

(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
2019 年 4 月 4 日 (04.04.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/062733 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 487/04 (2006.01) **A61K 31/496** (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) **A61K 31/519** (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) **A61P 25/18** (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/107461

(22) 国际申请日: 2018 年 9 月 26 日 (26.09.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201710900197.8 2017年9月28日 (28.09.2017) CN
201810203538.0 2018年3月13日 (13.03.2018) CN
201810871998.0 2018年8月2日 (02.08.2018) CN

(71) 申请人: 南京药捷安康生物科技有限公司(NANJING TRANSTHERA BIOSCIENCES CO. LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市高新区药谷大道 11 号加速器二期 09 栋 3 楼, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 吴永谦(WU, Frank); 中国江苏省南京市高新区药谷大道 11 号加速器二期 09 栋 3 楼, Jiangsu 210032 (CN)。李琳(LI, Lin); 中国江苏省南京市高新区药谷大道 11 号加速器二期 09 栋 3 楼, Jiangsu 210032 (CN)。杨小菊(YANG, Xiaoju); 中国江苏省南京市高新区药谷大道 11 号加速器二期 09 栋 3 楼, Jiangsu 210032 (CN)。

(74) 代理人: 北京柏杉松知识产权代理事务所(普通合伙)(PATENTSINO IP FIRM); 中国北京市西城区北三环中路 27 号商厦 413 室, Beijing 100029 (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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

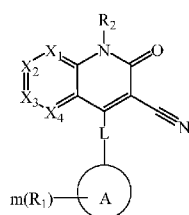
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: PDE9 INHIBITOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: PDE9 抑制剂及其用途



(57) Abstract: The present invention falls within the technical field of medicine, and in particular relates to PDE9 inhibitor compounds as shown in formula (I) or pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof, and also relates to pharmaceutical preparations and pharmaceutical compositions of the compounds and the uses thereof. X₁, X₂, X₃, X₄, R₁, R₂, ring A, L and m are as defined in the description. The compounds can be used to prepare drugs for treating or preventing related diseases mediated by PDE9.

(57) 摘要: 属于医药技术领域, 具体涉及式(I)所示的PDE9抑制剂化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体, 还涉及这些化合物的药物制剂、药物组合物及其应用。X₁、X₂、X₃、X₄、R₁、R₂、环A、L和m如说明书中所定义。所述化合物可用于制备治疗或者预防由PDE9介导的相关疾病的药物。

WO 2019/062733 A1

PDE9 抑制剂及其用途

本申请要求于 2017 年 09 月 28 日提交中国专利局、申请号为 201710900197.8 发明名称为“PDE9 抑制剂及其用途”的中国专利申请、2018 年 03 月 13 日提交中国专利局、申请号为 201810203538.0 发明名称为“PDE9 抑制剂及其用途”的中国专利申请，及 2018 年 08 月 02 日提交中国专利局、申请号为 201810871998.0 发明名称为“PDE9 抑制剂及其用途”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本发明属于医药技术领域，涉及式 (I) 所示的磷酸二酯酶 9 抑制剂，或其药学上可接受的盐、立体异构体及其应用。

背景技术

磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDEs) 是一类蛋白酶，能选择性的降解体内重要的第二信使 cGMP (环磷酸鸟苷) 和 cAMP (环磷酸腺苷)，从而参与体内重要的生理过程。依据基因的序列同源性和对 cGMP 或 cAMP 的选择性，PDEs 可分为 (PDE1~PDE11) 11 个成员。其中，PDE9A 是 PDE 家族中的重要一员，其广泛表达于睾丸、大脑、小肠、骨骼肌、心脏、肺、胸腺和胰脏。随着近几年的研究深入，已有多篇文献报道和临床数据证明，PDE9A 抑制剂用于治疗由于中枢神经系统紊乱导致的认知损害方面的疾病，比如老年痴呆症和精神分裂症、大脑的神经变性过程疾病。

cAMP 和 cGMP 这两种核苷酸是重要的第二信使，在细胞信号传导过程中起着核心作用；它们主要活化蛋白激酶：由 cAMP 激活的称作蛋白激酶 A (PKA)，由 cGMP 激活的称作蛋白激酶 G (PKG)。被激活的 PKA 和 PKG 可以磷酸化许多细胞效应蛋白，比如离子通道、G-蛋白耦联受体、结构蛋白、传导因子。因此，cAMP 和 cGMP 通过这种方式可能控制许多器官中的大多数生理过程。同时，cAMP 和 cGMP 也可以直接作用于效应蛋白，从而起到上述相同的作用。众所周知，cGMP 可以直接作用于离子受体，从而影响细胞中的离子浓度。磷酸二酯酶 (PDEs) 水解环状单磷酸酯 cAMP 和 cGMP，将其转化为失活的单磷酸酯 AMP 和 GMP。

人类的 PDE9 最早在 1998 年被克隆和测序，是迄今为止报道的对 cGMP 选择性最高的 PDE。PDE9 与 cGMP 的结合常数 (K_m) 为 170 nM，而对 cAMP 的结合常数值高达 230000 nM，选择性超过 1000 倍。和 PDE2A 及 PDE5A 比较，由于 PDE9 没有 cGMP 的结合区域，因此 PDE9 的催化活性并不会被 cGMP 增强，所以 PDE9 抑制剂可能提高基线 cGMP 浓度。

传统的 PDE 抑制剂不能抑制人类 PDE9，因此，药物 IBMX、dipyridamole、SKF94120、rolipram 和 vinpocetine 对 PDE9 没有抑制活性或者很低。

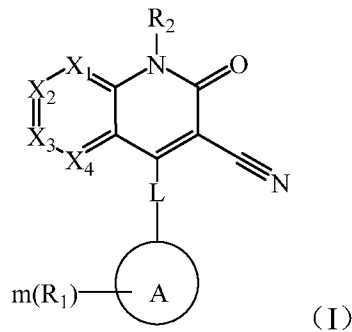
目前市场上没有 PDE9 抑制剂药物，只有一些正在处于临床研发阶段的抑制剂，例如 Pfizer 公司的 PF-04447943 和 BI 公司的 BI-409306 两类 PDE9 抑制剂，目前两个化合物正处于 I 期和 II 期临床阶段。

发明内容

发明的一个目的是提供一类用作 PDE9 蛋白酶抑制剂的化合物，或其药学上可接受的盐、立体异构体，本发明化合物具有良好的 PDE9 蛋白酶抑制活性、选择性和成药性（如良好的药代动力学性质、较高的肝微粒体稳定性），能够治疗或者预防由 PDE9 介导的相关疾病，可在中枢神经系统紊乱导致的认知损害方面的疾病的治疗方面发挥重要的作用。

本发明的技术方案如下：

通式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体：



其中， X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N，且 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 不同时为 CR_3 ； R_3 在每次出现时独立地选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨羰基、4-6 元杂环基羰基和 5-6 元杂芳基-氧基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨羰基、4-6 元杂环基羰基和 5-6 元杂芳基-氧基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、 C_{1-6} 烷羰氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-8} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 烯基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、未被取代或任选被取代基取代的 4-6 元杂环基、未被取代或任选被取代基取代的杂芳基的基团取代；

上述任选被取代基取代的 4-6 元杂环基、任选被取代基取代的杂芳基的取代基选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基；

L 为键、 $-NH-(CH_2)_t-$ ，t 为 0、1、2 或 3；

环 A 为 3-12 元杂环基、芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基，其中所述 3-12 元杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合，S 原子可任选被氧化为 S(O) 或 S(O)₂，所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合；

每个 R_1 分别独立地选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、

卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基未被取代或任选被选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基、C₁₋₆ 烷基羰基氨基和 C₁₋₆ 烷基磺酰氨基的基团取代；

5 m 为 0、1、2 或 3；

R₂ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、卤代 C₁₋₆ 烷基。

在一优选例中，X₂ 为 N，X₁、X₃、X₄ 分别独立地为 CR₃。

在另一优选例中，X₄ 为 N，X₁、X₂、X₃ 分别独立地为 CR₃。

10 本发明的一些实施方式涉及式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体，

其中，X₁、X₂、X₃、X₄ 分别独立地选自 CR₃ 或 N，且 X₁、X₂、X₃、X₄ 不同时为 CR₃；

R₃ 在每次出现时独立地选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₁₋₆ 烷羰基、氨基羰基、C₁₋₆ 烷氨羰基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨羰基、4-6 元杂环基羰基、5-6 元杂芳基-氧基，其中 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₁₋₆ 烷羰基、氨基羰基、C₁₋₆ 烷氨羰基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨羰基、4-6 元杂环基羰基、5-6 元杂芳基-氧基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基、C₁₋₆ 烷基羰基氨基、C₁₋₆ 烷基磺酰氨基、C₁₋₆ 烷羰氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₈ 炔基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₈ 烯基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基的基团取代；上述任选被取代基取代的 4-6 元杂环基、任选被取代基取代的杂芳基的取代基选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基；

L 为键、-NH-(CH₂)_t-, t 为 0、1、2 或 3；

25 环 A 为 3-12 元杂环基、芳基、5-10 元杂芳基，所述 3-12 元杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合，S 原子可任选被氧化为 S(O)或 S(O)₂，所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合；

每个 R₁ 分别独立地选自氢、羟基、氨基、氰基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、芳基、5-10 元杂芳基，其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、芳基、5-10 元杂芳基未被取代或任选被选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、芳基、5-10 元杂芳基的基团取代；

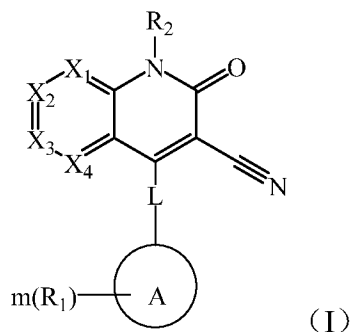
m 为 0、1、2、3；

R₂ 选自氢、C₁₋₆ 烷基。

在一优选例中，X₂ 为 N，X₁、X₃、X₄ 分别独立地为 CR₃。

35 在另一优选例中，X₄ 为 N，X₁、X₂、X₃ 分别独立地为 CR₃。

本发明的一些实施方式涉及通式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体：



其中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N, 且 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 不同时为 CR_3 ;
L 为键、 $-NH-(CH_2)_t-$, t 为 0、1、2 或 3;

R_3 在每次出现时独立地选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨羰基和氨基羰基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨羰基和氨基羰基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、 C_{1-6} 烷羰氧基和未被取代或被 C_{1-6} 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代;

环 A 为 3-12 元杂环基、芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基, 所述 3-12 元杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合, S 原子可任选被氧化为 S(O) 或 S(O)₂, 所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合;

每个 R_1 分别独立地选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基未被取代或任选被选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基和 C_{1-6} 烷基磺酰氨基的基团取代;

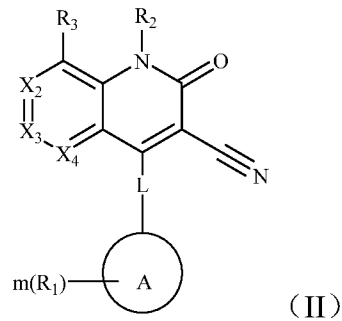
m 为 0、1、2 或 3;

R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基。

在一优选例中, X_2 为 N, X_1 、 X_3 、 X_4 分别独立地为 CR_3 。

在另一优选例中, X_4 为 N, X_1 、 X_2 、 X_3 分别独立地为 CR_3 。

本发明的一些实施方式涉及通式 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体,



其中, X_2 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N, 且 X_2 、 X_3 、 X_4 不同时为 CR_3 ;

R_3 在每次出现时独立地选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氨基羰基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基羰基和氨基羰基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氨基羰基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基羰基和氨基羰基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、 C_{1-6} 烷羰氧基和未被取代或被 C_{1-6} 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代;

L 为键、 $-NH-(CH_2)_t-$, t 为 0、1、2 或 3;

环 A 为 3-12 元杂环基、芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基, 所述 3-12 元杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合, S 原子可任选被氧化为 S(O) 或 S(O)₂, 所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合;

每个 R_1 分别独立地选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基未被取代或任选被选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基和 C_{1-6} 烷基磺酰氨基的基团取代;

m 为 0、1、2 或 3;

R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基。

在一优选例中, X_2 为 N, X_3 、 X_4 分别独立地为 CR_3 。

在另一优选例中, X_4 为 N, X_2 、 X_3 分别独立地为 CR_3 。

本发明的一些实施方式涉及式 (I)、(II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体,

其中, X_2 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N, 且 X_2 、 X_3 、 X_4 不同时为 CR_3 ;

R_3 在每次出现时独立地选自氢、氨基、羧基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元含氮杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨羰基和氨基羰基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元含氮杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨羰基和氨基羰基未被取代和任选被一至多个独立选自羟基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷羰氧基、 C_{3-6} 环烷基、未被取代和任选被 C_{1-6} 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代；

L 为键；

10 环 A 为 3-12 元杂环基，所述 3-12 元杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合，S 原子可任选被氧化为 S(O) 或 S(O)₂；

每个 R_1 分别独立地选自氢、羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 5-6 元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 5-6 元杂芳基未被取代或被羟基取代；

m 为 0、1、2；

15 R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基。

在一优选例中， X_2 为 N， X_3 、 X_4 分别独立地为 CR_3 。

在另一优选例中， X_4 为 N， X_2 、 X_3 分别独立地为 CR_3 。

本发明的一些实施方式涉及式 (I)、(II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体，

20 其中， X_2 为 N， X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N，优选地， X_3 、 X_4 分别独立地为 CR_3 ；

R_3 在每次出现时独立地选自氢、氨基、氰基、卤素、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{1-4} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨羰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、氨基羰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基和哌嗪基，其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{1-4} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨羰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、氨基羰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基和哌嗪基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、环丙基、 C_{1-4} 烷羰氧基、未被取代或任选被 C_{1-6} 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代；

L 为键；

30 环 A 为 4-12 元杂环基，所述 4-12 元杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或两种的组合，且至少含有一个 N，环 A 通过 N 原子与 L 相连接，S 原子可任选被氧化为 S(O)₂；

每个 R_1 分别独立地选自氢、羟基、氰基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、吡唑基、噁唑基和三唑基，基中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、吡唑基、噁唑基和三唑基未被取代或被羟基取代；

35 m 为 0、1 或 2。

本发明的一些实施方式涉及式 (I)、(II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体，

X_2 为 N， X_3 为 CR^3 ， X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N，优选地 X_4 选自 CR_3 ；

R_3 在每次出现时独立地选自氢、氨基、氰基、卤素、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 氨基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{1-4} 烷氨羰基、 $(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 氨羰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、氨基羰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基和哌嗪基，其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 氨基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{1-4} 烷氨羰基、 $(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 氨羰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、氨基羰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基和哌嗪基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 氨基、环丙基、 C_{1-4} 烷羰氧基、未被取代或任选被 C_{1-6} 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代；

L 为键；

环 A 为 4-12 元杂环基，所述 4-12 元杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或两种的组合，且至少含有一个 N，环 A 通过 N 原子与 L 相连接，S 原子可任选被氧化为 $S(O)_2$ ；

每个 R_1 分别独立地选自氢、羟基、氰基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、吡唑基、噁唑基和三唑基，基中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、吡唑基、噁唑基和三唑基未被取代或被羟基取代；

m 为 0、1 或 2。

本发明的一些实施方式涉及式 (I)、(II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体，

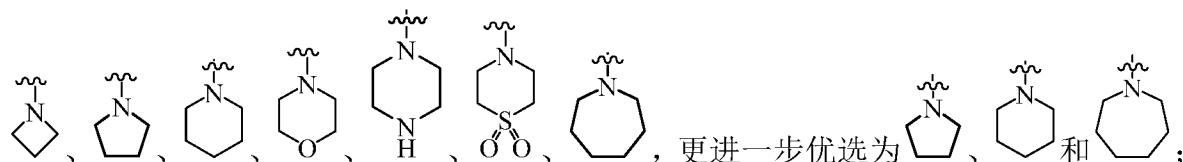
其中，

X_2 为 N， X_3 为 CR_3 ， X_4 选自 CR_3 或 N，优选地 X_4 选自 CR_3 ；

L 为键；

环 A 为 4-7 元单杂环基，所述 4-7 元单杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或两种的组合，且至少含有一个 N，环 A 通过 N 原子与 L 相连接，S 原子可任选被氧化为 $S(O)_2$ ；

优选地，环 A 为 4-7 元含氮饱和单杂环基，进一步优选为：



R_3 在每次出现时独立地选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、吗啉基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{1-4} 烷氨羰基、 $(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 氨羰基和氨基羰基，其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、吗啉基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{1-4} 烷氨羰基、 $(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 氨羰基和氨基羰基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、 C_{1-4} 烷氧基、环丙基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 氨基、未被取代或任选被 C_{1-4} 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代；

每个 R_1 分别独立地选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、吡唑基、噁唑基和三唑基，基中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、吡唑基、噁唑基和三唑基未被取代或被羟基取代；

m 为 0、1 或 2。

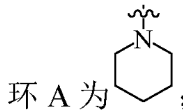
本发明的一些实施方式涉及式 (I)、(II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体，

其中，

X_2 为 N, X_3 、 X_4 分别独立地为 CR_3 ;

R_3 在每次出现时独立地选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{1-4} 烷氨羰基和氨基羰基, 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{1-4} 烷氨羰基和氨基羰基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、 C_{1-4} 烷氧基、环丙基和未被取代或任选被 C_{1-6} 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代;

L 为键;



每个 R_1 分别独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基;

m 为 0、1 或 2。

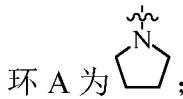
10 本发明的一些实施方式涉及式 (I)、(II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体,

其中,

X_2 为 N, X_3 、 X_4 分别独立地为 CR_3 ;

15 R_3 在每次出现时, 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基和吗啉基, 其中所述 C_{1-4} 烷基未被取代或被一个或多个羟基取代;

L 为键;



每个 R_1 分别独立地选自吡啶基、噻唑基和三唑基。

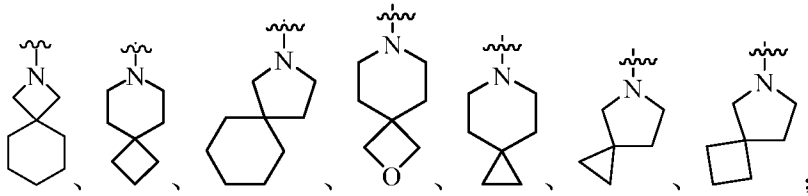
20 本发明的一些实施方式涉及式 (I)、(II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体,

其中, L 为键;

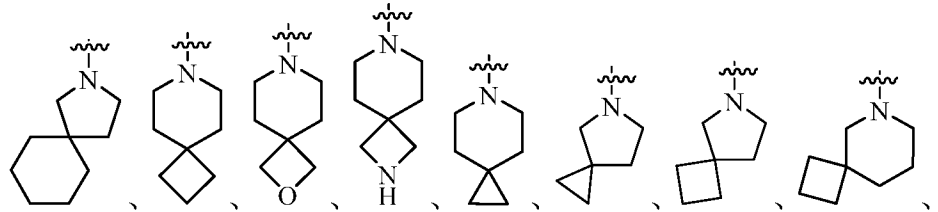
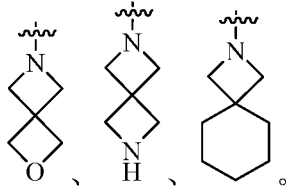
X_2 为 N, X_3 、 X_4 分别独立地为 CR_3 或 N, 优选地 X_3 、 X_4 分别独立地为 CR_3 ;

25 R_3 在每次出现时独立地选自氢、氨基、氰基、卤素、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氨羰基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨羰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基、氮杂环丁烷基、吗啉基、哌嗪基、 C_{2-6} 烯基和环丙基, 基中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氨羰基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨羰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基、氮杂环丁烷基、吗啉基、哌嗪基、 C_{2-6} 烯基和环丙基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基、环丙基和 C_{1-4} 烷羰氧基的基团取代;

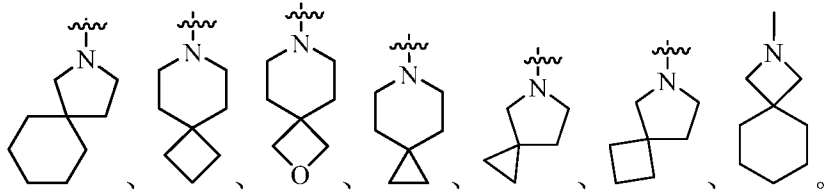
30 环 A 为 7-12 元螺杂环基, 所述螺杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或两种的组合, 且至少含有一个 N, 环 A 通过 N 原子与 L 相连接, S 原子可任选被氧化为 $S(O)_2$; 优选地, 7-12 元螺杂环基为 7-12 元含氮饱和螺杂环基; 更优选地, 7-12 元含氮饱和螺杂环基选自如下基团:



优选地, 环 A 选自



进一步优选地, 环 A 选自



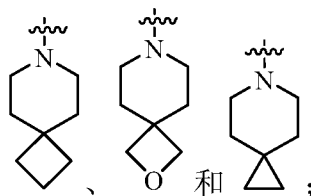
5 本发明的一些实施方式涉及式 (I)、(II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体,

其中,

X_2 、 X_3 、 X_4 分别独立地为 CR_3 或 N;

10 R_3 在每次出现时独立地选自氢、氰基、氨基、卤素、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基、 C_{1-4} 烷氨基羰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基、哌嗪基, 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基、 C_{1-4} 烷氨基羰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基、哌嗪基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基、环丙基、 C_{1-4} 烷羰氧基的基团取代;

15 L 为键;



环 A 选自

m 为 0。

在一优选例中, X_2 为 N, X_3 、 X_4 分别独立地为 CR_3 。

20 在另一优选例中, X_4 为 N, X_2 、 X_3 分别独立地为 CR_3 。

本发明的一些实施方式涉及式 (I)、(II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体

异构体，

其中，

X_2 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N；

R_3 在每次出现时独立地选自氢、氨基、氰基、卤素、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、

- 5 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{1-4} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨羰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、氨基羰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基和哌嗪基，其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{1-4} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨羰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、氨基羰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基和哌嗪基未被取代或任选被一至多个独立
- 10 选自羟基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、环丙基、 C_{1-4} 烷羰氧基、未被取代或任选被 C_{1-6} 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代；

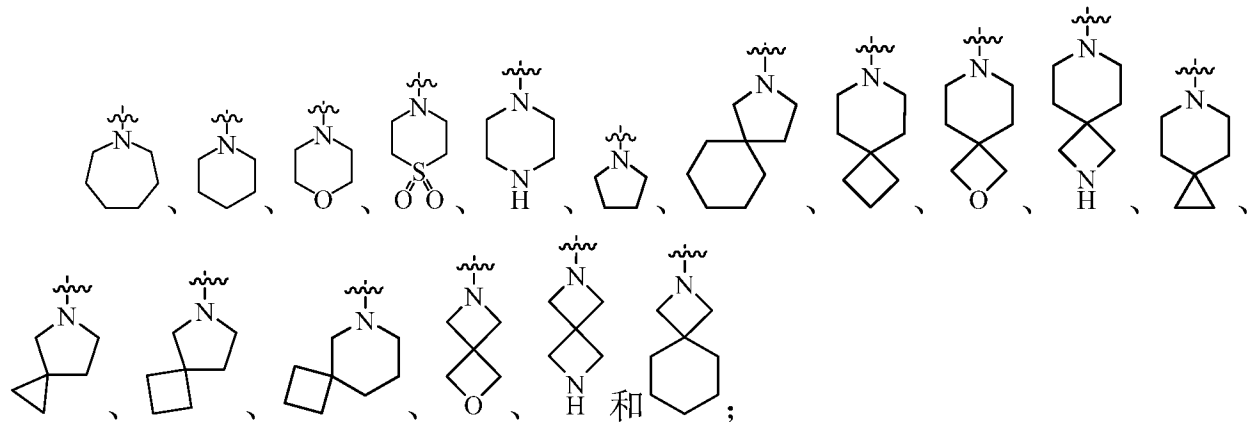
L 为键；

每个 R_1 分别独立地选自氢、羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、吡唑基、噻唑基和三唑基，基中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、吡唑基、噻唑基和三唑基未被取代或被

15 羟基取代；

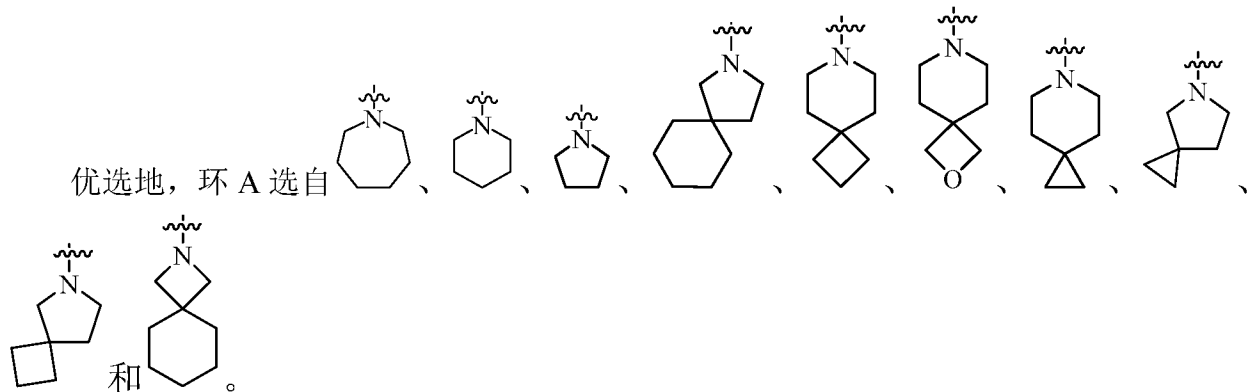
m 为 0、1 或 2；

环 A 选自如下基团：



20

优选地，环 A 选自



在一优选例中， X_2 为 N， X_3 、 X_4 分别独立地为 CR_3 。

在另一优选例中， X_4 为 N， X_2 、 X_3 分别独立地为 CR_3 。

本发明的一些实施方式涉及式 (I)、(II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体

异构体，

其中， X_2 为 N， X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N；

L 为 $-NH-(CH_2)_t-$ 或键，t 为 0、1 或 2；

环 A 为苯基；

- 5 R_3 在每次出现时独立地选自氢、氨基、羧基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元含氮杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨羰基和氨基羰基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元含氮杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨羰基和氨基羰基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、
- 10 氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷羰氧基、 C_{3-6} 环烷基和未被取代或被 C_{1-6} 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代；

- 每个 R_1 分别独立地选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基未被取代或任选被选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的基团取代；
- 15 R_2 选自氢或 C_{1-6} 烷基；

m 为 0、1 或 2。

本发明的一些实施方式涉及式 (I)、(II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体，

- 20 其中， X_2 为 N， X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N；

L 为键；

- R_3 在每次出现时独立地选自氢、氨基、羧基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元含氮杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨羰基和氨基羰基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元含氮杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨羰基和氨基羰基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、
- 25 氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷羰氧基、 C_{3-6} 环烷基和未被取代或被 C_{1-6} 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代；

- 30 L 为键；

环 A 为 5-10 元杂芳基，所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合；

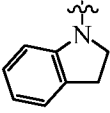
- 每个 R_1 独立地选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基和 5-6 元杂芳基，取代基取代的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基和 5-6 元杂芳基未被取代或任选被选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的基团取代；
- 35

m 为 0、1、2；

R_2 选自氢或 C_{1-6} 烷基；

优选地，环 A 为 9-10 元杂芳基。

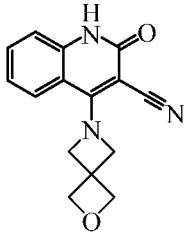
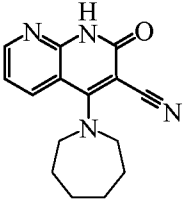
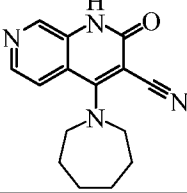
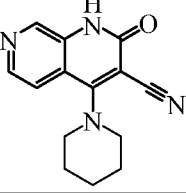
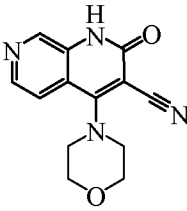
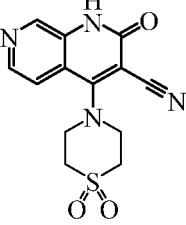
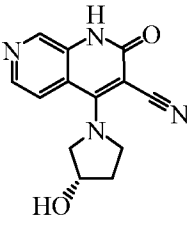
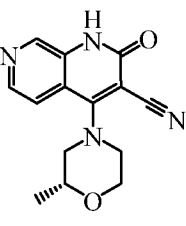
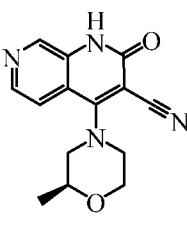
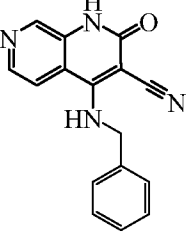
更优选地，环 A 为 9-10 元含氮杂芳基。

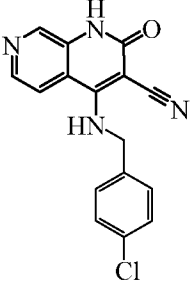
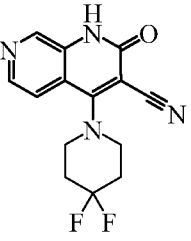
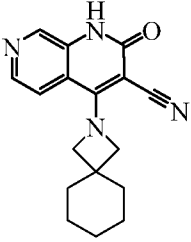
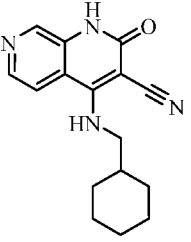
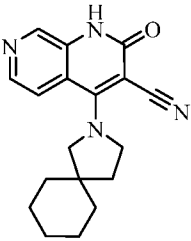
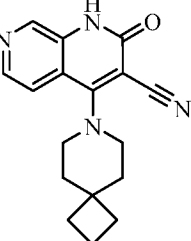
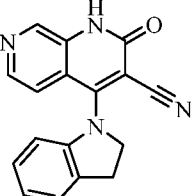
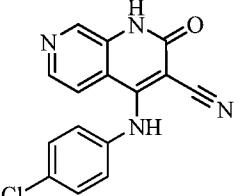
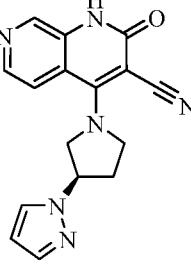
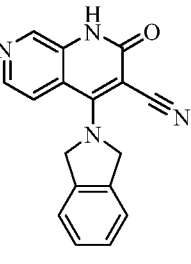
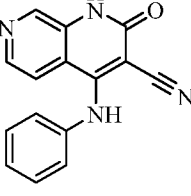
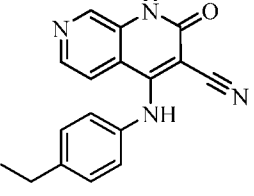
最优选地，环 A 选自  或 。

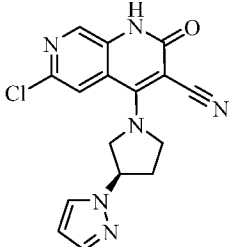
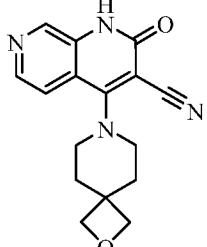
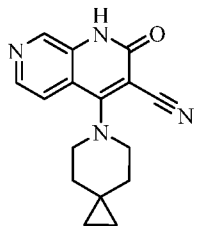
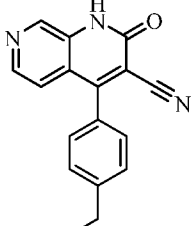
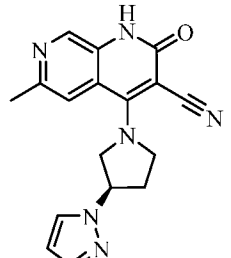
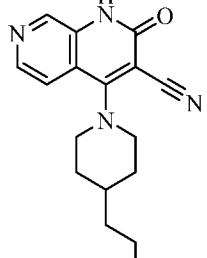
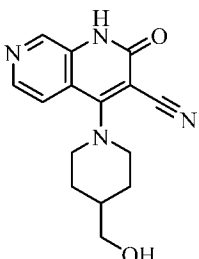
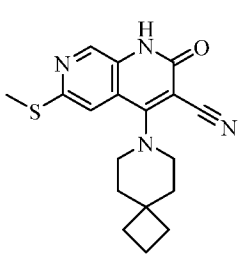
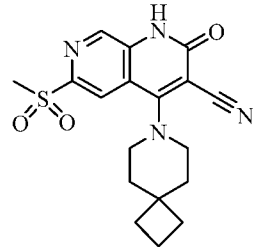
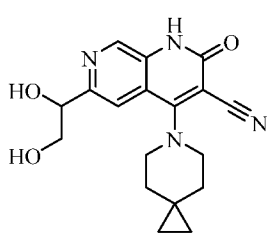
在本发明的一种实施方式中，如前述式 (I) 或 (II) 所示的化合物、其药学上可接受

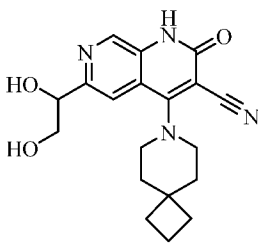
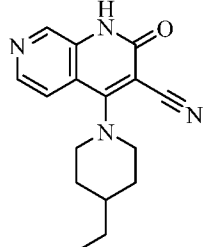
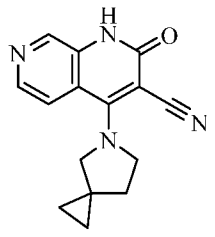
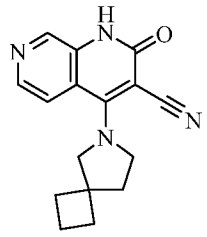
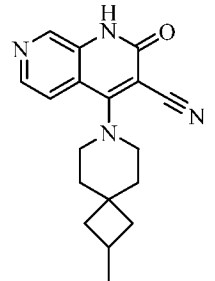
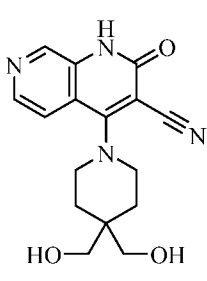
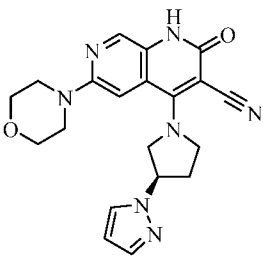
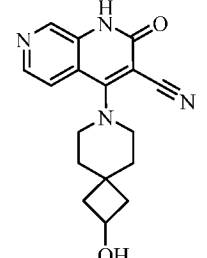
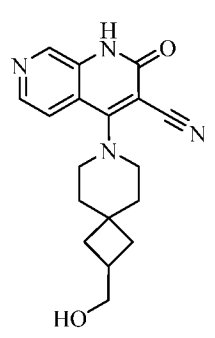
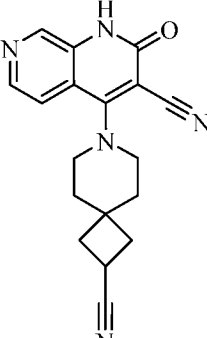
5 的盐、立体异构体见表 1:

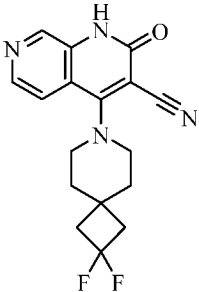
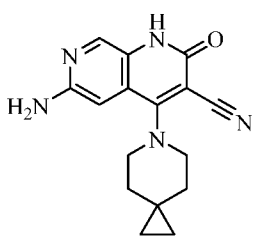
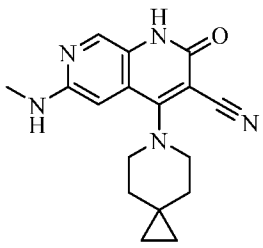
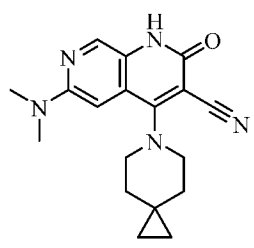
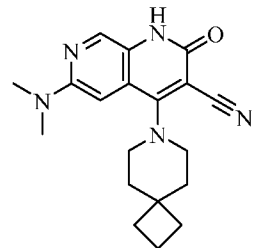
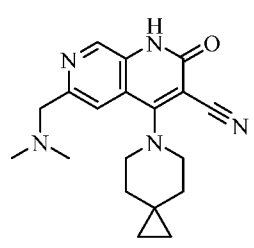
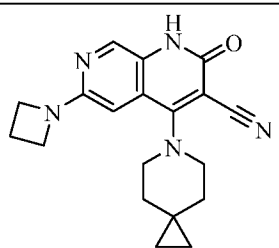
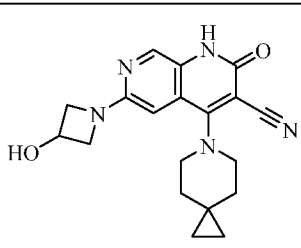
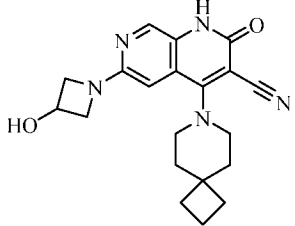
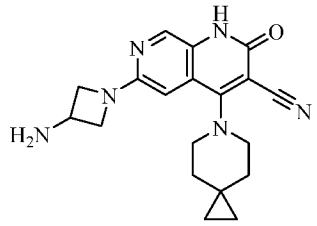
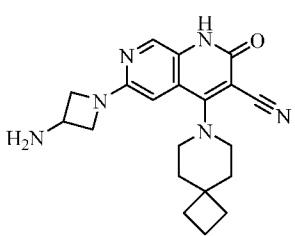
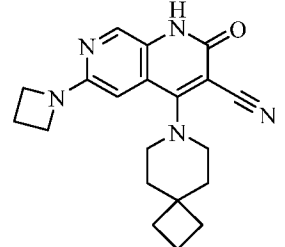
表 1

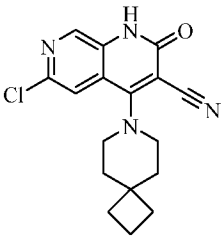
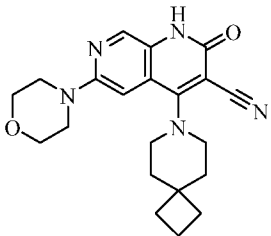
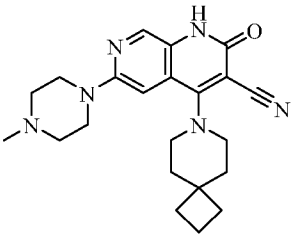
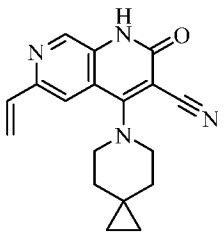
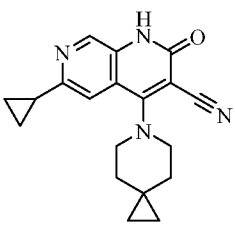
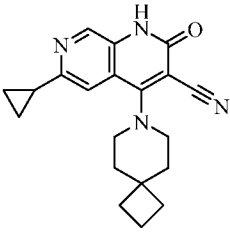
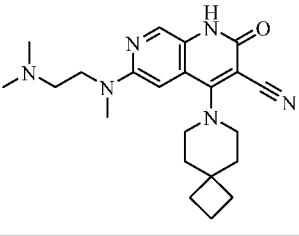
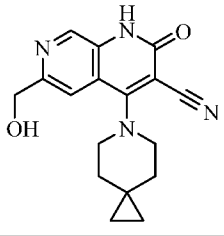
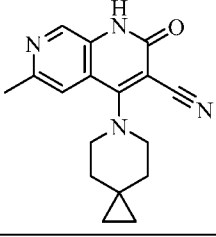
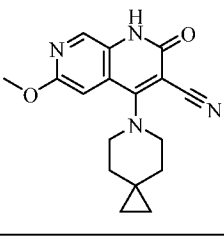
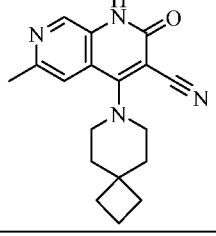
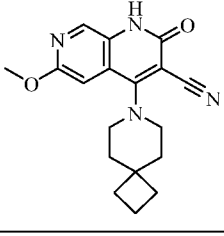
序号	结构	序号	结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

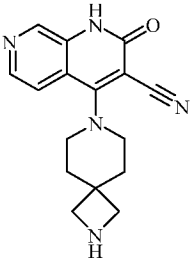
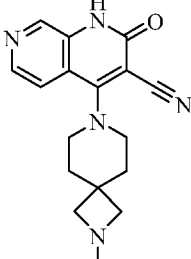
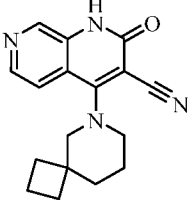
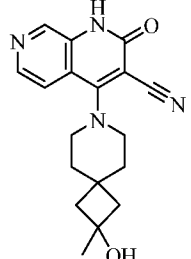
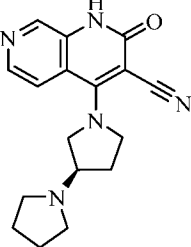
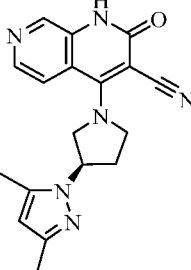
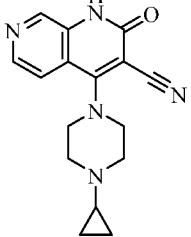
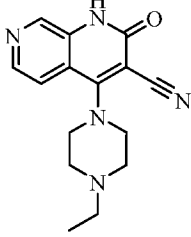
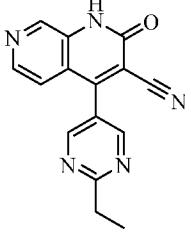
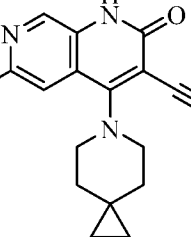
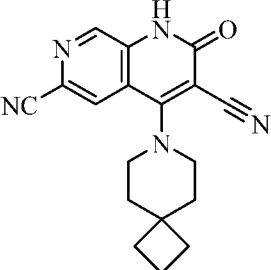
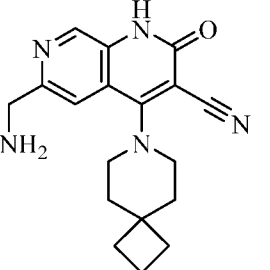
序号	结构	序号	结构
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

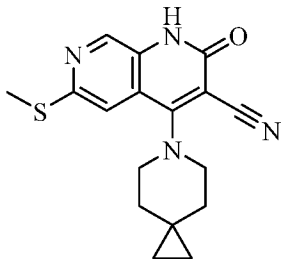
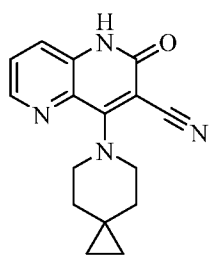
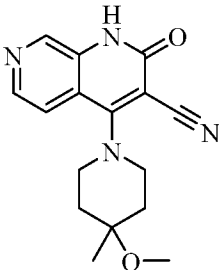
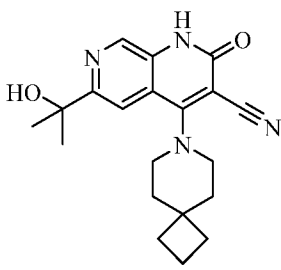
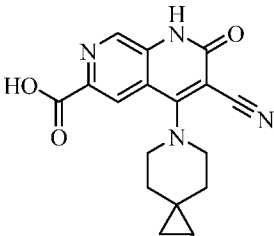
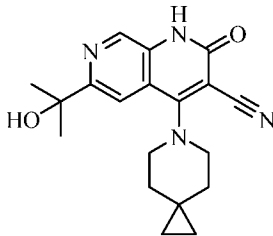
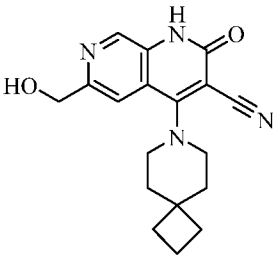
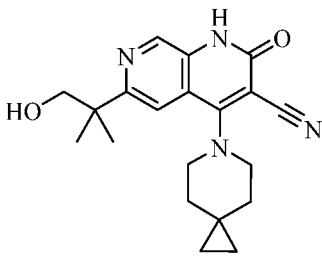
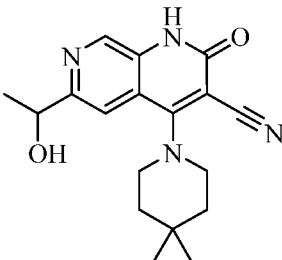
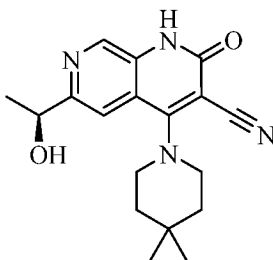
序号	结构	序号	结构
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

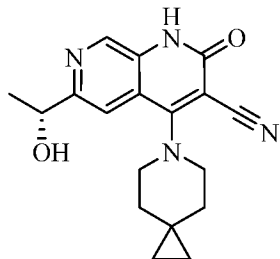
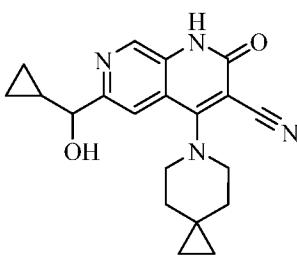
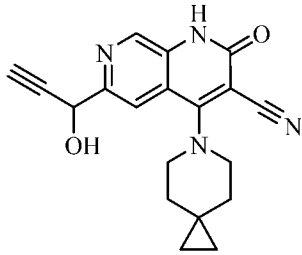
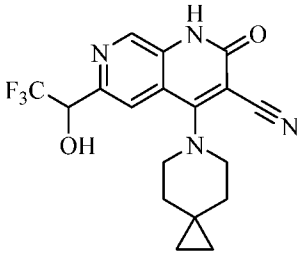
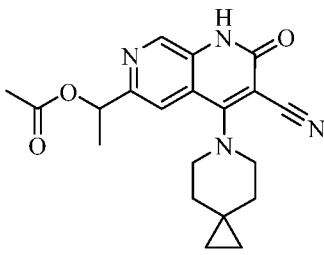
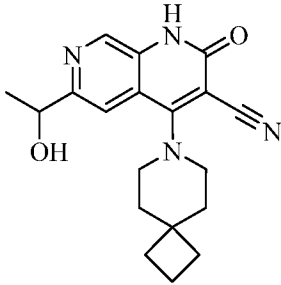
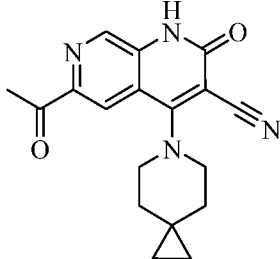
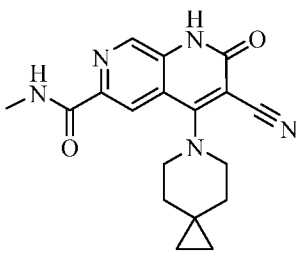
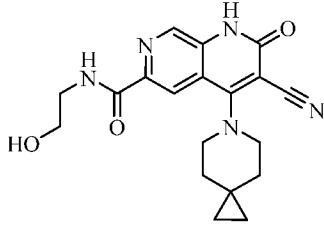
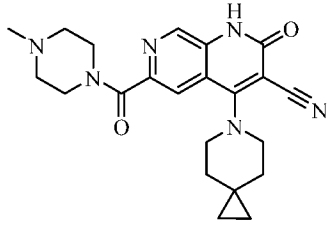
序号	结构	序号	结构
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	

序号	结构	序号	结构
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	

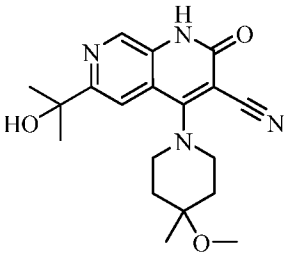
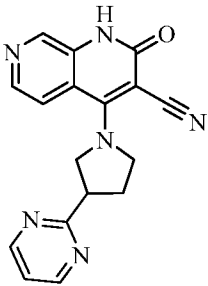
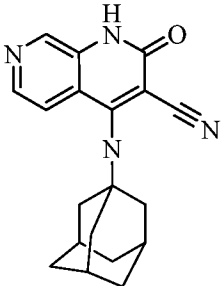
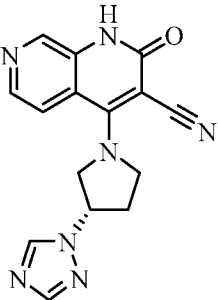
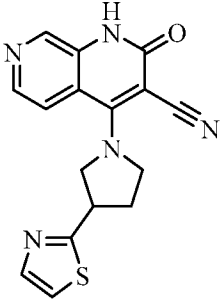
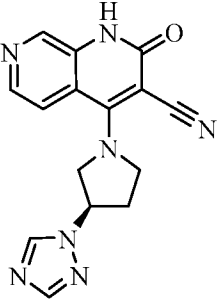
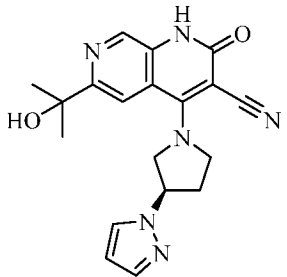
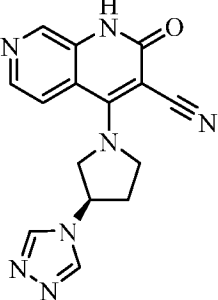
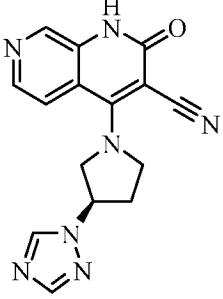
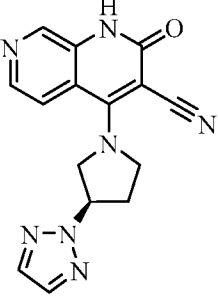
序号	结构	序号	结构
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	

序号	结构	序号	结构
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	

序号	结构	序号	结构
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	

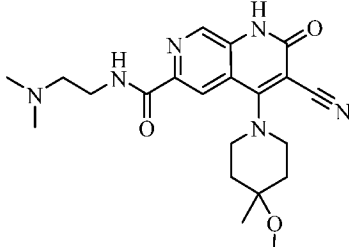
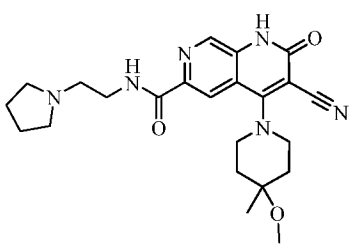
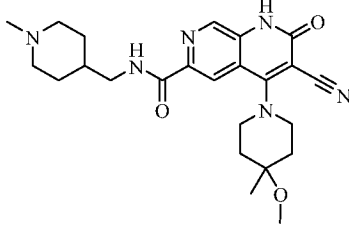
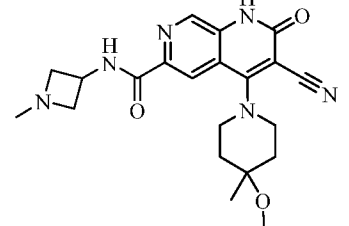
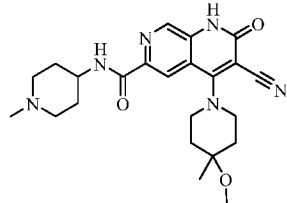
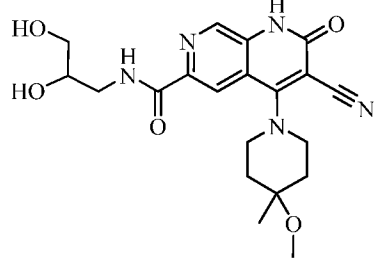
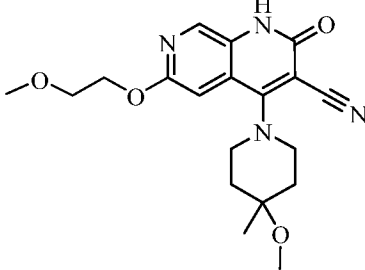
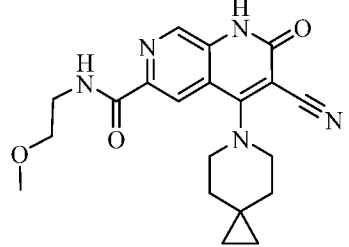
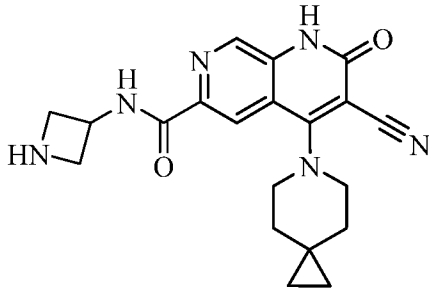
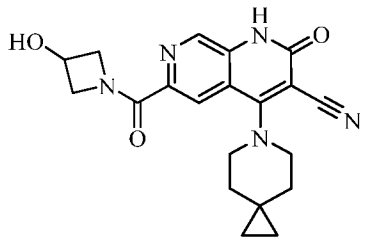
序号	结构	序号	结构
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	

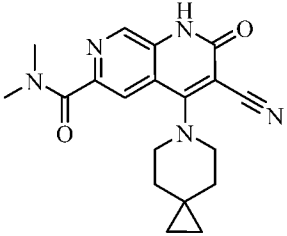
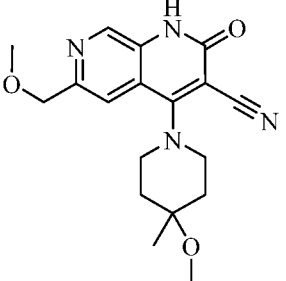
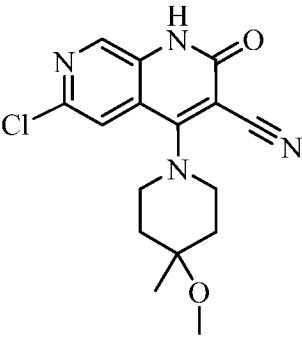
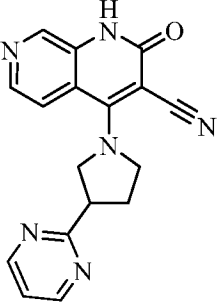
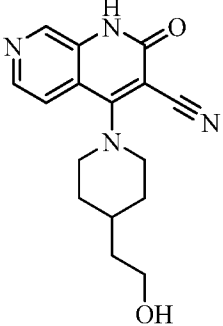
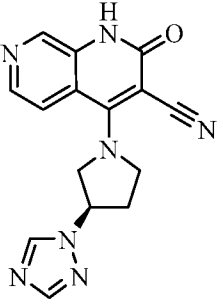
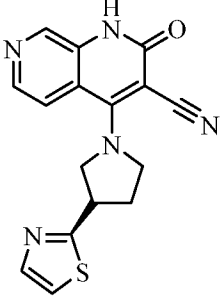
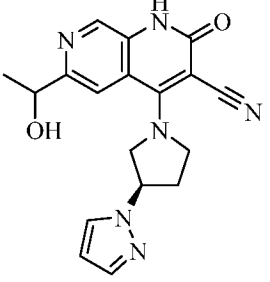
序号	结构	序号	结构
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	

序号	结构	序号	结构
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	

序号	结构	序号	结构
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	

序号	结构	序号	结构
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	

序号	结构	序号	结构
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	

序号	结构	序号	结构
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	

序号	结构	序号	结构
157		158	
159		160	
161		162	

本发明还提供了含有前述式 (I) 或 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体, 及一种或多种第二治疗活性剂的药物组合物。

在本发明的一种具体实施方式中, 该组合物可以是将“治疗有效量”的前述式 (I) 或 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体, 与一种或多种第二治疗活性剂采用联合给药的方式使用, 例如先后给药, 同时给药, 或将本发明提供的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体与第二治疗活性剂做成复方制剂给药。

本发明还提供了含有前述式 (I) 或 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体的药物制剂。

在发明的一些实施方式中, 药物制剂可以包含一种或多种药用载体。

本发明所述的药用载体可以是一种或多种适合于人使用的固体或液体填料或凝胶物质。所述药用载体优选具有足够的纯度和足够低的毒性, 并且与本发明提供的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体具有相容性且不明显减低其药效。例如, 药用载体可以填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、水性溶剂或非水性溶剂等。

本发明所述的药物制剂, 可以制成药学上可接受的任意剂型, 以任何合适的给药方式, 例如通过口服、肠胃外、直肠或经肺给药等方式施用于需要这种治疗的患者或受试者。用于口服给药时, 可以制成片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等。用于肠胃外给药时, 可以制成注射液、注射用无菌粉末等。

本发明还提供了前述式 (I) 或 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、前述的药物制剂或前述的药物组合物在制备治疗或者预防由 PDE9 介导的相关疾病的药物中的用途；具体地，所述 PDE9 介导的相关疾病为由中枢神经系统紊乱导致的认知损害；更为具体地，所述认知损害包括：知觉、注意力、记忆力及学习损害；包括但不限于老年痴呆症、精神分裂症、年龄相关性记忆丧失、血管性痴呆、颅脑外伤、中风、中风后发生的痴呆、外伤后痴呆、一般性注意力损害、儿童注意力损害伴学习及记忆问题、阿尔茨海默病、路易体痴呆、额叶变性痴呆、皮质基底节变性痴呆、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、亨廷顿病、多发性硬化、丘脑变性、库贾氏痴呆、HIV 痴呆、精神分裂症、科尔萨科夫精神病或与抑郁症或双相情感障碍。

本发明还提供了前述式 (I) 或 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、前述的药物制剂或前述的药物组合物在治疗或者预防疾病中的用途。

本发明还提供了前述式 (I) 或 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、前述的药物制剂或前述的药物组合物在治疗或者预防由 PDE9 介导的相关疾病中的用途；具体地，所述 PDE9 介导的相关疾病为由中枢神经系统紊乱导致的认知损害；更为具体地，所述认知损害包括：知觉、注意力、记忆力及学习损害；包括但不限于老年痴呆症、精神分裂症、年龄相关性记忆丧失、血管性痴呆、颅脑外伤、中风、中风后发生的痴呆、外伤后痴呆、一般性注意力损害、儿童注意力损害伴学习及记忆问题、阿尔茨海默病、路易体痴呆、额叶变性痴呆、皮质基底节变性痴呆、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、亨廷顿病、多发性硬化、丘脑变性、库贾氏痴呆、HIV 痴呆、精神分裂症、科尔萨科夫精神病或与抑郁症或双相情感障碍。

本发明还提供了一种治疗或预防疾病的方法，该方法包括向有需要的患者给药治疗有效量的前述式 (I) 或 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、前述的药物制剂或前述的药物组合物；所述疾病为 PDE9 介导的相关疾病；具体地，所述 PDE9 介导的相关疾病为由中枢神经系统紊乱导致的认知损害；更为具体地，所述认知损害包括：知觉、注意力、记忆力及学习损害；包括但不限于老年痴呆症、精神分裂症、年龄相关性记忆丧失、血管性痴呆、颅脑外伤、中风、中风后发生的痴呆、外伤后痴呆、一般性注意力损害、儿童注意力损害伴学习及记忆问题、阿尔茨海默病、路易体痴呆、额叶变性痴呆、皮质基底节变性痴呆、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、亨廷顿病、多发性硬化、丘脑变性、库贾氏痴呆、HIV 痴呆、精神分裂症、科尔萨科夫精神病或与抑郁症或双相情感障碍。

发明详述

本发明所述的“卤素”是指氟、氯、溴、碘等，优选氟，氯。

本发明所述的“卤代”是指取代基中的任一氢原子可被一个或多个相同或不同的卤素原子取代。“卤素”如前文所定义。

本发明所述的“C₁₋₆ 烷基”指含有 1-6 个碳原子的烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、

2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基和1-甲基-2-甲基丙基等。所述“C₁₋₄烷基”指含有1-4个碳原子的上述实例。

5 本发明所述的“C₂₋₈烯基”指含有碳碳双键的2~8个碳原子的烯烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链或环状的烯基，如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1,3-丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基、1-己烯基、1,4-己二烯基。

10 本发明所述的“C₂₋₈炔基”指含有碳碳叁键的2~8个碳原子的炔基部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的炔基，如乙炔基、丙炔基、2-丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-甲基-2-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基等。

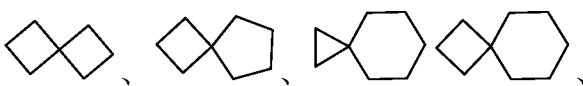
本发明所述的“C₁₋₆烷氧基”是指前文所定义的“C₁₋₆烷基”通过氧原子与母体分子连接的基团，即“C₁₋₆烷基-O-”基团，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、新戊氧基和正己氧基等。所述的“C₁₋₄烷氧基”指含有1-4个碳原子的上述实例，即“C₁₋₄烷基-O-”基团。

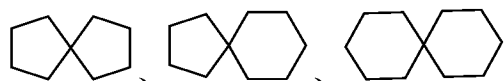
15 发明所述的“C₁₋₆烷基氨基”、“(C₁₋₆烷基)₂氨基”、“C₁₋₆烷基羰基氨基”、“C₁₋₆烷基磺酰氨基”、“C₁₋₆烷基氨基羰基”、“(C₁₋₆烷基)₂氨基-羰基”、“C₁₋₆烷氧基-羰基”、“C₁₋₆烷基磺酰基”、“C₁₋₆烷基巯基”、“C₁₋₆烷基羰基”、分别指C₁₋₆烷基-NH-、(C₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)N-、C₁₋₆烷基-C(O)-NH-、C₁₋₆烷基-S(O)₂-NH₂-、C₁₋₆烷基-NH-C(O)-、(C₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)N-C(O)-、C₁₋₆烷基-O-C(O)-、C₁₋₆烷基-S(O)₂-、C₁₋₆烷基-S-、C₁₋₆烷基-C(O)-；所述“C₁₋₆烷基”如前文所定义，优选为“C₁₋₄烷基”。

20 本发明所述的“稠环”是指由两个或两个以上环状结构以并、螺、桥的连接方式所形成的多环系结构。所述的并环是指由两个或两个以上环状结构彼此公用两个相邻的环原子(即共用一个键)所形成的稠环结构。所述的桥环是指有两个或两个以上环状结构彼此共用两个非相邻的环原子所形成的稠环结构。所述的螺环是指由两个或两个以上环状结构彼此共用一个环原子所形成的稠环结构。

本发明所述的“3-12元环烯基”，在不特别指明的情况下，包括可能形成的所有单环、稠环(包括以并、螺、桥的形式稠合)的情形，例如3-8元单环烯、7-11元螺环烯、7-11元并环烯、6-11元桥环烯等。

30 本发明所述的环烷基包括可能形成的所有单环、稠环(包括以并、螺、桥的形式稠合)的情形；例如“3-12元环烷基”，可以是单环、双环、或者多环环烷基系统(也称为稠环系统)。在不特别指明的情况下，单环系统是含3-8个碳原子的环烷基基团。3-8元环烷基实例包括但不限于：环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、环辛烷基等。稠环环烷基包括并环环烷基、桥环环烷基、螺环环烷基。并环环烷基可以为6-11元并环环烷基、7-10元并环环烷基，其的代表性例子包括但不限于双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷、双环[3.3.1]壬烷和双环[4.2.1]壬烷。所述的螺环基可以为7-12元螺

环基、7-11元螺环基，其实例包括但不限于：



。所述的桥环基可以为 6-11 元桥环基、7-10 元桥环基，

其实例包括但不限于：。

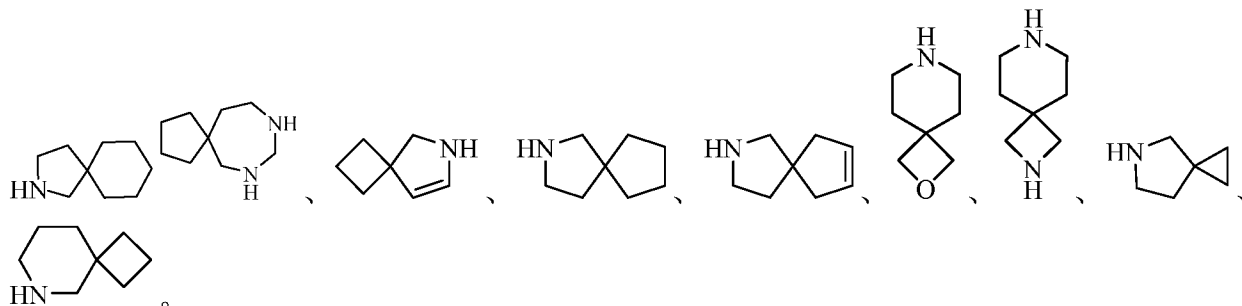
5 本发明所述的“杂环基”是指 3-12 元的至少一个环碳原子被选自 O、S、N 的杂原子替代的非芳香性的环状基团，优选 1-3 个杂原子，同时包括碳原子、氮原子和硫原子可以被氧代。

“3-12 元杂环基”，是指单环杂环基、双环杂环基系统或多环杂环基系统(也称为稠环系统)，包括饱和、部分饱和的杂环基，但不包括芳环。在不特别指明的情况下，包括可能形成的所有单环、稠环（包括以并、螺、桥的形式稠合）、饱和、部分饱和的情形。

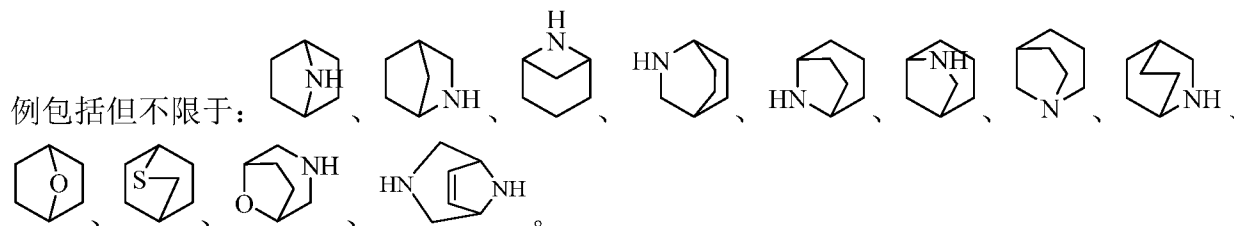
10 单杂环基可以为 3-8 元杂环基、3-8 元饱和杂环基、3-6 元杂环基、4-7 元元杂环基、5-7 元杂环基、5-6 元杂环基、5-6 元含氧杂环基、3-8 元含氮杂环基、5-6 元含氮杂环基、5-6 元饱和杂环基等。“3-8”元饱和杂环基，其实例包括但不限于氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢噻吩基、咪唑烷基、吡唑烷基、1,2-噁唑烷基、1,3-噁唑烷基、1,2-噻唑烷基、1,3-噻唑烷基、四氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、1,4-二氧杂环己烷基、1,4-氧硫杂环己烷基；“3-8”元部分饱和杂环基，其实例包括但不限于 4,5-二氢异噁唑基、4,5-二氢噁唑基、2,5-二氢噁唑基、2,3-二氢噁唑基、3,4-二氢-2H-吡咯基、2,3-二氢-1H-吡咯基、2,5-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-吡唑基、4,5-二氢-3H-吡唑基、4,5-二氢噻唑基、2,5-二氢噻唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、2H-噻喃基、4H-噻喃基、2,3,4,5-四氢吡啶基、1,2-异噁嗪基、1,4-异噁嗪基或 6H-1,3-噁嗪基等。稠杂环包括并杂环基、螺杂环基、桥杂环基，可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的，但不是芳香性的。稠杂环基是稠合到苯环、5-6 元的单环环烷基、5-6 元单环环烯基、5-6 元单环杂环基或 5-6 元单环杂芳基的 5-6 元单环杂环基环。所述的并杂环基可以为 6-12 元并环基、7-10 元并环基、6-10 元并环基、6-12 元饱和并环基，代表性实例包括但不限于：3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷基、3,8-二氮杂双环[4.2.0]辛烷基、3,7-二氮杂双环[4.2.0]辛烷基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-b]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪基、八氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、2,3-二氢苯并呋喃-2-基、2,3-二氢苯并呋喃-3-基、二氢吡啶-1-基、二氢吡啶-2-基、二氢吡啶-3-基、2,3-二氢苯并噻吩-2 基、八氢-1H-吡啶基、八氢苯并呋喃基。所述的螺杂环基可以为 6-12 元螺杂环基、7-11 元螺杂环基、

6-12 元饱和螺环基，其实例包括但不限于：、、、

30 、、、、、、、



所述的桥杂环基可以为 6-12 元桥杂环基、7-11 元桥杂环基、6-12 元饱和桥环基，其实



本发明所述“芳基”，是指含有 6-14 个碳原子的环状芳香性基团，包括，苯基、萘、菲等。

本发明所述的杂芳基，包括可能形成的所有单环、稠环、全部芳香、部分芳香的情形。例如“5-10 元杂芳基”是指至少一个环碳原子被选自 O、S、N 的杂原子替代的芳香性的环状基团，优选 1-3 个杂原子，同时包括碳原子、硫原子被氧代的情况，例如碳原子被 C(O)替代，硫原子被 S(O)、S(O)₂ 替代。杂芳基包括单杂芳基和稠杂芳基，在不特别指明的情况下，单杂芳基可以为 5-7 元杂芳基、5-6 元杂芳基，其实例包括但不限于呋喃基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基。在某些实施例中，稠杂芳基是指单环杂芳环稠合到苯基、环烯基、杂芳基、环烷基、杂环基所形成的基团，稠杂芳基可以为 8-12 元并杂芳基、9-10 元并杂芳基，例子包括但不限于苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、噌啉基、5,6-二氢喹啉-2-基、5,6-二氢异喹啉-1-基、呋喃并吡啶基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基、异喹啉基、萘啶基、嘌呤基、喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉-2-基、5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉-4-基、5,6,7,8-四氢异喹啉-1-基、噻吩并吡啶基、4,5,6,7-四氢并[c][1,2,5]噁二唑基和 6,7-二氢并[c][1,2,5]噁二唑-4(5H)酮基。

本发明所述的“药学上可接受的盐”是指可药用的酸和碱的加成盐或其溶剂化物。这样的可药用盐包括诸如以下的酸的盐：盐酸、磷酸、氢溴酸、硫酸、亚硫酸、甲酸、甲苯磺酸、甲磺酸、硝酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、氢碘酸、链烷酸(诸如乙酸、HOOC-(CH₂)_n-COOH(其中 n 是 0~4))等。碱的盐：钠盐、钾盐、钙盐、铵盐等。本领域技术人员知晓多种无毒的可药用加成盐。

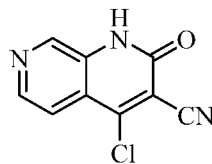
本发明式(I)化合物的“立体异构体”是指当式(I)化合物存在不对称碳原子时，会产生对映异构体；当化合物存在碳碳双键或环状结构时，会产生顺反异构体；当化合物存在酮或肟时，会产生互变异构体，所有式(I)化合物的对映异构体、非对映异构体、消旋异构体、顺反异构体、互变异构体、几何异构体、差向异构体及其混合物，均包括在本发明范围中。

本发明所述的“治疗有效量”是指当给药到患者时至少能够减轻患者病症的症状的前述化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、组合物或药物制剂的量。包含“治疗有效量”的实际量会根据多种情况而变化，多种情况包括但不限于所治疗的特定病症、病症的严重程度、患者的体格和健康状况以及给药途径。熟练的医疗从业者可容易地使用医疗领域中已知的方法确定合适的量。

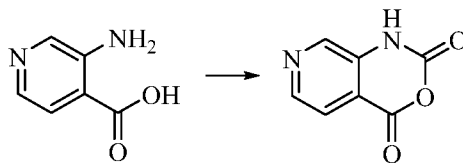
具体实施方式

本文中使用的缩写，“DMF”是指二甲基甲酰胺；“CDI”是指 N,N'-羰基二咪唑；“DIPEA”是指 N,N-二异丙基乙胺；“EA”是指乙酸乙酯；“PE”是指石油醚；“DIBAL-H”是指二异丁基氢化铝；“THF”是指四氢呋喃；“DCM”是指二氯甲烷；“TBAF”是指四丁基氟化铵；“DMAP”是指 4-二甲氨基吡啶；“HATU”是指 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯；“AD-mix-β”是指含有 0.0016 摩尔的(DHQD)2PHAL（氢化奎尼定 1,4-(2,3-二氮杂萘)二醚）、0.4988 摩尔的碳酸钾粉末、0.4988 摩尔的铁氰化钾和 0.0007 摩尔的二水合钼酸钾混合物；“DMAC”是指二甲基乙酰胺；“MTBE”是指甲基叔丁基醚；“Boc”是指叔丁氧羰基；“TFA”是指三氟乙酸；“Xphos”是指 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯；“DAST”是指二乙胺基三氟化硫；“LiHMDS”是指双三甲基硅基胺基锂；“TMSCF₃”是指三氟甲基三甲基硅烷。

制备例 1：中间体 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成

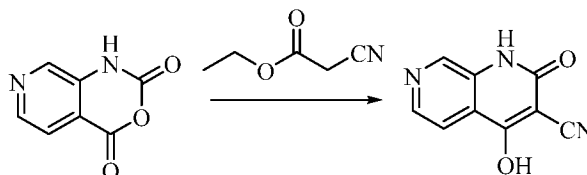


步骤 1：2H-吡啶并[3,4-d][1,3]恶嗪-2,4(1H)-二酮的合成



将原料 3-氨基异烟酸(1000 mg, 7.240 mmol, 1.0eq)溶解在 DMF(20 mL)中，冷却至 0℃，分批加入 CDI(2000 mg, 12.334 mmol, 1.7eq)，缓慢升至室温，反应过夜，LC-MS 监测反应完全，反应液冷却至室温，得到的反应液不经处理，直接投下步反应。

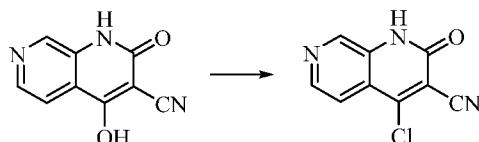
步骤 2：4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



在上述步骤得到的含有中间体 2H-吡啶并[3,4-d][1,3]恶嗪-2,4(1H)-二酮(按 1188 mg 计, 7.240 mmol, 1eq)的反应液中加入氰基乙酸乙酯(819 mg, 7.240 mmol)和三乙胺(1581 mg,

14.480 mmol, 2eq), 加热至 150℃, 反应约 4 小时, LC-MS 监测反应完全, 反应液冷却至 50℃, 减压浓缩至干, 得到红色半固态物, 冷却至 10℃, 加入水(5 mL), 搅拌, 加入 1 mol/L 盐酸调节体系 pH 值为 1, 搅拌 15 分钟, 抽滤, 滤饼水洗, 抽干, 40℃减压干燥, 得到 4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(889 mg, 收率 66%)。

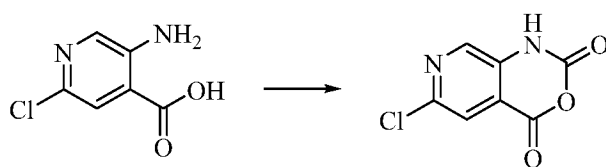
5 步骤 3: 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



10 将 4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(789 mg, 4.216 mmol, 1eq)、三氯氧磷(2908 mg, 18.970 mmol, 4.5eq)和五氯化磷(1756 mg, 8.431 mmol, 2eq)加入反应瓶中, 加热至 100℃, 反应 1 小时, LC-MS 检测反应完全, 冷却至室温, 将反应液小心滴加到冰中, 有大量固体析出, 抽滤, 水洗滤饼, 40℃减压干燥, 得到 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(515 mg, 收率: 60.0%)。

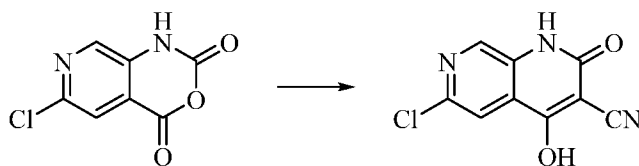
制备例 2: 中间体 4,6-二氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成

步骤 1: 6-氯-2H-吡啶并[3,4-d][1,3]恶嗪-2,4(1H)-二酮的合成



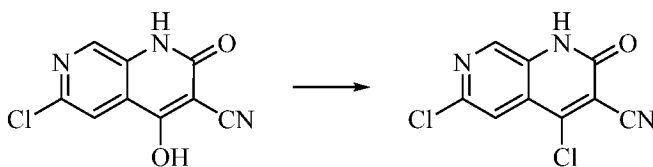
15 将 5-氨基-2-氯异烟酸(30 g, 0.1738 mol, 1.0eq), 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(300 mL)中, 0℃下分批加入 *N,N*-羰基二咪唑(48 g, 0.2955 mol, 1.7eq), 缓慢升至室温过夜。LC-MS 显示反应完全, 冷却至室温, 不经处理直接进行下一步。

步骤 2: 6-氯-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



20 向上述反应液中加入三乙胺(35.182 g, 0.3478 mol, 2eq)和氰乙酸乙酯(19.665 g, 0.1738 mol), 150℃反应 3h, LC-MS 监测反应完全, 反应液冷却至室温, 减压浓缩, 加入水(200mL), 用盐酸(1 mol/L)调节 pH 值至 1, 搅拌 15 分钟, 抽滤, 滤饼用 EA 洗涤两次, 40℃烘干得浅砖红色固体状产物(25.655 g, 产率: 66%)。

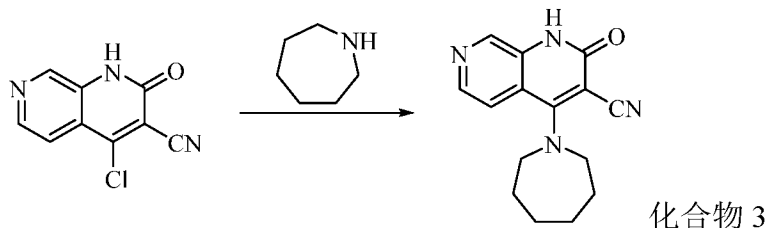
步骤 3: 4,6-二氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



25

将 6-氯-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(5.0 g, 0.0226 mol, 1eq)和三氯氧磷(15 mL)加入反应瓶, 将反应瓶放入已经加热至 100℃的油浴中, 反应约 6 min, 固体开始慢慢溶解, 颜色由淡黄色开始加慢慢加深。TLC 检测反应完全, 冷却至室温, 向瓶中加入适量 DCM, 倒入冰水(100 mL)中, 搅拌 10min, 抽滤, 滤饼用甲基叔丁基醚洗, 抽干, 40℃真空干燥得淡黄色固体状产品。分五批投料, 共投料 6-氯-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈 25.655g(0.1157mol)得到产品 19.486g(产率: 70.1%)。

实施例 1: 4-(氮杂环庚烷-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成(化合物 3)

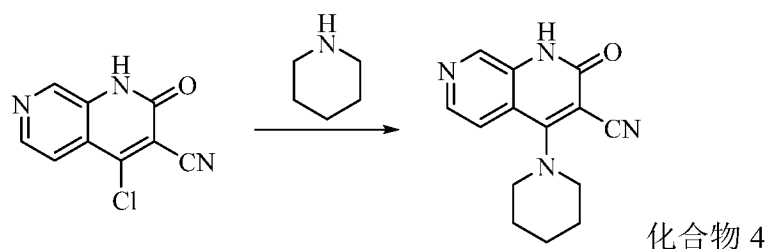


将原料 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(19 mg, 0.092 mmol, 1.0eq)溶解在 DMF(0.7 mL)中, 加入氮杂环庚烷(17.4 mg, 0.204 mmol, 1.4eq), DIPEA (48 mg, 0.370 mmol, 4eq), 升温至 100℃, 反应 4 小时, LC-MS 监测反应完全, 反应液冷却至室温, 有固体析出, 抽滤, 滤饼用水(20 mL)洗涤, 抽干, 真空干燥, 得到 4-(氮杂环庚烷-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(10.02 mg, 27.0%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.96(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.31-8.32(d, 1H), 7.75-7.77(d, 1H), 3.80-3.83(t, 4H), 1.84(s, 4H), 1.71(s, 4H).

分子式: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$, 分子量: 268.32, LC-MS(Pos, m/z)=269.2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

实施例 2: 2-氧代-4-(哌啶-1-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成(化合物 4)

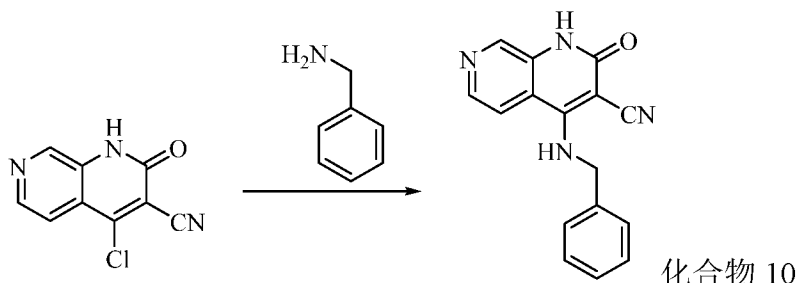


将 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(30 mg, 0.146 mmol, 1.0eq)溶解在 DMF(1 mL)中, 加入哌啶(17.4 mg, 0.204 mmol, 1.4eq), DIPEA (75.4 mg, 0.584 mmol, 4eq), 升温至 100℃反应 1.5 小时, LC-MS 监测反应完全, 冷却, 反应液抽滤, 滤饼用水洗涤, 真空干燥得到黄色固体状产物(10.02 mg, 产率: 27.0%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.99(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.33-8.35(d, 1H), 7.58-7.59(d, 1H), 3.60(s, 4H), 1.72-1.76(m, 6H).

分子式: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$, 分子量: 254.29, LC-MS(Pos, m/z)=255.1 [$\text{M}+\text{H}^+$].

实施例 3: 4-(苄基氨基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成(化合物 10)

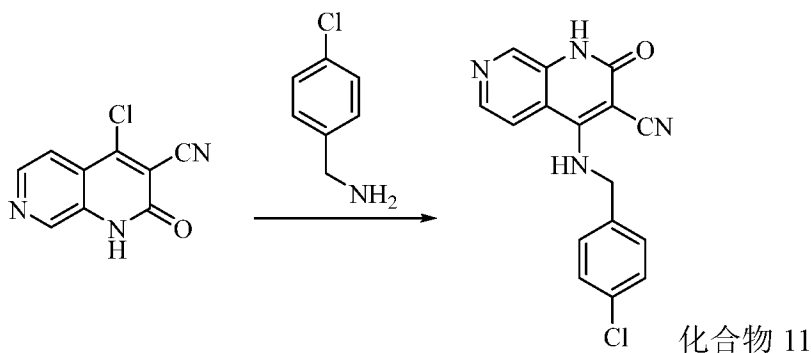


将原料 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(30 mg, 0.146 mmol, 1.0eq)溶解在 DMF(0.7 mL)中, 加入苄胺(22 mg, 0.204 mmol, 1.4eq), DIPEA (75.4 mg, 0.584 mmol, 4eq), 升温至 100℃, 反应 1.5 小时。LC-MS 监测反应完全, 在反应液中加入甲基叔丁基醚(2 mL), 再加入水(2 mL), 搅拌, 有固体析出, 抽滤, 滤饼真空干燥, 得到黄色固体 4-(苄基氨基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(9 mg, 22.3%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.62(s, 1H), 8.79-8.82(t, 1H), 8.60(s, 1H), 8.38-8.40(d, 1H), 8.10-8.11(d, 1H), 7.26-7.38(m, 5H), 5.05-5.06(d, 2H).

分子式: $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$, 分子量: 276.30, LC-MS(Pos, m/z)=277.02 [$\text{M}+\text{H}^+$].

实施例 4: 4-((4-氯苄基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成(化合物 11)

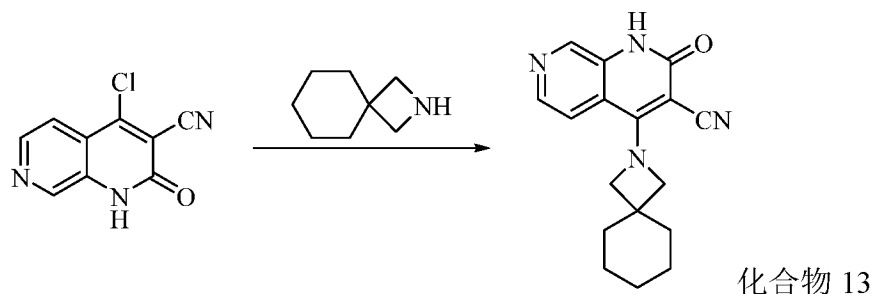


将 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(30 mg, 0.146 mmol, 1.0eq)溶解在 DMF(0.7 mL)中, 加入(4-氯苄基)甲胺(29 mg, 0.204 mmol, 1.4eq)和 DIPEA (75.4 mg, 0.584 mmol, 4eq), 升温至 100℃反应 1.5 小时, LC-MS 监测反应完全, 加入 MTBE(2 mL), 搅拌, 加入水(2 mL), 搅拌 15 分钟, 有固体析出, 抽滤, 滤饼用水洗涤, 真空干燥得到黄色固体状产物(19 mg, 产率: 41.9%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.56 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38-8.40 (d, 1H), 8.08-8.10 (d, 1H), 7.34-7.44 (t, 4H), 5.02 (s, 2H).

分子式: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}$, 分子量: 310.74, LC-MS(Neg, m/z)=309.1 [$\text{M}-\text{H}$].

实施例 5: 2-氧代-4-(2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成(化合物 13)

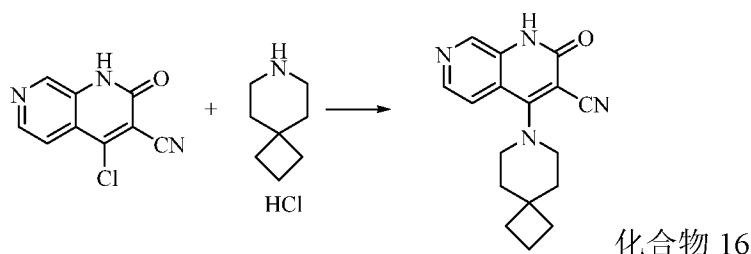


将 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(50 mg, 0.234 mmol, 1.0eq)溶解在 DMF(1 mL)中, 加入 2-氮杂螺[3.5]壬烷(43 mg, 0.340 mmol, 1.4eq), DIPEA (188 mg, 1.458 mmol, 4eq), 升温至 80℃, 反应 2 小时, LC-MS 监测反应完全, 冷却反应液, 抽滤, 滤饼用水洗涤, 真空干燥得到类白色固体状产物(27.42 mg, 产率: 39.8%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.49(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.24-8.25(d, 1H), 7.74-7.76(d, 1H), 4.46(s, 4H), 1.69(s, 4H), 1.36-1.43(d, 6H).

分子式: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$, 分子量: 294.36, LC-MS(Pos, m/z)=295.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 6: 2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成(化合物 16)

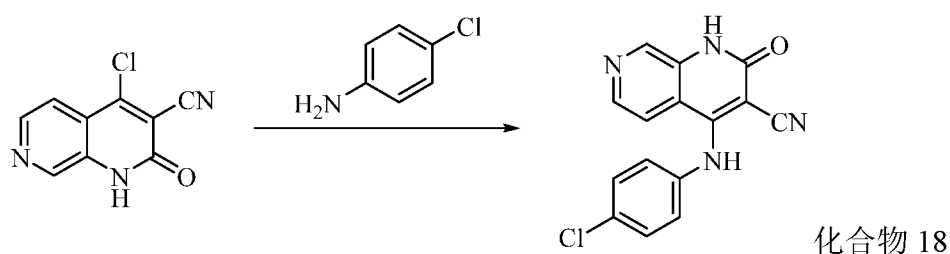


将原料 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(50 mg, 0.234 mmol, 1.0eq)溶解在 DMF(1 mL)中, 加入 7-氮杂螺[3.5]壬烷盐酸盐(55 mg, 0.340 mmol, 1.4eq), DIPEA (188 mg, 1.458 mmol, 6eq), 升温至 80℃, 反应 2 小时, LC-MS 监测反应完全, 冷却反应液, 抽滤, 滤饼用水洗涤, 抽干, 减压干燥, 得到淡黄色固体 2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(23.24 mg, 33.7%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ (ppm): 11.98 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.32-8.34 (d, 1H), 7.59-7.60 (d, 1H), 3.53 (s, 4H), 3.41-3.47 (m, 4H), 1.79-1.92 (m, 6H).

分子式: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$, 分子量: 294.36, LC-MS(Pos, m/z)=295.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 7: 4-((4-氯苯基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成(化合物 18)



将 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(200 mg, 0.973 mmol, 1.0eq)溶解在 DMF(3

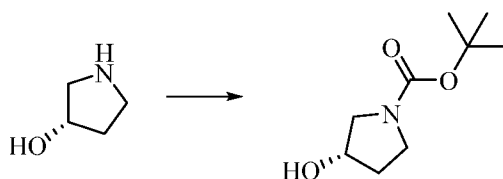
mL)中, 加入对氯苯胺(174 mg, 1.362 mmol, 1.4eq)和 DIPEA(752 mg, 3.893 mmol, 4eq), 升温至 80℃反应 1.5 小时, 冷却反应液, 加水(10 mL), EA 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品加入少量 DCM 和甲醇溶解, 加入少量 EA, 有固体析出, 抽滤, 滤饼用少量 DCM 洗涤, 干燥得到黄色固体状产物(44 mg, 产率: 50.9%)。

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.84(s, 1H), 9.94(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.41-8.42(d, 1H), 8.10-8.12(d, 1H), 7.47-7.49(d, 2H), 7.35-7.37(d, 2H).

分子式: C₁₅H₉ClN₄O, 分子量: 296.71, LC-MS(Pos, *m/z*)=296.96 [M+H]⁺.

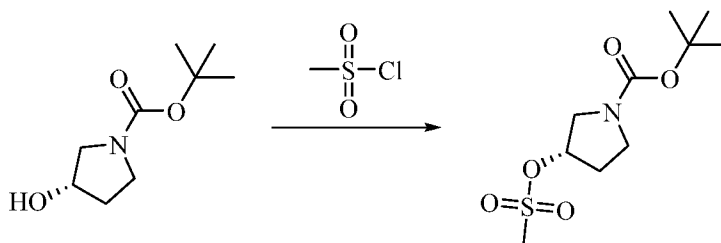
实施例 8: (R)-4-(3-(1*H*-吡唑-1-基)吡咯烷-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 19)

步骤 1: (S)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成



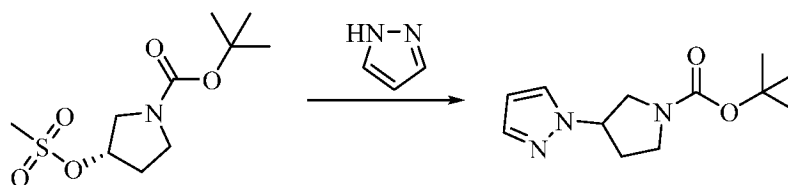
将(S)-吡咯烷-3-醇溶(3.0 g, 24.28 mmol, 1.0eq)溶解于 THF (54 mL), 冷却至 0℃, 滴加三乙胺(12.28 g, 121.38 mmol, 5eq)。搅拌下缓慢滴加(Boc)₂O (5.83 g, 26.70 mmol, 1.1eq), 缓慢升至室温反应 2 天, 将反应液减压浓缩, 加入水, 搅拌, DCM 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到黄色油状物(S)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(4.42 g, 产率 97.2%)。

步骤 2: (S)-3-((甲基磺酰基)氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成



将(S)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(3.0 g, 16.02 mmol, 1eq)加入反应瓶, 加入 THF(30 mL)溶解, 冷却至 0℃, 加入三乙胺(3.24 g, 32.04 mmol, 2eq), 缓慢滴加甲磺酰氯(2.2 g, 19.23 mmol, 1.2eq), 缓慢升至室温, 反应 3 小时, TLC 监测反应完全, 将反应液抽滤, 滤液减压浓缩得到淡黄色油状物(S)-3-((甲基磺酰基)氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯, 不经纯化直接投下步反应。

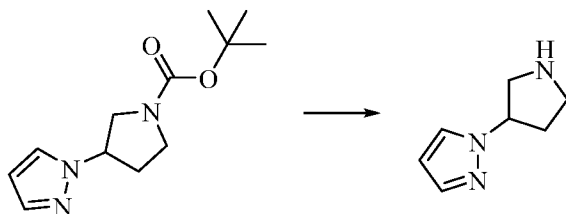
步骤 3: (R)-3-(1*H*-吡唑-1-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成



将吡唑(1.2 g, 17.62 mmol, 1.1eq)用 DMAC(72 mL)溶解, 冷却至 0℃, 加入氢化钠(2051 mg, 51.27 mmol, 3.2 eq, 含量 60%), 氮气保护下反应 1 小时。将上步得到的(S)-3-((甲基磺

酰基)氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯用少量 DMAC 溶解, 缓慢滴加到反应液中, 氮气保护下加热至 100℃ 反应过夜。将反应液冷至室温, 加入水稀释, 搅拌, 用 EA 萃取, 分液, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(PE:EA=20:1)分离得到无色油状物(*R*)-3-(1*H*-吡唑-1-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.83 g, 两步产率 48.2%)。

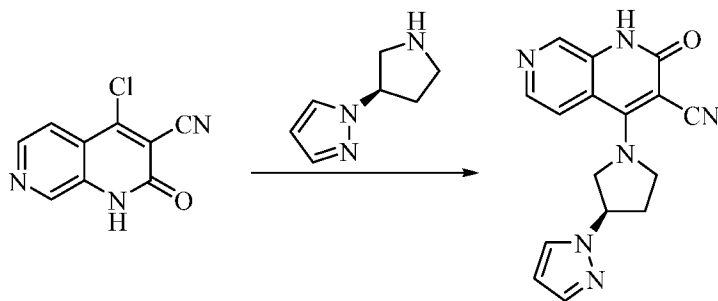
5 步骤 4: (*R*)-1-(吡咯烷-3-基)-1*H*-吡唑的合成



将(*R*)-3-(1*H*-吡唑-1-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(200 mg, 0.8428 mmol, 1.0 eq)用 DCM(4 mL)溶解, 冷却至 0℃, 滴加三氟乙酸(2 mL), 反应 2-3 小时, TLC 监测反应完全, 减压浓缩, 加入适量 DIPEA 使反应体系呈碱性, 得到(*R*)-1-(吡咯烷-3-基)-1*H*-吡唑粗品, 直接投下步反应。

10

步骤 5: (*R*)-4-(3-(1*H*-吡唑-1-基)吡咯烷-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



化合物 19

将 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(124 mg, 0.602 mmol, 1.0eq)溶解在 DMAC(2 mL)中, 加入上步所得(*R*)-1-(吡咯烷-3-基)-1*H*-吡唑粗品和 DIPEA (467 mg, 3.612 mmol, 6eq), 升温至 80℃ 反应 1.5 小时。LC-MS 监测反应完全, 在反应液中加入水(10 mL)稀释, EA 萃取(50 mL×3), 合并有机相, 水洗(30 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到棕黄色固体, 加入少量 DCM 和 EA 打浆, 抽滤, 滤饼少量 DCM 洗涤, 真空干燥得到棕黄色固体(*R*)-4-(3-(1*H*-吡唑-1-基)吡咯烷-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(35.96 mg, 两步产率 13.9%)。

15

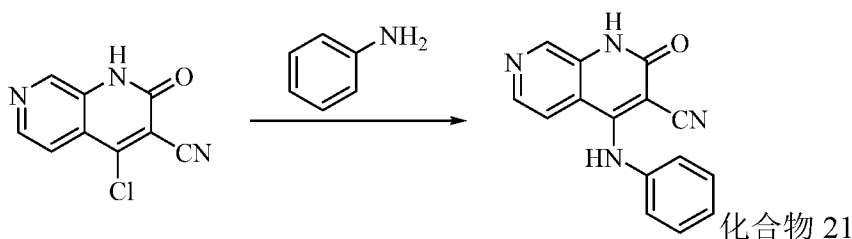
20

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.64 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.26-8.28 (d, 1H), 7.97-7.98 (d, 1H), 7.89-7.90 (d, 1H), 7.50-7.51 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.14-5.20 (m, 1H), 4.51-4.56 (q, 1H), 4.32-4.36 (q, 1H), 4.17-4.30 (m, 2H), 2.43-2.49 (m, 2H).

分子式: C₁₆H₁₄N₆O, 分子量: 306.33, LC-MS(Pos, *m/z*)=307.0 [M+H⁺].

25

实施例 9: 2-氧代-4-(苯基氨基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 21)



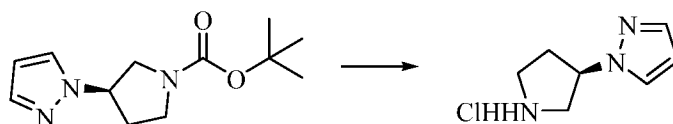
将 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(50.0 mg, 0.243 mmol, 1.0eq)和苯胺(31.7 mg, 0.340 mmol, 1.4eq)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1.0 mL)中,加入 *N,N*-二异丙基乙胺(125.8 mg, 0.973 mmol, 4.0eq), 80℃回流 2h。TLC 显示反应完全, 冷却至室温, 抽滤, 滤饼用水(4.0 mL)浆洗 30min, 抽滤, 60℃烘干得黄色固体状产物(10.0 mg, 产率: 20%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.80(s, 1H), 9.93(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.42-8.41(m, 1H), 8.15-8.14(m, 1H), 7.46-7.42(m, 2H), 7.35-7.29 (m, 3H).

分子式: $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ 分子量: 262.27 LC-MS(Pos, m/z)= 263.0[M+H] $^+$.

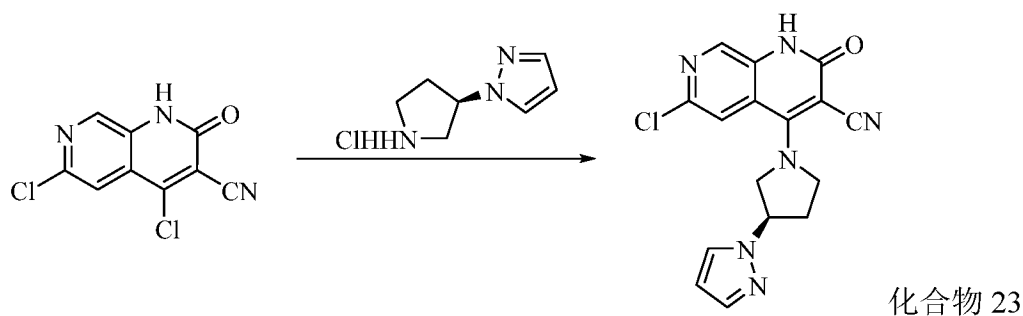
实施例 10: (R)-4-(3-(1H-吡唑-1-基)吡咯烷-1-基)-6-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 23)

步骤 1: (R)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑盐酸盐的合成



将(R)-3-(1H-吡唑-1-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(13.8 mg, 0.0583 mmol, 1.0eq)溶于乙醇(1.0 mL)中, 0℃下加入氯化氢乙醇溶液(25%, 1.0 mL), 缓慢升至室温搅拌 1h, TLC 显示反应完全, 将反应液浓缩, 粗品用于下一步。

步骤 2: (R)-4-(3-(1H-吡唑-1-基)吡咯烷-1-基)-6-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将上一步粗品溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1.0 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(32.3 mg, 0.250 mmol, 6.0eq)和 4,6-二氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(10.0 mg, 0.0416 mmol, 1.0eq), 80℃回流 2h。TLC 显示反应完全, 减压浓缩, 粗品依次经制备薄层色谱(DCM:MeOH=20:1)和硅胶柱层析(DCM:MeOH=100:1~40:1)纯化得黄色固体状产物(6.49 mg, 产率: 64.9%)。

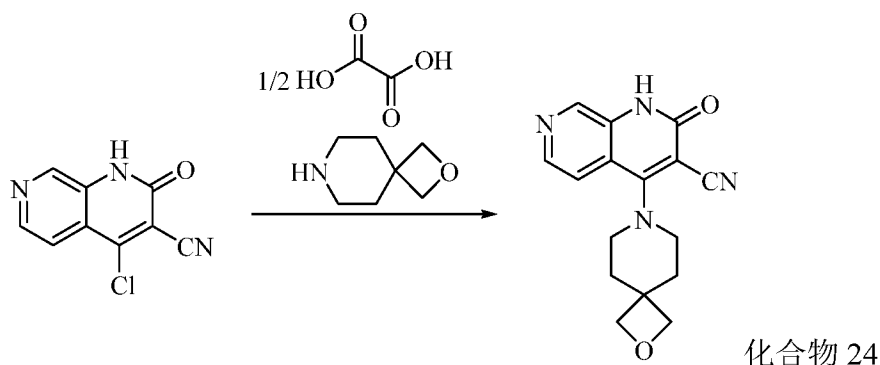
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.77(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.00(m, 1H), 7.90-7.89(m, 1H), 7.52-7.51(m, 1H), 6.31-6.30(m, 1H), 5.18-5.15(m, 1H), 4.54-4.50(m, 1H), 4.36-4.16(m, 3H),

2.01-1.99(m, 1H), 0.88(m, 1H).

分子式: $C_{16}H_{13}ClN_6O$ 分子量: 340.77 LC-MS(Pos, m/z)=341.0[M+H]⁺.

实施例 11: 2-氧代-4-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 24)

5 步骤 1: 2-氧代-4-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成

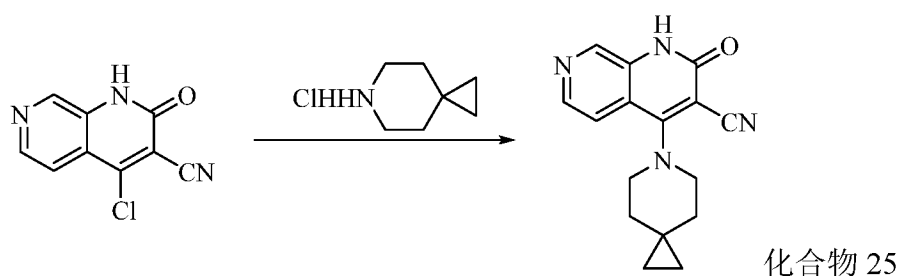


10 将 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(50.0 mg, 0.243 mmol, 1.0eq)和 2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷半草酸盐(58.6 mg, 0.170 mmol, 0.7eq)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1.0 mL)中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(188.4 mg, 1.458 mmol, 6.0eq), 80°C 回流 2h。TLC 显示反应完全, 冷却至室温, 抽滤, 滤饼用水(4.0 mL)浆洗 30min, 抽滤, 滤饼 60°C 烘干得黄色固体状产物(10.0 mg, 产率: 20%)。

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12.02(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.35-8.34(m, 1H), 7.59-7.58(m, 1H), 4.42(s, 4H), 3.56-3.54(m, 4H), 2.07-2.05(m, 4H).

15 分子式: $C_{16}H_{16}N_4O_2$ 分子量: 296.33 LC-MS(Pos, m/z)=297.2 [M+H]⁺.

实施例 12: 2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 25)

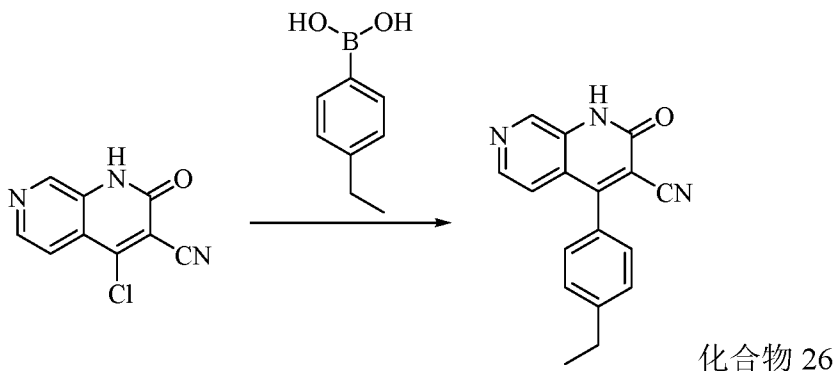


20 将 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(50.0 mg, 0.243 mmol, 1.0eq)和 6-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐(50.2 mg, 0.340 mmol, 1.4eq)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1.0 mL)中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(188.4 mg, 1.458 mmol, 6.0eq), 80°C 回流 2h。TLC 显示反应完全, 冷却至室温, 抽滤, 滤饼用水(4.0 mL)浆洗 30 min, 抽滤, 滤饼 60°C 烘干得黄色固体状产物(18.0 mg, 产率: 36%)。

25 ¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12.02 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H), 7.65-7.64 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 4H), 1.62 (m, 4H), 0.44 (s, 4H).

分子式: $C_{16}H_{16}N_4O$ 分子量: 280.33 LC-MS(Pos, m/z)=281.1[M+H]⁺.

实施例 13: 4-(4-乙基苯基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 26)



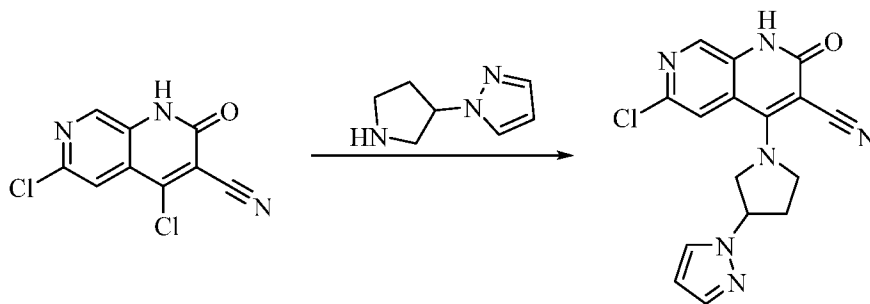
将 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(300.0 mg, 1.459 mmol, 1.0eq)、(4-乙基苯基)硼酸(262.6 mg, 1.751 mmol, 1.2eq)、磷酸钾(619.4 mg, 2.918 mmol, 2.0eq)和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯(47.5 mg, 0.0729 mmol, 0.05eq)溶于二氧六环(9.0 mL)和水(4.5 mL)中, 氮气保护 115℃回流过夜。TLC 显示反应完全, 抽滤, 滤液用乙酸乙酯萃取(10.0 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=200:1~40:1)纯化得黄色固体状产物(100.0 mg, 产率: 33.3%)。

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12.83(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.38-8.36(m, 1H), 7.49(m, 4H), 7.16-7.15(m, 1H), 2.77-2.75(m, 2H), 1.30-1.26(m, 3H).

分子式: C₁₇H₁₃N₃O 分子量: 275.31 LC-MS(Pos, *m/z*)=276.1[M+H]⁺.

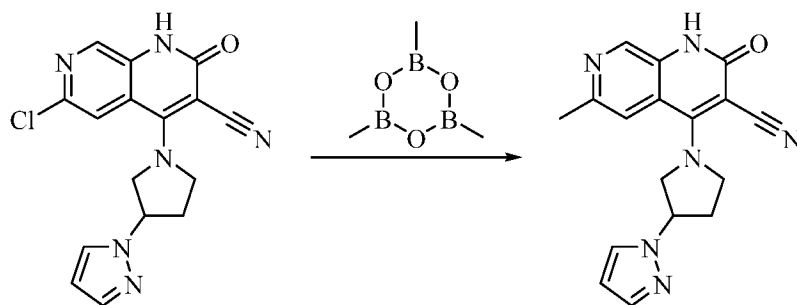
实施例 14: 4-(3-(1*H*-吡唑-1-基)吡咯烷-1-基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 27)

步骤 1: 4-(3-(1*H*-吡唑-1-基)吡咯烷-1-基)-6-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将 4,6-二氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(180 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq)和 1-(吡咯烷-3-基)-1*H*-吡唑(303 mg, 1.28 mmol, 1.7 eq, 57.6%)溶于 DMF(5 mL), 加入 DIEA(387 mg, 3.0 mmol, 4.0 eq), 80℃搅拌 2 h。冷却, 反应液经反相柱层析纯化(乙腈:水:氨水=30:100:0.05%)得到黄色固体状产物(200 mg, 产率: 78.4%)。

步骤 2: 4-(3-(1*H*-吡唑-1-基)吡咯烷-1-基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



化合物 27

将 4-(3-(1H-吡唑-1-基)吡咯烷-1-基)-6-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(112.0 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq.)、三甲基环三硼氧烷(330.0 mg, 1.30 mmol, 4.0 eq, 50%)、碳酸铯(322.0 mg, 0.99 mmol, 3.0 eq.)、磷酸钾(70.0 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq.)和 Pd(dppf)₂Cl₂(120 mg, 0.16 mmol, 0.5 eq.)溶于 1,4-二氧六环(4 mL)中, 氮气保护下升温至 105℃搅拌过夜。TLC 监测反应完全, 向反应液加入 H₂O(10 mL)淬灭, 搅拌 30 分钟, 冷却至室温, 抽滤, 滤饼用少量乙酸乙酯洗涤。滤液用乙酸乙酯萃取(10.0 mL×3), 分液, 有机相用饱和食盐水洗涤(10.0 mL×2), 无水 Na₂SO₄ 干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=80:1~60:1)纯化得黄色固体状产物(55.0 mg, 产率:52.1%)

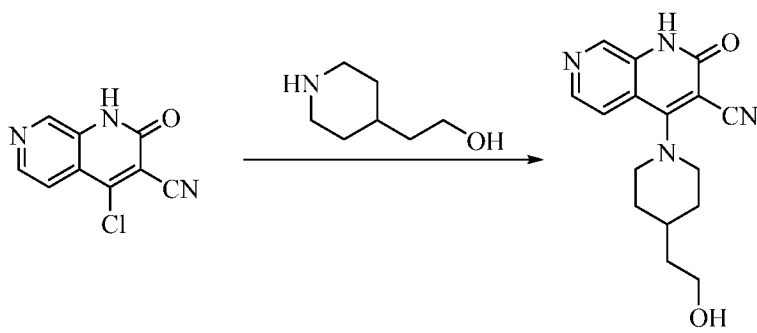
¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12.04 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 6.34 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.49-4.64 (m, 3H), 4.49 (s, 1H), 2.60-2.67 (m, 5H).

分子式: C₁₇H₁₆N₆O

分子量: 320.14

LC-MS(Neg, m/z)=319.17[M-H]⁻.

实施例 15: 4-(4-(2-羟乙基)哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 28)



化合物 28

将 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(60 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(112 mg, 0.87 mmol, 3.0 eq)和 2-(哌啶-4-基)乙醇(38 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq), 升至 80℃反应 2 小时, 冷却至室温, 析出固体, 过滤, 滤饼依次用四氢呋喃(1 mL)和石油醚(1 mL)洗, 45℃烘干后得黄色固体状产物(16 mg, 产率: 18%)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.98 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.33-8.35 (d, 1H), 7.58-7.80 (d, 1H), 4.40-4.42 (m, 1H), 3.83-3.86 (m, 2H), 3.48-3.53 (m, 2H), 3.37-3.43 (m, 2H), 1.84-1.87 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 1H), 1.45-1.50 (m, 4H).

分子式: C₁₆H₁₈N₄O₂

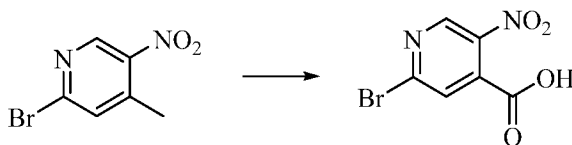
分子量: 298.35

LC-MS(Neg, m/z)=297.15[M-H]⁻

实施例 16: 6-(甲硫基)-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲

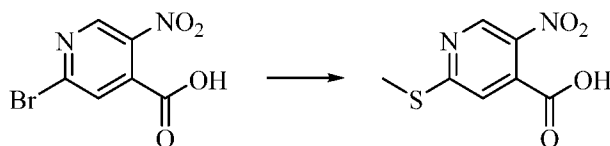
腈的合成（化合物 30）

步骤 1: 2-溴-5-硝基异烟酸的合成



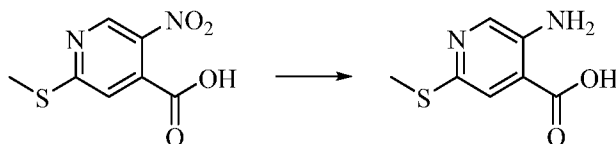
将 2-溴-4-甲基-5-硝基吡啶(2.5 g, 11.58 mmol)溶解在浓硫酸(25 mL)中, 冰浴降温至 0℃, 加入三氧化铬(3.88 g, 38.8 mmol), 缓慢升至室温搅拌过夜。将反应液倒入冰水(75 mL)中, 搅拌 10 分钟, 抽滤得白色固体状产物(2.5 g, 产率: 87.8%)。

步骤 2: 2-(甲硫基)-5-硝基异烟酸的合成



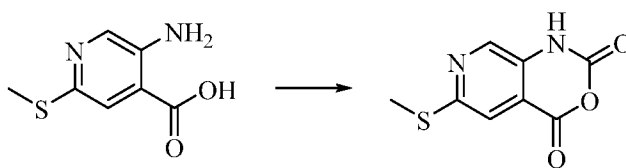
将 2-溴-5-硝基异烟酸(1.5 g, 6.1 mmol)溶解在 DMF(30 mL)中, 冰浴降温至 0℃, 加入甲硫醇钠(1.07 g, 15.25 mmol), 缓慢升至室温搅拌过夜。LC-MS 检测反应完全, 将反应液减压浓缩, 倒入水(8 mL), 用 1 mol/L 盐酸调节 pH 值至 2, 有固体析出, 抽滤得红色固体状产物(1.0 g 粗品)。

步骤 3: 5-氨基-2-(甲硫基)异烟酸的合成



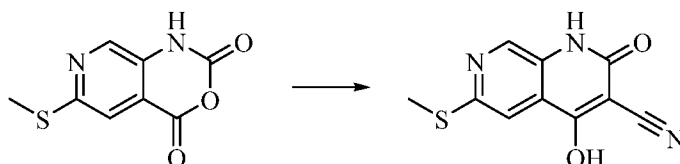
将 2-(甲硫基)-5-硝基异烟酸(1.0 g 粗品)溶解在乙醇(10 mL)中, 加入饱和氯化铵水溶液(5 mL)和铁粉(5.23 g, 93.5 mmol), 加热至 70℃ 反应过夜。LC-MS 检测反应完全, 抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经反相柱层析分离得产物(400 mg, 两步产率 35.6%)。

步骤 4: 6-(甲硫基)-2H-吡啶并[3,4-d][1,3]恶嗪-2,4(1H)-二酮的合成



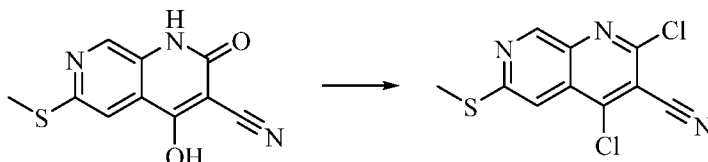
将 5-氨基-2-(甲硫基)异烟酸(300.0 mg, 1.63 mmol)溶解在 DMF(3 mL)中, 冰浴降温至 0℃, 加入 CDI(449.4 mg, 2.77 mmol), 缓慢升至室温搅拌过夜, TLC 监测反应完全, 减压浓缩得产物(400.0 mg 粗品), 不经纯化直接用于下一步。

步骤 5: 4-羟基-6-甲硫基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



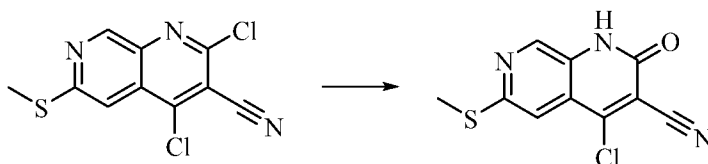
将 6-(甲硫基)-2*H*-吡啶并[3,4-*d*][1,3]恶嗪-2,4(1*H*)-二酮(300.0 mg 粗品)溶解在 DMF(3 mL)中,加入氰基乙酸乙酯(193.6 mg, 1.71 mmol)和三乙胺(329.9 mg, 3.26 mmol), 150℃搅拌过夜。TLC 监测反应完全,减压浓缩,加入水(10 mL),用盐酸调节 pH 值至 1,有固体析出,抽滤得到产品(140.0 mg 粗品)。

5 步骤 6: 2,4-二氯-6-甲硫基-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



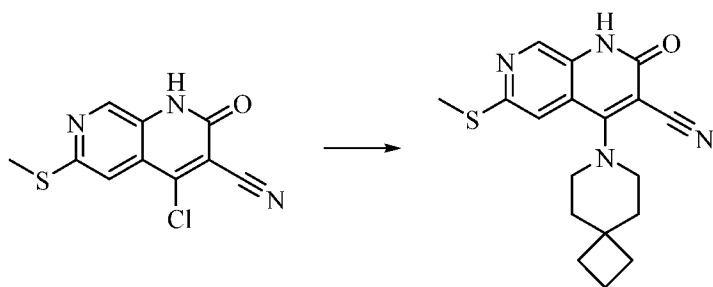
10 将 4-羟基-6-甲硫基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(130.0 mg 粗品)溶于三氯氧磷(2 mL)中,加入五氯化磷(168.7 mg, 1.1 mmol), 100℃回流过夜。TLC 监测反应完全,将反应液倒入冰水(15 mL)中,加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值至 1,抽滤,滤液用乙酸乙酯萃取,浓缩,粗品与滤饼合并,经硅胶柱层析纯化(PE:EA=20:1)得黄色固体状产物(60.0 mg, 三步产率 13.7%)。

步骤 7: 4-氯-6-甲硫基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



15 将 2,4-二氯-6-甲硫基-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(50.0 mg, 0.186 mmol)溶于 TFA(4 mL)和水(1 mL)中, 100℃加热 2 h。TLC 监测反应完全,将反应液减压浓缩得产物(68.0 mg 粗品),不经纯化直接用于下一步。

步骤 8: 6-甲硫基-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



化合物 30

20 将 4-氯-6-甲硫基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(60.0 mg 粗品)溶于 DMF(2 mL)中,加入 7-氮杂螺[3.5]壬烷盐酸盐(54.12 mg, 0.336 mmol)和 DIPEA(93.53 mg, 0.72 mmol), 70℃加热 2 小时。TLC 监测反应完全,将反应液减压浓缩,加入水和乙酸乙酯,分液,水相用乙酸乙酯萃取,合并有机相,水洗,食盐水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=80:1, 60:1, 40:1)得产物(50.0 mg, 两步产率: 79%)。

25 ¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.94 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.50 (s, 4H),

2.55 (s, 3H), 1.92-1.80 (m, 10H).

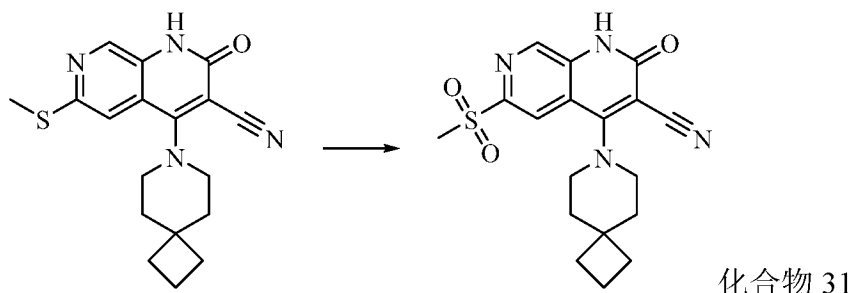
分子式: $C_{18}H_{20}N_4OS$

分子量: 340.45

LC-MS(Pos, m/z)=341.0[M+H]⁺.

实施例 17: 6-(甲基磺酰基)-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 31)

5 步骤 1: 6-(甲基磺酰基)-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



10 将 6-甲硫基-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(40.0 mg, 0.12 mmol)溶解在二氯甲烷(8 mL)中, 冰浴降温至 0℃, 加入间氯过氧苯甲酸(59.2 mg, 0.24 mmol), 缓慢升温至室温反应。TLC 和 LC-MS 检测反应完全, 加入饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)和二氯甲烷(10 mL), 分液, 水相用二氯甲烷萃取, 有机相合并, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=100:1, 80:1)得黄色固体状产物(10.0 mg, 产率: 20.4%)。

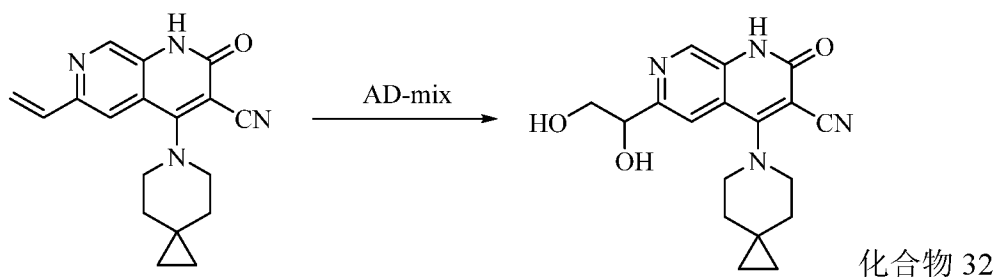
15 ¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12.44 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.26 (s, 3H), 1.94-1.82 (m, 10H)。

分子式: $C_{18}H_{20}N_4O_3S$

分子量: 372.44

LC-MS(Pos, m/z)=373.1[M+H]⁺.

实施例 18: 6-(1,2-二羟基乙基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 32)



20 将 2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-6-乙烯基-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(700.2 mg, 2.285 mmol, 1.0 eq.)溶于叔丁醇(30 mL)和水(30 mL)的混合液中, 冰浴冷却至 0℃, 缓慢加入甲磺酰胺(217.4mg, 2.285 mmol, 1.0 eq.)和 AD-mix-β(7.76 g), 室温下剧烈搅拌过夜。TLC 监测反应完全, 将反应液抽滤, 滤饼用水(30mL×3)洗涤, 真空干燥得黄色固体状产物(504.7 mg, 产率: 64.9%)。

25 ¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm):11.97 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.69-4.65 (d, 2H), 3.65 (s, 5H), 3.50 (s, 1H), 1.63 (s, 4H), 0.45 (s, 4H)。

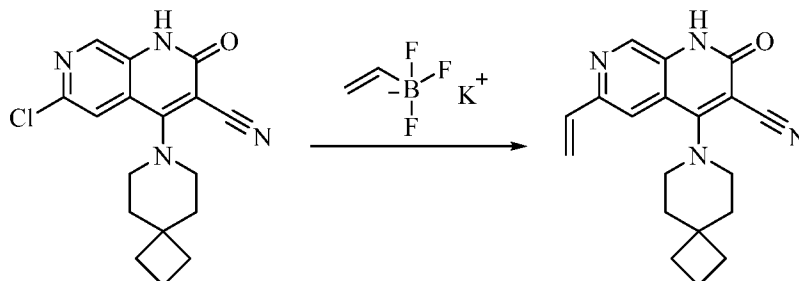
分子式: $C_{18}H_{20}N_4O_3$

分子量: 340.38

LC-MS(Pos, m/z)= 341.08[M+H]⁺.

实施例 19: 6-(1,2-二羟基乙基)-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 33)

步骤 1: 2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-6-乙烯基-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成:



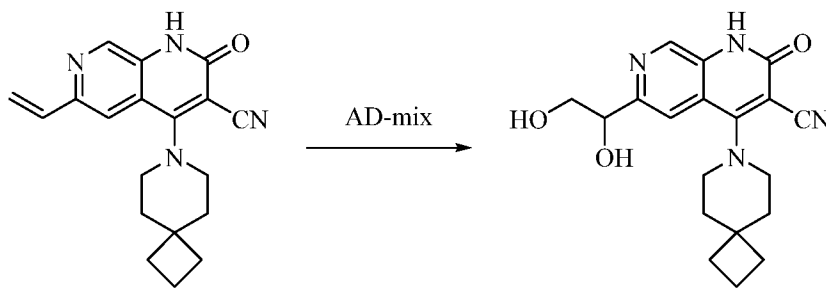
5

将 6-氯-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(4.61 g, 14.02 mmol, 1.0 eq.)、三氟乙烯基硼酸钾(3.05 g, 22.77 mmol, 3.0 eq.)、碳酸铯(13.70 g, 42.06 mmol, 3.0 eq.)、 $Pd(PPh_3)_4$ (810.1 mg, 0.70 mmol, 0.05 eq.)和 $Pd(dppf)Cl_2$ (512.9 mg, 0.70 mmol, 0.05 eq.)溶于 1,4-二氧六环(40 mL)与水(10 mL)的混合液中, 氮气保护下升温至 105℃搅拌过夜。TLC 监测反应完全, 向反应液加入 H_2O (20 mL), 搅拌 30 min, 冷却至室温, 抽滤, 滤饼用少量二氯甲烷洗涤。滤液用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 有机相合并, 饱和食盐水洗涤(20 mL×2), 无水 Na_2SO_4 干燥, 抽滤, 减压浓缩, 粗品先经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=80:1~30:1), 再用乙酸乙酯(10 mL)浆洗得黄色固体状产物(2.3 g, 产率:51.27%)。

10

15

步骤 2: 6-(1,2-二羟基乙基)-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成:



化合物 33

将 2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-6-乙烯基-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(2.3 g, 7.2 mmol, 1.0 eq.)溶于叔丁醇(60 mL)和水(60 mL)的混合液中, 冰浴冷却至 0℃, 缓慢加入甲磺酰胺(682.0 mg, 7.2 mmol, 1.0 eq.)和 AD-mix-β(10 g), 常温剧烈搅拌过夜。TLC 监测反应完全, 将反应液抽滤, 滤饼用水(30mL×3)洗涤, 真空干燥得黄色固体状产物(857.0 mg, 产率:33.6%)。

20

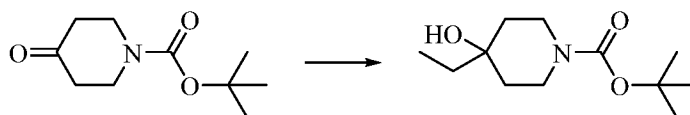
¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆)δ(ppm): 11.89(s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.68 (m, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.57 (m, 4H), 1.84-2.01 (m, 10H).

25

分子式: $C_{19}H_{22}N_4O_3$ 分子量: 354.17 LC-MS(Pos, m/z)= 355.11[M+H]⁺.

实施例 20: 4-(4-乙基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 34)

步骤 1: 4-乙基-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



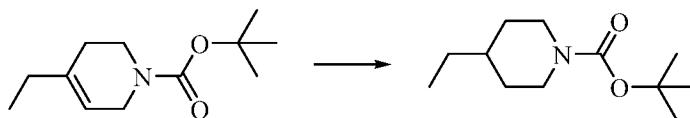
将 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.0 g, .038 mmol, 1.0eq)溶于四氢呋喃(10.0 mL)中, 0℃氮气保护下缓慢加入四氢呋喃(10.0 mL)稀释后的乙基氯化镁溶液(10.04 mL, 20.075 mmol, 2.0eq), 缓慢升至室温过夜。TLC 显示反应完全, 粗品经硅胶柱层析(PE:EA=10:1~1:1)纯化得产物(800.0 mg, 产率: 40%)。

步骤 2: 4-乙基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的合成



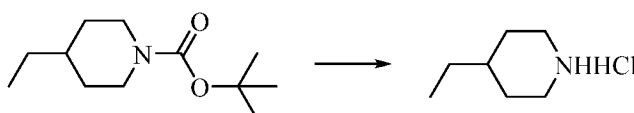
将 4-乙基-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(800.0 mg, 3.488 mmol, 1.0eq)溶于二氯甲烷(5.0 mL), 加入吡啶(827.9 mg, 10.466 mmol, 3.0eq), 0℃氮气保护下滴入二氯亚砷(830.1 mg, 6.977 mmol, 2.0eq)缓慢升至室温过夜。TLC 显示反应完全, 将反应液倒入冷水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用盐酸(1 mol/L)洗两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=20:1~5:1)得黄色油状产物(450.0 mg, 产率: 56%)。

步骤 3: 4-乙基哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



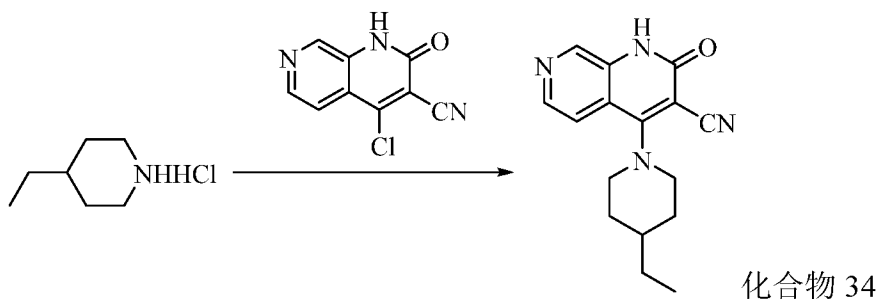
将 4-乙基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(450.0 mg, 2.129 mmol, 1.0eq)溶于甲醇(10.0 mL), 加入 Pd/C(225.0 mg), 置换氢气, 反应 4 天, TLC 显示反应完全, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品直接投下一步。

步骤 4: 4-乙基哌啶盐酸盐的合成



将上述粗品溶于乙醇(3.0 mL), 向反应液中滴入氯化氢的乙醇溶液(25%, 3.0 mL), 室温反应 2h, TLC 反应完全。反应液减压浓缩, 粗品(102.0 mg)直接投下一步。

步骤 5: 4-(4-乙基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将上步所得粗品(102.0 mg, 0.681 mmol, 1.0eq)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3.0 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(528.1 mg, 4.086 mmol, 6.0eq)和 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-

甲腈(140.0 mg, 0.681 mmol, 1.0eq), 80℃反应 2h。TLC 显示反应完全, 将 *N,N*-二甲基甲酰胺减压浓缩, 加乙酸乙酯(1.5 mL)和甲基叔丁基醚(5.0 mL)浆洗, 抽滤, 滤饼水洗得黄色固体状产物(100.0 mg, 产率: 52.1%)。

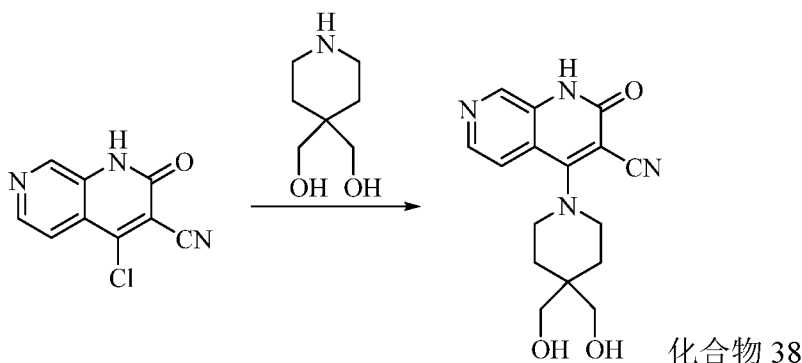
¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆)δ(ppm): 12.00 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.35-8.34 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 2H), 3.42-3.39 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.44-1.36 (m, 5H), 1.01-0.89 (m, 3H).

分子式: C₁₆H₁₈N₄O

分子量: 282.35

LC-MS(Pos, *m/z*)= 283.2[M+H]⁺.

实施例 21: 4-(4,4-双(羟甲基)哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 38)



将 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(200.0mg, 0.973mmol, 1.0eq.)、哌啶-4,4-二基二甲醇(265.1mg, 1.459mmol, 1.5eq.)和 DIPEA(1005.8mg, 7.782mmol, 8.0eq.)溶解在 DMF(5 mL)中, 80℃搅拌反应 3 h。TLC 监测反应完全, 减压浓缩, 加入水(10 mL)和乙酸乙酯(10 mL)浆洗 3 h, 抽滤, 滤饼用少量甲醇淋洗得深红色固体状产物(55.0mg, 产率: 18.0%)。

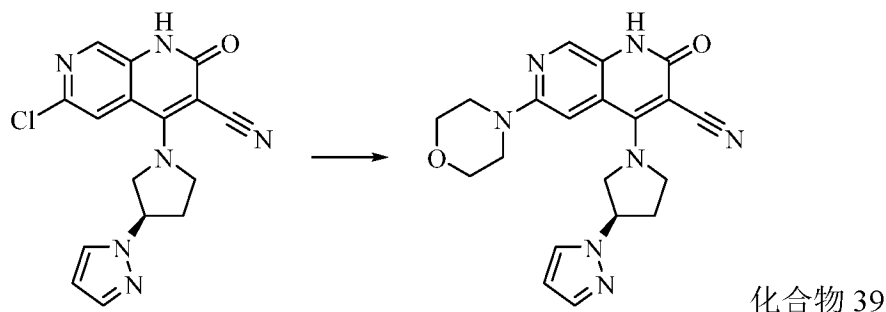
¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆)δ(ppm): 11.94(s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36-8.34 (d, 1H), 7.60-7.59 (d, 1H), 4.55 (t, 2H), 3.63 (t, 4H), 3.43-3.42 (d, 4H), 1.65 (t, 4H).

分子式: C₁₆H₁₈N₄O₃

分子量: 314.35

LC-MS(Pos, *m/z*)=315.04[M+H]⁺.

实施例 22: (R)-4-(3-(1*H*-吡唑-1-基)吡咯烷-1-基)-6-吗啉代-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 39)



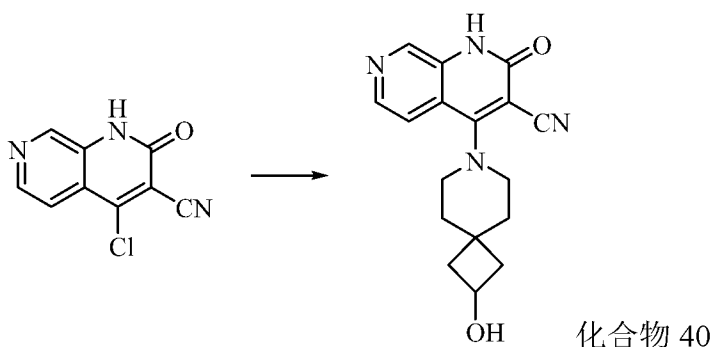
将(R)-4-(3-(1*H*-吡唑-1-基)吡咯烷-1-基)-6-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(60.0 mg, 0.176 mmol)、吗啡啉(36.85 mg, 0.423 mmol)、Pd₂(dba)₃(6.7 mg, 0.007 mmol)、叔丁醇钠(47.54 mg, 0.493 mmol)和 XPhos(6.7 mg, 0.014 mmol)溶于 1,4-二氧六环(1 mL)和 DMA(0.2 mL), 氮气保护下微波 110℃反应 4 小时。TLC 检测反应完全, 减压浓缩, 加入水, 乙酸

乙萃取，有机相合并，水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=80:1,60:1,40:1,20:1)纯化得红色固体状产物(13.0 mg, 18.9%)。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.30 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.89-7.88 (d, 1H), 7.50 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.30-6.29 (m, 1H), 5.17-5.15 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.29-4.16 (m, 2H), 3.74-3.72 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 2.46-2.33 (m, 2H).

分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$ 分子量: 391.44 LC-MS(Pos, m/z)=392.1[M+H] $^+$.

实施例 23: 4-(2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 40)

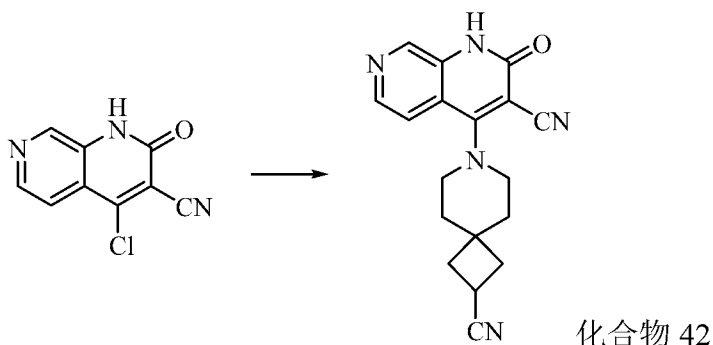


将 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(50 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq)溶解在 DMF 中, 加入 7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-醇盐酸盐(60.5 mg, 0.34 mmol, 1.4 eq)和 DIPEA(188.5 mg, 1.46 mmol, 6.0 eq), 80℃反应 2h。LC-MS 监测反应完全, 加 MTBE(2 mL)和 H_2O (2 mL), 震荡, 抽滤得产品(37 mg, 产率: 49.7%)。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.97 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.32-8.33 (m, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 4.97-4.98 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 3.50-3.55 (m, 4H), 2.21-2.26 (m, 2H), 1.74-1.75 (m, 4H), 1.64-1.69 (m, 2H).

分子式: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ 分子量: 310.36 LC-MS(Pos, m/z)=311.02[M+H] $^+$.

实施例 24: 4-(2-氰基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 42)



将 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(50 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq)溶解在 DMF 中, 加入 7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-腈盐酸盐(51.2 mg, 0.34 mmol, 1.4 eq)和 DIPEA(188.5 mg, 1.46 mmol, 6.0 eq), 80℃反应 1.5h。LC-MS 监测反应完全, 抽滤得产品(19 mg, 产率: 24.4%)。

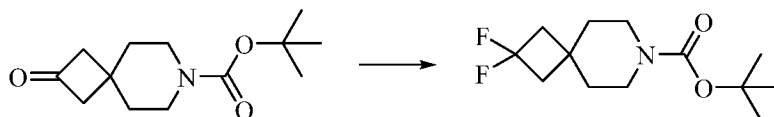
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.00 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.32-8.34 (m, 1H), 7.57-7.58

(m, 1H), 3.52-3.55 (m, 4H), 3.38-3.46 (m, 1H), 2.29-2.34 (m, 2H), 2.15-2.20 (m, 2H), 1.84-1.88 (m, 4H).

分子式: $C_{18}H_{17}N_5O$ 分子量: 319.37 LC-MS(Pos, m/z)=320.05 $[M+H]^+$.

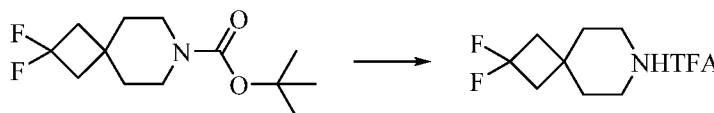
实施例 25: 4-(2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 43)

步骤 1: 2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯的合成



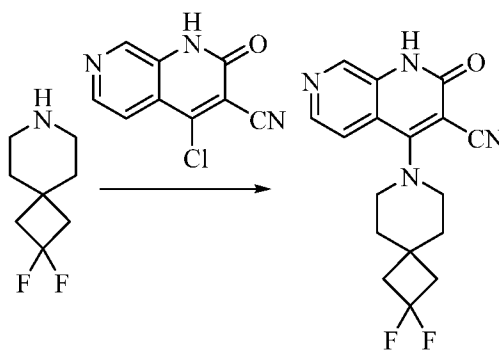
将 2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(500.0 mg, 2.09 mmol)溶解在二氯甲烷(4 mL)中, 冰浴至 0℃, 加入 DAST(673.8 mg, 4.18 mmol), 缓慢升至室温搅拌过夜。TLC 监测反应完全, 将反应液加入到饱和碳酸氢钠水溶液中, 水相用二氯甲烷萃取, 有机相合并, 水洗, 盐水洗, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=30:1,25:1,20:1)得产物(170.0 mg, 产率: 31.2%)。

步骤 2: 2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷的合成



将 2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(170.0 mg, 0.65 mmol)溶解于二氯甲烷(3 mL), 冰浴至 0℃, 加入三氟乙酸(1.5 mL), 缓慢升至室温搅拌 2 小时, TLC 监测反应完全, 减压浓缩得产物(115.0 mg 粗品)。

步骤 3: 4-(2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



化合物 43

将 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(95.6 mg, 0.465 mmol)和 2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬烷(104.72 mg 粗品)溶于 DMF(3 mL)中, 加入 DIPEA(181.2 mg, 1.395 mmol), 加热至 80℃反应 2 小时, TLC 监测反应完全, 将反应液倒入水(10 mL)中, 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯和石油醚浆洗得产物(50.0 mg)。

1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 12.03 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.35-8.33 (d, 1H), 3.58 (s, 4H), 2.51 (s, 2H), 1.99-1.88 (d, 4H), 1.26-1.24 (d, 2H).

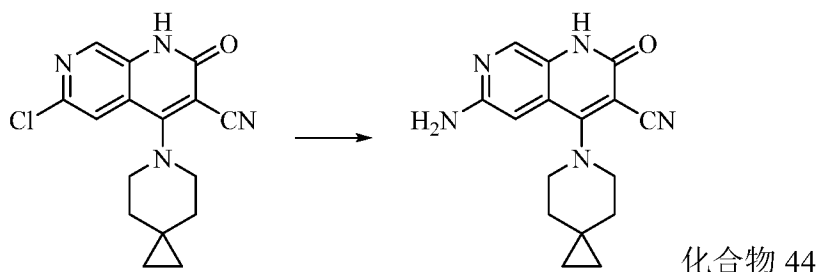
^{19}F NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): -73.42, -84.55, -89.14.

分子式: $C_{17}H_{16}F_2N_4O$

分子量: 330.34

LC-MS(Pos, m/z)=331.1 $[M+H]^+$.

实施例 26: 6-氨基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 44)



将 6-氯-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(30 mg, 0.095 mmol, 1.0eq)、LiHMDS 的 THF 溶液(1 mol/L, 1 mL)、Pd₂(dba)₃(9 mg, 0.0095 mmol, 0.1eq)和 2-(二环己基膦基)联苯(7 mg, 0.0191 mmol, 0.2eq)加入微波管, 微波 100℃加热 2 小时, 冷却反应液, 加入 1 mol/L 盐酸(12 mL), 搅拌 20 min, 用碳酸钠水溶液将体系调至弱碱性, EA 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 经制备薄层色谱板分离 2 次(DCM:MeOH=30:1, 15:1)得到产物(1.03 mg, 产率: 3.7%)。

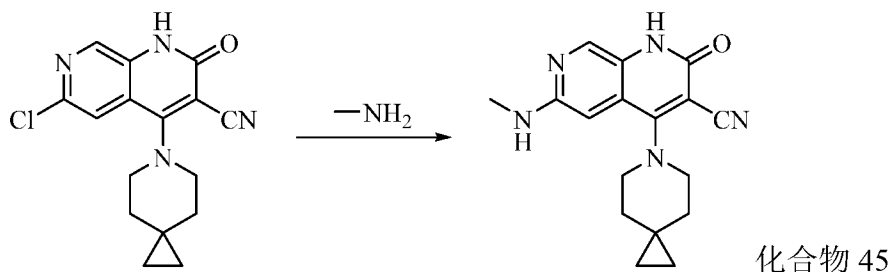
¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆)δ(ppm): 11.55(s, 1H), 8.13(s, 1H), 6.71(s, 1H), 5.93(s, 1H), 7.32-7.34(t, 1H), 3.54-3.56(t, 4H), 1.96-2.03(m, 4H), 1.63(m, 2H), 0.86(m, 2H).

分子式: C₁₆H₁₇N₅O

分子量: 295.35

LC-MS(Pos, *m/z*)=296.05 [M+H]⁺.

实施例 27: 6-甲氨基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 45)



将 6-氯-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(50 mg, 0.159 mmol, 1.0eq)、甲胺的 THF 溶液(1 mol/L, 0.8 mL, 0.794 mmol, 5eq)、Pd₂(dba)₃(6 mg, 0.006 mmol, 0.04eq)、叔丁醇钠(46 mg, 0.476 mmol, 2.8eq)和 Xphos(6 mg, 0.013 mmol, 0.08eq)溶解于 1,4-二氧六环(1 mL)和 DMAC(0.2 mL), 微波 110℃加热 4 小时, 冷却反应液, 加入水, EA 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析分离(DCM:MeOH=100:1-50:1)得到产物(5.69 mg, 产率: 11.6%)。

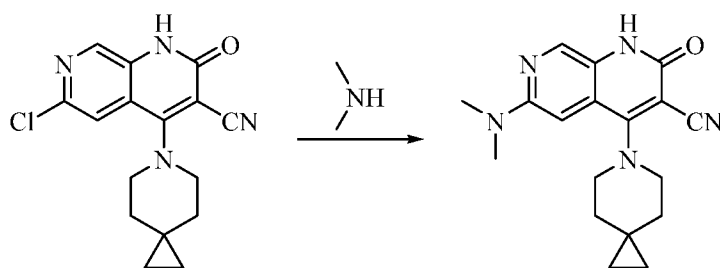
¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆)δ(ppm): 11.54(s, 1H), 8.21(s, 1H), 6.54-6.55(d, 1H), 6.61(s, 1H), 3.57(m, 4H), 2.77-2.78(d, 3H), 1.62(m, 4H), 0.43(m, 4H).

分子式: C₁₇H₁₉N₅O

分子量: 309.37

LC-MS(Pos, *m/z*)=310.17[M+H]⁺.

实施例 28: 6-二甲氨基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 46)



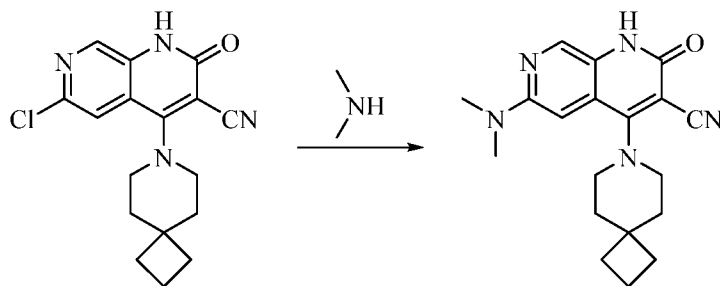
化合物 46

将 6-氯-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(50 mg, 0.159 mmol, 1.0eq)、二甲胺的 THF 溶液(2 mol/L, 0.4 mL, 0.794 mmol, 5eq)、Pd₂(dba)₃(6 mg, 0.006 mmol, 0.04eq)、叔丁醇钠(43 mg, 0.445 mmol, 2.8eq)和 Xphos(6 mg, 0.013 mmol, 0.08eq)溶解于 1,4-二氧六环(1 mL)和 DMAC(0.2 mL), 微波 110℃加热 4 小时, 冷却反应液, 加入水, EA 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 粗品经制备薄层色谱分离(DCM:MeOH=20:1)得到产物 (26.63 mg, 产率: 51.8%)。

¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆)δ(ppm): 11.58(s, 1H), 8.34(s, 1H), 6.63(s, 1H), 3.62(s, 4H), 3.05(s, 6H), 1.62(m, 4H), 0.44(m, 4H).

分子式: C₁₈H₂₁N₅O 分子量: 323.40 LC-MS(Pos, *m/z*)=324.1 [M+H]⁺.

实施例 29: 6-异丙基-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 47)



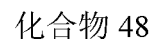
化合物 47

将 6-氯-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(50 mg, 0.152 mmol, 1.0eq)、二甲胺 THF 溶液(2 mol/L, 0.38 mL, 0.76 mmol, 5eq)、Pd₂(dba)₃(5.7 mg, 0.006 mmol, 0.04eq)、叔丁醇钠(41.5 mg, 0.43 mmol, 2.8eq)和 Xphos(5.72 mg, 0.012 mmol, 0.08eq)溶解于 1,4-二氧六环(1 mL)和 DMAC(0.2 mL), 微波 110℃加热 4 小时, 冷却反应液, 加入水, EA 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 粗品经制备薄层色谱分离 (展开剂: DCM:MeOH=20:1), 得到 6-异丙基-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(11.56 mg, 22.5%)。

¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆)δ(ppm): 11.57(s, 1H), 8.30(s, 1H), 6.59(s, 1H), 3.51(s, 4H), 3.03(s, 6H), 1.79-2.07(m, 10H).

分子式: C₁₉H₂₃N₅O 分子量: 337.43 LC-MS(Pos, *m/z*)=338.15 [M+H]⁺.

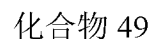
实施例 30: 6-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 48)



5

分子式: $C_{19}H_{23}N_5O$ 分子量: 337.19 LC-MS(Neg,m/z)= 336.17 $[M-H]^-$.

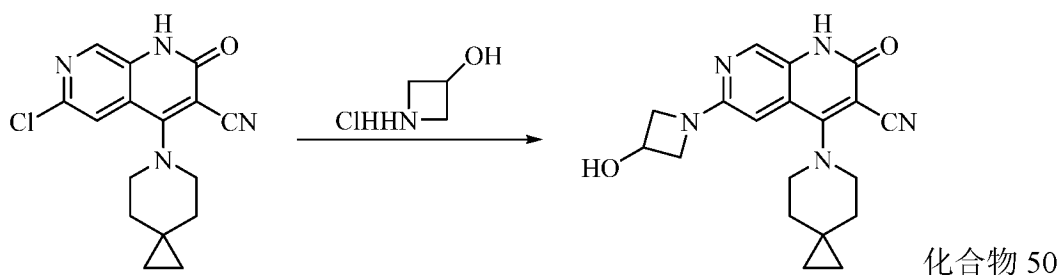
10



15

20

实施例 32: 6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 50)

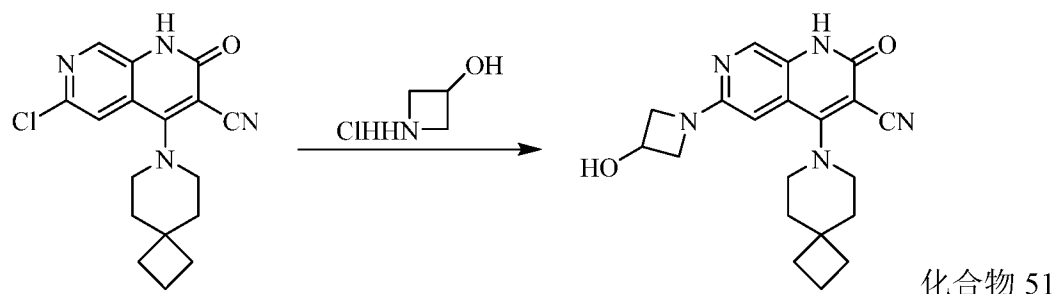


将 6-氯-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(200 mg, 0.64 mmol, 1.0 eq)和氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐(278 mg, 2.54 mmol, 4.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(5 mL)中, 加入叔丁醇钠(478 mg, 4.96 mmol, 7.8 eq)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(24 mg, 0.051 mmol, 0.08 eq)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24mg, 0.025 mmol, 0.04 eq), 氮气保护下升温至 120℃反应 3 小时。LC-MS 检测反应完全, 反应液减压浓缩, 粗品先经硅胶柱层析(DCM:MeOH=20:1)纯化, 再用乙酸乙酯浆洗, 抽滤得到产物(74 mg, 产率: 33%)。

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11.64(s, 1H), 8.27(s, 1H), 6.44(s, 1H), 5.64-5.66(t, 1H), 4.56-4.59(m, 1H), 4.14-4.18(t, 2H), 3.60-3.66(m, 6H), 1.59(m, 4H), 0.43(m, 4H).

分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ 分子量: 351.41 LC-MS(Pos, m/z)=352.17[M+H] $^+$.

实施例 33: 6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 51)



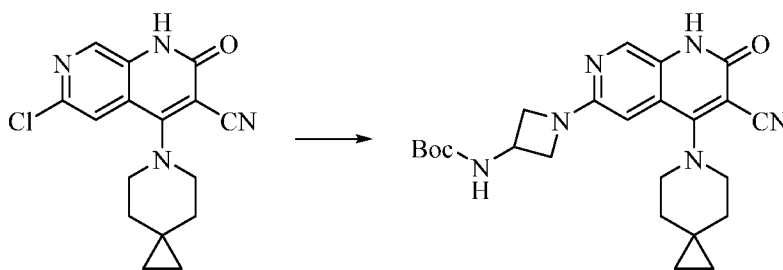
将 6-氯-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(80 mg, 0.243 mmol, 1.0 eq)和氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐(89 mg, 0.81 mmol, 3.3 eq)溶于 1,4-二氧六环(5 mL), 加入叔丁醇钠(70 mg, 0.73 mmol, 3.0 eq)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(11 mg, 0.024 mmol, 0.1 eq)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 mg, 0.012 mmol, 0.05 eq), 氮气保护下升温至 120℃反应 3 小时, LC-MS 检测反应完全。反应液过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=10:1)纯化得黄色固体状产物(9 mg, 产率: 10%)。

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11.59(s, 1H), 8.27(s, 1H), 6.41(s, 1H), 5.63-5.65(d, 1H), 4.56-4.63(m, 1H), 4.14-4.18(m, 2H), 3.63-3.67(m, 2H), 3.49(s, 4H), 1.74-1.94(m, 10H).

分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ 分子量: 365.44 LC-MS(Pos, m/z)=366.14[M+H] $^+$.

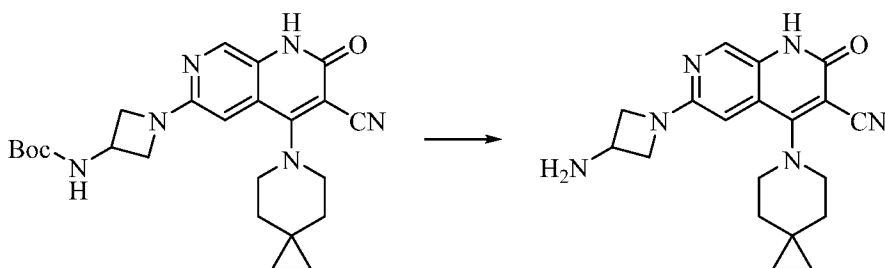
实施例 34: 6-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 52)

步骤 1: (1-(3-氰基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将 6-氯-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(300 mg, 0.95 mmol, 1.0 eq)和氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(795.5 mg, 3.81 mmol, 4.0 eq)溶解在 1,4-二氧六环中, 加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (36.1 mg, 0.04 mmol, 0.04 eq)、 $t\text{-BuONa}$ (643.3 mg, 6.67 mmol, 7.0 eq) 和 Xphos(36.3 mg, 0.08 mmol, 0.08 eq), 120°C 反应 2h, LC-MS 显示反应完全, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=50:1~20:1)得产品(177 mg, 产率: 41.2%)。

步骤 2: 6-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



化合物 52

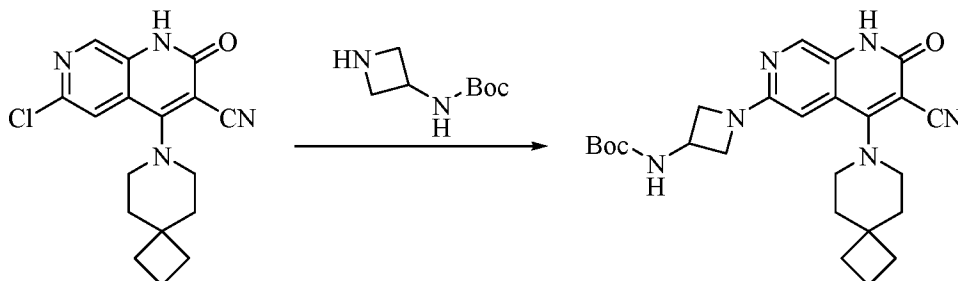
将(1-(3-氰基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(177 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq)溶解在 DCM 中, 加入三氟乙酸(1 mL), 25°C 反应 0.5h, LC-MS 显示反应完全, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=10:1)得产品(25.5 mg, 产率: 18.7%)。

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.29 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.94-4.18 (m, 3H), 3.67-3.70 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 1.60 (s, 4H), 1.09-1.13 (m, 2H), 0.81-0.85 (m, 4H).

分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ 分子量: 350.43 LC-MS(Pos, m/z)=351.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 35: 6-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 53)

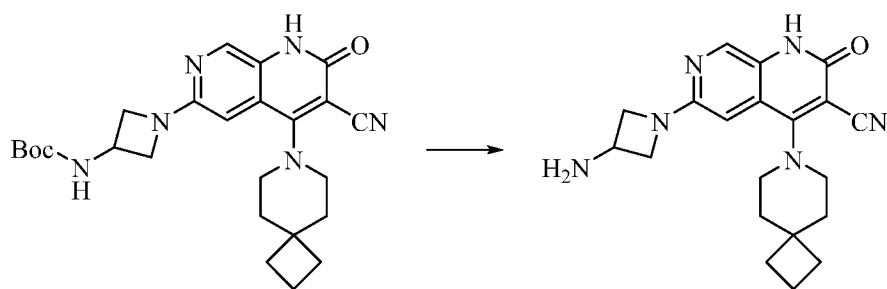
步骤 1: (1-(3-氰基-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯的合成



将 6-氯-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(200 mg, 0.61

mmol, 1.0 eq)和氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(105 mg, 0.61 mmol, 1.0 eq)溶于1,4-二氧六环(5 mL), 加入叔丁醇钠(175 mg, 1.82 mmol, 3.0 eq)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(25 mg, 0.061 mmol, 0.1 eq)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 mg, 0.031 mmol, 0.05 eq), 氮气保护下升温至 120°C 反应 3 小时。LC-MS 检测反应完全, 反应液过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化 (DCM:MeOH=20:1)得黄色固体状产物(140 mg, 产率: 49%)。

步骤 2: 6-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



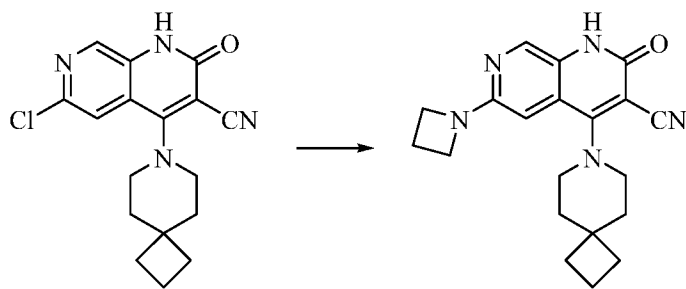
化合物 53

将(1-(3-氰基-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯(140 mg, 0.30 mmol, 1.0eq)溶于二氯甲烷(4 mL)中, 加入三氟乙酸(1 mL), 室温反应 2 小时。LC-MS 检测反应完全, 析出固体, 过滤, 滤饼用二氯甲烷淋洗(5 mL×2), 45°C 烘干后得产品(19 mg, 产率: 17%)。

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.26(s,1H), 6.39(s,1H), 4.10-4.14(m,2H), 3.79-3.85(m,1H), 3.50-3.53(m, 6H), 1.79-1.93(m,10H).

分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$ 分子量: 364.45 LC-MS(Pos, m/z)=365.16[M+H] $^+$

实施例 36:6-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 54)



化合物 54

将 6-氯-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(150 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq)和氮杂环丁烷(130 mg, 2.28 mmol, 5.0 eq)溶于四氢呋喃(5 mL)和 DMAC(1mL)中, 加入叔丁醇钠(343 mg, 3.56 mmol, 7.8 eq)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(17 mg, 0.036 mmol, 0.08 eq)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17 mg, 0.018 mmol, 0.04 eq), 氮气保护下升温至 110°C 反应 8 小时。LC-MS 检测反应完全, 反应液倒入水中, 用 EA 萃取, 有机相干燥, 浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(DCM:MeOH=20:1)得产物(61 mg, 产率: 38%)。

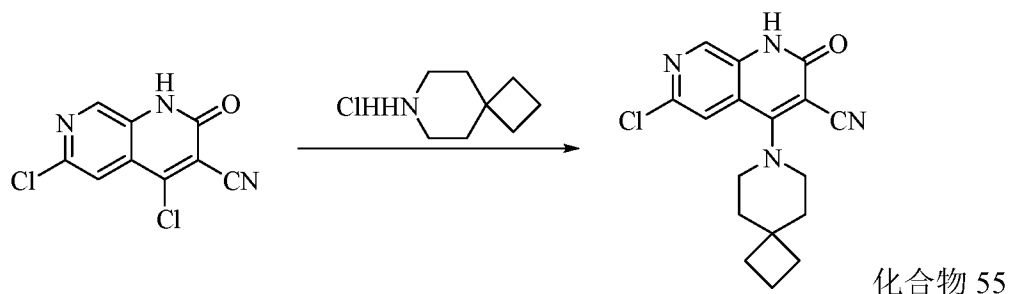
^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11.60(s,1H),8.27(s,1H), 6.37(s,1H), 3.90-3.94(t,4H), 3.48(s,4H), 2.30-2.36(m,2H), 1.78-1.92(m,10H).

分子式: $C_{20}H_{23}N_5O$

分子量: 349.44

LC-MS(Pos, m/z)=350.12[M+H]⁺.

实施例 37: 6-氯-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 55)



5 将 4,6-二氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(500.0mg, 2.08mmol, 1.0eq.)、7-氮杂螺[3.5]壬烷盐酸盐(505.1mg, 3.12mmol, 1.5eq.)和 DIPEA(2153.6mg, 16.66mmol, 8.0eq.)溶解在 DMF(10 mL)中, 80℃搅拌反应 3 h。TLC 监测反应完全, 减压浓缩, 加入水(10 mL)和乙酸乙酯(10 mL)浆洗 3 h, 抽滤, 滤饼用少量甲醇淋洗得深红色固体状产物(67.0mg, 产率: 9.8%)。

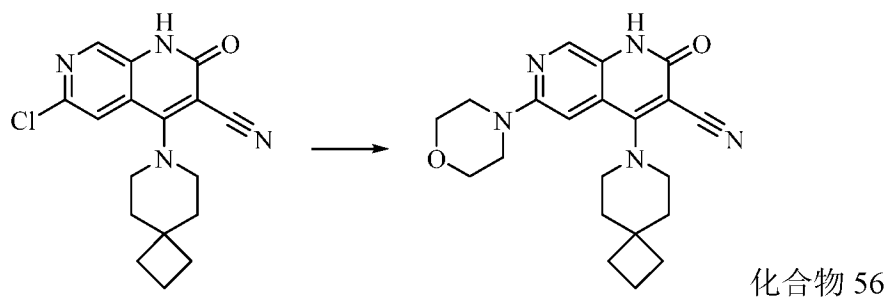
10 ¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆)δ(ppm):12.11(s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.54 (s, 4H), 1.86-1.80 (d, 10H).

分子式: $C_{17}H_{17}ClN_4O$

分子量: 328.80

LC-MS(Pos, m/z)=329.15[M+H]⁺.

实施例 38: 6-吗啉代-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 56)



15 将 6-氯-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(50.0 mg, 0.152 mmol)、吗啡啉(32.23 mg, 0.37 mmol)、Pd₂(dba)₃(5.7 mg, 0.006 mmol)、叔丁醇钠(41.5 mg, 0.43 mmol)和 XPhos(5.72 mg, 0.012 mmol)溶解于 1,4-二氧六环(1 mL)和 DMA(0.2 mL), 氮气保护下, 微波 110℃反应 4 小时。TLC 检测反应完全, 减压浓缩, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 有机相合并, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=80:1~20:1)得产物(15.0 mg)。

20 ¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆)δ(ppm): 11.67 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 3.76-3.74 (t, 4H), 3.52 (s, 4H), 3.38-3.35 (t, 4H), 1.99-1.80 (m, 10H).

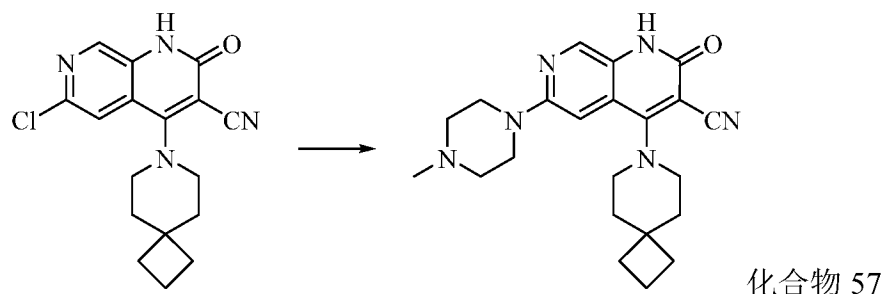
分子式: $C_{21}H_{25}N_5O_2$

分子量: 379.46

LC-MS(Pos, m/z)=380.17[M+H]⁺.

25 实施例 39: 6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮

杂萘-3-甲腈的合成(化合物 57)



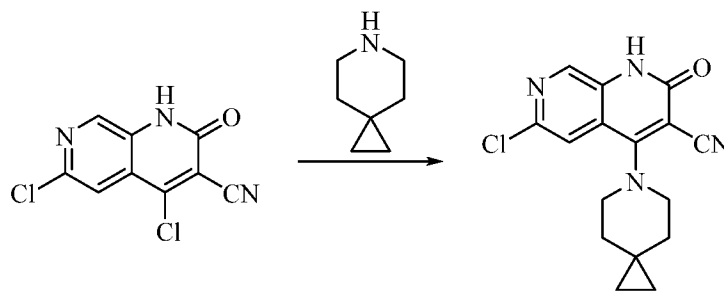
将 6-氯-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(80.0 mg, 0.243 mmol, 1.0eq)、*N*-甲基哌嗪(58.4 mg, 0.584 mmol, 2.4eq)、叔丁醇钠(65.7 mg, 0.681 mmol, 2.8eq)、三(二亚苄基丙酮)二钯(9.2 mg, 0.00972 mmol, 0.04eq)和 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(9.3 mg, 0.0194 mmol, 0.08 eq)溶于 1,4-二氧六环(2.0 mL)和 *N,N*-二甲基乙酰胺(0.4 mL), 氮气保护下 120℃ 搅拌过夜。TLC 显示反应完全, 将反应液减压浓缩, 加入水(5.0mL), 乙酸乙酯萃取(5.0 mL), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=80:1~20:1)纯化得黄色固体状产物(20.0 mg, 产率: 25%)。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.64(s, 1H), 8.33(s, 1H), 6.77(s, 1H), 3.52-3.32(m, 6H), 2.47(s, 3H), 2.24(m, 2H), 1.91-1.78(m, 8H), 1.36(m, 2H), 1.34-1.24(m, 4H).

分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}$ 分子量: 392.51 LC-MS(Pos, m/z)= 393.21[M+H] $^+$.

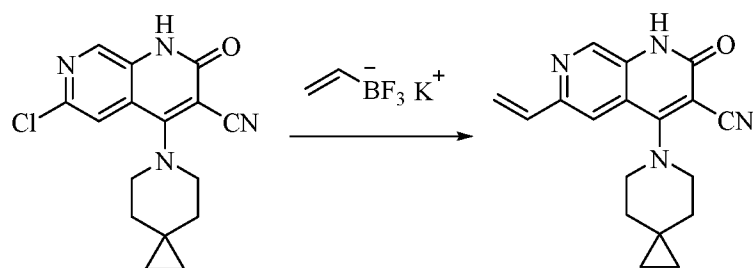
实施例 40: 2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-6-乙炔基-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成(化合物 58)

步骤 1: 6-氯-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



4,6-二氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(4.00 g, 16.66 mmol, 1.0 eq.)、6-氮杂螺[2.5]辛烷(2.22 g, 20.00 mmol, 1.2 eq.)和 DIPEA(8.61 g, 66.66 mmol, 4.0 eq.)溶解在 DMF(40 mL)中, 80℃ 搅拌 3 h。TLC 监测反应完全, 减压浓缩, 加入水(30 mL)和乙酸乙酯(30 mL)浆洗 3 h, 抽滤, 用少量甲醇淋洗滤饼得黄色固体状产物(3.63 g, 产率: 69.2%)。

步骤 2: 2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-6-乙炔基-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



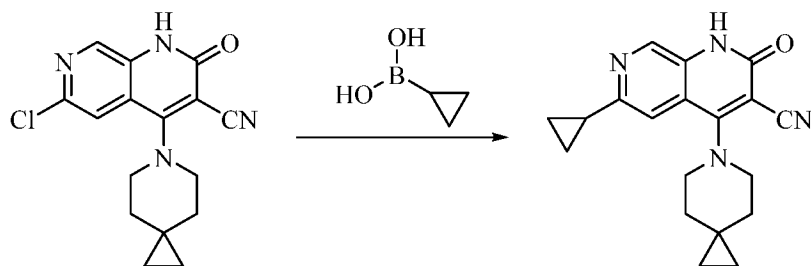
化合物 58

将 6-氯-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(4.63 g, 14.71 mmol, 1.0 eq.)、三氟乙烯基硼酸钾(5.91 g, 44.13 mmol, 3.0 eq.)、碳酸铯(14.38 g, 44.13 mmol, 3.0 eq.)、Pd(PPh₃)₄(849.9 mg, 0.74 mmol, 0.05 eq.)和 Pd(dppf)Cl₂(538.1 mg, 0.74 mmol, 0.05 eq.)溶于 1,4-二氧六环(40 mL)与水(10 mL)的混合液中, 氮气保护下升温至 105℃搅拌过夜。TLC 监测反应完全, 向反应液加入 H₂O(20 mL), 搅拌 30 min, 冷却至室温, 抽滤, 滤饼用少量二氯甲烷洗涤。滤液用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 有机相合并, 饱和食盐水洗涤(20 mL×2), 无水 Na₂SO₄干燥, 抽滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=80:1~30:1)纯化后, 再用乙酸乙酯(10 mL)浆洗得黄色固体状产物(1.28 g, 产率:28.4%)。

¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆)δ(ppm):12.09 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.590 (s, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.17 (d, *J*=16Hz, 1H), 5.40 (d, *J*=12Hz, 1H), 3.68 (m, 4H), 1.64 (m, 4H), 0.44 (m, 4H).

分子式: C₁₈H₁₈N₄O 分子量: 306.15 LC-MS(Neg, *m/z*)=305.06[M-H]⁻.

实施例 41: 6-环丙基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 59)



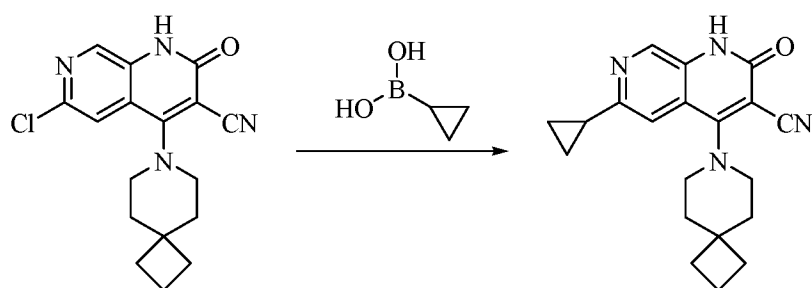
化合物 59

将 6-氯-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(50 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq)和环丙基硼酸(55 mg, 0.64 mmol, 4.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(3 mL)中, 加入碳酸铯(155 mg, 0.48 mmol, 3.0 eq)、磷酸钾(34 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(12 mg, 0.016 mmol, 0.1 eq), 氮气保护下升温至 120℃反应 3 小时, LC-MS 检测反应完全, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=20:1)得产品(2.5 mg, 产率:4.9%)。

¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆)δ(ppm):11.89(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.47(s, 1H), 3.65(m, 4H), 2.16-2.25(m, 1H), 1.63(s, 4H), 0.93-0.95(m, 2H), 0.86-0.87(m, 2H), 0.44(m, 4H).

分子式: C₁₉H₂₀N₄O 分子量: 320.40 LC-MS(Pos, *m/z*)=321.13[M+H]⁺.

实施例 42: 6-环丙基-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 60)



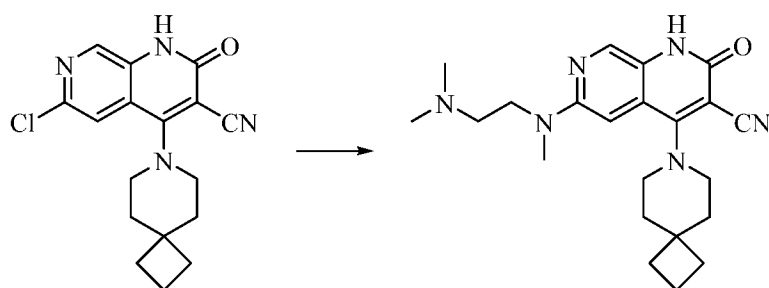
化合物 60

将 6-氯-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(50 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq)和环丙基硼酸(53 mg, 0.61 mmol, 4.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(3 mL)中, 加入碳酸铯(149 mg, 0.46 mmol, 3.0 eq)、磷酸钾(33 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(11 mg, 0.015 mmol, 0.1 eq), 氮气保护下, 微波 120℃反应 3 小时。LC-MS 检测反应完全, 反应液过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=20:1)得产品(4 mg, 产率: 8%)。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ (ppm): 11.83(s, 1H), 8.51(s, 1H), 7.43(s, 1H), 3.54(s, 4H), 2.23-2.25(m, 1H), 2.17-2.22(m, 10H), 0.93-0.95(m, 2H), 0.87-0.88(m, 2H)。

10 分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ 分子量: 334.42 LC-MS(Pos, m/z)=335.07[M+H] $^+$ 。

实施例 43: 6-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成(化合物 61)



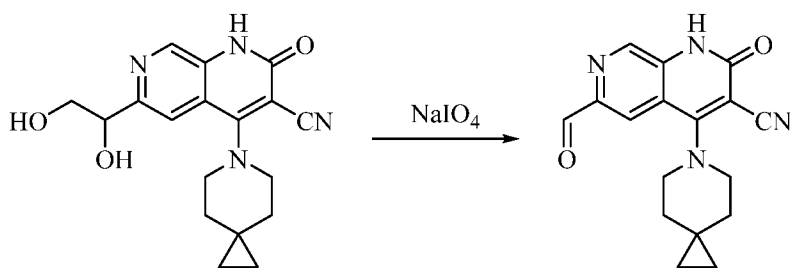
化合物 61

将 6-氯-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(50 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq)和 N^1,N^1,N^2 -三甲基乙烷-1,2-二胺(78 mg, 0.76 mmol, 5.0 eq)溶于四氢呋喃(2 mL)和 DMAC(0.2mL), 加入叔丁醇钠(114 mg, 1.19 mmol, 7.8 eq)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(6 mg, 0.012 mmol, 0.08 eq)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6 mg, 0.006 mmol, 0.04 eq), 氮气保护下升温至 120℃反应 8 小时。LC-MS 检测反应完全, 反应液倒入水(10mL)中, 用 EA 萃取, 有机相干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=10:1)得产物(14mg, 产率: 23%)。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.65(s, 1H), 8.28-8.32(d, 1H), 6.57-9.59(d, 1H), 3.80(s, 3H), 3.51(s, 3H), 2.96-3.02(t, 3H), 2.85(s, 4H), 1.80-2.03(d, 10H), 1.24-1.47(t, 4H)。

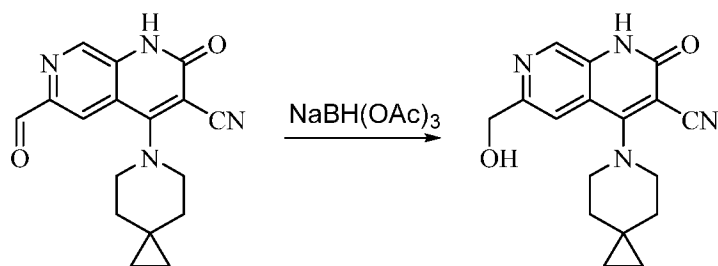
分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}$ 分子量: 394.52 LC-MS(Pos, m/z)=395.24[M+H] $^+$ 。

实施例 44: 6-(羟甲基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成(化合物 62)



将高碘酸钠(634.3mg, 2.966 mmol, 1.0 eq.)溶于水(10mL)，加入四氢呋喃(10mL)，冰浴冷却至 0℃后缓慢加入 6-(1,2-二羟基乙基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(504.7mg, 1.483 mmol, 0.5 eq.)，室温搅拌 3 h。TLC 监测反应完全，加入二氯甲烷萃取(10mL×3)，有机相合并，用饱和食盐水洗涤(10 mL×2)，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩得黄色固体产物(350.0mg, 产率: 38.4%)。

步骤2: 6-(羟甲基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



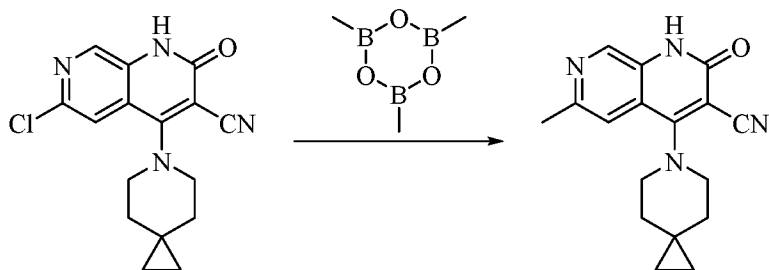
化合物 62

将 6-甲酰基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(100.0mg, 0.324 mmol, 1.0 eq.)溶于甲醇(15mL)中,冰浴冷却至 0℃,加入三乙酰基硼氢化钠(206.2mg, 0.973 mmol, 3.0 eq.),室温搅拌过夜。TLC 监测反应完全,加入 H₂O(10mL)淬灭反应,搅拌 30 min,减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=50:1~20:1)得黄色固体状产品(96.9mg,产率: 96.4%)。

¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆)δ(ppm):11.97(s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.58-5.55 (t, 1H), 4.62-4.60 (d, 2H), 3.66-3.63 (t, 4H), 1.63 (m, 4H), 0.45 (m, 4H).

分子式: $C_{17}H_{18}N_4O_2$ 分子量: 310.36 LC-MS(Pos, m/z)=311.08[M+H]⁺.

实施例 45: 6-甲基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 63)



化合物 63

将 6-氯-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(50 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq)和三甲基环三硼氧烷(160 mg, 0.64 mmol, 4.0 eq, 50%)溶于 1,4-二氧六环(3 mL)中, 加入碳酸铯(155 mg, 0.48 mmol, 3.0 eq)、磷酸钾(34 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq)和[1,1'-双(二

苯基膦基)二茂铁]二氯化钼(12 mg, 0.016 mmol, 0.1 eq), 氮气保护下升温至 120℃反应 3 小时。LC-MS 检测反应完全, 反应液过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM: MeOH = 20: 1)纯化得淡黄色固体状产物(10 mg, 产率: 21%)。

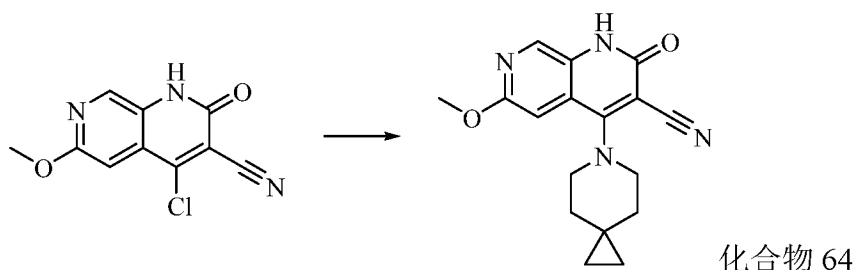
¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆)δ(ppm): 11.92(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.45(s, 1H), 3.63(m, 4H), 2.53(s, 3H), 1.63(m, 4H), 0.44(m, 4H).

分子式: C₁₇H₁₈N₄O

分子量: 294.36

LC-MS(Pos, *m/z*)=295.09[M+H]⁺.

实施例 46: 6-甲氧基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 64)



将 4-氯-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(139.4 mg 粗品)溶于 DMF(2 mL)中, 加入 6-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐(122.5 mg, 0.83 mmol)和 DIPEA(231.1 mg, 1.78 mmol), 加热至 80℃反应 2 小时。TLC 监测反应完全, 将反应液减压浓缩, 加入乙酸乙酯, 用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 粗品经制备薄层色谱分离(DCM:MeOH=20:1)得产物(2.28 mg, 产率:1.23%)。

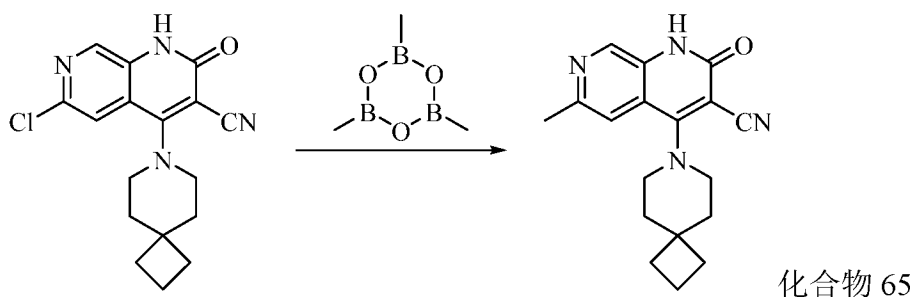
¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆)δ(ppm): 11.82 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.63-3.61(t, 4H), 1.60 (m, 4H), 0.43 (m, 4H).

分子式: C₁₇H₁₈N₄O₂

分子量: 310.36

LC-MS(Pos, *m/z*)=311.1[M+H]⁺.

实施例 47: 6-甲基-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 65)



将原料 6-氯-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(50 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq)和三甲基环三硼氧烷(153 mg, 0.61 mmol, 4.0 eq, 50%) 溶于 1,4-二氧六环(3 mL)中, 加入碳酸铯(148 mg, 0.47 mmol, 3.0 eq)、磷酸钾(32 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钼(11 mg, 0.015 mmol, 0.1 eq), 氮气保护下升温至 120℃反应 3 小时。LC-MS 检测反应完全, 反应液过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=20:1)得淡黄色固体状产物(15 mg, 产率: 32%)。

¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆)δ(ppm): 11.88(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.41(s, 1H), 3.52(s, 4H), 2.52(s, 3H),

1.81-1.86(m,10H).

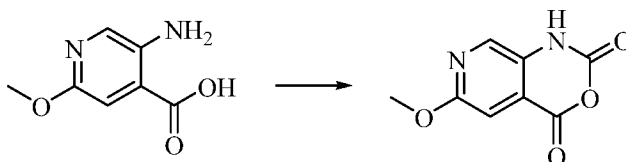
分子式: $C_{18}H_{20}N_4O$

分子量: 308.39

LC-MS(Pos, m/z)=309.07[M+H]⁺.

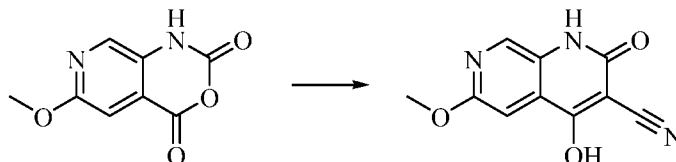
实施例 48: 6-甲氧基-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 66)

5 步骤 1: 6-甲氧基-2H-吡啶并[3,4-*d*][1,3]恶嗪-2,4(1*H*)-二酮的合成



将 5-氨基-2-甲氧基异烟酸(500.0 mg, 2.97 mmol)溶解在 DMF(3.5 mL)中, 冰浴至 0℃, 加入 CDI(819.7 mg, 5.05 mmol), 缓慢升至室温搅拌过夜。TLC 监测反应完全, 减压浓缩得产品(700.0 mg 粗品), 不经纯化直接用于下一步。

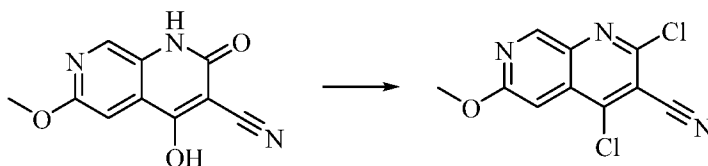
10 步骤 2: 4-羟基-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将 6-甲氧基-2H-吡啶并[3,4-*d*][1,3]恶嗪-2,4(1*H*)-二酮(576.3 mg 粗品)加入到烧瓶(50 mL)中, 加入氰基乙酸乙酯(353.0 mg, 3.12 mmol)和三乙胺(601.1 mg, 5.94 mmol), 加热至 150℃ 过夜。TLC 监测反应完全, 减压浓缩, 加入水(10 mL), 用盐酸调节 pH 值至 1, 有

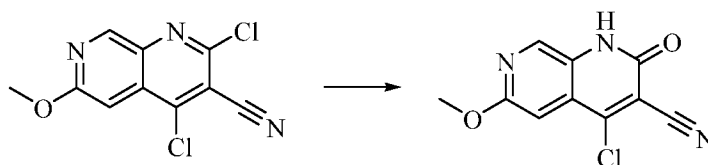
15 固体析出, 抽滤得到产物(500.0 mg 粗品)。

步骤 3: 2,4-二氯-6-甲氧基-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将 4-羟基-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(420.0 mg 粗品)溶于三氯氧磷(1.34 g, 8.73 mmol)中, 加入五氯化磷(807.9 mg, 3.88 mmol), 加热至 100℃ 过夜。LC-MS 监测反应完全, 将反应液倒入冰水(15 mL)中, 加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 值至 1, 抽滤得产品(260.0 mg 粗品)。

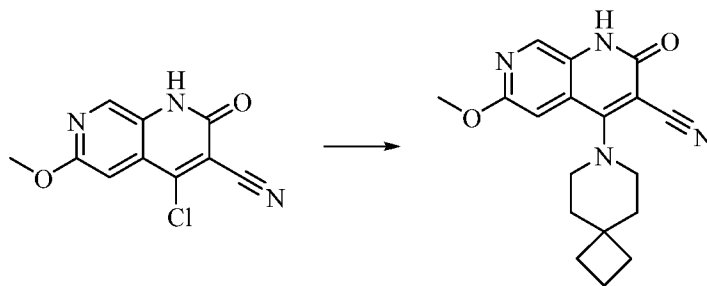
20 步骤 4: 4-氯-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成:



将 2,4-二氯-6-甲氧基-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(100.0 mg 粗品)溶于 TFA(2 mL)和水(1 mL)

中, 加热至 100℃反应 2h。TLC 监测反应不完全, 再加入 TFA(2 mL), 100℃反应 2h。TLC 监测反应完全, 将反应液减压浓缩得产品(50.0 mg 粗品), 不经纯化直接用于下一步。

步骤 5: 6-甲氧基-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成:



化合物 66

5 将 4-氯-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(50.0 mg 粗品)溶于 DMF(2 mL)中, 加入 7-氮杂螺[3.5]壬烷盐酸盐(48.2 mg, 0.298 mmol)和 DIPEA(83.0 mg, 0.639 mmol), 80℃加热过夜。TLC 监测反应完全, 将反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=80:1~40:1)得产品(4.1 mg, 五步产率: 0.4%)。

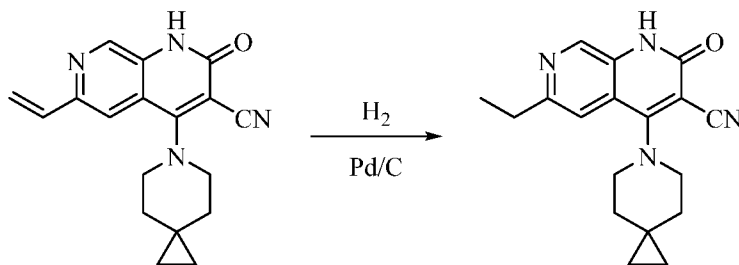
¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆)δ(ppm): 11.76 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.88 (s, 3H),

10 3.51-3.50(t, 4H), 1.93-1.80 (m, 10H).

分子式: C₁₈H₂₀N₄O₂ 分子量: 324.38

LC-MS(Pos, *m/z*)=325.1[M+H]⁺.

实施例 49: 6-乙基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成(化合物 76)



化合物 76

15 将 2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-6-乙炔基-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(50.0 mg, 0.163 mmol)溶于甲醇(10 mL)中, 加入钯碳(10.0 mg), 氢气氛围下常温搅拌 30 min。TLC 监测反应完全, 将反应液抽滤并用少量甲醇洗涤滤渣, 滤液减压浓缩得产品(48.9 mg, 收率: 97.2%)。

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.94 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.65 (t, 4H), 2.85-2.79 (m, 2H), 1.63 (s, 4H), 1.27-1.23 (t, 3H), 0.44 (m, 4H).

分子式: C₁₈H₂₀N₄O

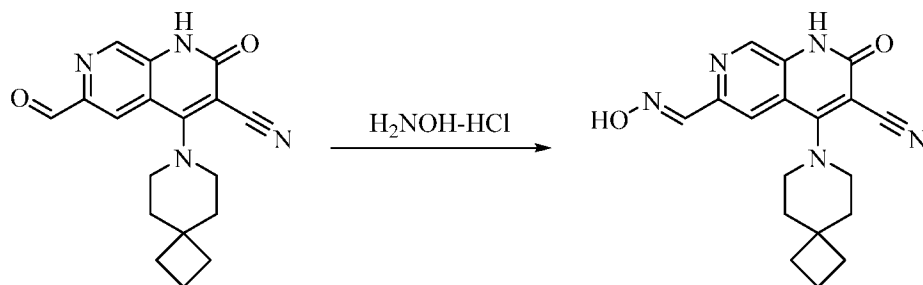
分子量: 308.39

LC-MS(Pos, *m/z*)= 309.08[M+H]⁺.

实施例 50: 2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3,6-二腈的合成(化合物 77)

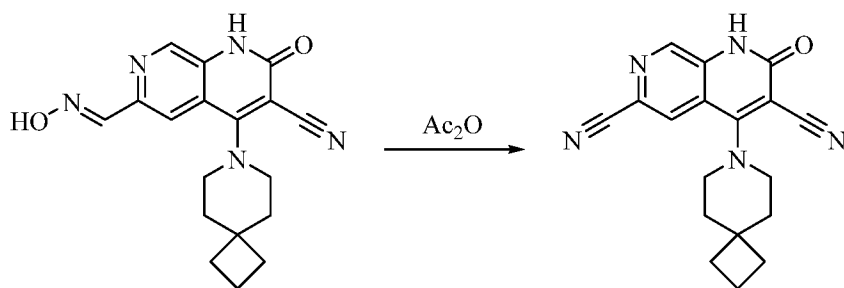
步骤 1: 6-((羟基亚氨基)甲基)-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成

25



6-甲酰基-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(200 mg, 0.62 mmol, 1.0 eq)、盐酸羟胺(66 mg, 0.93 mmol, 1.5 eq)和碳酸钾(112 mg, 0.8 mmol, 1.3 eq)溶于甲醇(4.5 mL)和水(1.5 mL)中, 65℃下搅拌 2h。冷却, 过滤, 滤饼用水洗涤(2 mL×2)得灰白色固体状产物(170 mg, 产率: 81.36%)。

步骤 2: 2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3,6-二腈的合成



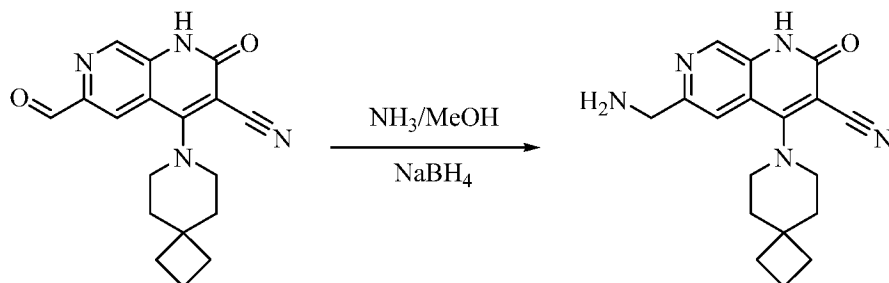
化合物 77

将 6-((羟基亚氨基)甲基)-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(60 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq)溶于乙酸酐(3 mL), 120℃下搅拌 2h。反应液冷却, 过滤得黄色固体状产物(18 mg, 产率: 31.3%)。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 12.25 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 3.55 (m, 4H), 1.82-1.91 (m, 10H).

分子式: C₁₈H₁₇N₅O 分子量: 319.14 LC-MS(Neg, m/z)=318.10[M-H]⁻.

实施例 51: 6-(氨基甲基)-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈三氟乙酸盐的合成(化合物 78)



化合物 78

将 6-甲酰基-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(100 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq.) 和钛酸四异丙酯(440.2 mg, 1.55 mmol, 5.0 eq)溶于氨甲醇(10 mL)中, 常温搅拌 18h。冰浴冷却至 0℃, 缓慢加入硼氢化钠(350 mg, 1.24 mmol, 4.0 eq), 常温搅拌 1h。TLC 监测反应完全, 加入水(1 mL)淬灭, 粗品经反相柱层析纯化(乙腈: 水: 三氟乙酸

=30:100:0.05%)得黄色固体状产品(16.27 mg, 收率: 16.2%)。

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 12.09 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (brs, 2H), 7.66 (s, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.63 (m, 4H), 1.88-1.83 (s, 10H).

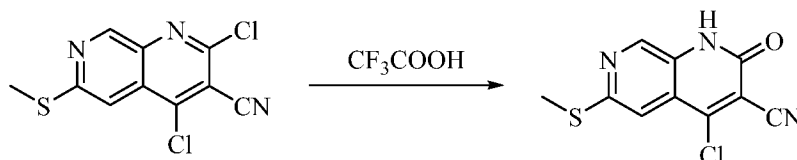
分子式: C₁₈H₂₁N₅O

分子量: 323.17

LC-MS(Neg, m/z)=324.14[M-H]⁻.

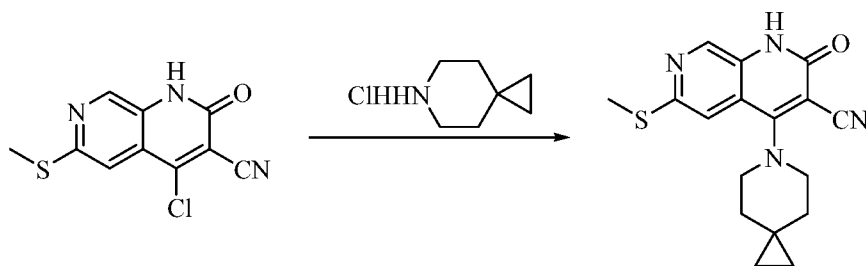
5 实施例 52: 6-(甲硫基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成(化合物 79)

步骤 1: 4-氯-6-(甲硫基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



10 将 2,4-二氯-6-(甲硫基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(180.0 mg, 0.666 mmol)溶解在三氟乙酸(4.0 mL)与水(1.0 mL)的混合液中, 100℃搅拌 1 h。TLC 监测反应完全, 减压浓缩得深红色固体(180 mg 粗品), 直接用于下一步反应。

步骤 2: 6-(甲硫基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



化合物 79

15 将 4-氯-6-(甲硫基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(167.7 mg, 0.666 mmol, 1.0 eq.)、6-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐(118.1 mg, 0.800 mmol, 1.2 eq.)和 DIPEA (688.9 mg, 5.331 mmol, 8.0 eq.)溶解在 DMF(5 mL)中, 80℃下搅拌 3 h。TLC 监测反应完全, 减压浓缩除去大部分 DMF, 用二氯甲烷(5 mL)溶解, 减压浓缩, 重复此操作三次, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM: MeOH= 100:1~60:1)得黄色固体状产品(21.0 mg, 收率: 9.66%)。

20 ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.95 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.65-3.63 (t, 4H), 2.56 (s, 4H), 1.62 (m, 4H), 0.44 (m, 3H).

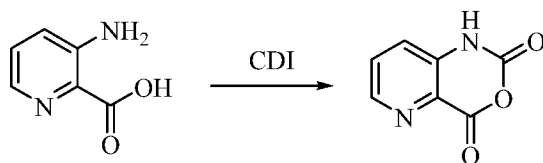
分子式: C₁₇H₁₈N₄OS

分子量: 326.42

LC-MS(Pos, m/z)= 327.20 [M+H]⁺.

实施例 53: 2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈的合成(化合物 80)

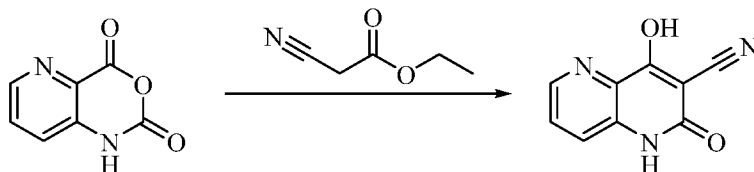
步骤 1: 2H-吡啶并[3,2-d][1,3]恶嗪-2,4-(1H)-二酮的合成



3-氨基吡啶甲酸(460 mg, 3.3 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃(8 mL), 冰浴下分批加入 N,N-

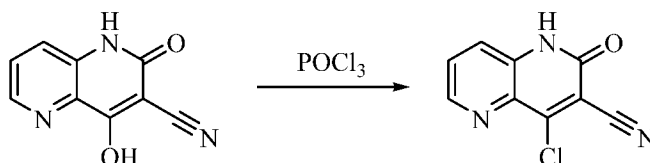
羰基二咪唑(920 mg, 5.7 mmol, 1.7 eq), 常温搅拌 24h。过滤, 滤液浓缩得黄色固体状产品(235 mg, 粗品)。

步骤 2: 4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈的合成



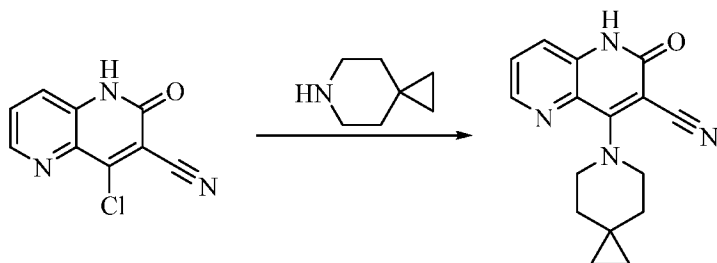
5 将氰基乙酸乙酯(172 mg, 1.5 mmol, 1.05 eq)溶于四氢呋喃(4 mL)中, 冰浴下分批加入氢氧化钠(128 mg, 3.2 mmol, 2.2 eq), 回流 30 分钟。回流下加入 2H-吡啶并[3,2-d][1,3]恶嗪-2,4-(1H)-二酮(235 mg, 1.43 mmol, 1.0 eq), 继续反应 18h。反应液冷却, 倒入冰浴中, 调节 pH 值至 3~4, 有固体析出, 过滤得到黑色固体状产品(130 mg, 收率: 48.5%)。

步骤 3: 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈的合成



10 4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈(130 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq)溶于三氯氧磷(3 mL), 80°C下搅拌 2h。反应液冷却, 倒入冰浴中, 析出黑色固体, 过滤, 得到黑色固体状产品(60 mg 粗品)。

步骤 4: 2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈的合成

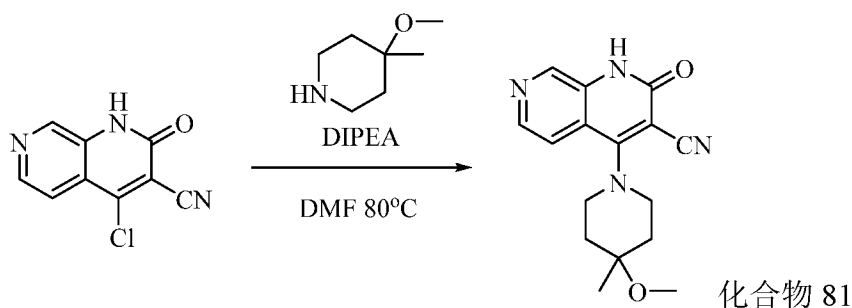


15 将 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈(38 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq)和 6-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐(30 mg, 0.20 mmol, 1.1 eq)溶于 DMF(2 mL), 加入三乙胺(73 mg, 0.72 mmol, 4.0 eq), 加热至 80°C 搅拌 2h。冷却, 反应液经反相柱层析纯化(乙腈: 水: 氨水=30: 100: 0.05%)得到白色固体状产品(15.1 mg, 收率: 30.0%)。

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.66(s, 1H), 8.49 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 3.88 (m, 4H), 1.60 (m, 4H), 0.41 (m, 4H).

分子式: C₁₆H₁₆N₄O 分子量: 280.33 LC-MS (Pos, *m/z*)=281.35[M-H]⁺.

实施例 54: 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 81)



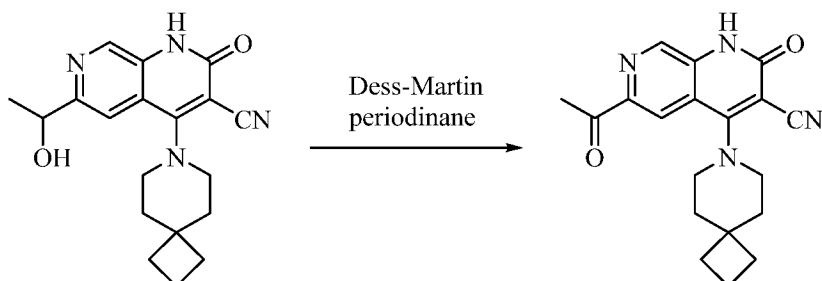
将原料 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(300 mg, 1.46 mmol, 1.0 eq)溶于 DMF(3 mL), 加入 DIPEA(1.13 g, 8.76 mmol, 6.0 eq)和 4-甲氧基-4-甲基哌啶三氟乙酸盐(496 mg, 2.04 mmol, 1.4 eq), 80°C 反应 2 小时, LC-MS 检测反应完全。加入水(10 mL), 二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相水洗(10 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=20:1)纯化得到黄色固体状产品(210 mg, 收率: 48%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.99 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.33-8.34 (d, 1H), 7.61-7.62 (d, 1H), 3.59-3.62 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 1.90-1.92 (d, 2H), 1.77-1.82 (m, 2H), 1.21 (s, 3H).

分子式: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ 分子量: 298.35 LC-MS (Pos, m/z) = 299.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

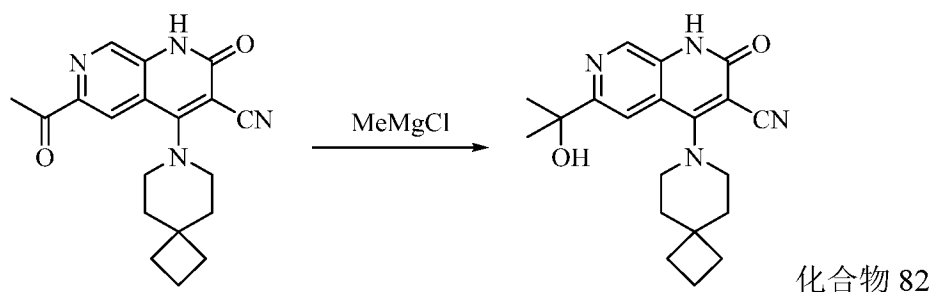
10 实施例 55: 6-(2-羟基丙烷-2-基)-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 82)

步骤 1: 6-乙酰基-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



15 将 6-(1-羟乙基)-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(220 mg, 0.65 mmol, 1.0eq)溶于二氯甲烷(4 mL), 加入戴斯-马丁氧化剂(552 mg, 1.3 mmol, 2.0 eq), 常温搅拌 18 小时。加入水(10 mL)和二氯甲烷(30 mL), 分液, 有机相用饱和食盐水洗, 干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=30:1)纯化得到产品(170 mg, 产率: 77.8%)。

步骤 2: 6-乙酰基-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



20 将 6-乙酰基-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(60 mg, 0.18 mmol, 1.0eq)溶于四氢呋喃(2 mL), 氮气保护下, -10°C 加入甲基氯化镁(3.0 mol/L 四氢

呋喃溶液, 0.12 mL, 0.37 mmol, 2.0eq), 升温至 0℃ 搅拌 2 小时。冰浴下用饱和氯化铵水溶液(5 mL)淬灭, 加入乙酸乙酯(20 mL), 分液, 有机相干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=60:1)得产品(17.4 mg, 产率:27.4%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 3.65-3.84 (m, 4H), 1.84-2.07 (m, 10H), 1.47-1.77 (m, 6H).

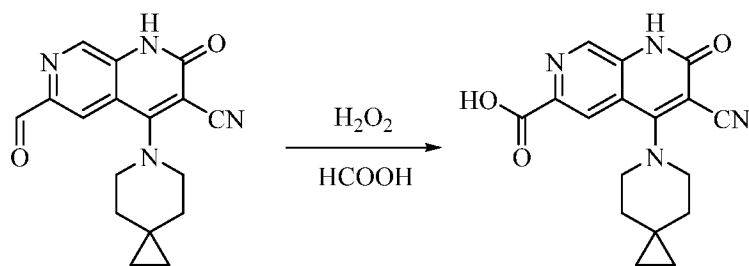
分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$

分子量: 352.19

LC-MS (Neg, m/z) =

351.15 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 56: 3-氰基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-羧酸的合成 (化合物 83)



化合物 83

将 6-乙酰基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(92.8 mg, 0.301 mmol, 1.0 eq.)溶于甲酸(10 mL)中, 冰浴冷却至 0℃, 滴加过氧化氢(30%, 2.4 mL, 24.08 mmol, 80.0 eq.), 滴加完毕后冰浴下搅拌反应过夜。TLC 监测反应完全, 过滤, 滤饼水洗(3 mL×3), 40℃干燥 2h 得黄色固体状产品(46.6 mg, 收率: 47.7%)。

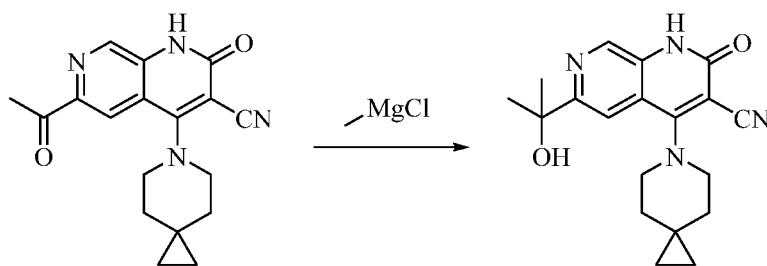
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 13.24 (s, 1H), 12.32 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 3.68 (t, 4H), 1.63 (s, 4H), 0.46 (s, 4H).

分子式: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$

分子量: 324.34

LC-MS(Pos, m/z)= 325.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 57: 6-(2-羟基丙烷-2-基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 84)



化合物 84

将 6-乙酰基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(277.6 mg, 0.86 mmol, 1.0 eq.)溶于无水四氢呋喃(20 mL)中, 氮气保护下冷却至 -10℃, 滴加甲基氯化镁的四氢呋喃溶液(3 mol/L, 1.2 mL, 3.44 mmol, 4.0 eq.), 滴加完毕后, 冰浴(0℃)下搅拌反应 4~5 h。TLC 监测反应完全, 加入饱和 NH_4Cl 水溶液(10 mL)淬灭反应, 二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 分液, 有机相用饱和食盐水(10 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析($\text{DCM}:\text{MeOH}=40:1\sim15:1$)纯化得黄色固体状产品(257.4 mg, 收率: 88.3 %).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11.93 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.66-3.64 (t, 4H), 1.63 (s, 4H), 1.45 (s, 6H), 0.45 (s, 4H).

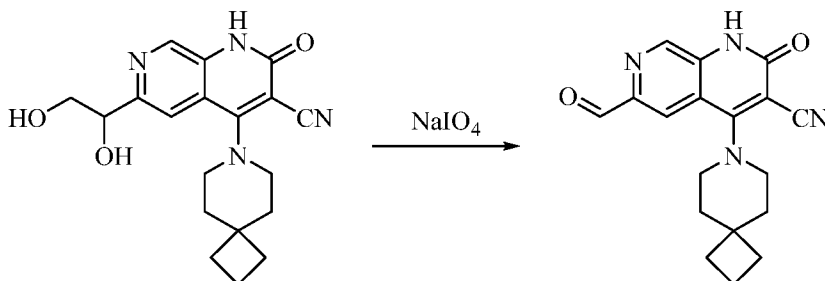
分子式: $C_{19}H_{22}N_4O_2$

分子量: 338.41

LC-MS (Pos, m/z) = 339.20[M+H]⁺

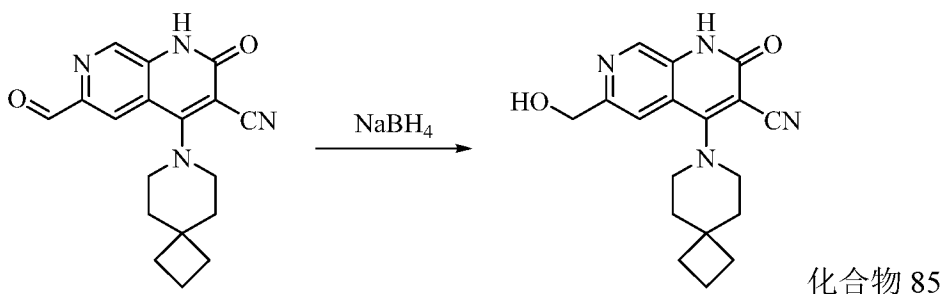
实施例 58: 6-(羟甲基)-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 85)

步骤 1: 6-甲酰基-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将高碘酸钠(1.63 g, 7.6 mmol, 1.0 eq.)溶于水(50 mL), 加入四氢呋喃(50 mL), 冰浴冷却至 0℃, 缓慢加入 6-(1,2-二羟基乙基)-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(2.7 g, 7.6 mmol, 0.5 eq.), 常温搅拌 3 h. TLC 监测反应完全, 加入二氯甲烷(100 mL×3)萃取, 有机相用饱和食盐水(40 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩得产品(857.0 mg, 收率: 34.89%)。

步骤 2: 6-(羟甲基)-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将 6-甲酰基-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(100.0 mg, 0.324 mmol, 1.0 eq.)溶于甲醇(15 mL)中, 冰浴冷却至 0℃, 加入硼氢化钠(36.8 mg, 0.973 mmol, 3.0 eq.), 常温搅拌过夜. TLC 监测反应完全, 加入 H₂O(10 mL)淬灭, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1~20:1)纯化得产品(96.9 mg, 收率:96.3%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.97 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.58-5.55 (m, 1H), 4.60 (d, 2H), 3.66-3.63 (t, 4H), 1.94-1.81 (s, 10H).

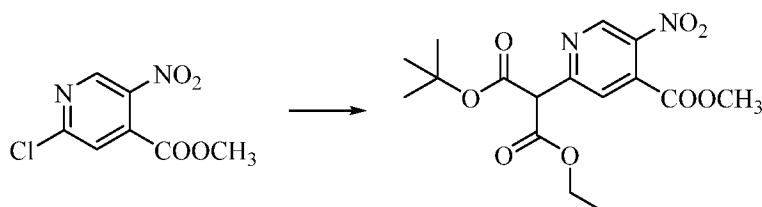
分子式: $C_{18}H_{20}N_4O_2$

分子量: 324.16

LC-MS (Neg, m/z) = 323.15[M-H]⁻.

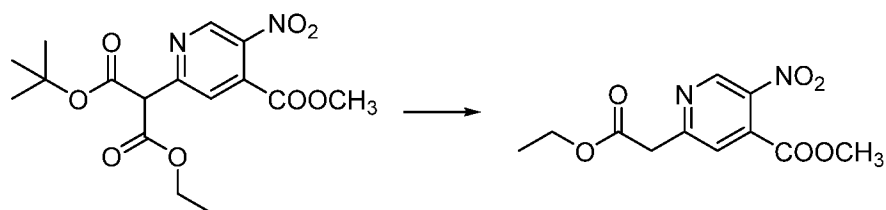
实施例 59: 6-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-萘啶-3-甲腈的合成 (化合物 86)

步骤 1: 1-(叔丁基) 3-乙基-2-(4-(甲氧基羰基)-5-硝基吡啶-2-基)丙二酸酯的合成



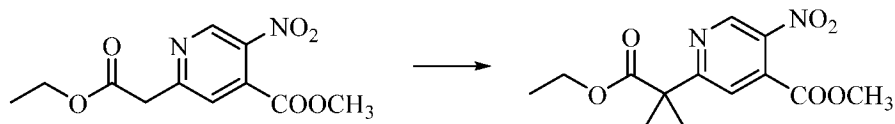
将原料丙二酸乙酯叔丁酯(41.7 g, 222 mmol, 1.2 eq.)溶于无水 DMF(100 mL), 冰浴冷却至 0℃, 搅拌 0.5 h, 加入 NaH(14.8 g, 370 mmol, 2 eq.), 搅拌 0.5 h 后缓慢加入 2-氯-5-硝基异烟酸甲酯(40.0 g, 185 mmol, 1.0 eq.), 常温搅拌 5 h。TLC 监测反应完全, 0℃滴加水淬灭, 浓缩, 加入 EA(3×500 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(PE:EA=10:1)纯化得产物(35 g, 收率: 51.4%)。

步骤 2: 2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-5-硝基异烟酸甲酯的合成



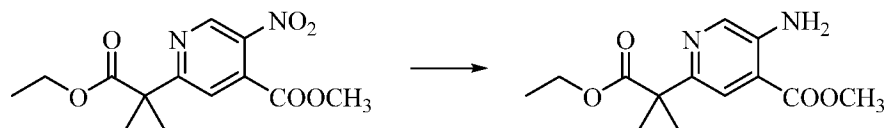
0℃下将中间体 1-(叔丁基) 3-乙基-2-(4-(甲氧基羰基)-5-硝基吡啶-2-基)丙二酸酯(36.0 g, 97.8 mmol, 1.0 eq.)溶于三氟乙酸(55.7 g, 0.5 mol, 5 eq.)中, 室温搅拌 0.5 h, TLC 监测反应完全。0℃下滴加饱和碳酸氢钠水溶液, 搅拌 0.5 h, 加入 EA(3×500 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(PE:EA=10:1)纯化得产物(23 g, 收率: 87.7%)。

步骤 3: 2-(1-乙氧基-2-甲基-1-氧代丙烷-2-基)-5-硝基异烟酸甲酯的合成



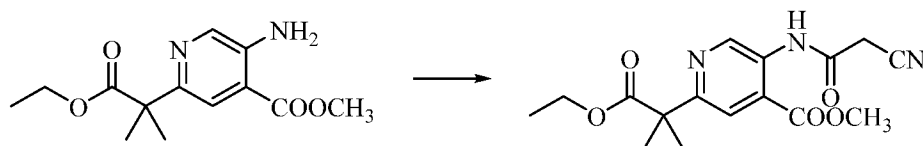
将中间体 2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-5-硝基异烟酸甲酯(10.7 g, 40.2 mmol, 1.0 eq.)溶于 DMF(100 mL)中, 0℃下搅拌 0.5 h, 加入 NaH(1.1 g, 44.2 mmol, 1.1 eq.), 缓慢升至室温, 搅拌 0.5 h, 再降温至 0℃, 缓慢滴加 CH₃I(6.2 g, 44.2 mmol, 1.1 eq.), 升至室温搅拌 1 h, TLC 监测原料完全, 降温至 0℃, 重复上述操作。LC-MS 检测反应完全, 0℃下滴加水淬灭, 搅拌 0.5 h, 浓缩, 加入 EA(3×100 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=10:1)得产品(5.3 g, 收率: 44.5%)。

步骤 4: 5-氨基-2-(1-乙氧基-2-甲基-1-氧代丙烷-2-基)异烟酸甲酯的合成



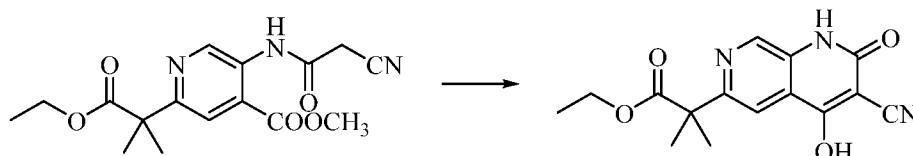
将中间体 2-(1-乙氧基-2-甲基-1-氧代丙烷-2-基)-5-硝基异烟酸甲酯(5.0 g, 16.9 mmol, 1.0 eq.)溶于甲醇(30 mL)中, 向其中加入钨碳(500.0 mg), 置换氢气, 室温下反应。LC-MS 监测反应完全, 经硅藻土过滤, 滤液浓缩, 加入乙酸乙酯(30 mL), 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩得产品(4.3 g, 收率: 95.6%)。

步骤 5: 5-(2-氰基乙酰胺基)-2-(1-乙氧基-2-甲基-1-氧代丙烷-2-基)异烟酸甲酯的合成



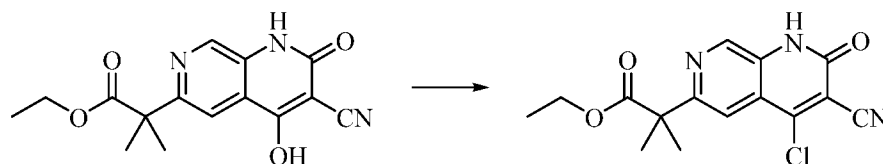
将中间体 5-氨基-2-(1-乙氧基-2-甲基-1-氧代丙烷-2-基)异烟酸甲酯(4.0 g, 15.0 mmol, 1.0 eq)和氰基乙酸(2.6 g, 30.0 mmol, 2.0 eq)溶于 DMF(20 mL)中, 0℃条件下加入 EDCI(8.6 g, 45.0 mmol, 3.0 eq), 室温下反应。LC-MS 监测反应完全, 浓缩, 加入水, EA(3×100 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(PE:EA=2:1)纯化得产品(3.4 g, 收率: 68.1%)。

步骤 6: 2-(3-氰基-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-基)-2-甲基丙酸乙酯的合成



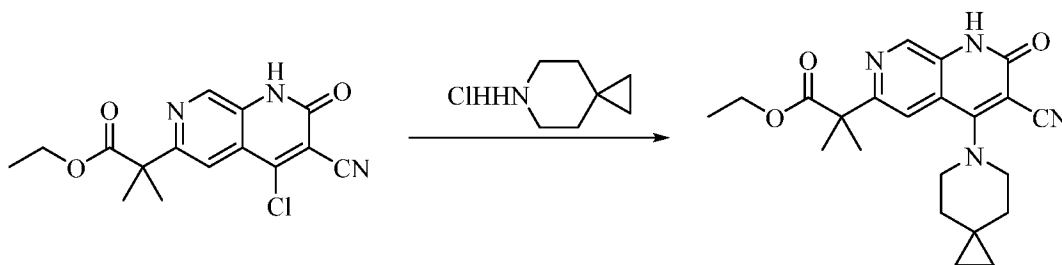
0℃下将中间体 5-(2-氰基乙酰胺基)-2-(1-乙氧基-2-甲基-1-氧代丙烷-2-基)异烟酸甲酯(4.0 g, 12.0 mmol, 1.0 eq)和乙醇钠(1.8 g, 26.4 mmol, 2.2 eq)依次加入乙醇(30 mL)中, 室温下搅拌。LC-MS 监测反应完全, 将上述反应液滴加到冰水(150 mL), 调节 pH=2, 有大量固体析出, 过滤, 滤饼干燥得产物(3.4 g, 收率: 94.1%)。

步骤 7: 2-(4-氯-3-氰基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-基)-2-甲基丙酸乙酯的合成



0℃下将中间体 2-(3-氰基-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-基)-2-甲基丙酸乙酯(2.0 g, 6.6 mmol, 1.0 eq)溶于三氯氧磷(5 mL)中, 100℃反应 0.5 h。LC-MS 监测原料反应完全, 降温至 0℃, 向反应液中缓慢滴加水淬灭, EA 萃取(3×80 mL), 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品加入三氟乙酸(3 mL), 加热至回流, LC-MS 监测二氯取代产物反应完全, 降温至 0℃, 向反应液中缓慢滴加水, EA 萃取(3×20 mL), 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得产物(1.3 g, 收率: 61.7%)。

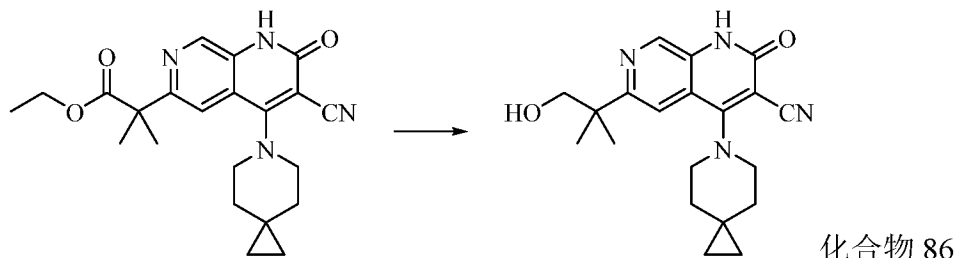
步骤 8: 2-(3-氰基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-基)-2-甲基丙酸乙酯的合成



将中间体 2-(4-氯-3-氰基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-基)-2-甲基丙酸乙酯(800.0 mg, 2.5 mmol, 1.0 eq)溶于 DMF 中(5 mL), 向其中依次加入 6-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐(404.2 mg, 2.75

mmol, 1.1 eq)和 DIPEA(1.9 g, 15.0 mmol, 6.0 eq), 80℃反应 0.5 h, TLC 监测反应完全, 浓缩, 加入水, EA 萃取(3×60 mL), 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(PE:EA=3:2)纯化得到产品(500.0 mg, 收率: 50.7%)。

步骤 9: 6-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-萘啶-3-甲腈的合成



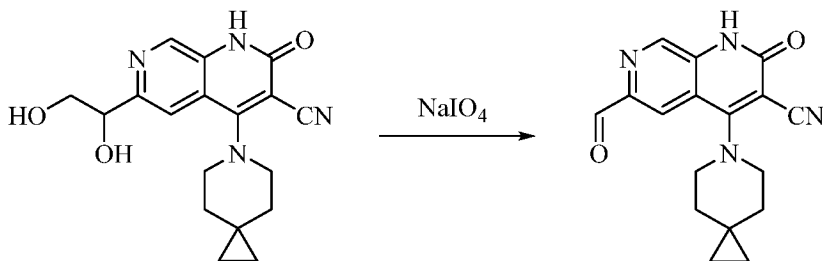
将中间体 2-(3-氰基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-基)-2-甲基丙酸乙酯(400.0 mg, 1.01 mmol, 1.0 eq)溶于无水 2-甲基四氢呋喃中(5 mL), 氮气保护下, -60℃滴加 DIBAL-H(1.5 mol/L 甲苯溶液, 3.4 mL, 5.05 mmol, 5.0 eq), 加完逐渐升至室温, 搅拌 6 h, 0℃下滴加水淬灭, 浓缩, EA 萃取(3×60 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(PE:EA=3:2)纯化得到黄色固体状产品(150.0 mg, 收率: 42.2%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.93 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.65 (t, 1H), 3.63-3.66 (m, 4H), 3.53 (d, 2H), 1.63 (s, 4H), 1.28 (s, 6H), 0.45 (s, 4H).

分子式: C₂₀H₂₄N₄O₂ 分子量: 352.44 LC-MS (Pos, *m/z*) = 353 [M+H]⁺.

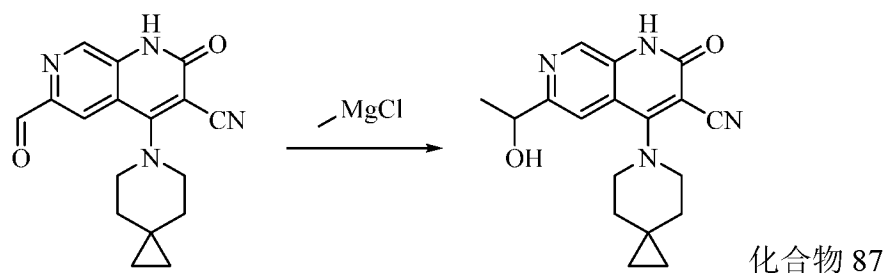
实施例 60: 6-(1-羟乙基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 87)

步骤 1: 6-甲酰基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将高碘酸钠(4.00 g, 18.70 mmol, 2.0 eq.)溶于水(10 mL)后加入四氢呋喃(100 mL), 冰浴冷却至 0℃, 缓慢加入 6-(1,2-二羟基乙基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(3.18 g, 9.35 mmol, 1.0 eq.), 常温搅拌 3 h. TLC 监测反应完全, 加入二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩得黄色固体状产品(1.50 g, 收率: 52.0%)。

步骤 2: 6-(1-羟乙基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



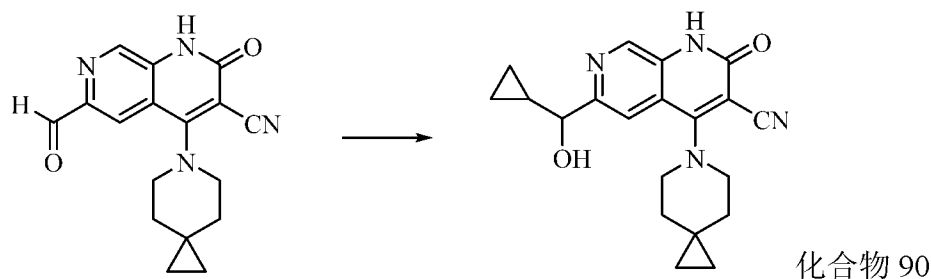
将 6-甲酰基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(1.00 g, 3.24 mmol, 1.0 eq.)溶于无水四氢呋喃(50 mL)中, 氮气保护下降温至-10℃, 滴加甲基氯化镁的四氢呋喃溶液(3 mol/L, 4.3 mL, 12.97 mmol, 4.0 eq.), 滴加完毕, 冰浴下搅拌反应 4~5 h。

5 TLC 监测反应完全, 加入 NH₄Cl 饱和水溶液(20 mL)淬灭反应, 二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=40:1~15:1)纯化得黄色固体状产品(0.95 g, 收率: 90.4%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.96 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.50-5.49 (d, 1H), 4.81-4.77 (m, 1H), 3.65 (s, 4H), 1.63 (s, 4H), 1.40-1.38 (d, 3H), 0.45 (s, 4H)。

10 分子式: C₁₈H₂₀N₄O₂ 分子量: 324.38 LC-MS(Pos, *m/z*)= 325.10[M+H]⁺。

实施例 61: 6-(环丙基(羟基)甲基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成(化合物 90)

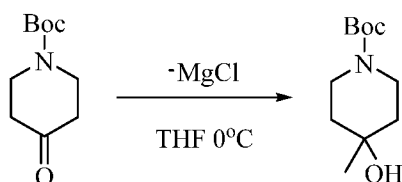


将中间体 6-甲酰基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(200.0 mg, 0.65 mmol, 1.0 eq)溶于干燥的 THF(5 mL)中, -10℃, 氮气保护下将环丙基溴化镁(1.95 mL, 1.95 mmol, 3.0 eq)加入上述反应液中, 反应缓慢升至 0℃后搅拌 1 h, 反应结束后向其中加入饱和氯化铵水溶液淬灭, 浓缩, 乙酸乙酯萃取(3×30 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCE:MeOH=100:1~75:1)纯化得到类白色固体状产品(92 mg, 收率 40.4%)。

20 ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.96 (br, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.24-4.27 (m, 1H), 3.65 (t, 4H), 1.63 (s, 4H), 1.12-1.18 (m, 1H), 0.45 (s, 4H), 0.40-0.43 (m, 4H). 分子式: C₂₀H₂₂N₄O₂ 分子量: 350.42 LC-MS(*m/z*)= 351 [M+H]⁺。

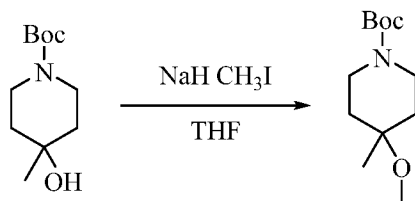
实施例 62: 中间体 4-甲氧基-4-甲基哌啶三氟乙酸盐的合成

步骤 1: 4-羟基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



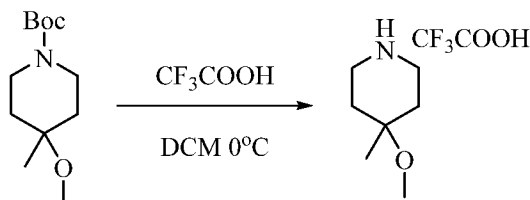
将原料 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(5.0 g, 25 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃(25 mL), 氮气保护 0°C 下加入甲基氯化镁试剂(9 mL, 27 mmol, 1.1 eq)。反应 2 小时后 TLC 检测反应完全, 加入稀盐酸调节 $\text{pH}=4$, 再加入水(30 mL), 乙酸乙酯(30 mL $\times$ 3)萃取, 有机相干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(PE:EA=5:1)纯化得产品(5.2 g, 收率: 96%)。

步骤 2: 4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



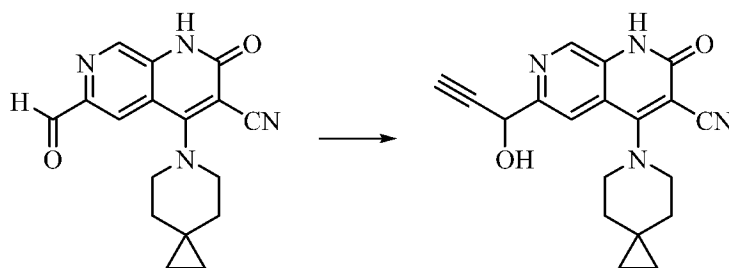
将中间体 4-羟基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(500 mg, 2.32 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃(5 mL), 加入钠氢(186 mg, 4.64 mmol, 2.0 eq), 反应 1h, 加入碘甲烷(659 mg, 4.64 mmol, 2.0 eq), 反应 8h, TLC 检测反应完全。向反应瓶中加水(10 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 有机相干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(PE:EA=20:1)纯化得产品(306 mg, 收率: 57%)。

步骤 3: 4-甲氧基-4-甲基哌啶三氟乙酸盐的合成



将中间体 4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(500 mg, 2.18 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(4 mL), 在 0°C 下加入三氟乙酸(3 mL), 反应 1h, TLC 检测反应完全, 减压浓缩得产物(530 mg, 收率: 100%)。

实施例 63: 6-(1-羟基丙-2-炔-1-基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-萘啶-3-甲腈的合成(化合物 91)



化合物 91

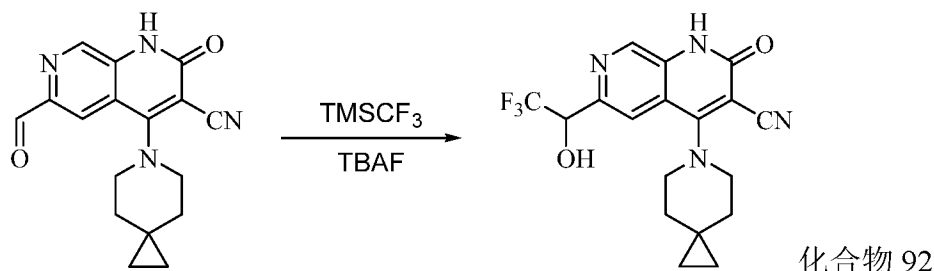
将中间体 6-甲酰基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(200.0 mg, 0.65 mmol, 1.0 eq)溶于无水 THF(5 mL)中, -10°C 氮气保护下将乙炔基溴化镁(6.48 mL, 3.25 mmol, 5.0 eq)加入上述反应液中, 缓慢升至 0°C 搅拌 1 h, 反应结束后向其中加入饱和氯化铵水溶液淬灭, 浓缩, 乙酸乙酯萃取(3 $\times$ 30 mL), 有机相合并, 无水硫酸钠干燥,

过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=100:1~75:1)得到白色固体状产物(40 mg, 收率: 18.4%)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12.05 (brs, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.39-5.42 (m, 1H), 3.64 (s, 4H), 3.51 (d, 1H), 1.64 (s, 4H), 0.45 (m, 4H).

5 分子式: $C_{19}H_{18}N_4O_2$ 分子量: 334.38 LC-MS(m/z) = 335 $[M+H]^+$.

实施例 64: 2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-6-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)-1,2-二氢-1,7-萘啶-3-甲腈的合成 (化合物 92)

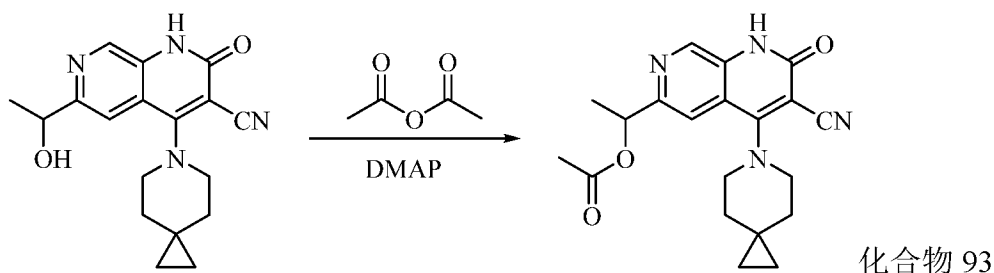


10 将 6-甲酰基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(300 mg, 0.973 mmol, 1.0 eq.)溶于无水 *N,N*-二甲基乙酰胺(20 mL)中, N₂ 保护下冷却至-10℃, 加入 TMSCF₃(1.44 mL, 9.730 mmol, 10.0 eq.), 滴加无水 TBAF 的四氢呋喃溶液(0.96 mL, 0.96 mmol), 滴加完毕后-10℃下搅拌反应过夜。TLC 监测反应完全, 加入二氯甲烷(20 mL), 用饱和食盐水(20 mL×2)洗涤, 水(20 mL×4)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=30:1~15:1)纯化得黄色固体状产品(116 mg, 收率: 31.5%)。

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12.11 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.13-7.12 (d, 1H), 5.24-5.22 (t, 1H), 3.64 (s, 4H), 1.63 (s, 4H), 0.45 (s, 4H).

分子式: $C_{18}H_{17}F_3N_4O_2$ 分子量: 378.36 LC-MS (Pos, m/z) = 379.20[M+H]⁺.

实施例 65: 1-(3-氰基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-基)乙酸乙酯的合成 (化合物 93)



将 6-(1-羟乙基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(100 mg, 0.308 mmol, 1.0 eq.)溶于二氯甲烷(15 mL)中, 冰浴冷却至 0℃, 加入乙酸酐(63 mg, 0.616 mmol, 2.0 eq.)、三乙胺(125 mg, 1.233 mmol, 4.0 eq.)和 DMAP(19 mg, 0.154 mmol, 0.5 eq.), 加完后冰浴(0℃)下搅拌反应 5 min, 随后升至室温搅拌 2 h。TLC 监测反应完全, 加入饱和 NaHCO₃ 水溶液(10 mL)淬灭反应, 二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水(10 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(DCM:MeOH=10:1)得橙黄色固体状产品(98 mg, 收率: 86.8%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12.05 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.90-5.85 (q,

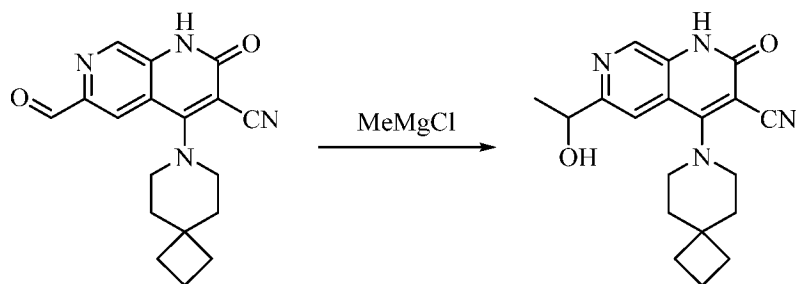
1H), 3.64 (s, 4H), 2.06 (s, 3H), 1.64 (s, 4H), 1.55-1.53 (d, 3H), 0.45 (s, 4H).

分子式: $C_{20}H_{22}N_4O_3$

分子量: 366.42

LC-MS (Pos, m/z) = 367.20 $[M+H]^+$.

实施例 66: 6-(1-羟乙基)-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 94)



化合物 94

将 6-甲酰基-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(530.0 mg, 1.65 mmol, 1.0 eq.)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 冷却至 -10°C , 缓慢加入 3 mol/L 甲基氯化镁(1.7 mL, 5.1 mmol, 3.0eq), 冰浴下搅 2 h。TLC 监测反应完全, 加入饱和氯化铵水溶液(10 mL)淬灭, 乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 2), 有机相合并, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1~20:1)纯化得产品(56.1 mg, 收率: 10.1%)。

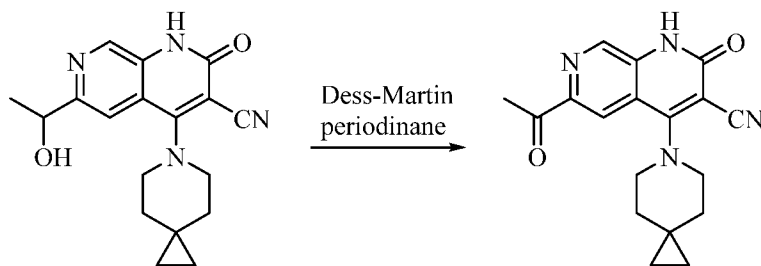
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11.92 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.49 (d, 1H, J = 4.64 Hz), 4.71-4.82 (m, 1H), 3.50-3.61 (m, 4H), 1.79-1.98 (m, 10H), 1.38 (d, 3H, J = 6.48 Hz).

分子式: $C_{19}H_{22}N_4O_2$

分子量: 338.17

LC-MS (Neg, m/z) = 337.15 $[M-H]^-$.

实施例 67: 6-乙酰基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 95)



化合物 95

将 6-(1-羟乙基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(0.85 g, 2.62 mmol, 1.0 eq.)溶于无水二氯甲烷(60 mL)中, 氮气保护下冷却至 0°C , 加入戴斯-马丁氧化剂(2.22 g, 5.24 mmol, 2.0 eq.), 常温搅拌过夜。TLC 监测反应完全, 加入饱和 NaHCO_3 水溶液(20 mL)淬灭反应, 经硅藻土抽滤, 滤液用二氯甲烷(20 mL $\times$ 3)萃取, 分液, 有机相用饱和食盐水(20 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=80:1~50:1)纯化得黄色固体状产品(0.35 g, 收率: 41.4%)。

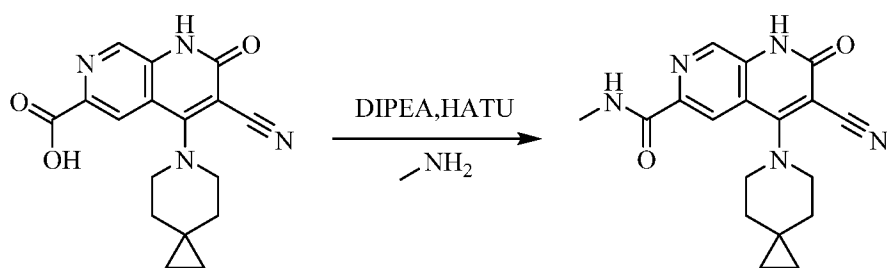
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.35 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 3.68 (t, 4H), 2.64 (s, 3H), 1.64 (s, 4H), 0.46 (s, 4H).

分子式: $C_{18}H_{18}N_4O_2$

分子量: 322.37

LC-MS (Pos, m/z) = 323.10 $[M+H]^+$.

实施例 68: 3-氰基-N-甲基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-甲酰胺的合成 (化合物 96)



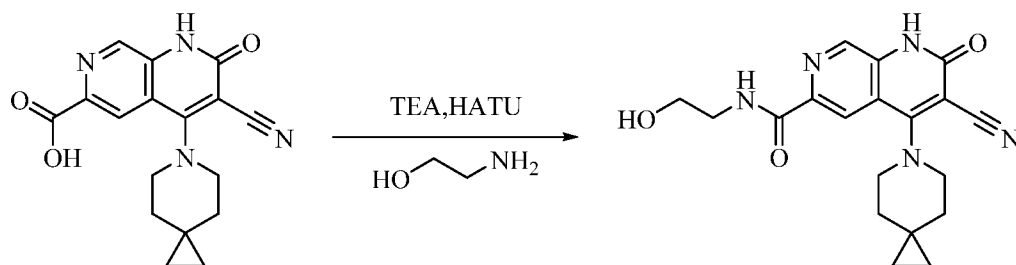
化合物 96

将中间体 3-氰基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-羧酸(130 mg, 0.4 mmol, 1.0 eq)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(155 mg, 1.2 mmol, 3.0 eq)和 HATU(228 mg, 0.6 mmol, 1.5 eq), 室温反应 1h, 加入甲胺的甲醇溶液(0.5 mL), 室温反应 2h。LC-MS 检测反应完全, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM: MeOH=15: 1)纯化得产品(50 mg, 收率: 37%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.19 (s, 1H), 8.72-8.73 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 3.66-3.68 (m, 4H), 2.83-2.84 (d, 3H), 1.64 (m, 4H), 0.46 (s, 4H)。

分子式: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ 分子量: 337.38 LC-MS (Pos, m/z)=338.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 69: 3-氰基-*N*-(2-羟基乙基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-氮杂萘-6-甲酰胺的合成 (化合物 97)



化合物 97

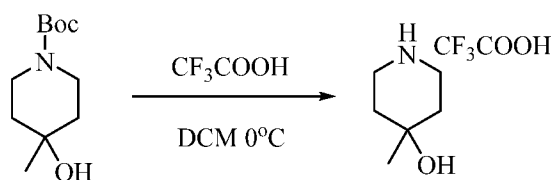
将中间体 3-氰基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-羧酸(162 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 加入三乙胺(152 mg, 1.5 mmol, 3.0 eq)和 HATU(285 mg, 0.75 mmol, 1.5 eq), 室温反应 1 h。加入乙醇胺(31 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), 室温反应 2h。LC-MS 检测反应完全, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM: MeOH=15: 1)后得产品(60 mg, 收率: 33%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.24 (s, 1H), 8.61-8.65 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 4.77-4.80 (m, 1H), 3.66-3.69 (m, 4H), 3.51-3.56 (m, 2H), 3.38-3.42 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 0.46 (s, 4H)。

分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$ 分子量: 367.41 LC-MS (Pos, m/z)=368.28 $[\text{M}+\text{H}]^+$

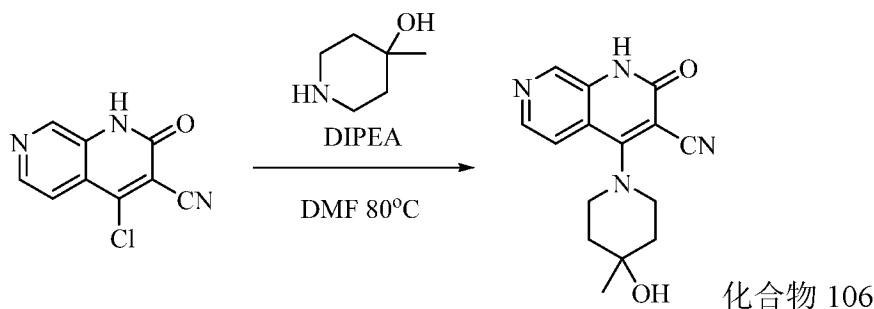
实施例 70: 4-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 106)

步骤 1: 4-甲基哌啶-4-醇三氟乙酸盐的合成



将原料 4-羟基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(380 mg, 1.77 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(5 mL), 在 0°C 下加入三氟乙酸(3 mL), 反应 1h, TLC 检测反应完全, 减压浓缩得产品(404 mg, 收率: 100%)。

5 步骤 2: 4-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



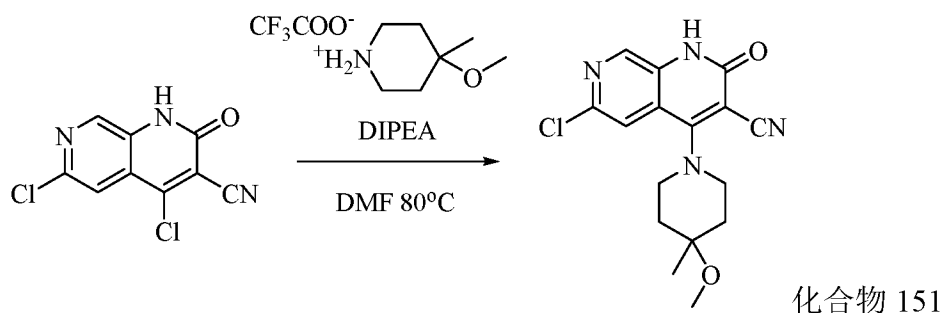
将中间体 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(200 mg, 0.97 mmol, 1.0 eq)溶于 DMF(3 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(753 mg, 5.87 mmol, 6.0 eq) 和 4-甲基哌啶-4-醇三氟乙酸盐(312 mg, 1.36 mmol, 1.4 eq), 80°C 反应 2 小时。LC-MS 检测反应完全, 把反应液滴到水中(5 mL)搅拌 10 min, 抽滤, 滤饼再用二氯甲烷(5 mL)打浆, 抽滤, 50°C 干燥得到黄色固体状产品(136 mg, 收率: 49%)。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.95 (s, 1H), 8.62-8.65 (d, 1H), 8.33-8.34 (d, 1H), 7.59-7.61 (d, 1H), 4.56-4.61 (m, 1H), 3.68-3.79 (m, 2H), 3.58-3.62 (d, 2H), 1.77-1.83 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 2H), 1.24 (s, 3H).

15 分子式: C₁₅H₁₆N₄O₂ 分子量: 284.32 LC-MS (Pos, *m/z*) = 285.13 [M+H]⁺.

实施例 71: 6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 107)

步骤 1: 6-氯-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将中间体 4,6-二氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(2.0 g, 8.33 mmol, 1.0 eq)溶于 DMF(10 mL), 加入 DIPEA(6.45 g, 50 mmol, 6.0 eq)和 4-甲氧基-4-甲基哌啶三氟乙酸盐(2.2 g,

9.16 mmol, 1.1 eq), 80°C反应 2 小时。LC-MS 检测反应完全, 加入水(10 mL), 二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相用水洗(10 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到黄色固体状产物(2.7 g 粗品)。

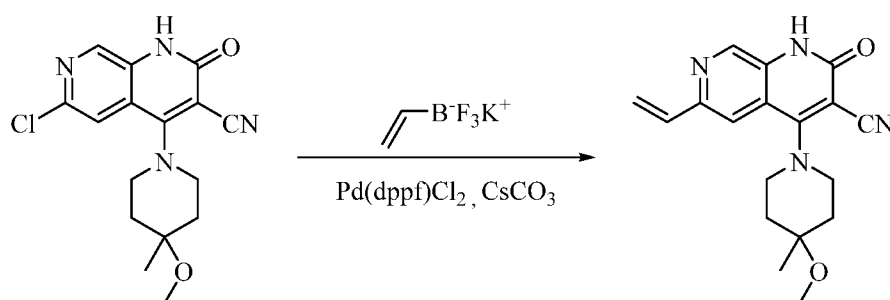
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12.11 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.61-3.59 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.21 (s, 3H).

分子式: C₁₆H₁₇N₄O₂Cl

分子量: 332.79

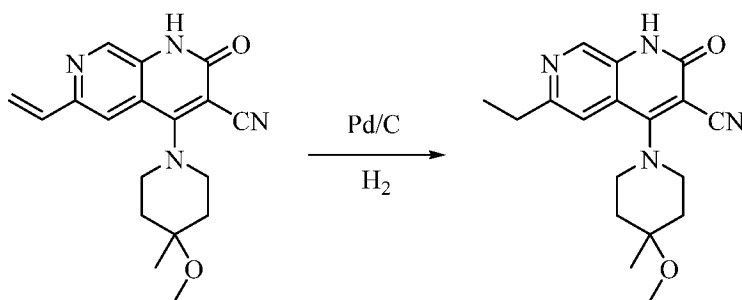
LC-MS (Pos, *m/z*) = 333.7[M+H]⁺

步骤 2: **4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-6-乙烯基-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈**的合成



将中间体 **6-氯-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈** (2.7 g 粗品, 8.11 mmol, 1.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(20mL)和 H₂O(5 mL), 加入乙烯基三氟硼酸钾(1.63 g, 12.17 mmol, 1.5 eq)、碳酸铯(3.965 g, 12.17 mmol, 1.5 eq)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(297 mg, 0.41 mmol, 0.05 eq), 氮气保护下 100°C反应 8 小时。LC-MS 检测反应完全, 加入水(20 mL), 二氯甲烷(30 mL×3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=70:1)纯化得到黄色固体状产品(1.15 g, 收率: 43%)。

步骤 3: **6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈**的合成



化合物 107

将中间体 **4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-6-乙烯基-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈**(150 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(5 mL), 加入 Pd/C(100 mg), 氢气置换三次, 氢气氛围下反应 1 小时, LC-MS 检测反应完全。抽滤, 滤液减压浓缩得到产品(120 mg, 收率: 80%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.89 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.60-3.62 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.79-2.84 (m, 2H), 1.89-1.93(m, 2H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.22-1.27 (m, 6H).

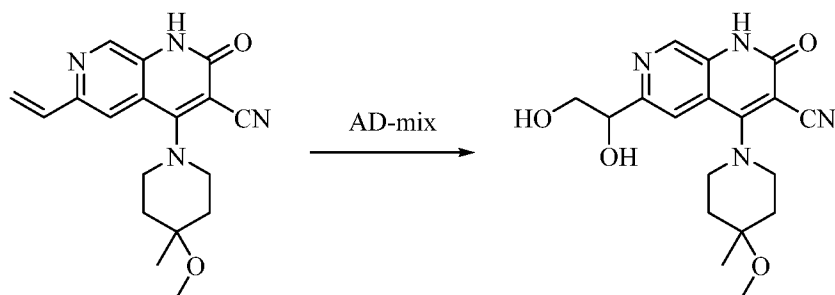
分子式: C₁₈H₂₂N₄O₂

分子量: 326.40

LC-MS(Pos, *m/z*) = 327.26[M+H]⁺.

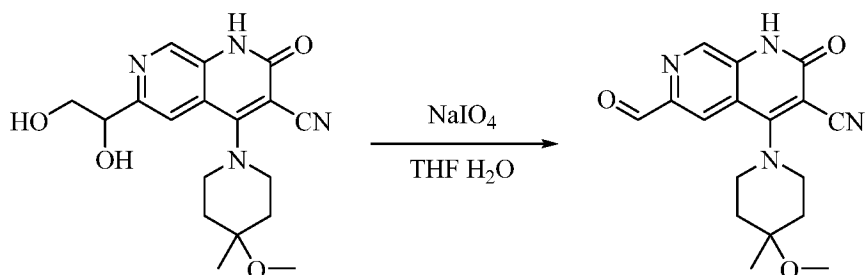
实施例 72: 6-(1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 108)

步骤 1: 6-(1,2-二羟基乙基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



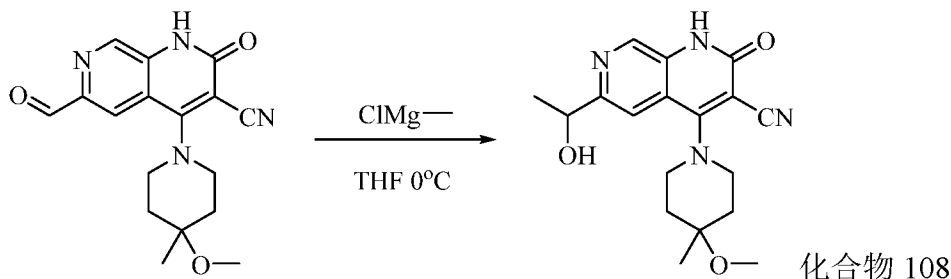
将中间体 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-6-乙烯基-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(500 mg, 1.542 mmol, 1.0 eq)溶于叔丁醇(10 mL)和水(10 mL), 加入甲磺酰胺(147 mg, 1.542 mmol, 1.0 eq)和 AD-mix-β(6.0 g), 常温反应 12 小时, LC-MS 检测反应完全。加入水(10 mL), 二氯甲烷(30 mL×3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到产品(552 mg, 收率: 100%)。

步骤 2: 6-甲酰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将中间体 6-(1,2-二羟基乙基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(552 mg, 1.542 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃(10 mL)和水(2 mL), 加入高碘酸钠(650 mg, 3.084 mmol, 2.0 eq), 反应 4 个小时, LC-MS 检测反应完全。加入水(10 mL), 乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=60:1)得到黄色固体状产品(160 g, 两步收率: 32%)。

步骤 3: 6-(1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将中间体 6-甲酰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲

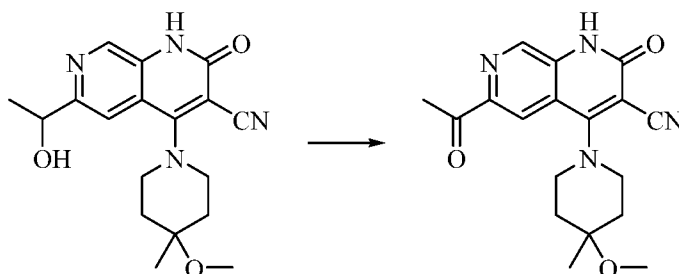
腈(160 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃(5 mL), 在 0℃下滴加甲基氯化镁(1 mL), 反应 1 小时, LC-MS 检测反应完全。加入水(10 mL), 乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=40:1)得到产品(108 mg, 收率: 64%)。

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.93 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.48-5.49 (d, 1H), 4.75-4.81 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 1.91-1.95 (m, 2H), 1.73-1.79 (m, 2H), 1.38-1.40 (d, 3H), 1.23 (s, 3H).

分子式: C₁₈H₂₂N₄O₃ 分子量: 342.40 LC-MS(Pos, *m/z*)=343.17 [M+H]⁺.

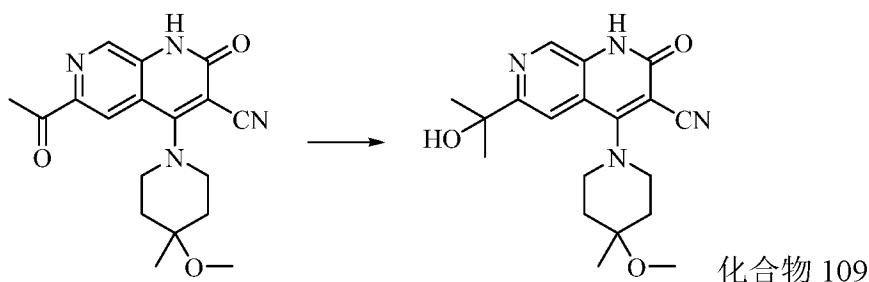
10 实施例 73: 6-(2-羟基丙烷-2-基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 109)

步骤 1: 6-乙酰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



- 15 将中间体 6-(1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(187 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq)溶解在干燥的二氯甲烷(5 mL)中, 降温至 0~5℃, 加入戴斯-马丁氧化剂(463.5 mg, 1.10 mmol, 2.0 eq), 加完自然升至室温反应 2 h, TLC 监测反应完全, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:100~1:50)纯化得到产品(185.8 mg, 收率: 100%)。

- 20 步骤 2: 6-(2-羟基丙烷-2-基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



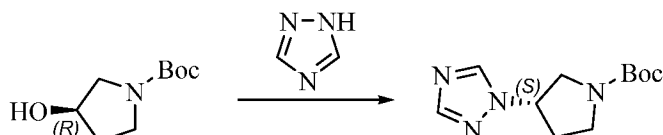
- 25 将中间体 6-乙酰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(185.8 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺(3 mL)中, 降温至 -10~0℃, 氮气保护下滴加 3 mol/L 甲基氯化镁四氢呋喃溶液(0.6 mL, 3.0 eq), 加完自然升至室温搅拌过夜, TCL 检测有大量原料剩余, 补加 3 mol/L 甲基氯化镁四氢呋喃溶液(0.6 mL, 3.0 eq), 反应 3 h, 再补加 3 mol/L 甲基氯化镁四氢呋喃溶液(0.6 mL, 3.0 eq), 反应 2h。降温至 0~10℃, 用乙酸调 pH=5~6, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:100~1:70)纯化得到产品(63.9 mg,

收率: 32.8%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11.91 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.62-3.60 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.23 (s, 3H).
分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ 分子量: 356.43 LC-MS (Pos, m/z) = 357.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

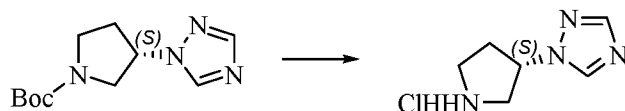
5 实施例 74: (S)-4-(3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡咯烷-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 112)

步骤 1: (S)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成



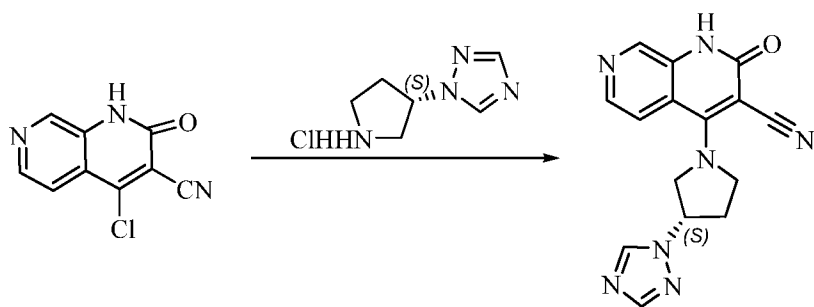
10 将原料(R)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.0 g, 5.34 mmol, 1.0 eq)溶解在无水四氢呋喃(20 mL)中, 加入 1H-1,2,4-三唑(368 mg, 5.34 mmol, 1.0 eq)和三苯基膦(2.8 g, 10.68 mmol, 2.0 eq), 加毕, 降温至 0℃, 滴加偶氮二甲酸二乙酯(1.86 g, 10.68 mmol, 2.0 eq), 加毕室温反应 12 h, TLC 监测反应完全, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:15~1:2)纯化得到产品(559 mg, 收率: 44%)。

步骤 2: (S)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑盐酸盐的合成



15 将中间体(S)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(559 mg, 2.34 mmol, 1.0 eq)溶于无水甲醇 (5 mL)中, 加入 30%氯化氢乙醇溶液(5 mL), 室温反应 2h, 析出白色固体, TLC 监测反应完全, 减压浓缩, 加入水(10 mL), 用 EA 萃取(3×5 mL), 水相冻干得到类白色固体状产品(410 mg, 收率: 100%)。

20 步骤 3: (S)-4-(3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡咯烷-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



化合物 112

25 将中间体 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(346.2 mg, 1.68 mmol, 1.0 eq)溶于 DMF(3 mL)中, 加入(S)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑盐酸盐(410 mg, 2.34 mmol, 1.4 eq)和 DIPEA(1.1 g, 8.4 mmol, 5.0 eq), 加毕, 升温至 80℃反应 2h, LC-MS 检测反应完全, 降至室温, 反应液经反相柱层析分离(0.1%盐酸水溶液:乙腈=70:30)得到产品(226 mg, 收率: 43.8%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11.68 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28-8.27 (d,

1H), 8.04 (s, 1H), 7.98-7.97 (s, 1H), 5.33-5.30 (m, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 2H), 4.23-4.17 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.50-2.47 (m, 1H).

分子式: $C_{15}H_{13}N_7O$

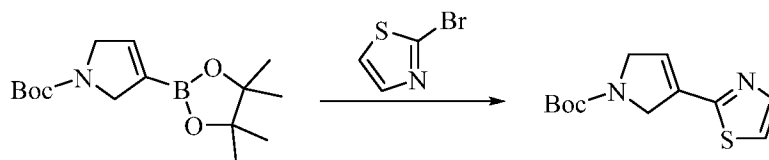
分子量: 307.21

LC-MS (Pos, m/z) = 307.98 $[M+H]^+$.

实施例 75: 2-氧代-4-(3-(噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成

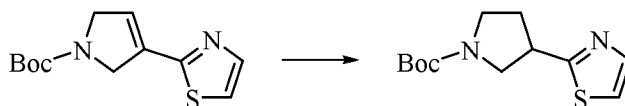
5 (化合物 113)

步骤 1: 3-(噻唑-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯的合成



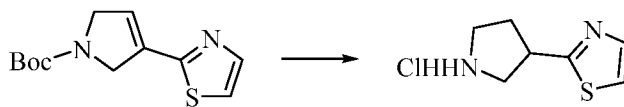
10 将原料 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯(1.0 g, 3.39 mmol, 1.0 eq)溶解在 1,4-二氧六环(20 mL)中, 加入 2-溴噻唑(666.6 mg, 4.06 mmol, 1.2 eq)、无水碳酸钠(897.5 mg, 8.47 mmol, 2.5 eq)和水(4 mL)。氮气置换三次, 加[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(247.8 mg, 0.34 mmol, 0.1 eq), 氮气置换三次, 升温至 80℃反应 2h, TLC 监测反应完全, 降至室温, 加水(10 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 分液, 有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:30~1:20)纯化得到淡黄色油状产物(719 mg, 收率: 84.2%)。

15 步骤 2: 3-(噻唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成



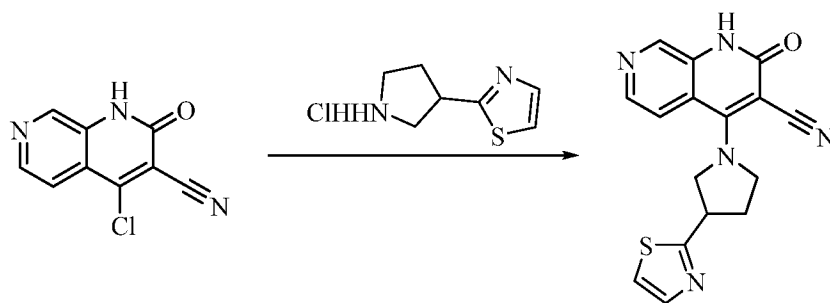
20 将中间体 3-(噻唑-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯(719 mg, 2.84 mmol, 1.0 eq)溶于无水乙醇 (20 mL)中, 加入 10%钯碳(0.5 g), 加毕, 氢气置换三次, 升温至 50℃反应 12h, TLC 监测反应完全, 降至室温, 过滤, 滤饼用乙醇淋洗, 母液减压浓缩得到淡黄色油状产物(653 mg, 收率: 90.5%)。

步骤 3: 2-(吡咯烷-3-基)噻唑盐酸盐的合成:



25 将中间体 3-(噻唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(653 mg, 2.57 mmol, 1.0 eq)溶于无水甲醇 (2 mL)中, 加入 30%氯化氢乙醇溶液(5 mL), 室温反应 2h, LC-MS 检测反应完全, 减压浓缩得到产物(880 mg 粗品), 不经纯化直接进行下一步。

步骤 4: 2-氧代-4-(3-(噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



化合物 113

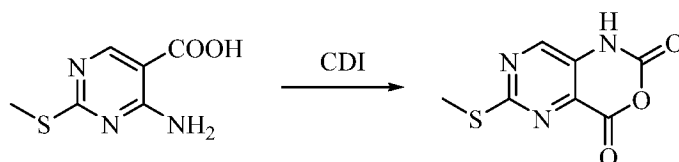
将中间体 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(210 mg, 1.02 mmol, 1.0 eq)溶于 DMF(2 mL)中, 加入 2-(吡咯烷-3-基)噻唑盐酸盐(195 mg, 1.02 mmol, 1.0 eq)和 DIPEA(792.7 mg, 6.14 mmol, 6.0 eq), 加毕, 升温至 80℃反应 2h, LC-MS 检测反应完全, 降至室温, 经制备 HPLC 纯化(0.1%三氟乙酸水溶液:乙腈=70:30), 冻干, 加水(1 mL)溶解, 加饱和碳酸钠水溶液调 pH=8 左右, 析出固体, 过滤, 滤饼干燥得产品(92 mg, 收率: 27.8%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.63 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28-8.27 (d, 1H), 7.99-7.98 (d, 1H), 7.79-7.78 (d, 1H), 7.70-7.69 (d, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.27-4.15 (m, 2H), 4.06-4.00 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.30-2.27 (m, 1H).

10 分子式: C₁₆H₁₃N₅OS 分子量: 323.37 LC-MS (Pos, *m/z*) = 346.14 [M+Na]⁺.

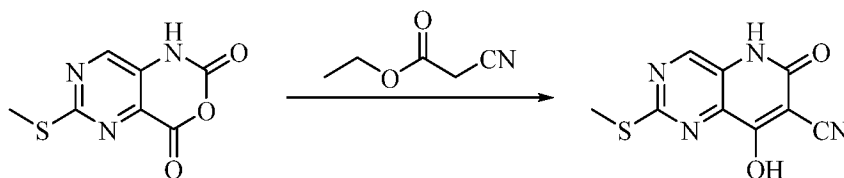
实施例 76: 2-(甲硫基)-6-氧代-8-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-5,6-二氢吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-7-甲腈的合成 (化合物 129)

步骤 1: 6-(甲硫基)-2*H*-嘧啶并[5,4-*d*][1,3]噻嗪-2,4-(1*H*)-二酮的合成



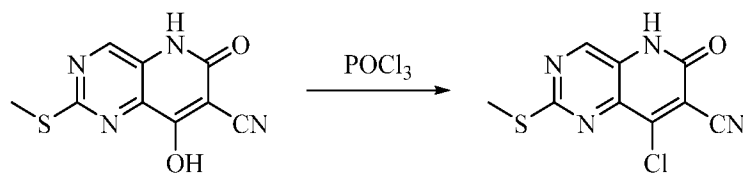
15 将 4-氨基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸(2.00 g, 10.80 mmol, 1.0eq)溶解在无水四氢呋喃(100.0 mL)中, 冰浴下加入 *N,N'*-羰基二咪唑(3.50 g, 21.60 mmol, 2.0 eq), 室温搅拌反应 16 h. TLC 监测反应完全, 滤除固体, 将滤液直接用于下一步反应。

步骤 2: 8-羟基-2-(甲硫基)-6-氧代-5,6-二氢吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-7-甲腈的合成



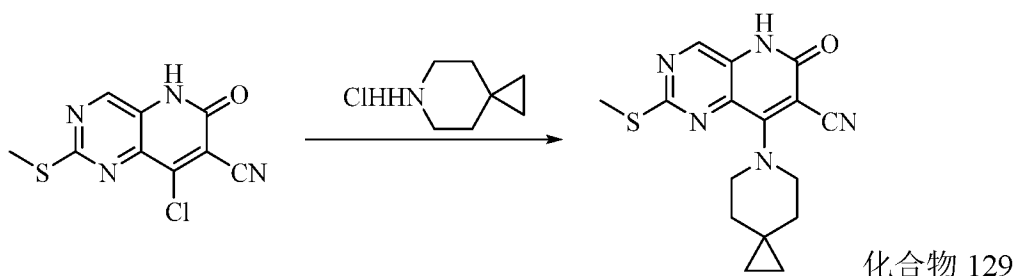
20 冰浴下, 将氢化钠(60%, 1.88 g, 46.96 mmol, 4.35 eq)缓慢加入无水四氢呋喃(100.0 mL)中, 搅拌 10 min, 缓慢滴加氰基乙酸乙酯(3.50 g, 30.95 mmol, 2.86 eq), 氮气保护下, 75℃搅拌 20 min, 将 6-(甲硫基)-2*H*-嘧啶并[5,4-*d*][1,3]噻嗪-2,4-(1*H*)-二酮的 THF 溶液缓慢滴入, 氮气保护下 75℃搅拌过夜. TLC 监测反应完全, 向其中加入冰水(30 mL), 用浓盐酸调节 pH 至 3~4, 抽滤得黄色固体状产品(880.0 mg, 两步收率: 34.8%)。

25 步骤 3: 8-氯-2-(甲硫基)-6-氧代-5,6-二氢吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-7-甲腈的合成



将 8-羟基-2-(甲硫基)-6-氧代-5,6-二氢吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-7-甲腈(705 mg, 3.01 mmol)加入 POCl₃(10 mL)与 1,2-二氯乙烷(20 mL)的混合溶剂中, 氮气保护下, 75℃搅拌反应 3~4 h。TLC 监测反应完全, 冰浴冷却, 向其中加入冰水(10 mL), 搅拌, 抽滤得产品(400.0 mg, 收率: 52.6%)。

步骤 4: 2-(甲硫基)-6-氧代-8-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-5,6-二氢吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-7-甲腈的合成



将 8-氯-2-(甲硫基)-6-氧代-5,6-二氢吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-7-甲腈(400 mg, 1.58 mmol, 1.0 eq)、6-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐(280.5 mg, 1.90 mmol, 1.2 eq)和 DIPEA(1636.7 mg, 12.66 mmol, 8.0 eq)加入 DMF(20 mL)中, 80℃搅拌反应 3 h。TLC 监测反应完全后, 减压浓缩, 加入 EA(5 mL)和水(10 mL), 搅拌 2 h, 抽滤, 滤饼加入 EA(5 mL)再次打浆 1 h, 抽滤得产品(59.0 mg, 收率: 11.4%)

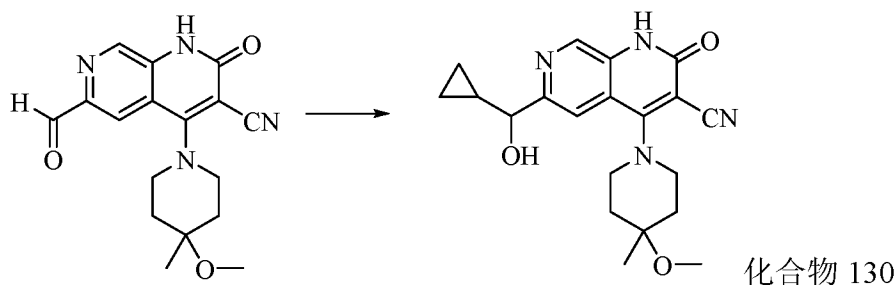
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.58 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 3.90 (t, 4H), 2.53 (s, 3H), 1.61 (t, 4H), 0.42 (s, 4H).

分子式: C₁₆H₁₇N₅OS

分子量: 327.41

LC-MS (Pos, *m/z*) = 328.10[M+H]⁺.

实施例 77: 6-(环丙基(羟基)甲基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 130)



将中间体 6-乙酰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(500 mg, 1.53 mmol, 1.0 eq)溶解在无水四氢呋喃(20 mL)中, 氮气保护下, 降温至-10℃, 滴加 1 mol/L 环丙基溴化镁的四氢呋喃溶液(4.6 mL, 4.60 mmol, 3eq), 加完 0℃反应 3h, LC-MS 检测有 20%原料剩余, 再补加 1 mol/L 环丙基溴化镁的四氢呋喃溶液(3 mL, 3 mmol, 2eq), 反应 2~3h。LC-MS 检测还有 10%原料, 滴加乙酸至 pH=5~6 左右, 减压浓缩, 粗品

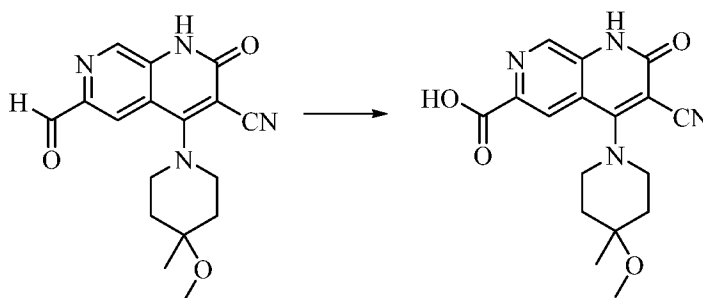
经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:100~1:40)纯化得到产品(225.7 mg, 收率: 40.0%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.93 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.42-5.40 (d, 1H), 4.24-4.22 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.23 (s, 1H), 0.42 (m, 4H).

5 分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ 分子量: 368.44 LC-MS(Pos, m/z)=369.40 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

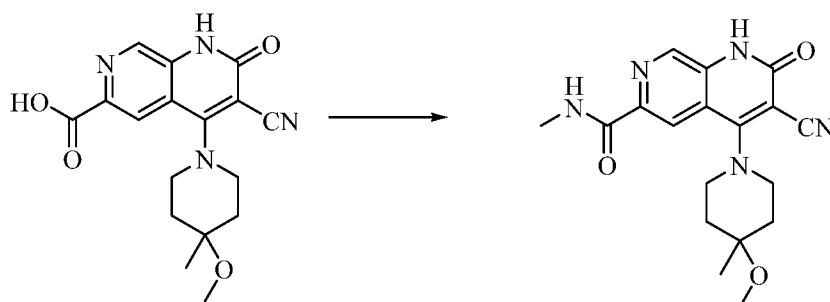
实施例 78: 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-*N*-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-甲酰胺的合成 (化合物 131)

步骤 1: 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-羧酸的合成



10 将中间体 6-甲酰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(681 mg, 2.09 mmol, 1.0 eq)溶解在甲酸(5 mL)中, 降温-5~0℃, 加入 30%双氧水(1.32 mL, 10.44 mmol, 5 eq), 加完 0℃反应 12h, 再补加 30%双氧水(1.32 mL, 10.44 mmol, 5 eq), 室温反应 2-3h。TLC 监测反应完全, 将反应液倒入甲基叔丁基醚(50 mL)溶液中, 析出淡黄色固体, 过滤, 滤饼干燥得到产品(300 mg, 收率: 42.0%)。

15 步骤 2: 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-*N*-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-甲酰胺的合成



化合物 131

20 将中间体 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-羧酸(300 mg, 0.88 mmol, 1.0 eq)溶于无水 *N,N*-二甲基乙酰胺(3 mL)中, 加入 DIPEA(565.8 mg, 4.38 mmol, 5.0 eq), 加毕, 降温至 0℃, 加入 HATU(499.7 mg, 1.31 mmol, 1.5 eq), 室温搅拌 0.5~1 h, 再加入甲胺盐酸盐(118.2 mg, 1.75 mmol, 2.0 eq), 室温反应 1 h, 析出固体, TLC 监测反应完全, 加水(50 mL), 搅拌 5 min, 过滤, 滤饼用水淋洗, 加入到乙酸乙酯(10 mL)中加热回流 1 h, 趁热过滤, 滤饼干燥得到产品(199 mg, 收率: 63.8%)。

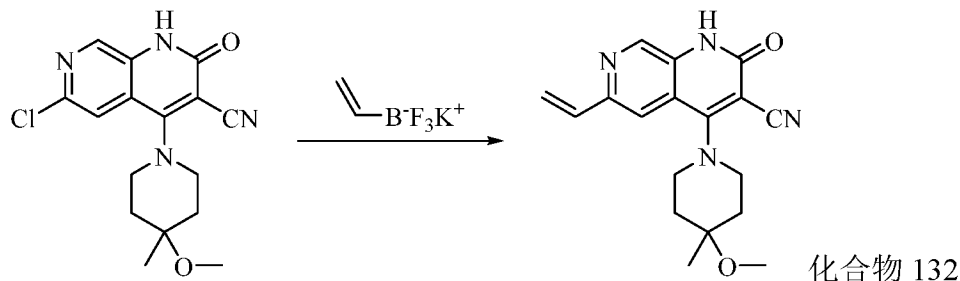
25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.21 (s, 1H), 8.74-8.73 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 3.64-3.62 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 2.84-2.83 (d, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.24 (s, 3H).

分子式: $C_{18}H_{21}N_5O_3$

分子量: 355.40

LC-MS(Pos, m/z) = 356.26 $[M+H]^+$.

实施例 79: 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-6-乙烯基-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 132)



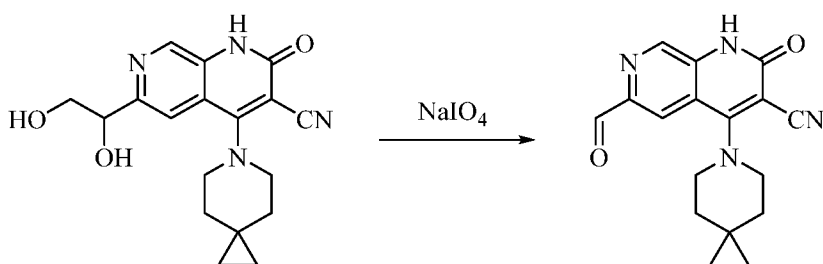
5 将中间体 6-氯-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈 (20.1 g, 60.40 mmol, 1.0 eq) 溶于 1,4-二氧六环(600 mL)和 H_2O (150 mL), 加入三氟(乙烯基)硼酸钾(12.14 g, 90.6 mmol, 1.5 eq)、碳酸铯(58 g, 181.2 mmol, 3.0 eq)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(4.4 g, 6.04 mmol, 1.0 eq), 氮气保护下 $100^\circ C$ 反应 8 小时, LC-MS 检测反应完全。加入水(20 mL), 二氯甲烷(30 mL $\times$ 3)萃取, 有机相用水(10 mL $\times$ 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=50:1)纯化得到产品(14.63 g, 收率: 74%)。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 12.03 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.89-6.96 (m, 1H), 6.15-6.19 (m, 1H), 5.39-5.42 (m, 1H), 3.61-3.64 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 1.77-1.93 (m, 4H), 1.21 (s, 3H).

15 分子式: $C_{18}H_{20}N_4O_2$ 分子量: 324.38 LC-MS (Pos, m/z) = 325.16 $[M+H]^+$.

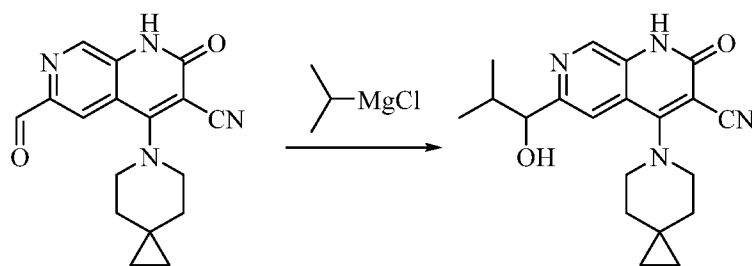
实施例 80: 6-(1-羟基-2-甲基丙基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 134)

步骤 1: 6-甲酰基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



20 将高碘酸钠(4.00 g, 18.70 mmol, 2.0 eq.)溶于水(10 mL)后加入四氢呋喃(100 mL), 冰浴冷却至 $0^\circ C$ 后缓慢加入 6-(1,2-二羟基乙基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(3.18 g, 9.35 mmol, 1.0 eq.), 常温搅拌 3 h。TLC 监测反应完全后, 加入二氯甲烷(20 mL $\times$ 3)萃取, 分出有机相, 用饱和食盐水(20 mL $\times$ 2)洗涤, 无水 Na_2SO_4 (0.8 g)干燥, 抽滤, 减压浓缩得黄色固体状产品(1.50 g, 收率: 52.0%)。

25 步骤 2: 6-(1-羟基-2-甲基丙基)-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



化合物 134

将 6-甲酰基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(968.0 mg, 3.14 mmol, 1.0 eq.)溶于新蒸馏的四氢呋喃(100 mL)中, 氮气保护下干冰乙醇浴冷却至 -30℃后快速滴加异丙基氯化镁的四氢呋喃溶液(2 mol/L, 7.85 mL, 15.70 mmol, 5.0 eq.), 滴加完毕后-30℃下搅拌反应 30 min。TLC 监测反应完全, 加入饱和 NH₄Cl 水溶液(30 mL)淬灭反应, 二氯甲烷(30 mL×3)萃取, 分出有机相, 用饱和食盐水(30 mL×2)洗涤, 无水 Na₂SO₄(0.8 g)干燥, 抽滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=40:1~20:1)纯化得黄色固体状产品(564.0 mg, 收率: 50.9%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.96 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.36-5.35 (d, 1H), 4.47-4.45 (t, 1H), 3.66-3.63 (t, 4H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.63(s, 4H), 0.90-0.88 (d, 3H), 0.75-0.73 (d, 3H), 0.45 (m, 4H).

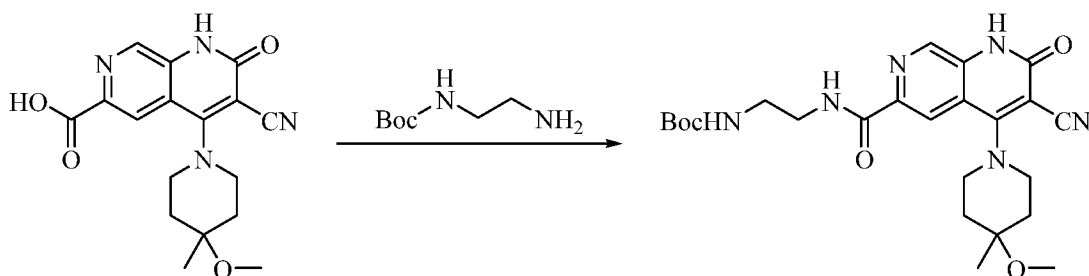
分子式: C₂₀H₂₄N₄O₂

分子量: 352.44

LC-MS (Pos, *m/z*)= 353.26 [M+H]⁺.

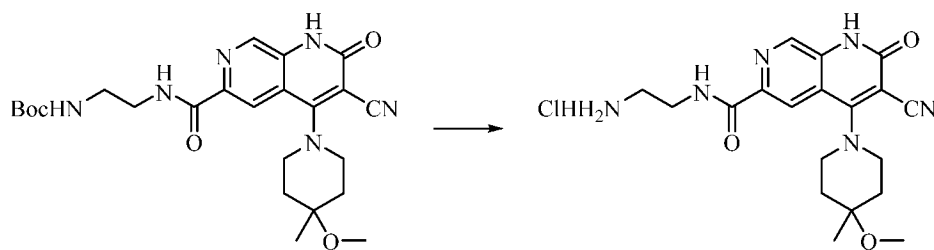
实施例 81: N-(2-氨基乙基)-3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-甲酰胺 (化合物 138) 盐酸盐的合成

步骤 1: (2-(3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-甲酰氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



将中间体 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-羧酸 (200 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq)、HATU(333 mg, 0.88 mmol, 1.5 eq)和 DIPEA(376 mg, 1.76 mmol, 3.0 eq)溶于 DMAC(2 mL), 常温搅拌 30 min, 再加入(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(281 mg, 1.76 mmol, 2.0 eq), 常温反应 1 h, LC-MS 检测反应完全。加入水(10 mL), 二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相用水(10 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=30:1)纯化得到产品(220 mg, 收率: 78.3%)。

步骤 2: N-(2-氨基乙基)-3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-甲酰胺盐酸盐的合成



化合物 138 的盐酸盐

将中间体(2-(3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-甲酰氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(220 mg, 0.45 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(3 mL), 加入氯化氢乙醇溶液(25%, 2 mL), 常温反应 2 h, TLC 检测反应完全。有固体析出, 过滤, 滤饼干燥得到产品(150 mg, 收率: 79%)。

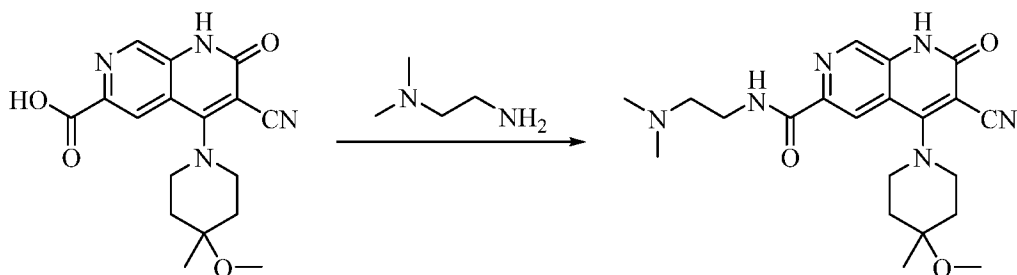
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.28 (s, 1H), 9.01-9.03 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (s, 3H), 3.55-3.64 (m, 6H), 3.21 (s, 3H), 3.00-3.02 (m, 2H), 1.94-1.97 (d, 2H), 1.73-1.80 (d, 2H), 1.24 (s, 3H).

分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3$

分子量: 384.44

LC-MS (Pos, m/z) = 385.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 82: 3-氰基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-甲酰胺的合成 (化合物 139)



化合物 139

将中间体 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-羧酸(200 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq)、HATU(333 mg, 0.88 mmol, 1.5 eq)和 DIPEA(226 mg, 1.76 mmol, 3.0 eq)溶于 DMAC(2 mL), 常温搅拌 30 min, 再加入 *N,N*-二甲基乙二胺(103 mg, 1.16 mmol, 2.0 eq), 常温反应 1 h, LC-MS 检测反应完全。加入水(10 mL), 二氯甲烷(10 mL $\times$ 3)萃取, 有机相用水(10 mL $\times$ 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=20:1)纯化得到产品(86 mg, 收率: 36%)。

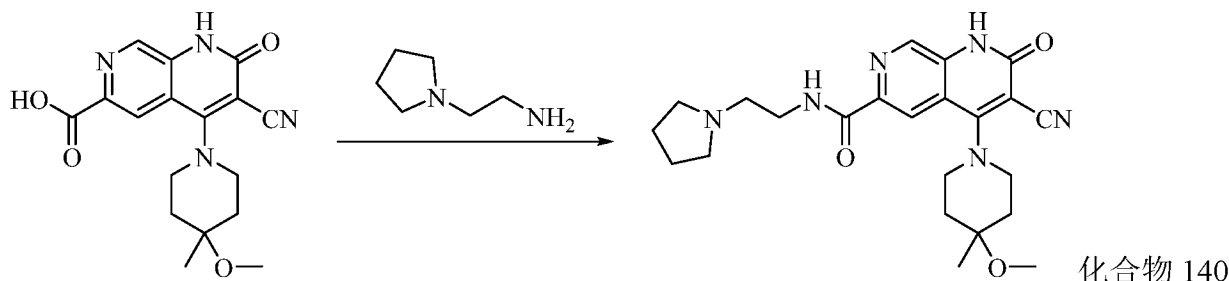
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.20 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 3.62-3.64 (d, 4H), 3.50-3.51 (d, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.76 (s, 2H), 2.44 (s, 6H), 1.94-1.97 (d, 2H), 1.74-1.81 (m, 2H), 1.25 (s, 3H).

分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$

分子量: 412.49

LC-MS (Pos, m/z) = 413.22 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 83: 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-甲酰胺的合成 (化合物 140)

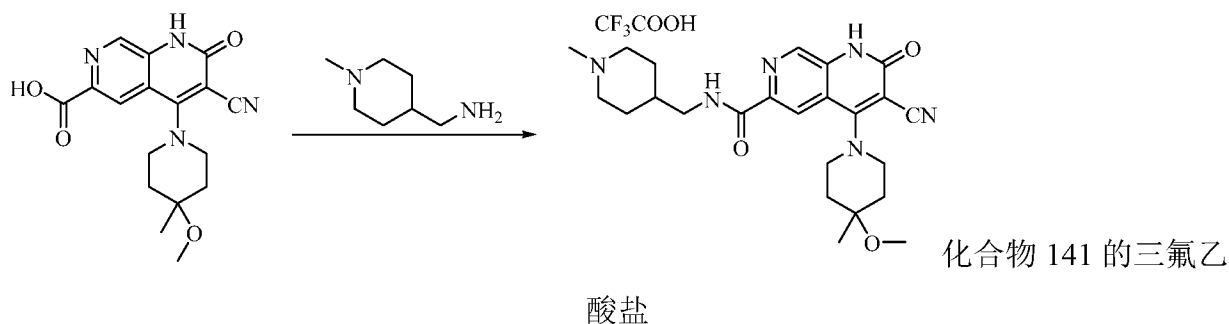


将中间体 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-羧酸 (200 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq)、HATU(333 mg, 0.88 mmol, 1.5 eq)和 DIPEA(226 mg, 1.76 mmol, 3.0 eq)溶于 DMAC(2 mL), 常温搅拌 30 min, 再加入 2-(吡咯烷-1-基)乙-1-胺(134 mg, 1.16 mmol, 2.0 eq), 常温反应 1 h, LC-MS 检测反应完全。加入水(10 mL), 二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相用水(10 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (DCM:MeOH=20:1)纯化得到产品(106 mg, 收率: 41%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.26 (s, 1H), 9.08-9.11 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 3.63-3.64 (d, 8H), 3.06-3.20 (m, 6H), 1.73-1.98 (m, 9H), 1.25 (s, 3H)。

分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$ 分子量: 438.53 LC-MS (Pos, m/z) = 439.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 84: 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-N-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-甲酰胺 (化合物 141) 三氟乙酸盐的合成

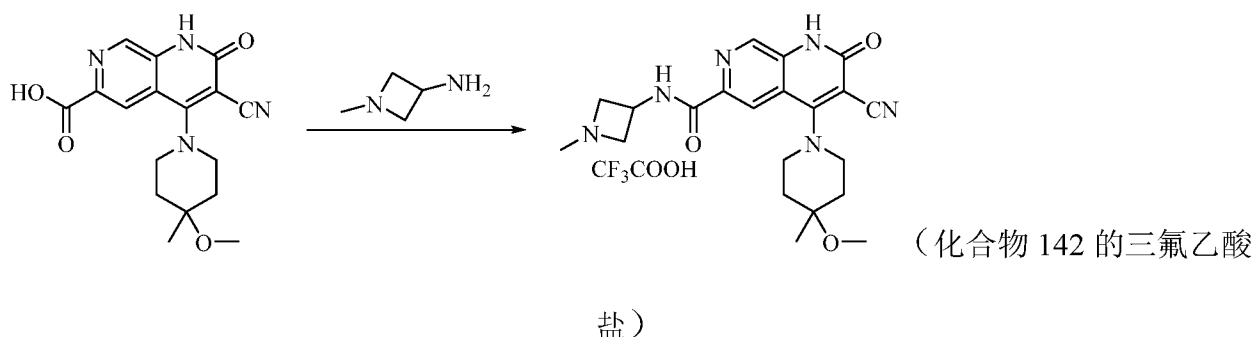


将中间体 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-羧酸 (200 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq)溶于无水 *N,N*-二甲基乙酰胺(2 mL)中, 加入 DIPEA(226.3 mg, 1.75 mmol, 3.0 eq)和 HATU(333.1 mg, 0.88 mmol, 1.5 eq), 室温搅拌 0.5~1 h, 加入(1-甲基哌啶-4-基)甲胺 (150 mg, 1.17 mmol, 2.0 eq), 室温反应 1 h, LC-MS 监测仍有原料剩余, 补加 (1-甲基哌啶-4-基)甲胺(150 mg, 1.17 mmol, 2.0 eq), 继续反应 2 h, 经制备 HPLC 纯化(0.1% 三氟乙酸水溶液: 乙腈=70:30)得到产品(68.8 mg, 收率: 20.7%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.22 (s, 1H), 9.00-8.99 (s, 1H), 8.95-8.94 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 3.63-3.62 (m, 4H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.95-2.83 (m, 2H), 2.75-2.74 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 3H), 1.24 (s, 3H)。

分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3$ 分子量: 452.56 LC-MS (Pos, m/z) = 453.45 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 85: 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-N-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-甲酰胺 (化合物 142) 三氟乙酸盐的合成



将中间体 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-羧酸 (200 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq) 溶于无水 *N,N*-二甲基乙酰胺 (2 mL) 中, 加入 DIPEA (226.3 mg, 1.75 mmol, 3.0 eq) 和 HATU (333.1 mg, 0.88 mmol, 1.5 eq), 室温搅拌 0.5~1 h, 加入 1-甲基氮杂环丁烷-3-胺 (100.6 mg, 1.17 mmol, 2.0 eq), 室温反应 12 h, 粗品经制备 HPLC 纯化 (0.1% 三氟乙酸水溶液: 乙腈 = 70:30) 得到产品 (113.13 mg, 收率: 37.1%)。

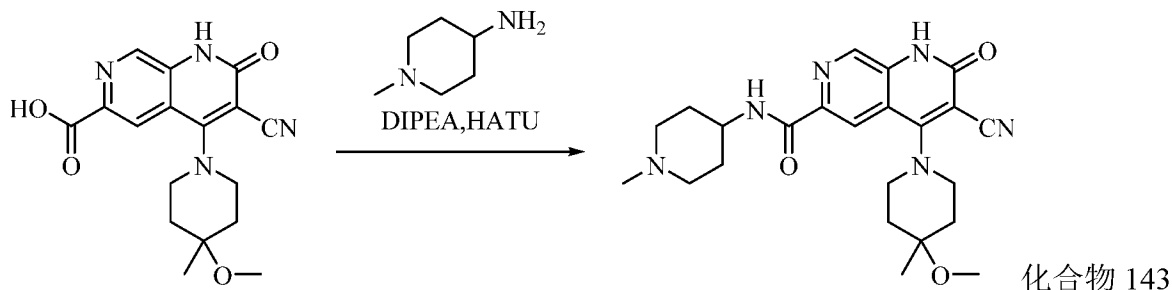
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.27 (s, 1H), 9.59-9.53 (s, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 4.90-4.86 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.63-3.62 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.24 (s, 3H).

分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$

分子量: 410.48

LC-MS (Pos, m/z) = 411.40 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 86: 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-*N*-(1-甲基哌啶-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-甲酰胺的合成 (化合物 143)



将原料 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-羧酸 (200 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (226 mg, 1.75 mmol, 3.0 eq) 和 HATU (333 mg, 0.87 mmol, 1.5 eq), 室温反应 1 h, 加入 1-甲基哌啶-4-胺 (67 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq), 室温反应 2 h。LC-MS 检测反应完全, 反应液经制备 HPLC 纯化 (0.1% 三氟乙酸水溶液: 乙腈 = 70:30) 得产品 (49 mg, 收率: 19%)。

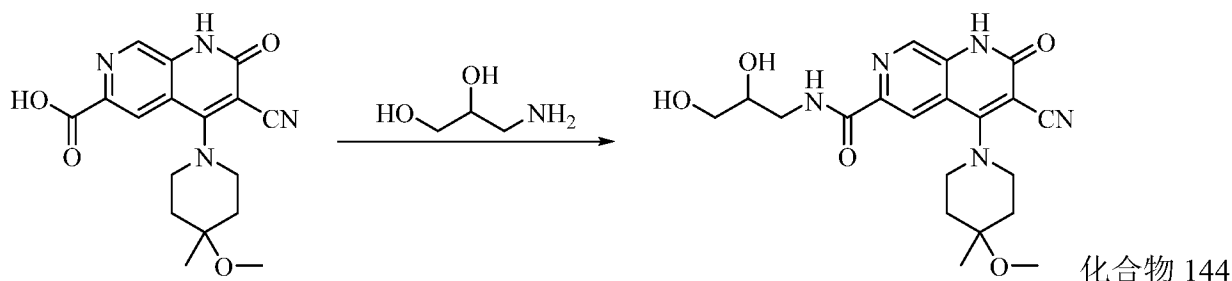
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.22 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.90 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 4.02-4.04 (m, 1H), 3.62-3.64 (m, 4H), 3.46-3.48 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.88-2.01 (m, 6H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.24 (s, 3H).

分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$

分子量: 438.53

LC-MS (Pos, m/z) = 439.37 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 87: 3-氰基-*N*-(2,3-二羟基丙基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-甲酰胺的合成 (化合物 144)



将中间体 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-羧酸 (200 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq) 溶于无水 *N,N*-二甲基乙酰胺(2 mL)中, 加入 DIPEA(226.3 mg, 1.75 mmol, 3.0 eq)和 HATU(333.1 mg, 0.88 mmol, 1.5 eq), 室温搅拌 0.5~1 h, 加入 3-氨基丙

5 烷-1,2-二醇(106.4 mg, 1.17 mmol, 2.0 eq), 室温反应 12h, 粗品经制备 HPLC 纯化(0.1%三氟乙酸水溶液:乙腈=70:30), 冻干得到产品(93.79 mg), 将样品溶于水, 用碳酸氢钠水溶液调 pH 至 8, 用正丁醇萃取(20mL×5), 有机相浓缩得产品(47.2 mg, 产率: 19.4%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.42-8.39 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.47-3.45 (m, 6H), 3.25-3.23 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 2H), 1.23 (s, 3H).

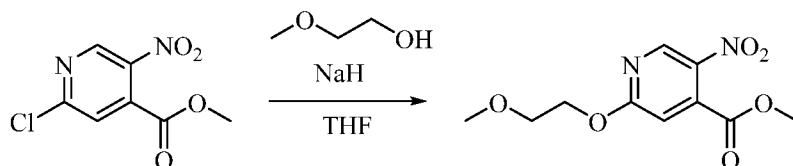
分子式: C₂₀H₂₅N₅O₅

分子量: 415.45

LC-MS (Neg, *m/z*) = 414.34 [M-H]⁻.

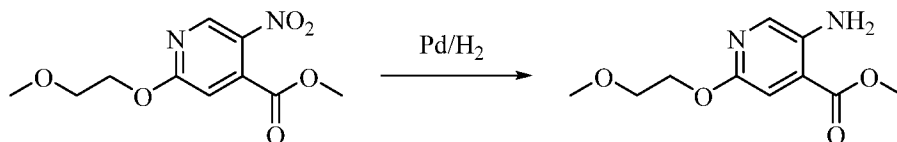
实施例 88: 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 145)

步骤 1: 2-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基异烟酸甲酯的合成



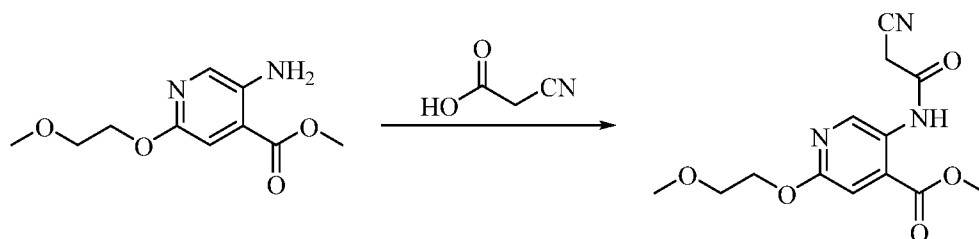
将原料乙二醇单甲醚(3.5 g, 46.17 mmol, 1.0eq)溶于四氢呋喃(50 mL)中, 降温至 0℃, 加入氢化钠(3.7 g, 92.34 mmol, 2.0 eq), 反应 1 小时后, 加入 2-氯-5-硝基异烟酸甲酯(10.0 g, 46.17 mmol, 1.0 eq)。TLC(PE: EA = 5: 1)检测反应完全, 反应液倒入冰水(100 mL)中淬灭, 水相用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(PE: EA = 5: 1)得淡黄色油状产物(1.8 g, 收率: 15%)。

步骤 2: 5-氨基-2-(2-甲氧基乙氧基)异烟酸甲酯的合成



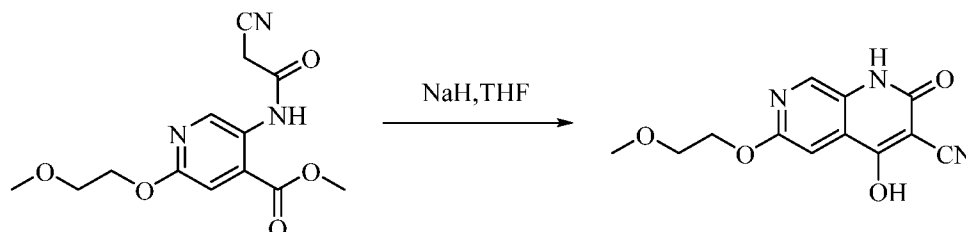
将中间体 2-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基异烟酸甲酯(1.8 g, 7.02 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(10 mL)中, 加入 10%钯碳(500 mg), 通入氢气室温反应过夜。TLC(PE: EA = 3: 1)检测反应完全, 反应液过滤浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(PE: EA = 5: 1)得淡黄色固体状产物(1.2 g, 收率: 75%)。

步骤 3: 5-(2-氰基乙酰氨基)-2-(2-甲氧基乙氧基)异烟酸甲酯的合成



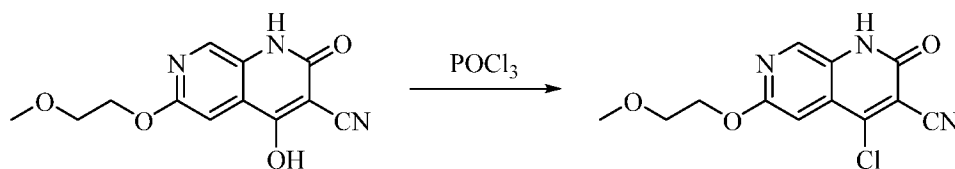
将中间体 5-氨基-2-(2-甲氧基乙氧基)异烟酸甲酯(1.2 g, 5.3 mmol, 1.0 eq)和氰基乙酸(901 mg, 10.6 mmol, 2.0 eq)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 加入 EDCI(3.04 g, 15.9 mmol, 3.0 eq), 室温反应 2 小时。LC-MS 检测反应完全, 反应液倒入冰水(30 mL)中淬灭, 水相用二氯甲烷(30 mL × 2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经甲基叔丁基醚打浆后得淡黄色固体状产物(1.2 g, 收率: 77%)。

步骤 4: 4-羟基-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



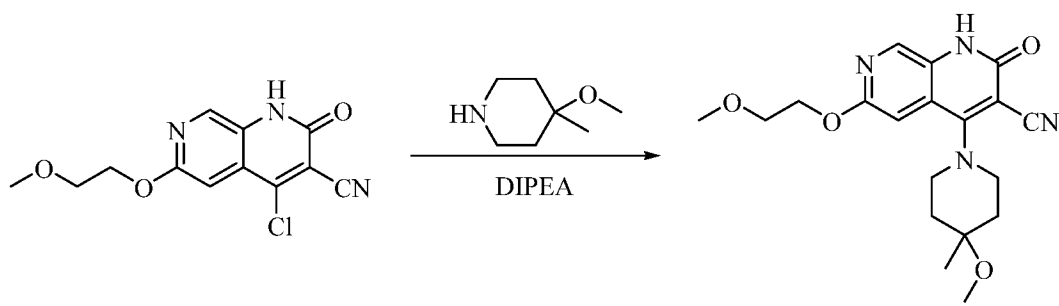
将中间体 5-(2-氰基乙酰氨基)-2-(2-甲氧基乙氧基)异烟酸甲酯(1.2 g, 4.09 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃(20 mL)中, 加入氢化钠(327 mg, 8.18 mmol, 2.0 eq), 升温至 80℃反应 4 小时。LC-MS 检测反应完全, 反应液降温至 0℃左右, 用 2 mol/L 盐酸水溶液调节 pH 值至 2, 析出固体, 过滤, 滤饼 50℃常压干燥后得黄色固体状产物(800 mg, 收率: 75%)。

步骤 5: 4-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将中间体 4-羟基-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(800 mg, 3.06 mmol, 1.0 eq)溶于三氯氧磷(8 mL)中, 升温至 100℃反应一个小时。LC-MS 检测反应完全, 反应液倒入冰水(20 mL)中淬灭, 水相用二氯甲烷(30 mL × 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经甲基叔丁基醚打浆后得淡黄色固体状产物(180 mg, 收率: 21%)。

步骤 6: 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



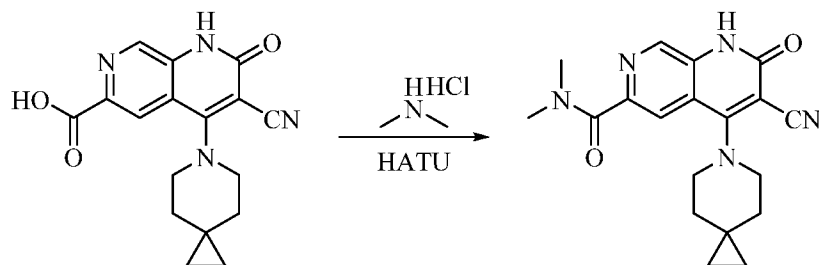
化合物 145

将中间体 4-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(180 mg, 0.64 mmol, 1.0 eq)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(332 mg, 2.58 mmol, 4.0 eq)和 4-甲氧基-4-甲基哌啶(110 mg, 0.97 mmol, 1.0 eq), 升至 80℃ 反应两个小时。LC-MS 检测反应完全, 反应液倒入冰水(20 mL)中淬灭, 水相用二氯甲烷(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM: MeOH = 15: 1)纯化得淡黄色油状产物(60 mg, 收率: 25%)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.78 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.56-3.58 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.88-1.91 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 1.21 (s, 3H).

分子式: C₁₉H₂₄N₄O₄ 分子量: 372.43 LC-MS(Pos, *m/z*)=373.3[M+H]⁺

实施例 89: 3-氰基-*N,N*-二甲基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-甲酰胺的合成 (化合物 149)



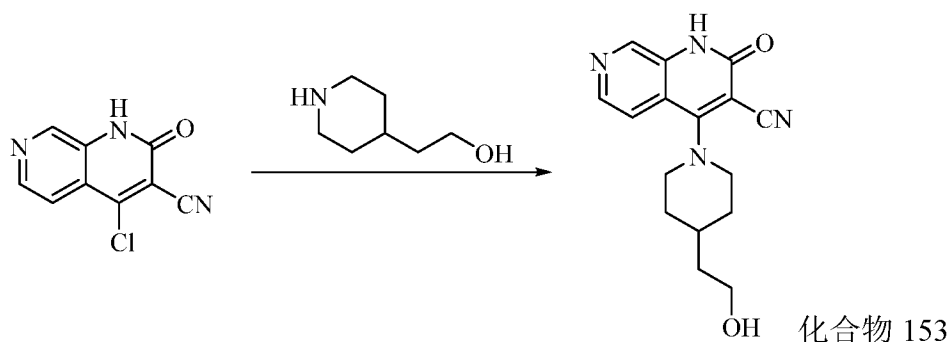
化合物 149

将 3-氰基-2-氧代-4-(6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-羧酸(256.4 mg, 0.790 mmol, 1.0 eq.)溶于 DMF(20 mL)中, 冰浴冷却至 0℃, 加入 HATU(450.8 mg, 1.186 mmol, 1.5 eq.), 然后加入 DIPEA(613.0 mg, 4.743 mmol, 6.0 eq.)和二甲胺盐酸盐(193.3 mg, 2.371 mmol, 3.0 eq.), 加完室温搅拌 30 min。TLC 监测反应完全, 加水(100 mL), 乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水(10 mL×4)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 经制备薄层色谱(DCM:MeOH=8:1)纯化得黄色固体状产品(91.0 mg, 收率: 32.8%)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12.19 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 3.68-3.65 (t, 4H), 3.06 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.61 (s, 4H), 0.44 (s, 4H).

分子式: C₁₉H₂₁N₅O₂ 分子量: 351.41 LC-MS (Pos, *m/z*) = 352.20 [M+H]⁺.

实施例 90: 4-(4-(2-羟乙基)哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 153)



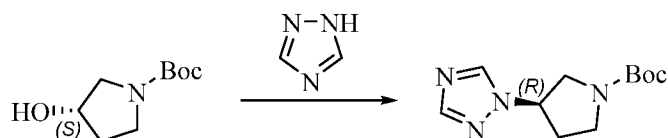
将中间体 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(60 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(112 mg, 0.87 mmol, 3.0eq), 再加入 2-(哌啶-4-基)乙-1-醇(38 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq)。升至 80℃反应 2 个小时, 冷却至室温, 析出固体, 过滤, 滤饼依次用四氢呋喃(1 mL)和石油醚(1 mL)淋洗, 45℃干燥得黄色固体状产品(16 mg, 收率: 18%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.98 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.33-8.35 (d, 1H), 7.58-7.80 (d, 1H), 4.40-4.42 (m, 1H), 3.83-3.86 (m, 2H), 3.48-3.53 (m, 2H), 3.37-3.43 (m, 2H), 1.84-1.87 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 1H), 1.45-1.50 (m, 4H)。

10 分子式: C₁₆H₁₈N₄O₂ 分子量: 298.35 LC-MS (Neg, *m/z*)=297.15[M-H]⁻

实施例 91: (*R*)-4-(3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡咯烷-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 154)

步骤 1: (*R*)-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成



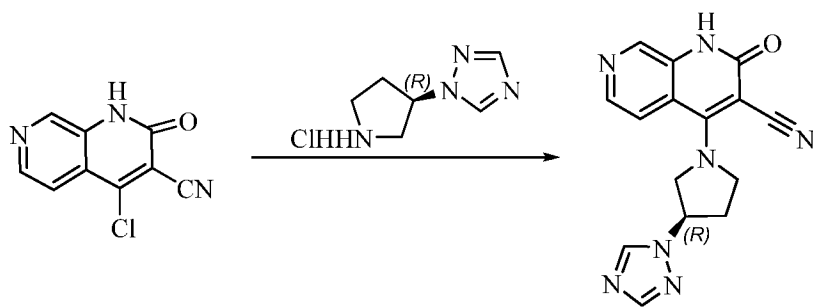
15 将原料(*S*)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.0 g, 5.34 mmol, 1.0 eq)溶解在无水四氢呋喃(20 mL)中, 加入 1*H*-1,2,4-三唑(552.7 mg, 8.01 mmol, 1.5 eq)和三苯基膦(2.8 g, 10.68 mmol, 2.0 eq), 加毕, 降温至 0℃, 滴加偶氮二甲酸二乙酯(1.86 g, 10.68 mmol, 2.0 eq), 加毕室温反应 12 h, TLC 监测反应完全, 加饱和碳酸钠水溶液(10 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取, 分液, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:10~1:2)纯化得到产品(1.05 g, 收率: 83.3%)。

20 步骤 2: (*R*)-1-(吡咯烷-3-基)-1*H*-1,2,4-三唑盐酸盐的合成



将中间体(*R*)-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.05 g, 4.41 mmol, 1.0 eq)溶于无水甲醇(4 mL)中, 加入 30%氯化氢乙醇溶液(10 mL), 室温反应 2h, 析出白色固体, TLC 监测反应完全, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗, 干燥得到产品(770 mg, 收率: 100%)。

25 步骤 3: (*R*)-4-(3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡咯烷-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



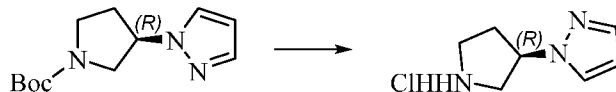
将中间体 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(200 mg, 0.97 mmol, 1.0 eq)溶于 DMF(2 mL)中, 加入(R)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑盐酸盐(238 mg, 1.36 mmol, 1.4 eq)和 DIPEA(753.7 mg, 5.84 mmol, 6.0 eq), 加毕, 升温至 80℃反应 2h, LC-MS 检测反应完全, 降至室温, 反应液经制备 HPLC 纯化(0.1%三氟乙酸水溶液:乙腈=70:30)得到产品(98.6 mg, 收率: 33%)。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.67 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28-8.27 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98-7.96 (s, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.35-4.29 (m, 2H), 4.23-4.17 (m, 1H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.48-2.47 (m, 1H).

10 分子式: C₁₅H₁₃N₇O 分子量: 307.21 LC-MS(Pos, *m/z*)=307.98[M+H]⁺.

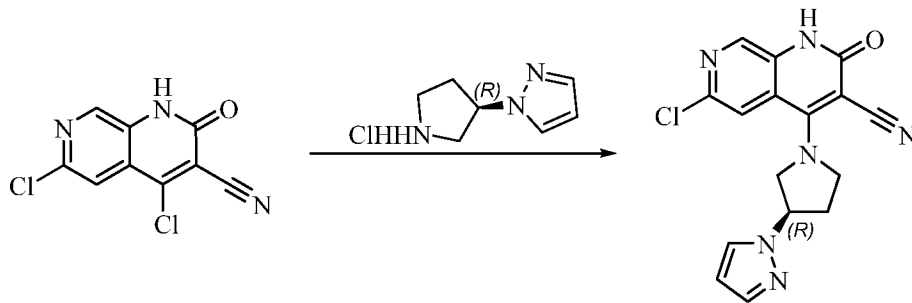
实施例 92: 4-(R)-3-(1H-吡唑-1-基)吡咯烷-1-基)-6-(1-羟乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-腈的合成 (化合物 156)

步骤 1: (R)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑盐酸盐的合成



15 将原料(R)-3-(1H-吡唑-1-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2.7 g, 11.37 mmol)溶解在无水甲醇(4 mL)中, 加入 30%氯化氢乙醇溶液(10 mL), 加毕, 室温反应 2h, TLC 监测反应完全, 减压浓缩, 得到油状产物(3.29 g 粗品)。

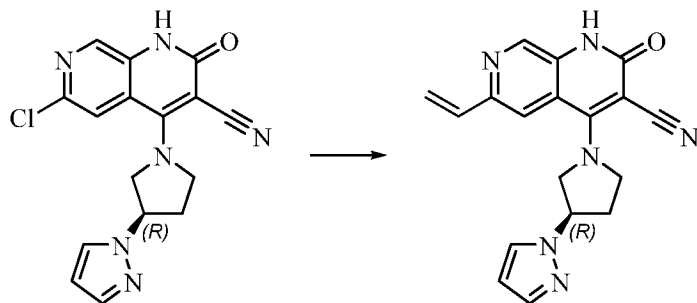
步骤 2: (R)-4-(3-(1H-吡唑-1-基)吡咯烷-1-基)-6-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



20 将中间体 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(2.27 g, 9.46 mmol, 1.0 eq)溶于 DMF(8 mL)中, 加入(R)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑盐酸盐(3.29 g 粗品)和 DIPEA(7.3 g, 56.76 mmol, 6.0 eq), 加毕, 升温至 80℃反应 2 h, LC-MS 检测反应完全, 降至室温, 将反应液倒入水(50 mL)中, 搅拌 0.5 h, 过滤, 滤饼用水淋洗, 再用甲基叔丁基醚打浆, 过滤, 滤

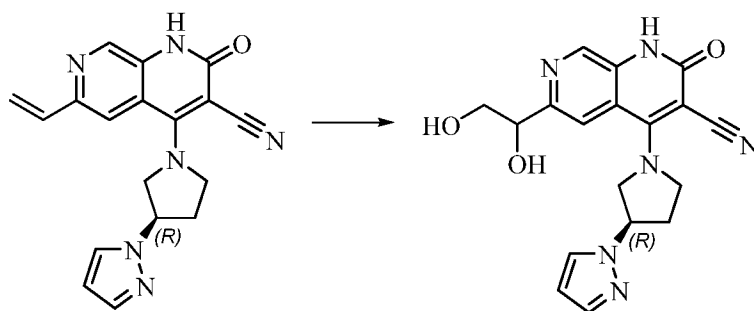
饼干干燥得到产物(2.35 g, 两步收率: 73.4%)。

步骤 3: (*R*)-4-(3-(1*H*-吡唑-1-基)吡咯烷-1-基)-2-氧代-6-乙烯基-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成:



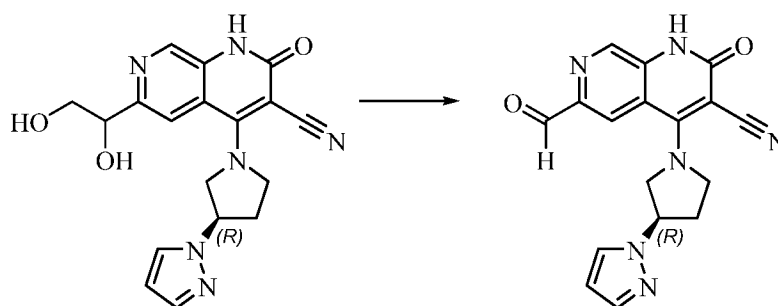
- 5 将中间体(*R*)-4-(3-(1*H*-吡唑-1-基)吡咯烷-1-基)-6-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(2.3 g, 6.75 mmol, 1.0 eq)、碳酸铯(6.6 g, 20.25 mmol, 3.0 eq)和乙烯基三氟硼酸钾(1.3 g, 10.12 mmol, 1.5 eq)溶解在 1,4-二氧六环(50 mL)和水(50 mL)的混合溶剂中, 氮气置换 3 次, 再加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(493 mg, 0.68 mmol, 0.1 eq), 氮气置换 3 次, 加热回流反应 12 h, TLC 检测反应完全, 降至室温, 加乙酸乙酯(50 mL)和水(10 mL), 搅拌
- 10 10 min, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗, 分液, 水相用二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液减压浓缩, 加甲基叔丁基醚打浆, 析出淡黄色固体, 过滤, 滤饼干干燥得到产物(1.45 g, 收率: 65.9%)

步骤 4: 4-((*R*)-3-(1*H*-吡唑-1-基)吡咯烷-1-基)-6-(1,2-二羟基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-腈的合成:



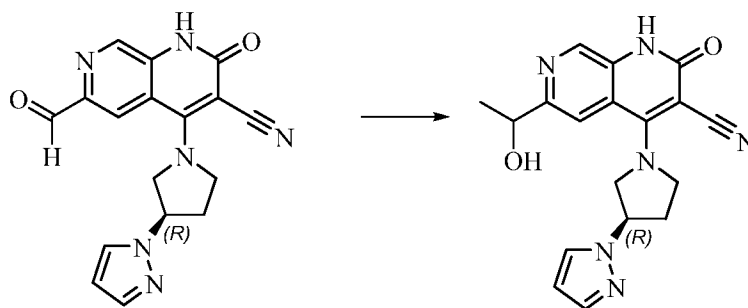
- 15 将中间体(*R*)-4-(3-(1*H*-吡唑-1-基)吡咯烷-1-基)-2-氧代-6-乙烯基-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(453 mg, 1.36 mmol, 1.0 eq)溶于叔丁醇(7 mL)和水(7 mL)的混合溶剂中, 加入甲磺酰胺(129.5 mg, 1.36 mmol, 1.0 eq)和 AD-mix-β(5.4 g), 加毕, 室温反应 12h, LC-MS 检测反应完全, 将反应液直接用于下一步。

- 20 步骤 5: (*R*)-4-(3-(1*H*-吡唑-1-基)吡咯烷-1-基)-6-甲酰基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成:



向上步所得的反应液中加入高碘酸钠(582.6 mg, 2.72 mmol, 2.0 eq)和四氢呋喃(5 mL), 加毕室温反应 4h, LC-MS 检测反应完全, 加水(20 mL), 分液, 水相用二氯甲烷(50 mL×4)萃取, 合并有机相, 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到淡黄色固体, 再用甲基叔丁基醚打浆, 过滤, 滤饼干燥得到产物(215 mg, 两步收率: 47.2%)。

步骤 6: 4-(R)-3-(1H-吡唑-1-基)吡咯烷-1-基)-6-(1-羟乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-腈的合成:



化合物 156

将中间体(R)-4-(3-(1H-吡唑-1-基)吡咯烷-1-基)-6-甲酰基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(215 mg, 0.64 mmol, 1.0 eq)溶于无水四氢呋喃(3 mL)中, 氮气保护下, 降温至 -10~0°C, 滴加入甲基氯化镁的四氢呋喃溶液(3 mol/L, 0.32 mL, 0.96 mmol, 1.5 eq), 加完室温反应 12 h, LC-MS 检测反应完全, 滴加饱和氯化铵水溶液调 pH=8 左右, 用二氯甲烷(50 mL×4)萃取, 合并有机相, 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (MeOH:DCM=1:100~1:40)纯化得到产品(44.6 mg, 收率: 19.8%)。

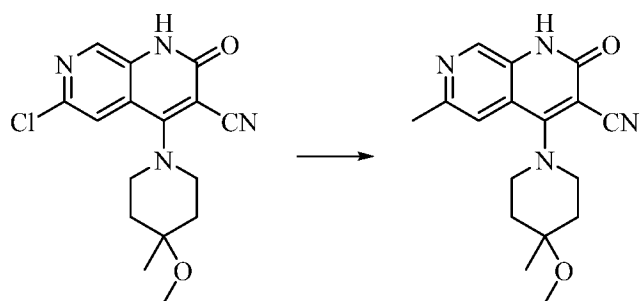
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.31-6.30 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.46-5.45 (m, 1H), 5.20 (d, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.57-4.50 (m, 1H), 4.37-4.20 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 1.38-1.37 (d, 3H).

分子式: C₁₈H₁₈N₆O₂

分子量: 350.38

LC-MS(Pos, *m/z*)=351.22[M+H]⁺.

实施例 93: 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成 (化合物 158)



化合物 158

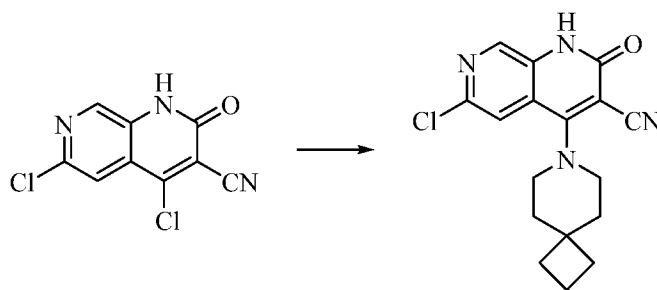
将中间体 6-氯-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(1.3 g, 3.91 mmol, 1.0 eq)、碳酸铯(3.8 g, 11.73 mmol, 3.0 eq)和三甲基环三硼氧烷(50%THF 溶液, 3.9 g, 15.62 mmol, 4.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(20 mL), 加毕, 氮气置换三次, 在加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(286 mg, 0.39 mmol, 0.1 eq), 加毕, 氮气置换三次, 加热回流 12h, TLC 检测还有原料, 再补加三甲基环三硼氧烷(50%THF 溶液, 3.9g, 15.62 mmol, 4.0 eq)和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(286 mg, 0.39 mmol, 0.1 eq), 继续回流 4h, TLC 检测无原料, 降至室温, 加水(50 mL)和二氯甲烷(100 mL), 搅拌 5min, 析出固体, 过滤, 滤饼用二氯甲烷淋洗, 分液, 水相用二氯甲烷(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 母液减压浓缩, 粗品先经硅胶柱层析(MeOH:DCM=1:100~1:50)纯化得产品(309.9 mg, 收率: 25.4%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.88 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.61-3.59 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.22 (s, 3H).

分子式: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ 分子量: 312.37 LC-MS(Pos, m/z)=313.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

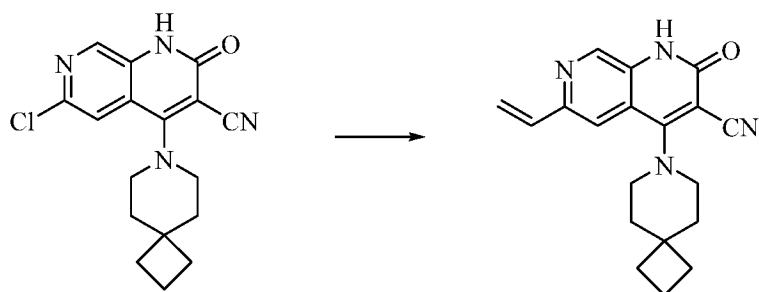
实施例 94: 6-(环丙基(羟基)甲基)-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈合成 (化合物 160)

步骤 1: 6-氯-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



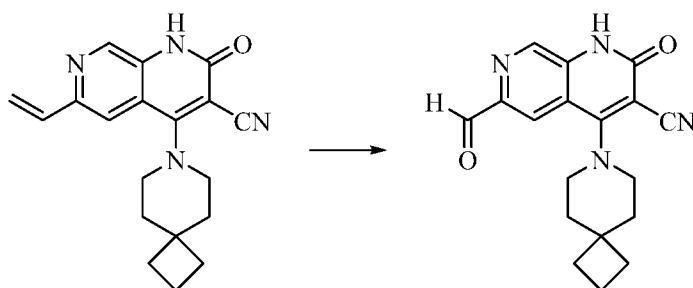
将中间体 4,6-二氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(8.0 g, 33.3 mmol, 1.0 eq)溶于 DMF(100 mL), 向其中依次加入原料 7-氮杂螺[3.5]壬烷盐酸盐(6.5 g, 40.0 mmol, 1.2 eq)和 DIPEA(17.2 g, 133.2 mmol, 4.0 eq), 80℃反应 0.5 h, TLC 监测反应完全。浓缩, 加入水和乙酸乙酯(40 mL/40 mL), 搅拌过夜, 过滤得到黄色固体状产品(10.0 g, 收率: 91.5%)。

步骤 2: 2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-6-乙烯基-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



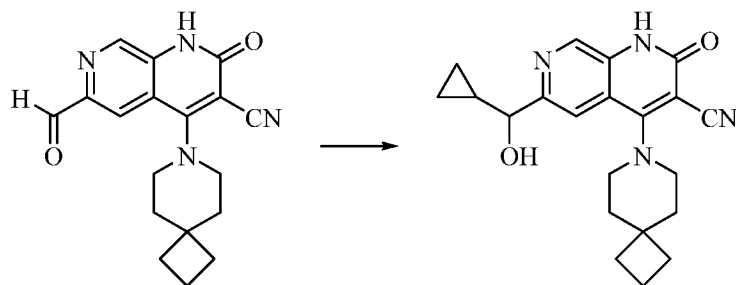
将中间体 6-氯-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(5.0 g, 15.2 mmol, 1.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(50 mL), 将原料乙烯基氟硼酸钾(6.1 g, 45.6 mmol, 3.0 eq)、碳酸铯(14.8 g, 45.6 mmol, 3.0 eq)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(1.1 g, 15.2 mmol, 1.0 eq)溶于水(10 mL), 加入上述反应液中, 氮气保护下回流反应过夜, LC-MS 监测反应完全, 浓缩, 加入 EA(3×100 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩得产品(4.5 g, 收率: 92.5%)。

步骤 3: 6-甲酰基-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将中间体 2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-6-乙炔基-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(2.0 g, 6.2 mmol, 1.0 eq)溶于叔丁醇(50 mL)和水(40 mL), 0℃下将 ad-mix-β(20 g, 10 eq)和甲磺酰胺(1.2 g, 12.5 mmol, 2.0 eq)依次加入反应液中, 室温下搅拌 48 h。LC-MS 监测反应完全, 0℃下将高碘酸钠(4.0 g, 18.6 mmol, 3.0 eq)溶于水(10 mL)滴加到上述反应液中, 室温下搅拌 12 h, LC-MS 监测反应完全, 加入 EA(3×100 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=40:1)纯化得黄色固体状产品(1.0 g, 收率: 50.4%)。

步骤 4: 6-(环丙基(羟基)甲基)-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



化合物 160

将中间体 6-甲酰基-2-氧代-4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈

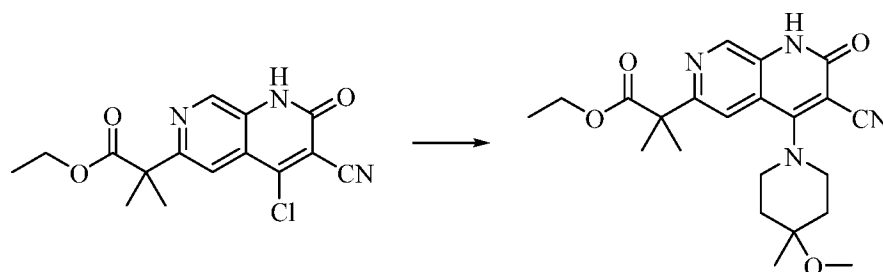
(500.0 mg, 1.6 mmol, 1.0 eq)溶于 2-甲基四氢呋喃(5 mL)中, -20℃氮气保护下将环丙基溴化镁(7.5 mL, 7.75 mmol, 5 eq)缓慢加入反应液中, -10℃搅拌 12 h。LC-MS 监测反应完全, 在 0℃下用饱和氯化铵水溶液淬灭反应。加入 EA(3×30 mL)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=30:1~20:1)纯化得产品(80.0 mg, 收率: 13.7%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.92 (br, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.41 (d, 1H), 4.23-4.26 (m, 1H), 3.54 (s, 4H), 1.80-1.99 (m, 9H), 1.11-1.24 (m, 2H), 0.42 (s, 4H).

分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ 分子量: 364.45 LC-MS(m/z)= 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

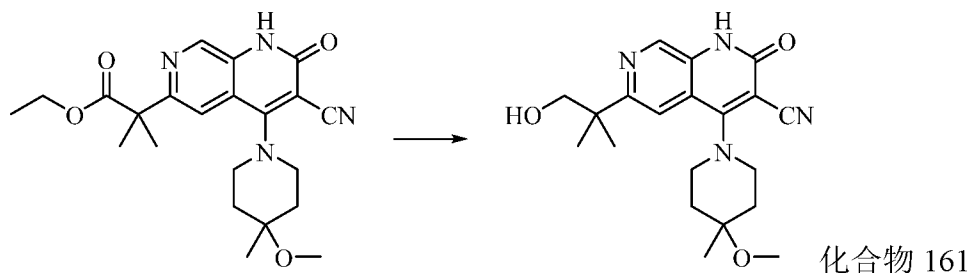
实施例 95: 6-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-3-甲腈的合成 (化合物 161)

步骤 1: 2-(3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-基)-2-甲基丙酸乙酯的合成



将中间体 2-(4-氯-3-氰基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-基)-2-甲基丙酸乙酯(600.0 mg, 1.87 mmol, 1.0 eq)溶于 DMF(5 mL)中, 向其中依次加入原料 4-甲基-4-甲氧基哌啶盐酸盐(339.4 mg, 2.05 mmol, 1.1 eq)和 DIPEA(1.4 g, 11.2 mmol, 6.0 eq), 80℃反应 0.5 h, TLC 监测反应完全。浓缩, 加水, EA 萃取(3×60 mL), 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(PE:EA=3:2)纯化得到产品(300.0 mg, 收率: 38.9%)。

步骤 2: 6-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-3-甲腈的合成



将中间体 2-(3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-基)-2-甲基丙酸乙酯(300.0 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq)溶于无水 2-甲基四氢呋喃中(5 mL), 氮气保护下, -60℃滴加 DIBAL-H(1.5 mol/L 甲苯溶液, 2.4 mL, 3.65 mmol, 5.0 eq), 升至室温搅拌 6 h, 在 0℃滴加水淬灭, 浓缩, EA 萃取(3×60 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(PE:EA=3:2)纯化得到产品(60.0 mg, 收率: 22.2%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.88 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.65 (t, 1H), 3.59-3.62 (m, 4H), 3.54 (d, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.91-1.95 (m, 2H), 1.73-1.78 (m, 2H), 1.28 (s, 6H),

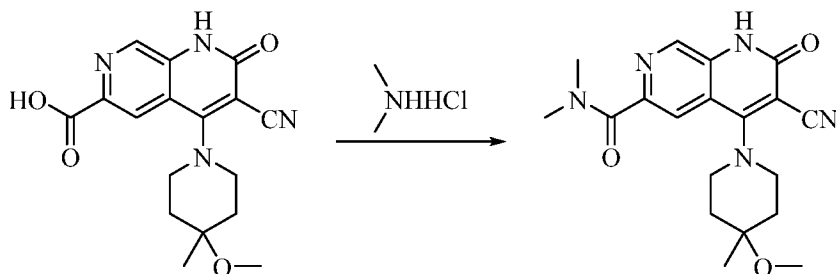
1.23 (s, 3H).

分子式: $C_{20}H_{26}N_4O_3$

分子量: 370.45

LC-MS (Pos, m/z) = 371 $[M+H]^+$.

实施例 96: 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-N,N-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-甲酰胺的合成 (化合物 162)



化合物 162

将中间体 3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-6-羧酸 (200 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq)、HATU(333 mg, 0.88 mmol, 1.5 eq)和 DIPEA(376 mg, 1.76 mmol, 3.0 eq)溶于 DMAC(2 mL), 常温搅拌 30 min, 加入二甲胺盐酸盐(95 mg, 1.16 mmol, 2.0 eq), 常温反应 1 h, LC-MS 检测反应完全。加入水(10 mL), 二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相用水(10 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (DCM:MeOH=50:1)纯化得到产品(120 mg, 收率: 55 %).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 3.61-3.63 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 3.03-3.05 (d, 6H), 1.90-1.93 (d, 2H), 1.71-1.78 (m, 2H), 1.22 (s, 3H).

分子式: $C_{19}H_{23}N_5O_3$

分子量: 369.18

LC-MS (Pos, m/z) = 370.43 $[M+H]^+$.

其他化合物的制备可以参考上述方法制备获得; 本发明其它一些化合物的表征数据如下表 2 所示。

表 2

化合物 序号	分子式	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm)	LC-MS (Pos, m/z)
15	$C_{18}H_{20}N_4O$	11.54(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.25-8.26(d, 1H), 8.00-8.01(d, 1H), 4.09-4.12(t, 2H), 3.82(s, 2H), 3.41-3.51(m, 2H), 1.42-1.46(t, 10H).	309.04 $[M+H]^+$
29	$C_{15}H_{16}N_4O_2$	11.98 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.33-8.35 (d, 1H), 7.57-7.59 (d, 1H), 3.86-3.89 (m, 2H), 3.35-3.37 (m, 4H), 1.84-1.87 (d, 2H), 1.71-1.75 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.24 (s, 2H).	285.05 $[M+H]^+$
36	$C_{16}H_{16}N_4O$	11.55 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.25-8.26 (m, 1H), 7.99-8.00 (m, 1H), 4.02-4.06 (m, 2H), 4.00-4.02 (m, 2H), 1.96-2.08 (m, 4H), 1.84-1.95 (m, 4H).	281.09 $[M+H]^+$
37	$C_{18}H_{20}N_4O$	11.98 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.32-8.34 (d, 1H),	309.06 $[M+H]^+$

		7.58-7.60 (d, 1H), 3.55-3.58 (m, 2H), 3.47-3.50 (m, 2H), 2.34-2.43 (m, 1H), 2.03-2.09 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 2H), 1.72-1.75 (m, 2H), 1.42-1.45 (m, 2H), 1.05-1.10 (s, 3H)	
133	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₄ O ₂	12.01 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.60-3.62 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 1.89-1.92 (m, 2H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.65-1.69 (m, 2H), 1.55-1.59 (m, 2H), 1.26-1.27 (m, 3H).	347.17 [M+H] ⁺

根据下述实验例，可以更好地理解本发明。然而，本领域的技术人员容易理解，实验例所描述的内容仅用于说明本发明，而不应当也不会限制权利要求书中所详细描述的本发明。

5 实验例 1: PDE9 酶学评价方法

测试物：本发明化合物，由本发明相应的实施例所制备。

一、实验材料及仪器

PDE9A2酶 (BPS, Cat. No. 60090)

384孔板 (Perkin Elmer, Cat. No. 6007279)

10 二、试验步骤

准备化合物：用DMSO将化合物配制成10mM化合物储存液长期储存，以DMSO 100倍稀释得到100μM化合物工作母液，再以DMSO将化合物工作母液3倍稀释，共得到8-10个浓度梯度的化合物稀释母液（100×）。

15 加药孵育：使用极微量液体移液系统Echo移取化合物稀释母液至384孔板中；每个化合物孔加入200nL化合物稀释母液以及10μL PDE9A2酶液，1000rpm离心1min后，室温孵育15min。随后加入10μL底物混合液，1000rpm离心1min后，室温振荡孵育30min。最后，加入终止液终止反应体系，室温振荡孵育60min。最大读值孔（Max）中，以溶剂代替化合物；最小读值孔（Min）中，以溶剂代替化合物以及酶液。

检测：使用酶标仪检测480nm/535nm处荧光读值（F）。

20 计算：抑制率按照如下公式计算，使用GraphPad Prism5.0拟合IC₅₀：

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{F_{\text{Max}} - F_{\text{化合物}}}{F_{\text{Max}} - F_{\text{Min}}} \times 100\%$$

三、试验结果如下表3所示；

表3

测试物	PDE9A2 IC ₅₀ (nM)
化合物16	46
化合物19	28

化合物23	13
化合物24	14
化合物25	29
化合物26	10
化合物27	12
化合物30	8
化合物32	22
化合物33	10
化合物39	25
化合物44	71
化合物45	37
化合物46	18
化合物47	12
化合物49	9
化合物50	19
化合物51	5
化合物52	36
化合物53	15
化合物54	22
化合物58	44
化合物59	57
化合物60	43
化合物62	19
化合物63	9
化合物64	14
化合物65	13
化合物66	21
化合物76	16
化合物77	33
化合物78	33
化合物79	12
化合物80	20
化合物81	42

化合物82	29
化合物83	8
化合物84	78
化合物85	8
化合物87	13
化合物90	17
化合物91	47
化合物92	83
化合物93	86
化合物94	12
化合物95	91
化合物96	11
化合物97	27
化合物107	15
化合物108	4
化合物109	38
化合物129	11
化合物130	3
化合物131	11
化合物132	24
化合物134	21
化合物138的盐酸盐	14
化合物139	69
化合物140	61
化合物141的三氟乙酸盐	52
化合物142的三氟乙酸盐	85
化合物144	25
化合物145	31
化合物149	60
化合物151	38
化合物154	8
化合物156	22
化合物158	9

化合物160	5
化合物162	20

由表 3 可知, 本发明化合物具有非常好的 PDE9 酶学抑制活性, 具有潜在的临床应用价值。

实验例 2 : 本发明化合物的犬药代动力学评价

测试物: 本发明化合物, 由本发明相应的实施例所制备。

5 一、动物给药及样品采集

实验用化合物 25 用 2%DMSO+10%PEG400+88%(28%HP-β-CD)生理盐水溶解制备溶液剂, 化合物 25 的溶液剂以 2.0 mg/kg 的剂量给予 Beagle 犬灌胃给药, 采血时间点为给药后: 0 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 24 h。

10 实验用化合物 25 用 2%DMSO+10%PEG400+88%(28%HP-β-CD)生理盐水溶解制备溶液剂, 化合物 25 的溶液剂以 1 mg/kg 的剂量给予 Beagle 犬静脉推注给药, 采血时间点为给药后: 0 min, 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 24 h。

实验用化合物 65 用 2%DMSO+10%PEG400+88%(28%HP-β-CD)生理盐水溶解制备溶液剂, 化合物 65 的溶液剂以 2.0 mg/kg 的剂量给予 Beagle 犬灌胃给药, 采血时间点为给药后: 0 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 24 h。

15 实验用化合物 65 用 2%DMSO+10%PEG400+88%(28%HP-β-CD)生理盐水溶解制备溶液剂, 化合物 65 的溶液剂以 1 mg/kg 的剂量给予 Beagle 犬静脉推注给药, 采血时间点为给药后: 0 min, 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 24 h。

20 实验用化合物 107 用 2%DMSO+10%PEG400+88%(28%HP-β-CD)生理盐水溶解制备溶液剂, 化合物 107 的溶液剂以 1.0 mg/kg 的剂量给予 Beagle 犬灌胃给药, 采血时间点为给药后: 0 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 24 h。

实验用化合物 107 用 2%DMSO+10%PEG400+88%(28%HP-β-CD)生理盐水溶解制备溶液剂, 化合物 107 的溶液剂以 1.0 mg/kg 的剂量给予 Beagle 犬静脉推注给药, 采血时间点为给药后: 0 min, 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 24 h。

25 实验用化合物 158 用 2%DMSO+10%PEG400+88%(28%HP-β-CD)生理盐水溶解制备溶液剂, 化合物化合物 158 的溶液剂以 1.0 mg/kg 的剂量给予 Beagle 犬灌胃给药, 采血时间点为给药后: 0 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 24 h。

实验用化合物 158 用 2%DMSO+10%PEG400+88%(28%HP-β-CD)生理盐水溶解制备溶液剂, 化合物化合物 158 的溶液剂以 1.0 mg/kg 的剂量给予 Beagle 犬静脉推注给药, 采血时间点为给药后: 0 min, 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 24 h。

30 经上肢静脉取血约 1 mL 左右的血液, 血液采集后放置到含有 EDTA-K₂ 抗凝管中。血液样品在 4 °C 条件下 1800 g 离心 5 min 得到血浆样品, 血浆在血液采集后的 30 min 内制备。血浆测试前存放在 -80°C 冰箱内。

二、样品分析方法

从 -80°C 冰箱中取出待测血浆样品, 室温自然融化后涡旋 5 min, 精密吸取 20 μL 血浆

样品至 1.5 mL 离心管中；加入 200 μ L 浓度为 100 ng/mL 的内标工作溶液（甲苯磺丁脲的甲醇溶液），混匀；涡旋 5 min 后，12000 rpm 离心 5 min；精密吸取 50 μ L 上清液至预先加有 150 μ L/每孔水的 96-孔板中；涡旋混匀 5 min，进行 LC-MS/MS 测定，化合物 25、化合物 65、化合物 107、化合物 158 进样体积分别为 20、10、20、10 μ L。

5 三、数据处理方法

化合物浓度使用 AB 公司的 Analyst 1.6.3 输出结果。Microsoft Excel 计算均值、标准差、变异系数等参数（Analyst 1.6.3 直接输出的不用计算），药代动力学参数采用 Pharsight Phoenix 6.1 软件 NCA 计算（ $T_{\max}$ 为中位数）。

四、结果

10 实验结果如下表 4 所示：

表 4 化合物在 Beagle 犬体内的药代动力学参数（n=3）

化合物	剂量 iv/po mg/kg	$t_{1/2}$ iv/po (h)	V_{z_obs} iv (L/kg)	Cl_{obs} iv (L/h/kg)	$T_{\max}$ po (h)	AUC_{inf} iv/po (h*ng/mL)	F%
化合物 25	1/2	10.4/9.45	7.06	0.47	0.50	2244/4449	99.1
化合物 65	1/2	0.49/0.47	0.66	0.94	0.50	1065/543	25.5
化合物 107	1/1	1.64/2.56	2.05	0.96	0.50	1230/757	61.5
化合物 158	1/1	2.17/1.62	2.58	0.83	1.00	1337/1222	91.2

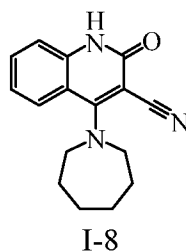
注： $t_{1/2}$ ：末端消除半衰期， Cl_{obs} ：清除率， V_{z_obs} ：表观分布容积， $T_{\max}$ ：血药浓度达峰时间， AUC_{inf} ：药-时曲线下面积 0~ ∞

15 由上表可以看出，本发明化合物具有非常好的药代动力学特征。

实验例 3 本发明化合物的人肝微粒体稳定性评价

目的：评价本发明化合物的人肝微粒体稳定性。

测试物：本发明化合物和专利 WO2017019723A1 的化合物 I-8，其结构式如下：



20

温孵体系的构成如下表 5 所示：

表 5 温孵体系的构成

需要加入的物质	初始浓度	所占比例 (%)	最终浓度
磷酸缓冲液	100 mM	50	50 mM
MgCl ₂	20 mM	5	1 mM

肝微粒体	20 mg 蛋白/mL	2.5	0.5 mg 蛋白/mL
需要补加的水	-	22.5	-
化合物	10 μ M	10	1 μ M
β -NADPH	10 mM	10	1 mM

试验步骤:

- (1). 从-80℃冰箱中取出肝微粒体 (20 mg 蛋白/mL), 置于 37℃ 水浴恒温振荡器上预温孵 3 min, 融化待用。
- 5 (2). 按照表 4 中“温孵体系的构成”比例, 制备温孵体系混合溶液 (不含化合物和 β -NADPH), 置于 37℃ 水浴恒温振荡器上预孵育 2 min。
- (3). 对照组 (不含 β -NADPH): 分别取 30 μ L 水和 30 μ L 化合物工作溶液 (10 μ M, 溶剂为 1%DMSO 水溶液) 加入到 240 μ L 步骤 (2) 所述温孵体系混合液中, 涡旋 30s, 混匀, 反应总体积 300 μ L, 复样。放入到 37℃ 水浴恒温振荡器中进行孵育, 并开始计时, 取
10 样时间点为 0 min 和 60 min。
- (4). 样品组: 分别取 70 μ L β -NADPH 溶液 (10 mM) 和 70 μ L 化合物工作溶液 (10 μ M) 加入 560 μ L 步骤 (2) 所制备的温孵体系混合溶液中, 反应总体积 700 μ L, 涡旋 30s, 混匀, 复孔。放入到 37℃ 水浴恒温振荡器中进行孵育, 并开始计时, 取样时间点为计
15 时后 0 min, 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 60 min。
- (5). 涡旋 3 min 后, 12000 rpm 离心 5 min。
- (6). 取上清液 50 μ L 加入 150 μ L 水, 涡旋混匀, LC/MS/MS 进样分析。

数据分析:

用下列 一级动力学公式计算半衰期 ($t_{1/2}$) 和清除率 (Cl):

$$C_t = C_0 * e^{-kt}$$

$$20 \quad t_{1/2} = \ln 2 / k = 0.693 / k$$

$$Cl_{int} = V_d * k$$

$$V_d = 1 / \text{肝微粒体中蛋白含量}。$$

注: k 为化合物剩余量的对数与时间作图的斜率, V_d 为表观分布容积。

结果如表 6 所示:

25 表 6

化合物	60min 原药 剩余量%	k (min ⁻¹)	T1/2 (min)	CLint, (mL·min ⁻¹ ·mg ⁻¹ proteins)
化合物 I-8	5.19%	0.727	11.14	0.1244
化合物 19	93.4%	0.191	1155	0.00120
化合物 25	87.5	0.0022	315	0.0044
化合物 32	99.8%	-0.3760	$\rightarrow \infty$	$\rightarrow 0$
化合物 51	74.1%	0.9418	126	0.0110
化合物 53	91.4%	0.4821	630	0.0022

化合物 66	101%	-0.515	→	→0
化合物 76	87.3	0.0015	462	0.0030
化合物 80	41.7%	0.9877	47.5	0.0292
化合物 81	94.6	0.0012	578	0.0024
化合物 82	72.4%	0.9760	124	0.0112
化合物 83	104.1%	0.5421	→ ∞	→0
化合物 90	80.5	0.0037	187	0.0074
化合物 107	88.5	0.0023	301	0.0046
化合物 109	91.9%	0.4444	693	0.0020
化合物 145	88.2	0.0019	365	0.0038
化合物 158	92.6	0.0013	533	0.0026

从上述结果可以看出本发明化合物较现有技术在人肝微粒体有较低的清除率。

实验例 4 本发明化合物的大鼠药代动力学评价

目的：评价化合物在 SD 雄性大鼠（购自于北京维通利华实验动物技术有限公司）体内的药代动力学参数，并考察其生物利用度。

5 动物给药及样品采集：

实验用化合物 65、90、107、158 用 2%DMSO+10% PEG400+88% (28%HP-β-CD) 生理盐水溶解制备溶液剂，化合物 65、90、107、158 的溶液剂分别以 5.0 mg/kg 的剂量给予 SD 大鼠灌胃给药，采血时间点为给药后：15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h。

10 实验用化合物 65、90、107、158 用 2%DMSO+10%PEG400+88% (28%HP-β-CD)生理盐水溶解制备溶液剂，化合物 65、90、107、158 的溶液剂分别以 1 mg/kg 的剂量给予 SD 大鼠静脉推注给药，采血时间点为给药后：5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h。

15 实验用化合物 76 用 30%DMF+30%PEG400 +40%Saline 溶解制备溶液剂，化合物 76 的溶液剂以 5.0 mg/kg 的剂量给予 SD 大鼠灌胃给药，采血时间点为给药后：15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h。

实验用化合物 76 用 30%DMF+30%PEG400 +40%Saline 溶解制备溶液剂，化合物 76 的溶液剂以 1 mg/kg 的剂量给予 SD 大鼠静脉推注给药，采血时间点为给药后：5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h。

20 实验用化合物 25 用 5%DMSO+20%（30%solitol）+2% 1M NaOH +73%生理盐水溶解制备溶液剂，化合物 25 的溶液剂以 5.0 mg/kg 的剂量给予 SD 大鼠灌胃给药，采血时间点为给药后：15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h。

实验用化合物 25 用 5%DMSO+20%（30%solitol）+2% 1M NaOH +73%生理盐水溶解制备溶液剂，化合物 25 的溶液剂以 1 mg/kg 的剂量给予 SD 大鼠静脉推注给药，采血时间点为给药后：5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h。

25 实验用化合物 84、96 用 5%DMSO+10%PEG400+85% (28%HP-β-CD) saline 溶解制备溶液剂，化合物 84、96 的溶液剂分别以 5.0 mg/kg 的剂量给予 SD 大鼠灌胃给药，采血时间点为给药后：15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h。

实验用化合物 84、96 用 5%DMSO+10%PEG400+85% (28%HP-β-CD) saline 溶解制备溶液剂，化合物 84、96 的溶液剂分别以 1 mg/kg 的剂量给予 SD 大鼠静脉推注给药，采血时间点为给药后：5 min，15 min，30 min，1 h，2 h，4 h，6 h，8 h，24 h。

固定动物，每个时间点前 10min 用水浴锅加热尾部，通过尾静脉采集 100 μL 左右的血液，血液采集后放置到含有 EDTA-K₂ 抗凝管中。血液样品在 4℃ 条件下 8000 rpm 离心 6 min 得到血浆样品，血浆在血液采集后的 30 min 内制备。血浆测试前存放在 -80℃ 冰箱内。样品分析方法：

从 -80℃ 冰箱中取出待测血浆样品，室温自然融化后涡旋 5 min，精密吸取 20 μL 血浆样品至 1.5 mL 离心管中；加入 200 μL 浓度为 100 ng/mL 的内标工作溶液（甲苯磺丁脲的甲醇溶液），混匀；涡旋 5 min 后，12000 rpm 离心 5 min；精密吸取 50 μL 上清液至预先加有 150 μL/每孔水的 96-孔板中；涡旋混匀 5 min，进行 LC-MS/MS 测定，化合物 25、65、76、84、90、96、107、154 和 158 进样体积分别为 20、20、5、10 μL。

数据处理方法：

化合物浓度使用 AB 公司的 Analyst 1.6.3 输出结果。Microsoft Excel 计算均值、标准差、变异系数等参数（Analyst 1.6.3 直接输出的不用计算），药代动力学参数采用 Pharsight Phoenix 6.1 软件 NCA 计算（T_{max} 为中位数）。

结果如表 7 所示：

表 7

化合物	Dose iv/po (mg/kg)	t _{z1/2} iv/po (h)	V _{z_obs} iv (L/kg)	Cl _{obs} iv (L/h/kg)	T _{max} po (h)	AUC _{last} iv/po (h*ng/mL)	F%
化合物 25	1/5	0.51/1.40	1.27	1.76	1.00	574/2050	74.2
化合物 65	1/5	1.47/2.25	1.75	0.83	0.50	1239/3003	51.8
化合物 76	1/5	0.89/9.60	1.25	1.04	1.00	1013/5748	113
化合物 84	1/5	1.89/3.24	1.16	0.49	1.00	2426/7575	62.5
化合物 90	1/5	1.48/4.49	1.38	0.63	1.00	1589/3704	47.4
化合物 96	1/-	0.30/-	0.57	1.32	-	769/-	-
化合物 107	1/5	1.25/2.68	2.13	1.45	0.50	748/1936	56.8
化合物 158	1/5	0.70/1.96	1.97	2.04	0.50	502/2023	84.9

注：t_{z1/2}：末端消除半衰期，Cl_{obs}：清除率，V_{z_obs}：表观分布容积，T_{max}：血药浓度达峰时间，AUC_{last}：药-时曲线下面积 0~∞，F%：绝对生物利用度，-表示未测定；

由上表可以看出，本发明提供的化合物具有非常好的药代动力学特征。

实验例 5 PDE 酶学评价方法

测试物：本发明化合物，由本发明相应的实施例所制备。

一、实验材料及仪器

PDE1A1 酶(BPS, Cat. No.60010)

PDE3A酶(BPS, Cat. No.60030)
 PDE5A1酶(BPS, Cat. No.60050)
 PDE8A1酶(BPS, Cat. No.60080)
 384孔板 (Perkin Elmer, Cat. No. 6007279)

5 二、试验步骤

准备化合物：用DMSO将化合物配制成10mM化合物储存液长期储存，以DMSO 100倍稀释得到100μM化合物工作母液，再以DMSO将化合物工作母液3倍稀释，共得到10个浓度梯度的化合物稀释母液（100×）。

10 加药孵育：使用极微量液体移液系统Echo移取化合物稀释母液至384孔板中；每个化合物孔加取200nL化合物稀释母液以及10μL PDE1A1, PDE3A, PDE5A1或PDE8A1酶液，1000rpm离心1min后，室温孵育15min。随后加入10μL底物混合液，1000rpm离心1min后，室温振荡孵育30min。最后，加入终止液终止反应体系，室温振荡孵育60min。最大读值孔（Max）中，以溶剂代替化合物；最小读值孔（Min）中，以溶剂代替化合物以及酶液。

检测：使用酶标仪检测480nm/535nm处荧光读值（F）。

15 计算：抑制率按照如下公式计算，使用GraphPad Prism5.0拟合IC₅₀：

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{F_{\text{Max}} - F_{\text{化合物}}}{F_{\text{Max}} - F_{\text{Min}}} \times 100\%$$

三、试验结果如下表8所示：

表8

测试物	IC ₅₀ (nM)			
	PDE1A1	PDE3A	PDE5A1	PDE8A1
化合物 24	4916	>10000	>10000	>10000
化合物 25	>3000	>3000	>3000	>3000

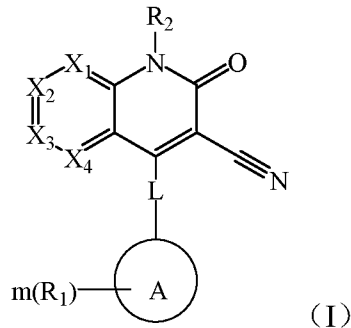
20 实验结论：本发明化合物对PDE1A1, PDE3A, PDE5A1或PDE8A1酶没有明显的抑制活性，本发明化合物对PDE9有较高的选择性。

需要说明的是，上述的各实验例，除非有特殊说明，均可以采用本领域的常规方法实现；也可以委托第三方机构来实现各实验例；例如本文中的实验例 1、5 即为委托第三方机构来实现。

25 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已，并不用以限制本发明，凡在本发明的精神和原则之内，所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本发明保护的范围之内。

权 利 要 求

1. 通式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体:



其中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N, 且 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 不同时为 CR_3 ;

R_3 在每次出现时独立地选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氨基羰基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基羰基、4-6 元杂环基羰基和 5-6 元杂芳基-氧基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氨基羰基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基羰基、4-6 元杂环基羰基和 5-6 元杂芳基-氧基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、 C_{1-6} 烷羰氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-8} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 烯基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、未被取代或任选被取代基取代的 4-6 元杂环基和未被取代或任选被取代基取代的杂芳基的基团取代;

上述任选被取代基取代的 4-6 元杂环基、任选被取代基取代的杂芳基的取代基选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基;

L 为键、 $-NH-(CH_2)_t-$, t 为 0、1、2 或 3;

环 A 为 3-12 元杂环基、芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基, 其中所述 3-12 元杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合, S 原子可任选被氧化为 S(O)或 S(O)₂, 所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合;

每个 R_1 分别独立地选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基未被取代或任选被选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基和 C_{1-6} 烷基磺酰氨基的基团取代;

m 为 0、1、2 或 3;

R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体，

其中， X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N，且 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 不同时为 CR_3 ；

R_3 在每次出现时独立地选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、

5 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨羰基和氨基羰基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨羰基和氨基羰基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、 C_{1-6} 烷羰氧基和未被取代或被 C_{1-6} 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代；

L 为键、 $-NH-(CH_2)_t-$ ，t 为 0、1、2 或 3；

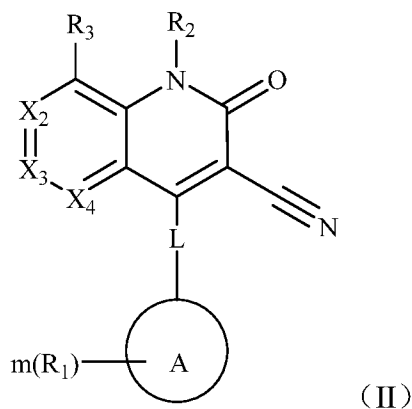
15 环 A 为 3-12 元杂环基、芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基，所述 3-12 元杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合，S 原子可任选被氧化为 S(O) 或 S(O)₂，所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合；

每个 R_1 分别独立地选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基未被取代或任选被选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基和 C_{1-6} 烷基磺酰氨基的基团取代；

m 为 0、1、2 或 3；

R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基。

3. 如权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体，具有通式 (II) 所示结构，



其中, X_2 、 X_3 、 X_4 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、环 A、L 和 m 如权利要求 2 所定义, 且 X_2 、 X_3 、 X_4 不同时为 CR_3 。

4. 如权利要求 3 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体,

其中, X_2 、 X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N, 且 X_2 、 X_3 、 X_4 不同时为 CR_3 ;

5 R_3 在每次出现时独立地选自氢、氨基、羧基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元含氮杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨羰基和氨基羰基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元含氮杂环基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨羰基和氨基羰基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、
10 氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷羰氧基、 C_{3-6} 环烷基和未被取代或被 C_{1-6} 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代;

L 为键;

15 环 A 为 3-12 元杂环基, 所述 3-12 元杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合, S 原子可任选被氧化为 $S(O)$ 或 $S(O)_2$;

每个 R_1 分别独立地选自氢、羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 5-6 元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 5-6 元杂芳基未被取代或被羟基取代;

m 为 0、1 或 2;

R_2 选自氢或 C_{1-6} 烷基。

20 5. 如权利要求 4 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体,

其中, X_2 为 N, X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N;

R_3 在每次出现时独立地选自氢、氨基、氰基、卤素、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{1-4} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨羰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、氨基羰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基和哌嗪基, 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{1-4} 烷氨羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨羰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、氨基羰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基和哌嗪基未被取代或任选被一至多个独立
25 选自羟基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、环丙基、 C_{1-4} 烷羰氧基、未被取代或被 C_{1-4} 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代;

30 L 为键;

环 A 为 4-12 元杂环基, 所述 4-12 元杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或两种的组合, 且至少含有一个 N, 环 A 通过 N 原子与 L 相连接, S 原子可任选被氧化为 $S(O)_2$;

每个 R_1 分别独立地选自氢、羟基、氰基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、吡唑基、噁唑基和三唑基, 基中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、吡唑基、噁唑基和三唑基未被取代或被
35 羟基取代;

m 为 0、1 或 2。

6. 如权利要求 4 或 5 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体,

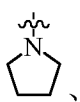
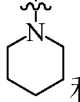
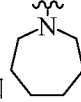
其中,

X_2 为 N, X_3 为 CR_3 , X_4 选自 CR_3 或 N;

R_3 在每次出现时独立地选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、吗啉基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基和氨基羰基, 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、吗啉基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基和氨基羰基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、 C_{1-4} 烷氧基、环丙基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、未被取代或被 C_{1-4} 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代;

L 为键;

环 A 为 4-7 元单杂环基, 所述 4-7 元单杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或两种的组合, 且至少含有一个 N, 环 A 通过 N 原子与 L 相连接, S 原子可任选被氧化为 $S(O)_2$;

10 优选地, 环 A 选自 、 和 ;

每个 R_1 分别独立地选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、吡啶基、噻唑基和三唑基, 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、吡啶基、噻唑基和三唑基未被取代或被羟基取代;

m 为 0、1 或 2。

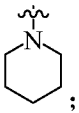
7. 如权利要求 6 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体,

15 其中,

X_2 为 N, X_3 、 X_4 分别独立地为 CR_3 ;

R_3 在每次出现时独立地选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氨基和氨基羰基, 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氨基和氨基羰基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环丙基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基和未被取代或被 C_{1-4} 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代;

20 L 为键;

环 A 为 ;

每个 R_1 分别独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基;

m 为 0、1 或 2。

25 8. 如权利要求 6 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体,

其中,

X_2 为 N, X_3 、 X_4 分别独立地为 CR_3 ;

R_3 在每次出现时, 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基和吗啉基, 其中所述 C_{1-4} 烷基未被取代或被一个或多个羟基取代;

30 L 为键;

环 A 为 ;

每个 R_1 分别独立地选自吡啶基、噻唑基和三唑基。

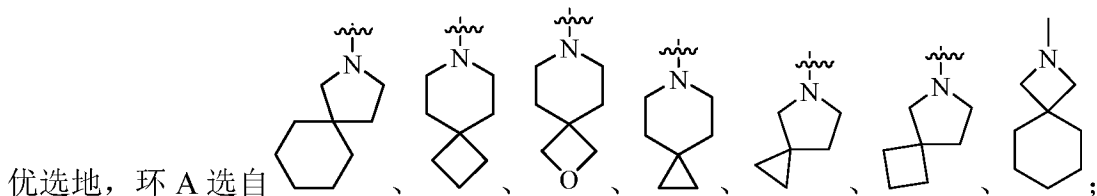
9. 如权利要求 4 或 5 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体,

其中,

R_3 在每次出现时独立地选自氢、氨基、氰基、卤素、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-4} 烷基巯基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、氮杂环丁烷基、吗啉基、哌嗪基、 C_{2-6} 烯基和环丙基, 基中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-4} 烷基巯基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、氮杂环丁烷基、吗啉基、哌嗪基、 C_{2-6} 烯基和环丙基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、环丙基和 C_{1-4} 烷羰氧基的基团取代;

L 为键;

- 10 环 A 为 7-12 元螺杂环基, 所述螺杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或两种的组合, 且至少含有一个 N, 环 A 通过 N 原子与 L 相连接, S 原子可任选被氧化为 $S(O)_2$;



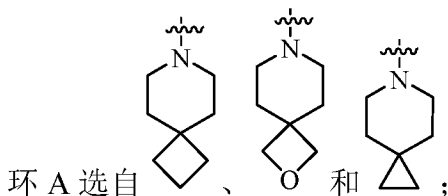
每个 R_1 分别独立地选自氢、氰基、卤素、羟基、及未被取代或被羟基取代的 C_{1-4} 烷基;
m 为 0、1 或 2。

- 15 10. 如权利要求 9 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体,
其中,

X_2 为 N, X_3 、 X_4 分别独立地为 CR_3 或 N;

- 20 R_3 在每次出现时独立地选自氢、氰基、氨基、卤素、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-4} 烷氨基、 C_{1-4} 烷基巯基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基、哌嗪基, 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷羰基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-4} 烷氨基、 C_{1-4} 烷基巯基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、环丙基、氮杂环丁烷基、吗啉基、哌嗪基未被取代或任选被一至多个独立选自羟基、氨基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、环丙基、 C_{1-4} 烷羰氧基的基团取代;

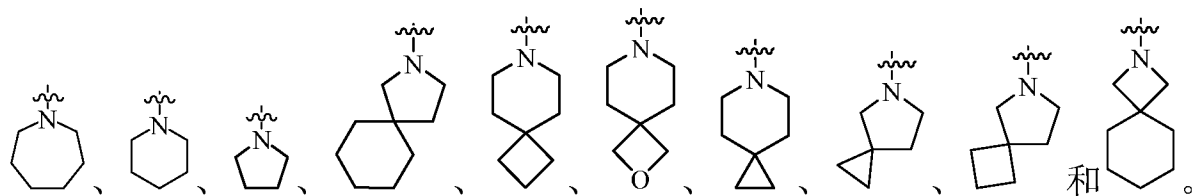
- 25 L 为键;



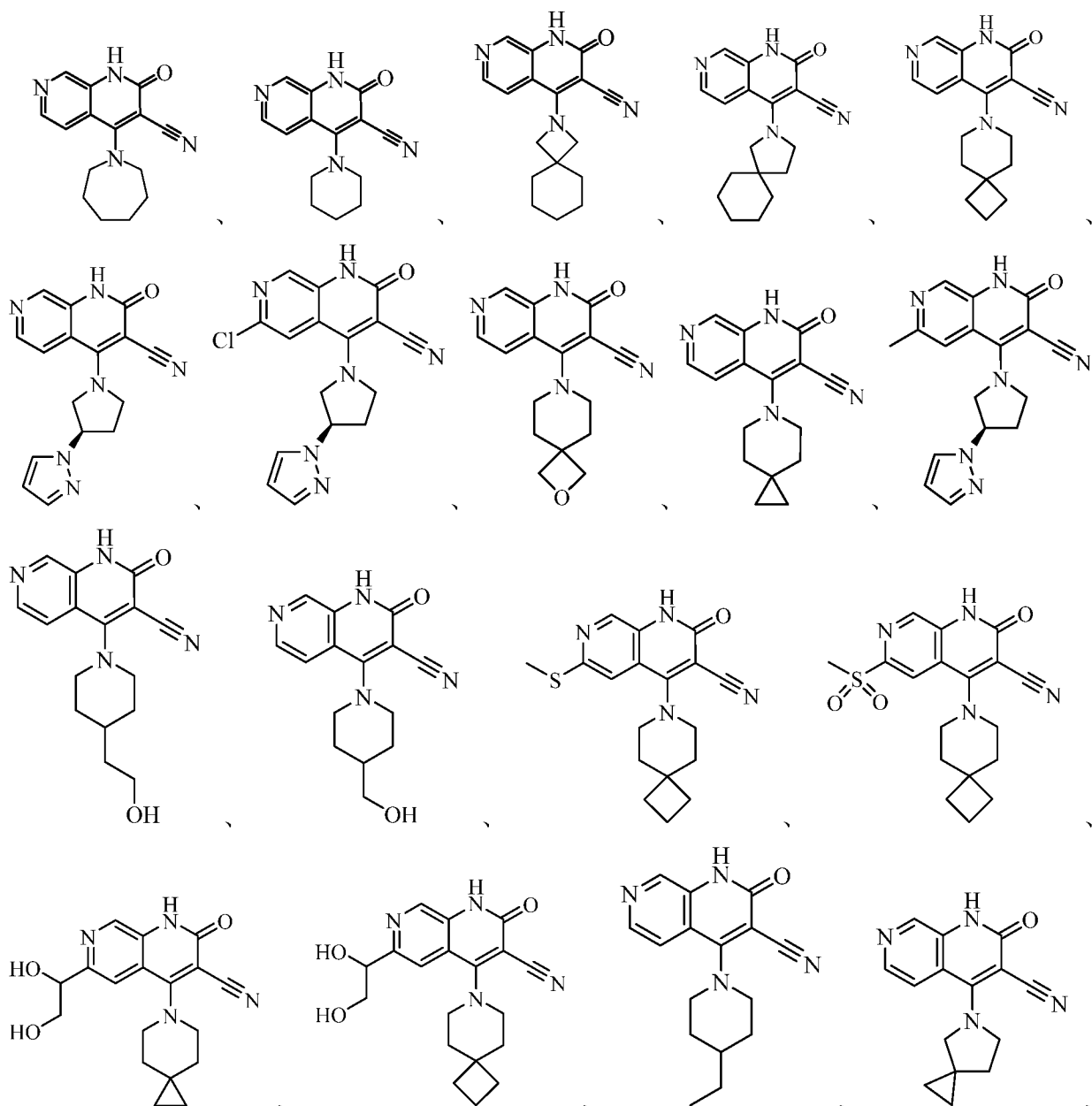
m 为 0。

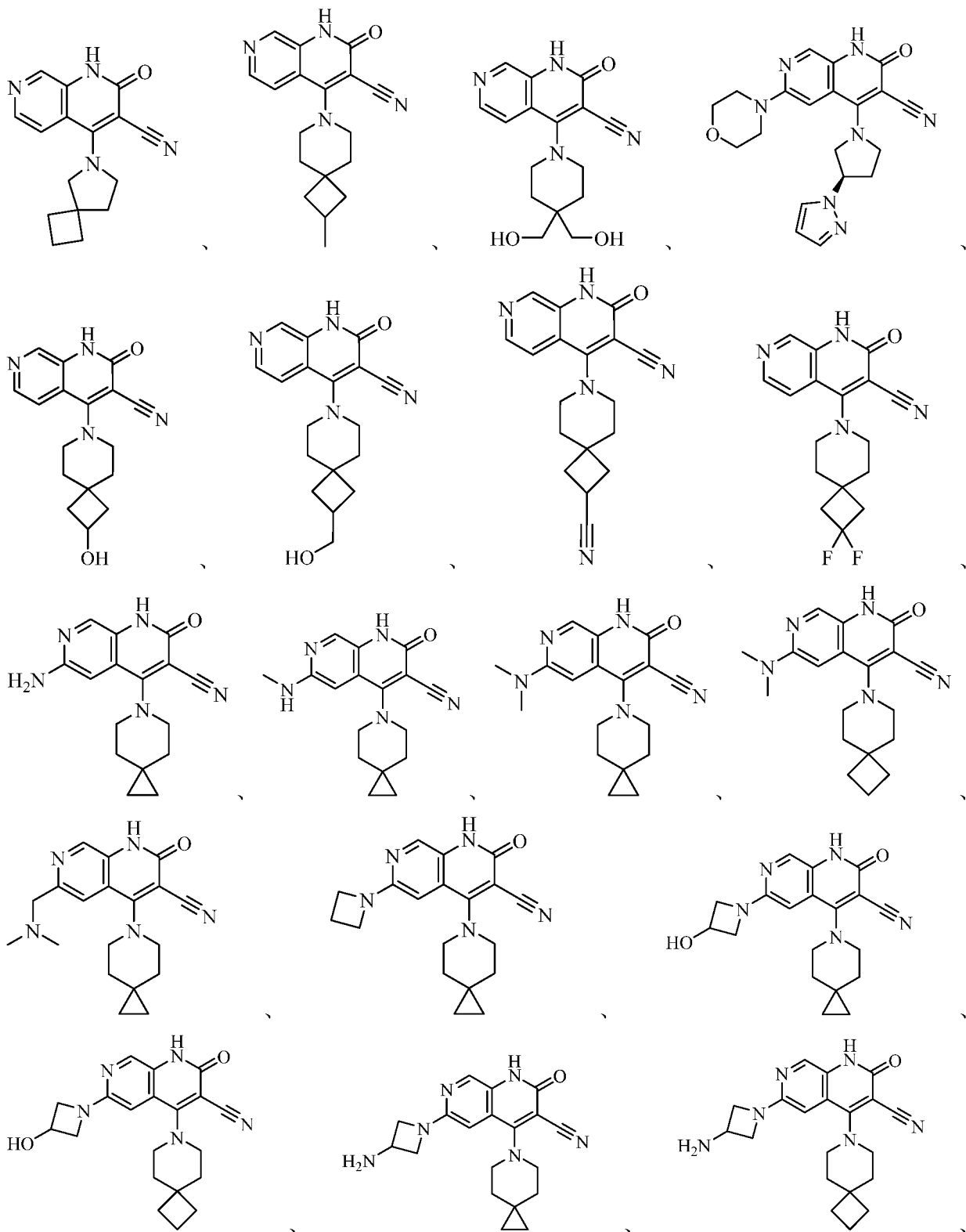
11. 如权利要求 4 或 5 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体,
其中, L 为键;

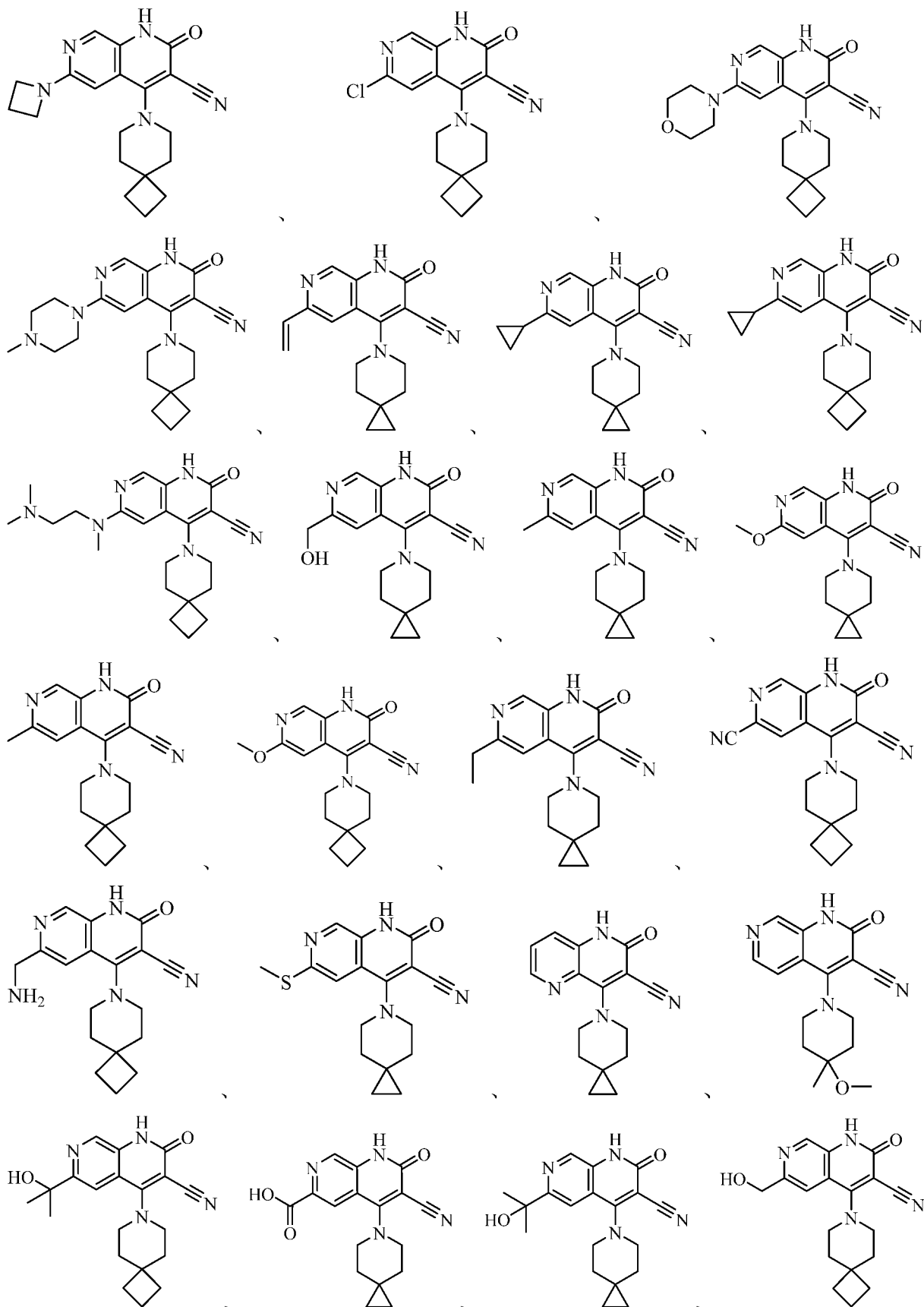
- 30 X_2 为 N, X_3 、 X_4 分别独立地选自 CR_3 或 N;
环 A 选自如下基团:

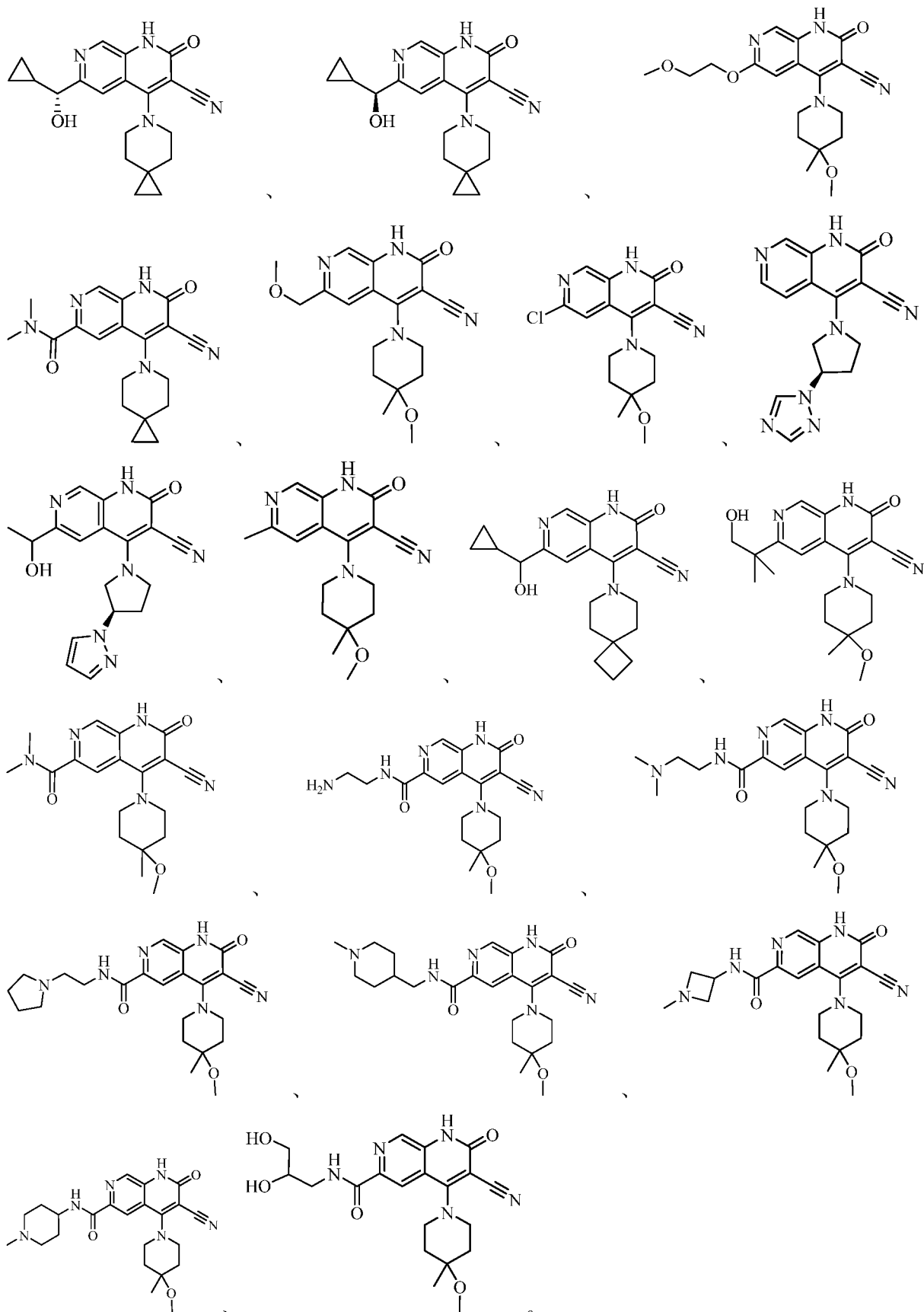


12. 如权利要求 1-4 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体, 选自如下结构的化合物:









13. 含权利要求 1-12 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体, 及

一种或多种第二治疗活性剂的药物组合物。

14. 含有权利要求 1-12 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体的药物制剂，优选地，所述药物制剂包含一种或多种药用载体。

- 5 15. 权利要求 1-12 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体或权利要求 13 所述的药物组合物或权利要求 14 所述的药物制剂在制备治疗或者预防由 PDE9 介导的相关疾病的药物中的用途；优选地，所述 PDE9 介导的相关疾病为由中枢神经系统紊乱导致的认知损害，更优选地，所述认知损害包括知觉、注意力、记忆力及学习损害。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/107461

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 25/18(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)

VEN, EPODOC, CNPAT, CNKI, STN-CAPLUS, STN-REGISTRY, STN-MARPAT; PDE9, 磷酸二酯酶, 氰基喹啉酮, 氮杂萘, 萘啶, 中枢神经系统, phosphodiesterase 9, phosphodiesterase-9, phosphodiesterase+, +cyanoquinolinone, +naphthyridine, central nervous system disorders

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1382141 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 27 November 2002 (2002-11-27) abstract, claims 1 and 5, and description, pages 42-44	1-2, 14
A	CN 1382141 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 27 November 2002 (2002-11-27) description, pages 7-10	3-13, 15
X	"RN 1643380-13-5, RN 1643380-12-4, RN 745035-75-0, RN 337359-02-1, RN 103409-24-1, RN 97125-15-0, RN 76336-12-4" STN-REGISTRY, 16 January 2015 (2015-01-16),	1-3
X	WO 2017019723 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 02 February 2017 (2017-02-02) abstract, claims 1-5, and description, pages 25-29	1-15
X	WO 2017019724 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 02 February 2017 (2017-02-02) abstract, claims 1-7, and description, pages 25-31	1-15
X	WO 2017019726 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 02 February 2017 (2017-02-02) abstract, claims 1-5, and description, pages 25-28	1-15

☒ 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

10 December 2018

Date of mailing of the international search report

29 December 2018

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China (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/CN2018/107461**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009124119 A2 (LANDRY, D.W.) 08 October 2009 (2009-10-08) claims 1, 3 and 20	1-15
A	CN 1156455 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 06 August 1997 (1997-08-06) abstract, and description, pages 2-5	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/107461

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	1382141	A	27 November 2002	PL	354600	A1	26 January 2004
				ES	2250200	T3	16 April 2006
				US	6740662	B1	25 May 2004
				CA	2385178	A1	03 May 2001
				DE	60022893	D1	09 February 2006
				EP	1225173	B1	28 September 2005
				TW	I262919	B	01 October 2006
				CN	1148369	C	05 May 2004
				AU	7956000	A	08 May 2001
				BR	0014981	A	16 July 2002
				EP	1225173	A4	20 August 2003
				AU	779081	B2	06 January 2005
				AR	029185	A1	18 June 2003
				AT	305470	T	15 October 2005
				WO	0130779	A1	03 May 2001
				DE	60022893	T2	13 July 2006
				MX	PA02004122	A	12 February 2003
				EP	1225173	A1	24 July 2002
				RU	2240322	C2	20 November 2004
WO	2017019723	A1	02 February 2017	US	2018214439	A1	02 August 2018
WO	2017019724	A1	02 February 2017	US	2018208557	A1	26 July 2018
WO	2017019726	A1	02 February 2017	US	2018258046	A1	13 September 2018
WO	2009124119	A2	08 October 2009	WO	2009124119	A8	03 June 2010
				WO	2009124119	A3	30 December 2009
CN	1156455	A	06 August 1997	WO	9606843	A1	07 March 1996
				CN	1043993	C	07 July 1999
				EP	0779292	A1	18 June 1997
				US	5817670	A	06 October 1998
				NZ	291507	A	19 December 1997
				EP	0779292	A4	24 September 1997
				AU	3265695	A	22 March 1996
				MX	9701600	A	31 May 1997
				HU	T76980	A	28 January 1998
				CA	2197984	A1	07 March 1996

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/107461

A. 主题的分类

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i;
A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P
25/18(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))

VEN, EPODOC, CNPAT, CNKI, STN-CAPLUS, STN-REGISTRY, STN-MARPAT; PDE9, 磷酸二酯酶, 氰基喹啉酮, 氮杂萘, 萘啶,
中枢神经系统, phosphodiesterase 9, phosphodiesterase-9, phosphodiesterase+, +cyanoquinolinone, +na-
phthyridine, central nervous system disorders

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 1382141 A (山之内制药株式会社) 2002年 11月 27日 (2002 - 11 - 27) 摘要、权利要求1、5, 说明书第42-44页	1-2、14
A	CN 1382141 A (山之内制药株式会社) 2002年 11月 27日 (2002 - 11 - 27) 说明书第7-10页	3-13、15
X	"RN 1643380-13-5, RN 1643380-12-4, RN 745035-75-0, RN 337359-02-1, RN 103409-24-1, RN 97125-15-0, RN 76336-12-4" STN-REGISTRY, 2015年 1月 16日 (2015 - 01 - 16),	1-3
X	WO 2017019723 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 2017年 2月 2日 (2017 - 02 - 02) 摘要, 权利要求1-6, 说明书第25-29页	1-15
X	WO 2017019724 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 2017年 2月 2日 (2017 - 02 - 02) 摘要, 权利要求1-7, 说明书第25-31页	1-15
X	WO 2017019726 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 2017年 2月 2日 (2017 - 02 - 02) 摘要, 权利要求1-5, 说明书第25-28页	1-15

☒ 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

2018年 12月 10日

国际检索报告邮寄日期

2018年 12月 29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

受权官员

李磊

电话号码 86-(10)-53962154

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
A	WO 2009124119 A2 (LANDRY DONALD W.) 2009年 10月 8日 (2009 - 10 - 08) 权利要求1、3、20	1-15
A	CN 1156455 A (山之内制药株式会社) 1997年 8月 6日 (1997 - 08 - 06) 摘要，说明书第2-5页	1-15

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/107461

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	1382141	A	2002年 11月 27日	PL	354600	A1	2004年 1月 26日
				ES	2250200	T3	2006年 4月 16日
				US	6740662	B1	2004年 5月 25日
				CA	2385178	A1	2001年 5月 3日
				DE	60022893	D1	2006年 2月 9日
				EP	1225173	B1	2005年 9月 28日
				TW	I262919	B	2006年 10月 1日
				CN	1148369	C	2004年 5月 5日
				AU	7956000	A	2001年 5月 8日
				BR	0014981	A	2002年 7月 16日
				EP	1225173	A4	2003年 8月 20日
				AU	779081	B2	2005年 1月 6日
				AR	029185	A1	2003年 6月 18日
				AT	305470	T	2005年 10月 15日
				WO	0130779	A1	2001年 5月 3日
				DE	60022893	T2	2006年 7月 13日
				MX	PA02004122	A	2003年 2月 12日
				EP	1225173	A1	2002年 7月 24日
				RU	2240322	C2	2004年 11月 20日
WO	2017019723	A1	2017年 2月 2日	US	2018214439	A1	2018年 8月 2日
WO	2017019724	A1	2017年 2月 2日	US	2018208557	A1	2018年 7月 26日
WO	2017019726	A1	2017年 2月 2日	US	2018258046	A1	2018年 9月 13日
WO	2009124119	A2	2009年 10月 8日	WO	2009124119	A8	2010年 6月 3日
				WO	2009124119	A3	2009年 12月 30日
CN	1156455	A	1997年 8月 6日	WO	9606843	A1	1996年 3月 7日
				CN	1043993	C	1999年 7月 7日
				EP	0779292	A1	1997年 6月 18日
				US	5817670	A	1998年 10月 6日
				NZ	291507	A	1997年 12月 19日
				EP	0779292	A4	1997年 9月 24日
				AU	3265695	A	1996年 3月 22日
				MX	9701600	A	1997年 5月 31日
				HU	T76980	A	1998年 1月 28日
				CA	2197984	A1	1996年 3月 7日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)