(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
2020 年 7 月 30 日 (30.07.2020)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2020/151636 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/073128

(22) 国际申请日: 2020 年 1 月 20 日 (20.01.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201910063192.3	2019年1月23日 (23.01.2019)	CN
201910172132.5	2019年3月7日 (07.03.2019)	CN
201910230953.X	2019年3月26日 (26.03.2019)	CN
201910929917.2	2019年9月27日 (27.09.2019)	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]; 中国江苏省南京市江北新区生物医药谷加速器二期9栋3楼, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 吴永谦 (WU, Frank); 中国江苏省南京市江北新区生物医药谷加速器二期9栋3楼, Jiangsu 210032 (CN)。

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市西城区阜成门外大街2号万通新世界广场8层, Beijing 100037 (CN)。

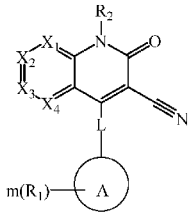
(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

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

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) **Title:** PDE9 INHIBITOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: PDE9抑制剂及其用途



(I)

(57) **Abstract:** The present invention relates to the technical field of medicines, and in particular, to a PDE9 inhibitor compound represented by formula (I) or pharmaceutically acceptable salts, isomers, deuterated compounds, metabolites and prodrugs thereof. The present invention also relates to pharmaceutical preparations and pharmaceutical compositions of these compounds, and applications thereof. X_1, X_2, X_3, X_4, R_1, R_2, ring A, L, and m are as defined in the description. The compounds of the present invention can be used for preparing drugs for treating or preventing related diseases mediated by PDE9. (I)

(57) 摘要: 本发明属于医药技术领域，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、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药，本发明还涉及这些化合物的药物制剂、药物组合物及其应用。X_1、X_2、X_3、X_4、R_1、R_2、环A、L和m如说明书中所定义。本发明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。(I)

WO 2020/151636 A1

PDE9 抑制剂及其用途

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、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药及其应用。

背景技术

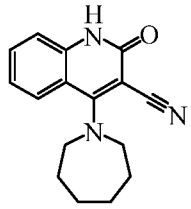
磷酸二酯酶（phosphodiesterase, PDEs）是一类蛋白酶，能选择性的降解体内重要的第二信使 cGMP（环磷酸鸟苷）和 cAMP（环磷酸腺苷），从而参与体内重要的生理过程。依据基因的序列同源性和对 cGMP 或 cAMP 的选择性，PDEs 可分为（PDE1~PDE11）11 个成员。其中，PDE9A 是 PDE 家族中的重要一员，其广泛表达于睾丸、大脑、小肠、骨肌、心脏、肺、胸腺和胰脏。随着近几年的研究深入，已有多篇文献报道和临床数据证明，PDE9A 抑制剂用于治疗由于中枢神经系统紊乱导致的认知损害方面的疾病，比如老年痴呆症和精神分裂症、大脑的神经变性过程疾病。cAMP 和 cGMP 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（Km）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（WO2008139293A1，实施例 111）和 BI 公司的 BI-409306（WO2009121919 A1，Exp.51），目前两个化合物正处于临床研究阶段。

另外，Merck 也在专利 WO2017019723A1、WO2017019726A1 和 WO2017019724A1 中报道了一些具有 PDE9 抑制作用的化合物。如专利 WO2017019723A1 中的化合物 I-8，其结构如下：



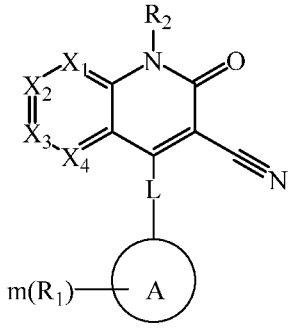
(I-8)

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、异构体和氘代化合物，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（如良好的体内外药代动力学性质、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。

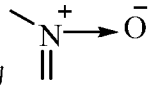
本发明的技术方案如下：

通式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药：

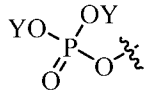


（I）

其中，X_1、X_2、X_4 分别独立地选自 CR'或 N，X_3 选自 CR_3 或 N，且 X_1、X_2、X_3、X_4 中



至少一个为 N，N 杂原子可以任选被氧化为 ；

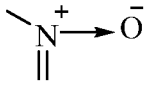
R'、R_3 在每次出现时分别独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基氨基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-6} 烷基磺酰基、C_{1-6} 烷基硫基、C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、芳基、C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、C_{1-6} 烷氨羰基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨羰基、4-6 元杂环基羰基和 5-6 元杂芳基-氧基，其中所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基氨基、$(C_{1-6}$ 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、5-6 元杂芳基、芳基、C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、C_{1-6} 烷氨羰基、$(C_{1-6}$ 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 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_{3-6} 环烷基羰氧基、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、、未被取代或任选被一至多个独立的取代基取代的 4-6 元杂环基、未被取代或任选被一至多个独立的取代基取代的杂芳基的基团取代；

上述任选被一至多个独立的取代基取代的 4-6 元杂环基、任选被一至多个独立的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；

Y 选自金属离子或有机铵离子；优选为 Na^+、K^+、NH_4^+；

L 为键、-NH-(CH_2)t-，t 为 0、1、2 或 3；

环 A 为 3-12 元杂环基、5-10 元杂芳基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基，其中所

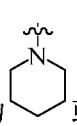
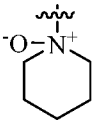
述 3-12 元杂环基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合，S 原子可任选被氧化为 S(O)或 $S(O)_2$，C 原子可任选被氧化为 C(O)，N 杂原子可以被任选氧化为 ，所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合；

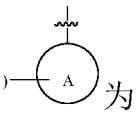
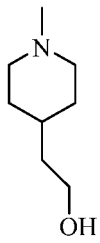
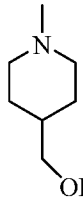
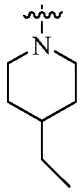
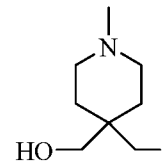
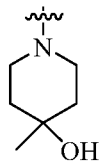
每个 R_1 分别独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基氨基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-6} 烷基磺酰基、C_{1-6} 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基氨基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6}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

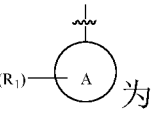
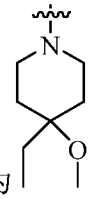
m 为 0、1、2 或 3；

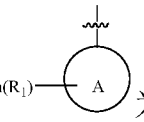
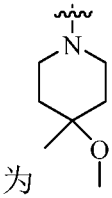
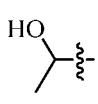
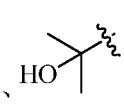
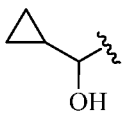
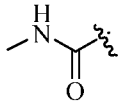
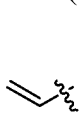
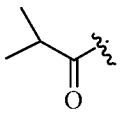
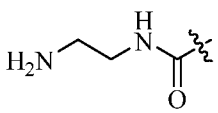
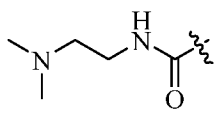
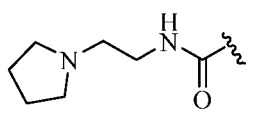
R_2 选自氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基；

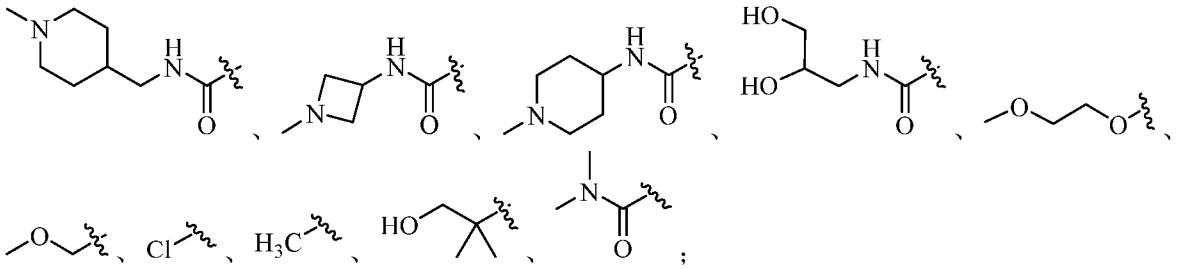
条件是，

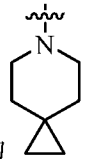
(1)当 X_2 为 N，X_1 为 CH，X_3 为 CR_3，X_4 为 CH 时，环 A 为  或 ，

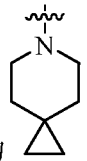
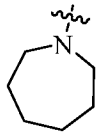
(i)当  为 、、、、、 时，R_3 不为 H；

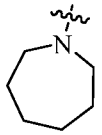
(ii) 当  为  时，R_3 不为 Cl；

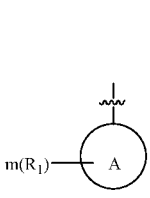
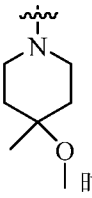
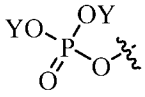
(iii) 当  为  时，R_3 不为 H、、、、、、、、、、、

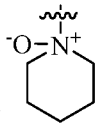


(2)当 X_2、X_4 分别为 N，X_1 为 CH，X_3 为 CR_3，且环 A 为 ，m 为 0 时，R_3 不为甲基硫基；

(3)当 X_4 为 N，X_1、X_2 分别为 CH，X_3 为 CR_3，且环 A 为 、，m 为 0 时，R_3 不为氢；

(4)当 X_1 为 N，X_2、X_4 为 CR’，X_3 为 CR_3，且环 A 为吡咯烷基、，m 为 0 时，R_2 不为 H、C_{1-6} 烷基。

优选地，当 X_2 为 N，X_1 为 CH，X_3 为 CR_3，X_4 为 CH，为时，R_3 选自异丙基、环丙基、羟甲基、、、C_{1-6} 烷基羰基，C_{1-6} 烷基羰氧基 C_{1-6} 烷基，被  取代的 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基羰氧基 C_{1-6} 烷基，氘代 C_{1-6} 烷基；

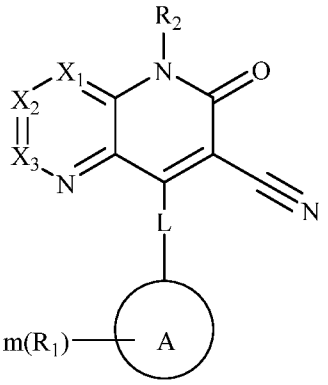
优选地，当 X_2 为 N，X_1 为 CH，X_3 为 CR_3，X_4 为 CH 时，环 A 为 。

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

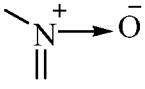
在另一优选例中，X_4 为 N，X_1、X_2 分别独立地为 CR’，X_3 为 CR_3。

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

本发明的一些实施方式涉及式（II）所示的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药，



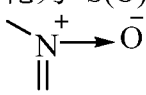
（II）

其中，X_1、X_2 分别独立地选自 CR'或 N，X_3 选自 CR_3 或 N，N 杂原子可以任选被氧化为 ；

R'、R_3 在每次出现时分别独立地选自氢、氘、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、5-6 元杂芳基、芳基、C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、C_{1-6} 烷氨羰基、$(C_{1-6}$ 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、$(C_{1-6}$ 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、5-6 元杂芳基、芳基、C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、C_{1-6} 烷氨羰基、$(C_{1-6}$ 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 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_{3-6} 环烷基羰氧基、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、未被取代或任选被一至多个独立的取代基取代的 4-6 元杂环基、未被取代或任选被一至多个独立的取代基取代的杂芳基的基团取代；

上述任选被一至多个独立的取代基取代的 4-6 元杂环基、任选被一至多个独立的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、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 $S(O)_2$，C 原子可任选被氧化为 C(O)，N 杂原子可以任选被氧化为 ，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；

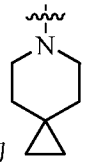
每个 R_1 分别独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基氨基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-6} 烷基磺酰基、C_{1-6} 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基氨基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6}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

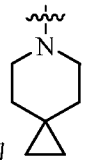
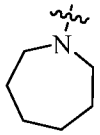
基和 5-10 元杂芳基未被取代或任选被选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基氨基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨基、C_{1-6} 烷基羰基氨基和 C_{1-6} 烷基磺酰氨基的基团取代；

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；

条件是

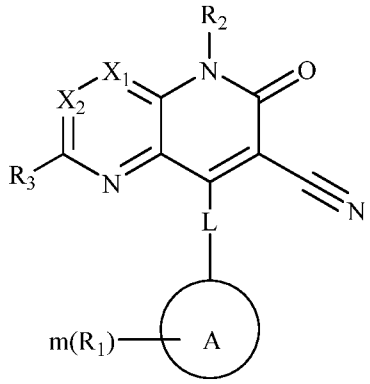
(1)当 X_2 为 N，X_1 为 CH，X_3 为 CR_3，且环 A 为 ，m 为 0 时，R_3 不为甲基硫基；

(2)当 X_1、X_2 分别为 CH，X_3 为 CR_3，且环 A 为 、，m 为 0 时，R_3 不为氢。

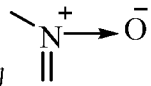
在另一优选例中，X_1、X_2 分别独立地为 CR'，X_3 为 CR_3。

在另一优选例中，X_2 地为 N，X_1 为 CR'，X_3 为 CR_3。

本发明的一些实施方式涉及通式（III）所示的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药，



（III）

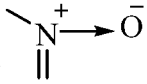
其中，X_1、X_2 分别独立地选自 CR'或 N，N 杂原子可以任选被氧化为 ；

R'、R_3 在每次出现时分别独立地选自氢、氘、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、5-6 元杂芳基、芳基、C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、C_{1-6} 烷氨羰基、$(C_{1-6}$ 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、$(C_{1-6}$ 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、5-6 元杂芳基、芳基、C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、C_{1-6} 烷氨羰基、$(C_{1-6}$ 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 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_{3-6}环烷基羰氧基、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、未被取代或任选被一至多个独立的取代基取代的4-6元杂环基、未被取代或任选被一至多个独立的取代基取代的杂芳基的基团取代；

上述任选被一至多个独立的取代基取代的4-6元杂环基、任选被一至多个独立的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；

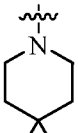
环A为3-12元杂环基、5-10元杂芳基、3-12元环烷基、3-12元环烯基，所述3-12元杂环基的杂原子选自O、S、N中的一种或其任意组合，S原子可任选被氧化为S(O)或$S(O)_2$，C原子可任选被氧化为C(O)，N杂原子可以任选被氧化为 ，所述5-10元杂芳基的杂原子选自O、S、N中的一种或其任意组合；

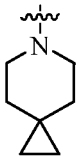
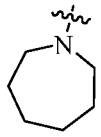
每个R_1分别独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、芳基和5-10元杂芳基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}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

条件是

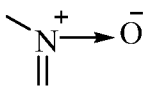
(1)当X_2为N，X_1为CH，且环A为 ，m为0时，R_3不为甲基硫基；

(2)当X_1、X_2分别为CH，且环A为 、，m为0时，R_3不为氢。

在另一优选例中，X_1、X_2分别独立地为CR’。

在另一优选例中，X_2地为N，X_1为CR’。

本发明的一些实施方式涉及式（I）、（II）、（III）所示的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药，

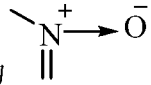
其中，X_1、X_2分别独立地选自CR’或N，N杂原子可以任选被氧化为 ，；

R’、R_3在每次出现时分别独立地选自氢、氘、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

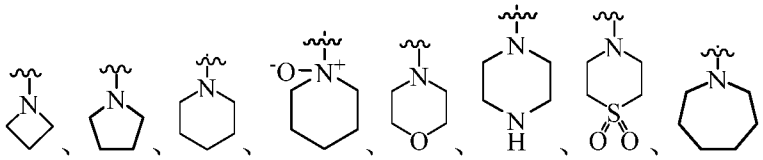
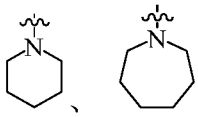
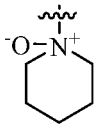
C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环基、5-6元杂芳基、芳基、C_{1-6}烷羰基、氨基羰基、C_{1-6}烷氨羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨羰基、4-6元杂环基羰基和5-6元杂芳基-氧基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环基、5-6元杂芳基、芳基、C_{1-6}烷羰基、氨基羰基、C_{1-6}烷氨羰基、$(C_{1-6}$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_{3-6}环烷基羰氧基、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、未被取代或任选被一至多个独立的取代基取代的4-6元杂环基和未被取代或任选被一至多个独立的取代基取代的杂芳基的基团取代；

上述任选被一至多个独立的取代基取代的4-6元杂环基、任选被一至多个独立的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；

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$S(O)_2$，C原子可任选被氧化为C(O)，N杂原子可以任选被氧化为 ；

优选地，环A为4-7元含氮饱和单杂环基，进一步优选为：

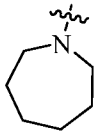
，更进一步优选为、和；

每个R_1分别独立地选自氢、氘、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一至多个选自羟基、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；

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；

m为0、1或2；

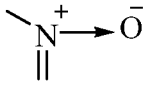
条件是，

当 X_1、X_2 分别为 CH，且环 A 为 ，m 为 0 时，R_3 不为氢。

在另一优选例中，X_1、X_2 分别独立地为 CR'。

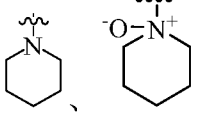
在另一优选例中，X_2 地为 N，X_1 为 CR'。

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

其中，X_1、X_2 分别独立地选自 CR'或 N，N 杂原子可以任选被氧化为 ；

R'、R_3 在每次出现时分别独立地选自氢、氘、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基、5-6 元杂芳基、芳基、C_{1-4} 烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{1-4} 烷氨羰基、C_{1-4} 烷羰基、$(C_{1-4}$ 烷基$)_2$ 氨基羰基和氨基羰基，其中所述 C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基、5-6 元杂芳基、芳基、C_{1-4} 烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{1-4} 烷氨羰基、C_{1-4} 烷羰基、$(C_{1-4}$ 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、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{3-6} 环烷基、C_{1-6} 烷羰氧基、C_{3-6} 环烷基羰氧基、C_{1-4} 烷基氨基、$(C_{1-4}$ 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；

L 为键；

环 A 为 、；

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

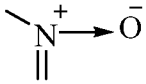
m 为 0、1 或 2；

R_2 选自氢、C_{1-4} 烷基。

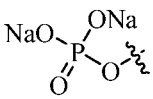
在另一优选例中，X_1、X_2 分别独立地为 CR'。

在另一优选例中，X_2 地为 N，X_1 为 CR'。

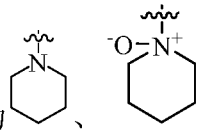
本发明的一些实施方式涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药，

其中，X_2 为 N，X_3 为 CR_3，X_1 和 X_4 分别独立地为 CR'，N 杂原子可以任选被氧化为 ；

R'选自氢、氘、C_{1-4} 烷基；

R_3 选自异丙基、环丙基、羟甲基、、、C_{1-6} 烷基羰基，C_{1-6} 烷基羰氧基 C_{1-6} 烷基，被  取代的 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基羰氧基 C_{1-6} 烷基，氘代 C_{1-6} 烷基；

L 为键；

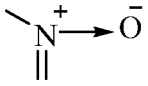
环 A 为、；

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

R_2 选自氢、C_{1-4} 烷基；

m 为 0、1 或 2。

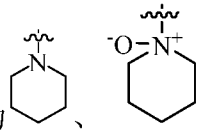
本发明的一些实施方式涉及式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药，

其中，X_2 为 N，X_3 为 CR_3，X_1 和 X_4 分别独立地为 CR’，N 杂原子可以任选被氧化为；

R’选自氢、氘、C_{1-4} 烷基；

R_3 选自 C_{1-4} 烷基，优选地，R_3 选自甲基、乙基；

L 为键；

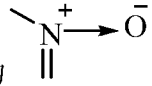
环 A 为、；

每个 R_1 分别独立地选自氢、氘、羟基、C_{1-4} 烷基；

R_2 选自氢、C_{1-4} 烷基；

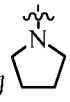
m 为 0、1 或 2。

本发明的一些实施方式涉及式（I）、（II）、（III）所示的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药，

其中，X_1、X_2 分别独立地选自 CR’或 N，N 杂原子可以任选被氧化为；

R’、R_3 在每次出现时分别独立地选自氢、氘、氨基、羧基、氰基、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基氨基、$(C_{1-4}$ 烷基$)_2$ 氨基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 烷基磺酰基、C_{1-4} 烷基硫基、C_{3-6} 环烷基、4-6 元含氮杂环基、5-6 元杂芳基、芳基、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、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} 烷基磺酰基、C_{1-4} 烷基硫基、C_{3-6} 环烷基、4-6 元含氮杂环基、5-6 元杂芳基、芳基、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、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、C_{1-4} 烷羰氧基、C_{3-6} 环烷基羰氧基、C_{3-6} 环烷基和未被取代或被一至多个独立的 C_{1-4} 烷基取代的 4-6 元杂环基的基团取代；

L 为键；

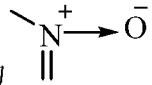
环 A 为；

R_2 选自氢、C_{1-4} 烷基；

每个 R_1 分别独立地选自氢、氘、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；

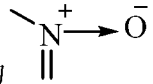
本发明的一些实施方式涉及式（I）、（II）、（III）所示的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药，

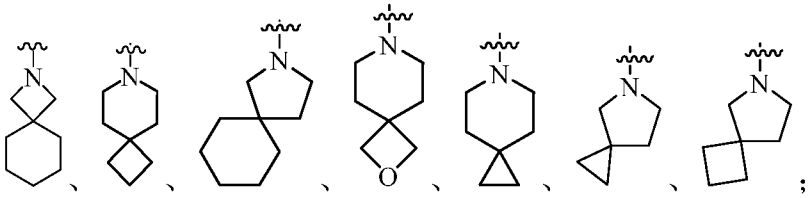
其中，X_1、X_2分别独立地选自CR'或N，N杂原子可以任选被氧化为 ；

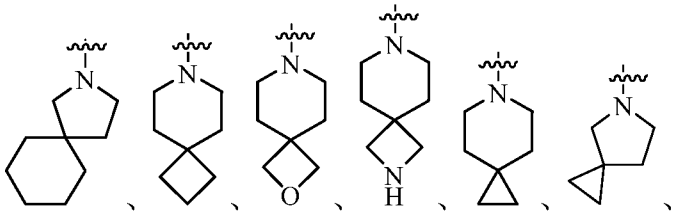
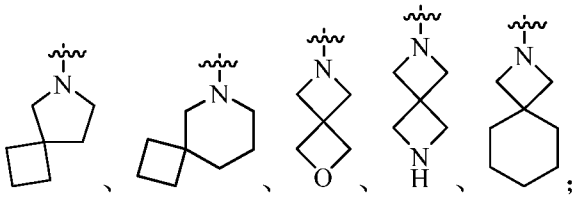
L为键；

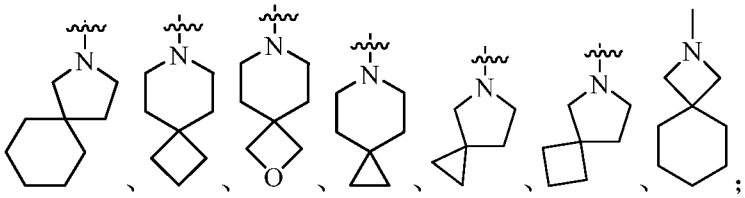
R'、R_3在每次出现时分别独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基氨基、$(C_{1-4}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-4}烷基磺酰基、C_{1-4}烷基硫基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环基、5-6元杂芳基、芳基、C_{1-4}烷羰基、氨基羰基、C_{1-4}烷氨羰基、$(C_{1-4}$烷基$)_2$氨羰基、4-6元杂环基羰基和5-6元杂芳基-氧基，其中所述C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基氨基、$(C_{1-4}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-4}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-4}烷基磺酰基、C_{1-4}烷基硫基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环基、5-6元杂芳基、芳基、C_{1-4}烷羰基、氨基羰基、C_{1-4}烷氨羰基、$(C_{1-4}$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_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氧C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基氨基、$(C_{1-4}$烷基$)_2$氨基、C_{1-4}烷基羰基氨基、C_{1-4}烷基磺酰氨基、C_{1-4}烷羰氧基、C_{3-6}环烷基羰氧基、C_{3-6}环烷基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-4}烷基、C_{2-6}烯基、卤代C_{1-4}烷氧基、未被取代或任选被一至多个独立的取代基取代的4-6元杂环基和未被取代或任选被一至多个独立的取代基取代的杂芳基的基团取代；

上述任选被一至多个独立的取代基取代的4-6元杂环基、任选被一至多个独立的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_{1-4}烷基和C_{1-4}烷氧基；

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$S(O)_2$，C原子可任选被氧化为C(O)，N杂原子可以任选被氧化为 ；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：



在一些实施方式中，环 A 选自、；

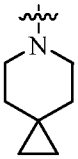
进一步优选地，环 A 选自；

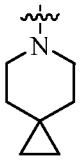
每个 R_1 分别独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基氨基、$(C_{1-4}$ 烷基$)_2$ 氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-4} 烷基磺酰基、C_{1-4} 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基，其中所述 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基氨基、$(C_{1-4}$ 烷基$)_2$ 氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-4} 烷基磺酰基、C_{1-4} 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_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷氧 C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基氨基、$(C_{1-4}$ 烷基$)_2$ 氨基、C_{1-4} 烷基羰基氨基和 C_{1-4} 烷基磺酰氨基的基团取代；

R_2 选自氢、C_{1-4} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、卤代 C_{1-4} 烷基；

m 为 0、1 或 2；

条件是

(1)当 X_2 为 N，X_1 为 CH，且环 A 为 ，m 为 0 时，R_3 不为甲基硫基；

(2)当 X_1、X_2 分别为 CH，且环 A 为 ，m 为 0 时，R_3 不为氢。

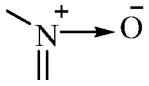
在另一优选例中，X_1、X_2 分别独立地为 CR’。

在另一优选例中，X_2 地为 N，X_1 为 CR’。

本发明的一些实施方式涉及式（I）、（II）、（III）所示的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药，

其中，

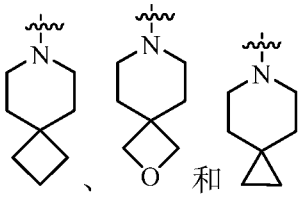
X_2、 X_4 分别独立地为 CR’或 N，X_3 选自 CR_3 或 N，N 杂原子可以任选被氧化为


；

R’、R_3 在每次出现时分别独立地选自氢、氘、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} 烷氨羰基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷基硫基、C_{1-4} 烷基磺酰基、C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、芳基，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} 烷氨羰基、C_{1-4} 烷基硫基、C_{1-4} 烷基磺酰基、C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、芳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、C_{3-6} 环烷基、C_{1-6} 烷羰氧基、C_{3-6} 环烷基羰氧基、C_{1-4} 烷羰氧基的基团取代；

L 为键；

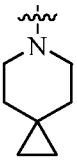
R_2 选自氢、C_{1-4} 烷基；

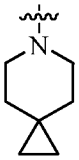
环 A 选自 、和；

m 为 0、1 或 2；

每个 R_1 分别独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、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、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-4} 烷基磺酰基、C_{1-4} 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_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基氨基、$(C_{1-4}$ 烷基$)_2$ 氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-4} 烷基磺酰基、C_{1-4} 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_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷氧 C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基氨基、$(C_{1-4}$ 烷基$)_2$ 氨基、C_{1-4} 烷基羰基氨基和 C_{1-4} 烷基磺酰氨基的基团取代；

条件是

(1)当 X_2 为 N，X_1 为 CH，且环 A 为 ，m 为 0 时，R_3 不为甲基硫基；

(2)当 X_1、X_2 分别为 CH，且环 A 为 ，m 为 0 时，R_3 不为氢。

在另一优选例中，X_1、X_2 分别独立地为 CR’。

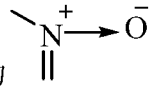
在另一优选例中，X_2 地为 N，X_1 为 CR’。

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、异构

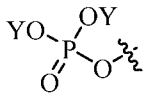
体、氘代化合物、代谢产物和前药，

其中，

X_1、X_2、X_4 分别独立地选自 CR'或 N，X_3 选自 CR_3 或 N，且 X_1、X_2、X_3、X_4 中至少一



个为 N，N 杂原子可以任选被氧化为 ；

R'、R_3 在每次出现时分别独立地选自氢、氘、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、5-6 元杂芳基、芳基、C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、C_{1-6} 烷氨羰基、$(C_{1-6}$ 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、$(C_{1-6}$ 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、5-6 元杂芳基、芳基、C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、C_{1-6} 烷氨羰基、$(C_{1-6}$ 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 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_{3-6} 环烷基羰氧基、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、未被取代或任选被一至多个独立的取代基取代的 4-6 元杂环基和未被取代或任选被一至多个独立的取代基取代的杂芳基的基团取代；

上述任选被一至多个独立的取代基取代的 4-6 元杂环基、任选被一至多个独立的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；

Y 选自金属离子或有机铵离子；优选为 Na^+、K^+、NH_4^+；

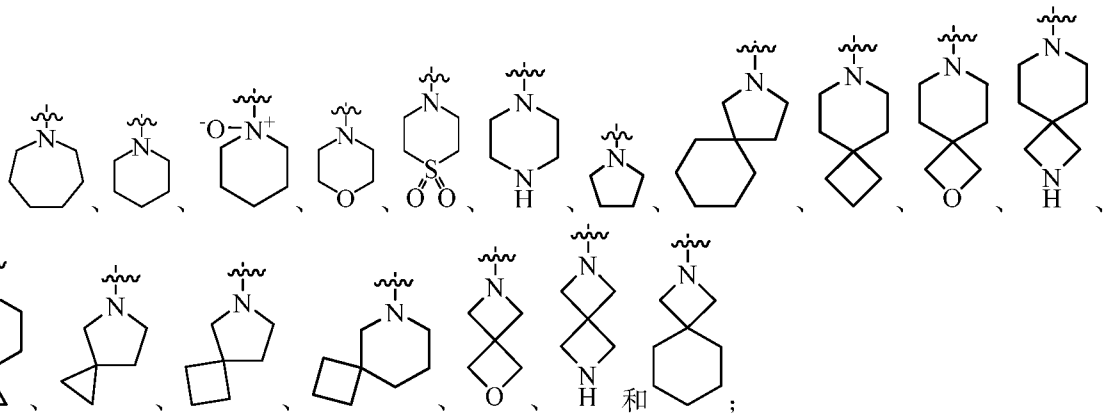
L 为键、-NH-(CH_2)t-，t 为 0、1、2 或 3；

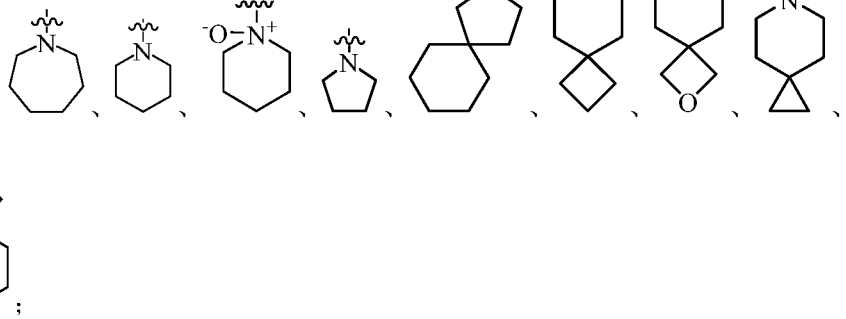
每个 R_1 分别独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基氨基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-6} 烷基磺酰基、C_{1-6} 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基氨基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6}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

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；

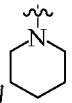
m 为 0、1 或 2；

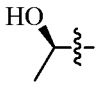
环 A 选自如下基团：



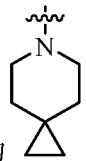
优选地，环 A 选自

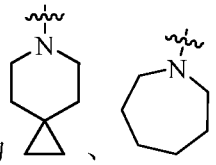
条件是，

(1)当 X_2 为 N，X_1 为 CH，X_3 为 CR_3，X_4 为 CH 时，且环 A 为，

(i)当 R_1 独立地为甲基和甲氧基时，R_3 选自异丙基、环丙基、羟甲基、、；

(ii)当 R_1 独立地为氢、甲基和羟基时，R_3 不为 H；

(2)当 X_2、X_4 分别为 N，X_1 为 CH，X_3 为 CR_3，且环 A 为，m 为 0 时，R_3 不为甲基硫基；

(3)当 X_4 为 N，X_1、X_2 分别为 CH，X_3 为 CR_3，且环 A 为，m 为 0 时，R_3 不为氢；

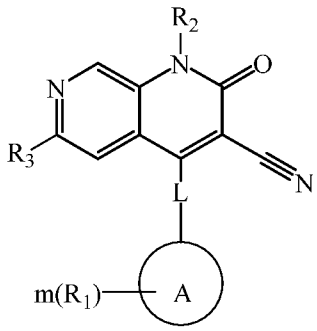
(4)当 X_1 为 N，X_2、X_4 为 CR’，X_3 为 CR_3，且环 A 为吡咯烷基，m 为 0 时，R_2 不为 $C_{1\text{-}6}$ 烷基。

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

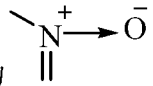
在另一优选例中，X_4 为 N，X_1、X_2 分别独立地为 CR'，X_3 为 CR_3。

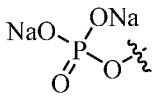
在另一优选例中，X_2 和 X_4 分别独立地为 N，X_1 为 CR'，X_3 为 CR_3。

本发明的一些实施方式涉及式（IV）所示的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药，

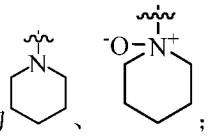


（IV）

其中，X_2 位置的 N 可以被氧化为 ；

R_3 选自氢、氘、氨基、羧基、氰基、卤素、C_{1-6} 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} 烷基磺酰基、C_{1-4} 烷基硫基、C_{3-6} 环烷基、4-6 元含氮杂环基、5-6 元杂芳基、芳基、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、C_{1-4} 烷基氨基、$(C_{1-4}$ 烷基$)_2$ 氨基、C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 烷基磺酰基、C_{1-4} 烷基硫基、C_{3-6} 环烷基、4-6 元含氮杂环基、5-6 元杂芳基、芳基、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、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、C_{1-4} 烷羰氧基、 、C_{3-6} 环烷基羰氧基、C_{3-6} 环烷基和未被取代或被一至多个独立的 C_{1-4} 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；

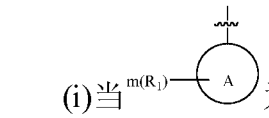
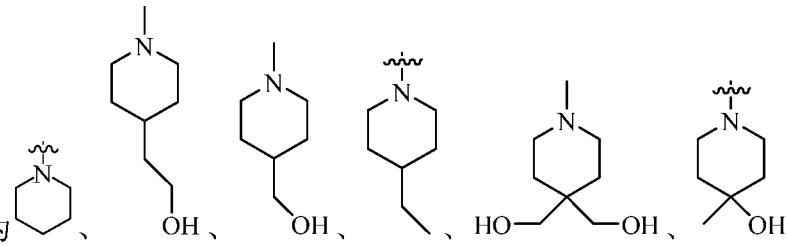
环 A 为 、 ；

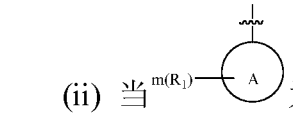
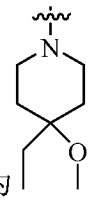
m 为 0、1 或 2；

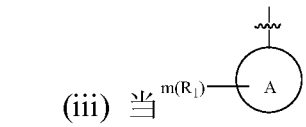
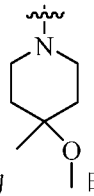
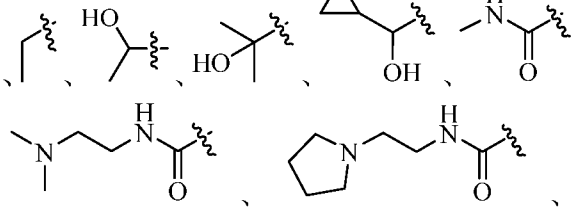
每个 R_1 分别独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基氨基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-6} 烷基磺酰基、C_{1-6} 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基氨基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6}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

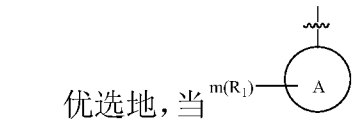
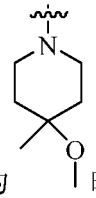
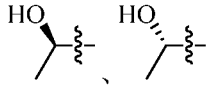
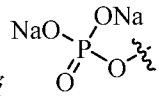
R_2选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、卤代C_{1-6}烷基；

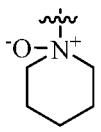
条件是，

(i)当为时，R_3不为H；

(ii) 当为时，R_3不为Cl；

(iii) 当为时，R_3不为H、、、、；

优选地，当为时，R_3选自异丙基、环丙基、羟甲基、、C_{1-6}烷基羰基，C_{1-6}烷基羰氧基C_{1-6}烷基，被取代的C_{1-6}烷基，C_{3-6}环烷基羰氧基C_{1-6}烷基，氘代C_{1-6}烷基；

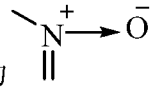
优选地，环A为。

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、异构

体、氘代化合物、代谢产物和前药，

其中，

X_1、X_2、X_4 分别独立地选自 CR'或 N，X_3 选自 CR_3 或 N，且 X_1、X_2、X_3、X_4 中

至少一个为 N，N 杂原子可以任选被氧化为 ；

R'、R_3 在每次出现时分别独立地选自氢、氘、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、5-6 元杂芳基、芳基、C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、C_{1-6} 烷氨羰基、$(C_{1-6}$ 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、$(C_{1-6}$ 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、5-6 元杂芳基、芳基、C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、C_{1-6} 烷氨羰基、$(C_{1-6}$ 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 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_{3-6} 环烷基羰氧基、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、未被取代或任选被一至多个独立的取代基取代的 4-6 元杂环基、未被取代或任选被一至多个独立的取代基取代的杂芳基的基团取代；

上述任选被一至多个独立的取代基取代的 4-6 元杂环基、任选被一至多个独立的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；

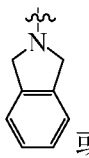
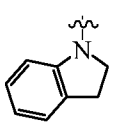
环 A 为 5-10 元杂芳基，所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 O、S、N 中的一种或其任意组合；

每个 R_1 分别独立地选自氢、氘、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 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；

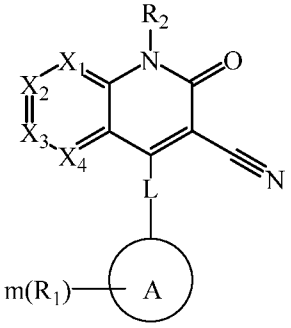
R_2 选自氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基；

更优选地，环 A 为 9-10 元含氮杂芳基。

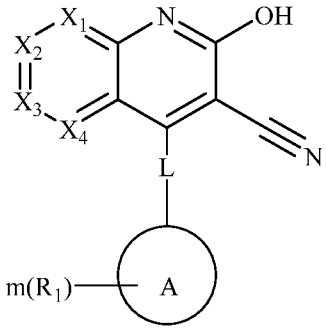
最优选地，环 A 选自  或 。

本发明的一个实施方式，通式（I）、（II）、（III）、（IV）所示的化合物的异构体是指立体异构体和互变异构体。

本发明的一个实施方式，通式（I）所示的结构 R_2 为氢时，具有通式（I’）所示的互变异构体



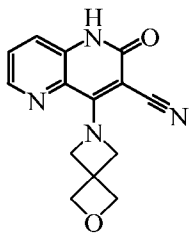
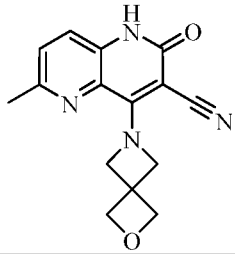
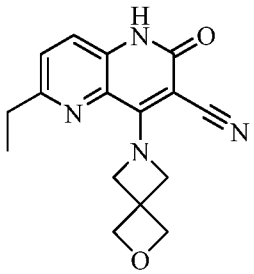
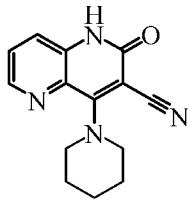
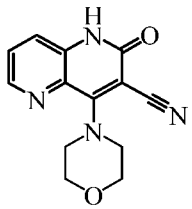
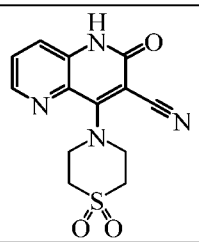
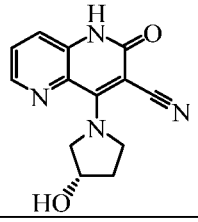
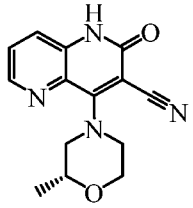
（I）的互变异构体为

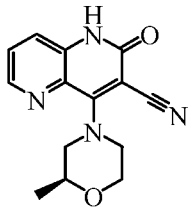
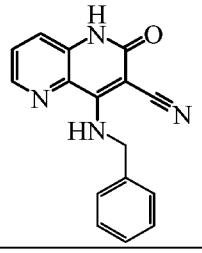
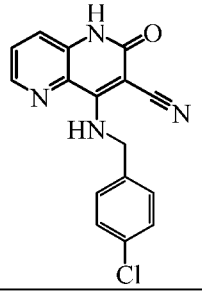
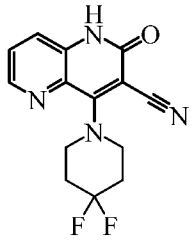
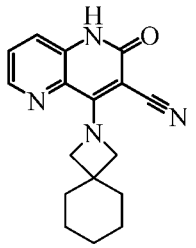
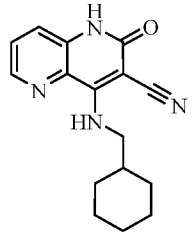
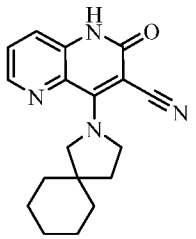
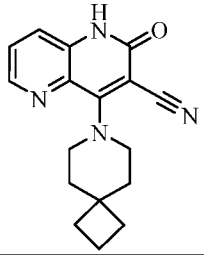
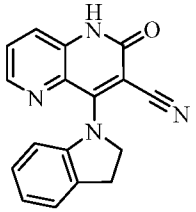
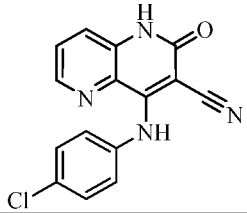
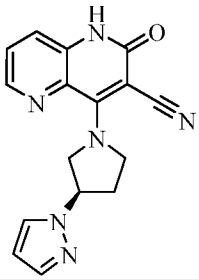
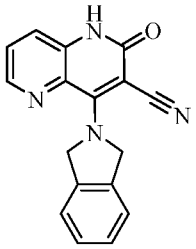


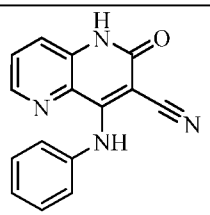
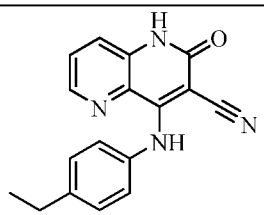
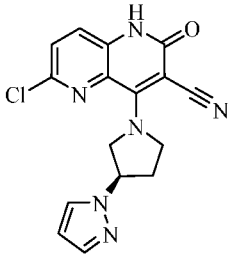
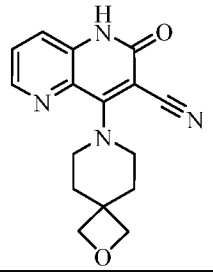
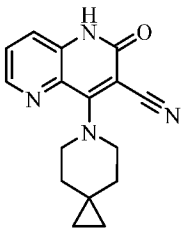
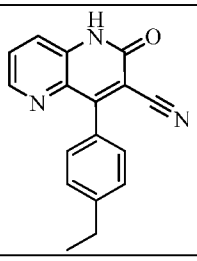
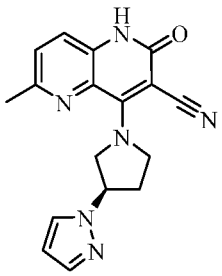
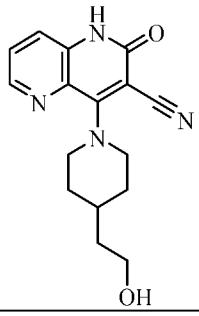
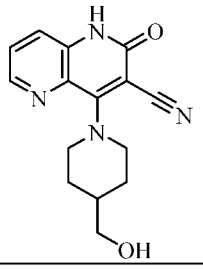
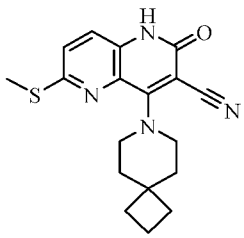
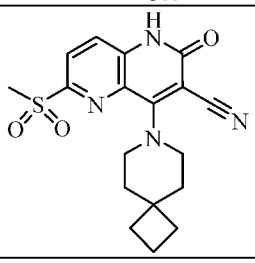
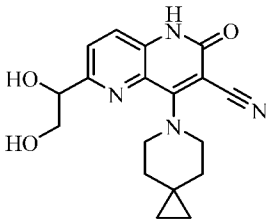
（I’）。

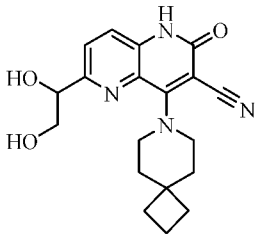
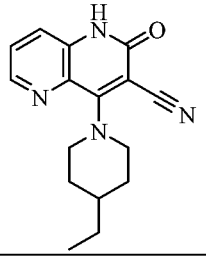
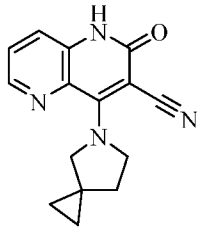
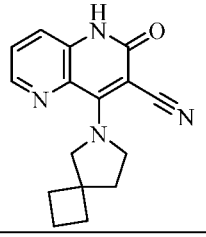
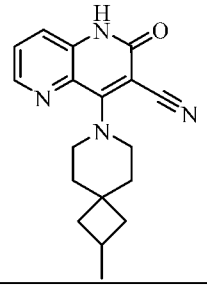
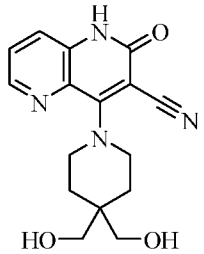
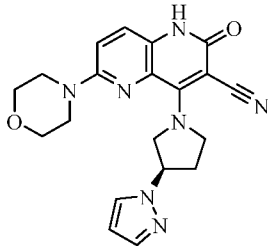
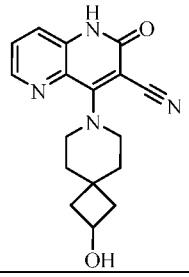
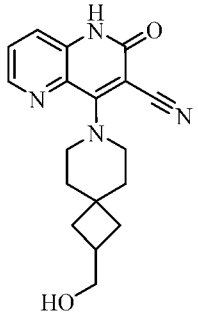
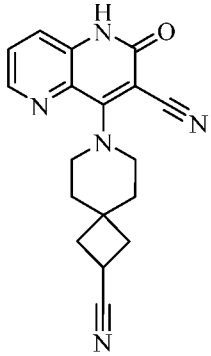
在本发明的一种实施方式中，如前述式（I）、（II）、（III）、（IV）所示的化合物、其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药见表 1：

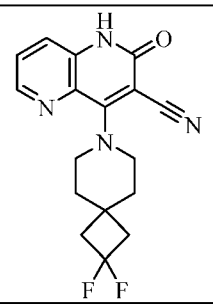
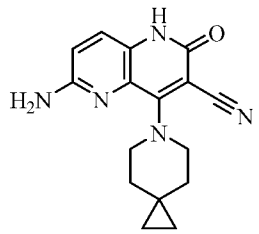
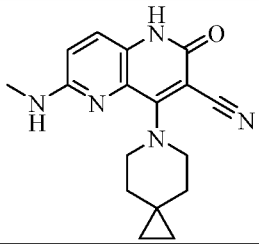
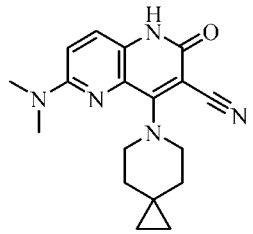
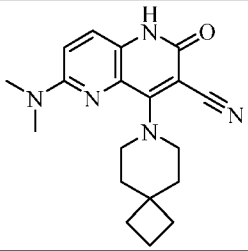
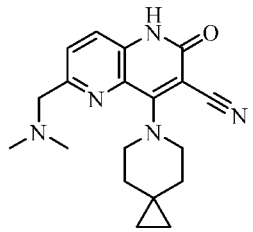
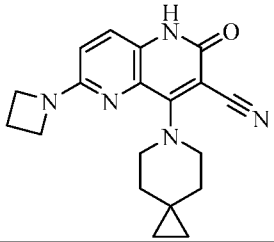
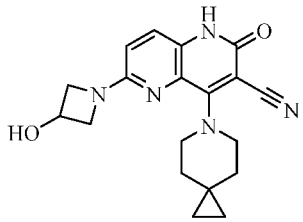
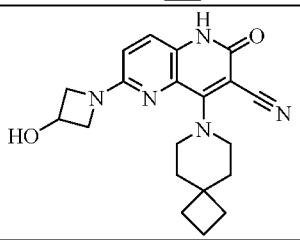
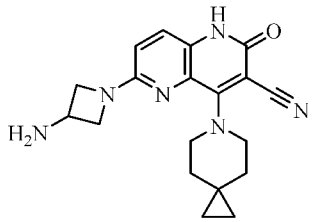
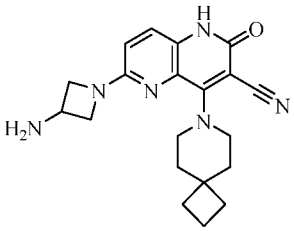
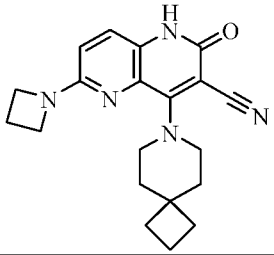
表 1

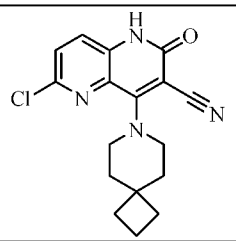
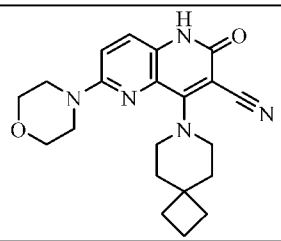
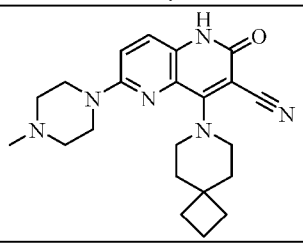
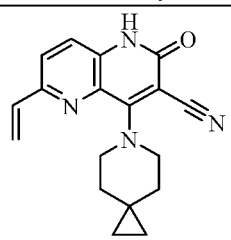
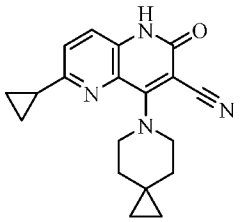
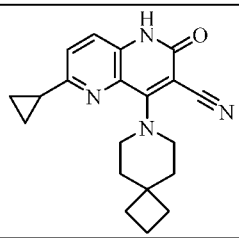
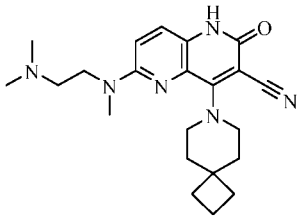
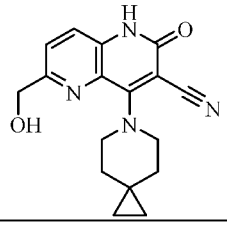
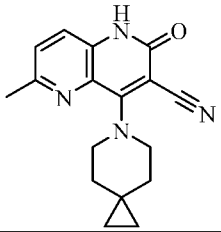
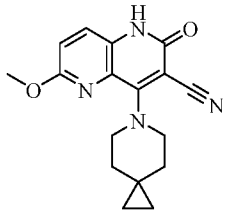
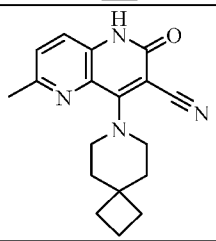
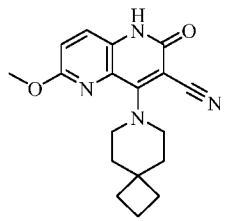
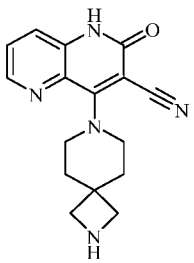
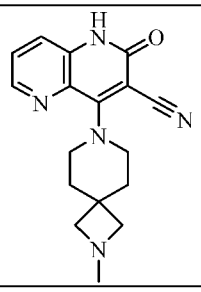
序号	结构	序号	结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

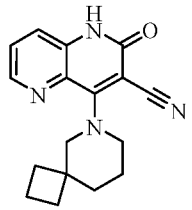
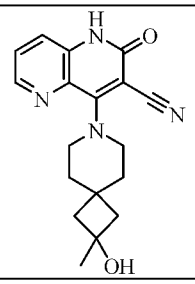
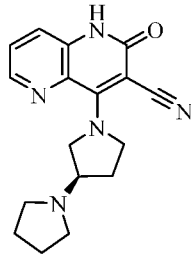
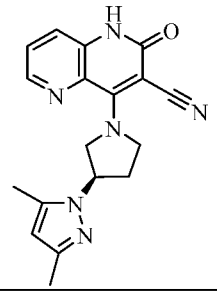
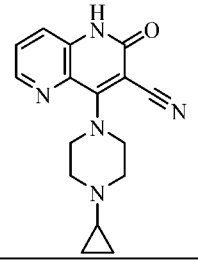
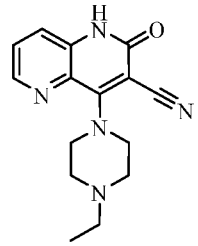
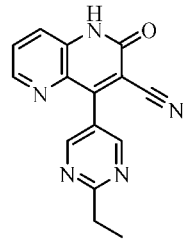
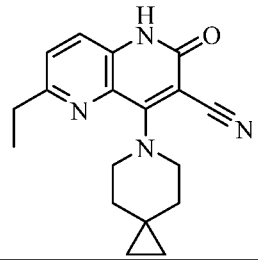
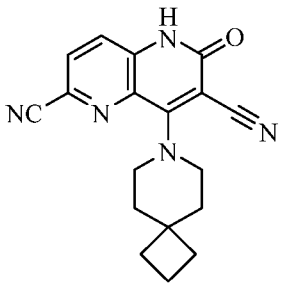
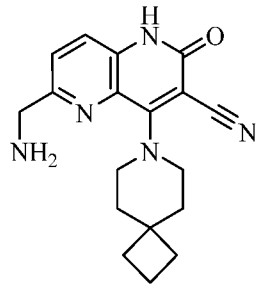
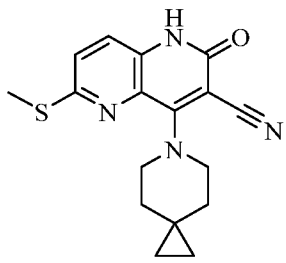
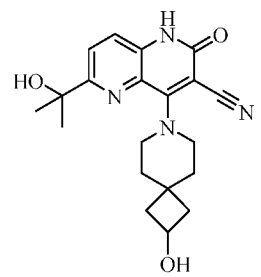
序号	结构	序号	结构
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

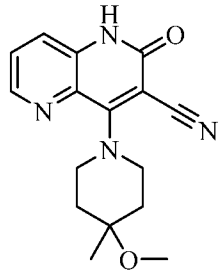
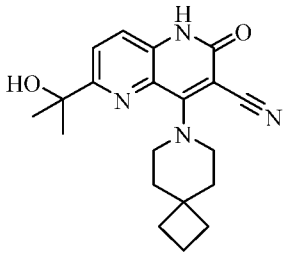
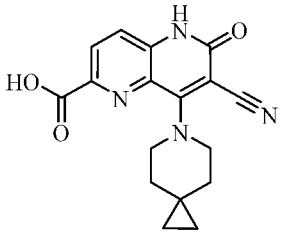
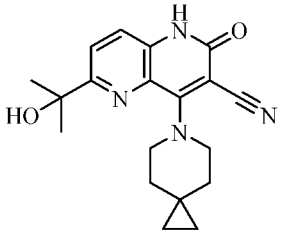
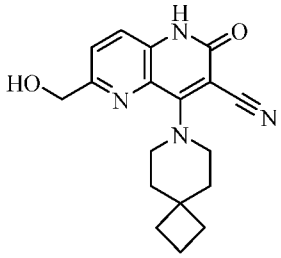
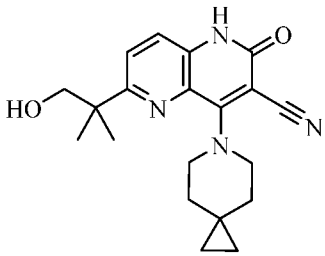
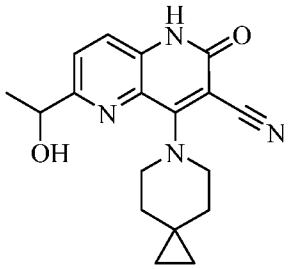
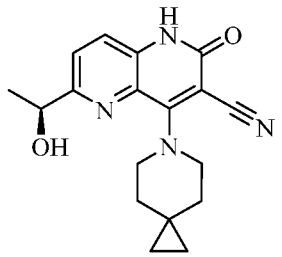
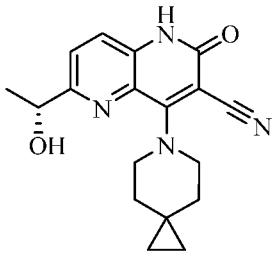
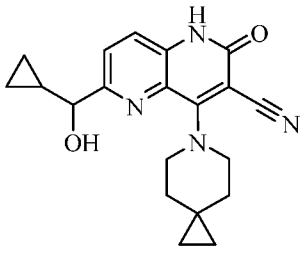
序号	结构	序号	结构
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

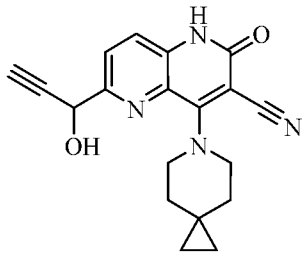
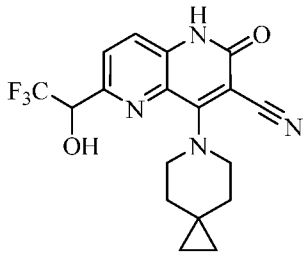
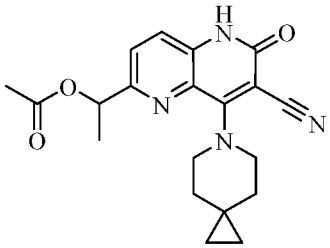
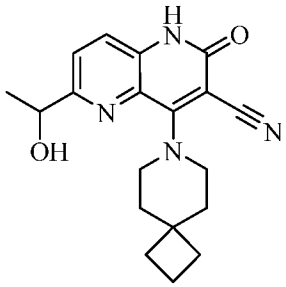
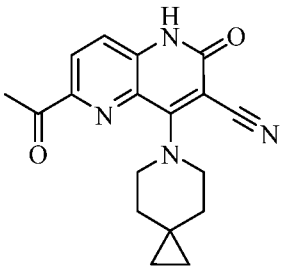
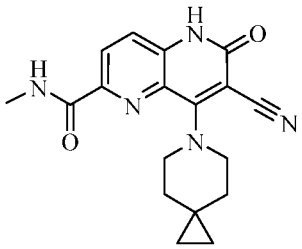
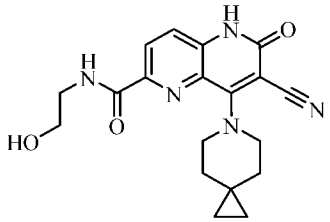
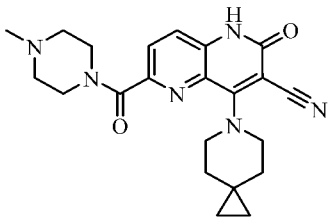
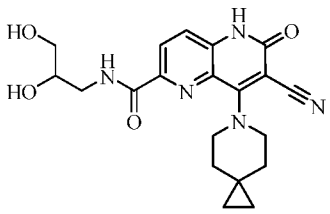
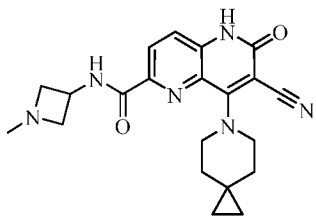
序号	结构	序号	结构
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	

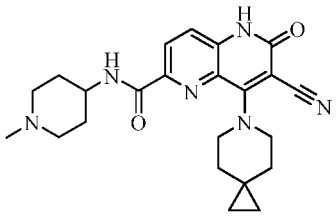
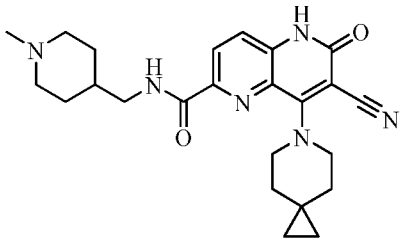
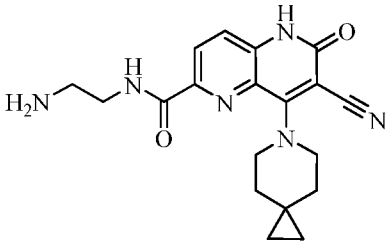
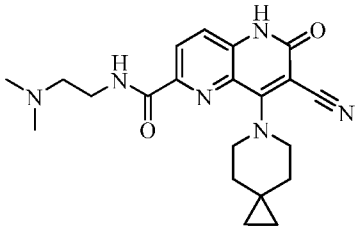
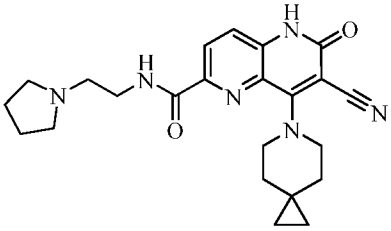
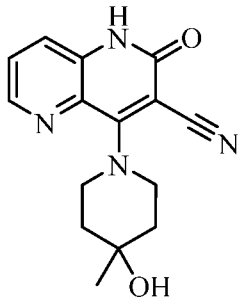
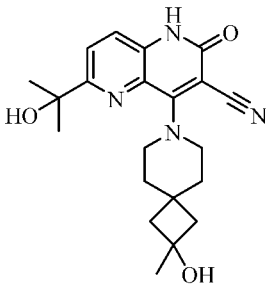
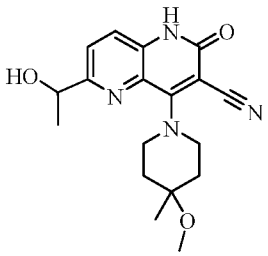
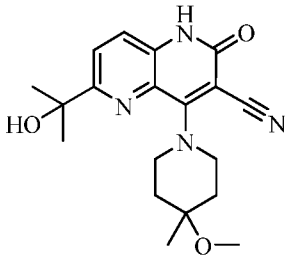
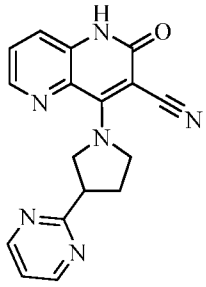
序号	结构	序号	结构
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	

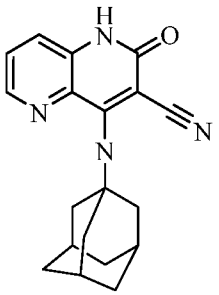
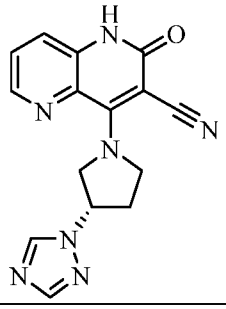
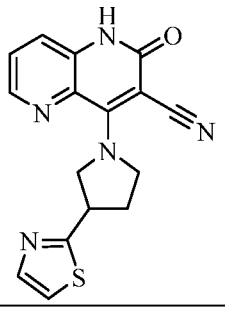
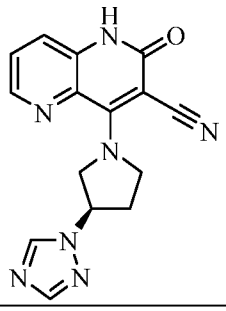
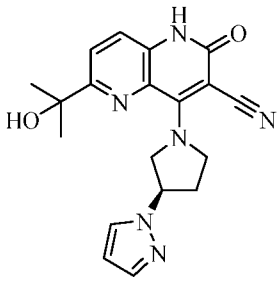
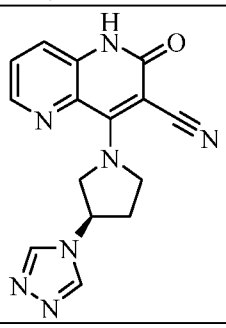
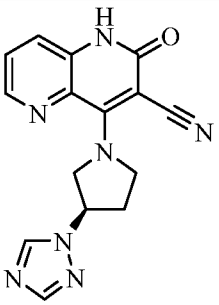
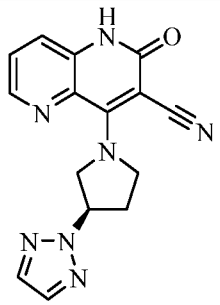
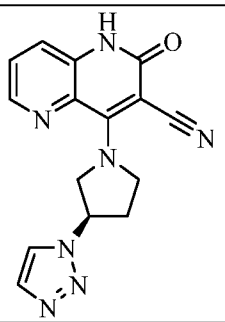
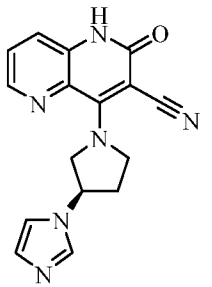
序号	结构	序号	结构
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	

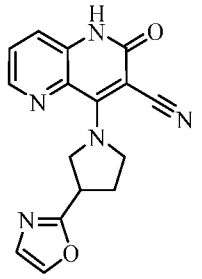
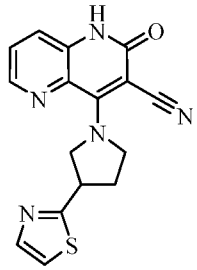
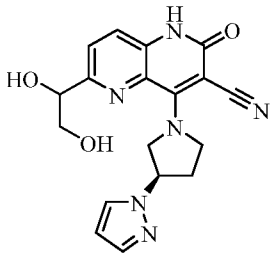
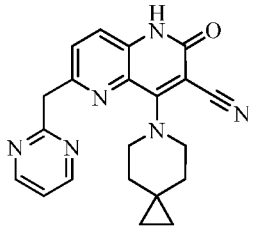
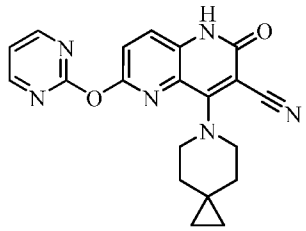
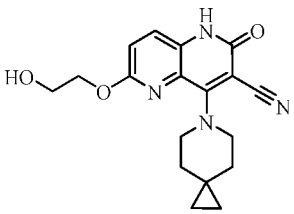
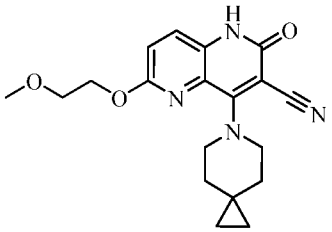
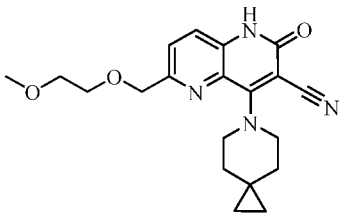
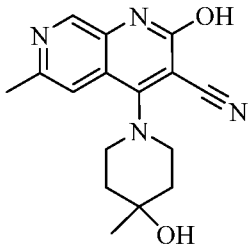
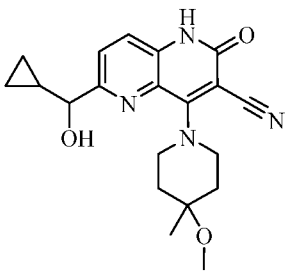
序号	结构	序号	结构
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

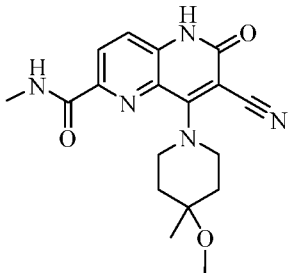
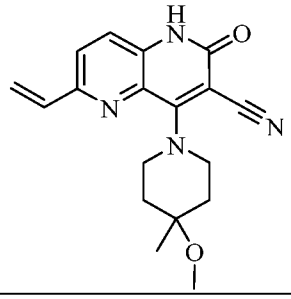
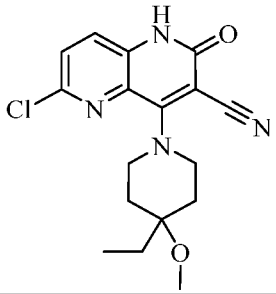
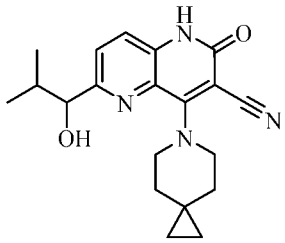
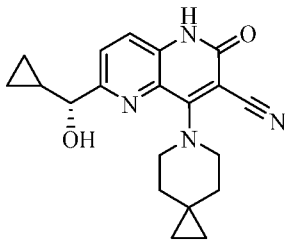
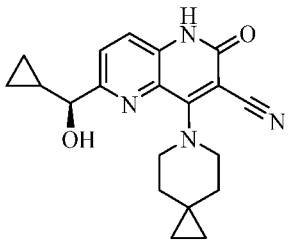
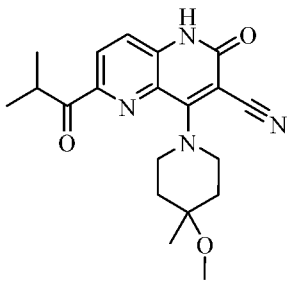
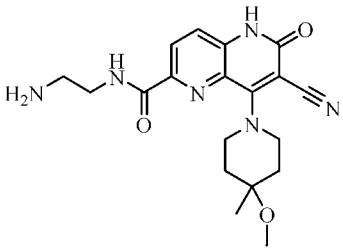
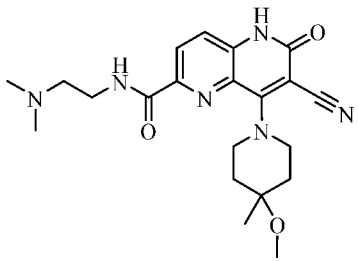
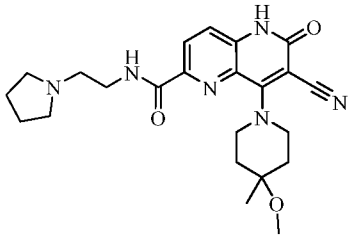
序号	结构	序号	结构
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	

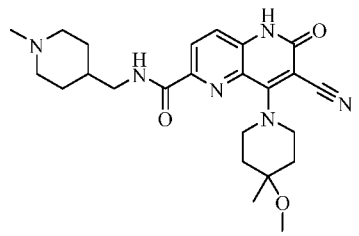
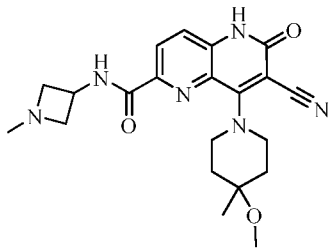
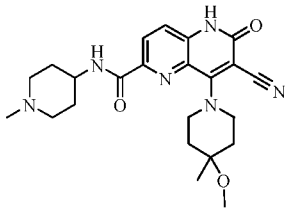
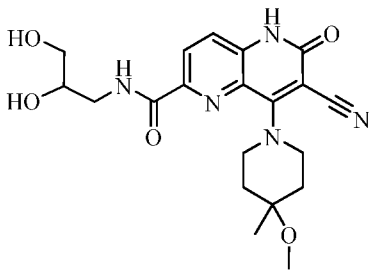
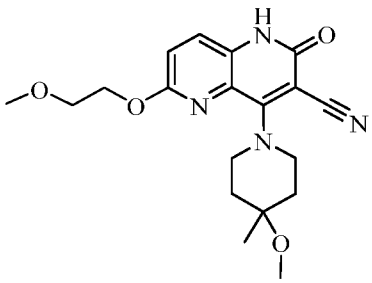
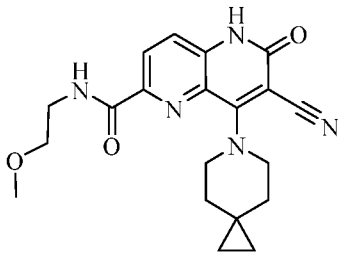
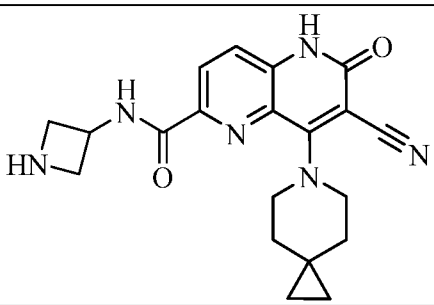
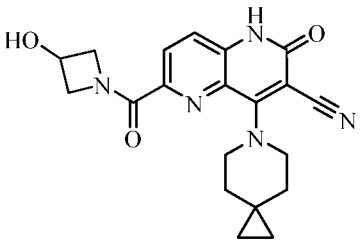
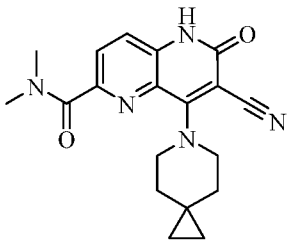
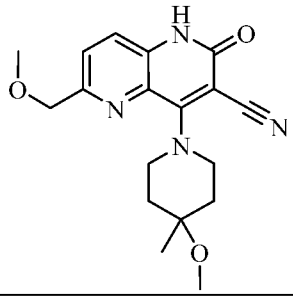
序号	结构	序号	结构
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	

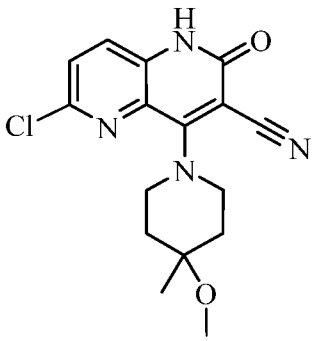
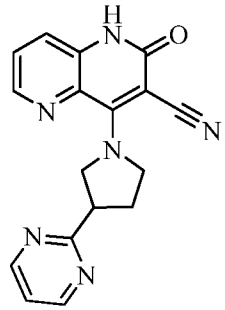
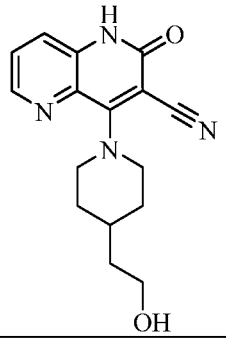
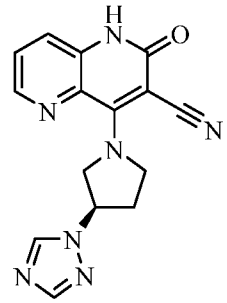
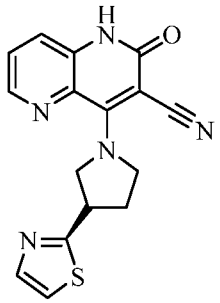
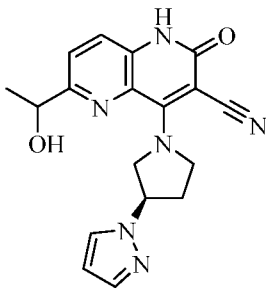
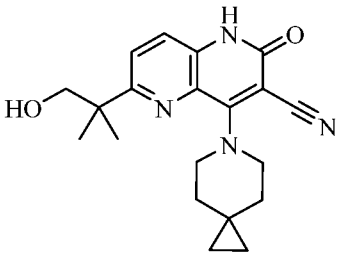
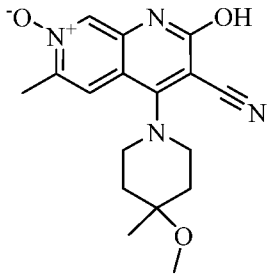
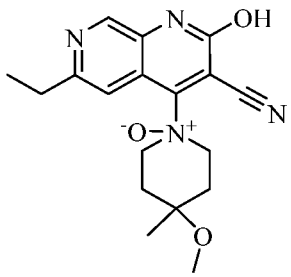
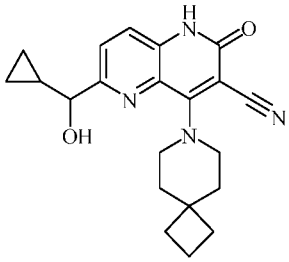
序号	结构	序号	结构
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	

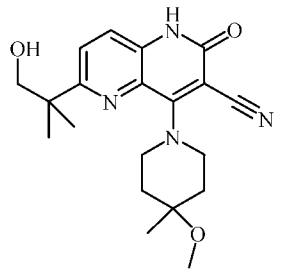
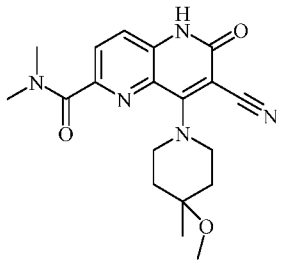
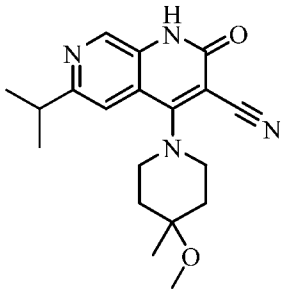
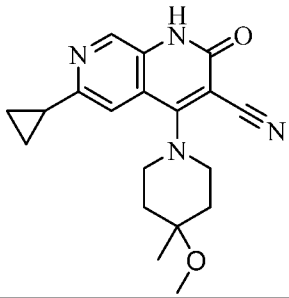
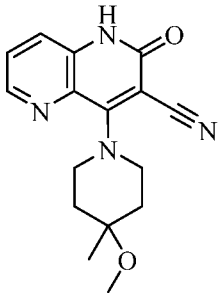
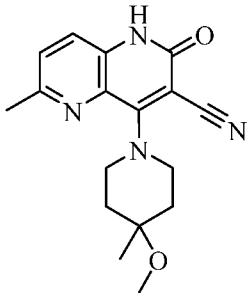
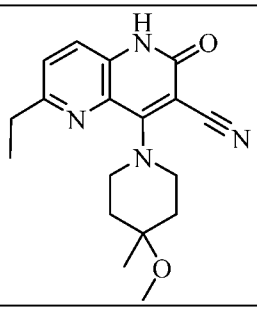
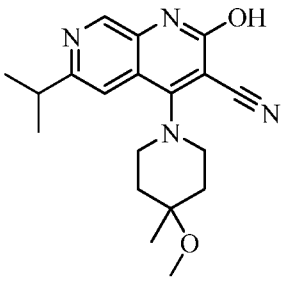
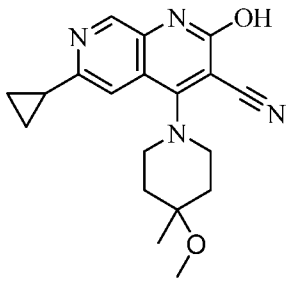
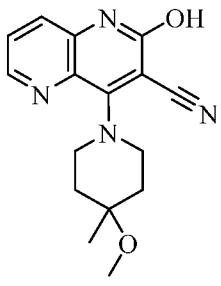
序号	结构	序号	结构
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	

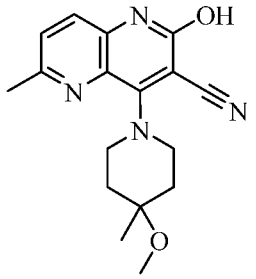
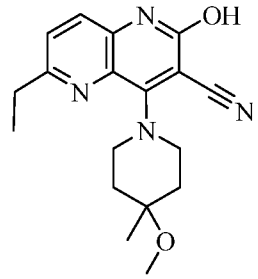
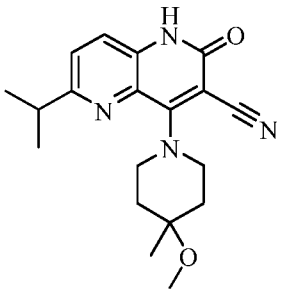
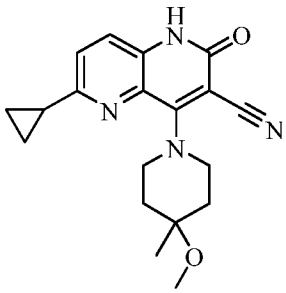
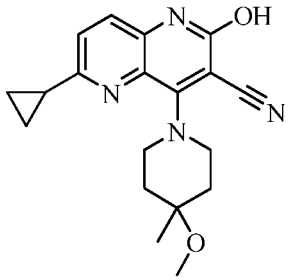
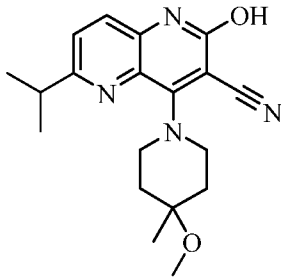
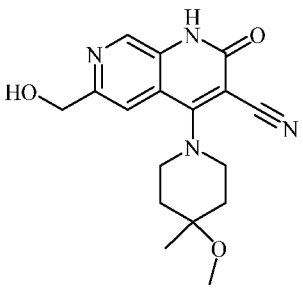
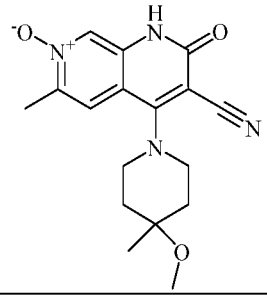
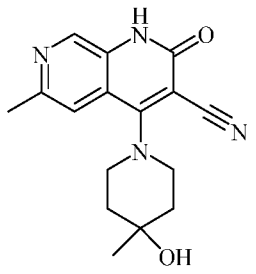
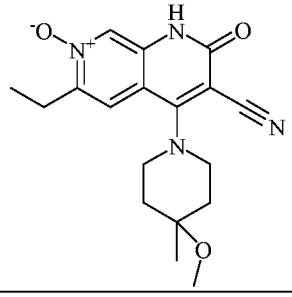
序号	结构	序号	结构
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	

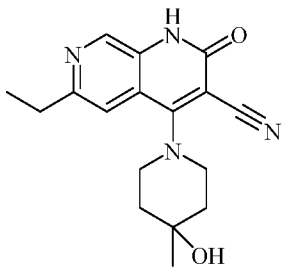
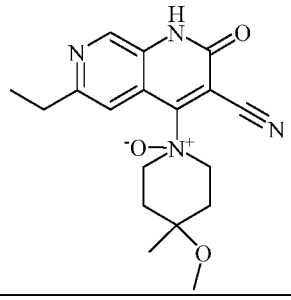
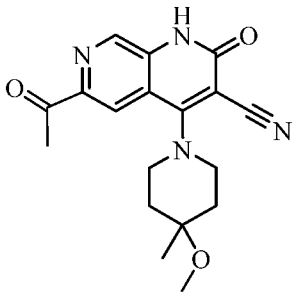
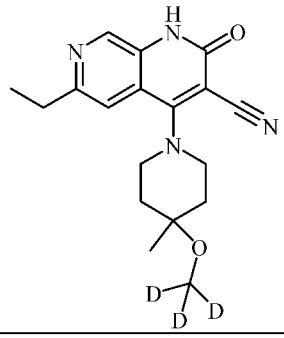
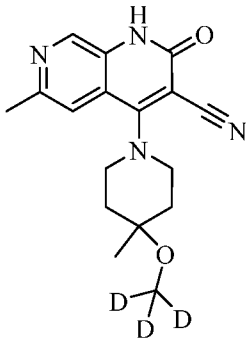
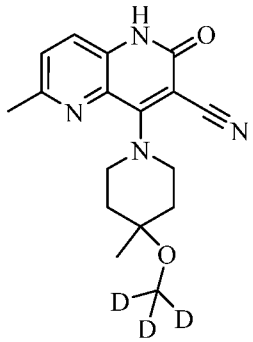
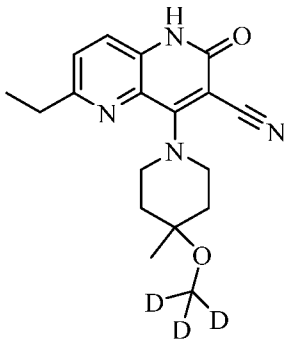
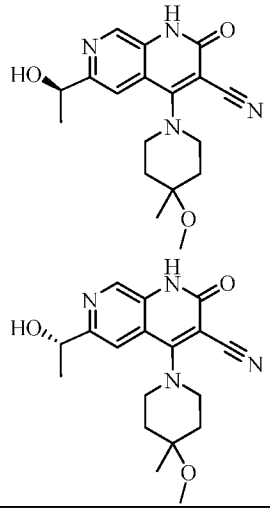
序号	结构	序号	结构
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	

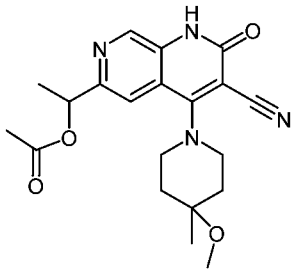
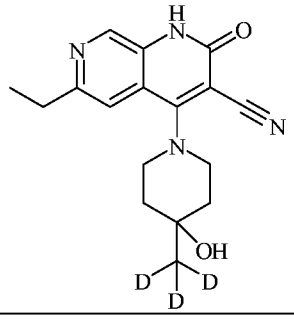
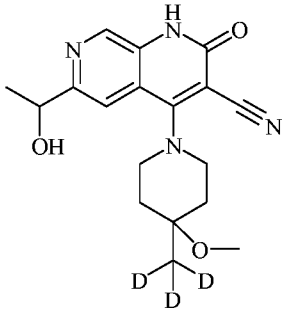
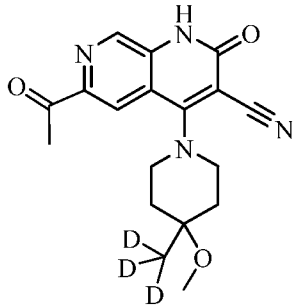
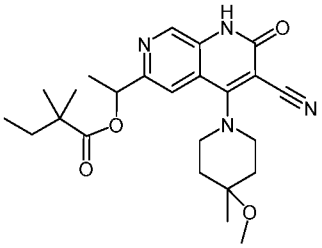
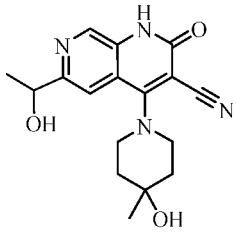
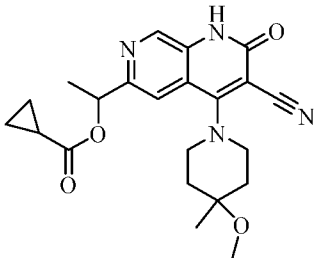
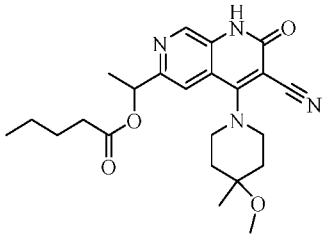
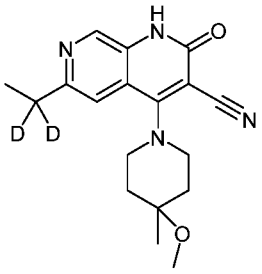
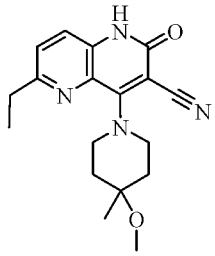
序号	结构	序号	结构
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	

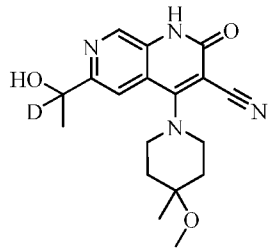
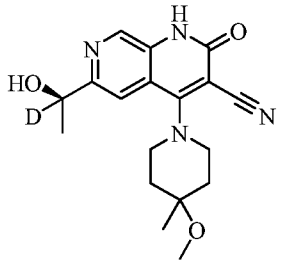
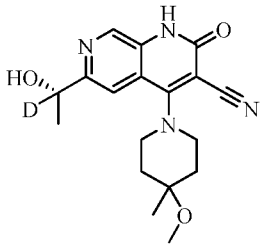
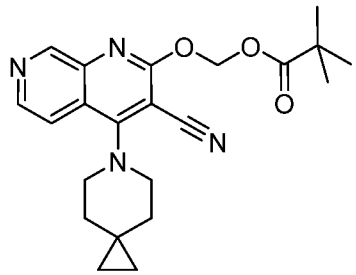
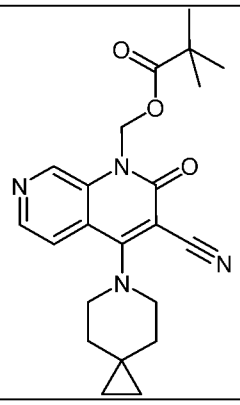
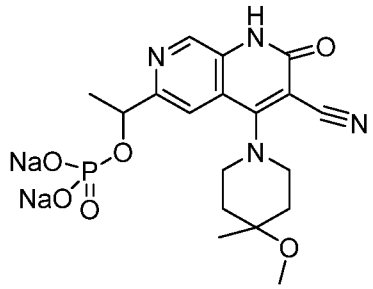
序号	结构	序号	结构
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

序号	结构	序号	结构
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	

序号	结构	序号	结构
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	
179		180	

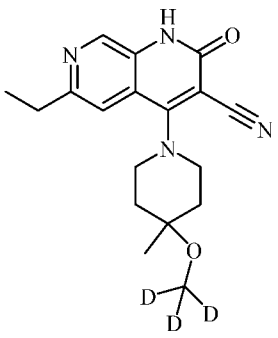
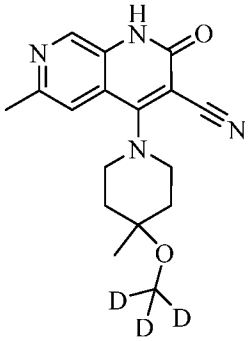
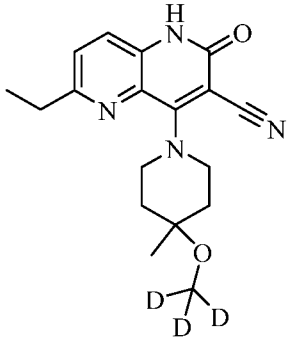
序号	结构	序号	结构
181		182	
183		184	
185		186	
187		A 和 B	

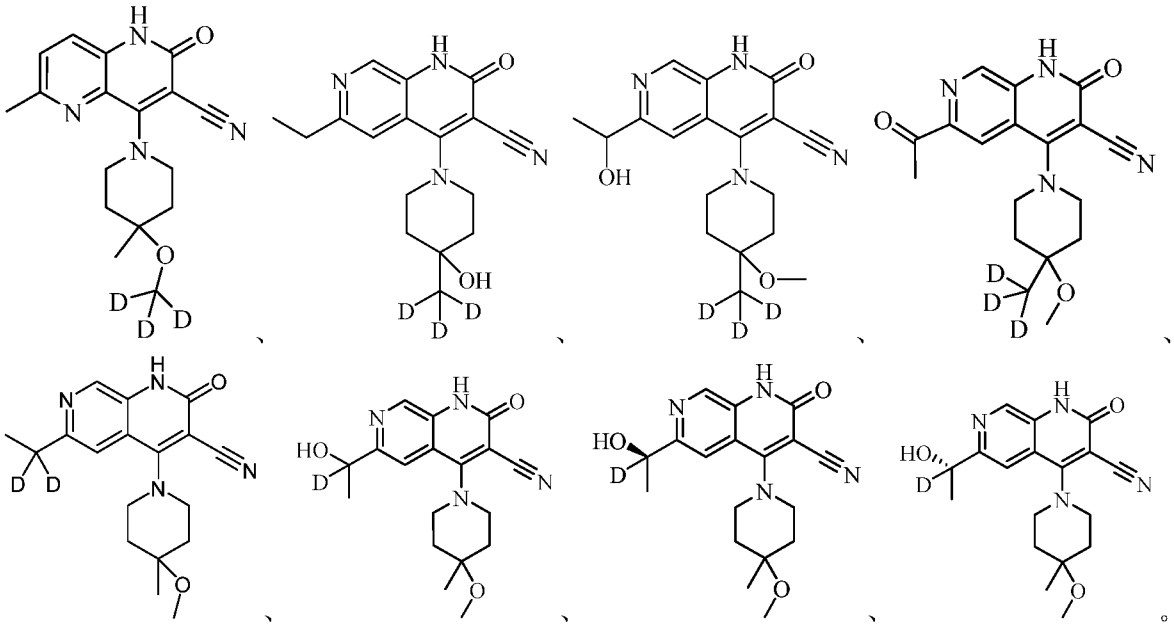
序号	结构	序号	结构
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	
197		198	

序号	结构	序号	结构
199		200	
201		202	
203		204	

在本发明的一种实施方式中，通式（I）所示的化合物的氘代化合物，其结构上的氢原子可任意被一至多个氘原子所氘代。

在本发明的一种实施方式中，前述式（I）、（II）、（III）、（IV）所示的化合物的氘代化合物选自以下结构：

、、、



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

所述第二治疗活性剂为乙酰胆碱酯酶抑制剂、淀粉样蛋白-β（或其片段）、淀粉样蛋白-β（或其片段）的抗体、淀粉样蛋白的降低或抑制试剂、α-肾上腺素受体拮抗剂、β-肾上腺素受体阻断剂、抗胆碱能药、抗惊厥药、安定药、钙通道阻断剂、儿茶酚-*O* 转甲基酶抑制剂、中枢神经系统刺激剂、皮质类固醇、多巴胺受体激动剂、多巴胺受体拮抗剂、多巴胺再摄入抑制剂、γ-氨基丁酸受体激动剂、免疫调节剂、免疫抑制剂、干扰素、左旋多巴、N-甲基-D 天冬氨酸受体拮抗剂、单胺氧化酶抑制剂、毒蕈碱受体激动剂、烟碱受体激动剂、神经保护药物、降肾上腺素(去甲肾上腺素)再摄入抑制剂、其他 PDE9 抑制剂、其他磷酸二酯酶抑制剂、β-分泌酶抑制剂、γ-分泌酶抑制剂、血清素(5-羟色胺)1A(5-HT_{1A})受体拮抗剂、血清素(5-羟色胺)6(5-HT_6)受体拮抗剂、血清素(5-HT)再摄入抑制剂和营养因子。

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）、（II）、（III）、（IV）所示的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药，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、异构体、氘代化合物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）、（II）、（III）、（IV）所示的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物代谢产物和前药的药物制剂。

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、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）、（II）、（III）、（IV）所示的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物、前药、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）、（II）、（III）、（IV）所示的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物、前药、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）、（II）、（III）、（IV）所示的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物、前药、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）、（II）、（III）、（IV）所示的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物、前药、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“C_{1-6}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“C_{1-4}烷基”指含有 1-4 个碳原子的上述实例。

本发明所述的“C_{2-8}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烃基，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。

本发明所述的“C_{2-8}炔基”指含有碳碳叁键的 2~8 个碳原子的炔烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的炔烃基，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。

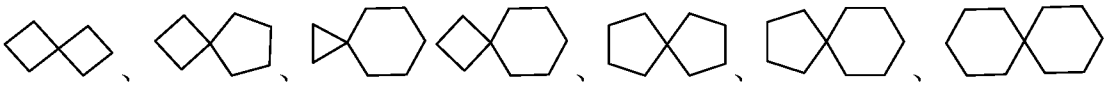
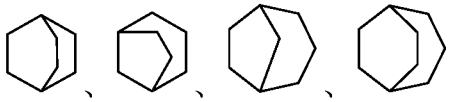
本发明所述的“C_{1-6}烷氧基”是指前文所定义的“C_{1-6}烷基”通过氧原子与母体分子连接的基团，即“C_{1-6} 烷基-O-”基团，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、新戊氧基和正己氧基等。所述的“C_{1-4} 烷氧基” 指含有 1-4 个碳原子的上述实例，即“C_{1-4}烷基-O-”基团。

发明所述的“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}烷基氨基羰基”、“$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基-羰基”、“C_{1-6}烷氧基-羰基”、“C_{1-6}烷基磺酰基”、“C_{1-6}烷基硫基”、“C_{1-6}烷基羰基”、分别指 C_{1-6}烷基-NH-、(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)N-、C_{1-6}烷基-C(O)-NH-、C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-NH_2-、C_{1-6}烷基-NH-C(O)-、(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)N-C(O)-、C_{1-6} 烷基-O-C(O)-、C_{1-6} 烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6} 烷基-S-、C_{1-6} 烷基-C(O)-；所述“C_{1-6}烷基”如前文所定义，优选为“C_{1-4}烷基”。

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装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。

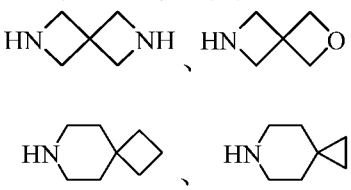
本发明所述的“3-12 元环烯基”，在不特别指明的情况下，包括可能形成的所有单环、稠环（包括以并、螺、桥的形式稠合）的情形，例如 3-8 元单环烯、7-11 元螺环烯、7-11 元并环烯、6-11 元桥环烯等。

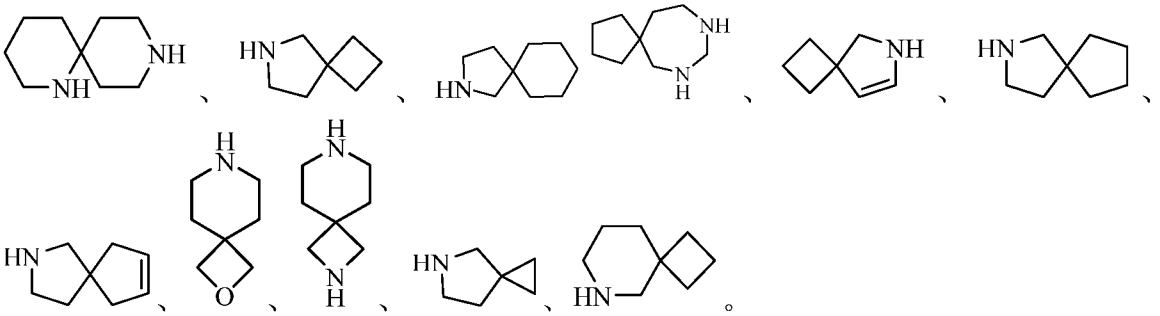
本发明所述的环烷基包括可能形成的所有单环、稠环（包括以并、螺、桥的形式稠合）的情形；例如“3-12 元环烷基”，可以是单环、双环、或者多环环烷基系统(也称为稠环系统)。在不特别指明的情况下，单环系统是含 3-8 个碳原子的环烃基基团。3-8 元环烷基实例包括但不限于：环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、环辛烷基等。稠环环烷基包括并环环烷基、桥环烷基、螺环烷基。并环环烷基可以为 6-11 元并环环烷基、7-10 元并环环烷基，其的代表性例子包括但不限于双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷、双环[3.3.1]壬烷和双环[4.2.1]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

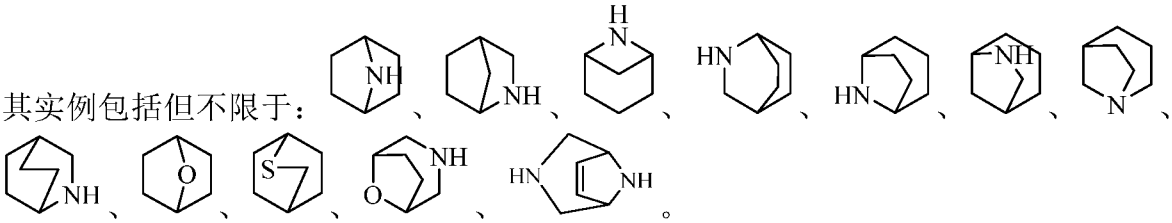
。所述的桥环基可以为 6-11 元桥环基、7-10 元桥环基，其实例包括但不限于：、。

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。

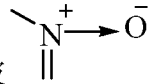
“3-12 元杂环基”，是指单环杂环基、双环杂环基系统或多环杂环基系统(也称为稠环系统)，包括饱和、部分饱和的杂环基，但不包括芳环。在不特别指明的情况下，包括可能形成的所有单环、稠环（包括以并、螺、桥的形式稠合）、饱和、部分饱和的情形。

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、二氢吲哚-1-基、二氢吲哚-2-基、二氢吲哚 3-基、2,3-二氢苯并噻吩-2基、八氢-1H-吲哚基、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：。



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，其实例包括但不限于：。

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。

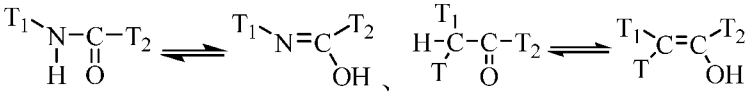
本发明所述的杂芳基，包括可能形成的所有单环、稠环、全部芳香、部分芳香的情形。例如“5-10 元杂芳基”是指至少一个环碳原子被选自 O、S、N 的杂原子替代的芳香性的环状基团，优选 1-3 个杂原子，同时包括碳原子、硫原子被氧代的情况，例如碳原子被 C(O)替代，硫原子被 S(O)、$S(O)_2$ 替代，氮原子（）可被替代。杂芳基包括单杂芳基和稠杂芳基，在不特别指明的情况下，单杂芳基可以为 5-7 元杂芳基、5-6 元杂芳基，其实例包括但不仅限于呋喃基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基。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-(CH_2)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。

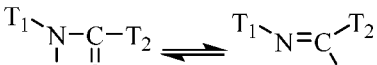
本发明所述“异构体”是指立体异构体和互变异构体。

立体异构体是指当化合物存在不对称原子时，会产生对映异构体；当化合物存在双键或环状结构时，会产生顺反异构体；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、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。

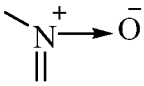
“互变异构体”是指因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体，互变异构体是一种特殊的官能团异构体。如含有 α-H 的羰基化合物的互变异构，具体如  。如其他质子迁移互变异构，具体如酚-酮互变异构、亚硝基-肟互变异构、亚胺-烯胺互变异构。

T、T1、T2 分别独立地为任意符合化合物成键规律的基团。

本发明化合物含有内酰胺结构，存在  互变异构，当提到本发明化合物时，意味着该化合物的互变异构体也同时提及。本发明合成实施例合成得到任意一种互变异构体的类型，意味着同时得到另一种互变异构构型，其能迅速地相互转换，且处于动态平衡中。

本发明所述的“氘代”指化合物或基团中的一个或多个氢被氘所取代。

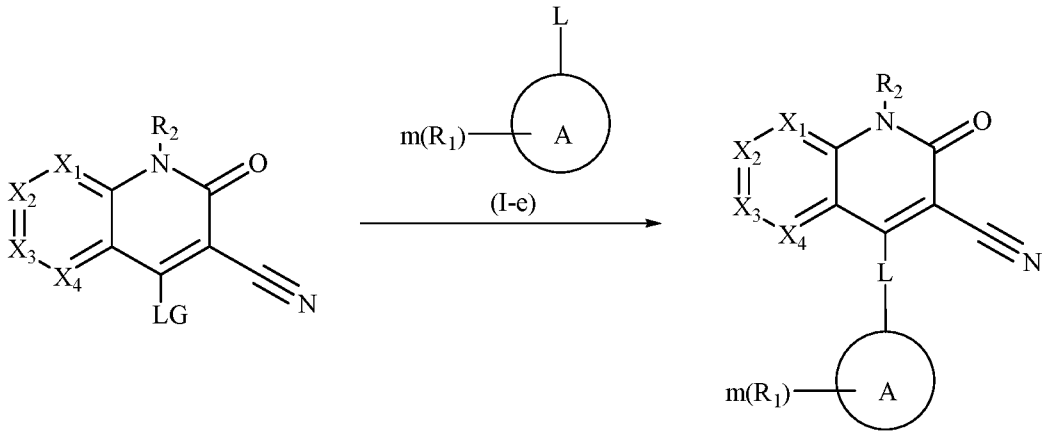
本发明所述的“治疗有效量”是指当给药到患者时至少能够减轻患者病症的症状的前述化合物或其药学上可接受的盐、异构体、组合物或药物制剂的量。包含“治疗有效量”的实际量会根据多种情况而变化，多种情况包括但不限于所治疗的特定病症、病症的严重程度、患者的体格和健康状况以及给药途径。熟练的医疗从业者可容易地使用医疗领域中已知的方法确定合适的量。

本发明所述的“N 原子”可被  替代；“C 原子”可被 C(O)替代；“S 原子”可被 S(O)、$S(O)_2$ 替代。

化合物制备

通过标准化学方法在内的多种方法，可以制备本发明的化合物。除非另外指出，否则任何前面定义的变量将继续具有前面定义的含义。示例性的一般合成方法阐述在下述方案中，并且可以很容易的改进以制备本发明的其他化合物。在实施例部分中制备本发明的具体化合物。

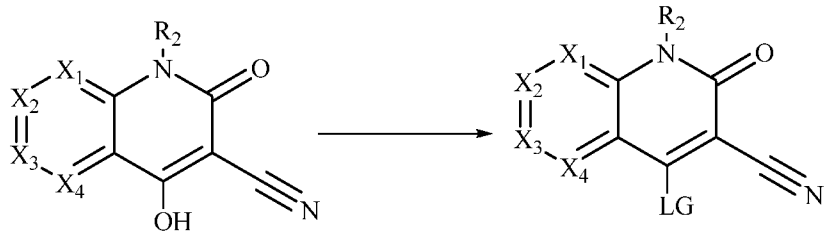
在一些实施例中，式（I）的化合物可以通过式（I-d）的化合物与式（I-e）的化合物通过金属催化的偶联或芳香亲核取代等反应来制备。



(I-d) (I)

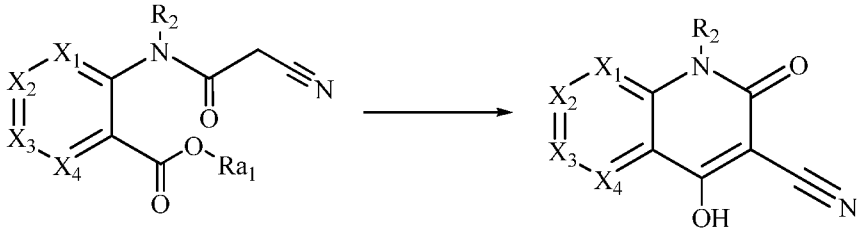
在一些实施例中，式（I-d）的化合物可以通过式（I-c）的化合物与卤代试剂、

取代或未取代的磺酰氯或磺酸酐的作用来制备。



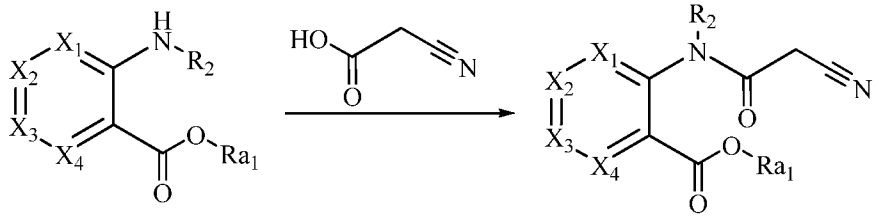
(I-c) (I-d)

在一些实施例中，式（I-c）化合物可通过式（I-b）的化合物在合适的碱的作用下，关环来制备。



(I-b) (I-c)

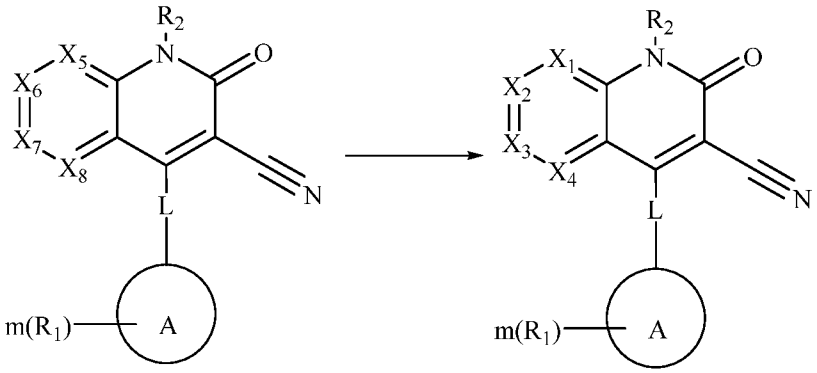
在一些实施例中，式（I-b）化合物可以通过式（I-a）的化合物与氰基乙酸在合适的肽偶联剂作用下反应来制备。



(I-a) (I-b)

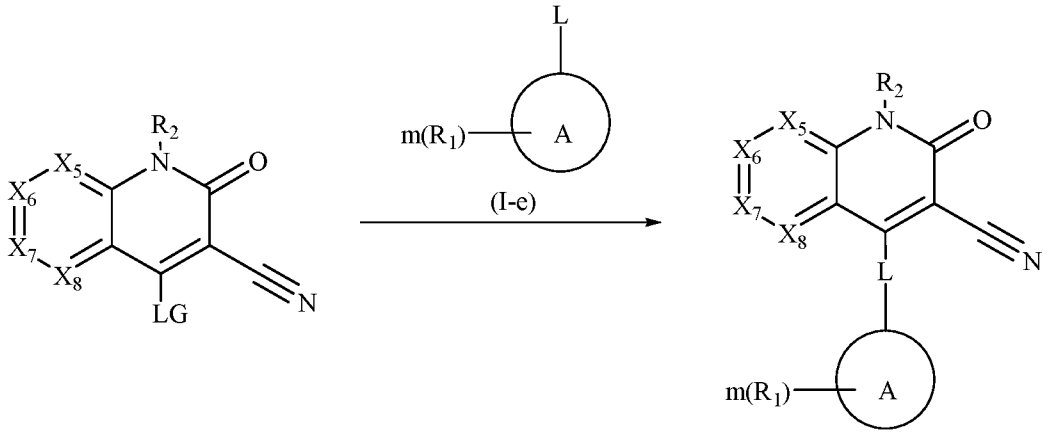
上述实施方式中，X_1、X_2、X_3、X_4、R_1、R_2、A、L 和 m 如上文中所定义，Ra_1 选自 C_{1-6} 烷基，LG 选自卤素、取代或未取代苯磺酸酯、C_{1-6} 烷基磺酸酯、三氟甲磺酸酯等。

在一些实施例中，式（I）的化合物可以通过式（I-f2）的化合物与合适的含有 R_2 基团的试剂通过金属催化的偶联反应，或者式（I-f2）的化合物与合适的试剂通过金属催化的偶联反应后，再经过一步或多步常规的化学反应转化（如氧化、还原、加成、取代、氢化、氯代、氨化等）来制备。



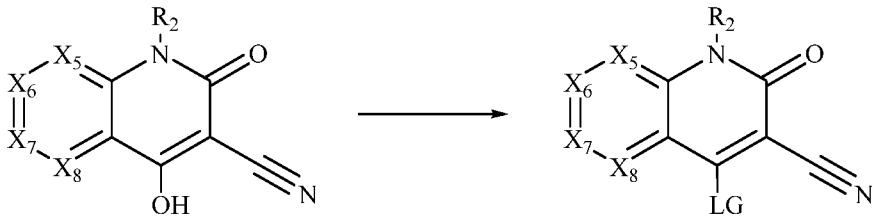
(I-f2) (I)

在一些实施例中，式（I-f2）的化合物可以通过式（I-d2）的化合物与式（I-e）的化合物通过芳香亲核取代等反应来制备。



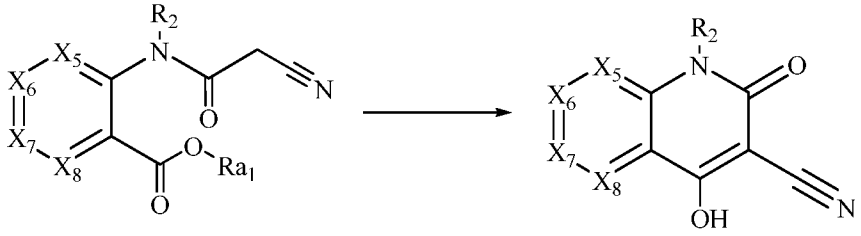
(I-d2) (I-f2)

在一些实施例中，式（I-d2）的化合物可以通过式（I-c2）的化合物与卤代试剂、取代或未取代的磺酰氯或磺酸酐的作用来制备。



(I-c2) (I-d2)

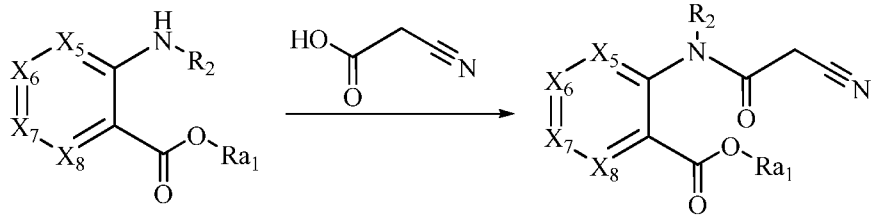
在一些实施例中，式（I-c2）的化合物可以通过式（I-b2）的化合物在合适的碱的作用下，关环来制备。



(I-b2) (I-c2)

在一些实施例中，式（I-b2）的化合物可以通过式（I-a2）的化合物与氰基乙酸

在合适的肽偶联剂作用下反应来制备。



(I-a2) (I-b2)

上述实施方式中，X_1、X_2、X_3、X_4、R_1、R_2、A、L 和 m 如上文中所定义，Ra_1 选自 $C_{1\text{-}6}$ 烷基，LG 选自卤素、取代或未取代苯磺酸酯、$C_{1\text{-}6}$ 烷基磺酸酯、三氟甲磺酸酯等。X_5、X_6、X_7、X_8 独立的选自 N 或 C-Xa，其中 Xa 为溴或碘，X_5、X_6、X_7、X_8 中至少有一个为 N。

卤代试剂，是指用于卤化反应的试剂，包括但不限制于 N-溴代琥珀酰亚胺、N-氯代丁二酰亚胺、N-碘代丁二酰亚胺、二溴海因、三溴化磷、三氯化膦、氯化亚砜、三氯氧磷、五氯化磷或三溴氧磷。

合适的碱，是指包括有机碱和无机碱。其中，有机碱包括但不限制于叔丁醇钠、叔丁醇钾、乙醇钠、甲醇钠、LiHMDS、*N*,*N*-二异丙基乙胺、三乙胺、二异丙基胺基锂等。无机碱包括但不限制于氢化钠，碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、磷酸钾、氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化镁、氢氧化钙等。

取代或未取代的磺酰氯是指 Ra_2-SO_2Cl。

取代或未取代的磺酸酐是指$(Ra_2\text{-}SO_2)_2\text{-}O$。

其中，Ra_2 选自 $C_{1\text{-}6}$ 烷基、$C_{1\text{-}6}$ 卤代烷基、取代或未取代的芳基等。

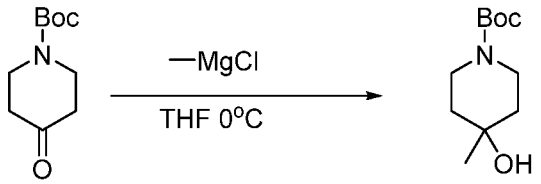
肽偶联剂，是指能够活化羧酸与胺形成酰胺的试剂, 包括但不限制于 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐，2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯，O-苯并三氮唑-四甲基脲六氟磷酸酯，*N*,*N*'-羰基二咪唑，苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐，丙基磷酸酐，碳化二亚胺等。

具体实施方式

本文中使用的缩写，“DIPEA”是指 N,N-二异丙基乙胺；“EA”是指乙酸乙酯；“PE”是指石油醚；“DCM”是指二氯甲烷；“THF”是指四氢呋喃。

制备例 1:中间体 4-甲氧基-4-甲基哌啶-三氟乙酸盐的合成

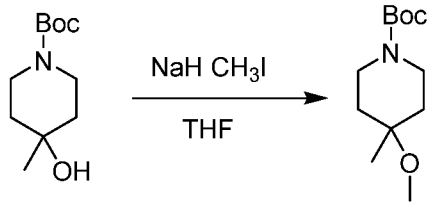
步骤 1： 4-羟基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



将原料 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(5.0 g, 0.025 mol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃(25ml),氮气保护 0°C 下加入甲基氯化镁试剂(9 mL, 0.0055 mol, 1.1 eq)。反应两个小时后 TLC 检测反应完，加入稀盐酸调节 PH=4，再加入水(30 mL)，乙酸乙酯(30mL×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)得黄色液体 4-羟基-4-甲基哌

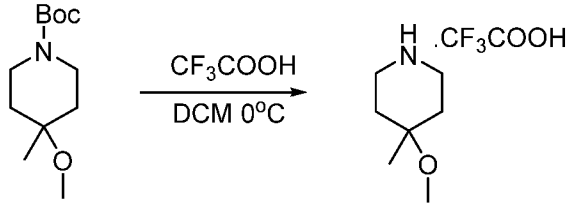
啶-1-羧酸叔丁酯(5.2 g, 收率: 96%)。

步骤 2: 4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



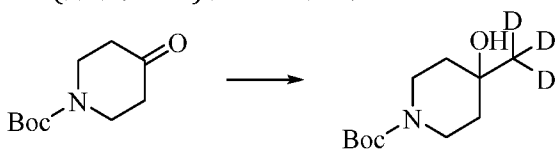
将原料 4-羟基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(500 mg, 2.32 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃(5 mL), 加入钠氢(186 mg, 4.64 mmol, 2.0 eq)，反应 1h 后加入碘甲烷(659 mg, 4.64 mmol, 2.0 eq)，反应 8h 后 TLC 检测反应完。向反应瓶中加 10 mL 水，乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，有机相干燥过滤减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(PE:EA=20:1)得黄色液体 4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(306 mg, 收率: 57%)。

步骤 3：4-甲氧基-4-甲基哌啶-三氟乙酸盐的合成



将原料 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 0ºC 下加入三氟乙酸(3 mL)，反应 1h 后 TLC 检测反应完。直接减压浓缩得黄色液体 4-甲氧基-4-甲基哌啶-三氟乙酸盐(530 mg, 收率: 100%)

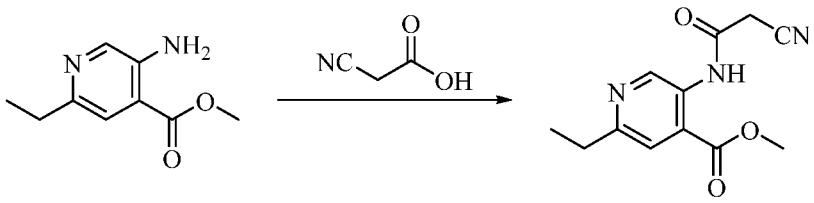
制备例 2：中间体 4-羟基-4-(氘代甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



向反应瓶中加入 Mg(4.40 g, 181.1 mmol, 1.9 eq)、I_2(0.20 g, 0.79 mmol)和 Et_2O(200 mL)，氮气保护下滴加 CD_3I(26.19 g, 180.7 mmol, 1.8 eq)，室温下反应 2.5 小时。将 4-氧代哌啶酮-1-甲酸叔丁酯(20.0 g, 100.38 mmol, 1.0 eq)加入 2-甲基四氢呋喃(160 mL)，降温至-30~-40℃，将制好的格式试剂滴加到溶液中，控温-30℃以下，滴完后室温反应 18 小时。TLC 检测反应完全，向反应液中加入饱和氯化铵溶液(400 mL)和乙酸乙酯(400 mL)，分液，水相用乙酸乙酯(2×300 mL)萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=3:1)得产品(16 g, 收率: 73%)。

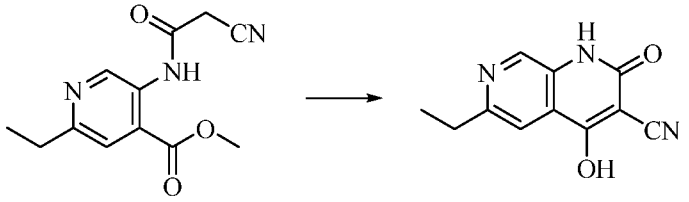
制备例 2:中间体 6-乙基-4 氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈和 2,4-二氯-6-乙基-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成

步骤 1：6-乙基-3-(氰基乙酰胺基)-1-吡啶-4-甲酸甲酯的合成



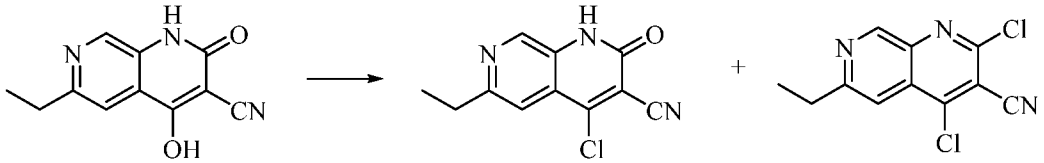
将中间体 6-乙基-3-氨基-1-吡啶-4-甲酸甲酯(131 g, 727.13 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(1.31 L)，在冰浴条件下加入氰基乙酸(74.22 g, 872.56 mmol, 1.2 eq)，分批加入 EDCI(209.07 g, 1090.70 mmol, 1.5eq), 25℃反应 2 小时，LC-MS 检测反应完全。向反应液中加入 H_2O(1.5 L)，分液，有机相用 H_2O(2×800 mL)洗，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液浓缩，粗品经甲基叔丁基醚(500 mL)打浆得到产品(165 g, 收率: 91.78%)。

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



将中间体 6-乙基-3-(氰基乙酰胺基)-1-吡啶-4-甲酸甲酯(165 g, 667.34 mmol, 1.0 eq)溶于乙醇(1.65 L)中，冰浴条件下分批加入乙醇钠(136.24 g, 2002.62 mmol, 3.0 eq)，加完 25℃反应 2 小时，LC-MS 检测反应完全。浓缩，加 H_2O(1.5 L)，在冰浴条件下用浓盐酸调 pH 值至 4 以下，析出大量淡黄色固体，抽滤，滤饼干燥得到产品(138 g, 收率: 96.09%)。

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

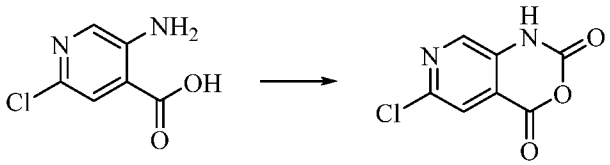


将中间体 6-乙基-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(605 g, 2.81 mol, 1.0 eq)溶于乙腈(3 L)，冰浴下加入三氯氧膦(1723 g, 11.24 mol, 4.0 eq)，100℃反应 2 小时。将反应液降温，浓缩，加入乙腈分散(1 L)，倒入冰水中，用饱和氢氧化钠溶液调 pH 值至 5-6 左右，有大量黄色固体析出，抽滤，烘干得粗品，粗品用正庚烷/乙酸乙酯(3 L/0.6 L)打浆，抽滤得到 **6-**乙基-4 氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(510 g, 收率: 78%)。

滤液浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=10:1)得到 2,4-二氯-6-乙基-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(50 g, 收率: 7%)。

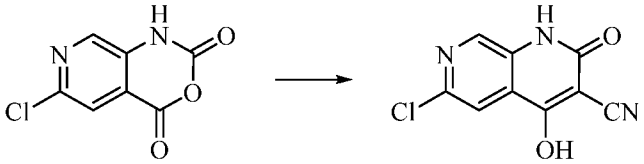
实施例 1：6-异丙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成（化合物 163）

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



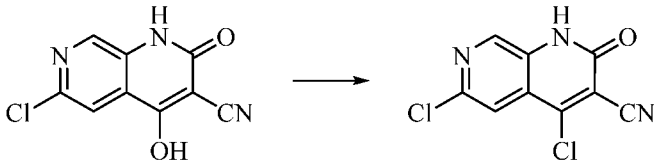
将 5-氨基-2-氯异烟酸(30 g, 0.1738 mol, 1.0eq)，溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(300 mL)中，0℃下分批加入 *N*,*N*'-羰基二咪唑(48 g, 0.2955 mol, 1.7eq)，缓慢升至室温过夜。LC-MS 显示反应完全，冷却至室温，不经处理直接进行下一步。

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



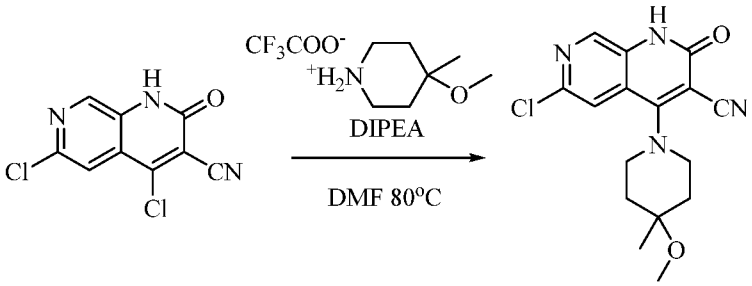
向上述反应液中加入三乙胺(35.182 g, 0.3478 mol, 2eq)和氰乙酸乙酯(19.665 g, 0.1738 mol)，150℃反应 3h，LC-MS 监测反应完全，反应液冷却至室温，减压浓缩，加入水(200mL)，用盐酸(1 mol/L)调节 pH 值至 1，搅拌 15 分钟，抽滤，滤饼用 EA 洗涤两次，40℃烘干得浅砖红色固体状产物(25.655 g, 产率: 66%)。

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



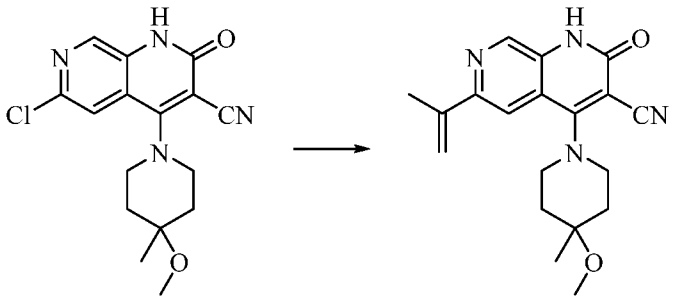
将 6-氯-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(5.0 g, 0.0226 mol, 1eq)和三氯氧磷(15 mL)加入反应瓶，将反应瓶放入已经加热至 100℃的油浴中，反应约 6 min，固体开始慢慢溶解，颜色由淡黄色开始加慢慢加深。TLC 检测反应完全，冷却至室温，向瓶中加入适量 DCM，倒入冰水(100 mL)中，搅拌 10min，抽滤，滤饼用甲基叔丁基醚洗，抽干，40℃真空干燥得淡黄色固体状产品。分五批投料，共投料 6-氯-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈 25.655g(0.1157mol)得到产品 19.486g(产率: 70.1%)。

步骤 4：6-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



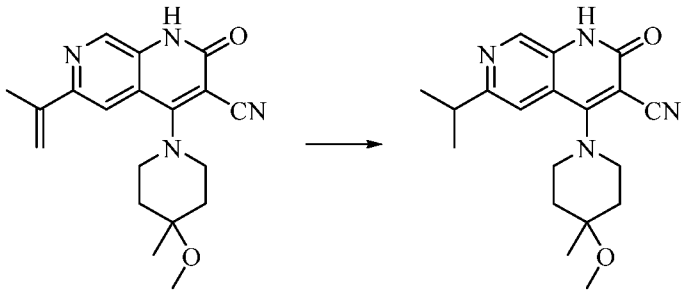
将中间体 4,6-二氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(2.0 g, 8.33mmol, 1.0 eq)溶于 DMF(10 mL)，加入 DIPEA(6.45 g, 50mmol, 6.0 eq)和 4-甲氧基-4-甲基哌啶三氟乙酸盐(2.2 g, 9.16mmol, 1.1 eq)，80℃反应 2 小时。LC-MS 检测反应完全，加入水(10 mL)，二氯甲烷(10 mL×3)萃取，有机相用水洗(10 mL×3)，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到黄色固体状产物(2.7 g 粗品)。

步骤 5：4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-6-(丙-1-烯-2-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(500mg, 1.5mmol, 1.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(5 mL)和 H_2O(1 mL)中，加入三氟(丙-1-烯-2-基)硼酸钾(668 mg,4.5 mmol, 3.0 eq)和碳酸铯(1.466 g, 4.5 mmol, 3.0 eq)，氮气保护下加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(110 mg, 0.15 mmol, 0.1 eq)，100℃反应 12 小时，LC-MS 检测反应完全。加入水(20 mL)，乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=50:1)得到产品(390mg,收率: 76.9%)。

步骤 6：6-异丙基-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 163

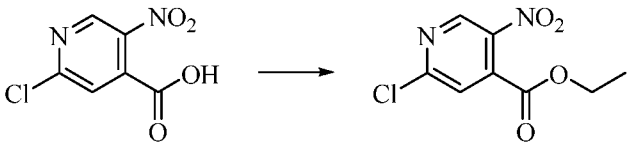
将中间体 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-6-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(390 mg, 1.15 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(10 mL)，加入 Pd/C(100 mg)，氢气条件下反应 12 小时，LC-MS 检测反应完全。抽滤，滤液减压浓缩，粗品用甲基叔丁醚打浆，抽滤，粗品再经制备薄层层析分离(DCM:MeOH=15:1)得到产品(100 mg, 收率: 25.6%)。

^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm):11.82(s,1H),8.61(s,1H),7.38(s,1H),3.60-3.61(m,4H),3.19(s,3H),3.06-3.13 (m, 1H), 1.90-1.93(m,2H),1.75-1.82(d,2H),1.26(s,9H).

分子式: $C_{19}H_{24}N_4O_2$ 分子量:340.43 LC-MS(Pos，*m/z*)=341.19[M+H]$^+$.

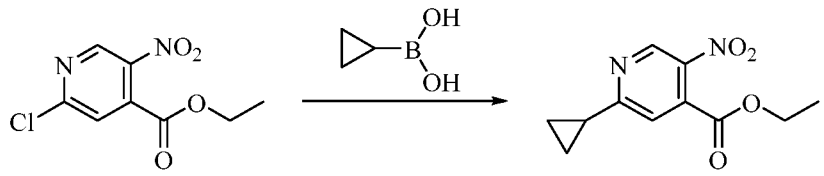
实施例 2： 6-环丙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成（化合物 164）

步骤 1: 2-氯-5-硝基异烟酸乙酯的合成



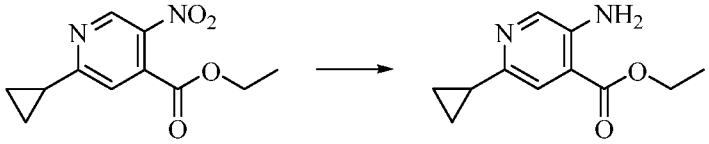
将 2-氯-5-硝基异烟酸(20.0 g, 98.74 mmol, 1.0 eq)溶于原甲酸三乙酯(43.9 g, 296.20 mmol, 3.0 eq)，120℃反应 3h，TLC 检测无原料，减压浓缩，得到黄色油状液体，加石油醚(150 mL)，搅拌 12h，过滤，滤饼室温烘干得到产品(11.0 g, 收率: 51.6%)。

步骤 2: 2-环丙基-5-硝基异烟酸乙酯的合成



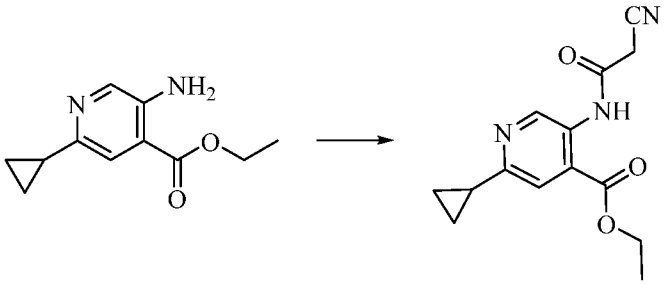
将 2-氯-5-硝基异烟酸乙酯(11.0 g, 47.70 mmol, 1.0 eq)、环丙基硼酸(10.2g, 119.25 mmol, 2.5 eq)和磷酸钾(35.4 g, 166.95 mmol, 3.5 eq)溶于水(27.5 mL)和甲苯(275 mL)的混合溶剂中，氮气保护下加三苯基膦(2.5 g, 9.54 mmol, 0.2 eq)和醋酸钯(1.1 g, 4.77 mmol, 0.1 eq)，氮气置换三次，回流反应 24h，TLC 检测反应完全，减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:30)纯化得到产品(6.18 g, 收率: 55%)。

步骤 3: 5-氨基-2-环丙基异烟酸乙酯的合成



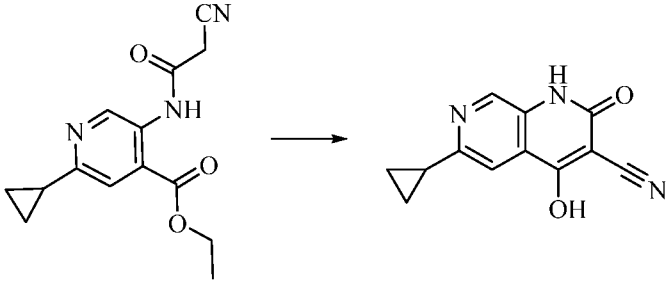
将中间体 2-环丙基-5-硝基异烟酸乙酯(6.18 g, 26.16 mmol, 1.0 eq)溶于无水乙醇(60 mL)，加入铁粉(5.86 g, 104.64 mmol, 4.0 eq)，升温至回流，滴加乙酸(9.4 g, 156.96 mmol, 6.0 eq)，回流反应 3h，TLC 检测反应完全，向反应液中加入乙酸乙酯(100 mL)，趁热过滤，滤饼用乙酸乙酯淋洗，滤液减压浓缩，加水(50 mL)和乙酸乙酯(100 mL)，冰水浴降温，加碳酸氢钠固体调 pH 值至 8 左右，分液，水相用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，有机相合并，用无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩得到产品(4.77 g, 收率: 90%)。

步骤 4: 5-(2-氰基乙酰胺基)-2-环丙基异烟酸乙酯的合成



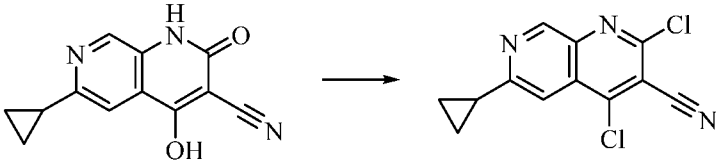
将中间体 5-氨基-2-环丙基异烟酸乙酯(4.77 g, 23.13 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(60 mL)，加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(8.7 g, 46.25 mmol, 2.0 eq)和氰基乙酸(3 g, 34.69 mmol, 1.5 eq)，室温搅拌 16 h。TLC 监测无原料，加二氯甲烷(40 mL)，用水(50 mL×2)洗涤，有机相用饱和碳酸钠水溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩得到产品(5.6 g, 收率: 100%)，按理论量投入下一步。

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



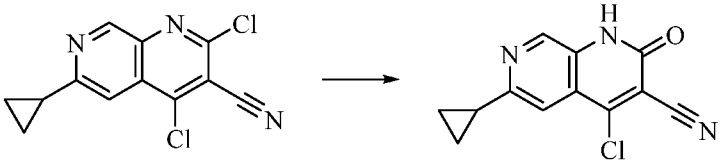
将中间体 5-(2-氰基乙酰胺基)-2-环丙基异烟酸乙酯(5.6 g, 20.51mmol, 1.0 eq)溶于无水乙醇(100 mL)，搅拌 10min，加乙醇钠(4.7 g, 69.39 mmol, 3.0 eq)，室温搅拌 1h。TLC 检测有原料剩余，补加乙醇钠(4.7 g, 69.39 mmol, 3.0 eq)，室温搅拌 2h。TLC 检测无原料，减压浓缩，加水(200 mL)，用甲基叔丁基醚(100 mL×2)萃取，水相冰水降温，用浓盐酸调 pH 值至 1~2，析出固体，过滤，滤饼用水淋洗，滤饼烘干得到产品(3.95 g, 收率: 84.84%)。

步骤 5: 2,4-二氯-6-环丙基-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



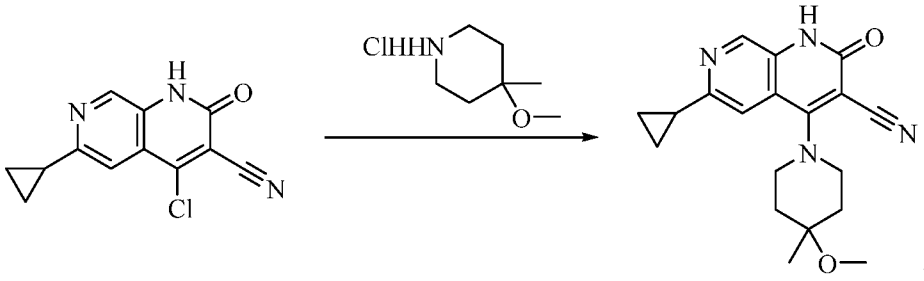
将中间体 6-环丙基-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(1 g, 4.4 mmol, 1.0 eq)溶于无水乙腈(15 mL)，加三氯氧磷(1.35 g, 8.8 mmol, 2.0 eq)，升温至 80℃反应 1h。TLC 检测剩余大部分原料，补加三氯氧磷(1.35 g, 8.8 mmol, 2.0 eq)，加热至 90℃，LC-MS 检测反应完全，降至室温，减压浓缩，加乙腈(10 mL)，冰水降温，用氢氧化钠溶液调 pH 值至 8~9，析出黄色固体，过滤，滤饼用水淋洗得到产品(1.5 g 粗品)，按理论量投入下一步。

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



将中间体 2,4-二氯-6-环丙基-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(1.16 g 粗品, 4.40 mmol, 1.0 eq)溶于三氟乙酸(10 mL)和水(2.5 mL)的混合溶剂中，加热至 60℃反应 18h，降温 0℃，加水(20 mL)，用氢氧化钠固体调 pH 值至 8~9，析出黄色固体，过滤，滤饼用水淋洗，烘干，加乙酸乙酯(10 mL)，加热至 60℃搅拌 1h，趁热过滤，滤饼烘干得到产品(660 mg, 两步收率: 61%)。

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



化合物 164

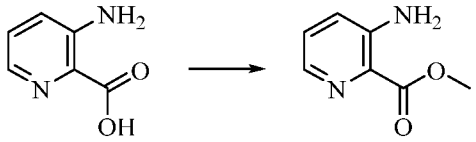
将中间体 4-氯-6-环丙基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(200 mg, 0.81 mmol, 1.0 eq)溶于 *N*,*N*-二甲基乙酰胺(2 mL)，加 DIPEA(420.5 mg, 3.26 mmol, 4.0 eq)和 4-甲氧基-4-甲基哌啶盐酸盐(188.8 mg, 1.14 mmol, 1.4 eq)，升温至 80℃反应 1h，TLC 检测无原料，将反应液降至室温，倒入冰水(20 mL)中，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，有机相合并，用水(50 mL×2)洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品用甲基叔丁基醚(5 mL)打浆 1h，抽滤，滤饼烘干得到产品(182 mg, 收率: 66%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.85 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.61-3.60 (d, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.27-2.21 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.95 (m, 2H), 0.85 (m, 2H).

分子式: $C_{19}H_{22}N_4O_2$ 分子量:338.17 LC-MS(Pos, *m/z*)=339.13 $[M+H]^+$.

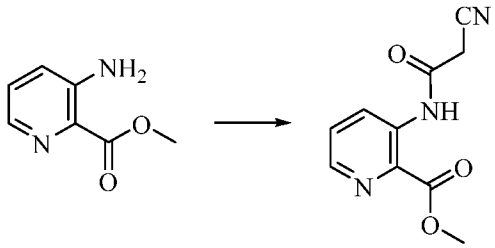
实施例 3: 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈的合成（化合物 165）

步骤 1: 3-氨基吡啶甲酸甲酯的合成



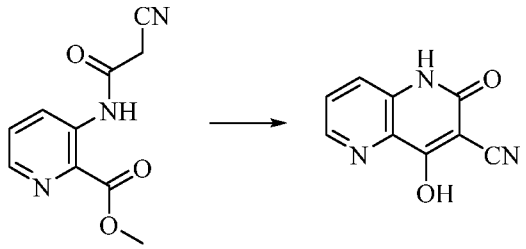
将 3-氨基吡啶甲酸(10.0 g, 72.39 mmol, 1.0 eq)溶于无水甲醇(100 mL)，滴加硫酸(10 mL)，加毕，升温至 80℃反应 144h，LC-MS 检测 20%原料剩余，减压浓缩，加乙酸乙酯(100 mL)，用饱和碳酸钠水溶液调 pH=9 左右，分液，水相用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，有机相合并，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到产品(5.3g, 收率: 48%)。

步骤 2: 3-(2-氰基乙酰胺基)吡啶甲酸甲酯的合成



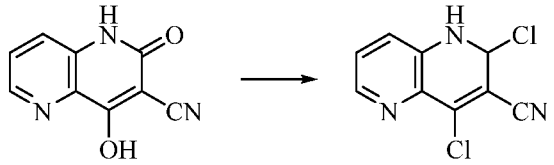
将中间体 3-氨基吡啶甲酸甲酯(5.3 g, 34.83 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(60 mL)，加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(10 g, 52.25 mmol, 1.5 eq)和氰基乙酸(3.6g, 41.79 mmol, 1.2 eq)，加毕，室温搅拌 1h。TLC 显示无原料，加二氯甲烷(100 mL)和水(50 mL)，搅拌 10min，析出固体，过滤，滤饼收集，干燥得部分产品(3.3g)，滤液分液，水相用二氯甲烷(50 mL)萃取，有机相合并，无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品用甲基叔丁基醚打浆，过滤，烘干得另一部分产品(2.68g)，合并得到产品(6.0 g, 收率: 78.9%)。

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



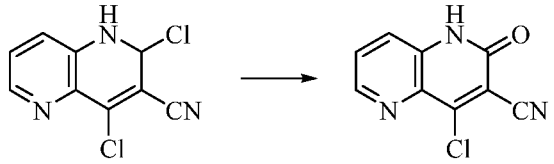
将中间体 3-(2-氰基乙酰胺基)吡啶甲酸甲酯(2.68 g, 12.23 mmol, 1.0 eq)溶于无水乙醇(100 mL)，加热至 50℃搅拌 0.5h，加乙醇钠(2.5 g, 36.67 mmol, 3.0 eq)，加毕，50℃搅拌 1h。TLC 显示无原料，减压浓缩，加水(50 mL)，用浓盐酸调 pH=2 左右，析出固体，过滤，滤饼依次用水和丙酮淋洗，烘干得到产品(2.28g, 收率: 100%)。

步骤 4: 2,4-二氯-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈的合成



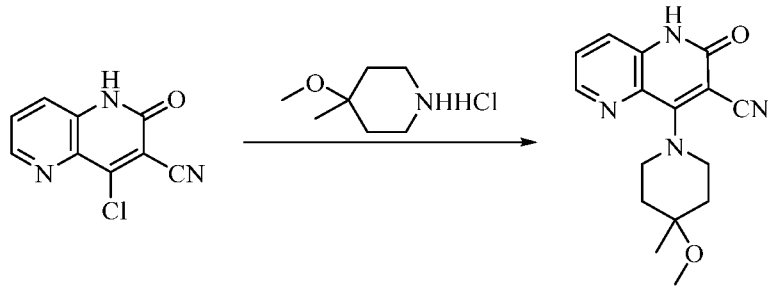
将中间体 4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈(1.5 g, 8.02 mmol, 1.0 eq)加入三氯氧磷(6.5 g, 10 mL)，加毕，升温至 110℃反应 2h，LC-MS 检测无原料，降至室温，倒入冰水(100 mL)中，搅拌 10min，析出黄色固体，过滤，滤饼用水淋洗，烘干得到产品(1.5g, 收率: 83.7%)。

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



将中间体 2,4-二氯-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈(1.5 g, 6.69 mmol, 1.0 eq)溶于三氟乙酸 (15 mL)和水(4 mL)的混合溶剂中，加热至 60℃反应 16h，LC-MS 检测无原料，降至室温，将反应液倒入冰水(50 mL)中，析出黄色固体，过滤，滤饼依次用水和丙酮淋洗，烘干得到产品(822 mg, 收率: 60%)。

步骤 6:4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈的合成



化合物 165

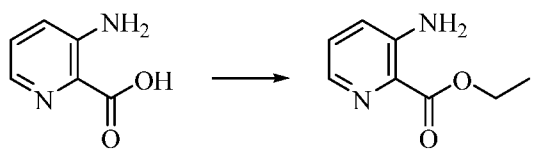
将中间体 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈(500 mg, 2.43 mmol, 1.0 eq)溶于 *N*,*N*-二甲基乙酰胺(3 mL)，加 DIPEA(1.26 g, 9.72 mmol, 4.0 eq)和 4-甲氧基-4-甲基哌啶盐酸盐(564 mg, 3.40 mmol, 1.4 eq)，加毕，升温至 80℃反应 1h，LC-MS 检测无原料，将反应液降至室温，倒入冰水(50 mL)中，析出固体，用二氯甲烷溶解，无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品加乙酸乙酯(10 mL)和甲基叔丁基醚(10 mL)的混合溶剂中，搅拌 48h，抽滤，滤饼烘干得到产品(190 mg, 收率: 26.2%)。

^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ(ppm):11.64(s,1H),8.50-8.48(d,1H),7.66-7.63(d,1H),7.59-7.56(d,1H),4.06-4.02(m,2H),3.68-3.61(m,2H),3.19(s,3H),1.91-1.88(m,2H),1.79-1.71(m,2H),1.19(s,3H).

分子式: $C_{16}H_{18}N_4O_2$ 分子量:298.35 LC-MS(Pos, *m/z*)=298.98[M+H]$^+$.

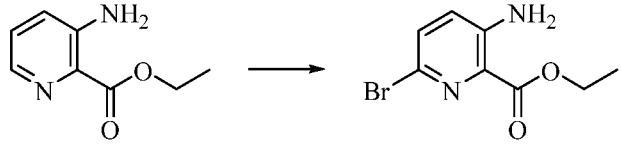
实施例 4: 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈的合成（化合物 166）

步骤 1: 3-氨基吡啶甲酸乙酯的合成



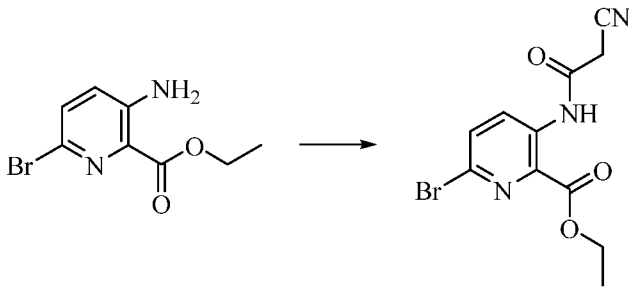
将原料 3-氨基吡啶甲酸(18.0 g, 0.13 mol, 1.0 eq)溶于无水乙醇(300 mL)，滴加硫酸(20 mL)，升温至 80℃反应 92h，LC-MS 检测还有 23%原料，减压浓缩，加乙酸乙酯(100 mL)和水(200 mL)，用碳酸钾水溶液调 pH 值至 9 左右，过滤，滤饼用乙酸乙酯淋洗，滤液分液，水相再用乙酸乙酯(100 mL×4)萃取，有机相合并，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗品，用甲基叔丁基醚(100 mL)和石油醚(100 mL)的混合溶剂打浆 1h，过滤，滤饼烘干得到产品(9.2 g, 收率: 42.5%)。

步骤 2: 3-氨基-6-溴吡啶甲酸乙酯的合成



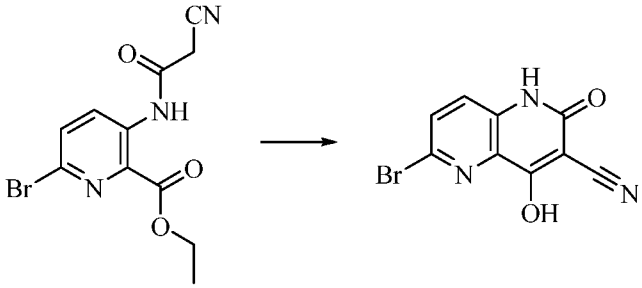
将中间体 3-氨基吡啶甲酸乙酯(9.2 g, 55.36 mmol, 1.0 eq)溶于乙腈(225 mL)，加 NBS(9.8 g, 53.36 mmol, 1.0 eq)，室温反应 2~3h，TLC 检测反应完全，减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:3)纯化得到产品(12 g, 收率: 88.8%)。

步骤 3: 6-溴-3-(2-氰基乙酰胺基)吡啶甲酸乙酯的合成



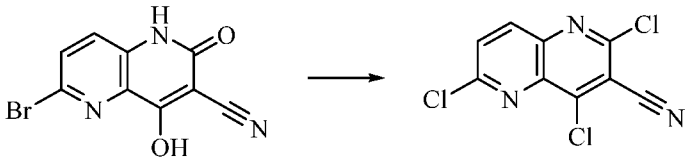
将中间体 3-氨基-6-溴吡啶甲酸乙酯(3.0 g, 12.24 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(50 mL)，加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(4.7 g, 24.48 mmol, 2.0 eq)和氰基乙酸(1.56 g, 18.36 mmol, 1.5 eq)，室温搅拌 1h。TLC 检测无原料，加二氯甲烷(50 mL)，依次用水(50 mL×2)和饱和碳酸钠水溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩得到产品(3.2 g, 收率: 84.2%)。

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



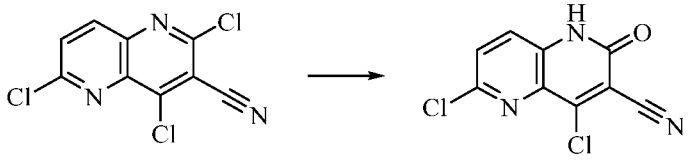
将中间体 6-溴-3-(2-氰基乙酰胺基)吡啶甲酸乙酯(3.2 g, 10.26 mmol, 1.0 eq)溶于无水乙醇(50 mL)，加热至 40℃，加乙醇钠(2.1 g, 30.79 mmol, 3.0 eq)，40℃搅拌 1h。TLC 检测无原料，减压浓缩，加水(50 mL)，用浓盐酸调 pH 值至 2~3，析出固体，过滤，滤饼用水淋洗，滤饼烘干得到产品(2.3 g, 收率: 85.1%)。

步骤 5: 2,4,6-三氯-1,5-二氮杂萘-3-甲腈的合成



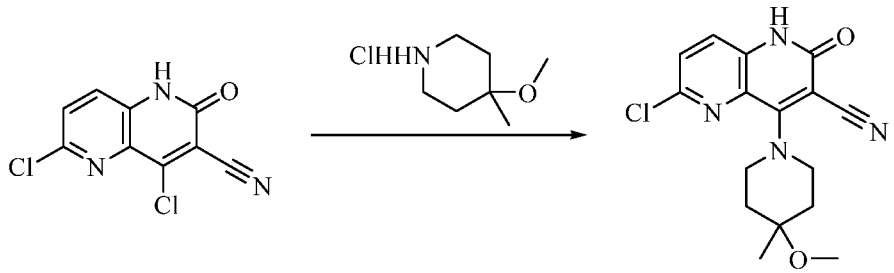
将中间体 6-溴-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈(2.3 g, 8.64 mmol, 1.0 eq)、三氯氧磷(6.6g, 43.2 mmol, 5.0 eq)和五氯化磷(3.6g, 17.28 mmol, 2.0 eq)升温至 110℃反应 3h， LC-MS 检测无原料，减压浓缩，加乙腈(10 mL)，用氢氧化钠水溶液调 pH 值至 8 左右，得到淡黄色固体，过滤，滤饼用水淋洗，得到产品，按理论量投下一步反应。

步骤 6: 4,6-二氯-2-氧代-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈的合成



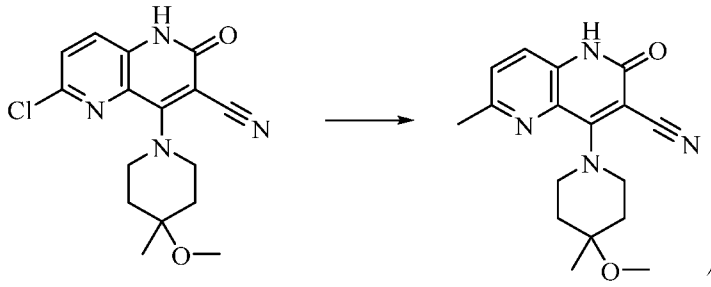
将上步所得中间体 2,4,6-三氯-1,5-二氮杂萘-3-甲腈溶于三氟乙酸 (22 mL)和水(5.5 mL)的混合溶剂中，加热至 90℃反应 2h，LC-MS 检测无原料，降至室温，将反应液倒入冰水(50 mL)中，析出黄色固体，过滤，滤饼加甲醇(20 mL)，加热回流 1h，趁热过滤，滤液减压浓缩，用乙酸乙酯(20 mL)打浆 1h，过滤，滤饼烘干得到产品(311 mg, 产率: 15%)。

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



将中间体 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈(310 mg,1.29 mmol, 1.0 eq)溶于 *N*,*N*-二甲基乙酰胺(2 mL)，加 DIPEA(666.4 mg, 5.16 mmol, 4.0 eq)和 4-甲氧基-4-甲基哌啶盐酸盐(299.5 mg, 1.81 mmol, 1.4 eq)，升温至 80℃反应 1h，LC-MS 检测无原料，将反应液降至室温，倒入冰水(30 mL)中，析出固体，过滤，滤饼用水淋洗，烘干得到产品(260 mg, 收率: 60.5%)。

步骤 8: 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈的合成



化合物 166

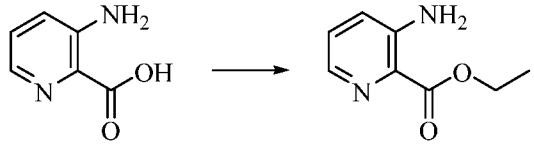
将中间体 6-氯-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈(260 mg, 0.78 mmol, 1.0 eq) (质量分数 50%)三甲基环三硼氧烷(784.5 mg, 3.12 mmol, 4.0 eq)和碳酸铯(764.2 mg, 2.34 mmol, 3.0 eq) 溶于 1,4-二氧六环(8 mL)和水(1.5 mL)的混合溶剂中，氮气置换三遍，加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(57.0 mg, 0.078 mmol, 0.1 eq)，氮气保护下 90℃反应 6h，LC-MS 检测反应完全。减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=80:1)纯化得到黄色固体，用甲基叔丁基醚打浆，过滤，滤饼烘干得到产品(160 mg, 收率: 65.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.57 (s, 1H), 7.56-7.53 (d, 1H), 7.47-7.45 (d, 1H), 4.06-4.02 (d, 2H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.19 (s, 3H).

分子式: $C_{17}H_{20}N_4O_2$ 分子量:312.37 LC-MS(Pos, *m/z*)=313.40[M+H]$^+$.

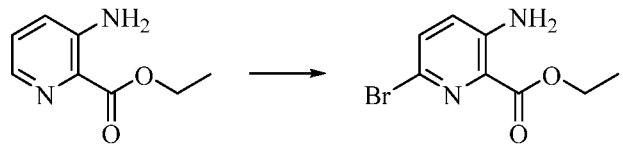
实施例 5: 6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈（化合物 167）

步骤 1: 3-氨基吡啶甲酸乙酯的合成



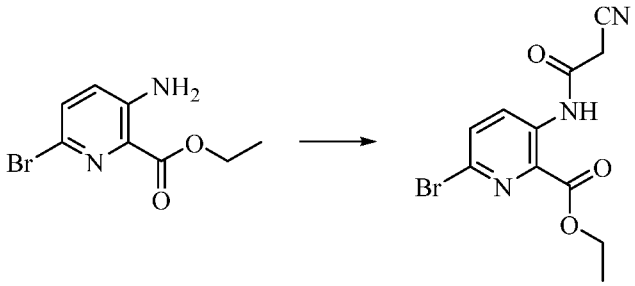
将原料 3-氨基吡啶甲酸(20.0 g, 0.14 mol, 1.0 eq)溶于无水乙醇(300 mL)，滴加硫酸(10 mL)，升温至 80℃反应 16h，LC-MS 检测剩余 90%原料，补加无水乙醇(300 mL)，滴加硫酸(10 mL)，回流反应 24h，LC-MS 检测剩余 30%原料，减压浓缩，加乙酸乙酯(300 mL)和水(200 mL)，用碳酸钾水溶液调 pH 值至 9 左右，过滤，滤饼用乙酸乙酯淋洗，分液，水相再用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，有机相合并，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到产品(10 g, 收率: 41.8%)。

步骤 2: 3-氨基-6-溴吡啶甲酸乙酯的合成



将中间体 3-氨基吡啶甲酸乙酯(6 g, 36.11 mmol, 1.0 eq)溶于乙腈(150 mL)，加 NBS(7.1 g, 39.72 mmol, 1.1 eq)，室温反应 48h，TLC 检测反应完全，减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:10~1:6)纯化得到产品(6.28 g, 收率: 71.3%)。

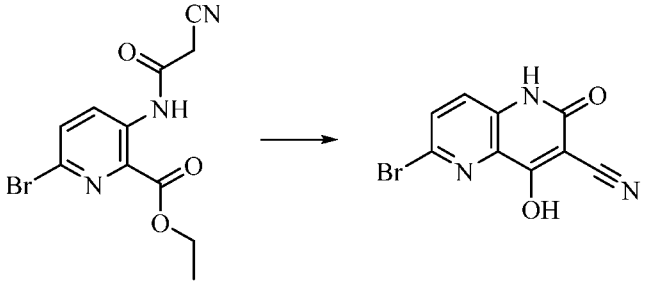
步骤 3: 6-溴-3-(2-氰基乙酰胺基)吡啶甲酸乙酯的合成



将中间体 3-氨基-6-溴吡啶甲酸乙酯(6.28 g, 25.6 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)，加 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(9.8 g, 51.25 mmol, 2.0 eq)和氰基乙酸(3.3g, 38.45 mmol, 1.5 eq)，室温搅拌 1h。TLC 检测无原料，加二氯甲烷(50 mL)，依

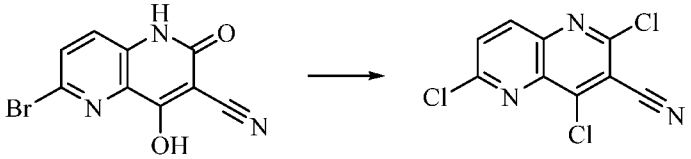
次用水(80 mL×2)和饱和碳酸钠水溶液(80 mL)洗涤，析出固体，过滤，滤液分液，有机相用无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩得到产品(7.4 g, 收率: 93.6%)。

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



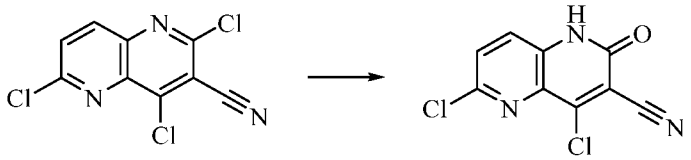
将中间体 6-溴-3-(2-氰基乙酰胺基)吡啶甲酸乙酯(7.4 g, 23.71 mmol, 1.0 eq)溶于无水乙醇(150 mL)，加热至 50℃搅拌 0.5 h，加乙醇钠(4.8 g, 71.13 mmol, 3.0 eq)，50℃搅拌 0.5h。TLC 检测无原料剩余，减压浓缩，加水(100 mL)，加热至 50℃溶解，用浓盐酸调 pH 值至 2~3，析出固体，过滤，滤饼依次用水和丙酮淋洗，滤饼烘干得到产品(6.4 g 粗品)，按理论量投入下一步。

步骤 5: 2,4,6-三氯-1,5-二氮杂萘-3-甲腈的合成



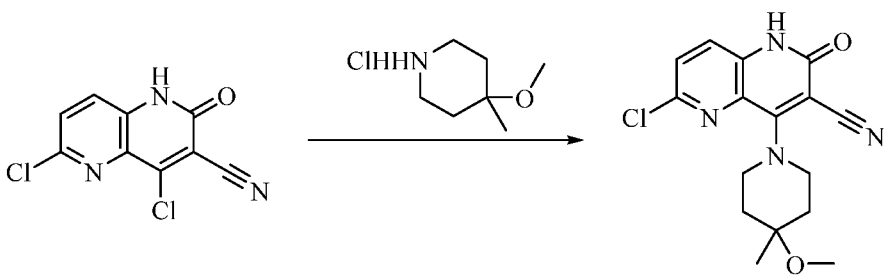
将中间体 6-溴-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈(6.3 g 粗品, 23.71 mmol, 1.0 eq)加入三氯氧磷(29 g, 189.68 mmol, 8.0 eq)，升温至 110℃反应 4h，LC-MS 检测大部分是原料，加五氯化磷(9.8 g, 47.42 mmol, 2.0 eq)，110℃反应 3h，LC-MS 检测无原料，降至室温，倒入冰水(100 mL)中，过滤得到产品(3.0 g 粗品)。

步骤 6: 4,6-二氯-2-氧代-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈的合成



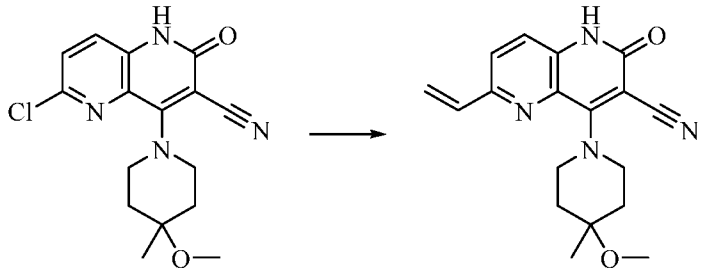
将中间体 2,4,6-三氯-1,5-二氮杂萘-3-甲腈(3.0g 粗品)溶于三氟乙酸(30 mL)和水(7.5 mL)的混合溶剂中，加热至 60℃反应 3h，LC-MS 检测无原料，降至室温，将反应液倒入冰水(100 mL)中，析出黄色固体，过滤，滤饼依次用水和丙酮淋洗，滤饼烘干得到产品(1.9 g, 三步收率: 76%)。

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



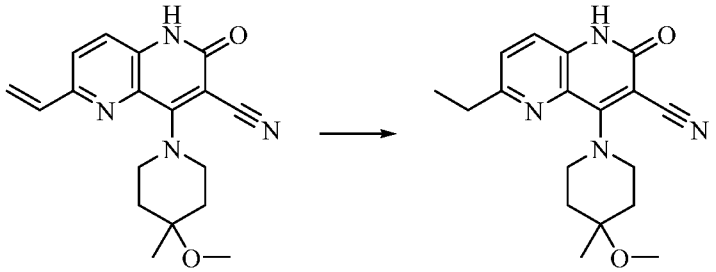
将中间体 4-氯-2-氧代-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈(1.9 g, 7.92 mmol, 1.0 eq)溶于 *N*,*N*-二甲基乙酰胺(10 mL)，加 DIPEA(3.5g, 26.72 mmol, 4.0 eq)和 4-甲氧基-4-甲基哌啶盐酸盐(1.5 g, 9.35 mmol, 1.4 eq)，升温至 80℃反应 1h，LC-MS 检测无原料，将反应液降至室温，倒入冰水(50 mL)中，析出固体，滤饼用水淋洗，滤饼烘干得到产品(561 mg, 收率: 21.3%)。

步骤 8: 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-6-乙烯基-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-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-1,5-二氮杂萘-3-甲腈(500 mg, 1.5 mmol, 1.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(15 mL)和 H_2O(3 mL)的混合溶剂中，加入三氟(丙-1-烯-2-基)硼酸钾(301.9 mg, 2.25 mmol, 1.5 eq)、碳酸铯(1.5 g, 4.5 mmol, 3.0 eq)，氮气保护下，加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(109.8 mg, 0.15 mmol, 0.1 eq)，氮气保护下 100℃反应 15h，LC-MS 检测反应完全。减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=80:1)纯化得到产品(206 mg, 收率: 42.3%)。

步骤 9：6-乙基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈的合成



（化合物 167）

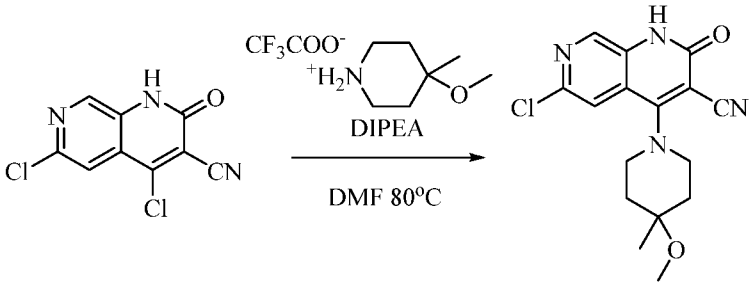
将中间体 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-6-乙烯基-1,2-二氢-1,5-二氮杂萘-3-甲腈(206 mg, 0.64mmol, 1.0 eq)溶于无水甲醇(20 mL)，加入 Pd/C(200 mg)，氢气置换三次，氢气条件下反应 12 小时，LC-MS 检测反应完全。抽滤，滤饼用甲醇淋洗，滤液减压浓缩得到类白色固体，用甲基叔丁醚(3mL)打浆，过滤，滤饼烘干得到产品(86.9 mg, 收率: 41.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.56 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.49-7.47 (d, 1H), 4.10-4.06 (d, 2H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.85-2.79 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 3H), 1.19 (s, 3H).

分子式: $C_{18}H_{22}N_4O_2$ 分子量:326.40 LC-MS(Pos, *m/z*)=327.41$[M+H]^+$.

实施例 6：3-氰基-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 7-氧化物的合成（化合物 178）

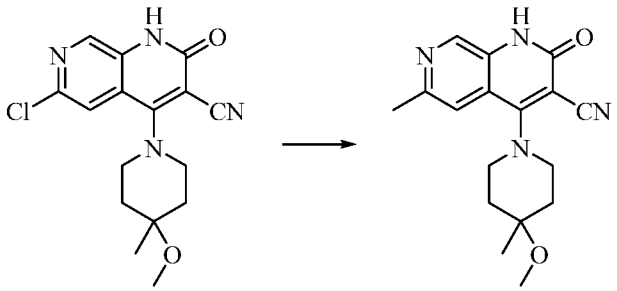
步骤 1：6-氯-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将实施例 1 步骤 3 产物 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℃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)。

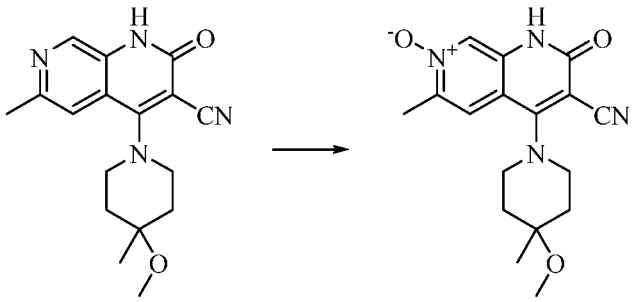
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 12.11 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.61-3.59 (m, 4H), 3.18 (s, 3H),1.91-1.88 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.21 (s, 3H).

步骤 2：4-(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



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%)。

步骤 3：3-氰基-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 7-氧化物的合成



化合物 178

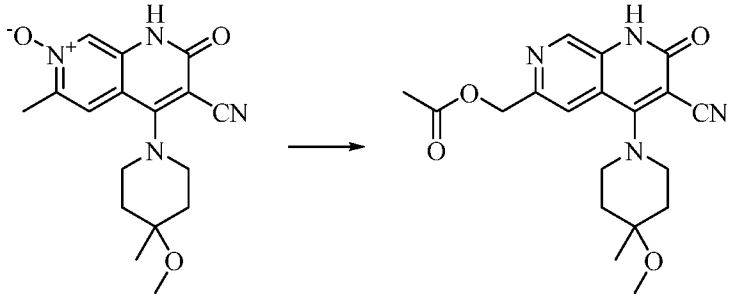
将 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(3.0 g, 9.6 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(30 mL)，冰浴降温至 0℃，加入间氯过氧苯甲酸(70%, 2.367 g, 9.6 mmol, 1.0 eq)，反应 12 小时，LC-MS 检测反应完全。加入二氯甲烷(30 mL)和碳酸钾(2.65 g, 19.2 mmol, 2.0 eq)，搅拌 30 min，抽滤，滤饼用水(50 mL)打浆，过滤，滤液减压浓缩，与滤饼合并，烘干得到产品(2.9 g, 收率: 92%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.69 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 3.54-3.65 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.87-1.91 (d, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.21 (s, 3H).

分子式: $C_{17}H_{20}N_4O_3$ 分子量: 328.36 LC-MS(Pos, *m/z*)=329.15$[M+H]^+$.

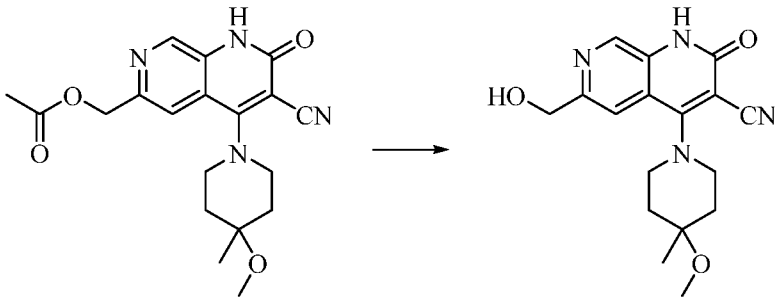
实施例 7：6-(羟甲基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈合成（化合物 177）

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-萘啶-6-基)甲基乙酸酯的合成



将实施例 6 产物 3-氰基-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 7-氧化物(1.5 g, 4.56 mmol, 1.0 eq)悬浮于乙酸酐(20 mL)，140℃反应 5 小时，LC-MS 检测反应完全，减压浓缩，加入水(50 mL)，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=50:1)得到产品(220 mg, 收率: 13%)。

步骤 2：6-(羟甲基)-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 177

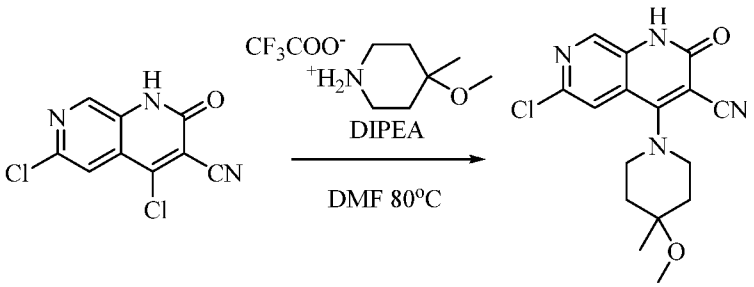
将中间体(3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-基)甲基乙酸酯(220 mg, 0.59 mmol, 1.0 eq)和一水合氢氧化锂(170 mg, 4.05 mmol, 6.9 eq)溶于甲醇(2 mL)和水(2 mL)，反应 12 小时，LC-MS 检测反应完全。减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=10:1)得到产品(110 mg, 收率: 57 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.97 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.55-5.58 (m, 1H), 4.59-4.61 (d, 2H), 3.60-3.61 (d, 4H), 3.19 (s, 3H), 1.91-1.94 (d, 2H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.23 (s, 3H).

分子式: $C_{17}H_{20}N_4O_3$ 分子量:328.37 LC-MS(Pos, *m/z*)=329.15$[M+H]^+$.

实施例 8 ：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-7-氮氧化物的合成（化合物 180）

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

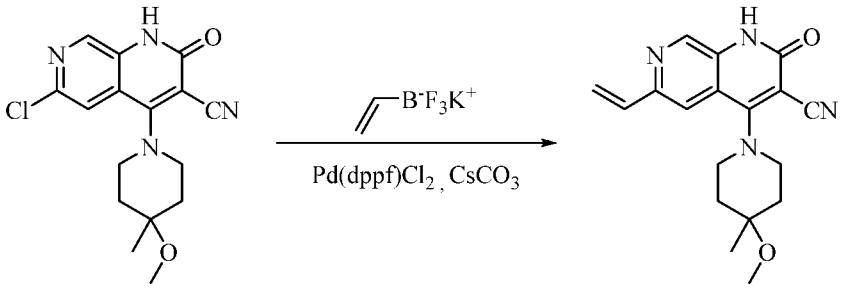


将实施例 1 步骤 3 产物 4,6-二氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(2.0 g, 8.33 mmol, 1.0 eq)溶于 DMF(10 mL)，加入 DIPEA(6.45 g, 50 mmol, 6.0 eq)和 4-甲氧基-4-甲基哌啶三氟乙酸盐(2.2 g, 9.16 mmol, 1.1 eq)，80℃反应 2 小时。LC-MS 检测反应完全，加入水(10 mL)，二氯甲烷(10 mL×3)萃取，有机相用水洗(10 mL×3)，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到黄色固体状产物(2.7 g 粗品)。

^{1}H 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: $C_{16}H_{17}N_4O_2Cl$ 分子量: 332.79 LC-MS (Pos, *m/z*) = 333.7$[M+H]^+$

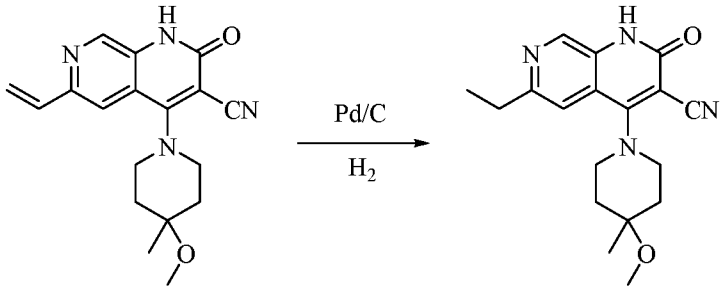
步骤 2：4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-6-乙烯基-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



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 H_2O(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℃反应

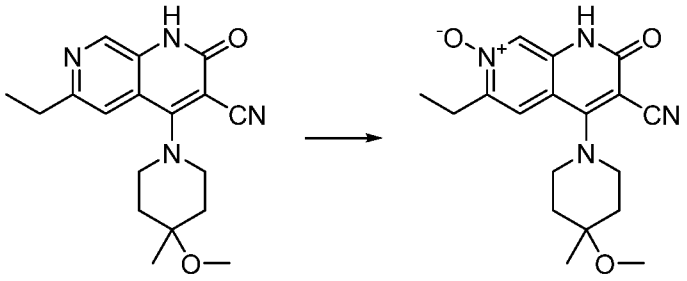
8 小时。LC-MS 检测反应完全，加入水(20 mL)，二氯甲烷(30 mL×3)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=70:1)纯化得到黄色固体状产品(1.15 g,收率: 43%)。

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



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%)。

步骤 5：6-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-7-氮氧化物的合成



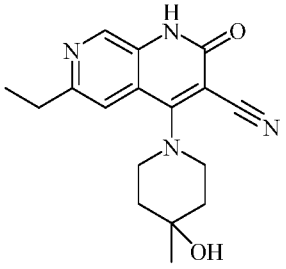
化合物 180

将 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(2.00 g, 6.13 mmol, 1.0 eq)溶于二氯甲烷(20.00 mL)中，冰浴下加入 3-氯过氧苯甲酸(70%, 1.66 g, 6.74 mmol, 1.1 eq)，氮气保护下，25℃反应 4 小时，LC-MS 检测反应完全。加入水(20 mL)，用碳酸钾调节 pH 值到 8-9，有固体析出，抽滤得到产品(1.20 g, 收率: 57.2%)。

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.77 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.52-3.62 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.76-2.81 (m, 2H), 1.88-1.91 (d, 2H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.05-1.20 (m, 6H).

分子式: $C_{18}H_{22}N_4O_3$ 分子量:342.40 LC-MS(Pos, *m/z*)=343.40$[M+H]^+$.

实施例 9：6-乙基-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 181）



化合物 181

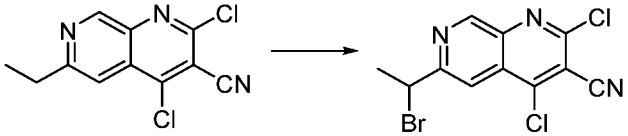
参照化合物 180 的合成方法合成。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.88 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.58-3.73 (m, 4H), 2.78-2.84 (m, 2H), 1.66-1.83 (m, 4H), 1.10-1.30 (m, 6H).

分子式: $C_{17}H_{20}N_4O_2$ 分子量:312.37 LC-MS(Pos, *m/z*)=313.37[M+H]$^+$.

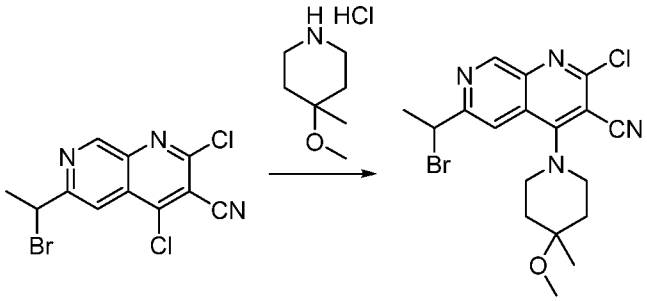
实施例 10：6-乙酰基-2-羟基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成（化合物 183）

步骤 1：6-(1-溴乙基)-2,4-二氯-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



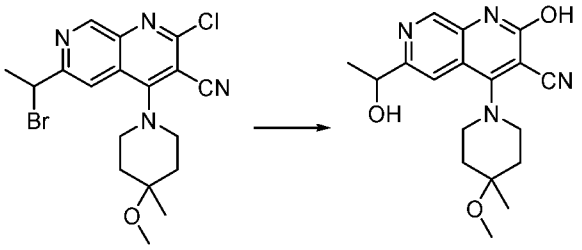
在 1 L 单口瓶中加入四氯化碳(600.00 mL)，2,4-二氯-6-乙基-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(30.00 g, 119.00 mmol, 1 eq)， NBS(42.36 g, 238.00 mmol, 2eq)和 AIBN(15.00 g)。90℃反应 2 小时。LC-MS 显示反应完全。将反应液降温至 10-15℃，抽滤，滤液浓缩至干，用 PE 和 EA 重结晶得到产品 6-(1-溴乙基)-2,4-二氯-1,7-二氮杂萘-3-甲腈 35 g。

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



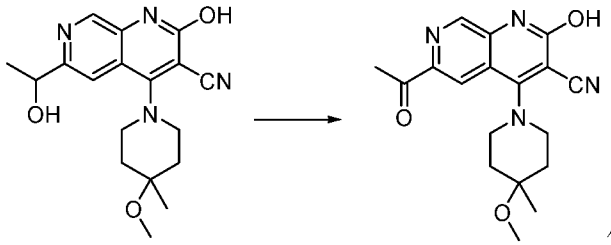
在 1 L 单口瓶中，加入乙醇(400.00 mL)，6-(1-溴乙基)-2,4-二氯-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(20.00 g, 60.40 mmol, 1eq)，4-甲氧基-4-甲基哌啶盐酸盐(11.00 g, 66.44 mmol, 1.1 eq)和三乙胺(13.45 g, 132.88 mmol, 2.2 eq)。90℃反应 2 小时。LC-MS 显示反应完全，将反应液降温至室温，减压浓缩至干，加入 400 mL 水搅拌 1 小时，抽滤，滤饼用乙醇重结晶，得到产品 6-(1-溴乙基)-2-氯-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈 20 g。

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



在 250 mL 单口瓶中加入乙酸(60.00 mL)，水(30.00 mL)，6-(1-溴乙基)-2-氯-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(15.00 g)，100℃反应 6 小时，LC-MS 显示反应完全。降温至室温，反应液减压浓缩至干。加入 100 mL 水，调 pH=7-8，乙酸乙酯萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩至干得到粗品。粗品先用 EA 热打浆，再用乙醇重结晶，得到产品 2-羟基-6-(1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈 6 g。

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



化合物 183

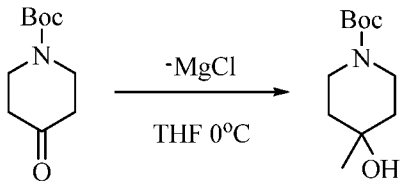
在 250 mL 单口瓶中，加入 DCM(90.00 mL)，2-羟基-6-(1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(4.50 g, 13.15 mmol, 1 eq)，戴斯-马丁氧化剂(6.14 g, 1.1 eq, 14.47 mmol)，室温搅拌 2 小时。LC-MS 显示反应完全，加入 60 mL 水，30 mL 饱和硫代硫酸钠溶液，搅拌 1 小时，分液，有机相用无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩至干，得粗品，经柱层析纯化，得到产品 6-乙酰基-2-羟基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈 0.7 g。

^{1}HNMR (400MHz, DMSO) δ(ppm): 12.33(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.19(s, 1H), 3.62-3.64(d, 4H), 3.20(s, 3H), 2.63(s, 3H), 1.92-1.96(m, 2H), 1.76-1.78(m, 2H), 1.24(s, 3H).

分子式: $C_{18}H_{20}N_4O_3$, 分子量: 340.38, LC-MS(Pos, *m/z*)=341.21 [M+H$^+$].

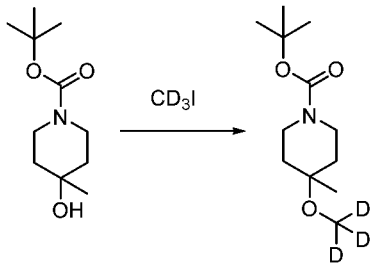
实施例 11：6-乙基-2-羟基-4-（4-（甲氧基-d_3）-4-甲基哌啶-1-基）-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成（化合物 184 的互变异构体）

步骤 1： 4-羟基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



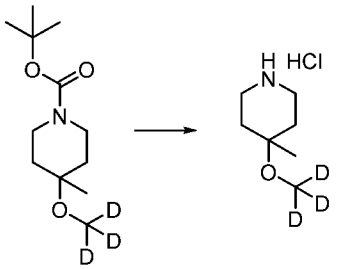
将原料 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(5.0 g, 25 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃(25 mL)，氮气保护 0℃下加入甲基氯化镁试剂(9 mL, 27 mmol, 1.1 eq)。反应 2 小时后 TLC 检测反应完全，加入稀盐酸调节 pH=4，再加入水(30 mL)，乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相干燥，过滤，减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(PE:EA=5:1)纯化得产品(5.2 g, 收率: 96%)。

步骤 2：4-（甲氧基-d_3）-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯的合成



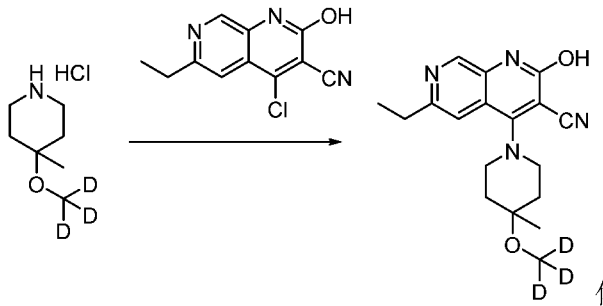
在 100 mL 单口瓶中，氮气置换，加入 4-羟基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.70 g, 12.55 mmol, 1 eq)，THF(27.00 mL)，分批加入氢化钠(60%, 0.76 g, 1.5 eq)，室温反应 0.5 小时。滴加 CD_3I(4.00 g, 27.62 mmol, 2.2 eq)，加完后 30℃反应过夜。TLC 显示反应完全。将反应液减压浓缩至干，加入 100 mL EA，分液，有机相水洗后，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩至干，得到产品 4-（甲氧基-d_3）-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯（4.3g）。

步骤 3：4-（甲氧基-d_3）-4-甲基哌啶盐酸盐的合成



在 500 mL 单口瓶中氮气置换，加入 4-（甲氧基-d_3）-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.30 g)，加入氯化氢乙醇(8.60 mL)和乙醇(8.60 mL)。30℃反应 2 小时。TLC 显示反应完全，将反应液减压浓缩至干，加入 30 mL EA 搅拌 0.5 小时，抽滤，得到产品 4-（甲氧基-d_3）-4-甲基哌啶盐酸盐 1.20 g。

步骤 4：6-乙基-2-羟基-4-（4-（甲氧基-d_3）-4-甲基哌啶-1-基）-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



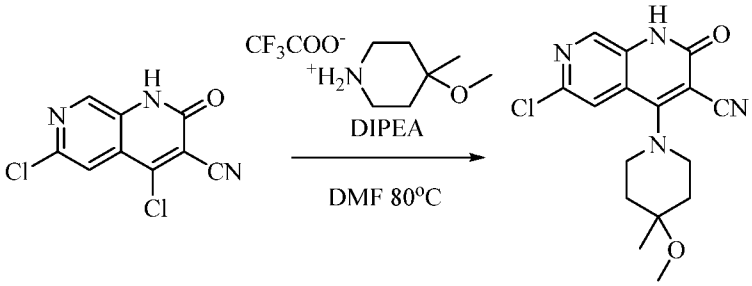
化合物 184 的互变异构体

在 100 mL 单口瓶中加入 4-氯-6-乙基-2-羟基-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(1.50 g, 6.47 mmol, 1 eq)，4-（甲氧基-d_3）-4-甲基哌啶盐酸盐(1.20 g, 7.12 mmol 1.1 eq)，乙醇(15.00 mL)，TEA(1.44 g, 14.23 mmol, 2.2 eq)，90℃反应 1 小时，LC-MS 显示反应完全。降温，反应液减压浓缩至干。加入 50 mL 水，搅拌 0.5 小时，抽滤，得到粗品。粗品经乙醇重结晶，得到产品 6-乙基-2-羟基-4-（4-（甲氧基-d_3）-4-甲基哌啶-1-基）-1,7-二氮杂萘-3-甲腈（2.03）。

^{1}HNMR (400MHz, DMSO) δ(ppm): 11.91(s, 1H), 8.58(s, 1H), 7.40(s, 1H), 3.60-3.61(d, 4H), 2.78-2.84(q, 2H), 1.89-1.92(m, 2H), 1.77-1.82(m, 2H), 1.26(s, 6H).

分子式：$C_{18}H_{19}D_3N_4O_2$，分子量：329.42，LC-MS(Pos, *m/z*)=330.21 [M+H$^+$].**实施例12:(*R*)-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-甲腈和(*S*)-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**

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

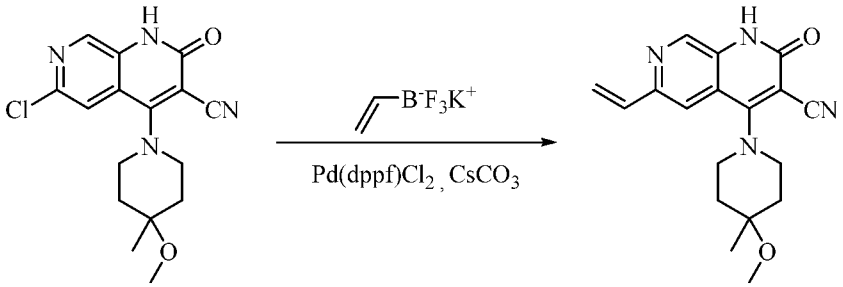


将实施例 1 步骤 3 产物 4,6-二氯-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(2.0 g, 8.33 mmol, 1.0 eq)溶于 DMF(10 mL)，加入 DIPEA(6.45 g, 50 mmol, 6.0 eq)和 4-甲氧基-4-甲基哌啶三氟乙酸盐(2.2 g, 9.16 mmol, 1.1 eq)，80℃反应 2 小时。LC-MS 检测反应完全，加入水(10 mL)，二氯甲烷(10 mL×3)萃取，有机相用水洗(10 mL×3)，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到黄色固体状产物(2.7 g 粗品)。

^{1}H 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).

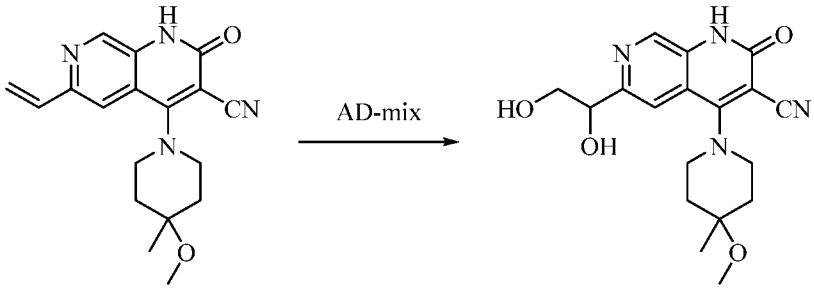
分子式：$C_{16}H_{17}N_4O_2Cl$ 分子量：332.79 LC-MS (Pos, *m/z*) = 333.7[M+H]$^+$

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



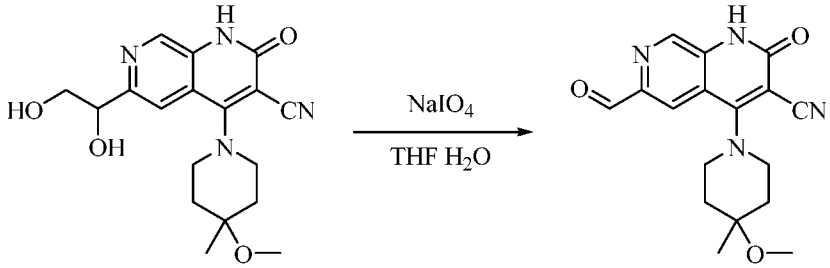
将中间体 6-氯-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(2.7 g 粗品, 8.11 mmol, 1.0 eq)溶于 1,4-二氧六环(20mL)和 H_2O(5 mL)，加入乙烯基三氟硼酸钾(1.63 g, 12.17 mmol, 1.5 eq)、碳酸铯(3.965 g, 12.17 mmol, 1.5 eq)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(297 mg, 0.41 mmol, 0.05 eq)，氮气保护下 100℃反应 8 小时。LC-MS 检测反应完全，加入水(20 mL)，二氯甲烷(30 mL×3)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，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-(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



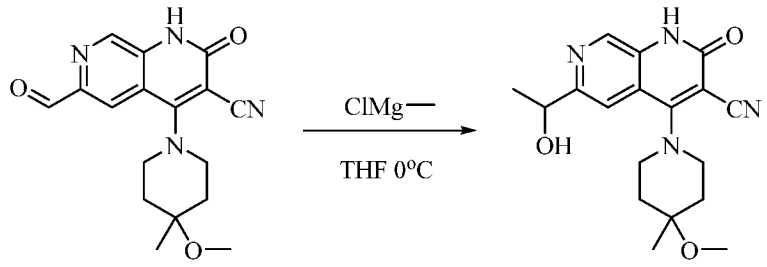
将中间体 4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-6-乙烯基-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(500 mg, 1.542 mmol, 1.0 eq)溶于叔丁醇(10 mL)和水(10 mL)，加入甲磺酰胺(147 mg, 1.542 mmol, 1.0 eq)和 AD-mix-β(6.0 g)，常温反应 12 小时，LC-MS 检测反应完全。加入水(10 mL)，二氯甲烷(30 mL×3)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到产品(552 mg, 收率: 100%)。

步骤 4：6-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 5：6-(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



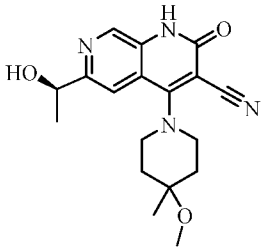
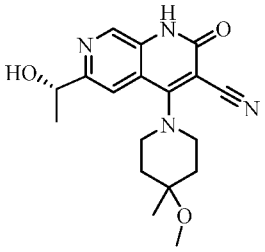
（化合物 M）

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%)。

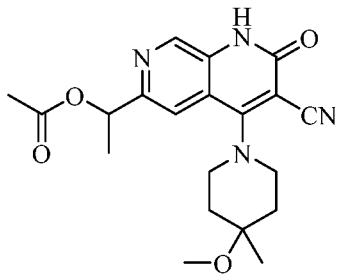
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.93 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.48-5.49 (d, 1H), 4.75-4.81 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 1.91-1.95 (m, 2H),

1.73-1.79 (m, 2H), 1.38-1.40 (d, 3H), 1.23 (s, 3H).
分子式: $C_{18}H_{22}N_4O_3$ 分子量:342.40 LC-MS(Pos, *m/z*)=343.17 $[M+H]^+$.

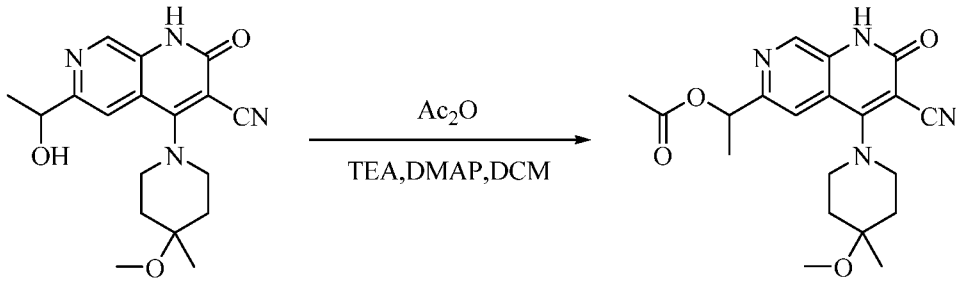
取 0.3925g 化合物 M 用甲醇溶解为浓度为 2mg/ml 的溶液，采用 Shimadzu LC-20AD 制备液相进行对映异构体分离，分离条件如下：分别收集 6 分钟及 12 分钟相应组分得到的化合物。6 分钟相应组分得到的化合物是化合物 A，12 分钟相应组分得到化合物 B。旋转蒸发出去溶剂，分别得到化合物 A 0.1814g 和化合物 B 0.1984g。化合物 A 和 B 为对映异构体，二者的结构如下，当化合物 A 为其中一个结构时，化合物 B 为另外一个：


和

。

实施例 13： 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-萘啶-6-基)乙酸乙酯的合成（化合物 189）



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-萘啶-6-基)乙酸乙酯



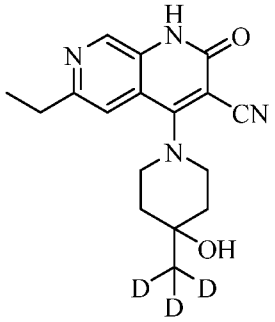
化合物 189

将实施例 12 步骤 5 产物 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(400 mg, 1.17 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM(4 mL)中，加入 DMAP(3 mg,0.023 mmol, 0.02 eq)、三乙胺(590 mg, 5.84 mmol, 5.0 eq)和乙酸酐(240 mg, 2.34 mmol, 2.0 eq)，加热至 35℃反应 2h，TCL 检测还有少量原料剩余，减压浓缩，加水(20 mL)，用 DCM(20 mL×3)萃取，有机相合并，用无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:15)纯化得到产品(238.8 mg, 收率: 51.3%)。

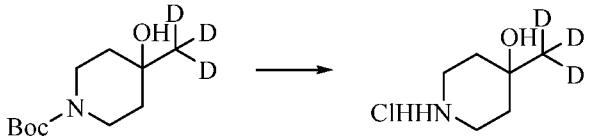
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 12.02 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.88-5.86 (m, 1H), 3.59-3.58 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.51-2.50 (s, 3H), 1.94-1.91 (m, 2H),

1.81-1.76 (m, 2H), 1.54-1.53 (d, 3H), 1.23 (s, 3H).
分子式: $C_{20}H_{24}N_4O_4$ 分子量:384.44 LC-MS(Pos, m/z)=385.01$[M+H]^+$

实施例 14：6-乙基-4-(4-羟基-4-(氘代甲基)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 190）

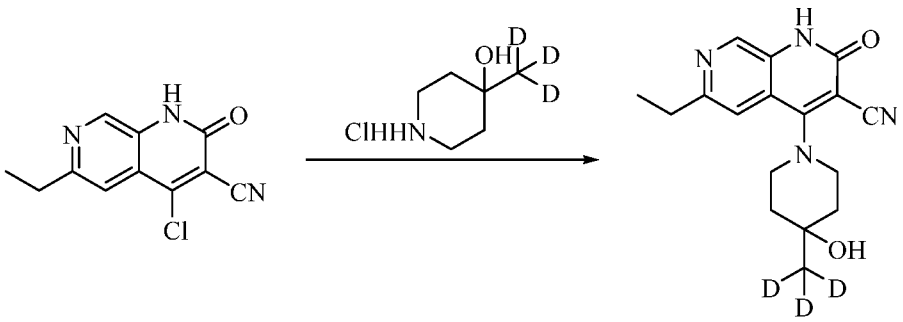


步骤 1：4-羟基-4-(氘代甲基)哌啶盐酸盐的合成



将 4-羟基-4-(氘代甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.80 g, 17.4 mmol)加入乙醇(7.60 mL)中，加入乙醇氯化氢溶液(7.60 mL)，室温下反应 17 小时。TLC 检测反应完全，将反应液浓缩，加入乙醇(10 mL)和乙酸乙酯(30 mL)，室温搅拌 1.5 小时，抽滤得产品(1.70 g, 收率: 63.3%)。

步骤 2： 6-乙基-4-(4-羟基-4-(氘代甲基)哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成

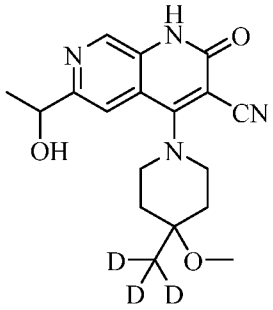


（化合物 190）

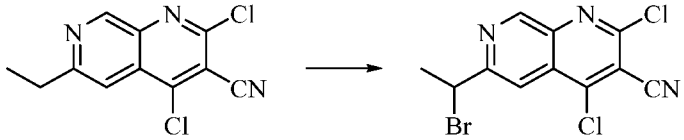
将 4-氯-6-乙基-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(2.33 g, 10 mmol)、4-羟基-4-(氘代甲基)哌啶盐酸盐(1.70 g, 11 mmol)和三乙胺(2.23 g, 22.00 mmol)加入乙醇(23.3 mL)，80℃反应 2 小时。LC-MS 显示反应完全，将反应液降至室温，浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=10:1)得到(1.65 g, 收率: 52.4%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.88 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.56(s, 1H), 3.56-3.83 (m, 4H), 2.73-2.84 (m, 2H), 1.69-1.83 (m, 4H), 1.10-1.30 (m, 3H).
分子式: $C_{17}H_{17}D_3N_4O_2$ 分子量:315.18 LC-MS(Pos, *m/z*)=315.92$[M+H]^+$.

实施例 15：6-(1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-4-(氘代甲基)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 191）

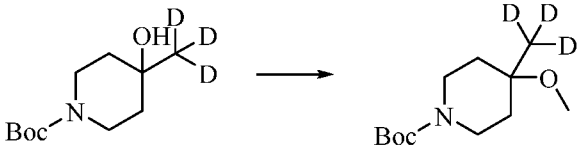


步骤 1：6-(1-溴乙基)-2,4-二氯-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



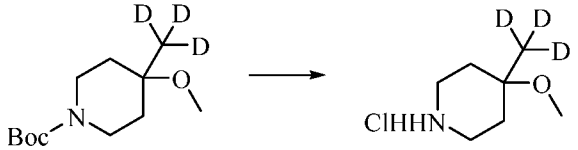
将 2,4-二氯-6-乙基-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(85 g, 337 mmol, 1.0 eq)、NBS(120 g, 674 mmol, 2.0 eq)和 AIBN(42.5 g, 5.95 mmol, 0.5 eq)溶于四氯化碳(850 mL)，90℃反应 4 小时。LC-MS 显示反应完全，将反应液降温至 10~15℃，抽滤，滤液浓缩，用 PE 和 EA(5:1, 120 mL)重结晶得产物(50 g, 收率: 44.8%)。

步骤 2：4-甲氧基-4-(氘代甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



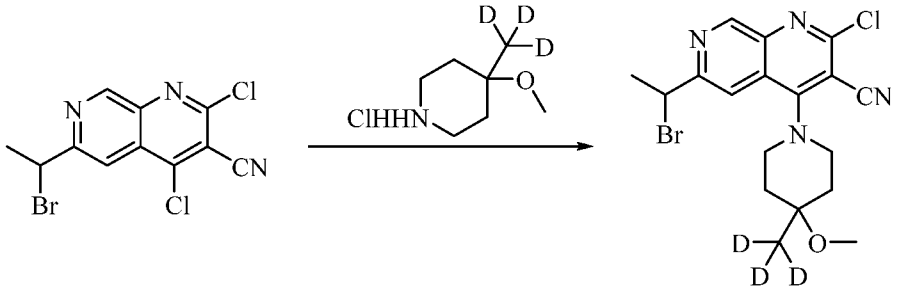
将 4-羟基-4-(氘代甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(16.0 g, 73.4 mmol, 1.0 eq)加入 THF(160 mL)，氮气保护下，分批加入 NaH(质量分数 60%, 4.40 g, 110.04 mmol, 1.5 eq)，加完室温下反应 0.5 小时，滴加碘甲烷(22.91 g, 161.40 mmol, 2.2 eq)，加完 30℃反应 16 小时。TLC 检测反应完全，将反应液浓缩，加入乙酸乙酯(300 mL)，水洗(2×100 mL)，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液浓缩，粗品经硅胶柱层析(PE:EA=10:1)纯化得产品(16.5 g, 收率: 96.9%)。

步骤 3：4-甲氧基-4-(氘代甲基)哌啶盐酸盐的合成



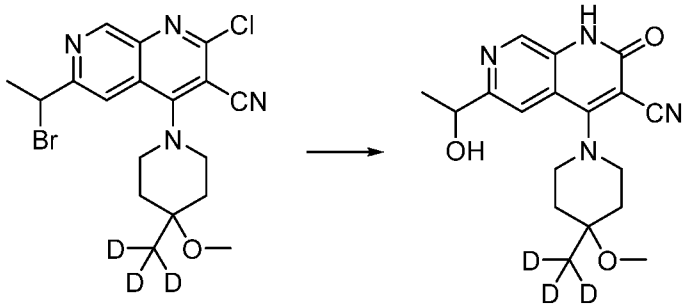
将 4-甲氧基-4-(氘代甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(16.5 g, 71.0 mmol, 1.0 eq)加入乙醇(33 mL)中，加入乙醇氯化氢溶液(33mL)，30℃反应 3 小时。TLC 检测反应完全，将反应液浓缩，加入乙醇(30 mL)和乙酸乙酯(90 mL)，室温搅拌 1 小时，抽滤得产品(3.36 g, 收率: 28.0%)

步骤 4：6-(1-溴乙基)-2-氯-4-(4-甲氧基-4-(氘代甲基)哌啶-1-基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



将 6-(1-溴乙基)-2,4-二氯-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(6.00 g, 18.12 mmol, 1.0 eq)、4-甲氧基-4-(氘代甲基)哌啶盐酸盐(3.36 g, 19.9 mmol, 1.1 eq)和三乙胺(4.03 g, 39.9 mmol, 2.2 eq)加入乙醇(60 mL)，90℃反应 2 小时。LC-MS 检测显示反应完全，将反应液降温至室温，浓缩，加入水(150 mL)，搅拌 0.5 小时，抽滤，滤饼用乙醇(50 mL)重结晶得产品(6.20 g, 收率: 80.1%)。

步骤 5：6-(1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-4-(氘代甲基)哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



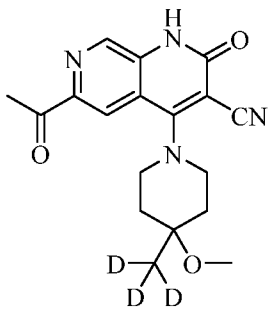
化合物 191

将 6-(1-溴乙基)-2-氯-4-(4-甲氧基-4-(氘代甲基)哌啶-1-基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(6.20 g, 14.54 mmol, 1.0 eq)和乙酸钠(2.50 g, 30.53 mmol, 2.1 eq)加入乙酸(24.80 mL)和水(12.40 mL)中，100℃反应 3 小时。LC-MS 检测显示产物占 60%，将反应液降温至室温，浓缩，粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=10:1)纯化得到产品(3.31 g, 收率: 66.0%)。

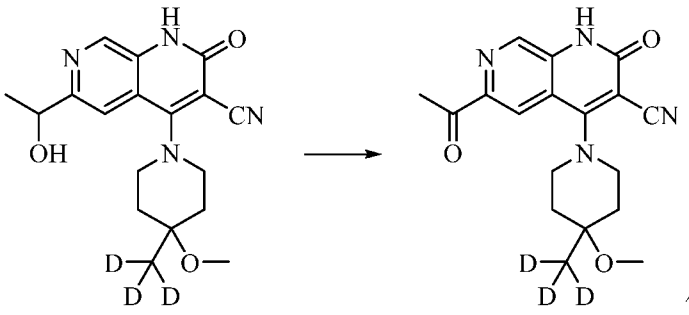
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.48-5.50 (d, 1H), 4.74-4.82 (m, 1H), 3.55-3.62 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 1.90-1.99 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 2H), 1.38-1.40 (d, 3H).

分子式: $C_{18}H_{19}D_3N_4O_3$ 分子量:345.42 LC-MS(Pos, *m/z*)=346.40[M+H]$^+$.

实施例 16：6-乙酰基-4-(4-甲氧基-4-(氘代甲基)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 192）



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



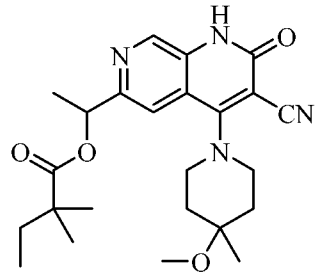
化合物 192

向反应瓶中加入二氯甲烷(40.00 mL)、实施例 15 的产物 6-(1-羟乙基)-4-(4-甲氧基-4-(氘代甲基)哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(2.00 g, 5.8 mmol, 1.0 eq)和戴斯-马丁氧化剂(2.70 g, 6.37 mmol, 1.1 eq)，22℃反应 3 小时。LC-MS 检测显示反应完全，向反应液中加入水(25 mL)和饱和硫代硫酸钠水溶液(15 mL)，搅拌 0.5 小时，分液，有机相用无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液浓缩得粗品，经乙醇(20 mL)重结晶得产品(1.65 g, 收率: 83%)。

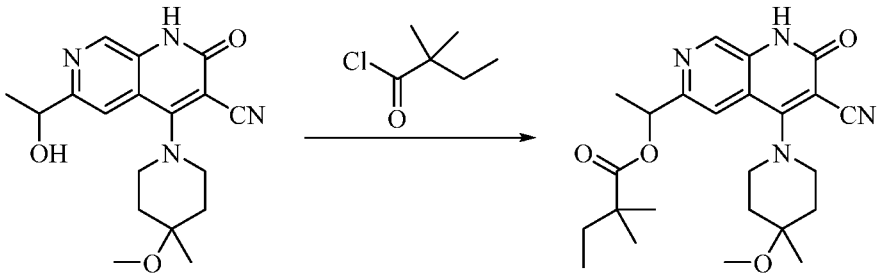
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 12.31 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 3.58-3.65 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 2.63(s, 3H), 1.92-2.01 (m, 2H), 1.71-1.81 (m, 2H).

分子式: $C_{18}H_{17}D_3N_4O_3$ 分子量:343.40 LC-MS(Pos, *m/z*)=344.35[M+H]$^+$.

实施例 17： 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-萘啶-6-基)乙基-2,2-二甲基丁酸酯的合成（化合物 193）



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-萘啶-6-基)乙基-2,2-二甲基丁酸酯的合成



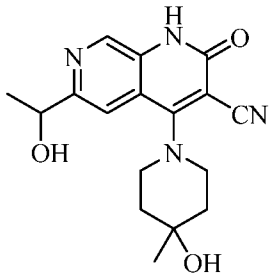
（化合物 193）

将实施例 12 步骤 5 产物 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(200 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM(5 mL)中，加入 DMAP(7.08 g, 0.058 mmol, 0.1 eq)和三乙胺(175.9 mg, 1.74 mmol, 3.0 eq)，冰水浴降温，滴加 2,2-二甲基丁酰氯(86.5 mg, 0.64 mmol, 1.1 eq)，滴毕，反应 2h，TCL 检测还有约 40%原料，补加 2,2-二甲基丁酰氯(39 mg, 0.29 mmol, 0.5 eq)，反应 1h，加水(20 mL)，用 DCM(20 mL×3)萃取，合并有机相，用无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化得产品(120 mg, 收率: 46.9%)。

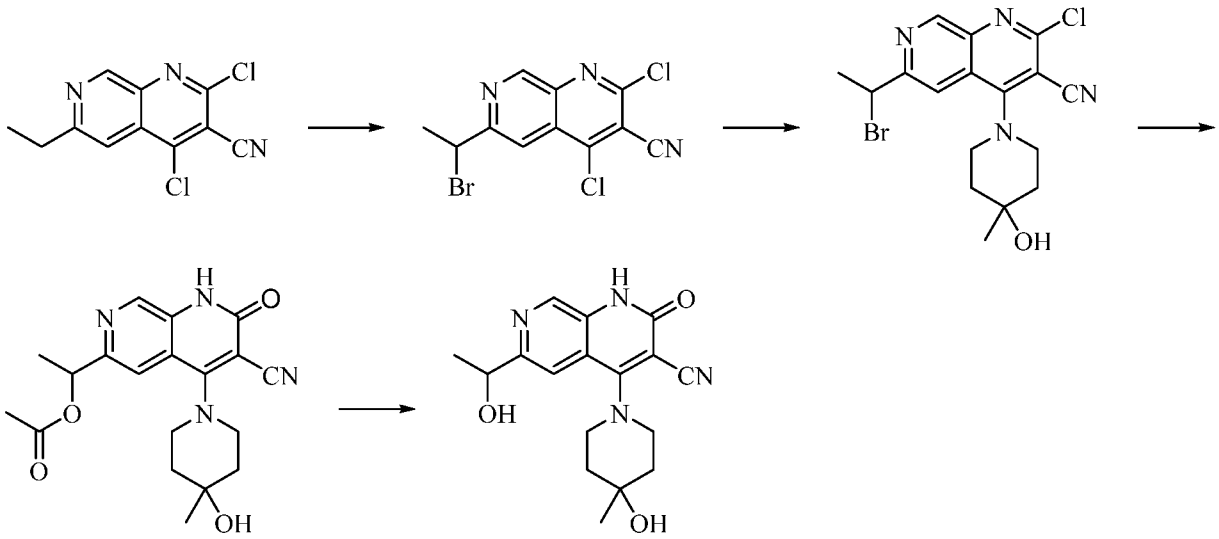
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 12.03 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.89-5.84 (m, 1H), 3.60-3.59 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.81-1.79 (m, 2H), 1.77-1.75 (m, 5H), 1.72-1.71 (d, 3H), 1.55-1.53 (s, 6H), 1.51 (d, 3H).

分子式: $C_{24}H_{32}N_4O_4$ 分子量: 440.54 LC-MS(Pos, m/z)=441.53[M+H]$^+$.

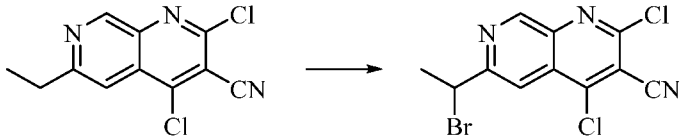
实施例 18： 4-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-6-(1-羟乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成（化合物 194）



步骤:

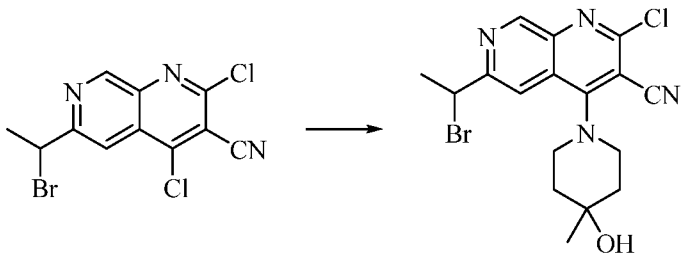


步骤 1：6-(1-溴乙基)-2,4-二氯-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



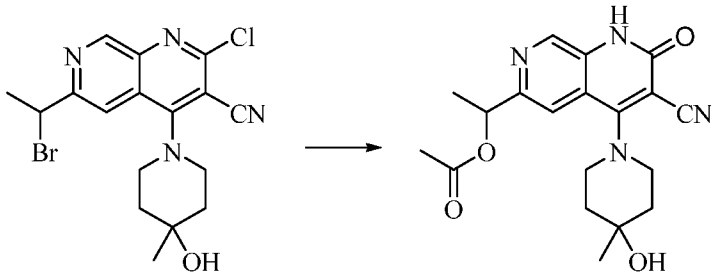
将原料 2,4-二氯-6-乙基-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(3 g, 11.9 mmol, 1.0 eq)、NBS(4.23 g, 23.8 mmol, 2.0 eq)和 AIBN(977 mg, 5.95 mmol, 0.5 eq)溶于四氯化碳(60 mL)，90℃反应 2 个小时，LCMS 检测反应完全。减压浓缩，粗品经硅胶柱(PE:EA=20:1)得到产品(3.2 g, 收率: 81%)。

步骤 2：6-(1-溴乙基)-2-氯-4-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈的合成



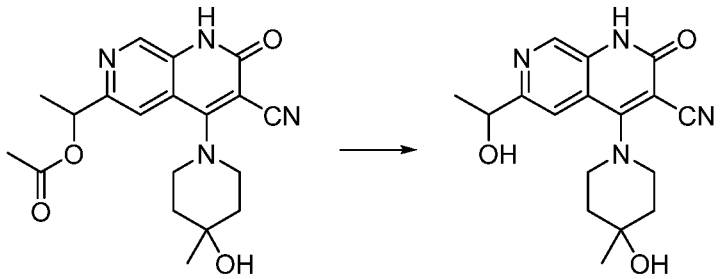
将 6-(1-溴乙基)-2,4-二氯-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(3.2 g, 9.67 mmol, 1.0 eq)、4-甲基哌啶-4-醇盐酸盐(1.75 g, 11.6 mmol, 1.2 eq)和 DIPEA(3.75 g, 29.01 mmol, 3.0 eq)溶于乙醇(30 mL)，90℃反应 90min，TLC 检测反应完全。减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=2:1)得到产品(1.1 g, 两步收率: 27%)。

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



将原料 6-(1-溴乙基)-2-氯-4-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-1,7-二氮杂萘-3-甲腈(1.1 g, 2.68 mmol, 1.0 eq)和乙酸钠(429 mg, 5.36 mmol, 2.0 eq)溶于水(2 mL)和乙酸(8 mL)，80℃反应 22h，LC-MS 检测反应完全，减压浓缩得到产物。

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



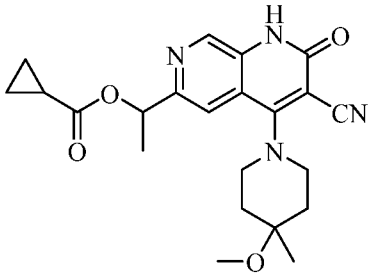
化合物 194

将 1-(3-氰基-4-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-基)乙酸乙酯(994 mg, 2.68 mmol, 1.0 eq)和碳酸钾(222 mg, 1.61 mmol, 0.6 eq)溶于水(5 mL)和乙醇(5 mL)，60℃反应 2.5h，TLC 检测基本反应完全。减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(MeOH:DCM=1:20)得到产品(470 mg,收率: 53%)。

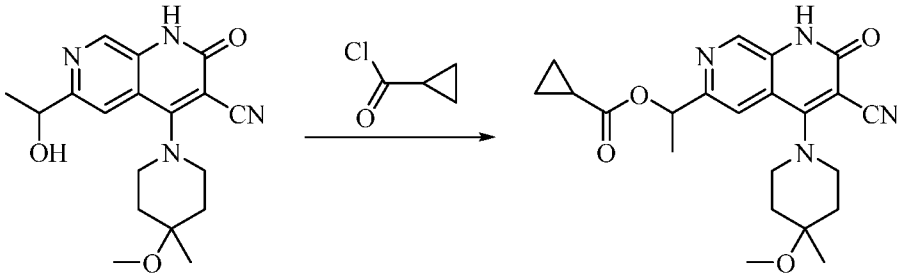
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 11.92 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.5 (s, 1H), 4.77-4.79 (d, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.58-3.72 (m, 4H), 1.68-1.77 (m, 4H), 1.37-1.40 (d, 3H), 1.25 (s, 3H) .

分子式: $C_{17}H_{20}N_4O_3$ 分子量:328.37 LC-MS(Pos, *m/z*)=329.35[M+H]$^+$.

实施例 19：1-(3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-基)乙基环丙烷羧酸酯的合成（化合物 195）



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-萘啶-6-基)乙基环丙烷羧酸酯的合成



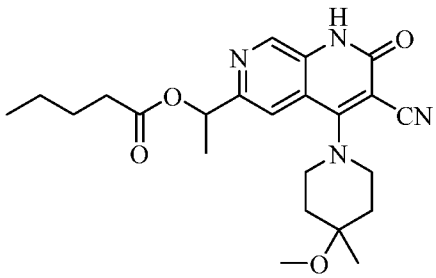
化合物 195

将实施例 12 步骤 5 产物 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(330 mg, 0.96 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM(5 mL)中，加入 DMAP(11.7 mg, 0.096 mmol, 0.1 eq)和三乙胺(291.2 mg, 2.88 mmol, 3.0 eq)，冰水浴降温，滴加环丙烷甲酰氯(130.6 mg, 1.25 mmol, 1.3 eq)，反应 2h，TCL 检测还有少量原料剩余，加水(20 mL)，用 DCM(20 mL×3)萃取，合并有机相，用无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化得到产品 (260 mg, 收率: 65.9%)。

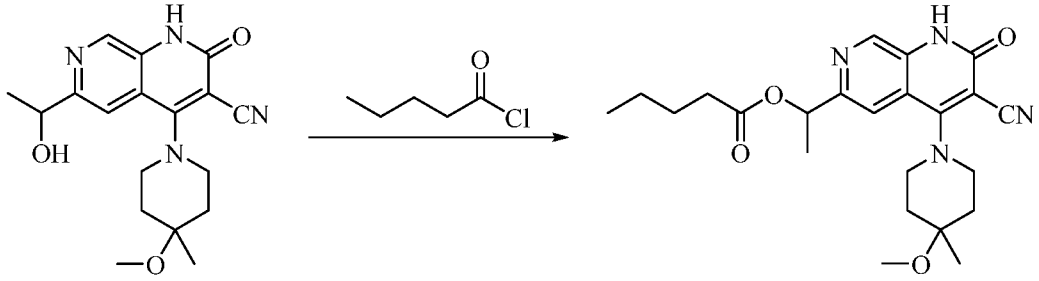
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 12.03 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.54 (s, 1H),5.90-5.84(m, 1H), 3.59-3.58 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 3H), 1.55-1.53 (d, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.97-0.92 (m, 4H).

分子式: $C_{22}H_{26}N_4O_4$ 分子量:410.47 LC-MS(Pos, m/z)=411.13$[M+H]^+$.

实施例 20：1-(3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-基)乙基戊酸酯的合成（化合物 196）



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-萘啶-6-基)乙基戊酸酯的合成



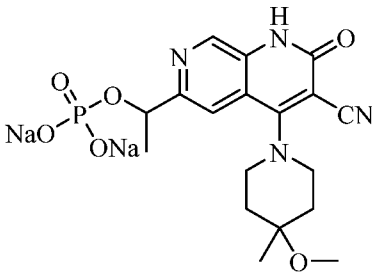
化合物 196

将实施例 12 步骤 5 产物 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(330 mg, 0.96 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM(5 mL)中，加入 DMAP(11.7 mg, 0.096 mmol, 0.1 eq)和三乙胺(291.2 mg, 2.88 mmol, 3.0 eq)，冰水浴降温，滴加戊酰氯(151 mg, 1.25 mmol, 1.3 eq)，反应 2h，TCL 检测还有少量原料剩余，加水(20 mL)，用 DCM(20 mL×3)萃取，合并有机相，用无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱(MeOH:DCM=1:20)纯化得到产品(246 mg, 收率: 60%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm): 12.02 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.92-5.85 (m, 1H), 3.61-3.59 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.39-2.33 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.58 (m, 5H), 1.54-1.52 (m, 2H), 1.50-1.48 (s, 3H), 1.30 (m, 3H).

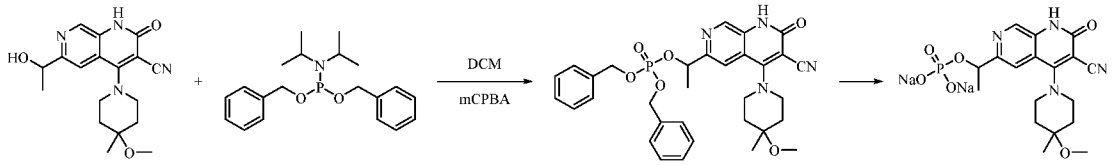
分子式: $C_{23}H_{30}N_4O_4$ 分子量:426.52 LC-MS(Pos, m/z)=427.18$[M+H]^+$.

实施例 21: 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-萘啶-6-基)乙基磷酸酯二钠盐的合成

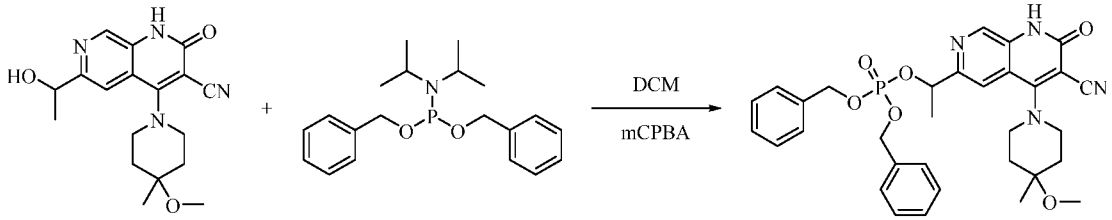


(化合物 204)

步骤：



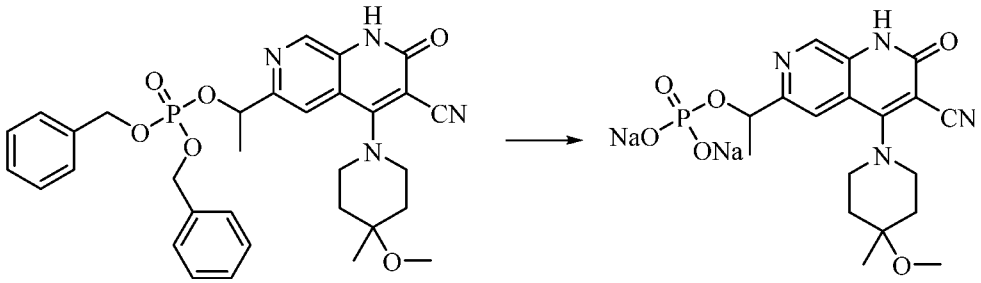
步骤 1：二苄基(1-(3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-基)乙基)磷酸酯的合成



将实施例 12 步骤 5 产物 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(675 mg, 1.97 mmol, 1.0 eq)和 1*H*-四氮唑(276.2 mg, 3.94

mmol, 2.0 eq)溶于 DCM(10 mL)中，氮气保护下，降温至 0℃，滴加二苄基二异丙基亚磷酰胺(1 g, 2.96 mmol, 1.5 eq)。滴毕，室温反应 48h，降温至 0℃，滴加质量分数 85%mCPBA(510.8 mg, 2.96 mmol, 1.5 eq)的二氯甲烷(10 mL)溶液，0℃反应 0.5-1h，加饱和碳酸钠溶液(30 mL)，搅拌 5min，分液，水相用二氯甲烷(30 mL×2)萃取，有机相合并，依次用 5%亚硫酸钠溶液(30 mL)、饱和碳酸钠溶液(30 mL)和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经制备薄层色谱纯化(MeOH:DCM=1:20)得到产品(148 mg, 收率: 12.5%)。

步骤 2：1-(3-氰基-4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,7-萘啶-6-基)磷酸钾的合成



将二苄基(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-萘啶-6-基)乙基)磷酸酯(130 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq)溶于 DCM(3 mL)中，加 TFA(3 mL)室温反应 48h，常温减压浓缩，加甲醇(5 mL)和水(5 mL)，冰水降温，加碳酸钠固体调节 pH 值至 8 左右，析出固体，过滤，滤饼溶于水(10 mL)中，通过制备 HPLC(水+0.1%氨水)纯化，冻干得到淡黄色固体(54.7 mg, 收率: 53.3%)。

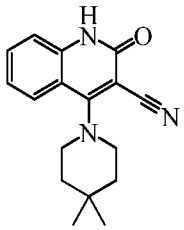
^{1}HNMR (300 MHz, D_2O) δ (ppm): 8.38 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.20-5.15 (m, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 1.95-1.79 (m, 4H), 1.42-1.40 (d, 3H), 1.21 (s, 3H).

分子式: $C_{18}H_{21}K_2N_4O_6P$ 分子量:498.56 LC-MS (Pos, m/z)=423.23 $[M+H]^+$.

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。

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和专利 WO2017019723A1 的化合物 I-11（参照 WO2017019723A1 中合成实施例制备），其结构式如下：



(I-11)

。

一、实验材料及仪器

PDE9A2酶 (BPS, Cat. No. 60090)

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

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×）。

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）。

计算：抑制率按照如下公式计算，使用GraphPad Prism5.0拟合IC_{50}：

$$抑制率(\%) = \frac{FMax - F化合物}{FMax - FMin} \times 100\%$$

三、试验结果如下表2所示：

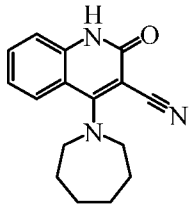
表2

测试物	PDE9A2 IC_{50}（nM）
化合物I-11	70
化合物163	50
化合物164	25
化合物165	24
化合物166	19
化合物167	11
化合物177	15
化合物183	48
化合物184	19
化合物A	61
化合物B	3
化合物191	5
化合物192	64
化合物194	37

由表2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。

实施例 2 ：本发明化合物的犬肝微粒体稳定性评价

测试物：本发明化合物和专利WO2017019723A1的化合物I-8（参照WO2017019723A1中合成实施例制备），其结构式如下：



(I-8)

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 μM	10	1 μM
β-NADPH	10 mM	10	1 mM

化合物配制：

精确称取适量化合物，用 DMSO 溶解配成 5.0 mM 储备液。将 5.0 mM 的储备液，用 DMSO 稀释成 1.0 mM，最后用水稀释成 10 μM 的化合物工作溶液，待用（反应体系中 DMSO 含量为 0.1%，v/v）。

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。

(2). 按照上面“实验温孵体系的构成”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 μL 水和 30 μL 化合物工作溶液（10 μM）加入到 240 μL 步骤（2）所述温孵体系混合液中，涡旋 30s，混匀，反应总体积 300 μL，平行样 2 份。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 0 min 和 60 min。

4). 样品组：分别取 70 μL β-NADPH 溶液（10 mM）和 70 μL 化合物工作溶液（10 μM）加入 560 μL 步骤（2）所述混合溶液中，反应总体积 700 μL，涡旋 30s，混匀，平行样 2 份。放入到 37℃水浴恒温振荡器中进行孵育，并开始计时，取样时间点为计时后 0 min, 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 60 min。

(5). 涡旋 3 min 后，4000 rpm 离心 10 min。

(6). 取上清液 50 μL 加入 150 μL 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）：

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

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

$Cl_{int} = V_d * k$

Vd = 1/ 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，C_0为0 h药物浓度。

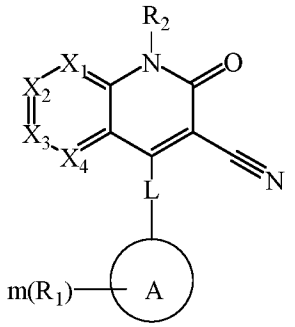
结果：

表 3　本发明化合物的犬肝微粒体稳定性实验

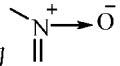
	CL_{int} (mL/min/mg)	$t_{1/2}$ (min)
化合物 I-8	0.1158	12
化合物 166	0.0034	408
化合物 167	0.0100	139
化合物 B	0.0016	866
化合物 204	0.0028	495

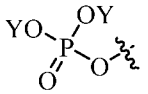
由表 3 可知，本发明化合物较现有技术化合物在犬肝微粒体具有较低的清除率。

1. 通式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药：



（I）

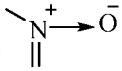
其中，X_1、X_2、X_4 分别独立地选自 CR'或 N，X_3 选自 CR_3 或 N，且 X_1、X_2、X_3、X_4 中至少一个为 N，N 杂原子可以任选被氧化为 ；

R'、R_3 在每次出现时分别独立地选自氢、氘、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、5-6 元杂芳基、芳基、C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、C_{1-6} 烷氨羰基、$(C_{1-6}$ 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、$(C_{1-6}$ 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、5-6 元杂芳基、芳基、C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、C_{1-6} 烷氨羰基、$(C_{1-6}$ 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 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_{3-6} 环烷基羰氧基、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、、未被取代或任选被一至多个独立的取代基取代的 4-6 元杂环基和未被取代或任选被一至多个独立的取代基取代的杂芳基的基团取代；

上述任选被一至多个独立的取代基取代的 4-6 元杂环基、任选被一至多个独立的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；

Y 选自金属离子或有机铵离子；优选为 Na^+、K^+、NH_4^+；

L 为键、-NH-(CH_2)t-，t 为 0、1、2 或 3；

环 A 为 3-12 元杂环基、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 $S(O)_2$，C 原子可任选被氧化为 C(O)，N 杂原子可以任选被氧化为 ，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；

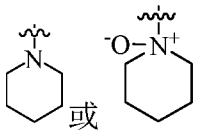
每个 R_1 分别独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基氨基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧

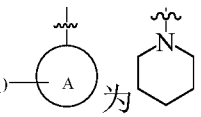
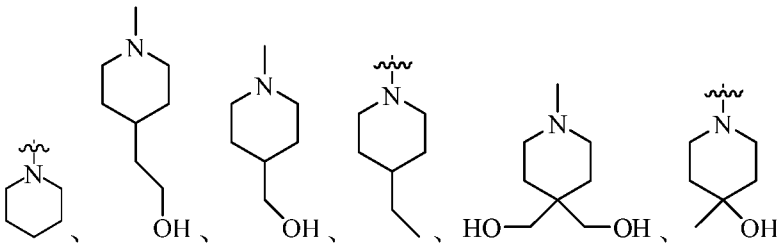
基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基，其中所述 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、卤代 C_{1-6}烷基、卤代 C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基未被取代或任选被选自羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧 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；

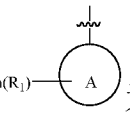
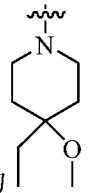
m 为 0、1、2 或 3；

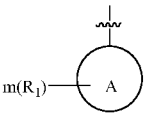
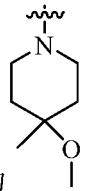
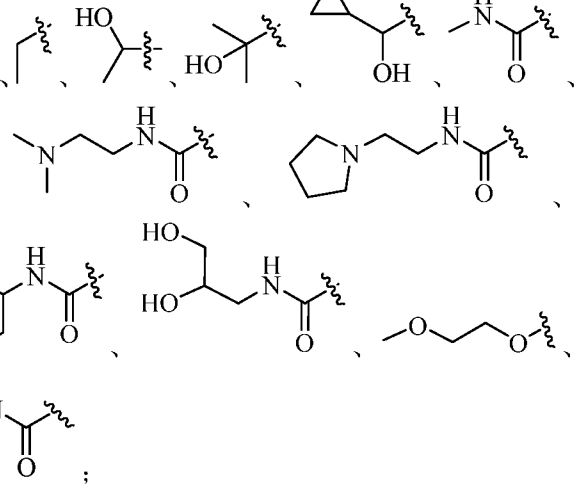
R_2选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、卤代 C_{1-6}烷基；

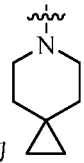
条件是，

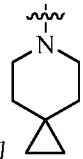
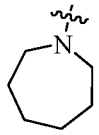
(1)当 X_2为 N，X_1为 CH，X_3为 CR_3，X_4为 CH 时，环 A 为  或 ，

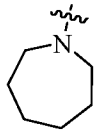
(i)当  为  时，R_3不为 H；

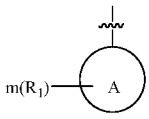
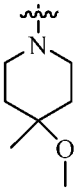
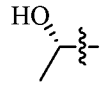
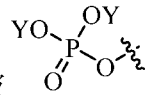
(ii) 当  为  时，R_3不为 Cl；

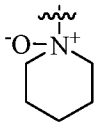
(iii) 当  为  时，R_3不为 H、；

(2)当 X_2、X_4 分别为 N，X_1 为 CH，X_3 为 CR_3，且环 A 为 ，m 为 0 时，R_3 不为甲基硫基；

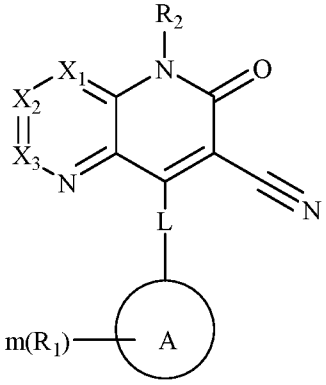
(3)当 X_4 为 N，X_1、X_2 分别为 CH，X_3 为 CR_3，且环 A 为 、，m 为 0 时，R_3 不为氢；

(4)当 X_1 为 N，X_2、X_4 为 CR'，X_3 为 CR_3，且环 A 为吡咯烷基、，m 为 0 时，R_2 不为 H、C_{1-6} 烷基；

优选地，当 X_2 为 N，X_1 为 CH，X_3 为 CR_3，X_4 为 CH，为时，R_3 选自异丙基、环丙基、羟甲基、、、C_{1-6} 烷基羰基，C_{1-6} 烷基羰氧基 C_{1-6} 烷基，被  取代的 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 环烷基羰氧基 C_{1-6} 烷基，氘代 C_{1-6} 烷基；

优选地，当 X_2 为 N，X_1 为 CH，X_3 为 CR_3，X_4 为 CH 时，环 A 为 。

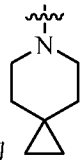
2. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药，具有通式（II）所示结构，

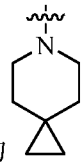
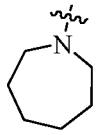


（II）

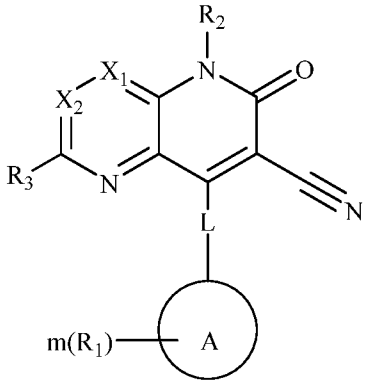
其中，X_1、X_2、X_3、R_1、R_2、环 A、L 和 m 如权利要求 1 所定义；

条件是，

(1)当 X_2 为 N，X_1 为 CH，X_3 为 CR_3，且环 A 为 ，m 为 0 时，R_3 不为甲基硫基；

(2)当 X_1、X_2 分别为 CH，X_3 为 CR_3，且环 A 为 、，m 为 0 时，R_3 不为氢。

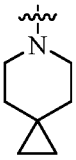
3. 如权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药，具有通式（III）所示结构，

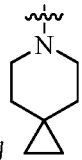
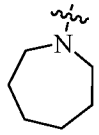


（III）

其中，X_1、X_2、R_1、R_2、R_3、环 A、L 和 m 如权利要求 2 所定义；

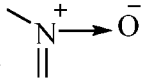
条件是

(1)当 X_2 为 N，X_1 为 CH，且环 A 为 ，m 为 0 时，R_3 不为甲基硫基；

(2)当 X_1、X_2 分别为 CH，且环 A 为 、，m 为 0 时，R_3 不为氢。

4. 如权利要求 3 所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药，

其中，

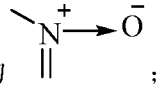
X_1、X_2 分别独立地选自 CR’或 N，N 杂原子可以任选被氧化为 ；

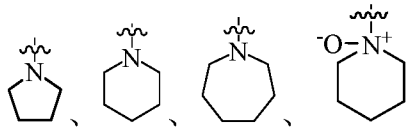
R’、R_3 在每次出现时分别独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基氨基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-6} 烷基磺酰基、C_{1-6} 烷基硫基、C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、芳基、C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、C_{1-6} 烷氨羰基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$

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、$(C_{1-6}$ 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、5-6 元杂芳基、芳基、C_{1-6} 烷羰基、氨基羰基、C_{1-6} 烷氨羰基、$(C_{1-6}$ 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 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、未被取代或任选被一至多个独立的取代基取代的 4-6 元杂环基和未被取代或任选被一至多个独立的取代基取代的杂芳基的基团取代；

上述任选被一至多个独立的取代基取代的 4-6 元杂环基、任选被一至多个独立的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 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 $S(O)_2$，C 原子可任选被氧化为 C(O)，N 原子可以任选被氧化为 ；

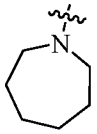
优选地，环 A 选自 ；

每个 R_1 分别独立地选自氢、氘、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一至多个选自羟基、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 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；

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；

m 为 0、1 或 2；

条件是，

当 X_1、X_2 分别为 CH，且环 A 为 ，m 为 0 时， R_3 不为氢。

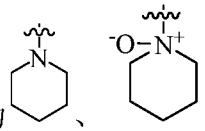
5. 如权利要求 4 所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药，

其中，

R’、R_3 在每次出现时分别独立地选自氢、氘、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基、5-6

元杂芳基、芳基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{1-4}烷氨羰基、C_{1-4}烷羰基、$(C_{1-4}$烷基$)_2$氨基羰基和氨基羰基，其中所述C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、5-6元杂芳基、芳基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{1-4}烷氨羰基、C_{1-4}烷羰基、$(C_{1-4}$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、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{1-4}烷基氨基、C_{1-6}烷羰氧基、C_{3-6}环烷基羰氧基、$(C_{1-4}$烷基$)_2$氨基和未被取代或被一至多个独立的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、；

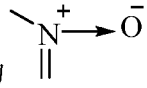
每个R_1分别独立地选自氢、氘、C_{1-4}烷基和C_{1-4}烷氧基；

R_2选自氢、C_{1-4}烷基；

m为0、1或2。

6. 如权利要求3所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药，

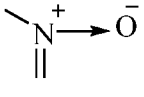
其中，

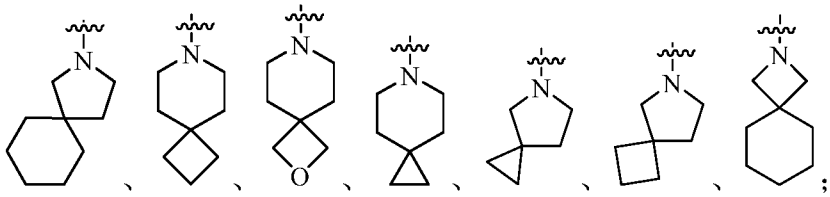
X_1、X_2分别独立地选自CR'或N，N杂原子可以任选被氧化为；

R'、R_3在每次出现时分别独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、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、卤代C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-4}烷基磺酰基、C_{1-4}烷基硫基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环基、5-6元杂芳基、芳基、C_{1-4}烷羰基、氨基羰基、C_{1-4}烷氨羰基、$(C_{1-4}$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_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基氨基、$(C_{1-4}$烷基$)_2$氨基、卤代C_{1-4}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-4}烷基磺酰基、C_{1-4}烷基硫基、C_{3-6}环烷基、4-6元杂环基、5-6元杂芳基、芳基、C_{1-4}烷羰基、氨基羰基、C_{1-4}烷氨羰基、$(C_{1-4}$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_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氧C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基氨基、$(C_{1-4}$烷基$)_2$氨基、C_{1-4}烷基羰基氨基、C_{1-4}烷基磺酰氨基、C_{1-4}烷羰氧基、C_{3-6}环烷基羰氧基、C_{3-6}环烷基、C_{2-6}炔基、卤代C_{1-4}烷基、C_{2-6}烯基、卤代C_{1-4}烷氧基、未被取代或任选被一至多个独立的取代基取代的4-6元杂环基和未被取代或任选被一至多个独立的取代基取代的杂芳基的基团取代；

上述任选被一至多个独立的取代基取代的4-6元杂环基、任选被一至多个独立的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；

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$S(O)_2$，C原子可任选被氧化为C(O)，N杂原子可以任选被氧化为；

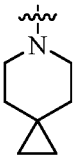
优选地，环 A 选自；

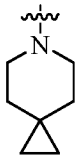
每个 R_1 分别独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基氨基、$(C_{1-4}$ 烷基$)_2$ 氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-4} 烷基磺酰基、C_{1-4} 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基，其中所述 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基氨基、$(C_{1-4}$ 烷基$)_2$ 氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-4} 烷基磺酰基、C_{1-4} 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_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷氧 C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基氨基、$(C_{1-4}$ 烷基$)_2$ 氨基、C_{1-4} 烷基羰基氨基和 C_{1-4} 烷基磺酰氨基的基团取代；

R_2 选自氢、C_{1-4} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、卤代 C_{1-4} 烷基；

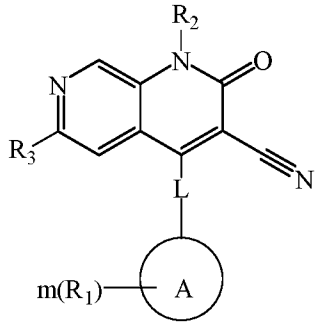
m 为 0、1 或 2；

条件是

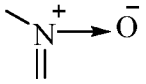
(1)当 X_2 为 N，X_1 为 CH，且环 A 为，m 为 0 时，R_3 不为甲基硫基；

(2)当 X_1、X_2 分别为 CH，且环 A 为，m 为 0 时，R_3 不为氢。

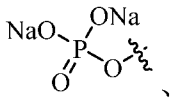
7. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药，具有通式（IV）所示结构，

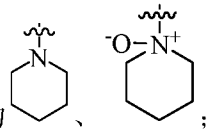

（IV）

其中，

X_2 位置的 N 可以被氧化为；

R_3 选自氢、氘、氨基、羧基、氰基、卤素、C_{1-6} 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} 烷基磺酰基、C_{1-4} 烷基硫基、C_{3-6} 环烷基、4-6 元含氮杂环基、5-6 元杂芳基、芳基、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、C_{1-4} 烷基氨基、(C_{1-4} 烷基)$_2$氨基、C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 烷基磺酰基、C_{1-4} 烷基硫基、C_{3-6} 环烷基、4-6 元含氮杂环基、5-6 元杂芳基、芳基、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、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、C_{1-4} 烷羰氧基、、C_{3-6} 环烷基羰氧基、C_{3-6} 环烷基和未被取代或被一至多个独立的 C_{1-4} 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；

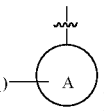
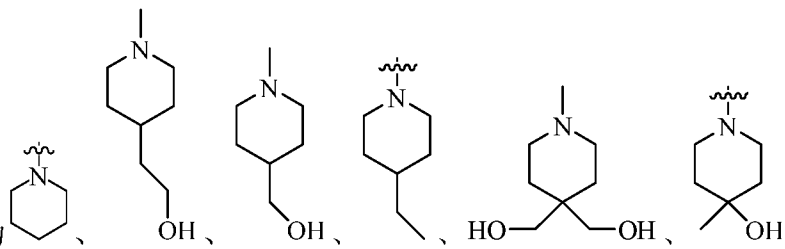
环 A 为；

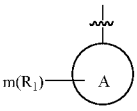
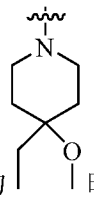
m 为 0、1 或 2；

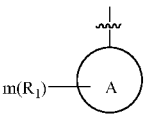
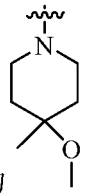
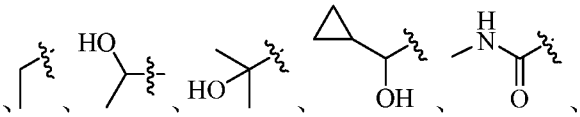
每个 R_1 分别独立地选自氢、氘、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基氨基、(C_{1-6} 烷基)$_2$氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-6} 烷基磺酰基、C_{1-6} 烷基硫基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、芳基和 5-10 元杂芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基氨基、(C_{1-6} 烷基)$_2$氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧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

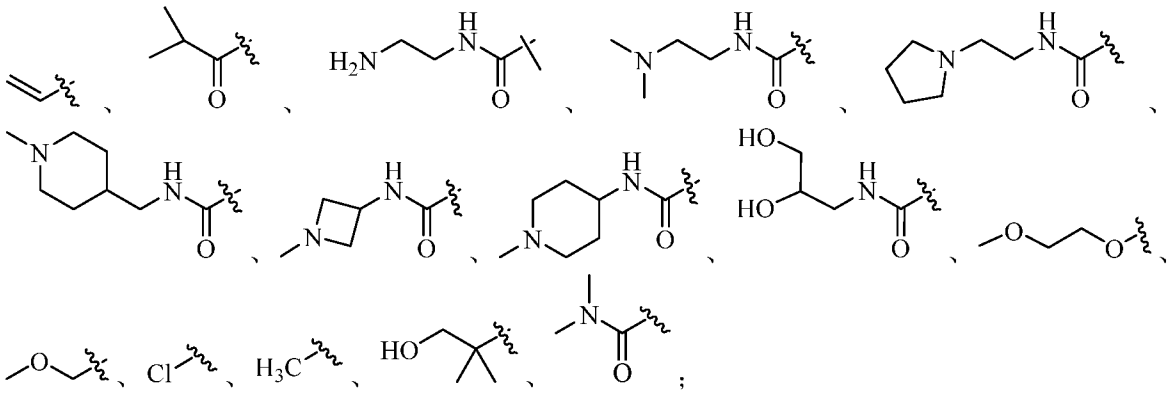
R_2 选自氢、C_{1-6} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基；

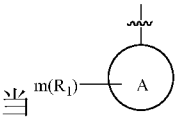
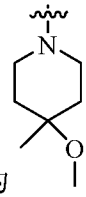
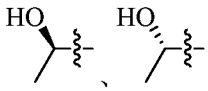
条件是，

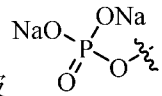
(i)当为时，R_3 不为 H；

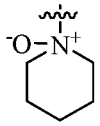
(ii) 当为时，R_3 不为 Cl；

(iii) 当为时，R_3 不为 H、、

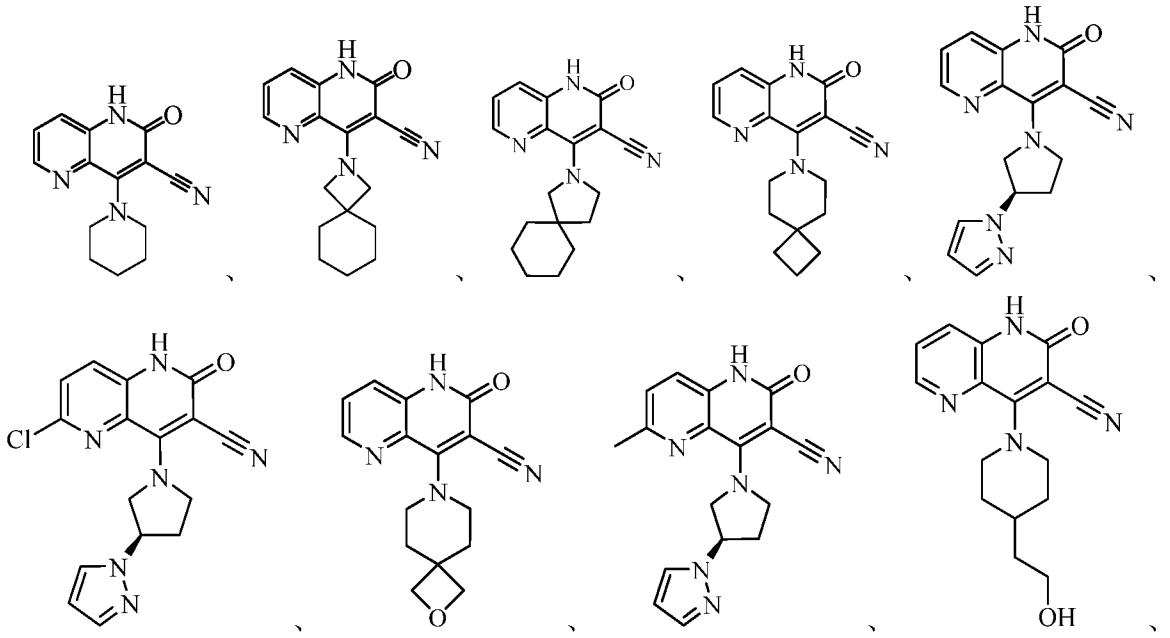


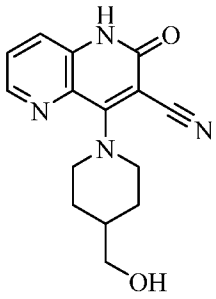
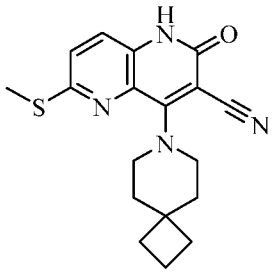
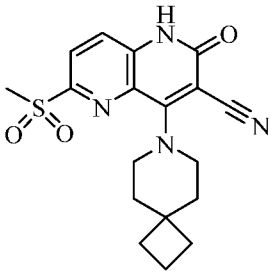
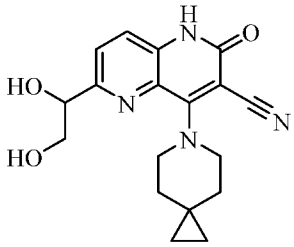
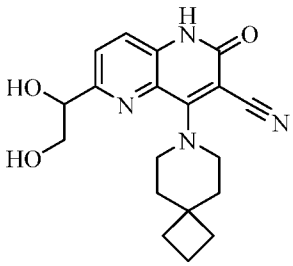
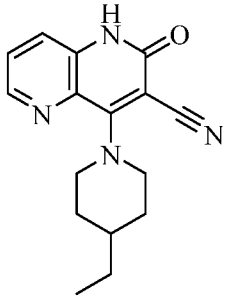
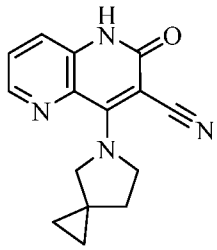
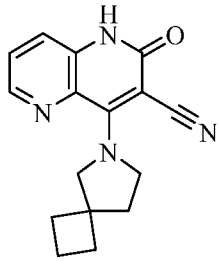
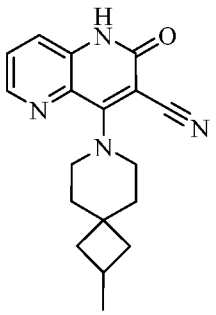
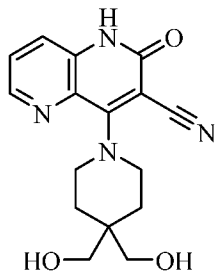
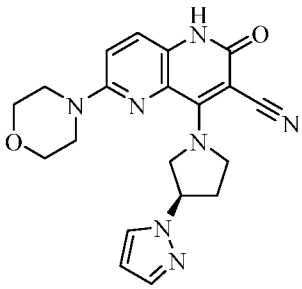
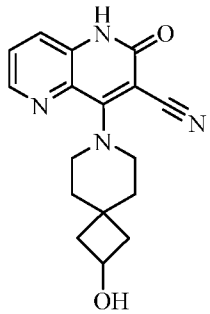
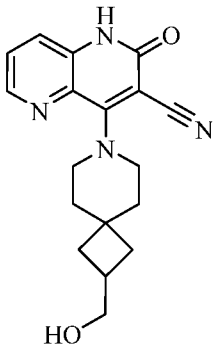
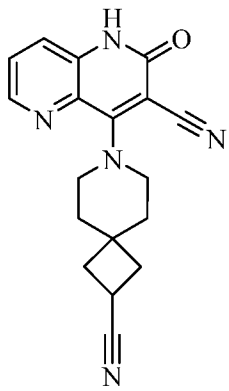
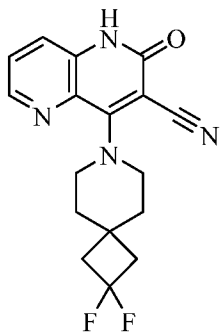
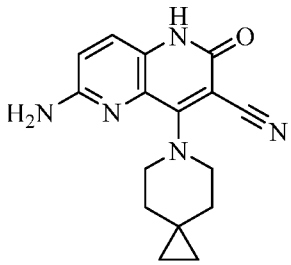
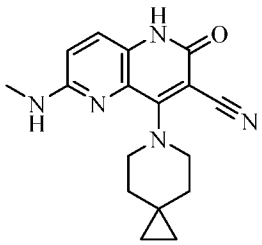
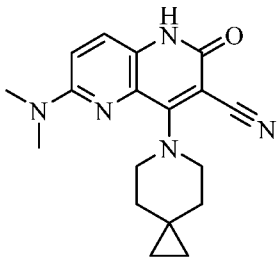
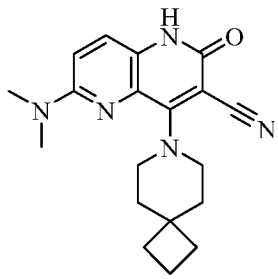
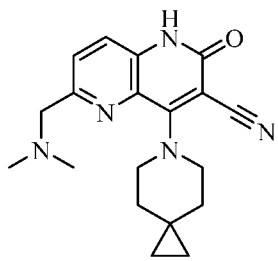
优选地，当  为  时，R_3 选自异丙基、环丙基、羟甲基、 、

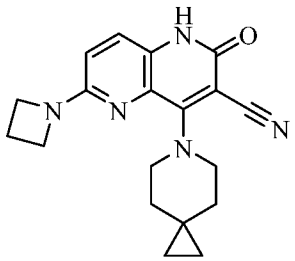
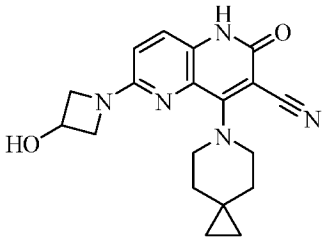
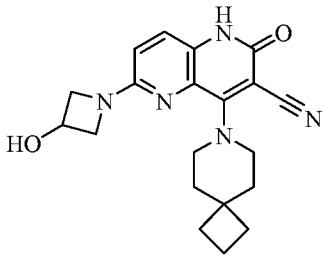
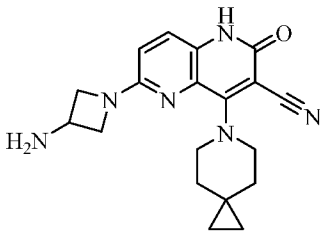
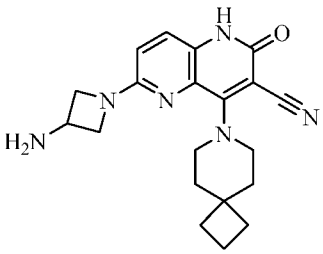
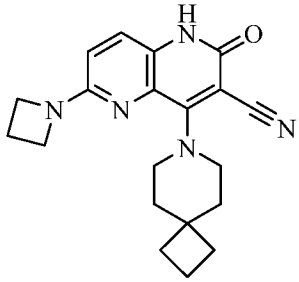
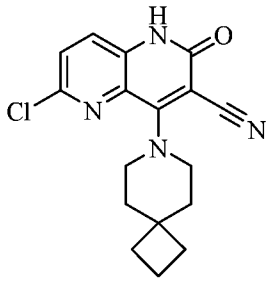
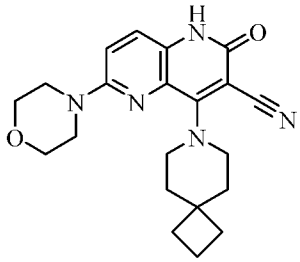
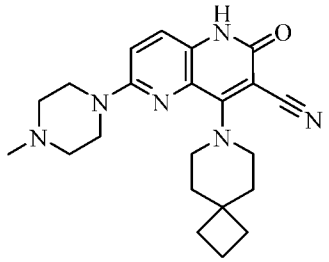
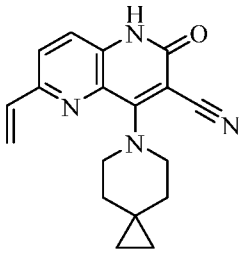
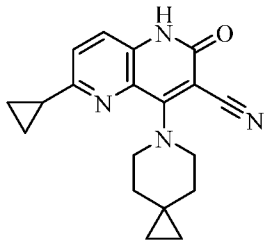
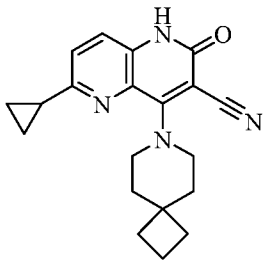
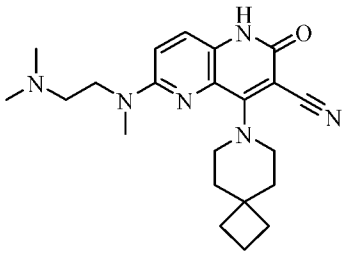
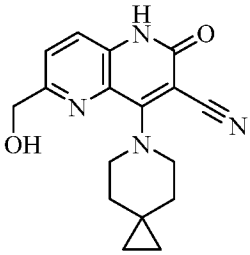
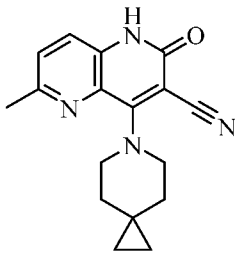
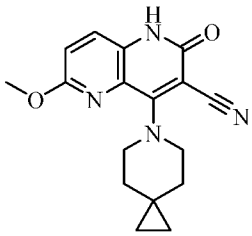
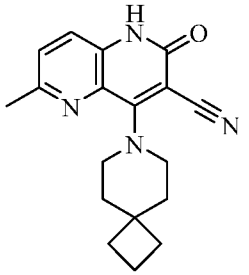
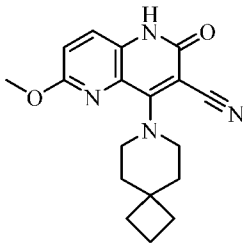
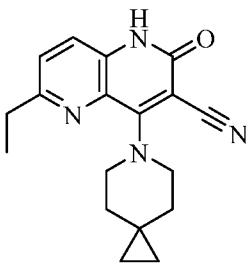
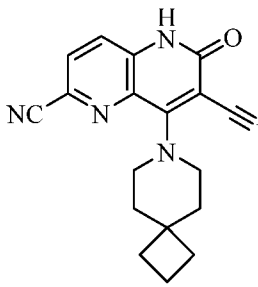
取代的 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基羰氧基 C_{1-6} 烷基，氘代 C_{1-6} 烷基；

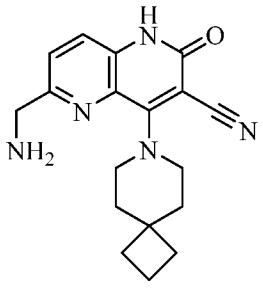
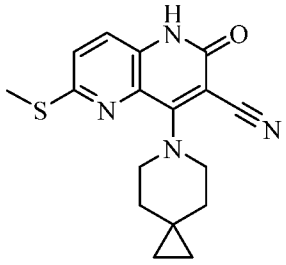
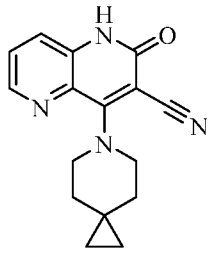
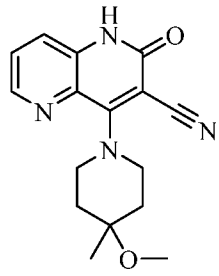
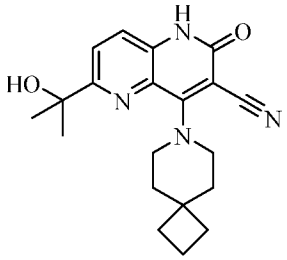
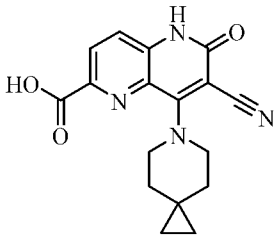
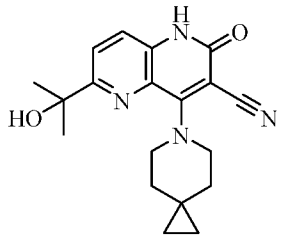
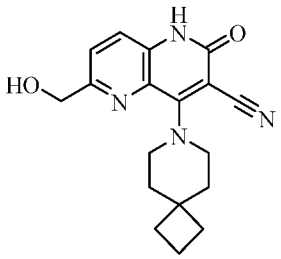
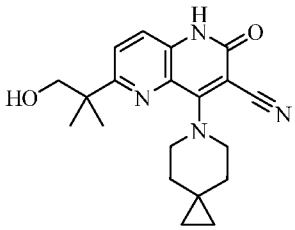
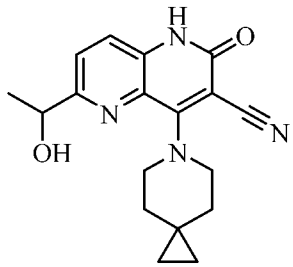
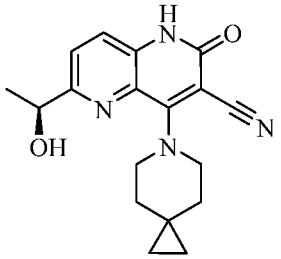
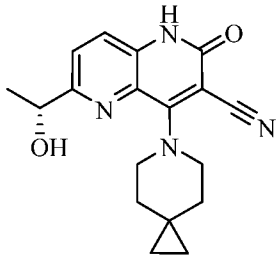
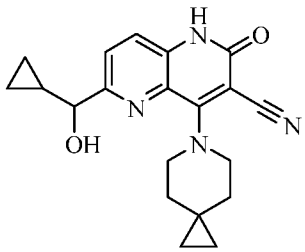
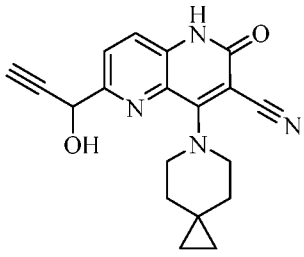
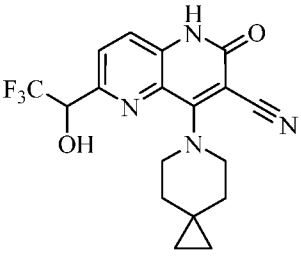
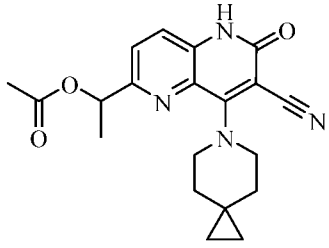
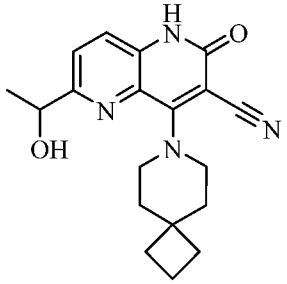
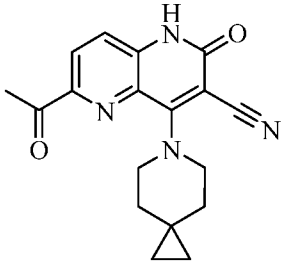
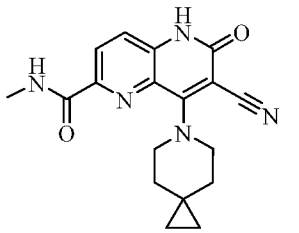
优选地，环 A 为 。

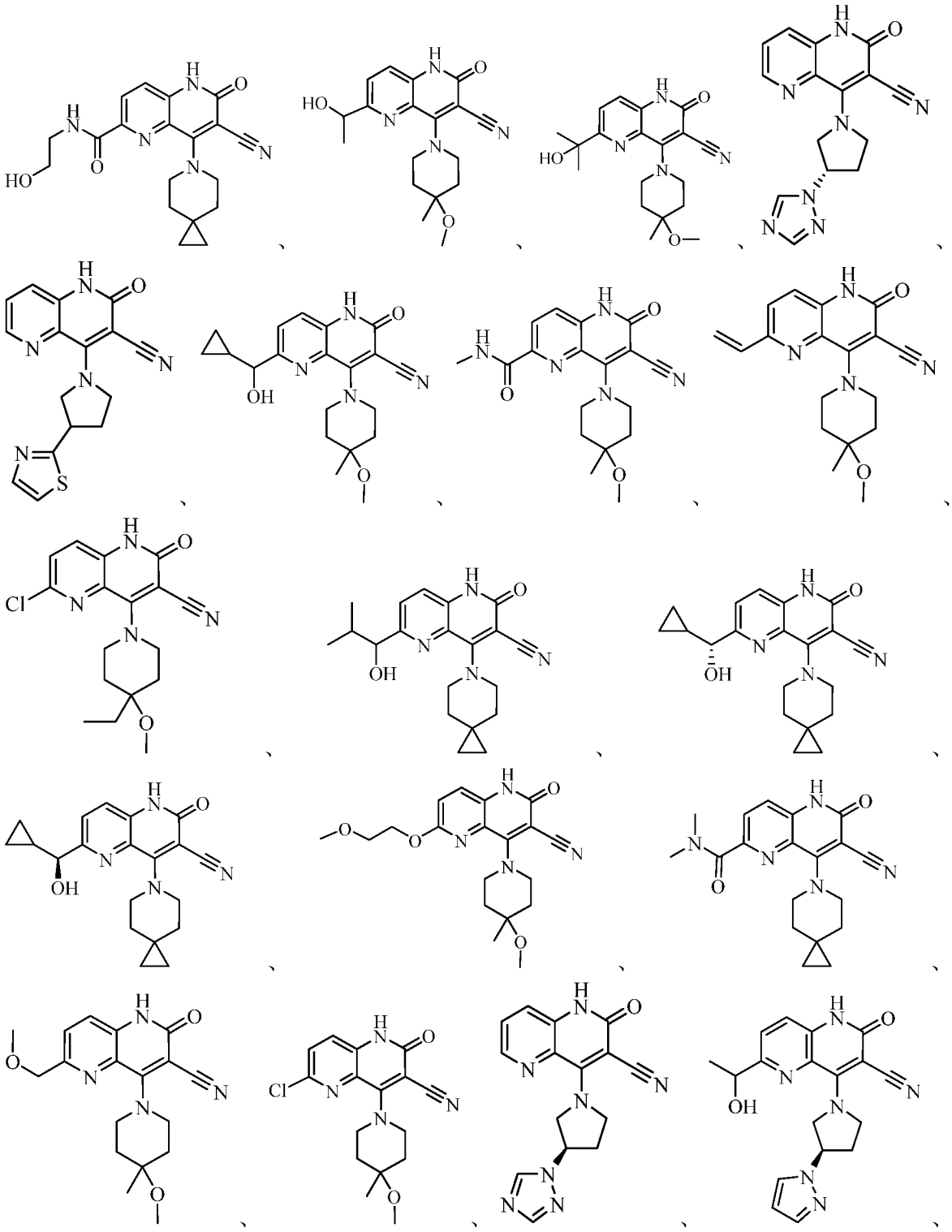
8. 如权利要求 1-7 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、代谢产物和前药，选自如下结构的化合物：

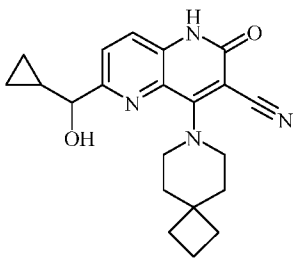
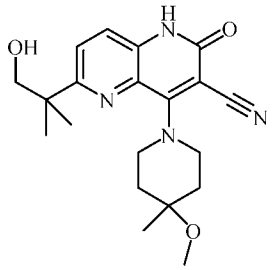
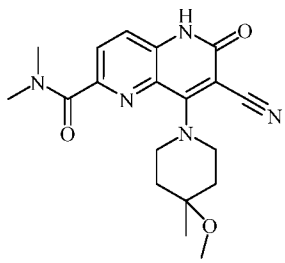
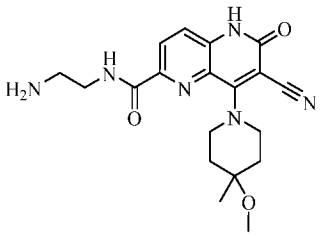
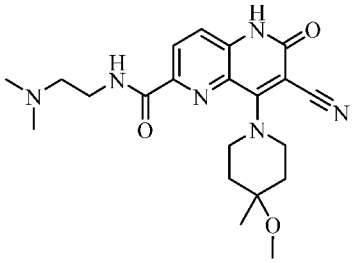
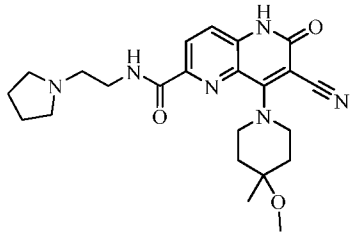
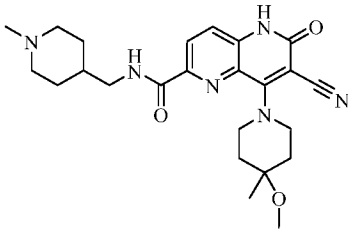
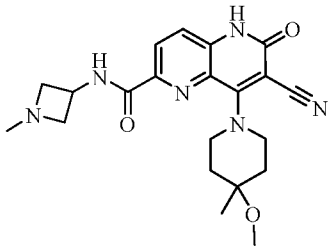
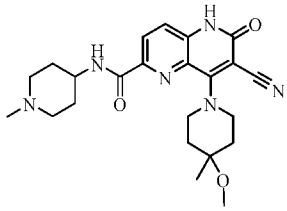
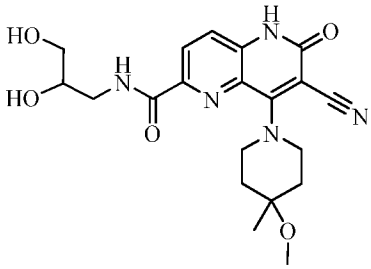
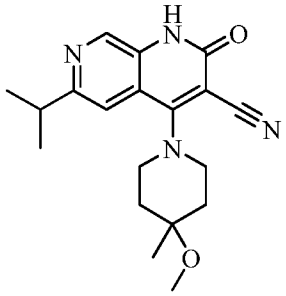
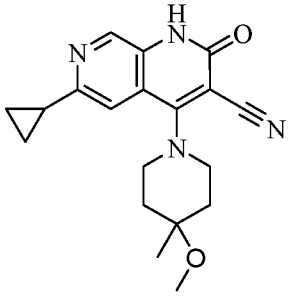
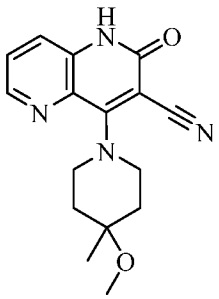
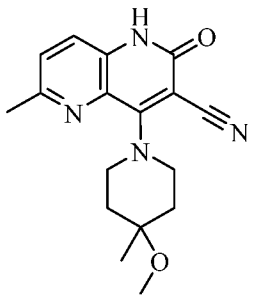
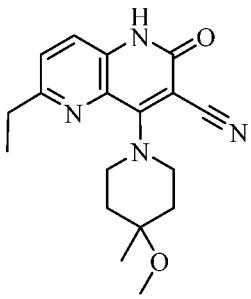
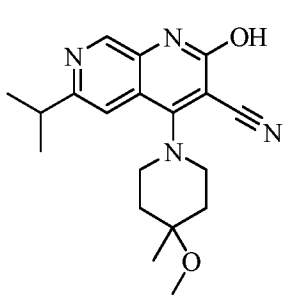
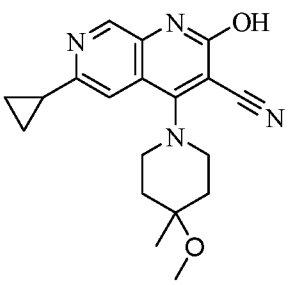
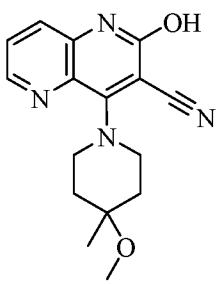
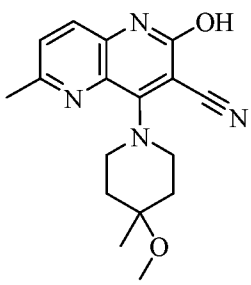
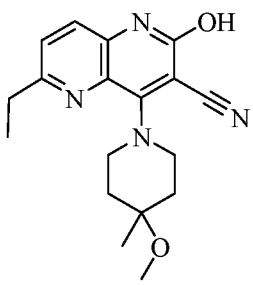



、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

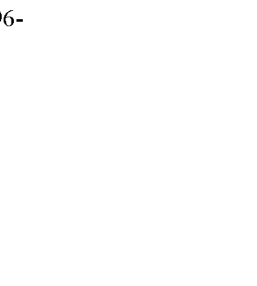

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

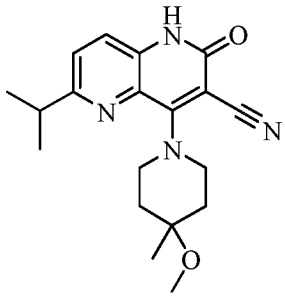
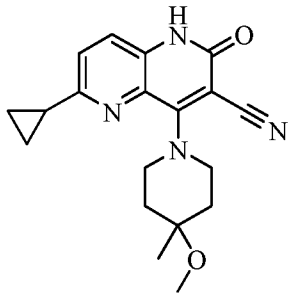
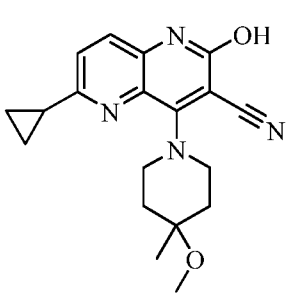
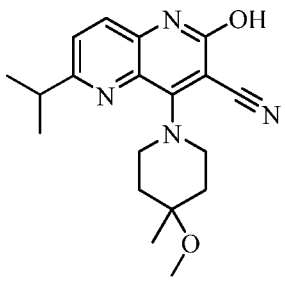
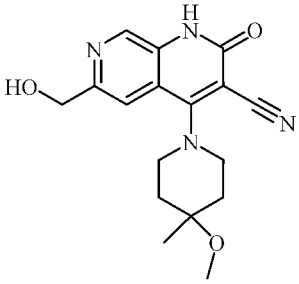
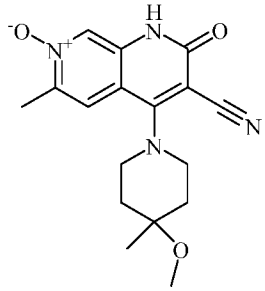
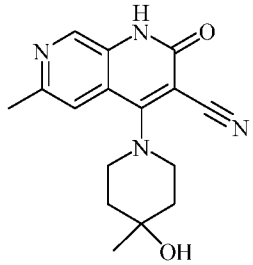
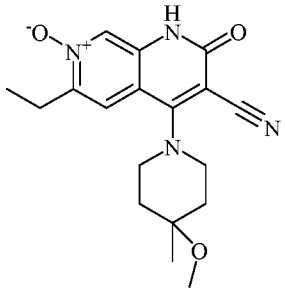
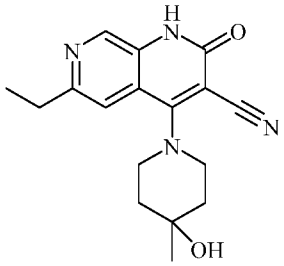
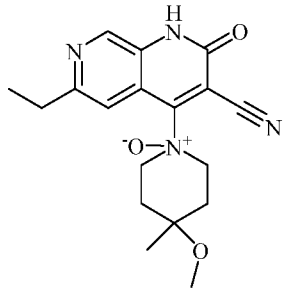
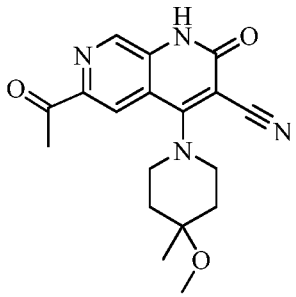
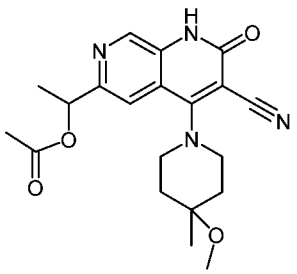
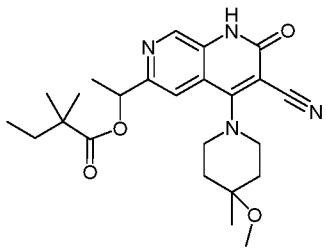
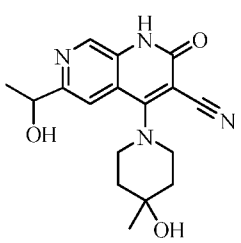
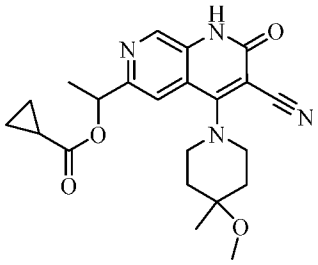
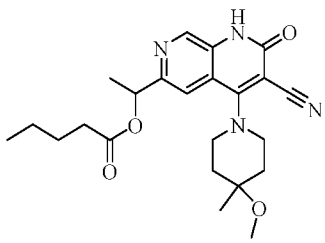
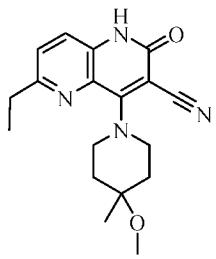


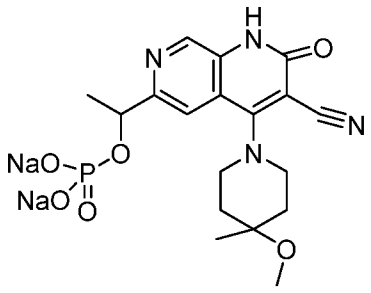

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

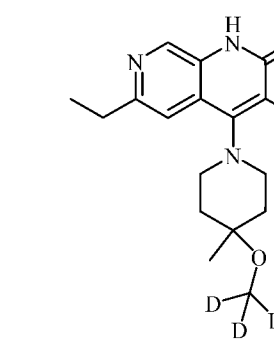
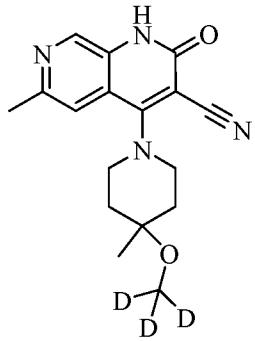
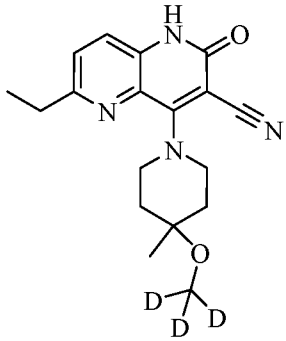
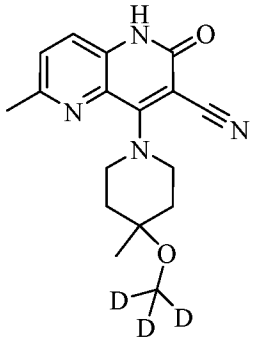
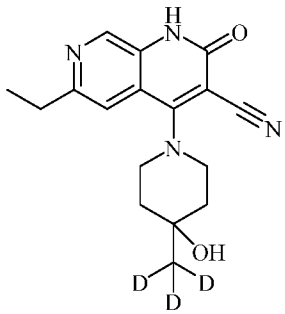
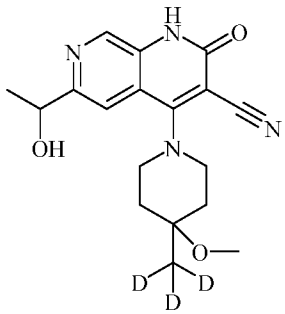
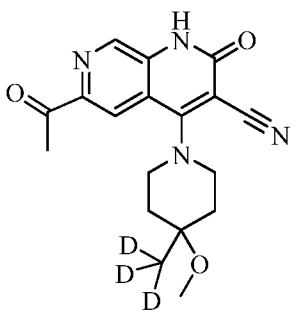
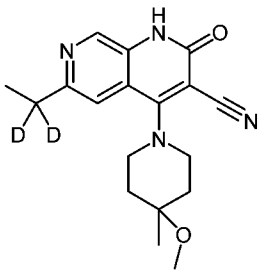
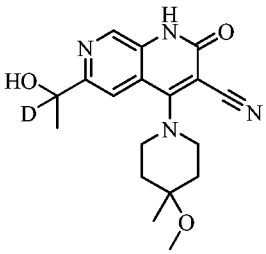
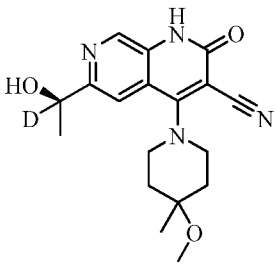
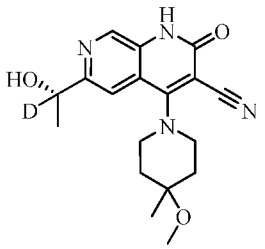

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



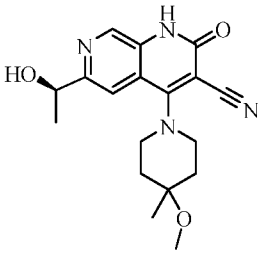
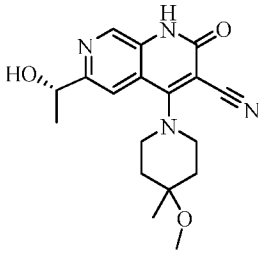
。

9. 通式（I）所示的化合物的氘代化合物，其结构上的氢原子可任意被一至多个氘原子所氘代。

10. 如权利要求 9 所述的氘代化合物，选自如下结构：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

。

11. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药，所述化合物选自如下结构：

和 。

12. 含有权利要求 1-11 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药及一种或多种第二治疗活性剂的药物组合物，所述第二治疗活性剂为乙酰胆碱酯酶抑制剂、淀粉样蛋白-β（或其片段）、淀粉样蛋白-β（或其片段）的抗体、淀粉样蛋白的降低或抑制试剂、α-肾上腺素受体拮抗剂、β-肾上腺素受体阻断剂、抗胆碱能药、抗惊厥药、安定药、钙通道阻断剂、儿茶酚-*O* 转甲基酶抑制剂、中枢神经系统刺激剂、皮质类固醇、多巴胺受体激动剂、多巴胺受体拮抗剂、多巴胺再摄入抑制剂、γ-氨基丁酸受体激动剂、免疫调节剂、免疫抑制剂、干扰素、左旋多巴、N-甲基-D 天冬氨酸受体拮抗剂、单胺氧化酶抑制剂、毒蕈碱受体激动剂、烟碱受体激动剂、神经保护药物、降肾上腺素(去甲肾上腺素)再摄入抑制剂、其他 PDE9 抑制剂、其他磷酸二酯酶抑制剂、β-分泌酶抑制剂、γ-分泌酶抑制剂、血清素(5-羟色胺)1A(5-HT_{1A})受体拮抗剂、血清素(5-羟色胺)6(5-HT_6)受体拮抗剂、血清素(5-HT)再摄入抑制剂和营养因子。

13. 含有权利要求 1-11 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药的药物制剂，优选地，所述药物制剂包含一种或多种药用载体。

14. 权利要求 1-11 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、氘代化合物、代谢产物和前药或权利要求 12 所述的药物组合物或权利要求 13 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。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2020/073128

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i; A61P 25/18(2006.01)i; A61P 25/28(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)

C07D487/04,A61K/-,A61P25/-

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)

CNABS; VEN; CNKI; REG; CAPLUS; PDE9, phosphodiesterase 9, neuro+, 根据式(I)进行了结构式检索, structural search according to formula (I)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2019062733 A1 (TRANSTHERA BIOSCIENCES CO., LTD.) 04 April 2019 (2019-04-04) claims 1-15, description, pages 12-27, compounds, in particular compound 12	1-14
PX	WO 2020006018 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 02 January 2020 (2020-01-02) description, pages 102-139, intermediates 49, 62-64, 99, and 107	1-4
X	WO 2017019723 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 02 February 2017 (2017-02-02) claims 1-12, description, pages 28 and 29, table 1, embodiments I-7, I-8, I-9, I-11, and I-12	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 March 2020	**03 April 2020**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088** **China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2020/073128

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2019062733 A1	04 April 2019	TW 201915001 A	16 April 2019
		CN 109575016 A	05 April 2019
		TW I677499 B	21 November 2019
WO 2020006018 A1	02 January 2020	None	
WO 2017019723 A1	02 February 2017	US 10376504 B2	13 August 2019
		US 2018214439 A1	02 August 2018

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2020/073128

A. 主题的分类

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i; A61P 25/18(2006.01)i; A61P 25/28(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)

C07D487/04,A61K/-,A61P25/-

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））

CNABS;VEN;CNKI; REG;CAPLUS;PDE9, phosphodiesterase 9, neuro+, 根据式(I)进行了结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2019062733 A1 (南京药捷安康生物科技有限公司) 2019年 4月 4日 (2019-04-04) 权利要求1-15，说明书第12-27页化合物，尤其是化合物12	1-14
PX	WO 2020006018 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 2020年 1月 2日 (2020-01-02) 说明书第102-139页中间体49、62-64、99、107	1-4
X	WO 2017019723 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP) 2017年 2月 2日 (2017-02-02) 权利要求1-12，说明书第28-29页表格1和2实施例I-7、I-8、I-9、I-11和I-12	1-14

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2020年 3月 26日	2020年 4月 3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 徐赤 电话号码 62086349

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2020/073128

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
WO 2019062733 A1	2019年 4月 4日	TW 201915001 A	2019年 4月 16日
		CN 109575016 A	2019年 4月 5日
		TW I677499 B	2019年 11月 21日
WO 2020006018 A1	2020年 1月 2日	无	
WO 2017019723 A1	2017年 2月 2日	US 10376504 B2	2019年 8月 13日
		US 2018214439 A1	2018年 8月 2日