水 (20mL), 再用二氯甲烷 (30mL*2) 萃取, 并将合并的萃取物经 Na₂SO₄ 干燥, 旋干, 粗品通过制备 HPLC 纯化得到化合物 87 (64 mg, 产率 60.5%)。

MS m/z (ESI): 462.2 [M+1]

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 25.0, 7.8 Hz, 1H), 7.62 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.38 (m, 2H), 6.85 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 22.0 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J = 37.8, 12.6, 7.8 Hz, 4H), 3.61 – 3.51 (m, 3H), 3.18 (dt, J = 10.8, 5.1 Hz, 3H), 2.36 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 1.50 (d, J = 5.2 Hz, 6H)。

实施例 88

- 20 化合物 88: (2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((3aR, 6aS)-5-(6-(2-氟丙烷-2-基)-4-甲基吡啶-2-基)六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮的制备



- 25 在 0℃ 下, 将化合物 87 (45 mg, 0.1mmol) 和 DAST (23.57 mg, 0.15mmol) 加入到 DCM (5 mL) 中。反应溶液在 25℃ 搅拌 0.5 小时, 待反应结束后加入水 (20ml), 再用二氯甲烷 (30mL*2) 萃取, 合并有机相并经 Na₂SO₄ 干燥, 旋干, 粗品经制备 HPLC 纯化得到化合物 88 (31 mg, 产率 68.6%)。

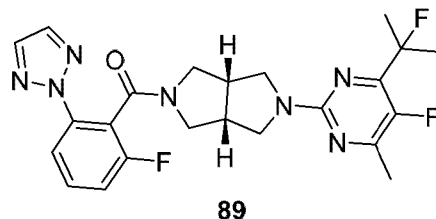
MS: m/z (ESI): 464.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 31.4, 7.8 Hz, 1H), 7.67 – 7.33 (m, 3H), 6.56 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.20 (d,

$J = 5.4$ Hz, 1H), 3.85 – 3.65 (m, 2H), 3.59 – 3.47 (m, 3H), 3.27 – 2.90 (m, 5H), 2.23 (s, 3H), 1.60 (dd, $J = 22.0, 3.0$ Hz, 6H).

实施例 89

- 5 化合物 89: ((3aR, 6aS) -5- (5-氟-4- (2-氟丙烷-2-基) -6-甲基嘧啶-2-基) 六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2 (1H) -基) (2-氟-6- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) 甲酮的制备



化合物 89 的合成方法参考实施例 88 的合成方法,以化合物 64 为原料替换化合物 87, 得到化合物 89 (30 mg, 产率 66%)。

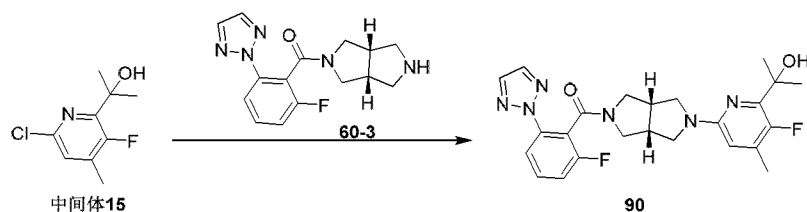
- 10 MS: m/z (ESI): 472.2 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 14.7, 8.2$ Hz, 1H), 7.66 (td, $J = 8.3, 6.0$ Hz, 1H), 7.44 (q, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.76 – 3.64 (m, 2H), 3.53 (ddd, $J = 23.2, 11.1, 7.2$ Hz, 5H), 3.17 – 2.94 (m, 3H), 2.36 – 2.23 (m, 3H), 1.67 (dd, $J = 21.9, 4.0$ Hz, 6H).

15

实施例 90

化合物 90: ((3aR, 6aS) -5- (5-氟-6- (2-羟基丙-2-基) -4-甲基吡啶-2-基) 六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2 (1H) -基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮的制备



- 20 将化合物 60-3 (100 mg, 0.33 mmol), 中间体 15 (75 mg, 0.37 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (34.22 mg, 59.14 μmol), 三二亚苄基丙酮二钯 (27 mg, 29.48 μmol) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL) 中, 随后加入碳酸铯 (283 mg, 868.58 μmol), 反应液于 100 $^{\circ}\text{C}$ 微波条件下搅拌反应 1h。反应结束后, 加入饱和食盐水 (10 mL), 用二氯甲烷(10 mL*3)萃取, 有机相合并,干燥,浓缩得粗品,粗品经制备 HPLC 纯化得到化合物 90(52 mg, 产率 33.4%)。
- 25

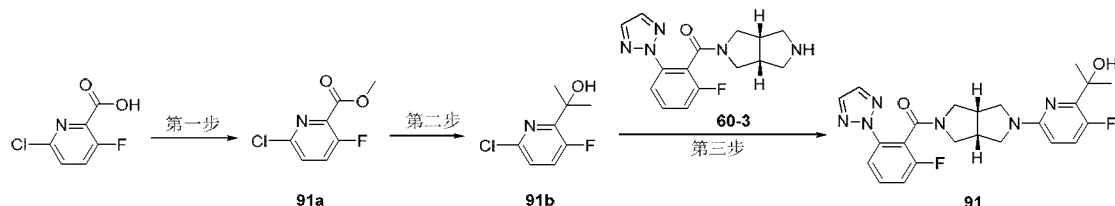
MS m/z (ESI): 469.2 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.07 (d, $J = 71.2$ Hz, 2H), 7.92 – 7.75 (m, 1H), 7.66 (dt, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.55 – 7.28 (m, 1H), 6.31 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J =$

20.6 Hz, 1H), 3.78 – 3.39 (m, 7H), 3.28 – 2.91 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.44 (d, $J = 3.3$ Hz, 6H).

实施例 91

- 5 化合物 91 ((3aR, 6aS)-5-(5-氟-6-(2-羟丙基)吡啶-2-基)六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1h)-基)(2-氟-6-(2h-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮的制备



第一步

- 10 将 2-氯-5-氟吡啶-6-羧酸 (500 mg, 2.85 mmol) 溶解在无水二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (21 mg, 0.287 mmol), 冷却至 0°C, 缓慢滴加草酰氯 (723 mg, 5.70 mmol), 升至室温反应 2 小时。减压浓缩后用无水二氯甲烷 (10 mL) 溶解, 冷却至 0°C, 加入三乙胺 (574 mg, 5.67 mmol) 和甲醇 (454 mg, 14.2 mmol), 0°C 反应 1 小时。反应液倒入 50 mL 水中, 二氯甲烷萃取 (50 mL*2)。
- 15 合并有机相, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化得到化合物 91a (520 mg, 产率 96.3%)。

MS m/z (ESI): 190.0 [M+1]

- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.8, 3.2$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)。
- 20

第二步

- 将化合物 91a (300 mg, 1.58 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 氮气保护下冷却至 -78°C, 缓慢滴加甲基氯化镁的四氢呋喃溶液 (1M, 4 mL), 加完 -78°C 反应 2 小时。反应液倒入 50 mL 饱和氯化铵溶液中, 乙酸乙酯萃取 (40 mL*2)。
- 25 合并有机相, 依次用水 (40 mL)、饱和氯化钠溶液 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化得到化合物 91b (260 mg, 产率 86.6%)。

MS m/z (ESI): 190.1 [M+1]

第三步

- 30 将化合物 60-3 (100 mg, 0.332 mmol) 溶解在无水 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入化合物 91b (69 mg, 0.364 mmol) 和碳酸铯 (216 mg, 0.663 mmol), 微波 180°C 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 倒入 50 mL 水中, 乙酸乙酯萃取 (30

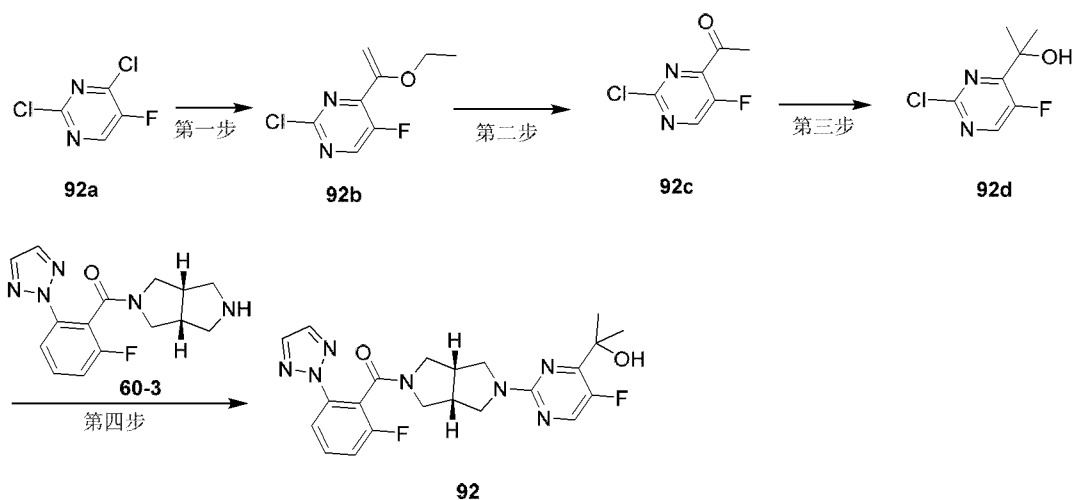
mL*2)。合并有机相，依次用水（30 mL）、饱和氯化钠溶液（30 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残渣反向制备 HPLC 色谱法（乙腈/水体系）纯化得到化合物 91（31 mg，产率 20.6 %）。

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

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 6.39 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 3.59 - 3.38 (m, 4H), 3.28 - 3.25 (m, 1H), 3.16 - 2.98 (m, 3H), 1.45 (s, 6H).

10 实施例 92

化合物 92: ((3aR, 6aS) -5-(5-氟-4-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮的制备



第一步

- 15 将三丁基（1-乙氧基乙烯基）锡烷（11.90 g, 32.95 mmol）和化合物 92a（5 g, 29.95 mmol）溶于 DMF（5 mL）中，随后加入双三苯基膦氯化钯(II)（1.05 g, 1.50 mmol），反应液于 100℃ 下搅拌反应 2h，反应结束后，加入饱和氟化钾（10 mL）水溶液并搅拌 1h，过滤，滤饼用二氯甲烷（10 mL*3）洗涤，有机相合并，干燥，浓缩得粗品，粗品柱纯化（石油醚/乙酸乙酯体系）得到化合物 92b（5.6 g，产率 92.3%）。MS m/z (ESI): 203.0 [M+1]

第二步

- 化合物 92b（5.6 g, 27.64 mmol）溶于四氢呋喃（2 mL）中，随后将盐酸（2 mL, 27.64 mmol）加入反应液，后将反应液于 50℃ 条件下搅拌反应 2h，饱和氯化钠（10 mL）加入反应液，二氯甲烷（10 mL*3）萃取，有机相合并，干燥，浓缩得粗品，粗品柱纯化（石油醚/乙酸乙酯体系）得到化合物 92c（4.4 g，产率 91.2%）。

MS m/z (ESI): 175.0 [M+1]

第三步

化合物 92c (4.4 g, 25.21 mmol) 溶于 四氢呋喃 (5 mL) 中, -78℃ 下, 将 甲基
 溴化镁 (3 M, 9.24 mL) 加入反应液, 后将反应液于 -78℃ 条件下搅拌反应 15min,
 5 饱和氯化铵 (10 mL) 加入反应液, 二氯甲烷(10 mL*3)萃取, 有机相合并, 干燥,
 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得到 92d (2.2 g, 产率 45.8%)。

MS m/z (ESI): 191.0 [M+1]

第四步

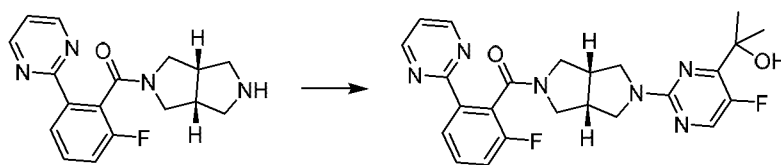
化合物 92 的合成方法, 参考化合物 60 的合成方法, 以化合物 60-3 和化合
 10 物 92d 为原料, 得到化合物 92 (38 mg, 产率 42.6%)。

MS: m/z (ESI): 456.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (t, J = 23.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 73.9 Hz, 2H),
 7.73 (dd, J = 17.8, 8.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 14.6, 8.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 19.5, 8.8
 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.91 – 3.34 (m, 7H), 3.14 – 2.87 (m, 3H), 1.39 (d, J
 15 = 4.2 Hz, 6H).

实施例 93

化合物 93: ((3aR, 6aS) -5- (5-氟-4- (2-羟基丙-2-基) 嘧啶-2-基) 六氢吡咯并
 [3,4-c]吡咯-2 (1H) -基) (2-氟-6-(嘧啶-2-基) 苯基) 甲酮的制备



63-5

93

20

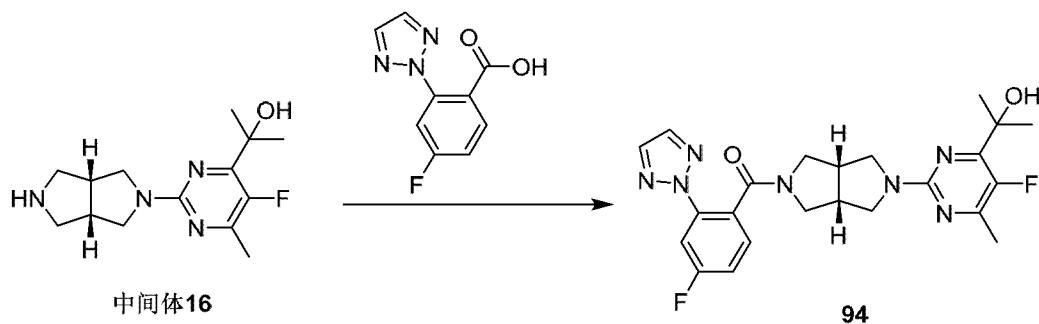
化合物 93 的合成方法, 参考化合物 60 的合成方法, 以化合物 63-5 和 92d
 为原料, 得到化合物 93 (22 mg, 产率 28.6%)。

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

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (dd, J = 48.0, 4.9 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.02 (dd,
 25 J = 35.7, 7.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 14.0, 7.9 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 26.7, 12.9, 4.9
 Hz, 2H), 5.33 – 5.10 (m, 1H), 3.89 – 3.46 (m, 7H), 3.23 – 2.95 (m, 3H), 1.46 (s, 6H).

实施例 94

化合物 94: (4-氟-2- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) ((cis) -5- (5-氟-4- (2-羟基丙
 30 烷-2-基) -6-甲基嘧啶-2-基) 六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2 (1H) -基) 甲酮的制备



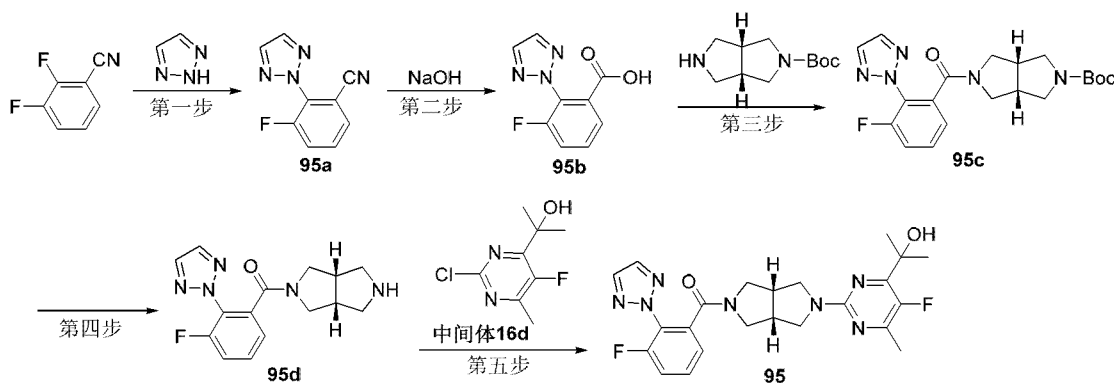
将中间体 16 (80 mg, 0.285 mmol) 溶解在乙腈 (2 mL) 中, 加入 4-氟-2-(三唑-2-基) 苯甲酸 (59 mg, 0.285 mmol), N-甲基吗啉 (36 mg, 0.356 mmol) 和 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (120 mg, 0.428 mmol), 反应液室温反应 2 小时。待反应结束将反应液倒入 50 mL 水中, 乙酸乙酯萃取 (30 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (30 mL)、饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用反向制备 HPLC 色谱法 (乙腈/水体系) 纯化得到化合物 94 (16.3 mg, 产率 12.2 %)。

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

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (s, 2H), 7.74 (dd, $J = 9.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.60 - 3.56 (m, 1H), 3.48 - 3.44 (m, 3H), 3.34 - 3.29 (m, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.46 (s, 6H)。

15 实施例 95

化合物 95: (3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) ((*cis*)-5-(5-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-甲基嘧啶-2-基) 六氢吡咯[3,4-*c*]吡咯-2(1H)-基) 甲酮的制备



20 第一步

将 2,3-二氟苯甲腈 (12.0 g, 86.3 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL) 中, 加入 1,2,3-三氮唑 (5.96 g, 86.3 mmol) 和碳酸铯 (28.1 g, 86.3 mmol), 反应液加热至 120°C 反应 2 小时。反应结束后, 反应液冷却至室温, 倒入 200 mL 水中, 甲基叔丁基醚萃取 (100 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (100 mL)、饱和

氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯体系)纯化得到化合物 95a(6.5 g, 产率 40.0%)。

MS m/z (ESI): 189.0 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 2H), 7.67 - 7.65 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H).

5

第二步

将化合物 95a(1.5 g, 7.97 mmol)溶解在 1,4-二氧六环(10 mL)和水(30 mL)中, 加入氢氧化钠 (3.19 g, 79.8 mmol), 加热至 110℃反应 4 小时。反应液冷却至 0℃, 稀盐酸调 pH 至 1 左右, 乙酸乙酯萃取 (100 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (100 mL)、饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物 95b (1.5 g, 产率 90.8%)。

10

MS m/z (ESI): 208.0 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 2H), 7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H).

第三步

15

将(*cis*)-2-Boc-六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯 (120 mg, 0.565 mmol) 溶解在无水乙腈 (2 mL) 中, 加入化合物 95b (117 mg, 0.565 mmol), N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (238 mg, 0.848 mmol) 和 N-甲基吗啉 (86 mg, 0.850 mmol), 室温反应 2 小时。反应液倒入 30 mL 水中, 乙酸乙酯萃取 (30 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (80 mL)、饱和氯化钠溶液 (80 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化得到化合物 95c (210 mg, 产率 92.6%)。

20

MS m/z (ESI): 402.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.07 (s, 2H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 3H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 3.23 - 3.19 (m, 1H), 3.16 - 3.01 (m, 3H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

25

第四步

将化合物 95c (80 mg, 0.199 mmol) 溶解在无水二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入盐酸二氧六环溶液 (4 M, 2 mL), 室温反应 2 小时。反应液减压浓缩, 得到化合物 95d (60 mg, 产率 99.9%)。

30

MS m/z (ESI): 302.1 [M+1]

第五步

将化合物 95d (60 mg, 0.199 mmol) 溶解在无水 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入中间体 16d (45 mg, 0.220 mmol) 和碳酸铯 (130 mg, 0.399 mmol), 加热至 110℃反应 2 小时。反应液冷却至室温, 倒入 30 mL 水中, 乙酸乙酯萃取 (30 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (30 mL)、饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无

35

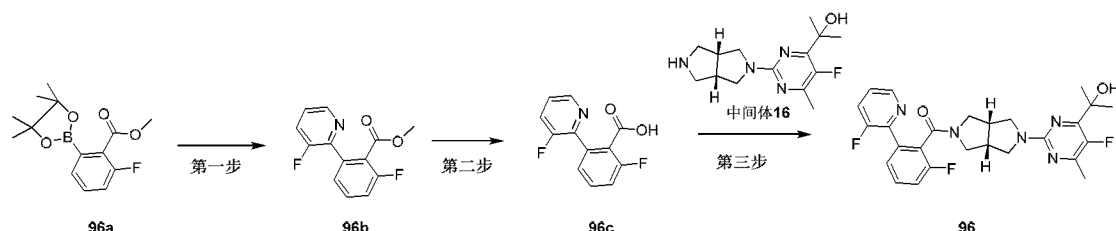
水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残渣用反向制备 HPLC 色谱法（乙腈/水体系）纯化得到化合物 95（31.3 mg, 产率 33.5 %）。

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

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.00 (s, 2H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.73 - 7.69 (m, 1H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.13 - 3.09 (m, 1H), 2.99 - 2.93 (m, 2H), 2.32 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H), 1.46 (s, 6H).

实施例 96

化合物 96: (((3aR, 6aS) -5- (5-氟-4- (2-羟基丙烷-2-基) -6-甲基嘧啶-2-基) 六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2 (1H) -基) (2-氟-6- (3-氟吡啶-2-基) 苯基) 甲酮的制备



第一步

N_2 保护下，将 2-溴-3-氟吡啶 (250 mg, 1.42 mmol)，化合物 96a(477.48 mg, 1.70 mmol)， $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (57.96 mg, 79.21 μmol)， K_3PO_4 (2 M, 1.42 mL) 加入到 1,4-二氧六环 (10 mL) 中。将反应溶液在 100 $^\circ\text{C}$ 搅拌 4 小时，加入水 (20 mL)，再用二氯甲烷 (30 mL*2) 萃取，并将合并的萃取物经 Na_2SO_4 干燥，旋干，得到的粗品经纯化得到化合物 96b (0.17 g, 产率 48.0%)。

MS m/z (ESI): 250.1 [M+1]

第二步

在化合物 96b (150 mg, 0.6 mmol) 的水 (5.0 mL) 和甲醇 (5.0 mL) 的混合溶液中加入氢氧化钠 (480 mg, 12 mmol)。25 $^\circ\text{C}$ 反应 3 小时。加入 2 N HCl 直至 pH=2，用乙酸乙酯 (20 mL*2) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得到化合物 96c (120 mg, 产率 84.8%)。

MS m/z (ESI): 236.0 [M+1]

第三步

在 96c (120 mg, 0.51 mmol) 和中间体 19 (140 mg, 0.50 mmol) 的乙腈 (3.0 mL) 溶液中加入四甲基氯代脲六氟磷酸酯 (280 mg, 1.00 mmol) 和 N-甲基咪唑 (164 mg, 2.00 mmol)。25 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 30 分钟。在反应液中加入 20 mL 水，乙酸乙酯萃取 (20 mL*2)。有机相合并后，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。得到的粗品用制备 HPLC 纯化，得到化合物 96 (60 mg, 产率 24.1%)。

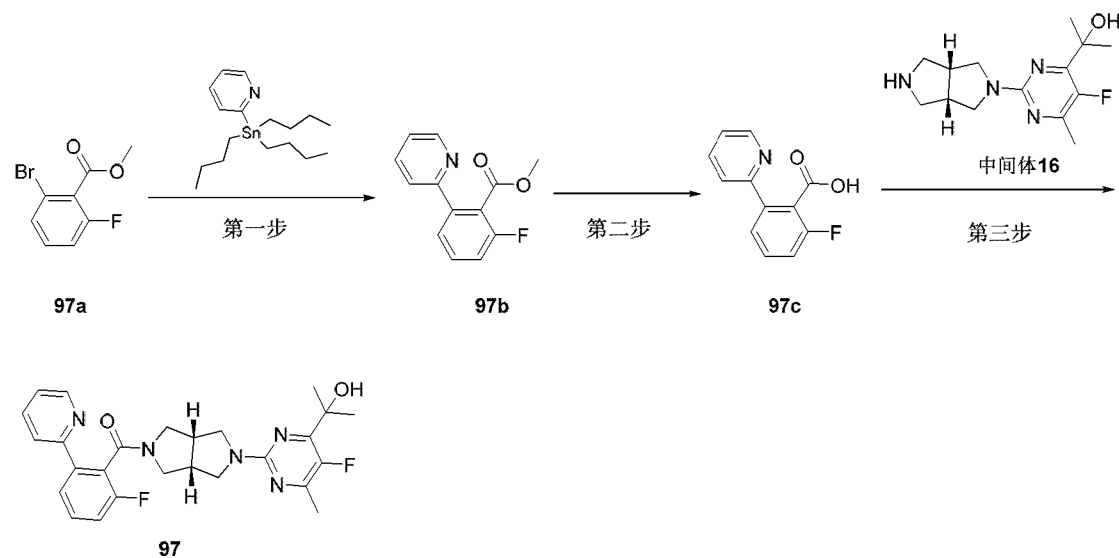
MS m/z (ESI): 498.2 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (dd, J = 57.0, 4.6 Hz, 1H), 7.83 (dt, J = 22.2, 9.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.35 (m, 4H), 5.17 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.81 – 3.55 (m, 5H), 3.49 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 3.19 – 2.97 (m, 3H), 2.32 (dd, J = 13.5, 2.8 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 9.8 Hz, 6H).

5

实施例 97

化合物 97: ((3aR, 6aS) -5- (5-氟-4- (2-羟基丙烷-2-基) -6-甲基嘧啶-2-基) 六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2 (1H) -基) (2-氟-6- (吡啶-2-基) 苯基) 甲酮的制备



10

第一步

N_2 保护下, 在化合物 97a (4 g, 17.16 mmol) 和 2-(三丁基甲锡烷基) 吡啶 (6.97 g, 18.93 mmol) 的 DMF (60 mL) 溶液中加入 CuI (653.81 mg, 3.43 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1.98 g, 1.71 mmol) 和 CsF (5.21 g, 34.30 mmol)。120°C 反应 5 小时。冷却到室温后, 加入 150mL 水, 用乙酸乙酯 (100 mL*2) 萃取。有机相合并后, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。得到的粗品经纯化得到化合物 97b (2.8 g, 产率 70.5%)。

15

MS m/z (ESI): 232.1 [M+1]

第二步

在化合物 97b (800 mg, 3.46 mmol) 的水 (5.0 mL) 和甲醇 (5.0 mL) 的混合溶液中加入氢氧化钠 (688.98 mg, 17.22 mmol)。25°C 反应 3 小时。加入 2 N HCl 直至 pH=2, 用乙酸乙酯 (20 mL*2) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 得到化合物 97c (650 mg, 产率 86.5%)。

20

MS m/z (ESI): 218.0 [M+1]

第三步

在 97c (100 mg, 0.46 mmol) 和中间体 16 (129 mg, 0.46 mmol) 的乙腈 (3.0 mL)

25

溶液中加入四甲基氯代脲六氟磷酸酯 (257 mg, 0.92 mmol) 和 N-甲基咪唑 (188 mg, 2.29 mmol)。25℃ 下搅拌 30 分钟。在反应液中加入 20 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (20 mL*2)。有机相合并后, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。得到的粗品用制备 HPLC 纯化, 得到化合物 97 (40 mg, 产率 18.1%)。

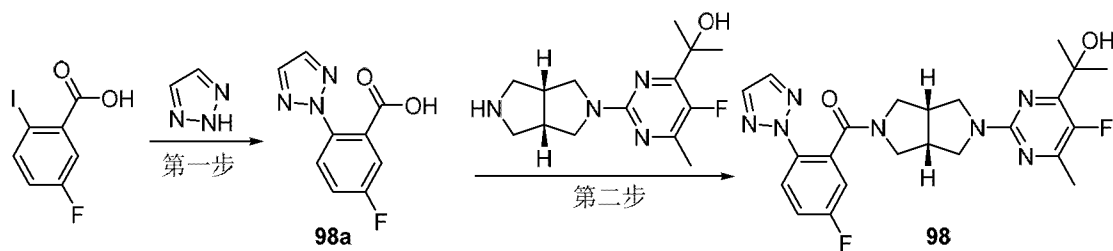
5 MS m/z (ESI): 480.2 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 – 8.44 (m, 1H), 7.87 (dq, J = 21.9, 7.1, 6.6 Hz, 1H), 7.76 – 7.48 (m, 3H), 7.43 – 7.19 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 3.67 (dddd, J = 38.5, 25.2, 11.5, 7.2 Hz, 5H), 3.23 – 2.95 (m, 5H), 2.32 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 11.0 Hz, 6H)。

10

实施例 98

化合物 98: (5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) ((*cis*)-5-(5-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-甲基嘧啶-2-基) 六氢吡咯[3,4-*c*]吡咯-2(1H)-基) 甲酮的制备



15

第一步

将 5-氟-2-碘代苯甲酸 (300 mg, 1.13 mmol) 溶解在无水 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 加入 1,2,3-三氮唑 (117 mg, 1.69 mmol), 碘化亚铜 (258 mg, 1.35 mmol), 反式-N,N'-二甲基-1,2-环己烷二胺 (193 mg, 0.97 mmol) 和碳酸铯 (735 mg, 2.26 mmol), 微波 120℃ 反应 15 分钟。反应液冷却至室温, 倒入 50 mL 水中, 稀盐酸调 pH 至 5, 乙酸乙酯萃取 (50 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用反向 C18 柱层析色谱法 (乙腈/水体系) 纯化得到化合物 98a (150 mg, 产率 64.2%)。

25 MS m/z (ESI): 208.0 [M+1]

第二步

化合物 98 的制备方法, 参照化合物 97 第三步的制备方法, 以化合物 98a 替换化合物 97c 得到化合物 98 (60 mg, 产率 30%)。

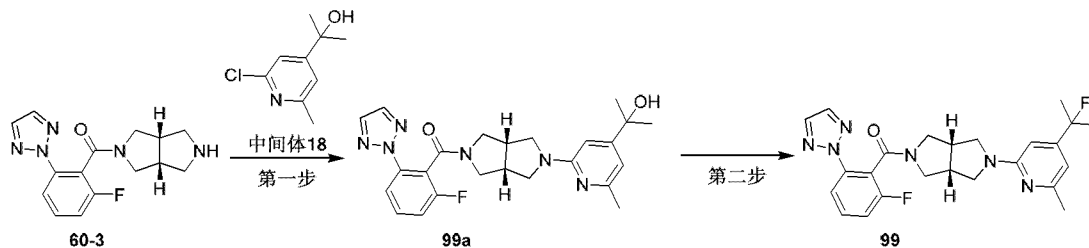
MS m/z (ESI): 470.2 [M+1]

30 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (s, 2H), 7.93 – 7.89 (m, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 1H), 7.37 – 7.35 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.81 – 3.57 (m, 3H), 3.42 – 3.37 (m, 4H), 3.04 –

2.94 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.46 (s, 6H).

实施例 99

化合物 99: ((3aR, 6aS) -5- (4- (2-氟丙
5 烷-2-基) -6-甲基吡啶-2-基) 六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2 (1H) -基) 甲酮的制备



第一步

向圆底烧瓶中加入中间体 18 (61mg, 0.33 mmol), 化合物 60-3 (100 mg, 0.33
10 mmol), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0.02 mmol), BINAP (25 mg, 0.04 mmol), 碳酸铯 (215 mg,
0.66 mmol) 和 Dioxane (2 mL), 混合物在氮气保护下 100°C 搅拌 12 小时。反应液
冷却后加入水 (5 mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (10 mL*3), 有机相合并干燥浓缩,
残渣经制备 HPLC 纯化, 得到 99a (75 mg, 产物 50.7%)。

MS m/z (ESI): 451.2 [M+1]

第二步

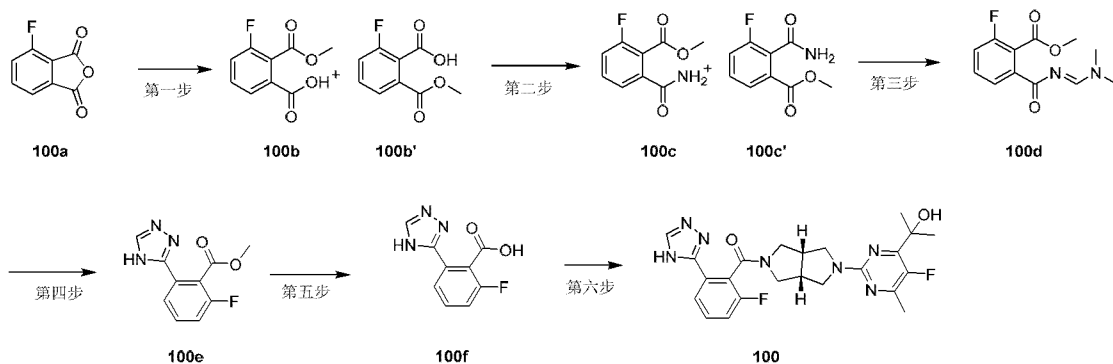
15 在 0°C 下, 将化合物 99a (75 mg, 0.17mmol), DAST (48 mg, 0.30mmol) 加
入到 DCM (5 mL) 中。将反应溶液在 25°C 搅拌 0.5 小时, 加入水 (20mL), 再用
二氯甲烷 (30mL*2) 萃取, 并将合并的萃取物经 Na₂SO₄ 干燥, 旋干, 粗品通过
制备 HPLC 得到化合物 99 (50 mg, 产率 66.4%)。

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

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 17.7, 8.2
Hz, 1H), 7.65 (tdd, J = 8.2, 6.2, 1.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 1H), 6.45 (d, J = 6.0 Hz,
1H), 6.19 (s, 1H), 3.81 – 3.42 (m, 7H), 3.21 – 2.98 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.72 – 1.44
(m, 6H)

25 实施例 100

化合物 100: ((3aR, 6aS) -5- (5-氟-4- (2-羟基丙-2-基) -6-甲基吡啶-2-基) 六
氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2 (1H) -基) (2-氟-6- (4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) 甲酮的
制备



第一步

化合物 100a (5.0 g, 30.1 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 随后将反应液于 80℃ 条件下搅拌反应 16h, 反应液浓缩得粗品混和物化合物 100b 和化合物 100b' (5.96g, 产率 99.9%)。

MS: m/z (ESI): 199.1[M+1]

第二步

化合物 100b 和化合物 100b'混合物(5.96 g, 30.1mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 随后将草酰氯 (3.84 g, 30.25 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (94.40 mg, 1.29 mmol) 加入反应液,反应液于 100℃条件下搅拌反应 1h, 反应液浓缩, 重新加入二氯甲烷(10 mL), 随后将 N-三甲基甲硅烷基-N-三甲基甲硅烷基-甲胺 (2.44 g, 15.12 mmol) 加入反应液, 反应液于室温条件下搅拌反应 16h, 甲醇(10 ml) 加入反应液, 有大量固体析出, 二氯甲烷(5 mL*3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品化合物 100c 和化合物 100c'混合物 (5.6g, 产率 94.4%)。

MS: m/z (ESI): 198.1[M+1]

第三步

化合物 100c 和化合物 100c'混合物(2.0 g, 10.1mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 二甲基缩醛 (10 mL) 中, 反应液于室温条件下搅拌反应 16h, 反应液浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得到化合物 100d (210 mg, 产率 8.2%)。

MS: m/z (ESI): 253.2[M+1]

第四步

化合物 100d (0.15 g, 594.65 μmol) 溶于醋酸(2 mL) 中, 随后将水合肼 (1.19 mmol, 0.2 mL, 0.85% purity) 加入反应液, 后将反应液于室温条件下搅拌反应 72h, 饱和 NaCl (10 mL) 加入反应液, 二氯甲烷(5 mL*3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化(石油醚/乙酸乙酯体系)得到化合物 100e (120 mg, 产率 91.2%)。

MS: m/z (ESI): 222.1[M+1]

第五步

化合物 100e (120 mg, 542.52 μmol) 溶于水(2 mL) 和甲醇 (1 mL) 中, 随后将氢氧化钠 (21.70 mg, 542.5 μmol) 加入反应液, 后将反应液于室温条件下搅拌反应 36h, 2M 盐酸加入反应液, 调节反应液 pH 至 1~2, 二氯甲烷(5 mL*3)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品化合物 100f (70 mg, 产率 62.3%)。

MS: m/z (ESI): 208.0[M+1]

第六步

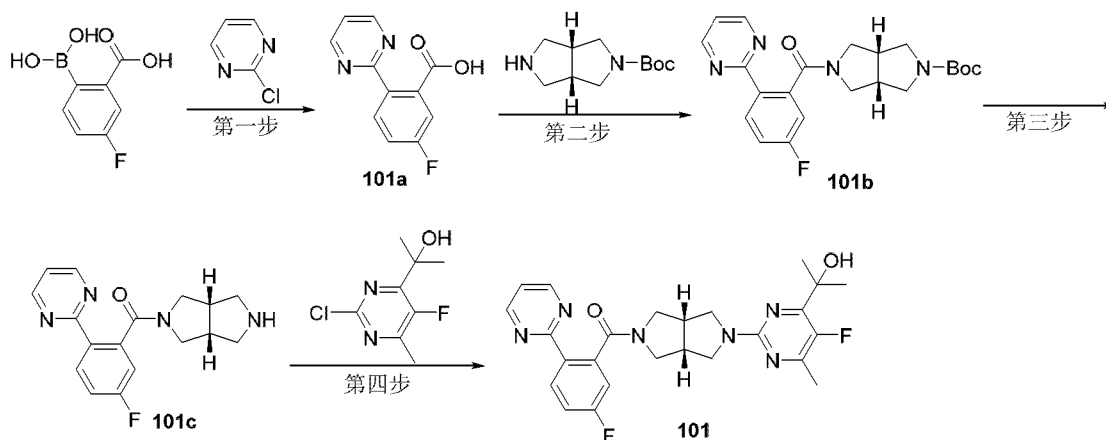
化合物 100 的合成方法, 参照化合物 97 第三步的制备方法, 以化合物 100f 替换化合物 97c 得到化合物 100 (22 mg, 产率 38.7%)。

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

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.40 (d, $J = 83.8$ Hz, 2H), 7.78 (dd, $J = 11.4, 7.9$ Hz, 1H), 7.48 (td, $J = 8.1, 6.0$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 18.0, 8.8$ Hz, 1H), 3.81 – 3.43 (m, 7H), 3.06 – 2.76 (m, 3H), 2.23 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 1.38 (s, 6H).

实施例 101

化合物 101: (5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((*cis*)-5-(5-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)-6-甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯[3,4-*c*]吡咯-2(1H)-基)甲酮的制备



第一步

将 2-氯嘧啶 (280 mg, 2.44 mmol) 溶解在无水 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入 2-硼酸-5-氟苯甲酸 (300 mg, 1.63 mmol), 四(三苯基膦)钼 (86 mg, 0.074 mmol) 和碳酸铯 (451 mg, 1.38 mmol), 氮气保护下加热至 100°C 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 加入 15 mL 水, 过滤, 滤液减压浓缩, 加入 10 mL 乙醇, 过滤除去无机盐, 滤液减压浓缩, 得到粗产品化合物 101a (260 mg, 产率 73.1 %), 直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 219.1 [M+1]

第二步

化合物 101b 的制备方法，参照化合物 95c 的制备方法。

MS m/z (ESI): 413.2 [M+1]

5

第三步

化合物 101c 的制备方法，参照化合物 95d 的制备方法。

MS m/z (ESI): 313.1 [M+1]

第四步

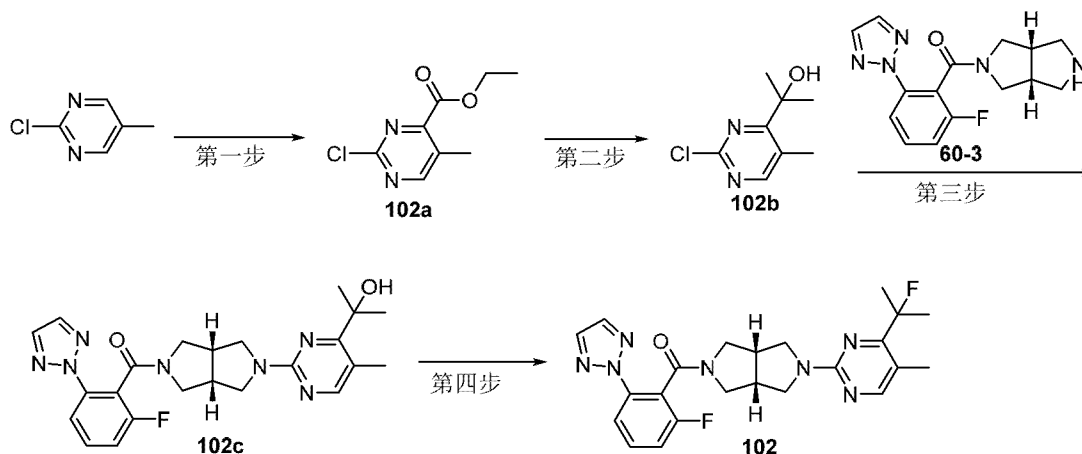
化合物 101 的制备方法，参照化合物 95 的制备方法。

10 MS m/z (ESI): 481.2 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.19 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 3.62 - 3.46 (m, 5H), 3.09 - 2.95 (m, 3H), 2.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.46 (s, 6H).

15 实施例 102

化合物 102: (2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((*cis*)-5-(4-(2-氟丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯[3,4-*c*]吡咯-2(1H)-基)甲酮的制备



第一步

20 将丙酮酸乙酯 (2.71 g, 23.3 mmol) 置于三口瓶中，氮气保护下冷却至 -10°C ，加入乙酸 (10 mL)，缓慢滴加双氧水 (794 mg)，约 20 分钟滴加完，继续搅拌 10 分钟。将 2-氯-5-甲基嘧啶 (1.0 g, 7.78 mmol) 溶解在甲苯 (30 mL) 和水 (10 mL) 中，冷却至 -10°C ，加入七水合硫酸亚铁 (6.49 g, 23.3 mmol) 和浓硫酸 (2.29 g)，氮气保护下滴加上述丙酮酸乙酯反应液，约 1 小时滴加完，加完 -10°C 继续反应 1 小时。反应液倒入 100 mL 冰水中，1 M 氢氧化钠溶液调 pH 至 7，过滤，滤液用乙酸乙酯萃取 (50 mL*2)。合并有机相，依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残渣用硅胶柱

25

色谱法(石油醚/乙酸乙酯体系)纯化得到粗产品化合物 102a(1.1 g, 产率 70.5 %)。

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

第二步

将化合物 102a (700 mg, 3.49 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (10 mL) 中, 氮气保护下冷却至-78℃, 加入甲基氯化镁的四氢呋喃溶液 (3 M, 3.5 mL), 加完-78℃
5 反应 1 小时, 然后缓慢升至室温反应 1 小时。反应液倒入 50 mL 饱和氯化铵中, 乙酸乙酯萃取 (50 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化得到化合物 102b (180 mg, 产率 27.6 %)。

10 MS m/z (ESI): 187.0 [M+1]

第三步

将化合物 60-3 (150 mg, 0.498 mmol) 溶解在无水 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 加入化合物 118b (93 mg, 0.498 mmol) 和碳酸铯 (324 mg, 0.994 mmol), 加热至 100℃ 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 倒入 50 mL 水中, 乙酸乙酯萃取 (30
15 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (30 mL)、饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化得到化合物 102c (130 mg, 产率 57.8 %)。

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

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H),
20 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 5.23 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 2H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 3H), 3.35 - 3.34 (m, 1H), 3.14 - 2.95 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 3.8 Hz, 6H).

第四步

将化合物 102c (90 mg, 0.199 mmol) 溶解在无水二氯甲烷 (3 mL) 中, 氮气保护下冷却至-78℃, 缓慢滴加二乙胺基三氟化硫 (96 mg, 0.596 mmol), 加完
25 -78℃ 反应 1 小时。缓慢升至室温反应 1 小时。反应液倒入 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液中, 二氯甲烷萃取 (30 mL*2)。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用反向制备 HPLC 色谱法 (乙腈/水体系) 纯化得到化合物 102 (25.9 mg, 产率 28.7 %)。

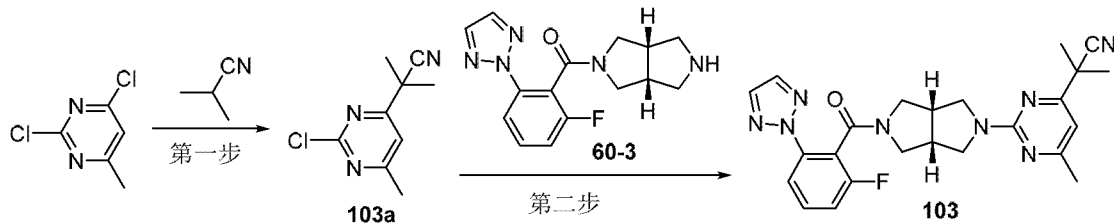
30 MS m/z (ESI): 454.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83 - 7.75
(m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.60 - 3.54 (m,
1H), 3.48 - 3.34 (m, 4H), 3.16 - 2.95 (m, 3H), 2.21 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.64 (d, *J* =
22.0 Hz, 6H).

35

实施例 103

化合物 103: 2-(2-((*cis*)-5-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰基)六氢吡咯[3,4-*c*]吡咯-2(1H)-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-2-甲基丙腈的制备



5

第一步

将异丁腈 (509 mg, 7.37 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (10 mL) 中, 氮气保护下冷却至 -78°C , 加入二异丙基氨基锂 (2 M, 3.4 mL) 的四氢呋喃溶液, 加完 -78°C 反应 30 分钟, 然后缓慢升至 0°C 左右反应 30 分钟。冷却至 -78°C , 加入 2,4-二氯-6-甲基嘧啶 (1.0 g, 6.13 mmol) 的四氢呋喃溶液, 加完 -78°C 反应 1 小时, 然后缓慢升至室温反应 30 分钟。反应液倒入 50 mL 饱和氯化铵溶液中, 乙酸乙酯萃取 (50 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化得到化合物 103a (80 mg, 产率 6.7%)。

MS m/z (ESI): 196.1 [M+1]

15

第二步

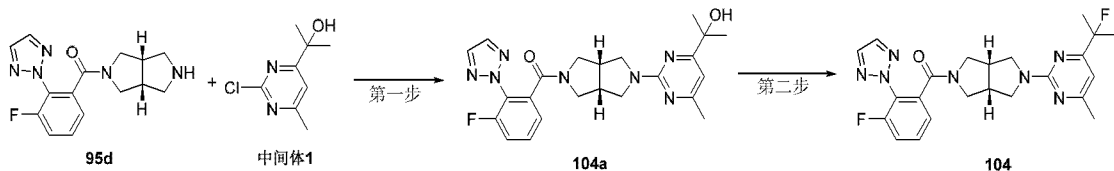
化合物 103 的制备方法, 参照化合物 102c 的制备方法, 以化合物 103a 替换化合物 102b 得到化合物 103 (34 mg, 产率 54%)。

MS m/z (ESI): 461.2 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 6.70 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.58 - 3.42 (m, 4H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.63 (s, 6H)。

实施例 104

化合物 104: (3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((*cis*)-5-(4-(2-氟丙烷-2-基)-6-甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯[3,4-*c*]吡咯-2(1H)-基)甲酮的制备



第一步

化合物 104a 的制备方法, 参照化合物 102c 的制备方法。

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

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (s, 2H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.75 - 3.70 (m, 1H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.14 - 3.10 (m, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.38 (s, 6H).

第二步

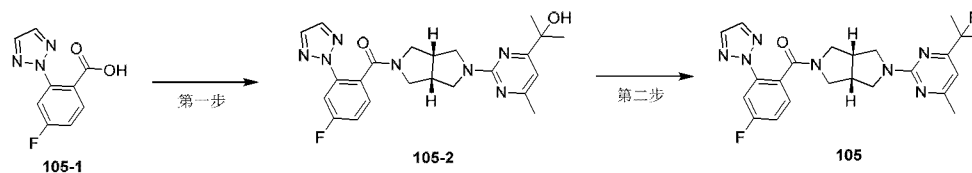
化合物 104 的制备方法, 参照化合物 102 的制备方法。

MS m/z (ESI): 454.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (s, 2H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 2H), 3.42 - 3.39 (m, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.14 - 3.10 (m, 1H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 22.0 Hz, 6H).

实施例 105

化合物 105: (4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((3*R*,6*S*)-5-(4-(2-氟丙-2-基)-6-甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1H)-基)甲酮的制备



第一步

将 2-(2-((3*R*,6*S*)-六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1H)-基)-6-甲基嘧啶-4-基)丙-2-醇 (126.64 mg, 0.48 mmol), 化合物 121-1 (100 mg, 0.48 mmol) 和 1-甲基咪唑 (80.24 mg, 0.96 mmol) 溶于 MeCN (2 mL) 中, 随后将 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (270.32 mg, 0.98 mmol) 加入反应液, 后将反应液于室温条件下搅拌反应 1h。饱和 NaCl (10 mL) 加入反应液, 二氯甲烷 (5 mL*3) 萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得粗品, 粗品柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯体系) 得 (4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((3*R*,6*S*)-5-(4-(2-羟基丙-2-基)-6-甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1H)-基)甲酮 (化合物 105-1) (160 mg, 73.4%) 目标分子。

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

第二步

化合物 105 的合成方法, 参考化合物 99 的第二步合成方法, 以化合物 105-2 为原料, 得到 (4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((3*R*,6*S*)-5-(4-(2-氟丙-2-基)-6-甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1H)-基)甲酮 (化合物 105) (45 mg, 32.6%)。

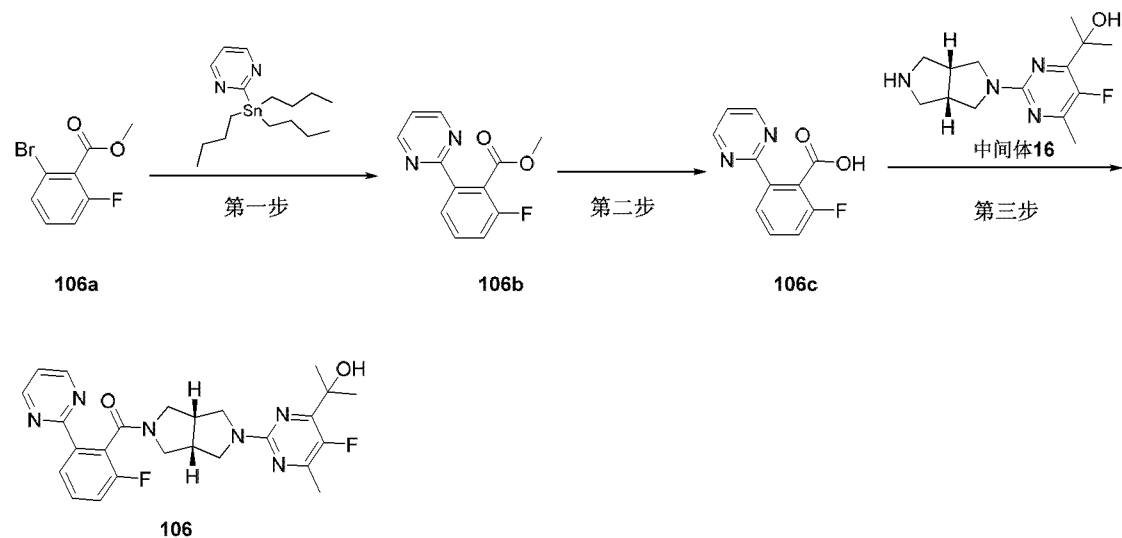
MS m/z (ESI): 454.2 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 (s, 2H), 7.74 (dd, $J = 9.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.5, 6.0$ Hz, 1H), 7.40 (td, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 6.65 (t, $J = 19.6$ Hz, 1H), 3.84 – 3.44 (m, 6H), 3.35 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 19.1, 14.1$ Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 22.0$ Hz, 6H).

5

实施例 106

化合物 106: ((3aR, 6aS) -5- (5-氟-4- (2-羟基丙烷-2-基) -6-甲基嘧啶-2-基) 六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2 (1H) -基) (2-氟-6- (嘧啶-2-基) 苯基) 甲酮的制备



10

第一步

N_2 保护下, 在化合物 106a (4 g, 17.16 mmol) 和 2-(三丁基甲锡烷基)嘧啶 (6.97 g, 18.88 mmol) 的 DMF (60 mL) 溶液中加入 CuI (653.81 mg, 3.43 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1.98 g, 1.71 mmol) 和 CsF (5.21 g, 34.30 mmol)。120℃反应 5 小时。冷却到室温后, 加入 150 毫升水, 用乙酸乙酯 (100 mL*2) 萃取。有机相合并后, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。得到的粗品经纯化得到化合物 106b (2.8 g, 产率 70.3%)。

15

MS m/z (ESI): 233.1 [M+1]

第二步

在化合物 106b (800 mg, 3.45 mmol) 的水 (5.0 mL) 和甲醇 (5.0 mL) 的混合溶液中加入氢氧化钠 (688.98 mg, 17.22 mmol)。25℃反应 3 小时。加入 2 N HCl 直至 pH=2, 用乙酸乙酯 (20 mL*2) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 得到化合物 106c (650 mg, 产率 86.5%)。

20

MS m/z (ESI): 219.0 [M+1]

25

第三步

在 106c (100 mg, 0.46 mmol) 和中间体 19 (129 mg, 0.46 mmol) 的乙腈 (3.0 mL)

溶液中加入四甲基氯代脲六氟磷酸酯 (257 mg, 0.92 mmol)和 N-甲基咪唑 (188 mg, 2.29 mmol)。25℃下搅拌 30 分钟。在反应液中加入 20 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (20 mL*2)。有机相合并后, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。得到的粗品用制备 HPLC 纯化, 得到化合物 106 (40 mg, 产率 18.2%)。

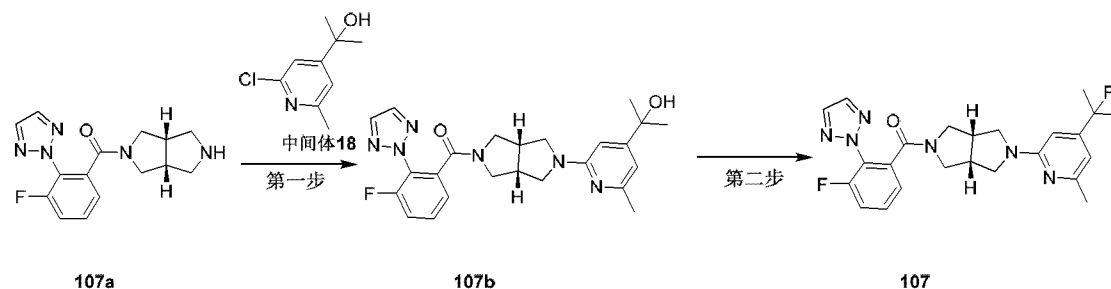
5 MS m/z (ESI): 481.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (dd, J = 42.9, 4.9 Hz, 2H), 8.01 (dd, J = 36.2, 7.8 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 8.1, 5.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.37 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 3.85 – 3.47 (m, 7H), 3.09 (dddd, J = 36.1, 22.9, 11.1, 7.0 Hz, 3H), 2.36 – 2.24 (m, 3H), 1.44 (d, J = 3.3 Hz, 6H).

10

实施例 107

化合物 107: (3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((3aR, 6aS)-5-(4-(2-氟丙烷-2-基)-6-甲基吡啶-2-基)六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮的制备



15

第一步

向圆底烧瓶中加入中间体 18 (61mg, 0.33 mmol), 107a (100 mg, 0.33 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 mg, 0.02 mmol), BINAP (25 mg, 0.04 mmol), 碳酸铯 (215 mg, 0.66 mmol) 和 Dioxane (2 mL), 混合物在氮气保护下 100℃ 搅拌 12 小时。反应液冷却后加入水 (5 mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (10 mL*3), 有机相合并干燥浓缩, 残渣经制备 HPLC 纯化, 得到化合物 107b (75 mg, 产率 50.7%)。

MS m/z (ESI): 451.2 [M+1]

第二步

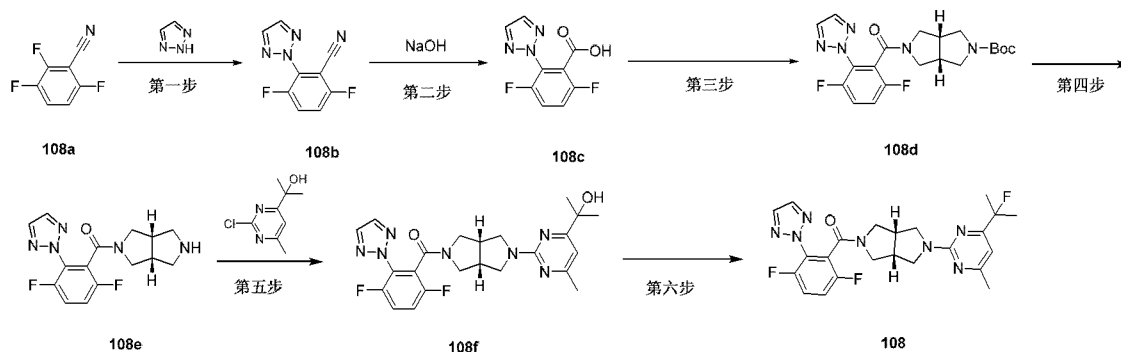
在 0℃下,将化合物 107b (75 mg, 0.17mmol),DAST(48 mg, 0.30mmol) 加入到 DCM (5 mL)中。将反应溶液在 25℃搅拌 0.5 小时,加入水 (20mL),再用二氯甲烷 (30ml*2) 萃取,并将合并的萃取物经 Na₂SO₄ 干燥,旋干,粗品通过制备 HPLC 得到化合物 107 (50 mg, 产率 66.4%)。

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

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (s, 2H), 7.71 – 7.57 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.71 – 3.41 (m, 5H), 3.30 – 2.91 (m, 5H), 2.33 (s, 3H), 1.63 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.58 (d, J = 1.5 Hz, 3H).

实施例 108

化合物 108: (3,6-二氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((3aR, 6aS)-5-(4-(2-氟丙烷-2-基)-6-甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮的制备



5

第一步

在中间体 108a (2.0 g, 12.7 mmol)和 2H-1,2,3-三唑 (0.88 g, 12.7 mmol)的 DMF (30 mL)溶液中加入碳酸钾 (5.28 g, 38.2 mmol)。70℃加热搅拌 3 小时。冷却到室温后，在反应液中加入 150 mL 水，乙酸乙酯萃取 (50 mL*3)。有机相合并后，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。得到的粗品经纯化得到化合物 108b (0.88 g, 产率 33.5%)。

10

MS m/z (ESI): 207.0 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (s, 2H), 8.07 (td, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 7.90 - 7.82(m, 1H).

15

第二步

在中间体 108b (1.0 g, 4.85 mmol)的 1,4-二氧六环 (5.0 mL)和水 (15 mL)的混合溶液中加入 NaOH (1.94 g, 48.5 mmol)。100℃加热搅拌 15 小时。冷却到室温后，在反应液中加入 2 N HCl 直至 pH 为 2~3，水相用二氯甲烷萃取 (20 mL*2)。有机相合并后，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到化合物 108c (0.89 g, 产率 81.5%)。

20

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

第三步

化合物 108d 的合成方法参照化合物 95c，以化合物 108c 替换化合物 95b，纯化得到化合物 108d (1.30 g, 产率 81.2%)。

MS m/z (ESI): 420.2 [M+1]

25

第四步

化合物 108e 的合成方法参照化合物 95d，以化合物 108d 替换化合物 95c，纯化得到化合物 108e (0.98 g, 产率 98.9%)。

MS m/z (ESI): 320.1 [M+1]

30

第五步

化合物 108f 的合成方法参照化合物 107b, 以化合物 108e 替换化合物 107a, 纯化得到化合物 108f (1.20 g, 产率 82.7%)。

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

第六步

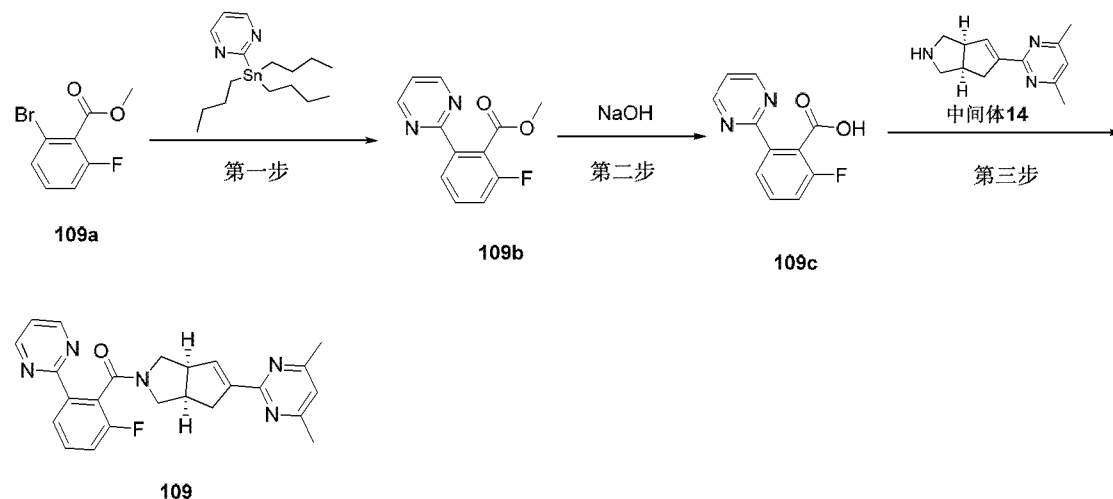
5 0℃下，在化合物 108f (180 mg, 0.383 mmol)的二氯甲烷 (5.0 mL)溶液中滴加 DAST (93 mg, 0.577 mmol)。保持 0℃反应 15 分钟。将反应液缓慢倒入 20 mL 水中，用二氯甲烷萃取 (20 mL*2)。有机相合并后，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。得到的粗品用制备 HPLC 纯化，得到化合物 108(88 mg, 产率 48.7%)。

MS m/z (ESI): 472.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 - 7.57 (m, 2H), 6.64 (dd, *J* = 4.3, 1.9 Hz, 1H), 3.80 - 3.42 (m, 6H), 3.32 - 2.95 (m, 4H), 2.32 (d, *J* = 11.9 Hz, 3H), 1.69 - 1.52 (m, 6H).

实施例 109

15 化合物 109: ((3aR, 6aS)-5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-3,3a, 4,6a-四氢环戊基[c]吡咯-2(1H)-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮的制备



第一步

20 N₂ 保护下，在化合物 109a (4 g, 17.16 mmol) 和 2-(三丁基甲锡烷基)嘧啶
(6.97 g, 18.88 mmol) 的 DMF (60 mL) 溶液中加入碘化亚铜(653.81 mg, 3.43
mmol)，Pd(PPh₃)₄ (1.98 g, 1.71 mmol) 和 CsF (5.21 g, 34.30 mmol)。115℃反应 5
小时。冷却到室温后，加入 150 毫升水，用乙酸乙酯 (100 mL*2)萃取。有机相
合并后，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。得到的粗品纯化得到化合物 109b (2.8
25 g, 产率 70.3%)。

MS m/z (ESI): 233.1 [M+1]

第二步

在化合物 109b (800 mg, 3.45 mmol) 的水 (5.0 mL) 和甲醇 (5.0 mL) 的混合溶液中加入氢氧化钠 (688.98 mg, 17.22 mmol)。25℃反应 3 小时。加入 2 N HCl 直至 pH=2, 用乙酸乙酯 (20 mL*2) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 得到化合物 109c (650 mg, 产率 86.5%)。

5 MS m/z (ESI): 219.0 [M+1]

第三步

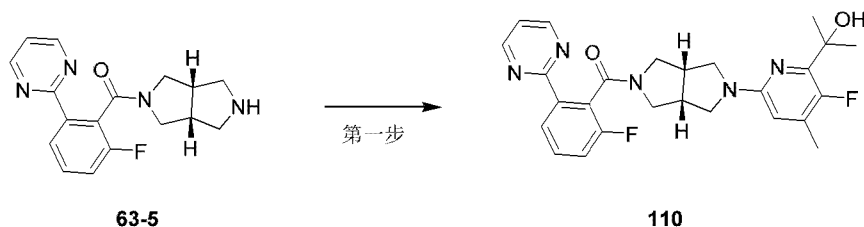
在化合物 109c (100 mg, 0.46 mmol) 和中间体 14 (132 mg, 0.61 mmol) 的乙腈 (3.0 mL) 溶液中加入四甲基氯代脲六氟磷酸酯 (257 mg, 0.92 mmol) 和 N-甲基咪唑 (188 mg, 2.29 mmol)。25℃下搅拌 30 分钟。在反应液中加入 20 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (20 mL*2)。有机相合并后, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。得到的粗品用制备 HPLC 纯化, 得到化合物 109 (20 mg, 产率 10.5%)。

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

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.69 (dd, *J* = 24.8, 4.9 Hz, 1H), 8.12 - 7.90 (m, 1H), 7.67 - 7.37 (m, 2H), 7.30 - 7.02 (m, 2H), 6.86 - 6.65 (m, 1H),
15 3.95 - 3.47 (m, 4H), 3.23 - 2.55 (m, 4H), 2.49 - 2.34 (m, 6H).

实施例 110

化合物 110: ((3aR, 6aS) -5- (5-氟-6- (2-羟基丙-2-基) -4-甲基吡啶-2-基) 六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2 (1H) -基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮的制备



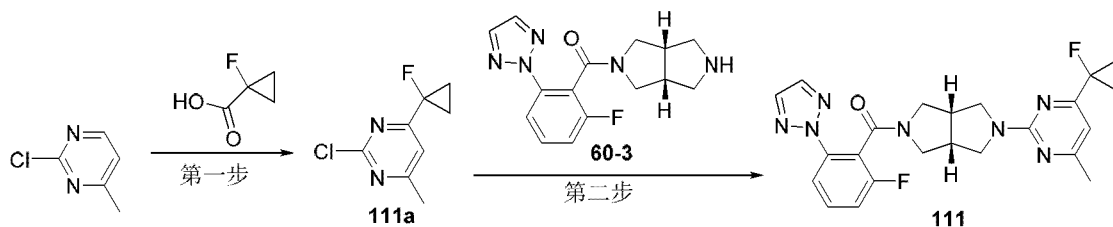
20

化合物 110 的合成方法, 参考化合物 60 的合成方法, 以化合物 63-5、中间体 15 为原料, 得到化合物 110 (45 mg, 32.6%)。

MS: m/z (ESI): 480.2 [M+1]

25 实施例 111

化合物 111: (2-氟-6- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) ((*cis*) -5- (4- (1-氟环丙基) -6-甲基嘧啶-2-基) 六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2 (1H) -基) 甲酮的制备



第一步

将 2-氯-4-甲基嘧啶 (300 mg, 2.33 mmol) 溶解在乙腈 (5 mL) 中, 加入 1-氟环丙烷羧酸 (485 mg, 4.66 mmol), 氮气保护下加热至 80°C, 一次性加入硝酸银 (792 mg, 4.66 mmol) 的 1 mL 水溶液, 然后缓慢滴加过硫酸铵 (1.06 g, 4.65 mmol) 的 4 mL 水溶液, 约 1 小时滴加完, 80°C 继续反应 3 小时。反应液冷却至室温, 倒入 50 mL 水中, 加入 5 mL 氨水, 乙酸乙酯萃取 (50 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯体系) 纯化得到化合物 111a (150 mg, 产率 34.4%)。

10 MS m/z (ESI): 187.0 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.63 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.70 - 7.62 (m, 2H), 1.43 - 1.38 (m, 2H).

第二步

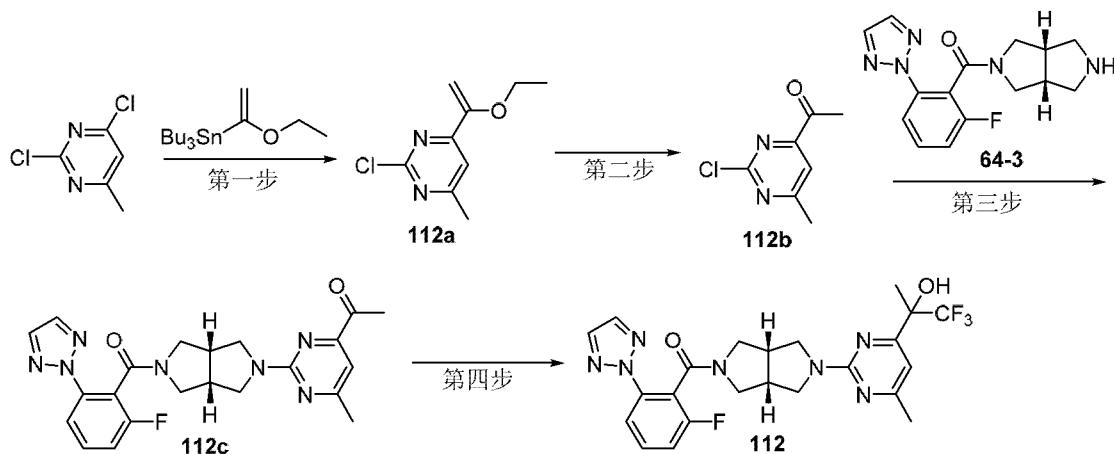
将化合物 60-3 (100 mg, 0.332 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 加入化合物 111a (68 mg, 0.364 mmol) 和碳酸铯 (216 mg, 0.663 mmol), 加热至 110°C 反应 1 小时。反应液冷却至室温, 倒入 50 mL 水中, 乙酸乙酯萃取 (50 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用反向制备 HPLC 色谱法 (乙腈/水体系) 纯化得到化合物 111 (122.5 mg, 产率 81.8%)。

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

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.78 - 3.64 (m, 2H), 3.55 - 3.40 (m, 4H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 3.15 - 2.92 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.48 - 1.24 (m, 4H).

25 实施例 112

化合物 112: (2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯基) ((*cis*)-5-(4-甲基-6-(1,1,1-三氟-2-羟基丙烷-2-基) 嘧啶-2-基) 六氢吡咯[3,4-*c*]吡咯-2(1H)-基) 甲酮的制备



第一步

将2,4-二氯-6-甲基嘧啶(2.0 g, 12.3 mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(30 mL)中,加入三丁基(1-乙氧基乙烯)锡(4.43 g, 12.3 mmol),双三苯基磷二氯化钯(215 mg, 0.306 mmol),氮气置换三次,加热至100℃反应4小时。反应液冷却至室温,倒入100 mL水中,氟化钾沉淀,过滤并用乙酸乙酯(80 mL)洗涤。分液,水相用乙酸乙酯萃取(50 mL)。合并有机相,依次用水(50 mL)、饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,残渣用硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯体系)纯化得到化合物112a(2.0 g, 产率82.1%)。

MS m/z (ESI): 199.1 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.55 (s, 1H), 5.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.97 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

第二步

将化合物112a(800 mg, 4.03 mmol)溶解在无水四氢呋喃(15 mL)中,加入盐酸溶液(2 M, 5 mL),室温反应2小时。反应液倒入50 mL水中,乙酸乙酯萃取(50 mL*2)。合并有机相,依次用水(50 mL)、饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到粗产品化合物112b(600 mg, 产率87.3%)。

MS m/z (ESI): 171.0 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).

第三步

将化合物64-3(150 mg, 0.498 mmol)溶解在1,4-二氧六环(3 mL)中,加入化合物112b(102 mg, 0.598 mmol)和碳酸铯(324 mg, 0.994 mmol),加热至100℃反应2小时。反应液冷却至室温,倒入50 mL水中,乙酸乙酯萃取(30 mL*2)。合并有机相,依次用水(30 mL)、饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,残渣用硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯体系)纯

化得到化合物 112c (100 mg, 产率 46.1 %)。

MS m/z (ESI): 436.2 [M+1]

第四步

将化合物 112c (80 mg, 0.184 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (3 mL) 中, 加入
5 氟化铯 (28 mg, 0.184 mmol), 冷却至 0℃, 缓慢滴加(三氟甲基)三甲基硅烷 (131
mg, 0.921 mmol), 升至室温反应 1 小时。反应液倒入 50 mL 水中, 乙酸乙酯萃
取 (30 mL*2)。合并有机相, 依次用水 (30 mL)、饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗
涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用反向制备 HPLC 色谱法 (乙
腈/水体系) 纯化得到化合物 112 (54.4 mg, 产率 58.6 %)。

10 MS m/z (ESI): 506.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.69
- 7.64 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.80 - 3.69
(m, 2H), 3.59 - 3.42 (m, 4H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.11 - 2.97 (m, 3H), 2.32 (s, 3H),
1.61 (s, 3H).

15

生物学测试评价

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

20 一、细胞功能实验

测试例 1、本发明化合物在稳定表达 OX1 和 OX2 受体细胞对钙流影响的测
定

1. 实验目的:

检测化合物对 CHO-K1/human OX1R 以及 CHO-K1/human OX2R 细胞钙流活
25 动的抑制作用。

2. 实验仪器和试剂

2.1 仪器:

30 384 孔-细胞培养板 (Corning: 3764);
读板仪 FLIPR Tetra (Molecular Device)。

2.2 试剂:

DMEM, high glucose (Gibco: 12100);
35 胎牛血清 (Biosera: FB-1058/500);
P/S (Biosera: XC-A4122);

5X Matrigel (Corning: 354230) ;

HBSS (Sigma: H1387) ;

HEPES (Invitrogen: 15630080) ;

Fluo-8 AM (AAT Bioquest: 21080) ;

5 Probenecid (Sigma: P8761) ;

Pluronic F-127 (Sigma: P2443-250G) ;

1000X Fluo-8 AM (2 mM) : Fluo-8 AM溶于DMSO, 振荡1-2min, 分装后于-20℃保存;

完全培养基: DMEM + 10% FBS + 1X P/S;

10 细胞接种培养基: DMEM + 10% FBS + 1X PS;

实验缓冲液: 1X HBSS + 20mM HEPES + 1 mM Probenecid + 0.025% Pluronic F-127;

1X Matrigel: 用DMEM稀释5X Matrigel;

细胞株: CHO-K1/human OX1R和CHO-K1/human OX2R的细胞系。

15

3. 实验方法:

1) CHO-K1/human OX1R以及CHO-K1/human OX2R细胞株分开培养于完全培养基中, 37℃, 5% CO₂至70%~90%融合度;

2) 用1X Matrigel包被384孔-细胞培养板, 每孔包被5uL, 室温10-30分钟;

20 3) 将细胞消化处理重悬于细胞接种培养基中, 分别接种CHO-K1/human OX1R以及CHO-K1/human OX2R细胞株8,000个细胞/孔/20μL至两块384孔-细胞培养板中, 于37℃, 5% CO₂培养24小时;

4) 将细胞培养板从CO₂培养箱取出, 于室温平衡10分钟;

25 5) 取出1000X Fluo-8 AM, 用平衡至室温的实验缓冲液1稀释成1X Fluo-8 AM, 浓度2 μM;

6) 去除细胞培养板的培养基, 每孔加入20μL 1X Fluo-8 AM, 室温300 rpm离心60秒后, 于室温避光孵育1小时;

7) 确定OX1和OX2受体激动剂的EC80 (OX-A for OX1R assays, OX-B for OX2R assays) : 分别配制稀释OX1和OX2受体激动剂工作液, 用FLIPR Tetra将稀释的OX1和OX2受体激动剂分别加入CHO-K1/human OX1R以及CHO-K1/human OX2R细胞株相应384孔-细胞培养板的实验孔中, 同时读取收集数据, 根据下面实验数据处理方法分别得到OX-A和OX-B的EC80;

30 8) 重复操作步骤1-7, 配置阳性化合物(suvorexant和seltorexant)以及待测化合物, 用FLIPR Tetra将稀释的化合物(11个浓度点)加入相应的两块384-孔细胞培养板的实验孔中15分钟后, 根据先前得到的EC80分别在两种细胞株的块孔板上加入OX1和OX2受体激动剂, 同时读取收集数据, 确定阳性化合物和待测化合物

的IC50。

4. 实验数据处理方法:

FLIPR Tetra读取收集荧光信号值（RFU），取最大RFU值，根据Low control（DMSO对照物）和High control（100 nM阳性化合物）实验组的读值，计算百分比抑制(激活)的数据{ $\%抑制(激活)率 = (RFU_{sample} - RFU_{low\ control}) / (RFU_{high\ control} - RFU_{low\ control}) \times 100$ }，使用Prism8拟合百分比抑制(激活)率和11个点浓度数据至参数非线性逻辑公式计算出化合物的IC50值。

5. 实验结果:

化合物编号	OX1R IC ₅₀ (nM)	OX2R IC ₅₀ (nM)	选择倍数
Seltorexant	725	26.8	27
3	3699	44.4	83
43	10193	99.9	102
45	4329	52.2	83
48	24403	74.5	328
50	5840	71.1	82
56	3321	8.2	405
57	3049	9.7	314
60	13470	55.2	244
85	13714	58.5	234
91	3160	35.9	88
93	1062	8.7	122
94	1204	25.2	48
95	1324	27.0	49
97	263	7.26	36

本发明的化合物在稳定表达OX2受体受体细胞对钙流影响实验中显示出良好的抑制作用，且化合物对OX2受体的抑制效果显著优于OX1受体，具有较好的选择性。

二、药代动力学评价试验

大鼠药代动力学评价试验

1. 研究目的:

以SD大鼠为受试动物，研究本发明化合物，在5 mg/kg剂量下口服给药在大鼠体内（血浆）的药代动力学行为。

2. 实验方案:

2.1 实验药品:

本发明实施例化合物, 自制。

5 2.2 实验动物:

SD 大鼠每组 3 只, 雄性, 上海杰思捷实验动物有限公司, 动物生产许可证号(SCXK (沪) 2013-0006 N0.311620400001794)。

2.3 制剂处方:

口服给药药物配制: 20%HP- β -CD in Water

10 称取 20 g HP- β -CD 粉末, 溶于 100 mL 纯净水, 涡旋、混匀、超声, 得到澄清溶液。

称取实施例化合物加入 20 mL 玻璃瓶中, 加入该溶液, 超声 10 分钟, 得到无色澄清溶液, 浓度为 0.5 mg/mL。

2.4 给药:

15 SD 大鼠 3 只, 雄性, 禁食一夜后分别 p.o.;

p.o.剂量为 5 mg/kg, 给药体积 10 mL/kg。

2.5 样品采集:

血液采集: 大鼠于给药前和给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8、24h 颈静脉采血 0.2 mL, 置于 EDTA-K₂ 抗凝管中, 4℃ 6000 rpm 离心 6 min 分离血浆, 于
20 -80℃保存; 给药后 4 h 进食。

脑组织采集: 实验动物 CO₂ 安乐死后, 于给药后 0.25 h、0.5 h、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、24 h 采集脑组织, 脑组织用预冷 PBS 冲洗干净后, 擦干, 称重, 于-80℃保存。

2.6 样品处理:

25 1) 血浆样品 40 μ L 加入 160 μ L 乙腈沉淀, 混合后 3500 $\times$ g 离心 5~20 分钟。

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

2.7 液相分析:

● 液相条件: Shimadzu LC-20AD 泵

30 ● 色谱柱: Agilent ZORBAX XDB-C18 (50 $\times$ 2.1 mm, 3.5 μ m)移动相: A 液为 0.1%甲酸水溶液, B 液为乙腈

● 流速: 0.4 mL/min

● 洗脱时间: 0-4.0 分钟, 洗脱液如下:

时间/分钟	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%

0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

3. 试验结果与分析：

药代动力学主要参数用 WinNonlin 6.1 计算得到，大鼠药代实验结果如下所示：

编号	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng/mL*h)	C _{max} (ng/mL)
		Brain	Brain
Seltorexant	0.25	79	130
实施例 57	0.5	279	110
实施例 93	0.6	130	124
实施例 95	0.25	821	394
实施例 97	0.5	335	420

5

4. 实验结论：

数据显示，在大鼠药代动力学评价实验中，本发明实施例化合物口服给药后显示出较高的暴露量，尤其是在脑中的暴露量较高。

10 三、遥测脑电和肌电睡眠技术评价本发明化合物对大鼠睡眠结构的作用

1. 实验目的

本实验利用 DSI 公司的遥测脑电和肌电系统，检测本发明化合物对 SD 大鼠睡眠结构的影响。

15

2. 实验仪器与试剂

2.1. 主要仪器

DSI 遥感测压系统：植入子型号：TL11M2-F40-EET, Data Sciences International.
HD-S02, Data Sciences International.

20

数据采集软件：Ponemah Software 5.0, Data Sciences International.

数据分析软件：NeuroScore, Data Sciences International.

精密电子天平：德国赛多利斯股份有限公司，批号 35292154

电子天平：常州科源电子仪器有限公司，（苏）制 00000409 号

超声仪：昆山市超声仪器有限公司，KQ3200DE

恒温磁力搅拌器：上海司乐仪器有限公司，85-2 型

漩涡仪：上海康禾光电仪器有限公司，H-101

2.2. 主要试剂

5 HP- β -CD

3. 实验过程

3.1. 实验动物购买和适应

SD 大鼠，动物到设施时体重为 190~210g（5-6W）。动物到达设施后，将其
10 饲养于严格控制环境条件的动物饲养间中，适应期为 7-9 天。适应期内，将实验动物置于 12h 明暗交替环境中适应调整节律时间，每天监测动物的健康状况。

3.2. 分组

所有动物按体重在到达动物设施，经适应性饲养，手术植入电极，只数满足
每组至少 6 只，符合统计学检验的要求及药效学指导原则的要求。

15 3.3. 实验流程

1) 手术植入电极：将实验动物置于 12h 明暗交替环境中适应 7-9 天（关灯：07:00；
开灯：19:00）。实验当天用舒泰（i.p., 20mg/kg），联合噻拉嗪（i.p., 8mg/kg）麻
醉动物，麻醉后，脑立体定位仪固定，头部手术区域备皮，颅骨钻孔并埋植电极。
同时将 2 根肌电电极分别平行穿入颈部肌肉内，并用缝合线固定两端，避免其末
20 端相互接触。然后植入子体置于背部皮下，对手术伤口缝合并进行消毒。

2) 术后护理：术后将大鼠小心放入干净恢复笼内，侧卧位，保证呼吸道通畅。
12h 明暗自动交替（关灯：07:00，开灯：19:00），恒温 20-26℃，相对湿度 40-70%。
手术后给予动物 3 天护理，手术切口局部给予头孢拉定粉末处理，皮下给予庆大
霉素 4~8 mg/kg，并连续 3 天皮下注射美洛昔康 0.1 ml/只，恢复 7-10 天后进行实
25 验，并根据动物体重随机分组。

3) 给药方案及指标监测：术后 7-10 天进行基础脑电、肌电记录，基础脑电、肌
电记录完成后开始给药，连续给药七天。在给药第 1 天，第 7 天，当天 11:00 开
始进行给药前 1 h 脑电、肌电记录，并于 12:00 给药，之后进行给药后 24 h 脑电、
肌电记录。

4) 实验指标: 给药后, 不同组别之间 NREM、REM 的潜伏期时间变化; 给药后 24 小时内 Wake、NREM 和 REM 的时间变化。

4. 数据采集及分析

- 5 原始数据由DSI系统Ponemah软件采集, 用NeuroScore软件和GraphPad Prism软件分析。实验数据由平均值 $\pm$ 标准误 (Mean $\pm$ SEM) 表示, 采用ANOVA进行统计分析, $P < 0.05$ 表示有显著性差异。

5. 实验结果

- 10 溶媒对照组动物清醒/睡眠状态分布符合昼夜节律, 未见溶媒对动物睡眠结构有明显影响, 且在不同清醒/睡眠阶段的分布符合文献报道情况, 模型成功且稳定。

对 vehicle 组及给药组每只动物在给药前 1h 至给药后不同睡眠阶段进行分析, 以 1h 为单位取各组均值, 分析各组在不同睡眠阶段的时间分布变化。

- 15 对关灯阶段, 对给药后 1h、3h、5h、7h, 动物在不同睡眠阶段的总时间长度进行统计, 分析不同给药组间药效影响。

对开灯阶段, 对开灯后后 1h、3h、5h、7h, 动物在不同睡眠阶段的总时间长度进行统计, 分析不同给药组间药效影响。

- 20 6. 实验结论

本发明实施例化合物在较低的剂量即可显著降低 NREM/REM 潜伏期和清醒总时长; 显著增加 NREM 总时长, 对总 REM 时间无影响, 嗜睡风险低。可见本发明化合物对大鼠有良好的促进睡眠作用, 并且嗜睡风险低。

- 25 四、CYP 酶单点抑制试验

1. 实验目的

采用人肝微粒体孵育体系, 利用单点法快速预测化合物对 CYP450 酶亚型的抑制情况。

30

2. 实验步骤

2.1 溶液配制

称取 NADPH(还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸)加 100 mM 磷酸缓冲液, 终浓度为 2.5 mM。50 μ L 20 mg/mL 微粒体, 加 4 mL 100 mM 磷酸缓冲液, 混匀得 0.25 mg/mL 微粒体。

5 待测化合物反应液的配制:

称取待测实施例化合物, 用 DMSO 稀释至 10 mM, 再用 100 mM 磷酸缓冲液稀释至 100 μ M。

2.2 实验流程:

1. 在 96 孔板中, 加入 40 μ L 肝微粒体、10 μ L 底物、10 μ L 待测化合物, 预
10 孵育 3 min。
2. 加入 NADPH 40 μ L。
3. 在 20 min 时加入 300 μ L 含有内标的乙腈终止液。
4. 离心进样。

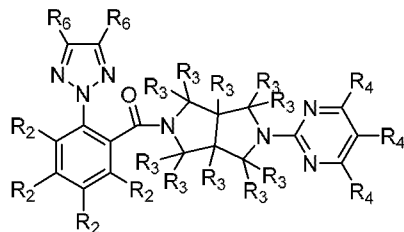
15 3. 实验结果:

化合物	IC ₅₀ (μ M)			
	1A2	2C9	2C19	2D6
Seltorexant	46.3	>100	9.1	61.6
60	>100	/	/	/
93	>100	>100	82.7	>100
95	>100	>100	82.7	>100

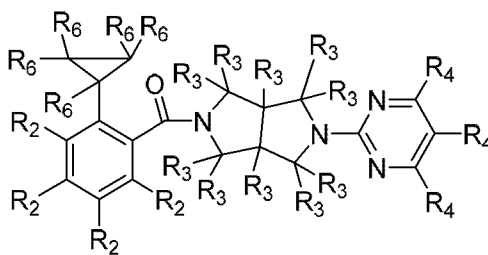
注: “/” 表示未测试。

权利要求书:

1. 一种化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 所述化合物如以下任一通式所示:

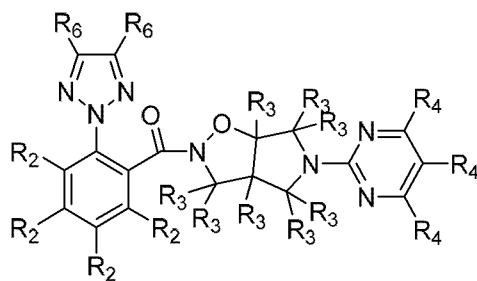


II-1

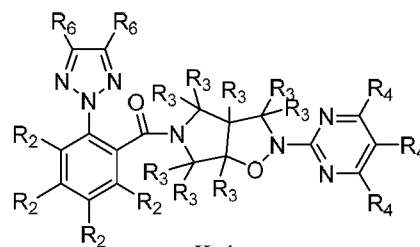


II-2

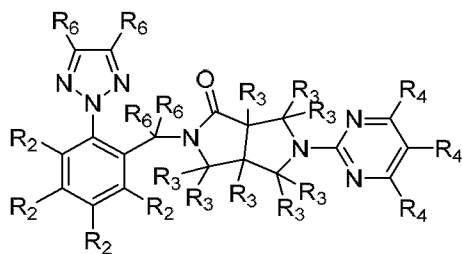
5



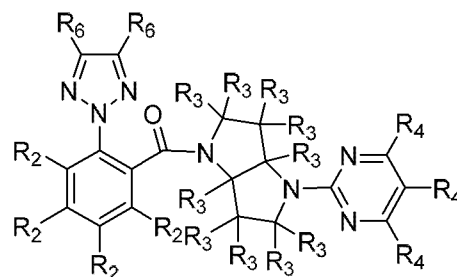
II-3



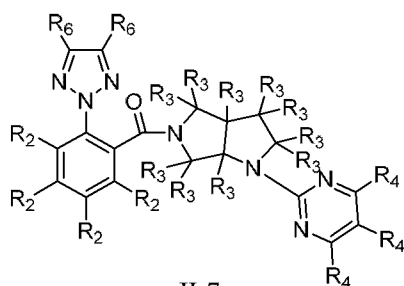
II-4



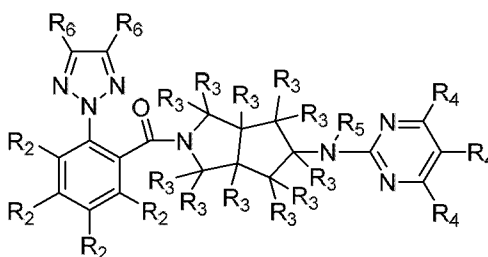
II-5



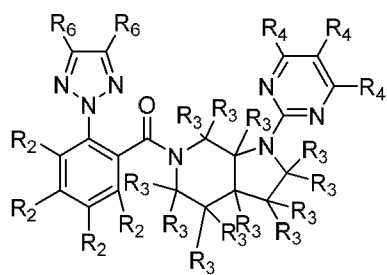
II-6



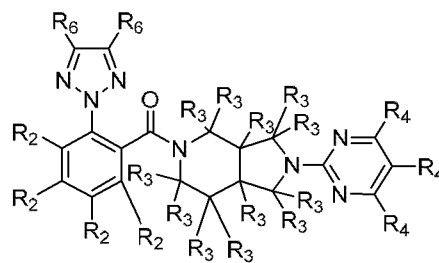
II-7



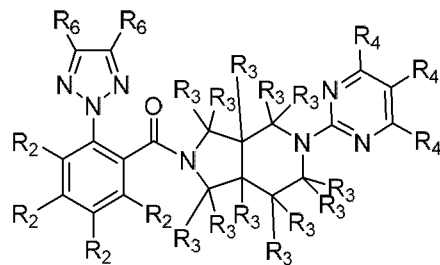
II-8



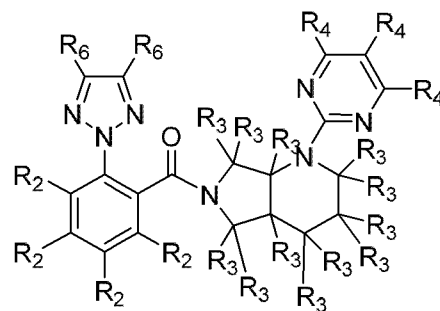
II-9



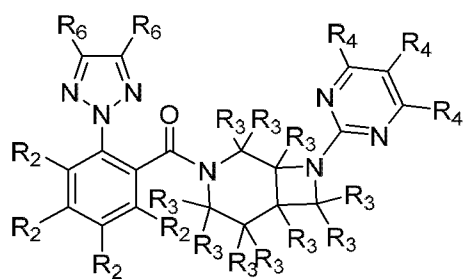
II-10



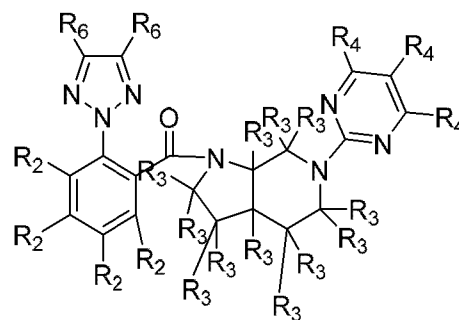
II-11



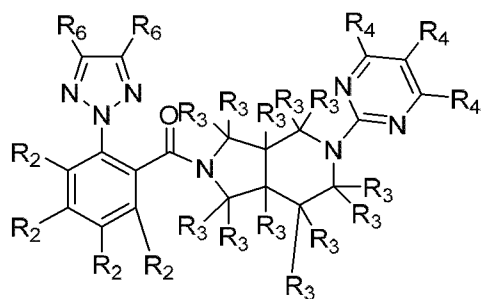
II-12



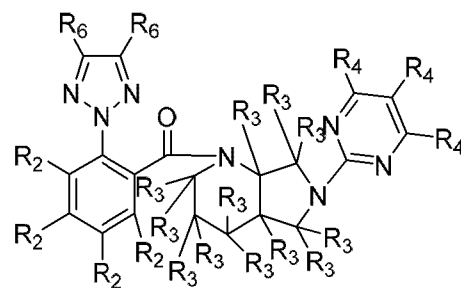
II-13



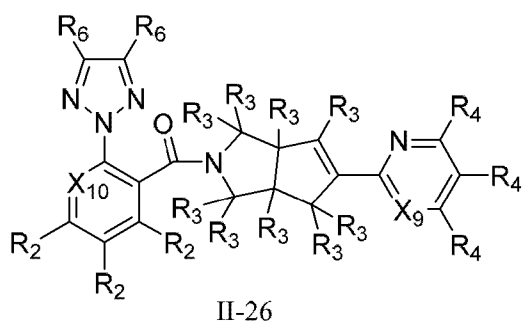
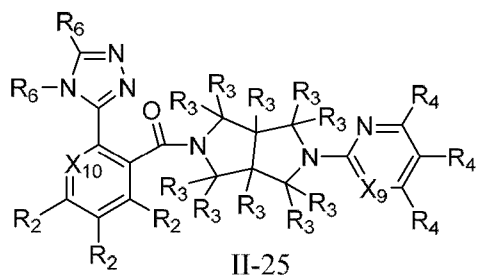
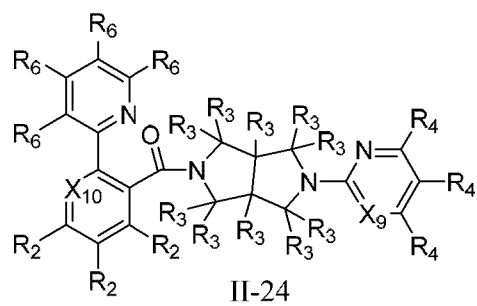
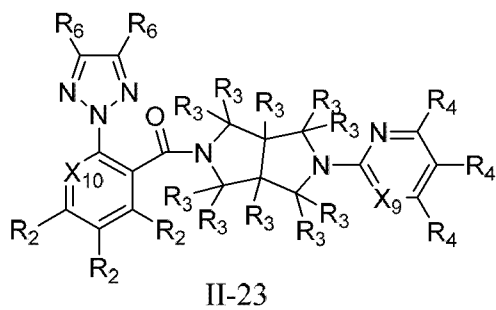
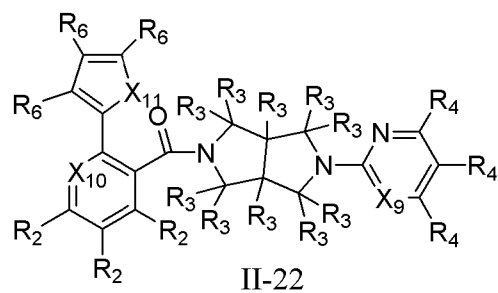
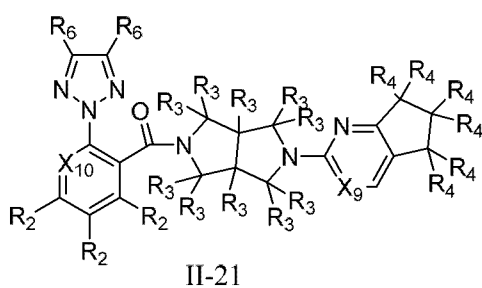
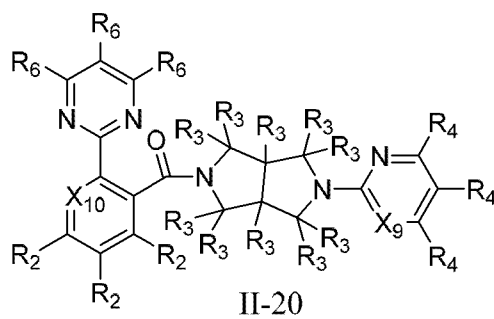
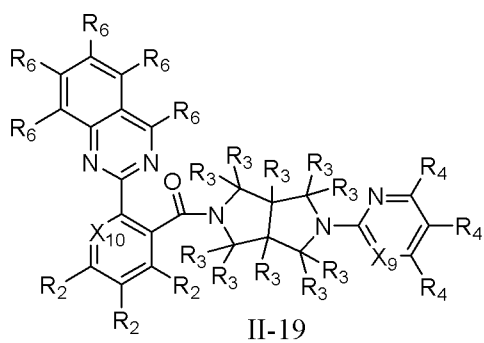
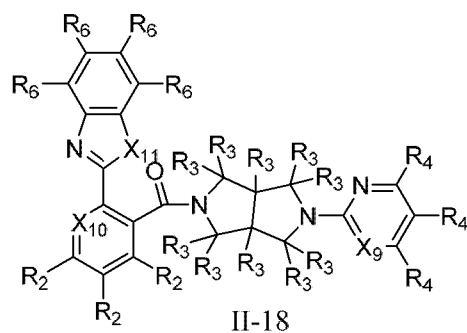
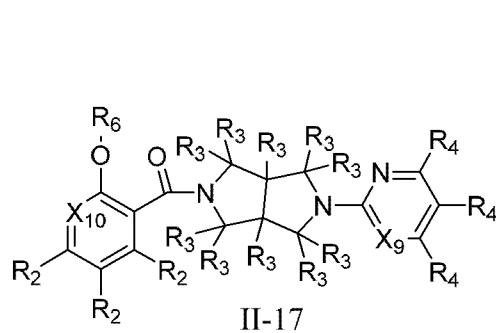
II-14

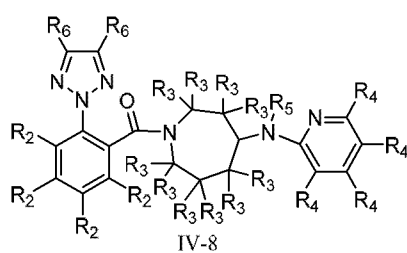
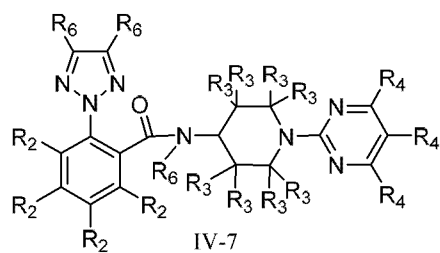
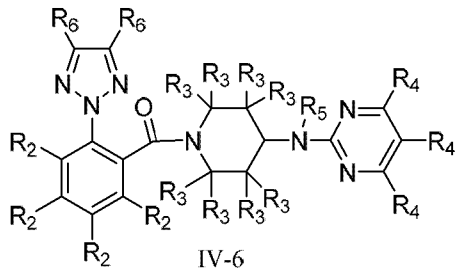
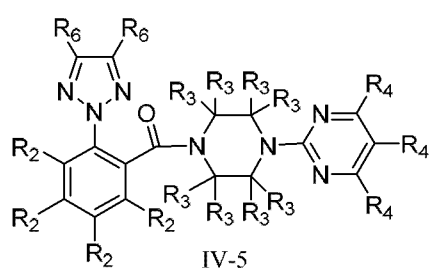
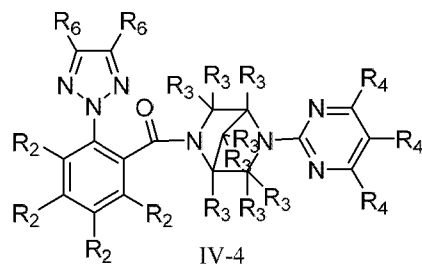
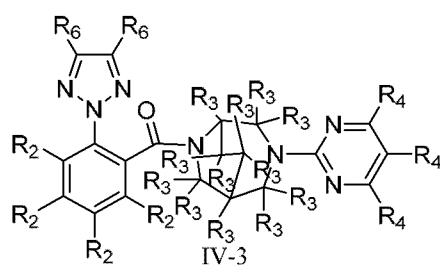
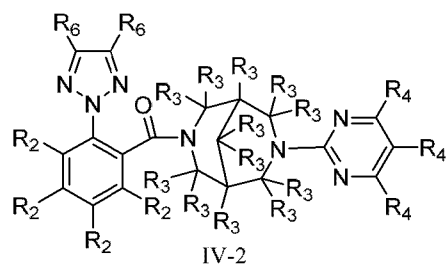
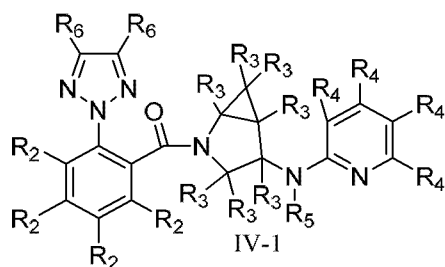
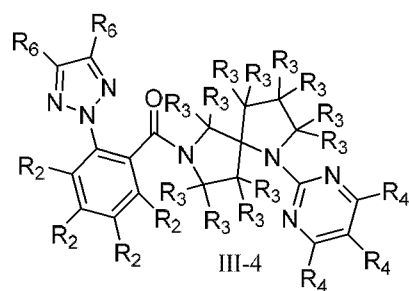
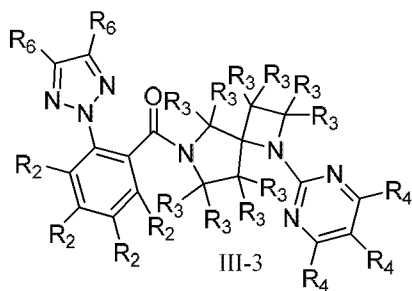
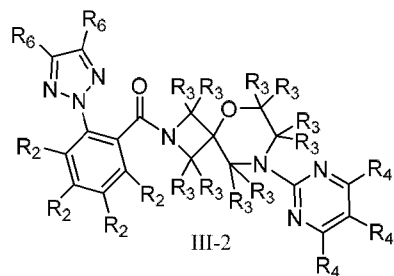
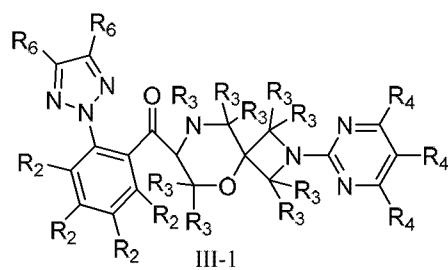


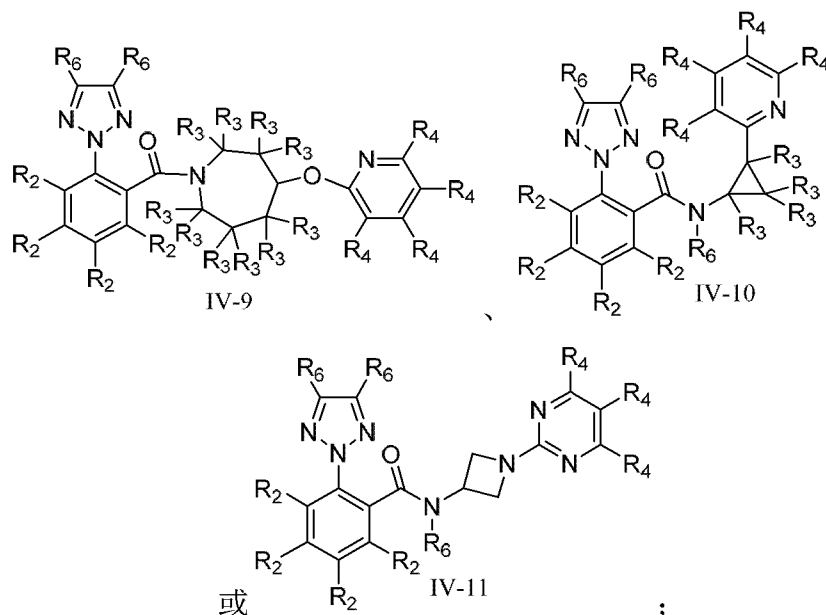
II-15



II-16







X_9 为 CR_4 或 N ;

X_{10} 为 CR_2 或 N ;

5 X_{11} 为 O 或 S;

R_2 、 R_3 、 R_4 分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代；

任选地，R₂、R₃、R₄中的任意两个或多个可连接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代；

R_2 、 R_3 、 R_4 各自独立地优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{1-8} 羟基烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

更优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-8

元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

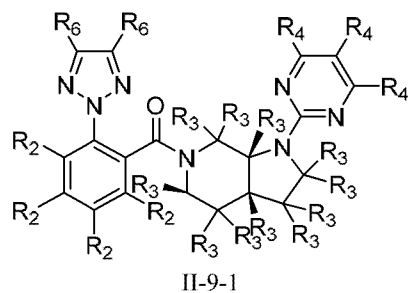
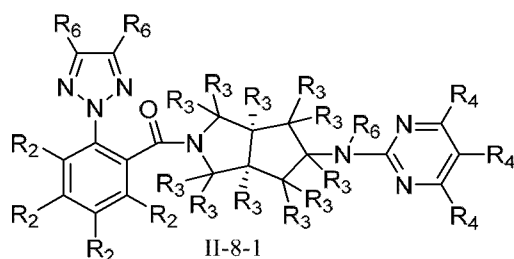
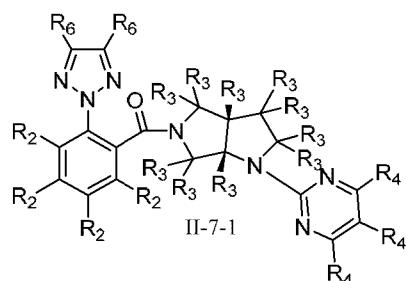
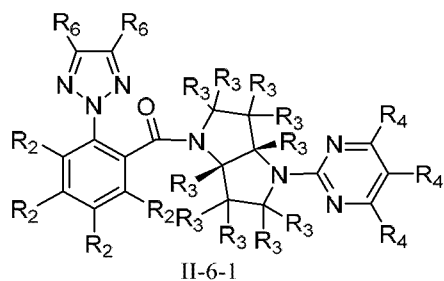
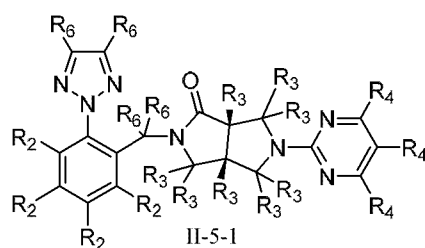
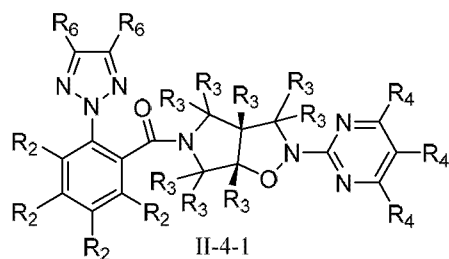
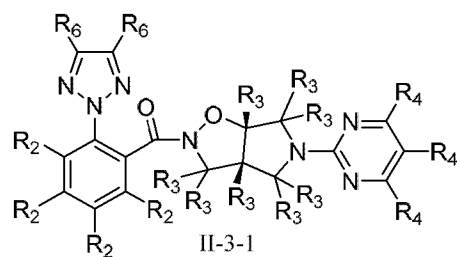
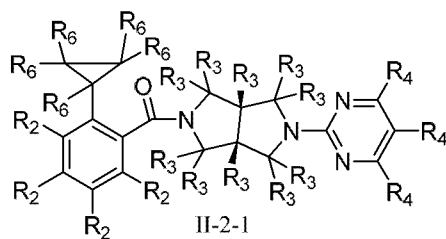
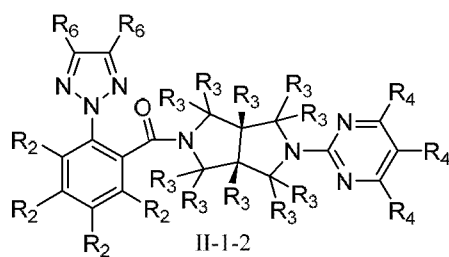
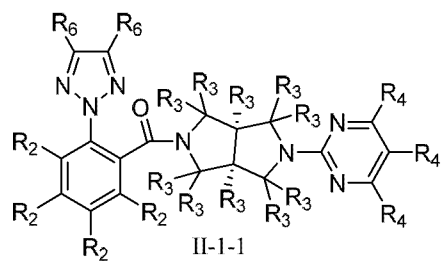
R₆分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选可以进一步被取代；

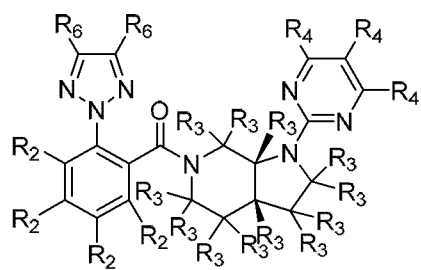
R₆分别独立地优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈氘代烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈羟烷基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈卤代烷氧基、C₁₋₈羟基烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈氘代烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈羟烷基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈卤代烷氧基、C₁₋₈羟基烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈氘代烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈羟烷基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈卤代烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

更优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

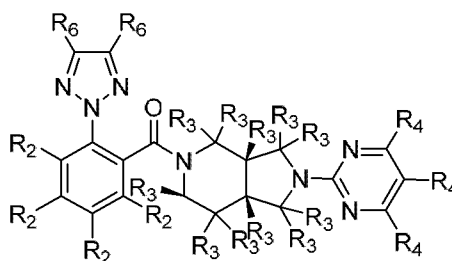
更进一步优选氢、卤素、氰基、C₁₋₆烷基，所述的C₁₋₆烷基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羟烷基和C₁₋₃烷氧基中的一个或多个取代基所取代。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 所述化合物进一步如以下通式所示:

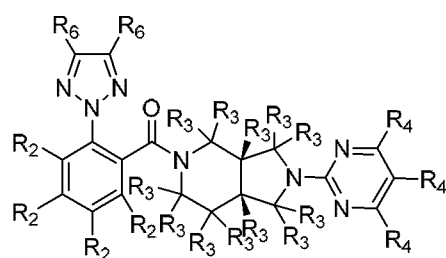




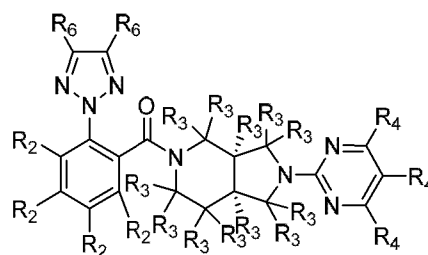
II-9-2



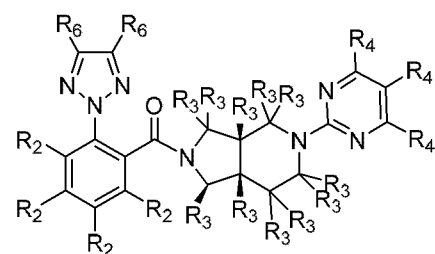
II-10-1



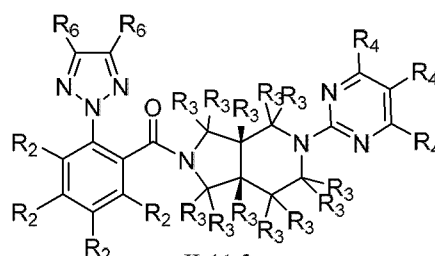
II-10-2



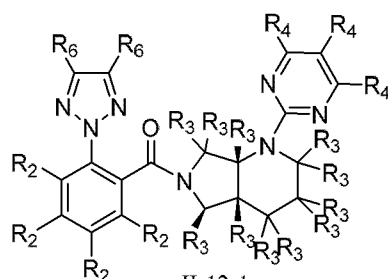
II-10-3



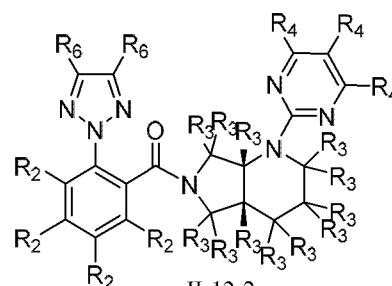
II-11-1



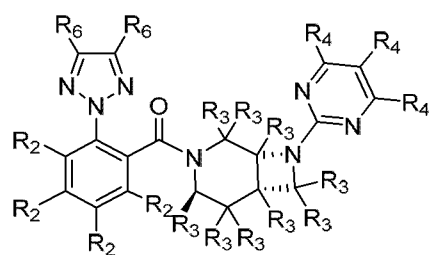
II-11-2



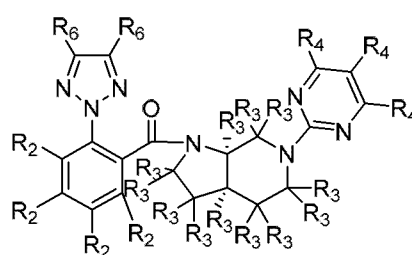
II-12-1



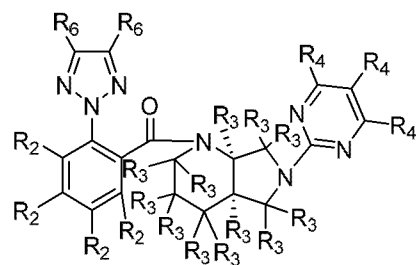
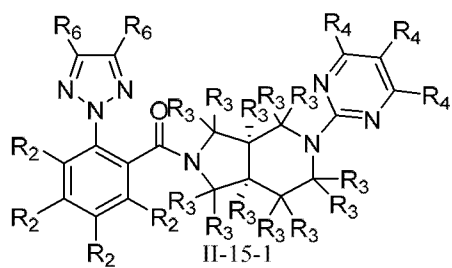
II-12-2



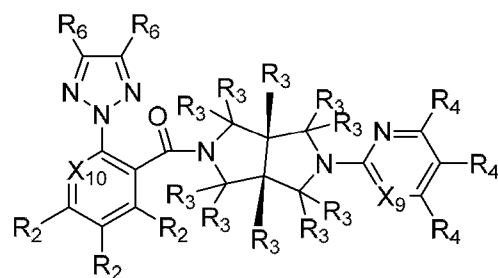
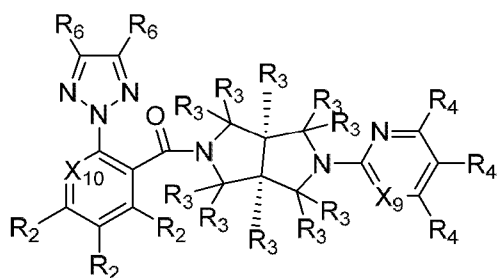
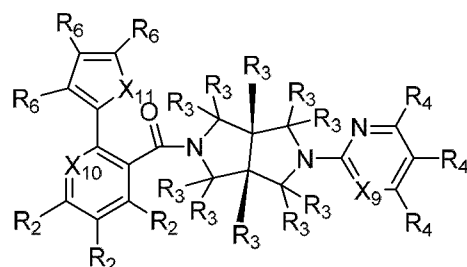
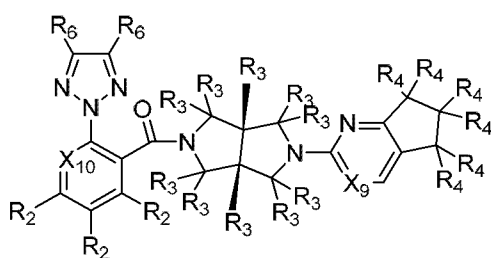
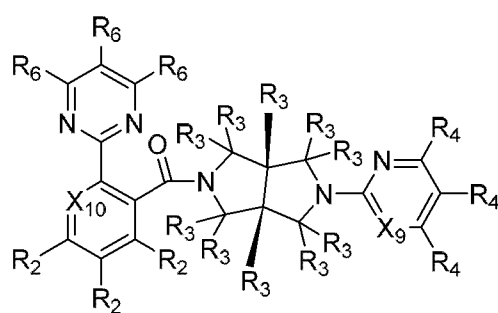
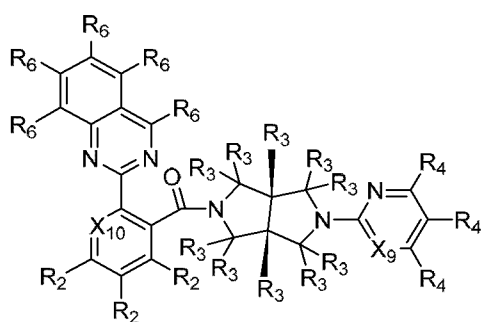
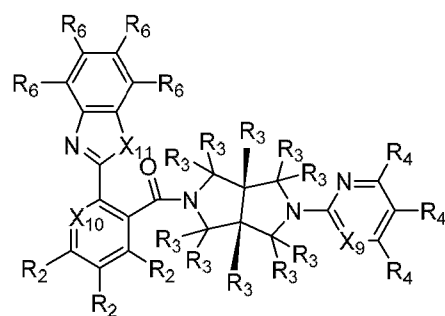
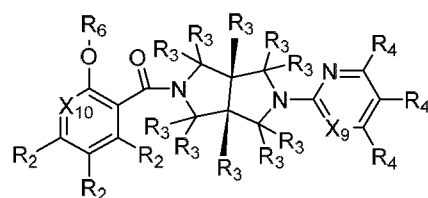
II-13-1

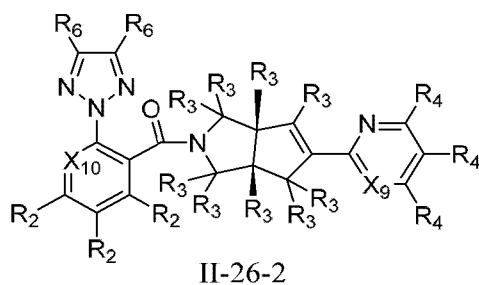
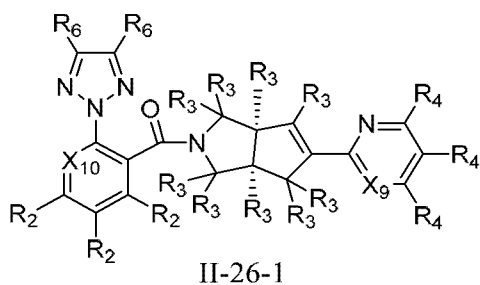
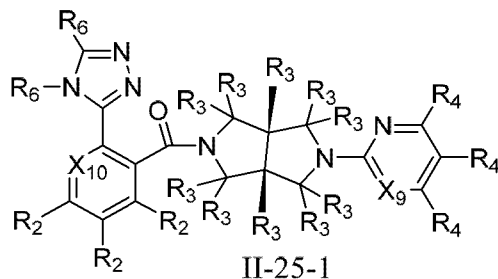
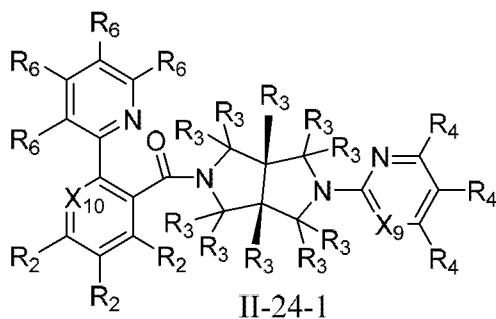


II-14-1

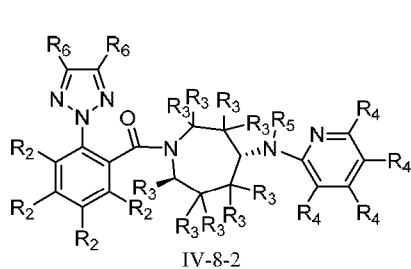
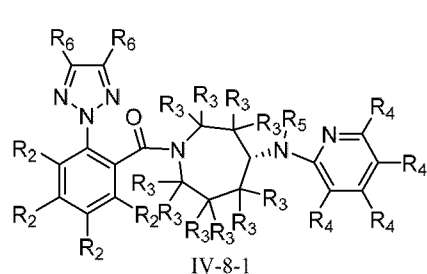
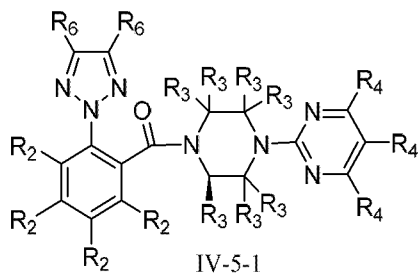
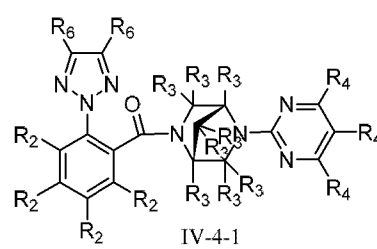
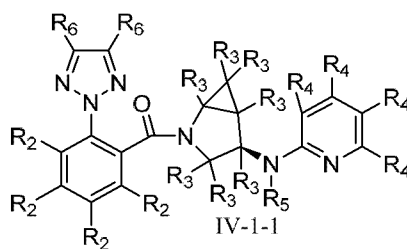


或

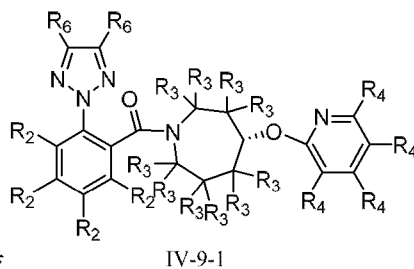




3. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其
5 特征在于，所述化合物进一步如以下通式所示：



或



- 10 4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受
盐，其特征在于，

R₆ 分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、

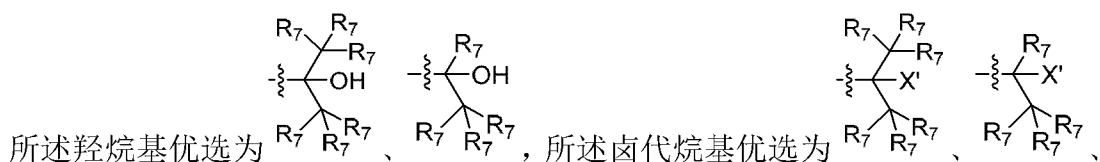
- 磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈氘代烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈羟烷基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈卤代烷氧基、C₁₋₈羟基烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈氘代烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈羟烷基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈卤代烷氧基、C₁₋₈羟基烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈氘代烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈羟烷基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈卤代烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 10 更优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟基烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 15 更进一步优选氢、卤素、氰基、C₁₋₆烷基，所述的C₁₋₆烷基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羟烷基和C₁₋₃烷氧基中的一个或多个取代基所取代。

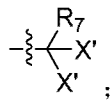
5. 根据权利要求1-4任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，

取代基R₄中的至少一个优选为支链烷基、含有多个取代基的直链烷基、环烷基，所述支链烷基、环烷基任选可进一步被一个或多个取代基取代；所述环烷基优选为环丙烷。

- 30 6. 根据权利要求1-4任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，

取代基R₄中的至少一个优选为羟烷基或卤代烷基，任选可以进一步被取代，



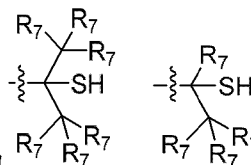


X'为卤素;

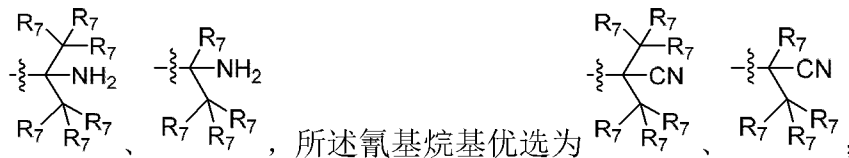
- 5 R_7 分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,任选可以进一步被取代。

7. 根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于,

取代基 R_4 中的至少一个优选为巯基烷基、氨基烷基、氰基烷基, 任选可以



进一步被取代, 所述巯基烷基优选为



- 15 R_7 分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,任选可以进一步被取代。

- 20 8. 根据权利要求 6-7 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于,

所述羟烷基、卤代烷基、巯基烷基、氨基烷基、氰基烷基的取代位置位于杂环上的 N 相邻的位置。

- 25 9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于,

所述化合物如通式 II-1、II-3、II-4、II-5、II-6、II-7、II-8、II-9、II-10、II-11、II-12、II-13、II-14、II-15、II-16、II-21、II-23 或 II-26 所示;

- 30 至少一个取代基 R_2 为卤素, 所述卤素优选位于三氮唑的邻位或间位, 更优选位于邻位;

所述卤素优选为氟。

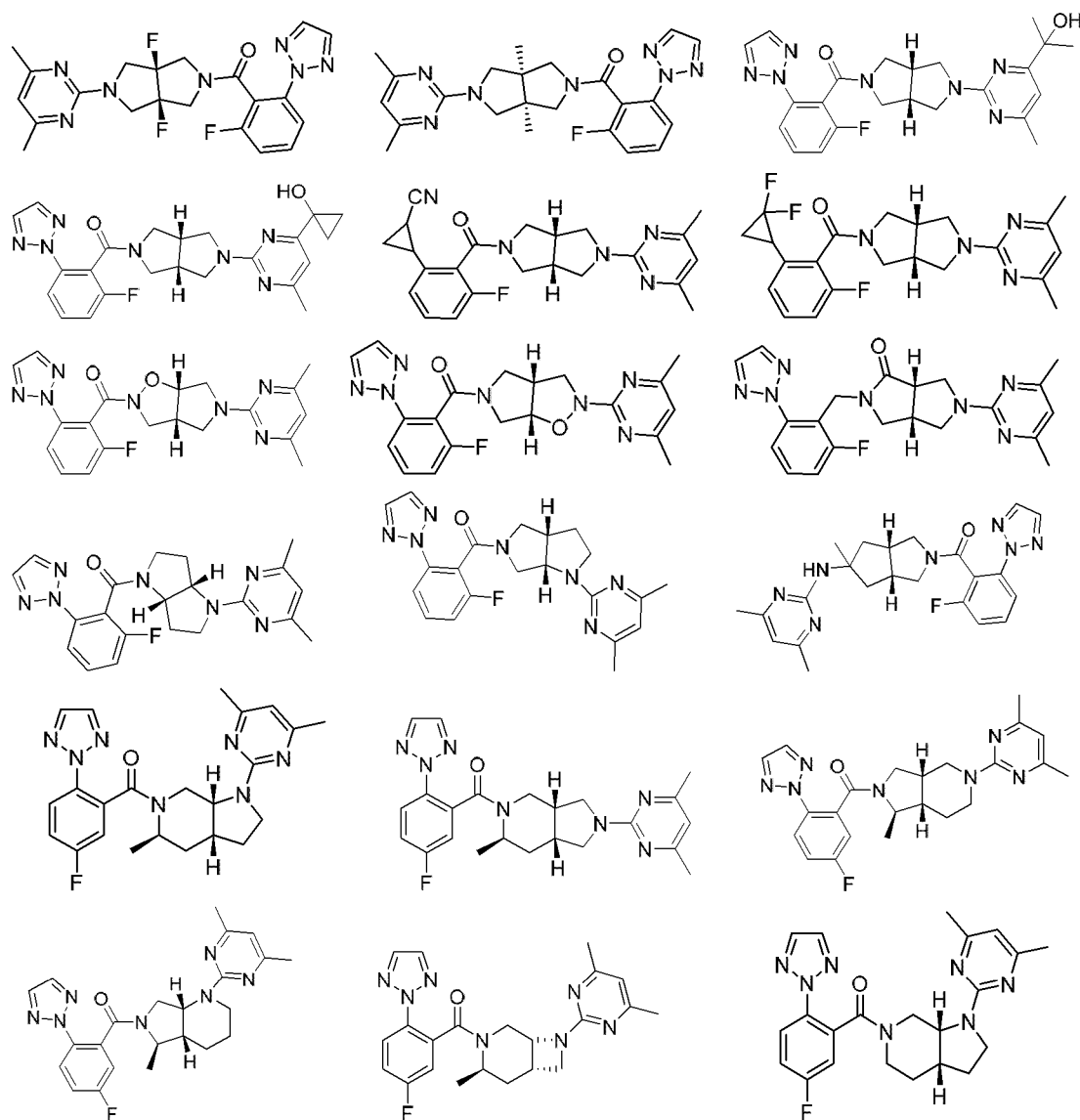
10. 根据权利要求 1-8 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，

5 所述化合物如通式 II-20 所示；

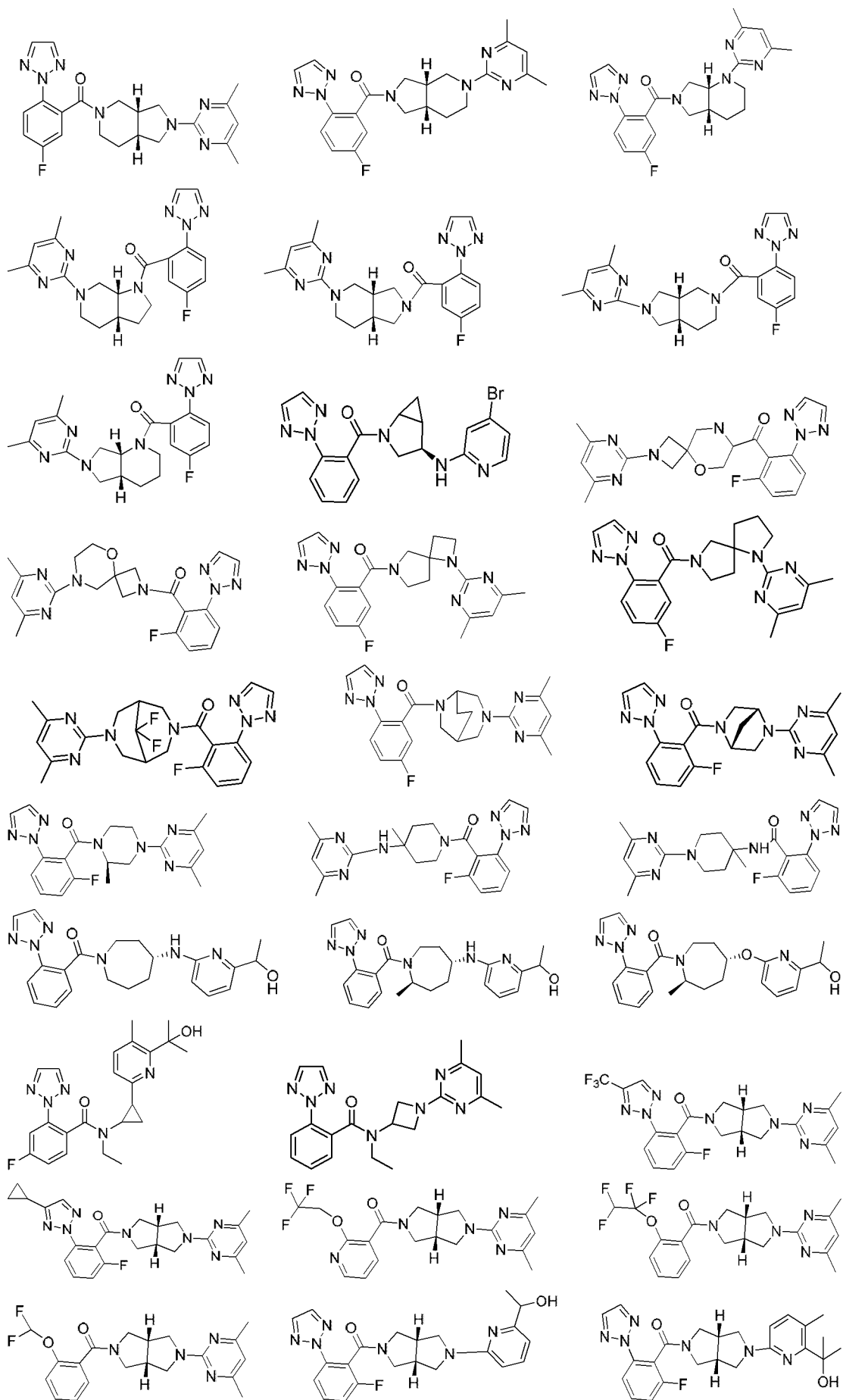
至少一个取代基 R_2 为卤素，所述卤素优选位于嘧啶的邻位或间位，更优选位于嘧啶的间位，和/或连接羰基的邻位；

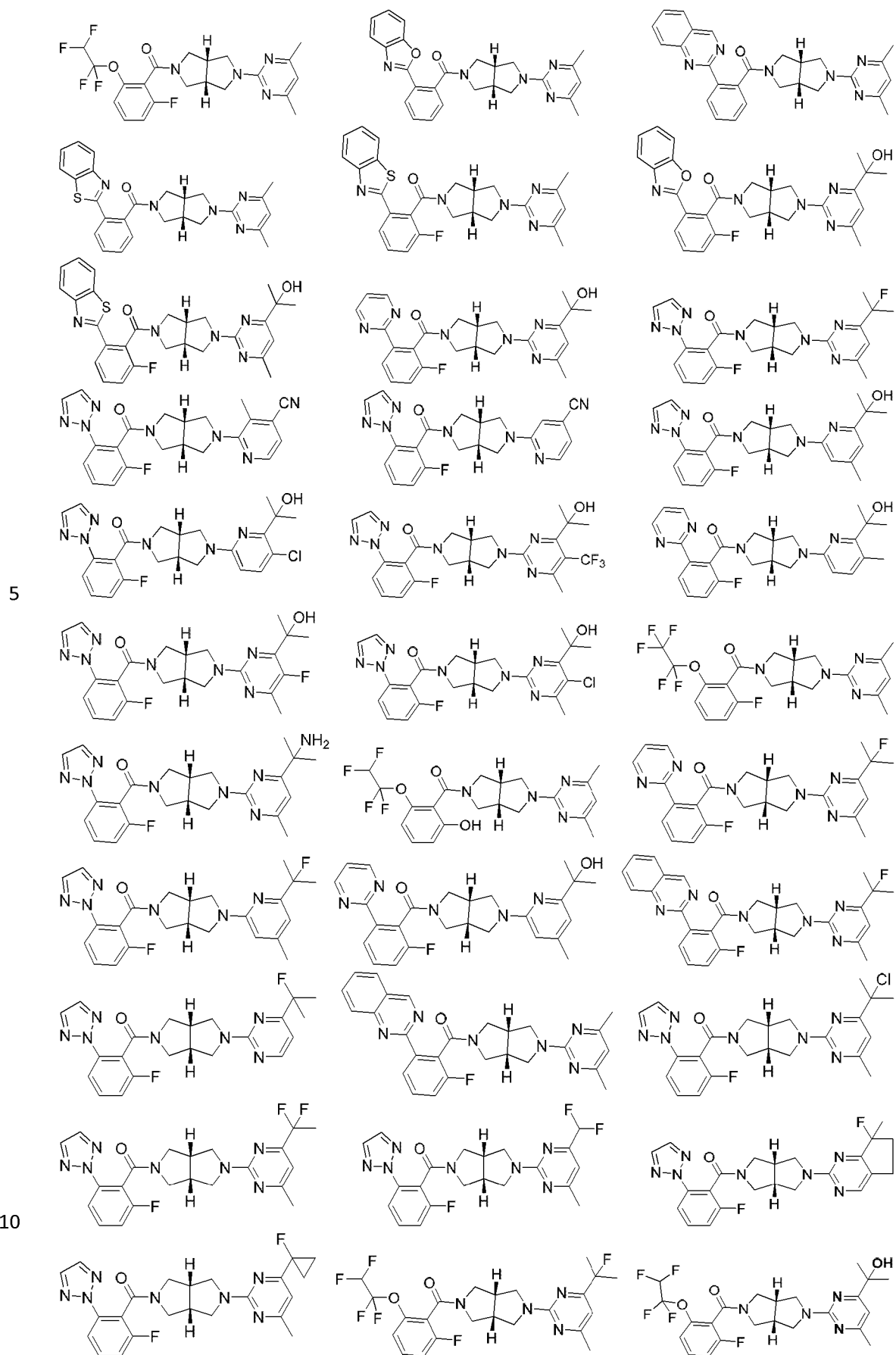
所述卤素优选为氟。

10 11. 根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述化合物的结构如下：

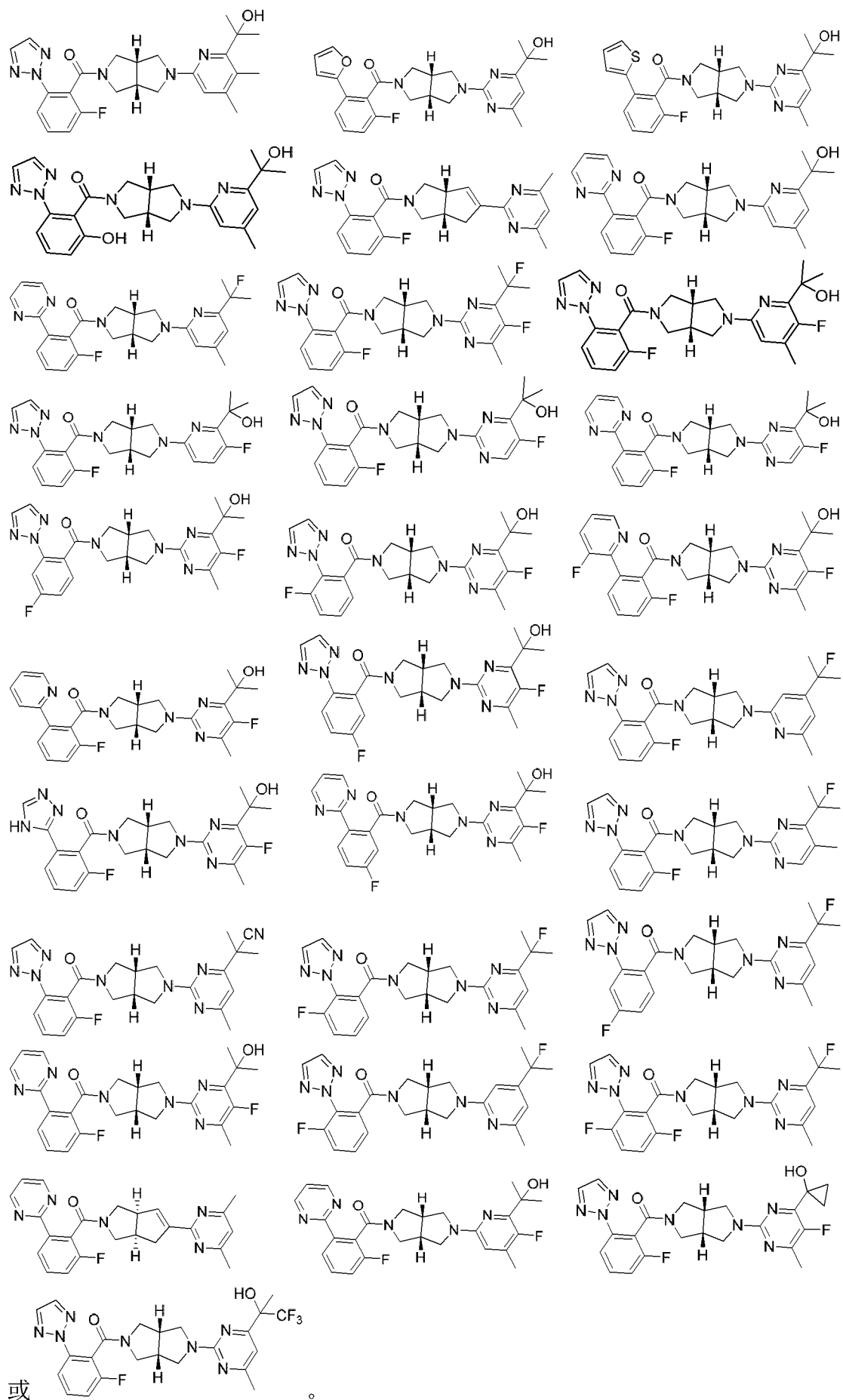


5





5



12. 一种药物组合物,其包括治疗有效剂量的权利要求 1-11 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

5

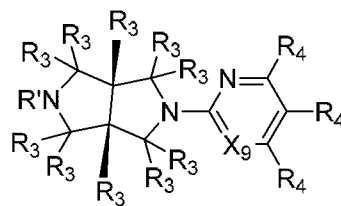
13. 根据权利要求 1-11 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,或权利要求 12 所述的药物组合物在制备食欲素受体拮抗剂中的应用;优选在制备 OX2R 选择性受体拮抗剂中的应用。

10

14. 根据权利要求 1-11 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,或权利要求 12 所述的药物组合物在制备治疗神经系统疾病药物中的应用;所述神经系统疾病优选失眠、抑郁或焦虑、药物成瘾,更优选为重度抑郁症、原发和继发性失眠或伴随失眠的抑郁症。

15

15. 一种中间体、其立体异构体或其药学上可接受盐,其特征在于,所述中间体如式 II-17'所示:



II-17'

其中, X₉ 为 CR₄ 或 N;

20 R₃、R₄ 分别独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,任选可以进一步被取代;

25 任选地, R₃、R₄ 中的任意两个或多个可连接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,任选可以进一步被取代;

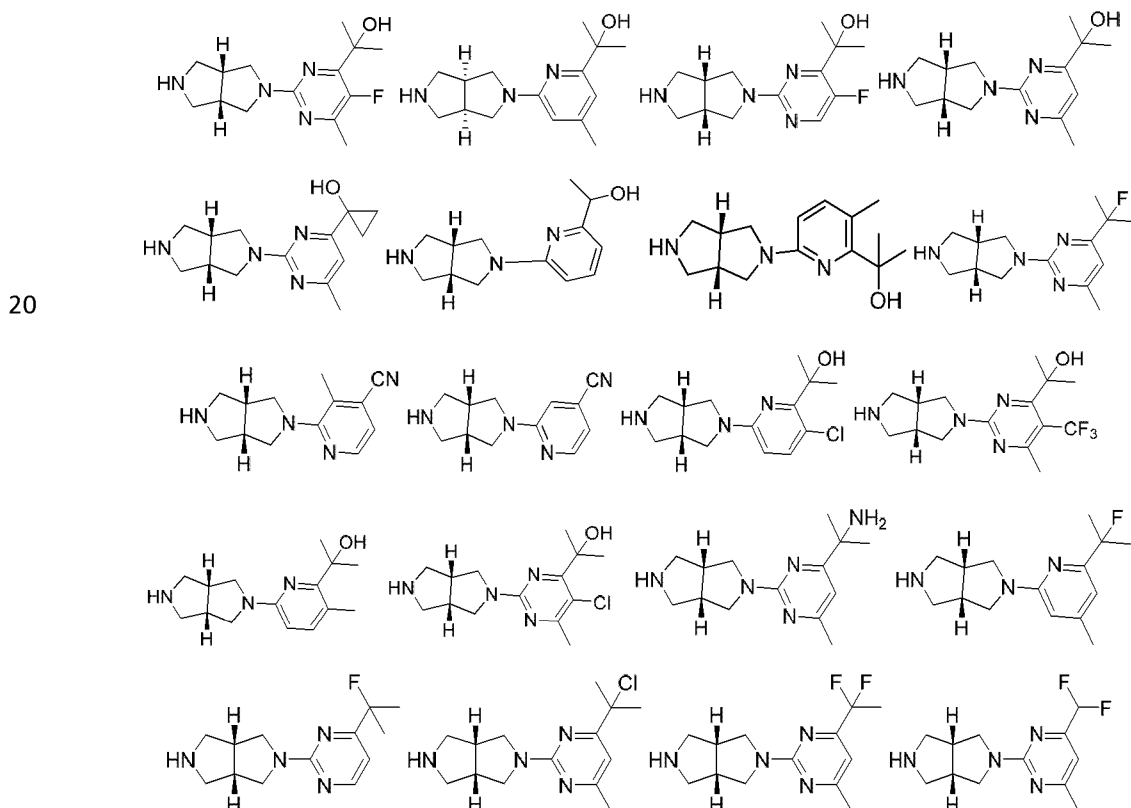
30 R₃、R₄ 各自独立地优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₁₋₈ 羟基烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基,所述的氨基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₁₋₈ 羟基烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基,任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、

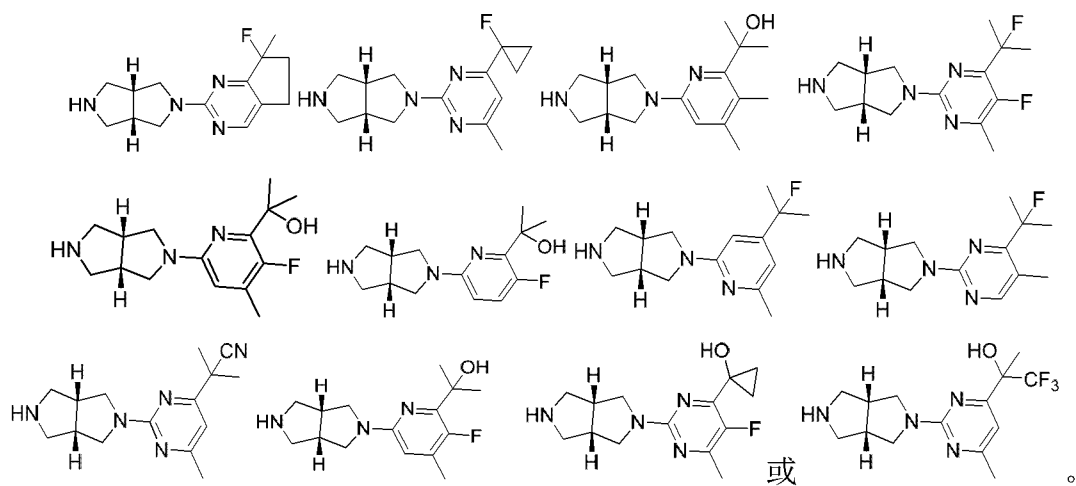
羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- 更优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟基烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟基烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、巯基、氰基、羧基、磺酸基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- R' 为 H 或氨基保护基，所述氨基保护基优选为叔丁氧羰基、苄氧羰基、对甲苯磺酰基、三苯甲基、甲酰基或三氟乙酰基。

16. 根据权利要求 15 所述的中间体、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述中间体的结构如下：





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/080829

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/407(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/22(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

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)

WPI, CNPAT, Registry (STN), CAPLUS (STN), MARPAT (STN), CNKI: 食欲素受体, 拮抗剂, 抑制剂, 八氢吡咯并 5D 吡咯, 三唑, 嘧啶, 吡啶, 神经, 失眠, 抑郁, 焦虑, orexin receptor, OX-1, OX-2, agonist?, insomnia, anxiety, depression, octahydropyrrolo+, triazol+, pyridin+, pyrimidyl+, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102781942 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 14 November 2012 (2012-11-14) claims 1 and 30-33, and embodiments	1-2, 4-16
Y	CN 102781942 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 14 November 2012 (2012-11-14) claims 1 and 30-33, and embodiments	3
X	WO 2020100011 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV et al.) 22 May 2020 (2020-05-22) description, p. 34, and abstract	1, 2, 4, 9, 13, 15
X	DEFLORIAN, F. et al. "Accurate Prediction of GPCR Ligand Binding Affinity with Free Energy Perturbation" <i>Journal of Chemical Information and Modeling</i> , Vol. 60, 15 June 2020 (2020-06-15), pp. 5563-5579	1, 4, 5, 9, 13
X	CN 106749269 A (GUANGDONG HEC PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 31 May 2017 (2017-05-31) claims 1 and 9-12, and abstract	1, 4, 9, 10, 12-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "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)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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
 "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
 "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
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 June 2022

Date of mailing of the international search report

22 June 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/080829

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WU, Songliang et al. "Discovery of novel substituted octahydropyrrolo[3, 4-c]pyrroles as dual orexin receptor antagonists for insomnia treatment" <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , Vol. 27, 28 January 2017 (2017-01-28), pp. 1458-1462	1, 4, 9, 10, 13
Y	WU, Songliang et al. "Discovery of novel substituted octahydropyrrolo[3, 4-c]pyrroles as dual orexin receptor antagonists for insomnia treatment" <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , Vol. 27, 28 January 2017 (2017-01-28), pp. 1458-1462	3
X	LETAVIC, M. A. et al. "Novel Octahydropyrrolo[3, 4-c]pyrroles Are Selective Orexin-2 Antagonists: SAR Leading to a Clinical Candidate" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 58, 18 June 2015 (2015-06-18), pp. 5620-5636	1, 4, 9, 13
X	CN 108883110 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 23 November 2018 (2018-11-23) claims 1 and 11-15, description, paragraph [0004], and abstract	1, 4, 9, 13-14
X	CN 109988170 A (GUANGDONG HEC PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 09 July 2019 (2019-07-09) claims 3, 8, and 9-10	1, 4, 9, 12-14
X	WO 2017088731 A1 (SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD.) 01 June 2017 (2017-06-01) claims 3, 8, and 9-10	1, 4, 9, 12-14
A	CN 105949203 A (GUANGDONG HEC PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 21 September 2016 (2016-09-21) claims 1, 8, and 10	1-16
A	CN 107759620 A (GUANGDONG HEC PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 06 March 2018 (2018-03-06) claims 1, 2, 7, and 9-10	1-16
A	CN 108299437 A (GUANGDONG HEC PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 20 July 2018 (2018-07-20) claims 1, 3, 8, and 10	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/080829

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: **1-2,4-9,12-14**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
 - [1] The structure ranges defined in claims 1-2 and 4-9 are very broad and relate to compounds covering a large number of known compounds in the prior art. Claims 12-14 substantially refer to any one of the described claims, and it is difficult for the examiner to exhaust searches of the prior art for the current claim scope. This search report is based on the technical solutions of formulas (II-1), (II-18), (II-20), (II-23), and (II-24) involved in most of the compounds in the embodiments.

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/080829

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	102781942	A	14 November 2012	EP	3093291	A1	16 November 2016
				RS	54945	B1	30 November 2016
				US	2020048263	A1	13 February 2020
				KR	20170136645	A	11 December 2017
				JP	2013508403	A	07 March 2013
				ES	2735411	T3	18 December 2019
				IL	219234	D0	28 June 2012
				CA	2778484	A1	28 April 2011
				CL	2010001162	A1	08 April 2011
				UA	107812	C2	25 February 2015
				US	2012208812	A1	16 August 2012
				AU	2015242975	A1	05 November 2015
				HR	P20160781	T1	23 September 2016
				US	2014179697	A1	26 June 2014
				CY	1117743	T1	17 May 2017
				HK	1231463	A1	22 December 2017
				EP	3581575	A1	18 December 2019
				AR	114667	A2	30 September 2020
				PL	3093291	T3	29 November 2019
				US	2021347781	A1	11 November 2021
				SM	T201600216	B	31 August 2016
				DK	3093291	T3	29 July 2019
				HU	E043962	T2	30 September 2019
				TW	201217377	A	01 May 2012
				TR	201910327	T4	22 July 2019
				RS	59004	B1	30 August 2019
				CO	6541572	A2	16 October 2012
				AR	078731	A1	30 November 2011
				JO	P20180019	A1	30 January 2019
				US	2017129901	A1	11 May 2017
				SI	3093291	T1	30 August 2019
				LT	3093291	T	10 July 2019
				PT	3093291	T	25 July 2019
				JO	3267	B1	16 September 2018
				UY	32966	A	29 April 2011
				BR	112012010820	A2	05 April 2016
				AU	2010310595	A1	17 May 2012
				ME	03452	B	20 January 2020
				ES	2585806	T3	10 October 2016
				EP	2491038	A1	29 August 2012
				ME	02437	B	20 September 2016
				KR	20120105449	A	25 September 2012
				US	2015335651	A1	26 November 2015
				HU	E028650	T2	28 December 2016
				MX	2012004753	A	07 September 2012
				PL	2491038	T3	31 October 2016
				EC	SP12011908	A	31 July 2012
				HK	1175463	A1	05 July 2013
				DK	2491038	T3	18 July 2016
WO	2020100011	A1	22 May 2020	CA	3118734	A1	22 May 2020

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/080829

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)				
				CR	20210240	A	08 June 2021					
				US	2022009932	A1	13 January 2022					
				BR	112021009211	A2	03 August 2021					
				AU	2019380072	A1	27 May 2021					
				AR	117074	A1	07 July 2021					
				TW	202039452	A	01 November 2020					
				EP	3880204	A1	22 September 2021					
				IL	283067	D0	30 June 2021					
				SG	11202104886 Y	A	29 June 2021					
				EC	SP21034253	A	30 June 2021					
				PE	20211470	A1	05 August 2021					
				PH	12021551054	A1	06 December 2021					
				EA	202191356	A1	11 August 2021					
				JP	2022507361	A	18 January 2022					
				KR	20210091726	A	22 July 2021					
				CN	113038952	A	25 June 2021					
CN	106749269	A	31 May 2017	AU	2016360245	A1	07 June 2018					
				JP	2018534338	A	22 November 2018					
				CA	3005918	A1	01 June 2017					
				WO	2017088759	A1	01 June 2017					
				EP	3380475	A1	03 October 2018					
				US	2018334460	A1	22 November 2018					
				SG	11201804223 T	A	28 June 2018					
CN	108883110	A	23 November 2018	SG	11201807597U	A	30 October 2018					
				MA	43468	A1	31 October 2019					
				JP	2019511489	A	25 April 2019					
				CL	2018002533	A1	01 February 2019					
				US	2021052588	A1	25 February 2021					
				IL	288321	D0	01 January 2022					
				MA	43817	A	28 November 2018					
				PH	12018501903	A1	15 May 2019					
				BR	112018067906	A2	29 January 2019					
				DO	P2018000196	A	30 June 2019					
				US	2022105094	A1	07 April 2022					
				CR	20180433	A	07 November 2018					
				SV	2018005740	A	14 March 2019					
				AU	2017231828	A1	20 September 2018					
				US	2017258790	A1	14 September 2017					
				IL	261461	D0	31 October 2018					
				CA	2960253	A1	10 September 2017					
				MX	2018010852	A	07 February 2019					
				NI	201800086	A	18 February 2019					
				EA	201891930	A1	28 February 2019					
				EP	3426251	A1	16 January 2019					
				KR	20180116316	A	24 October 2018					
				WO	2017156266	A1	14 September 2017					
				JP	2021181474	A	25 November 2021					
				CO	2018009561	A2	10 October 2018					
				CA	3016706	A1	14 September 2017					
				CN	109988170	A	09 July 2019	None				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/080829

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
WO	2017088731	A1	01 June 2017	CN	107207516 A	26 September 2017
CN	105949203	A	21 September 2016	None		
CN	107759620	A	06 March 2018	None		
CN	108299437	A	20 July 2018	None		

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/080829

A. 主题的分类 C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/407(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/22(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i 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		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D, A61K, A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 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)) WPI, CNPAT, Registry (STN), CAPLUS (STN), MARPAT (STN), CNKI; 食欲素受体, 拮抗剂, 抑制剂, 八氢吡咯并 5D 吡咯, 三唑, 嘧啶, 吡啶, 神经, 失眠, 抑郁, 焦虑, orexin receptor, OX-1, OX-2, agonist?, insomnia, anxiety, depression, octahydropyrrolo+, triazol+, pyridin+, pyrimidyl+, 结构式检索		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 102781942 A (詹森药业有限公司) 2012年11月14日 (2012 - 11 - 14) 权利要求1, 30-33, 实施例	1-2, 4-16
Y	CN 102781942 A (詹森药业有限公司) 2012年11月14日 (2012 - 11 - 14) 权利要求1, 30-33, 实施例	3
X	WO 2020100011 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV等) 2020年5月22日 (2020 - 05 - 22) 说明书第34页, 摘要	1, 2, 4, 9, 13, 15
X	DEFLORIAN, Francesca等. "Accurate Prediction of GPCR Ligand Binding Affinity with Free Energy Perturbation" Journal of Chemical Information and Modeling, 第60卷, 2020年6月15日 (2020 - 06 - 15), 第5563-5579页	1, 4, 5, 9, 13
X	CN 106749269 A (广东东阳光药业有限公司) 2017年5月31日 (2017 - 05 - 31) 权利要求1和9-12, 摘要	1, 4, 9, 10, 12-14
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "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) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "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 "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 "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 "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 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2022年6月1日		国际检索报告邮寄日期 2022年6月22日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 王一婷 电话号码 86-(010)-53962245

C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WU, Songliang等. "Discovery of novel substituted octahydropyrrolo[3, 4-c]pyrroles as dual orexin receptor antagonists for insomnia treatment" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第27卷, 2017年1月28日 (2017 - 01 - 28), 第1458-1462页	1, 4, 9, 10, 13
Y	WU, Songliang等. "Discovery of novel substituted octahydropyrrolo[3, 4-c]pyrroles as dual orexin receptor antagonists for insomnia treatment" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第27卷, 2017年1月28日 (2017 - 01 - 28), 第1458-1462页	3
X	LETAVIC, Michael A.等. "Novel Octahydropyrrolo[3, 4-c]pyrroles Are Selective Orexin-2 Antagonists: SAR Leading to a Clinical Candidate" Journal of Medicinal Chemistry, 第58卷, 2015年6月18日 (2015 - 06 - 18), 第5620-5636页	1, 4, 9, 13
X	CN 108883110 A (詹森药业有限公司) 2018年11月23日 (2018 - 11 - 23) 权利要求1、11-15, 说明书第[0004]段, 摘要	1, 4, 9, 13-14
X	CN 109988170 A (广东东阳光药业有限公司) 2019年7月9日 (2019 - 07 - 09) 权利要求3, 8, 9-10	1, 4, 9, 12-14
X	WO 2017088731 A1 (SUNSHINE LAKE PHARMA CO LTD) 2017年6月1日 (2017 - 06 - 01) 权利要求3, 8, 9-10	1, 4, 9, 12-14
A	CN 105949203 A (广东东阳光药业有限公司) 2016年9月21日 (2016 - 09 - 21) 权利要求1, 8, 10	1-16
A	CN 107759620 A (广东东阳光药业有限公司) 2018年3月6日 (2018 - 03 - 06) 权利要求1, 2, 7, 9-10	1-16
A	CN 108299437 A (广东东阳光药业有限公司) 2018年7月20日 (2018 - 07 - 20) 权利要求1, 3, 8, 10	1-16

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☐ 权利要求：
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
2. ☒ 权利要求： 1-2, 4-9, 12-14
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
[1] 权利要求1-2， 4-9定义的结构范围十分宽泛，涉及的化合物涵盖了现有技术中大量的已知化合物。权利要求12-14实质上引用了上述权利要求中任一项，审查员难以针对目前的权利要求范围穷尽现有技术的检索。本检索报告基于实施例中的大多数化合物所涉及的式(II-1)、(II-18)、(II-20)、(II-23)、(II-24)的技术方案。
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/080829

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	102781942	A	2012年11月14日	EP	3093291	A1	2016年11月16日
				RS	54945	B1	2016年11月30日
				US	2020048263	A1	2020年2月13日
				KR	20170136645	A	2017年12月11日
				JP	2013508403	A	2013年3月7日
				ES	2735411	T3	2019年12月18日
				IL	219234	D0	2012年6月28日
				CA	2778484	A1	2011年4月28日
				CL	2010001162	A1	2011年4月8日
				UA	107812	C2	2015年2月25日
				US	2012208812	A1	2012年8月16日
				AU	2015242975	A1	2015年11月5日
				HR	P20160781	T1	2016年9月23日
				US	2014179697	A1	2014年6月26日
				CY	1117743	T1	2017年5月17日
				HK	1231463	A1	2017年12月22日
				EP	3581575	A1	2019年12月18日
				AR	114667	A2	2020年9月30日
				PL	3093291	T3	2019年11月29日
				US	2021347781	A1	2021年11月11日
				SM	T201600216	B	2016年8月31日
				DK	3093291	T3	2019年7月29日
				HU	E043962	T2	2019年9月30日
				TW	201217377	A	2012年5月1日
				TR	201910327	T4	2019年7月22日
				RS	59004	B1	2019年8月30日
				CO	6541572	A2	2012年10月16日
				AR	078731	A1	2011年11月30日
				JO	P20180019	A1	2019年1月30日
				US	2017129901	A1	2017年5月11日
				SI	3093291	T1	2019年8月30日
				LT	3093291	T	2019年7月10日
				PT	3093291	T	2019年7月25日
				JO	3267	B1	2018年9月16日
				UY	32966	A	2011年4月29日
				BR	112012010820	A2	2016年4月5日
				AU	2010310595	A1	2012年5月17日
				ME	03452	B	2020年1月20日
				ES	2585806	T3	2016年10月10日
				EP	2491038	A1	2012年8月29日
				ME	02437	B	2016年9月20日
				KR	20120105449	A	2012年9月25日
				US	2015335651	A1	2015年11月26日
				HU	E028650	T2	2016年12月28日
				MX	2012004753	A	2012年9月7日
				PL	2491038	T3	2016年10月31日
				EC	SP12011908	A	2012年7月31日
				HK	1175463	A1	2013年7月5日
				DK	2491038	T3	2016年7月18日
WO	2020100011	A1	2020年5月22日	CA	3118734	A1	2020年5月22日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/080829

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
				CR 20210240 A	2021年6月8日
				US 2022009932 A1	2022年1月13日
				BR 112021009211 A2	2021年8月3日
				AU 2019380072 A1	2021年5月27日
				AR 117074 A1	2021年7月7日
				TW 202039452 A	2020年11月1日
				EP 3880204 A1	2021年9月22日
				IL 283067 D0	2021年6月30日
				SG 11202104886Y A	2021年6月29日
				EC SP21034253 A	2021年6月30日
				PE 20211470 A1	2021年8月5日
				PH 12021551054 A1	2021年12月6日
				EA 202191356 A1	2021年8月11日
				JP 2022507361 A	2022年1月18日
				KR 20210091726 A	2021年7月22日
				CN 113038952 A	2021年6月25日
CN	106749269	A	2017年5月31日	AU 2016360245 A1	2018年6月7日
				JP 2018534338 A	2018年11月22日
				CA 3005918 A1	2017年6月1日
				WO 2017088759 A1	2017年6月1日
				EP 3380475 A1	2018年10月3日
				US 2018334460 A1	2018年11月22日
				SG 11201804223T A	2018年6月28日
CN	108883110	A	2018年11月23日	SG 11201807597U A	2018年10月30日
				MA 43468 A1	2019年10月31日
				JP 2019511489 A	2019年4月25日
				CL 2018002533 A1	2019年2月1日
				US 2021052588 A1	2021年2月25日
				IL 288321 D0	2022年1月1日
				MA 43817 A	2018年11月28日
				PH 12018501903 A1	2019年5月15日
				BR 112018067906 A2	2019年1月29日
				DO P2018000196 A	2019年6月30日
				US 2022105094 A1	2022年4月7日
				CR 20180433 A	2018年11月7日
				SV 2018005740 A	2019年3月14日
				AU 2017231828 A1	2018年9月20日
				US 2017258790 A1	2017年9月14日
				IL 261461 D0	2018年10月31日
				CA 2960253 A1	2017年9月10日
				MX 2018010852 A	2019年2月7日
				NI 201800086 A	2019年2月18日
				EA 201891930 A1	2019年2月28日
				EP 3426251 A1	2019年1月16日
				KR 20180116316 A	2018年10月24日
				WO 2017156266 A1	2017年9月14日
				JP 2021181474 A	2021年11月25日
				CO 2018009561 A2	2018年10月10日
				CA 3016706 A1	2017年9月14日
CN	109988170	A	2019年7月9日	无	

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/080829

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
WO	2017088731	A1	2017年6月1日	CN 107207516 A	2017年9月26日
CN	105949203	A	2016年9月21日	无	
CN	107759620	A	2018年3月6日	无	
CN	108299437	A	2018年7月20日	无	